基于 umu 遗传毒性效应的饮用水致癌风险评价的尝试

朱舟, 顾炜旻, 安伟, 胡建英*

北京大学城市与环境学院, 北京 100871

摘要: 化学物质暴露是导致癌症发生的重要诱因, 通过饮用水暴露导致的人类致癌风险在饮用水处理技术中日益引起重视. 由于水中化学物质种类繁多、组成复杂, 准确地检测每个致癌物质的浓度和毒性非常困难. 为了控制饮用水的安全, 根据 DNA 损伤诱导 SOS 反应而表达 umuC 基因这一基本原理建立的 SOS/umu 测试法, 已经广泛应用于饮用水遗传毒性的检测. 论文建立了基于 umu 遗传毒性效应的饮用水致癌风险评价方法, 并对北方某水厂饮用水的遗传毒性进行了 umu 测试, 计算了该地区饮用水的致癌风险, 提出了可能的饮用水遗传毒性基准值. 结果表明, 该水厂常规工艺出水的致癌风险均值为 1.55×10^{-6}, 存在一定的安全隐患; 而深度处理工艺能有效地削减出水致癌风险均值至 5.3×10^{-7}, 达到目前先进国家水质管理的要求, 保障了饮用水的安全. 样品中4-硝基喹啉-1-氧化物(4-NQO)的等当量浓度(TEQ_{4-NQO}) $0.0948\ \mu g\cdot L^{-1}$ 可作为饮用水遗传毒性基准值.

关键词: 致癌风险评价; 饮用水; 遗传毒性效应; SOS/umu 测试

文章编号: 1673-5897(2008)4-363-07 中图分类号: X82 文献标识码: A

Carcinogen Risk Assessment of Drinking Water Based on Genotoxic Activities Using SOS/umu Test

ZHU Zhou, GU Wei-min, AN Wei, HU Jian-ying*

College of Urban and Environmental Sciences, Peking University, Beijing 100871

Received 17 March 2008 accepted 29 April 2008

Abstract: Exposure to chemicals is an important inducing factor of cancer. The carcinogen risk on human induced by exposure to drinking water has caused great concern among scientists and policy decision makers in developing drinking water treatment technologies. However, it is difficult to actually determine the concentration and toxicity of all carcinogenic chemicals due to limitation of instrumental analytical method. To guarantee the security of drinking water, a SOS/umu test, which is based on alterations in the induction of SOS response as a consequence of DNA damage, has been established and widely used for detecting genotoxicity of drinking water. In this paper, a method for carcinogen risk assessment of drinking water based on genotoxic activities using SOS/umu test was developed, and then it was applied to assess the carcinogen risk of drinking water from a waterworks in North China. We also proposed a safe benchmark of genotoxicity for drinking water corresponding to 10^{-6} carcinogen risk. The average carcinogen risk of drinking water treated by a conventional treatment process was 1.55×10^{-6}, while it could be controlled to 5.3×10^{-7} by advanced treatment processes, indicating that the advanced treatment processes can successfully guarantee the safety of drinking water. We proposed adopting $0.0948\ \mu g\cdot L^{-1}$ toxicity equivalent quantity of 4-nitroquinoline-1-oxide (4-NQO) as a safe benchmark of genotoxicity for drinking water.

Keywords: carcinogen risk assessment; drinking water; genotoxic activity; SOS/umu test

---

收稿日期: 2008-03-17 录用日期: 2008-04-29
基金项目: 国家科技部"973"资助项目(No. 2007CB407304)
作者简介: 朱舟(1984—), 男, 硕士研究生; * 通讯作者(Corresponding author), E-mail: hujy@urban.pku.edu.cn

2.2.1　4-NQO 的动物毒性数据

本研究采用了 4-NQO 的口服暴露诱导小鼠口腔癌试验数据(Steidler et al., 1984)．在此试验中，共采用了 80 只年龄约 45d 的雄性近交系 CBA 小鼠为样本，初始体重为(21~24) g．按随机数字表将 80 只小鼠分为 8 组，每组 10 只．A 组为空白对照组；B 组为溶剂对照组(1,2-丙二醇)，暴露 10 周；其余 C、D、E、F、G、H 6 组分别暴露 4-NQO 2、4、6、8、12、16 周．对于所有暴露组，暴露方式为每次取含有(0.15±0.03) mg 4-NQO 的溶液(所用溶剂为 1,2-丙二醇，4-NQO 母液浓度为 $0.005g\cdot mL^{-1}$；B 组为同样体积的溶剂)涂抹于小鼠上腭，每周 3 次，直至各组暴露结束．每周观察 1 次，每 2 周称重 1 次；暴露结束后观察至 50 周时终止试验，对小鼠预先进行氟烷麻醉，断颈处死后，立即解剖提取组织切片，进行组织病理学研究．试验数据如表 1 所示．

表 1　4-NQO 的小鼠致癌试验数据以及人体外推数据

Table 1　Data of animal carcinogenic experiment exposing 4-NQO and calculated dose for human

组别	样本数	暴露时间/Week	暴露量/mg	暴露剂量-鼠/($mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)	致癌概率/%	暴露剂量-人/($mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)
A	10	10	0	0	0	—
B	10	10	0	0	0	—
C	10	2	0.9	0.039139	0	0.297392
D	10	4	1.8	0.074720	0	0.561183
E	10	6	2.7	0.107207	50	0.796277
F	10	8	3.6	0.136986	60	1.006697
G	10	12	5.4	0.205479	80	1.510046
H	10	16	7.2	0.273973	100	2.013394

注：人体外推数据参考美国 EPA 推荐的体重校正法(US EPA, 1998)

2.2.2　从试验动物到人体的剂量外推

将动物的暴露剂量外推到人体的暴露剂量参考美国 EPA 推荐的体重校正法(US EPA, 1998)：

$$D_{human} = sf \times D_{animal} \quad (1)$$

式中，D_{human} 为人体暴露剂量($mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)；$D_{animal}$ 为动物暴露剂量($mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)；sf 为外推系数．其中 sf 可以用如下公式计算获得：

$$sf = (BW_{human} / BW_{animal})^{1-b} \quad (2)$$

式中，b 采用 EPA 的推荐值 0.75(US EPA, 1998)；BW_{human} 为人体体重(kg)，采用 70kg；BW_{animal} 为动物体重(kg)．(1)式可转化为：

$$D_{human} = (70/BW_{mouse})^{0.25} \times D_{mouse} \quad (3)$$

这样，可将表 1 中小鼠暴露剂量根据(3)式外推至人的暴露剂量(表 1)．

2.2.3　从高剂量到低剂量的外推

由于动物致癌试验数据往往在高暴露剂量条件下获得，而实际环境暴露往往是低剂量长时间暴露过程，因此对人类进行致癌风险评价时需要从高剂量外推到低剂量．这一过程包括：1) 从动物实验数据通过模型拟合，建立剂量-效应曲线关系；2) 利用数学模型从高暴露剂量毒性外推到低剂量．目前已经发表的剂量外推方法包括 Probit 模型、Multistage 模型、Weibull 模型、Logistic 模型等(Christensen, 1984)，其中 Multistage 模型和 Weibull 模型更为常用(Hanes et al., 1985)．本研究采用了 1986 年美国 EPA 提出的标准外推模型(US EPA, 1986)，也即多阶段线性外推模型(Linearized Multistage Model)．使用曲线模拟外推的方法(Benchmark Method)(US EPA, 1996)，计算在 10% 高风险度情况下的暴露浓度作为基准剂量(Benchmark dose, BMD)，即 ED_{10}，继而求出 95% 置信区间内该浓度的对应值，即 LED_{10}，作为向低浓度外推的起点．在没有试验数据的低暴露浓度区域部分(Margin of exposure)，采用线性无域值外推法(图 2)．

直线的斜率即为该物质的致癌强度，其含义是终身持续暴露于某个单位浓度的致癌物质所能导致的超额致癌风险．

$$P = q \times D \quad (4)$$

式中，P 为致癌风险；D 为化学致癌物的单位体重日均暴露剂量($mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)；q 为致癌强度($kg\cdot d\cdot mg^{-1}$)．

目前，化学污染物的致癌风险根据其致癌证据的充分程度和各国实际社会经济水平，致癌风险控制标准一般在百万分之一（10^{-6}）至万分之一（10^{-4}）的范围内（US EPA，2008），本研究采用 10^{-5} 作为饮用水致癌风险的安全标准。从这个标准来看，该地区常规处理工艺出厂水处于一个安全水平。但从水质标准执行的角度来看，当检测值超过标准的 10%时，也即 umu 遗传毒性效应的致癌风险为 10^{-6} 时，水厂应该重视对水质指标的检测和控制，以避免水质安全问题的发生。根据公式（6）可以算得当遗传毒性效应的致癌风险为 10^{-6} 时，其 $TEQ_{4\text{-}NQO}$ 为 0.0948 μg·L^{-1}。本研究建议将该值作为饮用水遗传毒性基准值。

根据 2003~2004 年度各月常规处理工艺出厂水的 $TEQ_{4\text{-}NQO}$ 值分布规律，采用蒙特卡罗方法，使用 Crystal ball 软件进行模拟，得到 $TEQ_{4\text{-}NQO}$ 值的分布概率（图 7）。$TEQ_{4\text{-}NQO}$ 符合极值分布（Extreme value distribution），此函数的概率密度函数以及累计分布函数为：

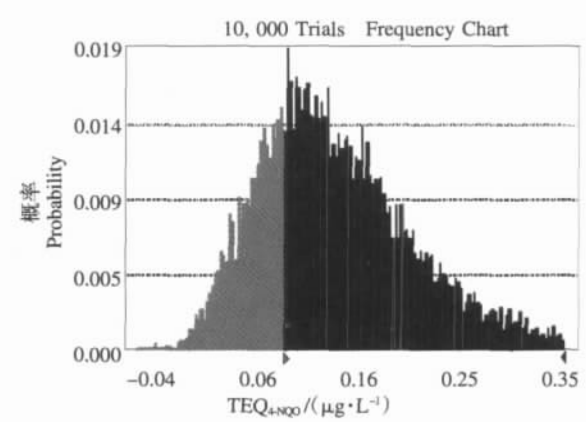

图 7 常规处理工艺出厂水 $TEQ_{4\text{-}NQO}$ 值分布概率
（■：未超过水质监控值的概率；■：超过水质监控值的概率）
Fig.7 Distribution probability of $TEQ_{4\text{-}NQO}$ of conventional treatment effluents
（■：probability of $TEQ_{4\text{-}NQO}$ that lower than safe benchmark for drinking water quality；■：probability of $TEQ_{4\text{-}NQO}$ that higher than safe benchmark for drinking water quality）

$$p(x) = \lambda \times e^{(-\lambda \times (x-u) - e^{-\lambda \times (x-u)})} \quad (8)$$

$$P(X<x) = e^{(-e^{-\lambda \times (x-u)})} \quad (9)$$

其中，λ 和 u 经 Crystal ball 软件拟合为 λ=0.11，u=0.06。

从图 7 可以看出，该水厂 $TEQ_{4\text{-}NQO}$ 超过 0.0948 μg·L^{-1} 这一基准的概率为 72.50%，也即有 72.50%的经常规工艺处理的饮用水存在较高的致癌风险。

上述结果表明，常规工艺出水的致癌风险虽然低于目前社会经济能够接受的致癌风险（10^{-5}），但全年绝大部分月份的饮用水的致癌风险都超过了 10^{-6} 的水质监控值，因此为了有效控制饮用水对人体健康的风险，有必要加强对饮用水致癌风险削减技术的研究。

2004 年各深度处理中试工艺的最终消毒出水的致癌风险如表 3 所示。可以看到，各中试工艺终点出水的致癌风险均远低于对应月份常规处理工艺的终点出水。除 11 月中试流程一的消毒出水风险值为 1.933×10^{-6} 外，各中试工艺最终消毒出水的致癌风险均低于 10^{-6}，各终点出水的致癌风险均值为 5.3×10^{-7}，仅为相对应各月常规工艺出厂水致癌风险均值的 30.6%，也就是说中试工艺相对常规处理工艺，其出水的致癌风险削减了 69.4%。

表 3 2004 年各月深度处理工艺出水及常规处理工艺出水的致癌风险（$\times 10^{-6}$）

Table 3 Carcinogen risks（$\times 10^{-6}$）of advanced and conventional treatment effluents in 2004

采样时间	深度工艺		常规工艺
	中试流程一	中试流程二	
2004 年 4 月	ND	—	0.805
2004 年 6 月	0.625	0.688	1.726
2004 年 8 月	0.302	0.260	1.073
2004 年 11 月	1.933	0.512	2.759

注："ND"表示由于样品出现急性毒性杀死细菌，未检测出 umu 遗传毒性效应；"—"表示未对该月中试工艺出水进行检测

本文建立的基于 umu 遗传毒性效应的饮用水致癌风险评价方法，假定了饮用水中的化学物质与 4-NQO 诱导 umu 遗传毒性效应的相似性也能体现在动物致癌上，从而将水样的 umu 遗传毒性效应换算为相应的 4-NQO 等当量毒性，这种换算会使评价结果存在不确定性。另外该方法由于测试菌株的限制，对芳香胺类和含硝基的芳香烃类致癌物质的检测灵敏度较低。为了有效检测上述物质的遗传毒性，还需要结合针对该类物质的 umu 检测方法。尽管如此，由于实际水中化学物质组成复杂，在目前尚无法对水样中各种具有遗传毒性的物质逐一定量的情况下，采用阳性对照 4-NQO 的等当量毒性对饮用水的致癌风险进行评价是较为可行的。

通讯作者简介：胡建英（1965—），女，博士，北京大学城市与环境学院教授，博士生导师。主要从事环境中微量

有害化学物质的环境行为研究及化学物质的环境风险评价.

References

Ames B N, Durston W E, Yamasaki E, Lee F D. 1973. Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 70: 2281-2285

Ames B N, Mccann J, Yamasaki E. 1975. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian microsome mutagenicity test[J]. Mutation Research, 31: 347-363

Christensen E R. 1984. Dose-response functions in aquatic toxicity testing and the Weibull model[J]. Water Research, 18: 213-221

Gu W M, Hu J Y, Wang W, Liu Y H, He W J, Han H D. 2005. Improvement of concentration method for detecting genotoxic activities of drinking water using umuC-Test[J]. Chinese Journal of Environmental Science, 26: 122-125(in Chinese)

Hanes B, Wedel T. 1985. A selected review of risk models: one hit, multihit, multistage, probit, weibull, and pharmacokinetic [J]. Journal of the American College of Toxicology, 4: 271-278

Helma C, Mersch-Sundermann V, Houk V S, Glasbrenner U, Klein C, Wenquing L, Kassie F, Schulte-Hermann R, Knasmüller S. 1996. Comparative evaluation of four bacterial assays for the detection of genotoxic effects in the dissolved water phases of aqueous matrices[J]. Environemental Science & Technology, 30: 897-907

ISO (International Standardization Organisation). 1997. Water Quality-Determination of the Genotoxicity of Water and Waste Water Using the umu-Test [R]. ISO/CD13829. DIN, Berlin, Germany: ISO

Nakamura S I, Oda Y, Shimada T, Oki I, Sugimoto K. 1987. SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in Salmonella typhimurium TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals[J]. Mutation Research, 192: 239-246

Oda Y, Nakamura S, Oki I, Kato T, Shinagawa H. 1985. Evaluation of the new system (umu-test) for the detection of environmental mutagens and carcinogens[J]. Mutation Research, 147: 219-229

Pal A K, Rahman M S, Chatterjee S N. 1992. On the induction of umu gene expression in Salmonella typhimurium strain TA1535/pSK1002 by some nitrofurans [J]. Mutation Research, 280: 67-71

Quillardet P, Huisman O, d'Ari R, Hofnung M. 1982. SOS chromotest-a direct assay of induction of an SOS function in Escherichia coli K12 to measure genotoxicity[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 79: 5971-5975

Steidler N E, Reade P C. 1984. Experimental induction of oral squamous cell carcinomas in mice with 4-nitroquinolone-1-oxide [J]. Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology, 57: 524-531

US EPA(U.S. Environmental Protection Agency). 1998. Ambient Water Quality Criteria for the Protection of Human Health: Acrylonitrile [R]. EPA/822/R-98/006. Washington, DC: Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency

US EPA(U.S. Environmental Protection Agency). 1986. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment [R]. Federal Register 51(185): 33992-34003

US EPA (U.S. Environmental Protection Agency). 1996. Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment [R]. Federal Register 61(79): 17960-18011

US EPA (U.S. Environmental Protection Agency). 2008. Selection Of Carcinogenic Target Risk Levels For Soil And Groundwater Remediation by Mark Malander, Mobil Oil Corporation[OL]. 2008-01-18. http://www.epa.gov/OUST/rbdm/sctrlsgw.htm

中文参考文献

顾炜旻, 胡建英, 王伟, 刘燕花, 何文杰, 韩宏大. 2005. **用 umuC 测试水中遗传毒性效应的样品前处理方法**[J]. **环境科学**, 26: 122-125

◆