



# 中华人民共和国国家标准

GB/T 24776—2009

---

## 化学物质分组和交叉参照法

Grouping and read-across methods of chemicals

2009-12-15 发布

2010-07-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局  
中国国家标准化管理委员会

## 前 言

本标准参考了联合国《全球化学品分类和标记制度》(GHS)第一修订版和欧盟《化学品注册、评估、授权和限制法规》(REACH)指南文件 3.2《化学品安全评估和信息要求》(英文版),相关技术内容与上述文件完全一致。

本标准附录 A、附录 B 为资料性附录。

本标准由全国危险化学品管理标准化技术委员会(SAC/TC 251)提出并归口。

本标准负责起草单位:国家质检总局进出口化学品安全研究中心。

本标准参加起草单位:中国检验检疫科学研究院、中化化工标准化研究所、江苏出入境检验检疫局、山东出入境检验检疫局、江西出入境检验检疫局。

本标准主要起草人:王立峰、陈会明、于文莲、王晓兵、梅建、周新、孙鑫、王瑄。

本标准首次发布。

## 引 言

欧盟于2007年6月1日立法通过化学品的注册、评估、授权和限制法规(以下简称REACH法规),并于2008年6月1日正式实施。该法规实施以后对进入欧盟市场上的化学品进行统一管理。我国为应对欧盟REACH法规,制定了化学品安全系列标准,等同转化了欧盟REACH法规的相关技术内容。本标准参考了联合国《全球化学品分类和标记制度》(GHS)第一修订版和欧盟《化学品注册、评估、授权和限制法规》(REACH)指南文件3.2《化学品安全评估和信息要求》(英文版),其有关的技术内容与上述文件完全一致,建立了化学物质分组和交叉参照的指南。

# 化学物质分组和交叉参照法

## 1 范围

本标准给出了化学物质试验数据空缺时使用分组和交叉参照法预测化学物质终点数据的指南。  
本标准适用于利用分组和交叉参照法预测化学物质缺失的终点数据。

## 2 术语和定义

以下术语和定义适用于本标准。

### 2.1

**交叉参照法** read-across

根据源化学物质的终点信息预测另外一种结构相似的化学物质相同终点信息的方法。

### 2.2

**化学物质类别** chemical category

一个化学物质类包含一组具有相似的结构或结构特征的化学物质,由于结构的相似性,它们的理化特征、健康毒性特征或环境毒性特征也具有一定的相似性,或按一定规律变化。

### 2.3

**(定量)构效关系** (quantitative) structure-activity relationships; (Q)SARs

物质效应和分子描述符之间的(定量)关系。

### 2.4

**相似物** analogue

满足结构相似性特征,用于交叉参照目标化学物质的化学物质。

### 2.5

**目标化学物质** target chemical

缺少终点数据,需要被预测的化学物质。

### 2.6

**源化学物质** source chemical

对目标化学物质进行预测时,所参照的化学物质。

## 3 化学物质的分组

### 3.1 分组原理

对化学物质分组的过程,就是将具有相似化学结构,同时由于具有相似的化学结构而具有相似的或按一定规律变化的理化特征、健康毒性特征或环境毒性特征的物质归为一个化学物质类别的过程。将化学物质分为一组之后,便可在在此基础上进行交叉参照。

### 3.2 结构相似性

结构相似性表现在以下几个方面:

- 各化学物质具有相同的官能团(如醛类、环氧化物、酯类、特殊金属离子物质);
- 各化学物质具有相同的组分或被归为相同的危害级别,具有相似的碳链长度。本条主要是指未知或可变组分物质、复杂反应产物或生物材料物质(UVCB);
- 各化学物质在结构上(如碳链长度)呈现递增或保持不变的特征,这种特征可以通过观察各化学物质的理化特性(如沸程)得到;

- d) 各化学物质由于结构的相似性,通过化学物质或生物作用后,具有相同的前驱体或降解产物可能性(如代谢途径法研究相关的化学物质,如酸、脂、盐等)。

## 4 交叉参照法

### 4.1 交叉参照法的应用范围和用途

#### 4.1.1 应用范围

交叉参照法能够用于预测化学物质的理化特性、健康毒性及环境毒性,但是由于化学物质的基本理化特性比较容易通过试验测得,而且不涉及到动物试验,因此在实际应用中不建议对化学物质的基本理化特性进行预测。

#### 4.1.2 用途

原则上,交叉参照法可应用于以下用途:

- 为设定化学物质研究的优先权提供数据;
- 为化学物质试验设计提供数据;
- 提高对化学物质现有数据的评估;
- 提供化学物质的机理信息(例如,可用来支持化学物质分组的信息);
- 填补危险性和风险评估所需的数据空缺;
- 填补化学物质分类和标签所需的数据空缺;
- 填补化学物质持久性、生物累积性和毒性评估及高持久性、高生物累积性评估所需的数据空缺。

### 4.2 分析内容

使用交叉参照法预测化学物质的终点时,应对涉及到的化学物质做以下分析:

- 判断是否存在能够影响化学物质特性的其他官能团或取代基;
- 理化特性的相似度,如摩尔质量、 $\log K_{ow}$  值和水溶性等;
- 毒性及生态毒性数据的相似度;
- 应对化学物质的毒代动力学特性进行分析,包括可能出现的不同的代谢途径分析;
- 分析由有效的(Q)SARs 预测得到的信息,判断是否需要进一步试验,以及试验的范围和类型;
- 分析源化学物质的终点数据是否与交叉参照目的相关;
- 分析源化学物质和目标化学物质是否为多功能复合组分,这些功能是否因此能够影响交叉参照的可靠性;
- 分析目标化学物质和源化学物质的纯度和杂质。对可能影响源化学物质整体毒性的杂质进行分析,并对这些杂质会对源化学物质的稳定性以及可能对交叉参照法造成的后果进行分析。如果所有的化学物质都含有相同的杂质,即可认为它们对交叉参照不会造成任何相关的影响。如果部分化学物质含有生物活性杂质(如致癌、致畸、毒性物质),而其他化学物质中不含生物活性杂质,则这种情况不适合采用交叉参照法;
- 对目标化学物质与源化学物质的物理-化学性质进行比较,特别是物理状态、相对分子质量、水溶性、颗粒度、结构、分配系数和蒸气压进行比较,得到其相似性的有用信息。

### 4.3 交叉参照法的种类

#### 4.3.1 交叉参照法可以分为定性交叉参照法和定量交叉参照法

##### 4.3.1.1 定性交叉参照法

定性交叉参照法预测的是目标化学物质是否具有某种特性,无法预测其具体的数值,该方法主要应用于危险性鉴定。

##### 4.3.1.2 定量交叉参照法

定量交叉参照法预测的是目标化学物质某一终点的具体数值,定量交叉参照法有以下 4 种情况:

- a) 直接使用源化学物质的终点数据作为目标化学物质的终点数据,例如直接使用最接近的相似物的终点数据作为目标化学物质的相应的终点数据。
- b) 根据两个或多个已知相似物的试验数据,利用内部构效法(internal QASR)预测目标化学物质的相应终点数据。
- c) 对两个或多个源化学物质的终点信息进行综合计算,得到目标化学物质的相应终点信息,例如求出平均值或采用最具代表性的数值等。
- d) 根据多个最接近的相似物终点数据的变化趋势(如恒定不变、线形递增等),或根据目标化学物质所属类别的终点数据的变化趋势预测目标化学物质的相应终点数据。

#### 4.3.2 根据源化学物质和目标化学物质的数量分为以下几种:

##### 4.3.2.1 一对一

当选用的源化学物质只有一个,目标化学物质也只有一个时,称为一对一交叉参照。

##### 4.3.2.2 多对一

当选用多个源化学物质,而目标化学物质只有一个时,称为多对一交叉参照。

##### 4.3.2.3 一对多

当选用一个源化学物质来预测多个目标化学物质时,称为一对多交叉参照。

##### 4.3.2.4 多对多

当选用多个源化学物质来预测多个目标化学物质时,称为多对多交叉参照。

#### 4.4 交叉参照的步骤

##### 4.4.1 查找目标化学物质的相似物

为了对目标化学物质缺失的终点信息进行预测,查找目标化学物质的相似物是交叉参照法的第一步。在所有查找得到的相似物中,如果存在一个或多个能够满足交叉参照条件的源化学物质,则在此基础上对目标化学物质进行预测,如果不存在能够满足交叉参照条件的源化学物质,则应扩大搜索范围继续查找相似物,直至找到满足条件的源化学物质为止。

##### 4.4.2 判断目标化学物质是否属于已有化学物质类别

查找目标化学物质相似物的一个简单方法就是判断目标化学物质是否属于已有的化学物质类别,因为化学物质类别是按化学物质的物理-化学特性和毒理性质的相似性或因结构相似物质特性符合特定规律变化而划分的,因此如果目标化学物质属于某一化学物质类别,则该化学物质类别中的其他化学物质就是其相似物。特殊情况下,即使目标化学物质没有被明确列入某一化学物质类别中,也可以利用专家知识将目标化学物质与已有的化学物质类别联系起来。

##### 4.4.3 相似性评估

如果目标化学物质与已有的化学物质类别都不相关,可以通过相似性评估(按相似性成对划分或按相似性分组)查找相似物。

即使按照4.4.2的要求判断目标化学物质属于某一已有化学物质类别,也可以继续对相似物进行搜索查找,因为在这个过程中可以获得新的有价值信息。在查找相似物的过程中,有可能发现能够形成新化学物质类别的多个相似物。

##### 4.4.4 将查找到的相似物分组

搜索到的相似物分组有如下两种情况:

- a) 第一类是基于描述符的分组。这种情况下,相似物的结构相似性可以利用主成分分析法(PCA)或模式识别法(如Kohonen神经网络)等统计方法进行分析。首先将各个相似物的组成、拓扑、几何描述符、分子连接性指标、物理-化学性质等内容排列出来,其次将上述指标作图(如PCA图表)描绘出相似性、趋势及异常情况。
- b) 第二类是基于终点的分组。这类分组可以使用不同的定量构效关系预测模型预测所有的相似物和相关终点。这些信息还可以用来预测相似物的趋势以及趋势中的断点,还有可能从中

产生出新的化学物质类别。应尽量将定量构效关系法的预测结果和趋势与试验数据进行比较,检验预测结果和趋势的准确性。

4.4.5 收集相似物信息并制作工作表格

根据需要收集有关相似物的实验数据,保存在工作表格内,供此后的交叉参照法使用。相似物的毒性信息可以从(定量)构效关系预测数据库等现有的数据库得到,也可以使用试验数据等。

4.4.6 进行交叉参照并更新工作表格

目标化学物质的终点信息可以利用相似物的相应终点信息预测获得。工作表格利用来自交叉参照的结果进行更新,而相似物的适合性应以报告的形式记录。如果交叉参照法不能为目标化学物质提供可靠的估计值,则需扩大相似物的搜索范围。相似物的搜索可以利用相同的目标化学物质进行搜索,也可以选择新的化学物质扩大搜索范围。

4.4.7 得出结论

目标化学物质及源化学物质的相关终点数据列入工作表格之后,根据目标化学物质及源化学物质的结构相似性关系以及终点变化的规律,选择合适的交叉参照方法对目标化学物质的未知终点数据进行预测,得出结论,预测方法的示意图见表1。

表1 预测方法示意图

|                    | 化学物质1      | 化学物质2      | 化学物质3      | 化学物质4      |             |
|--------------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| 结构                 | XXXXXXXXXX | XXXXXXXXXX | XXXXXXXXXX | XXXXXXXXXX |             |
| 性质1                | ● → ○      |            | ● → ○      |            | 交叉参照 / 构效预测 |
| 性质2                | ● → ○      |            | ○ ← ●      |            | 内推          |
| 性质3                | ○ ← ●      |            | ● → ○      |            | 外推          |
| 活性1                | ● → ○      |            | ● → ○      |            | 交叉参照 / 构效预测 |
| 活性2                | ● → ○      |            | ○ ← ●      |            | 内推          |
| 活性3                | ○ ← ●      |            | ● → ○      |            | 外推          |
| 注: ● 已知数据; ○ 缺失数据。 |            |            |            |            |             |

附 录 A  
(资料性附录)

用于检索目标化学物质相似物的工具

以下软件和数据库可用于检索目标化学物质的相似物：

- a) AIM(模拟识别法)；
- b) AMBIT；
- c) 丹麦(定量)构效关系数据库；
- d) ChemFinder；
- e) ChemID Plus Advanced；
- f) Leadscope；
- g) Superfragment；
- h) Toxmatch。

## 附录 B (资料性附录)

### 能够使用交叉参照法进行预测的终点

能够使用交叉参照法进行预测的终点见表 B.1。

表 B.1 能够使用交叉参照法进行预测的终点

|                             |                  |
|-----------------------------|------------------|
| 1 理化特性                      | 3.11 沉淀物中微生物毒性   |
| 1.1 熔点                      | 3.12 土壤无脊椎动物毒性   |
| 1.2 沸点                      | 3.13 鸟类毒性        |
| 1.3 水溶解度                    | 4 人体健康影响         |
| 1.4 蒸气压                     | 4.1 急性经口毒性       |
| 1.5 表面张力                    | 4.2 急性经皮毒性       |
| 1.6 正辛醇/水分配系数( $K_{ow}$ )   | 4.3 皮肤刺激         |
| 1.7 正辛醇/水分布系数(D)            | 4.4 皮肤腐蚀         |
| 1.8 正辛醇/空气分配系数( $K_{oa}$ )  | 4.5 急性光刺激        |
| 1.9 空气/水分配系数(亨利常数, H)       | 4.6 皮肤致敏         |
| 1.10 离解常数                   | 4.7 呼吸致敏         |
| 2 环境归宿参数                    | 4.8 光致敏          |
| 2.1 持久性:水中非生物降解(水解, 氧化, 降解) | 4.9 眼睛刺激/腐蚀      |
| 2.2 持久性:空气中非生物降解(光转化)       | 4.10 致畸性         |
| 2.3 持久性:生物降解                | 4.11 光致畸性        |
| 2.4 生物蓄积性:生物浓度              | 4.12 致癌性         |
| 2.5 生物蓄积性:生物富集              | 4.13 光致癌性        |
| 2.6 土壤中吸附/解吸附               | 4.14 重复剂量毒性      |
| 2.7 植被/水分配系数                | 4.15 发育毒性        |
| 2.8 植被/空气分配系数               | 4.16 生殖          |
| 2.9 植被/土壤分配系数               | 4.17 内分泌干扰物:受体结合 |
| 2.10 土壤吸附系数(有机碳; $K_{oc}$ ) | 4.18 内分泌干扰物:基因表达 |
| 3 环境毒性影响                    | 5 毒代动力学          |
| 3.1 水蚤急性毒性                  | 5.1 皮肤渗透         |
| 3.2 藻类急性毒性                  | 5.2 眼膜渗透         |
| 3.3 鱼类急性毒性                  | 5.3 肠胃吸收         |
| 3.4 水蚤长期毒性                  | 5.4 血-脑屏障渗透      |
| 3.5 鱼类长期毒性                  | 5.5 胎盘屏障渗透       |
| 3.6 水蚤生殖毒性                  | 5.6 血睾屏障渗透       |
| 3.7 微生物抑制(活性淤泥呼吸抑制)         | 5.7 血肺屏障渗透       |
| 3.8 土壤微生物毒性                 | 5.8 代谢(包括代谢清除)   |
| 3.9 蚯蚓毒性                    | 5.9 蛋白质结合        |
| 3.10 植物毒性                   | 6 其他             |