

Internal Exposure Simulation Based on Exposure Related Dose Estimating Model*

Qian Zhang¹, Deyin Huang¹, Mao Liu², Minyan Li¹

¹Tianjin Bohai Chemical Industry Group Limited Liability Company Institute of Occupational Health, Tianjin 300051, China, huang_deyin@126.com

²Center for Urban Public Safety Research, Nankai University, Tianjin 300071, China

Received 28 August 2013

Accepted 12 December 2013

Abstract

In this paper, occupational chemical poisons' physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models are established to simulate metabolic processes in vivo based on exposure simulation software- exposure related dose estimating model (ERDEM). PBPK model establishing progress is described based on the development and utilization of ERDEM. As well known, benzene, 1, 3-butadiene and vinyl chloride are definitely carcinogenic to humans. The study on these carcinogens' internal exposure has important significance to carcinogenic risk. Internal exposure of these three kinds of chemicals are simulated with parameters of PBPK model, organizations and organism from literature data, which proves ERDEM's broad applicability. Simulation results are represented by different kinds of results forms such as toxicant concentration in blood changes over time, toxicant average concentration in blood, metabolite amount in target organ changes over time, toxicant concentration in exhaled air changes over time and so on. And the simulation results are verified by comparing with the experimental results in previous literature. The good consistency between simulation results and experimental data reflects that output results of ERDEM are reliable and can be characterized in various forms.

Keywords: physiologically based pharmacokinetic model, exposure related dose estimating model, internal exposure, occupational cancer risk.

基于暴露相关剂量估算模型的内暴露模拟研究

张倩¹ 黄德寅¹ 刘茂² 李敏嫣¹

1. 天津渤海化工集团有限责任公司劳动卫生研究所, 天津 300051

2. 南开大学城市公共安全研究中心, 天津 300071

摘要: 在职业健康风险评估中, 越来越多研究人员将内剂量代替外剂量进行风险计算。针对职业危害化学毒物, 本文以美国环保署推荐的内暴露模拟软件——暴露相关剂量估算模型(ERDEM)构建化学毒物的生理药代动力学(PBPK)模型, 模拟计算毒物经人体代谢后的内暴露数据。基于我们前期研究, 本文阐述如何利用 ERDEM 软件构建 PBPK 模型, 并对苯、1,3-丁二烯、氯乙烯等多个人类明确致癌物进行内暴露研究。内暴露结果以代谢后静脉血毒物浓度、呼出气毒物浓度、代谢脏器内毒物的质量等多种形式输出, 并与前人实验数据进行比较验证。研究表明, ERDEM 模型在进行内暴露模拟应用时, 操作简便、适用广泛、结果可靠。

关键词: 生理药代动力学, 暴露相关剂量估算模型 ERDEM, 内暴露, 职业致癌风险

1. 引言

近年来, 随着我国工业的快速发展, 工业生产有害因素对人体健康的影响正日益引起社会各界的普遍关注。随着健康风险评估方法的不断发展,

内剂量的概念被引入风险评估中。越来越多的研究人员将生理药代动力学(PBPK)模型应用于化学物的剂量-反应评价研究中, 用内剂量来代替环境中的暴露剂量进行风险分析, 认为这种做法更具说服力和准确性。

生理药代动力学(PBPK)模型是建立在机体生理、生化、解剖、毒物热力学性质基础之上的一种整体模型, PBPK 模型将每个组织器官单独视为一

*基金项目: “十二五”国家科技支撑计划(2012BAJ24B04); 天津市科技支撑计划重点项目(13ZCZDSY02300)

个房室，房室间借助血液循环相互连接，且化学物质在各个房室间的转化与转运遵循质量守恒的原理。

PBPK 模型可以描述各组织或器官中化学物质及代谢物浓度随时间的变化，可以模拟肝脏等组织或器官的代谢转化过程，可以提供化学物质在体内的分布和转化数据。此外，国外相关研究表明^[1]PBPK 模型能够很好的适用于不同物种间健康风险的外推计算。目前国内针对 PBPK 模型的研究应用主要集中在药物治疗、毒理学等领域，而在职业健康研究方面涉及较少。

PBPK 模型计算化学物质内剂量时涉及到人体内多个房室内物质代谢的微分方程，计算过程复杂，因此研究人员通常利用编程的方法来实现 PBPK 模型的计算，计算程序一般采用 ACSL 语言编写^[4]。

基于我们前期研究^[3-13]，本文将对美国环保署 USEPA 推荐的 PBPK 模型模拟软件——暴露相关剂量估算模型(ERDEM)进行开发利用，选取苯、丁二烯、氯乙烯等三种较常见的职业病危害因素，建立其 PBPK 模型，进行内暴露模拟分析，并利用现有动物、人体实验数据对模拟结果进行验证。

2. 利用 ERDEM 软件模拟内剂量

2.1 ERDEM 软件简介

暴露相关剂量估算模型 (Exposure Related Dose Estimating Model, ERDEM) 是由美国国家暴露研究实验室 (NERL) 开发、以 ACSL 语言为基础的 PBPK 模拟系统。该软件可以通过选择与构建需要模拟的房室，输入各种生理及代谢参数，来实现有毒物质在体内的代谢模拟^[7]。ERDEM 中自带的数据库包含了研究人员根据流行病学研究案例和毒理学实验数据而构建、并已得到广泛认可的多种毒物及其代谢产物的 PBPK 模型，因此使用者可以根据现有的模型

来计算内剂量。同时该软件还支持新的 PBPK 模型建立，以此来解决特定问题。

如图1给出了ERDEM软件建立PBPK模型、模拟预测内剂量的运行流程。主要分为以下几个步骤：

①新建模型—在相应的界面中设置待模拟化学物质的名称及其摩尔质量，填写待建模型的名称、待研究的暴露对象、使用单位等；

②PBPK模型组织及参数设置—选择PBPK模型所需的房室、组织等并输入各组织参数，选择代谢过程及其代谢速率、代谢常数等，若有酶反应过程还可进行酶反应设置；

③暴露参数设置—输入暴露途径、时间、浓度等；

④输出选项设置—ERDEM软件可以分析不同房室中原化学物质及其代谢物情况，并且可以给出不同的输出形式，如浓度、AUC、总量等，因此在此步骤中可根据所期望的结果形式设置输出选项；

⑤模拟运行、输出结果—ERDEM根据设置的输出选项，可以给出随时间变化的内剂量值，还可以给出内剂量随时间变化的曲线图。

2.2 PBPK 模型建立

本文分别对苯、丁二烯、氯乙烯的内暴露进行模拟，在工业生产中，工人接触这三种职业危害物质的方式主要以蒸气的形态经呼吸道吸入，口服的概率很小，而经皮肤吸收的量也很小，对致癌作用并不突出，因此本文主要考虑这三种物质的暴露途径是经呼吸摄入，研究此后毒物在体内的分布、吸收、代谢过程，不考虑口服和皮肤接触等其他暴露途径。

根据相关文献给出的苯、丁二烯、氯乙烯的 PBPK 模型^[16-19]，五房室模型是这三种物质运用较普遍的 PBPK 模型，即气体交换室(肺)、脂肪、充分灌注室、不充分灌注室、肝脏，假设只在肝脏中发生代谢过程，代谢速率用 Michaelis-Menten 方程表示。如图2所示。

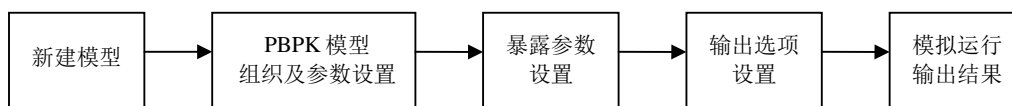


图1 ERDEM软件运行流程

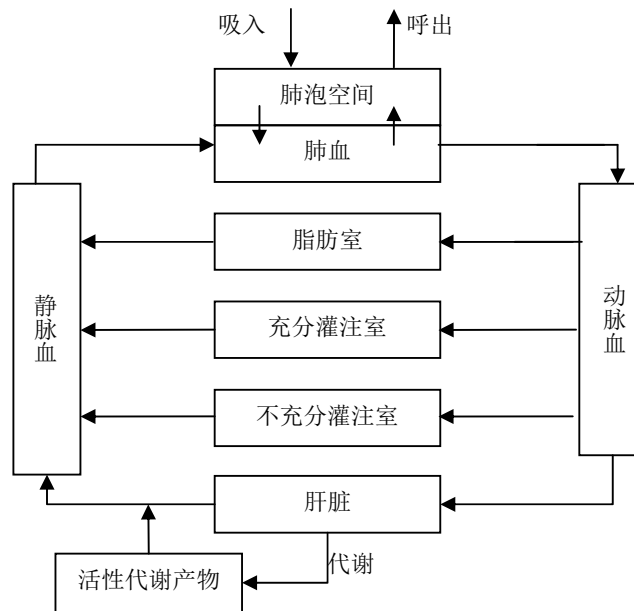


图2 苯、丁二烯、氯乙烯PBPK模型图

PBPK模型所需的生理参数主要为人体和大鼠的体重、心输出量、肺通气量、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^[16-19]。目前国外研究者已经发布了许多由实验获得的较完善的参数，在实际工作中往往直接引用这些数据。由于国内目前还没有针对中国人个体特征的相关数据，因此本文参考了国外的成人数据。

3. 基于 ERDEM 模拟的苯内暴露研究

3.1 苯的职业健康影响

苯是工业生产中广泛使用的有机溶剂，在生产环境中以蒸汽状态存在，主要通过呼吸系统进入机体。长期接触苯或含苯溶剂，可引起血液系统以白细胞减少为主的慢性毒作用，而且可致染色体损伤、白血病、再生障碍性贫血等。苯被国际癌症研究机构 (IARC) 列为明确人类致癌物。苯在我国《职业病危害因素分类目录》中被列为可能导致苯中毒、苯所致白血病的职业病危害因素。

迄今，苯的毒作用机制仍未完全阐明，目前认为主要涉及^[20]：①干扰细胞因子对骨髓造血干细胞的生长和分化的调节作用。骨髓基质是造血的微环境，在调节正常造血功能上起关键作用。苯代谢物以骨髓为靶部位，降低造血正调控因子白介素IL-1和IL-2的水平；活化骨髓成熟白细胞，产生高水平

的造血负调控因子肿瘤坏死因子(TNF- α)。②氢醌与纺锤体纤维蛋白共价结合，抑制细胞增殖。③DNA损伤，其机制有二，一是苯的活性代谢物与DNA共价结合；二是代谢产物氧化产生活性氧有关，对DNA造成氧化性损伤。通过上述两种机制引发突变或染色体的损伤，引起再生障碍性贫血或因骨髓增生不良，最终导致急性髓性白血病。④癌基因的激活。肿瘤的发生往往并非单一癌基因的激活，通常是两种或两种以上癌基因突变的协同作用。苯致急性髓性白血病可能与ras、c-fos、c-myc等癌基因的激活有关。

现阶段苯生物接触标志物主要有血苯、尿苯、苯巯基尿酸(S-PMA)、全反式黏糠酸(t, t-MA)等^[21-23]。目前，我国还未设置苯的生物接触限值。相关研究表明^[21-23]，血苯可直接反映体内的苯吸收情况，血苯浓度与环境接触苯浓度具有良好的相关性，可以更好地反应苯作业人员的实际接触水平，能更好地评价剂量—反应关系。本文利用ERDEM建立苯PBPK模型进行内暴露模拟，实现苯吸入后人体血苯浓度的预测，为今后生物接触限值和风险评估的进一步研究作铺垫。

3.2 基于ERDEM建立苯PBPK模型

根据上文所述，本文考虑苯以蒸汽形态经呼吸道吸入的暴露方式，利用建立如图2结构的PBPK模型，研究人体吸入后氯乙烯在体内的分布、吸收、

代谢过程。根据相关研究者发布的经实验或种间推导获得的参数^[16-17]，表1给出了本文中苯PBPK模型的所需参数，主要为人体体重、心输出量、肺通气量、各组织容积、血流量及分配系数等。

可用来进行模型验证的人体实验数据非常少，Sato等人^[24]曾对暴露于浓度为25ppm苯环境后的成人血苯浓度进行测定，本文以此内暴露数据进行PBPK模型验证，验证结果如图3所示。

3.3 苯内暴露模拟结果验证

表1 苯的人体PBPK模型参数

参数		参数	
人体参数		组织容积百分比/%	
体重/kg	70	动脉血	6
心输出量/L/h	336	脂肪	20
肺通气量/L/h	450	肝脏	2.6
分配系数		充分灌注室	5
血/气	7.8	不充分灌注室	62
脂肪/血	19	静脉血	3
充分灌注室/血	1.92	静态肺	1.4
不充分灌注室/血	2.05	血流百分比/%	
肝脏/血	2.95	脂肪	8
代谢系数		肝脏	25
肝脏最大代谢速率/mg/h	13.89	充分灌注室	38.5
肝脏 Michaelis-Menten 常数	0.35	不充分灌注室	28.5
	/mg/L		

资料来源：

Bois F Y, Jackson E T, Pekari K, et al. Population toxicokinetics of benzene. Environmental Health Perspectives, 1996, 104 (S6) : 1405-1411.

Elizabeth A Brown, Michael L Shelley, Jeffrey W Fisher. A pharmacokinetic study of occupational and environmental benzene exposure with regard to gender. Risk Analysis, 1998, 18(2): 205-213.

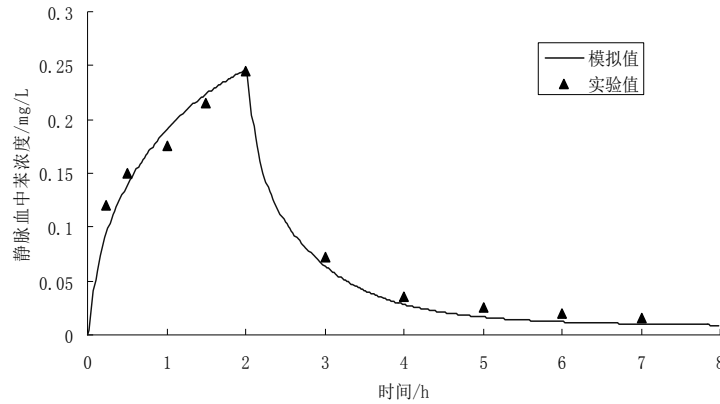


图3 成人2h连续暴露于25ppm苯的静脉血中苯浓度的模拟结果与实验测量值

实验数据资料来源：

Sato A, Nakajuma T, Fugiwara Y, et al. Kinetic studies on sex difference in susceptibility to chronic benzene intoxication with special regard to body fat content. British Journal of Industrial Medicine, 1975, 32 (4) : 321-328.

为了验证利用ERDEM软件得到的PBPK模型模拟结果的准确性，按照Sato等人的暴露条件设置模拟过程的暴露时间和浓度，对成人连续2h暴露于环境浓度为25ppm苯的人体苯代谢PBPK模型进行模

拟，预测吸入苯后的人体血苯浓度变化，并将模拟结果与Sato等人的实验数据^[24]进行对比。

由图3可看出，由此方法得到的血苯预测结果与实验测量值基本一致，说明利用ERDEM软件可以较

为准确的预测人体接触苯后的内剂量数据。如图3，在持续吸入苯的两小时过程中，人体内血苯浓度随时间的增加而递增，且在1h时，递增速率有所降低，直到2h时达到最大值。2h后，随着苯环境的脱离，体内代谢的血苯浓度逐渐下降。

4. 基于 ERDEM 模拟的丁二烯内暴露研究

4.1 1,3-丁二烯的代谢机理及致癌机制

丁二烯(1,3-butadiene, BD)作为一种重要的有机化工原料，广泛应用于合成橡胶、合成树脂、合成纤维、增塑剂和乳胶漆等等石油化工与制造行业，主要以气体的形式被人体吸入。1,3-丁二烯现未列入《职业病危害因素分类目录》及卫生部颁布的《高毒物品目录》，但丁二烯已被国际癌症研究机构(IARC)列为人类明确致癌物。值得关注的是现代流行病学研究数据表明，职业接触丁二烯而患淋巴瘤和白血病的死亡率很高^[25]。小鼠接触丁二烯引发淋巴瘤和因职业接触丁二烯而引发淋巴瘤和造血系统癌，二者部位的一致性特别值得注意。

虽然1,3-丁二烯已被国际公认为致癌物质，但至今对其致癌机制尚不十分清楚。相关文献表明，BD的致癌机制与其在体内代谢产生的代谢物有关。本文主要考虑1,3-丁二烯的暴露途径是经呼吸摄入，1,3-丁二烯进入生物体内，首先将代谢成活性环氧化物——1,2-环氧丁烯，1,2-环氧丁烯将继续代谢生产多种活性代谢物，这些代谢物可以和生物体内的分子加和生产共价化合物，最终导致遗传物质改变，引发肿瘤产生^[26-28]，因此，1,3-丁二烯到1,2-环氧丁烯这一代谢过程是后续代谢过程的首要步骤，本文建立的丁二烯PBPK模型即考虑这一代谢步骤。

4.2 基于ERDEM建立1,3-丁二烯PBPK模型

本研究根据相关文献参数数据^[18]，建立了小鼠、人的1,3-丁二烯的PBPK模型，如上文图2所示，模型包含了：肺、脂肪、肝脏、充分灌注室和非充分灌注室。代谢发生在肝脏中，代谢反应考虑1,3-丁

二烯转变成1,2-环氧丁烯。S. Fustinoni等人^[29]指出当BD暴露浓度较低时，可以采用BD在人体内代谢后血液中的残留浓度作为生物标志物，本文即利用PBPK模型计算分析1,3-丁二烯经代谢后在静脉血中的浓度。具体参数如表2，PBPK模型如图2。

表.2 1,3-丁二烯的PBPK模型参数

参数	小鼠	人
生理参数		
体重(kg)	0.028	70
心输出量(L/h)	1.044	660b
换气速率(L/h)	2.64	1,200b
血容积比例	0.05	0.077
脂肪容积比例	0.04	0.144
肝脏容积比例	0.062	0.025
内脏容积比例	0.05	0.037
肌肉容积比例	0.78	0.547
脂肪血流比例	0.05	0.036
肝脏血流比例	0.16	0.16
内脏血流比例	0.52	0.446
肌肉血流比例	0.19	0.361
分配系数		
空气分配系数		1.5
脂肪分配系数		118.2
肝脏分配系数		5.49
内脏分配系数		5.34
肌肉分配系数		5.26
生化参数		
肝脏 V (nmol/h/mg)	155.4	70.8
肝脏 Km (mM)	0.002	0.00514

资料来源:

U.S. Environmental Protection Agency. Health Assessment of 1,3-Butadiene (EPA/600/P-98/001F). Washington, DC, 2002

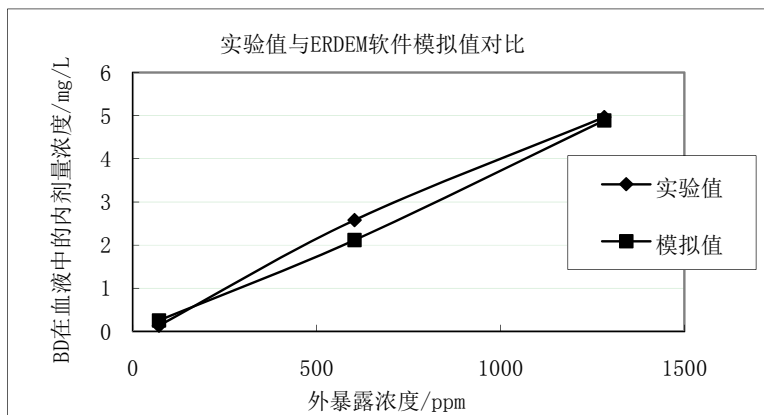


图4 1,3-丁二烯实验值与模拟值对比

实验数据资料来源:

Matthew W. Himmelstein, Max J. Turner, Bahman Asgharian, et al. Comparison of blood concentrations of 1,3-butadiene and butadiene epoxides in mice and rats exposed to 1,3-butadiene by inhalation. *Carcinogenesis*, 1994, Vol. 15(8): 1479~1486

4.3 1,3-丁二烯内暴露模拟结果验证

为了验证PBPK模型模拟结果, 本文将通过ERDEM软件模拟得到BD在体内代谢内剂量值与生物实验数据进行对比。但未找到丁二烯人体内剂量实验数据, 本文仅以小鼠内剂量实验数据进行模拟结果的验证。

实验验证数据采用Himmelstein等人^[30]对暴露于1,3-丁二烯不同浓度环境下6h, 小鼠6小时之间采集到的血液样本浓度平均值; 当采集血液样本时动物继续吸入1,3-丁二烯。

本文利用ERDEM建立丁二烯的PBPK模型后, 按照实验条件进行内暴露模拟条件的设定, 在丁二烯外暴露浓度为71、603、1282ppm的条件下, 分别对小鼠吸入丁二烯后静脉血中丁二烯平均浓度进行模拟, 结果如表3示。

表.3 1,3-丁二烯的内暴露模拟和实验值对比

外暴露 ppm	6小时内剂量实 验值 mg/L	6小时内剂量模 拟值 mg/L
71	0.13	0.25
603	2.58	2.11
1282	4.97	4.89

实验数据资料来源:

Matthew W. Himmelstein, Max J. Turner, Bahman Asgharian, et al. Comparison of blood concentrations of 1,3-butadiene and butadiene epoxides in mice and rats exposed to 1,3-butadiene by inhalation. *Carcinogenesis*, 1994, Vol. 15(8): 1479~1486

由结果对比图4可以看出, 利用ERDEM软件模拟的BD内剂量与实验值相吻合, 具有一致性, 因此

利用PBPK模型能够较准确地预测分析1,3-丁二烯在体内代谢情况。

5. 基于 ERDEM 模拟的氯乙烯内暴露研究

5.1 氯乙烯的职业健康影响

氯乙烯, 在常温、常压下为无色气体, 略有芳香气味。微溶于水, 可溶于乙醇、丙酮、乙酸、二氯乙烷等。是一种常用的工业生产原料, 在生产和使用过程中, 工作人员长期接触氯乙烯后可引起多种职业伤害。研究表明氯乙烯在体内的毒性与其代谢密切相关, 其主要靶器官是肝脏, 可导致长期接触人员患肝血管瘤。氯乙烯在我国《职业病危害因素分类目录》中列为可能导致氯乙烯中毒、肝血管瘤的职业病危害因素。

早期研究显示氯乙烯可被体内肝微粒体细胞色素P450酶(CYP2E1)所代谢, 产生亲核性活性代谢产物。氯乙烯在啮齿动物的代谢主要通过饱和代谢过程, 产生氧化氯乙烯(CEO)和其重排产物氯乙醛(CAA)^[31]。CEO和CAA均能作用于DNA、RNA和蛋白质, 导致体内产生遗传毒性, 致使人体肿瘤发生。相关研究^[32]表明由于氯乙烯具有多器官损害效应, 因此其效应标志物较多。但是, 在目前研究水平上, 多数生物标志物缺乏特异性, 而且在各国存在较大的分歧。

5.2 基于ERDEM建立氯乙烯PBPK模型

根据上文所述, 本文考虑氯乙烯以蒸汽形态经呼吸道吸入的暴露方式, 利用ERDEM软件建立如图2结构的PBPK模型, 研究大鼠和人体吸入后氯乙烯

在体内的分布、吸收、代谢过程。根据相关研究者发布的经实验获得的参数，表4出了本文中氯乙烯

PBPK模型的所需参数。

表.4大鼠、人体的氯乙烯PBPK模型参数

参数	人	大鼠	参数	人	大鼠
一般参数			组织容积百分比/%		
体重/kg	70.0	0.225	动脉血	6.0	6.0
心输出量/L/h	363.0	5.97	脂肪	20.0	7.0
肺通气量/L/h	363.0	5.97	肝脏	2.6	2.53
分配系数			充分灌注室	5.0	4.0
血/气	1.16	1.68	不充分灌注室	62.0	76.07
脂肪/血	20.0	20.0	静脉血	3.0	3.0
充分灌注室/血	1.6	1.6	静态肺	1.4	1.4
不充分灌注室/血	2.1	2.1	组织血流速率/(心输出量百分比)		
肝脏/血	1.6	1.6	脂肪	5.0%	5.0%
代谢系数			肝脏	24.0%	24.0%
肝脏最大代谢速率/ mg/h	138.95	0.968	充分灌注室	52.0%	52.0%
肝脏 Michaelis-Menten 常数/mg/L	0.04	0.04	非充分灌注室	19.0%	19.0%

资料来源:

Watanabe, P. G., McGowan, G. R., Madrid, E. O., and Gehring, P. J.. Fate of 14C-vinyl chloride following inhalation exposure in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1976(37): 49-59.

E. D., Stewart, R. D., and Mutchler, J. E. (1969). Monitoring exposures to vinyl chloride vapor: Breath analysis and continuous air sampling. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 30, 537-544.

5.3 大鼠经呼吸摄入氯乙烯的模拟结果及验证

本文利用Watanabe等人^[33]对大鼠代谢进行的实验研究，验证大鼠氯乙烯吸入的PBPK模型。Watanabe等人将大鼠暴露于经放射性标记的一系列浓度（1.4~4600ppm）氯乙烯环境中，持续暴露14氯乙烯6小时，并收集这些动物72小时内的放射性排泄物。本文利用ERDEM软件对大鼠PBPK模型进行模拟，分析氯乙烯在肝脏代谢后72小时内产生的代谢物——氯乙烯氧化物总量（氧化氯乙烯和氯乙烯醛），并进行不同浓度下代谢物总量的多次重复模拟，拟合得到代谢物总量与外暴露浓度变化的曲线。结果如表5、图5所示。

从图5可以看出，PBPK模型的模拟结果很好地验证了Watanabe等人^[33]的实验数据。在1.4~5000ppm的浓度范围内，本文的大鼠吸入氯乙烯的PBPK模型能精确地预测氯乙烯在大鼠体内的代谢情况，并成

功地证实了氯乙烯代谢发生饱和的暴露浓度范围（200-500ppm）。

表.5大鼠吸入氯乙烯后肝脏内代谢物浓度模拟值

外暴露浓度 /ppm	肝脏内代谢物 浓度/mg	外暴露浓度 /ppm	肝脏内代谢物 浓度/mg
1.4	0.04	400	2.86
5	0.15	500	2.93
10	0.30	600	3.00
20	0.60	700	3.05
30	0.89	800	3.10
40	1.17	900	3.14
50	1.42	1000	3.18
60	1.65	2000	3.46
70	1.85	3000	3.63
80	2.02	4000	3.76
90	2.15	5000	3.86
100	2.25	6000	3.95
200	2.63	7000	4.02
300	2.76		

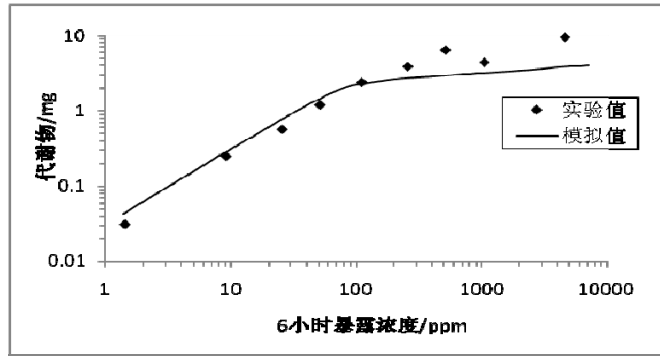


图5不同浓度下氯乙烯代谢物产生量的实验值与模拟值

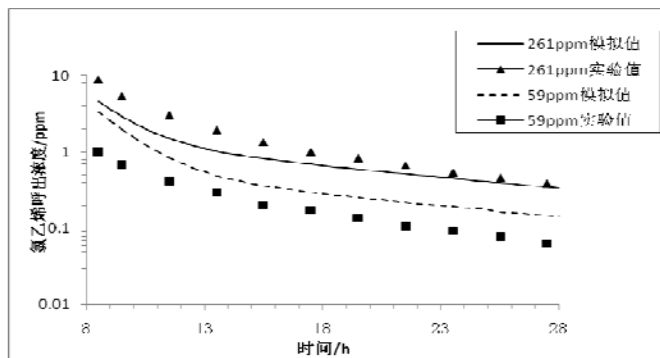


图6 成人暴露于59、261 ppm 氯乙烯7.5 h后呼出气中氯乙烯浓度的模拟结果与实验测量值

实验数据资料来源:

Watanabe, P. G., McGowan, G. R., Madrid, E. O., and Gehring, P. J.. Fate of 14C-vinyl chloride following inhalation exposure in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol, 1976(37): 49-59.

5.4 人体吸入氯乙烯的PBPK模型验证

Baretta等人^[34]对成人暴露于氯乙烯后的生理药代动力学反应进行了实验研究,并实际测量了暴露结束后成人呼出气中氯乙烯的浓度值。Baretta等人令实验对象暴露于实验控制下的氯乙烯暴露条件下,分别暴露于59、261 ppm 氯乙烯7.5 h。工人首先暴露3.5小时;然后他们离开到没有氯乙烯暴露的区域吃午饭,大约为0.5hr;最后他们再回到氯乙烯暴露环境持续4小时(总共暴露于氯乙烯7.5小时)。

为了验证利用ERDEM软件得到的氯乙烯PBPK模型模拟结果的准确性,本文对成人暴露于59、261ppm氯乙烯7.5小时后呼出气氯乙烯浓度进行模拟,在8.5小时到28小时之间重复多次模拟过程,形成模拟值拟合曲线,结果如表6、图6所示。

如图6所示,当工人脱离氯乙烯暴露环境后,呼出气中氯乙烯浓度随时间递增而降低,但达到28h时,呼出气中仍含有少量氯乙烯。

表.6氯乙烯呼出浓度模拟值与实验值对比

时间	59ppm		261ppm	
	模拟值	实验值	模拟值	实验值
	/ppm	/ppm	/ppm	/ppm
8.5	3.33	1.01	4.58	8.807
9.5	1.97	0.69	2.93	5.41
11.5	0.84	0.41	1.52	3.00
13.5	0.49	0.29	1.03	1.95
15.5	0.36	0.20	0.82	1.35
17.5	0.30	0.17	0.69	0.99
19.5	0.26	0.13	0.59	0.83
21.5	0.22	0.10	0.52	0.67
23.5	0.19	0.09	0.45	0.54
25.5	0.16	0.08	0.40	0.46
27.5	0.15	0.06	0.35	0.39

实验数据资料来源:

Watanabe, P. G., McGowan, G. R., Madrid, E. O., and Gehring, P. J.. Fate of 14C-vinyl chloride following inhalation exposure in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol, 1976(37): 49-59.

将ERDEM软件模拟结果与Baretta等人得到的实验数据^[34]进行对比,结果由表6、图6可看出,由本

文方法得到的结果与实验测量值基本一致,说明利用ERDEM软件可以较为准确的预测工人接触氯乙烯后的代谢数据。

6. 结论与讨论

本文利用USEPA推荐的PBPK模型模拟软件ERDEM计算人体内剂量值,用该软件模拟分析一定暴露浓度下生物体内剂量。

具体阐述了对ERDEM的开发利用,建立了苯、丁二烯、氯乙烯等多种不同人类明确致癌物的人体、动物的PBPK模型,说明ERDEM在毒物种类、不同生物体具有广泛的适用性、操作相对简便。

本文在进行化学毒物的内暴露模拟时,以血液中中毒物浓度的经时变化、血液中中毒物一定时间内的平均浓度、靶器官代谢物含量的经时变化、呼出气中毒物浓度的经时变化等多种输出结果形式,进行内暴露表征。且模拟结果与前人文献中的实验结果进行比较验证,均有较好的一致性,体现了ERDEM的输出功能丰富、输出结果可靠。

本文采用的PBPK模型、各组织参数、人体参数等均来自于文献数据,且由于国内相关数据较少,数据大多来自于国外文献,存在种种不确定性,在今后的研究中,还需进一步讨论利用本土化数据进行研究,以期与实际情况更相符。

对致癌物进行内暴露研究对其健康风险评价有着重要意义。在今后的研究中,还需进一步寻找化学毒物的生物标志物,对生物标志物代谢进行模拟,研究生物标志物与致癌效应之间的剂量反应关系,从而进行职业健康风险评价。

参考文献

- Andersen, M. E., Clewell, H. J., Gargas, M. L., Smith, F. A., and Reitz, R. H.. Physiologically-based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1987, 87: 185-205.
- Francis CP Law, 何绍雄. 生理药代动力学模型的进展与应用. *药学报*, 1997, 32(2): 151-160.
Francis CP Law, S. X. He. Research progress and application of physiologically based pharmacokinetic model. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 1997, 32(2): 151-160.
- 姚美村, 姜晓飞, 陆亚松等. 生理药动学模型及其在中药研究中的应用. *世界科学技术—中医药现代化*, 2007, 9(3): 55-59.
Yao Meicun, Jiang Xiaofei, Lu Yasong, et al. PBPK model and its application in TCM Studies. *World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*, 2007, 9(3): 55-59.
- 陆亚松, Raymond S H Yang. 以 1,1,1-三氯乙烯为例介绍生理药代动力学模型的建立. *环境与职业医学*, 2006, 23(4): 330-338.
LU Ya-song, Raymond S. H. Yang. Introduction to Physiologically Based Pharmacokinetic Model Construction: An Example of 1,1,1-Trichloroethane. *Journal of Environmental & Occupational Medicine*, 2006, 23(4): 330-338.
- 施婕. 突发毒气泄漏事故的急性健康风险分析研究. 天津: 南开大学, 2009.
SHI Jie. Analysis of acute health risk brought by accidental toxic gas leakage, Master thesis, Tianjin: Nankai University, 2009.
- 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. *中国工业医学杂志*, 2009, 22(1): 34-37.
WANG Yang, LIU Mao. Study on health risk assessment for benzene-exposed workers by physiologically based toxicokinetic model and dose-response model. *Chinese Journal of Industrial Medicine*, 2009, 22(1): 34-37.
- Y. Wang, M. Liu, D.Y. Huang. Health Risk Assessment for Benzene Occupational Exposure Using Physiologically Based Pharmacokinetic Model and Dose-Response Model. 3rd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering, iCBBE 2009.
- D.Y. Huang, J. Zhang, M. Liu. Application of a Health Risk Classification Method to Assessing Occupational Hazard in China. 3rd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering, iCBBE 2009.
- D.Y. Huang, J. Zhang, M. Liu. Research on Risk Assessment Based on Monte Carlo Simulation and Dose-Response Multistage model. 2010 3rd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics.
- 黄德寅, 张倩, 刘茂, 苯作业职业暴露评估与致癌风险模拟, *中国工业医学杂志*, 2011, 24 (3): 163~168.
- D.Y. Huang, Q. Zhang, M. Liu. Occupational Exposure Assessment and Carcinogenic Risk Simulation in Benzene Workers. *Chinese Journal of Industrial Medicine*. 2011, 24 (3): 163~168.
- D.Y. Huang, Q. Zhang, J. Zhang, et al. Modeling of Occupational Exposure to Benzene and Health Risk of Workers in Styrene Production. 2011 5th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering.
- Q. Zhang, D.Y. Huang, M. Liu. Study on Carcinogenic Risk Evaluation for 1,3-Butadiene-exposed Workers. 2012 5th International Conference on Environmental Pollution and Public Health (EPPH)
- 张倩, 刘茂, 黄德寅. 苯暴露的致癌风险评估. *中国安全科学学报*, 2011, 21(5): 143-147.
ZHANG Qian, LIU Mao HUANG De-yin. Study on Carcinogenic Risk Evaluation of Benzene-exposed Workers. *China Safety Science Journal*, 2011, 21(5): 143-147.
- 黄德寅, 张倩, 刘茂. 基于内暴露模拟的 1,3-丁二烯致癌风险评估. *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.2012-10-27
D.Y. Huang, Q. Zhang, M. Liu. Study on Carcinogenic Risk Evaluation based on Internal Dose Simulation. Innovative Theories and Methods for Risk Analysis and Crisis Response — Proceedings of the 5th Annual Meeting of Risk Analysis Council of China Association for Disaster Prevention. 2012-10-27
16. 张倩, 黄德寅, 刘茂.: 氯乙烯代谢的生理药代动力学研究. 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.2012-10-27
Q. Zhang, D.Y. Huang, M. Liu. Study on Physiologically based Pharmacokinetic Model of Vinyl chloride metabolism. Innovative Theories and Methods for Risk Analysis and Crisis Response—Proceedings of the 5th Annual Meeting of Risk Analysis Council of China Association for Disaster Prevention. 2012-10-27
 17. Bois F Y, Jackson E T, Pekari K, et al. Population toxicokinetics of benzene. *Environmental Health Perspectives*, 1996, 104 (S6) : 1405-1411.
 18. Elizabeth A Brown, Michael L Shelley, Jeffrey W Fisher. A pharmacokinetic study of occupational and environmental benzene exposure with regard to gender. *Risk Analysis*, 1998, 18(2): 205-213.
 19. U.S. Environmental Protection Agency. Health Assessment of 1,3-Butadiene (EPA/600/P-98/001F). Washington, DC, 2002
 20. Reitz RH, Gargas ML, Andersen ME, et al. Predicting cancer risk from vinyl chloride exposure with a physiologically based pharmacokinetic model. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1996, 137(2): 253-267.
 21. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Benzene. U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, 2007.
 22. 蒙进怀, 李少旦. 苯接触人群的生物标志物研究进展. *中国职业医学*, 2008, 35(4):327-328.
MENG Jin-huai, LI Shao-dan. Study progress on biomarker of people exposed to benzene. *China Occupational Medicine*, 2008,35(4):327-328.
 23. 胡宣扬, 倪波. 呼出苯和血苯作为生物接触指标的研究. *中华劳动卫生职业病杂志*, 1994, 12(3):18-20+65.
Hu Xuan-yang, Ni Bo. Study of benzene concentration in blood and expired air as biomonitoring index. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*, 1994, 12(3):18-20+65.
 24. 朱钧, 张东普. 时间加权平均浓度与血苯相关性的研究. *中国工业医学杂志*, 2002, 15(3):169-170.
Zhu Jun, Zhang dong-pu. The relationship between time-weighted average concentration of benzene and benzene concentration in blood. *Chinese Journal of Industrial Medicine*, 2002, 15(3):169-170.
 25. Sato A, Nakajuma T, Fugiwara Y, et al. Kinetic studies on sex difference in susceptibility to chronic benzene intoxication with special regard to body fat content. *British Journal of Industrial Medicine*, 1975, 32 (4) : 321-328.
 26. Elizabeth Delzell, Nalini Sathiakumar, Mary Hovinga, et al. A follow-up study of synthetic rubber workers. *Toxicology*, 1996, 113: 182~189
 27. 谭红汕, 缪文彬, 孙品等人. 1,3-丁二烯加合物最新研究进展. *职业卫生与应急救援*, 2009, Vol. 27(6): 303~308.
TAN Hong-shan, MIU Wen-bin, SUN Pin, et al. Updated research on 1,3-butadiene adducts. *Occupational Health and Emergency Rescue*, 2009, Vol. 27(6): 303~308.
 28. 刘楠, 程娟, 李斌等人. 1,3-丁二烯生物标志物的研究进展. *国外医学(卫生学分册)*, 2007, Vol.34(6): 352~357.
LIU Nan, CHENG Juan, LI Bin, et al. Updated research on 1,3-butadiene biomarker. *Foreign Medical Sciences(Section Hygiene)*, 2007, Vol.34(6): 352~357.
 29. 刘胜学. 1,3-丁二烯职业暴露人群 HPRT 基因分子突变机理的初步研究. 重庆: 第三军医大学, 2004
LIU Sheng-xue. Preliminary Studies on the HPRT Gene Mutation Mechanism in Lymphocytes from 1, 3-butadiene-exposed Workers, PhD thesis, Third Military Medical University, 2004
 30. S. Fustinoni, L. Perbellini, L. Soleo, et al. Biological monitoring in occupational exposure to low levels of 1,3-butadiene. *Toxicology Letters*, Vol. 149(1-3):353-360.
 31. Matthew W. Himmelstein, Max J. Turner, Bahman Asgharian, et al. Comparison of blood concentrations of 1,3-butadiene and butadiene epoxides in mice and rats exposed to 1,3-butadiene by inhalation. *Carcinogenesis*, 1994, Vol. 15(8): 1479~1486
 32. 缪文彬, 王威, 夏昭林. 氯乙烯致癌机制研究进展. *中国职业医学*, 2007, 34(5): 420-422.
MIAO Wen-bin, WANG Wei, XIA Zhao-lin. Research progress on mechanisms of carcinogenesis induced by vinyl chloride. *China Occupational Medicine*, 2007, 34(5): 420-422.
 33. 王爱红. 接触氯乙烯的生物标志物. *国外医学卫生学分册*, 2003, 30(2): 87-90.
WANG Ai-hong. A review of vinyl chloride's biomarker. *Foreign Medical Sciences (Section Hygiene)*, 2003, 30(2): 87-90.
 34. Watanabe, P. G., McGowan, G. R., Madrid, E. O., and Gehring, P. J.. Fate of 14C-vinyl chloride following inhalation exposure in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 1976(37): 49-59.
 35. E. D., Stewart, R. D., and Mutchler, J. E. (1969). Monitoring exposures to vinyl chloride vapor: Breath analysis and continuous air sampling. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 30, 537~544.