2010 年 第 5 卷
第 2 期，262-267

生 态 毒 理 学 报
Asian Journal of Ecotoxicology

Vol. 5, 2010
No. 2, 262-267

气态甲醛致小鼠骨髓细胞 DNA-蛋白质交联的研究

程文文，李兰，胡传禄，魏晨曦，杨旭，丁书茂 *

华中师范大学 遗传调控与整合生物学湖北省重点实验室，武汉 430079

摘要：为探讨吸入性甲醛能否对小鼠骨髓造血细胞产生遗传毒性，以 SPF 级昆明雄性小鼠为材料，采用动态吸入方式连续染毒 72h，取骨髓细胞，测定 DNA-蛋白质交联. 结果发现，随着甲醛浓度的升高（0、0.5、1.0、3.0mg·m^{-3}），小鼠骨髓细胞 DNA-蛋白质交联系数逐渐升高，0.5mg·m^{-3} 组与对照组存在显著差异（$p<0.05$），1.0、3.0mg·m^{-3} 组与对照组存在极显著差异（$p<0.01$）. 表明，在实验浓度范围内，甲醛对小鼠骨髓细胞具有一定的遗传毒性.

关键词：甲醛；骨髓细胞；DNA-蛋白质交联

文章编号：1673-5897(2010)2-262-06　　**中图分类号：**X131，X171.5　　**文献标识码：**A

Gaseous Formaldehyde-Induced DNA-Protein Crosslinks in Mouse Bone Marrow Cells

CHENG Wen-wen, LI Lan, HU Chuan-lu, WEI Chen-xi, YANG Xu, DING Shu-mao*

Hubei Key laboratory of Genetic Regulation and Integrative Biology, Huazhong Normal University, Wuhan 430079

Received 30 April 2009　　**accepted** 15 June 2009

Abstract: In order to study the genotoxicity of gaseous formaldehyde (FA) on mouse bone marrow cells, SPF level Kunming male mice were exposed to gaseous formaldehyde for 72h. KCl-SDS assay were applied to detect DNA-protein crosslinks (DPC) in bone marrow cells. Results showed that low concentration (0.5mg·m^{-3}) gaseous formaldehyde could induce DPC formation significantly (compared with the control, $p<0.05$), and high concentrations (1.0, 3.0mg·m^{-3}) could induce DPC formation very significantly ($p<0.01$). DPC was increased with the increasing of gaseous formaldehyde concentrations (0.5, 1.0, 3.0mg·m^{-3}). The results suggested that among the concentrations investigated in the present study, gaseous formaldehyde had obvious genetic toxicity on the mouse bone marrow cells.

Keywords: formaldehyde; bone marrow; DNA-protein crosslinks

收稿日期：2009-04-30　　**录用日期：**2009-06-15
基金项目：国家科技支撑计划项目（No. 2006BAJ02A10）
© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net
作者简介：程文文（1983—），男，硕士研究生；* 通讯作者（Corresponding author），E-mail: dingsm@mail.ccnu.edu.cn

1　引言 (Introduction)

甲醛 (Formaldehyde) 是一种高挥发性的小分子醛类化合物，环境中的甲醛主要来自于燃料燃烧、工业应用、装修材料和各种消费品等. 目前由室内装修和各种消费品的使用所导致的室内甲醛浓度上升非常迅速，由甲醛所导致的健康问题已引起国内外的普遍关注 (Speit and Merk, 2002; Heck and Casanova, 2004; 崔香丽等，1995). 研究表明，甲醛可通过致组织活性氧增加、脂质过氧化反应、影响机体的免疫系统以及与生物大分子作用等使机体发生损伤；甲醛对粘膜具有刺激性，可降低机体的呼吸功能、神经系统的信息整合功能并影响机体的免疫应答；对心血管系统、内分泌系统、消化系统、生殖系统、泌尿系统等均具有毒性作用，并具有一定的遗传毒性 (徐晓宇等，2008; World Health Organization, 2002).

白血病是骨髓造血细胞，特别是白细胞和淋巴细胞的遗传物质发生突变后引起的造血组织癌症，主要侵犯青少年和中青年，病死率很高. 由室内空气污染导致的甲醛与白血病的关系目前已成为国内外环境与健康领域关注的热点. 由于甲醛及其衍生成分在血液中转移机制复杂，且甲醛在骨髓中对微环境组分的作用机制尚不明朗，因此甲醛与白血病的关系目前尚存在争议 (杨旭和丁书茂，2009). 2004 年 6 月 15 日世界卫生组织 (WHO) 下属的国际癌症研究局 (IARC) 发布了题为“IARC 将甲醛分类为人类致癌物”的新闻公报 (IARC, 2004)，将甲醛确定为 A1 类物质 (人类致癌物)，并指出甲醛致白血病证据有力但还不够充分.

研究表明，气态甲醛可诱导肝细胞、生殖细胞等多种细胞 DPC 的形成 (彭光银等，2006; 刘丹丹和王博，2006)；Wang 等 (2009) 研究发现，气态和液态甲醛可导致大鼠骨髓细胞 DNA 断裂，引起 DPC 水平显著升高；付聪等 (2008) 发现血清能够再生细胞内的硫醇，同时促进甲醛诱导的细胞 DPC 的形成. 以上这些研究为甲醛具有远距离毒性，且能诱导白血病提供了一定的支持. 本研究在前期研究基础上，以昆明小鼠为材料，对气态甲醛致骨髓细胞 DNA-蛋白质交联进行进一步佐证.

2　材料与方法 (Materials and methods)

2.1　材料与试剂以及仪器

纯系 SPF 级昆明小鼠，雄性，体重 25g 左右，购自湖北省预防医学科学院动物实验中心.

10% 甲醛溶液 (Sigma 公司)，十二烷基硫酸钠 (Merk 公司)，蛋白酶 K (Merk 公司)，Hoechst33258 荧光染料 (Sigma 公司)，小牛胸腺 DNA (Sigma 公司)，其它试剂均为国产分析纯.

F-4500 型荧光分光光度计 (Hatachi 公司)；WH-2 小型智能环境气候舱 (武汉市宇信科技开发有限公司)；4160-2 型甲醛测定仪 (Interscan 公司)，灵敏度 0.012mg·m^{-3}，准确度±0.024mg·m^{-3}.

2.2　实验方法

2.2.1　染毒

实验采用仿真式暴露染毒 (Wang *et al*., 2009; 李睿等，2003). 将 20 只小鼠，随机分为 4 组：1 个对照组和 3 个甲醛染毒组，每组 5 只. 染毒组在玻璃染毒缸 (由 8.4L 通气式干燥器改制而成) 中连续动态染毒 72h，甲醛经 WH-2 型小型智能环境气候舱调配后，持续稳定地输出浓度为 0.5、1.0 和 3.0mg·m^{-3} 的甲醛气体. 舱参数：气温 (23±0.5) ℃，气体湿度 45%，过舱气体流量 1L·min^{-1}. 根据我国相关职业卫生标准，目前甲醛在工作场所的最高容许浓度为 0.5mg·m^{-3}，而在 2002 年之前的规定是 3mg·m^{-3}. 本实验所设染毒浓度即依据这两种标准而设定. 对照组为在相同条件下的玻璃缸中，吸入经过滤的新鲜空气 (甲醛浓度<0.01mg·m^{-3}). 染毒期间，小鼠自由进食和饮水.

2.2.2　制备骨髓沉淀物

染毒结束后，颈椎脱臼处死小鼠，取出双侧股骨，用 37℃ 磷酸缓冲液 (pH=7.5) 5mL 冲出骨髓于离心管中，1500rmp 离心 10min，弃上清液 (刘培桐，1997).

2.2.3　DPC 检测

DPC 采用 KCl-SDS 沉淀法 (Zhitkovich and Costa, 1992; 黄思佳等，2008) 进行检测. 首先向样品中加入 SDS，使之与 DPC 及蛋白质结合，然后加入 KCl 溶液使 DPC 和蛋白质沉淀，而自由的 DNA 留在上清液中. 将上清液转移后，再向沉淀中加入

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

蛋白酶 K 除去蛋白质，使 DPC 中的 DNA 游离出来，用荧光法测定此 DNA 的含量 A（交联 DNA）以及原液中 DNA 的含量 B（自由 DNA），计算 DPC 系数 η，以此值表示 DNA 和蛋白质的交联程度（徐晓宇等，2008）. η 计算公式为：

$$\eta=\frac{\text{交联 DNA}}{\text{交联 DNA}+\text{自由 DNA}}$$

具体步骤如下：1）细胞裂解：用 37℃磷酸缓冲液（pH=7.5）0.5mL 重悬细胞并在显微镜下计数保证细胞个数在 10^6 以上，加入 2%的 SDS 溶液 0.5mL 并轻微振荡，将混合液 65℃水浴加热 10min，裂解细胞. 2）游离 DNA 的分离：从水浴中取出裂解好的细胞，加入 100μL 2.5mol·L^{-1} 的 KCl 溶液（pH=7.4，10mmol·L^{-1} Tris-HCl 配制），将混合液 6 次穿过 1mL 的聚丙烯枪头，使 DNA 长度统一. 冰上冷冻 5min，形成 SDS-K^+沉淀后，于 10,000rmp、4℃下离心 5min 收集沉淀，将上清液转入另一个 5mL 离心管中. 沉淀加入 1mL 清洗缓冲液（0.1mol·L^{-1}KCl，0.1mmol·L^{-1} EDTA，20mmol·L^{-1} Tris-HC1，pH=7.4）重悬，65℃水浴加热 10min，冰上骤冷 5min，重复离心和清洗步骤 3 次，每次都将上清液转入 5mL 离心管中. 3）DPC 中结合 DNA 的分离：最终的沉淀重悬于 0.5mL 清洗缓冲液中，加入 0.5mL 蛋白酶 K（0.2mg·mL^{-1}，溶于清洗缓冲液中配制），50℃水浴中消化 3h，再在冰上骤冷 5min，然后于 12,000rmp、4℃下离心 10min，收集上清液即为 DPC 中的交联 DNA. 4）DPC 定量：先制作 DNA 浓度的标准曲线. 用清洗缓冲液配制终浓度为 0、100、300、500、750、1000、1500、2000、3000、5000ng·mL^{-1} 的小牛胸腺 DNA 标准液，加入 1mL 新鲜配制的 400ng·mL^{-1} 荧光染料 Hoechst33258（20mmol·L^{-1} Tris-HCl 配制），使其终浓度为 200ng·mL^{-1}，暗处染色 30min，用 F-4500 型荧光分光光度计在 350nm 激发光和 450nm 发射光下测得各浓度的荧光值，制备标准曲线（图 1）. 5）将染色后的样品用 F-4500 型荧光分光光度计测定其荧光值，根据标准曲线定量交联 DNA 和自由 DNA，计算 DPC 系数.

2.3 统计分析

实验数据采用 Origin 5.0 统计软件分析并进行 t 检验并绘图.

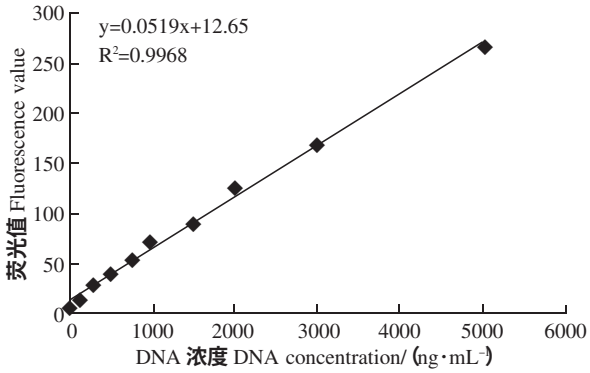

图 1 DNA 浓度标准曲线

Fig.1 The standard curve of DNA concentration

3 结果（Results）

不同浓度气态甲醛染毒下小鼠骨髓细胞 DNA-蛋白质交联系数如图 2 所示. 由图可见，随着甲醛浓度的升高（0、0.5、1.0、3.0mg·m^{-3}），小鼠骨髓细胞 DNA-蛋白质交联系数逐渐升高，0.5mg·m^{-3} 组与对照组存在显著差异（$p<0.05$），1.0、3.0mg·m^{-3} 组与对照组存在极显著差异（$p<0.01$）. 表明，在实验浓度范围内，甲醛可显著诱导骨髓细胞 DNA-蛋白质交联物的形成.

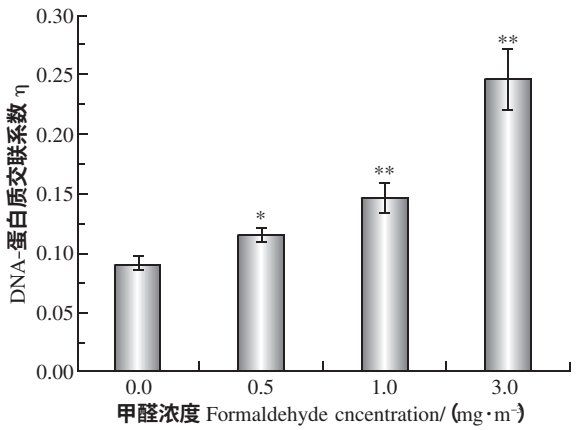

图 2 气态甲醛致小鼠骨髓细胞 DNA-蛋白质交联系数

Fig.2 DNA-protein crosslinks induced by different concentrations of gaseous formaldehyde

4 讨论（Discussion）

4.1 甲醛与白血病的关系

甲醛暴露会导致白血病这种观点首先来自流行病学研究. 2004 年，美国职业安全和健康研究所 Pinkerton 等调查了 11039 名曾在甲醛超标环境中工作 3 个月以上的工人，发现有 15 名死于白血病（Pinkerton *et al*., 2004）. 美国国立癌症研究所 Hauptmann 等调查了甲醛生产工厂 25019 名工人，

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

发现有 69 名死于白血病，死亡比例略高于普通人群，相对危险度随着甲醛浓度的增高而增加（Hauptmann *et al*., 2003）. 我国发布的流行病学统计显示，我国白血病的自然发病率较高，每年约新增 4 万名白血病患者，其中 50%是儿童，而且以 2~7 岁的儿童居多. 家庭装修导致的室内环境污染，被认为是导致城市白血病患儿增多的主要原因. 北京儿童医院统计显示，就诊的城市白血病患儿中，有九成以上的患儿家庭在半年内装修过. 深圳儿童医院与有关部门曾对新增加的白血病患儿进行了家庭居住环境调查，发现 90%小患者的家中在半年之内装修过（杨友等，2007）. 因此，有学者推测甲醛暴露可能与白血病的发生有关，认为甲醛可能引发白血病（Golden *et al*., 2006）.

然而有学者对甲醛暴露导致白血病持反对意见，他们认为甲醛不可能具有远距离造血毒性，主要原因如下：①甲醛化学性质活泼，高度水溶性，吸入的甲醛可在鼻腔和气管大量积累；②由于甲醛解毒酶系的作用，甲醛在机体中迅速被清除. 甲醛主要通过甲醛脱氢酶解毒，后者在机体内广泛分布，包括接触位点；③甲醛与体内分子的反应可以降低自由甲醛浓度；④研究也证实血液中甲醛浓度在暴露之后不变，提示血液是吸入甲醛的屏障（Casanova and Heck, 1987; Heck and Casanova, 2004）. Franks（2005）提出了一个评估甲醛在人体内被吸收和代谢的数学模型，他用这个模型预测了暴露后血液中甲醛的浓度，结果表明暴露后甲醛浓度增加不显著. Casanova-Schmitz 等（1984）利用 [^{3}H] 和 [^{14}C] 标记的气态甲醛混合到常规气态甲醛中对小鼠进行染毒，与对照组相比，并没有在骨髓细胞中检测出明显的 DNA-蛋白质交联，因此他们认为甲醛暴露不会对骨髓细胞造成遗传毒性. 然而，支持甲醛暴露能够导致白血病的学者认为：甲醛也是体内代谢产物，体内甲醛的 50%~80%以结合物的形式存在. 吸入型甲醛也不例外，甲醛被吸入之后，除了被脱氢酶水解一部分之外，还可能有相当数量的甲醛能与其他生物活性分子结合，生成结合态甲醛. 结合态甲醛一方面可能具有较强的毒性；另一方面结合态甲醛进入血液循环系统之后，可以传输到全身各处，其后又释放出游离态甲醛（王昆等，2006; 付聪等，2008），进一步产生毒性作用.

本实验中我们发现对小鼠进行气态甲醛连续染毒后，骨髓细胞 DNA-蛋白质交联系数显著升高. Wang 等（2009）研究同样发现气态甲醛可显著诱导大鼠骨髓细胞 DNA-蛋白质交联物的产生，这表明气态甲醛对骨髓细胞具有一定的遗传毒性.

我们的实验结果与 Casanova-Schmitz 等（1984）的试验结果不一致. 我们认为，在 Casanova-Schmitz 等的实验中，可能有两方面的原因导致骨髓细胞中无 DNA-蛋白质交联的出现：一方面在此实验中甲醛为间歇性暴露，所以形成的 DNA-蛋白质交联很可能在体内修复机制的作用下得到较大程度的恢复（彭光银等，2006）；另一方面，甲醛为水溶性极强的一种物质，在 Casanova-Schmitz 等的试验中空气湿度过大（>95%），所以导致进入鼻粘膜和肺部的甲醛实际浓度偏低，导致甲醛的毒性相对减弱（杨旭和丁书茂，2009）. 而在本实验中，实验空气湿度仅为 45%，且为连续暴露，因此在甲醛诱导下出现了明显的 DNA-蛋白质交联.

4.2　甲醛致白血病的可能机制

白血病是造血系统的恶性肿瘤，其特征是骨髓、淋巴结等造血系统中一种或多种血细胞成分发生恶性肿瘤，并浸润体内各脏器组织，导致正常造血细胞受抑制，产生各种症状. 白血病的确切病因至今未明，许多因素被认为和白血病的发病有关，如病毒、遗传因素、环境化学毒物和药物等因素. 在 2006 年 3 月，在 California 州 San Diego 的社会毒理学年会上，美国国家环保总署（EPA）的科学家发表了一篇题为《Hypothesized Mode of Action for Formaldehyde -Induced Lymphoid Malignancies》的文章. 文章认为：工人暴露在甲醛中存在着诱发淋巴癌和骨髓癌的高风险. EPA 的科学家所提出的这种作用模式假说已经暗示，吸入甲醛气体能诱发各种形式的骨髓癌、淋巴癌、白血病. 虽然目前生物学上还没有相似的机制来解释一种化学物质具有血液毒性或能诱导产生人体的急性骨髓系白血病，但如果这些假设能被证实，则将是空前的发现.

Zhang 等（2009）提出甲醛致白血病的可能机制与骨髓细胞突变有着密切的联系：1）甲醛从呼吸系统进入血液，从血液再进入骨髓，然后同 DNA 绑定，诱导早期干细胞变异并最终导致白血病，或者甲醛进入骨髓后同大分子绑定，它的毒性效应使早期干细胞发生病变并导致白血病，也可能甲

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

醛进入骨髓后同大分子结合后诱导早期干细胞发生变异并导致白血病. 2) 甲醛从呼吸系统进入血液，然后进入血液造血干细胞循环系统，同DNA绑定，诱导早期干细胞变异，或者甲醛进入血液后同大分子绑定，它的毒性效应使早期干细胞发生病变，也可能甲醛进入血液后同大分子结合后诱导早期干细胞发生变异. 这些变异或者病变的早期干细胞然后进入骨髓导致白血病. 3) 甲醛进入呼吸系统，同DNA绑定，诱导早期干细胞变异，或者甲醛进入呼吸系统后同大分子绑定，它的毒性效应使早期干细胞发生病变，也可能甲醛进入呼吸系统后同大分子结合后诱导早期干细胞发生变异. 这些变异或者病变的早期干细胞然后通过血液进入骨髓，导致白血病的发生.

本实验进一步证明了气态甲醛能够对骨髓细胞产生遗传毒性，导致DNA-蛋白质交联，这说明气态甲醛暴露也有可能对骨髓造血干细胞造成损伤. 在以后的实验中，我们将针对骨髓造血干细胞为靶对象，开展甲醛对造血细胞毒性的研究，希望能为"甲醛暴露是否导致白血病"这个倍受国际科学家争议的科学悬案最终被证明和解决提供科学依据.

通讯作者简介：丁书茂(1966—)，男，华中师范大学生命科学学院副教授，硕士生导师. 主要从事生物化学和分子生物学及生态毒理学研究. Tel: 027-67867774.

References

Casanova M, Heck H D'A. 1987. Further studies of the metabolic incorporation and covalent binding of inhaled [^{3}H]-and [^{14}C] formaldehyde in Fischer-344 rats: effects of glutathione depletion [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 89 (1): 105-121

Casanova-Schmitz M, Starr T B, Heck H D. 1984. Differentiation between metabolic incorporation and covalent binding in the labeling of macromolecules in the rat nasal mucosa and bone marrow by inhaled [^{14}C]-and [^{3}H] formaldehyde [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 76 (1): 26-44

Cui X L, Lei L, Han G, Zhang S G, Chang Q H, Wu W. 1995. Formaldehyde inhalation led to lipid perokidation of rat organs [J]. Chinese Journal of Public Health, (5): 287-289 (in Chinese)

Franks S J. 2005. A mathematical model for the absorption and metabolism of formaldehyde vapour by humans [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 206 (3): 309-320

Fu C, Cao Y, Wang K, Liang S S, Xiao L, Ding S M, Yang X. 2008. Effects of serum on cellular thiol concentration and DNA-protein crosslink (DPC) induced by formaldehyde in Hela cells [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 3 (5):488-492 (in Chinese)

Golden R, Pyatt D, Shields P G. 2006. Formaldehyde as a potential human leukemogen: An assessment of biological plausibility [J]. Critical Reviews in Toxicology, 36: 135-153

Hauptmann M, Lubin J H, Stewart P A, Hayes R B, Blair A. 2003. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries [J]. Journal of the National Cancer Institute, 95 (21): 1615-1623

Heck H, Casanova M. 2004. The implausibility of leukemia induction by formaldehyde: a critical review of the biological evidence on distant-site toxicity [J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 40: 92-106

Huang S J, Wang K, Zheng Y D, Yang G T, Wu K, Yang X. 2008. DNA-protein crosslinks of rat bone marrow cells induced by formaldehyde *in vitro* [J]. Journal of Public Health and Preventive Medicine, 19 (1): 9-11 (in Chinese)

IARC (International Agency for Research on Cancer). 2004. IARC Classifies Formaldehyde as Carcinogenic to Humans [R]. Number 153. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 72

Liu D D, Wang B. 2006. Study on DNA-protein crosslinks of reproductive cell of female mice induced by formaldehyde [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 1 (3): 249-253 (in Chinese)

Liu P T. 1997. Basis of Environmental Science [M]. Beijing: Chemical Industry Press (in Chinese)

Peng G Y, Zhao W, Lu Z S, Liu Y S, Yang X. 2006. Study on the repair of DNA-protein crosslinks induced by formaldehyde [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 1 (2): 144-149 (in Chinese)

Pinkerton L E, Hein M J, Stayner L T. 2004. Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update [J]. Occupational and Environmental Medicine, 61 (3): 193-200

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

Wang K, Zhou Y Q, Wu K, Ding S M, Yang X. 2009. Studies on formation of liquid and gaseous formaldehyde-induced DNA-protein crosslinks in rat marrow cells [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 4 (6): 780-785

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

Xu X Y, Xiao G Q, Liu F X, Peng G Y, Peng Y, Chen J, Yang X. Genotoxicity of gaseous feomaldehyde on the spider *Eriovixia cavaleriei* [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 3 (2): 130-138 (in Chinese)

Yang X, Ding S M. 2009. Expectation on the studies of moluecular mechanism for geotoxicity of indoor air pollutant fromaldehyde to marrow hematogenic cells [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 4 (2): 300-303

Yang Y, Yan C H, Shen X M. 2007. Progress of study on the gene-environment interaction of children leukemia pathogenesis

©1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[J]. International Journal of Pediatrics, 34 (2): 117-120 (in Chinese)

Zhang L, Steinmaus C, Eastmond D A, Xin X K, Smith M T. 2009. Formaldehyde exposure and leukemia: A new meta-analysis and potential mechanisms [J]. Mutation Research: Reviews in Mutation Research, 681 (2-3): 150-168

Zhitkovich A, Costa M. 1992. A simple, sensitive assay to detect DNA-protein crosslinks in intact cells and *in vivo* [J]. Carcinogenesis, 13 (8): 1485-1489

中文参考文献

崔香丽, 雷玲, 韩光, 张曙光, 常庆华, 吴玮. 1995. 甲醛对大鼠的氧化损伤 [J]. 中国公共卫生学报, (5): 287-289

付聪, 曹毅, 王昆, 梁思斯, 肖琳, 丁书茂, 杨旭. 2008. 血清对 Hela 细胞内硫醇浓度和甲醛诱导性 DNA-蛋白质交联 (DPC) 的影响 [J]. 生态毒理学报, 3 (5): 488-492

黄思佳, 王昆, 郑宇铎, 杨光涛, 吴凯, 杨旭. 2008. 甲醛致大鼠离体骨髓细胞 DNA-蛋白质交联的研究 [J]. 公共卫生与预防医学, 19 (1): 9-11

李睿, 杨旭, 陈茂林, 刘宏亮, 王光学, 严彦, 吴江, 何胡军, 鲁志松, 童志前, 乔琰. 2003. 体内和体外实验的动态气体灌流染毒装置 [J]. 中国卫生工程学, 2 (1): 33-34

刘丹丹, 王博. 2006. 气态甲醛致雌性小鼠生殖细胞 DNA-蛋白质交联的研究 [J]. 生态毒理学报, 1 (3): 249-253

刘培桐. 1997. 环境科学基础 [M]. 北京: 化学工业出版社

彭光银, 赵玮, 鲁志松, 刘英帅, 杨旭. 2006. 甲醛所致 DNA-蛋白质交联修复的研究 [J]. 生态毒理学报, 1 (2): 144-149

王昆, 周砚青, 曹毅, 杨旭. 2006. 吸入甲醛远距离毒性可能机制 [J]. 医学研究杂志, 35 (11): 79

王昆, 周砚青, 吴凯, 丁书茂, 杨旭. 2009. 液态或气态甲醛诱导大鼠骨髓细胞 DNA-蛋白质交联形成的研究 [J]. 生态毒理学报, 4 (6): 780-785 (in English)

徐晓宇, 肖国强, 刘凤想, 彭光银, 彭宇, 陈建, 杨旭. 2008. 气态甲醛对卡氏毛园蛛细胞遗传毒性的研究 [J]. 生态毒理学报, 3 (2): 130-138

杨旭, 丁书茂. 2009. 甲醛致骨髓造血细胞遗传毒性研究展望 [J]. 生态毒理学报, 4 (2): 300-303 (in English)

杨友, 颜崇淮, 沈晓明. 2007. 儿童白血病发病的基因-环境相互作用研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 34 (2): 117-120 ◆

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net