

p,p'-DDE 宫内暴露致子代 SD 大鼠糖耐量受损

王禹¹,宋杨^{1,2},高明¹,吴南翔¹

摘要 :

[目的] 研究 2,2-双(对氯苯基)-1,1-二氯乙烯(*p,p'*-DDE)宫内暴露对子代 SD 大鼠糖代谢的影响。

[方法] 将 8~10 周龄的性成熟雌、雄 SD 大鼠各 16 只按 1:1 雌雄同笼交配,母鼠交配成功后,将孕鼠随机分为对照组和 *p,p'*-DDE 染毒组,每组各 8 只。孕第 8~15 天时,按 100 mg/kg(以体重计)的剂量对染毒组孕鼠用 *p,p'*-DDE 连续灌胃 8 d,对照组孕鼠给予 5 mL/kg(以体重计)的等容积玉米油。足月孕鼠自由分娩,保留每窝雌雄仔鼠各 5 只。8 周后,仔鼠称重过夜禁食,然后进行口服葡萄糖耐量实验,测定灌胃后 0、30、60、120 min 尾静脉血中的血糖水平并计算血糖曲线下面积。同时,灌胃前及灌胃后 2 h 进行眼眶采血,并用酶联免疫法测定眼眶血清中的胰岛素水平。

[结果] 染毒组雄仔鼠的空腹血糖水平降低($t=3.94, P=0.011$)。染毒组雌、雄仔鼠灌胃后 30 min 血糖水平均高于对照组($t=-2.876, P=0.016$; $t=-3.862, P=0.012$),而灌胃后 60 min 和 120 min 的血糖水平均无改变($P>0.05$)。同时,染毒组雌、雄仔鼠的血糖曲线下面积均较对照组高($t=-3.422, P=0.004$; $t=-2.804, P=0.038$)。染毒组雌、雄仔鼠灌胃前($t=-3.33, P=0.008$; $t=-6.90, P=0.000$)及灌胃后 2 h($t=-5.19, P=0.000$; $t=-4.18, P=0.006$)的血清胰岛素水平均高于对照组。

[结论] *p,p'*-DDE 宫内暴露可诱导子代 SD 大鼠糖耐量受损。

关键词 : 2,2-双(对氯苯基)-1,1-二氯乙烯; 宫内暴露; 糖耐量; 胰岛素抵抗

引用: 王禹,宋杨,高明,等.*p,p'*-DDE 宫内暴露致子代 SD 大鼠糖耐量受损[J].环境与职业医学,2017,34(1):71-75. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16350

Impaired glucose tolerance in offspring rat following *in utero* *p,p'*-DDE exposure WANG Yu¹, SONG Yang^{1,2}, GAO Ming¹, WU Nan-xiang¹ (1.Laboratory of Environment and Health, Institute of Hygiene, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou, Zhejiang 310013, China; 2.Preventive Medicine Department, Medical College, Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang 310018, China). Address correspondence to SONG Yang, E-mail: sygp_0@163.com . The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

[Objective] To examine the effects of exposure to 2,2-dichloroethene-1,1-bis-(4-chlorophenyl) (*p,p'*-DDE) *in utero* on glucose metabolism in offspring rats.

[Methods] Pregnant rats were randomly divided into two groups with eight rats each and exposed to 5 mL/kg corn oil (control) or 100 mg/kg *p,p'*-DDE for eight days by gavage from gestation day (GD) 8 to 15. Eight weeks after birth, offspring rats were chosen from both the *p,p'*-DDE-treated group and the control group and body weight was recorded. Oral glucose tolerance test was conducted following overnight fasting on all the offspring rats to determine glucose levels in tail vein blood, and the area under the curve of blood glucose was calculated at 0, 30, 60, and 120 min. Meanwhile, orbital blood samples were collected before and 2 h after oral administration of glucose for evaluating serum insulin levels by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA).

[Results] The fasting blood glucose levels of the offspring male rats in the *p,p'*-DDE group significantly reduced compared with the control group ($t=3.94, P=0.011$). For female and male offspring rats, the blood glucose levels at 30 min after oral administration in the *p,p'*-DDE group were significantly higher than those of the control group ($t=-2.876, P=0.016$; $t=-3.862, P=0.012$). However,

· 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 国家自然科学基金(编号: 81102161, 81573196); 浙江省自然科学基金(编号: LY14H260004); 浙江省医药卫生科技计划(编号: 201475777, 2015114050); 浙江省公益技术应用研究计划项目(编号: 2016C33203)

[作者简介] 王禹(1989—),女,硕士,研究实习员; 研究方向: 环境毒理; E-mail: 892325209@qq.com

[通信作者] 宋杨, E-mail: sygp_0@163.com

[作者单位] 1. 浙江省医学科学院卫生学研究所环境医学研究室,浙江 杭州 310013; 2. 杭州师范大学医学院预防医学系,浙江 杭州 310018

the levels of blood glucose for the two genders of offspring rats showed no significant changes after oral administration for 60 min or 120 min ($P > 0.05$)。The areas under the curve of blood glucose were significantly elevated in the offspring female and male rats of the *p,p'*-DDE group ($t = -3.422, P = 0.004$; $t = -2.804, P = 0.038$) respectively。The fasting ($t = -3.33, P = 0.008$; $t = -6.90, P = 0.000$) and 2 h postprandial ($t = -5.19, P = 0.000$; $t = -4.18, P = 0.006$) serum insulin levels in both genders of offspring rats were significantly higher in the *p,p'*-DDE group than those in the controls。

[Conclusion] Exposure to *p,p'*-DDE *in utero* may lead to glucose metabolism impairment in offspring rats。

Keywords: 2, 2-dichloroethene-1, 1-bis-(4-chlorophenyl); *in utero* exposure; glucose tolerance; insulin resistance

Citation: WANG Yu, SONG Yang, GAO Ming, et al. Impaired glucose tolerance in offspring rat following *in utero* *p,p'*-DDE exposure[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(1): 71-75. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16350

近年来，糖尿病发病率急剧上升，数据表明目前全球有4.15亿糖尿病患者，而估计到2040年全球糖尿病患病人数将达到近6.42亿^[1]。除了生活方式和遗传因素的影响外，越来越多的研究发现早期内分泌干扰物暴露可增加糖尿病的发病率^[2-3]。人群流行病学研究表明，内分泌干扰物中的持久性有机污染物(persistent organic pollutants, POPs)暴露与2型糖尿病的发生之间存在较好的相关性^[4-8]；动物研究亦发现POPs暴露可导致小鼠肥胖及胰岛素抵抗等代谢紊乱的发生^[9-10]。

2,2-双(对氯苯基)-1,1-二氯乙烯(*p,p'*-DDE)作为一种POPs，是有机氯农药DDT在环境和生物体内浓度最高的主要代谢产物，也是DDT类化合物在环境中长期残留的标志物。尽管DDT从20世纪70年代起被很多国家禁止使用，但由于*p,p'*-DDE具有半衰期长、脂溶性及生物富集性等特点，人们还在遭受着*p,p'*-DDE的危害^[11]。而且*p,p'*-DDE可在脐血、胎盘^[12]及母乳^[13]样本中被检出，说明*p,p'*-DDE可跨越胎盘屏障并经乳汁分泌，进而对子代健康产生危害。

目前*p,p'*-DDE影响糖代谢的研究多集中于人群或者成年动物，*p,p'*-DDE早期暴露对子代糖代谢影响的研究报道较少。随着肥胖及糖尿病的发病年龄越来越低，研究POPs早期暴露对糖代谢的影响仍具有重要意义。本研究对孕期母鼠进行*p,p'*-DDE染毒，分析子代血糖及胰岛素水平的改变，研究*p,p'*-DDE宫内暴露对仔鼠糖代谢水平的影响。

1 材料与方法

1.1 试剂及仪器

p,p'-DDE(98%纯度)及玉米油均购自美国Sigma公司，*p,p'*-DDE用玉米油溶解，贮备液质量浓度为1 mg/mL。

1.2 动物分组与染毒

8~10周，体重220 g以上，性成熟雌、雄SD大鼠各16只购自浙江省实验动物中心，合格证号为SCXK(浙)2008-0033，实验动物许可证号为SYXK(浙)2011-166。实验前让大鼠自由进食AIN-93G饲料(不含植物雌激素成分的配方饲料)，实验室温度20~25℃，湿度(50±5)%，且维持光照和黑暗各12 h的昼夜节律。该环境适应一周后，于21:00将SD大鼠按1雌1雄同笼交配，第二天早晨检查阴栓，查到阴栓即为交配成功，定为孕0天，且保证交配成功的鼠数能满足实验需要。母鼠交配成功后，将孕鼠随机分为染毒组和对照组，每组各8只。孕第8天时，按100 mg/kg(以体重计)的剂量对染毒组孕鼠用*p,p'*-DDE进行灌胃，对照组孕鼠给予5 mL/kg(以体重计)的玉米油，每天一次，连续灌胃8 d直到孕第15天。足月孕鼠自由分娩，保留每窝雌雄仔鼠各5只。仔鼠21天断乳后给予自由饮食。

1.3 口服葡萄糖耐量实验(OGTT)

对出生后8周的雌、雄仔鼠进行称重。过夜禁食后对两组雌雄仔鼠(各3窝，3~4只/窝)先进行眼眶采血，然后用20%的葡萄糖按10 mL/kg(以每kg体重计)的剂量进行灌胃，在灌胃后0、30、60、120 min时分别进行尾静脉采血，同时灌胃后2 h进行第二次眼眶采血。眼眶血用于下述胰岛素水平测定，采集的尾静脉血则立即用血糖仪(强生ONETOUCH® UltraVue™，中国)测定血糖含量，记录数据并计算血糖曲线下面积(area under curve, AUC)^[14]。

1.4 胰岛素水平检测

将1.3中葡萄糖灌胃前及灌胃后2 h采集的眼眶血离心(2200×g, 10 min)后取血清，用ELISA法测定空腹及餐后2 h眼眶血血清中的胰岛素水平。

1.5 统计学分析

用SPSS 13.0统计软件对数据进行t检验，数据用

$\bar{x} \pm s$ 的形式表示。统计检验为双侧,以 $\alpha=0.05$ 作为检验水准。

2 结果

2.1 两组仔鼠出生后不同时段体重变化

如表1所示,染毒组仔鼠出生时、出生后3周及出生后8周的体重与对照组相比均无差异($P>0.05$)。

2.2 两组仔鼠空腹及餐后不同时段血糖含量变化

如表2所示,染毒组雄性仔鼠的空腹血糖水平低于对照组($t=3.94$, $P=0.011$);染毒组在灌胃后30 min时的血糖水平高于对照组($t=-3.862$, $P=0.012$);但是两组在灌胃后60 min和120 min时的血糖水平差异无统计学意义($P>0.05$)。雌性仔鼠在染毒组和对

照组空腹血糖之间无差异,两组血糖达峰时间均为30 min,且染毒组雌鼠30 min的血糖水平高于对照组($t=-2.876$, $P=0.016$)。雌、雄仔鼠血糖的曲线下面积均高于对照组(见表2)。

表1 染毒组和对照组仔鼠出生后不同时段体重($\bar{x} \pm s$,g)

性别	组别	n	出生时	出生后3周	出生后8周
雌	对照组	33	5.72 ± 0.07	41.07 ± 1.45	147.83 ± 3.23
	染毒组	30	5.49 ± 0.09	37.40 ± 1.20	142.36 ± 2.12
	t		2.689	4.657	1.478
雄	对照组	20	5.84 ± 0.10	42.49 ± 1.37	195.87 ± 7.13
	染毒组	18	5.83 ± 0.10	43.48 ± 1.03	198.70 ± 7.74
	t		0.564	-0.361	-0.266
	P		0.305	0.205	0.565

表2 两组仔鼠空腹及餐后不同时段的血糖含量(mmol/L)和血糖AUC(mmol·h/L)($\bar{x} \pm s$)

性别	组别	n	灌胃后时间(min)				血糖AUC
			0	30	60	120	
雌	对照组	10	4.58 ± 0.32	8.22 ± 0.72	6.68 ± 0.48	5.30 ± 0.60	10.03 ± 0.49
	染毒组	9	4.35 ± 0.34	10.50 ± 0.80	7.78 ± 0.50	6.07 ± 0.68	12.72 ± 0.53
	t		0.707	-2.876	-2.24	-1.326	-3.422
	P		0.493	0.016	0.049	0.214	0.004
雄	对照组	13	5.12 ± 0.17	7.62 ± 0.75	8.08 ± 0.54	5.70 ± 0.19	10.56 ± 0.53
	染毒组	12	3.87 ± 0.22	10.60 ± 1.20	9.07 ± 0.46	5.00 ± 0.49	12.05 ± 0.75
	t		3.940	-3.862	-1.236	0.855	-2.804
	P		0.011	0.012	0.271	0.431	0.038

2.3 两组仔鼠空腹及餐后2 h 血清胰岛素水平

染毒组雌、雄仔鼠空腹及餐后2 h的血清胰岛素水平均高于对照组, $P<0.05$ (见表3)。

表3 两组仔鼠空腹及餐后2 h 血清胰岛素水平(mU/L)

性别	测定时间	对照组		染毒组		t	P
		n	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$		
雌	空腹	7	13.38 ± 0.72	6	16.11 ± 0.39	-3.33	0.008
	餐后2 h	8	27.91 ± 0.63	6	31.31 ± 0.32	-5.19	0.000
雄	空腹	6	13.67 ± 0.43	6	18.26 ± 0.22	-6.90	0.000
	餐后2 h	6	28.92 ± 0.60	6	32.38 ± 0.31	-4.18	0.006

3 讨论

人群及动物研究均表明内分泌干扰物 p,p' -DDE暴露可干扰糖代谢,并与糖尿病发生之间存在较好的相关性^[7,15]。随着肥胖及糖尿病发病的低龄化,研究 p,p' -DDE早期暴露对糖代谢的影响具有重要意义。

胰岛素抵抗指机体对胰岛素的敏感性降低,细胞将葡萄糖从血液中清除的效率降低,导致代偿性胰岛素分泌增多,可表现出高胰岛素血症,并进而导致糖、脂代谢紊乱和糖尿病的发生^[16]。已有的人群研究

表明,成年人 p,p' -DDE暴露与2型糖尿病的发生有关^[17-18],而现有的动物研究表明成年动物经 p,p' -DDE或多氯联苯暴露后可发生胰岛素抵抗和代谢紊乱,如Ibrahim等^[9]发现POPs暴露可导致C57BL/6J小鼠发生肥胖及胰岛素抵抗,Ruzzin等^[10]发现SD大鼠暴露于POPs 28 d后产生了胰岛素抵抗以及与胰岛素功能相关基因表达水平的改变,C57B/6小鼠暴露于PCBs 20周后发生了肥胖相关的胰岛素抵抗^[19]。但上述研究均是探讨成年啮齿类动物暴露于POPs后的糖代谢水平,鲜有 p,p' -DDE宫内暴露与胰岛素抵抗相关的动物实验报道。目前有关POPs孕期暴露对子代代谢平衡的研究也较少,仅有一项人群研究结果表明母亲孕期POPs(含 p,p' -DDE)暴露和5岁女童空腹胰岛素水平升高有关,而和男童的空腹胰岛素水平无关联^[20]。本团队的研究结果则发现, p,p' -DDE宫内暴露可同时导致雌、雄仔鼠空腹及餐后胰岛素水平的升高,与此人群研究结果不一致。有研究表明女性经POPs暴露后对代谢紊乱的易感性更高^[21-23],可能是动物和人群研究之间的差异所致,今后本团队将对这一问题进行进

一步探讨。有研究报道表明多种POPs暴露可引起胰岛素抵抗^[10,24],本研究发现染毒组雌雄SD仔鼠空腹胰岛素水平均升高,但只有雄仔鼠空腹血糖较对照组降低,有研究表明母体的体质指数可能会影响子代的糖代谢水平^[21],本研究选择体重接近的大鼠进行交配,但未进行孕鼠体质指数的计算,推测雌雄仔鼠母体的体质指数可能存在差异,今后的实验中本团队将进一步验证;染毒组仔鼠灌胃后2 h体内的胰岛素水平高于对照组,但此时两组的血糖水平并无差异,只有在灌胃后30 min体内的葡萄糖水平升高,说明灌胃后30 min仔鼠对胰岛素的敏感性最低,胰岛素未发挥其降低血糖的作用。虽然本试验未检测灌胃后30 min的血清胰岛素水平,但有人群研究表明胰岛素可在灌胃后30 min时达分泌高峰^[25]。同时,染毒组仔鼠的血糖曲线下面积均高于对照仔鼠,推测仔鼠胚胎期暴露于 p,p' -DDE后,体内产生了胰岛素抵抗,使得仔鼠对胰岛素的敏感性降低。

研究表明,当发生胰岛素抵抗时,胰岛β细胞会分泌更多的胰岛素来代偿胰岛素抵抗,这样会导致胰岛β细胞功能代偿紊乱,进而诱发糖尿病^[26]。Jørgensen等^[27]的研究结果亦表明POPs可能通过影响β细胞的功能而非胰岛素抵抗影响糖代谢平衡。目前国内外有关POPs的研究多集中于胰岛素抵抗,而对胰岛β细胞功能研究的动物及人群实验鲜见报道,此外表观遗传学机制诱导的基因表达水平改变也可能是糖尿病发生的主要机制。鉴于糖尿病患者越来越多及 p,p' -DDE暴露和糖尿病的相关性,今后本团队将从这些方面进一步深入探讨 p,p' -DDE早期暴露影响糖代谢的机制。

本研究设计尚有一些不足之处,如单一剂量染毒,根据You等^[28]研究发现,每公斤体重100mg的 p,p' -DDE暴露组F1代胎鼠体内的 p,p' -DDE水平与高污染区(如墨西哥或南非)人体血浆中 p,p' -DDE水平比较接近,所以本研究使用的是非常敏感的暴露剂量,今后的研究中将增加暴露剂量,观察 p,p' -DDE致糖耐量受损的剂量反应关系。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas : 7d[R/OL]. [2016-04-01]. <http://www.diabetesatlas.org>.
- [2] Casals-Casas C , Desvergne B. Endocrine disruptors : from endocrine to metabolic disruption[J]. Annu Rev Physiol , 2011 ,73 : 135-162.
- [3] Thayer KA , Heindel JJ , Bucher JR , et al. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity : a national toxicology program workshop review[J]. Environ Health Perspect , 2012 ,120(6): 779-789.
- [4] Hectors TL , Vanparys C , van Gaal LF , et al. Insulin resistance and environmental pollutants : experimental evidence and future perspectives[J]. Environ Health Perspect , 2013 ,121 (11/12): 1273-1281.
- [5] Eden PR , Meek EC , Wills RW , et al. Association of type 2 diabetes mellitus with plasma organochlorine compound concentrations[J]. J Expo Sci Environ Epidemiol , 2016 ,26 (2): 207-213.
- [6] Rignell-Hydbom A , Lidfeldt J , Kiviranta H , et al. Exposure to p,p' -DDE : a risk factor for type 2 diabetes[J]. PLoS One , 2009 ,4(10): e7503.
- [7] Taylor KW , Novak RF , Anderson HA , et al. Evaluation of the association between persistent organic pollutants(POPs) and diabetes in epidemiological studies : a national toxicology program workshop review[J]. Environ Health Perspect , 2013 ,121(7): 774-783.
- [8] Rylander C , Sandanger TM , Nøst TH , et al. Combining plasma measurements and mechanistic modeling to explore the effect of POPs on type 2 diabetes mellitus in Norwegian women [J]. Environ Res , 2015 ,142 : 365-373.
- [9] Ibrahim MM , Fjære E , Lock EJ , et al. Chronic consumption of farmed salmon containing persistent organic pollutants causes insulin resistance and obesity in mice[J]. PLoS One , 2011 ,6(9): e25170.
- [10] Ruzzin J , Petersen R , Meugnier E , et al. Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome[J]. Environ Health Perspect , 2010 ,118(4): 465-471.
- [11] Govarts E , Nieuwenhuijsen M , Schoeters G , et al. Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenylchloroethylene(DDE) : a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts[J]. Environ Health Perspect , 2012 ,120(2): 162-170.
- [12] Nanes JA , Xia Y , Dassanayake RM , et al. Selected persistent organic pollutants in human placental tissue from the United States[J]. Chemosphere , 2014 ,106 : 20-27.
- [13] Fång J , Nyberg E , Winnberg U , et al. Spatial and temporal trends of the Stockholm Convention POPs in mothers' milk—a

- global review[J]. Environ Sci Pollut Res Int ,2015 ,22(12): 8989-9041.
- [14]Cederholm J , Wibell L. Evaluation of insulin release and relative peripheral resistance with use of the oral glucose tolerance test : a study in subjects with normoglycaemia , glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. Scand J Clin Lab Invest ,1985 ,45(8): 741-751.
- [15]Cetkovic-Cvrlje M , Olson M , Schindler B , et al. Exposure to DDT metabolite *p* ,*p'*-DDE increases autoimmune type 1 diabetes incidence in NOD mouse model[J]. J Immunotoxicol ,2016 ,13(1): 108-118.
- [16]王静 , 杜宇国 . 持久性有机污染物致胰岛素抵抗及其潜在病理机制[J]. 生态毒理学报 ,2013 ,8(6): 817-823.
- [17]Lee DH , Porta M , Jacobs DR Jr , et al. Chlorinated persistent organic pollutants , obesity , and type 2 diabetes[J]. Endocr Rev ,2014 ,35(4): 557-601.
- [18]Wu H , Bertrand KA , Choi AL , et al. Persistent organic pollutants and type 2 diabetes : a prospective analysis in the nurses' health study and meta-analysis[J]. Environ Health Perspect ,2013 ,121(2): 153-161.
- [19]Gray SL , Shaw AC , Gagne AX , et al. Chronic exposure to PCBs(Aroclor 1254) exacerbates obesity-induced insulin resistance and hyperinsulinemia in mice[J]. J Toxicol Environ Health A ,2013 ,76(12): 701-715.
- [20]Tang-Péronard JL , Heitmann BL , Jensen TK , et al. Prenatal exposure to persistent organochlorine pollutants is associated with high insulin levels in 5-year-old girls[J]. Environ Res ,2015 ,142 : 407-413.
- [21]Halldorsson TI , Rytter D , Haug LS , et al. Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age : a prospective cohort study[J]. Environ Health Perspect ,2012 ,120(5): 668-673.
- [22]Tang-Péronard JL , Heitmann BL , Andersen HR , et al. Association between prenatal polychlorinated biphenyl exposure and obesity development at ages 5 and 7 y : a prospective cohort study of 656 children from the Faroe Islands [J]. Am J Clin Nutr ,2014 ,99(1): 5-13.
- [23]Tang-Péronard JL , Andersen HR , Jensen TK , et al. Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans : a review[J]. Obes Rev ,2011 ,12(8): 622-636.
- [24]Lee DH , Steffes MW , Sjödin A , et al. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity , dyslipidemia , and insulin resistance among people free of diabetes[J]. PLoS One ,2011 ,6(1): e15977.
- [25]洪洁 , 顾卫琼 , 张翼飞 , 等 . 口服葡萄糖耐量试验中 30 分钟和(或)60 分钟高血糖者胰岛素敏感性及 1 相胰岛素分泌功能的研究[J]. 中国糖尿病杂志 ,2007 ,15(5): 273-277.
- [26]Ngwa EN , Kengne AP , Tiedeu-Atogho B , et al. Persistent organic pollutants as risk factors for type 2 diabetes[J]. Diabetol Metab Syndr ,2015 ,7 : 41.
- [27]Jørgensen ME , Borch-Johnsen K , Bjerregaard P. A cross-sectional study of the association between persistent organic pollutants and glucose intolerance among Greenland Inuit[J]. Diabetologia ,2008 ,51(8): 1416-1422.
- [28]You L , Casanova M , Archibeque-Engle S , et al. Impaired male sexual development in perinatal Sprague-Dawley and Long-Evans hooded rats exposed *in utero* and lactationally to *p* ,*p'*-DDE[J]. Toxicol Sci ,1998 ,45(2): 162-173.

(收稿日期 : 2016-04-29 ; 录用日期 : 2016-09-12)

(英文编辑 : 汪源 ; 编辑 : 丁瑾瑜 ; 校对 : 陈姣)

更 正

2016年第12期“在体骨铅测定技术及应用”一文作者遗漏[基金项目]内容,该文获以下基金资助:国家自然科学基金项目(编号:81373016,81673189),新华医院千天项目(编号:15QT10),上海市卫计委项目(编号:201640363)。特此更正。

《环境与职业医学》编辑部

2017年1月12日