

食品中化学物质风险评估的不确定性

张惠峰, 范宏, 魏春雁*

(吉林省农业科学院/农业农村部农产品质量安全风险评估实验室(长春), 长春 130033)

摘要: 由于客观的随机性、人类的认识不足、主观性判断等影响, 食品安全风险评估过程中存在着许多来源的不确定性, 对化学物质风险评估结果的可靠性和决策的正确性造成影响。识别、分析、处理和交流影响风险评估的不确定性已是科学共识, 不确定性的研究科学地评价了风险评估结论的可信度, 并有效识别了影响因素和来源, 推动了风险评估模式的转变。我国食品安全风险评估已形成相对完整的机制, 但有关不确定性的研究较少。本文主要从风险评估者角度出发, 介绍了不确定性的来源及分类, 不确定性的分析、处理及沟通, 以提供借鉴和参考。

关键词: 食品安全; 化学物质; 风险评估; 不确定性; 变异性

中图分类号: TS201.6

文献标识码: A

文章编号: 2096-5877(2024)02-0081-08

Uncertainties in Food Safety Risk Assessment of Chemicals

ZHANG Huifeng, FAN Hong, WEI Chunyan*

(Jilin Academy of Agricultural Sciences/Risk Assessment Lab of Agri-products Quality and Safety (Changchun), Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Changchun 130033, China)

Abstract: The uncertainties existing in the process of food risk assessment have an impact on the reliability of chemical risk assessment results and the correctness of regulatory policies, which are caused by the effects of objective randomness, insufficient human understanding, and subjectivity of judgments. There is a general agreement amongst scientific experts that the uncertainties affecting the assessment of risks should be identified, assessed, managed, and communicated. The analysis of uncertainty can evaluate the credibility of risk assessment conclusions scientifically, identify influencing factors and sources effectively, and promote the transformation of risk assessment models. Food safety risk assessment has formed a relatively complete system in China, but there is relatively little research on uncertainty, in contrast. This article mainly introduces the source and classification of uncertainty, as well as the analysis, characterization, and communication of uncertainty from the perspective of risk assessors, in order to provide reference and reference.

Key words: Food safety; Chemicals; Risk assessment; Uncertainty; Variability

风险评估主要关注人类面临的危害, 化学物质被认为已严重影响了生态环境与人类健康, 多年来一直为研究热点^[1], 不确定性被视为是风险评估的重要组成, 其研究在为公众和管理者提供相对准确和科学的风险信息, 引导制定有效的风险管理政策等^[2]方面都具有重要意义。一些食品

中化学物质的风险评估研究分析、解释了不确定性^[3], 并通过敏感性分析识别了不确定性的主要影响因素和来源^[4], 进行了一些有益于不确定性削减的研究^[5], 这对于搭建更有效的评估框架、革新风险评估方法、合理表征评估结果等都起到十分积极的作用。世界卫生组织^[6]、欧盟^[7]、德国^[8]、法国^[9]和美国^[10]等均颁布了不确定性评估指南, 相比国际发展趋势, 我国食品安全风险评估研究较为局限^[11], 尚未有关于不确定分析的具体指导性文件, 亟须广泛研究和发展。

1 不确定性概述

1.1 概念

不确定性的概念在学界存在多元的理解^[12-13],

收稿日期: 2023-07-10

基金项目: 吉林省科技发展计划项目(YDZJ202102CXJD031); 吉林省农业科技创新工程项目(CXGC2020RCG002); 吉林省农业科学院农业质量标准与检测技术研究所发展基金项目(ZBS20Y01)

作者简介: 张惠峰(1982-), 女, 副研究员, 硕士, 研究方向为药物残留分析及风险评估。

通讯作者: 魏春雁, 女, 博士, 研究员, E-mail: weichy@yeah.net

问题整合理论^[14]将不确定性概括为“当情境的细节是模糊的、复杂的、不可预测的或概率时,当信息是不存在的或不一致时,当由于自身或整体知识缺乏而认知存有局限时,不确定性就存在”。通常情况下食品中化学物质风险评估中的不确定性(uncertainty)指的是因认知缺乏对风险评估结果造成影响的范围和概率^[15],即认知不确定性(epistemic uncertainty, EU),与变异性(又称为随机不确定性, aleatory uncertainty, AU)相对^[16]。

1.2 来源及分类

风险评估中的不确定性和变异性来源概述为:客观世界固有的随机性、对客观世界认知的不足、人类主观活动的偏差^[17]。健康风险评估中的不确定性基于不同评估框架,所关注的风险来源各有所侧重,则分类方式也有所不同,大致有以下几种:

一是据来源属性:认知不确定性和随机不确定性^[18]。认知不确定性,由于所参考资料的不准确和不充分、知识的匮乏、所选模型在实际应用过程中存在某种缺陷而引入的评估结果与真实结果的差异,例如参数、假设的偏倚,可以随着知识结构的日臻完善而不断降低,常称为不确定性,别称为B型不确定性、主观不确定性、可约减不确定性,英文别称有 subjective uncertainty、reducible uncertainty partial ignorance、lack of knowledge 等。随机不确定,归因于所评估问题的参考单位的随机变异,是固有特征的变异,常称为变异性,别称为异质性、A型不确定性、差异性、偶然不确定性、不可约不确定性等,英文别称有 variability、randomness variation、stochastic uncertainty 等。

二是据来源途径:情景(scenario uncertainty, 过程/方法)、模型(model uncertainty)、参数(parameter uncertainty)不确定性^[19]。情景不确定性源于对人群及其活动、时空信息、暴露途径、暴露事

件、局部环境等不完整或不准确的描述;模型不确定性源于在对输入参数进行假设时出现了误差或者关联错误,所选模型并非最佳模型,所选模型基于对实际情况的简化与现实情况存有差异;参数不确定性源于测量误差、缺省、替代以及各种外推引起不确定性,在运用数学模型时输入不可精确确定的参数,该参数因系统状态的改变而具有随机性。

三是据来源类型:偶然或外源性不确定性(statistical variability and heterogeneity)、参数和模型不确定性(parameter and model uncertainty)、深度不确定性(deep uncertainty)^[20]。偶然或外源性不确定性是指由于随机性或外部因素的影响而导致的不确定性,是由于无法完全控制的自然变异、测量误差、试验误差、环境变化或其他随机因素等引起的,是不同于系统本身内在的不确定性;参数和模型不确定性是指在建立数学模型时,对参数和模型本身的认知局限而存在的各种不确定性;深度不确定性是指在必须做出决策的时间段内不太可能通过额外研究来减少的不确定性,如缺乏对潜在环境过程了解或存在认识分歧,以及没有方法来表征等情形。

四是据分析途径:标准不确定性和非标准不确定性^[7]。标准不确定性是那些(被隐含地或明确地)由标准化程序或标准化评估要素的规定所解决的不确定性,如一项研究遵循了标准程序中规定的研究准则(无偏差),则该试验研究中的测量不确定性就是一个标准不确定性,在每次遵循标准程序的新评估中,不需要重新考虑标准不确定性;所有其他的不确定性都是非标准的不确定性,只要存在这些不确定性,就必须逐案进行评估。

1.3 区别比较

不确定性和变异性的概念区分,有利于不确定性分析^[16],详见表1。

表1 不确定性与变异性的区别比较

类别	来源	描述	影响	消减
不确定性	因数据信息缺乏或信息不完善而产生的	它可以是定性的或定量的,由于测量或估计误差而不能精确地确定其值。	与变异性相比常可忽略不计	可减少或消除; 可通过改变测量系统来减少,可随已有信息质量和数量的提升而降低或消除。
变异性	事物固有的属性变化	它是“对一组值的范围或分布的定量描述”,不能用一个值来表示,通常通过统计量度来表示,例如平均值、变化率、偏斜度、方差,标准差和反映数据可变性的四分位数范围等。	通常不可忽略不计	无法消除; 可通过模型化进行描述性统计分析,并通过获得更多的信息来改善,可以更好地表征。

2 不确定性的分析

不确定性分析是合理度量风险评估的重要研究内容,是对食品安全风险评估过程中数据收

集、危害性评价和暴露评价等环节中不确定性进行定性或定量表达。世界卫生组织、欧盟、德国、法国和美国均颁布了不确定性评估指南可用于指导食品中化学物质的不确定分析,详见表2。

表2 国外风险评估不确定分析指导性文件情况统计

组织/国别	文件名称	发布年份	链接来源
WHO 世界卫生组织	危害评估中不确定性的评估和表示指南 ^[6]	2017	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259858/9789241513548-eng.pdf
EFSA 欧盟食品安全局	科学评估中的不确定性分析指南 ^[7]	2018	https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5123
BfR 德国联邦风险评估研究所	暴露评估不确定性分析指南 ^[8]	2015	https://www.bfr.bund.de/cm/350/guidelines-on-uncertainty-analysis-in-exposure-assessments.pdf
ANSES 法国食品、环境和职业健康与安全局	风险评估中的不确定性考虑:文献综述和 ANSE 建议 ^[9]	2016	https://www.anses.fr/fr/system/files/AUTRE2015SA0090Ra.pdf
EPA 美国国家环境保护局	暴露因素手册 ^[10]	2015	https://www.epa.gov/expobox/uncertainty-and-variability

不确定性分析的目的主要是评估结果的不确定性和分析模型中各变量对风险评估结果的贡献^[21],需在风险评估初始阶段构建不确定性分析和管理的整体框架^[22]。不确定性分析基本步骤一般包括:(1)识别风险评估中不确定性的来源;(2)区分不确定性的各个方面并逐一量化分析;(3)采用非概率法、近似概率分析、全概率分析方法将各部分不确定性合并为总体不确定性;(4)使用概率分析进行敏感性分析,来估计各不确定性来源对整体不确定性的贡献;(5)报告和沟通不确定性^[6]。

不确定性分布在食品中化学物质风险评估的每个环节中,需进行区分并逐一量化分析。

2.1 危害识别中的不确定性

危害识别过程一般依靠筛选方法、短期或长期细胞试验或动物试验,确定目标因子的摄入是否为人体健康的危害因子。危害识别过程存在3类潜在的不确定性:一是将目标因子错误地分类为危害或未识别为危害;二是筛选方法的可靠程度,包括检测方法的准确性和精密度,包括模型和参数的不确定性,可进行测量不确定度评定予以考察^[23],或采用边界范围(borderline range, BR)方法研究测试方法的不确定性^[24];三是试验结果外推的不确定性,通常采用不确定系数(uncertainty factor, UF)进行补偿^[25]。

2.2 危害特征描述中的不确定性

危害特征描述过程,最主要的是定性或定量

评价与危害因子有关且有害健康的性质。对于可获得人体试验信息的化合物,其不确定性分析仅需考虑阈值的可靠程度和试验外推结果的代表性^[26]。对于大多数不可获得人体试验资料的化合物,必须参考动物试验数据或其他试验资料,其不确定性主要考虑5个方面:从动物研究推断到人类时反应的物种间变异性、人类反应变异性、从观察到效果的剂量估计无影响水平的不确定性、从较短持续时间研究到全寿命暴露的外推,以及总体健康影响数据库中的其他不足。在危害特征描述过程中,常用不确定系数来量化处理因数据缺失等引起的不确定性。研究分析表明,种属内不确定系数为10可以覆盖大多数个体的变异,被大多数组织和机构推荐使用。随着人们对物种内部和物种间差异性的日渐了解,基准剂量法(benchmark dose, BMD)^[27]、化学物质特异性调整因子(chemical-specific adjustment factors, CSAF)^[28]、生理学的药代动力学模型(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)^[29]、剂量反应模型^[30]等被用来处理和降低这类不确定性。

2.3 暴露评估中的不确定性

暴露评估不确定因素很多,包括食物摄入量、目标因子浓度水平、暴露评估数据、加工转化、评估模型等^[31]。一些国际和区域机构建议对食品中化学物质的暴露评估采用分层方法,Creme Food®和 MCRA 等软件被用于分析不确定性^[32]。国际化学品安全计划(International Programme on

Chemical Safety, IPCS)将暴露评估中的不确定性分为情景、模型和参数不确定性^[33]。

情景不确定性有4个主要来源,包括:描述性偏差、聚类差异、专业判断偏颇、不完全分析误差等,其中不完全分析是大量不确定性的可能来源。这种不确定性很难量化,在风险评估过程中应尽可能全面地考虑已知潜在风险情景,并识别、讨论和排除这些情景相关的可能不确定性。

模型不确定性主要源于关联性错误、建模偏差和模型选择失误等。关联性错误源于从关联中得出的结论是错误地或忽略了可能存在的相关性, Bootstrap法、概率树等方法被用于评估模型中关联性错误的确定性;建模偏差源于在建模时未能充分考虑相关输入参数或者模型过于简单化,数据的二次分析方法可用以评估建模偏差的不确定性;通常可通过改进检测手段和建模技术,增加迭代次数,提高函数阶数等方法来提高预测精度以减少不确定性^[34],但易受运算量制约,无论如何提高近似模型精度,模型选择相关的不确定性都不可避免^[35]。

参数的不确定性包括食物消费数据代表性、体重、化学物质浓度数据等。参数不确定性分析包括定性分析和定量分析两类,定性分析可采用模糊集理论、描述性矩阵法等^[36]。定量分析主要采用概率性方法、专家判断法等^[37]。Lee等^[38]的研究表明,当来自不同研究的参数值未经校正而直接比较或引用,可能存在严重错误,因而参数不确定性分析对表征研究的可靠性而言尤为重要。

2.4 风险描述中的不确定性

风险特征描述基于危害评估和暴露评估,综合分析危害对人群健康所产生不良作用的风险及其程度,解释不确定性特征是其最后一个重要步骤^[39]。通过使用某种形式的概率范围,描述在多大程度上包含关于事件估计概率的不确定性的信息,给出一个点估计值或一个范围,可以让决策者了解风险的概率,以便作出最佳判断。即使经过长时间的反思和学习,对于同一危害,受信仰、世界观及诸多社会心理等潜在因素影响,结论的分散度仍然很高,不同的风险评估者可能给出截然不同的评级^[40]。

3 不确定性分析工具

3.1 蒙特卡罗模拟(monte carlo simulation, MCS)

MCS属于统计试验的一种方法,是风险评估

中使用的最基本的技术,主要通过进行统计抽样试验为各种各样的数学问题提供近似解,被广泛应用在食品风险评估领域^[41]。与点估计相比,基于MCS的区间估计可以提高对风险的理解,并解决存在的变异性和不确定性。通常使用@Risk、Crystal Ball^[42]等软件对危害因子残留量进行分布拟合(通常为正态、对数正态、均匀等),可以频率图的间隔或边界报告结果,来进行概率风险评估。理论上,应根据潜在的物理过程或机制来选择候选概率分布,对于相关参数,通常采用多变量分布来包括参数相关性。值得注意的是MCS分析需要相对较大的数据集,以获得比较可信的结论。在某些情况下,MCS不单独处理变异性和不确定性,但常被用于进行敏感性分析,以估计包含因素的百分比^[43]。

3.2 敏感性分析(sensitivity analysis)

敏感性分析是指确定每个不确定性输入因素对分析结果的贡献^[44]。敏感性分析的目的是确定哪些输入因素对模型不确定性的贡献最大,以便收集更多信息以减少模型不确定性,或者确定贡献很小且可以可能被固定^[45]。广泛认可的敏感性分析方法为局部法和全局法。局部法最为广泛应用的是一阶偏导数的常见变体,通常称为“一次一个因素”(One-factor-At-a-Time, OAT)法,统计表明OAT法有着显著的缺点,因此其广泛使用引起了对相关敏感性分析质量的关注^[46]。全局法包括基本效应法、全局导数法、矩无关法、变异函数法等。采用全局法进行敏感性分析需要良好的统计背景来实施和解释结果,需要研究人员具有足够的统计学知识和充足的时间和经济成本。相比之下,尽管存在方法缺陷,研究人员更倾向于使用更直观的OAT法。

3.3 元分析(meta-analysis)

Meta分析是一种统计程序,用于合并、汇总和审查以前的定量数据,与单一定量数据来源所估计的结果相比,它提供了更准确的处理结果估计。Glass^[47]将元分析定义为“为整合研究结果而进行的大量分析的统计分析”。Meta分析通过计算并报告所有影响大小,估计研究中的平均效应大小及其变异性,使用效果大小作为每项研究结果的结果。最常见的效应大小度量是标准化平均差(用于连续测量,如试验或群体差异研究)、相关性(用于两个或多个变量之间的关联)和优势比(用于二分结果)^[48]。Meta分析中可能会出现缺失数据,可采用推断、调查和归因3个步骤来处理

缺失。首先是根据相关陈述进行推断;其次与主要研究作者的联系,直接调查缺失的信息;如果推理和调查步骤都失败了,可使用最大似然或多重插补等处理缺失数据的方法。Meta分析标准最佳实践是使用稳健的方差估计来处理研究中的多重效应大小,多层次模型被开发应用于计算依赖效应大小,具有广阔应用前景。研究人员经常使用类似于单向方差分析模型的方法来探索研究特征与效应大小可变性之间的关系,比较由分类模型定义的组内平均效应大小,以测试显著差异。Meta分析存在所需样本数据量大、耗时间与人力、缺乏透明度和可复制性,质量评估差异大等缺陷^[49]。

3.4 贝叶斯分层模型(bayesian hierarchical model, BHM)

贝叶斯模型作为MCS的扩展,为量化不确定性和减少使用的默认因子提供了一种替代方法^[50]。贝叶斯分层模型的核心是使用基于监测数据和模拟结果之间的差异以及先验信息的似然函数来获得后验信息。贝叶斯分析可结合生理药代动力学,在参数估计、先验知识融合、不确定性分析和模型选择等方面进行应用,在健康风险评估中得到迅速发展^[51]。PBPK模型通过精确而机制性的建模,提供了对化学物质在人体内动态变化的定量描述,帮助决策者更准确地评估和描述化学物质的危害程度和潜在风险,在危害描述过程中发挥重要作用。该评估过程包括5个关键点:一是建立将暴露与生物标志物联系起来的生理模式;二是建立用于说明个体可变性和不确定性的模型;三是获得目标参数的先验信息;四是获得用于建立模拟结果和试验数据之间的误差模型的观测数据;五是进行贝叶斯推断。BHM模型至少包括分布、收敛和互相关特征,可有助于理解化学行为的机制。由于它通常涉及许多维度的个体参数估计和模型计算等繁重工作量,因此与传统方法相比,数据需求要大得多^[52]。

3.5 综合荟萃分析(comprehensive meta analysis, CMA)

综合荟萃分析(CMA)是一个由美国国立卫生研究院资助开发的用于荟萃分析的计算机程序^[53]。CMA(<http://www.Meta-Analysis.com>)具有电子表格视图和菜单驱动界面。因此,它允许研究人员在几分钟内输入数据并进行简单的分析。同时,它提供一系列先进的功能,包括绘制真实效果的分布、比较研究分组中的效果大小、运行元

回归、估计发表偏差的潜在影响以及生成高分辨率图的能力,以PDF和视频为特色,介绍如何执行、解释和报告荟萃分析。

4 不确定性的处理

一般通过提高采样的代表性、增加样本数量、提高检测的精确度等途径来降低不确定性,采用忽略变异性、分解变量、使用平均值、最小值或最大值,或使用概率或Bootstrapping技术解决变异性^[54]。一些新工具和新方法被用于暴露评估中以改进健康风险评估^[55]:一是用于新的化学品安全测试战略的NAM(new approach methodologies, NAM)方法^[56];二是利用人体体外模型评估化学混合物诱导的发育神经毒性^[57];三是在化学风险评估中应用毒理基因组学^[58];四是将药代动力学和药效学整合到风险评估中^[59];五是采用人类生物监测(human biomonitoring, HBM)获得暴露信息等^[60]。此外,证据理论方法解释了如何使不确定性的来源变得明显,减少并可能避免相关的不确定性,被认为是减少不确定性的有效途径^[61]。证据理论又称为信度函数理论,以证据为基础,以系统回顾的形式,根据证据源头的可信度,通过建立信度函数来描述证据的可靠性来评估和量化不确定性,从而更好地分析和权衡不确定性,以减少其来源。证据理论可为所有类型的不确定性提供信息,因其可组合性和可更新性而引发广泛关注和研究。

5 不确定性的沟通

不确定性沟通是指对不确定性做出表征并向公众传播的过程。风险评价不仅需要系统的不确定性分析,更需要有效的不确定性交流。如何将风险评估的不确定性传达给决策者和公众至关重要,涉及是否应该沟通不确定性,在何种程度上传达不确定性,以及这可能如何影响受众对风险的感知等问题^[62]。报告风险评估不确定性的充分条件包括:评估变量的性质和不确定性程度;减少不确定性的可能性;专家之间意见的一致程度;上述条件所涵盖的信息可以用明确且可理解的方式呈现等^[63]。

风险评估中的不确定性可以量化或定性表征,但告知不确定性并不一定会提高信任和可信度。研究表明,当专家对风险评估结果提出不确定性时,可能产生诸如被认为专业水平不足、故意欺瞒等负面效应。相比之下,按范围报告的定

量不确定性似乎没有明显的影响,对于决策者来说范围内的预测结果比点估计值更具价值^[64],因此定量分析风险评估中的不确定性显得尤为重要。

不确定性通常由技术专家、专业人士、研究机构、监管机构、媒体等进行沟通,沟通的内容包括不确定性的对象、来源、程度及大小等。除不同来源的不确定性会导致不同形式的沟通外,受众的文化水平、专业领域知识及与沟通内容的利益攸关等均会影响沟通的方式。研究机构或监管机构必须传达不确定性时,可尝试基于规则的简化分类,使之更容易被遵循,不确定性沟通的形式包括视频、数字、口头等,沟通的媒介包括官方报告、在线网站、APP、印刷媒体、电视广播媒介及会议等^[65]。

6 结 语

食品中化学物质的风险问题通常是复杂且多方面的^[66-67],不确定性的研究是评价风险评估结论可靠性的重要手段,为管理者制定风险监管政策提供可靠的保障。从研究需求来看,不确定性相关研究具有很大的发展潜力,EFSA等在健康风险评估的不确定性研究方面取得了长足的进步,相比之下我国相关工作开展不足,可投入更多的资源予以发展。从研究策略来看,应在食品安全风险评估框架搭建的初始就考虑不确定性,不确定性贯穿风险评估的整个过程,是不可避免的,因此有目的考量不确定性,是论证风险评估结论可靠性的重要手段。从研究内容来看,不同分析视角有不同的研究内容,不同的分类方式、评估环节、分析方法都为不确定性的分析提供了独特的路径,从不同角度推动了不确定性研究的发展。从研究手段来看,整合多种研究手段可开展更深入广泛的研究,国内外相关研究已经形成了相对完整的评估框架和研究方法,可予以借鉴和发展。从研究目的来看,敏感性分析是不确定性分析不可或缺的环节,合理地识别不确定性的主要来源,为降低风险评估结论的不确定性至关重要,也为不确定性的削减研究指引了可靠的方向。从研究应用来看,不确定性的沟通直接影响风险评估结论的可接受程度,因受众的需求有所不同,描述水平也因人而异,因此如何用可接受的方式描述风险及不确定性,是风险评估工作的重要任务。尽管国内外学者对食品中化学物质风险评估中的不确定性进行了大量的讨论和研究,

但其研究进展较其他风险评估领域而言仍有差距,如何构建精简的框架、开发新型的分析方法、更为系统地描述和说明、合理地沟通决策等,都将是其不确定性研究在未来极具挑战性的工作。

参考文献:

- [1] Mora Barrantes J C, Alfaro Aguilar K, Murillo Chaverri M, et al. Chemical risk: state of the art of chemical substances exposure assessment[J]. Revista Tecnología en Marcha, 2023, 1: 130-139.
- [2] Dutta Palash. Modeling Aleatory and Epistemic Uncertainty in Human Health Risk Assessment[J]. Cybernetics and Systems, 2020, 51(5): 579-599.
- [3] Maass C, Schaller S, Dallmann A, et al. Considering developmental neurotoxicity (DNT) in Vitro data for human health risk assessment using physiologically-based kinetic (PBK) modeling: deltamethrin case study[J]. Toxicological Sciences, 2023, 192(1): 59-70.
- [4] Khangahi B M, Ghayurdoost F, Ghanbari Ghazikali M, et al. Monitoring and Health Risk Assessment of Fluoride in Drinking Water Based on Monte Carlo Simulation and Sensitivity Analysis: a Study in Rural Areas of East Azerbaijan Province, Iran[J]. Water Air and Soil Pollution, 2023, 234: 29.
- [5] Wambaugh J F, Wetmore B A, Ring C L, et al. Assessing toxicokinetic uncertainty and variability in risk prioritization[J]. Toxicological Sciences, 2019, 172(2): 235-251.
- [6] World Health Organization. Guidance document on evaluating and expressing uncertainty in hazard characterization[R]. Geneva:World Health Organization(WHO), 2018.
- [7] EFSA Scientific Committee, Benford D, Halldorsson T, et al. Guidance on uncertainty analysis in scientific assessments[J]. Efsa Journal, 2018, 16(1): e05123.
- [8] Heinemeyer G, Mosbach Schulz O, Kreienbrock L, et al. Guidelines on Uncertainty Analysis in Exposure Assessments [R]. Berlin:Recommendation of the Committee for Exposure Assessment and Standardisation of the Federal Institute for Risk Assessment (BfR), 2015.
- [9] Makowski D, Albert I, Bonvallot N, et al. Prise en compte de l'incertitude en évaluation des risques: revue de la littérature et recommandations pour l'Anses[R]. Paris: Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail(ANSES), 2016.
- [10] Phillips L, Johnson M, Deener K, et al. EPA's Exposure Assessment Toolbox (EPA-Expo-Box)[J]. Journal of Environmental Informatics, 2015, 25(2): 81-84.
- [11] 程雅晴,罗季阳,李立,等.消费者食品安全风险认知现状及影响因素[J].食品安全质量检测学报,2022,13(11): 3683-3689.
- [12] 陈君石.食品安全风险分析 国家食品安全管理机构应用指南[M].北京:人民卫生出版社,2008:39-40.
- [13] 钱永忠.农产品质量安全风险评估—原理、方法和应用[M].北京:中国标准出版社,2007:58-61.

- [14] Babrow A S, Kasch C R, Ford L A. The many meanings of uncertainty in illness: Toward a systematic accounting[J]. Health communication, 1998, 10(1): 1-23.
- [15] Thomas Schendel, Christian Jung, Oliver Lindtner, et al. Guidelines for Uncertainty Analysis: Application of the respective Documents of EFSA and BfR for Exposure Assessments[J]. EFSA Supporting Publications, 2018, 15(7): 113.
- [16] Simpkin A L, Armstrong K A. Communicating uncertainty: a narrative review and framework for future research[J]. Journal of general internal medicine, 2019, 34: 2586-2591.
- [17] Downey H K, Slocum J W. Uncertainty: Measures, research, and sources of variation[J]. Academy of Management Journal, 1975, 18(3): 562-578.
- [18] Nielsen G H, Heiger Bernays W J, Levy J I, et al. Application of probabilistic methods to address variability and uncertainty in estimating risks for non-cancer health effects[J]. Environmental Health, 2023, 21(1): 1-13.
- [19] Mueller N, Anderle R, Brachowicz N. Model choice for quantitative health impact assessment and modelling: an expert consultation and narrative literature review[J]. International Journal of Health Policy and Management, 2023, 12: 7103.
- [20] Christian Haas, Henriette Jahns, Karol Kempa, et al. Deep uncertainty and the transition to a low-carbon economy[J]. Energy Research & Social Science, 2023, 100: 103060.
- [21] Aiassa E, Merten C, Martino L. EFSA's framework for evidence-based scientific assessments: A case study on uncertainty analysis[J]. ALTEX-Alternatives to animal experimentation, 2022, 39(3): 451-462.
- [22] Fjaeran L, Aven T. Making visible the less visible - how the use of an uncertainty-based risk perspective affects risk attenuation and risk amplification[J]. Journal of Risk Research, 2021, 24(6): 673-691.
- [23] Zhou R, Qin Y, Padoan A, et al. Different approaches for estimating measurement uncertainty: An effective tool for improving interpretation of results[J]. Clinica Chimica Acta, 2020, 503: 223-227.
- [24] Gabbert S, Mathea M, Kolle S N, et al. Accounting for precision uncertainty of toxicity testing: Methods to define borderline ranges and implications for hazard assessment of chemicals[J]. Risk Analysis, 2022, 42(2): 224-238.
- [25] Wang Z, Berninger J P, You J, et al. One uncertainty factor does not fit all: Identifying mode of action and species specific acute to chronic ratios for aquatic life[J]. Environmental Pollution, 2020, 262: 114262.
- [26] 刘兆平, 刘飒娜, 马宁. 食品安全风险评估中的不确定性[J]. 中国食品卫生杂志, 2011, 23(1): 26-30.
- [27] Chepelev N, Long A S, Beal M, et al. Establishing a quantitative framework for regulatory interpretation of genetic toxicity dose - response data: Margin of exposure case study of 48 compounds with both in vivo mutagenicity and carcinogenicity dose-response data[J]. Environmental and Molecular Mutagenesis, 2023, 64(1): 4-15.
- [28] Rusyn I, Chiu W A. Decision-making with new approach methodologies: Time to replace default uncertainty factors with data[J]. Toxicological Sciences, 2022, 189(1): 148-149.
- [29] Lehmann A, Geburek I, These A, et al. PBTK modeling of the pyrrolizidine alkaloid retrorsine to predict liver toxicity in mouse and rat[J]. Archives of Toxicology, 2023, 97(5): 1319-1333.
- [30] Jadhav S B, Crass R L, Chapel S, et al. Pharmacodynamic effect of bempedoic acid and statin combinations: predictions from a dose-response model[J]. European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy, 2022, 8(6): 578-586.
- [31] Schümann M, Özkaynak H, Zenié A. Uncertainty Analysis in Exposure Assessment-Relevance for Toxicological Risk Assessment[J]. Regulatory Toxicology, 2021, 34: 499-522.
- [32] Kettler S, Kennedy M, McNamara C, et al. Assessing and reporting uncertainties in dietary exposure analysis: mapping of uncertainties in a tiered approach[J]. Food and Chemical Toxicology, 2015, 82: 79-95.
- [33] International Programme on Chemical Safety. Guidance document on characterizing and communicating uncertainty in exposure assessment[R]. Geneva: World Health Organization(WHO), 2005b.
- [34] Wit E, Heuvel E, Romeijn J W. 'All models are wrong...': an introduction to model uncertainty[J]. Statistica Neerlandica, 2012, 66(3): 217-236.
- [35] Nilsen T, Aven T. Models and model uncertainty in the context of risk analysis[J]. Reliability Engineering & System Safety, 2003, 79(3): 309-317.
- [36] Frøysa H G, Fallahi S, Blaser N. Evaluating model reduction under parameter uncertainty[J]. BMC Systems Biology, 2018, 12(1): 1-10.
- [37] 于云江, 向明灯, 孙朋. 健康风险评价中的不确定性[J]. 环境与健康杂志, 2011, 28(9): 835-838.
- [38] Lee H J, Song N S, Kim J S, et al. Variation and uncertainty of microplastics in commercial table salts: critical review and validation[J]. Journal of hazardous materials, 2021, 402: 123743.
- [39] 卫生健康委关于印发《食品安全风险监测管理规定》的通知[J]. 中华人民共和国国务院公报, 2022(4): 64-67.
- [40] Ball D J, Watt J. Further thoughts on the utility of risk matrices[J]. Risk analysis, 2013, 33(11): 2068-2078.
- [41] 李晓贝, 赵晓燕, 刘海燕, 等. 基于蒙特卡罗模拟技术的食用菌中二氧化硫膳食暴露风险评估[J]. 食品科学, 2020, 41(12): 298-304.
- [42] Jaafarzadeh N, Tari K, Samarghandi M R, et al. Non-carcinogenic risk assessment of cadmium and lead in raw milk from dairy production farms in Iran, using Monte Carlo simulation approach[J]. Journal of Food Composition and Analysis, 2023, 115: 104864.
- [43] Sharafi K, Yunesian M, Nodehi R N, et al. A systematic literature review for some toxic metals in widely consumed rice types (domestic and imported) in Iran: human health risk assessment, uncertainty and sensitivity analysis[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2019, 176: 64-75.
- [44] Qian G, Mahdi A. Sensitivity analysis methods in the biomedical sciences[J]. Mathematical biosciences, 2020, 323: 108306.

- [45] Helton J C, Johnson J D, Sallaberry C J, et al. Survey of sampling-based methods for uncertainty and sensitivity analysis[J]. Reliability Engineering & System Safety, 2006, 91(10-11): 1175-1209.
- [46] Saltelli A, Aleksankina K, Becker W, et al. Why so many published sensitivity analyses are false: A systematic review of sensitivity analysis practices[J]. Environmental Modelling & Software, 2019, 114: 29-39.
- [47] Glass G V. Primary, secondary, and meta-analysis of research[J]. Educational Researcher, 1976, 5(10): 3-8.
- [48] Pigott T D, Polanin J R. Methodological guidance paper: High-quality meta-analysis in a systematic review[J]. Review of Educational Research, 2020, 90(1): 24-46.
- [49] Papier K, Knuppel A, Syam N, et al. Meat consumption and risk of ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2023, 63(3): 426-437.
- [50] Hamza T, Cipriani A, Furukawa T A, et al. A Bayesian dose-response meta-analysis model: A simulations study and application[J]. Statistical Methods in Medical Research, 2021, 30(5): 1358-1372.
- [51] Sedehi O, Papadimitriou C, Katafygiotis L S. Hierarchical Bayesian uncertainty quantification of Finite Element models using modal statistical information[J]. Mechanical Systems and Signal Processing, 2022, 179: 109296.
- [52] Helleckes L M, Osthege M, Wiechert W, et al. Bayesian calibration, process modeling and uncertainty quantification in biotechnology[J]. PLOS Computational Biology, 2022, 18(3): 1-46.
- [53] Borenstein M. Comprehensive meta - analysis software[M]. 3. Hoboken: Wiley Online Library, 2022: 535-548.
- [54] Diggle G. Science and Judgement in Risk Assessment[J]. Occupational and Environmental Medicine, 1995, 52(11): 784.
- [55] Lanzoni A, Castoldi A F, Kass G E N, et al. Advancing human health risk assessment[J]. EFSA Journal, 2019, 17: e170712.
- [56] Moné M J, Pallocca G, Escher S E, et al. Setting the stage for next-generation risk assessment with non-animal approaches: the EU-ToxRisk project experience[J]. Archives of Toxicology, 2020, 94: 3581-3592.
- [57] Moretto A. Risk assessment of mixtures in the food chain[M]. Italy :Present Knowledge in Food Safety. Academic Press, 2023, 720-735.
- [58] Lu H, Yang D, Shi Y, et al. Toxicogenomics scoring system: TGSS, a novel integrated risk assessment model for chemical carcinogenicity prediction[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2023, 250: 114466.
- [59] Wang X, Wang M, Chu Y, et al. Integrated pharmacokinetics and pharmacometabolomics to reveal the synergistic mechanism of a multicomponent Chinese patent medicine, Mailuo Shutong pills against thromboangiitis obliterans[J]. Phytomedicine, 2023, 112: 154709.
- [60] Govarts E, Gilles L, Martin L R, et al. Harmonized human bio-monitoring in European children, teenagers and adults: EU-wide exposure data of 11 chemical substance groups from the HBM4EU Aligned Studies (2014 - 2021)[J]. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2023, 249: 114119.
- [61] Hoffmann S, Whaley P, Tsaion K. How evidence-based methodologies can help identify and reduce uncertainty in chemical risk assessment[J]. ALTEX-Alternatives to Animal Experimentation, 2022, 39(2): 175-182.
- [62] 徐晓红,王 迪,吴 迪,等.家庭农场经营风险感知影响因素研究—基于吉林省延边州调研数据[J]. 东北农业科学, 2022, 47(6): 130-133.
- [63] Levin R. Adequacy conditions for reporting uncertainty in chemical risk assessments[J]. Human and Ecological Risk Assessment, 2006, 12(5): 834-855.
- [64] Wiedemann P, Boerner F U, Freudenstein F. Effects of communicating uncertainty descriptions in hazard identification, risk characterization, and risk protection[J]. Plos One, 2021, 16(7): e0253762.
- [65] Van D B A M, Van D L S, Freeman A L J, et al. Communicating uncertainty about facts, numbers and science[J]. Royal Society Open Science, 2019, 6(5): 181870.
- [66] 张振都,郝丽珊,张 奇,等.吉林省松花江流域稻米中镉污染风险评估[J]. 东北农业科学, 2022, 47(5): 124-127.
- [67] 王 刚,周娜娜,武耀廷,等.汞胁迫对花生幼苗茎和叶亚显微结构的影响[J]. 东北农业科学, 2023, 48(2): 60-63.

(责任编辑:王 昱)