

· 综述 ·

某些工业毒物代谢动力学研究概况

郝丽芬, 周鲁*, 李刚

(四川大学化学工程学院 四川 成都 610065)

摘要: 综述了近年来国内外工业毒物代谢动力学领域的最新研究成果, 阐述了毒物代谢动力学数学模型在职业接触化学物的危险性评估方面的重要作用和实用价值, 探讨了利用数学模型研究工业毒物代谢动力学目前存在的问题及今后的发展方向。

关键词: 工业有毒化学物; 毒物代谢动力学; 数学模型; 研究进展

中图分类号: R135.1 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2005)02-0104-03

General situation of the study on toxicokinetics of some industrial toxicants

HAO Li-fen, ZHOU Lu, LI Gang

(College of Chemical Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China)

Abstract: The general situation and some new development in the toxicokinetics of some industrial toxicants were reviewed in this paper, that especially expatiated the key role of mathematical models of toxicokinetics in hazard evaluation of the occupational exposure to chemicals. In addition, the problems existed in studying toxicokinetics of industrial toxicants by mathematical models and its development trend were also discussed.

Key words: Industrial toxic chemicals; Toxicokinetics; Mathematical models; General situation of study

毒物代谢动力学(简称毒动学)作为应用数学模型来表述外源化学物进入机体后其生物转运和生物转化随时间的动态变化的学科,具有重要的理论意义和实际应用价值,是毒理学的重要组成部分,更是工业卫生管理部门对作业环境污染进行安全性评价的不可缺少的内容和政府制定与颁布相应法律、法规及组织实施的理论基础和科学依据。

1 国内外的工业毒物动力学研究进展

近年来,利用各种数学模型研究职业接触毒物在机体中的动力学过程已取得了不小进展,现将近况概述如下。

1.1 芳香烃类

该类化合物在工业上主要用作有机溶剂,如苯、苯乙烯和甲苯等一直都是毒动学研究的重点。

长期高浓度接触苯可以诱发白血病,还可以使受试者和试验动物的血象、骨髓象改变;然而,低浓度接触诱发白血病的危险度还不确定,主要是目前慢性苯中毒的发病机制仍不完全清楚。Cole等^[1]人建立了苯及其主要代谢物(氧化苯、对苯二酚、苯酚)的生理药代动力学模型(physiologically based pharmacokinetic model, PBPK),研究苯在小鼠体内的吸收、排泄过程。模型中使用了体外代谢参数,获得了较好的预测效果,此参数也可成功外推用于预测体内组织负荷,因而在生理毒动学研究中应用越来越多。

大量动物实验研究已经证实苯乙烯(ST)对中枢神经系统有毒副作用,可诱导小鼠产生肺肿瘤,其主要代谢物苯乙

烯-7,8-氧化物(SO)是一致致癌物。Csanady等^[2]建立了苯乙烯(ST)及代谢物SO的生理毒物代谢动力学模型(physiologically based toxicokinetic model, PBTK),深入考察其在肺部的代谢过程,并探讨大、小鼠和人间的差异,结果证实肺是ST诱导产生致癌性的靶器官,这一研究将有助于对苯乙烯进行危险性评估。为了进一步研究ST在人体的代谢能力,探讨体内代谢的群体变异性(variability),Jonsson^[3]等利用群体PBPK模型估算出ST在人体内的代谢参数(K_m 和 V_{max}),并首次估算出其群体标准偏差。

不同接毒程度、暴露时间、途径和方式,毒物原型或其活性代谢物靶组织的剂量-效应关系各异,这引起了毒动学研究者的普遍关注。研究已发现甲苯主要对中枢神经产生抑制作用;Asperen^[4]等利用大鼠的PBTK模型预测血液及大脑靶器官中甲苯的含量,探讨不同接毒方式(连续性接触和间断性接触)对甲苯动力学影响。结果显示低剂量时甲苯的两种接毒方式的毒动学差别较大,提示大脑中甲苯含量是产生毒效应的一个决定性因素。近年来毒动学研究发现,模型参数存在很大的差异性(variability)和不确定性(uncertainty),可直接影响模型预测的准确度,使一些毒动学研究者把目光转移到PBTK(或PBPK)模型参数的差异性分析和不确定性分析上,表明敏感度(sensitivity)分析及不确定分析(多采用蒙特卡罗模拟)成为生理毒动学建模中一个必不可少的重要组成部分。如Tardi^[5]等利用PBTK模型结合蒙特卡罗模拟(MCS)研究生物差异性对一些重要的生理、生化和物化参数的影响,研究表明PBTK-MCS方法可成功的用于预测工人接触某一化合物(如甲苯)的生物接触指数(BEI),具有广阔的发展前景。

收稿日期: 2004-01-15; 修回日期: 2004-09-16

作者简介: 郝丽芬(1978-),女,硕士,主要从事工业毒物动力学研究。

* 通讯作者

1.2 卤代烃类

卤代烃在工业上应用极为广泛, 常用作溶剂、萃取剂等。本类化合物的毒性相差较大, 随着卤素原子数增多毒性也增强。

三氯乙烯 (TCE) 对中枢神经系统有强烈抑制作用, 并有一定的后作用。目前毒理学研究者仍在继续探究 TCE 体内剂量与神经毒效应的内在联系。如 Simmons^[6] 等建立了雄性 Long-Evans 大鼠吸入 TCE 染毒的五室 PBPK 模型研究 TCE 对神经系统的毒作用, 发现肺泡通气量是影响 TCE 靶组织浓度的重要因素。为了研究 TCE 在体循环中转运的动力学, 特别是在脂肪中的蓄积程度, Bois^[7] 等构建了三氯乙烯的群体 PBPK 模型, 探讨小鼠、人代谢上的物种差异并对模型参数进行了不确定性分析。

二氯甲烷 (DCM) 在人体内的代谢机理仍在不断研究中, DCM 在人体中存在两种竞争性的代谢途径: 混合功能氧化酶 (MFO)、氧化和谷胱甘肽-S 转移酶 T1 (GSTT1) 途径。目前普遍认为 DCM 的致癌性与 GSTT1 的代谢活性有关; Jonsson^[8] 等对此做了进一步研究, 借助群体 PBPK 模型模拟二氯甲烷 (DCM) 在体内的代谢过程 (包括肝、肺中的代谢), 发现 DCM 的致癌性与两种代谢途径均密切相关; 之后他们^[9] 对该模型进行了改进, 把脂肪房室又分成两个亚室, 对群体接触 DCM 的致癌危险性进行更详细的分析。

Thrall^[10] 等人利用 PBPK 模型研究四氯化碳分别在大、小鼠和仓鼠体内的代谢差异, 结果发现四氯化碳更易诱导仓鼠肝中毒, CCl_4 代谢速率的种间差异对比如下: 仓鼠 > 小鼠 > 大鼠 > 人。这是首次对四氯化碳代谢的物种差异进行研究。

1.3 烯烃类

该类化合物是工业生产树脂、塑料、纤维、增塑剂等使用的重要原料。1, 3-丁二烯 (BD) 主要经呼吸道进入体内, 其在体内的代谢过程可从 Kohn^[11] 等构建的大、小鼠的生理房室模型中得以证实。BD 对生殖细胞具诱变、致癌作用且种间差异较大, Sweeney^[12] 等利用种间外推构建了人的 PBTK 模型, 获得了较好的预测效果, 经敏感度分析发现血中 1, 2, 3, 4-双环氧丁烷 (DEB) 浓度与 1, 2-环氧丁烯 (EB) 环氧化生成 DEB 的速率及 EB 和 DEB 水解速率相互间相关性较大, 而与 BD 环氧化速率几乎无关, 这一研究对 BD 生殖细胞遗传危险性评定有重要意义。

Csanady^[13] 等利用 PBTK 建模, 模拟异戊二烯 (IP) 的吸入及内源性产生的动力学过程。模型增加了肝及肝外代谢过程, 结果发现 IP 在体内几乎不产生蓄积, 人体中内源性生产速率较大 [$0.34 \mu\text{mol}/(\text{h} \cdot \text{kg})$], 90% 在人体中代谢, 仅 10% 以原型物呼出体外, 而在大、小鼠体内以外源性产物为主, 这一研究对建立 IP 的职业接触限值有重要意义。目前, IP 的致癌作用机制仍在研究中, 多认为致癌性由 IP 环氧化代谢中间体所致, 但目前还缺乏 IP 环氧化物的体负荷实验数据, 无法对其环氧化物进行生理毒物代谢动力学建模。虽已有人用了二烯环氧化的动力学数据来代替进行 IP 环氧化物建模, 但

缺乏科学依据未被认可; 对 IP 的危险度评估亦有待毒动学的深入研究。

1.4 酸类和酯类

由大鼠一次性口服染毒对苯二甲酸 (TPA) 实验^[14], 显示 TPA 在体内的消除为一级动力学过程且呈二室模型分布, 上班末尿液中 TPA 可看作职业工人对 TPA 的接触生物标记, 可为 TPA 生物接触指数的确定提供科学依据。Frederick^[15] 等对丙烯酸进行危险度评估, 证实混合 CFD-PBPK 模型的一般结构将有助于预测各类有毒蒸气的靶组织剂量并有利于种间对比, 该模型用于研究挥发性有机酯蒸气^[16] (以丙烯酸乙酯为例) 时发现, 有机酯蒸气更易损伤大鼠的鼻腔嗅黏膜, 并从种间差异角度分析了差异原因, 充分说明 CFD-PBPK 模型是预测各种酯和一些代谢缓慢的有毒蒸气在机体内的负荷量的重要工具。Nihlen^[17] 等制备的甲酸甲酯 (MF) 毒物动力学 (TK) 模型, 描述铸造业工人吸入性染毒的动力学过程并探讨其生物学监测, 也达到很好的模拟效果。研究指出低剂量接触 MF 时, 尿液中甲醇作为 MF 的生物标记, 高剂量接触时, 甲酸可看作 MF 的生物标记。但目前只能用于群体接触 MF 的情形, 不适用于个体染毒。

1.5 联合工业毒物

生产环境中往往是多种有害因素共存, 研究其在生物体内的联合作用 (又称交互作用) 一直是毒理学工作者所关注的难题。近年来, 职业性有害化学物联合作用机制, 人体危险性的评价及卫生标准等问题已受到充分重视。目前利用生理房室模型对有毒化学混合物的毒动学研究取得了突出进展。

一直以来对化学混合物的毒动学研究停留在二元混合物水平, 近几年来, 毒动学工作者开始探究更为复杂化学混合物中各组分的毒动学。Haddad 等^[18] 基于二元化合物相互作用机理构建了三元或四元化学混合物的 PBTK 模型, 有效地预测出混合物中各成分的毒动学过程。同时也充分说明 PBTK 模型是研究用外推法预测在混合物中增加或改变某一组分时各成分的毒物动力学的有用工具。他们还探究更为复杂的十元有机化学混合物中各组分体内代谢的动力学相互作用^[19], 再次证明 PBTK 模型在联合接触时预测体内代谢动力学的有效性, 大大推动了混合危险性评估进程。Dobrev^[20] 等利用 PBPK 模型研究大鼠吸入三氯乙烯、四氯乙烯和 1, 1, 1-三氯乙烷混合物的动力学, 发现三种化学物间存在竞争性抑制作用, PBTK 模型可用于预测职业接触这三元混合物的联合作用阈值 (TLV_s), 对职业性接触该有机化学混合物进行危险性评估。

2 展望

毒物代谢动力学从建立至今已有了长足的发展, 在有毒化学物的危险性评估中得到了广泛应用, 现已成为毒动学领域中一种不可缺少的重要研究工具和手段。从目前该领域的众多研究成果中不难看出, 近几年来, 生理房室模型 (包括 PBPK 模型和 PBTK 模型) 的发展最为迅速, 在危险度评估进程中应用越来越广泛。当前该领域出现了主要从事高浓度接触毒剂量向低浓度外推动力学研究以及有毒化学物的吸入毒物

动力学研究的热潮, 如 Matthew^[21] 等探究一些影响因素, 如肺通气量、通透率、毒物溶解度和肺部生物利用度等在有毒蒸气的毒动力学研究中的重要作用, 对吸入毒动力学做了较详细阐述。

近年来, 研究工作者又集中于挥发性有机化合物的毒动力学研究, 其中以有机溶剂的研究最多, 其次是一些化学工业中常用的重要的生产原料, 如丙烯、丁二烯、异戊二烯等烯烃类。这一研究热潮的可能原因是: 一方面这类物质一般在正常条件下蒸气压较高, 在生产过程这种特殊环境的空气中大量存在, 对作业者健康造成的危害更大, 调查显示^[2], 各地严重的职业中毒事件中挥发性有毒化合物中毒比例最大, 危害严重; 另一方面是毒物动力学已经积累了大量的该类化学物的动物实验数据, 为建立人体毒物动力学模型奠定了坚实的基础。同时, 随着人体细胞和组织合成技术的发展, 大量的人体组织浓度的数据应运而生, 使得用体外实验研究资料来建立模型模拟化学物在体内的转运、代谢等动力学过程的研究日趋增多, 但毒动力学中的数学模型还需要更深入的研究提高和改善, 以更好地为保护人类健康服务。

参考文献:

- [1] Cole CE, Tran HT, Schlosser PM. Physiologically based pharmacokinetic modeling of benzene metabolism in mice through extrapolation from in vitro to in vivo [J]. J Toxicol Environ Health, 2001, 62 (6): 439-465.
- [2] Csanady GA, Kessler W, Hoffman HD, et al. A toxikinetik model for styrene and its metabolite styrene-7, 8-oxide in mouse, rat and human with special emphasis on the lung [J]. Toxicology Letters, 2003, 138 (2): 75-102.
- [3] Jonsson F, Johanson G. Physiologically based modeling of the inhalation kinetics of styrene in humans using a Bayesian population approach [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2002, 179 (3): 35-49.
- [4] Asperen JV, Rijcken WRP, Lammers JHCM. Application of physiologically based toxicokinetic modeling to study the impact of the exposure scenario on the toxicokinetics and the behavioural effects of toluene in rats [J]. Toxicology Letters, 2003, 138 (1): 51-62.
- [6] Simmons JE, Boyes WK, Bushnell PJ, et al. A physiologically pharmacokinetic model for trichloroethylene in the male Long-Evans rat [J]. Toxicol Sci, 2002, 69 (1): 3-15.
- [7] Bios FY. Statistical analysis of Fisher et al. PBPK model of trichloroethylene kinetics [J]. Environ Health Perspect Suppl, 2000, 108 (2): 275-282.
- [8] Jonsson F, Bois FY, Johanson G. Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhalation exposure of humans to dichloromethane during moderate to heavy exercise [J]. Toxicol Sci, 2001, 59 (2): 209-218.
- [9] Jonsson F, Johanson G. A Bayesian analysis of the influence of GSTT1 polymorphism on the cancer risk estimate for dichloromethane [J]. Toxicol

Appl Pharmacol, 2001, 174: 99-112.

- [10] Thrall KD, Vucelick ME, Gies RA, et al. Coparative metabolism of carbon tetrachloride in rats, mice, and hamsters using gas uptake and PBPK modeling [J]. J Toxicol Environ Health, 2000, 60 (8): 531-548.
- [11] Kohn MC, Melnick RL. Physiological modeling of butadiene disposition in mice and rats [J]. Chem Biol Interact, 2001, 135-136: 285-301.
- [12] Sweeney LM, Himmekestein MW, Gargas ML. Development of a preliminary physiologically based toxicokinetic (PBTK) model for 1, 3-butadiene risk assessment [J]. Chem Biol Interact, 2001, 135-136: 303-322.
- [13] Csanady GA, Filser JG. Toxicokinetics of inhaled and endogenous isoprene in mice, rats and humans [J]. Chem Biol Interact, 2001, 135-136: 679-685.
- [14] Yao HW, Wang XY, Wang DX, et al. Toxicokinetics of terephthalic acid [J]. Journal of hygiene research, 2001, 30 (1): 23-24.
- [15] Frederick CB, Genytry PR, Bush ML, et al. A hybrid computational fluid dynamics and physiologically based pharmacokinetic model for comparison of predicted tissue concentrations of acrylic acid and other vapors in the rat and human nasal cavities following inhalation exposure [J]. Inhalation Toxicology, 2001, 13 (5): 359-376.
- [16] Frederick CB, Lomax LG, Black KA, et al. Use of a hybrid computational fluid dynamics and physiologically based inhalation model for interspecies dosimetry comparisons of ester vapors [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2002, 183 (1): 23-40.
- [17] Nihlen A, Droz PO. Toxicokinetic modeling of methyl formate exposure and implications for biological monitoring [J]. Occupational Health Sciences, 2000, 73 (7): 479-487.
- [18] Haddad S, Charest-Tardif G, Tardif R, et al. Validation of a physiological modeling framework for simulating the toxicokinetics of chemicals in mixtures [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2000, 167 (3): 199-209.
- [19] Haddad S, Charest Tardif G, Krishnan K. Physiologically based modeling of the maximal effect of metabolic interaction on the kinetics of components of complex chemical mixtures [J]. J Toxicol Environ Health, 2000, 61 (3): 209-223.
- [20] Dobrev ID, Andersen ME, Yang RSH. Assessing interaction thresholds for trichloroethylene in combination with tetrachloroethylene and 1, 1, 1-trichloroethane using gas uptake studies and PBPK modeling [J]. Arch Toxicol, 2001, 75 (3): 134-144.
- [21] Matthew SB, Ramesh S. Physiologically-based kinetic modeling of vapours toxic to the respiratory tract [J]. Toxicology Letters, 2003, 138 (2): 103-117.
- [22] MacGregor JT, Collins JM, Sugiyama Y, et al. In vitro human tissue models in risk assessment: report of a consensus-building workshop [J]. Toxicol Sci, 2001, 59 (1): 17-36.

防治职业病, 保护劳动者健康。