

风险评估

累积风险评估方法在典型人群饮料中铅和镉联合暴露评估中的应用

毛伟峰^{1,2}, 隋海霞², 刘爱东², 王彝白纳², 张磊², 宋雁², 刘兆平²

(1. 中国疾病预防控制中心营养与健康所, 北京 100050;

2. 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 100021)

摘要:目的 利用典型人群饮料中铅和镉的暴露数据, 研究不同累积风险评估方法在评价化学物质联合暴露风险中的应用。方法 以中学生、大学生和白领人群为对象, 利用饮料中铅和镉的专项监测数据和3类人群饮料消费量数据计算暴露量; 检索科学文献获得2种重金属污染物的毒理学数据和健康指导值等参数, 假定饮料中重金属污染物的风险控制水平低于健康指导值的5%。基于分级评估原则, 分别采用危害指数(HI)法、靶器官毒性剂量(TTD)法和证据权重(WOE)法3种累积风险评估方法, 评估饮料中铅和镉联合暴露的健康风险, 并与2种污染物的单独暴露风险进行比较。结果 以健康指导值的5%比较, 中学生通过饮料的铅暴露超过该值。HI法评估结果发现, 白领人群饮料消费者的HI值小于1, 中学生和大学生饮料消费者的HI值大于1。基于各效应终点的TTD法评估结果发现, 铅和镉联合暴露对3类人群的肾脏效应的HI值均大于1, 对心血管系统和神经系统, 仅中学生人群HI值大于等于1; 对于其他作用终点, 3类人群的HI值均小于1。WOE法评估结果发现, 铅和镉联合暴露仅对中学生的心血管系统和神经系统的交互作用校正后的HI值大于1。结论 不同累积风险评估方法可用于评估食品中不同化学物质联合暴露的累积风险, 可根据支持数据的充分性和管理需要, 采用分级评估原则选择合适的累积风险评估方法。

关键词: 铅; 镉; 重金属; 食品污染物; 联合暴露; 累积风险评估; 风险评估

中图分类号: R155 文献标识码: A 文章编号: 1004-8456(2018)03-0307-05

DOI: 10.13590/j.cjfh.2018.03.018

Application research of cumulative risk assessment on combined exposure of lead and cadmium in beverages in typical beverage consumers

MAO Wei-feng^{1,2}, SUI Hai-xia², LIU Ai-dong², WANG Yi-bai-na², ZHANG Lei²,
SONG Yan², LIU Zhao-ping²

(1. National Institute for Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China; 2. Key Laboratory of Food Safety Risk Assessment of Ministry of Health, China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China)

Abstract: Objective To study the application of different cumulative risk assessment method in evaluating risk of combined exposure of chemicals, based on the exposure data of lead and cadmium in typical beverage consumers.

Methods Concentration data of lead and cadmium of beverages and beverage consumption data were used to calculate beverage exposure of lead and cadmium among three groups of beverage consumers. The scientific literature was used to obtain the toxicological data and health guideline values of lead and cadmium, and the control level of heavy metals in beverages was assumed to be less than 5% of the health guideline value. Based on the principle of grading assessment, the cumulative risk assessment method of hazard index (HI), target-organ toxicity dose (TTD) and weight-of-evidence (WOE) were used to assess the combined exposure risk of lead and cadmium, and also compared with the result of single substance exposure. **Results** In comparison with 5 percent of the health guideline value, middle school students exposed to lead through beverage exceeded this value. The result of HI method showed that the HI values of the middle school and college students' beverage consumers were greater than 1. The result of TTD method showed that the HI values of combined exposure of lead and cadmium to kidney were greater than 1 in three groups. For the cardiovascular and neurological system, only HI value of middle school students was greater than 1. For other endpoints, the HI values of the three groups were less than 1. The result of WOE method showed that the adjusted HI values for the interaction between lead and cadmium exposed to the cardiovascular and nervous system in middle school students were greater than 1. **Conclusion**

Different cumulative risk assessment method could be used to assess the cumulative risk of combined exposures to different

收稿日期: 2018-04-04

基金项目: 国家自然科学基金项目(81273081)

作者简介: 毛伟峰 女 博士生 研究方向为食品中化学物风险评估 E-mail: maoweifeng@cfsa.net.cn

通信作者: 刘兆平 男 研究员 研究方向为卫生毒理学 E-mail: liuzhaoping@cfsa.net.cn

chemicals in foodstuffs. The appropriate method could be selected using the principle of grading assessment based on the adequacy of supportive data and management needs.

Key words: Lead; cadmium; heavy metal; food contaminants; combined exposure; cumulative risk assessment; risk assessment

累积风险评估(cumulative risk assessment)是毒理学界和食品安全领域的研究热点,可对不同化学物质同时暴露的总体健康效应或风险进行综合评价,其主要基础是机体每天暴露于多种化学物质,这些化学物质可能通过不同机制产生联合作用,增加或降低单一化学物质的健康效应;因此,传统的单一化学物质的风险评估方法已难以精确阐明不同化学物质同时存在带来的健康风险问题^[1-2]。为了更加科学地评估食品中各类化学物质的总体健康风险,需要开展化学物质联合暴露的累积风险评估方法研究。

国际上先后提出了一些基于多种化学物质联合暴露的累积风险评估模型,如基于剂量相加假设的危害指数(hazard index, HI)法、靶器官毒性剂量(target-organ toxicity dose, TTD)法、相对效能因子法、证据权重(weight-of-evidence, WOE)法等^[3]。这些方法所需要的毒性参数和信息有所不同。本研究利用2014年我国不同地区主要不同预包装市售饮料中铅和镉含量的调查分析,并结合2013年中国居民饮料酒、饮料消费状况调查数据,开展我国典型人群饮料中铅和镉累积风险评估的研究,探讨建立一种能有效评价多种物质联合暴露总体效应的累积风险评估方法,为累积风险评估方法研究提供技术积累。

1 资料与方法

1.1 数据来源

1.1.1 饮料中铅和镉含量数据

561条饮料中铅和镉含量数据主要来自2014年专项检测数据,采样地点覆盖全国16个省和直辖市。所有样品铅和镉的测定参考QB/T 4711—2014《黄酒中无机元素的测定方法 电感耦合等离子体质谱法和电感耦合等离子体原子发射光谱法》^[4],并采取严格的质量控制。未检出数值根据世界卫生组织(WHO)提出的“食品中低水平污染物可信评价”原则处理^[5]。

1.1.2 饮料消费量数据

典型人群(包括1 218名中学生、405名大学生和222名白领)的饮料消费量数据来自国家食品安全风险评估中心2013年中国居民饮料酒、饮料消费状况调查数据。饮料种类包括果蔬汁饮料、含乳饮料、碳酸饮料、茶饮料、植物蛋白饮料和特殊用途饮

料。采用过去24 h回顾调查法获得消费者的消费量数据和个体体重数据。

1.1.3 毒理学数据

采用“铅”“镉”“毒性”“lead”“cadmium”“toxicity”等关键词,在世界卫生组织、欧洲食品安全局和有毒物质和疾病登记署等国际组织网站或中国知网和PubMed等文献数据库中检索,获得铅和镉非致癌效应主要作用终点、各作用终点的靶器官毒性剂量以及健康指导值等方面数据。

1.2 方法

1.2.1 暴露量计算方法

本次评估采用简单分布模型,以饮料消费量数据中每一个调查对象的个体体重和对各类饮料的消费量数据为基础,结合不同类别饮料中铅和镉的含量数据,计算饮料消费者个体每天每公斤体重铅和镉的摄入量,其公式为:

$$Exp = \sum_{i=1}^n \frac{(F_i \times C_i)}{W_i}$$

其中:Exp为某个体的每日每公斤体重铅和镉摄入量,μg/kg BW;F_i为个体第i种饮料的消费量,g/d;C_i为第i种饮料中铅和镉的平均含量,mg/kg;W_i为个体体重,kg。

1.2.2 累积风险评估方法

采用分级原则开展累积风险评估。先从低级别的累积风险评估方法进行评估,如不能满足需求再根据数据的充分性和评估要求逐级提高评估级别。为便于计算和比较,本研究假定来源于饮料的铅和镉的贡献率占健康指导值的5%。

1.2.2.1 HI法

HI是食品中各化合物暴露水平(Exp)与其参考值或健康指导值(RV)的比值之和,即危害商(HQ)之和,公式为:

$$HI = \sum_{i=1}^n HQ_i = \sum_{i=1}^n \frac{Exp_i}{RV_i}$$

当HI < 1时,认为风险是可以接受的;HI > 1时,认为风险是不可以接受的^[6]。

对于铅和镉的健康指导值,联合国粮农组织/世界卫生组织食品添加剂联合专家委员会(JECFA)选择成年人心血管效应(收缩压升高)作为铅毒性最敏感作用终点,其基准剂量下限值(BMDL₀₁)为1.3 μg/kg BW^[7];选择β₂-微球蛋白(B₂M)作为镉最适标志物,其每月可耐受摄入量(PTMI)为25 μg/kg BW^[7]。

1.2.2.2 TTD 法

TTD 法是一种对 HI 法修正和改进,针对特定毒性作用终点的健康风险评估方法。需考虑每个化学物质基于每一个作用终点的健康效应,然后结合暴露水平计算基于每一个特定作用终点效应的 HQ 和 HI 值^[8]。HI < 1 时,认为风险是可以接受的;反之则认为风险是不可以接受的。

1.2.2.3 WOE 法

根据混合物交互作用(拮抗和协同作用)的信息,计算过程中使用 WOE 法,赋予分值进行量化,对每一个物质的 HQ 进行校正,公式为:

$$HI_{BININT} = HI_{add} \times UF^{BINWOE_N}$$

其中, HI_{BININT} 为交互作用校正后的 HI; HI_{add} 为基于剂量相加的 HI; UF 为不确定系数,一般默认为 10; $BINWOE_N$ 是交互作用分值和数据质量分值的乘积^[8]。当 $HI_{BININT} < 1$ 时,认为风险是可以接受的,反之则认为风险是不可以接受的。

2 结果

2.1 典型人群饮料消费者铅和镉单独暴露的风险评估

计算不同人群饮料消费者通过饮料摄入铅和镉的暴露水平。中学生每天通过饮料摄入铅的平均暴露量为 77.78 ng/kg BW, 高于 5% 的健康指导值,大学生和白领人群每天通过饮料摄入铅的平均暴露量为 62.26 和 35.18 ng/kg BW, 均低于 5% 的健康指导值;中学生、大学生和白领人群每天通过饮料摄入镉的平均暴露量分别为 6.29、5.50 和 3.60 ng/kg BW, 均低于 5% 的健康指导值。

2.2 典型人群饮料消费者金属元素的累积风险评估结果

2.2.1 基于 HI 法的 HI 值

针对铅和镉的最敏感作用终点,计算获得其 HQ 值,并计算各人群的 HI 值,具体结果见表 1。不同人群 HQ_{Pb} 值均大于 HQ_{Cd} 值,提示铅对人群的危害相对高于镉。中学生和大学生饮料消费者的 HI 值均 > 1,且铅和镉的 HQ 值均 > 0.10,需对铅和镉可能产生的加和或交互效应作出进一步的评价。

表 1 饮料消费者铅和镉的累积暴露结果(HI 法)

Table 1 Cumulative exposure results of lead and cadmium in different beverage consumers(HI)

人群	HQ _{Pb}	HQ _{Cd}	HI
中学生消费者	1.20	0.15	1.35
大学生消费者	0.96	0.13	1.09
白领人群消费者	0.54	0.09	0.69

2.2.2 TTD 法修正的 HI 值

对于铅和镉,其非致癌效应作用终点主要是心血管系统、神经系统、肾脏、血液和睾丸,针对每一种化学物质的靶器官毒性剂量,计算获得相应的 HQ 值和 HI 值,具体结果见表 2。对作用终点肾脏,各人群的 HI 值均 > 1,且 $HQ_{Pb} > HQ_{Cd}$,铅的危害相对高于镉;对心血管系统和神经系统,只有中学生的 HI 值 ≥ 1;对于其他作用终点,各典型人群的 HI 值均 < 1。

2.2.3 WOE 法修正的 HI 值

根据已有的研究结果^[9],获得相应的 BINWOE 分值,基于交互作用校正后,计算各典型人群饮料中铅和镉的累积暴露 HI_{int} 值,具体见表 3。对于中学生饮料消费者,考虑铅和镉的交互作用后,作用终点为心血管系统和神经系统时,其 $HI_{int} > 1$;对于

表 2 饮料消费者铅和镉的累积暴露结果(TTD 法)

Table 2 Cumulative exposure results of lead and cadmium in different beverage consumers(TTD)

人群	作用终点	铅		镉		HI
		TTD /(μg/kg BW)	HQ _{Pb}	TTD /(μg/kg BW)	HQ _{Cd}	
中学生消费者	心血管系统	1.30 ^[7]	1.20	5.0 ^[9]	0.03	1.23
	血液	4.17 ^[9]	0.37	0.80 ^[9]	0.16	0.53
	神经系统	4.17 ^[9]	0.37	0.20 ^[9]	0.63	1.00
	肾脏	0.63 ^[10]	2.47	0.83 ^[7]	0.15	2.62
	睾丸	16.67 ^[9]	0.09	3.00 ^[9]	0.04	0.13
大学生消费者	心血管系统	1.30 ^[7]	0.96	5.0 ^[9]	0.02	0.98
	血液	4.17 ^[9]	0.30	0.80 ^[9]	0.14	0.44
	神经系统	4.17 ^[9]	0.30	0.20 ^[9]	0.55	0.85
	肾脏	0.63 ^[10]	1.98	0.83 ^[7]	0.13	2.11
	睾丸	16.67 ^[9]	0.07	3.00 ^[9]	0.04	0.11
白领人群消费者	心血管系统	1.30 ^[7]	0.54	5.0 ^[9]	0.01	0.55
	血液	4.17 ^[9]	0.17	0.80 ^[9]	0.09	0.26
	神经系统	4.17 ^[9]	0.17	0.20 ^[9]	0.36	0.53
	肾脏	0.63 ^[10]	1.12	0.83 ^[7]	0.09	1.21
	睾丸	16.67 ^[9]	0.04	3.00 ^[9]	0.02	0.06

表3 不同人群铅和镉累积暴露结果(WOE法)

Table 3 Cumulative exposure results of lead and cadmium in different beverage consumers(WOE)

人群	作用终点	铅		镉		HI _{int}
		镉对铅 BINWOEs ^[9]	HQ _{int铅}	铅对镉 BINWOEs ^[9]	HQ _{int镉}	
中学生消费者	心血管系统	0	1.20	0	0.03	1.23
	血液	-0.23	0.22	0	0.16	0.38
	神经系统	+0.1	0.47	0	0.63	1.10
	肾脏	-0.71	0.48	0	0.15	0.63
	睾丸	+0.71	0.46	+0.71	0.21	0.67
大学生消费者	心血管系统	0	0.96	0	0.02	0.98
	血液	-0.23	0.18	0	0.14	0.32
	神经系统	+0.1	0.38	0	0.55	0.93
	肾脏	-0.71	0.39	0	0.13	0.52
	睾丸	+0.71	0.36	+0.71	0.21	0.56
白领人群消费者	心血管系统	0	0.54	0	0.01	0.55
	血液	-0.23	0.10	0	0.09	0.19
	神经系统	+0.1	0.21	0	0.36	0.57
	肾脏	-0.71	0.22	0	0.09	0.31
	睾丸	+0.71	0.21	+0.71	0.10	0.31

心血管系统, HQ_{int铅} 远远大于 HQ_{int镉}, 且 HQ_{int铅} > 1, 表明对心血管的系统主要不良作用是由铅造成的; 对于神经系统, HQ_{int铅} < HQ_{int镉}, 说明镉的危害高于铅。而对于其他人群, 考虑了铅和镉的交互作用后所有作用终点 HI_{int} 值均 < 1。

3 讨论

本研究结果表明, 对铅和镉暴露单独进行评估, 且以健康指导值的 5% 进行判定, 饮料中铅暴露对中学生饮料消费者存在一定的健康风险。对铅和镉的联合暴露进行累积风险评估后, HI 法评估结果发现, 铅和镉的联合暴露对中学生和大学生饮料消费者均存在一定健康风险。TTD 法评估结果发现, 铅和镉的联合暴露对 3 类人群的肾脏均存在一定健康风险, 对心血管系统和神经系统, 仅提示中学生人群存在一定的健康风险。而 WOE 法评估结果则发现, 铅和镉的联合暴露只对中学生饮料消费者的心血管系统和神经系统存在一定的健康风险。

以上应用的每一种累积风险评估方法都有其应用条件和限制, 选择不同累积方法需根据不同的情形, 引入不同的参数。本研究探索性的对化学物质联合暴露采用分级的原则开展累积风险评估。将铅和镉作为 2 种化合物的混合物, 首先应用低级别的评估方法 HI 法, 判断铅、镉的 HQ 值是否大于 0.1, 若大于 0.1, 需对其加和或交互效应作出进一步的评价; 再针对铅、镉每一个作用终点的健康效应, 用 TTD 法对 HI 法进一步修正和改进; 最后基于铅、镉不同的毒性作用模式, 应用 WOE 法对其交互效应(协同作用或拮抗作用)作出进一步的评价^[8]。

目前, 国际上和国内对食品中化学物质进行累积风险评估的方法(如 HI 法)大多是基于“剂量相加”的假设的前提下进行的^[11-12]。这种方法相对保守且数据要求简单, 对于具有共同毒性作用机制的化学物质同时暴露的累积风险评估, 剂量相加是最合适的方法。但不可否认的是, 这种方法存在较大的不确定性, 特别是对具有交互作用的化学物质进行累积风险评估时, 丢失的关键信息较多, 获得结果也有争议。本研究在应用了 TTD 法和 WOE 法后, 评估结果和 HI 法存在一定的差异, 说明基于剂量相加假设的累积风险评估模型(如 HI 法)尚存在不足之处, 评估具有交互作用的化学物质联合暴露风险时, 可能会存在低估或高估的情况。同时基于交互作用的累积风险评估方法也存在着缺点, 包括只对暴露的化学混合物质的潜在风险提供了一个数值评分, 会受到“主观评估”的影响等^[13]。且该方法需要参数较多, 方法适用性较低。目前, 国际上推荐使用更高级的累积评估方法生理毒物代谢动力学模型(PBTK)^[3], 是未来风险评估领域研究的重要方向。

特别需要说明的是, 本研究中未包括所有食品, 假定来源于饮料的铅和镉的贡献率为 5%, 一方面基于世界卫生组织对镉等物质评估时, 将来源于饮用水的暴露贡献率设为 10%^[14], 另一方面也综合考虑了既往的研究结果^[15], 同时, 也为了满足累积风险评估方法研究过程中所需要的假设。下一步还需要根据管理需要, 研究不同类别食品健康指导值的贡献比例问题。此外, 本研究也未考虑空气、皮肤和吸入等其他途径的暴露水平。

总之, 不同累积风险评估方法可用于评估食品中不同化学物质联合暴露的累积风险, 选择方法时

要充分考虑每种方法的应用条件与限制,并根据支持数据的充分性和风险管理的需要,采用分级评估原则选择合适的累积风险评估方法。

参考文献

- [1] FERON V J, VAN VLIET P W, NOTTEN W R F. Exposure to combinations of substances: a system for assessing health risks [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2004, 18(3): 215-222.
- [2] World Health Organization. Food consumption and exposure assessment of chemicals: report of FAO/WHO consultation on food consumption and exposure assessment of chemicals [R]. Geneva: WHO, 1997.
- [3] EFSA. International frameworks dealing with human risk assessment of combined exposure to multiple chemicals [EB/OL]. 2013 [2018-01-11]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3313/pdf>.
- [4] 中华人民共和国工业和信息化部. 黄酒中无机元素的测定方法 电感耦合等离子体质谱法和电感耦合等离子体原子发射光谱法: QB/T 4711—2014 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2014.
- [5] 王绪卿, 吴永宁, 陈君石. 食品污染监测低水平数据处理问题 [J]. *中国预防医学杂志*, 2002, 36(4): 278-279.
- [6] U. S. Environmental Protection Agency. Guidance on cumulative risk assessment of pesticide chemicals that have a common mechanism of toxicity [Z]. Washington D. C, 1999.
- [7] FAO/WHO. Safety evaluation of certain food additives and contaminants [R]. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2011.
- [8] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Guidance manual for the assessment of joint toxic action of chemical mixtures [EB/OL]. 2004 [2018-01-11]. <https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-ga/ipga.pdf>.
- [9] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Interaction profile for: arsenic, cadmium, chromium, and lead [EB/OL]. 2004 [2018-01-11]. <https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-metals1/ip04.pdf>.
- [10] EFSA. Scientific opinion on lead in food [EB/OL]. (2010-03-18) [2018-01-11]. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1570>.
- [11] 陈晨, 钱永忠. 农药残留混合污染联合效应风险评估研究进展 [J]. *农产品质量与安全*, 2015(5): 49-53.
- [12] 隋海霞, 王珊, 杨大进, 等. 我国成人饮白酒者抗雄激素作用样邻苯二甲酸酯类物质的累积风险评估 [J]. *中国食品卫生杂志*, 2015, 27(4): 451-455.
- [13] SCCS, SCENHIR, SCHER. Toxicity and assessment of chemical mixtures [Z/OL]. 2012 [2018-01-11]. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_155.pdf.
- [14] HOWD R A, BROWN J P, FAN A M. Risk assessment for chemicals in drinking water: estimation of relative source contribution [C]. The 43rd annual meeting of the society of toxicology, Baltimore, Maryland, 2004: 21-25.
- [15] 毛伟峰, 杨大进, 隋海霞, 等. 中国成人居民膳食铅暴露风险评估 [J]. *中国食品卫生杂志*, 2016, 28(1): 107-110.

· 公告 ·

关于发布《中国居民膳食营养素参考摄入量 第2部分:常量元素》等5项推荐性卫生行业标准的通告

现发布《中国居民膳食营养素参考摄入量 第2部分:常量元素》等5项推荐性卫生行业标准,编号和名称如下:

WS/T 578.2—2018 中国居民膳食营养素参考摄入量 第2部分:常量元素

WS/T 578.4—2018 中国居民膳食营养素参考摄入量 第4部分:脂溶性维生素

WS/T 578.5—2018 中国居民膳食营养素参考摄入量 第5部分:水溶性维生素

WS/T 600—2018 人群叶酸缺乏筛查方法

WS/T 601—2018 妊娠期糖尿病患者膳食指导

上述标准自2018年11月1日起施行。

特此通告。

国家卫生健康委员会
二〇一八年四月二十七日

(相关链接: <http://www.nhfpc.gov.cn/fzs/s7852d/201805/54cef4d4127fa40e2b834c55e84960403.shtml>)