

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20241116001 CSTR: 32062.14.AJE.1673-5897.20241116001

胡廷英, 崔艳芳, 闫振飞, 等. 下一代风险评估及其应用进展[J]. 生态毒理学报, 2025, 20(2): 25-33.

HU T Y, CUI Y F, YAN Z F, et al. Next generation risk assessment and its application progress [J]. Asian journal of ecotoxicology, 2025, 20(2): 25-33.

下一代风险评估及其应用进展

胡廷英^{1,2}, 崔艳芳³, 闫振飞², 叶璟¹, 冯承莲^{2,*}

1. 上海应用技术大学化学与环境工程学院, 上海 201418

2. 中国环境科学研究院 环境基准标准与风险管控全国重点实验室, 北京 100012

3. 中冶节能环保有限责任公司, 北京 100088

收稿日期: 2024-11-16 录用日期: 2024-12-23

摘要: 随着科学技术的不断进步、替代毒理学的快速发展以及动物实验禁令在部分国家和地区的推广, 传统风险评估的局限性日益凸显, 下一代风险评估(next generation risk assessment, NGRA)应运而生。NGRA 是一种替代动物实验的新型风险评估方法, 它依赖于通过体外测试、体外-体内外推(*in vitro* to *in vivo* extrapolation, IVIVE)、计算毒理学、交叉参照等新路线方法(new approach methodologies, NAMs)生成的数据, 这些方法使用基于人类的模型, 准确地反映了人类生物学, 增加了风险评估的准确性以及高效性。本文系统整理了 NGRA 的研究现状和进展, 简要介绍了 NGRA 的框架, 主要围绕 NGRA 采用的 NAMs 及面临的挑战进行了重点分析, 同时分享多种暴露场景下的应用案例, 并对 NGRA 未来研究方向进行展望, 以期为我国化学物质环境管理提供更好的方法学支撑。

关键词: 下一代风险评估; 体外测试; 体外-体内外推; 计算毒理学; 交叉参照; 新路线方法

文章编号: 1673-5897(2025)2-025-09 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Next Generation Risk Assessment and Its Application Progress

HU Tingying^{1,2}, CUI Yanfang³, YAN Zhenfei², YE Jing¹, FENG Chenglian^{2,*}

1. School of Chemical and Environmental Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, China

2. State Key Laboratory of Environmental Criteria and Risk Assessment, Chinese Research Academy of Environmental Sciences, Beijing 100012, China

3. Energy Conservation and Environmental Protection Co., Ltd, Beijing 100088, China

Received 16 November 2024 accepted 23 December 2024

Abstract: With the continuous advancement of science and technology, the rapid development of alternative toxicology, alongside, the promotion of animal testing bans in certain countries and regions, the limitations of traditional risk assessment methods have become increasingly apparent. As a result, next generation risk assessment (NGRA) has emerged as a novel risk assessment approach that serves as an alternative to animal testing. NGRA relies on data generated through new approach methodologies (NAMs), such as *in vitro* testing, *in vitro-to-in vivo* extrapolation (IVIVE), computational toxicology, and read-across. These methods utilize human-based models that accurately reflect human biology, thereby enhancing both the accuracy and efficiency of risk assessment. This paper systematically reviews the current state and progress of NGRA research, provides a brief introduction to the NGRA

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(42277274, 42394154)

第一作者: 胡廷英(2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向为生态毒理学, E-mail: 2384058411@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author), E-mail: fengcl@craes.org.cn

framework, focuses on the NAMs employed by NGRA and discusses the challenges it faces. Additionally, it shares application cases under various exposure scenarios and explores future research directions. The goal is to offer methodological support for the environmental management of chemical substances in China.

Keywords: next generation risk assessment; *in vitro* testing; *in vitro* to *in vivo* extrapolation; computational toxicology; read-across; new approach methodologies

0 引言

传统的风险评估方法主要依赖“危害识别”,通过动物实验来确定化学物质的内在毒性,并结合暴露评估预测其对人类健康和生态系统的潜在威胁,这种方法耗时长、成本高,且面临伦理争议^[1]。随着风险评估技术的进步,3R 原则(replacement, reduction, and refinement,即替代、减少和优化动物实验)逐渐受到重视,传统的动物实验方法逐步被非动物实验方法替代,形成了一种新式风险评估方法,即下一代风险评估(next generation risk assessment, NGRA)^[2]。NGRA 概念的首次提出可以追溯到2010年,当时美国环境保护局启动了“NexGen”项目,旨在通过应用新兴分子、系统生物学和计算方法,为下一代风险科学开发新的范式。国际化妆品监管合作组织(International Cooperation on Cosmetics Regulation, ICCR)具体通过化妆品原料风险评估的综合策略率先探索了这一范式在现实生活中的应用^[3]。NGRA 依赖于通过新路线方法(new approach methodologies, NAMs)生成的数据,这些方法使用基于人类的模型,旨在更准确地反映人类生物学。NAMs 包括体外模型或计算机模拟模型,这些方法通常不会单独使用,而是结合成一个迭代和分层的过程,共同用于评估安全性^[4]。近年来,NGRA 在国际上的研究与应用取得了显著进展。体外测试技术、计算机模拟方法的快速发展使得 NGRA 具备了较强的科学性和可操作性。同时,欧盟、美国等也逐步推动了 NGRA 在各个领域中的应用,在减少动物实验方面取得了积极成效^[5-8]。

NGRA 具有重要意义,它不仅通过减少动物实验,解决了传统评估方法的伦理争议,还通过提升评估的准确性和效率,能够更好地应对化学物质带来的风险挑战。本文系统整理了 NGRA 的研究现状和进展,简要介绍了 NGRA 的框架,主要围绕 NGRA 采用的 NAMs 及面临的挑战进行了重点分析,同时分享多种暴露场景下的应用案例,并对 NGRA 未来研究方向进行展望,以期为我国化学物质环境管理提供更好的方法学支撑。

1 NGRA 的框架

NGRA 采用了整合测试和评估方法(integrated approaches to testing and assessment, IATA)和 NAMs,以便在不使用实验动物的情况下尽可能利用现有信息和有针对性地生成新数据^[9]。IATA 作为毒理学评估决策的新技术方法,将现有的多种信息源进行整合,包括通过 NAMs 生成的数据以及现有的通过传统的动物测试方法所得的数据,必要时还需针对性地指导开展非动物测试获得新的数据,通过一系列迭代策略的评估和分析,以获得风险评估结论,可为制定化学物质的风险管理决策提供依据^[9]。NGRA 框架主要包含暴露评估和效应评估这2个核心部分。在暴露评估中,通过时间累积的环境监测,分析化学物质环境暴露情况,利用基于生理的毒代动力学(physiologically based toxicokinetic, PBTK)模型和体外-体内外推(*in vitro* to *in vivo* extrapolation, IVIVE)方法,推导出与环境外暴露剂量相对应的靶器官和组织的体内暴露浓度^[10]。在效应评估中,重点研究生态毒理机制,通过识别分子起始事件(molecular initiating event, MIE)、关键事件(key event, KE)、有害结局(adverse outcome, AO)、关键事件关系(key event relationship, KER),构建有害结局路径(adverse outcome pathway, AOP)^[11]。AOP 是一种描述从分子层面的初始生物学事件到最终有害效应之间因果关系的框架,它通过一系列的生物学过程将这些事件串联起来,以揭示不同生物活性靶点在毒理学效应中的角色和相互关系。AOP 框架的构建依赖于大量的生物学数据,尤其是转录组和蛋白组数据。这些数据分别从基因表达和蛋白质水平揭示化学物质的作用机制,帮助建立 AOP 框架中的关键事件和信号通路^[12]。通过 AOP 框架,可以深入理解化学物质在生物体内引发不良效应的机制,并通过剂量-反应关系推导出效应触发值(point of departure, POD)^[12]。最后,在风险表征中,结合暴露评估和效应评估的信息,通过比较暴露水平与效应阈值(如 POD),评估化学物质对人类健康或生态系统的实际风险。NGRA 框架不仅能量化风险,还可明确风

险的关键驱动因素,为制定风险管理措施和政策提供科学支持。

2 NGRA 采用的 NAMs

NAMs 最初是在美国环境保护局(United States Environmental Protection Agency, US EPA)和欧洲化学品管理局(European Chemicals Agency, ECHA)等监管机构的推动下发展起来的,作为健康风险评估的新工具,旨在减少动物实验,并促进化学品管理的规范化^[13-14]。NAMs 是指能够在不依赖动物实验的情况下,为外源因素的健康和环境危害与风险评估提供有用信息的技术、方法、方案或其组合^[3, 11, 14],如体外测试、体外-体内外推(*in vitro* to *in vivo* extrapolation, IVIVE)、计算毒理学、交叉参照等^[2]。从毒代动力学的视角出发, NAMs 研究化学物质在生物体内的吸收、分布、代谢和排泄(absorption, distribution, metabolism, and excretion, ADME)过程。从毒效动力学的视角出发,这些方法则深入探究化学物质对细胞、组织、器官、机体、种群乃至生态系统的毒性作用机制^[14]。毒代-毒效动力学模型可将化学物质外暴露剂量、ADME 动态过程、靶器官组织的内暴露浓度、定量网络分子事件和阈值、有害结局之间建立定量连接^[11]。目前 NAMs 主要应用于快速高效地识别化学品的危害特征、收集剂量-反应数据,并对化学品进行优先排序,从中筛选出需要深入测试评估的化学品,显著提高化学品风险评估的效率。NAMs 的大规模开展和实施为化学品的危害表征和风险评估提供了适合的科学基础,为更多与人类相关的安全评估提供信息^[15]。

2.1 体外测试

NGRA 的主流技术路线通过体外测试方法获得化学物质的吸收、分布、代谢和排泄数据(absorption, distribution, metabolism, and excretion, ADME)构建毒代动力学模型、利用高通量体外测试和有害结局路径(adverse outcome pathway, AOP)等方法获得毒效动力学参数^[2]。体外测试的优势在于其灵活性、可重复性和较低的成本,同时能够在早期阶段提供初步的安全性数据。体外测试是 NGRA 的基础,先进的体外测试有 3D 类器官、定量结构-活性关系(quantitative structure-activity relationships, QSARs)、高通量筛选生物测定、组学、微生理系统、机器学习模型和人工智能等^[3]。这些体外测试在定量危害表征中的应用依赖于准确的浓度-反应关系从体外到体内的外推,这一过程称为体外-体内外推

(IVIVE)^[16]。

2.2 IVIVE

IVIVE 可以被广泛定义为一种利用体外实验数据来预测体内现象的方法,包括毒效动力学体外-体内外推、毒代动力学体外-体内外推^[17]。实现 IVIVE 的主要策略包括数据驱动和机制驱动 2 种方法,数据驱动方法利用 QSARs 模型或简单数学模型建立体外测试浓度与体内潜在毒性剂量的关联,但应用范围有限。机制驱动方法则通过 PBTK 模型,结合生理、解剖和生化数据,定量描述化学物质在体内的动态变化,用以系统估计化学物质在生物体内的 ADME 特性,从而通过化学物质的环境外暴露剂量推导内暴露浓度,以及通过反向应用 PBTK 模型估计与体内等效的人体外暴露等效剂量^[17-18]。生理药动力学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)、生理生物动力学(physiologically based biokinetic, PBBK)和生理毒代动力学(PBTK)是同义词,只是在不同的应用领域有不同的习惯性叫法^[19]。

最早运用 PBTK-IVIVE 方法进行健康风险评估的案例之一是二氯甲烷 PBTK 模型。该模型通过迭代假设检验过程,探讨了二氯甲烷的毒代动力学以及谷胱甘肽转移酶在啮齿动物癌症发生机制中的作用^[20]。经济合作与发展组织(Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD)在 2021 年颁布的生理基础动力学(physiologically based kinetic, PBK)模型指南中列出了 PBK 模型在化学物质风险评估中可能的应用场景^[21]。2021 年 ICCR 发布的《化妆品成分安全评估的综合策略研讨会报告》中提到了关于含有 0.1% 香豆素的面霜和身体乳的经皮暴露风险评估,报告详细阐述了 PBK 模型在该过程中应用的具体步骤。首先,通过收集和预测暴露数据来评估香豆素在皮肤中的吸收情况;其次,结合体外靶点测试数据(point of departure from *in vitro* testing data, POD_{*in vitro*})评估香豆素的危害性;然后,使用 PBK 模型进行代谢作用校正(PBK-IVIVE),以精确预测体内暴露水平;最后,通过计算安全边界(MOS)获得风险评价结论,确保产品在安全使用范围内^[22]。XIE 等^[23]基于生理的毒代动力学方法,以双酚 A(BPA)和 4-壬基酚(4-NP)为例得出通路特异性人类等效剂量(human equivalent dose, HED)。LIN 等^[24]通过将 ToxCast 高通量体外测定与 PBPK-IVIVE 相结合,对双酚 A 及其类似物的联合暴露进行基于体外计算机模拟的概率风险评估。

基于 PBTK 模型的 IVIVE 方法在风险评估和毒性预测中展现出显著优点,包括提高预测准确性、考虑个体差异及数据整合能力,同时满足法规对替代实验的要求。然而,该方法也存在局限性,如模型复杂性、对高质量数据的需求、特定性限制以及较高的计算资源消耗^[25]。

2.3 计算毒理学方法

计算毒理学是一种利用计算机模型和算法来预测化学物质对生物体的毒性及其潜在风险的技术。它结合了化学、毒理学、生物信息学等多个学科的数据,通常通过机器学习和深度学习等方法进行高通量分析^[26]。沈超等^[27]将计算毒理学应用在农药毒性预测、活性筛查及风险评估中,为新时代背景下农药对人类健康及环境安全的环境风险评估提供新思路。美国环境保护局的下一代计算毒理学蓝图详细讨论了下一代计算毒理学的最新进展及应用,旨在替代传统的动物实验,并增强对环境化学品的毒性预测能力,通过推动风险评估的自动化、加速化和精准化,提高了化学品的危害识别和风险管理的效率,为环境保护和公共健康安全提供了科学依据^[28]。

计算机毒理学技术作为体内外实验的有力补充,能够减少对动物实验的依赖,降低毒性实验的成本和时间,推动更人道和可持续的毒理学研究。随着大数据挖掘、人工智能、机器学习和计算算力的提升,计算毒理学的建模框架和预测能力不断发展。同时计算毒理学技术也面临多重挑战,高质量计算模型的参数繁杂且不易获取,数据的质量和数量仍然是制约计算毒理学发展的瓶颈;生命系统的复杂性导致模型预测具有较高的难度,尤其是对于混合物的联合毒性效应评估仍然缺乏完善的技术手段;计算毒理学需要整合多种学科的知识和技术,包括大数据、人工智能、组学等,跨学科深度融合仍面临较大挑战^[29]。

2.4 交叉参照法

交叉参照法是一种计算毒理学方法,主要用来填补数据空白^[15]。通常基于“化学相似性原理”来预测未测试或表征不全的化学物质的毒性。化学相似性首先通过“结构相似性”建立,因为化学结构决定了物质的物理化学性质和潜在的反应性,而这些特性是化学物质与生物系统相互作用的关键因素^[30]。因此,化学相似性包括对结构、反应活性、常见代谢物的形成以及理化性质的相似性。生物相似性则关注化学物质的作用模式/机制、AOP 以及毒代

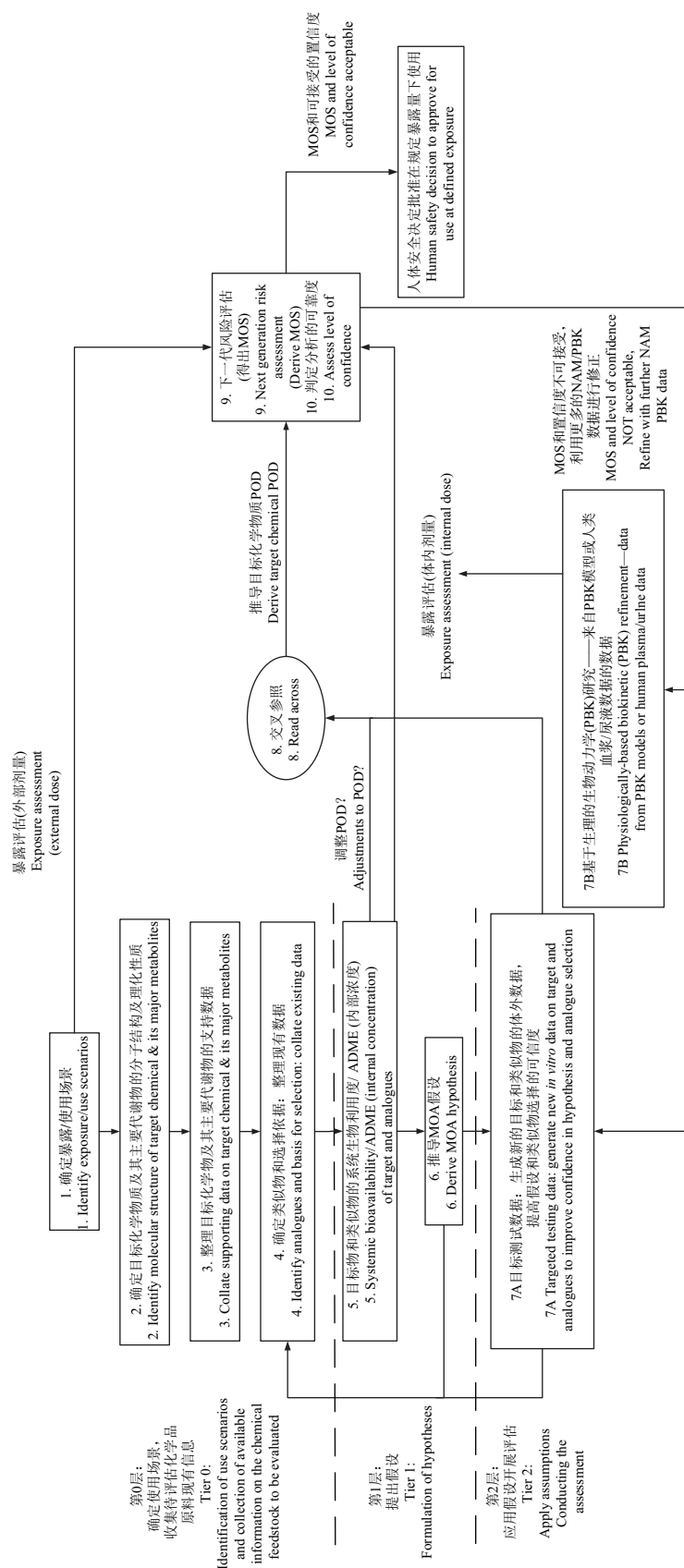
动力学的相似性。通过结合“化学相似性”和“生物相似性”,可以显著提高毒性预测的准确性。交叉参照法可采用一对一或一对多的方式进行,目前已有多种方法和工具来建立化学和生物相似性,并用于 NGRA 和化学品的监管评估。欧盟资助的研究计划 SEURAT-1,促成了一个基于暴露的模式驱动的工作流程的创建“10 步交叉参照流程”(图 1)^[31]。随着框架中层级的推进,交叉参照法会根据问题的定义、作用机制信息、数据可用性以及支持进一步实验或数据收集的资源不同而逐渐变得更加个性化。尽管缺乏正式的“验证”,科学上有效的 NAMs 仍可以在风险评估中发挥作用。

交叉参照法的优点在于它能够通过评估相似的化学物质组合,节省时间和资源,提高预测的可靠性。市场上也出现了多种实用工具来支持其实施,许多成功的案例研究为其有效性提供了实证依据^[32-35]。同时交叉参照法在毒性预测中也面临多个挑战,包括化学相似性并不总能确保生物活性相似,可能导致错误的结论;对复杂的多组分物质进行交叉参照时,缺乏详细的组成和生产工艺信息会影响其行为和毒性预测,增加了评估的难度;交叉参照在很多决策上依赖专家判断,如证据权重的评估、类似物的选择等,即使有指导框架,也难以避免主观偏差的影响^[36-38]。

NAMs 的种类繁多,发展迅速,但单一的替代方法有其局限性和适用范围,不可能建立一对一的替代方法完全替代传统动物实验,因此需要将多种 NAMs 及不同来源的信息整合使用,形成更为全面和高效的下一代风险评估体系,这种整合不仅提高了风险评估的准确性和可靠性,也为实现 3R 原则提供了有力支持^[39]。尽管这些新方法在提升评估效率和降低动物实验需求方面展现出显著优势,但在风险评估中的应用仍然面临诸多挑战^[15, 40]:目前多数国家的法律对新技术的支持有限;毒理学数据的全球共享不足,许多关键数据缺失;在我国, NAMs 正处于发展阶段,复合型跨学科人才短缺,科研经验不足。

3 下一代风险评估研究进展

近年来,基于 NAMs 的 NGRA 方法逐渐引起关注,并在化妆品、食品和化学品等领域开展了一些探索性研究和初步应用。以下总结了一些国外与国内典型研究与实践示例。

图 1 10 步交叉参照流程^[31]Fig. 1 10-step read-across process^[31]

在化妆品领域,欧洲研究人员致力于开发非动物实验方法,以减少或替代传统的动物实验。2020年,ROGIER等^[41]在一项研讨会上提出了一种非动物方法框架,探索如何使用体外测试和生物信息学工具来评估化妆品成分的毒性和潜在致敏性;HEWITT等^[42]和OUEDRAOGO等^[43]的研究利用生物动力学和结构相似性方法,对苯氧乙醇和对羟基苯甲酸酯的代谢作用及致敏性进行体外评估,并用量效关系实现体内剂量的预测。2021年,BURY等^[44]设计了一种新的框架,进一步开展了咖啡因在化妆品中的非动物实验风险评估,展示了基于暴露引导的风险评估框架的有效性,验证了在风险评估中利用替代方法评估潜在毒性的可行性;OECD将NGRA方法用于评估苯氧乙醇在1%浓度下的系统毒性,展示了如何结合体外代谢数据和PBTK模型来预测系统暴露水平^[45]。

在化学品领域,OECD在2018年发布的《综合测试与评估方法(IATA)案例研究的考量报告》中列举了不同国家使用基于NAMs的风险评估方法进行化学品风险评估的实际案例,这些案例研究涵盖了不同的化学物质和评估端点,展示了如何在不同的化学评估中应用NGRA^[46]。2022年,WESTMORELAND等^[47]讨论了NGRA框架如何有效地整合NAMs,以推动化学品的无动物毒性测试和风险评估,这些新方法涵盖体外实验、高通量筛选、计算毒理学和体内外模型等,展示了这些NAMs工具如何在风险评估中发挥作用,特别是在实际应用中帮助填补传统动物实验不足,提升数据准确性和评估效率。

在食品安全领域,2019年,联合利华的研究团队开发了基于暴露的NGRA框架用于评估香豆素等食品香料的安全性,通过结合膳食暴露数据、体内药代动力学模型和计算工具来计算安全边际,展示了其在减少动物实验基础上有效评估风险的潜力^[48]。

近年来,国内也开始逐步应用基于NAMs的NGRA方法^[2, 27, 24],但也只是处于初级阶段,未来还有很长的路要走。

4 挑战和展望

尽管NGRA在许多方面具有潜力,但其在全球范围内的研究和应用尚不够充分,目前仍面临诸多挑战^[49-51]。

(1)数据质量与可用性:尽管NGRA方法依赖于高通量体外测试和计算毒理学技术,但高质量、公开的实验数据缺乏,尤其是目标化学物的物理化学性

质和毒性数据不足,这使得风险评估的准确性受到影响。此外,现有数据的质量和标准化水平参差不齐,可能导致模型预测的可靠性下降。

(2)模型复杂性:NGRA涉及多种模型的集成,如生理基础动力学(PBK)模型和毒代动力学(TK)模型,增加了评估过程的复杂性。这些模型需要精确的参数设置和生物学理解,过于复杂的模型可能导致难以实施和解释。

(3)体外模型的局限性:体外实验无法真正模拟体内复杂的生理环境,导致体外到体内外推的合理性不足,限制了风险评估结果的可靠性。

(4)跨学科整合:有效的NGRA需要化学、毒理学、生物学和计算科学等多个学科的协同合作。然而,学科之间的沟通和数据共享常常面临障碍,影响了综合评估的效率和效果。

(5)专业人才短缺:应用NGRA所采用的NAMs需要跨学科专业知识,包括毒理学、计算科学和生物信息学等领域,而具备此类知识的复合型人才仍然稀缺。

面对NGRA所面临的挑战,未来研究应着重于提升数据质量与标准化,简化模型结构以降低复杂性,促进化学、毒理学和计算科学等领域的跨学科合作,加强对NGRA方法的科学普及与教育,并探索机器学习和人工智能等新技术,以提高数据分析能力和模型预测的准确性。通过集中在这些关键领域,研究将推动NGRA方法的有效应用,进而增强化学物质风险评估的科学性和可靠性,为我国化学物质环境管理提供更好的方法学支撑。

通信作者简介:冯承莲(1981—),女,博士,研究员,主要研究方向为水生生态毒理、水质基准和风险评估。

5 参考文献

- [1] 罗飞亚,苏哲,黄湘鹭,等. 下一代风险评估在化妆品原料安全性评价的应用研究进展[J]. 日用化学工业(中英文), 2023, 53(1): 79-85.
LUO F Y, SU Z, HUANG X L, et al. The research progress of next generation risk assessment in safety evaluation of cosmetic ingredients[J]. China surfactant detergent & cosmetics, 2023, 53(1): 79-85.
- [2] 王小丹,谢锐莉,许宜平,等. 替代动物实验中的体内外推方法[J]. 生态毒理学报, 2024, 19(4): 13-26.
WANG X D, XIE R L, XU Y P, et al. *In vitro* to *in vivo* extrapolation: facilitating alternatives to animal testing in chemical health risk assessment[J]. Asian journal of eco-

- toxicology, 2024, 19(4): 13-26.
- [3] HRISTOZOV D, BADETTI E, BIGINI P, et al. Next generation risk assessment approaches for advanced nanomaterials: current status and future perspectives[J]. NanoImpact, 2024, 35: 100523.
- [4] NICOL B, VANDENBOSSCHE-GODDARD E, THORPE C, et al. A workflow to practically apply true dose considerations to *in vitro* testing for next generation risk assessment[J]. Toxicology, 2024, 505: 153826.
- [5] 苏哲, 罗飞亚, 邢书霞, 等. ICCR 关注议题: 技术差异和趋势分析[J]. 日用化学工业, 2021, 51(11): 1125-1133.
- [6] International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR). Integrated strategies for safety assessments of cosmetic ingredients part 1[EB/OL]. (2017-06-06)[2022-02-08]. https://www.iccr-cosmetics.org/downloads/topics/iccr-11_jwg_integrated_strategies_integrated_strategies_for_safety_assessments_of_cosmetic_ingredients_-_part_i.pdf.
- [7] International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR). Integrated strategies for safety assessment of cosmetic ingredients part 2[EB/OL]. [2022-02-08]. https://www.iccr-cosmetics.org/downloads/topics/iccr_integrated_strategies_for_safety_assessment_of_cosmetic_ingredients_part_2.pdf.
- [8] U.S. Environmental Protection Agency (US EPA). Next generation risk assessment: incorporation of recent advances in molecular, computational, and systems biology[EB/OL]. (2014-09-01)[2022-02-08]. <https://assessments.epa.gov/risk/document/&deid=286690>.
- [9] 彭辉, 宗尤佳, 彭双清, 等. 整合测试与评估方法(IATA)及其应用进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2024, 38(10): 742-751.
- PENG H, ZONG Y J, PENG S Q, et al. Progress in integrated approach to testing and assessment (IATA) and its applications[J]. Chinese journal of pharmacology and toxicology, 2024, 38(10): 742-751.
- [10] 管娜, 朱斌, 赵申升, 等. 生理动力学模型及其在健康风险评估中的应用进展和展望[J]. 生态毒理学报, 2024, 19(4): 1-12.
- GUAN N, ZHU B, ZHAO S S, et al. The development and future prospective of physiologically based kinetic models and its applications in risk assessment[J]. Asian journal of ecotoxicology, 2024, 19(4): 1-12.
- [11] 刘盛男, 张强, 皮静波. 基于生理的毒代/毒效动力学定量体外-体内外推技术[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2024, 38(10): 766-772.
- LIU S N, ZHANG Q, PI J B. New approach methodologies for toxicity testing: physiological based toxicokinetics/toxicodynamics *in vitro* to *in vivo* extrapolation[J]. Chinese journal of pharmacology and toxicology, 2024, 38(10): 766-772.
- [12] 李旻涛, 陈佳辉, 姜蓓蓓, 等. 定量有害结局路径的构建方法及在毒理学中的应用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2024, 38(6): 473-480.
- LI M T, CHEN J H, JIANG B B, et al. Advances in construction and applications of quantitative adverse outcome pathways in toxicology[J]. Chinese journal of pharmacology and toxicology, 2024, 38(6): 473-480.
- [13] CARMICHAEL P L, BALTAZAR M T, CABLE S, et al. Ready for regulatory use: NAMs and NGRA for chemical safety assurance[J]. ALTEX, 2022, 39(3): 359-366.
- [14] 杨辉, 施妙盈, 杨道远, 等. 新途径方法在中国食品毒理学研究中的应用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2024, 38(10): 734-741.
- YANG H, SHI M Y, YANG D Y, et al. Applications of new approach methodologies in food toxicology research in China[J]. Chinese journal of pharmacology and toxicology, 2024, 38(10): 734-741.
- [15] 贾栗, 范瑞棋, 张婉君, 等. 化学品风险评估新技术方法的发展及应用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2022, 36(10): 793-800.
- JIA L, FAN R Q, ZHANG W J, et al. Development and application of new approach methodologies in chemical risk assessment[J]. Chinese journal of pharmacology and toxicology, 2022, 36(10): 793-800.
- [16] NAJJAR A, PUNT A, WAMBAUGH J, et al. Towards best use and regulatory acceptance of generic physiologically based kinetic (PBK) models for *in vitro*-to-*in vivo* extrapolation (IVIVE) in chemical risk assessment[J]. Archives of toxicology, 2022, 96(12): 3407-3419.
- [17] BELL S M, CHANG X Q, WAMBAUGH J F, et al. *In vitro* to *in vivo* extrapolation for high throughput prioritization and decision making[J]. Toxicology in vitro, 2018, 47: 213-227.
- [18] CHANG X Q, TAN Y M, ALLEN D G, et al. IVIVE: facilitating the use of *in vitro* toxicity data in risk assessment and decision making[J]. Toxics, 2022, 10(5): 232.
- [19] Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Report on considerations from case studies on integrated approaches for testing and assessment (IATA) [R]. Paris: Environment, Health and Safety Division, Environment Directorate, OECD, 2021, 350: 36.
- [20] ANDERSEN M E, CLEWELL H J, GARGAS M L, et al. Physiologically based pharmacokinetics and the risk as-

- essment process for methylene chloride[J]. Toxicology and applied pharmacology, 1987, 87(2): 185-205.
- [21] Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Guidance document on the characterisation, validation and reporting of physiologically based kinetic (PBK) models for regulatory purposes[S]. Environment, Health and Safety, Environment Directorate, OECD, 2021, 331: 13-01.
- [22] International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR). Integrated strategies for safety assessment of cosmetic ingredients: workshop report[EB/OL]. [2022-02-08]. <https://www.iccr-cosmetics.org/topics-documents/5-integrated-strategies-for-safety-assessment>.
- [23] XIE R L, WANG X D, XU Y P, et al. *In vitro* to *in vivo* extrapolation for predicting human equivalent dose of phenolic endocrine disrupting chemicals: PBTK model development, biological pathways, outcomes and performance[J]. Science of the total environment, 2023, 897: 165271.
- [24] LIN Y J, LIN Z M. *In vitro -in silico*-based probabilistic risk assessment of combined exposure to bisphenol A and its analogues by integrating ToxCast high-throughput *in vitro* assays with *in vitro* to *in vivo* extrapolation (IVIVE) via physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling[J]. Journal of hazardous materials, 2020, 399: 122856.
- [25] 李龙杰, 计佩影, 郑澳乐, 等. 人工智能结合生理药代动力学模型的研究进展[J]. 药学报, 2024, 59(9): 2491-2498.
- LI L J, JI P Y, ZHENG A L, et al. Research progress of artificial intelligence combined with physiologically based pharmacokinetic models[J]. Acta pharmaceutica sinica, 2024, 59(9): 2491-2498.
- [26] 赵雅萱, 杨道远, 黄美玲, 等. 下一代计算毒理学在食品安全风险评估中的应用[J/OL]. 环境化学, 2024. DOI: 10.7524/j.issn.0254-6108.2024071107. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=HJHX20240925009&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- ZHAO Y X, YANG D Y, HUANG M L, et al. The application of next-generation computational toxicology in food safety risk assessment[J/OL]. Environmental chemistry, 2024. DOI: 10.7524/j.issn.0254-6108.2024071107. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=HJHX20240925009&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [27] 沈超, 孙成亮, 郭沛霖, 等. 计算毒理学在农药毒性预测、活性筛查及风险评估中的应用[J]. 植物保护, 2023, 49(5): 279-287.
- SHEN C, SUN C L, GUO P L, et al. Application of computational toxicology in pesticide toxicity prediction, activity screening, and risk assessment[J]. Plant protection, 2023, 49(5): 279-287.
- [28] THOMAS R S, BAHADORI T, BUCKLEY T J, et al. The next generation blueprint of computational toxicology at the U.S. Environmental Protection Agency[J]. Toxicological sciences, 2019, 169(2): 317-332.
- [29] 丁俊杰, 王亮亮, 潘里. 人工智能背景下计算毒理学面临的挑战和机遇[C]//中国毒理学会第十次全国毒理学大会论文集. 珠海: 中国毒理学会, 2023: 587.
- [30] 高仁君, 付立杰. 交叉参照基本原理及研究进展[C]//中国毒理学会第十次全国毒理学大会论文集. 珠海: 中国毒理学会, 2023: 639.
- [31] ALEXANDER-WHITE C, BURY D, CRONIN M, et al. A 10-step framework for use of read-across (RAX) in next generation risk assessment (NGRA) for cosmetics safety assessment[J]. Regulatory toxicology and pharmacology, 2022, 129: 105094.
- [32] BHATIA S, SCHULTZ T, ROBERTS D, et al. Comparison of Cramer classification between Toxtree, the OECD QSAR Toolbox and expert judgment[J]. Regulatory toxicology and pharmacology, 2015, 71(1): 52-62.
- [33] BALL N. Toward good read-across practice (GRAP) guidance[J]. Altex, 2016, 33: 149-166.
- [34] GRACE P, GEORGE H, PRACHI P, et al. Navigating through the minefield of read-across tools: a review of *in silico* tools for grouping[J]. Computational toxicology, 2017, 3: 1-18.
- [35] BALL N, MADDEN J, PAINI A, et al. Key read across framework components and biology based improvements[J]. Mutation research/genetic toxicology and environmental mutagenesis, 2020, 853: 503172.
- [36] 管娜, 王莹, 戎志毅, 等. 交叉参照的基本原理及研究进展[J]. 毒理学杂志, 2022, 36(2): 96-101.
- GUAN N, WANG Y, RONG Z Y, et al. The principles and development of read-across[J]. Journal of toxicology, 2022, 36(2): 96-101.
- [37] 管娜, 王莹, 戎志毅, 等. 交叉参照中的不确定性的探讨[J]. 毒理学杂志, 2022, 36(3): 189-193, 198.
- GUAN N, WANG Y, RONG Z Y, et al. Assessment of uncertainty in read-across[J]. Journal of toxicology, 2022, 36(3): 189-193, 198.
- [38] BALL N, BARTELS M, BUDINSKY R, et al. The challenge of using read-across within the EU REACH regulatory framework; how much uncertainty is too much? Dipropylene glycol methyl ether acetate, an exemplary case study[J]. Regulatory toxicology and pharmacology,

- 2014, 68(2): 212-221.
- [39] 管娜, 董晶, 郭家彬. 整合测试与评估方法的新发展和应用案例[C]//中国毒理学会第十次全国毒理学大会论文集. 珠海: 中国毒理学会, 2023: 526.
- [40] 兰洁, 王雪, 黄芝瑛, 等. 基于计算毒理学的遗传毒性评价研究进展[J]. 中国药事, 2022, 36(10): 1203-1209.
- LAN J, WANG X, HUANG Z Y, et al. Research progress of genotoxicity assessment based on computational toxicology[J]. Chinese pharmaceutical affairs, 2022, 36(10): 1203-1209.
- [41] ROGIERS V, BENFENATI E, BERNAUER U, et al. The way forward for assessing the human health safety of cosmetics in the EU: workshop proceedings[J]. Toxicology, 2020, 436: 152421.
- [42] HEWITT N J, TROUTMAN J, PRZIBILLA J, et al. Use of *in vitro* metabolism and biokinetics assays to refine predicted *in vivo* and *in vitro* internal exposure to the cosmetic ingredient, phenoxyethanol, for use in risk assessment[J]. Regulatory toxicology and pharmacology, 2022, 131: 105132.
- [43] OUEDRAOGO G, ALEXANDER-WHITE C, BURY D, et al. Read-across and new approach methodologies applied in a 10-step framework for cosmetics safety assessment: a case study with parabens[J]. Regulatory toxicology and pharmacology, 2022, 132: 105161.
- [44] BURY D, ALEXANDER-WHITE C, CLEWELL H J, et al. New framework for a non-animal approach adequately assures the safety of cosmetic ingredients: a case study on caffeine [J]. Regulatory toxicology and pharmacology, 2021, 123: 104931.
- [45] Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Case study on use of an integrated approach for testing and assessment (IATA) for systemic toxicity of phenoxyethanol when included at 1% in a body lotion. Series on testing and assessment, No. 349[EB/OL].(2021-10-27)[2022-02-08]. <https://one.oecd.org/document/ENV/> CBC/MONO(2021)35/En/pdf.
- [46] Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Report on considerations from case studies on integrated approaches for testing and assessment (IATA) [R]. Paris: Environment, Health and Safety Division, Environment Directorate, OECD, 2018, 289: 25.
- [47] WESTMORELAND C, BENDER H J, DOE J E, et al. Use of new approach methodologies (NAMs) in regulatory decisions for chemical safety: report from an EPAA Deep Dive Workshop[J]. Regulatory toxicology and pharmacology, 2022, 135: 105261.
- [48] TANG D W, JON H, SARA L, 等. 下一代风险评估方法在食品安全风险评估中的应用[C]//中国毒理学会第九次全国毒理学大会论文集. 太原: 中国毒理学会, 2019: 238-239.
- [49] 刘盛男, 张强, 皮静波. 基于生理的毒代/毒效动力学定量体外-体内外推技术[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2024, 38(10): 766-772.
- LIU S N, ZHANG Q, PI J B. New approach methodologies for toxicity testing: physiological based toxicokinetics/toxicodynamics *in vitro* to *in vivo* extrapolation [J]. Chinese journal of pharmacology and toxicology, 2024, 38(10): 766-772.
- [50] 郭青榕, 王建设. 新路线方法在全氟和多氟烷基类化合物(PFAS)研究中的应用[J]. 生态毒理学报, 2024, 19(3): 49-60.
- GUO Q R, WANG J S. Application of new approach methodologies in per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS)[J]. Asian journal of ecotoxicology, 2024, 19(3): 49-60.
- [51] 许志旺, 何王秋, 孔韧. 计算模型在化合物毒性预测方面的应用及展望[J]. 现代计算机, 2024, 30(7): 81-85.
- XU Z W, HE W Q, KONG R. Application and prospects of computational models in predicting compound toxicity [J]. Modern computer, 2024, 30(7): 81-85. ◆