

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20250124002 CSTR: 32064.14.AJE.1673-5897.20250124002

张皓真, 于棋, 韩东晖, 等. 生理毒代动力学模型在纳米颗粒内暴露评估中的应用进展与挑战[J]. 生态毒理学报, 2025, 20(3): 107-121.

ZHANG H Z, YU Q, HAN D H, et al. The application progress and challenges of physiologically based toxicokinetic (PBTk) models in nanoparticle internal exposure assessment [J]. Asian journal of ecotoxicology, 2025, 20(3): 107-121.

生理毒代动力学模型在纳米颗粒内暴露评估中的应用进展与挑战

张皓真^{1,2}, 于棋^{2,*}, 韩东晖², 吴烨², 齐耀辉², 林诗颖², 黄河¹, 汪光^{2,#}

1. 长江大学化学与环境工程学院, 荆州 434023

2. 生态环境部华南环境科学研究所, 国家环境保护水环境模拟与污染控制重点实验室, 广州 510535

收稿日期: 2025-01-24 录用日期: 2025-03-05

摘要: 纳米颗粒因其独特的物理化学特性在工业、农业和医疗等领域得到了广泛应用, 然而其环境暴露及对生物体的毒性效应也引起了广泛的忧虑。纳米颗粒可通过多种途径进入生物体并可能导致健康风险, 因此准确预测其生物分布和毒代动力学过程至关重要。生理毒代动力学(physiologically based toxicokinetic, PBTk)模型为评估纳米颗粒在生物体内的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(excretion)(统称 ADME)以及毒性效应等过程提供了系统性的描述。本文综述了纳米颗粒 PBTk 模型的最新研究进展, 探讨了模型构建中 ADME 特性的定量描述、模型框架、参数确定及验证方法, 分析了当前面临的重要挑战: 研究对象的局限性、纳米颗粒的理化特性纳入有限、缺乏环境因子相关参数、通用性模型处于起步阶段。最后, 对纳米颗粒 PBTk 模型的发展提出展望。

关键词: 纳米颗粒; 生理学的毒代动力学模型; ADME 特性; 毒性评估

文章编号: 1673-5897(2025)3-107-15 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

The Application Progress and Challenges of Physiologically Based Toxicokinetic (PBTk) Models in Nanoparticle Internal Exposure Assessment

ZHANG Haozhen^{1,2}, YU Qi^{2,*}, HAN Donghui², WU Ye², QI Yaohui², LIN Shiyang², HUANG He¹, WANG Guang^{2,#}

1. College of Chemistry & Environmental Engineering, Yangtze University, Jingzhou 434023, China

2. State Environmental Protection Key Laboratory of Water Environmental Simulation and Pollution Control, South China Institute of Environmental Sciences, Ministry of Ecology and Environment, Guangzhou 510535, China

Received 24 January 2025 accepted 5 March 2025

Abstract: Nanoparticles have been widely used in industry, agriculture, and medicine due to their unique physicochemical properties. However, their environmental exposure and toxic effects on organisms have also caused widespread concern. Nanoparticles can enter organisms through a variety of ways, which may pose health risks. Therefore, it is crucial to accurately predict their biodistribution and toxicokinetics. Physiologically based toxicokinetic

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(22306129); 国家重点研发计划(2024YFF1306803); 广州市科技计划项目(2024A04J4991)

第一作者: 张皓真(1997—), 男, 硕士研究生, 研究方向为生态毒理学, E-mail: zhanghzzr@163.com

* 通信作者(Corresponding author), E-mail: q.yu@scies.org

共同通信作者(Co-corresponding author), E-mail: wangguang@scies.org

(PBTK) models provide a systematic description of the absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) and the toxic effects of nanoparticles in organisms. This review summarizes the latest research progress in nanoparticle PBTK models, and discusses the quantitative description of ADME characteristics in model construction, model frameworks, parameter determination, and validation methods. It also analyzes the current key challenges, including the limitations of research subjects, limited the inclusion of the physicochemical characteristics of nanoparticles, the lack of environmental factor-related parameters, and the fact that generalized models are still in the early stages. Finally, the article presents prospects for the development of nanoparticle PBTK models.

Keywords: nanoparticles; physiologically based toxicokinetic modeling; ADME characteristics; toxicity assessment

0 引言

根据 ISO 27687 标准^[1], 纳米颗粒被定义为“具有纳米尺度(1 ~ 100 nm)的颗粒, 通常具有特定的形状和化学性质, 且其物理和化学特性可能与较大尺寸的同类物质显著不同”。近年来, 纳米颗粒在电子、生物医学、制药、化妆品、能源、环境、催化以及材料应用等多个领域得到了广泛应用^[2-3]。然而, 其有意或无意排放到环境中的数量也不断增加, 据 Science 杂志报道, 每年约有 30 万 t 工程纳米颗粒排入环境各圈层中^[4]。多种介质的环境暴露可导致纳米颗粒在不同营养级生物体内产生富集与毒性效应^[5-6]。因此, 厘清纳米颗粒的生物分布及其在生物体内的动力学过程显得尤为重要。

纳米颗粒可以通过多种途径进入生物体内, 如食物摄取、呼吸、皮肤接触和静脉注射等^[7]。此外, 多项研究表明, 纳米颗粒能够被多种哺乳动物细胞摄取, 并穿过细胞膜^[8-9]。这一摄取过程通常通过内吞作用或专门的吞噬作用来实现。纳米颗粒进入细胞后, 储存在例如囊泡、线粒体这些位置处, 并产生毒性效应。从生物体层面, 会造成个体死亡、生长抑制、行为异常、免疫炎症和皮肤纤维化等效应; 从细胞层面, 则会造成氧化应激、抗氧化活性和细胞毒性等效应; 从分子层面上, 可造成功能性蛋白酶活性升高/降低、基因毒性、代谢组/转录组表达异常等效应^[10]。虽然纳米颗粒的体内暴露浓度可以通过活体动物实验测定, 但目前市场上使用的纳米颗粒种类已经达到数百种^[8]。面对如此众多的纳米颗粒, 逐一测定这些物质在生物体内的暴露浓度不仅成本高、耗时长, 还违反了动物伦理的“替代(replacement)、减量(reduction)、精细(refinement)”3R 原则^[9]。此外, 现有的实验方法只能在特定时间点测量纳米颗粒的体内浓度, 难以提供其在体内动态变化的完整信息, 从而限制了对其毒性效应的精准预测。

为解决上述问题, 可借助毒代动力学(toxicoki-

netics, TK)模型来预测污染物在生物体内的动态行为^[11]。传统的 TK 模型以实验测定为基础, 建立数学模型^[12-13]计算毒代动力学参数(例如半衰期、清除率和分布容积等), 从而实现对化合物在生物体内毒代动力学过程的预测^[11,14]。但是, 传统 TK 模型也缺乏生理学相关性, 无法准确地对靶点内暴露浓度进行预测, 难以将预测结果外推至不同的暴露场景、途径及物种^[15]。因此, 生理药代/毒代动力学(physiologically based pharmacokinetic/toxicokinetic, PBPK/TK, 下统称 PBTK)模型, 则可能在解决上述问题的过程中发挥重要作用。

PBTK 模型起源于药学领域, 最早在 20 世纪 30 年代被用于研究药物在体内的摄取和分布过程^[16]。PBTK 模型通常被设计为多室结构, 以微分方程的形式系统性地描述化学物质在生物体内的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(excretion)过程, 统称 ADME 过程。模型中每个模拟的室代表了生物体内的特定部分, 包括一组具有相似灌注特征的器官或组织(如低灌注速率的外周组织), 单个关键器官或组织(如肝脏或脾脏等), 甚至是器官内部更为精细的区域(如细胞内空间)。由此, PBTK 模型可帮助分析化学物质的 ADME 过程, 并深入了解不同器官/组织的外部暴露与内部暴露之间的关系。此外, 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^[17-18]。PBTK 建模和模拟已经成为预测小分子药物和纳米颗粒物的药代/毒代动力学的有力工具^[19-21]。

最早的纳米颗粒 PBTK 模型由学者在 2008 年建立, 他们针对小鼠静脉注射 QD705 后的毒代动力学行为进行了建模^[22]。此后, 随着对纳米颗粒生物行为的深入理解, 相关的研究在之后的 17 年间逐步增多。通过在 Web of Science 上以“PBTK OR PBPK”和“Nanoparticles”为关键词进行检索发现,

2008—2024 年,相关文献数量呈现逐年上升趋势(如图 1 所示,2020—2023 年 COVID-19 疫情期间除外),特别是在 2010 年后,纳米颗粒 PBTK 模型的研究进入了一个快速发展的阶段。近年来,纳米颗粒在生物医学领域的应用研究取得了显著进展,尤其是在细胞和组织剂量预测方面。以 2022 年 LIN 等^[23]的研究为例,其创新性地将纳米二氧化钛的体外实验数据和体内实验数据整合至统一的 PBTK 模型中。该研究不仅有效减少了动物实验频次,还显著提升了纳米颗粒体内行为预测的准确性,为纳米药物的理化性设计及其安全性评估提供了新的研究思路。在此基础上,深入探讨纳米药物在生物体内的 ADME 过程,根据模型预测纳米颗粒的毒性及其各种生物行为成为了研究的主要目的。因此,研究集中于与人类在生理和代谢方面相似的哺乳动物,特别是小鼠和大鼠,占比 98.3%。例如,LI 等^[24]于 2012 年建立了大鼠中不同含量单甲氧基聚乙二醇(mPEG)的共聚物(PLGA)纳米粒子的 PBTK 模型,但该模型仅适用于描述 PLGA-mPEG 纳米颗粒在大鼠体内的生物分布。该研究还指出,PLGA 纳米颗粒具有较高的肾脏清除率,而通过胆汁的排泄较少,这可能与纳米颗粒的特性有关,并且不同器官(如肾脏和肝脏)存在不同的排泄模式。QIN 等^[25]在 2010 年构建了小鼠脂质体纳米颗粒的 PBTK 模型。模型可以实时监测脂质体纳米颗粒在体内的分布状况,能及时准确地评估其稳定性、血液循环时间以及分布模式。但是,关于内暴露评估,其应用还是相对不足。此外,纳米颗粒具有独特的物理化学特性,其在体外会发生团聚和溶解现象,生物富集定量也存在

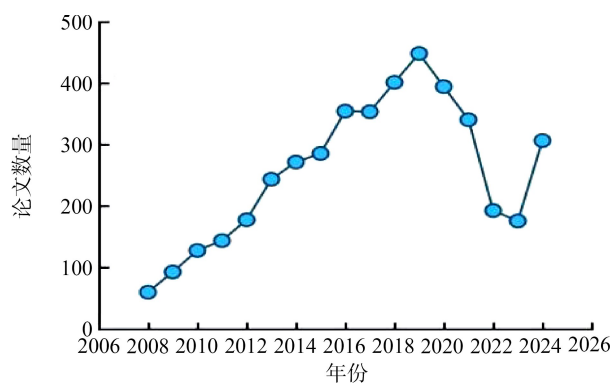


图1 2008—2024 年纳米颗粒 PBTK 模型相关研究论文数量统计图

Fig. 1 Statistics of research papers on nanoparticle PBTK models from 2008 to 2024

困难,体内转运机制尚不明确,所以相关的 PBTK 模型在文献中数量不多,能够依靠独立数据验证的模型更是稀少。因此,纳米颗粒的 PBTK 模型在应用上依旧存在不少挑战。本文旨在综述纳米颗粒 PBTK 模型的研究进展,从模型研究对象、纳米颗粒理化特性、构建时环境因子影响和模型通用性这 4 个方面,分析该模型在纳米颗粒内暴露中的应用进展、面临的挑战和未来研究展望。

1 纳米颗粒 PBTK 模型的构建过程与进展

相较于有机化学品及重金属,虽然纳米颗粒的 ADME 特征及 PBTK 模型参数存在显著差异,但是模型整体搭建过程相似。通常包括以下内容:(1)明确吸收、分布、代谢和排泄(ADME)特性;(2)构建模型结构(室和亚室);(3)定义模型方程;(4)定义模型参数;(5)求解方程组;(6)模型验证和优化^[26-27]。

1.1 明确纳米颗粒 ADME 过程

考虑纳米颗粒与生理系统之间的独特相互作用是构建 PBTK 模型的重要前提。已知化学品与重金属的 ADME 过程包括扩散、主动转运、酶代谢和排泄驱动。然而,纳米颗粒的生理过程可能要复杂得多,像血液中的调理作用、细胞吞噬、细胞识别与内化、酶降解以及物理性质的改变等都包含在内^[28]。

吸收方面,纳米颗粒的吸收方式与其尺寸、表面电荷、物质形态以及表面修饰密切相关;分布方面,纳米颗粒可以通过细胞膜或者经由和细胞表面受体的相互作用而进入靶细胞,从而实现其在靶器官和组织中的分布。此外,纳米颗粒在血液中的稳定性及其和血浆蛋白的相互作用也会影响其分布,这可能是纳米颗粒在某些器官和组织(如肝脏、脾脏等免疫相关器官)中累积;代谢方面,纳米颗粒在体内的代谢通常依靠体内的酶系统,这些酶可能让颗粒降解或者转化,释放出小分子。在细胞内部,纳米颗粒可能会通过内吞作用被细胞摄取,并在溶酶体中进一步降解,或者发生氧化还原反应,释放出金属离子之类的代谢产物;排泄方面,纳米颗粒的排泄和其大小、表面性质有关,较小的颗粒一般经肾脏排泄,而较大的颗粒则可能由胆汁或者单核吞噬细胞系统清除^[28-29]。因此,构建纳米颗粒 PBTK 模型时,需充分考虑其 ADME 特征,依据这些特征构建模型、设置参数,从而提高模型的预测性和准确性。

1.2 模型结构

PBTK 模型的结构一般是根据生物体的解剖学特点和生理生化特性进行划分和构建的。生物体被

划分为多个室,特定靶器官通常会作为独立的室进行建模,而其他器官或组织则根据其类似的 ADME 特性合并为一个或多个室。目前,常见的 PBTK 模型通常包含 5~24 个室(见表 1),一般会包括血液、肝脏、肾脏、肺、肌肉、脂肪等主要器官及组织。纳米颗粒的摄入途径是划分模型结构的关键因素(见图 2)。当纳米颗粒通过呼吸道或口腔进入体内时,腮腺、肺部和胃等应被分别划分为独立的室。例如 BACHLER 等^[30]的人体纳米银 PBTK 模型为呼吸摄入,因此包含肺、肝脏、肾脏等室。此外,他们的大鼠二氧化钛 PBTK 模型则是通过静脉注射摄入,因此血液被列为单独的室^[29]。CHEN 等^[31]建立的 ICR 小鼠纳米氧化锌 PBTK 模型考虑了呼吸摄入和口腔摄入 2 种摄入途径,因此分别将肺部和胃肠道作为一个独立的室,并包括血液、肝脏、肺、肾、脾、脑、心脏和尸体等其他室。值得注意的是,室的划分数量并非越细越好,过多的室会导致所需参数的增加,这不仅增加了参数获取的难度,也使模型预测变得复杂。

1.3 模型方程

通常, PBTK 模型方程需要考虑外源化合物在生物体内以及其与外界环境之间的分配是受血液流速限制,还是受细胞膜扩散过程限制,确定完之后,根据一级动力学、二级动力学等理论,通过质量守恒方程来描述纳米颗粒在体内的 ADME 行为^[32-33]。然而,近年来随着建模精度的提高,特别是在纳米颗粒与细胞膜相互作用、细胞内代谢过程建模这方面,单细胞水平的毒代动力学预测成为了研究的前沿领域^[34]。将细胞级别的动力学描述引入 PBTK 模型,

能够更精准地评估纳米颗粒的毒性、代谢与清除过程,尤其是细胞水平上的反应,这会进一步提升模型预测的安全性和准确性。

根据 PRICE 和 GESQUIERE^[35]的报道,他们将单颗粒定量分析与细胞动力学模拟相结合,精确地捕捉了纳米颗粒在体内的分布与转运过程。他们还将体外荧光分析法和细胞动力学模型相结合,并且直接获得了纳米颗粒与细胞膜的相互作用的速率常数(如吸附、解吸与内吞速率常数),但在传统 PBTK 模型中,这些参数通常需要根据经验或者假设进行估算。这些技术的应用使得单细胞水平的定量分析成为可能,并且克服了传统方法对群体数据的依赖性,更加精准地揭示了纳米颗粒的毒代动力学过程。例如,他们发现,细胞内部的量子点内吞过程长达 48 h,这与传统 PBTK 模型中短时间摄取的假设大相径庭。此外,尽管大部分量子点进入肝脏等组织,但真正被内吞的比例很低(如上皮细胞内吞的组织总剂量为 0.94%)^[35]。该建模涵盖了多个生理过程,包括跨内皮细胞层的转运、纳米颗粒与内皮细胞膜的相互作用以及细胞内的内吞与降解过程,涉及方程如下:

纳米颗粒首先通过间质细胞间隙进入目标组织,与内皮细胞膜的相互作用(吸附和解吸)。可表达为式(1)^[36-38]:

$$\frac{dC_v}{dt} = \frac{Q_t \cdot C_{luv}}{V_v} - \frac{(Q_t - Q_L) \cdot C_v}{V_v} - (1 - \alpha_v) \cdot \frac{Q_L \cdot C_v}{V_v} - k_{adendo} \cdot C_v + \frac{(k_{desendo} \cdot A_{mem})}{V_v} \quad (1)$$

式中: C_v 为血液中的纳米颗粒浓度($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$), V_v 为血管体积(L), Q_t 为组织中的血流量($\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$), C_{luv} 肺部浓度($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$), Q_L 为淋巴液流量($\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$), α_v 为血管反射系数,它描述了纳米颗粒通过血管内皮细胞间隙的能力(量纲为 1), k_{adendo} 为吸附速率常数(量纲为 1), $k_{desendo}$ 为解吸速率常数(量纲为 1), A_{mem} 为组织细胞膜的表面积(cm^2)。

在内皮层的运输完成后,纳米颗粒进入间质空间,并通过流量(如淋巴液流量)和体积来调整其在间质空间的浓度。可表达为式(2):

$$\frac{dC_{IS}}{dt} = (1 - \alpha_v) \cdot \frac{Q_L \cdot C_v}{V_{IS}} - k_{adendo} \cdot C_{IS} + k_{desendo} \cdot C_{mem} \quad (2)$$

式中: C_{IS} 为间质空间中的纳米颗粒浓度($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$), V_{IS} 为间质空间体积(L), C_{mem} 为细胞膜中的纳米颗粒浓度($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)。

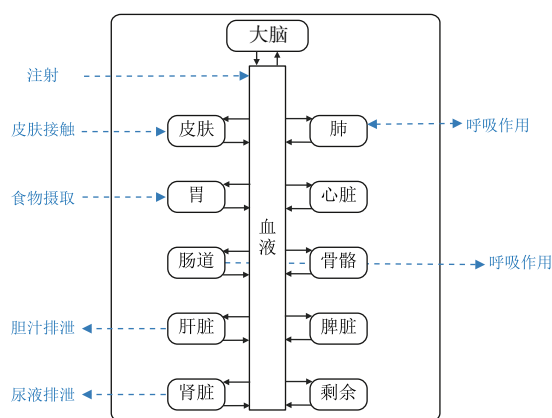


图2 大鼠纳米颗粒的 PBTK 模型基本结构示意图(图片修改自文献[29])

Fig. 2 The basic structural diagram of the PBTK model for nanoparticles in rats (Reproduced from reference [29])

表 1 纳米颗粒 PBTK 模型信息表
Table 1 Basic data sheet of nanoparticle PBTK models

纳米材料	生物种类	暴露途径	结构	参数	参数来源	敏感性分析	验证	模型特点	参考文献
表面标记有 ⁶⁴ Cu的脂质体	异种移植小鼠	静脉注射	4 室	分布体积、药物释放速率、血液循环半衰期、清除率等	通过 PET 成像和荧光成像测量的脂质体囊泡和总染料的组织分布数据	未提及	未提及	构建双重 PBTK 模型,应用于成像驱动的荧光物质与放射性标记脂质体囊泡	[25]
				组织分布系数、肝肺酶活性、血浆半衰期、内吞速率等	文献、希尔方程计算	对敏感性参数进行 10%、20%、50% 的变异性修改	未提及	模型参数具有时间依赖性,使用希尔方程计算不同时间的分配系数	[40]
碳纳米颗粒	人	吸入	24 室	肺吸收率、肺泡清除率、血液半衰期、清除率、组织分布系数等	文献、拟合估算	未提及	分配系数皆为估计,模型无法验证	首次基于人体结构构建 PBTK 模型,但缺乏参数支持	[58]
聚丙烯酰胺(PAA)纳米颗粒	大鼠	静脉注射	5 室	血流量、器官组织体积、血浆蛋白结合率、吸收速率常数、半衰期等	实验、拟合估算	未提及	未提及	建模过程中包含可饱和的单核吞噬细胞系统提取机制	[47]
不同含量的单甲氧基聚乙二醇的共聚物(PLGA)	大鼠	静脉注射	10 室	酶活性、血清生化指标、分布容积、剂量-反应关系等	文献、实验、多元回归方程计算	以组织-血浆分配系数(K_p)的 1% 相对变化分析曲线下面积(AUC)对不同模型参数的相对灵敏度	将组织分布的实验值和预测值进行比较	采用多变量回归分析评估纳米颗粒性质与其生物分布之间的定量关系	[44]
聚乙二醇包裹的聚丙烯酰胺	大鼠	静脉注射	10 室	血流量、纳米颗粒表面特性、血浆半衰期、清除率、转运速率、排泄速率等	文献(通用值)、实验	以 K_p 的 1% 相对变化分析 AUC 对不同模型参数的相对灵敏度	基于测量值与预测值的 $\log_{10}$ 转换结果,计算线性偏差与决定系数(R^2)以评估拟合性能	基于分布因素,每个室包含 3 个亚室:毛细管血液、组织和吞噬细胞	[48]
基于与癌基因 mRNA 互补的肽核酸的分子成像纳米颗粒(MIN)	异种移植小鼠	静脉注射	10 室	血流量、分布容积、血浆半衰期、清除率、肿瘤累积速率、代谢速率、排泄速率等	文献、实验	未提及	未提及	第一个肽-寡核苷酸嵌合体的 PBTK 模型	[50]

续表1

纳米材料	生物种类	暴露途径	结构	参数	参数来源	敏感性分析	验证	模型特点	参考文献
金树枝状聚合物纳米器件	异种移植小鼠	静脉注射	10 室	器官血流量、表面电荷及修饰、吸收速率、血浆半衰期、清除率、肿瘤靶向速率等	文献、拟合估算	应用 PottersWheel 中内置的 3D 灵敏度分析方法	基于粒径与电荷效应对参数的影响,利用联合建模获得的最终估计值对模型参数进行近似预测	使用组织中的扩散限制分布评价粒度和电荷对生物分布的影响	[51,77]
量子点	大鼠、小鼠	静脉注射、皮内注射	5 室	器官血流量、分布容积、吸收速率、半衰期、清除率等	文献、拟合估算	未提及	未提及	开发用于预测量子点 QD 在血流受限组织模型中的生物分布	[52]
聚乙二醇包裹金纳米粒子	小鼠	静脉注射	9 室	器官血流量、细胞摄取速率、血浆蛋白结合率、分布容积、半衰期、清除率等	文献、拟合估算	以 K_p 的 1% 相对变化来分析质量-时间 AUC 对不同模型参数的相对灵敏度	未提及	修改自先前发表的扩散限制 PBTK 模型	[29,54]
金纳米颗粒	小鼠、大鼠和猪	静脉注射	9 室	血流量、器官体积、血浆蛋白结合率、吸收速率常数、分布容积、半衰期、清除率、组织积累速率等	文献	未提及	验证模型的标准基于 WHO 指南,即如果模拟结果在独立实验数据的 2 倍范围内,则认为模型合理	建立了多物种 PBTK 模型来预测金纳米颗粒在小鼠、大鼠和猪体内的分布	[55]
银纳米颗粒	大鼠、人类	静脉注射、皮肤、口服、吸入	11 室	组织渗透率、扩散系数、分配系数、细胞摄取率、分布容积、半衰期、清除率等	文献、拟合估算	未提及	根据已发表的大鼠和人体离子银和纳米银的 TK 数据进行验证	用独立的文献数据进行验证	[31]
悬浮液中的纳米晶体	SD 大鼠	静脉注射	7 室	血流量、器官体积、血浆蛋白结合率、分配系数、吸收速率常数、内吞作用速率等	文献、实验、拟合估算	未提及	通过观察预测值曲线与观察值的位置关系确定	基于非颗粒 PBTK 模型构建,在对应的室掺入纳米颗粒药物进行动力学分析	[56]
银纳米颗粒	Wistar 大鼠	静脉注射	5 室	血流量、肌肉组织体积、肌肉-血液分配系数、释放速率、免疫清除速率等	文献、拟合估算	未提及	将部分计算结果与实验结果进行比较	开发了复杂性不断增加的级联模型,在较低复杂级拟合的模型参数用作在下一个较高级模型的初始参数估计值	[57]

当纳米颗粒一旦进入细胞内,它们可能会被降解或在细胞内积累。细胞内浓度(C_{cell})的变化可以通过内吞速率常数(k_{int})和降解速率常数(k_{deg})来控制。可表达为式(3)和式(4):

$$\frac{dC_{\text{mem}}}{dt} = k_{\text{adendo}} \cdot C_{\text{IS}} - k_{\text{int}} \cdot C_{\text{mem}} - k_{\text{desendo}} \cdot C_{\text{mem}} \quad (3)$$

$$\frac{dC_{\text{cell}}}{dt} = k_{\text{int}} \cdot C_{\text{mem}} - k_{\text{deg}} \cdot C_{\text{cell}} \quad (4)$$

式中: C_{cell} 为细胞内的纳米颗粒浓度($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$), k_{int} 为内吞速率常数(量纲为 1), k_{deg} 为降解速率常数(量纲为 1)。

通过上述微分方程建模,还原了纳米颗粒在细胞间和不同组织内部的转运过程,解释了单细胞的毒代动力学过程。此外,模型不需要考虑血液流速限制和细胞膜扩散限制的影响,是基于转运过程的综合性建模。在细胞内部,通过吸附、解吸和内吞等过程,方程可以捕捉到纳米颗粒与内皮细胞膜的动力反应,根据这些动力反应,更加精准地捕捉了两者间的相互作用,特别是单细胞层面的转运过程。

1.4 模型参数

模型参数在 PBTK 模型的构建中起着至关重要的作用,主要包括生理生化参数、各组织间的分配系数以及代谢和排泄过程中的速率常数等。这些参数直接影响模型的预测精度和可靠性,相关研究总结见表 1。根据我们的调查分析,这些关键参数通常通过 3 种主要方式获取:文献资料、实验测定或拟合估算。构建 PBTK 模型时,生理参数与环境参数一般能通过查阅文献或者做实验直接测定。因此,多数情况下,这些参数无需进行优化。然而,有一些参数难以进行直接测定或实验难度较大,则需要特别关注。

近年来,随着一些先进技术和仪器设备(如感应耦合等离子体质谱 ICP-MS)的引进,获取单细胞层面的参数变成了现实,尤其是在分析纳米颗粒与细胞膜的相互作用动力学时发挥了重要作用^[39]。通过使用这些新技术和高精度仪器,研究人员可以对单颗粒的浓度、分布及其在细胞内的摄取过程进行精准测量,从而为纳米颗粒 PBTK 模型提供更加动态和真实的实验数据。对于传统的纳米颗粒 PBTK 模型,在描述小分子的分布情况时通常是依赖固定的组织-血浆分配系数,但这一假设没有充分考虑纳米颗粒在不同组织和环境中的动态表现。为了解决这一问题,LIN 等^[40]提出了时间依赖性组织分布系数,

通过 $\text{AUC}_{\text{tissue}}/\text{AUC}_{\text{blood}}$ 方法来准确计算纳米颗粒在不同组织与血液之间的亲和力比率这一参数,并采用改进的希尔方程描述其随时间变化的 S 形曲线。这一新方法使得 PBTK 模型能够更精确地反映纳米颗粒的动态分布与代谢过程,尤其是在细胞层面,进一步推动了纳米材料药代动力学的精确预测。

1.5 方程求解

当前,众多通用积分算法及编程语言可用于编码和求解描述纳米颗粒体内运输过程的微分方程。在已发表的纳米颗粒 PBTK 模型中,Matlab(www.mathworks.com/products/matlab)、Berkeley Madonna(www.berkeleymadonna.com)、ACSL/AcsIXtreme(www.acslX.com)和 MCSim(www.simcyp.com)等软件被广泛应用于建模与模拟^[11,41]。这些软件包能够有效执行多种常规任务,包括参数估计、优化、敏感性分析、模拟以及数据可视化。

根据 LI 等^[42]的综述,ACSL/AcsIXtreme 的功能强大,然而,该软件的版本已停止更新,用户需要具备一定的编程技能才能有效使用。相较之下,Berkeley Madonna 具有较低的成本和较高的灵活性,且对编程技能的要求较低,但其缺点在于难以纳入群体的变异性分析。Matlab/SimBiology 则拥有强大的图形化界面,并配备 Simulink 工具,然而其价格较昂贵,并且用户需掌握一定的编程技巧。另一方面,MCSim 是一款免费的软件,支持贝叶斯分析,并采用马尔可夫链蒙特卡罗方法,但其缺点在于缺乏图形界面。总体而言,各种软件各有优缺点,选择合适的工具应根据具体研究需求和使用者的技能水平进行综合考虑。

1.6 模型评价

评价阶段一般分为 3 个部分:模型验证、不确定性分析和敏感性分析。

模型验证是 PBTK 模型开发中的重要环节。由于模型是基于一定假设前提建立的,因此其预测结果可能与实际情况存在差异。为此,需要通过将实测值与预测值进行比较,以验证模型的准确性。通常采用的方法是确定测量值与预测值的对数之间的单位线偏差,并计算实测值的回归系数(R^2)以及均方根误差(RMSE)^[42]。

其次,要进行不确定性分析。由于不同生物个体在 ADME 过程中存在异质性和可变性,还包括测量参数和实验室实验中存在的不确定性,因此不能使用固定的参数值,这可能会导致预测结果不准

确^[43]。此时,需要校正所有参数,并且做好统计分析,然后才能进行不确定性分析。常用的方法包括马尔可夫链蒙特卡罗(MCMC)模拟,它是通过贝叶斯群体分析来校准模型,以此来校正参数的变异性与不确定性。此过程还包括确定各参数的概率分布,然后从各参数分布里随机抽取一个值,并利用该值进行计算模拟。通过反复地抽取和模拟,最终得到预测值的概率分布直方图^[44]。

最后,用敏感性分析来评判模型里各个参数的重要性。常见的方法包括:使组织-血浆分配系数(K_p)产生1%的相对变化,通过质量-时间曲线下的面积(AUC)来分析不同模型参数的相对灵敏度^[24];运用中央差分法对模型的各参数予以分析。比如在每次分析时将一个输入参数变动1%,其余参数维持不变,然后观察模型输出的变化程度,接着计算出敏感性系数^[45];或者依据 Morris 筛选法^[46],从所选参数的初始百分位取值,其他参数不变,以此测定敏感性指数。这些方法都是理解模型行为重要的工具。

2 PBTK 模型在纳米颗粒内暴露评估中的应用进展与挑战

随着 PBTK 模型在纳米领域的广泛应用,它在外推纳米药物临床实验结果以及预测纳米颗粒生物分布方面得到了不断优化与提升。然而,模型的构建与发展仍面临四大主要挑战:研究对象的局限性、纳米颗粒理化特性的匮乏、环境因子的考虑不足,以及通用性模型的建立困难(图3)。

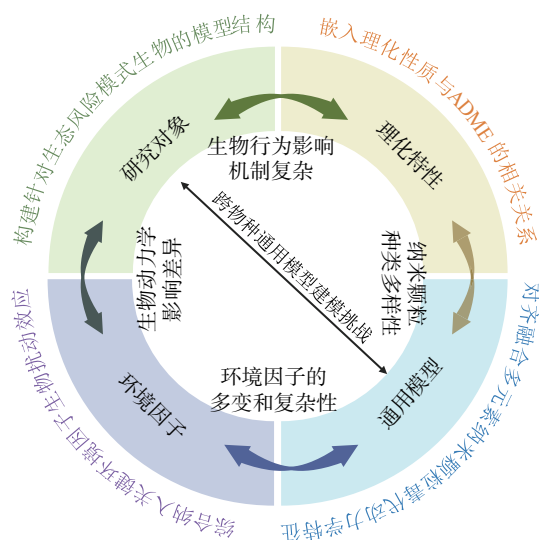


图3 纳米颗粒 PBTK 模型建模挑战一览图

Fig. 3 Overview of challenges in nanoparticle PBTK modeling

2.1 以大鼠、小鼠为主要对象的模型构建

表1对纳米颗粒的 PBTK 模型进行了详细总结,包括每个模型的构建特点、实验对象、结构、参数选择及相关验证等关键点和最新进展。根据汇总数据,这些 PBTK 模型针对不同类型的纳米颗粒进行开发,包括纳米晶体、金属纳米颗粒、树枝状聚合物、量子点、碳纳米颗粒、聚合物纳米颗粒和脂质体等。

实验对象以大鼠和小鼠为主^[30, 47-57],占比为87%,其余为人类^[58]。由于多数研究的根本目的是描述相关纳米颗粒产品或药物的生物分布,并评估临床前物种的毒性风险,因此,目前纳米颗粒 PBTK 模型的实验对象多为与人类身体结构类似的陆生哺乳动物。研究者通常将这些预测结果跨物种外推,以推测纳米颗粒或药物在人体内的分布及药代动力学过程。

鉴于纳米颗粒在水体、大气和土壤等不同环境介质中的赋存,其生态健康风险亦不容忽视。目前,基于生态风险评估的相关受试生物建立的纳米颗粒 PBTK 模型鲜有报道,尽管对于小分子化合物的 PBTK 模型已经逐步将大型蚤^[59]、鲤鱼^[60]、斑马鱼^[60-61]等标志性水生生物作为模型构建的对象。例如 BILLAT 等^[61]2023 年建立的斑马鱼的双酚 A PBTK 模型,WANG 等^[62]2017 年建立的黑鲷的甲基汞 PBTK 模型等。然而,截至2024年9月30日,在 Web of Science 上,以“PBTK OR PBTK”、“aquatic OR marine”以及“Nanoparticles”等相关关键词进行检索,并没有发现关于水生生物的纳米颗粒模型研究文献。由于实验难度增加、参数获取困难以及纳米颗粒的独特性质等挑战因素,将纳米颗粒作为暴露毒物的研究面临诸多困难,尤其是在野生动物 ADME 描述和 PK 参数获取方面。不同物种之间的个体差异、生存环境和个体变异,导致现有的纳米颗粒 PBTK 模型难以适用于各类野生动物^[63]。这些困难使得目前的研究对象主要集中于以鼠类为代表的哺乳动物。因此,未来的研究应着重于克服这些问题,以拓宽研究的范围。

2.2 纳米颗粒的理化特性纳入有限

纳米颗粒的理化特性在其 PBTK 模型建立的过程中起着极为关键的作用。有研究表明,在纳米颗粒进入血液后,会迅速地被免疫器官中的吞噬细胞(PC)所摄取,其摄取程度取决于纳米颗粒的大小、形状、电荷、涂层和聚集状态^[64-71]。另外,纳米颗粒在肾脏和胆汁中的排泄率也会受到这些理化特性的影

响^[72-73]。因此,这些性质进一步复杂化了建模和验证过程。

通常情况下,粒径、表面电荷等理化特性都会被纳入纳米颗粒的 PBTK 模型中。例如,CHOU 等^[74]在进行大鼠金纳米颗粒 PBTK 模型建模时,就考虑了不同表面电荷(正电、负电、中性)对其在体内的分布、清除速率以及生物相容性的影响。LANKVELD 等^[64]建立了小鼠不同尺寸(20、80 和 110 nm)银纳米颗粒的 PBTK 模型,利用尺寸依赖性的组织分布揭示了材料尺寸对其毒性的影响。然而,诸如聚集行为和降解路径等特性并未在相关模型中得到充分考虑。根据文献中的讨论,一般会将聚集行为简化为单一颗粒进行处理,而降解路径常被假设为常规的清除过程^[30,75-77]。原因可能是这些因素的动态变化较难进行捕捉,并且还需要更复杂的实验数据支持。

综上所述,纳米颗粒的理化特性显著影响其体内行为,这些因素相互交织,进一步增加了模型的复杂性。因此,未来应更加深入地探讨这些理化性质与纳米颗粒体内行为之间的定量关系,进一步提高模型精度。

2.3 缺乏环境因子相关参数

环境因子对纳米颗粒的分布、代谢和毒性具有显著影响^[78]。例如,温度会影响其溶解度、聚集性和生物相容性;溶液的 pH 值会影响其表面电荷和稳定性;溶液中的离子强度会影响其稳定性和聚集行为;环境里的有机污染物或者生物分子(像蛋白质、脂质之类的),会改变纳米颗粒的表面性质,进而影响它和生物体的相互作用;光照条件可能会影响纳米材料的物理、化学特性,甚至可能致使部分纳米颗粒降解,进而改变其生物相容性。VIJVER 等^[79]在对纳米颗粒生物利用度建模时指出,像溶解有机物(DOM)这类环境因子的影响不可忽视。他们的研究表明,DOM 对纳米颗粒的生物利用度、粒径动态变化和其在生物体内的行为影响显著。OZBEK 等^[80]发现,pH 值不但会影响纳米材料的溶解度和稳定性,还跟其在生物体内的吸收、分布和排泄过程直接相关。纳米材料的表面性质会因不同的 pH 环境(如胃酸性和肠道碱性)而改变,这对其生物相容性和生物分布是有影响的。因此,在纳米颗粒 PBTK 模型里加入环境因子相关参数,这对准确描述纳米颗粒生物利用度和 ADME 过程极为重要,还能更精准地确定模型使用的应用域。

在当前相关领域的研究中,还没发现有具体引

入相关环境因子的纳米颗粒 PBTK 模型。然而,小分子有机物的 PBTK 模型研究中已有相关案例。例如,在研究弱碱性药物阿苯达唑(albendazole, ABZ)的口服生物利用度时,研究者利用 PBTK 模型发现胃酸 pH 值的改变对药物吸收有很大影响。由于阿苯达唑在胃肠道的吸收受溶解度限制,溶解度又和胃肠道 pH 关系密切。胃酸 pH 升高时,阿苯达唑溶解度会减少,吸收也会明显降低,其活性代谢物阿苯达唑磺氧化物(ABZ-SO)的系统性暴露也随之减少^[81]。类似地,ZHANG 等^[60]在研究野生鲤鱼体内药物和个人护理产品的毒代动力学时,也将温度、溶解氧等环境因子作为参数纳入鲤鱼 PBTK 模型,进而发现这些环境变量对鲤鱼代谢率、化学物质 ADME 过程存在影响。引入这些环境因子后,研究能更精准地模拟水生生物在不同环境条件下的生理反应,以及其体内化学物质的动态变化。可见,将环境因子纳入 PBTK 模型在理论上是行得通的。因此,类似的环境因子也应当被考虑并纳入纳米颗粒的 PBTK 模型中。这些因素包括 pH 值、二价阳离子(如钙、镁等)以及 DOM 等。未来的纳米颗粒 PBTK 模型应进一步整合环境因子的影响,以提高模型对其行为的预测能力。

2.4 通用性模型构建处于起步阶段

通用性模型在药物研发和评估中扮演着至关重要的角色,关键就在于它能把不同药物和纳米颗粒的生物动力学特性整合起来并进行外推。重要的是,这些模型能反映纳米颗粒在真实环境的复杂污染状况下(包括复合污染状况下)的行为^[82]。不仅提高了预测的准确性,助力个性化医疗的实现,而且还显著减少了研发中的时间与成本^[83]。然而,现有的纳米颗粒 PBTK 模型大多只能用于单一的纳米颗粒,对不同类型纳米颗粒的包容性较差,没有充分考虑不同纳米颗粒在物理化学特性、生物相互作用以及代谢行为方面存在的明显差异。

细致分析并明确纳米颗粒的关键参数是建立通用性 PBTK 模型的根基。CARLANDER 等^[83]在 2016 年以 LI 等^[48]构建的聚乙二醇化聚丙烯酰胺纳米颗粒模型为基础进行修改,构建了一个可用于静脉注射的通用纳米颗粒 PBTK 模型。该模型整合了纳米金与纳米二氧化钛并优化室的结构,基于二者物理化学性质存在差异,例如它们能穿越血脑屏障^[84-88],有效描述了 4 种纳米颗粒的生物动力学行为。这一研究表明,对于不同种类的纳米颗粒来说,

获取其特异性生物动力学参数,是确保通用性模型有效的关键。

同样地,DE ARAUJO 等^[89]构建了一个 PBTK 模型,来模拟氟苯达唑和马来酸二元晶体在体内的 ADME 特征。该模型将不同生理参数与药物特性相结合,详细计算了溶解度、生物利用度、分布系数等关键参数,为药物生物利用度和安全性评估提供了理论依据。BARBERIS 等^[90]也开发了一个用于模拟 4 种不同 MESO-PP 油墨的 PBTK 模型,这些油墨是用不同比例的聚合物 Gelucire 43/01 和 Gelucire 50/13 组合配制而成的。他们运用热分析、傅里叶变换红外分光光度计(FTIR)和 X 射线衍射(XRD)等手段,对药物做了细致的表征,还进一步验证了这些参数对药物行为的影响。

这些研究均表明,精确获取特异性参数,再将它们系统地整合起来,这对构建通用性 PBTK 模型极为重要。但是,这一过程仍面临诸多挑战。首先,许多关键参数(如分布系数、组织/血液分配系数等)都依赖于复杂的实验设计与精密的物理化学表征,要获取这些数据,往往需要投入大量的资源和时间。目前的研究在参数共享和标准化方面缺乏支持,也限制了这些模型的广泛应用和推广。因此,为了能够实现通用性 PBTK 模型的可行性,后续研究需加大对不同药物和纳米颗粒特异性参数的收集力度,并且将这些参数标准化,推动不同学科间的数据整合与共享。

3 展望

随着纳米材料在环境中应用的不断拓展,其在生物体内的积累问题亟待深入研究,以推动相应生物动力学模型的开发与构建。鉴于当前研究存在的不足,我们对纳米颗粒 PBTK 模型的发展提出以下 4 点展望。

(1) 构建针对生态风险模式生物模型结构。未来的研究应着重于不同营养级生物的生态学意义,特别是鱼类、鸟类及其他野生动物。这一拓展将有助于深入理解纳米颗粒在不同物种中的生物行为与代谢特征,揭示其在生态系统中的潜在影响。此外,考虑到水生生物和陆生生物存在生理参数差异,这或许能增强模型的预测能力,从而为纳米颗粒在药物递送、农业应用以及生物监测等方面的研究提供支持。

(2) 嵌入理化性质与 ADME 的相关关系。将纳米颗粒的理化性质纳入 PBTK 模型的构建具有重要

意义。通过整合粒径-跨膜速率、涂层-溶解性、形状-团聚特性、表面电荷-细胞摄取/吸附特性等理化性质与行为效应的定量效应关系,模型能够更准确地预测纳米颗粒的生物动力学行为,从而优化相关药物的开发与安全性评估。因此,未来的研究可以着眼于纳米颗粒理化性质与生物反应之间的关系,对模型的准确性进行验证,并在不同的生理与环境条件下对模型进行动态调整,用来支持纳米颗粒的优化设计及环境风险评估。

(3) 综合纳入关键环境因子生物扰动效应。纳米颗粒的富集、行为和毒性效应可能显著受到温度、pH 值、离子浓度和 DOM 等环境因子的影响。因此,将环境因子作为参数纳入 PBTK 模型,能够更真实地模拟纳米颗粒在生态系统中的行为,从而提高模型的预测能力。同时,对推动纳米技术的安全应用和相关政策的制定具有现实意义。

(4) 对齐融合多元素纳米颗粒的毒代动力学特征。构建纳米颗粒 PBTK 通用性模型是未来研究的关键所在。此类模型应整合不同类型纳米颗粒的生物动力学特征,还应考虑其在多种生物体和环境条件下的行为。开发通用性模型将减少为每种新纳米颗粒单独开发模型的工作量,从而提高预测的准确性和效率。通用性模型还能支持环境监测和管理等工作,有助于数据的共享和比较。未来的研究得把重点放在参数标准化、模型结构优化以及和实验数据相结合上,这样才能保证模型在不同的应用场景里的适用性和可靠性。

综上所述,未来针对纳米颗粒的 PBTK 模型研究应当综合考量前述因素。鉴于机器学习算法近年来取得了迅猛的发展,并已被成功应用于预测化学品的生物积累参数,我们应充分利用这些先进的计算工具和技术,以促进纳米颗粒 PBTK 模型领域的持续发展和完善。

通信作者简介:于棋(1992—),女,博士,助理研究员,主要研究方向为生态毒理学。

共同通信作者简介:汪光(1979—),男,博士,正高级工程师,主要研究方向为水污染防治。

4 参考文献

- [1] LEE J H, LEE J Y, YU I J. Developing Korean standard for nanomaterial exposure assessment[J]. Toxicological research, 2011, 27(2): 53-60.

- [2] NANDHINI J, KARTHIKEYAN E, RAJESHKUMAR S. Nanomaterials for wound healing: current status and futuristic frontier[J]. Biomedical technology, 2024, 6: 26-45.
- [3] 杨佳音, 李鸣霄, 陈曦, 等. 农用抗生素的毒代动力学研究进展[J]. 生态毒理学报, 2025, 20(1): 280-294.
- YANG J Y, LI M X, CHEN X, et al. Advances in toxicokinetics of agricultural antibiotics[J]. Asian journal of ecotoxicology, 2025, 20(1): 280-294.
- [4] HOCHELLA M F Jr, MOGK D W, RANVILLE J, et al. Natural, incidental, and engineered nanomaterials and their impacts on the Earth system[J]. Science, 2019, 363 (6434): eaau8299.
- [5] ZHENG Y L, HOU L J, LIU M, et al. Effects of silver nanoparticles on nitrification and associated nitrous oxide production in aquatic environments[J]. Science advances, 2017, 3(8): e1603229.
- [6] ZHANG F, WANG Z, PEIJENBURG W J G M, et al. Review and prospects on the ecotoxicity of mixtures of nanoparticles and hybrid nanomaterials[J]. Environmental science & technology, 2022, 56(22): 15238-15250.
- [7] MALAKAR A, KANEL S R, RAY C, et al. Nanomaterials in the environment, human exposure pathway, and health effects: a review[J]. Science of the total environment, 2021, 759: 143470.
- [8] POMAR-PORTILLO V, PARK B, CROSSLEY A, et al. Nanosafety research in Europe: towards a focus on nano-enabled products[J]. NanoImpact, 2021, 22: 100323.
- [9] ARCK P C. When 3 Rs meet a forth R: replacement, reduction and refinement of animals in research on reproduction[J]. Journal of reproductive immunology, 2019, 132: 54-59.
- [10] OBERDÖRSTER G, OBERDÖRSTER E, OBERDÖRSTER J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles[J]. Environmental health perspectives, 2005, 113(7): 823-839.
- [11] 张书莹, 王中钰, 陈景文, 等. 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.
- ZHANG S Y, WANG Z Y, CHEN J W, et al. Application of physiologically based toxicokinetics models in risk assessment of chemicals[J]. Chinese science bulletin, 2017, 62(35): 4139-4150.
- [12] 朱明华, 肖子君, 傅志强, 等. 有机化学品鱼体生物积累参数的多任务神经网络预测模型构建[J]. 生态毒理学报, 2023, 18(2): 238-248.
- ZHU M H, XIAO Z J, FU Z Q, et al. Multi-task neural network models for simultaneous prediction of bioaccumulation parameters of organic chemicals in fish[J]. Asian journal of ecotoxicology, 2023, 18(2): 238-248.
- [13] 王孟含, 朱明华, 肖子君, 等. 基于机器学习算法的化学品肝毒性筛查模型[J]. 生态毒理学报, 2023, 18(3): 22-32.
- WANG M H, ZHU M H, XIAO Z J, et al. Machine learning models for screening hepatotoxic chemicals[J]. Asian journal of ecotoxicology, 2023, 18(3): 22-32.
- [14] 高永飞, 何安. 基于配体络合常数的毒代-毒效动力学(TK-TD)模型预测不同 pH 下镉和铅在斑马鱼幼鱼体内的积累和毒性[J]. 生态毒理学报, 2023, 18(5): 74-84.
- GAO Y F, HE A. Prediction of accumulation and toxicity of cadmium and lead in zebrafish larvae at different pH using a toxicokinetic-toxicodynamic (TK-TD) model based on ligand complex constant[J]. Asian journal of ecotoxicology, 2023, 18(5): 74-84.
- [15] MANGOLD-DÖRING A, GRIMARD C, GREEN D, et al. A novel multispecies toxicokinetic modeling approach in support of chemical risk assessment[J]. Environmental science & technology, 2021, 55(13): 9109-9118.
- [16] ANDERSEN M E. Development of physiologically based pharmacokinetic and physiologically based pharmacodynamic models for applications in toxicology and risk assessment[J]. Toxicology letters, 1995, 79(1/2/3): 35-44.
- [17] STADNICKA J, SCHIRMER K, ASHAUER R. Predicting concentrations of organic chemicals in fish by using toxicokinetic models[J]. Environmental science & technology, 2012, 46(6): 3273-3280.
- [18] 彭宇, 施妙盈, 贾旭东, 等. 中国成人磷酸三(2-氯乙基)酯的生理毒代动力学(PBTK)模型构建[J]. 生态毒理学报, 2024, 19(6): 1-11.
- PENG Y, SHI M Y, JIA X D, et al. Construction of a physiologically based toxicokinetic (PBTK) model of tris (2-chloroethyl) phosphate (TCEP) in Chinese adults[J]. Asian journal of ecotoxicology, 2024, 19(6): 1-11.
- [19] ZHAO P, ROWLAND M, HUANG S M. Best practice in the use of physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation to address clinical pharmacology regulatory questions[J]. Clinical pharmacology & therapeutics, 2012, 92(1): 17-20.
- [20] ZHAO P, ZHANG L, GRILLO J A, et al. Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review[J]. Clinical pharmacology and therapeutics, 2011, 89(2): 259-267.
- [21] 王小丹, 谢锐莉, 许宜平, 等. 替代动物实验中的体外-体内外推方法[J]. 生态毒理学报, 2024, 19(4): 13-26.
- WANG X D, XIE R L, XU Y P, et al. *In vitro* to *in vivo*

- extrapolation: facilitating alternatives to animal testing in chemical health risk assessment[J]. Asian journal of ecotoxicology, 2024, 19(4): 13-26.
- [22] LI M, PANAGI Z, AVGOUSTAKIS K, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of PLGA nanoparticles with varied mPEG content[J]. International journal of nanomedicine, 2012: 1345-1356.
- [23] LIN Z M, ARYAL S, CHENG Y H, et al. Integration of *in vitro* and *in vivo* models to predict cellular and tissue dosimetry of nanomaterials using physiologically based pharmacokinetic modeling[J]. ACS nano, 2022, 16(12): 19722-19754.
- [24] LI M G, PANAGI Z, AVGOUSTAKIS K, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of PLGA nanoparticles with varied mPEG content[J]. International journal of nanomedicine, 2012, 7: 1345-1356.
- [25] QIN S P, SEO J W, ZHANG H, et al. An imaging-driven model for liposomal stability and circulation[J]. Molecular pharmaceutics, 2010, 7(1): 12-21.
- [26] KHALIL F, LÄER S. Physiologically based pharmacokinetic modeling: methodology, applications, and limitations with a focus on its role in pediatric drug development[J]. BioMed research international, 2011, 2011(1): 907461.
- [27] 牛志广, 臧雪. 生理药代动力学模型及其在健康风险评估中的应用研究进展[J]. 安全与环境学报, 2015, 15(6): 30-34.
- NIU Z G, ZANG X. Research advances of the physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models and their applications in health risk assessment[J]. Journal of safety and environment, 2015, 15(6): 30-34.
- [28] RIVIERE J E. Pharmacokinetics of nanomaterials: an overview of carbon nanotubes, fullerenes and quantum dots [J]. Wiley interdisciplinary reviews-nanomedicine and nanobiotechnology, 2009, 1(1): 26-34.
- [29] BACHLER G, VON GOETZ N, HUNGERBUHLER K. Using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling for dietary risk assessment of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles[J]. Nanotoxicology, 2015, 9(3): 373-380.
- [30] BACHLER G, VON GOETZ N, HUNGERBÜHLER K. A physiologically based pharmacokinetic model for ionic silver and silver nanoparticles[J]. International journal of nanomedicine, 2013, 8: 3365-3382.
- [31] CHEN W Y, CHENG Y H, HSIEH N H, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of zinc oxide nanoparticles and zinc nitrate in mice[J]. International journal of nanomedicine, 2015, 10: 6277-6292.
- [32] 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[J]. Toxicological sciences, 2004, 77(2): 219-229.
- [33] RITSCHER W A, BANERJEE P S. Physiological pharmacokinetic models: principles, applications, limitations and outlook[J]. Methods and findings in experimental and clinical pharmacology, 1986, 8(10): 603-614.
- [34] GUTIÉRREZ L, ROMERO S, DA SILVA G B, et al. Degradation of magnetic nanoparticles mimicking lysosomal conditions followed by AC susceptibility[J]. Biomedical engineering, 2015, 60(5): 417-425.
- [35] PRICE E, GESQUIERE A J. Animal simulations facilitate smart drug design through prediction of nanomaterial transport to individual tissue cells[J]. Science advances, 2020, 6(4): eaax2642.
- [36] BUNGAY P M, BRENNER H. Pressure drop due to the motion of a sphere near the wall bounding a Poiseuille flow[J]. Journal of fluid mechanics, 1973, 60(1): 81-96.
- [37] LIGHTFOOT E N, BASSINGTHWAIGHTE J B, GRABOWSKI E F. Hydrodynamic models for diffusion in microporous membranes[J]. Annals of biomedical engineering, 1976, 4(1): 78-90.
- [38] GANAPATHY H, SHOOSHTARI A, DESSIATOUN S, et al. Hydrodynamics and mass transfer performance of a microreactor for enhanced gas separation processes [J]. Chemical engineering journal, 2015, 266: 258-270.
- [39] MEERMANN B, NISCHWITZ V. ICP-MS for the analysis at the nanoscale: a tutorial review[J]. Journal of analytical atomic spectrometry, 2018, 33(9): 1432-1468.
- [40] LIN P P, CHEN J W, CHANG L W, et al. Computational and ultrastructural toxicology of a nanoparticle, Quantum Dot 705, in mice[J]. Environmental science & technology, 2008, 42(16): 6264-6270.
- [41] 管娜, 朱斌, 赵申升, 等. 生理动力学模型及其在健康风险评估中的应用进展和展望[J]. 生态毒理学报, 2024, 19(4): 1-12.
- GUAN N, ZHU B, ZHAO S S, et al. The development and future prospective of physiologically based kinetic models and its applications in risk assessment[J]. Asian journal of ecotoxicology, 2024, 19(4): 1-12.
- [42] LI M, ZOU P, TYNER K, et al. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of pharmaceutical nanoparticles[J]. The AAPS journal, 2017, 19(1): 26-42.
- [43] 张浩然, 杨道远, 欧瞳, 等. 化学物危害特征描述中不确定系数制定的研究进展及其应用[J]. 生态毒理学报,

- 2024, 19(2): 1-11.
- ZHANG H R, YANG D Y, OU T, et al. Research advances and practical applications of uncertainty factors using in chemical hazard characterization[J]. Asian journal of ecotoxicology, 2024, 19(2): 1-11.
- [44] BERNILLON P, BOIS F Y. Statistical issues in toxicokinetic modeling: a Bayesian perspective[J]. Environmental health perspectives, 2000, 108(Suppl. 5): 883-893.
- [45] 刘远, 王中钰, 陈景文, 等. 基于 PBPK 模型评价三氯乙烯的职业暴露健康风险[J]. 生态毒理学报, 2019, 14(4): 83-91.
- LIU Y, WANG Z Y, CHEN J W, et al. Health risk assessment of occupational exposure to trichloroethylene based on PBPK model[J]. Asian journal of ecotoxicology, 2019, 14(4): 83-91.
- [46] HERMAN J D, KOLLAT J B, REED P M, et al. Method of Morris effectively reduces the computational demands of global sensitivity analysis for distributed watershed models[J]. Hydrology and earth system sciences, 2013, 17(7): 2893-2903.
- [47] WENGER Y, SCHNEIDER R J, REDDY G R, et al. Tissue distribution and pharmacokinetics of stable polyacrylamide nanoparticles following intravenous injection in the rat[J]. Toxicology and applied pharmacology, 2011, 251(3): 181-190.
- [48] LI D S, JOHANSON G, EMOND C, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of polyethylene glycol-coated polyacrylamide nanoparticles in rats[J]. Nanotoxicology, 2014, 8(Suppl. 1): 128-137.
- [49] BACHLER G, LOSERT S, UMEHARA Y, et al. Translocation of gold nanoparticles across the lung epithelial tissue barrier: combining *in vitro* and *in silico* methods to substitute *in vivo* experiments[J]. Particle and fibre toxicology, 2015, 12: 18.
- [50] OPITZ A W, WICKSTROM E, THAKUR M L, et al. Physiologically based pharmacokinetics of molecular imaging nanoparticles for mRNA detection determined in tumor-bearing mice [J]. Oligonucleotides, 2010, 20(3): 117-125.
- [51] MAGER D E, MODY V, XU C, et al. Physiologically based pharmacokinetic model for composite nanodevices: effect of charge and size on *in vivo* disposition[J]. Pharmaceutical research, 2012, 29(9): 2534-2542.
- [52] LEE H A, LEAVENS T L, MASON S E, et al. Comparison of quantum dot biodistribution with a blood-flow-limited physiologically based pharmacokinetic model [J]. Nano letters, 2009, 9(2): 794-799.
- [53] SWEENEY L M, MACCALMAN L, HABER L T, et al. Bayesian evaluation of a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model of long-term kinetics of metal nanoparticles in rats[J]. Regulatory toxicology and pharmacology, 2015, 73(1): 151-163.
- [54] LIN Z M, MONTEIRO-RIVIERE N A, RIVIERE J E. A physiologically based pharmacokinetic model for polyethylene glycol-coated gold nanoparticles of different sizes in adult mice[J]. Nanotoxicology, 2016, 10(2): 162-172.
- [55] LIN Z M, MONTEIRO-RIVIERE N A, KANNAN R, et al. A computational framework for interspecies pharmacokinetics, exposure and toxicity assessment of gold nanoparticles[J]. Nanomedicine, 2016, 11(2): 107-119.
- [56] DONG D, WANG X, WANG H L, et al. Elucidating the *in vivo* fate of nanocrystals using a physiologically based pharmacokinetic model: a case study with the anticancer agent SNX-2112 [J]. International journal of nanomedicine, 2015, 10: 2521-2535.
- [57] RAJOLI R K R, BACK D J, RANNARD S, et al. Physiologically based pharmacokinetic modelling to inform development of intramuscular long-acting nanoformulations for HIV[J]. Clinical pharmacokinetics, 2015, 54(6): 639-650.
- [58] PÉRY A R R, BROCHOT C, HOET P H M, et al. Development of a physiologically based kinetic model for ^{99m}-technetium-labelled carbon nanoparticles inhaled by humans [J]. Inhalation toxicology, 2009, 21(13): 1099-1107.
- [59] ZHENG Y F, NOWACK B. Comparison of biokinetic models for non-dissolvable engineered nanomaterials in freshwater aquatic organisms[J]. Environmental science: nano, 2023, 10(4): 1065-1076.
- [60] ZHANG S Y, WANG Z Y, CHEN J W. Physiologically based toxicokinetics (PBTk) models for pharmaceuticals and personal care products in wild common carp (*Cyprinus carpio*)[J]. Chemosphere, 2019, 220: 793-801.
- [61] BILLAT P A, BROCHOT C, BRION F, et al. A PBPK model to evaluate zebrafish eleutheroembryos' actual exposure: bisphenol A and analogs' (AF, F, and S) case studies[J]. Environmental science and pollution research international, 2023, 30(3): 7640-7653.
- [62] WANG X, WU F C, WANG W X. *In vivo* mercury demethylation in a marine fish (*Acanthopagrus schlegelii*)[J]. Environmental science & technology, 2017, 51(11): 6441-6451.
- [63] XIE R L, XU Y P, MA M, et al. Fish physiologically based toxicokinetic modeling approach for *in vitro-in vivo*

- and cross-species extrapolation of endocrine-disrupting chemicals in risk assessment[J]. Environmental science & technology, 2024, 58(8): 3677-3689.
- [64] LANKVELD D P K, OOMEN A G, KRYSTEK P, et al. The kinetics of the tissue distribution of silver nanoparticles of different sizes [J]. Biomaterials, 2010, 31 (32): 8350-8361.
- [65] OWENS D E, PEPPAS N A. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles[J]. International journal of pharmaceutics, 2006, 307(1): 93-102.
- [66] SABA T M. Physiology and pathophysiology of the reticuloendothelial system[J]. Archives of internal medicine, 1970, 126(6): 1031-1052.
- [67] SARIN H. Physiologic upper limits of pore size of different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability[J]. Journal of angiogenesis research, 2010, 2: 14.
- [68] BALOGH L, NIGAVEKAR S S, NAIR B M, et al. Significant effect of size on the *in vivo* biodistribution of gold composite nanodevices in mouse tumor models[J]. Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine, 2007, 3(4): 281-296.
- [69] HUANG X L, LI L L, LIU T L, et al. The shape effect of mesoporous silica nanoparticles on biodistribution, clearance, and biocompatibility *in vivo*[J]. ACS nano, 2011, 5 (7): 5390-5399.
- [70] HIRN S, SEMMLER-BEHNKE M, SCHLEH C, et al. Particle size-dependent and surface charge-dependent biodistribution of gold nanoparticles after intravenous administration[J]. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 2011, 77(3): 407-416.
- [71] NIIDOME T, YAMAGATA M, OKAMOTO Y, et al. PEG-modified gold nanorods with a stealth character for *in vivo* applications[J]. Journal of controlled release, 2006, 114(3): 343-347.
- [72] CHOI H S, LIU W H, MISRA P, et al. Renal clearance of quantum dots [J]. Nature biotechnology, 2007, 25 (10): 1165-1170.
- [73] SEMMLER-BEHNKE M, KREYLLING W G, LIPKA J, et al. Biodistribution of 1.4- and 18-nm gold particles in rats[J]. Small, 2008, 4(12): 2108-2111.
- [74] CHOU W C, CHENG Y H, RIVIERE J E, et al. Development of a multi-route physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for nanomaterials: a comparison between a traditional versus a new route-specific approach using gold nanoparticles in rats[J]. Particle and fibre toxicology, 2022, 19(1): 47.
- [75] GAO W W, CHAN J M, FAROKHZAD O C. pH-responsive nanoparticles for drug delivery[J]. Molecular pharmaceutics, 2010, 7(6): 1913-1920.
- [76] PETTIBONE J M, CWIERTNY D M, SCHERER M, et al. Adsorption of organic acids on TiO₂ nanoparticles: effects of pH, nanoparticle size, and nanoparticle aggregation[J]. Langmuir, 2008, 24(13): 6659-6667.
- [77] FERNANDO I, ZHOU Y. Impact of pH on the stability, dissolution and aggregation kinetics of silver nanoparticles [J]. Chemosphere, 2019, 216: 297-305.
- [78] CHEN Z, YADGHAR A M, ZHAO L, et al. A review of environmental effects and management of nanomaterials [J]. Toxicological & environmental chemistry, 2011, 93 (6): 1227-1250.
- [79] VIJVER M G, ZHAI Y J, WANG Z, et al. Emerging investigator series: the dynamics of particle size distributions need to be accounted for in bioavailability modelling of nanoparticles[J]. Environmental science: nano, 2018, 5 (11): 2473-2481.
- [80] OZBEK O, GENC D E, O ULGEN K. Advances in physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of nanomaterials[J]. ACS pharmacology & translational science, 2024, 7(8): 2251-2279.
- [81] SHAH H, SHAH K, GAJERA B, et al. Developing a formulation strategy coupled with PBPK modeling and simulation for the weakly basic drug albendazole[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(4): 1040.
- [82] 冯剑丰, 高永飞, 朱景雪, 等. 毒代-毒效动力学模型及其在金属水生态风险评估中的应用研究进展[J]. 环境工程, 2019, 37(11): 10-18, 124.
- FENG J F, GAO Y F, ZHU J X, et al. Application of toxicokinetic-toxicodynamic models in aquatic ecological risk assessment for metals [J]. Environmental engineering, 2019, 37(11): 10-18, 124.
- [83] CARLANDER U, LI D S, JOLLIET O, et al. Toward a general physiologically-based pharmacokinetic model for intravenously injected nanoparticles[J]. International journal of nanomedicine, 2016, 11: 625-640.
- [84] YOKEL R, GRULKE E, MACPHAIL R. Metal-based nanoparticle interactions with the nervous system: the challenge of brain entry and the risk of retention in the organism[J]. Wiley interdisciplinary reviews nanomedicine and nanobiotechnology, 2013, 5(4): 346-373.
- [85] FRIGELL J, GARCÍA I, GÓMEZ-VALLEJO V, et al. ⁶⁸Ga-labeled gold glyconanoparticles for exploring blood-brain barrier permeability: preparation, biodistribution

- studies, and improved brain uptake *via* neuropeptide conjugation[J]. Journal of the American Chemical Society, 2014, 136(1): 449-457.
- [86] SONAVANE G, TOMODA K, MAKINO K. Biodistribution of colloidal gold nanoparticles after intravenous administration: effect of particle size[J]. Colloids and surfaces B: biointerfaces, 2008, 66(2): 274-280.
- [87] KOLHAR P, ANSELMO A C, GUPTA V, et al. Using shape effects to target antibody-coated nanoparticles to lung and brain endothelium[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2013, 110(26): 10753-10758.
- [88] GERAETS L, OOMEN A G, KRYSTEK P, et al. Tissue distribution and elimination after oral and intravenous administration of different titanium dioxide nanoparticles in rats[J]. Particle and fibre toxicology, 2014, 11: 30.
- [89] DE ARAUJO G L B, FERREIRA F F, BERNARDES C E S, et al. A new thermodynamically favored flubendazole/maleic acid binary crystal form: structure, energetics, and *in silico* PBPK model-based investigation [J]. Crystal growth & design, 2018, 18(4): 2377-2386.
- [90] BARBERIS M E, PALMA S D, GONZO E E, et al. Mathematical and pharmacokinetic approaches for the design of new 3D printing inks using ricobendazole [J]. Pharmaceutical research, 2022, 39(9): 2277-2290. ◆