海洋哺乳动物体内新污染物生理毒代动力学 模型研究进展

解怀君1, 闫振辉1, 田甲申2, 杜静2, 刘昱宏1

(1.大连理工大学环境学院,大连市化学品风险防控及污染防治技术重点实验室,工业生态与环境工程 教育部重点实验室,辽宁大连,116024;2.辽宁省海洋水产科学研究院,大连市濒危海洋哺乳动物保护生 物学重点实验室,辽宁大连,116023)

摘 要:新污染物治理是国家重大需求,海洋是新污染物重要的汇。新污染物进入海洋环境后,威胁海 洋生物的生存,尤其对食物链顶端的海洋哺乳动物存在较大风险。生理毒代动力学(physiologically based toxicokinetic, PBTK)模型可以关联新污染物环境浓度与生物体内浓度,定量描述新污染物在海 洋哺乳动物体内的吸收、分布、代谢、排泄(ADME)过程,预测靶器官中新污染物的积累趋势,有助于 对海洋生态系统进行风险评估。本文概述了PBTK模型的构建方法和海洋哺乳动物体内新污染物 PBTK模型的研究进展,并对未来PBTK模型的发展和应用进行了展望。 关键词:生理毒代动力学模型;海洋哺乳动物;生物积累;新污染物 中图分类号:X171.5;X55 文献标识码:A 文章编号:1007-6336(2024)04-0514-10

Research progress of physiologically based toxicokinetic model for emerging pollutants in marine mammals

XIE Huaijun¹, YAN Zhenhui¹, TIAN Jiashen², DU Jing², LIU Yuhong¹ (1.Key Laboratory of Industrial Ecology and Environmental Engineering (MOE), Dalian Key Laboratory on Chemicals Risk Control and Pollution Prevention Technology, School of Environmental Science and Technology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China; 2.Key Laboratory of Protection and Utilization of Aquatic Germplasm Resources, Ministry of Agriculture And Rural Affairs, Liaoning Ocean and Fisheries Science Research Institute, Dalian, 116023, China)

Abstract: The treatment of emerging pollutants is a major national demand, and the ocean is an important sink of the emerging pollutants. Once emerging pollutants enter the marine environment, they would pose a threat to the survival of marine organisms, especially to the marine mammals. Physiologically based toxicokinetic (PBTK) model can correlate environmental concentration of emerging pollutants with in vivo concentration. It can quantitatively describe the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) process of emerging pollutants in the marine mammals, and predict the accumulation trend in target tissues, thus contributing to risk assessment for the marine ecosystem. In this study, the construction methods of the PBTK model and the research progress of the PBTK models are summarized, and the future development and application of the models are proposed.

Key words: PBTK model; marine mammal; bioaccumulation; emerging pollutants

基金项目:国家自然科学基金项目(22106013)

收稿日期:2024-02-10,修订日期:2024-04-03

作者简介:解怀君(1991-),男,河北唐山人,副教授,博士,主要研究方向为新污染物环境暴露评价技术,E-mail: huaijunxie@mail. dlut.edu.cn

新污染物是指在环境中可检测出来的、对人体和生态系统可表现出危害性,但尚无法律法规和标准予以监管或规定不完善的一类环境污染物^[1]。新污染物具有危害严重性、风险隐蔽性、环境持久性、来源广泛性、治理复杂性等特点,对生态环境和人体健康具有风险。目前,水体中检出的新污染物已超 1000 种^[2],浓度范围大多处于几十 ng/L 到几百 μg/L 之间^[3]。尽管环境中新污染物水平普遍较低,但有证据表明长期低剂量的新污染物暴露可引发海洋生物生殖毒性、耐药性增加、内分泌失调、生长抑制等不利效应^[4]。

新污染物可在其前体和产品生命周期的各 个过程释放到环境中,经地表水和地下水的输送 进入海洋。进入海洋环境后,新污染物可被浮游 生物、无脊椎动物等海洋生物积累,并沿着食物 链传递,例如,有研究报道了有机磷阻燃剂 (organophosphate flame retardants, OPFRs)可在水 生食物链中进行生物积累和生物放大[5-7]。经食 物链传递的新污染物最终可蓄积在处于海洋食 物链顶端的海洋哺乳动物体内,新污染物的长期 暴露可影响海洋哺乳动物的免疫系统和生殖系 统^[8],长此以往将威胁海洋哺乳动物的健康与生 存,导致种群数量下降¹⁹,甚至种群崩溃,最终对 海洋生态系统的生物多样性造成不可逆的损 失^[10-12]。海洋哺乳动物,即以鲸豚类为代表的海 洋物种,其生存状况可指示海洋生态环境的综合 状态。有研究指出,多溴二苯醚(polybrominated diphenyl ethers, PBDEs)可在海洋哺乳动物体内 引发肝脏毒性、甲状腺激素干扰效应,并且能对 免疫系统造成一定损伤[13];对被误捕和搁浅的港 湾鼠海豚(Phocoena phocoena)进行的病理学研 究和污染物分析也表明,港湾鼠海豚的胸腺、脾 脏等免疫器官的萎缩和受损与多氯联苯 (polychlorinated biphenyls, PCBs)和 PBDEs 体内 浓度水平升高有显著关系[14];全氟和多氟烷基物 质 (perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances, PFASs)对海象(*Odobenus rosmarus*)和瓶鼻海豚 (*Tursiops truncatus*)具有免疫毒性,会增加疾病 易感性^[15-16]。

识别和明确新污染物在海洋哺乳动物体内的积累特征,对评估海洋哺乳动物的生存状况和海洋生态系统的健康状况具有重要意义。前人在搁浅死亡的白鲸(*Delphinapterus leucas*)的肝脏、自由放养的瓶鼻海豚的血浆以及活体虎鲸(*Orcinus orca*)的血浆、脂肪、表皮等组织中均检测到了 PCBs 和 PBDEs 等持久性有机污染物^[17-19]。然而,海洋哺乳动物样品通常难以获取,仅通过实验测试也难以准确反映暴露新污染物后海洋哺乳动物体内污染物的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(excretion)过程,即 ADME过程。

传统的毒代动力学(toxicokinetics, TK)模型 虽然可以基于实验测定,建立数学模型,实现对 化学品在生物体内毒代动力学过程的预测,但 是由于缺乏生理学相关性,难以准确预测生物 靶器官的内暴露浓度。而生理毒代动力学 (physiologically based toxicokinetics, PBTK)模型 遵循质量守恒定律,将生物体中具有生理学或解 剖学意义的组织或器官抽象为通过血液循环系 统连接的室,并考虑新污染物自身的物理化学性 质和生物化学性质,对新污染物在生物体内的 ADME 过程做出定量描述,从而将新污染物的环 境暴露浓度和体内靶点浓度关联起来,实现精确 到组织、器官水平浓度的定量预测。PBTK 模型 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,表1总结了PBTK模型在药学领 域和环境毒理学领域的区别。目前, PBTK 模型 已经应用于港湾鼠海豚^[20]、白鲸^[21]等海洋哺乳 动物多个组织中新污染物积累趋势的预测,本文 综述了 PBTK 模型在海洋哺乳动物中的研究进 展、模型构建方法和未来应用前景。

表 1 PBTK 模型在药学领域和环境毒理学领域的区别¹²¹

Tab.1 Differences between PBTK model in pharmacy and environmental toxicology										
研究领域	目标生物	暴露途径	暴露特点	建模目的						
药学	哺乳动物为主	口服、静脉/腹腔注射	短期高剂量	筛选药物给药方案						
环境毒理学	哺乳动物、鱼类等	摄食、呼吸、皮肤	长期低剂量、环境浓度波动大	风险评价						

1 PBTK 模型构建方法

1.1 明确模型结构形式

许多新污染物对生物体特定的细胞、组织或 器官等生物靶点呈现出特异性毒性效应^[19].在建 立 PBTK 模型时要将这些目标靶点、摄入器官和 代谢清除器官(如脑、肝、肾、脂肪组织)等抽象 为独立的室,当新污染物在某器官中的积累或代 谢与其他器官无明显差别时,则不需要将该器官 作为单独的室考虑。对于亲脂性(logKow>3)和 超亲脂性 $(\log K_{ow} > 6)$ 化学品^[23],需要将脂肪组 织作为单独的室处理,而对于亲水性新污染物, 由于脂肪对其体内行为影响较小,一般不需要单 独考虑。其余未单独列为室的组织或器官可作 为一个整体考虑——其余组织,或根据血流灌注 量的多少划分为"充分灌注室"和"非充分灌 注室"。PBTK 模型各室之间通过血液循环系 统连接,新污染物在各室之间的分布和代谢反应 遵循质量守恒定律^[24]。通过定量描述新污染物 在生物体内的 ADME 过程,将新污染物的环境 暴露水平与生物体内部组织或器官的蓄积水平 联系起来,这样就从结构上建立起了比较完整 的PBTK模型,如图1所示。







现有海洋哺乳动物的 PBTK 模型是基于目标物种的自身生理特征和暴露污染物的理化/生化特性建立的,其基本形式如图 2 所示^[14, 20, 25-26]。 1.2 吸收

对给定的某种新污染物建立 PBTK 模型,除 考虑质量守恒外,还需要考虑靶器官、暴露方 式、代谢过程、排泄方式、亲脂性等^[27]。亲脂性 新污染物由于在空气中分散性较差,一般认为通



 Q_t 为各室血流灌注量, L/h; C_a 为动脉血中化学品浓度, mg/L; C_t 为各室中化学品浓度, mg/L; $P_{L:b_x}P_{B:b_x}P_{K:b_x}P_{F:b_x}P_{M:b}$ 为各室 一血液分配系数; C_v 为静脉血中化学品浓度, mg/L; ^{*}为雌性特有

图 2 海洋哺乳动物 PBTK 模型的结构形式

Fig. 2 Structural form of marine mammal PBTK model

过呼吸暴露对海洋哺乳动物造成的身体负荷很小^[21],在海洋哺乳动物的 PCBs 和 PBDEs 的 PBTK 模型中均忽略了这一暴露方式^[28-30]。此外,因为亲脂性新污染物在海水中的溶解度一般 较低,且海洋哺乳动物的表面积与体积比也较低,所以其通过皮肤吸收进入体内的量可以忽略 不计。对海洋哺乳动物来说,通过口腔饮用海水并不常见^[31],因此,在海洋哺乳动物中,经口摄食 是大多数亲脂性新污染物目前唯一考虑的暴露 方式,未被同化吸收的新污染物随海洋哺乳动物 的粪便排出体外,通常不会蓄积在胃和肠道,因 此在 PBTK 模型中一般不将消化器官单独列为 室,如图 2 所示。

被吸收进入血液的新污染物与通过食物摄入的新污染物量之比称为同化效率。通过对 PBTK 建模物种进行输入-输出平衡研究,可以 计算出同化效率的合理估计值。例如,对圈养海 豹进行的输入-输出平衡研究发现,海豹通过捕 食鱼类吸收新污染物的同化效率可达 91%~ 99%。由于对非圈养海洋哺乳动物进行输入-输 出平衡研究较为困难,在实际建模时通常参考已 有物种的同化效率,例如,白鲸^[21]、领航鲸 (*Globicephala*)^[29]、虎鲸^[32]、港湾鼠海豚^[26]、瓶鼻 海豚^[28]等的同化效率均参考文献中其他海洋哺

(7)

乳动物。

新污染物经吸收同化后进入血液循环系统, 动脉血中的浓度为:

$$C_{\rm a} = \frac{Q_{\rm c} \times C_{\rm v} + ADI}{O_{\rm c}} \tag{1}$$

$$ADI = D_{diet} \times C_{diet} \times AE$$
 (2)

式中: C_a 为动脉血中污染物的浓度(mg/L); Q_c 为心脏血液输出量(L/h); *ADI* 为污染物平均 每日摄食量(24 h)(mg/d); D_{diet} 为每日食物摄入 量(g/d); C_{diet} 为食物中污染物的浓度(mg/g); C_v 为静脉血中污染物的浓度(mg/L); *AE* 为同化 效率。

对于搁浅死亡的海洋哺乳动物,难以获取其 每日食物摄入量相关数据,可采用个体体重进行 估算,例如,港湾鼠海豚的 PBTK 模型中其每日 食物摄入量与体重的关系为^[26]:

$$D_{\text{diet}} = 0.123 \times BW^{0.80} \tag{3}$$

式中:BW为个体体重(kg)。

海洋哺乳动物的心脏血液输出量定义为单 位时间内从心脏泵出的血液量,理论上可通过将 心率与每搏输出量相乘得到,但在潜水时心率会 发生变化,某些情况下还会发生呼吸性心律失 常^[33],这些因素可能会影响心脏血液输出量,在 基于寿命的模型中,不考虑以上影响因素,可将 海洋哺乳动物的心脏血液输出量视为体重的函 数^[34]:

$$Q_{\rm c} = 0.1017 B W^{0.9988} \tag{4}$$

1.3 分 布

生物体吸收新污染物后,通过血液将其分布 到各组织/器官中。新污染物在生物体内的分布 过程一般受血流灌注限制或扩散速率限制^[35]。

通常小分子量和亲脂性新污染物,以及体积较小或血流/质量比例较大的组织/器官,主要受血流灌注影响^[36],此时,各个室的基本质量平衡 方程为:

$$V_{\rm t}\frac{{\rm d}C_{\rm t}}{{\rm d}t} = Q_{\rm t}(C_{\rm a} - C_{\rm vt}) \tag{5}$$

式中: V_t 为室的体积(L); C_t 为室中污染物 的浓度(mg/L); Q_t 为室的血流灌注量(L/h); C_a 为流入室的动脉血中污染物浓度(mg/L); C_{vt} 为流出室的静脉血中污染物浓度(mg/L)。

室中污染物浓度 C_t与污染物组织-血液分

配系数 *P*_{tb}之比即为流出室的静脉血中污染物的浓度 *C*_{vt},则上述各室基本质量平衡方程可表示为:

$$V_{\rm t} \frac{{\rm d}C_{\rm t}}{{\rm d}t} = Q_{\rm t} \left(C_{\rm a} - \frac{C_{\rm t}}{P_{\rm t:b}} \right) \tag{6}$$

各室的血流灌注量 Qt 可由方程(7)获得:

$$Q_{\rm t} = Q_{\rm c} \times T_i$$

式中: T_i 是各室的血流灌注百分比,该数据 一般来自文献报道,或者像港湾鼠海豚^[26]一样 参考人类相应组织或器官的血流灌注百分比。

新污染物在血液和各室之间的分配系数 P_{tb} 可以通过在稳态条件下将组织中的浓度除以血 液中的浓度来计算。一般来说,从活体动物个体 采集血样获得的计算结果最为可靠,但由于大多 数海洋哺乳动物处于濒危和受保护状态,可获取 的组织样本(如肝、肾、大脑)均来自死亡个体, 难以进行活体采样。Weijs 等^[26]在建立瓶鼻海 豚 PBTK 模型时基于正辛醇-水分配系数和组织 脂质百分比计算了 P_{tb}:

$$P_{t:b} = \frac{K_{ow} \times Fl_t + Fw_t}{K_{ow} \times Fl_b + Fw_b}$$
(8)

式中: K_{ow} 为正辛醇-水分配系数; Fl_t和 Fw_t 分别代表各室脂质百分比和水分百分比; Fl_b和 Fw_b分别代表血液脂质百分比和水分百分比。

Parham 等^[37] 在建立人体 PBTK 模型时发现,正辛醇-水分配系数与脂肪-血液分配系数的相关性很差 (r^2 =0.38),于是通过使用 PCBs 的分子结构描述符预测组织-血液分配系数,首先使用 27 个结构描述符预测出脂肪-血浆分配系数 $P_{\rm fp}$,然后将其转化为脂肪-血液分配系数 $P_{\rm fb}$,其他室的组织-血液分配系数在脂肪-血液分配系数 $P_{\rm fb}$ 的基础上乘以各室的脂质调整因子 $AF_{\rm f}$ 计算得到。

$$P_{t:b} = P_{f:b} \times AF_t \qquad (9)$$

$$P_{\rm f:b} = P_{\rm f:p} \times r_{\rm pb} \tag{10}$$

$$AF_{t} = \frac{L_{\text{TotTissue}} \times Fl_{t}}{L_{\text{TotFat}} \times Fl_{\text{F}}}$$
(11)

$$L_{\text{Tot}} = T_{\text{neuli}} + 0.3 \times T_{\text{nonli}}$$
(12)

式中: r_{pb} 为 PCBs 在血浆和全血中的浓度比 值; Fl_t 和 Fl_F 分别代表各室脂质百分比和脂肪组 织的脂质百分比(%); T_{neuli} 为各组织中性脂质百 分比(%); T_{nonli} 为各组织非中性脂质百分比(%)。 对于分子量较大的极性新污染物,以及体积 较大或血流/质量比例较小的组织/器官,主要受 细胞膜扩散速率的影响^[36],此时,PBTK 模型中 各个室的基本质量平衡方程为:

$$V_{t}\frac{\mathrm{d}C_{t}}{\mathrm{d}t} = PA_{t}\left(C_{a} - \frac{C_{t}}{P_{t:b}}\right) \tag{13}$$

式中:下标 t 指各室/组织; C_a 为动脉血中化 学品的浓度(mg/L); C_t 为各室中化学品的浓度 (mg/L); PA_t 指质量转移系数(无量纲); P_{tb} 指组 织-血液分配系数(无量纲)。

1.4 代谢

随血液分布到代谢器官中的新污染物会发 生代谢反应,此过程可以视为目标污染物的清除 或消除途径之一。当代谢速率受污染物浓度限 制或污染物和辅因子浓度共同限制时,代谢过程 分别遵循一级动力学和二级动力学规律,描述方 程如下:

一级反应:
$$V_t \frac{dC_t}{dt} = K_f \times C_{vt} \times V_t$$
 (14)

二级反应:
$$V_t \frac{dC_t}{dt} = K_s \times C_{vt} \times V_t \times C_{cf}$$
 (15)

式中: K_{f} 为一级代谢常数(h^{-1}); K_{s} 为二级代 谢常数(L/mg/h); C_{vt} 为从各室流出的静脉血中 污染物的浓度(mg/L); C_{ef} 为组织中辅因子的浓 度(mg/L)。

当污染物浓度足够高,使得代谢器官中的酶 被底物饱和时,代谢过程可用 Michaelis-Menten 动力学方程描述。在缺少关于生物体对目标污 染物的代谢信息的情况下,可以假设为一级代谢 过程^[38],或根据污染物的清除半衰期来推断生物 代谢/转化率^[20,21,25-26,29,39-41]。

米氏反应:
$$V_t \frac{\mathrm{d}C_t}{\mathrm{d}t} = \frac{V_{\max} \times C_t}{K_m + C_t}$$
 (16)

式中: V_{max} 为污染物的最大酶促反应速率 (mg/h); K_{m} 为米氏常数(mg/L); C_{t} 为该室中污染 物的浓度(mg/L)。

针对发生代谢和排泄的组织/器官,还需要 对基本质量平衡微分方程进行校正,扣除污染物 在该室被清除的部分。

$$V_{t}\frac{\mathrm{d}C_{t}}{\mathrm{d}t} = Q_{t}\left(C_{\mathrm{a}} - \frac{C_{t}}{P_{t:b}}\right) - Eli \qquad (17)$$

式中: V_t 为发生代谢或排泄的室的体积(L); Q_t 为发生代谢或排泄的室的血流灌注量(L/h); C_t 为发生代谢或排泄的室中污染物的浓度 (mg/L); C_a 为动脉血中污染物的浓度(mg/L); $P_{t:b}$ 为污染物发生代谢或排泄的室与血液之间的 分配系数; *Eli*为发生代谢或排泄的室中污染物 的清除速率(mg/h)。

高亲脂性污染物能被海洋哺乳动物的肾小 管高效重吸收,随尿液排泄出的量可忽略,因此 海洋哺乳动物体内污染物的清除通常只考虑发 生在肝脏的情况,描述不同年龄个体肝脏清除的 方程可参考 Verner 等^[41]关于持久性有机污染物 (POPs)肝脏清除的报道。

$$Eli = Eh \times C_{a} \times Q_{L} \tag{18}$$

$$Eh = \frac{CL}{OL} \tag{19}$$

$$CL = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \times \left[(\Sigma V_{t} \times P_{t:b}) + V_{b} \right]$$
 (20)

式中: *Eh* 为个体对污染物的肝提取率; *CL* 为个体体内污染物在所有靶器官和血液中的 整体清除量(L/h); Q_L 为个体的肝脏血流灌注量 (L/h); $t_{1/2}$ 为污染物的清除半衰期(h); V_t 为个体 靶器官体积(L); P_{tb} 为组织-血液分配系数; V_b 为个体靶器官之外的血液体积(L)。

当使用 Michaelis-Menten 方程描述代谢时, 代谢室的质量平衡方程为:

$$V_{t} \frac{\mathrm{d}C_{t}}{\mathrm{d}t} = Q_{t} \left(C_{a} - \frac{C_{t}}{P_{t:b}} \right) - \frac{V_{\max} \times C_{t}}{K_{m} + C_{t}}$$
(21)

式中: Q_t 为代谢室的血流灌注量(L/h); C_a 为 动脉血中污染物的浓度(mg/L); C_t 为代谢室中 污染物的浓度(mg/L); P_{tb} 为代谢室与血液之间 的分配系数; V_{max} 为污染物的最大酶促反应速率 (mg/h); K_m 为米氏常数(mg/L)。

1.5 排 泄

排泄指未被生物体吸收的新污染物从体内 排出的过程,根据不同生物种类和污染物的不同 特性,排泄方式主要有尿液、粪便、呼气、胆汁和 皮肤。在海洋哺乳动物中,通过呼气排泄对减少 生物个体的污染负荷没有显著影响^[21]。虽然海 豹和鲸目动物的周期性蜕皮或外皮脱落,也可能 是排泄亲脂性污染物的一种方式,但 Hickie 等^[21] 认为皮肤排泄是亲脂性污染物排泄的次要途径, 在大多数情况下可忽略。污染物及其代谢物通 过肾脏(尿液)或消化道(粪便)排泄也是常见的 清除方式,但海洋哺乳动物的尿液和粪便样本相 较于陆生哺乳动物和人类更难收集,因此难以通 过排泄物中的污染物浓度和排泄速率来描述排 泄过程,一般将海洋哺乳动物通过尿液和粪便的 排泄损失与代谢生物转化(用全身清除半衰期来 描述)结合在一起,从而忽略排泄途径损失^[14]。

对于成年雌性海洋哺乳动物,还需要额外考 虑妊娠期和哺乳期通过胎盘和泌乳造成的母体 与胎儿/幼体之间污染物的转移,通常将其考虑 在脂肪室的质量平衡方程中:

$$V_{\rm F} \frac{{\rm d}C_{\rm F}}{{\rm d}t} = Q_{\rm F} \left(C_{\rm a} - \frac{C_{\rm F}}{P_{\rm F;b}} \right) - MFB \qquad (22)$$

$$MFB = Q_{\rm F} \times C_{\rm F} \times K_{\rm FF} + Q_{\rm milk} \times C_{\rm F} \times K_{\rm FM} \qquad (23)$$

式中: $V_{\rm F}$ 为脂肪室的体积(L); $Q_{\rm F}$ 为脂肪的 血流灌注量(L/h); $C_{\rm a}$ 为动脉血中污染物的浓度 (mg/L); $C_{\rm F}$ 为脂肪中污染物的浓度(mg/L); $P_{\rm F:b}$ 为脂肪-血液分配系数; *MFB*(Mother to Fetus/ Baby)为污染物从母体向胎儿/幼体的转移速率 (mg/L); $K_{\rm FF}$ 为妊娠期污染物从母体脂肪向胎儿 (Fat to Fetus)的转移率, 瓶鼻海豚^[28]采用了和白 鲸^[42]一样的转移率, 即 60%, 而港湾鼠海豚^[26]则 使用的是妊娠期单位时间污染物转移率 (0.006654%); $Q_{\rm milk}$ 为哺乳期幼体的乳汁摄入量 (L/h),港湾鼠海豚为 540 g/day(约 0.0225 L/h)^[26]; $K_{\rm FM}$ 为污染物在母体泌乳期的脂肪-乳汁(Fat to Milk)分配系数。

Cadieux 等^[43] 认为脂肪–乳汁分配系数 K_{FM} 的大小与污染物的亲脂性有关,计算方程如下:

$$K_{\rm FM} = \frac{1}{1.556 + 7.683 \times 10^{-8} \times K_{\rm ow}}$$
(24)

2 模型求解与评价

2.1 模型求解

通常借助软件来对海洋哺乳动物 PBTK 模型中的微分方程组进行求解。例如,前人使用 BASIC 求解 POPs 在虎鲸^[32]、白鲸^[42]和斑海 豹^[44]体内的 PBTK 模型; Klanjscek 等^[39]使用 Mathworks Matlab 进行露脊鲸 PBTK 模型的求 解;也可用 R 语言对 PCBs 和 PBDEs 在虎鲸内 的质量平衡微分方程进行求解^[30]。迄今为止,有 多种开源开放和商业软件可用于 PBTK 模型的 求解。 2.2 模型评价

2.2.1 评价内容

为评判 PBTK 模型的预测效果, 需要对建立 的 PBTK 模型的性能进行评价, 确认模型的可信 度。通常性能评价包含预测准确性和结果可靠 性两方面。

2.2.2 准确性

使用采集到的真实数据对模型预测准确性 进行验证。由于具有同样的生活习性,来自相同 海域的同一物种的其他动物样本通常是最适合 进行模型验证的数据集。验证方式主要分为两 种:一种是对稳态浓度的验证,通过对比各室中 污染物稳态浓度的预测值与实测值的回归系数 (*R*²)和均方根误差(*RMSE*)来判断预测准确性, *R*² 值越高或者 *RMSE* 值越低说明模型预测值与 实测值之间的偏差越小,模型的预测准确性越 好。另一种是对浓度-时间变化趋势的验证,通 过将模型预测的各室中污染物的浓度-时间变化 趋势进行比较,观察两者的变化趋势是否一致。 以上方式在持久性有机污染物预测模型的准确 性验证中均有应用^[45-46]。

2.2.3 可靠性

模型可靠性评价主要包括敏感性分析和不确定性分析^[47]。

敏感性分析是为了确定对模型输出结果影 响最大的参数。对于模型输入的每个参数,可使 用原始值、原始值增大 5%、原始值减小 5% 分 别运行模型,根据模型输出结果用方程(25)计算 参数值变化对血液中污染物浓度的影响。采用 血液浓度曲线是因为血液是所有室之间的循环 介质,任何一个室中污染物浓度的变化都将反映 在血液中。

$$S_{\rm c} = \left(\frac{AUC_5}{AUC_{\rm orig}} - 1\right) \tag{25}$$

式中: S_c 为敏感度系数(%); AUC_{orig} 为输入 原始参数值时血液浓度曲线下的面积; AUC_5 为 当原始参数值增大或减少 5% 时, 血液浓度曲线 下的面积。根据 WHO/IPCS (2010) 推荐^[48], $|S_c| \ge$ 0.5, 表示参数具有高敏感性; $0.2 \le |S_c| < 0.5$, 为中 敏感性; $0.1 \le |S_c| < 0.2$, 为低敏感性。不确定性分 析可以定量分析因个体差异导致的参数变异性 对模型预测造成的影响。在 PBTK 模型中常采 用蒙特卡罗分析来定性和定量描述模型估计中 的变异性和不确定性^[49-50]。该方法通过设置 PBTK 模型中参数的概率分布和蒙特卡罗随机 抽样次数,根据输出值计算出模型不确定度系 数 CU^[50],计算公式如下:

$$CU = \frac{P_{95}}{P_5}$$
 (26)

式中: P₉₅为输出值分布的第95百分位; P₅为输出值分布的第5百分位;当不确定性分析 结果 CU在同一数量级时,认为结果可接受。

3 现有海洋哺乳动物 PBTK 模型

Hickie 等^[21] 在 1999 年发表了白鲸体内 PCBs 的 PBTK 模型,这是第一个关于海洋哺乳动物 的 PBTK 模型,该模型基于逸度方法,污染物在 各室之间的分布由热力学定律决定。之后又建 立了基于浓度通量和化学势的白鲸生物积累模 型^[42]。此后,北极的斑海豹^[44]、佛罗里达的瓶鼻 海豚^[28]、东北太平洋的虎鲸^[32]、澳大利亚的领航 鲸^[29]、黑海和北海的港湾鼠海豚^[20, 26, 40] 等海洋 哺乳动物关于 POPs 的 PBTK 模型相继建立。虽 然部分海洋哺乳动物的监测数据可以用于 PBTK 建模,但是获取海洋哺乳动物的粪便(或 尿液)样本以及明确污染物在体内的代谢消除方 式(或规律)等始终是建模的困难之处。即使是 活检采集相关的组织细胞和血液样本,通常也只 能针对可圈养的物种,如瓶鼻海豚、白鲸和斑海 豹等鳍足类海洋哺乳动物进行。因此,在为新的 海洋哺乳动物建立 PBTK 模型时,对于难以获取 的一些参数通常会参考已有海洋哺乳动物的相 关参数。

目前已建立的模型多以生物体实际的组织/ 器官来划分室,同时考虑了污染物在不同室之间 的转移,并根据影响代谢反应的不同条件来确定 各室的反应方程。表2列举了部分现有典型海 洋哺乳动物的 PBTK 模型,除白鲸同时考虑了呼 吸摄入外,均以经口摄食为主要暴露途径,海洋 哺乳动物对摄食的亲脂性化学品具有较高的同 化效率,并且认为血流灌注是限制污染物在各室 分布的主要因素,模型通常预测各室中的污染物 在动物整个寿命期内的变化趋势。

物种	拉丁学名	化学品	靶器官	研究区域	限制	预测	清除	同化效率/	参考
					因素	年限	半衰期	(%)	文献
白鲸	Delphinapterus leucas	PCBs	脂肪、其余组织	西格陵兰岛、 圣劳伦斯湾	血流	30年	12年	食物80% 乳汁90%	[41]
		Σ64PCBs	动脉/静脉血、肝、 肺、肌肉、脂肪、消化 道、快速灌注组织	西格陵兰岛、 圣劳伦斯湾	血流	30年	28年	食物80% 乳汁90%	[21]
斑海豹	Phoca hispida	PCBs	脂肪、其余组织	加拿大北极 地区	血流	30年	/	90%	[44]
港湾鼠海豚	Phocoena phocoena	PBDEs	肝、脂肪、肾、脑、 其余组织	黑海、北海	血流	20年	/	>95%	[40]
		DDT/E/D	肝、脂肪、肾、脑、 其余组织	黑海、北海	血流	20年	/	90%	[20]
		PCB 153	肝、脂肪、肾、脑、 其余组织	黑海	血流	20年	27.5年	90%	[26]
		PCB180, 101, 149, 118, 99, 170	肝、脂肪、肾、脑、 其余组织	黑海、北海	血流	20年	6.1~521年	食物90%~99% 乳汁46%~70%	[25]
瓶鼻 海豚	Tursiops truncatus	PCBs	脂肪、其余组织	查尔斯顿河口	血流	45年	/	90%	[28]
虎鲸	Orcinus orca	PCBs	单室	东北太平洋	血流	50年	/	90%	[32]
领航鲸	Globicephala	PCB 153	脂肪、其余组织	桑迪海岬	血流	40年	27.5年	90%	[29]

表 2 典型海洋哺乳动物 PBTK 模型 Tab.2 Typical PBTK models for marine mammals

4 应用前景与展望

海洋哺乳动物暴露于新污染物所存在的潜 在风险,取决于其对污染物的吸收速率、污染物 在组织中的分布以及污染物和生物靶标的相互 作用。PBTK 模型一方面可以绘制出生物体内 新污染物浓度随时间变化的曲线,另一方面也可 以用来帮助理解污染物的吸收、分布和清除机 制。利用 PBTK 模型可以帮助评估和预测新污 染物在生物体内的蓄积情况,并评估其对生态系 统和人类健康的潜在影响。这些模型可以用于 指导环境保护政策制定和管理实践,如制定新污 染物排放标准和监测方案。

海洋哺乳动物的 PBTK 模型在开发和应用 方面仍存在一些挑战:缺乏海洋哺乳动物特定生 理参数的数据,将限制模型的适用性和预测结果 的准确性;新污染物与不同组织之间复杂的相互 作用,使得模型准确模拟其 ADME 过程具有挑 战性;关于新污染物之间的潜在协同或拮抗作用 的信息有限;如今我国已将海洋哺乳动物全部纳 入国家重点保护野生动物管理,因此难以对活体 海洋哺乳动物组织进行采样,且缺乏对组织中污 染物的积累和分布进行分析的标准化方法,这可 能会限制不同研究的可比性。在未来的研究中, 或许可通过解决这些问题,进一步提升海洋哺乳 动物体内新污染物生物积累的预测效果。

参考文献:

- 邹秀萍, 李振玮, 张丛林, 等. 构建中国特色新污染物风险防 控体系[J]. 环境生态学, 2022, 4(2/3): 111-115.
- [2] DATTA A R, KANG Q, CHEN B, et al. Fate and transport modelling of emerging pollutants from watersheds to oceans: a review[J]. Advances in Marine Biology, 2018, 81: 97-128.
- [3] AHMED M B, ZHOU J L, NGO H H, et al. Progress in the biological and chemical treatment technologies for emerging contaminant removal from wastewater: a critical review[J]. Journal of Hazardous Materials, 2017, 323: 274-298.
- [4] 王新红, 于晓璇, 王思权, 等. 河口-近海环境新污染物的环 境过程、效应与风险[J]. 环境科学, 2022, 43(11): 4810-4821.
- [5] HOU R, XU Y P, WANG Z J. Review of OPFRs in animals and humans: absorption, bioaccumulation, metabolism, and internal exposure research[J]. Chemosphere, 2016, 153: 78-90.
- [6] BEKELE T G, ZHAO H X, WANG Q Z, et al. Bioaccumula-

tion and trophic transfer of emerging organophosphate flame retardants in the marine food webs of Laizhou Bay, North China[J]. Environmental Science & Technology, 2019, 53(22): 13417-13426.

- [7] ZHAO H Q, LIU L, LI Y, et al. Occurrence, bioaccumulation, and trophic transfer of oligomeric organophosphorus flame retardants in an aquatic environment[J]. Environmental Science & Technology Letters, 2019, 6(6): 323-328.
- [8] DE OLIVEIRA-FERREIRA N, SANTOS-NETO E B, MANHÃES B M R, et al. An additional threat to populations predicted to collapse: organobromine compounds of natural and anthropogenic sources in rough-toothed dolphins from the Southwestern Atlantic Ocean[J]. Chemosphere, 2023, 323: 138237.
- [9] JEPSON P D, LAW R J. Persistent pollutants, persistent threats[J]. Science, 2016, 352(6292): 1388-1389.
- [10] DE OLIVEIRA-FERREIRA N, CARVALHO R R, SANTOS-NETO E B, et al. Long-term consequences of high polychlorinated biphenyl exposure: projected decline of delphinid populations in a hotspot for chemical pollution[J]. Environmental Science & Technology, 2021, 55(22): 15149-15161.
- [11] DESFORGES J P, HALL A, MCCONNELL B, et al. Predicting global killer whale population collapse from PCB pollution[J]. Science, 2018, 361(6409): 1373-1376.
- [12] SONNE C, JEPSON P D, DESFORGES J P, et al. Pollution threatens toothed whales[J]. Science, 2018, 361(6408): 1208.
- [13] REIJNDERS P J H. Toxicokinetics of chlorobiphenyls and associated physiological responses in marine mammals, with particular reference to their potential for ecotoxicological risk assessment[J]. Science of the Total Environment, 1994, 154(2/3): 229-236.
- [14] WEIJS L, HICKIE B E, BLUST R, et al. Overview of the current state-of-the-art for bioaccumulation models in marine mammals[J]. Toxics, 2014, 2(2): 226-246.
- [15] ROUTTI H, DIOT B, PANTI C, et al. Contaminants in Atlantic walruses in Svalbard Part 2: relationships with endocrine and immune systems[J]. Environmental Pollution, 2019, 246: 658-667.
- [16] FAIR P A, HOUDE M, HULSEY T C, et al. Assessment of perfluorinated compounds (PFCs) in plasma of bottlenose dolphins from two southeast US estuarine areas: relationship with age, sex and geographic locations[J]. Marine Pollution Bulletin, 2012, 64(1): 66-74.
- [17] DESFORGES J P W, SONNE C, LEVIN M, et al. Immunotoxic effects of environmental pollutants in marine mammals[J]. Environment International, 2016, 86: 126-139.
- [18] ANDERSEN M E. Development of physiologically based pharmacokinetic and physiologically based pharmacodymam-

ic models for applications in toxicology and risk assessment[J]. Toxicology Letters, 1995, 79(1/2/3): 35-44.

- [19] WETMORE B A, WAMBAUGH J F, FERGUSON S S, et al. Integration of dosimetry, exposure, and high-throughput screening data in chemical toxicity assessment[J]. Toxicological Sciences, 2012, 125(1): 157-174.
- [20] WEIJS L, YANG R S H, DAS K, et al. Application of Bayesian population physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and Markov chain Monte Carlo simulations to pesticide kinetics studies in protected marine mammals: DDT, DDE, and DDD in harbor porpoises[J]. Environmental Science & Technology, 2013, 47(9): 4365-4374.
- [21] HICKIE B E, MACKAY D, DE KONING J. Lifetime pharmacokinetic model for hydrophobic contaminants in marine mammals[J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 1999, 18(11): 2622-2633.
- [22] 张书莹, 王中钰, 陈景文. 生理毒代动力学模型在化学品生态风险评价中的应用[J]. 科学通报, 2017, 62(35): 4139-4150.
- [23] Organization for Economic Co-operation and Development. OECD guidelines for the testing of chemicals: Bioaccumulation in sediment-dwelling benthic oligochaetes[M]. Paris: OECD, 2008.
- [24] 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.
- [25] WEIJS L, COVACI A, YANG R S H, et al. A non-invasive approach to study lifetime exposure and bioaccumulation of PCBs in protected marine mammals: PBPK modeling in harbor porpoises[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2011, 256(2): 136-145.
- [26] 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[J]. Environmental Science & Technology, 2010, 44(18): 7023-7030.
- [27] KRISHNAN K, PEYRET T. Physiologically based toxicokinetic (PBTK) modeling in ecotoxicology[M]//DEVILLERS J. Ecotoxicology Modeling. New York: Springer, 2009: 145-175.
- [28] HICKIE B E, CADIEUX M A, RIEHL K N, et al. Modeling PCB-bioaccumulation in the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*): estimating a dietary threshold concentration[J]. Environmental Science & Technology, 2013, 47(21): 12314-12324.
- [29] WEIJS L, ROACH A C, YANG R S H, et al. Lifetime PCB 153 bioaccumulation and pharmacokinetics in pilot whales: Bayesian population PBPK modeling and Markov chain

Monte Carlo simulations[J]. Chemosphere, 2014, 94: 91-96.

- [30] MONGILLO T M, HOLMES E E, NOREN D P, et al. Predicted polybrominated diphenyl ether (PBDE) and polychlorinated biphenyl (PCB) accumulation in southern resident killer whales[J]. Marine Ecology Progress Series, 2012, 453: 263-277.
- [31] ORTIZ R M. Osmoregulation in marine mammals[J]. Journal of Experimental Biology, 2001, 204(11): 1831-1844.
- [32] HICKIE B E, ROSS P S, MACDONALD R W, et al. Killer whales (*Orcinus orca*) face protracted health risks associated with lifetime exposure to PCBs[J]. Environmental Science & Technology, 2007, 41(18): 6613-6619.
- [33] KASTELEIN R A, MEIJLER F L. Respiratory arrhythmia in the hearts of Harbour porpoises (*Phocoena phocoena*)[J]. Aquatic Mammals, 1989, 15(2): 57-63.
- [34] ALTMAN P L, DITTMER D S. Respiration and circulation[M]. Bethesda: Federation of American Societies for Experimental Biology, 1971: 1-930.
- [35] RITSCHEL 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.
- [36] RUARK C. Physiologically based pharmacokinetic model: distribution processes[M]//FISHER J W, GEARHART J M, LIN Z M. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling: Methods and Applications in Toxicology and Risk Assessment. London: Academic Press, 2020: 139-160.
- [37] PARHAM F M, KOHN M C, MATTHEWS H B, et al. Using structural information to create physiologically based pharmacokinetic models for all polychlorinated biphenyls: I. Tissue: blood partition coefficients[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 1997, 144(2): 340-347.
- [38] REDDING L E, SOHN M D, MCKONE T E, et al. Population physiologically based pharmacokinetic modeling for the human Lactational transfer of PCB-153 with consideration of worldwide human biomonitoring results[J]. Environmental Health Perspectives, 2008, 116(12): 1629-1635.
- [39] KLANJSCEK T, NISBET R M, CASWELL H, et al. A model for energetics and bioaccumulation in marine mammals with applications to the right whale[J]. Ecological Applications, 2007, 17(8): 2233-2250.
- [40] WEIJS L, COVACI A, YANG R S H, et al. Computational toxicology: physiologically based pharmacokinetic models (PBPK) for lifetime exposure and bioaccumulation of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in marine mammals[J]. Environmental Pollution, 2012, 163: 134-141.
- [41] VERNER M A, CHARBONNEAU M, LÓPEZ-CARRILLO L, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of

persistent organic pollutants for lifetime exposure assessment: a new tool in breast cancer epidemiologic studies[J]. Environmental Health Perspectives, 2008, 116(7): 886-892.

- [42] HICKIE B E, KINGSLEY M C S, HODSON P V, et al. A modelling-based perspective on the past, present, and future polychlorinated biphenyl contamination of the St. Lawrence beluga whale (*Delphinapterus leucas*) population[J]. Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences, 2000, 57(Suppl 1): 101-112.
- [43] CADIEUX M A, MUIR D C G, BÉLAND P, et al. Lactational transfer of polychlorinated-biphenyls (PCBs) and other organochlorines in St. Lawrence beluga whales (*Delphi-napterus leucas*)[J]. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 2016, 70(1): 169-179.
- [44] HICKIE B E, MUIR D C G, ADDISON R F, et al. Development and application of bioaccumulation models to assess persistent organic pollutant temporal trends in arctic ringed seal (*Phoca hispida*) populations[J]. Science of the Total Environment, 2005, 351/352: 413-426.
- [45] PÉRY A R R, DEVILLERS J, BROCHOT C, et al. A physiologically based toxicokinetic model for the zebrafish *Danio rerio*[J]. Environmental Science & Technology, 2014, 48(1):

781-790.

- [46] WANG X, WANG W X. Physiologically based pharmacokinetic model for inorganic and methylmercury in a marine fish[J]. Environmental Science & Technology, 2015, 49(16): 10173-10181.
- [47] 张益宁, 胡 曼, 周 颖. 双酚A的生理毒代动力学 (PBTK)模型构建研究[J]. 食品与营养科学, 2021, 10(3): 175-189.
- [48] KRISHNAN K, ANDERSEN M E. Quantitative modeling in toxicology[M]. Chichester: John Wiley & Sons, 2010: 429-458.
- [49] BERNILLON P, BOIS F Y. Statistical issues in toxicokinetic modeling: a bayesian perspective[J]. Environmental Health Perspectives, 2000, 108(Suppl 5): 883-893.
- [50] KARRER C, ROISS T, VON GOETZ N, et al. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of the bisphenols BPA, BPS, BPF, and BPAF with new experimental metabolic parameters: comparing the pharmacokinetic behavior of BPA with its substitutes[J]. Environmental Health Perspectives, 2018, 126(7): 077002.

(本文编辑:胡莹莹)

(上接第513页)

- [87] WANG L, ESPINOZA H M, MACDONALD J W, et al. Olfactory transcriptional analysis of salmon exposed to mixtures of chlorpyrifos and malathion reveal novel molecular pathways of neurobehavioral injury[J]. Toxicological Sciences, 2016, 149(1): 145-157.
- [88] SCHOLZ N L, TRUELOVE N K, LABENIA J S, et al. Doseadditive inhibition of chinook salmon acetylcholinesterase activity by mixtures of organophosphate and carbamate insecticides[J]. Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal, 2006, 25(5): 1200-1207.
- [89] TIERNEY K B, SAMPSON J L, ROSS P S, et al. Salmon olfaction is impaired by an environmentally realistic pesticide

mixture[J]. Environmental Science & Technology, 2008, 42(13): 4996-5001.

- [90] TANG L Z, LIU M Y, HU C Y, et al. Binary exposure to hypoxia and perfluorobutane sulfonate disturbs sensory perception and chromatin topography in marine medaka embryos[J]. Environmental Pollution, 2020, 266(Pt 3): 115284.
- [91] HUANG L, ZHANG WX, TONG D F, et al. Triclosan and triclocarban weaken the olfactory capacity of goldfish by constraining odorant recognition, disrupting olfactory signal transduction, and disturbing olfactory information processing[J]. Water Research, 2023, 233: 119736.

(本文编辑:胡莹莹)