

# 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 BPs 的带平行分层皮肤仓室的 PBPK 模型 . . . . .	2
附录 A 代码	4
A.1 代码环境 . . . . .	4
参考文献	7
致谢	9

# 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<sup>[1]</sup>. 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<sup>[2]</sup>. 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<sup>[3]</sup>. 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<sup>[4]</sup>. 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<sup>[3,5]</sup>. 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<sup>[6]</sup>.

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<sup>[7]</sup>. PBTK 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<sup>[8]</sup>. 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<sup>[7]</sup>. 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<sup>[9]</sup>. 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<sup>[10]</sup>. 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四个小仓室, 分别为表皮储仓, 角质层, 活性表皮与毛囊<sup>[11]</sup>. 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长. 本文将在其基础上利用神经网络模型对 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<sup>[11]</sup> 在 github 中共享了论文中的数据以及部分代码<sup>[12]</sup>. 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.

### 2.1 BPs 的带平行分层皮肤仓室的 PBPK 模型



# 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>.



# 致 谢

致谢