

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20170302001

左平春, 于洋, 张楠, 等. 农药环境风险评估中常用的计算毒理学模型软件[J]. 生态毒理学报, 2017, 12(4): 98-109

Zuo P C, Yu Y, Zhang N, et al. Commonly-used model softwares of computational toxicology in pesticide environmental risk assessment [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2017, 12(4): 98-109 (in Chinese)

农药环境风险评估中常用的计算毒理学模型软件

左平春¹, 于洋^{1,*}, 张楠², 郑玉婷¹, 李嘉琦¹, 林军¹, 纪明山³

1. 环境保护部固体废物与化学品管理技术中心, 北京 100125

2. 农业部农药检定所, 北京 100125

3. 沈阳农业大学, 沈阳 110866

收稿日期: 2017-03-02

录用日期: 2017-08-07

摘要: 农药的大量使用为我国带来了严重的环境和健康问题, 仅依靠传统生物测试和环境监测的方法已经不能满足农药风险评估的需要。利用计算毒理学模型, 可以实现农药的高通量风险评估。本文主要介绍了农药环境风险评估中常用免费的 EPI Suite、QSAR Toolbox 和 PBT Profiler 等定量结构-活性关系(Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR)模型软件和 SCI-GROW、PRZM-GW、China-PEARL 和 EQC 等环境多介质模型软件, 以期能为农药的风险评估和科学管理提供参考。

关键词: 农药; 风险评估; 计算毒理学; 模型软件

文章编号: 1673-5897(2017)4-098-12 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Commonly-used Model Softwares of Computational Toxicology in Pesticide Environmental Risk Assessment

Zuo Pingchun¹, Yu Yang^{1,*}, Zhang Nan², Zheng Yuting¹, Li Jiaqi¹, Lin Jun¹, Ji Mingshan³

1. Solid Waste and Chemical Management Center, MEP, Beijing 100125, China

2. Institute for the Control of Agrochemicals, MOA, Beijing 100125, China

3. Shenyang Agricultural University, Shenyang 110866, China

Received 2 March 2017

accepted 7 August 2017

Abstract: The great use of pesticides had caused seriously environmental and healthy problems. The traditional method, which just depends on biological testing and environmental monitoring, had been not able to meet the needs of pesticides risk assessment. The high-throughput risk assessment could be realized by computational toxicology models. In the article, some commonly-used and free QSAR model softwares, such as EPI Suite, QSAR Toolbox and PBT Profiler, and multimedia environmental model softwares, such as SCI-GROW, PRZM-GW, China-PEARL and EQC were introduced, which hopes to provide a reference to the risk assessment and scientific management of pesticides.

Keywords: pesticide; risk assessment; computational toxicology; model softwares

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFD0200208)

作者简介: 左平春(1992-), 男, 助理工程师, 研究方向为化学品环境管理, E-mail: zuopingchun@mepscc.cn

* 通讯作者(Corresponding author), E-mail: yuyang@mepscc.cn

我国化学农药的使用量居世界首位,据国家统计局统计 2014 年我国化学农药直接使用量高达 180.69 万吨^[1]。化学农药在保障粮食产量中发挥了重要作用,但是农药的大量使用也给生态环境和人体健康带来了严重危害。

据统计,在市场上使用的 14 万种化学品中,80% 以上的环境安全信息是缺失的^[1-2],农药作为化学品的一类,其面临的问题同样严峻。研究表明,约 80% 施用后的化学农药会直接进入环境,并在环境中迁移、转化和累积,且随着食物链放大,进而对人体健康和整个生态环境造成危害^[3]。然而,长期以来,农药风险评估仅仅依靠活体动物试验,这不仅严重违背了动物试验的替代(replacement)、减少(reduction)和改进(refinement)的 3R 原则,而且还存在剂量效应外推的困难。进入 21 世纪以来,世界各国都在积极探索采用各种技术和手段对农药进行风险评估,以预防和降低农药对环境的影响,利用计算毒理学模型可以实现农药的高通量 (high-throughput screening, HTS) 风险评估,对指导农药的安全使用、科学管理和风险交流具有重大意义^[4]。本文主要介绍了农药风险评估中常用的 QSAR 和多环境介质模型软件,综述了软件的特点、使用方法和预测功能等,以期对农药风险评估提供参考。

1 计算毒理学概述 (The summary of computational toxicology)

计算毒理学始于 20 世纪 80 年代初,是基于计算化学、化学/生物信息学和系统生物学原理,通过构建计算机(*in silico*)模型,来实现化学品环境暴露、危害与风险的高效模拟预测。美国环保署(United States Environmental Protection Agency, US EPA)将计算毒理学定义为“应用数学及计算机模型来预测、阐明化合物的毒副作用及作用机理”^[5]。计算毒理学模型主要包括 QSAR 模型、环境多介质模型、毒代动力学模型、计算化学模型和系统生物学模型,其中 QSAR 模型、环境多介质模型在农药等化学品环境风险评价中运用较多。进入 21 世纪,一些发达国家和组织高度重视计算毒理学的研究和模型软件的开发。例如,EPA 暴露评估模型中心(CEAM)开发的地下水、地表水和食物链等多种模型软件和《美国有毒物质控制法》(TSCA)发布的各类暴露和归趋模型软件;此外,欧盟化学品管理局(ECHA)和加拿大环境建模与化学中心(CEME)也都开发出了多种用于农药等化学品风险评估的模型软件。这些模型软件成为各国农

药的管理和政策制定的提供了重要手段和依据。

2 农药环境风险评估中常用的 QSAR 模型软件 (Commonly-used QSAR model softwares in pesticide environmental risk assessment)

20 世纪 30 年代,Hammett 等^[6]基于化学物质结构与活性之间的关系建立了线性自由能关系(LFER)理论,为(Q)SAR 的发展奠定了热力学理论基础。目前常用的 QSAR 方法有:Hansch 法、线性溶解能相关(LSER)法、Free-Wilson 法、三维 QSAR 分析方法、比较分子轨道法(MO)等^[7]。基于 QSAR 理论,研究人员相继开发出用于预测化学物质理化参数和毒性参数的各类 QSAR 模型,并且都已经实现软件化并提供给最终用户,例如 EPI Suite、QSAR Toolbox、T.E.S.T.和 PBT Profiler 等模型软件,已经广泛用于相关领域科学研究和化学品环境管理。

2.1 EPI Suite

EPI Suite^①由 US EPA 和 SRC 公司共同开发的,基于化学品物理、化学特性和环境归趋特性的一套电脑预测程序。版本 4.1 中包括了 16 个评估程序套件,可以对物质的理化参数、毒性参数进行预测。除此之外,EPI Suite 还集成了加拿大多伦多大学的 Mackay 提出的第三级(Level III)逸度算法(Fugacity Approach)多介质模型,用于估算化合物在各环境介质中的分布百分数,进而计算出各环境介质中的半衰期(表 1)。软件支持批处理,可以自动顺序处理多个化学物质^[8]。EPI Suite 可以通过输入农药等化学品的化学文摘号(CAS)、SMILES(Simplified molecular input line entry specification)码和结构式等直接进行预测,具有操作简单,适用范围广等特点,在环境化学研究中得到了广泛的应用。Eide-Haugmo 等^[9]利用 EPI Suite 预测了 40 多种胺类化学物质的生物降解和毒性,并与试验值相比较来验证该模型是否可以用于该类物质的筛选,结果表明 48% 的物质生物降解性和 66% 的物质毒性预测结果与试验一致。Kühne 等^[10]利用 EPI Suite 预测了 293 种化学物质在水、空气、沉积物和土壤中的半衰期,结果表明该模型具有较好的预测结果。Aronson 等^[11]利用收集的实验数据检验了 EPI Suite 对生物降解半衰期的预测能力,结果表明其准确度在 70%~80%。

① 下载地址: <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suite-tm-estimation-program-interface-v411>

表 1 EPI Suite 中的套件和预测功能
Table 1 Suite and predictive functions of EPI Suite

套件 Suite	预测功能 Prediction functions	理论方法 Theoretical method
KOWWIN TM	辛醇/水分配系数 Octanol-water partition coefficient, K_{ow}	片段常数法 Fragment constant method
AOPWIN TM	气相反应速率 Atmospheric oxidation program	SAR
HENRYWIN TM	亨利常数(空气/水分配系数) Henry's law constant	化学键贡献法, 基团贡献法 Bond contribution method, group contribution method
MPBPVP	熔点、沸点和蒸汽压 Melting point, boiling point and vapor pressure	基团贡献法 Group contribution method
BIOWIN TM	有氧和无氧生物降解概率 Probability of rapid aerobic and anaerobic biodegradation	线性和非线性、最终和初级生物降解、厌氧生物降解模型 Linear and non-linear, ultimate and primary, anaerobic biodegradation models
BioHCwin TM	重点是石油烃的生物降解半衰期 Specifically for biodegradation half-life of petroleum hydrocarbons	片段常数法 Fragment constant method
KOCWIN TM	土壤和沉积物的吸附系数 Soil and sediment adsorption coefficient	一阶分子连接指数和 $\log K_{ow}$ First-order molecular connectivity index and $\log K_{ow}$
WSKOW	利用 $\log K_{ow}$ 预测水溶解度 Estimates the water solubility by $\log K_{ow}$	统计分析 Data collection
WATERNT TM	25 °C 下水溶解度 Estimates the water solubility in 25 °C	片段常数法 Fragment constant method
BCFBAF TM	鱼体生物蓄积系数 Bioconcentration and bioaccumulation factor	统计分析 Data collection
HYDROWIN TM	酯类、氨基甲酸酯类、环氧衍生物等物质速率常数和半衰期 Aqueous hydrolysis rate constants and half-life for the esters, carbamates, epoxides et al.	统计分析 Data collection
KOAWIN	辛醇/空气分配系数 Octanol-air partition coefficient, K_{OA}	统计分析 data collection
DERMWIN	有机物对皮肤渗透系数和皮肤吸收量 Dermal permeability coefficient (K_p), and dermally absorbed dose	统计分析 Data collection
STPWIN TM	化学物质在污水处理厂活性污泥中的去除率 Removal rate of a chemical in an activated sludge sewage treatment plant	统计分析 Data collection
LEV3EPI TM	环境归趋 Environmental fate	逸度理论 Fugacity method
ECOSAR TM	水生生物的毒性 Aquatic toxicity of chemicals	统计分析 Data collection

2.2 QSAR Toolbox

QSAR Toolbox^②是经济合作与发展组织(OECD)开发的工具箱,可用于完善化学品毒性危害评估所缺失的数据。该工具箱主要通过将化合物分组后,采用交叉参照法和趋势分析法进行数据的填补,将有相似的化学结构,同时具有相似的或者按照一定规律变化的理化特征、健康毒性特征或环境毒性特征的化合物归为一个化学类别,然后根据目标化学物质与源化学物质的结构相似性关系及终点变化规律,通过定性交叉参照法预测化学物质的某种特性。

QSAR Toolbox 工具箱主要包括:Input、Profiling、Endpoint、Category Definition、Data Gap Filling和Report六大模块,除了可以预测水生生物的急性毒性、生物富集性、光诱导毒性,陆生生物毒性和沉积物毒性等多种生态毒性外,还可以预测部分物理化学参数和健康毒性。其输入可以是Smiles码、CAS号、化合物名称、结构式,且支持批量输入。QSAR Toolbox可预测绝大部分有机物,是目前公认的一种比较全面的预测软件^[12-13]。Yan等^[14]利用QSAR Toolbox预测了长江水源中污染物的遗传毒性,结果表明,物质潜在遗传毒性的初级鉴定可以利用QSAR工具箱中的信息。

2.3 PBT Profiler

PBT Profiler^③是美国EPA化学品安全和污染防治办公室(OCSPP)污染防治(P2)评估框架的延续,是一个快速筛选模型,可以预测化学物质的持久性(Persistent, P)、生物蓄积性(Bioaccumulative, B)和毒性(Toxic, T)。

很多农药等化学物质可以用PBT Profiler在线预测,PBT Profiler为每种化学品提供3个集成水平的输出,包括:(1)将P、B和T的预测值和标准转化为更容易识别的颜色编码;(2)P、B和T的预测值;(3)每种化学品的污染预防估算的叙述性描述。为了快速识别预测结果,研究人员对化学物质定义了标准的阈值,如果P、B和T未超过阈值,则指示符以绿色阴影表示,并给出对应的预测值。PBT Profiler是一个快速筛选的工具,并不适用于所有的化学物质。其不适于预测的化学物质包括:(1)实验数据较为丰富的化学品;(2)无机化学品;(3)性质活泼的化学品;(4)有机盐;(5)高分子量化合物;(6)具有未知或可变成分的化学品;(7)混合物;(8)表面活性剂;(9)高度氟化的化合物。PBT Profiler是在线预测工具,其输入方式为CAS号、Smiles码和结构式,支

持批量预测^[15]。

2.4 T.E.S.T.

T.E.S.T.^④(Toxicity Estimation Software Tool, T.E.S.T.)是由美国EPA开发的用于毒性评估的模型软件,它已经受到同行和行政机构的认可且已经批准作为EPA文件出版。T.E.S.T.采用了分层法(Hierarchical method)、食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)法、单模型法(Single model method)和基团贡献法(Group contribution method)等8种方法,可以预测化学物质的7种毒性终点和9种理化参数。其中毒性终点包括:大鼠(*Rattus norvegicus*)经口LD₅₀、黑头软口鲦(*Pimephales promelas*)96 h LC₅₀、大型溞(*Daphnia magna* Straus)48 h LC₅₀、梨形四膜虫(*Tetrahymena pyriformis*)IGC₅₀、生物富集因子、对人类或动物发育毒性、致突变性;理化参数包括:沸点、密度、闪点、导热系数、粘度、表面张力、水溶性、蒸气压、熔点。

T.S.E.T.模型其输入方式可以为CAS号、结构式,其输出结果中不仅包含了预测值和试验值,其中试验值来自ECOTOX, Schultz, Coworkers, ChemID-plus等多个数据库,而且也包含了高相似度化学物质的信息^[16]。目前T.E.S.T.在我国已有运用,唐瑞等^[17]利用T.S.E.T.模型软件预测农产品污染较大的多环芳烃和氯代苯的毒性,结果表明预测值与试验值间的误差不大。高雅等^[18]应用T.S.E.T.平台预测已建立的中草药重要成分数据库中984种中草药重要成分的大鼠经口LD₅₀、发育毒性和致突变性,结果表明,有710种中草药重要成分的大鼠经口LD₅₀属GHS急性经口毒性4类和5类。有154种(15.7%)预测具有Ames试验阳性,677种预测具有发育毒性。

2.5 OncoLogicTM

OncoLogicTM^⑤由美国EPA与LogiChem公司合作开发,是一款基于专家评估系统的评估化学品潜

② 下载地址: <https://echa.europa.eu/support/oecd-qsar-toolbox>

③ 下载地址: <http://www.pbtprofiler.net/default.asp>

④ 下载地址: <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>

⑤ 下载地址: <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/oncologictm-computer-system-evaluate-carcinogenic-potential-chemicals>

在致癌性的 QSAR 软件。该模型运用 SAR 分析的规则,并结合目前所了解的机理和人类流行病学研究,预测化学品的潜在致癌性。该软件可以展现类似人类专家推理的路线,以支持做出的预测。该模型包含了化学诱导癌症系列(Chemical Induction of Cancer Series)、IARC 专题论文、NTP 致癌性实验报告等所有相关的致癌性毒理学评价资料和公共数据库,可以对农药有效成分和新化学物质的潜在致癌性进行预测。OncoLogic™ 专家系统提供了一个交互式,用户友好的界面,它假定用户对化学有基本的了解,要求用户通过选择在菜单中的项目或通过数据输入屏幕输入物质的数据。

OncoLogic 软件由纤维(Fiber)、聚合物(Polymers)、金属(Metals)和有机物(Organics)4 个子系统组成,其中 Fiber 系统需要输入物质的物理尺寸、理化特性(可选)数据;Polymers 系统需要输入分子量、水溶性、反应性官能团的同一性、主干结构(可选)和预期接触途径;Metals 需要输入形态(即有机金属,金属粉末)、溶解性(对于一些金属)和预期接触途径;Organics 需要输入物质结构和可能暴露途径(对于一些化合物)其输出结果包括一个综合的需要关注的水平,分为低(low)、边缘(marginal)、中等偏下(low-moderate)、中等(moderate)、中等偏上(moderate-high)和高(high)^[19-20]。

表 2 不同 QSAR 模型软件之间的比较

Table 2 Comparison of different QSAR model softwares

模型 Models	预测参数 Predictive parameters	输入 Input	方法学 Methodology	适用性 Applicability	操作性 Operability
EPI Suite	多种理化和毒性终点 Multiple physicochemical and toxic endpoint	CAS Smiles	统计 Statistics	高通量筛选 High-throughput screening	简单 Easy
QSAR Toolbox	多种理化和毒性终点 Multiple physicochemical and toxic endpoint	CAS Smiles	统计、知识 Statistics, knowledge	高通量筛选 High-throughput screening	简单 Easy
PBT Profiler	P, B, T	CAS Smiles	统计 Statistics	高通量筛选 High-throughput screening	简单 Easy
T.E.S.T.	多种理化和毒性终点 Multiple physicochemical and toxic endpoint	CAS 号、结构式 CAS, structure	统计 Statistics	高通量筛选 High-throughput screening	简单 Easy
OncoLogic	致癌性 Carcinogenicity	理化参数、暴露参数等 Physicochemical, exposure data	统计、知识 Statistics, knowledge	高通量筛选 High-throughput screening	简单 Easy
Toxtree	TCC、致癌性、生殖毒性等 TCC, carcinogenicity, reproductive toxicity	CAS 号、Smiles 码、结构式 CAS, Smiles, structure	统计、知识 Statistics, knowledge	高通量筛选 High-throughput screening	简单 Easy

2.6 Toxtree

Toxtree^⑥ 是由欧盟委员会的欧洲化学品局联合研究中心(Joint Research Centre of European Chemicals Bureau)于 2005 年开发的毒性预测软件。该软件应用决策树方法来预测化学物质的毒性风险,其可以预测 13 种毒性终点,包括:毒理学关注阈值(threshold of toxicological concern, TTC,主要方法有 Cramer 规则、扩展的 Cramer 规则和 Kroes 决策树)、致癌性、体外遗传毒性(Ames 试验)、啮齿类体内微核试验、皮肤刺激和腐蚀性、眼刺激和腐蚀性、环境污染物的水生生物毒性以及生物降解潜力等。在预测结果中,Class I 表示低风险,显示为绿色;Class II 表示中等风险,显示黄色;Class III 表示为高风险,显示为红色。

Toxtree 目前最新版本为 Version 2.6.13,用户可以通过输入物质 CAS 号, SMILES 编码或者使用内置的二维结构图编辑器绘制化学结构图来查找化学物质,然后通过选择不同的预测方法对农药有效成分进行毒性预测^[21]。我国学者高雅等^[22-23]利用 Toxtree 预测了中草药重要成分的毒理学关注阈值,致癌性和遗传毒性,结果表明 Toxtree 可用于识别潜在的健康危害、筛选以及评价实验的优先性。

⑥ 下载地址: <http://toxtree.Sourceforge.net/>

2.7 小结

针对上述6种QSAR模型软件,从其预测参数、输入方式、方法学、适用性和可操作性方面做了比较(表2)。从表中可以看出,6个模型软件都可以对农药的危害属性进行高通量的筛选;除OncoLogic只是对致癌性进行预测外,其他模型软件都可以对多种理化参数、毒性参数进行预测。其中EPI Suite、QSAR Toolbox和PBT Profiler可以对农药的持久性、生物蓄积性和水生生物毒性进行预测。预测生物蓄积性时,可以选用EPI Suite、QSAR Toolbox、PBT Profiler和T.E.S.T.;预测致癌性时可以选用OncoLogic和Toxtree;预测生殖毒性时,可以选用T.E.S.T.和Toxtree。大部分模型软件都可以输入农药CAS号直接进行预测,操作简单,适合专业和非专业用户使用。

3 农药环境风险评估中常用的多介质模型软件 (Commonly-used multimedia model softwares in pesticide environmental risk assessment)

1979年,Mackay首次提出了多介质逸度模型的概念,并研究了有机化学品在环境各相的分布与预测逸度模型,对模型的概念、基本理论与特点、基本计算作了介绍,并于1983年首次构建QWASI模型,模拟了化学品在加拿大安大略湖中的分配过程^[24-25]。逸度模型主要分为4类即Level I(平衡、稳态、非流动系统)、Level II(平衡、稳态、流动系统)、Level III(非平衡、稳态、流动系统)和Level IV(非平衡、非稳态、流动系统)^[26]。由于逸度模型所需参数少、容易计算、结果表示直观、计算方法可推广到任意数目的环境介质,因此很快得到了广泛应用,已经成功用于描述农药在环境中的迁移、转化和归趋等行为^[27]。以下将对农药风险评估中常用的环境多介质模型软件做详细介绍。

3.1 SCI-GROW

SCI-GROW^⑦模型是美国EPA于1997年正式发布,用于Tier I农药地下水风险评估^[28]。SCI-GROW是一个经验线性回归模型,以是否在地下水中检出为标准,将44种农药划分为淋溶、不淋溶与淋溶待定3种类型^[29]。1989年,Gustafson以44种农药检测结果为基础数据,以农药好氧条件土壤半衰期($t_{1/2}$)和土壤有机碳分配系数(K_{oc})为变量,将变量进行对数化处理然后制图分析,确定了地下水污染指数(Groundwater Ubiquity Score, GUS),用于评估农药对地下水的淋溶风险^[30]。

SCI-GROW模型运行需要输入的数据有:好氧条件土壤半衰期、土壤有机碳分配系数、农药最大使用量以及使用次数。模型的输出结果是地下水中的农药浓度(90 d模拟的均值)。我国学者程燕等^[31]利用SCI-GROW模型预测了我国福建省甘蔗种植区甲胺磷等5种常用农药和涕灭威等17种我国常用农药对地下水的污染风险,结果表明该模型能较好地用于我国东南沿海等地下水位较高、降水量较大、土壤砂性等地下水易受污染地区农药的筛选评价。

3.2 PRZM-GW

PRZM-GW^⑧由美国EPA与加拿大农药管理监管机构(Canada's Pesticide Management Regulatory Authority, PMRA)合作,在PRZM模型的基础上,开发出PRZM-GW。该模型是专门用于农药地下水风险评估。PRZM-GW模型是描述农药在土壤中运动的一维、有限差分(one-dimensional, finite-difference)模型。模型考虑了土壤中各个土层的水分运动情况,影响农药向下淋溶最终进入地下水的多种因素,农药降解和扩散情况等。

PRZM-GW模型运行需要输入的数据有:农药使用量、使用次数、使用时间、多年重复使用情况、水解半衰期、好氧条件土壤半衰期、土壤有机碳分配系数。输出结果是地下水中农药浓度的最高日值、地下水中农药浓度的模拟均值、农药进入地下水的时间等^[32-34]。我国学者赵亮^[35]在我国选取了10个暴露场景,共6种场景作物,运用PRZM-GW等多个模型,预测了53种农药在地下水中浓度,结果表明PRZM-GW可以预测农药被施用于旱地作物后淋溶进入地下水中的行为和残留浓度,适合作物第二层次的暴露评价模型。

3.3 EXPRESS

EXPRESS^⑨是由美国农药计划部和健康影响处办公室联合开发。它是将EXAMS和PRZM两个暴露模型综合一起的高仿真预测模型。EXPRESS可以快速评估农药在各种水生作物中的暴露情况。

⑦ 下载地址: <https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/pesticide-surface-and-ground-water-models>

⑧ 下载地址: <https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/pesticide-surface-and-ground-water-models>

⑨ 下载地址: <https://www.epa.gov/exposure-assessment-models/express>

该模型采用分层的方法选择一个合适的模型对农药进行风险评估,这种分层方法使估算任何一个给定的物质的量最小化,对于没有通过上一级筛选的物质通过更高的要求 and 调查水平可以筛选出所需要的农药。EXPRESS 是一个快速筛选工具,模型运行需要输入的数据有:场景选择、农药的各项理化参数、使用数量和次数以及喷雾飘移等参数^[36]。

3.4 China-PEARL

China-PEARL 是在 PEARL 模型基础上,结合我国农药地下水风险评估标准场景,由农业部农药检定所与荷兰瓦赫宁根大学共同开发。该模型将中国划分为 6 个场景区,每个场景区分别建立了若干场景点来代表农药使用对环境产生风险的真实的最糟糕的情况,场景点代表所有地下水第 99 百分位的情况。China-PEARL 模型可以模拟不同的农药施药方式,如叶面喷雾、土壤表面喷雾,土壤处理,土壤注射等。对于植物叶面喷雾,模型还可模拟农药在作物表面的挥发、渗透、(光)转化以及雨水冲刷等过程。目前 China-PEARL 已经在我国得到了应用,并且作为农业部推荐使用的农药风险评估模型。

China-PEARL 模型运行需要输入农药的理化数据和使用数据。模型输出模拟的 20 年中,每年地下水中农药浓度的年均值以及 20 年年均值的第 90 百分位值。我国学者文伯健等^[37]以 China-PEARL 潍坊市场数据为基础,构建了 PRZM-GW 潍坊市暴露场景,并利用 2 个模型评估了农药对地下水的环境风险,2 个模型 PEC 值比较结果显示,PRZM-GW 的农药风险评估趋势与 China-PEARL 具有较高的一致性,从而验证了 China-PEARL 的可信性。

3.5 Top-rice

Top-rice 模型是中国南方水稻田地下水、地表水暴露模型,主要用于中国农药登记程序中的初级暴露评估。该模型可以用于模拟:(1)稻田水-土壤-地下水系统中土壤、水流和热传导过程;(2)水-土壤-地下水系统中农药的吸附、运移、转化等过程;(3)农药漫溢径流至池塘后水在池塘中的运移以及农药在池塘系统中的吸附、运移、转化过程。模型选取江西南昌和广东连平为场景点,分别代表了长江流域和华南地区中水稻田地下水和地表水场景。不同的场景点代表了所有地下水第 99 百分位的情况(代表现实中最糟糕的情况)和所有地表水中第 90 位百分位数的情况。模型需要输入农药的理化参数、环境行为参数、使用次数、使用量、水文气象等多种参数,模

型的输出结果为化合物在 90 百分位的暴露浓度^[38]。Top-rice 也是有我国农业部推荐使用的农药风险评估模型。

3.6 EQC

EQC^⑩是加拿大环境建模和化学品中心基于 Mackay 的 III 级模型建立的多介质逸度模型,依据化学品的理化性质,应用逸度方法和质量平衡方程描述化学品在环境相中的分布和转化行为。该模型可以用来预测新化学物质的环境行为,为新化学物质的环境风险评价提供有效的技术支持,适用于区域、全球范围内的风险评估^[39-40]。EQC 需要输入化学物质的分子量、不同介质中的半衰期等理化参数以及化学物质排放到空气、水、土壤和沉积物中的含量。其输出结果为化学物质在各个介质中的含量。Matamoros 等^[41]利用 EQC 模型软件预测了草甘膦、丙环唑、抑霉唑等常用农药在厄瓜多尔香蕉种植园中的分布情况,结果发现 EQC 的预测值与实际测量值之间较为接近。我国学者吴磊等^[42]应用 EQC 模型模拟了杀虫剂十氯酮在多介质环境中的归宿和迁移通量,结果表明土壤是十氯酮最大的贮存库,在稳态平衡条件下,残留率达到 95.0%;在稳态非平衡条件下,十氯酮单独排放到水体,有 37.5 % 残留在于排放的水体中。

3.7 EUSES

EUSES^⑪由欧盟联合研究中心(Joint Research Centre, JRC)于 1993 年发布。该风险评估综合系统内置暴露评估、效应评估、风险表征等多个风险评估模块,用于欧盟以及全球区域内农药等化学品的风险评估。EUSES 将模型环境划分为 5 个环境相,3 种空间尺度(局部尺度、区域尺度和全球尺度)。该系统是通过荷兰国家公共卫生和环境研究所(National Institute of Public Health and the Environment, RIVM)开发和更新的 SimpleBox 模型进行化学品的暴露评估。该模型目标区域基本信息包括区域面积、居民数量、人均用水量等;环境参数包括土壤密度、沉积物中水和固体的体积分数、土壤中水、空气

⑩ 下载地址: http://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/how_to_use_EUSES_to_estimate_predicted_environmental_concentrations_PEC.html

⑪ 下载地址: http://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/how_to_use_EUSES_to_estimate_predicted_environmental_concentrations_PEC.html

和固体的体积分数和介质间的传质系数等。模型中还包含了有关农药信息的数据库和 QSAR 模型^[43], 软件参数均设置了默认值, 在实际应用中可根据需求更改^[44]。目前该模型在农药的风险评估中得到了广泛的应用。例如, Katsuya 等^[45]利用 EUSES 评估了 25 种农药在日本的环境归趋, 结果表明, 模型预测的浓度和实际检测出的浓度在较低浓度范围内具有一致性。

3.8 Fish

Fish[®]html 模型由加拿大建模中心开发, 基于逸度理论来模拟鱼类通过水和食物摄取农药等化学品的过程及其清除情况, 目前已更新到 2.0 版本。鱼类模型是单一生物蓄积性模型, 模拟鱼对有机污染物的稳态吸收和消耗。该模型可用于估计污染物在鱼体内生物累积的可能程度、从食物到鱼的生物放大以及每个摄取和损失过程的相对重要性, 并计算生物富集因子(BCF), 生物累积因子(BAF)和生物放大因子(BMF)。Fish 模型中包含了化学品和化学品性质的数据库, 在估算时允许临时添加、更改和删除化学物质及其属性, 另外模型中还包含了环境和环境属性的数据库, 并且可以添加、更改和删除。该模型需要输入的参数包括: 化学物质的理化性质数据、鱼类特征和环境数据、化学物质在介质中的浓度。其输出包括 BCF、BAF、BMF、停留时间、损失量等^[46]。

3.8 MACRO

MACRO[®] 软件是由欧盟开发的用于预测农药在地下水和地表水中的浓度的一种模型。该模型是欧盟 91/414/EEC 指令框架下用于预测植物保护制剂环境浓度的模型, 并且已经被欧盟农药归趋模型及运用协调论坛(Forum for the Co-ordination of Pesticide Fate Models and Their Use, FOCUS)推荐用来预测农药在地下水和地表水中的预测环境浓度(predicted environmental concentrations, PEC)^[47]。目前该模型在欧盟得到了广泛的应用^[48-50]。

3.9 小结

针对上述 8 种模型软件, 开展了适用对象、环境介质、可操作性等方面的比对研究(表 3)。在 8 个环境多介质模型软件中, SCI-GROW、PRZM-GW、China-PEARL、Top-rice、EXPRESS 和 MACRO 是专门预测农药在环境中浓度的模型软件, 其暴露场景考虑到了农业在使用过程中的各个因素, 包括作物类型、施药时间、施药次数、降雨量等, 主要是模拟农药在田间施药过程中造成的暴露。EQC、EUSES 和

Fish 可以预测农药及其他有机物在环境中的浓度, 其主要是基于农药的生产量、释放系数等因素, 其操作相对简单。其中 SCI-GROW 和 Top-rice 主要用于农药地下水 I 级风险评估, EXPRESS 和 EQC 可以进行 I 和 II 级风险评估, PRZM-GW、China-PEARL、MACRO、EUSES 和 Fish 可以进行 II 级评估。每个模型在输入时都需要农药的理化数据、环境数据及暴露数据等。且每个模型操作也比较简单, 可以对农药在环境中的浓度进行快速的预测, 适合专业和非专业用户使用。

4 讨论(Discussion)

农药风险评估通常包括问题阐述(Problem formulation)、分析(Analysis 包括效应分析和暴露分析)和风险表征(risk characterization)等步骤。美国环保署农药风险评估计划项目(Risk Assessment in the Pesticide Program)中认为农药风险评估就是评估农药对健康和生态影响的潜力的过程, 并要求新农药在上市前必须经过风险评估。为降低风险评估的成本, 该计划还规定模型等方法在风险评估中的应用。传统农药风险评估方法测试周期长、通量低、花费大、成本高, 并且剂量效应外推困难。有研究表明, 仅完成一种化学物质所需的全部动物试验可能需要 4.5 年甚至更长的时间^[51], 其中完成农药生物富集试验通常需要 28~60 d, 需要花费约 8.5 万欧元^[52], 而利用 EPI Suite、PBT Profiler 等 QSAR 模型软件, 对 BCF 的预测仅需要极短的时间, 且能够实现高通量预测, 大大提高了风险评估的效率。另外, 农药一旦进入环境中, 仅依靠环境监测, 不仅会受到时间、人力、资金、监测条件等因素的制约, 而且监测的暴露结果可能与风险评估中期望得到的“典型浓度”和“平均浓度”具有一定的偏差^[53], 但通过环境多介质模型软件不仅可以快速的预测农药在环境中的浓度(PEC), 而且可以模型农药在环境中的迁移、转化过程。更重要的是, 利用计算毒理学模型软件, 可以对农药在生产使用前进行毒性和环境归趋预测, 从而达到污染预先防范的目的。目前一些发达国家都已经确定了计算毒理学模型在农药风险评估中的作

^⑫ 下载地址: <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/Fish2.html>

^⑬ 下载地址: <http://focus.jrc.ec.europa.eu/projects/macro>

用,如在欧盟 REACH 法规、CLP 法规以及经济合作与发展组织(OECD)发布的一些指南文件中都确定了计算毒理学模型的法律地位。

我国农药风险评估起步较晚,长期以来农药风险评估的程序与方法不健全,农药风险评估的数据和标准也相对缺失^[54]。经过近几年的发展,我国农药的风险评估标准已取得较大发展,相继发布了一系列行业标准,但未来还有待进一步完善。因此应用计算毒理学模型软件开展农药危害参数及环境暴露浓度高通量预测,对现阶段我国农药风险评估具有重要意义。

从科研角度看,需注重模型开发及机制研究。研究开发的模型既要为科研服务,又要为管理部门

服务,目前来看可供选择的优先研究方向有:

(1)农药危害属性高通量预测技术研究。依托农药理化参数、毒性效应等信息数据库,通过借鉴发达国家组织和较为成熟的计算毒理学预测模型,开发适合在我国使用,能够对农药各类危害属性进行高通量预测模型软件,从而全面提升我国高效、高通量进行农药风险预测的能力。

(2)农药多尺度毒性效应模型开发。通过研究农药的有害结局通路(adverse outcome pathways, AOPs)^[55],从分子尺度、系统生物学和剂量-时间-效应关系方面,模拟农药从分子起始事件(molecular initiating events, MIEs)到宏观尺度表现出有害效应的过程,研发可用于每个阶段或整个过程的模型软件。

表3 不同环境多介质模型之间的比较

Table 3 Comparison of different Multimedia Environmental model softwares

模型 Models	类型 Type	环境介质 Environmental media	输入数据 Data input	输出数据 Data output	评估等级 Assessment tier	操作性 Operability
SCI-GROW	地下水 Groundwater	作物-水-土-沉积物 Crop-water-soil-sediment	理化、环境、暴露 Physicochemical, environment, exposure	预测环境浓度 PEC	I	简单 Easy
PRZM-GW	地下水 Groundwater	作物-水-土-沉积物 Crop-water-soil-sediment	理化、环境、暴露 Physicochemical, environment, exposure	预测环境浓度 PEC	II	简单 Easy
China-PEARL	地下水 Groundwater	作物-水-土-沉积物 Crop-water-soil-sediment	理化、环境、暴露 Physicochemical, environment, exposure	预测环境浓度 PEC	II	简单 Easy
Top-rice	地下水、地表水 Groundwater, surface water	作物-水-土-沉积物 Crop-water-soil-sediment	理化、环境、暴露 Physicochemical, environment, exposure	预测环境浓度 PEC	I	简单 Easy
EXPRESS	地表水 Surface water	作物-水-土-沉积物 Crop-water-soil-sediment	理化、环境、暴露 Physicochemical, environment, exposure	预测环境浓度 PEC	I, II	简单 Easy
EQC	地下水 Groundwater	空气-水-土-沉积物 Air-water-soil-sediment	理化、环境、暴露 Physicochemical, environment, exposure	介质中的分配 Partition in media	I, II	简单 Easy
EUSES	地下水 Groundwater	空气-水-土壤-沉积物 Air-water-soil-sediment	理化、环境、暴露 Physicochemical, environment, exposure	预测环境浓度 PEC	II	简单 Easy
Fish	--	食物-鱼-水 Food-fish-water	理化、鱼、环境、暴露 Physicochemical, fish, environment, exposure	BCF, BAF, BMF	II	简单 Easy
MACRO	地下水、地表水 Groundwater, surface water	作物-水-土-沉积物 Crop-water-soil-sediment	理化、环境、暴露 Physicochemical, environment, exposure	预测环境浓度 PEC	II	简单 Easy

(3)农药多介质暴露模型开发。从农药进入环境出发,结合我国的种植模式、水文气象条件、农药使用状况等情况,构建特定的暴露场景,模拟农药在生态系统中的行为规律和最终归趋,并开发相应的模型软件。

从管理角度看,关注点应在于模型应用。我国有4.5万多种化学物质,仅仅依靠动物试验和环境监测数据不能满足风险评估的迫切需要。利用计算毒理学模型软件可以快速的预测农药的毒性信息和环境暴露信息,是解决我国农药信息缺失的有效途径;通过开展计算毒理学模型的高通量应用技术研究,编制模型在农药风险评估中使用的技术规范,逐步构建模型应用的标准化导则,从而更好为农药的管理和科学使用服务。

通讯作者简介:于洋(1982-),男,博士,研究方向为化学品环境管理、风险评估等,发表学术论文20余篇。

参考文献(References):

- [1] Hartung T. Toxicology for the twenty-first century [J]. *Nature*, 2009, 460(7252): 208-212
- [2] Judson R, Richard A, Dix D J, et al. The toxicity data landscape for environmental chemicals [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2009, 117(5): 685-695
- [3] 卜元卿,孔源,智勇,等. 化学农药对环境的污染及其防控对策建议[J]. *中国农业科技导报*, 2014, 16(2): 19-25
Bu Y Q, Kong Y, Zhi Y, et al. Pollution of chemical pesticides on environment and suggestion for prevention and control countermeasures [J]. *Journal of Agricultural Science and Technology*, 2014, 16(2): 19-25 (in Chinese)
- [4] 王中钰,陈景文,乔显亮,等. 面向化学品风险评价的计算(预测)毒理学[J]. *中国科学: 化学*, 2015, 46(2): 222-240
Wang Z Y, Chen J W, Qiao X L, et al. Computational toxicology: Oriented for chemicals risk assessment [J]. *Scientia Sinica Chimica*, 2015, 46(2): 222-240 (in Chinese)
- [5] Rusyn I, Daston G P. Computational toxicology: Realizing the promise of the toxicity testing in the 21st Century [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2010, 118(2): 1047-1050
- [6] Hammett L P. Some relations between reaction rates and equilibrium constants [J]. *Chemical Reviews*, 1935, 17(1): 125-136
- [7] 陈景文,李雪花,于海瀛,等. 面向毒害有机物生态风险评价的(Q)SAR技术: 进展与展望[J]. *中国科学: 化学*, 2008, 38(6): 461-474
Chen J W, Li X H, Yu H Y, et al. (Q) SAR technology for ecological risk assessment of toxic organic matter: Progress and outlook [J]. *Science in China: Chemical*, 2008, 38(6): 461-474 (in Chinese)
- [8] EPI Suite™-estimation program interface [EB/OL]. [2017-03-02]. <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suite-estimation-program-interface>
- [9] Eide-Haugmo I, Brakstad O G, Hoff K A, et al. Environmental impact of amines [J]. *Energy Procedia*, 2009, 1(1): 1297-1304
- [10] Kühne R, Ebert R U, Schüürmann G, et al. Estimation of compartmental half-lives of organic compounds-structural aimilarity versus EPI-Suite [J]. *Molecular Informatics*, 2007, 26(4): 542-549
- [11] Aronson D, Boethling R, Howard P, et al. Estimating biodegradation half-lives for use in chemical screening [J]. *Chemosphere*, 2006, 63(11): 1953-1960
- [12] Dimitrov S D, Diderich R, Sobanski T, et al. QSAR Toolbox-workflow and major functionalities [J]. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 2016, 27(3): 203-219
- [13] OECD. The OECD QSAR Toolbox for grouping chemicals into categories [EB/OL]. [2017-03-02]. <https://www.qsartoolbox.org/>
- [14] Yan Y, Jiang W W, Li N, et al. Assessing of genotoxicity of 16 centralized source-waters in China by means of the SOS/umu assay and the micronucleus test: Initial identification of the potential genotoxicants by use of a GC/MS method and the QSAR Toolbox 3.0 [J]. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2014, 763: 36-43
- [15] PBT Profiler Methodology [EB/OL]. [2017-03-02]. <http://www.pbtprofiler.net/methodology.asp>
- [16] User's Guide for T.E.S.T. [EB/OL]. [2017-03-02]. <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>
- [17] 唐睿,张松林,梁云明,等. 毒性评估软件 T.E.S.T.及其在农业污染化合物 QSAR 研究中的应用[J]. *安徽农业科学*, 2010, 38(36): 20878-20882
Tang R, Zhang S L, Liang Y M, et al. Toxicity evaluation software of T.E.S.T. and its application of QSAR study in agricultural pollution compounds [J]. *Journal of Anhui Agriculture Science*, 2010, 38(36): 20878-20882 (in Chinese)
- [18] 高雅,姚碧云,周宗灿. 应用 TEST 平台预测中草药重要成分的 LD₅₀, 致突变性和发育毒性[J]. *毒理学杂志*, 2016, 30(5): 334-338
Gao Y, Yao B Y, Zhou Z C. Prediction of LD₅₀, mutagen-

- nicity and developmental toxicity of important components in Chinese herbal medicine by T.E.S.T. [J]. *Journal of Toxicology*, 2016, 30(5): 334-338 (in Chinese)
- [19] U.S. Environmental Protection Agency. An expert system for prediction of the carcinogenic potential of chemicals [R]. Washington DC: US EPA, 2010
- [20] Gopi M C. Impact of computational structure-based predictive toxicology in drug discovery [J]. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2011, 14(5): 417-426
- [21] Toxtree User Manual [EB/OL]. [2017-03-02]. <http://tox-tree.Sourceforge.net/>
- [22] 高雅, 姚碧云, 周宗灿. 利用 Toxtree 平台预测中草药重要成分的毒理学关注阈值[J]. *毒理学杂志*, 2015, 29(6): 402-405
- Gao Y, Yao B Y, Zhou Z C. Prediction of threshold of toxicological concern of important components in Chinese herbal medicine by Toxtree [J]. *Journal of Toxicology*, 2015, 29(6): 402-405 (in Chinese)
- [23] 高雅, 姚碧云, 周宗灿. 应用 Toxtree 平台预测中草药重要成分的致癌性和遗传毒性[J]. *毒理学杂志*, 2016, 30(5): 329-333
- Gao Y, Yao B Y, Zhou Z C. Prediction of carcinogenicity and genotoxicity of important components in Chinese herbal medicine by Toxtree [J]. *Journal of Toxicology*, 2016, 30(5): 329-333 (in Chinese)
- [24] Mackey D. Finding fugacity feasible [J]. *Environmental Science and Technology*, 1979, 13(10): 1218-1223
- [25] Mackey D, Joy M, Paterson S. A quantitative water, air, sediment interaction (QWASI) fugacity model for describing the fate of chemicals in lakes [J]. *Chemosphere*, 1983, 12: 981-997
- [26] Mackey D. Multimedia Environmental Models: The Fugacity Approach [M]. Washington DC: Lewis Publishers, 2001
- [27] 贺莹莹, 李雪花, 陈景文. 多介质环境模型在化学品暴露评估中的应用与展望[J]. *科学通报*, 2014, 59(32): 3130-3143
- He Y Y, Li X H, Chen J W. Use of multimedia environmental models in chemical exposure assessments [J]. *Chinese Science Bulletin*, 2014, 59(32): 3130-3143 (in Chinese)
- [28] Cohen S. Successful evaluation of EPA's new screening model [J]. *Groundwater Monitoring and Remediation*, 1998, 18(4): 55-57
- [29] Wilkerson M R, Kim K D. The Pesticide Contamination Prevention Act: Setting Specific Numerical Values [M]. California Department of Food and Agriculture, Division of Pest Management, Environmental Protection and Worker Safety, Environmental Monitoring and Pest Management, 1986: 17-18
- [30] 文伯健, 李文娟, 程敏. 美国环保署农药地下水风险评估模型[J]. *农业资源与环境学报*, 2013, 30(6): 68-73
- Wen B J, Li W J, Cheng M. The groundwater risk assessment models for pesticide for USEPA [J]. *Journal of Agricultural Resources and Environment*, 2013, 30(6): 68-73 (in Chinese)
- [31] 程燕, 周军英, 单正军, 等. 运用 SCI-GROW 模型预测农药对地下水的污染风险[J]. *生态与农村环境学报*, 2007, 23(4): 78-82
- Chen Y, Zhou J Y, Shan Z J, et al. SCI-GROW model for groundwater risk assessment of pesticides [J]. *Journal of Ecology and Rural Environment*, 2007, 23(4): 78-82 (in Chinese)
- [32] Carsel R F, Mulkey L A, Lorber M N, et al. The pesticide root zone model (PRZM): A procedure for evaluating pesticide leaching threats to groundwater [J]. *Ecological Modelling*, 1985, 30(1): 49-69
- [33] USEPA. Model and scenario development guidance for estimating pesticide concentrations in groundwater using the pesticide root zone model [EB/OL]. [2017-03-02]. http://www.epa.gov/oppefed1/models/water/przm_gw/wqtt_przm_gw_scenario_guidance.htm
- [34] Guidance for Selecting Input Parameters for Modeling Pesticide Concentrations in Groundwater Using the Pesticide Root Zone Model [EB/OL]. [2017-03-02]. https://archive.epa.gov/epa/sites/production/files/2015-11/documents/attachment_3_-_przm-gw_input_parameter_guidance.pdf
- [35] 赵亮. 农药地下水风险评价中暴露评价技术研究[D]. 南京: 南京大学, 2012: 26-111
- Zhao L. Research on exposure assessment technology in pesticide groundwater risk assessment [D]. Nanjing: Nanjing University, 2012: 26-111 (in Chinese)
- [36] U.S. Environmental Protection Agency. User Manual for EXPRESS, the "EXAMS-PRZM Exposure Simulation Shell" [R]. Washington D.C.: Office of Research and Development, 2007
- [37] 文伯健, 李文娟. China-PEARL 和 PRZM-GW 模型潍坊市场景农药地下水风险评估研究[J]. *农业资源与环境学报*, 2014, 31(5): 401-410
- Wen B J, Li W J. Pesticide groundwater risk assessment with China-PEARL and PRZM-GW model in Weifang City scenario [J]. *Journal of Agricultural Resources and Environment*, 2014, 31(5): 401-410 (in Chinese)
- [38] 农业部农药检定所. Top-rice 模型操作手册[R]. 北京:

- 农业部农药检定所, 2014
Institute for the Control of Agrochemicals. User's Guide for Top-rice [R]. Beijing: Institute for the Control of Agrochemicals, 2014 (in Chinese)
- [39] Park I S, Park J W. A novel total petroleum hydrocarbon fractionation strategy for human health risk assessment for petroleum hydrocarbon-contaminated site management [J]. *Journal of hazardous materials*, 2010, 179(1): 1128-1135
- [40] 刘丹, 张圣虎, 刘济宁, 等. 化学品多介质逸度模型软件研究进展[J]. *环境化学*, 2014, 33(6): 891-900
Li D, Zhang S H, Li J N, et al. Studies on software for multimedia fugacity models of chemicals [J]. *Environmental Chemistry*, 2014, 33(6): 891-900 (in Chinese)
- [41] Matamoros D, Vanrolleghem P A. Pesticide assessment of the banana sector in an ecuadorian watershed [J]. *Meded Rijksuniv Gent Fak Landbouwkde Toegep Biol Wet*, 2001, 66(2b): 863-872
- [42] 谢绍东, 吴磊. 杀虫剂十氯酮的多介质环境行为模拟[J]. *环境污染与防治*, 2007, 29(8): 583-587
Xie S D, Wu L. Simulation of transport and degradation of pesticide chlordecone in air, water, sediments, and soil [J]. *Environmental Pollution and Control*, 2007, 29(8): 583-587 (in Chinese)
- [43] Van Beelen P. The risk evaluation of difficult substances in USES 2.0 and EUSES. A decision tree for data gap filling of K_{ow} , K_{oc} and BCF [R]. RIVM, 2000
- [44] Joint Research Centre (JRC). The European Union System for the evaluation of substances [R]. TSA Group Delft bv, 2008
- [45] Kawamoto K, MacLeod M, Mackay D. Evaluation and comparison of multimedia mass balance models of chemical fate: Application of EUSES and ChemCAN to 68 chemicals in Japan [J]. *Chemosphere*, 2001, 44(4): 599-612
- [46] The Canadian centre for environmental modelling and chemistry [EB/OL]. [2017-03-02]. <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/Fish2.html>
- [47] European Chemicals Agency. Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R. 16: Environmental exposure assessment [R]. ECHA, 2016
- [48] Jarvis N J, Brown C D, Granitza E, et al. Sources of error in model predictions of pesticide leaching: A case study using the MACRO model [J]. *Agricultural Water Management*, 2000, 44(1): 247-262
- [49] Junior R P, Jarvis N J, Boesten J J, et al. Testing MACRO (version 5.1) for pesticide leaching in a Dutch clay soil [J]. *Pest Management Science*, 2007, 63(10): 1011-1025
- [50] Mcqueen D A, Farenhorst A, Allaire S, et al. Automation and evaluation of three pesticide fate models for a national analysis of leaching risk in Canada [J]. *Canadian Journal of Soil Science*, 2007, 87(2): 203-212
- [51] 彭双清, Paul L. 21 世纪毒性测试策略—理论与实践[M]. 北京: 军事医学出版社, 2016: 3-4
Peng S Q, Paul L. Toxicity testing strategy in the 21st century principles and practices [M]. Beijing: Military Medicine Press, 2016: 3-4 (in Chinese)
- [52] Organization for Economic Co-operation and Development. OECD guidelines for testing of chemicals. Proposal for updating guideline 305. Bioconcentration: Flow-through fish test [R]. Pairs: OECD, 1996
- [53] Leeuwen C J, Vermeire T G. Risk Assessment of Chemicals: An Introduction [M]. Springer Science & Business Media, 2007
- [54] 魏启文, 陶传江, 宋稳成, 等. 农药风险评估及其现状与对策研究[J]. *农产品质量与安全*, 2010(2): 38-42
Wei Q W, Tao C J, Song W C, et al. Study on the situation and countermeasure of pesticide risk assessment [J]. *Quality and Safety of Agro-Products*, 2010(2): 38-42 (in Chinese)
- [55] Ankley G T, Bennett R S, Erickson R J, et al. Adverse outcome pathways: A conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2010, 29(3): 730-741
- ◆