

应用 ICE 和 PCA 方法评价硝基芳烃的综合毒性

王斌, 余刚*, 黄俊, 胡洪营

(清华大学环境科学与工程系 持久性有机污染物研究中心, 北京 100084)

摘要:应用种间相关估算(ICE)方法预测 50 种硝基芳烃缺失的生物毒性数据, 对通过 ICE 计算获得的各种生物毒性数据进行主成分分析(PCA), 计算综合毒性因子(ITI), 进行综合毒性评价. 结果表明, 除了黄瓜种子发芽抑制毒性以外, 其他各种生物毒性都在 1% 的显著水平上呈显著的线性正相关. 硝基芳烃的这些生物毒性机制基本相似, 因此应用 ICE 方法预测其毒性数据是可行的. QSAR 分析表明, ITI 与分子最低未占轨道能 E_{lumo} 有显著的相关性, $r = 0.869$, 表明亲电反应性是硝基芳烃的各种生物毒性所综合反映的主要致毒机理. 基于 ICE 和 PCA 方法计算得到的 ITI 与基于 QSAR 和 PCA 方法计算得到的 ITI 的大小趋势具有一致性, ICE 与 PCA 方法的联合应用可以成功地评价和预测硝基芳烃的综合毒性.

关键词:硝基芳烃; 定量结构活性相关; 种间相关估算; 主成分分析; 毒性综合因子

中图分类号: X82 文献标识码: A 文章编号: 0250-3301(2007)08-1774-05

Evaluation of Integrated Toxicity of Nitroaromatic Compounds by the Combination of ICE and PCA

WANG Bin, YU Gang, HUANG Jun, HU Hong-ying

(POPs Research Centre, Department of Environmental Sciences and Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Abstract: Interspecies correlation estimation (ICE) method was used to predict missing toxicity data of 50 nitroaromatic compounds. Principle component analysis (PCA) method was applied to calculate their integrated toxicity index (ITI), based on the toxicity data predicted from ICE method. Then the integrated toxicities were evaluated. Significant positive correlation was found among various biological toxicities at 1% significance level, except for phytotoxicity to seed germination of *Cucumis sativus*. Mechanisms of various biological toxicities of these nitroaromatic compounds are similar, so prediction of missing toxicities is feasible and satisfactory. QSAR analysis shows that ITI is significantly correlated to energy of the lowest unoccupied molecular orbital (E_{lumo}), and the correlation coefficient is 0.869. Electrophilic reactivity is the main toxicity mechanism that is synthetically reflected by various biological toxicities of nitroaromatic compounds. ITI estimated by ICE and PCA coincides well with ITI predicted by QSAR and PCA. The combination of ICE and PCA can successfully evaluate and predict the integrated toxicity of nitroaromatic compounds.

Key words: nitroaromatic compounds; quantitative structure-activity relationship (QSAR); interspecies correlation estimation (ICE); principle component analysis (PCA); integrated toxicity index (ITI)

真实的生态系统中通常多种污染物共存, 它们共同作用于多种生物体, 因此, 在进行生态风险评价时需要获得多种污染物的多种生物毒性数据. 而化合物生物毒性数据的缺乏是生态风险评价中的常见问题, QSAR 作为化合物风险评价和管理中预测生物毒性基础数据的一种经济、有效的方法, 得到了广泛应用. 而预测污染物对高等生物及人体毒性效应的需要则产生了种间相关性研究^[1]. 种间相关性研究可以用简便、快速的低等生物毒性试验来代替高等生物毒性测试, 用简单毒性测试体系代替复杂的毒性测试体系.

近年来, 基于种间相关性研究的种间相关估算(ICE)方法被用于污染物的生物毒性预测和安全评价, Asfaw 等运用 ICE 方法预测了 143 种水生和陆生生物的急性毒性^[2], Wang 等建立了苯酚类化合物的黄瓜种子发芽抑制毒性与梨形四膜虫毒性的种间相

关关系^[3], Dyer 等运用 ICE 方法估算化合物环境安全浓度^[4]. 然而, ICE 研究的难点是反应性化合物的种间相关性. 由于反应性化合物的毒性主要由化合物的特殊化学结构与生物体之间的特殊反应所决定, 而这种特殊反应能否发生还取决于生物体内是否存在一定的敏感受体, 因此能否建立生物种间相关关系, 还有待研究^[5].

硝基芳烃是一类典型的反应性化合物, 它们对水生生物的毒性一般大于由其疏水性决定的基线毒性, 具有较大的生态危害性. 近年来, 部分学者就硝基芳烃对鱼类^[6-8]、藻类^[9, 10]、蚤类^[11, 12]等单一物种毒性及其 QSAR 模型开展了一系列的相关研究. 然

收稿日期: 2006-10-08; 修订日期: 2006-11-13

基金项目: 国家重点基础研究发展规划(973)项目(2003CB415007)

作者简介: 王斌(1979~), 男, 博士研究生, 主要研究方向为有机污染化学, E-mail: bin-wang04@mails.thu.edu.cn

* 通讯联系人, E-mail: yg-den@tsinghua.edu.cn

而真实环境的生态风险评价应该关注环境中共存的多种污染物对环境中共存的多种生物体的效应,因此,基于多种生物体效应的综合毒性更应该受到化学品风险评价和管理的关注,而目前相关研究却鲜有报道,仅有研究者结合 QSAR 与主成分分析(PCA)方法,分析了酯类化合物^[13]和硝基芳烃^[14]的综合毒性.如果能建立化合物毒性的种间相关关系,那么就可以应用更简便快速的种间相关估算(ICE)进行综合毒性评价.

表 1 50 种硝基芳烃及其综合毒性因子(ITI)

Table 1 50 nitroaromatic compounds and their integrated toxicity index (ITI)							
序号	化合物	ITI	ITI _{pre}	序号	化合物	ITI	ITI _{pre}
1	2-硝基甲苯	-1.09	-0.82	26	3-甲基-6-硝基苯胺	-0.48	-0.79
2	3-硝基甲苯	-0.79	-0.83	27	4-甲基-2-硝基苯胺	-0.49	-0.83
3	4-硝基甲苯	-0.67	-0.79	28	3-硝基-4-羟基苯胺	-0.69	-0.60
4	1,2-二硝基苯	1.56	1.03	29	4-甲基-3-硝基苯胺	-0.52	-0.67
5	1,3-二硝基苯	0.13	-0.09	30	2,4-二硝基苯酚	-0.15	-0.07
6	1,4-二硝基苯	1.98	1.13	31	2-甲基-3,5-二硝基苯胺	-0.04	0.35
7	2,3-二硝基苯	1.11	1.18	32	2-甲基-3,6-二硝基苯胺	1.65	1.30
8	2,4-二硝基甲苯	-0.20	0.12	33	3-甲基-2,4-二硝基苯胺	0.16	-0.05
9	2,5-二硝基甲苯	1.39	1.22	34	3-甲基-2,6-二硝基苯胺	0.09	0.23
10	2,6-二硝基甲苯	-0.34	0.05	35	4-甲基-3,5-二硝基苯胺	0.44	0.13
11	3,4-二硝基甲苯	1.29	1.22	36	3-硝基苯胺	-1.15	-0.82
12	3,5-二硝基甲苯	-0.33	0.09	37	3-硝基苯酚	-0.57	-0.76
13	1,3,5-三硝基苯	1.58	1.19	38	3-氯-4-氟硝基苯	-0.66	-0.22
14	3-氯代硝基苯	-0.60	-0.54	39	2-氯-4-硝基苯胺	-0.55	-0.54
15	硝基苯	-1.47	-1.00	40	2,4-硝基溴苯	1.18	1.09
16	2-硝基苯胺	-0.68	-0.99	41	2-氯硝基苯	-0.51	-0.46
17	2,4-二硝基苯胺	0.14	-0.23	42	4-氯硝基苯	-0.53	-0.45
18	4-硝基苯酚	-0.64	-0.85	43	2,5-二氯硝基苯	0.39	0.86
19	4-氟代硝基苯	-0.62	-0.68	44	3,4-二氯硝基苯	0.25	0.86
20	2,4,6-三硝基甲苯	1.02	1.43	45	2,4-二氯硝基苯	1.55	0.28
21	2,3,6-三硝基甲苯	3.08	3.65	46	4-硝基溴苯	-0.13	0.07
22	2-甲基-3-硝基苯胺	-0.92	-0.82	47	2-硝基苯酚	-0.88	-0.80
23	2-甲基-4-硝基苯胺	-1.25	-0.82	48	4-硝基苯胺	-1.34	-0.98
24	2-甲基-5-硝基苯胺	-1.10	-0.63	49	2,4-二硝基氯苯	0.95	0.55
25	2-甲基-6-硝基苯胺	-0.48	-0.80	50	3-硝基溴苯	-0.09	-0.08

表 2 硝基芳烃的各种生物毒性数据来源

Table 2 Sources of various toxicity data of nitroaromatic compounds			
生物	指标 ¹⁾	n ²⁾	文献
黑头呆鱼	lg(1/LC ₅₀)	35	[6]
鲤鱼	lg(1/LC ₅₀)	22	[7]
斜生栅列藻	lg(1/EC ₅₀)	23	[9,10]
发光菌	lg(1/EC ₅₀)	18	[11]
大型蚤	lg(1/EC ₅₀)	18	[11]
隆线蚤	lg(1/EC ₅₀)	20	[12]
酵母菌	lg(1/EC _{miz})	23	[15]
鲤鱼腮组织的腺三磷酶(ATPase)	lg(1/EC ₅₀)	20	[16]
梨形四膜虫	lg(1/EC ₅₀)	24	[17]
黄瓜种子	lg(1/EC ₅₀)	11	[18]

1)LC₅₀为半数致死浓度,EC₅₀为半数抑制浓度,EC_{miz}为产生清晰抑制菌圈的最小浓度,单位皆为 mol/L; 2) n 为相关文献中硝基芳烃的毒性数据量

本研究联合运用 ICE 和 PCA 方法计算硝基芳烃的综合毒性因子(ITI),进行综合毒性分析,以期 为硝基芳烃的风险评价提供有益信息.

1 材料与方法

1.1 ICE 分析

本文研究的 50 种硝基芳烃见表 1,它们的各种生物毒性实验数据及数据来源见表 2.

用 SPSS13.0 对各组毒性数据进行相关分析,显

著性检验使用双尾(two-tailed)检验.相关分析结果 见表 3, *r* 为 Pearson 相关系数, *p* 为双尾检验时假设 *r* = 0 成立的概率, *n* 为参与相应的相关分析的观测 量数目.

在相关分析的基础上进行 ICE 计算,ICE 计算 参见文献[2].本研究为了得到更精确的结果,设定 如下 ICE 计算规则:

①ICE 计算基于实测毒性数据,只填补缺失的 毒性数据,不用计算值替代实测毒性数据;

②要求 ICE 计算的物种毒性之间在 1%显著水 平上显著相关,以相关性大小作为优先顺序计算每 种物种的生物毒性,直到此物种的各化合物毒性计

表 3 硝基芳烃的各种生物毒性的相关系数矩阵											
Table 3 Matrix of correlation coefficients between various biological toxicities of nitroaromatic compounds											
	黑头呆鱼	鲤鱼	酵母菌	斜生 栅列藻	ATPase	发光菌	大型蚤	梨形 四膜虫	黄瓜种子	隆线蚤	
黑头呆鱼	<i>r</i>	1									
	<i>p</i>										
	<i>n</i>	35									
鲤鱼	<i>r</i>	0.883 ¹⁾	1								
	<i>p</i>	0.000									
	<i>n</i>	12	22								
酵母菌	<i>r</i>	0.856 ¹⁾	0.786 ¹⁾	1							
	<i>p</i>	0.000	0.000								
	<i>n</i>	13	17	23							
斜生栅列藻	<i>r</i>	0.840 ¹⁾	0.800 ¹⁾	0.829 ¹⁾	1						
	<i>p</i>	0.001	0.000	0.000							
	<i>n</i>	12	21	17	23						
ATPase	<i>r</i>	0.921 ¹⁾	0.941 ¹⁾	0.908 ¹⁾	0.835 ¹⁾	1					
	<i>p</i>	0.000	0.000	0.000	0.000						
	<i>n</i>	10	18	15	20	20					
发光菌	<i>r</i>	0.887 ¹⁾	0.811 ¹⁾	0.845 ¹⁾	0.783 ¹⁾	0.905 ¹⁾	1				
	<i>p</i>	0.001	0.001	0.000	0.001	0.000					
	<i>n</i>	10	13	17	14	12	18				
大型蚤	<i>r</i>	0.871 ¹⁾	0.886 ¹⁾	0.855 ¹⁾	0.755 ¹⁾	0.856 ¹⁾	0.806 ¹⁾	1			
	<i>p</i>	0.001	0.000	0.000	0.002	0.000	0.000				
	<i>n</i>	10	13	17	14	12	18	18			
梨形四膜虫	<i>r</i>	0.929 ¹⁾	0.873 ¹⁾	0.901 ¹⁾	0.829 ¹⁾	0.999 ¹⁾	0.896 ¹⁾	0.818 ¹⁾	1		
	<i>p</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000			
	<i>n</i>	13	21	18	23	20	15	15	24		
黄瓜种子	<i>r</i>	0.809	0.481	0.913 ¹⁾	0.897 ¹⁾	0.554	0.876 ¹⁾	0.755 ²⁾	0.597	1	
	<i>p</i>	0.098	0.190	0.001	0.003	0.197	0.010	0.050	0.118		
	<i>n</i>	5	9	9	8	7	7	7	8	11	
隆线蚤	<i>r</i>	0.860 ¹⁾	0.868 ¹⁾	0.825 ¹⁾	0.690 ¹⁾	0.915 ¹⁾	0.874 ¹⁾	0.837 ¹⁾	0.899 ¹⁾	0.559	1
	<i>p</i>	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.149	
	<i>n</i>	12	19	16	19	18	13	13	20	8	20

1)在 1%的显著水平上,相关性显著;2)在 5%的显著水平上,相关性显著(双尾检验)

算完毕;

③用于 ICE 计算的配对化合物数目不少于 10 组;

④对于不满足以上计算规则的物种毒性,用已经通过 ICE 计算获得的其他物种毒性中与它相关性最好的物种毒性进行 ICE 计算.

1.2 综合毒性因子及其 QSAR 分析

用 SPSS13.0 对 ICE 计算获得的硝基芳烃的各种生物毒性进行主成分分析,计算综合毒性因子(ITI).

应用美国 EPA 的 Kowwin V1.66 计算 lgK_{ow}, Kowwin V1.66 自带的数据库中如存在 lgK_{ow} 实验值则使用实验值,无实验值则使用其计算值.

应用 MOPAC 9.0 中的半经验量子化学计算方法——AM1 法计算量子化学参数,优化分子结构后计算相对分子质量(*M_r*)、极化率(*α*)、分子体积(*V_m*)、分子表面积(*S*)、分子最低未占轨道能(*E_{lumo}*)、分子最高占据轨道能(*E_{homo}*)、分子总能量(TE)、电子能量(EE)、核-核排斥能(CCR)、介电能(DE)、偶极矩(*μ*)、离子化势(IP)、生成热(HOF)、氢原子最大正电荷(*q_{H+}*)、最负原子净电荷(*q⁻*)、最正原子净电荷(*q⁺*)、硝基数目和位置指示变量 *I* 按文献[19]方法计算.

使用 SPSS 13.0 统计分析软件,在 95%置信区间内,对 ITI 与以上理化参数进行 QSAR 分析;构建方程的质量用相关系数(*r*)、标准偏差(SD)、*F* 检验值和置信水平 *p* 来度量.

2 结果与讨论

2.1 ICE 分析

从表 3 可见,除了黄瓜种子发芽抑制毒性与其他部分生物毒性种间相关性较差外,其他各种生物

毒性之间都在 1% 的显著水平上呈显著的线性正相关,假设 $r = 0$ 成立的概率非常小.因此应用 ICE 预测反应性化合物硝基芳烃的毒性数据是可行的,这是因为硝基芳烃对这些生物的致毒机理是基本一致的^[14],因此可以建立各种生物毒性的种间相关关系.黄瓜种子发芽抑制毒性例外的原因可能是由于其数据量较小,与其他生物毒性相关分析时配对组的数量皆小于 10,因此在建立统计模型时造成的随机性较大,所以相关性可能有好有差.

根据本研究确定的 ICE 计算规则,计算缺失的生物毒性数据.黄瓜种子抑制毒性显然不能满足规则②和③,因此根据规则④计算,用已经通过 ICE 方法计算得到的其他 9 种生物毒性与其进行相关分析,得到它与斜生栅列藻毒性相关性最好, $r = 0.891$,因此用斜生栅列藻毒性与黄瓜种子抑制毒性进行 ICE 计算,获得 50 种硝基芳烃的黄瓜种子抑制毒性.

2.2 综合毒性评价

用 PCA 方法对基于 ICE 计算获得的各种生物毒性数据进行分析,提取的第一主成分的方差贡献率达到 92.131%,远高于 Papa 等评价酯类化合物时作为综合毒性指标的第一主成分方差贡献 (65.3%)^[13].提取第一主成分即可满足累计方差贡献率超过 85% 的一般原则;且第一主成分与各种生物毒性之间的 Pearson 相关系数在 0.942 ~ 0.980 之间,可见第一主成分基本包括了硝基芳烃的各种生物毒性信息,因此本研究以第一主成分作为综合毒性因子(ITI),计算出的第一主成分得分(即 ITI)见表 1.

用 ITI 对 E_{lumo} 回归得到:

$$\text{ITI} = -3.253 E_{\text{lumo}} - 4.423 \tag{1}$$

$n = 50, r = 0.869, \text{SD} = 0.500, F = 147.914, p < 0.0001$

由方程(1)可知,ITI 与 E_{lumo} 显著相关, E_{lumo} 与分子的电子亲和能直接相关,其值越小,电子进入该轨道后体系能量降低得越多,该分子接受电子的能力越强^[20].可见硝基芳烃与生物受体分子的亲电反应活性是决定其毒性的主要因素,化合物 E_{lumo} 越小,即亲电性越强,毒性越大.亲电反应性是硝基芳烃对各种生物的毒性所综合反映的主要致毒机理.

为了得到更好的预测模型,用 ITI 对上述 18 个描述符进行逐步回归,得到:

$$\text{ITI} = -1.412 E_{\text{lumo}} + 0.011 M_r + 0.334 I - 4.141 \tag{2}$$

$n = 50, r = 0.927, \text{SD} = 0.386, F = 94.104,$

$p < 0.0001.$

除了硝基芳烃综合毒性的主要影响因素 E_{lumo} , 相对分子质量 M_r 和硝基数目和位置指示变量 I 也进入了 QSAR 模型.指示变量 I 实际上也是硝基芳烃亲电反应活性的反映^[8],而 M_r 则是化合物分子大小的反应,体现化合物的基线毒性,但是它对硝基芳烃毒性的影响是次要的.方程(2)预测值 ITI_{pre} 见表 1,由表 1 和图 1 可知,ITI 与 ITI_{pre} 的大小趋势具有一致性.留一法(leave-one-out)交叉验证得到 $r_{\text{loo}}^2 = 0.815$,方程(2)能很好地预测硝基芳烃的综合毒性因子.

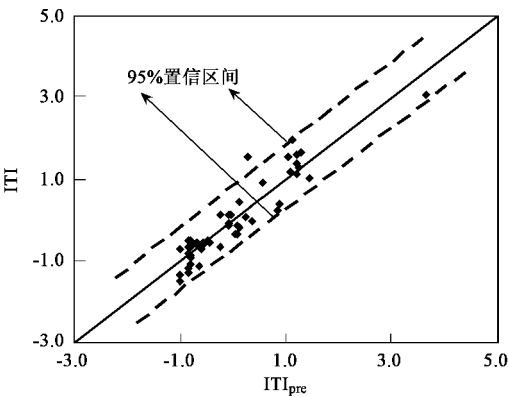


图 1 ITI 与方程(2)预测值的线性相关关系
Fig.1 Linear relationship between ITI and predicted ITI from Eq.(2)

2.3 基于 QSAR 和 ICE 方法的 ITI 比较

QSAR 和 ICE 方法预测生物毒性有各自的优缺点,ICE 法相对简单快捷,只根据生物毒性本身进行相关分析和毒性预测,不需要计算理化参数,也不需要熟悉各种化学计量学方法.然而这种方法在计算化合物的各种生物毒性时至少要求获得此化合物的一种生物毒性实验值,而 QSAR 方法则不受此限制.而且 ICE 法很可能由于物种间毒性相关性差而不可行,而 QSAR 法则可以通过各种类型的描述符和化学计量学方法建立良好的模型来预测化合物毒性.因此,两者的结合运用可以弥补单独运用的不足,提高毒性预测的效率.

对本研究基于 ICE 和 PCA 方法得到综合毒性因子(表示为 ITI-ICE)与文献[14]中基于 QSAR 和 PCA 方法得到的综合毒性因子(表示为 ITI-QSAR)进行比较,如图 2 所示,两者具有很强的线性相关性, $r = 0.907$,表明通过这 2 种方法得到的硝基芳烃综合毒性大小的趋势具有一致性,ICE 与 PCA 方法的联合应用可以成功地评价和预测硝基芳烃的综合

毒性.

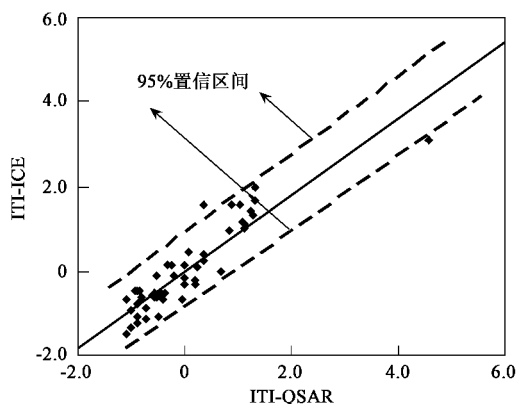


图2 ITI-ICE 与 ITI-QSAR 的线性相关关系

Fig.2 Linear relationship between ITI-ICE and ITI-QSAR

3 结论

(1)反应性化合物硝基芳烃的各种生物毒性之间存在很好的种间相关性,因此 ICE 方法可以用于其缺失毒性数据的预测.ICE 与 PCA 方法的联合应用可以成功地评价和预测硝基芳烃的综合毒性因子(ITI),对硝基芳烃的多种生物毒性进行综合评价,分析综合毒性的相对大小.对综合毒性因子(ITI)的 QSAR 分析表明 E_{lumo} 与 ITI 相关性显著,是影响 ITI 的最重要的参数,亲电反应性是硝基芳烃的各种生物毒性所综合反映的主要致毒机理.

(2)综合毒性因子(ITI)评价方法适用于在大量化合物中快速筛选优先控制污染物,特别是在化合物风险评价和管理中对毒性数据缺失的化合物进行初步评价,参考综合毒性因子的大小确定需要重点关注的风险污染物.

参考文献:

[1] Tremolada P, Finizio A, Villa S, *et al.* Quantitative interspecific chemical activity relationships of pesticides in the aquatic environment [J]. *Aquat Toxicol*, 2004, **67**: 87 ~ 103.

[2] Asfaw A, Ellersieck M R, Mayer F L. Interspecies correlation estimations (ICE) for acute toxicity to aquatic organisms and wildlife [R]. Washington DC: United States Environmental Protection Agency, 2003. 1 ~ 11.

[3] Wang X D, Sun C, Wang Y, *et al.* Quantitative structure-activity relationships for the inhibition toxicity to root elongation of *Cucumis*

sativus of selected phenols and interspecies correlation with *Tetrahymena pyriformis* [J]. *Chemosphere*, 2002, **46**: 153 ~ 161.

[4] Dyer S D, Versteeg D J, Belanger S E, *et al.* Interspecies Correlation Estimates Predict Protective Environmental Concentration [J]. *Environ Sci Technol*, 2006, **40**: 3102 ~ 3111.

[5] Blum D J W, Speece R E. Determining chemical toxicity to aquatic species [J]. *Environ Sci Technol*, 1990, **63**: 198 ~ 208.

[6] Hall L H, Maynard E L, Kier L B. Structure-activity relationship studies on the toxicity of benzene derivatives: III. predictions and extension to new substituents [J]. *Environ Toxicol Chem*, 1989, **8** (4): 431 ~ 436.

[7] 陈景文, 王连生, 马逊凤, 等. 部分硝基芳烃对鲤鱼的急性毒性及定量构效关系 [J]. *环境化学*, 1996, **15**(4): 332 ~ 336.

[8] 王斌, 赵劲松, 王晓栋, 等. 应用受体学说模型研究硝基苯类化合物的致毒机理 [J]. *环境化学*, 2004, **23**(1): 80 ~ 84.

[9] 陆光华, 郎佩珍. 硝基芳烃对斜生栅列藻的毒性与结构相关性研究 [J]. *环境科学*, 1996, **17**(2): 35 ~ 36.

[10] 刘静玲, 郎佩珍. 硝基芳烃类对斜生栅列藻的毒性及中毒症状 [J]. *环境科学*, 1995, **16**(2): 7 ~ 10.

[11] Zhao Y H, He Y B, Wang L S. Predicting toxicities of substituted aromatic hydrocarbons to Fish by toxicities to *Daphnia magna* or *Photobacterium phosphoreum* [J]. *Toxicol Environ Chem*, 1995, **51**: 191 ~ 195.

[12] 程倩. 硝基芳烃对隆线蚤的毒性作用及 QSAR 研究 [J]. *辽宁师范大学学报(自然科学版)*, 1999, **22**(2): 148 ~ 152.

[13] Papa E, Battaini F, Gramatica P. Ranking of aquatic toxicity of esters modeled by QSAR [J]. *Chemosphere*, 2005, **58**: 559 ~ 570.

[14] 王斌, 余刚, 张祖麟, 等. 基于 QSAR 和 PCA 方法的硝基芳烃综合毒性评价 [J]. *清华大学学报(自然科学版)*, 2007, **47** (3): 369 ~ 372.

[15] Wang X D, Yin C S, Wang L S. Structure-activity relationships and response-surface analysis of nitroaromatics toxicity to the yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) [J]. *Chemosphere*, 2002, **46**: 1045 ~ 1051.

[16] 徐镜波, 景体淞. 鲤鱼组织 ATPase 活性抑制和构效分析 [J]. *高等学校化学学报*, 1998, **19**(12): 1920 ~ 1924.

[17] Xu J B, Jing T S, Pauli W, *et al.* QSAR studies on the toxicities of nitrobenzenes to population growth of *Tetrahymena pyriformis* [J]. *Chem Res Chinese Univ*, 2002, **18**(3): 258 ~ 261.

[18] 黄宏, 王晓栋, 郁亚娟, 等. 部分苯衍生物对黄瓜子发芽率的抑制毒性及 QSAR 研究 [J]. *环境化学*, 2004, **23**(1): 75 ~ 79.

[19] Hall L H, Maynard E L, Kier L B. QSAR investigation of benzene toxicity to *Fathead minnow* using molecular connectivity [J]. *Environ Toxicol Chem*, 1989, **8**(9): 783 ~ 788.

[20] 籍国东, 孙铁衍, 隋欣. 用分子轨道法探讨油田废水中取代苯系物的毒性 [J]. *应用生态学报*, 2002, **13**(4): 471 ~ 475.