

烷基醇化合物的定量结构活性相关及联合毒性预测

王 斌 余 刚* 张祖麟 胡洪营 王连生

(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; 南京大学环境学院, 污染控制与资源化国家重点实验室, 南京 210093. * 联系人, E-mail: yg-den@tsinghua.edu.cn)

摘要 以麻醉性化合物烷基醇为研究对象, 测定了疏水性跨度很大的 15 种烷基醇对发光菌 (*photobacterium phosphoreum*) 15 min 的急性毒性, 应用辛醇-水分配系数进行定量结构活性相关(QSAR)分析, 运用多次方程代替传统的线性方程对单一化合物毒性进行拟合, 得到了预测性很好的 QSAR 模型. 并且对烷基醇混合物的联合毒性进行了研究, 为了预测含强疏水性有机物的混合物的联合毒性, 对辛醇-水分配系数进行体积校正, 提出了等效辛醇-水分配系数, 建立了混合物联合毒性与等效混合辛醇-水分配系数的 QSAR 模型. 引入等效混合辛醇-水分配系数后, 使用线性模型就能成功地预测混合物的联合毒性.

关键词 烷基醇 发光菌 定量结构活性相关 联合毒性 等效辛醇-水分配系数

近几十年来, 单一有机污染物对生物体和生态系统的效应一直是研究者关注的课题. 然而, 环境中的生物体常常暴露于多组分污染物共存的混合体系中, 而非简单的单一体系. 混合物体系产生的生物效应和生态效应不同于各单一孤立组分的生物活性, 甚至当混合物体系单一组分处于无效应浓度时, 该组分对混合物总毒性效应仍有一定贡献^[1~3]. 因而, 应用单一化合物的风险评价标准外推到实际环境的评价可能导致不可靠的结论. 建立一套有效评价和预测混合物联合毒性的方法对于有机污染物的风险管理具有重要意义.

多年来, 定量结构活性相关(QSAR)一直是预测化合物活性效应的有效工具, 得到广泛应用. 近年来, QSAR 方法也被用于研究混合物的联合毒性^[4~11]. 一些基于实验或计算获得的混合理化参数被用来预测混合物的毒性效应, 这些研究都认为混合物的联合毒性与混合物的分配系数之间存在线性相关关系^[7~11]. 而这种关系在预测强疏水性有机物组成的混合物的联合毒性时就会显出不足.

烷基醇广泛用作化工原料、工业溶剂、碳氢燃料添加剂、香料和食品添加剂^[12]. 研究表明烷基醇的生物毒性与它们的碳数有关, 通常碳数越多, 毒性越大^[13~15]. 目前烷基醇化合物 QSAR 研究基本限于中低级醇毒性与辛醇-水分配系数的线性正相关方程^[13,16], 但碳原子数增大到一定数目时, 毒性开始降低, 因此, 单调的线性关系不能准确地拟合包含高级醇的烷基醇化合物的毒性. 烷基醇在环境中常以混

合物的形式存在, 但目前关于烷基醇混合物的联合毒性数据及其预测却鲜有报道, 含有强疏水性烷基醇的混合物的联合毒性也不能用已报道的混合理理化参数来预测.

本文针对已有的 QSAR 方法在强疏水性有机物单一毒性和联合毒性预测中的不足, 对 15 种从低级醇到高级醇, 疏水性跨度大的烷基醇的发光菌单一毒性和联合毒性进行了研究, 运用多次方程进行单一毒性 QSAR 分析. 为了预测含强疏水性有机物的混合物的联合毒性, 对辛醇-水分配系数进行校正, 引入等效辛醇-水分配系数, 建立了混合毒性与等效混合辛醇-水分配系数的线性相关模型, 并对模型进行了验证.

1 材料和方法

1.1 样品和仪器

待测样品: 待测定的 15 种烷基醇(见表 1)均为分析纯, 纯度大于 99%.

仪器: DXY-2 型生物毒性测定仪(中国科学院南京土壤研究所研制), 恒温振荡器, 恒温磁力搅拌器, 高压蒸汽灭菌锅, 无菌操作台.

1.2 单一化合物和混合物毒性的测定

明亮发光杆菌 *T₃*(*photobacterium phosphoreum*, *T₃*)冻干粉由中国科学院南京土壤研究所微生物室提供. 菌种复苏、接种后, 4 条件下保存在琼脂斜面培养基上. 在发光强度测定之前将菌种稀释液在 20 恒温振荡条件下在酵母-胰蛋白胨-营养盐-甘油培养

液中培养 12 h. 培养基配方和菌种复苏、培养方法详见文献[17].

毒性测定试验在室温(20±1) 条件下进行. 用 DXY-2 型生物毒性测定仪测定发光菌暴露于样品化合物的 3% NaCl 溶液中 15 min 时发光强度的减弱. 发光强度测定方法详见文献[17]. 试验设定 8 个浓度组, 每个浓度组设 3 个平行试验, 并设空白对照组. 测得的样品溶液的发光强度与空白样的发光强度之比即为相对发光率, 用 SPSS 12.0 统计分析软件的 probit 分析方法计算相对发光率为 50% 时的半数抑制浓度 EC_{50} , 见表 1.

选择化合物 A, B, D, E, G, H, J, L 和 O 进行联合毒性研究. 根据各单一化合物的 EC_{50} 值, 按一定的毒性单位比(化合物组合及浓度配比见表 2)进行一系列浓度的混合物体系对发光菌联合毒性的试验, 试验方法与单一化合物的毒性试验方法相同, 测得混合物对发光菌的半数抑制浓度 EC_{50mix} (即对发光菌发光强度 50% 抑制时混合液中各化合物浓度和).

1.3 数据处理与 QSAR 分析

(1) 单一化合物 QSAR 分析. 使用 SPSS 12.0 统计分析软件, 在 95% 置信区间内, 对毒性数据 $\log(1/EC_{50})$ 和 $\log K_{ow}$ 进行 QSAR 分析; 构建方程的质量用经自由度校正的相关系数的平方(r_{adj}^2)、标准偏差(SD)、 F 检验值和 F 值的置信水平 p 来度量.

(2) 混合物 QSAR 分析. 根据 Altenburger 等^[18]提出的假设, 在低浓度情况下, 可以假设混合物中各成分的分配行为互不干扰, 混合物的辛醇-水分配系数 $\log K_{ow(mix)}$ 则可以根据下式计算:

$$\log K_{ow(mix)} = \log \left\{ \sum_{i=1}^n x_i (K_{ow})_i \right\}, \quad (1)$$

其中, n 是混合物中的化合物成分数, x_i 为混合物中化合物 i 的摩尔分数, $(K_{ow})_i$ 为化合物 i 的辛醇-水分配系数, 对于同类型的麻醉性化合物组成的混合物, Altenburger 等^[18]提出了混合物毒性与混合辛醇-水分配系数之间的关系的 QSAR 模型:

$$\log(1/EC_{50mix}) = a \log K_{ow(mix)} + b. \quad (2)$$

本文根据这一原理, 针对混合辛醇-水分配系数在强疏水性有机物联合毒性的预测中的不足, 通过对混合辛醇-水分配系数进行校正来建立混合物联合毒性的 QSAR 模型.

(3) 辛醇-水分配系数的校正. 同类有机物的生物毒性 $\log(1/EC_{50})$ 一般随着疏水性参数 $\log K_{ow}$ 的增大而先升高后降低, 如图 1 所示. 对于强疏水性的化合物, 毒性随着化合物的疏水性的增大而减小, 这是由于强疏水性化合物 X 往往具有较大的分子体积, 在通过细胞膜时受到限制, 从而降低生物体对化合物 X 的有效富集, 减小了化合物 X 的毒性. 而方程(1)进行混合分配系数计算时, 未考虑这种体积效应, 而且可能会掩盖混合体系中单一化合物的这种体积效应, 导致联合毒性预测值偏大. 因此本文提出等效辛醇-水分配系数的概念, 对此体积效应加以校正. 如图 1, 对于化合物 X , 假设存在化合物 X' ; 两者虽然具有不同的分配系数, 但两者的毒性相等, 这是因为两者在生物体内的有效富集效应相同, 则化合物 X' 的辛醇-水分配系数为 X 的等效辛醇-水分配系数, 这是一种虚拟的分配系数, 校正强疏水性化合物由于分子体积过大而引起毒性减小的效应. 对于含强疏水性化合物 X 的混合物, 根据方程(1), 采用其等效辛醇-水分配系数来计算混合辛醇-水分配系数, 可更准确地表征混合毒性, 称为混合物的等效混合辛醇-水分配系数.

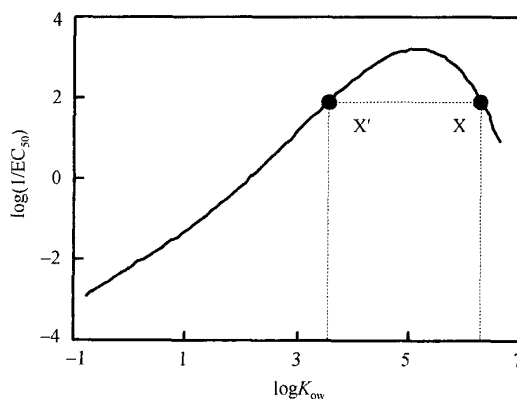


图 1 $\log K_{ow}$ 校正示意图

2 结果与讨论

2.1 单一毒性

测定的 15 种烷基醇对发光菌的发光抑制毒性(15 min- EC_{50})见表 1, $\log(1/EC_{50})$ 对 $\log K_{ow}$ 回归得到

$$\log(1/EC_{50}) = 0.799 \log K_{ow} - 1.780,$$

$$n=15, r_{adj}^2=0.779, SD=0.997, F=50.268, p<0.001, \quad (3)$$

从方程(3)的相关系数 r_{adj}^2 来看, 烷基醇的 $\log(1/EC_{50})$ 与其亲脂性参数 $\log K_{ow}$ 相关性显著, 可见

烷基醇对发光菌的毒性作用属于麻醉机制, 毒性大小主要取决于它们在液相和细胞膜之间的分配, 化合物疏水性(亲脂性)越强, 它们越易于从水相进入细胞膜, 从而接触受体分子对生物体致毒. 细胞膜中的磷脂双分子层是化合物发生作用的潜在靶位点, 由水相进入细胞膜的化合物分子可以通过多种途径影响生物活性, 化合物的急性毒性可能与细胞膜发生混乱有关, 细胞膜磷脂层的混乱可能会影响细胞膜中功能蛋白分子的活性^[19], 化合物的毒性效应是细胞膜中磷脂、蛋白质分子间范德华作用力受到破坏的反映^[20].

表 1 15 种烷基醇的辛醇-水分配系数及其对发光菌的发光抑制毒性(15 min-EC₅₀)

编号	名称	logK _{ow}	log(1/EC ₅₀) (mmol · L ⁻¹)
A	甲醇	-0.77 ^{a)}	-2.918
B	乙醇	-0.31 ^{a)}	-2.473
C	正丙醇	0.25 ^{a)}	-1.952
D	正丁醇	0.88 ^{a)}	-1.418
E	正戊醇	1.51 ^{a)}	-0.942
F	正己醇	2.03 ^{a)}	-0.144
G	正庚醇	2.62 ^{a)}	0.708
H	正辛醇	3.00 ^{a)}	1.423
I	正壬醇	3.77 ^{a)}	2.113
J	正癸醇	4.00 ^{b)}	2.401
K	正十一醇	4.53 ^{b)}	2.676
L	正十二醇	5.06 ^{b)}	3.225
M	正十三醇	5.58 ^{b)} 4.65 ^{c)}	3.185
N	正十四醇	6.11 ^{b)} 3.90 ^{c)}	2.428
O	正十五醇	6.64 ^{b)} 2.83 ^{c)}	0.849

a) Kowwin v1.67 自带数据库中的实验值; b) ClogP v4.0 计算值;

c) 校正后的等效辛醇-水分配系数

由表 1 和图 2 可知, 烷基醇化合物的毒性存在如下变化趋势: 从甲醇到十二醇, 毒性随着碳数的增多而增大, 十二醇的毒性达到最大, 从十三醇开始毒性下降. 这是因为随着碳原子数的增多, 烷基醇的 logK_{ow} 增大, 亲脂性增强, 越易进入生物体细胞膜, 毒性增大. 但随着碳原子数进一步增加, 烷基醇的分子体积太大而难以进入生物体细胞膜通道, 因此毒性降低.

单调的线性关系不能拟合 log(1/EC₅₀) 与 logK_{ow} 之间的关系, 抛物线关系也常用来拟合高 logK_{ow} 化合物的毒性, 二次方程拟合得到

$$\log(1/EC_{50}) = -0.146 \log K_{ow}^2 + 1.645 \log K_{ow} - 2.249,$$

$$n=15, r_{adj}^2=0.891, SD=0.699, F=58.313, p<0.001. (4)$$

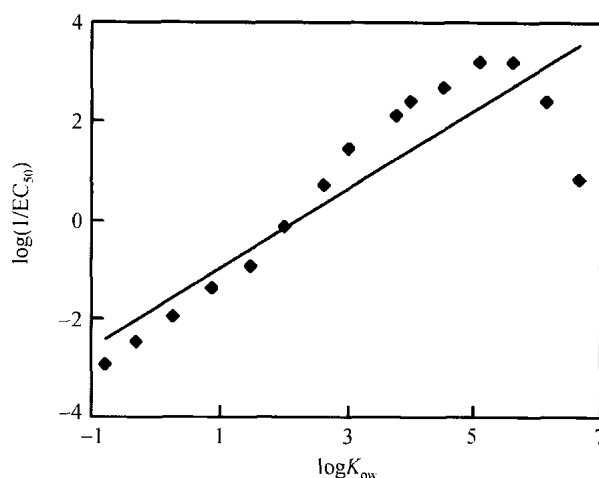


图 2 烷基醇 log(1/EC₅₀)对 logK_{ow} 的线性关系图

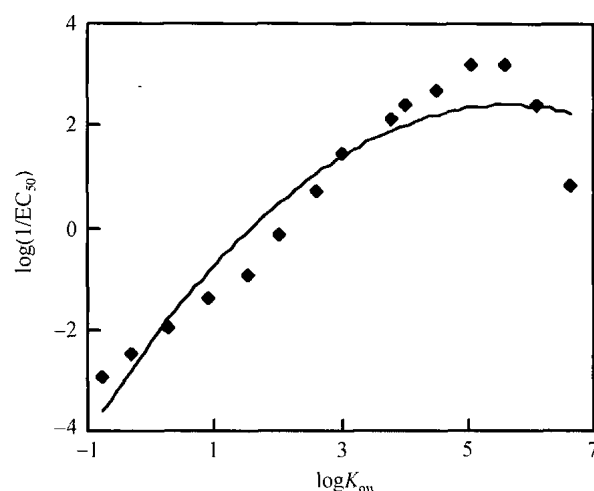


图 3 烷基醇 log(1/EC₅₀)对 logK_{ow} 的二次方关系图

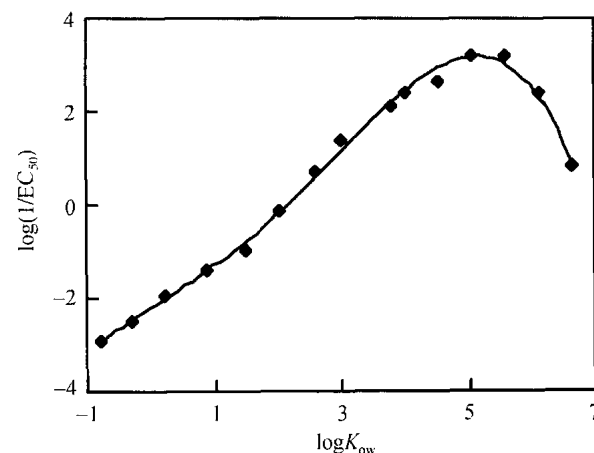


图 4 烷基醇 log(1/EC₅₀)对 logK_{ow} 的四次方关系图

由方程(4)和图 3 可知, 二次方程拟合效果有所改善, 但仍不太理想. 有研究者用多次方程来研究生

物富集系数 $\log BCF$ 与 $\log K_{ow}$ 的关系, 研究表明四次方程能很好地拟合它们之间的关系^[21,22]. 而麻醉性化合物的毒性由化合物的富集作用(BCF)决定, 可以忽略其他作用的影响, 因此可以用四次方程拟合毒性与 $\log K_{ow}$ 的关系:

$$\log(1/EC_{50}) = -0.0112 \log K_{ow}^4 + 0.0683 \log K_{ow}^3 - 0.0192 \log K_{ow}^2 + 0.865 \log K_{ow} - 2.204, \quad (5)$$

$$n=15, r_{adj}^2=0.996, SD=0.134, F=2508.573, p<0.001.$$

方程(5)的 r_{adj}^2 达到 0.996, 再由图 4 可见, $\log K_{ow}$ 的四次方程可以很好地拟合和预测烷基醇对发光菌的毒性, 表明烷基醇对发光菌的毒性几乎完全由它们的疏水性决定.

烷基醇毒性随着 $\log K_{ow}$ 的增大而先增大后降低, 不仅对于发光菌如此, 对于许多其他生物也存在类似的情况^[14,15]. 但是由于生物种类或毒性指标的不同, 烷基醇毒性随 $\log K_{ow}$ 变化的拐点的碳数可能不同, 拐点一般在 12~17 个碳之间^[15]. 本文对烷基醇就不同生物的毒性与 $\log K_{ow}$ 的关系进行了分析, 表明四次方曲线都能很好地拟合它们之间的关系, 见图 5, 拟合曲线的相关系数 r_{adj}^2 都在 0.99 左右.

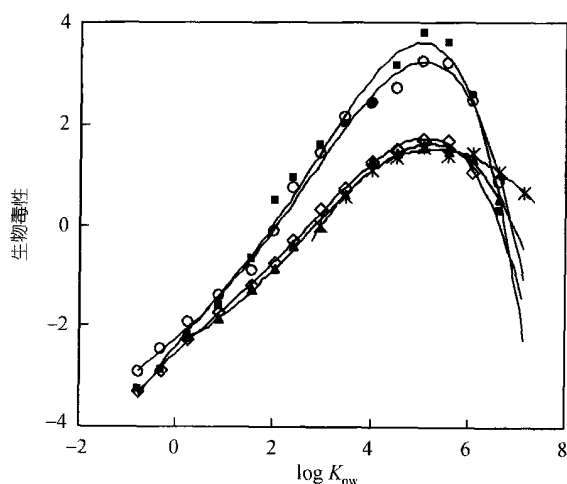


图 5 烷基醇的各种生物毒性与 $\log K_{ow}$ 的四次方关系图

对亚线粒体颗粒(SMP)的 $-\log EC_{50}$, 数据来自文献[14]; ■ 对费氏弧菌(*Vibrio fischeri*)的 $-\log EC_{50}$, 数据来自文献[14]; ▲ 对第一龄蚊幼虫的 $-\log LD_{50}$, 数据来自文献[15]; * 对 3~4 龄蚊幼虫的 $-\log LD_{50}$, 数据来自文献[15]; ○ 对发光菌(*Photobacterium phosphoreum*)的 $-\log EC_{50}$, 本研究

2.2 混合毒性

混合物的混合辛醇-水分配系数 $\log K_{ow(mix)}$ 及其

对发光菌的半数抑制浓度 $\log 1/EC_{50mix}$ 见表 2. 从 $\log 1/EC_{50mix}$ 对 $\log K_{ow(mix)}$ 的关系图(图 6)来看, 混合物的毒性也存在随着混合辛醇-水分配系数的增大而先增大后下降的趋势, 但其中有 6 个数据点偏离这一趋势. 这 6 个数据点所对应的混合物编号为 22, 23, 24, 28, 29, 30, 皆含有化合物 O. 此化合物的 $\log K_{ow}$ 很高, 对 $\log K_{ow(mix)}$ 的贡献很大, 而这六个数据点所对应的混合物的 $\log K_{ow(mix)}$ 较低, 还处于混合毒性随着 $\log K_{ow(mix)}$ 增大而增大的区域, 按照这一趋势, 化合物 O 对混合毒性的贡献很大; 但是实际上, 化合物 O 由于分子体积太大难以进入生物体, 因而对联合毒性实际贡献很小, 因此混合物的真实毒性比从 $\log K_{ow(mix)}$ 预测的结果偏低.

去除这六个离群数据点, 借鉴烷基醇化合物单一毒性 QSAR 方程(5), 对 Altenburger 提出的方程(2)进行四次方校正, 对其余 24 个数据点进行拟合(拟合曲线见图 6)得到

$$\log(1/EC_{50mix}) = -0.007 \log K_{ow(mix)}^4 + 0.0239 \log K_{ow(mix)}^3 + 0.108 \log K_{ow(mix)}^2 + 0.779 \log K_{ow(mix)} - 2.178, \quad (6)$$

$$n=24, r_{adj}^2=0.993, SD=0.157, F=3417.092, p<0.001.$$

由方程(6)和图 6 可见, 去除了离群的 6 个点, 混合物的联合毒性与混合辛醇-水分配系数呈显著的四次方关系. 但是这样的方程不能预测低 $\log K_{ow}$ 和高 $\log K_{ow}$ 化合物共存的混合物的联合毒性(即图 6 中离群的 6 个点).

根据方程(5)计算得到, $\log K_{ow}=5.138$ 时, 毒性最

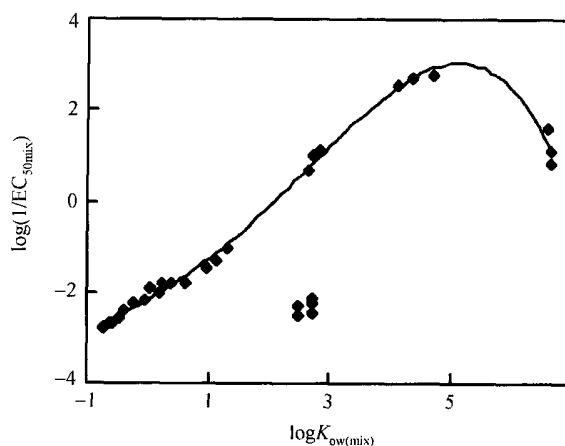


图 6 $\log(1/EC_{50mix})$ 对 $\log K_{ow(mix)}$ 的关系图

表 2 烷基醇混合物的混合辛醇-水分配系数及其联合毒性

编号	混合物组分	毒性单位比	logK _{ow(mix)}	log(1/EC _{50mix}) (mmol·L ⁻¹)		残差
				实验值	预测值 ^{a)}	
1	A:B	4:1	-0.71	-2.783	-3.040	-0.257
2		1:1	-0.59	-2.659	-2.913	-0.254
3		1:4	-0.45	-2.560	-2.745	-0.185
4	D:E	4:1	0.98	-1.435	-1.140	0.295
5		1:1	1.14	-1.318	-0.957	0.361
6		1:4	1.34	-1.022	-0.734	0.288
7	G:H	4:1	2.65	0.695	0.743	0.048
8		1:1	2.71	1.009	0.812	-0.197
9		1:4	2.83	1.106	0.945	-0.161
10	J:L	4:1	4.14	2.568	2.425	-0.143
11		1:1	4.37	2.749	2.690	-0.059
12		1:4	4.69	2.809	3.049	0.240
13	L:O	4:1	6.63	3.41 ^{b)}	1.617	-0.015
14		1:1	6.64	3.06 ^{b)}	1.123	0.088
15		1:4	6.64	2.90 ^{b)}	0.859	0.170
16	A:D:H	4:1:1	-0.62	-2.659	-2.942	-0.283
17		1:1:1	-0.36	-2.399	-2.643	-0.244
18		1:1:4	-0.24	-2.257	-2.514	-0.257
19	B:E:G:J	1:4:1:1	0.62	-1.766	-1.538	0.228
20		1:1:1:1	0.25	-1.803	-1.955	-0.152
21		1:1:4:1	0.41	-1.775	-1.776	-0.001
22	A:B:H:J:O	1:4:1:1:1	2.49	-0.35 ^{b)}	-2.488	-0.151
23		1:1:1:1:1	2.74	-0.39 ^{b)}	-2.473	-0.208
24		1:1:1:4:1	2.74	-0.29 ^{b)}	-2.126	-0.442
25	A:D:E:G:H:J:L	1:4:1:1:1:1:1	0.19	-2.031	-2.032	-0.001
26		1:1:1:1:1:1:1	-0.01	-2.188	-2.250	-0.062
27		1:1:1:1:1:4:1	0.05	-1.905	-2.186	-0.281
28	A:B:D:E:G:H:J:L:O	1:4:1:1:1:1:1:1:1	2.48	-0.13 ^{b)}	-2.316	-0.071
29		1:1:1:1:1:1:1:1:1	2.73	-0.03 ^{b)}	-2.221	-0.051
30		1:1:1:1:1:1:1:4:1	2.73	0.05 ^{b)}	-2.113	-0.075

a) 外部验证预测值, 即方程(8)预测值; b) 校正后的等效混合辛醇-水分配系数

大, 则称 5.138 为临界辛醇-水分配系数, logK_{ow} 大于此临界值的烷基醇或其组成的混合物需要进行分配系数校正, 计算其等效分配系数. 则 15 种烷基醇中, 单一化合物 M, N, O 需要校正, 按图 1 所示方法, 根据方程(5)和图 4 计算得到它们的等效辛醇-水分配系数, 见表 1. 再根据单一化合物等效辛醇-水分配系数和方程(1)得到需要校正的混合物的等效混合辛醇-水分配系数, 见表 2.

将单一化合物看成由一种化合物组成的特殊混合物, 用 15 个单一化合物和 30 个混合物组合的毒性对校正后的等效混合辛醇-水分配系数(不需要校正的混合物的等效混合辛醇-水分配系数采用原混合辛醇-水分配系数)进行回归分析, 得到

log(1/EC_{50mix}) = 1.094 log K_{ow(mix)等效} - 2.150, (7)

n=45, r_{adj}²=0.991, SD=0.195, F=4842.270, p<0.001.

由方程(7)和图 7 可见, 运用等效混合辛醇-水分配系数后, 用线性方程就能很好地拟合混合物的联合毒性, 混合物联合毒性由各单一组分的等效辛醇-

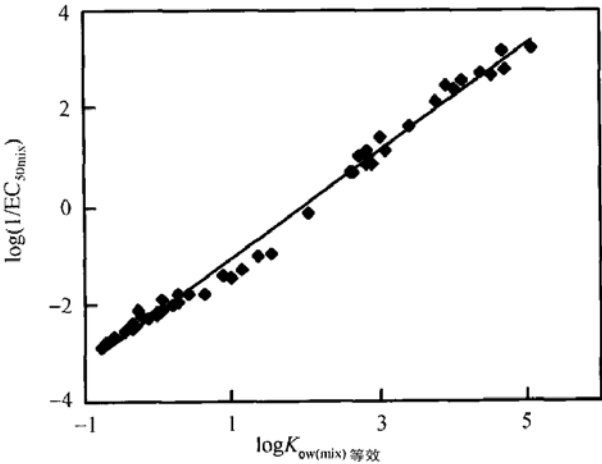


图 7 log(1/EC_{50mix})对 logK_{ow(mix)}等效的线性关系图

水分配系数及各组分在混合物中所占的摩尔分数决定。leave-one-out 交叉验证得到, $r_{100}^2=0.990$, 表明方程(7)有很好的预测性。再以 15 个单一化合物为训练组, 30 个混合物组合为预测组; 用训练组的 15 个单一化合物毒性与等效辛醇-水分配系数建立 QSAR 方程:

$$\log(1/EC_{50mix}) = 1.128 \log K_{ow等效} - 2.242, \quad (8)$$

$$n=15, r_{adj}^2=0.990, SD=0.214, F=1355.228, p<0.001.$$

用预测组对模型(8)进行外部验证, 得到 $r_{ext}^2=0.990$, 预测值和残差见表 2。可见, 预测值与实验值非常吻合。

内部交叉验证和外部验证均表明, 采用等效混合辛醇-水分配系数, 能够建立成功预测麻醉性化合物组成的混合物联合毒性的 QSAR 模型。无论是二元混合物, 还是多元混合物, 其联合毒性都可以很好地预测。

3 结论

烷基醇是麻醉性化合物, 从甲醇到十二醇, 烷基醇对发光菌的毒性随着碳数的增多而增大, 十二醇的毒性达到最大, 从十三醇开始毒性下降, 因此, 单调的线性关系不能拟合毒性 $\log(1/EC_{50})$ 与 $\log K_{ow}$ 之间的关系, $\log(1/EC_{50})$ 与 $\log K_{ow}$ 的关系可以用四次方程很好地拟合。烷基醇对发光菌的毒性几乎完全由它们的疏水性决定。

对于含强疏水性化合物的混合物的联合毒性, 对辛醇-水分配系数进行校正, 引入等效辛醇-水分配系数, 建立联合毒性与等效混合辛醇-水分配系数的线性相关模型, 模型预测性很好。麻醉性化合物组成的混合物的联合毒性由各单一成分的等效辛醇-水分配系数及各成分在混合物中所占的摩尔分数决定。

本研究仅对麻醉性化合物烷基醇的急性单一毒性和混合毒性进行了研究, 对于慢性毒性是否存在类似的结论还有待于进一步研究。

致谢 本工作为国家重点基础研究发展计划(批准号: 2003CB415007)和国家高技术研究发展计划青年基金(批准号: 2004AA649140)资助项目。

参 考 文 献

- Backhaus T, Scholze M, Grimme L H. The single substance and mixture toxicity of quinolones to the bioluminescent bacterium *Vibrio fischeri*. *Aquat Toxicol*, 2000, 49: 49—61
- Altenburger R, Backhaus T, Boedeker W. Predictability of the toxicity of multiple chemical mixtures to *Vibrio fischeri*: mixtures composed of similarly acting chemicals. *Environ Toxicol Chem*, 2000, 19: 2341—2347

- Faust M, Altenburger R, Backhaus T. Predicting the joint algal toxicity of multi-component s-triazine mixtures at low-effect concentrations of individual toxicants. *Aquat Toxicol*, 2001, 21: 13—32
- Nirmalakhandan N, Arulgendran V, Mohsin M, et al. Toxicity of mixture of organic chemicals to microorganisms. *Water Res*, 1994, 28: 543—551
- Nirmalakhandan N, Xu S, Trevizo C, et al. Additivity in microbial toxicity of nonuniform mixtures of organic chemicals. *Ecotoxicol Environ Saf*, 1997, 37: 97—102
- Xu S, Nirmalakhandan N. Use of QSAR models in predicting joint effects in multi-component mixtures of organic chemicals. *Water Res*, 1998, 32: 2391—2399
- Huang H, Wang X D, Shao Y, et al. QSAR for prediction of joint toxicity of substituted phenols to tadpoles (*Rana japonica*). *Bull Environ Contam Toxicol*, 2003, 71: 1124—1130
- Lin Z F, Yu H X, Wei D B, et al. Prediction of mixture toxicity with its total hydrophobicity. *Chemosphere*, 2002, 46: 305—310
- Lin Z F, Shi P, Gao S X, et al. Use of partition coefficients to predict mixture toxicity. *Water Res*, 2003, 37: 2223—2227
- Lin Z F, Zhong P, Yin K D, et al. Quantification of joint effect for hydrogen bond and development of QSARs for predicting mixture toxicity. *Chemosphere*, 2003, 52: 1199—1208
- Lin Z F, Zhong P, Niu X J, et al. A simple hydrophobicity-based approach to predict the toxicity of unknown organic micropollutant mixtures in marine water. *Mar Pollu Bull*, 2005, 50: 617—623
- Hatipoğlu A, Çınar Z. A QSAR study on the kinetics of the reactions of aliphatic alcohols with the photogenerated hydroxyl radicals. *J Mol Struct (Theochem)*, 2003, 631: 189—207
- Schultz T W, Arnold L M, Teresa S W, et al. Relationships of quantitative-activity for normal aliphatic alcohols. *Ecotoxicol Environ Saf*, 1990, 19: 243—253
- Gustavson K E, Svebsson A, Harkin J M. Comparison of toxicities and mechanism of action of n-alkanols in the submitochondrial particle and the *Vibrio fischeri* bioluminescence (Microtox®) bioassay. *Environ Toxicol Chem*, 1998, 17: 1917—1921
- Hammond D G, Kubo I. Structure-activity relationship of alkanols as mosquito larvicides with novel findings regarding their mode of action. *Bioorg Med Chem*, 1999, 7: 271—278
- Kabelitz N, Santos P M, Heipieper H J. Effect of aliphatic alcohols on growth and degree of saturation of membrane lipids in acinetobacter calcoaceticus. *FEMS Microbiol Letters*, 2003, 220: 223—227
- 南京大学环境生物教研室. 环境生物学实验技术与方法. 南京: 南京大学出版社, 1989. 145
- Altenburger R, Nendza M, Schüürmann G. Mixture toxicity and its modeling by quantitative structure-activity relationship. *Environ Toxicol Chem*, 2000, 19: 2341—2347
- Donato M M, Jurado A S, Autunes-Madeira V M C. Membrane lipid composition of bacillus stearothermophilus as affected by lipophilic environmental pollutants: an approach to membrane toxicity assessment. *Arch Environ Contam Toxicol*, 2000, 39: 145—153
- Franks N B, Lieb W R. Mechanisms of general anesthesia. *Environ Health Perspect*, 1990, 87: 219—226
- Connell D W, Hawker D W. Use of polynomial expressions to describe the bioconcentration of hydrophobic chemicals in fish. *Ecotoxicol Environ Saf*, 1988, 16: 242—257
- Carlsen L, Walker J D. QSARs for prioritizing PBT substances to promote pollution prevention. *QSAR Comb Sci*, 2003, 22: 49—57

(2006-03-10 收稿, 2006-06-12 接受)