

28 d 苯染毒小鼠血清生物标志物的研究

张志敏, 李培茂, 林大枫, 张文, 杨祥丽, 林晓虹, 王佃鹏

深圳市职业病防治院检验科, 广东 深圳 518020

摘要:目的 观察 28 d 苯染毒小鼠血清蛋白的表达变化, 寻找其敏感生物标志物。方法 选择 4 ~ 5 周龄雄性无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级昆明小鼠 40 只, 将其随机分为苯中毒组和对照组, 苯中毒组 30 只, 给予苯皮下注射, 1 次/d, 剂量为每千克体质量 150 mg(即 150 mg/kg), 每周 5 d, 连续 4 周。对照组 10 只, 按同样方法给予玉米油。染毒期间记录小鼠皮毛外形、精神、饮食状况和体质量变化。实验结束时采集血液, 进行血常规检测、血清生化肝功能指标检测、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶($\alpha 1$ -AT)、载脂蛋白 A1(APOA1)及补体 C3 的检测; 收集小鼠肝脏组织并称重, 计算肝脏脏器系数, 采用 HE 染色进行病理分析。结果 与对照组比较, 苯中毒组实验期间小鼠皮毛外形、精神、饮食状况未见明显异常, 染毒 4 周后, 苯中毒组小鼠体质量低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 苯中毒组血红蛋白以及白细胞计数、红细胞计数和血小板计数均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 苯中毒组的总蛋白、白蛋白、球蛋白、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 肝脏组织病理学检查显示, 两组小鼠均有不同程度的肝细胞糖原蓄积; 苯中毒组 APOA1 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 皮下注射是建立苯染毒小鼠模型的简单可行的方法。在苯中毒小鼠模型中, APOA1 蛋白表达上调, 可能是潜在的苯中毒敏感生物标志物。关键词: 苯中毒; 小鼠; APOA1; 敏感生物标志物; 肝脏

中图分类号: R135 文献标志码: A 文章编号: 1007-1326(2021)03-0300-05

引用: 张志敏, 李培茂, 林大枫, 等. 28 d 苯染毒小鼠血清生物标志物的研究[J]. 职业卫生与应急救援, 2021, 39(3): 300-304.

Identification of serum biomarkers change in benzene-exposed mice for 28 days

ZHANG Zhimin, LI Peimao, LIN Dafeng, ZHANG Wen, YANG Xiangli, LIN Xiaohong, WANG Dianpeng (Shenzhen Hospital for Occupational Disease Prevention and Treatment, Shenzhen, Guangdong 518020, China)

Abstract: **Objective** To explore the changes of serum protein expression and its sensitive biomarkers in benzene-exposed mice for 28 days. **Methods** Totally 40 male SPF-grade Kunming mice aged 4 to 5 weeks were randomly divided into benzene poisoning group ($n = 30$) and control group ($n = 10$). Mice in benzene poisoning group were given benzene (150 mg/kg) by subcutaneous injection once a day, 5 days a week, for 4 weeks. Mice in control group were given corn oil with the same way. During the exposure period, the appearance, mentality, diet and weight changes of mice were recorded. At the end of the experiment, blood was collected for routine blood test and examination of serum biochemical liver function indicators, $\alpha 1$ -antitrypsin ($\alpha 1$ -AT), apolipoprotein A1 (APOA1) and complement C3 (C3). Mouse liver organ was taken and weight. The coefficient of liver organs was calculated, and HE staining was done for pathological examination. **Results** Compared with the control group, the mice in the benzene poisoning group showed no obvious abnormalities in their fur appearance, mentality, and diet during the experiment period. But 4 weeks after exposure, the weight of the mice in the benzene poisoning group was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The blood test results showed that the white blood cell count, red blood cell count, hemoglobin amount and platelet count of mice in the benzene poisoning group were significantly lower than those of mice in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in total protein, albumin, globulin,

基金项目: 国家自然科学基金(81703200); 深圳市科技计划项目(JCYJ20190808174815278); 深圳市卫生计生系统科研项目(SZFZ2017021)

作者简介: 张志敏(1985—), 男, 硕士, 主管技师

通信作者: 王佃鹏, 副主任技师, E-mail: 410634822@qq.com

total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and alkaline phosphatase between mice in benzene poisoning group and in control group ($P > 0.05$). Liver histopathological examination showed that mice in both two groups had somewhat hepatocyte glycogen accumulation. The levels of APOA1 of mice in the benzene poisoning group were higher than those of mice in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Subcutaneous injection is simple and feasible method to induce benzene-poisoning model in mice. In benzene poisoning mice, APOA1 protein expression was up-regulated, and APOA1 may be a potential sensitive biomarker of benzene poisoning.

Keywords: benzene poisoning; mouse; APOA1; sensitive biomarker; liver

苯(benzene)是石油产品经过裂解所得的一种芳香烃化合物,是工业生产中重要的化工原料和工业溶剂^[1]。同时苯也是工业中最常见的化学污染物之一^[2]。国际癌症研究机构(IARC)将苯归类为 1 类致癌物^[3]。虽然国内外有关专家对苯中毒进行了多方面的研究和探讨,然而其致病机制仍未完全阐明,对其导致的疾病缺乏敏感特异的效应指标。我们前期通过提取苯中毒患者的血清蛋白,利用双向荧光差异凝胶电泳技术(two-dimensional difference gel electrophoresis, 2D-DIGE),得到苯中毒和对照组的总蛋白表达图谱,筛选出差异常蛋白点;运用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS)对差异蛋白质点进行鉴定,研究结果提示 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶($\alpha 1$ -antitrypsin, $\alpha 1$ -AT)、载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, APOA1)、补体 C3 (complement C3)与苯中毒密切相关^[4]。因此,本研究拟根据前期的实验结果,通过苯染毒小鼠,了解苯中毒后小鼠血清 $\alpha 1$ -AT、APOA1、补体 C3 的变化情况,以助于寻找和确定苯中毒早期的血清生物标志物,为探索苯中毒可能机制提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级健康雄性昆明小鼠 40 只,4~5 周龄,体质量 18~22 g,购自广东省医学实验动物中心,实验动物质量合格证号:NO.44007200056690,使用许可证号:SYXK(粤)2015-0068。40 只小鼠饲养于无特定病原体级动物房,室温维持在 23~25℃,室内相对湿度 45%~65%,维持 12 h 交替的光、暗循环,小鼠可随意获得标准饮食和水。

1.1.2 主要试剂与仪器

色谱级纯苯(Scharlab Chemie SA 公司),试剂级玉米油(阿拉丁公司),质量分数 4%多聚甲醛溶液

(南京建成生物工程所),石蜡(广州大川特种蜡有限公司),苏木精(阿拉丁公司),曙红(天新精细化工开发中心), $\alpha 1$ -AT、APOA1、补体 C3 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(Abcam 公司),XE-5000 全自动血液分析仪原装进口配套试剂(SYSMEX 公司),AU5800 全自动生化分析仪原装进口配套试剂(BECKMAN COULTER 公司),全自动酶标仪(伯乐 iMark 酶标仪,美国公司),全自动血液分析仪(XE-5000,日本 SYSMEX 公司),全自动生化分析仪(AU5800, BECKMAN COULTER 公司),全自动脱水机(ASP300S, LEICA 公司),生物组织包埋机(EG1150, LEICA 公司),转轮切片机(RM2235, LEICA 公司),摊片机(HI1210, LEICA 公司),自动染色机(AUTOSTAINER-XL, LEICA 公司),生物显微镜(BX43, OLYMPUS 公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组和处理

(1) 动物分组:适应环境 1 周后,将小鼠随机分成两组,通过染色法对小鼠进行标记编号(1~40 号)。由于皮下注射方式具有染毒直接、容易控制暴露剂量的优点,且不需要昂贵的实验设备,因此本研究选用该方式对小鼠进行染毒。玉米油常用作对照组暴露剂出现在有机溶剂染毒研究中,尚无研究表明连续皮下注射后实验动物出现相关副作用,故本次对对照组选用玉米油进行注射。

(2) 苯染毒小鼠:第一组(30 只,1~30 号)通过背部皮下注射暴露于苯,剂量为每千克体质量 150 mg(即 150 mg/kg),为苯中毒组;第二组(10 只,31~40 号)通过背部皮下注射暴露于玉米油溶液,并指定为溶剂对照组。每天 1 次,每周 5 d,持续 4 周(两组同样操作)。每周测量小鼠体质量,并进行记录。观察、记录苯染毒后小鼠的皮毛外形、精神及饮食状况的变化。实验方案经深圳市职业病防治院伦理委员会审批,所有动物程序根据用于动物实验的当地授权机构的批准方案进行。

(3) 标本采集:在苯染毒 4 周结束时,通过切除小鼠眼球收集血液样品。分别用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝剂预处理 EP 管和无抗凝剂 EP 管采集 2 管新鲜血液。收集血液标本后,通过颈椎脱臼处死小鼠以进行大体解剖,留取肝组织待测。

1.2.2 血常规检测

采集血液后 0.5 h 内使用 XE-5000 全自动血液分析仪器进行检验,主要检测项目包括:血红蛋白(hemoglobin, Hb)、红细胞(red blood cell, RBC)、白细胞(white blood cell, WBC)、血小板(blood platelet, PLT)。

1.2.3 血清生化指标测定

采集血液后,以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 10 cm,常规分离血清。分离血清后 1 h 内使用 AU5800 全自动生化分析仪器进行检验,主要检测项目包括:总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)。

1.2.4 肝脏系数和肝脏病理学检查

用冰生理盐水洗去肝脏表面残血,滤纸吸干水分,肉眼观察肝脏的大体情况,称取质量,计算肝脏质量(湿重)和体质量之间的比率作为肝脏系数。肝脏系数(%)=[肝脏质量(g)/小鼠体质量(g)]×100%。将称重完的各小鼠肝脏固定于质量分数 4%多聚甲醛溶液中,脱水透明,浸蜡,石蜡包埋,切片,HE 染色,最后用显微镜观察肝脏组织结构及细胞形态。

1.2.5 苯中毒血清蛋白检测

无抗凝剂全血样本经离心机以 3 000 r/min 离心 10 min(离心半径为 10 cm)后,收集血清,血清储存在-80 ℃超低温冰箱备用。使用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immune sorbent assay, ELISA)法进行检测,主要检测项目包括:α1-AT、APOA1、补体 C3。

1.2.6 统计学分析

应用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计学分析。对计量资料进行正态性检验,正态分布或近似正态分布者用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠一般情况

购买的小鼠体质量为 18 ~ 22 g,经过 1 周的适应性生长,至染毒开始前,体质量为 33 ~ 38 g,两组小鼠体质量差异无统计学意义(*P* > 0.05)。在实验期间,苯中毒组与对照组小鼠未表现出明显异常,小鼠饮食、睡眠和活动基本正常,苯中毒组有 2 例小鼠分别在第 3 天和第 6 天皮下注射过程中死亡。染毒 4 周后,苯中毒组小鼠体质量低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 小鼠全血细胞计数

染毒 4 周结束后,各组小鼠全血细胞检测结果见表 2。苯中毒组小鼠的白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白质量浓度和血小板计数相比对照组均明显降低,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。

2.3 小鼠生化指标检测

染毒 4 周后,苯中毒组小鼠的总蛋白、白蛋白、球蛋白、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶与对照组比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 3。

表 1 苯中毒组与对照组染毒不同阶段体质量 ($\bar{x} \pm s, g$)

组别	例数	染毒前体质量	染毒 1 周后体质量	染毒 2 周后体质量	染毒 3 周后体质量	染毒 4 周后体质量
苯中毒组	28	35.56 ± 1.58	40.56 ± 2.43	42.69 ± 2.44	44.38 ± 2.66	45.50 ± 2.62
对照组	10	35.99 ± 1.26	40.71 ± 1.67	44.12 ± 2.02	45.94 ± 2.31	47.69 ± 2.37
<i>t</i> 值		- 0.78	- 0.17	- 1.66	- 1.64	- 2.32
<i>P</i> 值		0.44	0.86	0.11	0.11	0.03

表 2 苯中毒组与对照组染毒 4 周后全血细胞检测结果

组别	例数	白细胞计数/(×10 ⁹ /L)	红细胞计数/(×10 ¹² /L)	血红蛋白/(g/L)	血小板计数/(×10 ⁹ /L)
苯中毒组	28	4.31 ± 1.30	9.82 ± 0.61	149.50 ± 6.66	625.00 ± 164.05
对照组	10	5.61 ± 1.28	11.17 ± 0.73	164.60 ± 7.57	825.00 ± 82.78
<i>t</i> 值		- 2.70	- 5.75	- 5.94	- 3.67
<i>P</i> 值		0.01	< 0.01	< 0.01	0.01

表 3 苯中毒组与对照组染毒 4 周后生化指标结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	总蛋白/(g/L)	白蛋白/(g/L)	球蛋白/(g/L)	总胆红素/(μ mol/L)	直接胆红素/(μ mol/L)
苯中毒组	28	58.57 \pm 5.91	18.57 \pm 3.56	40.00 \pm 4.71	2.93 \pm 0.86	1.11 \pm 0.31
对照组	10	57.00 \pm 8.23	16.00 \pm 5.16	41.00 \pm 7.38	2.90 \pm 0.99	1.20 \pm 0.42
<i>t</i> 值		0.65	1.74	- 0.49	0.09	- 0.73
<i>P</i> 值		0.52	0.09	0.63	0.93	0.47

组别	例数	间接胆红素/(μ mol/L)	谷丙转氨酶/(U/L)	谷草转氨酶/(U/L)	碱性磷酸酶/(U/L)
苯中毒组	28	1.82 \pm 0.72	40.00 \pm 15.63	76.79 \pm 31.51	102.86 \pm 27.74
对照组	10	1.80 \pm 0.79	50.00 \pm 12.47	76.00 \pm 25.47	111.00 \pm 17.29
<i>t</i> 值		0.08	- 1.82	0.07	- 0.92
<i>P</i> 值		0.94	0.08	0.94	0.39

2.4 肝脏系数和肝脏病理学检查

苯染毒 4 周后,取小鼠肝脏称重,计算脏器系数。苯中毒组肝脏系数为(4.64 \pm 0.36)%,小于对照组的(4.93 \pm 0.64)%,但差异无统计学意义($t = -1.38, P > 0.05$)。肉眼观察两组小鼠肝脏均未见明显异常,无水肿、充血、萎缩、溃疡等改变。肝脏组织病理学检查显示,28 例苯中毒小鼠肝脏有 21 例出现不同程度肝细胞糖原蓄积,其中 1 例伴随轻度肝细胞脂肪变性,其余 7 例未见异常变化。10 例对照组小鼠肝脏组织病理学检查均有不同程度肝细胞糖原蓄积,其中 1 例可见点灶性肝细胞坏死。

2.5 小鼠血清蛋白检测

染毒 4 周后,小鼠血清蛋白结果见表 4。与对照组相比,苯中毒组小鼠的 APOA1 升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。苯中毒组小鼠的 $\alpha 1$ -AT 与补体 C3 结果均高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 苯中毒组与对照组染毒 4 周后血清蛋白结果 ($\bar{x} \pm s, g/L$)

组别	例数	APOA1	$\alpha 1$ -AT	补体 C3
苯中毒组	28	21.55 \pm 4.38	7.31 \pm 0.83	1.28 \pm 0.17
对照组	10	16.63 \pm 3.20	7.28 \pm 0.49	1.19 \pm 0.16
<i>t</i> 值		3.24	0.11	1.52
<i>P</i> 值		< 0.01	0.92	0.14

3 讨论

苯是易挥发的液体,长期或高浓度吸入苯会损害血液系统,造成白细胞、红细胞、血小板等数量减少,甚至引起再生障碍性贫血、白血病等^[5]。然而苯中毒机制至今仍未完全清楚,缺乏人体中毒的早期生物学监测指标。同时由于受到疾病模型的制约,许多科研工作未能深入开展,本研究针对这种现状,建立了皮下注射性苯中毒动物模型,为进一步研究打下了基础。

苯染毒实验动物模型大多使用小鼠,通常采用灌胃、吸入和皮下注射等方式进行染毒。由于皮下注射方式染毒直接,容易控制暴露剂量,并且不需要昂贵的实验设备,因此本研究选用该方式。选择 150 mg/kg 的苯暴露剂量有两个原因。第一,以 mg/m³ 为单位,正常的职业暴露从 1 到数百不等,后者导致工人外周血中白细胞、红细胞和血小板数量减少,而 150 mg/kg 的苯暴露属于高浓度暴露;第二,有研究表明,在暴露于 150 mg/kg 剂量的 C3H/He 小鼠中观察到显著的血液毒性^[6]。长期接触低剂量苯会导致慢性苯中毒,包括造血功能紊乱。我们前期预实验研究显示,昆明种小鼠以 150 mg/kg 的剂量暴露于苯 4 周后,可观察到显著的血液毒性。在本研究中,我们将苯重复皮下注射到昆明种小鼠背部 4 周,常规血液学检查显示暴露于苯的小鼠中血红蛋白含量以及白细胞、红细胞、血小板计数明显低于对照小鼠($P < 0.05$),该结果表明在我们的小鼠模型中苯暴露成功诱导了显著的血液毒性。本实验应用 4 项血液学指标作为诊断依据^[7],提示苯中毒造模成功。考虑到动物福利的三优原则,在后续实验中,我们将尽量减少实验用鼠数量。

本研究结果显示,在染毒期间小鼠的一般情况良好,苯中毒组有 2 例小鼠在皮下注射过程中死亡,经解剖考虑为染毒过程中操作不当,注射器针头穿刺过深所致;每周测量小鼠体质量,结果显示两组小鼠体质量均有不同程度的增加,至染毒 4 周结束,苯中毒组小鼠体质量低于对照组($P < 0.05$),表明苯中毒可影响小鼠体质量。其原因可能与脂肪代谢异常有关,具体机制有待下一步研究。

脏器系数能够反映毒物对脏器的影响,在毒性研究中可反映脏器是否萎缩、增生、充血和水肿。脏器系数增大表示脏器增生肥大、水肿或充血;脏器系数缩小,表示脏器萎缩或其他退行性改变^[8]。本研究发现,苯染毒 4 周后肝脏系数并未发生明显的改

变。我们进一步通过病理检查来确证这些改变。两组实验动物出现的肝细胞糖原蓄积为常见背景病变,个别小鼠肝细胞脂肪变性及肝细胞坏死病变,因例数少、病变程度轻微,不排除背景病变的可能性。肝脏病理学检查显示,苯中毒组肝脏组织并未发生明显变化。TP、ALB、GLB 反映肝脏合成功能,TBIL、DBIL、IBIL 主要反映肝脏代谢及转运功能,ALT、AST 主要反映肝细胞损伤及严重程度,ALP 升高对胆汁淤积有提示作用,小鼠生化结果说明苯中毒组肝实质细胞没有受到明显破坏。肝脏病理学检查结果与小鼠生化指标相符,进一步说明,苯中毒早期苯尚未对肝脏造成损伤。

APOA1 是人血浆高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 的主要多肽,约占 HDL 颗粒载脂蛋白含量的 70%^[9]。APOA1 属于载脂蛋白 A1/A4/E 家族,在肝脏和小肠中合成。它是一种蛋白质,有助于将多余的胆固醇从周围组织转运到肝脏排泄,并作为卵磷脂-胆固醇酰基转移酶 (lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT) 的辅助因子将胆固醇转化为胆固醇酯^[10],还具有抗凋亡、抗炎和抗氧化的功能。随着研究的深入,载脂蛋白与人体的非特异性免疫功能相关性越来越明确。有研究显示,某些肿瘤组织中 APOA1 的表达和某些肿瘤患者血清 APOA1 水平会升高^[11]。氧化损伤被认为是苯破坏造血系统的机制之一^[12],APOA1 的增加可能是一种由于慢性苯中毒引起的氧化损伤所激活的保护性机制。在该项研究中,慢性苯染毒小鼠血清中 APOA1 升高,与前期在慢性苯中毒患者中发现的实验结果一致。因此,它可能是潜在的苯中毒的敏感生物标志物。

$\alpha 1$ -AT 和补体 C3 主要在肝脏中合成。 $\alpha 1$ -AT 在炎症过程中具有多种活性,例如细胞保护性以及免疫调节和嗜中性粒细胞弹性蛋白酶的下调。作为急性期蛋白 (acute phase proteins, APPs) 的阳性成员,血清 $\alpha 1$ -AT 浓度可响应炎症或组织创伤等刺激而增加。它已被定义为对炎症敏感的血浆蛋白,可在临床上测量炎症程度。补体 C3 作为一种炎症分子,异常血清补体 C3 水平与多种炎症疾病的病理生理有关。本次研究结果显示,苯中毒可引起 $\alpha 1$ -AT 和补体 C3 上调,但和对照组相比结果不明显,这可能与 $\alpha 1$ -AT 和补体 C3 在炎症反应早期升高不明显有关。

综上所述,苯染毒小鼠模型的建立方法简单可

行,且有较好的重复性,可用于苯中毒的发病机制研究,是一种筛查苯毒性作用的蛋白生物标志物的理想建模方法。苯中毒小鼠模型中,APOA1 蛋白表达上调,表明 APOA1 在苯中毒过程中可能发挥重要作用,APOA1 可能是潜在的苯中毒早期血清生物标志物,可为后续研究苯中毒的靶向治疗和预防提供依据。

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

参考文献

- [1] 白璐,杨红艳,蔡卫红,等. 苯类作业人员的职业健康检查结果分析[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2019,37(6):473-475.
- [2] LI G, YIN S. Progress of epidemiological and molecular epidemiological studies on benzene in China[J]. Ann N Y Acad Sci,2006,1076(1):800-809.
- [3] 林飞良,徐培渝,王前飞,等. 孕期苯暴露发育毒性研究进展及展望[J]. 毒理学杂志,2018,32(3):242-245.
- [4] ZHANG Z, LI P, LIN D, et al. Proteome analysis of the potential serum biomarkers for chronic benzene poisoning [J]. Environ Toxicol Pharmacol,2018,60(4):157-164.
- [5] 韩雪英,王树叶,侯宇航,等. 苯中毒患者的血液学分析[J]. 哈尔滨医科大学学报,2013,47(6):529-531.
- [6] SUN R, CAO M, ZHANG J, et al. Benzene exposure alters expression of enzymes involved in fatty acid β -oxidation in male C3H/He mice [J]. Int J Environ Res Public Health, 2016,13(11):1068.
- [7] 刘秋英,张碧珠,宋向荣,等. 吸入性苯染毒小鼠模型建立的初步探讨[J]. 中国热带医学,2012,12(3):347-348.
- [8] 吴德生,刘建军,徐新云,等. 三聚氰胺联合三聚氰酸经口 28 d 染毒对雌性 SD 大鼠体重与肾脏的影响 [J]. 安徽农业科学, 2011,39(12):7275-7277.
- [9] CHETTY P S, MAYNE L, LUND-KATZ S, et al. Helical structure and stability in human apolipoprotein A-I by hydrogen exchange and mass spectrometry [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009,106(45):19005-19010.
- [10] SORCI-THOMAS M G, BHAT S, THOMAS M J. Activation of lecithin:cholesterol acyltransferase by HDL ApoA -I central helices [J]. Clin Lipidol,2009,4(1):113-124.
- [11] BORGQUIST S, BUTT T, ALMGREN P, et al. Apolipoproteins, lipids and risk of cancer [J]. Int J Cancer,2016,138(11):2648-2656.
- [12] ZHANG J, TAN K, MENG X, et al. Overexpression of G6PD and HSP90 β in mice with benzene exposure revealed by serum peptidome analysis [J]. Int J Environ Res Public Health, 2015,12(9):11241-11253.

收稿日期:2020-10-09