

MCSim-Based Occupational Health Risk Assessment on Benzene

Minyan Li¹ Deyin Huang^{1,*} Mao Liu²

¹Institute of Occupational Health, Tianjin Bohai Chemical Industry Group Co. Ltd, Tianjin 300051, China

²Centre for Urban Public Safety Research (Nankai University), Tianjin 300071, China

Received 28 August 2013

Accepted 17 October 2013

Abstract

Nowadays, the acute and chronic adverse health effects caused by benzene exposure have attracted wide attention. In this paper, we evaluate the health risk based on the four-step method recommended by U.S. Environmental Protection Agency (USEPA). We present a method using the Monte Carlo Simulating Software (MCSim) to build a PBPK model to simulate the concentrations in target tissues of human in distribution forms. The internal dose will be used in the dose-response model to figure out the cancer risk. In the case of workers exposed to benzene in oil refinery workplace, we take the advantage of FLUENT software to simulate the external dose, treat the concentration data by SPSS, and compute the internal dose by MCSim software, so that the lifetime cancer risk range of exposed workers can be calculated if the benzene occupational exposure scenarios are complicated. This method will be used to provide the basis for the occupation health management of enterprises.

Keywords: Health risk assessment, Benzene occupational exposure, Physiologically based pharmacokinetic model, Dose-response relationship, MCSim software

基于 MCSim 软件的苯职业暴露健康风险分析研究

李敏嫣¹ 黄德寅^{1,*} 刘茂²

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. 天津市南开大学城市公共安全研究中心, 天津 300071

摘要: 现今, 苯暴露引发的急性和慢性健康损害越来越引起社会关注。本文从风险定量评价角度, 采用美国国家环境保护局 (USEPA) 推荐的风险评价四步法, 对工人在苯职业暴露下的健康风险进行定量评价。利用蒙特卡洛模拟软件 MCSim 建立苯的生理药代动力学模型, 预测苯暴露工人人体内各器官中苯及其代谢物质的内剂量浓度分布, 并将得到的内剂量数据代入拟合的剂量-反应函数, 求得致癌风险值。在某凝析油炼制作业场所的案例分析中, 利用 SPSS 软件处理环境监测实验室数据, 采用 FLUENT 计算机模拟方法预测多种混合暴露场景下工人苯职业暴露的外剂量浓度, 并进一步计算工人在此暴露条件下的终生致癌风险, 为企业的职业卫生管理提供依据。

关键词: 健康风险, 苯职业暴露, 生理药代动力学模型, 剂量-反应关系, MCSim 软件

1. 引言

随着工业生产的迅速发展, 苯作为原料和产品,

在工作场所的应用越来越广泛。工人在职业环境中长期接触苯, 可能出现不同程度的中毒症状或癌症, 严重威胁了工人的身体健康。

基金项目: 天津市科技支撑计划重点项目
(13ZCZDSY02300)

*通讯作者: 黄德寅 (1962-), 女, 主任医师 研究方向: 职业卫生与职业健康风险。

Email: huang_deyin@126.com

健康风险评估通过对职业危害因素的潜在作用进行定量估计, 推断在一定暴露条件下, 有害物质对人体健康造成损害的概率和程度, 预测职业危害因素潜在影响, 为职业病的预防和防护提供科学依据。

目前国外很多国家在污染物扩散评估技术上多

采用综合评估技术，其中数学模型和计算机数值模拟，尤其是CFD技术的应用发展很快。

我国的健康风险评价工作始于20世纪90年代初，以介绍和应用国外的研究成果为主。当前，国内健康风险问题的研究，基本上采用美国国家环保局推荐的健康风险评价模型。国内职业卫生领域对职业健康风险方面的研究主要集中在职业暴露监测技术及流行病学调查研究方面，通常采用环境监测得到的浓度作为剂量-反应的剂量数据。

随着健康风险评价方法的不断发展，在致癌风险评价过程中，开始使用内剂量代替外剂量。利用生理药代动力学（PBPK）模型，模拟有害物质在人体内的分布、运输和代谢，并用模拟得到的靶器官内剂量来代替环境中的暴露剂量进行风险分析，将其作为剂量-反应关系中的剂量更具说服力和准确性。

施婕、王阳、张静、张倩等人利用健康风险评价四步法，结合生理药代动力学模型与蒙特卡洛模拟软件，分别评估了三氯乙烯急性暴露^[1]、苯慢性暴露^[2-9]、氯乙烯^[10]和1,3-丁二烯慢性暴露^[11,12]的健康风险。

2. 方法

本文依据风险评价的四步法，对苯职业暴露下的致癌风险进行定量评价。通过对工作场所中的健康危险源进行辨识，收集相关资料，建立剂量-反应模型，再根据工作场所中FLUENT模拟出的暴露浓度，对暴露人群在此环境下长期工作的潜在致癌风险做出定量的估计。

2.1 风险辨识

风险辨识用于对有害因子引起不良健康反应的可能性进行定性评价，包括确定暴露于某物质能否引起不良的健康影响，并定性描述影响的性质和强度。

长期接触较低浓度苯可引起慢性中毒，多数患者出现神经系统症状。慢性苯中毒主要损害造血系统。苯已确认为人类致癌物，可引起各种类型的白血病。我国卫生部颁布的《高毒物品目录》也将苯列入其中。《职业病危害因素分类目录》中，苯被列为可能导致苯中毒和白血病的职业病危害因素。

苯被吸入后首先在肝脏内细胞色素氧化酶P4502E1（CYP2E1）的作用下，氧化成苯环氧化物，

并经非酶性重排自发形成苯酚；也可催化生成开环产物反式，反式-粘康醛，进而形成反式，反式-粘康酸（t,t-MA）；或在谷胱甘肽-S 转移酶（GST）的催化作用下，与谷胱甘肽（GSH）结合形成低毒苯硫醇尿酸（PHA）；或经环氧化物水化酶催化，形成苯二氢二醇。其中，t,t-MA 和 PHA 均可通过尿液排出体外。苯酚经 CYP2E1 代谢成苯的双羟基或三羟基化合物，如氢醌（HQ）、儿茶酚（CAT），苯三醇（BT）。氢醌、儿茶酚，苯三醇通过血液循环到达骨髓，在骨髓内经髓过氧化物酶（MPO）催化成苯醌（HQ）。苯醌可以被还原性辅酶 II——醌氧化还原酶（NQO1）还原为低毒的多羟基苯^[13]。

苯代谢产物通过血液循环运送到骨髓或其他器官，可能表现为骨髓毒性和致白血病作用。迄今为止，苯的毒作用机制仍未完全阐明。

有关苯的毒性、致癌性及诊断、治疗、预防等问题受到了全世界的广泛关注，并在土耳其制鞋工人^[14,15]、俄亥俄州盐酸橡胶工厂工人^[16-19]、Dow 化学公司工人^[16,20]、某地区化工厂男性工人（Wong et al.）^[21,22]和中国工人^[23,24]中间开展了流行病学调查。

2.2 暴露评价

2.2.1 外暴露评价——基于CFD技术的计算机模拟方法

CFD 技术可用于研究复杂条件下的职业暴露评估方法，通过 FLUENT 软件实现有毒物质泄漏后浓度场分布的计算机模拟，实现多种情况下浓度场分布的计算机模拟，并与 PBPK 技术结合进行致癌风险分析技术的进一步开发应用。

在利用 FLUENT 软件进行模拟时，首先利用 GAMBIT 或者其他前处理器完成模拟对象集合结构的建模以及计算网格的生成与划分，然后将网格导入 FLUENT 中进行求解计算，最后对计算结果进行处理和分析。

2.2.2 内暴露评价

2.2.2.1 生理药代动力学（PBPK）模型的选择

本研究中使用的人类PBPK模型基于苯在小鼠体内代谢的模型^[25,26]。该模型追踪了苯、苯环氧化物、苯酚、氢醌、粘康酸、苯巯基尿酸、苯酚葡萄糖苷、氢醌葡萄糖苷、儿茶酚和苯三醇总量在人体各组织中的浓

度水平。为研究苯、苯环氧化物、苯酚和氢醌的生理药代动力学过程，将人体划分为以下房室：血液（苯生理药代动力学过程不包含血液部分）、肾脏、肝脏、脂肪、充分灌注组织（包括大脑、心脏、脾脏、肠和骨髓），以及不充分灌注组织（包括肌肉和皮肤）。肝脏被划分为三个体积相等的房室，以表示肝脏的三个区域。此前的研究中，肾脏通常被视作充分灌注组织的一部分。本文将肾脏作为单独的房室加入模型，其余部分和单一肝脏房室（SCL）模型的基本房室结构相同。另外，本文假设非酶代谢在所有组织中发生。

SCL模型以口服和吸入为苯暴露的途径，该模型包括了胃房室和肺泡气体交换区域。尿液的代谢物中，考虑所有单一代房室的代谢物，使用单独的公式来表示尿液中代谢物排出的量。所有的房室被认为是充分混合的。

模型使用各组织房室内的静脉平衡模型，即假定静脉血离开房室时的浓度等于组织内的浓度，静脉血中化学物质*i*离开房室*j*的浓度为：

$$CV_j^i = \frac{C_j^i}{P_j^i} \quad (1)$$

总的血液流量等于每个组织房室内的流量之和：

$$Q_{Card} = Q_F + Q_S + Q_R + Q_L + Q_K \quad (2)$$

在混合的静脉血中苯的浓度用以下公式给出：

$$CV^{BZ} = (CV_F^{BZ} Q_F + CV_S^{BZ} Q_S + CV_R^{BZ} Q_R + CV_L^{BZ} Q_L + CV_K^{BZ} Q_K) / Q_{Card} \quad (3)$$

由于苯的血液-空气分配系数相对较低，可用标准的准稳态空气交换公式表示苯在动脉血中的浓度（当分配系数大于等于100时，这种关系是不正确的，因为到达气体交换区域的浓度明显小于吸入的浓度）：

$$CA^{BZ} = \frac{Q_{AvV} C_I^{BZ} + Q_{Card} CV^{BZ}}{\frac{Q_{AvV}}{P_{Bl:Air}} + Q_{Card}} \quad (4)$$

口服摄入的苯从胃部到达肝脏，并代谢或分布到身体其它部分。这是一个单向的交换，即一旦苯到达肝脏，就不会再回到胃部。摄入量表示为：

$$k_8 AM^{Stom} \quad (5)$$

该模型考虑了肝脏和其他组织中的代谢，以及代谢在肝脏中发生位置的特殊性。多项研究确认了肝脏的异质性，肝脏能够依据酶的不同组成划分为多个区域。各区域的氧气和养分物质组成不同。

P4502E1（CYP2E1）主要存在于中心肝细胞，标记为区域3。因此，CYP2E1介导的代谢仅考虑发生在肝脏的区域3。CYP2E1在肝脏中的活动：

$$RM_{BO,L3}^{BZ} = k_1 \frac{V_{2E1} C_{L3}^{BZ}}{D_L} C^{MP} \frac{T_L}{3} \quad (6)$$

$$RM_{HQ,L3}^{PH} = k_5 \frac{V_{2E1} C_{L3}^{PH}}{D_L} C^{MP} \frac{T_L}{3} \quad (7)$$

$$RM_{Cat,L3}^{PH} = k_6 \frac{V_{2E1} C_{L3}^{PH}}{D_L} C^{MP} \frac{T_L}{3} \quad (8)$$

$$RM_{THB,L3}^{HQ} = k_7 \frac{V_{2E1} C_{L3}^{HQ}}{D_L} C^{MP} \frac{T_L}{3} \quad (9)$$

V_{2E1} 表示整个肝脏匀浆中每毫克胞浆蛋白中CYP2E1的活性，该活性由p硝基代苯酚到p硝基儿茶酚的氧化确定。 C^{MP} 表示每克肝脏中肝微粒体蛋白质的量，并且

$$D_L = 1 + A^{BZ} C_{L3}^{BZ} + A^{PH} C_{L3}^{PH} + A^{HQ} C_{L3}^{HQ} \quad (10)$$

CYP2E1 在肾脏中的活动表示为：

$$RM_{BO,K}^{BZ} = k_1 \frac{V_{2E1} C_K^{BZ}}{10D_K} C^{MP} T_K \quad (11)$$

$$RM_{HQ,K}^{PH} = k_5 \frac{V_{2E1} C_K^{PH}}{10D_K} C^{MP} T_K \quad (12)$$

$$RM_{Cat,K}^{PH} = k_6 \frac{V_{2E1} C_K^{PH}}{10D_K} C^{MP} T_K \quad (13)$$

$$RM_{THB,K}^{HQ} = k_7 \frac{V_{2E1} C_K^{HQ}}{10D_K} C^{MP} T_K \quad (14)$$

其中,

$$D_K = 1 + A^{BZ} C_K^{BZ} + A^{PH} C_K^{PH} + A^{HQ} C_K^{HQ} \quad (15)$$

肝脏或肾脏的总质量:

$$T_j = V_j \cdot 10^3 \text{ g} / L \quad (16)$$

其中j可以表示为肝脏 (L) 或肾脏 (K)。

由于苯氧化为苯酚的代谢不涉及酶, 可以认为该代谢发生在所有房室中, 并用一阶公式表示。

组织j中BO转化为PH的代谢:

$$RM_{PH,j}^{BO} = k_2 C_j^{BO} V_j \quad (17)$$

苯环氧化物代谢为苯巯基尿酸时发生了谷胱甘肽的S-转移。它在肝脏、肾脏、肌肉和心脏中发生。肝脏中的谷胱甘肽S-转移主要发现在中央静脉的肝板, 因此考虑在充分、不充分灌注组织、脂肪、肾脏、血液和肝脏的第三个区域中一阶代谢可以用公式 (18) 表示。

组织j中BO转化为PMA的代谢:

$$RM_{PMA,j}^{BO} = k_3 C_j^{BO} V_j \quad (18)$$

苯环氧化物转化为粘康酸的代谢速率在先前的模型中认为是一阶的。在这些代谢中介导的环氧化物酶位于肝脏的小叶中心区 (区域3)。

组织j中BO转化为MA的代谢:

$$RM_{MA,L3}^{BO} = k_4 C_{L3}^{BO} \frac{V_L}{3} \quad (19)$$

与SCL模型类似, 硫酸盐化作用和糖脂化作用的假设也应用到模型中。

PH的轭合:

$$RM_{Conj,L1}^{PH} = \left(\frac{V_{PH1} C_{L1}^{PH}}{K_{m,1}^{PH} + C_{L1}^{PH}} + \frac{V_{PH2} C_{L1}^{PH}}{K_{m,2}^{PH} + C_{L1}^{PH}} \right) \times C^{CP} \frac{T_L}{3} \quad (20)$$

氢醌和它的轭合物的代谢发生在区域3中, 因为糖脂化作用在此区域更强。

HQ的轭合:

$$RM_{Conj,L3}^{HQ} = \frac{V_{HQ} C_{L3}^{HQ}}{K_m^{HQ} + C_{L3}^{HQ}} C^{MP} \frac{T_L}{3} \quad (21)$$

苯的吸入浓度:

$$C_E^{BZ} = (1 - f_{alv}) \cdot C_I^{BZ} + f_{alv} [Q_{Card} \cdot (CV^{BZ} - CA^{BZ}) + Q_{AvV} \cdot C_I^{BZ}] / Q_{AvV} \quad (22)$$

本文采用的苯及其代谢物在人体内的生理药代动力学模型框架如图1。

2.2.2.2 苯生理药代动力学模型参数的选择

(1) 分配系数

PBPK 模型需要设定不同组织和血液之间苯环氧化物、苯酚和氢醌的分配系数。苯的分配系数可以用于苯环氧化物。此外使用苯酚和氢醌的肝脏-血液分配系数作为充分灌注组织-血液的分配系数, 苯、苯环氧化物、苯酚和氢醌的肝脏-血液分配系数作为肾脏-血液分配系数。苯、苯酚和氢醌的模型中使用的分配系数来自 Karen Yokley 等人^[27]的研究, 于表1中列出。

表1 苯、苯酚和氢醌的动力学模型中使用的分配系数

参数	数值	参数	数值
$P_{Bl:Air}^{BZ}$	7.80	P_S^{PH}	1.22
P_F^{BZ}, P_F^{BO}	54.50	P_R^{PH}, P_K^{PH}	2.17
P_L^{BZ}, P_L^{BO}	2.95	P_F^{HQ}	4.06
P_S^{BZ}, P_S^{BO}	2.05	P_L^{HQ}	1.04
$P_R^{BZ}, P_R^{BO}, P_K^{BZ}, P_K^{BO}$	1.92	P_S^{HQ}	0.94
P_F^{PH}	27.63	P_R^{HQ}, P_K^{HQ}	1.04
P_L^{PH}	2.17		

(2) 其他模型参数

为修正 PBPK 模型使其适合描述苯在人体内代谢的药代动力学过程, 模型中的其他参数需要调整, 见表2。

人类苯代谢的 PBPK 模型中, 部分参数的取值服从一定的分布, 需要根据样本数据估计。需要确定的模型参数包括受到 p 硝基代苯酚到 p 硝基儿茶酚的氧化过程确定的 CYP2E1 特定活性 V_{2E1} ; 两种硫转移的 PH 最大代谢速率 V_{PH1} 和 V_{PH2} ; 氢醌轭合

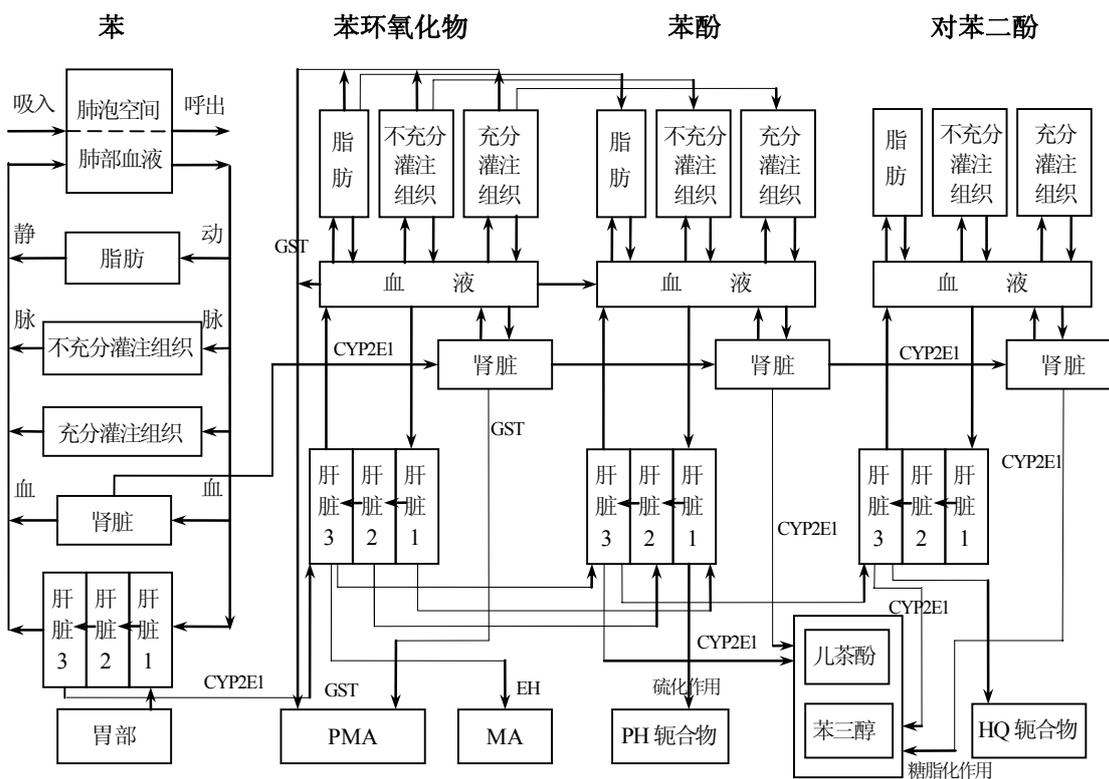


图 1 苯在人体内代谢的 PBPK 模型

(主要是糖脂化作用)的最大速率 V_{HQ} 。苯氧化为苯磺基尿酸 (PMA) 和粘康酸 (MA) 的一阶

表 2 PBPK 模型中使用的其他参数

参数	值	单位	参数	值	单位
Q_L	$0.02370Q_{card}$	L/hour	V_L	$0.025BW$	L
Q_F	$0.0425Q_{card}$	L/hour	V_F	$0.1429BW$	L
Q_K	$0.2027Q_{card}$	L/hour	V_K	$0.004BW$	L
Q_S	$0.1717Q_{card}$	L/hour	V_S	$0.4371BW$	L
Q_R	$0.3461Q_{card}$	L/hour	V_R	$0.040BW$	L
			V_{Bl}	$0.07429BW$	L
C^{CP}	14.5	mg/g	k_1	4.20×10^{-2}	L/ μ mol
C^{MP}	58	mg/g	k_2	32.16	1/hour
$K_{m,1}^{PH}$	1.4	μ M	k_5	4.00×10^{-2}	L/ μ mol
$K_{m,2}^{PH}$	220	μ M	k_6	2.13×10^{-3}	L/ μ mol
K_m^{HQ}	746	μ M	k_7	2.03×10^4	L/ μ mol
A^{BZ}	0.0397	1/ μ M	k_8	374.9598	1/hour
A^{PH}	1.3×10^{-2}	1/ μ M	k_9	0.1163	1/hour
A^{HQ}	10^{-7}	1/ μ M	k_{10}	0.1443	1/hour

代谢速率 k_3 和 k_4 也因人而异。Yokley^[27]利用 MCSim 软件中的蒙特卡罗-马尔科夫链 (MCMC) 模块拟合了这些数据,得到几个模型参数的贝叶斯后验分布。

V_{2E1} 、 V_{PH1} 、 V_{PH2} 和 V_{HQ} 通过人体肝脏样本的体外数据分析研究确定,表 3 列出了模拟所需的参数分布。正常成年人安静时肺泡通气量约为 450.0L/h,心输出量为 336.0L/h。

表 3 PBPK 模型中代谢参数的分布

代谢参数	参数的分布
k_3	Log-normal, $\mu=0.60, \sigma=0.10$
k_4	Log-normal, $\mu=12.1, \sigma=1.69$
V_{2E1}	Log-normal, $\mu=0.012, \sigma=0.013$
V_{PH1}	Log-normal, $\mu=0.038, \sigma=0.032$
V_{PH2}	Log-normal, $\mu=0.48, \sigma=0.38$
V_{HQ}	Log-normal, $\mu=1.05, \sigma=1.05$

2.2.2.3 苯的生理药代动力学模型求解

(1) MCSim 软件介绍^[28]

MCSim 软件是代数或微分方程中常用的模拟和统计工具。该软件是为了实现优化的蒙特卡洛分

析。该软件包括模型生成程序和模拟程序。

(2) 苯的生理药代动力学模型求解

根据上文所述苯的 PBPK 模型及人体模型的相关参数, 利用 MCSim 软件编写代码作为苯暴露的模型文件。

2.3 剂量-反应评价

目前, 在剂量-反应评价中, USEPA 推荐使用多阶模型。多阶模型反映了目前普遍认可的致癌作用过程, 即正常细胞在成为恶性细胞前, 必须经过一系列不可逆的转变或阶段。

多阶模型是目前在致癌风险评价当中最广泛运用的模型。其形式可以表示为:

$$P(d) = 1 - \exp\left(-\sum_{i=0}^k a_i d^i\right) \quad (23)$$

这里 $i=1,2,\dots,k$ 表示 k 阶段过程的不同阶段, d 为暴露剂量。

2.4 风险表征

风险表征是定量风险评价四步法的最后步骤, 它通过综合风险辨识、暴露评价和剂量-反应评价的结果, 对有害因子的风险大小做出定量估算与表达, 并对评价结果进行解释和讨论, 对评价的可信度或不确定性加以阐述^[29,30]。

根据风险评价四步法的定义, 将实际工作场所中有害物质的暴露水平数据, 或通过数学模型、计算机模拟得到的预测剂量, 代入有关剂量-反应关系模型中, 求得暴露人群可能出现不良反应的概率, 即该化学物质对人群造成的健康风险。

$$\Pr(d) = P_0 + (1 - P_0)F(d) \quad (24)$$

其中, $F(d)$ 为剂量-反应模型。

2.4.1 不确定性分析

从风险评价的整个过程不难看出, 评价中的不确定性主要来自剂量-反应评价及暴露评价。许多因素都会不同程度地影响到评价结果对实际风险的真实反映, 即造成了评价结果的不确定性。

2.4.2 蒙特卡洛模拟方法

蒙特卡洛模拟法是目前用于定量风险分析中参数不确定性研究的最常用方法之一^[31-33]。利用 MCSim 软件的 MonteCarlo 部分进行蒙特卡洛模拟, PBPK 模型中的相应代谢参数取表 3 中列出的分布, 输出静脉血和呼出气体中苯的浓度随时间的变化。输入部分代码如下:

```
MonteCarlo ("ben.out", 10000, 56761.1164);
Distrib (k3, LogNormal, 1.8221, 1.1052);
Distrib (k4, LogNormal, 179871.862, 5.4195);
Distrib (V_2E1, LogNormal, 1.0121, 1.0131);
Distrib (V_PH1, LogNormal, 1.0387, 1.0325);
Distrib (V_PH2, LogNormal, 1.6161, 1.4623);
Distrib (V_HQ, LogNormal, 2.8577, 2.8577);
```

```
Simulation { # 1:
```

```
C_BZ_I = NDoses (48, Dose, 0...828, 834);
```

```
PrintStep (CV_BZ, 792, 828, 36);
```

```
PrintStep (AUC, 792, 828, 36); } END.
```

3. 苯职业暴露案例分析

本文选用某石化集团凝析油炼制作业场所作为苯暴露职业健康风险评价的案例。

3.1 项目介绍

该项目为满足增产乙烯裂解原料的需要, 利用常减压蒸馏装置加工南帕斯凝析油。南帕斯凝析油中硫含量 0.22~0.28w%, 为低硫原油。原油中硫醇的含量不多, 一般多存在于轻质馏分中。

生产装置区包括原油预处理及换热系统、初塔系统、常压系统、吸收塔系统等工艺单元及储罐区、泵房等公用工程系统等。该工作场所装置由常减压蒸馏、一脱三注等部分组成。一脱三注系指原油脱盐、塔顶挥发线注中和剂(胺)、注缓蚀剂和注水。

工艺原理: 石油的常减压蒸馏是利用多元系精馏原理来实现的。采用常压、减压蒸馏的简单物理方法将原油切割为沸点范围不同、密度大小不同的多种石油馏分。各种馏分的分离顺序主要取决于分子大小和沸点高低。

装置区劳动定员 28 人, 分为内操作工及外操作

工。内、外操作工均四班二运转，外操作人员承担巡视、现场仪表控制操作、开关阀门、现场检维修监管、采样协助与监管、电脱盐系统注有机胺及中和缓蚀剂、装置区清洁卫生等工作。巡检频率为每2h 巡检一次，每次 1h 左右，每班在现场累计 4~6h。采样基本采用密闭采样器，每班采样 2 次。

3.2 风险辨识

3.2.1 职业危害因素

装置区采用凝析油为炼制原料，凝析油的成分很复杂，遇热可分解出有毒烟雾，基本成分与其他原油相似。

原油及其加工过程产生的油蒸气均具有一定的毒性，因其化学成分、结构、蒸发速度等的不同而不同，挥发或逸散的油气中主要成分为环烷烃、芳香烃、硫醇、硫化氢等。在石油炼制过程中产生硫化氢、硫醇、苯、甲苯、二甲苯、噪声、高温等多种职业病危害因素。

3.2.2 暴露途径

生产过程中挥发或逸散的油气含有芳香烃（以苯为代表）。苯为明确致癌物质，凝析油加工过程中石脑油中苯含量高，通过跑冒滴漏等逸散到工作环境空气中，作业工人长期低浓度职业暴露，不能忽视苯的致癌风险。

苯在生产环境中主要以蒸气形式经呼吸道进入人体，皮肤吸收很少，经消化道吸收完全，但实际意义不大。

3.3 暴露评价

3.3.1 外暴露评价

基于 FLUENT 计算机模拟的结果^[34]，对于电脱盐、含硫污水和初顶轻石脑油采样时的苯暴露，均匀取距离采样点半径 0.5m 圆上的 10 个点；对于跑冒滴漏状态下的苯暴露，取 8 个点跑冒滴漏位置在无风状态下巡检路线上的 60 个点。8 个点跑冒滴漏情况下装置区内的苯浓度场分布如图 2 所示。利用 SPSS 软件分析，上述情况下苯的浓度分布见表 4。

3.3.2 内暴露评价

3.3.2.1 生理药代动力学模型

本案例中采用的吸入途径的苯 PBPK 模型包括

6 个房室：脂肪、充分灌注室、不充分灌注室、肝脏和肾脏（见图 1），不考虑口服和皮肤接触途径。假设代谢只在肝脏和肾脏中发生。

表 4 正常工况下空气中苯的模拟外暴露浓度和分布

模拟场景	分布	参数	苯的浓度 mg/m ³
电脱盐采样	Normal	均值	279.25
		标准差	474.47
含硫污水采样	Normal	均值	285.59
		标准差	491.02
初顶轻石脑油采样	Normal	均值	745.67
		标准差	285.99
跑冒滴漏下的巡检	Lognormal	均值	1.92
		标准差	1.60

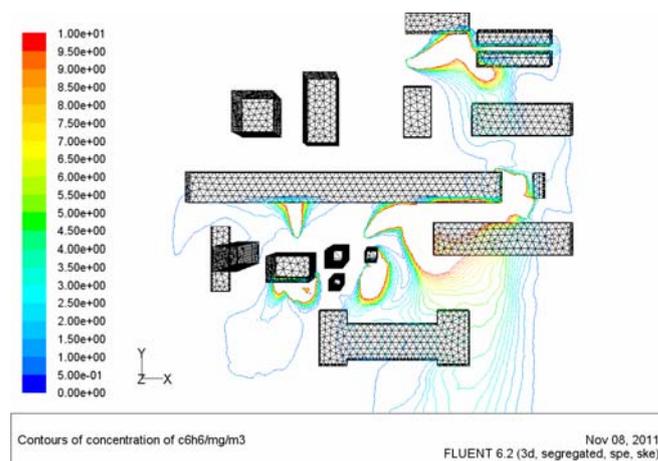


图 2 八个点跑冒滴漏情况下装置区内的苯浓度场分布

依据流入各房室的血流速率、化学物在房室内的组织/血分配系数和房室所占的组织体积，可建立每一房室化学物浓度变化率的微分方程。各房室和血液中苯浓度的微分方程以及相关模型参数已详细介绍，此处不再赘述。

3.3.2.2 内剂量分布

为了讨论苯职业暴露的终生致癌风险，还要引入职业暴露的终生平均内剂量浓度的概念，假定工人寿命为 70 年，在其 30 年的职业中暴露于苯的时间加权平均内剂量浓度称为终生平均内剂量浓度，用 CV_{BZ} 终生表示。在 PBPK 模型中，表示为 30 年

职业暴露中靶器官中内剂量浓度的曲线下面积 (AUC) 之和除以 70 年寿命的总时长。

$$CV_BZ_{\text{终生}} = \frac{AUC_{30\text{年靶器官内剂量}}}{70} \quad (25)$$

假装置区外操作工实行四班二运转, 承担巡视、现场仪表控制操作、开关阀门、现场检维修监管、采样协助与监管、电脱盐系统注有机胺及中和缓蚀剂、装置区清洁卫生等工作。即以 36h 为一个周期, 每周期内各采样点分别采样两次, 每次 10min, 一班共巡检 5h。

则根据表 4 统计所得, 工人每班暴露在苯中的时间加权平均剂量为:

$$\text{Dose} = ((\text{NormalRandom}(279.5, 474.47)/3 + \text{NormalRandom}(285.59, 491.02)/3 + \text{NormalRandom}(745.67, 285.99)/3 + \text{LogNormalRandom}(1.92, 1.64)*5)/6)/78.11;$$

进行 10000 次蒙特卡洛模拟, 输出结果为初次暴露后第 792h 和 828h 静脉血中的浓度以及这段时间内的曲线下面积 (ΔAUC), 见表 5。图 3 所示为上述暴露条件下, 工人体内静脉血中苯浓度随时间的变化。

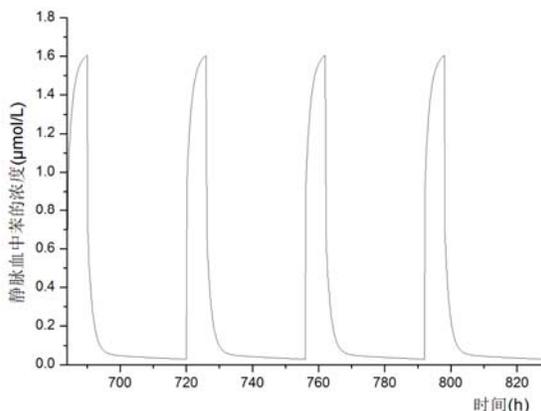


图 3 外操作工体内静脉血中苯浓度随时间的变化

职工按照上述条件暴露的静脉血中苯的终生平均内剂量浓度 $CV_BZ_{\text{终生}}$ (mg/m^3) 可以通过曲线下

面积 ΔAUC 计算。

$$CV_BZ_{\text{终生}} = \frac{\Delta AUC}{36 \times 70} \times 30 \times 78.11 \quad (26)$$

其中 ΔAUC 表示暴露足够长时间后一个周期内的曲线下面积, $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。

利用 SPSS 软件对 $CV_BZ_{\text{终生}}$ 进行统计, 经检验符合均值为 10.1761, 标准差为 5.6153 的正态分布, 单位 mg/m^3 。

3.3.2.3 敏感性分析

为考虑 k_3 、 k_4 、 V_{2E1} 、 V_{PH1} 、 V_{PH2} 、 V_{HQ} 对终生平均内剂量的影响, 对这几个参数做敏感性分析。其方法是, 对每个参数取分布的平均值, 在保持其余 5 个参数不变的情况下, 观察另一个参数变化 1% 对终生平均内剂量浓度变化造成的影响, 选择最大的敏感性系数作为该变化参数对 AUC 的敏感性系数。敏感性的计算公式如下:

$$\text{敏感性} = \frac{\Delta \text{预测值} / \text{预测值}}{\Delta \text{参数值} / \text{参数值}} \quad (27)$$

计算可得, 这 6 个参数中 V_{2E1} 的变化对静脉血中苯浓度及其终生平均内剂量的影响最大。由此可见, V_{2E1} 的取值对苯在人体内的代谢具有十分关键的影响, 在 V_{2E1} 的取值上应该更加谨慎。在将来利用苯的生物标志物估计这些代谢参数的过程中, V_{2E1} 的估计应该成为研究的重点。

3.4 剂量-反应评价

利用 Infante *et al.* 和 Rinsky *et al.* 对俄亥俄州三家盐酸橡胶生产工厂工人、Ott *et al.* 和 Bond *et al.* 对 Dow 化学工厂工人、中国预防医学会对中国 12 个城市多个行业工厂工人患白血病的流行病学调查数据进行剂量-反应模型的参数拟合, 根据王阳^[2]的研究, 确定多阶模型中的参数值 a_1 、 a_2 。得到内剂量-反应模型为:

表 5 上述暴露条件下, 各参数的 10000 次蒙特卡洛模拟值

Iter	k_3	k_4	V_{2E1}	V_{PH1}	V_{PH2}	V_{HQ}	$CV_BZ_{1.1}$	$CV_BZ_{1.2}$	AUC 1.1	AUC 1.2
0	1.70912	748329	1.02137	1.07587	2.39201	0.28818	0.00117	0.00117	9.7416	10.1866
1	1.767	167311	1.0246	1.10395	3.65919	4.01923	0.01381	0.01381	115.3	120.567
2	2.04616	1.58624e+06	1.01105	1.02465	1.0261	2.37975	0.01625	0.01625	135.606	141.8
...

$$F(d) = 1 - \exp(-a_2 \times d^2) \quad (28)$$

其中, $a_2 = -4.59 \times 10^{-5}$, d 为内剂量, 单位 mg/m^3 。

根据陈可欣、何敏等人对天津市 1981 年 1 月~2000 年 12 月白血病流行情况的统计分析, 选择背景反应值为 $P_0 = 4.71 \times 10^{-5}$, 拟合后公式可表示为:

$$\Pr(d) = 4.71 \times 10^{-5} + (1 - 4.71 \times 10^{-5}) \times (1 - \exp(-4.59 \times 10^{-5} \times d^2)) \quad (29)$$

3.5 风险表征

利用 MCSim 软件可以计算得到苯职业暴露的终生平均内剂量浓度 $CV_BZ_{\text{终生}} = \text{NormalRandom}(10.1761, 5.6153)$, 单位 mg/m^3 。

根据式 (29), 利用 Crystal Ball 水晶球软件计算多阶模型的风险范围如图 4、表 6 和表 7 所示。

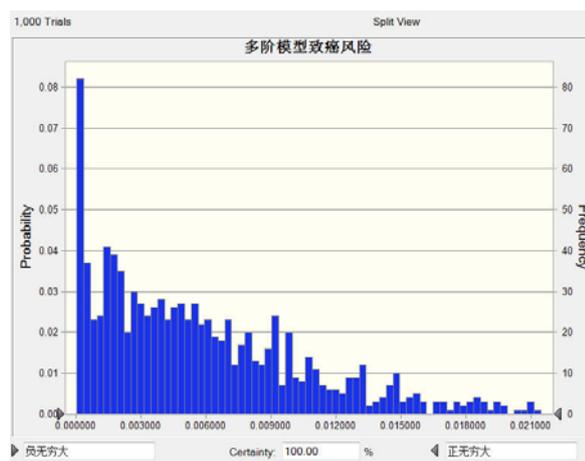


图 4 多阶模型方法致癌风险分布频率图

表 6 多阶模型致癌风险的统计值

统计量	预测值
均值	0.006164
中值	0.004877
标准差	0.005458

参考文献

- [1] 施婕, 突发毒气泄漏事故的急性健康风险分析研究:【硕士学位论文】, 天津: 南开大学, 2009

表 7 多阶模型各百分位数对应致癌风险值

百分位数	预测值	百分位数	预测值
0%	0.000047		
10%	0.000468	60%	0.006138
20%	0.001534	70%	0.007906
30%	0.002502	80%	0.009836
40%	0.003606	90%	0.013301
50%	0.004877	100%	0.030686

3.6 结论

1) 通过修正的人类 PBPK 模型, 细化了房室的划分, 考虑了酶的影响和代谢产物之间的相互作用。针对 PBPK 模型参数的不确定性, 根据蒙特卡洛模拟方法, 利用 MCSim 软件为从外剂量到内剂量的计算提供了方法。

2) 以某凝析油炼制作业场所为例, 利用此研究方法得出: 采样过程中, 空气中苯暴露浓度较大, 但接触时间短, 跑冒滴漏情况下在装置区内巡检, 暴露的空气中苯浓度较小, 但接触时间长; 在装置区 8 个点发生跑冒滴漏以及正常采样的条件下, 如果不采取个体防护, 1#常减压生产装置区工人的致癌风险在 10^{-5} - 10^{-2} 之间, 高于化工行业可接受风险的水平 10^{-4} 的概率在 90% 以上。因此, 在场区内工作时要注意以下几点: 第一, 采样时尽量站在采样口的上风向, 以减少苯的暴露。第二, 在浓度较高的位置采样时, 应根据需要佩戴呼吸面罩。第三, 当跑冒滴漏点和跑冒滴漏的量增加, 或者工人操作不当时, 各个位置的暴露浓度可能高于假设的模拟数值, 相应的致癌风险也会增加。因此工人要严格按照规定操作, 如果发生泄漏或者严重的跑冒滴漏, 要及时处理和防护。

3) PBPK 模型的人类模型参数仍有部分选用国外数据, 可以通过生物标志物的检测, 利用贝叶斯估计结合 MCMC 模块完善。此外, 应用于 PBPK 模型的 MCSim 软件仍有许多功能待开发, 将来该软件可以用于健康风险评价的多个方面。

- J. Shi, Acute Exposure Health Risk Assessment on Emergent Toxic Gas Leakage Accidents, Master thesis, Nankai University, 2009

- [2] 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.
- [3] 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价方法, 中国工业医学杂志, 2009, 22 (1) : 34~37
Y. Wang, M. Liu. 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
- [4] 王阳, 刘茂, 黄德寅, 某涂料生产车间苯暴露的蒙特卡罗方法评价, 中国工业医学杂志, 2010, 23(2): 141~143
Y. Wang, M. Liu, D.Y. Huang. Assessment on Benzene Exposure Level of Certain Paint Workshop Using Monte Carlo Method. Chinese Journal of Industrial Medicine. 2010, 23(2):141~143
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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
- [8] 张倩, 刘茂, 黄德寅, 苯暴露的致癌风险评价, 中国安全科学学报, 2011, 21 (5) : 143~147
Q. Zhang, M. Liu, D.Y. Huang. Study on Carcinogenic Risk Evaluation of Benzene -Exposed Workers, China Safety Science Journal.2011, 21(5):143~147
- [9] 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
- [10] 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
- [11] 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)
- [12] 黄德寅, 张倩, 刘茂. 基于内暴露模拟的1,3-丁二烯致癌风险评价, 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
- [13] 陈艳, 李桂兰, 尹松年, 苯致血液毒性遗传易感性与外源化合物代谢酶基因多态性, 卫生研究, 2002, 31 (2) : 130~133
Y. Chen, G.L. Li, S.N. Yin, Individual Susceptibility to Hematotoxicity from Benzene Exposure and the Genetic Polymorphism of Metabolic Enzymes, Journal of Hygiene Research, 2002,31(2): 130~133
- [14] Aksoy M. Hematotoxicity and Carcinogenicity of Benzene. Environmental Health Perspectives,1989,82:193~197
- [15] Aksoy M, Erdem S. Follow-up Study on the Mortality and the Development of Leukemia in 44 Pancytopenic Patients with Chronic Exposure to Benzene. Blood,1978,52(2):285~292
- [16] Paustenbach D J, Bass R D, Price P. Benzene Toxicity and Risk Assessment,1972-1992: Implications for Future Regulation. Environmental Health Perspectives,1993,101(6):177~200
- [17] Kaneko T, Wang P Y, Sato A. Benzene-Associated Leukemia and Its Risk Assessment. Journal of Occupational Health,1997,39:159~178
- [18] Brett S M, Rodricks J V, Chinchilli V M. Review and Update of Leukemia Risk Potentially Associated with Occupational Exposure to Benzene. Environmental Health Perspectives. 1989,82:267~281
- [19] Rinsky R A. Benzene and Leukemia: an Epidemiologic Risk Assessment. Environmental Health Perspectives,1989,82:189~191
- [20] Bond G G, McLaren E A, Baldwin C L, et al. An Update of Mortality among Chemical Workers Exposed to Benzene. British Journal of Industrial Medicine,1986,43:685~691
- [21] Wong O. An Industry Wide Mortality Study of Chemical Workers Occupationally Exposed to Benzene. I General results. British Journal of Industrial Medicine,1987,44:365~381
- [22] Wong O. An Industry Wide Mortality Study of Chemical Workers Occupationally Exposed to Benzene. II Dose Response Analyses. British Journal of Industrial Medicine,1987,44:382~395
- [23] Yin S N, Li G L, Tain F D, et al. Leukaemia in Benzene Workers: a Retrospective Cohort Study. British Journal of Industrial Medicine,1987, 44:124~128
- [24] Yin S N, Li G L, Tain FD, et al. A Retrospective Cohort Study of Leukemia and Other Cancers in Benzene

- Workers. *Environmental Health Perspectives*, 1989, 82: 207~213
- [25] Cole, C., Schlosser, et al. A Multi-Compartment Liver-Based Pharmacokinetic Model for Benzene and Its Metabolites in Mice. Technical Report CRSC-TR02-17, Center for Research in Scientific Computation, North Carolina State University, Raleigh, NC. Available at www.ncsu.edu/crsc/reports/ftp/pdf/crsc-tr02-17.pdf. 2002
- [26] Cole, C., Schlosser, et al. A Multi-compartment Liver-based Pharmacokinetic Model for Benzene and Its Metabolites in Mice. *Journal of Mathematical Biology*.
- [27] Karen Yokley, Hien T. Tran, Kaija Pekari, et al. Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling of Benzene in Humans: A Bayesian Approach. *Risk Analysis*, 2006, 26: 925~943
- [28] Bois, F. Y., Maszle, et al. MCSim: A Monte Carlo Simulation Program. User's Guide. *Journal of Statistical Software*, 1997, 2(9). Available at <http://www.gnu.org/software/mcsim/mcsim.html>.
- [29] U.S. Environmental Protection Agency. Draft Final Guidelines for carcinogen risk assessment. EPA/630/P-03/001A, NCEA-F-0644A, 2003
- [30] U.S. Environmental Protection Agency. Guidance for risk characterization, 1995
- [31] L.A. Cox. Reassessing Benzene Risks Using Internal Doses and Monte-Carlo Uncertainty Analysis. *Environmental Health Perspectives*, 1996, 104(6): 1413~1429
- [32] Chen S C, Liao C M. Health Risk Assessment on Human Exposed to Environmental Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Pollution Sources. *Science of the Total Environment*, 2006, 366: 112~123
- [33] Sassi G, Magnetti Vernai A, Ruggeri B. Quantitative Estimation of Uncertainty in Human Risk Analysis. *Journal of Hazardous Materials*, 2007, 145: 296~304
- [34] 黄德寅, 刘茂, 李敏嫣等, 基于 CFD 技术的工作场所苯职业暴露模拟分析, 2012, 25 (4) : 243~246
D.Y. Huang, M. Liu, M.Y. Li, et al. CFD-Based Modeling and Analysis of Occupational Benzene Exposure at Workplace. *Chinese Journal of Industrial Medicine*, 2012, 25 (4): 243~246