

苯作业职业暴露评估与致癌风险模拟

黄德寅¹, 张倩², 刘茂²

(1. 天津渤海化工集团公司劳动卫生研究所, 天津 300054; 2. 南开大学城市公共安全研究中心, 天津 300071)

摘要: 目的 通过对苯等化学致癌物慢性暴露致癌风险的定量评价, 为我国职业危害因素的控制以及职业肿瘤等严重职业病的预防和管理提供科学依据, 进行职业危害防控。方法 选取某大型石油化工企业新建 50 万吨/年苯乙烯装置作为研究对象, 以目前国际上普遍采用的健康风险评价四段法的步骤, 即风险辨识、剂量-反应评价、暴露评价和风险表征等, 以苯致癌风险概率作为评价目标进行定量分析; 应用 ERDEM 软件对内暴露剂量进行数值模拟, 采用多阶模型分析暴露剂量与致癌反应之间定量关系; 针对暴露与风险的不确定性, 采用 Crystal ball 蒙特卡洛模拟方法分析概率分布规律。结果 该装置工人苯暴露的致癌风险明显超过了美国 EPA 制定的人体致癌风险值 1×10^{-6} , 需要采取相关措施降低风险。结论 利用 ERDEM 暴露分析软件及 crystal ball 蒙特卡洛模拟软件对内暴露剂量及风险概率进行数值模拟, 可以得到致癌风险值的概率分布及其统计分布特征, 从而为风险管理提供更准确的信息。

关键词: 苯; 职业暴露; 致癌风险; 内暴露; 职业健康

中图分类号: R135.4; O625.11 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2011)03-0163-05

Occupational exposure assessment and carcinogenic risk simulation in benzene workers

HUANG De-yin^{*}, ZHANG Qian, LIU Mao

(*: Institute of Labor Hygiene, Tianjin Bohai Chemical Industry Group Co., Tianjin 300054, China)

Abstract: Objective By quantitatively evaluating the carcinogenic risk in workers with chronic benzene exposure to provide a scientific basis for the control of occupational hazards and prevention of occupational cancers. Methods A new 500 000 t/y styrene plant of a big petrochemical enterprise was selected as survey object. Carcinogenic risk was evaluated by health risk assessment four paragraph method. The quantitative analysis was performed to evaluate the probability of benzene carcinogenic risk. The internal dose was simulated by ERDEM software. The multi-stage model was applied for quantitatively analyzing the relationship between exposure dose and carcinogenic response. Owing to the uncertainty of exposure and risk, Monte Carlo simulation (Crystal ball) was used to analyze the probability distribution rule. Results The result showed that the cancer risk by benzene exposure in workers of the styrene plant exceeded 1×10^{-6} , the human cancer risk value established by EPA in USA, that means the further protection measures are necessary. Conclusions It is useful to get the probability distribution of cancer risk and mathematical statistics feature by using ERDEM exposure analysis software and Monte Carlo simulation software, thereby offer more accurate information for risk managers.

Key words: benzene; occupational exposure; carcinogenic risk; internal exposure; occupational health

建设项目职业病危害评价, 其实质就是工作场所职业健康风险评价, 评价的结果是实施职业健康风险管理、科学预防控制工作场所职业危害的有效技术依据。我们前期的研究主要针对我国目前的评价技术需求, 从风险分析角度进行了半定量及定量评价方法研究^[1-3], 对于化学物质慢性及潜在致癌风险采用了蒙特卡洛模拟及剂量-反应的定量风险分析技术, 以化学物质致癌风险概率作为风险目标, 通过使用剂量-反应评价多阶模型, 收集分析流行病学历史的资料、动物实验的资料等, 运用蒙特卡洛模拟对暴露剂量、内剂量和致癌风险概率等进行定量评价, 得以实现在

职业病危害评价中进行致癌风险的定量分析及风险管理的实际应用^[3]。

苯乙烯生产需要使用大量苯原料, 苯是一种强烈的致癌物, 被世界卫生组织列为 1 类致癌物质。本文将结合苯乙烯生产的实例进行苯职业暴露与健康风险模拟分析, 并通过案例研究对这一方法在建设项目职业病危害预评价工作中的应用进行阐述。

1 方法概述

1.1 基本框架与主要内容

基于蒙特卡洛模拟及剂量-反应多阶模型的定量风险分析技术主要包括两方面内容, 一是化学致癌物致癌风险的定量估算与表达, 二是对评价结果的解释与对评价过程的讨论, 特别是对评价过程中各个环节不确定性的分析, 即对风险评价结果本身风险的评价^[3]。评价技术的基本框架及主要内容见表 1。

收稿日期: 2011-01-10 修回日期: 2011-03-23

基金项目: 天津自然科学基金资助项目 (10JCYBJ13400)

作者简介: 黄德寅 (1962-), 女, 主任医师, 研究方向: 职业卫生与职业健康风险分析。

表 1 评价技术的基本框架与主要内容

步骤	目的和内容描述	相关信息和技术方法
风险因素辨识	鉴别可能对健康产生有害影响的活动或暴露和可观察的有害影响的可能原因, 对潜在致癌风险进行识别、判别; 分析风险的性质、种类、模式、发生的时机和空间条件、发生的实际可能性、风险的严重程度等。	流行病学资料、毒理学资料、职业病发生案例统计数据等历史资料, 重点调查职业肿瘤发病情况; 职业史调查、操作规程、培训记录等; 现行法律、法规及标准规范的对照等。采用类比法、检查表和利用经验进行。
剂量-反应评价	通过对流行病学资料和动物定量研究资料进行分析, 阐明不同暴露水平致癌效应的强度和频率, 确定暴露量与人群特定健康效应出现频率之间的关系。	利用 ERDEM软件进行外暴露剂量到内剂量的转变; 确定内剂量和致癌概率的关系, 采用 Crystal ball软件蒙特卡洛模拟分析该过程中的不确定性。
暴露评价	通过询问调查、环境监测、生物监测等方法, 对有害因素进行定性和定量评价。估测职业人群暴露于有害因素的程度或可能程度, 为暴露-反应关系评价和风险评价提供可靠的暴露数据和暴露情况。	工作环境监测资料、生物监测资料等外暴露分析评价; 应用 ERDEM软件进行外暴露剂量到内剂量的转变; 利用 PBPK模型和数学模型拟合, 确定暴露剂量与内剂量间的函数关系。
风险表征	通过对前三个阶段的评价结果进行综合、分析和判断, 获得暴露人群的化学物质致癌风险概率, 即该人群由于接触某种致癌因素可能导致肿瘤的风险, 并指出在分析过程中的各种不确定因素。	采用多阶模型进行致癌概率计算; 采用 Crystal ball软件蒙特卡洛模拟方法进行暴露和风险的不确定因素分析; 采用 AIARP 准则进行风险可接受水平的评价。
风险管理决策	根据所提供资料与数据的性质、可靠程度、所存在的不确定因素, 以及在推导和估计中所作各种假设进行分析和权衡。风险是否可接受的判定, 风险控制决策分析, 决定采取什么行动控制风险, 实行风险管理。	致癌风险的管理决策、应急管理的决策等必须从工程技术措施、职业卫生管理措施和操作规程、应急救援预案、健康监护策略、职业卫生培训等方面进行。

1.2 技术方法的程序及关键步骤

技术方法的程序以目前国际上普遍采用的健康风险评价四段法的步骤进行分析, 即风险辨识、剂量-反应评价、暴露评价和风险表征等。

上述致癌风险分析过程中的关键步骤包括: 首先, 应用 ERDEM软件进行外暴露剂量到内剂量的转变, 利用生理毒代动力学模型, 模拟预测化学致癌物暴露人群在某工作环境暴露水平下的体内剂量数据(如血液中暴露标志物浓度等); 然后, 将得到的内剂量数据代入剂量-反应模型, 求解致癌风险值。对暴露评价及致癌概率评价过程中的不确定性采用 Crystal ball软件蒙特卡洛模拟方法进行研究。见图 1。

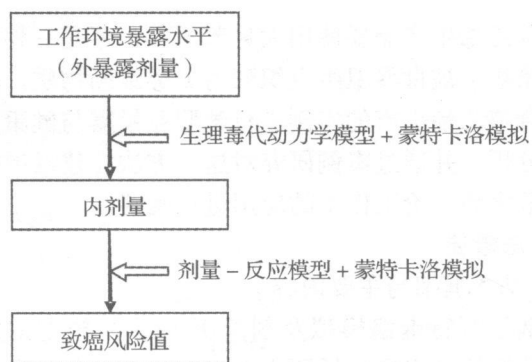


图 1 风险评价的关键步骤

1.2.1 ERDEM软件 生理药代动力学 (PBPK) 模型是对化学物质在体内吸收、分布、排泄和贮存的数学描述, 近些年广泛应用于描述暴露于环境化学物所

带来的内剂量。利用 PBPK模型可以评估、估算和预测毒理学相关剂量^[4]。PBPK模型涉及到了人体内多个房室内物质代谢的微分方程, 求解代数方程组获得内暴露的近似值的计算过程较为复杂, 因此研究人员通常采用编程的方法来实现 PBPK模型的计算。暴露相关剂量估算模型 (ERDEM) 是由美国国家暴露研究实验室 (NERL) 开发的 PBPK模拟系统, 该软件以 ACSL语言为基础, 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。

ERDEM的数据库中包含了研究人员根据流行病学调查或毒理学实验数据而构建, 并得到了广泛认可的各类毒物及其代谢产物的 PBPK模型, 计算机测试系统设计了三种暴露途径, 吸入、摄取和皮肤, 以及八条进入“电子模拟”测试系统的路线, 根据指令利用 Window绘图界面和相关数据库, 输入、编辑、报告和输出模拟的生理信息数据集。因此可以根据现有的模型通过计算机数值计算和图像显示来进行内剂量计算, 同时该软件还支持新的 PBPK模型的建立, 以此来解决特定的问题。

1.2.2 Crystal ball软件介绍 水晶球软件是美国决策工程公司 (Decision Engineering Inc) 开发的一个办公软件套件, 它以基于微软电子表格的分析工具为特色, 已经得到较为广泛的应用^[4]。

水晶球是一个易于使用的 Excel插件, 主要用于

进行蒙特卡洛模拟。它可以在不确定性模型变量上定义概率分布,然后通过模拟,在定义的可能范围内产生随机的数值。经过成百上千次的严格运算,将每种结果分别赋予各种可能性。由于与 Excel 的无缝集成, Crystalball 可以结合 Excel 的特点,同时利用自身模拟的优势,实现对不确定性的定量分析。

2 案例研究

2.1 风险辨识

2.1.1 职业危害因素及暴露途径 某大型石油化工企业新建投产 50 万吨/年苯乙烯生产装置,采用传统工艺乙苯催化脱氢生产苯乙烯,生产的主要原料为乙烯、苯,在各工艺单元内存在着大量的苯、乙烯、乙苯等有毒有害物质。

苯乙烯生产是在露天密闭化环境中进行,生产工艺成熟先进,自动化程度较高,这造成了人们认识上的很大误区,认为在正常工况下,生产过程中逸散出的有毒有害物质剂量很小,暴露的程度会很低,基本不会造成急性中毒,因而职业危害问题常易受到忽略。但实际上,为了满足生产过程及保证产品质量的需求,车间工人及质量检验人员需要每天跟踪采样并进行实验室化验,存在长时间低浓度苯的职业暴露;如发生苯等毒物事故泄漏,可发生苯等毒物的高暴露。

该项目操作工的主要工作地点为乙苯装置、苯乙烯装置、加药间、中间储罐区、制冷站等,巡检过程主要检查各种泵类、管道、阀门、储罐、采样口等环节有无跑冒滴漏,每班现场巡检累计 4 h。装置区需要定期的卫生清理等非周期性的操作,存在苯等有害因素的暴露。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。

2.1.2 苯暴露的健康危害 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,最常见的是神经衰弱综合征,表现为头痛、头昏、失眠、记忆力减退等。慢性苯中毒主要损害造血系统。最早和最常见的血象异常表现是白细胞持续减少,主要是中性粒细胞减少。中度中毒者可见红细胞计数偏低或减少,重度中毒可发生再生障碍性贫血。苯已被确认为人类致癌物,可引起各种类型的白血病。

由于本论文主要讨论苯职业暴露引起的致癌风险,因此,仅对工作场所中的苯暴露情况进行重点分析,不讨论其他有害物质对工人的健康危害。

2.2 剂量反应评价

本文中采用多阶模型来求解致癌风险^[2,3]。

苯暴露人员的致癌风险为

$$P(d) = P_0 + (1 - P_0) F(d)$$

其中, d 是暴露剂量 D 下的人体内剂量, P₀ 是白血病自然发病率。

陈可欣、何敏等人对天津市 1981 年 1 月—2000 年 12 月白血病流行情况进行统计分析,统计结果表明天津市 1981 年 1 月—2000 年 12 月白血病发病率为 4.71/10 万^[3]。因此,选择背景反应值为 P₀ = 4.71 × 10⁻⁵,以及根据王阳等拟合的结果 a₂ = 0.0000459^[3],公式最终可表达为: P = 0.0000471 + (1 - 0.0000471) × [1 - exp(-0.0000495 × d)]。

2.3 暴露评价

2.3.1 环境暴露剂量测定 根据 GBZ159—2004 确定采样对象的数目、采样地点、采样方法、采样数目及短时间定点采样选择时机等,连续 3 d 的个体及定点采样共采集样品 104 次。其中对作业工人个体采样仪器的空气收集器佩戴在采样对象的前胸上部,进气口尽量接近劳动者的呼吸带。苯的检测方法按照 GBZ/T160.42—2007《工作场所空气有毒物质测定芳香烃类化合物的溶剂解吸-气相色谱法》。

通过对 104 次测定所得的环境苯浓度值进行统计分析,可知环境中苯浓度测量浓度范围为 0.1~19.2 mg/m³。利用 SPSS 软件的单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验功能,将实际测量环境暴露数据进行检验,结果表明,苯浓度实际测量数据符合指数分布,该指数分布的期望为 3.669。苯浓度测量值的数理统计结果见表 2。

表 2 苯浓度测量值数理统计分析			mg/m ³
样本数量	最小值	最大值	均值
104	0.01	19.20	5.46

注:采用活性炭管进行采样,溶剂解吸-气相色谱法苯的最低检出浓度为 0.6 mg/m³ (以采集 1.5 L 空气样品计)、0.1 mg/m³ (以采集 9 L 空气样品计)。

2.3.2 利用 ERDEM 软件进行内剂量求解

2.3.2.1 PBTK 模型参数 PBTK 模型所需的生理参数主要为体重、肺通气量、心输出量、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^[6~8]。来自 Bojs^[9] 和 Brown^[7] 研究文献的成人的各项参数值见表 3。

2.3.2.2 内暴露剂量的概率分布模拟 运行 ERDEM 软件模拟苯在人体中的内剂量,图 2 为以暴露浓度 2 mg/m³ 为例 ERDEM 截图,显示随时间变化的模拟内剂量浓度曲线。对同一暴露剂量分别做了 8 h 和 24 h 模拟,计算选取浓度为第 8 小时的剂量。两种模拟情况在第 8 小时时的内剂量浓度相同,24 h 的

浓度曲线图仅供观察浓度变化情况。

表 3 苯的 PBPK模型参数

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

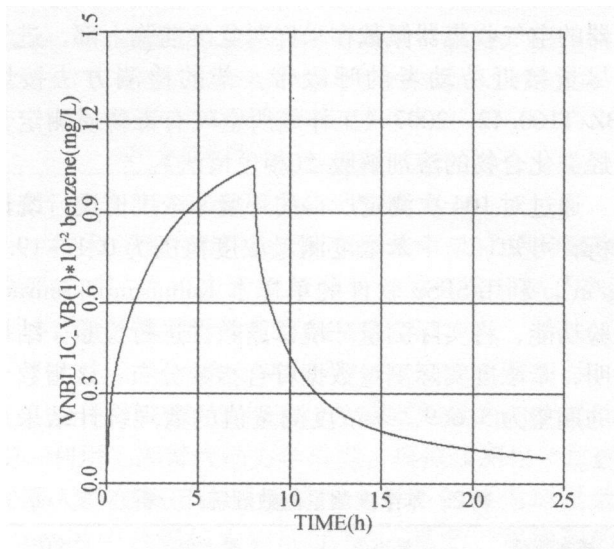


图 2 随时间变化的模拟内剂量浓度曲线图

根据 ERDEM模拟结果, 拟合内外剂量函数关系, 即苯浓度的外剂量 (D mg/m^3)、内剂量 (d mg/m^3) 的关系。 $d=0.4466\times D-0.0016$ 利用水晶球软件进行蒙特卡洛模拟, 得到工人的内剂量概率分布结果, 如表 4、图 3所示。

表 4 工人的内剂量概率分布的统计分析结果

统计量	结果
均值	1.65
中间值	1.15
标准差	2.13
最小值	0
最大值	19.05

2.4 致癌风险的概率分布——风险表征

将暴露评价中得到的苯乙烯装置操作工苯的内暴露模拟结果, 代入已建立的剂量-反应模型中, 求解

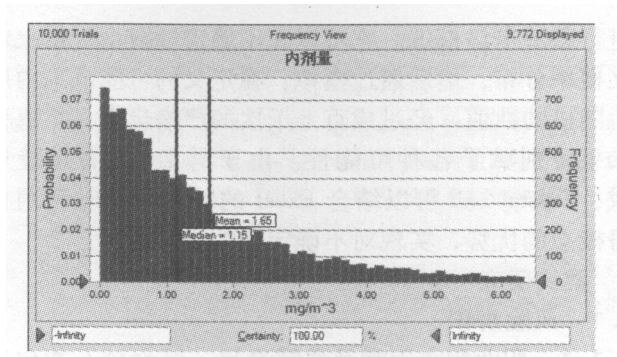


图 3 工人的内剂量概率分布

工人在此环境下的致癌风险值。根据苯致癌风险的公式: $P=P_0+(1-P_0)[1-\exp(-a\times d)]$

利用水晶球软件求得苯致癌风险的概率分布, 如表 5、图 4所示。

表 5 苯致癌风险概率的统计分析结果

统计量	结果
均值	3.00×10^{-4}
中间值	1.07×10^{-4}
标准差	5.76×10^{-4}
最小值	4.71×10^{-5}
最大值	1.66×10^{-2}

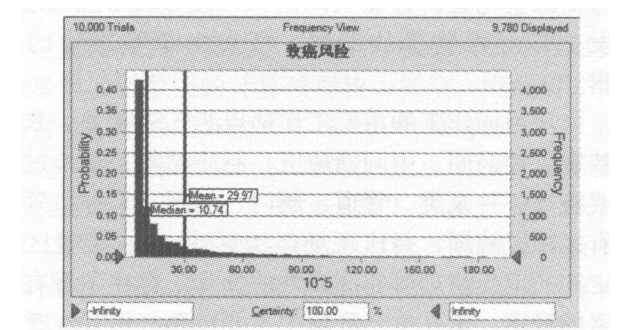


图 4 苯致癌风险的概率

利用水晶球软件可以得到各分位数对应的风险值、苯致癌风险的累积概率分布, 如表 6、图 5所示。80%的情况下苯致癌风险会低于 3.66×10^{-4} , 90%的情况下致癌风险会低于 7.26×10^{-4} 。

表 6 各分位数对应的致癌风险

分位数	致癌风险	分位数	致癌风险
10%	4.86×10^{-5}	60%	1.49×10^{-4}
20%	5.35×10^{-5}	70%	2.24×10^{-4}
30%	6.31×10^{-5}	80%	3.66×10^{-4}
40%	7.88×10^{-5}	90%	7.26×10^{-4}
50%	1.07×10^{-4}	100%	1.66×10^{-2}

3 结论与讨论

3.1 由风险表征结果可以看出, 苯乙烯装置工人苯暴露的致癌风险明显超过了美国 EPA制定的人体致

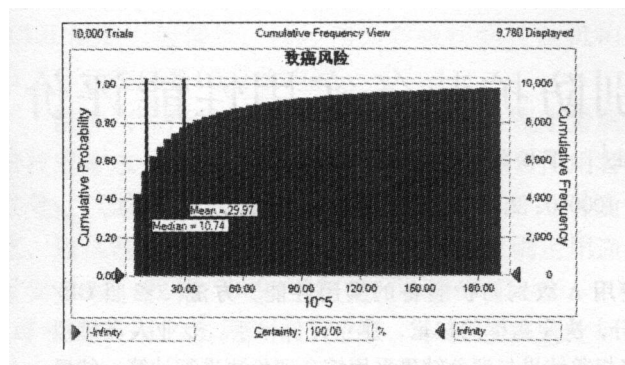


图 5 苯致癌风险的累积概率分布图

癌风险值 1×10^{-6} (US EPA, 1998 a, 1998 b), 需要采取相关措施降低风险。在今后的风险管理中, 风险的优先控制对策应首先调整工程技术控制措施, 加强实验室等辅助生产装置的卫生防护工程设施的维护, 使苯乙烯装置操作工尽可能减少工作场所苯等有害物质浓度的暴露, 控制职业病风险。

3.2 我们之前的研究中介绍了 PBPK模型和多阶模型, 构建了苯致癌风险评价的方法体系^[2,3,9]。本文在此基础上利用 ERDEM及 Crystalball软件的蒙特卡洛进行数值模拟, 而且可以通过多次模拟, 对模拟结果进行数理统计和分布检验, 得到致癌风险值的概率分布及其统计分布特征, 为风险管理者提供更准确的信息。

3.3 本文阐述的风险评价方法可以定量表示职业暴露导致的工人致癌风险。本方法适用于所有的职业性致癌物质, 但模型参数需要针对不同的物质重新确定。该方法可以定量评估对人体有害的职业暴露危险源, 提供工人致癌风险的概率数据, 为我国职业伤害的预防和管理提供科学依据。这项技术的研究应用将

同时推动我国工作场所健康风险评价技术的发展, 研究成果将可指导职业卫生技术服务工作, 解决职业卫生服务机构进行职业病危害评价的技术难点, 落实职业病危害评价所迫切需要的科技支撑, 给职业伤害的预防和管理提供定量依据。

参考文献:

- [1] Huang Deyin, Zhang Jing, Liu Mao. Application of a health risk classification method to assessing occupational hazard in China [A]. 3rd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering CBBE 2009 [C].
- [2] WANG Yang, LIU Mao, HUANG Deyin. Health risk assessment for benzene occupational exposure using physiologically based pharmacokinetic model and dose response model [A]. 3rd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering CBBE 2009 [C].
- [3] Huang Deyin, Zhang Jing, Liu Mao. Research on risk assessment based on Monte Carlo simulation and dose response multi-stage model [A]. 2010 3rd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics [C].
- [4] Paul H M Lohman. Qualitative and quantitative procedures for health risk assessment [J]. Mutation Research 1999 428 (2): 237-254.
- [5] 陈可欣, 何敏, 董淑芬, 等. 天津市白血病 20年流行状况调查 [J]. 中国肿瘤临床 2004 31 (11): 624-630.
- [6] Frederic Y B, Elise T J, Kaija Pekari, et al. Population toxicokinetics of benzene [J]. Environmental Health Perspectives 1996 104 (6): 1405-1411.
- [7] Elizabeth A B, Michael L S, Jeffrey W F, et al. A Pharmacokinetic study of occupational and environmental benzene exposure with regard to gender [J]. Risk Analysis 1998 18 (2): 205-213.
- [8] Sami Haddad, Michael Pelekis, Kannan Krishnan, et al. A methodology for solving physiologically based pharmacokinetic models without the use of simulation softwares [J]. Toxicology Letters 1996 85 (1): 113-126.
- [9] 王阳, 刘茂. 基于生理毒代动力学模型对氯乙烯暴露后人体内剂量的求解 [J]. 工业卫生与职业病, 2009 35 (5): 280-284.

2011年齐鲁“百草枯中毒”临床病例专题研讨会征文通知

百草枯中毒是当前严重危害我国人民群众健康的中毒性疾病, 具有很高的病死率。经过各级医生不懈努力, 近年已经有一部分病例临床治愈, 经验值得借鉴。为促进百草枯中毒临床诊治研究, 提高各级医院综合救治水平, 2011年齐鲁“百草枯中毒”临床病例专题研讨会定于 11月 4~6日在山东省 (具体地点另行通知) 召开, 会议拟邀请国内知名专家到会作精彩专题报告, 参会交流论文将推荐至中文核心期刊、中国科技论文统计源期刊《中国工业医学杂志》优先发表, 参会人员可获 I 类继续教育学分 4分。欢迎从事急诊、急救、ICU、中毒、职业病、内科、中医、儿科、毒理等相关专业的医护人员、科研人员、新医药器械研发人员等参会交流。

征文内容: (1) 百草枯中毒的临床研究; (2) 百草枯中毒诊治新技术、新方法的应用研究; (3) 百草枯中毒典型病例讨论; (4) 百草枯中毒的控制策略; (5) 基层单位抢救百草枯中毒的经验交流; (6) 中西医结合治疗百草枯中毒; (7) 特殊百草枯中毒的救治; (8) 百草枯中毒的临床流行病学研究; (9) 百草枯中毒检测方法新进展; (10) 儿童百草枯中毒; (11) 百草枯中毒的毒理学研究等。文稿要求使用 Word 文档格式, 通过电子邮件附件方式直接发送至 E-mail: 6anxian@Public.jn.sd.cn 会议不受理打印文稿, 文责自负。截稿日期为 2011年 10月 20日, 稿件不收取审稿费。

联系人: 山东大学齐鲁医院中毒与职业病科菅向东主任, 电话: 13791122720 张伟医师, 电话: 15264109989

通讯地址: 山东省济南市文化西路 107号, 邮编: 250012

主办单位: 《中国工业医学杂志》山东特约编辑部, 山东大学齐鲁医院

2011年齐鲁“百草枯中毒”临床病例专题研讨会组委会