

丁婷婷, 张 瑾, 董欣琪, 等. 磺胺类抗生素对青海弧菌 Q67 的浓度比依赖性拮抗作用[J]. 农业环境科学学报, 2017, 36(11): 2199–2206.

DING Ting-ting, ZHANG Jin, DONG Xin-qi, et al. Concentration–ratio–dependent antagonism of sulfonamide antibiotics towards *Vibrio qinghaiensis* sp.-Q67 [J]. *Journal of Agro-Environment Science*, 2017, 36(11): 2199–2206.

磺胺类抗生素对青海弧菌 Q67 的浓度比依赖性拮抗作用

丁婷婷¹, 张 瑾^{1,2*}, 董欣琪¹, 洪桂云¹, 鲍立宁¹

(1. 安徽建筑大学环境与能源工程学院, 安徽省水污染控制与废水资源化重点实验室, 合肥 230601; 2. 清华大学新兴有机污染物控制北京市重点实验室, 北京 100084)

摘 要:为系统考察磺胺类抗生素药物(SAs)污染物长期暴露下的生物毒性效应,以 5 种磺胺类抗生素(SAs):磺胺氯哒嗪(SCP)、磺胺嘧啶(SD)、磺胺吡啶(SPY)、磺胺甲恶唑(SMX)和磺胺二甲嘧啶(SM2)为研究对象,应用直接均分射线法(Equ-Ray)设计 10 个二元抗生素混合物体系(每个二元混合物体系设计 5 条具有不同浓度比的射线),应用优化的长期微板毒性分析法(L-MTA)系统测试这些抗生素在 16 h 对发光菌青海弧菌(*Vibrio qinghaiensis* sp.-Q67, Q67)的发光抑制毒性,并应用浓度加和模型(CA)分析混合物毒性相互作用。结果表明:5 种 SAs 及其混合物射线对 Q67 在 16 h 呈现明显的毒性,但不同的抗生素毒性大小不同,以半数效应浓度的负对数(pEC_{50})为毒性大小指标,5 种 SAs 的毒性大小顺序为:SMX($pEC_{50}=3.95$)>SCP($pEC_{50}=3.65$)>SPY($pEC_{50}=3.41$)>SD($pEC_{50}=3.36$)>SM2($pEC_{50}=3.21$);10 个 SAs 的二元混合物体系中 7 个呈现出加和作用,3 个呈现出拮抗作用;3 个混合物体系拮抗作用随组分浓度比的变化呈现不同的变化规律:混合物体系 SCP-SPY 和 SCP-SMX 中的射线拮抗作用均随 SCP 浓度比逐渐减小,即从 R1 到 R2 逐渐明显,从 R2 到 R5 几乎不变,而 SCP-SM2 体系,拮抗作用随组分 SCP 的浓度比逐渐减小,即从 R1 到 R2 逐渐明显,从 R2 到 R5,逐渐变得不明显,R5 在较高浓度区甚至出现了协同作用。

关键词:磺胺类抗生素;混合物;青海弧菌;浓度比依赖性;拮抗作用

中图分类号:X171.5 文献标志码:A 文章编号:1672-2043(2017)11-2199-08 doi:10.11654/jaes.2017-0722

Concentration–ratio–dependent antagonism of sulfonamide antibiotics towards *Vibrio qinghaiensis* sp.-Q67

DING Ting-ting¹, ZHANG Jin^{1,2*}, DONG Xin-qi¹, HONG Gui-yun¹, BAO Li-ning¹

(1. Key Laboratory of Water Pollution Control and Wastewater Resource of Anhui Province, College of Environment and Energy Engineering, Anhui Jianzhu University, Hefei 230601, China; 2. Beijing Key Laboratory for Emerging Organic Contaminants Control, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Abstract: To investigate the long-term toxicity of sulfonamide antibiotics (SAs) towards organisms, five SAs: sulfamethazine (SCP), sulfamethoxazole (SD), sulfasalazine (SPY), sulfadiazine (SMX), and sulfachloro pyridazine (SM2) were selected as research subjects. The direct equipartition ray method was used to design ten binary mixture systems, and five rays with different concentration ratios (p,s) were arranged in each mixture system. The toxicities of the five SAs and their mixture systems towards the photobacterium *Vibrio qinghaiensis* sp.-Q67 were determined using the optimized long-term microplate toxicity analysis (L-MTA) method. Concentration addition was employed as the standard reference model to analyze the toxicity interaction within mixture systems. The results showed that the toxicities of the five SAs and their mixture rays displayed obvious differences after 16 h. Based on the negative logarithm of median effect concentration (pEC_{50}), the toxicity order of the five SAs was as follows: SMX ($pEC_{50}=3.95$) > SCP ($pEC_{50}=3.65$) > SPY ($pEC_{50}=3.41$) > SD ($pEC_{50}=3.36$) > SM2 ($pEC_{50}=3.21$); 10 binary mixture systems of SAs showed 7 additive effects, 3 antagonistic effects, and 3 synergistic effects. The antagonistic effects of the mixture systems SCP-SPY and SCP-SMX decreased with the concentration ratio of SCP, that is, from R1 to R2 became more obvious, from R2 to R5 almost unchanged, while the SCP-SM2 system, the antagonistic effect decreased with the concentration ratio of SCP, that is, from R1 to R2 became more obvious, from R2 to R5, it gradually became not obvious, and R5 even showed synergistic effect in the high concentration area.

收稿日期: 2017-05-17 录用日期: 2017-07-05

作者简介: 丁婷婷(1992—),女,安徽芜湖人,硕士研究生,研究方向为毒理学。E-mail: 1373639545@qq.com

*通信作者: 张 瑾 E-mail: ginnzy@163.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(21677001, 21207002); 安徽省自然科学基金项目(1708085MB50)

Project supported: The National Natural Science Foundation of China (21677001, 21207002); Natural Science Foundation of Anhui Province, China (1708085MB50)

3.21)。Seven out of the ten mixture systems displayed additive action and the other three, SCP-SPY, SCP-SMX, and SCP-SM2, showed different antagonism. Antagonism of SCP-SPY and SCP-SMX gradually strengthened with the decrease of component SCP's p_i s from R1 to R2, and then was mostly stable from R2 to R5. The antagonism of the SCP-SM2 mixture system strengthened with the decrease of SCP's p_i s from R1 to R2, then declined gradually from R2 to R5, and synergism appeared in the relatively high concentration region of R5.

Keywords: sulfonamide antibiotics; mixture; *Vibrio qinghaiensis* sp.-Q67; concentration-ratio dependency; antagonism

磺胺类抗生素药物(SAs)是应用最早的一类人工合成抗菌药,主要作为饲料添加剂或治疗动物疾病广泛应用于畜牧和水产养殖业中^[1]。SAs 药物的大量生产和应用已导致该药物进入大气、水体以及土壤等环境中^[2]。据报道,在我国畜禽养殖场粪便中普遍存在磺胺类抗生素的残留,残留的抗生素随动物粪便施肥进入土壤后,有的被植物吸收积累,有的对土壤中的生物产生毒害效应,甚至破坏植物根际周围的微生态平衡^[3-4]。在我国河流及湖泊等天然水环境中,约 158 种药物和个人护理产品(Pharmaceuticals and personal care products, PPCPs)被调查出来,其中报道次数较多的 20 种 PPCPs 中,磺胺类抗生素被报道次数最多^[5]。薛保铭等^[6]发现 4 种磺胺类抗生素和甲氧苄氨嘧啶(TMP)在钦州湾近海及汇海河流均有不同程度存在,其中磺胺类抗生素在钦州湾的海水养殖区均呈现出较高的浓度水平。Li 等^[7]研究发现白洋淀湖泊中普遍存在喹诺酮类、大环内脂类和磺胺类抗生素,其中磺胺类物质浓度最高($0.9\sim 1563\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$),同时也发现残留的抗生素对微生物和水生生物均产生了很强的生态毒性。此外,太湖、武汉城市湖泊等不同湖泊水体中都检出磺胺类抗生素^[8-9]。

然而,进入环境中的抗生素又以各种形式和浓度共存于环境中,形成复杂的各种混合污染物,进而对环境生物产生联合毒性效应^[10-11]。混合污染物所产生的累积毒性与相互作用(协同与拮抗作用)具有更大的潜在风险。因此,系统考察磺胺类抗生素及其混合污染物对暴露生物的毒性具有更重要的现实意义。越来越多的研究表明,污染物的毒性是随暴露时间的延长而逐渐发生发展的^[12]。然而,目前大多数的研究只考虑用短时间暴露的急性毒性来评价污染物的毒性效应,很少考虑到长时间暴露条件下,污染物对生物体的干扰,因而不能准确地评定化合物毒性的真实情况。要想深入了解 SAs 污染物的毒性作用机制,正确评价其生态风险,长期暴露也是一个重要的考虑因素。

在绝大多数的水生生态系统中,细菌尤其是弧菌类是食物链中最重要的一环,在生态系统的物质

循环和能量流动中发挥着重要的作用^[13]。对生态系统中细菌的任何外源性干扰都可能对生态系统产生有益或有害的影响。因此,在生态毒理学的研究中,细菌如发光菌费氏弧菌(*Vibrio fischeri*, *V. fischeri*)和青海弧菌(*Vibrio qinghaiensis* sp.-Q67, Q67)常作为化学污染物水体毒性的一个重要指示生物^[14]。发光菌毒性测试中应用最广泛的是 *V. fischeri*,但在进行环境样品生物毒性测试时需要人为加入一定量的 NaCl (2%~3%),在淡水体系样品的检测中存在一定的局限性^[15]。青海弧菌 Q67 是一种淡水发光菌,克服了 *V. fischeri* 的这一缺点,且能够在很宽的 pH 值范围内(6.5~11)生长良好,对毒物的反应敏感。

本文以 5 种磺胺类抗生素磺胺氯哒嗪(SCP)、磺胺嘧啶(SD)、磺胺吡啶(SPY)、磺胺甲恶唑(SMX)和磺胺二甲嘧啶(SM2)为研究目标,以青海弧菌 Q67 为指示生物。采用直接均分射线法(Equ-Ray)设计二元混合物,采用长期微板毒性分析法(L-MTA)系统测定磺胺类抗生素及其混合物在长期暴露条件下对 Q67 的毒性效应,并应用经典加和参考模型分析混合物的毒性相互作用,研究结果将为科学、客观地评价磺胺类抗生素的环境风险提供数据参考。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

试剂:5 种磺胺类抗生素:磺胺氯哒嗪(SCP)、磺胺嘧啶(SD)、磺胺吡啶(SPY)、磺胺甲恶唑(SMX)和磺胺二甲嘧啶(SM2)均购自上海原叶生物科技有限公司,其基本理化性质见表 1。采用 milli-Q 水配制抗生素储备液,保存在棕色瓶中,并置于 4℃冰箱中保存,备用。

主要实验仪器:Synergy 2 Multi-Mode 微板光度计(美国 BioTek 伯腾仪器有限公司)、超净工作台(三发仪器有限公司)、FA1004 型五位电子天平(天津天马衡基仪器有限公司)、YX280A 手提式压力蒸汽灭菌器(上海三申医疗器械有限公司)、SC-242 型透明门立式冷藏柜(青岛海尔电冰柜有限公司)、BS-2E 数显振荡培养箱(上海梅香仪器有限公司)、DHG-9140A

表 1 5 种磺胺类抗生素的基本理化性质

Table 1 Basic physicochemical properties of five sulfonamide antibiotics

抗生素	简称	CAS 号	分子式	分子量	α	β	RMSE	R	EC ₅₀ /mol·L ⁻¹	pEC ₅₀
磺胺氯哒嗪	SCP	80-32-0	C ₁₀ H ₉ ClN ₄ O ₂ S	284.7	6.32	1.73	0.033	0.987 1	2.22E-4	3.65
磺胺嘧啶	SD	68-35-9	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	250.2	5.71	1.70	0.053	0.934 4	4.38E-4	3.36
磺胺二甲嘧啶	SM2	57-68-1	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	278.3	3.89	1.21	0.040	0.964 3	6.10E-4	3.21
磺胺甲噁唑	SMX	723-46-6	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	253.2	3.87	0.98	0.058	0.919 1	1.12E-4	3.95
磺胺吡啶	SPY	144-83-2	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	249.2	2.83	0.83	0.029	0.968 3	3.89E-4	3.41

电热恒温鼓风干燥箱(上海精密实验设备有限公司)和 Dragon-lab 单道可调移液器(10~100 μ L,大龙兴创实验仪器有限公司)。

1.2 混合物实验设计

采用直接均分射线法(Equ-Ray)^[16]设计磺胺类抗生素的二元混合物体系,共 10 组。每组抗生素混合物体系均安排 5 条具有不同组分浓度配比的射线,共 50 条混合物射线,其组分构成以及浓度配比见表 2。

1.3 菌种的培养、长期微板毒性分析法

青海弧菌 Q67 (*Vibrio qinghaisense* sp. -Q67,Q67)购自北京滨松科技公司,其培养配制参照文献[12,17]。

预实验表明,磺胺类抗生素对 Q67 在 12 h 内几乎没有毒性,只有在 12 h 后才逐渐出现毒性,在 16 h 出现明显的毒性效应,16 h 后毒性开始减弱。因此,本

研究只需测定 5 种抗生素对发光菌在暴露时间为 16 h 的浓度-效应数据,分析方法采用长期微板毒性分析方法(L-MTA)^[18],但在参考文献的基础上有所改进,即调整了菌种的初始培养时间:将事先已培养至对数生长期(即相对发光单位值 RLU $\geq 9 \times 10^6$)的 Q67,转入等体积的浓缩培养基,并置于 22 $^{\circ}$ C 培养箱,培养时间缩短为 0.5 h (以使其在微孔板中在培养 16 h 后仍处于对数生长期),加入事先已加入毒物的 96 孔微板中,在暴露 16 h 时取出测定微孔板中各孔的发光强度,余下过程同参考文献[18]。毒物对 Q67 在不同暴露时间的发光抑制毒性表达为发光抑制率(E)^[19],计算公式如下:

$$E = \frac{I_0 - I}{I_0} \times 100\% \quad (1)$$

表 2 直接均分射线法设计的 10 组二元混合物体系的组分构成及其浓度比

Table 2 The components and their concentration ratios of ten groups of binary mixture systems designed by direct equal partition ray method

		R1	R2	R3	R4	R5
BM1	PSCP	9.135E-01	8.086E-01	6.788E-01	5.137E-01	2.971E-01
	PSM2	8.647E-02	1.914E-01	3.212E-01	4.863E-01	7.029E-01
BM2	PSCP	1.374E-01	2.847E-01	4.433E-01	6.142E-01	7.992E-01
	PSD	8.626E-01	7.153E-01	5.567E-01	3.858E-01	2.008E-01
BM3	PSCP	8.715E-01	7.307E-01	5.757E-01	4.042E-01	2.134E-01
	PSMX	1.285E-01	2.693E-01	4.243E-01	5.958E-01	7.866E-01
BM4	PSCP	7.059E-01	4.899E-01	3.244E-01	1.936E-01	8.761E-02
	PSPY	2.941E-01	5.101E-01	6.756E-01	8.064E-01	9.124E-01
BM5	PSD	1.063E-01	2.291E-01	3.728E-01	5.432E-01	7.483E-01
	PSM2	8.937E-01	7.709E-01	6.272E-01	4.568E-01	2.517E-01
BM6	PSD	8.950E-01	7.732E-01	6.302E-01	4.601E-01	2.542E-01
	PSMX	1.050E-01	2.268E-01	3.698E-01	5.399E-01	7.458E-01
BM7	PSD	7.510E-01	5.467E-01	3.762E-01	2.317E-01	1.076E-01
	PSPY	2.490E-01	4.533E-01	6.238E-01	7.683E-01	8.924E-01
BM8	PSM2	9.348E-01	8.515E-01	7.414E-01	5.891E-01	3.644E-01
	PSMX	6.521E-02	1.485E-01	2.586E-01	4.109E-01	6.356E-01
BM9	PSM2	6.389E-01	4.144E-01	2.614E-01	1.503E-01	6.609E-02
	PSPY	3.611E-01	5.856E-01	7.386E-01	8.497E-01	9.339E-01
BM10	PSMX	8.353E-01	6.699E-01	5.036E-01	3.365E-01	1.687E-01
	PSPY	1.647E-01	3.301E-01	4.964E-01	6.635E-01	8.313E-01

式中: I_0 为 24 个空白对照孔的 RLU 的平均值; I 为不同浓度处理组 3 个平行浓度孔的 RLU 的平均值。

1.4 浓度-效应数据拟合

对于浓度-效应曲线(CRC)为 S 型的污染物,其不同暴露时间下的所有浓度-响应数据都需要在 APTox 软件程序^[20]上进行非线性拟合,同时计算出与 CRC 模型相对应 95%可信度的观测效应置信区间。化学计量学默认的优化原则是 1 个优化模型使用的样本数至少应是该模型参数的 5 倍,考虑到 L-MTA 法测定 12 个数据点的事实,所获得的浓度-毒性效应数据,主要选择 2 个参数的 CRC 模型,例如 Logit(2) 和 Weibull(3)两参数函数进行非线性模拟,其中 E 表示效应($0 \leq E \leq 1$), c 表示单个化合物或者混合物浓度, α 和 β 都是参数。

$$E = 1/[1 + \exp(-\alpha - \beta \lg c)] \quad (2)$$

$$E = 1 - \exp[-\exp(\alpha + \beta \lg c)] \quad (3)$$

由于毒性实验的固有误差,评估化合物或混合物毒性时必须考察置信区间的范围,特别是观测值的置信区间(OCI)。本论文中,OCI 是基于实测毒性效应,在显著性水平为 0.05 情况下,化合物实验浓度的可信范围,即化合物产生某一效应 $x\%$ 时的 95% OCI,并且本文是在整个浓度-效应区域内建立整条观测 CRC 的 OCI 曲线^[21]。

1.5 混合物毒性相互作用分析

通常,混合物毒性相互作用的分析基于某一个标准加和参考模型如浓度加和(CA)基础上进行的^[22],其计算公式如下:

$$\sum_{i=1}^n \frac{c_i}{EC_{x,i}} = 1 \quad (4)$$

式中: c_i 表示混合物产生总效应为 $x\%$ 时第 i 种组分的浓度; $EC_{x,i}$ 为 i 组分单独存在时产生等效应 $x\%$ 时的效应浓度。

如果由 CA 模型预测的混合物浓度-效应曲线(CRC)位于混合物实际观测毒性的 95% OCI 内、95% OCI 上限的上方或 95% OCI 下限的下方,则称该混合物组分间分别是加和作用即没有毒性相互作用、拮抗作用或协同作用^[23-24]。

2 结果与讨论

2.1 5 种磺胺类抗生素对 Q67 的单一毒性

Logit 函数能较好地拟合抗生素污染物的浓度-效应数据^[25],故本文采用 Logit 函数对数据进行拟合。将通过 MTA 法采集的 5 种抗生素对 Q67 的浓

度-效应数据拟合到非线性函数 Logit,其拟合结果及相关统计量见表 3,其浓度-效应数据及拟合 CRC 绘于图 1。从表 3 可以看出,Logit 函数可以很好地拟合 5 种抗生素的浓度-效应实验数据($R > 0.95$, $RMSE < 0.024$)。以半数效应浓度(EC_{50})的负对数 pEC_{50} 为毒性大小指标^[26-27],5 种抗生素对 Q67 的毒性差异不大, pEC_{50} 值在 3.21~3.95 之间,毒性最大的是 SMX,最小的是 SM2。5 种抗生素的毒性顺序为: $SMX(pEC_{50} = 3.95) > SCP(pEC_{50} = 3.65) > SPY(pEC_{50} = 3.41) > SD(pEC_{50} = 3.36) > SM2(pEC_{50} = 3.21)$ 。图 1 是 5 种抗生素对发光菌的浓度-效应曲线(CRCs),从图中可看出其对 Q67 的 CRCs 在实验观测的浓度范围内呈现 S 型,但不平行,说明这 5 种抗生素对发光菌的毒性大小不同或参数 β 的大小不同(表 3)。

2.2 磺胺类抗生素二元混合物对 Q67 的毒性

将 10 组抗生素的二元混合物体系对 Q67 的浓度-效应数据及拟合 CRCs 绘于图 2。可以看出,除了 SD-SMX 和 SD-SMX 两个混合物体系的 5 条射线随着浓度比有明显的变化外,其余混合物体系的射线没有完全分开甚至是重叠的,表明磺胺类抗生素的二元混合物体系的毒性没有明显差异,可能是由于这 5 种

表 3 5 种磺胺类抗生素的 Logit 函数拟合结果及其统计量拟合参数

Table 3 The fitted results by Logit function and its some statistics for the five sulfonamide antibiotics

抗生素	α	β	$RMSE$	R	$EC_{50}/\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	pEC_{50}
SCP	6.32	1.73	0.033	0.987 1	2.22E-4	3.65
SD	5.71	1.70	0.053	0.934 4	4.38E-4	3.36
SM2	3.89	1.21	0.040	0.964 3	6.10E-4	3.21
SMX	3.87	0.98	0.058	0.919 1	1.12E-4	3.95
SPY	2.83	0.83	0.029	0.968 3	3.89E-4	3.41

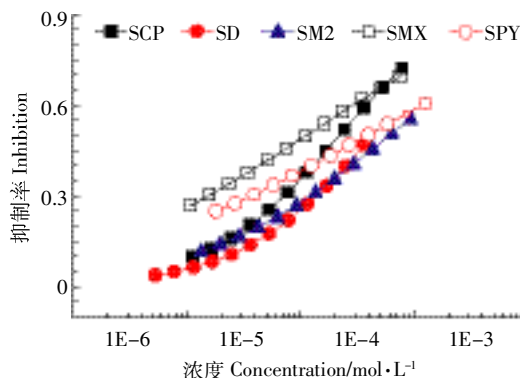


图 1 5 种磺胺类抗生素对 Q67 的浓度-效应曲线

Figure 1 The CRCs of the five kinds of sulfonamide antibiotics on Q67

抗生素对 Q67 的毒性在 3.21~3.95 范围内,差异不是非常明显。由于其混合物毒性的复杂性,具体的原因尚需要进一步研究。

2.3 磺胺类抗生素二元混合物毒性作用

基于加和参考模型 CA 对磺胺类抗生素 10 组二元混合物体系的评估,结果显示:10 组混合物体系中有 7 条混合物射线呈现经典的加和作用,即 CA 线全

部位于 95% OCI 的置信区间内,而 3 组混合物体系 (SCP-SPY、SCP-SM2 和 SCP-SMX) 呈现明显的拮抗作用(图 3),即 CA 预测线位于 95%OCI 上限的上方。这可能是由于混合物中各组分的毒性比较接近,或作用于同一个作用位点,导致了相互之间竞争作用位点造成的^[28-29]。

混合物毒性相互作用可能具有组分浓度比依赖

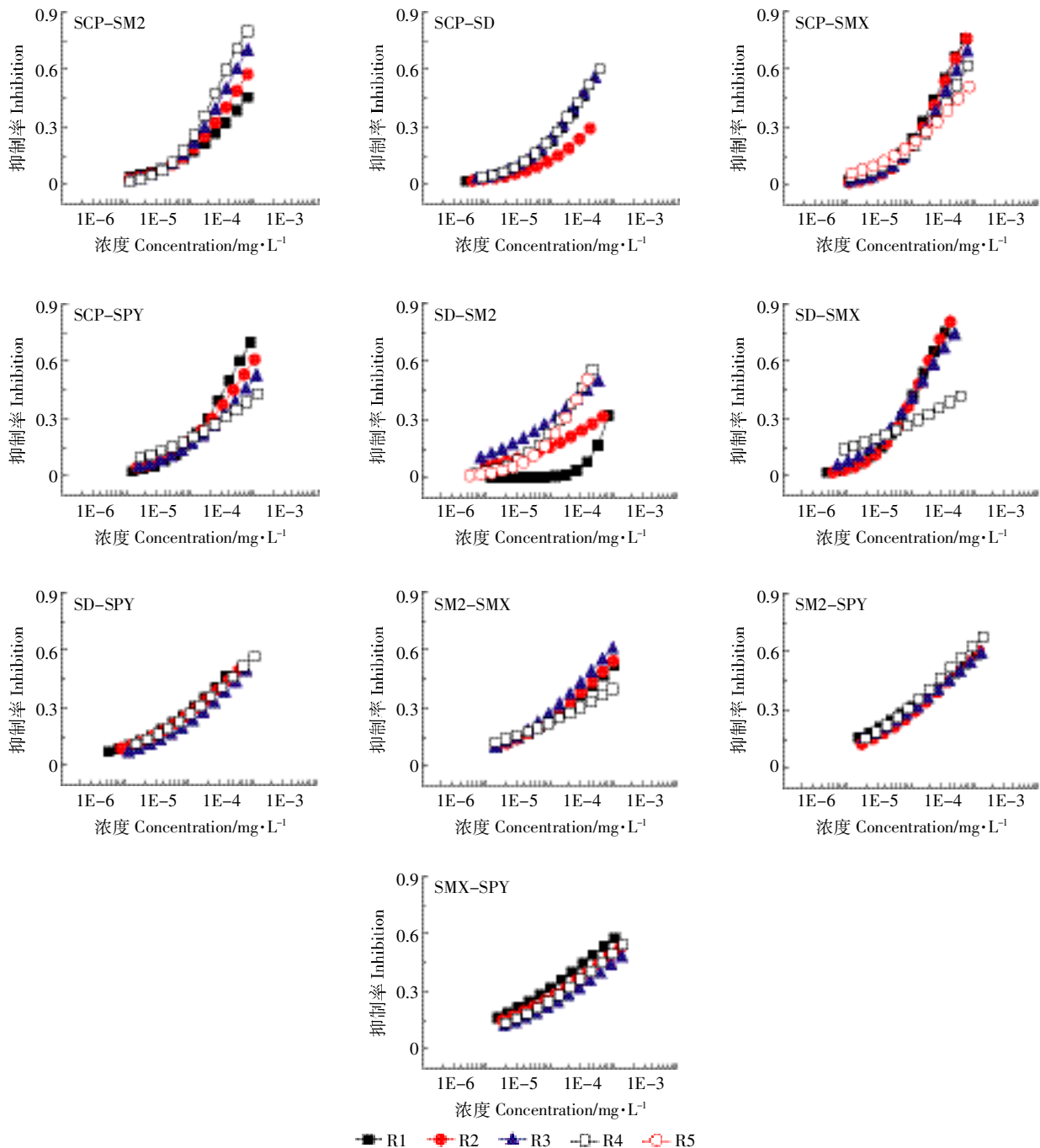


图 2 10 组磺胺类二元混合物体系对 Q67 的浓度-效应曲线

Figure 2 The concentration-effect curves of the ten group sulfa binary mixture system on Q67

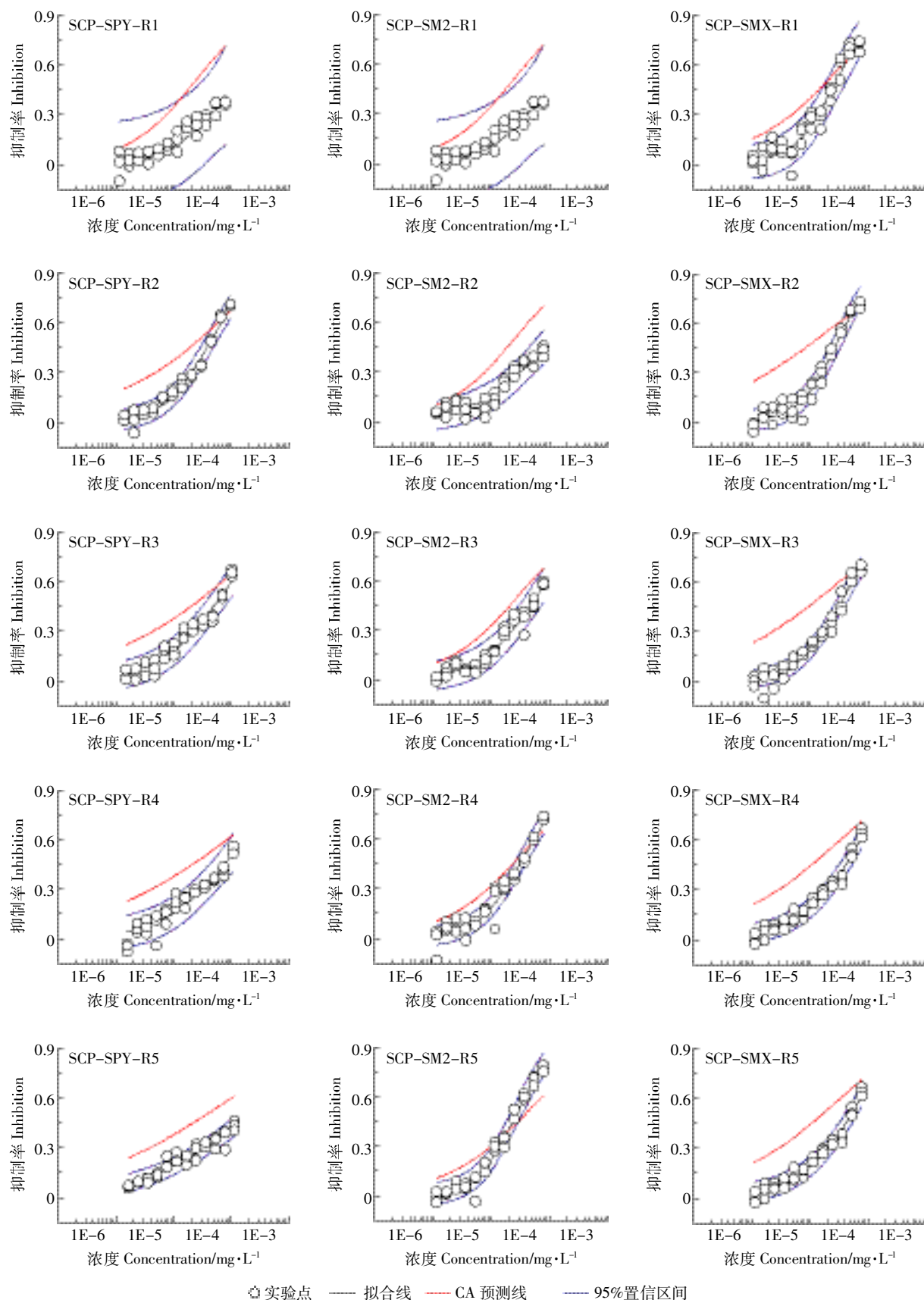


图3 3组具有毒性相互作用混合物体系对Q67的浓度-效应关系

Figure 3 Ray sulfa mixture of three groups of toxic interaction of Q67 concentration - effect relationship

性^[29-30]。本研究中发现,具有拮抗作用的3组混合物体系的拮抗作用从R1到R2呈逐渐减弱或逐渐增强的趋势。不同的混合物体系,拮抗作用随组分浓度比(表2)的变化规律不同:混合体系SCP-SPY和SCP-SMX中的每条射线的拮抗作用从R1到R2逐渐明显,R3、R4和R5拮抗作用程度接近,而SCP-SM2混合物体系中5条射线的拮抗作用从R1到R2增强,而后从R2至R5逐渐减弱,R5在较高浓度区甚至出现了协同作用。通过进一步分析发现,具有拮抗作用的3组混合物体系虽然具有共同的组分SCP,且其浓度比均从R1至R5逐渐减小,但3组混合物体系却呈现拮抗作用随组分浓度比(表2)的不同变化规律也不同。这可能是由于3组混合物体系中另一个组分造成的。在这3组混合物体系中,5条射线(R1至R5)的组分SPY、SM2和SMX的浓度比均是逐渐增大的,说明混合物的组分构成及其浓度配比可能是影响混合物体系的拮抗作用发生发展的重要因素,具体的原因尚需进一步研究。

3 结论

(1)Logit函数能很好地拟合5种磺胺类抗生素及其混合物对Q67的浓度-效应数据,5种抗生素对Q67的毒性差异不大,其毒性顺序为:SMX($pEC_{50}=3.95$)>SCP($pEC_{50}=3.65$)>SPY($pEC_{50}=3.41$)>SD($pEC_{50}=3.36$)>SM2($pEC_{50}=3.21$)。

(2)依据加和参考模型CA,10组二元混合物体系中,7组混合物体系呈经典的加和作用,3组混合物体系SCP-SM2、SCP-SMX和SCP-SPY呈现出明显的拮抗作用。

(3)具有拮抗作用的3组混合物体系均含有共同的组分SCP,但拮抗作用随组分浓度配比变化而呈现出不同的变化规律:从R1至R5,3组混合体系中的SCP浓度比逐渐减小,SPY、SMX和SM2的浓度比逐渐增大,而SCP-SPY和SCP-SMX中的拮抗作用从R1到R2逐渐明显,从R2到R5几乎不变,而SCP-SM2混合物体系中5条射线的拮抗作用从R1到R2逐渐明显,从R2到R5,拮抗作用逐渐变得不明显,R5在较高浓度区甚至出现了协同作用。

参考文献

- [1] 何世超, Jeyakkumar P, Rao A S, 等. 磺胺类药物化学研究新进展[J]. 中国科学:化学, 2016, 46(9):823-847.
- HE Shi-chao, Jeyakkumar Ponmani, RAO Avula Srinivasa, et al. Recent

- advance in sulfonamide-based medicinal chemistry[J]. *Scientia Sinica Chimica*, 2016, 46(9):823-847.
- [2] 蒋晓霞. 抗生素类药物在某典型性流域水环境中的分布特征[D]. 深圳:深圳大学, 2015.
- JIANG Xiao-xia. Distribution characteristics of antibiotic medicines in the aquatic environment of a typical of river basin[D]. Shenzhen:Shenzhen University, 2015.
- [3] 许静, 王娜, 孔德洋, 等. 有机肥源磺胺类抗生素在土壤中的降解规律及影响因素分析[J]. 环境科学学报, 2015, 35(2):550-556.
- XU Jing, WANG Na, KONG De-yang, et al. Dynamics and degradation mechanism of antibiotics sulfonamides in soils with organic manure amendment[J]. *Acta Scientiae Circumstantiae*, 2015, 35(2):550-556.
- [4] 邵义萍, 罗晓栋, 莫测辉, 等. 广东省畜牧粪便中喹诺酮类和磺胺类抗生素的含量与分布特征研究[J]. 环境科学, 2011, 32(4):1188-1193.
- TAI Yi-ping, LUO Xiao-dong, MO Ce-hui, et al. Occurrence of quinolone and sulfonamide antibiotics in swine and cattle manures from large-scale feeding operations of Guangdong Province[J]. *Environmental Sciences*, 2011, 32(4):1188-1193.
- [5] 王丹, 隋倩, 赵文涛, 等. 中国地表水环境中药物和个人护理品的研究进展[J]. 科学通报, 2014, 59(9):743-751.
- WANG Dan, SUI Qian, ZHAO Wen-tao, et al. Pharmaceutical and personal care products in the surface water of China: A review[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2014, 59(9):743-751.
- [6] 薛保铭, 杨惟薇, 王英辉, 等. 钦州湾水体中磺胺类抗生素污染特征与生态风险[J]. 中国环境科学, 2013, 33(9):1664-1669.
- XUE Bao-ming, YANG Wei-wei, WANG Ying-hui, et al. Occurrence, distribution and ecological risks of sulfonamides in the Qinzhou Bay, South China[J]. *China Environmental Science*, 2013, 33(9):1664-1669.
- [7] Li W, Shi Y, Gao L, et al. Occurrence of antibiotics in water, sediments, aquatic plants, and animals from Baiyangdian Lake in North China[J]. *Chemosphere*, 2012, 89(11):1307-1315.
- [8] Xu J, Zhang Y, Zhou C, et al. Distribution, sources and composition of antibiotics in sediment, overlying water and pore water from Taihu Lake, China[J]. *Science of the Total Environment*, 2014, 497-498(3):267-273.
- [9] Yang Y, Chen X, Cao X, et al. Antibiotic resistance genes in surface water of eutrophic urban lakes are related to heavy metals, antibiotics, lake morphology and anthropic impact[J]. *Ecotoxicology*, 2017, 26:1-10.
- [10] 张瑾, 刘树深. 离子液体与有机磷农药间的毒性相互作用[J]. 生态毒理学报, 2012, 7(4):408-414.
- ZHANG Jin, LIU Shu-shen. Toxicity interaction between ionic liquids and organophosphate pesticides[J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2012, 7(4):408-414.
- [11] 徐永刚, 宇万太, 马强, 等. 环境中抗生素及其生态毒性效应研究进展[J]. 生态毒理学报, 2015, 10(3):11-27.
- XU Yong-gang, YU Wan-tai, MA Qiang, et al. The antibiotic in environment and its ecotoxicity: A review[J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2015, 10(3):11-27.
- [12] Zhang J, Liu S S, Dong X Q, et al. Predictability of the time-dependent

- toxicities of aminoglycoside antibiotic mixtures to *Vibrio qinghaiensis* sp. -Q67[J]. *RSC Advances*, 2015, 5(129):107076–107082.
- [13] García S O D, García-Encina P A, Irusta-mata R. Dose-response behavior of the bacterium *Vibrio fischeri* exposed to pharmaceuticals and personal care products[J]. *Ecotoxicology*, 2016, 45(1):1–22.
- [14] Backhaus T, Grimme L H. The toxicity of antibiotic agents to the luminescent bacterium *Vibrio fischeri*[J]. *Chemosphere*, 1999, 38(14):3291.
- [15] 刘保奇, 葛会林, 刘树深. 测定环境污染物对青海弧菌发光强度抑制的微板发光法研究[J]. *生态毒理学报*, 2006, 1(2):186–191.
LIU Bao-qi, GE Hui-lin, LIU Shu-shen. Microplate luminometry for toxicity bioassay of environmental pollutant on a new type of fresh water luminescent bacterium (*Vibrio-qinghaiensis* sp. -Q67)[J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2006, 1(2):186–191.
- [16] Dou R N, Liu S S, Mo L Y, et al. A novel direct equipartition ray design (EquRay) procedure for toxicity interaction between ionic liquid and dichlorvos[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2011, 18(5):734–742.
- [17] 董欣琦, 陈敏, 张瑾, 等. 氨基糖苷类抗生素混合物对蛋白核小球藻的时间依赖毒性[J]. *安徽建筑大学学报*:2016(6):67–73.
DONG Xin-qi, CHEN Min, ZHANG Jin, et al. Time-dependent microplate toxicity analysis (T-MTA) of aminoglycoside antibiotics to *Chlorella pyrenoidosa*[J]. *Journal of Anhui Jianzhu University*, 2016(6):67–73.
- [18] 朱祥伟, 刘树深, 张瑾, 等. 杀虫剂及抗生素对发光菌的短期毒性与长期毒性[J]. *环境科学研究*, 2009, 22(5):589–594.
ZHU Xiang-wei, LIU Shu-shen, ZHANG Qiong, et al. Short-term and long-term toxicities of selected insecticides and antibiotics on photobacterium[J]. *Research of Environmental Science*, 2009, 22(5):589–594.
- [19] Zhang J, Liu S S, Yu Z Y, et al. Time-dependent hormetic effects of 1-alkyl-3-methylimidazolium bromide on *Vibrio qinghaiensis* sp. -Q67: Luminescence, redox reactants and antioxidases [J]. *Chemosphere*, 2013, 91(4):462–467.
- [20] 刘树深, 张瑾, 张亚辉, 等. APTox: 化学混合物毒性评估与预测[J]. *化学学报*, 2012, 70(14):1511–1517.
LIU Shu-shen, ZHANG Jin, ZHANG Ya-hui, et al. APTox: Assessment and prediction on toxicity of chemical mixtures[J]. *Acta Chimica Sinica*, 2012, 70(14):1511–1517.
- [21] 朱祥伟, 刘树深, 葛会林, 等. 剂量-效应关系两种置信区间的比较[J]. *中国环境科学*, 2009, 29:113–117.
ZHU Xiang-wei, LIU Shu-shen, GE Hui-lin, et al. Comparison between confidence intervals of dose-response relationships[J]. *China Environmental Science*, 2009, 29:113–117.
- [22] 刘树深, 刘玲, 陈浮. 浓度加和模型在化学混合物毒性评估中的应用[J]. *化学学报*, 2013, 71(10):1335–1440.
LIU Shu-shen, LIU Ling, CHEN Fu, et al. Application of the concentration addition model in the assessment of chemical mixture toxicity[J]. *Acta Chimica Sinica*, 2013, 71(10):1335–1440.
- [23] Jonker M J, Svendsen C, Bedaux J J M, et al. Significance testing of synergistic/antagonistic, dose level-dependent, or dose ratio-dependent effects in mixture dose-response analysis[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2005, 24(10):2701–2713.
- [24] 赵莉, 杨虹, 郭晶晶. 二元含汞重金属混合物对费氏弧菌的联合毒性研究[J]. *安全与环境学报*, 2015, 15(1):297–300.
ZHAO Li, YANG Hong, GUO Jing-jing. Study on the combined toxicity of binary heavy metal mixture to *Vibrio fischeri*[J]. *Journal of Safety and Environment*, 2015, 15(1):297–300.
- [25] 陈琼, 张瑾, 李小猛, 等. 几种抗生素对蛋白核小球藻的时间毒性微板分析法[J]. *生态毒理学报*, 2015, 10(2):190–197.
CHEN Qiong, ZHANG Jin, LI Xiao-meng, et al. Time-dependent microplate toxicity analysis (T-MTA) of several antibiotics to *Chlorella pyrenoidosa*[J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2015, 10(2):190–197.
- [26] Liu S S, Song X Q, Liu H L, et al. Combined photobacterium toxicity of herbicide mixtures containing one insecticide[J]. *Chemosphere*, 2009, 75(3):381–388.
- [27] Zhang Y H, Liu S S, Song X Q, et al. Prediction for the mixture toxicity of six organophosphorus pesticides to the luminescent bacterium Q67[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2008, 71(3):880–888.
- [28] 崔晗, 陈晓, 刘莹, 等. 混合抗生素对铜绿微囊藻的生物效应[J]. *环境科学研究*, 2014, 27(10):1143–1149.
CUI Han, CHEN Xiao, LIU Ying, et al. Study on the biological effects of mixed antibiotics on *Microcystis aeruginosa*[J]. *Research of Environmental Science*, 2014, 27(10):1143–1149.
- [29] 汤晓, 方伟, 沈秀丽, 等. 多黄酮混合物抗氧化活性的协同与拮抗作用[J]. *食品科学*, 2014, 35(5):111–115.
TANG Xiao, FANG Wei, SHEN Xiu-li, et al. Synergism and antagonism of flavonoid mixtures on antioxidant capacities[J]. *Food Science*, 2014, 35(5):111–115.
- [30] Zhang J, Liu S S, Zhang J, et al. Two novel indices for quantitatively characterizing the toxicity interaction between ionic liquid and carbamate pesticides[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2012, 239–240:102–109.