

综述

国内外化学混合物联合作用的累积暴露风险评估模型与方法研究现状

鲍涵冰¹,刘兆平²,魏晟¹,宋雁²

- (1. 华中科技大学同济医学院公共卫生学院流行病学与卫生统计学系,湖北 武汉 430030;
2. 国家食品安全风险评估中心,国家卫生健康委员会食品安全风险评估重点实验室,北京 100021)

摘要:人体暴露于化学混合物的联合效应已受到许多国家政府部门的关注。近年来欧洲食品安全局、美国环境保护署等机构已对化学混合物联合作用的累积暴露评估开展了大量的研究工作。本文概述了化学物累积暴露风险评估中对具有共同作用机制化学物分组的原则和标准,并依据化学物联合作用类型及其判断方法,阐述了以剂量相加作用为前提的危害指数法、累积风险指数法、相对效能因子法、分离点指数法、联合暴露边界比法,以独立反应为前提的反应相加法以及以相互反应为前提的危害指数修正法等国内外研究累积性暴露评估的主要前沿方法。此外,在化合物混合物暴露评估中,对基于生理学的毒代动力学模型方法与常规评估方法的精准性进行了分析,对我国未来更加准确、科学的评估提出了新的探索方向。

关键词:化学混合物;联合作用;累积暴露;风险评估

中图分类号:R155 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2022)01-0175-09

DOI:10.13590/j.cjfh.2022.01.033

Review on cumulative exposure risk assessment model and method of combined action of chemical mixtures at home and abroad

BAO Hanbing¹, LIU Zhaoping², WEI Sheng¹, SONG Yan²

- (1. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China;
2. National Health Commission Key Laboratory of Food Safety Risk Assessment, China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China)

Abstract: The combined effects of human exposure to chemical mixtures have attracted the attention of government agencies in many countries. Many institutions have carried out a lot of research on the cumulative exposure assessment of the combined effects of chemical mixtures. This article outlines the principles and standards for grouping chemicals with a common action mechanism in the cumulative exposure risk assessment of chemicals, and based on the types of combined effects of chemicals and their judgment method, expounds the Hazard Index method, Cumulative Risk Index method, Relative Potency Factor method, Point of Departure method, combined Margin of Exposure method, reaction addition method based on independent reaction, and hazard index correction method based on interaction, etc. In addition, in the exposure assessment of compound mixtures, the accuracy of physiologically-based toxicokinetic model method and conventional assessment method are analyzed, and a new direction for exploration is proposed for more accurate and scientific assessments in China in the future.

Key words: Chemical mixture; combined effect; cumulative exposure; risk assessment

人体暴露化学物所引起的健康危害是全球普

遍关注的科学问题,风险评估是风险分析框架中最重要的一环,是对人类暴露于危险物后而产生的已知或潜在健康损伤进行科学性评价^[1]。目前,对单一化学物的风险评估已有完善的方法,通过建立健康指导值如每日允许摄入量(Acceptable daily intakes, ADI),当暴露量低于或等于健康指导值时认为暴露所引起的健康风险是可接受的^[2]。然而现实生活中人们接触的化学物质复杂多样且化学物质之间存在联合作用。因此,多元化学物的联合暴露

收稿日期:2021-09-26

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1603003);国家自然科学基金(82073559)

作者简介:鲍涵冰 女 硕士生 研究方向为食品安全风险评估

E-mail: baohb2020@163.com

通信作者:宋雁 女 研究员 研究方向为食品安全风险评估

E-mail: songyan@cfsa.net.cn

魏晟 男 教授 研究方向为分子流行病学、食品安全

风险评估 E-mail: shengwei@hust.edu.cn

是否会对人群健康风险产生影响,如何确定累积暴露造成健康风险的大小,是目前备受关注的问题。

在过去几十年里,大量的研究已经证明,存在相互作用的化学物具有比单一化学物更低或更高的毒性效应^[3]。在20世纪80年代多家国际机构已经开始了对多元化学物联合暴露风险评估的探索。1986年美国环境保护署(United States Environmental Protection Agency, US EPA)发布了化学混合物健康风险评估指南^[4],世界卫生组织在1997年提出应重视具有相同毒性作用机制的化学物的联合暴露问题^[5],欧盟食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)也提出了“累积性评估组(Cumulative Assessment Group, CAG)”的概念并制定了相关分组标准^[6]。

在各国相关机构对化学混合物累积暴露风险评估指导中,主要考虑了以下两个方面内容:(1)确定混合物各组分的联合作用类型;(2)根据评估方法的前提假设、适用类型选择合适的方法^[7]。目前应用较多的方法包括危害指数法、相对效能因子法、分离点指数法、累积风险指数法、联合暴露边界比法等,以及近些年逐渐被重视的基于生理学的毒代动力学方法(Physiologically-based toxicokinetics, PBTK)。当化学组分之间为协同或拮抗关系时,风险评估方法则为在危害指数法的基础上进行修正^[8]。

1 累积暴露评估中化学物的分组原则和标准

人体可通过多来源、多渠道暴露于多种化学物,国内外普遍认为化学物分组是开展累积暴露风险评估的前提和基础^[7]。对化学混合物进行累积风险评估的第一步是通过共同毒性作用机制确定能够引起共同毒性效应的一组化合物。US EPA认为具有相同作用机制的化学物可作为一个评估组进行评估,即共同机制组(Common mechanism group, CMG)^[9]。国际生命科学研究所认为如果化学物具有相同的效应、分子靶点、生化作用机制或中间产物,则可归为一组^[10]。EFSA提出分层分组方式,将具有相同毒性靶点的化学物分至第一层;将具有共同毒性效应的化学物分至第二层;具有相同作用模式的化学物分至第三层;根据毒作用机制在第四层进行划分^[11]。

综合来看,对化学物的分组主要考虑化学结构、靶器官、毒理学或生物学效应三个方面:

1.1 根据化学结构分组

基于化学物的化学结构进行分组适用于已知化学分子结构的化学物,在判断化学结构相似性时

考虑以下几点:(1)各化学物质具有相同的官能团(如醛类、芳香烃类、酯类、金属离子物质);(2)各化学物具有相同的化学结构;(3)各化学物具有相同的前体物质或降解产物^[12]。

1.2 根据靶器官分组

基于化学物的靶器官、靶细胞进行分组是适用于在毒理学上已知作用靶点的化学物的分组技术。不同类型化学物可作用于同一靶器官,同时同一化学物也可作用于不同靶器官^[13]。

1.3 根据毒理学或生物学效应分组

基于化学物的毒理学或生物学效应的相似性分组,包括有害结局路径(Adverse outcome pathway, AOP)和作用模式(Mode of action, MOA)分组。有害结局路径分析以化学物与已知明确的分子事件为起始,逐步涉及从细胞到机体以及群体层面的不良结局作为不同毒性事件终点,并依据这些事件终点之间的相互关系的相似性来进行化学物分组,信息越多,分组越细致准确^[14]。作用模式分组通过分析一系列连续的可以导致可测量的有害作用的关键事件的相似性作为分组依据^[15]。

2 化学物联合作用的类型

毒理学上将两种或两种以上的外源化学物对机体的作用称为联合作用,由于化学物间复杂的交互作用能彼此影响代谢动力学过程及毒性效应,最终可能影响各自的毒性^[16-17]。目前认为联合作用可分为独立作用、相加作用和相互作用(包括协同作用和拮抗作用)^[8,18]。

相加作用可称为浓度相加(Concentration addition, CA)或剂量相加(Dose addition, DA)。若各种化学物对机体产生的总效应等于各个化学物单独效应的总和,即是化学物的相加作用^[18]。具有相加作用的几种化学物,各组分之间均可按比例取代另一种组分但总体毒性结果无变化^[19]。

当各化学物所引发的生物效应也不相互干扰,联合作用表现为化学物的各自的毒性效应,则称为独立作用(Independent action, IA)^[18]。各化学物间不能按比例互相取代,独立作用产生的总效应低于相加作用,但不低于其中活性最强者^[3]。

化学物相互作用(interaction)包括协同作用(synergistic effect)和拮抗作用(antagistic effect)两类。协同作用也称为增强作用,联合作用化学物的总作用大于其中各个组分单独作用的总和,即其中某一成分能促使机体对其他成分的吸收加强、降解受阻等,从而使毒性增强,相反当总效应低于各化学物单独效应的总和,这一现象称为拮抗作用^[18-19]。

需要关注的是,通常不能确定在较高暴露水平下发生的相互作用是否在低暴露水平可以重现,化学混合物的在不同暴露水平的毒性作用机制可能有所不同,因此从高暴露水平到低暴露水平的联合作用模式外推可能没有意义^[8]。

3 化学物联合作用的确定方法

在对混合物的累积暴露风险进行评估前,需要确定各组分之间存在何种联合作用类型。目前国际上尚无确定联合作用的类型的标准方法,常用的方法有等效线图法和混合物毒性指数法。

3.1 等效线图法

等效线图法(isobole graphic procedure)最初在药理学研究领域提出以评价联合毒性,后经 Loewe 等不断改进,成为区分判定联合作用的经典统计方法^[20-21]。在等效线图上,纵轴与横轴上的数值分别代表 A、B 两种化学物的剂量 C_A 、 C_B ,并在两轴取各自半数致死量(Median lethal dose, LD_{50})点相连为直线,若假设该混合物中 2 种化学物无相互作用则该直线为两化学物“浓度加和等效线”。计算两化学物 LD_{50} 的 CI 值(95%置信区间),然后将两化学物的 95%置信区间上下限值分别连接。根据 A、B 比例固定时的剂量反应曲线 LD_{50} 值所对应的两种化学物剂量,确定对应坐标点,若该点落在加和等效线置信区间则为相加作用;落在下方则为协同作用,落在上方则为拮抗作用^[22]。尽管等效线图直观易懂,但其只可用于二元混合物在某一特定效应水平上的评估,因此如果评价多元混合物的联合作用方式需要开展大量工作来精确地测定每两组分的联合作用^[23]。

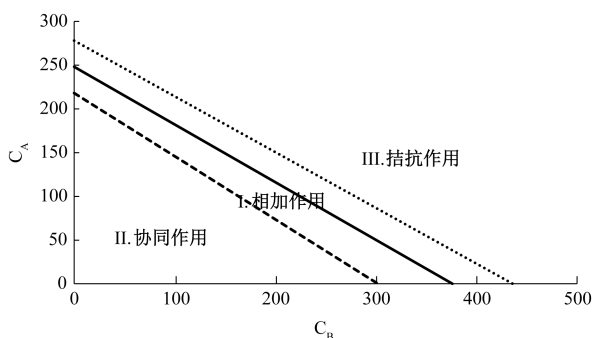


图1 二元混合物等效线图

Figure 1 Isobologram of binary mixtures

3.2 混合物毒性指数法

混合物毒性指数法是通过公式计算来定量判断模型预测值和实际观测值之间关系的方法^[24]。例如 Finney 的 K 值法,联合作用系数 K 为试验得到的半最大效应浓度(Concentration for 50% of

maximal effect, EC_{50})和基于相加作用预测到的 EC_{50} 的比值。从理论角度讲, $K=1$ 说明毒物具有加和作用, $K<1$ 或 $K>1$ 说明为拮抗或协同作用,但由于试验误差和实验动物状态的波动,在 0.4 到 2.5 之间的 K 值一般被认为表示相加^[25-26]。此外还有其他指数法方法,如毒性单位法(TU)、加和指数(AI)、相似指数(λ)、混合毒性指数法(MTI)等^[3]。毒性指数法可用于联合毒性预测,但仅适用于单调剂量反应曲线的化学物,当同一效应可对应两种剂量浓度时则不适用^[24]。

3.3 其他方法

除上述方法外,如试验结果非常明显,可直接描述和综合分析,作出联合作用类型的判断。

4 化学物累积暴露评估常用方法

目前国际上常见的几种评估方法如下:

4.1 危害指数法

危害指数(Hazard Index, HI)是各化学物的危害系数(Hazard quotient, HQ)的总和。危害指数法适用于毒性相似且具备明确剂量-反应关系的一组化学物,其单个化学物的毒理学关键效应(毒性分离点)可通过剂量-反应关系确定,再通过不确定系数外推得到安全参考剂量,即健康指导值^[26]。常用的分离点有未观察到有害作用剂量(No adverse effect level, NOAEL)、基准剂量下限(Benchmark dose lower, BMDL)及最小观察到有害作用剂量(Lowest-observed-adverse-effect level, LOAEL)等。一般动物资料外推到人通常以 100 倍作为默认的不确定系数,但当存在数据缺陷,如以亚慢性试验结果外推到慢性暴露情形、无法获得 NOAEL 而用 LOAEL 代替、数据质量较差和数据库不完整等影响数据的可信度,可考虑额外增加不确定系数^[27]。一般是将 NOAEL 或 BMDL 除以不确定系数,获得某种化学物的健康指导值,如 ADI 和急性参考剂量(Acute reference dose, ARfD)^[4]。单个化学物的暴露量与其健康指导值的比值累加即得到化学混合物的累积暴露风险。

对于化学混合物的 HI, US EPA 定义计算公式(1)如下:

$$HI = \sum_{i=1}^n HQ_i = \sum_{i=1}^n \frac{EXP_i}{RfD_i} \quad (1)$$

其中 EXP_i 为化学物 i 的暴露量, RfD 为健康指导值,当 $HI<1$ 时,认为风险可以接受。危害指数法简单易懂,便于计算,但其以化学物毒理学相似性为前提假设,不能应用于存在相互作用关系的化学混合物,且结果受不确定系数的影响^[28]。

4.2 相对效能因子法

相对效能因子法 (Relative potency factor, RPF) 也是应用于某一类化学混合物的风险评估。假定各种化学物之间为剂量相加,并且在所有剂量水平下每种化学物的效能比保持不变^[8]。此方法要求在特定条件下,化学混合物中各组分的毒性作用靶点、暴露途径和持续时间具有相似性^[7]。

使用 RPF 方法进行累积风险评估时,通常以一种化学物作为指示化学物,其他化学物与指示化学物的关键剂量值如 BMD_{10} 进行比较,以获得相对效能因子从而对每种化学物的暴露进行标准化校正,得到相对于指示化学物的总暴露,然后与指示化学物的健康指导值比较,进行风险特征描述。指示化学物通常为同组化学物中研究最清楚、具有大量可用毒性数据且数据可靠的化学物^[29]。

RPF 值一般通过指示化学物与各化学物毒性分离点之比获得,将混合物中各组分乘以其 RPF 值,转化成指示化学物的等量物,相加后即得到累积暴露量^[8]。

$$EXP_m = \sum_{i=1}^n EXP_i \times RPF_i \quad (2)$$

EXP_m 为化学物的累积暴露量 ($mg/kg \cdot BW$); EXP_i 为第 i 种化学物的暴露量 ($mg/kg \cdot BW$); RPF_i 为第 i 种化学物相对于指示化学物的相对效能因子。最终判断风险的依据:将累积暴露量与指示化学物的健康指导值进行比较,若累积暴露量小于或等于健康指导值,则认为风险可接受。RPF 法透明、易于理解,对每种化学物标准化校正,但计算过程比较耗时,且结果的准确性在很大程度上取决于指示化学物的选择^[30]。

4.3 毒性分离点指数法

毒性分离点 (Point of departure, POD) 可以是毒理学试验的某个剂量 (通常是 NOAEL), 也可以是根据观察到的剂量-反应关系获得的估计值,如基准剂量的 BMDL 值^[31]。将每个化学物的暴露量与其毒性分离点的比值相加即得到化学混合物的累积毒性分离点指数。其计算方法见公式(3):

$$PODI = \sum_{i=1}^n \frac{EXP_i}{POD_i} \quad (3)$$

式中: EXP 为每个化学物的暴露量, POD 是每个化学物的毒性分离点, $PODI$ 是联合暴露的风险指数,求出 $PODI$ 后再乘以不确定系数^[32]。

EFSA 推荐采用毒性分离点指数法代替危害指数法,该方法更加明确且不需要在计算过程中引入不确定系数,而是直接采用试验数据,最后再引入不确定系数^[31]。在实际应用中, POD 的选择一般

采用 NOAEL 数据,通常适用于无遗传毒性物质。但国内外毒理学界提倡使用基准剂量 (Benchmark dose, BMD), 因为 BMD 参数利用的是毒性测试研究中剂量-反应关系的全部资料,可对数据的不确定性进行量化,所得结果的可靠性、准确性更好,尤其适用于下列情况:(1)NOAEL 不能确定的情况;(2)作为具有遗传毒性和致癌性物质的分离点;(3)能对观察流行病学资料进行剂量-反应评估^[33]。但 BMD 应用的最大局限性是有些化学物不具备相关信息,数据获取困难^[34]。

整体来看,毒性分离点指数法的不足之处是国际上尚无统一的结果评判方法。较为常用的方法是通过乘以一定的不确定系数把 $PODI$ 转化成“风险杯”(risk cup)单位。如采用不确定系数 100,则当“风险杯”数值 ≤ 1 时,表示该化学混合物的累积暴露风险为可以接受^[32]。

4.4 联合暴露阈值法

对具有遗传毒性的化学物,在毒理学上通常认为其不存在安全阈值,任意暴露水平即可导致一定的风险。2005年,EFSA 与世界卫生组织联合举办的关于“多种化学物暴露的联合毒性”国际会议中指出,暴露阈值法最适合用于评估遗传毒性致癌物^[35]。

单个化学物的暴露阈值 (Margin of exposure, MOE) 是将该化学物的毒性分离点与其暴露量 EXP 相除,毒性分离点一般采用 BMD_{10} 。

$$MOE = \frac{POD}{EXP} \quad (4)$$

化学混合物的联合暴露阈值 (Combined margin of exposure, MOE_T) 是指单个化学物暴露阈值倒数之和的倒数。

$$MOE_T = \frac{1}{\sum_{i=1}^n \frac{1}{MOE_i}} \quad (5)$$

通常认为单个化学物的 MOE 高于 100,则风险视为可以接受,MOE 数据越大,说明风险指数越低。EFSA 认为,当单个遗传毒性致癌物的 $MOE \geq 10\,000$,则不会引起健康风险^[36]。但目前尚未建立采用单个化学物的 MOE 来衡量累积暴露风险的标准。一般认为,当 $MOE_T > 100$ 时,化学混合物累积暴露风险可以接受^[32]。

联合暴露阈值法的结果与实际暴露量和毒性数据相关,而不会像健康指导值制定可能受到政策管理的影响^[37]。但目前该方法国际上尚无确定的评价可接受水平的标准,仍以单一化学物的 MOE 作为参考。

4.5 累积风险指数法

US EPA 建议从毒性分离点推导出具有不同不确定系数的化学物的累积风险指数 (Cumulative risk index, CRI)^[35]。其中单一化学物的风险指数 (RI) 计算如下:

$$RI = \frac{POD}{EXP \times UF} = \frac{RfD}{EXP} = \frac{1}{HQ} \quad (6)$$

一个化学物的风险指数等于毒性分离点 POD 除以其不确定系数 UF, 这等同于相对参考剂量除以实际暴露值, 即 RI 值为 HI 值的倒数。累积风险指数是该组中每个化学物风险指数 (RI) 的倒数之和的倒数, 计算如下:

$$CRI = \frac{1}{\frac{1}{RI_1} + \frac{1}{RI_2} + \dots + \frac{1}{RI_n}} = \frac{1}{\frac{EXP_1}{RfD_1} + \frac{EXP_2}{RfD_2} + \dots + \frac{EXP_n}{RfD_n}} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{EXP_i} \quad (7)$$

当 $CRI < 1$, 即暴露量高于健康指导值, 认为风险不可接受。累积风险指数法结合了每种化学物的不确定系数, 但不确定系数不同可能导致评估结果不同, 在理解和计算上较为复杂^[8]。

4.6 独立作用反应相加法

独立作用的反应相加法的理论是基于统计学上独立事件发生的概率^[30]。不同化学物的作用性质和作用位点不同, 则混合物中的每一种化学物都被认为不依赖于其他化学物的存在而产生毒性作用^[4]。

当存在两种化学物的混合物 (即二元混合物), 化学物 1 引起风险发生的可能性 p_1 , 假设可能总效应的最大数为 1, 那么化学物 2 只能作用于剩余的分数 $1-p_1$ ^[38-39], 化学物 2 引起风险发生的概率为 $p_2 \times (1-p_1)$, 根据 Bliss 独立性模型, p_{mix} 在剂量 d_1 和 d_2 下的不良反应发生概率为:

$$p_{mix}(d_1, d_2) = p_1(d_1) + p_2(d_2) \times (1 - p_1(d_1)) = p_1(d_1) + p_2(d_2) - p_1(d_1) \times p_2(d_2) \quad (8)$$

如果混合物中含有两种以上的化学物 (即多元混合物), 产生不利影响的概率为 1 减去对任何单一化学物无反应的概率:

$$p_{mix}(d_1, \dots, d_n) = 1 - |(1 - p(d_1)) \times (1 - p(d_2)) \dots \times (1 - p(d_n))| = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - p_i) \quad (9)$$

独立作用反应相加基于以下原则: 每个生物体对每种化学物都有一定程度的敏感性, 并且必须超过敏感阈值才能产生效应^[40]。该方法利用混合物中各组分的单一效应来评价联合毒性, 认为单一化

学物在低于其效应水平时, 将不会对联合效应产生贡献, 若所有的组分都低于效应水平, 则联合效应为零。基于此前提, EFSA 认为食品中的农药残留水平一般不会超过其毒性阈值, 基本不会发生联合作用, 因此在针对食品农药残留的联合暴露评估时一般不考虑独立作用^[41]。

4.7 基于相互作用危害指数法

US EPA 建议对有相互作用化学物组成的混合物采用危害指数修正法, 以便在推导危害指数时考虑到化学物之间的拮抗和协同作用^[8]。该方法使用证据权重 (Weight-of-Evidence, WOE) 作为危害指数的定量修正方式^[42], 通常假定二元化学混合物的相互作用是最主要的, 根据相互作用的信息来建立二元证据权重 (BINWOE) 来修正危害指数。该方法的一个主要特点是 BINWOE 会随着化学物暴露水平的降低而减小, 这也反映了随着暴露水平的降低, 相互作用的强度和重要性也会降低^[43]。采用可变化的 BINWOE 来修改基于剂量相加的 HI 公式如下:

$$HI_I = HI_{add} \times UF_I^{WOE_N} \quad (10)$$

HI_I 为有相互作用的化学混合物的危害指数, HI_{add} 是化学混合物非相互作用的风险商, 通过前面描述的剂量相加可获得。 UF_I 是相互作用的不确定系数, WOE_N 是化学混合物相互作用的强度和重要性的赋值 (即 BINWOE)。方法本身比较灵活, 充分考虑了已有的信息并结合毒性判定, 能够反映毒理学相互作用的基本概念, 但存在一个缺陷即国际上尚无相互作用的不确定系数的选择标准。此外, 证据权重值的确定也非常复杂, 并且没有很好地考虑相互作用的程度^[7]。

其后, US EPA 对该方法进行了优化, 对每对化学物的相互作用证据权重 (WOE) 进行评估, 例如化学物 A 对化学物 B 毒性影响的评估以及化学物 B 对化学物 A 毒性影响的反向评估^[8]。该方法一些常见的假设和前提如下^[44]: (1) 两两相互作用代表了化学混合物中的大部分化学物的相互作用方式; (2) 当存在相互作用中的两种化学物质在相同毒性剂量时相互作用程度最高 (不是其中一种化学物占绝对优势); (3) 随着相互作用强度的减小, 基于相互作用的 HI 必然降低为无相互作用时的 HI; (4) 混合暴露的主要毒性效应限定与单个化学物引起的毒性效应范围内; (5) 随着混合物剂量的减小, 相互作用的强度也随之减小。

WOE 对 HI 公式中的每个化学物的 HQ 进行修正, 基于相互作用的 HI_{INT} 的完整修改公式为:

$$HI_{INT} = \sum_{i=1}^n (HQ_i \times \sum_{j \neq i}^n f_{ij} M_{ij}^{B_j \theta_{ij}}) \quad (11)$$

式中： HI_{INT} 为危害指数的证据权重修正值； HQ_i 是化学物*i*的风险商，为化学物*i*的暴露量与其安全参考剂量的比值； f_{ij} 是暴露因子，为化学物*j*的风险商与所有可能与化学物*i*发生相互作用的其他所有化学物的风险商之比($j \neq i$)； M_{ij} 为相互作用强度，表示化学物*j*对化学物*i*毒性效应的影响； B_{ij} 为二元证据权重因子，即化学物*j*影响化学物*i*毒性效应的证据强度分值； θ_{ij} 为相对比例的权重因子，即化学物*i*与化学物*j*的毒性强度的比较值。

4.7.1 暴露因子

由于化学混合物的风险商是不同化学物风险商的加合值，在相互作用中要避免单个化学物风险商的重复计算，因此采用了暴露因子(Exposure factor, F)进行修正。计算公式如下：

$$f_{ij} = \frac{HQ_j}{(HI_{add} - HQ_i)} \quad (12)$$

这里的 HI_{add} 是基于剂量可加的化学混合物非相互作用的风险商。然后，该暴露因子根据化学物*j*相对于与化学物*i*相互作用的所有其他化学物的风险商之比，来衡量化学物*j*在相互作用中的贡献度。

4.7.2 相互作用强度

相互作用强度(Interaction Magnitude)代表了化学物*j*对化学物*i*的毒性效应所能产生的最大相互作用效应。其对毒性效应的影响大小并不是相互对称的，即化学物*j*对化学物*i*的毒性效应的影响可能与化学物*i*对化学物*j*的毒性效应的影响不同。US EPA 将相互作用程度的默认值设定为 5，即当确定存在相互作用但不能量化其大小时，可使用该默认值 5。

4.7.3 证据权重因子

二元证据权重因子 B_{ij} 反映了化学物*j*对化学物*i*毒性效应影响的证据强度，并且这种影响与人类健康风险评估相关。化学*j*对化学物*i*毒性的影响与化学物*i*对化学物*j*毒性的影响并不一定相同，即 $B_{ij} \neq B_{ji}$ 。证据权重的确定首先需要对可获得的信息进行分类，然后将该分类信息转换为数值权重^[8]。权重值的确定实际上是评估者对暴露化学混合物现有信息进行分析后赋予的值，正数值表明两个化学物之间具有协同作用，负数值表示具有拮抗作用，具体见表 1。

表 1 证据权重分类表和证据权重因子默认值

Table 1 Evidence weight classification table and default value of evidence weight factor

分类	描述	方向	
		大于相加	小于相加
一类	对人类健康影响有关的相互作用已被证明，而且相互作用的方向是明确的。	1.00	-1.00
二类	已经在适当的动物模型中证明了相互作用的方向，并且可能与潜在的人类健康影响有关。	0.75	-0.75
三类	可能存在特定方向的相互作用，但支持相互作用及其对人类健康影响的证据不足。	0.50	-0.50
四类	A. 不足以确定任何潜在相互作用的方向。	0	0
	B. 不足以确定是否会发生任何相互作用。		
	C. 足够的证据表明化学物之间没有毒理学上的相互作用。		

4.7.4 相对比例的权重因子

相对比例的权重因子(Weighting factor for relative proportions, θ)， θ_{ij} 表示化学物*i*和化学物*j*之间毒性强度的差异程度，基于风险商的相对大小的比较。

$$\theta_{ij} = \frac{(HQ_i \times HQ_j)^{0.50}}{((HQ_i + HQ_j) \times 0.50)} \quad (13)$$

当 HQ_i 接近 HQ_j 时， θ_{ij} 接近 1；当 HQ_i 与 HQ_j 差距越大， θ_{ij} 趋向于零。

基于相互作用的危害指数法为不同化学物相互作用的评估提供了指导，但是其中包含多个不同权重的赋值，需要对化学混合物的联合毒性反应程度进行试验验证，通过验证后才能进行赋值并计算累积暴露的风险。但是，目前对于相互作用的认识基本来源于远超过实际暴露量的较高浓度暴露情况，但其与低暴露量情形下相互作用产生的毒性可能存在差异^[29]。

4.8 基于生理的药代动力学/药效学模型

除了以上介绍的方法外，在药理学领域基于生理的药代动力学/药效动力学(Physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic, PBPK/PD)模型在近些年受到人们的关注，EFSA 鼓励在累积风险评估中引入基于生理的毒代动力学/毒效动力学(Physiologically based toxicokinetic/toxicodynamic, PBTK/TD)模型^[31]。在 PBTK 模型中，动物或人被描述为一组结构区室，这些区室由生物组织和体内生理过程的定量描述组合而成，从而可以定量模拟化学物质的吸收、分布、代谢和排泄^[45]。PBTK 模型可以预测各种条件下的组织浓度和真实的毒性动力学参数值，预测内暴露水平将有助于减少风险评估中的不确定性，但该模型内容复杂，需要大量的化学和生理等相关参数数据^[46]。

US EPA 提出 PBTK 模型的使用包括如下几个步骤：(1) 确定动物(和人类)的毒性效应及关键效

应;(2)检索毒理学数据以确定相关实验动物的作用模式、代谢以及生理常数;(3)提出毒性效应和机体组织的剂量之间的关系;(4)模型制定:构建PBTK模型以估算不同给予剂量下组织中的剂量水平;(5)运行模型;(6)将模型输出与试验数据进行比较。如果两者有偏差则继续细化模型,若无则可在风险评估应用。在PBTK模型运用之前,首先应进行初步评估,包括生化系统的毒代动力学和剂量-反应数据,并描述与参数值相关的不确定性。当模型建立并在实验动物中验证后,就可以外推到包括人类在内的其他物种。构建用于物种间外推的PBTK模型的步骤主要包括:(1)建立适当的实验动物模型;(2)将PBTK模型预测结果与动物试验数据以及结构和参数进行比较分析,在分析过程中可以适当调整参数;(3)根据物种特异性,生理参数应由所关注群体的适当估计值来代替^[47]。

目前PBTK模型越来越多地被用于推导健康指导值,以供风险评估使用。在没有足够的人类数据的情况下,评估人类健康风险的健康指导值通常来自动物试验,然后采用不确定性系数来修正物种之间的差异以及物种内的变异性。PBTK模型的充分开发应用,将提供更为科学和精准的结果^[48]。

5 结论

根据对各化学混合物联合作用的累积暴露风险评估方法的研究探讨,明确在进行累积暴露评估时对化学物分组后,首先需要确定混合物各成分间的联合作用关系,其次根据数据质量及评估目的选择合适的模型和方法。在化学混合物累积暴露评估多年的发展过程中,基于剂量相加已有成熟的评估方法和模型,被广泛用于各类化学物风险评估中。存在相互作用的化学物的暴露风险评估可使用修正危害指数法,该方法将现有毒理学和暴露数据进行整合,充分反映毒理学相互作用的科学理念,但由于在低剂量情况下化学物之间是否存在相互作用缺乏有力证据,且该方法过程复杂需要大量数据,国际上尚无相互作用的修正因子的明确标准,尚未得到充分应用。PBTK模型是目前在化学物暴露累积风险评估领域受到广泛关注的新方法,能避免前述常规方法的前提条件,降低外推方法的不确定性,但存在数据需求量大、收集和使用复杂的问题。

我国混合物联合暴露风险评估工作起步较晚,目前基于剂量相加的累积暴露评估的模型和方法是风险评估中的主要方法,已在我国农药残留等风险评估中得到一定应用。一些新的模型和方法如

PBTK/TD模型也在不断开发和创新过程中。混合物的复杂来源和作用模式等是开展混合物联合作用风险评估必然遇到的障碍,是在未来工作中重点关注和解决的问题。随着新兴技术的不断发展,如QSAR、交叉参照、TTC、MOA、AOP、PBTK/TD模型、高通量毒代动力学模型、计算机模型、组学技术等,基于证据权重整合的混合物联合暴露危害表征方法将向更科学更准确的方向前进。从这些方面出发,混合物联合暴露风险评估的主要挑战及其发展趋势应集中于:(1)数据缺失目前开展联合暴露评估最大的挑战技术问题,不同类型化学物(如重金属、农药残留、真菌毒素等)之间存在相互作用研究较少。此外,目前内暴露和靶器官暴露以及MOA和AOP的数据很少,但这又在化学物分组和共同暴露的判定中具有重要的作用,因此需要继续补充和收集上述缺失数据;(2)关注混合物暴露变化情况及联合作用模式转化,个体暴露水平存在波动,当暴露水平超过一定界限后混合物内组分的联合作用可能由剂量相加向发生相互作用的方向转变,对此需识别此类特殊情况的数据进行额外分析;(3)更复杂的PBTK/TD模型是暴露评估领域的新方向,虽然对数据的质量有更高的需求,但其可以实现从高剂量到低剂量真实情况的外推,实现更为精确的联合毒性效应预测,拥有广阔的应用前景。总体而言,在化学混合物暴露风险评估领域还面临挑战,需要充分利用现有数据,并持续挖掘和补充新的数据,建立更加精准的评估模型和方法,这也是21世纪风险评估发展的重要方向之一。

参考文献

- [1] Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed [M]. Rome: Fao Plant Production & Protection Paper, 2002.
- [2] BOOBIS A R, OSSENDORP B C, BANASIAK U, et al. Cumulative risk assessment of pesticide residues in food [J]. Toxicology Letters, 2008, 180 (2): 137-150.
- [3] 孔令云,田大勇,石恬恬,等. 混合化合物联合毒性研究进展 [J]. 中国科技论文, 2014 (6): 663-668.
- [4] United States Environmental Protection Agency (USEPA). Guidelines for the health risk assessment of chemical mixtures [R]. Washington DC: Risk Assessment Forum, 1986.
- [5] World Health Organization (WHO). Food consumption and exposure assessment of chemicals [M], 1997.
- [6] EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR Panel). Scientific opinion on risk assessment for a selected group of pesticides from the triazole group to test possible methodologies to assess cumulative effects from exposure through

- food from these pesticides on human health[J]. *EFSA Journal*, 2009, 7 (9): 1167.
- [7] REFFSTRUP T K. Risk assessment of mixtures of pesticides[J]. *Toxicology Letters*, 2012, 211: S26.
- [8] United States Environmental Protection Agency (USEPA). Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures [R]. Washington DC: Risk Assessment Forum, 2000.
- [9] United States Environmental Protection Agency (USEPA). Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals that have a Common Mechanism of Toxicity[R/OL]. (2002-01-01) [2021-05-16]. <https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/guidance-cumulative-risk-assessment-pesticide>.
- [10] MILESON B E, CHAMBERS J E, CHEN W L, et al. Common mechanism of toxicity: A case study of organophosphorus pesticides[J]. *Toxicological Sciences*, 1998, 41 (1): 8-20.
- [11] AUTHORITY E F S. International frameworks dealing with human risk assessment of combined exposure to multiple chemicals[J]. *EFSA Journal*, 2013, 11 (7): 3313.
- [12] 高仁君,董晶. 化学物质分组和数据借读方法及其在风险评估中的应用 [C]//中国毒理学会中青年学者科技论坛. 2014.
- [13] 孔志明. 环境毒理学[M]. 南京: 南京大学出版社, 2017.
- [14] 李耘,朱锋,刘畅,等. 有害结局路径分析应用于混合化学物质联合毒性效应评价研究[J]. *农产品质量与安全*, 2019 (3): 9-13.
- [15] 刘佳玺,杨桂玲,王昕璐,等. 分组技术在农药联合暴露评估中的应用[J]. *农产品质量与安全*, 2020(2): 10-15.
- [16] 徐小庆,郭璞,王晓静,等. 浓度加和模型与独立作用模型在化学混合物联合毒性预测方面的研究进展[J]. *动物医学进展*, 2020,41(4):91-94.
- [17] WU X Y, COBBINA S J, MAO G H, et al. A review of toxicity and mechanisms of individual and mixtures of heavy metals in the environment[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2016, 23 (9): 8244-8259.
- [18] Health effects of combined exposures in the work environment. Report of a WHO expert committee [R]. World Health Organization technical report series,1981,662.
- [19] FAUST M, ALTENBURGER R, BOEDEKER W, et al. Algal toxicity of binary combinations of pesticides [J]. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 1994, 53 (1): 134-141.
- [20] 曾鸣,林志芬,尹大强,等. 混合污染物联合毒性研究进展 [J]. *环境科学与技术*, 2009, 32(2): 80-86.
- [21] LOEWE S. Die quantitativen Probleme der Pharmakologie[J]. *Ergebnisse Der Physiologie*, 1928, 27(1):47-187.
- [22] 顾兵,王心如. 联合作用特征的评价[J]. *中国工业医学杂志*, 2000, 13 (1):55-58.
- [23] CASSEE F R, J SÜHNEL, GROTEN J P, et al. *Toxicology of Chemical Mixtures*[M]. John Wiley & Sons, Ltd, 2009.
- [24] 杨蓉,李娜,饶凯锋,等. 环境混合物的联合毒性研究方法 [J]. *生态毒理学报*, 2016, 11(1): 1-13.
- [25] FINNEY D J. *Probit Analysis* [M]. London: Cambridge University Press,1952
- [26] TEUSCHLER L K, HERTZBERG R C. Current and future risk assessment guidelines, policy, and methods development for chemical mixtures[J]. *Toxicology*, 1995, 105 (2-3): 137-144.
- [27] 贾旭东. 健康指导值在食品安全风险评估中的应用[J]. *中国食品卫生杂志*,2011,23(1):22-25.
- [28] 杨桂玲,陈晨,王强,等. 农药多残留联合暴露风险评估程序构建研究[J]. *农产品质量与安全*, 2018(3): 12-20.
- [29] 杨桂玲,陈晨,王强,等. 农药多残留联合暴露风险评估研究进展[J]. *农药学报*,2015,17(2):119-127.
- [30] PELLETIER M, BONVALLOT N, GLORENNEC P. Aggregating exposures & cumulating risk for semivolatile organic compounds: A review[J]. *Environmental Research*, 2017, 158: 649-659.
- [31] European Food Safety Authority (EFSA). The EFSA's 7th scientific colloquium report-cumulative risk assessment of pesticides to human health: the way forward[R/OL]. (2007-11-01) [2021-05-16]. <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/117e.htm>.
- [32] WILKINSON C F, CHRISTOPH G R, JULIEN E, et al. Assessing the risks of exposures to multiple chemicals with a common mechanism of toxicity: How to cumulate? [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2000, 31 (1): 30-43.
- [33] SEED J, BROWN R P, OLIN S S, et al. Chemical mixtures: Current risk assessment methodologies and future directions[J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1995, 22 (1): 76-94.
- [34] Barlow S, Renwick A G, Kleiner J, et al. Risk assessment of substances that are both genotoxic and carcinogenic[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2006, 44 (10): 1636-1650.
- [35] United States Environmental Protection Agency (USEPA). Developing relative potency factors for pesticide mixtures: biostatistical analyses of joint dose-response[R/OL]. (2003-09-01) [2021-05-16]. http://oaspub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=427398.
- [36] COMMITTEE E S. Statement on the applicability of the Margin of Exposure approach for the safety assessment of impurities which are both genotoxic and carcinogenic in substances added to food/feed[J]. *EFSA Journal*, 2012, 10 (3): 2578.
- [37] SARIGIANNIS D A, HANSEN U. Considering the cumulative risk of mixtures of chemical-A challenge for policy makers[J]. *Environmental Health*, 2012, 11 (1): 1-12.
- [38] SVENDSGAARD D J, HERTZBERG R C. Statistical methods for the toxicological evaluation of the additivity assumption as used in the environmental protection agency chemical mixture risk assessment guidelines [J]. *Toxicology of Chemical Mixtures*. Amsterdam, 1994: 599-642.
- [39] KÖNEMANN W H, PIETERS M N. Confusion of concepts in mixture toxicology[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 1996, 34 (11-12): 1025-1031.
- [40] European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on Risk Assessment for a Selected Group of Pesticides from the Triazole Group to Test Possible Methodologies to Assess Cumulative Effects from Exposure through Food from these Pesticides on Human Health [J/OL]. (2009-11-19) [2021-09-26]. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1167>.

- [41] EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). Scientific Opinion on the relevance of dissimilar mode of action and its appropriate application for cumulative risk assessment of pesticides residues in food [J]. EFSA Journal, 2013, 11 (12): 3472.
- [42] MUMTAZ M M, DE ROSA C T, GROTEN J, et al. Estimation of toxicity of chemical mixtures through modeling of chemical interactions[J]. Environmental Health Perspectives, 1998, 106 (suppl 6): 1353-1360.
- [43] SEED J, BROWN R P, OLIN S S, et al. Chemical mixtures: Current risk assessment methodologies and future directions[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 1995, 22 (1): 76-94.
- [44] BORGERT C J, PRICE B, WELLS C S, et al. Evaluating chemical interaction studies for mixture risk assessment [J]. Human and Ecological Risk Assessment: an International Journal, 2001, 7 (2): 259-306.
- [45] GRECH A, TEBBY C, BROCHOT C, et al. Generic physiologically-based toxicokinetic modelling for fish: Integration of environmental factors and species variability [J]. Science of the Total Environment, 2019, 651: 516-531.
- [46] 李耘, 钱永忠, 陈晨, 等. 混合化学物风险评估技术及研究进展[J]. 农产品质量与安全, 2013(6): 42-48.
- [47] United States Environmental Protection Agency (USEPA). Approaches for the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Supporting Data in Risk Assessment[R]. National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, U. S. Environmental Protection Agency, 2006.
- [48] 何更生, 卿颖, 郑剑恒, 等. 生理毒代动力学 (PBTK) 模型在食品安全评估中的应用 [C]//第九届全国环境化学大会论文集, 2017:38.

· 公告 ·

关于《按照传统既是食品又是中药材的物质目录管理规定》的解读

一、起草背景

在我国传统饮食文化中,一些中药材在民间往往作为食材广泛食用。《食品安全法》规定,生产经营的食品中不得添加药品,但是可以添加按照传统既是食品又是中药材的物质(以下简称食药物质)。食药物质目录由国务院卫生行政部门会同食品安全监督管理部门制定、公布。2019年新修订的《食品安全法实施条例》规定,对按照传统既是食品又是中药材的物质目录,国务院卫生行政部门会同食品安全监督管理部门应当及时更新。为加强依法履职,国家卫生健康委同市场监管总局制定了《按照传统既是食品又是中药材的物质目录管理规定》(以下简称《规定》)。

二、起草原则

一是严格依法。按照2015年新修订的《食品安全法》规定,清晰界定食药物质范围,厘清各部门、单位职责,加强依法履职。二是强化安全。将确保食品安全作为底线,对食药物质实施地方、国家两级安全性评价制度,并对食药物质目录实施动态管理及时调整。三是突出实用。立足地方实际,各省级卫生健康行政部门根据本辖区需求,均可提出扩增或调整食药物质目录的建议。

三、主要内容

(一)食药物质的定义范围。食药物质是指传统作为食品,且列入《中华人民共和国药典》的物质。食药物质除了安全性评价证明其安全之外,还要符合全国人大常委会关于全面禁止非法野生动物交易、革除滥食野生动物陋习决定的精神,符合中药材资源保护、野生动植物保护、生态保护等相关法律法规规定。

(二)安全性评价程序和要求。省级卫生健康行政部门提出扩增或调整食药物质目录的建议,同时应提供具有传统食用历史的证明、食用安全性评价资料等材料。国家技术机构对地方扩增或调整食药物质目录的建议材料进行技术审查,结合各方意见、社会稳定性风险评估等提出综合审评意见和建议。

(三)风险监测和动态管理制度。为做好对新纳入目录物质的跟踪管理,要求地方对新纳入食药物质目录的物质开展食品安全风险监测,及时报告发现的不良反应等信息。结合风险监测结果,以及具体规定的3种需要研究修订目录的情形,必要时对食药物质目录进行调整,实施动态管理。

相关链接:关于印发《按照传统既是食品又是中药材的物质目录管理规定》的通知

食品安全标准与监测评估司

二〇二一年十一月十五日

(相关链接:<http://www.nhc.gov.cn/sps/s7892/202111/0e3fe88120104fefa162517ee09c8704.shtml>)