

食品中化学物健康指导值制定指南 (试行)

第一章 总 则

1. 为指导食品安全风险评估过程中健康指导值的制定, 根据《食品安全风险评估工作指南》, 参照联合国粮农组织和世界卫生组织等国际组织的相关文件, 制定本指南。

2. 本指南规定了食品中化学物健康指导值的制定原则和方法, 可为我国食品安全风险评估相关工作提供参考。

第二章 术语和定义

3. 本指南的术语和定义主要包括:

(1) 健康指导值 (Health-based Guidance Values, HBGV) 指人类在一定时期内 (终生或24 小时) 摄入某种 (或某些) 物质, 而不产生可检测到健康危害的安全限值, 通常以每千克体重的摄入量表示。

(2) 分离点 (Point of Departure, POD) 是指从人群资料或实验动物的观察指标的剂量-反应关系得到的剂量值, 即剂量-反应曲线上的效应起始点或参考点, 用于外推健康指导值, 如未观察到有害作用剂量和基准剂量等。

(3) 剂量-反应关系 (Dose-response Relationship) 是指一个生物、系统或 (亚) 人群摄入或吸收某种物质的量与其发生的针对该物质的毒理学改变之间的关系。

(4) 未观察到不良作用剂量 (No-Observed-Adverse-Effect Level, NOAEL) 是指通过人体资料或动物试验资料, 以现有的技术手

段和检测指标未观察到任何与化学物有关的有害作用的最大剂量。

(5) 观察到不良作用最小剂量 (Lowest-Observed-Adverse-Effect Level, LOAEL) 是指在规定的条件下, 化学物引起人群或实验动物组织形态、功能、生长发育等产生有害效应的最小作用剂量。

(6) 基准剂量 (Benchmark Dose, BMD) 是指依据剂量-反应关系研究的结果, 利用统计学模型求得的化学物引起某种特定反应的改变或较低健康风险发生率 (通常计量资料为 5%, 计数资料为 10%) 的剂量。其 95%可信限区间下限值称为基准剂量下限 (Benchmark Dose Lower, BMDL)。

(7) 不确定系数 (Uncertainty Factor, UF) 指在制定健康指导值时, 用于将实验动物数据外推到人 (假定人最为敏感) 或将部分个体数据外推到一般人群时的系数。

第三章 健康指导值制定的步骤和方法

4. 健康指导值制定通常按照以下四个步骤进行:

- (1) 收集和分析相关数据
- (2) 确定分离点
- (3) 明确不确定系数
- (4) 推导健康指导值

5. 收集和分析相关数据全面收集目标物质的健康效应数据和毒理学资料, 包括但不限于: 权威机构的技术报告、相关数据库的科学文献、未发表的研究报告等。充分评议和遴选所获得的数据和资料, 原则上应利用科学方法对不同类型的数据、资料进行证据权重分析。在研究或试验质量均符合相关规范的情况下, 证据权重大小

顺序为：流行病学资料、动物试验资料、体外试验、定量结构-反应关系。

6. 确定分离点。通过分析，确定一个可以反映目标物质健康效应或毒性特征的分离点。分离点的确定取决于测试系统和观察终点的选择、剂量设计、毒作用模式和剂量-反应模型等。常用的分离点有 NOAEL、BMDL，通常以每千克体重表示。当无法获得 NOAEL 和 BMDL 时，也可选择 LOAEL 等。

(1) NOAEL。NOAEL 通常适用于无遗传毒性物质。选择 NOAEL 作为分离点，依赖于试验的剂量设计，NOAEL 值相当于试验中的一个剂量水平。数据需满足：有充足的样本量；各受试物剂量组和对照组进行配对统计检验，至少有一个受试物剂量组与对照组比较没有出现统计学显著性差异；相关品系动物要有相关的观察终点等。

当一个试验系统获得多个基于不同观察终点的 NOAEL 值时，原则上应选择公认的最敏感物种的敏感终点的 NOAEL 值或该试验中最低的 NOAEL 值。对于证据权重相同的不同试验系统获得的基于相同观察终点的 NOAEL 值，可基于保守原则选择最低的 NOAEL 值，也可参照相关国际组织的原则和方法剔除明显偏高的 NOAEL 值。

(2) BMDL。BMDL 可通过 BMD 方法获得，该方法是应用现有剂量-反应数据估计总体剂量-反应关系并推导离散点。数据需满足：有充足的样本量；至少有两个剂量组，不同剂量下产生不同的毒性效应。对于计量资料，尽量采样个体数据来计算 BMDL，如果仅有总结型数据如均数、标准差或均数的标准误及每组的例数，则需对这些参数进行综合分析。对于计数资料，需要每一个剂量组的受影响

例数和总例数的数据。

第一步，明确数据类型，并确定一个较低但可检测出的基准反应水平（Benchmark Response, BMR）。对于计量资料，通常使用 5% 作为 BMR 的默认值，即较基线水平或背景值改变 5%（例如，某剂量组的红细胞数较对照组下降 5%）。对于动物试验计数资料，通常使用 1%、5% 或 10% 作为 BMR，可依据研究的反应敏感度选择 BMR，其中 10% 较为常用，尤其对于致死性和发育毒性的计数资料；对于人群计数资料，如果受试者的样本量很大，通常选用 1% 作为 BMR。

第二步，选择备选的剂量-反应模型。由于同一个试验数据和不同模型之间的统计学关联不同，可用多种模型拟合同一组数据，从中获得拟合度最好的模型。计量资料和计数资料的常见模型见附录 A，可采用 BMD 软件计算 BMDL。常用的 BMD 分析软件有美国环境保护署开发的 BMDS 软件（<http://www.epa.gov/NCEA/bmds/>）和荷兰公共卫生与环境国家研究院开发的 PROAST 软件（<http://www.rivm.nl/proast>），提供了足够的计量资料和计数资料模型。

第三步，拟合最佳剂量-反应模型。选择有剂量-反应关系的不同的观察终点，采用上述 BMD 分析软件，拟合一系列剂量-反应模型，通过最大似然比检验等统计学方法，确定具有合理参数个数的最佳拟合模型。

选择最佳拟合模型通常遵循如下两个原则：一是应用似然比检验，判断增加参数是否导致拟合度的显著增加（附录 B 表 B-1 列出了两个模型的参数差值所对应的对数似然值差值具有显著差异的临界点）。

从一系列模型中选择参数较少，且能较好地拟合数据的模型（例如，如果模型 B 较模型 A 增加了一个参数，且模型 B 的对数似然值较模型 A 超出 1.92 以上，那么模型 B 的拟合程度显著好于模型 A ($P < 0.05$)）；二是拟合模型与全模型（后者仅由观察到的反应和对应的剂量组成，参数的数目与剂量组的数目相同）进行似然比检验，两者的对数似然值无显著性差异 ($P > 0.05$)，可选择此模型作为最佳拟合模型。

第四步，估计 BMD 并确定 BMDL 作为分离点。利用某个观察终点的最佳拟合模型计算 BMD 和 BMDL，可信区间的默认值是 95% (单侧)。选择最低的 BMDL 作为该观察终点的 BMDL 值。从所有存在剂量-反应关系的观察终点的 BMDL 值中选择最小值作为该化学物的 BMDL 值。如果同一试验中每个观察终点所获得的 BMDL 值超出一个数量级，则需要对上述几个步骤进行修改，如增加 BMR、重新评估最佳模型或平衡模型。

BMD 法可对数据的不确定性进行量化。BMD 方法特别适用于下列情况：(1) NOAEL 不能确定的情况；(2) 作为具有遗传毒性和致癌性的物质的分离点；(3) 能对观察流行病学资料进行剂量-反应评估。

7. 选择不确定系数。人体研究资料的不确定性涉及两个方面，一是少量受试者的试验结果外推到更大人群的代表性；二是用人体试验中所得的 NOAEL 或 BMD 作为化学物实际毒性阈值的可靠程度。对于仅能获得动物试验、体外试验、构效分析的数据，不确定性涉及两个方面，一是来自试验结果的外推，包括从实验动物外推到一般人群以及从一般人群外推到特定人群的不确定性；二是数据的局限性，包括无法获得 NOAEL、暴露途径和时限存在差异以及数据缺失

等引起的不确定性。

将动物资料外推到人通常以 100 倍作为默认的不确定系数，即物种间差异 10 倍（可分为毒代动力学和毒效动力学，4 倍×2.5 倍）和人群内易感性差异 10 倍（可分为毒代动力学和毒效动力学，3.16 倍×3.16 倍）。当存在数据缺陷，如以亚慢性试验结果外推到慢性暴露情形、无法获得 NOAEL 而用 LOAEL 代替、数据质量较差和数据库不完整等影响数据的可信度，可考虑额外增加不确定系数。原则上把每种不确定系数的默认值定为 10，也可根据专家意见来设定。

也可利用化学物特异性调整系数（Chemical-Specific Adjusting Factor, CSAF）方法来计算不确定系数。该方法要求数据充分，利用现有试验数据计算出特定系数来代替上述默认系数。

8. 推导健康指导值。健康指导值 = 分离点（POD）/ 不确定系数（UFs）

第四章 常见的健康指导值

9. 常见的健康指导值主要包括：

（1）每日允许摄入量（Acceptable Daily Intake, ADI）：指人类终生每日经食物或饮水摄入某种化学物质，不产生可检测到的对健康产生危害的量。适用于食品添加剂、食品中农药残留和兽药残留等添加或使用的化学物。

暂定 ADI（temporary ADI）：现有资料足以得出该物质在相对较短的时间内是安全的，但还不足以得出该物质终生使用是安全的结论；已经确定了该化学物的 ADI，但新的数据对其安全性存在质疑。需在规定的时间内进一步获取其安全性数据，可先建立暂定 ADI。需要使

用较大的不确定系数，还需规定有效期限，并要求在此期间经过毒理学试验结果充分证明该受试物是安全的，将暂定 ADI 值改为 ADI 值；如毒理学试验结果证明确有安全问题，撤销暂定 ADI 值。

类别 ADI (group ADIs)：如果毒性作用类似的几种物质用作或用于食品，则应对该组化合物制定类别 ADI 以限制其累加摄入。制定类别 ADI 时，有时可根据该组化合物的平均 NOAEL/BMDL，但常用该组化合物中最低的 NOAEL/BMDL，同时还考虑个别化合物研究的相对质量和试验周期。

不作具体规定的 ADI (ADI not specified)：根据已有资料表明某种化学物质毒性很低，且其使用量和人膳食中的总摄入量对人体健康不产生危害，则可不规定具体 ADI。在食品添加剂中，该术语适用于根据现有的化学、生物化学和毒理学资料显示毒性很低的物质，及其总体的膳食摄入水平（根据达到预期效果所需的使用量以及食品中允许的本底值）不会对健康造成危害的食品添加剂。在农药和兽药中，该术语适用于那些现有的毒理学和摄入量资料表明，按照良好操作规范使用时，摄入食物中残留的量其安全边界仍然很大的农药和兽药。

不能提出 ADI (no ADI allocated)：在下列情况下，不对某一物质提出 ADI：a) 可以利用的安全性资料不充分；b) 缺乏该物质在食品中使用的资料；c) 缺乏物质的属性和纯度等质量规格资料。评估时应明确没有建立 ADI 的原因。

(2) 耐受摄入量 (Tolerable Intake, TI) 指人类终生经食物或

饮水摄入某种化学物质，不产生可检测到的对健康产生危害的量。适用于食品中不可避免出现的化学物，如环境污染物、食品添加剂中的杂质、食品加工溶剂、食品加工过程中产生的物质、食品接触材料中迁移的物质、动物饲料添加剂或兽药制剂的非活性成分等。

常用的 TI 包括：每日可耐受摄入量 (Tolerable Daily Intake, TDI)，适用于无蓄积作用的物质；暂定每周可耐受摄入量 (Provisional Tolerable Weekly Intake, PTWI)，适用于有蓄积作用的物质；暂定每月可耐受摄入量 (Provisional Tolerable Monthly Intake, PTMI)，适用于有较强蓄积作用或较长半衰期的物质。

(3) 急性参考剂量 (Acute Reference Dose, ARfD) 指人类在 24 小时或更短的时间内摄入某化学物质 (如农药)，而不产生可检测到的对健康产生危害的量。

第五章 附 则

10. BMD 方法中推荐的模型见附录 A。
11. 两种嵌套模型对数似然值的临界差见附录 B。

附录 A BMD 方法中推荐的模型 (3)

模型	参数数量	模型表达式 (剂量 x, 应变量 y)	限制条件	
计量资料				
	指数模型			
	模型 1 ⁽¹⁾	1	$y = a$	$a > 0$
	模型 2	2	$y = a \exp(bx)$	$a > 0$
	模型 3	3	$y = a \exp(bx^d)$	$a > 0, d > 1$
	模型 4	4	$y = a[c - (c-1) \exp(-bx)]$	$a > 0, b > 0, c > 0$
	模型 5	5	$y = a[c - (c-1) \exp(-bx^d)]$	$a > 0, b > 0, c > 0$
	希尔模型			
	模型 2	2	$y = a [1 - x / (b + x)]$	$a > 0$
	模型 3	3	$y = a [1 - x^d / (b^d + x^d)]$	$a > 0, d > 1$
	模型 4	3	$y = a [1 + (c-1) x / (b + x)]$	$a > 0, b > 0, c > 0$
	模型 5	4	$y = a [1 + (c-1) x^d / (b^d + x^d)]$	$a > 0, b > 0, c > 0$
计数资料	Logistic	2	$y = 1 / (1 + \exp(-a - bx))$	$b > 0$
	Probit	2	$y = \text{CumNorm}(a + bx)$	$b > 0$
	对数-logistic	3	$y = a + (1-a) / (1 + \exp(-$	$0 \leq a \leq 1, b > 0, c > 1$
	对数-probit	3	$y = a + (1-a) \text{CumNorm}(\log(x/b)/c)$	$0 \leq a \leq 1, b > 0, c > 0$
	韦伯	3	$y = a + (1-a) \exp(-(x/b)^c)$	$0 \leq a \leq 1, b > 0, c > 1$
	伽玛	3	$y = a + (1-a) \text{CumGam}(bx^c)$	$0 \leq a \leq 1, b > 0, c > 1$
	线性多阶段模型			
	一阶段 ⁽²⁾	2	$y = a + (1-a) \exp(-bx)$	$a > 0, b > 0$
	二阶段	3	$y = a + (1-a) \exp(-bx - cx^2)$	$a > 0, b > 0, c > 0$
	三阶段	4	$y = a + (1-a) \exp(-bx - cx^2 - dx^3)$	$a > 0, b > 0, c > 0$

注：a, b, c, d: 对数据进行模型拟合所用的未知参数；CumNorm: 累积型(标准)正态分布函数，CumGam: 累积型 Gamma 分布函数

(1) 模型 1 可视为是一种可嵌入任何剂量-反应关系的模型。该模型反映了没有剂量-反应关系的情形(=水平线)；

(2) 一阶段模型等同于 BMD5 中使用的量子线型模型；在 BMD5 中这个模型称做“多阶段”模型，模型的阶段数需要在多项式中进行设定，例如，对于二阶段模型而言，设为 2。

(3) 在流行病学中，另外的模型，例如， $y = a + bx$ 也经常使用。

附录 B 两种嵌套模型对数似然值的临界差

参数增加量	对数似然值的临界差		参数增加量	对数似然值的临界差
1	1.92		11	9.84
2	3.00		12	10.51
3	3.91		13	11.18
4	4.74		14	11.84
5	5.54		15	12.50
6	6.30		16	13.15
7	7.03		17	13.79
8	7.75		18	14.43
9	8.46		19	15.07
10	9.15		20	15.71