

目 录

摘要	ii
Abstract	iii
第一章 引言	1
第二章 PBPK 模型的建立	2
2.1 模型的实验与生理背景	2
2.2 模型的数学形式	2
2.3 PBPK 模型的求解	4
附录 A 代码	6
A.1 代码环境	6
参考文献	9
致谢	11

摘 要

这是我的中文摘要.

Abstract

This is my English abstract.

Keywords: 1; 2; 3

CLC code: O24

第一章 引言

双酚类物质 (Bisphenols,BPs) 是一种工业用化学物质, 被大量用于生产聚碳酸酯及环氧树脂^[1]. 这两种可能会含有 BPs 的高分子物质又常被投入生产食品接触材料或其他日常使用材料, 例如塑料杯, 奶瓶, 纸币, 金属涂层等^[2]. 在日常生活中, BPs 通过皮肤渗透与口服摄入两种主要途径进入人体内环境, 参与后续的分布与代谢. 双酚 A(BPA), 作为最早投入工业生产的 BPs, 已被证实对人体具有毒性^[3]. 事实上,BPA 会对人体的多个系统 (如呼吸系统, 神经系统, 生殖系统) 造成损害^[4]. BPA 与双酚 S(BPS) 两种 BPs 经口服进入人体后, 经消化系统来到小肠, 并在此分别葡萄糖醛酸化为 BPA-g 与 BPS-g, 葡萄糖醛酸化后的双酚物质会进入血液循环并最终随尿液排出体外; 未葡萄糖醛酸化的 BPA 或 BPS 将会进入肝脏并在此被部分磷酸化为 BPA-s 或 BPS-s, 部分 BPs 在肝脏仍会被葡萄糖醛酸化, 这些衍生物与未发生反应的 BPs 都会直接进入血液循环并最终随尿液排出体外^[3,5]. 同时, 在小肠或肝脏处进入血液循环的 BPs 会随血液进入人体的各个器官, 如脑, 生殖腺等. 若 BPs 经由皮肤渗透进入人体, 将会直接进入血液循环并跟随血液到达各个器官, 其中进入小肠或肝脏的部分 BPs 将会根据所处位置被葡萄糖醛酸化或是被磷酸化. 为了找寻比 BPA 更安全的替代品, 研究 BPS 等双酚物质在人体中的代谢过程是有必要的^[6].

生理药代动力学模型 (Physiology-Based Pharmacokinetic Model, PBPK) 是药学中定量描述化学品在人体中吸收, 分布, 代谢, 排泄过程的经典模型, 常被用于化学品生态风险评价, 人类健康风险评估以及药物开发^[7].PBPK 模型将包含血浆在内的对目标化学品特异性较强的靶点组织器官抽象为一个“房室”, 以质量守恒定律和相关生化反应为基础定量计算目标化学品在各房室之间的交换与各房室之内的代谢过程^[8]. 当某些靶点组织器官的目标化学品含量难以实际测出时, PBTK 模型的结果能够提供一个好的预测^[7]. 只需要确定 PBPK 模型中重要参数的数值, 就能在脱离实际人体实验的情况下给出人体吸收目标化学品后靶点组织器官的化学品含量.

Yang 等人在 2015 年首次建立了使用人类参数的 BPA 在生物体内的 PBPK 模型, 该模型基于口服摄入的吸收方式, 共设置了 10 个仓室, 分别为血浆, 肝脏, 脂肪, 性腺, 血流丰富组织, 血流缓慢组织, 大脑和皮肤, 剩下两个仓室分别是 BPA-g 和 BPA-s 的反应仓室^[9]. Karrer 等人在 2018 年重新调整了此 PBPK 模型, 提供了 BPA 的其他双酚类替代品的模型参数, 并增加了通过皮肤渗透吸收 BPs 的情形^[10].Hu 等人在 2023 年对皮肤渗透模型进行了改进, 在原本皮肤作为单独仓室的基础上将其分割成了五个小仓室, 分别为表皮储仓, 角质层, 活性表皮, 毛囊以及未参与渗透吸收的未暴露皮肤^[11]. 该文章设置了志愿者实验, 利用 BPS 暴露后受试者尿液中 BPS 与 BPS-g 的含量来优化 PBPK 模型与皮肤仓室相关的三个参数, 并使用敏感性与不确定性分析评估了修改后的 PBPK 模型.

Hu 等人文章的参数优化部分中使用了传统的优化算法, 在计算机上运行的时间较久. 本文将在其基础上利用神经网络模型对皮肤渗透吸收型 PBPK 模型内的三个目标参数做参数反演, 提升获取最优参数的速度的同时提高参数的准确性; 并利用数值实验来评估神经网络模型的效果.

第二章 PBPK 模型的建立

Hu 等人^[11] 在 github 中共享了论文中的数据以及部分代码^[12]. 共享中包含了 PBPK 模型和参数优化所使用的受试者真实数据等, 本章内容参照了这些工作. 该模型对多种双酚类物质都适用, 本文后续只讨论双酚 S(BPS) 的情形.

2.1 模型的实验与生理背景

Hu^[11] 等人通过使用含有氘代 BPS(BPS-d8) 的热敏纸摩擦手指的方式令受试者暴露于 BPS. 受试者接触热敏纸共 $\frac{1}{60}h$, 脱离热敏纸后再等待 $2h$, $\frac{13}{6}h$ 时彻底清洗皮肤, 清空表皮储仓内的 BPS. 在接触实验开始的 $72h$, 受试者被要求每 $4.3h$ 左右提供一次尿液样本, 以检测尿液中的 BPS 与 BPS-g 的含量. 在另一个 BPS 人体接触实验中, Khmiri 等人^[13] 同时监测了受试者的血液与尿液. 接触 BPS 起的前 $2h$ 内每 $0.25h$ 取样一次血液, 第 2 小时至第 8 小时内每 $1h$ 取样一次血液, 之后分别在 $10h$, $24h$, $48h$ 时取样一次血液. 尿液的取样节点不是固定的, 而是将接触 BPS 后 $48h$ 分成了 11 个时段. 受试者在单个时段内的所有排尿都会被收集, 作为该时段标签下的一个整体取样.

从受试者与热敏纸接触时起, 热敏纸内的 BPS 通过手指表皮储存进入毛囊和角质层, 接着扩散进入活性表皮层, 再通过毛囊和活性表皮层与内环境的交换进入体循环. 血浆携带 BPS 通过血液交换将其送入肝脏, 脑, 脂肪, 性腺等组织器官. 部分 BPS 在肝脏反应为 BPS-g, 未反应的 BPS 会有部分通过血液交换从肝脏进入小肠, 部分 BPS 在小肠反应为 BPS-g 或 BPS-s. 体内的 BPS-g 与 BPS-s 不会再反应为其他物质, 这两种物质会像始终未发生反应的 BPS 一样, 随血液进入肾脏, 最终通过尿液排出.

2.2 模型的数学形式

本文中的 PBPK 模型共有个 14 仓室, 包括: 皮肤表皮储仓, 角质层, 毛囊, 活性表皮层, 胃, 小肠, 未暴露于化学品的皮肤, 血浆, 脂肪, 性腺, 肝脏, 脑, 血流丰富组织, 血流缓慢组织. 根据各仓室之间的关系以及 BPS 在各仓室内的生化反应, 得到 16 个解关于时间 t 变化的常微分方程与 1 个偏微分方程. 这些微分方程共同构成了 BPS 的带平行分层皮肤仓室的 PBPK 模型.

$$\begin{aligned} \frac{dx_{10}}{dt} = & - \left(\frac{Pfo \times AEXP \times FEXP}{V_{TFO} \times HFO_{well}} + \frac{Q_{skin} \times AEXP \times 0.25}{BSA \times V_{TFO} \times pskin} \right) x_{10} \\ & + \frac{Pfo \times AEXP \times FEXP}{V_{well}} x_{11} + \frac{Q_{skin} \times AEXP \times 0.25}{BSA \times V_{plasma}} x_{17}. \quad (2.1) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dx11}{dt} = & \left(\frac{DSC \times AEXP \times (1 - FEXP)}{SCDX} x1 - \frac{Pfo \times AEXP \times FEXP}{V_{TFo} \times HFO_{well}} x10 \right. \\ & - \left(\left(\frac{DSC \times HSC_{well}}{V_{well} \times SCDX} - \frac{u_1 \times HSC_{well}}{V_{well}} \right) \times AEXP \times (1 - FEXP) \right. \\ & \left. \left. - \frac{Pfo \times AEXP \times FEXP}{V_{well}} \right) x11 + f_1(t) \right) \times ON. \quad (2.2) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dx12}{dt} = & \frac{DSC \times AEXP \times (1 - FEXP)}{SCDX} x9 + \left(\left(\frac{-DSC \times HSC_{VE}}{V_{TVE} \times SCDX} - \frac{u_1 \times HSC_{VE}}{V_{TVE}} \right) \times \right. \\ & \left. AEXP \times (1 - FEXP) - \frac{Qskin \times AEXP \times 0.75}{BSA \times V_{TVE} \times pskin} \right) x12 + \frac{Qskin \times AEXP \times 0.75}{BSA \times V_{plasma}} x17. \quad (2.3) \end{aligned}$$

$$\frac{dx13}{dt} = -(k_0 + ge)x13 + f_2(t). \quad (2.4)$$

$$\frac{dx14}{dt} = \frac{-Qskin \times (1 - \frac{AEXP}{BSA})}{(V_{skin} - V_{TSC} - V_{TVE} - V_{TFo}) \times pskin} x14 + \frac{Qskin \times (1 - \frac{AEXP}{BSA})}{V_{plasma}} x17. \quad (2.5)$$

$$\frac{dx15}{dt} = \frac{-Qfat}{V_{fat} \times pfat} x15 + \frac{Qfat}{V_{plasma}} x17. \quad (2.6)$$

$$\frac{dx16}{dt} = \frac{-Qgonad}{V_{gonad} \times pgonad} x16 + \frac{Qgonad}{V_{plasma}} x17. \quad (2.7)$$

$$\begin{aligned} \frac{dx17}{dt} = & \frac{(Qc - Kurinebpa) \times Qskin \times \frac{AEXP}{BSA} \times 0.25}{Qc \times V_{TFo} \times pskin} x10 + \frac{(Qc - Kurinebpa) \times Qskin \times \frac{AEXP}{BSA} \times 0.75}{Qc \times V_{TVE} \times pskin} x12 \\ & + \frac{(Qc - Kurinebpa) \times Qskin \times (1 - \frac{AEXP}{BSA})}{Qc \times (V_{skin} - V_{TSC} - V_{TVE} - V_{TFo}) \times pskin} x14 + \frac{(Qc - Kurinebpa) \times Qfat}{Qc \times V_{fat} \times pfat} x15 \\ & + \frac{(Qc - Kurinebpa) \times Qgonad}{Qc \times V_{gonad} \times pgonad} x16 - \frac{Qc}{V_{plasma}} x17 + \frac{(Qc - Kurinebpa) \times Qbrain}{Qc \times V_{brain} \times pbrain} x18 \\ & + \frac{(Qc - Kurinebpa) \times Qrich}{Qc \times V_{rich} \times prich} x19 + \frac{(Qc - Kurinebpa) \times Qslow}{Qc \times V_{slow} \times pslow} x20 + \frac{(Qc - Kurinebpa) \times Qliver}{Qc \times V_{liver} \times pliver} x24. \quad (2.8) \end{aligned}$$

$$\frac{dx18}{dt} = \frac{-Qbrain}{V_{brain} \times pbrain} x18 + \frac{Qbrain}{V_{plasma}} x17. \quad (2.9)$$

$$\frac{dx19}{dt} = \frac{-Qrich}{V_{rich} \times prich} x19 + \frac{Qrich}{V_{plasma}} x17. \quad (2.10)$$

$$\frac{dx20}{dt} = \frac{-Qslow}{V_{slow} \times pslow} x20 + \frac{Qslow}{V_{plasma}} x17. \quad (2.11)$$

$$\frac{dx21}{dt} = -kGIing \times x21 + \frac{Vmaxgutg \times x23}{enterocytes \times Kmgutg + x23 + \frac{x23^2}{enterocytes \times Ksigutg}}. \quad (2.12)$$

$$\frac{dx_{22}}{dt} = -k_{GIins} \times x_{22} + \frac{V_{maxguts} \times x_{23}}{enterocytes \times K_{mguts} + x_{23}}. \quad (2.13)$$

$$\frac{dx_{23}}{dt} = g_e \times x_{13} - k_1 \times x_{23} - \frac{V_{maxgutg} \times x_{23}}{enterocytes \times K_{mgutg} + x_{23} + \frac{x_{23}^2}{enterocytes \times K_{sigutg}}} - \frac{V_{maxguts} \times x_{23}}{enterocytes \times K_{mguts} + x_{23}}. \quad (2.14)$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_{24}}{dt} = & k_0 \times x_{13} - \frac{Q_{liver}}{V_{plasma}} x_{17} + k_1 \times x_{23} - \frac{Q_{liver}}{V_{liver} \times pliver} x_{24} + k_{enterobpag} \times x_{25} + k_{enterobpas} \times x_{26} \\ & - \frac{V_{maxliver} \times x_{24}}{V_{liver} \times pliver \times K_{mliver} + x_{24}} - \frac{V_{maxlivers} \times x_{24}}{V_{liver} \times pliver \times K_{mlivers} + x_{24}}. \end{aligned} \quad (2.15)$$

$$\frac{dx_{25}}{dt} = met_{2g} \times k_{GIing} \times x_{21} - (k_{entero} + k_{4IV} + k_{enterobpag}) \times x_{25} + \frac{met_{2g} \times V_{maxliver} \times x_{24}}{V_{liver} \times pliver \times K_{mliver} + x_{24}}. \quad (2.16)$$

$$\frac{dx_{26}}{dt} = met_{2s} \times k_{GIins} \times x_{22} - (k_{entero} + k_{4IV} + k_{enterobpas}) \times x_{26} + \frac{met_{2s} \times V_{maxlivers} \times x_{24}}{V_{liver} \times pliver \times K_{mlivers} + x_{24}}. \quad (2.17)$$

$$\frac{dx_{27}}{dt} = met_{1g} \times k_{GIing} \times x_{21} + k_{entero} \times x_{25} - \frac{K_{urinebpag}}{V_{bodyg} + 10^{-34}} x_{27} + \frac{met_{1g} \times V_{maxliver} \times x_{24}}{V_{liver} \times pliver \times K_{mliver} + x_{24}}. \quad (2.18)$$

$$\frac{dx_{28}}{dt} = met_{1s} \times k_{GIins} \times x_{22} + k_{entero} \times x_{26} - \frac{K_{urinebpas}}{V_{bodyg} + 10^{-34}} x_{28} + \frac{met_{1s} \times V_{maxlivers} \times x_{24}}{V_{liver} \times pliver \times K_{mlivers} + x_{24}}. \quad (2.19)$$

如 (2.20), 其中的偏微分方程本质上是一个扩散对流方程, 其解 φ 代表角质层 (Stratum Corneum) 中 BPs 含量, 自变量 x 代表角质层的深度, 自变量 t 代表时间, DSC 代表 BPS 在角质层中的有效扩散系数, u_1 代表 BPS 随脱屑向皮肤表面转移的速度, T_{SC} 代表角质层的深度.

$$\frac{\partial \varphi(x, t)}{\partial t^2} = DSC \frac{\partial^2 \varphi(x, t)}{\partial x^2} + u_1 \frac{\partial \varphi(x, t)}{\partial t}, \quad 0 \leq x < T_{SC}, \quad t \geq 0 \quad (2.20)$$

2.3 PBPK 模型的求解

确定模型的数学形式后, 将 Hu 等人^[12] 提供的数据相对地代入至方程的各个参数, 使用 Python 中的第三方库函数 `scipy.integrate.odeint()` 对微分方程组求解. 每个方程的解都对应了一条人体某组织器官或尿液内 BPS(或 BPS-g, BPS-s) 含量随时间变化的曲线, 故每个解的初值都应设置为 0

附录 A 代码

1.1 代码环境

--

参考文献

- [1] VANDENBERG L N, HAUSER R, MARCUS M, et al. Human exposure to bisphenol a (bpa)[J/OL]. *Reproductive Toxicology*, 2007, 24(2): 139-177. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623807002377>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.07.010>.
- [2] RUBIN B S. Bisphenol a: An endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects[J/OL]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2011, 127(1): 27-34. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076011001063>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.05.002>.
- [3] 张益宁周颖. 双酚 A 的生理毒代动力学 (PBTK) 模型构建研究 [J]. *食品与营养科学*, 2021.
- [4] CORBEL T, GAYRARD V, PUEL S, et al. Bidirectional placental transfer of bisphenol a and its main metabolite, bisphenol a-glucuronide, in the isolated perfused human placenta[J/OL]. *Reproductive Toxicology*, 2014, 47: 51-58. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623814001026>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.06.001>.
- [5] 赫淑铭刘嫻 傅建捷张爱茜 江桂斌. 双酚类化合物的生物代谢机理研究进展 [J/OL]. *环境化学*, 2024, 43: 711. <http://hjhx.rcees.ac.cn/article/id/648a6a10c59bc3243d453c96>. DOI: [10.7524/j.issn.0254-6108.2023041401](https://doi.org/10.7524/j.issn.0254-6108.2023041401).
- [6] PELCH K, WIGNALL J A, GOLDSTONE A E, et al. A scoping review of the health and toxicological activity of bisphenol a (bpa) structural analogues and functional alternatives[J/OL]. *Toxicology*, 2019, 424: 152235. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X18306668>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.06.006>.
- [7] SHUYING ZHANG J C, ZhongYu WANG. Application of physiologically based toxicokinetics models in risk assessment of chemicals[J/OL]. *Chinese Science Bulletin*, 2017, 62(35): 4139-4150. <http://www.sciengine.com/publisher/ScienceChinaPress/journal/ChineseScienceBulletin/62/35/10.1360/N972017-00886>. DOI: <https://doi.org/10.1360/N972017-00886>.
- [8] 孙晋都. 纳米银体内外动力学研究及生理毒物动力学模型 (PBTK) 构建 [D]. 南京, 江苏: 东南大学, 2017.
- [9] YANG X, DOERGE D R, TEEGUARDEN J G, et al. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for assessment of human exposure to bisphenol a[J/OL]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2015, 289(3): 442-456. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X15301198>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.10.016>.
- [10] KARRER C, ROISS T, VON GOETZ N, et al. Physiologically based pharmacokinetic (pbpk) modeling of the bisphenols bpa, bps, bpf, and bpaf with new experimental metabolic param-

- eters: Comparing the pharmacokinetic behavior of bpa with its substitutes[J/OL]. Environmental Health Perspectives, 2018, 126(7): 077002. <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/EHP2739>.
- [11] HU M, ZHANG Z, ZHANG Y, et al. Development of human dermal pbpk models for the bisphenols bpa, bps, bpf, and bpaf with parallel-layered skin compartment: Basing on dermal administration studies in humans[J/OL]. Science of The Total Environment, 2023, 868: 161639. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969723002541>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.161639>.
- [12] YINGZHOU8. Pbk[EB/OL]. 2022. <https://github.com/YingZhou8/PBK>.
- [13] KHMIRI I, Côté J, MANTHA M, et al. Toxicokinetics of bisphenol-s and its glucuronide in plasma and urine following oral and dermal exposure in volunteers for the interpretation of biomonitoring data[J/OL]. Environment International, 2020, 138: 105644. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412019349967>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105644>.

致 谢

致谢