

化学物质 健康风险评估 的理论与应用

曹红斌 © 著



气象出版社
China Meteorological Press

内容简介

本书在介绍环境风险评价的基本理论及方法的基础上,结合科研实践重点阐述了环境风险评价理论在食品安全评价、区域健康风险评价及环境标准制定与修订三个方面的应用。在食品安全评价方面,介绍了食品消费数据调查、膳食暴露调查及膳食暴露评价方法及研究实例,提出了基于食品产地环境监测数据和食品流通分析的膳食暴露风险评价方法,便于从产地源头上控制污染保证食品安全。在区域健康风险评价方面,介绍了多种污染物混合暴露情况下的累积健康风险评价方法及研究实例,涉及主要健康危害污染物的筛选、多种污染物的联合毒性作用及累积健康风险评价方法等内容。在环境标准制定与修订方面,主要介绍了基于健康风险评价的环境基准推导的理论及方法,并通过研究实例介绍了健康风险评价理论在食品及药品安全标准制定、环境标准制定以及现有标准妥当性检验方面的应用。

本书可供环境科学及风险分析领域的研究人员、环境管理部门及高等院校师生参考。

图书在版编目(CIP)数据

化学物质健康风险评价的理论与应用/曹红斌著.

—北京:气象出版社,2012.3

ISBN 978-7-5029-5452-9

I. ①化… II. ①曹… III. ①化学物质-环境质量评价-风险评价 IV. ①06②X820.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 036913 号

出版发行:气象出版社

地 址:北京市海淀区中关村南大街 46 号

总 编 室:010-68407112

网 址:<http://www.cmp.cma.gov.cn>

责任编辑:张盼娟

封面设计:博雅思企划

印 刷:北京京科印刷有限公司

开 本:710 mm×1000 mm 1/16

字 数:239 千字

版 次:2012 年 3 月第 1 版

定 价:30.00 元

邮政编码:100081

发 行 部:010-68407948

E-mail: qxcbs@cma.gov.cn

终 审:章澄昌

责任技编:吴庭芳

印 张:11.5

印 次:2012 年 3 月第 1 次印刷

前 言

随着现代化工业的高速发展,各种化学物质的生产日益广泛,越来越多的化学物质被排放到自然界中,造成了严重的环境污染。环境污染反过来又危害人类自身的健康,因环境污染导致的癌症、呼吸道疾病、心血管疾病等的发病率正在增加,这些疾病不但给个人和家庭带了痛苦,降低了人口质量,也给国家和社会带来了负担。因此,化学污染物暴露的人群健康风险评价是一项重要而有意义的工作,是合理有效地实施环境对策和环境风险管理的重要前提。

环境中的污染物种类繁多,毒性效应差别很大。在自然界的迁移、转化及富集规律的不同,导致其在大气、土壤、水、作物中的浓度各异,加之暴露于污染环境中的人群在个体特征及敏感性、暴露持续时间、暴露途径等方面存在差异,使得对化学污染物暴露的健康风险进行准确而客观的评估成为环境风险研究领域的学者一直以来的研究目标。特别是多种污染物同时暴露情形下的累积健康风险评估是环境管理的需求,也是健康风险评价的热点和难点问题。

自 1983 年美国国家研究委员会首次发布评价指南以来,环境风险评价被广泛应用于新化学物质审查、环境标准制定、环境政策评价等环境管理实践中。世界卫生组织、欧盟,以及美国、日本等发达国家的环境标准都是基于环境风险评价理论制定与修订的。我国也认识到环境风险评价在环境管理中的重要性,在国家或部门的一些法规及管理制度中已经明确提出风险评价的内容,2009 年 6 月颁布的《食品安全法》就明确规定“食品安全风险评估结果是制定、修订食品安全标准和对食品安全实施监督管理的科学依据”。然而,基于环境风险评价结果制定环境标准方面的研究才刚刚起步。

本书作者自 1997 年在日本筑波大学攻读博士学位时起,开始涉足环境风险评价领域,在日本产业技术综合研究所及日本国立环境研究所工作期间,参与了甲苯详细风险评价报告书的起草以及日本二噁英类物质的暴露评价研究。回国后,在所承担的国家级及省部级课题的支持下,主要在区域多种污染物混合暴露下的累积健康风险评价、中药材的药材及产地环境污染物安全限量标准研究以及食品安全评价等方面开展了相关工作。通过这些工作,在环境风险评价理论及其在环境管理中的应用方面,取得了一定的研究成果。

本书选取了部分研究成果进行重点介绍,内容主要涉及食品安全评价、区域累积健康风险评价及环境基准制定的基础研究。在食品安全评价方面,基于农副产品产地环境浓度及农副产品的流通统计数据或食品流通模型,建立了消费地居民农副产品中化学污染物暴露量与产地环境污染状况的相关关系。为进一步通过控制产地的环境污染,从源头上降低化学污染物的膳食暴露风险提供了有效方法及数据支撑。在区域

环境风险评价方面,根据我国发达地区乡镇工业、农业、生活污染等多种来源多种污染物混合暴露的特点,研究了区域主要健康污染物筛选方法、考虑多种物质的联合毒性作用,采用靶器官毒性剂量法及证据权重法探索了区域混合污染下的乡镇居民健康风险综合评价方法。在标准制定方面,通过污泥农用导致的重金属膳食暴露的风险评估,考察了国家农用污泥及土壤污染物控制标准的妥当性;针对中药的服用规律,确定了中药材黄芩中砷的安全浓度限值;通过盆栽实验确定了药材黄芩对土壤中类金属砷的生物浓缩系数,考察了砷对药材生长及药效成分累积的影响,推得黄芩药材种植土壤砷的安全浓度限值,为其他中药材或农作物有害物质限量标准及其种植土壤安全限量标准的制定提供了方法借鉴。另外,结合区域健康风险评价研究,开发了健康风险评价软件,集成了毒性数据库、化学物质理化性质数据库及模型库,可针对多种暴露途径计算致癌风险、非致癌风险及预期寿命损失。该软件可以满足环境管理者、风险评价专业人员及一般居民等多层次用户的需求。

本书共包括六章内容。第一章介绍了环境风险评价的发展历程、应用现状及本书的重点研究内容;第二章从危害识别、毒性评价、暴露评价及风险表征4个方面介绍了健康风险评价的基本理论和方法;第三章至第五章分别介绍了环境风险评价在食品安全、区域健康风险评价及环境基准及标准制定方面的应用。其中,第三章介绍了食品安全评价中的食品消费数据调查、膳食暴露调查和膳食暴露评价方法及研究实例,提出了基于食品产地环境监测数据和食品流通分析的膳食暴露风险评价方法,便于从产地源头上控制污染保证食品安全。第四章介绍了区域范围多种污染物混合暴露情况下的累积健康风险评价方法及研究实例,涉及主要健康危害污染物的筛选、多种污染物的联合毒性作用及累积健康风险评价方法方面的内容。第五章主要介绍了基于健康风险评价的环境基准推导的理论及方法,并通过研究实例介绍了健康风险评价理论在环境标准制定及现有标准妥当性检验方面的应用。第六章的重点是健康风险评价软件的开发,该软件可针对多种暴露途径计算致癌风险、非致癌风险及预期寿命损失。

本书所包含的主要研究工作得到国家“十一五”科技支撑计划项目(2006BAJ10B03)、国家自然科学基金项目(40871231)、国家科技部科技重大专项(2009ZX09502-026)及北京师范大学自主基金重点项目的资助。参与本书写作的人员及其负责的内容为:第一章(曹红斌、姜阳)、第二、三章(曹红斌)、第四章(曹红斌、贾宜静)、第五章(曹红斌、蒋瑜)、第六章(张郡),全书由曹红斌完成统稿。

在研究过程中,曾得到北京师范大学陈晋教授、日本筑波大学池田三郎名誉教授、日本国立环境研究所铃木规之研究员、樱井健郎研究员等的指导。在本书的写作过程中,得到蒋艳雪、朱美霖、崔斌等的协助。在此表示衷心的感谢。

环境风险评价理论及其在环境管理方面的应用已经受到广泛重视,国内外学者开展了大量研究,本书仅仅是作者在该领域所做的一些探索和实践,其中必定有许多值得探讨之处,且由于时间和能力所限,书中难免存在不妥及疏漏之处,敬请读者批评指正。

目 录

前 言

第一章 绪 论 (1)

 第一节 环境风险评价的发展历程 (1)

 第二节 环境风险评价的应用现状 (3)

 第三节 本书重点研究内容 (5)

第二章 健康风险评价基本理论 (8)

 第一节 危害识别 (8)

 第二节 毒性评价 (9)

 第三节 暴露评价..... (16)

 第四节 风险表征..... (22)

第三章 食品安全评价..... (31)

 第一节 食品消费数据调查..... (31)

 第二节 膳食暴露调查..... (32)

 第三节 膳食暴露评价..... (35)

 第四节 案例研究..... (37)

第四章 区域健康风险评价..... (69)

 第一节 确定主要健康危害污染物..... (70)

 第二节 多种污染物的联合毒性作用..... (73)

 第三节 复合生理药代动力学模型..... (75)

 第四节 多种污染物的累积健康风险..... (78)

 第五节 研究实例..... (82)

第五章 环境基准制定与修订 (104)

 第一节 环境基准的制定依据 (104)

 第二节 基准推导的理论与方法 (104)

 第三节 国内外环境基准现状 (116)

 第四节 案例研究 (127)

第六章 健康风险评价系统设计与实现 (153)

 第一节 健康风险评价系统概要设计 (153)

 第二节 健康风险评价系统详细设计和实现 (153)

 第三节 系统简明使用说明 (166)

第一章 绪 论

第一节 环境风险评价的发展历程

风险指不希望看到的事情(结果、影响)发生的概率。该定义包含两个要素即发生的可能性和影响的严重性。环境风险指人类活动所产生的环境负荷对环境造成影响的可能性。广义上的环境风险评价是指评估由于人类的各种社会经济活动所引起或面临的危害(包括自然灾害)对人体健康、社会经济、生态系统等可能造成的损失,并据此进行管理和决策的过程。狭义上的环境风险评价通常指对有毒有害化学物质(包括环境化学物质、放射性物质等)危害人体健康和生态系统的影响程度进行概率评估,并提出降低环境风险的方案 and 对策。

环境风险评价的发展历程按时间顺序大体可分为以下三个阶段。

第一阶段 20 世纪 30 年代到 60 年代,即环境风险评价的萌芽阶段。此时的环境风险评价内涵不甚明确,仅采取毒性鉴定的方法应用在人体健康风险评价上。19 世纪末至 20 世纪四五十年代,环境污染引发的中毒事件逐渐增多,尤其是举世闻名的八大公害事件发生后,毒理学家和环境专家开始用毒物鉴定方法进行健康影响分析,这一阶段主要以定性研究为主。例如,20 世纪初关于致癌物的假定只能定性说明暴露于一定量的致癌物中会造成健康风险,直到 60 年代,环境毒理学家才开始用定量的方法进行低浓度暴露条件下的致癌风险评价。

第二阶段 20 世纪 70 年代到 80 年代,环境风险评价研究处于高速发展期,评价体系基本形成。健康风险评价以美国国家科学院(NAS)和美国环境保护署(USEPA)的成果最为丰富。这其中具有里程碑意义的文件是 1983 年 NAS 出版的《联邦政府风险评价管理》。该文件提出风险评价“四步法”,即危害识别、暴露评价、剂量—效应关系评价和风险表征,并成为环境风险评价的指导性文件,目前已被世界各国和国际组织普遍采用。之后,USEPA 根据红皮书制定并颁布了一系列技术性文件、准则和指南,包括 1986 年发布的《致癌风险评价指南》、《致畸风险评价指南》、《化学混合物的健康风险评价指南》、《发育毒物的健康风险评价指南》、《暴露评价指南》和《Superfund 场地健康评价手册》,1988 年发布的《系统毒物的健康评价指南》、《生殖毒性风险评价指南》等,并且此阶段出现了生物转运模型和肿瘤生物学模型,使得小剂量外推模型的分析更加客观和科学。另外,《Superfund 场地健康评价手册》的发布,标志着环境风险评价正在经历一个由单一污染物风险评价向多种污染物累积风险综合评价的转变。

1986 年的增补法案中明确指出在可能的条件下研究开发化学污染物复合暴露的健康效应评价方法。

随着重大环境污染事故的增多,人们在关注健康风险评价的同时,事故风险评价也逐渐成为环境风险评价的重点。一般认为事故风险评价沿三条线发展:一为概率风险评价,即在事故发生前预测环境风险,最具代表性的评价体系是美国原子能委员会(NRC)1975 年完成的《核电厂概率风险评价实施指南》,亦即著名的 WASH1400 报告,该报告系统地建立了环境风险评价的方法。二为实时后果评价,即研究事故发生期间有害物质的迁移轨迹及实时浓度分布。范例是中国 1989—1992 年开发的(秦山)核电厂事故应急实时剂量评价系统。三为事故后果评价,研究事故停止后对环境的影响。范例是 1988—1994 年由国际原子能机构(IAEA)及欧盟共同发起主持的有 20 多个国家参加的大型长期国际协调研究项目“核素在陆地、水体、城市诸环境中迁移模式有效性研究”(简称“VAMP”)。

第三阶段 20 世纪 90 年代以后,环境风险评价处于不断完善阶段,定量结构—活性相关方法(QSARs)成为健康风险评价常用的方法,并逐渐应用到环境化学、农药化学中。多种污染物复合暴露的累积风险受到更加广泛的关注。与此同时,生态风险评价逐渐成为新的研究热点。随着相关基础学科的发展,环境风险评价技术也不断发展,USEPA 对 80 年代出台的一系列评价技术指南进行了修订和补充,同时又出台了一些新的指南和手册。例如,1992 年版的《暴露评价指南》取代了 1986 年版;1998 年新出台了《神经毒物风险评价指南》,同年,在 1992 年生态风险评价框架的基础上,正式出台了《生态风险评价指南》。其他国家如加拿大、英国、澳大利亚等国也在 90 年代中期分别提出并开展了生态风险评价的研究工作。另外,欧盟 16 国于 1996 年完成《污染场地风险评价协商行动指南》,加强欧盟国家污染场地调查和治理的理论指导和技术交流。其他国家如加拿大、澳大利亚和波兰等国均采用美国提出的风险评价方法。值得关注的是,最近,美国《食品质量保护法》和《安全饮用水法修正案》也都增加了相关内容,要求针对所有膳食和非膳食暴露途径,考虑化学污染物复合暴露对人类健康的潜在影响。

而且,20 世纪 90 年代后期以来,一些学者认识到健康风险评价和事故风险评价的孤立发展带来的缺憾,提出应采用“综合风险评价”(Integrated Risk Assessment)。世界卫生组织(WHO)/联合国环境规划署(UNEP)定义其为“基于科学的方法,在一个评价下统一对人类、生物区和自然资源进行风险评估的过程”,因此人们对环境风险评价关注的范围超出了单纯的事故风险评价和健康风险评价,开始关注政策和人类活动失误所带来的政策风险和战略风险等综合风险。早在 1975 年 Water 就提出环境风险评价应包括对政策的意外失误的影响分析,Hilbom 把上述概念用到渔业发展中政策失败的后果分析中,这是环境风险评价的一大发展。吴晓青等对政策的环境风险问题的来源和后果进行研究后认为,政策所造成的环境破坏要远远大于建设项目所带来

的环境破坏。Gareth Llewellyn 提出战略环境风险评价, Slater 和 Jones 认为要对各种人为政策进行战略性评价, 并提出相应的概念模型。虽然环境风险评价已经发展到综合风险评价阶段, 但也仅仅是提出了一个概念模型, 研究还不完善, 对于如何衡量和评价目前还没有成型的标准和理论, 这将成为今后环境风险评价研究的重点。

我国的环境风险评价研究起步于 20 世纪 90 年代, 早期主要以介绍和应用国外的研究成果为主, 并没有一套适合中国的有关风险评价程序和方法的技术性文件。1989 年 3 月国家环保局成立了有毒化学品管理办公室, 组织有毒化学品的风险评价。1989—1992 年, 由胡二邦主持完成的秦山核电厂事故应急实时评价系统, 是我国第一部比较完备的环境风险评价案例。20 世纪 90 年代以后, 在一些国家部门的法规和管理制度中已经明确提出风险评价的内容。国家环保局于 1990 年下发第 057 号文, 要求对重大环境污染事故隐患进行环境风险评价。在我国 90 年代的重大项目环境影响报告中也普遍开展了环境风险的评价, 尤其是世界银行和亚洲开发银行贷款项目的环境影响报告中均要求必须包含有环境风险评价的章节。1993 年, 国家环保局颁布的《中华人民共和国环境保护行业标准《环境影响评价技术导则(总则)》(HJ/T2.1—1993)规定: 对于环境风险事故, 在有必要且具备条件时, 应进行建设项目的环境风险评价或环境风险分析。同时, 该导则也指出“目前环境风险评价的方法尚不成熟, 资料的收集及参数的确定尚存在诸多困难”。1997 年国家环保局、农业部、原化工部联合发布的《关于进一步加强农药生产单位废水排放监督管理的通知》规定: 新建、扩建、改建生产农药的建设项目必须针对生产过程中可能产生的水污染物, 特别是特征污染物进行风险评价。2001 年原国家经贸委发布的《职业安全健康管理体系指导意见》和《职业安全健康管理体系审核规范》中也提出“用人单位应建立和保持危害辨识、风险评价和实施必要控制措施的程序”, “风险评价的结果应形成文件, 作为建立和保持职业安全健康管理体系中各项决策的基础”。我国于 2009 年 6 月颁布的《食品安全法》也明确规定“食品安全风险评估结果是制定、修订食品安全标准和对食品安全实施监督管理的科学依据”。

第二节 环境风险评价的应用现状

1. 在化学品上市审查中的应用

鉴于目前人类使用的食品添加剂、化学日用品、化妆品、有机溶剂、农药及其他有毒有害化学物质中有很多能导致人类和动物癌变、畸变、基因突变和雌性化, 使得化学品的健康风险评价日益受到政府、专家和公众的关注。在 20 世纪 70 年代, 国外就制定了一系列有毒物质或新化学品的管理法规。例如, 2005 年以来, USEPA 在执行《有毒物质控制法》新化学物质申报评审过程中, 将 PBT 类物质单独划为一个特定类别进行风险评价, 以确保从源头上控制和减少这类物质的生产和使用。2006 年 12 月, 欧

盟颁布了《关于化学品登记、评估、批准和限制条例》(REACH 条例),对 CMR 类、PBT 类等引起高度关注的化学物质实行登记、风险评价以及审核批准制度,只有获得欧盟委员会批准才能生产、进口、销售和使用。

而与之相适应的化学品风险评价技术,也很快得到发展并趋向规范化。如联合国国际化学品安全规划机构(IPCS)编制的《化学品风险评价:人类健康风险、环境风险和生态风险评价指导文件(1999 年)》,USEPA 颁布的《化学混合物风险评价导则》、《生态风险评价导则》、《致癌物质风险评价导则》和《(化学品风险)社会经济分析导则》等化学品健康和环境风险评价导则文件,欧盟委员会颁布了《关于人体健康和环境风险评价指南文件》、《执行欧盟危险物质指令(79/831/EEC 和 92/32/EEC)决策指导手册》和《关于高关注化学物质鉴别和登记文书准备的导则》等指南文件。这些技术规范和导则在化学品环境管理方面都发挥着重要的技术支撑作用。

2. 在标准制定中的应用

美国《大气净化法》虽然未根据风险评价确定的可允许风险水平制订环境目标值,但规定排放削减对策实施 8 年内对剩余风险进行评价,若个人一生的最大暴露风险超过 1×10^{-6} ,就要采取更严格的治理措施。《安全饮用水法》依据风险评价理论制订了健康目标值 MCLG,并在此基础上进一步考虑了社会、经济、技术方面的因素,制订了基准值 MCL,并要求强制执行。

世界卫生组织(WHO)以个人一生暴露所增加的致癌风险为 1×10^{-5} 为基准,制订了饮用水污染物的允许浓度指标值。日本 1993 年在对自来水水质标准进行修订时,针对包含致癌物质在内的一般有机化合物,消毒副产品及农药,明确了“以一生连续饮用也不会对人类健康产生影响为准则,充分考虑安全性来设定基准值”的原则。其中,新化学物质的基准值,大多参照世界卫生组织(WHO)的饮用水水质指南设定,致癌化学物质事实上是以一生致癌概率为 1×10^{-5} 为依据确定的。

日本在第一次根据风险水平确定自来水水质基准值的 3 年后,制订大气环境基准时,中央环境审议会的中期报告《有关今后的有害大气污染物质对策的做法》中明确了“对于没有阈值的物质,由暴露量预测的健康风险足够低时,实际上可视为安全的。以此为依据设定风险水平,并依据该风险水平相应地设定环境目标值是妥当的”基准值制定原则。随后的第二次报告中进一步明确了“现阶段,将一生风险水平 1×10^{-5} 设定为当前的目标值着手制订实施有害大气污染物质对策是恰当的”。这里的 1×10^{-5} 是根据日常生活中各种风险的大小、大气环境领域以外的目标风险水平并听取相关人士意见的基础上设定的。参照 1×10^{-5} 的一生暴露风险水平,苯的大气环境基准值设定为年平均值 $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

3. 在风险管理中的应用

1984 年印度博帕尔事故后各国开始对风险管理提出要求,1986 年美国通过《应急计划与社区知情权法》(EPCRA)并提出《应急计划技术指南》。1987 年,欧共体(CEC)

规定,有化学事故隐患的工厂必须进行环境风险评价。1990年亚洲开发银行提出解决环境评价中的不确定性问题,同时颁布了《环境风险管理》。近年来,许多发达国家将环境风险评价纳入环境管理的范畴,环境风险评价已经成为建设项目、区域开发和政策制订的环境影响评价的重要组成部分。1985年世界银行环境和科学部颁布了关于“控制影响场内外人员和环境重大危害事故”的导则和指南。1987年欧盟立法规定,对有可能发生化学事故危险的工厂必须进行环境风险评价。1988年联合国环境规划署(UNEP)制订了阿佩尔计划(APELL),以应对难以防范而又有可能对人类健康和生态环境造成严重危害的环境污染事故。1990年国家环保局发布第057号文,要求对重大环境污染事故隐患进行环境风险评价。20世纪90年代以后,在我国新建或拟建的具有重大环境污染事故隐患的建设项目(如化学工业、石油工业、核电工业、医药工业等)的环境影响报告普遍包含了环境风险评价的内容。目前,环境风险评价的重点集中在与经济开发项目相关的各种危害,包括有毒有害化学物质、放射性物质、易燃易爆物质、危及生命财产的机械设备故障、大型构筑物故障(如水坝)和生态危害(如富营养化)等。

4. 在风险交流中的应用

风险交流作为一门学科,从20世纪80年代的环境科学文献中可以见到相关的研究。根据世界卫生组织、联合国粮农组织《食品安全风险分析:国家食品安全管理机构应用指南》,风险交流是在风险分析全过程中,风险评估人员、风险管理人员、消费者、企业、学术界和其他利益相关方,就某项风险、风险所涉及的因素和风险认知,相互交换信息和意见的过程,内容包括风险评估结果的解释和风险管理决策的依据。2005年3月,美国食品药品监督管理局(FDA)发布了《FDA与公众的风险交流》。2007年11月5日,美国FDA又成立了由15名专家组成的风险交流顾问委员会,任期1~4年不等。该委员会的目的是就如何与公众更好地交流FDA监管药品的风险和效益,以更好地保护和促进公共健康。

综上所述,环境风险评价经历了从萌芽阶段到高速发展不断完善的过程。不同发展阶段关注点不同,解决的问题不同。在美国、欧洲、日本等发达国家,环境风险评价在化学品管理、标准制定、风险管理及风险交流等方面已经得到广泛应用。我国的环境风险评价研究起步较晚,虽然还没有一套适合中国的有关风险评价程序和方法的技术性文件,但很多学者已经开展了大量研究。

第三节 本书重点研究内容

笔者十余年来一直从事环境风险评价方面的研究,瞄准国际研究热点问题,从污染物环境管理的实际需求出发,在食品安全评价、污染物混合暴露下的区域环境风险评价、环境基准制定及环境标准的妥当性检验等方面进行了有益的探索,并开发了健康风险评价软件。

在食品安全评价方面,基于消费地食品消费量调查、食品中有毒有害化学物质分析,考察了经由食品摄入的健康风险。更加具有意义的工作是,分别采用农副产品流通统计数据及食品流通模型,确认了食品的产地信息,建立了消费地居民农副产品中有毒有害化学物质暴露量与产地环境污染状况的相关关系。为进一步通过控制产地的环境污染,从源头上降低有毒有害化学物质的膳食暴露风险提供了有效方法及数据支撑。

在区域环境风险评价方面,根据我国发达地区乡镇工业、农业、生活污染等多种来源、多种污染物混合暴露的特点,研究了区域主要健康污染物筛选方法、考虑多种物质的联合毒性作用,采用复合生理药代动力学模型(Physiologically Based Toxicokinetic Model, PBTK 模型)、靶器官毒性剂量法(Target-organ Toxicity Dose, TTD)及证据权重法(Weight-of-Evidence, WOE)对区域混合污染下的乡镇居民健康风险综合评价方法进行了探索。

在环境基准制定方面,笔者考察了符合《农用污泥中污染物控制标准》的污泥农用作物方式导致的农田土壤及农作物中重金属富集情况及食用农作物人群的健康风险。从保护人体健康的角度出发,基于健康风险评价理论考察了现行《农用污泥中污染物控制标准》及《土壤环境质量标准》的妥当性。另外,调查了中药材黄芩的入药方式及服用剂量,以正常服药条件下药材所含砷的健康风险在允许范围内为原则,确定中药材黄芩中砷的安全浓度限值;通过盆栽实验确定了药材黄芩对土壤中类金属砷的生物浓缩系数,考察了砷对药材生长及药效成分累积的影响,推得黄芩药材种植土壤砷的安全浓度限值,为其他中药材或农作物有害物质限量标准及其种植土壤安全限量标准的制定提供了方法借鉴。

另外,开发的健康风险评价软件,集成了毒性数据库、化学物质理化性质数据库及模型库,可以通过选择暴露途径,输入暴露参数,方便地计算暴露量、致癌风险和非致癌风险;也可以通过输入暴露量或体内剂量的几何均值和几何标准差,计算预期寿命损失(Loss of Life Expectancy, LLE)。该指标首先由日本学者提出,可以同时表征致癌物质及非致癌物质的健康损害。

本书在环境风险评价基本理论的基础上,分章节重点介绍上述研究工作。

参考文献

- 白志鹏,王珺,游燕. 2009. 环境风险评价[M]. 北京:高等教育出版社.
- 曹希寿. 1994. 区域环境风险评价与管理初探[J]. 中国环境科学, 14(6):465-470.
- 杜锁军. 2006. 国内外环境风险评价研究进展[J]. 环境科学与管理, 31(8):193-194.
- 韩蕃璠,樊永祥. 2010. 国外食品安全风险交流的方法学与应用[J]. 中华预防医学杂志, 44(9): 834-836.
- 胡二邦. 2000. 环境风险评价实用技术和方法[M]. 北京:中国环境科学出版社.
- 李政禹. 2009. 国外化学品环境管理和技术支撑体系发展概况(上)[J]. 化工环保, 29(5):420-425.
- 李政禹. 2009. 国外化学品环境管理和技术支撑体系发展概况(下)[J]. 化工环保, 29(6):504-508.

- 林玉锁. 1993. 国外环境风险评价的现状与趋势[J]. 环境科学动态, 1:8-10.
- 刘桂友, 徐琳瑜, 李巍. 2007. 环境风险评价研究进展[J]. 环境科学与管理, 32(2):114-118.
- 毛小苓, 赵智杰, 张辉. 1998. APELL 简介及在环境影响评价中的应用[J]. 环境科学, 19(增刊):1-5.
- 于丽. 2008. 风险评估、风险管理和风险交流三位成一体[J]. 中国处方药, (3):58-61.
- 中西準子, 蒲生昌志, 岸本充生, 宫本健一. 2003. 環境リスクマネジメントハンドブック. 東京: 朝倉書店.
- Canadian Council of Ministers of the Environment (CCME). 2001. Canada-wide standards for petroleum hydrocarbons in soil. Available: <http://www.ccme.ca>, 1-8.
- COLINCF. 1999. Assessing risk from contaminated sites: Policy and practice in 16 European countries. *Land Contamination and Reclamation*, 7(2):33-54.
- Congress of United States. 1996. Food Quality Protection Act Public Law 104170.
- Congress of United States. 1996. Safe Drinking Water Act Amendments. Available: <http://www.epa.gov/safewater/sdwa/text.html>.
- Congress of United States. 1986. Superfund Amendments and Reauthorization Act of 1986. Publ. No. 99-499.
- Eleonora W., Dawn I., Rafal K., *et al.* 2002. Human health risk assessment case study: An abandoned metal smelter site in Poland. *Chemosphere*, 47:507-515.
- Michael Fryer, Chris D. Collins, Helen Ferrier, Roy N. Colville, Mark. Nieuwenhuijsen. 2006. Human exposure modelling for chemical risk assessment: A review of current approaches and research and policy implications. *Environmental Science & Policy*, (9):261-274.
- National Environmental Protection Council (NEPC). 1999. Guideline on health risk assessment methodology. Available: <http://www.epa.gov.au>.
- NRC. 1994. *Science and Judgment in Risk Assessment* [M]. Washington, D. C. : National Academy Press.
- U. S. Federal. 1986. Guidelines for carcinogen risk assessment.
- U. S. NRC. 1975. Reactor Safety Study—An Assessment of Accident Risks in U. S. Commercial Nuclear Power Plants.
- U. S. NRC. 1983. *Risk assessment in the Federal Government, managing the process*. Washington, D. C. : National Academy Press.
- USEPA. 1986. Guidelines for developmental toxicity risk assessment.
- USEPA. 1986. Guidelines for exposure assessment.
- USEPA. 1986. Guidelines for mutagenicity risk assessment.
- USEPA. 1986. Guidelines for the health risk assessment of chemical mixtures.
- USEPA. 1986. Superfund Health Assessment Manual.
- USEPA. 1988. Guidelines for health assessment of systemic toxicants.
- USEPA. 1992. Guidelines for exposure assessment.
- USEPA. 1996. Guidelines for reproductive toxicity risk assessment.
- USEPA. 1998. Framework for ecological risk assessment.
- USEPA. 1998. Guidelines for neurotoxicity risk assessment.

第二章 健康风险评价基本理论

化学物质的健康风险评价主要包括危害识别、剂量—效应评价、暴露评价和风险表征 4 个步骤(图 2.1)。危害识别通过实验室、现场、临床、职业病及流行病学调查结果的分析,确定主要危害因子及其危害类别,确定评价终点。剂量效应评价主要通过动物毒性实验及流行病学调查,研究毒物的毒性作用机制,确定剂量—效应关系。暴露评价研究污染物在环境中的迁移转化及归趋,确定暴露人群及人群对环境中污染物的暴露途径,依据暴露浓度、持续时间等确定人群对污染物的暴露量。风险表征是综合剂量效应评价和暴露评价的结果,确定暴露人群的可能健康危害效应及健康风险。风险表征包含健康风险的定量估算与表达及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的不确定性的分析。本章将按照风险评价的 4 个步骤分别介绍健康风险评价的基本理论。

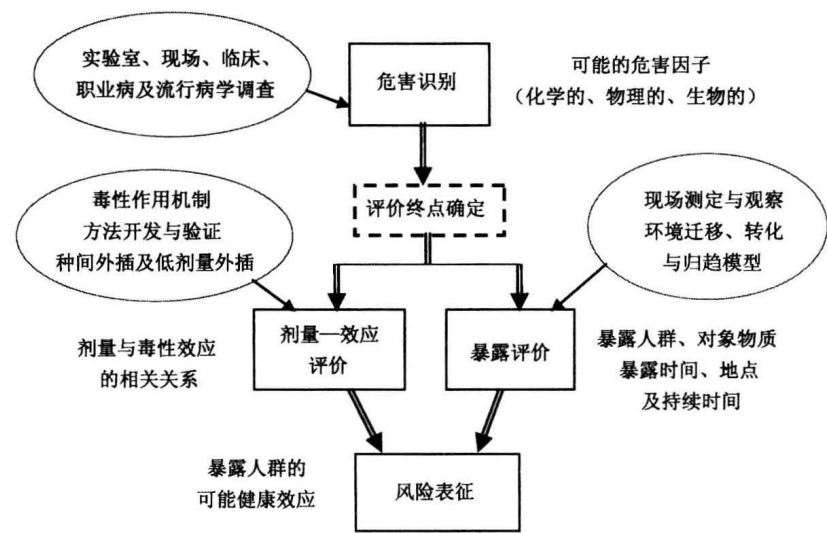


图 2.1 健康风险评价过程

第一节 危害识别

危害识别是根据污染物的理化特性和毒性资料,判定某种特定污染物是否会产生健康危害,并进一步确定其危害后果,如判定其是否具有致癌性等。危害识别阶段需要收集的资料主要包括该物质的理化性质、人群暴露途径与方式、构效关系、毒物代谢动力学特征、毒理学作用、短期生物学实验、长期动物实验及人群流行病学调查等方面

的资料。然后对收集的资料进行分析、整理和综合。

危害识别的主要任务是确定危害因子,以及危害因子对人类健康造成影响的种类。化学物质对人类的健康影响种类较多,主要取决于化学物质的性质。美国毒性疾病登录机关(ATSDR)收集和解析了许多种化学物质的流行病学调查和动物实验结果,将化学物质的危害性分成7大类:①死亡;②对呼吸系统、心血管系统、胃肠、血液、肝脏、肾脏、内分泌系统相关的组织及脏器产生的有害影响;③免疫毒性;④神经毒性;⑤生殖及发育毒性(对受精、怀孕、分娩及婴儿的生殖发育产生的有害影响);⑥遗传毒性(对DNA、染色体、DNA中基因产生的有害影响);⑦致癌性。除此之外,还有对眼和皮肤的刺激性,鼻喉和皮肤的过敏等化学物质产生的有害性。由于化学物质的致癌性是环境健康风险评价的重要终点,因此,经常根据化学物质的致癌性,将化学物质分成致癌物质和非致癌物质,而风险评价过程也分为致癌风险评价和非致癌风险评价。

第二节 毒性评价

调查化学物质对健康的毒性影响的方法主要有:①细胞水平的毒性试验;②动物个体试验;③少数志愿者为对象的人的暴露试验;④流行病学调查。动物实验的优点是实验条件可控,能够揭示毒性等影响的发生机理;缺点是存在以高浓度暴露为中心进行的实验研究所得结论是否适用于现实环境的低暴露水平,动物实验所得的结果是否适用于人类等,高浓度至低浓度外插、种间外插可能性的问题。流行病学调查的优点是在实际的环境浓度下以人为研究对象进行健康调查;缺点是所需费用很大、时间很长而且存在其他干扰因素。目前开展的风险评价,毒性评价部分主要还是以动物实验为主,但是流行病学调查以其结果的可靠性受到越来越多的重视。

一、动物实验

1. 剂量—效应关系

(1) 急性毒性指标

急性毒性是指一次暴露于化学物质、而且是短时间暴露条件下,在较短时间内发生的有害影响。依据化学物质的毒性不同,有的化学物质毒性很强,会导致人体出现严重症状甚至死亡。毒性指标,对于人类来讲,有致死量等;对于动物来说,通常用半数致死量或半数致死浓度来表示。

半数致死量(Lethal Dose 50, LD_{50})是指使实验动物半数致死的推定毒物剂量。经口及经皮给予毒物时,一般指动物单位体重物质给予的毫克数。

半数致死浓度(Lethal Concentration 50, LC_{50})指使实验动物半数致死的推定暴露浓度。所暴露空气中物质为气体时,单位为ppm;为雾状液体及微小粒子时,单位为 mg/m^3 。

半数影响浓度(Effect Concentration 50, EC_{50})与半数致死量及半数致死浓度的考虑方法相同,指半数动物出现死亡以外的影响的浓度,主要用于野生生物实验。

急性毒性实验的目的是通过症状观察找到毒性种类、强度、持续时间、恢复可能及靶器官等的线索,判别慢性毒性实验或特定毒性(例如,神经毒性、免疫毒性及刺激性等)实验实施的必要性以及实验时的毒性剂量建议值。进一步为毒物分类及管理提供参考。

(2)亚急性、慢性毒性指标

日常生活环境中,人类通过食品、饮水、大气及室内空气的摄入或吸入,每天少量地长期摄取或接触某些毒性物质,暴露于毒性物质环境中。为评价针对这类化学物质暴露的有害影响,动物实验中需要依据人类可能的暴露途径确定给药方式,让实验动物在一定的时间里暴露于不同剂量的化学物质,观察其生体形态机能的变化。以大鼠为实验动物,通常持续数周以上的实验叫做亚急性实验、持续3个月以上的实验叫做亚慢性实验、持续2年的长期实验叫做慢性毒性实验。试验期间,通过追踪体重及各脏器重量的变化、化学物质的体内动态、变化与生体机能的相互作用、组织病理学变化,调查有害影响发生的过程及毒性作用机理。通过观察和分析,了解危害种类、靶器官及其与剂量的关系。亚急性、慢性毒性指标主要有无毒性量(NOEL)、最小毒性量(LOEL)及基准剂量(BMD)等。

最小毒性量(LOEL)与无毒性量(NOEL):与对照群相比较产生统计学上有意义的有害影响时,可观察到的影响产生的最低剂量,叫做最小毒性量(Lowest-Observed-Adverse-Effect Level, LOEL);观察不到影响的剂量叫做无毒性量(No-Observed-Adverse-Effect Level, NOEL)。LOEL与NOEL指标的推导是基于这样一个认识,即脏器特异毒性、神经行为毒性、免疫毒性、生殖毒性及非基因毒物所致致癌性等大多数种类的毒性作用,都存在一个阈值剂量或浓度,低于该剂量或浓度不会对机体产生有害影响。

图2.2所示为不同情况下的NOEL与LOEL。实验中如果某一较低剂量下没有观察到有害影响,而下一个相邻的较高剂量下观察到有害影响发生,那么,这个较低剂量和相邻的较高剂量就分别成为实验确定的NOEL及LOEL。然而,在慢性毒性实验中,毒性剂量组不可能设得很多,一般只有3~4组。因此,有可能实验所得结果是,即使最低的剂量组也观察到了与对照组相比有意义的影响。此时,实验没有观察到NOEL,只能采用LOEL作为定量判断的参考。实际上,NOEL真值在实验所得NOEL和LOEL之间,如果各剂量组间的剂量间隔过大,就会导致实验所得NOEL与真值之间有较大偏离,则以NOEL为参考推定安全水平时就会产生很大的不确定性。

NOEL及LOEL是迄今为止剂量效应关系定量指标中应用最广的指标。但是,NOEL也被认为存在以下问题:①NOEL是实验暴露剂量中没有观察到有害

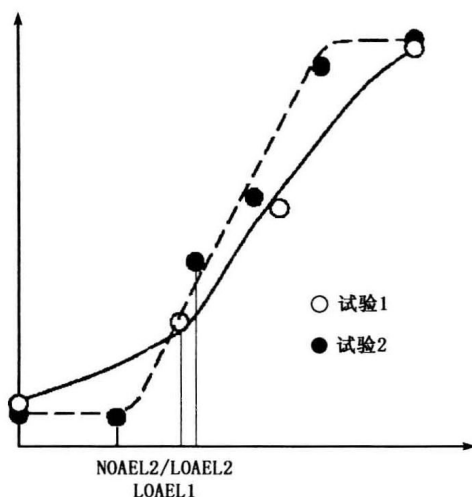
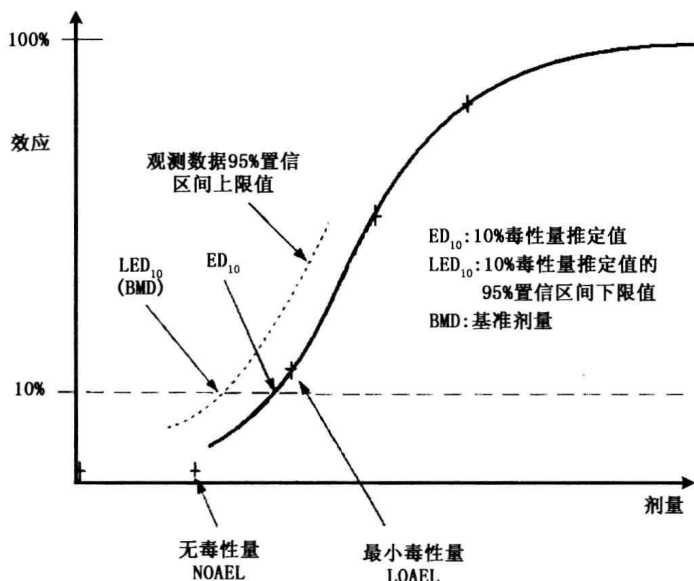


图 2.2 无毒剂量 NOAEL 与最小毒剂量 LOAEL

影响的剂量,更高暴露剂量对应的剂量效应关系没有得到应用;②NOAEL 的大小依赖于实验设定的暴露剂量的间隔;③暴露组个体数越少,NOAEL 的值越大。因为个体数较少时很难观察到低发生率的影响。因此,最近由实验结果的统计分析得出的基准剂量(Benchmark Dose, BMD)被认为是可以替代 NOAEL 的指标。

基准剂量(BMD)指观察阈值范围内剂量效应曲线上一定的效应发生概率所对应的剂量,通常指对应所发生效应的某一概率(例如,5%或10%)的置信区间下限值(图 2.3)。在实测范围内由毒性实验数据拟合曲线,曲线拟合度越好,得到基准剂量的合理推定值的可能性就越高。基准剂量的优点是有效利用了剂量效应曲线的斜率、实验

图 2.3 基准剂量 BMD(LED_{10})的推导(中西準子等,2003)

数据的离散状况及不同剂量组的动物数等有用信息。不同于 NOAEL 乘以不确定因子后推导安全剂量,有时会将 BMD 直接与暴露量进行比较。

(3) 致癌性定量指标

不具有遗传毒性的致癌物质,假设其具有阈值,毒性评价指标的确定等与非致癌物类似,如上所述。亚急性、慢性毒性指标主要有无毒性量(NOAEL)、最小毒性量(LOAEL)及基准剂量(BMD)等。具有遗传毒性的致癌物,一般认为其毒性作用不存在阈值。下面主要介绍致癌风险评价中使用的定量指标。

致癌斜率因子(Slope Factor, SF):美国环保署基于癌症发生经历多个阶段的考虑一直使用多阶段模型。该模型应用于人类实际低暴露浓度时高阶项可以忽略,表达为剂量的一阶式(线性)。该模型中直线斜率的 95% 置信区间上限值 q^* 即为致癌毒性强弱的指标,叫做致癌斜率因子。

多阶段模型的一般式

$$P = 1 - \exp(-q_0 - q_1 D - q_2 D^2 - \dots - q_k D^k) \quad (2.1)$$

低剂量时的近似式

$$P = q^* \times D \quad (2.2)$$

其中, P 为致癌率; q_i 为系数; D 为剂量。

实质安全量(Virtually Safe Dose, VSD):采用剂量效应函数的反函数,由可忽略的致癌风险水平(例如, 10^{-6})推得的剂量。即致癌风险非常小,造成反应的暴露水平可以忽略,从风险管理的角度来看,没有必要采取措施。

单位风险(Unit Risk):单位致癌物所导致的致癌率。即吸入暴露时,剂量单位为 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$;饮用水暴露时,剂量单位为 $1 \mu\text{g}/\text{L}$ 时的致癌风险。经口摄取时,与 Slope Factor 的 q^* 相同。

致癌潜势(Carcinogenic Potential):试验浓度范围内将致癌数据模型化(浓度内插),5%的肿瘤发生率(Tumorigenic Dose 5, TD_5)所对应的剂量,叫做致癌潜势。它是加拿大等国家使用的指标。该值除以推定暴露量,得到暴露潜势比(Exposure Potency Index, EPI),并依据其大小探讨实施风险削减措施的必要性。

2. 种间外插及低剂量外插

动物实验是剂量效应评价的重要研究方法。但是,动物实验通常投药剂量比较高以便能够观察到毒性效应,而人类实际的暴露环境是低剂量长期暴露;另外,动物及人类在个体大小、形态及机能等方面都存在差异。因此,动物实验得到的数据如何应用于人类,这就需要动物到人类的种间外插及高剂量至低剂量的外插方法。

(1) 种间外插

① 基于体重的的外插法

体重是反映人类与动物个体大小差异的指标之一。动物毒性实验计算给药量通常都以单位体重给药量计算,这就基于一个假设,也就是按体重比例给药会产生同样