

定量构效关系在环境化学中的应用*

白 迺 彬

(中国科学院生态环境研究中心)

摘要 本文介绍近十年来国外文献中定量构效关系 (QSAR) 在环境化学中应用典型实例及作者的五个方面工作, 旨在说明 QSAR 方法是化学品安全评价的有用工具之一。文中探讨该方法应用的局限性及将来可能的进展。

关键词: 定量构效关系; 环境化学; 应用。

近十年来, 定量构效关系 (Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR) 方法已深入到环境化学领域的许多方面, 取得了成功的应用, 成为化学品安全评价的有用工具之一。

一、学科应用^[1,2]

近期 QSAR 在环境化学中应用的典型事例列于表 1。由表 1 可见, 这种方法应用面广, 每项工作所含的化合物数较多, 且规律性良好。十年来, 我们致力于研究 QSAR 方法在环境化学中应用的工作, 发表论文近 20 篇, 强调 QSAR 方法与量子化学计算相结合, 将研究工作推向分子层次。

二、多环芳烃结构与致癌活性研究^[3,4]

应用模式识别方法对 58 个多环芳烃的分子障碍面积 S 和湾区鲍林 π 键级 P_B 等分子结构编码与它们的致癌能力 IBALL 指标间建立了良好的分类判别关系^[3]如图 1 所示, 正确分类率达到 0.86。其分界线方程为:

$$Iball = 91.7 - 728\Delta P_B - 1.11\Delta S \quad (1)$$

若取致癌能力研究比较仔细的苯并 [a] 芘等 10 个化合物的 IBALL 指标, 上式计算值与其相关系数达到 0.975。

在 101 个甲基多环芳烃的湾区、K 区和 L 区超离域能指标 C_M , C_K 和 C_L 及致癌活

表 1 环境化学中 QSAR 方法若干应用

年代	学者	贡 献
1981	Martin	药效研究。研究了 30 类以上, 数百种药物的抗生效应及毒性效应等。通过模式识别处理, 成功地找到了药效作用增加千倍的潜在化合物。
1983	Oliver	生物浓缩系数研究。在 18 个卤代烃的生物浓缩系数和正辛醇/水分配系数间找到了良好的线性关系, 相关系数达到 0.91。
1984	Koch	哺乳动物急性毒性研究。以分子连接指数, 等张比容, 克分子折射度, 电子极化度等结构编码对 48 种化合物急性毒性做判别分析。正确识别了低毒与高毒两类化合物。
1985	Flora	遗传毒性研究。利用分子连接指数, 等张比容, 克分子折射度和电子极化度等结构编码, 对 118 种化合物沙门氏菌改变活性进行了判别分析, 正确分类率达到 0.709。
1984	Koch	水生生物急性毒性研究。在 36 种氯代烃的鱼类急性毒性与疏水参数、负熵及分子连接指数之积、分子连接指数间找到了良好多元线性关系, 相关系数达到 0.917。
1985	Bartell	生态系统模型研究。将 QSAR 方法引入生态系统平衡模型, 以预报芳烃在环境中的命运, 即迁移、转化和积累反应速度等。以沸点、环结构和光谱数据等结构编码来估计生态系统中的参数, 如挥发速度, 光解速度和吸附速度等。
1986	Beardon	生物降解性能研究。利用各类化合物中相同键型 X-Y 之芳香电荷位移为结构编码, 考查了 6 类 79 种化合物的 BOD 参数。发现与生物降解有关的参数 BOD 与该编码间有良好的线性关系。

性指标 IBALL 间, 以多元非线性回归方法建立了良好的关系式^[5]:

* 本课题得到国家科学技术委员会和中国科学院的资助。

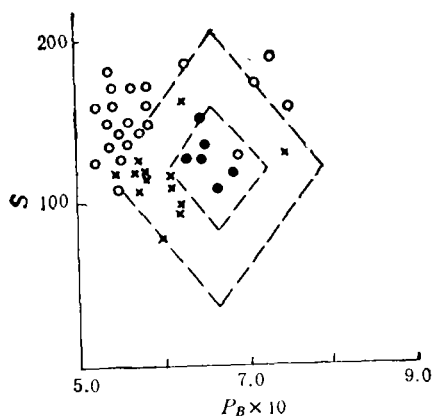


图 1 多环芳烃致癌能力模式识别图

●——(-) ▲——(+)(++) ■——(+++)(++++)

$$\begin{aligned} \log I_{ball} = & 0.655 - 0.272C_M + 0.422C_M^2 \\ & + 0.173C_K - 0.102C_K^2 \\ & + 0.761C_L - 0.359C_L^2 \quad (2) \end{aligned}$$

计算值与实验值的相关系数达到 0.8421, 标准偏差为 0.3618, 非活性与活性化合物正确分类率为 0.93, 弱活性与强活性化合物正确分类率为 0.91。

上述两项工作结果支持了当时兴起的湾区历程致癌理论。

三、多氯酚结构与毒性、降解性能关系^[6]

应用量子化学的 HMO 杂原子模型, 计算了全部 19 种多氯酚的量子化学指标。据此归纳出分子结构编码 M

$$M = 0.244nQ_0 - 0.352Q_{cl} - 4.51 \quad (3)$$

式中, n 是 π 电子数, Q_0 为羟基氧原子 π 电荷密度, Q_{cl} 为羟基邻位取代的氯原子 π 电荷密度。有趣的是, 分子结构编码 M 对细菌急性毒性 $\lg 1/C_{50}$ 的相关系数达到 0.95; 对鲑鱼, 达到 0.98; 对鲤鱼, 达到 0.98; 对鱼类, 达到 0.93; 对蛤, 达到 0.83; 对虾, 达到 0.93。这说明多氯酚结构与水生生物毒性间存在满意的线性关系。鉴于式(3)中的 Q_0 项的重要性, 暗示多氯酚毒性关键位置可能在羟基^[6]。

又据扩展的 π 体系动力学模型, 计算了五氯酚、四氯酚和三氯酚降解模拟自由基取代反应之相对活化能值, 由此预报了五氯酚在水生态系统内降解产物的大致可能分布, 结果与文献对照相当符合。

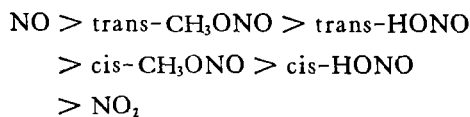
四、亚硝酸甲酯结构与环境效应研究^[7]

甲醇-汽油燃料已得到成功使用, 但在燃用汽油-甲醇燃料的机动车尾气中检测出几个 ppm 数量级的亚硝酸甲酯。亚硝酸甲酯致变作用明显, 且在阳光下会生成甲氧基, 随之光化学反应伴随产生顺、反-HONO, 顺、反-CH₃ONO, NO 和 NO₂ 等 6 种化合物。用量子化学 EHMO 方法计算了该系列化合物所涉及的 13 个主要光化学分解反应的相对活化能指标。结果表明, 亚硝酸甲酯是光化烟雾源之一。以上六种化合物本身就是环境污染物质, 有的尚能形成二次强污染物, 必须注意从环境中消除, 在使用汽油-甲醇燃料时, 应进行汽车尾气净化。

表 2 亚硝酸甲酯等六种化合物键强度

化合物	键长(Å)		键级	双原子能(a.u.)	键极性		力常数mdyn/Å		顺序
	CNDO	实验			N原子净电荷	O原子净电荷	CNDO	实验	
NO	1.15	1.150	2.128	-1.883	0.17	-0.17	24.8	15.48	1
NO ₂	1.20	1.197	1.549	-1.572	1.21	-0.61	8.75	9.13	6
cis-HONO	1.19	1.186	1.944	-1.628	0.74	-0.67	11.84	11.18	5
trans-HONO	1.17	1.169	1.974	-1.748	0.76	-0.62	13.20	12.28	3
cis-CH ₃ ONO	1.18	1.182	1.959	-1.683	0.72	-0.67	15.84	11.94	4
trans-CH ₃ ONO	1.16	1.164	1.989	-1.791	0.76	-0.63	16.65	12.83	2

应用量子化学 CNDO/2 方法计算了该系列化合物相同键型—N=O 的诸键强度指标,破坏了该键就能将它们还原为氮气等非环境污染物质,计算值列于表 2,表明:它们的强弱顺序为:



由此推论:现在通用的消除机动车尾气中 NO_x 的贵金属催化剂体系可直接用于净化亚硝酸甲酯。

五、腐殖酸急性毒性研究^[8]

腐殖酸在工业,农业和医药等方面应用日益广泛,人们关心它的毒性。一般说来,它有程度较低的毒性,且因来源、组成不同而异。因此搞清楚腐殖酸复杂分子谱系中毒性作用较大或较特殊的组分具有实际意义。鉴于腐殖酸为一大类来源于植物残骸而结构复杂的大分子混合物,各组分结构尚未清晰,可从“效应”出发提出模型化合物,突出某些结构特点,整体加以近似。首先应用化学物质毒性数据库检索了腐殖酸和 23 种腐殖酸模型化合物的急性毒性数据。其中包括酚、酸、酚酸、黄酮、醌、阿魏酸及对羟基桂皮酸等。应用量子化学 CNDO/2 方法,计算了它们的量子化学参数,做为结构编码,做相关分析。发现前四类化合物,羟基氧电荷与 LD_{50} 对数存在大致线性关系,如图 2,暗示它们虽属 4 类,但毒性官能团或与毒性直接有关的毒性结构单元可能相同,它就是酚基。后三类化合物, α 位正碳离子净电荷与 LD_{50} 对数存在大致线性关系,暗示醌等 α 位正碳离子可能对毒性负责,如图 3,两者规律完全不同,说明中毒机理不同。总观腐殖酸毒性作用可能是各类官能团毒性作用之综合,其中,醌,芳核取代 α -不饱和羧酸和多元酚毒性较大。以上结果有助于预报腐殖酸毒性或潜在的有毒成分,也提供了一种研究复杂混合物体系的

结构与毒性关系研究的方法及模式。

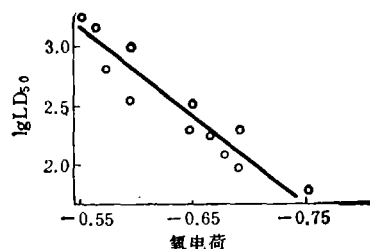


图 2 酚、酚酸、黄酮、酸类模型化合物羟基氧电荷与 LD_{50} 对数对应图

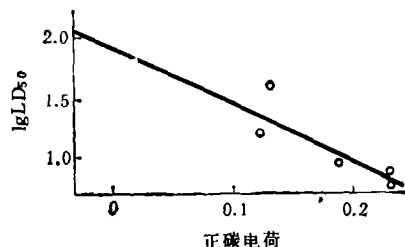


图 3 醌类模型化合物 α 位正碳离子净电荷与 LD_{50} 对数对应图

六、硝基多环芳烃结构与遗传毒性研究^[9]

首先应用化学物质毒性数据库进行硝基多环芳烃系列化合物遗传毒性数据联机检索。参阅其它文献后理出 27 种硝基多环芳烃对鼠伤寒沙门氏菌致变性能指标 TA_{98} 和 TA_{100} 值,以等级标度,对 L 区和迫近湾区有硝基的 6 个化合物,量子化学 CNDO 水平的结构式优化计算表明,这些化合物中的硝基和邻近的氢原子由于空间障碍处于紧张的排斥状态。硝基平面与母体经平面近乎垂直,破坏了整体分子的 π 电子共轭效应,导致它们的致变性能相对甚低。其它 21 种化合物,为平面分子。计算所得的量子化学参数最低未占轨道能量与 TA_{98} 、 TA_{100} 之对数分别有大致的线性关系。若再考虑另一独立因素分子障碍面积之影响,取 TA_{98} 或 TA_{100} 大

于 100 为强致变剂, 否则为弱致变剂和非致变剂。在最低未占轨道能量与分子障碍面积二维图上, 不同致变性能的确基多环芳烃明显地各自聚为一类, 可用线性分界线分开, 正确分类率达到 98%, 见图 4。

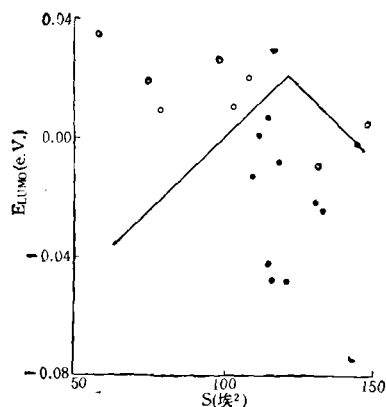


图 4 21 种硝基多环芳烃 TA_{98} 二因素分类图
○ $TA_{98} \leq 100$ ● $TA_{98} > 100$

进一步整理出 80 个硝基和甲基硝基芳烃的 TA_{98} 及分子结构编码分子连接指数、分子障碍面积、分子量、硝基与邻近氢原子排斥程度、环数、硝基数、甲基数数值矩阵, 进行主成份分析, 第一、二、三主成份贡献超过了 0.93, 特征函数矩阵表明它们代表分子连接指数、分子障碍面积、硝基与邻近氢原子排斥程度及硝基数四方面分子结构编码。在由后四者组成的特征空间内, 进行模式识别处理, 非线性映照图见图 5。图 5 中强致变剂与弱

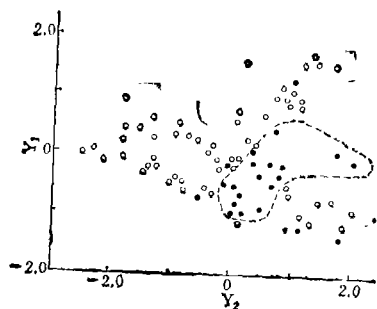


图 5 80 种硝基多环芳烃 TA_{98} 非线性映照图
○ $TA_{98} \leq 100$ ● $TA_{98} > 100$

致变剂、非致变剂诸样本分类良好, 正确区分率达到 0.91。

两项工作表明: 硝基多环芳烃基于拓扑差异而致变性能有所不同的规律性可以用 QSAR 方法从电子效应、立体效应和分子大小三因素得到解释。

七、局限与展望

由于 QSAR 方法不是历程研究, 在一定程度上限制了该研究向分子水平深入。分子连接指数仅由图形拓扑特征推演而来, 但却与微生物毒性、生物吸收、生物降解和生物积累等皆有良好相关关系。这一相关性的物理化学含义至今令人难解。从分子水平讨论各类编码之显著性还是相当艰巨的任务。

目前, QSAR 在环境化学中应用仅限于结构提取, 即判定某种、或某类环境化学品是否需要优先测试。它能筛选择优, 但决不能代替实验。在 QSAR 研究中, 应十分注意机理性研究的实验材料。若样本数据集合各点或诸类中毒机理不同时, 就不能用模式识别做为一类处理, 否则容易出现假象或错误。

结构编码选用的好坏是 QSAR 成功与否的关键, 现有的结构编码不能说是相当完善或足以说明描述所有问题, 特别是环境化学体系复杂, 尚需发展意义更为中肯的结构编码。

QSAR 学科发展有其自己的历史和社会背景。它在环境化学中得到广泛应用, 前景是充满希望的。据笔者管见, QSAR 方法在早期预警系统的建立、环境化学品的评价与管理及在优先级概念上的排队等方面, 最近可能有较大应用性突破, 取得一定社会与经济效益。QSAR 方法与生态系统模型、与环境质量评价模型相结合, 将进一步扩展其在污染源识别、迁移、转化和归宿研究的应用效果。大型 QSAR 程序包的开发, 与大型数据库的彼此渗透, 将人工智能引入 QSAR 研究, 可能是近期内 QSAR 研究的趋势。量子

化学与 QSAR 方法结合,有利于把研究推向分子层次,更利于支持毒理性研究。带有浓厚环境化学特色的结构编码和数学模型的出现,也是可期待的。在应用中,可赋予 QSAR 更强的生命力。

参 考 文 献

[1] Speece, R.E. *Environ. Sci. Technol.*, 22 (6),

606(1988)

- [2] 袁宝珊,环境研究与监测,(2),61(1988).
 [3] 白迺彬,生物化学与生物物理进展,(5),1(1980).
 [4] 吴吉安、曲绍清、白迺彬和王镜芳,药学通报,17(8),55(1982).
 [5] 曲绍清、白迺彬、吴吉安和王镜芳,中国环境科学,3(4),1(1983).
 [6] 白迺彬,环境化学,3(2)28(1984).
 [7] 白迺彬,燃料化学学报,15(2),157(1987).
 [8] 白迺彬,环境化学,6(5),8(1987).
 [9] 白迺彬,环境化学,8(6),14(1989).

(收稿日期:1989年11月8日)

香烟中的钋-210 与肺癌

寇 荣 春

(河北省放射卫生研究所)

摘要 本文根据文献报道,综述国内外香烟中 ^{210}Po 放射性水平及其对人体健康的危害;介绍吸入烟雾中 ^{210}Po 导致肺癌发生的动物试验结果及对低剂量 α 辐射致癌的危险度估算,指出吸烟作为诱发呼吸系统癌变的污染源,应予控制。

关键词: 香烟;钋-210;肺癌。

研究表明,烟草中除含有 1000—2000 种可辨认的芳烃致癌物、辅致癌物和诱变物外^[1],还含有 U、Th、 ^{226}Ra 、 ^{40}K 、 ^{210}Pb 和 ^{210}Po 等多种放射性核素。其中可伴随吸烟进入呼吸系统的挥发性 ^{210}Po ,能导致肺癌的危险度极大,因此,对香烟中 ^{210}Po 辐射在肺癌及支气管癌病因学中的作用,早已引起人们的关注^[2-5]。近年来,国内对烟草中 ^{210}Po 含量及其在体内沉积的研究,也屡有报道^[6-9]。现仅就香烟中 ^{210}Po 含量,吸入 ^{210}Po 在体内的分布,及其 α 辐射所致肺癌危险度的评价,作扼要概述。

一、香烟中的 ^{210}Po 含量

烟草及其制品中 ^{210}Po 含量的分析,村松已有综述^[10]。各国香烟样品中的 ^{210}Po 含量如表 1 所示,除个别地区外,各国香烟样品中 ^{210}Po 含量的平均波动范围在 $2.5—3.7 \times 10^{-2}$

表 1 不同国家和地区香烟中 ^{210}Po 含量
($\times 10^{-2}\text{Bq/g}$)*

国别	香烟中 ^{210}Po	国别	香烟中 ^{210}Po
菲律宾	0.67	埃及	1.6
挪威	0.81	英国	1.3—2.2
印尼	0.85	巴西	1.7
土耳其	0.89	美国	1.4—2.4
希腊	0.89	美国	1.9
加拿大	0.94	日本	1.1—3.1
美国	1.2—1.3	法国	2.1
意大利	1.4—2.0	苏联	2.2
南斯拉夫	1.5—2.2	澳大利亚	2.3—2.4
印度	1.5	芬兰	1.7—2.9
巴基斯坦	1.5	罗得西亚	2.2—2.6
西德	1.5—1.9	中南美洲	1.1—5.0

* 数据均经换算。

Bq/g (0.67—5.0 pCi) 之间。

我国 25 种牌号的香烟 ^{210}Po 含量列入表 2。云南产金沙江牌香烟 ^{210}Po 含量最高。由表列数据粗略比较可知,国产香烟中 ^{210}Po 含

demonstrated that these pesticide compounds belonged to the compounds of the dissociative model of capturing electron. The minimum detection limits of this system are 0.2ng/L (α -BHC) and 0.8ng/L (methylparathion). All the linear ranges are at the level of 10^3 times. The standard recovery is 82.5—100%.

Key Words: simultaneous detection, chlorinated pesticide, organophosphorus pesticide, GC-ECD.

Environmental Planning for A River Basin Aided with Computer Graphic Simulation.

Chen Xun (Institute of Systems Science, Academia Sinica, Beijing); Fu Guowei (Dept. of Environmental Engineering, Tsinghua University, Beijing). *Chin. J. Environ. Sci.*, 11(5), 1990, pp. 61—65

Made in the present article is a discussion on the availability and advantages of computer graphic simulation applied to a complicate environmental planning for a river basin. Some external trends and techniques abroad have been introduced, and the conditions to realize the interactive computer graphic simulation on a computer also discussed briefly.

Key Words: environmental planning river basin, computer graphic simulation.

Application of Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) in Environmental Chemistry.

Bai Naibin (Research Center for Eco-Environmental Sciences, Academia Sinica Beijing): *Chin. J. Environ. Sci.*, 11(5), 1990, pp. 66—70

This paper reviews some approaches of QSAR in environmental chemistry in the literature abroad during past ten years, and introduces the author's work concerned in some aspects. QSAR is indeed a useful means for assessment of chemicals. Meanwhile, the limitations of its application and the probable prospects are discussed as well.

Key Words: quantitative, structure, activity, relationship, chemistry.

Polonium-210 in Tobacco and Lung Cancers.

Kou Rongchun (Hebei Provincial Institute of Radiation Hygiene, Shijiazhuang): *Chin. J. Environ. Sci.*, 11(5), 1990, pp. 70—74

Besides the carcinogenic compounds of aromatic hydrocarbons and mutagens, tobacco also contains several radioactive nuclides, among which ^{210}Po can be inhaled

into human respiratory system, and causes the risk of lung cancers. This article introduces radioactive levels of ^{210}Po in tobacco in China and other countries, the results of animal tests in which the animals that inhaled smog containing ^{210}Po led to come on of lung cancers, and estimation of carcinogenesis caused by lower dose α particle exposure.

Key Words: polonium-210, tobacco, lung cancer.

A Review on the Researches of Offensive Odor and Odor Measurement with the Sense of Smell.

Yao Renyu (Beijing Municipal Research Institute of Machinery and Electricity): *Chin. J. Environ. Sci.*, 11(5), 1990, pp. 74—78

This article introduces some research results on the formation, interaction and intensity of offensive odor and the research methodology. An effective odor-measuring method with the sense of smell, namely the triangular odor bag method has been described. In the method, odor index, choosing and training a panel, sampling and measuring procedure, criterions for controlling the sense, and the data treatment are described.

Key Words: offensive odor, odor measurement, sense of smell.

A Survey on the Cause of Nitric Radical (NO_3^-) Pollution in Matan Water-Supply, Source Site of Lanzhou City.

Zhang Mingquan, Gao Hongxuan, Wu Kejian (Research division of Water Resources & the Environment, Lanzhou University): *Chin. J. Environ. Sci.*, 11(5), 1990, pp. 79—82

The data of ground water quality in Mutan, Lanzhou City, show that NO_3^- pollution is getting worse. It is found that a close relation exists between the pollution tendency and environmental deterioration in the water-supply-source site. By analysis, the essential cause of NO_3^- pollution in ground water is derived from fertilizing the farmland around with a huge amount of nitrogenous manure.

Key Words: nitric radical pollution, ground water, nitrogenous manure.