

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20201224002

魏文哲, 罗家怡, 赵佳焱, 等. 饮用水中新型环状消毒副产物的毒性研究进展[J]. 生态毒理学报, 2021, 16(6): 87-103

Wei W Z, Luo J Y, Zhao J Y, et al. Research progress on toxicity of new cyclic disinfection byproducts in drinking water [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2021, 16(6): 87-103 (in Chinese)

饮用水中新型环状消毒副产物的毒性研究进展

魏文哲¹, 罗家怡¹, 赵佳焱¹, 楚文海², 董慧峪³, 周庆¹, 施鹏¹, 潘旻^{1,*}

1. 污染控制与资源化国家重点实验室, 南京大学环境学院, 南京 210023

2. 污染控制与资源化国家重点实验室, 同济大学环境科学与工程学院, 上海 200092

3. 中国科学院饮用水科学与技术重点实验室, 中国科学院生态环境研究中心, 北京 100085

收稿日期: 2020-12-24 录用日期: 2021-02-28

摘要: 饮用水中新型环状消毒副产物(disinfection byproducts, DBPs)因具有较高的生物毒性, 受到越来越广泛的关注。本文简要概述了国内外饮用水中新型环状 DBPs 检测情况及暴露水平, 重点探讨了新型环状 DBPs 的细胞毒性、遗传毒性和内分泌干扰效应, 并总结了定量构效关系(quantitative structure-activity relationship, QSAR)在毒性效应预测方面的应用, 旨在为新型环状 DBPs 的毒性及致毒机理研究提供理论参考。

关键词: 新型环状消毒副产物; 饮用水; 毒性; QSAR

文章编号: 1673-5897(2021)6-087-17 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Research Progress on Toxicity of New Cyclic Disinfection Byproducts in Drinking Water

Wei Wenzhe¹, Luo Jiayi¹, Zhao Jiayan¹, Chu Wenhai², Dong Huiyu³, Zhou Qing¹, Shi Peng¹, Pan Yang^{1,*}

1. State Key Laboratory of Pollution Control and Resource Reuse, School of the Environment, Nanjing University, Nanjing 210023, China

2. State Key Laboratory of Pollution Control and Resource Reuse, College of Environmental Science and Engineering, Tongji University, Shanghai 200092, China

3. Key Laboratory of Drinking Water Science and Technology, Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100085, China

Received 24 December 2020 accepted 28 February 2021

Abstract: New cyclic disinfection byproducts (DBPs) in drinking water have been intensively attracting concerns due to their significantly greater toxicity than commonly known DBPs. This paper briefly reviewed the detection and occurrence of new cyclic DBPs in drinking water, and discussed cytotoxicity, genotoxicity, and endocrine disrupting effect of these new cyclic DBPs in detail. The application of quantitative structure-activity relationship (QSAR) in toxicity prediction was also summarized. This review aimed to provide a theoretical reference for further

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(51778280, 52070093); 江苏省优秀青年基金资助项目(BK20180058)

第一作者: 魏文哲(1998—), 男, 硕士研究生, 研究方向为环境毒理学, E-mail: weiwenzhe1998@163.com

* 通讯作者(Corresponding author), E-mail: panyang@nju.edu.cn

toxicity and mechanism studies of new cyclic DBPs.

Keywords: new cyclic disinfection byproducts; drinking water; toxicity; QSAR

饮用水消毒被誉为是20世纪公共卫生领域的重大进步之一^[1],但消毒剂会与水中的天然有机物(natural organic matter, NOM)以及溴离子等发生反应生成消毒副产物(disinfection byproducts, DBPs)。自1974年Rook等发现第一个DBP三氯甲烷(trichloromethane, TCM)以来^[2],至今在饮用水中已有超过700种DBPs被发现^[3]。Wagner和Plewa^[4]对100多种DBPs进行了系统的毒理学研究,表明DBPs具有显著的细胞毒性和遗传毒性。同时流行病学研究也显示饮用水DBPs与人类出生缺陷^[5-6]以及膀胱癌^[7-8]、结肠癌和直肠癌^[9-11]等发生率都存在相关关系。鉴于DBPs表现出的高生物毒性效应和致癌风险,美国国家环境保护局(US EPA)和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分别对其中11种和14种DBPs进行了监管^[3,12]。

目前发现的DBPs只占总有机卤素(total organic halogen, TOX)的30%~50%^[13],表明仍有许多DBPs未探明。最近研究人员在模拟消毒饮用水中鉴定出了许多新型环状类DBPs^[14-22],且多为溴代消毒副产物(Br-DBPs)和碘代消毒副产物(I-DBPs),以往研究表明,环状DBPs比链状DBPs、I-DBPs和Br-DBPs往往比氯代消毒副产物(Cl-DBPs)具有更高的细胞毒性、遗传毒性、发育毒性以及生长抑制作用^[4,23-25],此外,新型环状DBPs也会部分降解为受监管的链状DBPs^[17-18,21,26-27],因此对饮用水水质的影响不容忽视。

1 新型环状消毒副产物的鉴定及暴露水平 (Identification and exposure levels of new cyclic disinfection byproducts)

1.1 新型环状消毒副产物的鉴定

目前在模拟消毒饮用水中检测到的新型环状DBPs主要为卤代苯酚类和卤代苯醌类,表1汇总了近年来新型环状DBPs的鉴定情况。2010年Pan等^[28]在模拟氯胺消毒饮用水中鉴定了6种新型碘代苯酚类DBPs,包括3-碘-4-羟基苯甲酸(3-I-4-HB)、3,5-二碘-4-羟基苯甲酸(3,5-DI-4-HBA)、3,5-二碘水杨醛(3,5-DI-2-HBA)、3,5-二碘水杨酸(3,5-DI-2-HB)、2,6-二碘-4-硝基苯酚(2,6-DI-4-NP)和2,4,6-三碘苯酚(2,4,6-TIP)。2011年Zhai和Zhang^[14]运用超高效液相色谱/电喷雾电离-三重四极杆质谱前驱体离子扫

描技术在模拟氯化消毒饮用水中发现了2,4,6-三溴苯酚(2,4,6-TBP)以及3,5-二溴-4-羟基苯甲酸(3,5-DB-4-HB),随后几十种新的卤代苯酚类DBPs陆续在模拟消毒饮用水中被鉴定出^[15-16,18-19]。苯酚以及卤代苯酚类物质是消毒过程中形成卤代苯醌类物质重要的前驱体^[29-30],2010年首次在消毒后的饮用水中检测到2,6-二氯-1,4-苯醌(2,6-DCBQ)^[20],同年2,6-二氯-3-甲基-1,4-苯醌(2,6-DCMBQ)、2,3,6-三氯-1,4-苯醌(2,3,6-TCBQ)和2,6-二溴-1,4-苯醌(2,6-DBBQ)也在饮用水中被检测到^[22]。直至今日,仍有许多新型环状DBPs不断被鉴定出,2020年Hu等^[17]鉴定出3种新的碘代苯醌类DBPs,分别是2,6-二碘-1,4-苯醌(2,6-DIBQ)、2-氯-6-碘-1,4-苯醌(2,6-CIBQ)和2-溴-6-碘-1,4-苯醌(2,6-BIBQ),这是首次在模拟氯胺消毒的饮用水中检测到碘代苯醌类DBPs,而I-DBPs往往具有更高的毒性效应^[23-24]。近期氯苯乙腈类DBPs和卤代氨基酸类DBPs也被鉴定出^[31-33]。

1.2 饮用水中新型环状消毒副产物的暴露水平

表2汇总了近10年来国内外各地实际饮用水样中新型环状DBPs检出量水平。研究者分别于2010年^[22]、2012年^[30]和2014年^[34]在美国和加拿大的多处饮用水厂中检测到2,6-DCBQ、2,6-DCMBQ、2,3,6-TCBQ和2,6-DBBQ这4种卤代苯醌,浓度范围分别为nd~274 ng·L⁻¹、nd~6.5 ng·L⁻¹、nd~20 ng·L⁻¹和nd~37.9 ng·L⁻¹,2020年Hu等^[17]在中国上海和南京的12处龙头水样品中检测到了2,6-DCBQ(4.0~41.2 ng·L⁻¹)和2,6-DBBQ(0.8~4.9 ng·L⁻¹),此外还首次检测到了2,6-DIBQ和2,6-CIBQ这2种碘代苯醌类DBPs,浓度分别为0.4~1.8 ng·L⁻¹和0.7~1.3 ng·L⁻¹,实际饮用水样中检出的苯醌类DBPs主要以2,6-DCBQ为主,溴代和碘代苯醌类DBPs含量较少。此外苯醌类DBPs也在泳池水样中被检出,其中2,6-DCBQ浓度高达299 ng·L⁻¹,是其进水浓度的100倍^[35]。

Pan等^[28]在中国长三角地区9个城市的水源水和龙头水样品中检测到了4种新型环状DBPs,分别是2,6-DI-4-NP(0.17~3.9 ng·L⁻¹)、3,5-DI-4-HBA(nd~0.67 ng·L⁻¹)、2,4,6-TIP(nd~0.43 ng·L⁻¹)和2,4-二碘-6-硝基苯酚(2,4-DI-6-NP, 0.12~24 ng·L⁻¹),硝基苯酚类DBPs普遍检出可能是由于长江水源水中溶

表1 饮用水中部分新型环状消毒副产物(DBPs)鉴定情况

Table 1 Identification of new cyclic disinfection byproducts (DBPs) in drinking water

调查时间 Time	水样类型 Types of samples	新型环状类消毒副产物 New cyclic DBPs	参考文献 References
2010	模拟饮用水 Simulated drinking water	3,5-二碘水杨酸(3,5-DI-2-HB) 2-hydroxy-3,5-diiodobenzoic acid (3,5-DI-2-HB) 3,5-二碘水杨醛(3,5-DI-2-HBA) 2-hydroxy-3,5-diiodobenzaldehyde (3,5-DI-2-HBA) 2,6-二碘-4-硝基苯酚(2,6-DI-4-NP) 2,6-diiodo-4-nitrophenol (2,6-DI-4-NP) 3-碘-4-羟基苯甲酸(3-I-4-HB) 4-hydroxy-3-iodobenzoic acid (3-I-4-HB) 2,4,6-三碘苯酚(2,4,6-TIP) 2,4,6-triiodophenol (2,4,6-TIP) 3,5-二溴-4-羟基苯甲醛(3,5-DB-4-HBA) 4-hydroxy-3,5-dibromobenzaldehyde (3,5-DB-4-HBA)	[28]
2010	出厂水 Finished water	2,6-二氯-1,4-苯醌(2,6-DCBQ) 2,6-dichloro-1,4-benzoquinone (2,6-DCBQ)	[20,30]
2011	模拟饮用水 Simulated drinking water	2,6-二溴-1,4-苯醌(2,6-DBBQ) 2,6-dibromo-1,4-benzoquinone (2,6-DBBQ) 2,4,6-三溴苯酚(2,4,6-TBP) 2,4,6-tribromophenol (2,4,6-TBP) 3,5-二溴-4-羟基苯甲酸(3,5-DB-4-HB) 4-hydroxy-3,5-dibromobenzoic acid (3,5-DB-4-HB)	[14]
2012	出厂水 Finished water	2,6-二氯-3-甲基-1,4-苯醌(2,6-DCMBQ) 2,6-dichloro-3-methyl-1,4-benzoquinone (2,6-DCMBQ) 2,3,6-三氯-1,4-苯醌(2,3,6-TCBQ) 2,3,6-trichloro-1,4-benzoquinone (2,3,6-TCBQ) 2,6-二溴-1,4-苯醌(2,6-DBBQ) 2,6-dibromo-1,4-benzoquinone (2,6-DBBQ)	[22]
2013	模拟饮用水 Simulated drinking water	3,5-二氯-4-羟基苯甲醛(3,5-DC-4-HBA) 4-hydroxy-3,5-dichlorobenzaldehyde (3,5-DC-4-HBA)	[18]
2014	模拟饮用水 Simulated drinking water	2,6-二溴-4-硝基苯酚(2,6-DB-4-NP) 2,6-dibromo-4-nitrophenol (2,6-DB-4-NP)	[15]
2017	模拟饮用水 Simulated drinking water	3-溴-5-氯-4-羟基苯甲醛(3-Br-5-Cl-4-HBA) 4-hydroxy-3-bromo-5-chlorobenzaldehyde (3-Br-5-Cl-4-HBA) 2,4,6-三溴苯酚(2,4,6-TBP) 2,4,6-tribromophenol (2,4,6-TBP) 3,5-二溴-4-羟基苯甲醛(3,5-DB-4-HBA) 4-hydroxy-3,5-dibromobenzaldehyde (3,5-DB-4-HBA) 3-溴-5-氯水杨酸(3-Br-5-Cl-2-HB) 2-hydroxy-3-bromo-5-chlorobenzoic acid (3-Br-5-Cl-2-HB) 2,4,6-三氯苯酚(2,4,6-TCP) 2,4,6-trichlorophenol (2,4,6-TCP) 3-溴-5-氯-4-羟基苯甲酸(3-Br-5-Cl-4-HB) 4-hydroxy-3-bromo-5-chlorobenzoic acid (3-Br-5-Cl-4-HB) 2,6-二溴-4-氯苯酚(2,6-DB-4-CP) 2,6-dibromo-4-chlorophenol (2,6-DB-4-CP) 3,5-二氯-4-羟基苯甲酸(3,5-DC-4-HB) 4-hydroxy-3,5-dichlorobenzoic acid (3,5-DC-4-HB) 2,6-二氯-4-溴苯酚(2,6-DC-4-BP) 2,6-dichloro-4-bromophenol (2,6-DC-4-BP) 3,5-二溴水杨酸(3,5-DB-2-HB) 2-hydroxy-3,5-dibromobenzoic acid (3,5-DB-2-HB) 3,5-二氯水杨酸(3,5-DC-2-HB) 2-hydroxy-3,5-dichlorobenzoic acid (3,5-DC-2-HB) 3,5-二溴-4-羟基苯甲酸(3,5-DB-4-HB) 4-hydroxy-3,5-dibromobenzoic acid (3,5-DB-4-HB)	[21]
2017	模拟饮用水 Simulated drinking water	2,4,6-三碘苯酚(2,4,6-TIP) 2,4,6-triiodophenol (2,4,6-TIP) 2,6-二碘-4-硝基苯酚(2,6-DI-4-NP) 2,6-diiodo-4-nitrophenol (2,6-DI-4-NP) 4-碘苯酚(4-IP) 4-iodophenol (4-IP)	[16]

续表1

调查时间 Time	水样类型 Types of samples	新型环状类消毒副产物 New cyclic DBPs	参考文献 References
2018	模拟饮用水 Simulated drinking water	2,4-二氯-6-溴苯酚(2,4-DC-6-BP) 2,4-dichloro-6-bromophenol (2,4-DC-6-BP)	[19]
		2,4-二溴-6-氯苯酚(2,4-DB-6-CP) 2,4-dibromo-6-chlorophenol (2,4-DB-6-CP)	
		4-溴苯酚(4-BP) 4-bromophenol (4-BP)	
		4-氯苯酚(4-CP) 4-chlorophenol (4-CP)	
		3,5-二溴苯酚(3,5-DBP) 3,5-dibromophenol (3,5-DBP)	
		5-溴水杨酸(5-Br-2-HB) 2-hydroxy-5-bromobenzoic acid (5-Br-2-HB)	
		5-氯水杨酸(5-Cl-2-HB) 2-hydroxy-5-chlorobenzoic acid (5-Cl-2-HB)	
		3-氯水杨酸(3-Cl-2-HB) 2-hydroxy-3-chlorobenzoic acid (3-Cl-2-HB)	
		3-溴-4-羟基苯甲酸(3-Br-4-HB) 4-hydroxy-3-bromobenzoic acid (3-Br-4-HB)	
		3-氯-4-羟基苯甲酸(3-Cl-4-HB) 4-hydroxy-3-chlorobenzoic acid (3-Cl-4-HB)	
2018	出厂水 Finished water	2-氯苯乙腈(2-CPAN) 2-chlorophenylacetonitrile (2-CPAN)	[31]
		3,4-二氯苯乙腈(3,4-DCPAN) 3,4-dichlorophenylacetonitrile (3,4-DCPAN)	
2020	模拟饮用水和出厂水 Simulated drinking water and finished water	2,6-二碘-1,4-苯醌(2,6-DIBQ) 2,6-diiodo-1,4-benzoquinone (2,6-DIBQ)	[17]
		2-溴-6-碘-1,4-苯醌(2,6-BIBQ) 2-bromo-6-iodo-1,4-benzoquinone (2,6-BIBQ)	
		2-氯-6-碘-1,4-苯醌(2,6-CIBQ) 2-chloro-6-iodo-1,4-benzoquinone (2,6-CIBQ)	

解性有机氮浓度较高。在另一项针对中国东部(长三角以及太湖流域)8个城市的水源水和龙头水调查中检测到12种新型环状DBPs,其中2,4,6-三氯苯酚(2,4,6-TCP)的检出浓度最高,达到了 $215.0 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ [18]。Zhang等[36]在对深圳的饮用水厂进行调查时检测到12种新型环状DBPs,其中2,6-二氯-4-硝基苯酚(2,6-DC-4-NP)、2,6-二溴-4-硝基苯酚(2,6-DB-4-NP)和2-溴-4-氯-6-硝基苯酚(2-Br-4-Cl-6-NP)首次在实际氯化饮用水中检测到,单个DBP浓度范围为 $4.9 \sim 8.3 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2 新型环状消毒副产物的生物毒性 (Toxicity of new cyclic disinfection byproducts)

2.1 新型环状消毒副产物的细胞毒性和遗传毒性

卤代苯醌类DBPs的细胞毒性远高于卤代甲烷、卤乙醛、卤代硝基甲烷和亚硝胺类DBPs[4]。Hung等[37]用人结肠细胞(CCD841 CoN)和人肝癌细胞(Hep G2)评价了2,6-DCBQ的急性毒性,半数抑制浓度(IC_{50})分别为 $472 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $557 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,即2,6-DCBQ暴露1h的急性细胞毒性与很多链状DBPs的慢性细胞毒性(72h)相当甚至更强[4]。Du等[38]用膀胱癌细胞(T24)对2,6-DCBQ、2,6-DCMBQ、2,3,6-TCBQ和2,6-DBBQ进行24h暴露的细胞毒性实验,MTS细胞活力检测显示 IC_{50} 值分别为95、

110、151和 $142 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,2,6-DCBQ显示出最大的细胞毒性。此外,乳酸脱氢酶法(LDH)检测显示加入抗氧化剂N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC)后细胞毒性明显降低,表明暴露于苯醌类DBPs后使细胞内产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),支持氧化应激(oxidative stress, OS)是苯醌类DBPs产生细胞毒性的作用机制,用中性红摄取法(NRU)和实时细胞-微电子传感细胞毒性实验法(RT-CES)测得2,6-DCBQ、2,6-DCMBQ、2,3,6-TCBQ和2,6-DBBQ的 IC_{50} 分别为11.4、148、113和 $45.7 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和1.9、58.7、95.6和 $21.4 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ [39],尽管存在着测定方法上的差异,但均显示2,6-DCBQ的细胞毒性最大。

异构体和卤素取代基类型会显著影响细胞毒性大小。Li等[40]用RT-CES法评价了中国仓鼠卵巢细胞(CHO-K1)分别暴露于2,5-二氯-1,4-苯醌(2,5-DCBQ)和2,6-DCBQ不同时间段的细胞毒性,2,5-DCBQ的细胞毒性均明显强于2,6-DCBQ的细胞毒性。此外,卤素取代基类型也会影响细胞毒性,暴露24h后,细胞毒性大小为2,3-二碘-1,4-苯醌(2,3-DIBQ) $>$ 2,6-DBBQ $>$ 2,6-DCBQ,类似的结论在Hep G2细胞中也得到了证实[17]。这一趋势与已报道的其他DBPs的细胞毒性是一致的,如卤乙酸类DBPs中碘乙酸(IAA) $>$ 溴乙酸(BAA) $>$ 氯乙酸(CAA)[41-42]。

卤代苯酚类物质也是近期新检出的一类新型环

表2 国内外地区饮用水中部分新型环状消毒副产物浓度水平

Table 2 Concentration levels of new cyclic DBPs in drinking water in some areas at home and abroad

时间 Time	地点 Region	水样类型 Types of samples	新型环状消毒副产物 New cyclic DBPs	浓度 Concentration (ng·L ⁻¹)	参考文献 References
2010	加拿大 Canada	水源水和出厂水 Source water and finished water	2,6-二氯-1,4-苯醌(2,6-DCBQ)	156 ~ 174.2	[22]
			2,6-dichloro-1,4-benzoquinone (2,6-DCBQ)		
			2,6-二氯-3-甲基-1,4-苯醌(2,6-DCMBQ)	1.1 ~ 1.5	
			2,6-dichloro-3-methyl-1,4-benzoquinone (2,6-DCMBQ)		
			2,6-二溴-1,4-苯醌(2,6-DBBQ)	0.4 ~ 0.6	
			2,6-dibromo-1,4-benzoquinone (2,6-DBBQ)		
2,3,6-三氯-1,4-苯醌(2,3,6-TCBQ)	8.5 ~ 9.7				
2,3,6-trichloro-1,4-benzoquinone (2,3,6-TCBQ)					
2012	加拿大和美国 Canada and the United States	出厂水 Finished water	2,6-二氯-1,4-苯醌(2,6-DCBQ)	3.3 ~ 274	[30]
			2,6-dichloro-1,4-benzoquinone (2,6-DCBQ)		
			2,6-二氯-3-甲基-1,4-苯醌(2,6-DCMBQ)	nd ~ 6.5	
			2,6-dichloro-3-methyl-1,4-benzoquinone (2,6-DCMBQ)		
			2,6-二溴-1,4-苯醌(2,6-DBBQ)	nd ~ 37.9	
			2,6-dibromo-1,4-benzoquinone (2,6-DBBQ)		
2,3,6-三氯-1,4-苯醌(2,3,6-TCBQ)	nd ~ 9.1				
2,3,6-trichloro-1,4-benzoquinone (2,3,6-TCBQ)					
2014	中国长三角地区 Yangtze River Delta, China	水源水和出厂水 Source water and finished water	2,6-二碘-4-硝基苯酚(2,6-DI-4-NP)	0.17 ~ 3.9	[28]
			2,6-diiodo-4-nitrophenol (2,6-DI-4-NP)		
			2,6-二碘-4-羟基苯甲醛(2,6-DI-4-HBA)	nd ~ 0.67	
			4-hydroxy-2,6-diiodobenzaldehyde (2,6-DI-4-HBA)		
			2,4,6-三碘苯酚(2,4,6-TIP)	nd ~ 0.43	
			2,4,6-triiodophenol (2,4,6-TIP)		
2,4-二碘-6-硝基苯酚(2,4-DI-6-NP)	0.12 ~ 24				
2,4-diiodo-6-nitrophenol (2,4-DI-6-NP)					
2017	中国华东地区 Eastern China	水源水和出厂水 Source water and finished water	3-溴-5-氯水杨酸(3-Br-5-Cl-2-HB)	nd ~ 35.3	[18]
			2-hydroxy-3-bromo-5-chlorobenzoic acid (3-Br-5-Cl-2-HB)		
			2,6-二溴-4-氯苯酚(2,6-DB-4-CP)	nd ~ 12.1	
			2,6-dibromo-4-chlorophenol (2,6-DB-4-CP)		
			3,5-二溴-4-羟基苯甲醛(3,5-DB-4-HBA)	nd ~ 43.2	
			4-hydroxy-3,5-dibromobenzaldehyde (3,5-DB-4-HBA)		
			3,5-二氯水杨酸(3,5-DC-2-HB)	nd ~ 17.5	
			2-hydroxy-3,5-dichlorobenzoic acid (3,5-DC-2-HB)		
			2,4,6-三氯苯酚(2,4,6-TCP)	nd ~ 215	
			2,4,6-trichlorophenol (2,4,6-TCP)		
			3,5-二氯-4-羟基苯甲酸(3,5-DC-4-HB)	nd ~ 20.5	
			4-hydroxy-3,5-dichlorobenzoic acid (3,5-DC-4-HB)		
			2,6-二氯-4-溴苯酚(2,6-DC-4-BP)	nd ~ 72.5	
			2,6-dichloro-4-bromophenol (2,6-DC-4-BP)		
			3,5-二溴水杨酸(3,5-DB-2-HB)	nd ~ 75.9	
			2-hydroxy-3,5-dibromobenzoic acid (3,5-DB-2-HB)		
			3,5-二氯-4-羟基苯甲醛(3,5-DC-4-HBA)	nd ~ 35.1	
			4-hydroxy-3,5-dichlorobenzaldehyde (3,5-DC-4-HBA)		
2,4,6-三溴苯酚(2,4,6-TBP)	nd ~ 56.9				
2,4,6-tribromophenol (2,4,6-TBP)					
3-溴-5-氯-4-羟基苯甲醛(3-Br-5-Cl-4-HBA)	nd ~ 61.4				
4-hydroxy-3-bromo-5-chlorobenzaldehyde (3-Br-5-Cl-4-HBA)					
3,5-二溴-4-羟基苯甲酸(3,5-DB-4-HB)	nd ~ 12.5				
4-hydroxy-3,5-dibromobenzoic acid (3,5-DB-4-HB)					

续表2

时间 Time	地点 Region	水样类型 Types of samples	新型环状消毒副产物 New cyclic DBPs	浓度 (ng·L ⁻¹) Concentration (ng·L ⁻¹)	参考文献 References
2020	中国南京 Nanjing, China 中国上海 Shanghai, China	龙头水 Tap water	2,6-二氯-1,4-苯醌(2,6-DCBQ) 2,6-dichloro-1,4-benzoquinone (2,6-DCBQ)	4.0 ~ 41.2	[17]
			2,6-二溴-1,4-苯醌(2,6-DBBQ) 2,6-dibromo-1,4-benzoquinone (2,6-DBBQ)	0.8 ~ 4.9	
			2,6-二碘-1,4-苯醌(2,6-DIBQ) 2,6-diiodo-1,4-benzoquinone (2,6-DIBQ)	0.4 ~ 1.8	
			2-氯-6-碘-1,4-苯醌(2,6-CIBQ) 2-chloro-6-iodo-1,4-benzoquinone (2,6-CIBQ)	0.7 ~ 1.3	
			2,4,6-三溴苯酚(2,4,6-TBP) 2,4,6-tribromophenol (2,4,6-TBP)	2.9 ~ 3.6	
			2,6-二溴-4-氯苯酚(2,6-DB-4-CP) 2,6-dibromo-4-chlorophenol (2,6-DB-4-CP)	2.6 ~ 3.0	
2020	中国深圳 Shenzhen, China	出厂水和 龙头水 Finished water and tap water	2,6-二氯-4-溴苯酚(2,6-DC-4-BP) 2,6-dichloro-4-bromophenol (2,6-DC-4-BP)	3.2 ~ 3.3	[36]
			2,4,6-三氯苯酚(2,4,6-TCP) 2,4,6-trichlorophenol (2,4,6-TCP)	nd ~ 31.6	
			2,6-二溴-4-硝基苯酚(2,6-DB-4-NP) 2,6-dibromo-4-nitrophenol (2,6-DB-4-NP)	nd ~ 8.3	
			2-溴-4-氯-6-硝基苯酚(2-Br-4-Cl-6-NP) 2-bromo-4-chloro-6-nitrophenol (2-Br-4-Cl-6-NP)	4.6 ~ 5.7	
			2,6-二氯-4-硝基苯酚(2,6-DC-4-NP) 2,6-dichloro-4-nitrophenol (2,6-DC-4-NP)	nd ~ 5.1	
			3,5-二溴-4-羟基苯甲醛(3,5-DB-4-HBA) 4-hydroxy-3,5-dibromobenzaldehyde (3,5-DB-4-HBA)	nd ~ 2.4	
			3-溴-5-氯-4-羟基苯甲醛(3-Br-5-Cl-4-HBA) 4-hydroxy-3-bromo-5-chlorobenzaldehyde (3-Br-5-Cl-4-HBA)	nd ~ 2.8	
			3,5-二溴水杨酸(3,5-DB-2-HB) 2-hydroxy-3,5-dibromobenzoic acid (3,5-DB-2-HB)	nd ~ 3.6	
			3-溴-5-氯水杨酸(3-Br-5-Cl-2-HB) 2-hydroxy-3-bromo-5-chlorobenzoic acid (3-Br-5-Cl-2-HB)	nd ~ 4.9	
			3,5-二氯水杨酸(3,5-DC-2-HB) 2-hydroxy-3,5-dichlorobenzoic acid (3,5-DC-2-HB)	nd ~ 4.8	
			3,5-二溴-4-羟基苯甲酸(3,5-DB-4-HB) 4-hydroxy-3,5-dibromobenzoic acid (3,5-DB-4-HB)	nd ~ 1.2	
			3,5-二氯-4-羟基苯甲酸(3,5-DC-4-HB) 4-hydroxy-3,5-dichlorobenzoic acid (3,5-DC-4-HB)	nd ~ 9.8	

注：“nd”表示由于低于检测限而无法检出。

Note: “nd” means no detection.

状 DBPs。Vlastos 等^[43]研究了 2-氯苯酚(2-CP)对海洋细菌费舍尔弧菌的发光抑制效果, IC₅₀ 为(16±1.0) μg·mL⁻¹, 根据欧洲立法建立的毒性分类, 2-CP 被归类为对水生生物有害的化合物。Chen 等^[44]用发光青海弧菌 Q67 评价了 7 种卤代苯酚类 DBPs 的急性毒性, 毒性大小为 2,5-二溴对苯二酚(2,5-dibromohydroquinone, 2,5-DBHQ)>2,4-二溴苯酚(2,4-DBP)>4-溴-2-氯苯酚(2-Cl-4-BP)>2,6-DB-4-NP>2,6-DC-4-

NP>2-溴-4-氯苯酚(2-Br-4-CP)>4-溴苯酚(4-BP), 混合物效应研究表明 7 种卤代苯酚类 DBPs 之间毒性协同作用的概率随着其浓度水平的提高而升高, 在啉脲和镉的混合物毒性研究中也观察到此现象^[45]。

卤素取代基数量和类型同样会影响芳香族 DBPs 细胞毒性大小, Zhang 等^[46]用 CHO-K1 细胞测得 4-BP 和 2,4-DBP 的 IC₅₀ 分别为 30.8 μmol·L⁻¹ 和 10.9 μmol·L⁻¹, 表明卤素取代基越多细胞毒性越

大。Liberatore 等^[47]用 CHO-K1 细胞测试了 2-碘苯酚(2-IP)、4-碘苯酚(4-IP)和 2,4,6-TIP 的细胞毒性, IC_{50} 分别为 601、216 和 43.7 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 同样符合多卤代化合物毒性高于单卤代化合物的规律。Zhang 等^[60]更加全面地测定了 15 种新型环状 DBPs 的 CHO-K1 细胞毒性, 毒性顺序为 2,6-DB-4-NP>2,6-DC-4-NP>2-Br-4-Cl-6-NP>2,4,6-TBP>3,5-二溴-4-羟基苯甲醛(3,5-DB-4-HBA)>2,6-二溴-4-氯苯酚(2,6-DB-4-CP)>2,6-二氯-4-溴苯酚(2,6-DC-4-BP)>3,5-二溴-2-羟基苯甲酸(3,5-DB-2-HB)>3-溴-5-氯-4-羟基苯甲醛(3-Br-5-Cl-4-HBA)>2,4,6-TCP>3,5-二氯-4-羟基苯甲酸(3,5-DC-4-HBA)>3-溴-5-氯-2-羟基苯甲酸(3-Br-5-Cl-2-HB)>3,5-二氯-2-羟基苯甲酸(3,5-DC-2-HB)>3,5-DB-4-HB>3,5-二氯-4-羟基苯甲酸(3,5-DC-4-HB), 毒性规律为卤代硝基苯酚>卤代苯酚>卤代苯甲酸>卤代苯甲酸, I-DBPs>Br-DBPs>Cl-DBPs, 含氮 DBPs>不含氮 DBPs。类似的规律在 Hep G2 细胞毒性实验中也得到了证实^[16,26]。

遗传毒性是评估外源化合物、辐射等对生物体遗传相关过程产生有害作用的重要指标。Zuo 等^[48]测定了 2,6-DCBQ 和 5 种常规 DBPs 对线虫的遗传毒性, 结果显示, 暴露于 300 ~ 500 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 2,6-DCBQ 中可引起线虫 DNA 显著损伤, 同等浓度的 N-亚硝基二甲胺、三氯乙酸、二溴乙酸、二氯乙酸和一溴乙酸均对线虫的 DNA 没有影响, 当 N-亚硝基二甲胺浓度增加到 25 $\text{mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时才对线虫造成明显的 DNA 损伤。Vlastos 等^[43]的研究表明, 2-CP 会显著增加鲫鱼外周红细胞和人淋巴细胞的微核率, 引起 DNA 损伤。这是第一次在较低浓度下(16 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)观测到 2-CP 对人体细胞的遗传效应, 以往的研究虽证实了人牙龈成纤维细胞暴露于 2-CP 后 DNA 断裂的可能性, 但暴露浓度较高, 达到了 0.5 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[49]。Yin 等^[50]发现斑马鱼肝脏基因组 p53 在连续 10 d 暴露于 5 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 2,4,6-TCP 时基因点突变增加, 表现出较强的遗传毒性, 提示 2,4,6-TCP 可能通过诱导基因点突变而导致癌症的发生。类似的遗传毒性效应在中国仓鼠 V79 细胞中也被观察到^[51], WHO 已将 2,4,6-TCP 归类为 B2, 即疑似具有致癌特性的化合物^[52]。

Du 等^[38]用 T24 细胞研究了饮用水中 4 种典型的卤代苯醌类 DBPs 的遗传毒性, 发现均能够诱导 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)的产生, 大小顺序为 2,6-DCMBQ>2,6-DCBQ>2,6-DBBQ>2,3,6-TCBQ, 其中

2,6-DCMBQ 诱导产生的 8-OHdG 约为对照组的 10 倍, 8-OHdG 作为一种重要且最丰富的氧化损伤形式, 可导致基因组 DNA 的点突变^[53]。暴露时间对物质诱导遗传毒性的大小具有显著影响^[40], CHO-K1 细胞暴露在 8 种卤代苯醌类 DBPs 约 12 h 和 24 h 后, 8-OHdG 的产生量和 p53 基因的表达水平均有显著差异。暴露 12 h 后仅 2,5-二溴-1,4-苯醌(2,5-DBBQ)和 2-氯-1,4-苯醌(2-CBQ)诱导 CHO-K1 细胞产生 8-OHdG, 2,5-DBBQ 和 2,3-DIBQ 增加了 p53 基因的表达, 其他卤代苯醌与对照组相比均无显著差异; 暴露 24 h 后 CHO-K1 细胞内 8-OHdG 产生的水平大小为 2,6-DCBQ>2,3,6-TCBQ>2,6-DBBQ \geq 2,5-DBBQ>2-CBQ \approx 2,3-DIBQ \approx 2,3,5,6-四氯-1,4-苯醌(2,3,5,6-TCBQ) \approx 2,5-DCBQ, 此时 2,5-DBBQ、2,3-DIBQ、2,6-DCBQ 和 2,5-DCBQ 均能够增加 p53 基因的表达, 一旦 p53 基因被激活, p53 蛋白将进一步调节细胞周期停滞、凋亡或衰老^[54-55]。对异构体进行分析发现相对于 2,5-二卤代苯醌, 2,6-二卤代苯醌能够诱导细胞产生更多的 8-OHdG, 但诱导产生的 p53 蛋白含量却相对较少。

研究人员对 DBPs 的致毒机理进行了许多探讨, 其中氧化应激被视为一种重要的细胞损伤机理途径^[56-57]。细胞内 ROS 的含量水平在一定程度上可以反映氧化应激的程度。Hung 等^[37]测定了 2,6-DCBQ 暴露下 CCD841 CoN 细胞和 Hep G2 细胞内 ROS 水平, 根据荧光素酶强度与细胞内 ROS 水平成正相关的关系^[58], 结果表明暴露于不同浓度的 2,6-DCBQ 溶液 24 h 后细胞内 ROS 含量比暴露 1 h 后相对降低了 60%, 说明细胞内存在抗氧化酶系统抵御 2,6-DCBQ 诱导的氧化应激反应, 这一结论在其他研究中也已被证实^[59-61]。Lou 等^[62]研究了 2,6-DCBQ 和典型的茶多酚如表没食子儿茶素没食子酸酯((-)-epigallocatechin gallate, EGCG)以不同比例混合后对 Hep G2 细胞毒性和氧化应激的影响, 结果表明, 当 2,6-DCBQ 浓度固定在 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, EGCG 浓度从 0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 增加到 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 后, Hep G2 细胞的存活率从 20.0% 提高到了 65.2%, 通过测定不同比例的 2,6-DCBQ 和 EGCG 混合后的 ROS 产生量发现, 随着 EGCG 浓度的增加, Hep G2 细胞内 ROS 产生量越来越少, EGCG 浓度从 0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 增加到 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 后 ROS 产生量减少了 86.6%, 表明产生 ROS 是细胞内的一种致毒途径, 而 EGCG 可以清除细胞内产生的 ROS, 降低物质引

起的细胞毒性,提高细胞存活率。异构体和卤素取代类型对物质诱导产生 ROS 也具有一定影响,CHO-K1 细胞暴露于 8 种卤代苯醌后细胞内产生 ROS 的水平为 2,3-DIBQ>2,5-DBBQ>2,3,5,6-TCBQ \geq 2,5-DCBQ>2-CBQ>2,6-DBBQ>2,3,6-TCBQ>2,6-DCBQ,其中 2,3-DIBQ 诱导产生的 ROS 水平为 2,6-DCBQ 的 2.9 倍,异构体方面 2,5-DBBQ 和 2,5-DCBQ 诱导细胞产生的 ROS 与 2,6-DBBQ 和 2,6-DCBQ 的比值分别为 1.4 和 2.1,此外卤素取代基类型也会显著影响 ROS 生成水平,2,3-DIBQ 诱导细胞内产生的 ROS 水平分别是 2,5-DBBQ、2,5-DCBQ、2,6-DBBQ 和 2,6-DCBQ 的 1.2 倍、1.4 倍、1.7 倍和 2.9 倍。这一顺序基本与细胞毒性顺序类似(2,3-DIBQ \geq 2-CBQ>2,5-DBBQ>2,3,5,6-TCBQ \approx 2,5-DCBQ \geq 2,6-DBBQ>2,6-DCBQ \geq 2,3,6-TCBQ),说明氧化应激反应是导致细胞毒性的重要机制之一^[40]。

外源性物质与抗氧化酶系统的相互作用也被证实为是致毒机理之一。研究表明卤代苯醌类 DBPs 处理 T24 细胞可以显著降低细胞内谷胱甘肽(GSH)水平,且 GSH 降低的水平与卤代苯醌浓度呈正相关,当细胞内 GSH 被 GSH 抑制剂丁硫氨酸亚砷亚胺抑制活性时,卤代苯醌的 IC₅₀ 相对降低了 30%~80%^[63]。此外在处理细胞之前向培养基中添加 10 mmol·L⁻¹ GSH 可以显著降低卤代苯醌类 DBPs 诱导的细胞毒性,超高效液相色谱-高分辨率质谱和电子顺磁共振波谱研究显示卤代苯醌类 DBPs 可以与 GSH 直接结合形成各种谷胱甘肽结合物,进一步降低细胞内 GSH 含量^[64]。同时,与 GSH 相关的抗氧化酶活性也被卤代苯醌类 DBPs 改变,研究显示 T24 细胞暴露于卤代苯醌类 DBPs 后,细胞内谷胱甘肽 S-转移酶(GST)活性显著提高,谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)活性未改变或稍有降低^[63],在 MCF-7 细胞中有类似的结论^[65]。Zhang 等^[66]通过分子对接和定量构效关系(quantitative structure-activity relationship, QSAR)建模发现 15 种卤代芳香族 DBPs 与过氧化氢酶(CAT)的结合力大小被纳入到拟合预测方程当中,而 CAT 又是抗氧化酶系统中很重要的一类酶,能够发挥抵御 ROS 的作用。

外源性物质也会改变相关基因表达,Li 等^[66]证实了人尿路上皮细胞(SV-Huc-1)暴露于卤代苯醌类 DBPs 后会导致细胞中与氧化信号通路相关的 44 个基因发生改变,暴露 2 h 后,9~28 个基因表达量改变;暴露 8 h 后,29~31 个基因发生应激诱导的改

变,对卤代苯醌类 DBPs 暴露作出反应的其他典型途径包括 GSH 氧化还原、超氧自由基降解和异源代谢信号等。卤代苯醌类 DBPs 和卤代苯酚类 DBPs 诱导细胞产生的氧化应激效应以及 DNA 损伤和与抗氧化酶系统之间的反应等与细胞毒性和遗传毒性息息相关,类似的致毒机理表明细胞毒性和遗传毒性之间具有一定的相关性^[67]。

2.2 内分泌干扰效应

内分泌干扰物质(endocrine disrupting chemicals, EDCs)能够通过模拟或者抑制内源性激素的作用,干扰内源性激素的生成或者活性^[68]。核受体家族一般分为 6 大类^[69],其中研究较多的为雌激素、雄激素和甲状腺激素,它们是整个内分泌系统中最重要的一类激素,对人的健康发育有着重要影响。外源性物质一般通过受体介导途径和非受体介导途径来干扰生物体正常的运转^[69-71]。

Ezechiás 等^[72]用 2 种酵母报告基因实验测定了 2,4,6-TBP 的雌激素效应和雄激素效应,使用荧光素酶报告基因法获得的抗雌激素 IC₅₀ 值为 14.1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,抗雄激素 IC₅₀ 值为 3.9 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;用 β -半乳糖苷酶报告基因法获得的抗雌激素 IC₅₀ 值为 9.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,表明 2,4,6-TBP 能与雌、雄激素受体的活性部位相结合,表现出相应的雌雄激素效应。类似的结论在人成骨细胞(U2OS)中也有体现。Hamers 等^[73]用 AR-CALUX 实验测得 2,4,6-TBP 抗雄激素 IC₅₀>15 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,抗雌 IC₅₀ 为 8.3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,所得同一物质的雌雄激素效应有所差别是由于不同报告基因实验本身之间的灵敏度和实验条件具有差异^[74]。2,4,6-TBP 在体内实验中也表现出较强的内分泌干扰效应,斑马鱼胚胎长期暴露于 2,4,6-TBP 溶液中会改变其类固醇合成基因的表达,导致性激素水平失衡以及雌性生殖力下降,增加后代畸形鱼的概率,降低存活率^[75]。Olsen 等^[76]用人乳腺癌细胞(MCF-7)研究了 4-BP、2,4-DBP 和 2,4,6-TBP 的雌激素活性,三者都会与雌激素受体结合,但 2,4,6-TBP 仅在 1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度时取代 43% 的放射性标记的雌激素,且细胞增殖实验结果表明 4-BP 和 2,4-DBP 明显抑制雌二醇诱导的细胞生长,雌激素效应的结果并不遵循细胞毒性中多卤代取代毒性较大的规律,这揭示了内分泌干扰效应与细胞毒性之间完全不同的内在机理。Holmes 等^[77-78]用激素受体竞争结合实验评价了 21 种 DBPs 与雌激素受体和雄激素受体的结合能力,其中 2,4,6-TCP 和 2-CP 以及 3,4,5,6-四

氯-1,2-苯醌具有较弱的雄激素受体结合能力,2,4,6-TCP 和 3,4,5,6-四氯-1,2-苯醌以及 2,6-DCBQ 具有较弱的雌激素受体结合能力,二元混合物研究表明 3,4,5,6-四氯-1,2-苯醌与 4-正壬基酚具有一定的拮抗作用,而 2,4,6-TCP 和 2-CP 与 4-正壬基酚具有一定的协同作用,这提醒我们应当注意实际水样中 DBPs 的混合毒性效应。

Yang 等^[79]采用竞争性荧光置换法测定了 17 种卤代芳香族 DBPs 与人转甲状腺素载体蛋白(hTTR)的结合能力和作用机理,结合力大小为 2,4,6-三卤苯酚>2,6-二卤-4-硝基苯酚>3,5-二卤-4-羟基苯甲醛>3,5-二卤-4-羟基苯甲酸 \approx 卤代水杨酸,结合力最大的 2,4,6-TIP 的 logRP(阳性对照物质与测试物质的 IC₅₀ 比值的对数)为 0.421,结合力最小的 5-溴水杨酸(5-Br-2-HB)的 logRP 为 -3 左右。除了 2,4,6-TIP 外,2,4,6-TBP 和 2,6-DB-4-NP 的 logRP 均>0,表明这 3 种物质与 hTTR 结合的能力比阳性对照物质更强,对人体甲状腺系统有很强的干扰能力。Kollitz 等^[80]测定了 2,4,6-TCP、2,4,6-TBP 和 2,4,6-TIP 对人和斑马鱼甲状腺受体的影响,结果显示三卤苯酚类 DBPs 对人甲状腺受体亲和力随着卤素分子量和原子半径的增加而增加,2,4,6-TCP、2,4,6-TBP 和 2,4,6-TIP 的亲和力常数分别为 56、30.6 和 1.6 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,但其对斑马鱼的甲状腺受体亲和力大小并不遵循此规律,2,4,6-TCP、2,4,6-TBP 和 2,4,6-TIP 的亲和力常数分别为 13.68、31.28 和 2.68 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,可能与物种间的差异以及配体结合区内氨基酸的差异有关。其他研究也证实了 2,4,6-TBP 和 2,4,6-TIP 具有较强的甲状腺激素效应,严重影响人甲状腺系统的正常运转^[73,81-83]。另外 Xi 等^[84]测定了 10 种卤代苯甲酸对 hTTR 的亲和力大小,发现卤代苯甲酸为中等或弱 hTTR 结合剂,表明与卤代苯酚类 DBPs 结构相似的卤代苯甲酸类物质也是一种潜在的 hTTR 结合剂。

除上述 3 种激素效应之外,研究人员还对新型环状 DBPs 的其他内分泌干扰效应进行了一定的探索。研究表明,2,4,6-TBP 具有一定的孕激素(PR)拮抗剂效应,其 IC₅₀>15 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[73],能够抑制雌二醇的生成和代谢,干扰内分泌细胞钙离子信号传导^[85],从非受体途径上对雌激素产生干扰。Li 等^[86]用酵母法研究了双酚 A 及其部分衍生物对人维甲酸 X 受体的激动性和拮抗性,结果表明双酚 A 及其衍生物对人维甲酸 X 受体没有激动性,但具有较强的拮抗性,其中 2,4,6-TCP 和双酚 A 的 IC₂₀ 分别为

0.22 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 17.45 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,2,4,6-TCP 对人维甲酸 X 受体的拮抗活性是其母体化合物双酚 A 的 79.32 倍。基于人力、物力以及财力的有限性,研究人员不可能对所有物质的所有内分泌干扰效应都做出一定的实验研究,基于此种情况分子对接技术逐渐在研究 DBPs 的内分泌干扰效应领域上发展起来。

Kolšek 等^[87]提供了一个免费且开源的内分泌干扰效应预测网站,通过后台的 AutoDock Vina 进行分子对接后反馈数据,对 14 个不同的核受体进行亲和力大小预测,已有文献^[77-78]对这个内分泌干扰效应预测网站进行了实际运用。Chen 等^[88]对重要的类固醇激素受体(steroid hormone receptors, SHR)与配体的亚分子作用机制进行了详细的叙述,对配体-受体复合物的核转位、二聚化和辅助调节因子募集以及 H12 螺旋构象的变化进行了探讨,为基于分子对接技术开发的理论模型提供了启示。Zhang 等^[46]利用分子对接技术预测了 4-BP 和 2,4-DBP 与人血清蛋白的结合作用,表明 2 种 DBPs 均能与人血清白蛋白形成溴苯酚-人血清白蛋白复合物,且依靠氢键和范德华力作用使人血清蛋白二级结构发生变化,2,4-DBP 表现出比 4-BP 更大的亲和力,值得注意的是这与随后的哺乳动物细胞实验的结果表现出一致性,对人血清蛋白亲和力更大的 2,4-DBP 表现出更大的细胞毒性。Zhang 等^[36]采用分子对接技术预测了 15 种卤代芳香族类 DBPs 与 3 种抗氧化酶的结合力大小,QSAR 建模结果表明卤代芳香族类 DBPs 与 CAT 结合力的大小对细胞毒性有着重要的影响,类似的结论在 Hep G2 细胞^[60]和大型水蚤^[61]中得到了证实。

2.3 其他毒性效应

发育毒性是评估子代在发育成长过程中出现的各种异常现象的毒理学指标。研究表明非挥发性 DBPs 通常具有比挥发性 DBPs 更高的发育毒性。研究人员故意制备“浓缩”的模拟饮用水样品,含有足够浓度的挥发性和非挥发性 DBPs,对其中一份样品进行氮吹处理以消除挥发性 DBPs,另一份样品不进行处理,结果显示发育毒性指数并无显著差异,说明挥发性 DBPs 对发育毒性的贡献可忽略不计,合理的解释为非挥发性 DBPs 特别是芳香族类 DBPs 可能是发育毒性的主要贡献者^[89]。Liu 等^[90]对自来水样品进行了煮沸实验,发现沸腾 5 min 后水样发育毒性较之前下降了 50% 以上,对自来水样品中 DBPs 成分进行分析发现在自来水沸腾过程中许多

环状 DBPs 会发生脱羧和水解反应进而转化成常规链状 DBPs,这一过程也被其他研究人员所证实^[91],环状 DBPs 的含量与发育毒性呈正相关关系,侧面证实了其具有较高的发育毒性。目前,此类新型环状 DBPs 的发育毒性也已被直接证实。Yang 和 Zhang^[92]利用海洋中的一种多毛类动物对多种卤代芳香族 DBPs 进行发育毒性的测试,结果显示卤代芳香族 DBPs 发育毒性大小为 2,6-DI-4-NP>2,4,6-TIP>4-溴-2-氯苯酚(4-Br-2-CP)>4-BP>2,4-DBP>2,6-DB-4-NP>2-Br-4-CP>2,6-DC-4-NP>2,4-二氯苯酚(2,4-DCP)>2,4,6-TBP>3,5-DB-4-HBA>溴仿>2,4,6-TCP>2,6-二溴苯酚(2,6-DBP)>2,6-二氯苯酚(2,6-DCP)>碘乙酸>三溴乙酸>溴乙酸,表明卤代芳香族 DBPs 具有比链状 DBPs 更高的发育毒性,I-DBPs 比 Br-DBPs 的发育毒性大,而 Br-DBPs 又比 Cl-DBPs 的发育毒性大,含氮 DBPs 比不含氮 DBPs 发育毒性大,这与细胞毒性的规律基本一致。类似的结论在研究环状 I-DBPs 的发育毒性中也得到体现,其中 2,6-DI-4-NP 和 2,4,6-TIP 的发育毒性比二碘乙酸、氯碘乙酸和碘乙酸高 3 个数量级^[93]。斑马鱼胚胎作为研究发育毒性的一种常见受试生物,Wang 等^[94]的研究表明,暴露于 0.5 ~ 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的卤代苯醌和 0.5 ~ 5 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的卤乙酸 120 h 后,斑马鱼胚胎发生明显的发育畸形,包括气囊充气失败、心脏畸形和脊柱弯曲等,发育毒性大小为 2,5-DCBQ>2,5-DBBQ>2,6-DCBQ>2,3,5,6-TBBQ>2,3,5,6-TCBQ>碘乙酸>二溴乙酸>二氯乙酸,苯醌类 DBPs 的发育毒性远远大于链状 DBPs。

生长抑制作用一般指外源性物质对藻类植物的生长毒害作用。Liu 和 Zhang^[95]通过测定叶绿素 *a* 的浓度确定了 20 种卤代芳香族 DBPs 和 5 种卤乙酸对自养型海洋藻 *Tetraselmis marina* 的生长抑制作用,其大小为 2,4,6-TIP>3,5-DI-4-HBA>2,4,6-TBP>2,6-DI-4-NP>2,4-DBP>4-Br-2-CP>4-IP>3,5-DB-4-HBA>2-Br-4-CP>2,4,6-TCP>4-BP>2,4-DCP>2,6-DB-4-NP>4-氯苯酚(4-CP)>2,6-DC-4-NP>2,6-DBP>3,5-DC-4-HBA>碘乙酸>2,6-DCP>5-氯水杨酸(5-Br-2-HB)>三溴乙酸>溴乙酸>5-Cl-2-HB>氯乙酸,其中 2,4,6-TIP、碘乙酸、溴乙酸和氯乙酸的半数效应浓度(EC_{50})分别为 2.87、2 190、7 560 和 40 900 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,表明卤代芳香族 DBPs 对藻类的生长抑制作用远远大于常规卤乙酸类 DBPs。

Xie 等^[96]报道了 2,4,6-TCP、2,4,6-TBP 和 2,4,6-

TIP 对巨噬细胞的免疫毒性和免疫调节作用,细胞毒性大小为 2,4,6-TIP>2,4,6-TBP>2,4,6-TCP,但对巨噬细胞极化表现出不同的偏好,200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 2,4,6-TIP 显著诱导巨噬细胞 M2 显性极化,200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 2,4,6-TCP 显著诱导巨噬细胞 M1 显性极化,而 2,4,6-TBP 诱导巨噬细胞 M1 和 M2 极化的能力中等。由于 M1 和 M2 巨噬细胞分别促进炎症反应和抗炎反应,从而表明 3 种 DBPs 可能导致不同的免疫毒性和疾病类型。Zuo 等^[48]测定了 2,6-DCBQ 和 5 种常规链状 DBPs 对秀丽线虫的致死率、呼吸速率和 DNA 损伤的影响。暴露 24 h 后对线虫的致死率大小为 2,6-DCBQ>二溴乙酸>三氯乙酸>二氯乙酸,半数致死浓度(LC_{50})分别为 328、1 220、1 430 和 1 720 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,N-亚硝基二甲胺对线虫致死率没有显著的影响, $\text{LC}_{50}>50\ 000\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。所有测试的化合物都能导致线虫呼吸速率的降低,大小顺序与线虫致死率保持一致。对线虫 DNA 损伤进行分析发现只有当暴露于 300 ~ 500 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 2,6-DCBQ 时可对线虫 DNA 造成损伤,表明苯醌类 DBPs 具有较高的生物毒性和体内遗传效应,遗传毒性会增加潜在的患癌风险,研究也表明苯醌类物质是一种潜在的致癌物^[30,97]。

新型环状 DBPs 因较高的生物毒性效应越来越受到人们的广泛关注,表 3 总结了近年来此类新型环状 DBPs 的上述各类生物毒性效应研究。

3 QSAR 建模在新型环状消毒副产物毒性效应方面的应用 (Application of QSAR in the toxic effects of new cyclic disinfection byproducts)

随着饮用水中鉴定的 DBPs 数量激增以及相关的经济和人力负担,研究人员最近开始运用 QSAR 模型来模拟及预测 DBPs 的形成、控制、去除和毒性效应^[98]。QSAR 通常通过数据收集、选取分子描述符、算法选择以及模型验证 4 个步骤来进行建模,而 QSAR 建模技术的使用基于 2 个原则:(1)结构相似的化合物在相似的环境条件下会表现出相似的特性;(2)化合物之间的行为差异与其结构和组成有关,这与饮用水中新型环状消毒副产物具有类似结构的特性相契合。使用 QSAR 建模将结构和活性联系起来的概念在 100 多年前已提出,随后在医学和生物学领域研究中得到了广泛的应用^[98]。DBPs 与 QSAR 的整合研究发生在 1991 年,Tuppurainen 等^[99]开发了第一个专门针对 DBPs 毒性的 QSAR 模型。

表 3 新型环状消毒副产物的生物毒性

Table 3 Biological toxicity of new cyclic DBPs

毒性分类 Toxicity category	受试生物 Test organism	测试物质 Test substance	测试指标 Test index	参考文献 References
细胞毒性 Cytotoxicity	人结肠细胞 CCD841 CoN Human colon adenocarcinoma CCD841 CoN	苯醌类消毒副产物 Benzoquinone DBPs	细胞密度 Cell density 活性氧(ROS) Reactive oxygen species (ROS)	[37]
	人肝癌细胞 Hep G2 Human hepatoma cells Hep G2	苯醌类消毒副产物 Benzoquinone DBPs	细胞密度 Cell density 活性氧(ROS) Reactive oxygen species (ROS)	[37]
		苯醌类消毒副产物 Benzoquinone DBPs	细胞密度 Cell density	[17]
		苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	细胞密度 Cell density	[26]
		苯醌类消毒副产物 Benzoquinone DBPs	细胞密度 Cell density	[16]
		苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	细胞密度 Cell density 活性氧(ROS) Reactive oxygen species (ROS)	[62]
	中国仓鼠卵巢细胞 CHO-K1 Chinese hamster ovary cells CHO-K1	苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	细胞密度 Cell density	[46]
		苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	细胞密度 Cell density	[47]
		苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	细胞密度 Cell density	[36]
	费舍尔弧菌 <i>Vibrio fischeri</i>	苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	发光抑制程度 Luminescence suppression degree	[43]
		苯醌类消毒副产物 Benzoquinone DBPs	发光抑制效果 Luminescence suppression degree	[44]
	细胞毒性和遗传毒性 Cytotoxicity and genotoxicity	膀胱癌细胞 T24 Bladder cancer cells T24	苯醌类消毒副产物 Benzoquinone DBPs	细胞密度 Cell density 活性氧(ROS) Reactive oxygen species (ROS) 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG) 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) 蛋白质羰基化 Protein carbonylation
中国仓鼠卵巢细胞 CHO-K1 Chinese hamster ovary cells CHO-K1		苯醌类消毒副产物 Benzoquinone DBPs	细胞密度 Cell density 活性氧(ROS) Reactive oxygen species (ROS) 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG) 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) <i>p53</i> 基因 <i>p53</i> gene	[40]
遗传毒性 Genotoxicity	鲫鱼红细胞 Erythrocytes of <i>Carassius auratus</i>	苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	微核率 Micronucleus rate	[43]
	人淋巴细胞 Human lymphocytes	苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	DNA 断裂 DNA break	[49]
	人牙龈成纤维细胞 Human gingival fibroblasts			
	中国仓鼠细胞 V79 Chinese hamster cells V79	苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	超二倍体 Hyperdiploidy 微核率 Micronucleus rate	[51]
	斑马鱼 Zebrafish	苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	<i>p53</i> 基因 <i>p53</i> gene	[50]
	秀丽线虫 <i>Caenorhabditis elegans</i> nematode	苯醌类消毒副产物 Benzoquinone DBPs	DNA 损伤 DNA damage	[48]

续表3

毒性分类 Toxicity category	受试生物 Test organism	测试物质 Test substance	测试指标 Test index	参考文献 References
雌/雄激素 效应 Estrogenic/ androgenic	酵母 Yeast	苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	基因表达抑制作用 Inhibition of gene expression	[72]
	雌/雄激素受体 Estrogen/androgen receptor	苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs 苯醌类消毒副产物 Benzoquinone DBPs	受体结合亲和力 Binding force with receptor	[77-78]
雄激素效应 Androgenic	人成骨细胞 U-2 OS Human osteoblast cells U-2 OS	苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	荧光素酶基因表达 Luciferase gene expression	[73]
雌激素效应 Estrogenic	人乳腺癌细胞 MCF-7 Human breast cancer cells MCF-7	苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	亲和力大小 Affinity 细胞增殖 Cell proliferation	[76]
甲状腺 激素效应 Thyroid hormone	人/斑马鱼甲状腺受体 β Human and zebrafish thyroid receptor β	苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	受体结合亲和力 Binding force with receptor	[80]
	人甲状腺素载体蛋白(hTTR) Human transthyretin (hTTR)	苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	受体结合亲和力 Binding force with receptor	[79]
发育毒性 Developmental toxicity	海洋多毛类胚胎 (<i>Platynereis dumerilii</i>) Marine Polychaete (<i>Platynereis dumerilii</i>)	苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	胚胎正常发育率 Embryo normal development	[92]
	海洋多毛类胚胎 (<i>Platynereis dumerilii</i>) Marine Polychaete (<i>Platynereis dumerilii</i>)	苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	胚胎正常发育率 Embryo normal development	[93]
	斑马鱼胚胎 Zebrafish embryo	苯醌类消毒副产物 Benzoquinone DBPs	胚胎正常发育率 Embryo normal development	[94]
生长抑制作用 Comparative toxicity	海洋微藻 (<i>T. marina</i> CCMP 898) Marine microalgae (<i>T. marina</i> CCMP 898)	苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	叶绿素 a 浓度 Chlorophyll a concentration	[95]
免疫毒性 Immunotoxicity	巨噬细胞 Mouse macrophage cell line	苯酚类消毒副产物 Phenolic DBPs	细胞密度 Cell density M1、M2 的表达 Expression of M1 and M2	[96]

Zhang 等^[86]采用 QSAR 对 15 种卤代芳香族 DBPs 的 CHO-K1 细胞毒性进行了建模预测,通过模型拟合和验证,从选取的 18 个分子描述符当中选择了 3 个描述符(E_{CAT} 、 E_{LUMO} 和 E_{HOMO})纳入到最后的模型方程中, E_{CAT} 代表 DBPs 与 CAT 受体结合力的大小, E_{LUMO} 和 E_{HOMO} 分别表示最低空轨道能和最高占有轨道能,与氧化电位相关。最终模型表明卤代芳香族 DBPs 的细胞毒性与自身的亲电/亲核反应和与 CAT 结合的能力高度相关,模型的决定系数

(R^2)为 0.844,具有良好的预测能力。Yang 等^[79]对 17 种饮用水中卤代芳香族 DBPs 与 hTTR 的结合能力进行了建模预测,模型的 R^2 、留一交叉验证 (Q_{LOO}^2)、自举系数 (Q_{BOOT}^2)、外部验证系数 (Q_{EXT}^2) 和协调相关系数 (concordance correlation coefficient, CCC) 均达到了可接受的标准,表明该模型具有良好的拟合优度、稳健性和外部预测性能。纳入预测模型的分子描述符为辛醇水分配系数 ($\log D$) (表征疏水作用) 和偶极矩 (μ) (表征分子极性大小),从模型得知高

亲水性或极性较低的化合物会有较大的 hTTR 结合力,预测结果与实验结果相符合(具有较低偶极矩和较高亲水性的 2,4,6-三卤苯酚比 3,5-二卤-4-羟基苯甲醛/酸的结合力大得多)。Li 等^[40]测定了多种卤代苯醌类 DBPs 的 CHO-K1 细胞毒性,并选取了 6 个描述符进行相关性分析,结果表明卤代苯醌类 DBPs 细胞毒性与 μ 和 E_{LUMO} 高度相关, E_{LUMO} 可表征电子亲和力,并与还原电位有很好的相关性^[100],可以指示自由基代谢物的形成,而半醌能有效促进 ROS 的生成,从而导致氧化损伤和细胞死亡。 μ 反映了分子上的平均电荷分离和电子分布,不对称结构的物质显示出了最大的细胞毒性,这与以往的研究结论保持一致^[101]。类似的建模研究在发育毒性^[92]和藻类生长抑制作用中也有体现^[95]。

4 结论和展望 (Conclusion and outlook)

饮用水中出现的新型环状 DBPs,浓度水平多在 $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$,但通常具有比常规链状 DBPs 更高的生物毒性。目前对于新型环状 DBPs 的毒性研究还主要局限在体外实验,缺乏有效的体内实验数据和相应的人群资料以及多种新型环状 DBPs 混合存在时的毒性效应研究,同时 QSAR 建模多停留在理论层面,缺乏相应实验数据佐证。因此,未来针对新型环状 DBPs 的重要研究方向为建立多种体外毒性和体内毒性的综合毒性数据库,结合 QSAR 建模健全不同毒性效应的致毒机理,并探究新型环状 DBPs 在饮用水中的前体物转化和生成控制原理等。

通讯作者简介:潘旻(1987—),女,博士,副教授,主要研究方向为饮用水新型消毒副产物的识别、毒性与控制以及消毒工艺的优化与应用。

参考文献 (References):

- [1] Calderon R L. The epidemiology of chemical contaminants of drinking water [J]. Food and Chemical Toxicology, 2000, 38: S13-S20
- [2] Grünwald A, Št'astný B, Slavíčková K, et al. Formation of haloforms during chlorination of natural waters [J]. Acta Polytechnica, 2002, 42(2): 234-243
- [3] Richardson S D. Water analysis: Emerging contaminants and current issues [J]. Analytical Chemistry, 2007, 79(12): 4295-4323
- [4] Wagner E D, Plewa M J. CHO cell cytotoxicity and genotoxicity analyses of disinfection by-products: An updated review [J]. Journal of Environmental Sciences, 2017, 58: 64-76
- [5] Grellier J, Rushton L, Briggs D J, et al. Assessing the human health impacts of exposure to disinfection by-products—A critical review of concepts and methods [J]. Environment International, 2015, 78: 61-81
- [6] Wright J M, Evans A, Kaufman J A, et al. Disinfection by-product exposures and the risk of specific cardiac birth defects [J]. Environmental Health Perspectives, 2017, 125(2): 269-277
- [7] Regli S, Chen J, Messner M, et al. Estimating potential increased bladder cancer risk due to increased bromide concentrations in sources of disinfected drinking waters [J]. Environmental Science & Technology, 2015, 49(22): 13094-13102
- [8] Diana M, Felipe-Sotelo M, Bond T. Disinfection byproducts potentially responsible for the association between chlorinated drinking water and bladder cancer: A review [J]. Water Research, 2019, 162: 492-504
- [9] Villanueva C M, Kogevinas M, Cordier S, et al. Assessing exposure and health consequences of chemicals in drinking water: Current state of knowledge and research needs [J]. Environmental Health Perspectives, 2014, 122(3): 213-221
- [10] King W D, Marrett L D. Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water (Ontario, Canada) [J]. Cancer Causes & Control, 1996, 7(6): 596-604
- [11] Villanueva C M, Cantor K P, Cordier S, et al. Disinfection byproducts and bladder cancer: A pooled analysis [J]. Epidemiology, 2004, 15(3): 357-367
- [12] Richardson S D, Plewa M J, Wagner E D, et al. Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: A review and roadmap for research [J]. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 2007, 636(1-3): 178-242
- [13] Krasner S W, Weinberg H S, Richardson S D, et al. Occurrence of a new generation of disinfection byproducts [J]. Environmental Science & Technology, 2006, 40(23): 7175-7185
- [14] Zhai H Y, Zhang X R. Formation and decomposition of new and unknown polar brominated disinfection byproducts during chlorination [J]. Environmental Science & Technology, 2011, 45(6): 2194-2201
- [15] Zhai H Y, Zhang X R, Zhu X H, et al. Formation of brominated disinfection byproducts during chloramination of drinking water: New polar species and overall kinetics [J]. Environmental Science & Technology, 2014, 48(5): 2579-2588

- [16] Gong T T, Tao Y X, Zhang X R, et al. Transformation among aromatic iodinated disinfection byproducts in the presence of monochloramine: From monoiodophenol to triiodophenol and diiodonitrophenol [J]. *Environmental Science & Technology*, 2017, 51(18): 10562-10571
- [17] Hu S Y, Gong T T, Zhu H T, et al. Formation and decomposition of new iodinated halobenzoquinones during chloramination in drinking water [J]. *Environmental Science & Technology*, 2020, 54(8): 5237-5248
- [18] Pan Y, Wang Y, Li A M, et al. Detection, formation and occurrence of 13 new polar phenolic chlorinated and brominated disinfection byproducts in drinking water [J]. *Water Research*, 2017, 112: 129-136
- [19] Huang Y, Li H, Zhou Q, et al. New phenolic halogenated disinfection byproducts in simulated chlorinated drinking water: Identification, decomposition, and control by ozone-activated carbon treatment [J]. *Water Research*, 2018, 146: 298-306
- [20] Qin F, Zhao Y Y, Zhao Y L, et al. A toxic disinfection by-product, 2,6-dichloro-1,4-benzoquinone, identified in drinking water [J]. *Angewandte Chemie*, 2010, 49(4): 790-792
- [21] Pan Y, Zhang X R. Four groups of new aromatic halogenated disinfection byproducts: Effect of bromide concentration on their formation and speciation in chlorinated drinking water [J]. *Environmental Science & Technology*, 2013, 47(3): 1265-1273
- [22] Zhao Y L, Qin F, Boyd J M, et al. Characterization and determination of chloro- and bromo-benzoquinones as new chlorination disinfection byproducts in drinking water [J]. *Analytical Chemistry*, 2010, 82(11): 4599-4605
- [23] Sayess R, Khalil A, Shah M, et al. Comparative cytotoxicity of six iodinated disinfection byproducts on nontransformed epithelial human colon cells [J]. *Environmental Science & Technology Letters*, 2017, 4(4): 143-148
- [24] Plewa M J, Wagner E D, Richardson S D, et al. Chemical and biological characterization of newly discovered iodoacid drinking water disinfection byproducts [J]. *Environmental Science & Technology*, 2004, 38(18): 4713-4722
- [25] Plewa M J, Simmons J E, Richardson S D, et al. Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity of the haloacetic acids, a major class of drinking water disinfection byproducts [J]. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2010, 51(8-9): 871-878
- [26] Hu S Y, Gong T T, Xian Q M, et al. Formation of iodinated trihalomethanes and haloacetic acids from aromatic iodinated disinfection byproducts during chloramination [J]. *Water Research*, 2018, 147: 254-263
- [27] Hu S Y, Gong T T, Wang J J, et al. Trihalomethane yields from twelve aromatic halogenated disinfection byproducts during chlor(am)ination [J]. *Chemosphere*, 2019, 228: 668-675
- [28] Pan Y, Li W B, An H, et al. Formation and occurrence of new polar iodinated disinfection byproducts in drinking water [J]. *Chemosphere*, 2016, 144: 2312-2320
- [29] Wang W, Qian Y C, Jmaiff L K, et al. Precursors of halobenzoquinones and their removal during drinking water treatment processes [J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(16): 9898-9904
- [30] Zhao Y L, Anichina J, Lu X F, et al. Occurrence and formation of chloro- and bromo-benzoquinones during drinking water disinfection [J]. *Water Research*, 2012, 46(14): 4351-4360
- [31] Zhang D, Chu W H, Yu Y, et al. Occurrence and stability of chlorophenylacetone nitriles, a new class of nitrogenous aromatic DBPs, in chlorinated and chloraminated drinking waters [J]. *Environmental Science & Technology Letters*, 2018, 5(6): 394-399
- [32] Huang G, Jmaiff L, Jiang P, et al. Formation, identification, and occurrence of new bromo- and mixed halo-tyrosyl dipeptides in chloraminated water [J]. *Environmental Science & Technology*, 2019, 53(7): 3672-3680
- [33] Tian D Y, Moe B, Huang G, et al. Cytotoxicity of halogenated tyrosyl compounds, an emerging class of disinfection byproducts [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2020, 33(4): 1028-1035
- [34] Wang W, Qian Y C, Li J H, et al. Analytical and toxicity characterization of halo-hydroxyl-benzoquinones as stable halobenzoquinone disinfection byproducts in treated water [J]. *Analytical Chemistry*, 2014, 86(10): 4982-4988
- [35] Wang W, Qian Y C, Boyd J M, et al. Halobenzoquinones in swimming pool waters and their formation from personal care products [J]. *Environmental Science & Technology*, 2013, 47(7): 3275-3282
- [36] Zhang Z X, Zhu Q Y, Huang C, et al. Comparative cytotoxicity of halogenated aromatic DBPs and implications of the corresponding developed QSAR model to toxicity mechanisms of those DBPs: Binding interactions between aromatic DBPs and catalase play an important role [J]. *Water Research*, 2020, 170: 115283
- [37] Hung S, Mohan A, Reckhow D A, et al. Assessment of the *in vitro* toxicity of the disinfection byproduct 2,6-dichloro-1,4-benzoquinone and its transformed derivatives [J]. *Chemosphere*, 2019, 234: 902-908
- [38] Du H Y, Li J H, Moe B, et al. Cytotoxicity and oxidative

- damage induced by halobenzoquinones to T24 bladder cancer cells [J]. *Environmental Science & Technology*, 2013, 47(6): 2823-2830
- [39] Du H Y, Li J H, Moe B, et al. A real-time cell-electronic sensing method for comparative analysis of toxicity of water contaminants [J]. *Anal Methods*, 2014, 6(7): 2053-2058
- [40] Li J H, Moe B, Vemula S, et al. Emerging disinfection byproducts, halobenzoquinones: Effects of isomeric structure and halogen substitution on cytotoxicity, formation of reactive oxygen species, and genotoxicity [J]. *Environmental Science & Technology*, 2016, 50(13): 6744-6752
- [41] Procházka E, Escher B I, Plewa M J, et al. *In vitro* cytotoxicity and adaptive stress responses to selected haloacetic acid and halobenzoquinone water disinfection byproducts [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2015, 28(10): 2059-2068
- [42] Attene-Ramos M S, Wagner E D, Plewa M J. Comparative human cell toxicogenomic analysis of monohaloacetic acid drinking water disinfection byproducts [J]. *Environmental Science & Technology*, 2010, 44(19): 7206-7212
- [43] Vlastos D, Antonopoulou M, Konstantinou I. Evaluation of toxicity and genotoxicity of 2-chlorophenol on bacteria, fish and human cells [J]. *Science of the Total Environment*, 2016, 551-552: 649-655
- [44] Chen Y H, Qin L T, Mo L Y, et al. Synergetic effects of novel aromatic brominated and chlorinated disinfection byproducts on *Vibrio qinghaiensis* sp.-Q67 [J]. *Environmental Pollution*, 2019, 250: 375-385
- [45] Li X Z, Wang M E, Chen W P, et al. Evaluation of combined toxicity of siduron and cadmium on earthworm (*Eisenia fetida*) using biomarker response index [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 646: 893-901
- [46] Zhang Z X, Yang M T, Yi J Y, et al. Comprehensive insights into the interactions of two emerging bromophenolic DBPs with human serum albumin by multispectroscopy and molecular docking [J]. *ACS Omega*, 2019, 4(1): 563-572
- [47] Liberatore H K, Plewa M J, Wagner E D, et al. Identification and comparative mammalian cell cytotoxicity of new iodo-phenolic disinfection byproducts in chloraminated oil and gas wastewaters [J]. *Environmental Science & Technology Letters*, 2017, 4(11): 475-480
- [48] Zuo Y T, Hu Y, Lu W W, et al. Toxicity of 2,6-dichloro-1,4-benzoquinone and five regulated drinking water disinfection by-products for the *Caenorhabditis elegans* nematode [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2017, 321: 456-463
- [49] Shehata M, Durner J, Thiessen D, et al. Induction of DNA double-strand breaks by monochlorophenol isomers and ChKM in human gingival fibroblasts [J]. *Archives of Toxicology*, 2012, 86(9): 1423-1429
- [50] Yin D Q, Zhu H K, Hu P, et al. Genotoxic effect of 2,4,6-trichlorophenol on *p53* gene in zebrafish liver [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2009, 28(3): 603-608
- [51] Jansson K, Jansson V. Genotoxicity of 2,4,6-trichlorophenol in V79 Chinese hamster cells [J]. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 1992, 280(3): 175-179
- [52] Igbinosa E O, Odjadjare E E, Chigor V N, et al. Toxicological profile of chlorophenols and their derivatives in the environment: The public health perspective [J]. *The Scientific World Journal*, 2013, 2013: 460215
- [53] Cooke M S, Evans M D, Dizdaroğlu M, et al. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease [J]. *FASEB Journal*, 2003, 17(10): 1195-1214
- [54] Horn H F, Vousden K H. Coping with stress: Multiple ways to activate *p53* [J]. *Oncogene*, 2007, 26(9): 1306-1316
- [55] Levine A J. *p53*, the cellular gatekeeper for growth and division [J]. *Cell*, 1997, 88(3): 323-331
- [56] Klaunig J E, Kamendulis L M, Hocevar B A. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis [J]. *Toxicologic Pathology*, 2010, 38(1): 96-109
- [57] Storz P. Reactive oxygen species in tumor progression [J]. *Frontiers in Bioscience*, 2005, 10: 1881-1896
- [58] Eruslanov E, Kusmartsev S. Identification of ROS Using Oxidized DCFDA and Flow-cytometry [M]// *Advanced Protocols in Oxidative Stress II*. Springer, 2010: 57-72
- [59] Li J H, Wang W, Moe B, et al. Chemical and toxicological characterization of halobenzoquinones, an emerging class of disinfection byproducts [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2015, 28(3): 306-318
- [60] Liu J, Song E Q, Liu L C, et al. Polychlorinated biphenyl quinone metabolites lead to oxidative stress in HepG2 cells and the protective role of dihydrolipoic acid [J]. *Toxicology in Vitro*, 2012, 26(6): 841-848
- [61] Yang H B, Zhao Y Z, Tang Y, et al. Antioxidant defence system is responsible for the toxicological interactions of mixtures: A case study on PFOS and PFOA in *Daphnia magna* [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 667: 435-443
- [62] Lou J X, Wang W, Zhu L Z. Occurrence, formation, and oxidative stress of emerging disinfection byproducts, halobenzoquinones, in tea [J]. *Environmental Science & Technology*, 2019, 53(20): 11860-11868

- [63] Li J H, Wang W, Zhang H Q, et al. Glutathione-mediated detoxification of halobenzoquinone drinking water disinfection byproducts in T24 cells [J]. *Toxicological Sciences*, 2014, 141(2): 335-343
- [64] Wang W, Qian Y C, Li J H, et al. Characterization of mechanisms of glutathione conjugation with halobenzoquinones in solution and HepG2 cells [J]. *Environmental Science & Technology*, 2018, 52(5): 2898-2908
- [65] Baigi M G, Brault L, Néguesque A, et al. Apoptosis/necrosis switch in two different cancer cell lines: Influence of benzoquinone- and hydrogen peroxide-induced oxidative stress intensity, and glutathione [J]. *Toxicology in Vitro*, 2008, 22(6): 1547-1554
- [66] Li J H, Moe B, Liu Y M, et al. Halobenzoquinone-induced alteration of gene expression associated with oxidative stress signaling pathways [J]. *Environmental Science & Technology*, 2018, 52(11): 6576-6584
- [67] Kundu B, Richardson S D, Granville C A, et al. Comparative mutagenicity of halomethanes and halonitromethanes in *Salmonella* TA100: Structure-activity analysis and mutation spectra [J]. *Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2004, 554(1-2): 335-350
- [68] 伍吉云, 万祎, 胡建英. 环境中内分泌干扰物的作用机制[J]. *环境与健康杂志*, 2005, 22(6): 494-497
- Wu J Y, Wan Y, Hu J Y. The action mechanism of environmental endocrine disruptors [J]. *Journal of Environment and Health*, 2005, 22(6): 494-497 (in Chinese)
- [69] Ng H W, Perkins R, Tong W D, et al. Versatility or promiscuity: The estrogen receptors, control of ligand selectivity and an update on subtype selective ligands [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2014, 11(9): 8709-8742
- [70] Hilscherova K, Jones P D, Gracia T, et al. Assessment of the effects of chemicals on the expression of ten steroidogenic genes in the H295R cell line using real-time PCR [J]. *Toxicological Sciences*, 2004, 81(1): 78-89
- [71] Zhang X W, Yu R M K, Jones P D, et al. Quantitative RT-PCR methods for evaluating toxicant-induced effects on steroidogenesis using the H295R cell line [J]. *Environmental Science & Technology*, 2005, 39(8): 2777-2785
- [72] Ezechiáš M, Svobodová K, Cajthaml T. Hormonal activities of new brominated flame retardants [J]. *Chemosphere*, 2012, 87(7): 820-824
- [73] Hamers T, Kamstra J H, Sonneveld E, et al. *In vitro* profiling of the endocrine-disrupting potency of brominated flame retardants [J]. *Toxicological Sciences*, 2006, 92(1): 157-173
- [74] Leusch F D L, Neale P A, Hebert A, et al. Analysis of the sensitivity of *in vitro* bioassays for androgenic, progestagenic, glucocorticoid, thyroid and estrogenic activity: Suitability for drinking and environmental waters [J]. *Environment International*, 2017, 99: 120-130
- [75] Deng J, Liu C S, Yu L Q, et al. Chronic exposure to environmental levels of tribromophenol impairs zebrafish reproduction [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2010, 243(1): 87-95
- [76] Olsen C M, Meussen-Elholm E T M, Holme J A, et al. Brominated phenols: Characterization of estrogen-like activity in the human breast cancer cell-line MCF-7 [J]. *Toxicology Letters*, 2002, 129(1-2): 55-63
- [77] Holmes B E, Smeester L, Fry R C, et al. Identification of endocrine active disinfection by-products (DBPs) that bind to the androgen receptor [J]. *Chemosphere*, 2017, 187: 114-122
- [78] Holmes B E, Smeester L, Fry R C, et al. Disinfection by-products bind human estrogen receptor- α [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2019, 38(5): 956-964
- [79] Yang X H, Ou W, Xi Y, et al. Emerging polar phenolic disinfection byproducts are high-affinity human transthyretin disruptors: An *in vitro* and *in silico* study [J]. *Environmental Science & Technology*, 2019, 53 (12): 7019-7028
- [80] Kollitz E M, De Carbonnel L, Stapleton H M, et al. The affinity of brominated phenolic compounds for human and zebrafish thyroid receptor β : Influence of chemical structure [J]. *Toxicological Sciences*, 2018, 163(1): 226-239
- [81] Kudo Y, Yamauchi K. *In vitro* and *in vivo* analysis of the thyroid disrupting activities of phenolic and phenol compounds in *Xenopus laevis* [J]. *Toxicological Sciences*, 2005, 84(1): 29-37
- [82] Suzuki G, Takigami H, Watanabe M, et al. Identification of brominated and chlorinated phenols as potential thyroid-disrupting compounds in indoor dusts [J]. *Environmental Science & Technology*, 2008, 42(5): 1794-1800
- [83] Lee D, Ahn C, Hong E J, et al. 2,4,6-tribromophenol interferes with the thyroid hormone system by regulating thyroid hormones and the responsible genes in mice [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2016, 13(7): 697
- [84] Xi Y, Yang X H, Zhang H Y, et al. Binding interactions of halo-benzoic acids, halo-benzenesulfonic acids and halo-phenylboronic acids with human transthyretin [J]. *Chemosphere*, 2020, 242: 125135
- [85] Hassenklöver T, Predehl S, Pilli J, et al. Bromophenols, both present in marine organisms and in industrial flame

- retardants, disturb cellular Ca^{2+} signaling in neuroendocrine cells (PC12) [J]. *Aquatic Toxicology*, 2006, 76(1): 37-45
- [86] Li N, Jiang W W, Ma M, et al. Chlorination by-products of bisphenol A enhanced retinoid X receptor disrupting effects [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2016, 320: 289-295
- [87] Kolšek K, Mavri J, Sollner Dolenc M, et al. Endocrine disruptome—An open source prediction tool for assessing endocrine disruption potential through nuclear receptor binding [J]. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2014, 54(4): 1254-1267
- [88] Chen Q C, Tan H Y, Yu H X, et al. Activation of steroid hormone receptors: Shed light on the *in silico* evaluation of endocrine disrupting chemicals [J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 631-632: 27-39
- [89] Li Y, Jiang J Y, Li W X, et al. Volatile DBPs contributed marginally to the developmental toxicity of drinking water DBP mixtures against *Platynereis dumerilii* [J]. *Chemosphere*, 2020, 252: 126611
- [90] Liu J Q, Zhang X R, Li Y. Effect of Boiling on Halogenated DBPs and Their Developmental Toxicity in Real Tap Waters [M]//ACS Symposium Series. Washington DC: American Chemical Society, 2015: 45-60
- [91] Pan Y, Zhang X R, Wagner E D, et al. Boiling of simulated tap water: Effect on polar brominated disinfection by-products, halogen speciation, and cytotoxicity [J]. *Environmental Science & Technology*, 2014, 48(1): 149-156
- [92] Yang M T, Zhang X R. Comparative developmental toxicity of new aromatic halogenated DBPs in a chlorinated saline sewage effluent to the marine polychaete *Platynereis dumerilii* [J]. *Environmental Science & Technology*, 2013, 47(19): 10868-10876
- [93] Pan Y, Zhang X R, Li Y. Identification, toxicity and control of iodinated disinfection byproducts in cooking with simulated chlor(am)inated tap water and iodized table salt [J]. *Water Research*, 2016, 88: 60-68
- [94] Wang C, Yang X, Zheng Q, et al. Halobenzoquinone-induced developmental toxicity, oxidative stress, and apoptosis in zebrafish embryos [J]. *Environmental Science & Technology*, 2018, 52(18): 10590-10598
- [95] Liu J Q, Zhang X R. Comparative toxicity of new halophenolic DBPs in chlorinated saline wastewater effluents against a marine alga: Halophenolic DBPs are generally more toxic than haloaliphatic ones [J]. *Water Research*, 2014, 65: 64-72
- [96] Xie Y C, Jiang L J, Qiu J F, et al. A comparative evaluation of the immunotoxicity and immunomodulatory effects on macrophages exposed to aromatic trihalogenated DBPs [J]. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2019, 41(2): 319-326
- [97] Bull R J, Reckhow D A, Li X F, et al. Potential carcinogenic hazards of non-regulated disinfection by-products: Haloquinones, halo-cyclopentene and cyclohexene derivatives, N-halamines, halonitriles, and heterocyclic amines [J]. *Toxicology*, 2011, 286(1-3): 1-19
- [98] Chen B Y, Zhang T, Bond T, et al. Development of quantitative structure activity relationship (QSAR) model for disinfection byproduct (DBP) research: A review of methods and resources [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2015, 299: 260-279
- [99] Tuppurainen K, Lötjönen S, Laatikainen R, et al. About the mutagenicity of chlorine-substituted furanones and halopropenals. A QSAR study using molecular orbital indices [J]. *Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 1991, 247(1): 97-102
- [100] Méndez-Hernández D D, Tarakeshwar P, Gust D, et al. Simple and accurate correlation of experimental redox potentials and DFT-calculated HOMO/LUMO energies of polycyclic aromatic hydrocarbons [J]. *Journal of Molecular Modeling*, 2013, 19(7): 2845-2848
- [101] Chan K T, Jensen N S, Silber P M, et al. Structure-activity relationships for halobenzene induced cytotoxicity in rat and human hepatocytes [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2007, 165(3): 165-174
- ◆