

电子烟产品的定量风险评估方法

刘双¹, 刘川², 黄怡岚^{*3}, 姜兴涛⁴

1. Riskwise Solution LLC., 美国新泽西普林斯顿 08540

2. Pinevale Ltd., 英国南安普敦奇尔沃思路1号 S016 7JQ

3. 深圳神州经纬技术服务有限公司, 广东省深圳市宝安区建安一路9号 518051

4. 深圳雾芯科技有限公司, 广东省深圳市宝安区建安一路9号 518051

摘要:随着电子烟在全球市场的不断发展和商业化,其健康风险受到越来越多的关注。与传统卷烟烟气相比,电子烟气溶胶可能降低有害和潜在有害成分(HPHCs)的释放。定量风险评估(QRA)结合化学和生物学数据,是一种科学的、基于证据的毒理学过程,可用于评估因接触风险物质而可能产生的健康风险,目前已被广泛应用于国内外烟草制品的上市决策中。为建立一种定量风险比较评估模型用于预测电子烟与传统卷烟的相对吸入风险,作为非临床证据权重的一部分以支持新产品的研发与创新,选用一款换弹封闭式电子烟(海外版),分别测定了标准和深度抽吸条件下产生的气溶胶中HPHCs和目标组分的释放量,与文献报道的1R6F参比卷烟主流烟气产生的HPHCs和目标组分的释放量进行比较。应用权威监管机构的毒性参考值(如参考质量浓度和吸入单位风险)确定了HPHCs和目标组分致癌和非致癌的健康指导值。采用中国消费者特有的传统卷烟暴露参数以及人类健康风险评估的标准默认暴露参数,估算“典型”和“重度”两种模拟暴露场景下消费者的暴露质量浓度。最后结合剂量-反应评估和暴露评估结果,预测消费者使用电子烟与传统卷烟可能引起的致癌和非致癌吸入风险。结果显示,使用被测换弹封闭式电子烟可能导致的呼吸系统、心血管系统、生殖和发育毒性以及致癌风险预计比抽吸卷烟至少降低95.0%,此结论是由本研究中QRA方法推导而得,还需要经过临床及市场实际数据验证。虽然定量风险评估结果不应被解释为具有绝对风险或危害,并且不代表流行病学数据,但作为一种科学、实用、便捷的评估工具,该模型可从一定程度上提供电子烟与传统卷烟相对吸入风险对比,为产品的研发和创新提供科学的技术指导。

关键词:电子烟;定量风险评估;有害成分和潜在有害成分;吸入风险

中图分类号:TS416 文献标志码:A 文章编号:1002-0861(2024)04-0008-16

A quantitative risk assessment framework to evaluate relative health risk of electronic cigarettes

LIU Charlene¹, LIU Chuan², HUANG Yilan^{*3}, JIANG Xingtao⁴

1. Riskwise Solution LLC., Princeton, New Jersey 08540, USA

2. Pinevale Ltd., No.1 Chilworth Road, Southampton S016 7JQ, UK

3. Shenzhen Matrix Technical Service Co., Ltd., Shenzhen 518051, Guangdong, China

4. Shenzhen RELX Technology Co., Ltd., Shenzhen 518051, Guangdong, China

Abstract: As electronic cigarettes (e-cigarettes) continue to evolve and gain traction in the global markets, concerns regarding the potential health risks of vaping are growing. Compared to combustible cigarette smoke, the aerosol from e-cigarettes typically produces significantly lower levels of harmful and

收稿日期: 2023-05-27 录用日期: 2023-12-18

第一作者: 刘双(1966—),女,博士,高级首席科学家,从事电子烟和烟草产品健康风险评估研究。E-mail: Charlene.Liu@Riskwise Solution.com

*通信作者: 黄怡岚(1987—),女,硕士,研究员,从事电子烟产品风险评估研究。E-mail: sunny.huang@relxtech.com

引用本文: 刘双,刘川,黄怡岚,等.电子烟产品的定量风险评估方法[J].烟草科技,2024,57(4):8-23. (LIU Charlene, LIU Chuan, HUANG Yilan, et al. A quantitative risk assessment framework to evaluate relative health risk of electronic cigarettes[J]. Tobacco Science & Technology, 2024, 57(4): 8-23. DOI: 10.16135/j.issn1002-0861.2023.0317)

potentially harmful constituents (HPHCs). Quantitative risk assessment (QRA) is a scientific, evidence-based toxicological process that combines chemical and biological data to evaluate the risk of adverse health effects from exposure to health hazards. QRA has been widely used by Chinese and international regulatory agencies for decision-making of whether tobacco products meet regulatory requirements. The objective of this study was to establish a QRA framework, as part of a nonclinical weight of evidence approach, for evaluating relative health risks of e-cigarettes compared to combustible cigarettes to support product development and innovation. Aerosol samples from a closed, pod-based e-cigarette (a product sold exclusively overseas) were analyzed for HPHCs and target constituents its aerosol under both non-intense and intense puffing conditions and compared to HPHC emissions from the mainstream smoke of the Kentucky 1R6F reference cigarette. Toxicity reference values, i.e. reference concentration and inhalation unit risk, for HPHCs and target constituents obtained from regulatory and public health databases were used to determine their carcinogenic and non-carcinogenic health-based guidance values. Using exposure parameters unique to Chinese smokers as well as standard default exposure parameters for human health risk assessment, exposure concentrations were estimated for both “typical” and “heavy” consumer exposure scenarios. The potential health risks associated with the inhalation of machine-generated HPHC and target constituent emissions from e-cigarettes and combustible cigarettes for Chinese adult consumers were assessed and compared by integrating the exposure assessment and dose-response assessment into quantitative estimates of non-cancer health hazards and excess lifetime cancer risk. The estimated risks of vaping the closed-system e-cigarette for respiratory, cardiovascular, reproductive, developmental toxicity, and cancer were found to be at least 95.0% lower than those of cigarette smoking. These results were estimated using the QRA method described and therefore require further clinical and population studies to confirm. Although the results do not indicate absolute risk or represent epidemiologic data, the QRA approach provides an up-to-date, practical, and efficient tool for comparing the inhalation risks of e-cigarettes and combustible cigarettes, thus providing useful guidance to support responsible product research and innovation.

Keywords: Electronic cigarette; Quantitative risk assessment; Harmful and potentially harmful constituent (HPHC); Inhalation risk

随着新型烟草和烟碱产品在全球市场的不断发展和商业化,其安全性受到越来越多的关注。GB 41700—2022^[1]中要求,如果制造商考虑使用国标允许的添加剂之外的其他添加剂,应对其毒理学特性和使用安全风险进行评估,确认不会增加使用者的健康风险,评估内容包括但不限于食用安全性、吸入安全性、在电子烟使用条件下的安全性;另外,选用与口腔、雾化剂和电子烟释放物接触的材料应符合食品接触材料相关标准要求。欧盟烟草指令(Tobacco Product Directive, TPD)中对电子烟的要求包含需要提交产品成分和释放物的毒理学数据,包括雾化后的毒理学数据,尤其当吸入后对消费者的健康影响以及成瘾性影响^[2]。美国食品药品监督管理局(FDA)在电子烟的上市前申请(Premarket Tobacco Product Applications, PMTA)指南中建议申请人“提交对新型烟草产品相关的毒理学和药理学特性的全面评估”以及“关于成分、组分、香精、雾化剂(丙二醇、丙三醇)等通过雾化是否产生毒理学风险的结论”^[3]。在“PMTA 申请和记录保存要求”(以

下简称最终规则)中,美国FDA指出“从人体暴露试验、计算毒理学数据、风险评估、体外研究和已发表的体内毒理学研究中产生的数据有助于确定新烟草产品的营销是否适合保护公众健康(Appropriate for the protection of the public health, APPH)”^[4]。此外,美国FDA在最终规则中要求申请人必须将其烟草产品与同一类别和子类别内的产品以及不同类别的产品进行健康风险比较^[3]。由此可见,各国电子烟相关法规对产品安全性的监管涉及多个维度,如原材料安全性、气溶胶安全性、成瘾性研究、非临床研究和临床研究等。因此,作为非临床证据权重方法的一部分,建立一套科学、可操作性强的烟草产品健康风险比较评估体系,可有效引导企业开发低风险的烟草产品,减少新产品对消费者可能造成的健康危害。

1 背景

1.1 卷烟烟气和电子烟气溶胶的主要有害成分

电子烟加热后产生的气溶胶作为消费者的最终

暴露形态,其有害成分有可能影响人体健康。目前,不同国家监管机构和组织对烟草产品释放物的关注略有不同。国标对电子烟释放物中烟碱、醛类和双乙酰进行了限量规定^[1]。欧盟 TPD 要求的电子烟产品通告资料中包含关于产品释放物的毒理学数据,其统一的注册操作系统内包含 20 种风险成分的测试要求^[2]。美国 FDA 发布了烟草产品和烟气中含有的 93 种 HPHCs 清单,这些成分与烟草消费产生的有害健康影响相关,如癌症、心血管和呼吸系统疾病以及生殖发育毒性^[5]。世界卫生组织(WHO)烟草产品管制研究组(Group on Tobacco Product Regulation, TobReg)确定其中有 9 种 HPHCs,包括乙醛、丙烯醛、苯、苯并[a]芘、1,3-丁二烯、一氧化碳、甲醛、4-甲基亚硝氨基-1-(3-吡啶基)-1-丁酮(NNK)和 N-亚硝基降烟碱(NNN),在卷烟烟气毒性中起主要作用,建议强制性降低这 9 种 HPHCs 在烟气中的释放量^[6]。考虑到电子烟等新型烟草产品的特性,美国 FDA 于 2019 年发布的法规征求意见稿中建议将缩水甘油、乙二醇等 19 种雾化剂和加热反应物新增至 HPHCs 清单中^[7]。在其 PMTA 指南中,美国 FDA 推荐分析电子烟烟液或释放物中的 36 种 HPHCs 和目标组分^[3],其中,6 种有害成分被 WHO 确定为在卷烟烟气毒性中起主要作用^[6],美国 FDA 推荐的其余分析成分包括 HPHCs、丙二醇、丙三醇、一些已知具有呼吸系统毒性或可能刺激呼吸系统的雾化剂、电子烟烟液加热和雾化过程产生的反应性成分,以及重金属等烟具潜在可浸出成分^[3]。

1.2 定量风险评估方法概况

定量风险评估(Quantitative risk assessment, QRA)是一种结合化学和生物学数据对某些安全风险概率和潜在影响进行量化的循证分析过程,被广泛应用于环境保护、工业化学品、食品污染物和烟草制品的使用决策中^[3,8-10]。GB 41700—2022^[11]的编制说明中提到雾化剂的使用应满足在正常及可预见使用条件下不会增加健康风险。根据电子烟自身特点,借鉴食品添加剂安全风险评估技术,通过热裂解、毒理学评价等安全风险评估技术研究,制定了使用成分的原则,并通过实验确定了许可使用成分^[11]。美国 FDA 烟草产品中心(Center for Tobacco Products, CTP)将定量风险评估作为其预测毒理学路线图计划^[10]重要方法之一用于烟草产品的毒性比较^[12-13]。美国 FDA 烟草产品中心还将定量风险评估作为流行病学数据辅助方法决定无烟口味烟草产品的最高 NNN 释放量标准^[14]。目前,定量风险评估方法已得到美国 FDA 烟草制品中心的认可和采纳,应用于评估电子烟与其他烟草制品之间相对危害、暴

露和风险的比较^[15]。

目前,已有关于烟草产品风险评估方法的报道。例如,谢剑平等^[16]基于卷烟主流烟气中 29 种有害成分和 4 种毒理学指标,筛选出了 7 种最具代表性的有害成分,并建立了一种新的卷烟烟气危害性指数用于评估卷烟产品的危害性。2012 年, Xie 等^[17]将定量风险评估方法用于确定中国市场卷烟主流烟气中的优先成分清单,该研究分析了中国市场上 30 个卷烟品牌主流烟气中的 43 种化学成分,并利用终生癌症风险增量(Incremental lifetime cancer risks, *ILCR*)、危害系数(Hazard quotient, *HQ*)和暴露边际(Margin of exposure, *MOE*)指标比较了不同化学成分所呈现的潜在毒理学风险。Marano 等^[18]参考美国环保署(Environmental Protection Agency, EPA)超级污染场地健康风险评估指南中描述的混合物定量风险评估模型,提出了一种评估两种烟草产品的相对非致癌和致癌风险的方法,该定量风险评估模型提供一种科学有效的方法,以解决烟草产品监管中可能出现的有关消费者健康风险和对公共卫生潜在影响的问题。Pack 等^[19]考虑了真实吸烟场景下主流烟气的不完全吸入,优化了定量风险评估暴露模型,评估了 38 种 HPHCs 的吸入毒理学风险,并提出了针对韩国市场卷烟烟气释放优先考虑成分等级。Hirn 等^[20]应用 Marano 等^[18]的定量风险评估模型于加热烟草产品与传统烟草产品的毒理学风险比较。经美国 FDA 授权改良风险烟草产品(Modified risk tobacco products, MRTP)的低烟碱 VLN™卷烟在提交给美国 FDA 的申请中,也广泛应用 Marano 等^[18]的定量风险评估模型比较 VLN™可燃卷烟组分与美国市售卷烟的毒理风险^[21]。

目前,也有少量关于电子烟与其他烟草产品的风险评估研究报道。如 Stephens^[22]利用来自文献中的卷烟烟气中 15 种致癌物的化学数据,比较了吸入电子烟雾化剂、抽吸加热卷烟和常规卷烟所造成的估计终生癌症风险,并得出结论:预估的平均终生癌症风险大小为卷烟>>加热卷烟>>电子烟(正常功率)≥医用烟碱吸入器。Fowles 等^[23]采用定量风险评估预测了电子烟产品重金属暴露产生的致癌和非致癌性健康风险。这些现有研究仅简单描述了风险评估所用数据信息来源,并未系统全面地建立信息筛选流程。因此,本研究中基于电子烟产品和中国消费市场特性,参考美国 EPA 和 FDA、欧洲化学品管理局等的指导原则,建立了一种电子烟与传统卷烟风险定量评估方法。该研究详细介绍了评估模型中的信息筛选流程,包括 HPHCs 和目标组分选择、权威机构毒性参考值层级

方法、暴露评估中分析方法及消费者暴露参数选择以及致癌性和非致癌性风险判定标准,为电子烟和其他新型烟草及烟碱产品的研发和创新提供科学的技术指导。

2 方法

2.1 定量风险评估简介

定量风险评估包括4个部分:危害识别、危害特征描述、暴露评估、风险特征描述。第1步,对化合物进行危害识别,通过审查化合物的现有科学数据,确定接触化合物是否会引起毒性或不良健康影响发生率增加,如致癌性和非致癌性(呼吸系统、心血管系统、生殖和发育毒性等)。第2步,通过剂量-反应评估确定危害成分的剂量或暴露量与某种不良健康损害效应发生率之间的关系,以获得安全剂量的起始点(或参考点),如健康指导值等。第3步,对化合物经特定暴露途径的摄入进行定性和定量估计。在健康风险比较研究中,需根据产品的实际消费情况,考虑受用人群的预期寿命,制定保守暴露情境,最终得出预计每日摄入量。第4步,基于危害识别、危害特征描述、暴露评估结果对特定人群发生已知的或潜在的致癌性和非致癌性健康损害效应的可能性定量估计。

2.2 危害识别

基于烟草产品的消费特性,针对电子烟气溶胶中有害成分的风险识别最能反映消费者暴露后可能造成的健康风险。美国FDA最终规则中指出,PMTA应解决的健康效应包括遗传毒性、致癌性、心血管毒性、呼吸系统毒性、生殖毒性和发育毒性、急性毒性以及与烟草制品消费有关的其他疾病^[4]。美国FDA还确定了与每个HPHC及目标组分相关的致癌和非致癌毒理学终点^[5,7]。基于国标、欧盟TPD、美国PMTA和其他法规要求以及电子烟产品消费特点,本研究中考虑的毒理学终点包括致癌性和非致癌性(呼吸系统、心血管系统、生殖和发育毒性)。风险成分的选择涉及WHO确定为在卷烟烟气毒性中起主要作用的成分(包括乙醛、丙烯醛、苯、甲醛、NNK和NNN)、国标关注的成分(甲醛、乙醛、丙烯醛、丁二酮)、电子烟的主要成分(如丙二醇、丙三醇、烟碱、薄荷醇)、电子烟常用的风味成分(香兰素、苯甲醛、乙酸乙酯、乙酸异戊酯、乙酸异丁酯等)、电子烟烟液在加热和雾化过程产生的常见特有反应性成分(缩水甘油)以及烟具潜在可浸出成分(重金属镉、铬、铅、镍)等。本研究中涉及的主要风险成分的详细信息见表1。

表1 电子烟有害和潜在有害成分及目标组分毒性信息

Tab. 1 Harmful and potentially harmful constituents and target constituents in e-cigarettes

有害和潜在有害成分及目标组分	毒性类别 ^{①②}	有害和潜在有害成分及目标组分	毒性类别 ^{①②}
乙醛/Acetaldehyde	CA, RT, AD	丙三醇/Glycerol	RT
2,3-戊二酮/Acetyl propionyl	RT	缩水甘油/Glycidol	CA
丙烯醛/Acrolein	RT, CT	乙酸异戊酯/Isoamyl acetate	RT
丙烯腈/Acrylonitrile	CA, RT	乙酸异丁酯/Isobutyl acetate	RT
苯甲醛/Benzaldehyde	RT	铅/Lead	CA, CT, RDT
苯/Benzene	CA, CT, RDT	薄荷醇/Menthol	RT
乙酸苯酯/Benzyl acetate	RT	乙酸甲酯/Methyl acetate	RT
丁醛/Butyraldehyde	RT	正丁醇/n-Butanol	RT
镉/Cadmium	CA, RT, RDT	镍/Nickel	CA, RT
铬/Chromium	CA, RT, RDT	烟碱/Nicotine	AD
肉桂醛/Cinnamaldehyde	RT	4-甲基亚硝氨基-1-(3-吡啶基)-1-丁酮/ NNK	CA
丁烯醛/Crotonaldehyde	CA	N-亚硝基降烟碱/NNN	CA
丁二酮/Diacetyl	RT	丙酸/Propionic acid	RT
二甘醇/Diethylene glycol	PC	丙二醇/Propylene glycol	RT
乙酸乙酯/Ethyl acetate	RT	环氧丙烷/Propylene oxide	CA, RT
乙酰乙酸乙酯/Ethyl acetoacetate	RT	甲苯/Toluene	RT, RDT
乙二醇/Ethylene glycol	RT, RDT	香兰素/Vanillin	RT
甲醛/Formaldehyde	CA, RT		
糠醛/Furfural	RT		

注:①根据美国FDA的分类方法^[5,7];②CA=致癌性,RT=呼吸系统毒性,AD=成瘾性,CT=心血管毒性,RDT=生殖与发育毒性,PC=有毒化合物。

2.3 危害特征描述

危害特征描述的核心是获得安全剂量的起始点(或参考点)并推导出不同毒性终点以及不同摄入途径下的健康指导值。因此,建立一个科学合理的方法进行关键数据的选择至关重要。

2.3.1 健康指导值

2.3.1.1 非致癌性

对于化合物的吸入非致癌性,例如,系统毒性,一般认为生物体具有一定的修复和解毒能力,化合物必须超过某些临界浓度(即阈值)才能表现出对健康的影响^[24-26],通常采用参考质量浓度(Reference concentration, *RfC*)描述。参考质量浓度是一种日均暴露剂量,表示人群(包括敏感亚群)终生暴露于该水平时,预期在一生中可能没有明显的不良反应风险^[27]。一般情况,吸入暴露参考值的单位为 mg/m^3 。

2.3.1.2 致癌性

对于化合物的致癌性,美国 EPA 和其他科学组织通常认为任何剂量均可引起细胞的变化,从而导致恶性肿瘤。这种非阈值理论或致癌的线性机制认为,任何程度的致癌物暴露均可能导致某种有限的致癌可能性。相比之下,阈值理论或致癌的非线性机制认为,如果该化学成分在低于阈值时没有表现出影响,则该化学成分为非致癌物。一般来说,监管机构在缺乏有关化学品致癌作用机制信息的情况

下,对致癌物采取无阈值假设。成分吸入致癌性采用吸入单位风险(Inhalation unit risk, *IUR*)进行描述,吸入单位风险是指在空气中吸入质量浓度为每微克每立方米($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$)化学成分而增加的癌症风险的估计值^[27]。

2.3.2 健康指导值的选择依据

2.3.2.1 层级数据选择依据

虽然毒理学风险评估过程一致,但不同的监管机构评估方法之间存在差异。当化合物存在多个参考值来源时,可参考美国 EPA 为超级污染场地人类健康风险评估制定的健康参考值等级系统,对公认的科学和监管机构的健康参考值的质量和严谨性进行评估,以选择最合适的参考值^[28]。该原则是优先考虑那些最新的信息来源,其基础是透明和公开的,并已经过同行评审。美国 EPA 建议的健康参考值等级系统如下:

第 1 级为美国 EPA 综合风险信息系统(Integrated Risk Information System, IRIS)制定的 *RfC* 和 *IUR*。

第 2 级为美国 EPA 同行评审的暂定毒性值(Provisional peer-reviewed toxicity value, *PPRTV*)。

第 3 级包括其他国际权威机构针对普通人群建立的吸入暴露健康参考值。

健康指导值数据来源汇总见表 2。

表 2 健康指导值数据来源^①

Tab. 2 Data sources of health-based guidance values

层级	数据来源	健康基础参考值	
		致癌性	非致癌性
1	美国 EPA IRIS	<i>IUR</i>	<i>RfC</i>
2	美国 EPA <i>PPRTV</i>	<i>IUR</i>	<i>RfC</i>
3	ATSDR、CalEPA、TCEQ、Health Canada、RIVM 和同行评审文献制定的标准	<i>IUR</i> 、 <i>NSRL</i> 、 <i>URF</i> 、 <i>TC₀₅</i> 、 <i>CR_{吸入}</i>	<i>MRL</i> 、 <i>REL</i> 、 <i>ReV</i> 、 <i>TC</i> 、 <i>TCA</i> 、HEAST、NAAQS

注:①*NSRL*:No significant risk level,无显著风险水平;*URF*:Unit risk factor,单位风险因子;*TC₀₅*:Tumorigenic concentration at 5%,致癌浓度(导致肿瘤发病率或死亡率增加 5%的物质浓度);*CR_{吸入}*:Cancer risk from inhalation exposure,吸入暴露致癌风险;*MRL*:Minimal risk level,最低风险水平;*REL*:Recommended exposure limit,推荐暴露限值;*ReV*:Inhalation reference value,吸入参考值;*TC*:Tolerable concentration,可容许浓度;*TCA*:Tolerable concentration in air,空气可容许浓度;HEAST:Health effects assessment summary tables,健康影响评估汇总表;NAAQS:US national ambient air quality standards,美国国家环境空气质量标准。

2.3.2.2 非层级数据选择依据

A. 非致癌性

对于非致癌性,如果化合物没有上述层级来源的吸入参考值时,可使用欧洲化学品管理局(European Chemical Agency, ECHA)为一般人群长期吸入暴露建立的无效衍生水平(Derived no-effect level, *DNEL*)作为参考值。虽然无效衍生水平是基于一般人群的健康参考值,应遵循 ECHA 的关于信息要求和化学品安全评估指南第 R.8 章要求^[29],但

因为该值仅是由欧盟化学品注册、评估、许可和限制法规(Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals, REACH)注册组织得出的结论,通常没有经过专业同行评议,因此,证据的质量和严谨性等级较低。

对于无法从上述任何来源获得吸入参考值的成分,可使用职业暴露限值(Occupational exposure limits, *OELs*)。考虑到职业人群和普通烟草消费者人群(比如每年的每天除了睡眠时均有可能消费烟

草产品)的暴露场景存在差异,并考虑一般人群(相对于职业人群)更高的毒物敏感性^[13,29],建议对职业暴露限值进行校正,使其与一般人群暴露场景一致,并假设普通烟草消费者人群具有更大敏感性。因此,校正的 $OELs$ 需将职业人群暴露时间(8 h/d, 5 d/周)转换至普通人群暴露时间(24 h/d, 7 d/周),并引入职业人群和普通人群的种内差异默认值为2。转换方法见公式(1):

$$\text{经校正后的 } OELs = \frac{OELs}{\frac{24}{8} \times \frac{7}{5} \times 2} \quad (1)$$

式中: $OELs$ —职业暴露限值, mg/m^3 ; 2—种内差异默认值。

常用的职业暴露限值见表3。

表3 职业暴露限值^①

Tab. 3 Occupational exposure limits

数据来源	健康基础参考值
美国政府工业卫生学家会议 (ACGIH)	TLV-TWA
美国国家职业安全与健康研究所(NIOSH)	TWA(REL)
美国职业安全与健康管理局(OSHA)和加州OSHA	TWA(PEL)
美国工业卫生协会和职业风险科学联盟(OARS)	《工作场所环境暴露限值》
德国研究基金会(DFG)	MAK

注:①ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health; OSHA: Occupational Safety and Health Administration; OARS: Occupational Alliance for Risk Science; DFG: Deutsche Forschungsgemeinschaft; TLV-TWA: Threshold limit value-Time-weighted average, 阈值限值-时间加权平均; TWA(REL): Time-weighted average (Recommended exposure limit), 时间加权平均值(推荐暴露限值); TWA(PEL): Time-weighted average (Permissible exposure limit), 时间加权平均值(允许暴露限值); MAK: Maximale Arbeitsplatzkonzentration (maximum workplace concentration), 最大工作场所浓度。

B. 途径转换

对于那些无法从公开来源获得吸入参考值,但具有口服参考剂量[Reference dose, RfD , $\text{mg}/(\text{kg bw})/\text{d}$]或者口服癌症斜率因子[Cancer slope factor, CSF , 每 $\text{mg}/(\text{kg bw})/\text{d}$]的成分,可参考美国EPA、美国加州环保部和欧洲化学品管理局的指南,开展口服-吸入途径外推获取^[24,29-30]。

口服-途径外推按照公式(2)计算,经 RfD 外推吸入参考质量浓度 RfC (mg/m^3)。假设成人的平均体质量为70 kg,每天的呼吸量为 20 m^3 ^[24,30-32]。

$$RfC = RfD \times 70/20 \quad (2)$$

经 CSF 外推 IUR ,见公式(3):

$$IUR = \frac{CSF_{\text{口服}}}{70} \times 20 \times 10^{-3} \quad (3)$$

式中: IUR —单位吸入风险, $(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$; $CSF_{\text{口服}}$ —口服癌症斜率因子, $[\text{mg}/(\text{kg bw})/\text{d}]^{-1}$ 。

值得注意的是,健康参考值的选择应该同步考虑数据的时效性和适用性。例如,同时存在多个层级的健康参考值,但低层级所引用的为最新的毒性数据,或高层级数据来源于非吸入途径外推而低层级数据来源于吸入途径外推,且应用了适当的保守不确定因子,则可考虑优先使用较低层级的健康参考值。

2.4 暴露评估

因为受多种因素影响,风险评估无法完全准确地估计暴露人群中个体消费者的暴露量:①烟草消费者的抽吸模式可能随时间、年龄发生变化;②不同烟草消费者的抽吸行为模式有差异;③烟草产品消费率(Consumption rate, CR)、暴露时间、暴露频率等重要参数存在个体差异。为了体现消费者使用烟草产品的不同条件,本研究中建议设置“典型”和“重度”2种暴露场景^[4,25]。典型暴露场景一般是通过标准抽吸条件下产生的HPHCs和目标组分的成分浓度(Constituent concentration, CC , $\text{mg}/\text{颗}$),以及烟草产品消费者的平均日消费率表征。重度暴露场景是在利用深度抽吸条件下生成的HPHCs及目标组分的 CC ,以及日消费率高百分位数表征(如90或95百分位数)。 CC 一般采用3批次以上样品,平行测试7次,取平均值。

2.4.1 产品消费率数据

电子烟产品种类繁多,封闭式或开放式、一次性或换弹型、不同的加热系统、功率输出、烟液容量、烟碱含量、口味、消费者的熟练程度等因素均可能影响电子烟的 CR 。美国雷诺公司报道了一种可以装在电子烟上追踪消费者的“产品使用和行为工具(The product use and behavior instrument, PUB)”。PUB是可以用来实时收集消费者使用电子烟时的抽吸持续时间、每天抽吸次数等使用数据的仪器^[33]。但是像PUB这样实时收集抽吸数据的仪器目前还没有普及。为了更贴近消费者的日常使用场景,电子烟 CR 可采用现有临床研究数据或消费者产品使用调查数据。例如,被测电子烟产品的平均日消费率和日消费率第95百分位数(即可以覆盖95%消费人群的日消费水平)来自一项随机、多中心、非盲平行队列的临床研究^[36],研究对象为健康的成年烟民,且不属于电子烟消费者。这项研究的主要目的是评估产品的

使用情况,在为期8周的研究期间,要求受试者从传统烟草转而使用电子烟产品。该研究还评估了抽吸行为学、生物标志物、主观影响以及与使用电子烟相关的安全性和耐受性。受试者每天上报新启用和已使用的烟弹数量,同时记录临床试验中心发放和回收的烟弹数量。基于该临床数据,预估日平均消费率为每天0.1~0.4颗烟弹,日消费率第95百分位数为每天0.4~0.7颗烟弹。根据保守原则,选择最高的预估消费率进行消费者的健康风险评估,即典型暴露场景为每天使用0.4颗烟弹,重度暴露场景为每天使用0.7颗烟弹(表4)。典型和重度暴露场景下的电子烟烟油摄入量分别为0.9和1.5 g/d。

传统卷烟产品的平均消费率和消费率百分位数均来自2018年中国成人烟草调查报告^[34]。根据此报告,中国成人吸烟者的日平均吸烟量为17.9支,日平均吸烟量在20支及以上的占56.4%。相比之下,根据美国疾病控制和防御中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)的“发病率和死亡率周报”,美国成人吸烟者日平均吸一包(20支)及以上者占64%^[36]。由于缺乏中国成人吸烟者卷烟消费高百分位数据,本研究中重度暴露场景卷烟消费率采用中国成人吸烟者卷烟消费率第56百分位数,即平均每天吸一包烟(20支)。

表4 每日换弹式电子烟和卷烟产品消费率

Tab. 4 Daily consumption rates of pod-based e-cigarettes and cigarettes

产品	典型暴露场景		重度暴露场景	
	颗·d ⁻¹ (烟弹)或 支·d ⁻¹ (卷烟)	参考 文献	颗·d ⁻¹ (烟弹)或 支·d ⁻¹ (卷烟)	参考 文献
换弹式电子烟	0.4	[36]	0.7	[36]
卷烟产品	17.9	[34]	20	[34]

其他暴露参数参考了美国EPA超级污染场地人类健康风险评估指南指定标准暴露参数^[25-26,37]和医疗器械生物学评价国家标准GB 16886.17—2005^[31],其中,根据国家法律调整了所有烟草产品的暴露时间^[38]。假设消费者成年时(18岁)开始使用烟草产品,平均寿命为70年,则中国成人使用烟草产品的暴露时间为52年。暴露参数见表5。这些参数同时用于典型和重度暴露场景。

2.4.2 暴露质量浓度计算

根据Marano等^[18]关于烟草产品的计算方法和美国EPA超级污染场地人类健康风险评估指南^[25-26]修订了HPHCs和目标组分的暴露质量浓度(Exposure concentration, *EC*, mg/m³),结果见公式(4):

$$EC = \frac{CC \times CR \times EF \times ED}{IR \times AT_{NC} \text{ 或 } AT_c} \quad (4)$$

式中:*CC*—成分浓度, mg/颗; *CR*—消费率, 颗/d; *EF*—暴露频率, d/年; *ED*—暴露时间, 年; *IR*—每日空气摄入量, m³/d; *AT_{NC}*—平均暴露时间(非致癌性), d; *AT_c*—平均暴露时间(致癌性), d。

表5 电子烟和卷烟暴露参数

Tab. 5 Exposure factors of e-cigarettes and cigarettes

暴露参数	缩写	数值	参考文献
暴露频率	<i>EF</i>	365 d·年 ⁻¹	
暴露时间	<i>ED</i>	52年	[38]
每日空气摄入量	<i>IR</i>	20 m ³ ·d ⁻¹	[31, 37]
平均暴露时间(非致癌性)	<i>AT_{NC}</i>	18 980 d	[25-26]
平均暴露时间(致癌性)	<i>AT_c</i>	25 550 d	[25-26]

2.5 风险表征

风险表征是利用电子烟气溶胶和传统卷烟烟气释放物中的HPHCs及目标组分的释放量,结合暴露评估数据和剂量-反应评估结果开展非致癌和致癌风险定量评估。

2.5.1 非致癌性评估

单一风险成分的非致癌效应可采用危害系数(Hazard quotient, *HQ*)进行评估。危害系数为特定时间内的暴露质量浓度与类似暴露时间内的参考质量浓度(如*RfC*)的比值^[25-26],见公式(5):

$$HQ = \frac{EC}{RfC} \quad (5)$$

式中:*HQ*—危害系数; *EC*—暴露质量浓度, mg/m³; *RfC*—参考质量浓度, mg/m³。

在通常情况下,当*HQ* ≤ 1时,可以判定不存在非致癌风险^[27];若*HQ* > 1,则认为具有一定的非致癌风险。但是*HQ* > 1,并不意味着一定会产生健康风险,因为在参考质量浓度值的推导过程中引入的不确定因子范围从10至3 000,这可能导致高估了非致癌风险。

整体烟气释放物的非致癌风险采用危害指数(Hazard index, *HI*)进行评估。*HI*为所有风险成分*HQ*的加和,并进一步细分至不同毒性终点,如呼吸系统毒性、心血管毒性、生殖发育毒性(表1)。*HI*可用于评价电子烟或烟草产品的整体风险。由于不同化合物可以造成类似的不良健康影响,因此对不同HPHCs及目标组分的危害系数进行加和通常是合适的。若*HI* ≤ 1,则认为终生接触这些成分不太可能产生对健康有不利影响的非癌症效应;但是,*HI* > 1,并不意味着一定会产生健康风险。

2.5.2 致癌性评估

单一风险成分的致癌性可以采用额外终生致癌风险(Excess lifetime cancer risk, *ELCR*)进行评估。额外终生致癌风险为终生暴露质量浓度乘以吸入单

位风险,为一个人终生暴露于潜在致癌物而增加的理论上的患癌风险,见公式(6):

$$ELCR=EC \times IUR \quad (6)$$

式中:ELCR—额外终生致癌风险;EC—暴露质量浓度, $\mu\text{g}/\text{m}^3$; IUR—吸入单位风险, $(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ 。

为了评估对多种成分的暴露,美国EPA建议在缺乏所考虑的特定成分混合物信息的情况下使用剂量加和^[25-26]。因此,整体烟气释放物的致癌风险为所有单一风险成分的额外终生致癌风险的加和。额外终生致癌风险通常用科学计数法表示。对于致癌性组分,美国EPA根据国家石油和危险成分污染应变计划第300.430条法律,定义了可接受的风险范围为 10^{-6} 至 10^{-4} 。在人终生罹患各类癌症的概率($>1/3$)基础上,上述风险控制水平相当于造成理论上患癌风险的额外增加值^[39-41]。

3 定量风险评估案例说明

本研究中应用上述定量风险评估框架,开展了一款换弹式电子烟和标准参比卷烟1R6F的吸入风险评估。丙二醇、丙三醇、烟碱(医药级)、苯甲酸和D,L-薄荷醇是电子烟的常见主要成分。这些国标允许的雾化剂^[1]没有包括在本案例范围中。从表1中列举的36种HPHCs和目标组分中筛选出15种在电子烟气溶胶和卷烟烟气中常见的代表性成分说明定量风险评估过程。这15种HPHCs的选择是基于国标电子烟释放物的要求(乙醛、丙烯醛、丁二酮、甲醛)^[1],谢剑平等^[16]制定卷烟危害指数选用的7种成分,WHO烟草产品管制研究组建议卷烟烟气控制的有害成分^[6],电子烟烟液加热和雾化过程产生的、常见的特有反应性成分(缩水甘油),以及烟具的潜在可浸出成分(重金属镉、铬、铅、镍)等。

(1)气溶胶测试方法

A. 实验方法

本研究中电子烟选用悦刻2 mL封闭换弹式电

子烟(海外版)(简称电子烟样品)。测试环境温度控制在 $15 \sim 25 \text{ }^\circ\text{C}$,相对湿度(RH)保持在40%~70%。在测试期间,温度和相对湿度变化分别不超过 $\pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ 和 $\pm 5\%$ 。测试前将烟具电池充满,并检查烟弹样品是否有漏液现象。分析前将烟弹垂直放置平衡至少10 min。抽吸样品时烟具与测试台面呈 45° 角。对每个样品收集25口气溶胶进行HPHCs或目标组分分析,平行测试7份样品,取平均值作为最终的测试结果。采用的分析测试方法见表6。

表6 气溶胶测试方法

Tab. 6 Aerosol emission test methods

有害和潜在有害成分及目标组分	测试方法
甲醛、乙醛、丙烯醛、丁烯醛	LC-MS
丙烯腈、苯、甲苯	GC-MS
镉、铬、铅、镍	ICP-MS
丁二酮	LC-MS
缩水甘油	GC-FID
NNK、NNN	LC-MS/MS

B. 抽吸条件

电子烟样品气溶胶分别采用标准和深度抽吸方式收集。标准抽吸方式参照CORESTA 81号的推荐方法^[42]。深度抽吸方式可根据产品特性进行设置,比如电子烟样品采用的抽吸方式为抽吸容量92 mL、抽吸持续时间5 s、抽吸间隔60 s。这是基于产品的抽吸保护设置,连续抽吸5 s停止加热,5 s的抽吸流量为92 mL。电子烟气溶胶样品HPHCs和目标组分分析由符合良好实验室规范(Good laboratory practice, GLP)和国际标准化组织(International Organization for Standardization, ISO)认可的分析中心采用经过充分验证的方法进行测定。

本研究中选择美国肯塔基大学的1R6F参比卷烟代表传统可燃卷烟。1R6F参比卷烟主流烟气分别在深度抽吸和ISO标准抽吸条件下产生的HPHCs和目标组分释放量数据来自文献^[43-44]。电子烟和卷烟的主要抽吸参数见表7。

表7 主要抽吸参数信息

Tab. 7 Summary of machine-smoking conditions

标准	抽吸容量/mL	抽吸持续时间/s	抽吸间隔/s	备注	对应消费者暴露场景	参考文献
电子烟标准抽吸	55	3	30		典型暴露场景:0.4颗·d ⁻¹	[42]
电子烟深度抽吸	92	5	60		重度暴露场景:0.7颗·d ⁻¹	
卷烟ISO标准抽吸	35	2	60	通风口无封闭	典型暴露场景:17.9支·d ⁻¹	[45]
卷烟深度抽吸	55	2	30	通风口全封闭	重度暴露场景:20支·d ⁻¹	[46]

(2)定量风险评估结果

表8、表9分别列出了定量风险评估案例包括的15个HPHCs的健康指导值和电子烟与1R6F参比卷

烟的暴露质量浓度,以及预计的成人消费者使用电子烟和传统卷烟在典型和重度暴露场景下的非致癌和致癌风险。根据美国EPA指南^[25],最终预测的非

癌症性 HI 和额外终生致癌风险 ELCR 采用科学计数法表示。根据定量风险评估结果,预计典型和重度暴露场景下电子烟样品与卷烟 HI 和额外终生致癌风险比较结果见表 10。

表 8 预计典型和重度暴露场景下电子烟与卷烟非致癌性危险系数和危险指数比较^①

Tab. 8 Estimated non-cancer health hazard for a closed pod e-cigarette vs. 1R6F reference cigarette under typical and heavy exposure scenarios

有害和潜在有害成分及目标组分	毒性类别 ^[5,7]	参考质量浓度/(mg·m ⁻³)	暴露质量浓度/(mg·m ⁻³)				非致癌性危险系数(HQ)			
			典型暴露情景		重度暴露情景		典型暴露情景		重度暴露情景	
			电子烟	1R6F 参比卷烟	电子烟	1R6F 参比卷烟	电子烟	1R6F 参比卷烟	电子烟	1R6F 参比卷烟
乙醛/Acetaldehyde	RT, AD	9.0×10 ⁻³	1.14×10 ⁻⁴	3.75×10 ⁻¹	2.11×10 ⁻⁴	1.62	1.27×10 ⁻²	41.7	2.34×10 ⁻²	1.80×10 ²
丙烯醛/Acrolein	RT, CT	2.7×10 ⁻³	8.69×10 ⁻⁵	3.65×10 ⁻²	1.61×10 ⁻⁴	1.73×10 ⁻¹	3.22×10 ⁻²	13.5	5.96×10 ⁻²	64.1
丙烯腈/Acrylonitrile	RT	2.0×10 ⁻³	NA	3.69×10 ⁻³	NA	1.92×10 ⁻²	NA	1.85	NA	9.60
苯/Benzene	CT, RDT	3.0×10 ⁻³	NA	2.38×10 ⁻²	NA	8.23×10 ⁻²	NA	7.93	NA	27.4
镉/Cadmium	RT, RDT	1.0×10 ⁻⁵	NA	1.84×10 ⁻⁵	NA	7.61×10 ⁻⁵	NA	1.84	NA	7.61
铬/Chromium	RT, RDT	8.0×10 ⁻⁶	1.64×10 ⁻⁶	NA	1.95×10 ⁻⁶	NA	2.05×10 ⁻¹	NA	2.44×10 ⁻¹	NA
丁烯醛/Crotonaldehyde	-	8.1×10 ⁻³	NA	7.05×10 ⁻³	NA	5.50×10 ⁻²	NA	8.70×10 ⁻¹	NA	6.79
2,3-丁二酮/Diacetyl	RT	2.0×10 ⁻³	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
甲醛/Formaldehyde	RT	9.0×10 ⁻³	4.72×10 ⁻⁵	2.36×10 ⁻²	4.55×10 ⁻⁴	1.02×10 ⁻¹	5.24×10 ⁻³	2.62	5.06×10 ⁻²	11.3
缩水甘油/Glycidol	-	9.0×10 ⁻³	5.30×10 ⁻⁵	-	5.30×10 ⁻⁴	-	5.89×10 ⁻³	-	5.89×10 ⁻²	-
铅/Lead	CT, RDT	1.5×10 ⁻⁴	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
镍/Nickel	RT	1.4×10 ⁻⁵	2.34×10 ⁻⁶	NA	1.85×10 ⁻⁵	NA	1.67×10 ⁻¹	NA	1.32	NA
NNK	-	na	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-
NNN	-	na	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-
甲苯/Toluene	RT, RDT	3.0×10 ⁻¹	NA	3.30×10 ⁻²	NA	1.32×10 ⁻¹	NA	1.10×10 ⁻¹	NA	4.40×10 ⁻¹
呼吸系统危险指数(HI)							0.4	60	2	300
心血管系统危险指数(HI)							0.03	20	0.06	90
生殖和发育毒性危险指数(HI)							0.2	10	0.2	40

注:①na 表示没有参考质量浓度数据;NA 表示气溶胶或烟气样品中没有测到或没有报道;CT 表示心血管毒性;RDT 表示生殖与发育毒性;RT 表示呼吸系统毒性;-表示无非致癌毒性类别。

表 9 预计典型和重度暴露场景下电子烟与卷烟额外终生致癌风险比较^①

Tab. 9 Estimated excess lifetime cancer risk for a closed pod e-cigarettes vs. 1R6F reference cigarette under typical and heavy exposure scenarios

有害和潜在有害成分及目标组分	吸入单位风险(IUR)/(μg·m ⁻³) ⁻¹	暴露质量浓度/(μg·m ⁻³)				额外终生致癌风险(ELCR)			
		典型暴露情景		重度暴露情景		典型暴露情景		重度暴露情景	
		电子烟	1R6F 参比卷烟	电子烟	1R6F 参比卷烟	电子烟	1R6F 参比卷烟	电子烟	1R6F 参比卷烟
乙醛/Acetaldehyde	2.2×10 ⁻⁶	8.47×10 ⁻²	2.79×10 ³	1.57×10 ⁻¹	1.19×10 ³	1.86×10 ⁻⁷	6.14×10 ⁻⁴	3.45×10 ⁻⁷	2.62×10 ⁻³
丙烯醛/Acrolein	na	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
丙烯腈/Acrylonitrile	6.8×10 ⁻⁵	NA	2.74	NA	14.3	NA	1.86×10 ⁻⁴	NA	9.72×10 ⁻⁴
苯/Benzene	2.2×10 ⁻⁶	NA	17.6	NA	61.1	NA	3.87×10 ⁻⁵	NA	1.34×10 ⁻⁴
镉/Cadmium	4.9×10 ⁻⁴	NA	1.37×10 ⁻²	NA	5.65×10 ⁻²	NA	6.71×10 ⁻⁶	NA	2.77×10 ⁻⁵
铬/Chromium	1.2×10 ⁻²	1.21×10 ⁻³	NA	1.45×10 ⁻³	NA	1.45×10 ⁻⁵	NA	1.74×10 ⁻⁵	NA
丁烯醛/Crotonaldehyde	1.3×10 ⁻⁵	NA	5.24	NA	40.9	NA	6.81×10 ⁻⁵	NA	5.32×10 ⁻⁴
2,3-丁二酮/Diacetyl	na	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
甲醛/Formaldehyde	1.3×10 ⁻⁵	2.10×10 ⁻¹	17.5	3.38×10 ⁻¹	77.3	2.73×10 ⁻⁶	2.28×10 ⁻⁴	4.39×10 ⁻⁶	1.00×10 ⁻³
缩水甘油/Glycidol	3.7×10 ⁻⁴	2.36×10 ⁻¹	NA	4.57×10 ⁻¹	NA	8.73×10 ⁻⁵	NA	1.69×10 ⁻⁴	NA
铅/Lead	1.2×10 ⁻⁵	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
镍/Nickel	2.4×10 ⁻⁴	1.04×10 ⁻²	NA	1.38×10 ⁻²	NA	2.50×10 ⁻⁶	NA	3.31×10 ⁻⁶	NA
NNK	1.4×10 ⁻²	NA	4.43×10 ⁻²	NA	1.43×10 ⁻¹	NA	6.20×10 ⁻⁴	NA	2.00×10 ⁻³
NNN	4.0×10 ⁻⁴	NA	5.24×10 ⁻²	NA	1.71×10 ⁻¹	NA	2.10×10 ⁻⁵	NA	6.84×10 ⁻⁵
甲苯/Toluene	na	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
总额外终生致癌风险(Total ELCR)						1×10 ⁻⁴	2×10 ⁻³	2×10 ⁻⁴	7×10 ⁻³

注:①na 表示非致癌物;NA 表示非致癌物/气溶胶或烟气样品中没有测到/没有报道。

表 10 预计典型和重度暴露场景下电子烟样品与卷烟危险指数和额外终生致癌风险比较

Tab. 10 Estimated non-cancer health hazard and excess lifetime cancer risk for a closed pod e-cigarette vs. 1R6F reference cigarette under typical and heavy exposure scenarios

危害效应		典型暴露场景		
		电子烟样品	1R6F 参比卷烟	预计减害程度
非致癌性危险指数	呼吸系统	0.4	60	↓ 99.3%
	心血管系统	0.03	20	↓ 99.9%
	生殖和发育毒性	0.2	10	↓ 98.0%
总额外终生致癌风险(Total ELCR)		1×10^{-4}	2×10^{-3}	↓ 95.0%
危害效应		重度暴露场景		
		电子烟样品	1R6F 参比卷烟	预计减害程度
非致癌性危险指数	呼吸系统	2	300	↓ 99.3%
	心血管系统	0.06	90	↓ 99.9%
	生殖和发育毒性	0.2	40	↓ 99.5%
总额外终生致癌风险(Total ELCR)		2×10^{-4}	7×10^{-3}	↓ 97.1%

A. 非癌症性危险指数

在典型暴露场景下,预计的电子烟呼吸系统、心血管系统、生殖和发育毒性的 *HI* 分别是 0.4、0.03 和 0.2。这些危险指数均低于国际政府管理机构公认的可接受风险 ($HI=1$)。在重度暴露场景下,预计的电子烟呼吸系统、心血管系统、生殖和发育毒性的 *HI* 分别为 2、0.06 和 0.2。其中,预计的呼吸系统危险指数稍微超过目标 ($HI=1$)。镍是电子烟主要的呼吸系统风险驱动因素。这些 *HI* 表明电子烟所造成的成人消费者非癌症健康危害的可能性较低。相比之下,预计的卷烟在典型和重度暴露场景下呼吸系统、心血管系统、生殖和发育毒性的 *HI* 均至少超过可接受风险 ($HI=1$) 10 倍以上(表 8)。与卷烟相比,在典型和重度暴露场景下,电子烟产品的消费者预计呼吸系统、心血管系统、生殖和发育毒性危害比吸烟者至少降低 98.0%。

B. 额外终生致癌风险(ELCR)

在典型和重度暴露场景下,预计的电子烟 ELCR 分别是 1×10^{-4} 和 2×10^{-4} , 位于国际政府管理机构公认可接受风险范围 ($10^{-6} \sim 10^{-4}$) 的上限,表明因电子烟造成成人消费者额外终生致癌风险在可接受风险范围中。缩水甘油是电子烟主要的癌症风险驱动因素。相比之下,在典型和重度暴露场景下,预计的吸烟所造成成人消费者的总额外终生致癌风险分别为 2×10^{-3} 和 7×10^{-3} 。这些预计的总额外终生致癌风险超过可接受风险范围上限 10 倍以上(表 9)。与卷烟相比,在典型和重度暴露场景下,电子烟产品的消费者预计额外终生致癌风险比吸烟者至少降低 95.0%。

(3) 小结

本研究结果表明,与 1R6F 参比卷烟烟气相比,封闭式电子烟气溶胶中的大部分 HPHCs 及目标组

分数量和释放在两种抽吸方式下均显著降低。在典型和重度使用暴露情景下,被测电子烟用户预计的潜在癌症风险比吸烟者至少降低 95.0%。此外,被测电子烟使用者预计的潜在呼吸系统、心血管系统、生殖和发育毒性的非癌症危害与吸烟者相比降低 98.0% 以上(表 10)。该化学和定量风险评估结果与文献[47-53]的报道一致,证明与可燃卷烟烟气相比,具有固定功率输出和封闭式烟弹系统电子烟产生的气溶胶中含有较低水平的有毒成分。此外,这些化学和定量风险评估结果也该产品体外毒理数据和临床研究结果一致。为了评估整个产品气溶胶暴露与烟草相关疾病有关的关键毒性终点(细胞毒性、致突变性和遗传毒性),本研究中同步开展了电子烟气溶胶和 1R6F 参比卷烟烟气冷凝物的细菌回复突变(Ames)、微核(Micronucleus test, MN)和中性红吸收(Neutral red dye uptake test, NRU)研究。这些研究是由符合良好实验室规范的实验室参照经济合作与发展组织(The organization for economic co-operation and development, OECD)和替代方法验证机构间协调委员会(Interagency coordinating committee on the validation of alternative methods, ICCVAM)指南进行的^[54-57]。体外毒理研究结果表明电子烟气溶胶冷凝物在测试条件下无细胞毒性、遗传毒性或致突变性。在相同测试条件下 1R6F 主流烟气中的冷凝物具有细胞毒性和致突变性^[58]。临床研究进一步表明,完全转换或大幅减少每天吸烟数量的吸烟者 24 h 内尿液中烟气毒性成分暴露的生物标志物 NNN、NNK,以及丙烯醛、丙烯腈、苯等含量显著减少^[59]。因此,这些定量风险评估结果与现有的非临床和临床数据一致,并有助于提供大量证据,为产品研发和监管提供信息。

与1R6F参比卷烟烟气相比,在两种抽吸方式下,被测电子烟样品气溶胶中的镍释放量均有所增加。这是因为镍通常是电子烟烟弹材料的一部分^[49,51],但镍未用于卷烟中,也不是烟叶中常见的污染物。镍属于美国FDA既定的HPHCs清单中的致癌物和呼吸系统毒物^[5]。镍是被测电子烟样品呼吸系统毒性的主要风险驱动因素,在典型和重度暴露场景下预计镍的HQ分别为0.167和1.32(表8),参考美国EPA风险评估指南制定的修约规则^[25],最终的HQ仅保留1位有效数字,即两种暴露场景下,预计的HQ分别为0.2和1,均不超过国际政府管理机构公认的可接受风险(HQ=1)。在典型和重度暴露场景下,预计的被测电子烟样品气溶胶中镍的额外终生致癌风险约是 3×10^{-6} ,在可接受的 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ 的目标额外终生致癌风险范围内^[37]。

缩水甘油是被测电子烟样品主要的癌症风险驱动因素,约占预计的总额外终生致癌风险(ELCR)的85%~87%。缩水甘油是甘油的热脱水产物^[60]。在1977年就发现缩水甘油存在于卷烟烟气中^[61],但美国FDA一直没有要求烟草公司提交缩水甘油在卷烟烟气中的释放量数据。虽然缺乏与致癌性相关的流行病学数据,根据充分的动物实验证据,国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)将缩水甘油列为2A类,即可能的人类致癌物^[62]。随着对电子烟气溶胶化学成分的研究不断深入,电子烟气溶胶中也检出了缩水甘油,因此,2016年缩水甘油被确定为电子烟气溶胶中的有毒成分之一^[63-64]。美国FDA的PMTA指南建议将缩水甘油作为电子烟分析的目标组分,并计划将其作为致癌物新增至既定的烟草烟气HPHCs清单中^[3]。根据文献[43-44]的综述,目前还没有缩水甘油存在于1R6F参比卷烟烟气中的公开报道。然而,在深度抽吸条件下,1R6F的前体——3R4F参比卷烟烟气中缩水甘油的平均水平为 $0.884 \mu\text{g}/\mu\text{g}$ 烟碱^[65],是在深度抽吸方式下被测电子烟样品气溶胶中释放量($0.413 \mu\text{g}/\mu\text{g}$ 烟碱)的两倍多。3R4F参比卷烟已在国际上被广泛用作主流烟气分析的监测或卷烟对比研究,以及卷烟和潜在减害烟草产品的体外和体内毒理学测试。由于3R4F参比卷烟短缺,用1R6F取代3R4F进行实验。PMI(Philip Morris International, 菲利普·莫里斯国际)公司对1R6F参比卷烟的烟气化学和体外毒理研究结果表明,1R6F参比卷烟被认为是3R4F的合适替代品^[44]。缩水甘油也存在于IQOS万宝路加热卷烟烟草产品的气溶胶中,其在深度抽吸方式下的释放量为 $4.43 \mu\text{g}/\mu\text{g}$ 烟碱,高于被测电子烟样品气溶胶中释放量的10倍^[48, 65-66]。IQOS是

美国FDA授权在美国销售的第一个作为改良的风险烟草产品(MRTP)的烟草加热系统^[67]。因此,缩水甘油不仅是电子烟加热产生的产物,也常见于卷烟烟气和加热卷烟气溶胶中。

(4) 讨论

作为非临床证据权重方法的一部分,本研究中建立了电子烟和传统卷烟产品的吸入风险评估模型,可为电子烟产品的优化和迭代提供便捷、科学的参考方法。定量风险评估仅作为一种实用的科学方法指导企业的产品研发,如何指导产品监管不在本研究的讨论范围。监管考虑的因素涉及多个维度,不仅限于科学性。例如,欧盟根据对现有科学数据的审查,制定不具约束力的指示性职业暴露限值(Indicative occupational exposure limit, IOEL);还在IOEL的基础上,同步考虑社会经济和技术可行性建立约束性职业暴露限值(Binding occupational exposure limit, BOEL)^[29]。应该指出的是,定量风险评估结果是基于证据权重,使用健全的科学证据建立的消费者终生暴露于HPHCs及目标组分的吸入风险评估模型,其结果不应被解释为具有绝对风险或危害,而且不代表流行病学数据。风险评估模型存在一定的不确定性,但这些不确定性在两种产品类型进行比较时也是一致的,因此模型本身具有的不确定性不影响最终数据比较的科学性。本研究中定性地讨论了这些不确定性。

A. HPHCs及目标组分

本研究中使用吸烟机生成的HPHCs及目标组分释放量估计暴露质量浓度和潜在的健康风险。吸烟机产生的气溶胶或雾化剂的数量及释放量并不等同于消费者的实际暴露量,这增加了评估的不确定性。1R6F参比卷烟为美式混合烟,有关其烟气成分的研究结果也不代表中式烤烟,但这不影响本研究中对定量风险评估方法学在电子烟上应用的描述。

电子烟气溶胶中有数百种化学成分^[68-70],卷烟烟气中有超过7000种化学成分^[71],测量每种成分将会耗费巨大的研发成本。此外,只有较少的化学成分具有完善的毒理学信息。对于化学品危害的监管,常用的监管办法是设置优先成分清单,对毒性和风险大的成分进行管控,比如欧盟REACH法规建立了高关注度成分清单(Substances of very high concern, SVHC)。通过分析HPHCs或指定的高风险目标物评估烟草产品烟气混合物的方法,使生产商进行产品测试的方式更便捷^[13, 18, 72]。本研究的案例中仅筛选出15种在电子烟气溶胶和卷烟烟气中常见的代表性HPHCs及目标组分说明定量风险评

估过程。卷烟燃烧时烟气中产生的其他有毒性或致癌性的化合物,如 1,3-丁二烯,苯并[a]芘、一氧化碳和异戊二烯等没有包括在本研究的案例中,因此对卷烟烟气吸入风险的估计可能比较保守。

B. 剂量-反应评估

定量风险评估中使用的健康指导值(参考质量浓度或吸入单位风险),在推导过程中存在一定的不确定性。

对于非致癌性,通过将不确定因子应用于未见不良反应剂量(No observed adverse effect level, *NOAEL*)或最低可见不良反应剂量(The lowest observed adverse effect level, *LOAEL*),得出保护普通人群或特殊人群的健康指导值。一般情况下,由于缺乏化合物特有的种内或种间差异数据,通常引入更为保守的不确定因子进行外推,因此很可能高估了人与动物以及人与人之间可能存在的差异。

对于致癌性,吸入单位风险的推导通常采用高剂量至低剂量的线性外推。这种线性假设(即无阈值)可能高估了某些 HPHCs 及目标组分(如甲醛和缩水甘油)导致的癌症风险。例如,尽管甲醛是一种局部作用的遗传毒性致癌物,但普遍的共识是其在呼吸系统肿瘤诱导是由持续的细胞毒性和细胞增殖驱动,而非由非阈值遗传毒性驱动,并且存在阈值,暴露甲醛浓度低于该阈值不会引起致癌^[73-76]。甲醛被欧盟委员会职业暴露限值科学委员会(The scientific committee on occupational exposure limits, *SCOEL*)列为 C 组致癌物(有阈值遗传毒性致癌物),该委员会指出,“一般认为,避免眼睛和上呼吸道的感官刺激将自动避免细胞毒性刺激诱导局部细胞增殖,从而建立肿瘤诱导第一步的安全阈值”^[76]。致癌性剂量-反应曲线的形状可能受化学分类别和作用机制的影响,但目前暂时无法定量描述这些差异,因此,线性外推的假设更保守。然而,对于特定的化学品,目前的方法可能会高估吸入单位风险。

C. 暴露评估

由于烟草产品没有统一的使用方式,使得同一消费者在不同时间内或不同消费者之间的暴露条件存在差异,因此无法准确预估消费者的暴露量。本研究中采用的典型电子烟产品消费率(0.4 颗烟弹/d)和重度电子烟产品消费率(0.7 颗烟弹/d)来自一项美国健康成年烟民临床研究。由于烟弹为免费提供,每天使用的烟弹量数据是根据美国受试者每天自己上报及临床试验中心发放和回收的烟弹数量统计得到,由于受临床试验受试者人数和时间的限制,这些消费率数据可能不完全代表中国烟民的电子烟产品消费率。

新的技术方法,比如美国雷诺公司报道的“产品使用和行为工具是一种能够有效测量电子烟实际使用模式(如抽吸持续时间、每日抽吸次数等)的研究工具”^[33]。本风险评估中建议使用烟草产品的平均消费率或消费率高百分位数分别表征风险成分的平均暴露和极端暴露,这与环境和食品的风险评估方法一致。比如 WHO 的食品中化学成分风险评估方法选择第 50 百分位数(中位数)或平均值代表普通消费人群,第 90 百分位数或以上值表示高消费人群。由于缺乏中国成人吸烟者卷烟消费率高百分位数数据,本研究中重度暴露场景卷烟消费率采用中国成人吸烟者消费率第 56 百分位数,即平均每天吸一包烟(20 支)。重度暴露场景下,针对电子烟和传统卷烟分别使用消费率的第 95 百分位数和第 56 百分位数,因此,该研究对电子烟与传统卷烟风险对比的估计更保守。

此外,消费者抽吸电子烟或卷烟时,电子烟气溶胶或卷烟烟气中含有的 HPHCs 因呼气并未全部吸入进肺部,而且吸入进肺部的成分并不会完全被血液吸收。但本研究中的风险评估假设 HPHCs 及目标组分全部被肺部吸入,且吸收率为 100%。根据这些保守的暴露评估条件,可能会高估非癌症或癌症健康风险的水平。因此,估计的健康风险可能远高于平均暴露量和极端暴露量下的健康风险。本研究中同时将这些保守的暴露评估条件应用于电子烟和卷烟,因此,不影响产品之间的对比结果或最终结论。

本研究中建立的吸入风险评估模型是基于标准和深度抽吸方式及消费者暴露保守性原则,不能代表消费人群的实际有害物摄入量。实际的消费暴露水平可通过临床生物标记物水平进行验证。生物标志物能够避免许多产品分析中的不确定性,呈现真实、直接的致癌物和有害物在体内的剂量。目前,美国 FDA 已审批通过了多款电子烟 PMTA 申请,比如 Vuse、Logic、NJoy 的烟草口味产品,其吸入风险评估研究包括电子烟与传统卷烟的 HPHCs 分析,体内吸入毒性实验、体外实验研究结果比对,同时开展临床试验,监测使用不同类型烟草产品生物标志物的变化。通过基于生理的药代动力学建模可以更好地了解 HPHCs 暴露质量浓度与不同时间点体内剂量的关联。

D. 风险识别

消费者暴露于复杂混合物时,应考虑化合物的相互作用,需要进行作用机制的研究。然而,目前还没有准确的数据严格描述 HPHCs 或目标组分之间的任何相互作用。因此,参考美国 EPA 指南^[25-26],假

设化学品之间不存在协同作用或拮抗作用,并且具有相同毒理学终点的化合物的作用机制也相同,并对 HPHCs 及目标组分的致癌或非致癌效力进行加和,评估复杂混合物的吸入健康风险。

4 结论

①引入毒理学定量风险评估方法,制定了信息筛选流程,并参考美国 EPA、欧洲化学品管理局等权威机构的指导性文件,建立了电子烟和传统烟草产品的吸入风险评估模型。②与 1R6F 参比卷烟烟气相比,在典型和重度暴露情景下,被测的换弹封闭式电子烟使用者预计的潜在癌症风险比吸烟者降低 95.0%以上。③与 1R6F 参比卷烟烟气相比,被测的换弹封闭式电子烟使用者预计的潜在呼吸系统、心血管系统、生殖和发育毒性的非癌症危害与吸烟者相比降低 98.0%以上。

参考文献

- [1] GB 41700—2022 电子烟[S].
GB 41700—2022 Electronic cigarette[S].
- [2] European Commission. Directive 2014/40/EU of the European Parliament and of the Council of 3 April 2014 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states concerning the manufacture, presentation and sale of tobacco and related products and repealing Directive 2001/37/EC Text with EEA relevance[EB/OL]. (2023-10-23) [2024-01-17]. <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2014/40/oj>.
- [3] Center for Tobacco Products. Premarket tobacco product applications for electronic nicotine delivery systems (revised) guidance for industry[EB/OL]. (2023-03-17) [2023-05-22]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/premarket-tobacco-product-applications-electronic-nicotine-delivery-systems-ends>.
- [4] Federal Register. Premarket tobacco product applications and recordkeeping requirements[EB/OL]. (2021-05-10) [2023-05-22]. <https://www.federalregister.gov/documents/2021/10/05/2021-21011/premarket-tobacco-product-applications-and-recordkeeping-requirements>.
- [5] US Food and Drug Administration. Harmful and potentially harmful constituents in tobacco products and tobacco smoke: Established list[EB/OL]. (2012-04) [2023-05-22]. <https://www.fda.gov/tobacco-products/rules-regulations-and-guidance/harmful-and-potentially-harmful-constituents-tobacco-products-and-tobacco-smoke-established-list>.
- [6] Burns D M, Dybing E, Gray N, et al. Mandated lowering of toxicants in cigarette smoke: a description of the World Health Organization TobReg proposal[J]. *Tobacco Control*, 2008, 17(2): 132-141.
- [7] US Food and Drug Administration. Harmful and potentially harmful constituents in tobacco products; Established list; Proposed additions; Request for comments[EB/OL]. (2019-05-08) [2023-05-22]. <https://www.federalregister.gov/documents/2019/08/05/2019-16658/harmful-and-potentially-harmful-constituents-in-tobacco-products-established-list-proposed-additions>.
- [8] Berman M L, El-Sabawi T, Shields P G, et al. Risk assessment for tobacco regulation[J]. *Tobacco Regulatory Science*, 2019, 5(1): 36-49.
- [9] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Guidance for licensing electronic cigarettes and other inhaled nicotine-containing products as medicines[EB/OL]. (2022-11-03) [2023-05-22]. <https://www.gov.uk/guidance/licensing-procedure-for-electronic-cigarettes-as-medicines#non-clinical-safety-requirements>.
- [10] US Food and Drug Administration. FDA's predictive toxicity roadmap [EB/OL]. (2020-09-25) [2023-05-22]. <https://www.fda.gov/science-research/about-science-research-fda/fdas-predictive-toxicology-roadmap>.
- [11] 国家烟草专卖局.《电子烟》国家标准编制说明[EB/OL]. (2021-11-30) [2023-05-22]. <https://www.doc88.com/p-33873040642838.html>.
State Tobacco Monopoly Administration. Compilation illustration of national standard *Electronic Cigarette* [EB/OL]. (2021-11-30) [2023-05-22]. <https://www.doc88.com/p-33873040642838.html>.
- [12] US Office of Special Counsel. Letter to the President, OSC file Nos. DI-20-0372 [EB/OL]. (2022-12-15) [2023-05-22]. https://osc.gov/Documents/Public%20Files/FY22/DI-20-0372/Letter%20to%20the%20President;%20OSC%20File%20No%20DI-20-0372_Redacted.pdf.
- [13] US Food and Drug Administration. Use of reference values in the toxicological evaluation of inhaled tobacco products[EB/OL]. (2019-03-14) [2023-05-22]. <https://www.fda.gov/media/124680/download>.
- [14] US Food and Drug Administration. Tobacco product standard for *N*-nitrosornicotine level in finished smokeless tobacco products (proposed rule)[EB/OL]. (2018-03-26) [2023-05-22]. <https://www.fda.gov/about-fda/economic-impact-analyses-fda-regulations/tobacco-product-standard-n-nitrosornicotine-level-finished-smokeless-tobacco-products-proposed>.
- [15] US Food and Drug Administration. Considerations in assessing relative hazards, exposures, and risks between ENDS and other tobacco products. Presented at the FDA premarket applications: Opportunities for stakeholder

- engagement-A public meeting [EB/OL]. (2023-12-21) [2024-01-03]. <https://www.fda.gov/tobacco-products/ctp-newsroom/premarket-applications-opportunities-stakeholder-engagement-public-meeting-10232023#1>.
- [16] 谢剑平,刘慧民,朱茂祥,等. 卷烟烟气危害性指数研究[J]. 烟草科技, 2009(2): 5-15.
XIE Jianping, LIU Huimin, ZHU Maoxiang, et al. Development of a novel hazard index of mainstream cigarette smoke and its application on risk evaluation of cigarette product[J]. Tobacco Science & Technology, 2009(2): 5-15.
- [17] Xie J P, Marano K M, Wilson C L, et al. A probabilistic risk assessment approach used to prioritize chemical constituents in mainstream smoke of cigarettes sold in China[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2012, 62: 355-362.
- [18] Marano K M, Liu C, Fuller W, et al. Quantitative risk assessment of tobacco products: A potentially useful component of substantial equivalence evaluations[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2018, 95: 371-384.
- [19] Pack E C, Kim H S, Jang D Y, et al. Risk assessment of toxicants on WHO TobReg priority list in mainstream cigarette smoke using human-smoked yields of Korean smokers[J]. Environmental Research, 2019, 169: 206-219.
- [20] Hirn C, Kanemaru Y, Stedeford, T, et al. Comparative and cumulative quantitative risk assessments on a novel heated tobacco product versus the 3R4F reference cigarette[J]. Toxicology Reports, 2020, 7: 1502-1513.
- [21] US Food and Drug Administration. 22nd Century Group Inc. modified risk tobacco product (MRTP) applications [EB/OL]. (2021-12-23) [2023-05-22]. <https://www.fda.gov/tobacco-products/advertising-and-promotion/22nd-century-group-inc-modified-risk-tobacco-product-mrtp-applications>.
- [22] Stephens W E. Comparing the cancer potencies of emissions from vapourised nicotine products including e-cigarettes with those of tobacco smoke[J]. Tobacco Control, 2018(1): 1-8.
- [23] Fowles J, Barreau T, Wu N. Cancer and non-cancer risk concerns from metals in electronic cigarette liquids and aerosols[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, 17(6): 2146.
- [24] US Environmental Protection Agency. Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry[EB/OL]. (1994-10) [2023-05-22]. <https://www.epa.gov/risk/methods-derivation-inhalation-reference-concentrations-and-application-inhalation-dosimetry>.
- [25] US Environmental Protection Agency. Risk assessment guidance for superfund: volume I. Human health evaluation manual (Part A)-interim final [M]. Washington, DC: Office of Emergency and Remedial Response US Environmental Protection Agency, 1989.
- [26] US Environmental Protection Agency. Risk assessment guidance for superfund: volume I. Human health evaluation manual (Part F. Supplemental guidance for inhalation risk assessment)-final [M]. Washington, DC: Office of Superfund Remediation and Technology Innovation, Environmental Protection Agency, 2009.
- [27] US Environmental Protection Agency. Integrated risk information system [EB/OL]. [2023-05-22]. <https://www.epa.gov/iris>.
- [28] Cook M B. Memorandum: Human health toxicity values in superfund risk assessments [M]. Washington, DC: US Environmental Protection Agency, 2003.
- [29] European Chemicals Agency (ECHA). Guidance on information requirements and chemical safety assessment chapter R.8: Characterisation of dose (concentration) response for human health (version 2.1) [M]. Helsinki: European Chemicals Agency, 2012.
- [30] California Environmental Protection Agency. Technical support document for cancer potency factors: methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures [EB/OL]. (2009-05) [2023-05-22]. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/cmr/tdscancerpotency.pdf>.
- [31] GB 16886.17-2005 医疗器械生物学评价 第 17 部分:可沥滤物允许限量的建立[S].
GB 16886.17-2005 Biological evaluation of medical devices—Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances[S].
- [32] US Environmental Protection Agency. Exposure factors handbook 2011 edition (final report) [M]. Washington, DC: US Environmental Protection Agency, 2011.
- [33] Dull G M, Baxter-Wright S, Darnell J, et al. ENDS topography across multiple platforms in an ambulatory setting[R]. Online: CORESTA, 2021.
- [34] 李新华. 2018 中国成人烟草调查报告 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
LI Xinhua. China adult tobacco survey report [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020.
- [35] Jamal A, Phillips E, Gentzke A, et al. Current cigarette smoking among adults-United States 2016 [J]. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2018, 67: 53-59.
- [36] Cheerain, HK Limited. Consumption rates of RELX Infinity products [R]. Online: CORESTA, 2022.
- [37] US Environmental Protection Agency. Risk assessment guidance for superfund: volume I. Human health evaluation manual (Part B. Development of risk-based preliminary remediation goals)-interim [M]. Washington, DC: Office of Emergency and Remedial Response, US

- Environmental Protection Agency, 1991.
- [38] 中华人民共和国未成年人保护法[EB/OL]. (2020-10-17) [2023-05-22]. http://www.npc.gov.cn/npc/c2/c30834/202010/t20201017_308279.html.
Law of the People's Republic of China on the protection of minors[EB/OL]. (2020-10-17)[2023-05-22]. http://www.npc.gov.cn/npc/c2/c30834/202010/t20201017_308279.html.
- [39] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH harmonised guideline assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk M7 (R2) [EB/OL]. (2023-04-03) [2023-05-22]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M7%28R2%29_Guideline_Step4_2023_0216_0.pdf.
- [40] Cancer research UK. Lifetime risk of cancer [EB/OL]. (2019-10-22) [2023-05-22]. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/risk/lifetime-risk#heading=Zero>.
- [41] Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2022, 72(1): 7-33.
- [42] CORESTA Recommended Method No 81-2015. Routine analytical machine for e-cigarette aerosol generation and collection-definitions and standard conditions[S].
- [43] Forster M, Fiebelkorn S, Yurteri C, et al. Assessment of novel tobacco heating product THP1.0. Part 3: Comprehensive chemical characterisation of harmful and potentially harmful aerosol emissions[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2018, 93: 14-33.
- [44] Jaccard G, Djoko D T, Korneliou A, et al. Mainstream smoke constituents and *in vitro* toxicity comparative analysis of 3R4F and 1R6F reference cigarettes [J]. Toxicology Reports, 2019, 6: 222-231.
- [45] ISO 3308: 2012 Routine analytical cigarette-smoking machine—Definitions and standard conditions[S].
- [46] ISO 20778: 2018 Cigarettes—Routine analytical cigarette smoking machine—Definitions and standard conditions with an intense smoking regime[S].
- [47] Balfour D K, Benowitz N L, Colby S M, et al. Balancing consideration of the risks and benefits of e-cigarettes [J]. American Journal of Public Health, 2021, 111(9): 1661-1672.
- [48] Chen X, Bailey P C, Yang C, et al. Targeted characterization of the chemical composition of JUUL systems aerosol and comparison with 3R4F reference cigarettes and IQOS heat sticks [J]. Separations, 2021, 8(10): 168.
- [49] Goniewicz M L, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes [J]. Tobacco Control, 2014, 23(2): 133-139.
- [50] McNeill A, Simonavičius E, Brose L, et al. Nicotine vaping in England: an evidence update including health risks and perceptions, 2022 [M]. London: Office for Health Improvement and Disparities, 2022.
- [51] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice, et al. Public health consequences of e-cigarettes [M]. Washington, DC: National Academies Press (US), 2018.
- [52] Tayyarah R, Long G A. Comparison of select analytes in aerosol from e-cigarettes with smoke from conventional cigarettes and with ambient air [J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2014, 70(3): 704-710.
- [53] Warner K E, Benowitz N L, McNeill A, et al. Nicotine e-cigarettes as a tool for smoking cessation [J]. Nature Medicine, 2023, 29(3): 520-524.
- [54] Organisation for Economic Co-operation and Development. Series on testing and assessment No. 129. Guidance document on using cytotoxicity tests to estimate starting doses for acute oral systemic toxicity tests [EB/OL]. (2010-07-20) [2023-05-22]. [https://one.oecd.org/document/env/jm/mono\(2010\)20/en/pdf](https://one.oecd.org/document/env/jm/mono(2010)20/en/pdf).
- [55] Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD guideline for the testing of chemicals No. 487. *In vitro* mammalian cell micronucleus test [EB/OL]. (2023-07-04) [2024-01-18]. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264264861-en.pdf?expires=1705560879&id=id&accname=guest&checksum=53A91AD5CD7EE83BA785B51A61FB34A4>.
- [56] Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD guideline for the testing of chemicals No. 471. Bacterial reverse mutation test [EB/OL]. (2020-06-26) [2024-01-18]. https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-471-bacterial-reverse-mutation-test_9789264071247-en.
- [57] Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods. ICCVAM test method evaluation report. *In vitro* cytotoxicity test methods for estimating starting doses for acute oral systemic toxicity testing [EB/OL]. (2006-11-30) [2024-01-18]. <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=adc5d55391c8f748893d4cd841a2fccfacf12595>.
- [58] Liu C, Minet E F, Graff D W. *In vitro* toxicity testing of RELX infinity tobacco and menthol flavored ENDS products compared to reference 1R6F cigarette [R]. Online: CORESTA, 2021.
- [59] Graff D, Ciric S, Nachi E, et al. Complete or partial switching from combustible cigarettes to the RELX infinity electronic nicotine delivery system (ENDS) over

- 8 weeks results in lower exposure to harmful and potentially harmful constituents (HPHCs) found in cigarette smoke[R]. Online: CORESTA, 2022.
- [60] Sleiman M, Logue J M, Montesinos V N, et al. Emissions from electronic cigarettes: Key parameters affecting the release of harmful chemicals[J]. *Environmental Science & Technology*, 2016, 50(17): 9644–9651.
- [61] Schumacher J N, Green C R, Best F W, et al. Smoke composition. An extensive investigation of the water-soluble portion of cigarette smoke[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1977, 25(2): 310–320.
- [62] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 77. Some industrial chemicals[M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2000.
- [63] Smith M R, Clark B, Ludicke F, et al. Evaluation of the tobacco heating system 2.2. Part 1: Description of the system and the scientific assessment program[J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2016, 81(S2): 17–26.
- [64] Schaller J P, Keller D, Poget L, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2016, 81(S2): 27–47.
- [65] US Food and Drug Administration. Philip Morris Products SA. Modified risk tobacco product (MRTP) applications [EB/OL]. (2022-03-11) [2023-05-22]. <https://www.fda.gov/tobacco-products/advertising-and-promotion/philip-morris-products-sa-modified-risk-tobacco-product-mrtp-applications>.
- [66] US Food and Drug Administration. Technical project review of IQOS PMTA submission[EB/OL]. (2020-12-07) [2023-06-27]. <https://www.fda.gov/media/144701/download>.
- [67] US Food and Drug Administration. FDA News Release: FDA authorizes marketing of IQOS tobacco heating system with ‘reduced exposure’ information[EB/OL]. (2020-07-07) [2023-05-22]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-iqos-tobacco-heating-system-reduced-exposure-information>.
- [68] Margham J, McAdam K, Cunningham A, et al. The chemical complexity of e-cigarette aerosols compared with the smoke from a tobacco burning cigarette[J]. *Frontiers in Chemistry*, 2021, 9: 743060.
- [69] Crosswhite M R, Bailey P C, Jeong L N, et al. Non-targeted chemical characterization of JUUL Virginia tobacco flavored aerosols using liquid and gas chromatography[J]. *Separations*, 2021, 8(9): 130.
- [70] Crosswhite M R, Jeong L N, Bailey P C, et al. Non-targeted chemical characterization of JUUL-menthol-flavored aerosols using liquid and gas chromatography[J]. *Separations*, 2022, 9(11): 367.
- [71] US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking—50 years of progress: A report of the surgeon general[M]. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.
- [72] Center for Tobacco Products. Draft Guidance for industry: Reporting harmful and potentially harmful constituents in tobacco products and tobacco smoke under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act[M]. Silver Spring: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Tobacco Products, 2012.
- [73] Bundesinstitut für Risikobewertung. Assessment of the carcinogenicity of formaldehyde [CAS No. 50-00-0] [M]. Berlin: BfR-Wissenschaft, 2006.
- [74] Committee for Risk Assessment. Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of formaldehyde[M]. Helsinki: European Chemicals Agency, 2012.
- [75] European Chemicals Agency. Annex XV restriction report. Proposal for a restriction on formaldehyde and formaldehyde releasers. Version 1.1[M]. Helsinki: European Chemicals Agency, 2019.
- [76] Bolt H M, Johanson G, Nielsen G D. Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits. Formaldehyde. SCOEL/REC/125[M]. Brussels: European Commission, 2016.