科学通报 2023 年 第 68 卷 第 18 期: 2354 ~ 2365
进 展
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

皮肤渗透性预测模型在新污染物健康风险评估中的应用研究进展

祁增华[1], 黄泽基[1], 廖永龙[1], 陈浩佳[1,2], 杨彦[1,2*]

1. 广东工业大学环境科学与工程学院, 广州 510006;
2. 汕头广工大协同创新研究院, 汕头 515041
* 联系人, E-mail: yangyan1209@gdut.edu.cn

2022-10-31 收稿, 2023-01-11 修回, 2023-02-06 接受, 2023-02-14 网络版发表
国家自然科学基金(42177029)、国家重点研发计划(2021YFC1808903)和广东省自然科学基金(2021A1515011887)资助

摘要 越来越多的证据表明, 皮肤暴露是新污染物进入人体的重要途径. 污染物的皮肤渗透性主要由皮肤渗透系数和渗透通量两个参数来反映. 借助人体和动物模型开展的体内/体外暴露实验是当前测定新污染物透皮特征的主要手段. 然而, 此类方法存在成本高、耗时长、差异大以及道德伦理等诸多问题, 难以及时准确地反映新污染物的皮肤暴露风险. 因此, 需发展皮肤渗透性预测数学模型, 用于评估污染物的暴露风险和人体健康风险. 本文针对风险评估中的皮肤渗透性预测数学模型, 介绍皮肤基本结构及新污染物主要透皮吸收途径, 概述现有皮肤渗透预测模型的基本原理及其应用, 阐明渗透性预测模型在暴露风险和人体健康风险评估中的应用作用, 并对数学模型开展新污染物皮肤暴露风险评估方面的研究进行展望.

关键词 新污染物, 皮肤暴露, 数学模型, 皮肤渗透性, 风险评估

随着综合国力的提升和人民对美好生活的向往, 新污染物的环境健康风险评估和治理成为“十四五”及今后的重点任务. 暴露评估作为新污染物环境健康风险评估工作的重要组成, 旨在评估目标人群暴露于特定物质的实际暴露状况. 暴露参数是暴露估计中评估暴露量的重要依据, 其决定了环境健康风险评估的准确性和科学性.

人体暴露于环境新污染物的途径可分为呼吸吸入、经口摄入和皮肤接触, 暴露的途径与所接触的化学物质密切相关. 相比于传统污染物主要借助经口摄入与呼吸吸入的暴露方式, 经皮吸收途径在新污染物人体暴露中的重要性和作用日益凸显[1,2]. 此外, 在一些特殊场景或职业中, 皮肤接触暴露的危害要远高于另外两个暴露途径. 例如, 在接触化妆品的情况下, Huang等人[3]指出, 皮肤接触是化妆品销售员接触邻苯二甲酸酯(PAEs)的重要途径; 在针对儿童接触玩具中有机磷酸酯(OPEs)的暴露风险评估中, Zhang等人[4]指出, 皮肤暴露是儿童接触玩具中OPEs的主要途径, 皮肤接触暴露在3种途径中贡献率占46.0%~89.3%, 其中3~6岁学龄前儿童的皮肤接触暴露所占比例高达89.3%, 远高于呼吸和经口暴露; Tang等人[5]对电子垃圾拆解厂工人及附近居民暴露于多溴二苯醚(PBDEs)、多环芳烃(PAHs)和有机磷阻燃剂(OPFRs)的风险评估研究发现, 职业暴露人群在拆解过程中皮肤暴露剂量远高于居民. 因此, 皮肤暴露在新污染物暴露评估中依旧有着不可忽视的作用, 尤其在一些特殊场景或职业中应被重点关注.

皮肤暴露参数主要有皮肤表面积、黏附系数和渗

引用格式: 祁增华, 黄泽基, 廖永龙, 等. 皮肤渗透性预测模型在新污染物健康风险评估中的应用研究进展. 科学通报, 2023, 68: 2354–2365
Qi Z H, Huang Z J, Liao Y L, et al. Research progress on the application of skin permeability prediction model in health risk assessment of emerging pollutants (in Chinese). Chin Sci Bull, 2023, 68: 2354–2365, doi: 10.1360/TB-2022-1115

© 2023《中国科学》杂志社

透系数. 研究人员通过暴露参数敏感度分析表明, 不同化合物皮肤渗透性对污染物进入人体的健康风险评估结果影响较大[6]. 常见的皮肤渗透性研究模型主要有3类, 分别是: 体内模型、体外模型和数学模型. 体内模型和体外模型均涉及人体或动物实验, 该类方法耗费大, 且存在道德伦理问题. 体外模型虽能有效地降低实验成本, 但除使用人造皮肤外, 动物皮肤和人体皮肤都未规避伦理道德问题. 此外, 该方法在物种选择上很大程度地影响污染物渗透性, 离体皮肤在切除过程中导致保护性结构(脂肪、角质层)的受损可能会影响实验的准确性. 数学模型通过数学计算简化化学物质皮肤渗透的过程, 从而获得渗透性系数. 数学模型是针对事物之间特征的依存关系, 采用数学语言概括地或近似地表述出的一种数学结构. 在皮肤暴露的数学模型中, 通过探究化学物质皮肤渗透性与其他特征(如化学物质物理性质、皮肤结构等)之间的关联, 建立用于解释关联的模型. 在过去的30年, 皮肤渗透性的数学模型广泛应用到皮肤的工业和环境危害的暴露评估及化妆品中有机物的暴露风险评估中, 成为皮肤暴露的主要研究方法之一. 数学模型在处理大数据量上有着明显优势, 其成本低, 适用范围大, 即使针对新污染物, 在了解其相应特征后, 依旧能有效进行皮肤暴露预测.

本文对新污染物风险评估中的皮肤渗透系数数学模型进行概述, 对皮肤结构、稳态模型和瞬态模型的原理、研究进展, 及其在风险评估中的应用进行介绍, 提出未来研究的关键科学问题与方向内容, 为促进新污染物的健康风险评估和治理管控, 提供理论依据和科学指导.

1 皮肤渗透吸收途径

皮肤覆盖全身是人体最大的器官, 平均体表面积为1.72 m^2[7], 长期暴露在外的手臂和腿的皮肤表面积约占总表面积的14.98%和30.77%[8]. 皮肤由外而内可分3层, 为表皮层(epidermis)、真皮层(dermis)以及皮下组织(图1). 表皮层是皮肤表层由角质、非角质细胞组成, 根据分化阶段, 由上至下为角质层、透明层、颗粒层、棘层、基底层. 皮肤的角质层位于表皮最外层, 具有独特的“砖墙”结构, 能够确保皮肤的完整性、正常水合作用及维持皮肤的屏障功能[9]. 在角质层下是透明层、颗粒层、棘层、基底层, 其中基底层具有代谢功能, 通过有丝分裂进行增殖, 其产生的细胞经形态和组织的变化, 最终向角质层移动, 从而补充角质层表面脱落的最外层细胞. 真皮层厚度约为2~3 mm, 由胶原、弹性和网状纤维组成, 为皮肤提供弹性支撑和营养[10]. 化学物质(污染物)须穿透表皮到达真皮才能进入人体循环, 故在皮肤暴露研究中, 首要关注表皮层和真皮层对化学物质(污染物)渗透的屏障作用.

环境中的化学物质(污染物)穿透角质层主要有两种途径: 经表皮渗透和经孔渗透. 经表皮渗透通过跨细胞吸收和细胞间吸收来实现化学物质(污染物)穿透表皮进入人体循环, 前者吸收化学物质(污染物)经角化细胞转移, 在细胞膜内、外和胞间脂质层中分配; 后者通过富含脂质的细胞外结构, 在细胞周围进行化学扩散, 也是最常见的渗透途径[11]. 由于化学物质(污染物)要穿

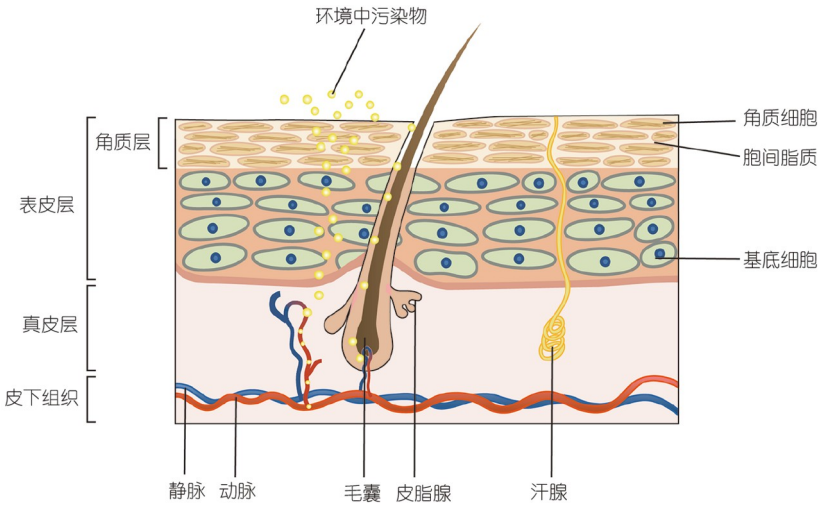


图 1 (网络版彩色)皮肤结构与渗透途径图
Figure 1 (Color online) Skin cross section and penetration pathway of pollutants

透表皮须跨越亲脂性和亲水性结构，故化学物质(污染物)渗透时会遇到强烈的渗透抗性. 经孔渗透是通过汗管、毛囊和皮脂腺路线进行渗透，提供通过角质层的分流路径. 而皮肤附属物(腺体和毛囊)仅占人类皮肤总表面积的0.1%，因此经孔渗透被认为是皮肤渗透的次要途径[12].

2 皮肤渗透性的数学模型

研究化学物质在皮肤中的渗透系数是进行皮肤暴露风险评估的关键一环，明确相应化学物质皮肤渗透的特性, 有助于提高评估的准确性、科学性. 体内和体外实验法是直接于在体、离体皮肤上测量渗透系数, 存在成本高、耗时长等缺陷. 而数学模型预测化学物质的皮肤渗透性可有效克服劣势，根据渗透量与暴露剂量的比值，可分为无限剂量稳态模型和有限剂量瞬态模型.

2.1 稳态模型

在现有的研究中, 稳态通量(J_{SS}, ng/(cm^2 h))和皮肤渗透系数(K_p, cm/h)是数学模型预测污染物皮肤渗透性的主要参数. J_{SS}指当化学物质经过一定时间渗透后逐渐趋于稳态下，每单位时间和单位面积所透过皮肤的量[13]. K_p是指以皮肤表面化学物质暴露量为自变量、透过皮肤的渗透量为因变量进行线性回归得到的斜率, 是日用化妆品、环境中污染物健康风险评估中的重要参数.

化学物质在皮肤中从高浓度向低浓度被动扩散的过程由菲克第一定律描述[14]:

$$Q=\frac{DA\Delta t\Delta C}{h}, \tag{1}$$

J_{SS}表示为

$$J_{SS}=\frac{Q}{A\Delta t}=\frac{D\Delta C}{h}, \tag{2}$$

式中, Q指化学物质透过皮肤的量(ng); A指皮肤暴露面积(cm^2); D指化学物质在皮肤的扩散率(cm/h); Δt指渗透时间差(h); ΔC指皮肤内外溶质的浓度差(ng/cm^3); h指皮肤厚度(cm).

通常使用渗透率常数(渗透系数)来描述化学物质在皮肤的扩散率:

$$K_p=\frac{J_{SS}}{\Delta C}. \tag{3}$$

此外, 当接触饱和溶液时皮肤渗透的量, 即为最大通量(J_{max}, ng/(cm^2 h)):

$$J_{max}=\frac{DS_S}{h}, \tag{4}$$

式中, S_S指最大溶解度(ng/cm^3). 基于K_p和化学物质在载体中S_S, J_{max}可以表示为

$$J_{max}=K_p\times S_S, \tag{5}$$

尽管只有少量研究预测J_{max}，但它仍然是重要的参数, 在计算J_{max}时, 应选取同一载体下的K_p和S_S[15].

体外实验法是依照稳态模型，通过在皮肤表面暴露无限剂量的化学物质，观察其稳态下渗透通量以计算其皮肤渗透系数. 稳态下的渗透实验数据被用于构建数学预测模型，以预测未进行实验的化学物质皮肤渗透性. 预测结果同样被认为是稳态下的皮肤渗透性, 其中应用最广的是定量构效关系(quantitative structure-activity relationship, QSAR)模型.

QSAR模型是以化学物质的结构和物理化学特征作为描述符，研究其与皮肤渗透性、皮肤致敏性等生物活性的关联性. 在皮肤暴露研究中, 通过比较化学物质(污染物)的理化性质(如分子量、亲脂性、熔点等)与皮肤渗透的关系，并结合实验数据建立具有规律性的模型，以预测化学物质(污染物)在皮肤中的渗透性质.

皮肤渗透的QSAR模型数据集源于大量体外实验数据. 易受多方面因素影响, 如受试者的差异(人种、性别、年龄)、皮肤部位、暴露方式、实验室环境等. 且数据集来源并不统一，同一数据集内包含不同人种、皮肤部位的实验数据，且在缺乏数据集筛选和处理的标准程序下, 建模的数据缺乏一致性, 很大程度上影响预测结果. 因此, 保持皮肤渗透实验数据的一致性和可靠性，是提高皮肤渗透QSAR预测模型准确性的关键[16]. 表1为常用于QSAR建模的主要数据集.

目前, 大多数已发表的皮肤渗透的QSAR模型都涉及两个结构描述符: 分子大小(MW)或分子体积(MV)和辛醇-水分配系数(K_{OW})的线性回归方程. 化学物质的皮肤渗透速率往往取决于分子大小(大分子渗透速率明显弱于小分子渗透速率)[17,20]. 研究表明, 由于皮肤的结构特性，强亲脂性和强亲水性的物质都难以透过皮肤, 因此K_{OW}与皮肤渗透系数有强相关性. 该模型的一般等式表示为

$$\log K_p=a+b\log K_{OW}-cMV, \tag{6}$$

式中, a、b、c为拟合的自由参数.

表 1　QSAR模型的主要数据集

Table 1　Main data sets of QSAR model

数据集	皮肤渗透参数	污染物数量和种类	实验方法
Flynn[17]	K_p	94种化学物质	体内和体外实验
Wilschut等人[18]	K_p	99种化学物质(包括芳香烃、挥发性卤代烃、类固醇等)	人类皮肤体外实验
Johnson等人[19]	K_p	14种类固醇	体外实验
Patel等人[20]		156种化学物质(包括邻苯二甲酸酯、苯酚类、类固醇等)	人类皮肤体外实验
EDETOX数据库[21]	J_{SS}, K_p	320种化学物质(包括艾氏剂、狄氏剂等)	体内和体外实验
Chen等人[22]	K_p	35种化学物质(包括百草枯、醇类等)	体外实验
Buist等人[23]	K_p	15种化学物质(包括酸类、脂类等)	体外实验
Lehman等人[24]	% absorbed[a)]	30种化学物质(包括林丹、抗生素、毒死蜱等)	体内和体外实验
Khajeh和Modarress[25]	K_p	283种化学物质(包括短链氯化石蜡、三氯甲烷、异喹啉等)	体内和体外实验
Steinmetz等人[26]	K_p	343种化学物质(包括三氯甲烷、有机磷杀虫剂、麝香类等)	体内和体外实验
Alves等人[27]	K_p	186种化学物质	体内和体外实验
Brown等人[28]	K_p	245种化学物质	体外实验
HuskinDB[29]	K_p	251种化学物质(包括邻苯二甲酸酯、双酚类等)	体外实验

a) % absorbed为渗透率

早在1992年, Potts和Guy[30]开发了预测皮肤渗透性QSAR模型，模型使用Flynn数据集[17]建立多元线性回归方程，数据集集中在*MW*为18~750，logK_{OW}为−3~+6的区间内，模型尝试使用*MW*替代*MV*. 结果表明，仅使R^2下降0.05，模型有效预测数据集中67%化学物质的皮肤渗透系数，并将K_P与K_{OW}、*MW*联系起来，充分地描述了皮肤渗透系数对渗透物质的分子大小和亲脂性的依赖性. 但受限于数据集宽度和广度, 无法预测较强亲脂性的物质. 随后，Potts和Guy[31]进一步研究了氢键活性作用，建立多元线性回归方程评估37种非电解物质的皮肤渗透性. 结果表明, 由*MW*和氢键活性(H_d, H_a)建立的模型能进一步预测94%的非电解化学物质. 虽然该模型揭示了氢键活性与皮肤渗透率成反比，氢键受体活性比氢键供体活性更重要，但由于数据集的减少导致该模型的适用范围大大减小.

1999年，Gute等人[32]首次尝试使用4种结构描述符参数(拓扑结构、拓扑化学、几何描述符和量子化学描述符)，以及物理描述符分子量和亲脂性(辛醇-水分配系数)，建立PAHs的皮肤渗透系数QSAR模型. 结果表明，拓扑结构(P_0)、拓扑化学($^1X^b$)、几何描述符(^{3D}W)和物理化学性质描述符(*MW*)在预测PAHs皮肤渗透系数中有同样重要的效果，而量子化学描述符对模型没有显著改进. 此外, PAHs在皮肤渗透中其*MW*的影响大于K_{OW}的影响.

2014年，Shen等人[33]通过优化Potts和Guy[30]模型，在数据集中加入105种香料化学物质，开发针对香料化学物质的皮肤渗透模型，成功验证了131种香料化学材料皮肤渗透均低于80%, 并提出了皮肤渗透预测工作流程. 2017年，Zhang等人[34]使用亚伯拉罕线性自由能关系(linear free-energy relationship, LFER)模型预测中性分子、离子和离子物质的皮肤渗透性，起到显著的预测效果.

近年来，研究人员尝试使用机器学习的方法来解释皮肤渗透. Fatemi和Malekzadeh[35]将多元线性回归方程(multiple linear regression, MLR)与人工神经网络(artificial neural network, ANN)进行比较，结果表明，MLR和ANN模型实验通量与预测通量具有良好的一致性. 随后，Atobe等人[36]使用Potts和Guy模型中的参数(*MW*和logK_{OW})，同时考虑溶剂的影响，构建ANN模型，并提供计算24 h渗透到皮肤中的化学物质累积量(Q24hr)的工具，有效应用在化妆品成分的风险评估中.

Baba等人[37]以Potts和Guy[30]模型为基线，采用逐步向前的筛选方法，分别构建随机森林(random forest, RF，含9个描述符)和支持向量机(support vector machine，SVM，含17个描述符)模型，表明RF模型较优. Lindh等人[38]结合共形预测(aggregated conformal prediction，ACP)框架构建RF和SVM模型，预测化学物质

透过人体皮肤的渗透率, 共形预测是一种能为预测提供置信水平和控制错误率的方法, 有效估计单个化学物质的预测范围和显著性. 该方法作为模型的补充, 使得模型适用于现有或虚拟的化学物质.

为简化QSAR模型的使用, 相关机构尝试开发基于QSAR模型的软件应用于环境风险评估中. 美国环境保护署(U.S. Environmental Protection Agency, USEPA)开发了EPI Suite软件, 包括16种评估程序, 对理化参数、毒性参数进行预测. 使用者通过输入化学物质的化学文摘号(Chemical Abstracts Service, CAS)、SMILES码和结构式等直接进行预测. 近年, 已有多项研究将软件用于预测皮肤渗透性[39,40]. 经济合作与发展组织(Organisation for Economic Co-Operation and Development, OECD)的QSAR Toolbox和由欧洲联盟建议使用的VEGA软件中同样加入预测皮肤渗透性的插件, 通过化学物质的CAS号, 由软件计算QSAR模型所需参数直接预测皮肤的渗透性.

目前, QSAR模型仍然是预测皮肤渗透性最广泛应用的技术, 因为它能快速处理大量的数据集并更快地提供结果. 表S1对现阶段部分QSAR模型进行总结, 发现QSAR模型结果的准确性依赖于数据集的可靠性. 上述提到的研究大多是通过混合数据的数据库开发, 物种、应用部位、实验条件的差异都将影响数据集的一致性, 很大程度上影响准确性. 此外, QSAR模型所用实验数据大多是无限剂量条件下的皮肤渗透性. 实际上, 人体更多是短时间暴露在有限剂量下, 这在一定程度上限制了QSAR模型的应用[41].

2.2 瞬态模型

相比于稳态模型, 瞬态模型可更好地模拟实际暴露场景, 发现稳态模型中被忽视的影响因素. 与稳态模型依赖无限剂量实验不同, 瞬态模型可在有限剂量条件下进行研究, 且着重关注分配系数和扩散系数, 而非渗透系数.

化学物质在皮肤上的瞬态扩散过程由菲克第二定律描述:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\frac{\partial^2 C}{\partial x^2}, \tag{7}$$

式中, C指当时间为t时渗透物质的浓度(ng/cm^3); x指渗透物质到达皮肤的深度(cm); D指扩散系数(cm^2/h).

瞬态模型是描述物质的渗透随时间的实时变化过程. 在皮肤渗透性研究中, 物质在皮肤中的渗透过程遵循动力学定理, 其中包括渗透、积累、分布等变化, 因此, 许多研究人员尝试使用毒代动力学模型(physiologically based toxicokinetics, PBTK)来描述化学物质在皮肤器官中的渗透过程.

毒代动力学模型是将生物体中具有生理、解剖学意义的组织或器官抽象为独立的室, 室之间通过血液循环系统连接, 描述生物体内吸收、分布、代谢、排泄的过程[42]. PBTK模型遵循质量守恒定律. PBTK模型在描述皮肤渗透时通常会表示为单室, 以模拟皮肤中的分配和扩散过程; 或表示为两室, 分别为表皮层和真皮层[43].

单室模型皮肤中物质的质量平衡方程如下[43]:

$$\begin{aligned} V_{\text{skin}} &= \frac{\mathrm{d}(C_{\text{skin}})}{\mathrm{d}t} \\ &= k_1(C_{\text{skin}}) - k_{-1}(C_{\text{skin}}) - k_2(C_{\text{skin}}) + k_{-2}(C_{\text{b}}), \end{aligned} \tag{8}$$

式中, C_{skin}指皮肤中化学物质的平均浓度(ng/cm^3); V_{skin}指皮肤体积(cm^3); k_j指载体、皮肤和血液之间的转移速率常数(j=1, −1, 2, −2).

两室模型的质量平衡方程如下[43]:

$$V_{\text{sc}} = \frac{\mathrm{d}(C_{\text{sc}})}{\mathrm{d}t} = k_1(C_{\text{sc}}) - k_{-1}(C_{\text{sc}}) - k_2(C_{\text{sc}}) + k_{-2}(C_{\text{b}}), \tag{9}$$

$$V_{\text{ve}} = \frac{\mathrm{d}(C_{\text{ve}})}{\mathrm{d}t} = k_1(C_{\text{ve}}) - k_{-1}(C_{\text{ve}}) - k_2(C_{\text{ve}}) + k_{-2}(C_{\text{b}}), \tag{10}$$

式中, C_{sc}指角质层中化学物质的平均浓度(ng/cm^3); C_{ve}指真皮层中化学物质的平均浓度(ng/cm^3).

1998年, McCarley和Bunge[44]将渗透率和分配系数相联系构建表皮层的单室PBTK模型, 并在模型中考虑皮肤内外浓度差的影响, 模型能准确地反映污染物在皮肤渗透的过程, 更好地预测复杂暴露下化学物质通过皮肤的吸收. 后续, 又通过对现有的单室PBTK模型进行扩展, 提出分别描述角质层和真皮层的双室PBTK模型[45]. 2016年, Chen等人[46]开发一款用于预测局部应用的皮肤渗透并进入血液循环的PBTK模型, 模型可应用于透皮给药、化妆品开发以及职业或消费者暴露的风险评估.

与稳态模型相比, 瞬态模型能更好地模拟不同的暴露环境. 在PBTK模型中, 描述物质在皮肤室中转移速率的常数来源于实验数据, 而不是皮肤相关参数, 这导致PBTK模型无法探究浓度随深度的变化.

2.3 综合模型

除上述模型外, 还有一类综合模型, 将稳态模型或瞬态模型与其他方法进行结合, 其结果不单单是皮肤渗透系数或渗透率, 还包括渗透量、渗透速率和渗透深度等. 这类模型的开发者常常会将模型可视化, 有着更优化的操作方式和更详细的操作页面, 将复杂的计算过程用外界程序执行计算, 降低使用难度, 为使用者提供便利. 表2总结了3种综合模型的特点与区别.

Dancik等人[47]基于电子表格开发瞬态预测模型, 模型将溶剂、皮肤水合状态、皮肤表面温度及环境风速作为外部影响因素, 考虑实际遇到的暴露环境以及溶剂效果的影响, 同时描述了小剂量、大剂量和无限剂量的暴露情况, 结果包括最大通量、各皮肤层渗透系数、各皮肤层累积浓度等, 对混合物的暴露也有着有效的预测. 模型通过电子表格执行计算, 使用者只需考虑暴露参数及暴露场景, 提高了模型的易用性.

USEPA开发的DermWin模型将QSAR模型与皮肤暴露风险评估相结合, 模型基于QSAR模型计算皮肤渗透系数(K_p), 并与实验值进行比较, 将结果应用于皮肤暴露风险评估的每日皮肤吸收量的计算. 该模型还囊括了辛醇-水分配系数的预测和分子量的计算, 集成了皮肤渗透系数的预测和暴露风险评估的计算, 成为暴露风险评估的有效工具.

HI SkinPerm模型是由美国工业卫生协会(American Industrial Hygiene Association, AIHA)针对工作场所暴露开发的皮肤吸收量估计模型. 模型考虑蒸发量、暴露时间、暴露方式等因素的影响, 可进行瞬时暴露和持续暴露情景下污染物通过皮肤吸收的预测. 预测结果与职业接触限值进行比较, 评估暴露场所工作人员的健康风险. HI SkinPerm模型评估过程通过软件实现.

3 人体暴露与健康风险评估

最近30年, 针对皮肤吸收已有大量的研究报道, 皮肤渗透系数成为评估污染物经皮肤吸收日暴露量和人体健康风险的重要参数, 许多研究采用皮肤渗透系数或渗透率矫正风险评估和日暴露量的计算模型以获得更准确的评估结果. 许多国际组织(OECD、USEPA、美国国家职业安全与健康研究所(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)等)将皮肤渗透系数作为评估标准[48~50]. 皮肤渗透系数标准的引入已经引起越来越多的关注.

3.1 人体皮肤暴露评估中的应用

环境保护部发布的《环境污染物人群暴露评估技术指南》中, 人体接触污染物的暴露评估通常是个人日暴露量, 即每日通过各种接触途径摄入的量, 包括经口摄入、呼吸吸入和皮肤接触[51]. 对污染物皮肤暴露评估通常是根据每日摄入基质的量、基质中污染物的浓度、污染物的保留因子及污染物吸收分数(渗透率或渗透系数), 以下为皮肤日暴露公式[51]:

$$ADD = \frac{C \times SA \times PC \times CF \times ET \times EF \times ED}{BW \times AT}, \quad (11)$$

式中, ADD指皮肤接触污染物日暴露量(ng/(kg d)); C指基质中污染物浓度(ng/L); SA指皮肤暴露面积(cm^2); PC指污染物皮肤渗透系数(cm/h); CF指体积转换因子, 取1×10^{-3} L/cm^3; ET指每日暴露时间(h/d); EF指暴露频率(d/a); ED指保留持续时间(a); BW指体重(kg); AT指平均暴露时间(d).

皮肤暴露评估集中在暴露量研究, 一是污染物吸

表 2 综合模型的特点[a)]

Table 2 Characteristics of the Integrated Model

模型	方法	环境因素	输入参数	输出结果	来源
Dancik等人[47]	瞬态模型	溶剂、皮肤水合状态、皮肤表面温度及环境风速	分子量、辛醇-水分配系数、暴露量	最大通量、各皮肤层渗透系数、各皮肤层累积浓度	https://www.cdc.gov/niosh/topics/skin/finiteskinpermcalc.html
DermWin	QSAR模型	–[a)]	分子量、辛醇-水分配系数	皮肤渗透系数、日暴露量	https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface
HI SkinPerm	瞬态模型	蒸发量、暴露时间、暴露方式等	分子量、水溶性、辛醇-水分配系数、蒸汽压力和密度	吸收量、角质层扩散率、角质层滞后时间、角质层分配系数	https://www.aiha.org/public-resources/consumer-resources/apps-and-tools-resource-center/aiha-risk-assessment-tools/ihskinperm

a) "–"表示在文献中无报道

收分数默认污染物皮肤渗透率为100%或固定吸收系数，另一类是以体内外实验或数学模型预测获得的渗透率(或渗透系数)作为污染物吸收分数. 实际暴露情景中，污染物的皮肤渗透率往往与固定吸收系数有偏差，因此使用固定吸收系数作为吸收分数时会造成日暴露量评估结果的不准确.

目前，国内外广泛关注的新污染物主要包括4类: 持久性有机污染物、内分泌干扰物、抗生素和微塑料. 2022年5月，国务院办公厅发布的《新污染物治理行动方案》明确提出新污染物治理的目标任务，建立化学物质环境风险评估制度. 针对新污染物开展环境与健康危害测试和风险筛查，优化暴露评估和健康风险评估中皮肤渗透性的研究, 有着重大的意义.

多溴联苯醚(PBDEs)、新型溴化阻燃剂(NBFRs)、OPFRs等作为阻燃剂已广泛应用于全球的电子产品、家具、纺织品. 鉴于接触阻燃剂带来的生殖毒性、破坏内分泌系统等不良健康的影响被纳入新污染物，越来越多的研究集中在阻燃剂的人体暴露及其暴露途径当中. Liu等人[52]计算PBDEs、NBFRs和得克隆(DPs)的皮肤暴露每日摄入量，其中3类阻燃剂的手部总暴露量分别为25.9、1.6和7.2 ng/(kg d). 随后，Liu等人[53]检测了成人志愿者手部皮肤擦拭样本中OPFRs的含量，并通过估算的皮肤渗透系数计算每日的吸收剂量，其中磷酸三(2-氯乙基)脂(TCEP)、磷酸三(2-氯-异丙基)酯(TCIPP)和磷酸三苯酯(TPhP)的手部总暴露量分别为0.6、1.0和0.3 ng/(kg d). 研究强调，皮肤接触是OPFRs的主要暴露途径. 相关儿童的研究也发现了类似的结果，Fan等人[54]通过渗透系数法发现，OPFRs和NBFRs的皮肤接触暴露量为3个暴露途径中最高的，分别为3710和497 ng/(kg d).

除阻燃剂外，其他新污染物也被广泛研究. Matsumoto等人[55]选取了4种含有对苯二酚的化妆品，通过大鼠体外渗透数据建立瞬态模型计算渗透系数，其范围为3.34×10^{-13}~8.62×10^{-11} cm/h，以此估算，在正确使用化妆品情况下，日暴露量为1.7×10^{-4} ng/(kg d). Xu和Weisel[56]基于单室模型评估了沐浴时两类卤酮(1,1-二氯丙酮(DCP)和1,1,1-三氯丙酮(TCP))和氯仿的皮肤吸收，氯仿、DCP和TCP的渗透系数分别近似为1.5×10^{-2}、7.5×10^{-4}和4.5×10^{-4} cm/h. Hu等人[57]通过PBTK模型评估PAHs的健康风险，男性日暴露量为170 ng/(kg d)，女性日暴露量为310 ng/(kg d). Shi和Zhao[58]通过瞬态模型建立半挥发性有机化合物(semi-volatile organic compounds, SVOCs)的皮肤渗透系数，并评估人体在室内暴露于SVOCs的暴露风险. 2018年，Cao等人[59]在考虑衣物的影响下，预测皮肤暴露于气相SVOCs的皮肤渗透系数，其预测结果与文献[60]相一致. Gao等人[61]在报道中指出，女性额头对短链氯化石蜡(short-chain chlorinated paraffins, SCCPs)和中链氯化石蜡(medium-chain chlorinated paraffins, MCCPs)的日摄取量分别为1.18和4.07 ng/(kg d). 表S2总结了部分皮肤渗透性数学模型在暴露评估中的应用.

3.2 人体健康风险评估中的应用

USEPA在人体健康风险评估指南中建议，通过危害商(*HQ*)评估对非致癌物质的非致癌风险，对致癌物质的致癌风险则使用致癌风险值(*CF*)，国家卫生健康委员会发布的《化学物质环境健康风险评估技术指南》提出*HQ*和*CF*的计算公式为[49,62]

$$HQ = \frac{ADD}{RfD}, \tag{12}$$

$$CF = ADD \times SF, \tag{13}$$

式中，*RfD*指参考剂量(ng/(kg d))；*SF*指致癌斜率因子((ng/(kg d))$^{-1}$). *HQ*值小于1表示没有明显的暴露风险; *CF*小于10^{-6}表示可接受的风险，10^{-6}~10^{-4}表示有潜在风险, 但可接受, 大于10^{-4}表示不可接受的风险.

在中国东部城市，游泳运动员暴露在消毒液副产物的致癌风险值高达7.82×10^{-5}，其中日暴露量由皮肤渗透系数QSAR模型计算[63]. 在贵州东部烟草种植区PAEs的皮肤暴露吸收率为10%，PAEs对烟农的平均复合总危险商为3.3×10^{-4}~2.87×10^{-3}[64]. 白露等人[65]对北京体育场OPEs人体暴露的研究发现，皮肤吸收是青年人暴露于OPEs的主要途径，其室内每日估算摄入量约为室外的3.0倍，但摄入浓度远小于*RfD*值，表明北京室内、室外运动场中因OPEs暴露所致的健康风险处于较低水平. Cao等人[66]采集了中国新乡学生和教职工的皮肤擦拭湿巾，研究发现，卤化阻燃剂(HFRs)和多氯联苯(PCBs)皮肤暴露的日暴露量远高于经口暴露，同时HFRs的危险指数高于PCBs，表明HFRs通过皮肤接触和经口摄入途径暴露对人体构成更大的健康威胁.

4 总结与展望

目前，预测皮肤渗透系数的数学模型成为研究皮

肤渗透迁移的关键方法. 近年来, 研究人员在QSAR、毒代动力学等方法上预测皮肤渗透性有突破性的进展. 尤其是QSAR模型, 因其高效性和便捷性被研究人员广泛应用.

在过去的30年, 皮肤渗透系数纳入暴露风险评估和健康风险评估的程序逐渐发展. 在美国, 已有研究在皮肤暴露风险评估中引入皮肤渗透系数及其预测模型. USEPA在1992年提出的《皮肤暴露风险评估指南》中主张, 在没有实验数据的情况下, 用Potts和Guy模型的预测值来取代皮肤渗透系数的实验值. 2004年, USEPA更新了该指南, 并提出预测水和土壤途径皮肤吸收量的模型. OECD也提出了QSAR模型的使用指导手册. 在暴露和健康风险评估中引入皮肤渗透系数, 并通过数学模型预测未知的皮肤渗透系数已得到社会认可. 但在国内, 缺乏相关皮肤暴露参数指南. 2013年出版的《中国人群暴露参数手册(成人版)》对皮肤暴露的描述并未考虑皮肤渗透的影响, 从而导致评估结果与实际暴露量存在差异. 因此, 亟须开展面向中国人群的环境新污染物皮肤渗透系数的研究.

数学模型为研究皮肤渗透性提供一种快速、高通量且避免道德伦理的有效方法. 从建模的角度看, 数学模型预测皮肤渗透性仍面临着挑战. 首先, 越具有代表性的模型所需要的参数就越多, 由于这些参数不易获取, 部分参数甚至需要大量的实验来支撑, 这限制了数学模型更深层地发展. 其次, 建立数学模型对实验数据有更高要求, 但皮肤的差异、环境的差异导致实验数据无法保证一致性, 数据集的准确性、一致性很大程度影响着模型的准确性. 最后, 应用数学模型预测皮肤渗透性的初衷是减轻人力、物力和避免道德伦理问题, 但现今建立模型缺少大量可靠的实验数据, 不可避免地需要进行大量的实验, 导致了数学模型预测皮肤渗透性在当前阶段发展受限.

目前常用的皮肤渗透性数学模型是基于化学物质的物理性质或皮肤结构对皮肤渗透的影响, 这往往忽视化学物质与皮肤之间相互作用的影响. Sugino等人[67]在针对邻苯二甲酸二丁酯的皮肤暴露研究中发现, 酯酶导致PAEs的代谢物透过了皮肤, 酯酶在皮肤渗透中起到重要的作用. 而酶影响渗透的过程在现有的数学模型中没有被解释, 导致数学模型与实际暴露存在较大的差异. 这种差异无法单独通过化学物质的物理性质或皮肤结构来解释, 因此在数学模型进一步的研究中建议考虑酶的影响.

从长远来看, 数学模型在未来人体暴露与健康风险评估应用中仍将起举足轻重的作用. 数学模型与皮肤实验的发展是同步进行的, 越精确的实验数据也将带来更准确的数学模型. 当有足够的数据, 用数学模型取代皮肤实验来预估皮肤渗透性成为可能. 数学模型预测皮肤渗透性的研究仍值得进一步的关注.

参考文献

1 Weschler C J, Bekö G, Koch H M, et al. Transdermal uptake of diethyl phthalate and di(*n*-butyl) phthalate directly from air: Experimental verification. Environ Health Perspect, 2015, 123: 928–934

2 Lao J Y, Ruan Y, Leung K M Y, et al. Review on age-specific exposure to organophosphate esters: Multiple exposure pathways and microenvironments. Crit Rev Environ Sci Technol, 2023, 53: 803–826

3 Huang P C, Liao K W, Chang J W, et al. Characterization of phthalates exposure and risk for cosmetics and perfume sales clerks. Environ Pollut, 2018, 233: 577–587

4 Zhang R, Li N, Li J, et al. Percutaneous absorption and exposure risk assessment of organophosphate esters in children's toys. J Hazard Mater, 2022, 440: 129728

5 Tang J, Lin M, Ma S, et al. Identifying dermal uptake as a significant pathway for human exposure to typical semivolatile organic compounds in an e-waste dismantling site: The relationship of contaminant levels in handwipes and urine metabolites. Environ Sci Technol, 2021, 55: 14026–14036

6 Liu D Q, Zhu M J, Tang L. Health risk assessment and sensitivity analysis of exposure parameters for polycyclic aromatic hydrocarbons (in Chinese). Environ Monit China, 2019, 35: 75–82 [刘丹青, 朱梦杰, 汤琳. 多环芳烃的健康风险评价以及暴露参数的敏感性分析. 中国环境监测, 2019, 35: 75–82]

7 Rauma M, Boman A, Johanson G. Predicting the absorption of chemical vapours. Adv Drug Deliver Rev, 2013, 65: 306–314

8 Yang Y, Lu X S, Li D L, et al. Dermal exposure parameter of male adults in China (in Chinese). J Environ Health, 2012, 29: 728–730 [杨彦, 陆晓松, 李定龙, 等. 我国男性成人皮肤暴露参数计算模型研究. 环境与健康杂志, 2012, 29: 728–730]

9 Madison K C. Barrier function of the skin: "La Raison d'Être" of the epidermis. J Investig Dermatol, 2003, 121: 231–241

10 Liu X, Kruger P, Maibach H, et al. Using skin for drug delivery and diagnosis in the critically ill. Adv Drug Deliver Rev, 2014, 77: 40–49

11 Trommer H, Neubert R H H. Overcoming the stratum corneum: The modulation of skin penetration. Skin Pharmacol Physiol, 2006, 19: 106–121
12 Lebonvallet N, Jeanmaire C, Danoux L, et al. The evolution and use of skin explants: Potential and limitations for dermatological research. Eur J Dermatol, 2010, 20: 671–684
13 Niedorf F, Schmidt E, Kietzmann M. The automated, accurate and reproducible determination of steady-state permeation parameters from percutaneous permeation data. Altern Lab Anim, 2008, 36: 201–213
14 Scheuplein R J. Permeability of the skin: A review of major concepts and some new developments. J Investig Dermatol, 1976, 67: 672–676
15 Tsakovska I, Pajeva I, Al Sharif M, et al. Quantitative structure-skin permeability relationships. Toxicology, 2017, 387: 27–42
16 Moss G P, Dearden J C, Patel H, et al. Quantitative structure-permeability relationships (QSPRs) for percutaneous absorption. Toxicol Vitro, 2002, 16: 299–317
17 Flynn G L. Physiochemical determinants of skin absorption. In: Gerrity T R, Henry C J, eds. Principles of Route-to-Route Extrapolation for Risk Assessment. New York: Elsevier, 1990. 93–127
18 Wilschut A, ten Berge W F, Robinson P J, et al. Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. Chemosphere, 1995, 30: 1275–1296
19 Johnson M E, Blankschtein D, Langer R. Permeation of steroids through human skin. J Pharm Sci, 1995, 84: 1144–1146
20 Patel H, Berge W, Cronin M T D. Quantitative structure-activity relationships (QSARs) for the prediction of skin permeation of exogenous chemicals. Chemosphere, 2002, 48: 603–613
21 Williams F M. EDETOX. Evaluations and predictions of dermal absorption of toxic chemicals. Int Arch Occup Environ Health, 2004, 77: 150–151
22 Chen Y, Wang J, Cun D, et al. Effect of unsaturated menthol analogues on the *in vitro* penetration of 5-fluorouracil through rat skin. Int J Pharm, 2013, 443: 120–127
23 Buist H E, van Burgsteden J A, Freidig A P, et al. New *in vitro* dermal absorption database and the prediction of dermal absorption under finite conditions for risk assessment purposes. Regul Toxicol Pharmacol, 2010, 57: 200–209
24 Lehman P A, Raney S G, Franz T J. Percutaneous absorption in man: *In vitro-in vivo* correlation. Skin Pharmacol Physiol, 2011, 24: 224–230
25 Khajeh A, Modarress H. Linear and nonlinear quantitative structure-property relationship modelling of skin permeability. SAR QSAR Environ Res, 2014, 25: 35–50
26 Steinmetz F P, Madden J C, Cronin M T D. Data quality in the human and environmental health sciences: Using statistical confidence scoring to improve QSAR/QSPR modeling. J Chem Inf Model, 2015, 55: 1739–1746
27 Alves V M, Muratov E, Fourches D, et al. Predicting chemically-induced skin reactions. Part II: QSAR models of skin permeability and the relationships between skin permeability and skin sensitization. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 284: 273–280
28 Brown T N, Armitage J M, Egeghy P, et al. Dermal permeation data and models for the prioritization and screening-level exposure assessment of organic chemicals. Environ Int, 2016, 94: 424–435
29 Stepanov D, Canipa S, Wolber G. HuskinDB, a database for skin permeation of xenobiotics. Sci Data, 2020, 7: 426
30 Potts R O, Guy R H. Predicting skin permeability. Pharm Res, 1992, 9: 663–669
31 Potts R O, Guy R H. A predictive algorithm for skin permeability: The effects of molecular size and hydrogen bond activity. Pharm Res, 1995, 12: 1628–1633
32 Gute B D, Grunwald G D, Basak S C. Prediction of the deral penetration of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): A hierarchical QSAR Approach. SAR QSAR Environ Res, 1999, 10: 1–15
33 Shen J, Kromidas L, Schultz T, et al. An *in silico* skin absorption model for fragrance materials. Food Chem Toxicol, 2014, 74: 164–176
34 Zhang K, Abraham M H, Liu X. An equation for the prediction of human skin permeability of neutral molecules, ions and ionic species. Int J Pharm, 2017, 521: 259–266
35 Fatemi M H, Malekzadeh H. *In silico* prediction of dermal penetration rate of chemicals from their molecular structural descriptors. Environ Toxicol Pharmacol, 2012, 34: 297–306
36 Atobe T, Mori M, Yamashita F, et al. Artificial neural network analysis for predicting human percutaneous absorption taking account of vehicle properties. J Toxicol Sci, 2015, 40: 277–294
37 Baba H, Takahara J, Mamitsuka H. *In silico* predictions of human skin permeability using nonlinear quantitative structure-property relationship models. Pharm Res, 2015, 32: 2360–2371
38 Lindh M, Karlén A, Norinder U. Predicting the rate of skin penetration using an aggregated conformal prediction framework. Mol Pharm, 2017, 14: 1571–1576
39 Zhang F, Zhang J, Tong C, et al. Molecular interactions of benzophenone UV filters with human serum albumin revealed by spectroscopic techniques and molecular modeling. J Hazard Mater, 2013, 263: 618–626
40 Fong P, Tong H H Y, Chao C M. *In silico* prediction of tyrosinase and adenylyl cyclase inhibitors from natural compounds. Nat Prod Commun, 2014, 9: 189–194

41 Cleek R L, Bunge A L. A new method for estimating dermal absorption from chemical exposure: 1. General approach. Pharm Res, 1993, 10: 497–506
42 Stadnicka J, Schirmer K, Ashauer R. Predicting concentrations of organic chemicals in fish by using toxicokinetic models. Environ Sci Technol, 2012, 46: 3273–3280
43 Goyal N, Thatai P, Sapra B. Surging footprints of mathematical modeling for prediction of transdermal permeability. Asian J Pharm Sci, 2017, 12: 299–325
44 McCarley K D, Bunge A L. Physiologically relevant one-compartment pharmacokinetic models for skin. 1. Development of models. J Pharm Sci, 1998, 87: 470–481
45 McCarley K D, Bunge A L. Physiologically relevant two-compartment pharmacokinetic models for skin. J Pharm Sci, 2000, 89: 1212–1235
46 Chen T, Lian G, Kattou P. *In silico* modelling of transdermal and systemic kinetics of topically applied solutes: Model development and initial validation for transdermal nicotine. Pharm Res, 2016, 33: 1602–1614
47 Dancik Y, Miller M A, Jaworska J, et al. Design and performance of a spreadsheet-based model for estimating bioavailability of chemicals from dermal exposure. Adv Drug Deliver Rev, 2013, 65: 221–236
48 Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models. Paris: OECD, 2014
49 US Environmental Protection Agency (USEPA). Risk Assessment Guidance for Superfund Volume I: Human Health Evaluation Manual (Part E, Supplemental Guidance for Dermal Risk Assessment). Washington DC: USEPA, 2004
50 The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Current Intelligence Bulletin 61: A Strategy for Assigning New NIOSH Skin Notations. Washington DC: NIOSH, 2009
51 Ministry of Environmental Protection. Technical Guideline for Population Exposure Assessment of Environmental Pollutant (in Chinese). 2017 [环境保护部. 环境污染物人群暴露评估技术指南. 2017]
52 Liu X, Yu G, Cao Z, et al. Estimation of human exposure to halogenated flame retardants through dermal adsorption by skin wipe. Chemosphere, 2017, 168: 272–278
53 Liu X, Yu G, Cao Z, et al. Occurrence of organophosphorus flame retardants on skin wipes: Insight into human exposure from dermal absorption. Environ Int, 2017, 98: 113–119
54 Fan Y J, Chen Q Y, Wang Z, et al. Identifying dermal exposure as the dominant pathway of children's exposure to flame retardants in kindergartens. Sci Total Environ, 2022, 808: 152004
55 Matsumoto M, Todo H, Akiyama T, et al. Risk assessment of skin lightening cosmetics containing hydroquinone. Regulatory Toxicol Pharmacol, 2016, 81: 128–135
56 Xu X, Weisel C P. Dermal uptake of chloroform and haloketones during bathing. J Expo Sci Environ Epidemiol, 2005, 15: 289–296
57 Hu M, Zhang Y, Zhan M, et al. Physiologically-based toxicokinetic modeling of human dermal exposure to diethyl phthalate: Application to health risk assessment. Chemosphere, 2022, 307: 135931
58 Shi S, Zhao B. Modeled exposure assessment via inhalation and dermal pathways to airborne semivolatile organic compounds (SVOCs) in residences. Environ Sci Technol, 2014, 48: 5691–5699
59 Cao J, Zhang X, Zhang Y. Predicting dermal exposure to gas-phase semivolatile organic compounds (SVOCs): A further study of SVOC mass transfer between clothing and skin surface lipids. Environ Sci Technol, 2018, 52: 4676–4683
60 Morrison G C, Weschler C J, Bekö G, et al. Role of clothing in both accelerating and impeding dermal absorption of airborne SVOCs. J Expo Sci Environ Epidemiol, 2016, 26: 113–118
61 Gao W, Lin Y, Liang Y, et al. Percutaneous penetration and dermal exposure risk assessment of chlorinated paraffins. J Hazard Mater, 2021, 416: 126178
62 National Health Commission of the People's Republic of China. Technical Guide of Environmental Health Risk Assessment of Chemical Exposure (in Chinese). 2021 [中华人民共和国国家卫生健康委员会. 化学物质环境健康风险评估技术指南. 2021]
63 Zhang D, Dong S, Chen L, et al. Disinfection byproducts in indoor swimming pool water: Detection and human lifetime health risk assessment. J Environ Sci, 2023, 126: 378–386
64 Ma J, Teng Y, Cao X Y, et al. Exposure characteristics and health risk of PAEs in soil and tobacco leaf in Tobacco-planted soil (in Chinese). Environ Sci Technol, 2022, 45: 228–236 [马军, 滕应, 曹雪莹, 等. 植烟土壤和烟叶中PAEs的暴露特征及健康风险. 环境科学与技术, 2022, 45: 228–236]
65 Bai L, Lü K, Shi Y L, et al. Seasonal differences of organophosphate flame retardants (OPEs) in dust from plastic sports courts in Beijing, China, and implications for human exposure (in Chinese). Chin Sci Bull, 2022, 67: 2594–2604 [白露, 吕鲲, 史亚利, 等. 北京市运动场灰尘中有机磷酸酯的季节差异和人体暴露研究. 科学通报, 2022, 67: 2594–2604]
66 Cao Z, Chen Q, Zhu C, et al. Halogenated organic pollutant residuals in human bared and clothing-covered skin areas: Source differentiation and

comprehensive health risk assessment. Environ Sci Technol, 2019, 53: 14700–14708
67 Sugino M, Hatanaka T, Todo H, et al. Safety evaluation of dermal exposure to phthalates: Metabolism-dependent percutaneous absorption. Toxicol Appl Pharmacol, 2017, 328: 10–17

补充材料

表S1 现有QSAR模型总结
表S2 皮肤渗透性数学模型在新污染物暴露评估中的应用

本文以上补充材料见网络版csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

Summary for “皮肤渗透性预测模型在新污染物健康风险评估中的应用研究进展”

Research progress on the application of skin permeability prediction model in health risk assessment of emerging pollutants

Zenghua Qi[1], Zeji Huang[1], Yonglong Liao[1], Haojia Chen[1,2] & Yan Yang[1,2*]

[1] *School of Environmental Science and Engineering, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, China;*
[2] *Synergy Innovation Institute of GDUT, Shantou 515041, China*
* Corresponding author, E-mail: yangyan1209@gdut.edu.cn

Emerging pollutants are natural and synthetic chemicals that have recently been identified as dangerous to the environment and consequently to the health of human beings. A growing number of evidence shows that skin exposure is an important intake pathway for human to absorb emerging pollutants. The skin permeability of pollutants is mainly reflected by the skin permeability coefficient and permeation flux. *In vivo* or *in vitro* experiments with human and animal models are the main means to determine the transdermal characteristics of emerging pollutants. However, these methods have many disadvantages such as high cost, time-consuming, large differences, and ethics. It is difficult to accurately estimate the skin exposure risk of emerging pollutants. Therefore, it is necessary to build up a skin permeability prediction mathematical model to assess the exposure and health risks of emerging pollutants. This article systematically reviews the research progress on the application of the skin permeability prediction model in the health risk assessment of emerging pollutants. At first, the basic structure of the skin and the main transdermal absorption pathways of emerging pollutants are introduced. Secondly, the basic principles and applications of existing skin permeability prediction models are summarized. The QSAR model and PBTK model were described according to the ratio of penetration to exposure dose. The QSAR model is described in detail to establish a regular model to predict the permeability of chemical pollutants in the skin by linking the structure and physicochemical characteristics of chemical substances with skin permeability. The accuracy of the results depends on the reliability of the modeling data. The PBTK model can be divided into the single-compartment model and the two-compartment model according to the characteristics of skin structure. And we summarized the application of the PBTK model on exposure risk assessment for industry workers or consumers. Moreover, we clarified the application of permeability prediction models in exposure risk and human health risk assessment and prospected the future research direction on dermal exposure risk assessment of emerging pollutants. The skin permeability prediction model optimizes the exposure parameters of daily skin exposure in risk assessment by predicting the skin permeability coefficient or permeability of emerging pollutants, to accurately assess the human exposure and health risk of emerging pollutants. At the end of this research progress, the future research objectives of skin permeability prediction models are pointed out: Improving the accuracy of data and considering the effect of skin esterase on skin permeability in prediction models.

emerging pollutants, dermal exposure, mathematical model, skin permeability, risk assessment

doi: 10.1360/TB-2022-1115