中国药理学与毒理学杂志 2004 年 4 18(2):152 - 160
Chin J Pharmacol Toxicol 2004 Apr 18(2):152 - 160

危险度评价最新进展

赵启宇[1*]，阚海东[2]，Lynne HABER[1]，陈秉衡[2]，Michael DOURSON[1]
(1. Toxicology Excellence for Risk Assessment，Cincinnati，1757 Chase Ave，OH 45223，USA；2. 复旦大学公共卫生学院环境卫生学教研室，上海 200032)

摘要：在过去的几十年里，人们开发了许多新的方法来改进化学品危险度评价中的剂量-反应关系的评定：如采用定义较为完善的有效作用剂量来替代无可见有害作用水平(NOAEL)，以及改进了的不确定/安全系数的评定方法。本文将介绍目前国际上使用较为广泛的几种评定方法：①采用剂量-反应关系数学模拟的方法来估计有效剂量以取代NOAEL作为安全剂量的出发起点值的剂量-反应关系的评定方法，包括："基准剂量法"和"分类回归法"；②使用种系内和种系间毒代动力学和毒效动力学的资料来选择不确定系数的"基于数据的不确定系数法"；③用于估计不确定系数的可信区间，以及计算安全剂量值的可信区间的"概率参考剂量法"。

关键词：危险度评价；基准剂量法；分类回归法；基于数据的不确定系数

中图分类号：R99
文献标识码：A
文章编号：1000-3002(2004)02-0152-09

危险度评价的内容包括危害认定、剂量-反应关系评定、暴露评价和危险度特性描述。危害认定包括对现有的资料进行充分分析，以确认所评价化学物的所致健康危害的特性；剂量-反应关系评定是对化学品暴露和健康相关终点关系的分析。剂量-反应关系评定也是对危害认定中确定的健康效应终点在人群中发生的定量评定；暴露评价涉及到评价人群暴露于化学品的时间、频率及暴露量的大小，它包括确定环境中(空气、水、土等)有害物的浓度、暴露途径、有害物在环境中的转变、及确定受影响的人群；危险度特性描述综合从危害认定、剂量-反应关系评定和暴露评价所获得的信息来确定人群暴露的危险度。本综述将着重阐述剂量-反应关系评定在非致癌毒性的危险度评价中的最新进展。

就非致癌毒性危险度评价而言，许多组织机构采用的是"安全剂量"这一概念。世界上不同机构对"安全"或阈下剂量赋予了许多不同的名称。例如，加拿大卫生部采用的是每日容许摄入量/浓度(tolerable daily intake or concentration，TDI/TDC)[1]；国际化学品安全司(IPCS/WHO)采用的是容许摄入量(tolerable intake，TI)[2]；美国毒物与疾病登记署(ATSDR)采用的是最小危险水平(minimum risk level，MRL)[3]；美国环境保护署采用的是参考剂量(reference dose，RfD)[4,5]或参考浓度(reference concentration，RfC)[6,7]；以及世界卫生组织采用的每日可接受摄入量(acceptable daily intake，ADI)[8,9]。这些阈下剂量的估计基于相似的假设，关键健康效应的判断及不确定系数(或安全系数)的选择。采用的基本方法是根据危害认定过程中确定的关键健康效应的"无可见有害作用水平(no-observable adverse effect level，NOAEL)"或"最低可见有害作用水平(the lowest observable adverse effect level，LOAEL)"[10,11]，再给予一定的不确定系数(安全系数)。

安全剂量 关键效应的水 (不确定系数 ×修饰系数)

表1总结了在非致癌毒性剂量-反应关系评定中常用的不确定系数和修饰系数。表格中涉及的6个种类是基于美国环境保护署采用的剂量-反应关系评定方法；当然，并不是所有的卫生机构应用这些系数时采用了相同的归类方法。但是，绝大多数不确定或安全系数包括了下列因素：人与人之间的个体间差异、实验动物与人类的差异、从亚慢性实验结果外推到终身暴露、从LOAEL而不是NOAEL外推及资料完整性(即从不完整的数据库中估计阈值下的暴露情况)等。对这些不确定系数的具体描述，读者请参见美国环境保护署RfC的指导文件[6]。

在过去的10年里，人们发展了许多新的方法来改进危险度评价领域中的剂量-反应关系的评定，如采用定义较为完善的NOAEL替代指标，以及改进的不确定/安全系数。这些新的方法学大多侧重于如何较好的定义危险度评价出发点值以替代NOAEL。例如，越来越多的机构最近在他们的危险度评价中采用剂量-反应关系数学模拟的方法来估计有效剂量以取代NOAEL作为非肿瘤安全剂量的出发起点值。目前使用最广泛的数学模型模拟方法是基准剂量(benchmark dose，BMD)法[14]。此外，分类回归(categorical regression)的方法也可用于计算NOAEL的相应替代值[15~17]。另一类最新的进展侧重于使用"基于数据的不确定系数(data-derived

收稿日期：2003-11-03 接受日期：2004-01-30

作者简介：赵启宇博士，毒理学研究员：1983年毕业于上海医科大学公共卫生学院毒理学专业。毕业后留校任教环境卫生至1990年并在此期间攻读了公共卫生学硕士学位。1997年毕业于美国辛辛那提大学，环境卫生系，获毒理学博士学位，并受聘于美国危险度评价资询公司Toxicology Excellence for Risk Assessment从事化学品毒性和危险度评价工作至今。日常工作主要涉及为美国环境保护署(EPA)制定饮用水和空气污染物环境标准，为美国职业与健康研究所(NIOSH)提供化学物的职业暴露毒性评价并制定急性危害保护标准，以及为工业界提供化学物危险度评价。

*联系作者 E-mail：zhao@tera.org Tel：(513)542-7475 ×16 分机 Qiyu(Jay) Zhao，Toxicology Excellence for Risk Assessment，1757 Chase Ave，Cincinnati，OH 45223，USA

表 1 确定参考剂量时典型的不确定系数和修饰系数

人个体间差异	使用正常健康人作为试验对象时，其合理结果的外推通常采用不确定系数 10
	这个系数用以解决动物资料向人外推时的不确定性。对参考剂量来说，当人群暴露研究不可得或者不充分时，从实验动物结果外推到人需采用 10 倍的不确定系数。对呼吸暴露参考浓度，当人相对浓度 NOAEL 作为估计的基础时，这个系数降到 3，因为在计算人相对浓度时已考虑了药代动力学的差异。
亚慢性到慢性的推断	当从亚慢性动物或人实验推导时，通常采用 10 倍的安全系数。这个数值考虑了从亚慢性的 NOAEL 到慢性的 NOAEL 推断的不确定性。
LOAEL 到 NOAEL 的外推	通常在使用 LOAEL（而不是 NOAEL）外推参考剂量时，采用 10 倍的不确定系数。这个系数考虑了从 LOAEL 到 NOAEL 外推的不确定性。
数据库的完整性	当资料不完整时，从有限的动物实验结果外推时，通常使用 10 倍的不确定系数。这个系数考虑了单个实验结果不能充分阐述各种可能的不良效应
修饰系数	使用专业判断以决定额外的不确定系数，也就是修饰系数（modifying factor，MF）。MF 一般大于 0，小于或等于 10。MF 的大小取决于对实验和数据库科学上不确定性的专业分析，这种不确定性在上述的外推中未加以明确解决（例如，实验的动物数和反应严重性）。默认的 MF 一般为 1。

资料来源：部分改编自 Dourson 等[12]，Barnes 等[4]，Jarabek 等[7,13]，和 Dourson[5]。对任何不确定系数，都需要专业判断以给出合适的数值。本表中列举的数值是美国环境保护署经常采用的数值。

uncertainty factor)”来进行不确定系数的选择。“基于数据的不确定系数”试图通过种系内和种系间毒代动力学和毒效动力学的资料，来改善不确定系数的选择[18,19]。除了“基于数据的不确定系数”外，“概率参考剂量法”也被开发用于估计不确定系数的可信区间，以及计算 RfD 数值的可信区间[20,21]。这些最新的方法，作者在下列各节中将分别加以详细描述。

1 基准剂量(BMD)模型

在传统的非肿瘤剂量-反应关系确定过程中，关键效应的 NOAEL 通常被用作估计安全剂量或阈下剂量的起始点值。但是，剂量-反应关系评定过程中采用 NOAEL 有许多缺陷[14~23]，这些缺陷包括：①由于 NOAEL/LOAEL 是实验过程中采用的剂量或浓度之一，所以 NOAEL 或 LOAEL 的结果依赖于实验剂量的选择。②NOAEL/LOAEL 高度依赖于样本量的大小。随着样本量的减少，显著性差异的统计检验效率也在降低，结果导致每个剂量组实验动物数较少的实验会倾向于产生较大的 NOAEL/LOAEL 值，因为只有足够大的反应差别才能被判断为具有统计学意义，而设计较好的实验（具有较小的实验误差）将导致较小的具有统计学意义 NOAEL/LOAEL 值。这恰恰与期望的结果相反，即统计检验效率低的实验应产生较小的估计安全或阈下剂量的起始点值以避免因实验设计不足所导致的误差。③NOAEL 是基于一个点的数据，它未考虑到剂量-反应关系曲线的斜率。④当一个实验未能发现 NOAEL 时，安全或阈下剂量的估计只能基于 LOAEL，然后再采用 10 倍的不确定系数加以外推。⑤于不同实验 NOAEL/LOAEL 未必提供对同一反应水平上的作用剂量，因此，NOAEL 方法总存在着可比性方面的问题。

基准剂量这个概念是首先由 Crump[14]和 Dourson 等[24]提出的，并在人们尝试克服 NOAEL 方法的缺陷过程中得以不断地发展。基准剂量法的目的在于更好地设定一个计算安全剂量的起始值。正如美国环境保护署所定义的[25]，基准剂量是“在背景值的基础上，引起预定频率的不良健康效应剂量的统计学下限值”。美国环境保护署[26]已经开发了一种较易使用的基准剂量计算软件名为 Benchmark dose software (BMDS)。此软件包括了不同的基准剂量计算模型以供模拟定量、定性以及巢式（如发育毒理学研究结果）实验资料。该软件及相应的用户使用手册可以从美国环境保护署网站“http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/ncealhome.cfm”上免费下载。美国环境保护署的基准剂量工作组随时更新此软件，因此，读者应随时查访美国环境保护署网站以获得最新版本的软件。

基准剂量的计算是通过对观察资料进行灵活的数学模型拟合，并通过应用拟合的数学模型来估计引起预定频率（或“基准反应率”）反应的相应剂量。在基准剂量的计算中人们经常使用的拟合方法是最大似然法，其产生的基准剂量中心估计值也被称为基准剂量（图 1）。考虑到资料的实验误差，人们常常用基准剂量的可信下限（经常取基准剂量 95% 的可信下限）作为推算安全剂量或阈下剂量的起始点值。这

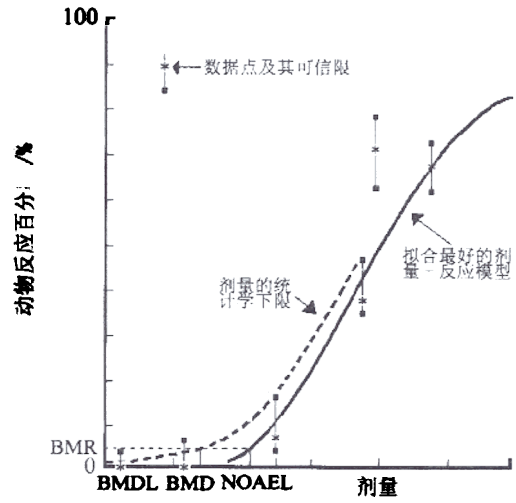

图 1 基准剂量法和无可见有害作用水平法的比较

个下限值经常被称为基准剂量下限值。

基准剂量法克服了 NOAEL/LOAEL 方法的很多缺陷。基准剂量是根据关键效应的整个剂量-反应曲线,而不是仅仅根据单个剂量(如 NOAEL 或 LOAEL)推导所得的。从这个意义上说,基准剂量反映了剂量-反应曲线的斜率。所以,两个研究结果即使具有相同的 NOAEL 和 LOAEL,也有可能由于剂量-反应关系曲线的斜率不同,从而导致基准剂量值的不同(图 2)。图 2 中,斜率变化较平缓的资料由于 NOAEL 范围内的反应相对较高,其相对应的基准剂量也就较低。

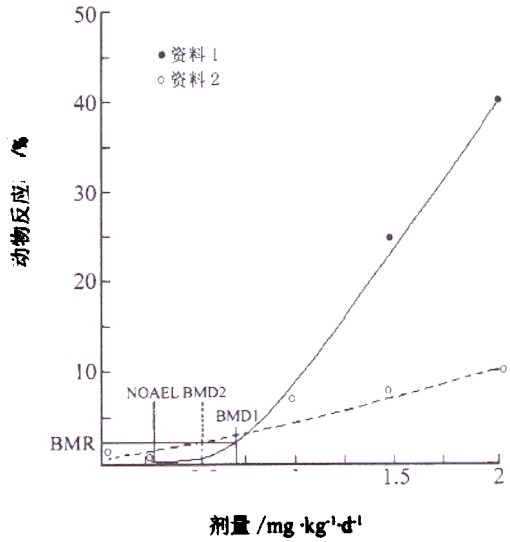

图 2 不同剂量-反应曲线得出的基准剂量的比较

由于基准剂量法主要用于估计观测数据范围内的剂量-反应关系,所以使用的剂量-反应模型只能在观察值的范围内应用。这就去除了低于实验剂量的数据外推的问题;并在相当程度上解决了对模型的依赖性,即不同的模型将提供相似的模拟结果;同时也可在具体毒性作用机制不明的情况下,推导出有用的信息。当不同的基准剂量数学模型产生不同的基准剂量估计值时,就必需进一步对原始资料和数学模型拟合统计参数进行分析以决定是否有理由倾向于选择某个特定模型的估计值。如有些模型在 10 %的反应区域内对实验资料拟合相对较好,而预定的基准反应率为 10 %,因此,就应该选用这个模型计算出的基准剂量估计值。然而,在进行剂量-反应关系模拟时及在考虑是否使用全部剂量-反应资料时,科学的分析和判断仍然是必不可少的。对某些资料来说,反应率在高剂量范围时,可能会出现"上升后平台"或"非直线性变化"现象。假如这种"上升后平台"的趋势使得模型的拟合因顾及高剂量范围的拟合而导致在低剂量范围内拟合效果较差时,则可以考虑将高剂量资料从模拟中剔除。另一个方法是采用合适的毒代动力学剂量的度量单位转换以消除这种"上升后平台"现象。

基准剂量法的第二个优点是其使用剂量的下限值作为推算安全剂量或阈下剂量的起始点值,这样做对样本量问题的处理更为合理。样本量越小,模型估计结果的不确定性越大,可信限的范围也就越大(相反亦然),这就会导致相应的基准剂量下限值越低。而较大的样本量会产生较高的基准剂量的下限值,因为设计较好的实验会在资料中提供更多的统计检验效率,从而产生较高的基准剂量下限值。另外,基准剂量值的大小对实验设计或实验结果中的其他因素,如剂量间隔或反应率的大小,较为敏感[27]。因此,使用基准剂量法能为实验设计提供一些科学依据。例如,对发育毒性研究来说,Kavlock 等[28]发现最佳的模型拟合结果可能来源于采用增加剂量组数、但同时相应减少每组的实验动物数(如 10 窝而不是 20 窝)。

基准剂量法的第三个优点是计算安全剂量的起始值不局限于实验剂量,而且基准剂量的计算过程允许在只有 LOAEL 存在的情况下进行。与此类似,当一个实验其剂量间隔的设计造成 LOAEL 远大于 NOAEL 时,基准剂量就可充分发挥作用。这样,任何一个好的实验,即使在缺乏 NOAEL 的情况下,只要有合适的剂量-反应资料,就可以用于估计对应于某一特定反应率的剂量值。这样的研究包括许多流行病学队列研究资料,因为在这些研究的设计中,往往没有与实验设计相对应的暴露分组。至目前为止,基准剂量分析已被应用于分析二硫化碳职业暴露和神经传导速度降低的关系[29],以及母亲食鱼造成的儿童出生前甲基汞暴露与儿童学习和心理测试分数的关系[30]。

在应用基准剂量法时,需要作出一些决策,包括数学模型的选择、可信限大小的选定(90 %还是 95 %)、以及基准反应率的定义(比如,是 1 %,5 %,还是 10 %的发生率)。这些决策中,最主要的是为基准反应率设立一个特定的水平。Allen 等[31~33]为这一问题的解决提供了一些基础资料。他们使用了大量的发育毒性资料来比较基准剂量的下限值和 NOAEL 的区别。对那些发育毒性终点来说,Allen 等[31,32]和 Kavlock 等[33]等认为,如果人们希望基准剂量下限值与 NOAEL 大体相等,那么基准反应率应选取 5 %或 10 %。选择 5 %还是 10 %作为基准反应率依赖于资料处理的方式。根据 Allen 等[31,32]的结果,对定性资料的终点来说,10 %的基准反应率与相应的 NOAEL 相比,但可能略为保守一些。这种比较也基本适用于其他定量终点效应。当然,因为发育毒性研究与其他研究相比,在实验设计和结果模私上有所差异(如部分发育毒性终点的自然发生率较高),这种一般化推论有时也许并不合算。在此,建议读者参考美国环境保护署危险度评价论坛发表的关于基准剂量在危险度评价中应用的文献[25]。

到目前为止,已有相当数目的剂量-反应数学模型被开发并应用于基准剂量法。这些模型的选择及所需的资料取决于将要拟合资料的种类。对定性资料(如病理变化发生率)而言,所需的资料是效应的发生率和各组的样本量。对定量资料而言(如生化参数等),所需的资料是每组样本量的大小、均数及反映变异程度的指标(如标准差)。BMDS 定性资料模型把基准反应率定义为"与模型估计的对照组反应率相比的反应率变化";而定量资料模型则把基准反应率定义为与对照组均数的估计值相比,均数发生变化的百分比(% 对照组均数)或相对应的标准差的倍数(n 对照组标准差)。目前,美国环境保护署推荐对当没有生物学信息表明应选用

卿他数值时，定性资料采用10%的附加风险率作为'标准'的基准反应率；对定量资料，推荐采用与对照组相比变化一个标准差作为基准反应率。当基准反应率的选择是基于生物学的考虑时，在报告基准剂量分析结果时也应报告用以上所述的'标准'基准反应率所估计的基准剂量以作为参考。

为了使定性资料与定量资料所得的基准剂量具有可比性，定量资料也可以转变为定性资料。如果有个体动物反应的原始资料，可以将各个动物的反应归类，从而使原始的定量资料定性化。这样，基准反应率也就可以以效应的发生率来表示，而该反应就可以依照定性资料进行基准剂量分析。但是，定量资料在这样定性化的同时也会丢失一些信息。另一个较好的将定量资料定性化的方法是使用最初由 Gaylor 等[34]提出，并由 Crump[35]进一步发展的混合法。这种方法使用了原实验中包含的所有定量资料信息，但以特定反应发生的概率以指标来模拟剂量-反应关系。根据剂量-反应曲线所含的概率信息，以及判断不良反应的标准，对某一特定量的基准反应率(如10%不良反应率)就可以计算出相应的基准剂量。这样产生的基准剂量对应于产生10%额外不良反应的风险，所以这个结果可以直接与其他定性资料所得的基准剂量值进行比较。混合法的一个缺陷是它需要预先定义对照组的异常反应发生率，或者判断正常与异常反应的标准，而这个标准的选择经常会有所争议。

基准剂量法的缺陷主要不是在于该方法自身固有的缺陷，而是在于它常受所报道资料的限制，以及人们不完全理解其最佳使用方法。NOAEL 可以从描述性资料加以确定(如大多数动物在高于某一剂量时会出现特异性的损伤)；但是，单纯从这样的定性资料不能求出相应的基准剂量值。与 NOAEL 方法相比，基准剂量法更依赖于完整的数据报告，包括汇总资料统计值(如各组的样本量、反应数、或者均数与标准差)以用于分析。另外，与判断 NOAEL 相比，计算与解释基准剂量需花费更多的时间。然而，必须注意的是 NOAEL 的质量和可靠性也会受单纯使用描述性资料和不完全的资料报告的限制。此外，当剂量间隔设置不合理以致所有的资料无法提供任何剂量-反应关系的曲线形状信息时〔如在对照组中出现0%反应及低剂量组出现高(如80%)反应时〕，基准剂量法的使用也受到很大限制。

需要注意的是，基准剂量法从本质上来说，不是低剂量外推。如同 NOAEL 法一样，对可接受的暴露水平的估计也需要使用不确定系数。美国环境保护署和加拿大卫生部已经采用基准剂量法制定了多个参考剂量，参考浓度和容许摄入量。尽管基准剂量法较 NOAEL 法有种种优点，但它只能在所得资料适用于数学模拟的情况下使用；因此，它不能完全替代 NOAEL 法，而应被考虑作为又一种具有某些特殊优点的危险度评价的工具来使用。

2 分类回归

多分类回归是一种使用了荟萃分析技术(Meta analysis)的特殊剂量-反应模拟方法。它不仅包含了反应率随剂量的增加而变化的信息，也包含了反应的严重程度随剂量或暴露时间的增加而变化的信息。与其他剂量-反应模型(如基准剂量模型)等相比，能够分析反应严重程度的信息是分类回归法的一大优势。分类回归也可以用于将不同研究资料或不同效应终点资料进行合并和分析

分类回归的方法是由 McCullagh[36]首先提出的，并由 Hertzberg 和 Miller[3,4]建议用于危险度评价。随后 Guth 等[17,37]将该方法应用于急性呼吸暴露的危险度评价，以分析持续暴露时间-浓度-反应三者之间的关系。因为该模型包含了暴露时间这一因素，这就消除了对不同持续暴露时间的不必要的外推。

分类回归法的关键在于对反应严重性的分类。数个相互关联的反应严重性的分类方案曾被用于危险度评价。Dourson 等[38]使用了4种分类来评估人类暴露于胆碱酯酶抑制剂涕灭威的健康作用资料，这些分类依次对应于无作用水平(no-observed effect level，NOEL)、NOAEL、有害作用水平或不良作用水平(adverse effect level，AEL)和显著作用水平(frank effect leivel，FEL)。考虑到血液胆碱酯酶抑制作用危害的不确定性，Dourson 等[38]发现在分类回归中有必要区分 NOEL 与 NOAEL。Guth 等[17]在评价吸入四氯乙稀的急性作用时，使用了二种不同的分类方法：一种分类方法包括了 NOAEL、AEL 及与 FEL 相类似的严重反应水平；另一个分类方法是在包括 NOAEL、AEL 和 FEL 的基础上，将 AEL 分为轻微和严重的反应水平。这样的分类方法已被用于制定紧急处理计划中的急性吸入暴露水平。

严重性分类方法有其优点和弱点。其优点在于将毒理学者对资料的评估结合进行了剂量-反应分析；同时，它可以像定性分析所做的一样，几个相关的终点可以同时被考虑，并且可以同时考虑靶器官和效应终点。相反，由于对多数效应终点(尤其是连续性变量)来说，在严重程度上难以确定公认的区分点，因此需要对分类作出主观判断可能也是该方法的一个弱点。把 AEL 分为轻微和严重的反应时，寻找合适的区分点则存在更大的问题。尽管毒理学者和危险度评价者在区分 NOAEL 和 AEL 上已经积累了相当的经验，但对于区分轻微和严重的反应，尚未取得完全的共识。

分类回归的优点之一是它可以定量分析其他模型方法所无法分析的资料，如一个实验定性地报告了在某一暴露水平之上会出现某些组织病理学的损伤。这样的实验结果可用于确定 NOAEL，但它不能提供基准剂量法所需的率的资料。另外，连续性的定量资料(如肝脏重量的改变)也通常不可以与定性资料(如肝损伤的比例)进行合并分析。但是，采用 Simpson[39]改进的方法，这些资料可以通过进行组水平上的严重性分类及假定同一组内个体反应的相关性，采用分类回归的方法加以模型拟合，并通过半似然法(quasilikelihood)或者通用估计方程(generalized estimating equations，GEE)来确定其可信限。具体操作方法请参见美国环境保护署文件[40]。

在针对急性呼吸暴露进行危险度评价时，一个关键的问题是如何考虑反应对暴露时间的依赖性。一个方法就是用 ten Berge[41]提出的方程 "$c^n \times t^b = k$" 来外推不同暴露时间的反应差异。每个化学物都应有其固有的估计指数 n 和 b 以

进行较准确的估计。有一点必需指出的是 *ten Berge* 方程是基于动物致死实验结果,它可能并不适用于推算急性刺激性反应。另一个方法就是采用分类回归法,以估计某一特定暴露浓度和暴露时间下的联合反应。该方法是将暴露时间作为 x 轴,将浓度作为 y 轴,并用不同的标记来反映严重程度以绘出每个暴露组的暴露浓度和时间反应曲线[17,37,40](图 3)。然后使用分类回归法来估计某一反应情况(如 10 %的严重反应率)下的浓度-时间联合作用。例如,图 3 中显示了对严重反应预计产生 10 %反应率的有效浓度-时间联合曲线(EC-T10)及其可信限。危险度评价者就可以直接从图中读出暴露 10 min, 1 h 或者 8 h 的安全剂量分别是多少。

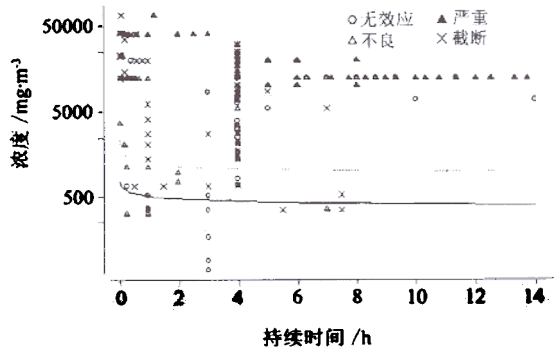

图 3 多分类回归. 本多分类回归图资料来源于 CatReg 软件附带的范例(perc csv). 本图为 SEV2 EC10 及 95 %可信限.

Simpson[42]的方法允许将资料分层为反应更均一的组,从而可以调查各组(如种属间或性别间)间的系统差异。通过分层模型,各层中的所有数据对总回归曲线的结果均有影响;但对各层来说,有其独立的回归曲线。分层模型可以被用来决定是否在最终模型中采用多层合并数据。例如,如果对 3 种动物种属来说有大量的研究资料,而分层模型又显示其中两个种属具有相似的暴露浓度-时间关系,但这两者与第三个种属差别较大(第三个种属较不敏感),在这种情况下,则应将前两种相似的种属作用进行资料合并分析。

分类回归法的另一个用途是综合不同研究的剂量-反应关系信息,提供一个汇总的剂量-反应估计。当有数个临床研究观察人体对某毒物的反应时,如每项研究样本量较小或试验剂量有限时,这种方法尤其适用。一个例子就是如表 2 所总结的在敏感志愿者中所做的可溶性镍的临床试验。通过使用分类回归的汇总资料分析功能,就可以从各个研究提供的信息中模拟得出总的剂量-反应关系,并且大大提高了统计效率(图 4)。另外,由于 RfD 可被看作是敏感人群的最大无作用剂量,人们通常需要估计剂量略高于环境标准时的风险度。这类风险也可以用分类回归(在敏感个体剂量-反应关系上)来进行估算。

美国环境保护署已经为急性呼吸毒性资料的评估开发了分类回归模型软件 CatReg。CatReg 软件包包括程序、软件技术手册和用户手册。尽管该软件可以从美国环境保护署网站"http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=18162"上免费下载,但它只是一个指令软件,其需要一个商业统计软件(S-Plus)作为平台以进行统计计算。目前,美国环境保护署正在开发一个新版本的 CatReg 软件,而新版 CatReg 软件(R-CatReg)将建立在另一个免费使用的统计软件-R 语言的基础上。R-CatReg 测试(beta)版正在最后验试,并将很快供公众使用。

分类回归法也有一些缺点。分类并进行模型拟合需要花费较多的时间。尽管该模型可以用于推断持续暴露时间,该推断的可信度随着原有暴露持续时间的观察资料的增多而增加,但也随着这类资料的缺少而降低。此外,决定哪些研究可以被包括在模型中,尤其是存在相当数目的模棱两可的研究

表 2 敏感个体对可溶性镍反应的临床实验数据总结

研究者	剂量/mg	研究个体	反应
			/28
			/28
Christensen, *et al*. 1975			/12
			/12
Kaaber, *et al*. 1979			/14
			/14
			/14
		14	9/14
Sertoli, *et al*. 1985		20	0/20
		20	13/20
Bedello, *et al*. 1985		49	0/49
		49	31/49
Cronin, *et al*. 1981		5	3/5
		5	4/5
		5	5/5
Gawkrodger, *et al*. 1986		6	2/6
		6	6/6
Veien, *et al*. 1987		73	3/73
		73	34/73
Roduner, *et al*. 1987		19	0/19
		19	8/19

来源:原始资料来源于 Burrows[43]

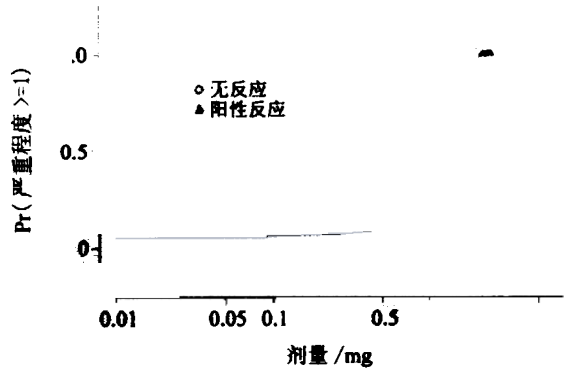

图 4 可溶性镍皮肤实验. 本多分类回归图资料来源于 CatReg 软件附带的范例(perc csv). 本图为 SEV2 EC10 以及 95 %可信限.

资料时,依赖于大量的科学判断;另外,当以组的水平进行模型拟合时,需要对组内相关度作出合适的估计和判断。

3 基于数据的不确定系数

Renwick[44]分析了通常应用于种属间和种属内的不确定系数的本质,并提出这些不确定系数都可以分解为分系数,以反映毒代动力学和毒效动力学的差异。并建议这些'标准'的10倍不确定系数可以分解为两个3.16倍的分系数,它们分别代表毒代动力学和毒效动力学的差异,其中3.16是10的常用对数的一半以代表对两个分系数的平均分配。毒代动力学考虑了化学物在机体内的转运(吸收、分布、代谢和排泄),因此,其概括了原化合物或其活性代谢产物向靶器官转运的数量上的差异。毒效动力学是基于靶器官的反应差异,包括某些种属或个体的靶器官对化学物毒性的内在敏感性的差异。这些差异可能来源于影响毒性反应的某些宿主因素(如靶组织自身的化合物代谢)的差异。在随后发表的文献中,Renwick[18]详细分析了种属间和种属内毒代动力学和毒效动力学变异的相对大小,结果发现毒代动力学的差异一般来说较毒效动力学为大,因此修改了原先的建议,并提出每一个10倍的不确定系数可以分解为一个代表毒代动力学的4倍分系数和一个代表毒效动力学的2.5倍的分系数。

国际化学品安全规划署[2]采纳了Renwick的建议[18,44],也建议种属间外推的不确定系数应该被不均匀地分解为4倍(毒代动力学)和2.5倍(毒效动力学)两个分系数,然而,种属内变异的不确定系数则应该平均分配(毒代动力学、毒效动力学均为3.16倍)。随后,Renwick等[19]的分析也进一步支持了国际化学品安全规划署的建议。国际化学品安全规划署已将这个方法应用于数个最新的非肿瘤健康危险度评价中[45,46]。最近,国际化学品安全规划署就基于数据的不确定系数出版了第一个指导文件[47]。加拿大卫生部在其非肿瘤健康危险度评价中也采用了改进后的基于数据的不确定系数方法。

基于数据不确定系数方法的关键之处在于危险度评价者考虑了是否有资料可用于消除常用的'标准'不确定系数。如果有这样的资料,则可取代'标准'值。确定资料是否足够来取代'标准'值是一个活跃的研究领域。当某一方面的资料不足时,其相对应的分系数(毒代动力学或毒效动力学)仍应使用'标准'值。

基于数据的不确定系数正在被进一步推广使用。例如,最近已经成立了一个包括来自加拿大、美国、欧洲和太平洋周边国家代表的组织委员会。在额外计划安排会议上,进一步讨论了关于基于数据的不确定系数讨论会的内容。代表们认为不确定性和变异性应该是从'标准'值("假定的保护")到基于生物学资料的估计值的一个连续范围。精心选择的个案研究最能说明这个概念和方法。过去几年间在新泽西医科和牙科大学举行的一系列关于不确定系数的研讨会也促进了这个领域发展。数个大会发言内容探讨了基于资料的不确定系数方法的有效性,这些文献目前已被出版[46~52]。

将不确定系数加以分解的优点在于各个分变量在数据可得的情况下可以根据现有的数据来单独计算。例如,如果有资料显示某一化学物在实验动物和人体上出现相似的毒代动力学反应,则在进行种属间外推时,不确定系数就只需考虑种属间毒效动力学的差异。

表3为一个基于数据的不确定系数在硼危险度评价中

表3 使用不确定系数理由的比较

	UF不确定系数	理由
吸收		数种哺乳类物种,包括人和大鼠,对硼酸盐的吸收完全(95%)。
分布		大鼠和人通过被动扩散,体液、骨选择性地吸收硼(比血清吸收高4倍),进行分布。
代谢		在生物系统中,不利于药代动力学代谢。因此,种属间代谢的差异没有区别。
排泄	4	据测定,大鼠在稳定的代谢动力学状态下,对硼的清除率比人高3~4倍。由于硼半衰期较短,血液样品应在稳定的状态下采取,以用于相应的计算过程。给予过高剂量的个体,其血液硼清除率的计算从生理学上来说是不可能的。
总毒代动力学(默认值为4)	4	研究小组认为种属间代谢动力学的差异主要由排泄引起。采用4为系数是合理的。
毒效动力学(默认值2.5)	2.5	由于资料缺乏,采用默认值2.
种属间	10	
吸收		人类个体间差异的资料有限。
分布		人类个体间差异的资料有限。
代谢		没有代谢。
排泄	3	据研究,排泄率的差异主要由肾小球过滤率决定。从初孕妇得到的资料显示,一般怀孕妇女其排泄率存在1.8倍的变异,标准差为2。如果肾小球过滤率在平均值之下的3个标准差,这从生理学上来说不符合必须的生命功能。
总毒代动力学(默认值为3.2)	1.8	据研究,大鼠在稳定代谢状态下的清除率是人的3~4倍。由于硼较短的半衰期,血液样品应在稳定的状态下采取,以用于相应的计算过程。根据给予过高剂量硼的个体的血硼含量计算所得的清除率,从生理学上来说是不可能的。
毒效动力学(默认值3.2)	3.2	尚未有资料支持减少默认值。
种属内	5.7	
总不确定系数	60	

的应用例子。在这个例子中[53],大鼠和人的药代动力学资料显示大鼠对硼的清除率(163 mL·kg^{-1}·h^{-1})约是人(40 mL·kg^{-1}·h^{-1})的4倍;此外,资料显示种属内对硼清除的变化系数是1.8。尚没有资料显示种属间或种属内对硼的药效动力学存在差异。因此,基于数据的种属间不确定系数为10(4×2.5,其中2.5为默认值),种属内不确定系数为5.7(1.8×3.2,其中3.2为默认值)。总的不确定系数则约为60。这里值得注意的是,尽管药效动力学的分系数中仍使用了不确定系数的默认值,使用基于数据的药代动力学分系数显著增加了最终不确定系数的可信度。

4 概率参考剂量

概率参考剂量法是新近提出的一种定量描述参考剂量概率分布的方法。概率参考剂量法认为不同化学物有其特有的不确定系数,这些不确定系数呈现出概率分布。根据这些不确定系数所估计的参考剂量也应呈现出概率分布。根据所估计的参考剂量概率分布,从而可以确定参考剂量的最佳估计值(中位数)及其可信下限(95%或99%)。由于这种方法考虑了这些不确定系数内在的变异性,故它增加了使用不确定系数的可靠性。例如,一个10倍的不确定系数可以被认为是实际不确定系数的95%可信下限;换一句话说,对95%的化学物来说,从动物到人的外推系数将小于或等于10。通过使用参考剂量概率分布,危险管理人员可以直接确定导致特定危险度的化学物剂量,从而可以更科学地制定卫生标准。另外,参考剂量概率分布可以用来估计人群暴露于化学物后可能导致毒性作用的危险度量,从而为处理化学物毒性危机提供了理论依据。

Baird等[21]和Swartout等[20]曾分析了不确定系数的概率特性。他们假设只要有足够的资料,所估计的每一个化学物的不确定系数将在一个范围内波动。他们根据已具有参考剂量值的几组化学物的实际毒性资料,分析了各个不确定系数数值的出现概率。然而,他们的分析概括了许多不同作用机制的化学物,如果在评估概率分布之前将这些化学物根据结构的相似性或作用机制归类,这些概率描述将更为精确。

Baird等[21]是在Dourson等[12]研究的基础上,根据不同化学物的实际实验资料分析了它们的不确定系数的概率分布;而Swartout等[20]在分析概率参考剂量时使用的不确定系数的概率分布是依据理论上的假设。这些理论假设包括:①一个10倍的不确定系数代表了95百分位数;②一个3倍(相当于10的半个对数)的不确定系数代表了50百分位数;③种属内、亚慢性到慢性LOAEL到NOAEL外推的不确定系数介于1与50之间;④种属间外推的不确定系数介于0.2与50之间。

Baird等[21]和Swartout等[20]都采用了Monte Carlo计算法将各个不确定系数概率分布相乘以得出反应不确定性的综合分布,根据这个总的不确定性分布及关键效应的NOAEL或LOAEL,从而得出概率参考剂量。

目前,对概率参考剂量法的研究仍在继续。对各个不确定系数来说,其最可能的分布目前尚未确定。其他研究者已经使用这种方法来确定高于参考剂量时的危险评价[54]。随着"概率参考剂量法"和"基于数据的不确定系数"的发展,这两种方法将相互融合。例如,当有数据显示可替代不确定系数的默认值时,该基于数据的不确定系数的分布可被用来确定参考剂量结果的可能分布,从而进一步提高概率参考剂量法的准确性和可信度。

5 参考文献

[1] Meek ME, Newhook R, Liteplo RG. Approach to assessment of risk to human health for priority substances under the Canadian Environmental Protection Act[J]. *Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 1994, C12(2):105-134.

[2] IPCS. Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Environmental Health Criteria[S]. Vol. 170, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, Geneva, 1994.

[3] Pohl HR, Abadin HG. Utilizing uncertainty factors in minimal risk levels derivation[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1995, 22(2):180-188.

[4] Barnes DG, Dourson M. Reference dose (RfD): description and use in health risk assessments[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1988, 8(4):471-486.

[5] Dourson ML. *Risk Assessment of Essential Elements*[M]. Washington DC: ILSI Press, 1994. 51-61.

[6] USEPA. Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry, United States Environmental Protection Agency. 1994. EPA/600/8-90/066F.

[7] Jarabek AM. Inhalation RfC methodology: dosimetric adjustments and dose-response estimation of noncancer toxicity in the upper respiratory tract[J]. *Inhal Toxicol*, 1994, 6(Suppl):301-325.

[8] Lu FC. Safety assessment of chemicals with thresholded effects[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1985, 5(4):460-464.

[9] Lu FC. Acceptable daily intake: inception, evolution, and application[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1988, 8(1):45-60.

[10] Dourson ML, Felter SP, Robinson D. Evolution of science-based uncertainty factors in noncancer risk assessment[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1996, 24(2 Pt 1):108-120.

[11] Kalberlah F, Schneider K. Quantification of extrapolation factors, Federal Environmental Agency, Germany, 1998[R]. Final report of the research project No. 116 06 113.

[12] Dourson ML, Stara JF. Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1983, 3(3):224-238.

[13] Jarabek AM, Menache MG, Overton JH Jr, Dourson ML, Miller FJ. Inhalation reference dose (RfDi): an application of interspecies dosimetry modeling for risk assessment of insoluble particles[J]. *Health Phys*, 1989, 57(Suppl 1):177-183.

[14] Crump KS. A new method for determining allowable daily intakes[J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1984, 4(5):854-871.

[15] Hertzberg RC, Miller M. A statistical model for species extrapolation using categorical response data[J]. *Toxicol Ind Health*, 1985, 1(4):43-57.

[16] Hertzberg RC. Fitting a model to categorical response data with appli-

cation to species extrapolation of toxicity[J]. *Health Phys*, 1989, **57** (Suppl 1):405 - 409.

[17] Guth DJ, Carroll RJ, Simpson DG, Zhou H. Categorical regression analysis of acute exposure to tetrachloroethylene [J]. *Risk Anal*, 1997, **17**(3):321 - 332.

[18] Renwick AG. Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants [J]. *Food Addit Contam*, 1993, **10**(3):275 - 305.

[19] Renwick AG, Lazarus NR. Human variability and noncancer risk assessment - an analysis of the default uncertainty factor [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1998, **27**(1 Pt 1):3 - 20.

[20] Swartout JC, Price PS, Dourson ML, Carlson-Lynch HL, Keenan RE. A probabilistic framework for the reference dose (probabilistic RfD) [J]. *Risk Anal*, 1998, **18**(3):271 - 282.

[21] Baird JS, Cohen JT, Graham JD. Noncancer risk assessment: probabilistic characterization of population threshold doses [J]. *Hum Ecol Risk Assess*, 1996, **2**(1):79 - 102.

[22] Kimmel AC, Gaylor DW. Issues in qualitative and quantitative risk analysis for developmental toxicity[J]. *Risk Anal*, 1988, **8**(1):15 - 20.

[23] Barnes DG, Datson GP, Evans JS, Jarabek AM, Kavlock RJ, Kimmel CA, *et al*. Benchmark Dose Workshop: criteria for use of a benchmark dose to estimate reference dose [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1995, **21**(2):296 - 306.

[24] Dourson ML, Hertzberg RC, Hartung R, Blackburn K. Novel methods for the estimation of acceptable daily intake [J]. *Toxicol Ind Health*, 1985, **1**(4):23 - 33.

[25] USEPA. The use of the benchmark dose approach in health risk assessment. United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Risk Assessment Forum, 1995 [R]. EPA/630/R-94/007.

[26] USEPA. Benchmark dose software. United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development [EB/OL]. http://www.epa.gov/nceawww1/bmds.htm

[27] Haber LT, Allen BC, Kimmel CA. Non-cancer risk assessment for nickel compounds: issues associated with dose-response modeling of inhalation and oral exposures[J]. *Toxicol Sci*, 1998, **43**(2):213 - 229.

[28] Kavlock RJ, Schmid JE, Stetzer RW Jr. A simulation study of the influence of study design on the estimation of benchmark doses for developmental toxicity[J]. *Risk Anal*, 1996, **16**(3):399 - 410.

[29] Price B, Berner T, Henrich RT, Stewart JM, Moran EJ. A benchmark concentration for carbon disulfide: analysis of the NIOSH carbon disulfide exposure database[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1996, **24** (2 Pt 1):171 - 176.

[30] Crump KS, Kjellstrom T, Shipp AM, Silvers A, Stewart A. Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort [J]. *Risk Anal*, 1998, **18**(6):701 - 713.

[31] Allen BC, Kavlock RJ, Kimmel CA, Faustman EM. Dose-response assessments for developmental toxicity. Ⅱ. Comparison of generic benchmark dose estimates with no observed adverse effect levels[J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1994, **23**(4):487 - 495.

[32] Allen BC, Kavlock RJ, Kimmel CA, Faustman EM. Dose-response assessments for developmental toxicity. Ⅲ. Statistical models [J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1994, **23**(4):496 - 509.

[33] Kavlock RJ, Allen BC, Faustman EM, Kimmel CA. Dose-response assessments for developmental toxicity. Ⅳ. Benchmark doses for fetal weight changes[J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1995, **26**(2):211 - 222.

[34] Gaylor DW, Slikker W Jr. Risk assessment for neurotoxic effects[J]. *Neurotoxicology*, 1990, **11**(2):211 - 218.

[35] Crump KS. Calculation of benchmark doses from continuous data[J]. *Risk Anal*, 1995, **15**(1):79 - 90.

[36] McCullagh P. Regression models for ordinal data[J]. *J R Statist Soc B*, 1980, **42**:109 - 142.

[37] Guth DJ, Jarabek AM, Wymer L. Evaluation of risk assessment methods for short-term inhalation exposure. Presented at: 84th Annual Meeting and Exhibition of the Air and Waste Management Association [J]. *Air Waste Manag Assoc*, 1991, **13**:91 - 173.

[38] Dourson ML, Teuschler LK, Durkin PR, Stiteler WM. Categorical regression of toxicity data: a case study using aldicarb [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1997, **25**(2):121 - 129.

[39] Simpson W. Weighted logistic regression and robust analysis of diverse toxicology data[J]. *Commun Stat*, 1996, **25**:2615 - 2632.

[40] USEPA. CatReg software user manual. United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, 1998. EPA/600/R-98/052[Z].

[41] ten Berge WF. Concentration-time mortality response relationship of irritant and systemically acting vapours and gases [J]. *J Hazardous Materials*, 1986, **13**:301 - 309.

[42] Simpson W. Interval censoring and marginal analysis in ordinal regression[J]. *J Agric Biol Environ Stat*, 1996, **1**:354 - 376.

[43] Burrows D. Is systemic nickel important [J]? *J Am Acad Dermatol*, 1992, **26**(4):632 - 635.

[44] Renwick AG. Safety factors and establishment of acceptable daily intakes[J]. *Food Addit Contam*, 1991, **8**(2):135 - 150.

[45] IPCS. Environmental Health Criteria [S]. Vol 204, Geneva: World Health Organization, 1998.

[46] Abdel-Rahman MS, Kadry AM. The use of uncertainty factors in deriving RfDs: an overview[J]. *Hum Ecol Risk Assess*, 1995, **1**(5):614 - 625.

[47] IPCS. Guidance document for the use of chemical-specific adjustment factors (CSAFs) for interspecies differences and human variability in dose/concentration-response assessment [EB/OL]. http://www.who.int/pcs/harmon-site/harmonize/guid-doc-CSAFs-page.htm

[48] Dourson M, Maier A, Meek B, Renwick A, Ohanian E, Poirier K. Boron tolerable intake: re-evaluation of toxicokinetics for data-derived uncertainty factors [J]. *Biol Trace Elem Res*, 1998, **66**(1 - 3):453 - 463.

[49] Kadry AM, Skowronski GA, Abdel-Rahman MS. Evaluation of the use of uncertainty factors in deriving RfDs for some chlorinated compounds[J]. *J Toxicol Environ Health*, 1995, **45**(1):83 - 95.

[50] Naumann BD, Weideman PA. Scientific basis for uncertainty factors used to establish occupational exposure limits for pharmaceutical active ingredients[J]. *Hum Ecol Risk Assess*, 1995, **1**(5):590 - 613.

[51] Nauman BD, Weideman PA, Dixit R. Use of toxicokinetic and toxicodynamic data to reduce uncertainties when setting occupational exposure limits for pharmaceuticals[J]. *Hum Ecol Risk Assess*, 1997, **3**

(4) :555 - 565.

[52] Slowronski GA, Kadry AM, Abdel-Rahman MS. Investigating the use of 10X uncertainty factors in health risk assessment of metals[J]. *Human Ecol Risk Assess*, 1995, 1(5) :544 - 555.

[53] Zhao Q, Unrine J, Dourson M. Replacing the default values of 10 with data-derived values: a comparison of two different data-derived uncertainty factors for boron[J]. *Human Ecolog Risk Assess*, 1999, 5:973 - 983.

[54] Price PS, Keenan RE, Swartout JC, Gillis CA, Carlson-Lynch H, Dourson ML. An approach for modeling noncancer dose responses with an emphasis on uncertainty[J], *Risk Anal*, 1997, 17(4) :427 - 437.

Recent development in chemical risk assessment

ZHAO Qi-Yu[1]*, KAN Hai-Dong[2], Lynne HABER[1], CHEN Bing-Heng[2], Michael DOURSON[1]

Toxicology Excellence for Risk Assessment, Cincinnati, 1757 Chase Ave, OH 45223, USA; 2. Department of Environmental Health, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: This review focuses on the recent advance in the non-cancer dose-response assessment, a critical part of chemical toxicological risk assessment. In the past decade, various new methods have been developed to improve the dose-response analysis in the risk assessment field in terms of a better-defined surrogate for the non-observable adverse effect level (NOAEL) as a point of departure or improved uncertainty factor (UF) in calculation of a safe dose. In this review, we discussed recently developed benchmark dose and categorical regression approaches, which employ dose-response modeling methods to estimate the effective dose to replace NOAEL, and new data-derived uncertainty factor approach, which uses toxicokinetic and toxicodynamic data to improve the choice of interspecies and intraspecies UFs. Finally, we also discussed the latest probabilistic reference dose approach, which has been developed to take into account the likely range of values for each default UF, and the resulting range in values calculated for the RfD.

Key words: risk assessment; benchmark dose; categorical regression; data-derived uncertainty factor

*Corresponding author.

本文编辑 仁 涛)

书讯

军事医学科学院秦伯益院士的近作"漫说科教"已由北京新世界出版社出版发行,本书汇集了秦伯益院士近年来的部分报告与讲稿,内容涉及中国近现代科学技术落后的社会政治原因的探讨和当前社会浮躁、科研道德、科学评估及青年成才、文理交融、领导艺术等问题的阐释。作者直面现实、坦诚建言。本文集由宋健院长作序,徐匡迪院长题词。

本书32开,25万字,定价22元,本所可代订。联系人:张晓丽 电话:010-66874604 地址:北京太平路27号六所 邮编:100850