

• 经验交流 •

基于 MCSim 软件的苯职业暴露健康风险分析方法及应用

MCSim-based assessment method on benzene occupational exposure risk and its application

李敏嫣^{1,2}, 黄德寅², 刘茂³, 张倩²

(1. 天津医科大学公共卫生学院, 天津 300070; 2. 天津渤海化工集团有限责任公司劳动卫生研究所, 天津 300051; 3. 南开大学城市公共安全研究中心, 天津 300071)

摘要: 在某凝析油炼制作业场所的案例中, 采用 FLUENT 计算机模拟方法预测复杂场景下环境中苯的外暴露浓度, 并利用 SPSS 软件处理浓度数据, 得到空气中污染物的浓度场分布。利用蒙特卡洛模拟软件 MCSim 建立苯的生理药代动力学模型, 将浓度分布数据代入模型求解, 以预测工人体内各器官中苯及其代谢物质的内剂量浓度和致癌风险范围。在装置区 8 个点发生跑冒滴漏并正常采样的条件下, 如果不采取个体防护, 1#常减压生产装置区工人的致癌风险在 $10^{-3} \sim 10^{-2}$, 高于可接受风险的水平, 因此需要采取相关措施降低风险。

关键词: 健康风险评估; 苯职业暴露; 生理药代动力学模型; 剂量-反应关系; MCSim 软件

中图分类号: R135.12 文献标识码: B
文章编号: 1002-221X(2014)06-0438-03
DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2014.06.017

我国的健康风险评估工作始于 20 世纪 90 年代初, 以介绍和应用国外研究成果为主。当前, 国内健康风险评估的研究基本上采用美国国家环保局 (US EPA) 推荐的健康风险评估模型。国内学者利用健康风险评估四步法, 将生理药代动力学模型与蒙特卡洛模拟相结合, 分别评估了三氯乙烯急性暴露^[1]、苯慢性暴露^[2-4]、氯乙烯^[5]和 1,3-丁二烯慢性暴露^[6]的健康风险。本文依据风险评估的四步法, 对职业暴露于苯的致癌风险进行定量评价, 对工作场所中的危险源进行辨识, 对暴露人群在此环境下长期工作的潜在致癌风险做出定量估计。

1 对象方法

1.1 对象

选用某石化集团凝析油炼制项目作为苯暴露职业健康风险评估的案例。该项目为满足增产乙烯裂解原料的需要, 利用常减压蒸馏装置加工南帕斯凝析油。常减压装置区外操作人员承担巡视、现场仪表控制操作、开关阀门、现场检维修监管、采样协助与监管、电脱盐系统注有机胺及中和缓蚀剂、装置区清洁卫生等工作。巡检频率为每 2 h 巡检 1 次, 每次 1 h 左右, 每班在现场累计 4~6 h。采用密闭采样器, 每班采样 2 次。

1.2 方法

1.2.1 风险辨识

1.2.1.1 职业危害因素 装置区采用凝析油为炼制原料, 凝析油的成分复杂, 遇热可分解出有毒烟雾, 基本成分与其他原油相似。在石油炼制过程中存在硫化氢、硫醇、苯、甲苯、二甲苯、噪声、高温等多种职业病危害因素。

1.2.1.2 苯暴露的健康危害 长期接触较低浓度苯可引起慢性中毒, 多数患者出现神经系统症状。慢性苯中毒主要损害造血系统。苯已被确认为人类致癌物, 我国卫生部颁布的《高毒物品目录》将苯列入其中。《职业病危害因素分类目录》中, 苯被列为可能导致苯中毒和白血病的职业病危害因素。

1.2.1.3 暴露途径 凝析油加工过程中石脑油的苯含量高, 通过跑冒滴漏等逸散到工作环境空气中, 作业工人长期暴露于低浓度的苯, 不能忽视其致癌风险。

苯在生产环境中主要以蒸气形式经呼吸道进入人体, 皮肤吸收很少。经消化道吸收完全, 但在职业暴露中研究意义不大。

1.2.2 暴露评价 FLUENT 软件可用于研究复杂场景下的职业暴露。假设气象条件为无风状态, 8 个点发生跑冒滴漏, 装置区内的苯浓度场分布如图 1 (封三)。利用该软件模拟巡检、采样等正常工况下装置区内苯的浓度分布^[7], 并以 SPSS 19.0.0 软件进行单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验, 其结果见表 1。

表 1 正常工况下不同模拟场景的空气中苯浓度分布 ($\bar{x} \pm s$)

模拟场景	分布	苯浓度 (mg/m ³)
电脱盐采样	Normal	279.25 ± 474.47
含硫污水采样	Normal	285.59 ± 491.02
初顶轻石脑油采样	Normal	745.67 ± 285.99
跑冒滴漏下的巡检	Lognormal	1.92 ± 1.60

1.2.2.1 生理药代动力学模型的选择 本研究使用的吸入苯的人类生理药代动力学 (PBPK) 模型包括以下房室: 脂肪、充分灌注室、不充分灌注室、肝脏和肾脏, 不考虑口服和皮肤接触途径, 假定代谢只在肝脏和肾脏中发生。苯的大部分代谢发生在肝脏中, 该 PBPK 模型考虑了酶的带状分布, 将肝脏分为 3 个区域 (见图 2)。

其中, PMA—苯巯基尿酸, MA—粘糠酸, HQ—氢醌, PH—苯酚, CYP2E1—肝脏内细胞色素氧化酶 P450 2E1, GST—谷胱甘肽-S-转移酶, EH—环氧化物水化酶。

收稿日期: 2013-09-04; 修回日期: 2014-03-20
基金项目: 天津市科技支撑计划重点项目 (13ZCZDSY02300)
作者简介: 李敏嫣 (1986—), 女, 实习研究员, 硕士, 研究方向: 职业健康风险评估。

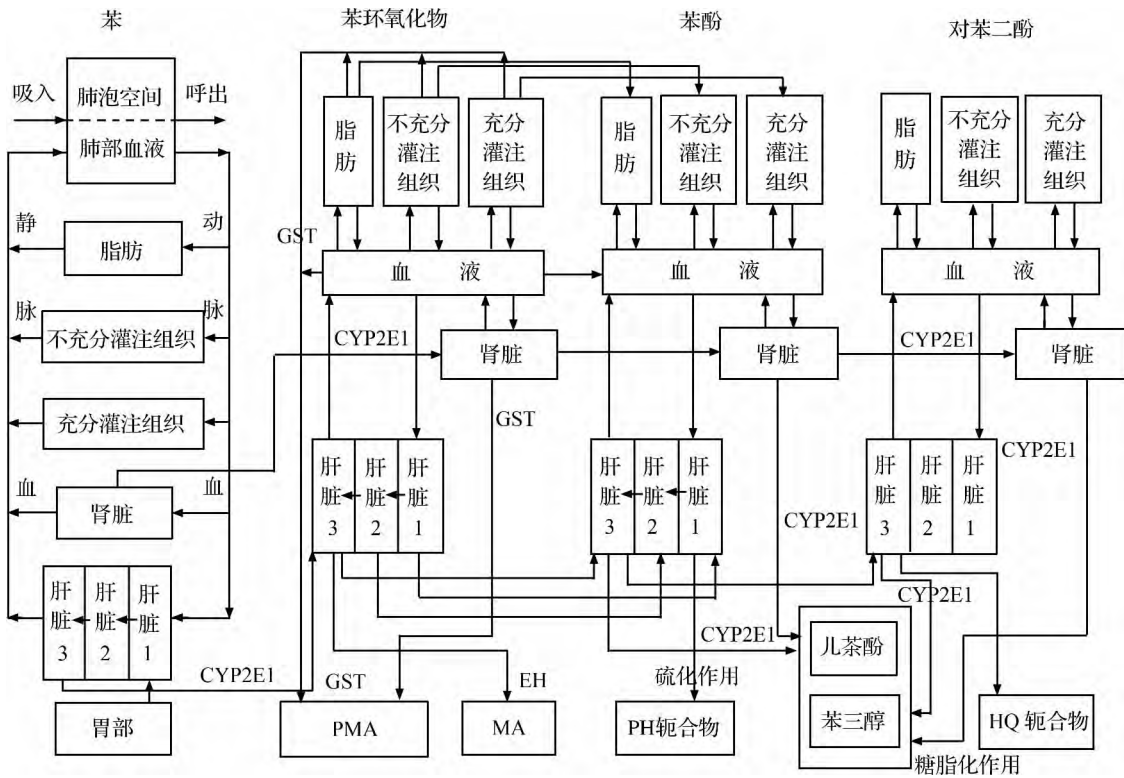


图 2 苯在人体内代谢的 PBPK 模型

1.2.2.2 生理药代动力学模型参数的选择^[8] 为描述苯在人体内代谢的生理药代动力学过程, PBPK 模型中的参数取自 Yokley 等人的研究。其中部分参数的取值服从一定的分布, 需要根据样本数据估计。待确定的模型参数包括由对硝基苯酚到对硝基邻苯二酚的氧化过程的 CYP 2E1 特定活性参数 V_{2E1} , 两种硫转移的 PH 最大代谢速率 V_{PH1} 和 V_{PH2} , 氢醌轭合 (主要是糖脂化作用) 的最大速率 V_{HQ} 。苯氧化为 PMA 和 MA 的一阶代谢速率 k_3 和 k_4 也因人而异。Yokley 利用蒙特卡洛-马尔科夫链拟合了这些模型参数, 得到其贝叶斯后验分布。此外, 正常成年人安静时肺泡通气量约为 450.0 L/h, 心输出量为 336.0 L/h。

1.2.2.3 生理药代动力学模型求解 MCSim 软件^[9] 是代数或微分方程中常用的模型和统计工具, 可用于实现优化的蒙特卡洛分析。该软件包括模型生成程序和模拟程序。根据苯的 PBPK 模型及相关参数, 利用 MCSim 软件编写代码作为苯暴露的“.model”文件。

假定工人寿命为 70 年, 在其 30 年的职业中暴露于苯的时间加权平均内剂量浓度称为终生平均内剂量浓度, 用 $CV_{BZ_{终生}}$ 表示。

$$CV_{BZ_{终生}} = \frac{AUC_{30\text{年靶器官内剂量}}}{70} \quad (1)$$

装置区外操作工实行四班二运转, 假设以 36 h 为一个周期, 每周内各采样点分别采样 2 次, 每次 10 min, 一班共巡检 5 h。进行 10 000 次蒙特卡洛模拟, 输出结果为初次暴露后第 792 h 和 828 h 静脉血中的苯浓度及这段时间内的曲线下面积 (ΔAUC)。图 3 为上述暴露场景下外操作工静脉血中苯浓

度随时间的变化。

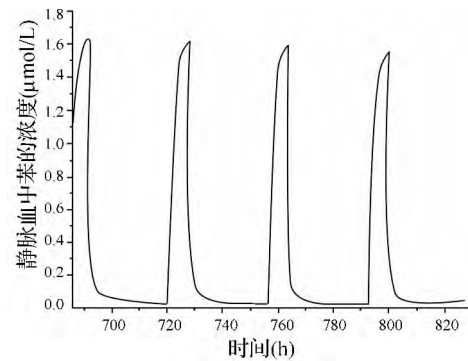


图 3 外操作工体内静脉血中苯浓度随时间的变化

上述场景暴露下外操作工的静脉血中苯的终生平均内剂量浓度 $CV_{BZ_{终生}}$ (mg/m^3) 为

$$CV_{BZ_{终生}} = \frac{\Delta AUC}{36 \times 70} \times 30 \times 78.11 \quad (2)$$

其中 ΔAUC 表示暴露足够长时间后一个周期内的曲线下面积, $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。

利用 SPSS 软件对 $CV_{BZ_{终生}}$ 进行单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验, 结果符合均值为 10.1761、标准差为 5.6153 的正态分布。

1.2.3 剂量-反应评价 在剂量-反应评价中, US EPA 推荐使用多阶模型进行致癌风险的定量估计。原因是多阶模型反映了目前普遍认可的致癌过程, 即正常细胞在成为恶性细胞前, 必须经过一系列不可逆的转变或阶段。

Armitage 和 Doll^[10] 用多阶模型计算持续 t 时间暴露于固定

剂量 d 的肿瘤发生概率 $P(d)$ 。为方便应用, Crump 等人^[11]提出了修正的多阶模型:

$$P(d) = 1 - \exp[-ct^k \prod_{i=0}^k (q_i a^k)] \quad (3)$$

根据王阳^[2]的研究, 公式最终可表示为

$$Pr(d) = 4.71 \times 10^{-5} + (1 - 4.71 \times 10^{-5}) \times [1 - \exp(-4.59 \times 10^{-5} \times d^2)] \quad (4)$$

1.2.4 风险表征 健康风险评价的不确定性主要来自暴露评价和剂量-反应评价。在暴露评价中, 监测过程本身的偏差、对有害物质浓度的估算过程等是造成不确定性的主要因素。剂量-反应评价中动物实验和流行病学调查过程本身的偏差、利用各种模型进行种属间和不同剂量-反应关系推算、计算过程中各种参数的选择等是造成不确定性的主要因素。这些因素都会影响评价结果对实际风险的真实反映, 即造成了评价结果的不确定性。蒙特卡洛模拟可以用于定量风险分析中不确定性的研究^[12]。

利用 MCSim 软件进行蒙特卡洛模拟, PBPK 模型中的相应代谢参数分布取自 Yokley 等人^[8]的研究结果, 输出静脉血中苯的浓度随时间的变化。将计算出的职业暴露于苯的终生平均内剂量浓度 $CV_BZ_{终生}$ 代入公式 (4), 利用 Crystal Ball 水晶球软件计算致癌风险。

2 结果

将内剂量分布代入多阶模型进行风险表征, 模拟出个人致癌风险范围如图 4 (封三) 和表 2, 致癌风险预测值均值 0.006 164, 中值 0.004 877, 标准差 0.005 458。

表 2 各百分位数对应致癌风险值

百分位数	预测值	百分位数	预测值
0%	0.000 047	60%	0.006 138
10%	0.000 468	70%	0.007 906
20%	0.001 534	80%	0.009 836
30%	0.002 502	90%	0.013 301
40%	0.003 606	100%	0.030 686
50%	0.004 877		

由风险表征结果可以看出, 在装置区内 8 个点发生跑冒滴漏及工人正常巡检和采样的暴露场景下, 如不采取个体防护, 1#常减压生产装置区工人的致癌风险在 $10^{-3} \sim 10^{-2}$, 高于可接受风险的水平, 因此在场区内工作时要注意以下几点: (1) 采样时尽量站在采样口的上风向, 以减少苯的暴露; (2) 在浓度较高的位置采样时, 应根据需要佩戴呼吸防护用品; (3) 当跑冒滴漏点的数量和油量增加, 或者工人操作不当时, 各个位置的暴露浓度可能高于本研究模拟出的数值, 相应的致癌风险也会增加, 因此工人要严格按照规定操作, 如果发生泄漏或者严重的跑冒滴漏, 要及时处理和防护。

3 讨论

近年来, 国内外对于职业健康风险的研究已经具有一定的广度和深度, 提出了一些较为完善的苯职业暴露评价方法^[1-3]。

本研究重点在暴露评价部分, 基于 FLUENT 技术对污染物浓度场进行模拟, 通过 SPSS 软件对浓度数据进行处理, 得到工人在复杂场景下环境中苯的外暴露浓度分布; 将不确定性融入生理药代动力学模型中, 考虑酶的作用和苯的多种代谢产物之间的相互影响, 利用 MCSim 蒙特卡洛模拟软件预测苯及其代谢物在人体各组织器官内的浓度。将暴露评价与健康风险评价四步法中的风险辨识、剂量-反应评价和风险表征相结合, 定量评价工作场所职业暴露于苯的终生致癌风险。

目前人类 PBPK 模型参数多选用国外数据, 针对中国人的相关参数较少, 这部分工作有待通过生物标志物的检测, 利用贝叶斯估计方法进一步完善。

参考文献:

- [1] 施婕. 突发毒气泄漏事故的急性健康风险分析研究 [D]. 天津: 南开大学, 2009.
- [2] 王阳, 刘茂. 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估方法 [J]. 中国工业医学杂志, 2009, 22 (1): 34-37.
- [3] 黄德寅, 张倩, 刘茂. 苯作业职业暴露评估与致癌风险模拟 [J]. 中国工业医学杂志, 2011, 24 (3): 163-168.
- [4] Huang D Y, Zhang Q, Zhang J, et al. Modeling of occupational exposure to benzene and health risk of workers in styrene production [A]. 5th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering [C]. 2011.
- [5] 张倩, 黄德寅, 刘茂. 氯乙烯代谢的生理药代动力学研究 [A]. 风险分析和危机反应的创新理论和方法——中国灾害防御协会风险分析专业委员会第五届年会论文集 [C]. 2012.
- [6] Zhang Q, Huang D Y, Liu M. Study on carcinogenic risk evaluation for 1,3-butadiene-exposed workers [A]. 5th International Conference on Environmental Pollution and Public Health (EPPH) [C]. 2012.
- [7] 黄德寅, 刘茂, 李敏嫣, 等. 基于 CFD 技术的工作场所苯职业暴露模拟分析 [J]. 中国工业医学杂志, 2012, 25 (4): 243-246.
- [8] Karen Yokley, Hien T Tran, Kaija Pekari, et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling of benzene in humans: a Bayesian approach [J]. Risk Analysis, 2006, 26: 925-943.
- [9] Bois F Y. GNU MCSim User's Manual [EB/OL]. Free Software Foundation Inc., 2013 [2013-05-30]. <https://www.gnu.org/software/mcsim/mcsim.html>.
- [10] Armitage, P, Doll. Stochastic models for carcinogenesis [C] // Proceedings of the Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability. Berkeley, CA: University of California Press, 1961: 19-38.
- [11] Crump K S, Guess H A, Deal K L. Confidence intervals and tests of hypotheses concerning dose response relations inferred from animal carcinogenicity data [J]. Biometrics, 1977, 33: 437-451.
- [12] Sassi G, Magnetti Vernai A, Ruggeri B. Quantitative estimation of uncertainty in human risk analysis [J]. Journal of Hazardous Materials, 2007, 145: 296-304.

碲化镉量子点对小鼠肾脏的氧化损伤作用 (正文见403~405页)

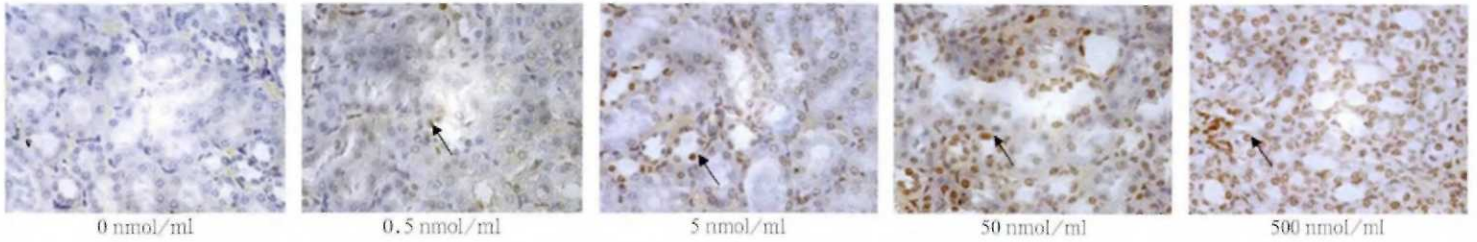


图1 小鼠肾细胞8-OHdG免疫组化检查结果(×400)

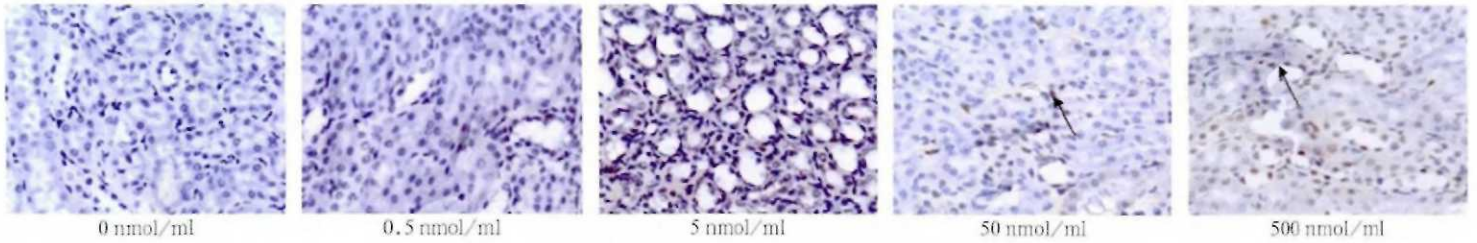


图2 小鼠肾细胞凋亡检查结果(×400)

壬基酚对仔鼠皮质部星形胶质细胞GFAP的影响 (正文见435~437页)

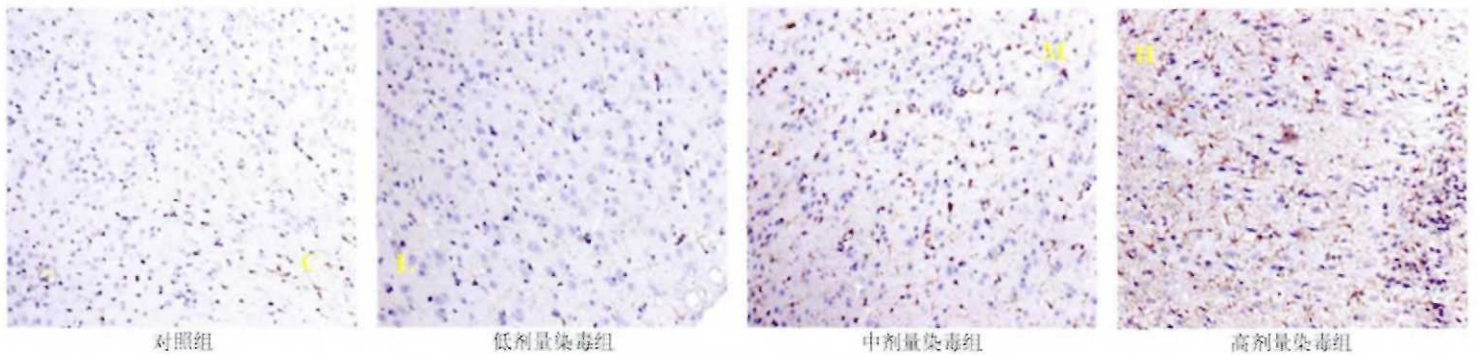


图1 各实验组21 d仔鼠皮质GFAP蛋白表达(×200)

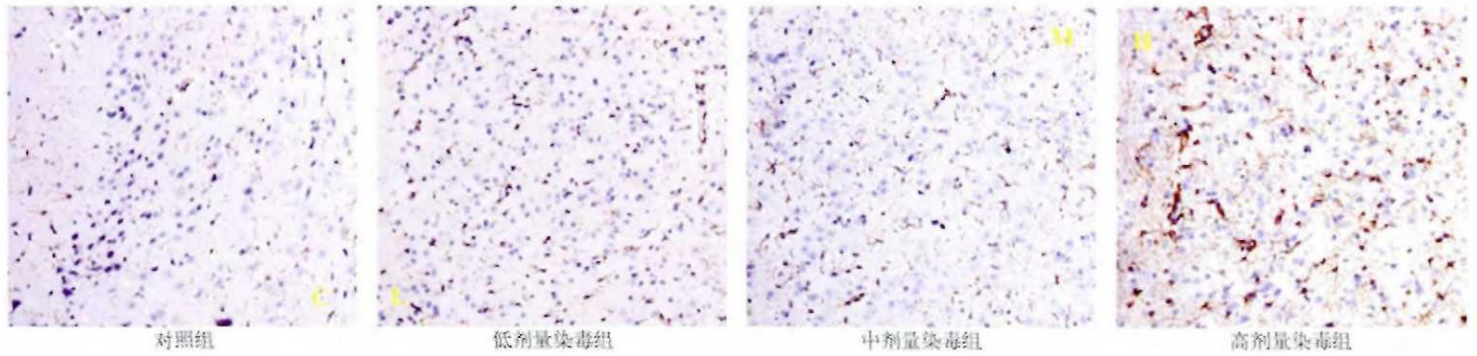


图2 各实验组60 d仔鼠皮质GFAP蛋白表达(×200)

基于MCSim软件的苯职业暴露健康风险分析方法及应用 (正文见438~440页)

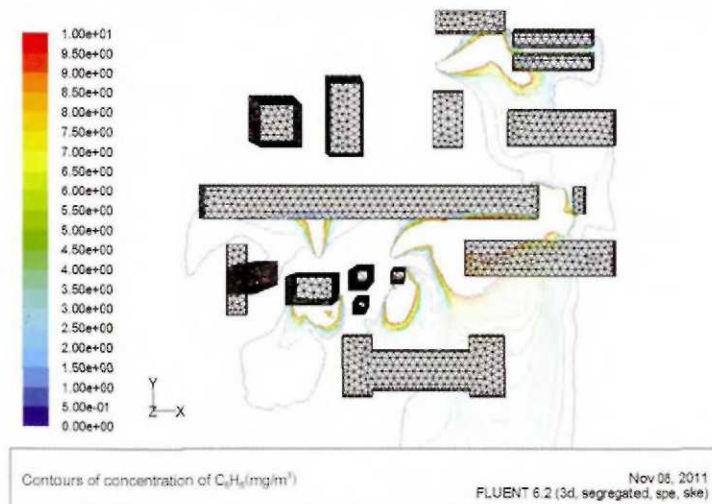


图1 8个点跑冒滴漏情况下装置区内的苯浓度场分布

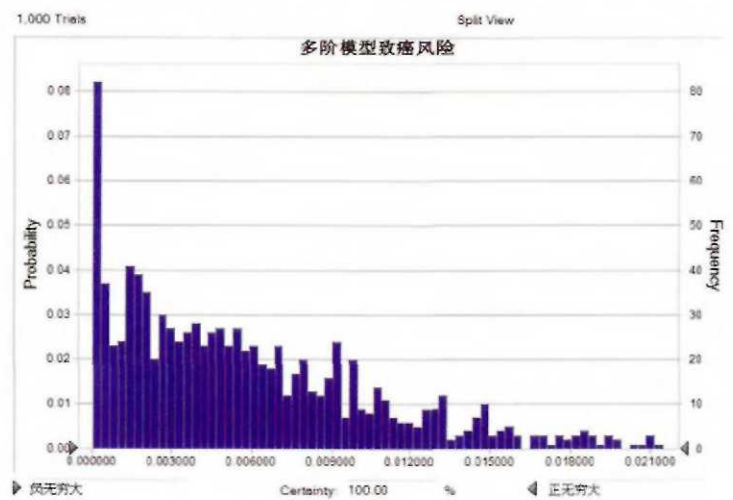


图4 多阶模型方法致癌风险分布频率