



基于高分辨质谱的大气颗粒物硝基苯酚类化合物的非靶向筛查与毒性评估

尚晓娜¹, 姚权亮¹, 熊海平², 蔡冬梅², 韩生^{1*}, 陈建民^{2*}

1. 上海应用技术大学化工与能源技术学部, 上海 201418

2. 复旦大学环境科学与工程系, 上海 200438

* E-mail: hansheng654321@sina.com; jmchen@fudan.edu.cn

收稿日期: 2025-08-19; 接受日期: 2026-01-06; 网络版发表日期: 2026-03-12

国家自然科学基金项目(批准号: 22336001, 22476133)、上海市教育委员会科研创新计划项目(编号: 2023ZKZD54)和教育部联合基金项目(编号: 8091B02052304)资助

摘要 硝基苯酚(nitrophenols, NPs)作为大气细颗粒物中关键毒性组分, 其环境行为与毒性风险的耦合机制尚待阐明. 本研究通过高时间分辨率在线采样系统与高分辨质谱联用技术(非靶向与靶向分析相结合), 结合计算毒理学方法, 系统构建了从分子识别到毒性评估的研究框架. 2023年夏季上海PM_{2.5}非靶向检测分析显示, NPs占芳香族化合物的25%, 其中定量检测的10种NPs浓度范围为0.02~6.46 ng/m³, 单环类浓度较多环/杂环衍生物高1~2个数量级. 时间序列分析揭示了NPs具有显著的聚类特征, 离群NPs对(如4H4NBP/4NP)呈现出明确的构效关系, π 共轭效应、硝基取代及疏水基团分别调控其细胞毒性(IC₅₀). 值得注意的是, 这些具有构效关系的NPs对展现出动态的环境响应性(受NO₂浓度、相对湿度等影响), 且主要遵循剂量-效应规律. 复合毒性分析表明, NPs复合毒性较单一毒性值降低50%以上, 其中高浓度组分(如4NP和4NmC)显著削弱低浓度构效化合物(4H4NBP和5N2MP)的毒性贡献; 然而当结构差异达到临界阈值(如5N2MP较4NmC毒性阈值低一个数量级)时, 分子结构特征将超越浓度效应成为风险主导因素. 本研究建立的剂量-结构-毒性-风险综合评价框架, 为大气污染物健康风险评价提供了新的方法学体系.

关键词 高分辨质谱, 大气颗粒物, 硝基苯酚类化合物, 非靶向筛查, 毒性评估

1 引言

硝基苯酚(nitrophenols, NPs)类化合物是大气颗粒物中普遍存在的一类半挥发性有机污染物, 其大气化学意义主要体现在形成二次有机气溶胶(secondary organic aerosol, SOA)的重要前体物和棕色碳(brown carbon, BrC)的关键组分^[1]. 作为典型的吸光性物质, NPs通过影响大气辐射强迫参与区域气候变化过程. 毒理学研究证实, 颗粒物中NPs可通过诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生和释放炎症因子, 导致呼吸系统氧化损伤和心血管功能紊乱^[2,3]. 流行病学调查显示, NPs暴露对儿童哮喘发病率升高及成年人动脉粥样

硬化(arteriosclerosis, Ar)的关键组分^[1]. 作为典型的吸光性物质, NPs通过影响大气辐射强迫参与区域气候变化过程. 毒理学研究证实, 颗粒物中NPs可通过诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生和释放炎症因子, 导致呼吸系统氧化损伤和心血管功能紊乱^[2,3]. 流行病学调查显示, NPs暴露对儿童哮喘发病率升高及成年人动脉粥样

引用格式: 尚晓娜, 姚权亮, 熊海平, 等. 基于高分辨质谱的大气颗粒物硝基苯酚类化合物的非靶向筛查与毒性评估. 中国科学: 技术科学, 2026, 56: 1324–1336
Shang X N, Yao Q L, Xiong H P, et al. Non-targeted screening and toxicity assessment of nitrophenols in atmospheric particulate matter using high-resolution mass spectrometry (in Chinese). Sci Sin Tech, 2026, 56: 1324–1336, doi: [10.1360/SST-2025-0224](https://doi.org/10.1360/SST-2025-0224)

样硬化产生影响^[4,5]。这类化合物特有的硝基(-NO₂)和酚羟基(-OH)官能团不仅增强了其环境持久性, 还通过醌式结构重排转化产生活性中间体, 从而表现出独特的健康风险特征^[6]。

NPs化合物在大气中的环境行为受到排放源(生物质/化石燃料燃烧)和化学过程(气相光化学/多相氧化)共同调控, 呈现显著时空差异。一次排放如4-硝基苯酚等20种标志物, 冬季总平均浓度达夏季的百倍以上^[7]; 源于光化学反应的二次生成贡献夏季以5-硝基愈创木酚为主的66.4% NPs总量^[8]。NPs的老化过程呈现昼夜分异特征: 白天酚类挥发性有机物(volatile organic chemicals, VOCs)可以通过羟基自由基(•OH)引发化学反应, 产生大量NPs产物, 贡献于SOA^[9]; 夜间NPs的二次生成可能源于液相反应、气粒非均相反应(硝基自由基在颗粒相氧化)以及气相自由基反应参与的氧化过程^[10]。北京夏季的观测表明, 3-甲基-4-硝基邻苯二酚(3-methyl-4-nitrocatechol, 3M4NC)和4-甲基-5-硝基邻苯二酚(4-methyl-5-nitrocatechol, 4M5NC)的夜间浓度增长与4-硝基苯酚(4-nitrophenol, 4NP)等的日间增长路径不同, 在高氮氧化物(NO_x)条件下, 液相氧化主导前者生成, 而甲苯与二氧化氮的光氧化反应更显著促进后者形成。其形成路径的贡献由(3M4NC+4M5NC)/4NP浓度比标记, 表明相对湿度大于30%时液相途径对硝基芳香族化合物(nitro aromatic compounds, NACs)的贡献增强(比值由0.1增加到0.75)^[11]。NPs还呈现地域差异, 亚洲地区NPs浓度在pg/m³~ng/m³范围内, 北方如哈尔滨冬季采暖季这些含氮有机物的浓度显著高于位于长三角地区的杭州, 反映排放强度(包括NO_x前体气体的排放)与大气氧化能力的协同作用^[12]。

高分辨质谱技术的突破为NPs的全面识别与定量提供了多元化手段。当前通过非靶向筛查, Orbitrap系列可准确区分NPs同分异构体, 如在负电离模式下, 邻甲酚氧化产生的甲基硝基儿茶酚异构体(C₇H₇NO₄)被准确识别^[13]; 飞行时间质谱, 如超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱(ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry, UPLC-QToF-MS), 结合三相中空纤维液相微萃取(hollow fiber liquid-phase microextraction, HF-LPME)技术, 测定了人尿液和唾液样本中的2,4-/2,5-/2,6-二硝基苯酚(dinitrophenols, DNPs)的浓度^[14]; 傅里叶变换离子回旋共振质谱(Fourier transform ion cyclotron resonance

mass spectrometry, FT-ICR MS)结合电喷雾电离(electrospray ionization, ESI-)可实现超高精度(<1 ppm)分子量测定, 如在野火固态棕色碳的研究中发现有机硝酸酯, 包括硝基苯酚, 占有检测到的CHNO分子式的98%^[15]。在靶向定量方面, Salvatierra-stamp等人^[16]开发了一种液相色谱-质谱联用(liquid chromatography-triple quadrupole-mass spectrometry, LC-QQQ-MS)方法, 通过多反应监测(multiple reaction monitoring, MRM)定量分析了水样中的含4-硝基苯酚在内的新兴污染物。质谱技术的多模态联用与智能数据分析手段(如深度学习)的结合, 揭示了中国东部颗粒NPs驱动因素的时空异质性^[17]。

毒性机制研究揭示NPs存在显著的物种差异。通过甲基噻唑基四唑(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)检测发现, 将人正常支气管上皮细胞(BEAS-2B)处理24 h后, 2-硝基苯酚、3-硝基苯酚和4-硝基苯酚的半数抑制浓度(IC₅₀)分别为255、118和89 μg mL⁻¹^[18]。利用两种生物对单硝基酚和DNP的毒性进行评估, 发现2,5-DNP毒性最强, 而当环境pH从6升到8时, DNP毒性降低一个数量级以上^[19]。具有相似化学结构的物质由于与生物组织的类似相互作用, 往往通过相似的通路产生毒性作用^[20], 但毒性的强弱可能受到化合物结构的影响。通过水培系统将单子叶植物和双子叶植物暴露于酚类污染物2周, 4-硝基愈创木酚对植物根系的影响大于不含硝基的愈创木酚^[21]。此外, 研究还结合计算化学描述如空间能、最高占据分子轨道(highest occupied molecular orbital, HOMO)能量和最低未占分子轨道(lowest unoccupied molecular orbital, LUMO)能量比较了硝基芳族和硝胺等化合物的结构/活性关系, 发现邻位取代通常比对位取代毒性更大^[22]。不同NPs对生物组织的毒性机制也不尽相同, 4-硝基苯酚可诱导大鼠睾丸核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)抗氧化通路激活及生殖细胞凋亡^[23]; 长期暴露于硝基化合物(包括NPs)还可导致线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)积聚, 使线粒体功能障碍, 从而诱导细胞凋亡和肺部病变等^[24,25]。以上多集中于单一物种的毒性水平及其机制研究, 但真实大气中NPs常与其他污染物产生复合效应, 当3-三氟甲基-4-硝基苯酚和2,5-二氯-4-硝基水杨酰苯胺混合时, 对虹鳉鱼的毒性作用表现出显著的协同毒性效应(大于加和效应)^[26]。此外, Cu²⁺

与NPs二元混合物复合毒性的研究还发现, NPs化学结构对二元体系总毒性的影响仍然显著, 其毒性大小顺序为 Cu^{2+} /苯酚 $<\text{Cu}^{2+}$ /间硝基苯酚 $<\text{Cu}^{2+}$ /邻硝基苯酚 $<\text{Cu}^{2+}$ /对硝基苯酚^[27]。这种复合暴露效应在现行风险评估中尚未充分考量。

现有对大气颗粒物中NPs的检测分析存在时间分辨率低(传统滤膜采样通常为12~24 h)的问题,难以捕捉NPs的昼夜变化及形成转化规律;非靶向分析多依赖离线提取,易导致挥发性NPs的损失;毒性评估多采用单一化合物暴露,未能反映实际大气颗粒物中混合组分包括分子结构的暴露场景。针对这些研究不足,本研究采用自搭建大气颗粒物在线采样与前处理系统实现三小时时间分辨率,结合UPLC-QToF-MS和LC-QQQ-MS联用技术,通过非靶向筛查和靶向定量,并运用细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)法检测10种包括苯核、萘核和杂环NPs化合物浓度与细胞毒性的时间变化,识别并揭示了NPs短期浓度-结构-毒性-风险的动态关联,评估了复合毒性的动态影响及其驱动因素。

2 实验方法

本研究采用“在线采样-质谱分析-毒性计算-风险评估”的研究框架,对大气PM_{2.5}中NPs化合物的化学特征、毒性变化和健康风险进行综合评估。研究首先通过在线气溶胶浓缩萃取系统实现大气PM_{2.5}的连续采集与高效萃取;进而采用UPLC-OTof-MS非靶向筛查

和LC-QQQ-MS靶向定量联用技术,对10种NPs进行准确定性定量;在此基础上通过CCK-8法测定NPs细胞毒性,结合Chou-Talalay联合指数法和分子描述符计算解析复合毒性作用机制;最终采用CART决策树建模和蒙特卡洛权重优化算法,整合环境参数与毒理数据,建立基于机器学习算法的NPs污染物健康风险预测,构建涵盖NPs化学特征-气象参数-毒性响应的多维度风险评估体系。

2.1 在线采样与前处理

在线采样与前处理系统整合了采样、多功能气溶胶浓度浓缩系统(versatile aerosol concentration enrichment system, VACES)和快速真空浓缩萃取(OE)模块(图1)。VACES在线浓缩萃取系统的工作原理及性能测试详见Shang等人的研究^[28,29]。简单来说,环境气流首先通过VOCs脱除器(Magee Scientific, 3456),后经过大气采样头筛选出空气动力学直径 $2.5\text{ }\mu\text{m}$ 及以下粒径的颗粒。系统设主气流与浓缩气流的流量之比为10,以获得环境 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度的10倍理论浓缩效果,而实际浓度的浓缩倍数平均为8.05倍。其浓缩过程经历过饱和-冷凝-粒径分选,将浓缩后的 $\text{PM}_{2.5}$ 引入萃取瓶(SKC, 225-9595),其内定时定量注入低沸点的二甲基乙酰胺(dimethylacetamide, DMA)有机溶剂,间歇性进行超声萃取,萃取液经 $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 过滤膜去除不溶组分,最终在真空浓缩仪(LabTech, Flex-MVP)中二次浓缩至十分之一的溶液体积,有关实验方法的详细描述已有报道^[30]。 $\text{PM}_{2.5}$ 采样时间自2024年7月5日至8月2日,采样间隔

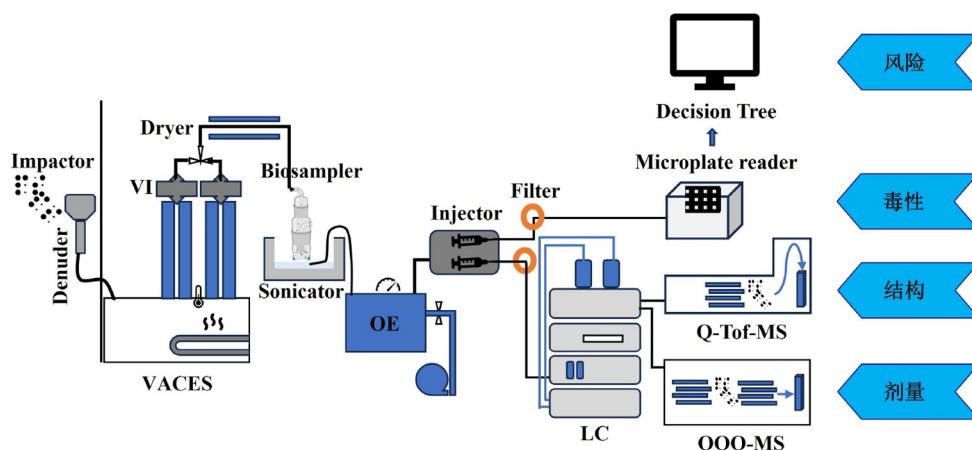


图 1 (网络版彩图) VACES-OE-MS-Toxicity在线联用系统示意图

Figure 1 (Color online) Schematic diagram of the VACES-OE-MS-Toxicity online coupling system.

3 h, 共获得152个PM_{2.5}样品, 期间高温高湿强氧化环境为上海地区夏季的典型特征, 有利于NPs的二次生成^[30].

2.2 高分辨质谱分析

2.2.1 UPLC-QToF-MS非靶向定性分析

本研究采用UPLC-QToF-MS联用技术(安捷伦6545型)进行非靶向分析(图1). 样品(1 mL)加入含1000 µg/L氘代内标物(4-硝基苯酚-d4)的100 µL甲醇溶液. 质谱检测采用电喷雾负离子模式, 参数设置为电离电压4.0 kV、离子源温度350°C、雾化压力60 psi、裂解电压100 V、鞘气流速6 L/min、质量扫描范围40~800 m/z(采集速率1谱图/秒), 使用含特征离子112.9856 m/z的专用校正液进行质量校准, 分析前执行高精度调谐(质量偏差<2 ppm). 色谱分离采用反相C18柱(2.1 mm×50 mm, 1.8 µm, 安捷伦Eclipse Plus), 柱温40°C, 流动相为水(A相)和甲醇(B相), 梯度洗脱程序为: 初始1% B相保持3.7 min; 15.2 min内升至54%并维持1 min; 7.5 min内升至90%后平衡0.2 min; 1.8 min内降回1%. 数据经Mass Hunter 10.0软件采集, 实验过程进行空白扣除, 最终以5 ppm质量窗口通过与标准物质(纯度≥98%)的保留时间和特征离子比对实现准确定量^[31].

2.2.2 LC-QQQ-MS靶向定量分析

采用安捷伦液相色谱-G6475系列三重四极杆质谱联用仪(ESI负离子模式)对硝基苯酚类化合物进行定性定量分析(图1). 色谱分离选用ZORBAX Eclipse Plus C18色谱柱(2.1 mm×100 mm, 1.8 µm), 柱箱温度恒定为40°C, 内标采用4-硝基苯酚-2,3,5,6-d4, 浓度为10 ppb, 以含水(A相)和甲醇(B相)的梯度洗脱体系进行分离, 流速0.4 mL/min. 洗脱程序为: 初始10% B相保持0.5 min; 0.5~1 min内升至15%; 1~4 min内升至60%; 4~9 min内升至80%; 9~10 min内升至100%并维持5 min; 15~16 min内降回10%. 采用MRM模式进行定量分析(如4-硝基苯酚监测质荷比(m/z)138→92和138→108离子对). 方法验证显示所有目标物均具有良好的线性($R^2 > 0.999$)、较低的检出限(0.001 ng/mL)及符合标准的加标回收率(81%~106%). 上述分析聚焦10种硝基苯酚和1种非硝基苯酚化合物: 4-硝基愈创木酚(4-nitroguaiacol, 4NG, m/z = 168.0302)、2,6-二硝基-4-

甲基苯酚(2,6-dinitro-4-methylphenol, 26DN4MP, 197.0204)、5-硝基-2-甲基苯酚(5-nitro-2-methylphenol, 5N2MP, 152.0353)、2,4-二硝基-1-萘酚(2,4-dinitro-1-naphthol, 24DN1N, 233.0204)、4NP(138.0197)、5-硝基水杨酸(5-nitrosalicylic, 5NSA, 182.0095)、4-硝基间甲酚(4-nitro-m-cresol, 4NmC, 152.0353)、2,6-二甲基-4-硝基苯酚(2,6-dimethyl-4-nitrophenol, 26DM4NP, 166.051)、4-羟基-4'-硝基联苯(4-hydroxy-4'-nitrobiphenyl, 4H4NBP, 214.051)、4-硝基-1-萘酚(4-nitro-1-naphthol, 4N1N, 188.0353)以及5-硝基吲哚(5-nitroindole, 5NI, 161.0357), 对其进行定性定量分析. 以上硝基苯酚化合物的回收率在81%~106%范围内.

2.3 CCK-8毒性实验

细胞活力检测(CCK-8法)是将BEAS-2B以每孔约 1×10^4 个细胞的密度接种于96孔板, 每孔加入100 µL完全培养基, 在37°C、5% CO₂条件下培养24 h. 待细胞贴壁后, 分别加入不同浓度的待测化合物(每组设3个复孔, 浓度梯度范围为0~800 µM)处理24~72 h. 同时设置仅含培养基的空白对照组和未处理细胞的阴性对照组. 在每个检测时间点, 每孔加入10 µL CCK-8试剂(日本同仁化学), 继续孵育2 h(孵育时间通过预实验确定). 使用酶标仪(BioTek, 美国)在450 nm波长处测定吸光度值. 在SigmaPlot中, 可通过Hill函数拟合方程实现剂量-效应曲线拟合和IC₅₀的计算.

2.4 毒性相关计算

本研究采用计算化学与统计, 通过以下步骤解析化合物对的结构-活性关系: 首先基于SMILES编码计算5类关键分子描述符(如分子量、芳香键数、极性表面积、硝基数量和供体数量), 量化结构特征; 随后将IC₅₀值转换为 $-\lg(\text{IC}_{50})$ 毒性指标, 通过Pairwise Comparison(配对t检验, $\alpha = 0.05$)计算毒性差异及描述符相对差异; 最后采用毒性柱状图加描述符差异呈现比较结果, 突显结构修饰对活性的影响方向与程度.

基于R语言(4.5.1), 本研究建立了复合毒性评估体系, 涵盖从数据预处理到毒性还原的全流程. 首先导入6种硝基苯酚化合物(4H4NBP, 5N2MP, 24DN1N, 4N1N, 4NmC和4NP)的IC₅₀毒性数据并进行数据清洗与标准化预处理. 核心计算方法采用改进的Chou-Talalay联合指数法确定CI值: 对于任一组合(T_x+T_y),

通过剂量效应曲线拟合得到各浓度下的抑制率, 按公式 $CI = (D_x/D_{50x})/(D_y/D_{50y})$ 计算联合指数, 其中 D_x 和 D_y 为组合中产生 $x\%$ 效应时各组分的使用剂量, D_{50x} 和 D_{50y} 为单组分达到50%效应时的剂量. 基于此, 本研究将化合物相互作用划分为三类: 当 $CI < 1$ 时为协同作用(如5N2MP+4NmC组合 $CI = 0.87$), 当 $CI > 1$ 时为拮抗作用(如4H4NBP+4NP组合 $CI = 4.04$), $CI \approx 1$ 时为加和作用(如24DN1N+4N1N组合 $CI = 0.99$). 通过建立的综合评估 $T_{comp} = 1/(1/T_i + 1/T_j)CI$ 进行复合毒性计算, 同时采用基于毒性贡献度的加权归因算法 $T_{real} = \sum w_k C_k / \sum w_k \alpha$ (权重系数 w_k 经Bootstrap重采样确定为0.7~1.0, 基质效应因子 $\alpha = 1.05$) 实现单组分真实毒性还原. 所有实验重复3次, 统计分析显示该方法的回收率达到92.4%~106.8%, $RSD < 5\%$, 动态CI调整机制使预测误差较传统降低18.7%, 通过双向贡献度解析和蒙特卡洛优化的权重分配系统显著提升了复合毒性评估的准确性.

2.5 决策树算法

本研究采用递归分区算法(CART算法)构建决策树, 以毒性值、污染物指数、空气质量参数和气象因素作为自变量, 将风险等级(Risk_Level, 分为低、中、高三级)作为因变量, 通过基尼不纯度(Gini impurity)作为节点分裂标准, 采用10折交叉验证确定最优树深度, 并设置最小节点样本量为总样本量的5%(使用rpart包v4.1.23实现). 风险概率计算依据终端节点中样本类别的分布比例进行, 例如当某终端节点样本中有20%被分类为高风险等级时, 即判定该节点对应条件下的高风险概率为20%.

2.6 其他数据获取

空气质量参数(包括PM_{2.5}, PM₁₀, SO₂, NO₂, CO, O₃ 浓度)及气象因素(温度、相对湿度和风速)数据采集自杨浦四漂¹⁾和宝山附近的监测站²⁾.

3 大气颗粒物中硝基苯酚的识别与定量

3.1 硝基苯酚的聚类分布质谱特征

通过UPLC-QToF-MS非靶向筛查, 图2(a)采用散点

图-饼图复合图表展示了不同m/z区间的分子特征分布及组别占比. 数据显示, CHNO类化合物比例随m/z增大而升高, 在中m/z区(150~500)和高m/z区(>500)占比接近50%, 且中m/z区表现出更丰富的分子特征种类. 为聚焦CHNO类分子特征, 研究通过氢碳原子比(H/C)与氧碳原子比(O/C)构建二维分布图(图2(b)), 将化合物划分为四个特征区域: 饱和、不饱和、高度不饱和及芳香族^[32]. 芳香族化合物集中分布于低比值区(H/C: 0~1.0; O/C: 0~0.5), 这一分布特征与其结构特性高度吻合: 共轭体系导致氢原子数减少, 且含氧官能团(如羟基、硝基)相对于苯环碳骨架占比有限, 因此O/C普遍维持在较低水平(多数<0.5). 基于上述分类, 图2(c)进一步分析了芳香族化合物中CHNO类的m/z-Kendrick质量缺陷(Kendrick mass defect, KMD)分布特征. 结果显示, 该类化合物在m/z-KMD空间分布最广, 且在环形占比图中贡献率最高(>30%). $\Delta KMD/\Delta m/z$ 斜率分布分析(图2(d))显示, 其峰值斜率(-0.8835)落在NP特征范围(-0.9~-1.2)附近, 但较大标准差(2.531)表明体系中可能存在位置异构体(邻/间/对位NPs)、多硝基苯酚或非硝基芳烃杂质. 通过该筛选标准, 最终鉴定出占芳香族总量25%的潜在NPs化合物(质谱峰信号数量占比). 此外, 通过Comptox数据库的匹配以及官能团的预测和主体结构判断(质量误差小于0.03 Da), 对化合物进行分类, 进一步的含硝基和羟基官能团的芳香族化合物的分类统计结果见图S1(补充材料). 为验证筛选结果, 研究采用UMAP降维可视化(图2(e)), 清晰呈现了不同分子组在低维空间的聚类特征. 芳香族化合物在UMAP空间呈现对称双簇分布(UMAP2: 0~10; UMAP1: 正负对称), 从中筛选出沿UMAP1轴向链状分布的候选NPs化合物(蓝色标记点), 并通过质谱分析实现定性与定量验证.

3.2 硝基苯酚的时间序列变化特征

通过LC-QQQ-MS对上述10种疑似NPs化合物进行定性与定量分析, 证实了NPs化合物的准确识别. 非硝基苯酚化合物5-硝基吡啶只作参照, 不作讨论. 检测结果表1显示NPs化合物浓度范围为0.02~6.46 ng/m³, 与文献报道的城市大气颗粒物中NPs浓度水平一致.

1) <https://quotsoft.net/air>.

2) <https://rp5.ru>.

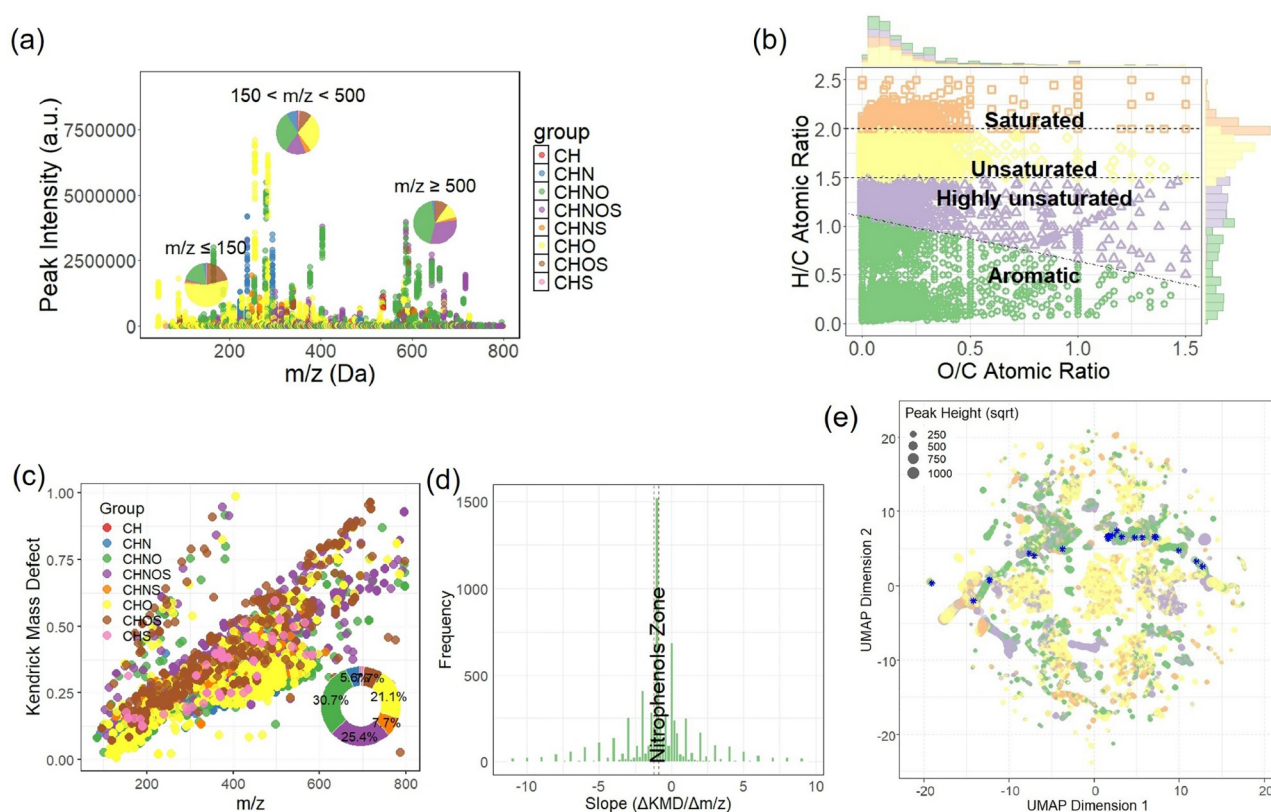


图 2 硝基苯酚的识别与聚类分析。(a) 不同 m/z 范围(≤ 150 , $150 < m/z \leq 500$, > 500)内的分子特征分布散点图, 以及各分组在不同 m/z 范围内的占比环形图; (b) H/C与O/C构建的二维分布图; (c) 芳香族化合物不同分组下的 m/z 与KMD的散点图, 其中环形占比数值只显示5%百分比以上的数值; (d) $\Delta KMD/\Delta m/z$ 斜率分布直方图及硝基苯酚化合物区间标注; (e) UMAP降维分布图, 其中标记的目标硝基苯酚化合物 m/z 为168.0302、197.0204、152.0353、233.0204、138.0197、182.0095、166.051、214.051、188.0353

Figure 2 Identification and cluster analysis of nitrophenols. (a) Scatter plot of molecular feature distributions across different m/z ranges (≤ 150 , $150 < m/z \leq 500$, > 500) along with doughnut charts showing the percentage distribution of each group within these m/z ranges; (b) two-dimensional plot constructed using H/C and O/C atomic ratios; (c) scatter plot of m/z versus KMD for aromatic compounds under different groupings, among them, the circular proportion value only shows the value above 5% percentage; (d) histogram of $\Delta KMD/\Delta m/z$ slope distribution with labeled regions corresponding to nitrophenol compounds; (e) UMAP dimensionality reduction plot highlighting target nitrophenol compounds with m/z values of 168.0302, 197.0204, 152.0353, 233.0204, 138.0197, 182.0095, 166.051, 214.051, and 188.0353.

其中4NP浓度最高(6.46 ng/m^3), 与Yang等人^[33]冬季兴隆地区观测值($9.72 \pm 8.94 \text{ ng/m}^3$)相近; 4NP与26DN4MP(1.03 ng/m^3)的浓度分别较陈美娟^[34](南京)和庄旻等人^[35](上海)夏季观测值高2.3~7.2倍, 这可能与前体物排放差异以及高温气象条件(本研究观测高温 32.5°C 可能对应更高的反应速率)有关^[30,36]。5NSA浓度(0.38 ng/m^3)显著低于南京报告的 1.48 ng/m^3 , 可能反映南京观测点受生物质燃烧影响或存在异构体叠加效应(南京同时检出3-硝基水杨酸, $0.56 \pm 0.69 \text{ ng/m}^3$)。相比之下, 萜核与杂环NPs的平均浓度较苯环NPs低1~2个数量级, 表明分子结构可能对环境赋存浓度有影响。

通过热图结合层次聚类分析, 本研究系统揭示了

大气NPs与气态污染物及气象参数的昼夜关联特征(图S2.1)。研究发现NPs的形成转化过程呈现明显的昼夜分异规律: 夜间时段(20:00~5:00)主要表现为RH驱动型协同作用; 次日早高峰(8:00~11:00)期间, 4H4NBP和4NG从NPs主簇群中分离, 与交通污染物(NO_2 , CO)聚为同一族群并呈显著正相关; 午间(14:00)这两种化合物再次形成离群簇, 但分别与 O_3 和RH同组, 呈现差异化关联; 傍晚通勤时段(17:00)则出现由4NP, 4NmC, 26DM4NP和5NSA组成的复合污染簇, 其动态变化与 NO_2 , CO及RH高度同步。这些时序特征表明大气NPs的来源和形成路径存在时段依赖性, 其伴随的化学转化过程可能影响相应化合物的毒性特征,

表 1 观测期间变量的描述性统计

Table 1 Descriptive statistics of variables during the observation period

分类	观测值	英文缩写	单位	样本数	平均值	标准偏差	标准误差
气象参数	温度	Temp	°C	152	32.5	3.4	0.28
	湿度	RH	%	152	68.03	14.39	1.17
	风速	ws	m/s	152	2.83	1.07	0.09
常规污染物	粗颗粒物	PM ₁₀	μg/m ³	152	32.14	11.47	0.93
	细颗粒物	PM _{2.5}	μg/m ³	152	18.22	8.55	0.69
	二氧化氮	NO ₂	μg/m ³	152	19.89	6.81	0.55
	一氧化碳	CO	mg/m ³	152	0.55	0.09	0.01
	二氧化硫	SO ₂	μg/m ³	152	7.25	0.92	0.07
	臭氧	O ₃	μg/m ³	152	85.98	55.23	4.48
硝基苯酚化合物	4-硝基愈创木酚	4NG	ng/m ³	152	0.1	0.07	0.01
	2,6-二硝基-4-甲基苯酚	26DN4MP	ng/m ³	152	1.03	1.22	0.1
	5-硝基吡啶	5NI	ng/m ³	152	0.04	0.03	0
	5-硝基-2-甲基苯酚	5N2MP	ng/m ³	152	3.89	3.06	0.25
	2,4-二硝基-1-萘酚	24DN1N	ng/m ³	152	0.03	0.02	0
	4-硝基苯酚	4NP	ng/m ³	152	6.46	3.18	0.26
	5-硝基水杨酸	5NSA	ng/m ³	152	0.38	0.16	0.01
	4-硝基间甲酚	4NmC	ng/m ³	152	3.05	1.87	0.15
	2,6-二甲基-4-硝基苯酚	26DM4NP	ng/m ³	152	0.43	0.3	0.02
	4-羟基-4'-硝基联苯	4H4NBP	ng/m ³	152	0.04	0.03	0
	4-硝基-1-萘酚	4N1N	ng/m ³	152	0.02	0.02	0

具体气体气象因子对NPs的昼夜变化影响讨论详见图S2.1和S2.2(补充材料).

4 大气颗粒物中硝基苯酚的细胞毒性

4.1 硝基苯酚构效关系分析

CCK-8细胞实验测定的10种NPs及5NI的IC₅₀值范围为50~700 μM, 其中4NG和5NSA未表现明显细胞毒性, 24DN1N和4H4NBP的IC₅₀值最低、毒性最强(图S3). 结构-毒性关系分析显示, 具有联苯结构的4H4NBP因扩展π共轭体系, 其毒性显著高于单苯环4NP(图3), 这归因于增强的π-π堆积作用; 对位硝基取代的5N2MP毒性高于间位取代的4NmC, 反映取代位置对电子离域能力的影响; 双硝基24DN1N毒性高于单硝基4N1N, 表明硝基数量增加可增强分子亲电性和氧化还原活性; 含甲基的4NmC毒性高于无甲基4NP, 提示甲基的疏水特性可能促进细胞膜穿透. 这些结构

特征与毒性的相关性详见图S4阐释.

4.2 硝基苯酚单一毒性的时间依赖性特征

通过构效关系分析发现, NPs化合物的细胞毒性与其环境浓度呈现相似的昼夜变化特征(图S5). 在强相关性时段(前20%时段)中: 14时(光化学活跃时段)和23时(夜间时段)观测到4NmC与5N2MP的持续强毒性协同效应, 其中14时的毒性变化与NO₂水平显著相关(图4), 这可能与NO₂及其光化学衍生物的剂量效应有关; 17~20时期间, 24DN1N与4N1N的毒性协同作用主要受低温高湿条件驱动, 反映前体物(4N1N)与产物(24DN1N)的浓度耦合效应; 值得注意的是, 虽然4NmC与4NP在14时(午间)和20~23时(夜间)均表现出毒性同步变化, 但是其驱动机制存在显著差异——午间关联NO₂光化学过程, 夜间则受颗粒物和湿度调控, 这种分异可能源于不同大气氧化路径对同类化合物浓度波动的选择性影响, 进而映射到毒性演变上.

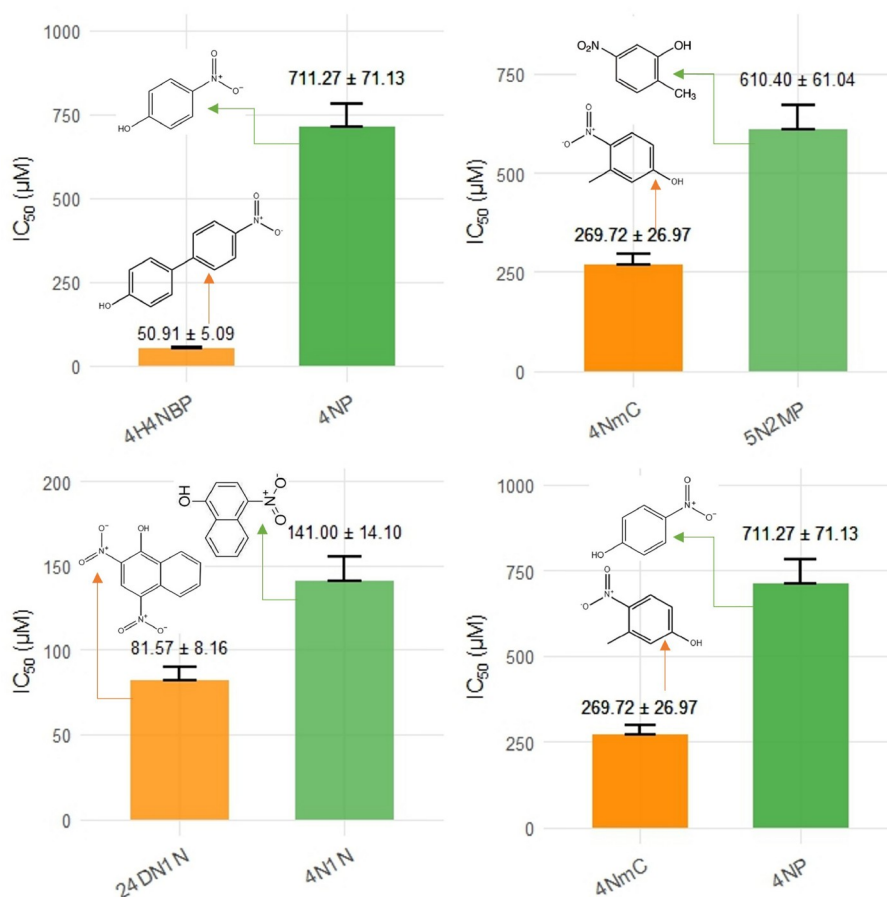


图3 (网络版彩图)不同分子结构的硝基苯酚类化合物的 IC_{50} 值对比. 误差线的 y_{min} 设置为 IC_{50} , y_{max} 设置为 $IC_{50}+0.1IC_{50}$

Figure 3 (Color online) Comparison of IC_{50} values among nitrophenol compounds with different molecular structures. Error bar settings: $IC_{50}+0.1IC_{50}$.

5 大气颗粒物中硝基苯酚的毒性评估

研究表明, 具有构效关系的化合物可能通过复杂的分子间相互作用产生协同、加和或拮抗效应, 这使得传统的单一组分毒性评估难以准确反映实际环境暴露风险. 本研究系统分析了四对构效NPs对的单一组分毒性特征, 并着重探究了其在大气混合状态下的复合毒性效应.

5.1 单一毒性与复合毒性变化对比

本研究重点考察了四对具有明确构效关系且存在显著毒性关联的NPs化合物组合(4H4NBP-4NP, 4NmC-5N2MP, 24DN1N-4N1N, 4NmC-4NP), 通过计算复合毒性并基于单种化合物作用特征, 定量还原了各组分的实际毒性贡献. 研究结果表明, 6种NPs的复

合毒性均值较单一毒性状态显著降低($p < 0.01$, 图5(a)), 且多数情况下复合毒性与单一毒性保持高度相关性($r > 0.95$, 图S6), 展现出昼夜一致的毒性变化规律(昼低夜高, 图5(c)和(d)). 值得注意的是, 4H4NBP和4N1N的毒性相关性明显减弱($R < 0.8$), 这与它们在复合体系中毒性贡献骤降至背景水平的现象相符(对比图5(c)和(d)). 分析显示, 虽然这两种化合物在单一毒性评估中因毒性强度突出而占比提升(图5(b)和(c)), 但是在复合作用下, 低浓度组分的剂量-毒性效应重新显现. 具体而言, 4H4NBP-4NP组合中, 强烈的拮抗效应($CI = 4.04$, 表S1)导致高毒性4H4NBP的实际毒性大幅衰减, 而4NP因剂量效应驱动的毒性增益使其贡献占比相对提升; 同样, 在协同作用的4NmC-5N2MP体系中, 高毒性4NmC的贡献度显著增加, 而5N2MP毒性被相应抑制. 这些发现揭示, 虽然分子结构决定毒性潜能, 但是

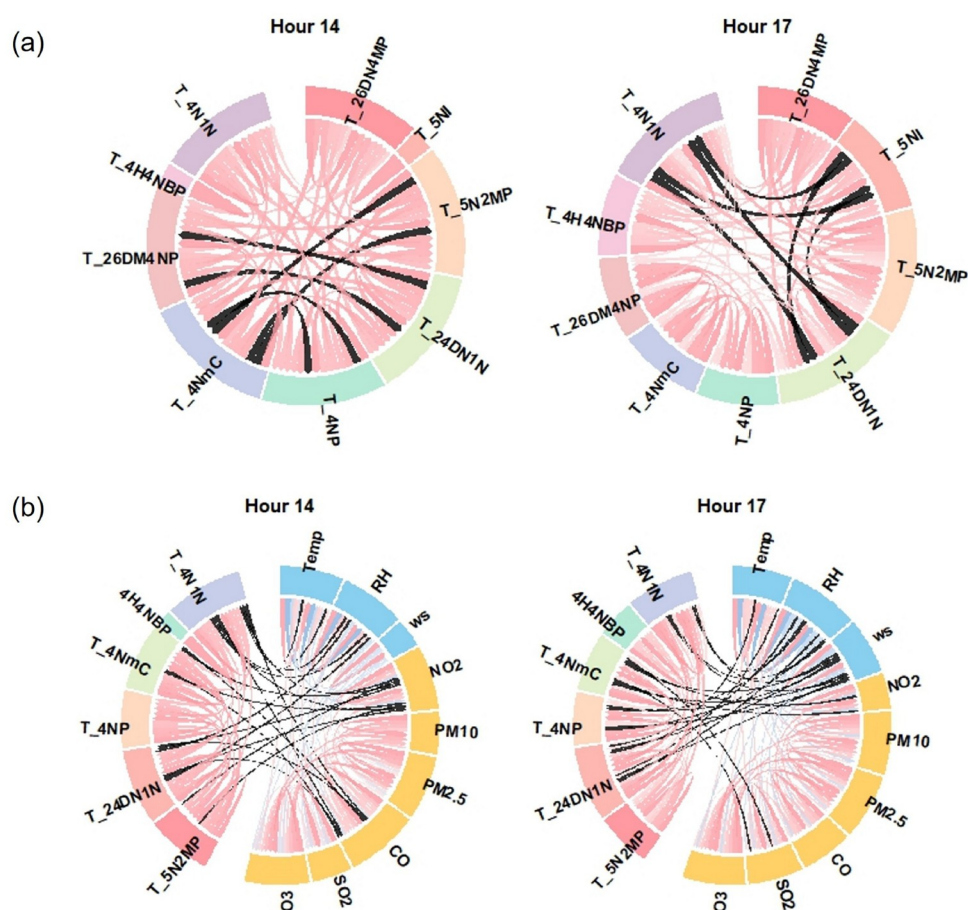


图 4 时间序列下的硝基酚细胞毒性相关性和弦图。(a) 线条表示硝基苯酚细胞毒性之间的相关性, 黑线条表示相关性绝对值在前20%, 扇区宽度表示该毒性在总毒性中的归一化占比; (b) 突出显示表示硝基苯酚细胞毒性与气象和常规污染物相关性, 蓝色线条负相关, 红色为正相关

Figure 4 Chord diagram of temporal correlations in nitrophenol cytotoxicity. (a) The connecting lines represent correlations between nitrophenol cytotoxicities, with black lines indicating correlations in the top 20% absolute values, and sector widths showing the normalized contribution of each cytotoxicity to total toxicity; (b) highlighted correlations show relationships between key nitrophenol cytotoxicities and meteorological/conventional pollution factors, with blue lines indicating negative correlations and red lines positive correlations.

在复合暴露场景下, 实际毒性表现主要受控于各组分浓度差异。

5.2 复合毒性下毒性风险评估

复合毒性研究发现, 虽然分子结构决定毒性潜能, 但是在多组分共存体系中, 浓度差异通过组分间相互作用成为主导因素。决策树分析(图S7)揭示了复合体系中浓度驱动毒性再分配效应: 当4H4NBP的标准化毒性值达到其分布的80%以上, 同时复合环境指数超过1.2时, 该条件下的终端节点样本表现出20%的高风险概率。这一概率是通过统计终端节点中被归类为

高风险等级的样本所占比例计算得出, 反映了特定环境条件下的实际风险水平。4H4NBP因其联苯骨架和羟基-硝基双官能团结构, 在毒性阈值为0.0095时即表现出20%的高风险概率, 其毒性敏感性(0.0095→0.0016→0.47)显著高于单硝基苯环结构的4NP(需毒性值≤2.3才达到50%低风险), 但在复合体系中其毒性贡献仍受浓度梯度支配, 表现为后者贡献比例显著超过前者; 4NmC与4NP在决策树分析中表现出相似的风险占比和毒性阈值特征, 与复合毒性比例一致, 表明浓度对该化合物对的毒性风险调控作用超过结构因素; 4NmC(低/中/高=0.80/0.20/0.00)与5N2MP(0.00/

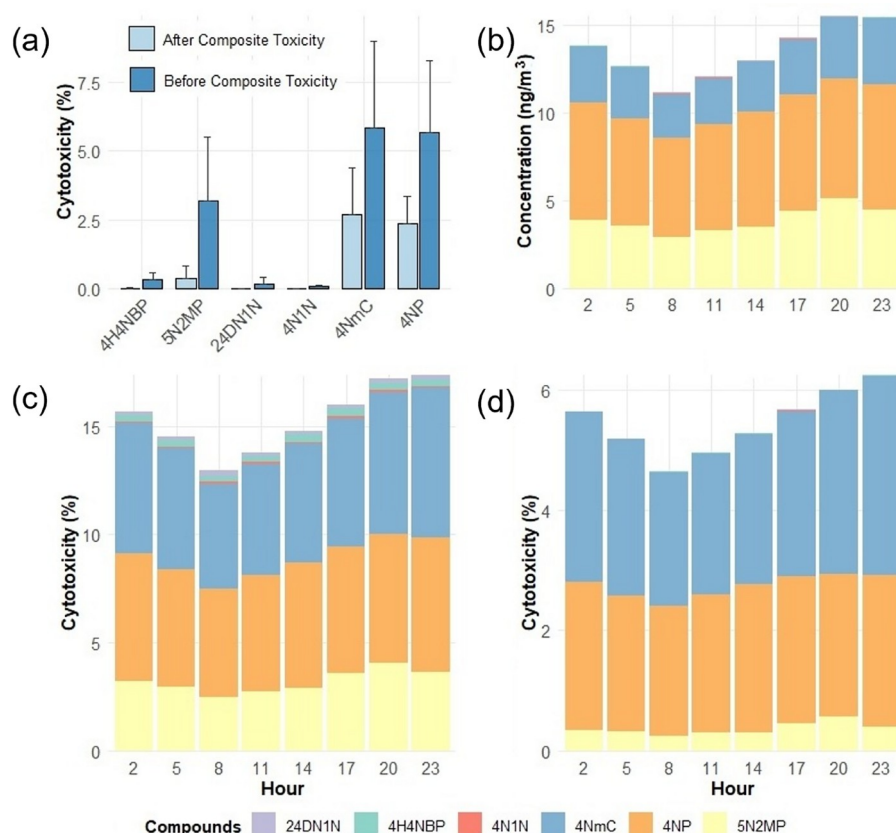


图5 复合毒性前后相关性前20%的硝基苯酚化合物毒性变化对比。(a) 总观测期间复合毒性前后相关性前20%硝基苯酚化合物毒性和总毒性的均值对比, 误差线为标准偏差; (b) 前20%相关性硝基苯酚化合物浓度昼夜变化堆积图; (c) 复合毒性前相关性前20%硝基苯酚化合物毒性昼夜变化堆积图; (d) 复合毒性后相关性前20%硝基苯酚化合物毒性昼夜变化堆积图

Figure 5 Comparative analysis of toxicity variations in nitrophenol compounds exhibiting top 20% correlation before and after combined toxicity exposure. (a) Mean comparison of nitrophenol compound toxicity (top 20% correlated) and total toxicity before/after combined toxicity during the entire observation period, with error bars representing standard deviation; (b) stacked diurnal variation plot of concentrations for nitrophenol compounds with top 20% correlations; (c) stacked diurnal variation plot of toxicity for nitrophenol compounds with top 20% correlations before combined toxicity; (d) stacked diurnal variation plot of toxicity for nitrophenol compounds with top 20% correlations after combined toxicity.

1.00/0.00)的对比显示, 对位取代的5N2MP需毒性阈值降至 ≤ 0.26 才能达到与间位4NmC(≤ 2.2)相当的低风险比例, 证实对位取代不仅增强毒性, 同时还提高风险, 其风险贡献已超过浓度的影响; 24DN1N(0.77/0.13/0.10)与4N1N(0.91/0.05/0.04)的对比进一步表明, 二硝基结构需要更严格的控制条件(毒性值 ≤ 0.0014 且 $PI \leq 0.39$)才能有效控制风险。

6 结论与讨论

本研究通过高分辨质谱对大气细颗粒物中的NPs化合物进行了系统研究, 成功建立了一套从分子识别到毒性量化再到毒性风险评估的分析框架。TOF-MS

非靶向分析表明, 含CHON化合物在中高质荷比区间占据主导地位(约30%), 其中NPs占芳香族化合物(占CHON类化合物的30%)的25%。通过同系物分析和UMAP降维聚类, 成功鉴定出11种NPs(0.02~6.46 ng/m³), 单环硝基苯酚浓度较多环/杂环衍生物高1~2个数量级。时变特征研究表明, 以4H4NBP, 4NG等6种标志物为代表的NPs呈现三阶段动态演变, 14:00和17:00为关键转折节点。值得注意的是, 4对结构相似化合物(4H4NBP/4NP, 4NmC/5N2MP, 24DN1N/4N1N, 4NmC/4NP)表现出同步变化规律。CCK-8实验测得这些化合物对具有显著构效关系, 计算化学与定量构效关系(quantitative structure-activity relationship, QSAR)毒性预测模型揭示其毒性机制: π 共轭效应使4H4NBP毒性增强; 硝基

取代数量/位置使5N2MP和24DN1N毒性提升; 疏水基团-CH₃通过降低nDonors和调节Apol增加4NmC毒性. 环境关联分析发现, 虽然4NmC与4NP在14时毒性同步波动, 但是分别受NO₂浓度和RH调控, 反映大气化学过程对毒性的差异化影响. 复合毒性实验表明NPs对的综合毒性较单一毒性降低50%以上, 呈现浓度主导特征: 高浓度化合物(4NP和4NmC)在剂量效应下毒性占比提升, 而低浓度构效对应物(4H4NBP和5N2MP)贡献度降低. 基于此构建的风险决策树首次揭示了“结构-浓度-复合毒性”三重调控机制: 4H4NBP虽具有更低毒性阈值(0.0095), 但实际风险仍受浓度梯度支配; 当结构差异达临界值(如5N2MP较4NmC

毒性阈值降低一个数量级时), 结构因素将超越浓度效应成为主导. 本研究通过整合剂量效应与构效关系分析, 提出了一套改进复合毒性风险评估的方法: 首先引入“结构-浓度双权重因子”(如4H4NBP结构权重 $\alpha = 0.3$, 4NP浓度权重 $\beta = 0.7$)以量化二者的动态交互作用; 其次建立动态复合毒性指数, 通过实时浓度与毒性阈值的比值及协同因子(如4H4NBP/4NP对协同因子0.5)实现风险评估; 最后耦合“结构敏感性-环境响应”, 将QSAR描述符与环境变量(RH)纳入评估, 预测不同气象条件下的毒性分配. 这些方法突破了传统单一指标评估的局限, 为复合污染物的动态管理提供工具.

致谢 硝基苯酚化合物的质谱分析实验在上海应用技术大学黄浩然、陈佳晖、李歌多、何钧涛4人的通力协助下得以快速完成, 在此深表谢忱.

补充材料

本文的补充材料见网络版techcn.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

参考文献

- 1 Xie M, Chen X, Hays M D, et al. Light absorption of secondary organic aerosol: Composition and contribution of nitroaromatic compounds. *Environ Sci Technol*, 2017, 51: 11607–11616
- 2 Pardo M, Li C, Zimmermann R, et al. Health impacts of biomass burning aerosols: Relation to oxidative stress and inflammation. *Aerosol Sci Tech*, 2024, 58: 1093–1113
- 3 Zhang Q, Ma H, Li J, et al. Nitroaromatic compounds from secondary nitrate formation and biomass burning are major proinflammatory components in organic aerosols in Guangzhou: A bioassay combining high-resolution mass spectrometry analysis. *Environ Sci Technol*, 2023, 57: 21570–21580
- 4 Emin O, Hasan A, Rusen D M. Plasma paraoxonase, oxidative status level, and their relationship with asthma control test in children with asthma. *Allergologia Immunopathologia*, 2015, 43: 346–352
- 5 Lund A K, Doyle-Eisele M, Lin Y H, et al. The effects of α -pinene versus toluene-derived secondary organic aerosol exposure on the expression of markers associated with vascular disease. *Inhalation Toxicol*, 2013, 25: 309–324
- 6 Wang Q, Chen Q, Lin H, et al. Investigation of the mechanism of oxidative potential increase in atmospheric particulate matter during photoaging: Important role of aromatic nitrogenous compounds. *Environ Sci Technol*, 2024, 58: 19818–19831
- 7 Frka S, Šala M, Brodnik H, et al. Seasonal variability of nitroaromatic compounds in ambient aerosols: Mass size distribution, possible sources and contribution to water-soluble brown carbon light absorption. *Chemosphere*, 2022, 299: 134381
- 8 Ren Y, Wang G, Wei J, et al. Contributions of primary emissions and secondary formation to nitrated aromatic compounds in themountain background region of Southeast China. *Atmos Chem Phys*, 2023, 23: 6835–6848
- 9 Lin P, Liu J, Shilling J E, et al. Molecular characterization of brown carbon (BrC) chromophores in secondary organic aerosol generated from photo-oxidation of toluene. *Phys Chem Chem Phys*, 2015, 17: 23312–23325
- 10 Rollins A W, Browne E C, Min K E, et al. Evidence for NO_x control over nighttime SOA formation. *Science*, 2012, 337: 1210–1212

- 11 Wang Y, Hu M, Wang Y, et al. The formation of nitro-aromatic compounds under high NO_x and anthropogenic VOC conditions in urban Beijing, China. *Atmos Chem Phys*, 2019, 19: 7649–7665
- 12 Ma Y J, Xu Y, Yang T, et al. The critical role of aqueous-phase processes in aromatic-derived nitrogen-containing organic aerosol formation in cities with different energy consumption patterns. *Atmos Chem Phys*, 2025, 25: 2763–2780
- 13 Shao Y, Voliotis A, Du M, et al. Chemical composition of secondary organic aerosol particles formed from mixtures of anthropogenic and biogenic precursors. *Atmos Chem Phys*, 2022, 22: 9799–9826
- 14 Kazakova J, Villar-Navarro M, Pérez-Bernal J L, et al. Urine and saliva biomonitoring by HF-LPME-LC/MS to assess dinitrophenols exposure. *MicroChem J*, 2021, 166: 106193
- 15 Cheng Z, Shrivastava M, Ijaz A, et al. Enhanced light absorption for solid-state brown carbon from wildfires due to organic and water coatings. *Nat Commun*, 2024, 15: 10326
- 16 Salvatierra-stamp V, Muñoz-Valencia R, Jurado J M, et al. Hollow fiber liquid phase microextraction combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of emerging contaminants in water samples. *MicroChem J*, 2018, 140: 87–95
- 17 Li M, Wang X, Li T, et al. Explainable ensemble machine learning revealing spatiotemporal heterogeneity in driving factors of particulate nitro-aromatic compounds in eastern China. *Atmos Chem Phys*, 2025, 25: 8407–8425
- 18 Khan F, Jaoui M, Rudziński K, et al. Cytotoxicity and oxidative stress induced by atmospheric mono-nitrophenols in human lung cells. *Environ Pollution*, 2022, 301: 119010
- 19 Nałęcz-Jawecki G, Sawicki J. Influence of pH on the toxicity of nitrophenols to Microtox® and Spirotox tests. *Chemosphere*, 2003, 52: 249–252
- 20 Adamek M, Kavčič A, Debeljak M, et al. Toxicity of nitrophenolic pollutant 4-nitroguaiacol to terrestrial plants and comparison with its non-nitro analogue guaiacol (2-methoxyphenol). *Sci Rep*, 2024, 14: 2198
- 21 Buser M, Klein R, Haire K, et al. Toxicological Profile for Nitrophenols: 2-nitrophenol 4-nitrophenol. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1992
- 22 Qasim M M, Moore B, Taylor L, et al. Structural characteristics and reactivity relationships of nitroaromatic and nitramine explosives—A review of our computational chemistry and spectroscopic research. *Int J Mol Sci*, 2007, 8: 1234–1264
- 23 Zhang Y, Cao Y, Wang F, et al. 4-Nitrophenol induces activation of Nrf2 antioxidant pathway and apoptosis of the germ cells in rat testes. *Environ Sci Pollut Res*, 2016, 23: 13035–13046
- 24 Liu X, Zhao X, Li X, et al. PM_{2.5} triggered apoptosis in lung epithelial cells through the mitochondrial apoptotic way mediated by a ROS-DRP1-mitochondrial fission axis. *J Hazard Mater*, 2020, 397: 122608
- 25 Liu X, Chen Z. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases. *J Transl Med*, 2017, 15: 207
- 26 Hepditch S L J, Birceanu O, Wilkie M P. A toxic unit and additive index approach to understanding the interactions of 2 piscicides, 3-trifluoromethyl-4-nitrophenol and niclosamide, in rainbow trout. *Environ Toxicol Chem*, 2021, 40: 1419–1430
- 27 Luo H, Li X, Fang T, et al. The toxicity of binary mixture of Cu (II) ion and phenols on *Tetrahymena thermophila*. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2015, 113: 412–417
- 28 Shang X, Li L, Zhang X, et al. A semicontinuous study on the ecotoxicity of atmospheric particles using a versatile aerosol concentration enrichment system (VACES): Development and field characterization. *Atmos Meas Tech*, 2021, 14: 1037–1045
- 29 Shang X, Kang H, Chen Y, et al. PM_{1.0}-nitrite heterogeneous formation demonstrated via a modified versatile aerosol concentration enrichment system coupled with ion chromatography. *Environ Sci Technol*, 2021, 55: 9794–9804
- 30 Xiong H, Liu X, Sun C, et al. Atmospheric water cluster-catalyzed formation of nitroaromatics as a secondary aerosol source. *Sci Adv*, 2025, 11: eadv7805
- 31 Abudumutailifu M, Shang X, Wang L, et al. Unveiling the molecular characteristics, origins, and formation mechanism of reduced nitrogen organic compounds in the urban atmosphere of Shanghai using a versatile aerosol concentration enrichment system. *Environ Sci Technol*, 2024, 58: 7099–7112
- 32 Antony R, Grannas A M, Willoughby A S, et al. Origin and sources of dissolved organic matter in snow on the east Antarctic ice sheet. *Environ Sci Technol*, 2014, 48: 6151–6159
- 33 Yang Y, Li X, Shen R, et al. Seasonal variation and sources of derivatized phenols in atmospheric fine particulate matter in North China Plain. *J Environ Sci*, 2020, 89: 136–144
- 34 Chen M J. Study on physicochemical characteristics and toxicological effects of nitrophenolic compounds in atmospheric particulate matter in

- Nanjing (in Chinese). Dissertation for Master's Degree. Nanjing: Nanjing University of Information Science and Technology. 2024 [陈美娟. 南京大气颗粒物硝基酚类化合物的理化特性及毒性效应研究. 硕士学位论文. 南京: 南京信息工程大学. 2024]
- 35 Zhuang M, Ma Y G, Cheng Y H, et al. Characteristics of nitroaromatic compounds in PM_{2.5} in urban area of Shanghai (in Chinese). *Environ Sci*, 2022, 43: 1725–1737 [庄旻, 马英歌, 程玉璜, 等. 上海城区PM_{2.5}中有机组分及硝基芳香化合物分布特征. *环境科学*, 2022, 43: 1725–1737]
- 36 Harrison M A J, Heal M R, Cape J N. Evaluation of the pathways of tropospheric nitrophenol formation from benzene and phenol using a multiphase model. *Atmos Chem Phys*, 2005, 5: 1679–1695

Non-targeted screening and toxicity assessment of nitrophenols in atmospheric particulate matter using high-resolution mass spectrometry

SHANG XiaoNa¹, YAO QuanLiang¹, XIONG HaiPing², CAI DongMei²,
HAN Sheng¹ & CHEN JianMin²

¹ School of Chemical and Energy Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, China

² Department of Environmental Science and Engineering, Fudan University, Shanghai 200438, China

Nitrophenols (NPs), as key toxic components in atmospheric fine particulate matter, exhibit poorly understood coupling mechanisms between environmental behaviors and toxicological risks. This study established an integrated research framework from molecular identification to toxicity assessment, combining high-time-resolution online sampling systems with high-resolution mass spectrometry (both non-targeted and targeted analyses) and computational toxicology approaches. Non-targeted spectrometry analysis of Shanghai PM_{2.5} during summer 2023 revealed that NPs accounted for 25% of aromatic compounds, with quantified concentrations of 10 NPs ranging from 0.02 to 6.46 ng/m³. Monocyclic NPs showed 1–2 orders of magnitude higher abundance than polycyclic/heterocyclic derivatives. Time-series analysis demonstrated significant clustering patterns among NPs, where outlier NP pairs (e.g., 4H4NBP/4NP) exhibited distinct structure-activity relationships: π -conjugation effects, nitro-substitution, and hydrophobic moieties collectively regulated cellular toxicity (IC₅₀). Notably, these structure-activity-governed NP pairs displayed dynamic environmental responsiveness (to NO₂ concentration and relative humidity) primarily driven by dose-response effect. The composite toxicity analysis demonstrated more than 50% reduction in combined toxicity compared to individual components, with high-concentration species (e.g., 4NP, 4NmC) substantially attenuating toxic contributions from low-concentration structural analogs (4H4NBP, 5N2MP). However, when structural differences reached critical thresholds (e.g., 5N2MP exhibiting one order of magnitude lower toxicity threshold than 4NmC), molecular characteristics overrode concentration effects as the dominant risk factor. The established dose-structure-toxicity-risk evaluation framework provides a novel methodological system for health risk assessment of atmospheric nitrophenols.

high-resolution mass spectrometry, atmospheric particulate matter, nitrophenolic compounds, non-targeted screening, toxicity assessment

doi: [10.1360/SST-2025-0224](https://doi.org/10.1360/SST-2025-0224)