**双酚类物质的PBTK模型微分方程代码**

**——与陈老师讨论材料**

在此前交流中，确认了将X1-X9合并、X10-X28分别迭代计算的方式首先构建微分方程迭代求解版本的双酚类物质PBTK模型。通过该模型是否可获得正常的结果来确认模型参数是否合适，以明确此前模型系统不稳定问题的原因。

故向陈老师提供附件1（双酚类物质的PBTK模型微分方程代码）作为考虑此方向的参考资料。

目前R语言运行结果显示：

Rplot40

图 单次暴露后血液中BPA浓度变化

结果显示，目前模型运算结果趋势正确（单次输入后一段时间达到峰值，随后逐渐变为0），且所有变量未出现负值。即目前模型运行的结果正确。

因而认为目前模型参数，即原本的参数矩阵无问题。原本的算法运行结果出现负值可能是由于其他问题如矩阵中数量级较高或时间间隔t仍不够短导致。需进一步排查，还需与陈老师讨论可能的方向。

2023年7月15日

章志淳

library(expm) #加载expm（计算矩阵指数）包

start1 <- Sys.time() #记录程序起始时间

para\_BP\_f <- read.csv("C:/Users/93438/Desktop/PBTK模型算法/R Code/para\_BP\_f.csv")

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 = as.numeric(para\_BP\_f[1,gender+1]) #心脏血液流速基本参数（L/min）

QliverC = as.numeric(para\_BP\_f[3,gender+1]) #肝脏血液流速基本参数（L/min）

QskinC =as.numeric(para\_BP\_f[6,gender+1]) #皮肤血液流速基本参数（L/min）

QgonadC=as.numeric(para\_BP\_f[2,gender+1]) #性腺血液流速基本参数（L/min）

QfatC = as.numeric(para\_BP\_f[4,gender+1]) #脂肪血液流速基本参数（L/min）

QbrainC <- as.numeric(para\_BP\_f[5,gender+1]) #大脑血液流速基本参数（L/min）

QmuscleC <-as.numeric(para\_BP\_f[7,gender+1]) #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 <-as.numeric(para\_BP\_f[8,gender+1]) #血浆体积基本参数（L/kg）

VfatC <- as.numeric(para\_BP\_f[9,gender+1]) #脂肪体积基本参数（L/kg）

VliverC <- as.numeric(para\_BP\_f[10,gender+1]) #肝脏体积基本参数（L/kg）

VbrainC <- as.numeric(para\_BP\_f[11,gender+1]) #大脑体积基本参数（L/kg）

VgonadC <-as.numeric(para\_BP\_f[13,gender+1]) #性腺体积基本参数（L/kg）

VskinC <- as.numeric(para\_BP\_f[12,gender+1]) #皮肤体积基本参数（L/kg）

VrichC <- as.numeric(para\_BP\_f[15,gender+1]) #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、引入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<- 58400 #肠道中BPA葡萄苷酸化的米氏常数Km（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）

ksigutg <- 711000 #肠道中BPA代谢的底物抑制常数（nmol）

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）

DOSE= 1\*bw/MWBPA\*1000\*1000 #经口BPA暴露量

DOSE\_d=1\*bw/MWBPA\*1000\*1000\*ABS #TP暴露BPA量

DOSE\_d1=DOSE\*ABS1 #PCP暴露BPA量

##经口暴露量

D.o <- 0 # (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）

###X1-X9系数矩阵####

a1=c(2,-1,0,0,0,0,0,0,0)

a2=c(-1,2,-1,0,0,0,0,0,0)

a3=c(0,-1,2,-1,0,0,0,0,0)

a4=c(0,0,-1,2,-1,0,0,0,0)

a5=c(0,0,0,-1,2,-1,0,0,0)

a6=c(0,0,0,0,-1,2,-1,0,0)

a7=c(0,0,0,0,0,-1,2,-1,0)

a8=c(0,0,0,0,0,0,-1,2,-1)

a9=c(0,0,0,0,0,0,0,-1,2)

A1\_9=rbind(a1,a2,a3,a4,a5,a6,a7,a8,a9)

a11=c(0,1,0,0,0,0,0,0,0)

a22=c(-1,0,1,0,0,0,0,0,0)

a33=c(0,-1,0,1,0,0,0,0,0)

a44=c(0,0,-1,0,1,0,0,0,0)

a55=c(0,0,0,-1,0,1,0,0,0)

a66=c(0,0,0,0,-1,0,1,0,0)

a77=c(0,0,0,0,0,-1,0,1,0)

a88=c(0,0,0,0,0,0,-1,0,1)

a99=c(0,0,0,0,0,0,0,-1,0)

A2\_9=rbind(a11,a22,a33,a44,a55,a66,a77,a88,a99)

A\_9=-DSC/SCDX/SCDX\*A1\_9+u1/2/SCDX\*A2\_9

AA\_9 <- solve(A\_9)

#c1 <- c(1,1,0,0)

#c2 <- c(1,1,1,0)

#c3 <- c(0,1,1,1)

#c4 <- c(0,0,1,1)

#cc <- rbind(c1,c2,c3,c4)

###初始值赋值####

X1\_9\_O=c(0,0,0,0,0,0,0,0,0)

X10\_O=0

X11\_O=0

X12\_O=0

X13\_O=0

X14\_O=0

X15\_O=0

X16\_O=0

X17\_O=0

X18\_O=0

X19\_O=0

X20\_O=0

X21\_O=0

X22\_O=0

X23\_O=0

X24\_O=0

X25\_O=0

X26\_O=0

X27\_O=0

X28\_O=0

conc <- c(0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0)

**###模型微分方程运算####**

for (t in seq(0, 4\*24, 0.005)){

if(t<=add\_peroid) {f1=DOSE\_d/(add\_peroid)} else {f1=0}

if(t<=0.1 && t>=0){f2=koa} else {f2=0}

if(t<=exp\_peroid){ON=1} else {ON=0}

Y1\_9=c((DSC/SCDX/SCDX\*HSCwell/VWELL-u1/2/SCDX\*HSCwell/VWELL)\*X11\_O,0,0,0,0,0,0,0,(DSC/SCDX/SCDX\*HSCVE/VTVE+u1/2/SCDX\*HSCVE/VTVE)\*X12\_O)

X1\_9=expm(A\_9\*0.005)%\*%X1\_9\_O+(expm(A\_9\*0.005)-diag(9))%\*%AA\_9%\*%Y1\_9

X1\_O=X1\_9[1]

X9\_O=X1\_9[9]

X10=exp((-PFO\*AEXP\*FEXP/VTFO/HFOWell-Qskin\*AEXP\*0.25/BSA/VTFO/pskin)\*0.005)\*X10\_O+((exp((-PFO\*AEXP\*FEXP/VTFO/HFOWell-Qskin\*AEXP\*0.25/BSA/VTFO/pskin)\*0.005))-1)/( -PFO\*AEXP\*FEXP/VTFO/HFOWell-Qskin\*AEXP\*0.25/BSA/VTFO/pskin)\*((PFO\*AEXP\*FEXP/VWELL)\*X11\_O+(Qskin\*AEXP\*0.25/BSA/Vplasma)\*X17\_O)

X11=(exp((-(DSC\*HSCwell/VWELL/SCDX-u1\*HSCwell/VWELL)\*AEXP\*(1-FEXP)-AEXP\*FEXP\*PFO/VWELL)\*0.005)\*X11\_O+

(exp((-(DSC\*HSCwell/VWELL/SCDX-u1\*HSCwell/VWELL)\*AEXP\*(1-FEXP)-AEXP\*FEXP\*PFO/VWELL)\*0.005)-1)/(-(DSC\*HSCwell/VWELL/SCDX-u1\*HSCwell/VWELL)\*AEXP\*(1-FEXP)-AEXP\*FEXP\*PFO/VWELL)\*((DSC\*AEXP\*(1-FEXP)/SCDX)\*X1\_O+(AEXP\*FEXP\*PFO/HFOWell/VTFO)\*X10\_O+ f1)\*ON

X12=exp(((-DSC\*HSCVE/VTVE/SCDX-u1\*HSCVE/VTVE)\*AEXP\*(1-FEXP)-Qskin\*AEXP\*0.75/BSA/VTVE/pskin)\*0.005)\*X12\_O+(exp(((-DSC\*HSCVE/VTVE/SCDX-u1\*HSCVE/VTVE)\*AEXP\*(1-FEXP)-Qskin\*AEXP\*0.75/BSA/VTVE/pskin)\*0.005)-1)/((-DSC\*HSCVE/VTVE/SCDX-u1\*HSCVE/VTVE)\*AEXP\*(1-FEXP)-Qskin\*AEXP\*0.75/BSA/VTVE/pskin)\*((DSC\*AEXP\*(1-FEXP)/SCDX)\*X9\_O+(Qskin\*AEXP\*0.75/BSA/Vplasma)\*X17\_O)

X13=exp(-(k0+ge)\*0.005)\*X13\_O+(exp(-(k0+ge)\*0.005)-1)/(-(k0+ge))\*f2

X14=exp((-Qskin\*(1-AEXP/BSA)/(Vskin-VTSC-VTVE-VTFO)/pskin)\*0.005)\*X14\_O+(exp((-Qskin\*(1-AEXP/BSA)/(Vskin-VTSC-VTVE-VTFO)/pskin)\*0.005)-1)/(-Qskin\*(1-AEXP/BSA)/(Vskin-VTSC-VTVE-VTFO)/pskin)\*((Qskin\*(1-AEXP/BSA)/Vplasma)\*X17\_O)

X15=exp((-Qfat/Vfat/pfat)\*0.005)\*X15\_O+(exp((-Qfat/Vfat/pfat)\*0.005)-1)/(-Qfat/Vfat/pfat)\*(Qfat/Vplasma\*X17\_O)

X16=exp((-Qgonad/Vgonad/pgonad)\*0.005)\*X16\_O+(exp((-Qgonad/Vgonad/pgonad)\*0.005)-1)/(-Qgonad/Vgonad/pgonad)\*(Qgonad/Vplasma\*X17\_O)

X17=exp((-QC/ Vplasma)\*0.005)\*X17\_O+(exp((-QC/Vplasma)\*0.005)-1)/(-QC/Vplasma)\*(((QC-kurinebpa)\*Qskin\*AEXP/BSA\*0.25/QC/VTFO/pskin)\*X10\_O+((QC-kurinebpa)\*Qskin\*AEXP/BSA\*0.75/QC/VTVE/pskin)\*X12\_O+((QC-kurinebpa)\*Qskin\*(1-AEXP/BSA)/QC/(Vskin-VTFO-VTSC-VTVE)/pskin)\*X14\_O+

((QC-kurinebpa)\*Qfat/QC/Vfat/pfat)\*X15\_O+((QC-kurinebpa)\*Qgonad/QC/Vgonad/pgonad)\*X16\_O+(QC-kurinebpa)\*Qbrain/QC/Vbrain/pbrain\*X18\_O+(QC-kurinebpa)\*Qrich/QC/Vrich/prich\*X19\_O+

(QC-kurinebpa)\*Qslow/QC/Vslow/pslow\*X20\_O+(QC-kurinebpa)\*Qliver/QC/Vliver/pliver\*X24\_O)

X18=exp((-Qbrain/Vbrain/pbrain)\*0.005)\*X18\_O+(exp((-Qbrain/Vbrain/pbrain)\*0.005)-1)/(-Qbrain/Vbrain/pbrain)\*(Qbrain/Vplasma\*X17\_O)

X19=exp((-Qrich/Vrich/prich)\*0.005)\*X19\_O+(exp((-Qrich/Vrich/prich)\*0.005)-1)/(-Qrich/Vrich/prich)\*(Qrich/Vplasma\*X17\_O)

X20=exp((-Qslow/Vslow/pslow)\*0.005)\*X20\_O+(exp((-Qslow/Vslow/pslow)\*0.005)-1)/(-Qslow/Vslow/pslow)\*(Qslow/Vplasma\*X17\_O)

X21=exp(-kGIing\*0.005)\*X21\_O+(exp(-kGIing\*0.005)-1)/(-kGIing)\*(vmaxgutg\*X23\_O/(enterocytes\*kmgutg+X23\_O+X23\_O\*X23\_O/enterocytes/ksigutg))

X22=exp(-kGIins\*0.005)\*X22\_O+(exp(-kGIins\*0.005)-1)/(-kGIins)\*(vmaxguts\*X23\_O/(enterocytes\*kmguts+X23\_O))

X23=exp(-k1\*0.005)\*X23\_O+(exp(-k1\*0.005)-1)/(-k1)\*(ge\*X13\_O-(vmaxgutg\*X23\_O/(enterocytes\*kmgutg+X23\_O+X23\_O\*X23\_O/enterocytes/ksigutg))-(vmaxguts\*X23\_O/(enterocytes\*kmguts+X23\_O)))

X24=exp((-Qliver/Vliver/pliver)\*0.005)\*X24\_O+(exp((-Qliver/Vliver/pliver)\*0.005)-1)/(-Qliver/Vliver/pliver)\*(k0\*X13\_O+Qliver/Vplasma\*X17\_O+k1\*X23\_O+kenterobpag\*X25\_O+kenterobpas\*X26\_O-vmaxliver\*X24\_O/(Vliver\*pliver\*kmliver+X24\_O)-vmaxlivers\*X24\_O/(Vliver\*pliver\*kmlivers+X24\_O))

X25=exp(-(EHRrate+k4\_IV+kenterobpag)\*0.005)\*X25\_O+(exp(-(EHRrate+k4\_IV+kenterobpag)\*0.005)-1)/(-(EHRrate+k4\_IV+kenterobpag))\*(met2g\*kGIing\*X21\_O+met2g\*vmaxliver\*X24\_O/(Vliver\*pliver\*kmliver+X24\_O))

X26=exp(-(EHRrate+k4\_IV+kenterobpas)\*0.005)\*X26\_O+(exp(-(EHRrate+k4\_IV+kenterobpas)\*0.005)-1)/(-(EHRrate+k4\_IV+kenterobpas))\*(met2s\*kGIins\*X22\_O+met2s\*vmaxlivers\*X24\_O/(Vliver\*pliver\*kmlivers+X24\_O))

X27=exp(-kurinebpag/(Vbodyg+10^(-34))\*0.005)\*X27\_O+(exp(-kurinebpag/(Vbodyg+10^(-34))\*0.005)-1)/(-kurinebpag/(Vbodyg+10^(-34)))\*(met1g\*kGIing\*X21\_O+EHRrate\*X25\_O+met1g\*vmaxliver\*X24\_O/(Vliver\*pliver\*kmliver+X24\_O))

X28=exp(-kurinebpas/(Vbodys+10^(-34))\*0.005)\*X28\_O+(exp(-kurinebpas/(Vbodys+10^(-34))\*0.005)-1)/(-kurinebpas/(Vbodys+10^(-34)))\*(met1s\*kGIins\*X22\_O+EHRrate\*X26\_O+met1s\*vmaxlivers\*X24\_O/(Vliver\*pliver\*kmlivers+X24\_O))

X1\_9\_O=X1\_9

X10\_O=X10

X11\_O=X11

X12\_O=X12

X13\_O=X13

X14\_O=X14

X15\_O=X15

X16\_O=X16

X17\_O=X17

X18\_O=X18

X19\_O=X19

X20\_O=X20

X21\_O=X21

X22\_O=X22

X23\_O=X23

X24\_O=X24

X25\_O=X25

X26\_O=X26

X27\_O=X27

X28\_O=X28

Xt <- c(X1\_9\_O,X10\_O,X11\_O,X12\_O,X13\_O,X14\_O,X15\_O,X16\_O,X17\_O,X18\_O,X19\_O,X20\_O,X21\_O,X22\_O,X23\_O,X24\_O,X25\_O,X26\_O,X27\_O,X28\_O)

conc <- cbind(conc,Xt)

}

end1 <- Sys.time() #记录结束时间

difftime(end1, start1, units = "sec") #计算运行时间

plot(conc[17,]) #作图展示

write.csv(conc,"t0005-new.csv") #导出数据