

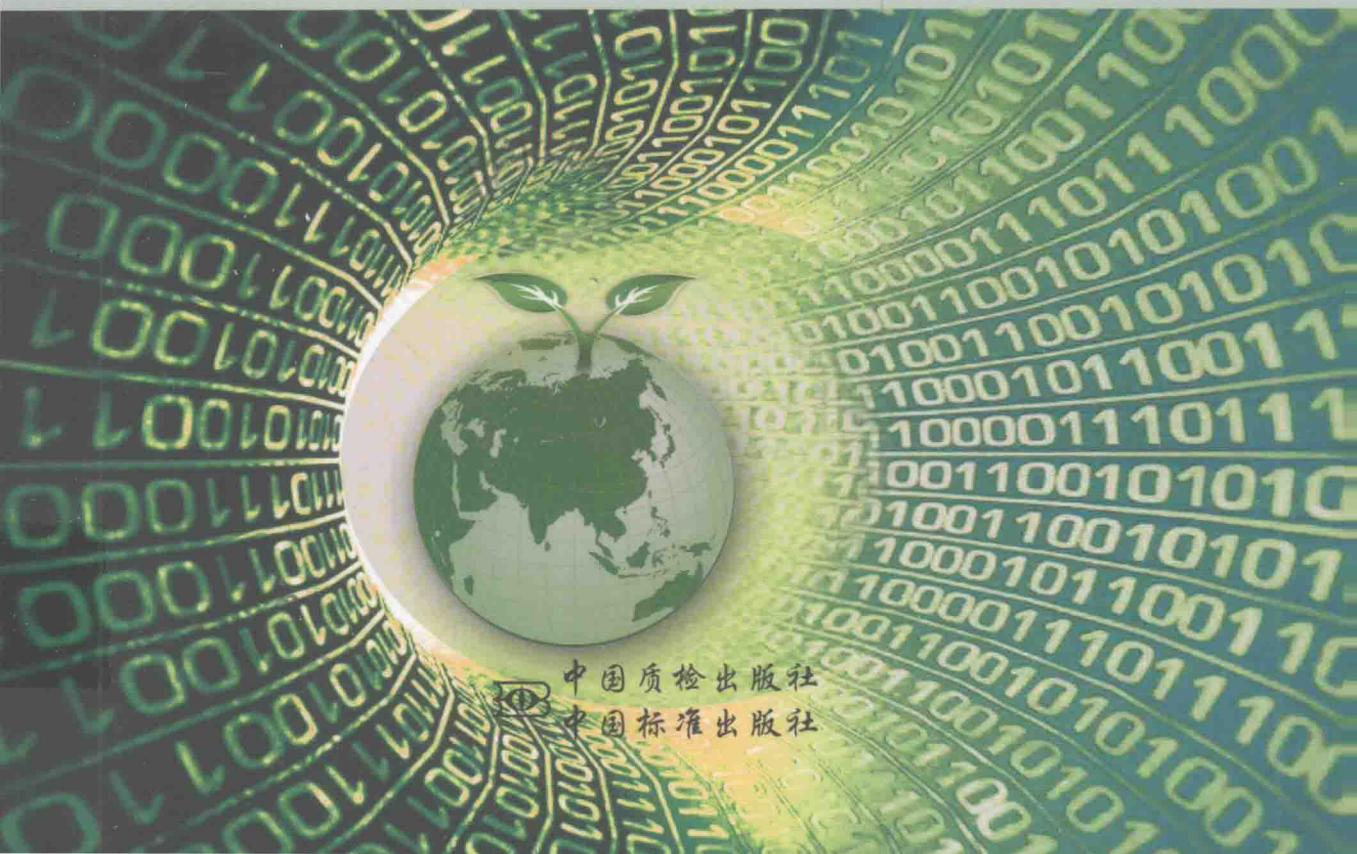


农产品质量安全 风险评估

建模与应用

Risk Assessment for Quality and Safety of Agro-foods
Modeling and Applications

钱永忠 李耘 主编



中国质检出版社
中国标准出版社

农产品质量安全风险评估 建模与应用

钱永忠 李 耘 主编

中国质检出版社

中国标准出版社

北 京

图书在版编目 (CIP) 数据

农产品质量安全风险评估建模与应用/钱永忠, 李耘主编.
—北京: 中国标准出版社, 2014. 5
ISBN 978-7-5066-7413-3

I. ①农… II. ①钱… ②李… III. ①农产品—质量管理—安全管理—风险管理—系统建模 IV. ①F307.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 290452 号

中国质检出版社 出版发行
中国标准出版社

北京市朝阳区和平里西街甲 2 号 (100029)

北京市西城区三里河北街 16 号 (100045)

网址: www.spc.net.cn

总编室: (010) 64275323 发行中心: (010) 51780235

读者服务部: (010) 68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷

各地新华书店经销

*

开本 787×1092 1/16 印张 33 字数 760 千字

2014 年 5 月第一版 2014 年 5 月第一次印刷

*

定价 98.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换

版权专有 侵权必究

举报电话: (010) 68510107

编 委 会

主 编 钱永忠 李 耘

副 主 编 王三强 陈 晨 李金山

编写人员 (按姓氏笔画排序)

王三强	王 强	王珊珊	王颜红
孔祥贞	刘贤金	许彦阳	李金山
李永慈	李 耘	李 鑫	张志恒
张星联	张海燕	张俊杰	张文焕
张 蕾	陈志军	陈祉作	陈 晨
吴 蕾	袁玉伟	陶传江	梁 颖

前言 PREFACE

“风险”是什么？风险首先是“不确定性”，其次风险并不是所有的不确定性，而是“带来不良结果的不确定性”，而风险建模为获取该不良结果及其不确定性提供了至关重要的技术手段和科学支撑。到目前为止，国内外已就风险评估对食用农产品质量安全的重要意义达成一致共识，也已形成较为完善的理论和方法体系。

2006年11月1日颁布实施的《中华人民共和国农产品质量安全法》首次肯定了风险评估对农产品质量安全监管的重要意义及法律地位，同时也预示未来农产品质量安全风险评估将面临更大的机遇与挑战。机遇来自于我国农产品质量安全风险评估与食品安全风险评估两者并存且相互协调的必要性，该必要性不是由于它们之间在技术层面上需要独立和分离，而是基于当前我国整个食品安全供应链现状，源头环节监管需同加工环节监管独立和分离的必要性，这秉承了联合国粮农组织(FAO)/世界卫生组织(WHO)强调“风险评估为风险管理服务”的根本宗旨。挑战来自于世界各国(包括发达国家)农业生产领域共同面对的诸多复合风险，包括农产品生产链条长、生产环节多、生产方式复杂等因素所导致的安全风险，绝大多数生产者水平相对低下、违法违规添加不确定行为层出不穷、后续科技支撑相对薄弱等所导致的监管风险，以及农产品品质多样化、营养丰富化、粮食数量供给安全化所导致的生产风险等。

经过近几年的努力，我国风险评估在运行机制、体系队伍、研究储备、工作基础及条件保障等各方面均取得了可喜进步，已从襁褓中的婴儿成长为蹒跚学步的孩童，对待风险评估也从感性热度追捧逐步过渡到理性需求思考。但伴随研究和工作的逐步开展，更深入的问题、困惑和瓶颈也逐渐暴露出来，即对风险评估技术缺乏准确定位和深度理解，在技术消化、吸收和转化等方面全方位满足并有效支撑新形势下我国农产品质量风险管理需求的能力严重不足

和滞后等。

风险评估是当前多种新兴交叉学科综合推进并富有强大生命力的综合性领域。放眼世界,着眼于当前我国农产品质量安全风险评估需求,减少(Reduction)、优化(Refinement)和替代(Replacement)的“3R原则”需要毒理学体外替代方法深入发展,基因分子生物学、蛋白组学、代谢组学等的飞跃发展又为其提供了无限可能;机制毒理学、描述性毒理学和管理毒理学(包括纳米毒理学、计算毒理学等)交叉分支兴起,极大程度上拓展了风险评估学科定位和功能范畴;农产品中生物毒素、农兽药、持续性有机污染物、重金属之间存在的复杂二元和多元累积性,以及多途径蓄积性风险问题日益凸显,促使联合毒性效应研究和应用一片方兴未艾;亟待全面了解种养殖环节施用农业投入品对动植物的代谢机制机理的影响,并在此基础上寻求更安全、廉价、实用的新型替代药物;采用不同消减方式(物理、化学和生物技术)对粮油产品、乳及乳制品中真菌毒素进行降解,针对其代谢产物中潜在的隐蔽型加合物、衍生物实施定向筛查和识别的需求日益迫切。这些为农产品质量安全风险评估提供了新的技术手段或科学命题,同时也为风险建模提供了更多的发展空间和严峻挑战!

《农产品质量安全风险评估建模与应用》是基于我们的视觉对农产品质量安全风险评估建模技术难点、要点和需求点的重新思考、理解和定位。本书从酝酿、筹备到编著出版历时近三年,在此过程中我们选择性地参考了国内外相关领域经典著作、主流期刊最新观点和动态进展,同时集成了我们近年来在风险建模领域取得的相关成果,一并集中地通过本书表达出来。但由于农产品质量安全问题的瞬息万变及风险评估技术的飞速发展,我们所能呈现出的也许仅仅是该领域很少一部分且可能带有片面性。但无论如何,我们仍希望通过本书传达基于“风险”建模的理念、方法、软件开发及其应用等,为希望更深入了解或欲从事农产品质量安全风险评估、风险建模、风险管理的技术人员及管理者们提供新的思路和一些帮助。

全书共分五部分13章。第一部分主要介绍基于化学物结构预测其性质及活性的QSPR/QSAR方法,包括建模基本理论方法、主流软件及数据库等;第二部分主要介绍利用体内或体外毒性质(量)效应数据实现剂量-反应评估的基准剂量方法,同时会对我们自主研发的中国二分型基准剂量评估软件(CBMDD V1.0)和中国连续型基准剂量评估软件(CBMDC V1.0)开发过程及软件进行详细说明;第三部分主要介绍当前国际推行由简到繁、由浅入深的阶

层式暴露评估综合策略,其中对 1D-MCA 和 2D-MCA 模拟以及 Boot Strap 非参数估计,不确定度、敏感性分析等有详细介绍,同时介绍美国应用于人体健康风险评估的软件 DEEM、Life Line 和欧盟应用于人体及靶标生物健康的 CEM、POCER、Cons Expo 软件;第四部分主要介绍混合化学物风险评估的基本概念,剂量-反应、暴露评估相关的建模手段,并对美国针对有机磷类农药及欧盟针对三唑类农药开展累积性评估的过程进行介绍,同时对美国可开展累积性评估 Calendex 软件进行说明;第五部分主要介绍当前国际利用田间数据开展农药残留最大限量制定且最前沿的 EU 方法、OECD 方法及 NAFTA 方法,同时提出基于监管前(田间数据)及监管后(毒理数据及残留监控数据)评估模式制定农药最大残留限量的综合判定决策树,最后以“我国菜豆中毒死蛄最大残留限量”制定为模式,具体示范利用综合风险评估决策判断树制定限量的过程。此外,在书后附上了部分图片的彩图,以方便读者阅读与理解。

细心研读本书的读者会发现五个部分均贯穿基本理论、技术方法、数据库和软件开发、应用示范等内容要点;部分与部分之间以危害筛查和识别(第一部分)、危害特征描述(第二部分)、暴露评估(第三部分和第四部分)以及风险评估技术应用(第五部分)为逻辑主线,分别提取了当前国际相对前沿且可应用于农产品质量安全领域的风险建模技术;同时通过交代我们近年来的部分研究成果,传递我们当前关心和思考的风险评估技术问题。

本书涉及的研究内容及进展是在农业部财政专项“农产品质量安全风险评估”、农业行业公益性项目“农药配套综合技术研究”(200903054-4)等项目的大力支助下得以完成,在此,对项目的经费支助方表示感谢!同时本书在实际编写过程中,部分技术原理和方法还参考了同行大量的研究成果,在此对同仁们的付出表示诚挚的谢意!另外,中国质检出版社(中国标准出版社)魏丽萍、杨玮编辑为本书的最终出版等付出辛勤努力,在此也一并表示感谢!

由于时间仓促,研究水平有限,尽管编委会尽全力对本书的可靠性、前沿性、全面性等做出大量努力,但仍然会存在很多不足。恳请广大读者提出批评和修改意见,以便今后修改,使之日臻完善。

编者
2013 年 11 月

缩 略 语

(按英文字母顺序排列)

机构组织

ACGIH(American Conference of Governmental Industrial Hygienists):美国工业卫生联合会

ATSDR(Agency for Toxic Substances and Disease Registry):美国毒物与疾病登记署

CCPR(Codex Committee on Pesticide Residues):农药残留法典委员会

EPA(Environmental Protection Agency):美国环境保护署

EPAOPP(the EPA's Office of Pesticide Programs):美国环境保护署农药计划办公室

FIFRA(Federal Insecticide, Fungicide, Rodenticide Act):联邦杀真菌剂和灭鼠剂法案

FQPA(Food Quality Protection Act):食品质量保护法

HSRB(Human Studies Review Board):人类研究审查委员会

JFSC(Japan Food Safety Committee):日本食品安全委员会

JMPR(Joint Meeting on Pesticide Residues):农药残留联席会议

NAFTA(North American Free Trade Agreement):北美自由贸易协定

NCCT(National Center for Computational Toxicology):计算毒理学国家中心

NRC(National Research Council):美国国家研究委员会

OECD(Organization for Economic Cooperation and Development):经济合作与发展组织

REACH(Regulation concerning the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals):欧盟《化学品的注册、评估、授权和限制法》

RIVM(Dutch National Institute for Public Health and Environment):荷兰国立公共卫生与环境研究院

SAC(Scientific Advisory Committee):科学咨询委员会

USDA(United States Department of Agriculture):美国农业部

USGS(United States Geological Survey):美国地质勘探局

术 语

AChE(acetylcholinesterase):乙酰胆碱酯酶

ADI(acceptable daily intake):每日允许摄入量

- ADMET**(absorption distribution metabolism excretion):吸收、分布、代谢、排泄过程
- AFB/FB**(aflatoxin):黄曲霉毒素
- AHI**(adjusted hazard index):调整风险指数
- AIC**(akaike information criterion):赤池信息量准则
- ARfD**(acute reference dose):急性参考剂量
- AZM**(azinphos methyl):甲基谷硫磷
- A-D**(Anderson-Darling test):安德森-达林检验
- BMD**(benchmark dose):基准剂量
- BMDL**(benchmark dose lower):基准剂量下限
- BMDs**(benchmark dose software):基准剂量软件
- BMR**(benchmark response):基准剂量反应
- CA**(cluster analysis):聚类方法
- CA**(concentration addition):浓度叠加模式
- CAG**(cumulative assessment group):累积毒性效应评估
- CBMDC V1.0**(China benchmark dose for continuous V1.0):中国连续型基准剂量评估软件 V1.0
- CBMDD V1.0**(China benchmark dose for dichotomous V1.0):中国二分型基准剂量评估软件 V1.0
- CD**(cadmium):镉
- Cd-MT**(cadmium-metallothionein):镉-金属硫蛋白复合物
- CELS**(comparative effect levels):可比的效应水平
- CFSAN**(center for food safety and applied nutrition):食品安全与应用营养学中心
- CHAD**(consolidated human activity database):联合人类活动数据库
- ChE**(cholinesterase):胆碱酯酶
- CoMFA**(comparative molecular field analysis):比较分子场方法
- CPA**(cyclopiazonic acid):青霉酸
- CRA**(cumulative risk assessment):累积性风险评估
- CRI**(cumulative risk index):累积风险指数
- CSAFs**(chemical-specific adjustment factors):化学物调整系数
- CSFII**(USDA's continuing survey of food intake by individuals):美国农业部个体食品摄入连续调查
- DA**(dose addition):剂量叠加模式
- DAS**(diacetyl scirpus sickle enol):二乙酰蔗草镰刀烯醇
- DDVP**(dimethyl dichloroviny phosphate):敌敌畏
- DEEM**(dietary exposure evaluation model):膳食暴露评估模型

- DON**(deoxynivalenol):脱氧雪腐镰刀菌烯醇(呕吐毒素)
- ED₅₀**(50% effective dose):产生50%最大效应的化学物浓度水平
- ELISA**(enzyme-linked immunosorbent assay):酶联免疫吸附分析
- EquRay**(direct equipartition ray):直接均分射线
- FA**(factors analysis):因子分析
- FB1 或 B1**(fumonisins):烟曲霉毒素
- FCID**(food commodity intake database):食品摄入数据库
- FD**(factorial design):析因设计
- FUM**(fumonisins):伏马毒素
- GA**(genetic algorithms):遗传算法
- GAP**(good agricultural practice):良好农业操作规范
- GFAAS**(graphite furnace atomic absorption spectrometry):石墨炉原子吸收光谱法
- GLS**(generalized least squares):最小二乘法
- GoF**(goodness of fit):拟合优度
- HI**(hazard index):危害指数
- HQ**(hazard quotient):危害商
- HR**(highest residual):最大残留
- IA**(independent action):效应加和模式
- IAI**(integrated addition and interaction model):剂量和效应相加综合模式建模
- IAM**(integrated addition model):综合叠加建模
- IAs**(intake of arsenic):砷摄入
- IC**(index compound):指示化合物
- ICd**(intake of cadmium):镉摄入
- IC₅₀**(50% concentration of inhibition):半数抑制浓度
- In-As**(inorganic arsenic):无机砷
- IOM**(individual observed mean):个体平均观察值
- KAs**(arsenic in kidney):肾砷
- KCd**(cadmium in kidney):肾镉
- K-S**(kolmogorov-smirnov test):柯尔莫诺夫-斯米尔诺夫检验
- LD₅₀**(median lethal concentration):半数致死浓度
- LOAEL**(lowest observable adverse effect level):最低观测副作用水平
- LOD**(limit of detection):检测限
- LOQ**(limit of quantification):定量限
- LR**(linear regression):线性回归
- MBS**(market basket study):市场篮子研究

- MCRA**(monte carlo risk assessment):蒙特卡罗风险评估
- MF**(modifiying factor):修饰系数
- MIC**(minimum inhibitory concentration):最小抑菌浓度
- MLE**(maximum likelihood estimation):极大似然估计
- MME**(method of moments estimators):矩估计
- MOE**(margin of exposure):暴露边界
- MON**(moniliformin):串珠镰刀菌素
- MRL**(minimum risk level):最小风险水平
- MRLs**(maximum residue levels):最大残留限量
- MT**(metallothionein):金属硫蛋白
- ND**(non-detect):未检测到
- NM**(newton's method):牛顿法
- NNA**(neural network algorithm):神经网络算法
- NOAELs**(no observed adverse effect levels):未观测不良作用水平
- Or-As**(organic arsenic):有机砷
- OTA**(ochratoxin):赭曲霉毒素
- PAHs**(polycyclic aromatic hydrocarbons):多环芳香族碳氢化合物
- PAT**(penicillium):展青霉
- PBPK**(physiologically based pharmacokinetic):生理药代动力学
- PCA**(principal compinent analysis):主成分分析法
- PCBs**(polychorinated biphenyls; polychlorodiphenyls):多氯联苯
- PDP**(pesticide data program):农药数据计划
- PHED**(pesticide handler exposure database):农药使用者暴露数据库
- PHI**(pre-harvest intervals):安全间隔期
- PLS**(partial least squares):偏最小二乘法
- PMTDI**(provisional maximum tolerable daily):暂定每日最高容许摄入量
- PNS**(peripheral nervous system):外周神经系统
- PoD**(point of departure):毒性终点
- PODI**(point of departure index):终点指数
- QSAR**(quantitative structure activity relationship):定量结构活性关系
- QSMR**(quantitative structure metabolism relationships):定量结构代谢关系
- QSPR**(quantitative structure property relationship):定量结构性质关系
- RAC**(raw agricultural commodities):未加工农产品
- RBC**(red blood cell):红血球
- REJV**(residential exposure joint venture):居住环境联合暴露风险

- RfD**(reference dose):基准参考剂量
- RfP**(reference point):基准参考点
- RI**(risk index):风险指数
- RPF**(relative potency factor):相对效能因子
- RPI**(reference point index):参考点指数
- RV**(reference value):相对参考值
- SLR**(simple linear regression):简单线性回归
- SMLR**(stepwise multiple linear regression):多级逐步线性回归
- SRA**(multiple linear regression analysis):逐步线性回归
- S-S**(chi-square test):卡方检验
- STMR**(supervision test medium of residual):监管试验残留中值
- TDI/TDC**(tolerable daily intake/concentration):日允许摄入量/浓度
- TDS**(total diet study):总膳食研究
- TEF**(toxicity equivalency factor):毒性当量因子
- TEP**(toxic equivalency principle):毒性当量原则
- TI**(toxicity index):毒性指示物
- TSP**(two steps prediction):两步预测
- TTC**(threshold of toxicological concern):毒理学关注阈值
- T-2**(T-2 toxin):T-2 毒素
- UALB**(urinary albumin):尿白蛋白
- UAs**(urinary arsenic):尿砷
- UCd**(urinary cadmium):尿镉
- UCr**(urinary creatinine):尿肌酐
- UD-Ray**(uniform design ray):均匀设计射线
- UF**(uncertainty factor):不确定因素
- UMT**(urinary metallothionein):尿金属硫蛋白
- UNAG**(urinary *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase):尿 *N*-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶
- U β -MG**(urinary β 2-microglobulin):尿 β 2-微球蛋白
- VOCs**(volatile organic compound):挥发性有机化合物
- ZON**(zearalenone):玉米赤霉烯酮
- 3D-RS**(3 dimension response surface):三维响应面设计

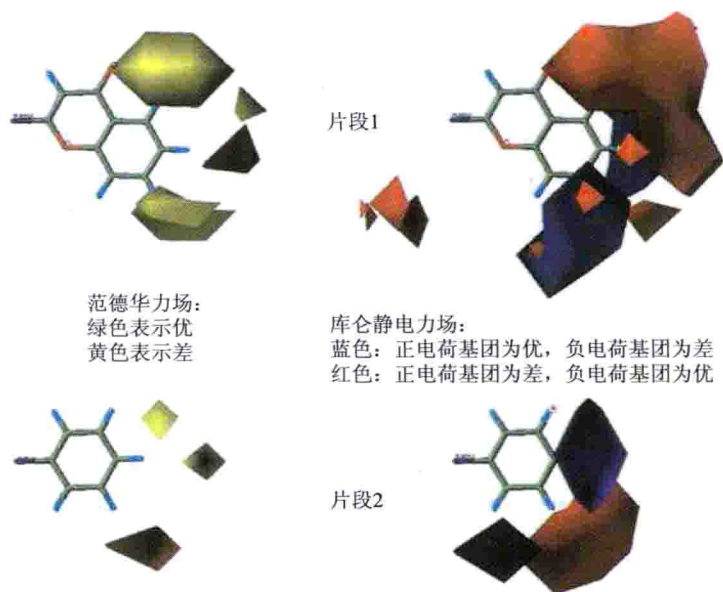


图 1-5 CoMFA 模型中范德华力场与库仑静电场等势图

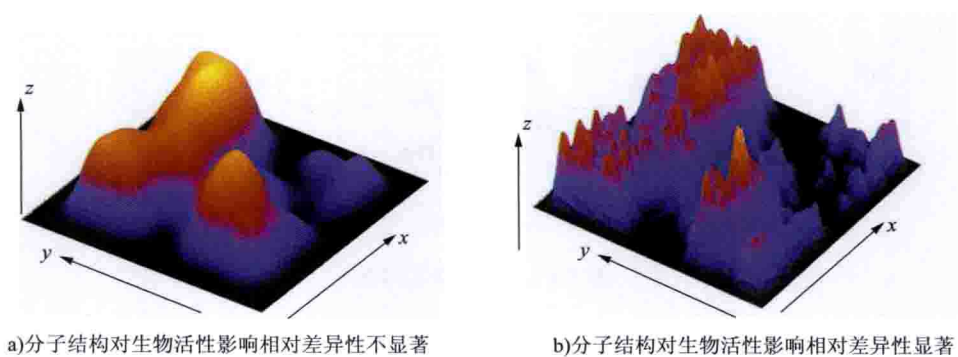


图 1-6 叠合分子场与生物活性的三维图

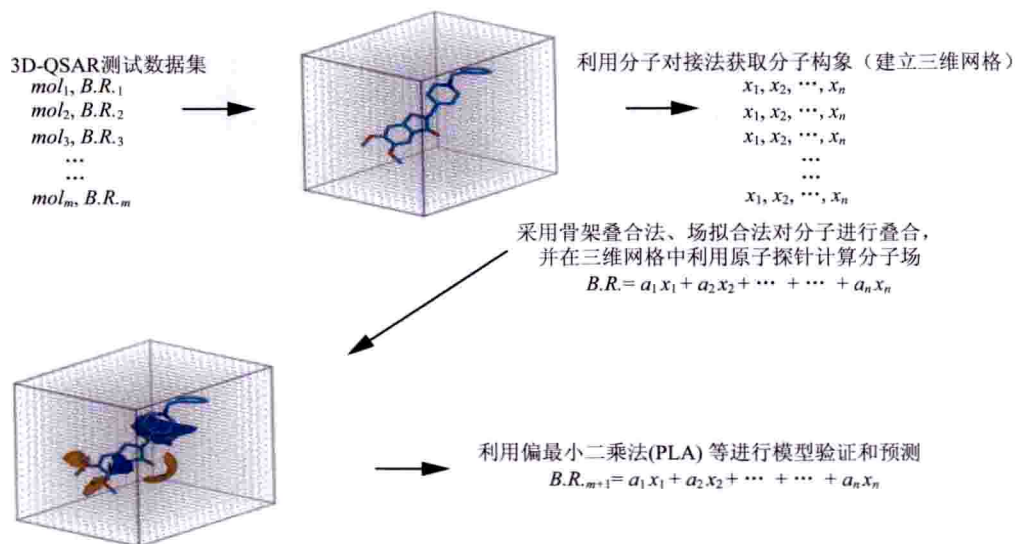


图 1-7 3D-QSAR 建模步骤及方法示意

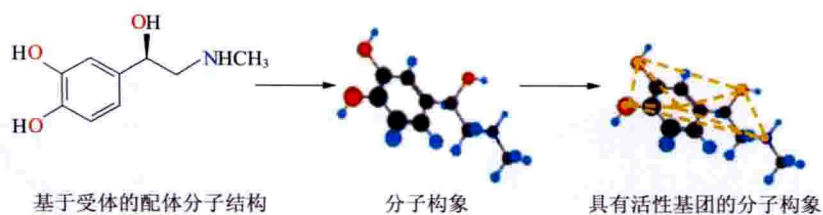


图 1-8 分子构象和对接

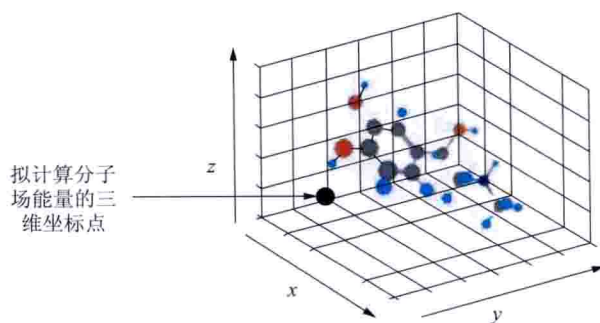
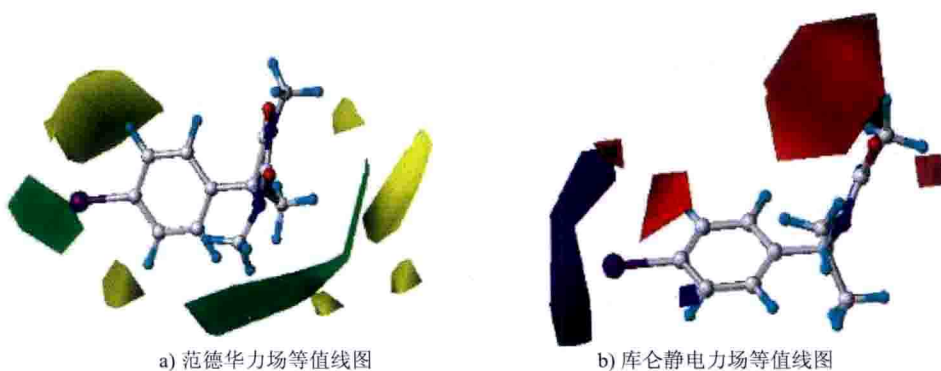


图 1-9 带网格定义下的分子场(静电场和立体场)及拟计算能量的坐标点图示



注：a)中绿色部分表示该区域增加取代基的体积有利于化学物的分离，黄色部分表示增加取代基体系不利于化学物分离；b)中红色部分表示增加取代基的负电性有利于提高化学物的分离效果，蓝色部分表示增加取代基的正电性利于分离。

图 1-11 3D-QSAR 等值线图

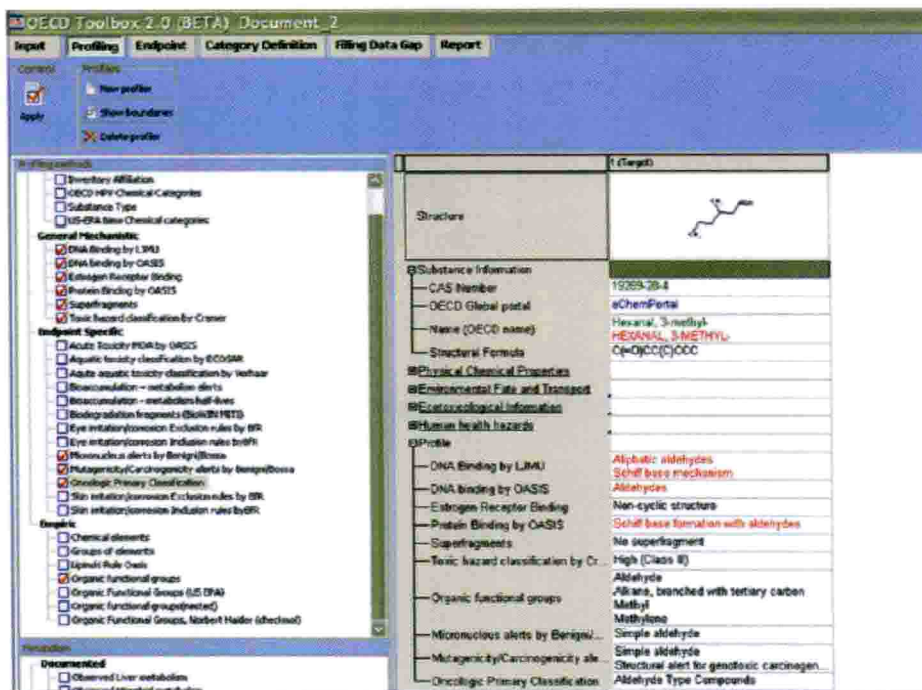


图 2-2 利用 OECD 的 QSAR 工具箱:三甲基己醛(3-methylhexanal)的化学物特性描述结果

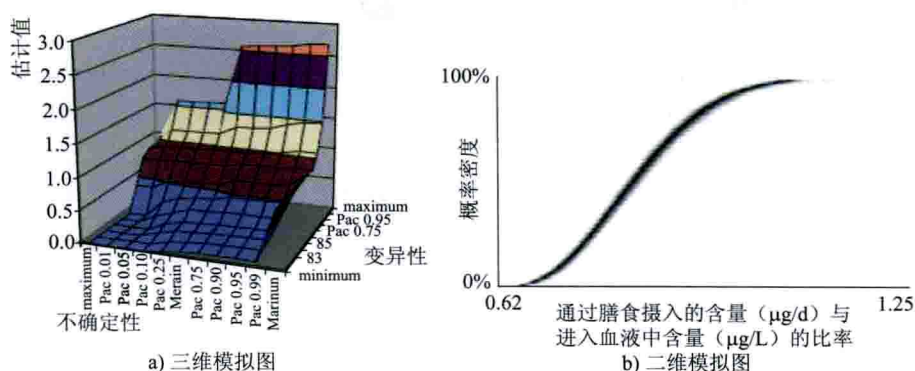


图 3-15 三维模拟的绘图结果

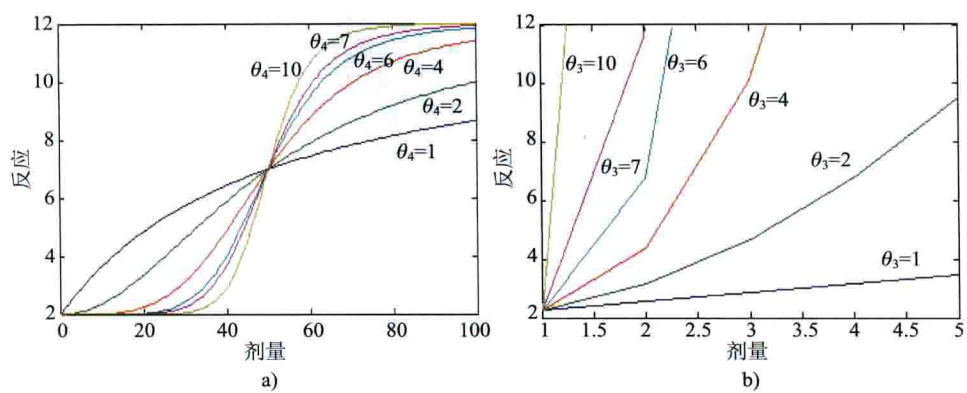


图 4-1 希尔模型和幂模型曲线

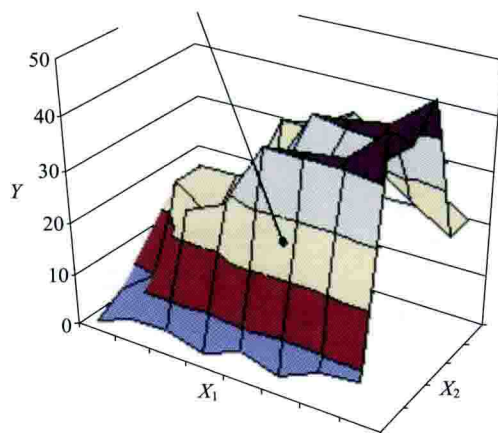


图 5-13 二维平面指定点斜率