

双酚A的生理毒代动力学(PBTK)模型构建研究

张益宁, 胡曼, 周颖*

复旦大学公共卫生学院, 上海

Email: zhangyining712@163.com, *yingzhou@fudan.edu.cn

收稿日期: 2021年5月22日; 录用日期: 2021年6月22日; 发布日期: 2021年6月30日

摘要

双酚A (BPA)作为一种高产量的化学品,用于许多消费产品,如聚碳酸酯塑料、环氧树脂和热敏纸等。由于BPA的普遍存在性,与BPA接触相关的潜在影响,以及人类血清中异常高的BPA水平,一直是围绕BPA安全性争论的焦点,更好地解决这些争议的一个重要因素是描述BPA在人体中的药代动力学行为的基础过程。基于生理的药代动力学(PBPK)模型,将生理和生化信息整合到一个机制框架中,已广泛用于人类健康风险评估,定量描述化学物质及其代谢产物在人体中的药代动力学。本研究旨在既往研究基础上结合最新的毒理学研究结果,对模型结构进行了优化,主要体现在: a) 补充小肠的动脉血供、实现小肠的血液循环; b) 补充肾脏隔室; c) 去除肠肝循环过程。以产生毒性效应的非结合型BPA为指标,结果显示:优化后模型能更好地模拟人体膳食摄入BPA后血浆中非结合型BPA的浓度变化趋势。模型预测结果与实测值相近,优于既往研究结果,拟合效果良好。通过更新模型结构、优化模型参数和评价模型预测能力与可靠性等,拟建立一个汉族成年人(>18岁)经口摄入BPA的PBTK模型,实现膳食摄入场景下定量预测血液中BPA主要存在形式(未结合态BPA、BPAG和BPAS)的浓度-时间曲线,以及尿液中总BPA的浓度-时间曲线。该模型可为BPA暴露的健康风险评估提供技术支撑。

关键词

双酚A, 生理毒代动力学模型, 健康风险评估, 人群

Construction of the Physiological Toxicokinetic Model of Bisphenol A

Yining Zhang, Man Hu, Ying Zhou*

School of Public Health, Fudan University, Shanghai

Email: zhangyining712@163.com, *yingzhou@fudan.edu.cn

Received: May 22nd, 2021; accepted: Jun. 22nd, 2021; published: Jun. 30th, 2021

*通讯作者。

文章引用: 张益宁, 胡曼, 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, 10(3): 175-189. DOI: 10.12677/hjfn.2021.103021

Abstract

As a high yield chemical, bisphenol A (BPA) is used in many consumer products, such as polycarbonate plastics, epoxy resins, and thermal paper. Due to the prevalence of BPA, the potential effects associated with BPA exposure, and the abnormally high levels of BPA in human serum, have been the focus of debate surrounding the safety of BPA. An important factor in better resolving these controversies is to describe the underlying processes of the pharmacokinetic behavior of BPA in humans physiology-based pharmacokinetics (PBPK) models, which integrate physiological and biochemical information into a mechanistic framework, have been widely used in human health risk assessment to quantitatively describe the pharmacokinetics of chemicals and their metabolites in the human body. Based on previous studies and combined with the latest results of toxicological studies, this study optimized the structure of the model, which was mainly reflected in the following aspects: a) replenish the arterial blood supply of small intestine to achieve blood circulation of small intestine; b) supplement of renal compartment; c) the removal of enterohepatic circulation was based on unbound BPA, which had toxic effects, and the results showed that the optimized model could better simulate the trend of plasma unbound BPA concentration after dietary BPA intake. The predicted results of the model are close to the measured values, which is better than the previous research results. The fitting effect is good. By updating the model structure, optimizing the model parameters and evaluating the prediction ability and reliability of the model, a Han adult (>18 years old) to quantitatively predict the time-concentration curves of the major forms of BPA (unbound BPA, BPAG and BPAS) in blood and total BPA in urine under dietary intake scenarios. This model can provide technical support for health risk assessment of BPA exposure.

Keywords

Bisphenol A, Physiologically Based Toxicokinetics, PBTK, Health Risk Assessment, Human

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

双酚 A (BPA)作为一种高产量的工业用化学品, 90%用于制造硬塑料 - 聚碳酸酯及环氧树脂[1]。尽管世界上包括中国在内的一些国家已经禁止在生产婴幼儿食品容器如奶瓶中使用 BPA, 但是聚碳酸酯和环氧树脂在全球仍被允许用于食品接触材料。例如, 中国食品接触用材料法规(GB4806.6-2016)批准可用于生产食品接触材料和制品的塑料树脂, 其中包括 7 种聚碳酸酯和双酚 A 环氧树脂。2019 年我国 BPA 产量和表观消费量分别约为 135.5 万吨和 195 万吨, 比 2018 年同比增长 11.44%和 18.18%。聚碳酸酯塑料用于制造生活消费品如饮用水瓶、可循环使用水桶等贮存容器, 而环氧树脂则用作金属质的食物容器罐的保护涂层, 以及其他产品包括收银机收据使用的热敏纸、再生纸、牙科的密封剂、医疗器材、电子和汽车零件等。越来越多的证据表明 BPA 具有内分泌干扰作用[2]。在不同啮齿类动物的研究中, 已经发现在妊娠期低剂量 BPA 暴露对儿童的生育能力、大脑发育和行为变化有影响, 这表明双酚 A 具有多种毒性效应[3] [4] [5] [6] [7]。美国环境保护署(EPA)已宣布 BPA 为一种内分泌干扰化学物质, 具有生殖、发育、全身毒性、致胖和弱雌激素作用[8]-[13]。人群流行病学调查发现在 90%尿液中检测出 BPA [14] [15], 这

说明人类普遍暴露于 BPA。

目前, 全球多个国家和地区制定了 BPA 的健康指导值(HBGVs)。欧盟食品安全局(EFSA)确定 BPA 的每日耐受摄入量(TDI)为 $4 \mu\text{g/kg bw}$ 。美国 EPA 给出的 BPA 的参考剂量(RfD)为 $50 \mu\text{g/kg bw}$ 。上述的 HBGVs 均是采用传统动物实验获得 NOAEL 值外推确定的, 由于动物实验研究剂量与人群现实暴露水平往往差异较大, 且化学物质在实验动物与人体中代谢动力学和毒作用机制(毒效)存在明显差异, 因此推导这些 HBGVs 存在动物外推到人的不确定性。尽管全球生物监测数据显示人群现实暴露水平远低于上述 HBGVs, 但是越来越多的人群流行病学研究发现人群长期低剂量 BPA 暴露与某些健康效应存在关联[16] [17]。这提示, 现有的健康风险评估技术能不能充分保护人群健康有待探讨。

目前将生理毒代动力学(PBTK)模型应用于环境污染物的健康风险评估正日益受到学术界关注。PBTK 模型是根据人体真实的生理解剖学结构, 考虑化学毒物的理化特性、生理学参数和生化代谢参数等, 采用数学建模的方法, 描述化学毒物在血液和全身器官组织的动力学过程, 包括吸收、分布、代谢和排泄[18] [19]。它可降低风险评估过程中的不确定性, 为食品安全评估标准的制定提供依据。模型构建的过程主要包括: 1) 根据毒物毒代动力学过程划分机体中组织器官隔室; 2) 编写各个隔室相应的微分方程; 3) 确定各隔室参数(血流速度、体积、分配系数等); 4) 软件实现模型构建; 5) 模型优化与参数调试; 6) 模型确定与应用[19] [20]。

已有一些研究报道了人体 BPA 的 PBTK 模型, 但是其模型预测能力指标未达到世界卫生组织(WHO)要求。模型预测值和生物监测实测数据之间不一致性受多种因素影响, 比如生理生化过程、遗传多态性、暴露水平和暴露途径等[21]。所以构建合理的模型结构以及优化模型参数, 对于模型预测更为准确显得尤为重要。鉴于此本研究旨在既往研究基础上结合最新的毒理学研究结果[22] [23] [24], 通过更新模型结构、优化模型参数和评价模型预测能力与可靠性等, 拟建立一个汉族成年人(>18 岁)经口摄入 BPA 的 PBTK 模型, 实现膳食摄入场景下定量预测血液中 BPA 主要存在形式(未结合态 BPA、BPAG 和 BPAS)的时间-浓度曲线, 以及尿液中总 BPA 的时间-浓度曲线。该模型可为 BPA 暴露的健康风险评估提供技术支撑。

2. 方法

2.1. BPA 的 PBTK 模型构建

膳食摄入是成年人 BPA 暴露的主要途径[1]。BPA 经口摄入后经胃吸收进入小肠, 后经门静脉入肝, 在肝脏的葡萄糖醛酸化和硫酸化过程代谢之后, 经下腔静脉进入血液循环系统, 分布于全身多个器官组织。BPA 在进入血液循环系统前存在明显的首过消除效应, 在经过胃肠道时可被肠道粘膜细胞上的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UDP-glucuronosyltransferase, UGT)作用下, 代谢为 BPA 葡萄糖醛酸苷结合物(BPAG), 经过肠系膜静脉进入肝脏; 在肝脏中, 大部分 BPA 在 UGTs 催化作用下形成 BPAG, 少量 BPA 在肝细胞硫酸化代谢酶作用下代谢生成 BPA 硫酸盐共轭物(BPAS), 如图 1 所示[25] [26]。由于在人体内, 非结合型 BPA 具有生物活性, 在小肠、肝脏代谢生成的产物 BPAG、BPAS 无明显生物活性, 所以我们将其设置为单独的两个腔室。

研究表明 BPA 在成年人体内的半衰期很短, 大约 6 h, 主要以 BPAG 和 BPAS 形式通过肾脏随尿液排出体外[1] [24]。故模型中将胃、小肠、肝脏、肾和血液循环系统列为单独腔室。大量研究报道显示 BPA 具有生殖毒性[27] [28]。同时, 已有研究报道孕期暴露于低浓度 BPA 可能对儿童神经和行为发育产生影响[29]。故生殖腺和脑作为独立腔室被纳入到模型中。由表 1 所示, BPA 的辛醇-水分配系数对数(LogK_{ow})为 3.32 [30], 对于亲脂性(LogK_{ow} > 3)的化学物, 需要将脂肪作为独立腔室[31]。而对于未单独列为腔室的组织或器官, 视为“其它组织器官”作为一个整体腔室考虑。图 2 为 BPA 的 PBTK 模型结构图。所有

模型模拟均使用 R 语言(3.6.3 版本)进行, PBTK 模型在 R 包 “desolve” 中求解。

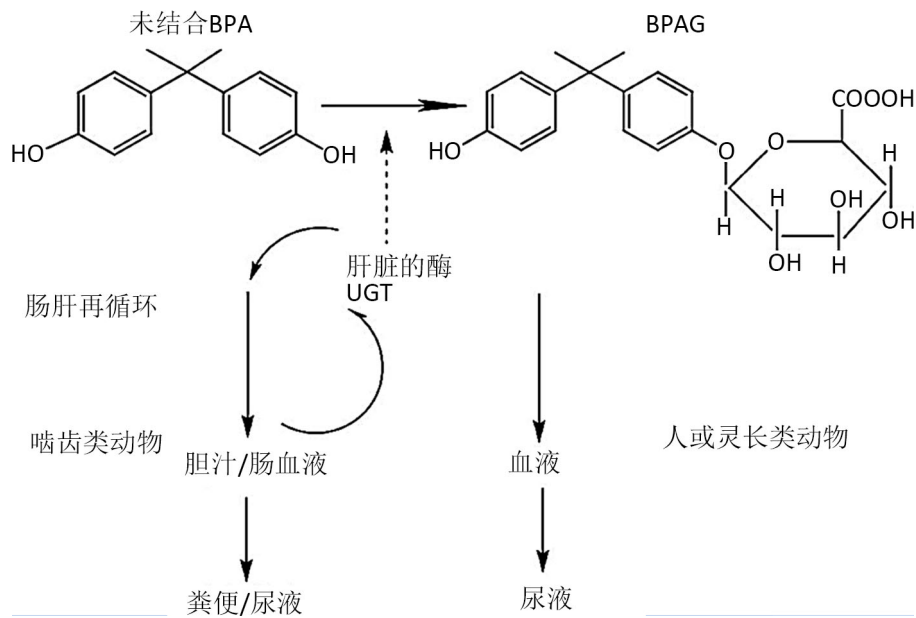
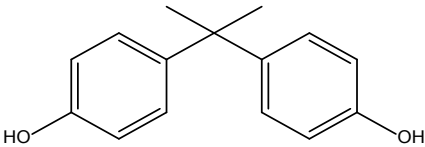


Figure 1. Schematic diagram of gluconalidization and clearance of bisphenol A in liver
图 1. 肝脏中 BPA 的葡萄糖醛酸化及清除途径示意图

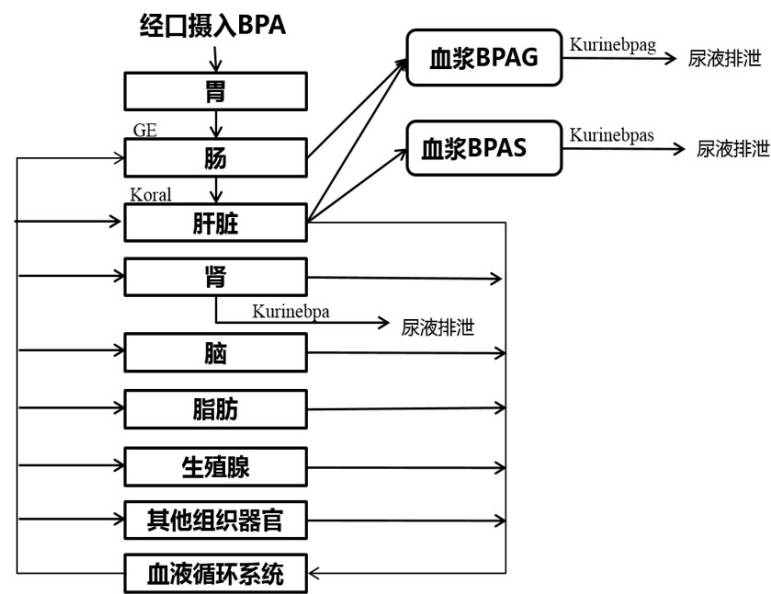
Table 1. Physical and chemical properties of BPA

表 1. BPA 的理化性质

目标物	参数[30]	数值
BPA	CAS 号	80-05-7
	相对分子质量	228.29 g/mol
	分子式	C ₁₅ H ₁₆ O ₂
	化学结构式	
	密度	1.195~1.2 g/cm ³ (at 25℃)
	pK _a	10.1
	LogK _{ow}	3.32
	半衰期	6 h

2.2. 模型参数估计

人体 PBTK 模型需要的参数包括人体生理学参数、代谢动力学参数和腔室分配系数。PBTK 模型参数估计的一个重要原则是符合特定人群的生物学基础。具体到本研究而言, 考虑到白种人、黑人与中国黄种人在生理学参数, 如体重、体脂等存在明显差异, 我们在生理参数的设置上, 区分了中国人群与外国人群。其中, 外国人群的生理学参数引用 Karrer [32]设置的参数值, 而中国人群的生理学参数参照 GBZT 200.3-2014、GBZT 200.2-2007 推荐值[33] [34], 详见表 2。



(GE: 胃排空速率; Koral: 肠吸收速率; Kurinebpa: BPA 尿液排泄率; Kurinebpag: BPAG 尿液排泄率; Kurinebpas: BPAS 尿液排泄率)

Figure2. Conceptual representation of a PBTK model for BPA
图 2. BPA 的 PBTK 模型结构图

Table 2. Physiological parameters of PBTK model for BPA
表 2. BPA 的 PBTK 模型生理学参数

参数	符号	中国人群
心输出量(L/min) (Cardiac Output)	QC	5.6/5.3*
血液流速(占心输出量比例) (Velocity of Blood Flow)		
肝脏(Liver)	QLC	0.225/0.27*
肾脏(Kidney)	QKC	0.19/0.17*
小肠(Small intestine)	QlgC	0.1/0.11*
脂肪(Fat tissue)	QFC	0.05/0.085*
脑(Brain)	QBC	0.12
皮肤(Skin)	QSC	0.05
生殖腺(Gonad)	QGC	0.0005/0.0002*
组织器官体积(占人体总量比例) (Tissue Volume)		
肝脏(Liver)	VLC	0.022/0.024*
肾脏(Kidney)	VKC	0.0046/0.0048*
脂肪(Fat tissue)	VFC	0.14/0.23*
脑(Brain)	VBC	0.023/0.025*
皮肤(Skin)	VSC	0.038/0.033*
血浆(Plasma)	VplasmaC	0.0411/0.04*
生殖腺(Gonad)	VGC	0.0006/0.0002*

注释: *男性/女性(male/female)。

BPA 的分配系数(Partition Coefficients, Pts)与 Karrer [32]和 Yang [24]的研究一致, 取值根据 Doerge 的动物实验数据, 其中肾脏的 Pts ($P_{\text{kidney/serum}}$)无实验数据, 因肾脏为快灌注器官(血流灌注大于 0.1 mL/min/g 组织) [35], 其 $P_{\text{kidney/serum}}$ 引用 Karrer [32]研究中 P_{rich} 参数值, 而其他器官组织(主要为肌肉、骨骼等)的 Pts 值引用 Karrer [32]研究中 P_{slow} 参数值, 见表 3。

Table 3. Partition coefficients of PBTK model for BPA
表 3. BPA 的 PBTK 模型的分配系数

脏器	符号	分配系数
肝脏(Liver)	PL	0.73
脂肪(Fat tissue)	PF	5
脑(Brain)	PB	2.8
肾(Kidney)	PK	1.5*
皮肤(Skin)	PS	2.15*
生殖腺(Gonad)	PGO	5.26
其他组织(Other tissue)	Prest	2.7

注释: *QSAR 计算获得。

体外试验发现 BPA 在肝脏微粒体酶催化下发生葡萄糖醛酸化过程在成年人群男性、女性中未发现显著差异, 因此在设置代谢动力学参数时, 不区分性别、人种, 参考 Karrer [32]研究中基本模型的参数设置。BPA 代谢动力学参数见表 4。BPA 经膳食摄入后, 经小肠上皮细胞吸收进入门静脉, 进而进入肝脏的过程采用一阶过程进行描述(K_{oralC} , L/h/kg^{-0.25}), BPA 在小肠上皮细胞、肝细胞内代谢过程采用米氏方程进行模拟, 该参数值同样参考 Karrer [32]。

Table 4. Metabolic kinetic parameters of PBTK model for BPA
表 4. BPA 的 PBTK 模型代谢动力学参数

代谢动力学参数	符号	原始参数值
胃排空速率(Gastric emptying rate)	GEC	3.5 (L/h/kg ^{-0.25})
小肠吸收率(Intestinal absorptivity)	K_{oralC}	2.1 (L/h/kg ^{-0.25})
肝脏葡萄糖醛酸化(Glu in liver)	$V_{\text{maxL_gluC}}$	9043 nmol/min/mg of protein
	$K_{\text{mL_glu}}$	45,800 nmol
小肠葡萄糖醛酸化(Glu in gut)	$V_{\text{maxG_gluC}}$	361 nmol/min/mg of protein
	$K_{\text{mG_glu}}$	58,400 nmol
肝脏硫酸化(Sul in liver)	$V_{\text{maxL_sulC}}$	149 nmol/h/g liver
	$K_{\text{mL_sul}}$	10,100 nmol
小肠上皮细胞体积(Enterocytes volume)	enterocytes	0.122 (L)
尿液排泄率(Urine excretion rate)		
BPA	KurineC	0.06 (1/h/kg bw ^{0.75})
BPAG	KurinebpagC	0.35 (1/h/kg bw ^{0.75})
BPAS	KurinebpasC	0.03 (1/h/kg bw ^{0.75})

2.3. 模型校准

本研究参数校准只针对模型的代谢动力学参数进行校准。常用的方法是利用现有人群研究试验数据与模型预测值进行比对,通过调整代谢动力学参数,优化模型预测性能,最终确定合适的模型代谢动力学参数。本研究利用 Thayer [36]等人进行的人体口服试验。该试验研究共纳入了 14 名试验对象,空腹后于早晨通过饼干摄入 100 $\mu\text{g/kg bw}$ BPA-D₆,并在接下来的 72 小时内,间隔不同时间采集血液、尿液样本,检测样本中非结合型 BPA、BPAG、BPAS 等含量水平。其中三名研究对象(1 男 2 女)初次试验三天的尿累积总 BPA 排泄量较低(不到摄入剂量的 55%)。因此,排除三名受试对象的数据,最终纳入 11 人数数据进行模型校准。BPA 在人体内产生不良健康效应取决于非结合型 BPA 在血浆中、靶器官中含量水平,因此我们重点关注人膳食摄入 BPA 后血清中非结合型 BPA、BPAG、BPAS 含量的时间变化趋势和 C_{\max} 值和 T_{\max} 值,调整模型代谢动力学参数值,使模型拟合结果尽可能符合试验数据。

2.4. 模型评价

PBTK 模型评价指的是评估模型可信度的过程。它包含评估模型的预测能力和可靠性。

2.4.1. 预测能力

模型有预测能力指的是模型模拟准确地反映了实际情况。评估化合物 PBTK 模型预测能力的方法主要分为两种:第一种是对浓度-时间变化趋势进行验证,通过 PBTK 模型预测的某个组织/器官中化学物的浓度随时间变化的曲线,与试验测定的各个时间点化学品的浓度值比较,视觉观察试验数值是否接近曲线,两者变化趋势是否一致。另一种是对平衡浓度的验证,即通过比较组织/器官中化学物质平衡态浓度的预测值与试验数值的回归系数和均方根误差(RMSE)来判断预测能力,回归系数越高或者 RMSE 值越低说明预测值与实测值之间的偏差越小,提示模型预测能力越强。这主要针对持久性化学污染物的模型预测[37][38]。

BPA 的半衰期仅数小时,为短寿命有机污染物,故本研究采用第一种方法评价所构建的 PBTK 模型预测能力。本研究采用 Teeguarden 等人报道的人体口服试验[39]。该试验研究招募了 10 名健康成年男性,通过番茄汤摄入 30 $\mu\text{g/kg bw}$ BPA-D₆,并在接下来的 24 h 内采集血样,检测 BPA、BPAG 和 BPAS 等含量水平。另一方面,本研究利用 Karrer [32]等人报道的人体 PBTK 模型(视为模型 2),其同样利用 Teeguarden 等人报道的人体口服试验数据进行了模型评价,通过比较两个模型预测的 C_{\max} 、 T_{\max} 和 AUC 与实测值差异,进一步评价模型的预测能力。

2.4.2. 可靠性

评价模型的可靠性主要包括敏感性分析(SA)和不确定性分析(UA)。

敏感性分析能够确定对测量指标影响最大的参数。以美国 FDA 推荐的 BPA 的 ADI 值(50 $\mu\text{g/kg/day}$)为口服摄入量,我们设置模型应用于标准参考人(男性成年人,体重为 70 kg),一次经膳食摄入 50 $\mu\text{g/kg}$ 的 BPA 情况。敏感性系数(Sensitivity Coefficient)的确定是基于模型预测的血浆浓度,由每个参数的值变化 10%引起的血浆浓度变化,使用前向差分法[40]。计算公式(1-1)如下:

$$\text{Sensitivity Coefficient} = \frac{\left(\frac{A-B}{B} \right)}{\left(\frac{C-D}{D} \right)} \quad (1-1)$$

其中, A 为参数改变后得到的血浆浓度水平, B 为原始参数值对应的血浆浓度水平, C 为原始参数值增

加 10%后取值, D 为原始参数值。根据 WHO/IPCS (2010)推荐, 敏感性系数绝对值大于或等于 0.5, 表示参数具有高敏感性; 大于或等于 0.2 并且低于 0.5 为中敏感性; 大于或等于 0.1 并且低于 0.2 为低敏感性[41]。

模型不确定性分析目的是定量分析个体差异导致的模型生理学、解剖学及酶促反应动力学等参数变异性对模型预测造成的影响。蒙特卡罗分析是 PBTK 模型中最常用的概率抽样方法[40] [42]。蒙特卡罗分析的目的是定性和定量描述模型估计中的变异性 and 不确定性。通过设置生理参数、(物理化学)分配系数或代谢参数等的分布, 进行随机抽样模拟, 就可以测量不确定性, 从理论上考虑这些参数变化从何种程度上影响模型输出结果。同样在上述应用于标准参考人的情况下, 我们参照了 Karrer 等人[32]不确定性分析中参数的概率分布设置, 进行蒙特卡罗随机抽样 100,000 次。并且根据文献中不确定度计算方法, 计算得到输出值分布的 P5、P95 百分位数[32]。不确定度定义为第 95 百分位(P95)与剂量量的 P5 之比, 不确定度系数计算公式为:

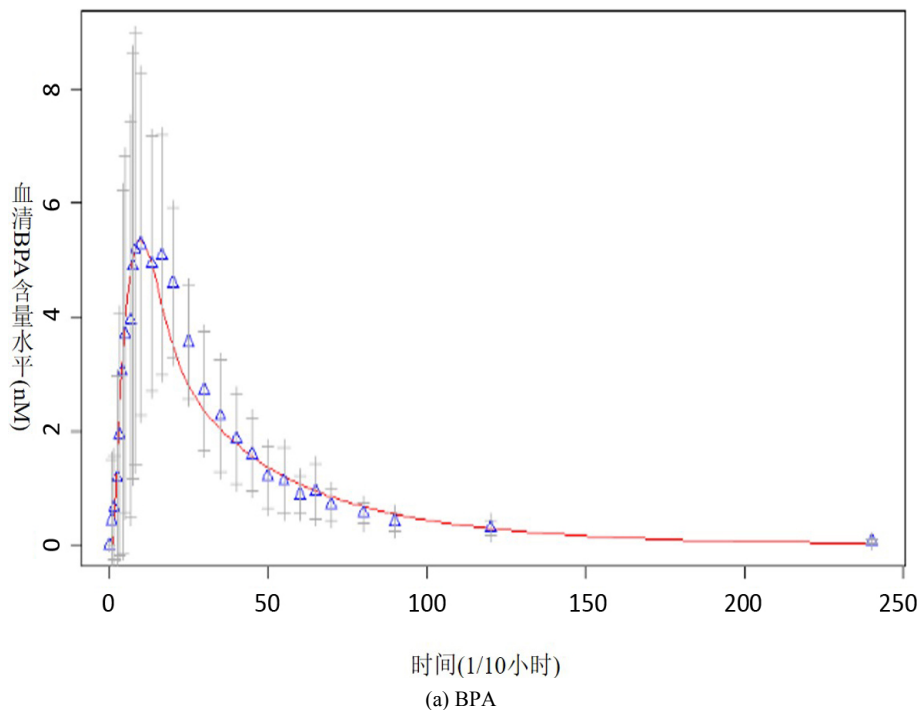
$$\text{不确定度系数} = \frac{P_{95}}{P_5} \quad (1-2)$$

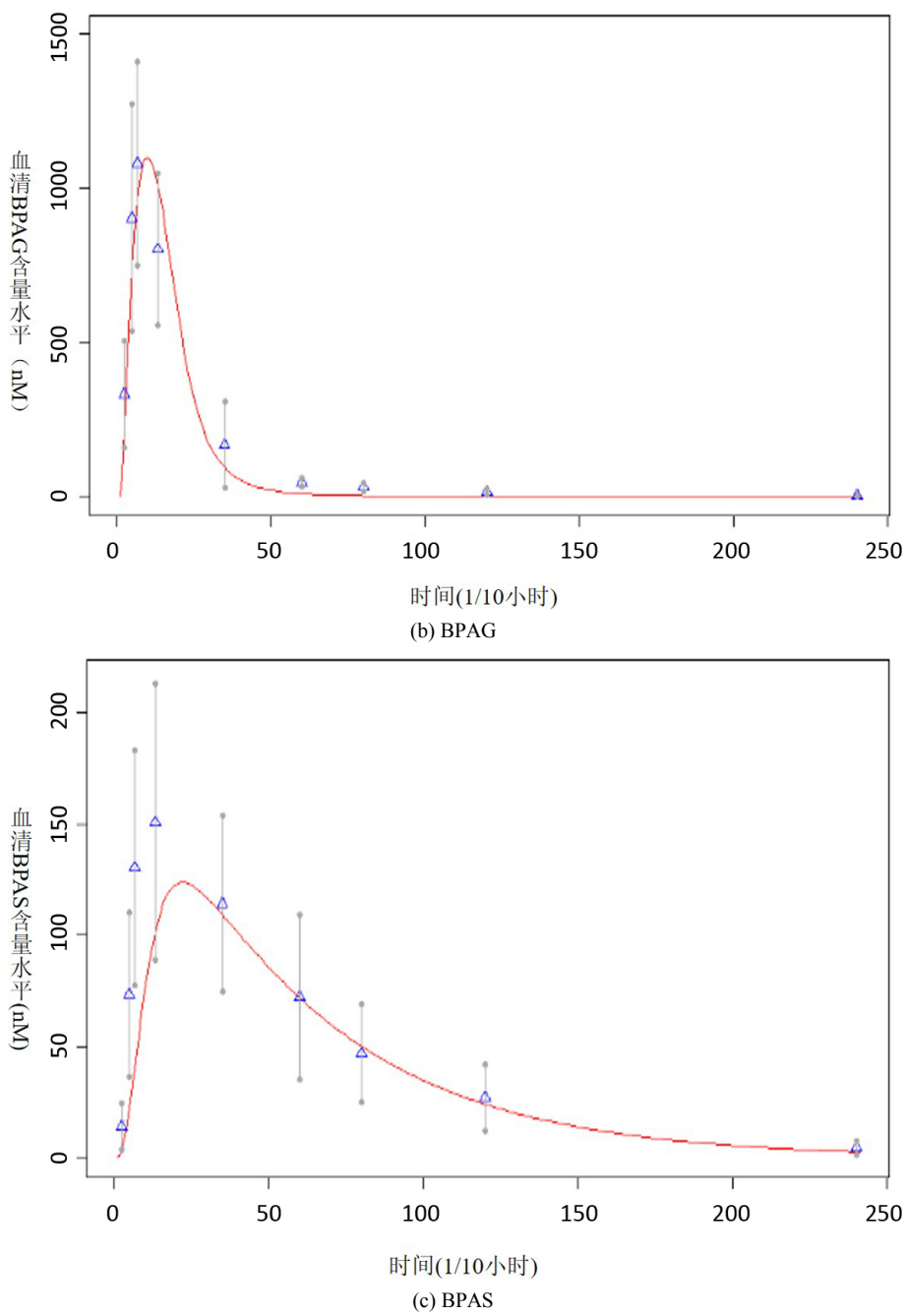
不确定度分析结果在同一数量级内, 则认为可接受[32]。

3. 结果

3.1. 模型结构与参数校准

从图 3 可见, 在模型未纳入肠肝循环过程, 并且增补了小肠血供以及肾脏腔室的情况下, 模型能够较好地模拟人经膳食摄入 BPA 后血清中非结合型 BPA 的浓度变化趋势。人体实测血清中 BPA、BPAG 和 BPAS 的浓度均值与优化后模型预测的中位浓度-时间曲线有较好的吻合。参数优化后模型所预测的血清中 BPAG、BPAS 和非结合型 BPA 的 C_{\max} 值和 T_{\max} 值均落在实测水平的 $\bar{y} \pm SD$ 之内, 提示模型结构合理, 且模型代谢动力学参数优化恰当。





红色线为模型模拟中位浓度 - 时间曲线；蓝色三角为 11 名调查对象均值水平，灰色线为一倍标准差范围。

Figure 3. Concentration-time curve of serum unbound BPA, BPAG and BPAS after parameter optimization
图 3. 参数优化后血清非结合型 BPA、BPAG 和 BPAS 的浓度 - 时间曲线

3.2. 模型评价

3.2.1. 预测能力

表 5 比较了本研究构建的 BPA 的 PBTK 模型预测的血浆非结合型 BPA、BPAG、BPAS 代谢动力学参数与实际测量水平以及既往文献报道的模型预测结果[32]。本研究模型预测结果与实测值相比，预测浓

度峰值 C_{\max} 均值为实测值均值的 1.3~3.1 倍, 预测 AUC 均值为实测值均值的 0.36~0.96 倍, 其中非结合型 BPA 预测 AUC 均值与实测均值相似。BPAS 的预测达峰时间均值与实测均值相近, BPAG 和非结合型 BPA 时间较实测值提前。

Table 5. Comparisons of PBTK model for BPA between currently simulated values, actually detected values and previously reported values (Mean, range)

表 5. BPA 的 PBTK 模型预测能力比较

指标	非结合型 BPA		BPAG		BPAS	
	实测值 ^a	预测值	实测值 ^a	预测值	实测值 ^a	预测值
C_{\max} (nM)	0.43 (0.3,0.7)	1.35 (0.93, 1.70) ^b	286 (173, 386)	367.1 (342.7,399.5)	18 (10.4, 29.9)	29.11 (21.51, 34.92)
		1.31 (0.88, 1.66) ^c		610 (580, 648)		22.9 (16.6, 27.9)
T_{\max} (h)	1.6 (0.5,2.2)	0.75 (0.64, 0.83)	1.2 (0.8, 2.2)	0.76 (0.74, 0.78)	2.2 (1.2, 5.2)	2.16 (2.16, 2.18)
		0.72 (0.67, 0.77)		0.937 (0.933, 0.967)		2.03 (2.00, 2.03)
AUC (nM*h per day)	2.5 (1.4,5.7)	2.39 (1.57, 3.08)	680 (570.8, 1210)	519.0 (488.8, 561.2)	131 (54.9, 298)	47.25 (35.49, 56.01)
		4.15 (2.91, 5.15)		1111 (1050, 1210)		179 (117, 179)

注释: ^aTeeguarden *et al.* (2015) [39]; ^b本研究; ^cCecile Karrer *et al.* (2018) [32]

3.2.2. 可靠性

敏感性分析结果如表 6 所示, BPA 的代谢动力学参数, 尤其是在肝脏和小肠中葡萄糖醛酸化过程的代谢参数具有高灵敏度, 此外肝脏体积参数、BPA 的肝脏分配系数以及小肠吸收率、小肠上皮细胞体积参数也具有高灵敏度。胃排空系数具有低灵敏度, 其余参数认为其对 PBTK 模型输出血清非结合型 BPA 的 AUC 值无明显影响。

Table 6. Sensitivity analysis (AUC of serum unconjugated BPA was output value)

表 6. 敏感性分析(血清非结合型 BPA 的 AUC 为输出值)

	参数
低灵敏度	GEC;
高灵敏度	$V_{\max L_gluC}$; K_{mL_glu} ; $V_{\max G_gluC}$; K_{mG_glu} ; K_{oralC} ; PL; VLC; enterocytes

我们进行了 100,000 次蒙特卡罗随机抽样, 不确定性分析结果如表 7 所示, 模拟 AUC 值的 P95/P5 约为 10, 在一个数量级内, 可接受。

Table 7. Uncertainty analysis results

表 7. 不确定性分析结果

	P5	P25	P50	P75	P95
AUC (Nm*h per day)	3.07	6.32	10.26	16.36	31.48

3.2.3. 模型应用

考虑到人通过饮食摄入长期暴露于 BPA, 我们通过在 12 h 内模拟一日三餐的饮食, 模拟口腔暴露于 BPA。模拟过程一直持续到尿液中总 BPA 的峰值浓度(C_{\max})达到稳定状态。成年人接触 BPA 的情景通常被视为长期膳食接触, 假设成人只食用被 BPA 污染的食物, 每天三餐间隔 6 小时, 模型将运行到 10

天达到 Cmax 稳态，如图 4。

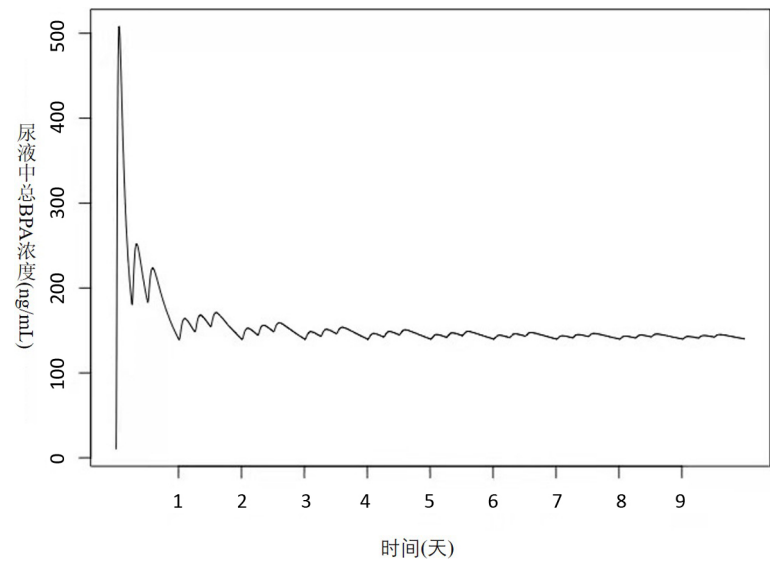


Figure 4. Urine total BPA concentration-time curve
图 4. 尿液总 BPA 浓度 - 时间曲线

假设成年人(70 kg)终身日摄入 BPA 量为 4 $\mu\text{g/kg bw/day}$ ，即 EFSA 推荐的临时可耐受摄入量(TDI)，输入本研究所构建的 PBTk 模型估算尿液总 BPA 浓度为 180.6 ng/mL。表 8 汇总了各国成年人尿液总 BPA 检出浓度，可见人群实际尿液中 BPA 浓度(GM, 0.59~3.65 ng/mL)远低于本研究基于 PBTk 模型推算出的尿液浓度，说明人群实际暴露量低于 EFSA 推荐的参考限值，健康风险低。

Table 8. Summary of total urine BPA concentrations detected in adults from different countries (ng/mL)
表 8. 各国成年人尿液总 BPA 检出浓度汇总(ng/mL)

国家	样本采集时间(年)	样本量	尿液中总 BPA 浓度(GM)	参考文献
美国	2003~2004	1488	2.14	[43]
	2005~2006	1490	1.75	
	2007~2008	1814	1.99	
	2009~2010	1914	1.79	
	2011~2012	1705	1.48	
	2013~2014	1815	1.26	
中国南京	2005~2010	325	0.59	[44]
中国上海	2008~2009	3423	0.81*	[45]
德国	2005~2008	408	1.2*	[46]
意大利	2008~2009	96	3.65	[47]
法国	2013~2014	195	3.52	[48]
加拿大	2012~2013	1040	1.10	[49]

注释：*中位值(Median)，GM：几何均值。

4. 讨论

PBTK 模型的构建除了要满足准确描述化学物在生物体内 ADME 过程的基本要素外, 还需要考虑化合物的理化性质(如亲脂性)、人体暴露途径、模型腔室、靶器官和质量守恒等[50]。模型腔室的选择需要根据 BPA 在人体内的代谢动力学和模型在内部剂量度量估计方面的潜在用途(如大脑和生殖腺) [51]。以 Karrer [32]和 Yang [24]构建的模型结构为参照, 根据 BPA 在人体内的毒代动力学过程, 以及最新的毒理学研究结果, 建立了我国成年人 BPA 的 PBTK 模型。模型结构如图 2 所示, 包括 9 个房室: 胃、小肠、肝脏、肾、脑、脂肪、生殖腺、集总隔室以及血液循环。同 Karrer [32]和 Yang [24]报道的 BPA 的 PBPK 模型结构相比较, 本研究所建立的模型的改良主要体现在: 1) 补充小肠的动脉血供、实现小肠的血液循环: BPAG 是 BPA 的主要代谢产物, 在其代谢解毒过程发挥着重要作用。小肠上皮细胞是 BPA 代谢的重要部位, 经口摄入的非结合型 BPA 在小肠上皮细胞内发生二相代谢(葡萄糖醛酸化), 此外, 血液循环系统中部分非结合型 BPA 也经小肠上皮细胞代谢, 此部分代谢在既往模型中被忽略, 本研究中进行了补充; 2) 既往动物实验研究发现 BPA 具有一定的肾脏毒性[52], EFSA 制定 BPA 的 TDI 水平其相应的不良健康效应为啮齿类动物经 BPA 暴露后肾脏增重; 并且人体排泄 BPA 的主要途径为尿液排泄, 因此补充肾脏隔室; 3) 既往研究认为 BPA 在啮齿类动物中存在肠肝循环过程, 而在灵长类动物中无该过程[24]; 人体口服实验得出 BPA 在人体中半衰期不超过 6 h, 半衰期时间较短[36], 同样提示人体内无肠肝循环过程, 因此, 新模型不设置肠肝循环过程。

在模型结构和参数优化后, 将模型预测值与人体口服试验实测值以及既往模型预测值进行比对, 发现本研究模型预测结果与实测值相比, 预测浓度峰值 C_{\max} 均值为实测值均值的 1.3~3.1 倍, 预测 AUC 均值为实测值均值的 0.36~0.96 倍, 落在或者接近 WHO 提出的 2 倍以内的要求, 说明模型预测能力良好。且比 Karrer [32]报道的 BPA 的 PBPK 模型预测值更接近实测值, 拟合效果良好。

本研究也存在不足: 1) 模型仅考虑了 BPA 经膳食摄入的暴露途径, 未纳入皮肤摄入途径; 2) 只针对模型代谢动力学参数做了优化, 模型预测的可信度需要进一步改善。

5. 结论

本研究在既往 BPA 的 PBTK 模型基础上, 参考新的毒理学研究结果, 建立了适合我国成年人的 BPA 的 PBTK 模型, 通过模型参数的优化, 实现了对人体内 BPA 及其代谢产物 BPAG 和 BPAS 含量水平的准确预测, 为开展 BPA 的健康风险评估提供了技术支撑。

基金项目

国家 973 重点研发计划项目“基于生理毒代动力学模型(PBTK 模型)的环境污染物内外暴露关联机制研究”资助, 项目编号: 2017YFC1600500。

参考文献

- [1] Vandenberg, L.N., Hauser, R., Marcus, M., et al. (2007) Human Exposure to Bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*, **24**, 139-177. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.07.010>
- [2] Rubin, B.S. (2011) Bisphenol A: An Endocrine Disruptor with Widespread Exposure and Multiple Effects. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, **127**, 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.05.002>
- [3] Palanza, P.L., Howdeshell, K.L., Parmigiani, S., et al. (2002) Exposure to a Low Dose of Bisphenol A during Fetal Life or in Adulthood Alters Maternal Behavior in Mice. *Environmental Health Perspectives*, **110**, 415-422. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.05.002>
- [4] Cabaton, N.J., Canlet, C., Wadia, P.R., et al. (2013) Effects of Low Doses of Bisphenol A on the Metabolome of Perinatally Exposed CD-1 Mice. *Environmental Health Perspectives*, **121**, 586-593. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205588>

- [5] Snijder, C.A., Heederik, D., Pierik, H., *et al.* (2013) Fetal Growth and Prenatal Exposure to Bisphenol A: The Generation R Study. *Environmental Health Perspectives*, **121**, 393-398. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205296>
- [6] Harley, K.G., Gunier, R.B., Kogut, K., Johnson, C., Bradman, A., Calafat, A.M., Eskenazi, B., *et al.* (2013) Prenatal and Early Childhood Bisphenol A Concentrations and Behavior in School-Aged Children. *Environmental Research*, **126**, 43-50. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.06.004>
- [7] Rubin, B.S. and Soto, A.M. (2009) Bisphenol A: Perinatal Exposure and Body Weight. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **304**, 55-62. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.02.023>
- [8] Kenji, M., Tetsuya, T., Takashi, A., *et al.* (2002) Thyroid Hormone Action Is Disrupted by Bisphenol A as an Antagonist. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **87**, 5185-5190. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020209>
- [9] Rey, R., Lukas-Croisier, C., *et al.* (2003) AMH/MIS: What We Know Already about the Gene, the Protein and Its Regulation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **211**, 21-31. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2003.09.007>
- [10] Wei, X., Lee, C., Yeung, W., *et al.* (2011) Effect of Perinatal and Postnatal Bisphenol A Exposure to the Regulatory Circuits at the Hypothalamus-Pituitary-Gonadal Axis of CD-1 Mice. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, **31**, 409-417. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.12.002>
- [11] Wang, J., Sun, B., Hou, M., *et al.* (2013) The Environmental Obesogen Bisphenol A Promotes Adipogenesis by Increasing the Amount of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in the Adipose Tissue of Children. *International Journal of Obesity*, **37**, 999-1005. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.173>
- [12] Vafeladi, M., Roumeliotaki, T., Myridakis, A., *et al.* (2016) Association of Early Life Exposure to Bisphenol A with Obesity and Cardiometabolic Traits in Childhood. *Environmental Research*, **146**, 379-387. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.01.017>
- [13] Sharma, R.P., Schuhmacher, M. and Kumar, V. (2017) Review on Crosstalk and Common Mechanisms of Endocrine Disruptors: Scaffolding to Improve PBPK/PD Model of EDC Mixture. *Environment International*, **99**, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.09.016>
- [14] Calafat, A.M., Ye, X., Wong, L.Y., Reidy, J.A. and Needham, L.L. (2008) Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-Tertiary-Octylphenol: 2003-2004. *Environmental Health Perspectives*, **116**, 39-44. <https://doi.org/10.1289/ehp.10753>
- [15] Covaci, A., Den Hond, E., Geens, T., Govarts, E., *et al.* (2015) Urinary BPA Measurements in Children and Mothers from Six European Member States: Overall Results and Determinants of Exposure. *Environmental Research*, **141**, 77-85. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.008>
- [16] 李慧艳. 双酚 A 人群暴露情况和健康风险研究进展[J]. 中国公共卫生, 2018, 34(10): 1442-1445.
- [17] 高海涛, 李瑞仙, 邸倩南, 等. 我国人群邻苯二甲酸酯类的暴露水平及风险[J]. 癌变·畸变·突变, 2017, 29(6): 471-475.
- [18] Stadnicka, J., Schirmer, K. and Ashauer, R. (2012) Predicting Concentrations of Organic Chemicals in Fish by Using Toxicokinetic Models. *Environmental Science & Technology*, **46**, 3273-3280. <https://doi.org/10.1021/es2043728>
- [19] Khalil, F. and L  r, S. (2011) Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling: Methodology, Applications, and Limitations with a Focus on Its Role in Pediatric Drug Development. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, **2011**, Article ID: 907461. <https://doi.org/10.1155/2011/907461>
- [20] 牛志广, 臧雪. 生理药代动力学模型及其在健康风险评价中的应用研究进展[J]. 安全与环境学报, 2015, 15(6): 30-34.
- [21] Sharma, R.P., Schuhmacher, M. and Kumar, V. (2018) The Development of a Pregnancy PBPK Model for Bisphenol A and Its Evaluation with the Available Biomonitoring Data. *Science of the Total Environment*, **624**, 55-68. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.023>
- [22] Mielke, H. and Gundert-Remy, U. (2009) Bisphenol A Levels in Blood Depend on Age and Exposure. *Toxicology Letters*, **190**, 32-40. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.06.861>
- [23] Teeguarden, J.G., Waechter, J.M., Clewell, H.J., *et al.* (2005) Evaluation of Oral and Intravenous Route Pharmacokinetics, Plasma Protein Binding, and Uterine Tissue Dose Metrics of Bisphenol A: A Physiologically Based Pharmacokinetic Approach. *Toxicological Sciences*, **85**, 823-838. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi135>
- [24] Yang, X., Doerge, D.R., Teeguarden, J.G., *et al.* (2015) Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Assessment of Human Exposure to Bisphenol A. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **289**, 442-456. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.10.016>
- [25] Taylor, J.A., Vom Saal, F.S., Welshons, W.V., *et al.* (2011) Similarity of Bisphenol A Pharmacokinetics in Rhesus Monkeys and Mice: Relevance for Human Exposure. *Environmental Health Perspectives*, **119**, 422-430. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.10.016>

- [26] Pottenger, L.H., Domoradzki, J.Y., Markham, D.A., *et al.* (2000) The Relative Bioavailability and Metabolism of Bisphenol A in Rats Is Dependent upon the Route of Administration. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, **54**, 3. <https://doi.org/10.1093/toxsci/54.1.3>
- [27] Shi, M.X., *et al.* (2019) Prenatal Exposure to Bisphenol A Analogues on Female Reproductive Functions in Mice. *Toxicological Sciences*, **168**, 561-571. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz014>
- [28] Delclos, K.B., Camacho, L., Lewis, S.M., *et al.* (2016) Toxicity Evaluation of Bisphenol A Administered by Gavage to Sprague Dawley Rats from Gestation Day 6 through Postnatal Day 90. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, **153**, 212. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw123>
- [29] Dualde, P., Pardo, O., Corpas-Burgos, F., *et al.* (2019) Biomonitoring of Bisphenols A, F, S in Human Milk and Probabilistic Risk Assessment for Breastfed Infants. *Science of the Total Environment*, **668**, 797. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.024>
- [30] Wu, L.H., Zhang, X.M., Wang, F., *et al.* (2017) Occurrence of Bisphenol S in the Environment and Implications for Human Exposure: A Short Review. *Science of the Total Environment*, **615**, 87-98. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.194>
- [31] Chemistry (General). Test No. 315: Bioaccumulation in Sediment-Dwelling Benthic Oligochaetes Oecd Guidelines for the Testing of Chemicals, 2010, Volume 1:1-33(33).
- [32] Karrer, C., Roiss, T., Goetz, N.V., *et al.* (2018) Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling of the Bisphenols BPA, BPS, BPF, and BPAF with New Experimental Metabolic Parameters: Comparing the Pharmacokinetic Behavior of BPA with Its Substitutes. *Environmental Health Perspectives*, **126**, Article ID: 077002. <https://doi.org/10.1289/EHP2739>
- [33] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. GBZ/T 200.3-2014. 辐射防护用参考人, 第3部分: 主要生理学参数[S]. 北京: 中国标准出版社, 2014.
- [34] 中华人民共和国卫生部. GBZ/T 200.2-2007. 辐射防护用参考人, 第2部分: 主要组织器官质量[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [35] Doerge, D.R., Twaddle, N.C., Vanlandingham, M., *et al.* (2011) Distribution of Bisphenol A into Tissues of Adult, Neonatal, and Fetal Sprague-Dawley Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **255**, 261-270. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.07.009>
- [36] Thayer, K.A., Doerge, D.R., Hunt, D., *et al.* (2015) Pharmacokinetics of Bisphenol A in Humans Following a Single Oral Administration. *Environment International*, **83**, 107-115. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.06.008>
- [37] Pery, A.R.R., Devillers, J., Brochot, C., *et al.* (2014) A Physiologically Based Toxicokinetic Model for the Zebra Fish Danio Rerio. *Environmental Science & Technology*, **48**, 781-790. <https://doi.org/10.1021/es404301q>
- [38] Wang, X. and Wang, W.X. (2015) Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Inorganic and Methylmercury in a Marine Fish. *Environmental Science & Technology*, **49**, 10173-10181. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b02301>
- [39] Teeguarden, J.G., Twaddle, N.C., *et al.* (2015) 24-Hour Human Urine and Serum Profiles of Bisphenol A: Evidence against Sublingual Absorption Following Ingestion in Soup. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **288**, 131-142. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.01.009>
- [40] Andersen, M. (2010) Quantitative Modeling in Toxicology. John Wiley & Sons, Ltd., Hoboken.
- [41] Meek, M.E., Ba Rton, H.A., Bessems, J.G., *et al.* (2013) Case Study Illustrating the WHO IPCS Guidance on Characterization and Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Models in Risk Assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **66**, 116-129. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.01.009>
- [42] Bernillon, P. and Bois, F.Y. (2000) Statistical Issues in Toxicokinetic Modeling: A Bayesian Perspective. *Environmental Health Perspectives*, **108**, 883-893. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s5883>
- [43] CDC. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables. <https://www.cdc.gov/exposurereport>
- [44] Chen, M., Zhu, P., Xu, B., *et al.* (2012) Determination of Nine Environmental Phenols in Urine by Ultra-High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*, **36**, 608-615. <https://doi.org/10.1093/jat/bks072>
- [45] Ning, G., Bi, Y., Wang, T., *et al.* (2011) Relationship of Urinary Bisphenol A Concentration to Risk for Prevalent Type 2 Diabetes in Chinese Adults: A Cross-Sectional Analysis. *Annals of Internal Medicine*, **155**, 368-374. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-6-201109200-00005>
- [46] Völkel, W., Kiranoglu, M. and Fromme, H. (2008) Determination of Free and Total Bisphenol A in Human Urine to Assess Daily Uptake as a Basis for a Valid Risk Assessment. *Toxicology Letters*, **179**, 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.05.002>

-
- [47] Melzer, D., Harries, L., Cipelli, R., *et al.* (2011) Bisphenol A Exposure Is Associated with *in Vivo* Estrogenic Gene Expression in Adults. *Environmental Health Perspectives*, **119**, 1788-1793. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103809>
- [48] Ndaw, S., Remy, A., Jargot, D., *et al.* (2016) Occupational Exposure of Cashiers to Bisphenol A via Thermal Paper: Urinary Biomonitoring Study. *International Archives of Occupational & Environmental Health*, **89**, 935-946. <https://doi.org/10.1007/s00420-016-1132-8>
- [49] Bushnik, T., Haines, D., Levallois, P., *et al.* (2010) Lead and Bisphenol A Concentrations in the Canadian Population. *Health Reports*, **21**, 7-18.
- [50] 张书莹, 王中钰, 陈景文. 生理毒代动力学模型在化学品生态风险评价中的应用[J]. 科学通报, 2017, 62(35): 4139-4150.
- [51] Fisher, J.W., Twaddle, N.C., Vanlandingham, M., *et al.* (2011) Pharmacokinetic Modeling: Prediction and Evaluation of Route Dependent Dosimetry of Bisphenol A in Monkeys with Extrapolation to Humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **257**, 122-136. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.08.026>
- [52] Tyl, R.W., Myers, C.B., Marr, M.C., *et al.* (2008) Two-Generation Reproductive Toxicity Study of Dietary Bisphenol A in CD-1 (Swiss) Mice. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, **104**, 362-384.