

QSAR/QSPR 在 POPs 归趋与风险评价中的应用^{*}

王 斌 余 刚^{**} 黄 俊 胡洪营

(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)

摘 要 持久性有机污染物(POPs)是目前备受国际社会关注的高危害性有机污染物,对它们的环境归趋分析和风险评价需要获得大量可靠的性质数据和毒性数据,而定量结构活性/性质相关(QSAR/QSPR)方法为快速有效地获得这些数据提供了可能性。QSAR/QSPR 模型已在预测 POPs 的生物活性/性质,补充缺失的基础数据及探求 POPs 的环境过程机制和生态效应机理等方面得到了广泛应用。近年来其在新 POPs 物质的筛选、归趋模拟以及风险评价等方面有着更进一步的应用或潜在应用前景。本文介绍了 QSAR/QSPR 在 POPs 性质和生物活性预测中的基本应用及其在 POPs 归趋和风险评价中的扩展应用,并对 QSAR/QSPR 在 POPs 领域的应用前景进行了展望。

关键词 定量结构活性/性质相关 持久性有机污染物 归趋 风险评价

中图分类号: X131 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-281X(2007)10-1612-08

Application of QSAR/QSPR in Fate Evaluation and Risk Assessment of POPs

Wang Bin Yu Gang^{**} Huang Jun Hu Hongying

(Department of Environmental Science and Engineering, POPs Research Center,
Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Abstract Persistent organic pollutants (POPs) are very hazardous organic pollutants that have caused much attention all over the world. The fate evaluation and risk assessment of POPs need a great deal of reliable property data and toxicity data. Quantitative structure-activity/property relationship (QSAR/QSPR) can make it possible to acquire these data efficiently. QSAR/QSPR models have been widely used to predict the biological activities/properties of POPs and fill the missing data, and to explain the principle of environmental process and mechanism of ecological effects. In recent years, QSAR/QSPR models have also been further used to screen new POPs substances, model the fate of POPs and perform risk assessment caused by POPs. In this paper, the basic application of QSAR/QSPR in the prediction of properties and biological activities of POPs is reviewed. The advanced application of QSAR/QSPR in the fate evaluation and risk assessment of POPs is also presented, and the prospect of QSAR/QSPR research in the field of POPs is proposed.

Key words quantitative structure-activity/property relationship (QSAR/QSPR); persistent organic pollutants (POPs); fate; risk assessment

1 引言

持久性有机污染物(POPs)是指具有长期残留性、生物累积性、半挥发性和高毒性,并且能够通过

各种环境介质(大气、水、生物体等)进行长距离迁移,对人类健康和生态环境具有严重危害的天然或人工合成的有机污染物^[1]。目前,POPs 已经广泛存在于世界各地,由于 POPs 的特殊性质和危害,联合

收稿:2006年12月,收修改稿:2007年2月

* 国家重点基础研究发展规划(973)项目(No. 2003CB415007)资助

** 通讯联系人 e-mail: ygd@tsinghua.edu.cn

国环境规划署 (UNEP) 称 POPs 是“世界面临的最大的环境挑战之一”^[2]。

1997 年, UNEP 提出了需要采取国际行动的首批 12 类 POPs, 包括艾氏剂、狄氏剂、异狄氏剂、滴滴涕 (DDT)、氯丹、六氯苯、灭蚁灵、毒杀芬、七氯、多氯联苯 (PCBs)、多氯代二苯并二噁英 (PCDDs) 和多氯代二苯并呋喃 (PCDFs)。2001 年, 127 个国家签署了《关于持久性有机污染物的斯德哥尔摩公约》, 该公约要求各缔约国统一行动, 控制并消除对人类健康和生态环境危害严重的 12 类 POPs^[1]。而属于 POPs 范畴的污染物远不止这 12 类物质, 如多环芳烃 (PAHs)、多溴联苯 (PBBs)、多溴联苯醚 (PBDEs)、多氯联苯醚 (PCDEs)、多氯代萘 (PCNs)、全氟辛烷磺酰基化合物 (PFOS) 等。学术界和一些非政府组织仍在进行新 POPs 的筛选和提议。

鉴于 POPs 无所不在且危害巨大, 对 POPs 进行环境归趋研究和生态风险评价势在必行, 这就要求必须了解其分子性质、环境行为特征和生物活性。在新 POPs 筛选过程中需要知道尚未被确定为 POPs 的可疑有机物分子性质、环境行为特征和生物活性。这就需要对大量已确定的 POPs 和未被确定为 POPs 的可疑化学品进行理化性质和生物活性试验, 了解它们在环境中的迁移转化规律和生态危害。但是, 这从人力、物力、财力上都是难以实施的, 定量结构活性/性质相关 (QSAR/QSPR) 方法提供了解决这一难题的途径。

2 QSAR/QSPR 研究进展

QSAR/QSPR 研究是通过建立化合物分子结构参数与生物活性/性质的关系, 达到预测化合物活性/性质的目的。QSAR/QSPR 最初作为药物设计研究的一个分支领域, 是为了适应合理设计某种生物活性分子的需要而发展起来的。20 世纪 70 年代, 由于大量的化学品排放到环境中, QSAR/QSPR 开始对环境领域得到广泛应用。近年来随着计算机技术的飞速发展, 关于 QSAR/QSPR 的研究也越来越广泛和成熟, 已经在环境研究领域显示出广阔的应用前景。

2.1 QSAR/QSPR 研究的发展历史

QSAR/QSPR 研究可以追溯到 19 世纪末, Meyer^[3]和 Overton^[4]指出脂肪-水分配系数能够用来解释简单有机化合物的麻醉性毒性。这段时期, 人们普遍将化合物的生物效应与它们的理化性质 (如溶解度、表面张力、分配系数等) 联系起来, 但这些都仅属于结构活性相关 (SAR) 的范畴。20 世纪 30 年

代, Hammett^[5]提出的电性效应参数 (σ) 使 SAR 的研究得到进步; 50 年代, Taft^[6]在继承 Hammett 思想的基础上提出了取代基立体参数 (E_s), 为 SAR 向 QSAR 质的飞跃奠定了基础。

20 世纪 60 年代, Hansch 和 Fujita^[7,8]、Free 和 Wilson^[9]应用统计学方法并借助计算机技术建立了真正意义上的 QSAR 表达式 (Hansch-Fujita 模型与 Free-Wilson 模型)。QSAR/QSPR 的研究与应用开始迅速发展, 此后 40 多年来相继出现了许多新方法。理论化学与计算机技术的发展为 QSAR/QSPR 研究提供了有利条件, 而世界范围的可持续发展战略又对 QSAR/QSPR 研究提出了新的要求。特别是人工智能技术和分子图形技术的飞速发展, 加快了人工神经网络和遗传算法在 QSAR/QSPR 中的应用, 并使 QSAR/QSPR 由二维发展到三维 (3D-QSAR/QSPR) 和多维分析 (MD-QSAR/QSPR)^[10]。

QSAR/QSPR 研究经历了从描述性向推理性、从定性向定量、从宏观状态向微观结构方向的发展。目前已呈现出综合性、理论性、智能化、程序化及实用化等特点。可以预见, QSAR/QSPR 将在不断地尝试、讨论、修正与筛选中得到更大的发展与更广泛的应用。

2.2 QSAR/QSPR 研究方法的发展

QSAR/QSPR 研究的核心仍然是方法学问题, 其中包括化合物结构的描述方法、理论模型的推导方法、函数关系的建立方法等。不论这些方法形式如何多样, 他们都要满足共同的前提。

(1) 假定化合物的结构和生物活性/性质之间存在一定的关系, 即: 结构 S 与活性/性质 (A/P) 之间存在函数关系 $A/P = f(S)$;

(2) 根据已知化合物的结构-活性/性质数据建立的函数关系 $A/P = f(S)$ 可以外推至新的化合物;

(3) 化合物的结构可用适当的结构描述符表示。

在构建 QSAR/QSPR 模型的研究中, 分子结构描述符的获取和筛选占据重要的位置。具有明晰理化意义的分子结构描述符用于定量描述有机污染物的理化性质和生物活性, 有助于解释和揭示污染物的生物活性作用机制以及污染物在环境中的迁移、转化规律。在 QSAR/QSPR 模型中常用的分子结构描述符包括: 理化经验描述符、电子效应及立体效应描述符、溶剂化效应描述符、拓扑指数描述符以及量子化学描述符等。理化经验描述符通常需要通过实验获得, 耗时且昂贵, 因此基于理论计算的结构描述符越来越受到重视, 特别是理化意义清晰的量子化学

参数。随着计算机计算速度的快速提高,基于高精度的从头计算的量化参数也正在逐渐取代半经验的 MOPAC 量化参数,并得到更广泛的应用^[11,12]。

在模型构建方法方面,自 Hansch 于 20 世纪 60 年代构建了定量的线性自由能模型形成 QSAR 学科以来,经过众多研究者的努力,目前已经有多种 QSAR/QSPR 建模方法,如:(1)传统的多元统计模型;(2)神经网络模型和遗传算法模型;(3)推理模型(即专家系统模型);(4)新近发展起来的 3D-QSAR/QSPR 和 MD-QSAR/QSPR。新方法的出现大大提高了 QSAR/QSPR 模型的预测能力和机理解释能力,促进了在环境领域中以下两方面的应用。

(1)根据 QSAR/QSPR 的结果和模型,对未知化合物的环境行为和生态毒性进行预测、评价和筛选,为进一步的风险评价提供基础数据;

(2)根据 QSAR/QSPR 研究的结果,结合化学和生物学知识,探求污染物与环境的相互作用规律以及对生物体的毒性作用机理,从而为发展污染物的控制和阻断技术以及风险削减技术提供理论指导。

3 QSAR/QSPR 在 POPs 性质和生物活性预测中的基本应用

POPs 的环境性质参数决定了它们在环境中的归趋,这些环境性质参数包括:水溶性,蒸气压,空气、土壤和水等各介质之间的分配系数,在各介质中的降解速率,半衰期等。这些参数有助于 POPs 环境行为及其归趋的预测;而 POPs 对人体和生物的危害性使研究者更加重视它们的生物活性。研究者们努力建立多种 QSAR/QSPR 模型来预测和解释 POPs 的环境分配行为、降解性能和生物活性。

3.1 POPs 分配行为预测

辛醇/水分配系数 $\log K_{OW}$ 、辛醇/空气分配系数 $\log K_{OA}$ 、水/空气分配系数 $\log K_{AW}$ 是 POPs 的 3 个非常重要的参数,它们之间的关系见图 1,其中 S_i 是 POPs 在介质 i 中的溶解度。它们决定了 POPs 在特定环境介质中的分配行为,是研究 POPs 在环境中相间迁移的最基础的性质参数。

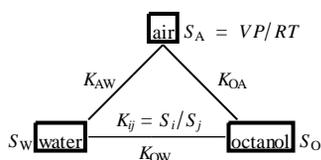


图 1 $\log K_{OW}$ 、 $\log K_{OA}$ 、 $\log K_{AW}$ 之间的关系

Fig. 1 The relationship among $\log K_{OW}$, $\log K_{OA}$ and $\log K_{AW}$

3.1.1 辛醇/水分配系数预测

辛醇/水分配系数 $\log K_{OW}$ 是表示 POPs 亲脂疏水性的一个非常重要的参数,一直是 QSPR 研究的重点。邹建卫等^[13]运用多元线性回归方法建立了 141 个 PCBs 的 $\log K_{OW}$ 与密度泛函理论计算获得的量化参数的 QSPR 模型。Chen 等运用偏最小二乘法 (PLS) 建立了 PCDD/Fs^[14] 和 PCBs^[15] 的 $\log K_{OW}$ 与 MOPAC 的 PM3 算法计算得到的量化参数的 QSPR 模型,得出分子间扩散作用和分子体积是影响 PCDD/Fs 的 $\log K_{OW}$ 的主要因素。Wang 等^[16]运用分子全息技术,建立了 PCBs 的 $\log K_{OW}$ 的 QSPR 模型,预测了缺失 $\log K_{OW}$ 值。Yang 等^[17]建立了 PCDEs 的 $\log K_{OW}$ 的量化参数 QSPR 模型,得到分子生成热 (HOF)、分子极化率 (χ) 和分子量 (M_w) 是 PCDEs 的 $\log K_{OW}$ 的主要影响因素。 $\log K_{OW}$ 不仅是 QSPR 研究的重点目标,其本身还经常作为分子描述符用于预测 POPs 的其它性质或生物活性的 QSAR/QSPR 模型中。

3.1.2 辛醇/空气分配系数预测

空气是 POPs 长距离迁移的最重要载体,对 $\log K_{OA}$ 的研究有助于弄清 POPs 在空气相中的分布和归趋。Chen 等^[18]用 PM3 方法计算获得 PCNs、氯苯和 DDT 的 12 种量子化学描述符,利用偏最小二乘分析,建立了这些化合物的 $\log K_{OA}$ 的定量预测模型,用交叉验证方法分析了模型的预测性,交叉验证系数 Q_{cum}^2 为 0.973,说明模型具有很好的预测性。

$\log K_{OA}$ 具有温度依附性,Chen 等^[19]考虑到这一因素,发展了温度依赖性的 QSPR 模型:

$$\log K_{OA} = a + c_0/T + c_1 \ln T + c_2 T + c_3 T^2 + c_4 T^3 + c_5 T^4 + c_6 S_1/T + c_7 S_2/T + c_8 S_3/T + \dots \quad (1)$$

或:

$$\log K_{OA} = a + c_0/T + c_1 \ln T + c_2 T + c_3 T^2 + c_4 T^3 + c_5 T^4 + c_6 S_1 + c_7 S_2 + c_8 S_3 + \dots \quad (2)$$

这里, T 为温度, $c_0, c_1, c_2, c_3, \dots$ 为回归拟合系数, S_1, S_2, S_3, \dots 为各种分子结构描述符,模型 (1) 使用温度校正过的分子结构描述符,模型 (2) 中直接使用描述符,不需要温度校正。类似的温度依赖性 QSPR 模型也适用于预测其他具有温度依赖性的性质,如 PCDD/Fs 在不同温度下的蒸气压的 QSPR 模型^[20]。

3.1.3 土壤/沉积物吸附系数预测

土壤和沉积物通常是 POPs 最重要的汇,因此有

机碳标准化的土壤/沉积物吸附系数 $\log K_{oc}$ 的研究在 POPs 归趋研究中非常重要。POPs 的疏水性通常很强,具有很高的 $\log K_{ow}$ 值;对于 $\log K_{ow}$ 大于 5 的 POPs, $\log K_{ow}$ 不能很好地拟合它们的 $\log K_{oc}$ 。Baker 等^[21] 用分子连接性指数建立了 18 种 POPs 的 $\log K_{oc}$ 的 QSPR 模型,模型预测性良好,并且揭示了分子体积和形状是 POPs 土壤吸附过程的主要影响因素,表明 POPs 与土壤有机质的疏水作用决定了 POPs 的土壤吸附过程。Uddameri 等^[22] 采用 $\log K_{ow}$ 和分子连接性指数 (MCI) 为分子结构描述符,用模糊回归法预测了 POPs 的 $\log K_{oc}$,模型效果优于多元线性回归的结果。

3.1.4 生物富集系数预测

POPs 具有很强的生物富集能力,即使环境中 POPs 的浓度处于痕量级的范围,较高营养层的生物体内仍然可能富集很高浓度的 POPs 物质,严重威胁了生物和生态系统的安全。一般认为生物富集系数 $\log BCF$ 与 $\log K_{ow}$ 呈线性关系(式 3)。

$$\log BCF = a \log K_{ow} + b \quad (3)$$

对于强疏水性物质, $\log BCF$ 随 $\log K_{ow}$ 增大反而降低,呈抛物线关系:

$$\log BCF = a \log K_{ow}^2 + b \log K_{ow} + c \quad (4)$$

$\log BCF$ 与 $\log K_{ow}$ 甚至呈多次方关系^[23,24] 或其他特殊的非线性关系^[25]。因此,用 $\log K_{ow}$ 拟合疏水性强的 POPs 的 $\log BCF$ 非常复杂。

Khadikar 等^[26] 用 PI 指数建立了多卤代联苯的 $\log BCF$ 的 QSPR 方程,与 Wiener 指数和 Szeged 指数的预测能力进行了比较,并且分析了 $\log BCF$ 与亲脂性参数 $\log K_{ow}$ 的关系,发现这些拓扑指数预测 $\log BCF$ 的能力比 $\log K_{ow}$ 要好。

胡海瑛等分别运用片段常数法^[27] 和分子连接性指数法^[28] 建立了 40 个 PCBs 鱼体 $\log BCF$ 实验值的 QSPR 估算模型。比较发现:对于单一类别化合物,分子连接性指数模型比片段常数模型更精确,对分子整体结构特征的描述效率更高;但片段常数模型具有物理意义明确、变量选择及模型调整灵活的优点。

3.2 POPs 降解特性预测

POPs 在环境中降解缓慢,残留时间长。POPs 的降解特性直接影响到 POPs 的持久性和长距离迁移潜力。对其降解特性的预测有助于了解 POPs 的环境行为,为 POPs 控制和消除技术的发展提供理论基础。

3.2.1 降解速率预测

研究者们正努力发展多种高效快速的方法来降解环境中的 POPs。光降解是 POPs 在环境中消除的一个重要途径,大量相关研究已经展开。Chen 等^[29] 建立了 PAHs 的假一级直接光降解速率的 QSPR 模型,得出前线分子轨道能(包括分子的最高占据分子轨道能 E_{HOMO} 和最低未占据轨道能 E_{LUMO})对光降解速率有重要影响,光降解速率常数的对数是 $E_{LUMO} - E_{HOMO}$ 的抛物线函数。Chen 等^[30] 还建立了月桂樱桃角质蜡层中 PCDD/Fs 在汞灯和太阳光照射下的一级光降解速率的 QSPR 模型,表明 PCDD/Fs 光降解速率随着氯化度的增大而增大。Niu 等^[31] 建立了甲醇/水体系(8/2)和纯甲醇体系中 PBDEs 的紫外光降解速率的 QSPR 模型。研究表明,不同体系中光降解产率 QSPR 模型中光降解速率受不同的分子描述符控制,表明 PBDEs 存在的环境介质对光降解有着显著的影响。

对于 POPs 生物降解速率的 QSPR 研究目前开展得相对较少。如邹建卫等^[13] 建立的 PCBs 生物降解速率的 QSPR 模型,预测值和实测值存在着一定的偏差,可能是由于影响生物降解速率的因素非常复杂,采用线性模型未必十分合理。

3.2.2 光解量子产率预测

量子产率是描述有机污染物光解反应的重要参数。测定量子产率需要测定体系吸收的光子数。由于实验测定 POPs 的量子产率比较麻烦,因此,POPs 光解量子产率 QSPR 的研究就显得尤为必要。Chen 等^[32,33] 应用 PM3 算法计算得到 PCDDs 的量化参数,应用偏最小二乘法建立了可以用来预测 PCDDs 在水-乙腈体系中的直接光解量子产率的 QSPR 模型。模型结果表明,氯原子取代数目、氯原子的最大负电荷、偶极矩、 E_{HOMO} 和 E_{LUMO} 对 PCDDs 的直接光解量子产率均有重要影响。氯原子取代数目、偶极矩和氯原子的最大负电荷的增大将导致光解量子产率的减少, E_{LUMO} 、 E_{HOMO} 和 $E_{LUMO} - E_{HOMO}$ 的升高则导致光解量子产率增大。

Chen 等^[34] 用相同的方法研究了 PAHs 光解量子产率的 QSPR 模型。表明分子极化率(ρ)、分子量(M_w)、生产热(HOF)越大,光解量子产率越小, E_{LUMO} 增大、 E_{HOMO} 减小和 $E_{LUMO} - E_{HOMO}$ 的升高都能导致光解量子产率增大。

3.2.3 半衰期预测

半衰期 $t_{1/2}$ 是 POPs 在环境中降解转化快慢的重

要指标,也是表示 POPs 持久性和远距离迁移能力的常用指标。Chen 等^[35]用最小二乘法建立了 11 种 PAHs 的直接光解半衰期 $t_{1/2}$ 的量化参数 QSPR 模型,并对其他一些没有相关数据报道的 PAHs 的直接光解半衰期进行了预测。Gramatica 等^[36]以 12 种 UNEP 规定的 POPs 和另外 48 种可能的 POPs 为对象,研究了它们在大气中的半衰期 $t_{1/2}$,在 QSPR 模型回归过程中,用遗传算法选择的各种不同的描述符(原子和碎片数、拓扑指数和 WHIM 描述符)建立模型,估算了 POPs 在大气中降解的半衰期,结果显示模型具有很好的预测性。

3.3 生物活性预测

QSAR 常被用来鉴定 POPs 的芳烃受体配合能力(AhR),可以评价同类化合物的毒性以及对其他类型化合物的相对毒性^[37]。Tysklind 等^[38]用 37 个理化描述符建立了 87 个四氯代到十氯代 PCDFs 的 QSAR 模型,预测的 TEFs 表明很多 PCDFs 都是芳烃受体诱导剂。其他研究者^[39,40]也通过 QSAR 模型证明构象、亲脂性、氢键结合能力以及电负性是多种类二噁英类化合物活性的重要影响因素。

易忠胜等^[41]采用分子电性距离矢量(MEDV)及其二次项表征 PCDFs、PCDDs、PCBs 3 类 POPs 的分子结构,结合基于估计均方差的统计量 S_p 的修正变量选择(MVSSp)方法选择适当的分子描述符,建立了 3 类 POPs 分别对芳烃受体配合能力(AhR),芳香羟化酶(AHH),7-乙氧基异吩唑酮-脱乙酰基酶(EROD)诱导作用的 QSAR 模型。结果表明,这种方法选择的描述子组合建立的模型具有较高的留一法(LOO)交互检验相关系数 q^2 和模型相关系数 R^2 。

Wang 等分别应用 3D-QSAR (CoMFA, CoMSIA 法)^[42]和启发式算法^[43]对 18 种 PBDEs 的芳烃受体配合能力(AhR)建立了 QSAR 模型,取得了很好的效果,并且用建立的模型预测了一些数据缺失的 PBDEs 的芳烃受体配合能力。

近年来,研究者们还开发了一些直接由分子结构计算毒性的 QSAR 软件^[44],如 ECOSAR、TOPKAT、MCASE 和 OASIS 等,但很多软件是基于毒性与 $\log K_{ow}$ 呈线性相关的原理,并不适用于具有很高 $\log K_{ow}$ 值的 POPs 化合物。

4 QSAR/QSPR 模型在 POPs 归趋和风险评价中的扩展应用

QSAR/QSPR 模型除了在 POPs 性质和生物活性预测中的基本应用外,近年来也在新 POPs 物质的筛

选、归趋模拟、毒性评价以及风险评价方面有着更进一步的应用或潜在应用前景。

4.1 基于 QSPR 的多介质环境模型

加拿大 Trent 大学的 Mackay 提出的多介质逸度模型可用于 POPs 的归趋分析、持久性和长距离迁移性的计算,在新 POPs 的筛选、危害评估和风险评价中有着广泛的应用。Breivik 等^[45]用多参数线性自由能相关(PP-LFER)方法来建立化合物在环境中各相之间的平衡分配与结构参数之间的 QSPR 模型,直接将基于 PP-LFER 的 QSPR 模型耦合在三级(level 3)逸度模型之中,用于计算逸度模型所需的各种化合物性质数据,建立了基于 PP-LFER 的三级逸度模型。另外,美国国家环保署(US EPA)与美国 SRC (Syracuse Research Corporation)公司联合开发的 EPI 软件包主要运用各种 QSAR/QSPR 模型进行有机污染物各种迁移转化性质及毒性的计算,其中耦合集成了三级逸度模型,可以直接应用 EPI 中各种性质参数的 QSPR 模型计算值作为输入值,进行逸度模型计算。

4.2 水生和陆生食物网 POPs 生物累积分析

Arnot 等^[46]在水生食物网分析的基础上,以较高营养层的鱼体为研究对象,提出了估算鱼体水生食物网累积的 BAF(生物累积系数)-QSPR 和 BCF-QSPR 模型,并以 PAHs 为例进行了模型参数校正。得到 $\log BAF$ 、 $\log BCF$ 与 $\log K_{ow}$ 呈抛物线关系。模型除了考虑到化合物的结构性参数,还考虑到化合物在鱼体内的摄入和排出,比仅基于化合物结构的 QSPR 模型更具准确性和普适性。Gobas 等^[47]以北极狼为例,研究了陆地食物网内 POPs 累积的 QSPR 模型,与水生食物网中的 POPs 累积的 QSPR 模型不同,陆生生物 POPs 累积 QSPR 模型不仅要考虑辛醇/水分配系数 $\log K_{ow}$,还要考虑辛醇/空气分配系数 $\log K_{oa}$ 。研究得到一些新的发现:(1)一般认为高 $\log K_{ow}$ 化合物才具有生物累积性,但是高 $\log K_{oa}$ 和低 $\log K_{ow}$ 的化合物具有陆生生物累积性;(2)一般认为疏水性极强的化合物 ($\log K_{ow} > 8.5$) 不具有生物累积性,但是它们能够在陆生生物中累积;(3)陆生生物食物链生物放大因子(BMF)远大于相应化合物的水生生物食物链的 BMF。

4.3 POPs 物质的筛选

随着工业与社会经济的快速发展,大量化合物被合成、生产和使用。在美国化学文摘中登记的化合物(包括无机与有机化合物)已经达到 3 000 多万

种,并且每年以近 300 万种的速度增加^[48]。因此, POPs 的名录也需要不断地更新,发展快速有效的新 POPs 物质筛选方法显得尤其重要, QSAR/QSPR 方法为 POPs 的筛选提供了一个有力的工具。Gramatica 等^[36]结合 QSPR 和主成分分析 (PCA) 方法,以 12 种 UNEP 规定的 POPs 和另外 48 种可能的 POPs 为研究对象,发展了大气持久性指数和长距离迁移性指数,可用于新 POPs 物质的初步筛选。黄俊等^[49]按照《关于持久性有机污染物的斯德哥尔摩公约》中 POPs 的确定标准,借鉴荷兰建设规划和环境部开发的具有持久性和生物累积性的有毒化学物质 (PBTs) 筛选流程,利用基于 QSAR/QSPR 的计算机辅助工具 EPI 对《中国现有化学物质名录》最新版中收录的所有 26 707 种化学物质进行了初步筛选,最后得到 111 种 POPs 嫌疑物质。对结果的深入讨论表明基于 QSAR/QSPR 的计算机辅助工具用于 POPs 初步筛选是可行的。

4.4 综合毒性评价

真实环境的生态风险评价应该关注环境中共存的多种污染物对环境中共存的多种生物体的效应。因此,基于多种生物体效应的综合毒性更应该受到化学品风险评价和管理的关注。Papa 等^[50]和王斌等^[51]结合 QSAR 和 PCA 方法,分别建立了酯类化合物和硝基芳烃的综合毒性因子 (ITI) 计算方法,并且得到直接由化合物结构参数估算 ITI 的 QSAR 模型,评价了这些化合物综合毒性的相对大小。虽然这些研究评价的物质并不是 POPs 物质,但是这种综合毒性评价方法仍然适用于 POPs 的评价。在新 POPs 的筛选中建议应用更合理的综合毒性指标,而不是现在常用的单一物种毒性。

4.5 联合毒性预测

对于混合物联合毒性的定量化研究,人们期望建立混合物的化学结构参数和毒性效应的定量关系,从而实现由混合物结构参数推测联合毒性的目的。因此, Nirmalakhandan 等^[52,53]提出的应用单一化合物的 QSAR 预测混合物毒性效应的模型还不是理想的混合物联合毒性 QSAR 模型。

根据 Altenburger 等^[54]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 $\log K_{OW(mix)}$ 可以表示为式 5。

$$\log K_{OW(mix)} = \log \left\{ \sum_{i=1}^n x_i (K_{OW})_i \right\} \quad (5)$$

其中, n 是混合物中化合物的成分数, 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。对于同类型的非极性麻醉性化合物组成的混合物, Altenburger 等^[54]提出了混合物毒性与混合辛醇/水分配系数之间关系的 QSAR 模型 (式 6)。

$$\log(1/EC_{50mix}) = a \log K_{OW(mix)} + b \quad (6)$$

Lin 等对有机化合物的联合毒性的 QSAR 模型做了进一步研究,将表征脂溶性大小的混合有机污染物分配系数 (K_{MD}) ^[55-57],表示混合体系总氢键效应的 A^{MH} (Lewis 酸性)、 B^{MH} (Lewis 碱性) 等参数^[58]引入到混合毒性 EC_{50mix} 的 QSAR 模型中,得到了预测效果很好的 QSAR 模型。Wang 等^[59]针对现有 QSAR 方法在强疏水性有机物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,为了预测含强疏水性有机物的混合物联合毒性,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 QSAR 模型。这些研究对强疏水性的 POPs 的联合毒性研究和预测具有一定的借鉴性,有助于环境中共存的多种 POPs 的联合风险评价。

4.6 风险评价中的不确定性分析

评价污染场地的人体健康风险和生态风险通常需要用模型来评价污染物的归趋、暴露和毒性效应。这些模型需要输入被评价的化合物的许多物理化学性质参数。这些性质参数很小的变化可能会引起评价结果发生很大改变。Linkov 等^[60]用简单的食物链模型研究了 PCBs 污染场地的基于健康保护目标的沉积物质量标准 (sediment quality objectives, SQOs) 和修复到相应标准所需要的费用。研究中使用了美国国家环保署推荐的各 $\log K_{OW}$ 值为模型输入参数,这些 $\log K_{OW}$ 值有些是实验值,有些是基于 QSPR 的模型软件 (如 KowWin) 的估算值,研究中使用的 $\log K_{OW}$ 的范围在 6.0—7.2 之间,计算得到的 SQOs 的变化范围达到 5 倍,修复费用的范围在 750 万美元到 5 500 万美元之间,最大差额达到 4 750 万美元,见图 2。

可见, POPs 性质参数对其风险评价及相应的风险控制措施影响很大。无论是 QSPR 模型预测值还是实验值都可能存在很大的不确定性,影响最终的评价结果及相应的风险控制策略。这对 POPs 的 QSPR 模型的预测精度提出了更高的要求, QSPR 模型本身不确定性的研究也因此显得非常重要。

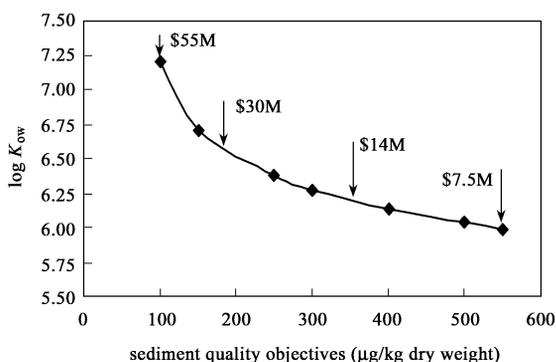


图 2 沉积物质量标准对 $\log K_{ow}$ 关系图^[60]。箭头表示恢复到相应的沉积物质量标准下所需的费用

Fig. 2 Sediment quality objectives calculated for different $\log K_{ow}$ values^[60]. Arrows indicate potential costs of remediation to selected SQO levels

5 小结和展望

QSAR/QSPR 研究经过几十年的发展,已经形成较成熟的方法和体系,在环境领域有了广泛的应用。POPs 问题的出现和日益严重,促进了 QSAR/QSPR 在 POPs 领域的应用。目前, QSAR/QSPR 模型在如下两方面得到了广泛应用: (1) 利用模型的预测能力对 POPs 的生物活性/性质进行预测,在 POPs 暴露评价和效应评价中补充缺失的基础数据; (2) 根据模型的组成与形式,结合已有的数学、物理、化学和生物学等知识,探求 POPs 的环境过程机制和生态效应机理。

目前 QSAR/QSPR 的绝大多数应用仍然局限于 POPs 性质和生物活性预测以及机理解释的基本应用上。随着大量新化合物的合成和生产使用,新 POPs 物质的筛选也亟需同步开展,而包括 POPs 在的环境污染物的风险评价也势在必行。QSAR/QSPR 在 POPs 筛选、归趋模拟、毒性评价以及风险评价等方面的进一步应用仍然有待开展,风险评价中的不确定性分析又为 QSAR/QSPR 提出了新的挑战。可以预见, QSAR/QSPR 在以上两方面的基本应用发展的同时,必将在以下 3 方面得到更广泛的应用: (1) QSPR 模型与多介质环境模型耦合,提高 POPs 归趋模拟的效率; (2) QSAR/QSPR 模型与多种化学计量学方法的集成,在 POPs 的综合毒性及联合毒性等危害评价方面获得更广泛的应用; (3) QSAR/QSPR 模型在归趋模拟和危害评价的应用基础上,在 POPs 筛选和风险评价中得到进一步应用,且 QSAR/QSPR 模型本身的不确定性及其在风险评价中的不确定

性也将越来越受到重视。

参考文献

- [1] 余刚 (Yu G), 牛军峰 (Niu J F), 黄俊 (Huang J). 持久性有机污染物——新的全球性环境问题 (Persistent Organic Pollutants—New Global Environmental Problem). 北京 (Beijing): 科学出版社 (Science Press), 2005
- [2] Wania F, Mackay D. Environ. Sci. Technol., 1996, 30: 390—396
- [3] Meyer H. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 1899, 42: 109—118
- [4] Overton E. Vierteljahresschr., 1899, 44: 88—135
- [5] Hammett L P. Chem. Rev., 1935, 17: 125—136
- [6] Taft R W Jr. J. Am. Chem. Soc., 1953, 75: 4231—4238
- [7] Hansch C, Fujita T. Nature, 1962, 194: 178—179
- [8] Hansch C, Fujita T. J. Am. Chem. Soc., 1964, 86 (8): 1616—1626
- [9] Free S M Jr, Wilson J W. J. Med. Chem., 1964, 7: 395—399
- [10] 梁桂兆 (Liang G Z), 梅虎 (Mei H), 周原 (Zhou Y) 等. 化学进展 (Prog. Chem.), 2006, 18(1): 120—127
- [11] Wang Z Y, Han X Y, Wang L S, et al. Chinese Sci. Bull., 2004, 49 (14): 1437—1441
- [12] Han X Y, Wang Z Y, Zhai Z C, et al. QSAR Comb. Sci., 2006, 25 (4): 333—341
- [13] 邹建卫 (Zou J W), 蒋勇军 (Jiang Y J), 胡桂香 (Hu G X) 等. 物理化学学报 (Acta Phys.-Chim. Sin.), 2005, 21 (3): 267—272
- [14] Chen J W, Quan X, Zhao Y Z, et al. Chemosphere, 2001, 44: 1369—1374
- [15] Chen J W, Xue X Y, Schramm K, et al. Chemosphere, 2002, 48: 535—544
- [16] Wang X D, Tang S L, Liu S S, et al. Chemosphere, 2003, 51: 617—632
- [17] Yang P, Chen J W, Chen S, et al. Sci. Total Environ., 2003, 305: 65—76
- [18] Chen J W, Xu X Y, Schramm K, et al. Comput. Biol. Chem., 2003, 27: 165—171
- [19] Chen J W, Harner T, Ding G H, et al. Environ. Toxicol. Chem., 2003, 23(10): 2309—2317
- [20] Ding G H, Chen J W, Qiao X L, et al. Chemosphere, 2006, 62: 1057—1063
- [21] Baker J R, Mihelcic J R, Sabljic A, et al. Chemosphere, 2001, 45: 213—221
- [22] Uddameri V, Kuchanur M. Chemosphere, 2004, 54: 771—776
- [23] Connell D W, Hawker D W. Ecotoxicol. Environ. Saf., 1988, 16: 242—257
- [24] Carlsen L, Walker J D. QSAR Comb. Sci., 2003, 22: 49—57
- [25] Dimitrov S D, Dimitrova N C, Walker J D, et al. QSAR Comb. Sci., 2003, 22: 58—68
- [26] Khadikar P V, Singh S, Mandloi D, et al. Bioorgan. Med. Chem., 2003, 11: 5045—5050

- [27] 胡海瑛(Hu H Y), 陶澍(Tao S), 卢晓霞(Lu X X)等. 环境科学(Environ. Sci.), 2000, 21(4): 16—20
- [28] 胡海瑛(Hu H Y), 陶澍(Tao S), 卢晓霞(Lu X X)等. 水生生物学报(Acta Hydrobiologica Sin.), 2002, 26(1): 25—30
- [29] Chen J W, Kong L R, Zhu C M, et al. Chemosphere, 1996, 33(6): 1143—1150
- [30] Chen J W, Quan X, Yang F L, et al. Sci. Total Environ., 2001, 269: 163—170
- [31] Niu J F, Shen Z Y, Yang Z F, et al. Chemosphere, 2006, 64: 658—665
- [32] Chen J W, Quan X, Peijnenburg W J G M, et al. Chemosphere, 2001, 43: 235—241
- [33] Chen J W, Quan X, Schramm K W, et al. Chemosphere, 2001, 45(2): 151—159
- [34] Chen J W, Peijnenburg W J G M, Quan X, et al. Sci. Total Environ., 2000, 246: 11—20
- [35] Chen J W, Peijnenburg W J G M, Quan X, et al. Environ. Poll., 2001, 114: 137—143
- [36] Gramatica P, Consolaro F, Pozzi S. Chemosphere, 2001, 43: 655—664
- [37] Behnisch P A, Høsoe K, Sakai S. Environ. Intern., 2001, 27: 413—439
- [38] Tysklind M, Tillitt D, Eriksson L, et al. Fundam. Appl. Toxicol., 1994, 22: 277—285
- [39] Mekenyan O G, Veith G D, Call D J, et al. Environ. Health Perspect., 1996, 104: 1302—1310
- [40] Safe S H. Crit. Rev. Toxicol., 1994, 24(2): 87—149
- [41] 易忠胜(Yi Z S), 刘树深(Liu S S). 化学学报(Acta Chim. Sin.), 2006, 64(18): 1889—1896
- [42] Wang Y W, Liu H X, Zhao C Y, et al. Environ. Sci. Technol., 2005, 39: 4961—4966
- [43] Wang Y W, Zhao C Y, Ma W P, et al. Chemosphere, 2006, 64: 515—524
- [44] Tunkey J, Mayo K, Austin C, et al. Environ. Sci. Technol., 2005, 39: 2188—2199
- [45] Beivik K, Wania F. Environ. Sci. Technol., 2003, 37(21): 4934—4943
- [46] Arnot J A, Gobas F A P C. QSAR Comb. Sci., 2003, 22: 337—345
- [47] Gobas F A P C, Kelly B C, Arnot J A. QSAR Comb. Sci., 2003, 22: 329—336
- [48] Chemical Abstracts Service. The latest CAS registry number and substance counts. [2006-10-16]. <http://www.cas.org/cgi-bin/regreport.pl>.
- [49] 黄俊(Huang J), 余刚(Yu G), 张彭义(Zhang P Y). 环境污染与防治(Environ. Poll. Control), 2005, 25(1): 16—19
- [50] Papa E, Battaini F, Gramatica P. Chemosphere, 2005, 58: 559—570
- [51] 王斌(Wang B), 余刚(Yu G), 张祖麟(Zhang Z L)等. 清华大学学报(自然科学版)(J. Tsinghua Univ. (Sci. & Tech.)), 2007, 47(3): 369—372
- [52] Nirmalakhandan N, Arulgnanendran V, Mohsin M, et al. Wat. Res., 1994, 28: 543—551
- [53] Xu S, Nirmalakhandan N. Wat. Res., 1998, 32: 2391—2399
- [54] Altenburger R, Nendza M, Schüttmann G. Environ. Toxicol. Chem., 2003, 22: 1900—1915
- [55] Lin Z F, Shi P, Gao S X, et al. Wat. Res., 2003, 37: 2223—2227
- [56] Lin Z F, Zhong P, Niu X J, et al. Mar. Poll. Bull., 2005, 50: 617—623
- [57] Lin Z F, Du J W, Yin K D, et al. Chemosphere, 2004, 54: 1691—1701
- [58] Lin Z F, Zhong P, Yin K D, et al. Chemosphere, 2003, 52: 1199—1208
- [59] Wang B, Yu G, Zhang Z L, et al. Chinese Sci. Bull., 2006, 51(22): 2717—2723
- [60] Linkov I, Ames M R, Crouch E A C, et al. Environ. Sci. Technol., 2005, 39(18): 6917—6922