

风险评估

槲皮素 PBPK 模型构建及其在人体中药代动力学特征预测

徐孛^{1,2}, 施妙盈², 贾旭东², 杨杏芬¹, 张磊², 吴永宁^{1,2}

(1. 南方医科大学公共卫生学院, 广东 广州 510080; 2. 国家食品安全风险评估中心, 北京 100022)

摘要: **目的** 利用生理药动学(PBPK)模型预测槲皮素在人体内的组织分布特征, 并分析其在不同生理房室中的分布与代谢转化过程, 从而补充槲皮素人体实验数据的不足, 为其健康风险-受益评估及安全摄入量的制定提供技术支持。 **方法** 基于槲皮素的理化特性、大鼠生理参数及吸收、分布、代谢和排泄参数, 利用 GastroPlus 软件构建大鼠 PBPK 模型, 并对模型所预测的浓度-时间曲线与实测数据进行对比分析, 验证所预测的主要药动学参数的准确性。并将该模型进一步外推至人体 PBPK 模型, 进行精度、敏感性和相关性分析。 **结果** 大鼠和人体 PBPK 模型的主要药动学参数预测值与实测值之比均在 0.5~2 倍误差范围内, 且平均折叠误差和绝对平均折叠误差均处于可接受水平, 表明模型拟合良好, 预测结果具有较高的可信度。 **结论** 成功构建大鼠生理药动学模型, 并且在此基础上外推至人, 预测人体药动学行为, 为高效安全使用和管理槲皮素提供了理论基础。

关键词: 槲皮素; 生理药动学模型; 药动学行为; 风险评估

中图分类号: R155 文献标识码: A 文章编号: 1004-8456(2025)02-0159-09

DOI: 10.13590/j.cjfh.2025.02.008

Construction of PBPK model of quercetin and predicting pharmacokinetic behavior in humansXU Nu^{1,2}, SHI Miaoying², JIA Xudong², YANG Xingfen¹, ZHANG Lei², WU Yongning^{1,2}

(1. School of Public Health, Southern Medical University, Guangdong Guangzhou 510080, China;

2. China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China)

Abstract: Objective To use physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model to predict the tissue distribution of quercetin in human, and analyze its distribution and metabolic transformation process in different physiological compartments, so as to supplement the deficiency of human experimental data, and provide technical support for health risk-benefit assessment and safe intake formulation of quercetin. **Methods** Based on the physicochemical properties of quercetin, physiological parameters of rats and ADME parameters, a rat PBPK model was constructed by GastroPlus software. The predicted concentration-time curve of the model was compared with the measured data to verify the accuracy of the main pharmacokinetic parameters. The model is further extrapolated to human PBPK model, and the accuracy, sensitivity and correlation analysis are completed. **Results** The predicted and measured ratios of major pharmacokinetic parameters of PBPK models in rats and human were within the error range of 0.5 to 2 times, and the average folding error and absolute average folding error were both at acceptable levels, indicating that the model was well fitted and the prediction results were highly reliable. **Conclusion** The PBPK model of rats was successfully constructed, and based on this model, the human pharmacokinetic behavior was predicted, which provided a theoretical basis for efficient and safe use and management of quercetin.

Key words: Quercetin; PBPK Model; pharmacokinetic behavior; risk assessment

槲皮素(3,5,7,3',4'-五羟基黄酮)是一种广泛存在于水果、蔬菜、种子、坚果、中草药和葡萄酒中的黄酮醇类化合物^[1](化学结构见图 1)。槲皮素具

有抗氧化、抗炎、抗癌和抗菌等多种生物活性,被多国用作膳食补充剂,推荐剂量为 250~1 500 mg^[2],相当于每千克体质量摄入 3.6~21 mg。然而,体内外

收稿日期: 2025-01-06

基金项目: 国家食品安全风险评估中心高层次人才队伍建设项目

作者简介: 徐孛 女 在读研究生 研究方向为公共卫生 E-mail: 1501567529@qq.com

通信作者: 张磊 男 研究员 研究方向为污染物监测与风险评估 E-mail: zhanglei@cfsa.net.cn

吴永宁 男 研究员 研究方向为食品污染物分析检测及暴露评估 E-mail: wuyongning@cfsa.net.cn

张磊和吴永宁为共同通信作者

研究表明,槲皮素具有剂量依赖性毒性,低剂量下可发挥肾保护作用,而高剂量则可能诱导氧化应激、炎症反应,甚至促进肾肿瘤发展^[3-9]。目前,针对高剂量槲皮素的人类干预研究匮乏,尤其是对儿童、孕妇、老年人和肾损伤患者等特殊人群的研究。此外,槲皮素常与其他膳食补充剂或药物联合使用^[10-12],可能引发化学相互作用,改变其药代动力学特性,进而影响其功效或引发安全问题。给药剂量、时间和时间间隔等因素进一步增加了研究复杂性。因此,深入研究槲皮素在人体内的吸收、分布、代谢和排泄(Absorption, distribution, metabolism and excretion, ADME)过程及其与其他化合物的相互作用,对于确定其安全摄入量范围具有重要意义。

传统的化学物质风险评估主要依赖动物试验和体外试验,但这些方法受限于高成本、周期长、动物伦理等问题,且存在外推过程中的高不确定性,难以实现精准、快速的风险评估。2007年,美国国家研究委员会在《21世纪毒性测试:愿景与策略》中提出,未来化学物质毒性评估应转向计算毒理学与基于人类细胞或细胞组分的体外测试相结合的新途径方法(New approach methodologies, NAMs)。在此背景下,生理药动学(Physiologically based pharmacokinetic, PBPK)模型应运而生。PBPK模型基于机体生理、生化、解剖和药动学原理,定量描述化学物质的ADME过程,并可考虑物种、疾病状态、年龄等因素的影响,推导体外效应浓度对应的体内暴露剂量。此外, PBPK模型可同时构建多种化学物质模型,定量分析其相互作用,为化学物质相互作用研究提供有力支持。

目前,已有学者建立了槲皮素基础大鼠的PBPK模型^[13],但暂无人体PBPK模型。本研究在该模型的基础上,基于中国成年人群生理特征和ADME过程,构建了人体经口暴露模型,旨在探索槲皮素在人体内的组织分布特征,分析不同房室中槲皮素分布和代谢转化,补充槲皮素在人体实验的数据缺失,可为其健康风险-受益评估和制定安全摄入量提供技术基础。

1 资料与方法

1.1 使用软件

本研究运用软件GastroPlus™(版本9.9); Web Plot Digitizer; OriginPro 2024; Excel进行数据的整理和分析以及模型的建立和优化等。

1.2 模型构建思路

基于槲皮素理化性质、大鼠生理参数和ADME信息,采用GastroPlus软件建立大鼠模型,利用文献

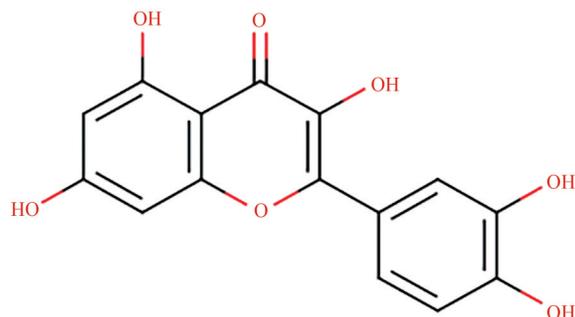


图1 槲皮素化学结构式

Figure 1 Chemical structure formula of quercetin

中大鼠药动学实验数据对模型的预测能力进行评估,从而确定和优化相关参数,再引入人体相关生理参数,将大鼠模型外推至人体模型。

1.3 模型参数

1.3.1 槲皮素理化特征参数和ADME参数

槲皮素的辛醇-水分配系数、解离常数、清除率等相关建模参数通过各大数据库:中国知网、维普数据库、万方医学网、PubMed、Web of Science数据库,以“槲皮素”“理化参数”“吸收、分布、代谢和排泄”“药动学”以及“quercetin”“Physicochemical parameter”“Absorption, distribution, metabolism and excretion”“ADME”“pharmacokinetics”为检索词进行检索,个别数据采用QIVIVE tools(<https://www.qivivetools.wur.nl/>)软件估算。

在该模型中,有15个隔室,分别为胃肠道、肺、肝脏、肾脏、心脏、脑、脾、脂肪、肌肉、皮肤、红/黄骨髓、生殖系统、身体其他部分、动脉血、静脉血。将所有的隔室看作是均质的(即充分搅拌的)房室,化合物分布到这些隔室是由灌注限制动力学驱动的,且隔室中的转化遵循能量守恒原则,进入该隔室的血流量必定等于离开该隔室的血流量之和,整个隔室的化学物浓度变化可用公式(1)表示。

$$\frac{dA}{dt} = QCA_{art} - QC_{ven} \quad (1)$$

式中: C_{art} 和 C_{ven} 为化学物质在动脉和静脉血中的浓度, Q 为通过组织的血流量。

每个隔室由组织血流量、组织体积和组织-血浆分配系数(Tissue to blood partition coefficients, K_p)来定义,其中各组织血流量和体积来自软件的默认值。 K_p 是指化学物在血浆和某一组织中的浓度比,用以量化各组织中化学物的暴露浓度。模型中重要组织的 K_p 利用文献数据^[14]按照公式(2)计算,并通过软件根据槲皮素理化性质优化而得。其他组织 K_p 值采用软件内置公式(Lukacova with lysosomes)计算。并假设大鼠与人的分配系数相等。

$$K_p = AUC_{tissue(0-t)} / AUC_{plasma(0-t)} \quad (2)$$

式中: $AUC_{tissue(0-t)}$ 为 0-t 间各组织浓度-时间曲线下面积; $AUC_{plasma(0-t)}$ 为 0-t 间血浆浓度-时间曲线下面积。

系统清除率被认为是肾脏清除率、肝脏清除率以及胆汁清除率之和。不同物种的 ADME 过程与体质量相关,采用简单的等比缩放计算人体清除率,见公式(3)^[15]。大鼠和人体平均体质量分别为 200 g 和 70 kg。

$$CL_{human} = CL_{animal} \times (BW_{human}/BW_{animal})^{0.75} \quad (3)$$

式中: CL_{animal} 、 CL_{human} 分别为动物和人体的清除率; BW_{animal} 、 BW_{human} 分别是动物和人的体质量。

1.3.2 生理参数

大鼠年龄、体质量等基本生理参数来自文献[16]。人体基本参数来自国家国民体质监测中心发布的《第五次国民体质监测公报》^[17]。其他生理学参数使用 GastroPlus 软件中年齡相关生理学模块 (Population estimates for age-related physiology, PEAR) 生成。该模块利用统计学公式,通过年龄计算出人口统计学数据,如身高、体质量指数等参数,并进一步由人口统计学数据得到人体的组织血流量、组织体积、酶含量、肾小球滤过率等组织特异性参数,同时添加一定的变异性,进而构成一个物种的系统生物学数据库。

胃肠道作为一个单独的房室,其口服吸收模型采用 GastroPlus 软件内置的高级房室和转运 (Advanced compartmental absorption and transit, ACAT) 模型。ACAT 模型是将消化道分成胃部、七段小肠和结肠 9 个房室,假设每个房室的性质一致,化学物可以在消化道各个房室中发生崩解、溶出、降解、沉淀、渗透和代谢,也可以进入到下一个房室中进行上述过程。

1.3.3 药动力学研究数据

该部分参数用于评估模型的预测性能。通过各大数据库检索关键词获得,包括最大浓度(C_{max})、达到最大浓度的时间(T_{max})、从 0 时到最终可能定量时间点的血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-t})、从 0 到无穷大时间的血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-inf})以及某一时间点血浆中槲皮素浓度数据,当文献中没有明确给出不同时间点的具体浓度值时,利用 Web Plot Digitizer 软件对血药浓度-时间曲线进行数据提取。

1.4 模型的验证和参数敏感性分析

利用实测药动力学数据对模型预测准确性进行评估,根据文献中的实验条件,修改给药信息。评估标准:主要药动力学参数的预测值与观测值之比在 0.5~2 之间^[18],模型预测较为可靠;计算平均折叠误差值 (Average fold error, AFE) 和绝对平均折叠误差

值 (Absolute average fold error, AAFE), 见公式(4)和(5),当 $AFE < 2$ 、 $AAFE < 3$ 说明模型拟合良好^[19]。

$$AFE = 10^{\frac{1}{n} \sum \log \left(\frac{Predictedi}{Observedi} \right)} \quad (4)$$

$$AAFE = 10^{\frac{1}{n} \sum \left| \log \left(\frac{Predictedi}{Observedi} \right) \right|} \quad (5)$$

式中, n 是浓度时间点的数量;Predictedi 和 Observedi 是给定时间点的预测与实测浓度。

参数敏感性分析 (Parameter sensitivity analysis, PSA) 能够评估模型输入参数对模型输出值的影响程度,越重要的参数其对于模型输出值的影响越大,同时其不确定性也越大。敏感度分析是通过改变输入参数的 1%, 观察输出值的相对变化范围,按照公式(6)计算归一化灵敏度系数 (Normalized sensitivity coefficient, NSC): 低影响: $|NSC| < 20\%$; 中影响: $20\% \leq |NSC| < 50\%$; 高影响: $|NSC| \geq 50\%$ 。

$$NSC = \Delta r / r \times p / \Delta p \quad (6)$$

式中: r 为模型原始输出值; Δr 为某个参数改变 1% 前后预测值之差; p 为目标参数改变前值; Δp 为参数改变 1% 前后的参数变化量。

2 结果

2.1 模型参数

用于模型构建全部参数见表 1。

2.2 大鼠 PBPK 模型

2.2.1 模型的建立

基于大鼠生理参数、ADME 参数和槲皮素理化性质建立了大鼠单次灌胃给药 3.0 mg 槲皮素模拟时间为 24 h 的 PBPK 模型。模型预测主要药动力学参数为: C_{max} 为 4.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} 为 0.56 h、 AUC_{0-inf} 为 20.42 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 AUC_{0-t} 为 18.60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 。图 2 展示了大鼠灌胃给药后 0~24 h, 大鼠血浆及重要器官中的浓度-时间曲线。其中图 2(A) 展示了模型预测的血浆浓度-时间曲线, 曲线呈单峰状, 呈先上升后下降最后趋于平稳, 达到最大浓度的时间约为 1 h, 达到平稳的时间约为 18 h。

图 2(B) 展示了槲皮素在各组织中的浓度变化, 槲皮素达到最高浓度的时间较为相似, 但浓度差别较大, 在肝脏组织中浓度较高, 为 16.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 其次是肺 (3.89 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、心 (2.71 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、脾脏 (2.59 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、肾脏 (1.97 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、脑 (0.52 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。各器官达到最大浓度的时间差异较小, 差别不超过 5 min, 下降速度也较快, 其分布趋势与血浆分布趋势相似, 与当前研究结果基本符合^[24-25]。

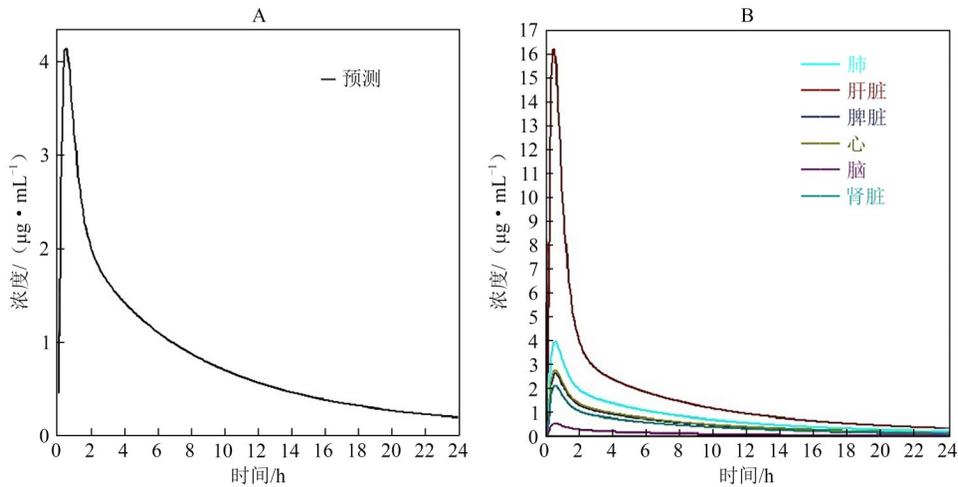
2.2.2 模型的验证

利用表 1 中 3 组大鼠实验数据^[16,22]对模型性能进行评价, 3 组数据的给药途径和给药剂量均不相

表1 槲皮素PBPK模型的主要参数
Table 1 Main parameters of quercetin PBPK model

槲皮素的理化参数和ADME参数				
简称	单位	数值	来源	
分子质量(MW)	g/mol	302	Comptox dashboard 数据库	
辛醇-水分配系数(LogP)		2.0	[13]	
PH2.5的溶解度(S)	μg/mL	0.64	[20]	
解离常数(Pka)		9.12	[20]	
肠道有效渗透率(Peff)	(cm/s)×10 ⁻⁴	0.62	GastroPlus	
血浆游离分数(Fup)	%	96.42	QIVIVE tools	
全血血浆浓度比(Rbp)		0.66	[20]	
大鼠清除率(CL _{rat})	L/h	0.128	[13]	
人体清除率(CL _{human})	L/h	10.35	等比缩放法计算	
胆汁清除分数	%	100	[21]	
平均沉降时间	s	900 ³	GastroPlus	
颗粒密度	g/mL	1.2 ³	GastroPlus	
扩散系数	10 ⁵ ×(cm ² /s)	0.765 ³	GastroPlus	
分配系数(Kp)				
肺		1.15	1	
肝脏		1.96	1	
脾脏		0.76	1	
心		0.80	1	
肾脏		0.88	1	
脑		0.15	1	
肌肉		1.33	GastroPlus	
皮肤		0.97	GastroPlus	
其他组织		1.03	GastroPlus	
大鼠胃肠道生理模型		Rat-Physiological-Fasted	GastroPlus	
人胃肠道生理模型		Human-Physiological-Fasted	GastroPlus	
生理参数				
物种	体质量/kg	年龄/岁	状态	来源
大鼠	0.3	成年	健康	[16]
中国人	55.7~74.3	20~59	健康	[17]
药动学实验数据				
物种	体质量/kg	剂量/mg	给药方式	来源
大鼠	0.3	3.1	静脉推注	[16]
大鼠	0.3	3.1	灌胃	[16]
大鼠	0.25	3.75	灌胃	[22]
成人	66.5	60	口服	[23]

注：¹根据文献数据计算,并由 GastroPlus 内嵌公式优化



注：A为血浆浓度-时间曲线；B为各组织中血药浓度-时间曲线

图2 大鼠PBPK模型预测血浆及各组织中血药浓度-时间曲线

Figure 2 PBPK model predicted the concentration-time curve of plasma and tissues in rats

同,这样可以更好地验证模型的预测性能。预测结果与实测值比较结果见表2,3组数据的主要药动

学参数与模型预测值之比均在0.5~2之间,且AFE均小于2,AAFE均小于3,说明该模型预测的槲皮

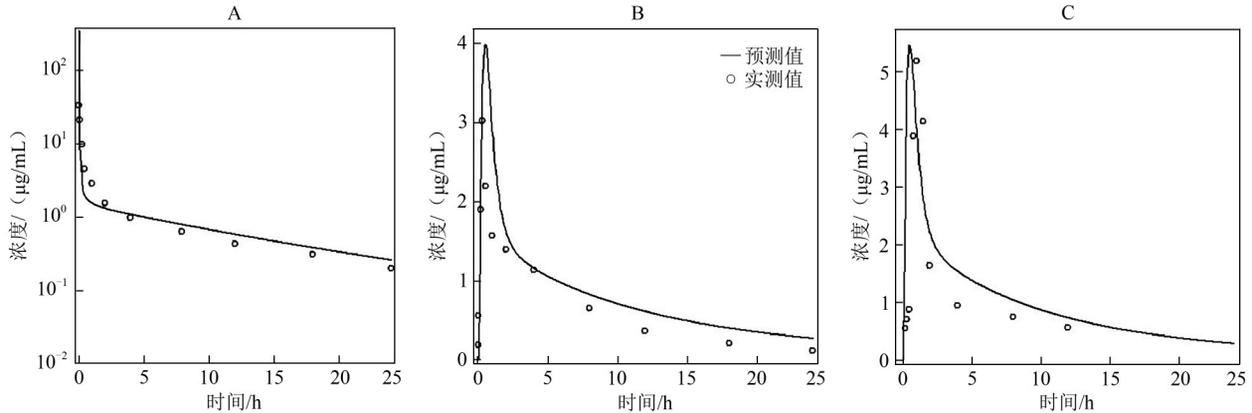
素在大鼠中的血浆浓度接近实测值,模型可信度较好。图 3 展示了模型预测血浆浓度-时间曲线和实测值的拟合情况,3 组数据拟合情况都较好,可用于槲皮素人体 PBPK 模型的外推。

表 2 模型预测大鼠药动学参数预测值与实测值的比较

Table 2 Comparison of predicted and observed values of pharmacokinetic parameters predicted by the model

文献	$C_{max}/(\mu\text{g}/\text{mL})$		误差/%	T_{Max}/h		误差/%	$AUC_{0-inf}/(\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL})$		误差/%	$AUC_{0-t}/(\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL})$		误差/%	AFE	AAFE
	实测值	预测值		实测值	预测值		实测值	预测值		实测值	预测值			
A ^[16]	—	—	—	—	—	—	24.11	23.23	0.96	21.37	19.15	0.89	1.13	1.21
B ^[16]	3.02	3.89	1.28	0.3	0.48	1.6	15.24	23.19	1.52	14.22	18.95	1.33	0.98	2.02
C ^[22]	5.17	5.48	1.05	0.98	0.51	0.52	22.60	28.67	1.26	14.37	24.73	1.72	1.86	2.13

注:A为静脉推注 3.1 mg 槲皮素(大鼠体重质量 0.3 kg);B为灌胃 3.1 mg 槲皮素(大鼠体重质量 0.3 kg);C为灌胃 3.75 mg 槲皮素(大鼠体重质量 0.25 kg)



注:A:静脉推注 3.1 mg 槲皮素(大鼠体重质量 0.3 kg);B:灌胃 3.1 mg 槲皮素(大鼠体重质量 0.3 kg);C:灌胃 3.75 mg 槲皮素(大鼠体重质量 0.25 kg)

图 3 大鼠槲皮素血浆实测值与预测浓度-时间曲线拟合图

Figure 3 The measured plasma value of quercetin in rats was matched with the predicted concentration-time curve

2.3 人体 PBPK 模型

2.3.1 模型的建立

基于动物模型修改相关生理参数外推至人体 PBPK 模型,结果如图 4 展示了经口暴露槲皮素 0~24 h 内,模型所预测的人体血浆及各组织中浓度-时间曲线,并详细描述了均值、90% 置信区间、90% 预测区间。曲线为单峰曲线,呈先上升后下降的趋势,经过一段时间后趋于平稳。图中还分别展示了肺、肝脏、脾脏、心脏、脑、肾脏中的浓度,各组织中浓度随时间变化的趋势与血浆中一致。

由图 4(A)可见血浆中浓度的 90% 的预测区间,其浓度范围为:0.73~2.18 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。各组织中浓度最高的是肝脏(3.23~9.98 $\mu\text{g}/\text{mL}$),其浓度是血浆的 3 倍左右。其次为肺(0.68~2.18 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、心(0.48~1.49 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、脾脏(0.46~1.44 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、肾脏(0.34~1.10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、脑(0.09~0.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。槲皮素在各组织中分配速率差别不大,约在 0.5 h 达到最大浓度,后快速下降,均在 2-4 h 后趋于平稳。其中肝脏中浓度下降速度最快,其次为肺、脾脏、脑、肾脏、心。

2.2.1 模型的验证

利用文献数据^[23]验证模型拟合是否良好。模型预测的主要药动学参数和实测值的比较结果如表 3 所示,模型模拟 24 h 后,血浆中槲皮素 C_{max} 和 T_{max} 的实测值(240.97 ng/mL, 1.02 h)与模型预测值(278.8 ng/mL, 1.04 h)比较接近,4 个主要药动学参数实测值与模型预测值之比均为 0.5~2,且 AFE 为 0.51,AAFE 为 2,说明该模型预测的槲皮素在人体中的血浆浓度接近实测值,模型拟合良好。

模型预测血浆浓度-时间曲线和实测值的拟合情况如图 5。血浆浓度-时间曲线呈现先上升后下降的趋势,并在 5.5 h 后趋于稳定,血浆浓度范围为:0.37~278.78 ng/mL,均值为 76.56 ng/mL,曲线和实测值之间拟合良好,该模型对人体血浆浓度显示出了良好的预测能力。

2.3 敏感度分析

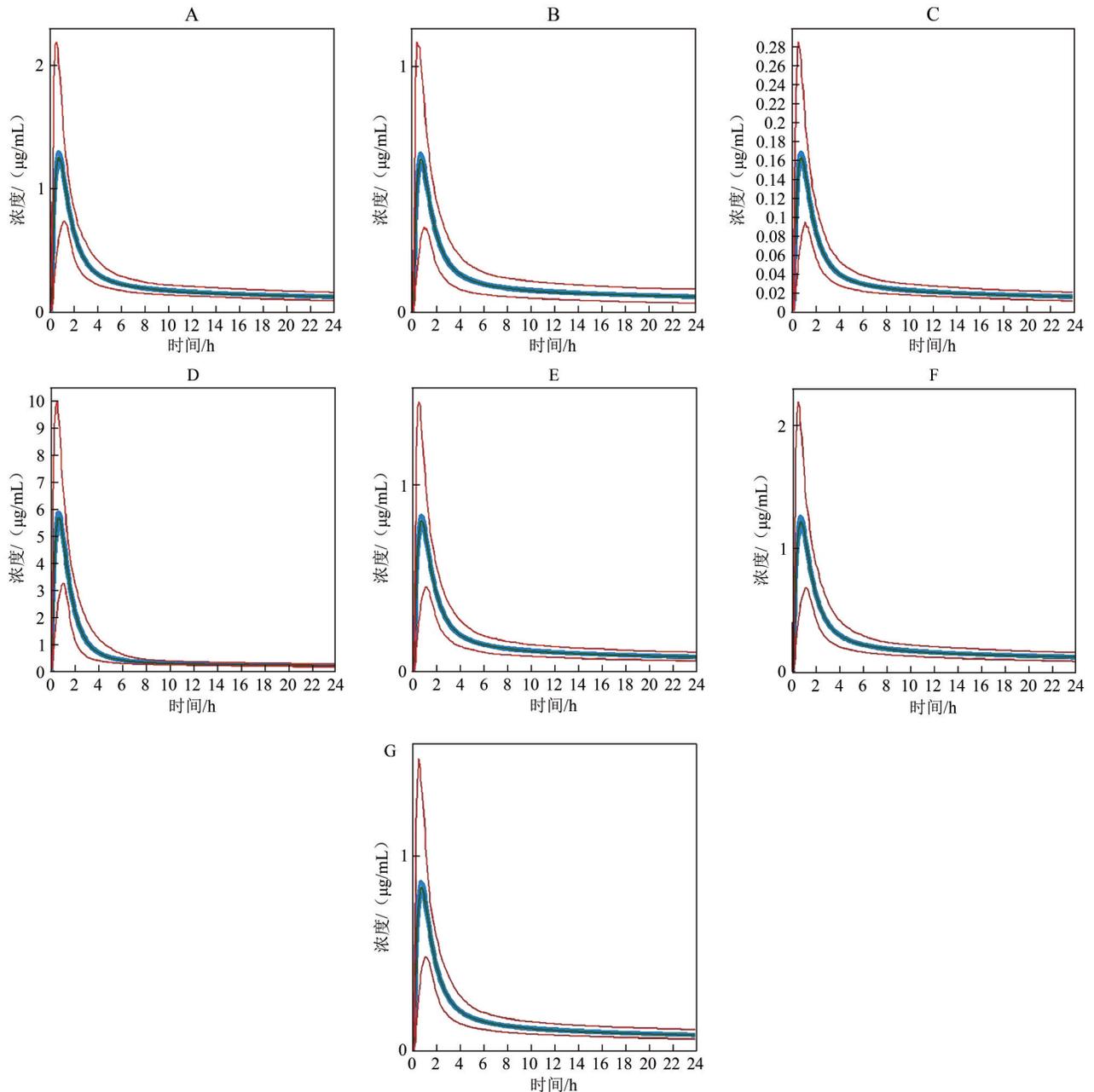
考察关键性建模参数对 C_{max} 、 AUC_{0-inf} 和 AUC_{0-t} 3 个输出变量的影响。利用公式(4)计算每个参数的 NSC。结果如图 6 所示,对于 C_{max} 而言,Peff、Solu

表 3 模型预测人体主要药动学参数预测值与实测值的比较

Table 3 Compared the predicted and observed values of the validated aggregate pharmacokinetic parameters

文献	$C_{max}/(\text{ng}/\text{mL})$		误差/%	T_{Max}/h		误差/%	$AUC_{0-inf}/\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$		误差/%	$AUC_{0-t}/(\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL})$		误差/%	AFE	AAFE
	实测值	预测值		实测值	预测值		实测值	预测值		实测值	预测值			
A ^[23]	240.97	278.8	1.16	1.02	1.04	1.02	3 009.7	3303.4	1.10	2 336.00	1801.7	0.77	0.51	2.00

注:A:口服 60 mg 槲皮素(人体质量 66.5 kg)



注:A:血浆;B:肾脏;C:脑;D:肝脏;E:脾脏;F:肺;G:心;黑色为拟合曲线;红色为90%预测区间上限和下限;蓝色为90%置信区间上限和下限

图4 PBPK模型预测人体经口暴露200 mg槲皮素血浆及各组织中浓度-时间曲线

Figure 4 PBPK model predicted plasma and tissue concentration time curves of 200 mg quercetin exposed orally in human

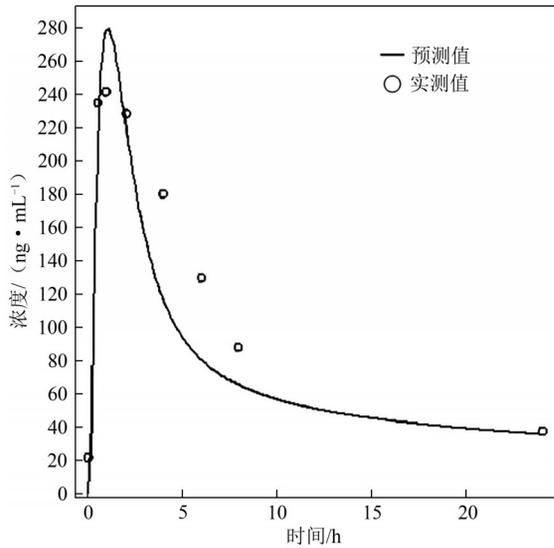
的NSC在20%~50%,属于中等敏感参数,而Pka的NSC为129.64%,属于高敏感参数;其他参数对C_{max}无明显影响。对于AUC_{0-inf}而言,CL的NSC为98.87%,属于高敏感参数。对于AUC_{0-t}而言,CL的NSC为80.56%,属于高敏感参数。综上,Peff、Sol_u、Pka、CL等参数对于槲皮素在体内的吸收、分布以及代谢过程存在显著影响,可以认为是在该PBPK模型中的敏感性参数,能够对模型的预测值产生较大影响,同时也存在很大的不确定性,在模型优化过程中需要重点关注。

2.4 模型应用

热应激蛋白(Heat shock proteins, HSPs)是机体

接触高温或其他刺激因素表达最强的一种应激蛋白,槲皮素可抑制肿瘤细胞HSPs的表达而不影响其他蛋白的合成,在肖成峰等^[26]的研究中利用正常成人肝细胞做体外培养研究探讨槲皮素在其中的作用,研究结果表明槲皮素剂量范围(50~200 µmol/L)处理下细胞经应激诱导后HSPs不能迅速升高,这种抑制作用存在着剂量-反应关系。

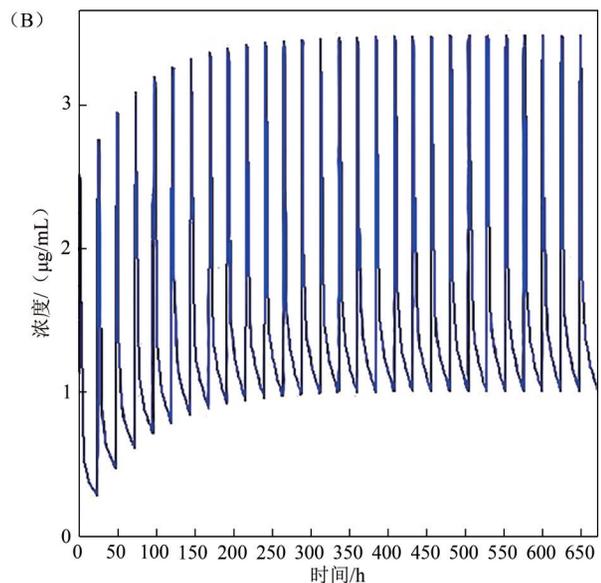
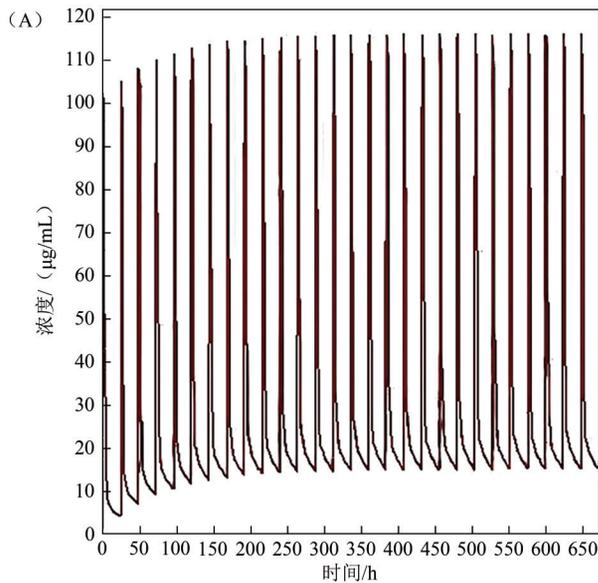
利用PBPK模型推导出与体外效应浓度相对应的体内暴露剂量水平,称为定量体外体内外推(Quantitative *in vitro*-*in vivo* extrapolation, QIVIVE)这是一种“自下而上”的反向剂量法(Reverse toxicokinetic, rTK),可以将体外活性浓度(*In Vitro* bioactive



注:口服 60 mg 槲皮素(人体质量 66.5 kg)

图5 人体槲皮素血浆实测值与预测时间-浓度曲线拟合图
Figure 5 Fitting of measured human quercetin plasma value and predicted time-concentration curve

concentration, AC) 转换为人体的内暴露稳态血浆浓度 (Steady-state concentration, C_{ss}), 再利用根据公式(7)生成体外衍生人体等效剂量(Human equivalent



注:A:肝脏中浓度-时间曲线;B:血浆中浓度-时间曲线

图7 肝组织和血浆浓度预测结果

Figure 7 Predicted results of liver tissue and plasma concentrations

3 讨论

PBPK 模型是一种基于解剖生理数据和化学物质理化性质的数学模型,采用“自下而上”的方法将两者结合,能够精准定量推导体内暴露剂量与体外效应浓度的对应关系,降低传统安全性评估中默认安全系数的不确定性。本研究构建的模型包含代表不同组织或器官的房室,可根据物种生理特征灵

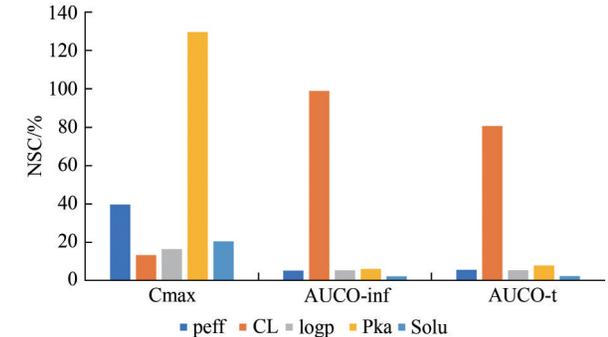


图6 参数归一化敏感性系数

Figure 6 Parameter normalization sensitivity coefficient

dose, $HED_{in vitro}$)。

$$HED = AC * \frac{1}{C_{ss}} (\text{mg/kg} \cdot \text{BW/d}) \quad (7)$$

采用本研究建立的模型,根据人体补充槲皮素的实际情况设置每 24 h 给药 1 次,选用上述研究中最小有效剂量 $50 \mu\text{mol/L}$ (转换为 $15.1 \mu\text{g/mL}$)作为 AC,假设该值等于肝脏组织中的浓度。模型预测结果如图 7 所示,血浆稳态浓度为 $1.02 \mu\text{g/mL}$,根据公式(7)计算 $HED_{in vitro}$ 为 $14.8 \text{ mg/kg} \cdot \text{BW/d}$ 。该值符合各国将槲皮素作为膳食补充剂批准的推荐剂量范围^[2]。

活调整,从而更便捷、准确地模拟化学物质的体内动态变化和组织分布,实现精准的个体化安全性评估。

在建立模型前期,参数的选择和优化至关重要。研究发现,槲皮素苷元在大鼠体内的生物利用度仅为 5%,而总槲皮素的生物利用度则接近 60%^[27]。并且,大鼠中槲皮素的循环代谢产物主要为葡萄糖

醛酸、硫酸盐和/或甲基部分的二缀合物和三缀合物,而人体中的主要循环代谢产物是单葡萄糖糖苷(主要是槲皮素 3'-O-葡萄糖醛酸),鉴于分别探讨大鼠和人体中每种代谢产物浓度的复杂性,本研究选择总槲皮素作为研究对象建立模型。评估槲皮素的肠道渗透能力和代谢是了解其生物利用度和生物活性的重要部分。槲皮素在 Caco-2 细胞研究结果一致表明槲皮素具有较好的吸收能力^[28-30]。槲皮素外排比($ER = Papp_{BA} / Papp_{AB}$)为 1.8,提示其主要通过被动扩散运输,不受外排转运体影响。因此,本研究直接采用文献中的 $Papp_{(A-B)}$ 值作为肠道渗透性参数^[28]。槲皮素的主要排泄途径为尿排泄和胆汁排泄^[21]。一般认为肝脏清除率是肝脏代谢和胆汁排泄之和,槲皮素胆汁排泄较高,因此在该模型中可将其胆汁排泄定义为肝脏清除率,则胆汁清除分数设定为 1。尿液排泄定义为肾脏清除率。

本研究利用 GastroPlus 软件基于已有数据构建了槲皮素的大鼠模型,并外推至人体模型,成功预测了槲皮素在人体血浆及各组织中的动态变化。结果显示,槲皮素在血浆中的浓度变化呈先升后降的趋势,与其他组织一致。模型预测表明,槲皮素在肠道吸收迅速,分布广泛,但各器官浓度差异显著。其中,肝脏浓度最高,是血浆浓度的 2 倍以上,提示其快速代谢与潜在肝毒性相关。肺部浓度次之,这与目前研究认为槲皮素有益于肺部疾病的康复相一致^[31]。肾脏为槲皮素的主要排泄器官,浓度与脾脏和心脏相近,但停留时间长(约 4 h),提示高暴露可能与肾毒性相关,尤其是在肾病患者中需谨慎使用。脑组织中槲皮素浓度低且蓄积时间短,低剂量暴露时神经毒性风险较低,与现有研究相符^[2]。

基于下一代风险评估理念,本研究利用高质量文献数据和软件工具成功构建了人体 PBPK 模型,能够准确预测槲皮素在人体内的动态变化。模型验证采用两种方法:一是比较预测与实测药动学参数的差异,若预测值与实测值比值在 0.5~2 之间,且满足 $A_{FE} < 2$ 、 $A_{AFE} < 3$,则模型有效;二是将预测的血药浓度-时间曲线与实测浓度值拟合,若实测值在预测曲线的 1~2 倍范围内,表明模型拟合良好。两种方法相互补充,验证了模型的可靠性。该模型将体外生物活性浓度与体内暴露剂量相结合,通过体外组学数据预测体内毒性,突破了传统动物实验的局限,不受给药途径和剂量的限制,其填补了槲皮素高暴露数据的空白,符合下一代风险评估的要求。未来研究中,该模型可与其他化合物模型结合,探索槲皮素与其他膳食成分或药物的相互作用,为特定人群的精准膳食补充提供技术支撑。

PBPK 模型是一种基于多参数的复杂数学模型,但存在以下不确定性:(1)模型的房室结构基于槲皮素 ADME 过程,但未考虑其子代谢物的循环与代谢,且当前尚不清楚是否存在具有显著生物活性的其他代谢产物,这需要进一步研究;(2)模型参数的准确性对输出结果至关重要,但人体模型中的代谢参数多基于来自动物实验数据的异速缩放,存在较高不确定性;(3)模型构建基于特定生物种群特征,但实际应用中可能未充分考虑种内差异,如性别和年龄等关键因素,从而忽视个体间差异。因此,未来研究需在这些方面进一步深化和完善。

参考文献

- [1] LI Y, YAO J, HAN C, et al. Quercetin, Inflammation and Immunity[J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 167.
- [2] ANDRES S, PEVNY S, ZIEGENHAGEN R, et al. Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2018, 62(1): 170447.
- [3] HSIEH C L, PENG C C, CHENG Y M, et al. Quercetin and ferulic acid aggravate renal carcinoma in long-term diabetic victims [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2010, 58(16): 9273-9280.
- [4] HARD G C, SEELY J C, BETZ L J, et al. Re-evaluation of the kidney tumors and renal histopathology occurring in a 2-year rat carcinogenicity bioassay of quercetin [J]. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 2007, 45(4): 600-608.
- [5] HEEBA G H, MAHMOUD M E. Dual effects of quercetin in doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats and its modulation of the cytotoxic activity of doxorubicin on human carcinoma cells [J]. *Environmental Toxicology*, 2016, 31(5): 624-636.
- [6] MAKENA P S, PIERCE S C, CHUNG K T, et al. Comparative mutagenic effects of structurally similar flavonoids quercetin and taxifolin on tester strains *Salmonella typhimurium* TA102 and *Escherichia coli* WP-2 uvrA [J]. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2009, 50(6): 451-459.
- [7] MATSUKAWA Y, NISHINO H, YOSHIDA M, et al. Quercetin enhances tumorigenicity induced by N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in the duodenum of mice [J]. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 2002, 6(4): 235-239.
- [8] PEREIRA M A, GRUBBS C J, BARNES L H, et al. Effects of the phytochemicals, curcumin and quercetin, upon azoxymethane-induced colon cancer and 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary cancer in rats [J]. *Carcinogenesis*, 1996, 17(6): 1305-1311.
- [9] MA Z, HUNG NGUYEN T, HOA HUYNH T, et al. Reduction of rat prostate weight by combined quercetin-finasteride treatment is associated with cell cycle deregulation [J]. *The Journal of Endocrinology*, 2004, 181(3): 493-507.
- [10] CHOI J S, CHOI B C, CHOI K E. Effect of quercetin on the pharmacokinetics of oral cyclosporine [J]. *American journal of*

- health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists, 2004, 61(22): 2406-2409.
- [11] WU L X, GUO C X, CHEN W Q, et al. Inhibition of the organic anion-transporting polypeptide 1B1 by quercetin: an in vitro and in vivo assessment [J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2012, 73(5): 750-757.
- [12] JANA S, RASTOGI H. Effects of Caffeic Acid and Quercetin on In Vitro Permeability, Metabolism and In Vivo Pharmacokinetics of Melatonin in Rats: Potential for Herb-Drug Interaction [J]. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2017, 42(5): 781-791.
- [13] BOONPAWA R, SPENKELINK A, RIETJENS I M C M, et al. A physiologically based kinetic (PBK) model describing plasma concentrations of quercetin and its metabolites in rats [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2014, 89(2): 287-299.
- [14] 宋道, 段玺, 赵鹏, 等. 槲皮素亚微乳在小鼠体内药代动力学及组织分布研究[J]. *中药材*, 2016, 39(1): 160-163.
SONG X, DUAN X, ZHAO P, et al. Study on Pharmacokinetics and Tissue Distribution of Quercetin Submicroemulsion in Mice [J]. *Chinese Materia Medica*, 2016, 39(1): 160-163.
- [15] NARITOMI Y, SANOH S, OHTA S. Utility of Chimeric Mice with Humanized Liver for Predicting Human Pharmacokinetics in Drug Discovery: Comparison with in Vitro-in Vivo Extrapolation and Allometric Scaling [J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2019, 42(3): 327-336.
- [16] CHEN X, YIN O Q P, ZUO Z, et al. Pharmacokinetics and modeling of quercetin and metabolites [J]. *Pharmaceutical Research*, 2005, 22(6): 892-901.
- [17] 国家国民体质监测中心发布《第五次国民体质监测公报》_国家体育总局[EB/OL]. (2021-12-30)[2025-01-02]. <https://www.sport.gov.cn/n315/n329/c24335066/content.html>.
National Physical Fitness Monitoring Center issued the Fifth National Physical Fitness Monitoring Communique _ General Administration of Sport of China [EB/OL]. (2021-12-30)[2025-01-02]. <https://www.sport.gov.cn/n315/n329/c24335066/content.html>.
- [18] JONES H M, GARDNER I B, WATSON K J. Modelling and PBPK simulation in drug discovery [J]. *The AAPS journal*, 2009, 11(1): 155-166.
- [19] SUN L, WANG C, ZHANG Y. A physiologically based pharmacokinetic model for valacyclovir established based on absolute expression quantity of hPEPT1 and its application [J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 2018, 123: 560-568.
- [20] 何翊, 秦燕, 范亚苇, 等. 槲皮素及其乙酸乙酯衍生物的平衡溶解度和油水分配系数的测定[J]. *食品科学*, 2015, 36(14): 55-58.
HE Y, QIN Y, FAN Y W, et al. Determination of Equilibrium Solubility and Apparent Oil/Water Partition Coefficients of Quercetin and Its Ethyl Acetate Derivatives [J]. *Food Science*, 2015, 36(14): 55-58.
- [21] SHIMOI K, YOSHIKUNI K, KIDO T, et al. Absorption and urinary excretion of quercetin, rutin, and alphaG-rutin, a water soluble flavonoid, in rats [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2003, 51(9): 2785-2789.
- [22] 潘瑜, 孙建枢, 金瓯, 等. RP-HPLC法测定大鼠血浆中槲皮素含量[J]. *浙江医学*, 2016, 38(19): 1579-1581, 1586.
PAN Y, SUN J S, JIN OU, et al. Determination of quercetin concentration in rat plasma by RP-HPLC [J]. *Zhejiang Med*, 2016, 38(19): 1579-1581, 1586.
- [23] LEE J, MITCHELL A E. Pharmacokinetics of quercetin absorption from apples and onions in healthy humans [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2012, 60(15): 3874-3881.
- [24] 吴东方, 张蕾, 张四平. 槲皮素在大鼠血浆及组织中的分布 [J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 28(21): 1822-1824.
WU D F, ZHANG L, ZHANG S P. Distribution of quercetin in plasma and tissues in rats [J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2008, 28(21): 1822-1824.
- [25] DE BOER V C J, DIHAL A A, VAN DER WOUDE H, et al. Tissue distribution of quercetin in rats and pigs [J]. *The Journal of Nutrition*, 2005, 135(7): 1718-1725.
- [26] 肖成峰, 陈胜, 高雅娟, 等. 槲皮素对成人肝细胞热应激蛋白 71 合成的影响 [J]. *中华预防医学杂志*, 2000(1): 34.
XIAO C F, CHEN S, GAO Y J, et al. Effect of quercetin on synthesis of heat stress protein 71 in adult hepatocytes [J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2000(1): 34.
- [27] 杜飞飞. 槲皮素及其苷类化合物大鼠体内药代动力学比较研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
DU F F. Comparative study on pharmacokinetics of quercetin and its glycosides in rats [D]. Shanghai: Shanghai University of Chinese Medicine, 2021.
- [28] JN H, XG Z, Y H, et al. Esterification of Quercetin Increases Its Transport Across Human Caco-2 Cells [J]. *Journal of food science*, 2016, 81(7): 25-32.
- [29] M D M C, I B L, M H L, et al. Further exploring the absorption and enterocyte metabolism of quercetin forms in the Caco-2 model using nano-LC-TOF-MS [J]. *Electrophoresis*, 2016, 37(7-8): 998-1006.
- [30] XIE Y, LUO H, DUAN J, et al. Phytic acid enhances the oral absorption of isorhamnetin, quercetin, and kaempferol in total flavones of *Hippophae rhamnoides* L [J]. *Fitoterapia*, 2014, 93: 216-225.
- [31] CHEEMA H A, SOHAIL A, FATIMA A, et al. Quercetin for the treatment of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *Reviews in Medical Virology*, 2023, 33(2): e2427.