

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20180311001

张文灏, 陈景文, 徐童, 等. 外源化合物在鱼体内生物半减期的 QSAR 模型[J]. 生态毒理学报, 2019, 14(3): 90-98

Zhang W H, Chen J W, Xu T, et al. QSAR models for predicting biological half-life of xenobiotics in fish [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2019, 14 (3): 90-98 (in Chinese)

外源化合物在鱼体内生物半减期的 QSAR 模型

张文灏, 陈景文*, 徐童, 王雅

工业生态与环境工程教育部重点实验室, 大连理工大学环境学院, 大连 116024

收稿日期: 2018-03-11 录用日期: 2018-04-16

摘要: 生物半减期($t_{1/2}$)是评价外源化合物在鱼体内蓄积效应的重要参数。实验测定 $t_{1/2}$ 的速度慢、成本高, 难以满足化学品生态风险评价的需求, 需要发展替代实验的模型预测方法。本研究搜集了 653 种化合物 $t_{1/2}$ 实测值, 采用多元线性回归(MLR)和支持向量机(SVM) 2 种方法, 建立了鱼体 $\log t_{1/2}$ 的定量构效关系(QSAR)预测模型。MLR 模型的校正决定系数(R_{adj}^2)为 0.751, 均方根误差($RMSE_{\text{train}}$)为 0.587, 去一法交叉验证系数(Q_{Loo}^2)为 0.735, 外部验证系数(Q_{ext}^2)为 0.682, 这表明模型具有较好的拟合度、稳健性和预测能力。SVM 模型具有更好的拟合和预测能力($R_{\text{adj}}^2 = 0.839$, $RMSE_{\text{train}} = 0.457$, $Q_{\text{ext}}^2 = 0.708$)。采用 Williams 法对模型的应用域进行表征。所建模型可用于预测多环芳烃、多氯联苯、多溴联苯醚、有机磷农药、药物等典型化合物, 以及其他烷烃、环烷烃、烯烃、醇、醚、酸、酯、酮、含卤素化合物、芳香族化合物、含硫、氮、磷化合物的在鱼体内的 $\log t_{1/2}$ 值。

关键词: 外源化合物; 生物半减期; QSAR; 支持向量机

文章编号: 1673-5897(2019)3-090-09 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

QSAR Models for Predicting Biological Half-life of Xenobiotics in Fish

Zhang Wenhao, Chen Jingwen*, Xu Tong, Wang Ya

Key Laboratory of Industrial Ecology and Environmental Engineering (Ministry of Education), School of Environmental Science and Technology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China

Received 11 March 2018 accepted 16 April 2018

Abstract: Biological half-life ($t_{1/2}$) of chemicals is a key parameter for assessing bioaccumulation of xenobiotics. As the number of synthetic chemicals is huge, it is not practical to experimentally measure their $t_{1/2}$ values one by one. It is important to develop alternative methods to predict the $t_{1/2}$ values of xenobiotics. In this study, $t_{1/2}$ values of 653 chemicals in fish were collected, and multiple linear regression (MLR) and support vector machine (SVM) methods were adopted to develop quantitative structure-activity relationship (QSAR) models for predicting $t_{1/2}$. For the MLR model, the adjusted determination coefficient (R_{adj}^2) is 0.751, the root-mean-square error ($RMSE$) is 0.587, leave-one-out cross validated coefficient (Q_{Loo}^2) is 0.735 and external explained variance (Q_{ext}^2) is 0.682, which indicate that the MLR model has high goodness of fit, robustness, and predictive ability. The results of the SVM model also show high goodness of fit and good predictive ability ($R_{\text{adj,train}}^2 = 0.839$, $RMSE_{\text{train}} = 0.457$, $Q_{\text{ext}}^2 = 0.708$). The model application domains were characterized by the Williams plot. The obtained models can be used to predict

基金项目: 国家自然科学基金(21661142001)

作者简介: 张文灏(1991-), 女, 硕士, 研究方向为污染生态化学及毒理学, E-mail: zhang_w_h@outlook.com

* 通讯作者 (Corresponding author), E-mail: jwchen@dlut.edu.cn

log $t_{1/2}$ of chemicals including polycyclic aromatic hydrocarbons, polychlorinated biphenyls, poly brominated diphenyl ethers, pesticides, pharmaceuticals, alkanes, naphthenic hydrocarbons, alkenes, alcohols, ethers, acids, esters, ketones, halogenated compounds, aromatics, organosulfur compounds, organonitrogen compounds and organophosphorus compounds.

Keywords: xenobiotics; biological half-life; QSAR; SVM

外源性化合物可通过鱼的摄食、呼吸和直接接触等途径进入到体内,经过吸收和代谢竞争,在体内蓄积^[1-2]。蓄积的化学品可对鱼体产生毒害效应^[3-5],因此有必要评价外源化合物的生物蓄积效应^[6-8]。经济合作与发展组织(OECD)在2012年发布的“鱼体内生物蓄积:水和食物暴露”导则^[9]指出,除生物富集因子(BCF)、生物放大因子(BAF)外,化合物在鱼体内的半减期($t_{1/2}$, d)和消除速率常数(K_M , 1/d)也可用于评价化学品的生物蓄积效应。为方便统计和比较,通常取 log $t_{1/2}$ 进行记录和计算^[10-12]。目前具有 log $t_{1/2}$ 实测值的化学品仅有几百种,实验测定 $t_{1/2}$ 的速度慢、成本高,难以满足化学品生态风险评价的需求,需要发展替代实验的模型预测方法。

定量构效关系(QSAR)模型可用于预测化合物的 log $t_{1/2}$ 值^[13]。Arnot 等^[14]基于 632 种化合物在鱼体的实测 log $t_{1/2}$ 值,采用正辛醇/水分配系数(log K_{ow})、分子量(Mw) 2 种描述符,以及 57 个分子碎片构建了 QSAR 模型。在此基础上,Brown 等^[15]构建了包含 34 个分子碎片及 log K_{ow} 和 Mw 2 种描述符的 QSAR 模型。Papa 等^[6]运用同一数据库,建立了包含 9 个 2D 分子描述符的 QSAR 模型。然而,这些模型的训练集和验证集中,均不包含近年来引起广泛关注的药物和个人护理用化学品(PPCPs)类物质。

近年来,PPCPs 类污染物在各处水体和水生生物中被检出^[16-18],具有潜在的生态风险^[19-20]。如果 QSAR 模型能够预测包含抗抑郁药、降压药、麻醉剂、抗过敏药、抗病毒药和抗生素在内的 PPCPs 在鱼体内的 $t_{1/2}$,则模型有助于评价 PPCPs 类化合物的危害性和风险。本研究在以往数据库的基础上,整理搜集了包括 PPCPs 在内的 653 个化合物在鱼体内的 log $t_{1/2}$ 实测值,采用多元线性回归(MLR)^[21-23]和支持向量机(SVM)^[24-27]2 种方法分别建立 log $t_{1/2}$ 的预测模型,并对模型进行验证、应用域表征和机理解释。

1 材料与方法 (Materials and methods)

1.1 训练集数据搜集及分子结构描述符的计算

本研究从文献[28-46]和数据库(EPI Suite Package)中,共搜集 653 个化合物在鱼体内的 log $t_{1/2}$ 数据,涉及鱼种类别包含鲤鱼、虹鳟、斑马鱼、罗非鱼、鲑

鱼、鲈鱼、太阳鱼和青鳞鱼等十几种鱼类,它们体长、体重、身体构造、生长习性均不相同,实验温度、pH 等实验条件也不尽相同。 K_M 和 $t_{1/2}$ 关系如式(1)所示:

$$t_{1/2} = \ln 2 / K_M \quad (1)$$

为了弱化鱼种和实验条件对模型的影响,本研究采用 Arnot 等^[14]的方法,通过式(1)得到新收集数据的消除速率常数($K_{M,X}$,单位为 d^{-1})值,再采用式(2)对数据进行规范化处理,即:

$$K_{M,N} = K_{M,X} (W_N / W_X)^{-0.25} \exp[0.01(T_N - T_X)] \quad (2)$$

这里(W_N / W_X)为规范化体重(0.01 kg)与实际体重之比; $(T_N - T_X)$ 为规范化温度(15 °C)与实际温度的差。据式(2)得到规范化处理的消除速率常数($K_{M,N}$),最后根据式(1)重新得到 $t_{1/2}$ 进行建模。经过规范化处理后,得到含有 653 种化合物的新数据集,包括多环芳烃、多氯联苯、多溴联苯醚、有机磷农药和药物等典型化合物以及其他烷烃、环烷烃、烯烃、醇、醚、酸、酯、酮、卤代化合物、芳香族化合物、含硫、氮、磷化合物。以 2 : 1 的比例将数据集随机拆分成训练集($n = 436$)和验证集($n = 217$)。

将得到的化合物 3D 结构使用 Gaussian 09 软件包^[47]中的 B3LYP/6-311+G(d, p)方法进行结构优化,其中 I 原子采用 Lan12DZ 赝势基组^[48]。基于优化后的分子结构使用 DRAGON (6.0)软件^[49]计算分子结构描述符,去掉常数项、近常数项以及数据不完整的描述符,得到 2291 个描述符。

1.2 模型构建和评价

选用 2 种建模方法,运用 SPSS 21.0 中逐步多元线性回归对得到的描述符进行筛选,选择方差膨胀因子(VIF)值小于 10、显著性水平(P)小于 0.001 的模型,确保模型不存在多重共线性且具有统计学意义。将筛选所得到的模型进行统计学参数计算,最终选择的模型,其校正后决定系数(R_{adj}^2)、内部验证交叉验证系数(Q_{Loo}^2)以及由自举法得到的 Q_{BOOT}^2 较高,均方根误差(RMSE)较低,所含变量少。将上述筛选得到的描述符直接用于 SVM 建模,模型基于 MATLAB 2014 软件实现,源程序来自 <http://www.il-ovematlab.cn>。对模型参数进行优化,设置种群个数为 20,终止代数为 100,多次筛选修改选择方差最小的模型。由于得到的模型为非线性模型,除了统计

学参数,表征 SVM 模型的参数包括: C , γ 和 ε 。其中 C 为容量参数,其值过大,会产生过拟合,反之,则会产生欠拟合; γ 可以影响模型的预测能力,与所选取核函数相关,通过优化 γ 值可得到预测效果较好的模型,本研究选用的是径向基函数; ε 为不敏感损失系数,其大小决定了回归精度和支持向量机的数量,其值小,精度高,支持向量机数量多。

采用杠杆值(h)和标准残差(δ)做 Williams 图进行模型应用域表征。 h 和 δ 计算公式如下:

$$h = x_i^T (X^T X)^{-1} x_i \quad (3)$$

$$h^* = 3(k+1)/n \quad (4)$$

$$\delta = \frac{y_i - \hat{y}_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 / (n-k-1)}} \quad (5)$$

其中, x_i 是第 i 个化合物的分子描述符; X 是分子描述符所构成的矩阵; h^* 为临界值; k 为描述符的数量; n 为数据集中化合物的个数; y_i 为化合物生物半减期实验值, \hat{y}_i 为其预测值。 $h < h^*$ 且范围内的化合物,预测效果较好,若 $h > h^*$ 且 $|\delta| < 3$, 则说明该部分化合物结构类型较少,同时也说明模型具有很好的延展性,可能对该类化合物具有好的预测性,但不确定。 $|\delta| > 3$ 的化合物均被视为离群点。

2 结果与讨论 (Results and discussion)

2.1 预测模型

MLR 法建立的 $\log t_{1/2}$ 的 QSAR 模型为:

$$\log t_{1/2} = 0.96 + 0.064 MLOGP2 - 0.09 Mor04u + 0.037 RDF045p - 0.045 CATS2D_07_II - 2.82 (R1e+) + 0.206 Mor16m - 0.139 NaaaC - 1.64 SpMaxA_B(s) - 0.11 ATS7s + 1.36 B06[N-P] - 0.728 nP04$$

$$m = 11, n_{\text{train}} = 436, R_{\text{adj}}^2 = 0.751, RMSE_{\text{train}} = 0.587, Q_{\text{LOO}}^2 = 0.735, Q_{\text{BOOT}}^2 = 0.793, n_{\text{ext}} = 217, R_{\text{adj,ext}}^2 = 0.689, RMSE_{\text{ext}} = 0.6548, Q_{\text{ext}}^2 = 0.682$$

SVM 法得到非线性模型中: $C = 35.3481$, $\gamma = 1.2066$, $\varepsilon = 0.0521$ 。相应的统计学参数: $R_{\text{adj}}^2 = 0.839$, $Q_{\text{train}}^2 = 0.748$, $RMSE_{\text{train}} = 0.457$, $R_{\text{adj,ext}}^2 = 0.756$, $Q_{\text{ext}}^2 = 0.708$, $RMSE_{\text{ext}} = 0.549$ 。

模型评价参数表明,2 个模型均具有良好的预测能力和稳健性。对于 MLR 模型的外部验证也表明模型具有良好的外部预测能力。各描述符的 VIF 值均小于 10,表明模型不存在多重共线性。描述符含义及 VIF 值见表 1。MLR 和 SVM 预测模型实验值和预测值拟合图如图 1 所示。

表 1 $\log t_{1/2}$ 的 QSAR 模型中描述符意义、VIF 值及 t 值

Table 1 Explanation of descriptors, VIF and t values in the QSAR model of $\log t_{1/2}$

描述符 Descriptors	含义 Meaning	VIF	t 值 t value
MLOGP2	正辛醇/水分配系数($\log K_{ow}$)的平方 Squared octanol-water partition coefficient ($\log K_{ow}$)	2.049	20.857
Mor04u	未加权的 3D 分子结构描述符 3D-MoRSE-signal 04/unweighted	1.589	-8.261
RDF045p	极化率加权的径向分布函数 Radial distribution function-045/weighted by polarizability	1.754	5.520
CATS2D_07_II	表征亲脂性 Lipophilicity	2.104	-4.540
R1e+	电负性加权的自相关系数 R maximal autocorrelation of lag 1/weighted by Sanderson electronegativity	1.385	-5.645
Mor16m	质量加权的 3D 分子结构描述符 3D-MoRSE-signal 16/weighted by mass	1.106	6.145
NaaaC	苯环对接处 C 原子个数 Number of atoms of type aaaC	1.212	-5.842
SpMaxA_B(s)	加权矩阵归一化的主要特征值 Normalized leading eigenvalue from Burden matrix weighted by I-state	3.415	-6.062
ATS7s	Broto-Moreau 自相关系数 Broto-Moreau autocorrelation of lag 7 weighted by I-state	3.100	-4.357
B06[N-P]	在拓扑距离 6 处是否存在 N-P 结构 Presence/absence of N-P at topological distance 6	1.029	4.470
nP04	磷酸盐/硫代磷酸盐基团的数量 Number of phosphate/thiophosphate group	1.071	-3.495

注: VIF 值表示方差膨胀因子, t 值表示 t 检验值。

Note: VIF stands for variance inflation factor; t value stands for t -test value.

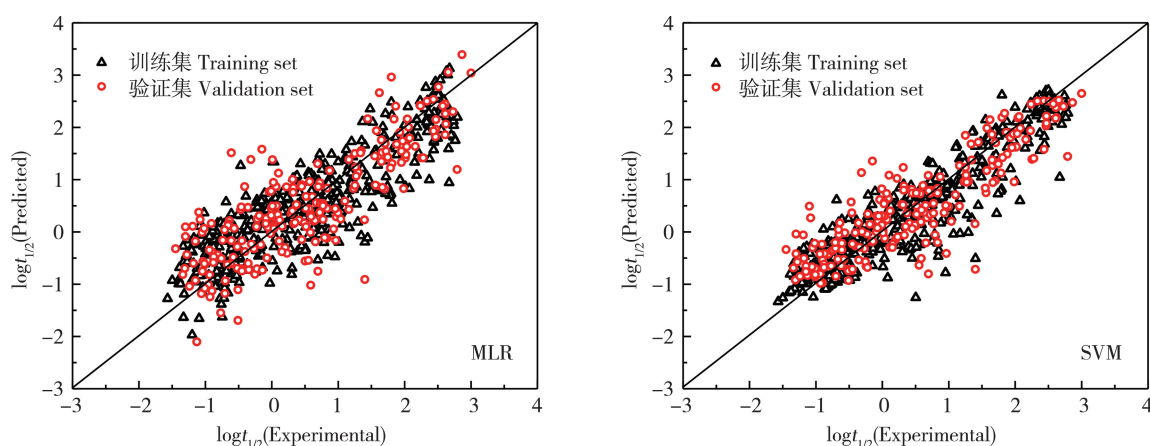


图1 多元线性回归 (MLR) 和支持向量机 (SVM) 模型中 $\log t_{1/2}$ 实测值和预测值拟合关系

Fig. 1 Plots of the experimental versus predicted $\log t_{1/2}$ values by multiple linear regression (MLR) and support vector machine (SVM) models

2.2 应用域表征

2种建模方法表征应用域的 Willimas 图如图2所示,MLR模型中,邻苯二甲酸二异壬酯和多菌灵2种化合物为离群点,来自验证集。SVM模型中有6个离群点,包括训练集化合物三聚氰胺、异丙隆、六氯丁二烯、五氯苯甲醚、2-乙基己基乙烯醚和验证集化合物多菌灵。

2种建模方法中离群点化合物共7个,其中2个醚类化合物,数据集中醚类化合物共有134个,说明本研究模型可以预测大部分含-C-O-C-结构的化合物。除此之外,数据集中包含了10种邻苯二甲酸酯类化合物,只有一种未被准确预测,说明对大多数邻苯二甲酸酯类化合物具有较好的预测效果。多菌灵可以与无机酸反应生成盐,本研究中多菌灵实验数据来自鲑鱼,其为有胃鱼,可以分泌盐酸与多菌灵

反应生成盐。同样,三聚氰胺在生物体内容易水解生成三聚氰酸等化合物,因此,参与体内循环的化合物并非本体化合物,进而导致其预测结果不准确。

2.3 模型解释

表1给出了模型中涉及的11个描述符意义、*VIF*值及*t*值。从表1中数据可以看出,*MLOGP2*的*t*值明显大于其他描述符,说明*MLOGP2*是该模型中十分重要的描述符,这与前人的研究结果一致^[14]。*MLOGP2*和*CATS 2D_07_11*2种描述符与化合物的疏水性(亲脂性)相关,前者与 $\log t_{1/2}$ 正相关,后者为负相关。*Mor04u*和*Mor16m*为3D-MoRSE描述符^[49],前者直接表征分子结构,与 $\log t_{1/2}$ 负相关,后者基于质量表征分子结构,与 $\log t_{1/2}$ 正相关。*SpMaxA_B(s)*是与分子原子连接有关的拓扑描述符,与 $\log t_{1/2}$ 负相关。*NaaaC*表示::C:结构的数量^[6],

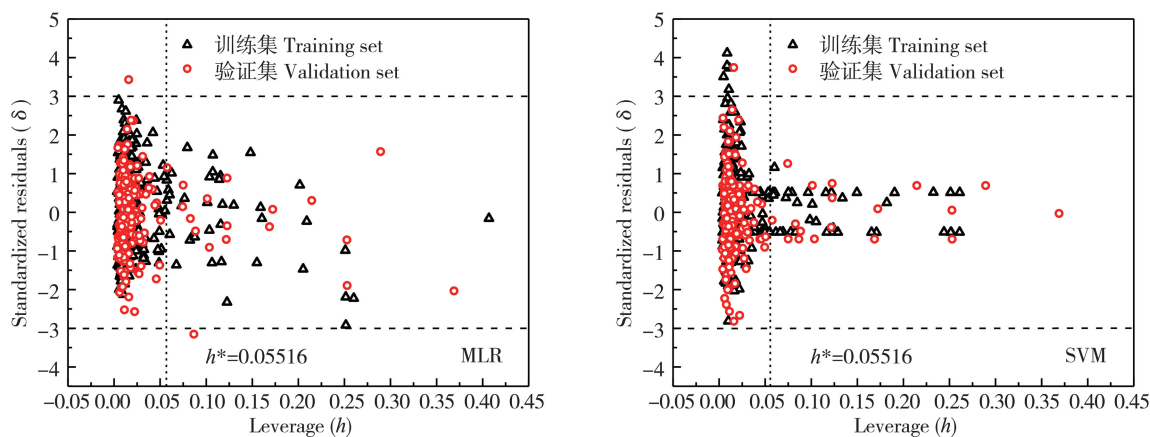


图2 MLR和SVM模型的Williams图

Fig. 2 Williams plots of the MLR and SVM models

指的是苯环对接处 C 原子个数,与 $\log t_{1/2}$ 负相关。 $R1e+$ 与分子尺寸和电负性相关,而 $ATS7s$ 也与分子的尺寸有关。有研究表明,分子的体积大小对其在生物体内的吸收分布具有显著影响^[50]。 $RDF045p$ 与 $\log t_{1/2}$ 正相关,经过统计分析,硅氧烷、环烷烃以及含有 2 个及以上苯环的长链化合物的 $RDF045p$ 值较大。 $B06[N-P]$ 表示在拓扑距离 6 时,是否存在 N-P 结构,存在值为 1,不存在为 0,与 $\log t_{1/2}$ 正相关。 $nP04$ 表示分子中磷酸盐或者硫代磷酸盐基团的个数,与 $\log t_{1/2}$ 正相关。

在所有描述符中,共有 75 个化合物 $NaaC$ 值不为零,均来自蒽、菲、萘、芴和噻吩等多环芳烃类化合物及其类似物,多氯联苯类化合物以及多溴联苯醚。这些化合物往往有 2 个以上的苯环相连,该描述符的加入,更准确地表达了这一结构特征对 $t_{1/2}$ 的影响。

2.4 模型比较

比较前人研究^[6,14-15]和本研究 2 个模型的统计

学参数,结果汇总于表 2,显然非线性模型预测效果优于线性模型。

与前人研究模型相比,本研究模型数据集增加了药物类化合物,使模型预测范围更广泛。其次,在 Arnot 等^[14]和 Brown 等^[15]的研究中,存在 14 个预测效果不好的化合物,在 Papa 等^[6]的研究中部分化合物的预测结果得到优化。这些化合物包含在本研究模型的训练集和验证集中,表 3 给出了 14 种化合物的 $\log t_{1/2}$ 实验值以及在此前各个模型中的预测最优值,可以看出,除了 2,3,4,5-四氯硝基苯和六氯苯,其余化合物的预测准确度都有不同程度的提升,且 SVM 模型明显优于其他几种线性模型。另外,本研究的数据集中共包含 28 个氟化物,此前的研究^[6,14-15]对这些化合物很难准确预测,而在本研究中,MLR 法建立的模型中 14 种氟化物 $|\delta| < 1$,预测较为准确,SVM 法中 21 种氟化物也得到较准确的预测。

表 2 不同预测模型对比

Table 2 Comparison of different models

模型 Models	M	N	方法 Methods	训练集 Training set		验证集 Validation set	
				R^2_{train}	RMSE	R^2_{ext}	RMSE _{ext}
Arnot et al ^[14]	59	632	MLR	0.821	0.494	0.734	0.600
Brown et al ^[15]	36	619	MLR	0.789	0.526	0.748	0.584
			GA	0.740	0.600	—	0.560
Papa et al ^[6]	9	632	GA	0.750	0.590	—	0.560
			GA	0.760	0.570	—	0.580
本研究 This study	11	653	MLR	0.751	0.587	0.689	0.655
本研究 This study	11	653	SVM	0.839	0.457	0.756	0.549

注: M 代表描述符个数, N 代表模型包含数据个数; R^2 表示校正后决定系数, RMSE 表示均方根误差; GA 表示遗传算法。

Note: M represents the number of descriptors; N represents the number of data in the model; R^2 represents the adjusted determination coefficient; RMSE represents the root mean squared error; GA represents genetic algorithm.

表 3 各模型对 14 种化合物的 $\log t_{1/2}$ 预测值

Table 3 Prediction of $\log t_{1/2}$ for 14 chemicals from different models

化合物 Chemicals	CAS	$\log t_{1/2}$ 实测值 Experimental	最优值 Optimal value	本研究 This study MLR	本研究 This study SVM
四氯化碳 Carbon tetrachloride	56-23-5	-1.19	-0.23	-0.38	-0.96
1,1,1-三氯乙烷 1,1,1-Trichloroethane	71-55-6	-1.39	-0.44	-0.68	-0.81

续表3

化合物 Chemicals	CAS	$\log t_{1/2}$ 实测值 Experimental	最优值 Optimal value	本研究 This study MLR	本研究 This study SVM
十四甲基环七硅氧烷 Tetradecamethylcycloheptasiloxane	107-50-6	1.48	2.23	2.36	1.72
六氯苯 Hexachlorobenzene	118-74-1	2.44	1.74	1.93	1.58
二苯并呋喃 Dibenzofuran	132-64-9	1.35	-0.08	-0.07	0.26
2,4,6-三叔丁基苯酚 2,4,6-Tri-tert-butylphenol	732-26-3	1.81	1.18	1.31	1.42
3,4-二氯-1-丁烯 3,4-Dichloro-1-butene	760-23-6	-1.28	-0.50	-0.44	-0.57
2,3,4,5-四氯硝基苯 2,3,4,5-Tetrachloronitrobenzene	879-39-0	-0.69	0.31	0.58	0.61
9-氯代菲 9-Chlorophenanthrene	947-72-8	1.80	0.93	0.74	0.82
四氯乙烯磷 Tetrachlorvinphos	961-11-5	-1.02	0.13	0.37	-0.78
2-异丙基-5-甲基环己醇 Hexahydrothymol	1490-04-6	-1.19	-0.90	-0.92	-0.95
1,3,5-三甲基环己烷 1,3,5-Trimethylcyclohexane	1839-63-0	1.71	0.56	0.74	1.47
2,4,5-三氯甲苯 2,4,5-Trichlorotoluene	6639-30-1	2.01	1.07	0.87	0.97
二溴基甲基苯基缩水甘油醚 Dibromocresyl glycidyl ether	30171-80-3	-1.21	-0.19	-0.35	-0.97

综上所述,本研究运用 MLR 和 SVM 这 2 种方法,基于 Dragon 分子描述符,构建了鱼体 $\log t_{1/2}$ 值的 QSAR 预测模型,SVM 模型具有更良好的预测能力和稳健性。结果表明,以下几种类型化合物不容易被生物体代谢,鱼体内生物半减期较长:分子体积大、亲脂性高的化合物,硅氧烷、环烷烃、含有 2 个及以上不直接相连苯环的复杂长链化合物以及含氮、磷的化合物。所构建的模型可以预测多环芳烃、多氯联苯、多溴联苯、多溴联苯醚、农药、药物以及其他烷烃、环烷烃、烯烃、醇、醚、酸、酯、酮、卤代化合物、芳香族化合物、含硫、氮、磷化合物等的鱼体内生物半减期。

参考文献 (References):

[1] Gobas F A, Wolf W D, Burkhard L P, et al. Revisiting bioaccumulation criteria for POPs and PBT assessments

[J]. *Integrated Environmental Assessment & Management*, 2010, 5(4): 624-637

[2] Burkhard L P, Arnot J A, Embry M R, et al. Comparing laboratory and field measured bioaccumulation endpoints [J]. *Integrated Environmental Assessment & Management*, 2015, 8(1): 17-31

[3] Quintaneiro C, Patrício D, Novais S C, et al. Endocrine and physiological effects of linuron and S-metolachlor in zebrafish developing embryos [J]. *Science of the Total Environment*, 2017, 586: 390-400

[4] Sogbanmu T O, Eszter N, Phillips D H, et al. Lagos lagoon sediment exogenous extracts and polycyclic aromatic hydrocarbons induce embryotoxic, teratogenic and genotoxic effects in *Danio rerio* (zebrafish) embryos [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2016, 23

- (14): 14489-14501
- [5] Floehr T, Scholz-Starke B R, Xiao H, et al. Yangtze Three Gorges Reservoir, China: A holistic assessment of exogenous pollution, mutagenic effects of sediments and genotoxic impacts on fish [J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2015, 38(12): 63-82
- [6] Papa E, Wal L V D, Arnot J A, et al. Metabolic biotransformation half-lives in fish: QSAR modeling and consensus analysis [J]. *Science of the Total Environment*, 2014, 470-471: 1040-1046
- [7] Klaschka U, Rother H A. 'Read this and be safe!' Comparison of regulatory processes for communicating risks of personal care products to European and South African consumers [J]. *Environmental Sciences Europe*, 2013, 25(1): 30
- [8] Bonsiewicz M. NewsBriefs: EPA reports a decrease in toxic chemical emissions (U.S. Environmental Protection Agency) [J]. *Civil Engineering*, 2006, 5: 41
- [9] Wilhelm K P, Maibach H I. OECD guidelines for testing of chemicals[S]. Paris: OECD, 2012
- [10] Arnot J A, Mackay D, Parkerton T F, et al. A database of fish biotransformation rates for xenobiotics [J]. *Environmental Toxicology & Chemistry*, 2008, 27(11): 2263-2270
- [11] Burkhard L P. Factors influencing the design of bioaccumulation factor and biota-sediment accumulation factor field studies [J]. *Environmental Toxicology & Chemistry*, 2010, 22(2): 351-360
- [12] Nichols J W, Fitzsimmons P N, Burkhard L P. *In vitro-in vivo* extrapolation of quantitative hepatic biotransformation data for fish. II. Modeled effects on chemical bioaccumulation [J]. *Environmental Toxicology & Chemistry*, 2010, 26(6): 1304-1319
- [13] Tunkel J, Mayo K, Austin C, et al. Practical considerations on the use of predictive models for regulatory purposes [J]. *Environmental Science & Technology*, 2005, 39(7): 2188-2199
- [14] Arnot J A, Meylan W, Tunkel J, et al. A quantitative structure-activity relationship for predicting metabolic biotransformation rates for xenobiotics in fish [J]. *Environmental Toxicology & Chemistry*, 2009, 28(6): 1168-1177
- [15] Brown T N, Arnot J A, Wania F. Iterative fragment selection: A group contribution approach to predicting fish biotransformation half-lives [J]. *Environmental Science & Technology*, 2012, 46(15): 8253-8260
- [16] Yang J, Li H, Ran Y, et al. Distribution and bioconcentration of endocrine disrupting chemicals in surface water and fish bile of the Pearl River Delta, South China [J]. *Chemosphere*, 2014, 107: 439-446
- [17] Liu J L, Wong M H. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs): A review on environmental contamination in China [J]. *Environment International*, 2013, 59(3): 208-224
- [18] 王樱凝, 崔迪, 庞长洸, 等. 水中 PPCPs 的污染现状及其控制技术进展[J]. *中国给水排水*, 2015, 31(24): 25-29
- Wang Y N, Cui D, Pang C L, et al. Pollution status and control technologies of pharmaceuticals and personal care products: Review [J]. *China Water & Wastewater*, 2015, 31(24): 25-29 (in Chinese)
- [19] 葛林科, 张思玉, 谢晴, 等. 抗生素在水环境中的光化学行为[J]. *中国科学: 化学*, 2010, 40(2): 124-135
- [20] 胡君剑, 胡霞林, 尹大强. 药物与个人护理品在鱼体内的蓄积及代谢研究进展[J]. *生态毒理学报*, 2015, 10(2): 89-99
- Hu J J, Hu X L, Yin D Q. The bioaccumulation and metabolism of pharmaceuticals and personal care products in fish [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2015, 10(2): 89-99 (in Chinese)
- [21] Wang D D, Feng L L, He G Y, et al. QSAR studies for assessing the acute toxicity of nitrobenzenes to *Tetrahymena pyriformis* [J]. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 2014, 79(9): 1111-1125
- [22] Iman M, Davood A, Khamesipour A. Computational study of quinolone derivatives to improve their therapeutic index as anti-malaria agents: QSAR and QSTR [J]. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2015, 14(3): 775-784
- [23] Vapnik V N. *Statistical Learning Theory* [M]. New York: John Wiley and Sons, 1998
- [24] Zhang W, Zhang Y. The relationship between model predictive ability and validated method in QSAR/QSPR study [J]. *Computers & Applied Chemistry*, 2010, 27(2): 201-205
- [25] Yao X J, Panaye A, Doucet J P, et al. Comparative study of QSAR/QSPR correlations using support vector machines, radial basis function neural networks, and multiple linear regression [J]. *Journal of Chemical Information & Computer Sciences*, 2004, 44(4): 1257-1266
- [26] Liu H X, Xue C X, Zhang R S, et al. Quantitative predic-

- tion of $\log k$ of peptides in high-performance liquid chromatography based on molecular descriptors by using the heuristic method and support vector machine [J]. *Journal of Chemical Information & Computer Science*, 2005, 44(6): 1979-1986
- [27] Doucet J P, Barbault F, Xia H, et al. Nonlinear SVM approaches to QSPR/QSAR studies and drug design [J]. *Current Computer-Aided Drug Design*, 2007, 3(4): 263-289
- [28] Wang J, Gardinali P R. Uptake and depuration of pharmaceuticals in reclaimed water by mosquito fish (*Gambusia holbrooki*): A worst-case, multiple-exposure scenario [J]. *Environmental Toxicology & Chemistry*, 2013, 32(8): 1752-1758
- [29] Ueno R. Metabolism and Pharmacokinetics of Sulfamonomethoxine in Edible Fish Species [M]// *Xenobiotics in Fish*. New York: Springer US, 1999: 201-212
- [30] Newby N C, Mendonça P C, Gamperl K, et al. Pharmacokinetics of morphine in fish: Winter flounder (*Pseudopleuronectes americanus*) and seawater-acclimated rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Comparative Biochemistry & Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 2006, 143(3): 275-283
- [31] Tyrpenou A E, Kotzamanis Y P, Alexis M N. Flumequine depletion from muscle plus skin tissue of gilthead seabream (*Sparus aurata* L.) fed flumequine medicated feed in seawater at 18 and 24 °C [J]. *Aquaculture*, 2003, 220(1-4): 633-642
- [32] Rigos G, Nengas I, Alexis M, et al. Tissue distribution and residue depletion of oxolinic acid in gilthead seabream (*Sparus aurata*) and sharpnose sea bream (*Diplodus puntazzo*) following multiple in-feed dosing [J]. *Aquaculture*, 2003, 224(1): 245-256
- [33] Tyrpenou A E, Iossifidou E G, Psomas I E, et al. Tissue distribution and depletion of sarafloxacin hydrochloride after in feed administration in gilthead seabream (*Sparus aurata* L.) [J]. *Aquaculture*, 2003, 215(1-4): 291-300
- [34] Rogstad A, Hormazabal V, Ellingsen O F, et al. Pharmacokinetic study of oxytetracycline in fish. I. Absorption, distribution and accumulation in rainbow trout in freshwater [J]. *Aquaculture*, 1991, 96(3-4): 219-226
- [35] Liu W, Xu J, Zhou Y, et al. Pharmacokinetics and tissue residues of moroxydine hydrochloride in gibel carp, *Carassius gibelio* after oral administration [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 2016, 39(4): 398-404
- [36] Liu H, Xue M, Wang J, et al. Tissue deposition and residue depletion in rainbow trout following continuous voluntary feeding with various levels of melamine or a blend of melamine and cyanuric acid [J]. *Comparative Biochemistry & Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 2014, 166(11): 51-58
- [37] Sun M, Li J, Gai C L, et al. Pharmacokinetics of difloxacin in olive flounder *Paralichthys olivaceus* at two water temperatures [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 2014, 37(2): 186-191
- [38] 李改娟, 刘艳辉, 祖岫杰, 等. 不同给药方式下培氟沙星在鲤体内的药代动力学研究[J]. *大连海洋大学学报*, 2014, 29(4): 386-390
- Li G J, Liu Y H, Zu X J, et al. Pharmacokinetics of pefloxacin in common carp challenged by a single intramuscular injection and oral administration [J]. *Journal of Dalian Ocean University*, 2014, 29(4): 386-390 (in Chinese)
- [39] Shan Q, Zhu X, Liu S, et al. Pharmacokinetics of cefquinome in tilapia (*Oreochromis niloticus*) after a single intramuscular or intraperitoneal administration [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 38(6): 601-605
- [40] Yang F, Li Z L, Shan Q, et al. Pharmacokinetics of doxycycline in tilapia (*Oreochromis aureus* × *Oreochromis niloticus*) after intravenous and oral administration [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 2014, 37(4): 388-393
- [41] Wang W, Luo L, Xiao H, et al. A pharmacokinetic and residual study of sulfadiazine/trimethoprim in mandarin fish (*Siniperca chuatsi*) with single-and multiple-dose oral administrations [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 2016, 39(3): 309-314
- [42] Xu N, Gong B, Dong J, et al. Single intravascular and oral dose pharmacokinetics of mebendazole in blunt snout bream, *Megalobrama amblycephala* [J]. *Journal of the World Aquaculture Society*, 2016, 47(5): 685-690
- [43] Gore S R, Harms C A, Kukanich B, et al. Enrofloxacin pharmacokinetics in the European cuttlefish, *Sepia officinalis*, after a single i.v. injection and bath administration [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 2005, 28(5): 433-439
- [44] Angélique L, Marielle T, Damien B, et al. Accumulation

- and half-lives of 13 pesticides in muscle tissue of freshwater fishes through food exposure [J]. *Chemosphere*, 2013, 91(4): 530-535
- [45] Feng J B, Huang D R, Zhong M, et al. Pharmacokinetics of florfenicol and behaviour of its metabolite florfenicol amine in orange-spotted grouper (*Epinephelus coioides*) after oral administration [J]. *Journal of Fish Diseases*, 2016, 39(7): 833-843
- [46] Tanoue R, Nomiyama K, Nakamura H, et al. Uptake and tissue distribution of pharmaceuticals and personal care products in wild fish from treated-wastewater-impacted streams [J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(19): 11649-11658
- [47] Frisch M J, Trucks G W, Schlegel H B, et al. Gaussian 09, revision a. 02 [CP]. Wallingford, CT: Gaussian, Inc., 2009
- [48] Hay P J. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals [J]. *Journal of Chemical Physics*, 1985, 82(1): 299-310
- [49] Tatete S R L. DRAGON (Software for Molecular Descriptor Calculation) Version 6.0-2012 [CP/OL]. [2018-03-11]. <http://www.taete.mi.it/>
- [50] Qin H, Chen J W, Wang Y, et al. Development and assessment of quantitative structure-activity relationship models for bioconcentration factors of exogenous pollutants [J]. *Chinese Science Bulletin*, 2009, 54(4): 628-634
- ◆