

doi: 10.12452/j.fxcxb.25070901

# DPRA方法评价金合欢醇等6种香料的皮肤致敏性研究

杨若彤<sup>1,2</sup>, 雷婷婷<sup>2,3</sup>, 吴方园<sup>1,2</sup>, 李莉<sup>2</sup>, 王海燕<sup>2\*</sup>

(1. 沈阳药科大学 中药学院, 辽宁 沈阳 110000; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050;  
3. 北京工商大学 轻工科学与工程学院, 北京 102488)

**摘要:** 使用直接多肽反应试验(DPRA)对化妆品中可能添加的金合欢醇等6种香料进行皮肤致敏性测定。将待测及对照的香料与半胱氨酸多肽和赖氨酸多肽的反应体系共同孵育, 使用高效液相色谱法检测并计算多肽的消耗率, 以此判断其致敏性。实验选择了包括阴阳对照品在内共7种在小鼠局部淋巴结试验(LLNA)中已知致敏性的香料进行DPRA判定, 结果符合率达到100%, 表明实验结果可靠。其中肉桂酸和7-甲基香豆素的多肽消耗率小于6.38%, 致敏性判定为阴性; 金合欢醇等4种香料的致敏性判定为不同程度的阳性。DPRA方法操作简单, 准确率较高, 可作为皮肤致敏性评价的替代方法。

**关键词:** 直接多肽反应试验; 皮肤致敏性; 高效液相色谱(HPLC); 香料

**中图分类号:** O657.7; TQ656 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2026)01-0157-07

## Evaluation of Skin Sensitization Potential of 6 Fragrance Ingredients Including Farnesol Using the Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA) Method

YANG Ruo-tong<sup>1,2</sup>, LEI Ting-ting<sup>2,3</sup>, WU Fang-yuan<sup>1,2</sup>, LI Li<sup>2</sup>, WANG Hai-yan<sup>2\*</sup>

(1. Traditional Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110000, China;  
2. National Institute for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 3. School of Light Industry Science and Engineering, Beijing Technology and Business University, Beijing 102488, China)

**Abstract:** The direct peptide reactivity assay (DPRA) was used to determine the skin sensitization potential of six fragrance ingredients of unknown sensitizing activity, including farnesol, which may be added to cosmetics. The test and control fragrance ingredients were incubated with reaction systems containing cysteine and lysine heptapeptides, respectively. High performance liquid chromatography (HPLC) was used to detect and calculate the peptide depletion rate for sensitization evaluation. The reliability of the assay was validated by testing seven known fragrance ingredients (including positive and negative controls) with established sensitization results from the murine local lymph node assay (LLNA), yielding a 100% consistency rate. Among the test compounds, two ingredients (including cinnamic acid) showed peptide depletion rates less than 6.38% and were classified as non-sensitizers, while the remaining four ingredients (including farnesol) were determined as positive sensitizers. The DPRA is a simple and accurate alternative method for evaluating skin sensitization potential.

**Key words:** direct peptide reactivity assay (DPRA); skin sensitization; high performance liquid chromatography (HPLC); fragrance ingredients

过敏性接触性皮炎是皮肤接触外源物质时产生的特异性免疫反应<sup>[1]</sup>, 症状有红斑、丘疹等。在化妆品造成的皮肤不良反应中, 发生频率最高的是化妆品接触性皮炎<sup>[2-3]</sup>, 而香料是化妆品中诱发过敏最常见的成分<sup>[4-6]</sup>, 且目前国内对加香化妆品的标识并无明确要求, 香水类因商业机密等原因, 常只标为“香精”而不列出具体的化合物<sup>[4]</sup>, 消费者在不知情购买时有一定的致敏风险。因此对化妆品中常见的香料进行致敏性评价很有必要。传统评价化妆品致敏性成分的方法有豚鼠局部封闭涂皮试验(Buehler

收稿日期: 2025-07-09; 修回日期: 2025-08-17

基金项目: 国家科技重大专项(2022FY10120203); 中检院关键技术研究基金(GJJS-2022-8-1)

\* 通讯作者: 王海燕, 博士, 研究员, 研究方向: 化妆品理化分析与研究, E-mail: surnerwhy163@163.com

网络首发日期: 2025-11-07

test)和豚鼠最大值试验(GPMT test)等,但出于保护动物的考虑,替代方法应运而生,如体内替代试验—局部淋巴结试验(LLNA)和体外替代试验—直接多肽反应试验(DPRA)、人细胞系激活实验(h-CLAT)、ARE-Nrf2 荧光素酶检测法等。致敏物穿透皮肤后可与角质细胞的蛋白质形成稳定的免疫复合物并开始免疫反应<sup>[7]</sup>,DPRA的设计理念便是利用半胱氨酸和赖氨酸模拟皮肤蛋白模型,通过计算待测物与皮肤蛋白模型反应生成复合物的能力来判断待测物的致敏性。DPRA 不仅响应保护动物主义、操作简单、预测准确度高<sup>[8-9]</sup>,而且通过了欧洲替代方法验证中心认定、被经济合作与发展组织(OECD)接受<sup>[10]</sup>且已被纳入《化妆品安全技术规范》(2022 征求意见稿)(下文简称《规范》)中<sup>[11]</sup>。

新发布的体外动力学直接多肽反应试验(kDPRA)于2021年被OECD采纳用于判断致敏性,中国食品药品检定研究院也于2025年发布包含kDPRA的《体外皮肤吸收试验(征求意见稿)》等9项试验方法<sup>[12]</sup>,而Alépée等<sup>[13]</sup>和Roberts<sup>[14]</sup>通过整合数据库和实验发现DPRA和kDPRA的预测致敏效力、灵敏度和特异性等几乎无差别,实际检测中可以优先考虑较为简单的DPRA。

本实验选取的金合欢醇等6种香料因其香气明显、价格低廉甚至部分有抗氧化、抗菌等优势<sup>[15-16]</sup>常被加入化妆品中,但在LLNA数据库中均无实验数据。其中金合欢醇、佳乐麝香和薄荷脑3种化合物被纳入《欧盟化妆品法规》81种致敏性香料清单中,而茴香醇、肉桂酸和7-甲基香豆素未被列入。本实验根据《规范》中给出的DPRA要求,结合已有LLNA数据的5种香料的数据验证,对金合欢醇等6种香料进行致敏性评价,以进一步完善致敏数据,为相应的监管政策提供参考。

## 1 实验部分

### 1.1 主要材料、试剂与仪器

11种香料信息见表1;6-甲基香豆素、肉桂醛、半胱氨酸多肽(纯度97.9%)、赖氨酸多肽(纯度98.4%)(天津阿尔塔科技有限公司);磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、乙酸铵(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);三氟乙酸(HPLC级,北京迪科马科技有限公司);氨水(LC-MS级,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);甲醇、乙腈(LC-MS级,赛默飞世尔科技公司);实验用水为去离子水。

U3000高效液相色谱仪(安捷伦科技有限公司);XP205型分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司);G10型离心机(北京白洋医疗器械有限公司);Vortex-5涡旋振荡器(江苏省海门市其林贝尔仪器制造有限公司);KQ-700DE型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

表1 11种香料的信息

Table 1 Information of 11 perfume compounds

No.	Compound	CAS	Purity/%	No.	Compound	CAS	Purity/%
1	Lily aldehyde(铃兰醛)	80-54-6	98.0	7	Galaxolide(佳乐麝香)	1222-05-5	87.5
2	Lylal(新铃兰醛)	31906-04-4	99.5	8	4-Methoxybenzyl alcohol(茴香醇)	105-13-5	99.8
3	Geraniol(香叶醇)	106-24-1	96.8	9	Menthol(薄荷脑)	89-78-1	99.4
4	Coumarin(香豆素)	91-64-5	99.9	10	Cinnamic acid(肉桂酸)	621-82-9	99.9
5	Cinnamyl alcohol(肉桂醇)	104-54-1	92.0	11	7-Methylcoumarin(7-甲基香豆素)	2445-83-2	99.8
6	Farnesol(金合欢醇)	4602-84-0	88.6				

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 多肽储备液及标准溶液的配制

实验中两种多肽均有对应的储备液和稀释溶剂,为方便理解和操作,以储备液A、稀释溶剂A分别指代半胱氨酸多肽储备液和半胱氨酸多肽稀释溶剂,同理储备液B和稀释溶剂B分别指代赖氨酸多肽储备液和赖氨酸多肽稀释溶剂。

1.2.1.1 半胱氨酸多肽相关溶液 pH 7.5 磷酸盐缓冲溶液:取磷酸二氢钠溶液 18 mL 与 0.1 mol/L 磷酸氢二钠溶液 82 mL 混合并测定其 pH 值,用磷酸二氢钠溶液和磷酸氢二钠溶液调节 pH 至 7.5±0.5。

储备液 A:称取一定量的半胱氨酸多肽,用 pH 7.5 的磷酸盐缓冲溶液配制成浓度为 0.667 mmol/L 的溶液。

稀释溶剂 A:取乙腈 2 mL 与 pH 7.5 磷酸盐缓冲液 8 mL 混合即得。

1.2.1.2 赖氨酸多肽相关溶液 pH 10.2 醋酸铵缓冲溶液:称取醋酸铵 1.542 g,加水 200 mL 溶解并测定其 pH 值,用氨水调节 pH 至 10.2。

储备液B: 称取一定量的赖氨酸多肽, 用pH 10.2的醋酸铵缓冲液配制成浓度为0.667 mmol/L的溶液。

稀释溶剂B: 取乙腈2 mL与pH 10.2醋酸铵缓冲液8 mL混合即得。

1.2.1.3 多肽标准溶液 将储备液A和储备液B分别用对应的稀释溶剂A和稀释溶剂B配制成浓度为0.567 0、0.283 5、0.141 8、0.070 9、0.035 4、0.017 7 mmol/L的多肽系列标准溶液。

### 1.2.2 对照品和受试物溶液的配制

称取一定量的对照品和受试物, 用乙腈配制成浓度为100 mmol/L的溶液。

### 1.2.3 检测体系的配制

根据《规范》, 检测体系需配制空白对照、溶剂对照和共洗脱对照以考察HPLC系统和多肽的稳定性、溶剂对多肽的影响和待测物出峰对多肽出峰的影响。实验所用受试物均用乙腈配制, 空白对照和溶剂对照配制操作相同。根据表2配制两种多肽的检测体系, 并涡旋30 s使其混合均匀, 在25 °C下避光静置24 h。观察反应前后的沉淀情况, 反应前有沉淀则无法计算消耗率, 仅在反应后发生沉淀的样品则需采用100~400×g低速离心后检测其上清液。

表2 受试物待测液、空白对照及共洗脱对照

Table 2 Configuration table of test sample, blank control and co-elution control

Detection system	Reagent	V/ $\mu$ L		
		Test sample	Blank control	Co-elution control
Cysteine system	Stock solution A	750	750	0
	Diluent A	0	0	750
	Test sample solution	50	0	50
	Acetonitrile	200	250	200
Lysine system	Stock solution B	750	750	0
	Diluent B	0	0	750
	Test sample solution	250	0	250
	Acetonitrile	0	250	0

### 1.2.4 高效液相色谱条件

色谱柱: Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-C<sub>18</sub>(2.1 mm×100 mm, 2.7  $\mu$ m); 流动相A: 含为0.1% (体积分数)三氟乙酸的水溶液; 流动相B: 含0.085% (体积分数)三氟乙酸的乙腈, 流速: 0.5 mL/min, 检测器: 二极管阵列(PDA)检测器, 检测波长220 nm。梯度洗脱程序: 0~10 min, 5%~15% B; 10~12 min, 15%~90% B; 12~14 min, 90% B; 14~15 min, 90%~5% B; 15~22 min, 5% B。

## 1.3 数据处理

多肽消耗百分比计算公式: 清除率=(1-多肽反应平均峰面积/空白对照多肽平均峰面积)×100%。

根据《规范》, 受试物与两种多肽均未发生共洗脱时, 使用两种多肽消耗率的平均值判定致敏性; 受试物仅与赖氨酸多肽共洗脱时, 使用半胱氨酸多肽消耗率判定; 同时与两种多肽发生共洗脱时, 结果为“无定论”。实验中所有受试物均未与任何多肽发生共洗脱, 因此均以两种多肽的平均消耗率进行判定, 判定方法见表3。

表3 DPRA 预测模型

Table 3 The prediction model of DPRA

Average percentage of cysteine and lysine consumption(x)/%	Reaction grade	Prediction result
0≤x≤6.38	No or minimal reaction	Negative
6.38<x≤22.62	Weak reaction	Positive
22.62<x≤42.47	Moderate reaction	Positive
42.47<x≤100	Strong reaction	Positive

## 2 结果与讨论

### 2.1 液相色谱条件的优化

参考《规范》的色谱柱型号, 实验考察了Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-C<sub>18</sub>(2.1 mm×100 mm, 2.7  $\mu$ m, 柱1)和Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-C<sub>18</sub>(2.1 mm×150 mm, 2.7  $\mu$ m, 柱2), 及其在两种流速(0.5、1.0 mL/min)下的出峰结果, 发现柱1的分离效果较好, 而1.0 mL/min流速时的出峰时间会

提前: 半胱氨酸多肽在 3.1 min 出峰, 赖氨酸多肽在 2.5 min 出峰, 但此时半胱氨酸多肽的响应值较低, 且赖氨酸多肽的谱图基线较差。当流速为 0.5 mL/min 时峰形较好, 半胱氨酸多肽在 11.4 min 出峰, 赖氨酸多肽在 7.2 min 出峰(如图 1)。因此选择使用柱 1、流速为 0.5 mL/min 作为液相色谱条件。

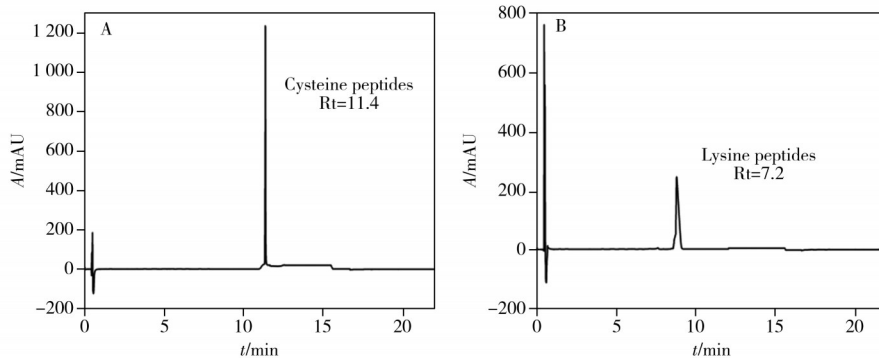


图 1 0.5 mL/min 流速时半胱氨酸多肽和赖氨酸多肽的出峰结果图  
Fig. 1 Chromatograms of cysteine and lysine peptides at 0.5 mL/min flow rate  
Rt: retention time

## 2.2 DPRA 试验成立条件考察

根据《规范》, 试验成立的条件为: 半胱氨酸多肽和赖氨酸多肽的标准曲线  $r^2 > 0.990$ ; 阳性对照的平均多肽消耗率: 半胱氨酸多肽 60.8%~100%, 标准差(SD) < 14.9%, 赖氨酸多肽 40.2%~69.4%, SD < 11.6%; 空白对照的平均肽浓度: 0.45~0.55 mmol/L。空白对照及溶剂对照峰面积的变异系数(CV) < 15.0% ( $n=9$ )。

本实验中半胱氨酸和赖氨酸两种多肽在 0.017 7~0.567 0 mmol/L 范围内的标准曲线  $r^2$  分别为 0.997 9 和 0.999 2; 阳性对照肉桂醛的半胱氨酸平均多肽消耗率为 62.43%(SD=1.50%); 赖氨酸平均多肽消耗率为 53.68%(SD=1.56%); 空白对照中两种多肽的浓度均为 0.5 mmol/L; 空白对照及溶剂对照的峰面积 CV=4.10% ( $n=9$ )。以上均符合《规范》的要求, 表明实验条件成立, 结果有效。

## 2.3 受试物多肽及两种对照品的反应结果

经高效液相色谱检测后, 6 种香料和参考化合物的多肽消耗率如表 4 所示。7 种已知 LLNA 结果的香料全部与本实验的 DPRA 预测结果一致, 预测准确率达 100.00%。

而根据表 3, 金合欢醇等 6 种香料中, 金合欢醇和薄荷脑为强反应; 佳乐麝香为中度反应; 茴香醇为弱反应; 肉桂酸和 7-甲基香豆素为无或轻微反应。根据参考化合物的判定符合程度, 此结果有较大的可信度。

表 4 6 种香料及参考化合物的检测结果  
Table 4 Detection results of 6 flavors and reference compounds

Compound	Percentage of cysteine consumption/%	Percentage of lysine consumption/%	Average percentage of two consumption/%	Reaction grade	DPRA prediction result	LLNA reference results	Compliant
6-Methylcoumarin	0	1	0	No or minimal	Negative	Negative	√
Cinnamal	62	54	58	Strong	Positive	Positive	√
Lily aldehyde	74	14	44	Strong	Positive	Positive	√
Lylal	18	1	9	Weak	Positive	Positive	√
Geraniol	4	18	11	Weak	Positive	Positive	√
Coumarin	4	15	10	Weak	Positive	Positive	√
Cinnamyl alcohol	10	26	18	Weak	Positive	Positive	√
Farnesol	92	4	48	Strong	Positive	-	/
Galaxolide	33	21	27	Moderate	Positive	-	/
4-Methoxybenzyl alcohol	4	9	7	Weak	Positive	-	/
Menthol	0	92	46	Strong	Positive	-	/
Cinnamic acid	0	2	1	No or minimal	Negative	-	/
7-Methylcoumarin	0	10	5	No or minimal	Negative	-	/

## 2.4 共洗脱判断

DPRA 试验中, 结果判定标准中提出的是否发生共洗脱是判断难点。部分待测物质可能在试验条件下的保留时间与半胱氨酸多肽和赖氨酸多肽相同或相似, 造成色谱峰重叠, 难以判断其致敏性。本研究中所有香料均未出现共洗脱现象, 如6-甲基香豆素空白对照、半胱氨酸反应体系及共洗脱对照的出峰结果见图2。在空白对照中仅观测到半胱氨酸多肽峰; 反应体系中检测到反应后的半胱氨酸多肽峰与待测物6-甲基香豆素的峰; 共洗脱中仅检测出6-甲基香豆素的峰, 共洗脱对照与空白对照的色谱峰未发生重叠, 因此未出现共洗脱。金合欢醇空白对照、半胱氨酸反应体系及共洗脱对照的出峰结果见图3, 空白对照中的半胱氨酸多肽的峰面积在反应体系中明显减少, 表明半胱氨酸被消耗。共洗脱中也仅能观测到金合欢醇的色谱峰, 与空白对照无重叠, 未出现共洗脱。

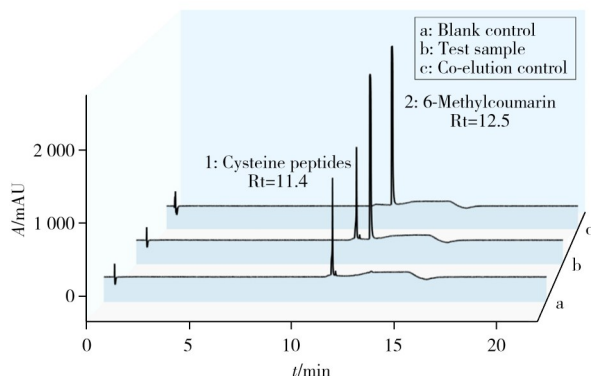


图2 6-甲基香豆素空白对照、半胱氨酸体系及共洗脱对照图

Fig. 2 Control diagrams of 6-methylcoumarin blank control, cysteine system and co-elution

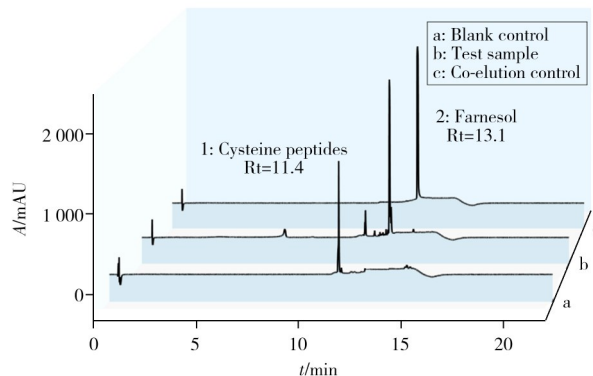


图3 金合欢醇空白对照、半胱氨酸体系及共洗脱对照图

Fig. 3 Control diagrams of farnesol blank control, cysteine system and co-elution

## 2.5 监管要求对比

为更好实现对香料尤其是致敏性香料的监管, 对本次DPRA实验结果、LLNA试验分类方式<sup>[17]</sup>, 结合《欧盟化妆品法规》81种致敏性香精清单、《已使用化妆品原料目录(2021年版)》(简称《已使用目录》)和《化妆品禁用原料目录》进行了对比, 见表5。

表5 香料各监管要求对比

Table 5 Comparison of the experimental results of perfumes compounds

待测物	预测结果	LLNA	欧洲致敏清单	《规范》	欧盟法规	《已使用目录》	淋浴类产品最高历史使用量/%	驻留类产品最高历史使用量/%
6-Methylcoumarin	No or minimal	-	√	Prohibited	Oral products: prohibited at 0.03%	-	-	-
Cinnamal	Strong	Moderate	√	-	-	√	0.016	-
Lily aldehyde	Strong	Moderate	√	-	Prohibited	-	-	-
Lylal	Weak	Moderate	√	Prohibited	Prohibited	-	-	-
Geraniol	Weak	Moderate	√	-	-	√	-	0.8
Coumarin	Weak	Weak	√	-	-	√	-	0.04
Cinnamyl alcohol	Weak	Weak	√	-	-	√	-	0.005 116 7
Farnesol	Strong	-	√	-	-	√	-	3
Galaxolide	Moderate	-	√	-	-	-	-	-
4-Methoxybenzyl alcohol	Weak	-	-	-	-	√	-	0.1
Menthol	Strong	-	√	-	-	√	-	3
Cinnamic acid	No or minimal	-	-	-	-	√	-	2
7-Methylcoumarin	No or minimal	-	-	Prohibited	-	-	-	-

\*the percentages in the table are all quality scores(表格中的百分比均为质量分数)

其中6-甲基香豆素和7-甲基香豆素虽在多种试验中均显示出非致敏性, 但为化妆品禁用原料。前者是一种光感性皮炎致敏物, 在经过紫外线照射后会引发炎症或红疹<sup>[18-19]</sup>, 7-甲基香豆素对皮肤有刺激性。而铃兰醛和新铃兰醛判定为致敏物且已被《欧盟化妆品法规》禁用, 但国内目前只对新铃兰醛进行了规范, 参考本实验数据可以考虑将其列为禁用或限用原料。

肉桂醛、香叶醇、香豆素和肉桂醇在多种实验数据下判定为致敏性香料,在浓度限制下需单独标注后使用<sup>[20]</sup>。许多商家常通过添加植物提取物和精油来增强功效、改善香气,但常用的玫瑰精油、柠檬油等中常有多种致敏成分<sup>[21]</sup>,如肉桂醛和香叶醇在玫瑰精油中的检出量高达0.037%和4.8%<sup>[22]</sup>,远超《已使用目录》所规定的0.016%和0.8%,致敏风险极高。牛云蔚等<sup>[23]</sup>和邝凡等<sup>[24]</sup>分别在薰衣草精油和柠檬草精油中检出了香叶醇等致敏性香精,李春丽等<sup>[25]</sup>在玫瑰花精油中提取到了香叶醇和金合欢醇。天然精油不属于加香产品,购买添加此类天然精油的化妆品需要格外关注其安全问题。且DPRA试验虽常用于检测单一香精的致敏性<sup>[26]</sup>,但Omeragic等<sup>[27]</sup>发现其对天然精油的致敏性判定也具有很大潜力,因此可将DPRA试验进一步推广应用于天然精油的致敏性检测,为相关化妆品的安全评估提供更可靠的依据。

佳乐麝香、金合欢醇和薄荷脑没有LLNA的试验数据,但被列入欧盟致敏性清单中。参考本实验数据,金合欢醇和薄荷脑为强致敏物,在《已使用目录》中限值较高,可对其限定做进一步量化。而佳乐麝香被判定为致敏物,可通过其他判断致敏性的试验佐证并加以限定。

茴香醇和肉桂酸未被列入欧盟致敏性清单且被《已使用目录》收录,但实验数据显示茴香醇可能有一定的致敏性,需进行后续验证。

### 3 结 论

本实验选取的6种香料中,金合欢醇、佳乐麝香、茴香醇和薄荷脑4种化合物的DPRA判定结果为阳性,有不同程度的致敏性;而肉桂酸和7-甲基香豆素2种化合物判定为阴性。同时本实验对6-甲基香豆素等7种已有LLNA试验数据的香料进行的致敏性判定与LLNA数据符合率达到100%,表明实验结果可靠,可为香料致敏性相关监管部门提供参考,进一步保障消费者的权益。

#### 参考文献:

- [1] Ding S X, Li X L, Chen Y, Yu J. *China Surfactant Deterg. Cosmet.* (丁诗璇, 李小林, 陈瑜, 于婕. 日用化学工业), **2023**, 53(10): 1166-1172.
- [2] Hu F W, Liu W W, Zhang F, Liu Y S, Yu D B. *China Med. Cosmet.* (胡范文, 刘明文, 张峰, 刘岩松, 于德宝. 中国医疗美容), **2024**, 14(4): 67-70.
- [3] Leng W T, He X X, Wang W J, Luo Z C. *Clin. Dermatol.* (冷文婷, 何晓霞, 王文菊, 骆志成. 临床皮肤科杂志), **2024**, 53(8): 449-453.
- [4] Han W N, Zhao M, Hou X Y, Cao J, Xu M D. *Deterg. Cosmet.* (韩伟娜, 赵梅, 侯筱宇, 曹进, 许鸣镝. 日用化学产品科学), **2023**, 46(1): 46-53.
- [5] Nanyan P. *Dermatitis*, **2019**, 30(4): 268-271.
- [6] Bennike N H, Zachariar C, Johansen J D. *Contact Dermatitis*, **2017**, 77(5): 270-279.
- [7] Gerberick G F, Vassallo J D, Foertsch L M, PriceBrad B, Joel G C, Jean-Pierre L. *Toxicol. Sci.*, **2007**, 97(2): 417-427.
- [8] Corsini E, Mitjans M, Galbiati V, Lucchi L, Galli C L, Marinovich M. *Toxicol. In Vitro*, **2009**, 23(5): 789-796.
- [9] Natsch A, Kleinstreuer N, Asturiol D. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **2023**, 138: 105333.
- [10] Wang Y, Wu Y. *China Surfactant Deterg. Cosmet.* (王滢, 吴越. 日用化学工业), **2017**, 47(2): 90-95, 108.
- [11] Zhang H L, Cheng L, Wang H Y, Luo F Y, Zhang H L, Sun L. *China Surfactant Deterg. Cosmet.* (张红菱, 程琳, 王海燕, 罗飞亚, 张会亮, 孙磊. 日用化学工业), **2024**, 54(2): 156-160.
- [12] National Institutes for Food and Drug Control. China National Institutes for Food and Drug Control(NIFDC) Notice on Public Solicitation of Comments on 9 Test Methods Including in vitro Skin Absorption Test(中检院. 中检院关于公开征求《体外皮肤吸收试验(征求意见稿)》等9项试验方法意见的通知)[2025-06-15]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/xxgk/ggtzh/tongzhi/202501221347011412290.html>.
- [13] Alépée N, Tourneix F, Singh A, Ade N, Grégoire S. *Altex*, **2023**, 40(4): 606.
- [14] Roberts D W. *Crit. Rev. Toxicol.*, **2022**, 52(6): 420-430.
- [15] Huang T T, Wang Y, Yu L Y, Shi X Y, Huang Y S, Rong X J, Zhang Z L, Tie S. *Chin. Med. Biotechnol.* (黄田田, 王仪, 余浏洋, 师鑫焯, 黄愈硕, 戎晓娟, 张志利, 铁偲. 中国医药生物技术), **2025**, 20(3): 253-261.
- [16] Shi M Y, Zhao W, Yang A Q, Wang J, Xie M, Huang C B. *Fine Chem.* (石梦瑶, 赵薇, 杨安全, 王菁, 谢敏, 黄超伯. 精细化工), **2024**, 41(2): 245-256, 276.
- [17] Yamamoto Y, Fujita M, Wanibuchi S, Sato A, Akimoto M, Katsuoka Y, Ono A, Kasahara T. *J. Toxicol. Sci.*, **2019**, 44(9): 585-600.

- [18] Geng X, Hou L J, Zhao Y X, Wei X, Zhu Q F. *Flavour Fragrance Cosmet.* (耿雪, 侯立静, 赵艳霞, 魏霞, 祝清芬. 香料香精化妆品), **2023**, (5): 93-97, 157.
- [19] Tian F R, Wang X Q, Sun W S. *Flavour Fragrance Cosmet.* (田富饶, 王旭强, 孙文闪. 香料香精化妆品), **2012**, (1): 30-32.
- [20] Gu Y X, Ma Y L, Zhou Y. *Flavour Fragrance Cosmet.* (顾宇翔, 马跃龙, 周羽. 香料香精化妆品), **2025**, (1): 1-7, 70.
- [21] Bruusgaard-Mouritsen M A, Johansen J D, Zachariae C, Kirkeby C S, Garvey L H. *Contact Dermatitis*, **2020**, 83 (4): 251-270.
- [22] Yu Y, Liang Z Y, Xiao S X. *Flavour Fragrance Cosmet.* (余悦, 梁柱业, 肖树雄. 香料香精化妆品), **2024**, (4): 149-153.
- [23] Niu Y W, Yao Z M, Xiao Z B, Wu M L. *Food Ind.* (牛云蔚, 姚征民, 肖作兵, 吴旻玲. 食品工业), **2016**, 37 (12): 264-268.
- [24] Kuang F, Xiao M K, Huang Y H, Jiang H M, Hu L, Wei Y, Hu W. *J. Agric. Sci. Technol.* (邝凡, 肖明昆, 黄钰涵, 江洪敏, 胡磊, 魏英, 胡威. 中国农业科技导报), **2025**, 27 (9): 155-164.
- [25] Li C L, Zhao Y M, Yang J L. *Anal. Test. Technol. Instrum.* (李春丽, 赵娅敏, 杨军丽. 分析测试技术与仪器), **2020**, 26(4): 249-257.
- [26] Hu P L, Liu S B, Zhang H L, Li B, Wang G L. *Carcinog. Teratog. Mutagen.* (胡培丽, 刘师卜, 张会亮, 李波, 王钢力. 癌变·畸变·突变), **2018**, 30(2): 150-154.
- [27] Omeragic E, Dedic M, Elezovic A, Becic E, Imamovic E, Kladar N, Niksic H. *Sci. Rep.*, **2022**, 12(1): 7470.

(责任编辑: 丁 岩)