

B[a]P和DDT亚急性联合暴露对小鼠肝功能酶ALT、AST和 γ -GT的影响及作用形式

赵 苒, 刘 敏, 王 娟,
郑 芳, 郭东北, 范 春*
(厦门大学公共卫生学院, 福建 厦门 361102)

Effects of benzo[a]pyrene and DDT subacute co-exposure on ALT, AST and γ -GT in mice

ZHAO Ran, LIU Min, WANG Juan,
ZHENG Fang, GUO Dongbei, FAN Chun*
(School of Public Health, Xiamen University,
Xiamen 361102, Fujian, China)

【摘要】目的: 探讨不同剂量的苯并[a]芘(B[a]P)和滴滴涕(DDT)联合暴露对小鼠血清中谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)和 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT)的影响及作用形式。**方法:** 成年雄性昆明种小鼠50只, 随机分为10组即空白对照组(正常饲养)、溶剂对照组(食用油和二甲亚砷处理)、低和高浓度B[a]P染毒组[1.0和10 mg/(kg·d)]、低和高浓度DDT染毒组[0.6和6 mg/(kg·d)]、低浓度DDT+低浓度B[a]P染毒组、低浓度DDT+高浓度B[a]P染毒组、高浓度DDT+低浓度B[a]P染毒组、高浓度DDT+高浓度B[a]P染毒组。染毒组各受试物经腹腔注射染毒, 每日注射1次, 连续31 d。末次染毒24 h后通过眼球摘除取血, 自动生化仪检测血清中ALT、AST、 γ -GT的活性; 并制作肝脏HE切片, 观察肝细胞形态。采用两因素三水平析因设计的方差分析对数据进行统计分析。**结果:** 与对照组比较, B[a]P和DDT单独染毒时, 均能诱导ALT和AST活性升高($F=41.308$, $P=0.000$; $F=20.083$, $P=0.000$), 随各自染毒剂量的增加, ALT和AST活性升高, 但二者联合暴露对ALT和AST活性均不存在交互作用(分别为 $P=0.258$, $P=0.264$)。B[a]P和DDT单独染毒对 γ -GT活性均未产生明显影响, 联合暴露也不存在交互作用($P=0.816$)。HE染色观察到肝细胞膜界限模糊, 发生水样变性, 肝细胞中出现小空泡, 呈蜂窝状, 随染毒剂量增加, 肝细胞质水样变性加剧, 部分肝细胞质溶解, 并且细胞核肿大, 形状不规则。**结论:** 在本实验条件下, B[a]P和DDT单独染毒均能诱导小鼠血清ALT和AST活性升高, 不同剂量的B[a]P和DDT联合暴露对小鼠血清ALT、AST活性的作用形式主要表现为单独作用, 而非交互作用。B[a]P和DDT的单独和联合暴露均未观察到对 γ -GT的活性产生明显影响。

【关键词】 苯并[a]芘; 滴滴涕; 联合暴露; 谷丙转氨酶; 谷草转氨酶; γ -谷氨酰转氨酶; 交互作用

中图分类号: R994.6 文献标志码: A 文章编号: 1004-616X(2015)04-0272-06 doi:10.3969/j.issn.1004-616x.2015.04.004

【ABSTRACT】OBJECTIVE: To explore the effects of benzo[a] pyrene and DDT exposure alone or in combination on ALT, AST and γ -GT in mice. **METHODS:** Fifty healthy male Kunming mice were divided into 10 groups at random: blank control group (normal feed); solvent control group(equal volume of oil); 1, 10 mg/(kg·d) B[a]P groups; 0.6, 6 mg/(kg·d) DDT groups; 1 mg/(kg·d) B[a]P+0.6 mg/(kg·d) DDT group; 1 mg/(kg·d) B[a]P+6 mg/(kg·d) DDT group; 10 mg/(kg·d) B[a]P+0.6 mg/(kg·d) DDT group and 10 mg/(kg·d) B[a]P+6 mg/(kg·d) DDT group. Exposure groups were treated with oil contained B[a]P and DDT once a day. After 31 days of intraperitoneal injection, eyeballs were extracted and ALT, AST and γ -GT were examined in blood. HE slices were made to confirm the liver damage. Using two factors and three levels factorial ANOVA design for data analysis. **RESULTS:** The levels of ALT and AST in all B[a]P or DDT alone exposure groups were significantly higher than that of the control groups ($F=41.308$, $P=0.000$; $F=20.083$, $P=0.000$), showing dose-effect relationships in both. But no interaction was observed in co-exposure groups($P=0.258$, $P=0.264$). No significant changes in γ -GT were observed in all B[a]P or DDT alone exposure groups. Neither was there any interactive effect in co-exposure groups($P=0.816$). This was in accordance with the

收稿日期: 2014-12-19; 修订日期: 2015-03-03

基金项目: 福建省自然科学基金项目(2013J01354); 厦门市科技计划项目(3502Z20123003); 中央高校基本科研业务费专项资金(2011121006)

作者信息: 赵 苒, E-mail: zhaoran@xmu.edu.cn. *通信作者, 范 春, E-mail: fanchun65@163.com

observation in HE slice: hydropic degeneration, endolysis and nuclear enlargement in liver cell.
CONCLUSION: Under this experimental condition, increasing levels of ALT and AST could be detected in B[a]P or DDT separate exposure groups. But neither could affect γ -GT level. No interactive effects of ALT, AST and γ -GT could be induced in co-exposure groups.

【KEY WORDS】 benzo[a]pyrene; DDT; co-exposure; ALT; AST; γ -GT; interactive effect

研究表明,多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)、滴滴涕(dichloro-diphenyl-trichloroethane, DDT)和多氯联苯(polychlorinated biphenyls, PCBs)同时存在于多种污染环境^[1-4]。作为持久性有机污染物的典型代表,苯并[a]芘(benzo[a]pyrene, B[a]P)和DDT共存于环境^[5]并通过食物链的富集作用影响人类健康^[6-8]。虽然在毒理学领域对于B[a]P单独暴露所导致的毒性作用已有大量报道,但其与有机氯农药共存于各种环境介质^[9]和生物体中^[10-11],是否会对人体健康的危害产生联合作用值得深入研究。1939年, Bliss^[12]研究两种毒物联合作用的毒性并首次提出了拮抗作用、加和作用、协同作用的划分,至此污染物的联合效应才逐渐为人们所认识。欧盟理事会2009年提出应关注多个化学物联合暴露引发的健康风险^[13]。虽然,联合暴露研究十分必要,但由于化合物混合效应研究的困难性和混合暴露的多样性,这类联合效应研究非常有限^[14-15]。研究人员发现PCB126、PCB153和有机磷农药可以通过干扰代谢酶CYP1A1等的活性和mRNA水平而增加B[a]P所致的DNA损伤和遗传毒性^[16-18]。Wu等^[19]使用17.8~60 $\mu\text{mol/L}$ 的DDT预处理HepG2细胞后,再进行50 $\mu\text{mol/L}$ B[a]P染毒,发现DDT预处理可以降低B[a]P单独染毒所致的微核效应,这提示了B[a]P与DDT联合暴露对机体可能造成的毒性效应。但生物体大多同时暴露于多种不同浓度的环境污染物,有必要在活体动物开展多剂量水平的污染物联合暴露,以探究多种污染物联合暴露对机体的损伤是以单独作用为主,还是表现为交互作用。

为探讨不同剂量的B[a]P和DDT的联合暴露对小鼠肝脏功能的影响,本研究将通过检测血清中的谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)和 γ -谷氨酰转氨酶(gama glutamyl-transferase, γ -GT)的活性以评价B[a]P和DDT联合暴露对小鼠肝功能3种酶的作用形式,同时制作肝脏HE切片,观察肝细胞形态,推测二者联合作用对肝脏的损伤情况。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组及染毒

健康清洁级昆明种成年雄性小鼠50只,体质量15.5~18.0 g,购于厦门大学实验动物中心,实验动物生产许可证号SCXK(闽)2008-0001,实验动物使用许可证号SYXK(闽)2008-0003。根据两因素三水平析因设计,50只小鼠按体质量随机分为10组,包括空白对照组、溶剂对照组和8个染毒组,每组5只。根据文献报道和预实验结果,B[a]P和DDT分别以小鼠半数致死量(lethal dose, LD₅₀)的1/50、1/500作为高、低染毒剂量。具体分组及剂量见表1,同时设空白对照组(正常饲养,无任何处理)。染毒组B[a]P和DDT分别溶于二甲亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)中,并经植物油稀释成所需浓度后用于腹腔注射;溶剂对照组直接采用植物油稀释DMSO至与染毒组DMSO终浓度相同。各剂量组受试物按0.01 mL/g腹腔注射染毒,每天在同一时间染毒1次,连续染毒31 d。期间,各组小鼠自由饮水进食。

表1 实验动物分组及染毒剂量

DDT浓度[mg/(kg·d)]	B[a]P浓度[mg/(kg·d)]		
	0	1	10
0	溶剂对照组	低浓度B[a]P染毒组	高浓度B[a]P染毒组
0.6	低浓度DDT染毒组	低浓度DDT+低浓度B[a]P染毒组	低浓度DDT+高浓度B[a]P染毒组
6	高浓度DDT染毒组	高浓度DDT+低浓度B[a]P染毒组	高浓度DDT+高浓度B[a]P染毒组

1.2 肝功能ALT、AST和 γ -GT酶活性的测定

染毒31 d后,断食24 h,采用摘眼球法取全血。将血样室温放置约30 min,使其自然凝血,2 000 r/min离心15 min,取上层血清。依ALT、AST和 γ -GT测定试剂盒说明书配制检测试剂(北京丰昌生化试剂厂)。半

自动生化仪(美国威图公司)检测血清中的ALT、AST和 γ -GT活性。测定各阶段注意质量控制,同时保证3次独立重复实验。

1.3 石蜡切片的制备

将实验动物脱颈椎处死,取出肝脏,用PBS冲



洗, 去除组织表面的血块和残膜。液氮速冻, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存备用。作石蜡切片时, 将肝组织室温解冻 30 min 后, 脱水机脱水, 石蜡包埋, 切片, 进行 HE 染色, 中性树胶封片, 显微镜观察拍照。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行数据处理, 结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。使用两因素三水平析因设计的方差分析进行 B[a]P 和 DDT 之间是否存在交互作用的分析, 参考文献[20]中的方法判断交互作用类型。

2 结 果

2.1 动物一般情况

B[a]P 染毒组、DDT 染毒组和联合染毒组动物在染毒 31 d 后体质量增长缓慢, 运动性降低, 个别动物体质量出现负增长。31 d 染毒结束后, 各染毒组动物被毛稀疏、竖立, B[a]P 染毒组和联合染毒组动物动作迟缓, 解剖后见多数 B[a]P 染毒组和联合染毒组动物肝脏呈暗紫色。

2.2 ALT、AST 和 γ -GT 的血清学活性

2.2.1 溶剂对血清 ALT、AST 和 γ -GT 活性的影响 对空白对照组和溶剂对照组的 ALT、AST 和 γ -GT 活性进行 t 检验, 结果显示两组间差别无统计学意义, 见表 2。可见, 实验所用的溶剂(植物油+DMSO)对实验结果无明显影响。

表2 空白组和溶剂对照组间血清 ALT、AST 和 γ -GT 活性的比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

肝功能酶	空白对照组	溶剂对照组	t	P
ALT(U/mL)	22.9 \pm 6.2	19.3 \pm 1.3	1.258	0.244
AST(U/mL)	64.8 \pm 14.4	55.8 \pm 11.8	1.086	0.309
γ -GT(U/mL)	0.9 \pm 0.5	0.5 \pm 0.3	1.660	0.136

2.2.2 B[a]P 和 DDT 单独或联合暴露对血清 ALT 活性的影响 对溶剂对照组和各染毒组的血清 ALT 活性进行检测, 结果见表 3。对此结果进行方差分析, 见表 4。可见 B[a]P 和 DDT 联合暴露对小鼠血清 ALT 活性的影响不存在交互作用 ($P=0.258$)。对 B[a]P 单独染毒组的 ALT 活性进行单因素方差分析发现, 组间差异有统计学意义 ($F=41.308$, $P=0.000$)。低浓度 B[a]P 染毒组与溶剂对照组间 ($t=-3.043$, $P=0.035$)、高浓度 B[a]P 染毒组与溶剂对照组间 ($t=-12.169$, $P=0.000$) 以及高浓度 B[a]P 染毒组与低浓度 B[a]P 染毒组间 ($t=-4.874$, $P=0.01$) 的差异均有统计学意义。对 DDT 单独染毒组的 ALT 活性进行单因素方差分析发现, 组间差异有统计学意义 ($F=43.657$, $P<0.01$)。低浓度 DDT 染毒组与溶剂对照组间 ($t=-6.395$, $P=0.000$)、高浓度 DDT 染毒组与溶剂对照组间 ($t=-10.236$, $P=0.000$) 以及高浓度 B[a]P 染毒组与低

浓度 B[a]P 染毒组间 ($t=-2.311$, $P=0.050$) 的差异均有统计学意义。

表3 B[a]P 和 DDT 联合暴露对血清 ALT 活性的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

DDT 浓度 [mg/(kg·d)]	B[a]P 浓度 [mg/(kg·d)]		
	0	1	10
0	19.3 \pm 1.3 [#]	28.8 \pm 6.9*	47.3 \pm 5.0*
0.6	25.8 \pm 1.9*	24.9 \pm 8.2	40.4 \pm 26.7
6	28.3 \pm 1.5*	37.7 \pm 13.7*	67.8 \pm 17.6*

#: 溶剂对照组。与溶剂对照组相比, * $P<0.05$ 。

表4 B[a]P 和 DDT 联合暴露对血清 ALT 影响的方差分析表

变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值
B[a]P	6 211.789	2	3 105.895	20.569	0
DDT	1 842.528	2	921.264	6.101	0.005
B[a]P \times DDT	837.454	4	209.364	1.387	0.258
误差	5 435.970	36	150.999	-	-
总变异	14 327.741	44	-	-	-

2.2.3 B[a]P 和 DDT 单独或联合暴露对血清 AST 活性的影响 对溶剂对照组和各染毒组的血清 AST 活性进行检测, 结果见表 5。对此结果进行方差分析, 见表 6。可见 B[a]P 和 DDT 联合暴露对小鼠血清 AST 活性的影响不存在交互作用 ($P=0.264$)。对 B[a]P 单独染毒组的 AST 活性进行单因素方差分析发现, 组间差异有统计学意义 ($F=20.083$, $P=0.000$)。低浓度 B[a]P 染毒组与溶剂对照组间 ($t=-3.821$, $P=0.035$)、高浓度 B[a]P 染毒组与溶剂对照组间 ($t=-6.718$, $P=0.000$) 以及高浓度 B[a]P 染毒组与低浓度 B[a]P 染毒组间 ($t=-2.341$, $P=0.047$) 的差异均有统计学意义。对 DDT 单独染毒组的 AST 活性进行单因素方差分析发现, 组间差异有统计学意义 ($F=28.724$, $P=0.000$)。低浓度 DDT 染毒组与溶剂对照组间 ($t=-4.224$, $P=0.003$)、高浓度 DDT 染毒组与溶剂对照组间 ($t=-6.919$, $P=0.000$) 以及高浓度 B[a]P 染毒组与低浓度 B[a]P 染毒组间 ($t=-3.657$, $P=0.006$) 的差异均有统计学意义。

表5 B[a]P 和 DDT 联合暴露对血清 AST 活性的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

DDT 浓度 [mg/(kg·d)]	B[a]P 浓度 [mg/(kg·d)]		
	0	1	10
0	55.8 \pm 11.8 [#]	89.1 \pm 15.4*	110.9 \pm 14.0*
0.6	81.9 \pm 7.1*	98.2 \pm 25.4*	124.4 \pm 28.4*
6	97.7 \pm 6.6*	95.3 \pm 12.8*	132.8 \pm 19.6*

#: 溶剂对照组。与溶剂对照组相比, * $P<0.05$ 。

表6 B[a]P 和 DDT 联合暴露对血清 AST 影响的方差分析表

变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值
B[a]P	15 077.082	2	7538.541	25.439	0.000
DDT	4 293.678	2	2146.839	7.245	0.002
B[a]P \times DDT	1 624.050	4	406.013	1.370	0.264
误差	10 667.994	36	296.333	-	-
总变异	31 662.804	44	-	-	-

2.2.4 B[a]P和DDT单独或联合暴露对血清γ-GT活性的影响

溶剂对照组和各染毒组的血清γ-GT活性检测结果见表7。对此结果进行方差分析，见表8。

表7 B[a]P和DDT联合暴露对血清γ-GT活性的影响($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

DDT浓度[mg/(kg·d)]	B[a]P浓度[mg/(kg·d)]		
	0	1	10
0	0.5±0.3 [#]	0.4±0.3	1.6±1.3
0.6	0.4±0.1	1.3±1.4	1.8±0.8*
6	0.8±0.6	1.1±0.9	1.6±1.7

#: 溶剂对照组, 与溶剂对照组相比, * $P<0.05$ 。

表8 B[a]P和DDT联合暴露对血清γ-GT影响的方差分析表

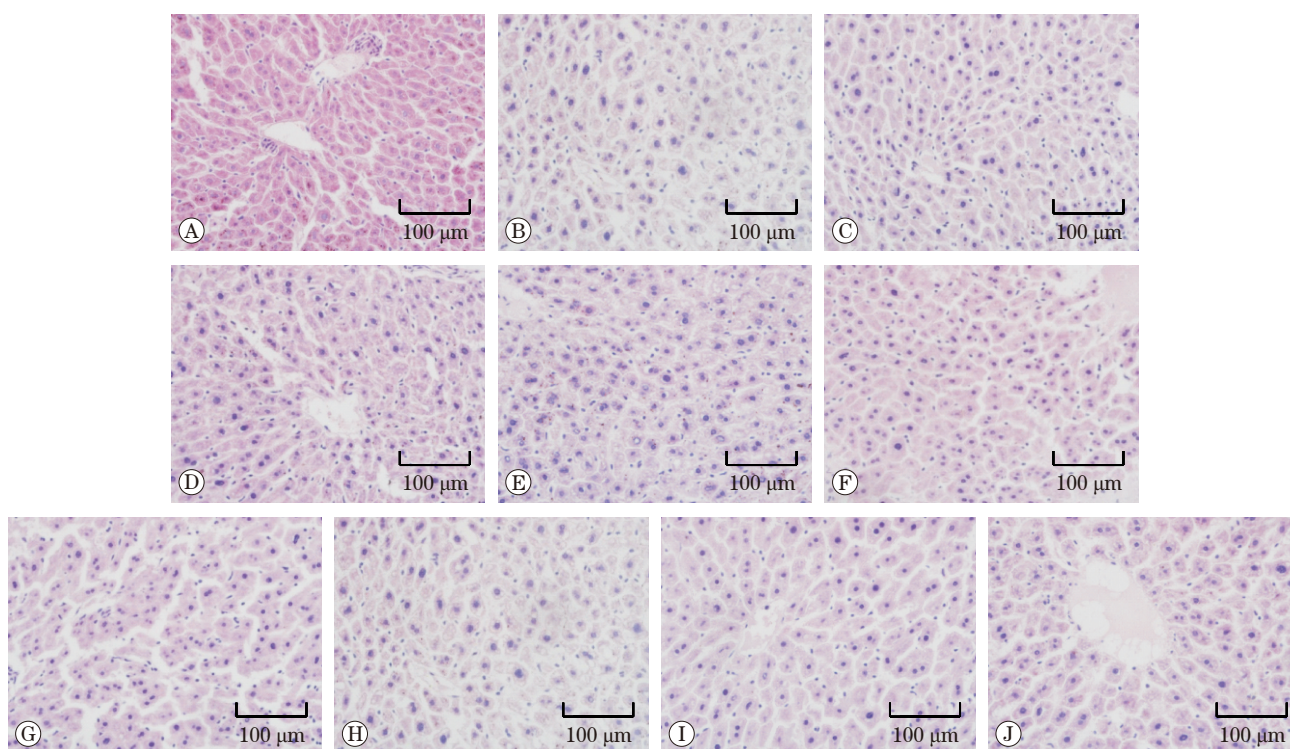
变异来源	SS	df	MS	F值	P值
B[a]P	10.061	2	5.030	5.282	0.010
DDT	0.976	2	0.488	0.512	0.603
B[a]P×DDT	1.475	4	0.369	0.387	0.816
误差	34.285	36	0.952	-	-
总变异	46.796	44	-	-	-

由表8可知, B[a]P和DDT联合暴露对小鼠血清γ-GT活性的影响不存在交互作用($P=0.816$)。对B[a]P单独染毒组的γ-GT活性进行单因素方差分析发现, 组间差

异不明显($F=3.740$, $P=0.050$)。对DDT单独染毒组的γ-GT活性进行单因素方差分析发现, 组间差异无统计学意义($F=1.272$, $P=0.315$)。

2.3 肝细胞形态学变化

空白对照组小鼠肝脏外观大小正常, 小叶完整, 颜色鲜红; HE染色切片显示肝细胞排列整齐, 界限分明, 细胞核单个, 多为圆形或椭圆形。B[a]P染毒组小鼠肝脏略小, 颜色暗红, 随着B[a]P染毒剂量增加, 变化越明显; HE染色切片显示部分肝细胞膜界限模糊, 发生水样变性, 肝细胞中出现小空泡, 呈蜂窝状, 随染毒剂量增加, 肝细胞质水样变性加剧, 部分肝细胞质溶解, 并且细胞核肿大, 形状不规则。低浓度DDT染毒组小鼠肝脏大小、颜色、硬度等变化并不明显, 高浓度DDT染毒组小鼠肝脏略小, 颜色变暗; HE染色切片显示低浓度DDT染毒组部分肝细胞界限模糊, 高浓度组更甚, 细胞质和细胞核的变化则不明显。联合染毒组的小鼠肝脏HE染色切片显示, 两种污染物对小鼠肝脏细胞的毒性作用均得到体现。各组小鼠肝组织切片HE染色结果如图1所示。



A: 空白对照组; B: 溶剂对照组; C: 1.0 mg/(kg·d) B[a]P染毒组; D: 10 mg/(kg·d) B[a]P染毒组; E: 0.6 mg/(kg·d) DDT染毒组; F: 6 mg/(kg·d) DDT染毒组; G: 1.0 mg/(kg·d) B[a]P与0.6 mg/(kg·d) DDT联合染毒组; H: 10 mg/(kg·d) B[a]P与0.6 mg/(kg·d) DDT联合染毒组; I: 1 mg/(kg·d) B[a]P与6 mg/(kg·d) DDT联合染毒组; J: 10 mg/(kg·d) B[a]P与6 mg/(kg·d) DDT联合染毒组。

图1 各组小鼠肝组织切片HE染色结果

3 讨论

肝胆代谢是B[a]P代谢消除的重要途径^[21-22]。肝脏

不仅是B[a]P进行生物转化的重要器官, 也是其毒性作用的主要靶器官。Denison等^[23]发现B[a]P可以诱导

CYP1A的活性,从而加速其自身的代谢。据报道,DDT可以诱导哺乳动物肝脏的CYP2B和CYP3A^[24],削弱TCDD诱导的CYP1A1^[25],并通过诱导微粒体混合功能氧化酶改变一些化学物的代谢^[26]。Oliveira等^[27]通过分析肝脏中的代谢产物,明确DDT可以影响B[a]P的肝脏代谢。血清生化指标是一种能够体现细胞损伤程度的较为敏感的指标,以ALT为例,它主要存在于肝细胞浆内,其胞内浓度是血清中1 000~3 000倍。只要有1%的肝细胞坏死,就可以使血清ALT升高1倍,所以血清ALT的升高被认为是肝功能出现问题的重要指标。本实验采用B[a]P和DDT单独和联合染毒的方法,利用自动生化仪检测各组小鼠血清中ALT、AST和 γ -GT的活性。结果发现,空白组与溶剂对照组相比较,ALT、AST、 γ -GT活性均无显著差异,说明植物玉米油配制成的溶剂对小鼠肝脏无明显损伤。通过对各单独染毒组ALT活性的分析,可以证实B[a]P和DDT的单独暴露均可对小鼠肝脏造成损伤,即随染毒剂量的增加,小鼠血清中的ALT活性逐渐升高。这与其他研究者观察到的B[a]P可通过影响ALT和AST酶活性而导致肝肾功能的损伤是一致的^[28-29]。在此基础上,本研究进一步对ALT活性数据进行析因设计的方差分析,表明B[a]P和DDT的主效应有统计学意义,但尚不能证明二者存在交互作用。B[a]P和DDT的单独和联合染毒对AST活性的影响与ALT基本一致,也是以单独作用为主,未发现交互作用的存在。而 γ -GT的活性则未受到B[a]P和DDT染毒的影响,未观察到明显的剂量-反应关系,进行析因设计的方差分析时,仅B[a]P的主效应有统计学意义,且不能证明B[a]P和DDT存在交互作用。

ALT主要存在于肝细胞浆中,AST存在于肝细胞浆和线粒体内。正常细胞由于细胞膜的包裹,ALT和AST不会释入血中。血中ALT水平对肝损害反应灵敏,是目前临床普遍应用的指标。临床上还常用AST/ALT的比值来反映肝细胞的损害情况。当肝细胞轻度病变时,仅有肝细胞浆内的酶释出,ALT上升幅度较AST为大。当肝细胞严重损害时,胞浆、线粒体内的酶释放入血,以致血清中AST升高幅度较ALT为大。在本实验中,单独和联合暴露组的ALT、AST均显著升高,说明实验组小鼠出现明显肝损伤。同时,各染毒组小鼠血清AST升高幅度较ALT为大,说明肝细胞损伤较为严重。这与我们在肝细胞形态学中观察到的结果是一致的。Cosan等^[29]通过检测尿中的ALT和AST水平,得出B[a]P可以损伤肝肾功能的结论,肝肾的组织病理学改变同样支持这一结论。 γ -GT广泛分布于体内各组织中,肾内最多,其次为胰和肝,胚胎期

则以肝内最多,在肝内主要分布于肝细胞浆和肝内胆管上皮中,正常血清中 γ -GT主要来自肝脏。此酶在急性肝炎、慢性活动性肝炎及肝硬化失代偿时仅轻中度升高,若持续升高,则提示转为慢性肝病。本实验结果显示, γ -GT的活性在实验组和对照组之间差异不大,仅出现轻中度升高,推测是由于31 d的染毒时间还不足以使小鼠达到慢性肝损伤的程度,因而呈现出以ALT、AST升高, γ -GT变化不大为主要表现的急性肝损伤状态。

B[a]P和DDT是环境中广泛存在的两种污染物,二者联合作用研究需要控制的因素很多。虽然,本研究结果显示二者对ALT和AST酶活性的作用形式主要表现为单独作用,而非交互效应。但尚不能说明二者的联合暴露对其他酶系及指标不存在交互效应。Wu等^[19]的研究曾发现它们对细胞微核的诱导存在协同作用,而本课题组近期也发现它们对7-乙氧基异吩恶唑酮脱乙酰酶(ethoxyresorufin O-deethylase, EROD)活性在不同剂量模式下呈现不同的交互效应(结果待发表)。可见,B[a]P和DDT联合暴露的作用形式并非固定,而是因实验对象、检测指标、暴露剂量和时间的不同而不同,这有待更进一步的研究。

参考文献

- [1] Camacho M, Luzardo OP, Boada LD, et al. Potential adverse health effects of persistent organic pollutants on sea turtles: evidences from across-sectional study on Cape Verde logger head sea turtles[J]. *Sci Total Environ*, 2013, 458/459/460: 283-289.
- [2] Cok I, Mazmanci B, Mazmanci MA, et al. Analysis of human milk to assess exposure to PAHs, PCBs and organochlorine pesticides in the vicinity Mediterranean city Mersin, Turkey[J]. *Environ Int*, 2012, 40(1): 63-69.
- [3] Liao C, Lv J, Fu J, et al. Occurrence and profiles of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and organochlorine pesticides (OCPs) in soils from a typical e-waste recycling area in Southeast China[J]. *Int J Environ Health Res*, 2012, 22(4): 317-330.
- [4] Litskas VD, Dosis IG, Karamanlis XN, et al. Occurrence of priority organic pollutants in Strymon river catchment, Greece: inland, transitional, and coastal waters[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2012, 19(8): 3556-3567.
- [5] Guo Y, Yu HY, Zeng EY. Occurrence, source diagnosis, and biological effect assessment of DDT and its metabolites in various environmental compartments of the Pearl River Delta, South China: A review[J]. *Environ Pollut*, 2009, 157(6): 1753-1763.

- [6] Deribe E, Rosseland BO, Borgström R, et al. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in fish from Lake Awassa in the Ethiopian Rift Valley: human health risks[J]. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2014, 93(2): 238–244.
- [7] Fianko JR, Donkor A, Lowor ST, et al. Health risk associated with pesticide contamination of fish from the Densu River Basin in Ghana[J]. *J Environ Prot*, 2011, 2: 115–123.
- [8] Polder A, Savinova TN, Tkachev A, et al. Levels and patterns of persistent organic pollutants (POPs) in selected food items from Northwest Russia (1998–2002) and implications for dietary exposure [J]. *Sci Total Environ*, 2010, 408(22): 5352–5361.
- [9] Chen WQ, Hong HS, Xu L, et al. Persistent organochlorine pollutants in surface sediments and economic shellfish of Minjiang Estuary–Mazu and Xiamen–Jinmen sea areas[J]. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*, 2005, 40(10): 1895–1903.
- [10] Qin YY, Leung CK, Lin CK, et al. Halogenated POPs and PAHs in blood plasma of Hong Kong residents[J]. *Environ Sci Technol*, 2011, 45(4): 1630–1637.
- [11] Guéguen M, Amiard JC, Arnich N, et al. Shellfish and residual chemical contaminants: hazards, monitoring, and health risk assessment along French coasts[J]. *Rev Environ Contam Toxicol*, 2011, 213(1): 55–111.
- [12] Bliss CI. The toxicity of poisons applied jointly[J]. *Ann Appl Biol*, 1939, 26: 585–615.
- [13] Council of the European Union. Council Conclusion on Combination Effects of Chemicals [R/OL].(2014–12–19) http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/envir/112072.pdf
- [14] Tarantini A, Maître A, Lefèbvre E, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons in binary mixtures modulate the efficiency of benzo[a]pyrene to form DNA adducts in human cells[J]. *Toxicology*, 2011, 279(1/2/3): 36–44.
- [15] Chanyshev MD, Kosorotikov NI, Titov SE, et al. Expression of microRNAs, CYP1A1 and CYP2B1 in the livers and ovaries of female rats treated with DDT and PAHs[J]. *Life Sci*, 2014, 103(2): 95–100.
- [16] Wei W, Zhang C, Liu AL, et al. Effect of PCB153 on BaP-induced genotoxicity in HepG2 cells via modulation of metabolic enzymes[J]. *Mut Res*, 2009, 675(1/2): 71–76.
- [17] Irena H, Metka F. Organophosphorus pesticides enhance the genotoxicity of benzo(a)pyrene by modulating its metabolism[J]. *Mut Res*, 2009, 675(1/2): 84–92.
- [18] Wei W, Zhang C, Liu AL, et al. PCB126 enhanced the genotoxicity of BaP in HepG2 cells by modulating metabolic enzyme and DNA repair activities[J]. *Toxicol Lett*, 2009, 189(2): 91–95.
- [19] Wu XJ, Lu WQ, Mersch-Sundermann V. Benzo(a)pyrene induced micronucleus formation was modulated by persistent organic pollutants (POPs) in metabolically competent human HepG2 cells[J]. *Toxicol Lett*, 2003, 144(2): 143–150.
- [20] 方积乾. 医学统计学与电脑实验[M]. 3版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 170.
- [21] Fent K. Ecotoxicology of organotin compounds[J]. *Crit Rev Toxicol*, 1996, 26(1): 1–117.
- [22] Rouleau C, Gobeil C, Tjälve H. Pharmacokinetics and distribution of dietary tributyltin compared to those of methylmercury in the American plaice *Hippoglossoides platessoides*[J]. *Mar Ecol Prog Ser*, 1998, 171: 275–284.
- [23] Denison MS, Nagy SR. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemical[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2003, 43: 309–334.
- [24] Nims RW, Lubet RA, Fox SD, et al. Comparative pharmacodynamics of CYP2B induction by DDT, DDE, and DDD in male rat liver and cultured rat hepatocytes[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 1998, 53(6): 455–477.
- [25] Jeong HG, Kim JY. Effects of o, p'-DDT on the 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-inducible CYP1A1 expression in murine Hepa-1c1c7 cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2002, 40(11): 1685–1692.
- [26] ATSDR. Agency for toxic substances and diseases registry toxicological profile for DDT, DDE and DDD[R]. US Department of Health and Human Services, 2002.
- [27] Oliveira HH, Babin M, Garcia JR, et al. Complex metabolic interactions between benzo(a)pyrene and tributyltin in presence of dichlorodiphenyltrichloroethane in South American catfish *Rhamdia quelen*[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2013, 96: 67–74.
- [28] Lakshmi B, Ajith TA, Jose N, et al. Antimutagenic activity of methanolic extract of ganoderma lucidum and its effect on hepatic damage caused by benzo[a]pyrene[J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 107(2): 297–303.
- [29] Cosan D, Basaran A, Gunes HV, et al. The effect of doxorubicin on rats that received toxic and carcinogenic benzo(a)pyrene[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2008, 46(3): 367–372.

