第 25 卷第 7 期
2005 年 7 月

环 境 科 学 学 报
Acta Scientiae Circumstantiae

Vol. 25, No. 7
Jul., 2005

刘英帅, 丁书茂, 鲁志松, 等. 甲醛致 DNA 断裂作用的机制及修复的研究 [J]. 环境科学学报, 2005, 25(7): 994 - 998
LIU Yingshuai, DING Shumao, LU Zhisong, *et al*. Study on mechanism of formaldehyde2induced DNA breakage and repair [J]. Acta Scientiae Circumstantiae, 2005, 25(7): 994 - 998

甲醛致 DNA 断裂作用的机制及修复的研究

刘英帅, 丁书茂, 鲁志松, 乔 琰, 王 丽, 乔永康, 杨 旭[3]

华中师范大学生命科学学院 环境科学实验室, 武汉 430079

收稿日期: 2004211218 **修回日期**: 2005204205 **录用日期**: 2005204213

摘要: 应用单细胞凝胶电泳技术研究了甲醛致 DNA 断裂作用、作用机制以及断裂的修复. 结果表明, 甲醛在低浓度下可以诱导 DNA 的断裂 ($P < 0.01$); 该断裂作用可以显著地被羟基自由基 ($\cdot OH$) 清除剂甘露醇和二甲基亚砜抑制 ($P < 0.01$), 以及受到超氧阴离子自由基 ($O_2^{\cdot -}$) 清除剂超氧化物歧化酶 (SOD) 显著抑制 ($P < 0.01$), 但其抑制效果要弱于甘露醇和二甲基亚砜. 甲醛引起 DNA 断裂作用是通过活性氧自由基介导的, 且在 90 min 时基本上可被完全修复.

关键词: 甲醛; DNA 断裂; 自由基清除剂; 断裂修复

文章编号: 025322468(2005)0720994205 **中图分类号**: R99416 **文献标识码**: A

Study on mechanism of formaldehyde2induced DNA breakage and repair

LIU Yingshuai, DING Shumao, LU Zhisong, QIAO Yan, WANG Li, QIAO Yongkang, YANG Xu[3]

College of Life Science, Central China Normal University, Wuhan 430079

Received 18 November 2004; **received** in revised form 5 April 2005; **accepted** 13 April 2005

Abstract: The Formaldehyde2induced DNA breakage, its mechanism and repair was studied with single cell gel electrophoresis (SCGE) in the experiment. The results showed that formaldehyde could induce DNA breakage at low concentration ($P < 0.01$); the breakage could be inhibited markedly by mannitol, DMSO and SOD, which were the scavenger of $\cdot OH$ and $O_2^{\cdot -}$ ($P < 0.01$). But the mannitol and DMSO was more powerful than SOD. It concluded that formaldehyde could assuredly induce DNA breakage through ROS, and the breakage could be repaired completely in 90 minutes.

Keywords: Formaldehyde; DNA breakage; Free radical scavenger; Repair

甲醛 (formaldehyde, FA) 是一种常见的装修型化学性室内空气污染物, 以其来源广、毒性大、污染水平高、污染时间长等特点受到广泛关注. 目前, 已有不少研究证实[1~4] 甲醛可以引起 DNA2DNA 的交联以及 DNA2蛋白质的交联, 但对其是否能够引起 DNA 断裂, 不同研究者尚未达成共识. O. Merk 和 G. Speit 等对甲醛的遗传毒性作了多次研究却没有发现甲醛具有断裂作用[2,3,5], 张遵真等[4] 以人的类淋巴母细胞株 TK6 细胞为材料也得出同样结论. 而袭著革、鲁志松等[6~8] 研究表明, 甲醛可以引起 DNA 的断裂作用, 并推测其可能是通过活性氧自由基引起的该效应. 基于本文欲进一步证实甲醛是否可以引起 DNA 断裂, 以及该作用的机理, 而不仅仅是探讨甲醛的毒理作用的目的, 故选择体外培养 Hela 细胞为材料, 用单细胞凝胶电泳技术 (SCGE) 研究甲醛的致 DNA 断裂作用, 并通过用羟基自由基清除剂甘露醇 (mannitol) 和二甲基亚砜 (DMSO) 以及超氧阴离子自由基的清除剂超氧化物歧化酶 (SOD) 与不同浓度的甲醛共同处理 Hela 细胞探讨甲醛引起 DNA 断裂的作用机理. 同时, 用单细胞凝胶电泳技术探讨了 Hela 细胞在去除甲醛后不同时间点对 DNA 断裂的修复作用.

1 材料与方法 (Materials and Methods)

111 主要试剂和仪器

10 %的福尔马林 (Sigma), Hela 细胞系 (购于武汉大学中国典型培养物保藏中心), RPMI 1640 培养基 (Gibco), 新生小牛血清 (Gibco), 正常熔点琼脂糖 (NMA), 低熔点琼脂糖 (LMA), 十二烷基肌氨酸钠 (Amresco), 二甲基亚砜 (Amresco), 吖啶橙 (A. O), 其

基金项目: 国家"十五"科技攻关项目 (No. 2001BA704B01)
作者简介: 刘英帅 (1980 —), 男, 硕士生, E2mail: lyshuai888 @yahoo. com. cn; 3 通讯作者 (责任作者)
Foundation item: National Scientific Key Project (No. 2001BA704B01)
Biography: LIU Yingshuai (19802), male, master candidate, E2mail: lyshuai888 @yahoo. com. cn; 3 **Corresponding author**

© 1994-2006 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

它试剂均为分析纯.

低温冷冻离心机(Sigma),DYY2Ⅱ型电泳槽(北京市六一仪器厂);DYY211B 型三恒电泳仪(北京市六一仪器厂);BH22 型荧光显微镜(Olympus);1P4 英寸 150 万相素 CCD(Sony).

112　实验方法

11211　甲醛致 DNA 断裂的实验　从培养箱中取贴满瓶壁的 Hela 细胞一瓶,用吸管轻轻吹打制备单细胞悬液,然后分装于 6 只带有标记的 115 mL 离心管中,依次加入甲醛使其终浓度分别为 5,715,10,15,30 μmol·L^{-1},并设一阴性对照组(加蒸馏水),于 37 ℃水浴 60 min. 单细胞凝胶电泳实验参照鲁志松等和张遵真等[4,8]方法. ①制片:在完全磨毛的载玻片(75 mm×25 mm)上铺第 1 层 180 μL(质量分数为 1 %)的正常熔点琼脂糖(NMA),待其固化后铺第 2 层 60 μL(质量分数为 018 %)的低熔点琼脂糖(LMA)和 40μL 细胞悬液的混合液,待其固化后铺第 3 层 100 μL(质量分数为 015 %)的 LMA,固化条件均为 4 ℃,10 min. ②裂解:将制好的凝胶玻片放入冷的裂解液(215 mol·L^{-1} NaCl,011 mol·L^{-1} Na_2EDTA,0101 mol·L^{-1} Tris,1 %十二烷基肌氨酸钠,1 % Triton X2100,10 % DMSO)中,4 ℃裂解 2 h. ③解旋:从裂解液中取出载玻片用蒸馏水漂洗 3 min,去掉表面盐分. 然后将其放入电泳槽中,再将新配制的电泳缓冲液(1 mmol·L^{-1} Na_2EDTA,013 mol·L^{-1} NaOH)加入电泳槽,约覆盖过载玻片 0125 cm,静置解旋 20 min. ④电泳:室温下调节液面高低,置 25 V,300 mA 下电泳 20 min. ⑤中和:将凝胶玻片取出后浸入 014 mol·L^{-1} Tris 缓冲液(pH = 715)中,浸洗 30 min. ⑥镜检和拍照:用 20 mg·L^{-1}的吖啶橙染色 5 min,双蒸水洗掉表面染料,24 h 内在荧光显微镜下观察并拍照.

11212　甲醛致 DNA 断裂机制实验　将按照 11211 方法制备的单细胞悬液,分装于 5 只带有标记的 115 mL 离心管中,再向各离心管中加入甲醛和其它试剂,使得最终每管中的成分分别为 0、10 μmol·L^{-1}甲醛、10 μmol·L^{-1}甲醛 + 10 mmol·L^{-1}甘露醇、10 μmol·L^{-1}甲醛 + 12 mmol·L^{-1}DMSO、10 μmol·L^{-1}甲醛 + 1 000 U·mL^{-1} SOD,于 37 ℃水浴 60 min(其中的甲醛浓度是根据 11211 的实验结果选择,即甲醛致 Hela 细胞 DNA 的断裂峰值). 自由基清除剂浓度根据文献报道[9,10]选用,单细胞凝胶电泳实验操作步骤同 11211.

11213　DNA 断裂修复实验　将按照 11211 方法制备的单细胞悬液,分装于 6 只带有标记的 115 mL 离心管中,再向 5 只离心管中加入甲醛使其浓度为 10 μmol·L^{-1}(浓度选择同 11212),另一只为对照组,所有离心管均于 37 ℃水浴 60 min. 染毒完毕后 1500 r·min^{-1}离心 5 min 去掉甲醛,并用 RPMI1640 培养液清洗 2 次,尽量去除其中的甲醛,之后再向离心管中加入含 10 %新生小牛血清的新鲜培养基,于 37 ℃水浴中孵育 0、30、60、90、120 min. 单细胞凝胶电泳实验步骤同 11211.

113　实验数据的统计分析

对每一浓度的 50 个细胞的迁移率进行分析. 将由 CCD 拍摄的细胞,在电脑上用 CASP 彗星图象分析软件(从 www1casp1of1pl 下载)自动分析. 分析指标为国际公认的尾部 DNA 百分率(Tail DNA %)和尾距(Tail moment). 实验数据用 Origin 611 统计分析软件分析.

2　结果(Results)

211　甲醛致 DNA 断裂作用及峰值

实验结果见图 1. 由图 1 可知,甲醛在低浓度(5 μmol·L^{-1})时就可以引起 Hela 细胞的 DNA 断裂,表现为尾部 DNA 百分率(tail DNA %)和尾距(tail moment)的显著增加($P < 0101$),在 10 μmol·L^{-1}时断裂作用达到峰值. 而随着浓度的进一步增加,尾部 DNA 百分率和尾距又出现下降,表明在 10 μmol·L^{-1}以上时甲醛可引起交联(DNA2DNA 交联和P或 DNA2蛋白质交联).

212　甲醛致 DNA 断裂机制的判断

实验结果见图 2. 由图 2 可知,加入羟基自由基清除剂甘露醇、二甲基亚砜和超氧阴离子自由基清除剂 SOD 之后,甲醛所致的 DNA 断裂作用明显减轻,都表现出极显著性差异($P < 0101$),但 SOD 抑制效应不如甘露醇、二甲基亚砜. 该结果表明,活性氧自由基在甲醛所致的 DNA 断裂作用中起主要作用,且羟基自由基比超氧阴离子自由基起的作用更大.

213　DNA 断裂的修复作用

实验结果见图 3. 由图 3 可知,甲醛所致的 DNA 断裂作用,在去除甲醛之后随着时间的延长,断裂效应也逐渐减轻,表现为尾部 DNA 百分率和尾距的逐渐下降(30 min, $P < 0105$; 60、90、120 min, $P < 0101$),并且在 90 ～120 min 上述指标基本不再发生变化,说明在 90 min 时 DNA 断裂已经基本得到完全修复. 同时还可看到,在 90 min 和 120 min 时拖尾现

© 1994-2006 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

象比空白组还轻,该现象可能是将贴壁细胞重悬时 造成的机械损伤所致.

图 1 甲醛致 DNA 断裂及其峰值(3 3 : $P < 0.01$ 均是处理组与 0 剂量组相比)

Fig. 1 The DNA breakage induced by formaldehyde and its peak point (3 3 : $P < 0.01$ treated group compared with 0 control)

图 2 甲醛致 DNA 断裂的机制

(A:空白对照;B:10 μmol·L^{-1}甲醛;C:10 μmol·L^{-1}甲醛 + 10 mmol·L^{-1}甘露醇;D:10 μmol·L^{-1}甲醛 + 12 mmol·L^{-1}DMSO;E:10 μmol·L^{-1}甲醛 + 1000U·mL^{-1}SOD;3 3 : $P < 0.01$,B 与 A 相比;C、D、E 分别与 B 相比)

Fig. 2 The mechanism of DNA breakage induced by formaldehyde

(A:without formaldehyde;B:with 10 μmol·L^{-1} formaldehyde;C:with 10 μmol·L^{-1} formaldehyde and 10 mmol·L^{-1} mannital;D:with 10 μmol·L^{-1} formaldehyde and 12 mmol·L^{-1} DMSO;E:with 10 μmol·L^{-1} formaldehyde and 1000 U·mL^{-1} SOD;3 3 $P < 0.01$,B compared with A;C,D,E compared with B respectively)

图 3 DNA 断裂的修复作用

(A:空白;B:10 μmol·L^{-1}甲醛处理;C、D、E、F:分别为去除甲醛后修复 30、60、90、120 min;3 3 : $P < 0.01$,B 与 A 相比;C、D、E、F 分别与 B 相比)

Fig. 3 The repair of DNA breakage

(A:without formaldehyde;B:with 10 μmol·L^{-1} formaldehyde;C,D,E,F:REPAIR 30,60,90,120 min after formaldehyed removed;3 3 : $P < 0.01$,B compared with A:C,D,E,F compared with B respectwely)

© 1994-2006 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3　讨论(Discussion)

311　甲醛浓度与 DNA 损伤效应

甲醛是一种强反应性的小分子,可引起生物及细胞的多种毒性. 本实验发现,甲醛不仅可以导致 Hela 细胞 DNA 的断裂同时还可以引起交联. 表现为甲醛在低浓度(5～10 μmol·L^{-1})时,主要引起 DNA 的断裂;随着浓度的增加断裂作用逐渐加重,10 μmol·L^{-1}时达到峰值;此后随着甲醛浓度的进一步增大,断裂效应反而逐渐减轻,表明在该浓度下甲醛诱导了交联的产生. 鲁志松等用口腔颊黏膜细胞为材料,得到的甲醛的断裂峰值为 715 μmol·L^{-1},与本实验结果略有出入,这可能是所选细胞类型不同造成的. 本实验结果进一步证实:甲醛在不同浓度下,可以引起不同类型的 DNA 损伤.

尽管 O. Merk, G. Speit 和张遵真等对甲醛的遗传毒性作了一些研究却没有发现甲醛具有 DNA 断裂作用[2～5],而袭著革、鲁志松等[6～8]研究表明,甲醛可以引起 DNA 的断裂. 本实验在前人工作的基础上,进一步研究证实了甲醛的确可以引起 DNA 的断裂作用. 将前人的工作与本实验深入比较,可知产生两种截然相反的实验结果的原因是 O. Merk, G. Speit 和张遵真等在研究甲醛的遗传毒性时只局限在较高浓度(100 μmol·L^{-1}以上). 与此相反,本实验探讨的恰恰是低浓度甲醛的毒性效应,并得出:甲醛浓度在 10 μmol·L^{-1}以下时,随着甲醛浓度的增加,DNA 断裂作用越明显;在大于 10 μmol·L^{-1}时,DNA 断裂作用却随着甲醛浓度的增加而减弱. 因此,可以推断,甲醛在小于 10 μmol·L^{-1}时主要引起 DNA 断裂,大于 10 μmol·L^{-1}时因交联的产生而断裂作用随之减弱. 这与前人得出的在高浓度时甲醛不能引起 DNA 断裂并不矛盾,而正是相吻合的.

312　关于甲醛致 DNA 断裂作用的机制

尽管此前已有一些研究表明甲醛的致 DNA 断裂效应,并对该效应机制提出了一些推测,但目前为止,本文作者还没有发现针对该效应机制的实验研究. 本文应用单细胞凝胶电泳技术对该机制进行了研究,发现加入自由基清除剂可以显著地抑制甲醛所致的 DNA 断裂,并且羟自由基清除剂的效果明显好于超氧阴离子自由基清除剂. 这表明甲醛主要是通过活性氧自由基,特别是羟基自由基来介导 DNA 断裂. 目前已研究发现,甲醛可以通过以下 3 种途径产生活性氧自由基,引起氧化压力的增加:①通过损害生物或细胞内的抗氧化系统,如引起超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶活性的降低,以及抗氧化物质如还原型 GSH 的耗竭等[11～13];②其作为一种亲电子剂,作为一种自由基及弱氧化剂,进入机体或细胞后可发生类似 Fenton 反应的化学过程,作用类似于过氧化氢,产生羟基自由基等强氧化剂,进而导致氧化应激对生物大分子造成损伤[14];③甲醛进入细胞后可以打开线粒体上的线粒体渗透性转运通道,降低线粒体膜电位,抑制线粒体的呼吸作用,产生更多的活性氧自由基(ROS),使得细胞或机体内的氧化压力增加[13]. 因此,甲醛可以通过多种途径破坏机体的氧化平衡状态,使得机体内的 ROS 水平增加,进而对核苷酸进行攻击产生 DNA 断裂.

313　DNA 断裂作用的修复

生物体或细胞总是暴露于各种各样的内源和外源性的有害化合物,生物大分子受其攻击形成多种类型的损伤,但生物在长期的进化过程中也形成了多种修复系统用来监视并清除各种损伤[15]. 我们应用单细胞凝胶电泳技术研究了 Hela 细胞对甲醛所致 DNA 断裂的修复作用,结果表明,Hela 细胞对 DNA 断裂损伤有较强的修复能力. 张遵真等[16]对 H_2O_2 诱导的脾、肾、肝细胞 DNA 断裂的修复作用进行了研究,结果是肝细胞在 60 min 时几乎完全修复,而脾和肾细胞在 120 min 时修复效应均较弱. 马爱国等[17]研究了 H_2O_2 诱导的淋巴细胞、Hela、GM1899、Hep G$_2$ 细胞对 DNA 断裂的修复能力,结果表明,Hela 细胞在 1 h 就有 90 %以上的得以修复,而淋巴细胞修复相对较慢. 同样,A. R. Collins 等[18]也证实 Hela 细胞可以在 1 h 内基本完成 DNA 断裂的修复. 因此,我们可以得出,Hela 细胞对 DNA 断裂损伤具有较强的修复能力.

4　结论(Conclusions)

1) 本文实验结果进一步证实了甲醛的确可引起 DNA 链的断裂,并且不同浓度的甲醛可引起不同类型的 DNA 损伤.

2) 甲醛导致 DNA 链的断裂主要是通过产生活性氧自由基介导的.

3) 甲醛所致的 DNA 链的断裂在 Hela 细胞中 30 min 就可明显被修复,90 min 就基本被完全修复.

致谢:感谢 Zbigniew Koza, Anddrzej Wojcik 和 Krzysztof Konca 三位博士为我们提供 CASP 彗星分析软件.

© 1994-2006 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

通讯作者简介:杨旭(1954—),男,教授.主要研究方向:环境毒理学和分子生物学. E2mail: yangxu @mail. ccnu. edu. cn, Tel: 027267867774

参考文献(References):

[1] World Health Organization. Concise International Chemical Assessment Document 40: Formaldehyde [R]. 2002

[2] Merk O, Speit G. Significance of formaldehyde2induced DNA2protein crosslinks for mutagenesis [J]. Environmentaland Molecular Mutagenesis, 1998, 32: 260—268

[3] Speit G, Merk O. Evaluation of mutagenic effects of formaldehyde in vitro: detection of crosslinks and mutations in mouse lymphoma cells [J]. Mutagenesis, 2002, 17(3): 183—187

[4] Zhang Z Z, Heng Z C. Study on the effects of DNA crosslinks of formaldehyde and mitomycine C [J]. Carcinogenesis Teratogenesis and Mutagenesis, 2001, 13(2): 74—77(in Chinese)

[5] Merk O, Speit G. Detection of Crosslinks With Comet Assay in Relationship to Genotoxicity and Cytotoxicity [J]. Environmental and Molecular Mutagenesis, 1999, 33(2): 167—172

[6] Xi Z G, Chao F H, Yang D F, *et al*. Experimental study of the DNA damage induced by formaldehyde [J]. Acta Scientiae Circumstantiae, 2004, 24(4): 719—722(in Chinese)

[7] Xi Z G, Dai S G, Sun Y M. Studies on the DNA strand breakage as biomarker of exposure to aldehyde pollutants [J]. China Environmental Science, 2000, 20(5): 441—444 (in Chinese)

[8] Lu Z S, Yan Y, Qiao Y, *et al*. Studies on genotoxicity of gaseous formaldehyde on human buccal cells [J]. China Environmental Science, 2003, 23(6): 566—569 (in Chinese)

[9] Li D S, Morimoto K, Takeshita T, *et al*. Protective effects of reactive oxygen species against arsenic2 induced DNA damage in human cells [J]. Chinese Journal of Endemiology, 2001, 20(4): 252—254(in Chinese)

[10] Zhong W J, Yin M Q, Pu Y P. The mechanism of oxidative stress induced by soot in rat pulmonary cells [J]. Journal of Labour Medicine, 2000, 17(3): 142—144 (in Chinese)

[11] Liu J, Liu H L, Wang G X, *et al*. Suppression effect of gasous formaldehyde of superoxide dismutase (SOD) of various organs of mice [J]. Journal of Environment and Health, 2003, 20(2): 81—83 (in Chinese)

[12] Zhang Q W, Sun S H, Yang D. Oxidative damage induced by chronic formaldehyde inhalation in liver of mice [J]. Modern P reventiveM edicine, 2003, 30(6): 767—768 (in Chinese)

[13] Teng S, Beard K, Pourahmad J, *et al*. The formaldehyde metabolic detoxification enzyme systems and molecular cytotoxic mechanism in isolated rat hepatocytes [J]. Chemico2Biological Interactions, 2001: 130—132; 285—296

[14] Yang D F, Xi Z G, Zhang H S, *et al*. Oxidation damage of formaldehyde inhalation on rat multiple organs [J]. Acta Scientiae Circumstantiae, 2004, 24(1): 174—176 (in Chinese)

[15] Xia S J, Wu Z L. Fundamentals of Molecular Toxicology [M]. Wuhan: The Publication of science and technology of Hubei, 2001: 113—115(in Chinese)

[16] Zhang Z Z, Heng Z C, Li H, *et al*. Study on the susceptibility and repair ability of oxidative damage in tissue cells [J]. Journal of Environment and Health, 2002, 19(1): 17—19 (in Chinese)

[17] Ma A G, Collins A R, Duthie S J. The differences of DNA damage and repair between several types of cells [J]. Carcinogenesis Teratogenesis and Mutagenesis, 1997, 9(3): 138—142 (in Chinese)

[18] Collins A R, Ma A G, Duthie S J. The kinetics of repair of oxidative DNA damage (strand breaks and oxidised pyrimidines) in human cells [J]. Mutation research, 1995, 336: 69—77

中文参考文献:

[4] 张遵真, 衡正昌. 甲醛和丝裂霉素 C 的 DNA 交联作用研究 [J]. 癌变·畸变·突变, 2001, 13(2): 74—77

[6] 袭著革, 晁福寰, 杨丹凤, 等. 甲醛致核酸损伤作用的实验研究 [J]. 环境科学学报, 2004, 24(4): 719—722

[7] 袭著革, 戴树桂, 孙咏梅. DNA 链断裂作为醛类污染物接触标志物的研究 [J]. 中国环境科学, 2000, 20(5): 441—444

[8] 鲁志松, 严 彦, 乔 琰, 等. 气态甲醛对人体颊黏膜细胞遗传毒性的研究 [J]. 中国环境科学, 2003, 23(6): 566—569

[9] 李圣达, Morimoto K, Takeshita T, 等. 氧自由基清除剂对砷所致细胞 DNA 损伤的保护作用 [J]. 中国地方病学杂志, 2001, 20(4): 252—254

[10] 仲伟鉴, 印木泉, 浦跃朴. 煤烟致大鼠肺细胞氧化应激损伤的机制探讨[J]. 劳动医学, 2000, 17(3): 142—144

[11] 刘 杰, 刘宏亮, 王光学, 等. 气态甲醛对小鼠不同组织器官 SOD 的抑制作用 [J]. 环境与健康杂志, 2003, 20(2): 81—83

[12] 张全武, 孙少华, 杨 迪. 慢性甲醛吸入对小鼠肝脏的氧化性损伤 [J]. 现代预防医学, 2003, 30(6): 767—768

[14] 杨丹凤, 袭著革, 张华山, 等. 甲醛吸入染毒致大鼠多组织器官氧化损伤效应研究 [J]. 环境科学学报, 2004, 24(1): 174—176

[15] 夏世钧, 吴中亮. 分子毒理学基础 [M], 武汉: 湖北科学技术出版社, 2001: 113—115

[16] 张遵真, 衡正昌, 李 红, 等. 组织细胞对氧化损伤的敏感性及修复能力的研究 [J]. 环境与健康志, 2002, 19(1): 17—19

[17] 马爱国, Collins A R, Duthie S J. 不同细胞 DNA 氧化损伤及自身修复能力的分析[J]. 癌变·畸变·突变, 1997, 9(3): 138—142

© 1994-2006 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net