

3,4-二氯苯胺与取代芳烃联合毒性的定量构效关系研究

陆光华¹, 吴昊¹, 陈志永², 李颖^{1*}

(1. 河海大学环境科学与工程学院, 浅水湖泊综合治理与资源开发教育部重点实验室, 南京 210098; 2. 辽宁省营口市环境监察局, 营口 115003)

摘要:采用细菌生长抑制实验测定了取代芳烃及其混合物对长江水中混合细菌的急性毒性, 得到17种单一化合物的半数抑制浓度(IC_{50})及22组混合物的半数抑制浓度(IC_{50mix})。采用毒性单位法和混合毒性指数法对联合毒性效应进行了定性评价, 3,4-二氯苯胺与胺类化合物的联合效应以简单相加或部分相加作用为主, 而3,4-二氯苯胺与酚类化合物的联合效应则多表现为协同作用。以化合物的辛醇/水分配系数($\lg P$)和分子最低空轨道能(E_{LUMO})为结构描述符, 分别建立了单一毒性和联合毒性的定量构效关系(QSAR)模型。所得模型对极性麻醉型化合物和反应性化合物的毒性都具有较强的预测能力, 不仅能预测3,4-二氯苯胺与取代芳烃不同配比的二元混合物的联合毒性, 也能预测三元和四元混合物的联合毒性。

关键词:3,4-二氯苯胺; 混合细菌; 定量构效关系; 联合毒性

中图分类号: X131 文献标识码: A 文章编号: 0250-3301(2009)10-3104-06

Quantitative Structure-Activity Relationships of Joint Toxicity of 3, 4-Dichloroaniline and Substituted Aromatics

LU Guang-hua¹, WU Hao¹, CHEN Zhi-yong², LI Ying¹

(1. Key Laboratory of Integrated Regulation and Resources Development of Shallow Lakes of Ministry of Education, College of Environmental Science and Engineering, Hohai University, Nanjing 210098, China; 2. Yingkou Environmental Supervision Agency, Yingkou 115003, China)

Abstract: Acute toxicity of substituted aromatic hydrocarbons and their mixtures to river bacteria was determined by the bacterial growth inhibition test. The median inhibition concentration IC_{50} values for 17 single compounds and IC_{50mix} values for 22 mixtures were obtained. The joint toxic effects of mixtures were estimated by using toxic unit and mixture toxicity index method, the mixtures of 3,4-dichloroaniline and anilines mainly exhibited simple addition or partial addition effects, whereas the mixtures of 3,4-dichloroaniline and phenols showed synergism effects. The quantitative structure-activity relationship (QSAR) models for single chemical toxicity and joint toxicity were developed by using the logarithm of n-octanol/water partition coefficient and the energy of the lowest unoccupied molecular orbital as structural descriptors. The QSAR models contain polar narcotics and reactive compounds, and can be used successfully to predict joint toxicity of a mixture containing 3,4-dichloroaniline, whether binary mixtures in variant toxic ratios or multiple mixtures of three or four chemicals are used as predictors.

Key words: 3,4-dichloroaniline; mixed bacteria; quantitative structure-activity relationship (QSAR); joint toxicity

芳族胺类及酚类化合物是重要的有机工业原料, 广泛用于印染、制药、高分子材料、合成树脂和石油工业等, 具有很高的环境风险。其中3,4-二氯苯胺是一种典型的环境污染物, 是敌草隆、利谷隆、敌稗等除草剂合成的前体及降解产物, 经常在一些河口生态系统中被检出^[1]。3,4-二氯苯胺对水生生物的毒性较强, 不易降解, 可能对水环境产生长期的不利影响。

越来越多的合成有毒有机污染物通过各种途径进入到环境中, 并在环境中长期共存^[2]。传统的毒理学研究已揭示出大量单一化学品的物理化学性质和环境毒性效应, 许多标准如安全浓度标准, 废水允许排放标准等都是依据单个化学品的毒性效应建立起

来的^[3]。但是在自然水体中的水生生物几乎不可能暴露于单一污染物, 而是同时暴露于多种化学品的混合体系中, 因此依赖于单一毒性效应制定的标准无法真实地反映环境质量要求。2种及多种化学品复合污染下的联合毒性效应研究逐渐成为环境毒理学研究的重要方向, 研究结果可为环境标准的制定和生态风险评价提供更可靠的依据。

混合物的联合毒性效应可以定性地描述为相加

收稿日期: 2008-11-03; 修订日期: 2008-12-22

基金项目: 国家重点基础研究发展规划(973)项目(2008CB418203); 教育部重点实验室开放基金项目(2007KJ002)

作者简介: 陆光华(1969~), 女, 博士, 教授, 主要研究方向为有机污染化学及环境毒理学, E-mail: ghlu@hhu.edu.cn

* 通讯联系人

作用、协同作用或拮抗作用^[4].最近,基于定量构效关系(QSAR)方法对联合毒性作用进行定量预测的研究逐渐开展起来^[5-8].本研究测定了3,4-二氯苯胺与其它胺类及酚类混合物对江水混合细菌的联合毒性效应,并采用QSAR方法对联合毒性进行了定量预测.

1 材料与方法

1.1 受试化合物

17种芳族胺类及酚类化合物购自上海化学试剂公司(分析纯),用于准备培养基的其它化合物为化学纯.

1.2 水样采集

以长江南京段的江水混合细菌为受试生物,在距岸边5 m,水面下0.5 m处用水样采集器采集水样.现场测定水温为19℃,溶解氧浓度为7.6 mg/L,pH值6.5.水样采回后4℃保存.采用标准的平板计数法测定水中细菌总数为 2.15×10^5 CFU/mL.

1.3 单一毒性实验

采用细菌生长抑制实验测定化合物的急性毒性^[9].

培养液的配制:称牛肉膏5 g,蛋白胨10 g,NaCl 5 g,放入1 500 mL烧杯中,再加入1 000 mL蒸馏水中,加热搅拌溶解后,再用10%的NaOH和10%的HCl溶液调溶液pH为7.4~7.6,然后分别装入250 mL三角瓶中,每瓶48 mL,121℃高压灭菌20~30 min,备用.

将受试化合物溶解在95%乙醇溶液中.根据预实验结果,每个化合物按等对数间距配制5~7个浓度梯度.向上述已灭菌的培养液中分别加入1 mL江水和1 mL受试化合物溶液,总体积为50 mL.盖上棉塞,摇匀.以48 mL培养液加入1 mL 95%的乙醇溶液和1 mL灭菌江水作为空白对照;以48 mL培养液加入1 mL 95%的乙醇溶液和1 mL江水作为种子对照;样品及对照各做3组平行.所有样品置于恒温箱

中 $(20 \pm 1)^\circ\text{C}$ 振荡培养24 h.

用紫外/可见分光光度计在530 nm测定样品的吸光度.用空白对照校正样品的浊度、颜色和混合物中的沉淀物;用种子对照来测定24 h内没有毒物时细菌的生长情况;含有毒物的瓶内会出现溶液透明或吸光度值低于种子对照.细菌生长的抑制率按下式计算:

$$\text{抑制率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{试验瓶的吸光度}}{\text{种子对照的吸光度}}\right) \times 100\%$$

(1)

根据浓度-效应曲线求得化合物对细菌生长半数抑制浓度的负对数值,即 $\lg(1/\text{IC}_{50})$,mol/L.

1.4 联合毒性实验

在获得化合物单一毒性数据的基础上,以式(2)为基础,设置混合物暴露的浓度梯度:

$$M = \sum \text{TU}_i = \sum c_i / \text{IC}_{50i}$$

(2)

式中, M 是混合物的毒性单位之和, TU_i 是组分 i 的毒性单位, c_i 是混合物中组分 i 的浓度, IC_{50i} 是组分 i 对混合细菌的半数抑制浓度.3,4-二氯苯胺与其它组分按照等毒性配比组成二元及多元混合物.同时研究了3,4-二氯苯胺与2,4-二硝基苯胺及2,4-二氯苯酚按照不同配比(1/3、1/1及3/1)组成的二元混合物的联合毒性.混合物联合毒性的实验设计方案参见表1.联合毒性的实验方法与单一毒性实验相同.根据混合物的 M 值与细菌生长抑制率之间的关系曲线,计算得到细菌生长抑制率达到50%的 M 值(表1).在此基础上,通过方程(3)计算混合物的联合毒性:

$$\text{IC}_{50\text{mix}} = \sum (\text{TU}_{50i} \times \text{IC}_{50i})$$

(3)

式中, $\text{IC}_{50\text{mix}}$ 是混合物对江水混合细菌的半数抑制浓度, TU_{50i} 是对细菌生长抑制率达到50%时混合物中组分 i 的毒性单位, IC_{50i} 是组分 i 单独存在时对细菌的半数抑制浓度.

1.5 结构参数及统计分析

表1 3,4-DCA与4-BA联合毒性实验设计及测试结果

3,4-DCA			4-BA			M	抑制率 /%
$c_a \times 10^5 / \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	$-\lg c_a$	TU_a	$c_b \times 10^4 / \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	$-\lg c_b$	TU_b		
7.76	4.11	0.998	2.63	3.58	0.998	1.996	77.4
6.17	4.21	0.793	2.09	3.68	0.793	1.586	67.5
4.90	4.31	0.630	1.66	3.78	0.630	1.260	55.5
3.89	4.41	0.500	1.32	3.88	0.500	1.000	51.7
3.09	4.51	0.397	1.05	3.98	0.397	0.794	34.9
1.94	4.71	0.251	0.66	4.18	0.251	0.502	26.4

从 Biobyte 软件 (Ver. 3.55, Biobyte Company, Claremont, CA, USA) 查得了化合物辛醇/水分配系数的对数值 $\lg P$. 使用 ChemOffice 2004 软件中 MOPAC 法对化合物分子进行了能量最小化及结构

最优化处理, 计算了分子最低空轨道能 E_{LUMO} (<http://www.cambridgesoft.com>). 化合物的参数值列于表 2. 使用 MINITAB 软件 (version 15, MINITAB Inc.) 进行线性回归分析.

表 2 取代芳烃对混合细菌的急性毒性数据及结构参数

Table 2 Acute toxicity to mixed bacteria and structural parameters of substituted aromatics

序号	化合物名称	英文缩写	$\lg P$	$E_{\text{LUMO}}/\text{eV}$	$\lg(1/\text{IC}_{50})/\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$		
					实测值	预测值	残差
1	3,4-二氯苯胺	3,4-DCA	2.69	-0.23	4.41	4.23	0.18
2	2-氯苯胺	2-CA	1.90	0.20	3.68	3.70	-0.02
3	3-氯苯胺	3-CA	1.88	0.19	3.83	3.69	0.14
4	4-氯苯胺	4-CA	1.83	0.21	3.90	3.66	0.24
5	4-溴苯胺	4-BA	2.26	0.13	3.88	3.89	-0.01
6	2,4-二氯苯胺	2,4-DCA	2.78	-0.09	4.11	4.22	-0.11
7	2,5-二氯苯胺	2,5-DCA	2.75	-0.16	4.30	4.23	0.07
8	2,4-二硝基苯胺	2,4-DNA	1.84	-1.81	4.65	4.45	0.20
9	2,4,6-三氯苯胺	2,4,6-TCA	3.52	-0.33	4.74	4.66	0.08
10	苯酚	PH	1.46	0.29	3.15	3.45	-0.30
11	2-氯苯酚	2-CP	2.15	-0.07	3.80	3.92	-0.12
12	3-氯苯酚	3-CP	2.50	-0.04	3.84	4.07	-0.23
13	2,4-二氯苯酚	2,4-DCP	3.06	-0.38	4.22	4.47	-0.25
14	2,4,6-三氯苯酚	2,4,6-TCP	3.69	-0.65	4.62	4.87	-0.25
15	α -萘酚	α -NAP	2.85	-0.54	4.36	4.43	-0.07
16	β -萘酚	β -NAP	2.70	-0.53	4.41	4.35	0.06
17	间苯二酚	RES	0.80	0.12	3.22	3.21	0.01

2 结果与分析

17 个芳族胺类及酚类化合物的单一毒性数据列于表 2, 22 组混合物的联合毒性数据列于表 3. 从单一毒性数据来看, 毒性最强的化合物是 2,4-二硝基苯胺和 2,4,6-三氯苯胺, 而相对毒性最弱的 2 个化合物是苯酚和间苯二酚. 对于氯胺和氯酚而言, 毒性与化合物所含氯原子的数目直接相关.

根据毒性单位法的定义: 混合物的毒性单位等于各组分的毒性单位之和 M , 即 $M = \sum \text{TU}_i = \sum c_i/\text{IC}_{50i}$, 令 $M_0 = M/\text{TU}_{i_{\max}}$ ($\text{TU}_{i_{\max}}$ 表示混合物中各组分毒性单位的最大值) 当 $M = 1$ 时, 联合效应为简单相加作用; 当 $1 < M < M_0$ 时, 为部分相加作用; $M < 1$ 为协同作用; $M = M_0$ 为独立作用; $M > M_0$ 为拮抗作用^[10]. 为便于比较, 同时计算了混合毒性指数 (MTI), $\text{MTI} = 1 - \lg M/\lg M_0$. 当 $\text{MTI} = 1$ 时, 联合效应为简单相加作用; $0 < \text{MTI} < 1$ 时, 为部分相加作用; $\text{MTI} > 1$ 为协同作用; $\text{MTI} < 0$ 为拮抗作用; $\text{MTI} = 0$ 为独立作用^[11]. 分别采用毒性单位法和

混合毒性指数法对 22 组混合物的联合毒性效应进行了评价, 结果列于表 3. 从中可见, 2 种方法的评价结果基本一致. 对于二元混合物而言, 3,4-二氯苯胺与胺类化合物的联合效应以简单相加或部分相加作用为主, 而 3,4-二氯苯胺与酚类化合物的联合效应则多表现为协同作用. 三元混合物呈现部分相加作用, 而四元混合物的协同效应明显.

3 讨论

根据结构不同, 化合物的毒性作用方式可以分成 4 种, 即惰性化合物、相对惰性化合物、反应性化合物及特殊作用类型化合物. 第 1 类代表性化合物是非极性麻醉剂, 极性麻醉剂属于第 2 类, 而第 3 类综合了不同类型的反应性化合物^[12]. 一般认为非极性麻醉型化合物是基本毒物, 它们的毒性与其在生物体内作用靶位的浓度成正比^[13]. 极性麻醉剂由于分子中存在极性基团, 其毒性高于由疏水性估测的基本毒性^[14]. 如果对包含不同毒性作用机制的数据建立 QSAR 模性, 除了疏水性参数外, 需要增加其它的分子结构描述符^[15].

表 3 混合物的联合毒性及结构参数

Table 3 Joint toxicity to the river bacteria and structural parameters of the mixtures

混合物的组成	混合比例	<i>M</i>	MTI	lg <i>P</i> _{mix}	<i>E</i> _{LUMOmix} /eV	lg(1/IC _{50mix})/mol·L ⁻¹		
						实测值	预测值	残差
3,4-DCA + 2-CA	1:1	1.15	0.80	1.92	0.13	3.85	3.92	-0.07
3,4-DCA + 3-CA	1:1	1.28	0.64	2.05	0.10	3.92	3.99	-0.07
3,4-DCA + 4-CA	1:1	1.40	0.51	2.03	0.11	3.94	3.98	-0.04
3,4-DCA + 4-BA	1:1	1.22	0.71	2.36	0.05	3.98	4.15	-0.17
3,4-DCA + 2,5-DCA	1:1	0.93	1.10	2.72	-0.19	4.38	4.43	-0.05
3,4-DCA + 2,4-DCA	1:1	0.99	1.01	2.75	-0.14	4.24	4.41	-0.17
3,4-DCA + 2,4,6-TCA	1:1	0.71	1.49	2.95	-0.26	4.69	4.56	0.13
3,4-DCA + 2,4-DNA	1:3	1.10	0.67	2.15	-1.22	4.54	4.70	-0.16
3,4-DCA + 2,4-DNA	1:1	1.16	0.79	2.38	-0.80	4.71	4.59	0.12
3,4-DCA + 2,4-DNA	3:1	2.06	-1.51	2.55	-0.48	4.55	4.50	0.05
3,4-DCA + 2,4-DCP	1:3	1.18	0.42	2.99	-0.35	4.39	4.62	-0.23
3,4-DCA + 2,4-DCP	1:1	0.50	2.00	2.91	-0.32	4.62	4.57	0.05
3,4-DCA + 2,4-DCP	3:1	0.98	1.07	2.82	-0.28	4.36	4.51	-0.15
3,4-DCA + PH	1:1	0.75	1.42	1.52	0.26	3.55	3.69	-0.14
3,4-DCA + 2-CP	1:1	0.48	2.06	2.26	-0.10	4.32	4.18	0.14
3,4-DCA + 3-CP	1:1	0.40	2.32	2.54	-0.08	4.44	4.29	0.15
3,4-DCA + α-NAP	1:1	0.50	2.00	2.77	-0.38	4.69	4.54	0.15
3,4-DCA + β-NAP	1:1	0.56	1.84	2.70	-0.38	4.66	4.51	0.15
3,4-DCA + RES	1:1	0.77	1.38	0.92	0.10	3.61	3.51	0.10
3,4-DCA + 2,4,6-TCP	1:1	0.77	1.38	3.00	-0.39	4.62	4.65	-0.03
3,4-DCA + 4-CA + 2,4,6-TCA	1:1:1	1.28	0.78	2.18	0.01	4.10	4.09	0.01
3,4-DCA + 4-CA + 2,4,6-TCA + 2,4,6-TCP	1:1:1:1	0.58	1.39	2.40	-0.02	4.45	4.20	0.25

Wang 等^[16]测定了 10 种卤代苯及 7 种氯胺和氯酚化合物对江水细菌的慢性毒性,得到了化合物的无可见效应浓度(NOEC),针对非极性麻醉型的卤苯类和极性麻醉型的胺和酚类,以 lg*P* 为描述符,分别建立了如下 QSAR 模型:

- lg(NOEC) = 0.65lg*P* + 2.44

n = 10, 非极性麻醉剂, *R*² = 0.79

- lg(NOEC) = 0.52lg*P* + 3.52

n = 7, 极性麻醉剂, *R*² = 0.86

Netzeva 等^[15]测定了 14 种胺类对绿藻(*Chlorella vulgaris*)的半数有效抑制浓度(EC₅₀),建立了基于化合物疏水性和亲电性的双变量 QSAR 模型:

lg(1/EC₅₀) = 0.74lg*P* - 0.41*E*_{LUMO} - 1.85

n = 14, *R*² = 0.94

本研究的化合物既包括极性麻醉型的 3,4-DCA、单氯胺、苯酚和单氯酚等,又包括反应性化合物 2,4,6-TCP 和 2,4-DNA 等.在前人 QSAR 研究工作的基础上,结合目标化合物的结构特征,选择结合疏水性参数(lg*P*)和电性参数(*E*_{LUMO})建立化合物对混合细菌毒性的 QSAR 预测模型.单一化合物的模型如方程(4):

lg(1/IC₅₀) = 0.40(0.06)lg*P* - 0.48(0.09) *E*_{LUMO} +

3.00(0.15) (4)

n = 17, *R*² = 0.88, *Q*² = 0.80, *s* = 0.17,

F = 53, *p* < 0.001

式中,括号中的数字是系数的标准误差, *n* 是用于建模的化合物数目, *R*² 是相关系数的平方, *Q*² 是交叉验证的相关系数, *s* 是标准误差, *F* 是方差比, *p* 是显著性水平.模型(4)具有显著的相关性,较小的估计误差,及较强的预测能力(*Q*² = 0.80).2 个分子结构描述符 lg*P* 和 *E*_{LUMO} 与毒性均呈显著相关, *t* 值分别为 6.67 和 -5.44.为检验模型的共线性,按下式计算了变异膨胀因子(VIF): VIF = 1/(1 - *R*²)^[17].这里的 *R*² 表示方程中 2 个自变量的相关程度(经自由度校正).当 VIF = 1.0,表示各变量间无自相关; VIF 在 1.0 ~ 5.0 之间,表示相关方程可以接受; VIF > 10.0,表示变量间存在自相关,方程不稳定.方程(4)的 VIF 为 1.04,表明变量 lg*P* 和 *E*_{LUMO} 无自相关.应用方程(4)对化合物的单一毒性进行了拟合,拟合值和残差见表 2.

很多研究表明^[18~20],在混合体系中,有机化合物的分配是一种相互没有影响的独立分配行为.基于这种非竞争的分配理论,方程(5)被用于预测酚类混合物的辛醇/水分配系数(lg*P*_{mix}),并成功建立了联合毒性的 QSAR 模型^[6].

$$\lg P_{\text{mix}} = (c_a \times \lg P_a + c_b \times \lg P_b + \cdots + c_i \times \lg P_i) / (c_a + c_b + \cdots + c_i) \quad (5)$$

式中, $\lg P_{\text{mix}}$ 是混合物的辛醇/水分配系数的对数, $\lg P_a$ 、 $\lg P_b$ 和 $\lg P_i$ 为组分 a、b 和 i 的辛醇/水分配系数的对数, c_a 、 c_b 和 c_i 是混合物中组分 a、b 和 i 的浓度. 本研究根据方程(5)计算了 22 组混合物的 $\lg P_{\text{mix}}$. 在此基础上, 笔者采用类似的方法, 根据单一组分的 E_{LUMO} 及其在混合体系中所占比例计算了 22 组混合物的分子最低空轨道能 E_{LUMOmix} (见表 3). 以 $\lg P_{\text{mix}}$ 和 E_{LUMOmix} 为描述符, 建立了混合物联合毒性的 QSAR 模型:

$$\lg(1/IC_{50\text{mix}}) = 0.43(0.07)\lg P_{\text{mix}} - 0.51(0.10) E_{\text{LUMOmix}} + 3.17(0.16) \quad (6)$$

$n = 22$, $R^2 = 0.85$, $Q^2 = 0.75$,
 $s = 0.14$, $F = 55$, $p < 0.001$

模型(6)具有显著的相关性, 估测误差很小. 图 1 展示了方程(6)中混合物联合毒性 $\lg(1/IC_{50\text{mix}})$ 与分子结构描述符 E_{LUMOmix} 和 $\lg P_{\text{mix}}$ 之间的相关关系. 由图 1 可见, 混合物毒性与 E_{LUMOmix} 呈负相关, 与 $\lg P_{\text{mix}}$ 呈正相关, 2 个参数都对观测毒性有显著影响, t 值分别为 -5.00 和 6.42 . 通过对模型的共线性检验, VIF 值为 1.14, 表明相关方程(6)是可接受的. 联合毒性的拟合值和残差见表 3. 从混合物毒性的残差数据来看, 模型(6)的拟和能力很强, 残差最大的只有 0.25, 仅占观测毒性的 5.6%. 但是, 由于 Q^2 只有 0.75, 表明模型对未测试混合物的毒性预测能力不太理想. 这可能是由于样本组成比较复杂, 既含有二元混合物, 又含有三元和四元混合物, 同时二元混合物中设定了不同毒性配比. 进一步研究可以考虑通

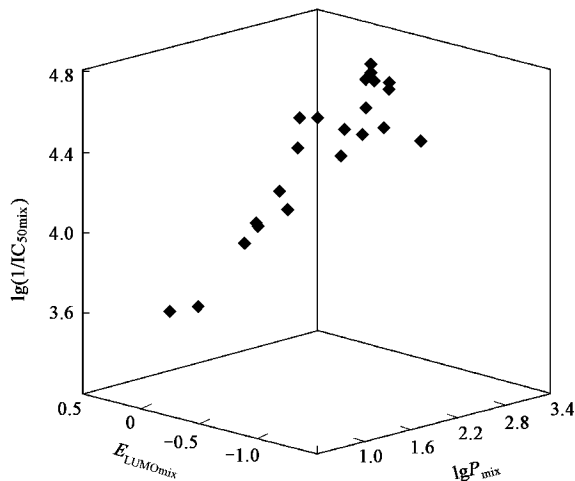


图 1 联合毒性与结构参数 E_{LUMOmix} 和 $\lg P_{\text{mix}}$ 的相关关系

Fig.1 Correlation between $\lg(1/IC_{50\text{mix}})$, E_{LUMOmix} and $\lg P_{\text{mix}}$ values

过增加样本数量, 尤其是增加多元混合物的样本数来改进模型的预测能力.

本研究得到的 QSAR 模型表明芳族胺类和酚类化合物对江水混合细菌的单一毒性及其与 3,4-二氯苯胺共存条件下的联合毒性主要与化合物的疏水性和亲电性有关. 苯酚、间苯二酚、单氯胺、单氯酚、二氯胺、二氯酚等属于极性麻醉剂, 这些化合物对水生生物的毒性要高于由疏水性参数估测的基本毒性; 而 2,4,6-TCP、2,4,6-TCA 及 2,4-DNA 等属于反应性化合物, 结合 $\lg P$ 和 E_{LUMO} 建立了相关性显著的 QSAR 模型. E_{LUMO} 反映了化合物分子的亲电子能力, 在 QSAR 模型中 E_{LUMO} 的斜率为负值, 表明化合物的毒性随着分子亲电性的增强而增强; 而 QSAR 模型中 $\lg P$ 的系数为正值, 表明化合物的脂溶性越强, 化合物分子越容易透过细胞膜分配到生物体内, 因而毒性越强.

4 结论

(1) 研究了取代芳烃化合物对江水混合细菌的联合毒性效应, 3,4-二氯苯胺与其它胺类化合物的联合效应以简单相加或部分相加作用为主, 而与酚类化合物的联合效应则多表现为协同作用.

(2) 结合化合物的疏水性参数和亲电性参数, 成功建立了化合物单一毒性及联合毒性效应的 QSAR 预测模型. 所得模型对极性麻醉型化合物和反应性化合物的毒性具有较强的预测能力, 不仅能用于预测不同配比的胺类和酚类二元混合物的联合毒性, 也能预测三元和四元混合物的联合毒性.

参考文献:

- [1] Crossland N O. A review of the fate and toxicity of 3, 4-dichloroaniline in aquatic environments[J]. Chemosphere, 1990, 21: 1489-1497.
- [2] 郑振华, 周培疆, 吴振斌. 复合污染研究的新进展[J]. 应用生态学报, 2001, 12(3): 469-473.
- [3] Prakash J, Mirmalakhandan N, Sun B, et al. Toxicity of binary mixtures of organic chemicals to microorganisms[J]. Wat Res, 1996, 30: 1459-1463.
- [4] Preston S, Coad N, Townend J, et al. Biosensing the acute toxicity of metal interactions: are they additive, synergistic, or antagonistic? [J]. Environ Toxicol Chem, 2000, 19: 775-780.
- [5] Yuan X, Lu G H, Zhao J S. QSAR study on the joint toxicity of 2, 4-dinitrotoluene with aromatic compounds to *Vibrio fischeri* [J]. J Environ Sci Health A, 2002, 37: 573-578.
- [6] Huang H, Wang X, Shao Y, et al. QSAR for prediction of joint toxicity of substituted phenols to tadpoles (*Rana japonica*) [J]. Environ Toxicol Chem, 2003, 22: 1124-1130.
- [7] Zeng M, Lin Z F, Yin D Q, et al. QSAR for predicting joint toxicity

- of halogenated benzenes to *Dicrateria zhanjiangensis* [J]. Bull Environ Contam Toxicol, 2008, **81**:525-530.
- [8] Lu G H, Wang C, Tang Z Y, *et al.* Joint toxicity of aromatic compounds to algae and QSAR study[J]. Ecotoxicology, 2007, **16**: 485-490.
- [9] Alsop G M, Waggy G T, Conway R A. Bacterial growth inhibition test[J]. J Water Pollut Control Fed, 1980, **52**:2452-2456.
- [10] Marking L L, Dawson V K. Method of assessment of toxicity or efficacy of mixtures of chemical[J]. US Fish Wildl Serv Invest Fish Control, 1975, **67**:1-8.
- [11] Könemann H. Fish toxicity tests with mixtures of more than two chemicals: a proposal for a quantitative approach and experimental results[J]. Toxicology, 1981, **19**:229-238.
- [12] Verhaar H J M, van Leeuwen C J, Hermens J L M. Classifying environmental pollutants. 1. Structure-activity relationships for prediction of aquatic toxicity[J]. Chemosphere, 1992, **25**:471-491.
- [13] Schultz T W, Cronin M T D, Walker J D, *et al.* Quantitative structure-activity relationships (QSARs) in toxicology: a historical perspective[J]. J Mol Struct (Theochem), 2003, **622**:1-22.
- [14] Kamlet M J, Doherty R M, Taft R W, *et al.* Solubility properties in polymers and biological media. 7. An analysis of toxicant properties that influent inhibition of bioluminescence in *Photobacterium phosphoreum* (The Microtox Test) [J]. Environ Sci Technol, 1986, **20**:690-695.
- [15] Netzeva T I, Dearden J C, Edwards R, *et al.* Toxicological evaluation and QSAR modeling of aromatic amines to *Chlorella vulgaris*[J]. Bull Environ Contam Toxicol, 2004, **73**:385-391.
- [16] Wang C, Lu G H, Li Y M. QSARs for the chronic toxicity of halogenated benzenes to bacteria in natural waters[J]. Bull Environ Contam Toxicol, 2005, **75**:102-108.
- [17] Famini G R, Wilson L Y. Using theoretical descriptors in quantitative structure activity relationships: application to partition properties of alkyl (1-phenylsulfonyl) cycloalkane-carboxylates[J]. Chemosphere, 1997, **35**:2417-2447.
- [18] Chiou C T, Peters L J, Freed V H. A physical concept of soil-water equilibria for nonionic organic compounds[J]. Science, 1979, **206**: 831-832.
- [19] Chiou C T, Porter P E, Shoup T D. Comment on: partition equilibria of nonionic organic compounds between soil organic matter and water [J]. Environ Sci Technol, 1984, **18**:295-297.
- [20] 林志芬,于红霞,黄鹤鸣,等.混合有机污染物在有机相水相之间的分配规律[J].科学通报, 2001,**46**(7):551-555.