

DOI:10.7524/AJE.1673-5897.20190609002

李潍, 于相毅, 史薇, 等. 欧盟健康风险评估技术概述[J]. 生态毒理学报, 2019, 14(4): 43-53

Li W, Yu X Y, Shi W, et al. Overview of EU human health risk assessment technology [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2019, 14(4): 43-53 (in Chinese)

欧盟健康风险评估技术概述

李潍¹, 于相毅², 史薇^{1,*}, 毛岩², 张效伟¹, 于红霞¹

1. 污染控制与资源化研究国家重点实验室, 南京大学环境学院, 南京 210023

2. 生态环境部固体废物与化学品管理技术中心, 北京 100029

收稿日期: 2019-06-09 录用日期: 2019-09-04

摘要: 1993年欧盟议会首次通过了已有物质的健康风险评估和危险物质对人类健康危害的风险评估2个指令, 继而发布了技术指导文件并沿用至今, 欧盟还据此颁布了以《化学品的注册、评估、授权和限制》(Regulation Concerning the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals, REACH)为代表的一系列化学品管控法规, 促进了化学生产、使用与管控技术的革新。本文综述了欧盟健康风险评估的发展历程、主要步骤方法及其应用进展。欧盟的健康风险评估主要从化学品的释放源和全生命周期入手, 对化学品进行综合全面管控。其风险评估技术指导手册架构完整、内容详尽, 整体上从危害识别、剂量-效应关系、暴露评估和风险表征4个部分进行了介绍, 对健康风险评估中的标准方法、数据来源、参数选择与模型应用做出规定。并以此导则中的办法为基础, 对141种化学品进行评估, 推出一系列化学品管理办法, 实现了优先控制化学品的筛选, 值得我国化学品研究与管理工作借鉴。

关键词: 健康风险评估; 欧盟; 暴露评估; 效应评估; 风险表征

文章编号: 1673-5897(2019)4-043-11 **中图分类号:** X171.5 **文献标识码:** A

Overview of EU Human Health Risk Assessment Technology

Li Wei¹, Yu Xiangyi², Shi Wei^{1,*}, Mao Yan², Zhang Xiaowei¹, Yu Hongxia¹

1. State Key Laboratory of Pollution Control and Resource Reuse, School of the Environment, Nanjing University, Nanjing 210023, China

2. Solid Waste and Chemical Management Center of Ministry of Ecology and Environment, Beijing 100029, China

Received 9 June 2019 **accepted** 4 September 2019

Abstract: In 1993, the European Parliament adopted two original directives, to provide reference for the risk assessment of existing substances and the human health risk assessment for dangerous substance, and then issued the Technical Guidance Document, which has been using until now. The European Union (EU) has also promulgated a chemical control regulations named “Regulation Concerning the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH)”, which has promoted the innovation of chemical production, using and control technologies. This paper reviews the development history, main steps of the EU health risk assessment, and its applications. The EU’s human health risk assessment mainly focuses on the release source and the whole life cycle of chemicals, which carries out comprehensive control of chemicals. The guidance manual on risk assessment is com-

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1801604, 2018YFC1801503); 国家自然科学基金面上项目(21577058); 江苏省优秀青年基金(BK20170077); 国家重大水专项(2017ZX07202-001, 2017ZX07602-002)

作者简介: 李潍(1997-), 女, 硕士研究生, 研究方向为健康风险评估, E-mail: 515022191@qq.com

* 通讯作者(Corresponding author), E-mail: njushiwei@nju.edu.cn

plete in structure and detailed in content. As a whole, it contains four parts: hazard identification, dose-effect relationship, exposure assessment and risk characterization, in which the document defined the standard methods, data sources, parameter selection and model application in health risk assessment. The methods in these guidelines were successfully applied for 141 chemicals to identify the priority controlled chemicals, which is worthwhile for the control and management of chemicals in China.

Keywords: health risk assessment; European Union; exposure assessment; effect assessment; risk characterization

1938年,美国首先颁布了关于控制联邦食品、医药品和化妆品中化学品的法律法规,是全世界范围内健康风险评估的最初起源^[1]。由于水俣病环境公害问题,日本于1965年出台了健康风险评估相关环境法规,并于1973年颁布《化学物质审查及制造管理法》(Chemical Substance Control Law, CSCL)^[2]。1976年风险评估进入萌芽阶段,美国环境保护局(U.S. Environmental Protection Agency, US EPA)发行了“致癌风险评估指南”,推动了化学物质致癌风险的量化^[3],但在此阶段对风险评估的内涵尚不明确。风险评估在20世纪80年代进入高速发展阶段,1983年,美国通过美国国家科学院发行的《联邦政府的风险评估:管理过程》,以及次年US EPA发行的《风险评估与管理:决策框架》共同确定了风险评估的基本框架,开始采用“四步法”进行风险评估^[4]。1986年,美国发布了暴露风险评估、致突变性风险评估和致癌性风险评估等风险评估指南等^[5-8]。2009年美国国家科学院发布了《风险评估中的科学与判断》,在其中扩展了风险评估的原则。美国和日本的风险评估从初步建立到发展基本完善,经历了近70年的时间,在这一过程中,明确了风险评估的定义、确立了风险评估的方法,并颁布了对应每一部分的指导文件。

在美国等国家风险评估法规、政策基础上,1993年欧盟议会通过了已有物质的风险评估和危险物质对人类健康风险评估的“Council Regulation (EEC) No. 793/93”和“Commission Directive 93/67/EEC”2个法案指令,是欧盟进行风险评估的法律基础。进而,欧盟以技术指导性文件(Technical Guidance Document, TGD)的方式总结了风险评估体系的整体框架和数据标准,包括在风险评估中的数据可用来源等问题,这一文件沿用至今,是其进行风险评估的技术基础^[9]。欧盟的具体风险评估体系体现在1997年开发的软件:欧盟风险评估系统(European Union System for the Evaluation of Substances, EUSES),这一软件是欧盟成员国为了管理化学物质而开发的软件,欧

盟化学品管理法多根据这一软件的结论设置^[10],是欧盟最权威的风险评估体系。欧盟在2007年根据此健康风险评估方法体系,撰写并实施REACH法规,即《化学品的注册、评估、授权和限制》(Regulation Concerning the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals, REACH)。这一法规主要是控制进口和生产的化学品,是目前世界上对化学品管控最严格最全面、也最复杂的法规^[11]。REACH法规促进了化学工业的革新,使其生产更安全的产品,在欧盟范围内创建统一的化学品管理体系,使化学品的生产与进口都遵循同一原则。

欧盟的风险评估主要是从化学品入手,根据化学品的释放源和全生命周期,对化学物质进行综合管理,更注重化学品的从生产到使用的整体排放量。目前,我国对下游消费者直接暴露于化学品的数据掌握相对较少且不够全面,因此,相比于美国对于人群暴露途径的评估方法来讲,欧盟的根据化学品的生产量和排放路径估算健康风险的方法更能适用于我国现有情况。

1 健康风险评估的发展及框架 (Development history and framework of risk assessment)

健康风险评估框架“四步法”由美国首先提出,日本、加拿大和欧盟等国家和地区都是受到了美国风险评估的启发,因此,健康风险评估的整体流程趋于一致,可分为危害识别、剂量-效应评估、暴露评估和风险表征四步^[12]。

危害识别和剂量-效应评估又可统称为效应评估。危害识别是为了确定当人类暴露于某种化学品时,可能对健康产生不良影响类型,并表征支持识别该种类型证据的可信度和权重^[13-14]。而剂量-效应评估是表征人类暴露于不同浓度的化学品时,产生不良效应的可能性变化。暴露评估的主要目的是测量、估计和计算人类暴露于某一化学品的程度(浓度)、频率和持续时间等,得出总暴露量,也可能是对未投入使用的化学品进行预测与评估^[15]。最后风险表征是整合剂量效应评估和暴露评估的信息后,得出关于任

何可识别不良反应对人体产生影响的可能性^[16]。

虽然欧盟与美国的健康风险评估方法在整体架构上基本类似,但其评估着重点、参数选取和计算模型选取等方面都有不同,欧盟在暴露评估部分,从化学品的生产量和排放速率入手,将重点放在化学品排放源头数据的收集,并对其全生命周期进行评估,在效应评估过程中提倡基于结构效应关系及作用模式的毒性预测技术,本文将对欧盟的健康风险评估技术进行重点阐述。

2 暴露评估 (Exposure assessment)

欧盟侧重于从化学品出发,根据其不同的生产方式和用途进行暴露评估,因此欧盟根据人类接触化学品的几种情景,将暴露评估分为职业暴露、消费者暴露和环境间接暴露 3 种^[17]。

暴露评估中的暴露量是指摄入物质的量、皮肤接触的量及吸入量的总量,即外暴露量。在暴露评估中,需要考虑到暴露的持续时间、暴露途径、人群习惯以及技术过程,还有暴露的空间尺度,如个人/地方/区域水平。

2.1 职业暴露

工作场所中的化学品可由呼吸、皮肤和经口 3 种途径进入人体^[17]。经呼吸的暴露量由人类吸入大气中的化学品浓度计算得来,对整个工作周期(标准工作时间为 8 h)进行评估时,暴露量通常表示为参考期间的化学品平均浓度。人类经呼吸的暴露量受到很多因素的影响,包括化学品的物理状态、人的健康状况以及工作强度等。经皮肤暴露分为潜在皮肤暴露和实际皮肤暴露 2 种,潜在皮肤暴露是指与皮肤外表面直接接触的化学品浓度;实际皮肤暴露是指实际通过皮肤进入人体导致暴露的化学品浓度,在经皮肤的暴露评估中,欧盟一般选用潜在皮肤暴露量,潜在皮肤暴露量一般受化学品的数量和浓度、皮肤表面积、暴露持续时间和频率等因素影响。对于经口暴露,目前并未找出量化评估的方法,而在职业暴露中,经口暴露量与经呼吸和皮肤暴露量相比也可忽略不计,常不予考虑。

职业暴露评估中所需信息较多,主要包括:化学品物化性质、暴露限值、生产方式、生产量、使用方式、使用环境、潜在暴露途径和暴露量等,近年来发展了多种模型模拟的方法以获得所需的数据,欧盟最初研发出暴露评估的通用模型——暴露评估模型 (Estimation and Assessment of Substance Exposure, EASE)。而且欧盟的风险评价体系模型 (European

Union System for the Evaluation of Substances, EUSES)中也包含了化学品的排放信息模拟和分布信息模拟,可以对职业暴露和消费者暴露进行局部或全局的模拟^[18],近年来针对 EUSES 模型中所设定的“最差环境”参数值不断进行调整,以便最大程度上避免对潜在风险的低估^[19],这一模型在农药^[20]、全氟辛烷磺酸盐(PFOS)等物质的评估中获得广泛的应用,Lai 等^[21]利用这一模型对中国各地区 PFOS 的环境风险进行了评估,估计出 PFOS 在阻燃剂行业有局部层面的排放。

2.2 消费者暴露

消费者暴露评估过程是一个有逻辑的迭代过程,包括初筛和定量评估,初筛是用来确定是否需要进一步定量评估,而定量暴露评估的结果将与效应评估的结果相结合,被用于风险表征,以最终确定该化学品是否需要加以控制^[22]。根据消费者暴露于化学品的方式,分为 3 种评估方法:基于消费者暴露途径的评估;基于使用者、非使用者以及特定人口分组的评估;基于消费品不同生命阶段的评估。主要应用的是基于消费者暴露途径进行评估,具体可分为呼吸暴露、皮肤暴露和经口暴露。除这 3 种主要暴露途径外,还存在着其他暴露途径,如皮内或静脉注射暴露^[23-24]。其评估计算公式如下。

经口暴露主要是化学品从物品迁移到食物或饮料中,导致的经口暴露,其暴露公式为:

$$I_{\text{oral}} = \frac{V_{\text{appl}} \cdot \text{TH}_{\text{art}} \cdot \text{AREA}_{\text{art}} \cdot C_{\text{art}} \cdot \text{Fc}_{\text{migr}} \cdot T_{\text{contact}}}{\text{BW} \cdot V_{\text{prod}}} \cdot n$$

式中: I_{oral} 为经口吸收剂量($\text{kg} \cdot \text{kg}_{\text{bw}}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$); V_{appl} 为每次与口腔接触的稀释后的化学品体积(m^3); TH_{art} 为物品与食物接触的厚度(m); AREA_{art} 为物品与食物的接触面积(m^2); C_{art} 为存在于物品中的化学品浓度($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$); Fc_{migr} 为每单位时间内化学品迁移的分数($\text{kg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$); T_{contact} 为每次暴露时物品与食物接触的持续时间(d); V_{prod} 为食物的体积(m^3);BW 为人的平均体重(kg); n 为每天暴露次数的平均值(d^{-1})。

经呼吸暴露的计算公式为:

$$I_{\text{inh}} = \frac{F_{\text{resp}} \cdot C_{\text{ink}} \cdot \text{IH}_{\text{air}} \cdot T_{\text{contact}}}{\text{BW}} \cdot n$$

式中: I_{inh} 为通过呼吸吸入的物质质量($\text{kg} \cdot \text{kg}_{\text{bw}}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$); F_{resp} 为物质的可吸入分数; C_{ink} 为环境气体中的物质浓度($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$); IH_{air} 为气体吸入量($\text{m}^3 \cdot \text{d}^{-1}$); T_{contact} 为每次暴露的持续时间(d);BW 为人的平均体重(kg); n 为每天暴露次数的平均值(d^{-1})。

经皮肤暴露主要是从使用物品中迁移出的非挥发性物质,与皮肤接触,导致经皮肤吸收的化学品暴露,其暴露公式为:

$$U_{\text{der,pot}} = \frac{C_{\text{der}} \cdot \text{TH}_{\text{der}} \cdot \text{AREA}_{\text{der}} \cdot \text{Fc}_{\text{migr}} \cdot T_{\text{contact}}}{\text{BW}} \cdot n$$

式中: $U_{\text{der,pot}}$ 为潜在吸收剂量($\text{kg} \cdot \text{kg}_{\text{bw}}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$); C_{der} 为物质浓度($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$); TH_{der} 为皮肤上的化学品层厚度(m); AREA_{der} 为化学品与皮肤的接触面积(m^2); BW 为人的平均体重(kg); Fc_{migr} 为每单位时间内化学品迁移的分数($\text{kg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$); T_{contact} 为每次暴露持续的时间(d); n 为每天暴露次数的平均值(d^{-1}).

综上,所有消费者暴露的暴露剂量为:

$$U_{\text{tot}} = I_{\text{inh}} \cdot \text{BIO}_{\text{inh}} + U_{\text{der,pot}} \cdot \text{BIO}_{\text{der}} + I_{\text{oral}} \cdot \text{BIO}_{\text{oral}}$$

式中: U_{tot} 为人类从不同途径吸收的总暴露剂量($\text{kg} \cdot \text{kg}_{\text{bw}}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$); BIO_{inh} 、 BIO_{der} 和 BIO_{oral} 分别为经口吸收、经呼吸吸收和经皮肤吸收的生物可利用系数。

应用这一方法,欧盟通过了 REACH 法规,对于生产量和使用量较大的化合物进行评估,根据评估结果不同分别整理了授权物质清单、限制物质清单和高关注度物质(Substances of Very High Concern, SVHC)清单,为欧盟的化学品管控提供标准^[25]。同时《欧盟物质和混合物的分类、标签和包装法规》(Classification, Labeling and Packaging Regulation, CLP)根据化学品的性质、使用量和暴露情景不同,按照眼部刺激性、皮肤腐蚀性、皮肤刺激性和生殖毒性等进行评级分类。

2.3 环境间接暴露

人类可能通过环境间接接触食物(鱼、作物、肉类和牛奶)、饮用水、吸入空气和摄入土壤而导致暴露。环境介质的不同暴露途径如图 1 所示。间接暴露是根据预测的环境介质(地表水、地下水、土壤和空气)中的化学品浓度估算化学品的日总摄入量,进而进行健康风险评估。环境间接暴露评估的步骤是,首先评估化学品在暴露介质(水、食物、空气和土壤)中的浓度,其次评估经由每种介质的摄入率,最后将介质中的浓度与每种介质的摄入率相结合得出有效的暴露量。

环境间接暴露的暴露途径分为以下 4 种。通过吸入空气暴露,这一途径会大幅度增加挥发性化合物的总暴露量;通过土壤摄入和皮肤接触暴露,这类暴露途径的暴露可能性较小,只有在特定情况下才会加以考虑;通过饮水暴露,饮用水来自于地表水或地下水,地下水可通过地表淋溶而受到污染,地表水

可通过直接或间接排放而受到污染,因此需要对饮用水暴露进行评估^[26];最后一种是通过摄入食物暴露^[27],其暴露参数^[28-30]在表 1 中。欧盟健康风险评估中其他重要暴露参数根据男性女性有所不同^[31],具体整理在表 2 中。

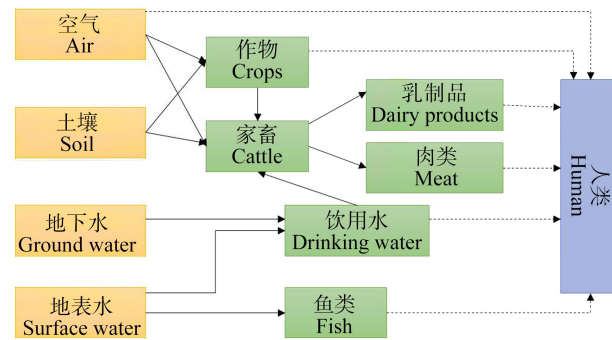


图 1 环境介质暴露的不同途径

Fig. 1 Different ways of exposure via environmental media

表 1 欧盟每人每日平均食物摄入量^[28-30]

Table 1 Total average food-consumption per capita per day in European Union (EU)^[28-30]

项目 Item	每日摄入量 Daily intake
饮水(Drinking water)/(L·d ⁻¹)	2
水果和谷物(Fruit and crops)/(g·d ⁻¹)	1.20 *
蔬菜(Vegetables)/(g·d ⁻¹)	0.384 *
肉和蛋(Meat and eggs)/(g·d ⁻¹)	0.301 *
鱼和海鲜(Fish and seafood)/(g·d ⁻¹)	0.115 *

注:*表示以湿重计。

Note: * indicates calculation based on wet weight.

表 2 欧盟其他暴露参数选取

Table 2 Selection of other exposure parameters in EU

参数 Parameters	男性 Male	女性 Female
皮肤表面积 (Skin surface area)/cm ²	19 400	16 900
休息时的呼吸量 (Respiratory volume at rest)/(m ³ ·d ⁻¹)	6.5 ~ 10.8	6.5 ~ 8.6
轻微运动的呼吸量 (Respiratory volume at lightly sports)/(m ³ ·d ⁻¹)	29 ~ 42	23 ~ 27
中等运动的呼吸量 (Respiratory volume at medium sports)/(m ³ ·d ⁻¹)	62	36
剧烈运动的呼吸量 (Respiratory volume at strenuous sports)/(m ³ ·d ⁻¹)	160	130
体重 (Body weight)/kg	70	60

3 效应评估 (Effects assessment)

在欧盟健康风险评估体系中效应评估包括危害识别与剂量-效应评估。危害识别的目的是识别化学品是否具有需要关注的不良影响。剂量-效应评估是对物质的剂量(或暴露水平)与效应的发生概率和严重程度之间关系的评估。欧盟健康风险评估中所关注的不良效应主要有急性毒性、刺激性和腐蚀性、敏感性、重复剂量毒性、致突变性、致癌性和生殖毒性。在评估中,将这些不良效应分为有阈值的剂量-效应评估和无阈值的剂量-效应评估2种^[32]。

3.1 有阈值的剂量-效应评估

欧盟普遍认为,一些化学品在达到某一阈值浓度之前,造成的不良影响并不会在相关器官中表达,在这些化学品的剂量-效应评估中,无影响作用浓度(no observed adverse effect level, NOAEL)、最小毒性作用浓度(lowest observed adverse effect level, LOAEL)和基准剂量(benchmark dose lower-confidence limit, BMDL)^[33-34]均可用于外推阈值。下面以生殖毒性为例,介绍剂量-效应评估方法。

生殖毒性是指对哺乳动物生殖系统的任何方面造成的不良影响,其涵盖生殖周期的所有阶段,也包括对男性女性生殖功能的损害,以及对后代产生的非遗传不良影响。欧盟采用两代研究报告(OECD 416)^[35]以及至少2个物种的产前发育毒性(致畸性)研究(OECD 414)^[36-37]对化学品的生殖毒性进行健康风险评估。如果仅有 OECD 421 的数据也可以在一定程度上评估化学品是否具有生殖毒性,但这种结果有一定的局限性,主要还是需要采用两代研究报告^[38]。

因此,在这类剂量-效应评估中,最关键的是通过试验或外推得到最相关的 N(L)OAEL 值,以进行合理的风险表征。

3.2 无阈值的剂量-效应评估中需要的信息

对于急性毒性、腐蚀性、敏感性、致突变性和致癌性这5种效应,欧盟认为尽管试验结果可能显示出有阈值的剂量-效应关系,但在评估中仍认为其不良效应不存在阈值。下面以急性毒性、致突变性和致癌性为例。

急性毒性表示某种化学品通过经口、皮肤或呼吸等途径产生的人体暴露可能对健康造成的不良影响,如腐蚀性、敏感性。导致急性毒性的化学品主要是经口暴露途径,因此,首先需要对所有除气体外的化学品进行急性口服毒性试验,再根据该化学品的物化性质决定第2次急性毒性试验中采用何种暴露

途径(吸入/皮肤接触),最后对于某些化学品(如挥发性液体或可吸入粉尘),需要进行第3次急性毒性试验,以最终确定其急性毒性^[39-40]。急性毒性试验步骤如图2所示。

致突变性是指细胞或有机体遗传物质的数量或结构发生永久性的可遗传变化,遗传毒性所包含的范围更广,指的是对遗传物质的潜在有害影响,而这些影响并不一定导致致突变性。欧盟对于新化学品和已有化学品的致突变性健康风险评估中,遗传毒性数据来自细菌基因突变试验和体外染色体畸变试验2种^[35-36,38];而对于生物杀灭剂类物质,则应用细菌基因突变试验、体外哺乳动物细胞遗传学研究和体外哺乳动物细胞基因突变试验3种试验进行判断^[37,41]。通常情况下遗传毒性化学品具有线性的剂量-效应关系,但也有在试验中被证明为非线性的剂量-效应关系的化学品,这种遗传毒性机制的例子包括极端 pH、抑制 DNA 合成、修复和改变等情况^[42]。

对于以上的不良效应而言,任何剂量的暴露都有可能会导致不良效应的发生,因此在针对急性毒性的试验中需要获得相关的半数致死剂量(median lethal dose, LD₅₀)或半数致死浓度(median lethal concentration, LC₅₀),在致癌性和致突变性试验中需要获得剂量-效应关系曲线的斜率,以进行风险表征。

近年来欧盟也在不断改进以上毒性终点的测试方法,尤其是敏感性、腐蚀性、刺激性和遗传毒性(表3)

3.3 数据评估

数据的充分性和完整性评估是效应评估中一个重要的步骤。数据的充分性是由数据的可靠性和相关性这2个基本要素来定义的^[43-44]。在效应评估中,当不存在给定终点数据,或者当数据有限时,可以考虑使用结构-活性关系(structure-activity relationship, SARs)获得预测数据,但现在使用的 SAR 技术和方法,特别是定量结构-活性关系(quantitative structure-activity relationship, (Q)SARs)在哺乳动物毒理学方面的发展还不够完善,大部分情况下,得到的数据需要经由专家判断再加以使用。

在效应评估过程中,由于动物数据外推至人类、人群敏感度的差异以及从 LOAEL 外推至 NOAEL 等方面的因素,都会导致效应评估结果的不确定性^[45]。欧盟采用一定的不确定性系数来使效应评估的结果更为可靠。美国的风险评估中也运用不确定性系数来矫正结果,但其参数选择与欧盟不同。表4总结了欧盟与美国的不确定性系数选取对比。

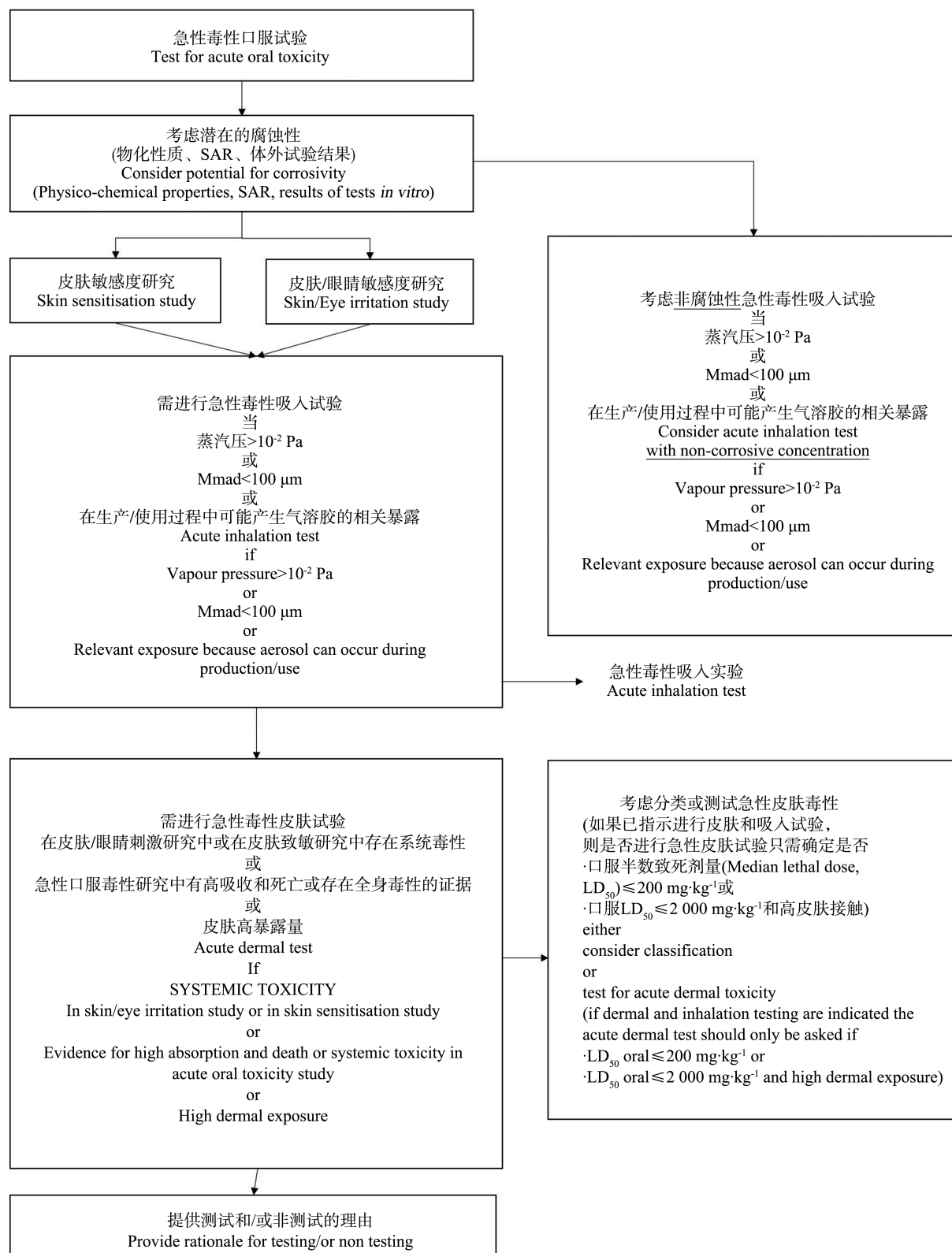


图2 急性毒性试验方法

注:SAR表示结构-效应关系;Mmad为药粒直径。

Fig. 2 Acute toxicity test method

Note: SAR is structure-activity relationship; MMAD is mass median aerodynamic diameter.

表 3 欧盟部分效应评估最新测试方法总结
Table 3 Summary of the latest test methods for EU partial effect assessment

毒性终点 Toxicity endpoint	方法 Methods	来源 Source	更新时间 Update time
重度眼部损伤/刺激 Severe eye damage/stimulation	牛角膜不透明度和渗透性测试方法 (Bovine cornea opacity and permeability test method, BCOP)	EU B.47 OECD 437	2017
	孤立鸡眼试验方法 (Isolated corn eye test method, ICE)	EU B.48 OECD 438	2017
	荧光素泄漏测试方法 (Fluorescein leakage test method, FL)	OECD 460	2017
	短期暴露测试方法 (Short-term exposure test method, STE)	OECD 491	2017
	重建人类角膜样上皮试验方法 (Reconstruction of human corneal-like epithelial test method, RhCE)	OECD 492	2017
	细胞传感器微生物测量仪测试方法 (Cell sensor microbial measuring instrument test method, CM)	正在讨论的 OECD TG 草案 Draft OECD TG being discussed	
皮肤刺激性 Skin irritation	经皮电阻测试方法 (Transcutaneous electric resistance test method, TER)	EU B.40 OECD 430	2015
	重建人体表皮测试方法 (Reconstructed human epidermal test method, RHE)	EU B.40 之二 EU B.40 (Part 2) OECD 431	2016
	体外膜屏障测试方法 (Extracorporeal membrane barrier test method)	OECD 435	2015
皮肤腐蚀性 Skin corrosivity	重建人体表皮测试方法 (Reconstructed human epidermal test method, RHE)	EU B.46 OECD 439	2015
皮肤敏感性 Skin sensitivity	皮肤化学品过敏(Skin chemical allergy): 直接肽反应性测定(Direct peptide reactivity assay, DPRA)	OECD 442C	2015
	皮肤体外过敏(Skin allergies):ARE-Nrf2 荧光素酶测试方法(角蛋白) (ARE-Nrf2 luciferase test method (keratin))	OECD 442D	2015
	皮肤体外过敏(Skin allergies):ARE-Nrf2 荧光素酶测试方法(LuSens) (ARE-Nrf2 luciferase test method (LuSens))	OECD 442E 草案 Draft OECD 442E	
	针对皮肤过敏不良结果途径中树突状细胞活化的关键事件的体外皮肤致敏试验 (<i>In vitro</i> skin sensitization test for key events of dendritic cell activation in the pathogenesis of skin dysfunction)	OECD 442E	2017
遗传毒性 Genotoxicity	体外哺乳动物细胞微核试验 (Micronucleus test of mammalian cells <i>in vitro</i>)	OECD 487	2016
	使用胸苷激酶基因进行的体外哺乳动物细胞基因突变试验 (<i>In vitro</i> mammalian cell gene mutation assay using thymidine kinase gene)	OECD 490	2016
	转基因啮齿动物(TGR)体细胞和生殖细胞基因突变检测 (Transgenic rodent (TGR) somatic and germ cell gene mutation detection)	EU B.58 OECD 488	2013
	体内哺乳动物碱性彗星试验 (<i>In vivo</i> mammalian alkaline comet assay)	OECD 489	2016

表 4 欧盟与美国在健康风险评价不确定性系数选取上的比较

Table 4 Uncertainty factors using in the human health risk assessment in EU and USA

比较项目 Comparison items	欧盟 EU	美国 USA
种间差异 Interspecies difference	大鼠(Rat): 3	TK 老鼠(Mouse): 7 大鼠(Rat): 4 豚鼠(Guinea pig): 3 兔子(Rabbit): 2 猴子(Monkey): 2 (TD×3)
	老鼠(Mouse): 4	
	仓鼠(Hamster): 5	
	豚鼠(Guinea pig): 3	
	兔子(Rabbit): 2.4	
	猴子(Monkey): 2	
	狗(Dog): 1.4	
个体差异 Individual differences	劳动者(Laborer): 3	10
	一般人(Normal person): 5	
试验方法 Experiment method	亚急性至亚慢性(Subacute to subchronic): 3	亚慢性至慢性 (Subchronic to chronic): 10
	亚慢性至慢性(Subchronic to chronic): 2	
	亚急性至慢性(Subacute to chronic): 6	
采用 LOAEL Using LOAEL	3	10
数据库不完整性 Database incompleteness	—	3 或 10 取决于条件 3 or 10 depending on conditions

注：LOAEL 表示最小毒性作用浓度；TK 表示毒代动力学；TD 表示毒效动力学。
Note: LOAEL stands for lowest observed adverse effect level; TK stands for toxicokinetics; TD stands for toxicodynamics.

目前运用剂量效应评估的方法,已经进行多种物质对应多种效应的评估,如:Purdy 等^[46]综述了近年来辐射剂量的提高对鼻咽癌肿瘤发病率的贡献,并提出了相应的建议;Lewis 等^[47]比较了常用药物布洛芬、双氯芬酸、吲哚美辛、萘普生、吡罗昔康和酮洛芬对人体的风险大小,得出布洛芬是风险最小的药物,反之风险最大的药物为酮洛芬。欧盟也通过以上方法对上百种化学品进行评估,并给出可能导致的毒性效应和使用限制,如确定在系统性长期暴露于β-蒎烯时职业人群的吸入限值是5.69 mg·m⁻³,一般人群的吸入限制则为1 mg·m⁻³;通过皮肤摄入时,职业人群的限值为0.8 mg·kg_{bw}⁻¹·d⁻¹,一般人群则为0.3 mg·kg_{bw}⁻¹·d⁻¹。

4 风险表征 (Risk characterization)

在风险表征阶段,欧盟健康风险评估是将人群的定量/定性暴露量与N(L)OAEL 进行比较,或评估某一特定暴露导致特定效应发生的可能性,以进行风险表征。对每一个暴露人群的每一类影响,风险表征都是单独进行的^[48]。而风险表征的结果一般分为无需立即予以考虑、需要进一步测试、需要予以关注并立即提供进一步资料和应立即采用风险减轻措施4种^[49-50]。

对于存在N(L)OAEL 的剂量-效应关系,风险表征是通过将最相关的N(L)OAEL 值与人类暴露水平进行比较来进行的。对于不存在阈值的剂量-效应关系,风险表征中使用的唯一可靠数值是LD₅₀ 或LC₅₀,将人类暴露水平与相关的剂量或浓度进行比较,或通过剂量-效应关系曲线中的斜率,判断危害发生的可能性大小,并根据风险表征结果采取相应措施。在风险表征中,需要专家决定如何选取NO-AEL、LD(C)₅₀、不良影响的性质和严重程度、剂量-效应曲线的斜率、物种间/路线间外推的必要性等方面的结果。整合以上信息,根据某一特定化学品的不同性质、不同用途和所涉及的不同人口群体得出相应的结论。

5 欧盟健康风险评估的案例及现状 (The case and present situation of health risk assessment in EU)

欧盟已将风险评估方案运用在化学品管控的很多方面,并对不同的化学品进行健康风险评估,根据其结果推行各种政策方案。在REACH 法规推行之前,欧盟就已对包括叔丁基过氧化氢(tert-butyl hydroperoxide, TBHP)、硫酸二甲酯在内的141 种化学品^[51]进行健康风险评估。欧盟现有化学品管控法案如表5 所示。

表 5 欧盟现有的化学品管控法规及其主要目的

Table 5 The present chemical control regulations and their main targets in EU

化学品管控法规 Chemical control regulations	主要目的 Main purpose
化学品的注册、评估、授权和限制 (Regulation Concerning the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals, REACH)	加强对人类健康和环境的保护,使其尽可能免受化学品带来的风险 Strengthen the protection of human health and the environment from the risks of chemicals
欧盟物质和混合物的分类、标签和包装法规 (Classification, Labeling and Packaging Regulation, CLP)	通过对化学品进行分类和标签,确保化学品所带来的危害清楚地传达给欧盟的工人和消费者 By classifying and labeling chemicals, ensuring that the hazards of chemicals are clearly communicated to workers and consumers in the European Union
欧盟生物杀灭剂法规 (Biocidal Product Regulation, BPR)	改善欧盟生物杀灭剂产品市场,同时确保对人类和环境的高度保护 Improve the market for EU biocide products while ensuring a high level of protection for people and the environment
化学品代理指令(Cheical Agency Directive, CAD); 致癌物和诱变剂指令(Carcinogen and Mutagen Directive, CMD)	设定职业暴露限值的框架,构成了保护工人健康机制的组成部分 The framework for setting occupational exposure limits constitutes an integral part of the protection of workers' health mechanisms

虽然欧盟健康风险评估的框架和方法相对完善,但评估中还存在一些问题:

(1)评估中的步骤繁琐,成本过高,耗时耗力。在对每一个情景下的每一种化学品进行评估时,从数据收集和评估到多种结果的选择,都需要通过专家判断来得出结论。而且每种化学品的物化性质和可能导致的不良效应各不相同,需要进行大量试验进行评估,导致评估过程时间过长、成本过高。

(2)健康风险评估过程中的数据还很不足。例如目前健康风险评估的数据大部分都是从公司和国家档案中获取的,尤其是消费者暴露评估中,并不能直接获得使用者的暴露数据,从而导致风险评估结果并不准确。

(3)健康风险评估过程中的参数还有待细化。一方面目前健康风险评估中一些参数一般根据年龄段和性别分类提供。在以后的研究中,可以尝试细化参数的使用范围,使参数的选取更加科学化。另一方面在外推过程中选用的不确定性系数,也需要在试验和研究过程中不断改进,使健康风险评估结果更加贴近实际。

由于评估中存在以上几点问题,所以仅有以上几个立法参考了风险表征的结论。但欧盟健康风险评估体系中的计算模型和评估公式,被世界承认并在危害评估中广泛应用。如何降低健康风险评估的成本、完善健康风险评估的数据来源以及给出更科学的健康风险评估参数,是日后研究的

重点。

通讯作者简介:史薇(1984-),女,环境科学博士,副教授,主要研究方向为复合污染介质中有机毒物分级鉴别与风险评估,发表学术论文 40 余篇。

参考文献 (References):

[1] 胡建英. 化学物质的风险评价[M]. 北京: 科学出版社, 2010: 5-11

[2] Swartjes F A, Cornelis C. Human Health Risk Assessment [M]// Swartjes F A. Dealing with Contaminated Sites. Dordrecht: Springer, 2010: 209-259

[3] Pastoor T P, Bachman A N, Bell D R, et al. A 21st Century roadmap for human health risk assessment [J]. Critical Reviews in Toxicology, 2014, 44(S3): 1-5

[4] 于云江. 环境污染的健康风险评估与管理技术[M]. 北京: 中国环境科学出版社, 2011: 7-9

[5] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment [R]. Washington DC: Effects Identification and Characterization Group, National Center for Environmental Assessment, 1991

[6] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Guidelines for Mutagenicity Risk Assessment [R]. Washington DC: Effects Identification and Characterization Group, National Center for Environmental Assessment, 1986

[7] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment [R].

- Washington DC: Effects Identification and Characterization Group, National Center for Environmental Assessment, 1998
- [8] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment [R]. Washington DC: Effects Identification and Characterization Group, National Center for Environmental Assessment, 1996
- [9] Younes M. Specific issues in health risk assessment of endocrine disrupting chemicals and international activities [J]. *Chemosphere*, 1999, 39(8): 1253-1257
- [10] 毛小苓, 刘阳生. 国内外环境风险评价研究进展[J]. *应用基础与工程科学学报*, 2003, 11(3): 266-273
- Mao X L, Liu Y S. Current progress of environmental risk assessment research [J]. *Journal of Basic Science and Engineering*, 2003, 11(3): 266-273 (in Chinese)
- [11] 周永煦. REACH 法案对中国化工产品出口欧盟的影响及对策研究[D]. 昆明: 云南大学, 2012: 30-35
- Zhou Y X. REACH Act's influence and countermeasure research for China chemical products exports to the EU [D]. Kunming: Yunnan University, 2012: 30-35 (in Chinese)
- [12] Bourgeois M, Johnson G, Harbison R. Human Health Risk Assessment [M]// Quah Stella R, Cockerham W C. *International Encyclopedia of Public Health*. Academic Press, Elsevier, 2017: 84-94
- [13] Kimmel G, Vu V. Framework for human health risk assessment [J]. *Human and Ecological Risk Assessment*, 2001, 7(1): 153-156
- [14] 赵启宇. Latest development in human health risk assessment [C]. 武汉: 中国毒理学会第七次全国毒理学大会暨第八届湖北科技论坛, 2015
- [15] Kavlock R J, Austin C P, Tice R R. Toxicity testing in the 21st Century: Implications for human health risk assessment [J]. *Risk Analysis*, 2009, 29(4): 485-487
- [16] Hippensteel D L. Institutional control: Impacts on human health risk assessment exposure scenario development [J]. *Environmental Geosciences*, 1999, 6(1): 53-57
- [17] Tsai P J, Shieh H Y, Lee W J, et al. Health-risk assessment for workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in a carbon black manufacturing industry [J]. *Science of the Total Environment*, 2001, 278 (1-3): 137-150
- [18] 青达罕, 许宜平, 王子健. 基于环境逸度模型的化学物质暴露与风险评估研究进展[J]. *生态毒理学报*, 2018, 13(6): 13-29
- Qing D, Xu Y P, Wang Z J. The evolution of environmental fugacity models on chemical exposure and risk assessment [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2018, 13(6): 13-29 (in Chinese)
- [19] 周林军, 古文, 刘济宁, 等. 化学品环境暴露评估模型研究进展[J]. *生态毒理学报*, 2018, 13(1): 61-74
- Zhou L J, Gu W, Liu J N, et al. Review on environmental exposure models for chemicals [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2018, 13(1): 61-74 (in Chinese)
- [20] 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)
- [21] Lai Z J, Liu J, Hu C L, et al. The inventory of sources, environmental releases and risk assessment for perfluorooctane sulfonate in China [J]. *Environmental Pollution*, 2012, 165: 193-198
- [22] Asante-Duah K. Public Health Risk Assessment for Human Exposure to Chemicals [M]// *Environmental Pollution*. Springer, 2002: 6
- [23] Aschberger K, Johnston H J, Stone V, et al. Review of carbon nanotubes toxicity and exposure—Appraisal of human health risk assessment based on open literature [J]. *Critical Reviews in Toxicology*, 2010, 40(9): 759-790
- [24] Clewell III H J. The application of physiologically based pharmacokinetic modeling in human health risk assessment of hazardous substances [J]. *Toxicology Letters*, 1995, 79(1-3): 207-217
- [25] Sun J, Hu G, Yu R, et al. Human health risk assessment and source analysis of metals in soils along the G324 Roadside, China, by Pb and Sr isotopic tracing [J]. *Geoderma*, 2017, 305: 293-304
- [26] Tritscher A M. Human health risk assessment of processing-related compounds in food [J]. *Toxicology Letters*, 2004, 149(1-3): 177-186
- [27] Zhou J, You Y, Bai Z, et al. Health risk assessment of personal inhalation exposure to volatile organic compounds in Tianjin, China [J]. *Science of the Total Environment*, 2011, 409(3): 452-459
- [28] 段小丽, 聂静, 王宗爽, 等. 健康风险评价中人体暴露参数的国内外研究概况[J]. *环境与健康杂志*, 2009, 26(4): 370-373
- Duan X L, Nie J, Wang Z S, et al. Human exposure factors in health risk assessment [J]. *Journal of Environment and Health*, 2009, 26(4): 370-373 (in Chinese)
- [29] 段小丽, 黄楠, 王贝贝, 等. 国内外环境健康风险评估中的暴露参数比较[J]. *环境与健康杂志*, 2012, 29(2):

- 99-104
- Duan X L, Huang N, Wang B B, et al. Development of exposure factors research methods in environmental health risk assessment [J]. *Journal of Environment and Health*, 2012, 29(2): 99-104 (in Chinese)
- [30] Finley B, Proctor D, Scott P, et al. Recommended distributions for exposure factors frequently used in health risk assessment [J]. *Risk Analysis*, 1994, 14(4): 533-553
- [31] Tchounwou P B, Centeno J A, Patlolla A K. Arsenic toxicity, mutagenesis, and carcinogenesis—A health risk assessment and management approach [J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2004, 255(1-2): 47-55
- [32] Filipsson A F, Sand S, Nilsson J, et al. The benchmark dose method—Review of available models, and recommendations for application in health risk assessment [J]. *Critical Reviews in Toxicology*, 2003, 33(5): 505-542
- [33] Foster P, Auton T R. Application of benchmark dose risk assessment methodology to developmental toxicity: An industrial view [J]. *Toxicology Letters*, 1995, 82-83: 555-559
- [34] Vermeire T, Stevenson H, Peiters M N, et al. Assessment factors for human health risk assessment: A discussion paper [J]. *Critical Reviews in Toxicology*, 1999, 29(5): 439-490
- [35] Farber J M, Ross W H, Harwig J. Health risk assessment of *Listeria monocytogenes* in Canada [J]. *International Journal of Food Microbiology*, 1996, 30(1-2): 145-156
- [36] Ruby M V, Schoof R, Brattin W, et al. Advances in evaluating the oral bioavailability of inorganics in soil for use in human health risk assessment [J]. *Environmental Science & Technology*, 1999, 33(21): 3697-3705
- [37] Funari E, Testai E. Human health risk assessment related to cyanotoxins exposure [J]. *Critical Reviews in Toxicology*, 2008, 38(2): 97-125
- [38] Galloway T S. Biomarkers in environmental and human health risk assessment [J]. *Marine Pollution Bulletin*, 2006, 53(10-12): 606-613
- [39] Harris M J, Stinson J, Landis W G. A Bayesian approach to integrated ecological and human health risk assessment for the South River, Virginia mercury-contaminated site [J]. *Risk Analysis*, 2017, 37(7): 1341-1357
- [40] Li Q, Li F, Xiao M S, et al. Bioaccessibility and human health risk assessment of lead in soil from Daye City [J]. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 2018, 108: 042116
- [41] Juhasz A L, Smith E, Weber J, et al. *In vivo* assessment of arsenic bioavailability in rice and its significance for human health risk assessment [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2006, 114(12): 1826-1831
- [42] Siddique A, Saied S, Mumtaz M, et al. Multipathways human health risk assessment of trihalomethane exposure through drinking water [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2015, 116: 129-136
- [43] Haddad S, Béliveau M, Tardif R, et al. A PBPK modeling-based approach to account for interactions in the health risk assessment of chemical mixtures [J]. *Toxicological Sciences*, 2001, 63(1): 125-131
- [44] Höfer T, Gerner I, Gundert-Remy U, et al. Animal testing and alternative approaches for the human health risk assessment under the proposed new European chemicals regulation [J]. *Archives of Toxicology*, 2004, 78(10): 549-564
- [45] Gramatica P. Principles of QSAR models validation: Internal and external [J]. *QSAR & Combinatorial Science*, 2007, 26(5): 694-701
- [46] Purdy J J, Marks J, Bedwinek J, et al. Dose-response analysis for nasopharyngeal carcinoma: An historical perspective [J]. *Cancer*, 2015, 50(6): 1042-1050
- [47] Lewis S C, Langman M J S, Laporte J R, et al. Dose-response relationships between individual nonaspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis based on individual patient data [J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2015, 54(3): 320-326
- [48] Erdal S, Buchanan S N. A quantitative look at fluorosis, fluoride exposure, and intake in children using a health risk assessment approach [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2004, 113(1): 111-117
- [49] Johnson B B, Slovic P. Presenting uncertainty in health risk assessment: Initial studies of its effects on risk perception and trust [J]. *Risk Analysis*, 2010, 15(4): 485-494
- [50] Topuz E, Talinli I, Aydin E. Integration of environmental and human health risk assessment for industries using hazardous materials: A quantitative multi criteria approach for environmental decision makers [J]. *Environment International*, 2011, 37(2): 393-403
- [51] Samuel O, Philip Y, Shiloh O, et al. Human health risk assessment of artisanal miners exposed to toxic chemicals in water and sediments in the PresteaHuni valley district of Ghana [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2016, 13(1): 139 ◆