

## 大鼠急性经皮暴露毒死蜱的生理药动学和药效学模型研究

赵敏娴,姚欣雅,曹正颖,王灿楠\*

(东南大学公共卫生学院环境医学工程教育部重点实验室,营养与食品卫生系,江苏 南京 210009)

**[摘要]** 目的:构建经皮暴露毒死蜱的药动学和药效学模型(physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic model, PBPK/PD model)。方法:①动物实验:成年雌性SD大鼠按体重随机分成3个剂量组和1个对照组,一次性皮下注射毒死蜱,各组在3、6、12、24、48、72 h 6个时间点收集大鼠生物样本。测定指标包括血清毒死蜱(CPF)、血清和尿液3,5,6-三氯-2-吡啶(TCP),以及血清胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)包括乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)和丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase, BuChE);②模型建立:确定模型房室结构;建立微分方程,搜集参数;模型模拟,并根据动物实验数据优化模型参数;模型验证。结果:根据139.5 mg/kg组动物实验数据得到优化的PBPK/PD模型,然后用此模型模拟69.75 mg/kg和279.00 mg/kg组的CPF、TCP、AChE和BuChE时量变化,得到该模型的模拟效果较好。实验和模型模拟结果都显示血清CPF和TCP在体内呈先上升后下降趋势,血清ChE活性呈先下降后上升趋势。实验数据显示各剂量组血CPF浓度在染毒后6 h达峰值,血TCP浓度在12~24 h达峰,血AChE在24 h抑制最大,血BuChE在12~24 h抑制最大,模型模拟数据显示血CPF在6.7 h达峰,血TCP浓度在24.7 h达峰,血AChE在32~35 h抑制最大,血BuChE在15~28 h抑制最大。结论:本研究构建的PBPK/PD模型可以较好地模拟CPF、TCP和ChE在体内的动态代谢过程。

**[关键词]** 毒死蜱;3,5,6-三氯-2-吡啶;胆碱酯酶;药动学和药效学模型

**[中图分类号]** R114

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2015)05-745-06

**doi:**10.7655/NYDXBNS20150534

## Physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic model in rats following acute subcutaneous exposure to chlorpyrifos

Zhao Minxian, Yao Xinya, Cao Zhengying, Wang Cannan\*

(The Key Laboratory of Medical Engineering Environment, Nutrition and Food Hygiene Department, School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China)

**[Abstract]** **Objective:** To build PBPK/PD models subcutaneous exposed to chlorpyrifos. **Methods:** ①Animal: Adult female SD rats were randomly divided into 3 treated groups and 1 control group. Subcutaneous injection was performed for once, and biological samples were collected at 3, 6, 12, 24, 48, 72 hours. The indicators included serum CPF, TCP and urine, serum acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE). ②The establishment of models: a: Determination the model structure. b: Set up of differential equation, and collection the parameters of model. c: Simulation. Optimize the model parameters. d: Validation of models. **Results:** The PBPK/PD model parameters was optimized according to experimental data of 139.5 mg/kg group. Changes of CPF, TCP and ChE were mocked in this model, and the simulation results were good. The experiments and model simulation results showed that CPF and TCP in serum increased initially and then decreased. ChE activity in serum decreased initially and then increased. Experimental data showed that serum CPF and TCP reached peak at 6-hour and 12-24-hour after exposure, respectively. Serum AChE and BuChE activity achieved the minimum at 24-hour and 12-24-hour, respectively. Model simulation data showed that serum CPF and TCP reached peak at 6.7-hour and 24.7-hour, respectively. Serum AChE and BuChE activity achieved the minimum at 32-35-hour and 15-28-hour, respectively. **Conclusion:** PBPK/PD models can simulate the disposal process of CPF, TCP and ChE.

**[Key words]** chlorpyrifos; 3,5,6-trichloropyridinol; cholinesterase; pharmacokinetic and pharmacodynamic model

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(05): 745-750]

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81273080, 81072304)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: wcnseu@126.com

毒死蜱(chlorpyrifos, CPF)是目前我国生产和使用最多的有机磷杀虫剂之一,广泛用于农业和家庭杀虫,导致在农作物、土壤、大气中都有残留,机体可以通过皮肤、呼吸道等途径接触而吸收。CPF在肝脏中经细胞色素 P450 酶代谢生成氯吡硫磷一氧(chlorpyrifos-oxon, CPFO)和 3,5,6-三氯-2-吡啶(TCP),CPFO 是 CPF 的活性形式,抑制体内胆碱酯酶(cholinesterase, ChE),包括乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)和丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase, BuChE),产生毒效应,TCP 是代谢终产物。

开展农药健康危害评估意义重大,目前我国农药风险评估主要是对食品、环境中农药残留监测,得到的是人群外暴露情况,本研究中引入生理药代动力学和效应学模型(PBPK),它描述农药进入机体后的分布、代谢、排泄过程以及毒效应作用,是风险评估中的新技术。国外关于该模型用于农药的研究相对较多,包括 Timchalk 等<sup>[1-4]</sup>的一系列经口暴露毒死蜱的 PBPK 模型研究, Poet 等<sup>[5]</sup>构建经口暴露地农的 PBPK 模型, Elisson 等<sup>[6]</sup>的皮下反复暴露毒死蜱 PBPK 模型, Smith 等<sup>[7]</sup>研究人体毒死蜱暴露的 PBPK 模型。国内 PBPK 模型的研究近年来也在逐步发展起来,较多应用在新药研发、环境暴露评估领域中,如王阳等<sup>[8]</sup>对氯乙烯毒代动力学模型研究,周璇等<sup>[9]</sup>对喹赛多残留标识物在猪体内的模型研究,蔡云等<sup>[10]</sup>对铜、锌联合毒性的 PBPK 模型研究,但是该模型在农药风险评估上鲜有报道。因此本研究构建大鼠经皮暴露毒死蜱 PBPK/PD 模型,定量评估内、外暴露剂量和毒效应,最终为评估人群农药暴露打下基础。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

市售花生油;毒死蜱标准品(99%, aladdin, 美国)、3,5,6-三氯-2-吡啶醇标准品(>99%, Sigma 公司, 美国);甲苯、冰乙酸、醋酸钠、无水硫酸钠、甲醇;大鼠乙酰胆碱酯酶试剂盒、大鼠丁酰胆碱酯酶试剂盒(南京建成生物工程研究所)。岛津高效液相色谱仪 LC-20AD、岛津二极管阵列检测器。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 动物处理

选用上海市西普尔-必凯实验动物有限公司提供的 72 只清洁级成年雌性 SD 大鼠,适应性喂养 7 d 后,按体重随机分成 4 组,每组 18 只,包括 3 个剂量组:69.75、139.50、279.00 mg/kg,以及 1 个对照

组。一次性皮下注射染毒,对照组注射花生油。累积收集大鼠 24、48 和 72 h 尿液,在染毒后 3、6、12、24、48 和 72 h 6 个时间点分别在各剂量组随机抽取 3 只大鼠,乙醚麻醉,收集股动脉血,样本处理后置于-80℃冰箱保存。

样品中 CPF 和 TCP 用高效液相色谱法测定。AChE 和 BuChE 用相应的试剂盒测定。

#### 1.2.2 模型结构

PBPK/PD 模型是在经典房室模型基础上发展而来,结构由化学物性质和建模目的共同决定。本研究中模型结构见图 1,其中皮肤是 CPF 吸收器官,肝脏是代谢器官,大脑和膈膜是靶器官,脂肪是贮存器官,肾脏是排泄器官,各器官房室之间借助血液循环相连。CPF 在肝脏中代谢为 CPFO 和 TCP,CPFO 是 CPF 的活性形式,可抑制血液、膈膜、大脑和肝脏中 AChE 和 BuChE,产生 TCP。

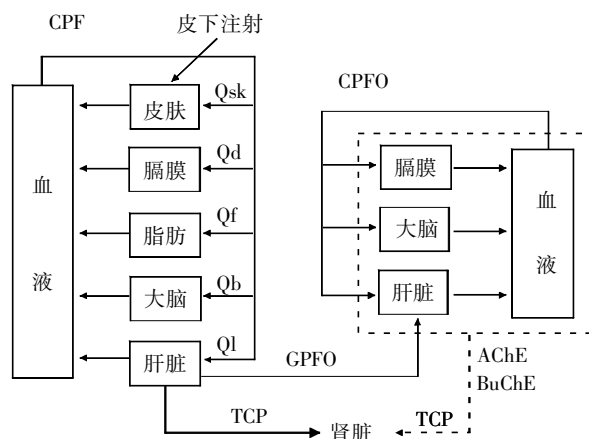


图 1 经皮暴露毒死蜱的 PBPK/PD 模型结构(Qsk、Qd、Qf、Qb、Ql 分别代表皮肤、膈膜、脂肪、大脑和肝脏的血液灌注量)

Figure 1 The structure of PBPK/PD model by subcutaneous exposure to chlorpyrifos (Qsk, Qd, Qf, Qb and Ql represent the blood perfusion of skin, diaphragm, fat, brain, and liver)

#### 1.2.3 模型微分方程

PBPK/PD 模型的理论基础是质量守恒原理,化学物在每个房室含量变化可以表达为:单位时间内房室变化量=进入该室的质量-离开该室质量-通过代谢在该室减少的质量,据此列出微分方程,然后高级连续模拟语言(acsIX 2.5.0.6)软件中编译方程。

皮肤、大脑、脂肪和膈膜中 CPF 方程表示为:

$$\frac{dAX}{dt} = QX \times (CA - CVX) \quad (1)$$

$$AX = \int_0^t dAX dt \quad (2)$$

$$CX = \frac{AX}{VX} \quad (3)$$

式中  $AX$  为 X 室 CPF 量 ( $\mu\text{mol}$ ),  $t$  为模拟时间 (h),  $QX$  为 X 室血流量 ( $\text{L/h}$ ),  $CA$  为动脉血 CPF 浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ ),  $CVX$  为离开 X 室的静脉血 CPF 浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ ),  $CX$  是 X 室 CPF 浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ ),  $VX$  是 X 室容积 ( $\text{L}$ )。皮肤室还需加上 CPF 吸收量。

肝脏中 CPF 方程表示为:

$$\frac{dAL}{dt} = QL \times (CA - CVL) - \frac{V_{\max 1} \times CL}{K_{m1} + CL} - \frac{V_{\max 2} \times CL}{K_{m2} + CL} \quad (4)$$

$$AL = \int_0^t dAL dt \quad (5)$$

$$CL = \frac{AL}{VL} \quad (6)$$

式中  $AL$  为肝脏 CPF 量 ( $\mu\text{mol}$ ),  $QL$  为肝脏血流量 ( $\text{L/h}$ ),  $CVL$  为离开肝脏的静脉血 CPF 浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ ),  $CL$  为肝脏 CPF 浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ ),  $VL$  为肝脏容积 ( $\text{L}$ ),  $K_{m1}$ ,  $V_{\max 1}$  分别是 CPF 代谢为 CPFO 的米氏常数 ( $\mu\text{mol/L}$ ) 和最大代谢速率 [ $\mu\text{mol}/(\text{h} \cdot \text{kg})$ ],  $K_{m2}$ ,  $V_{\max 2}$  分别是 CPF 代谢为 TCP 的米氏常数和最大代谢速率。

动脉血 CPF 方程表示为:

$$\frac{dABl}{dt} = QC \times (CV - CA) \quad (7)$$

$$ABl = \int_0^t dABl dt \quad (8)$$

$$CA = \frac{ABl}{VBl} \quad (9)$$

式中  $ABl$  为动脉血中 CPF 量 ( $\mu\text{mol}$ ),  $QC$  为心输出量 ( $\text{L/h}$ ),  $CV$  为静脉血浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ ),  $VBl$  为血液体积 ( $\text{L}$ )。

血液和尿液中 TCP 方程表示为:

$$\frac{dATCP}{dt} = \left( \sum \frac{dATCP(i)}{dt} \right) - (ATCP \times K_e) \quad (10)$$

$$ATCP = \int_0^t dATCP dt \quad (11)$$

$$cbTCP = \frac{ATCP}{Vd} \quad (12)$$

式中  $ATCP$  为总 TCP 量 ( $\mu\text{mol}$ ),  $ATCP(i)$  为第  $i$  种途径得到的 TCP 量 ( $\mu\text{mol}$ ),  $cbTCP$  为血 TCP 浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ ),  $Vd$  为分布容积 ( $\text{L}$ ),  $ATCP \times K_e$  为尿 TCP 排出量 ( $\mu\text{mol}$ )。

血液 AChE 和 BuChE 活性方程表示为:

$$\frac{dXCHE}{dt} = K_s - XCHE \times (K_d + K_i \times CA_o)$$

$$+ iXCHE \times K_r \quad (13)$$

$$XCHE = \int_{rXCHE}^1 dXCHE dt \quad (14)$$

$$\frac{diXCHE}{dt} = XCHE \times K_i \times CA_o - iXCHE \times (K_a + K_r) \quad (15)$$

$$iXCHE = \int_0^1 diXCHE dt \quad (16)$$

$$\%Activity = \frac{XCHE}{rXCHE} \times 100 \quad (17)$$

式中  $XCHE$  是血中 ChE (AChE 或 BuChE) 量 ( $\mu\text{mol}$ ),  $iXCHE$  是被 CPFO 抑制的 ChE 量 ( $\mu\text{mol}$ ),  $K_d$ ,  $K_r$ ,  $K_a$  分别是酶降解、复活和老化率 ( $\text{h}^{-1}$ ),  $K_i$  是酶抑制率 [ $\text{L}/(\mu\text{mol} \cdot \text{h})$ ],  $K_s$  是酶合成率 ( $\mu\text{mol/h}$ ),  $CA_o$  是血 CPFO 浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ ),  $rXCHE$  是血液酶的初始含量 ( $\mu\text{mol}$ ),  $\%Activity$  是血液中酶活性 (%)。

#### 1.2.4 模型参数

微分方程求解中用到了大量参数, 包括 3 大类, 一是大鼠的生理参数, 包括体重、脏器重量比、心输出量和脏器血流量比; 二是毒死蜱的特异性参数, 包括组织器官分配系数、代谢参数和吸收率; 三是胆碱酯酶的相关参数, 包括酶的降解率、抑制率等。模型中大部分参数直接参考类似文献获得<sup>[1,3,11-12]</sup>, 一些从文献或实验获取较困难的参数通过优化得到 (表 1)。

## 2 结果

### 2.1 模型优化

模型优化的目的是使其模拟结果最大程度接近实验结果, 通过 aesiX 软件中的参数优化功能来实现。

#### 2.1.1 PK 模型

模型根据  $139.5 \text{ mg/kg}$  染毒组的实验测定值进行参数优化, 具体优化的参数见表 1, 包括皮下吸收率、米氏常数等。图 2A 显示大鼠染毒后的 0~72 h, 血清 CPF 浓度随时间推移呈先上升后下降趋势, 实验结果显示各剂量组在染毒后 6 h 血 CPF 浓度达到峰值, 模型模拟在 6.7 h 血 CPF 浓度达峰值, 图 2B 显示染毒后血 TCP 浓度先上升后下降, 实验结果显示血 TCP 浓度在 24 h 达峰值, 模型模拟在 24.7 h 达峰值。图 2C 显示随着时间推移各剂量组累积排出量越来越大。由图可知优化后的模型模拟值和实验值的整体变化趋势相似, 在各时点模拟值和实验值大小相近。

#### 2.1.2 PD 模型

模型根据  $139.05 \text{ mg/kg}$  染毒组实验测定的

表 1 PBPK/PD 模型参数  
Table 1 Parameters of PBPK/PD model

参数	符号	取值	数据来源
生理参数			
体重(kg)	BW	0.25	实验
脏器重量占体重百分比(%)			
皮肤	VSKC	3.5	[3]
血液	VBLC	6	[1]
肝脏	VLC	4	实验
心输出量(L/h)	QC	5.4	[1]
脏器血流占心输出量百分比(%)			
皮肤	QSKC	5.8	[1]
大脑	QBC	3	[1]
肝脏	QLC	25	[1]
分配系数			
皮肤:血液	PSK	6	[11]
大脑:血液	PB	15.13	[11]
肝脏:血液	PL	11.7	[11]
代谢参数			
CPF 代谢为 CPFO(肝)			
米氏常数 1(μmol/L)	Km1	3.7	优化
最大代谢速率常数 1[μmol/(h·kg)]	Vmax1	80	[3]
CPF 代谢为 TCP(肝)			
米氏常数 2(μmol/L)	Km2	8.5	优化
最大代谢速率常数 2[μmol/(h·kg)]	Vmax2	273	[3]
皮下吸收率(h <sup>-1</sup> )	KSC	0.022 5	优化
血乙酰胆碱酯酶			
酶降解率(h <sup>-1</sup> )	KdBLAChE	0.015	优化
酶抑制率[L/(μmol·h)]	KiBLAChE	4 007	优化
酶复活率(h <sup>-1</sup> )	KrBLAChE	0.014 3	[12]
酶老化率(h <sup>-1</sup> )	KaBLAChE	0.011 3	[12]
血丁酰胆碱酯酶			
酶降解率(h <sup>-1</sup> )	KdBLBChE	0.012	优化
酶抑制率[L/(μmol·h)]	KiBLBChE	1 786	优化
酶复活率(h <sup>-1</sup> )	KrBLBChE	0.014 3	[12]
酶老化率(h <sup>-1</sup> )	KaBLBChE	0.011 3	[12]

AChE 和 BuChE 活性对酶抑制率、酶降解率等参数进行优化,由图 3 可知模拟值和实验值较为接近,模拟效果较好。

图 3A 显示急性经皮染毒后血 AChE 活性开始下降,实验数据显示在 24 h 活性抑制最大,模拟结果显示在 33 h 最大,之后 AChE 活性开始缓慢上升。图 3B 显示染毒后血 BuChE 活性开始下降,实验数据显示在 24 h 活性抑制最大,模拟结果显示在 21 h 最大,之后活性开始缓慢上升。

2.2 模型验证

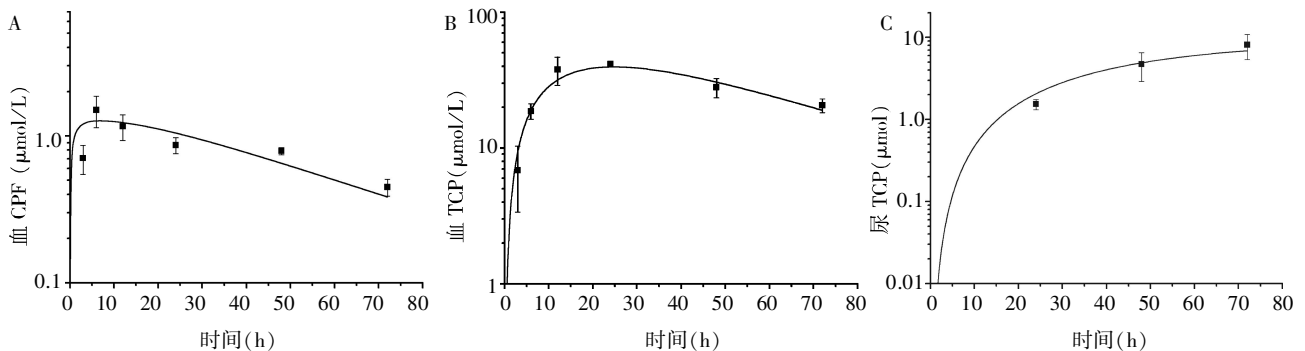
模型验证是将上述优化后的模型用于模拟其他暴露条件下化学物的时量变化,本研究中模型模拟 69.75 和 279.00 mg/kg 组 CPF、TCP 和 ChE 变化情况,然后和相应实验数据比较,来考察模型的预测效果。

2.2.1 PK 模型

模拟结果显示血 CPF 和血 TCP 浓度在 6.7 h 和 24.7 h 达峰,实验数据显示血 CPF 浓度在 6 h 最大,高、低剂量组血 TCP 浓度分别在 24 h 和 12 h 最大。由图 4 可知,该 PK 模型大体上可以较好地模拟各指标变化情况,图 4B 显示在部分时间点模型高估了血 TCP 浓度,图 4C 显示在 24 h 和 48 h 模型低估了尿 TCP 含量。

2.2.2 PD 模型

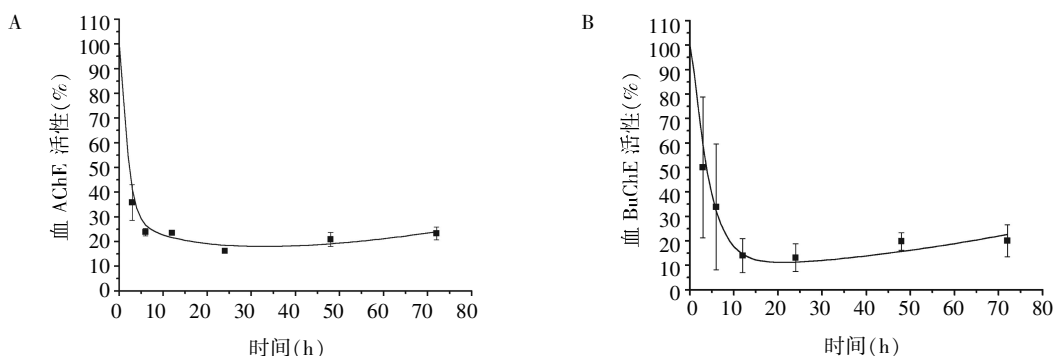
模拟结果显示血 AChE 在 32~35 h 抑制最大,血 BuChE 在 15~28 h 抑制最大,实验数据显示 AChE 和 BuChE 活性抑制在 12~24 h 最大。由图 5A 显示该 PD 模型可以较好地模拟血 AChE 变化情况,图 5B 显示该模型对低剂量组的模拟效果较好,在高剂量组模型高估了血 BuChE 活性,模拟结果的变化趋势和实验结果类似。



点:实验数据,曲线:模型模拟数据)

图 2 毒死蜱 139.50 mg/kg 剂量组血 CPF(A)、TCP(B)、尿 TCP(C)时量曲线

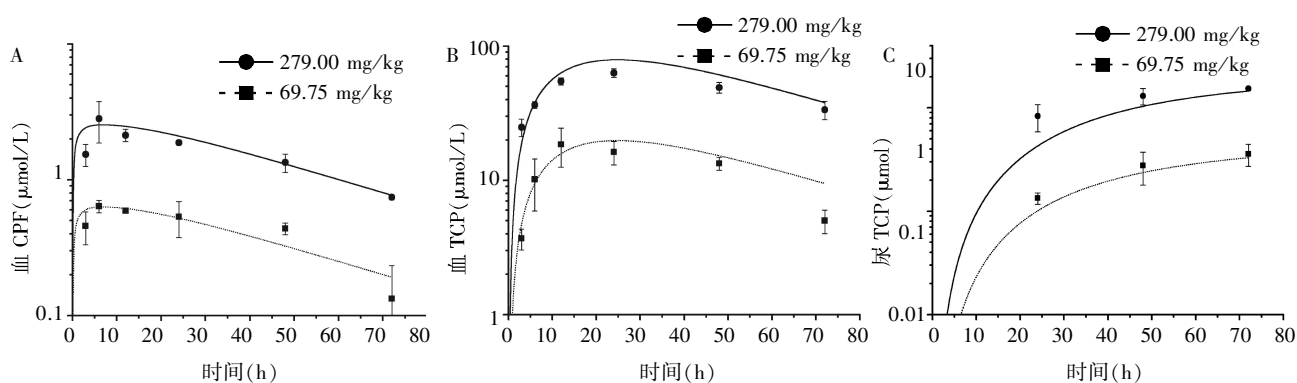
Figure 2 Time course curve for serum CPF(A), TCP(B),urine TCP(C) in the 139.50 mg/kg dose group



点:实验数据;曲线:模型模拟数据。

图 3 毒死蜱 139.50 mg/kg 剂量组血 AChE(A)、BuChE(B)时量曲线

Figure 3 Time course curve for serum AChE(A) serum BuChE(B) in the 139.50 mg/kg dose group



点:实验数据;曲线:模型模拟数据。

图 4 毒死蜱 69.75、279.00 mg/kg 剂量组血 CPF(A)、血 TCP(B)、尿 TCP(C)时量曲线

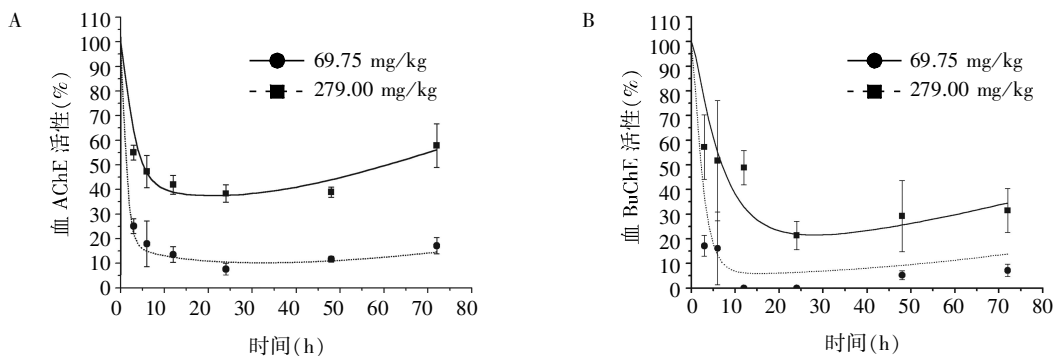
Figure 4 Time course curve for serum CPF(A) serum TCP(B) urine TCP(C) in 69.75 and 279.00 mg/kg dose group

### 3 讨论

本研究构建了大鼠经皮暴露毒死蜱的 PBPK/PD 模型,并且结合动物实验数据,进行参数优化,再将优化后的模型用于模拟其他剂量条件下各指标变化情况,来评价模型模拟效果。研究结果显示构建的 PK 模型可以较好地模拟各剂量组血 CPF 浓度变化,提示模型可以根据外染毒剂量较好地预

测机体内暴露变化水平。实验结果显示机体经过 72 h 代谢后,血液中仍然存在较大浓度的 CPF,可能是因为 CPF 经皮下吸收相对较缓慢,导致持续存在,这和 Smith 等<sup>[13]</sup>的研究结论吻合。

PK 模型可以较好地模拟血 TCP 浓度经时变化。本次实验和模型模拟结果得到血 TCP 浓度在 12~24 h 最大,血 CPF 浓度在 6 h 左右最大,作为 CPF 的终代谢产物,血 TCP 浓度出现峰值的时间要



点:实验数据;曲线:模型模拟数据。

图 5 毒死蜱 69.75、279.00 mg/kg 剂量组血 AChE(A)、BuChE(B)时量曲线

Figure 5 Time course curve for serum AChE(A) serum BuChE(B) in 69.75 and 279.00 mg/kg dose group

晚于血 CPF。比较图 2 和图 4 得到血中 TCP 浓度要远高于血 CPF 浓度,可能是因为 CPF 较快代谢为 TCP,以及 TCP 生成速率要大于它的排出速率。

TCP 作为 CPF 在体内代谢解毒的终极产物,其化学性质稳定,主要随尿液排出,极少量经粪便等排出。本研究中得到模型模拟的尿 TCP 量部分时点存在低估,但是变化趋势和实验相似。根据图 2C 和图 4C 可知暴露剂量越大 TCP 排出量越大,说明其可以作为外接触 CPF 量的指标,这提示通过测定尿液中 TCP 量可对 CPF 暴露进行定性和定量分析。

AChE 是有机磷农药作用的靶酶,主要分布于神经系统及红细胞表面,其活性抑制是评价中毒程度的重要生物标志。BuChE 主要分布于血清、肝脏、脑等部位,可早于 AChE 与 CPF 结合,减轻乙酰胆碱堆积引起的中毒反应,发挥间接接触作用。由图 3 和图 5 可知模型可以较好地模拟急性经皮染毒后血 AChE 活性变化,模型模拟血 BuChE 活性在 279 mg/kg 剂量组存在偏高情况。根据实验和模型模拟结果可知血 ChE 活性达最大抑制后开始回升,但由于各剂量组血中仍存有 CPF,至 72 h ChE 活性抑制仍较大,由于高剂量组血中 CPF 浓度仍然较高,使其 ChE 活性回升速度要比低剂量组缓慢。实验数据和模型模拟结果都得到 BuChE 最大抑制要早于 AChE,这和 BuChE 可早于 AChE 与 CPF 反应的情况一致。

综上,本研究构建的大鼠经皮暴露毒死蜱 PBPK/PD 模型可以较好地模拟体内 CPF、TCP、ChE 动态过程,接下来可以通过改变参数设置等进行人体 CPF 暴露的预测,为人群农药暴露评估提供科学依据。

#### [参考文献]

- [1] Timchalk C, Nolan RJ, Mendrala AL, et al. A physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic (PBPK/PD) model for the organophosphate insecticide chlorpyrifos in rats and humans[J]. *Toxicological Sciences*, 2002, 66(1): 34-53
- [2] Timchalk C, Busby A, Campbell JA, et al. Comparative pharmacokinetics of the organophosphorus insecticide chlorpyrifos and its major metabolites diethylphosphate, diethylthiophosphate and 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in the rat[J]. *Toxicology*, 2007, 237(1-3): 145-157
- [3] Timchalk C, Kousba AA, Poet TS. An age-dependent physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic model for the organophosphorus insecticide chlorpyrifos in the preweanling rat[J]. *Toxicological Sciences*, 2007, 98(2): 348-365
- [4] Timchalk C, Poet TS. Development of a physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic model to determine dosimetry and cholinesterase inhibition for a binary mixture of chlorpyrifos and diazinon in the rat [J]. *Neurotoxicology*, 2008, 29(3SI): 428-443
- [5] Poet TS, Kousba AA, Dennison SL, et al. Physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic model for the organophosphorus pesticide diazinon[J]. *Neurotoxicology*, 2004, 25(6): 1013-1030
- [6] Ellison CA, Smith JN, Lein PJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of chlorpyrifos in adult male Long-Evans rats following repeated subcutaneous exposure to chlorpyrifos[J]. *Toxicology*, 2011, 287(1-3): 137-144
- [7] Smith JN, Hinderliter PM, Timchalk C, et al. A human life-stage physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic model for chlorpyrifos: Development and validation[J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2014, 69(3): 580-597
- [8] 王阳, 刘茂. 基于生理毒代动力学模型对氯乙烯暴露后人体内剂量的求解[J]. *工业卫生与职业病*, 2009, (5): 280-284
- [9] 周璇. 啶赛多残留标识物在猪体内的生理药动学模型研究[D]. 华中农业大学, 2013
- [10] 蔡云. 基于 PBPK 模型的铜、锌联合毒性健康风险评估[D]. 南京: 南京大学, 2013
- [11] Lowe ER, Rick DL, West RJ, et al. The evaluation of quantitative structure-property relationship predictions of tissue: Blood partition coefficients of highly lipophilic chemicals[J]. *Drug Metabolism Reviews*, 2006, 38(1): 78
- [12] Carr RL, Chambers JE. Kinetic analysis of the in vitro inhibition, aging, and reactivation of brain acetylcholinesterase from rat and channel catfish by paraoxon and chlorpyrifos-oxon[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1996, 139(2): 365-373
- [13] Smith JN, Campbell JA, Busby-Hjerpe AL, et al. Comparative chlorpyrifos pharmacokinetics via multiple routes of exposure and vehicles of administration in the adult rat[J]. *Toxicology*, 2009, 261(1-2): 47-58

[收稿日期] 2014-08-23