

风险评估

大米中无机砷风险评估方法学研究

应轩宇¹, 蔡强¹, 王涛¹, 朱炫², 纪伟¹

(1. 浙江清华长三角研究院, 浙江 嘉兴 314006; 2. 浙江工商大学, 浙江 杭州 310018)

摘要:目的 研究风险评估在大米中无机砷健康风险控制的应用。方法 以评估中国东南沿海 A 县县域大米中的无机砷及其干预或控制措施对当地人群的致癌风险的影响为例, 将大米中无机砷的检测数据、消费量调查数据、生物利用率和剂量-反应关系模型相结合, 使用@ RISK 7.5 对不同情景下样品来源地一般人群的膀胱癌和肺癌风险进行概率评估。结果 国标限量和正常消费情景下大米来源的无机砷暴露导致的 25 年后膀胱癌和肺癌年新发病例数约为 0.045 例/10 万人, 在 25 年后一切原因导致的年新发病例数(约 209.2 例/10 万人)中几乎可以忽略不计(约占 0.021 5%), 由此造成的平均预期寿命损失约为 0.000 529 岁/0.193 1 d。改变国标限量和/或消费结构的再干预或控制措施对风险的影响很小, 即使假设无机砷限量和/或大米消费量均降为原来的 1/2, 肺癌的发病率也仅下降 2.16%。结论 研究显示改变消费结构和/或国标限量对降低大米中无机砷的风险意义不大, 当前的假设情景也存在较大的局限性和不确定性, 但本研究为整合、评价和应用新的公共卫生科学信息提供了一个方法框架。

关键词: 无机砷; 风险评估模型; 癌症; 大米

中图分类号: R155 文献标志码: A 文章编号: 1004-8456(2020)02-0196-05

DOI: 10.13590/j.cjfh.2020.02.017

Study on methodology for risk assessment of inorganic arsenic in riceYING Xuanyu¹, CAI Qiang¹, WANG Tao¹, ZHU Xuan², JI Wei¹

(1. Yangtze Delta Region Institute of Tsinghua University, Zhejiang, Zhejiang Jiaying 314006, China; 2. Zhejiang Gongshang University, Zhejiang Hangzhou 310018, China)

Abstract: Objective To study the application of risk assessment in the prevention and control of health risk of inorganic arsenic in rice. **Methods** Taking the health effect assessment of inorganic arsenic from rice and the existing possible interventions or control measures on local population in A county as an example. The detection data, consumption survey data, bioavailability and dose-response relationship model were combined, and @ RISK 7.5 was used for probability assessment of the risk of bladder cancer and lung cancer in the general population in different scenarios. **Results** In the normal limit and consumption scenario, the number of new bladder and lung cancer cases after 25 years is 0.045 cases per 10⁵ population per year. This was almost negligible (about 0.021 5%) compared with new cases by all causes after 25 years (about 209.2 cases per 10⁵ population per year). The resulting loss in average life expectancy was approximately 0.000 529 years/0.193 1 days. Acceptable levels and the possible reintervention or control measures had little impact on the risk. Even assuming that both the inorganic arsenic limit and rice consumption were reduced by half, the incidence of lung cancer only fell by 2.16%. **Conclusion** The study showed that changing the consumption structure and/or national standard limits had little significance to reduce the risk of inorganic arsenic in rice, and the current hypothetical scenario also had great limitations and uncertainties, but provided a framework for integration, evaluation and application of new information in the public health.

Key words: Inorganic arsenic; risk assessment model; cancer; rice

食物中的砷有两种形态, 即有机砷和无机砷。

从食物中直接摄入的有机砷——单甲基砷 (monomethylated arsenic, MMA) 和二甲基砷 (dimethylated arsenic, DMA) 仅经历有限的新陈代谢, 无机砷是砷的主要毒性类型^[1-3]。食品中无机砷的污染水平在急性毒性方面并不令人担忧, 但长期暴露则会引起肺癌和膀胱癌等健康问题^[1-2,4]。第五次中国总膳食调查表明, 谷物类对无机砷膳食暴露的贡献率达 59.7%^[5]。鉴于大米在我国南方

收稿日期: 2020-01-06

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1603300)

作者简介: 应轩宇 男 研究实习员 研究方向为食品安全风险评估 E-mail: yingxuanyu@tsinghua-zj.edu.cn

通信作者: 蔡强 男 研究员 研究方向为食品安全风险评估 E-mail: caiq@tsinghua.edu.cn

居民的每餐和终生膳食结构中均扮演了重要的角色,且我国大部分南方县域农村地区生产的大米主要是在当地供应链中流通和消费,县域大米中无机砷的风险评估对县域膳食来源的无机砷风险管理具有很好的针对性和参考意义。为研究风险评估在大米中无机砷健康风险防控中的应用,本研究利用重金属修复试验田的大米中砷浓度检测数据,结合浙江省一般人群平均大米消费量和无机砷的剂量-反应关系模型,评估不同国标限量和消费结构下,县域居民大米中无机砷的摄入水平及其潜在的肺癌和膀胱癌的健康风险。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 样品来源

2017年,在中国东南沿海A县“菜篮子”基地的5亩晚稻田中进行重金属修复试验,在10月对试验组的成熟大米进行采样和检测,共采集样品145份。样品登记完成后,密封并低温避光贮存。

1.1.2 数据来源

由于缺乏当地食物消费量调查数据,采用样品来源地隶属的浙江省一般人群平均大米消费量数据,数据来源为第五次中国总膳食研究^[5]。假设当地一般人群的平均体重为60 kg,用于将日均消费量(g/d)转换为单位体重日均消费量(g/kg BW)。

1.2 方法

1.2.1 无机砷浓度检测

大米样品经过研磨处理后,按GB 5009.11—2014《食品安全国家标准 食品中总砷及无机砷的测定》^[6]方法进行无机砷的检测,限量为0.2 mg/kg。所有检测均按中国检测机构和实验室强制认证(China Inspection Body and Laboratory Mandatory Approval, CMA)要求进行质量控制。

1.2.2 未检出数据处理

本研究将所有未检出结果用“0~检出限”的均匀分布随机数替代。

1.2.3 暴露评估

1.2.3.1 消费情景

鉴于当地所产大米主要被采样地区居民消费,为了便于分析,假设县域居民消费的大米均来源于当地,且采样试验田修复后所产大米中无机砷污染水平能够代表A县县域整体大米中无机砷污染水平,因此将修复田大米的污染水平用于估算当地居民终生摄入的大米来源无机砷慢性暴露水平。

1.2.3.2 假设情景

本研究采用的评估模型可通过更改一个或多

个输入参数并观察模型输出的改变来估计控制/干预措施的可能影响。为测试模型中不同组件的交互作用,假设情景模拟了不同风险管理措施对癌症发病率的影响,包括改变强制性标准限量和改变消费结构。需要注意的是,这些措施不一定实际可行,因为这可能导致相当数量市场可售产品的损失,且土豆主粮化和增加面食也将相应地提高土豆和面食的砷暴露贡献。

1.2.3.3 暴露模型参数

无机砷污染水平:对检测数据进行分布拟合。通过剔除大于0.1 mg/kg的污染数据模拟0.1 mg/kg限量下的污染水平。

大米消费量:6.293 5 g/kg BW,作为模型的定值参数。通过改变消费量模拟消费结构的改变。

无机砷的生物利用率:无机砷的毒性特征描述主要基于对饮用水来源高浓度砷暴露人群的流行病学研究。但由于大米制品中的砷在被人体吸收之前必须经过消化,所以人体从大米中摄取并转移到全身进行循环的砷可能与从饮用水中吸收的相同或更少。基于国内外已开展的几项体内试验^[7-8],本研究将大米中无机砷的生物利用率设定为70%~90%的均匀分布。

1.2.3.4 暴露量估算

采用概率评估的方法估算单位体重日均暴露量,公式为: $Dose = F \times C \times B$ 。其中, $Dose$ 为单位体重日均暴露量, $\mu\text{g}/\text{kg BW}$; F 为单位体重日均大米消费量, $\text{g}/\text{kg BW}$; C 为大米无机砷含量, mg/kg ; B 为生物利用率,%。

1.2.4 剂量-反应关系模型

中国台湾对无机砷的致癌风险进行了研究,包括膀胱癌^[9](以及所有已知的泌尿系统癌症)和肺癌^[10]。该研究总共招募了8 086名年龄在40岁及以上的受试者,平均随访11.5年。本研究使用美国食品药品监督管理局(USFDA)基于中国台湾研究开发的无机砷的膀胱癌和肺癌剂量-反应关系模型。

1.3 统计学分析

使用Microsoft Excel 2016对数据建模,用@RISK 7.5拟合原始数据并利用蒙特卡洛模拟进行 10^6 次迭代以实现情景的模拟和病例数的估算。

2 结果与分析

2.1 无机砷浓度

共检测145份样品,结果无异常值,获得数据145条,无机砷检出率为85.5%(124/145),超标率为0.0%,平均含量为0.073 mg/kg。污染数据呈Dagum分布,见图1。

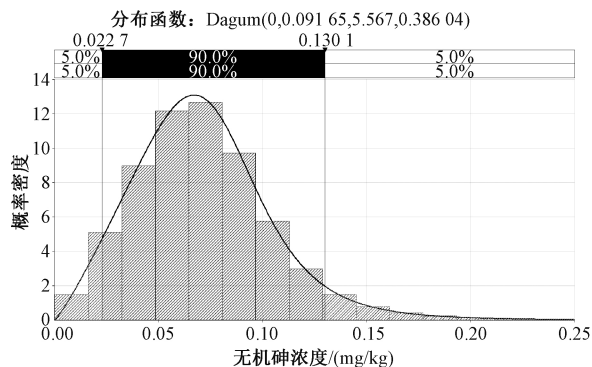


图1 大米中无机砷的阳性样品检出浓度分布

Figure 1 Concentration distribution of inorganic arsenic in rice

若将大于 0.1 mg/kg 的数据剔除,以模拟 0.1 mg/kg 限量下的污染水平,则获得数据 127 条(市售粮食减少 12.4%),无机砷检出率为 83.5% (106/127),平均含量为 0.062 mg/kg。污染数据呈 Dagum 分布,见图 2。

2.3 无机砷暴露水平

估算得到国标限量和正常消费情景下样品来源地的一般人群大米来源无机砷暴露量(中位数)为 0.3328 μg/kg BW,分布见图 3。不同情景下的暴露量估值及 95% 可信区间见表 1。

2.4 剂量-反应关系

肺癌和膀胱癌的剂量-反应关系函数见表 2, USFDA 基于中国台湾研究开发的无机砷肺癌和膀胱癌剂量-反应关系模型见图 4。

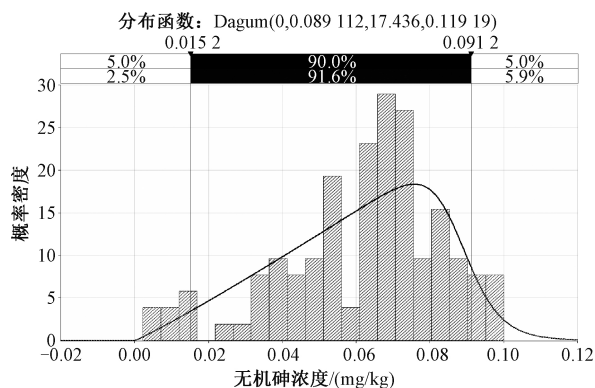


图2 限量为 0.1 mg/kg 时无机砷的阳性样品检出浓度分布

Figure 2 Concentration distribution of inorganic arsenic in rice (limit of 0.1 mg/kg in rice)

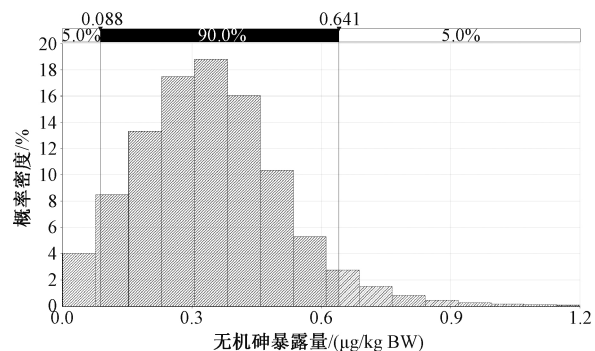


图3 一般人群大米来源无机砷暴露量分布

Figure 3 Distribution of inorganic arsenic exposure dose

表1 不同情景下的无机砷暴露量

Table 1 Inorganic arsenic exposure dose in different scenarios

限量/ (mg/kg)	消费量	无机砷暴露量/(μg/kg BW)		
		均值(95%可信区间)	中位数(95%可信区间)	P95(95%可信区间)
0.2	当前	0.344 667(0.343 273, 0.345 877)	0.332 774(0.330 901, 0.334 338)	0.640 879(0.635 136, 0.647 080)
	减少 25%	0.258 500(0.257 455, 0.259 408)	0.249 581(0.248 176, 0.250 754)	0.480 659(0.476 352, 0.485 310)
	减少 50%	0.172 334(0.171 637, 0.172 939)	0.166 387(0.165 451, 0.167 169)	0.320 440(0.317 568, 0.323 540)
0.1	当前	0.298 397(0.297 372, 0.299 386)	0.311 292(0.309 444, 0.313 226)	0.477 026(0.474 035, 0.479 811)
	减少 25%	0.223 798(0.223 029, 0.224 540)	0.233 469(0.232 083, 0.234 920)	0.357 770(0.355 526, 0.359 858)
	减少 50%	0.149 199(0.148 686, 0.149 693)	0.155 646(0.154 722, 0.156 613)	0.238 513(0.237 018, 0.239 906)

表2 肺癌和膀胱癌的剂量-反应关系函数

Table 2 Dose-response function of inorganic arsenic with cancer

模型	函数公式
肺癌	$Prob = 0.000009216 \times Dose^2$
膀胱癌	$Prob = 0.02273 \times \exp\{-[(Dose - 90.56)/10.89]^2\} + 0.13660 \times \exp\{-[(Dose - 84.47)/36.74]^2\} + 0.02647 \times \exp\{-[(Dose - 37.19)/24.51]^2\}$

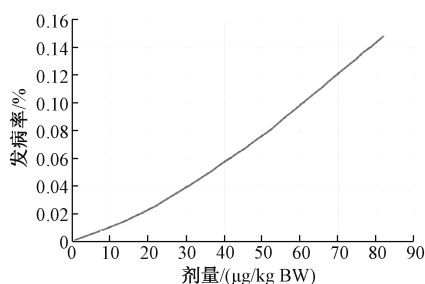
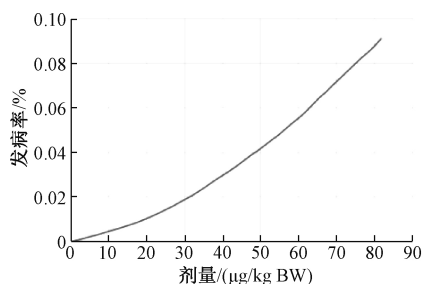


图4 除去背景值的膀胱癌(左)和肺癌(右)发病率经验分布模型

Figure 4 Empirical distribution model of bladder cancer (left) and lung cancer (right) incidence without background value

2.5 风险特征描述

的预测结果见表3和4。

不同情景下一般人群终生膀胱癌和肺癌风险

表3 不同情景下大米来源无机砷暴露导致的人终生膀胱癌病例数估值(例/10万人)

Table 3 Estimate of lifetime bladder cancer cases per 10⁵ population due to exposure to iAs in different scenarios

限量/ (mg/kg)	消费量	均值(95%可信区间)	中位数(95%可信区间)	P95(95%可信区间)
0.2	当前	0.001 379(0.001 366, 0.001 396)	0.001 021(0.001 009, 0.001 030)	0.003 785(0.003 718, 0.003 859)
	减少 25%	0.000 776(0.000 768, 0.000 785)	0.000 574(0.000 568, 0.000 579)	0.002 126(0.002 079, 0.002 171)
	减少 50%	0.000 345(0.000 341, 0.000 349)	0.000 255(0.000 252, 0.000 258)	0.000 946(0.000 929, 0.000 965)
0.1	当前	0.000 956(0.000 951, 0.000 960)	0.000 893(0.000 882, 0.000 904)	0.002 097(0.002 071, 0.002 122)
	减少 25%	0.000 538(0.000 535, 0.000 540)	0.000 502(0.000 496, 0.000 509)	0.001 180(0.001 165, 0.001 193)
	减少 50%	0.000 239(0.000 238, 0.000 240)	0.000 223(0.000 221, 0.000 226)	0.000 524(0.000 518, 0.000 530)

表4 不同情景下大米来源无机砷暴露导致的终生肺癌病例数估值(例/10万人)

Table 4 Estimate of lifetime lung cancer cases per 10⁵ population due to exposure to iAs in different scenarios

限量/ (mg/kg)	消费量	均值(95%可信区间)	中位数(95%可信区间)	P95(95%可信区间)
0.2	当前	3.485 141(3.484 533, 3.485 662)	3.479 378(3.478 577, 3.480 049)	3.613 386(3.610 851, 3.616 125)
	减少 25%	3.448 047(3.447 602, 3.448 439)	3.443 889(3.443 293, 3.444 388)	3.543 191(3.541 320, 3.545 214)
	减少 50%	3.411 360(3.411 067, 3.411 618)	3.408 692(3.408 298, 3.409 022)	3.474 098(3.472 870, 3.475 426)
0.1	当前	3.464 988(3.464 554, 3.465 410)	3.470 186(3.469 397, 3.471 013)	3.541 613(3.540 313, 3.542 823)
	减少 25%	3.433 124(3.432 799, 3.433 438)	3.437 050(3.436 462, 3.437 665)	3.490 099(3.489 136, 3.490 996)
	减少 50%	3.401 534(3.401 319, 3.401 742)	3.404 169(3.403 781, 3.404 577)	3.439 190(3.438 556, 3.439 781)

假设样品来源地居民的平均预期寿命为76.7岁^[11],与无机砷暴露相关的癌症约有25年的潜伏期^[12],根据无机砷浓度、大米消费量和生物利用率参数,按中位数估算得到国标限量和正常消费情景下,25年后由于大米中无机砷的长期摄入而导致的样品来源地居民的膀胱癌和肺癌年新发病例数为0.045例/10万人。而浙江省癌症中心统计的2015年浙江省一切原因导致的膀胱癌和肺癌新发病率近82.3例/10万人^[13],历年全国肿瘤登记数据显示癌症发病率平均每年升高3.8%^[14],因此根据当前发病率增长趋势估计,25年后浙江省一切原因导致的年新发病例数近209.1例/10万人,大米中无机砷的长期摄入而导致的年新发病例数在其中几乎可以忽略不计(约占0.0215%)。

膀胱癌和肺癌患者的平均寿命损失以伤残损耗生命年(disability adjusted of life years, DALYs)计,分别为11.4和15.2 DALYs/例^[15],估算得到国标限量和正常消费情景下,样品来源地居民由于大米中无机砷的长期摄入而导致膀胱癌和肺癌所造成的总寿命损失(中位数)约为52.9 DALYs/10万人,即使得样品来源地居民的平均预期寿命降低了0.000 529岁/0.193 d。为减少大米来源的无机砷暴露而采取措施的潜在影响(风险降低率)见表5。

3 讨论

3.1 风险管理建议

本研究的假设情景分析表明,当前污染水平

表5 特定措施下癌症风险降低率

Table 5 Reduction of median cancer risk in scenarios

限量/ (mg/kg)	消费量	癌症风险降低率/%	
		膀胱癌	肺癌
0.2	当前	0.00	0.00
	减少 25%	43.78	1.02
	减少 50%	75.02	2.03
0.1	当前	12.54	0.26
	减少 25%	50.83	1.22
	减少 50%	78.16	2.16

注:癌症风险降低率均为中位数

下,即使不考虑附加影响而大幅降低限量和/或减少消费以降低风险,其(联合)效果均较差。这是因为当前污染和限量水平已处于剂量-反应关系曲线中斜率接近水平的区间内,且虽然膀胱癌发病率能随着措施的实施而明显下降,但这是因为当前水平下引发的膀胱癌病例数极少。还需要注意的是,这些假设可能会低估或高估措施效果,这取决于措施实施后食品供应系统的实际变化。在实际的食品供应系统中,在供应链的农业、加工、消费端等也可能采用其他的管控措施组合。

3.2 不确定性分析

不确定性的来源为剂量-反应关系模型,USFDA的敏感性分析认为其具有较好的临床应用价值,但其全面量化了原始流行病学研究(剂量估计、统计抽样误差)、建模中对分布函数的经验选择以及回归分析所产生的不确定性,可能会导致风险被高估或低估。

暴露评估方面的不确定性包括:(1)样品数量

偏少,且并未覆盖当地未修复田产大米和县域所有地区和/或所有品种,因此现有污染数据并不能充分体现当地实际的污染水平;此外,本次评估未纳入异地大米的污染水平,而当地居民可能消费了相当比例的异地大米,可能会导致风险被低估。(2)消费量和体重数据并非来源于当地的直接调查,而是采用固定数据,故无法反映不同性别-年龄组间的差异,可能会导致风险被高估或低估。(3)大米中无机砷的生物利用率仅是基于目前有限的体内研究。

而假设情景设定方面的局限性则在于,0.1 mg/kg 限量情景下的成本效益分析显示,这将导致 12.4% 的市场可售产品损失,但对风险的降低影响极小。50%的大米消费减少也只能是假设性的,并不能反映可实现的变化,这些假设情景只是被设计用于表明模型的组件间如何相互作用,即通过改变一个或多个输入参数并测定模型输出(风险)的变化来估计控制措施、干预措施或缓解策略的可能影响。此外,病例的平均 DALYs 直接采用美国国家癌症研究所在 2015 年的统计数据以及蒙特卡洛模拟和抽随机方法中的随机性原理,也给预测结果带来了更多不确定性。

3.3 模型应用

科学的评价和数学模型可对当前政策、计划和实践活动的有效性开展系统的评估,本研究为整合、评价和应用新的公共卫生科学信息提供了一个框架。例如能帮助确定与某些易感生命阶段不良健康影响(如心血管疾病、糖尿病和神经发育毒性)相关的膳食无机砷剂量-反应关系模型的流行病学研究荟萃分析、能增加或降低大米无机砷含量的农业和加工方法(如糙米)、消费者习惯(如漂洗措施和改变蒸煮用水量对叶酸和无机砷摄入水平的影响)等方面的工作都将有助于该模型的发展,以确定最大限度减少大米中的无机砷对公共卫生影响的策略。

参考文献

[1] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological

Profile For Arsenic [M]. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, Atlanta, GA, 2007.

[2] European Food Safety Authority. Scientific opinion on arsenic in food [J]. EFSA Journal, 2009, 7(10): 1351.

[3] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Safety evaluation of certain contaminants in food. WHO Food Additives Series, No. 63/FAO JECFA Monographs 8 [Z]. 2011.

[4] National Research Council of the National Academies. Critical aspects of EPA's IRIS assessment of inorganic arsenic: interim report [M/OL]. (2013) [2019-07-16]. <http://www.nap.edu>.

[5] 国家食品安全风险评估中心. 第五次中国总膳食研究 [M]. 北京: 科学出版社, 2018.

[6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 食品安全国家标准 食品中总砷及无机砷的测定: GB 5009.11—2014 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2014.

[7] JUHASZ A L, SMITH E, WEBER J, et al. In vivo assessment of arsenic bioavailability in rice and its significance for human health risk assessment [J]. Environ Health Perspect, 2006, 114(12): 1826-1831.

[8] HE Y, ZHENG Y. Assessment of in vivo bioaccessibility of arsenic in dietary rice by a mass balance approach [J]. Sci Total Environ, 2010, 408(6): 1430-1436.

[9] CHEN C L, CHIOU H Y, HSU L I, et al. Arsenic in drinking water and risk of urinary tract cancer: a follow-up study from northeastern Taiwan [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(1): 101-110.

[10] CHEN C L, CHIOU H Y, HSU L I, et al. Ingested arsenic, characteristics of well water consumption and risk of different histological types of lung cancer in northeastern Taiwan [J]. Environmental Research, 2010, 110(115): 455-462.

[11] 国家卫生健康委员会. 2017 年我国卫生健康事业发展统计公报 [Z]. 2017.

[12] MARSHALL G, FERRECCIO C, YUAN Y, et al. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water [J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(12): 920-928.

[13] 王悠清, 李辉章, 龚巍巍, 等. 2015 年浙江省肿瘤登记地区恶性肿瘤发病与死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 12-22.

[14] 国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015 年) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.

[15] National Cancer Institute. Non-small cell lung cancer treatment (PDQ®) [EB/OL]. (2018-06-22) [2019-07-16]. <http://www.cancer.gov/types/lung/patient/non-small-cell-lung-treatment-pdq>.