

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20121018001

问华肖, 魏晨曦, 陈绍恢, 等. 苯和甲醛联合染毒对小鼠脾脏的损伤[J]. 生态毒理学报, 2013, 8(4): 571-576

Wen H X, Wei C X, Chen S H, et al. Spleen Tissue Damage in Mice from Combined Exposure of Benzene and Formaldehyde [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2013, 8(4): 571-576 (in Chinese)

苯和甲醛联合染毒对小鼠脾脏的损伤

问华肖, 魏晨曦, 陈绍恢, 毛琳, 杨旭*

华中师范大学生命科学学院 遗传调控与整合生物学湖北省重点实验室, 武汉 430079

摘要: 为了探讨苯和甲醛联合染毒对小鼠脾脏的损伤以及二者是否具有协同作用, 选择 BALB/c 雄性小鼠 30 只, 随机分为 5 组, 每组 6 只, 设苯组、甲醛组、苯和甲醛联合染毒组及玉米油对照组和空白对照组, 对小鼠进行气态甲醛吸入染毒或/和苯玉米油溶液灌胃染毒。染毒结束后对小鼠脾脏进行组织病理学观察, 并且测定脾脏的脏器系数以及脾脏组织的活性氧 (ROS) 和丙二醛 (MDA) 的含量。结果显示, 苯和甲醛联合染毒组小鼠脾脏组织中 ROS 的含量与空白对照组相比有极显著的上升趋势 ($P < 0.01$), 脾脏的脏器系数以及脾脏组织中 MDA 的含量与空白对照组相比有显著性差异 ($P < 0.05$)。此外, 在脾脏免疫组织形态变化以及脾脏组织中 MDA 含量这 2 个生理生化指标上, 苯和甲醛联合染毒对小鼠脾脏的损伤具有一定的协同作用。

关键词: 苯; 甲醛; 小鼠; 脾脏

文章编号: 1673-5897(2013)4-571-06 **中图分类号:** X171.5 **文献标识码:** A

Spleen Tissue Damage in Mice from Combined Exposure of Benzene and Formaldehyde

Wen Huaxiao, Wei Chenxi, Chen Shaohui, Mao Lin, Yang Xu*

Hubei Key Laboratory of Genetic Regulation and Integrative Biology, College of Life Sciences, Central China Normal University, Wuhan 430079

Received 18 October 2012 **accepted** 10 December 2012

Abstract: To study the damage of mice spleen induced by combined exposure of benzene and formaldehyde, and whether it has certain synergetic effect, 30 BALB/c male mice were chosen and then divided randomly into different groups: benzene group, formaldehyde group, combined exposure group of benzene and formaldehyde, corn oil control group and untreated control group. After treatment, the mice were killed, the contents of ROS and MDA in the mice spleen were measured, the organ coefficient of mice spleen was counted and the sections of mice spleen were made. The results showed that the contents of ROS in the spleen of combined exposure group have very significant increase ($P < 0.01$) compared with untreated control group, and the organ coefficient of spleen and the content of MDA in the spleen have significant difference ($P < 0.05$). In addition, in terms of these biomarkers that are the content of MDA in the spleen and

收稿日期: 2012-10-18 录用日期: 2012-12-10

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (51136002)

作者简介: 问华肖 (1990-), 女, 硕士, 研究方向为分子生物学, E-mail: wenhuaxiao123@sina.com;

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

the change of spleen immune morphology, we can infer that the damage of mice spleen induced by benzene combing with formaldehyde has certain synergistic effect

Keywords: benzene; formaldehyde; mice; spleen

随着我国人民群众物质生活水平的提高,室内装饰装修、大量电气产品的普及、多种日用化学品的使用,致使室内产生大量的物理、化学、生物污染因素,造成室内空气质量严重下降。由于室内装修材料中含有甲醛和苯系物较多,苯和甲醛成为室内空气的主要污染物,二者都是易挥发性有机化合物,当空气中苯和甲醛的含量超过一定浓度时,短时间内人们就会感到头痛、恶心、呕吐、四肢乏力。长期吸入可伤害人的肝脏、肾脏、大脑和神经系统,甚至会导致人体血液出现问题,患上白血病等其他严重的疾病。

在诸多的室内污染物中,甲醛以其来源广、毒性大、污染水平高、污染时间长等特点,成为我国最重要的室内空气污染物之一,国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)于2004年将甲醛列为人类致癌物^[1],并于2009年确定甲醛暴露与白血病的发生有关^[2]。它主要危害人体的上呼吸道和肺部。微量摄入,可引起鼻、咽、喉部不适和烧灼感,长期过量吸入甲醛可引发鼻咽癌、喉头癌等多种严重疾病,对人体健康构成严重威胁^[3]。苯对人体也有很大危害,苯主要经呼吸道进入人体,长期吸入苯浓度超标的空气易引起苯的慢性中毒,引发喉头水肿及血小板下降等症状,严重的可导致血液系统恶性疾病的发生^[4]。长期小剂量接触,可致蓄积毒性,毒作用主要是其酚类、醌类代谢产物对骨髓产生渐进性与不可逆性损害^[5]。国际癌症研究中心确认苯是对人类有致癌作用的化学致癌剂^[6],流行病学资料显示苯的职业暴露可导致白血病的发生^[7]。近年来,我国白血病发病率呈日益上升趋势,高度怀疑日常生活苯暴露的增加是其中的重要原因之一。尤其是近年来我国装修的普及使得非职业苯暴露与白血病的关系日益受到关注,有研究报道,装修后3个月内入住者,可能增加患白血病的几率^[8]。因此,苯和甲醛不仅毒性大,而且对人体可能存在联合毒性作用。

脾脏是机体中最大的淋巴器官,参与体液免疫及细胞免疫,其主要的免疫学功能是通过截留血液里的微生物,并与之产生免疫应答来过滤血液。它也能够除去损伤的红血细胞和免疫复合物。那些被脾去除的个体对有荚膜的细菌有更大的易感性,并增加了严重疟疾感染的风险,这表明脾在免疫中起

到很重要的作用。此外,当机体严重缺血或某些病理状态下,脾脏可代偿性髓外造血^[9]。因此选择脾脏作为主要的实验器官。目前,对甲醛和苯的单独作用研究较多,对二者的联合毒性作用及机制报道较少,对其脾脏损伤的研究更少。

以BALB/c小鼠为实验动物,分别以灌胃和气态吸入的方式对小鼠进行苯染毒和甲醛染毒,并在显微镜下观察脾脏切片免疫组织形态变化,测定小鼠脾脏的脏器系数以及脾脏组织中活性氧(reactive oxygen species, ROS)和丙二醛(malonaldehyde, MDA)的含量,旨在探究苯和甲醛联合染毒对小鼠脾脏的损伤作用及其对脾脏的损伤作用是否具有协同作用,进而为预防室内环境污染对人体健康的危害提供理论依据。

1 材料与方法(Materials and methods)

1.1 实验动物、试剂和仪器

BALB/c小鼠,雄性,体质量22g左右,购自湖北省预防医学科学院动物实验中心。质量分数为10%的甲醛溶液(Sigma公司),苯(分析纯,国药集团化学试剂有限公司),质量分数为4%多聚甲醛,DCFH-DA荧光染料(99.9%,Sigma公司),硫代巴比妥酸(TBA,分析纯,国药集团化学试剂有限公司),三羟基氨基甲烷盐酸盐(分析纯,Amresco分装),5,5-二硫代二硝基苯甲酸(DTNB,分析纯,国药集团化学试剂有限公司)。5415R低温冷冻离心机(德国Eppendorf公司),MTN-21血细胞分析仪(Matenu医疗器械有限公司,长春),DNM-9602酶标分析仪(北京普朗新技术有限公司),FLx 800荧光酶标仪(美国Bio-Tek仪器有限公司),Nikon eclipse 80i荧光相差暗场显微镜(Nikon corporation, Japan),HH-42三用电热恒温水箱(长源实验仪器厂,宁波);WH-2小型智能环境气候舱(武汉市宇信科技开发有限公司);4160-2型甲醛测定仪(Interscan公司)。

1.2 实验动物分组和染毒

实验采用仿真式暴露染毒^[10],将30只小鼠,随机分为5组:空白对照组、玉米油对照组、甲醛染毒组、苯染毒组以及苯和甲醛联合染毒组,每组6只。每天在染毒前需要对5组小鼠进行称重,甲醛染毒

组每天在玻璃染毒缸(由8.4 L通气式干燥器改制而成)中连续动态染毒8 h,甲醛经WH-2型小型智能环境气候舱调配后,持续稳定地输出浓度为 $3.0 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ 的甲醛气体。舱参数:气温(23 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$,气体湿度45%,过舱气体流量 $1 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ 。根据我国2002年之前的相关职业卫生标准,甲醛在工作场所的最高容许浓度为 $3 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$,本实验所设染毒浓度依据2002年之前的标准设定。苯染毒组每天上午固定时间以 $150 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的浓度进行苯溶液灌胃,苯和甲醛联合染毒组则需要以上2种实验处理,玉米油对照组需要进行相应体积的玉米油灌胃处理,空白对照组每天在玻璃染毒缸内8 h并向其中输入新鲜空气。在甲醛染毒期间,所有小鼠禁止进食和饮水。

1.3 脾脏系数的测定和脾脏切片的观察

在处死小鼠之前对小鼠进行称重,并且对每只小鼠的脾脏进行称重,即可根据脏器系数=器官质量/动物体质量,计算出小鼠的脾脏系数。从每组小鼠中抽出2只小鼠的脾脏用来制作脾脏切片并且进行HE染色,然后显微镜下观察并拍照,用来探究小鼠的脾脏的免疫组织结构的变化。

1.4 脾脏匀浆的制备

用颈椎脱臼法迅速处死小鼠,立即取出小鼠的脾脏,在冷的PBS(PH7.5)洗净血水,取出后称重,加入PBS制成质量分数为10%的匀浆液,低温离心后取上清液,用于ROS和MDA含量的测定。

1.5 氧化损伤相关生化指标的测定

1.5.1 ROS含量的测定

取质量分数为10%的匀浆液 $4 \mu\text{L}$,加入 $196 \mu\text{L}$ PBS稀释50倍。取 $100 \mu\text{L}$ 稀释液于酶标板中排列,并加入 $100 \mu\text{L}$ DCFH-DA荧光染料染色,避光反应5 min,用荧光酶标仪测定。

1.5.2 MDA含量的测定

MDA含量的测定采用硫代巴比妥酸(TBA)法,MDA可与TBA缩合,形成红色产物,且在532 nm处有最大吸收峰。取 $500 \mu\text{L}$ 质量分数为10%的匀浆液,加入2 mL质量分数为0.6%的TBA,沸水浴15 min。取上清液1 mL, $10\ 000 \text{ g}$ 下离心5 min。取上清液 $200 \mu\text{L}$ 于酶标板中排列,用全波长酶标仪检测,分别在450、532和600 nm波长下测定吸光度(以 $40 \mu\text{L}$ PBS加上 $160 \mu\text{L}$ TBA为空白对照),按照公式 $C = 6.45(D_{532 \text{ nm}} - D_{600 \text{ nm}}) - 0.56D_{450 \text{ nm}}$ 计算出MDA含量(以 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 计)。

1.6 统计分析

实验数据均采用 $\text{Mean}\pm\text{SE}$ 表示,采用Origin 6.1统计分析软件进行数据处理,并采用t检验分析各实验组的测量值的差异, $P<0.05$ 为显著性差异, $P<0.01$ 为极显著性差异。

2 结果(Results)

2.1 小鼠脾脏系数的变化

小鼠经过苯、甲醛以及苯和甲醛联合染毒后,脾脏的脏器系数变化如图1所示。可以看出,甲醛组的脾脏系数与空白对照组无显著性差异($P>0.05$),而苯组和联合染毒组与空白对照组有着显著性下降的趋势($P<0.05$),但是苯组和联合染毒组相比没有显著性差异($P>0.05$)。苯组、甲醛组以及联合染毒组与玉米油溶剂对照组相比都无显著性差异($P>0.05$)。

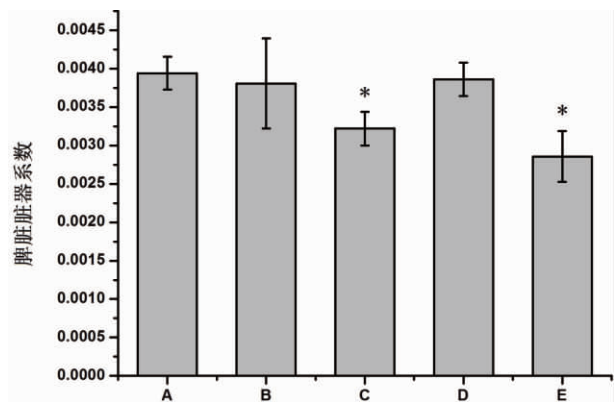


图1 不同染毒组中小鼠脾脏的脏器系数
(A:空白组,B:玉米油组,C:苯组,D:甲醛组,
E:联合染毒组;与空白对照组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$)

Fig. 1 Organ coefficients in mice spleen in different exposure groups

(A: untreated control group, B: corn oil control group, C: benzene group, D: formaldehyde group, E: combined exposure group of benzene and formaldehyde; compared with untreated control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$)

2.2 小鼠脾脏免疫组织形态的变化

小鼠经过苯、甲醛以及苯和甲醛联合染毒后,脾脏的免疫组织形态变化如图2所示。正常机体内脾脏中的脾小体很少,只有当抗原侵入脾内引起体液免疫应答时,脾小体大量增多,它出现于边缘区和动脉周围淋巴鞘之间,使中央动脉常偏向鞘的一侧。脾脏组织切片的HE染色结果显示,与空白对照组(图2A)对比,玉米油组(图2B)、甲醛组(图2C)和苯组(图2D)的脾脏中脾

小体的生发中心明显增多,玉米油组(图 2B)的脾脏红髓中出现轻微的淋巴细胞增生现象,甲醛组(图 2C)和苯组(图 2D)的脾脏中红髓内有相当程度的淋巴细胞弥漫性增生和

浸润现象,而联合染毒组(图 2E)的脾脏中脾小体的生发中心全部消失,并且红髓内有严重的淋巴细胞弥漫性增生的现象,特别是鞘动脉周围有灶状淋巴细胞浸润。

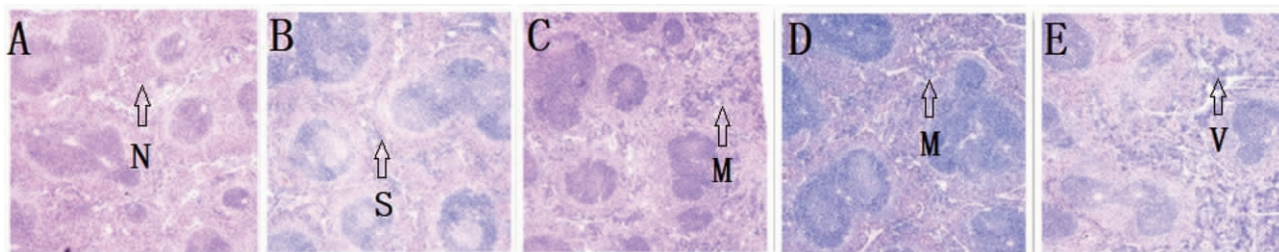


图 2 小鼠脾脏病理切片图 (40×, HE 染色)(A: 空白组, B: 玉米油组, C: 苯组, D: 甲醛组, E: 联合染毒组; N: 正常状态, S: 轻微病变, M: 中等程度病变, V: 严重病变)

Fig. 2 The pathological section diagram of mice spleen (40×, HE stain) (A: untreated control group, B: corn oil control group, C: benzene group, D: formaldehyde group, E: combined exposure group of benzene and formaldehyde; N: normal conditions; S: slight changes; M: moderate changes; V: very severe changes)

2.3 小鼠脾脏组织 ROS 含量的变化

小鼠经过不同染毒后,脾脏组织中 ROS 含量的变化如图 3 所示。可以看出,苯组、甲醛组以及联合染毒组的脾脏组织 ROS 含量与空白对照组相比都具有极显著的上升趋势($P < 0.01$),与玉米油对照组相比具有显著的上升趋势($P < 0.05$);而苯组、甲醛组和联合染毒组相互之间没有显著性差异($P > 0.05$)。

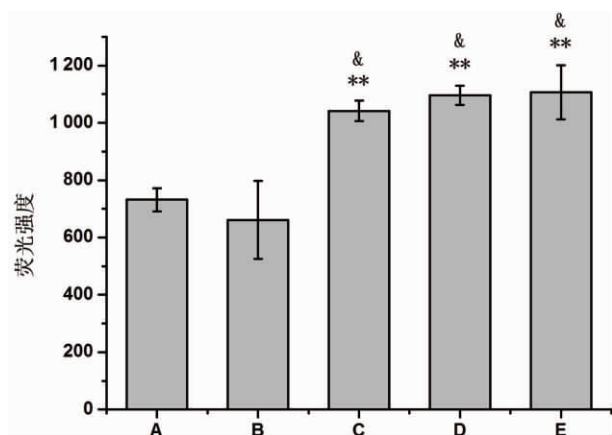


图 3 不同染毒组中小鼠脾脏组织 ROS 含量

(A: 空白组, B: 玉米油组, C: 苯组, D: 甲醛组, E: 联合染毒组; 与空白对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与玉米油对照组相比, & $P < 0.05$, && $P < 0.01$)

Fig. 3 ROS contents in mice spleen in different exposure groups; untreated control group, B: corn oil control group, C: benzene group, D: formaldehyde group, E: combined exposure group of zene and formaldehyde; compared with untreated control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; compared with corn oil group, & $P < 0.05$, && $P < 0.01$)

2.4 小鼠脾脏组织中 MDA 含量的变化

小鼠经染毒后,脾脏组织中 MDA 含量的变化如图 4 所示。MDA 为脂质过氧化产物,其含量的变化可反映机体氧化应激。可知,甲醛组和苯组脾脏组织中

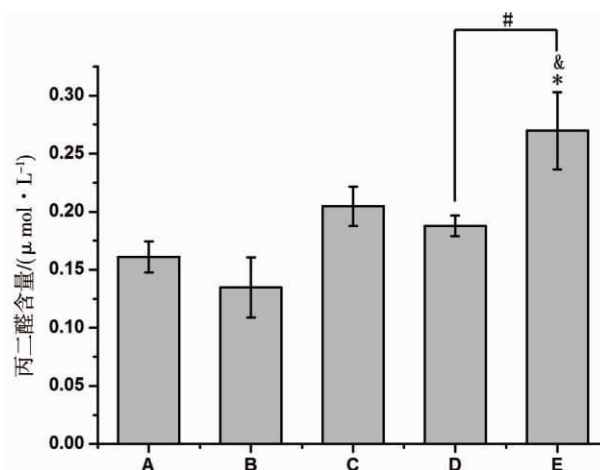


图 4 不同染毒组中小鼠脾脏组织的 MDA 含量

(A: 空白组, B: 玉米油组, C: 苯组, D: 甲醛组, E: 联合染毒组; 与空白对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与玉米油对照组相比, & $P < 0.05$, && $P < 0.01$; 与甲醛组相比, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$)

Fig. 4 MDA contents in mice spleen in different exposure groups (A: untreated control group, B: corn oil control group, C: benzene group, D: formaldehyde group, E: combined exposure group of benzene and formaldehyde; compared with untreated control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; ompared with corn oil group, & $P < 0.05$, && $P < 0.01$; pared with formaldehyde group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$)

MDA 含量与空白对照组和玉米油对照组无显著性差异($P>0.05$),但是联合染毒组脾脏组织中 MDA 含量与空白对照组、玉米油对照组以及甲醛组有显著性差异($P<0.05$),与苯组无显著性差异($P>0.05$)。

3 讨论(Discussion)

室内空气质量下降已成为全世界瞩目的环境问题,挥发性有机化合物对室内空气的污染日趋普遍,苯和甲醛是2种最主要的挥发性有机化合物,因此进行苯和甲醛的毒性研究,对提高室内空气质量及保护人体健康具有重要意义^[11]。笔者主要探究了苯和甲醛联合染毒对小鼠脾脏的损伤作用以及二者对脾脏的损伤是否具有协同作用。

脾脏是机体中最大的淋巴器官,因此,本实验选择脾脏作为主要的实验器官。脏器系数是实验动物某脏器的质量与其体质量之比值,是毒理学亚慢性毒性实验观察指标中一个灵敏的指标,可较好地反映化学毒物对该脏器的综合毒害作用,可从大体标本上估计内脏器官病变的性质和程度^[12]。正常时各脏器与体质量的比值比较恒定,而动物染毒后,受损脏器质量可以发生改变,故脏器系数也随之而改变。脏器系数增大,表示脏器充血、水肿或增生肥大等;脏器系数减小,表示脏器萎缩及其他退行性改变。因此,通过观察小鼠脾脏的脏器系数的变化,可以间接得出小鼠脾脏受损伤的程度。通过观察小鼠脾脏组织切片,可以看到其脾脏免疫组织的病理变化,从而直接判断小鼠脾脏受损伤程度。从联合染毒组的脾脏切片中可以看出脾小体中的生发中心全部消失,并且红髓中淋巴细胞增生和浸润发生,这说明小鼠的脾脏受到了严重的损伤并且免疫组织形态发生很大改变,这就会导致小鼠脾脏的萎缩或者其他退行性改变,在脏器系数上就表现为减小,而这正和本实验中联合染毒组的脏器系数变化趋势一致。

机体组织细胞在正常生理生化过程中,会产生一系列活性氧自由基(ROS)分子,主要包括:氧自由基如超氧阴离子、羟自由基和含氧非自由基衍生物,它们构成细胞的助氧化系统。细胞内还存在抗氧化系统,主要包括抗氧化酶如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和抗氧化物质如还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)等^[13]。在正常情况下,助氧化系统和抗氧化系统保持动态平衡,使细胞内的活性氧维持在较低水平。当具有细胞氧化损伤作用的外源性化学物质进入机体后,该化学物质及其

中间代谢产物均可能破坏这一平衡,使细胞内出现较高的氧化压力,即 ROS 增多,这些多余的 ROS 会攻击生物膜中的多聚不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty, PUFA),引发脂质过氧化作用^[14]。脂质过氧化能够使得膜的流动性变差、膜通透性增强、线粒体膨胀、溶酶体酶释放、酶失活。MDA 是脂质过氧化作用的最终分解产物,其含量的多少可反映组织细胞的脂质过氧化速率或强度,故 MDA 可作为脂质过氧化检测的标志物^[15]。因此,选取脾脏组织中 ROS 和 MDA 作为生物指标来衡量脾脏的氧化损伤水平,进而反应脾脏组织受损程度。在小鼠脾脏免疫组织形态变化以及脾脏组织中 MDA 含量这些生理生化指标上,能够得出苯和甲醛联合染毒对小鼠脾脏的损伤程度大于甲醛或者苯单独对 BALB/c 雄性小鼠脾脏的损伤,即二者联合染毒对 BALB/c 雄性小鼠脾脏的损伤作用具有一定的协同作用。此外,还可观察到在本实验苯和甲醛染毒浓度下,苯对小鼠的脾脏损伤程度大于甲醛对小鼠的脾脏损伤程度。苯和甲醛可能协同作用于小鼠脾脏组织,使其产生比较严重的损伤,至于其中的分子机制还有待进一步论证。

本研究得到:苯和甲醛联合染毒使 BALB/c 雄性小鼠脾脏的脏器系数相对于对照组有下降趋势;脾脏免疫组织形态发生严重病理变化,脾脏组织中的 ROS 和 MDA 含量显著高于对照组,这些生理生化指标提示苯和甲醛联合染毒对 BALB/c 雄性小鼠脾脏的损伤程度较大;并且在脾脏免疫组织形态变化以及脾脏组织 MDA 含量这些生理生化指标上,能够得出苯和甲醛联合染毒对 BALB/c 雄性小鼠脾脏损伤程度大于甲醛或者苯单独对小鼠脾脏的损伤,即二者联合染毒对小鼠脾脏的损伤具有一定的协同作用。

通讯作者简介:杨旭(1954—),男,医学博士,教授,博士生导师,主要研究方向为环境毒理学。

参考文献:

- [1] International Agency for Research on Cancer (IARC). Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxy-2-propanol [G]// IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC, 2006, 88: 39-325
- [2] IARC. Formaldehyde [G]// Mechanistic and Other Relevant Data. Lyon: IARC, 2009, 100F: 406-430

- [3] 徐晖. 浅谈室内甲醛和苯的危害和治理[J]. 科技情报开发与经济, 2007, 17(30): 295-296
Xu H. Talking about the harmfulness and treatment of indoor methanal and benzene [J]. Sci-Tech Information Development & Economy, 2007, 17(30): 295-296 (in Chinese)
- [4] 张娟, 浦跃朴. 苯和甲醛装修污染与白血病发病风险的研究进展[J]. 癌变·畸变·突变, 2010, 22(6): 480-483
- [5] Golding B T, Watson W P. Possible mechanisms of carcinogenesis after exposure to benzene [J]. IARC Science Publication, 1999, 150(1): 75-88
- [6] IARC. Monographs programme on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans [G]// IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC, 1986, 39: 13-32
- [7] Faiola B, Fuller E S, Wong V A, et al. Exposure of hematopoietic stem cells to benzene or 1,4-benzoquinone induces gender-specific gene expression [J]. Stem Cells, 2004, 22(5): 750-758
- [8] 张娟, 浦跃朴, 尹立红, 等. 环境危险因素和代谢酶基因多态性与白血病关系的研究[J]. 环境与职业医学, 2004, 21(3): 480-482
Zhang J, Pu Y P, Yin L H, et al. Relationship between environmental risk factors, genetic polymorphism of metabolic enzymes and leukemia [J]. Journal of Occupational Medicine, 2004, 21(3): 480-482 (in Chinese)
- [9] 徐涛. 脾脏: 人体最大的淋巴器官[J]. 医食参考, 2012(8): 12-13
- [10] 李睿, 杨旭, 陈茂林, 等. 体内和体外实验的动态气体灌流染毒装置[J]. 中国卫生工程学, 2003, 2(1): 33-34
- [11] 肖芸, 陈钧强, 周华仕, 等. 挥发性有机化合物甲醛苯联合细胞毒性作用[J]. 中国公共卫生, 2006, 22(9): 1095-1096(in Chinese)
- [12] 倪亚杰. 甲醛和苯联合染毒对小鼠血液系统的毒性研究[D]. 长春: 吉林大学, 2006: 33-34
- [13] Ni Y J. Study of combined toxicity of formaldehyde and benzene on blood system in mice[D]. Changchun: Jilin University, 2006: 33-34
- [14] 马萍, 杜鹃, 罗清, 等. 纳米 Fe_3O_4 对小鼠肺细胞的氧化损伤[J]. 生态毒理学报, 2012, 7(1): 44-48
Ma P, Du J, Luo Q, et al. Oxidative damage of mouse lung cells induced by Fe_3O_4 nanoparticles [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2012, 7(1): 44-48 (in Chinese)
- [15] 蔡凤云, 王萌, 王婧, 等. 邻苯二甲酸二丁酯对体外大鼠肝脏细胞的氧化损伤作用[J]. 公共卫生与预防医学, 2009, 20(4): 4-7
Cai F Y, Wang M, Wang J, et al. Oxidative damage of rat liver cells induced by di-n-butyl Phthalate *in vitro* [J]. Journal of Public Health and Preventive Medicine, 2009, 20(4): 4-7 (in Chinese)
- [16] 夏世钧, 吴中亮. 分子毒理学基础[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2001: 87-89