

纳米二氧化钛与醋酸铅联合诱导人胚肝细胞氧化应激作用

杜海荣¹, 朱晓玲², 周宜开³

摘要: [目的] 研究纳米二氧化钛 (TiO₂) 与醋酸铅 (PbAc) 联合作用于人胚肝细胞 (L-02), 对细胞内活性氧 (ROS)、氧化应激作用及细胞活性的影响。 [方法] 以 1.000 mg/L PbAc 和 10.000、1.000、0.100、0.010、0.001 mg/L TiO₂ 单独以及 1.000 mg/L PbAc 及前述浓度 TiO₂ 混合处理 L-02 细胞 24 h, 以体积分数为 0.1% 二甲基亚砜为阴性对照, 30 μmol/L H₂O₂ 为阳性对照。用噻唑蓝法检测细胞毒性, 采用流式细胞术检测胞内 ROS 水平, 检测谷胱甘肽 (GSH) 与超氧化物歧化酶 (SOD) 以评价细胞内抗氧化物质水平。 [结果] 与阴性对照、PbAc 染毒组及其他浓度 TiO₂ 染毒组相比, 10.000 mg/L TiO₂ 染毒组细胞活力明显降低 ($P < 0.05$)。与阴性对照、PbAc 染毒组和其他浓度混合物染毒组相比, 10.000 mg/L 混合物染毒组细胞活力明显降低 ($P < 0.05$); 1.000、0.100 mg/L 混合物染毒组细胞活力也明显低于阴性对照组 ($P < 0.05$)。与阴性对照、PbAc 染毒组相比, 各浓度混合物染毒组细胞 ROS 水平均明显增加 ($P < 0.05$)。与阴性对照相比, 1.000 至 0.010 mg/L 混合物染毒组细胞 GSH 水平均明显升高 ($P < 0.05$), 0.100、0.010 mg/L 混合物染毒组细胞 SOD 活性也明显升高 ($P < 0.05$)。 [结论] 本研究条件下, 低剂量纳米 TiO₂ 和 PbAc 共同作用于 L-02, 可增加活性氧水平, 同时诱导细胞增加 GSH 和 SOD 水平以自我保护; 随着染毒剂量升高, ROS 水平明显增加, 抗氧化能力下降, 导致细胞活力下降。

关键词: 纳米二氧化钛; 醋酸铅; 联合作用; 氧化应激

Joint Oxidative Stress Induced by Nanometer Titanium Dioxide and Lead Acetate in Human Derived Fetal Hepatocytes DU Hai-rong¹, ZHU Xiao-ling², ZHOU Yi-kai³ (1. Guangming District Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen, Guangdong 518106, China; 2. Shenzhen Prevention and Treatment Center for Occupational Diseases, Shenzhen, Guangdong 518000, China; 3. Key Lab of Environment and Health of Ministry of Education, Institute of Environmental Medicine, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China) • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To study the joint effect on reactive oxygen species (ROS) generation, cell viability, and oxidative stress induced by nanometer titanium dioxide (TiO₂) and lead acetate (PbAc) in human derived fetal hepatocytes (L-02). [Methods] The experimental groups were treated with PbAc (1.000 mg/L), TiO₂ (10.000, 1.000, 0.100, 0.010, 0.001 mg/L), or all concentration combinations of PbAc and TiO₂ for 24 h. The L-02 cells were also cultured with 0.1% dimethyl sulfoxide (negative control) and 30 μmol/L H₂O₂ (positive control). Cell toxicity and ROS generation were determined using methylthiazoltetrazolium assay and flow cytometry respectively. The levels of glutathione (GSH) and activities of superoxide dismutase (SOD) were used to determine intracellular antioxidant levels. [Results] When treated with 10.000 mg/L TiO₂, the cell viability was decreased significantly compared with the negative control, the PbAc, and the other single TiO₂ dosage groups ($P < 0.05$). When interfered with the combination of 1.000 mg/L PbAc + 10.000 mg/L TiO₂, the cell viability was reduced significantly compared with the negative control, the PbAc, and the other combination groups ($P < 0.05$). The cytotoxicity was notably higher in the combination group of 1.000 mg/L PbAc + 1.000 or 0.100 mg/L TiO₂ than in the negative controls ($P < 0.05$). There were significant increases of the ROS levels in various combination groups in comparison with the negative controls and the PbAc group ($P < 0.05$). The GSH levels were significantly increased after combined treatment of 1.000 mg/L PbAc + 1.000, 0.100 or 0.010 mg/L TiO₂ ($P < 0.05$), and the SOD levels were notably raised after 1.000 mg/L PbAc + 0.100 or 0.010 mg/L TiO₂ combined treatment, in comparison with the negative controls ($P < 0.05$). [Conclusion] In these study settings, co-exposure to low doses of TiO₂ and PbAc significantly induces elevated ROS levels in L-02, and subsequently elevation of GSH and SOD levels for cell self-protection. Along with increasing exposure dose, the antioxidant capacity is declined followed by significant increase of ROS level, resulting in decrease of cell viability.

Key Words: nanometer titanium dioxide; lead acetate; joint effect; oxidative stress

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (编号: 20777025), 深圳市科技计划项目 (医疗卫生类) 赞助 (编号: 201103217)

[作者简介] 杜海荣 (1980—), 男, 博士, 主治医师; 研究方向: 劳动卫生与环境卫生; E-mail: dhrjack@163.com

[作者单位] 1. 深圳市光明新区疾病预防控制中心, 广东 深圳 518106; 2. 深圳市职业病防治院, 广东 深圳 518000; 3. 华中科技大学同济医学院公共卫生学院环境医学研究所, 环境与健康教育部重点实验室, 湖北 武汉 430030

目前,二氧化钛(TiO_2)被广泛应用,环境中 TiO_2 含量与日俱增。铅是一种持续存在的环境污染物,由于 TiO_2 具有特殊效应,水中铅可被吸附到 TiO_2 上^[1]。两者共同暴露可能导致与单一 TiO_2 或铅相比不一样的毒性效应。因此低剂量纳米物质与环境污染共同暴露导致的毒性效应研究则更符合实际状态。

活性氧生成和氧化应激是纳米材料作用细胞后破坏细胞防御的主要机制^[2]。纳米颗粒通过干扰细胞氧化能力和抗氧化能力之间的平衡从而导致细胞内氧化应激^[3]。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)等抗氧化物质能够抑制或清除活性氧(reactive oxygen species, ROS),但当ROS产生过多,则会导致脂质过氧化、DNA损伤以及蛋白变性。SOD在几乎所有有机体中存在,是重要的自由基清除剂,光谱分析显示 TiO_2 甚至可以直接作用导致抗氧化的SOD水平降低。GSH含大量巯基分子物质,在细胞中起维持胞内氧化还原动态稳定的作用。GSH水平改变被当做细胞发生功能性损伤的标志。SOD酶类抗氧化和GSH非酶类抗氧化物等被用来评价生物分子和自由基所导致的氧化应激和氧化损伤的分子生物标志物。因此,ROS产生、细胞内GSH和SOD水平的降低可能是 TiO_2 导致细胞损伤的机制之一。本研究拟通过研究 TiO_2 与醋酸铅(PbAc)联合暴露后L-02胞内ROS、SOD、GSH水平的改变,探讨诱导人胚肝细胞的氧化应激作用以及对细胞活性的作用机制,为多种污染物联合的细胞毒性研究提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和细胞株

P25型 TiO_2 (德国, Degussa公司); PbAc(美国, Sigma公司); 胎牛血清(Fetal bovine serum, FBS)(美国, Hyclone公司); 改良的Eagle培养基(Dulbecco's modified eagle medium, DMEM), 噻唑蓝(Methylthiazolyl-diphenyl-tetrazolium bromide, MTT)(美国, Gibco公司); 二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO), 2', 7'-二氯荧光黄双乙酸钠(2', 7'-dichlorofluorescein-diacetate, DCFH-DA)(美国, Sigma公司); 过氧化氢(中国, 上海远大过氧化物有限公司); 考马斯亮蓝蛋白、SOD、GSH检测试剂盒(中国, 南京建成生物工程研究所); 其他试剂均为国产分析纯。人胚肝细胞株L-02购自武汉大学典型培养物收藏中心。

1.2 主要仪器与设备

细胞培养箱(美国, Shell Lab公司); CK40型倒置显微镜(日本, Olympus公司); Infinite F200型酶标仪(瑞士, TECAN公司); FACS420流式细胞仪(美国, Becton-Dickinson公司)。

1.3 试剂配制与细胞染毒

L-02生长于含10%胎牛血清和100 U/mL青霉素/链霉素的DMEM培养基中, 37℃, 5% CO_2 饱和湿度下培养。调整细胞计数至 10^5 个/mL接种于培养瓶, 取指数生长期细胞进行实验。(1) TiO_2 染毒: 称取500 mg TiO_2 于100 mL超纯水中, 121℃高压灭菌30 min, 即为5 g/L TiO_2 储备液, 4℃避光保存。以DMEM培养基倍比稀释 TiO_2 储备液至10.000、1.000、0.100、0.010、0.001 mg/L, 为单一 TiO_2 染毒组。(2)PbAc染毒: 称取1000 mg TiO_2 于100 mL超纯水中, 制成10 g/L PbAc储备液, 121℃高压灭菌30 min, 4℃

保存。DMEM培养基稀释PbAc储备液至1.000 mg/L, 为PbAc染毒组。(3) TiO_2 +PbAc混合染毒: 以1.000 mg/L PbAc倍比稀释 TiO_2 储备液至10.000、1.000、0.100、0.010、0.001 mg/L, 为混合物染毒组。

为避免 TiO_2 团聚, TiO_2 储备液在稀释前均经过超声和充分震荡, 其他每个含 TiO_2 的染毒液在染毒前均剧烈震荡30 s。染毒的同时, 以体积分数为0.1%的DMSO为阴性对照, 30 $\mu\text{mol/L}$ H_2O_2 为阳性对照, 所有实验设置3个平行样, 重复3次。

1.4 细胞活力检测

以MTT法检测细胞活力, L-02接种于96孔培养板中48 h后, 分别以上述浓度溶液染毒细胞24 h。24 h后弃培养基, 以磷酸盐缓冲液洗两次, 加入20 μL MTT溶液, 继续培养4~6 h后弃旧液, 加150 μL 生物用DMSO, 震荡10 min, 静止5 min后将溶液转移至另一新培养板中, 用酶标仪于波长490 nm处测定光密度(D)值。细胞活力=(阴性对照组或染毒组细胞D值/阴性对照组细胞D值) $\times 100\%$ 。

1.5 细胞内ROS水平检测

L-02接种于6孔培养板, 细胞染毒同细胞活力检测。24 h后弃旧培养基, 以D-hank's液漂洗2遍, 加入终浓度为10 $\mu\text{mol/L}$ 的DCFH-DA溶液1 mL, 37℃避光孵育30 min。吸出DCFH-DA溶液, 以D-hank's液漂洗2遍, 0.25%胰酶消化收获细胞至1.5 mL环氧树脂管中。用流式细胞仪检测各管的ROS水平(激发光波长488 nm, 发射光波长525 nm), 每个样品检测5000个细胞。结果以荧光强度表示。

1.6 细胞内GSH、SOD含量检测

L-02接种于125 mL培养瓶中, 细胞染毒同细胞活力检测。24 h后弃旧培养基, 使用预冷的生理盐水, 用细胞刮收获细胞于1.5 mL环氧树脂管中。并置于0℃超声粉碎10 s/次、间隔10 s的频率反复破碎3次, 离心后取上清液。依试剂盒操作测定SOD和GSH含量, 并按照试剂盒中的公式要求进行计算。

1.7 统计分析

细胞活力、ROS、SOD、GSH检测结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据应用SPSS 13.0进行统计分析。不同组之间以单因素方差分析(ANOVA test)检验: 方差齐采用SNK检验, 方差不齐则采用Games-Howell检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 细胞活力

L-02暴露于10.000 mg/L TiO_2 24 h后, 与阴性对照、PbAc染毒组和其他浓度 TiO_2 染毒组相比, 细胞活力明显降低($P<0.05$); 与阴性对照、PbAc染毒组和其他浓度混合物染毒组相比, 10.000 mg/L混合物可导致细胞活力明显降低($P<0.05$); 与阴性对照相比, 1.000、0.100 mg/L混合物诱导细胞活力明显降低($P<0.05$), 见表1。

2.2 ROS、FSH、SOD含量

所有浓度混合物染毒均使细胞ROS水平明显高于阴性对照和PbAc染毒组($P<0.05$)。 TiO_2 和PbAc单独染毒未使细胞ROS发生改变($P>0.05$), 见表2。

细胞在介于1.000至0.010 mg/L混合物染毒后, 与阴性对

照相比, GSH 水平明显升高 ($P<0.05$), 且 1.000 mg/L 混合物染毒导致 GSH 水平明显高于 PbAc 染毒 ($P<0.05$)。相比阴性对照, 0.100、0.010 mg/L 混合物使细胞 SOD 活性明显升高 ($P<0.05$)。混合物染毒导致细胞 SOD 活性和 GSH 水平呈现出随剂量升高而先后低的变化, 见表 2。

表 1 TiO₂、PbAc 或混合物染毒后 L-02 细胞活力 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 1 Cell viability after TiO₂, PbAc or combined treatments in L-02

TiO ₂ 浓度 (mg/L) TiO ₂ concentration	细胞活力 (Cell viability, %)	
	0.000 mg/L PbAc	1.000 mg/L PbAc
0.000	—	89.3 ± 0.9
0.001	91.0 ± 1.2	88.3 ± 4.3

表 2 TiO₂、PbAc 或混合物染毒后 L-02 细胞 ROS、GSH、SOD 含量 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 2 ROS, GSH and SOD levels after TiO₂, PbAc or combined treatments in L-02

TiO ₂ 浓度 (mg/L) TiO ₂ concentration	ROS		GSH (mg/g prot)		SOD (U/mg prot)	
	0.000 mg/L PbAc	1.000 mg/L PbAc	0.000 mg/L PbAc	1.000 mg/L PbAc	0.000 mg/L PbAc	1.000 mg/L PbAc
0.000	—	4.63 ± 0.30		0.21 ± 0.01		8.41 ± 2.50
0.001	4.78 ± 0.44	8.87 ± 1.35 [#]	0.20 ± 0.01	0.25 ± 0.02	8.90 ± 1.22	11.81 ± 1.78
0.010	5.75 ± 0.62	8.96 ± 2.04 [#]	0.21 ± 0.01	0.26 ± 0.03 [*]	9.09 ± 1.80	12.70 ± 3.03 [*]
0.100	6.13 ± 0.35	9.31 ± 2.11 [#]	0.21 ± 0.04	0.26 ± 0.03 [*]	9.31 ± 2.03	13.05 ± 2.07 [*]
1.000	6.31 ± 0.01	9.70 ± 2.28 [#]	0.21 ± 0.01	0.28 ± 0.01 [#]	9.47 ± 1.98	11.49 ± 2.70
10.000	6.85 ± 0.11	10.07 ± 2.27 [#]	0.23 ± 0.02	0.22 ± 0.04	9.64 ± 1.65	11.35 ± 1.47
阴性对照 (Negative control)	4.07 ± 0.93		0.21 ± 0.01		8.41 ± 2.50	
阳性对照 (Positive control)	10.85 ± 1.52		0.16 ± 0.03		8.28 ± 1.58	

[注] *: 与阴性对照相比 (Compared with the negative control group), $P<0.05$; #: 与 PbAc 染毒组相比 (Compared with the PbAc group), $P<0.05$ 。

3 讨论

细胞内正常水平的 ROS 在信号通路和基因表达中起重要作用。ROS 的产生和氧化应激水平被认为是有效评价纳米颗粒毒性的良好指标^[4]。但增加的 ROS 会降低抗氧化物质的水平, 从而使氧化还原状态失衡, 氧化应激增高并损伤细胞, 这就是纳米颗粒导致基因损伤和细胞毒性的一个重要机制^[2]。纳米 TiO₂ 拥有巨大表面积, 其自身也有可能产生 ROS^[5], 同时纳米 TiO₂ 能够进入到细胞核核周并产生 ROS^[6]。

SOD、GSH 能够清除 ROS 以保护细胞, 同时自身也会被大量消耗。有研究报道 TiO₂ (>20.000 mg/L) 穿透细胞膜, 停留于核膜周围区域, 直接与细胞内生物分子发生作用产生 ROS, 能促使 ROS 明显升高和 GSH、SOD 降低^[6-7]。本研究中 TiO₂ 浓度较低 (≤ 10.000 mg/L), 与本研究类似, 有研究发现轻微的毒性效应作用仅仅导致轻微增加的 ROS, 诱导细胞自我保护机制, GSH 和 SOD 也随同持续轻微上升^[8-10]。

虽然研究表明在剂量小于 5.000 mg/L 的情况下, TiO₂ 仅仅显示出很低水平的细胞毒性^[11-12]。但当 TiO₂ 暴露浓度升高到 10.000 mg/L 以上时, 会导致细胞活性明显降低^[7]。与之相似, 本研究中 10.000 mg/L TiO₂ 单一作用时才导致细胞活性明显降低, 但 ROS 水平无明显升高。这可能是由于纳米通过扩散穿过胞膜 (直接穿过或者经过膜通道的方式) 或者经过内吞作用导致细胞损伤^[2, 7]。

重金属铅是一种典型的环境污染物, 铅作用于细胞能产生

续表 1

TiO ₂ 浓度 (mg/L) TiO ₂ concentration	细胞活力 (Cell viability, %)	
	0.000 mg/L PbAc	1.000 mg/L PbAc
0.010	90.0 ± 5.6	87.6 ± 4.3
0.100	89.0 ± 7.6	84.5 ± 2.0 [*]
1.000	88.2 ± 9.1	84.4 ± 0.6 [*]
10.000	77.7 ± 5.4 ^{**#}	64.8 ± 0.5 ^{**&}
阴性对照 (Negative control)	98.5 ± 2.4	
阳性对照 (Positive control)	48.1 ± 5.8	

[注] *: 与阴性对照相比 (Compared with the negative control group), $P<0.05$; #: 与 PbAc 染毒组相比 (Compared with the PbAc group), $P<0.05$; #: 与其他浓度 TiO₂ 染毒组相比 (Compared with the other TiO₂ groups), $P<0.05$; &: 与其他浓度混合物染毒组相比 (Compared with the other combination groups), $P<0.05$ 。

ROS^[13], 抑制 SOD、GSH Px 等抗氧化酶的活性。但是也有研究表明, 铅暴露 (远高于 1 mg/L) 不会导致 GSH 和 SOD 水平的明显改变^[8]。本研究中, PbAc 单独作用时 ROS 水平和细胞毒性未明显增高。

混合物作用后, 在较低浓度时, ROS 生成明显增加, 诱导细胞自我保护机制, 抗氧化反应被诱发^[10], 细胞 GSH 合成系统开始合成更多的 GSH^[8]。而在低浓度 TiO₂ 作用下, TiO₂ 直接结合 SOD, Ti 结合氧原子、氮原子和硫原子可改变 SOD 的二级结构, 并在 SOD 上产生一个新的铁离子活性位点, 从而增强 SOD 活性^[9]。因此, 在本研究中的较低浓度混合物作用时, 细胞还拥有足够的抗氧化损伤能力, 从而不产生明显的细胞毒性。

然而随着混合物浓度的升高, 与其他研究类似^[14-15], 随着 ROS 持续升高, 细胞抗氧化系统不足以产生足够的还原性物质, 从而致使 GSH 持续衰减。SOD 也在较高浓度的 TiO₂ 作用下, 大量地被 ROS 消耗, 因此 GSH 和 SOD 水平随着毒物浓度继续升高而开始下降^[15]。这和 MA 等^[9]的报道相似, 该研究认为 SOD 活性在 0.080~0.320 mg/L TiO₂ 范围内快速升高, 但是在更高浓度的 0.480~0.800 mg/L 范围内缓慢下降。因此较高浓度 (0.100、1.000 和 10.000 mg/L) 的混合物导致细胞毒性升高, 10.000 mg/L 混合物诱导最高水平的 ROS 和最低的细胞活性。尽管单一 PbAc 或 TiO₂ 对 GSH 和 SOD 水平没有明显影响, 但是混合物中低浓度 TiO₂ 和 PbAc 共同作用可改变 L-02 细胞氧化应激水平, 导致 ROS 生成超过细胞抗氧化物质的防御能力, 并在

高浓度时导致细胞毒性^[4,8]。

综上所述,在本研究条件下,单一 TiO₂ 作用于 L-02,使 ROS 轻微上升,诱发细胞的抗氧化反应,促使细胞产生更多的抗氧化物质 GSH 和 SOD 来抵御可能的氧化损伤。混合物作用后,在较低浓度,抗氧化物质随上升的 ROS 应激性升高以保护细胞;随着浓度持续上升,ROS 也明显上升,造成抗氧化物质 GSH 和 SOD 水平下降,细胞抗氧化系统不能再抵御氧化损伤,致使细胞活性随之下降。结果表明,相对于单一作用,低浓度 PbAc 和 TiO₂ 混合物共同作用于 L-02 会诱导细胞氧化应激水平的显著改变并增加细胞毒性。

本研究中,对于 PbAc 浓度的设置过少,两者联合作用的分析亦存在不足,在后续研究中,需完善 PbAc 浓度梯度。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1] LIU R, LIANG P. Determination of trace lead in water samples by graphite furnace atomic absorption spectrometry after preconcentration with nanometer titanium dioxide immobilized on silica gel[J]. J Hazard Mater, 2008, 152(1): 166-171.
- [2] SINGH N, MANSHIAN B, JENKINS GJ, et al. NanoGenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials[J]. Biomaterials, 2009, 30(23/24): 3891-3914.
- [3] NEL A, XIA T, MÄDLER L, et al. Toxic potential of materials at the nanolevel[J]. Science, 2006, 311(5761): 622-627.
- [4] XIA T, KOVOCHICH M, BRANT J, et al. Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm[J]. Nano Lett, 2006, 6(8): 1794-1807.
- [5] BECK-SPEIER I, DAYAL N, KARG E, et al. Agglomerates of ultrafine particles of elemental carbon and TiO₂ induce generation of lipid mediators in alveolar macrophages[J]. Environ Health Perspect, 2001, 109(Suppl 4): 613-618.
- [6] PARK EJ, YI J, CHUNG KH, et al. Oxidative stress and apoptosis induced by titanium dioxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells[J]. Toxicol Lett, 2008, 180(3): 222-229.
- [7] JIN CY, ZHU BS, WANG XF, et al. Cytotoxicity of titanium dioxide nanoparticles in mouse fibroblast cells[J]. Chem Res Toxicol, 2008, 21(9): 1871-1877.
- [8] ERCAL N, GURER-ORHAN H, AYKIN-BURNS N. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage[J]. Curr Top Med Chem, 2001, 1(6): 529-539.
- [9] MA L, ZE Y, LIU J, et al. Direct evidence for interaction between nano-anatase and superoxide dismutase from rat erythrocytes[J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2009, 73(2): 330-335.
- [10] ROMANOWSKA M, MACIAG A, SMITH A L, et al. DNA damage, superoxide, and mutant K-ras in human lung adenocarcinoma cells[J]. Free Radic Biol Med, 2007, 43(8): 1145-1155.
- [11] YAMAMOTO A, HONMA R, SUMITA M, et al. Cytotoxicity evaluation of ceramic particles of different sizes and shapes[J]. J Biomed Mater Res A, 2004, 68(2): 244-256.
- [12] SOTO K, GARZA KM, MURR LE. Cytotoxic effects of aggregated nanomaterials[J]. Acta Biomater, 2007, 3(3): 351-358.
- [13] YANG JL, WANG LC, CHANG CY, et al. Singlet oxygen is the major species participating in the induction of DNA strand breakage and 8-hydroxydeoxyguanosine adduct by lead acetate[J]. Environ Mol Mutagen, 1999, 33(3): 194-201.
- [14] HULTBERG B, ANDERSSON A, ISAKSSON A. Interaction of metals and thiols in cell damage and glutathione distribution: potentiation of mercury toxicity by dithiothreitol[J]. Toxicology, 2001, 156(2/3): 93-100.
- [15] WANG L, WANG H, HU M, et al. Oxidative stress and apoptotic changes in primary cultures of rat proximal tubular cells exposed to lead[J]. Arch Toxicol, 2009, 83(5): 417-427.

(收稿日期: 2012-02-15)

(英文编审: 金克峙; 编辑: 王晓宇; 校对: 张晶)

(上接第 551 页)

PET/CT 的应用快速发展,国内外已有很多机构对 PET/CT 的防护进行多角度的调查与研究,发现不少薄弱环节,这需要得到极大关注,将其应用标准化,使新技术在得到巨大收益的同时也能将不利最小化。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1] 王荣福. 2009 欧洲核医学年会[J]. 中国医学影像技术杂志, 2010, 26(4): 774-777.
- [2] TOWNSEND DW, CARNEY JP, YAP JT, et al. PET/CT today and tomorrow[J]. J Nucl Med, 2004(Suppl 1): 4S-14S.
- [3] UNSCEAR. Sources and effects of ionizing radiation[M]. New York: UNSCEAR, 2008.
- [4] 高林峰, 钱爱君, 郑钧正, 等. 上海市 2008 年临床核医学的医疗照射水平分析[J]. 环境与职业医学, 2009, 26(6): 541-544.
- [5] 中华人民共和国卫生部. GB 18871—2002 电离辐射防护与辐射源安全基本标准[S]. 北京: 中国标准出版社, 2002.
- [6] 卢宁, 汪静乔, 乔宏庆, 等. ¹⁸F-FDG PET 显像中受检者周围人员的辐射剂量监测[J]. 中国核医学杂志, 2004, 24(3): 186-188.
- [7] DEVINE CE, MAWLAWI O. Radiation safety with positron emission tomography and computed tomography[J]. Semin Ultrasound CT MR, 2010, 31(1): 39-45.
- [8] MADSEN MT, ANDERSON JA, HALAMA JR, et al. AAPM Task Group 108: PET and PET/CT shielding requirements[J]. Med Phys, 2006, 33(1): 4-15.
- [9] GUILLET B, QUENTIN P, WAULTIER S, et al. Technologist radiation exposure in routine clinical practice with ¹⁸F-FDG PET[J]. J Nucl Med Technol, 2005(3): 175-179.

(收稿日期: 2012-03-06)

(英文编审: 金克峙; 编辑: 王晓宇; 校对: 郭薇薇)