

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20171102001

宋韬, 黄青, 徐琪依, 等. 烧烤场景中基于 PBPK 模型的人群 PAHs 暴露评估[J]. 生态毒理学报, 2018, 13(3): 146-155

Song T, Huang Q, Xu Q Y, et al. Exposure assessment on polycyclic aromatic hydrocarbons from barbecue scene based on PBPK model [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2018, 13(3): 146-155 (in Chinese)

烧烤场景中基于 PBPK 模型的人群 PAHs 暴露评估

宋韬^{1,2}, 黄青^{1,2,*}, 徐琪依^{1,2}, 柴源^{1,2}

1. 暨南大学环境学院, 广州 510632

2. 广东省环境污染与健康重点实验室, 广州 510632

收稿日期: 2017-11-02 录用日期: 2017-12-26

摘要: 为探究烧烤场景中人群多环芳烃(PAHs)的暴露特征与健康风险, 使用美国环保署推荐的计算模型和基于生理的药代动力学模型(PBPK)模拟了我国人群的 PAHs 外暴露剂量和健康风险以及内暴露剂量变化情况。结果表明: 1) 普通居民和职业人群日均苯并[a]芘等效摄入剂量为(50±3) ng·d⁻¹和(179±98) ng·d⁻¹, 其终生致癌风险为 7.57×10⁻⁷~1.28×10⁻⁵, 均在可接受范围内; 2) 普通居民暴露后体内组织中 PAHs 内暴露标志物芘的最大浓度范围依次为肝(6.52~8.67 ng·L⁻¹)>肾(0.97~1.12 ng·L⁻¹)>静脉血(0.71~0.94 ng·L⁻¹)>皮肤(0.64~0.75 ng·L⁻¹)>脂肪(0.36~0.56 ng·L⁻¹), 职业人群暴露后体内组织芘最大浓度为脂肪(2.97 ng·L⁻¹)>皮肤(1.14 ng·L⁻¹)≥肾(1.14 ng·L⁻¹)>肝(0.57 ng·L⁻¹)>静脉血(0.17 ng·L⁻¹); 3) 膳食是普通人群的主导暴露途径, 会导致肝组织浓度最大; 呼吸和皮肤接触是职业人群的主导暴露途径, 会导致脂肪组织浓度最大; 4) 暴露标志物芘的组织总富集量关系为职业人群(48 ng·d⁻¹)大于普通人群(6~11 ng·d⁻¹)。

关键词: 多环芳烃; 人体组织; PBPK 模型; 肝; 芘; 生物标志物

文章编号: 1673-5897(2018)3-146-10 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Exposure Assessment on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons from Barbecue Scene Based on PBPK Model

Song Tao^{1,2}, Huang Qing^{1,2,*}, Xu Qiyi^{1,2}, Chai Yuan^{1,2}

1. College of Environment, Jinan University, Guangzhou 510632, China

2. Guangdong Key Laboratory of Environmental Pollution and Health, Guangzhou 510632, China

Received 2 November 2017 accepted 26 December 2017

Abstract: To investigate the exposure characteristics and health risk from the barbecue scene, the external and internal exposure doses of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in Chinese population were simulated with both the equations recommended by United States Environmental Protection Agency and the physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model. The results showed: 1) The equivalent doses of the average daily benzo[a]pyrene intake by the ordinary residents and the occupational population were (50±3) and (179±98) ng·d⁻¹, respectively. The life-time carcinogenic risk was 7.57×10⁻⁷-1.28×10⁻⁵, which was within the acceptable range; 2) The maximum concentrations of pyrene (biomarkers of PAHs) in different tissues of the ordinary residents after exposure were liver

基金项目: 国家自然科学基金(51308257)

作者简介: 宋韬(1993-), 男, 硕士研究生, 研究方向为环境模型应用, Email: xiaowenxinran@qq.com

* 通讯作者 (Corresponding author), E-mail: huangqing@jnu.edu.cn

(6.52-8.67 ng·L⁻¹), kidney (0.97-1.12 ng·L⁻¹), venous blood (0.71-0.94 ng·L⁻¹), skin (0.64-0.75 ng·L⁻¹) and fat (0.36-0.56 ng·L⁻¹), respectively. Meanwhile, in occupational population the values were fat (2.97 ng·L⁻¹), skin (1.14 ng·L⁻¹), kidney (1.14 ng·L⁻¹), liver (0.57 ng·L⁻¹) and venous blood (0.17 ng·L⁻¹), respectively; 3) Dietary was found to be the dominant exposure way for the ordinary residents, leading to the highest concentration of pyrene in liver. Inhalation and dermal contact were the dominant ways for the occupational population, leading to the highest concentration of pyrene in fat; 4) The total daily accumulation of pyrene in the occupational population (48 ng·d⁻¹) was higher than that in the ordinary residents (6-11 ng·d⁻¹).

Keywords: PAHs; human tissues; PBPK model; liver; pyrene; biomarker

有机污染物暴露水平与健康风险问题一直是环境与健康领域的主要研究方向之一,有重要的现实意义和研究价值。多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)作为环境中最常见的一类有机污染物,其来源很大一部分为人为源,主要体现为工业源、交通源和生活源等^[1]。其中,生活源由于浓度低、频率不固定等特点,其暴露风险容易被人们忽视,烧烤源就是其中一个典型代表。随着人们生活方式的改变,更多的人们喜欢烧烤类的食物,甚至形成一种独特的饮食方式。在烧烤活动中,生物质燃料的不完全燃烧或肉类食品脂肪的高温热解会产生大量 PAHs 类化合物,对近距离接触烧烤源的厨师、服务员等人群以及食客产生较大的健康影响^[2-3]。通常,PAHs 会通过呼吸作用、皮肤吸附、膳食暴露等途径进入人体^[4-6],在细胞色素酶的代谢作用下 PAHs 在体内降解,并通过排泄物排出体外^[5-8]。

生理药代动力学(physiologically-based pharmacokinetic, PBPK)模型是广泛适用于各类暴露场景^[9-14]的环境模型之一,其特点在于可以定量预测目标化合物在暴露对象体内的吸附、分布、代谢动力学过程,并能够根据实际或假设的环境条件进行暴露模拟。PBPK 模型已经被研究人员大量地应用于多种化合物暴露剂量的模拟,如苯并[a]芘(B[a]P)^[9-11]、溴代二氯甲烷^[12]、双酚 A^[13]、PAEs^[14]、镉^[15]、DDTs^[16]等。我们尝试使用基于中国人群参数建立的 PBPK 模型来解决本地化烧烤场景中国居民 PAHs 的暴露剂量相关问题。

目前,已经有大量文献报道不同人群尿液中羟基多环芳烃(OH-PAHs)浓度水平^[17-19]。然而,人体组织内暴露标志物浓度的浓度确因样品难以获得与实验困难等原因,数据则相对较少。本文利用蒙特卡罗法和本地化的 PBPK 模型分别模拟烧烤源暴露人群 PAHs 外暴露剂量与各人群体内组织中 PAHs 暴露标志物浓度变化过程,计算了人群终身致癌风险

和暴露标志物富集水平。探讨了暴露途径、性别等因素对暴露剂量、标志物浓度的影响,为环境健康模型模拟提供可参考案例。

1 材料与方法(Materials and methods)

1.1 实验方案

为了分析不同人群暴露于烧烤源后的 PAHs 外暴露水平与模拟人群各组织中 PAHs 暴露标志物浓度,本研究建立了如下相应的蒙特卡罗模型与 PBPK 模型。年龄、性别、职业差异是环境暴露水平与人体健康评估中 3 种重要的影响因素。本研究中,我们选取了 4 组不同人群作为暴露对象,分别有:成年男性,成年女性,儿童(6~12 岁,不区分性别),职业人群。职业人群是指近距离接触烧烤源,日均暴露时间和频率均高于普通居民的厨师、服务员等相关从业人群。为了简化模型,假定职业人群的暴露参数除呼吸速率(IR_{inh})外与成年男性相同。选择 2013 年一次野外采样^[20]的烧烤源环境数据(距离烤炉 2 m 和 10 m 处)作为 PAHs 暴露条件,进行内、外暴露剂量评估。

外暴露剂量使用 B[a]P 等效浓度(B[a]P-eq)计算得到。暴露条件根据 Wu 等^[20]的研究确定为:气相 B[a]P-eq(3.7±5.5) ng·m⁻³、颗粒相(10±8.7) ng·m⁻³(2 m 处)和气相(2.5±3.8) ng·m⁻³、颗粒相(2.5±0.5) ng·m⁻³(10 m 处)。而对于内暴露,则采用 PAHs 的一种单体——芘在人体内的“组织-时间序列浓度”(tissues time-course concentration)模拟描述,暴露条件根据 Wu 等^[20]和 Li 等^[21]的研究确定为空气环境中芘浓度为(155±5) ng·m⁻³,烧烤类食物中芘含量平均值为 99 μg·kg⁻¹。把实验对象中的成年男性、成年女性、儿童作为非职业组,暴露途径有呼吸、皮肤接触和膳食暴露,假定其平均进食时间作为暴露时长,约为 1 h·d⁻¹。而职业人群则通过呼吸、皮肤接触暴露于 PAHs,并选择法定每日工作时间上限 8 h(8 h·d⁻¹)作为日均暴露时长。

1.2 外暴露模拟与健康风险

日均摄入量(estimated daily intake, EDI)根据暴露途径分为呼吸(inh)、皮肤接触(der)和膳食摄入(diet),分别根据式(1~4)在 Matlab 平台上进行蒙特卡洛模拟运算,循环次数为 1 000 次。每组 1 000 个独立的模拟结果再通过正态拟合函数 normfit 得出 $\alpha = 0.05$ 条件下的 EDI 均值与标准差。

$$EDI_{inh}(ng \cdot d^{-1}) = (C_g + C_p) \cdot IR_{inh} \cdot ET \quad (1)$$

$$EDI_{der}(ng \cdot d^{-1}) = C_g \cdot k_p \cdot SA \cdot f_{sa} \cdot ET \quad (2)$$

$$EDI_{diet}(ng \cdot d^{-1}) = C_{food} \cdot IR_{diet} \quad (3)$$

$$EDI = EDI_{inh} + EDI_{der} + EDI_{diet} \quad (4)$$

其中, $C_g, C_p(ng \cdot m^{-3})$ 分别表示气相、颗粒相 B[a]P-eq 浓度; $IR_{inh}(m^3 \cdot h^{-1})$ 表示呼吸速率,对于男、女、儿童、职业人群取值分别为 U(6.7, 11.1), U(6.3, 8.7), U(7.0, 9.2), U(17.2, 28.5)(U 为均匀分布); $k_p(m \cdot h^{-1})$, B[a]P 的皮肤渗透系数,取值为 $2.5 m \cdot h^{-1[6]}$; SA (m^2) 是皮肤表面积; f_{sa} 是皮肤暴露比例,取值 25%^[20]; ET ($h \cdot d^{-1}$) 表示暴露持续时长,对非职业人群和职业人群分别为 $1 h \cdot d^{-1}$ 和 $8 h \cdot d^{-1}$; $C_{food}(ng \cdot g^{-1})$ 是食物中的 B[a]P-eq 浓度,数值取 $0.4 \sim 0.6 ng \cdot g^{-1[13]}$ 。 $IR_{diet}(g \cdot d^{-1})$ 代表日均食物摄入量,取值分别为成人为 $98.4 g \cdot d^{-1}$, 儿童为 U(68.1, 88.9) $g \cdot d^{-1}$ 。

人群终身致癌风险按照式(5)计算:

$$ILCR = \sum CSF_i \cdot EDI \cdot ED \cdot EF \cdot cf \cdot bw^{-1} \cdot AT^{-1} \quad (5)$$

其中,CSF_i,经呼吸、皮肤接触、膳食暴露途径的致癌斜率因子分别为 3.14、37.4、7.3 $kg \cdot d \cdot mg^{-1}$ (US EPA, 2013);ED,终身暴露年数,成人取 52 年,儿童取 6 年;EF,暴露频率,假定职业人群每周工作 5 d,可得到 $260 d \cdot a^{-1}$;cf,转化系数, 10^{-6} ;AT,平均时长,25 550 d。

1.3 内暴露模拟(PBPK 模型建立)

芘作为美国环保署(US EPA)推荐的 16 种优控 PAHs 之一,芘和它的主要代谢物(1-羟基芘)无论是对非职业或职业人群都被认为是非常有效的 PAHs 暴露标志物^[17-18]。因此,本研究选择模拟人暴露于芘后的体内血液循环过程、肺部气血交换过程、皮肤吸附、肝代谢等生化过程。基于先前的研究^[9,11,13-14],本研究根据物质平衡原理建立了如图 1 中所示的 PBPK 模型结构。房室具体包括肺、脂肪、皮肤、肾、肝、血液,均认为是灌注限制(perfused-limited)组织。

1.3.1 模型参数

本研究中,所用的 PBPK 模型生理参数包括不同人群的组织体积(V_i)、组织血流量(Q_i)、体重(bw)、皮肤表面积(SA)、呼吸速率(IR_{inh})(表 2)。通常情况

下,模型中组织体积与组织血流量可以分别通过对象的体重和心输出量(cardiac output, CO)计算得出(式 6, 7)^[22-23]。式(6, 7)中, i 代表脂肪、皮肤等组织,比率系数(V_{ic}, Q_{ic})在表 1 中给出。心输出量同样也可通过暴露对象体重计算得出^[13](式 7)。同时,体重、皮肤表面积、呼吸速率等暴露参数也是模型生理参数的一部分(表 2),取值参考自《中国人群暴露参数手册》。模型中的物化参数只与化合物本身性质有关,用于表示化合物经皮接触、经口摄入以及组织-血液、空气-血液分配系数,不同的污染物有各自的分配系数和皮肤渗透系数。其中皮肤渗透系数(k_p),气-血分配系数参考 Heredia-Ortiz 等的结果^[9]。组织-血液分配系数参考 Brown 等^[23]的结果。

经口摄入系数(oral absorption coefficient, k_o)用于表示食入剂量被人体(肝组织)吸收的速率大小,它直接决定了膳食暴露途径中,组织浓度的动力学过程。本研究中,综合了 Haddad 等^[25]、Crowell 等^[11]和 Viau 等^[4]3 篇早期关于大鼠/小鼠 PAHs 经口芘暴

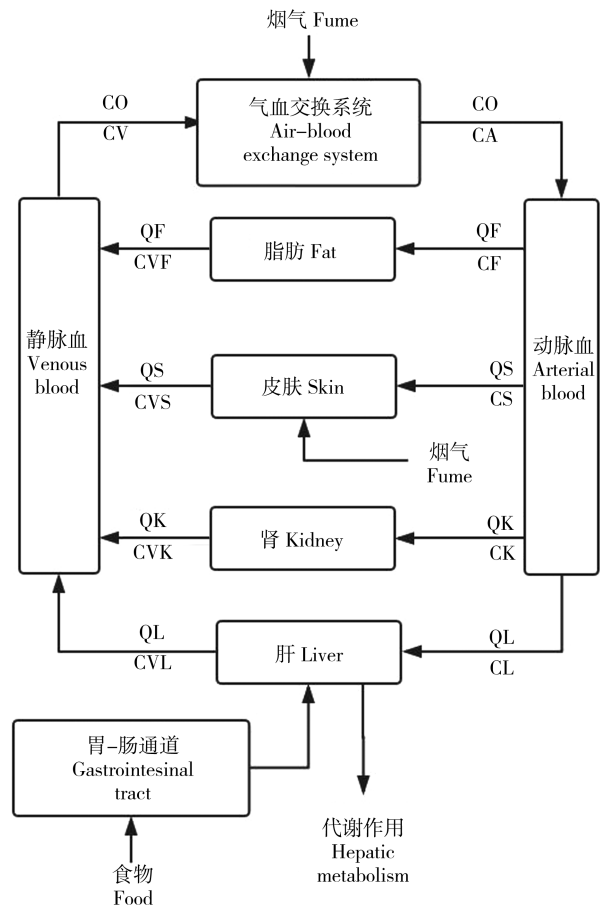


图 1 PBPK 模型结构

Fig. 1 PBPK model structure

表1 生理参数表: 血流量比例, 组织体积比例与组织-血分配系数
Table 1 Physiological parameters: blood flow fraction, volume fraction and tissues-blood partition coefficients

参数 Parameters	缩写 Abbreviation	男性, 儿童, 职业人群(女性) Men, children, occupational population (Women)	来源 References
血流量比例 Blood flow fraction			
脂肪 Fat	Q_{fc}	0.05(0.91)	[24]
肝 Liver	Q_{lc}	0.25	[23]
肾 Kidney	Q_{kc}	0.19	[23]
皮肤 Skin	Q_{sc}	0.058	[23]
体积比例 Volume fraction			
脂肪 Fat	V_{fc}	0.23(0.3)	[22]
肝 Liver	V_{lc}	0.026	[23]
肾 Kidney	V_{kc}	0.0044	[23]
皮肤 Skin	V_{sc}	0.0371	[23]
血液 Blood	V_{bc}	0.079	[12]

表2 中国人群暴露参数
Table 2 Chinese population exposure parameters

暴露参数 Exposure parameters	成年男性 Adult men	成年女性 Adult women	儿童 Children	职业人群 Occupational population
体重/kg Body weight/kg	62.7	54.4	26.5~36.8	62.7
皮肤面积/m ² Skin surface area/m ²	—	—	—	1.4~2.0
暴露比例/% Exposure fraction/%	—	—	—	25
呼吸速率/(L·min ⁻¹) Inhalation rate/(L·min ⁻¹)	6.7~11.1	6.3~8.7	7.0~9.2	17.2~28.5
日均食物摄入/(g·d ⁻¹) Daily food intake/(g·d ⁻¹)	98.4	98.4	68.1~88.9	—

注: “—”表示本研究中 PBPK 模型与外暴露量估算不需要用到的参数。

Note: “—” means unused parameters in PBPK and external dose modeling.

表3 芘的物化参数和代谢参数
Table 3 Physico-chemical and metabolic parameter for pyrene

	缩写 Abbreviation	值 Value	来源 Reference
皮肤渗透系数 Dermal permeability coefficient	k_p /(cm·h ⁻¹)	0.0119	[9]
吸附比例 Absorption fraction	f_{asb} /%	3.76	[4-5,21]
经口摄入系数 Oral absorption coefficient	k_o /min ⁻¹	0.023	[4,11,25]
消除速率常数 Intrinsic clearance	CL_{int} /(L·min ⁻¹ ·kg ^{-0.74})	0.068±0.025	[26]
血气分配系数 Blood-air partition coefficient	p_{ba}	2.04	[9]
组织血分配系数 Tissues-blood partition coefficient			
脂肪 Fat	p_{cf}	11.84	[25]
皮肤 Skin	p_{cs}	2.38	[25]
肾 Kidney	p_{ck}	2.38	[25]
肝 Liver	p_{cl}	2.37	[25]

注: $p_{ba}=2.04$, $k_p=0.0119$ cm·h⁻¹ 原本在 Heredia-Ortiz 等^[9]的研究中用于 B[a]P 模型。

Note: $p_{ba}=2.04$, $k_p=0.0119$ cm·h⁻¹ have been used in B[a]P model in the reference^[9].

露研究的结果,取他们通过实验数据得到的优化 k_o 值(分别为 0.035 min^{-1} 、 $0.005 \sim 0.01 \text{ min}^{-1}$ 、 0.014 min^{-1})的平均值(0.023 min^{-1})作为本研究的 k_o 参数(表 3)。吸附比例(absorption fraction, f_{abs})定义为进入代谢组织的芘最终以代谢物形式通过尿液代谢出的比例^[4]。在本研究中,我们综合了 Viau 等^[4]、Chien 等^[5]和 Li 等^[21]关于芘膳食暴露研究中使用或得到的优化参数 f_{abs} ,取它们的平均值 3.76% 为本研究使用参数(表 3)。米-门(Michaelis-Menten)机理的一阶线性估计描述肝组织代谢过程是最常用的代谢机理之一(式 10)。其关键代谢参数——消除速率常数(intrinsic clearance, CL_{int})等于最大代谢速率常数和米氏常数的比值(V_{max}/K_m)^[9]。本文采用了 Haddad 等^[26]通过体外模拟实验得到的用于人肝代谢芘的 CL_{int} ($0.068 \pm 0.025 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-0.74}$)作为代谢参数(表 3)。

$$V_i(L) = V_{ic} \cdot bw \quad (6)$$

$$Q_i(L \cdot \text{min}^{-1}) = Q_{ic} \cdot \text{CO} \quad (7)$$

$$\text{CO} (L \cdot \text{min}^{-1}) = 15.87 \cdot bw^{0.75} \quad (8)$$

1.3.2 PBPK 模型运行

根据物质守恒原理,建立图 1 所示的 PBPK 模型,各组织浓度用微分方程组(式 8~12)表示。利用 Matlab 对建立的 PBPK 微分方程组进行数值求解,以分钟作为时间步长,初始条件设定为各组织浓度均为零。

脂肪和肾: $i = f$ 或 k

$$V_i \cdot dC_i/dt = Q_i \cdot (CA - C_i/p_{ci}) \quad (9)$$

皮肤:

$$V_s \cdot dC_s/dt = Q_s \cdot (CA - C_s/p_{cs}) + k_{ps} \cdot SA \cdot f_{sa} \cdot C_g \quad (10)$$

理论上,肺、皮肤生物转化,肝代谢(hepatic metabolism)作用均会使体内的 PAHs 含量减少。然而,Heredia-Ortiz 等^[9]认为因肝代谢是模型中主要 PAHs 代谢过程,肺、皮肤生物转化过程相对前者可以忽略。又因肝组织是食物经胃肠道进入人体的目标组织,PAHs 在肝组织的浓度可以表示为:

$$V_l \cdot dC_l/dt = Q_l \cdot (CA - C_l/p_{cl}) + f_{\text{abs}} \cdot k_o \cdot A_d - \text{CL}_{\text{int}} \cdot C_l/p_{cl} \quad (11)$$

其中, A_d 为目标化合物食入量(ng)。

血液:

$$\text{CO} \cdot CA = \sum Q_i \cdot C_i \quad (12)$$

气血交换过程:

$$CA = (\text{CO} \cdot CV + \text{IR} \cdot C_g) / (\text{CO} + \text{IR} / p_{ba}) \quad (13)$$

2 结果与讨论 (Results and discussion)

2.1 外暴露模拟

2.1.1 B[a]P-eq 日均摄入量

根据 B[a]P-eq 浓度计算得出的 4 类人群(男、女、儿童、职业人群)EDI 分别为(54 ± 5.9), (54 ± 5.8), (43 ± 5.4), (178 ± 98) $\text{ng} \cdot \text{d}^{-1}$ (图 2)。对于非职业人群, EDI_{inh} 和 EDI_{der} 都表现出“成年男性 > 成年女性 > 儿童”的规律。并且由于 EDI_{diet} 的人群差异主要由日均进食量造成,《手册》中的儿童日均肉类消耗推荐值小于成人推荐值,因此,儿童 EDI_{diet} 也小于成年人。职业人群 EDI_{inh} 和 EDI_{der} 均显著大于非职业人群。

对于非职业人群,EDI 贡献比例的分析显示:第一,膳食暴露对总 EDI 的贡献度均大于 90%,是绝对主导因素。第二,皮肤接触产生的 EDI 几乎是呼吸产生的 2 倍,即皮肤接触暴露更应引起防护关注。以上分析结果与段小丽等^[27]的计算结论一致。

而对于职业人群,由于接触污染源的时间更长,其 EDI 总量大于非职业人群,呼吸贡献约 84%,皮肤贡献约 16%。因此,对于烧烤从业人员防护重点应在于佩戴口罩,加强厨房烟气排出等措施。

2.1.2 健康风险评估

应用式(5)计算得出,通过 3 种主要暴露途径对男性、女性、儿童和职业人群造成终身累计超额致癌风险(ILCR)总和为 3.87×10^{-6} 、 4.81×10^{-6} 、 7.57×10^{-7} 、 1.28×10^{-5} 。通常认为 ILCR 值 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ 为致癌风险的最大可接受水平,因此,4 类人群致癌风险均在可接受范围内,职业人群风险高于非职业人群风险一个数量级,儿童致癌风险可以忽略。

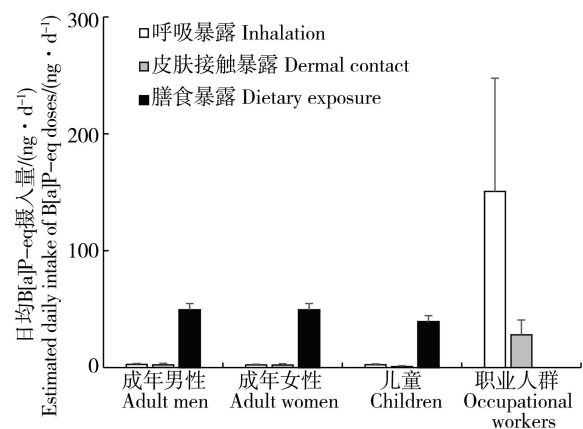


图 2 不同人群苯并[a]芘等效剂量日均摄入量估算结果比较

Fig. 2 Comparisons among estimated daily intake of B[a]P-eq dose of different population

2.2 内暴露模拟

尿液中的代谢标志物——羟基多环芳烃(OH-PAHs)在我国很早就被用于评价焦化工人、交警等高暴露职业人群的 PAHs 暴露水平,也被用于儿童、学生等敏感人群^[17-19,28]。然而,通过尿液中检测出的羟基多环芳烃浓度代表的 PAHs 内暴露量,有可能低估了真实暴露量,特别是对于 5~6 环结构的 PAHs 单体。首先,PAHs 代谢物可以通过其他途径排出(粪便)或被其他组织(大脑)富集^[8];其次,在体内酶生物转化作用下,体内 PAHs 代谢物会以非羟

基结构存在,并被储存或排出体外。因此,使用模型模拟的方法得到组织中暴露标志物的浓度,相对于最常用的尿液检测方法具有一定的优势。本文中,我们分别根据职业与非职业人群的暴露特点,给出了他们相应的组织内暴露标志物浓度模拟结果。图 3 为成年男性、成年女性、儿童和职业人群的各组织中暴露标志物(芘)浓度—时间曲线。

2.2.1 非职业人群

图 3 中,成年男性、成年女性、儿童各组织最大浓度分别是脂肪 0.36、0.56、0.43 ng · L⁻¹;皮肤 0.64、

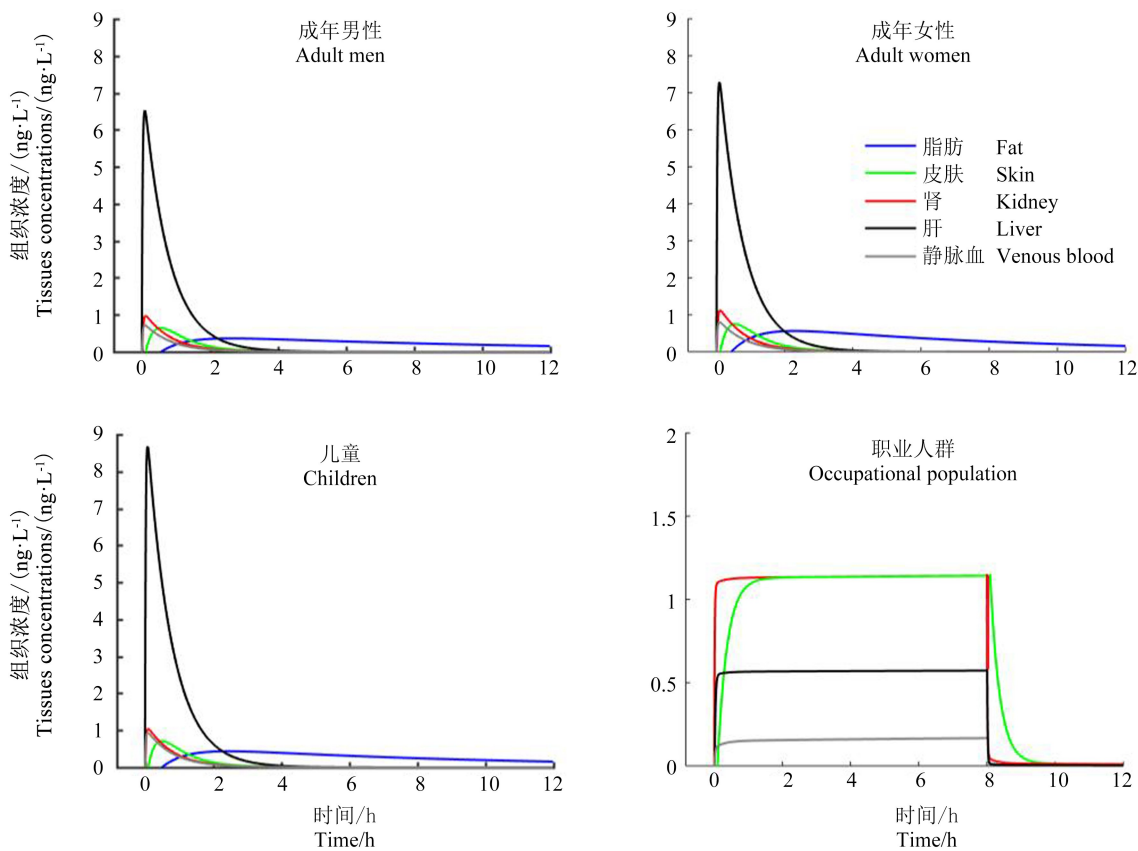


图 3 PBPK 模拟人群 PAHs 暴露后体内组织芘浓度时间变化
Fig. 3 PBPK modelling of population tissues concentrations of pyrene

表 4 人群健康风险评估

Table 4 Health risk assessment of four subjects

	男性 Adult men	女性 Adult women	儿童 Children	职业人群 Occupational population
总风险 Total ILCR	3.87×10 ⁻⁶	4.81×10 ⁻⁶	7.57×10 ⁻⁷	1.28×10 ⁻⁵
呼吸 via inhalation	7.1×10 ⁻⁸	6.89×10 ⁻⁸	1.75×10 ⁻⁸	3.99×10 ⁻⁶
皮肤接触 via dermal contact	7.56×10 ⁻⁷	8.00×10 ⁻⁷	7.94×10 ⁻⁸	8.85×10 ⁻⁶
膳食 via dietary	3.04×10 ⁻⁶	3.94×10 ⁻⁶	6.60×10 ⁻⁷	0

0.75、0.71 ng·L⁻¹;肾 0.97、1.12、1.05 ng·L⁻¹;肝 6.52、7.29、8.67 ng·L⁻¹和静脉血 0.71、0.80、0.94 ng·L⁻¹。3类非职业人群组织浓度排序均为:肝>肾脏>静脉血≥皮肤>脂肪。统计分析显示,成年女性组织浓度水平高于男性($P<0.01$),性别差异特点与 Brown 等^[22]报导的相同,儿童组织中只有脂肪浓度显著高于成人水平($P<0.01$),其余组织与成人无显著差别($P>0.05$)。本文中,较大的 V_{ic} 和较小的 CL_{int} 导致女性人群摄入量较大而代谢量较少,是导致模拟组织浓度大于男性的主要原因。综上,儿童和女性作为敏感人群在剂量评估过程中是值得特别关注的。

2.2.2 职业人群

图3中,职业人群各组织最大浓度排序为:脂肪(2.97 ng·L⁻¹)>皮肤(1.14 ng·L⁻¹)≥肾脏(1.14 ng·L⁻¹)>肝(0.57 ng·L⁻¹)>静脉血(0.17 ng·L⁻¹)。职业人群经连续8h呼吸及皮肤接触暴露后,脂肪、皮肤和肾模拟浓度为非职业人群的1~2倍,静脉血浓度约为非职业人群的1/5,肝组织浓度约为非职业人群的1/13。

对于职业人群,脂肪是富集萘浓度最大的组织,这与赵肖等^[16]报道的分布情况一致,可能的原因是血-脂肪组织分配系数高($p_{cf} = 11.84$),造成脂肪组织是萘在人体内的“汇”。同时,由于萘的皮肤渗透系数(k_p)较小,皮肤组织对空气中气相萘的吸附作用有限,皮肤血流量较小,导致皮肤接触途径对体内组织浓度的贡献相当小。

2.2.3 人体总富集量

对于一般暴露实验,组织样品难以获得,因此相对缺少组织的实测数据。然而,根据内暴露模拟结果,我们可以计算出暴露过程中人体组织对 PAHs 的总富集量(式14)。

$$A = C_f \cdot V_f + C_s \cdot V_s + C_k \cdot V_k + C_l \cdot V_l + 0.75 \cdot CV \cdot V_b \quad (14)$$

其中,人体血液总体积(V_b)可用体重的7.9%换算得到,且静脉血占血液总体积的75%^[12]。本研究,一次暴露过程中人体组织萘总富集量(A)最大值分别为非职业人群6~11 ng·d⁻¹,职业人群48 ng·d⁻¹。同时我们注意到暴露对象在离开暴露环境或进食一段时间过后, A 会较峰值时降低约80%。

2.2.4 小结

“膳食暴露”和“呼吸与皮肤接触暴露”过程体现出完全不同的代谢动力学特性:以膳食暴露为主的非职业人群组织浓度动力学主要体现为先上升再

下降的“单峰”特性,表现出与 Keys 等^[14]、Draper 等^[29]相似的趋势,以呼吸与皮肤接触暴露为主的职业人群组织浓度则在暴露期间很快达到最大浓度并保持稳定,结束暴露后迅速下降,动力学过程表现出与 Kim 等^[30]相似的趋势(图4)。

2.3 不确定性分析

模拟结果的变异系数 CV 越大,则表明不确定性越大。图5为本研究模型的不确定性分析结果。本研究中,选取了预测的各组织暴露标志物浓度为模型不确定性的评价标准,非职业人群标志物浓度的平均 CV 为34%~36%,职业人群的平均 CV 为12%。与其他研究相比,我们的不确定性较低,这说

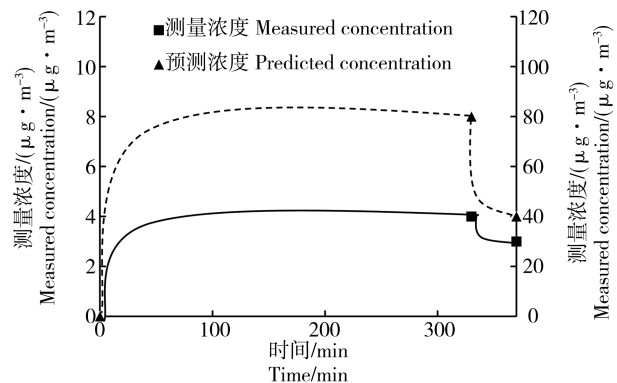


图4 模拟得到人群暴露于航空燃油后呼出气中标志物萘浓度 (Kim 等^[30], 2007)

Fig. 4 Modelling of exhaled air naphthalene concentration for occupational people exposed to jet fuel (JP-8) (Kim et al., 2007)^[30]

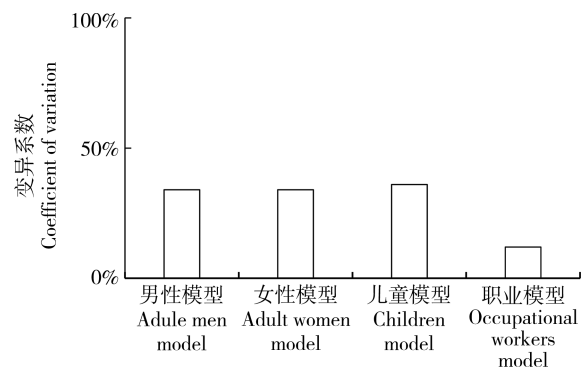


图5 模型模拟浓度的平均变异系数

Fig. 5 The average coefficient of variation (CV) of pyrene concentration in different models

明单独的参数不确定性对预测结果的不确定性贡献有限,应该注意到建模过程中对暴露源的理想化处理及人体组织、生化过程的简化会产生更大的不

确定性。

我们还基于模型参数的概率分布表述(表 4), 采用蒙特卡洛法评估了模型参数的不确定性贡献。基于芘总富集量的百分位分布(表 5)可知, “膳食暴露”模型的最大的不确定参数来源是 f_{abs} 。“呼吸及皮肤暴露”模型的参数不确定性源是 IR_{inh} , 而当标志物的 k_p 较小时, SA 的参数不确定性作用可忽略。

综上所述: 本文利用蒙特卡洛法与建立的本地化的 PBPK 模型分别定量模拟了不同人群暴露于烧烤源 PAHs 后内、外暴露剂量, 终身致癌风险, 标志物总富集量。结果表明, 非职业人群 B[a]P-eq 日均摄入量“男性 \geq 女性 $>$ 儿童”, 膳食暴露贡献最大, 各组织中芘最大浓度为 $0.36 \sim 8.67 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, 肝组织浓度最大; 职业人群 B[a]P-eq 日均摄入量大于非职业人群, 呼吸暴露贡献大于皮肤接触暴露, 组织

中芘最大浓度范围是 $0.17 \sim 2.97 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, 脂肪组织浓度最大。计算得到的致癌风险 $7.57 \times 10^{-7} \sim 1.28 \times 10^{-5}$, 均在可接受范围内($10^{-6} \sim 10^{-4}$)。模型不确定性较低, f_{abs} 对“膳食模型”的不确定性贡献最大, IR_{inh} 对“呼吸及皮肤暴露模型”的不确定性贡献最大。

本文重点介绍了用于模拟组织内暴露标志物的模型方法, 采用了大量本地化的暴露参数, 比较分析了年龄、性别、职业等因素对 PAHs 暴露结果的影响。未来应在此基础上开展更深入的模拟研究, 建立各种污染物的模型参数数据库, 丰富模型结构, 加强验证性实验等。

通讯作者简介: 黄青(1981-), 男, 博士, 副教授, 主要从事大气环境、环境健康方向研究。

表 4 模型参数概率分布表: 每个参数独立用于模型的不确定性估算

Table 4 Probabilistic distribution of model parameters: each parameter was used to assess model uncertainty respectively

模型参数 Model parameters	单位 Unit	概率分布 Probabilistic distribution	参考文献 References
CL_{int}	$\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-0.74}$	$\text{N}(0.068, 0.025^2)$	[26]
k_o	min^{-1}	$\text{U}(0.005, 0.035)$	[4, 11, 25]
p_{ba}	—	$\text{U}(2, 10)$	[9]
f_{abs}	%	$\text{U}(1.66, 6.8)$	[4-5, 21]
SA	m^2	$\text{U}(1.4, 2.0)$	[31]
IR_{inh}	$\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$	$\text{U}(17.2, 28.5)$	[31]

注: U, 均匀分布; $\text{N}(\mu, \sigma^2)$, 正态分布。

Note: U, uniform distribution; $\text{N}(\mu, \sigma^2)$, normal distribution.

表 5 不确定性分析: 基于模型参数和暴露参数概率分布计算的芘总富集量($\text{ng} \cdot \text{d}^{-1}$)百分位值

Table 5 Uncertainty analysis: the calculated percentiles of pyrene accumulated amounts ($\text{ng} \cdot \text{d}^{-1}$) based on probabilistic distribution of model and exposure parameters

百分位 Percentile	膳食模型 Dietary model		呼吸及皮肤暴露模型 Inhalation and dermal contact model			
	CL_{int}	k_o	p_{ba}	f_{abs}	IR_{inh}	SA
P10	8.09	5.77	11.19	5.03	46.23	34.95
P25	8.96	6.72	11.53	6.67	47.88	34.95
P50	10.31	8.82	12.10	10.86	49.14	34.95
P75	11.95	11.95	12.46	14.03	50.40	34.95
P90	13.54	13.54	12.63	16.12	51.31	34.95

参考文献 (References):

- [1] 曾永平, 倪宏刚. 常见有机污染物分析方法[M]. 北京: 科学出版社, 2009: 6-7
Zeng E, Ni H G. Analysis Methods of Common Organic Pollutants [M]. Beijing: Science Press, 2009: 6-7 (in Chinese)
- [2] Yenugadhathi N, Birkett N J, Momoli F, et al. Occupations and lung cancer: A population-based case-control study in British Columbia [J]. Toxicological Environmental Health, Part A, 2009, 72: 658-675
- [3] Orakij W, Chetiyankornkul T, Kasahara C, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons and their nitro derivatives from indoor biomass-fueled cooking in two rural areas of Thailand: A case study [J]. Air Quality, Atmosphere and Health, 2017, 10(6): 747-761
- [4] Viau C, Vyskocil A, Dodd C. Urinal excretion kinetics of hydroxypyrene in volunteers exposed to pyrene by the oral and dermal route [J]. Science of the Total Environment, 1995, 163: 179-186
- [5] Chien Y, Yeh C T. Amounts and proportion of administered pyrene dose excreted as urinary 1-hydroxypyrene after dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons [J]. Archives of Toxicology, 2010, 84(10): 767-776
- [6] Leroyer A, Jeandel F, Maitre A, et al. 1-Hydroxypyrene and 3-hydroxybenzo[a]pyrene as biomarkers of exposure to PAH in various environmental exposure situations [J]. Science of the Total Environment, 2010, 408: 1166-1173
- [7] Chien Y C, Yeh C T. Excretion kinetics of urinary 3-hydroxybenzo[a]pyrene following dietary exposure to benzo[a]pyrene in humans [J]. Archives of Toxicology, 2012, 86(1): 45-53
- [8] Grova N, Salqurbre G, Schroeder H, et al. Determination of PAHs and OH-PAHs in rat brain by gas chromatography tandem (triple quadrupole) mass spectrometry [J]. Chemical Research in Toxicology, 2011, 24: 1653-1667
- [9] Heredia-Ortiz R, Bouchard M. Understanding the linked kinetics of benzo(a)pyrene and 3-hydroxybenzo(a)pyrene biomarker of exposure using physiologically-based pharmacokinetic modelling in rats [J]. Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 2013, 40: 669-682
- [10] Heredia-Ortiz R H, Bouchard M. PBPK model of benzo(a)pyrene and its 3-hydroxybenzo(a)pyrene metabolite in humans [J]. Toxicology Letters, 2012, 211: S139-S140
- [11] Crowell S R, Amin S G, Anderson K A. Preliminary physiologically based pharmacokinetic models for benzo[a]pyrene and dibenzo[def,p]chrysene in rodents [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2011, 257: 365-376
- [12] Kenyon E M, Eklund C, Leavens T, et al. Development and application of a human PBPK model for bromodichloromethane to investigate the impacts of multi-route exposure [J]. Journal of Applied Toxicology, 2016, 36: 1095-1111
- [13] Fisher J, Nathan C, Vanlandingham M, et al. Pharmacokinetic modeling: Prediction and evaluation of route dependent dosimetry of bisphenol A in monkeys with extrapolation to humans [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2011, 257: 122-136
- [14] Keys D A, Wallace D G, Kepler T B, et al. Quantitative evaluation of alternative mechanisms of blood disposition of di(n-butyl) phthalate and mono(n-butyl) phthalate in rats [J]. Toxicological Sciences, 2000, 53: 173-184
- [15] 蒋艳雪, 贾宜静, 晁思宏, 等. 基于PBPK模型的大鼠体内分布的比较: 联合暴露及单独暴露[J]. 生态毒理学报, 2016, 11(6): 121-127
Jiang Y X, Jia Y J, Chao S H, et al. Comparison of cadmium distribution in rats between exposed to individual cadmium and heavy metals mixture based on PBPK model [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2016, 11(6): 121-127 (in Chinese)
- [16] 赵肖, 廖岩, 李适宇. 太湖区域环境中基于PBPK模型的DDTs和HCHs混合健康风险[J]. 生态学杂志, 2009, 28(8): 624-629
Zhao X, Liao Y, Li S Y. PBPK model-based DDTs-HCHs mixed health risk in Lake Taihu region [J]. Chinese Journal of Ecology, 2009, 28(8): 624-629 (in Chinese)
- [17] 岳强, 王德超, 于志强, 等. 我国南方某市部分中学生多环芳烃内暴露水平研究[J]. 环境与健康杂志, 2009, 26(5): 385-387
Yue Q, Wang D C, Yu Z Q, et al. Investigation of polycyclic aromatic hydrocarbons exposure levels in some middle school students in a city in southern China [J]. Journal of Environment and Health, 2009, 26(5): 385-387 (in Chinese)
- [18] 苏慧, 赵波, 张素坤, 等. 广州市小学生多环芳烃内暴露水平[J]. 环境科学, 2015, 36: 4567-4573
Su H, Zhao B, Zhang S K, et al. Internal exposure levels of PAHs of primary school students in Guangzhou [J]. Environmental Science, 2015, 36: 4567-4573 (in Chinese)
- [19] Chen S C, Liao C M. Health risk assessment on human exposed to environmental polycyclic aromatic hydrocarbons pollution sources [J]. Science of the Total Environment, 2006, 366: 112-123
- [20] Wu C C, Bao L J, Guo Y, et al. Barbecue fumes: An o-

- verlooked source of health hazards in outdoor settings? [J]. *Environmental Science and Technology*, 2015, 49: 10607-10615
- [21] Li Z, Romanoff L, Bartell S, et al. Excretion profiles and half-lives of ten urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites after dietary exposure [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2012, 25: 1452-1461
- [22] Brown E A, Shelley M L, Fisher J W. A pharmacokinetic study of occupational and environmental benzene exposure with regard to gender [J]. *Risk Analysis*, 1998, 18(2): 205-213
- [23] Brown R P, Delp M D, Lindstedt S L, et al. Physiological parameters values for physiologically based pharmacokinetic models [J]. *Toxicology and Industrial Health*, 1997, 13: 407-484
- [24] Edginton A N, Schmitt W, Willmann S. Development and evaluation of a generic physiologically based pharmacokinetic model for children [J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 2006, 45: 1013-1034
- [25] Haddad S, Withey J, Laparé S, et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling of pyrene in the rat [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 1998, 5: 245-255
- [26] Haddad S, Traiff R, Withey J, et al. Rate of pyrene metabolism in rat liver post-mitochondrial fractions [J]. *Toxicology Letters*, 1997, 93: 177-184
- [27] 段小丽, 魏复盛, 杨洪彪, 等. 不同工作环境人群多环芳烃的日暴露总量[J]. *中国环境科学*, 2004, 24(5): 515-518
- Duan X L, Wei F S, Yang H B, et al. Daily total exposure amount to polycyclic aromatic hydrocarbons of crowd of different work environment [J]. *China Environmental Science*, 2004, 24(5): 515-518 (in Chinese)
- [28] Bai Z, Hu Y D, Yu H, et al. Quantitative health risk assessment of inhalation exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons on citizens in Tianjin, China [J]. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 2009, 83(2): 151-154
- [29] Draper B, Marcin D, Margolskee A, et al. Feasibility of metabolic parameter estimation in pharmacokinetic models of carbon tetrachloride exposure in rats [J]. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 2009, 91(3): 521-546
- [30] Kim D, Andersen M, Chao Y-C, et al. PBTK modeling demonstrates contribution of dermal and inhalation exposure components to end-exhaled breath concentrations of naphthalene [J]. *Environmental Health Perspective*, 2007, 115(6): 894-901
- [31] 段小丽. 中国人群暴露参数手册(成人卷)概要[M]. 北京: 中国环境出版社, 2013: 10-12, 56-58
- Duan X L. Highlights of the Chinese Exposure Factors Handbook (Adults) [M]. Beijing: China Environmental Science Press, 2013: 10-12, 56-58 (in Chinese) ◆