

风险评估

基于毒理学关注阈值方法的邻苯二甲酸二甲酯和
邻苯二甲酸二乙酯的风险评估

雍凌, 燕燕, 刘兆平, 张磊, 隋海霞, 宋雁
(国家食品安全风险评估中心, 北京 100022)

摘要:目的 运用毒理学关注阈值(TTC)方法对邻苯二甲酸二甲酯(DMP)和邻苯二甲酸二乙酯(DEP)两种邻苯二甲酸酯类物质进行风险评估。方法 利用TTC决策树方法和Toxtree软件对DMP和DEP进行Cramer结构分类;利用2002年中国居民营养与健康状况调查数据和24类主要食物中DMP和DEP的含量数据,估计中国不同年龄组人群DMP和DEP的膳食暴露量,并按照TTC决策树方法对其进行风险评估。结果 DMP和DEP属于Cramer I类结构,其对应的TTC阈值为30 μg/kg BW。中国居民的DMP和DEP最大暴露量分别为2.43和1.72 μg/kg BW,占TTC阈值的8.10%和5.72%;划分成8个性别年龄组后的最大暴露量分别为2.01和1.44 μg/kg BW,占TTC阈值的6.71%和4.79%。结论 中国居民膳食DMP和DEP的健康风险较低,不需要引起健康关注。

关键词:邻苯二甲酸二甲酯;邻苯二甲酸二乙酯;塑化剂;毒理学关注阈值;风险评估;Cramer分类

中图分类号:R155.5 文献标志码:A 文章编号:1004-8456(2016)02-0254-05

DOI:10.13590/j.cjfh.2016.02.024

Risk assessment of dimethyl 1, 2-benzenedicarboxylate and 1,2-benzenedicarboxylic acid diethyl ester with the threshold of toxicological concern approach

YONG Ling, YAN Yan, LIU Zhao-ping, ZHANG Lei, SUI Hai-xia, SONG Yan
(China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China)

Abstract: **Objective** To apply the threshold of toxicological concern (TTC) approach to the risk assessment of dimethyl 1, 2-benzenedicarboxylate (DMP) and 1,2-benzenedicarboxylic acid diethyl ester (DEP). **Methods** Cramer schematic diagram and Toxtree software were used to classify DMP and DEP into Cramer systems. DMP and DEP exposure in general population as well as in different age groups was estimated by using data from the Chinese National Nutrition and Health Survey in 2002 and data of DMP and DEP contents in 24 kinds of foods. TTC decision tree approach was used for risk assessment and the exposure was compared with the corresponding TTC value. **Results** DMP and DEP belongs to class I Cramer and its TTC value was 30 μg/kg BW. The maximum dietary exposures of general population and four age groups were 2.43 and 1.72 μg/kg BW respectively, which are 8.10% and 5.72% of their TTC value. Among 8 age groups, the maximum dietary exposures of DMP and DEP are 2.01 and 1.44 μg/kg BW. These exposure values accounted for 6.71% and 4.79% of TTC values. **Conclusion** The dietary exposure of DMP and DEP in Chinese population was low and no health concern was required.

Key words: Dimethyl 1 2-benzenedicarboxylate; 1 2-benzenedicarboxylic acid diethyl ester; plasticizer; threshold of toxicological concern; risk assessment; Cramer systems

毒理学关注阈值(threshold of toxicological concern, TTC)决策树方法是一种有效的风险评估工具,可用于食品接触材料的优先筛选和初步评估^[1]。它对某类型的化学物暴露水平限定一个阈

值,低于该阈值以下的慢性暴露,可以被认为终身暴露没有可观察到的健康风险^[2]。

邻苯二甲酸酯类物质(phthalic acid esters, PAEs)是邻苯二甲酸经过酯化形成的一系列酯类化合物。该类物质主要作为增塑剂用于塑料生产,又被称为塑化剂,可从塑料制品中迁出进入环境,并可通过饮食、呼吸和皮肤接触等途径进入人体内^[3-5]。然而多项研究发现,部分PAEs为环境内分泌干扰物,长期大量接触或摄入可能会对生长发育和生殖功能方面的不良影响^[6],甚至可能致癌^[7]。

收稿日期:2015-11-27
基金项目:国家科技支撑计划(2012BAK01B01)
作者简介:雍凌 女 助理研究员 研究方向为风险评估
E-mail:yongling@cfsa.net.cn
通信作者:宋雁 女 副研究员 研究方向为风险评估和毒理学
E-mail:songyan@cfsa.net.cn

随着台湾塑化剂和白酒塑化剂事件的发生,PAEs 成为消费者和媒体关注的热点。中国居民 PAEs 暴露情况如何,是否已经到达危害健康的临界点,是目前亟待解决的问题。

本研究拟对邻苯二甲酸二甲酯(DMP)和邻苯二甲酸二乙酯(DEP)两种 PAEs 进行风险评估。但是,DMP 和 DEP 的毒理学资料不够完善,鉴于这两种物质在食品中的含量很低,且化学结构明确,符合 TTC 的应用原则,因此,本研究将对这两种物质采用 TTC 决策树方法进行评估。

1 材料与方法

1.1 数据来源

食物消费量数据来源于 2002 年中国居民营养与健康状况调查,共有 68 959 份个体的食物消费量数据。饮用水的消费量以成人能量推荐量摄入(2 400 kcal)和水推荐饮用量(1 200 ml)为基础,计算出不同年龄组人群的推荐饮水量。

食物中 DMP 和 DEP 含量数据来自国家食品安全风险评估专项检测数据,包括白酒、植物油、婴儿辅助食品、方便面(油包和面饼分别检测)、黄酒、包装熟畜肉、婴儿配方奶粉、蛋类、液态乳、饮料、淡水鱼、海鱼、瓜茄果类蔬菜、虾类、根茎类蔬菜、面粉、大米、生禽肉、果蔬调味料、叶类蔬菜、果冻、水果、生畜肉和饮用水,共计 24 类。这 24 种食品基本涵盖我国居民主要食物类别,并且包括了可能含有 PAEs 的主要食品。

1.2 方法

1.2.1 TTC 评估方法

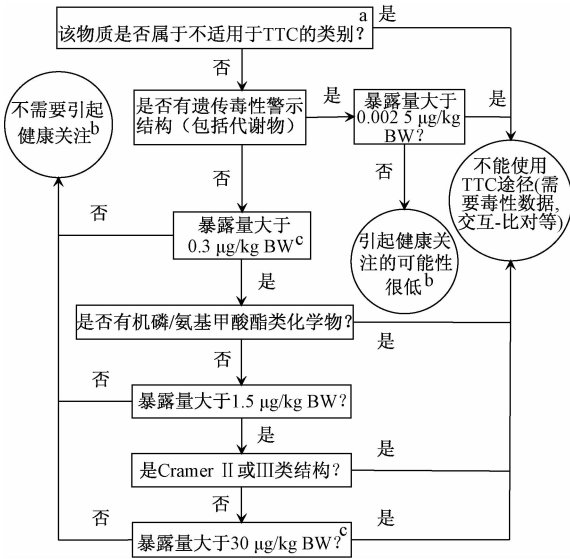
采用本课题组建立的 TTC 方法进行评估^[1]。该方法主要分为 4 步:首先要确定待评估化学物是否适用于 TTC 方法;其次将待评估化学物进行 Cramer 结构归类;再其次是计算膳食暴露量;最后将待评估化学物的膳食暴露量与相应的 TTC 阈值进行比较。TTC 决策树流程见图 1。

确定适用性和 Cramer 结构分类:本研究利用 Cramer 结构归类决策树^[2]和欧洲化学品局建立的 Toxtree 软件^[8]两种方法对 DMP 和 DEP 进行结构分类,见图 2 和 3。

TTC 的健康阈值:Cramer 结构分类根据毒性从小到大为 Cramer I 类、Cramer II 类和 Cramer III 类,其对应的 TTC 阈值分别为 30、9 和 1.5 $\mu\text{g/kg BW}$ ^[9-10],见表 1。

1.2.2 暴露评估

检测方法:采用食品安全国家标准 GB/T 21911—2008《食品种邻苯二甲酸酯的测定》^[11]中规定的气相色谱-质谱联用法检测食物中 DMP 和 DEP 的含量。



注:a 为排除的类别,包括高潜能致癌物(黄曲霉毒素样化学物、氧偶氮类化学物、N-亚硝基化学物)、无机物、金属、蛋白质、已知或预知具有生物蓄积性的物质、不溶解的纳米材料、放射性物质、可能具有局部效应的物质;b 为如果小于 6 个月婴儿的暴露量在 TTC 范围内,需要考虑 TTC 的实用性或者进行个案评估;c 为如果是短期暴露,需要考虑人体暴露与 TTC 值之间的暴露边界

图 1 TTC 方法应用的通用流程

Figure 1 General process of TTC approach

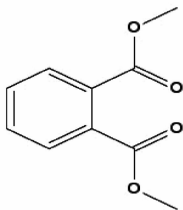
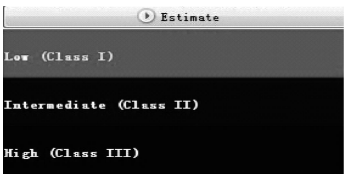


图 2 DMP 的 Cramer 结构分类

Figure 2 Cramer classification of DMP by Toxtree

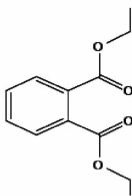
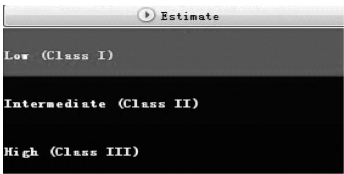


图 3 DEP 的 Cramer 结构分类

Figure 3 Cramer classification of DEP by Toxtree

表 1 TTC 健康阈值

Table 1 TTC values for respective structure classes		
TTC 类型	TTC 值/($\mu\text{g}/\text{d}$)	TTC 阈值/($\mu\text{g}/\text{kg BW}$)
Cramer I 类	1 800.00	30.00
Cramer II 类	540.00	9.00
Cramer III 类	90.00	1.50
有机磷和氨基甲酸酯类	18.00	0.30
具有遗传毒性警示结构	0.15	0.002 5

注:基于公斤体重的 TTC 阈值是以 60 kg 体重计算而得

人群分组:本次暴露评估采用简单分布模型,分别计算每个个体每日通过膳食(包括水)摄入 DMP 和 DEP 的量,并进行人群分布特征分析。分别计算 2~6 岁(不分性别)、7~12 岁(不分性别)、13~17 岁(男、女)、18~59 岁(男、女)、60 岁及以上(男、女)等 8 个性别-年龄组的平均摄入量和第 97.5 百分位数($P_{97.5}$)摄入量,并以此评估 DMP 和 DEP 经膳食摄入的健康风险。

膳食摄入量计算方法:根据所测得食物样品中 PAEs 的污染水平和居民的食物消费量数据计算得到每人每日膳食暴露量。计算公式:

$$EXP = \sum_{i=1}^n \frac{(F_i \times C_i)}{W}$$

式中: Exp 为某个体每日每公斤体重某种 PAEs 摄入量, $\mu\text{g}/\text{kg BW}$; F_i 为某个体第 i 种食物的每日消费量, g/d ; C_i 为第 i 种食物中某种 PAEs 的含量,是食品中某种 PAEs 含量的平均值, mg/kg ; W 为某个体的体重, kg 。

在得到个体通过各类食物摄入 PAEs 量的基础上,可获得 68 959 名被调查者 PAEs 摄入量的频数分布,并可计算全人群及不同性别-年龄组人群 PAEs 摄入量的均值和不同百分位数的摄入量。由于在计算个体通过某一种食物的 PAEs 摄入量时,所有个体之间除了食物消费量不同外,PAEs 含量数据均采用该种食物中的 PAEs 含量均值,因此本评估中 PAEs 摄入量的 $P_{97.5}$ 反映了高食物消费量人群的 PAEs 摄入量。

1.2.3 结果判断

将 DMP 和 DEP 的暴露量,与其各自对应的 TTC 阈值进行比较。若暴露量低于 TTC 阈值,不需要引起健康关注;反之则需要对该化学物进行进一步毒性评价和个案评估。

2 结果

2.1 Cramer 结构分类及其 TTC 阈值

DMP 和 DEP 不具有遗传毒性警示结构,不属于有机磷类和氨基甲酸酯类农药,根据 Cramer 结构归类决策树(图 1)可知,DMP 和 DEP 不是杂环化学物、不是普通的萜类、不容易水解成普通的萜类、是

环上有替代物的芳香族化学物、芳环上没有复杂的替代物、不含有增强毒性的功能基团,可以判断这两种化学物都是 Cramer I 类结构。采用 Toxtree 软件分类,得到相同的结果(图 2 和 3)。因此,DMP 和 DEP 均为 Cramer I 类结构,其对应的 TTC 阈值为 $30 \mu\text{g}/\text{kg BW}^{[12]}$,可以将其作为两种化学物的健康指导值。

2.2 DMP 和 DEP 暴露水平

采用 24 类食品中 DMP 和 DEP 的平均含量和相应食物的个体消费量数据,进行我国不同性别-年龄组人群膳食 DMP 和 DEP 摄入量估计。结果表明,全人群 DMP 的膳食平均摄入量为 $1.07 \mu\text{g}/\text{kg BW}$,DEP 为 $0.76 \mu\text{g}/\text{kg BW}$,占相应 TTC 阈值($30 \mu\text{g}/\text{kg BW}$)的比例分别为 3.58% 和 2.54%,且膳食摄入量呈现随年龄增长而降低的趋势:以 2~6 岁儿童摄入量最高,DMP 和 DEP 平均摄入量分别为 2.01 和 $1.44 \mu\text{g}/\text{kg BW}$,占 TTC 阈值的 6.71% 和 4.79%;其次为 7~12 岁儿童,DMP 和 DEP 平均摄入量分别为 1.54 和 $1.11 \mu\text{g}/\text{kg BW}$,占 TTC 阈值的 5.12% 和 3.71%;全人群中高食物量消费人群($P_{97.5}$)摄入量为 2.43 和 $1.72 \mu\text{g}/\text{kg BW}$,占 TTC 阈值的 8.10% 和 5.72%,而各性别-年龄组人群高食物量消费人群的摄入量范围分别为 1.60~3.87 和 $1.13 \sim 2.80 \mu\text{g}/\text{kg BW}$,因此全人群及各性别-年龄组人群高食物量消费人群的 DMP 和 DEP 摄入量均低于 TTC 阈值,见表 2。

通过我国人群 DMP 和 DEP 摄入量的个体分布图可见,我国人群膳食中 DMP 的摄入量最高值为 $10.62 \mu\text{g}/\text{kg BW}$,仅占相应 TTC 阈值($30 \mu\text{g}/\text{kg BW}$)35.40%,DEP 摄入量最高值为 $7.67 \mu\text{g}/\text{kg BW}$,仅占相应 TTC 阈值($30 \mu\text{g}/\text{kg BW}$)25.57%,故超过 TTC 阈值的个体为 0,见图 4。

3 讨论

传统的风险评估包括 4 个步骤:危害识别、危害特征描述、暴露评估和风险特征描述。其中危害识别和危害特征描述需要根据化合物的毒理学试验资料进行分析,风险特征描述则是在危害识别、危害特征描述和暴露评估的基础上,综合分析危害对人群健康产生不良作用的风险及其程度。对于缺乏完整毒性数据的化合物,则很难利用传统风险评估方法开展评估。因此如果把 TTC 方法作为筛选食品中出现的毒性未知或毒性资料不全的低水平暴露物质的工具,就能对其风险进行定量评价,同时也可避免不必要的毒理学试验。该法相继被联合国粮农组织和世界卫生组织食品添加剂联合专

表2 DMP 和 DEP 在不同年龄组人群的膳食摄入量
Table 2 Intakes of DMP and DEP by different age groups

化合物	人群分组	人数	膳食摄入量/($\mu\text{g/kg BW}$)							% TTC /%
			MIN	均值	P50	P90	P95	P97.5	MAX	
DMP	2~6岁	3 992	0.25	2.01	1.88	3.00	3.42	3.87	10.62	6.71
	7~12岁	7 000	0.23	1.54	1.45	2.26	2.55	2.87	6.60	5.12
	13~17岁男	2 432	0.16	1.15	1.10	1.67	1.90	2.12	3.51	3.85
	13~17岁女	2 141	0.26	1.05	1.00	1.49	1.70	1.90	4.17	3.50
	18~59岁男	20 194	0.07	0.97	0.90	1.42	1.66	1.92	6.51	3.25
	18~59岁女	23 204	0.10	0.94	0.89	1.35	1.53	1.70	3.81	3.12
	≥60岁男	5 027	0.06	0.90	0.83	1.33	1.55	1.87	4.26	3.00
	≥60岁女	4 969	0.07	0.86	0.81	1.26	1.43	1.60	4.01	2.85
	全人群	68 959	0.06	1.07	0.96	1.70	2.06	2.43	10.62	3.58
DEP	2~6岁	3 992	0.13	1.44	1.35	2.18	2.46	2.80	7.67	4.79
	7~12岁	7 000	0.15	1.11	1.05	1.64	1.86	2.10	4.39	3.71
	13~17岁男	2 432	0.10	0.84	0.80	1.22	1.38	1.53	2.34	2.79
	13~17岁女	2 141	0.17	0.76	0.72	1.09	1.24	1.41	3.51	2.52
	18~59岁男	20 194	0.04	0.68	0.65	0.97	1.11	1.24	2.99	2.26
	18~59岁女	23 204	0.06	0.67	0.64	0.97	1.09	1.22	2.39	2.23
	≥60岁男	5 027	0.03	0.62	0.59	0.92	1.03	1.15	2.29	2.07
	≥60岁女	4 969	0.03	0.61	0.58	0.90	1.02	1.13	2.90	2.03
	全人群	68 959	0.03	0.76	0.68	1.20	1.45	1.72	7.67	2.54

注:%TTC是摄入量均值占TTC的百分比

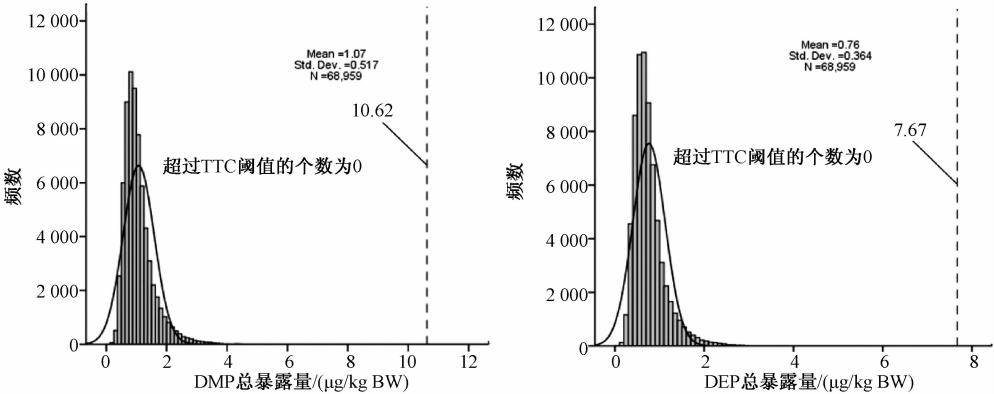


图4 DMP 和 DEP 摄入量的个体分布
Figure 4 Distribution of individuals' intakes of DMP and DEP

家委员会(JECFA)、欧洲食品安全局(EFSA)、欧洲药品局(EMA)、国际化学品安全规划署(IPCS)等机构认可并采纳。

然而,TTC方法并不是传统风险评估方法的一种替代,而只是对某种物质是否存在安全风险的初步筛选,筛选后对人体健康可能产生风险的物质,则需要进一步进行传统风险评估。另外,TTC决策树也并非适用于所有化学物的初步筛选,只有化学物结构已知,且暴露量很低的化学物才可以使用TTC方法进行风险评估,对于结构不明确或暴露量大的物质并不适用。

基于全国食品污染整体水平的膳食摄入评估结果显示,全人群的膳食DMP和DEP平均摄入量分别为1.07和0.76 $\mu\text{g/kg BW}$,占相应TTC阈值(30 $\mu\text{g/kg BW}$)的3.58%和2.54%,高食物量消费人群膳食摄入量分别为2.43和1.72 $\mu\text{g/kg BW}$,占

TTC阈值的8.10%和5.72%,表明我国居民目前通过膳食摄入由DMP和DEP对人群健康造成的风险处于可以接受水平,健康风险较低。

对不同性别-年龄组人群的膳食摄入评估结果显示,我国2~6岁的儿童由于相对于体重的食物消费量较高而使DMP和DEP摄入水平较高,平均摄入量为2.01和1.64 $\mu\text{g/kg BW}$,但其占TTC阈值的比例低,仅为6.71%和4.79%。各性别-年龄组人群高食物量消费人群的摄入量低于TTC阈值。

需要指出的是,本次评估所用消费量数据、食物聚类、以及情形假设等不确定因素,可能会影响膳食摄入量及其健康风险评估的精确性。综上所述,我国人群DMP和DEP膳食摄入的健康风险总体处于可接受水平,健康风险较低。

参考文献

- [1] 隋海霞,张磊,毛伟峰,等. 毒理学关注阈值方法的建立及其在食品接触材料评估中的应用[J]. 中国食品卫生杂志, 2012,24(2):109-113.
- [2] Cramer G M, Ford R A, Hall R L. Estimation of toxic hazard-a decision tree approach[J]. Food Cosmet Toxicol,1978,16(3): 255-276.
- [3] David R M, McKee R H, Butala J H, et al. 2001 Esters of aromatic mono-, di-, and tricarboxylic acids, aromatic diacids, and di-, tri-, or polyalcohols[J]. In Patty’s Toxicology,2001,71 (4):635-932.
- [4] Agency for toxic substances and disease registry: toxicological profile for di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) [R]. Atlanta, Georgia: ATSDR,2002:1-336.
- [5] Hauser R,Calafat A M. Phthalates and human health[J]. Occup Environ Med,2005,62(11):806-818.
- [6] NRC. Hormonally active agents in the environment [M]. Washington,DC:National Research Council,National Academies Press,1999.
- [7] Meeker J D, Sathyanarayana S, Swan S H. Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes [J]. Phil Trans R Soc B, 2009, 364 (1526): 2097-2113.
- [8] European Commission. Joint research centre [R/OL]. Varese: European Commission,2011 [2011-11-28]. http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/computational_toxicology/qsar_tools/toxtree.
- [9] Munro I C, Renwick A G, Danielewska-Nikiel B. The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment[J]. Toxicology Letters,2008,180(2):151-156.
- [10] Canady R, Lane R, Paoli G, et al. Determining the applicability of threshold of toxicological concern approaches to substances found in foods[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2013,53(12):1239-1249.
- [11] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会. GB/T 21911—2008 食品种邻苯二甲酸酯的测定[S]. 北京:中国标准出版社,2008.
- [12] Kroes R, Renwick A G, Cheeseman M A, et al. Structure based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet [J]. Food Chem Toxicol,2004,42(1):65-83.

· 资讯 ·

欧盟批准解木聚糖拟杆菌(DSM 23964) 发酵乳制品作为新型食品

据欧盟网站消息,2015 年 7 月 28 日欧盟发布(EU)2015/1291 号委员会实施决定,批准解木聚糖拟杆菌(DSM 23964) 发酵乳制品作为新型食品投放市场。最新乳制品的状态为为液态、半流质或喷雾干燥粉。

最新乳制品的规格说明为:

定义:该热灭菌发酵乳制品采用解木聚糖拟杆菌作为发酵菌种。

描述:在采用解木聚糖拟杆菌发酵以前,对半脱脂牛奶(1.5% ~ 1.8% 脂肪)或脱脂奶(0.5% 或以下脂肪)进行巴氏灭菌或者超高温灭菌,之后对发酵产品进行均质,并再次进行热灭菌以灭活解木聚糖拟杆菌。最终产品不含解木聚糖拟杆菌活菌。(来源:中国饮料工业协会网)

(相关链接:<http://www.chinabeverage.org/standard/show/detail.php?id=6785>)