

风险评估

RISK21 分析工具在邻苯二甲酸酯类物质
膳食暴露风险评估中应用研究

包汇慧,毛伟峰,宋雁,刘兆平,隋海霞,张磊

(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 100022)

摘要:目的 应用 RISK21 框架和工具分析我国 2~6 岁儿童邻苯二甲酸二(2-乙基)己基酯(DEHP)、邻苯二甲酸二丁酯(DBP)、邻苯二甲酸二异壬酯(DINP)、邻苯二甲酸丁基苄基酯(BBP)、邻苯二甲酸二异丁酯(DIBP)、邻苯二甲酸二甲酯(DMP)、邻苯二甲酸二乙酯(DEP) 7 种邻苯二甲酸酯类物质(PAEs)的膳食暴露风险,为风险管理决策提供科学基础。方法 以 PAEs 的毒性为纵坐标,以暴露为横坐标,以暴露限值(MOE)和不确定系数为参数,应用 RISK21 工具中 RISK PLOT 模块,通过矩阵计算,以图形式展示 2~6 岁儿童暴露于 7 种 PAEs 的风险大小和等级。应用 TTC PLOT 模块,分析毒理学资料缺乏的 DMP、DEP、DIBP 3 种 PAEs 的暴露风险。结果 RISK PLOT 表明一般人群 7 种 PAEs 均处于风险较低的绿色区域;高食物消费量人群 7 种 PAEs 暴露风险排序为 DBP、DIBP、DEHP、DMP、DEP、DINP 及 BBP, TTC PLOT 显示我国 2~6 岁儿童 DMP、DEP、DIBP 膳食暴露风险低于相应的毒理学关注阈值(TTC)。结论 RISK21 框架和工具可应用于风险评估及其后期的管理决策, RISK21 分析结果表明我国 2~6 岁儿童 7 种 PAEs 膳食暴露风险较低。

关键词: RISK21; 邻苯二甲酸酯类物质; 膳食暴露; 毒理学关注阈值; 风险评估

中图分类号: R155 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-8456(2020)02-0190-06

DOI: 10.13590/j.cjfh.2020.02.016

RISK21: risk analyzing tool on dietary exposure of phthalic acid esters

BAO Huihui, MAO Weifeng, SONG Yan, LIU Zhaoping, SUI Haixia, ZHANG Lei

(National Health Commission Key Laboratory of Food Safety Risk Assessment,

China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China)

Abstract: Objective To analyze the risks of dietary exposure of diethylhexyl phthalate (DEHP), dibutyl phthalate (DBP), diisononyl phthalate (DINP), butylbenzyl phthalate (BBP), diisobutyl phthalate (DIBP), dimethyl phthalate (DMP) and diethyl phthalate (DEP) to 2-6 years children in China using RISK21, so as to provide risk management strategy for phthalic acid esters (PAEs). **Methods** RISK PLOT module was used to analyze and rank risks, with toxicity as Y-axis and exposure as X-axis and margin of exposure (MOE) and uncertainty factor as parameters. Matrix calculation was conducted, risks level and rank of 7 kinds of PAEs to 2-6 years children were illustrated by visualized graphs. TTC PLOT module was used to analyze risks of DMP, DEP and DIBP, which were lacking of toxicity data. **Results** RISK PLOT showed that the risks of 7 kinds of PAEs for general population located in the green area, which demonstrated that they had low risk to 2-6 years children, and the risks of high food consumption population ranked in descending order were DBP, DIBP, DEHP, DMP, DEP, DINP and BBP. TTC PLOT showed that the risks of DMP, DEP and DIBP were lower than the corresponding threshold of toxicological concern (TTC) that demonstrated low risks. **Conclusion** RISK21 framework and tools could be a very useful tool for risk assessment and further risk management, and low risks of dietary exposure of 7 kinds of PAEs to 2-6 years children in China by RISK21 analyzing.

Key words: RISK21; phthalic acid esters; dietary exposure; threshold of toxicological concern; risk assessment

收稿日期:2020-02-19

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1603104);广东省重点领域
研发计划(2019B020210002);北京市自然科学基金项目
(7144234)

作者简介:包汇慧 女 副研究员 研究方向为食品毒理学和食品
风险评估 E-mail: baohuihui@cfsa.net.cn

通信作者:隋海霞 女 研究员 研究方向为食品安全风险评估
E-mail: suihaixia@cfsa.net.cn

RISK21 是国际生命科学学会环境与健康科学
研究所研究开发的评估概念及网络工具软件,以
暴露量和毒性为矩阵参数,由暴露限值(margin of
exposure, MOE)设定区域,以图形化的方式展现食
品中化学物对人类的健康风险^[1]。RISK21 为构
建评估思路提供基本的框架及路径,根据路径确

定需要收集的数据及数据的层次,结合不同变量分析风险,结果以矩阵图形方式展示。针对没有健康指导值(health based guideline value, HBGV)但符合毒理学关注阈值(threshold of toxicological concern, TTC)方法适应范围、属于 Cramer I、Cramer II 或 Cramer III 类结构的化学物, RISK21 应用相应的 TTC,以 Cramer 分类和暴露量为参数,预测食品中化学物在某一含量范围内可能给人体健康带来的风险大小,并以图形方式直观展示暴露风险^[2]。Cramer 结构分类是假设化学物的毒性与其结构相关,综合考虑是否是食品中天然存在的物质、是否是生物体内天然存在的物质以及在体内的代谢,将化学物分为 Cramer I、Cramer II 和 Cramer III 类结构^[3]。可以使用 Toxtree 软件进行 Cramer 结构分类^[3]。

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,主要作为增塑剂用于塑料生产,部分 PAEs 是食品接触材料中允许使用的增塑剂^[4]。PAEs 与聚合物之间并非以共价键结合,因此易于从产品中迁移出来,进入空气、水源、土壤乃至食物^[5],并通过饮食、呼吸和皮肤等途径进入人体内,对人体健康造成潜在风险^[5-7]。PAEs 在环境中广泛存在,且不易降解,已成为目前全球范围内存在的最广泛的化学污染物之一^[8]。我国和美国、德国等国家均将其列为环境中优先控制的有机污染物^[9-10]。动物试验表明,部分 PAEs 具有内分泌干扰作用^[11-12],虽然尚缺乏临床案例及人类资料确证其对人体可能的危害及不良影响,但部分国家仍采取严格措施限制食品中 PAEs 的污染^[13-15]。

低龄儿童是内分泌干扰物敏感人群。为了解我国 2~6 岁儿童通过膳食摄入 PAEs 的健康风险,根据 PAEs 的毒理学资料结合食品中的检出情况以及企业使用现状,本研究确定以邻苯二甲酸二(2-乙基)己基酯(diethylhexyl phthalate, DEHP)、邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, DBP)、邻苯二甲酸二异壬酯(diisononyl phthalate, DINP)、邻苯二甲酸丁基苄基酯(butylbenzyl phthalate, BBP)、邻苯二甲酸二异丁酯(diisobutyl phthalate, DIBP)、邻苯二甲酸二甲酯(dimethyl phthalate, DMP)、邻苯二甲酸二乙酯(diethyl phthalate, DEP)7 种 PAEs 化合物作为评估对象^[16]。为展示 PAEs 的暴露风险大小和等级,便于风险管理者和非风险评估专业人士直观了解风险,本研究引入 RISK21 框架和工具,以可视的图形展现 PAEs 的风险大小和等级,从而为风险决策提供科学依据,增强不同利益相关者对 PAEs 的风险交流。

1 资料与方法

1.1 数据来源

7 种 PAEs 的毒性数据来自文献检索。DEHP、DBP、BBP、DINP、DMP 和 DEP 的暴露数据源自文献检索。DIBP 暴露评估所需含量数据源自 2011—2013 年国家食品安全风险监测网和国家食品安全风险评估中心专项监测,食物消费量数据源自 2002 年中国居民营养与健康状况调查。RISK PLOT 与 TTC PLOT 工具是 RISK21 (<https://risk21.org/>) 的免费网络工具。在网页中打开 WEBTOOL 工具栏,点击选择 RISK PLOT 或 TTC PLOT。

1.2 方法

1.2.1 RISK21 分析框架

RISK21 分析框架^[1-2]是以明确目的为起点的问题形成和分析路径,采用分层方法进行分析。首先确定应用 RISK21 分析的目的,其次根据矩阵变量需求收集暴露数据和毒性数据,最后应用网络工具绘制图形,得出最终的风险结果。基于不同的评估目的,可选择不同层级的数据。暴露数据最准确的是生物监测数据,其次是大样本量的概率数据、小样本量的确定数据,最低层为有限的点数据或预测数据;毒性数据最高层为清晰的毒性作用机制数据,其次是体内、体外毒性试验数据,最低层为计算毒理学数据如定量构效关系或 TTC。在 RISK21 初级分析(Tier 0)中,仅需收集最低层数据,并在矩阵中展示风险分析结果。如有必要,可开展高阶分析(Tier 1、Tier 2),在暴露和毒性数据方面需要收集更高层级的数据,循环使用 RISK21 路径对风险进行分析。

本研究首先明确目的为评估我国 2~6 岁儿童通过膳食来源暴露于 7 种 PAEs 的健康风险水平。根据目前可获取资料情况,暴露量为确定性数据(deterministic);毒性数据包括低层的 TTC、中间层的体外(in vitro)/体内(in vivo)。基于以上数据开展第一层级的风险分级,视分级结果确定是否需要开展第二层级的分析。

1.2.2 毒性数据的确定

通过系统检索筛选出高质量的文献纳入 PAEs 毒性数据库。在资料分析时首先分析引用全球权威性国家或国际机构发表的评估和毒理学系统综述结果,其次为人群毒性相关资料,最后为动物试验和体外研究资料。通过分析 7 种 PAEs 的毒性及不同国家或国际机构基于不同的动物试验和观察终点制定的健康指导值,综合发布年度、机构权威性、观察终点和不确性系数完整性,确定可用于 RISK21 分析的 DEHP、DBP、BBP、DINP 的健康指导

值。DMP、DEP 和 DIBP 的毒理学资料缺乏或不完善,鉴于这三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,因此采用 TTC 方法^[17-19],确定 DMP、DEP 和 DIBP 的 TTC。

1.2.3 暴露数据的确定

利用个体食物消费量数据,结合该种食物中 PAEs 的平均含量,采用简单分布评估的方法,计算 2~6 岁儿童 PAEs 的暴露水平,计算公式如下:

$$Exp = \sum_{i=1}^n \frac{(Fi \times Ci)}{BW}$$

其中:Exp 为某个体的某种 PAEs 的每日暴露量,μg/kg BW;Fi 为第 i 类食物的消费量,g/d;Ci 为第 i 类食物中 PAEs 的平均含量,mg/kg;BW 为某个体的体重,kg。在得到个体通过各类食物 PAEs 暴露量的基础上,可获得所有被调查个体 PAEs 暴露量的频数分布,并可计算 2~6 岁儿童 PAEs 暴露量的均值和不同百分位数的暴露量。本研究中,高消费人群暴露量为 P97.5 食物消费量人群的暴露水平。

1.2.4 RISK PLOT 分析

在 RISK21 网络工具中打开 RISK PLOT 界面,选取单位为 μg/kg BW,设定 MOE 值为 1,在横、纵坐标处分别输入相应的暴露水平和毒性阈值。以黄色的 MOE 为界限,红色区域表示化学物的健康风险高,绿色区域表示化学物的健康风险低。本研究中毒性阈

值为相应的健康指导值,PAEs 的暴露量分别输入均值、P97.5、最小值~最大值范围,从而评估一般人群和高食物量消费人群的健康风险以及风险范围。

1.2.5 TTC PLOT 分析

在 RISK21 网络工具中打开 TTC PLOT 界面,选取单位为 μg/kg BW,根据目标物的 Cramer 结构分类,设定相应的 TTC,横坐标范围选取 10⁻⁵到 1 000,根据评估目的选择相应的暴露量,并在情景/化学品栏中输入。化学物暴露量位于阈值左侧表示健康风险较低;位于阈值右侧表示健康风险高,需关注化学物的健康风险。本研究中,暴露量选择最大值,以进行最坏情形下的风险分级。

2 结果

2.1 7 种 PAEs 的毒性确定

基于文献分析,本研究中 DEHP、DBP、BBP、DINP 4 种 PAEs 的毒性数据采用国家食品安全风险评估专家委员会在中国居民 PAEs 膳食摄入水平及其风险评估项目中确定的健康指导值^[20-23]。DMP、DEP、DIBP 3 种物质遗传毒性为阴性或可疑^[24],在食品中的含量很低,且化学结构明确,符合 TTC 的应用原则,按照 Cramer 决策树分类确定 DMP、DEP、DIBP 结构归类为 I 类,对应的 TTC 为 0.03 mg/kg BW。以 0.03 mg/kg BW 作为这 3 种物质的临时健康指导值用于 RISK21 分析(见表 1)。

表 1 7 种 PAEs 健康指导值和 TTC

Table 1 Health based guideline value/TTC value of 7 PAEs

PAEs	观察终点	NOAEL /(mg/kg BW)	UF	TDI /(mg/kg BW)	TTC /(mg/kg BW)	参考文献
DEHP	睾丸毒性和发育毒性	4.8	100	0.05	/	[20]
DBP	发育毒性	2 ^a	200	0.01	/	[21]
BBP	睾丸毒性	50	100	0.5	/	[22]
DINP	非过氧化物酶体相关的肝和肾脏效应	15	100	0.15	/	[23]
DMP	/	/	/	/	0.03	[24]
DEP	/	/	/	/	0.03	[24]
DIBP	/	/	/	/	0.03	本研究

注:NOAEL:未观察到不良作用水平;^a:观察到不良作用的最低剂量;UF:不确定系数;TDI:每日可耐受摄入量;/为不适应

2.2 7 种 PAEs 的膳食暴露量

我国 2~6 岁儿童 7 种 PAEs 的暴露量范围见表 2。其中,DEHP、DBP、BBP、DINP、DMP 和 DEP 的暴露水平源自文献检索^[20-24]。由表 2 可见,DINP 的平均暴露量最高,其次为 DEHP 和 DIBP,暴露量最大值以 DINP 最高,其次为 DIBP 和 DEHP。

2.3 我国 2~6 岁儿童一般人群 7 种 PAEs 膳食暴露的风险排序

RISK PLOT 分析结果见图 1。图中 BBP 处于绿色较深部分,表明风险级别最低。DBP 处于黄色区

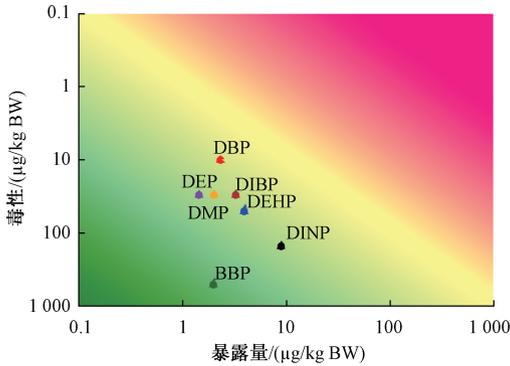
表 2 我国 2~6 岁儿童膳食 PAEs 暴露量

Table 2 Diet exposure value of 2-6 years children in China

PAEs	暴露量/(μg/kg BW)				%TDI	%TTC
	最小值	均值	P97.5	最大值	/%	/%
DEHP	0.54	3.92	7.94	17.01	7.84	/
DBP	0.60	2.32	4.15	10.78	23.20	/
BBP	0.30	1.98	3.79	10.10	0.40	/
DINP	2.98	8.91	13.84	35.50	5.94	/
DMP	0.25	2.01	3.87	10.62	/	6.70
DEP	0.13	1.44	2.80	7.67	/	4.80
DIBP	0.70	3.25	6.65	18.26	/	10.83

注:TDI 为每日可耐受摄入量;%TDI 为平均暴露量占 TDI 的百分比;%TTC 为平均暴露量占 TTC 的百分比;/为不适应

域,风险高于其他物质。7种PAEs大多位于黄绿过渡部分,没有物质位于红色部分。结果表明我国2~6岁儿童7种PAEs的平均膳食暴露总体处于较低风险水平,风险排序为:DBP>DIBP>DEHP>DMP>DINP>DEP>BBP。图1还可直观的显示7种PAEs暴露量(横坐标)从高到低分别为:DINP、DEHP、DIBP、DBP、DMP、BBP及DEP,毒性(纵坐标)自上而下以DBP最大,BBP毒性最小。综合考虑暴露量和毒性,DBP的MOE接近黄色边界,其膳食暴露引起的健康风险需给予更多关注。



注:风险水平自左下角向右上角逐渐增加,绿色为低风险区域,黄色为暴露边界,红色为高风险区域,下同

图1 2~6岁儿童一般人群7种PAEs膳食暴露的风险排序
Figure 1 Risk ranking of diet exposure of 7 PAEs to general population of 2-6 years children in China

2.4 我国2~6岁儿童高食物消费量人群7种PAEs膳食暴露的风险排序

在毒性数据不变的情况下,利用P97.5暴露量预测我国2~6岁儿童高食物消费量人群7种PAEs的暴露风险,结果见图2。我国2~6岁儿童高食物消费量人群PAEs总体处于风险较低水平,风险排序为:DBP>DIBP>DEHP>DMP>DEP>DINP>BBP。DBP、DIBP、DEHP风险稍高于其他4种PAEs,在含有此类化合物的食物消费量增加时,需要关注我国2~6岁儿童高暴露人群健康风险。

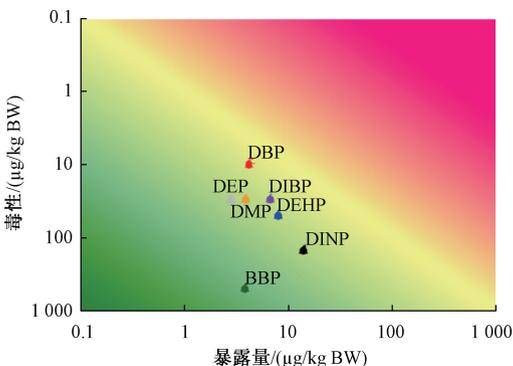
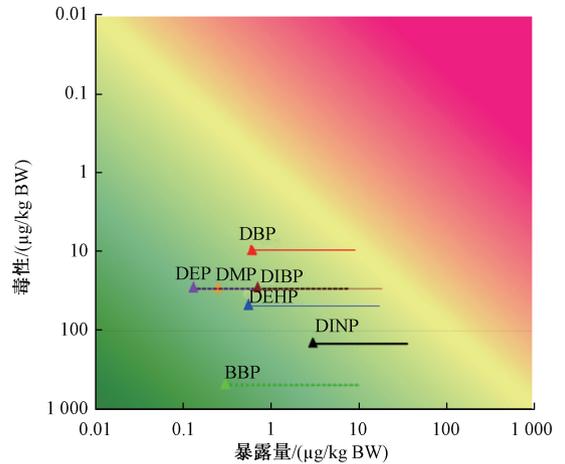


图2 2~6岁儿童高食物消费量人群PAEs膳食暴露的风险排序

Figure 2 Risk ranking of diet exposure of 7 PAEs to high food consumption population of 2-6 years children in China

2.5 我国2~6岁儿童PAEs暴露风险范围预测

以现有监测数据为基础,毒性不变的情况下,预测我国2~6岁儿童7种PAEs从最小暴露量到最大暴露量的风险范围。由图3可见,DBP最大暴露量超过MOE边界上限,DEHP、DIBP和DINP的风险处于黄色区域,其他3种PAEs的最大暴露量均位于绿色区域,表明风险较低。7种PAEs的风险排序为:DBP>DIBP>DMP>DEHP>DEP>DINP>BBP。



注:▲为暴露量最小值

图3 2~6岁儿童7种PAEs膳食暴露风险范围的预测
Figure 3 Risk ranges of diet exposure of 7 PAEs to 2-6 years children in China

2.6 2~6岁儿童3种PAEs暴露的TTC PLOT结果为更好的展示应用TTC方法确定DMP、DEP、DIBP3种物质的暴露风险,应用TTC PLOT分析这3种物质最大暴露量与TTC的关系,结果见图4。由图可见,目前我国2~6岁儿童一般人群3种化合物最大暴露量均位于红色标线左侧,表明风险较低。

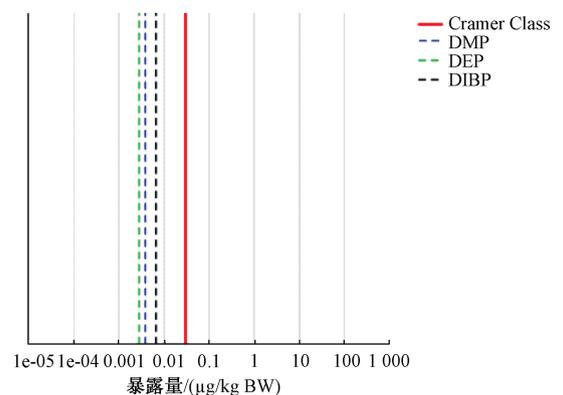


图4 2~6岁儿童DMP、DEP、DIBP暴露风险的TTC PLOT
Figure 4 TTC PLOT for risks of DMP, DEP and DIBP to 2-6 years children in China

3 讨论

RISK21 方法为风险评估提供了框架和路径,从

而可以更清晰的明确数据需求,同时根据数据的层级,循环使用 RISK21 路径进行分层分析,根据评估目的考虑相应的投入,便于风险管理者采取适宜的管理措施。RISK21 方法利用毒性和暴露量两种变量直观反映出食品中某种化学物或某些化学物对人类健康风险大小,不但可以反映化学物毒性、暴露数据的充分度,还可以将食品化学物的风险排序以图形的方式展示,将密集形数据转化为可视图形,便于风险管理者或非专业人士理解。RISK21 在风险排序中也发挥了极好的作用,以可视图形方式展现风险水平^[25]。此外,RISK21 方法在对未知危害物的风险预测中也有一定的作用,可以通过 TTC PLOT 以及 RISK PLOT 分析其潜在的风险大小,便于风险管理者制定相应的措施^[26-28]。

本研究以 7 种 PAEs 作为模式物,应用 RISK21 方法对我国 2~6 岁儿童 7 种 PAEs 膳食暴露风险进行评估。采用 RISK21 框架提供的分析路径图,在明确评估目的后,根据 RISK21 路径图着手收集毒性和暴露资料。在 RISK PLOT 中输入毒性和暴露数据作图,结果表明,我国 2~6 岁儿童 7 种 PAEs 总体的暴露风险较低,2~6 岁儿童一般人群风险总体处于黄色区域以下的绿色区域,但在食物消费量增加时,其健康风险呈上升趋势,毒性不变时,DBP 暴露量达到最大值时超过 MOE,需要关注其健康风险。RISK PLOT 显示 DBP 毒性最大,BBP 毒性最小;DINP 暴露量最高,在风险管理决策中应重点加强 DBP 的毒性研究,降低 DINP 的暴露量。DBP 的健康指导值是以发育毒性为观察终点,基于观察到不良作用的最低剂量(LOAEL)2 mg/kg BW 和 200 倍的不确定系数获得的。在开展高层级分析时可通过进一步明确不确定系数得到更加精确的健康指导值作为毒性依据。对于 DINP,图形显示引起健康风险的主要来源是暴露量,在高层级分析中,要对 DINP 在各类食物中的含量数据进行优化,同时细化 2~6 岁儿童 DINP 高含量食物的消费量,优化 DINP 暴露量。

我国 2~6 岁儿童 7 种 PAEs 总体的暴露风险较低,与经典风险评估结论相同^[20-24]。风险是危害发生的可能性和严重程度的乘积。在风险表征时,经典的风险评估只是以暴露量与健康指导值或毒性分离点的比值进行比较,以低、中、高等定性的方式表示风险。周萍萍等^[29]建立的化学物风险分级模型,虽然引入了危害后果和可能性两个变量,但风险分级结果

也只能以低、中、高等定性的方式表示。而 RISK21 可以将大量的数据表格转化为一个图形,用图形展现风险大小,可直观的表达风险结果,不但易于理解,还具有结果高度可视化、过程透明化、运用灵活等优势,能够以直观的方式向风险管理者展示需要关注的健康风险因子的优先次序。同时其网络工具的界面十分友好互动,可自由选择代表化学物的表现图形,可以清晰的区分不同化学物的风险水平及关注区域,同时在图形中可以看出不同化学物发展趋势,便于风险管理者制定管理措施及干预后产生的效果。

RISK21 在使用过程中也存在一些不足。例如,RISK21 不能生成图形历史记录,多次对不同暴露情形的危害因素的风险进行排序时,因为不能生成历史记录,在 RISK21 scenario 的输入参数选项中要不断的重复输入;横纵轴间距不可随意调整,对多个危害因素不同暴露水平风险进行分析时,由于轴距较近,很容易造成图形重叠;要实现区分需标注名称,但名称位置不能调节,常产生重叠现象,无法区分;图形模块较单一,在应用 RISK21 同时分析多个危害因素时,不易区分;对于毒性不在一个数量级的危害因素暴露风险进行分析时,不能在同一图形中展现,因此无法对一类或不同类别的化合物的风险大小排序。在 TTC PLOT 中,不能对 Cramer 分类不同的化合物进行比较。建议在 RISK PLOT 图形属性中横纵轴的选项关联取消,风险背景可调,可使多个毒性或暴露几何差别的危害因素在同一图表中显示。建议增加对同一元素在同种或不同种食品的累积(迭加)风险的结果展示功能。建议在 TTC PLOT 图形属性中增加可多选的 Cramer 分类,可使多种不同 Cramer 分类的化合物在一张图表中显示,以对化合物的危害大小进行排序。

参考文献

- [1] DOE J E, LANDER D R, DOERRER N G, et al. Use of the RISK21 roadmap and matrix: human health risk assessment of the use of a pyrethroid in bed netting[J]. Crit Rev Toxicol, 2016, 46(1):54-73.
- [2] SOLOMON K R, WILKS M F, BACHMAN A, et al. Problem formulation for risk assessment of combined exposures to chemicals and other stressors in humans[J]. Crit Rev Toxicol, 2016, 46(10):835-844.
- [3] 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.
- [4] 张景,王竹天,樊永祥,等.邻苯二甲酸酯类的毒性、分析方

- 法及使用规定[J].中国食品卫生杂志,2012,24(5):504-517.
- [5] 隋海霞,王珊,杨大进,等.我国成人饮白酒者抗雄激素作用样邻苯二甲酸酯类物质的累积风险评估[J].中国食品卫生杂志,2015,27(4):451-455.
- [6] 吴德生,秦道云,谭琴,等.邻苯二甲酸酯类化合物的生殖毒性及其环境内分泌干扰效应[J].癌变·畸变·突变,2015,27(4):316-322.
- [7] 葛建,林芳,邓同乐,等.塑料中PAEs 环境污染向食品模拟物中迁移及对 CYP3A4 和芳香化酶的影响[J].中国食品学报,2014,14(11):165-170.
- [8] 屈蓉,吴先富,马玲云,等.邻苯二甲酸酯法规、测试标准及分析方法研究概述[J].药物分析杂志,2013,33(9):1471-1479.
- [9] BAUER M J, HERRMANN R. Estimation of the environmental contamination by phthalic acid esters leaching from household wastes[J]. Sci Total Environ, 1997,208(1/2):49-57.
- [10] 赵文红,厉曙光,蔡智鸣.酞酸酯类增塑剂毒理研究进展[J].环境与职业医学,2003,20(2):135-138.
- [11] 鲍佳沁,王敏,高曦,等.邻苯二甲酸酯类暴露风险评估研究进展[J].食品科学,2014,35(23):337-341.
- [12] GUO Y Y, YANG Y J, GAO Y, et al. The impact of long term exposure to phthalic acid esters on reproduction in Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*) [J]. Environ Pollut, 2015,203(4):130-136.
- [13] 刘明奇,赵跃,慕天,等.邻苯二甲酸酯与乳腺癌关系的病例对照研究[J].环境与职业医学,2018,35(3):218-223.
- [14] 刘淑敏,常薇.邻苯二甲酸酯致雌性生殖系统毒性及其机制的研究进展[J].环境与健康杂志,2013,30(4):374-377.
- [15] 杨伟浩,王艳梅,徐宁,等.邻苯二甲酸酯暴露与血脂异常的关系研究[J].中国工业医学杂志,2017,30(1):9-13.
- [16] 毛伟峰,刘飒娜,刘兆平,等.动物源性食品邻苯二甲酸酯类物质含量分析[J].中国食品学报,2016,16(5):161-166.
- [17] PATLEWICZ G, WAMBAUGH J F, FELTER S P, et al. Utilizing threshold of toxicological concern (TTC) with high throughput exposure predictions (HTE) as a risk-based prioritization approach for thousands of chemicals [J]. Comput Toxicol, 2018,7(2):58-67.
- [18] NELMS M D, PRADEEP P, PATLEWICZ G. Evaluating potential refinements to existing threshold of toxicological concern (TTC) values for environmentally-relevant compounds [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2019,109:104505.
- [19] BOOBIS A, BROWN P, CRONIN M, et al. Origin of the TTC values for compounds that are genotoxic and/or carcinogenic and an approach for their re-evaluation [J]. Crit Rev Toxicol, 2017,47(8):705-727.
- [20] 隋海霞,蒋定国,吴平谷,等.中国居民邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯膳食摄入水平及其风险评估[J].中华预防医学杂志,2015,49(3):218-222.
- [21] 王彝白纳,蒋定国,杨大进,等.中国居民邻苯二甲酸二丁酯膳食摄入水平及其风险评估[J].中国食品卫生杂志,2016,28(6):800-804.
- [22] ZHANG L, JIANG D G, SUI H X, et al. Dietary exposure to benzyl butyl phthalate in China [J]. Biomed Environ Sci, 2016,29(5):365-373.
- [23] 毛伟峰,刘飒娜,刘兆平,等.中国居民邻苯二甲酸二异壬酯膳食摄入水平及其风险评估[J].卫生研究,2015,44(5):124-128.
- [24] 雍凌,燕燕,刘兆平,等.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[J].中国食品卫生杂志,2016,28(2):254-258.
- [25] WOLF D C, BACHMAN A, BARRETT G, et al. Illustrative case using the RISK21 roadmap and matrix: prioritization for evaluation of chemicals found in drinking water [J]. Crit Rev Toxicol, 2016,46(1):43-53.
- [26] TURLEY A E, ISAACS K K, WETMORE B A, et al. Incorporating new approach methodologies in toxicity testing and exposure assessment for tiered risk assessment using the RISK21 approach: case studies on food contact chemicals [J]. Food Chem Toxicol, 2019,134:110819.
- [27] WOLF D C, EMBRY M R. Response to letter to the editor from Chappelle, Spence, and Tury concerning Wolf, et al. 2016: illustrative case using the RISK21 roadmap and matrix: prioritization for evaluation of chemicals found in drinking water [J]. Crit Rev Toxicol, 2016,46(10):913-914.
- [28] DELLARCO M, ZALESKI R, GABOREK B J, et al. Using exposure bands for rapid decision making in the RISK21 tiered exposure assessment [J]. Crit Rev Toxicol, 2017,47(4):317-341.
- [29] 周萍萍,刘兆平,张磊,等.化学物健康风险分级模型研究及其初步应用[J].中国食品卫生杂志,2015,27(2):185-189.