

模拟生物体液中污染物生物可利用性研究进展^{*}董 慧^{1,2} 肖保华^{3*} 邸欣月³ 安显金^{1,2} 汤海明⁴

(1.贵州师范大学喀斯特研究院,贵州 贵阳 550002;

2.国家喀斯特石漠化防治工程技术研究中心,贵州 贵阳 550002;

3.中国科学院地球化学研究所,环境地球化学国家重点实验室,贵州 贵阳 550002;

4.贵州中医药大学基础医学院,贵州 贵阳 550025)

摘要 模拟生物体液实验是一种评估有毒物质(包括有机污染物和无机污染物)对人体危害的重要手段,该方法通过模拟人体消化及呼吸等过程评估经各种暴露途径进入人体的污染物的生物可利用性。综述了近年来在污染物生物可利用性领域所取得的最新研究进展,介绍了模拟生物体液实验建立的背景,分析了影响污染物生物可利用性的主要因素,最后对现阶段利用模拟胃肠液及肺液估算污染物生物可利用性的研究方向进行了展望。

关键词 模拟胃肠液 模拟肺液 生物可利用性

DOI:10.15985/j.cnki.1001-3865.2020.08.020

Assessment of pollutants bioaccessibility in simulated body fluids using in vitro tests: a review DONG Hui^{1,2}, XIAO Baohua³, DI Xinyue³, AN Xianjin^{1,2}, TANG Haiming⁴. (1. School of Karst Science, Guizhou Normal University, Guiyang Guizhou 550002; 2. State Engineering Technology Institute for Karst Desertification Control, Guiyang Guizhou 550002; 3. State Key Laboratory of Environmental Geochemistry, Institute of Geochemistry, Chinese Academy of Sciences, Guiyang Guizhou 550002; 4. College of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou 550025)

Abstract: In vitro test is an important tool when assessing the human-health risk from toxic substances, including toxic organic pollutants and inorganic pollutants. The approach seeks to mimic the processes of human digestion and inhalation, then assess the bioaccessibility of pollutants from environmental media via several exposure pathways. In this paper, the latest research progress in the field of bioaccessibility of pollutants is reviewed, including introducing the background of in vitro tests and analyzing the main factors affecting the bioaccessibility of pollutants. Finally, the perspectives for future researches in the area of bioaccessibility of pollutants using simulated gastrointestinal fluids and lung fluids were discussed.

Keywords: simulated gastrointestinal fluid; simulated lung fluid; bioaccessibility

污染物普遍存在于环境中,能够通过食物链积累对人类健康造成威胁^[1]。消化道摄入及呼吸道吸入是污染物进入人体的主要方式^[2-3]。在体液内呈可溶态的污染物被认为具有生物可利用性,可被机体吸收,进而对人体细胞和器官造成损害^{[4]624},因此污染物的生物可利用性受到了越来越多的关注。

有研究表明,污染物在模拟地表水中的释放特性明显不同于其在模拟生物体液中的释放,与真实的生物可利用性存在较大的差异。其次,比表面积巨大的细微碳质颗粒物是有机污染物和重金属的强力吸附剂,它们可能通过呼吸和饮食等途径进入人体,在体液环境中直接释放有机污染物和重金

属^[5-7]。先前的研究大多利用污染物的各种形态来进行生物可利用性估算,如将重金属提取出可交换态、碳酸盐结合态、铁锰氧化物结合态、有机结合态以及残渣态等,其中可交换态及碳酸盐结合态为可利用态,铁锰氧化物结合态及有机结合态为潜在可利用态,残渣态则为不可利用态^[8-9]。然而,生物体液成分复杂,含有大量无机盐、有机酸及蛋白质等成分,对污染物的萃取或与环境介质之间的相互作用机理复杂,仅以赋存形态来进行评估未免有失准确性。

要准确评估污染物的生物可利用性需要进行生物体实验或利用模拟生物体液进行实验。生物体实验的准确度较高,但由于耗时长、费用高及伦理原因

第一作者:董 慧,女,1986年生,博士,讲师,研究方向为污染物的环境效应。* 通讯作者。

* 国家自然科学基金资助项目(No.41173129、No.41273149);贵州省国内一流学科建设项目(黔教科研发[2017]85号);贵州省熊康宁“喀斯特环境”研究生导师工作室项目(黔教研合 GZS 字[2016]04号);2018年贵州师范大学博士科研项目(贵州师范大学[2018]29号)。

等难以作为常规评估手段。因此,耗时短和费用低的模拟生物体液实验逐渐发展成评估污染物生物可利用性的重要手段。PU 等^[10]分别通过模拟生物体液实验和小鼠毒理实验对土壤中菲的生物毒性进行研究,获取的两种结果具有很好的相关性。JU-HASZ 等^[11]以猪为实验对象,通过活体法和体外模拟体液法分析了砷的生物可利用性,结果显示两种方法相关性良好。近年来,采用模拟生物体液进行实验估算污染物生物可利用性成为生态毒理学的一个重要研究方向^[12-14],该方法不仅可用于污染物的生物可利用性评估、预测污染物在生物体内的富集情况,还可应用于人体健康风险评估、生态风险评估以及环境管理和立法等领域^[15],具有重要的研究价值。

1 模拟生物体液实验的建立

污染物一般通过消化道摄入、呼吸道吸入以及表皮接触等途径进入到人体中,其中前两种为主要暴露途径。针对消化道摄入、呼吸道吸入途径,需要模拟胃肠液和肺液环境讨论经食物及呼吸摄入的污染物的生物可利用性。

人类的消化系统极其复杂,模拟生物体液实验只需模拟关键过程。在模拟胃环境中,pH 较低(pH 在 1~4),污染物停留时间约为 3 h,主要的消化液为盐酸和胃蛋白酶;在模拟小肠环境中,pH 为中性,污染物停留时间约为 7 h,主要的消化液为胰液素、胆汁等;由于食物在口腔内的停留时间较短,污染物在口腔中无明显释放,因此该项为可选项,若该项纳入模拟实验,口腔液 pH 为 6.5,停留时间约 2 min,主要的消化液为淀粉酶^[16]。SCHRICKER 等^[17]于 20 世纪 80 年代对食物中铁的生物可利用性进行评估,随后该方法主要用于研究无机污染物的生物可利用性研究。在 20 世纪 90 年代,有学者创建了利用体外萃取实验研究二噁英/多氯二苯并呋喃(PCDDs/PCDFs)的生物可利用性,模拟了包含淀粉酶、黏蛋白、胃蛋白酶、胰液素、胆汁等其他成分的唾液-胃肠液环境,针对持久性有机污染物(POPs)生物可利用性的研究由此建立。目前常用的模拟消化液方法为体外胃肠法(IVG)、溶解度生物可利用性联合会推荐法(SBRC),基于生理学提取法(PEBT)、德国标准研究院法(DIN)和人体肠道微生物模拟系统法(SHIME)^[18]。模拟肺液实验则是在对金属化合物气溶胶的研究上发展起来^[19];KANAPILLY 等^[20]对可吸入放射性金属气溶胶(Ce、Sr 等)的溶解性能进行研究,通过洗脱气溶胶颗粒中的放射性元

素,分析洗脱液中放射性元素的含量,对金属气溶胶生物可利用性进行评估;CHENG 等^[21]将氟化合物(氟化钛和氟化铪)直接加入模拟肺液中进行萃取,分析溶液中氟化合物的溶出率,评价其对人体健康的危害;STEFANIAK 等^[22]则开展了金属铍和氧化铍在吞噬细胞溶酶体模拟溶液中的释放研究。

2 污染物生物可利用性的影响因素

2.1 模拟生物体液的类型

污染物在不同模拟生物体液中的生物可利用性有所差异。COLOMBO 等^[23]使用两种模拟肺液(Gamble 溶液及人工溶酶体溶液(ALF))对道路灰尘、汽车催化剂中的铂族元素(PGE)进行萃取实验。研究发现,道路灰尘释放出的 PGE 相对更高,说明汽车催化剂中的 PGE 由金属态转化为溶解度更高的形态,可能是由于无机离子络合以及与环境普遍存在的腐殖质的相互作用导致,此外 ALF 中金属的释放高于 Gamble 溶液,说明 PGE 的生物可利用性在不同类型的模拟肺液中有所差异。KADEMO-GLOU 等^[24]对室内灰尘中的邻苯二甲酸酯类(PEs)进行研究,PEs 在 ALF 中的释放率较在 Gamble 溶液更高,具有更强的生物可利用性。XIE 等^[25]用 Gamble 溶液和 ALF 进行电子垃圾焚烧颗粒中多环芳烃(PAHs)的生物可利用性研究,也取得了相似的结果。

COLOMBO 等^[26]的研究表明,道路灰尘中的 PGE 在模拟消化液中的生物可利用性高于模拟肺液。FORDE 等^[27]的研究显示,铅质玻璃在蛋白质溶液和模拟胃液中的生物可利用性不同,模拟胃液萃取出的铅比蛋白质溶液多。OZE 等^[28]对比了温石棉和透闪石石棉在模拟生物体液中的释放度及硅的释放量,结果表明,温石棉和透闪石石棉中的硅在模拟胃液中的生物持久性均低于模拟肺液。GARY 等^[29]对比了矿山煅烧废弃物中汞在模拟胃液、模拟肺液、模拟血浆和酸化去离子水(pH=5.0)中的溶解度。结果显示,模拟胃液相比其他几种溶液能够浸出更多的汞,可生物利用汞的占比从原来的 1.2%(质量分数)升至 28.0%,可见摄入或吸入含汞的矿山煅烧废弃物会导致人体中汞浓度升高,尤其是通过消化道摄入途径,因此污染物经消化道摄入所产生的健康风险可能更大。

对于在模拟消化道环境中,污染物在模拟胃液和模拟肠液中表现出的生物可利用性也有明显的区别。HACK 等^[30]用胃肠模型研究不同来源的污染

物(土壤、污泥、沥青、废金属等)的生物可利用性,在模拟胃液中不同污染物的生物可利用性(通常用浸出率或解吸率表征,下同)在 3%~22%,加入胆盐后,生物可利用性增至 5%~40%,而继续加入冻干牛奶时,生物可利用性增至 40%~85%。OOMEN 等^[31]研究了多氯联苯(PCBs)和林丹的生物可利用性,且用肠上皮 Caco-2 细胞进一步研究了两种物质在消化道中的吸收情况^[32],结果表明,经过完整的消化后,约有 35%的 PCBs 和 57%的林丹具有生物可利用性,添加胆盐将提高污染物的生物可利用性。后续研究使用牛胆汁、猪胆汁和鸡胆汁进行对比实验^[33],在大多数情况下,不同动物的胆汁对 PCBs、林丹生物可利用性的影响差异并不明显,但鸡胆汁偶尔能够提高污染物的生物可利用性。总体看来,污染物在肠液中生物可利用性相对更高,这是因为胆汁和胰液素是小肠液的中心成分^{[4]641},胆汁由胆固醇、磷脂、胆色素、胆盐及重碳酸盐组成,其主要的作用是分解脂质,并能与单甘脂和脂肪酸形成聚合物,由于胆汁-脂肪微粒的形成,将提高有机物的溶解度。VAN DE WIELE 等^[34]模拟人体胃肠微生物生态系统(包括胃、十二指肠和结肠)以估算从土壤中释放的 PAHs 及在人体的吸收情况,结果表明,与食物混合后 PAHs 的释放得到进一步的提高;PAHs 在十二指肠和结肠中的浓度均较低,原因可能是 PAHs 由于络合作用及从土壤中解吸后与胆汁、溶解性有机物或结肠内微生物形成沉淀。TANG 等^[35]研究发现,胃蛋白酶和胰液素对于降低模拟胃肠液表面张力的能力微弱,因此提高 PAHs 溶解度的能力有限;而胆盐能够增加 PAHs 同类物的生物可利用性,可能原因是胆盐能够降低模拟胃肠液的表面张力及形成胶粒从而提高 PAHs 类物质的溶解度,此外,胆盐对高环数 PAHs 的生物可利用性提高效果相对更明显。WANG 等^[36]研究了模拟胃肠液环境下菲在碳纳米管上的吸附解吸行为,胃蛋白酶和高浓度胆盐能够提高菲的释放度,因此,菲在碳纳米管上的吸附明显降低,而解吸有所加强。在较低浓度胆盐的胃肠液中,43%~69%的菲从碳纳米管上解吸释放,而在较高浓度胆盐的胃肠液中,菲的生物可利用性达到 53%~86%。实验数据表明,生物分子如胃蛋白酶和胆盐能够提高疏水性有机物从环境介质中的释放。

2.2 污染物的理化性质

污染物自身的物化性质是影响污染物生物可利用性的另一重要因素。灰尘颗粒的空气动力学特性

会影响颗粒在呼吸道中的沉积,颗粒物粒径(Φ)可以影响颗粒物在呼吸道的沉降地点,是影响污染物生物可利用性的重要参数。小颗粒($\Phi < 4 \mu\text{m}$)和纳米级颗粒聚体能穿过呼吸系统的腔区,引起炎症反应;可吸入颗粒($10 \mu\text{m} < \Phi < 100 \mu\text{m}$)主要沉降在上呼吸道;而 $\Phi < 10 \mu\text{m}$ 的颗粒有 50%的可能性到达支气管区^[37]。SDRAULIG 等^[38]对含铈物质在模拟肺液中的生物可利用性进行了研究,结果表明部分含铈物质会溶解在模拟肺液里,其溶解速率影响着含铈物质在模拟肺液中的停留时间及再分配到其他组织的生物可利用性。LIMBACH 等^[39]研究了二氧化铈纳米颗粒的粒径、凝聚情况及浓度对其在人体肺纤维母细胞中吸收的影响。结果表明,人体肺纤维母细胞能从培养基中快速吸收二氧化铈纳米颗粒,颗粒大小是影响二氧化铈纳米颗粒吸收速率的间接性主导因素,相比而言,颗粒质量浓度和总表面积的影响作用相对较小。

一般来说,有机污染物的疏水性越高,其生物可利用性越低,疏水性有机污染物的辛醇-水分配系数对其生物可利用性的影响较大。长期使用污水灌溉的水稻中 2~6 环 PAHs 的浓度比参考土壤有明显升高^[40],其中 2~4 环 PAHs 是主要组成部分,此外,土壤中 PAHs 的生物可利用性随着环数的增加而降低。LORENZI 等^[41]对某废弃柏油工厂附近的土壤进行取样,研究 PAHs 在土壤中的总浓度及生物可利用性,其中 5 种 PAHs 的生物可利用性较高,分别为荧蒽、菲、蒽、茚并(1,2,3-cd)芘和二苯并(a,h)蒽,其中在模拟胃液中释放的主要为 2 环 PAHs,并且生物可利用性不取决于土壤中的 PAHs 总浓度。

对于重金属污染物而言,其理化性质对生物可利用性的影响机理尚未明确。NAVARRO 等^[42]对西班牙某废弃矿坑中 Pb、Cd、As 的生物可利用性进行研究,结果表明 Cd 的生物可利用性最高。POGGIO 等^[43]研究表明,意大利某地表土中 Pb、Cu、Zn、Ni、Cr 在模拟胃液和模拟肠液中的生物可利用性并不相同,Pb、Zn 在模拟胃液中的生物可利用性较高,而 Cu、Ni 则相反。RUDA 等^[44]对两种不同毒性的硅酸铝矿物——毛沸石和丝光沸石在模拟肺液中的 Fenton 反应进行研究,两种矿物在模拟肺液中所表现出的毒性完全不同,毛沸石产生的羟基比丝光沸石高出 1 个数量级。TWINING 等^[45]对发电厂飞灰在模拟肺液和模拟消化液中的溶解度进行了研究。飞灰中重金属生物可利用性的风险排序在模拟肺液

和模拟消化液中不同,原因可能是重金属在两种介质中的溶解度不同,Pb、Cu、Zn在模拟肺液中的危害最高,而Al、Si、Pb在模拟消化液中的危害最高。

2.3 环境介质的理化性质

环境介质的理化性质与有机物,尤其是疏水性有机污染物的生物可利用性密切相关。SICILIANO等^[46]对褐色土壤的研究结果表明,PAHs在粒径小于45 μm的土壤中浓度较高,这与PAHs的物理化学性质有关,然而,该部分土壤在模拟胃肠液中所释放的PAHs相对较少,吸附于土壤颗粒上的PAHs与溶解在模拟胃肠液中的PAHs间的相对能量状态对于PAHs的生物可利用性有至关重要的影响。VASILUK等^[47]通过检测脱脂奶粉中苯并芘(BaP)的摄取率研究食物摄入BaP的生物可利用性,研究表明经6个月的“老化”后,脱脂奶粉中BaP的转化部分明显降低。对于食物而言,不同肉类中PCBs的生物可利用性均不相同,这取决于PCBs的物理化学性质。ADENUGBA等^[48]用鲭鱼、鲑鱼、螃蟹和明虾作为食物原料,测试其中的PCBs在模拟胃肠液中的生物可利用性,结果表明鲭鱼中PCBs的生物可利用性为47%~82%,鲑鱼中为30%~70%,螃蟹中为44%~64%,明虾中为47%~77%,PCBs的生物可利用性与其氯化度呈负相关关系。疏水性有机物在模拟消化液中的生物可利用性与脂肪含量呈较好的负相关性,不少学者认为脂肪含量是影响疏水性有机物溶解度的显著因素。YU等^[49]对食物中多溴联苯醚(PBDEs)浓度及生物可利用性的研究表明,鱼类中PBDEs的生物可利用性高于肉类,原因可能在于前者脂肪含量较低。WEBER等^[50]证实脂肪会降低BaP在小肠的吸收,因为在肠腔内过量的、不被吸收的脂肪可将BaP保留在脂肪/胆汁胶团中。YU等^[51]研究了从尘土中摄入人体的PBDEs的浓度及季节变化。结果表明,尘土中PBDEs的浓度均在秋季最低,尘土在模拟胃肠液中的生物可利用性为14.2%~66.4%,与尘土中有机质的含量呈负相关关系,疏水性有机污染物对环境介质中有机质有着较强的吸附亲和力,因此受有机质含量和性质的影响较为明显。

3 结论与展望

模拟体液实验已成为评估污染物生物可利用性的重要方式,目前针对有机污染物的模拟体液实验研究已取得一定成果,但许多基本科学问题和理化参数依然需要进一步深入研究。

(1) 现有关模拟肺液中有毒物质生物可利用性的研究大多针对重金属及其他无机污染物,有机污染物在模拟肺液中生物可利用性的研究相对较少。大气颗粒物属富碳物质,可吸附多种有机污染物,可经呼吸进入到人体从而对人体健康造成危害,应继续开展该方面研究,为全面评价污染物的人体健康风险提供科学依据和理论基础。

(2) 已有的研究均侧重于污染物在模拟体液中生物可利用性,对其中涉及的过程与机制鲜有报道,如目前研究很少涉及不同环境介质(土壤颗粒、烟灰颗粒等)在模拟生物体液中的解吸速率和解吸等温线方面的研究;重金属从环境介质中的释放机理也并未证实;不同的大气条件对大气颗粒物中污染物释放的影响亦未可知,应继续加强有关污染物在模拟体液中的释放机制研究。

(3) 生物实验由于费用以及伦理等方面的原因很难直接进行,模拟生物体液的体外实验是获取污染物生物可利用性的重要途径,有必要进行全面的研究,因此不仅仅需要设定实验条件下的生物可利用性数据,更需要深入描述过程和机制的实验数据,这对于揭示污染物在人体内的生物可利用性、毒性及其对有机体的潜在危害具有非常重要的意义。

参考文献:

- [1] LU M, YUAN D X, LIN Q M, et al. Assessment of the bioaccessibility of polycyclic aromatic hydrocarbons in topsoils from different urban functional areas using an in vitro gastrointestinal test[J]. *Environmental Monitoring and Assessment*, 2010, 166(1): 29-39.
- [2] CARVET S, FEIDT C. Intestinal metabolism of PAH: in vitro demonstration and study of its impact on PAH transfer through the intestinal epithelium[J]. *Environmental Research*, 2005, 98(1): 22-32.
- [3] YU Y X, JIANG Z A, ZHAO Z S, et al. Novel in vitro method for measuring the mass fraction of bioaccessible atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons using simulated human lung fluids[J]. *Environmental Pollution*, 2018, 242: 1633-1641.
- [4] ROSTAMI I, JUHASZ A L. Assessment of persistent organic pollutant (POP) bioavailability and bioaccessibility for human health exposure assessment: a critical review[J]. *Environmental Science and Technology*, 2011, 41(7).
- [5] 方宏达, 陈锦芳, 段金明, 等. 厦门市郊区PM_{2.5}和PM₁₀中重金属的形态特征及生物可利用性研究[J]. *生态环境学报*, 2015, 24(11): 1872-1877.
- [6] 陈秋平, 胥思勤, 安艳玲, 等. 镉矿土壤中As和Sb的分布、形态及生物可利用性[J]. *环境化学*, 2014, 33(8): 1301-1306.
- [7] 张景茹, 周永章, 叶脉, 等. 土壤-蔬菜中重金属生物可利用性及迁移系数[J]. *环境科学与技术*, 2017, 40(12): 256-266.
- [8] 雷鸣, 廖柏寒, 秦普丰. 土壤重金属化学形态的生物可利用性评价[J]. *生态环境*, 2007, 16(5): 1551-1556.
- [9] 姜林, 钟茂生, 张丹, 等. 污染场地土壤多环芳烃(PAHs)生物可利用浓度的健康风险评估方法[J]. *生态环境学报*, 2011, 20(6):

- 7); 1168-1175.
- [10] PU X Z, LINDA S L, RAYMOND E, et al. Evaluation of a rat model versus a physiologically based extraction test for assessing phenanthrene bioavailability from soils[J]. *Toxicological Science*, 2004, 79(1): 10-17.
 - [11] JUHASZ A L, SMITH E, WEBER J, et al. Comparison of *in vivo* and *in vitro* methodologies for the assessment of arsenic bioavailability in contaminated soils[J]. *Chemosphere*, 2007, 69(6): 961-966.
 - [12] REEVES W R, MCDONALD T J, BORDELON N R, et al. Impacts of aging on *in vivo* and *in vitro* measurements of soil-bound polycyclic aromatic hydrocarbon availability[J]. *Environmental Science and Technology*, 2001, 35(8): 1637-1643.
 - [13] GRAY D L, WALLACE L A, BRINKMAN M C, et al. Respiratory and cardiovascular effects of metals in ambient particulate matter; a critical review[J]. *Environmental Contamination and Toxicology*, 2015, 234: 135-203.
 - [14] FORDE S, HYNES M J, JONSON B. Dissolution of glass compositions containing no added lead in simulated lung fluid[J]. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2008, 211(3/4): 357-366.
 - [15] 钟寰, 王文雄. 沉积物中汞的生物可利用性研究进展[J]. *环境化学*, 2011, 30(1): 165-178.
 - [16] DEAN J R, MA R. Approaches to assess the oral bioaccessibility of persistent organic pollutants: a critical review[J]. *Chemosphere*, 2007, 68(8): 1399-1407.
 - [17] SCHRICKER B R, MILLER D D, RASMUSEN R R, et al. A comparison of *in vivo* and *in vitro* methods for determining availability of iron from meals[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1981, 34(10): 2257-2263.
 - [18] WU Z, FENG X B, LI P, et al. Comparison of *in vitro* digestion methods for determining bioaccessibility of Hg in rice of China[J]. *Journal of Environmental Science*, 2018, 68: 185-193.
 - [19] 朱石磷, 冯茜丹, 党志. 大气颗粒物中重金属的污染特性及生物有效性研究进展[J]. *地球与环境*, 2008, 36(1): 26-32.
 - [20] KANAPILLY G M, RAABE O G, GOH C H, et al. Measurement of *in vitro* dissolution of aerosol particles for comparison to *in vivo* dissolution in the lower respiratory tract after inhalation[J]. *Health Physics*, 1973, 24(5): 497-507.
 - [21] CHENG Y S, DAHL A R, JOW H N. Dissolution of metaltrinitrides in a simulated lung fluid[J]. *Health Physics*, 1997, 73(4): 633-638.
 - [22] STEFANIAK A B, GUILMETTE R A, DAY G A, et al. Characterization of phagolysosomal simulant fluid for study of beryllium aerosol particle dissolution[J]. *Toxicology in Vitro*, 2005, 19(1): 123-134.
 - [23] COLOMBO C, MONHEMIUS A J, PLANT J A. Platinum, palladium and rhodium release from vehicle exhaust catalysts and road dust exposed to simulated lung fluids[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2008, 71(2): 722-730.
 - [24] KADEMOGLOU K, GIOVANOU L S, PALM COUSINS A, et al. *In vitro* inhalation bioaccessibility of phthalate esters and alternative plasticizers present in indoor dust using artificial lung fluids[J]. *Environmental Science and Technology Letters*, 2018, 5(6): 329-334.
 - [25] XIE S Y, LAO J Y, WU C C, et al. *In vitro* inhalation bioaccessibility for particle-bound hydrophobic organic chemicals: method development, effects of particle size and hydrophobicity, and risk assessment[J]. *Environment International*, 2018, 120: 295-303.
 - [26] COLOMBO C, MONHEMIUS A J, PLANT J A. The estimation of the bioavailabilities of platinum, palladium and rhodium in vehicle exhaust catalysts and road dusts using a physiologically based extraction test[J]. *Science of the Total Environment*, 2008, 389(1): 46-51.
 - [27] FORDE S, HYNES M J, JONSON B. Dissolution of glass compositions containing no added lead in simulated lung fluid[J]. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2008, 211(3/4): 357-366.
 - [28] OZE C, SOLT K. Biodurability of chrysotile and tremolite asbestos in simulated lung and gastric fluids[J]. *American Mineralogist*, 2010, 95(5/6): 825-831.
 - [29] GARY J E, PLUMLEE G S, MORMAN S A, et al. *In vitro* studies evaluating leaching of mercury from mine waste calcine using simulated human body fluids[J]. *Environmental Science and Technology*, 2010, 44(12): 4782-4788.
 - [30] HACK A, SELENKA F. Mobilization of PAH and PCB from contaminated soil using a digestive tract model[J]. *Toxicology Letters*, 1996, 88(1/2/3): 199-210.
 - [31] OOMEN A G, SIPS A J A M, GROTEN J P, et al. Mobilization of PCBs and lindane from soil during *in vitro* digestion and their distribution among bile salt micelles and proteins of human digestive fluid and the soil[J]. *Environmental Science and Technology*, 2000, 34(2): 297-303.
 - [32] OOMEN A G, TOLLS J, KRUIDENIER M, et al. Availability of polychlorinated biphenyls (PCBs) and lindane for uptake by intestinal Caco-2 cells[J]. *Environmental Health Perspect*, 2001, 109(7): 731-737.
 - [33] OOMEN A G, ROMPELBERG C J M, VAN DE KAMP E, et al. Effect of bile type on the bioaccessibility of soil contaminants in an *in vitro* digestion model[J]. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2004, 46(2): 183-188.
 - [34] VAN DE WIELE T R, VERSTRAETE W, SICILIANO S D. Polycyclic aromatic hydrocarbon release from a soil matrix in the *in vitro* gastrointestinal tract[J]. *Journal of Environmental Quality*, 2004, 33(4): 1343-1353.
 - [35] TANG X Y, TANG L, ZHU Y G, et al. Assessment of the bioaccessibility of polycyclic aromatic hydrocarbons in soils from Beijing using an *in vitro* test[J]. *Environmental Pollution*, 2004, 140(2): 279-285.
 - [36] WANG Z Y, ZHAO J, SONG L, et al. Adsorption and desorption of phenanthrene on carbon nanotubes in simulated gastrointestinal fluid[J]. *Environmental Science and Technology*, 2011, 45(14): 6018-6024.
 - [37] MERGET R, ROSNER G. Evaluation of the health risk of platinum group metals emitted from automotive catalytic converters[J]. *Science of the Total Environment*, 2001, 270(1): 165-173.
 - [38] SDRAULIG S, FRANICH R, TINKER R A, et al. *In vitro* dissolution studies of uranium bearing material in simulated lung fluid[J]. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2008, 99(3): 527-538.
 - [39] LIMBACH L K, LI Y C, GRASS R N, et al. Oxide nanoparticle uptake in human lung fibroblasts; effects of particle size, agglomeration, and diffusion at low concentrations[J]. *Environmental Science and Technology*, 2005, 39(23): 9370-9376.
 - [40] KHAN S, CAO Q, LIN A J, et al. Concentrations and bioaccessibility of polycyclic aromatic hydrocarbons in wastewater-irrigated soil using *in vitro* gastrointestinal test[J]. *Environmental Science and Pollution Research - International*, 2008, 15(4): 344-353.
 - [41] LORENZI D, ENTWISTLE J, CAVE M, et al. The application of an *in vitro* gastrointestinal extraction to assess the oral bioaccessibility of polycyclic aromatic hydrocarbons in soils from a former industrial site[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2012, 735: 54-61.

(下转第 1059 页)

