**双酚类物质的PBTK模型微分方程求解**

**——与陈老师讨论材料**

在此前交流中，确认了将模型微分方程转化为向量形式，在此基础上求解的思路。对于向量形式的方程直接整体求数值解，需整合现有变量，考虑变量间的耦合关系进行合并。故向陈老师提供附件1（双酚类物质的PBTK模型微分方程组）作为考虑此方向的参考资料。

2023年7月4日

章志淳

**附件1 双酚类物质的PBTK模型微分方程组**

dCSC01

dCSC02

dCSC03

dCSC04

dCSC05

dCSC06

dCSC07

dCSC08

dCSC09

dAFo

dAWELL )\*ON

(t<=exp\_period时，ON=1；else，ON=0)

dAVE

dAST

dAskin

dAfat

dAgonad

dAplasma

dAbrain

dArich

dAslow

dAGIBPAg

dAGIBPAs

dASI

dAliver

dABPA\_delay

dABPA\_delays

dAbpac

dAbpas

其中，正衍时，各项变量x前的参数均为常数。

（需反衍的参数为

DSC = 23.4E-9 #角质层中的有效扩散系数（cm2/h- dm2）

PFO= 105.5E-5 #毛囊的渗透系数（cm/h- dm）

u1=5.7E-5 #由脱屑而向皮肤表面转移的速度（cm/min）

）

**参数赋值如下：**

#一、人体生理参数#########################################

gender=1 #性别，1为女性，2为男性

bw= 60 #体重，kg

#各组织器官的血液流速（计算化学物在不同组织器官间转移量所用）

QCC = 5.9 #心脏血液流速基本参数（L/min）

QliverC = 0.24 #肝脏血液流速基本参数（L/min）

QskinC =0.044 #皮肤血液流速基本参数（L/min）

QgonadC=0.00018 #性腺血液流速基本参数（L/min）

QfatC = 0.074 #脂肪血液流速基本参数（L/min）

QbrainC = 0.11 #大脑血液流速基本参数（L/min）

QmuscleC =0.14 #肌肉血液流速基本参数（L/min）

QC = QCC\*60 #心脏血液流速（L/h）

Qfat = QfatC\*QC #脂肪血液流速（L/h）

Qliver = QliverC\*QC #肝脏血液流速（L/h）

Qgonad = QgonadC\*QC #性腺血液流速（L/h）

Qbrain = QbrainC\*QC #大脑血液流速（L/h）

Qskin=QskinC\*QC #皮肤血液流速（L/h）

Qslow = QmuscleC\*QC #缓慢灌流组织血液流速（L/h）

Qrich = QC-Qliver-Qbrain-Qfat-Qgonad-Qslow-Qskin #快速灌流组织血液流速（L/h）

#各组织器官的体积参数

VplasmaC =0.04 #血浆体积基本参数（L/kg）

VfatC = 0.32 #脂肪体积基本参数（L/kg）

VliverC = 0.023 #肝脏体积基本参数（L/kg）

VbrainC = 0.022 #大脑体积基本参数（L/kg）

VgonadC =0.00018 #性腺体积基本参数（L/kg）

VskinC = 0.038 #皮肤体积基本参数（L/kg）

VrichC = 0.059 #快速灌流组织体积基本参数（L/kg）

VbodygC = VplasmaC #参与BPAG分布组织体积基本参数（L/kg）

VbodysC = VplasmaC #参与BPAS分布组织体积基本参数（L/kg）

enterocytes = 0.1223 #小肠体积（L）

Vliver = VliverC\*bw #肝脏体积（L）

Vfat = VfatC\*bw #脂肪体积（L）

Vgonad = VgonadC\*bw #性腺体积（L）

Vplasma = VplasmaC\*bw #血浆体积（L）

Vbrain = VbrainC\*bw #大脑体积（L）

Vskin=VskinC\*bw #皮肤体积（L）

Vrich= VrichC\*bw #快速灌流组织体积（L）

Vslow = bw-Vliver-Vfat-Vgonad-Vplasma-Vbrain-Vrich #缓慢灌流组织体积（L）

Vbodyg= VbodygC\*bw #参与BPAG分布组织体积（L）

Vbodys = VbodysC\*bw #参与BPAS分布组织体积（L）

#二、BPA理化参数##################################################

MWBPA = 228.28 #BPA的摩尔质量，转化暴露量ng为mol用

#BPA的组织-血浆分配系数（计算化学物在不同组织器官间转移量所用）

pliver= 0.73 #肝脏-血浆分配系数

pfat = 5.0 #肝脏-血浆分配系数

pslow= 2.7 #缓慢灌流组织-血浆分配系数

prich= 2.8 #快速灌流组织-血浆分配系数

pgonad= 2.6 #性腺-血浆分配系数

pbrain= 2.8 #大脑-血浆分配系数

pskin= 2.15 #皮肤-血浆分配系数

#BPA的ADME参数（吸收、分布、代谢、排泄参数）

#吸收参数

geC= 3.5 #胃排空系数，口服给药BPA由胃转移至小肠的系数（1/h/bw^-0.25）

k0C= 0 #口服给药BPA从胃进入肝脏的系数（1/h/bw^-0.25）

k1C=2.1 #口服给药BPA从小肠进入肝脏的系数（1/h/bw^-0.25）

k4C= 0 #口服给药BPA从小肠的粪便消除系数（1/h/bw^-0.25）

kGIingC = 50 #口服给药BPAG从肠到血中的系数（1/h/bw^-0.25）

kGIinsC = 50 #口服给药BPAS从肠到血中的系数（1/h/bw^-0.25）

ge = geC/bw^0.25 #胃排空系数，口服给药BPA由胃转移至小肠的系数（1/h）

k0 = k0C/bw^0.25 #口服给药BPA从胃进入肝脏的系数（1/h）

k1 = k1C/bw^0.25 #口服给药BPA从小肠进入肝脏的系数（1/h）

k4 = k4C/bw^0.25 #口服给药BPA从小肠的粪便消除系数（1/h ）

kGIing = kGIingC/bw^0.25 #口服给药BPAG从肠到血中的系数（1/h）

kGIins = kGIinsC/bw^0.25 #口服给药BPAS从肠到血中的系数（1/h）

kmgutg= 555000 #肠道中BPA葡萄苷酸化的米氏常数Km（nmol）

ksigutg = 711000 #肠道中葡萄苷酸化结合底物抑制常数（nmol）

vmaxgutgC= 361 #肠道中BPA葡萄苷酸化的最大反应速度Vmax（nmol/h/kg bw）

fgutg = 1 #肠道中BPA葡萄苷酸化反应的校正因子（1为存在，0为不存在）

kmguts = 0.001 #肠道中BPA硫酸盐化的米氏常数Km（nmol）

vmaxgutsC = 0.00001 #肠道中BPA硫酸盐化的最大反应速度Vmax（nmol/h/bw^0.75）

fguts = 0 #肠道中BPA硫酸盐化反应的校正因子（1为存在，0为不存在）

kmliver = 45800 #肝脏中BPA葡萄苷酸化的米氏常数Km（nmol）

vmaxliverC = 9043.2 #肝脏中BPA葡萄苷酸化的最大反应速度Vmax（nmol/h/g liver）

fliverg = 1 #肝脏中BPA葡萄苷酸化反应的校正因子（1为存在，0为不存在）

kmlivers = 10100 #肝脏中BPA硫酸盐化的米氏常数Km（nmol）

vmaxliversC = 149 #肝脏中BPA硫酸盐化的最大反应速度Vmax（nmol/h/g liver）

flivers = 1 #肝脏中BPA硫酸盐化反应的校正因子（1为存在，0为不存在）

vmaxgutgCnew = vmaxgutgC\*bw/(bw^0.75)

vmaxgutg = vmaxgutgCnew\*fgutg\*bw^0.75 #肠道中BPA葡萄苷酸化的最大反应速度Vmax（nmol/h）

vmaxguts = vmaxgutsC\*fguts\*bw^0.75 #肠道中BPA硫酸盐化的最大反应速度Vmax（nmol/h）

vmaxliverCnew = vmaxliverC\*VliverC\*1000

vmaxliverCnew = vmaxliverCnew\*bw/(bw^0.75)

vmaxliver = vmaxliverCnew\*fliverg\*bw^0.75 #肝脏中BPA葡萄苷酸化的最大反应速度Vmax（nmol/h）

vmaxliversCnew = vmaxliversC\*VliverC\*1000

vmaxliversCnew = vmaxliversCnew\*bw/(bw^0.75)

vmaxlivers = vmaxliversCnew\*flivers\*bw^0.75 #肝脏中BPA葡萄苷酸化的最大反应速度Vmax（nmol/h）

met1g = 0.9 #肝脏中BPAG进入血中的比例（为1时则不存在肝肠循环）

met1s = 1 #肝脏中BPAS进入血中的比例（为1时则不存在肝肠循环）

met2g = 1.0-met1g #肝脏中BPAG进入肝肠循环的比例

met2s = 1.0-met1s #肝脏中BPAS进入肝肠循环的比例

EHRtime = 0 #肝肠循环发生起始时间

EHRrateC = 0.2 #BPAG肝肠循环的速率基本参数（1/h/bw^-0.25）

k4C\_IV = 0 #BPAG在肝肠循环中的粪便消除系数（1/h/bw^-0.25）

kenterobpagC = 0.2 #BPAG肝肠循环使得BPA发生循环的速率基本参数（1/h/bw^-0.25）

kenterobpasC = 0.0 #BPAS肝肠循环使得BPA发生循环的速率基本参数（1/h/bw^-0.25）

EHRrate = EHRrateC/(bw^0.25) #BPAG肝肠循环的速率（1/h）

k4\_IV = k4C\_IV/bw^0.25 #BPAG在肝肠循环中的粪便消除系数（1/h）

kenterobpag= kenterobpagC/bw^0.25 #BPAG肝肠循环使得BPA发生循环的速率（1/h）

kenterobpas = kenterobpasC/bw^0.25 #BPAS肝肠循环使得BPA发生循环的速率（1/h）

kurinebpaC = 0.06 #BPA尿液排泄基本参数（L/h/bw^0.75）

kurinebpagC = 0.35 #BPAG尿液排泄基本参数（L/h/bw^0.75）

kurinebpasC = 0.03 #BPAS尿液排泄基本参数（L/h/bw^0.75）

vreabsorptiongC = 0 #尿液排泄中BPAG的肾脏重吸收的最大反应速度Vmax（nmol/h/bw^0.75）

vreabsorptionsC = 0 #尿液排泄中BPAS的肾脏重吸收的最大反应速度Vmax（nmol/h/bw^0.75）

kreabsorptiong = 9200 #尿液排泄中BPAG的肾脏重吸收的米氏常数Km（nmol/L）

kreabsorptions = 9200 #尿液排泄中BPAS的肾脏重吸收的米氏常数Km（nmol/L）

kurinebpa = kurinebpaC\*bw^0.75 #BPA尿液排泄参数（L/h）

kurinebpag = kurinebpagC\*bw^0.75 #BPAG尿液排泄参数（L/h）

kurinebpas = kurinebpasC\*bw^0.75 #BPAS尿液排泄参数（L/h）

vreabsorptiong = vreabsorptiongC\*bw^0.75 #尿液排泄中BPAG的肾脏重吸收的最大反应速度Vmax（nmol/h）

vreabsorptions = vreabsorptionsC\*bw^0.75 #尿液排泄中BPAS的肾脏重吸收的最大反应速度Vmax（nmol/h）

##皮肤参数

#皮肤暴露场景1：擦拭纸（TP）手指暴露#

BSA= 1.6\*100 #人体皮肤表面积（m2-dm2）

epi\_finger=460 #手指表皮厚度（um）

TSC = 185/100000 #手指角质层厚度（um-dm）

TVE = (epi\_finger-185)/100000 #手指活性表皮层厚度（um-dm）

SCDX = TSC / 10 #角质层亚层厚度（分为11层，每层厚度为scdx）（dm）

skin\_finger=1095+460 #手指皮肤厚度（um）

TFO=388/560\*skin\_finger/100000 #手指毛囊厚度（um-dm）

AEXP=20/100 #暴露皮肤面积（cm2- dm2）

FEXP=0.01 #暴露皮肤中毛囊面积分数（1-FEXP为角质层面积分数）

add\_peroid=1/60 #涂抹化学物时长（h）（接触充分浓度化学物，引入外暴露Rdose持续时间，到达add\_period后停止接触擦拭纸，停止外暴露引入，即dose=0）

exp\_peroid=1 #暴露化学物时长（h）（化学物被涂抹后，皮肤表面接触外暴露持续时间，到达exp\_period后清洗皮肤，停止暴露，即SSD被清空）

VWELL=AEXP\*0.01 #暴露皮肤表面沉积体积（面积×厚度，L）

VTSC = AEXP \* TSC # 暴露皮肤角质层体积（面积×厚度，L）

VTVE = AEXP \* TVE # 暴露皮肤活性表皮层体积（面积×厚度，L）

VTFO=AEXP\*FEXP\*TFO #暴露皮肤毛囊体积（面积×厚度，L）

#皮肤暴露场景2：个人护理产品（PCPs）前臂暴露#

BSA= 1.6\*100 #人体皮肤表面积（m2-dm2）

epi\_forarm=1000 #前臂表皮厚度（um）

TSC = 50/100000 #前臂角质层厚度（um-dm）

TVE = (epi\_forarm-15)/100000 #前臂活性表皮层厚度（um-dm）

SCDX = TSC / 10 #角质层亚层厚度（分为11层，每层厚度为scdx）（dm）

skin\_forearm=1050 #前臂皮肤厚度（um）

TFO=388/560\*skin\_forearm/100000 #前臂毛囊厚度（um-dm）

AEXP=0.9\* BSA #暴露皮肤面积（dm2）

FEXP=0.01 #暴露皮肤中毛囊面积分数（1-FEXP为角质层面积分数）

add\_peroid1=1/60 #涂抹化学物时长（h）

exp\_peroid1=12 #暴露化学物时长（h）

VWELL=AEXP\*0.01 #暴露皮肤表面沉积体积（面积×厚度，L）

VTSC = AEXP \* TSC # 暴露皮肤角质层体积（面积×厚度，L）

VTVE = AEXP \* TVE # 暴露皮肤活性表皮层体积（面积×厚度，L）

VTFO=AEXP\*FEXP\*TFO #暴露皮肤毛囊体积（面积×厚度，L）

ABS=0.2828\*0.9618 #TP暴露吸收系数（TP转移到手指、再被吸收）

ABS1=0.6 #PCP暴露吸收系数

HSCVE=195.12 #角质层-表皮分配系数

HFOWell= 64.6 #皮肤表面沉积-毛囊分配系数

HSCwell=HFOWell #皮肤表面沉积-角质层分配系数

**DSC = 23.4E-9 #角质层中的有效扩散系数（cm2/h- dm2）**

**PFO= 105.5E-5 #毛囊的渗透系数（cm/h- dm）**

**u1=5.7E-5 #由脱屑而向皮肤表面转移的速度（cm/min）**

#三、暴露输入设置（f1、f2）##################################################

# ++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++

# Dosing Parameters (dermal) 经皮暴露（分为TP和PCP暴露，TP暴露一日一次，每次间隔24h。PCP暴露一日2次，每次间隔12h。共计暴露4天。）

DOSE= 1\*bw/MWBPA\*1000\*1000 #BPA暴露量

DOSE\_d=DOSE\*ABS #TP暴露BPA量

DOSE\_d1=DOSE\*ABS1 #PCP暴露BPA量

add\_peroid=1/60 #TP涂抹化学物时长（h）（接触充分浓度化学物，引入外暴露Rdose持续时间，到达add\_period后停止接触擦拭纸，停止外暴露引入，即dose=0）

exp\_peroid=1 #TP暴露化学物时长（h）（化学物被涂抹后，皮肤表面接触外暴露持续时间，到达exp\_period后清洗皮肤，停止暴露，即SSD被清空）

add\_peroid1=1/60 #PCP涂抹化学物时长（h）

exp\_peroid1=12 #PCP暴露化学物时长（h）

# ++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++

# Dermal uptake from thermal paper 1（TP暴露，与擦拭纸接触add\_peroid后停止接触；暴露exp\_peroid后洗手指，停止暴露）

#Day 1（0h暴露1次）

t0.D <- 0 # time points at which dosing starts

t1.D <- t0.D + exp\_peroid # time at which dosing occurs

t0.D2 <- 0

t1.D2 <- t0.D2 + add\_peroid # time at which dosing occurs

#Day 2（24h暴露1次）

#Dermal uptake from thermal paper 1

t0.D5 <- 24 # time points at which dosing starts

t1.D5 <- t0.D5 + exp\_peroid # time at which dosing occurs

t0.D6 <- 24

t1.D6 <- t0.D6 + add\_peroid # time at which dosing occurs

#Day 3

#Dermal uptake from thermal paper 1

t0.D9 <- 48 # time points at which dosing starts

t1.D9 <- t0.D9 +exp\_peroid# time at which dosing occurs

t0.D10 <- 48

t1.D10 <- t0.D10 + add\_peroid

#Day 4

#Dermal uptake from thermal paper 1

t0.D13 <- 72 # time points at which dosing starts

t1.D13 <- t0.D13 +exp\_peroid #

t0.D14 <- 72

t1.D14 <- t0.D14 + add\_peroid #

# Dermal uptake from PCPs 1# Dermal uptake from PCPs 1（PCP暴露，与PCP接触add\_peroid1后停止接触；暴露exp\_peroid1后洗手臂，停止暴露）

# Day 1（0、12h暴露）

t0\_D <- 0 # time points at which dosing starts

t1\_D <- t0\_D + exp\_peroid1 # time at which dosing occurs

t0\_D2 <- 0

t1\_D2 <- t0\_D2 + add\_peroid1

t0\_D3 <- 12

t1\_D3 <- t0\_D3 + exp\_peroid1

t0\_D4 <- 12

t1\_D4 <- t0\_D4 + add\_peroid1

# Day 2（24、36h暴露）

t0\_D5 <- 24

t1\_D5 <- t0\_D5 + exp\_peroid1

t0\_D6 <- 24

t1\_D6 <- t0\_D6 + add\_peroid1

t0\_D7 <- 36

t1\_D7 <- t0\_D7 + exp\_peroid1

t0\_D8 <- 36

t1\_D8 <- t0\_D8 + add\_peroid1

# Day 3

t0\_D9 <- 48

t1\_D9 <- t0\_D9 + exp\_peroid1

t0\_D10 <- 48

t1\_D10 <- t0\_D10 + add\_peroid1

t0\_D11 <- 60

t1\_D11<- t0\_D11 + exp\_peroid1

t0\_D12 <- 60

t1\_D12 <- t0\_D12 + add\_peroid1

# Day 4

t0\_D13 <- 72

t1\_D13<- t0\_D13 + exp\_peroid1

t0\_D14 <- 72

t1\_D14 <- t0\_D14 + add\_peroid1

t0\_D15 <- 84

t1\_D15<- t0\_D15 + exp\_peroid1

t0\_D16 <- 84

t1\_D16 <- t0\_D16 + add\_peroid1

##控制何时存在经皮暴露

#何时存在TP暴露（有无洗去）

if(t<=t1.D && t>=t0.D){**onoff.D**=1} else{**onoff.D**=0}

if(t<=t1.D5 && t>=t0.D5){**onoff.D5**=1} else{**onoff.D5**=0}

if(t<=t1.D9 && t>=t0.D9){**onoff.D9**=1} else{**onoff.D9**=0}

if(t<=t1.D13 && t>=t0.D13){**onoff.D13**=1} else{**onoff.D13**=0}

#何时存在TP接触

if(t<=t1.D2 && t>=t0.D2){**onoff.D2**=1} else{**onoff.D2**=0}

if(t<=t1.D6 && t>=t0.D6){**onoff.D6**=1} else{**onoff.D6**=0}

if(t<=t1.D10 && t>=t0.D10){**onoff.D10**=1} else{**onoff.D10**=0}

if(t<=t1.D14 && t>=t0.D14){**onoff.D14**=1} else{**onoff.D14**=0}

#何时存在PCP暴露（有无洗去）

if(t<=t1\_D && t>=t0\_D){**onoff\_D**=1} else{**onoff\_D**=0}

if(t<=t1\_D3 && t>=t0\_D3){**onoff\_D3**=1} else{**onoff\_D3**=0}

if(t<=t1\_D5 && t>=t0\_D5){**onoff\_D5**=1} else{**onoff\_D5**=0}

if(t<=t1\_D7 && t>=t0\_D7){**onoff\_D7**=1} else{**onoff\_D7**=0}

if(t<=t1\_D9 && t>=t0\_D9){**onoff\_D9**=1} else{**onoff\_D9**=0}

if(t<=t1\_D11 && t>=t0\_D11){**onoff\_D11**=1} else{**onoff\_D11**=0}

if(t<=t1\_D13 && t>=t0\_D13){**onoff\_D13**=1} else{**onoff\_D13**=0}

if(t<=t1\_D15 && t>=t0\_D15){**onoff\_D15**=1} else{**onoff\_D15**=0}

#何时存在PCP接触

if(t<=t1\_D2 && t>=t0\_D2){**onoff\_D2**=1} else{**onoff\_D2**=0}

if(t<=t1\_D4 && t>=t0\_D4){**onoff\_D4**=1} else{**onoff\_D4**=0}

if(t<=t1\_D6 && t>=t0\_D6){**onoff\_D6**=1} else{**onoff\_D6**=0}

if(t<=t1\_D8 && t>=t0\_D8){**onoff\_D8**=1} else{**onoff\_D8**=0}

if(t<=t1\_D10 && t>=t0\_D10){**onoff\_D10**=1} else{**onoff\_D10**=0}

if(t<=t1\_D12 && t>=t0\_D12){**onoff\_D12**=1} else{**onoff\_D12**=0}

if(t<=t1\_D14 && t>=t0\_D14){**onoff\_D14**=1} else{**onoff\_D14**=0}

if(t<=t1\_D16 && t>=t0\_D16){**onoff\_D16**=1} else{**onoff\_D16**=0}

f1(t)=DOSE\_d/(add\_peroid) \***onoff.D2**+DOSE\_d/(add\_peroid) \***onoff.D6**+

DOSE\_d/(add\_peroid) \***onoff.D10**+DOSE\_d/(add\_peroid) \***onoff.D14**+

DOSE\_d1/add\_peroid1\***onoff\_D2**+ DOSE\_d1/add\_peroid1\***onoff\_D4**+

DOSE\_d1/add\_peroid1\***onoff\_D6**+ DOSE\_d1/add\_peroid1\***onoff\_D8**+

DOSE\_d1/add\_peroid1\***onoff\_D10**+ DOSE\_d1/add\_peroid1\***onoff\_D12**+

DOSE\_d1/add\_peroid1\***onoff\_D14**+ DOSE\_d1/add\_peroid1\***onoff\_D16**

#不同时间，是否有TP和PCP接触，使得皮肤是否有外来暴露的输入值

#++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++

# Dosing Parameters (oral) 经口暴露（一日三次，每次间隔6h，共暴露4d）

#++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++

##暴露量

D.o <- 500/3 # (ug/d)

dose.O <- D.o/MWBPA # (nmol/kg/d)

period.O <- 3/60 # 暴露持续时间（h）

koa <- dose.O/period.O #暴露速度（nmol/h）

#Day 1（0、6、12h暴露，分别持续period.O小时）

#Oral Dosing 1

t0.O <- 0

t1.O <- t0.O + period.O

#Oral Dosing 2

t0.O2 <- 6 # time points at which dosing starts

t1.O2 <- t0.O2 + period.O # time at which dosing occurs

#Oral Dosing 3

t0.O3 <- 12 # time points at which dosing starts

t1.O3 <- t0.O3 + period.O # time at which dosing occurs

#Day 2（24、30、36h暴露，分别持续period.O小时）

#Oral Dosing 1

t0.O4 <- 24 # time points at which dosing starts

t1.O4 <- t0.O4 + period.O # time at which dosing occurs

#Oral Dosing 2

t0.O5 <- 30 # time points at which dosing starts

t1.O5 <- t0.O5 + period.O # time at which dosing occurs

#Oral Dosing 3

t0.O6 <- 36

t1.O6 <- t0.O6 +period.O

#Day 3

t0.O7<-48

t1.O7<-t0.O7+ period.O

t0.O8<-54

t1.O8 <-t0.O8+ period.O

#Oral Dosing 3

t0.O9<-60

t1.O9<-t0.O9+period.O

#Day 4

#Oral Dosing 1

t0.O10 <- 72

t1.O10 <- t0.O10+ period.O #

t0.O11<- 78 #

t1.O11<- t0.O11 + period.O

t0.O12 <- 84

t1.O12 <- t0.O12 + period.O

if(t<=t1.O && t>=t0.O){**onoff.O**=1} else{**onoff.O**=0}

if(t<=t1.O2 && t>=t0.O2){**onoff.O2**=1} else{**onoff.O2**=0}

if(t<=t1.O3 && t>=t0.O3){**onoff.O3**=1} else{**onoff.O3**=0}

if(t<=t1.O4 && t>=t0.O4){**onoff.O4**=1} else{**onoff.O4**=0}

if(t<=t1.O5 && t>=t0.O5){**onoff.O5**=1} else{**onoff.O5**=0}

if(t<=t1.O6 && t>=t0.O6){**onoff.O6**=1} else{**onoff.O6**=0}

if(t<=t1.O7 && t>=t0.O7){**onoff.O7**=1} else{**onoff.O7**=0}

if(t<=t1.O8 && t>=t0.O8){**onoff.O8**=1} else{**onoff.O8**=0}

if(t<=t1.O9 && t>=t0.O9){**onoff.O9**=1} else{**onoff.O9**=0}

if(t<=t1.O10 && t>=t0.O10){**onoff.O10**=1} else{**onoff.O10**=0}

if(t<=t1.O11 && t>=t0.O11){**onoff.O11**=1} else{**onoff.O11**=0}

if(t<=t1.O12 && t>=t0.O12){**onoff.O12**=1} else{**onoff.O12**=0}

#何时存在经口暴露

f2(t)=koa\***onoff.O** + koa\***onoff.O2** + koa\***onoff.O3** +

koa\***onoff.O4** + koa\***onoff.O5** + koa\***onoff.O6** + koa\***onoff.O7** + koa\***onoff.O8** +

koa\***onoff.O9** + koa\***onoff.O10** + koa\***onoff.O11** + koa\***onoff.O12**

#经口暴露摄入量计算