

基于贝叶斯的苯并(α)芘 PBPK 模型优化与健康风险评估应用

孟祥晖^{1,2},王宏洋^{2*},孙宇巍²,张明慧²,朱光灿^{1,3*},沈亚琴²,柳慧芳²(1.东南大学能源与环境学院,江苏 南京 210096; 2.中国环境科学研究院,环境基准与风险评估国家重点实验室,北京 100012; 3.东南大学,环境医学工程教育部重点实验室,江苏 南京 210096)

摘要: 应用基于生理的药代动力学(PBPK)模型预测苯并(α)芘(BaP)暴露的人体内部剂量,基于贝叶斯的马尔科夫链蒙特卡洛模拟(MCMC)方法对模型参数进行校准和优化,最后运用已优化的模型对 BaP 内暴露基准值进行推导.研究发现,基于贝叶斯的 MCMC 方法对模型后验参数校准后,模型精度明显提高,两个数据集验证结果显示残差平方和分别降低了 72%和 94%.PBPK 模型以 BaP 和子代谢物 3-羟基苯并(α)芘(3-OHBaP)的体内动力学过程为结构基础,模拟 BaP 体内浓度分布大小为脂肪>肾脏>皮肤>缓慢灌注组织>快速灌注组织>静脉血>肝脏;3-OHBaP 体内浓度分布大小为肾脏>快速灌注组织>脂肪>肺>静脉血>缓慢灌注组织>肝脏>皮肤.敏感性分析显示,快速灌注组织-血分配系数对模型输出影响最大,灵敏度系数超过了 200%;排泄系数影响最小,只有肾小球过滤率 K_{BR} 的灵敏度系数超过了 1%.以美国国家环境保护局推荐的参考浓度 $2.0 \times 10^{-6} \text{ mg/m}^3$ 为外暴露安全基准值,基于 PBPK 模型推导了职业暴露的 BaP 生物监测当量(BE),结果显示 BE 值为 0.405 pmol/mol 肌酐(尿液 3-OHBaP 平均浓度),为基于人体内暴露剂量水平进行定量健康风险评估奠定了基础.

关键词: 苯并(α)芘; 贝叶斯统计; 马尔科夫链蒙特卡洛方法(MCMC); 基于生理的药代动力学(PBPK)模型; 3-OHBaP; 生物监测当量

中图分类号: X592 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-6923(2022)05-2370-09

Optimization of benzo (α) pyrene PBPK model based on bayes and its application in health risk assessment. MENG Xiang-hui^{1,2}, WANG Hong-yang^{2*}, SUN Yu-wei², ZHANG Ming-hui², ZHU Guang-can^{1,3*}, SHEN Ya-qin², LIU Hui-fang² (1.Southeast University School of Energy and Environment, Nanjing 210096, China; 2.State Key Laboratory of Environment Criteria and Risk Assessment, Chinese Research Academy of Environmental Sciences, Beijing 100012, China; 3.Key Laboratory of Environmental Medical Engineering, Ministry of Education, Southeast University, Nanjing 210096, China). *China Environmental Science*, 2022,42(5): 2370~2378

Abstract: The physiologically based pharmacokinetic(PBPK) model was used to predict the human internal dose of benzo(α)pyrene(BaP) exposure. The parameters of the model were optimized based on bayes statistics and Markov Chain Monte Carlo simulation (MCMC), and the optimized model was adopted to derive the reference value regarding the internal dose of BaP. It was found that the accuracy of the model was significantly improved after calibrating the posterior parameters by Monte Carlo simulation, and the validation results of two datasets showed that the sums of squared residuals were reduced by 72% and 94%. The PBPK model was based on the pharmacokinetic of BaP and its metabolite 3-hydroxybenzo(α)pyrene(3-OHBaP). The internal concentration distribution of BaP followed the order of fat>kidney>skin>slowly perfused tissue>richly perfused tissue>venous blood>liver, while that of 3-OHBaP was in the order of kidney>richly perfused tissue>fat>lung >venous blood >slowly perfused tissue> liver>skin. Besides, the sensitivity analysis indicated that the rich perfused tissue-blood distribution coefficients showed the strongest influence on the model output, which sensitivity coefficient exceeded 200%. While the coefficients related to excretion showed the weakest influence, and only sensitivity coefficient of glomerular filtration rate K_{BR} exceeded 1%. According to the reference concentration $2.0 \times 10^{-6} \text{ mg/m}^3$ recommended by U.S. Environmental Protection Agency, the biomonitoring equivalent of BaP was derived based on the optimized PBPK model. The results showed that the reference value for the occupational populations was 0.405 pmol/mol creatinine (i.e., the mean concentration of 3-OHBaP in urine), which lays a foundation for the quantitative health risk assessment based on the human internal dose.

Key words: benzo(α)pyrene; bayes statistics; Markov Chain Monte Carlo(MCMC); physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model; 3-OHBaP; biomonitoring equivalents

多环芳烃(PAHs)是环境中一类重要的持久性有机污染物,分布于自然界的各个角落^[1].苯并(α)芘(BaP)作为 PAHs 中毒性最明确、致癌性最强的污染物受到了广泛关注.研究表明 BaP 存在于烘烤食物、土壤、河湖沉积物和街道空气等环境中,具有污染分

布广、持续时间长和危害作用大等特点^[2-5].作为一

收稿日期: 2021-09-26

基金项目: 国家重点研发计划项目(2021YFE0106600)

* 责任作者, 高级工程师, wanghongyang_why@126.com; 教授, gc-zhu@seu.edu.cn

种五环化合物,BaP 体内代谢过程复杂,在多种酶作用下迅速转化为多种代谢产物(羟基化物、醌类、环氧化物等)^[6].其中 3-羟基苯并(a)芘(3-OHBaP)是解毒反应的最终产物,相比较于其他代谢产物具有化学性质稳定和易检测分析等优势,所以尿液 3-OHBaP 被认为是一种反映 BaP 暴露情况的良好生物标志物^[6-10].

依据现有报道,目前对 BaP 的健康风险评估一般是基于可接受的安全剂量标准和外暴露浓度^[11-13].随着 3-OHBaP 这种生物标志物的研究不断深入,基于 3-OHBaP 内部剂量水平进行 BaP 健康风险评估或许是一种更为科学的方式.这种内暴露健康评估方法能够反映不同途径接触污染物的综合情况,摒弃了传统方法中将多个途径的风险简单相加的方式^[14].虽然已经有多个研究监测并分析了人群中尿液 3-OHBaP 含量,但依然存在着 BaP 内暴露基准值缺失等问题,导致难以定量评估 BaP 内暴露健康风险,所以 BaP 内暴露基准值对于风险评估和风险管理尤为重要.

基于生理的药代动力学(PBPK)模型是预测化合物在生物体内剂量水平的数学模型,研究表明

PBPK 模型应用于内暴露健康风险评估具有一定的优势^[15-16].在 BaP 的人体 PBPK 模型研究中,存在着人体代谢动力学数据缺失和 BaP 物化参数误差较大等缺陷,最终导致模型可靠性低^[17].贝叶斯统计是一种基于概率分布分析未知参数不确定性的统计学方法,该方法是在已有的先验信息基础上,利用观测数据估计未知参数的后验概率分布^[18].在多参数的贝叶斯模型中,通常利用马尔科夫链蒙特卡罗(MCMC)方法进行高维度的数值积分运算.已有研究运用基于贝叶斯的 MCMC 方法估计 PBPK 模型参数后验概率分布,模型验证结果表明该方法是一种可靠的模型校准和不确定性分析方法^[19-20].

本文使用基于贝叶斯的 MCMC 方法对 BaP 和 3-OHBaP 的人体 PBPK 模型参数进行了校准,分析讨论了优化后模型的准确性和 BaP 与 3-OHBaP 在人体内的动力学过程;并在 PBPK 模型基础上,推导了 BaP 职业暴露内暴露基准值,即人体生物监测当量,为基于内暴露的 BaP 定量健康风险评估提供了支撑.

1 材料与方法

1.1 PBPK 模型结构和参数

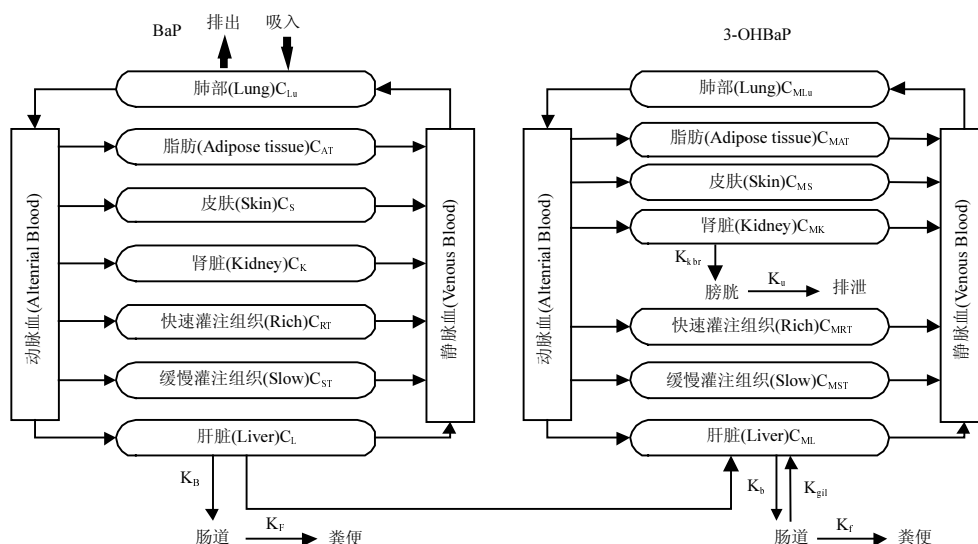


图1 BaP 和代谢产物 3-OHBaP 的 PBPK 模型结构

Fig.1 The PBPK model structure of BaP and its metabolite 3-OHBaP

PBPK 模型以生理学、生物化学和解剖学为基础,基于质量守恒定律模拟化合物在生物体内的吸收、分布、代谢和排泄等生理过程,并预测生物体内组织剂量.在人体内暴露剂量难以检测的情况下,

该模型已广泛应用于污染物的药代动力学和健康风险评估研究^[15,21].BaP 是一种复杂大分子化合物,进入人体内迅速代谢转化为其他产物,所以本文考虑了 BaP 生物标志物 3-OHBaP 的子模型.如图 1,

BaP 与 3-OHBaP 的 PBPK 模型结构由肺部(Lung)、脂肪(Adipose Tissue)、皮肤(Skin)、肾脏(Kidney)、快速灌注组织(Richly Perfused Tissue)、缓慢灌注组织(Slowly Perfused Tissue)、肝脏(Liver)、静脉血(Venous Blood)和动脉血(Arterial Blood)等九个房室构成.模型各个腔室由血液循环联系,依据质量平衡关系建立常微分方程组对各个房室的 BaP 和 3-OHBaP 浓度进行求解,最终获得浓度-时间曲线.其中,模型参数的初始值是依据已发表文献:生理参数是以体重为 70kg 的成年人为标准,借鉴 Brown 等^[22]的成年人房室体积和血流量推荐值;物化参数涉及 BaP 和 3-OHBaP 在不同房室的分配系数和血-气分配系数等;代谢参数依据最新人体肝脏微粒体代谢动力学的体外实验数据^[23];排泄系数考虑了 3-OHBaP 的肝肠循环,即排泄过程中肠道对 3-OHBaP 的重吸收,该过程对 3-OHBaP 经胆汁和肠道的粪便排泄有一定影响^[24].

1.2 贝叶斯统计与 MCMC 方法

由于 PBPK 模型部分参数的初始值来源于估计值或动物外推,存在一定的不确定性,导致模型输出

误差较大.贝叶斯统计学思想是将模型参数的初始参考值作为先验信息,基于观测数据来估计后验参数概率分布.针对先验信息复杂的 PBPK 模型,MCMC 方法通过马尔科夫链和迭代抽样可以较好地同时估计多个参数的后验概率分布,研究表明是一种实用的贝叶斯计算方法^[18-19].为了避免 MCMC 模拟迭代收敛缓慢,只考虑高敏感性的参数,将体重、房室体积和血流量等生理参数固定,设定物化参数、代谢参数和排泄参数的先验分布为截断对数正态分布(2.5%,97.5%),均值为参数先验初始值,方差为均值的 0.5 倍(参数先验值见表 1);同时参数的先验分布设定为均值 0.35 的对数逆伽马分布(3,2 Σ^2)^[19,21].另外还考虑了模型总体误差,设置为对数均匀分布(0.01,2.5)^[19].基于上述先验参数概率分布假设,利用 R 软件 FME 程序包的 modMCMC 函数估计后验参数概率分布,函数采用拒绝-接受采样法,运行 4 条 600000 次迭代的马尔科夫链,输出最后 50000 次迭代结果.MCMC 模拟所得到的后验参数概率分布的收敛性由 Gelman 等^[25]报道的潜在刻度减小因子 $\hat{R}$ 来判断,当 $\hat{R}$ 小于 1.2 时则认为收敛.

表 1 PBPK 模型参数先验值
Table 1 The prior values of PBPK model parameters

参数	缩写	数值	
		BaP	3-OHBaP
物化参数	脂肪-血分配系数	P_{AT}/P_{MAT}	142(29.08) ^a
	肾脏-血分配系数	P_K/P_{MK}	8.98
	皮肤-血分配系数	P_S/P_{MS}	5.31
	缓慢灌注组织-血分配系数	P_{ST}/P_{MST}	7.36
	快速灌注组织-血分配系数	P_{RT}/P_{MRT}	12.47(3.49) ^a
	肺-血分配系数	P_{LU}/P_{MLU}	1.37
	肝脏-血分配系数	P_L/P_{ML}	8.39
	血-气分配系数	P_B	590
代谢参数	3-OHBaP 转化分数	f	0.185
	3-OHBaP 消除率	K_{elim}	—
	肝脏最大代谢率 nmol/(Kg tissue)/h	V_{MAX}	705.8(118.48) ^a
	肝脏米氏常数 nmol/L	K_M	0.725±0.581 ^b
排泄参数	胆汁排泄率	K_B/K_b	0.042
	粪便排泄率	K_F/K_f	0.334
	肝肠重吸收	K_{gil}	—
	肾小球过滤率	K_{BR}	—
	尿液排泄率	K_U	—

注:a 括号中是Levenberg-Marquardt算法和Barbeau等^[26]的数据集对模型进行初步拟合的先验值; b取均值.

1.3 敏感性分析

对模型的后验参数进行敏感性分析,确定模型中对特定模型输出较为敏感的参数.归一化灵敏度

系数(NSC)使用下列公式计算^[27]:

$$NSC = \frac{\Delta_r}{r} \times \frac{p}{\Delta_p}$$

(1)

式中: r 是模型输出值; Δ_r 是参数变化 1% 时模型输出的变化量; p 是目标参数; Δ_p 代表参数 1% 的变化量. 归一灵敏度系数的相对影响大小分类标准为低影响: $|\text{NSC}| < 20\%$; 中影响: $20\% \leq |\text{NSC}| < 50\%$; 高影响: $|\text{NSC}| > 50\%$ ^[19].

1.4 生物监测当量

传统人体健康风险评估一般是基于污染物外暴露浓度,最近研究表明生物监测结果可以反映污染物多途径吸收、实际生物学接触和混合物暴露情况等^[14].人体生物监测是对生物样本中的生物标志物进行检测,生物样本包括血液、尿液或其他介质,最终结果可以表征人体污染物内暴露情况.Pletz 等^[28]提出基于可接受的外暴露基准值(如每日可接受摄入量 TDI、参考剂量 RfD、参考浓度 RfC 等)估计人体内暴露基准值的方法,将该基准值定义为生物监测当量(BE).PBPK 模型可以实现从外暴露安全基准值到 BE 的转化,将外暴露基准值作为模型输入,基于 PBPK 模型估算污染物或代谢物的内部剂量基准值,即为目标物质的 BE 值.在 BE 推导过程需要解决 3 个科学问题:1.可靠的外暴露基准值;2.合适的生物标志物;3.可靠的 PBPK 模型.由于检测技术的限制,3-OHBP 的检出限较高,所以 BaP 的人体生物监测研究主要集中在职业暴露领域^[8],但 BE 基准值的缺失导致无法基于生物监测结果对职业人群内暴露健康风险进行定量估算.

美国国家环境保护局关于 BaP 的外暴露安全基准值具有可靠的数据资料^[13],结合已有的其他物质 BE 推导方法理论和 3-OHBP 研究现状^[8,28-29],本文基于优化后的 PBPK 模型推导 BaP 职业暴露 BE 值.对于致癌效应,一般认为大于零的所有剂量都有可能产生致癌风险,即零阈值^[30].所以本文首先推导 BaP 非致癌效应 BE 基准值,以 BaP 非致癌效应的参

考浓度 $2.0 \times 10^{-6} \text{mg/m}^3$ 作为外暴露基准浓度^[13],将一周作为一个工作周期,工作日每天工作 8h,基于 PBPK 模型估算尿液中 3-OHBP 浓度^[31].该方法遵循了 Hays 等^[32]提出的推导原则,将一周内尿液中的 3-OHBP 平均浓度作为 BaP 职业暴露 BE 基准值.

2 结果与讨论

2.1 模型验证与敏感性分析

2.1.1 模型验证 PBPK 模型的 MCMC 模拟过程基于 Lafontaine 等^[33]的职业暴露监测数据集进行迭代抽样,储存 MCMC 模拟最后 50000 次迭代结果,所得到的后验参数概率分布如表 2,收敛性结果显示 $\hat{R}$ 均小于 1.2,大多数参数 $\hat{R}$ 在 1.00~1.10 之间,表明收敛性较好.本文发现大部分后验参数的中位值与先验初始值相差不大,但 BaP 的胆汁排泄率后验中位值比先验值小 1 个数量级,是变化最大的参数.BaP 和 3-OHBP 的组织-血分配系数后验中位值比其他系数变化更大,可能与其高度敏感性有关.相比较于先验分布,后验参数概率分布的 95%置信区间均偏小,即降低了参数的不确定性.针对模型参数优化后的可靠性,利用两个数据集对模型进行验证和评价(Lafontaine 等^[33]数据验证如图 2a,Gendre 等^[34]数据验证如图 2b).模型验证结果如图 2,经过 MCMC 方法校准参数之后,模型的精度明显提高,拟合效果较好.基于 R 软件中 FME 程序包来计算模型预测和监测数据之间的残差平方和^[35],两组数据集分别从校准之前的 3.11 和 9.77,降低至 0.86 和 0.57,残差平方和分别降低了 72%和 94%.

综上,该研究基于贝叶斯和 MCMC 方法对模型参数进行了校准,优化后的模型精度明显提高.该方法所得到的后验参数概率分布 95%置信区间比先验分布区间更小,降低了参数的不确定性.

表 2 MCMC 模拟参数先验概率分布和后验概率分布的中位值(2.5%,97.5%)

Table 2 The median values of the prior probability and posterior probability distribution of MCMC simulation parameters (2.5%, 97.5%)

名称	数值		名称	数值	
	先验分布	后验分布		先验分布	后验分布
P_{AT}	29.08(0.58,57.58)	17.73(1.11,49.27)	P_{ML}	0.42(0.008,0.83)	0.34(0.11,0.69)
P_{MAT}	1.42(0.028,2.81)	1.81(0.76,2.45)	K_{elim}	8.09(0.16,16.02)	7.90(0.21,13.42)
P_K	8.98(0.18,17.78)	11.38(0.53,15.7)	V_{MAX}	118.48(2.37,234.59)	94.64(4.42,198.93)
P_{MK}	14.66(0.29,29.03)	7.02(0.70,25.34)	K_M	0.725(0.015,1.44)	1.10(0.089,1.28)
P_S	5.31 (0.11,10.51)	6.78(0.15,8.95)	K_{BR}	1.46(0.029,2.89)	1.54(0.041,2.42)

续表 2

名称	数值		名称	数值	
	先验分布	后验分布		先验分布	后验分布
P_{MS}	0.8(0.02,1.58)	0.39(0.036,1.39)	K_U	0.037(0.0007,0.732)	0.042(0.0010,0.060)
P_{ST}	7.36(0.15,14.57)	1.91(0.17,11.58)	K_B	0.042(0.0008,0.831)	0.028(0.0017,0.0725)
P_{RT}	3.49(0.07,6.91)	1.29(0.082,5.43)	K_b	0.042(0.0008,0.831)	0.0195(0.001,0.0621)
P_{MRT}	3.35(0.067,6.63)	3.37(0.086,5.46)	K_F	0.334(0.007,0.66)	0.0267(0.0098,0.5561)
P_{LU}	1.37(0.03,2.71)	0.70(0.031,1.95)	K_f	0.173(0.003,0.342)	0.211(0.007,0.302)
P_{MLU}	2.92(0.058,5.78)	1.15(0.070,4.65)	f	0.185(0.004,0.366)	0.226(0.0058,0.32)
P_L	8.39(0.17,16.61)	3.88(0.20,13.48)	K_{gil}	0.007(0.0001,0.014)	0.008(0.0003,0.012)

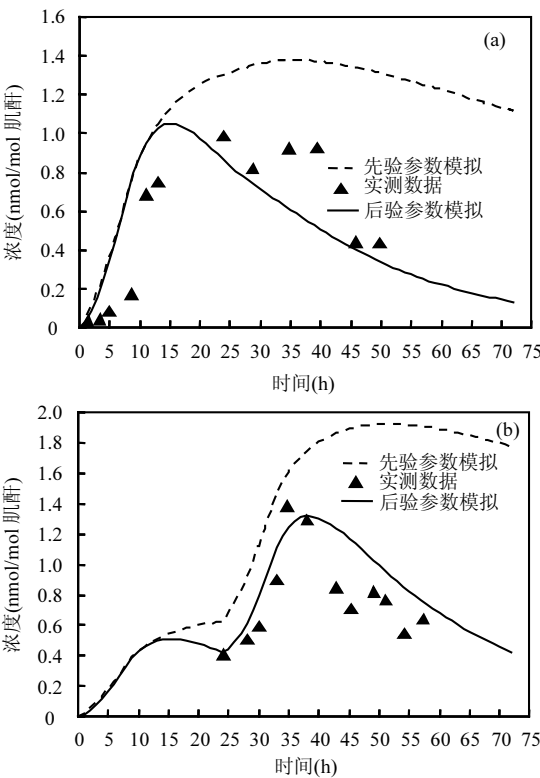


图2 PBPK模型先验和后验参数中位值模拟尿液3-OHBaP浓度-时间曲线

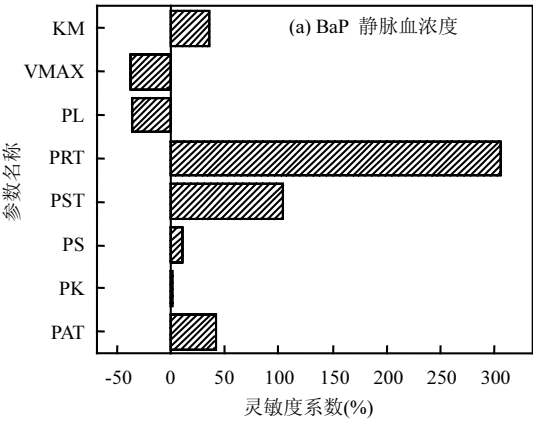
Fig.2 The concentration-time curve of urinary 3-OHBaP simulated with the median values of prior and posterior parameters of PBPK model

2.1.2 模型敏感性分析 敏感性分析以 BaP 和 3-OHBaP 的静脉血浓度作为模型输出,依据公式(1)计算模型优化后各参数的归一化灵敏度系数.根据计算结果,选取归一化灵敏度系数大于 1%的参数见图 3.其中组织-血分配系数对模型具有较高的影响,特别是 BaP 快速灌注组织-血分配系数 P_{AT} 和 BaP 缓慢灌注组织-血分配系数 P_{ST} .图 3(a)和(b)显示 P_{AT} 的灵敏度系数最高,均超过了 200%; P_{ST} 的灵敏度系数也分别达到了 104%和 87%.这说明各个房室的吸收和分配作用显著影响了 BaP 和 3-OHBaP 在静脉

血中的浓度,而快速灌注组织和缓慢灌注组织的影响最大.

另外,敏感性分析结果显示代谢参数的灵敏度系数大多数在 20%~50%,对模型输出具有一定影响,这与 Deng 等^[24]的结果类似.相比较对 BaP 静脉血浓度的影响, K_M 和 V_{MAX} 代谢参数对 3-OHBaP 静脉血浓度的影响更高,灵敏度系数达到了 30%;由于 BaP 在肝脏代谢转化为 3-OHBaP,转化分数 f 会显著影响 3-OHBaP 静脉血浓度,灵敏度系数高达 100%.人体模型和大鼠模型的敏感性分析结果也有一定差异,研究表明大鼠 PBPK 模型的代谢参数对模型的影响最高^[36],这与本研究的人体模型结果有所不同,推测是大鼠和人类的代谢动力学差异导致的.

相对于吸收和代谢过程,排泄参数对 BaP 和 3-OHBaP 的静脉血浓度影响不显著.在影响 3-OHBaP 静脉血浓度的参数中,只有肾小球过滤率 K_{BR} 的灵敏度系数超过了 1%,达到 22%.综上,敏感性分析结果显示各个房室的分配系数影响比代谢参数更高,排泄参数影响很低,这与 Ortiz 等^[17]报道的 PBPK 模型敏感性分析结果具有差异,原因是该文献的敏感性分析是将尿液 3-OHBaP 作为模型输出值.



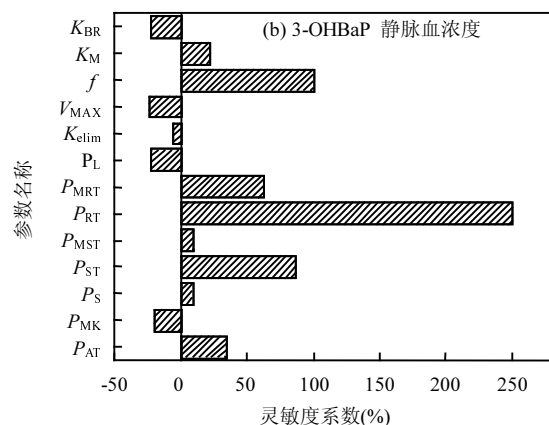


图3 敏感参数的归一化灵敏度系数

Fig.3 Normalized sensitivity coefficient diagram of the model parameters

2.2 BaP 与 3-OHBaP 体内动力学分析

2.2.1 BaP 体内动力学分析 图 4(a)显示了 24h 连续暴露 $0.1\mu\text{g}/\text{m}^3$ BaP 之后,人体内 BaP 浓度随时间的变化情况.由于肺部作为 BaP 吸入暴露的第一房室,前 24h 内呈现持续高浓度的状态,所以 BaP 在房室的浓度大小排序也未考虑肺部.停止暴露后,第 25h 肺部 BaP 浓度急剧下降至 $0.456\text{pmol}/\text{L}$,这与污染物吸入暴露的血液循环有关: BaP 首先在肺部历经动、静脉血的交换,然后通过血液循环达到其他房室进行吸收、分配和代谢等动力学过程.其他房室 BaP 浓度在第 26h 也开始下降,35h 之后下降至极小值.

如图 4(a),BaP 在房室中的浓度大小:脂肪>肾脏>皮肤>缓慢灌注组织>快速灌注组织>静脉血>肝脏.比较模型后验参数的中位值,BaP 的脂肪-血分配系数最高(P_{AT} 中值为 17.73),这是脂肪中 BaP 浓度最高的主要原因.Péry 等^[37]的大鼠 PBPK 模型解释了 BaP 在大鼠脂肪和血液中的分配及扩散过程,其他研究也表明 BaP 具有高亲脂性,易在生物体脂肪中富集^[38].虽然肝脏-血分配系数比缓慢灌注组织-血分配系数高 2 倍以上,但结果显示肝脏的 BaP 浓度比缓慢灌注组织中低得多,这是由于 BaP 主要在肝脏进行代谢.Crowell 等^[39]对小鼠、大鼠和女性的肝脏微粒体对 BaP 的体外代谢过程进行了实验,计算了 V_{MAX} 和 K_{M} 等代谢动力学参数,表明肝脏是 BaP 主要的代谢器官,其他大鼠动力学研究也证明了这个结论^[36].针对其他的代谢器官,虽然 Payan 等^[40]的大鼠 ^{14}C -BaP 暴露实验显示 BaP 在皮肤存在微弱的代谢和转化过程,但具体代谢转化机制尚未阐明.

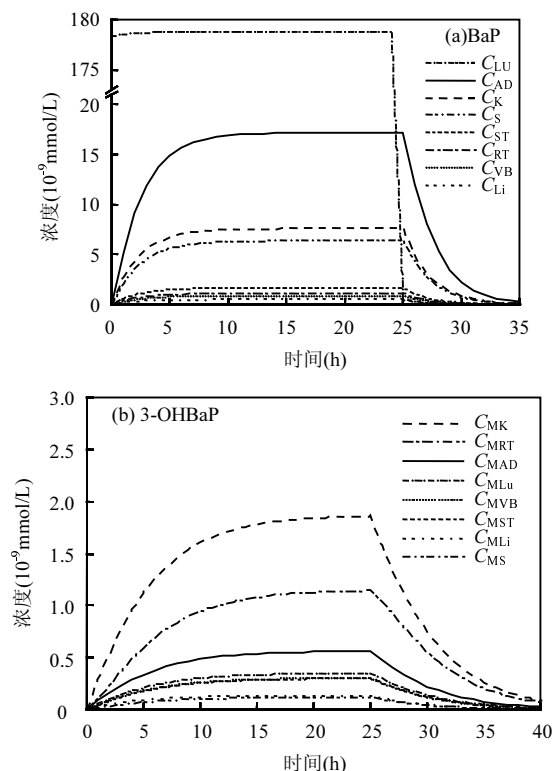


图4 BaP 与 3-OHBaP 在体内不同房室的浓度-时间曲线

Fig.4 Concentration-time curves of BaP and 3-OHBaP in different internal atrioventricular chambers

2.2.2 3-OHBaP 体内动力学分析 如图 4(b),3-OHBaP 在体内的浓度上升和下降过程都比 BaP 缓慢,停留时间较长,每个房室的 3-OHBaP 浓度均小于 BaP 浓度,这是由于 BaP 在体内的代谢过程复杂,3-OHBaP 仅仅是 BaP 氧化产生的代谢物之一^[6],在人体内还存在多种 BaP 代谢物.3-OHBaP 在体内动力学的缓慢现象与生物监测中职业工人尿液 3-OHBaP 的延迟排泄结果相吻合^[26].

3-OHBaP 在各个房室中的浓度大小:肾脏>快速灌注组织>脂肪>肺>静脉血>缓慢灌注组织>肝脏>皮肤(图 4b).本研究发现,与 BaP 的体内动力学不同,3-OHBaP 在肾脏的浓度最高.比较 3-OHBaP 尿液排泄和粪便排泄的后验参数分布,肾小球过滤率中位值为 1.54,比胆汁排泄率和粪便排泄率中位值高 1~2 个数量级,这说明 3-OHBaP 的排泄过程中经尿液的排泄途径占主要,可能直接导致了肾脏中 3-OHBaP 的浓度最高.另一方面,虽然肝脏对 BaP 具有高度代谢作用^[36,39],但模型模拟结果显示肝脏的 3-OHBaP 浓度处于较低的水平.本研究发现 3-OHBaP 肝脏组织-血分配系数的后验分布为 $0.34(0.11,0.69)$,相比较于

其他组织-血分配系数低 1 个数量级,这可能是导致 3-OHBaP 在肝脏中浓度较低的原因。

2.3 尿液排泄与生物监测当量

随着检测技术不断提高,已有较多研究监测职业人群尿液中 3-OHBaP 浓度来评价接触 BaP 的情况,并使用尿液肌酐校正水平来进行表征。Lutier 等^[41]对 6 名冶金工人的尿液样本中 3-OHBaP 浓度进行了监测,研究表明尿液 3-OHBaP 浓度为 0.05~0.33nmol/mol 肌酐,相比较于冶金工人,常年接触烧烤的人群尿液 3-OHBaP 浓度更高,达到了 0.98~2.67nmol/mol 肌酐^[10]。经过对职业工人尿液中 3-OHBaP 与环境 BaP 浓度的关系进行定量分析,结果发现大体呈现线性相关性^[34]。综上,虽然有较多研究对职业工人尿液中 3-OHBaP 的浓度进行了监测,但仅仅是对剂量水平、排泄特征等进行定性分析,并未根据监测结果对人群接触 BaP 的内暴露健康风险进行定量估算。

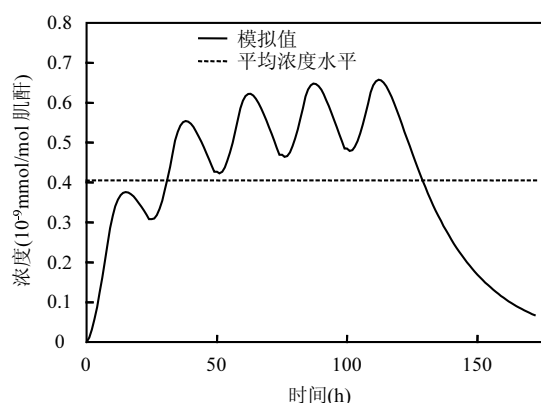


图 5 尿液中 3-OHBaP 浓度-时间曲线

Fig.5 The concentration-time curve of 3-OHBaP in urine

本研究将 BaP 非致癌效应的参考浓度 $2.0 \times 10^{-6} \text{mg/m}^3$ 作为安全基准值,以职业工人连续 5d 吸入暴露 8h 作为暴露场景,基于 PBPK 模型模拟一周内尿液中 3-OHBaP 的排泄浓度(图 5)。研究发现,尿液 3-OHBaP 峰值出现在当日停止暴露后的 6~8h,具有一定的延迟排泄现象;在一周的暴露周期内,最后两天 3-OHBaP 尿液排泄浓度的峰值最高。Lutier 等^[41]的生物监测研究也表明 3-OHBaP 的尿液排泄具有延迟现象,采样应在轮班后第 2d 早上进行。在大鼠的 BaP 代谢动力学研究中发现 3-OHBaP 在肾脏有所累积,或许可以解释这种延迟排泄现象^[42]。依据 Boogaard 等^[43]报道的甲苯 BE 值推导方法,将一周内

尿液 3-OHBaP 的平均浓度 0.405pmol/mol 肌酐作为 BaP 的职业暴露非致癌效应 BE 值(图 5 虚线)。若职业人群生物监测中 3-OHBaP 的尿液平均浓度高于该 BE 值时,则暴露人群可能存在 BaP 非致癌风险,但基于人体内部剂量的非致癌风险定量估算方法还需要进一步探索。

3 结论

3.1 基于贝叶斯的 MCMC 方法对 BaP 和 3-OHBaP 人体 PBPK 模型中的多参数进行了同步优化,两个数据集验证结果显示残差平方和降低了 72% 和 94%,后验参数分布的置信区间相比先验参数分布有所减小。

3.2 对 PBPK 模型模拟的 BaP 和 3-OHBaP 静脉血浓度影响最大的是 BaP 快速灌注组织-血分配系数,超过了 200%。其他组织-血分配系数的归一化灵敏度系数也处于较高水平。大部分代谢参数的灵敏度系数为 20%~50%,但 3-OHBaP 转化分数 f 对 3-OHBaP 静脉血浓度的影响较高,灵敏度系数高达 100%。排泄系数对 BaP 和 3-OHBaP 静脉血浓度输出影响较低。

3.3 BaP 在房室的浓度大小为:脂肪>肾脏>皮肤>缓慢灌注组织>快速灌注组织>静脉血>肝脏,脂肪中 BaP 浓度比其他组织器官高一倍以上。3-OHBaP 在房室的浓度大小为:肾脏>快速灌注组织>脂肪>肺>静脉血>缓慢灌注组织>肝脏>皮肤,3-OHBaP 在各个房室中浓度上升和下降过程都更缓慢,其在肾脏的浓度最高,在肝脏的浓度处于较低水平。

3.4 以 BaP 非致癌效应的参考浓度作为外暴露安全基准值,将一个周期内尿液 3-OHBaP 平均浓度作为生物监测终点,推导出 BaP 职业暴露 BE 值为 0.405pmol/mol 肌酐,在一个工作周期内的 3-OHBaP 尿液平均浓度高于该值则可能存在非致癌风险。

参考文献:

- [1] Kim K H, Jahan S A, Kabir E, et al. A review of airborne polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and their human health effects [J]. Environment International, 2013,60:71-80.
- [2] Dimitriou K, Kassomenos P. The influence of specific atmospheric circulation types on PM10-bound benzo(a)pyrene inhalation related lung cancer risk in Barcelona, Spain [J]. Environment International, 2018,112:107-114.
- [3] 周煜,沈毅,王姝婷,等.杭州市居民谷物和烧烤油炸类食品多环

- 芳烃暴露风险评估 [J]. 预防医学, 2019,31(3):260-264,270.
- Zhou Y, Shen Y, Wang S T, et al. Risk assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons exposed from cereal, fried and grilled food in Hangzhou [J]. Preventive Medicine, 2019,31(3):260-264,270.
- [4] 孟祥帅,陈鸿汉,郑从奇,等.焦化厂不同污染源作用下土壤 PAHs 污染特征 [J]. 中国环境科学, 2020,40(11):4857-4864.
- Meng X S, Chen H H, Zhen C Q, et al. Pollution characteristics of PAHs in soil at an abandoned coking plant affected by different sources [J]. China Environmental Science, 2020,40(11):4857-4864.
- [5] 康杰,胡健,朱兆洲,等.太湖及周边河流表层沉积物中 PAHs 的分布、来源与风险评价 [J]. 中国环境科学, 2017,37(3):1162-1170.
- Kang J, Hu J, Zhu Z Z, et al. Distribution, source and risk assessment of PAHs in surface sediments from Taihu Lake and its surrounding rivers [J]. China Environmental Science, 2017,37(3):1162-1170.
- [6] 刘晓晨.苯并[a]芘暴露生物标志物的研究 [J]. 大连:大连医科大学, 2013.
- Liu X C. Study on exposure biomarkers of benzo(a)pyrene [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2013.
- [7] Richter B S, Dettbarn G, Jessel S, et al. Ultra-high sensitive analysis of 3-hydroxybenzo[a]pyrene in human urine using GC-APLI-MS [J]. Journal of Chromatography B, 2019,1118-1119:187-193.
- [8] Zajac J, Dziedzina S, Zajac A, et al. Relationship between variants of detoxification genes and 3-hydroxybenzo[a]pyrene concentration in urine of coke plant workers [J]. Polycyclic Aromatic Compounds, 2020,40(1):1-12.
- [9] Fernández S F, Pardo O, Hernández C S, et al. Children's exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in the Valencian Region (Spain): Urinary levels, predictors of exposure and risk assessment [J]. Environment International, 2021,153:106535.
- [10] Oliveira M, Capelas S, Delerue-Matos C, et al. Grill workers exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: Levels and excretion profiles of the urinary biomarkers [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020,18(1):230.
- [11] EPA, 2019. Guidelines for human exposure assessment [J]. Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency: 223.EPA/100/B-19/001.
- [12] 侯荣,阿依博塔·吐尔逊别克,秦宁,等.室内空气中苯并[a]芘的健康限值研究 [J]. 中国环境科学, 2020,40(5):434-441.
- Hou R, Ayibota T, Qin N, et al. Research on benzo[a]pyrene criteria in indoor air [J]. China Environmental Science, 2020,40(5):2287-2294.
- [13] EPA, 2017. Toxicological review of benzo[a]pyrene [R]. Integrated Risk Information System National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC:EPA/635/R-17/003Fa.
- [14] Louro H, Heinälä M, Bessems J, et al. Human biomonitoring in health risk assessment in Europe: Current practices and recommendations for the future [J]. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2019,222(5):727-737.
- [15] 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.
- [16] Zhang Y, Han X, Niu Z. Health risk assessment of haloacetonitriles in drinking water based on internal dose [J]. Environmental Pollution, 2018,236:899-906.
- [17] Ortiz H R, Maître A, Barbeau D, et al. Use of physiologically-based pharmacokinetic modeling to simulate the profiles of 3-hydroxybenzo(a)pyrene in workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons [J]. PLoS ONE, 2014,9(7):e102570.
- [18] 茆诗松,汤银才.贝叶斯统计 [M]. 2 版.北京:中国统计出版社, 2012:237-241.
- Mao S S, Tang Y C. The Bayesian statistics [M]. 2nd edition. Beijing: China Statistics Press, 2012:237-241.
- [19] Chou W C, Lin Z. Bayesian evaluation of a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for perfluorooctane sulfonate (PFOS) to characterize the interspecies uncertainty between mice, rats, monkeys, and humans: Development and performance verification [J]. Environment International, 2019,129:408-422.
- [20] Ratier A, Lopes C, Labadie P, et al. A Bayesian framework for estimating parameters of a generic toxicokinetic model for the bioaccumulation of organic chemicals by benthic invertebrates: Proof of concept with PCB153 and two freshwater species [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2019,180:33-42.
- [21] 宋韬.基于 PBPK 模型的多环芳烃暴露人群剂量与健康风险研究 [D]. 广州:暨南大学, 2018.
- Song T. Populational Dose and health risk assessment on polycyclic aromatic hydrocarbons based on PBPK model [D]. Guangzhou: Jinan University, 2018.
- [22] Brown R P, Delp M D, Lindstedt S L, et al. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models [J]. Toxicology and Industrial Health, 1997,13(4):407-484.
- [23] Smith J N, Mehinagic D, Nag S, et al. In vitro metabolism of benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol and dibenzo[def,p]chrysene-11,12 diol in rodent and human hepatic microsomes [J]. Toxicology Letters, 2017,269:23-32.
- [24] Deng L, Liu H, Deng Q. Physiologically-based pharmacokinetic modeling of benzo(a)pyrene and the metabolite in humans of different ages [J]. International Journal of Environmental Health Research, 2019,31(2):202-214.
- [25] Gelman D, Koch C P, Kosloff R. Dissipative quantum dynamics with the surrogate Hamiltonian approach. A comparison between spin and harmonic baths [J]. The Journal of Chemical Physics, 2004,121(2): 661-671.
- [26] Barbeau D, Lutier S, Bonnetterre V, et al. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: relations between atmospheric mixtures, urinary metabolites and sampling times [J]. International Archives of Occupational and Environmental Health, 2015,88(8): 1119-1129.
- [27] Lin Z, Fisher J W, Ross M K, et al. A physiologically based pharmacokinetic model for atrazine and its main metabolites in the adult male C57BL/6mouse [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2011,251(1):16-31.
- [28] Pletz J, Blakeman S, Paini A, et al. Physiologically based kinetic (PBK) modelling and human biomonitoring data for mixture risk assessment [J]. Environment International, 2020,143:105978.

- [29] Apel P, Rousselle C, Lange R, et al. Human biomonitoring initiative (HBM4EU) – Strategy to derive human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) for health risk assessment [J]. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2020,230:113622.
- [30] 刘 柳,张 岚,李 琳,等.健康风险评估研究进展 [J]. *首都公共卫生*, 2013,(6):264–268.
- LIU L, ZHANG L, LI L, et al. Research progress on health risk assessment [J]. *Capital Journal of Public Health*, 2013,(6):264–268.
- [31] Angerer J, Aylward L L, Hays S M, et al. Human biomonitoring assessment values: Approaches and data requirements [J]. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2011,214 (5):348–360.
- [32] Hays S M, Becker R A, Leung H W, et al. Biomonitoring equivalents: A screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health risk perspective [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2007,47(1):96–109.
- [33] Lafontaine M. Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in an artificial shooting target factory: Assessment of 1-hydroxypyrene urinary excretion as a biological indicator of exposure [J]. *The Annals of Occupational Hygiene*, 2000,44(2):89–100.
- [34] Gendre C, Lafontaine M, Delsaut P, et al. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and excretion of urinary 3-hydroxybenzo[a]pyrene: assessment of an appropriate sampling time [J]. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 2004,24(4/5):433–439.
- [35] Kondo K, Wakasone Y, Iijima K, et al. Inverse analysis to estimate site-specific parameters of a mathematical model for simulating pesticide dissipations in paddy test systems [J]. *Pest Management Science*, 2019,75(6):1594–1605.
- [36] Heredia O 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(6):669–682.
- [37] Péry A R R, Brochot C, Desmots S, et al. Predicting in vivo gene expression in macrophages after exposure to benzo(a)pyrene based on in vitro assays and toxicokinetic/toxicodynamic models [J]. *Toxicology Letters*, 2011,201(1):8–14.
- [38] 张昭勇,欧莉莉,罗嘉莹,等.空气中多环芳烃在人体中的代谢反应及其对吸入性过敏性疾病的影响机制 [J]. *环境卫生学杂志*, 2017, 1(v.7):75–80.
- Zhang Z Y, Ou L L, Luo J Y, et al. Metabolic Response in Human Body to Air Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and their Effects on Inhalant Allergic Diseases [J]. *Journal of Environmental Hygiene*, 2017,1(v.7):75–80.
- [39] Crowell S R, Hanson-Drury S, Williams D E, et al. In vitro metabolism of benzo[a]pyrene and dibenzo[def,p]chrysene in rodent and human hepatic microsomes [J]. *Toxicology Letters*, 2014,228(1): 48–55.
- [40] Payan J-P, Lafontaine M, Simon P, et al. 3-Hydroxybenzo(a)pyrene as a biomarker of dermal exposure to benzo(a)pyrene [J]. *Archives of Toxicology*, 2009,83(9):873–883.
- [41] Lutier S, Maître A, Bonnetterre V, et al. Urinary elimination kinetics of 3-hydroxybenzo(a)pyrene and 1-hydroxypyrene of workers in a prebake aluminum electrode production plant: Evaluation of diuresis correction methods for routine biological monitoring [J]. *Environmental Research*, 2016,147:469–479.
- [42] Marie C, Bouchard M, Heredia O R, et al. A toxicokinetic study to elucidate 3-hydroxybenzo(a)pyrene atypical urinary excretion profile following intravenous injection of benzo(a)pyrene in rats [J]. *Journal of Applied Toxicology*, 2010,30:402–410.
- [43] Boogaard P J, Hays S M, Aylward L L. Human biomonitoring as a pragmatic tool to support health risk management of chemicals – Examples under the EU REACH programme [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2011,59(1):125–132.

作者简介: 孟祥晖(1997-),男,四川绵阳人,硕士研究生,研究方向为PBPK模型和环境人体健康.发表论文1篇。