食品中重金属的健康风险评估研究进展

林新校,吴 泽*

(贵州民族大学生态环境工程学院,贵阳 550025)

摘 要: 重金属作为受关注的污染物,其毒性具有刺激性、靶器官毒性和致癌性等特点。食品中的重金属是进入人体的主要途径之一。因此,使用精确的方法评估食品对人体的健康风险具有重要意义。重金属的人体生物可利用性可以较为贴近人体重金属暴露的实际情况,通过模拟体外生物可利用性实验模型是现有获取重金属人体生物可利用性数据的通用方法。利用生物可利用性数据评估人体重金属暴露的健康风险相比直接利用食品重金属含量更为准确。本文综述了食品的人体生物可利用性实验方法及现行的重金属健康风险评估方法,分析对比了各种方法的优点和局限性,为科研人员确定不同污染物在食品中的生物可利用性提供思路和方向,以加强食品安全评估和人体重金属暴露评估的准确性。

关键词: 重金属; 慢性毒性; 生物可利用性; 健康风险评估

Research progress on health risk assessment of heavy metals in food

LIN Xin-Xiao, WU Ze^{*}

(College of Ecological and Environmental Engineering, Guizhou Minzu University, Guiyang 550025, China)

ABSTRACT: Heavy metals are global pollutants with irritating toxicity, target organ toxicity and carcinogenicity. Ingestion through food is an essential pathway for heavy metals to enter into the human body. Thus, an accurate assessment of the health risks posed by food ingestion is necessary for heavy metals. Simulating the *in vitro* bioaccessibility experimental methods are common approaches to obtaining human bioaccessibility data for heavy metals, which is more reliable than directly utilizing the concentration of heavy metals. This paper reviewed highlights the experimental methods for assessing the human bioaccessibility of food and existing health risk assessment methods for heavy metals, discussed and compared the advantages and limitations of current methods, providing researchers with ideas and directions to determine the bioaccessibility of different pollutants in food, and improving the accuracy of food safety assessment and heavy metal exposure assessment for human health. **KEY WORDS:** heavy metal; chronic toxicity; bioaccessibility; health risk assessment

0 引 言

重金属是影响食品安全的主要污染物之一^[1]。环境中 普遍存在 Cd、Hg 等重金属,被植物吸收后,经食物链转移 到人体内^[2],其能在人体内富集,即使在低浓度下,它们也 会对健康产生不利影响,当超过安全阈值时,会干扰人体正常的生理功能,如,长期摄入 Cd 会导致骨折、癌症、肾功能不全和高血压等^[3]。因此,预测食品中重金属的相关风险是必要的。然而,大多数国家,包括我国在内,对食品及其他环境介质中重金属的健康风险评估都还是基于其含量计

Fund: Supported by the Natural Science Foundation of Guizhou Minzu University (GZMUZK[2021]YB14)

*通信作者: 吴泽, 副教授, 主要研究方向为食品中污染物的风险评估。E-mail: zewu8874@qq.com

基金项目: 贵州民族大学校级自然科学基金项目(GZMUZK[2021]YB14)

^{*}Corresponding author: WU Ze, Associate Professor, School of Ecological and Environmental Engineering, Guizhou Minzu University, Guiyang 550025, China. E-mail: zewu8874@qq.com

算^[4-5]。在另一项研究中, WANG 等^[6]的研究表明只有一部分 重金属从食物中释放到胃肠道被吸收。因此,使用重金属的 总浓度计算摄入量会高估潜在的健康风险。此外,人体重金 属的生物可利用性数据与土壤、食物、金属种类、烹饪、成 人、儿童和孕妇等多种因素相关^[7-10]。如, ZHENG 等^[10]采用 5 种不同的体外方法研究食品中 As 的生物可利用性,研究 结果显示 5 种体外方法测量生物可利用性数据存在差异。此 外,食品中重金属的协同和加性作用也不可忽略^[11]。因此, 选择合适的模型能增加实验结果的准确性。

近年来,随着工业和社会的快速发展,食品中重金属 污染问题逐渐凸显,受到广泛关注,同时,全球应对食品 中重金属的健康风险评估框架逐步建立起来。目前,研究 食品中重金属的健康风险多采用单一的生物可利用性和健 康风险评估方法,不利于验证实验结果的准确性。因此, 本文在之前的研究基础上,对生物可利用性和健康风险评 估方法的研究领域进行系统综述。将生物可利用性与健康 风险评估相结合,对建立更贴近人体真实数据的模型、估 算居民通过饮食而产生的重金属暴露量以及预测人体健康 风险有着重要的意义。

1 生物可利用性

美国环境保护署(United States Environmental Protection Agency, USEPA), 2012 年在《Standard operating procedure for an *in vitro* bioaccessibility assay for lead in soil》文件中 将生物可利用性定义为体外测定的可以被人体吸收的金属 物理溶解度。经研究发现人体通过吸收食物中的重金属并 不是被人体 100%吸收,只有被胃肠道吸收的部分,才能作 为评估人体健康风险的重要指标^[12]。例如, YAO 等^[13]在 Cd 污染水稻的生物可利用性研究中,显示不研究生物可利用 性的健康风险是考虑生物可利用性的 2.7~4.6 倍,表明不 考虑生物可利用性将增加大米中重金属的健康风险。也有 实验证明蒸煮可以降低重金属的生物可利用性^[14-15]。因此, 选择适合的方法对研究重金属的生物可利用性尤为重要。 根据已有文献综述,通用的方法包括体内消化模型、静态 模型、动态模型和肠道细胞模型。

1.1 体内消化模型

体内消化模型是最接近人体、准确性最高的模型, 它能够对单个组织进行分析,以提供全身吸收评估。因此, 动物实验在促进生命科学发展方面发挥着极其重要的作 用^[16]。小鼠作为哺乳动物,与人类的亲缘关系比较近,因 此作为研究中应用最广泛的脊椎动物应用于各种实验^[17]。 例如, ZHU等^[18]研究中国南方海产品中 As、Cd 和 Pb 在小 鼠体内的生物利用性,研究表明 As、Cd 和 Pb 的生物可利 用性分别为 0.33%、0.45%和 0.74%,并未对人体健康产生 威胁,但发现血液、肾脏和肝脏中 As、Cd 和 Pb 的含量升 高,因重金属能在人体富集,当超过安全阈值时,便会对 人体健康造成威胁。然而,动物试验存在费用昂贵、操作 性和伦理的问题,而且每次试验提供的数据有限^[19],因此 将其应用于大样本量是不切实际的^[20]。为了克服这一缺点, 简单、快速、廉价的体外方法学已经发展成为体内生物测 定的替代方法。

1.2 体外消化模型

近年来,体外消化系统被研究者广泛使用^[21]。据报道, 重金属体外生物可利用性分析与体内生物可利用性数据之 间存在线性相关性,这增强了其在预测人体接触重金属方 面的实际用途^[22-23]。体外模型研究食品中重金属的生物可 利用性更有效、更直接、成本低,而且不受伦理限制,因 此被广泛使用^[24]。

1.2.1 静态消化模型

体外消化模型分静态模型和动态模型。静态模型主要 用于机制研究假设构建,并用于筛选目的^[25]。常见的静态模 型有生理原理提取法(physiologically base extraction test, PBET)、溶解度/生物利用度研究联合会方法(solubility/ bioavailability research consortium, SBRC)、体外胃肠道法(*in vitro* gastrointestinal, IVG)、德国标准研究院法(Deutsches Institut für Normung e.v. Method, DIN)、欧洲生物可给性标准 法(Unified BARGE Method, UBM)、荷兰公共卫生与环境国 家研究院法(Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, RIVM)和国际食品消化委员会建立的标准静态体外消化模 型(INFOGEST)。该静态模型主要的特点如表1所示。

PBET 方法可以更好地预测如 Se、Cd 的生物可利用 性,但 PBET 方法在 GP 中加入乳酸和乙酸,这可能会影 响胃肠道中的金属溶解和沉淀^[33]。SBRC 方法易于操作, 虽然在 GP 中没有消化酶,但由于甘氨酸的强大缓冲能力, 该方法在提取过程中无需调整 pH。在 GP 中,SBRC 方法 可以获得 Pb、As 较高的生物可利用性数据,IVG 方法是 测量蔬菜中 Cd 的生物可利用性的最佳模型,与 SBRC 相 比,在 IVG-GP 中添加胃蛋白酶和氯化钠。DIN 模型是一 种使用合成消化液的静态肠胃模型,与 IVG 相比,因在 胃肠液中添加粘蛋白和无机盐,可能会增加重金属的溶 解度和生物可利用性。UBM 方法是一种较为全面的人体 肠胃道模型,由于提取过程中需要调整溶液的 pH,因此, 操作较为烦琐。此外,与其他分析不同,离心后,UBM 分 析之前不需要过滤,这可能对实验结果造成干扰^[34-36]。

PBET、SBRC、IVG、DIN、UBM 5 种模型在评估土 壤中重金属的生物可利用性得到验证^[36],但在食品重金属 的生物可利用性的研究上存在不足,这主要取决于土壤、食 物和金属种类的差异性。例如,ZHENG等^[10]采用 5 种模型 评估蔬菜中 As 的生物可利用性,结果发现在 GP 的生物可 利用性按 UBM>SBRC>DIN>PBET>IVG 排列,在胃肠阶段 As 的生物可利用性按 SBRC>UBM>PBET>IVG>DIN 排列。

Table 1 Static model and its characteristics							
模型	开发团队	研发时间	组成结构	参考文献			
PBET	RUBY 等	1996年	胃阶段(gastric phase, GP) 肠阶段(intestinal phase, IP)	[26–27]			
SBRC	KELLEY 等	2002年	GP IP	[25]			
IVG	RODRIGUEZ 等	1999年	GP IP	[28]			
DIN	НАСК	1996年	口腔阶段 GP IP	[29]			
UBM	欧洲生物可及性研究小组开发	2011 年	口腔阶段 GP IP	[30]			
RIVM	荷兰公共卫生与环境国家研究院	1995 年	口腔阶段 GP IP	[31]			
INFOGET	超过 35 个国家的多学科专家成立的国际 INFOGEST26 网络	2014 年	口腔阶段 GP IP	[32]			

表 1 静态模型及其特点 able 1 Static model and its characteristics

RIVM 方法适合重金属的分批检验^[37],可以测量微量 元素和重金属的生物可利用性。RIVM 方法已被用于测定 水稻中重金属的生物利用度并评估其健康风险,因其接近 人体的生理条件,被认为是研究水稻中污染物生物可利用 性的最佳体外消化模型^[13]。

INFOGEST 方法是基于生理相关条件的通用标准化和实用的静态消化方法,适合研究成年人体内重金属的生物可利用性。标准化实验条件和程序的明确定义是INFOGEST 方法的主要优点之一^[38]。

1.2.2 动态消化模型

静态模型无法模拟消化过程的复杂动力学或与宿主 的生理相互作用^[38],因此,出现复杂多变的动态模型。常 见的动态模型有人体肠道微生物生态系统(simulator of the human intestinal microbial ecosystem, SHIME)、荷兰应用科 学研究院胃肠法(TNO's gastrointestinal model, TIM)、动态 胃模型(dynamic gastric model, DGM)、多隔间系统(dynamic artificial digestive system, DIDGI)、人体胃模拟器(human gastric simulator, HGS)、动态大鼠胃十二指肠系统(dynamic rat stomach-duodenum system, DRSD)、动态人体胃肠道系 统(dynamic human stomach-intestine system, DHSI)、人工结 肠(artificial colon, ARCOL)、人体胃消化模拟器(gastric digestion simulator, GDS)和体外机械胃系统(in vitro mechanical gastric system, IMGS)。目前, SHIME 模型因模 拟人类肠道微生物对重金属的代谢过程被广泛利用, 它结 合了人体胃肠道微生物群的活性,证明了肠道微生物群对 食品中重金属的生物可利用性的影响^[39-41]。各动态模型主 要结构特点如表2所示。

1.3 肠道细胞模型

由于体外和体内模型都有局限性,基于细胞的试验 作为体外化学试验和体内研究之间更合适的中间地带而受 到了广泛关注。Caco-2细胞用于模拟肠道上皮细胞对重金 属的吸收、转运和代谢过程^[63]。例如,RAMIRO等^[64]通过 使用分化的 Caco-2细胞模型测定 5种蔬菜(菠菜、花椰菜、 咸甘蓝、卷心菜和青椒)中铁的相对生物利用性,实验证明, 甘蓝是蔬菜中可生物降解铁的最佳来源,果糖衍生物与甘 蓝形成复合物有助于铁的生物利用性。Caco-2细胞来源于 人的直肠癌,结构和功能类似小肠的上皮细胞,并含有与 小肠刷状缘上皮相关的酶系。因此,使用 Caco-2细胞模型 模拟人体吸收过程,进一步确定了重金属生物可利用性, 为蔬菜的合理摄入提供了科学依据。然而,由于制造 Caco-2细胞方法没有统一,会导致结果出现偏差。培养时 间过长,期间要严格控制影响细胞生长的各种因素。

2 健康风险评估

公式法相对于体内和体外模型是一种更直接、更简便 的方法。该方法是通过设置各种参数限制,评估人体重金 属的健康风险。该方法要求一定的准确度,实验结果会受 到误差的影响,如试剂纯度、标准品、基质影响的大小、 仪器的稳定性和实验室的环境条件^[65]。对于风险评估模型, 由于污染物暴露过程具有时空变化特征,因此,多污染 物、多源和多路径的时空模拟需要进一步研究^[66]。我国的 健康风险评估起步较晚,仍需借鉴国外成熟的模型,如 USEPA 模型^[67],该模型通过计算评估靶标危害系数(target hazard quotients, THQ)、致癌风险值(carcinogenic risk, CR)、

	参 考 減	[42-45]	[46-47]	[48–49]	[50–51]	[52–53]	[54–56]	[57–58]	[43,59]	[58,60]	[61–62]
夜 2 可必快至及共行品 Table 2 Dynamic model and its characteristics	缺点	SHIME 也缺乏生理环境。此外,水和代谢物吸收在结肠室中不是常规模拟的。沿胃肠道的运动和混合是通过泵送和搅拌而不是通过蠕动进行	1 没有关于GI条件下食物能量密度的反馈; 这些参数应在 TIM 软件中预先设置;2 没有肠粘膜,因此应结合肠细胞系或组织研究吸收;3 在 TIM 中,测量的是吸收的可用性(生物可利用性),而不是包括代谢和排泄在内的生物可利用度	胃中发生的蠕动导致食物混合在该系统中是不现实的。 肠隔室缺乏透析膜,小肠缺乏营养吸收	DGM 仅对胃室的行为进行建模、如果要充分研究营养 物质和生物活性物质的去向, 就需要一种模拟口腔阶 段(如咀嚼和吐痰)和肠道阶段的方法	不考虑消化的口服或小肠阶段。进行大样品分析时,成 本很高	小鼠与人的胃肠道形态和解剖结构存在很大差异	1 很难找到合适的操作参数来遵循预设的胃排空曲线;2 具有一定的崩解能力,不能与体内性能相匹配;3产生 的胃收缩仅在胃窦区产生	没有模拟与人类或猪结肠的 3 个部分相关的不同生物 和非生物条件(例如 pH、保留时间、底物的可用性、微 生物群)	GDS 的胃血管并不代表人类胃的真实形状	1 IMGS 不能模拟胃排空过程;2 不考虑酶和消化液的连 续胃分泌物
	优点	1 在同一系统中存在 2-4 个完整的 GIT,以研究产品和成分的作用机制; 2 用接近体内体积的体积工作的可能性; 3 在不同结肠隔室中培养的肠道微生物群长达几个月	1 精确模拟动态生理 GI 条件;2 能够处理特定的食物成分和药物以及完整的膳食;3 可以模拟不同年龄组的平均胃肠道状况、生物变异和疾病状况;4 可用于食品和制药研究中的广泛应用,且不限于特定应用;5 可以在食糜运输过程中从隔室收集样品进行分析,从而及时获得有关测试产品在胃肠道中命运的详细信息;6 由于对所有设置和分泌液成分的严格控制,实验具有高度可重复性;7 通过仅改变单个参数,可以测试该参数对测试化合物命运的影响以研究群体或机制方面的更极端条件	非常坚固,可以处理高达 200 g 的食物。隔间是透明的,可以实时查看消化过 程中食物结构的演变。生化过程(酶和消化液)和物理过程(胃和肠排空)都很好 地模拟	DGM 能够准确地处理真实的食物和膳食,并模拟正常生理范围内的胃混合、运输和分解力。该系统根据计算出的排空速率和基于食物基质的物理加工来调整酸和酶的添加量(数量和速率),允许进行进食和禁食状态比较,并研究不同膳食/食物项目对剂型行为的影响。它在整个消化周期内的任何取样时间提供消化材料的样品。因此,它提供了胃溶解的精确模拟	用于研究食物和胃中其他物质的物理和化学分解以及生理相关参数。胃分泌 速率、pH和胃排空可以根据需要进行控制和改变,以代表不同的生理状况	该方法相对简单, 成本较低, 特别适用于数量有限的食品样品	可以在体内实验胃排空 半固体膳食在胃中的分布及其排空模式, 与体内的情况相同	它允许通过肠道微生物群的独特活性维持厌氧条件, 并配有透析纤维, 以模 拟微生物产物的被动吸收	简化了胃的主要特征	1.允许更真实地模拟固体或半固体食物的胃分布和排空;2.能够产生与真实人 类胃中发现的类似的蠕动运动
	组成结构	GP IP 首肠阶段 结肠、横结肠和降结肠阶段	GP IP 大肠阶段	GP	G	GP	GP 十二指肠阶段	GP	结肠阶段	GP	GP
	模型	SHIME	MIT	DIDGI	DGM	HGS	DRSD	ISHQ	ARCOL	GDS	IMGS

まっ

228

第14卷

饮食的每日摄入量(chronic daily intake, CDI)和个人潜在非 致癌风险(hazard quotient, HQ)评估健康风险, 已被证明是 成功的,并在世界范围内被采用。HHRE 模型具有多介质 综合评价、多受体选择的优势,可以同时选取多个暴露对 象的功能,可以同时考虑污染物在水、土、气中迁移转化, 还可以考虑污染物由于挥发、稀释或渗漏、生物降解等作 用而产生的衰减作用^[67];英国的CLEA模型^[68]通过计算日 平均暴露量(average daily exposure, ADE)评估健康风险. 该模型适合以摄入污染场地种植植物为主要暴露途径的健 康风险评价, 该模型具有考虑污染场地种植蔬菜、水果等 食物对人体健康影响的功能。但是, CLEA 模型中不具有选 择多个受体的功能,只考虑表层土壤^[68];荷兰的 CSOIL 模 型^[69]通过计算风险表征(risk characterization, RISK)评估健 康风险。该模型最能代表已确定的场地特定条件,但是 CSOIL 模型认为污染物不会通过地下水直接摄入,因此, CSOIL 模型的个人的潜在 HO 对于所有风险途径都较低, 在风险评估方面研究最不保守的模型,可接受的浓度高于 其他模型中的估计值^[69]。此外、CSOIL 模型只考虑了两种 类型的受体(成人和儿童),没有区分男性和女性^[70]。虽然 公式法可能会提供过高或过低的估计,但其结果仍可以在 一定程度上为地方政府应对这些当前严重的环境问题提供 一些有价值的信息和预测^[66]。主要的评价公式如表3所示。

3 生物可利用性与健康风险评估相结合

几种体内和体外模型已被确定为适合评估人体吸收 和代谢,然而,动物模型存在实验周期长、费用昂贵和伦 理等方面问题且与人体存在差异性,其结果不能作为临床 应用^[19]。体外模型可能是一种有用的初步筛选方法,由于 肠胃液成分和设定参数的差异性,无法提供直接适用于人 类的数据^[72]。Caco-2 细胞模型不能模拟生物体的所有生理 和代谢反应^[72]。因此,人们建立了一种新的复合模型来评 估食品重金属的生物可利用性,为人体健康提供可靠的数 据,该模型不能替代体内模型,而是与之互补。最有效和 同行认可的模型是那些将模拟胃肠消化与人类肠上皮细胞 培养相结合的模型^[73]。如,LV 等^[74]使用 Caco-2/HT-29 共培

表 3 食品中重金属的评价公式 Table 3 Evaluation formula of heavy metals in food

指标	公式	分析	应用	参考 文献
THQ	THQ=C×EF×ED×IRD/BW×AT×RFD 式中: THQ 为手-口摄入、呼吸吸入、皮肤接触 3 种 途径日平均暴露量之和; C 为污染物质量分数, mg/kg; EF 为暴露毒物的频率, d/a; ED 为暴露毒物的 持续时间, a; IRD 为每日摄入量参考浓度, g/d; BW 为 人体平均体重, kg; AT 为平均接触非致癌毒物的暴露 时间, d; RFD 为非致癌物参考剂量, mg/(kg.d)	计算结果若 THQ<1,则表明污染物对 人体健康造成的影响不明显,不存在 显著的非致癌健康风险,反之,则存在 显著的非致癌健康风险。THQ 越大则 表明该污染物对人体的健康风险影响 越大	评估食物带来的健 康风险	[67]
CR	CR=C×IRD×EF×ED×CSF/BW×AT 式中: CSF 为重金属致癌物致癌斜率因子,其他同上	当 CR>1×10 ⁴ ,认为存在不可接受的致 癌风险;当 1×10 ⁶ <cr<1×10<sup>4时,表示 存在可接受的致癌风险,当 CR<1×10⁶ 时,表示不存在致癌风险</cr<1×10<sup>	评估重金属的致癌 能力	[67]
CDI	CDI=C×IR×EF×ED/BW×AT 式中: CDI 为每日摄入量, mg/(kg.d); C 为污染物的浓 度, mg/kg; IR 为摄取率, 0.345 kg/d; EF 为曝光频率, 350 d/a; ED 为暴露时间, 30 a; BW 是平均体重, kg; 致癌物 AT 为平均时间, 365×70 d	根据 GB 2762—2017《食品安全国家标 准 食品中污染物限量》	评估食品中重金属 的相对有效性	[71]
HQ	HQ=CDI/RFD 式中: RfD 为摄人的参考日剂量, mg/(kg·d);其他同上	HQ<1,则表明暴露水平不太可能在人的一生中造成不利影响	评估个人的潜在非 致癌风险	[71]
ADE	ADE=A1×B1×C1/BW×AT+A2×B2×C2/BW×AT+A3×B 3×C3/BW×AT式中:ADE为日平均暴露量,mg/(kg·d); A1为暴露速率,mg/d;B1为暴露频率,d/a;C1为暴露 持续时间,a;BW为人体体重,kg;AT为平均时间,d A1、B1、C1为经口接触途径;A2、B2、C2为吸入接 触途径;A3、B3、C3为皮肤接触途径	ADE/HCV≤1, 说明在可接受的范围内; 当 ADE/HCV>1, 说明污染场地具有潜 在的健康风险	评估人体每日吸收 重金属的暴露风险	[68]
RISK	Risk=(Σ _{oc} /MPR _{oral})+(Σ _{ic} /MPR _{inhal}) 式中: oe 为口腔/身体接触暴露剂量, ie 为吸入暴露剂 量, MPR _{oral} 为口腔/身体接触的最大允许暴露剂量, MPR _{inhal} 为最大可允许的吸入暴露剂量	计算结果小于等于1表示风险可接受, 大于1说明该污染区存在潜在的健康 风险	评估人体在环境中 的暴露风险	[69]

养细胞模型和体外消化模型研究煮熟的米饭基质中镉的 生物可利用性。结果表明结合体外消化和细胞模型将是 研究食品基质中镉或某些成分的生物可利用性的有效 工具; CAI等^[75]利用体外消化/Caco-2细胞模型估算中国 蔬菜中铁、锰、铜和锌的生物可利用性。应用 PBET 和 SHIME 模型相结合,利用 Caco-2 细胞模拟人体的吸收 过程,为提供蔬菜和膳食摄入的多样化提出科学依据。

虽然体内实验可以较为准确地评估重金属的生物可利用性,但存在耗时、昂贵和伦理等方面的问题。为了克服这些限制,许多研究采用体外模型研究生物可利用性,这些体外模型研究生物可利用性不能令人信服。因此,建立体内-体外相关性(*in vivo-in vitro* correlation, IVIVC)尤为重要。如,ZHENG等^[10]对叶菜中 As 的体内生物可利用性 和体外生物可利用性进行比较。研究表明 IVIVC 存在相关性,PBET 可以更准确地预测 As 的生物可利用性,以评估蔬菜中 As 的健康风险。

美国国家环境保护局提出的人类健康风险模型包括 致癌和非致癌模型,已被证明是成功的,并在世界范围内 被采用。基于总浓度和可消化浓度的风险评估结果是矛盾 的,考虑到一定比例的重金属不具有生物可利用性,应通 过考虑生物可利用性来调整以前关于重金属总浓度的人类 健康风险评估的研究^[76-77]。如,WU等^[78]研究水稻中 Hg 的 生物可利用性实验。结果表明,水稻是贵州居民摄入甲基 汞的主要途径,在计算健康风险时增加了生物可利用性方 面可以增加制品安全。计算公式如公式(1),然后将 CDI 值 代入 HQ 中,计算出个人的潜在非致癌风险:

$$CDI = \frac{C \times IR \times EF \times ED \times B}{BW \times AT}$$
(1)

B为胃或肠相重金属的生物可利用部分,其他同表3所示。

4 结束语

近年来,食品中重金属污染问题被广泛关注,以往大部分研究仅关注食品中重金属的总浓度。但是研究发现食品中重金属并不是被人体 100%吸收,研究食品中重金属的生物可利用性,将成为食品安全领域的前沿科学问题。目前,体内模型适用于研究胃肠道液体中固体基质的金属溶解和通过肠上皮到血液循环系统的吸收;体外模型因其方便、廉价、可靠等优点,因此,适用于研究大样本数据; Caco-2 细胞适用于研究胃肠道上皮细胞对重金属的吸收和转运过程;评价公式法适用于研究食品中重金属对人体健康潜在的健康风险。

虽然上述方法在评价食品中重金属对人体的健康风险中做出重要贡献,但动物实验每次提供的数据有限,因此进行大样本实验是不切实际的;体外模型仅测定重金属的溶解,没有考虑细胞和微生物的影响:Caco-2 细胞

没有考虑微生物的影响;公式法需要设定大量的参数。针 对以上问题,将上述方法有效结合,可以提高风险评估的 准确性。

针对目前食品中重金属的生物可利用性研究实验, 笔 者对健康风险评估的未来研究方向提出几点建议: 1)将体内 模型、体外模型、细胞模型和公式法根据优缺点有效结合, 设置不同的样本探索生物可利用性的影响, 为制品安全提 供理论支持; 2)应充分利用现代分子生物学和遗传信息, 暂 时或稳定地调节 Caco-2 细胞中某些蛋白质的表达, 是未来 修改该模型的可行和有效的方法; 3)在未来的研究中, 分化 的 Caco-2 细胞模型应更接近内部环境, 同时不牺牲其简单 性和可靠性, 使其适合于成本效益高的大规模食物-肠道相 互作用分析; 4)建立更加有效的多维细胞模型; 5)建立更符 合人体肠胃道消化系统模型。

参考文献

- ABDUL KSM, JAYASINGHE SS, CHANDANA EPS, et al. Arsenic and human health effects: A review [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2015, 40(3): 828–846.
- [2] ZWOLAK A, SARZYŃSKA M, SZPYRKA E, *et al.* Sources of soil pollution by heavy metals and their accumulation in vegetables: A review [J]. Water Air Soil Poll, 2019, 230(7): 1–9.
- [3] SATARUG S, HASWELL-ELKINS MR, MOORE MR. Safe levels of cadmium intake to prevent renal toxicity in human subjects [J]. Brit J Nutr, 2000, 84(6): 791–802.
- [4] LIU J, LI N, ZHANG WL, et al. Thallium contamination in farmlands and common vegetables in a pyrite mining city and potential health risks [J]. Environ Pollut, 2019, 248: 906–915.
- [5] VAHID KM, PARVANEH L, REZA D, et al. Heavy metal contaminated soil, water, and vegetables in northeastern iran: Potential health risk factors [J]. J Environ Health Sci, 2021, 20(1): 1–13.
- [6] WANG HS, XU WF, CHEN ZJ, et al. In vitro estimation of exposure of Hong Kong residents to mercury and methylmercury via consumption of market fishes [J]. J Hazard Mater, 2013. DOI: 10.1016/j.jhazmat. 2012.12.060
- [7] ZULKAFFLEE NS, REDZUAN NAM, HANAFI Z, et al. Heavy metal in paddy soil and its bioavailability in rice using *in vitro* digestion model for health risk assessment [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(23): 4769.
- [8] MATOS J, LOURENÇO HM, BRITO P, et al. Influence of bioaccessibility of total mercury, methyl-mercury and selenium on the risk/benefit associated to the consumption of raw and cooked blue shark (*Prionace glauca*) [J]. Environ Res, 2015, 143(Pt B): 123–129.
- [9] MNISI RL, NDIBEWU PP, MAFU LD, et al. Bioaccessibility and risk assessment of essential and non-essential elements in vegetables commonly consumed in Swaziland [J]. Ecotox Environ Saf, 2017, 144: 396–401.

- [10] ZHENG XM, ZHANG ZY, CHEN JC, et al. Comparative evaluation of in vivo relative bioavailability and in vitro bioaccessibility of arsenic in leafy vegetables and its implication in human exposure assessment [J]. J Hazard Mater, 2021, 423(Pt A): 126909–126909.
- [11] 杨野, 于丹, 都晓伟. 农作物和食品中链格泡毒素污染及其脱毒方法 研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2023, 14(3): 215-223.
 YANG Y, YU D, DU XW. Research progress on alternaria toxins contamination in crops and food and their removal [J]. J Food Saf Qual, 2023, 14(3): 215-223.
- [12] MARISA I, DEAN JR. Use of the physiologically-based extraction test to assess the oral bioaccessibility of metals in vegetable plants grown in contaminated soil [J]. Environ Pollut, 2008, 152(1): 60–72.
- [13] YAO LY, WANG YX, DENG ZY, et al. Study on the bioaccessibility and bioavailability of Cd in contaminated rice in vitro and in vivo [J]. J Food Sci, 2021, 86(8): 3730–3742.
- [14] ZHUANG P, ZHANG CH, LI YW, et al. Assessment of influences of cooking on cadmium and arsenic bioaccessibility in rice, using an *in vitro* physiologically-based extraction test [J]. Food Chem, 2016, 213: 206–214.
- [15] GONG Y, NUNES LM, GREENFIELD BK, et al. Bioaccessibilitycorrected risk assessment of urban dietary methylmercury exposure via fish and rice consumption in China [J]. Sci Total Environ, 2018, 630: 222–230.
- [16] PATRI V, GRANT M. The development and application of laboratory animal science in China [J]. Amem, 2018, 1(4): 247–249.
- [17] AILEEN M, AGUSTINA R, LAUREN Y, et al. Assessment of mouse judgment bias through an olfactory digging task [J]. J Vis Exp, 2022. DOI: 10.3791/63426
- [18] ZHU ZP, TONG YP, TANG WY, et al. Distribution of As, Cd, and Pb in seafood in Southern China and their oral bioavailability in mice [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2017, 24(4): 3572–3581.
- [19] FIROOZEH A, NASRIN S. Oral and intra-nasal administration of nanoparticles in the cerebral ischemia treatment in animal experiments: Considering its advantages and disadvantages [J]. Curr Clin Pharmacol, 2020, 15(1): 20–29.
- [20] KAREN B, CARINA H, PAUL H, et al. Intra- and interlaboratory evaluation of an assay of soil arsenic relative bioavailability in mice [J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(9): 2615–2622.
- [21] NORTON JE, WALLIS GA, SPYROPOULOS F, et al. Designing food structures for nutrition and health benefits [J]. Annu Rev Food Sci Technol, 2014, 5(1): 177–195.
- [22] JUHASZ AL, SMITH E, WEBER J, et al. Comparison of in vivo and in vitro methodologies for the assessment of arsenic bioavailability in contaminated soils [J]. Chemosphere, 2007, 69(6): 961–966.
- [23] LI C, YU WW, WU P, et al. Current in vitro digestion systems for understanding food digestion in human upper gastrointestinal tract [J]. Trends Food Sci Technol, 2020, 96(C): 114–126.
- [24] CHEN JS, VISHWAJEET G, MELVIN H, et al. Development of a simple

model device for *in vitro* gastric digestion investigation [J]. Food Funct, 2011, 2(3-4): 174–182.

- [25] BENNETT GF. Assessing oral bioavailability of metals in soil [J]. J Hazard Mater, 2002, 95(3): 331–332.
- [26] RUBY MV, DAVIS A, SCHOOF R, et al. Estimation of lead and arsenic bioavailability using a physiologically based extraction test [J]. Environ Sci Technol, 1996, 30(2): 422–430.
- [27] MARISA I, DEAN JR. Use of the physiologically-based extraction test to assess the oral bioaccessibility of metals in vegetable plants grown in contaminated soil [J]. Environ Pollut, 2008, 152(1): 60–72.
- [28] RODRIGUEZ RR, BASTA NT, CASTEEL SW, et al. An in vitro gastrointestinal method to estimate bioavailable arsenic in contaminated soils and solid media [J]. Environ Sci Technol, 1999, 33(4): 642–649.
- [29] HACK A, SELENKA F. Mobilization of PAH and PCB from contaminated soil using a digestive tract model [J]. Toxicol Lett, 1996, 88(1): 199–210.
- [30] WRAGG J, CAVE M, BASTA N, et al. An inter-laboratory trial of the unified barge bioaccessibility method for arsenic, cadmium and lead in soil [J]. Sci Total Environ, 2011, 409(19): 4016–4030.
- [31] OOMEN AG, ALFONS H, MANS M, et al. Comparison of five in vitro digestion models to study the bioaccessibility of soil contaminants [J]. Environ Sci Technol, 2002, 36(15): 3326–3334.
- [32] MINEKUS M, ALMINGER M, ALVITO P, et al. A standardised static in vitro digestion method suitable for food-an international consensus [J]. Food Funct, 2014, 5(6): 1113–1124.
- [33] LI MY, QIN YS, WANG CC, et al. Total and bioaccessible heavy metals in cabbage from major producing cities in Southwest China: Health risk assessment and cytotoxicity [J]. Rsc Adv, 2021, 11(20): 12306–12314.
- [34] LI HB, LI MY, ZHAO D, et al. Arsenic, lead, and cadmium bioaccessibility in contaminated soils: Measurements and validations [J]. Crit Rev Environ Sci Technol, 2020, 50(13): 1303–1338.
- [35] ZHOU F, LI YN, MA YZ, et al. Selenium bioaccessibility in native seleniferous soil and associated plants: Comparison between *in vitro* assays and chemical extraction methods [J]. Sci Total Environ, 2020. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.143119
- [36] TANG WZ, XIA Q, SHAN BQ, et al. Relationship of bioaccessibility and fractionation of cadmium in long-term spiked soils for health risk assessment based on four *in vitro* gastrointestinal simulation models [J]. Sci Total Environ, 2018, 631–632: 1582–1589.
- [37] PRAVEENA SM, OMAR NA. Heavy metal exposure from cooked rice grain ingestion and its potential health risks to humans from total and bioavailable forms analysis [J]. Food Chem, 2017, 235: 203–211.
- [38] ANDRÉ B, LOTTI E, MARIE A, et al. INFOGEST static in vitro simulation of gastrointestinal food digestion [J]. Nat Protoc, 2019, 14(4): 991–1014.
- [39] WANG PF, YIN NY, CAI XL, et al. Variability of chromium bioaccessibility and speciation in vegetables: The influence of in vitro

methods, gut microbiota and vegetable species [J]. Food Chem, 2018, 277: 347–352.

- [40] SUN GX, WIELE TVD, PRADEEP A, *et al.* Bioaccessibility of selenium from cooked rice as determined in a simulator of the human intestinal tract (SHIME) [J]. J Sci Food Agric, 2017, 97(11): 3540–3545.
- [41] MARTA C, CHAN X, DU LG, et al. Salivary and gut microbiomes play a significant role in *in vitro* oral bioaccessibility, biotransformation, and intestinal absorption of arsenic from food [J]. Environ Sci Technol, 2018, 52(24): 14422–14435.
- [42] MOLLY K, VANDE WM, VERSTRAETE W. Development of a 5-step multi-chamber reactor as a simulation of the human intestinal microbial ecosystem [J]. Appl Microbiol Biot, 1993, 39(2): 254–258.
- [43] DUPONT D, ALRIC M, BLANQUET-DIOT S, et al. Can dynamic in vitro digestion systems mimic the physiological reality? [J]. Crit Rev Food Sci, 2019, 59(10): 1546–1562.
- [44] ABBEELE PVD, CHARLOTTE G, MASSIMO M, et al. Microbial community development in a dynamic gut model is reproducible, colon region specific, and selective for bacteroidetes and clostridium cluster IX [J]. Appl Environ Microbiol, 2010, 76(15): 5237–5246.
- [45] AURÉLIE G, SYLVAIN D, OLIVIER LG, et al. Development and validation of a new dynamic computer-controlled model of the human stomach and small intestine [J]. Biotechnol Bioeng, 2016, 113(6): 1325–1335.
- [46] MINEKUS M, MARTEAU P, HAVENAAR R, et al. A multicompartmental dynamic computer-controlled model simulating the stomach and small intestine [J]. Atla-altern Lab Anim, 1995, 23(2): 197–209.
- [47] BLANQUET S, MEUNIER JP, MINEKUS M, et al. Recombinant Saccharomyces cerevisiae expressing p450 in artificial digestive systems: A model for biodetoxication in the human digestive environment [J]. Appl Environ Microbiol, 2003, 69(5): 2884–2892.
- [48] MÉNARD O, CATTENOZ T, GUILLEMIN H, et al. Validation of a new in vitro dynamic system to simulate infant digestion [J]. Food Chem, 2014, 145: 1039–1045.
- [49] MÉNARD O, CATTENOZ T, GUILLEMIN H, et al. Validation of a new in vitro dynamic system to simulate infant digestion [J]. Food Chem, 2014, 145: 1039–1045.
- [50] MERCURI A, LO CA, WICKHAM M, et al. Dynamic gastric model (DGM): A novel in vitro apparatus to assess the impact of gastric digestion on the droplet size of self-emulsifying drug-delivery systems [J]. J Pharm Pharmacol, 2008, 60: 4.
- [51] VARDAKOU M, MERCURI A, BARKER SAR, et al. Achieving antral grinding forces in biorelevant in vitro models: Comparing the usp dissolution apparatus ii and thedynamic gastric model with human in vivo data [J]. Aaps Pharm Sci Technol, 2011, 12: 620–626.
- [52] KONG FB, SINGH RP. A human gastric simulator (HGS) to study food digestion in human stomach [J]. J Food Sci, 2010, 75(9): E627–E635.
- [53] NOHA AN, ZHU P, MATT G, et al. Salmon food matrix influences

digestion and bioavailability of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids [J]. Food Funct, 2021. DOI: 10.1039/D1FO00475A

- [54] CHEN XD, YOO JY. Food engineering as an advancing branch of chemical engineering [J]. Int J Food Eng, 2011. DOI: 10.2202/1556– 3758.1100
- [55] WU P, DENG RP, WU X, et al. In vitro gastric digestion of cooked white and brown rice using a dynamic rat stomach model [J]. Food Chem, 2017, 237: 1065–1072.
- [56] ZHAO BB, SUN SW, LIN H, et al. Physicochemical properties and digestion of the lotus seed starch-green tea polyphenol complex under ultrasound-microwave synergistic interaction [J]. Ultrason Sonochem, 2019, 52: 50–61.
- [57] CHEN LD, XU YF, FAN TT, et al. Gastric emptying and morphology of a 'near real' in vitro human stomach model (RD-IV-HSM) [J]. J Food Eng, 2016, 183: 1–8.
- [58] KOZU H, NAKATA Y, NAKAJIMA M, et al. Development of a human gastric digestion simulator equipped with peristalsis function for the direct observation and analysis of the food digestion process [J]. Food Sci Technol Res, 2014, 20(2): 225–233.
- [59] MARIE GC, STÉPHANIE BD, CARDOT JM, et al. Development and validation of a continuous *in vitro* system reproducing some biotic and abiotic factors of the veal calf intestine [J]. Appl Environ Microbiol, 2010, 76(16): 5592–600.
- [60] WANG ZT, KOZU H, UEMURA K, et al. Effect of hydrogel particle mechanical properties on their disintegration behavior using a gastric digestion simulator [J]. Food Hydrocolloid, 2021. DOI: 10.1016/j.foodhyd. 2020.106166
- [61] BARROS L, RETAMAL C, TORRES H, et al. Development of an in vitro mechanical gastric system (IMGS) with realistic peristalsis to assess lipid digestibility [J]. Food Res Int, 2016, 90: 216–225.
- [62] AKEN GA. Relating food emulsion structure and composition to the way it is processed in the gastrointestinal tract and physiological responses: What are the opportunities? [J]. Food Biophys, 2010, 5(4): 258–283.
- [63] ERIKA M, DANIEL G, LUCIANA A, et al. Current perspectives in cell-based approaches towards the definition of the antioxidant activity in food [J]. Trends Food Sci Technol, 2021, 116: 232–243.
- [64] RAMIRO IR, AQUILA CD, WARD JL, et al. Estimation of the iron bioavailability in green vegetables using an *in vitro* digestion/Caco-2 cell model [J]. Food Chem, 2019, 301(C): 125292.
- [65] WAQAR A, ALHARTHY RD, MUHAMMAD Z, et al. Toxic and heavy metals contamination assessment in soil and water to evaluate human health risk [J]. Sci Rep-UK, 2021, 11(1): 17006–17006.
- [66] LIU XM, SONG QJ, TANG Y, et al. Human health risk assessment of heavy metals in soil-vegetable system: A multi-medium analysis [J]. Sci Total Environ, 2013, 463–464: 530–540.
- [67] YANG J, LV FH, ZHOU JC, et al. Health risk assessment of vegetables grown on the contaminated soils in daye city of Hubei Province, China [J].

233

Sustainability, 2017, 9(11): 2141.

- [68] 张文静, 吴悦颖, 韦大明, 等. RBCA和 CLEA 模型在某污染场地健康风险评价中的对比研究[J]. 世界地质, 2014, 33(4): 952–958.
 ZHANG WJ, WU YY, WEI DM, *et al.* A comparative study of RBCA and CLEA's model in the health risk assessment of a contaminated site [J]. Geol World, 2014, 33(4): 952–958.
- [69] PINEDO J, IBÁÑEZ R, IRABIEN Á. A comparison of models for assessing human risks of petroleum hydrocarbons in polluted soils [J]. Environ Modell Softw, 2014, 55: 61–69.
- [70] LEE SW, CHO HG, KIM SO. Comparisons of human risk assessment models for heavy metal contamination within abandoned metal mine areas in Korea [J]. Environ Geochem Health, 2018, 41(1): 481–505.
- [71] WU Z, LI P, FENG XB. Assessing the factors impacting the bioaccessibility of mercury (Hg) in rice consumption by an *in-vitro* method [J]. J Environ Sci, 2022, 119(9): 119–129.
- [72] MORAIS DD, BRUNORO CNM, REGINI NM, et al. Advantages and limitations of *in vitro* and *in vivo* methods of iron and zinc bioavailability evaluation in the assessment of biofortification program effectiveness [J]. Crit Rev Food Sci, 2017, 58(13): 1–11.
- [73] GLAHN RP, WIEN EM, CAMPEN DR, et al Caco-2 cell iron uptake from meat and casein digests parallels in vivo studies: Use of a novel in vitro method for rapid estimation of iron bioavailability [J]. J Nutr, 1996, 126(1): 332–339.
- [74] LV Q, HE Q, WU Y, et al. Investigating the bioaccessibility and bioavailability of cadmium in a cooked rice food matrix by using an 11-day rapid Caco-2/HT-29 co-culture cell model combined with an *in* vitro digestion model [J]. Biol Trace Elem Res, 2019, 190(2): 336–348.

- [75] CAI XL, CHEN XC, YIN NY, et al. Estimation of the bioaccessibility and bioavailability of Fe, Mn, Cu, and Zn in Chinese vegetables using the *in vitro* digestion/Caco-2 cell model: The influence of gut microbiota [J]. Food Funct, 2017, 8(12): 4592–4600.
- [76] HARSHIT M, JITENDRA S, SUBHANKAR K, et al. An integrated approach for modeling uncertainty in human health risk assessment [J]. Environ Sci Pollut Res, 2021, 28(40): 56053–56068.
- [77] ZUO TT, QU HR, JIN HY, et al. Innovative health risk assessments of heavy metals based on bioaccessibility due to the consumption of traditional animal medicines [J]. Environ Sci Pollut Res, 2020, 27(18): 22593–22603.
- [78] WU Z, FENG XB, LI P, et al. Comparison of in vitro digestion methods for determining bioaccessibility of Hg in rice of China [J]. J Environ Sci, 2018, 68(6): 185–193.

(责任编辑:张晓寒郑 丽)





林新校,硕士研究生,主要研究方向 为食品中污染物的风险评估。 E-mail: 2694262420@qq.com

吴 泽,副教授,主要研究方向为食 品中污染物的风险评估。 E-mail: zewu8874@qq.com