

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20200501001

堵锡华, 陈艳, 宋明, 等. 神经网络用于卤代肉桂酸对羊角月牙藻毒性的预测研究[J]. 生态毒理学报, 2021, 16(3): 347-354

Du X H, Chen Y, Song M, et al. Predictive study on toxicity of halogenated cinnamic acid to *Selenastrum capricornutum* by neural network method [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2021, 16(3): 347-354 (in Chinese)

神经网络用于卤代肉桂酸对羊角月牙藻毒性的预测研究

堵锡华*, 陈艳, 宋明, 田林, 徐艳

徐州工程学院材料与化学工程学院, 徐州 221018

收稿日期: 2020-05-01 录用日期: 2020-06-04

摘要: 卤代肉桂酸因具有肉桂酸一样的抑菌、抗氧化和抗微生物活性作用, 故被广泛应用于医药、化妆品和农药等生产行业。为了研究卤代肉桂酸对羊角月牙藻急性毒性与其分子结构之间的定量构效关系, 基于分子拓扑理论, 计算了14个卤代肉桂酸分子的4类分子结构参数, 筛选了电性拓扑状态指数(E_{13})和电性距离矢量(M_{15})作为理论结构描述符, 将其与卤代肉桂酸对羊角月牙藻急性毒性进行回归分析, 并将这2种参数作为神经网络法的输入层参数, 采用2-2-1的神经网络结构, 构建了相关性良好的预测毒性的神经网络模型, 模型的总相关系数($R_{\text{总}}$)为0.951, 预测的毒性值与其相应文献实验值的相对平均误差为4.49%, 吻合度较好, 利用模型预测了另外12种卤代肉桂酸对羊角月牙藻急性毒性。结果表明, 卤代肉桂酸对羊角月牙藻急性毒性与2种分子结构参数具有良好的非线性关系。

关键词: 卤代肉桂酸; 羊角月牙藻; 定量结构-活性关系; 神经网络法; 分子结构参数

文章编号: 1673-5897(2021)3-347-08 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Predictive Study on Toxicity of Halogenated Cinnamic Acid to *Selenastrum capricornutum* by Neural Network Method

Du Xihua*, Chen Yan, Song Ming, Tian Lin, Xu Yan

School of Materials and Chemical Engineering, Xuzhou University of Technology, Xuzhou 221018, China

Received 1 May 2020 accepted 4 June 2020

Abstract: Halogenated cinnamic acid has the same bacteriostatic, antioxidant and antimicrobial activity as cinnamic acid, so that it is widely used in pharmaceuticals, cosmetics, pesticide and other production industries. In order to study the quantitative structure-activity relationship (QSAR) between the acute toxicity of halogenated cinnamic acid to *Selenastrum capricornutum* and its molecular structure, four kinds of molecular structure parameters of 14 halogenated cinnamic acid molecules were calculated based on the molecular topological theory. Thus, the electrical topology state index (E_{13}) and the electrical distance vector (M_{15}) were taken as theoretical structure descriptors and introduced to the regression analysis on acute toxicity of halogenated cinnamic acid to *Selenastrum capricornutum*. Using the two molecular parameters as input layer parameters of the neural network, and 2-2-1 network structure was constructed to predict toxicity with good correlation. The total correlation coefficient (R_t) was 0.951. The average relative error between the experimental values of literature and the predicted values of EC_{50} was 4.49%. The

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21472071)

第一作者: 堵锡华(1963—), 男, 教授, 研究方向为化合物构效学, E-mail: 12dxh@sina.com

* 通讯作者 (Corresponding author), E-mail: 12dxh@sina.com

model was applied to predict the acute toxicity of 12 other kinds of halogenated cinnamic acid to *Selenastrum capricornutum*. The results showed that there is good non-linear relationship between the toxicity and the two molecular parameters.

Keywords: halogenated cinnamic acid; *Selenastrum capricornutum*; quantitative structure-activity relationship; neural network method; molecular structure parameter

肉桂酸是从肉桂皮分离出的一种天然有机酸,有微量的桂皮气味,安全无毒^[1],它不但具有抗肿瘤、抗炎及抗氧化作用^[2-3],还具有良好的抑菌和保鲜作用,故常被用作食品添加剂^[4-5],由于它具有抑制过氧化物酶的生物活性并诱导类脂的过氧化作用^[6],能抑制形成黑色酪氨酸酶、可隔绝紫外线,故又常用于高级防晒霜的生产;此外它还用于香精香料、医药、农药以及有机合成等工业生产行业^[7-8]。卤代肉桂酸则是基于肉桂酸得到一种卤代芳烃化合物,由于具有类似的特性,故也广泛应用于医药、化妆品和农药等生产行业^[9],随着近年来该化合物使用量的增加,对环境造成的影响也越来越为严重。

藻类是水生生态系统的初级生物,它维持着水生生态系统结构和功能的稳定^[10],羊角月牙藻是淡水水体中常见的一种藻类,因其细胞特征明显而且易于培养^[11],对污染胁迫敏感性很强,故常常用作水生生态毒理研究的一种重要的指示生物^[12]。

定量结构-活性关系(quantitative structure-activity relationship, QSAR)研究最初是应用于药物设计

中的一种方法^[13-14],近年来该法在化学^[15]、环境科学^[16]和毒理学^[17]等领域得到推广应用。由于目前对卤代肉桂酸的相关研究并不多见,特别是利用神经网络方法对卤代肉桂酸相关急性毒性的 QSAR 研究未见有报道,故笔者在前期研究^[18-19]基础上,根据文献[9]检测分析卤代肉桂酸对羊角月牙藻急性毒性半数效应浓度(EC₅₀)值,利用计算应用程序软件,计算了 14 种卤代肉桂酸化合物分子的 4 类分子结构参数,并筛选了其中 2 种参数,构建了用于预测卤代肉桂酸对羊角月牙藻急性毒性的神经网络模型,本研究对评估卤代肉桂酸残留的生物毒性及其生态风险具有指导意义。

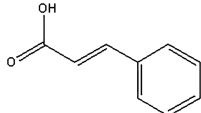
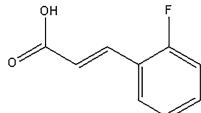
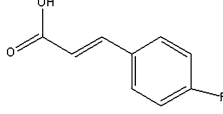
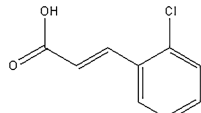
1 数据处理 (Data processing)

1.1 毒性数据来源

李敏等^[9]选择了 14 种卤代肉桂酸,测定了这些化合物对羊角月牙藻急性毒性的 72 h-EC₅₀ 值,卤代肉桂酸(序号 1 ~ 14)的分子结构及其对羊角月牙藻的 EC₅₀ 实验值列于表 1 中。

表 1 卤代肉桂酸的分子结构参数及其毒性

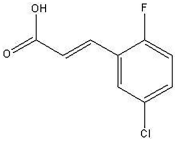
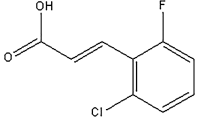
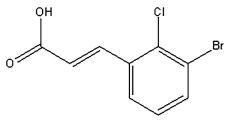
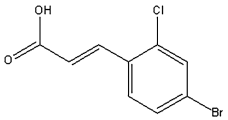
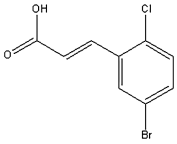
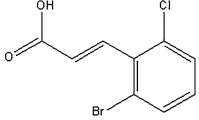
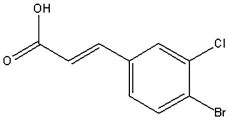
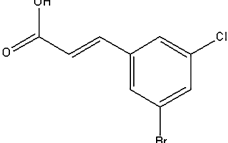
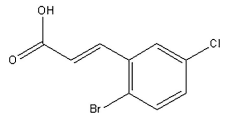
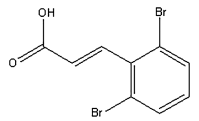
Table 1 Molecular structure parameter and toxicity of halogenated cinnamic acid

序号 No.	名称 Names	结构式 Constitutional formula	E_{13}	M_{15}	EC ₅₀	
					实验值 Experimental	预测值 Predicted
1	肉桂酸(CA) Cinnamic acid (CA)		8.288	5.741	375.94	368.38
2	2-氟肉桂酸 2-fluoroCA		8.256	3.409	405.72	400.74
3	4-氟肉桂酸 4-fluoroCA		8.269	4.146	373.22	394.13
4	2-氯肉桂酸 2-chloroCA		8.336	8.062	319.66	327.98

续表1

序号 No.	名称 Names	结构式 Constitutional formula	E_{13}	M_{15}	EC ₅₀	
					实验值 Experimental	预测值 Predicted
5	3-氯肉桂酸 3-chloroCA		8.324	9.215	301.42	272.08
6	4-氯肉桂酸 4-chloroCA		8.317	9.181	251.26	267.34
7	3-溴肉桂酸 3-bromoCA		8.346	11.217	294.82	294.68
8	4-溴肉桂酸 4-bromoCA		8.333	11.093	219.29	221.82
9	2,4-二氟肉桂酸 2,4-difluoroCA		8.237	1.738	454.65	412.78
10	2,5-二氟肉桂酸 2,5-difluoroCA		8.232	1.421	374.82	414.05
11	3,4-二氟肉桂酸 3,4-difluoroCA		8.244	3.968	398.72	386.59
12	4-溴-2-氟肉桂酸 4-bromo-2-fluoroCA		8.302	8.461	292.63	281.30
13	2,6-二氯肉桂酸 2,6-dichloroCA		8.384	8.951	383.32	383.23
14	4-三氟甲基肉桂酸 4-trifluoromethylCA		8.292	7.999	270.12	290.27
15*	2-氟-3-氯肉桂酸 2-fluoro-3-chloroCA		8.293	6.417	—	342.33
16*	2-氟-4-氯肉桂酸 2-fluoro-4-chloroCA		8.285	6.607	—	326.13

续表1

序号 No.	名称 Names	结构式 Constitutional formula	E_{13}	M_{15}	EC ₅₀	
					实验值 Experimental	预测值 Predicted
17*	2-氟-5-氯肉桂酸 2-fluoro-5-chloroCA		8.293	6.534	—	338.51
18*	2-氟-6-氯肉桂酸 2-fluoro-6-chloroCA		8.304	4.621	—	415.66
19*	2-氯-3-溴肉桂酸 2-chloro-3-bromoCA		8.393	11.505	—	305.01
20*	2-氯-4-溴肉桂酸 2-chloro-4-bromoCA		8.381	13.839	—	213.09
21*	2-氯-5-溴肉桂酸 2-chloro-5-bromoCA		8.393	13.690	—	233.68
22*	2-氯-6-溴肉桂酸 2-chloro-6-bromoCA		8.411	10.568	—	358.62
23*	3-氯-4-溴肉桂酸 3-chloro-4-bromoCA		8.370	14.139	—	188.59
24*	3-氯-5-溴肉桂酸 3-chloro-5-bromoCA		8.382	15.423	—	162.40
25*	3-氯-6-溴肉桂酸 3-chloro-6-bromoCA		8.400	13.495	—	248.36
26*	2,6-二溴肉桂酸 2,6-dibromoCA		8.439	12.216	—	340.25

注: E_{13} 表示含有一OH 的电性拓扑状态指数, M_{15} 表示第二类碳原子($-\text{CH}_2-$)与第三类碳原子($>\text{C}-$)相互作用的电性距离矢量; * 表示具有可能结构的分子。

Note: E_{13} represents an electrical topological state index that contains $-\text{OH}$; M_{15} represents the electric distance vector of the second class of carbon atoms ($-\text{CH}_2-$) interacting with the third class of carbon atoms ($>\text{C}-$); * represents a molecule with a possible structure.

1.2 分子结构参数计算及处理

根据表1中所列的序号为1~14共14种卤代肉桂酸的分子结构,应用Chemoffice2005画图软件勾画这些分子的3D分子结构图,利用MATLAB自编程序^[20]相关软件,计算了分子连接性指数、分子形状指数、电性拓扑状态指数和电性距离矢量4类分子结构参数,按照分子样本总数/变量数需>5这一规则^[21],经过反复分析试验,发现只有选用电性拓扑状态指数(E_{13})和电性距离矢量(M_{15})这2个结构参数时,所得回归分析结果相对最好,故这里选用 E_{13} 和 M_{15} 作为建立模型的自变量,相关数据也列于表1中。

2 模型的建构(Model construction)

2.1 多元回归模型

将选择的 E_{13} 和 M_{15} 这2个结构参数作为自变量,将卤代肉桂酸对羊角月牙藻的急性毒性值(72 h- EC_{50})作为因变量,进行多元回归分析,得到对羊角月牙藻毒性预测的多元回归方程为:

$$EC_{50} = 1267.772E_{13} - 32.493M_{15} - 9962.357 \quad (1)$$

$$n=14, r=0.911, R_{adj}^2=0.798, F=26.725, S=30.453$$

式中: n 为样本数, r 为相关系数, R_{adj}^2 为调整的可决系数, F 为Fischer检验值, S 为标准误差。从式(1)可知,多元回归方程的相关系数值为0.911,说明2个结构参数与毒性之间的相关性基本符合要求,但利用该模型对羊角月牙藻毒性进行预测,预测值与实验值之间的误差还较大,这说明还需要进一步提高预测精度。

2.2 神经网络模型

神经网络方法是集计算机技术、统计学方法和化学技术等多学科交叉又较为前沿的一种研究方法,它能模拟生物神经网络行为特征,进行分布式并行信息处理,具有强大的非线性映射能力,该法在众多学科领域得到了广泛的应用^[22-26]。由于前述多元线性回归法预测结果并不理想,这里进一步采用神经网络非线性方法对卤代肉桂酸对羊角月牙藻毒性进行研究。将式(1)多元回归模型中的 E_{13} 和 M_{15} 作为神经网络法中的输入层参数,14种卤代肉桂酸化合物对羊角月牙藻急性毒性作为输出层参数,综合许祿^[27]和Andrea等^[28]建议规则,得出下式:

$$2.2 > n / [(S_i + 2)Y + 1] \geq 1.4 \quad (2)$$

式中: n 、 S_i 和 Y 分别为样本总数、神经网络输入层参数和隐含层参数。根据该式计算得到 Y 应取2,

为此神经网络结构采用2-2-1的结构方式。为防止建模过程中有过拟合现象,将14个卤代肉桂酸分子随机分为3组:取每5个分子的第1、3、5个分子作为训练集、第2个分子作为测试集、第4个分子作为验证集,将本法建立的神经网络模型计算得到的 EC_{50} 预测值也列入表1中,神经网络模型的权重与偏置相关数据列于表2中。

3 结果与讨论(Results and discussion)

通过计算14个卤代肉桂酸的4类分子结构参数,筛选了其中 E_{13} 和 M_{15} 这2种指数,与这些化合物分子对羊角月牙藻急性毒性进行相关性分析,建立的多元回归模型的相关系数为0.911,根据该模型得到的预测值与实验值的相对平均误差为7.16%,而在此基础上建立预测毒性的神经网络法模型,模型的总相关系数 $R_{总}=0.951$,训练集 $R_{训练}=0.956$ 、测试集 $R_{测试}=0.996$ 、验证集 $R_{验证}=0.999$,从这些相关系数可以看出,神经网络非线性模型的相关系数明显得到提高,利用该模型预测卤代肉桂酸对羊角月牙藻急性毒性,预测值与文献实验值的吻合度较为理想(图1),两者的相对平均误差为4.49%,对相对误差作控制图(图2)可以看出,所有相对误差均在可控范围之内,说明预测结果较为可靠,分子结构参数与毒性值之间存在较好的非线性关系,而不是线性关系。对神经网络法与多元回归法所得预测误差进行比较可以看出,神经网络法的预测误差值明显小于多元回归法的预测误差值。

根据建构的神经网络模型,对另外12种可能结构的卤代肉桂酸化合物分子(表1中打*的15~26号分子)的 EC_{50} 进行了预测,所得预测结果也列于表1中。根据表1中1~14号卤代肉桂酸的分子结构与 EC_{50} 实验值的关系可以看出,肉桂酸苯环上连接半径越大、电负性越小的卤素原子,其毒性越大,如F的电负性>Cl的电负性>Br的电负性,而半径大小相反,故连接Br的毒性>Cl>F;如基团相同,则

表2 BP-ANN模型的权重和偏置

Table 2 Weights and bias of BP-ANN model

层间变化	权重		偏置
Inter layer variation	Weight		Skewing
输入层到隐藏层	27.51500	-2.84790	48.65500
Input to hidden	0.52249	-1.01640	0.34595
隐藏层到输出层	-4.59480	1.78260	4.08940
Hidden to output			

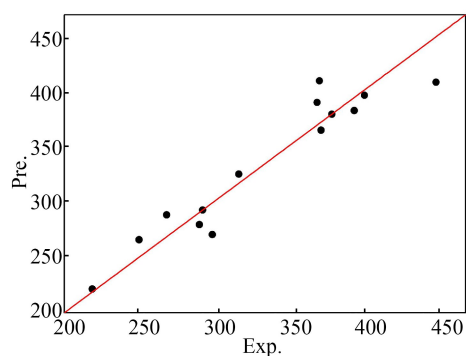


图1 EC_{50} 的实验值 (Exp.) 与预测值 (Pre.) 关系

Fig. 1 Relationship between experimental (Exp.) and predicted (Pre.) values of EC_{50}

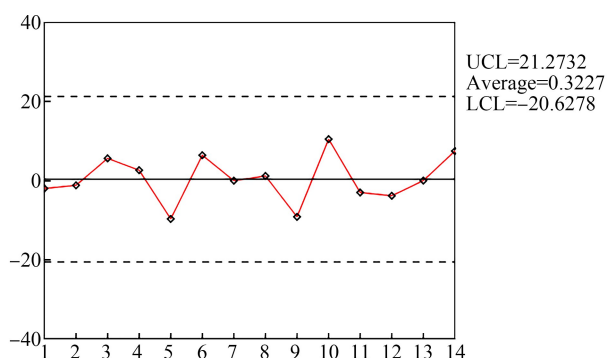


图2 相对误差的控制图

注:UCL为控制上限,LCL为控制下限。

Fig. 2 Control chart of relative error

Note: UCL stands for upper control limit; LCL stands for lower control limit.

连接在2位的毒性<3位<4位。对照预测的15~26号分子所得毒性值,基本符合该变化规律,说明本法建构的模型具有一定的合理性和应用型,当然这还需要通过实验来进行确证,故本模型的建构,可以在理论上指导设计低毒性、高活性的类似化合物分子。

综上所述,本研究表明:

(1)优化筛选电性拓扑状态指数和电性距离矢量作为分子结构描述子,与卤代肉桂酸对羊角月牙藻急性毒性具有较好的非线性关系,建构的毒性预测神经网络模型相关系数达0.951,预测结果明显优于多元回归法,说明卤代肉桂酸的分子结构参数与其对羊角月牙藻急性毒性(EC_{50})之间具有好的非线性关系,而不是线性关系。

(2)卤代肉桂酸对羊角月牙藻急性毒性的大小,与其苯环上连接的卤素基团的原子半径、电负性大小及基团连接的位置有较大的相关性。

参考文献 (References):

- [1] 柯莉娜, 胡泳华, 高焕娟, 等. 肉桂酸及其衍生物对双孢蘑菇致腐微生物的体外抑菌效果比较[J]. 厦门大学学报: 自然科学版, 2016, 55(3): 330-335
Ke L N, Hu Y H, Gao H J, et al. Antimicrobial activities of cinnamic acid and its derivatives to microorganisms isolated from rotten *Agaricus bisporus* [J]. Journal of Xiamen University: Natural Science, 2016, 55(3): 330-335 (in Chinese)
- [2] 王晓艺, 李慕紫, 何云, 等. 荧光猝灭法研究肉桂酸及壬二酸对酪氨酸酶的相互作用[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(12): 5348-5351
Wang X Y, Li M Z, He Y, et al. Study on interaction of cinnamic acid and azelaic acid on tyrosinase by fluorescence quenching method [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2016, 31 (12): 5348-5351 (in Chinese)
- [3] 孙亚明, 武琪, 高洁, 等. 石墨烯量子点磁性复合纳米粒子分散固相微萃取-毛细管电泳法测定肉桂酸及其衍生物[J]. 色谱, 2017, 35(3): 325-331
Sun Y M, Wu Q, Gao J, et al. Determination of cinnamic acid and its derivatives by dispersive solid phase microextraction of graphene quantum dots magnetic composite nanoparticles coupled with capillary electrophoresis [J]. Chinese Journal of Chromatography, 2017, 35(3): 325-331 (in Chinese)
- [4] Hemmati A A, Alboghobeish S, Ahangarpour A. Effects of cinnamic acid on memory deficits and brain oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. The Korean Journal of Physiology & Pharmacology, 2018, 22(3): 257-267
- [5] Gumerova N I, Blazevic A, Caldera Fraile T, et al. Synthesis and characterization of hybrid Anderson hexamolybdoaluminates (III) functionalized with indometacin or cinnamic acid [J]. Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry, 2018, 74(11): 1378-1383
- [6] 郭凯, 燕志强, 金辉, 等. 肉桂酸和咖啡酸对莴苣生长的化感作用及其机理研究[J]. 西北植物学报, 2016, 36(1): 93-99
Guo K, Yan Z Q, Jin H, et al. Allelopathic effect and mechanism of cinnamic acid and caffeic acid on the growth of lettuce [J]. Acta Botanica Boreali-Occidentalia Sinica, 2016, 36(1): 93-99 (in Chinese)
- [7] Gunia-Krzyżak A, Słoczyńska K, Popiół J, et al. Cinnamic acid derivatives in cosmetics: Current use and future prospects [J]. International Journal of Cosmetic Science, 2018, 40(4): 356-366

- [8] 黄飞, 屈飞强, 任晓琼, 等. 微波协同固体超强酸催化合成香料肉桂酸环己酯[J]. 食品工业科技, 2015, 36(9): 204-208
- Huang F, Qu F Q, Ren X Q, et al. Microwave-assisted catalytic synthesis of cyclohexyl cinnamate by solid superacid catalyst [J]. Science and Technology of Food Industry, 2015, 36(9): 204-208 (in Chinese)
- [9] 李敏, 殷茂娇, 朱娟娟, 等. 卤代肉桂酸对羊角月牙藻的急性毒性及3D-QSAR研究[J]. 生态毒理学报, 2019, 14(4): 175-182
- Li M, Yin M J, Zhu J J, et al. Acute toxicity and 3D-QSAR studies on halogenated cinnamic acids to microalga *Selenastrum capricornutum* [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2019, 14(4): 175-182 (in Chinese)
- [10] 徐成滨, 王宇心, 孔伟浩, 等. 溴氰虫酰胺对羊角月牙藻的急性毒性效应[J]. 热带生物学报, 2019, 10(2): 135-139, 164
- Xu C B, Wang Y X, Kong W H, et al. Acute toxicity of cyantraniliprole to *Selenastrum capricornutum* [J]. Journal of Tropical Biology, 2019, 10(2): 135-139, 164 (in Chinese)
- [11] 翟天恩, 霍守亮, 张靖天, 等. 游离态氨基酸对羊角月牙藻的生物有效性[J]. 环境工程技术学报, 2017, 7(3): 348-356
- Zhai T E, Huo S L, Zhang J T, et al. Bioavailability of dissolved free amino acids to alga *Selenastrum capricornutum* [J]. Journal of Environmental Engineering Technology, 2017, 7(3): 348-356 (in Chinese)
- [12] 刘伟杰, 吴孝情, 鄢佳英, 等. 壬基酚对羊角月牙藻的毒性效应研究[J]. 中国环境科学, 2018, 38(6): 2329-2336
- Liu W J, Wu X Q, Yan J Y, et al. Toxic effects of nonylphenol on *Selenastrum capricornutum* [J]. China Environmental Science, 2018, 38(6): 2329-2336 (in Chinese)
- [13] 仝建波, 吴鲁阳, 冯怡, 等. 基于 Topomer CoMFA 的吡啶啉嘧啶类 IL-2 诱导 T 细胞激酶抑制剂的 3D-QSAR 及分子对接[J]. 原子与分子物理学报, 2020, 37(3): 354-360
- Tong J B, Wu L Y, Feng Y, et al. 3D-QSAR studies of pyrazolinium IL-2 induces T cell kinase inhibitors based on Topomer CoMFA method and molecular docking [J]. Journal of Atomic and Molecular Physics, 2020, 37(3): 354-360 (in Chinese)
- [14] 刘冬琳, 刘鹰翔, 李耿, 等. HIV-1 整合酶链转移抑制剂的 3D-QSAR、分子对接和分子动力学模拟研究[J]. 化学通报, 2019, 82(7): 642-648
- Liu D L, Liu Y X, Li G, et al. Study on 3D-QSAR, molecular docking and molecular dynamics of HIV-1 integrase chain transfer inhibitors [J]. Chemistry, 2019, 82(7): 642-648 (in Chinese)
- [15] 李琬莹, 程治文, 陆丛蕊, 等. 紫外-双氧水复合氧化体系中有有机污染物降解速率的定量构效关系研究[J]. 计算机与应用化学, 2019, 36(2): 107-114
- Li W Y, Cheng Z W, Lu C R, et al. QSAR study on reaction kinetic constant of organic pollutants in UV/H₂O₂ process [J]. Computers and Applied Chemistry, 2019, 36(2): 107-114 (in Chinese)
- [16] 郑珊珊, 李田田, 王晶, 等. 芳香族化合物与水合电子水相反应速率常数的 QSAR 模型研究[J]. 环境化学, 2019, 38(5): 1005-1013
- Zheng S S, Li T T, Wang J, et al. QSAR models for predicting the aqueous reaction rate constants of aromatic compounds with hydrated electrons [J]. Environmental Chemistry, 2019, 38(5): 1005-1013 (in Chinese)
- [17] 堵锡华, 王超. 醇和酚类污染物对欧洲林蛙蝌蚪及梨形四膜虫毒性的定量结构-活性模型[J]. 生态毒理学报, 2018, 13(6): 250-258
- Du X H, Wang C. Quantitative structure-activity model of toxicity of alcohol and phenolic pollutants to *Rana temporaria* tadpoles and *Tetrahymena pyriformis* [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2018, 13(6): 250-258 (in Chinese)
- [18] Du X H, Zhuang W C, Shi X Q, et al. Research on thermodynamic properties of polybrominated diphenylamine by neural network [J]. Chinese Journal of Chemical Physics, 2015, 28(1): 59-64
- [19] 堵锡华, 王超. 乌药化学成分结构参数与色谱保留时间的关系[J]. 浙江大学学报: 理学版, 2018, 45(6): 721-727
- Du X H, Wang C. Correlation between structural parameters of *Lindera aggregata*'s chemical compositions and the retention time of chromatogram [J]. Journal of Zhejiang University: Science Edition, 2018, 45(6): 721-727 (in Chinese)
- [20] 张婷, 梁逸曾, 赵晨曦, 等. 基于分子结构预测气相色谱程序升温保留指数[J]. 分析化学, 2006, 34(11): 1607-1610
- Zhang T, Liang Y Z, Zhao C X, et al. Prediction of temperature-programmed retention indices from molecule structures [J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2006, 34(11): 1607-1610 (in Chinese)
- [21] 冯长君. 多酚类化合物抗氧化活性的电拓扑模型[J]. 营养学报, 2010, 32(6): 524-527, 531
- Feng C J. The electrotopological models of the antioxidant

- activities for polyphenols [J]. *Acta Nutrimenta Sinica*, 2010, 32(6): 524-527, 531 (in Chinese)
- [22] Azzam M, Aramouni N A K, Ahmad M N, et al. Dynamic optimization of dry reformer under catalyst sintering using neural networks [J]. *Energy Conversion and Management*, 2018, 157: 146-156
- [23] 闫飞宇, 李伟卓, 杨卫卫, 等. 基于 Bagging 神经网络集成的燃料电池性能预测方法[J]. *中国科学: 技术科学*, 2019, 49(4): 391-401
- Yan F Y, Li W Z, Yang W W, et al. Prediction of fuel cell performance based on Bagging neural network ensemble model [J]. *Scientia Sinica: Technologica*, 2019, 49 (4): 391-401 (in Chinese)
- [24] 王涛, 王俊, 赵迪宇, 等. 基于 BP 神经网络的玻璃纤维增强塑料腐蚀条件下的寿命预测[J]. *化工学报*, 2019, 70(12): 4872-4880
- Wang T, Wang J, Zhao D Y, et al. Life prediction of glass fiber reinforced plastics based on BP neural network under corrosion condition [J]. *CIESC Journal*, 2019, 70(12): 4872-4880 (in Chinese)
- [25] 杨岩, 肖佳妹, 王韧, 等. 人工神经网络在中药相关研究领域的应用[J]. *中草药*, 2019, 50(13): 3230-3236
- Yang Y, Xiao J M, Wang R, et al. Application of artificial neural network in research of Chinese materia medica [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2019, 50 (13): 3230-3236 (in Chinese)
- [26] 王志甄, 邹志云. 基于神经网络的 pH 中和过程非线性预测控制[J]. *化工学报*, 2019, 70(2): 678-686
- Wang Z Z, Zou Z Y. Nonlinear predictive control strategies of pH neutralization process based on neural networks [J]. *CIESC Journal*, 2019, 70(2): 678-686 (in Chinese)
- [27] 许禄. 化学计量学: 一些重要方法的原理及应用[M]. 北京: 科学出版社, 2004: 441
- [28] Andrea T A, Kalayeh H. Applications of neural networks in quantitative structure-activity relationships of dihydrofolate reductase inhibitors [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1991, 34(9): 2824-2836 ◆