

## 第四节 安全系数

安全系数是在依据所得阈剂量或无明显作用水平(NOEL)提出的容许限值时,为解决由动物实验资料外推至人的不肯定因素以及解决人群毒性资料本身所包含的不肯定因素所设的转换系数。

制订 ADI 所采用的安全系数为 100, 最先是由 Lehman 和 Fitzhugh 在美国 FDA 的官方公报中提出并予以采用。美国科学院(1970)和 WHO(1984) 认为这一安全系数旨在调整动物与人之间存在种属感受性差异、人群中易感性的差异以及小样本动物实验应用于可能接触的大量人群时所存在的问题。比较普遍认为 100 是指种属间差异(10)与种属内差异(10)两个安全系数的乘积。目前这一安全系数值已为我国及许多国家所接受。

国际化学  
品安全规划  
的一个工作小组  
于 1993 年 6 月  
完成了《制订  
接触极限健康  
指导值》的文  
件,对有阈限  
值的化学品提  
出了一种确定  
不肯定因素  
(即安全系数)

的结构方法(见图 8 6)。其中对安全系数 100 赋予了新的解释。即一般认为 100 的安全系数是综合考虑了种间差异(10)和种内个体差异(10)两种因素。而 10 倍安全系数应分为毒效学(Toxico-dynamics)和毒物代谢动力学(Toxico-Kinetics)两部分。关于人与实验动物(如大鼠、小鼠和狗)的毒效学和毒物代谢动力学间的差异资料表明,其间的代谢动力学差异较毒效学差异更大,以至于两者均采用 10 的系数是不恰当的,通常 10 的系数(log1)分为毒效学资料不全的系数为 2.5(log0.4)和毒物代谢动力学资料不全的系数为 4(log0.6)来考虑。而在考虑人群种内的毒物代谢动力学和毒效学的个体差异时,也采取了类似的办法。只是考虑到在人群中,这两方面的差异较相似,故 10 倍系数应在两者间平均分配,即毒物代谢动力学系数为 3.2(log0.5),毒效学系数为 3.2(log0.5)。这种方法改善了外推过程,它既保留了动物外推到人的 10 倍系数,又考虑了现有的毒效学和代谢动力学的资料。

作者指出,依据不精确的 10 倍系数,是不可能得出精确的有关毒物代谢动力学和毒效学资料的系数值。但是上述数值是合理的。因为它们对两方面提供了一

个大于 2 的正值，并且该值与种属间的生理参数，如肝、肾血流是一致的。因此建议将种间和种内个体差异之间的分配系数作为一个暂定值是合适的。

安全系数的确定，缺乏统一意见，在很大程度上是凭经验的。但通常应考虑：a. 毒作用的类型；b. 试验动物与人群观察资料的完整性；c. 确定无作用剂量或阈剂量的基础及其依据；d. 剂量-反应曲线的斜率，如曲线的斜度大，则要求有较大的安全系数；e. 如有人体资料时，特别是以完整的流行病学调查资料作为依据时，可采用很小的安全系数，例如对大气和水，采用人的感官阈浓度时，则不需要安全系数。

美国在制订饮水非致癌有机物质容许浓度时，采用安全系数大小是按照现有资料的范围来决定的：

1. 当具有完整的慢性人体接触的数据，并佐有某种动物慢性消化道摄入的毒性资料，则用安全系数 10。
2. 当具有完整的慢性消化道摄入毒性数据时，用安全系数 100。
3. 当只有有限的慢性毒性数据，或唯一数据来自呼吸道摄入资料时，则用安全系数 1000 (NAS) 或 500 (EPA)。

美国在制订饮水中镉、氟化物、硝酸盐等标准时，主要是从人群接触资料考虑适当的安全系数，因此安全系数都很小。例如制订饮水镉标准时，已确定应当比人一生的镉摄入量 4 倍时引起肾脏毒性，因此安全系数规定 4。制订饮水氟化物标准时，主要考虑有较低百分比的牙斑釉发生，故安全系数规定为 3 以下。

前苏联学者 Izmerow 报导，所有的容许浓度均应附有 30% 的安全系数。这就意味着，如果已经发现阈值，则下次测试水平应低于 30%，如果在此水平上污染物不引起任何影响，实验即可结束，最后的实验就是最高容许浓度。这与美国惯用的 10 倍或 100 倍安全系数相比，安全系数似乎很小，但必须指出，前苏联是试图防止暴露后引起最敏感指标的变化，这种变化并不是真正的病理变化。

Medved 等曾提出从阈值减去三个标准差的计算方法求安全系数，这种方法完全是经验性的，缺乏生物学理论基础。作者还根据毒物的毒性效应、化学结构和理化性质之间的定量关系，确定数学公式进行安全系数推算：

$K =$

$$M_{AC} = L_1 M_{CH} / K$$

式中：K 安全系数

a 蒸汽为 1

$L_1M_{Ac}$  出现效应的最低一次给药量

$C_{20}$  20℃时的蒸汽浓度

LC 致死浓度

$L_1M_{Ch}$  出现效应的最低反复给药量

我国历年制订的地面水中有害物质最高容许浓度,除具有致突变性和致癌性的物质以外,其它有害物质的最高容许浓度的安全系数均在 20 以内,其原因是标准的取值主要以阈下值或阈值为主。

安全系数反映了毒理学实验资料外推过程中应考虑的各种不肯定性因素。对这些不肯定性因素的定性分析和定量估计,为合理制订卫生标准提供了某些依据。但是,安全系数本身并不可能提供“安全”接触浓度。制订“安全”接触浓度的基础是可靠的动物实验和人群流行病学资料。只有在这一前提下,才能把安全系数置于牢固的基石上。