

腈醛混合物对明亮发光杆菌联合毒性效应

花文凤¹, 田大勇², 安情情³, 林志芬², 张饮江^{1,4*}

(1.上海海洋大学水产与生命学院, 上海 201306; 2.污染控制与资源化研究国家重点实验室, 同济大学环境科学与工程学院, 上海 200092; 3.上海海洋大学海洋科学学院, 上海 201306; 4.水域环境生态上海高校工程研究中心, 上海 201306)

摘要:选取腈化合物和醛化合物为研究对象,以明亮发光杆菌为模式生物,以15 min 发光抑制为测定终点,测定了10种腈醛化合物的单一急性毒性和55组二元非等毒性比腈醛混合体系的联合毒性,分别建立了腈、醛化合物单一急性毒性的QSAR模型,并提出了非等毒性比腈醛混合化合物对发光菌联合毒性的QSAR模型。结果表明,不同的腈醛混合化合物对发光菌的联合毒性不同,主要呈现协同作用和相加作用。采用QSAR模型定量描述了腈醛类化合物对明亮发光杆菌的联合毒性作用,为环境介质中腈醛的联合生态风险评价和修复提供了理论依据。

关键词:腈类化合物;醛类化合物;明亮发光杆菌;急性联合毒性;QSAR模型

中图分类号:X171.5 文献标志码:A 文章编号:1672-2043(2015)06-1047-06 doi:10.11654/jaes.2015.06.005

Joint Toxicity of Cyanogenic Chemicals and Aldehydes to *Photobacterium phosphoreum*

HUA Wen-feng¹, TIAN Da-yong², AN Qing-qing³, LIN Zhi-fen², ZHANG Yin-jiang^{1,4*}

(1.College of Fisheries and Life Science, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China; 2.State Key Laboratory of Pollution Control and Resource Reuse, College of Environmental Science and Engineering, Tongji University, Shanghai 200092, China; 3.College of Marine Sciences, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China; 4.Engineering Research Center for Water Environment Ecology in Shanghai, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China)

Abstract: It is widely accepted that organisms are often exposed to mixtures of multiple pollutants rather than to single chemical in the environment, such as cyanogenic chemicals and aldehydes. The interactions among the components in the pollutant mixtures might cause substantial changes in their apparent properties, leading to additive, synergistic or antagonistic effects, and thus posing potential threats on the environmental safety and human health. In this paper, cyanogenic chemicals and aldehydes were selected as the research chemicals and *Photobacterium phosphoreum* as a model organism. The acute toxicity of cyanogenic and aldehyde compounds to *Photobacterium phosphoreum* was tested based on the light emitting reaction in bioluminescence. General approaches were therefore proposed to predict the biological toxicity of chemical mixtures with different toxicity processes by using effective carbon charge and substituent constant. The QSAR models for acute toxicity of cyanogenic chemicals and aldehydes alone and in mixture were established. The mechanisms of mixed toxicity of cyanogenic chemicals and aldehydes were suggested. Results demonstrated that the joint toxicity changed with different mixtures of cyanogenic chemicals and aldehydes, which showed additive and synergistic effects. This work would provide basic information for the joint ecological risk assessment and remediation of cyanogenic chemicals and aldehydes.

Keywords: cyanogenic chemicals; aldehyde compounds; *Photobacterium phosphoreum*; acute joint toxicity; QSAR model

近年来,研究者对单一污染物的环境行为及其生物效应进行了详细的研究,并取得了相应的研究成果。而事实上,在自然界中绝对意义的单一污染是不

存在的,环境污染物往往以混合形式共同存在,单一污染物的研究虽具有一定的参考意义,但难以适用于环境中多元混合污染物的生态毒理效应的诊断和风险评估,因此混合物联合毒性效应的研究具有重要的理论意义和应用价值,从而越来越受到关注^[1]。

腈、醛类化合物是环境中常见的污染物,它们是常见的化工生产原料和中间体,在环境介质中分布广泛。在染料废水中曾同时检测到腈类、醛类化合物的浓度分别为0.307 6、0.188 8 mg·L⁻¹^[2]。腈醛化合物多数具有过量毒性,属于反应型毒物,容易产生严重的

收稿日期:2015-01-18

基金项目:国家自然科学基金面上基金(201177092);同济大学污染控制与资源化研究国家重点实验室自主研究重点项目(PCRRY11003);高等学校博士学科点专项科研基金课题(20100072110034)

作者简介:花文凤(1990—),女,江苏泰州人,硕士研究生,主要研究方向为水域环境生态修复。E-mail:wfhua90amy@163.com

* 通信作者:张饮江 E-mail:yjzhang@shou.edu.cn

环境危害^[3]。如丙烯腈属于高毒性物质,具有潜在的三致毒性,对接触人群会造成严重威胁^[4-5]。建筑装修材料等引起的居室甲醛污染近年来在国内外十分普遍,甲醛会刺激人呼吸道和眼部,并具有遗传毒性以及致癌作用,危害人类的健康^[6]。

Chen 等^[7-9]率先研究了部分腈醛二元混合物的联合毒性效应,发现这两类化合物会产生相加、拮抗等不同的联合毒性效应,并提出按单一化合物剂量-效应曲线斜率来定性预测联合毒性效应的方法。Lin 等^[10]通过对腈醛二元等毒性比混合物对发光菌联合毒性的研究,初步探讨了腈醛混合物对发光菌的联合毒性作用机制,并利用腈化合物有效碳电荷(C^*)和醛化合物取代基常数(σ)为描述符,分别构建了不同腈醛二元等毒比联合毒性效应的 QSAR 模型。那么对于非等毒性比腈醛混合物联合毒性作用是否也可以同样构建 QSAR 模型来预测?

本文选取腈、醛化合物为研究对象,以明亮发光杆菌(*Photobacterium phosphoreum*)为模式生物,以 15 min 发光抑制为测定终点,测定了 10 种腈醛化合物的单一急性毒性和 55 组二元非等毒性比腈醛混合体系对发光菌的联合毒性效应,建立预测二元非等毒性比腈醛混合物联合毒性效应的 QSAR 模型,为环境介质中腈醛的联合生态风险评价和修复提供了理论依据。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

腈类化合物和醛类化合物购自国药试剂和 Sigma-Aldrich 化学制品有限公司(St.Louis, MO, USA),化合物纯度均为分析纯以上。毒性测定采用二甲基亚砜(DMSO)为助溶剂,体系中 DMSO 的浓度不超过 0.1%。明亮发光杆菌(*Photobacterium phosphoreum*)冻干粉(T3 变种)购自中科院南京土壤研究所。

所用仪器和软件:BHP 9507 化学发光免疫分析仪,精密电子天平,电子 pH 计,超净工作台,全自动新型生化培养箱,恒温培养振荡器,高压蒸汽灭菌器,超声波清洗器,恒温鼓风干燥箱,Gaussian 09 软件以及 IBM SPSS 18.0 软件等。

1.2 实验方法

1.2.1 培养基的配制

1.2.1.1 液体培养基配制

分别取 30.0 g 氯化钠、5.0 g 酵母浸膏、5.0 g 胰蛋白胨、3.0 g 甘油、1.0 g 磷酸二氢钾以及 5.0 g 磷酸氢

二钠溶于 1000 mL 纯水中,加热至溶液澄清透明。冷却后,用 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH 或 HCl 调 pH 至 7.0 左右,分装至三角瓶中,每瓶约 5 mL,用橡皮塞封口,经 121 °C 高压灭菌 20 min,冷却后于 4 °C 冰箱保存备用。

1.2.1.2 固体培养基配制

在上述液体培养基配方基础上加入 15~20 g 琼脂粉,电炉加热使培养基溶解至透明状,趁热分装于试管中(体积约为试管容积的 1/3),橡皮塞封口,经 121 °C 高压蒸汽灭菌 20 min,取出冷却制成斜面备用。

1.2.2 菌液配制

在固体斜面上转接培养复苏后的菌种,取出第三代斜面,用接种环挑取一接种环大小的菌种接入含 5 mL 液体培养基的锥形瓶中,20 °C 恒温振荡培养 12~15 h 至对数生长期。取处于对数生长期的菌液 0.2 mL,加入到 20 mL 的 3% NaCl 溶液中,磁力搅拌 40 min 后用于毒性测试。

1.2.3 急性毒性测定方法

1.2.3.1 单一毒性测定方法

(1)取待测化合物用适量 DMSO 配制成浓度较高的标准溶液,实验时用 3% NaCl 溶液稀释,取 0.8 mL 加入待测比色管中。同时取 0.8 mL 的 3% NaCl 作为空白样。

(2)在上述样品中加入工作菌液 0.2 mL。振荡摇匀、染毒暴露 15 min,以 1 mL 3% NaCl 溶液作为对照,采用 BHP 9507 发光仪测定发光强度。以上样品每次做至少 7 个浓度梯度,每个浓度点至少 3 个平行测定样。

(3)测定后计算抑制率,以系列浓度的对数与发光抑制率为横、纵坐标,采用 *Probit* 模型进行回归,得到剂量-效应曲线。然后采用内插法计算出 50%抑制时的效应浓度 EC_{50} 。

1.2.3.2 二元非等毒性比混合体系联合毒性测定方法

按照对数梯度设置一系列非等毒性比(如 1:1.8、1:10、1:32、1:56 等),根据单一毒性测定得到 EC_{50} ,配制非等毒性比的二元混合溶液,按照对数梯度稀释样品,然后按照毒性测定方法测定系列样品混合溶液的急性毒性,以稀释度为横坐标,发光抑制率为纵坐标,应用 *Probit* 模型绘制剂量-效应曲线。然后计算出该二元非等毒性比混合体系产生 50%抑制时的浓度。根据下列公式计算即可得到二元非等毒性比混合体系的联合毒性效应值 TU_{sum} :

$$TU_{\text{sum}} = \frac{C_A}{EC_{50-A}} + \frac{C_B}{EC_{50-B}}$$

其中 C_A 和 C_B 是计算所得混合物产生 50%抑制时各组分在混合体系中的浓度, EC_{50-A} 和 EC_{50-B} 是单一化合物产生 50%抑制时的浓度。根据 Broderius 的研究^[1], $0.80 \leq TU_{\text{sum}} \leq 1.20$ 时表示联合毒性效应为相加效应, $TU_{\text{sum}} < 0.80$ 时为协同效应, $TU_{\text{sum}} > 1.20$ 表示拮抗效应。

1.3 数据处理

利用 Gaussian 09 软件计算得到腈化合物的有效碳电荷; 采用 IBM SPSS 18.0 软件进行数据分析和线性回归, 相关系数 r 、标准误差 SE、Fisher 值 (F) 和显

著水平 P 被用来评价拟合模型的质量^[12-14]。

2 结果与讨论

2.1 腈类化合物的单一急性毒性

在测定腈醛混合体系对明亮发光杆菌的联合毒性效应之前, 首先以该发光菌为研究对象, 测定了 5 种腈类化合物和 5 种醛类化合物对该发光菌的单一急性毒性, 结果如表 1 和表 2 所示。腈类化合物在生物体酶的作用下水解成自由氰离子, 而氰离子对生物体产生的毒性远大于腈化合物非水解状态下的基本

表 1 5 种腈类化合物单一毒性测定结果
Table 1 Single toxicity of five cyanogenic chemicals

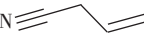
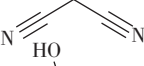
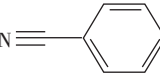
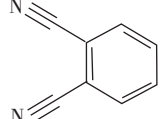
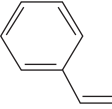
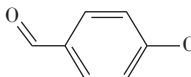
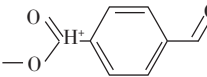
序号 No.	化合物 Compound	物质数字识别号码 CAS	化合物结构式 Molecular structural formula	$\lg(1/EC_{50})/\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	有效碳电荷 Effective carbon charge C^*
1#	烯丙基腈	109-75-1		2.06	-0.179
2#	丙二腈	109-77-3		2.55	-0.126
3#	α -羟基异丁腈	75-86-5		3.6	-0.009
4#	苯甲腈	100-47-0		3.14	-0.052
5#	邻苯二腈	91-15-6		3.5	0.026

表 2 5 种醛类化合物单一毒性测定结果
Table 2 Single toxicity of five aldehyde compounds

序号 No.	化合物 Compound	物质数字识别号码 CAS	化合物结构式 Molecular structural formula	$\lg(1/EC_{50})/\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	取代基常数 Substituent constant σ^*
6#	苯甲醛	100-52-7		3.43	0
7#	对苯二甲醛	123-38-6		4.07	0.42
8#	对氯苯甲醛	123-72-8		3.97	0.23
9#	对硝基苯甲醛	110-62-3		4.28	0.78
10#	对三氟甲基苯甲醛	111-71-7		4.2	0.54

注: σ^* 表示 Hammett 取代基常数, 摘自 Hansch 等^[18]。

Note: σ^* indicates Hammett substituent constant, quoted from Hansch et al^[18].

毒性^[15]。醛类化合物的单一毒性主要由于它可以作为亲电试剂在生物体中发生希夫碱反应,从而产生毒性^[16]。根据单一化合物对生物体的毒性作用过程以及前期的研究^[17],利用与氰基相连的碳原子电荷 C^* 描述腈化合物的毒性,用取代基常数 σ 来描述醛化合物的毒性,分别建立腈、醛类化合物对发光菌的单一毒性 QSAR 模型方程如下:

$$\lg(1/EC_{50-A})=7.665 \times C^*+3.495 \quad (1)$$

$$(n=5, r^2=0.957, SE=0.157, F=67.215, P=0.004)$$

$$\lg(1/EC_{50-B})=1.044 \times \sigma+3.579 \quad (2)$$

$$(n=5, r^2=0.858, SE=0.146, F=18.08, P=0.024)$$

其中 EC_{50-A} 是腈类化合物的半最大效应浓度, C^* 是腈化合物上与氰基相连的碳电荷; EC_{50-B} 是醛类化合物半最大效应浓度, σ 是醛化合物的 Hammett 取代基常数。从方程(1)和(2)的相关性系数来看, r^2 均在 0.85 以上,这表明 C^* 和 σ 都是与腈醛化合物毒性有关的描述符。

2.2 二元非等毒性比组成的腈醛类化合物急性联合毒性

在单一毒性实验结果的基础上,测定了 55 组二元非等毒性比腈醛混合物对发光菌的联合毒性,结果如表 3 所示,腈醛混合物对发光菌的急性联合毒性主要呈现两种效应:协同作用和相加作用。

研究者前期探究^[10,19]提出腈醛混合物等毒性比时的联合毒性效应取决于其胞内化学反应。腈化合物进入细胞内部,在生物体酶催化作用下水解生成氰离子和其他水解产物,胞内氰离子与同时进入胞内的醛化合物结合发生反应,并生成碳负离子中间体。基于这个毒性机制,学者进而提出利用有效碳电荷(C^*)和取代基常数(σ)来描述二元等毒性比腈醛混合物中各组分对体系联合毒性的贡献^[20]。

而在本实验中,对于非等毒性比的腈醛混合体系,其联合毒性效应不仅取决于组分的胞内化学反应,而且应与浓度(即毒性比)有关。因此我们同样利用有效碳电荷(C^*)和取代基常数(σ)分别描述各组分的化学反应贡献,同时再利用各组分的浓度 $C_A/\sum C_i$ 和 $C_B/\sum C_i$ 分别表示腈、醛化合物的表观浓度,建立 QSAR 预测模型如下:

$$\lg(1/EC_{50-mix})=19.447 \times C^* \times \lg \frac{C_A}{\sum C_i} + 0.13 \times (1+\sigma) \times$$

$$\lg \frac{C_B}{\sum C_i} + 3.211 \quad (3)$$

$$(n=55, r^2=0.882, SE=0.16, F=194.386, P=0.000)$$

从方程(3)的相关系数来看,建立的模型具有显著相关性($r^2=0.882$),这表明 C^* 、 σ 和 $C_i/\sum C_i$ 都是有效的描述符。由此可见,二元非等毒性比腈醛混合体系对发光菌的急性联合毒性不仅与有效原子电荷和取代基常数有关,而且与各组分的浓度也有密切的关系。

3 结论

(1)从腈类化合物对发光菌的单一毒性 QSAR 模型可发现,与氰基相连的碳原子电荷 C^* 的有效核电荷数越大,该化合物的毒性越大。腈类在生物体酶的作用下水解成自由氰离子,其毒性远大于腈化合物非水解状态下的毒性,说明可以利用与氰基相连的碳原子电荷 C^* 的有效核电荷数来预测腈化合物的毒性。

(2)从醛类化合物对发光菌的单一毒性 QSAR 模型来看,取代基常数 σ 越大,该化合物的毒性越大。醛化合物作为亲电试剂与生物体中半胱氨酸的氨基($\epsilon-NH_2$)发生席夫碱反应,引起生物机能改变而产生毒性作用,说明可以利用取代基常数 σ 来预测醛化合物的毒性。

(3)非等毒性比腈醛混合物的联合毒性不仅与各组分的反应性有关,也与各组分的浓度(即毒性比)有关,其联合毒性效应(TU 或者 EC_{50mix})与化合物的比例之间呈现 U 型或者倒 U 型,而且存在顶点效应,即在毒性比(1:1)附近呈现相加作用。

(4)以有效碳电荷和取代基常数为描述符构建的 QSAR 模型定量描述了丙二腈与不同芳香醛混合对明亮发光杆菌的联合毒性,从化合物相互作用的角度反映了腈、醛混合物对发光菌的联合毒性作用。

参考文献:

- [1] Bliss C I. The toxicity of poisons applied jointly[J]. *Annals of Applied Biology*, 1939, 26(3):585-615.
- [2] 李 烨, 杨卫芳, 闫 波, 等. 工业废水对洹河有机污染的调查与分析[J]. 干旱环境监测, 2005, 19(4):204-207.
LI Ye, YANG Wei-fang, YAN Bo, et al. A survey of organic pollution in wastewater to Huan River[J]. *Arid Environmental Monitoring*, 2005, 19(4):204-207.
- [3] Kar S, Harding A P, Roy K, et al. QSAR with quantum topological molecular similarity indices: Toxicity of aromatic aldehydes to *Tetrahymena pyriformis* [J]. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 2010, 21(1/2):149-168.
- [4] 张正东, 金锡鹏. 丙烯腈毒性研究新进展[J]. 职业卫生与应急救援, 1997, 15(2):79-82.
ZHANG Zheng-dong, JIN Xi-peng. New progress of acrylonitrile toxicity

表 3 非等毒性比组成的腈醛二元联合毒性

Table 3 Joint toxicity of binary mixture at non-equal toxicity ratios

化合物 A Compound A	化合物 B Compound B	毒性比 Toxicity ratio	$\lg(1/EC_{50\text{mix}})$	有效碳电荷 Effective carbon charge C*	取代基常数 Substituent constant σ	$\lg(C_A/C_i) \times C^*$	$\lg(C_B/C_i) \times (1+\sigma)$	TU_{sum}	联合效应 Joint effect
丙二腈	苯甲醛	1:3.2	3.408	-0.126	0	1.93E-02	-0.527 7	0.41	协同
丙二腈	苯甲醛	3.2:1	2.988	-0.126	0	2.21E-03	-1.402 7	0.46	协同
丙二腈	苯甲醛	1:10	3.573	-0.126	0	4.60E-02	-0.245 2	0.45	协同
丙二腈	苯甲醛	10:1	2.904	-0.126	0	7.17E-04	-1.885 7	0.48	协同
丙二腈	苯甲醛	32:1	2.798	-0.126	0	2.25E-04	-2.386 9	0.58	协同
丙二腈	苯甲醛	100:1	2.721	-0.126	0	7.21E-05	-2.880 6	0.68	协同
丙二腈	苯甲醛	320:1	2.597	-0.126	0	2.25E-05	-3.385 3	0.90	相加
丙二腈	对苯二甲醛	1:3.2	3.133	-0.126	0.42	5.05E-03	-1.498 0	0.32	协同
丙二腈	对苯二甲醛	3.2:1	2.664	-0.126	0.42	5.14E-04	-2.881 5	0.42	协同
丙二腈	对苯二甲醛	1:10	3.477	-0.126	0.42	1.44E-02	-0.901 1	0.57	协同
丙二腈	对苯二甲醛	10:1	2.590	-0.126	0.42	1.65E-04	-3.580 3	0.25	协同
丙二腈	对苯二甲醛	1:32	3.775	-0.126	0.42	3.70E-02	-0.438 1	0.70	协同
丙二腈	对苯二甲醛	32:1	2.563	-0.126	0.42	5.16E-05	-4.296 3	0.46	协同
丙二腈	对苯二甲醛	100:1	2.554	-0.126	0.42	1.65E-05	-4.998 6	0.61	协同
丙二腈	对苯二甲醛	320:1	2.551	-0.126	0.42	5.16E-06	-5.715 8	0.92	相加
丙二腈	对氯苯甲醛	1:1.8	2.968	-0.126	0.23	1.93E-03	-1.795 9	0.50	协同
丙二腈	对氯苯甲醛	1.8:1	2.733	-0.126	0.23	6.03E-04	-2.410 9	0.42	协同
丙二腈	对氯苯甲醛	1:3.2	3.123	-0.126	0.23	3.39E-03	-1.502 7	0.49	协同
丙二腈	对氯苯甲醛	3.2:1	2.663	-0.126	0.23	3.40E-04	-2.715 7	0.43	协同
丙二腈	对氯苯甲醛	1:5.6	3.286	-0.126	0.23	5.80E-03	-1.227 3	0.64	协同
丙二腈	对氯苯甲醛	5.6:1	2.618	-0.126	0.23	1.95E-04	-3.013 2	0.50	协同
丙二腈	对氯苯甲醛	1:10	3.451	-0.126	0.23	9.96E-03	-0.958 2	0.66	协同
丙二腈	对氯苯甲醛	10:1	2.590	-0.126	0.23	1.09E-04	-3.322 1	0.62	协同
丙二腈	对氯苯甲醛	1:18	3.602	-0.126	0.23	1.68E-02	-0.710 9	0.75	协同
丙二腈	对氯苯甲醛	18:1	2.573	-0.126	0.23	6.06E-05	-3.635 6	0.78	协同
丙二腈	对氯苯甲醛	1:32	3.723	-0.126	0.23	2.70E-02	-0.503 4	1.06	相加
丙二腈	对氯苯甲醛	32:1	2.563	-0.126	0.23	3.41E-05	-3.942 7	0.98	相加
丙二腈	对硝基苯甲醛	1:1.8	2.986	-0.126	0.78	1.80E-03	-2.650 5	0.18	协同
丙二腈	对硝基苯甲醛	1:3.2	3.152	-0.126	0.78	3.17E-03	-2.225 0	0.20	协同
丙二腈	对硝基苯甲醛	3.2:1	2.664	-0.126	0.78	3.18E-04	-3.983 1	0.18	协同
丙二腈	对硝基苯甲醛	1:5.6	3.328	-0.126	0.78	5.43E-03	-1.824 3	0.25	协同
丙二腈	对硝基苯甲醛	5.6:1	2.620	-0.126	0.78	8.99E-03	-4.413 7	0.24	协同
丙二腈	对硝基苯甲醛	1:10	3.517	-0.126	0.78	9.34E-03	-1.431 4	0.25	协同
丙二腈	对硝基苯甲醛	10:1	2.591	-0.126	0.78	1.02E-04	-4.860 8	0.28	协同
丙二腈	对硝基苯甲醛	1:32	3.868	-0.126	0.78	2.56E-02	-0.761 6	0.34	协同
丙二腈	对硝基苯甲醛	32:1	2.563	-0.126	0.78	3.18E-05	-5.759 0	0.57	协同
丙二腈	对硝基苯甲醛	1:56	3.997	-0.126	0.78	3.91E-02	-0.519 8	0.47	协同
丙二腈	对硝基苯甲醛	100:1	2.554	-0.126	0.78	1.02E-05	-6.639 5	0.74	协同
丙二腈	对硝基苯甲醛	180:1	2.552	-0.126	0.78	5.66E-06	-7.093 9	0.75	协同
丙二腈	对三氟甲基苯甲醛	1:1.8	2.980	-0.126	0.54	2.16E-03	-2.174 3	0.39	协同
丙二腈	对三氟甲基苯甲醛	1.8:1	2.736	-0.126	0.54	6.76E-04	-2.942 4	0.37	协同
丙二腈	对三氟甲基苯甲醛	1:3.2	3.143	-0.126	0.54	3.79E-03	-1.809 3	0.40	协同
丙二腈	对三氟甲基苯甲醛	3.2:1	2.665	-0.126	0.54	3.81E-04	-3.323 6	0.36	协同
丙二腈	对三氟甲基苯甲醛	1:5.6	3.317	-0.126	0.54	6.46E-03	-1.467 8	0.46	协同
丙二腈	对三氟甲基苯甲醛	5.6:1	2.620	-0.126	0.54	2.18E-04	-3.695 9	0.45	协同
丙二腈	对三氟甲基苯甲醛	1:10	3.502	-0.126	0.54	1.11E-02	-1.136 1	0.54	协同
丙二腈	对三氟甲基苯甲醛	10:1	2.590	-0.126	0.54	1.22E-04	-4.082 5	0.52	协同
丙二腈	对三氟甲基苯甲醛	1:18	3.679	-0.126	0.54	1.85E-02	-0.834 3	0.55	协同
丙二腈	对三氟甲基苯甲醛	18:1	2.573	-0.126	0.54	6.80E-05	-4.475 0	0.65	协同
丙二腈	对三氟甲基苯甲醛	1:32	3.830	-0.126	0.54	2.96E-02	-0.584 4	0.83	相加
丙二腈	对三氟甲基苯甲醛	32:1	2.563	-0.126	0.54	3.83E-05	-4.859 4	0.83	相加
丙二腈	对三氟甲基苯甲醛	1:56	3.947	-0.126	0.54	4.45E-02	-0.392 2	0.88	相加
丙二腈	对三氟甲基苯甲醛	56:1	2.558	-0.126	0.54	2.19E-05	-5.233 5	0.92	相加
丙二腈	对三氟甲基苯甲醛	100:1	2.554	-0.126	0.54	1.22E-05	-5.621 1	0.90	相加
丙二腈	对三氟甲基苯甲醛	320:1	2.551	-0.126	0.54	3.83E-06	-6.399 0	0.86	相加

- ty studies[J]. *Occupational Health and Emergency Rescue*, 1997, 15(2): 79–82.
- [5] 倪明. 丙烯腈生产废水处理技术研究进展[J]. 水处理技术, 2010, 36(6): 1–4.
- NI Ming. Progress on treatment technologies for waste water from acrylonitrile production[J]. *Technology of Water Treatment*, 2010, 36(6): 1–4.
- [6] 卢敬霞, 张彭义, 何为军. 臭氧光催化降解水中甲醛的研究[J]. 环境工程学报, 2010, 4(1): 27–30.
- LU Jing-xia, ZHANG Peng-yi, HE Wei-jun. Research on degradation of formaldehyde in aqueous solution by combined photocatalysis and ozonation[J]. *Chinese Journal of Environmental Engineering*, 2010, 4(1): 27–30.
- [7] Chen C Y, Huang C F. Toxicity of organic mixtures containing cyanogenic toxicants[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 1996, 15(9): 1464–1469.
- [8] Chen C Y, Yeh J T. Toxicity of binary mixtures of reactive toxicants[J]. *Environmental Toxicology and Water Quality*, 1996, 11(2): 83–90.
- [9] Chen C Y, Lu C L. An analysis of the combined effects of organic toxicants[J]. *Science of the Total Environment*, 2002, 289(1–3): 123–132.
- [10] Lin Z F, Yin K D, Shi P, et al. Development of QSARs for predicting the joint effects between cyanogenic toxicants and aldehydes[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2003, 16(10): 1365–1371.
- [11] Broderius S J, Kahl M D, Hoglund M D. Use of joint toxic response to define the primary mode of toxic action for diverse industrial organic chemicals[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 1995, 14(9): 1591–1605.
- [12] OECD. Guidance document on the validation of (quantitative) structure–activity relationships models[S]. Env/jm/mono(2007)2. 2007: Paris, France.
- [13] Golbraikh A, Tropsha A. Beware of q^2 ! [J]. *Journal of Molecular Graphics & Modelling*, 2002, 20(4): 269–276.
- [14] Bolboaca S D, Jantschi L. Modelling the property of compounds from structure: Statistical methods for models validation[J]. *Environmental Chemistry Letters*, 2008, 6(3): 175–181.
- [15] Lipnick R L. Outliers: their origin and use in the classification of molecular mechanisms of toxicity[J]. *Science of the Total Environment*, 1991, 109: 131–153.
- [16] Grogan J, DeVito S C, Pearlman R S, et al. Modeling cyanide release from nitriles: prediction of cytochrome P450-mediated acute nitrile toxicity[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 1992, 5(4): 548–552.
- [17] Lin Z F, Niu X J, Wu C D, et al. Prediction of the toxicological joint effects between cyanogenic toxicants and aldehydes to *Photobacterium phosphoreum*[J]. *QSAR & Combinatorial Science*, 2005, 24(3): 354–363.
- [18] Hansch C, Leo A, Taft R W. A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters[J]. *Chemical Reviews*, 1991, 91(2): 165–195.
- [19] 林志芬, 孔德洋, 殷克东, 等. 腈醛混合化合物对发光菌联合毒性的QSAR研究[J]. 环境化学, 2005, 24(3): 296–301.
- LIN Zhi-fen, KONG De-yang, YIN Ke-dong, et al. The QSAR study on the toxicological joint effect between cyanogenic toxicants and aldehydes to *Photobacterium phosphoreum*[J]. *Environmental Chemistry*, 2005, 24(3): 296–301.
- [20] Tian D Y, Lin Z F, Zhou X M, et al. The underlying toxicological mechanism of chemical mixtures: A case study on mixture toxicity of cyanogenic toxicants and aldehydes to *Photobacterium phosphoreum*[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2013, 272(2): 551–558.