

中华人民共和国卫生行业标准

WS/T 10006—2023

环境化学污染物参考剂量推导技术指南

Technical guidance for deriving reference dose of
environmental chemical pollutants

2023-12-15发布

2024-05-01实施

目 次

前言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 基本原则	2
4.1 目的安全性	2
4.2 数据充分性	2
4.3 过程科学性	2
4.4 结果严谨性	2
4.5 公开透明性	2
5 参考剂量的推导程序	3
6 目的分析	3
7 数据收集	4
7.1 数据收集策略	4
7.2 建立备选数据库	4
8 数据评价	5
8.1 相关性评价	5
8.2 可靠性评价	5
8.3 充分性评价	5
8.4 数据优先级准则	5
9 起算点确定	6
9.1 基准剂量法	6
9.2 未观察到有害效应剂量 (NOAEL) /可观察到有害效应最低剂量 (LOAEL) 法	6
10 不确定性分析	6
10.1 不确定性分析准则	6
10.2 不确定性系数 (UF)	6
10.3 修正因子 (MF)	7
11 参考剂量推导和解释	7
11.1 推导公式	7
11.2 参考剂量确定	7
11.3 结果表述	8
11.4 不能得出参考剂量的补充解释	8
12 参考剂量审核	8
附录 A (规范性) 环境化学污染物参考剂量推导备选数据库样式	9
附录 B (资料性) 人群研究的质量评价	10
附录 C (资料性) 剂量调整因子 (DAF) 取值	12

附录 D（规范性）	环境化学污染物参考剂量推导技术报告框架.....	13
附录 E（资料性）	环境化学污染物参考剂量推导示例——全氟辛烷磺酸参考剂量推导.....	14
参考文献.....		39

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由国家疾病预防控制局提出并归口。

本文件起草单位：华中科技大学、中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所、北京科技大学。

本文件主要起草人：徐顺清、王先良、段小丽、夏玮、李媛媛、瞿静瑜、樊琳、刘洪秀、孙小杰。

环境化学污染物参考剂量推导技术指南

1 范围

本文件提供了以保护人体健康为目标的环境化学污染物参考剂量推导的程序、方法步骤和技术内容的指导。

本文件适用于能够引起有阈值毒性作用的单一环境化学污染物经不同暴露途径导致人体急性或慢性有害效应的参考剂量推导。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

HJ 837—2017 人体健康水质基准制定技术指南

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

参考剂量 reference dose; RfD

人体在一定时间内（短期、长期或终生）暴露于某环境化学污染物，而不产生可检测到有害效应的限值暴露量。

3.2

急性参考剂量 acute reference dose; ARfD

人体在24小时或更短时间内暴露于某环境化学污染物，而不产生可检测到有害效应的限值暴露量。
[来源：中华人民共和国农业部公告第2586号，2（1），有修改]

3.3

慢性参考剂量 chronic reference dose; CRfD

人体长期或终生暴露于某环境化学污染物，而不产生可检测到有害效应的限值暴露量。

3.4

有害效应 adverse effects

因暴露于环境化学污染物而产生或出现的有害健康效应或毒性效应。

3.5

起算点 point of departure; POD

由环境化学污染物的剂量-反应(效应)关系曲线得到的用于推导参考剂量的起点剂量值或浓度值。
[来源：GB 15193.18—2015，2.2，有修改]

3.6

未观察到有害效应剂量 no observed adverse effect level; NOAEL

在规定的试验条件下，通过现有技术手段或检测指标未观察到任何与受试物有关有害效应的最高染毒剂量或浓度。

[来源：GB 15193.18—2015，2.3，有修改]

3.7

可观察到有害效应最低剂量 lowest observed adverse effect level; LOAEL

在规定的试验条件下，通过现有技术手段或检测指标观察到与受试物有关有害效应的最低染毒剂量或浓度。

[来源：GB 15193.18—2015，2.4，有修改]

3.8

基准剂量 benchmark dose; BMD

依据剂量-反应（效应）关系曲线获得，通过统计学模型求得的受试物达到预先确定的有害效应发生率所对应的剂量。

[来源：GB 15193.18—2015，2.5，有修改]

3.9

不确定性系数 uncertainty factor; UF

在参考剂量推导时，用于处理研究结果从实验动物或部分个体外推到一般人群以及处理数据局限性的复合系数。

[来源：GB 15193.18—2015，2.6，有修改]

3.10

修正因子 modifying factor; MF

在推导参考剂量时，用于处理未被其他不确定性系数明确处理的科学不确定性的数量化系数。

4 基本原则

4.1 目的安全性

参考剂量宜对全人群（包括敏感人群）起保护作用，人群短期、长期或终生经特定途径暴露于目标环境化学污染物后不产生有害效应（包括敏感效应）。

4.2 数据充分性

目标环境化学污染物的有害效应及毒性检测数据经过评价后，宜充分满足推导参考剂量的需求。

4.3 过程科学性

推导方法与当前科学水平相一致，推导过程涉及的数据及不确定性系数的选用宜有明确的科学依据。

4.4 结果严谨性

严谨解释结果的不确定性和局限性，同时关注相关科学进展，并根据现有数据及时更新评估及修订结果。

4.5 公开透明性

推导得出的参考剂量宜清楚描述推导过程，提供每个环境化学污染物参考剂量的详细推导过程技术报告。

5 参考剂量的推导程序

参考剂量的推导步骤主要包括目的分析、数据收集、数据评价、起算点确定、不确定性分析、参考剂量推导和解释、以及参考剂量审核；推导流程见图 1。

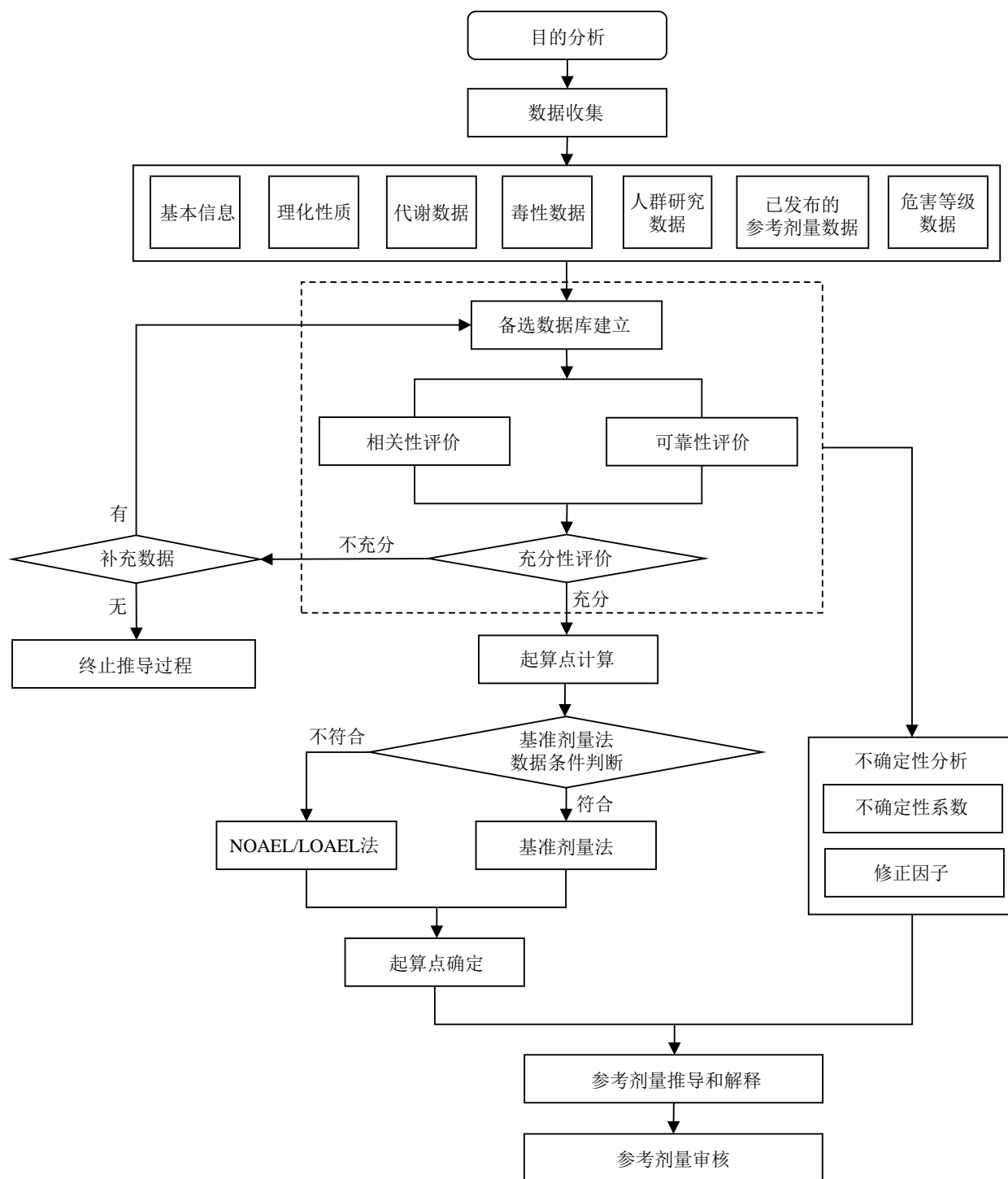


图1 环境化学污染物参考剂量推导流程图

6 目的分析

考虑充分征求风险管理者的意见，经过专家组论证，根据日常风险管理或应急情况场景的需要来确定参考剂量的推导目的，针对经口摄入、经呼吸吸入和经皮接触等途径暴露环境化学污染物，推导急性或慢性参考剂量，以保护人群健康。

7 数据收集

7.1 数据收集策略

考虑制定详细的文献检索策略，全面、系统地检索和收集国内外政府部门或国际组织发布的评估报告、支撑文件，国内外毒理学数据库中的毒性数据，以及经过同行评议公开发表的科学文献和毒性试验数据等。所有数据应追溯其采用的原始研究，不宜直接引用其结论。当原始研究无法获得但可确定其科学性时，可采用基于这些研究产生的研究报告。收集的数据考虑包括：

- a) 基本信息。包括中英文化学名称、CAS 编号、分子式、结构式、分子量等；
- b) 理化性质。包括密度、熔点、沸点、饱和蒸气压及蒸气密度、溶解度、pH 值、化学反应特性和稳定性等；
- c) 代谢数据。包括在动物或人体内的吸收、分布、代谢、排泄等过程以及生物蓄积性的数据；
- d) 毒性数据。包括一般毒性数据（急性毒性、亚急性毒性、亚慢性毒性及慢性毒性等），以及不同有害效应数据（生殖和发育毒性、神经行为毒性、免疫毒性、心血管毒性、呼吸毒性、内分泌和代谢毒性、致突变性、致癌性、致畸性、皮肤刺激性、皮肤腐蚀性、皮肤致敏性、眼刺激性及眼腐蚀性等）；
- e) 人群研究数据。包括环境流行病学数据、职业流行病学数据、临床数据及志愿者试验数据等；
- f) 已发布的参考剂量数据。包括国内外相关机构发布的该环境化学污染物的参考剂量及其研究报告或研究资料；
- g) 危害等级数据。包括国内外相关环境污染物毒性研究机构对该环境化学污染物的危害等级分级结果及其研究报告或研究资料。

7.2 建立备选数据库

将每篇文献中涉及的推导参考剂量所需数据，按附录A用列表的形式归纳整理为备选数据库，宜包括以下信息：

- a) 研究对象。人群研究需注明研究对象为成人、儿童、孕妇等不同亚群、性别组成及年龄范围，动物实验需注明动物种类、性别组成及暴露所发生的时间段；
- b) 样本量。包括总样本量及每组样本量；
- c) 暴露途径。包括经口摄入、经呼吸吸入、经皮接触等；
- d) 暴露方式、时长和频率。暴露方式包括单次或反复暴露，暴露时长单位为天、周、月或年，暴露频率单位为小时/天、天/周等；
- e) 暴露剂量或浓度。根据实际情况，如需暴露剂量转换，阐明其采用的剂量转换方法和参数。不连续暴露的数据，根据目标人群实际暴露情况调整为连续暴露剂量；内暴露浓度的数据，根据目标环境化学污染物已有的毒物代谢动力学数据，选用相应暴露途径代谢模型转换为特定暴露途径的外暴露剂量。暴露剂量或浓度的单位为毫克每千克体重（mg/kg bw）、毫克每升（mg/L）、毫克每立方米（mg/m³）等；
- f) 未观察到有害效应剂量（NOAEL）/可观察到有害效应最低剂量（LOAEL）及基准剂量的 95% 可信限的下限值（benchmark dose lower bound, BMDL）。写明 NOAEL/LOAEL 及 BMDL 具体值，如未报道则注明无；
- g) 有害效应。简要概述观察到的有害效应和剂量-反应（效应）关系类型；

h) 数据来源。注明数据的来源或出处。

8 数据评价

8.1 相关性评价

数据的相关性评价考虑以下因素：

- 数据中的受试物与目标环境化学污染物为同一种物质或与母体化学物毒性相关的代谢产物；
- 研究人群与推导参考剂量保护的目标人群具有相关性，目标人群通常为该环境化学污染物的敏感人群；
- 所观测的动物毒性效应与人体有害效应有相关或相似的依据，动物毒性数据一般采用哺乳动物的数据，且该物种与人体具有相似的毒物代谢动力学特征；
- 暴露途径与目标保护人群的暴露途径相同，当采用暴露途径不同的数据时，有可转换暴露途径的毒物代谢动力学和毒物效应动力学相关依据。当采用内暴露浓度研究的数据时，有证明其与目标暴露途径的毒物代谢动力学和毒物效应动力学相关依据；
- 暴露剂量（浓度）与目标保护人群的暴露水平接近。

8.2 可靠性评价

人群研究质量评价准则参照本文件附录B，动物毒性数据质量评价准则参照HJ 837—2017中附录A。数据的可靠性评价及采用考虑以下因素：

- 采用产生过程符合国际国内标准方法或准则的数据；
- 采用产生过程不完全符合国际国内标准方法或准则但有充足证据证明科学合理性的数据；
- 不采用缺乏充足证据且试验过程不能令人信服或本领域专家组评价为可靠性不足的数据；
- 不采用未提供足够数据产生过程细节或无法判断可靠性的数据。

8.3 充分性评价

8.3.1 充分性条件

对备选数据库中的数据进行相关性和可靠性评价，剔除不符合条件的数据后，再对数据库满足推导参考剂量的充分性进行评价，充分性条件考虑以下因素：

- 包含人群和/或动物毒性数据，采用的动物毒性试验数据包括至少一种哺乳动物在特定暴露途径及特定暴露时长的数据；
- 数据覆盖多种有害效应，不能仅有致残或死亡等严重的有害效应，同时包含较低暴露剂量下产生敏感效应的信息；
- 数据覆盖多种暴露时长，或所包含的特定暴露时长可满足用于推导特定急性毒性或慢性毒性的参考剂量。

8.3.2 数据不充分的处理

若数据不够充分，则宜考虑补充相关试验或调查数据，否则终止参考剂量的推导，并对无法推导参考剂量给出相应的解释。

8.4 数据优先级准则

经数据库充分性评价后，对选用参考剂量推导的数据优先级准则依次如下：

- a) 优先选用人体毒性数据，环境流行病学数据优先于职业流行病学数据，缺乏足够人体毒性数据时考虑采用动物毒性数据；
- b) 优先选用敏感效应的数据；
- c) 优先选用符合国际国内标准方法的试验数据；
- d) 优先选用对应暴露时长的毒性数据推导对应的参考剂量。

注：不用急性毒性数据推导慢性参考剂量，不宜将亚慢性和慢性毒性数据用于急性参考剂量的推导，如需要采用亚慢性或慢性毒性数据推导急性参考剂量，宜由本领域专家组论证。

9 起算点确定

9.1 基准剂量法

9.1.1 数据条件

在符合基准剂量法数据条件的情况下，优先采用该方法计算起算点。

采用基准剂量法计算起算点的数据条件考虑包括：

- 具有统计学剂量-反应（效应）关系或生物学剂量-反应（效应）趋势；
- 从对照到最高剂量组间范围内具有反应（效应）指标值；
- 剂量组设置不小于所选模型所需剂量组数量且不少于三个剂量组。

9.1.2 基本步骤

基准剂量法的基本步骤如下：

- a) 从数据库的文献中选择一组或多组有害效应数据，提取各剂量组样本量，对定量资料采用各剂量组效应值及标准差，对定性资料采用各剂量组的有害效应发生率；
- b) 根据需求及有害效应的数据类型选取计算的基准剂量反应（benchmark response, BMR）水平，可选取范围 1%~10%，通常选取 10%；
- c) 根据有害效应的数据类型选取恰当 BMD 模型，对定量资料选取指数、Hill、线性、多项式和 Power 等模型，对定性资料选取 Hill、Gamma、Logistic、Log-Logistic、Probit、Log-Probit、Weibull 和多阶段等模型，拟合 BMD 剂量-反应（效应）关系；
- d) 选择拟合优度最佳的 BMD 模型，然后选择对应 BMDL 作为低剂量外推的起算点。

9.2 未观察到有害效应剂量（NOAEL）/可观察到有害效应最低剂量（LOAEL）法

数据不满足基准剂量法条件的情况下采用NOAEL/LOAEL法。从数据库中提取文献报道的NOAEL及LOAEL值，优先采用NOAEL值作为起算点，如没有NOAEL值，用LOAEL值作为起算点。

10 不确定性分析

10.1 不确定性分析准则

不确定性宜由本领域专家组对案例进行逐个分析和判断，采用不确定性系数与修正因子解释数据外推的不确定性，最终选用的不确定性系数与修正因子的乘积不宜超过3000。

10.2 不确定性系数（UF）

根据数据的不确定性来源选取相应的不确定性系数，来源和取值见表1。根据表1无法明确不确定性系数时，由本领域专家组确定不确定性系数。

表1 不确定性系数

不确定性系数	不确定性来源	取值要求
UF _H	人群个体间的敏感性差异（种内差异）	依据研究人群与敏感人群的差异决定，差异越大取值越大，默认取值为1、3或10
UF _A	将动物毒性数据外推至人体产生的不确定性（种间差异），包括毒代动力学和毒效动力学两部分	按照以下优先级顺序选取合适的UF _A ： a) 当有基于生理毒代动力学模型可用时，采用模型得出的种间外推的不确定性系数； b) 对经口摄入，毒代动力学差异采用种间剂量调整因子（dosimetric adjustment factor, DAF）表示，常用的DAF见附录C。对毒效动力学差异的调整因子一般默认采用2.5，最终的UF _A 为DAF×2.5。该方法不适用于经呼吸吸入及经皮接触暴露； c) 在没有可用信息的情况下，采用默认值10作为不确定性系数
UF _S	由亚慢性试验外推至慢性，或由亚急性试验外推至亚慢性或慢性	通常由亚慢性外推至慢性取值为3；由亚急性外推至亚慢性取值为3；由亚急性外推至慢性取值为10
UF _L	由LOAEL外推到NOAEL	根据观察效应的严重程度选取，效应越严重则取值越大，默认取值范围为1~10
UF _D	数据库不完整带来的不确定性	根据数据库的缺失程度选取，缺失量越大则取值越大，默认取值范围为1~10。 以动物毒性数据推导时，若只有一个物种的毒性数据，取值为10；若有两个物种时，取值为3；若有三个或以上物种，取值为1

10.3 修正因子（MF）

当科学不确定性不能由不确定性系数明确解释时，使用修正因子。修正因子由专业判断决定，取值范围为1~10的数值。当推导过程中的不确定性均能由各项不确定性系数解释时，取默认值1；当不能用各项不确定性系数解释时，通常取3或10；不确定性越大，取值越大。

11 参考剂量推导和解释

11.1 推导公式

参考剂量的推导公式为：

$$RfD = \frac{POD}{UF \times MF} \dots\dots\dots (1)$$

式中：

RfD——参考剂量，单位与起算点（*POD*）的单位相同；

POD——起算点，经口摄入及经皮接触暴露的单位为毫克每千克体重每天（mg/kg bw/day），经呼吸吸入暴露的单位为mg/m³；

UF ——不确定性系数，为表1中各项来源不确定性系数的乘积；

MF ——修正因子。

11.2 参考剂量确定

对于同一环境化学污染物，将选用的各个研究数据分别进行推导计算，经结果比较后选择其中最低值作为参考剂量。

11.3 结果表述

参考剂量RfD通常适用于经口摄入和经皮接触的环境化学污染物，经呼吸吸入的参考剂量以参考浓度RfC表示。根据暴露时长，参考剂量可分为急性参考剂量（ARfD）和慢性参考剂量（CRfD）。结果表述宜注明参考剂量的推导来源于何种敏感效应。

参考剂量宜附有推导过程技术报告，模板见附录D，示例见附录E。

11.4 不能得出参考剂量的补充解释

不能得出参考剂量时，补充解释宜考虑以下因素：

- 有充分证据证明目标环境化学污染物对人体毒性很低，从而没有必要给出参考剂量；
- 现有数据不足以对该环境化学污染物进行参考剂量推导，提出补充试验数据的建议，同时关注相关科学进展，根据现有的数据及时更新评估及修订结果。

12 参考剂量审核

参考剂量审核宜考虑以下因素：

- 所有要求的数据均已获得并且来源可靠；
- 所有数据中不存在可疑数据或异常数据；
- 未遗漏其它重要数据；
- 数据评价和筛选过程科学；
- 不确定性分析依据和结论合理；
- 推导过程准确；
- 审核方式包括专家评审会议等。

附录 A

(规范性)

环境化学污染物参考剂量推导备选数据库样式

数据收集后，将每项研究文献中涉及的推导参考剂量所需数据，用列表的形式归纳整理建立备选数据库，样式见表A.1。

表 A.1 备选数据库样式

文献 序号	研究 对象	样本 量	暴露 途径	暴露方式、时长和频率	暴露剂量 或浓度	有害 效应	NOAEL/LOAEL	BMDL	数据 来源	备 注

附录 B
(资料性)
人群研究的质量评价

推导环境化学污染物的参考剂量最常用的人群研究为流行病学研究中的队列研究、病例对照研究和横断面研究。本指南提供了这三种人群研究的质量评价参考方法。队列研究和病例对照研究采用纽卡斯尔-渥太华量表（Newcastle-Ottawa Scale, NOS）进行质量评价，横断面研究采用美国卫生保健质量和研究机构（Agency of Healthcare Research and Quality, AHRQ）推荐的评价标准进行评价。

队列研究和病例对照研究的NOS量表评价标准分别见表B.1和表B.2，该量表从三个栏目共计八个条目对队列研究和病例对照研究进行打分评价，符合得分标准的可获得对应条目的分值。满分为9分，总分为0~3分的研究评价为低质量研究，4~6分的为中质量研究，7~9分的为高质量研究。

横断面研究的AHRQ的评价标准见表B.3，共有11个条目，符合得分条目则计1分，不符合或未明确则计0分。满分为11分，总分为0~3分的研究评价为低质量研究，4~7分的为中质量研究，8~11分的为高质量研究。

原则上采用高质量研究数据作为推导起算点的依据；中质量研究由专家对其进行充分论证后方可采用为推导依据；不采用低质量研究作为推导起算点的依据。

表 B.1 队列研究的 NOS 评价标准

栏目	条目	分值	得分标准
研究对象	暴露组代表性	1	可以真正或一定程度上代表人群中暴露组的特征（1分）； 选择特定人群作为暴露组（0分）； 没有对暴露组的选择进行说明（0分）
	非暴露组选择	1	与暴露组来自同一源人群（1分）； 与暴露组来自不同的人群（0分）； 没有对非暴露组的选择进行说明（0分）
	暴露因素确定方法	1	可靠的档案记录、结构式面谈或可靠的生物标志物（1分）； 自我报告（0分）； 没有说明（0分）
	说明研究起始时人群尚未出现待观察的结局指标	1	是（1分）； 否（0分）
组间可比性	设计和分析时考虑了组间可比性	2	控制了重要的混杂因素（1分）； 控制了其他混杂因素（1分）
结局测量	结局评价	1	独立盲法评价或来自档案记录（1分）； 自我报告（0分）； 没有说明（0分）
	随访期足够长使可以观察到结局发生	1	是（1分）； 否（0分）
	暴露组和非暴露组的随访率	1	随访完整，或有少量研究对象失访但不至于引入偏倚（随访率高于规定百分比或描述了失访情况）（1分）； 随访率低于规定百分比且没有说明失访情况（0分）； 没有说明（0分）

表 B.2 病例对照研究的 NOS 评价标准

栏目	条目	分值	得分标准
研究对象	病例定义	1	疾病的定义及诊断正确（1分）； 病历记录或自我报告（0分）； 没有说明（0分）
	病例组的代表性	1	连续或有代表性的系列病例（1分）； 存在潜在的选择偏倚或没有说明（0分）。
	对照组选择	1	来自社区人群（1分）； 来自医院人群（0分）； 没有说明（0分）
	对照组定义	1	无目标结局的病史（1分）； 没有说明（0分）
组间可比性	设计和分析时考虑了组间可比性	2	控制了重要混杂因素（1分）； 控制了其他混杂因素（1分）
暴露测量	暴露因素确定方法	1	可靠的档案记录，或盲法（不清楚研究对象分组情况）下的结构化面谈（1分）； 非盲法的面谈（0分）； 自我报告（0分）； 没有说明（0分）
	采用相同方法确定病例和对照组的暴露因素	1	是（1分）； 否（0分）
	无应答率	1	病例组与对照组无应答率相同（1分）； 说明无应答者的情况（0分）； 组间无应答率不同且没有说明原因（0分）

表 B.3 横断面研究的 AHRQ 评价标准

得分条目	分值
明确了收集信息资料的来源（调查，档案记录回顾）	1
列出了暴露组和非暴露组（病例组和对照组）的纳入及排除标准，或提供了参考文献说明研究对象的选择	1
说明了纳入研究对象的时间范围	1
说明了研究对象的来源，如为非社区人群来源，应将某时段内符合标准的研究对象都不加选择地连续纳入	1
说明了对研究对象的评估在盲法操作下进行且不受评估者主观因素的影响	1
描述了质量控制的方法，如对主要结局测量的质量控制	1
说明了剔除部分研究对象进行统计分析的原因	1
描述了混杂因素的评价和（或）控制措施	1
描述了数据缺失情况及数据缺失时处理缺失数据的方法	1
总结了研究对象的应答率及数据收集的完整性	1
如有随访，阐明后续随访情况，及预期的随访率或研究对象数据不完整的百分比	1

附 录 C
(资料性)
剂量调整因子 (DAF) 取值

将动物毒性数据外推至人体产生的不确定性分析中,对经口摄入,解释毒代动力学差异的常用种间剂量调整因子 (dosimetric adjustment factor, DAF) 取值见表 C.1。

表 C.1 基于与人体体重比 $3/4$ 次方的不同物种的种间剂量调整因子 (DAF) 取值

物种	体重 (kg)	剂量调整因子
大鼠	0.25	4
小鼠	0.03	6.7
仓鼠	0.11	4.9
豚鼠	0.8	3
家兔	2	2.3
猴	4	2
狗	18	1.4
人	60.6	1

注：此表中中国成年人平均体重采用60.6 kg，引用自《中国人群暴露参数手册（成人卷）》；若目标人群为婴儿、孕妇等敏感人群，宜采用对应的体重参数计算DAF

附录 D

(规范性)

环境化学污染物参考剂量推导技术报告框架

按本文件推导环境化学污染物参考剂量所撰写的技术报告框架如下：

概述

一、基本情况

- 1 理化性质
- 2 生产使用情况及污染分布
- 3 环境中的存在方式与迁移转化

二、毒性及有害效应

- 1 毒代动力学
- 2 一般毒性
- 3 生殖和发育毒性
- 4 神经行为毒性
- 5 免疫毒性
- 6 心血管毒性
- 7 呼吸毒性
- 8 内分泌和代谢毒性
- 9 “三致”效应（致突变性、致癌性、致畸性）
- 10 其他毒性

三、备选数据库

四、不确定性分析

五、参考剂量推导和解释

六、参考剂量审核

附录 E

(资料性)

环境化学污染物参考剂量推导示例——全氟辛烷磺酸参考剂量推导

E.1 说明

本示例的技术内容参照本文件的技术指导，并按照附录D中环境化学污染物参考剂量推导技术报告框架撰写。本示例可供起草其他环境化学污染物参考剂量推导技术报告时参考。

E.2 概述

E.2.1 全氟辛烷磺酸参考剂量推导的重要性和必要性

全氟辛烷磺酸(perfluorooctane sulfonate, PFOS)是一种人造化学品，由于其化学结构中含有稳定的碳氟键，其性质稳定。PFOS具有表面活性剂特性，因而被广泛应用于生产衣物、床上用品、软垫家具、地毯、汽车内饰上的防水剂、金属电镀和涂饰、轻水灭火泡沫、照片冲洗以及食品容器等方面。近年来，全球范围内多种环境介质中都检测到了PFOS的存在。人体暴露的来源主要为PFOS本身及可代谢为PFOS的前体化合物，如全氟辛基磺酰氟(perfluoro-1-octanesulfonyl fluoride, PFOSF)可在一定条件下经水解反应生成PFOS。对于普通人群，食物、水和室内灰尘是接触PFOS的主要环境介质，其中经口摄入是PFOS的主要暴露途径。相关的动物实验和流行病学研究表明，PFOS的暴露可产生多种毒性效应，例如生殖和发育毒性、神经行为毒性、免疫毒性、内分泌和代谢毒性、肝肾毒性等。2002年12月，经济合作与发展组织召开的第34次化学品委员会联合会议上将PFOS列为持久存在于环境、具有生物蓄积性并对人类有害的物质。2009年5月签订的《关于持久性有机污染物的斯德哥尔摩公约》将PFOS及其前体物列为新增持久性有机污染物(persistent organic pollutants, POPs)。PFOS用途广泛且具有环境持久性，越来越多研究发现其潜在的健康危害，而目前国内尚未制定PFOS的参考剂量(reference dose, RfD)，因此有必要以保护人体健康为目的，研究分析现有的文献数据，对PFOS的RfD进行推导，为环境基准及标准制定提供依据。

E.2.2 国内外现有PFOS参考剂量介绍

欧盟在2006年12月27日发布限制PFOS销售及使用指令——Directive 2006/122/EC，规定欧盟市场上PFOS使用或制成制剂时，其含量不能超过其产品质量的0.005%；欧盟市场上贩卖的半成品或成品、零部件中PFOS不能超过其单元质量(均质)的0.1%，纺织品或涂料中PFOS的限值含量为 $1 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 。

2016年美国环境保护署以“保护最敏感人群，使其免受终生暴露的危害”为目的，制定了饮用水中PFOS的最小风险水平(minimal risk level, MRL)为 $70 \text{ ng}/\text{L}$ ；基于新生大鼠体重下降的最低暴露剂量，推导PFOS的慢性经口摄入RfD为 $20 \text{ ng}/\text{kg bw}/\text{day}$ 。2018年美国新泽西州饮用水质量研究所制定饮用水中PFOS的慢性(终生)暴露MRL为 $13 \text{ ng}/\text{L}$ ；基于成年雄性小鼠B细胞免疫功能反应降低的有害效应，推导得出PFOS的经口摄入RfD为 $1.8 \text{ ng}/\text{kg bw}/\text{day}$ 。美国卫生与公众服务部于2018年综合多项数据得出亚慢性经口摄入PFOS的MRL为 $2.0 \text{ ng}/\text{kg bw}/\text{day}$ 。

2018年，欧洲食品安全局污染物小组综合评价了动物实验和人群流行病学证据，以动物研究的肝脏相对重量增加为敏感效应，确定经口摄入PFOS的未观察到有害作用水平(no observed adverse effect level, NOAEL)为 $1.66 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ ；通过人群研究的血中总胆固醇(total cholesterol, TC)升高为敏感效应，确定PFOS的每周容许摄入量为 $13 \text{ ng}/\text{kg bw}/\text{week}$ 及每日耐受摄入量(acceptable daily intake, ADI)为 $1.8 \text{ ng}/\text{kg bw}/\text{day}$ 。

我国在2009年《关于持久性有机污染物的斯德哥尔摩公约》修正案生效后，按照该公约附件B的有关规定，禁止PFOSF/PFOS除特定豁免和可接受用途外的一切生产、流通、使用和进出口。2014年Yang等人基于PFOS对我国淡水生态系统的毒作用分析，计算得出我国水生系统中PFOS的最高浓度基准为

3.78 mg/L，持续浓度基准为0.25 mg/L。2019年Zhang等人基于中国普通人群饮水量与血液PFOS浓度的研究结果，首次提出中国饮用水中PFOS的健康指导值为47 ng/L。

E. 2.3 推导目的与应用范围

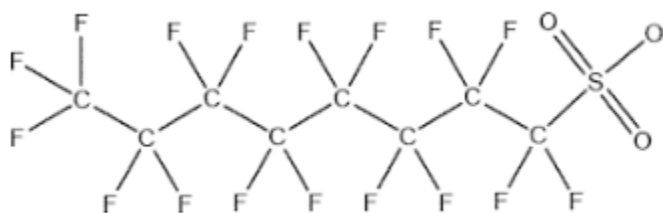
以保护人体免受长期暴露的健康危害为目的，根据现有流行病学及毒理学数据，针对PFOS的主要暴露途径，对PFOS经口摄入的慢性参考剂量（chronic reference dose, CRfD）进行推导。推导的参考剂量可应用于环境基准、标准限值等的制定及健康风险评估。

E. 3 基本情况

E. 3.1 理化性质

PFOS分子式为 $C_8HF_{17}O_3S$ ，分子结构如图E.1，相对分子质量为500.13，CAS编号为1763-23-1。常温下为白色固体，熔点为90 °C，沸点为260 °C（101.33 kPa），20 °C时密度为1.25 g/cm³。PFOS属于全氟化学品或全氟烷基酸的人造化学品。这些化学物质的结构包括3条不同长度的氟化碳链和一个带电官能团，如羧酸盐或磺酸盐。PFOS分子的主干是一个完全氟化的八碳链，除了末端碳之外，其中两个键是氟化的，其余的键形成磺酸盐。PFOS疏水疏油的特性使其能够在脂质/水界面之间架起桥梁，并充当表面活性剂。由于氟的电负性，碳-氟键是有机化学中发现的最强键之一，PFOS和其他全氟辛烷烃非常稳定，而且耐化学反应。因此，PFOS在环境中非常稳定，耐生物降解、直接光解、大气光氧化和水解。

PFOS的钾盐在水中相对可溶，其溶解度为680 mg/L。它的蒸气压非常低，在20 °C时为 2.48×10^{-6} mmHg，在25 °C时为 2.0×10^{-3} mmHg。PFOS的辛醇-水分配系数(Log Kow)不可测量，其酸度系数pK_a<1。



图E.1 PFOS 的分子结构示意图

E. 3.2 生产使用情况及污染分布

PFOS因其独特的表面活性而被广泛用于表面涂层和保护剂配方中，主要包括纸张和纸板包装产品、地毯、皮革产品和纺织品的生产中，以及用作厨具上的不粘涂层，可增强这些产品的防水、防油和防污性能；PFOS还用于灭火泡沫等。

因其具有难降解性、生物蓄积性、半挥发性、高毒性和长距离迁移等特性，如前文所述，2009年5月召开的《关于持久性有机污染物的斯德哥尔摩公约》第4次缔约方大会将PFOS作为新增持久性有机污染物列入公约附件B受控清单。中国作为生产PFOS的主要国家，在该修正案生效后，按照公约附件B的有关规定，已禁止PFOS除特定豁免和可接受用途外的一切生产、流通、使用和进出口。

PFOS的化学结构使其在环境中非常稳定，所有环境介质中都检测到了PFOS，包括空气、地表水、地下水（包括饮用水）、土壤和食物。人体可通过这些环境介质暴露于PFOS，饮食是人体PFOS的主要暴露来源。在世界多国和地区都检测到了PFOS，这表明PFOS具有长距离迁移的特性。欧洲食品安全局于2018年的PFOS健康风险评估报告中显示，成人和儿童血清中PFOS中位数浓度分别为1.9 ng/mL和3.3 ng/mL。美国疾病预防控制中心于2018年的生物监测报告中显示，普通人群血清中PFOS浓度的中位数为4.99 ng/mL。2019年Zhang等人的研究结果表明中国普通人群饮用水中PFOS的平均浓度为 0.7 ± 11.7 ng/L，人群血清中PFOS的平均浓度为 2.6 ± 1.3 ng/mL。

E.3.3 环境中的存在方式与迁移转化

由于碳-氟键的极端稳定性，PFOS和其他全氟碳化物对环境中的降解具有极强的抵抗力，因此可以长期存在。PFOS存在于许多环境介质中以及世界各地的野生动物体内中，包括偏远的极地地区。PFOS在鱼类中具有生物蓄积性，是鱼类污染物暴露监测研究中最常见的全氟化合物。PFOS可从受污染的土壤或灌溉水中迁移到植物中。PFOS对食品的污染主要通过两种不同的途径：从水生和陆地食物链中的生物积累；从食品加工和包装中使用的接触材料转移。

PFOS的环境污染来源包括工业排放、含水灭火泡沫的排放、堆填区的处置、污水处理厂的排放以及生物固体的土地应用。PFOS还通过其前体化合物的分解进入环境。排放到环境中的PFOS会污染饮用水水源，包括地表水和地下水。PFOS具有很低的挥发性，在水和土壤中持久存在。PFOS在土壤中可缓慢迁移，并渗入地下水。挥发性含氟调聚醇会分解成PFOS，经大气沉降导致土壤污染，并从点源渗入地下水。

尽管PFOS已被全球禁止，但由于PFOS的环境持久性，其导致的环境污染和人类的广泛暴露在未来仍将持续。

E.4 毒性及有害效应

E.4.1 毒代动力学

动物实验研究表明，单次口服4.2 mg/kg bw放射性标记的PFOS在大鼠体内的吸收率为99%。Chang等人的研究在灌胃剂量相同的情况下，发现大鼠对放射性标记的PFOS吸收率>95%。由于在动物研究中，PFOS经口服吸收良好，虽然缺乏人体实验数据，但可以合理地假设PFOS在人体中的口服吸收效率接近100%。

目前未找到经呼吸吸入PFOS的毒代动力学数据。但在美国环保署报告的一项急性吸入PFOS的研究中确定了半数致死浓度，表明PFOS可通过呼吸吸入进入体内。

在一项经皮接触PFOS的研究中，单次使用了最大剂量为0.3 mg/kg bw的PFOS钾盐和最大剂量为20 µg/kg bw的PFOS二乙醇胺盐于完整的兔皮肤。给药28天后，与对照组相比，处理组动物肝脏中的有机氟总量没有增加，表明经皮肤接触进入体内不明显。

研究发现，PFOS几乎可在所有组织和器官中检出。在不同物种中的研究发现，肝脏蓄积的PFOS浓度最高。虽然大脑不是PFOS蓄积的主要部位，但PFOS可以跨越血脑屏障，并在人类和啮齿动物的大脑中检出。与大多数具有生物蓄积性的有机化合物不同，PFOS不会分布到脂肪中。在血清中，PFOS几乎完全与白蛋白和其他蛋白质结合，不会被代谢。PFOS在人体内排泄缓慢，除通过乳汁和月经失血排出，尿液是人体内PFOS排出的最重要途径。尿中排泄率可能取决于肾脏中有机阴离子转运体分泌和重吸收的程度。虽然在人体胆汁中发现了PFOS，但胆汁中的PFOS又经胃肠道重新吸收进入体内循环，因此，粪便不是主要的排泄途径。但在啮齿动物中，粪便是PFOS的重要排泄途径。

PFOS在人体的生物半衰期约为五年。由于其具有较长的半衰期，即使停止暴露，PFOS仍会在人体内存留多年。PFOS在实验动物中的半衰期比在人类中要短，而且在不同物种之间差异很大。由于半衰期的物种差异，通过设定给药剂量而引起的体内剂量在不同物种之间存在差异，并且有些物种不同性别之间也有差异。因此，物种间（例如动物与人）的暴露水平比较应基于血清浓度水平指示的内暴露浓度，而不应基于给药剂量指示的外暴露剂量。

E.4.2 生殖和发育毒性

动物实验证据表明，孕期暴露PFOS会导致子代死亡率增加、体重降低和畸形发生。流行病学研究表明孕妇暴露PFOS与新生儿出生体重下降之间存在关联，但结论并不一致。这些人群研究针对的是暴露水平范围相对较窄的人群（产妇血清PFOS浓度的中心趋势估计值在5~35 ng/ml范围内），与总体人群

水平的PFOS暴露水平大体一致。因此，人群观察结果不排除孕期高水平PFOS暴露与低出生体重风险的增加存在关联。

有人群流行病学研究表明PFOS的暴露可能与男性精子质量下降有关，PFOS可使双头精子百分比增加和未成熟精子数量增加。其机制可能是PFOS会诱导啮齿动物和人类睾丸支持细胞中基于肌动蛋白和微管的细胞骨架快速解体，从而扰乱睾丸支持细胞的间隙连接通讯，阻止睾丸支持细胞维持生精上皮细胞的稳态。PFOS还可通过干扰几种信号蛋白/通路，例如FAK和mTORC1/tpS6/Akt1/2破坏精子活性，使男性生殖功能受损。

E. 4.3 神经行为毒性

根据动物实验研究的结果，生命早期可能是PFOS导致神经行为毒性效应的敏感时期，其暴露会导致新生雌性小鼠海马和大脑皮层的神经蛋白水平发生变化。而慢性胶质细胞活化伴随的炎症和突触损伤可能是PFOS神经发育毒性的机制，AP-1、NF- κ B和CREB的表达增强可能是其不良反应的原因之一。但现有的动物实验证据并没有为PFOS的神经行为毒性提供强有力的支持，同样，现有的流行病学证据也没有显示PFOS暴露与神经行为毒性效应之间有很强的关联性。因此，现有证据暂不能证明神经行为毒性是PFOS剂量-反应（效应）的效应终点。

E. 4.4 免疫毒性

动物实验研究表明PFOS存在各种免疫毒性效应，包括免疫抑制、脾脏及胸腺重量降低、胸腺细胞密度改变、以及影响循环中免疫活性细胞、血清免疫球蛋白和免疫因子水平。流行病学研究的证据提示PFOS暴露可能抑制疫苗反应，PFOS暴露水平的增加与儿童常规免疫接种的体液免疫反应降低有关。虽然关于免疫抑制的动物研究和流行病学研究的总数相对较少，但在动物和人类研究中观察到这种效应的一致性，加强了免疫抑制是一种适合考虑为PFOS暴露剂量-反应（效应）关系的敏感效应。

PFOS与传染病及呼吸道感染发生风险的关联研究结果并不一致。一项前瞻性队列研究发现，母亲孕期PFOS暴露水平与女孩发生传染病风险呈显著正相关，在男孩则未观察到显著关联。此外，Dalsager等人发现儿童PFOS暴露与发烧症状呈正相关，Goudarzi等人发现孕期PFOS暴露与儿童4岁以下总传染病发生次数呈正相关，Impinen等人发现PFOS暴露与10岁左右儿童下呼吸道感染次数呈正相关，但与两岁儿童的普通感冒无关。

E. 4.5 心血管毒性

有流行病学研究评估了PFOS与心血管疾病之间的可能联系。其中已有的几项队列研究尚未观察到人群PFOS暴露与冠心病、心绞痛等心血管疾病风险之间的关联。而一项横断面研究中发现，血清PFOS水平与颈动脉内膜中层厚度增加有关。另外两项前瞻性队列研究发现，血清中较高的PFOS水平与妊娠高血压或先兆子痫的风险增加有关。

有动物实验结果表明大鼠产前暴露PFOS可引起子代心肌线粒体损伤和基因转录改变，这可能是PFOS对大鼠发育毒性的重要机制之一。大鼠产前PFOS暴露的实验观察到PFOS各剂量组子代大鼠心脏p53、bax、细胞色素c、caspase-9、caspase-3的mRNA和蛋白表达均增强，bcl-2表达降低，认为PFOS可通过线粒体介导的凋亡途径诱导断奶子鼠心脏组织凋亡。

E. 4.6 呼吸毒性

啮齿动物的实验研究表明孕期接触PFOS会导致后代死亡率增加，并通过观察与死亡率相关的呼吸系统毒性发展特点，推测其机制可能与PFOS干扰肺表面活性物质导致肺发育未成熟有关。还有一项动物研究观察到当母鼠暴露于2.0 mg/kg bw/day PFOS后，子代肺组织出现严重的组织病理学改变，并伴有明显的氧化损伤和细胞凋亡，同时Bax/Bcl-2比值、细胞色素c从线粒体到胞浆的释放、Fas和Fas-L的表达以及caspase-3、caspase-8和caspase-9的活性相应上调。这表明氧化应激、内源性和外源性细胞死

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/487036043063006026>