

生理毒代动力学模型在化学品生态风险评价中的应用

张书莹, 王中钰, 陈景文*

大连理工大学环境学院, 工业生态与环境工程教育部重点实验室, 大连 116024

* 联系人, E-mail: jwchen@dlut.edu.cn

2017-08-16 收稿, 2017-09-19 修回, 2017-09-19 接受, 2017-11-14 网络版发表

国家自然科学基金(21661142001, 21325729)和大连市高层次人才创新支持计划资助

摘要 环境化学品分布于生物特定器官或组织(如肝、肾)的靶点浓度, 是评价其毒性效应所需的关键信息. 受实验技术和条件等限制, 仅通过整体动物实验难以实现化学品生物体内靶点浓度的高通量获取. 生理毒代动力学(physiologically based toxicokinetics, PBTK)模型则可定量描述化学品在生物体内吸收、分布、代谢、排泄过程, 预测化学品在生物体内浓度随时间的变化, 关联化学品的环境暴露浓度及靶点浓度. PBTK模型可进一步用于体内(*in vivo*)-体外(*in vitro*)毒性测试数据的外推、生物的跨物种外推等, 在化学品生态风险评价与管理中发挥重要作用. 本文概述了PBTK模型的基本概念及构建PBTK的方法, 介绍了现有PBTK模型在化学品生态风险评价中的应用, 并对PBTK模型的发展趋势进行了展望.

关键词 靶点浓度, 毒性效应, 生理毒代动力学模型, 跨物种外推, 化学品风险评价

化学品风险评价的本质是比较化学品对生物或生态系统产生毒性效应的阈值剂量/浓度与实际暴露剂量/浓度之间的关系^[1]. 传统上, 常根据环境暴露浓度来评价化学品的毒性效应. 然而, 暴露在环境中的化学品未必能全部进入生物体内. 相比之下, 生物体内暴露浓度与化学品的吸收、代谢等过程相关, 更能直接反映化学品的毒性效应. 化学品的体内暴露浓度可通过活体(*in vivo*)动物实验测定, 但人类市场上使用的化学品超过14万种^[2], 面对种类、数量众多的化学品, 逐一测定这些物质在生物体内可能的暴露浓度, 成本高、耗时长, 违背动物伦理及动物实验“替代(replacement)、减量(reduction)、精细(refinement)”的3R原则^[3]. 并且, 实验手段仅能测定化学品在特定时间点的体内暴露浓度, 难以获得化学品在生物体内动力学方面的信息. 为解决上述问题, 需借助毒代动力学(toxicokinetics, TK)模型. 传统TK模型基于实验测定, 建立数学模型, 计算相应的毒代动力学参数

(如清除率、半减期和稳态表观分布容积等)^[4], 从而实现对化学品在生物体内毒代动力学过程的预测.

许多化学品表现出针对特定的细胞、组织或器官等生物靶点呈现的特异性毒性效应^[5]. 因此, 获取上述位点的“靶点浓度”, 有助于分析化学品对生物体的毒性作用机制^[6]. 仅通过实验手段测定化学品靶点浓度难度较大. 例如, 模式生物大型溞(*Daphnia magna*)其本身体型较小, 难以对其内部器官或组织进行分离和提取. 实验技术上的限制, 成为了活体动物实验研究内暴露分布的主要障碍^[4]. 此外, 在生态毒理学领域, 对于生态系统功能具有重要贡献的物种都值得关注, 但有限的财力物力限制了对更多样化物种的实验研究. 对于海洋哺乳动物(如鼠海豚 *Phocoena phocoena*、白鲸 *Delphinapterus leucas*)或人体等较难获得生物样本的动物, 通常根据其他物种(啮齿类)的数据外推, 物种生理结构及功能的差异让这种外推具有较大不确定性^[7]. 传统TK模型由于缺

引用格式: 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. 科学通报, 2017, 62: 4139–4150

Zhang S Y, Wang Z Y, Chen J W. Application of physiologically based toxicokinetics models in risk assessment of chemicals (in Chinese). Chin Sci Bull, 2017, 62: 4139–4150, doi: 10.1360/N972017-00886

乏生理学相关性,难以预测准确到靶点的内暴露浓度,也难以将预测结果外推至不同的暴露场景、暴露途径及物种^[4].因此,为实现更精准的化学品风险评价,需进行准确到组织、器官层次暴露浓度的定量,并尽可能多地涵盖关键生态物种.同时,如何关联化学品的环境暴露浓度和体内靶点浓度,也是对种类数量众多的化学品进行生态风险评价的一个瓶颈问题.生理毒代动力学(physiologically based toxicokinetics, PBTK)模型,则有望在解决这些问题中发挥重要作用.

PBTK模型起源于药学领域,早在20世纪30年代被用于研究药物在体内的摄取和分布过程^[8].PBTK模型遵循质量守恒定律,将生物体中具有生理、解剖学意义的组织/器官(如血液、肝、肾、脂肪组织等,亦称生物基质)抽象为独立的室(compartment),各室之间通过血液循环系统连接,进一步考虑化学品的物理化学及生物化学性质,对生物体吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)、排泄(excretion)化学品的过程(ADME)做出定量描述^[9].在20世纪80年代,PBTK模型逐渐被应用于毒理学领域,研究亲脂性化学品(如:多卤联苯、十氯酮、2,3,7,8-四氯二苯并呋喃等)的毒代动力学过程^[10,11].值得指出的是,药学领域和环境毒理学领域的PBTK模型,在模式生物、暴露途径、暴露剂量、暴露时间、建模目的等方面是有差别的,表1归纳了在药物研究和化学品研究领域建立的PBTK模型的区别.

化学品风险评价的核心目的是保障人体健康,因此早期研究中建立的PBTK模型大多以陆生哺乳动物(如小鼠*Mus musculus*^[12]、大鼠*Rattus norvegicus*^[10,11,13,14]、猪*Sus scrofa domestica*^[15]、狗*Canis lupus familiaris*^[16]、猕猴*Macaca fascicularis*^[16]等)为实验的模式生物,根据实验获得的陆生哺乳动物的毒代动力学数据外推至人体.在这方面,PBTK模型可提供化学品外暴露浓度和体内靶点浓度的定量关联,进而减小跨物种外推过程的不确定性^[17].

近年来,化学品风险评价的范围逐渐扩大到生态领域,所构建的PBTK模型采用的模式生物逐渐多样化,从常见陆生哺乳动物扩展到海洋哺乳动物(如白鲸^[18]、鼠海豚^[19]、北极熊*Ursus maritimus*^[20])、飞禽类(如北美雀隼*Falco sparverius*^[21]、鸡*Gallus gallus domesticus*^[22])、鱼类等.目前建立的鱼体PBTK模型采用的模式鱼种众多(如虹鳟*Oncorhynchus mykiss*^[23]、黑头呆鱼*Pimephales promelas*^[24]、斑马鱼*Danio rerio*^[25]、斜齿鲃*Rutilus rutilus*^[26]、溪红点鲑*Salvelinus fontinalis*^[27]、湖红点鲑*Salvelinus namaycush*^[28]、青鳉鱼*Oryzias latipes*^[24]、罗非鱼*Oreochromis mossambicus*^[29]),研究的污染物种类涵盖传统持久性有机污染物(如农药^[9]、二噁英^[24])、重金属(如汞^[30]、铜^[31])以及近年来出现的新型有机污染物(如有机磷阻燃剂^[32]、雌激素类似物^[25])等,所构建的模型也能够对污染物进入鱼体的呼吸暴露^[23]、皮肤暴露^[33]和口腔暴露^[34]这三种主要暴露途径进行模拟.

综上,PBTK模型能够关联化学品外暴露水平(环境浓度)和体内相关靶器官浓度,预测化学品在生物基质中浓度随时间的变化,并能够反映生理参数变化(如反映物种差异)对污染物ADME过程的影响^[4],在污染物的水环境生态风险评价中发挥重要作用.本文重点针对水生生物鱼类,介绍PBTK模型的构建方法学、在化学品生态风险评价中的应用,并展望PBTK模型的发展需求,希望对PBTK模型的发展有所裨益.

1 PBTK模型的构建方法

PBTK模型的建立通常包括5个步骤^[35,36]: (1) 确定模型的整体结构, (2) 转化为数学模型, (3) 定义模型参数值, (4) 求解方程组, (5) 模型评价.

1.1 确定模型的整体结构

根据模型所要表征的问题,确定足以描述化学品在生物体内毒代动力学过程的基本要素,只在必

表1 PBTK模型在药物研究与化学品研究中的区别

Table 1 The difference of PBTK model between drug research and chemical research

研究领域	模式生物	暴露途径	暴露剂量	暴露时间	建模目的
药物	哺乳动物为主	口服、静脉注射、腹腔注射等	高剂量	短期	药物筛选、给药方案
化学品	哺乳动物、鱼类、飞禽类、两栖类等	摄食、呼吸(鳃、肺)、皮肤吸收等	低剂量	长期,环境浓度波动大	风险评价

要条件下增加模型复杂程度. 对给定的某化学品建立PBTK模型, 需考虑靶器官、摄入途径、代谢过程、化学品的亲脂性和质量守恒^[4].

通常可将靶器官作为单独的室考虑, 当化学品在靶器官中的积累或代谢与其他器官无明显差别时, 则不需单独考虑. 当生物体通过呼吸、消化道或皮肤摄入化学品时, 需分别将鳃/肺、胃肠道或皮肤列为单独的室. 当代谢器官(如肝、肾)显著影响化学品的整体动力学行为, 或该器官中化学品浓度随时间变化规律与其他器官有明显差异时, 需单独考虑. 对于亲脂性(正辛醇-水分配系数对数值 $\log K_{OW} > 3$)或超亲脂性($\log K_{OW} > 6$)化学品^[37], 需将脂肪作为单独的室处理; 而对于一些亲水性化学品(如甲醇、金属离子), 脂肪对其动力学行为影响很小, 不需单独考虑. 对于未单独列为室的组织或器官, 可将其作为一个整体考虑; 或根据血流供应程度, 将血流供应量大的组织作为“充分灌注室(richly perfused tissues)”, 血流量较少的组织则划为“非充分灌注室(poorly perfused tissues)”. 图1为鱼体PBTK模型基本结构示意图.

1.2 PBTK的数学模型

对所选定的各个室, 列出化学品ADME过程的质量守恒方程^[6]. 首先, 需确定外源性化学品在生物体与外界环境以及生物体内各组织/器官之间的分配是受流速(包括血液流速和外部介质流速)限制还是细胞膜的扩散限制. 一般地, 对于分子量较小和/或具有亲脂性的化学品, 以及体积较小或血流/质量比例较大的组织/器官, 可假设这类物质在两相之间的

分配瞬间达到平衡, 此时化学品的吸收分配受流速限制; 相反地, 扩散作用是限制分配的主要因素^[39].

化学品的吸收是指环境中的化学品穿过生物屏障进入血液循环系统的过程. 化学品通过呼吸暴露、皮肤暴露、口腔暴露进入生物体时, 生物屏障分别为肺泡/鳃^[13,23]、角质层^[14,33]、胃肠系统中的膜^[34,38].

鱼类通过呼吸作用摄取水中化学品时, 假设吸收过程受流速(血液或水的流速)限制, 鱼类动脉血中化学品浓度为^[23]

$$C_a = \frac{\min(Q_w, Q_c \cdot P_{bw}) \cdot \left(C_w - \frac{C_v}{P_{bw}} \right)}{Q_c} + C_v, \quad (1)$$

其中, C_a 为动脉血中化学品浓度(mg/L), C_v 为混合静脉血中化学品浓度(mg/L), C_w 为水中化学品浓度(mg/L), P_{bw} 为血液-水分配系数, Q_w 为有效呼吸容积(L/h), Q_c 为心输出量(L/h).

对于皮肤暴露, 当化学品的吸收受扩散限制时, 经皮肤吸收进入生物体中的化学品浓度可通过求解质量守恒微分方程^[14,33]获得:

$$\frac{dC_{sk}}{dt} = \frac{Q_{sk} \cdot (C_a - C_{vsk}) + K_p \cdot A \cdot [C_e - (C_{sk}/P_{se})]}{V_{sk}}, \quad (2)$$

其中, C_e 为环境中化学品浓度(mg/L, 当水中化学品通过皮肤渗透进入生物体时, C_e 为水中化学品浓度; 暴露在空气中的化学品通过皮肤进入体内, 则 C_e 指空气中化学品浓度), C_{sk} 为皮肤中化学品浓度(mg/L), C_{vsk} 为流出皮肤的静脉血中化学品浓度(mg/L), P_{se} 为皮肤-环境(如: 水、空气等)分配系数, Q_{sk} 为皮肤血流量(L/h), A 为皮肤暴露面积(dm²), K_p 为渗透系数(dm/h), V_{sk} 为皮肤体积(L).

化学品的口腔摄入通常遵循一级动力学过程^[34,38]:

$$\frac{dA_o}{dt} = K_o \cdot A_{stom}, \quad (3)$$

其中, K_o 指口腔吸收常数(h⁻¹), $\frac{dA_o}{dt}$ 指化学品在口腔中吸收速率(mg/h), A_{stom} 指胃中化学品的量(mg).

化学品通过吸收作用进入生物体之后, 会随血液分布到各组织/器官中. 分布是指代谢、储存、排泄器官对体循环中的化学品的摄取. 被吸收的化学品的稀释和分布程度由血液体积、组织体积以及蛋白结合程度等因素决定. 化学品在生物体内的分布过程主要受血流灌注影响时, 化学品的量与浓度梯度成

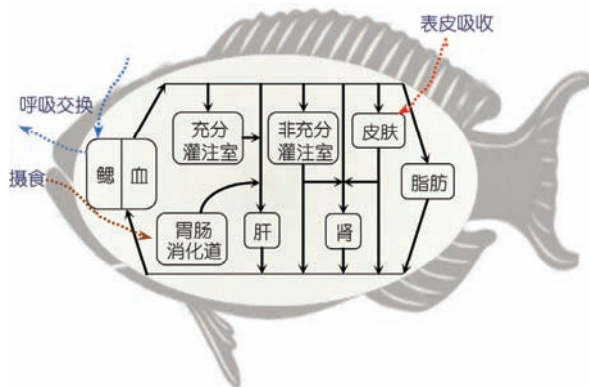


图1 (网络版彩色)鱼体PBTK模型的基本结构示意图. 修改自文献[23,33,38]

Figure 1 (Color online) Schematic diagram of the structure of fish PBTK model. Reproduced by Refs. [23,33,38]

正比^[6]:

$$\frac{dA_t}{dt} = Q_t \cdot (C_a - C_{vt}), \quad (4)$$

其中, A_t 指组织中化学品的量(mg), Q_t 指组织血流量(L/h), C_{vt} 指流出组织的静脉血中化学品浓度(mg/L).

分布过程主要受扩散速率限制^[6]时, 可用如下质量守恒方程式描述化学品在血液和组织/器官之间的分配行为:

$$\frac{dA_t}{dt} = PA_t \cdot \left(C_{vt} - \frac{C_t}{P_t} \right), \quad (5)$$

其中, PA_t 指质量转移系数(L/h), P_t 指组织-血液分配系数, C_t 指组织中化学品浓度(mg/L).

化学品随血液分布到代谢器官后, 会在代谢器官中发生代谢作用. 代谢是指生物相中的生物转化以及与外源性物质的结合. 化学品在生物体内的代谢过程可能遵循一级动力学、二级动力学或饱和动力学规律. 在一级动力学过程中, 代谢速率受化学品浓度限制; 当化学品浓度和辅因子浓度共同限制代谢速率, 代谢过程遵循二级动力学规律; 当代谢器官中的酶被底物饱和后, 代谢反应速率可用米氏方程表示. PBTK模型中描述代谢过程的方程^[4]如下:

$$\text{一级反应: } \frac{dA_{met}}{dt} = K_f \cdot C_{vt} \cdot V_t, \quad (6)$$

$$\text{二级反应: } \frac{dA_{met}}{dt} = K_s \cdot C_{vt} \cdot V_t \cdot C_{cf}, \quad (7)$$

$$\text{米氏反应: } \frac{dA_{met}}{dt} = \frac{V_{max} \cdot C_{vt}}{K_m + C_{vt}}, \quad (8)$$

其中, $\frac{dA_{met}}{dt}$ 指代谢速率(mg/h), K_f 指一级代谢常数(h^{-1}), K_s 指二级代谢常数(L/(mg h)), C_{cf} 指组织中辅因子的浓度(mg/L), V_t 指组织体积(L), V_{max} 指酶促反应最大速率(mg/h), K_m 指米氏常数(mg/L). 上述方程中代谢过程都是用化学品在静脉血中的浓度来描述, 并遵循“静脉平衡模型”^[4]. 假设代谢过程受血液流速限制, 这些方程可代入式(4)一同求解.

化学品在生物体内经过吸收、分布、代谢过程之后, 未被吸收的部分或代谢过程产生的代谢产物可能会通过排泄作用从系统循环中消除. 主要的排泄路径包括胆汁、排泄物、呼出气、呼出水和尿. 胆汁和排泄物的排泄速率取决于胆汁流速、转移和重吸收速率、化学品与/或其代谢产物的分子量. 对于随呼吸作用排出体外的化学物质^[40,41], PBTK模型通常用呼

吸速率、心输出量和血液-空气/水分配系数进行描述. 化学品通过鱼鳃排泄^[40]可表示为

$$C_{exp} = \frac{C_v}{P_{bw}}, \quad (9)$$

其中, C_{exp} 指排出水/空气中化学品浓度(mg/L).

尿排泄过程通常根据过滤、重吸收和分泌速率进行模拟^[4], 可用如下方程表示:

$$\frac{dF}{dt} = GFR \cdot C_u, \quad (10)$$

其中, F 指化学品滤过量(mg), GFR指肾小球滤过率(L/h), C_u 指未结合化学品浓度(mg/L).

化学品或其代谢产物在尿液中浓度变化率^[4]可表示为

$$\frac{dU}{dt} = U_o \cdot C_u, \quad (11)$$

其中, U_o 指尿排出量(L/h).

1.3 定义模型参数

模型的输入参数主要包括: 生理学参数、分配系数和生物化学反应速率常数. 生理学参数(如: 生物体质量、各组织体积、各组织血流量、心输出量等)可从数据库、文献中查得或通过实验测定. Brown等人^[42]根据前人研究, 汇编了小鼠、大鼠、猴、兔、狗和人等常见哺乳动物的生理参数参考值, 供PBTK建模者使用. 水生生物(如鱼)、飞禽等的生理参数的获取主要依赖于文献. 血液-水分配系数、血液-空气分配系数以及组织-血液分配系数的获取途径主要有3种: (1) 从重复给药的稳态毒代动力学数据中获取^[43], (2) 利用超滤、平衡透析、顶空法等^[44-48]技术从体外系统中获取, (3) 根据分子和生物学关键信息, 计算模拟得到. 类似地, 代谢参数(如 V_{max} , K_m)可通过分析体内毒代动力学数据获得, 也可对肝细胞、组织切片^[49-54]等进行体外实验测得. 不论是体内还是体外实验方法, 对于给定化学品, 代谢过程涉及到的都是同一种酶, 体外方法获得的 K_m 值可直接在PBTK模型中使用. 而对于 V_{max} , 体外实验测定的是小部分组织或细胞中的 V_{max} , 在描述真实肝脏代谢时, 需根据体内和体外系统中酶含量之间的差异, 将体外实验值扩展到整个肝脏(或合适的代谢组织)水平^[17,55]:

$$V_{max(in vivo)} = V_{max(in vitro)} \times \text{蛋白质浓度} \times \text{组织体积}. \quad (12)$$

其他与吸收、大分子结合以及排泄过程相关的模型参数可通过体内、体外实验方法或计算模拟得到.

1.4 求解方程组

PBTK模型模拟过程需要求解上述常微分方程组,通常借助软件来实现。目前已有相应的商业软件用于PBTK模型求解,包括专门为PBTK模拟而设计的软件包(专业型)以及一般的模拟软件包(通用型)^[35]。专业型PBTK模拟软件包(如Simcyp(www.simcyp.com), PK-Sim(www.systems-biology.com/products/pk-sim.html)和GastroPlus(www.simulations-plus.com))在模型构建时灵活性较小,软件已为用户提供了已建好的整体或部分模型,在使用时只需根据实际需要,将各部分模型进行组合或直接利用软件内部已建好的模型。这类软件包对用户的计算模拟经验要求较低。通用型模拟软件包(如R(<https://cran.r-project.org/web/packages/httk>), MATLAB(www.mathworks.com/products/matlab), ModelMaker(www.modelkinetix.com/modelmaker), Berkeley Madonna(www.berkeleymadonna.com)和acslX(www.acslX.com))在建模过程中的灵活度较高,模型的基本框架由建模者确定,软件为模型编码、常微分方程式的求解提供了程序语言,同时也要求一定的建模和编程技能。通过软件将模型方程组求解后,即可获得化学品在各室中浓度随时间的变化,初步完成模型的构建。

1.5 模型评价

一旦确定了模型结构、方程式、参数,并用模拟软件对模型进行编译之后,需对初步构建的模型的性能进行评价。模型评价包括模型确认和模型验证两方面。模型确认包括检查模型结构和参数的生物合理性,以及数学方程和模型编码的正确性。

对于PBTK模型的验证,存在多种方法,但尚未形成统一标准。总的来说,验证环节包括对模型预测结果准确性的验证和对模型不确定性、变异性和敏感性的分析。对预测结果的验证主要分为两类:一类是对浓度随时间变化趋势的验证,通过PBTK模型预测得到某个组织/器官中化学品的浓度随时间变化的曲线,与实验测定的各个时间点化学品的浓度值比较,观察变化趋势是否一致^[23,25,30];另一类是对平衡浓度的验证,通过比较计算得到的某组织/器官中一组化学品平衡态浓度的预测值与实验值的回归系数(R^2)和均方根误差(RMSE)来判断模型预测能力^[26]。模型参数不准确或结构不合理均可能导致预测结果不准确,在低剂量暴露的条件下表现得尤为明显。对

模型进行不确定性分析可获得参数误差对模型造成的定量影响,对模型进行变异性分析可以表征给定群体中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的变异性,模型的不确定性和变异性均可采用蒙特卡罗法、模糊模拟法和贝叶斯马尔可夫链蒙特卡罗模拟法等方法进行分析^[6,56]。敏感性分析可确定化学品在生物体内毒代动力学过程的主要影响参数。通常采用中央差分法,对模型中每个参数进行分析,例如在每次分析中将一个输入参数改变1%,其他参数保持不变,观察模型输出的变化幅度,计算敏感性系数^[6]。对模型进行不确定性、变异性以及敏感性分析有助于提高PBTK模型在化学物质风险评价中的可信度。在进行这些分析时,需确保模型结果及参数在合理的范围内或能反映真实的情况。

2 PBTK模型在化学品生态风险评价中的应用

PBTK模型能够整合化学品进入生物体后ADME过程的关键信息,关联化学品的外暴露浓度和靶点浓度,反映化学品在生物体内的动态变化过程。在化学品水生态风险评价中,PBTK模型主要有以下几个方面的应用。

2.1 *In vitro-in vivo*外推

传统毒理学测试方法是将实验动物暴露于高剂量的化学品中,观察暴露后的毒性效应,将结果外推至暴露于低剂量相同化合物的生物中,通过预测结果评价化学品风险。传统*in vivo*毒性测试方法存在耗时长、费用高、动物消耗量大、测试速度慢和外推不确定性等问题^[57]。近年来,毒性测试转向采用生物大分子、细胞系等作为受试靶标的*in vitro*测试方法。然而,根据*in vitro*测试终点进行化学品筛选,或将其作为毒性测试终点进行化学品生态风险评价时,无法考虑化学品在生物体内关键的毒代动力学因素(如生物利用度、清除率、蛋白结合率等)对*in vivo*毒性产生的影响。结合PBTK模型可将*in vitro*实验中测得的效应阈值与*in vivo*阈值进行有效关联,实现*in vitro-in vivo*外推。例如,Brinkmann等人^[58]根据水中化学品对鱼体半数效应浓度(EC_{50}),利用PBTK模型预测得到鱼体内*in vivo*水平的 EC_{50} 值,与*in vitro*水平的 EC_{50} 值进行拟合得到线性相关关系,在*in vivo*效应阈值缺失时,根据*in vitro*的效应阈值预测相应的*in vivo*效应阈

值,表明*in vitro*实验值与PBTK模型相结合时,能够替代鱼体*in vivo*实验. Wambaugh等人^[59]根据高通量(high-throughput, HT)获取的*in vitro*实验数据,建立HTPBTK模型,实现化学品靶点浓度的高通量获取,并证明除了一些生物富集能力高的化学品,将*in vitro*筛选中获取的具有生物活性的浓度转化为*in vivo*剂量的“反向剂量测定法(reverse dosimetry)”适用于大多数化学品. 然而,在进行*in vitro-in vivo*外推时,获取高质量的模型输入数据是PBTK模型在化学品生态风险评价中遇到的瓶颈问题.

2.2 跨物种外推

生态系统中物种众多,难以对生态系统中各物种逐一进行化学品生态风险评价,而PBTK模型能够为该问题提供一个解决方案. PBTK模型是基于生物的生理结构建立的一种数学模型,能够反映生物体生理学、解剖学方面的信息,根据实际需要,调整模型结构,改变模型输入参数,则可实现跨物种外推功能. 例如,Brinkmann等人^[26]根据鱼类生理结构相似的特性,在前人建立的虹鳟鱼、湖红点鲑和黑头呆鱼的PBTK模型基础上,通过调整模型输入参数,将模型外推至斑马鱼和斜齿鳊,建立跨物种的PBTK模型,实现了化学品暴露的跨物种外推. 在利用PBTK实现跨物种外推过程中,各物种的相应生理参数是建模过程中需要获得的关键信息.

2.3 表征风险评价指标

化学品的生物蓄积性评价是化学品生态风险评价中的重要内容. 水生生物富集因子(bioconcentration factor, BCF)可用于表征化学品的生物蓄积能力. BCF通常由鱼体暴露实验测定,也可利用定量构效关系(QSAR)模型进行预测. 虽然BCF的测试方法已相对成熟(如经济合作与发展组织测试导则305, OECD TG305),但存在实验周期长、面临动物伦理压力等问题. QSAR模型虽能实现BCF值的预测,却受限于特定的应用域. PBTK模型根据化学品的外暴露浓度预测生物体各组织/器官中的化学品随时间变化的浓度,为传统的风险评价指标提供了一种机理更为明晰的预测方法,不仅可求得BCF值,还可反映化学品在生物体内的动态分布过程. 生物放大因子(biomagnification factor, BMF)也可利用PBTK模型预测,如Nichols等人^[34]利用PBTK模型模拟四氯联苯在黑头

呆鱼和虹鳟鱼之间的生物放大作用,并研究BMF与化学品 $\log K_{ow}$ 之间的关系.

此外,通过调整PBTK模型参数,可分析化学品鱼体ADME过程的影响因素(如 $\log K_{ow}$ 值、鱼体生长或代谢速率). Brinkman等人^[60]利用PBTK模型研究了洪水期鱼类从再悬浮的沉积物中摄取污染物的过程,发现在洪水期,鱼的胆汁代谢水平提高、心输出量和有效呼吸容积增加是影响污染物吸收的关键因素. 特别地,结合跨物种的PBTK模型亦可实现化学品生物蓄积性的物种敏感性分析以及概率风险评价^[26].

2.4 预测化学品在生物不同生命阶段的暴露风险

在同一生物的不同生命阶段,化学品的暴露途径和对生物体造成的影响可能存在较大差异. 例如,在海洋哺乳动物(如海豚、鲸)的幼年时期,化学品主要通过母乳传递的方式进入生物体;而成年之后,化学品则可通过呼吸、皮肤、口腔暴露等途径进入生物体. 特别对于雌性个体,在妊娠期、分娩期和哺乳期,化学品在生物体内的ADME过程与其他时期有明显区别. 借助PBTK模型对生物体不同生命阶段化学品的暴露情况进行定量描述,有助于评价化学品在生物体整个生命周期内的暴露风险. Weijjs等人^[19]利用PBTK模型研究多氯联苯(PCB-153)在鼠海豚整个生命周期内的暴露. 幼年时期,PCB-153通过母乳进入幼年鼠海豚体内,断奶之后,摄食的鱼类为鼠海豚体内PCB-153的主要来源. 在雄性鼠海豚体内,PCB-153的浓度随年龄的增长而不断增加,而在雌性体内,妊娠和哺乳明显降低了PCB-153的体内浓度. 因此,通过PBTK模型的模拟,可分析化学品在不同性别、不同生命阶段的生物暴露行为特征,实现更为全面、准确的化学品生态风险评价.

水环境中化学品通常呈现低剂量长期暴露的特征,鱼体在对化学品进行吸收、分布、代谢等过程的同时,化学品也对鱼类的形态、行为等方面造成影响,导致鱼体PBTK模型中相应生理参数的改变. 此时继续使用正常(健康)状态下的鱼体生理参数进行模拟,可能导致模型预测结果与实际结果产生较大出入. 在进行化学品的长期/慢性毒性研究时,生物体的生理学参数信息可能与暴露时间呈现一定的函数关系,用随时间变化的函数关系代替传统上固定不变的参数能够更准确地模拟化学品在长期暴露条件下的

ADME行为。暴露过程中,水环境中的化学品浓度会随时间发生变化,化学品的特异性参数如分配系数也可能随之变化,Chen和Liao^[61]用各组织及血液中铜的浓度-时间曲线下面积(area under the curve, AUC)代替以往模型中采用的平衡态浓度,计算得到各组织的随时间变化的组织-血液分配系数,建立PBTK模型模拟铜在罗非鱼体内的动态积累过程。在建立针对生物不同生命阶段的暴露行为的PBTK模型时,应当注意生物生理学及暴露行为方面发生的变化,对PBTK模型的结构及参数进行适当调整,以提高模型预测能力。

2.5 建立生理毒代动力学/毒效动力学(PBTK/TD)模型

PBTK模型可定量描述污染物进入生物体后,各组织中污染物浓度随时间的变化。毒效动力学(toxicodynamics, TD)则研究化学品暴露与其引发的毒性效应之间的定量关系^[62],在药学领域, PBTK模型通常与TD模型结合,用于药物开发与评估^[63]。PBTK/TD模型能够全面反映污染物进入生物体之后,生物体对污染物的处置过程以及污染物对生物体造成的影响,近年来逐渐应用于化学品生态风险评价领域。Ling等人^[64]利用PBTK/TD模型预测砷在养殖的罗非鱼体内各器官中的暴露水平以及剂量效应关系,评价砷的生物富集能力及人体健康风险。Liao等人^[29]则将PBTK/TD模型与AUC模型相结合,预测砷在罗非鱼各靶器官中浓度和动态响应过程,为水环境生态风险评价提供了一种有效工具。Liu等人^[65]以扇贝(*Chlamys farreri*)为模式生物,苯并[a]芘为目标化合物建立PBTK/TD模型。PBTK模型用于预测各室中苯并[a]芘的浓度,TD模型借助生物标志物反映毒性效应,通过S型的效应模型关联化学品浓度和毒性效应,实现污染物在各器官中浓度预测和在消化腺中毒性效应的预测。在PBTK/TD模型构建过程中,如何将化学品的靶点浓度与其产生的毒性效应进行有效关联是需要重点关注的问题。

3 发展前瞻

以往PBTK模型研究主要集中于药物学领域,多采用啮齿类生物(如大鼠)为实验的模式生物,面向化学品风险评价(尤其生态风险评价)的PBTK模型研究还非常有限。针对当前研究中存在的不足,这里对

PBTK模型的发展做出如下展望。

3.1 发展面向可电离化合物的鱼体PBTK模型

近年来,药物和个人护理品(PPCPs)随废水持续不断地排放到水环境中,呈现出“假持久性”的特征^[66]。长期暴露在水中的PPCPs可能会对水生生物产生毒性效应。实验研究表明^[67,68],将鱼暴露在接近环境水体中PPCPs浓度的水中,鱼的摄食、求偶、躲避捕食者等能力会发生变化。PPCPs大多具有羧基、氨基、酚羟基等基团,在环境pH下容易发生电离。同时,水环境中pH会影响可电离化合物在水中的形态,而鱼类对电离形态和中性形态的化学品的摄取方式存在较大差异^[69]。现有鱼体PBTK模型主要研究中性形态的化学品的ADME行为,难以合理地描述电离形态化合物的毒代动力学过程,因此,也难以表征pH对可电离化学品吸收过程造成的影响。建立适用于在环境pH下易发生电离的化合物的PBTK模型,清晰表征鱼类对不同特性化学品摄取行为的差异,能够为规避暴露风险提供管控思路。

在鱼体PBTK模型构建过程中,模型输入参数匮乏是当前研究中存在的一个问题,其中,分配系数是制约鱼体PBTK模型发展的关键参数。分配系数(组织-血液、血液-水分配系数)决定了化学品进入生物体后在各组织中的分布。通过重复给药的稳态动力学实验数据获取分配系数,需进行大量动物实验,有违动物实验伦理;体外实验方法对操作要求较高且较难真实地反映化学品的体内分配行为,分配系数的获取逐渐转向采用计算模拟的方法,如QSAR模型^[70-75],根据关键的机理决定因素^[76-78](如正辛醇-水分配系数,正辛醇-空气分配系数,血液和组织中的中性脂质、磷脂和水含量)推导相应的机理方程,以及线性溶解能关系(LSER)模型^[79-86]等。鱼体PBTK模型中组织-血液和血液-水分配系数大多根据化合物的正辛醇-水分配系数、鱼体各组织/器官中的水和脂质含量,采用经验公式进行估算^[48],然而这类经验公式并不适用于可电离化合物。目前建立的预测化合物(包括可电离化合物和不可电离化合物)组织-血液分配系数的机理模型,这类模型主要面向于生理学参数比较齐全的哺乳动物,对于鱼类等生理学基础研究相对薄弱的物种,机理模型的应用受到很大程度的限制。而针对组织-血液分配系数建立的QSAR模型,训练数据多局限于中性/不可电离化合

物,且大多来源于大鼠等哺乳动物,不适用于预测具有极性、亲水性且在环境水体pH条件下易发生电离化合物的组织-血液分配系数,同时,将预测结果外推至鱼类时存在较大的不确定性,亟待发展适用于鱼类的分配系数预测模型。

类似地,目前鱼体PBTK模型中使用的生物化学反应速率常数(米氏常数、最大反应速率等)主要来源于药物学研究中哺乳动物的实验数据。在药物学研究中,大多采用高剂量暴露实验,而环境中化学品浓度一般较低,在低剂量暴露的情况下,生物体内参与代谢作用的酶的种类可能有所差异,代谢路径随之改变^[87]。采用高剂量暴露实验中获得生物化学反应速率常数可能导致PBTK模型对环境污染物质在鱼体内代谢过程预测不准确,同时,物种差异对代谢过程的影响也不容忽视。因此,这类参数的缺乏也是制约鱼体PBTK模型发展的重要因素之一。

3.2 发展面向生态系统关键物种的PBTK模型

目前面向化学品生态风险评价的PBTK模型主要以鱼类作为模式生物,而水生植物(如睡莲*Nymphaea tetragona*)、无脊椎动物(如紫贻贝*Mytilus edulis*、对

虾*Penacus orientalis*)等也是生态系统中的关键物种。富集于水生植物体内的污染物可通过食物链/网,转移到高营养级的生物中,发生生物放大作用,对高营养级生物产生毒害效应。研究污染物在植物体内的吸收、分布过程,针对植物建立相应的PBTK模型,有助于了解污染物在植物体内易于富集的部位,从而判断哪类污染物易通过水生植物转移至水生食物链/网中较高营养级的生物体内。贝类、虾类等无脊椎动物不仅是连接水生植物与鱼类等较高营养级生物的关键物种,也是人类重要的食材,研究污染物在这些生物体内的分布对于人体健康风险评价也具有重要意义。发展面向生态系统关键物种研究的PBTK模型可为化学品生态风险及人体健康风险评价提供新的评价手段。

值得注意的是,生态系统中物种众多,各物种生理结构各不相同,目前的PBTK模型主要面向脊椎动物建立,能否将脊椎动物PBTK模型应用于其他生物,在构建其他生物的PBTK模型时应当如何进行合理的区室划分,相应的模型参数如何获取等均为面向生态系统关键物种研究的PBTK模型中应当考虑的问题,需要在未来研究中解决。

参考文献

- 1 van Leeuwen C J, Vermeire T G. Risk Assessment of Chemicals: An Introduction. 2nd ed. Dordrecht: Springer, 2007
- 2 Geiser K, Edwards S. Global chemicals outlook—Toward sound management of chemicals. Nairobi: Kenya United Nations Environment Programme, 2013
- 3 Wang Z Y, Chen J W, Qiao X L, et al. Computational toxicology: Oriented for chemicals risk assessment (in Chinese). Sci Sin Chim, 2016, 46: 1–21 [王中钰, 陈景文, 乔显亮, 等. 面向化学品风险评价的计算(预测)毒理学. 中国科学: 化学, 2016, 46: 1–21]
- 4 Krishnan K, Peyret T. Physiologically Based Toxicokinetic (PBTK) Modeling in Ecotoxicology. In: Devillers J, eds. Ecotoxicology modeling. Boston, MA: Springer. 2009. 145–167
- 5 Wetmore B A, Wambaugh J F, Ferguson S S, et al. Integration of dosimetry, exposure, and high-throughput screening data in chemical toxicity assessment. Toxicol Sci, 2012, 125: 157–174
- 6 Krishnan K, Loizou G D, Spendiff M, et al. PBPK modeling: A primer. In: Krishnan K, Andersen M E, eds. Quantitative Modeling in Toxicology. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2010
- 7 Hartung T. Toxicology for the twenty-first century. Nature, 2009, 460: 208–212
- 8 Andersen M E. Development of physiologically based pharmacokinetic and physiologically based pharmacodynamic models for applications in toxicology and risk assessment. Toxicol Lett, 1995, 79: 35–44
- 9 Stadnicka J, Schirmer K, Ashauer R. Predicting concentrations of organic chemicals in fish by using toxicokinetic models. Environ Sci Technol, 2012, 46: 3273–3280
- 10 Clewell III H J, Robinan Gentry P, Covington T R, et al. Development of a physiologically based pharmacokinetic model of trichloroethylene and its metabolites for use in risk assessment. Environ Health Persp, 2000, 108: 283–305
- 11 Clewell A R, Clewell III H J. Development and specification of physiologically based pharmacokinetic models for use in risk assessment. Regul Toxicol Pharm, 2008, 50: 123–149
- 12 Lee S K, Qu Y C, Yang R S H. Comparison of pharmacokinetic interactions and physiologically based pharmacokinetic modeling of PCB-153 and PCB-126 in nonpregnant mice, lactating mice, and suckling pups. Toxicol Sci, 2002, 65: 26–34

- 13 Ramsey J C, Andersen M E. A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicol Appl Pharm*, 1984, 73: 158–175
- 14 McDougal J N, Jepson G W, Clewell III H J, et al. A physiological pharmacokinetic model for dermal absorption of vapors in the rat. *Toxicol Appl Pharm*, 1986, 85: 286–294
- 15 Zhu X, Huang L, Xu Y, et al. Physiologically based pharmacokinetic model for quinocetone in pigs and extrapolation to mequindox. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2017, 34: 192–210
- 16 Chen Y, Zhao K J, Liu F, et al. Prediction of deoxypodophyllotoxin disposition in mouse, rat, monkey, and dog by physiologically based pharmacokinetic model and the extrapolation to human. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 1–16
- 17 Nichols J W, Schultz I R, Fitzsimmons P N. *In vitro-in vivo* extrapolation of quantitative hepatic biotransformation data for fish. I. A review of methods, and strategies for incorporating intrinsic clearance estimates into chemical kinetic models. *Aquat Toxicol*, 2006, 78: 74–90
- 18 Hickie B E, Mackay D, Koning J D. Lifetime pharmacokinetic model for hydrophobic contaminants in marine mammals. *Environ Toxicol Chem*, 1999, 18: 2622–2633
- 19 Weijs L, Yang R S H, Covaci A, et al. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models for lifetime exposure to PCB-153 in male and female harbor porpoises (*Phocoena phocoena*): Model development and evaluation. *Environ Sci Technol*, 2010, 44: 7023–7030
- 20 Sonne C, Gustavson K, Riget F F, et al. Reproductive performance in east greenland polar bears (*Ursus maritimus*) may be affected by organohalogen contaminants as shown by physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modelling. *Chemosphere*, 2009, 77: 1558–1568
- 21 Nichols J W, Bennett R S, Rossmann R, et al. A physiologically based toxicokinetic model for methylmercury in female American kestrels. *Environ Toxicol Chem*, 2010, 29: 1854–1867
- 22 Henri J, Carrez R, Méda B, et al. A physiologically based pharmacokinetic model for chickens exposed to feed supplemented with monensin during their lifetime. *J Vet Pharmacol Therap*, 2016, 40: 1–13
- 23 Nichols J W, McKim J M, Andersen M E, et al. A physically based toxicokinetic model for the uptake and disposition of waterborne organic chemicals in fish. *Toxicol Appl Pharm*, 1990, 106: 433–447
- 24 Parhizgari Z, Li J. A physiologically-based pharmacokinetic model for disposition of 2,3,7,8-TCDD in fathead minnow and medaka. *Environ Toxicol Chem*, 2014, 33: 1064–1071
- 25 Péry A R R, Devillers J, Brochot C, et al. A physiologically based toxicokinetic model for the zebrafish *Danio rerio*. *Environ Sci Technol*, 2014, 48: 781–790
- 26 Brinkmann M, Schlechtriem C, Reininghaus M, et al. Cross-species extrapolation of uptake and disposition of neutral organic chemicals in fish using a multispecies physiologically-based toxicokinetic model framework. *Environ Sci Technol*, 2016, 50: 1914–1923
- 27 Nichols J W, Jensen K M, Tietge J E, et al. Physiologically based toxicokinetic model for maternal transfer of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in brook trout (*Salvelinus fontinalis*). *Environ Toxicol Chem*, 1998, 17: 2422–2434
- 28 Lien G J, McKim J M, Hoffman A D, et al. A physiologically based toxicokinetic model for lake trout (*Salvelinus namaycush*). *Aquat Toxicol*, 2001, 51: 335–350
- 29 Liao C M, Liang H M, Chen B C, et al. Dynamical coupling of PBPK/PD and AUC-based toxicity models for arsenic in tilapia(*Oreochromis mossambicus*) from blackfoot disease area in taiwan. *Environ Pollut*, 2005, 135: 221–233
- 30 Wang X, Wang W X. Physiologically based pharmacokinetic model for inorganic and methylmercury in a marine fish. *Environ Sci Technol*, 2015, 49: 10173–10181
- 31 Wang X, Wang W X. Homeostatic regulation of copper in a marine fish simulated by a physiologically based pharmacokinetic model. *Environ Pollut*, 2016, 218: 1245–1254
- 32 Wang G W, Du Z K, Chen H Y, et al. Tissue-specific accumulation, depuration, and transformation of triphenyl phosphate (TPHP) in adult zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Sci Technol*, 2016, 50: 13555–13564
- 33 Nichols J W, Mckim J M, Lien G J, et al. A physiologically based toxicokinetic model for dermal absorption of organic chemicals by fish. *Fund Appl Toxicol*, 1996, 31: 229–242
- 34 Nichols J W, Fitzsimmons P N, Whiteman F W. A physiologically based toxicokinetic model for dietary uptake of hydrophobic organic compounds by fish: II. Simulation of chronic exposure scenarios. *Toxicol Sci*, 2004, 77: 219–229
- 35 Khalil F, L  r S. Physiologically based pharmacokinetic modeling: Methodology, applications, and limitations with a focus on its role in pediatric drug development. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011: 907461
- 36 Niu Z G, Zang X. Research advances of the physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models and their applications in health risk assessment (in Chinese). *J Saf Environ*, 2015, 15: 30–34 [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. *安全与环境学报*, 2015, 15: 30–34]

- 37 Organization for Economic Co-operation and Development. OECD guidelines for the testing of chemicals, Test No.315 Bioaccumulation in sediment-dwelling benthic oligochaetes. 2008
- 38 Nichols J W, Fitzsimmons P N, Whiteman F W, et al. A physiologically based toxicokinetic model for dietary uptake of hydrophobic organic compounds by fish: I. Feeding studies with 2,2',5,5'-tetrachlorobiphenyl. *Toxicol Sci*, 2004, 77: 206–218
- 39 Ritschel W A, Banerjee P S. Physiological pharmacokinetic models: Principles, applications, limitations and outlook. *Method Find Exp Clin*, 1986, 8: 603–614
- 40 Erickson R J, Mckim J M. A simple flow-limited model for exchange of organic chemicals at fish gills. *Environ Toxicol Chem*, 1990, 9: 159–165
- 41 Andersen M E, Clewell III M L, Smith G F A, et al. Physiologically-based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. *Toxicol Appl Pharm*, 1987, 87: 185–205
- 42 Brown R P, Delp M D, Lindstedt S L, et al. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicol Ind Health*, 1997, 13: 407–484
- 43 Ballard P, Leahy D E, Rowland M. Prediction of *in vivo* tissue distribution from *in vitro* data. 3. Correlation between *in vitro* and *in vivo* tissue distribution of a homologous series of nine 5-n-alkyl-5-ethyl barbituric acids. *Pharm Res*, 2003, 20: 864–872
- 44 Endo S, Bauerfeind J, Goss K U. Partitioning of neutral organic compounds to structural proteins. *Environ Sci Technol*, 2012, 46: 12697–12703
- 45 Endo S, Escher B I, Goss K U. Capacities of membrane lipids to accumulate neutral organic chemicals. *Environ Sci Technol*, 2011, 45: 5912–5921
- 46 Endo S, Goss K U. Serum albumin binding of structurally diverse neutral organic compounds: Data and models. *Chem Res Toxicol*, 2011, 24: 2293–2301
- 47 Geisler A, Endo S, Goss K U. Partitioning of organic chemicals to storage lipids: Elucidating the dependence on fatty acid composition and temperature. *Environ Sci Technol*, 2012, 46: 9519–9524
- 48 Bertelsen S L, Hoffman A D, Gallinat C A, et al. Evaluation of $\log k_{ow}$ and tissue lipid content as predictors of chemical partitioning to fish tissues. *Environ Toxicol Chem*, 1998, 17: 1447–1455
- 49 Obach R S, Kalgutkar A S, Soglia J R, et al. Can *in vitro* metabolism-dependent covalent binding data in liver microsomes distinguish hepatotoxic from nonhepatotoxic drugs? An analysis of 18 drugs with consideration of intrinsic clearance and daily dose. *Chem Res Toxicol*, 2008, 21: 1814–1822
- 50 Bauman J N, Kelly J M, Tripathy S, et al. Can *in vitro* metabolism-dependent covalent binding data distinguish hepatotoxic from nonhepatotoxic drugs? An analysis using human hepatocytes and liver S-9 fraction. *Chem Res Toxicol*, 2009, 22: 332–340
- 51 Venkataraman H, den Braver M W, Vermeulen N P, et al. Cytochrome P450-mediated bioactivation of mefenamic acid to quinoneimine intermediates and inactivation by human glutathione S-transferases. *Chem Res Toxicol*, 2014, 27: 2071–2081
- 52 Kalgutkar A S, Taylor T J, Venkatakrishnan K, et al. Assessment of the contributions of CYP3A4 and CYP3A5 in the metabolism of the antipsychotic agent haloperidol to its potentially neurotoxic pyridinium metabolite and effect of antidepressants on the bioactivation pathway. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31: 243–249
- 53 Wang L Q, Falany C N, James M O. Triclosan as a substrate and inhibitor of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate-sulfotransferase and UDP-glucuronosyl transferase in human liver fractions. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32: 1162–1169
- 54 Schebb N H, Franze B, Maul R, et al. *In vitro* glucuronidation of the antibacterial triclocarban and its oxidative metabolites. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40: 25–31
- 55 Nichols J W, Fitzsimmons P N, Burkhard L P. *In vitro-in vivo* extrapolation of quantitative hepatic biotransformation data for fish. II. Modeled effects on chemical bioaccumulation. *Environ Toxicol Chem*, 2007, 26: 1304–1319
- 56 Bernillon P, Bois F Y. Statistical issues in toxicokinetic modeling: A bayesian perspective. *Environ Health Persp*, 2010, 108: 883–893
- 57 Collins F S, Gray G M, Bucher J R. Toxicology—Transforming environmental health protection. *Science*, 2008, 319: 906–907
- 58 Brinkmann M, Eichbaum K, Buchinger S, et al. Understanding receptor-mediated effects in rainbow trout: *In vitro-in vivo* extrapolation using physiologically based toxicokinetic models. *Environ Sci Technol*, 2014, 48: 3303–3309
- 59 Wambaugh J F, Wetmore B A, Pearce R, et al. Toxicokinetic triage for environmental chemicals. *Toxicol Sci*, 2015, 147: 55–67
- 60 Brinkmann M, Eichbaum K, Kammann U, et al. Physiologically-based toxicokinetic models help identifying the key factors affecting contaminant uptake during flood events. *Aquat Toxicol*, 2014, 152: 38–46
- 61 Chen W Y, Liao C M. Interpreting copper bioaccumulation dynamics in tilapia using systems-level explorations of pulsed acute/chronic exposures. *Ecotoxicology*, 2014, 23: 1124–1136
- 62 Borujerdi M. Pharmacokinetics and Toxicokinetics. New York: CRC Press, 2015. 1–37
- 63 Sharma R P, Schuhmacher M, Kumar V. Review on crosstalk and common mechanisms of endocrine disruptors: Scaffolding to improve PBPK/PD model of EDC mixture. *Environ Int*, 2017, 99: 1–14

- 64 Ling M P, Liao C M, Tsai J W, et al. A PBTK-TD modeling-based approach can assess arsenic bioaccumulation in farmed tilapia (*Oreochromis mossambicus*) and human health risks. *Integr Environ Asses*, 2005, 1: 40–54
- 65 Liu D, Pan L, Yang H, et al. A physiologically based toxicokinetic and toxicodynamic model links the tissue distribution of benzo[a]pyrene and toxic effects in the scallop *Chlamys farreri*. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014, 37: 493–504
- 66 Tanoue R, Nomiyama K, Nakamura H, et al. Uptake and tissue distribution of pharmaceuticals and personal care products in wild fish from treated-wastewater-impacted streams. *Environ Sci Technol*, 2015, 49: 11649–11658
- 67 Brodin T, Fick J, Jonsson M, et al. Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science*, 2013, 339: 814–815
- 68 Valenti T W, Gould G G, Berninger J P, et al. Human therapeutic plasma levels of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) sertraline decrease serotonin reuptake transporter binding and shelter-seeking behavior in adult male fathead minnows. *Environ Sci Technol*, 2012, 46: 2427–2435
- 69 Mckim J M, Erickson R J. Environmental impacts on the physiological mechanisms controlling xenobiotic transfer across fish gill. *Physiol Zool*, 1991, 64: 39–67
- 70 Béliveau M, Lipscomb J, Tardif R, et al. Quantitative structure-property relationships for interspecies extrapolation of the inhalation pharmacokinetics of organic chemicals. *Chem Res Toxicol*, 2005, 18: 475–485
- 71 Kamgang E, Peyret T, Krishnan K. An integrated QSPR-PBPK modelling approach for *in vitro-in vivo* extrapolation of pharmacokinetics in rats. *SAR QSAR Environ Res*, 2008, 19: 669–680
- 72 Zhang H B. A new nonlinear equation for the tissue/blood partition coefficients of neutral compounds. *J Pharm Sci*, 2004, 93: 1595–1604
- 73 Zhang H B. A new approach for the tissue-blood partition coefficients of neutral and ionized compounds. *J Chem Inf Model*, 2005, 45: 121–127
- 74 Zhang H B, Zhang Y L. Convenient nonlinear model for predicting the tissue/blood partition coefficients of seven human tissues of neutral, acidic, and basic structurally diverse compounds. *J Med Chem*, 2006, 49: 5815–5829
- 75 Nolte T M, Ragas A M J. A review of quantitative structure-property relationships for the fate of ionizable organic chemicals in water matrices and identification of knowledge gaps. *Environ Sci Proc Impacts*, 2017, 19: 221–246
- 76 Rodgers T, Leahy D, Rowland M. Physiologically based pharmacokinetic modeling 1: Predicting the tissue distribution of moderate-to-strong bases. *J Pharm Sci*, 2005, 94: 1259–1276
- 77 Rodgers T, Rowland M. Physiologically based pharmacokinetic modelling 2: Predicting the tissue distribution of acids, very weak bases, neutrals and zwitterions. *J Pharm Sci*, 2006, 95: 1238–1257
- 78 Peyret T, Poulin P, Krishnan K. A unified algorithm for predicting partition coefficients for PBPK modeling of drugs and environmental chemicals. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 249: 197–207
- 79 Abraham M H, Gola J M, Ibrahim A, et al. The prediction of blood-tissue partitions, water-skin partitions and skin permeation for agrochemicals. *Pest Manag Sci*, 2014, 70: 1130–1137
- 80 Abraham M H, Ibrahim A. Air to fat and blood to fat distribution of volatile organic compounds and drugs: Linear free energy analyses. *Eur J Med Chem*, 2006, 41: 1430–1438
- 81 Abraham M H, Ibrahim A. Blood or plasma to skin distribution of drugs: A linear free energy analysis. *Int J Pharm*, 2007, 329: 129–134
- 82 Abraham M H, Ibrahim A, Acree Jr W E. Air to brain, blood to brain and plasma to brain distribution of volatile organic compounds: Linear free energy analyses. *Eur J Med Chem*, 2006, 41: 494–502
- 83 Abraham M H, Ibrahim A, Acree Jr W E. Air to muscle and blood/plasma to muscle distribution of volatile organic compounds and drugs linear free energy analyses. *Chem Res Toxicol*, 2006, 19: 801–808
- 84 Abraham M H, Ibrahim A, Acree Jr W E. Air to liver partition coefficients for volatile organic compounds and blood to liver partition coefficients for volatile organic compounds and drugs. *Eur J Med Chem*, 2007, 42: 743–751
- 85 Abraham M H, Ibrahim A, Acree Jr W E. Air to lung partition coefficients for volatile organic compounds and blood to lung partition coefficients for volatile organic compounds and drugs. *Eur J Med Chem*, 2008, 43: 478–485
- 86 Abraham M H, Ibrahim A, Zhao Y, et al. A data base for partition of volatile organic compounds and drugs from blood/plasma/serum to brain, and an LFER analysis of the data. *J Pharm Sci*, 2006, 95: 2091–2100
- 87 Peyret T, Krishnan K. QSARs for PBPK modelling of environmental contaminants. *SAR QSAR Environ Res*, 2011, 22: 129–169

Summary for “生理毒代动力学模型在化学品生态风险评估中的应用”

Application of physiologically based toxicokinetics models in risk assessment of chemicals

ZHANG ShuYing, WANG ZhongYu & CHEN JingWen*

Key Laboratory of Industrial Ecology and Environmental Engineering, Ministry of Education, School of Environmental Science and Technology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China

* Corresponding author, E-mail: jwchen@dlut.edu.cn

External exposure concentrations were conventionally employed used to quantify toxicological effects of chemicals in their risk assessment. However, internal concentrations are more suitable for understanding the toxicological effects and conducting risk assessment. It is necessary for accurate risk assessment of chemicals to predict the internal exposure of chemicals from the external exposure, and to know distribution of chemicals in different target tissues/organs (e.g. liver, kidney) of organisms. Experimental determination can hardly get high-throughput acquisition of target concentrations due to analytical limitations and expensive cost for *in vivo* animal tests. Alternatively, physiologically based toxicokinetics (PBTK) models that can quantitatively predict absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) processes of chemicals in biota are particularly useful. PBTK models could be used to predict the target concentrations, and to relate the environmental exposure concentrations with the target concentrations.

Development of PBTK models can be divided into five steps. (1) Specify the general model structure. Portal of entry, target organ, lipophilicity and metabolism of chemicals are basic factors that should be considered. (2) Determine the set of ordinary differential equations representing the ADME processes of chemicals by the organism. All of these equations are mass balance equations. (3) Define model parameters, including physiological parameters, partition coefficients, biochemical rate constants and environment parameters. (4) Solve the ordinary differential equations with proper software. (5) Validate the model. Simulation results should be compared with corresponding experimental data to evaluate whether the model is accurate enough. Sensitivity, uncertainty and variability analysis should be performed to further optimize the model.

Originating as a tool for serving pharmaceutical industry, PBTK models are now used in risk assessment of chemicals. PBTK models can also relate the *in vivo* toxicity thresholds with the *in vitro* toxicity thresholds. The *in vitro-in vivo* extrapolation can facilitate the utilization of the vast volume of high-throughput *in vitro* data. Traditional *in vivo* tests only focus on a limited number of the diverse species residing within an ecosystem. PBTK models can provide a promising cross-species solution by establishing physiologically relevant models for various species. Besides, classical indicators for hazard assessment such as bioconcentration factors could be re-evaluated by PBTK models with upgraded accuracy and details. Furthermore, it is possible to simulate the risk of chemicals that exerted on organisms over the entire lifetime of organisms with a sequence of PBTK models representing different developmental stages of the species. The combination of PBTK models and toxicodynamics (TD) models, i.e. PBTK/TD models, can further realize the simulation of the dynamic distribution of xenobiotics as well as the effects simultaneously.

The power of PBTK models intended for ecological risk assessment of chemicals is yet to be fully exploited. Current PBTK models mainly apply to chemicals of neutral states. However, the molecular structures of many organic pollutants have carboxylic, phenolic groups, etc. Thus, these compounds can ionize under environmental pH conditions. A compound with different ionized states could possess different intake pathways. Thus, certain modifications of the mathematical form of the PBTK models are necessary. Another major obstacle is that the sophisticated parameters of PBTK models cannot be easily collected. Therefore, schemes for a high-throughput acquisition of the relevant parameters (e.g. quantitative structure-activity relationship models) would be highly useful. Furthermore, PBTK models should be extended to more species of ecological importance.

target tissue concentrations, toxic effect, physiologically based toxicokinetics models, cross-species extrapolation, risk assessment of chemicals

doi: 10.1360/N972017-00886