

DOI: 10.7524/j.issn.0254-6108.2014.10.016

致癌性卤代醌介导的脂质氢过氧化物分解的分子机制*

刘庆林^{1,2} 章浩² 黄春华² 刘蒲¹ 朱本占^{2**}

(1. 郑州大学化学与分子工程学院, 郑州, 450001;

2. 中国科学院生态环境研究中心, 环境化学与生态毒理学国家重点实验室, 北京, 100085)

摘要 卤代醌是许多卤芳香持久有机污染物的致癌代谢产物和饮用水消毒副产物。13-过氧羟基-9,11-十八碳二烯酸(13-HPODE)是最为广泛研究的内源性脂质过氧化物。众所周知,过渡金属离子可以催化分解13-HPODE,但尚不清楚卤代醌是否可以通过不依赖金属离子的途径促进其分解;若是如此,又有什么特异性和相似性?我们发现卤代醌如2,5-二氯-1,4-苯醌(DCBQ)可显著促进13-HPODE的分解。综合采用电子自旋共振-自旋捕获、HPLC-MS和GC-MS等分析方法,可检测到反应形成的脂质烷基自由基如戊烷基自由基、7-羧甲基自由基以及具有基因毒性的4-羟基-2-壬烯醛(HNE)等。在DCBQ和13-HPODE的反应中也能检测到两种氯醌-脂质烷氧基耦合物。我们认为卤代醌促进内源性脂质过氧化物13-HPODE分解生成活性脂质烷基自由基和基因毒性的HNE是通过一类新型的非依赖亲核取代与裂解机理来实现的,这也在一定程度上解释了其潜在的基因毒性和致癌性。

关键词 卤代醌,13-过氧羟基-9,11-十八碳二烯酸,电子自旋共振-自旋捕获技术,脂质烷基自由基,4-羟基-2-壬烯醛。

Molecular mechanism of metal-independent decomposition of lipid hydroperoxide by the carcinogenic halogenated quinones

LIU Qinglin^{1,2} QIN Hao² HUANG Chunhua² LIU Pu¹ ZHU Benzhan^{2**}

(1. College of Chemistry and Molecular Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou, 450001, China;

2. State Key Laboratory of Environmental Chemistry and Ecotoxicology, Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100085, China)

Abstract: Halogenated quinones are a class of carcinogenic intermediates and newly identified chlorination disinfection byproducts in drinking water. 13-Hydroperoxy-9,11-octadecadienoic acid (13-HPODE) is the most extensively studied endogenous lipid hydroperoxide. Although it is well known that the decomposition of 13-HPODE can be catalyzed by transition metal ions, it is not clear whether halogenated quinones could enhance its decomposition independent of metal ions, and if so, what are the unique characteristics and similarities? We found that halogenated quinones such as 2,5-dichloro-1,4-benzoquinone (DCBQ) could markedly enhance the decomposition of 13-HPODE and formation of the reactive lipid alkyl radicals such as pentyl and 7-carboxyheptyl radicals, and the genotoxic 4-hydroxy-2-nonenal (HNE), through the complementary application of ESR spin-trapping, HPLC-MS and GC-MS methods. Interestingly, two chloroquinone-lipid alkoxy conjugates were also detected and identified from the reaction between DCBQ and 13-HPODE. We propose that the enhanced decomposition of the endogenous lipid hydroperoxide 13-HPODE by halogenated

2014年6月18日收稿。

* 中国科学院战略性先导科技专项(B类)(XDB01020300);国家自然科学基金(21237005, 21321004, 20925724);环境化学与生态毒理学国家重点实验室开放基金(KF2012-09)资助。

** 通讯联系人 E-mail: bzhu@cees.ac.cn

quinones and formation of reactive lipid alkyl radicals and genotoxic HNE is through a novel metal-independent nucleophilic substitution coupled with homolytic decomposition mechanism, which may partly explain their potential genotoxicity and carcinogenicity.

Keywords: halogenated quinones, 13-hydroperoxy-9, 11-octadecadienoic acid, *esr* spin-trapping, lipid alkyl radicals, 4-hydroxy-2-nonenal.

1 脂质过氧化和卤代醌

脂质过氧化是一个被广泛研究的领域,对于它的机理、动力学过程以及反应产物已经了解得比较清楚^[1-5].脂质过氧化是一个链式的自由基反应,其触发、扩增和终止等3个阶段已经得到很好的定义^[1-3].脂质氢过氧化物是在扩增阶段生成的初级产物,通过磷脂酶或者脂肪氧合酶的作用,它们会从细胞膜上释放出来^[1-5].13-过氧羟基-9,11-十八碳二烯酸(13-HPODE)是研究最为广泛的内源性脂质氢过氧化物.在体内,它是亚油酸在15-脂肪氧合酶作用下生成的^[1-5].脂质氢过氧化物的分解之所以受到广泛的关注,是因为在生物体内,这一过程中由脂质衍生出的自由基会造成细胞膜、蛋白质以及其他生物分子的损伤.在过渡金属离子,尤其是亚铁离子($\text{Fe}(\text{II})$)存在的条件下,13-HPODE会首先生成脂质烷氧自由基,其随后通过断裂,环化反应和自旋共振互变生成具有反应活性的戊烷基,7-羧庚基自由基等脂质烷氧自由基以及脂肪酸产物^[6-8].13-HPODE还可以通过C—C键断裂分解生成具有基因毒性的醛类化合物4-羟基-2-壬烯醛(4-HNE).4-HNE被认为与很多疾病如动脉硬化,癌症和神经退行性疾病的致病机理有关^[1,9].

卤代醌是一类能够引起严重肝毒性、肾毒性以及致癌性的毒性中间产物^[10-11].卤代醌作为反应活性氧化中间体或产物可在不同的化学和酶催化体系氧化或降解多卤代持久性污染物(POPs)过程中被检测到^[12-17].最近,多达12种卤代醌被确定为饮用水氯化消毒的新副产物.这些卤代醌怀疑有可能导致膀胱癌^[16-17].

2 卤代醌促进叔丁基过氧化氢的分解机制

我们在先前的研究中发现,有机氢过氧化物叔丁基过氧化氢($t\text{-BuOOH}$)可以与卤代醌如2,5-二氯-1,4-苯醌(DCBQ)反应,以不依赖金属离子的分解机制生成烷氧自由基和以碳为中心的醌酮自由基^[18-19].这一过程的机制如下(图1):DCBQ与 $t\text{-BuOOH}$ 首先发生亲核取代反应,生成醌-过氧化中间产物(CBQ—OO- $t\text{-Bu}$),其随后发生均裂,产生 $t\text{-BuO}\cdot$ 和以氧为中心的醌自由基CBQ—O \cdot .CBQ—O \cdot 既可歧化生成主要反应产物之一CBQ—OH,也可发生共振互变形成以碳为中心的醌自由基 $\cdot\text{CBQ}=\text{O}$. $\cdot\text{CBQ}=\text{O}$ 可与 $t\text{-BuO}\cdot$ 发生自由基耦合,通过酮醇互变生成另一种主要反应产物CBQ(OH)-O- $t\text{-Bu}$.

我们也发现了过氧化氢与卤代醌以类似的不依赖金属离子的机制反应生成高反应活性的羟基自由基和这一过程中伴随的化学发光现象,而且这个过程可被异羟肟酸阻断^[12,20-23].

由于13-HPODE是一个仲碳氢过氧化物,并且拥有长的脂肪链,而 $t\text{-BuOOH}$ 是一个叔碳氢过氧化物,只拥有小的叔丁基基团,所以我们认为这两种有机氢过氧化物与DCBQ的反应不仅仅有相似之处,应该也会具有各自的不同点.因此,在最近的研究中^[24],计划解决如下的问题:

(1)DCBQ以及各种卤代醌能否通过不依赖金属离子的机制使得13-HPODE分解,并且生成具有反应活性的自由基中间体和具有基因毒性的醛类化合物;

(2)如果存在这个过程,它与已知的两个反应:i) $t\text{-BuOOH}$ 与DCBQ,ii)13-HPODE与 $\text{Fe}(\text{II})$ 之间有什么异同点;

(3)反应的分子机制是什么?

为了回答以上问题,我们首先研究了13-HPODE与DCBQ之间的反应,通过综合运用电子自旋共振(ESR)-自旋捕获,高效液相色谱质谱联用(HPLC-MS),傅立叶变换离子回旋共振质谱(FTICR)和气相色谱质谱联用(GC-MS)等分析手段鉴定了反应过程中的自由基中间体和终产物.为了进行对比,同时研究了13-HPODE与 $\text{Fe}(\text{II})$ 之间的反应.

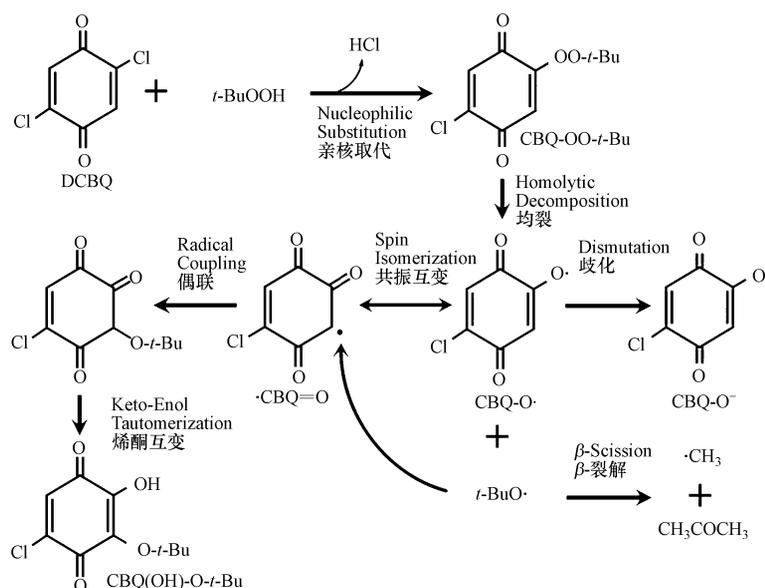


图1 2,5-二氯-1,4-苯醌(DCBQ)不依赖金属离子介导叔丁基过氧化氢(*t*-BuOOH)分解生成烷氧自由基和以碳为中心的醌酮自由基的分子机制
(根据文献[19]修改)

Fig.1 Proposed molecular mechanism for DCBQ-mediated *t*-BuOOH decomposition and formation of alkoxy and carbon-centered quinone ketoxy radicals
(Modified according to ref. 19)

3 卤代醌可以加速 13-HPODE 的分解并生成脂质烷氧自由基

Fe(II) 可以加速 13-HPODE 的分解并使之生成各种脂质衍生自由基,如脂质烷氧自由基,脂质过氧自由基和以碳为中心的脂质烷氧自由基.最为广泛采用的鉴定不稳定自由基的方法是电子自旋共振(ESR)-自旋捕获技术. α -(4-吡啶基-1-氧)-*N*-叔丁基硝基酮(POBN)是一种常用的鉴定脂质衍生碳中心自由基的自旋捕获剂.研究发现,以 POBN 作为捕获剂,只有在 DCBQ 和 13-HPODE 共同存在而不是它们分别单独存在时才会检测到典型的 ESR 六重峰信号.类似的结果也可以在 Fe(II) 和 13-HPODE 之间观察到.这样的结果说明了 DCBQ 可以使得 13-HPODE 发生分解并且生成碳中心自由基中间体. POBN 的自旋捕获加合产物总是产生相同的六重峰 ESR 信号,而这个信号里面却很可能包含多个自由基.为了分辨出在 DCBQ 作用下 13-HPODE 分解生成的这些不同的脂质自由基,使用高效液相色谱质谱联用技术,将拥有相同六重峰 ESR 信号的自旋捕获加合产物进行分离鉴定.由于反应体系中自旋捕获加合产物浓度很低,通过预先计算得到的目标加合产物质子化后的核质比(± 0.5 Da),借助高效液相色谱质谱联用的选择反应检测模式(SRM)以及二级质谱对其进行了分离鉴定.在 DCBQ/13-HPODE/POBN 系统中,鉴定得到了以下的 POBN 自旋捕获加合产物:(1) POBN/戊碳基自由基加合物,SRM 中的分子离子/子离子对设置为 m/z 266/179,其中 m/z 266 为 POBN/戊碳基自由基加合物分子离子($[M+H]^+$), m/z 179 为分子离子失去 $(CH_3)_3C(O)N$ 基团后的子离子.(2) POBN/7-羧庚基自由基加合物,SRM 中的分子离子/子离子对设置为 m/z 338/251,其中 m/z 338 为 POBN/7-羧庚基自由基加合物分子离子($[M+H]^+$), m/z 251 为分子离子失去 $(CH_3)_3C(O)N$ 基团后的子离子.(3) 分子离子为 m/z 490 的 POBN 自旋捕获加合产物,它们是 1-(7-羧庚基)-4,5-环氧-2-癸烯基自由基,1-(1,2-环氧庚基)-10-羧基-2-癸烯基自由基以及它们的各种同分异构体.二级质谱数据(m/z 266 和 m/z 338)证实了我们的结构推断.

在之前的研究中知道,Fe(II) 可以使得 13-HPODE 分解生成脂质烷氧自由基;对 *t*-BuOOH 和 13-HPODE 反应的研究还检测到以碳为中心的醌自由基 $\cdot CBQ=O$,它是以氧为中心的醌自由基 $CBQ-O\cdot$ 的共振互变形式.然而在 DCBQ 与 13-HPODE 的反应中,无论使用 POBN 或 DMPO 作为捕获剂,这两种自由基都没有检测到.在水相体系中通过自旋捕获技术检测仲碳脂质烷氧自由基是很困难

的,因为它会快速的发生环氧化反应,而对于稳定的 $\cdot\text{CBQ}=\text{O}$,过低的浓度很可能会导致其无法被检测到。

但是正如接下来将要讨论的,我们检测到的两种醌-烷氧脂质耦合物以及2-氯-5-羟基-1,4-苯醌(CBQ-OH)为这两种自由基的形成提供了间接证据。

4 两种醌-烷氧脂质耦合物的鉴定

在我们之前的研究中,DCBQ与 $t\text{-BuOOH}$ 反应的两种主要产物是2-羟基-3-叔丁基-5-氯-1,4-苯醌(CBQ(OH)-O- $t\text{-Bu}$)和2-氯-5-羟基-1,4-苯醌(CBQ-OH)(图2)。我们推测DCBQ与13-HPODE的反应也会得到类似的产物。正如我们所推测的,通过与CBQ-OH标准化化合物的保留时间以及质谱数据进行对比,CBQ-OH很快地被鉴定为其中一种反应产物。在高效液相色谱质谱联用中也发现了分子量 m/z 451的微量2-羟基-3-(L-13-oxyl)-5-氯-1,4-苯醌(CBQ(OH)-13-O-L)。傅立叶变换离子回旋共振(FTICR)质谱是一种可以提供高精度分子量以及分辨率的技术。为了得到CBQ(OH)-13-O-L更为准确的分子量,元素组成和结构信息,采用该项技术,检测到的CBQ(OH)-13-O-L一氯同位素峰簇 m/z 451.18942,符合其理论值 m/z 451.18929。

出乎意料的是,我们检测到了另一个分子量为 m/z 467的醌-烷氧脂质耦合物(图2)。傅立叶变换离子回旋共振质谱显示其结构可能为2-羟基-3-(OL-9-oxyl)-5-氯-1,4-苯醌(CBQ(OH)-9-O-LO),其检测到的一氯同位素峰簇 m/z 467.18388,符合其理论值 m/z 467.18420。在已知的13-HPODE的分解过程中,可能会生成一个新的脂质氢过氧化物12,13-环氧-9-LOOH(9-OLOOH),它很可能与DCBQ发生反应从而形成这一新的醌-烷氧脂质耦合物。

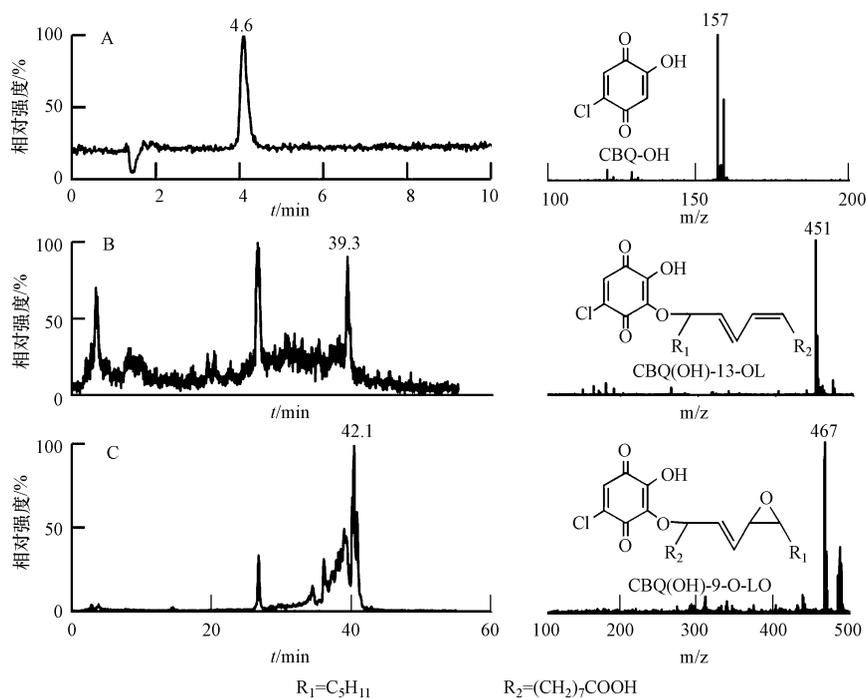


图2 主要醌-烷氧脂质耦合物的HPLC/MS分析鉴定

(根据文献[24]修改)

Fig.2 HPLC/MS analysis and identification of major quinone conjugates

(Modified according to ref. 24)

这部分的结果显示了DCBQ与13-HPODE之间可能发生了一个亲核取代反应:DCBQ与13-HPODE首先发生亲核取代反应,生成醌-过氧化中间产物(CBQ-OO-L),其随后发生均裂,产生13-LO \cdot 和以氧为中心的醌自由基CBQ-O \cdot 。CBQ-O \cdot 发生共振互变形成以碳为中心的醌自由基 $\cdot\text{CBQ}=\text{O}$ 。 $\cdot\text{CBQ}=\text{O}$ 可与13-LO \cdot 发生自由基耦合,通过酮醇互变生成另一种主要反应产物CBQ(OH)-13-OL。

5 卤代醌促进 13-HPODE 分解得到长链脂肪酸

因为脂质烷氧自由基 13-LO· 是一个相对活泼的自由基,因此它不仅能与碳中心醌自由基形成耦合物,也能通过自由基中心的转换及 C—C 键断裂生成一系列长链脂肪酸.通过高效液相色谱质谱联用技术,检测到 13-HPODE 与 Fe(II) 反应后出现的分子量分别为 m/z 227、 m/z 329、 m/z 293 和 m/z 311 的 4 个离子峰.通过傅立叶变换离子回旋共振质谱以及之前的研究,确定它们的结构分别是 11-甲酰基-11-羟基-9-十一碳烯酸(化合物 I),12,13-环氧基-9-过氧羟基-10-十八碳烯酸(化合物 II),13-氧-9,11-十八碳烯酸(化合物 III)和 12,13-环氧基-11-羟基-9-十八碳烯酸(化合物 IV).当 Fe(II) 被 DCBQ 代替时,除了化合物 I—IV,检测到一个新的离子峰, m/z 295,经鉴定为 13-羟基-9,11-十八碳烯酸(化合物 V).

6 卤代醌促进 13-HPODE 的分解并使之生成具有基因毒性的 4-羟基 2-壬烯醛

因为 Fe(II) 已经被证实在 13-HPODE 分解的过程中促进 4-羟基 2-壬烯醛(HNE)的生成(图 3),我们推测 DCBQ 也会促进 HNE 的生成.为了证实这一推断,通过衍生化的方法用气相色谱质谱联用对 HNE 进行了检测.HNE 的醛基被衍生化为五氟苄基(PFB)-肟,这一结构通常会产生 m/z 181 的碎片离子,而 HNE 的羟基则被衍生化为三甲基硅烷.衍生化后得到的化合物,为气相色谱质谱联用鉴定 HNE 提供了特征的碎片离子.研究发现,DCBQ 确实可以促进 13-HPODE 的分解并使之生成 HNE.在使用其他卤代醌,如 2,6-二氯-1,4 苯醌(2,6-DCBQ)和四氯苯醌(TCBQ),木材保护剂五氯酚的一种具有基因毒性的醌类代谢物代替 DCBQ 时也能观察到类似的结果.

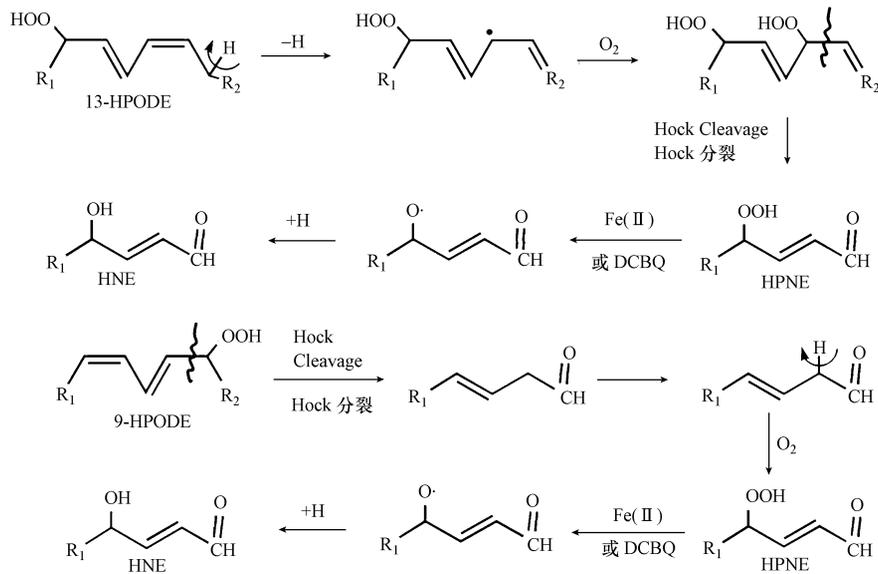


图 3 DCBQ 与 13-HPODE 反应生成 HNE 的可能机理(根据文献[24]修改)

Fig.3 Possible reaction pathways for the formation of HNE from linoleic acid hydroperoxides (Modified according to ref. 24)

7 不依赖金属离子由卤代醌介导的 13-HPODE 分解的分子机制

对脂质烷氧自由基以及主要反应产物 CBQ-OH 和两种醌-烷氧脂质耦合物的鉴定,有力地证明了 DCBQ 介导的 13-HPODE 分解机制(图 4):DCBQ 与 13-HPODE(13-LOOH)首先发生亲核取代反应,生成醌-过氧化中间产物(CBQ-13-OOL),其随后发生均裂,产生 13-LO· 和以氧为中心的醌自由基 CBQ—O·.CBQ—O· 既可歧化生成主要反应产物之一 CBQ-OH,也可发生共振互变形成以碳为中心的醌自由基 ·CBQ=O. ·CBQ=O 可与 13-LO· 发生自由基耦合,通过酮醇互变生成另一种主要反应产物 CBQ(OH)-13-OL.13-LO· 发生 β 断裂可以生成戊烷基自由基,同时还能通过环氧化反应,生成一个碳中心自由基 OL·.OL· 与氧气反应生成一个新的脂质氢过氧化物 12,13-环氧-9-LOOH(9-OLOOH).9-OLOOH 随后可与 DCBQ 反应生成新的烷氧自由基 9-OLO·,它能与 ·CBQ=O 发生自由基耦合,生成另一种新型的醌-烷氧脂质耦合物 CBQ(OH)-9-O-LO,也可发生断裂生成 7-羧庚基自由基.而 DCBQ 促进 HNE 生成的机制则很可能与 Fe(II) 类似.

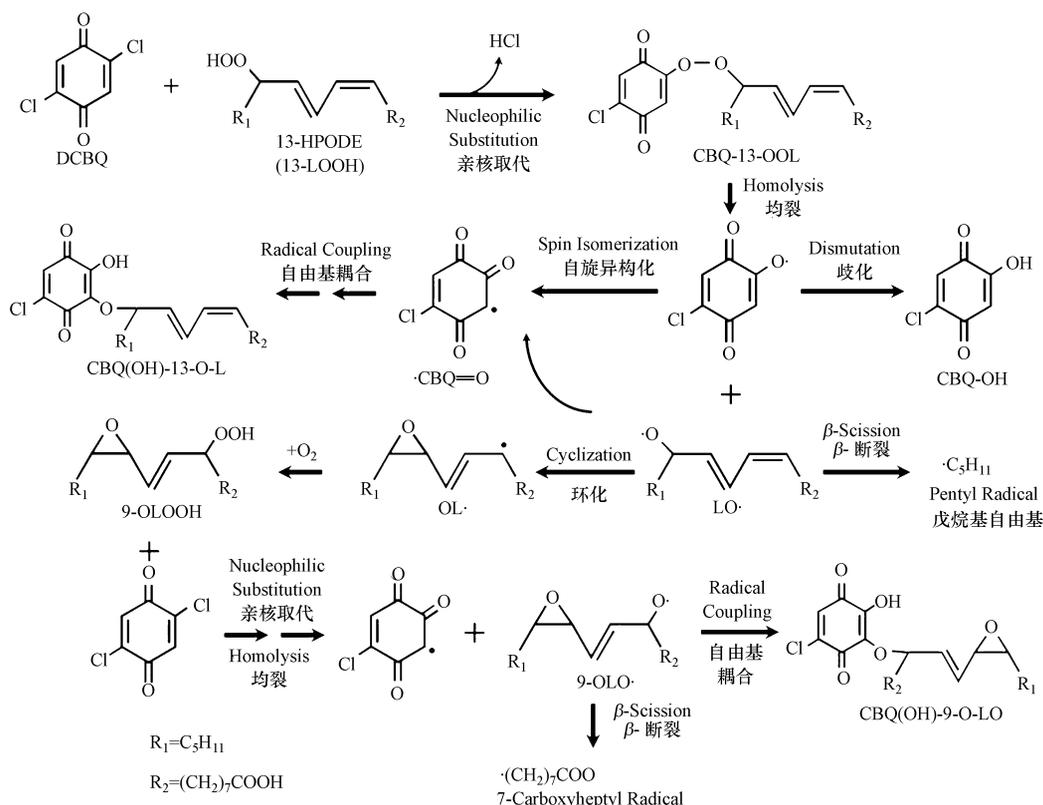


图 4 不依赖金属离子由 DCBQ 介导的 13-HPODE 分解的分子机制

(根据文献[24]修改)

Fig.4 Proposed molecular mechanism for metal-independent decomposition of 13-HPODE by DCBQ

(Modified according to ref. 24)

8 DCBQ 与 *t*-BuOOH 的反应与已知反应的异同

总的来说,DCBQ 与 *t*-BuOOH 的反应和 DCBQ 与 13-HPODE 的反应类似,都经过了亲核取代以及均裂分解的过程.它们之间最大的区别在于自由基中间体以及产物的不同.因为 13-HPODE 是一个长链的仲碳氢过氧化物,它的分解会更加复杂,以至于生成更多的自由基中间产物和脂肪酸.

Fe(II) 与 13-HPODE 的反应和 DCBQ 与 13-HPODE 的反应最主要的不同在于反应机理:Fe(II) 参与的反应是类 Fenton 反应的氧化还原过程,而 DCBQ 参与的反应则是经过了亲核取代及均裂分解.虽然它们的反应机理不同,但主要的自由基中间体以及产物却相似,尤其是从脂质烷氧自由基 13-LO· 生成的各种衍生物.

9 潜在的生物学意义

我们发现不仅仅是 DCBQ,其他的多氯代醌也能与 13-HPODE 以不依赖金属离子的方式发生反应,生成活泼的脂质烷氧自由基和具有基因毒性的 HNE.这一发现具有一些有趣的生物学意义.例如,可以部分地解释广泛使用的木材保护剂五氯酚(PCP)和其他广泛使用的多卤代芳香族化合物如 2,4,6-和 2,4,5-三氯酚,六氯酚、橙剂以及四溴双酚 A 的潜在致癌性,其中 PCP 被美国环保署(U.S. EPA)列为优先控制污染物和 2B 组环境致癌物.这些化合物经过体内代谢或者化学和生物学的脱卤化过程都会生成相应的醌类化合物^[11-15].在最近的研究中,多氯代醌化合物(如 2,6-DCBQ)被鉴定为饮用水氯化消毒副产物,在纸浆厂、造纸厂的排弃物中也检测到了它的存在^[16-17].

α,β -不饱和醛类化合物非常活泼,很容易通过 Michael 加成反应与蛋白质, DNA 和磷脂类化合物发生结合对身体造成有害影响.在所有这些碳链长度从 8 到 11 个碳的醛类化合物中,含有 9 个碳的 HNE 因为其高生物活性得到了最为广泛的研究.HNE 被认为是所有这些醛类化合物中毒性最大的,在近几年成为研究脂质过氧化有毒产物病理生理作用的模式化合物.

表 1 DCBQ 与 *t*-BuOOH 的反应与已知反应的异同

Table 1 The comparison of major differences and similarities for the three reaction systems

反应	烷氧自由基	碳中心自由基	羟基醌酮	醌-烷氧脂质耦合物	脂肪酸及 HNE
DCBQ/13-HPODE	LO·	·C ₅ H ₁₁ ·(CH ₂) ₇ COOH OL· ·CBQ=O	CBQ—OH	CBQ(OH)-13-O-L CBQ(OH)-9-O-LO	Compounds I, II, III, IV and V; HNE
Fe(II)/13-HPODE	LO·	·C ₅ H ₁₁ ·(CH ₂) ₇ COOH OL·	N/A	N/A	Compounds I, II, III, IV and V; HNE
DCBQ/ <i>t</i> -BuOOH	<i>t</i> -BuO·	·CH ₃ ·CBQ=O	CBQ-OH	CBQ(OH)-O- <i>t</i> -Bu	N/A

HNE-蛋白质加合物被认为是一个很好的衡量体内脂质过氧化水平的生物标志物^[25]. HNE 在涉及细胞氧化应激状态的外伤和疾病中,如脊髓损伤,糖尿病和阿兹海默症中起到了关键作用^[1-5]. 需要注意的是,这些醛类化合物不仅仅是脂质过氧化的有毒终产物和残留物,同时也很有可能扮演着信号因子的角色^[26]. 根据我们的发现,多卤代醌可以促进 13-HPODE 的分解并使之生成活泼的脂质衍生自由基和具有基因毒性的 HNE,因此它们在脂质过氧化过程中很可能起到了重要作用. 因为 13-HPODE 是一个内源性的脂质氢过氧化物,相对于之前对 *t*-BuOOH 和卤代醌反应的研究,我们这次的研究具有更多的生理学意义. 我们的新发现为更好地理解五氯酚 (PCP) 以及其他多卤代芳香族化合物的基因毒性和细胞毒性提供了一个新思路. 今后的研究将关注这一机制是否能在动物模型中起作用.

参 考 文 献

- [1] Yin H, Xu L, Porter N A. Free radical lipid peroxidation: Mechanisms and analysis[J]. Chem Rev, 2011, 111: 5944-5972
- [2] Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects[J]. Free Radic Biol Med, 2009, 47: 469-484
- [3] Halliwell B, Gutteridge J. Free Radicals in Biology and Medicine[M]. Oxford University Press, 2007
- [4] Blair I A. DNA adducts with lipid peroxidation products[J]. J Biol Chem, 2008, 283: 15545-15549
- [5] Lee S H, Oe T, Blair I A. Vitamin C-induced decomposition of lipid hydroperoxides to endogenous genotoxins[J]. Science, 2001, 292: 2083-2086
- [6] Qian S Y, Yue G H, Tomer K B, et al. Identification of all classes of spin-trapped carbon-centered radicals in soybean lipoxygenase-dependent lipid peroxidations of omega-6 polyunsaturated fatty acids via LC/ESR, LC/MS, and tandem MS[J]. Free Radic Biol Med, 2003, 34: 1017-1028
- [7] Iwahashi H, Hirai T, Kumamoto K. High performance liquid chromatography/electron spin resonance/mass spectrometry analyses of radicals formed in an anaerobic reaction of 9- (or 13-) hydroperoxide octadecadienoic acids with ferrous ions[J]. J Chromatogr A, 2006, 1132: 67-75
- [8] Spiteller P, Kern W, Reiner J, et al. Aldehydic lipid peroxidation products derived from linoleic acid[J]. Biochimica. et. Biophysica. Acta. (BBA)-Mol. Cell Biol Lipids, 2001, 1531: 188-208
- [9] Schneider C, Porter N A, Brash A R. Routes to 4-hydroxynonenal: Fundamental issues in the mechanisms of lipid peroxidation[J]. J Biol Chem, 2008, 283: 15539-15543
- [10] Bolton J L, Trush M A, Penning T M, et al. Role of quinones in toxicology[J]. Chem Res Toxicol, 2000, 13: 135-160
- [11] Song Y, Wagner B A, Witmer J R, et al. Nonenzymatic displacement of chlorine and formation of free radicals upon the reaction of glutathione with PCB quinones[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 9725-9730
- [12] Zhu B Z, Shan G Q. Potential mechanism for pentachlorophenol-induced carcinogenicity: A novel mechanism for metal-independent production of hydroxyl radicals[J]. Chem Res Toxicol, 2009, 22: 969-977
- [13] Meunier B. Chemistry. Catalytic degradation of chlorinated phenols[J]. Science, 2002, 296: 270-271
- [14] Gupta S S, Stadler M, Noser C A, et al. Rapid total destruction of chlorophenols by activated hydrogen peroxide[J]. Science, 2002, 296: 326-328
- [15] Sorokin A, Meunier B, Seris J L. Efficient oxidative dechlorination and aromatic ring cleavage of chlorinated phenols catalyzed by iron sulfophthalocyanine[J]. Science, 1995, 268: 1163-1166
- [16] Zhao Y, Qin F, Boyd J M, et al. Characterization and determination of chloro- and bromo-benzoquinones as new chlorination disinfection byproducts in drinking water[J]. Anal Chem, 2010, 82: 4599-4605
- [17] Qin F, Zhao Y Y, Zhao Y, et al. A toxic disinfection by-product, 2,6-dichloro-1,4-benzoquinone, identified in drinking water[J]. Angew

Chem Int Ed, 2010, 49: 790-792

- [18] Zhu B Z, Zhao H T, Kalyanaraman B, et al. Mechanism of metal-independent decomposition of organic hydroperoxides and formation of alkoxy radicals by halogenated quinones[J].Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 3698-3702
- [19] Zhu B Z, Shan G Q, Huang C H, et al. Metal-independent decomposition of hydroperoxides by halogenated quinones; Detection and identification of a quinone ketoxy radical[J].Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 11466-11471
- [20] Zhu B Z, Zhao H T, Kalyanaraman B, et al. Metal-independent production of hydroxyl radicals by halogenated quinones and hydrogen peroxide: an ESR spin trapping study[J].Free Radic Biol Med, 2002, 32: 465-473
- [21] Zhu B Z, Kalyanaraman B, Jiang G B. Molecular mechanism for metal-independent production of hydroxyl radicals by hydrogen peroxide and halogenated quinones[J].Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 17575-17578
- [22] Zhu B Z, Zhu J G, Mao L, et al. Detoxifying carcinogenic polyhalogenated quinones by hydroxamic acids via an unusual double Lossen rearrangement mechanism[J].Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107: 20686-20690
- [23] Zhu B Z, Mao L, Huang C H, et al. Unprecedented hydroxyl radical-dependent two-step chemiluminescence production by polyhalogenated quinoid carcinogens and H₂O₂[J].Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109: 16046-16051
- [24] Qin H, Huang C H, Shan G Q, et al. Molecular mechanism of metal-independent decomposition of lipid hydroperoxide 13-HPODE by halogenated quinoid carcinogens[J].Free Radic Biol Med, 2013, 63: 459-466
- [25] Petersen D R, Doorn J A. Reactions of 4-hydroxynonenal with proteins and cellular targets[J].Free Radic Biol Med, 2004, 37: 937-945
- [26] Awasthi Y C, Sharma R, Sharma A, et al. Self-regulatory role of 4-hydroxynonenal in signaling for stress-induced programmed cell death [J].Free Radic Biol Med, 2008, 45: 111-118