



DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.20220079

有机物对月牙藻的定量结构-毒性关系模型研究

郑霄晗¹, 贾青竹¹, 闫方友²

(1. 天津科技大学海洋与环境学院, 天津 300457; 2. 天津科技大学化工与材料学院, 天津 300457)

摘要: 有机物对月牙藻(*Pseudokirchneriella subcapitata*)的毒性在化学品风险评估中具有重要作用. 基于本课题组前期提出的范数描述符, 建立定量结构-毒性关系(QSTR)模型, 预测 298 种有机化合物对月牙藻的毒性(pEC₁₀ 和 pEC₅₀). 研究表明, 本工作模型对有机物毒性的预测精度较高, pEC₁₀ 模型统计学参数 $R^2 = 0.809 2$ 、 $Q_{\text{LOO}}^2 = 0.755 2$, pEC₅₀ 模型统计学参数 $R^2 = 0.804 8$ 、 $Q_{\text{LOO}}^2 = 0.746 1$. 内部验证和外部验证表明, 本工作模型的稳定性强且预测能力可靠, 应用域分析推断了本模型具有较宽的应用范围. 因此, 基于分子结构的范数描述符可用于描述有机化学品的结构, 能够实现有机物对水生生物毒性的准确预测.

关键词: 定量结构-毒性关系; 毒性; 月牙藻; 范数描述符

中图分类号: X131.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-6510(2022)05-0024-06

QSTR Modelling of Organic Chemicals Against *Pseudokirchneriella subcapitata*

ZHENG Xiaohan¹, JIA Qingzhu¹, YAN Fangyou²

(1. College of Marine and Environmental Sciences, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China;

2. College of Chemical Engineering and Materials Science, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China)

Abstract: Toxicity of organic compounds to *Pseudokirchneriella subcapitata* plays an important role in chemical risk assessment. Based on the norm descriptors proposed by our group, we established a quantitative structure-toxicity relationship (QSTR) model to predict the toxicity (pEC₁₀ and pEC₅₀) of 298 organic compounds. The results show that this working model has high prediction accuracy for organic toxicity, with the statistical parameters $R^2 = 0.809 2$ and $Q_{\text{LOO}}^2 = 0.755 2$ for the pEC₁₀ model and $R^2 = 0.804 8$ and $Q_{\text{LOO}}^2 = 0.746 1$ for the pEC₅₀ model. Internal validation and external validation show that the present working model has high stability and reliable prediction ability, and the applicability domain analysis infers that the present model has a wide range of applications. Therefore, molecular structure-based norm descriptors can be used to describe the structure of organic chemicals and accurately predict the toxicity of organic compounds to aquatic organisms.

Key words: QSTR; toxicity; *Pseudokirchneriella subcapitata*; norm descriptors

近几十年来, 工业、农业以及个人护理领域使用了大量有机化学物质^[1-3]. 这些物质经过消费、使用, 通过地表径流以及废水排放进入河流湖泊、浅层地下水、近海海域等水体环境中^[4-5], 对生物多样性和生态系统造成损害.

藻类是能量的初级生产者, 水体中毒性物质先被藻类吸收, 然后通过食物链富集, 最终危害人类和整

个生态系统^[6-7]. 月牙藻(*Pseudokirchneriella subcapitata*)作为单细胞藻类广泛分布在淡水水域中, 因其易培养、生命周期短、接触表面积大、生理反应快、对大量有机毒物敏感^[8-10], 被经济合作与发展组织(OECD)推荐为用于生态毒理学检测的物种之一.

定量构效关系(QSAR)已成为当前在化学和生物化学中具有重要理论和实践意义的方法^[11]. 当前

收稿日期: 2022-03-24; 修回日期: 2022-06-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21808167)

作者简介: 郑霄晗(1997—), 女, 山东淄博人, 硕士研究生; 通信作者: 贾青竹, 教授, jiaqingzhu@tust.edu.cn

急剧增加的污染压力要求进行快速准确的危害和风险评估, 避免有机物危及水体营养网络. 已有研究成功利用 QSAR 模型预测少量有机化合物对月牙藻的毒性, 常用 10% 抑制的有效浓度 (EC_{10}) 和半数效应浓度 (EC_{50}) 表示毒性. Lee 等^[12]用苯甲酸及其衍生物对月牙藻毒性 (EC_{50}) 建模, 模型统计分析结果表明苯甲酸毒性模型 R^2 为 0.921, 苯甲酸衍生物模型 R^2 为 0.965. 在丁腈化合物对月牙藻的毒性研究中, Huang 等^[13]利用正辛醇/水分配系数的对数 ($\log K_{ow}$) 和最低非占据分子轨道能量作为描述符, 建立基于溶解氧的响应终点和藻类生长速率的 QSAR 模型, 两个模型均表现出良好的稳定性和预测能力 (前者 R^2 为 0.92, Q^2 为 0.81; 后者 R^2 为 0.92, Q^2 为 0.51). Khan 等^[14]和 Yu^[15]为了解决有机污染物样本量小、训练集结构相似的问题, 开发了结构复杂多样的有机污染物模型. Khan 等^[14]采用偏最小二乘回归技术建立最终的 QSAR 模型, 并对月牙藻生态毒性模型的应用性进行验证; 结果显示模型 R^2 (pEC_{10}) 为 0.70, Q^2 (pEC_{10}) 为 0.68 和 R^2 (pEC_{50}) 为 0.72, Q^2 (pEC_{50}) 为 0.70. Yu^[15]利用支持向量机 (SVM) 算法对 pEC_{10} 和 pEC_{50} 构建了两个定量结构-毒性关系 (quantitative structure-toxicity relationship, QSTR) 模型, 在测试集中使用了更多的样本 (训练集样本数为 167, 测试集样本数为 167), pEC_{10} 的训练集 R^2 为 0.76, 测试集 R^2 为 0.75, pEC_{50} 的训练集 R^2 为 0.75, 测试集 R^2 为 0.74, 统计学参数显示预测结果令人满意.

Lee 等^[12]、Huang 等^[13]、Khan 等^[14]和 Yu^[15]将实验值参数 $\log K_{ow}$ 直接或间接作为描述符, 成功预测月牙藻生态毒性值, 并证明 $\log K_{ow}$ 有助于提高这些模型的质量, 然而使用计算的 $\log K_{ow}$ ^[16]数据, 不能完全避免误差放大的可能性.

近年来, 本课题组根据分子结构定义一系列范数描述符, 并据此建立定量构效关系模型、定量结构性质关系模型, 预测有机物的物理化学性质和有机物及离子液体的毒性. 先前的工作已经成功预测离子液体的生态毒性^[17-18]、杀虫剂对虹鳟鱼的急性毒性^[19]、有机化合物对斑马鱼胚胎的急性毒性^[20]、农药对大型水蚤的毒性^[21]等. 这说明本课题组提出的范数描述符能够准确描述有机物结构与毒性之间的关系.

本工作的目的是建立广义的、应用于多种有机物的月牙藻 pEC_{10} 和 pEC_{50} 毒性模型, 并通过留一交叉验证 (LOO-CV)、外部验证、Y 随机验证和应用性域分析, 对模型的鲁棒性和预测能力进行评价.

1 数据集与研究方法

1.1 数据集

月牙藻生态毒性数据 (EC_{10} 和 EC_{50}) 来自 Kusk 等^[22]的生长抑制实验. 使用 298 种有机物建立月牙藻毒性定量构效关系模型, 在数据收集过程中利用 Chemicalbook 数据库和 NIST 数据库, 根据 CAS 号对涉及的物质结构进行数据核对, 确保建立模型依据的分子结构准确无误. 其中, 训练集和测试集约按 1:1 的比例随机划分, 分别包含 148 和 150 种物质. 按照 QSAR 分析的惯例, 将实验生态毒性 (EC_{10} 和 EC_{50}) 进行单位转换, 即将以 “mg/L” 为单位的数值转换为以 “mmol/L” 为单位的数值, 并对数值取负对数, 标记为 pEC_{10} 或 pEC_{50} , 298 种有机物的生态毒性数据及物质数字识别号码列在附表 S1 (本文所有附属文件均已上传至天津科技大学学报网站, 网址为 <http://xuebao.tust.edu.cn>) 中.

1.2 分子结构优化

分子几何结构优化工作在软件 Gaussian 16 中完成, 用 B3LYP 杂化泛函计算了密度泛函理论 (DFT) 能级上的能量. 由于电荷密度、轨道能级对分子性质有较大影响, 因此使用弥散和极化函数增广分裂价 6-311+G(d, p) 基组以及自然布居分析 (NPA) 等对电荷影响进行分析.

1.3 原子分布矩阵和范数描述符

根据分子中的原子间连接关系, 得到如式 (1) 一式 (5) 所示的步长矩阵, 包括步长矩阵 S 、相邻步长矩阵 S_A 、相间步长矩阵 S_B 、相跳步长矩阵 S_C 、相邻-相间-相跳步长矩阵 S_{ABC} . 由各个原子在分子中的空间位置推导得出如式 (6) 一式 (11) 所示的距离矩阵, 包括距离矩阵 D 、相邻距离矩阵 D_A 、相间距离矩阵 D_B 、相跳距离矩阵 D_C 、相邻-相间距离矩阵 D_{AB} 、相邻-相间-相跳距离矩阵 D_{ABC} .

$$S = [a_{ij}] \quad a_{ij} = \begin{cases} 1/s_{ij} & s_{ij} \neq 0 \\ 0 & s_{ij} = 0 \end{cases} \quad (1)$$

$$S_A = [a_{ij}] \quad a_{ij} = \begin{cases} 1/s_{ij} & s_{ij} = 1 \\ 0 & \text{其他} \end{cases} \quad (2)$$

$$S_B = [a_{ij}] \quad a_{ij} = \begin{cases} 1/s_{ij} & s_{ij} = 2 \\ 0 & \text{其他} \end{cases} \quad (3)$$

$$S_C = [a_{ij}] \quad a_{ij} = \begin{cases} 1/s_{ij} & s_{ij} = 3 \\ 0 & \text{其他} \end{cases} \quad (4)$$

$$S_{ABC} = [a_{ij}] \quad a_{ij} = \begin{cases} 1/s_{ij} & s_{ij} = 1, 2, 3 \\ 0 & \text{其他} \end{cases} \quad (5)$$

$$D = [a_{ij}] \quad a_{ij} = \begin{cases} 1/d_{ij} & s_{ij} \neq 2 \\ 0 & s_{ij} = 2 \end{cases} \quad (6)$$

$$D_A = [a_{ij}] \quad a_{ij} = \begin{cases} 1/d_{ij} & s_{ij} = 1 \\ 0 & \text{其他} \end{cases} \quad (7)$$

$$D_B = [a_{ij}] \quad a_{ij} = \begin{cases} 1/d_{ij} & s_{ij} = 2 \\ 0 & \text{其他} \end{cases} \quad (8)$$

$$D_C = [a_{ij}] \quad a_{ij} = \begin{cases} 1/d_{ij} & s_{ij} = 3 \\ 0 & \text{其他} \end{cases} \quad (9)$$

$$D_{AB} = [a_{ij}] \quad a_{ij} = \begin{cases} 1/d_{ij} & s_{ij} = 1, 2 \\ 0 & \text{其他} \end{cases} \quad (10)$$

$$D_{ABC} = [a_{ij}] \quad a_{ij} = \begin{cases} 1/d_{ij} & s_{ij} = 1, 2, 3 \\ 0 & \text{其他} \end{cases} \quad (11)$$

式(1)一式(11)中: s_{ij} 为原子 i 和 j 之间的步长, d_{ij} 为原子 i 和 j 之间的欧几里得空间距离。

同时, 为了进一步区分每个原子还引入了原子性质, 如电子层数、最外层电子数、电离能、NPA 里德堡电子数和 NPA 价电子数等, 性质矩阵列于表 1。

表 1 性质矩阵

Tab. 1 Property matrices

| P_i | 注释 |
|---|---|
| $P_{e_rad} = [\exp(\text{rad}_i)]$ | rad 表示原子半径 |
| $P_{one} = [\text{one}_i]$ | one 表示最外层电子数 |
| $P_{esn} = [\text{esn}_i]$ | esn 表示电子层数 |
| $P_{e_ion} = [\exp(\text{ion}_i)]$ | ion 表示电离能 |
| $P_{ele_aw} = [\text{ele}_i \times \text{aw}_i]$ | ele 表示电负性、aw 表示相对原子质量 |
| $P_{aw_mw} = \left[\frac{\text{aw}_i}{\text{mw}_i} \right]$ | mw 表示相对分子质量 |
| $P_{ea} = [\text{ea}_i]$ | ea 表示电子亲和能 |
| $P_{npa_cha} = [\text{npa_cha}_i]$ | npa_cha 表示 NPA (natural population analysis) 电荷 |
| $P_{npa_val} = [\text{npa_val}_i]$ | npa_val 表示 NPA 价电子的数量 |
| $P_{npa_cor} = [\text{npa_cor}_i]$ | npa_cor 表示 NPA 核心电子数 |
| $P_{npa_ryd} = [\text{npa_ryd}_i]$ | npa_ryd 表示 NPA 里德堡电子数 |
| $P_{npa_tot} = [\text{npa_tot}_i]$ | npa_tot 表示 NPA 总电子数 |
| $P_{gop_tot} = [\text{gop_tot}_i]$ | gop_tot 表示总电子的总轨道布居数 |
| $P_{elp} = [\text{elp}_i]$ | elp 表示静电势能 |
| $P_{esp_cha} = [\text{esp_cha}_i]$ | esp_cha 表示静电势 (esp) 电荷 |
| $P_{mul_cha} = [\text{mul_cha}_i]$ | mul_cha 表示密立根电荷 |
| $P_{ene_val} = [\text{ene_val}_i]$ | ene_val 表示 NPA 价电子的能量 |
| $P_{gop_ryd} = [\text{gop_ryd}_i]$ | gop_ryd 表示里德堡电子的总轨道布居数 |

步长矩阵或距离矩阵与性质矩阵通过如式(12)一式(19)所示的 8 种方式进行组合, 建立原子分布矩阵 (M)。对原子分布矩阵进行范数计算, 本工作使用如式(20)一式(23)所示的 4 种范数进行数据挖掘。

$$M_1 = S_i \times |P_j - P_j^T| \quad (12)$$

$$M_2 = S_i \times (P_j \times P_j^T) \quad (13)$$

$$M_3 = S_i \times (P_j \times P_j^T) \quad (14)$$

$$M_4 = S_i \times P_j \quad (15)$$

$$M_5 = D_i \times |P_j - P_j^T| \quad (16)$$

$$M_6 = D_i \times (P_j \times P_j^T) \quad (17)$$

$$M_7 = D_i \times (P_j \times P_j^T) \quad (18)$$

$$M_8 = D_i \times P_j \quad (19)$$

$$\|M\|_1 = \max \left(\sum_i |m_{ij}| \right) \quad (20)$$

$$\|M\|_2 = \sqrt{\max(\lambda_i(M^H \times M))} \quad (21)$$

$$\|M\|_3 = \frac{1}{n} \left(\sum_j \sum_i |m_{ij}| \right) \quad (22)$$

$$\|M\|_F = \sqrt{\sum_j \sum_i m_{ij}^2} \quad (23)$$

1.4 模型验证

针对本工作建立的有机物对月牙藻定量结构-毒性关系模型, 选择验证指标如决定系数 (R^2)、基于留一交叉验证的 Q_{LOO}^2 、平均绝对误差 (e_{MA}) 等评价模型的稳定性、鲁棒性、适应度和预测性。采用 Y 随机验证检验模型的机会相关性。模型的应用域可用于评价模型的应用范围。

2 结果和讨论

2.1 模型建立

采用多元线性回归分析法, 提出有机物对月牙藻生态毒性的模型。为了避免模型过拟合, 对建模所用描述符进行优化筛选, 最后各选取了 18 个范数描述符, 建立月牙藻的毒性 pEC_{10} 和 pEC_{50} 模型如式(24)、式(25)所示, 模型中系数 K 和范数描述符 I 表达式见附表 S2、S3。模型的统计学参数见表 2。

$$pEC_{10} = 3.9968 + \sum_{k=1}^{18} K_a I_a \quad (24)$$

$$pEC_{50} = 5.9450 + \sum_{k=1}^{18} K_b I_b \quad (25)$$

表 2 pEC₁₀ 和 pEC₅₀ 模型的统计学参数
Tab. 2 Statistical parameters of pEC₁₀ and pEC₅₀ models

| 模型 | R^2 | R^2_{train} | R^2_{test} | $e_{\text{MA, train}}$ | $e_{\text{MA, test}}$ | Q^2_{LOO} | $e_{\text{MA, LOO}}$ |
|-------------------|---------|----------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|
| pEC ₁₀ | 0.809 2 | 0.806 8 | 0.811 5 | 0.579 5 | 0.528 0 | 0.755 2 | 0.575 1 |
| pEC ₅₀ | 0.804 8 | 0.810 6 | 0.795 4 | 0.574 4 | 0.541 3 | 0.746 1 | 0.576 2 |

注:表中 train 表示训练集, test 表示测试集

2.2 内部验证

有机物对月牙藻生态毒性数据 pEC₁₀ 和 pEC₅₀ 模型的实验值和计算值的散点图如图 1 所示. 由图 1

可知:各点沿对角线分布,表明 pEC₁₀ 和 pEC₅₀ 模型的实验值和计算值基本一致,说明模型拟合良好. 本模型与 LOO-CV 法模型的误差分布如图 2 所示.

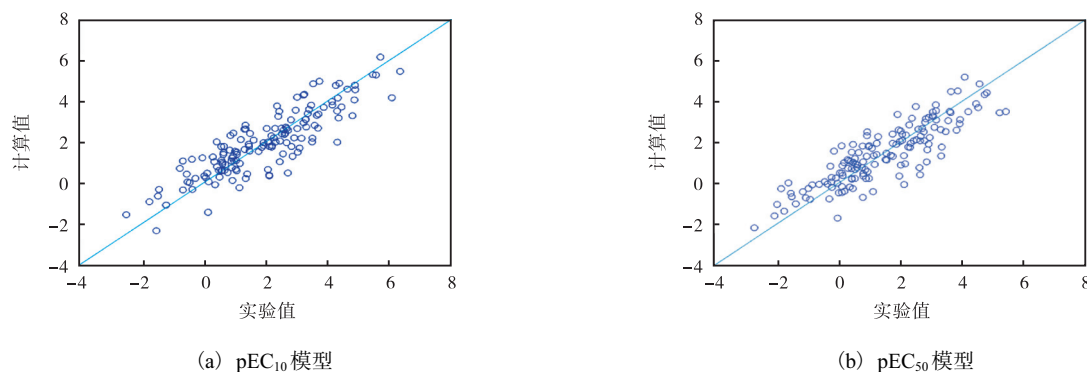


图 1 pEC₁₀ 和 pEC₅₀ 模型的实验值与计算值散点图

Fig. 1 Scatter plot of experimental and calculated values of pEC₁₀ and pEC₅₀ models

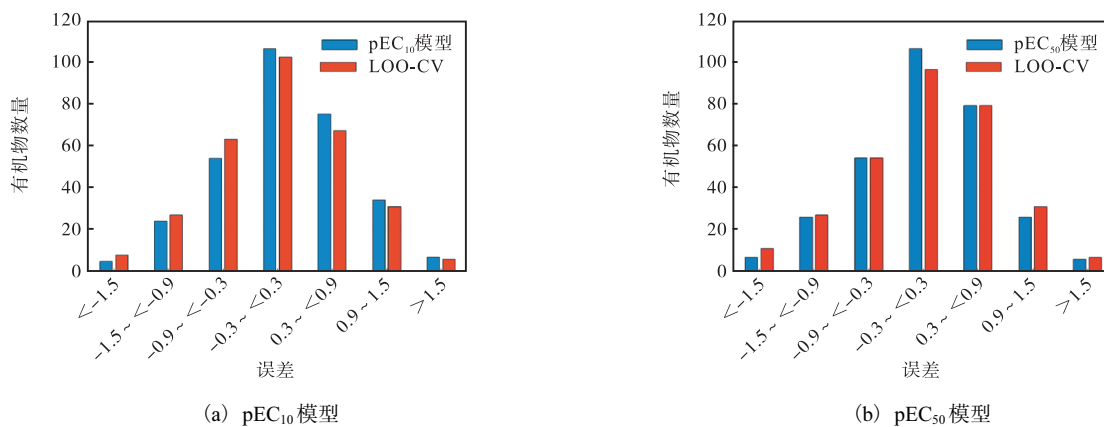


图 2 本模型与 LOO-CV 法模型的误差分布

Fig. 2 Error distribution of this model and the LOO-CV method model

训练集 pEC₁₀ 和 pEC₅₀ 的 Q^2_{LOO} 分别为 0.755 2 和 0.746 1, 表明本模型与 LOO-CV 法的误差分布是一致的; pEC₁₀ 和 pEC₅₀ 的 Q^2_{LOO} 较高, 表明该模型稳定、鲁棒性强.

2.3 外部验证

pEC₁₀ 和 pEC₅₀ 模型中训练集与测试集的散点图如图 3 所示, 图中计算值与实验值距对角线越近, 说明数据点拟合结果越好. pEC₁₀ 模型的 R^2_{train} 和 R^2_{test} 分别为 0.806 8 和 0.811 5, pEC₅₀ 模型的 R^2_{train} 和 R^2_{test} 分别为 0.810 6 和 0.795 4. 较高的决定系数表明该模型具

有较好的预测能力, 能够对不同结构的有机化合物进行毒性预测.

2.4 Y 随机验证

为进一步检验模型不存在偶然性和过度拟合的可能, 对 pEC₁₀ 和 pEC₅₀ 模型进行 Y 随机验证. 在本工作中, Y 随机验证重复 10 000 次, 结果如图 4 所示. pEC₁₀ 模型的 $R^2_Y = 0.006 7$, $Q^2_Y = 0.015 0$; pEC₅₀ 模型的 R^2_Y 为 0.007 0, Q^2_Y 为 0.015 4, 说明 pEC₁₀ 和 pEC₅₀ 模型是稳定的, 不存在偶然相关.

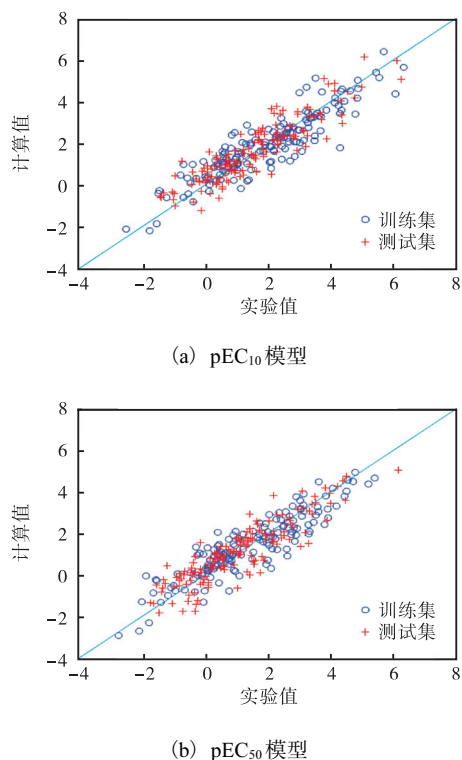


图 3 pEC₁₀ 和 pEC₅₀ 模型的训练集与测试集的散点图
Fig. 3 Scatter plot of the training and test sets of the pEC₁₀ and pEC₅₀ models

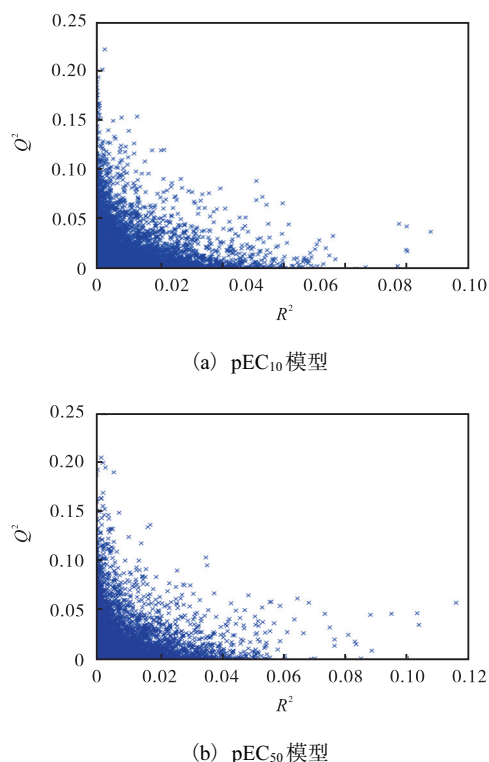


图 4 10 000 次 Y 随机验证结果
Fig. 4 Results of the 10 000 times Y-randomization test

2.5 应用域分析

根据 OECD 的原则, QSAR 模型应具有明确的

应用范围, 利用所建立的 QSTR 模型, 可以预测内部化合物的应用域, 通常采用杠杆法 (Williams 图) 实现可视化^[23-25], 结果如图 5 所示。

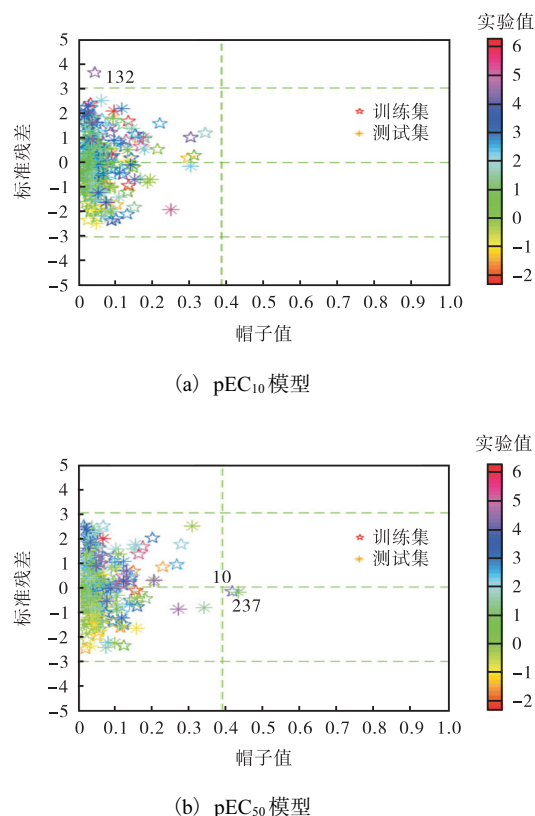


图 5 pEC₁₀ 和 pEC₅₀ 模型的应用域
Fig. 5 Applicability domain of pEC₁₀ and pEC₅₀ model

由图 5 可知: 月牙藻的 pEC₁₀ 和 pEC₅₀ 两个模型中, 训练集和测试集中的大部分化学品都被标准残差 (-3, 3) 和临界帽子值 ($h^* = 0.3851$) 包围. 结果表明, 两种模型均具有广泛的应用性. 对于 h 大于 h^* 的化合物, 如点 10 (氯己定) 和点 237 (腺苷二磷酸), 通常被认为是好的影响点, 这些点会使模型更加稳定. 对于交叉验证的标准残差大于 3 个标准偏差单位的化合物, 如点 132 (环酮) 则认为属于响应异常的范畴. 总之, 模型具有广泛的应用性.

2.6 本文模型与文献模型的对比

将本文模型的统计学数据与其他文献模型进行比较, 结果见表 3. Lee 等^[12]和 Huang 等^[13]的模型有令人满意的预测结果和较高的 R^2 , 但模型中涉及的化学物质较少, 种类也不丰富. Khan 等^[14]和 Yu^[15]的模型结果中, 使用计算的 $\log K_{ow}$ 数据 (MLOGP) 时, 不能完全避免误差放大的可能性. 在有机物数量丰富的情况下, 本工作模型有着更高的 R^2 和 Q^2 , 表明此模型的预测值更准确, 模型更稳定.

表 3 本工作与文献研究的比较
Tab. 3 Comparison of this research with references

| 序号 | 来源 | 模型 | 有机物数量 | | | R^2 | R^2_{train} | R^2_{test} | Q^2 | 研究对象 |
|----|--------|---------------------------|-------|-----|-----|---------|----------------------|---------------------|---------|----------------|
| | | | 总数 | 训练集 | 测试集 | | | | | |
| 1 | 文献[12] | pEC ₅₀ (48 h) | 20 | | | 0.921 | | | 0.896 | 苯甲酸及 苯甲酸衍生物 |
| | | pEC' ₅₀ (48 h) | 20 | | | 0.965 | | | 0.955 | |
| 2 | 文献[13] | pEC ₁₀ (48 h) | 10 | | | 0.92 | | | 0.81 | 腈类 |
| | | pEC ₅₀ (48 h) | 9 | | | 0.92 | | | 0.51 | |
| 3 | 文献[14] | pEC ₁₀ (24 h) | 334 | 251 | 83 | 0.70 | | | 0.68 | 多种有机化合物 |
| | | pEC ₅₀ (24 h) | | | | 0.72 | | | 0.70 | |
| 4 | 文献[15] | pEC ₁₀ (24 h) | 334 | 167 | 167 | | 0.76 | 0.75 | | 多种有机化合物 |
| | | pEC ₅₀ (24 h) | | | | | 0.75 | 0.74 | | |
| 5 | 本工作 | pEC ₁₀ (24 h) | 298 | 148 | 150 | 0.809 2 | 0.806 8 | 0.811 5 | 0.755 2 | 多种有机化合物 |
| | | pEC ₅₀ (24 h) | | | | 0.804 8 | 0.810 6 | 0.795 4 | 0.746 1 | |

3 结 论

基于本课题组提出的分子结构的范数描述符建立 QSTR 模型, 预测有机物对月牙藻的生态毒性 pEC₁₀ 和 pEC₅₀。结果表明: 本工作模型对月牙藻生态毒性 (pEC₁₀ 和 pEC₅₀) 的预测精度较高; 统计结果和模型验证结果显示了本工作模型的稳定性和广泛应用性; 基于原子分布矩阵构建的范数描述符能够准确描述有机物的分子结构, 据此建立的模型对于有机物的生态风险评价具有重要意义。

参考文献:

- [1] KOLPIN D W, FURLONG E T, MEYER M T, et al. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U. S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance[J]. Environmental science & technology, 2002, 36(6): 1202-1211.
- [2] YU J T, BOUWER E J, COELHAN M. Occurrence and biodegradability studies of selected pharmaceuticals and personal care products in sewage effluent[J]. Agricultural water management, 2006, 86(1/2): 72-80.
- [3] PECK A M. Analytical methods for the determination of persistent ingredients of personal care products in environmental matrices[J]. Analytical and bioanalytical chemistry, 2006, 386(4): 907-939.
- [4] SOUSA J C G, RIBEIRO A R, BARBOSA M O, et al. A review on environmental monitoring of water organic pollutants identified by EU guidelines[J]. Journal of hazardous materials, 2018, 344: 146-162.
- [5] XIN X Y, HUANG G H, LIU X, et al. Molecular toxicity of triclosan and carbamazepine to green algae *Chlorococ-*

cum sp.: a single cell view using synchrotron-based Fourier transform infrared spectromicroscopy[J]. Environmental pollution, 2017, 226: 12-20.

- [6] CHEN X X, ZHU X, LI R, et al. Photosynthetic toxicity and oxidative damage induced by nano-Fe₃O₄ on *Chlorocella vulgaris* in aquatic environment[J]. Open journal of ecology, 2012, 2(1): 21-28.
- [7] FELDMAN K L, ARMSTRONG D A, DUMBAULD B R, et al. Oysters, crabs, and burrowing shrimp: review of an environmental conflict over aquatic resources and pesticide use in Washington State's (USA) coastal estuaries[J]. Estuaries, 2000, 23(2): 141-176.
- [8] YAN F Y, LIU T T, JIA Q Z, et al. Multiple toxicity end-point-structure relationships for substituted phenols and anilines[J]. Science of the total environment, 2019, 663: 560-567.
- [9] SAISON C, PERREAULT F, DAIGLE J C, et al. Effect of core-shell copper oxide nanoparticles on cell culture morphology and photosynthesis (photosystem II energy distribution) in the green alga, *Chlamydomonas reinhardtii*[J]. Aquatic toxicology, 2010, 96(2): 109-114.
- [10] RAMADASS K, MEGHARAJ M, VENKATESWARLU K, et al. Toxicity and oxidative stress induced by used and unused motor oil on freshwater microalga, *Pseudokirchneriella subcapitata*[J]. Environmental science and pollution research, 2015, 22(12): 8890-8901.
- [11] KARELSON M, LOBANOV V S, KATRITZKY A R. Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies[J]. Chemical reviews, 1996, 96(3): 1027-1044.
- [12] LEE P Y, CHEN C Y. Toxicity and quantitative structure-activity relationships of benzoic acids to *Pseudokirchneriella subcapitata*[J]. Journal of hazardous materials (下转第 80 页)

- 脂肪酸可行性研究[J]. 环境科学与技术, 2019, 42(11): 141-146.
- [78] 陈哲柯. 基于厌氧发酵的剩余污泥产中链脂肪酸研究[D]. 长沙: 湖南大学, 2018.
- [79] LU X F, WANG H D, MA F, et al. Improved process performance of the acidification phase in a two-stage anaerobic digestion of complex organic waste: effects of an iron oxide-zeolite additive[J]. Bioresource technology, 2018, 262: 169-176.
- [80] BOND D R, HOLMES D E, TENDER L M, et al. Electrode-reducing microorganisms that harvest energy from marine sediments[J]. Science, 2002, 295(5554): 483-485.
- [81] LI Y M, WANG J, ZHANG A, et al. Enhancing the quantity and quality of short-chain fatty acids production from waste activated sludge using CaO₂ as an additive[J]. Water research, 2015, 83: 84-93.
- 责任编辑: 周建军
-
- (上接第 29 页)
- terials, 2009, 165(1/2/3): 156-161.
- [13] HUANG C P, WANG Y J, CHEN C Y. Toxicity and quantitative structure-activity relationships of nitriles based on *Pseudokirchneriella subcapitata*[J]. Ecotoxicology and environmental safety, 2007, 67(3): 439-446.
- [14] KHAN K, ROY K. Ecotoxicological QSAR modelling of organic chemicals against *Pseudokirchneriella subcapitata* using consensus predictions approach[J]. SAR and QSAR in environmental research, 2019, 30(9): 665-681.
- [15] YU X L. Quantitative structure-toxicity relationships of organic chemicals against *Pseudokirchneriella subcapitata*[J]. Aquatic toxicology, 2020, 224: 105496.
- [16] VERHAAR H J M, VAN LEEUWEN C J, HERMENS J L M. Classifying environmental pollutants[J]. Chemosphere, 1992, 25(4): 471-491.
- [17] YAN F Y, LAN T, YAN X, et al. Norm index-based QSTR model to predict the eco-toxicity of ionic liquids towards leukemia rat cell line[J]. Chemosphere, 2019, 234: 116-122.
- [18] YAN F Y, HE W S, JIA Q Z, et al. QSAR models for describing the toxicological effects of ILs against *Candida albicans* based on norm indexes[J]. Chemosphere, 2018, 201: 417-424.
- [19] JIA Q Z, LIU T, YAN F Y, et al. Norm index-based QSAR model for acute toxicity of pesticides toward rainbow Trout[J]. Environmental toxicology and chemistry, 2020, 39(2): 352-358.
- [20] LIU T, YAN F Y, JIA Q Z, et al. Norm index-based QSAR models for acute toxicity of organic compounds toward zebrafish embryo[J]. Ecotoxicology and environmental safety, 2020, 203: 110946.
- [21] JIA Q Z, WANG J L, YAN F Y, et al. A QSTR model for toxicity prediction of pesticides towards *Daphnia magna*[J]. Chemosphere, 2022, 291: 132980.
- [22] KUSK K O, CHRISTENSEN A M, NYHOLM N. Algal growth inhibition test results of 425 organic chemical substances[J]. Chemosphere, 2018, 204: 405-412.
- [23] TROPSHA A, GRAMATICA P, GOMBAR V K. The importance of being earnest: validation is the absolute essential for successful application and interpretation of QSPR models[J]. QSAR & combinatorial science, 2003, 22(1): 69-77.
- [24] HAMADACHE M, BENKORTBI O, HANINI S, et al. QSAR modeling in ecotoxicological risk assessment: application to the prediction of acute contact toxicity of pesticides on bees (*Apis mellifera* L.) [J]. Environmental science and pollution research, 2018, 25(1): 896-907.
- [25] GRAMATICA P. Principles of QSAR models validation: internal and external[J]. QSAR & combinatorial science, 2007, 26(5): 694-701.
- 责任编辑: 周建军