

氯化汞致大鼠肾损伤及原花青素的保护作用

杨海波, 徐兆发*, 刘巍, 魏衍刚, 徐斌, 邓宇

摘要: [目的] 观察氯化汞对大鼠肾脏的损伤作用及原花青素的保护作用。[方法] 30只Wistar大鼠按体重随机分成5组,第1~4组以大豆油灌胃,第5组以原花青素450mg/kg灌胃;2h后,第1组皮下注射生理盐水,第2~5组分别皮下注射2.2、4.4、8.8、8.8 $\mu\text{mol/kg}$ 氯化汞。第2天重复上述步骤后,收集24h尿液测定尿汞(Hg)和蛋白含量,以及碱性磷酸酶(ALP)、 β -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶(NAG)和乳酸脱氢酶(LDH)活力;腹主动脉采血测定血清尿素氮(BUN);切取肾皮质测定Hg含量和还原型谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)水平及超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活力。[结果] 与对照组比较,各染毒组的尿蛋白含量、尿LDH活力、肾皮质Hg含量、GSH、MDA含量及SOD、GSH-Px活力差异均具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);4.4、8.8 $\mu\text{mol/kg}$ 染毒组的尿汞含量、ALP、NAG活力、血清BUN含量的差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。原花青素干预组与8.8 $\mu\text{mol/kg}$ 染毒组比较,尿LDH、ALP、NAG活力降低,尿蛋白含量下降,肾皮质GSH、MDA含量下降,SOD、GSH-Px活力升高,血清BUN含量下降,差异均具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。[结论] 氯化汞可蓄积于大鼠肾脏并产生损伤,原花青素对大鼠氯化汞所致肾损伤具有一定程度的保护作用。

关键词: 氯化汞;原花青素;肾损伤;保护作用

The Renal Damage in Rat Caused by Mercuric Chloride and the Protective Effect of Procyanidin
YANG Hai-bo, XU Zhao-fa*, LIU Wei, WEI Yan-gang, XU Bin, DENG Yu (Department of Environmental Health, School of Public Health, China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China). *Address correspondence to XU Zhao-fa; E-mail: zfxu@mail.cmu.edu.cn

Abstract: [Objective] To observe the renal damage induced by mercuric chloride, and to investigate the protection effect of procyanidin on the renal damage induced by mercuric chloride. [Methods] Thirty Wistar rats were randomly divided into five groups by weight. Soya bean oil was given to the rats in first, second, third and fourth groups via gavage, and 450mg/kg procyanidin was given to the fifth group by gavage. After 2 hours, the first group was injected subcutaneously with normal saline, the second, third, fourth and the fifth groups were injected subcutaneously with different dose of mercuric chloride (2.2 $\mu\text{mol/kg}$, 4.4 $\mu\text{mol/kg}$, 8.8 $\mu\text{mol/kg}$, 8.8 $\mu\text{mol/kg}$ respectively). The treatment were done again on the second day. After 24 hours of the last injection finished, 24-hour urine were collected to determine the content of urinary Hg and the activities of LDH, NAG and ALP. The cortex of kidney was removed to determine the levels of Hg, GSH, MDA, and the activities of SOD and GSH-Px. Blood collected from abdominal aorta was used for determination of BUN in serum. [Results] In comparison with the control group, the differences of urinary protein content and Hg, GSH and MDA levels in renal cortex, LDH in urine, and SOD, GSH-Px activity in renal cortex in each HgCl_2 groups were statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Meanwhile, the differences of Hg content and ALP, NAG activities in urine and BUN in serum in 4.4, 8.8 $\mu\text{mol/kg}$ HgCl_2 groups were statistically significant ($P < 0.01$). In contrast, compared to 8.8 $\mu\text{mol/kg}$ HgCl_2 group, the contents of the urinary protein and BUN in serum decreased, the activities of NAG, LDH and ALP depressed in urine, the levels of GSH and MDA decreased and the activities of SOD and GSH-Px enhanced in kidney in the pretreatment group of procyanidins. The differences between them were statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). [Conclusion] Mercuric chloride can accumulate in kidney and cause damage. Procyanidin has a certain protective effect against mercuric chloride-induced renal damage in rat.

Key Words: mercuric chloride; procyanidin; renal damage; protective effect

随着含汞化合物在生产和生活中的广泛应用,汞(mercury, Hg)污染对人类健康的影响已成为不容忽视的重要公共

[作者简介] 杨海波(1984-),男,硕士生;研究方向:重金属毒理学;

E-mail: yanghaibo@cmu.edu.cn

[*通信作者] 徐兆发教授; E-mail: zfxu@mail.cmu.edu.cn

[作者单位] 中国医科大学公共卫生学院环境卫生学教研室,辽宁 沈阳

110001

卫生问题。它是一种损害多脏器的毒物,氯化汞(mercuric chloride, HgCl_2)导致的肾损伤被广泛用于学习动物急性肾损伤的模型中^[1]。EL-SHENAWY等发现口服大蒜和硒都对 HgCl_2 导致的肾损伤具有显著的保护作用^[2]。XU等用还原型谷胱甘肽(GSH)、维生素C(Vit C)和二巯丙磺钠(DMPS)预处理大鼠,发现它们对Hg致肾脏氧化损伤具有一定的拮抗作用^[3]。GHOSH等从木豆中提取的一种CI蛋白来保护由

HgCl₂造成的肾损伤^[4],并且取得了不错的效果。原花青素(procyanidin, Pc)广泛存在于我国大自然植物中,如葡萄、山楂、银杏等,具有多种生理和药理活性:如抗氧化和清除自由基作用、保护心血管、抗动脉粥样硬化、保护肝肾功能、抑制肿瘤细胞生长等^[5]。本实验拟观察 HgCl₂对大鼠的肾脏损伤作用,并探讨原花青素对 HgCl₂所致大鼠肾损伤的保护作用,以期为研究 HgCl₂中毒的作用机制和防治措施提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 仪器及试剂

F732 型测汞仪(上海华光仪器仪表厂); DL-5 型低温大容量离心机(上海医用分析仪器厂); 722 型分光光度计(上海精密科学仪器有限公司); 高速分散匀质机(上海标本模型厂); KS-150 型超声波细胞粉碎机(宁波科生仪器厂)。HgCl₂(分析纯,北京化工厂); Pc(长沙蓝威生物制品有限公司,产品批号: LW-20100306); 大豆油(营口益海嘉里食品有限公司); 其他试剂均为分析纯。Pc 以大豆油溶解,其他试剂均用蒸馏水配制。

1.2 分组及染毒

中国医科大学实验动物部提供 Wistar 大鼠 30 只,体重 170~190 g,雌雄各半。正式实验前适应性饲养 7 d,按体重随机分成 5 组,每组 6 只。第 1 组为对照组,第 2~4 组为染毒组,第 5 组为 Pc 干预组。第 1~4 组给予大豆油灌胃,第 5 组按大鼠体重给予 450 mg/kg 的 Pc 灌胃。2 h 后,第 1 组皮下注射生理盐水,第 2~5 组分别皮下注射 2.2、4.4、8.8、8.8 μmol/kg HgCl₂,灌胃及注射容量均为 5 mL/kg。第 2 天重复上述染毒步骤。原花青素剂量的确定依据本课题组的前期实验设计^[6]。

1.3 样品采集及处理

于第 2 天染毒后将大鼠放入代谢笼,收集 24 h 尿液,测定尿中 Hg 和蛋白含量及乳酸脱氢酶(LDH)、碱性磷酸酶(ALP)和 β-N-乙酰氨基葡萄糖苷酶(NAG)活力;将大鼠用乙醚麻醉,腹主动脉取血,测定血清尿素氮(BUN)含量;取出肾脏,去除包膜称重,按组织块重量与生理盐水体积比(1:9),冰水中制备成 10% 的组织匀浆,3 000 r/min 离心 15 min(离心半径 $r=150$ mm),取上清液测定肾皮质中 Hg、丙二醛(MDA)和还原型谷胱甘肽(GSH)的含量,及超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活力。

1.4 测定方法

尿中 Hg 和肾皮质 Hg 测定用冷原子吸收法测定^[7],尿蛋白含量测定用考马斯亮蓝 G-250 改进法^[8],尿 LDH 活力测定用 2,4-二硝基苯肼比色法^[9],GSH 含量测定应用二硫代双硝基苯甲酸(DTNB)直接法^[10],MDA 含量测定用硫代巴比妥酸(TBA)比色法^[11],组织蛋白含量测定用 Lowry 法^[12],BUN、NAG、ALP、SOD 和 GSH-Px 指标的测定采用南京建成生物工程有限公司试剂盒并严格按照说明书操作。

1.5 数据处理

用 SPSS 11.5 软件进行数据处理,实验所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,组间比较用 q 检验(Student-Newman-

Keuls, SNK)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 大鼠尿和肾皮质中 Hg 含量变化

由表 1 可见,与对照组比较,各染毒组的肾皮质中 Hg 含量差异均有统计学意义($P < 0.01$);与对照组比较,4.4、8.8 μmol/kg HgCl₂ 组的尿 Hg 含量差异有统计学意义($P < 0.01$);Pc 干预组与 8.8 μmol/kg HgCl₂ 组比较,尿和肾皮质 Hg 含量差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠尿和肾皮质中 Hg 含量($n=6, \bar{x} \pm s$)

Table 1 The contents of Hg in cortex renis and urine

分组(Groups)	肾皮质(Cortex renis, μg/g)	尿(Urine, μg/mol)
对照组(Control)	1.51 ± 0.26	0.04 ± 0.02
2.2 μmol/kg HgCl ₂	44.33 ± 4.06**	0.11 ± 0.02
4.4 μmol/kg HgCl ₂	63.51 ± 9.01**	0.62 ± 0.21**
8.8 μmol/kg HgCl ₂	70.89 ± 8.85**	0.82 ± 0.13**
Pc 干预组	68.57 ± 5.29	0.79 ± 0.08

[注]**: 与对照组比较(Compared with the control group), $P < 0.01$ 。

2.2 大鼠尿 LDH、ALP 和 NAG 活力变化

由表 2 可见,与对照组比较,各染毒组的尿中 LDH 活力差异均有统计学意义($P < 0.01$);与对照组比较,4.4、8.8 μmol/kg HgCl₂ 组的尿中 ALP 和 NAG 活力差异有统计学意义($P < 0.01$);Pc 干预组与 8.8 μmol/kg HgCl₂ 组比较,LDH、ALP 和 NAG 活力差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。

表 2 各组大鼠尿 LDH、ALP 和 NAG 活力的变化($n=6, \bar{x} \pm s$)

Table 2 The activities of LDH, ALP and NAG in urine

分组(Groups)	NAG(U/g Cr)	LDH(U/g Cr)	ALP(U/g Cr)
对照组(Control)	35.22 ± 12.60	0.62 ± 0.20	26.22 ± 5.39
2.2 μmol/kg HgCl ₂	74.55 ± 23.32	75.93 ± 17.03**	53.89 ± 31.99
4.4 μmol/kg HgCl ₂	148.51 ± 62.22**	106.45 ± 26.21**	67.31 ± 27.11**
8.8 μmol/kg HgCl ₂	211.58 ± 76.75**	135.76 ± 22.10**	187.25 ± 35.45**
Pc 干预组	125.49 ± 11.68▲▲	101.99 ± 12.28▲▲	71.14 ± 21.80▲▲

[注]**: 与对照组比较(Compared with the control group), $P < 0.01$;

▲▲: 与 8.8 μmol/kg HgCl₂ 组比较(Compared with 8.8 μmol/kg HgCl₂ group), $P < 0.01$ 。

2.3 大鼠血清 BUN 和尿蛋白含量变化

由表 3 可见,与对照组比较,各染毒组尿蛋白含量差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与对照组比较,4.4、8.8 μmol/kg HgCl₂ 组的血清 BUN 含量差异有统计学意义($P < 0.01$);Pc 干预组与 8.8 μmol/kg HgCl₂ 组比较,血清 BUN 和尿蛋白的含量差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.4 大鼠肾皮质 GSH、MDA 含量及 GSH-Px、SOD 活力变化

由表 4 可见,各染毒组与对照组比较,肾皮质 GSH、MDA 含量及 GSH-Px、SOD 活力差异均有统计学意义($P < 0.01$);Pc 干预组与 8.8 μmol/kg HgCl₂ 组比较,肾皮质 GSH、MDA 含量及 GSH-Px、SOD 活力差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 3 各组大鼠血清 BUN 和尿蛋白的含量变化 (n=6, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 The levels of BUN in serum and protein in urine

分组 (Groups)	蛋白 [Protein (g/g Cr)]	BUN (mmol/L)
对照组 (Control)	0.33 ± 0.18	6.79 ± 0.28
2.2 μmol/kg HgCl ₂	1.80 ± 0.87*	9.77 ± 2.74
4.4 μmol/kg HgCl ₂	2.34 ± 0.57**	24.40 ± 5.87**
8.8 μmol/kg HgCl ₂	7.47 ± 1.36**	32.55 ± 5.88**
Pc 干预组	4.54 ± 0.78▲▲	18.45 ± 11.63▲▲

[注]*: 与对照组比较 (Compared with the control group), $P < 0.05$,
**: $P < 0.01$; ▲▲: 与 8.8 μmol/kg HgCl₂ 组比较 (Compared with 8.8 μmol/kg HgCl₂ group), $P < 0.01$ 。

表 4 各组大鼠肾皮质 GSH、MDA 含量及 GSH-Px、SOD 活力变化 (n=6, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 The changes of GSH, MDA, GSH-Px, and SOD in the cortex of kidney

分组 (Groups)	GSH (μmol/g pro)	MDA (μmol/g pro)	GSH-Px (U/mg pro)	SOD (U/mg pro)
对照组 (Control)	33.55 ± 6.14	0.75 ± 0.07	123.01 ± 18.01	45.41 ± 7.73
2.2 μmol/kg HgCl ₂	49.15 ± 5.29**	1.02 ± 0.14**	89.98 ± 4.52**	31.64 ± 3.60**
4.4 μmol/kg HgCl ₂	51.83 ± 3.42**	1.11 ± 0.11**	76.48 ± 12.37**	31.35 ± 6.54**
8.8 μmol/kg HgCl ₂	57.90 ± 4.12**	1.23 ± 0.18**	66.51 ± 10.75**	29.41 ± 8.14**
Pc 干预组	45.58 ± 9.89▲▲	0.95 ± 0.12▲▲	83.85 ± 18.48▲	43.07 ± 10.97▲▲

[注]**: 与对照组比较 (Compared with the control group), $P < 0.01$;
▲: 与 8.8 μmol/kg HgCl₂ 组比较 (Compared with 8.8 μmol/kg HgCl₂ group), $P < 0.05$; ▲▲: $P < 0.01$ 。

3 讨论

Hg 进入大鼠体内达到平衡时以肾脏含量为最高, 约为体内总负荷的 70%~85%^[13]。本实验染毒组肾皮质 Hg 浓度明显高于对照组, 大约为 46.95 倍, 也提示肾脏为蓄积 Hg 的重要脏器。这主要和肾脏富含金属硫蛋白 (metallothionine, MT) 有关。Pc 干预组与 8.8 μmol/kg HgCl₂ 组比较, Hg 含量无明显差异, 提示 Pc 在急性 Hg 中毒时对尿 Hg、肾皮质 Hg 含量及分布的影响意义并不大。

在 8.8 μmol/kg HgCl₂ 组中血清 BUN 含量可以是对照组的 4.79 倍左右, 提示 HgCl₂ 造成了肾小球功能的改变。由于在一天中肌酐从尿中的排泄相对稳定且个体差异不大^[14], 所以我们用尿蛋白与尿肌酐的比值反映尿蛋白的排泄情况。实验结果显示, 随着染毒组剂量的增加, 大鼠尿中蛋白排出量越来越大。LDH、ALP 和 NAG 均是细胞内酶, 正常情况下不会出现于尿中。与对照组比较, 染毒组尿 LDH、ALP、NAG 活力与血清 BUN 和尿蛋白含量显著增加, 提示 HgCl₂ 染毒可引起大鼠肾脏尤其是肾近曲小管损伤, 细胞破裂, 释放出大量 LDH、NAG 和 ALP 等细胞内酶, 肾小管重吸收受损, 尿蛋白亦增多, 导致肾脏的功能减退。

GSH 是细胞内重要的水溶性抗氧化物质。染毒后 GSH 升高, 推测可能是由于短时间内大剂量接触 HgCl₂ 所致, 为机体内的一种代偿性升高, 以此维持机体的抗氧化系统平衡。GSH-Px 是机体存在的一种含硒清除自由基和抑制自由基反应的酶系统, HgCl₂ 引起的 GSH-Px 活力降低可能是因其巯基与 Hg 结合, 形成稳定的硫醇盐而丧失氧化还原功能。MDA 是体内氧自由基攻击生物膜脂质过氧化的代谢产物, 染毒后其含量升高说明 Hg 导致了脂质过氧化反应。SOD 在保护机体免受自由基损伤中起了重要作用。Hg 可以与该酶直接相互作用, 从而降低

了该酶的活力。其中的原因可能与 Hg 的组织特异性, 即 Hg²⁺ 在体内主要蓄积在肾脏相关^[15]。

HgCl₂ 导致的肾脏损伤机制可能是: Hg 在体内代谢过程中产生自由基, 自由基作为一种强氧化剂对肾小球及肾小管上皮细胞产生毒性, 造成肾小球滤过膜电荷屏障缺损和对大分子滤过控制的缺损, 进而引起胞浆酶尤其是 LDH、ALP 和 NAG 的外漏, 导致染毒组比对照组酶的活力升高。于此同时, 损害 GSH-Px 及 SOD 的活力导致肾脏的氧化损伤, 并且使 GSH 含量代偿性升高, 造成肾脏的氧化损伤, 引起细胞损伤。而肾小球的损伤促使了炎症的发展, 炎症又产生更多的自由基, 从而形成损伤的恶性循环^[16]。

Pc 含有多个酚羟基, 在体内被氧化后释放出 H⁺, 竞争性地与自由基结合, 保护脂质免于氧化, 阻断自由基链式反应, 从而使 MDA 含量明显减少。同时通过有效清除多种活性氧自由基, 淬灭单线态氧, 恢复并增强 SOD 活力, 通过抑制过量过氧化氢 (H₂O₂) 的产生, 使 GSH 抗氧化的负担减轻, 含量下降, 恢复并增强了 GSH-Px 的活力, 维持机体的抗氧化水平, 从而对 HgCl₂ 所导致的肾毒性起到保护作用, 表现在血清 BUN 和尿蛋白含量降低, 尿 LDH、ALP、NAG 活力升高。这与 BAGCHI 等描述的原花青素可以保护氧化应激和自由基介导的组织损伤相一致^[17]。此外, 原花青素增强肾脏抗氧化能力的效用还可能与稳定细胞膜有关^[18]。

综上所述, 氯化汞可致大鼠肾脏的损伤, 其中氧化损伤是重要的机制之一。原花青素对氯化汞所致肾损伤具有一定程度的保护作用, 此作用可能与原花青素的抗氧化作用有关。

参考文献:

[1] CANO-EUROPA E, ORTIZ-BUTRÓN R, GALLARDO-CASAS C A, et al. Phycobiliproteins from *Pseudanabaena tenuis* rich in c-phycoerythrin protect against HgCl₂-caused oxidative stress and cellular damage in the kidney[J]. J Appl Phycol, 2010, 22: 495-501.

[2] EL-SHENAWY S M, HASSAN N S. Comparative evaluation of the protective effect of selenium and garlic against liver and kidney damage induced by mercury chloride in the rats[J]. Pharmacol Rep, 2008, 60 (2): 199-208.

[3] XU Z F, YANG J H, YU J M, et al. Effects of BSO, GSH, Vit-C and DMPS on the nephrotoxicity of mercury[J]. Toxicol Ind Health, 2007, 23(7): 403-410.

[4] GHOSH A, SIL P C B. A protein from *Cajanus indicus* spreng Protects liver and kidney against mercuric chloride-induced oxidative stress[J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(9): 1651-1658.

[5] 凌智群, 张晓辉, 谢笔钧, 等. 原花青素的药理学研究进展[J]. 中国药理学通报, 2002, 18(1): 9-12.

[6] 冯雪英, 徐兆发, 王飞, 等. 原花青素和褪黑素对镉致大鼠急性肝氧化损伤影响的实验研究[J]. 中国职业医学, 2008, 35(6): 480-484.

[7] 赵达维, 高京敏, 李庭俊, 等. 冷原子吸收光谱法测定尿汞规范研究——酸性氯化亚锡还原法[J]. 工业卫生与职业病, 1990, 16 (4): 237-239.

[8] BRADFORD M M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye-

binding[J]. Anal Biochem, 1976, 72: 248-254.

- [9] HARAUCHI T, YOSHIZAKI T. A method for determining urinary enzyme activities as nephrotoxic indicators in rats[J]. Jpn J Pharmacol, 1990, 54(2): 205-215.

- [10] 张平, 孟宪钧. 分光光度法测定大鼠不同组织还原型谷胱甘肽含量[J]. 中华实用外科杂志, 1989, 6(3): 141-142.

- [11] 万伯健. 大鼠肾脏皮质匀浆中丙二醛含量测定[M]// 万伯健. 卫生毒理学. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1992: 216-217.

- [12] LOWRY O H, ROSEBROUGHT N J, FAN A L. Protein measurement with the Folin phenol reagent[J]. Biol Chem, 1951, 38(3): 265-267.

- [13] 胡蓉芳, 朱士雅, 顾素斐. 氯化汞慢性染毒对大鼠肾脏的影响[J]. 劳动医学, 1991, 8(2): 16-17.

- [14] 刘德贝, 曹艳林, 吴建华, 等. 随机尿蛋白与尿肌酐比值测定临床

分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(4): 293-294.

- [15] 郑双来, 周建华. 无机汞(氯化汞)肾脏毒性机制研究进展[J]. 国外医学卫生学分册, 2005, 32(3): 175-179.

- [16] RAATS C J, BAKKER M A, Van den BORN J, et al. Hydroxyl radicals depolymerize glomerular heparan sulfate in vitro and in experimental nephritic syndrome[J]. Biol Chem, 1997, 272(42): 26734-26741.

- [17] BAGCHI D, BAGCHI M, STOHS S J, et al. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention[J]. Toxicology, 2000, 148(2-3): 187-197.

- [18] 刘艳妮, 沈新南, 黄玥, 等. 葡萄籽原花青素对糖尿病鼠抗氧化能力影响[J]. 中国公共卫生, 2006, 22(8): 992-993.

(收稿日期: 2010-07-12)

(英文编审: 黄建权; 编辑: 郭薇薇; 校对: 徐新春)

(上接第 104 页)

氟指标和居民健康状况, 及时发现和解决改水工作中存在的问题, 真正把国家的改水降氟工作落到实处, 使病区群众早日摆脱病痛的困扰。

参考文献:

- [1] MARTINS C C, PAIVA S M, LIMA-ARSATI Y B, et al. Prospective study of the association between fluoride intake and dental fluorosis in permanent teeth[J]. Caries Res, 2008, 42(2): 125-133.

- [2] ZHANG B, HONG M, ZHANG B, et al. Fluorine distribution in aquatic environment and its health effect in the Western Region of the Songnen Plain, Northeast China[J]. Environ Monit Assess, 2007, 133(1-3): 379-386.

- [3] 中国地方病防治研究中心. 地方性氟中毒防治手册[G]. 北京: 中华人民共和国卫生部地方病防治司, 1991: 67-93.

- [4] 中华人民共和国卫生部, 中国国家标准化管理委员会. GB/T 5750.2—2006 生活饮用水标准检验方法 水样的采集与保存[S]. 北京: 中国标准出版社, 2007.

- [5] 中华人民共和国卫生部. WS/T 106—1999 地方性氟中毒病区饮水中氟化物的测定方法[S]. 北京: 中国标准出版社, 1999.

- [6] 中华人民共和国卫生部. GB 5749—2006 生活饮用水水质卫生标准[S]. 北京: 中国标准出版社, 2007.

- [7] 中华人民共和国卫生部. WS/T 256—2005 人群尿氟正常值[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.

- [8] 中华人民共和国卫生部. WS/T 208—2001 氟斑牙临床诊断标准[S]. 北京: 中国标准出版社, 2002.

- [9] 中国地方病防治研究中心. 地方性氟中毒防治手册[G]. 北京: 中华人民共和国卫生部地方病防治司, 1991: 8-11.

- [10] 王建华. 实用医学科研方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 245.

- [11] 于光前, 万桂敏, 石玉霞, 等. 地方性氟中毒病区与非病区群体尿氟含量分析[J]. 中国地方病学杂志, 2003, 22(Z1): 412-414.

- [12] 于光前, 赵新华, 付可为, 等. 全国饮水型地氟病重点监测水氟尿氟结果分析[C]//第五届全国地氟病地砷病学术会议论文集. 哈尔滨: 中国地方病学杂志编辑部, 1996: 240-243.

- [13] 刘原, 林少彬, 王倩, 等. 适宜安全水氟浓度及总摄氟量的研究[J]. 卫生研究, 1995, 24(6): 335-339.

(收稿日期: 2010-01-28)

(英文编审: 黄建权; 编辑: 郭薇薇; 校对: 徐新春)

【告知栏】

欢迎订阅 2011 年《环境与职业医学》杂志

《环境与职业医学》杂志 (ISSN 1006-3617, CN 31-1879/R, CODEN HYZYAZ) 为中华预防医学会系列杂志优秀期刊, 系由上海市疾病预防控制中心、中华预防医学会主办的学术期刊。本刊已连续多次被评为中国预防医学、卫生学类中文核心期刊, 中国生物医学核心期刊, 中国科技论文源期刊和中国科技核心期刊; 并被美国化学文摘 (CA)、美国乌利希国际期刊指南 (UIPD)、英国国际农业与生物科学研究中心 (CABI)、波兰哥白尼索引 (IC)、美国剑桥科学文摘 (自然科学) [CSA (NS)] 等著名国际数据库所收录。

本刊内容主要介绍国内外劳动卫生与职业病防治工作、环境危害因素和治理研究等方面的科研成果和实践经验以及有关职业、环境卫生学研究的学术动态。可供广大劳动安全卫生与职业病防治、环境保护、卫生监督及疾病控制相关单位和医学院校教学科研等专业人员参考。

本刊自 2010 年起由双月刊改为月刊, 大 16 开, 64 页, 每月 25 日出版, 每本订价 10 元, 全年定价 120.00 元 (含包装及平寄邮资; 需挂号, 费用另计)。由邮局及自办结合发行, 邮发代号: 4-568。本刊也接受广告刊载业务。

联系人: 忻霞萍; 电话: (021) 61957507; 传真: (021) 52379538; E-mail: zazhi2@scdc.sh.cn