

发的 IEUBK^{win}软件计算了某重工业城市工业区的儿童血铅水平, 利用 WHO提出的环境疾病负担方法计算了该地区的儿童因铅污染而罹患轻度精神发育迟滞 (MMR) 的风险, 对比了世界各国的数据, 对铅污染状况及其后果并展开了讨论, 认为该地区的铅污染已经大大超过国家的平均水平, 更远远超过世界范围内的污染水平, 因此应当及时采取措施, 遏制污染的发展并对环境进行改善。

参考文献:

- [1] US EPA Guidelines for the health risk assessment of chemical mixtures [OL]. http://www.epa.gov/ncea/raf/pdfs/chem_mix_chem_mix_1986.Pdf 1986
- [2] US EPA User's guide for the integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children (IEUBK) [OL]. <http://www.epa.gov/superfund/health/contaminants/lead/index.htm> 2004-06
- [3] World Health Organization. Lead— assessing the environmental burden of disease at national and local levels [OL]. http://www.who.int/quantifying_chemicals/publications/en/lead.pdf Pdf 2003
- [4] Jarosinska D, Bjesjada M, Graca M M. Environmental burden of disease due to lead in urban children from Silesia, Poland [J]. Science of the Total Environment 2006; 367: 71-79.
- [5] 任慧敏, 王金达, 张学林, 等. 沈阳市儿童环境铅暴露评价 [J]. 环境科学学报, 2005; 25 (9): 1236-1241
- [6] US EPA Technical support document: Parameters and equations used in the integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children [OL]. <http://www.epa.gov/superfund/lead/products/tsd.Pdf> 1994
- [7] 王春梅, 王金达, 刘景双, 等. 沈阳市环境空气中铅的污染特征分析 [J]. 环境与开发, 2001; 16 (3): 26-29.
- [8] 符娟林, 章明奎, 厉仁安. 杭州城市土壤铅的化学形态和可溶性研究 [J]. 浙江大学学报, 2004; 30 (3): 305-310
- [9] 李敏, 林玉锁. 城市环境铅污染及其对人体健康的影响 [J]. 环

境监测管理和技术, 2006; 18 (5): 6-10

- [10] 任慧敏, 王金达, 王国平, 等. 沈阳市土壤铅对儿童血铅的影响 [J]. 环境科学, 2005; 26 (6): 153-158
- [11] Chiodo L M, Covington C, Skolir J, et al. Blood lead levels and specific attention effects in young children [J]. Neurotoxicology and Teratology 2007; 29: 538-546
- [12] Langlois P, Smith L, Fleming S, et al. Blood lead levels in Toronto children and abatement of lead-contaminated soil and house dust [J]. Archives of Environmental Health 1996; 51: 59-67
- [13] Rönkä A, Salminen E, Ahonen S. Lead in the ambient air and blood specimens of children in Helsinki [J]. Science of the Total Environment 1993; 138: 301-308.
- [14] Miah M, Smith J B, Cause J, et al. Blood lead concentration of preschool children in Central and Southern Sydney [J]. Medical Journal of Australia 1996; 164: 399-402.
- [15] Jarosinska D, Peddada S, Rogan W J. Assessment of lead exposure and associated risk factors in urban children in Silesia, Poland [J]. Environmental Research 2004; 95: 133-142
- [16] Meyer P A, Pivetz T, Dignan T A, et al. Surveillance for elevated blood lead levels among children— United States, 1997— 2001 [J]. MMWR Surveillance Summary 2003; 52 (10): 1-21.
- [17] Freijas C U, Capitan E M, Gourveja N, et al. Lead exposure in an urban community: Investigation of risk factors and assessment of the impact of lead abatement measures [J]. Environmental Research 2007; 103: 338-344.
- [18] O'Connell E, Staines A, J Fry. Environmental burden of disease from exposure to lead in Ireland [J]. Epidemiology 2006; 17 (6): 499.
- [19] South Asia Environment and Social Development Unit. Pakistan strategic country environmental assessment. Volume 2 [OL]. <http://www.environment.gov.pk/publications.htm> 2006.

基于生理毒代动力学模型和剂量-反应模型的 苯暴露健康风险评价方法

王阳, 刘茂

(南开大学城市公共安全研究中心, 天津 300071)

摘要: 目的 建立一种基于生理毒代动力学 (PBTK) 模型和剂量-反应模型来评价职业暴露导致的健康风险的定量方法, 为我国职业健康风险的定量研究提供理论依据。方法 利用生理毒代动力学模型, 模拟预测苯暴露人群在环境暴露水平下有害物质的体内分布转化代谢数据。将得到的内剂量数据 (如, 总代谢量) 代入适当的内剂量-反应模型, 求解致癌风险值。通过将由此方法计算得到的两个流行病学实例的风险值与实际白血病发病率进行比较, 来验证本方法。结果 由本方法计算得到, 中国苯暴露工人的致癌风险值为 $1.52 \times 10^{-4} \sim 1.19 \times 10^{-3}$, 土耳其制鞋工人的致癌风险值为 $1.34 \times 10^{-3} \sim 2.47 \times 10^{-3}$ 。而这两个职业暴露人群的白血病实际发病率分别为 1.05×10^{-3} 和 1.79×10^{-3} 。结论 本方法可以定量评估对人体有害的职业暴露危险源, 比较准确地预测暴露工人的致癌概率, 可为职业伤害的预防和管理提供科学依据。

关键词: 健康风险; 苯; 职业暴露; 生理毒代动力学模型; 剂量-反应模型

中图分类号: O625.14; R994.6 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2009)01-0034-04

收稿日期: 2008-05-27 修回日期: 2008-10-15

作者简介: 王阳, (1983-) 女, 硕士, 研究方向: 职业健康风险。

Study on health risk assessment for benzene exposed workers by Physiologically based toxicokinetic model and dose response model

WANG Yang LIU Mao

(Research Centre for Urban Public Safety Nankai University Tianjin 300071 China)

Abstract Objective To explore the method of health risk assessment for benzene exposed workers using physiologically based toxicokinetic (PBTK) model and dose response model. Methods First, the metabolic data in vivo such as absorption, distribution and metabolism of inhaled benzene in human beings were simulated by physiologically based toxicokinetic (PBTK) model. Then, the carcinogenesis risk was calculated by substituting internal dose (e.g. total metabolism amount) to proper internal dose response model. The results were verified by comparing the risks with the leukemia incidences obtained from two epidemiological cohort studies. Results The results showed that the cancer risk of Chinese benzene exposed workers was $1.52 \times 10^{-4} - 1.19 \times 10^{-3}$, the Turkish shoe workers is $1.34 \times 10^{-3} - 2.47 \times 10^{-3}$, while the leukemia incidences obtained from two epidemiological cohort investigations were 1.05×10^{-3} and 1.79×10^{-3} , respectively. Conclusions The carcinogenesis probability in workers exposed to occupational hazardous substances can be exactly predicted by this method.

Key words Health risk assessment; Benzene; Occupational exposure; Physiologically based toxicokinetic (PBTK) model; Dose response model

健康风险评价 (HRA) 是近 30 年建立与发展起来的一种新技术方法。它通过估算有害物质对人体造成不良效应的发生概率, 来评价接触该物质的个体健康受到影响的风险^[1,2], 据此对各种风险源进行控制和管理, 保障暴露人群的健康安全。

改革开放以来, 随着工业生产的快速发展, 苯的使用进入多个行业, 应用日益广泛, 由此导致的职业病危害也越来越严重, 引起了社会各界的广泛关注。而我国在健康风险评价方面的研究还比较落后, 缺少定量方法, 难以有效预防和控制职业有害因素。国外在这一领域的研究开展得较早, 形成了许多相对成熟的研究成果。我们在前期对剂量-反应模型初步研究的基础上^[3], 引入生理毒代动力学 (PBTK) 模型, 将其与剂量-反应模型相结合进行苯职业暴露的致癌风险评价, 并将此方法应用于 2 个流行病学研究实例, 通过将模型计算结果与实际发病率进行对比来验证模型预测的准确性。

1 对象与方法

1.1 方法

本文提出的健康风险评价方法主要包括两步 (如图 1 所示): 首先, 利用生理毒代动力学模型, 模拟预测苯暴露人群在某环境暴露水平下的体内剂量数量 (如, 总代谢量、血液中浓度等); 然后, 将得到的内剂量数据代入剂量-反应模型, 求解致癌风险值。

1.1.1 苯的生理毒代动力学模型 生理毒代动力学 (PBTK) 模型是建立在机体的生理、生化、解剖和毒物热力学性质基础上的一种整体模型, 它将每个相应的组织器官单独作为一个房室看待, 房室间借助于血液循环相连接, 化学物质在各房室间的转运和转化遵循质量守恒原理^[4-6]。因此, 生理毒代动力学模型可描述各器官或组织内化学物质及其代谢物浓度的经时变化, 并可以模拟肝脏等组织和器官的代谢转化功能, 提供化学物质在体内生物转化的数据, 从而了解其对靶器官的作用情况。

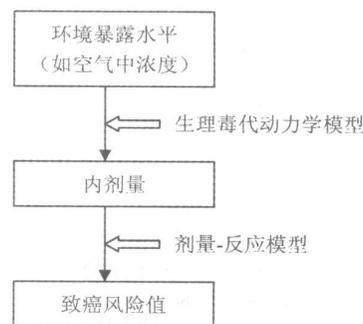


图 1 健康风险定量评价方法框图

由于在工业生产中, 人员接触苯的方式主要是以蒸气形态经呼吸道吸入, 口服的实际意义不大, 而苯经皮肤吸收的量又很小, 对致癌的作用并不突出, 因此本文主要考虑苯经呼吸摄入后在体内的分布、吸收、代谢过程, 不考虑口服和皮肤接触等暴露途径。本文中吸入苯的 PBTK 模型包括 6 个房室^[7,8]: 气体交换室 (肺)、脂肪、充分灌注室、不充分灌注室、肝脏和骨髓 (如图 2 所示)。假设只在肝脏和骨髓中发生代谢过程, 代谢速率用 Michaelis-Menten 方程表示。

依据流入各房室的血流速率、化学物质在房室内的组织/血分配系数和房室所占有的组织体积, 可建立每一房室化学物质浓度变化率的微分方程^[5,6,9]。

$$\text{动脉血中苯的浓度为: } C_a = \frac{Q_c \times C_v + Q_p \times C_i}{Q_c + Q_p / P_b} \quad (1)$$

其中, Q_c 为心输出总量 (L/h); C_v 为静脉血中苯的浓度 (mg/L); Q_p 为肺泡通气量 (L/h); C_i 为吸入空气中苯的浓度 (mg/L); P_b 为血/气分配系数。

脂肪室、充分灌注室和不充分灌注室中苯含量变化率为

$$dA_i/dt = Q_i (C_a - C_{vi}) \quad (2)$$

$$C_{vi} = A_i / (V_i \times P_i) \quad (3)$$

代谢器官肝脏和骨髓中苯的含量变化率为

$$dA_i/dt = Q_i (C_a - C_{vi}) - dA_{met}/dt \quad (4)$$

表 1 苯的生理毒代动力学模型参数

参数	参数
体重 BW (kg)	70
肺通气量 Q _p (L/h)	450
心输出量 Q _c (L/h)	336
组织血流速率 (L/h)	
脂肪 Q _f	26.88
充分灌注室 Q _r	129.36
不充分灌注室 Q _s	96.76
肝脏 Q _l	84
骨髓 Q _{bm}	31.1
组织分配容积 (L)	
脂肪 V _f	14
充分灌注室 V _r	4.2
不充分灌注室 V _s	44.8
肝脏 V _l	1.82
骨髓 V _{bm}	2.73
分配系数	
血气 P _b	7.80
脂肪血 P _f	19
充分灌注室血 P _r	1.92
不充分灌注室血 P _s	2.05
肝脏血 P _l	2.95
骨髓 P _{bm}	7.67
代谢常数	
肝脏最大代谢速率 V _{maxl} (mg/h)	13.89
骨髓最大代谢速率 V _{maxbm}	2.22
肝脏 Michaelis-Menten常数 K _{ml} (mg/L)	0.35
骨髓 Michaelis-Menten常数 K _{mbm}	0.79

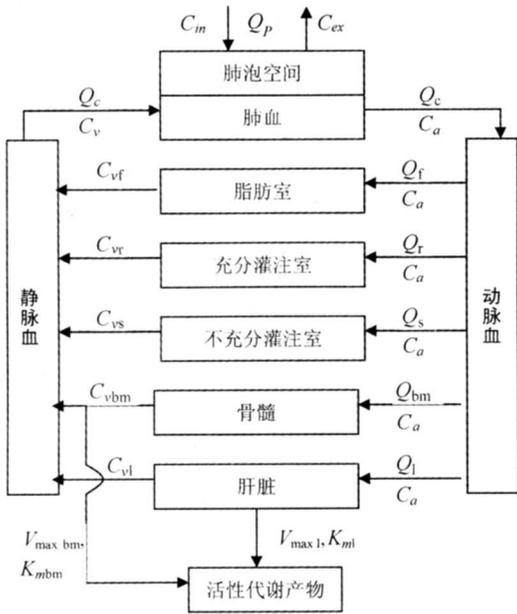


图 2 苯经呼吸摄入后在体内分布代谢的生理毒代动力学模型图

$$C_{vi} = A_i / (V_i \times P_i)$$

其中, A_i为某房室中苯的含量 (mg); Q_i为流入此房室的血流速率 (L/h); C_v为离开此房室的静脉血中苯的浓度 (mg/L); V_i为此房室的分配容积 (L); P_i为此房室的组织/血分配系数。下角标 f代表脂肪室, r代表充分灌注室, s代表不充分灌注室, l代表肝脏, bm代表骨髓。dA_{meti}/dt为肝脏和骨髓中苯代谢量的变化率, 即

$$dA_{meti}/dt = V_{maxi} \times C_{vi} / (K_{mi} + C_{vi}) \quad (5)$$

V_{max}为最大代谢速率 (mg/h); K_m为 Michaelis-Menten亲和常数 (mg/L)。

混合静脉血中苯的浓度为:

$$C_v = (Q_f \times C_{vf} + Q_r \times C_{vr} + Q_s \times C_{vs} + Q_l \times C_{vl} + Q_{bm} \times C_{vbm}) / Q_c \quad (6)$$

公式 (1) ~ (6) 描述了苯在体内的分布、转化、代谢过程, 解方程组即可得到靶器官、血液中化学物的浓度以及代谢产物的量。PBTK模型所需的生理参数主要为体重、肺通气量、心输出量、各组织容积、血流量及分配系数等, 这些参数多是通过实验得出的^[15-68]。目前国外研究者已经总结发布了许多由实验获得的相关参数, 实际工作中往往直接引用这些数据, 且由于国内目前尚未有针对中国人个体特征的相关数据, 因此在本文中作者参考了国外的欧美成人结果。表 1 列出了成人的各项参数值, 来自 Bois等^[8]和 Brown等^[10]的研究文献。

1.1.2 剂量-反应模型 剂量-反应评价是对暴露剂量与不良健康影响的发生概率之间关系的定量描述^[1,2]。其目标是得到个体暴露于剂量为 D 的某物质所造成一生中患肿瘤的概率 Pr 的估计值^[11]。设 d 是暴露剂量 D 下的平均人体内剂量 (由生理毒代动力学模型得到), 如果人群患癌症的背景值 (即没有职业暴露情况下人类患癌症的概率) 独立于剂量, 我们可以

得到暴露人员的致癌风险^[12]为

$$Pr(d) = P_0 + (1 - P_0) F(d) \quad (7)$$

其中, F(d)为剂量-反应函数, 表示有害物质的内剂量与肿瘤发展间的关系, 可能是值在 0 到 1 之间的任意单增函数, F(0)=0, P₀是暴露剂量为 0 时的背景反应值。

目前常用的 F(d)模型主要有以下几类^[12]:

Probit模型 $F(d) = \Phi(a + b \ln d)$ (8)

Logit模型 $F(d) = \{1 + \exp[-(a + b \ln d)]\}^{-1}$ (9)

Weibull模型 $F(d) = [1 - \exp(-bd^k)]$ (10)

多击模型 (multi-hit) $F(d) = \int_0^d [b^m t^{m-1} / \Gamma(m)] \cdot \exp(-bt) dt$ (11)

单击模型 (one hit) $F(d) = [1 - \exp(-bd)]$ (12)

多阶模型 (multistage) $F(d) = [1 - \exp(-\sum_{i=0}^k a_i d^i)]$ (13)

目前, 管理部门, 特别是美国环保局 (EPA) 多使用多阶模型进行风险评价, 认为其最符合致癌作用的生物学过程且得出的结果更为准确。EPA在其颁布的致癌风险评价准则中建议, 一般情况下应采用多阶模型^[3]。因此, 本文选用多阶模型作为剂量-反应函数求解苯暴露的致癌风险。模型中参数值的确定依据 Cox等^[13]的研究结果。Cox等通过将多阶模型拟合于苯暴露内剂量与发病率数据, 用最大似然估计方法得出内剂量-反应函数为

$$F(d) = 1 - \exp(-0.000019 \times d^3) \quad (14)$$

其中, d为内剂量。本文中即采用上式计算苯职业暴露的健康风险。

1.2 对象

本文利用上述方法对 2 个已发布的苯职业流行病学调查实例进行健康风险评价, 将由模型计算的致癌风险值与人群的实际白血病发病率进行对比, 以验证评价方法的准确性。

【例 1】上世纪 80 年代初, 中华预防医学会对中国 12 个城市 (上海、天津、成都、重庆、哈尔滨、沈阳、锦州、郑州、洛阳、广州、南昌和开封) 的 233 个工厂中 28 460 名苯暴露工人和 83 个工厂中 28 257 名非暴露工人在 1972 ~ 1981 年间的癌症死亡率进行了调查^[14-16]。暴露组工人从事的工作包括

喷漆、制鞋、合成橡胶生产、皮革处理、有机化学物和粘合剂生产。非暴露组工人从事的工作包括生产机械设备、纺织品和制衣，没有接触苯和其他已知的致癌物。暴露组中发生白血病 30例，对照组（即非暴露组）中白血病 4例。即暴露组的白血病发病率为 1.05×10^{-3} ，由对照组中的白血病发病率得到 $P_0 = 4/28257 = 1.42 \times 10^{-4}$ 。患白血病的工人所处的工作场所中苯浓度平均值从 $10 \sim 1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^3$ ，但绝大部分处于 $50 \sim 500\ \text{mg}/\text{m}^3$ 之间^[5]。

【例 2】Aksoy 报告了在 1967~1983 年间土耳其 28 500 名长期暴露于苯的制鞋工人中发生 51 例白血病病例^[14-17]，该职业人群的白血病发病率为 1.79×10^{-3} ，明显高于一般人群的白血病发病率 6×10^{-5} 。在工作时间内，其工作场所内的苯浓度值达到 $210 \sim 650\ \text{ppm}$ 。

2 结果

首先，借助 Exce 软件，用生理毒代动力学模型对 2 个评价对象在苯暴露后的体内代谢转化数据进行了模拟预测，假设每天接触苯 6 h 模型参数见表 1。由于研究表明，苯的致癌性主要是由其代谢产物导致的，其中醌类物质以及活性氧自由基在其致癌性中发挥关键作用。因此，本文选择单位体重的每日苯总代谢量 [$\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$] 作为内剂量，将其代入 (14) 式计算致癌概率，该内剂量指标也与 Cox 等模型中使用的内剂量指标一致。

表 2 和表 3 分别列出了计算得到的两个流行病学实例的内剂量值和致癌风险值。

表 2 中国苯暴露工人的内剂量和致癌风险计算结果

环境浓度 (mg/m^3)	内剂量 [$\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]	风险值
50	0.81	1.52×10^{-4}
500	3.81	1.19×10^{-3}

表 3 土耳其制鞋工人的内剂量和致癌风险计算结果

环境浓度 (ppm)	内剂量 [$\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]	风险值
210	4.07	1.34×10^{-3}
650	5.02	2.47×10^{-3}

3 讨论

本文利用生理毒代动力学模型和剂量-反应模型相结合的方法，对 2 个苯职业暴露实例中工人的内剂量数据进行了模拟，得到了其在已知环境浓度下的总代谢量，并由此计算出暴露人群在此环境下的致癌风险。

中国苯暴露工人和土耳其制鞋工人的白血病实际发病率分别为 1.05×10^{-3} 和 1.79×10^{-3} ，而由本文方法计算出的致癌风险值分别为 $1.52 \times 10^{-4} \sim 1.19 \times 10^{-3}$ 和 $1.34 \times 10^{-3} \sim 2.47 \times 10^{-3}$ 。可以看出，基于 PBTK 模型和剂量-反应模型，由暴露水平计算出的风险值符合实际发病情况。由于本文中采用欧美成人的生理毒代动力学模型参数，会与我国成人的结果存在个体差异，作者将在后续研究中对此问题进行重点探讨。此外，本文中提出的方法不仅仅适用于苯，也可应用于其他职业性致癌物质，但模型参数需要针对不同的物质重新进行确定。

露健康风险模型，可以定量评估对人体有害的职业暴露危险源，提供工人致癌概率数据，为我国职业伤害的预防和管理提供科学依据。

参考文献:

- [1] National Academy of Sciences (NAS). Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process [R]. Washington DC: National Academy Press 1983
- [2] U S Environmental Protection Agency. Guidelines for carcinogen risk assessment [R]. NCEA-F-0644A 2003.
- [3] 王阳, 刘茂. 基于剂量-反应模型的苯职业暴露健康风险定量评价方法研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2008, 26 (2): 77-80.
- [4] 王广基. 药物代谢动力学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005 222-252.
- [5] Krewski D, Withey JR, Ku Lung-fa et al. Applications of physiologic pharmacokinetic modeling in carcinogenic risk assessment [J]. Environmental Health Perspectives 1994, 102 (SUPP11): 37-50.
- [6] Andersen ME, Krishnan K. Physiologically based pharmacokinetics and cancer risk assessment [J]. Environmental Health Perspectives 1994, 102 (SUPP11): 103-108.
- [7] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Benzene [R]. U S Department of Health and Human Services Atlanta GA 2007.
- [8] Bois FY, Jackson ET, Pekari K et al. Population toxicokinetics of benzene [J]. Environmental Health Perspectives 1996, 104: 1405-1411.
- [9] Hadlad S, Pelekis M, Krishnan K. A methodology for solving physiologically based pharmacokinetic models without the use of simulation softwares [J]. Toxicology Letters 1996, 85: 113-126.
- [10] Brown EA, Shelley ML, Fisher JW. A pharmacokinetic study of occupational and environmental benzene exposure with regard to gender [J]. Risk Analysis 1998, 18 (2): 205-213.
- [11] Edler L, Kopp-Schneider A. Statistical models for low dose exposure [J]. Mutation Research 1998, 405: 227-236.
- [12] Kodelir L, Chen J, Delongchamp RR et al. Hierarchical models for probabilistic dose-response assessment [J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2006 (45): 265-272.
- [13] Cox LA, Ricci PE. Reassessing benzene cancer risks using internal doses [J]. Risk Analysis 1992, 12 (3): 401-410.
- [14] Kaneko T, Wang PY, Sato A. Benzene-associated leukemia and its risk assessment [J]. Journal of Occupational Health 1997, 39: 159-178.
- [15] Yin SN, Li GL, Tai FD et al. Leukemia in benzene workers: a retrospective cohort study [J]. British Journal of Industrial Medicine 1987, 44: 1124-1128.
- [16] Yin SN, Li GL, Tai FD et al. A retrospective cohort study of leukemia and other cancers in benzene workers [J]. Environmental Health Perspectives 1989, 82: 207-213.
- [17] Aksoy M. Hematoxicity and carcinogenicity of benzene [J]. Environmental Health Perspectives 1989, 82: 193-197.

本文介绍的健康风险评价方法通过借鉴国外建立的苯暴