

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20190625002

刘远, 王中钰, 陈景文, 等. 基于 PBPK 模型评价三氯乙烯的职业暴露健康风险[J]. 生态毒理学报, 2019, 14(4): 83-91

Liu Y, Wang Z Y, Chen J W, et al. Health risk assessment of occupational exposure to trichloroethylene based on PBPK model [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2019, 14(4): 83-91 (in Chinese)

## 基于 PBPK 模型评价三氯乙烯的职业暴露健康风险

刘远, 王中钰, 陈景文, 乔显亮\*

大连理工大学环境学院, 工业生态与环境工程教育部重点实验室, 大连 116024

收稿日期: 2019-06-25 录用日期: 2019-08-01

**摘要:** 三氯乙烯(TCE)作为脱脂和清洗剂被广泛应用于五金、电镀和电子等行业。TCE的职业暴露会产生一系列健康风险,包括过敏症和致癌等。2012年TCE被美国环保局(US EPA)和国际癌症研究机构列为1类致癌物。采用吸附管采样-热脱附/气相色谱-质谱法分析了大连市某企业车间生产工况下空气中TCE浓度。基于生理学的药代动力学(PBPK)模型预测了呼吸暴露途径下TCE在职业工人人体内组织中的动态分布、代谢产物生成情况和致癌风险。TCE在不同组织中预测的最大浓度呈现出脂肪>肠>充分灌注室>支气管>非充分灌注室>肝脏>静脉血>动脉血的趋势。预测的与致癌有关的代谢产物最大浓度表现为三氯乙酸>二氯乙酸>三氯乙醛>S-二氯乙烯-L-半胱氨酸。在监测的TCE水平( $39.2 \pm 24.4 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )下,暴露 $8 \text{ h} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连续暴露20年,基于外暴露评价的职业工人致癌风险均值为 $1.31 \times 10^{-5}$ ,该暴露水平下,基于PBPK模型预测的TCE内暴露与外暴露计算的致癌风险水平相近,但基于具有致癌性主要代谢产物的内暴露致癌风险值是外暴露风险值的1.17~1.73倍。TCE的暴露水平越高,基于内暴露方法和外暴露方法的致癌风险评价结果差异越大。敏感性分析表明,心输出血流量和充分灌注室血流量对PBPK模型输出结果具有重要影响。不确定性分析表明,模型参数变化会显著地影响PBPK模型输出结果,但变异在可接受水平。本研究结果说明,评价TCE暴露对人的致癌风险需要考虑其在体内的分布和代谢过程。

**关键词:** 三氯乙烯;代谢产物;PBPK模型;蒙特卡罗模拟;致癌风险

文章编号: 1673-5897(2019)4-083-09 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

## Health Risk Assessment of Occupational Exposure to Trichloroethylene Based on PBPK Model

Liu Yuan, Wang Zhongyu, Chen Jingwen, Qiao Xianliang\*

Key Laboratory of Industrial Ecology and Environmental Engineering (MOE), School of Environmental Science and Technology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China

Received 25 June 2019 accepted 1 August 2019

**Abstract:** Trichloroethylene (TCE) has been used as a degreasing and cleaning agent in the hardware, electroplating, and electronic industries. Occupational exposure to TCE produces a range of health risks, including hypersensitivity syndrome and carcinogenicity. In 2012, TCE was classified as a Group 1 carcinogen to humans by the US Environmental Protection Agency (USEPA) and the International Agency for Research on Cancer. TCE air levels from manufacturing process of an enterprise in Dalian were analyzed by adsorption tube sampling and thermal desorption coupled with gas chromatography/mass spectrometry. The dynamic distribution, metabolite production and

基金项目: 国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(21661142001)

作者简介: 刘远(1984-), 男, 博士研究生, 研究方向为环境污染化学, E-mail: yliu206@mail.dlut.edu.cn

\* 通讯作者( Corresponding author ), E-mail: xlqiao@dlut.edu.cn

carcinogenic risk of TCE in tissue levels of occupational workers by inhalation exposure were predicted with physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model. The predicted maximal tissue levels of TCE presented an accumulation trend of fat tissue > gut tissue > richly perfused tissue > tracheo-bronchial tissue > poorly perfused tissue > liver tissue > venous blood > arterial blood. The predicted maximal levels of metabolites with carcinogenicity presented an accumulation trend of trichloroacetate > dichloroacetate > chloral > S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine. The estimated mean cancer risk of occupational workers was  $1.31 \times 10^{-5}$  based on external exposure at the monitored TCE level of  $(39.2 \pm 24.4) \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$  with an exposure duration of  $8 \text{ h} \cdot \text{d}^{-1}$  for 20 years. Under the detected exposure level, comparable risks were estimated by the internal tissue levels of TCE based on PBPK model and by the external exposure level of TCE, however, 1.17 to 1.73 times of risk values were estimated based on internal exposure to the main carcinogenic metabolites than that of external exposure to TCE. The higher the exposure level of TCE, the greater the discrepancy between the assessment results of carcinogenic risk from internal exposure and external exposure methods. Sensitivity analysis showed that values of cardiac output and blood flow of richly perfused tissue highly affected the predicted results by PBPK model. Uncertainty analysis presented that the variation of model parameters significantly affected the output of cancer risk assessment. Nonetheless the variation was acceptable. It was indicated that it was necessary to consider *in vivo* distribution and metabolism of TCE in the assessment of the carcinogenic risk for human being.

**Keywords:** trichloroethylene; metabolite; PBPK model; Monte Carlo simulation; cancer risk

三氯乙烯(TCE)作为脱脂剂和清洗剂被广泛应用于五金、电镀和电子等行业<sup>[1]</sup>。2012年TCE在中国的总产量约57万t<sup>[2]</sup>。由于被大量长期使用,TCE成为空气、地下水和食品中常检出的污染物<sup>[3]</sup>。由于具有很强的挥发性,在使用脱脂剂或清洗剂的电子、五金和电镀等工作场所的空气中,TCE的检出浓度可以达到 $18 \sim 683 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ <sup>[4-5]</sup>。TCE的职业暴露会产生过敏综合症<sup>[6]</sup>和致癌风险<sup>[7]</sup>。2012年,TCE被美国环保局(US EPA)和国际癌症研究机构列为1类致癌物<sup>[7-8]</sup>。研究表明,TCE在体内的代谢产物与肺部、肝脏和肾脏肿瘤均存在相关性<sup>[9]</sup>。因此,有必要评估TCE及代谢产物在职业暴露中对人体健康的致癌风险。

传统的人体暴露风险评价一般基于环境中污染物的外暴露水平<sup>[10-11]</sup>。污染物进入人体后会在不同组织和器官中进行分配,在肝脏等器官中还会存在代谢过程<sup>[12]</sup>。基于生理学的药代动力学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)模型可以用于模拟预测外源物质在体内的动态分布和代谢过程,已被用于苊<sup>[13]</sup>、氯仿<sup>[14]</sup>和尼古丁<sup>[15]</sup>等物质在体内的分布、代谢和健康风险研究。本研究采用吸附管采样-热脱附/气相色谱-质谱法分析了大连市某企业车间生产工况下空气中TCE浓度,基于PBPK模型预测了呼吸暴露途径下人体组织中TCE的动态变化、代谢产物生成情况和致癌风险,并对模型结果进行

了敏感性和不确定性分析。本研究的发现可以为TCE的职业暴露致癌风险提供参考。

## 1 材料与方法 (Materials and methods)

### 1.1 车间空气中TCE样品采集和分析

基于本课题组建立的工厂车间空气中挥发性有机物的测定方法<sup>[16]</sup>,于2017年8月份使用吸附管(Tenax, 6 mm×4 mm×200 mm)采样-热脱附/气相色谱-质谱法(Markes Series 2 Unity TD/Agilent 7890A-5975C GCMS)分析了大连市某企业车间生产工况下空气中TCE浓度,将该企业办公区域设置为对照,车间和办公区分别设置3次重复。

### 1.2 TCE在人体内的代谢产物

根据前人研究,TCE在人体内主要被细胞色素P450酶氧化或者被谷胱甘肽(GSH)转移酶催化代谢<sup>[7,12,17]</sup>。P450酶氧化主要在肝脏中进行。进入肝脏的TCE被其氧化为三氯乙醛(CHL);CHL被醇脱氢酶转化为三氯乙醇(TCOH)。TCOH既可被糖酯化生成相应的葡糖苷酸(TCOG),也可被醛脱氢酶氧化为三氯乙酸(TCA),还可被还原为二氯乙酸(DCA)。TCOG可通过肝肠循环转化为TCOH,TCA可脱氯转化为DCA。GSH酶催化途径大致为肝脏中大量谷胱甘肽S-转移酶与TCE发生亲核取代生成S-二氯乙烯基-L-谷胱甘肽(DCVG)。DCVG在肾脏中转化为S-二氯乙烯基-L-半胱氨酸(DCVC),最后以N-乙酰-S-(1,2-二氯乙烯)-L-氨酸(NacDCVC)排

出体外。GSH 酶催化途径产生的 DCVC 对人类肾癌具有重要贡献<sup>[7]</sup>。CHL、TCA 和 DCA 也具有毒理学效应<sup>[1]</sup>。

### 1.3 PBPK 模型结构和计算方法

TCE 及代谢产物的人体 PBPK 模型由包含血气交换系统、支气管组织(TBT)、脂肪组织(Fat)、充分灌注室(RPT)、非充分灌注室(PPT)、肠组织(Gut)、肝脏组织(Liver)、动脉血(AB)和静脉血(VB)的生理学腔室组成,其中肾脏包含于 RPT(图 1)。模型初始参数中 TCE 血液/空气分配系数( $P_b$ )为 9.2,其变异系数为 50%<sup>[9]</sup>。体重( $BW$ )、心输出血流量( $QC$ )和肺换气流量( $QP$ )分别为 70 kg、315 L·h<sup>-1</sup>和 436 L·h<sup>-1</sup>,其变异系数分别为 79%、40%和 30%<sup>[9]</sup>。与生理学腔室有关的其他参数及变异情况见表 1~3。对于 TCE 进入人体的吸收、分布、代谢和排泄过程简单表述如下,详细公式见 Clewell 等<sup>[17]</sup>的报道。

吸收过程:当空气中 TCE 浓度为  $C_{inh}(mg \cdot L^{-1})$  时,经血气交换系统后 TCE 在动脉血中的浓度  $C_{AB}(mg \cdot L^{-1})$ 如式(1)所示,

$$C_{AB} = \frac{QC \times C_{VB} + QP \times C_{inh}}{QC + \frac{QP}{P_b}} \quad (1)$$

式中, $P_b$ 表示 TCE 的血液/空气分配系数。

分布过程:TCE 在静脉血和各组织静脉血中的浓度  $C_{VB}(mg \cdot L^{-1})$ 和  $CV_{Tissue}(mg \cdot L^{-1})$ 分别如式(2)和(3)所示,其中  $A_{Tissue}(mg)$ 为各组织内目标化合物质量,

$$C_{VB} = \frac{\sum (Q_{Tissue} \times CV_{Tissue})}{QC} \quad (2)$$

$$CV_{Tissue} = \frac{A_{Tissue}}{V_{Tissue} \times P_{Tissue}} \quad (3)$$

代谢过程:以 TCE 在代谢组织中的转化速率  $RAM_{Tissue}(mg \cdot h^{-1})$ 和肾脏中 DCVC 的转化为例,其分别如式(4)和(5)所示,

$$RAM_{Tissue} = \frac{V_{max-Tissue} \times CV_{Tissue}}{K_m-Tissue + CV_{Tissue}} \quad (4)$$

$$\frac{dA_{DCVC}}{dt} = \frac{MW_{DCVC}}{MW_{TCE}} \times KF \times CV_{Liver} \times V_{Liver} - \frac{k_{nat} + k_{bl}}{A_{DCVC}} \quad (5)$$

式中, $MW$ 表示化合物分子量。

排泄过程:以 NacDCVC 的排泄为例,其如式(6)所示,

$$\frac{dA_{Exc-NacDCVC}}{dt} = \frac{MW_{NacDCVC}}{MW_{DCVC}} \times k_{nat} \times A_{DCVC} \quad (6)$$

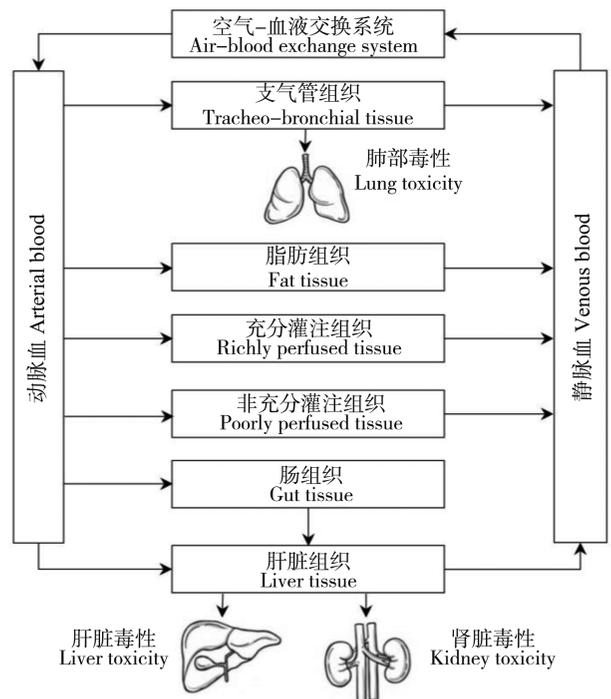


图 1 三氯乙烯 (TCE) 及代谢产物的人体基于生理学的药代动力学 (PBPK) 模型

Fig. 1 Human physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for trichloroethylene (TCE) and its metabolites

根据质量守恒原理,将描述 TCE 在人体各组织中药代动力学过程的微分方程联立方程组,车间空气中 TCE 浓度设为  $C_{inh}(mg \cdot L^{-1})$ ,各组织中 TCE 初始浓度均为零,以  $1 \times 10^{-5} h$  为步长,职业工人工作时间为暴露时长(8 h),模拟 24 h。模型参数初始值如表 1~3 所示,使用 Python(3.6)科学计算库 SciPy 中 integrate 模块下的 odeint 函数对方程组进行计算求解,结果得到人体各组织中 TCE 及代谢产物浓度。其中代谢产物 TCA、DCA、TCOH 和 TCOG 对应的体内表现分布体积所占体重的比例分别为 0.1、0.1、0.65 和 0.65,其变异系数均为 79%<sup>[9]</sup>。

### 1.4 外暴露和内暴露方法评价职业暴露风险

TCE 职业工人外暴露致癌风险基于 US EPA 推荐的吸入风险评估模型和职业暴露参数<sup>[10,18]</sup>。致癌风险( $Risk$ )如式(7)所示,

$$Risk = IUR \times EC \quad (7)$$

式中, $IUR$ 为 TCE 的吸入单位风险  $4.10 \times 10^{-6}(\mu g \cdot m^{-3})^{-1}[9]$ , $EC$ 为职业工人在工作车间内的暴露浓度  $(\mu g \cdot m^{-3})$ ,如式(8)所示:

$$EC = \frac{CA \times ET \times EF \times ED}{AT} \quad (8)$$

式中,  $CA$  为空气中 TCE 浓度( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ),  $ET$  为暴露时间( $8\text{ h}\cdot\text{d}^{-1}$ ),  $EF$  为暴露频率( $250\text{ d}\cdot\text{a}^{-1}$ ),  $ED$  为持续暴露阶段(20 a),  $AT$  为平均寿命(70 a)。

TCE 职业工人的内暴露致癌风险基于 PBPK 模型预测的最大内暴露浓度与相应的内暴露单位风险的乘积<sup>[20,21]</sup>。TCE 及代谢产物在组织中的内暴露单位风险计算如下,以  $IUR_{\text{TCE}}$  对应的空气浓度( $2.44\times 10^{-1}\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )<sup>[22]</sup> 做为  $C_{\text{inh}}$ , 模型计算过程如 1.3 节所述,得到安全阈值下 TCE 及代谢产物对应的最大内暴露浓度,基于风险阈值  $1.0\times 10^{-6}$  将最大内暴露浓度转换为相应的内暴露单位风险<sup>[23]</sup>。以肝脏中 TCE 和组织中 TCE 代谢产物 DCVC 为例,最大内暴露浓度分别为  $1.97\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  和  $8.27\times 10^{-4}\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ; 其内暴露单位风险分别为  $5.08\times 10^{-7}(\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$  和  $1.21\times 10^{-3}(\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ 。

由于个体间 PBPK 模型参数存在变异性,模型生理参数值和代谢参数值分别服从正态分布和对数正态分布<sup>[9,17]</sup>,其范围用变异系数(CV)表示,  $CV = 100\% \times \text{标准偏差}/\text{均值}$ ,如表 1~3 所示。基于 PBPK 模型结合 Monte Carlo 方法可以体现模型参数变化对预测结果的影响,从而可以提高模型预测结果的准确性<sup>[24]</sup>。预测 TCE 及代谢产物的内暴露浓度时,利用 Monte Carlo 方法从 PBPK 模型参数的概率分布范围(均值 $\pm$ 标准偏差)内随机抽取 10 万次并代入模型,计算过程如 1.3 节所述,得到 TCE 及代谢产物对应的最大内暴露浓度。由于 PBPK 模型参数存在较大的变异性<sup>[9,17]</sup>,为了降低参数极值对预测结果的影响,选择模型预测的最大内暴露浓度 5%~95% 分位数的平均值来计算致癌风险。

### 1.5 模型参数的敏感性分析及不确定性分析

敏感性系数(SC)常用于判断 PBPK 模型预测结果对模型参数的敏感性<sup>[25-26]</sup>。SC 计算为模型参数初始值  $\theta$  变化 $\pm 5\%$ 时模型预测结果  $f(\theta)$  的相对变化程度,如式(9)所示,

$$SC = \frac{20 \times [f(\theta_+) - f(\theta_-)]}{[f(\theta_+) + f(\theta_-)]} \quad (9)$$

其可分为低敏感( $0 < |SC| \leq 0.5$ )、中敏感( $0.5 < |SC| \leq 1$ )和高敏感( $|SC| > 1$ )<sup>[26]</sup>。Monte Carlo 方法常用来评价 PBPK 模型预测结果的不确定性<sup>[24]</sup>。以 PBPK 模型预测肝脏中 TCE 和组织中 TCE 代谢产物 DCVC 的内暴露浓度为例,结合 Monte Carlo 方法在模型参数的概率分布范围(均值 $\pm$ 标准偏差)内随机抽取后代入模型,计算过程如 1.3 节所述,得

到不同参数值下 TCE 及代谢产物最大内暴露浓度的不确定性范围<sup>[17]</sup>。

## 2 结果与讨论(Results and discussion)

### 2.1 职业工人人体内 TCE 及代谢产物的动力学模拟

大连市某企业生产工况下车间空气中 TCE 浓度为( $39.2\pm 24.4$ )  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ,办公区对照点的浓度为( $0.08\pm 0.06$ )  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 。空气中 TCE 浓度在车间区高于办公区与其作为清洗剂的使用有关。当职业工人在车间内工作 8 h 后离开,基于 PBPK 模型模拟 24 h 内 TCE 经呼吸暴露在人体内的分布和代谢过程。模拟结果表明 TCE 及代谢产物在人体组织中的浓度随暴露时间增长逐渐升高。预测的组织中 TCE 最大浓度呈现出脂肪>肠>充分灌注室>支气管>非充分灌注室>肝脏>静脉血>动脉血的趋势(图 2a)。相对于其他组织,TCE 易于在脂肪组织中富集,可能与 TCE 的脂肪/血液分配系数  $P_{\text{Fat}} = 73$  高有关<sup>[17]</sup>。前人发现苾( $P_{\text{Fat}} = 11.8$ )<sup>[13]</sup>和甲基叔丁基醚( $P_{\text{Fat}} = 6.5$ )<sup>[27]</sup>等也具有易在脂肪内富集的特征。

模拟结果表明,TCE 代谢产物在人体组织中的最大浓度呈现出  $C_{\text{TCA}} > C_{\text{TCOH}} > C_{\text{TCOG}} > C_{\text{DCA}} > C_{\text{CHL}} > C_{\text{DCVC}}$  的趋势(图 2b)。代谢产物浓度分布与其相应的生成途径有一定关联,表现为 P450 酶氧化途径产物浓度大于 GSH 酶催化途径产物浓度。实验表明 TCE 在大鼠体内的代谢也表现出类似的趋势<sup>[28]</sup>。TCE 在啮齿动物和人体内具有相似的代谢过程,这说明该模型可以模拟 TCE 在人体内的分布和代谢过程。

### 2.2 外暴露和内暴露方法评估 TCE 职业暴露风险

当该车间职业工人在( $39.2\pm 24.4$ )  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  TCE 浓度水平下,暴露  $8\text{ h}\cdot\text{d}^{-1}$ ,连续暴露 20 年时,采用外暴露方法评估致癌风险均值为  $1.31\times 10^{-5}$ ,高于可接受的风险阈值  $1.0\times 10^{-6}$ 。污染物进入人体后会在不同组织和器官中进行分配,在肝脏等器官中还会存在代谢过程<sup>[12]</sup>。通过 PBPK 模型计算进入靶组织的具有致癌活性物质的剂量,可以基于内暴露剂量来评估致癌风险<sup>[11]</sup>。在本研究监测的浓度水平下,通过 PBPK 模型预测 TCE 内暴露浓度计算的致癌风险与基于外暴露浓度计算的风险基本一致(表 4)。前人研究表明,TCE 的主要代谢产物如肝脏中的 TCA 和肾脏中的 DCVC 也具有致癌风险<sup>[17]</sup>。本研究采用 PBPK 模型预测的 TCA 和 DCVC 内暴露浓

表 1 与组织类型有关的人体 PBPK 模型生理参数值<sup>a</sup>  
Table 1 Physiological parameter values of human PBPK model related to types of tissue<sup>a</sup>

组织类型 Types of tissues	体积分数 Fractional volumes	变异系数/% <sup>b</sup> CV/% <sup>b</sup>	血流量分数 Fractional blood flows	变异系数/% <sup>b</sup> CV/% <sup>b</sup>	组织/血液分配系数 Partition coefficients of tissues/blood	变异系数/% <sup>c</sup> CV/% <sup>c</sup>
充分灌注室 (Richly perfused tissue, RPT)	$V_{RPT}$	0.0533	$Q_{RPT}$	0.447	$P_{RPT}$	6.8
肠组织 Gut	$V_{Gut}$	0.017	$Q_{Gut}$	0.181	$P_{Gut}$	6.8
肝脏组织 Liver	$V_{Liver}$	0.026	$Q_{Liver}$	0.046	$P_{Liver}$	6.8
肾脏组织 Kidney	$V_{Kidney}$	0.004	$Q_{Kidney}$	- <sup>c</sup>	$P_{Kidney}$	6.8
支气管组织 (Tracheo-bronchial tissue, TBT)	$V_{TBT}$	0.0007	$Q_{TBT}$	0.025	$P_{TBT}$	6.8
非充分灌注室 (Poorly perfused tissue, PPT)	$V_{PPT}$	0.437	$Q_{PPT}$	0.249	$P_{PPT}$	2.3
脂肪组织 Fat	$V_{Fat}$	0.214	$Q_{Fat}$	0.052	$P_{Fat}$	73

注:<sup>a</sup> 参数值来自 Clewell 等<sup>[17]</sup>的报道,体积分数和血流量分数需乘以体重<sup>0.75</sup>和心输出量转换。<sup>b</sup> 变异系数值来自 Hack 等<sup>[17]</sup>的报道。<sup>c</sup> 包含于充分灌注组织参数值中。  
Note: <sup>a</sup> Parameter values from Clewell et al<sup>[17]</sup>, fractional volumes and fractional blood flows scaled by 0.75 power of the body weight and cardiac output, respectively. <sup>b</sup> The CV values from Hack et al<sup>[17]</sup>. <sup>c</sup> Value belongs to  $Q_{RPT}$ .

表 2 肝脏和肠组织中的人体 PBPK 模型代谢参数值<sup>a</sup>  
Table 2 Metabolic parameter values of human PBPK model in liver and gut tissue<sup>a</sup>

代谢速率(Maximal velocity of the metabolism) $V_{max}/(mg \cdot h^{-1})$	TCA 还原 TCA reduction	DCA 还原 DCA reduction	TCOH 糖酯化 TCOH glucuronidation	TCOH 氧化 TCOH oxidation	TCOH 还原 TCOH reduction	TCOG 动力学 TCOG kinetic
$V_{max-Liver}$	$10^b$	$V_{max-RedCA}$	$V_{max-GITCOH}$	$V_{max-OxTCOH}$	$V_{max-RedTCOH}$	$kehr_{TCOH}$
$K_{m-Liver}$	$3 \cdot 10^b$	$K_{m-RedCA}$	$K_{m-GITCOH}$	$K_{m-OxTCOH}$	$K_{m-RedTCOH}$	$kehb_{TCOG}$
$PO$	0.08	$ku_{DCA}$	- <sup>d</sup>	-	-	$ku_{TCOG}$

注:<sup>a</sup> 参数值来自 Clewell 等<sup>[17]</sup>的报道,代谢速率需乘以体重<sup>0.75</sup>转换,动力学常数需乘以体重<sup>-0.25</sup>转换。变异系数值除<sup>b</sup>为 79%和<sup>c</sup>为 490%,其余均为 200%,变异系数值都来自 Hack 等<sup>[17]</sup>的报道。<sup>d</sup> 无参数。TCA 表示三氯乙烯,TCOH 表示三氯乙醇,DCA 表示三氯乙醇葡萄糖苷酸。 $PO$  表示比例常数, $ku$  表示排泄常数, $kehr$  表示胆汁排泄常数。  
Note: <sup>a</sup> Parameter values from Clewell et al<sup>[17]</sup>; values of  $V_{max}$  scaled by 0.75 power of the body weight; values of kinetics and excretion scaled by  $-0.25$  power of the body weight. The CV values were 200% except for <sup>b</sup> of 79% and <sup>c</sup> of 490%, and the CV values from Hack et al<sup>[17]</sup>. <sup>d</sup> No parameters. TCA, trichloroacetate; DCA, dichloroacetate; TCOH, trichloroethanol; TCOG, trichloroethanol glucuronide;  $PO$ , percent of TCE;  $ku$ , urinary excretion;  $kehr$ , biliary excretion.

表 3 肾脏和支气管组织中的人体 PBPK 模型代谢参数值<sup>a</sup>  
Table 3 Metabolic parameter values of human PBPK model in kidney and trachea-bronchial tissue<sup>a</sup>

肾脏组织 Kidney tissue	支气管组织 TBT	CHL 生成 CHL production	CHL 清除 CHL clearance
DCVC 动力学 DCVC kinetic	DCVC 动力学 DCVC kinetic	CHL 生成 CHL production	CHL 清除 CHL clearance
生成常数 $KF$	排泄常数 $knat$	$V_{max-TBT}$	$V_{max-CTBT}$
活化常数 $kbl$	- <sup>b</sup>	$K_{m-TBT}$	$K_{m-CTBT}$

注:<sup>a</sup> 参数值来自 Clewell 等<sup>[17]</sup>的报道,代谢速率需乘以体重<sup>0.75</sup>转换,动力学常数需乘以体重<sup>-0.25</sup>转换,变异系数值均为 200%来自 Hack 等<sup>[17]</sup>的报道。<sup>b</sup> 无参数。DCVC 表示 S-二氯乙硫基-L-半胱氨酸,CHL 表示三氯乙烯。  
Note: <sup>a</sup> Parameter values from Clewell et al<sup>[17]</sup>; values of  $V_{max}$  and kinetics scaled by 0.75 power of the body weight, respectively. All the CV values were 200% and from Hack et al<sup>[17]</sup>. <sup>b</sup> No parameters. DCVC, S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine; CHL, chloral.

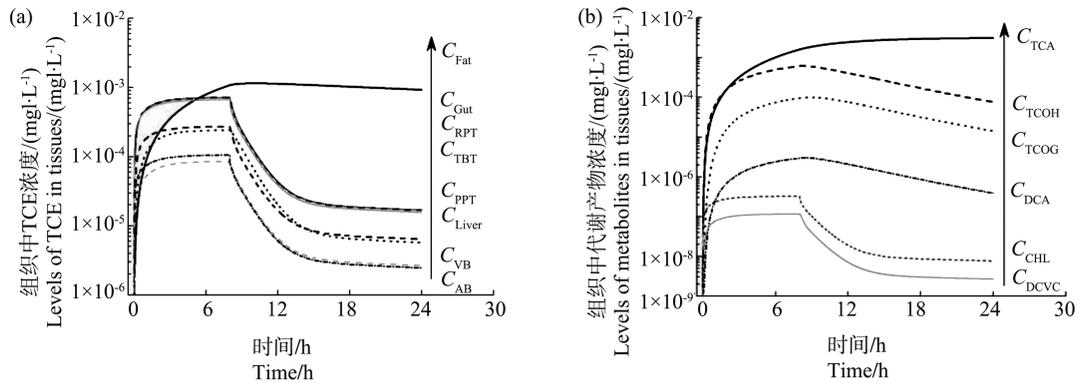


图2 人体 PBPK 模型预测组织中 TCE (a) 及代谢产物 (b) 的浓度分布

注: VB 表示静脉血, AB 表示动脉血。

Fig. 2 Levels of TCE (a) and its metabolites levels (b) in tissues predicted by human PBPK model

Note: VB, venous blood; AB, arterial blood.

度分别计算获得的致癌风险值是基于 TCE 外暴露浓度风险值的 1.73 和 1.17 倍(表 4)。考虑到本次调查车间空气 TCE 浓度较低( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ),本研究选取文献报道的 TCE 高暴露水平( $119\text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ )来分析暴露水平对风险评价结果的影响<sup>[5]</sup>。如表 4 所示,高浓度水平下,基于 TCE、TCA 和 DCVC 内暴露的致癌风险是外暴露风险的 1.05 ~ 1.95 倍。以上分析说明 TCE 的暴露水平对内暴露方法与外暴露方法评价结果存在一定影响,暴露水平越高,内、外暴露的风险评价结果差异越大,这与前人的研究发现一致<sup>[20,23]</sup>。综上,评价 TCE 的人体健康风险非常需要

考虑其在人体内的分布和代谢过程。

### 2.3 模型参数对预测 TCE 及代谢产物浓度的影响

为了考察不同模型参数对 PBPK 模型输出结果的影响<sup>[25]</sup>,本研究进行了模型敏感性分析。由于 DCVC 与肾癌存在关系,且 DCVC 的生成主要在肝脏和肾脏中进行<sup>[7]</sup>,以模型预测的体内 DCVC 最大浓度、肝脏和充分灌注室(包括肾脏)中 TCE 最大浓度为输出结果考察敏感性。根据前人的研究<sup>[26]</sup>,基于敏感性系数(SC)可将三氯乙烯的人体 PBPK 模型参数分为低敏感( $0 < |SC| \leq 0.5$ ),中敏感( $0.5 < |SC| \leq 1$ )和高敏感( $|SC| > 1$ )。模拟条件为职业工人在

表 4 基于 PBPK 模型预测的 TCE 及代谢产物组织内暴露致癌风险值

Table 4 Cancer risks of internal tissue levels of TCE and its metabolites based on PBPK model

类型 Types	最大浓度 <sup>a</sup> Maximum concentration <sup>a</sup>		内暴露致癌风险值 Cancer risk from internal exposure		内/外暴露致癌风险比值 The ratio of cancer risk between internal exposure and external exposure	
	MC <sup>b</sup>	MC <sup>c</sup>	I-CR <sup>b</sup>	I-CR <sup>c</sup>	I-CR/E-CR <sup>b</sup>	I-CR/E-CR <sup>c</sup>
	$/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	$/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$				
$C_{\text{TCE-TBT}}$	$1.07 \times 10^{-3}$	$4.68 \times 10^0$	$1.36 \times 10^{-5}$	$5.71 \times 10^{-2}$	1.04	1.50
$C_{\text{TCE-RPT}}$	$1.02 \times 10^{-3}$	$4.50 \times 10^0$	$1.29 \times 10^{-5}$	$5.70 \times 10^{-2}$	0.99	1.43
$C_{\text{TCE-Gut}}$	$1.02 \times 10^{-3}$	$4.49 \times 10^0$	$1.29 \times 10^{-5}$	$5.66 \times 10^{-2}$	0.99	1.43
$C_{\text{TCE-PPT}}$	$3.42 \times 10^{-4}$	$1.50 \times 10^0$	$1.29 \times 10^{-5}$	$5.11 \times 10^{-2}$	0.98	1.42
$C_{\text{TCE-Liver}}$	$3.22 \times 10^{-4}$	$1.24 \times 10^0$	$1.33 \times 10^{-5}$	$4.17 \times 10^{-2}$	1.02	1.28
$C_{\text{TCE-Fat}}$	$1.13 \times 10^{-3}$	$3.56 \times 10^0$	$1.32 \times 10^{-5}$	$7.78 \times 10^{-2}$	1.01	1.05
$C_{\text{TCA}}$	$3.17 \times 10^{-3}$	$10.9 \times 10^0$	$2.26 \times 10^{-5}$	$4.09 \times 10^{-2}$	1.73	1.95
$C_{\text{DCVC}}$	$1.56 \times 10^{-7}$	$5.96 \times 10^{-4}$	$1.53 \times 10^{-5}$	$9.13 \times 10^{-2}$	1.17	1.47

注: <sup>a</sup> 基于组织最大浓度 5% ~ 95% 分位数的均值。 <sup>b</sup> 空气浓度为  $39.2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 。 <sup>c</sup> 空气浓度为  $119\text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ 。

Note: <sup>a</sup> Based on mean value of 5<sup>th</sup> to 95<sup>th</sup> percentile maximal tissue concentration. <sup>b</sup> Air level of  $39.2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . <sup>c</sup> Air level of  $119\text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ .

该企业车间空气 TCE 监测水平下工作 8 h, 模拟 24 h。本研究得到具有中敏感性和高敏感性的参数如表 5 所示。模型预测结果对心输出血流量( $QC$ )和充分灌注室血流量( $Q_{RPT}$ )具有高敏感性, 这与血流量对于 TCE 及代谢产物在不同组织中的输送和分配具

有重要影响有关<sup>[29]</sup>。模型预测结果对 DCVC 生成常数( $KF$ )、肾脏体积( $V_{\text{Kidney}}$ )、肝脏体积( $V_{\text{Liver}}$ )以及肝脏/血液分配系数( $P_{\text{Liver}}$ )等具有中敏感性, 这可能与 TCE 由血液进入主要代谢器官肝脏后代谢为 DCVG, DCVG 再进入肾脏代谢为 DCVC 有关<sup>[12]</sup>。

表 5 TCE 及代谢产物人体 PBPK 模型的中敏感性和高敏感性系数

Table 5 Medium and high sensitivity coefficients in human PBPK model for TCE and its metabolites

组织中 DCVC 浓度 $C_{\text{DCVC}}$		肝脏中 TCE 浓度 $C_{\text{Liver}}$		充分灌注室中 TCE 浓度 $C_{\text{RPT}}$	
参数 Parameters	敏感性系数  SC	参数 Parameters	敏感性系数  SC	参数 Parameters	敏感性系数  SC
$QC$	2.75	$QC$	2.75	$QC$	2.75
$Q_{\text{RPT}}$	1.23	$Q_{\text{RPT}}$	1.23	$Q_{\text{RPT}}$	1.23
$KF$	1.00	$P_{\text{Liver}}$	1.00	$P_{\text{Liver}}$	1.00
$V_{\text{Kidney}}$	1.00	$K_{\text{m-Liver}}$	0.83	$Q_{\text{PPT}}$	0.69
$V_{\text{Liver}}$	1.00	$V_{\text{max-Liver}}$	0.83	$QP$	0.59
$K_{\text{m-Liver}}$	0.83	$Q_{\text{Gut}}$	0.81		
$V_{\text{max-Liver}}$	0.83	$Q_{\text{PPT}}$	0.69		
$Q_{\text{Gut}}$	0.81	$QP$	0.59		
$Q_{\text{PPT}}$	0.69				
$QP$	0.59				
$BW$	0.51				

注:  $QC$  表示心输出血流量,  $Q_{\text{Tissue}}$  表示组织血流量,  $QP$  表示肺换气流量,  $BW$  表示体重。

Note:  $QC$ , cardiac output;  $Q_{\text{Tissue}}$ , blood flow to tissue;  $QP$ , pulmonary ventilation;  $BW$ , body weight.

由于人体生理参数和代谢参数在个体层面存在较大的变异<sup>[9,25]</sup>, 这些参数的变化会影响 PBPK 模型输出结果。本研究基于表 1~3 中各参数的变异性, 以体内 TCE 及代谢产物的最大浓度为输出结果, 采用 Monte Carlo 方法对 PBPK 模型的不确定性进行了分析。在本研究监测的 TCE 浓度水平下, 以肝脏中 TCE 浓度和组织 DCVC 浓度为例, 结果表明, 10 万次 Monte Carlo 模拟时其最大浓度值趋于收敛, 说明模型输出结果趋于稳定。 $C_{\text{TCE-Liver}}$  对应的 5%、50% 和 95% 分位数分别为  $8.31 \times 10^{-5}$ 、 $2.85 \times 10^{-4}$  和  $8.07 \times 10^{-4} \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ;  $C_{\text{DCVC}}$  对应的 5%、50% 和 95% 分位数分别为  $1.85 \times 10^{-8}$ 、 $1.10 \times 10^{-7}$  和  $6.25 \times 10^{-7} \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。不确定性分析表明, 模型参数变化会显著地影响 PBPK 模型的输出结果, 但输出结果差异一般小于 1 个数量级, 处于模型预测的可接受水平。

采用吸附管采样-热脱附/气相色谱-质谱法测定了某企业车间生产工况下 TCE 浓度, 为  $(39.2 \pm 24.4) \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ 。PBPK 模型预测表明, 工人暴露 8 h 后 TCE 在不同组织中的最大浓度呈现出脂肪>肠>充分灌注室>支气管>非充分灌注室>肝脏>静脉血>动脉血的趋势。体内会生成多种与致癌有关的代谢产

物, 最大浓度表现为  $\text{TCA} > \text{DCA} > \text{CHL} > \text{DCVC}$ 。基于 TCE、TCA 和 DCVC 内暴露浓度与 TCE 外暴露浓度计算的致癌风险评价结果存在显著差异。敏感性分析表明血流量参数对模型输出结果有重要影响, 不确定性分析表明模型参数变化会显著地影响 PBPK 模型输出结果, 但变异在可接受水平。TCE 的人体健康风险评价需要考虑其在体内的分布和代谢过程。

通讯作者简介: 乔显亮(1974-), 男, 博士, 副教授, 主要研究方向为污染生态化学, 发表学术论文 60 余篇。

#### 参考文献 (References):

- [1] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Toxicological review of trichloroethylene (CAS No. 79-01-6) in support of summary information on the integrated risk information system (IRIS) [R]. Washington DC: US EPA, 2011
- [2] 郑结斌. 中国三氯乙烯行业现状及发展展望[J]. 中国氯碱, 2013(12): 21-22  
Zheng J B. Present situation and prospect of China trichloroethylene industry [J]. China Chlor-Alkali, 2013(12):

- 21-22 (in Chinese)
- [3] 任斐, 金红梅, 王茹婷, 等. 三氯乙烯的致癌性[J]. 环境与职业医学, 2018, 35(1): 1-7
- Ren F, Jin H M, Wang R T, et al. Carcinogenicity of trichloroethylene [J]. *Journal of Environmental and Occupational Medicine*, 2018, 35(1): 1-7 (in Chinese)
- [4] Xu X, Yang R, Wu N, et al. Severe hypersensitivity dermatitis and liver dysfunction induced by occupational exposure to trichloroethylene [J]. *Industrial Health*, 2009, 47(2): 107-112
- [5] Lan Q, Zhang L, Tang X, et al. Occupational exposure to trichloroethylene is associated with a decline in lymphocyte subsets and soluble CD27 and CD30 markers [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(9): 1592-1596
- [6] Kamijima M, Wang H, Yamanoshita O, et al. Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome: Human herpesvirus 6 reactivation and rash phenotypes [J]. *Journal of Dermatological Science*, 2013, 72(3): 218-224
- [7] Rusyn I, Chiu W A, Lash L H, et al. Trichloroethylene: Mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of carcinogenic hazard [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2014, 141(1): 55-68
- [8] Chiu W A, Jinot J, Scott C S, et al. Human health effects of trichloroethylene: Key findings and scientific issues [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2013, 121(3): 303-311
- [9] Hack C E, Chiu W A, Zhao J Q, et al. Bayesian population analysis of a harmonized physiologically based pharmacokinetic model of trichloroethylene and its metabolites [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2006, 46(1): 63-83
- [10] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Risk assessment guidance for superfund volume I: Human health evaluation manual (Part F, Supplemental guidance for inhalation risk assessment) [R]. Washington DC: Office of Superfund Remediation and Technology Innovation, 2009
- [11] Krewski D, Withey J R, Ku L F, et al. Applications of physiologic pharmacokinetic modeling in carcinogenic risk assessment [J]. *Environmental Health Perspectives*, 1994, 102(Suppl 11): 37-50
- [12] Lash L H, Chiu W A, Guyton K Z, et al. Trichloroethylene biotransformation and its role in mutagenicity, carcinogenicity and target organ toxicity [J]. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 2014, 762: 22-36
- [13] 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)
- [14] Webster E M, Qian H, Mackay D, et al. Modeling human exposure to indoor contaminants: External source to body tissues [J]. *Environmental Science & Technology*, 2016, 50(16): 8697-8704
- [15] Clewell H J, Gentry P R, Covington T R, et al. Evaluation of the potential impact of age and gender specific pharmacokinetic differences on tissue dosimetry [J]. *Toxicological Sciences*, 2004, 79(2): 381-393
- [16] Liu Y, Xie Q, Li X, et al. Profile and source apportionment of volatile organic compounds from a complex industrial park [J]. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 2019, 21(1): 9-18
- [17] Clewell H J, Gentry P R, Gearhart J M, et al. Development of a physiologically based pharmacokinetic model of trichloroethylene and its metabolites for use in risk assessment [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2000, 108(Suppl 2): 283-305
- [18] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Human health evaluation manual, supplemental guidance: Update of standard default exposure factors [R]. Washington DC: Office of Solid Waste and Emergency Response, 2014
- [19] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Integrated Risk Information System (IRIS) [DB/OL]. [2019-06-25]. <https://www.epa.gov/iris>
- [20] Haddad S, Beliveau M, Tardif R, et al. A PBPK modeling-based approach to account for interactions in the health risk assessment of chemical mixtures [J]. *Toxicological Sciences*, 2001, 63(1): 125-131
- [21] Niu Z, Zang X, Zhang Y. Using physiologically based pharmacokinetic models to estimate the health risk of mixtures of trihalomethanes from reclaimed water [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2015, 285: 190-198
- [22] Caldwell J C, Woodruff T J, Morello-Frosch R, et al. Application of health information to hazardous air pollutants modeled in EPA's cumulative exposure project [J]. *Toxicology and Industrial Health*, 1998, 14(3): 429-454
- [23] Zhang Y, Zhang N, Niu Z. Health risk assessment of trihalomethanes mixtures from daily water-related activities via multi-pathway exposure based on PBPK model [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2018, 163: 427-435
- [24] Bois F Y, Jamei M, Clewell H J. PBPK modelling of inter-individual variability in the pharmacokinetics of environmental chemicals [J]. *Toxicology*, 2010, 278(3): 256-

- 267
- [25] Dong Z, Liu Y, Duan L, et al. Uncertainties in human health risk assessment of environmental contaminants: A review and perspective [J]. *Environment International*, 2015, 85: 120-132
- [26] Chiu W A, Ginsberg G L. Development and evaluation of a harmonized physiologically based pharmacokinetic (PB-PK) model for perchloroethylene toxicokinetics in mice, rats, and humans [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2011, 253(3): 203-234
- [27] 叶斯阳, 彭晓武, 胡大林, 等. 基于PBPK模型的深圳市加油站工人甲基叔丁基醚健康风险评估的初步研究 [J]. *环境与健康杂志*, 2014, 31(12): 1076-1079  
Ye S Y, Peng X W, Hu D L, et al. Health risk of Shenzhen gas station workers exposed to MTBE: A primary study based on PBPK model [J]. *Journal of Environment and Health*, 2014, 31(12): 1076-1079 (in Chinese)
- [28] Kim S, Kim D, Pollack G M, et al. Pharmacokinetic analysis of trichloroethylene metabolism in male B6C3F1 mice: Formation and disposition of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, S-(1,2-dichlorovinyl)glutathione and S-(1,2-dichlorovinyl)-l-cysteine [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2009, 238(1): 90-99
- [29] Lu C, Holbrook C M, Andres L M. The implications of using a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for pesticide risk assessment [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2010, 118(1): 125-130 ◆