

· 综述 ·

重金属镉的毒代谢动力学模型研究进展

卿颖 综述, 王力强 审校

上海健康医学院医学技术学院检验与检疫系, 上海 201318

摘要: 镉是环境中普遍存在的有毒重金属元素, 低剂量长期暴露可造成人体多系统和器官损伤。代谢动力学模型可定量评估化学物内外暴露关联, 为污染物风险评估提供依据。镉的代谢动力学模型包括毒代谢动力学 (TK) 模型和生理毒代谢动力学 (PBTK) 模型, 在镉暴露限值标准制定及风险预测中发挥作用。本文综述2种模型的构建原理、发展历程及其局限性, 展望优化方向, 为完善我国镉暴露风险评估提供参考。

关键词: 镉; 毒代谢动力学模型; 生理毒代谢动力学模型

中图分类号: R195 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2021) 11-1113-05

Advances in the toxicokinetic models of cadmium

QING Ying, WANG Liqiang

Department of Inspection and Quarantine, College of Medical Technology, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China

Abstract: Cadmium is a toxic heavy metal commonly seen in the environment. Long-term exposure to low dose of cadmium has toxic effects on multiple systems and organs of human body. The kinetic model is a new technology to quantitatively evaluate the correlation between internal and external exposure of chemicals, which can provide reliable information for risk assessment. There are two kinetic models of cadmium: toxicokinetic model (TK) and physiologically-based toxicokinetic model (PBTK). They have played a role in the establishment of cadmium exposure limits and risk prediction. This article reviews the construction, development, and limitations of the two models, and looks forward to the direction in which the models can be further optimized, providing the reference for risk assessment of cadmium exposure in China.

Keywords: cadmium; toxicokinetic model; physiologically-based toxicokinetic model

镉是环境中广泛存在的有毒重金属元素, 镉暴露与肾小管损伤、肾小球重吸收率降低、长骨骨折、骨密度降低、心血管疾病和恶性肿瘤等密切相关^[1-4]。我国自20世纪80年代起开展镉的危害机制和健康风险研究, 风险评估现场工作同时获取人群膳食暴露和内暴露数据的难度较大, 研究多围绕人群膳食评价或内暴露与不良结局的相关性展开, 易造成外暴露与内暴露定量评估的脱节。美国环境保护署 (U.S. Environmental Protection Agency, USEPA) 和欧洲食品安全局 (European Food Safety Authority, EFSA) 将

毒代谢动力学模型引入食品安全健康风险评估工作, 通过量化模型建立污染物内外暴露剂量的关联, 准确评估暴露风险^[5-6]。毒代谢动力学模型是关联化学物外暴露与机体内靶点剂量的体外数学模型, 模拟化学物在体内的吸收、分布、代谢和排泄 (absorption, distribution, metabolism and excretion, ADME) 过程^[7]。为评估人群膳食与尿镉的相关性, KJELLSTRÖM等^[8]构建生理毒代谢动力学 (physiologically-based toxicokinetic, PBTK) 模型, AMZAL等^[9]创建相对简便的单腔室毒代谢动力学 (toxicokinetic, TK) 模型。2种模型模拟结果具有良好的一致性, 在国际研究及标准制定中已得到广泛应用, 但由于其生理参数基于瑞士人群设定, 是否适用于我国人群有待进一步研究。本文综述上述2种模型的构建原理、应用进展及局限性, 为我国镉暴露风险评估提供参考。

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2021.11.008

基金项目: 上海市青年科技英才扬帆计划 (21YF1418500); 上海健康医学院科研基金 (SSF-21-05-004)

作者简介: 卿颖, 博士, 讲师, 主要从事营养与食品卫生方向研究

通信作者: 王力强, E-mail: wanglq@sumhs.edu.cn

1 镉代谢途径

环境中的镉可通过消化道、呼吸道和皮肤进入人体。膳食是镉主要的暴露来源^[10-11]，消化道中镉的吸收率为1%~10%^[12]。呼吸道是职业人群和吸烟者主要的镉暴露途径，每支香烟中镉含量约为2 μg，其中2%~10%可被人体吸收^[13]，吸烟者的血镉浓度及身体负担是非吸烟者的2倍^[14]。经皮肤吸收的镉极少，仅占0.5%^[15]。镉进入人体后与富含半胱氨酸的胞浆蛋白结合，形成金属硫蛋白结合物^[16]，随金属硫蛋白经血液转移，通过肾小管吸收并蓄积于肾脏。肾脏和肝脏是镉主要的靶器官，超过50%的镉蓄积其中^[17]。镉在肾脏中的半衰期为6~38年，在肝脏中为4~19年^[15]。镉主要通过尿液排泄，少量经胆汁排泄。尿镉是反映长期镉暴露体内蓄积程度的重要标志物^[18]，血镉反映短期镉暴露情况^[19]。

2 镉代谢动力学模型

2.1 TK 模型 TK模型基于瑞典680名50岁以上非吸烟女性资料构建^[9]，重点关注镉在肾脏的蓄积与尿液排出，将人体视为一个整体腔室，通过膳食镉摄入量和年龄模拟人体尿镉水平，实现镉的内外暴露关联。计算公式如下：

$$Cd_{urine}(age) = \frac{f_u \times f_k}{\log(2)} \times d \times t_{1/2} \frac{\{1 - \exp[-\frac{\log(2) \times age}{t_{1/2}}]\}}{\{1 - \exp[-\frac{\log(2)}{t_{1/2}}]\}}$$

式中： $Cd_{urine}(age)$ 为指定年龄下的尿镉水平(μg/g肌酐)； f_u 为尿液与肾皮质中镉的分配比例； f_k 为镉在肾脏吸收分布生理参数组成的综合常数； d 为居民每日膳食镉暴露量(μg/kg体重)； $t_{1/2}$ 为镉在肾脏中的半衰期(年)。根据研究人群的镉外暴露量及尿镉水平，采用马尔科夫链-蒙特卡洛方法(Markov chains Monte Carlo, MCMC)^[9]估算模型参数值，分析参数分布特征。半衰期($t_{1/2}$)呈均数11.6年、标准差3.0的对数正态分布(95%CI: 10.1~14.7年)， $f_u \times f_k$ 为0.005(95%CI: 0.003~0.006)^[9]。

TK模型用于国际镉限值标准的制定。2009年，EFSA检索全球范围内人群关于尿镉及肾损伤指标关联的研究并建立数据库，以尿镉水平为内暴露指标，以β₂-微球蛋白为指示性肾损伤指标，评估尿镉与β₂-微球蛋白的剂量-效应关系^[20]。β₂-微球蛋白增加5%时所对应的尿镉基准剂量95%CI下限为4 μg/g，由于缺乏个体数据，EFSA引入不同研究个体差异的调整因子(AF=3.9)，确定尿镉安全阈值为1 μg/g肌酐，

通过TK模型计算与该尿镉基准剂量对应的膳食镉暴露安全限值，制定每周膳食镉耐受摄入量为2.5 μg/kg体重^[20]。联合国粮农组织和世界卫生组织下的食品添加剂联合专家委员会(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA)基于EFSA数据库，选择分段线性回归模型重新评估尿镉与β₂-微球蛋白的剂量-效应关系，将导致人群β₂-微球蛋白突增的尿镉临界点作为关键剂量终点(5.24 μg/g)，用TK模型推算人群每日膳食镉暂定容许摄入量限值为1.2 μg/kg体重，由于镉的半衰期较长，采用每月耐受摄入量表示(25 μg/kg体重)^[21]。

镉的TK模型具有计算简单、实用性强的优点，但仅评估膳食镉摄入量与人体尿镉的关联，未考虑吸烟途径镉暴露对体内镉负担的贡献。我国是世界上最大的烟草生产和消费国^[22]，吸烟作为重要的镉暴露来源之一，显著影响着吸烟人群的镉内暴露水平^[23]。模型在实际应用中若仅考虑非吸烟人群，不仅造成吸烟人群镉暴露风险评估的缺失，也限制模型的应用。

2.2 PBTK 模型 PBTK模型基于瑞典人群的镉暴露特征构建^[8]，经过DIAMOND等^[24]的优化，由人体8个主要腔室和22个吸收分配系数组成，包含肾脏、肝脏、粪便、尿液、血液(血浆、血细胞、金属硫蛋白)和其他组织。PBTK模型同时考虑呼吸道和消化道的镉暴露，由肺、胃肠道组成摄入区，肾脏、肝脏和其他组织组成蓄积区，血浆、红细胞和金属硫蛋白组成血液循环系统，实现各组织腔室间的连接。模型中各腔室的镉含量依据质量守恒定律计算，由15组微分方程组成，各腔室中镉的累积曲线通过时间迭代完成。见图1。

镉暴露量超过健康指导值的情况在不同年龄和生活习惯人群中差异较大，需考虑镉在长期暴露中的动态变化以提高模型评估的准确性^[25]。DAS等^[26]研究印度德里地区空气细颗粒物(PM_{2.5})中有害金属在不同器官中的吸收和沉积效应，使用PBTK模型模拟呼吸途径镉暴露在各器官中的分配情况，发现肺部的镉沉积量高于胃肠、肝脏和肾脏，PM_{2.5}与几种重金属共同暴露可导致肺部非致癌风险的危险商数大于1。BÉCHAUX等^[27]利用法国营养与健康调查的人群尿镉监测资料，应用比例函数模拟并修正法国人群1933—2009年的历史膳食镉暴露趋势，采用PBTK模型预测2030年法国人群可能的尿镉水平，评估镉暴露风险。

PBTK模型可同时完成体内多个器官、血液及尿液镉浓度的模拟，应用相对广泛；但模型参数较多，

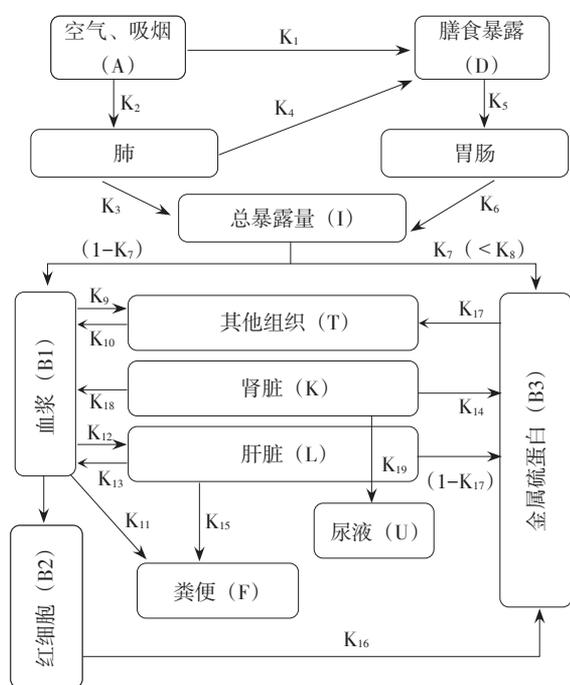


图 1 镉 PBTK 模型代谢通路图

结构复杂，需使用专业软件操作，对研究人员的编程水平和数据分析能力要求较高。此外，由于模型同时考虑镉在肾脏、肝脏、血液和尿液中的累积与分布情况，在对模型参数进行调整和验证时，需借助尸检结果获得基础数据^[28-30]。

3 展望

TK 模型和 PBTK 模型均基于瑞典人群体征和镉暴露资料构建，吸收和代谢参数与我国居民存在一定差异，实际应用中存在不确定性。既往研究显示女性镉的吸收率高于男性^[31]。镉吸收与二价金属转运蛋白 1 (divalent metal transporter 1, DMT-1) 的表达密切相关，镉离子与铁离子在人体内的吸收途径相同，需借助 DMT-1 转运至十二指肠上皮黏膜细胞^[32-33]。当人体内铁储量下降时，刺激肠上皮黏膜细胞 DMT-1 上调，优化人体对微量营养素的吸收^[31]。女性在更年期前对铁的需求量较大，体内较低的铁储量是导致相同暴露环境中女性镉吸收率高于男性的主要原因^[34-35]。因此，2 种模型均需考虑性别差异对人体镉吸收和代谢的影响。

若要使 2 种模型的模拟效果符合我国人群的镉暴露特征及 ADME 过程，还需基于我国人群的镉内外暴露数据调整模型参数的后验分布。对于 PBTK 模型，可结合靶器官的镉蓄积水平，评估消化道或呼吸道途径镉暴露与相关疾病的发生风险及剂量-效应关系；也可考虑环境中镉暴露水平的变化趋势，基于

模型中的生长变化时间迭代方程，回顾过去并预测未来一段时期的人群镉内暴露变化特征，作为评价相关限值标准合理性的依据；也可作为中间工具，以镉暴露相关疾病发生风险作为有害结局，制定不同种类食品的镉污染水平限值标准。此外，模型的发展需要血液、肾脏和肝脏中的镉含量数据作为依据，基于我国人群开展的相关解剖学研究成果将为 PBTK 模型的优化提供支持。

对于 TK 模型，可在原模型基础上添加烟镉暴露和吸收率的相关系数。选择某地区具有代表性人群的镉暴露数据作为参数估计的基础，在贝叶斯模型中对评估参数提出先验分布，综合先验信息及样本数据分布特征，通过贝叶斯算法计算目标参数估计值，获得参数后验分布^[36-37]。TK 模型虽已在国际暴露限值标准的制定中发挥了实际作用，但我国尚未制定镉的膳食摄入量限制标准。我国自 20 世纪 80 年代加入全球食品污染物监测计划后，在全国各地陆续开展了污染物监测工作，累积的食品镉污染和人群镉内外暴露数据丰富详实。如何将 TK 模型与我国人群的镉暴露数据相结合，使其在科学评估镉危害水平、制定保障管理措施工作中发挥作用，完善我国镉暴露风险评估体系，是值得研究的方向。

镉的毒代谢动力学模型经过多年发展，不仅应用于镉暴露标准的制定和修订，还能预测镉的长期、慢性暴露风险，提出风险预警。2 种模型各有优缺点，应用时需结合具体情况。我国相关研究仍处于起步阶段，难以满足当前食品安全关键技术领域的现实需求。需推动镉的毒代谢动力学模型在我国镉暴露限值标准制定及暴露风险预测等环节的实际应用，完善我国镉暴露风险评估体系。

参考文献

- [1] XIMENEZ J P B, ZAMARIOLI A, KACENA M A, et al. Association of urinary and blood concentrations of heavy metals with measures of bone mineral density loss: a data mining approach with the results from the National Health And Nutrition Examination Survey [J]. Biol Trace Elem Res, 2021, 199 (1): 92-101.
- [2] ZANG Y, DEVLEESSCHAUWER B, OLGIER P M, et al. Global burden of late-stage chronic kidney disease resulting from dietary exposure to cadmium, 2015 [J]. Environ Res, 2019, 169 (1): 72-78.
- [3] FAGERBERG B, BORNE Y, BARREGARD L, et al. Cadmium exposure is associated with soluble urokinase plasminogen activator receptor, a circulating marker of inflammation and future cardiovascular disease [J]. Environ Res, 2017, 152 (3): 185-191.
- [4] 孙川, 徐承敏, 柴剑荣. 重金属胸腺毒性及其作用机制的研究进展 [J]. 预防医学, 2018, 30 (10): 1021-1023.

- [5] KNUTSEN H K, ALEXANDER J, BARREGÅRD L, et al. Risk for animal and human health related to the presence of dioxins and dioxin-like PCBs in feed and food [J/OL]. *EFSA J*, 2018, 16 (11) [2021-06-26]. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5333>.
- [6] KNUTSEN H K, ALEXANDER J, BARREGARD L, et al. Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food [J/OL]. *EFSA J*, 2018, 16 (12) [2021-06-26]. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5194>.
- [7] KUEPFER L, NIEDERALT C, WENDL T, et al. Applied concepts in PBPK modeling: how to build a PBPK/PD model [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2016, 5 (10): 516-531.
- [8] KJELLSTRÖM T, NORDBERG G F. A kinetic model of cadmium metabolism in the human being [J]. *Environ Res*, 1978, 16 (1/2/3): 248-269.
- [9] AMZAL B, JULIN B, VAHTER M, et al. Population toxicokinetic modeling of cadmium for health risk assessment [J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117 (8): 1293-1301.
- [10] SONG Y, WANG Y, MAO W, et al. Dietary cadmium exposure assessment among the Chinese population [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (5): 1-12.
- [11] 董峰光, 宫春波, 王朝霞, 等. 烟台市居民主要膳食镉暴露风险评估 [J]. *预防医学*, 2016, 28 (7): 662-665.
- [12] ZHUANG P, SUN S, LI Y, et al. Oral bioaccessibility and exposure risk of metal (loid) s in local residents near a mining-impacted area, Hunan, China [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15 (8): 1-11.
- [13] O'CONNOR R J, SCHNELLER L M, CARUSO R V, et al. Toxic metal and nicotine content of cigarettes sold in China, 2009 and 2012 [J]. *Tob Control*, 2015, 4 (4): 55-59.
- [14] HE P, LU Y, LIANG Y, et al. Exposure assessment of dietary cadmium: findings from Shanghainese over 40 years, China [J]. *BMC Public Health*, 2013, 13 (2): 592-601.
- [15] GENCHI G, SINICROPI M S, LAURIA G, et al. The effects of cadmium toxicity [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17 (11): 3782-3806.
- [16] NORDBERG G F, JIN T, WU X, et al. Prevalence of kidney dysfunction in humans - relationship to cadmium dose, metallothionein, immunological and metabolic factors [J]. *Biochimie*, 2009, 91 (10): 1282-1285.
- [17] ANDJELKOVIC M, BUHA D A, ANTONIJEVIC E, et al. Toxic effect of acute cadmium and lead exposure in rat blood, liver, and kidney [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16 (2): 274-295.
- [18] NORDBERG G F. Historical perspectives on cadmium toxicology [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 238 (3): 192-200.
- [19] NORDBERG G F, FOWLER B A, NORDBERG M. Handbook on the toxicology of metals [M]. New York: Academic Press, 2015.
- [20] European Food Safety Authority. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on cadmium in food [J]. *EFSA J*, 2009, 980 (1): 1-139.
- [21] Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization. Evaluation of certain food additives and contaminants: seventy-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives [R]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [22] GUO H, QUAN G. Tobacco control in China and the road to Healthy China 2030 [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2020, 24 (3): 271-277.
- [23] MAEDDU R, SOLINAS G, FORTE G, et al. Diet and nutrients are contributing factors that influence blood cadmium levels [J]. *Nutr Res*, 2011, 31 (9): 691-697.
- [24] DIAMOND G L, THAYER W C, CHOUDHURY H. Pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) modeling of risks of kidney toxicity from exposure to cadmium: estimates of dietary risks in the U. S. population [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2003, 66 (22): 2141-2164.
- [25] PRUVOST-COUVREUR M, BIZEC B L, BECHAUX C, et al. A method to assess lifetime dietary risk: example of cadmium exposure [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 137 (3): 1-14.
- [26] DAS A, HABIB G, PERUMAL V, et al. Estimating seasonal variations of realistic exposure doses and risks to organs due to ambient particulate matter-bound metals of Delhi [J]. *Chemosphere*, 2020, 260: 1-17.
- [27] BÉCHAUX C, BODIN L, CLÉMENÇON S, et al. PBPK and population modelling to interpret urine cadmium concentrations of the French population [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 279 (3): 364-372.
- [28] FRANSSON M N, BARREGARD L, SALLSTEN G, et al. Physiologically-based toxicokinetic model for cadmium using Markov-chain Monte Carlo analysis of concentrations in blood, urine, and kidney cortex from living kidney donors [J]. *Toxicol Sci*, 2014, 141 (2): 365-376.
- [29] SATARUG S, SWADDIWUDHIPONG W, RUANGYUTTIKARN W, et al. Modeling cadmium exposures in low- and high-exposure areas in Thailand [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121 (5): 531-536.
- [30] RUIZ P, MUMTAZ M, OSTERLOH J, et al. Interpreting NHANES biomonitoring data, cadmium [J]. *Toxicol Lett*, 2010, 198 (1): 44-48.
- [31] VAHTER M, AKESSON A, LIDEN C, et al. Gender differences in the disposition and toxicity of metals [J]. *Environ Res*, 2007, 104 (1): 85-95.
- [32] KAYAALTI Z, AKYUZLU D K, OYLEMEZOGLU T. Evaluation of the effect of divalent metal transporter 1 gene polymorphism on blood iron, lead and cadmium levels [J]. *Environ Res*, 2015, 137 (1): 8-13.
- [33] BRESSLER J P, OLIVI L, CHEONG J H, et al. Divalent metal transporter 1 in lead and cadmium transport [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1012 (1): 142-152.
- [34] AKESSON A, BERGLUND M, SCHUTZ A, et al. Cadmium exposure in pregnancy and lactation in relation to iron status [J]. *Am J Public Health*, 2002, 92 (2): 284-287.