



中华人民共和国出入境检验检疫行业标准

SN/T 4355—2015

进出口纺织化学品毒理性质(Q)SAR 模型 评估规范

Guidance on the validation of(Q)SAR models for chemicals of textiles-Toxicology

2015-12-04 发布

2016-07-01 实施

中 华 人 民 共 和 国
国家质量监督检验检疫总局 发 布

中华人民共和国出入境检验检疫
行 业 标 准
进出口纺织化学品毒理性质(Q)SAR 模型
评估规范

SN/T 4355—2015

*

中国标准出版社出版
北京市朝阳区和平里西街甲 2 号(100029)
北京市西城区三里河北街 16 号(100045)
总编室:(010)68533533

网址 www.spc.net.cn

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷

*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 26 千字
2017 年 1 月第一版 2017 年 1 月第一次印刷
印数 1—1 100

*

书号: 155066 • 2-30884 定价 18.00 元

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准由国家认证认可监督管理委员会提出并归口。

本标准参考采用经济合作与发展组织(OECD)指南文件 ENV/JM/MONO(2007)2《(定量)结构-活性关系[(Q)SAR]模型的验证的指南文件》(英文版),其有关的技术内容与上述文件完全一致。

本标准起草单位:中华人民共和国四川出入境检验检疫局。

本标准主要起草人:金晶、吴孟茹、董伟、俞凌云、刘苏锐。

进出口纺织化学品毒理性质(Q)SAR 模型 评估规范

1 范围

本标准规定了与纺织品相关的化学品(包括染料,助剂,整理剂等)毒理性质(Q)SAR 模型的评估范围。

本标准适用于所有与纺织品相关的化学品毒理性质的(Q)SAR 模型。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

2.1 (定量)结构-活性关系 (quantitative) structure-activity relationships, (Q)SAR

一种借助分子的理化性质参数或结构参数,以数学和统计学手段定量研究有机小分子与生物大分子相互作用、有机小分子在生物体内吸收、分布、代谢、排泄等生理相关性质的方法。

2.2 分子描述符 molecular descriptor

分子的结构和物理化学性质,或者能够代表分子特性的分子结构的一部分被用作(Q)SAR 模型的独立变量。

2.3 终点 endpoint

能被测量因而能被模型化的任何物理化学的,生物的或者环境的效应点。

2.4 应用范围 applicability domain

模型在给定的可靠条件下,对化学品进行预测时的响应和化学结构的范围。

2.5 运算算法 algorithm

从化学品的结构和/或物理化学性质的信息来预测终点的方法和过程。

2.6 训练集(建模集) training set

用来建立(Q)SAR 模型的化合物,能从中得到有关化合物的测量性质或效应。

2.7 测试集 test set

测试集与训练集(建模集)相对应,是指不包含在训练集(建模集)中的一系列化合物,被用于对(Q)SAR 模型的预测能力进行评价。

3 验证原则

3.1 确定的终点。

SN/T 4355—2015

- 3.2 明确的运算法则。
- 3.3 确定的应用范围。
- 3.4 对符合度、稳定性和预测能力的适当的评价。
- 3.5 合理的机制解释,在可能的情况下提供。

4 验证原则阐述

4.1 确定的终点

4.1.1 在采用(Q)SAR 模型对进出口纺织化学品进行毒理性质预测时,常用的终点见表 1。

表 1 纺织化学品毒理性质(Q)SAR 模型常用终点

理化性质	正辛醇/水分配系数 水溶性
人体健康效应	皮肤急性毒性 皮肤刺激性 吸入急性毒性 生殖毒性

4.1.2 在采用(Q)SAR 模型对进出口纺织化学品进行毒理性质预测时,常用的描述符有疏水性、亲电性、电荷性、拓扑结构等。

4.1.3 一个确定的终点至少包含以下要素：

- a) 产生建模集数据的详细信息；
- b) 测试方案的不同不会导致终点数值的完全不同；
- c) 测试方案内部因素的不同不会导致结果的不同；
- d) (Q)SAR 模型预测的化学品对象范围包含在测试方案的化学品对象范围内；
- e) (Q)SAR 模型预测的终点与测试方案的终点相同；
- f) 科学定义的终点能够反映化学品结构间的不同。

4.2 明确的运算方法

当评价(Q)SAR 模型的运算算法时,需要考虑以下因素：

- a) 终点数值和描述符数值的数据集；
- b) 对描述符的来源和测量的说明；
- c) 对测试集和训练集(建模集)的描述,并对异常点的剔除说明理由；
- d) 对数学模型进行描述；
- e) 对模型进行描述的统计学参数；
- f) 构成(Q)SAR 模型的参数以及参数数值。

4.3 确定的应用范围

4.3.1 (Q)SAR 模型的适用广度和预测结果可靠性:在(Q)SAP 模型的适用广度和预测结果的可靠性之间存在着平衡:模型的使用范围越广泛,预测结果测整体可靠性越低。

4.3.2 (Q)SAR 模型的应用范围需要考虑以下因素：

- a) 建立与应用范围相关联的可信度范围；

- b) 建立对应用范围的限制方法；
- c) 评价应用范围的限制方法,以更好地理解其长处、局限性和适用性；
- d) 对应用范围限制方法与传统的统计学方法联合应用。

4.4 对符合度、稳定性和预测能力的适当的评价

4.4.1 模型应具有统计学意义,许多统计学方法都能用来评价(Q)SAR 模型的符合度、稳定性和预测能力,并对模型运行进行评价。

4.4.2 一个具有高度统计学可执行意义的模型包括以下特征之一：

- a) 当采用最少量的变量时,具有最高可能的预测能力；
- b) 预测变量之间的关联很小。

4.4.3 一个具有低统计学可执行意义的模型包括以下特征之一：

- a) 缺乏一个或多个相关变量,如:没有足够的拟合能力；
- b) 在拟合度和预测能力之间具有显著的差别；
- c) 一个或多个(噪声)变量偶尔会与响应相关；
- d) 预测变量之间有高度的相关性。

4.5 合理的解释机制(如果可能)

鼓励在对(Q)SAR 模型验证过程中,寻找出解释机制,能够增加对于统计有效性和应用范围的理解。

5 验证报告的格式

5.1 (Q)SAR 模型验证的报告格式至少应该包括：

- a) 模型的来源；
- b) 模型的类型；
- c) 模型的验证；
- d) 可能的模型应用。

5.2 针对以上 5 个原则列出的评价表(参见附录 A),用于在对进出口纺织品化学品毒理性质(Q)SAR 模型评估时使用。与纺织品相关的化学品的毒理性质的(Q)SAR 模型评估示例,参见附录 B 和附录 C。

附 录 A
(资料性附录)

进出口纺织化学品毒理性质(Q)SAR 模型评估规范评价表

表 A.1 进出口纺织化学品毒理性质(Q)SAR 模型评估规范评价表

评价原则	以下的信息是否可以从该模型中获得？	是/否/不适用
1. 确定的终点		
1.1	模型有一个明确的具有科学目的的终点(模型是否可以预测清楚明确的理化、生物或者环境终点)?	
1.2	模型潜在的指明(或部分指明)了清楚明确的有规律的需求(模型的预测目标与特定的测试方法或测试指南是否一致?)	
1.3	重要的试验条件是否影响试验结果的测量和预测(例如:性别、种群、温度、暴露时期、测试方案等)?	
1.4	终点测试单位?	
2. 明确的运算法则		
2.1	针对 SAR,是否对物质结构有明确描述,尤其是取代基团?	
2.2	针对 QSAR,是否对等式有详细的定义,包括所有描述符的定义?	
3. 明确的应用范围		
3.1	在 SAR 中,是否对其应用的任何限制有所描述(例如:关于化学品分类的包括在内和/或排除在外的规则需要应用其基础结构)?	
3.2	在 SAR 中,规则是否描述了基础结构的分子环境的调节作用?	
3.3	在 QSAR 中,包括在内和/或排除在外的规则是否明确了以下 QSAR 适用的可变范围(即:作出可靠的预测)? a) 描述符变量; b) 响应值变量	
3.4	是否有一个(图表)表达了训练集中的化学品的描述符值如何与由模型预测的终点成相关性分布?	
4. 对符合度、稳定性和预测能力的适当的评价		
4A. 内部性能		
4.1	训练集给出的全部细节,应包括: a) 分子结构数目; b) 化学品名称; c) 分子结构; d) CAS 号; e) 描述符变量的数据; f) 响应变量的数据; g) 训练集(建模集)数据的质量的显示?	

表 A.1 (续)

评价原则	以下的信息是否可以从该模型中获得？	是/否/不适用
4.2	用来建模的数据是否都是基于完全未经处理的原始数据（例如：平行样的平均值）？ 如果是，原始测试数据是否提供？ 如果是，数据处理的方法有否进行了描述？	
4.3	关于对用于选择描述符的方法的解释，包括： a) 用于选择原始描述符的方法； b) 原始描述符的数目； c) 从数目较多的原始数集中挑选较少的最终的描述符集的方法； d) 模型中最终描述符的数目？	
4.4	建模所使用的统计学方法的特征（包括所使用软件包的细节）有无描述？ 如果有，是否有迹象表明该模型已经经过独立确认（例如：上述统计学方法是否独立应用于同一模型的训练集）？	
4.5	是否有基于训练集（建模集）的模型符合度的基本统计（例如：在回归模型中 r^2 和标准偏差的值）	
4.6	是否有迹象表明进行了交叉验证和再取样？ 如果有，是否提出交叉验证统计，用的什么方法？ 如果有，是否对再取样方法进行了描述？	
4.7	是否有针对与训练集质量和/或已知响应值变量相关的模型的内部性能的评价？	
4B. 预测性		
4.8	是否有迹象表明模型用独立于训练集（建模集）的测试集进行了验证？	
4.9	如果进行了外部的验证（即 4.8 成立），测试集的详细信息，应包括： a) 分子结构的数量； b) 化学品名称； c) 分子结构； d) CAS 号； e) 描述符变量的数据； f) 响应变量的数据； g) 测试集数据的质量的显示？	
4.10	如果进行了外部的验证（即 4.8 成立）： a) 是否有对选择测试结构的方法的解释，包括对测试集的应用范围界定的具体特征的描述？ b) 外部集是否足够大，能够代表训练集？ c) 是否描述了用于评定模型预测能力的统计学方法的特征（包括所用软件的详细信息）？ d) 是否对模型的预测能力进行了统计学分析（例如：包括灵敏性，特异性，以及分类模型的阳性和阴性预测）？ e) 在评价模型的预测能力时，是否考虑了训练集质量和/或已知响应值变量？ f) 是否将模型的预测能力和以往确认的定量原则进行了比较？	

表 A.1（续）

评价原则	以下的信息是否可以从该模型中获得？	是/否/不适用
5. 机理解释		
5.1	在 SAR 中,是否有对包含结构的分子特性的描述(例如:对结构特征的亲电性、亲核性以及受体结合区域的描述)?	
5.2	在 QSAR 中,是否有与已知生物活性相关的描述符的理化性质的解释?	
5.3	是否有参考文献支持该机理?	
5.4	是否有迹象表明模型建立的机制是优先性(在建模前,通过保证原始训练集的结构和/或描述符的挑选满足预先确定的作用机制)还是从属性(建模后,再解释最终的训练集结构和/或描述符)?	

附 录 B
(资料性附录)
纺织化学品毒理性质(Q)SAR 模型的评估示例 1

B.1 模型说明

采用 Derek Version No9 模型预测纺织品化学物质的皮肤过敏性。

B.2 模型类型

2D SAR。

B.3 模型评估报告

见表 B.1。

表 B.1 采用 Derek Version No 9 模型预测化学物质的皮肤过敏性的验证报告总结

评价原则	以下的信息是否可以从该模型中获得？	是 否 不适用
1. 确定的终点		
1.1	模型有一个明确的具有科学目的的终点(模型是否可以预测清楚明确的理化、生物或者环境终点)?	是
1.2	模型潜在的指明(或部分指明)了清楚明确的有规律的需求(模型的预测目标与特定的测试方法或测试指南是否一致?)	是
1.3	重要的试验条件是否影响试验结果的测量和预测(例如性别、种群、温度、暴露时期、测试方案等)?	否
1.4	终点测试单位?	否(这里是定性预测)
2. 明确的运算法则		
2.1	针对 SAR,是否对物质结构有明确描述,尤其是取代基团?	是
2.2	针对 QSAR,是否对等式有详细的定义,包括所有描述符的定义?	不适用
3. 明确的应用范围		
3.1	在 SAR 中,是否对其应用的任何限制有所描述(例如关于化学品分类的包括在内和/或排除在外的规则需要应用其基础结构)?	是
3.2	在 SAR 中,规则是否描述了基础结构的分子环境的调节作用?	是
3.3	在 QSAR 中,包括在内和/或排除在外的规则是否明确了以下 QSAR 适用的可变范围(即:作出可靠的预测)? a) 描述符变量; b) 响应值变量	不适用
3.4	是否有一个(图表)表达了训练集中的化学品的描述符值如何与由模型预测的终点成相关性分布?	不适用

表 B.1 (续)

评价原则	以下的信息是否可以从该模型中获得?	是/否/不适用
4. 对符合度、稳定性和预测能力的适当的评价		
4A. 内部性能		
4.1	训练集给出的全部细节,应包括: a) 分子结构数目; b) 化学品名称; c) 分子结构; d) CAS号; e) 描述符变量的数据; f) 响应变量的数据; g) 训练集(建模集)数据的质量的显示?	是
4.2	用来建模的数据是否都是基于完全未经处理的原始数据(例如:平行样的平均值)? 如果是,原始测试数据是否提供? 如果是,数据处理的方法有否进行了描述?	不适用
4.3	关于对用于选择描述符的方法的解释,包括: a) 用于选择原始描述符的方法; b) 原始描述符的数目; c) 从数目较多的原始数集中挑选较少的最终的描述符集的方法; d) 模型中最终描述符的数目?	是
4.4	建模所使用的统计学方法的特征(包括所使用软件包的细节)有无描述? 如果有,是否有迹象表明该模型已经经过独立确认(例如:上述统计学方法是否独立应用于同一模型的训练集)?	是
4.5	是否有基于训练集(建模集)的模型符合度的基本统计(例如在回归模型中 r^2 和标准偏差的值)	是
4.6	是否有迹象表明进行了交叉验证和再取样? 如果有,是否提出交叉验证统计,用的什么方法? 如果有,是否对再取样方法进行了描述?	不适用
4.7	是否有针对与训练集质量和/或已知响应值变量相关的模型的内部性能的评价?	不适用
4B. 预测性		
4.8	是否有迹象表明模型用独立于训练集(建模集)的测试集进行了验证?	是
4.9	如果进行了外部的验证(即 4.8 成立),测试集的详细信息,应包括: a) 分子结构的数量; b) 化学品名称; c) 分子结构; d) CAS号; e) 描述符变量的数据; f) 响应变量的数据; g) 测试集数据的质量的显示?	是

表 B.1 (续)

评价原则	以下的信息是否可以从该模型中获得?	是/否/不适用
4.10	如果进行了外部的验证(即 4.8 成立): a) 是否有对选择测试结构的方法的解释,包括对测试集的应用范围界定的具体特征的描述? b) 外部集是否足够大,能够代表训练集? c) 是否描述了用于评定模型预测能力的统计学方法的特征(包括所用软件的详细信息)? d) 是否对模型的预测能力进行了统计学分析(例如:包括灵敏性,特异性,以及分类模型的阳性和阴性预测)? e) 在评价模型的预测能力时,是否考虑了训练集质量和/或已知响应值变量? f) 是否将模型的预测能力和以往确认的定量原则进行了比较?	未与以往确认的定量原则进行比较
5. 机理解释		
5.1	在 SAR 中,是否有对包含结构的分子特性的描述(例如:对结构特征的亲电性、亲核性以及受体结合区域的描述)?	是
5.2	在 QSAR 中,是否有与已知生物活性相关的描述符的理化性质的解释?	不适用
5.3	是否有参考文献支持该机理?	是
5.4	是否有迹象表明模型建立的机制是优先性(在建模前,通过保证原始训练集的结构和/或描述符的挑选满足预先确定的作用机制)还是从属性(建模后,再解释最终的训练集结构和/或描述符)?	是

B.4 模型评估结论

根据以上的评估报告总结,Derek Version No 9 这个 2D SAR 模型能够用来预测筛选可能具有皮肤过敏性化学物质。

附录 C
(资料性附录)

纺织化学品毒理性质(Q)SAR 模型的评估示例 2

C.1 模型说明

常用苯酚苯胺类染料建立的 CoMFA 模型用以预测苯酚苯胺类染料的毒性。

C.2 模型类型

3D QSAR。

C.3 模型评估报告

见表 C.1。

表 C.1 常用苯酚苯胺类染料建立的 CoMFA 模型用以预测苯酚苯胺类染料的毒性的验证报告总结

评价原则	以下的信息是否可以从该模型中获得？	是/否/不适用
1. 确定的终点		
1.1	模型有一个明确的具有科学目的的终点(模型是否可以预测清楚明确的理化、生物或者环境终点)？	是(毒性参数采用大型蚤 24 h 的半数活动抑制浓度 EC50
1.2	模型潜在的指明(或部分指明)了清楚明确的有规律的需求(模型的预测目标与特定的测试方法或测试指南是否一致)？	是
1.3	重要的试验条件是否影响试验结果的测量和预测(例如性别、种群、温度、暴露时期、测试方案等)？	否
1.4	终点测试单位？	是
2. 明确的运算法则		
2.1	针对 SAR,是否对物质结构有明确描述,尤其是取代基团？	不适用
2.2	针对 QSAR,是否对等式有详细的定义,包括所有描述符的定义？	是
3. 明确的应用范围		
3.1	在 SAR 中,是否对其应用的任何限制有所描述(例如关于化学品分类的包括在内和/或排除在外的规则需要应用其基础结构)？	不适用
3.2	在 SAR 中,规则是否描述了基础结构的分子环境的调节作用？	不适用
3.3	在 QSAR 中,包括在内和/或排除在外的规则是否明确了以下 QSAR 适用的可变范围(即:作出可靠的预测)？ a) 描述符变量； b) 响应值变量	是

表 C.1 (续)

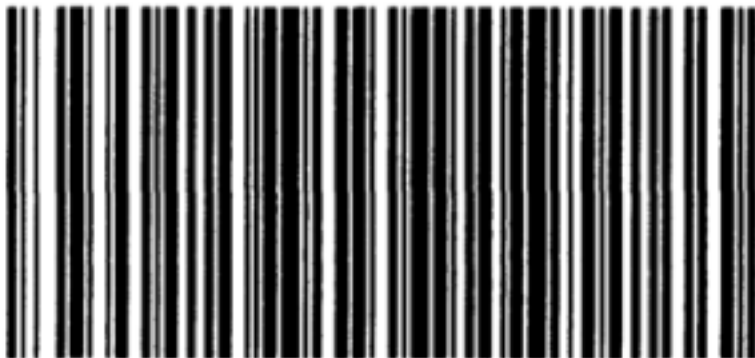
评价原则	以下的信息是否可以从该模型中获得？	是/否/不适用
3.4	是否有一个(图表)表达了训练集中的化学品的描述符值如何与由模型预测的终点成相关性分布？	是
4. 对符合度、稳定性和预测能力的适当的评价		
4A. 内部性能		
4.1	训练集给出的全部细节,应包括： a) 分子结构数目； b) 化学品名称； c) 分子结构； d) CAS 号； e) 描述符变量的数据； f) 响应变量的数据； g) 训练集(建模集)数据的质量的显示？	是
4.2	用来建模的数据是否都是基于完全未经处理的原始数据(例如：平行样的平均值)？ 如果是,原始测试数据是否提供？ 如果是,数据处理的方法有否进行了描述？	是
4.3	关于对用于选择描述符的方法的解释,包括： a) 用于选择原始描述符的方法； b) 原始描述符的数目； c) 从数目较多的原始数集中挑选较少的最终的描述符集的方法； d) 模型中最终描述符的数目？	是
4.4	建模所使用的统计学方法的特征(包括所使用软件包的细节)有无描述？ 如果有,是否有迹象表明该模型已经经过独立确认(例如：上述统计学方法是否独立应用于同一模型的训练集)？	是(统计学方法独立应用于同一模型的训练集)
4.5	是否有基于训练集(建模集)的模型符合度的基本统计(例如：在回归模型中 r^2 和标准偏差的值)	是
4.6	是否有迹象表明进行了交叉验证和再取样？ 如果有,是否提出交叉验证统计,用的什么方法？ 如果有,是否对再取样方法进行了描述？	不适用
4.7	是否有针对与训练集质量和/或已知响应值变量相关的模型的内部性能的评价？	不适用
4B. 预测性		
4.8	是否有迹象表明模型用独立于训练集(建模集)的测试集进行了验证？	是
4.9	如果进行了外部的验证(即 4.8 成立),测试集的详细信息,应包括： a) 分子结构的数量； b) 化学品名称； c) 分子结构； d) CAS 号； e) 描述符变量的数据； f) 响应变量的数据； g) 测试集数据的质量的显示？	是

表 C.1 (续)

评价原则	以下的信息是否可以从该模型中获得?	是/否/不适用
4.10	如果进行了外部的验证(即 4.8 成立): a) 是否有对选择测试结构的方法的解释,包括对测试集的应用范围界定的具体特征的描述? b) 外部集是否足够大,能够代表训练集? c) 是否描述了用于评定模型预测能力的统计学方法的特征(包括所用软件的详细信息)? d) 是否对模型的预测能力进行了统计学分析(例如:包括灵敏性,特异性,以及分类模型的阳性和阴性预测)? e) 在评价模型的预测能力时,是否考虑了训练集质量和/或已知响应值变量? f) 是否将模型的预测能力和以往确认的定量原则进行了比较?	是
5. 机理解释		
5.1	在 SAR 中,是否有对包含结构的分子特性的描述(例如:对结构特征的亲电性、亲核性以及受体结合区域的描述)?	不适用
5.2	在 QSAR 中,是否有与已知生物活性相关的描述符的理化性质的解释?	是
5.3	是否有参考文献支持该机理?	是
5.4	是否有迹象表明模型建立的机制是优先性(在建模前,通过保证原始训练集的结构和/或描述符的挑选满足预先确定的作用机制)还是从属性(建模后,再解释最终的训练集结构和/或描述符)?	是

C.4 模型评估结论

根据以上的评估报告总结,苯酚苯胺类染料 QSAR 模型能够用来预测筛选可能具有毒性的苯酚苯胺类物质。



SN/T 4355-2015

书号:155066 • 2-30884

定价: 18.00 元