

团 体 标 准

T/CSES 166—2024

有机污染物人体暴露生物标志物 筛选技术规范

Technical specification for screening of biomarkers for human exposure to
organic pollutants

2024-10-09 发布

2024-10-09 实施

中国环境科学学会 发布
中国标准出版社 出版

目 次

前言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 工作原则	2
5 筛选程序	2
6 文献分析和相关参数提取	2
7 特异性、灵敏度和稳定性评估.....	5
8 暴露生物标志物的确定	6
附录 A(资料性) 有机污染物人体暴露生物标志物筛选示例——以苯为例	7
参考文献	11

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由生态环境部华南环境科学研究所提出。

本文件由中国环境科学学会归口。

本文件起草单位：生态环境部华南环境科学研究所、四川省生态环境科学研究院。

本文件主要起草人：于云江、邝洪轩、向明灯、刘源月、史鸿乐、吕晓彤、陈希超、李孟阳、周洋、孟令雪、刘焯、陈强、罗薇、荣思睿。

有机污染物人体暴露生物标志物 筛选技术规范

1 范围

本文件规定了有机污染物人体暴露生物标志物筛选的原则、内容、程序、方法和技术要求。

本文件适用于遴选特异性好、灵敏度高、稳定性好的有机污染物人体暴露生物标志物,也适用于支撑有机污染物人群暴露与环境健康风险评估相关工作。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

- GB/T 21605 化学品急性吸入毒性试验方法
- GB/T 21757 化学品 急性经口毒性试验 急性毒性分类法
- GB/T 21759 化学品 慢性毒性试验方法
- GB/T 21763 化学品 啮齿类动物亚慢性经口毒性试验方法
- HJ 875—2017 环境污染人群暴露评估技术指南
- T/CSES 55—2022 环境污染健康毒性数据整编和推导技术指南
- T/CSES 104—2023 头发中有机污染物暴露监测技术规范

3 术语和定义

HJ 875—2017 和 T/CSES 104—2023 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

暴露生物标志物 exposure biomarker

人体组织、液体或排泄物中可被测量的污染物、污染物的代谢转化产物以及污染物与内源性物质形成的加合物,可用以评估人体外源化学物质暴露总量。

[来源:T/CSES 94—2023,3.3,有修改]

3.2

暴露生物标志物特异性 specificity of exposure biomarker

暴露生物标志物只受特定污染物暴露的影响,与其他污染物暴露无关。

3.3

暴露生物标志物灵敏度 sensitivity of exposure biomarker

特定暴露发生时,暴露生物标志物在人体组织、液体或排泄物中的响应度,可用样品检出率和相对响应指数来表征。

3.4

暴露生物标志物稳定性 stability of exposure biomarker

暴露生物标志物在体内组织、液体或排泄物中长时间存在,不易被进一步代谢转化的特性。

3.5

潜在暴露生物标志物 potential exposure biomarker

符合暴露生物标志物的特征,但其特异性、灵敏度和稳定性未经评估的化合物。

3.6

暴露-反应关系 exposure-response relationship

污染物外暴露剂量与生物体内暴露生物标志物间的剂量-反应关系。

4 工作原则

4.1 系统性

充分考虑暴露生物标志物的特异性、灵敏度和稳定性三要素特征,以便筛选出能准确、灵敏和可靠地反映特定污染物内暴露水平的暴露生物标志物。

4.2 全面性

广泛收集污染物的环境行为、物理化学属性、人体代谢转化机制等信息,综合考虑污染物暴露生物标志物在尿液、血液、头发、指甲、母乳和粪便等不同生物材料中的潜在赋存。

4.3 时效性

随着科学技术的不断发展,开展暴露生物标志物筛选工作时需用标准仪器设备及分析技术,定期评估和更新,以发现特异性、灵敏度和稳定性更佳的新型暴露生物标志物。

5 筛选程序

有机污染物人体暴露生物标志物筛选程序见图 1,主要包括目标污染物暴露生物标志物的文献分析、参数提取以及特异性、灵敏度和稳定性评估。若通过筛选后发现不存在潜在暴露生物标志物,则需启动暴露生物标志物开发工作,开展与 6.2 相关的试验内容。

6 文献分析和相关参数提取

6.1 文献分析

6.1.1 文献收集

依托现有学术检索引擎如 PubMed、Google 学术、Web of Science、Scopus、中国知网等,以目标污染物名称(全称或标准缩写)为关键词,同时选择暴露(exposure)、生物标志物(biomarker)、代谢(metabolism)、代谢物(metabolite)、药代动力学(pharmacokinetics)、毒代动力学(toxicokinetics)或动力学(kinetics)等关键词,收集与目标污染物暴露生物标志物研究相关的文献,包括已发表的研究论文、书籍以及官方发布的研究报告,形成初始文献清单。

6.1.2 文献筛选

基于筛选原则,确定可用于污染物暴露生物标志物特异性、灵敏度和稳定性评估的文献。

- a) 初步筛选。针对初始文献清单,排除仅进行非靶向或可疑筛查而无参考标准品确证的文献,形成初筛文献清单。
- b) 详细筛选。在初筛文献清单基础上,筛选能够提供用于评价暴露生物标志物特异性、灵敏度

和稳定性的候选文献。针对暴露生物标志物的特异性,重点整编能够提供目标污染物暴露生物标志物源特异性、生物转化特异性和暴露-反应特异性信息的文献;针对暴露生物标志物的灵敏度,重点整编能够提供目标污染物暴露生物标志物在不同生物样品中的检出限、检出率和检出浓度信息的文献;针对暴露生物标志物的稳定性,重点整编能够提供目标污染物暴露生物标志物半衰期和挥发性信息的文献。

6.1.3 候选文献数据质量评价

候选文献需要按照统一的数据质量评价标准来开展,判断其对应的研究设计是否合理、试验操作是否得当、分析是否准确等。按照 T/CSES 55—2022,数据评价的原则包括以下内容。

- a) 对于动物试验文献,重点评价原始文献的研究设计、暴露测量、数据分析和结果报告等内容,按照 GB/T 21605、GB/T 21757、GB/T 21759 和 GB/T 21763 相关试验要求进行评价。
- b) 对于人群研究资料,考虑研究类型、样本量、研究对象的选择和可能的混杂因素,重点评价原始研究是否存在偏倚以及偏倚的方向和程度。
- c) 数据产生过程与试验标准方法存在冲突或矛盾、举证不充分的数据、试验过程不能令人信服的数据不可使用;没有提供足够的研究细节,无法判断数据可靠性的数据不可使用。

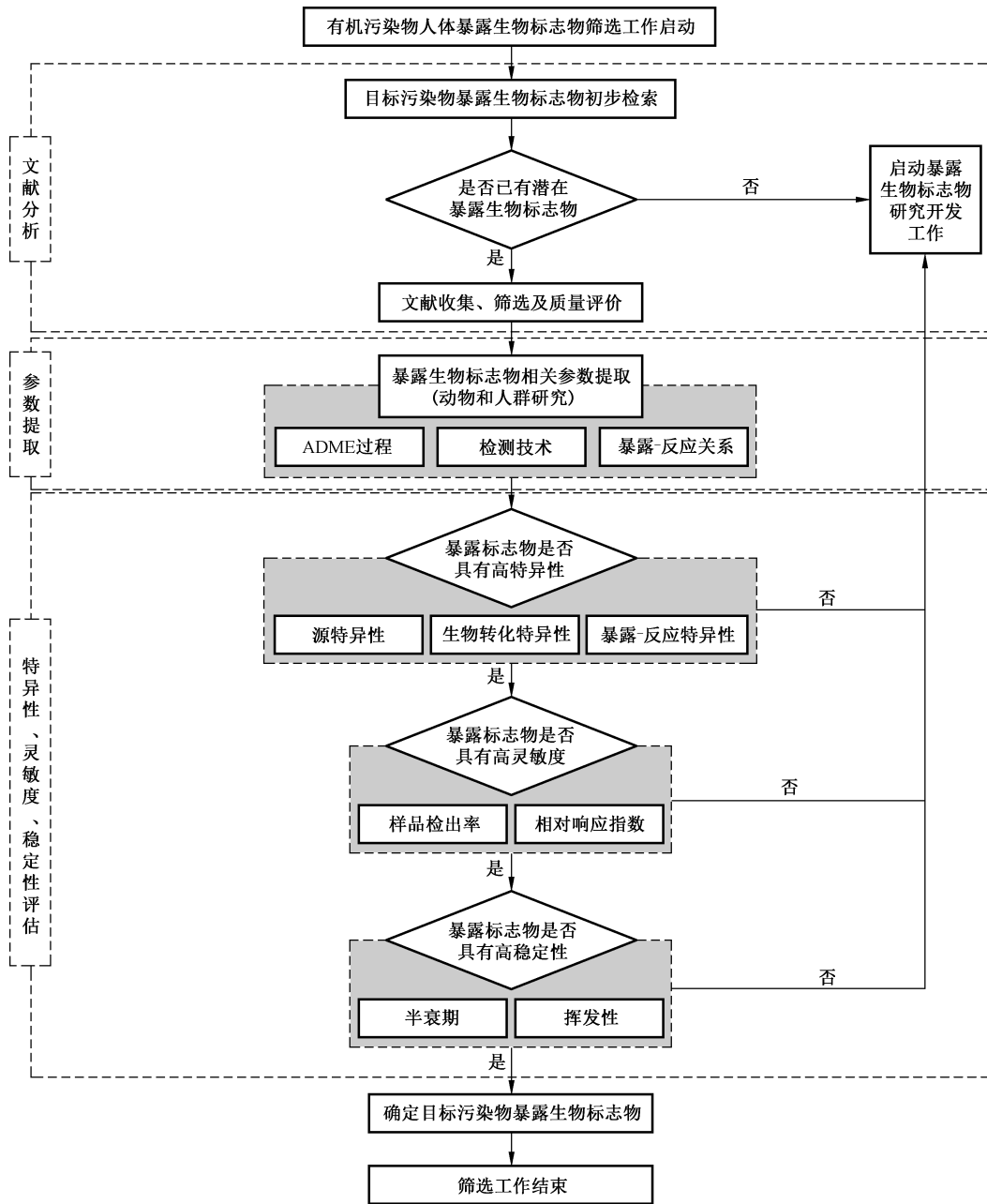


图 1 有机污染物人体暴露生物标志物筛选程序

6.2 参数提取

对候选文献中的相关信息进行提取,包括污染物及其暴露生物标志物在体内的吸收、分布、代谢、排泄(absorption, distribution, metabolism, and excretion, ADME)过程、分析检测方法等,具体内容如下。

- 基本信息。主要包括:污染物名称、试验生物学名、试验类型、试验分组情况、样本量、动物特征(物种、性别和年龄等)和人群特征(年龄、性别、健康状况和暴露历史等)。
- 体内吸收。主要包括:污染物的吸收速率常数和生物利用度。
- 体内分布。主要包括:污染物暴露生物标志物在尿液、血液、头发、母乳和粪便等不同生物材料中的分布和浓度(算术均数、几何均数、中位数、标准偏差和分布范围等)。
- 体内代谢。主要包括:污染物的化学结构(化学式、结构式和官能团等)、已知的代谢反应和代

谢产物、代谢酶系统和代谢动力学。

- e) 体内排泄。主要包括：污染物暴露生物标志物体内排泄途径和排泄速率常数。
- f) 分析检测。主要包括：暴露生物标志物的检测方法、前处理条件、分析仪器、仪器检出限、方法检出限、样品检出率和样品检出浓度(算术均数、几何均数、中位数、标准偏差和分布范围等)。
- g) 暴露-反应关系。主要包括：暴露途径(经口、经皮和吸入等)、暴露剂量(暴露水平、频率和持续时间等)和暴露-反应关系(相关系数和拟合优度)。

7 特异性、灵敏度和稳定性评估

7.1 特异性评估

依据源特异性、生物转化特异性和暴露-反应特异性,对污染物暴露生物标志物的特异性进行赋值。当同一评估指标有多个数据源时,优先使用人群暴露试验数据以及试验质量控制严谨的数据。

- a) 源特异性。在动物或人群研究中,若暴露生物标志物的形成只受特定污染物暴露或污染源的影响,则可判断该暴露生物标志物具备源特异性,可赋分为1;否则,赋分为0。
- b) 生物转化特异性。在动物或人群研究中,若有证据表明目标暴露生物标志物为特定污染物在生物体内经过特定的代谢转化过程形成的,则可判断该暴露生物标志物具备生物转化特异性,可赋分为1;否则,赋分为0。若所选取的暴露生物标志物为原型污染物,则不需评估其生物转化特异性,直接赋1分。
- c) 暴露-反应特异性。暴露-反应关系是判断暴露生物标志物特异性的重要标准,其关系强弱主要通过相关系数和拟合优度(调整后 R^2)的大小来表征。若相关系数或 R^2 具备统计学显著性,则赋分值为其绝对值;若不具备统计学显著性,则赋0分。当相关系数和 R^2 可同时获取且文献质量相当时,应按照同等权重计算均值分数。暴露-反应特异性赋分最高为1分,最低为0分。
- d) 特异性赋分。综合源特异性、生物转化特异性和暴露-反应特异性计算目标污染物暴露生物标志物特异性评估总分值,若 $2分 \leq 总分值 \leq 3分$ 、 $1分 \leq 总分值 < 2分$ 、 $总分值 < 1分$,暴露生物标志物分别具备高、中、低特异性。

7.2 灵敏度评估

依据样品检出率和相对响应指数,对污染物暴露生物标志物的灵敏度进行赋值。

- a) 样品检出率。分析目标污染物暴露生物标志物在不同人群研究中的样品检出率的数值范围,取中位数作为代表性样品检出率。依据四分位数分组方法,将样品检出率分为高、中、低、极低四个等级,并分别赋1分、0.75分、0.5分、0.25分。
- b) 相对响应指数,即人群生物样品中暴露生物标志物的均值浓度与方法检出限之比。分析目标污染物暴露生物标志物在不同人群研究中的相对响应指数的数值范围,取中位数作为代表性相对响应指数。依据四分位数分组方法,将相对响应指数分为高、中、低、极低四个等级,并分别赋1分、0.75分、0.5分、0.25分。
- c) 灵敏度赋分。综合样品检出率和相对响应指数计算目标污染物暴露生物标志物灵敏度评估总分值,若 $1.5分 \leq 总分值 \leq 2分$ 、 $1分 \leq 总分值 < 1.5分$ 、 $总分值 < 1分$,暴露生物标志物分别具备高、中、低灵敏度。

7.3 稳定性评估

本文件依据半衰期和挥发性,对污染物暴露生物标志物的稳定性进行赋值。

- a) 半衰期。分析目标污染物暴露生物标志物在生物样品中的半衰期的数值范围,取中位数作为

代表性半衰期。依据四分位数分组方法,将半衰期分为高、中、低、极低四个等级,并分别赋1分、0.75分、0.5分、0.25分。

- b) 挥发性。分析目标污染物暴露生物标志物的蒸气压、沸点或 Henry 定律常数等表征挥发性强弱的数据的数值范围,取中位数作为代表性参数。依据四分位数分组方法,将挥发性分为高、中、低、极低四个等级,并分别赋0.25分、0.5分、0.75分、1分。
- c) 稳定性赋分。综合半衰期和挥发性计算目标污染物暴露生物标志物稳定性评估总分值,若 $1.5 \leq \text{总分值} \leq 2$ 分、 $1 \leq \text{总分值} < 1.5$ 分、 $\text{总分值} < 1$ 分,暴露生物标志物分别具备高、中、低稳定性。

8 暴露生物标志物的确定

污染物暴露生物标志物主要用于精准定量评估人体污染物内负荷水平,因而应优先考虑其特异性,灵敏度和稳定性次之。因此,结合专家讨论结果,本文件在计算暴露生物标志物的综合性能(overall performance of exposure biomarkers,OPEB)时给予特异性(5)、灵敏度(3)和稳定性(2)不同的权重。参照 Hagger(2008)构建生物标志物响应指数的理念,依据公式(1)计算 OPEB。

$$\text{OPEB} = SP \times 5 + SE \times 3 + ST \times 2 \quad \dots\dots\dots(1)$$

式中:

SP——暴露生物标志物的特异性评估分值;

SE——暴露生物标志物的灵敏度评估分值;

ST——暴露生物标志物的稳定性评估分值。

OPEB 值在 2.5~25,可依据该数值确定最佳暴露生物标志物。OPEB 值越大,暴露生物标志物的综合性能越好。附录 A 给出了有机污染物人体暴露生物标志物筛选示例。

附录 A

(资料性)

有机污染物人体暴露生物标志物筛选示例——以苯为例

A.1 尿中苯暴露生物标志物特异性评估

苯暴露生物标志物源特异性评估填写示例见表 A.1。

表 A.1 苯暴露生物标志物源特异性评估填写示例

序号	名称	是否只受苯暴露或污染源的影响	赋分
1	苯	是	1
2	苯巯基尿酸	是	1
3	反,反-粘康酸	否;食品防腐剂山梨酸摄入能显著影响尿中反,反-粘康酸浓度	0
4	邻苯二酚	否;水果和蔬菜含有少量邻苯二酚,邻苯二酚也被用作祛痰剂,是埃希氏菌、分枝杆菌和假单胞菌的微生物代谢物	0

苯暴露生物标志物生物转化特异性评估填写示例见表 A.2。

表 A.2 苯暴露生物标志物生物转化特异性评估填写示例

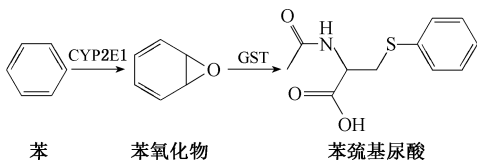
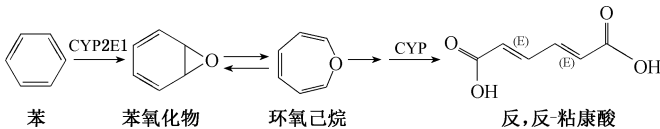
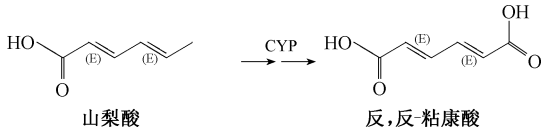
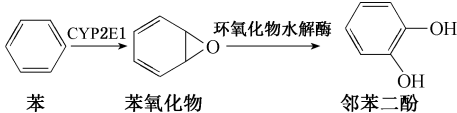
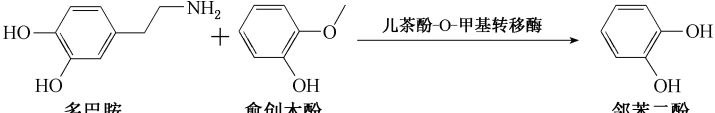
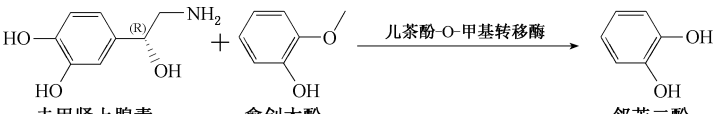
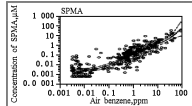
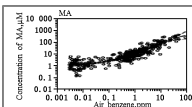
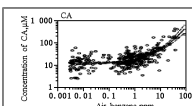
序号	名称	代谢转化过程	是否唯一	赋分
1	苯	少量苯可不代谢直接进入尿液	是	1
2	苯巯基尿酸	 <p>苯 $\xrightarrow{\text{CYP2E1}}$ 苯氧化物 $\xrightarrow{\text{GST}}$ 苯巯基尿酸</p>	是	1
3.1	反,反-粘康酸	 <p>苯 $\xrightarrow{\text{CYP2E1}}$ 苯氧化物 \rightleftharpoons 环氧己烷 $\xrightarrow{\text{CYP}}$ 反,反-粘康酸</p>	否	0
3.2		 <p>山梨酸 $\xrightarrow{\text{CYP}}$ 反,反-粘康酸</p>		

表 A.2 苯暴露生物标志物生物转化特异性评估填写示例 (续)

序号	名称	代谢转化过程	是否唯一	赋分
4.1	邻苯二酚	 <p>苯 $\xrightarrow{\text{CYP2E1}}$ 苯氧化物 $\xrightarrow{\text{环氧化物水解酶}}$ 邻苯二酚</p>	否	0
4.2		 <p>多巴胺 + 愈创木酚 $\xrightarrow{\text{儿茶酚-O-甲基转移酶}}$ 邻苯二酚</p>		
4.3		 <p>去甲肾上腺素 + 愈创木酚 $\xrightarrow{\text{儿茶酚-O-甲基转移酶}}$ 邻苯二酚</p>		

苯暴露生物标志物暴露-反应特异性评估填写示例见表 A.3。

表 A.3 苯暴露生物标志物暴露-反应特异性评估填写示例

序号	名称	试验类型	暴露-反应关系	相关度	是否显著	赋分
1	苯	对照-职业 暴露人群监测	缺	相关系数: $r=0.67$	是	0.67
2	苯巯基尿酸	对照-职业 暴露人群监测		拟合优度: $R^2=0.742$	是	0.742
3	反,反-粘康酸	对照-职业 暴露人群监测		拟合优度: $R^2=0.814$	是	0.814
4	邻苯二酚	对照-职业 暴露人群监测		拟合优度: $R^2=0.504$	是	0.504

A.2 尿中苯暴露生物标志物灵敏度评估

苯暴露生物标志物样品检出率评估填写示例见表 A.4。

表 A.4 苯暴露生物标志物样品检出率评估填写示例

序号	名称	分析仪器	样品检出率	中位数	赋分
1	苯	GC-MS	<95%、96.5%、100%、100%	98.3%	0.5
2	苯巯基尿酸	LC-MS/MS	58.0%、82.9%、84%、93%、94.7%	84%	0.25

表 A.4 苯暴露生物标志物样品检出率评估填写示例 (续)

序号	名称	分析仪器	样品检出率	中位数	赋分
3	反,反-粘康酸	LC-MS/MS	94.0%、99%、100%、100%、100%	100%	1
4	邻苯二酚	LC-MS/MS	98.6%、99.6%、100%、100%、100%	100%	1

苯暴露生物标志物样品相对响应指数评估填写示例见表 A.5。

表 A.5 苯暴露生物标志物样品相对响应指数评估填写示例

项目	苯			苯巯基尿酸			反,反-粘康酸			邻苯二酚		
方法检出限/($\mu\text{g/L}$)	0.04	0.008	0.011	1.5	0.3	0.10	1.5	3.0	7.82	25.0	3.91	0.78
均值浓度/($\mu\text{g/L}$)	2.82	0.118	3.26	2.3	1.44	0.118	96.5	20.8	36.4	986	126	35
相对响应指数	70.5	14.75	296	1.5	4.8	1.2	64.3	6.9	4.65	39.4	32.2	44.9
中位数	70.5			1.5			6.9			39.4		
赋分	1			0.25			0.5			0.75		

注：反映均值浓度的指标包括算术均数、几何均数和中位数，实际应用中需根据数据分布的趋势选择不同的指标，具体选择标准可参照生态环境部发布的《环境与健康横断面调查数据统计分析技术指南》。

A.3 尿中苯暴露生物标志物稳定性评估

苯暴露生物标志物半衰期、挥发性评估填写示例见表 A.6、表 A.7。

表 A.6 苯暴露生物标志物半衰期评估填写示例

序号	名称	试验类型	半衰期	赋分
1	苯	职业暴露模拟试验	<5.0 h	0.25
2	苯巯基尿酸	职业暴露模拟试验	9.1 h	1
3	反,反-粘康酸	职业暴露模拟试验	5.0 h	0.5
4	邻苯二酚	职业暴露模拟试验	8 h	0.75

表 A.7 苯暴露生物标志物挥发性评估填写示例

序号	名称	沸点	赋分
1	苯	80.1 $^{\circ}\text{C}$	0.25
2	苯巯基尿酸	494.5 $^{\circ}\text{C}$	1
3	反,反-粘康酸	345.4 $^{\circ}\text{C}$	0.75
4	邻苯二酚	245.5 $^{\circ}\text{C}$	0.5

A.4 尿中苯暴露生物标志物综合性能评估

苯暴露生物标志物综合性能评估填写示例见表 A.8。

表 A.8 苯暴露生物标志物综合性能评估填写示例

序号	名称	特异性评分	灵敏度评分	稳定性评分	总分
1	苯	2.670	1.5	0.5	$2.670 \times 5 + 1.5 \times 3 + 0.5 \times 2 = 18.85$
2	苯巯基尿酸	2.742	0.5	2	$2.742 \times 5 + 0.5 \times 3 + 2 \times 2 = 19.21$
3	反,反-粘康酸	0.814	1.5	1.25	$0.814 \times 5 + 1.5 \times 3 + 1.25 \times 2 = 11.07$
4	邻苯二酚	0.504	1.75	1.25	$0.504 \times 5 + 1.75 \times 3 + 1.25 \times 2 = 10.27$

综上分析,尿中苯巯基尿酸的综合性能最优,选择其作为苯的暴露生物标志物。

参 考 文 献

- [1] T/CSES 94—2023 场地土壤污染物人体暴露组解析技术规范 总纲
 - [2] 环境与健康横断面调查数据统计分析技术指南(环境保护部公告 2017 年第 63 号)
-