

基于蒙特卡罗模拟的阿特拉津健康风险评估

张晗^{1,2}, 丁秀丽^{1,3}, 张金良^{1,2*}, 吕占禄^{1,2}, 郭凌川^{1,2}

(1. 中国环境科学研究院环境基准与风险评估国家重点实验室, 北京 100012; 2. 生态环境部化学品生态效应与风险评估重点实验室, 北京 100012; 3. 长庆石油勘探局职业病防治所, 陕西 西安 710201)

摘要:为评估阿特拉津(ATR)对人体的健康风险,通过文献检索及追溯方式,收集了93篇文献中关于我国环境介质中ATR的检测数据,基于美国环保署健康风险评估方法,并运用蒙特卡罗模拟方法,评价了我国成年男性和女性ATR的健康风险,分析了各参数的敏感性和相关性。结果显示,我国成年男性和女性的非致癌健康风险值分别为 4.53×10^{-2} 和 4.30×10^{-2} ,分别有89.8%的成年男性和89.9%的成年女性风险值低于0.10;饮用水中ATR的浓度对其健康风险的贡献(即敏感性)分别为男性88.0%和女性83.3%,与健康风险的关联性(R)分别为男性0.907和女性0.895。我国ATR的非致癌健康风险处于可接受水平,饮用水中ATR对其健康风险的贡献最大。该方法可为有毒有害物质的健康风险预警和精准控制提供方法学参考。

关键词:阿特拉津;健康风险评估;蒙特卡罗模拟;饮用水

中图分类号:X820.4;R12

文献标志码:A

文章编号:1674-6732(2021)05-0075-05

Health Risk Assessment of Atrazine Based on Monte Carlo Simulation Method

ZHANG Han^{1,2}, DING Xiu-li^{1,3}, ZHANG Jin-liang^{1,2*}, LV Zhan-lu^{1,2}, GUO Ling-chuan^{1,2}

(1. State Key Laboratory of Environmental Criteria and Risk Assessment, Chinese Research Academy of Environmental Sciences, Beijing 100012, China; 2. State Environmental Protection Key Laboratory of Ecological Effect and Risk Assessment of Chemicals, Chinese Research Academy of Environmental Sciences, Beijing 100012, China; 3. Changqing Petroleum Exploration Bureau Occupational Disease Dispensary, Xi'an, Shanxi 710201, China)

Abstract: In order to evaluate the human health risks of atrazine, through literature search and tracing, the ATR data of China's environmental medium from 93 articles were collected, the health risks of atrazine for male and female were evaluated by the Monte Carlo simulation method based on the health risk assessment of US EPA, the sensitivity and the correlation were analyzed as well. The results showed that atrazine's HQ of non-carcinogenic health risks for male and female were 4.53×10^{-2} and 4.30×10^{-2} , respectively. The percentage of HQ under 0.10 were 89.8% for male and 89.9% for female. The contributions of atrazine in drinking water (i.e. sensitivity) to the HQ were 88.0% for male and 83.3% for female. The correlation of atrazine in drinking water (R values) were 0.907 for male and 0.895 for female. All suggested that health risks of atrazine were acceptable and the concentration of atrazine in drinking water was the most important risk factor. This method can provide a methodological reference for health risk warning and precise control of toxic and harmful substances.

Key words: Atrazine; Health risk assessment; Monte Carlo simulation; Drinking water

阿特拉津(ATR, Atrazine)又称莠去津,化学名称为2-氯-4-乙胺基-6-异丙胺基1,3,5-三氮苯,是一种世界范围内广泛使用的除草剂^[1]。ATR施用后大部分进入到土壤,并可随降雨产生的地表径流汇入河流、湖泊和水库等水体,且有

20%~70%残留在植株上。有研究证明ATR对动物的生殖功能有极大的影响^[2],并威胁人类的健康。现在文献调研和统计分析的基础上,设置暴露情景,运用健康风险评估“四步法”,通过Crystal Ball 11.1软件提供的蒙特卡罗模拟,拟合ATR的健康风险概

收稿日期:2021-06-10;修订日期:2021-08-05

基金项目:国家重点研发计划资助项目(2018YFC1801604);国家重点实验室基本科研经费资助项目(22060204005)

作者简介:张晗(1986—),女,助理研究员,硕士,主要从事环境污染与健康风险评估工作。

*通讯作者:张金良 E-mail:jnliangzhg@263.net

率分布,并通过敏感性和相关性分析筛选出 ATR 健康风险的主要影响因素,从而为有毒有害物质的健康风险预警和精准控制提供方法学依据。

1 研究方法

1.1 数据收集及分析

通过文献检索及追溯法收集与我国人群暴露相关环境介质中 ATR 的检测数据,经筛选合格的文献纳入健康风险评估数据库。依据“阿特拉津”“atrazine”“exposure”等关键词在 PubMed、Web of Science、CNKI、万方等数据库中进行模糊匹配检索,检索期限均为数据库起始收录日期到 2021 年 5 月。文献的纳入标准为所有 ATR 在人类暴露相关环境介质中浓度或水平调查研究,具有下列情形之一者排除:仅有摘要而无全文;突发事件或污染场地的调查研究;全文表述有明显矛盾或不合理、重复的报告。采用 Crystal Ball 11.1 软件对获得的监测数据进行分布拟合,再计算其均数。

1.2 危害识别与剂量-反应关系分析

ATR 为 3 类致癌物(即人类致癌性可疑,尚无充分的人体和动物数据),认定为非致癌物质^[3],因此仅估计其非致癌健康风险。根据美国环保署(EPA)风险评估信息系统中的数据,以 SD 雌性大

鼠经口染毒体重变化为效应终点,最大无可见不良作用剂量(NOAE, no observable adverse effect level)为 3.5 mg/(kg·d)^[3],不确定因子取 100(其中种间和种内变异分别为 10),修正因子取 1。ATR 的参考剂量(RfD) = NOAE/100 = 0.035 mg/(kg·d)^[4]。

1.3 暴露情景假设及暴露评估

ATR 在地表水、饮用水、食品和土壤中有不同程度的检出,基于收集到的数据分析确定其存在以下暴露途径:通过饮用水、食品(粮食类、蔬菜类、水果类、鱼虾类)和土壤经口摄入,通过生活用水和土壤经皮肤接触,通过土壤经呼吸系统吸入。本研究主要考虑我国成年人经上述 3 种暴露途径的健康风险,分别模拟估计男性和女性的健康风险。各种途径 ATR 暴露的日平均暴露剂量(ADD)依据相关技术规定计算^[5],再计算经不同暴露途径的日平均暴露量之和作为日平均暴露总量。男性和女性的饮水量、食物摄入量、时间活动模式、体重和皮肤表面积等参数来源于《中国人群暴露参数手册(成人卷)》^[6],其他参数主要来源于已开展的大范围的大型调查资料及相关研究^[7-8],见表 1。假设摄入量、体重和皮肤表面积为正态分布,时间活动模式参数为三角分布,其余为均匀分布。

表 1 男性成人和女性成人相关暴露参数取值^①

暴露参数 ^[7]	分布	成年男性			成年女性			参考文献	
		最可能值	P ₅	P ₉₅	最可能值	P ₅	P ₉₅		
摄入量(IR)	饮水/(mL·d ⁻¹)	正态	2 475	700	5 450	2 124	600	4 800	[8]
	粮食类/(g·d ⁻¹)	正态	434			362			
	蔬菜类/(g·d ⁻¹)	正态	351			323			
	水果类/(g·d ⁻¹)	正态	34.1			32.4			
	鱼虾类/(g·d ⁻¹)	正态	31.0			26.5			
	土壤/尘/(mg·d ⁻¹)	正态	50	0	50 000	50			[8-9]
	呼吸/(m ³ ·d ⁻¹)	三角	17.7	12.7	21.3	14.5	12	16.5	[6]
时间活动模式 (ET)/(min·d ⁻¹)	洗澡时间	三角	8	1	18	8	1	19	[6]
	室内游泳时间	三角	1.862 19	0.27	18.33	3.582 8	0	21	
	室外游泳时间	三角	3.267 81	0.27	18.33	1.717 2	0	21	
	土壤接触时间	三角	212	20	480	195	20	480	
皮肤表面积(SA)/cm ²	总面积	正态	17 000	14 000	20 000	15 000	13 000	18 000	[6]
	手部面积	正态	800			700			
体重(BW)/kg		正态	66.1	49.1	87	57.8	43.3	75.5	[6]
	其他								
暴露频率(EF)/(d·a ⁻¹)	暴露频率(EF)/(d·a ⁻¹)	均匀	365						[5]
	暴露持续时间(ED)/a	均匀	30						
	平均暴露时间(AT)/d	均匀	10 950						
	皮肤渗透系数(AF)/(cm·h ⁻¹)	均匀	0.2						
	起尘因子/(m ³ ·kg ⁻¹)	均匀	1.36 × 10 ⁹						
	转换因子/(kg·mg ⁻¹)	均匀	0.1 × 10 ⁻⁵						
经消化道摄入饮食吸收因子(FI)	均匀	1							

①P₅和 P₉₅分别指相应参数的 5%分位数和 95%分位数;其他参数不分性别均为恒定值。

1.4 健康风险表征

健康风险主要依据 EPA 的健康风险评价方法^[5], 依据 RfD 和日平均暴露剂量计算 ATR 的非致癌健康发生的概率, 以危害熵值 (HQ) 表征, 其定义为由于暴露造成的长期日摄入量与参考剂量的比值, 可用下式计算:

$$HQ = ADD/RfD$$

式中: HQ——危害熵值, 即发生某种健康危害的风险, 无量纲; ADD——长期日摄入量, mg/(kg·d); RfD——参考剂量, mg/(kg·d)。

当 $HQ \leq 1$, 表示暴露低于可能产生不良反应的阈值, 预期将会造成显著的健康损害; 当 $HQ > 1$, 则表示暴露剂量超过阈值, 可能对人体健康产生危害^[9]。

1.5 蒙特卡罗模拟法

蒙特卡罗模拟法 (Monte Carlo method) 又称随机抽样或统计试验方法, 属于计算数学的一个分支, 是预测和估算实施概率常用的方法之一^[10]。蒙特卡罗模拟法可真实地模拟实际暴露情景, 增加模型计算与实际的符合性, 广泛用于拟合预测领域。由于传统的健康风险评价的点评价法, 即将特定的数值带入暴露和表征模型中计算, 并未考虑到参数本身的不确定性和可能性。将不同环境介质中 ATR 质量浓度和表 1 中带概率分布的参数设置为对应的概率分布模型, 然后基于健康风险设置定

义预测单元, 设置蒙特卡罗模拟的实验量为 1 000, 置信区间为 95%, 其他参数取软件默认值。敏感性和相关性分析也基于蒙特卡罗模型完成。敏感性分析, 是指某个或某几个敏感性较强的参数对风险评估结果带来的影响及其影响程度的量化研究。相关性分析, 是指对参数与风险进行分析, 从而衡量参数与风险的密切程度。

2 结果与分析

2.1 不同环境介质中阿特拉津的暴露浓度水平

经过文献筛选最终有 93 篇文献纳入分析, 涉及我国境内的饮用水、地表水、土壤介质中 ATR 的检测分析数据, 采样时间为 1998—2019 年, 共收集样本 3 075 个, 总检出率为 64.7%, 检出范围为 0~791 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 有 1.82% 的地表水和 3.70% 的粮食类食物超过国家标准限值。受文献报道数量及结果表征方式限制, 描述 ATR 在环境介质中的时空分布比较困难。据 Wang 等^[11]对我国末梢水和地下水的监测调查, 我国东北地区末梢水中 ATR 浓度最高, 几何均数为 135 ng/L , 显著高于我国其他地区, 为全国平均水平 (17.2 ng/L) 的 7.85 倍; 西北地区最低 (ATR 的中位数仅为 2.75 ng/L), 其他地区差异不大 (11.6~22.1 ng/L)。将文献调研的样本数据分别输入 Crystal Ball 11.1 软件中进行分布拟合, 结果见表 2。

表 2 阿特拉津的文献调研情况^①

介质	文献量/篇	样本量/个	检出率/%	范围/ $(\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1})$	算数均数/ $(\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1})$	几何均值/ $(\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1})$	标准限值/ $(\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1})$	超标率/%
地表水	53	769	56.7	0~7.77*	0.574*	1.13*	3* ^[12]	1.82
饮用水	21	1 277	73.8	0~0.219*	0.037 2*	0.049 4*	2* ^[13]	0
粮食类	3	54	44.4	0~791	21.6	51.5	50 ^[14]	3.70
蔬菜类	1	5	100	80~126	101	99.5		
水果类	4	87	24.1	0~87.9	22.0	3.06		
鱼虾类	4	130	9.23	0~15.6	0.595	0.272		
土壤	5	753	72.9	0~321	20.9	144		
合计	93	3 075	64.7	0~791				

① * 单位为 $\mu\text{g}/\text{L}$; 表中所列环境介质中 ATR 均为对数正态分布。

2.2 阿特拉津的健康风险

基于蒙特卡罗模拟的中国成年人 ATR 总暴露的非致癌健康风险分布见图 1(a)(b)(c), 图中非致癌健康风险以危害熵值 HQ 表征, 概率即为相应风险发生的概率, 频率是 1 000 次抽样模拟中相应风险发生的频次。模拟结果显示, 我国成年男性和女性 ATR 总暴露的非致癌健康风险均服从对数正

态分布, 男性总暴露的非致癌健康风险为 $4.30 \times 10^{-2} \pm 4.57 \times 10^{-2}$, 范围为 $1.02 \times 10^{-2} \sim 3.87 \times 10^{-1}$; 女性总暴露的非致癌健康风险为 $4.53 \times 10^{-2} \pm 4.55 \times 10^{-2}$, 范围为 $1.24 \times 10^{-2} \sim 3.94 \times 10^{-1}$; 男性和女性的最大健康风险 (HQ 值) 均低于 1, 男性仅有 10.2% 的 HQ 值超过 0.10, 女性为 10.1%。提示我国成年人 ATR 多介质暴露的非致

癌健康风险较低。

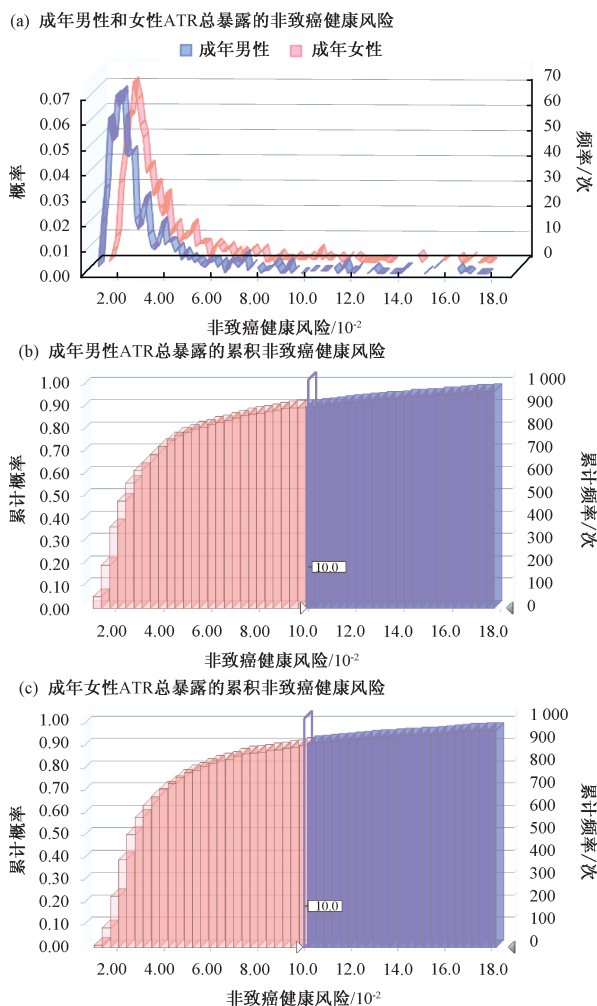


图 1 中国成年人 ATR 总暴露的非致癌健康风险分布

2.3 敏感性分析

敏感性分析即通过比较各参数对健康风险的影响程度,明确并量化影响健康风险的主要因子,对提出风险因子的控制具有指向性。敏感性分析若为正值,则表示该因子与风险概率呈正相关关系,数值越大其对风险的贡献就越大;若为负值,则表示该因子与风险呈负相关关系,数值的绝对值越大其对风险值的影响就越大。中国成年人 ATR 总暴露非致癌健康风险的敏感性分析结果见图 2。由图 2 可见,饮水中 ATR 的浓度对健康风险的贡献最大,对男性和女性的健康风险敏感度分别为 88.0% 和 83.3%;其次是体重,具有负敏感性,即体重越大其风险越低;蔬菜的摄入量(敏感度分别为 3.39% 和 3.92%)和粮食中 ATR 的浓度(敏感度分别为 1.33% 和 1.23%)也是主要的影响因素。

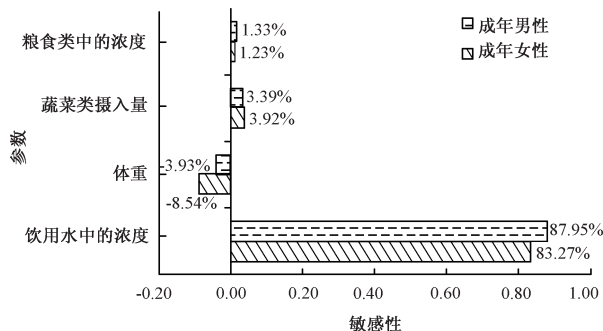


图 2 中国成年人 ATR 总暴露非致癌健康风险的敏感性分析

2.4 相关性分析

对 ATR 的健康风险与各种风险因子相关性分析结果显示:ATR 健康风险与饮水中 ATR 的浓度相关性最强,男性和女性的关联性(R)分别为 0.907 和 0.895。

3 讨论

基于蒙特卡罗模拟的健康风险评价方法是一种充分考虑不确定性的动态评价方法,可以实现健康风险的不确定性分析。此方法得出的结果更加准确和有效,有传统点评估法无法比拟的优点,但是该方法对数据量要求高,暴露参数和环境浓度数据越丰富,模拟出的健康风险越精准。

本研究可能存在以下不确定性:(1)我国暴露参数手册没有提供暴露参数的最小值和最大值,在模拟过程中以 P_5 和 P_{95} 替代,一定程度上低估了 ATR 的最大健康风险。(2)环境介质中 ATR 浓度数据全部来自文献报道,不同文献报道中采用的检测方法和未检出的表征方法不同,因此收集到的数据口径不完全一致,可能影响所关注的环境介质中 ATR 的准确性,由此造成人群暴露水平的估计可能具有一定的偏性。(3)依据全国饮用水调查数据(Wang 等)^[11],东北地区末梢水中 ATR 总浓度(几何均数为 135 ng/L)是模型估计值(49.4 ng/L)的 2.73 倍,按照估计出的平均水平的分布进行风险评估,可能较大程度低估了东北地区的非致癌健康风险。根据敏感性分析获得的饮用水贡献率、本研究估计的健康风险以及东北地区饮用水的监测结果,东北地区成年男、女性 ATR 的非致癌健康风险分别为 1.09×10^{-1} 和 9.77×10^{-2} 。这与本研究估计有约 10% 左右的成人 ATR 的 HQ 值超过 0.10 基本一致,也从另一个侧面反映出本研究估计健康

风险的分布而非单个数值的合理性和科学性。

(4) 本研究文献查阅过程没有获得我国居民母乳或婴儿奶粉中 ATR 的浓度, 因此未考虑婴幼儿和儿童 ATR 的暴露和健康风险, 在后期工作中将继续关注相关内容。

4 结论

(1) 我国成年男性和女性 ATR 总暴露的健康风险均服从对数正态分布, 其 HQ 值分别为 $4.53 \times 10^{-2} \pm 4.55 \times 10^{-2}$ 和 $4.30 \times 10^{-2} \pm 4.57 \times 10^{-2}$, 健康风险为可接受水平, 约 10% 的高暴露人群其非致癌健康风险熵值 (HQ) 超过 0.10, 其健康风险值得关注, 根据所获得的文献, 该人群应主要分布在我国东北地区, 与 ATR 使用的主要区域一致。

(2) 敏感性分析结果显示, 饮用水中 ATR 的浓度、人群体重、蔬菜摄入量和粮食类中 ATR 的浓度对健康风险的影响较大, 应作为敏感参数。

(3) 我国成人 ATR 总暴露的非致癌健康风险与饮用水中 ATR 的关联性最强, 关联性 (R) 分别为 0.907 (男性) 和 0.895 (女性)。

(4) 研究结果可为有毒有害物质的健康风险预警和精准控制提供方法学参考。

[参考文献]

- [1] 江泉观, 纪云晶, 常元勋. 环境化学毒物防治手册 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2004.
- [2] HAYES B T, COLLINS A, LEE M, et al. Hermaphroditic, Demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine at low ecologically relevant doses [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2002, 99 (8): 5476 - 5480.
- [3] STEVENS J T, BRECKENRIDGE C B, WETZEL L T, et al. Hypothesis for mammary tumorigenesis in Sprague - Dawley rats exposed to certain triazine herbicides [J]. Journal of Toxicology and Environmental Health, 1994, 43 (2): 139 - 153.
- [4] U. S. EPA. Atrazine: CASRN 1912 - 24 - 9 [R]. Washington D C: U. S. EPA, 2002.
- [5] U. S. EPA. Supplement risk assessment Part I. Guidance for public health risk assessment [R]. Washington D C: U. S. EPA, 1989.
- [6] 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.
- [7] 李立明, 饶克勤, 孔灵芝, 等. 中国居民 2002 年营养与健康状况调查 [J]. 中华流行病学杂志, 2005 (7): 478 - 484.
- [8] U. S. EPA. Exposure factors handbook: EPA/600/R - 09/052F [S]. Washington DC: U. S. EPA, 2011.
- [9] 孙庆华, 杜宗豪, 杜艳君, 等. 环境健康风险评估方法 第五讲 风险特征 (续四) [J]. 环境与健康杂志, 2015, 32 (7): 640 - 642.
- [10] 生态环境部. 生态环境健康风险评估技术指南 总纲: GB 1111—2020 [S]. 北京: 中国环境科学出版社, 2020.
- [11] WANG A Z, HU X, WAN Y J, et al. A nationwide study of the occurrence and distribution of atrazine and its degradates in tap water and groundwater in China: Assessment of human exposure potential [J]. Chemosphere, 2020, 252: 1 - 10.
- [12] 国家环境保护总局, 国家质量监督检验检疫总局. 地表水环境质量标准: GB 3838—2002 [S]. 北京: 中国环境科学出版社, 2002.
- [13] 中华人民共和国卫生部, 中国国家标准化管理委员会. 生活饮用水卫生标准: GB 5749—2006 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2006.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 中华人民共和国农业农村部, 国家市场监督管理总局. 食品安全国家标准 食品中农药最大残留限量: GB 2763—2021 [S]. 北京: 中国农业出版社, 2021.