

风险评估

我国膳食无机砷致癌症及心血管疾病的疾病模型构建

李依玲¹, 刘佳琳¹, 黄娇², 王彝白纳³, 魏晟¹

(1. 华中科技大学同济医学院公共卫生学院流行病学与卫生统计学系, 湖北武汉 430030; 2. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心, 湖北武汉 430071; 3. 国家食品安全风险评估中心卫生部食品安全风险评估重点实验室, 北京 100022)

摘要:目的 构建我国膳食无机砷致癌症及心血管疾病的疾病模型。方法 首先确立膳食无机砷导致的不同健康危害终点。根据我国人群相关疾病的流行病学数据, 分别采用风险评估法和反事实分析法计算膳食无机砷暴露致癌症及心血管疾病的归因发病率、死亡率, 结合疾病的伤残权重及病程等特点, 构建膳食无机砷暴露致癌症及心血管疾病的疾病模型。结果 人群终身持续经膳食暴露于 1.41 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 无机砷时, 引起皮肤癌、膀胱癌和肺癌的发病率分别为 0.135%、0.010% 以及 0.034%, 死亡率分别为 0.015%、0.004% 以及 0.138%。人群终身持续经膳食暴露于 1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 无机砷时, 引起的心血管疾病发病率及死亡率分别为 0.082%、0.025%。结论 疾病模型可用于计算食品污染物导致的疾病负担, 对食品污染物的健康危害进行量化。

关键词: 食品污染; 无机砷; 疾病模型

中图分类号: R155 文献标识码: A 文章编号: 1004-8456(2022)05-0974-08

DOI: 10.13590/j.cjfh.2022.05.018

Construction of disease models for cancer and cardiovascular disease induced by dietary inorganic arsenic in China

LI Yiling¹, LIU Jialin¹, HUANG Jiao², WANG Yibaina³, WEI Sheng¹

(1. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China; 2. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Hubei Wuhan 430071, China; 3. Key Laboratory of Food Safety Risk Assessment, Ministry of Health, National Food Safety Risk Assessment Center, Beijing 100022, China)

Abstract: Objective To construct disease models of dietary inorganic arsenic-induced cancer and cardiovascular disease in China. **Methods** The different health hazard endpoints due to dietary inorganic arsenic should be identified. Based on the epidemiological data of related diseases in the Chinese population, the risk assessment method and counterfactual analysis method were used to calculate the attributable morbidity and mortality of cancer and cardiovascular disease caused by dietary inorganic arsenic exposure. Combined with disability weight and disease course characteristics, a disease model of cancer and cardiovascular disease caused by dietary inorganic arsenic exposure was established. **Results** Lifetime persistent dietary exposure to 1.41 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ of inorganic arsenic in the population resulted in 0.135%, 0.010% and 0.034% of skin, bladder, and lung cancer incidence with 0.015%, 0.004% and 0.138% of mortality, respectively. The incidence and mortality of cardiovascular diseases caused by 1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ of dietary inorganic arsenic exposure were 0.082% and 0.025%, respectively. **Conclusion** The disease model can be used to calculate the burden of disease caused by food contaminants and quantify the health hazards caused by food contaminants.

Key words: Food contamination; inorganic arsenic; disease model

收稿日期: 2022-02-22

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1603105)

作者简介: 李依玲 女 在读研究生 研究方向为食品安全风险评估
E-mail: 1324061340@qq.com

通信作者: 魏晟 男 教授 研究方向为食品安全风险评估
E-mail: shengwei@hust.edu.cn

砷(Arsenic, As)是一种非金属元素,在自然界中含量丰富,用途广泛。一般人群接触砷的主要途径是摄入被砷污染的食物或水^[1]。随着我国对饮水中砷的有效控制^[2-3],膳食砷暴露受到越来越广泛的关注,成为人类摄入砷的重要途径^[4-5]。砷可分为无机砷(Inorganic arsenic, iAs)和有机砷,通常无机砷

的毒性高于有机砷,更能威胁人类健康^[1,6]。1973年,砷及其化合物被国际癌症机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)认定为 I 级致癌物。人体内的砷通过食物链不断积累,可对人体造成一系列健康问题,包括癌症、心血管疾病、神经毒性等^[7]。

2006年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)成立了食源性疾病负担流行病学工作小组(Foodborne Disease Burden Epidemiology Reference Group, FERG),对食源性疾病的发病率、死亡率和疾病负担进行评估^[8]。2012年,FERG建立计算工作组(Computational Task Force, CTF),利用基于危害和归因工作组产生的流行病学信息计算食源性疾病负担^[9]。CTF工作流程的起点是构建各种危险因素的疾病模型,以及根据流行病学数据使模型参数化。疾病模型是由与疾病负担原因相关的不同健康状态,以及这些状态之间可能的转换关系构成的示意图^[10]。为量化食源性无机砷暴露导致的健康效应,本研究参照国际组织发布的关于食物中砷的专题,首先确立了膳食无机砷导致的不同健康危害终点,并结合我国人群相关疾病的流行病学数据,计算膳食无机砷暴露致癌症及心血管疾病的归因发病率、死亡率,参照 WHO 提出的计算食

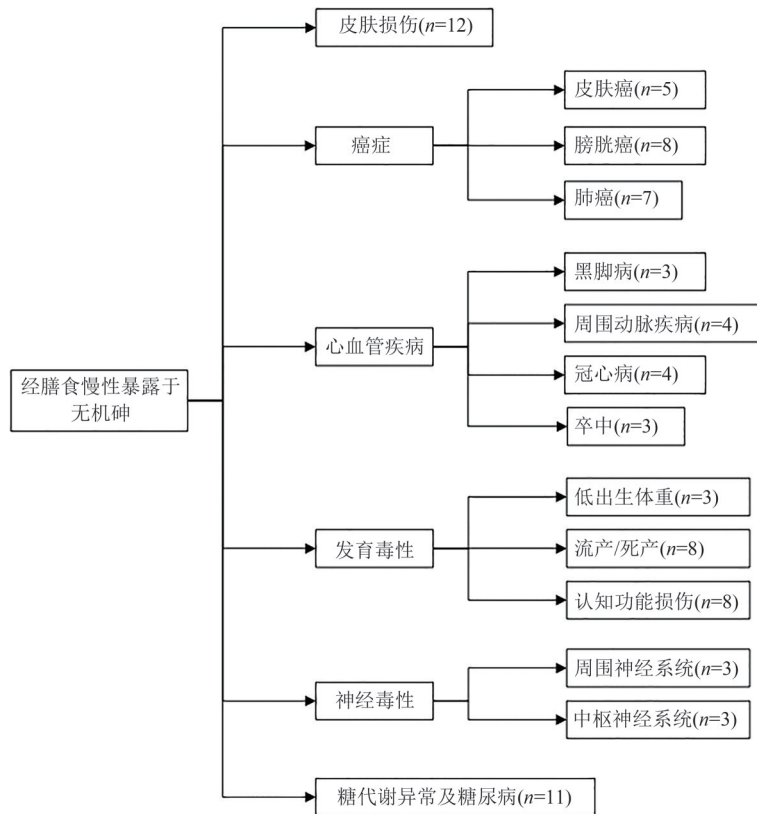
源性疾病负担的疾病模型模板构建了膳食无机砷致癌症及心血管疾病的疾病模型,为进一步评估膳食无机砷导致的疾病负担提供依据。

1 材料与方法

1.1 确定膳食 iAs 导致的不同健康危害终点

疾病模型的构建首先要明确目标危险因素导致的不同健康危害终点,本研究通过搜集国际组织撰写的专题报告、相关数据库以及研究文献确定膳食无机砷导致的健康结局。将搜集到的 WHO^[1]、美国毒物和疾病登记署(Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR)^[11-12]以及欧洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)^[7]关于砷的专题报告进行比对,考虑到涵盖研究的全面性以及食物中砷暴露的特殊性,最终参照 EFSA 食物链中的污染物(Contaminants in the Food Chain, CONTAM)工作小组发布的关于食品中砷的科学报告^[7]确定膳食 iAs 导致的不同健康危害终点,主要包括皮肤损伤、癌症、心血管疾病、神经毒性、发育毒性、糖代谢异常及糖尿病等,各种健康结局的确立涵盖的研究数量如图 1 所示,具体情况已在相关报告中详细描述。

在选择危险因素与疾病的组合构建疾病模型



注:n表示报告中各种健康结局的确立时纳入的研究数量

图1 经膳食慢性暴露于无机砷导致的健康结局^[7]

Figure 1 Health outcomes from chronic dietary exposure to inorganic arsenic

时,需从以下几个方面考虑:已有研究发现危险因素对某疾病的疾病负担有一定的重要性;有明确的证据证明危险因素与疾病存在关联,包括流行病学研究证据和其它证据。因此,本研究考虑到慢性 iAs 暴露与癌症及心血管疾病因果关系明确,国内外相关研究较多,可获得的流行病学数据较全面,且癌症和心血管疾病给中国居民带来了巨大疾病负担,引起广泛关注,故本研究重点关注癌症和心血管疾病这两类健康效应,分别构建膳食 iAs 致癌及心血管疾病的疾病模型。

1.2 膳食 iAs 暴露致癌症及心血管疾病的发病率、死亡率

构建膳食无机砷疾病模型的关键在于计算膳食 iAs 暴露致癌症及心血管疾病的发病率及死亡率,根据 FERG 的推荐,一般有 3 种方法可用于计算疾病归因于某特定危险因素的发生率、死亡率,即分类归因法、比较风险评估法以及反事实分析法和风险评估法^[10],结合我国人群膳食 iAs 暴露量、癌症及心血管疾病的总发病率、死亡率以及可获得的 iAs 暴露与癌症及心血管疾病的剂量反应关系参数,本研究分别采用风险评估法以及反事实分析法计算膳食 iAs 暴露致癌症及心血管疾病的发病率、死亡率。

1.2.1 膳食 iAs 暴露致癌症的发病率、死亡率

根据无机砷导致癌症的健康效应,美国国家研究委员会(National Research Council, NRC)将肺癌、皮肤癌和膀胱癌作为 iAs 的一级健康终点^[13],美国国家环境保护局(U. S. Environmental Protection Agency, US EPA)和其他机构则重点关注具有较高死亡率的肺癌及膀胱癌^[14],本研究以皮肤癌、膀胱癌和肺癌作为效应终点,采用风险评估法计算膳食 iAs 导致各类癌症的概率。常用的是基于健康指导值(Health-Based Guidance Value, HBGV)的低剂量斜率因子(Slope Factor, SF)外推法。SF {单位为 $[\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]^{-1}$ }指动物或人群终身持续暴露于一个单位浓度[即 $1 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]的污染物时,终身超额致癌的风险^[14]。关于 iAs 的致癌风险的大量证据主要来自于人类流行病学研究,现有的为数不多的 iAs 化合物的致癌性动物模型质量不高,无法用于建立剂量反应关系^[15],到目前为止,尚无权威机构或组织使用有限的动物证据进行 iAs 致癌性的定量风险评估。

因此,本研究参考了一项对 iAs 与癌症风险的流行病学研究的 Meta 回归分析研究,该研究系统地检索了关于 iAs 暴露与癌症风险的流行病学证据,根据证据的数量和质量、与 iAs 暴露因果关联的强

度以及 US EPA 的建议,确立了肺癌和膀胱癌作为健康结局,从是否调整吸烟因素、研究设计、暴露测量方法、测量准确度、混在因素的调整、统计分析方法、选择偏倚、结局的确定等方面对纳入的研究进行质量评估,最终确定了 9 项 iAs 暴露与肺癌、10 项 iAs 暴露与膀胱癌的流行病学研究,使用固定效应模型或随机效应模型分别汇总了各项研究的斜率估计值,并根据各种混杂因素(如吸烟、iAs 暴露指标、对水的摄入量及体质量的调整等)进行了敏感性分析,最终得出最可靠的合并研究特异性系数 $\hat{\beta}$,肺癌为 $0.0012 (\mu\text{g}/\text{L})^{-1}$ (95% CI: 0.00028~0.0019),膀胱癌为 $0.0011 (\mu\text{g}/\text{L})^{-1}$ (95% CI: 0.00036~0.0021)。该项 Meta 分析的研究结果已被用于膳食 iAs 暴露导致癌症的疾病负担研究中^[16]。本研究根据 Meta 回归分析中得到的 iAs 暴露和肺癌、膀胱癌的研究特异性系数 $\hat{\beta}$,结合我国本土化的人口学特征及癌症流行病学数据,计算 iAs 暴露致肺癌及膀胱癌的 SF 值,具体计算公式如下^[15]:

$$\text{SF} = \text{IR} \times (e^{\hat{\beta}} - 1) \times \frac{W}{Q} \quad \text{式(1)}$$

式中,IR 表示研究人群终身患癌累积发病率, $\hat{\beta}$ 表示 Meta 回归分析得到的合并研究特异性系数,W 表示研究人群的平均体质量,Q 表示人群平均每天对该物质的消费量。无机砷暴露致皮肤癌的 SF 值采用国内外研究公认及共同采用的 EPA 的 SF 值,为 $0.0015 [\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})]^{-1}$ ^[14]。

计算得到的 SF 值即表示人群终身持续暴露于 $1 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 无机砷时,引起皮肤癌、膀胱癌和肺癌的概率。由于砷和癌症风险的流行病学证据多来自于饮水砷^[15],缺乏膳食砷暴露与癌症风险的剂量反应关系研究,故本研究中,利用饮水砷浓度与癌症风险的关系($\hat{\beta}$)计算 SF 值。考虑食物中 iAs 及饮用水中 iAs 在人体内生物转化过程的差异,根据水中及食物中 iAs 的生物利用度对每日砷暴露量进行校正,据文献^[17]报道,水中 iAs 的生物利用度为 1,食物中 iAs 的生物利用度为 71%^[18],假定食物和水中吸收到人体的 iAs 对促进癌症具有相同的效应,则与经饮水暴露于 $1 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ iAs 导致相同癌症效应的经食物 iAs 的暴露量可用以下公式计算:

$$m_{\text{diet}} = \frac{m_{\text{water}} \times \text{bio}_{\text{water}}}{\text{bio}_{\text{diet}}} \quad \text{式(2)}$$

式中, m_{diet} 、 m_{water} 分别为经食物和水 iAs 的暴露量, $\text{bio}_{\text{water}}$ 、 bio_{diet} 分别为食物和水中 iAs 的生物利用度。

根据经膳食暴露于 iAs 引起皮肤癌、膀胱癌和肺癌的概率,结合各类癌症的生存率(采用 5 年相对生存率估计),可近似估计膳食 iAs 暴露致各类癌症

的发病率和死亡率^[3]。肺癌和膀胱癌的生存率参考2012—2015年我国癌症患者的年龄标准化5年相对生存率,分别为19.7%以及69.8%^[19]。砷暴露引起的皮肤癌主要为非黑色素瘤皮肤癌,其治愈率较高,我国目前尚无此类癌症的生存率数据,因此根据一项报道砷暴露引起的皮肤癌中有10%最终会导致死亡,本研究将10%作为皮肤癌的生存率^[3,20]。

1.2.2 膳食 iAs 暴露致心血管疾病的发病率、死亡率

根据可用的流行病学数据,本研究以冠心病、卒中和心血管疾病为健康终点,采用反事实分析法计算膳食 iAs 暴露致冠心病、卒中和心血管疾病的发病率、死亡率。其统计基础是人群归因分值(Population attribution fraction, PAF),即危险因素暴露水平减至理论最低暴露水平时,相关疾病发生或死亡减少的百分比^[21]。PAF 的计算公式如下:

$$PAF = \frac{\sum_{k=1}^n P_k (RR_k - 1)}{\sum_{k=1}^n P_k (RR_k - 1) + 1} \quad \text{式(3)}$$

式中, n 为人群化学物的不同暴露水平, P 为暴露水平为 n 时人群的分布比例, RR 为暴露水平 n 时, 疾病发病或死亡的相对危险度(Relative risk, RR)。

检索文献库中的 Meta 分析研究, 以了解 iAs 暴露与心血管疾病结局之间的剂量-反应关系。由于到目前为止, 尚无关于膳食中 iAs 暴露与心血管疾病风险之间的剂量反应关系的研究报道。因此, 参考一项饮用水中砷暴露对心血管疾病相对风险的 Meta 分析研究^[22], 该研究表明, 饮用水中 iAs 浓度与冠心病、卒中以及心血管疾病的发病率和死亡率有显著相关性, 且对各研究的合并相对风险值与水砷浓度呈对数线性剂量-反应关系, 不同饮水砷暴露水平导致心血管疾病发病率和死亡率的合并相对风险值 RR 如表 1 所示。该 Meta 分析研究中慢性砷暴露与 CVD 的剂量反应关系结果已被用于膳食 iAs 暴露导致冠心病的疾病负担评估中^[23]。

利用表 1 中结果构建 CVD 的 RR 值与水砷对数浓度之间的线性剂量-反应关系模型, 根据我国成表 1 与水砷浓度相关的心血管疾病、冠心病和脑卒中的相对风险值

Table 1 Relative risks of cardiovascular disease, coronary heart disease and stroke related to water arsenic concentration

饮用水砷浓度	CVD 发病率	CVD 死亡率	CHD 发病率	CHD 死亡率	卒中 发病率	卒中 死亡率
10 μg/L	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
20 μg/L	1.09	1.07	1.11	1.16	1.08	1.06
50 μg/L	1.21	1.17	1.27	1.41	1.20	1.14
100 μg/L	1.32	1.25	1.40	1.64	1.29	1.21
200 μg/L	1.43	1.34	1.55	1.90	1.40	1.28

注: CVD: 心血管疾病; CHD: 冠心病

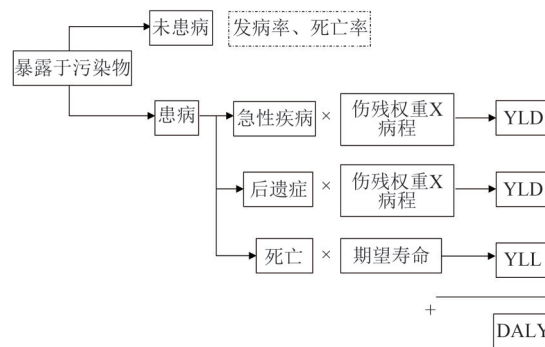
人的饮水量为 1.85 L/d, 考虑 iAs 在水和食物中的生物利用度, 将膳食 iAs 暴露量等价转换为饮水砷浓度, 再取对数后带入到模型中, 可得到膳食 iAs 暴露导致心血管疾病的发病率和死亡率的相对危险度 RR 值, 利用公式(3)可计算相应的 PAF 值, 获得人群归因分值后, 健康结局归因于危险因素的发病率、死亡率可用以下公式进行计算:

$$AB = PAF \times B \quad \text{式(4)}$$

式中, AB 表示归因于危险因素的发病率、死亡率; PAF 表示人群归因危险度; B 表示某健康结局的发病率、死亡率。

1.3 构建膳食 iAs 致癌症及心血管疾病的疾病模型

根据膳食 iAs 暴露致癌症及心血管疾病的发病率、死亡率, 结合疾病的伤残权重及病程等特点, 可构建膳食 iAs 暴露致癌症及心血管疾病的疾病模型。本研究疾病模型的构建主要参照 WHO 食源性疾病负担评估操作指南中提出的用于计算食源性疾病负担的疾病模型模板^[24], 模板如图 2 所示。疾病模型中的伤残权重参考全球疾病负担研究(Global Burden of Disease, GBD), 皮肤癌、膀胱癌和肺癌的伤残权重分别为 0.05、0.09 和 0.15, 冠心病和卒中的伤残权重分别为 0.269 和 0.270^[25]。病程可利用 DisModII 软件进行计算, 居民期望寿命可参考 GBD 研究^[26]。



注: YLL: 早死所致的寿命损失; YLD: 伤残引起的健康寿命损失年; DALY: 伤残调整寿命年

图 2 计算食源性危害疾病负担的疾病模型模板(WHO)

Figure 2 Template for a disease model for the calculation of the burden of foodborne hazards from WHO

2 结果

2.1 膳食 iAs 暴露致癌症的疾病模型

2.1.1 膳食 iAs 暴露致癌症的发病率、死亡率

根据我国居民每日的饮水量为 1.85 L^[27], 2017 年我国人群膀胱癌和肺癌的终身患癌累积发病率分别为 0.39% 和 4.41%^[28], Meta 回归分析中得到

的 iAs 暴露与膀胱癌、肺癌的研究特异性系数 $\hat{\beta}$ 分别为 0.001 1 和 0.001 2^[15],我国成人体质量为 60 kg,利用公式(1)可计算出膀胱癌和肺癌的 SF 值分别为 0.000 139 2 和 0.001 717 4 [$\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]⁻¹,皮肤癌的 SF 参考美国环境保护局的综合风险信息数据库,为 0.001 5 [$\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]⁻¹^[14]。根据式(2)可得,经水暴露于 1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ iAs 导致的癌症效应与经膳食暴露于 1.41 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ iAs 的效应相同,故各类癌症的 SF 值表示人群终身持续经膳食暴露于 1.41 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ [经水暴露于 1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]无机砷时,引起皮肤癌、膀胱癌和肺癌的概率分别为 0.150%、0.014% 以及 0.172%,结合各类癌症的生存率,可估计 iAs 暴露导致皮肤癌、膀胱癌和肺癌的发病率及死亡率如表 2 所示。

表2 膳食无机砷暴露[1.41 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]导致癌症的发病率及死亡率(%)

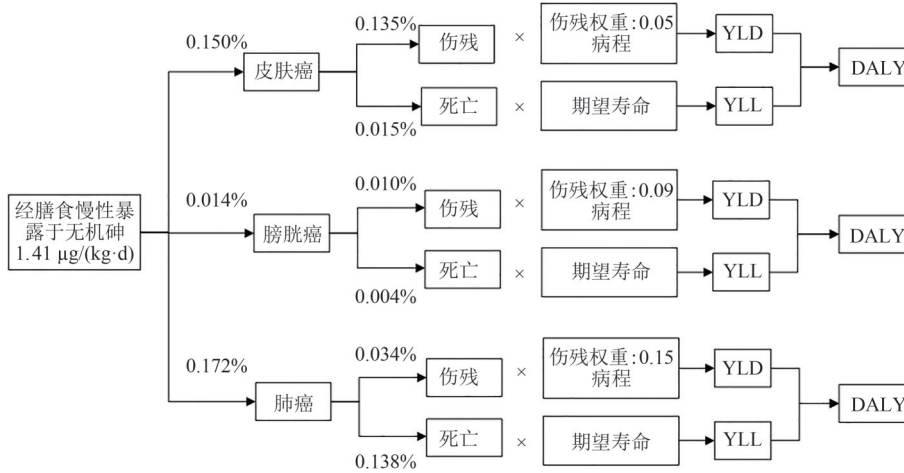
Table 2 Morbidities and mortalities of cancers due to dietary inorganic arsenic exposure [1.41 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] (%)

	皮肤癌	膀胱癌	肺癌
SF	0.150	0.014	0.172
发病率	0.135	0.010	0.034
死亡率	0.015	0.004	0.138

注:SF为斜率因子,表示人群终身持续经膳食暴露于 1.41 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 无机砷时,引起皮肤癌、膀胱癌和肺癌的概率

2.1.2 膳食 iAs 暴露致癌症的疾病模型

基于经膳食暴露于无机砷致皮肤癌、膀胱癌及肺癌的发病率,结合各类癌症的伤残权重、病程等,参考 WHO 的用于计算食源性疾病负担的疾病模型模板(图 2),可构建经膳食慢性暴露于无机砷导致癌症的疾病模型,如图 3 所示。



注:YLL:早死所致的寿命损失;YLD:伤残引起的健康寿命损失年;DALY:伤残调整寿命年

图3 经膳食慢性暴露于无机砷导致癌症的疾病模型

Figure 3 A disease model of cancer induced by chronic dietary exposure to inorganic arsenic

2.2 膳食 iAs 暴露致心血管疾病的疾病模型

2.2.1 膳食 iAs 暴露致心血管疾病的发病率、死亡率

利用表 1 中结果构建 CVD 的 RR 值与水砷浓度之间的线性剂量-反应关系模型。

$$RR_{\text{CVD发病率}} = 0.143 1 \ln C_{\text{water}} + 0.662 8 \text{ 式(5)}$$

$$RR_{\text{CVD死亡率}} = 0.113 0 \ln C_{\text{water}} + 0.734 0 \text{ 式(6)}$$

$$RR_{\text{CHD发病率}} = 0.182 6 \ln C_{\text{water}} + 0.568 0 \text{ 式(7)}$$

$$RR_{\text{CHD死亡率}} = 0.299 2 \ln C_{\text{water}} + 0.278 3 \text{ 式(8)}$$

$$RR_{\text{stroke发病率}} = 0.132 7 \ln C_{\text{water}} + 0.686 6 \text{ 式(9)}$$

$$RR_{\text{stroke死亡率}} = 0.093 3 \ln C_{\text{water}} + 0.781 4 \text{ 式(10)}$$

式中, C_{water} 为转化后的无机砷浓度, $RR_{\text{CVD发病率}}$ 、 $RR_{\text{CVD死亡率}}$ 、 $RR_{\text{CHD发病率}}$ 、 $RR_{\text{CHD死亡率}}$ 、 $RR_{\text{stroke发病率}}$ 、 $RR_{\text{stroke死亡率}}$ 分别为膳食无机砷与心血管疾病、冠心病以及卒中发病与死亡之间的相对危险度。

本研究计算得到经膳食 iAs 暴露量为 1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$

时导致冠心病、卒中以及心血管疾病的发病率及死亡率的相对危险度 RR 值及相应的 PAF 值如表 3 所示。

表3 膳食无机砷暴露导致心血管疾病、冠心病和脑卒中的相对风险值及 PAF

Table 3 Relative risks and PAFs of cardiovascular disease, coronary heart disease and stroke due to dietary inorganic arsenic exposure

无机砷暴露量	指标	CHD		卒中		CVD	
		发病率	死亡率	发病率	死亡率	发病率	死亡率
1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$	RR	1.141	1.217	1.103	1.074	1.112	1.088
	PAF/%	12.339	17.817	9.325	6.895	10.044	8.126

注:CVD:心血管疾病;CHD:冠心病

根据全球疾病负担(Global Burden of Disease) 2017^[29]的研究结果,我国 2017 年冠心病、卒中以及心血管疾病的发病率分别为 0.231%、0.257% 以及 0.816%,死亡率分别为 0.126%、0.148% 以及 0.310%。由公式(4),可计算出膳食砷暴露导致心

血管疾病的发病率及死亡率如表 4 所示。

表 4 膳食无机砷暴露[1 μg/(kg·d)]导致心血管疾病的发病率及死亡率(%)

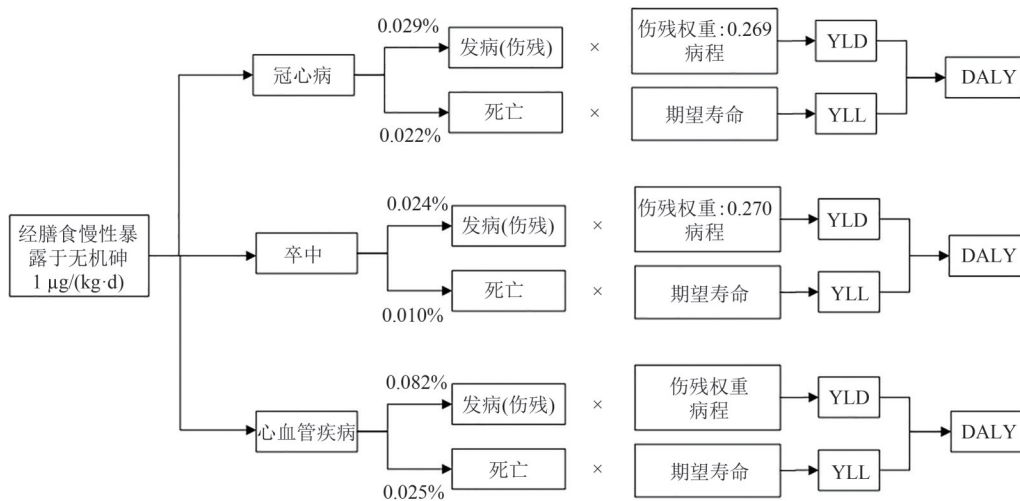
Table 4 Morbidities and mortalities of cardiovascular diseases due to dietary inorganic arsenic exposure [1 μg/(kg·d)](%)

	心血管疾病	冠心病	卒中
发病率	0.816	0.231	0.257
PAF _{发病率}	10.044	12.339	9.325
发病率 _{膳食 iAs}	0.082	0.029	0.024
死亡率	0.310	0.126	0.148
PAF _{死亡率}	8.126	17.817	6.895
死亡率 _{膳食 iAs}	0.025	0.022	0.010

注:PAF_{发病率}、PAF_{死亡率}分别为膳食砷暴露导致心血管疾病发病率及死亡率的人群归因分值;发病率_{膳食 iAs}、死亡率_{膳食 iAs}分别为膳食砷暴露导致心血管疾病发病率及死亡率

2.2.2 膳食 iAs 暴露致心血管疾病的疾病模型

基于表 4 的结果,结合各类癌症的伤残权重、病程等,参考 WHO 的用于计算食源性疾病负担的疾病模型模板(图 2),可构建经膳食慢性暴露于无机砷导致心血管疾病的疾病模型,如图 4 所示。



注:YLL:早死所致的寿命损失;YLD:伤残引起的健康寿命损失年;DALY:伤残调整寿命年

图 4 经膳食慢性暴露于无机砷导致心血管疾病的疾病模型

Figure 4 A disease model of cardiovascular disease induced by chronic dietary exposure to inorganic arsenic

根据 FERG 的推荐,分类归因法、比较风险评估法(反事实分析法)和风险评估法均可用于计算归因于特定食品污染物-健康结局的发病率及死亡率。分类归因法常用于当已确定需要关注的健康结局和危险因素后,发生或患有该疾病的每例病例可被识别为是否由该危害引起,即一个病例能找到一个相应的致病因素的情况,该方法常应用于食源性微生物的疾病负担评估以及特定食源性化学物的疾病负担评估,如花生过敏患者食用花生后出现的症状可以确定为花生过敏原引起。在食源性化学物的疾病负担评估过程中,常用的为比较风险评估法(反事实分析法)和风险评估法,比较风险评

3 讨论

本研究主要参照 WHO 成立的 FERG 中疾病模型的构建方法,计算了膳食无机砷导致癌症及心血管疾病的归因发病率、死亡率,构建了膳食无机砷的计算性疾病模型。计算性疾病模型是以危害为出发点,采用图解的形式,展示与食源性危害因素相关的各种健康结局,包括急性、慢性后遗症和死亡等,以及这些结局之间可能的转换概率,是对疾病生物学转归过程、流行病学数据可用性和参数估计三方面信息的综合。计算性疾病模型的构建可为食源性疾病负担的评估提供思路和所需要的参数。基于疾病模型,可评估食品污染物导致的疾病负担,量化其造成的健康效应。本研究基于 WHO 疾病模型建立的基本方案和数据驱动原则,结合我国数据特点,建立了我国的一种污染物暴露与多种健康结局的疾病模型和各节点转归参数计算方法。以食品污染物无机砷为例,构建了膳食砷暴露导致癌症及心血管疾病的疾病模型。

估法(反事实分析法)已被用于评估黄曲霉毒素导致肝癌的疾病负担^[30]、膳食砷暴露导致冠心病的疾病负担^[23]、膳食中重金属暴露导致心血管疾病的疾病负担^[31]等,VOS 等^[32]研究中对各种危险因素导致的疾病负担的评估也多采用比较风险评估法。风险评估法多用于评估各种危险因素导致癌症的疾病负担,如膳食中丙烯酰胺、无机砷导致癌症的疾病负担^[16,23,33-34]。比较风险评估法(反事实分析法)基于人群健康监测数据,结合人群危险因素暴露与疾病的剂量反应关系数据和人口统计学数据来估计人群的健康风险,但人群流行病学数据获得的是暴露与疾病的关联关系,而不是因果关系;风险评

估法基于人群膳食实际危险因素暴露水平,膳食危险因素暴露与健康结局的关系更为直接,但由于剂量反应关系数据多是基于毒理学实验,可能存在较大的不确定性,一般来说,风险评估法可能会导致疾病负担的高估。两种方法各有优缺点,在实际评估过程中,选择何种方法通常取决于可用的数据情况,针对可获得的不同数据应采用不同的评估方法。本研究疾病模型的构建对于两种方法的选择基于数据可用情况,参考既往相关研究,分别采用风险评估法和反事实分析法构建了膳食无机砷暴露致癌症及心血管疾病的疾病模型。

本研究仍存在一定的局限性,疾病模型的构建过程中用到的剂量-反应关系多来自于对不同国家流行病学研究的 Meta 分析结果,并非针对中国人群的研究,因此在估算发病率及死亡率时可能存在一定偏倚。其次,由于缺乏膳食中 iAs 暴露与心血管疾病风险之间的剂量反应关系研究,本研究采用饮水中无机砷暴露与癌症及心血管疾病的剂量反应关系进行估计,利用生物利用度对无机砷暴露量进行了校正,在一定程度上考虑了食物中及饮用水中 iAs 在人体内生物转化过程的差异。此外,现阶段疾病模型的构建受到人群暴露资料以及危害-结局的剂量反应关系数据的限制,只能基于现有的资料对特定的健康结局进行评估,无法提供一个全面的涵盖所有不良健康结局的疾病模型,未来更多关于膳食无机砷暴露与各种健康结局的流行病学研究将有助于膳食无机砷暴露的疾病模型的构建与完善。

本研究为构建一种食品污染物暴露与多种健康结局的疾病模型提供了思路,疾病模型的构建可用于计算食品污染物导致的疾病负担,对食品污染物的健康危害进行量化,从而为相关部门制定政策和策略提供依据。

参考文献

- [1] International Agency for Research On Cancer (IARC). Arsenic, metals, fibres, and dusts. Vol. 100 C: A review of human carcinogens [M]. Geneva: WHO Press, 2012.
- [2] 全璐,夏雅娟. 改水干预对饮水型地方性砷中毒健康效应影响的研究进展[J]. 疾病监测与控制, 2018, 12(2): 144-148, 152.
TONG L, XIA Y J. The review of drinking water type of endemic arsenic poisoning intervention and health effect of ward water[J]. Journal of Diseases Monitor & Control, 2018, 12(2): 144-148, 152.
- [3] 张秋秋,潘申龄,刘伟,等. 我国重点城市饮用水中砷健康累积风险评估[J]. 环境科学, 2017, 38(5): 1835-1841.
ZHANG Q Q, PAN S L, LIU W, et al. Accumulated health risk assessment of arsenic in drinking water of major cities of China [J]. Environmental Science, 2017, 38(5): 1835-1841.
- [4] 杨倩琪,黄蕾,布文博,等. 南京市人群膳食砷暴露健康风险评估[J]. 环境卫生学杂志, 2018, 8(3): 191-196.
YANG Q Q, HUANG L, BU W B, et al. The risk of arsenic exposure via dietary fish and rice in Nanjing [J]. Journal of Environmental Hygiene, 2018, 8(3): 191-196.
- [5] 袁文婷,刘宇,程国霞,等. 陕西主要食品中砷污染及居民膳食暴露风险评估[J]. 现代预防医学, 2021, 48(1): 55-58.
YUAN W T, LIU Y, CHENG G X, et al. Arsenic pollution in main foods in Shaanxi and risk assessment of residents' dietary exposure[J]. Modern Preventive Medicine, 2021, 48(1): 55-58.
- [6] GRINHAM A, KVENNEFORS C, FISHER P L, et al. Baseline arsenic levels in marine and terrestrial resources from a pristine environment: Isabel Island, Solomon Islands [J]. Marine Pollution Bulletin, 2014, 88(1-2): 354-360.
- [7] ALEXANDER J, BENFORD D, BOOBIS A, et al. Scientific opinion on arsenic in food EFSA panel on contaminants in the food chain (CONTAM)[J]. EFSA Journal, 2009, 7(10): 1-198.
- [8] KUCHENMÜLLER T, HIRD S, STEIN C, et al. Estimating the global burden of foodborne diseases - A collaborative effort[J]. Eurosurveillance, 2009, 14(18): 19195.
- [9] KUCHENMÜLLER T, ABELA-RIDDER B, CORRIGAN T, et al. World Health Organization initiative to estimate the global burden of foodborne diseases [J]. Revue Scientifique et Technique: International Office of Epizootics, 2013, 32(2): 459-467.
- [10] DEVLEESSCHAUWER B, HAAGSMA J A, ANGULO F J, et al. Methodological framework for World Health Organization estimates of the global burden of foodborne disease [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0142498.
- [11] Agency For Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Addendum to the toxicological profile for arsenic [M]. United States: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Division of Toxicology and Human Health Sciences, 2016.
- [12] CHOU C H, HARPER C.. Toxicological profile for arsenic [Z]. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2007.
- [13] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Toxicological Review of Inorganic Arsenic (CAS No. 7440-38-2) in Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) [Z/OL]. [2021-12-28]. [https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/P100JH79.TXT? ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=2006+Thru+2010&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A%5Czyfiles%5CIndex%20Data%5C06thru10%5CTxt%5C00000035%5CP100JH79.txt&User=ANONYMOUS&Password=anonymous&SortMethod=h%7C-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=hpr&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&BackDesc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=1&SeekPage=x&ZyPURL](https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/P100JH79.TXT?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=2006+Thru+2010&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A%5Czyfiles%5CIndex%20Data%5C06thru10%5CTxt%5C00000035%5CP100JH79.txt&User=ANONYMOUS&Password=anonymous&SortMethod=h%7C-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=hpr&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&BackDesc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=1&SeekPage=x&ZyPURL).
- [14] Arsenic, inorganic; CASRN 7440-38-2 [EB/OL]. [2021-12-28]. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0278_summary.pdf#nameddest=canceroral.
- [15] LYNCH H N, ZU K, KENNEDY E M, et al. Quantitative

- assessment of lung and bladder cancer risk and oral exposure to inorganic arsenic: Meta-regression analyses of epidemiological data[J]. *Environment International*, 2017, 106: 178-206.
- [16] 周玉静, 王彝白纳, 宋雁, 等. 2013年中国人群经膳食途径无机砷暴露所致癌症的疾病负担研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2019(12): 1247-1252.
ZHOU Y J, WANG Y, SONG Y, et al. Study on the disease burden of cancer attributed to the dietary inorganic arsenic exposure in Chinese population in 2013[J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2019(12): 1247-1252.
- [17] MANTHA M, YEARY E, TRENT J, et al. Estimating inorganic arsenic exposure from US rice and total water intakes [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2017, 125(5): 057005.
- [18] YAGER J W, GREENE T, SCHOOF R A. Arsenic relative bioavailability from diet and airborne exposures: Implications for risk assessment [J]. *Science of the Total Environment*, 2015, 536: 368-381.
- [19] ZENG H M, CHEN W Q, ZHENG R S, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: A pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. *The Lancet Global Health*, 2018, 6(5): e555-e567.
- [20] BYRD D M, ROEGNER M L, GRIFFITHS J C, et al. Carcinogenic risks of inorganic arsenic in perspective[J]. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1996, 68(6): 484-494.
- [21] EZZATI M, LOPEZ A D, RODGERS A, et al. Comparative quantification of health risks. Global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors [M]. *World Health Organization*, 2004.
- [22] MOON K A, OBEROI S, BARCHOWSKY A, et al. A dose-response meta-analysis of chronic arsenic exposure and incident cardiovascular disease[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2017, 46(6): 1924-1939.
- [23] OBEROI S, DEVLEESSCHAUWER B, GIBB H J, et al. Global burden of cancer and coronary heart disease resulting from dietary exposure to arsenic, 2015[J]. *Environmental Research*, 2019, 171: 185-192.
- [24] World Health Organization. Estimating the burden of foodborne diseases: A practical handbook for countries: A guide for planning, implementing and reporting country-level burden of foodborne disease [M/OL]. Geneva: World Health Organization, 2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341634/9789240012264-eng.pdf>.
- [25] LOPEZ A D, MATHERS C D, EZZATI M, et al. Global burden of disease and risk factors [M]. Washington D C: The World Bank, 2006.
- [26] MURRAY C J L, EZZATI M, FLAXMAN A D, et al. GBD 2010: Design, definitions, and metrics [J]. *Lancet: London, England*, 2012, 380(9859): 2063-2066.
- [27] 中华人民共和国环境保护部. 中国人群暴露参数手册-成人卷[M]. 北京: 中国环境出版社, 2013.
Ministry of Environmental Protection of the People's Republic of China. Exposure factors handbook of Chinese population; Adults [M]. Beijing: China Environmental Science Press, 2013.
- [28] 赫捷, 魏文强. 2019中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
HE J, WEI W Q. 2019 China cancer registry annual report [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021.
- [29] COLLABORATORS G B D 2 R F. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet: London, England*, 2018, 392(10159): 1923-1994.
- [30] GIBB H, DEVLEESSCHAUWER B, BOLGER P M, et al. World Health Organization estimates of the global and regional disease burden of four foodborne chemical toxins, 2010: a data synthesis [J]. *F1000Research*, 2015, 4: 1393.
- [31] LIU J L, LI Y L, LI D, et al. The burden of coronary heart disease and stroke attributable to dietary cadmium exposure in Chinese adults, 2017 [J]. *Science of the Total Environment*, 2022, 825: 153997.
- [32] VOS T, LIM S S, ABBAFATI C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *The Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222.
- [33] JAKOBSEN L S, GRANBY K, KNUDSEN V K, et al. Burden of disease of dietary exposure to acrylamide in Denmark [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2016, 90: 151-159.
- [34] OBEROI S, BARCHOWSKY A, WU F. The global burden of disease for skin, lung, and bladder cancer caused by arsenic in food [J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2014, 23(7): 1187-1194.