

称,在分析毒性作用关键事件和反应结果之间联系,获得毒性通路(POT),建立毒性作用模式 MOA 具有重要作用。在体试验数据(*in vivo*)主要指实验动物数据,在 ITS 策略评估不可避免的进行动物实验时,应按 3R 的要求,尽可能减少动物数量,降低疼痛和痛苦,使用人道终点。ITS 策略就是用上述基本要素组合形成评估框架,用于物质的毒性评估和分类标签。一般框架的起点是从人类暴露评估开始,使用已经存在的数据,来源于已有的毒性数据,QSAR 预测和交叉参考数据等,根据暴露情况证据权衡决定是否进行试验,或者满足风险评估的要求,本部分应该评价生物利用度,评估物质是否通过吸入、皮肤或消化道等进入体内,如果存在,靶器官和体内浓度通过 PBPK 预测。第二阶段是预测靶器官的毒性,使用 QSAR 方法预测遗传毒性、发育毒性和致癌性等,使用 *in vitro* 细胞培养方法预测心脏、肝脏等靶器官毒性。第三阶段评估上阶段的数据确定是否缺失,是否必要进行迭代的非动物测试,必要时进行动物实验。最后使用已有数据进行风险评估。ITS 建立之初是为 REACH 法规使用非动物试验方法而起,经过近 10 年的发展理论逐渐成熟,在管理中得到应用。在欧洲化妆品登记和化学品登记中,ITS 策略是重要手段。眼刺激和皮肤刺激试验的分层测试是最简单的 ITS,已经得到国际上的广泛认可。通过逐步的 PH 范围、经皮毒性、*in vitro* 测试、*in vivo* 序贯体内测试,实现局部刺激/腐蚀性的评价。皮肤致敏的 ITS 也已基本成熟,通过表皮生物利用度、肽反应测试、DC 细胞激活和 QSAR 预测等非动物方法能够预测不同强度的致敏物,结合 LLNA 和 GPMT 动物方法形成完整的 ITS 框架。重复给药、代谢、致癌和发育毒性因为涉及机制复杂,目前还没有可行的 ITS 方法。广义的 ITS 是风险评估策略的一部分,随着 TOX21 毒性测试体系建立,风险评估的方式也发生转变。ITS 贯穿在危害鉴定、暴露评估和风险评定的各个环节。当然 ITS 作为风险评估的架构,还有很多不明确的地方,需要不断的探索。

E-mail: xingliguo@sinochem.com

T19.4 风险评价毒理学意义

应贤平

(上海市疾病预防控制中心毒理室, 上海 200336)

摘要:我国虽然有众多毒理学检验机构或检验报告,但无法做到定量分析人类健康危害,毒理学试验指标不仅需要考虑统计学、生物学意义,更重要应该关注毒理学意义。毒理学是揭示物质毒性特征或研究毒物剂量、作用模式、疾病形成关系一门学科。风险评价毒理学意义在于弥补毒性检测指标应用中存在不确定性和缺乏生物学科学依据缺陷,利用现有毒性资料和科学技术按毒作用机制过程将人体毒性发生精确概率进行科学严密推算,目的是期望毒性风险确定并在人们可控制范围,避免社会发生不必要恐慌。风险评价暴露评定、剂量-反应评定和发病率评定内容应当纳入毒理学研究剂量、作用模式、疾病形成相应定量关系中。据《2012 中国肿瘤登记年报》数据,全国肿瘤发病率为 285.91/10 万,是风险评价可接受水平底线(百万分之一)近 3000 倍,不乏显示“全民皆癌”趋势恐慌。非致癌毒性作用最常用暴露评定首先确定关键作用起始点(POD)剂量。POD 可以选用毒理学试验结果未观察到有害作用水平(NOAE)实验剂量或者采用评估特定暴露期限内目标暴露人群产生不可观察到有害作用暴露量限值的最低风险水平值(MRL),才能作为我们专业工作者决定是否需要进行进一步评估人类健康风险筛选工具,不宜采用不同于毒理学数据来源的营养学可耐受最高摄入量(UL)等指标。美国环境保护署(EPA)免费提供基准剂量(BMD)方法软件,基准剂量与 NOAE 方法相比有如下优点:①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,整合了生物学作用和统计学信息;②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观察到有害作用的最低水平(LOAE)剂量存在的情况下进行;③基准剂量反映了剂量-反应曲线的斜率;④基准剂量模型检验($\chi^2 P > 0.1$)、选择(AIC 最低值)及运行,得出外推 10% 风险 95% 可信限下限值 BMDL₁₀ 和 BMD₁₀,作为安全值和异常值参考点,把 BMDL₁₀ 和 BMD₁₀ 用于安全边际(MOS)和暴露边际(MOE)推算起始点(POD)做法对样本量问题的处理显的更为合理。所谓安全评价实际上与风险评价的内容一致,差别可能在参考点选择意义上,经风险评价事件知道其风险值大小同时也

就清楚其安全域范围;⑤ $MOE = OD / II$ 适用非线性毒性作用, MOE 值越大, 关注可以越低, MOE 值变化能够反映风险控制效果。采用 MOE 评价时需要考虑剂量-反应关系斜率、作用类型、作用模式、不确定因子来源和大小、人群易感性差异 5 方面因素。

E-mail: toxyxp@126.com

T19.5 免疫毒理学和其在风险评估中的应用

方 瑾, 贾旭东, 李 宁

(国家食品安全风险评估中心, 北京 100021)

摘要: 免疫毒理学是研究外在因素影响机体后, 免疫系统所被迫做出的一系列调节反应。毒理学评估已经证明免疫系统是机体暴露于各种外源物后的一个靶点, 这些外源物包括: 紫外辐射、化学污染物、治疗和康复药物。目前免疫反应抑制和对感染抵抗力下降以及不同类型肿瘤的形成之间已经有明确的因果关系。对于人体, 轻微至中度的免疫抑制与社区获得性感染的抵抗力下降是有联系的; 而对于那些出现严重免疫抑制的个体来说, 出现机会致病菌感染的情况就会很普遍, 虽然机会致病菌感染在普通人群中是很少见的。外源性物质暴露可能也会导致无意的免疫功能刺激, 虽然这种无意的免疫功能刺激和一些不良后果之间还没有被确定下来, 但是有证据显示当易感人群暴露于某种特殊的外源性物质时, 过敏症、自身免疫性和病理性发炎将会恶化。外源物能作为过敏原和导致超敏反应, 或者它们还能对其他过敏原导致的过敏反应进行调节, 比如花粉或尘螨常起到“佐剂”的作用, 增强了过敏反应的发展或者表达。过敏性接触性皮炎、过敏性鼻炎和哮喘这些生活中十分常见的过敏反应, 都是暴露在化学物后导致的结果。自身免疫反应所涉及到的免疫效应物和机制与外来的抗原产生的反应是一样的; 但是这些反应至针对宿主自身的细胞。然而, 化学物诱导的免疫抑制、非特异性的免疫刺激或者超敏反应可能都会影响自身免疫性。针对免疫毒性的风险评估所遵循的方法和原则与针对其他非致癌效应的风险评估是一样的。但是, 由于外源物影响对免疫功能的影响往往是多方面的, 因此免疫毒性数据可能应该划分开来并逐个评价, 这其中就包括了: 免疫抑制、免疫刺激、致敏反应和自身免疫性。

关键词: 免疫毒理学; 基准计量; 免疫刺激; 肿瘤; 风险评估

通讯作者: 李 宁, E-mail: lining_65@163.com

T19.6 化学品人体系统毒性风险评估中的评估因子

李昭元, 宋 健

[欧莱雅(中国)研发与创新中心, 上海 201206]

摘要: 对人体健康可能产生的潜在系统毒性进行风险评估是各国管理机构对化学品进行管理的重要环节。风险评估通过对化学物质的危害识别、剂量-反应关系评估、暴露评估和风险表征以确定人体暴露的风险可接受程度, 并结合相应的风险交流以及风险管理措施, 最终实现化学品的安全生产及使用。不同机构根据不同的化学品类别所发布的风险评估指南有所不同。欧盟消费者安全科学委员会(SCCS)发布的关于化妆品成分的检测及安全性评估指南, 通过对合适的毒理学终点的剂量水平与消费者使用化妆品导致的对其成分的暴露剂量进行比较, 得出两者之间的安全边际(MoS)或者终生癌症风险度(LCR); 欧洲化学品管理局(ECHA)发布的对化学品人体健康风险评估指南通过对合适的毒理学终点的剂量水平施加评估因子(AF), 最终推导出对人体健康的无作用水平(DNEL)或者最小作用水平(DMEL); 人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH)发布的关于药物中溶剂残留的指南文件, 通过选取合适的毒理学终点的剂量水平, 对其进行人体体重的调整以及施加必要的修正系数, 最终推导出残留溶剂的允许每日暴露量(PDE)并且确定该