

饮水暴露六价铬对SD大鼠外周血DNA损伤和氧化应激的影响

王禹, 金凌之, 宋鹏, 高明, 吴南翔, 徐丹, 刘克澄, 楼建林, 谭玉凤, 宋杨

摘要: [目的] 研究饮水摄入六价铬对大鼠外周血DNA损伤和血浆氧化应激的影响。[方法] 取雌、雄SD大鼠各40只随机分为4组, 每组10只, 每笼2只, 4组分别自由摄入饮用水(对照)及30、100、300 mg/L重铬酸钾($K_2Cr_2O_7$)水溶液4周, 每周3次记录每笼饮水量并更换现配的 $K_2Cr_2O_7$ 溶液。实验结束时测定体重及心、肝、肾、肺、胃、脾组织重量, 计算脏器系数和大鼠平均每日饮水量, 并测定外周血DNA损伤及血浆中8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量。[结果] 雌鼠300 mg/L组的体重增加量低于对照组($P<0.05$); 雌鼠300 mg/L组、雄鼠100 mg/L和300 mg/L组的平均每日饮水量均低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。300 mg/L组雌、雄大鼠DNA损伤均加重($P<0.05$)。雌鼠100 mg/L和300 mg/L组血浆中8-OHdG含量及雌鼠3个剂量组和雄鼠100、300 mg/L组血浆中MDA含量均显著高于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。[结论] 饮水暴露Cr(VI)可致大鼠外周血DNA损伤加重, 并使血浆中8-OHdG和MDA的含量升高。

关键词: 六价铬; DNA损伤; 氧化应激; 饮水暴露

Oral Exposure to Hexavalent Chromium by Drinking Water Increases DNA Damage and Oxidative Stress in Peripheral Blood of SD Rats WANG Yu, JIN Ling-zhi, SONG Peng, GAO Ming, WU Nan-Xiang, XU Dan, LIU Ke-cheng, LOU Jian-lin, TAN Yu-feng, SONG Yang (Institute of Hygiene, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou, Zhejiang 310013, China). Address correspondence to LOU Jian-lin, E-mail: jianlinlou@163.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To study changes of DNA damage and oxidative stress in peripheral blood of rats induced by hexavalent chromium exposure through drinking water. [Methods] Forty male and forty female SD rats were randomly divided into 4 groups with 10 in each group and 2 in each cage. The rats were exposed to potassium dichromate ($K_2Cr_2O_7$) through drinking water at doses of 0, 30, 100, and 300 mg/L for 4 weeks, respectively. Water consumption per cage was recorded 3 times a week and the water was replaced by freshly prepared $K_2Cr_2O_7$ solution. The rats were neutralized after 4 weeks. Body weight and weights of heart, liver, kidney, lung, stomach, and spleen were recorded, and organ coefficients and mean daily water consumption per rat were calculated. The DNA damage of whole blood cells and the contents of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) and malondialdehyde (MDA) in rat plasma samples were measured. [Results] The body weight increment in the 300 mg/L female rat group was significantly lower than that of the controls ($P<0.05$). The mean daily water consumption per rat in the 300 mg/L female rat group and in both the 100 mg/L and 300 mg/L male rat groups was significantly decreased than that in the control group ($P<0.05$, $P<0.01$). Blood DNA damage increased significantly in both the male and female rats administered with 300 mg/L $K_2Cr_2O_7$ as compared with the controls ($P<0.05$). The contents of 8-OHdG in the 100 mg/L and 300 mg/L female rat groups were significantly increased ($P<0.05$, $P<0.01$). The contents of MDA in the plasma samples of female rats in all exposed groups and male rats in the 100 mg/L and 300 mg/L groups increased significantly compared with the controls ($P<0.05$, $P<0.01$). [Conclusion] The increments of blood DNA damage and the contents of 8-OHdG and MDA in rat plasma may due to hexavalent chromium exposure through drinking water.

Key Words: hexavalent chromium; DNA damage; oxidative stress; exposure through drinking water

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号: 81001242); 浙江省自然科学基金项目(编号: Y2100687); 浙江省医药卫生骨干人才计划项目(编号: 2011RCA001); 浙江省医学支撑学科建设项目(编号: 11-ZC02)

[作者简介] 王禹(1989—), 女, 硕士生; 研究方向: 环境卫生学; E-mail: wangyu_03270026@126.com

[通信作者] 楼建林副研究员, E-mail: jianlinlou@163.com

[作者单位] 浙江省医学科学院卫生学研究所, 浙江 杭州 310013

六价铬[Cr(VI)]被广泛用于电镀、不锈钢焊接及皮革印染等工业, 这些企业的废水排放及铬渣等堆放均可污染土壤、水等环境并造成非职业人群暴露。根据溶解度的不同, 可将Cr(VI)分为可溶性和不溶性两种。动物实验及流行病学研究均表明吸入Cr(VI)颗粒物可增加肺癌的发生, 而吸入可溶性Cr(VI)化合物和肺癌的发生无关^[1]。但美国国家毒理学计划(NTP)的研究表明, 经口摄入可溶性Cr(VI)可导致大、小鼠体重减轻及口腔和肠道组织的癌变^[2]。流行病学研究表

明, 饮用受 Cr(VI) 污染的水和当地居民胃肠癌的发生有关^[3]。THOMPSON 等^[4]报道, 大、小鼠饮水暴露 Cr(VI) 90 d 可导致口腔、十二指肠等消化道组织的氧化应激。但 DE FLORA 等^[5]报道, 饮水暴露 Cr(VI) 9 个月, 小鼠皮肤、肺、胃及十二指肠等组织均未发现肿瘤, 亦未引起造血细胞和消化道组织的 DNA 损伤、DNA-蛋白交联等遗传毒性效应。目前, 饮水暴露 Cr(VI) 的毒性研究仍较少, 且尚存争议, Cr(VI) 亦为一种多器官毒性物质, 进入机体后 Cr(VI) 可在多个器官分布, 且有研究表明, 动物血液中 Cr(VI) 的浓度随摄入浓度的升高而升高^[2]。因此, 本项目研究饮水摄入不同剂量的 Cr(VI) 4 周对大鼠体重、脏器系数、饮水量及外周血 DNA 损伤和血浆 8-OHdG 及 MDA 含量的影响。本文报道该项研究结果。

1 材料与方法

1.1 试剂及仪器

重铬酸钾 ($K_2Cr_2O_7$) (含量 $\geq 99\%$, 批号: 207802) 购自美国 Sigma 公司; 丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、8-羟基脱氧鸟苷 (8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG)、酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测试剂盒均购自美国 RB 公司。仪器包括 HANGPING FA1104N 万分之一分析天平 (上海天平仪器厂), BX51TF 荧光显微镜 (日本 Olympus 公司), Synergy 2 多功能酶标仪 (美国 BioTek 公司), DYCP-38C 水平电泳仪 (北京市六一仪器厂) 等。

1.2 动物分组及处理

SD 品系 6~8 周健康雌雄大鼠, 雌鼠体重 143~149 g, 雄鼠体重 164~170 g, 由浙江省实验动物中心提供, 动物合格证号为 SCXK(浙)200-0033。饲养条件为 $(24 \pm 1)^\circ\text{C}$ 室温, 并给予自由饮食。将雌雄大鼠各 40 只随机分为 4 组, 每组 10 只, 按每笼 2 只喂养; 对照组自由饮用自来水, 3 个实验组分别自由饮用 30、100、300 mg/L $K_2Cr_2O_7$ 溶液。 $K_2Cr_2O_7$ 溶液是将一定质量的重铬酸钾颗粒溶于相应体积的自来水配置而成, 其中 Cr(VI) 含量见表 1。每周 1 次记录大鼠的体重, 每周换水 3 次且每次量取并记录每笼剩余溶液体积, 并更换现配的 $K_2Cr_2O_7$ 溶液。根据大鼠的实际饮水量、 $K_2Cr_2O_7$ 的剂量、大鼠体重及染毒时间等计算大鼠平均每天实际摄入 Cr(VI) 的含量 (表 1)。染毒 4 周后处死大鼠。

表 1 饮用水中及染毒 4 周后雌雄大鼠平均每天摄入的 $K_2Cr_2O_7$ 和 Cr(VI) 含量

实验动物	饮用水中的溶质浓度 (mg/L)		平均每日实际摄入量 (mg/kg·d)	
	$K_2Cr_2O_7$	Cr(VI) ^a	$K_2Cr_2O_7$ ^b	Cr(VI) ^c
雌鼠 (n=40)	0 (n=10)	0	0	0
	30 (n=10)	10.6	10.22	3.61
	100 (n=10)	35.4	25.27	8.94
	300 (n=10)	106.1	72.32	25.58
雄鼠 (n=40)	0 (n=10)	0	0.00	0.00
	30 (n=10)	10.6	7.04	2.49
	100 (n=10)	35.4	21.40	7.57
	300 (n=10)	106.1	60.52	21.41

[注] ^a: 是根据饮用水中 $K_2Cr_2O_7$ 的剂量和 $K_2Cr_2O_7$ 中 Cr(VI) 的质量百分比计算; ^b: 根据大鼠的体重和饮水量计算; ^c: 根据平均每日 $K_2Cr_2O_7$ 实际摄入量及 $K_2Cr_2O_7$ 中 Cr(VI) 的质量百分比计算。

1.3 脏器系数计算

染毒结束后称重, 水合氯醛麻醉处死, 并于腹主动脉采集乙二胺四乙酸抗凝血 2 mL, 一部分用于彗星试验, 另一部分分装到 1.5 mL 离心管中, $3000 \times g$ 离心 10 min (离心半径 8.5 cm), 吸取上清, -80°C 保存, 用于 8-OHdG 和 MDA 含量的测定。处死后立即取出大鼠肝、肺、肾、脾、胃等主要脏器进行称重, 并计算脏器系数 [脏器系数 = (脏器重量 / 体重) $\times 100\%$]。

1.4 彗星试验

参照 SINGH 等^[6]的方法。制片: 取 100 μL 质量分数为 0.8% 的正常熔点琼脂糖为第一层; 7 μL 抗凝血与 75 μL 0.65% 低熔点琼脂糖混合作为第二层。细胞裂解: 将制好的玻片浸入 4°C 细胞裂解液 [2.5 mol/L NaCl、100 mmol/L Na_2EDTA 、10 mmol/L Tris-HCl (pH 10)] 中 1 h 以上。解旋与电泳: 取出载玻片置于水平电泳槽中, 加入新配置并于 4°C 预冷 1 h 的电泳缓冲液 [1 mmol/L Na_2EDTA 、300 mmol/L NaOH (pH 13)], 放置 20 min 后, 300 mA、21 V 电泳 40 min。中和染色: 用 Tris 中和液 (0.4 mol/L Tris-HCl, pH 7.5) 浸洗 2 次, 最后用 Gelred 染色。读片及分析: 于 Olympus BX51TF 荧光显微镜 (200 倍) 下观察并随机拍摄 100 个以上细胞, 并用 CASP-1.2.2 彗星分析软件测量彗星尾部 DNA 百分含量。实验均在黄光下进行, 以避免额外的 DNA 损伤。

1.5 血浆 8-OHdG 和 MDA 含量测定

取出预先制备好的血浆, 室温融化后, 按照大鼠 8-OHdG 及 MDA 的 ELISA 检测试剂盒说明书进行操作, 最后用酶标仪在 450 nm 波长下分别测光密度 (OD) 值, 将 OD 值分别代入标准曲线计算样品中二者的含量。

1.6 统计学分析

所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 SPSS 16.0 统计软件对结果进行分析。多组间各指标的比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 检验 (方差齐性) 或 Dunnett's T3 检验 (方差不齐)。变量间的线性相关分析用 Spearman 秩相关分析, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 体重增量及饮水量改变

如表 2 所示, 雌鼠 300 mg/L 剂量组的体重增加量低于对照组 (0 mg/L $K_2Cr_2O_7$ 组) ($P<0.05$), 雄鼠 3 个实验组的体重增加量与对照组相比, 差异均无统计学意义。与对照组相比, 雌鼠 300 mg/L 组、雄鼠 100、300 mg/L 组的平均每日饮水量均减少 ($P<0.05$, $P<0.01$)。其他实验组大鼠的平均每日饮水量与对照组相比, 差异均无统计学意义。

2.2 大鼠脏器系数

如表 3 所示, 雌鼠 3 个实验组脾的脏器系数与对照组相比, 均升高 ($P<0.05$), 且 300 mg/L 组肾脏、胃的脏器系数高于对照组 ($P<0.01$)。雄鼠 300 mg/L 剂量组心脏的脏器系数高于对照组 ($P<0.01$)。实验组其他脏器系数和对照组相比, 差异均无统计学意义。

2.3 外周血 DNA 损伤

图 1 为 $K_2Cr_2O_7$ 对大鼠外周血 DNA 损伤的影响。除 300 mg/L

剂量组雌、雄大鼠的尾部DNA百分比高于对照组($P<0.05$) 计学意义。
外,其他实验组尾部DNA百分比与对照组相比,差异均无统

表2 K₂Cr₂O₇染毒4周后雌雄大鼠体重增加量及平均每日饮水量变化($\bar{x} \pm s$)

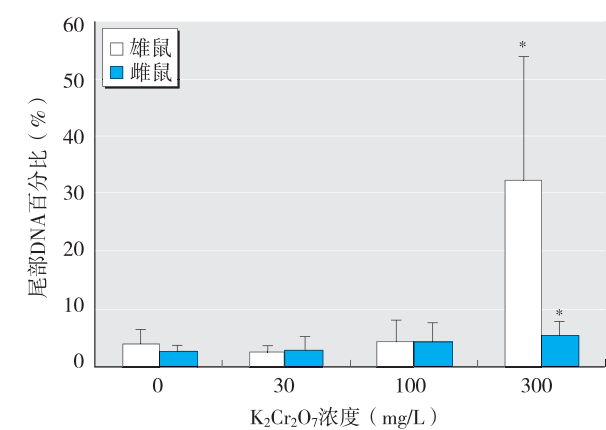
组别	体重增加量(g)		平均每日饮水量(mL)	
	雌鼠(n=40)	雄鼠(n=40)	雌鼠(n=40)	雄鼠(n=40)
0mg/L K ₂ Cr ₂ O ₇ (n=10)	101.06 ± 9.13	184.13 ± 37.51	56.29 ± 15.60	67.98 ± 10.56
30mg/L K ₂ Cr ₂ O ₇ (n=10)	86.93 ± 23.93	199.47 ± 20.20	64.02 ± 14.44	62.53 ± 8.26
100mg/L K ₂ Cr ₂ O ₇ (n=10)	87.46 ± 16.82	193.32 ± 28.41	48.18 ± 8.66	56.03 ± 9.73*
300mg/L K ₂ Cr ₂ O ₇ (n=10)	79.47 ± 13.44*	163.68 ± 33.4	45.11 ± 7.91*	50.89 ± 10.83**

[注]*: 与0 mg/L K₂Cr₂O₇组相比, $P<0.05$; **: $P<0.01$ 。

表3 K₂Cr₂O₇染毒4周后雌雄大鼠的脏器系数($\bar{x} \pm s$)

组别	实验动物	心/体(%)	肝/体(%)	肺/体(%)	肾/体(%)	胃/体(%)	脾/体(%)
0mg/L K ₂ Cr ₂ O ₇	雌鼠(n=10)	0.38 ± 0.03	3.33 ± 0.20	0.47 ± 0.03	0.82 ± 0.07	0.54 ± 0.06	0.20 ± 0.03
	雄鼠(n=10)	0.33 ± 0.02	3.36 ± 0.27	0.30 ± 0.06	0.80 ± 0.08	0.44 ± 0.05	0.20 ± 0.02
30mg/L K ₂ Cr ₂ O ₇	雌鼠(n=10)	0.36 ± 0.03	3.32 ± 0.33	0.44 ± 0.03	0.85 ± 0.08	0.56 ± 0.02	0.23 ± 0.02*
	雄鼠(n=10)	0.34 ± 0.03	3.36 ± 0.25	0.37 ± 0.05	0.80 ± 0.06	0.47 ± 0.05	0.19 ± 0.02
100mg/L K ₂ Cr ₂ O ₇	雌鼠(n=10)	0.38 ± 0.03	3.45 ± 0.23	0.44 ± 0.04	0.83 ± 0.05	0.57 ± 0.04	0.23 ± 0.02*
	雄鼠(n=10)	0.35 ± 0.04	3.20 ± 0.23	0.35 ± 0.03	0.79 ± 0.08	0.46 ± 0.04	0.20 ± 0.02
300mg/L K ₂ Cr ₂ O ₇	雌鼠(n=10)	0.39 ± 0.03	3.41 ± 0.22	0.46 ± 0.05	0.92 ± 0.08**	0.63 ± 0.05**	0.23 ± 0.04*
	雄鼠(n=10)	0.36 ± 0.03**	3.26 ± 0.17	0.37 ± 0.03	0.82 ± 0.06	0.49 ± 0.04	0.19 ± 0.02

[注]*: 与0 mg/L K₂Cr₂O₇组相比, $P<0.05$; **: $P<0.01$ 。

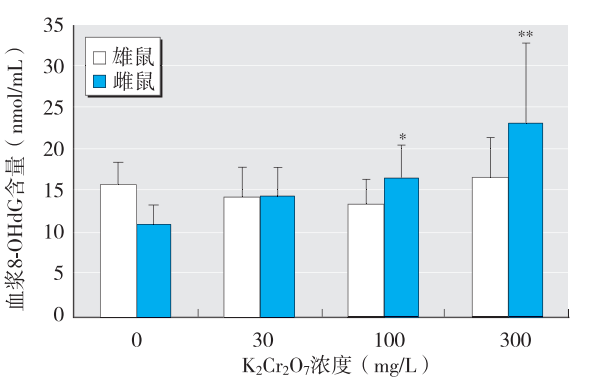


[注]*: 与0 mg/L K₂Cr₂O₇组相比, $P<0.05$ 。

图1 K₂Cr₂O₇对雌雄大鼠外周全血细胞DNA损伤的影响

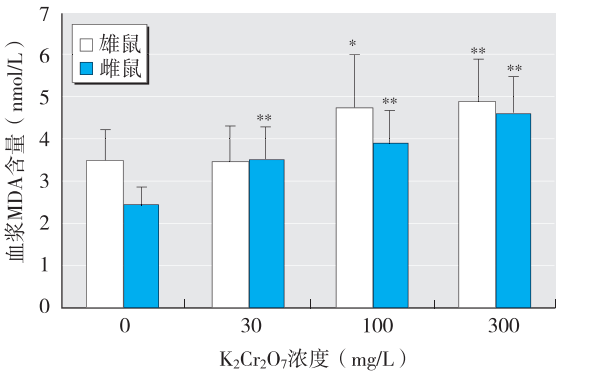
2.4 血浆8-OHdG和MDA含量的改变

图2和图3为K₂Cr₂O₇对大鼠血浆氧化应激指标的影响情况。如图2所示,与对照组相比,雌鼠100mg/L和300mg/L剂量组血浆中8-OHdG含量升高($P<0.05$, $P<0.01$);雄鼠各实验组血浆中的8-OHdG含量与对照组相比,差异均无统计学意义。与对照组相比,雌鼠3个剂量组MDA含量均升高($P<0.01$);雄鼠30mg/L剂量组变化无统计学意义,100mg/L和300mg/L剂量组MDA含量升高($P<0.05$, $P<0.01$)(图3)。且雌鼠血浆8-OHdG、MDA含量及雄鼠血浆MDA含量与K₂Cr₂O₇剂量间均存在正线性相关(分别为 $r=0.746$, $P<0.01$; $r=0.724$, $P<0.01$; $r=0.533$, $P<0.01$)。



[注]*: 与0 mg/L K₂Cr₂O₇组相比, $P<0.05$; **: $P<0.01$ 。

图2 K₂Cr₂O₇对雌雄大鼠血浆8-OHdG含量的影响



[注]*: 与0 mg/L K₂Cr₂O₇组相比, $P<0.05$; **: $P<0.01$ 。

图3 K₂Cr₂O₇对雌雄大鼠血浆MDA含量的影响

3 讨论

Cr(VI)化合物的颜色可由柠檬黄色到橙色甚至深红色,大多呈晶体、颗粒或粉末状固体。不同种类和浓度的Cr(VI)化合物水溶液的颜色和适口性均不同。据美国NTP报道,Cr(VI)经口暴露后大鼠的体重下降,这可能与 $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 水溶液的不良适口性会引起大鼠饮水量下降有关,而非Cr(VI)的直接毒性作用^[7]。本研究300 mg/L组雌鼠的日平均饮水量及体重增加量均低于对照组,和NTP的结果一致,但雄鼠的日平均饮水量和体重增量改变不尽一致。大鼠的体重增量下降很可能与Cr(VI)溶液不良适口性引起的日平均饮水量下降有关,并非雌、雄大鼠间差异所致。

Cr(VI)本身并不能直接作用于DNA,而是先以铬酸盐阴离子的形式穿过细胞膜上的磷酸/硫酸阴离子通道进入细胞,然后Cr(VI)与细胞内的谷胱甘肽(GSH)等还原物质发生氧化还原反应,产生Cr(V)、Cr(IV)等中间价态,最终产生稳定的Cr(III),同时还会产生活性氧(ROS),如超氧阴离子(O_2^-)、羟自由基($\text{OH}\cdot$)、过氧化氢(H_2O_2)等。这些中间价态的Cr及ROS可造成DNA链断裂和Cr-DNA加合物等类型的DNA损伤,其中DNA链断裂主要由ROS作用所致^[8]。BAGCHI等^[9]发现,10 mg/(kg·d)重铬酸钠染毒90 d可在大鼠肝脏诱发DNA损伤,DANA DEVI等^[10]研究表明,0.59~76.0 mg/(kg·d) $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 灌胃1 d~2周,各剂量组小鼠白细胞均可发生DNA损伤,王晓峰等^[8]的研究发现25、50、100 mg/(kg·d) $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 灌胃1、3、5 d后小鼠外周血淋巴细胞会产生DNA损伤,且随 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 剂量的增加而加重。这些研究的染毒方式均为灌胃,本研究表明饮水暴露300 mg/L $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 亦可导致雌、雄大鼠明显的DNA损伤。

8-OHdG是敏感的DNA氧化损伤标志物,是鸟嘌呤的8号碳原子受 $\text{OH}\cdot$ 攻击而形成,与Cr(VI)还原过程中产生的 $\text{OH}\cdot$ 有关。THOMPSON等^[11]报道雌雄小鼠摄入0.3~520 mg/L重铬酸钠溶液90 d后口腔和肠道组织中的8-OHdG含量并没有显著改变,DE FLORA等^[5]报道小鼠摄入5~20 mg/L重铬酸钠溶液9个月后十二指肠和胃中的8-OHdG含量也没有显著改变。有研究表明,机体发生氧化应激时8-OHdG不一定会增加,反而可能导致DNA修复相关基因的表达升高而降低DNA的氧化损伤^[11]。本研究结果显示,雌鼠血浆8-OHdG含量随 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 剂量增加而升高,但雄鼠血浆8-OHdG含量无显著改变。本研究结果与文献的报道不一致,可能与本研究检测的是血浆8-OHdG含量,而文献多报道为口腔或胃肠道组织损伤状况有关。

雄性大鼠DNA损伤水平高于雌性,而8-OHdG的结果却相反,这可能与雌、雄大鼠体内修复损伤能力不同有关。人群研究表明,男性修复DNA氧化损伤的能力可能强于女性^[12]。虽然目前没有文献报道雄鼠DNA修复能力强于雌鼠,仍推测存在这种可能性。Cr(VI)在机体产生的DNA损伤包括DNA链断裂、加合物及DNA-蛋白质交联,本研究所用碱性条件的彗星试验可以检测DNA链断裂,但不能检测到加合物和DNA-蛋白质交联。因此,雌、雄大鼠在修复DNA损伤能力上的差别导致雄鼠8-OHdG水平低于雌鼠,而由于在加合物及DNA-蛋白质交联等DNA损伤的修复过程中会产生大量DNA链断裂,所以雄鼠DNA损伤反而高于雌鼠。但这仅是推测,具体原因尚有待

于进一步研究探讨。

丙二醛(MDA)是氧自由基攻击生物膜中的不饱和脂肪酸引发脂质过氧化的终产物之一,测定MDA含量可反映机体内脂质过氧化的程度。王晓峰等^[8]研究表明, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 灌胃1、3、5 d后小鼠肝、肾组织MDA含量未升高,BAGCHI等^[9]研究亦表明重铬酸钠灌胃15 d后大鼠肝脏线粒体中MDA含量无显著改变,但灌胃30~90 d则升高。本研究结果表明,雌雄大鼠血浆MDA含量均随 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 剂量增加而升高。因此,本研究和文献报道结果不尽一致,可能和暴露方式、暴露时间及选择的样本等有关。

高剂量Cr(VI)对大鼠造成的DNA损伤和氧化应激损伤最明显,这可能与Cr(VI)在胃内的代谢过程有关。Cr(VI)在pH中性条件下能稳定存在,在酸性条件下容易被还原为Cr(III)而降低其毒性作用^[13]。ALAN等^[14]研究表明,大鼠胃酸、食物摄入、胃的排空能力等会影响Cr(VI)的还原程度,若摄入Cr(VI)浓度高,超过了胃的还原能力,大部分以Cr(VI)形式被组织吸收,机体受到的损伤就较大,本研究中,高剂量组大鼠DNA损伤和氧化应激改变比低剂量组明显,可能与此有关。美国NTP的研究表明,饮用Cr(VI)溶液(为六价铬形式)2年后大鼠口腔组织有癌变发生,而前胃和胃腺组织(六价铬被还原)没有肿瘤或非肿瘤损伤发生,低剂量Cr(VI)对大鼠十二指肠等组织造成的组织浸润等病理损伤比高剂量组低或者没有损伤^[7],这进一步说明Cr(VI)暴露剂量、代谢过程可影响其毒性大小。

综上所述,300 mg/L $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 饮水暴露可造成雌雄大鼠血液的DNA损伤,并会影响8-OHdG及MDA等氧化应激指标。血浆MDA能较好地反映Cr(VI)暴露对机体产生的氧化损伤。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1] HOLMES AL, WISE SS, WISE JP SR. Carcinogenicity of hexavalent chromium[J]. Indian J Med Res, 2008, 128(4): 353-372.
- [2] STOUT MD, HERBERT RA, KISSLING GE, et al. Hexavalent chromium is carcinogenic to F344/N rats and B6C3F1 mice after chronic oral exposure[J]. Environ Health Perspect, 2009, 117(5): 716-722.
- [3] BEAUMONT JJ, SEDMAN RM, REYNOLDS SD, et al. Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in drinking water[J]. Epidemiology, 2008, 19(1): 12-23.
- [4] THOMPSON CM, PROCTOR DM, SUH M, et al. Comparison of the effects of hexavalent chromium in the alimentary canal of F344 rats and B6C3F1 mice following exposure in drinking water: implications for carcinogenic modes of action[J]. Toxicol Sci, 2012, 125(1): 79-90.
- [5] DE FLORA S, D'AGOSTINI F, BALANSKY R, et al. Lack of genotoxic effects in hematopoietic and gastrointestinal cells of mice receiving chromium(VI) with the drinking water[J]. Mutat Res, 2008, 659(1-2): 60-67.
- [6] SINGH NP, MCCOY MT, TICE RR, et al. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells[J]. Exp Cell Res, 1988, 175(1): 184-191.
- [7] National Toxicology Program(NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of sodium dichromate dihydrate(Cas No. 7789-12-0) in F344/N

- rats and B6C3F1 mice (drinking water studies) [R]. NTP Technical Report 546, 2008.
- [8] 王晓峰, 楼建林, 邢鸣鸾, 等. 六价铬致小鼠 DNA 损伤及肝肾氧化应激的实验研究 [J]. 环境科学学报, 2006, 26(11): 1860-1864.
- [9] BAGCHI D, HASSOUN EA, BAGCHI M, et al. Oxidative stress induced by chronic administration of sodium dichromate [Cr(VI)] to rats [J]. Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol, 1995, 110(3): 281-287.
- [10] DANA DEVI K, ROZATI R, SALEHA BANU B, et al. *In vivo* genotoxic effect of potassium dichromate in mice leukocytes using comet assay [J]. Food Chem Toxicol, 2001, 39(8): 859-865.
- [11] THOMPSON CM, PROCTOR DM, HAWS LC, et al. Investigation of the mode of action underlying the tumorigenic response induced in B6C3F1 mice exposed orally to hexavalent chromium [J]. Toxicol Sci, 2011, 123(1): 58-70.
- [12] KUO HW, CHANG SF, WU KY, et al. Chromium(VI) induced oxidative damage to DNA: increase of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine concentrations (8-OHdG) among electroplating workers [J]. Occup Environ Med, 2003, 60(8): 590-594.
- [13] ZHITKOVICH A. Chromium in drinking water: sources, metabolism, and cancer risks [J]. Chem Res Toxicol, 2011, 24(10): 1617-1629.
- [14] STERN AH. A quantitative assessment of the carcinogenicity of hexavalent chromium by the oral route and its relevance to human exposure [J]. Environ Res, 2010, 110(8): 798-807.

(收稿日期: 2012-07-31)

(英文编审: 金克峙; 编辑: 徐新春; 校对: 郭薇薇)

【EHP 专栏】

子宫内烟草烟雾暴露与成年女性血浆血脂、ApoB 和 CRP 的关联

Lea A. Cupul-Uicab, Rolv Skjaerven, Kjell Haug, Gregory S. Travlos, Ralph E. Wilson, Merete Eggesbø, Jane A. Hoppin, Kristina W. Whitworth, Matthew P. Longnecker

摘要: [背景] 最近的研究结果表明, 孕妇妊娠期间吸烟可能在其后代儿童期代谢的变化中发挥作用。然而, 这种暴露是否增加成年期类似代谢改变的风险尚不确定。[目的] 评估子宫内烟草烟雾暴露与成年期血浆血脂、载脂蛋白 B (apoB) 和 C-反应蛋白 (CRP) 之间的关联。[方法] 研究基于挪威母子队列研究 (MoBa) 的子样本, 检测了 479 名孕妇的血脂、apoB 和 CRP。约在妊娠 17 周, 通过入组孕妇完成自评问卷, 获得有关子宫内烟草烟雾暴露、个人吸烟史及其他因素的有关信息。[结果] 校正年龄、体力活动、教育、个人吸烟和体质指数 (BMI) 后, 与无暴露的女性相比, 在子宫内暴露于烟草烟雾的女性三酰甘油水平较高 [升高 10.7%, 95% 可信区间 (CI): 3.9%~17.9%], 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL) 水平较低 (-1.9 mg/L, 95% CI: -4.3~0.5 mg/L)。烟草烟雾暴露的女性三酰甘油 ≥ 2000 mg/L [校正比值比 (aOR)=2.5, 95% CI: 1.3~5.1], 和 HDL < 500 mg/L (aOR=2.3, 95% CI: 1.1~5.0) 的可能性更大。低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇和 apoB 与暴露无关联。暴露女性的 CRP 升高, 然而经 BMI 校正后, 相关性完全消失。[结论] 在该人群中, 子宫内暴露于烟草烟雾与成年期 (暴露 1844 年后) 高三酰甘油及低 HDL 相关。

关键词: 临床化学; C-反应蛋白; 代谢综合征; 血脂; 产前暴露迟发效应; 吸烟; 女性

原文详见 *Environmental Health Perspectives*, 2012, 120(11): 1532-1537.

美国成年人环境镉和铅暴露与听力损失

Yoon-Hyeong Choi, Howard Hu, Bhramar Mukherjee, Josef Miller, Sung Kyun Park

摘要: [背景] 虽然镉和铅在动物模型中是听力损失的已知危险因素, 但在普通人群中仅有少量的镉和铅与听力相关性的流行病学研究。[目的] 研究当控制噪声和其他主要导致听力损失的危险因素后, 美国普通人群中血镉和铅暴露与听力损失的相关性。[方法] 分析来自 3 698 名 20~69 岁的美国成年人数据, 他们被随机分配入国家健康和营养检查调查 (NHANES) 听力检测组 (1999—2004)。计算听力阈值在频率为 0.5、1、2 和 4 kHz 时的纯音平均值 (PTA), 并定义听力损失为任一耳 PTA > 25 dB。[结果] 血镉和血铅的加权几何均数分别为 0.40 [95% 可信区间 (CI): 0.39~0.42] $\mu\text{g/L}$ 和 15.4 (95% CI: 14.9~16.0) $\mu\text{g/L}$ 。校正社会人口学、临床危险因素以及职业和非职业性噪声暴露后, 血镉和铅浓度位于最高五分位数的人与最低五分位数的人相比, PTA 分别增加 13.8% (95% CI: 4.6%~23.8%) 和 18.6% (95% CI: 7.4%~31.1%) ($P_{\text{趋势}} < 0.05$)。[结论] 在美国普通人群中低浓度镉和铅暴露可能是听力损失的重要危险因素。这一发现支持要努力减少环境镉和铅暴露。

关键词: 镉; 流行病学; 听力; 铅; NHANES

原文详见 *Environmental Health Perspectives*, 2012, 120(11): 1544-1550.