

## 不同孕期铅暴露对大鼠妊娠结局及胎盘 MMP-9、TIMP-1 表达的影响

李向红<sup>1</sup>, 马海燕<sup>2a</sup>, 李红<sup>2a</sup>, 张采欣<sup>2b</sup>, 徐风森<sup>2c</sup>

**摘要:** [目的] 通过观察 Wistar 大鼠孕期不同时段铅暴露对妊娠结局及胎盘基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)的表达影响,评价孕早期、孕后期及孕全程铅暴露的毒性特点及毒性机制。[方法] 108 只 Wistar 大鼠随机分为 4 组,每组 27 只(雌:雄为 2:1),用 0.025% 醋酸铅对各实验组的孕鼠通过自由饮服的方式染毒。实验 A 组:孕早期(1~10 d)饮服 0.025% 醋酸铅,孕后期(11~20 d)饮服蒸馏水;实验 B 组:孕早期(1~10 d)饮服蒸馏水,孕后期(11~20 d)饮服 0.025% 醋酸铅;实验 C 组:孕期全程(1~20 d)饮服 0.025% 醋酸铅。根据大鼠孕期 3 周推算,足月进行麻醉剖腹取胎,观察胎盘及仔鼠体重、身长、尾长、仔鼠数等;同时采集腹腔静脉血,用原子吸收光谱仪测定各组大鼠孕末期血铅水平。免疫组化法测定胎盘滋养细胞 MMP-9、TIMP-1 的表达。[结果] 实验组孕末期血铅水平与对照组比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。各组胎盘重量及仔鼠体重、身长、尾长差异也有统计学意义( $P < 0.01$ ),其中实验 C 组最低,分别为( $0.31 \pm 0.13$ )g、( $2.08 \pm 0.88$ )g、( $2.37 \pm 0.32$ )cm、( $0.98 \pm 0.09$ )cm。血铅水平与胎盘重量呈负相关( $r = -0.652, P < 0.01$ )。孕全程染铅组胎盘 MMP-9 表达下降,TIMP-1 表达增强。[结论] 孕期不同时段铅暴露导致不同的妊娠结局。孕全程染铅的孕末期血铅水平最高,对胎盘及仔鼠影响最大。胎盘 MMP-9 表达下降、TIMP-1 表达增强可能是铅致胎盘损伤的病理机制之一。

**关键词:** 鼠; 铅暴露; 胎盘; 妊娠结局; 基质金属蛋白酶-9; 基质金属蛋白酶组织抑制因子-1

**Effects of Lead Exposure to Rat during Different Gestation Period on Pregnant Outcome and Expression of Matrix Metalloproteinase-9(MMP-9) and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 (TIMP-1) in Rat Placenta** LI Xiang-hong<sup>1</sup>, MA Hai-yan<sup>2a</sup>, LI Hong<sup>2a</sup>, ZHANG Cai-xin<sup>2b</sup>, XU Feng-sen<sup>2c</sup> (1. Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266011, China; 2. a. Department of Pediatrics, b. Department of Pathology, c. Department of Obstetrics, The Affiliated Qingdao Municipal Hospital of Medical College, Qingdao, Shandong 266071, China)

**Abstract:** [Objective] To study the pathogenesis of placenta toxicity of lead exposure during different gestation period by observing the pregnant outcome and testing the expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in placenta. [Methods] Total of 108 Wistar rats divided into four groups with 27 each randomly. Sex ratio was 2:1 (male/female). Fed with 0.025% lead acetate solution, ad libitum, during different period of gestation. Group A were fed with 0.025% lead acetate in early gestation (1-10 d). Group B were fed with 0.025% lead acetate in late gestation (11-20 d). Group C were fed with 0.025% lead acetate throughout whole gestation (1-20 d). Atomic absorption spectrophotometer was used to measure the blood lead concentration at end of pregnancy. The pregnant rats were necropsied at the end of gestation (three weeks) under anesthesia. Placenta were observed and blood sample was taken from abdominal vein. The number of pups, their body weight, body length, tail length, placenta weight were measured. The expression of MMP-9 and TIMP-1 in rat placenta was tested by means of immunohistochemistry. [Results] The blood lead level of experimental groups was significant different ( $P < 0.01$ ) versus the blood lead level of control. There were significant differences among placenta weight, body weight of pups, body length and tail length of pups in different groups ( $P < 0.01$ ). Among them experimental group C was the lowest [ $(0.31 \pm 0.13)$ g,  $(2.08 \pm 0.88)$ g,  $(2.37 \pm 0.32)$ cm,  $(0.98 \pm 0.09)$ cm]. Maternal blood lead level was negatively correlated to placenta weight ( $r = -0.652, P < 0.01$ ). The expression of MMP-9 was significantly reduced and TIMP-1 was significantly increased versus the control group. [Conclusion] Lead exposure to rat during different gestation period lead to different pregnant outcome. Lead exposure throughout the gestation cause the highest blood lead concentration at the end of the pregnancy, and the placenta, pups were most seriously effected. Changing of the MMP-9 and TIMP-1 expression in placenta may play one of the

[作者简介] 李向红(1972-),女,硕士生,主治医师;研究方向:新生儿疾病防治;E-mail:lixianhong0329@126.com

[作者单位] 1. 青岛大学医学院附属医院新生儿科,山东 青岛 266011; 2. 青岛大学医学院附属医院 a. 儿科, b. 病理科, c. 产科, 山东 青岛 266071

roles in pathogenesis of placenta toxicity of lead exposure.

**Key Words:** rat; lead exposure; placenta; pregnancy outcome; matrix metalloproteinase-9(MMP-9); tissue inhibitor of metalloproteinase-1(TIMP-1)

出生前的铅暴露已经成为影响母婴健康不可忽视的原因。胎儿期是体格发育、组织器官形成的关键时期,对铅毒性最为敏感。即使是低水平铅暴露也可以对胎儿造成不良影响。由于胎盘的血流丰富、通透性强以及铅的嗜胎盘性等特点,使胎盘对铅的屏障作用极其微弱。胎盘作为孕期母儿物质与气体交换桥梁,其结构、功能变化与胚胎发育乃至远期预后密切相关。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一组锌依赖性蛋白水解酶,降解细胞外基质,在胚胎植入、胎盘形成及维持正常妊娠中发挥重要作用。MMP-9是胚胎滋养细胞侵入过程的限速酶,在滋养细胞分泌的诸多MMPs中最为重要<sup>[1]</sup>;而基质金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)则可特异性抑制MMPs的活性,两者的动态平衡表达对维持妊娠过程的顺利进行具有重要的生理作用。为了探讨孕期铅暴露对胚胎及胎盘的影响,本研究拟在大鼠孕期不同时段通过饮水方式进行低水平铅暴露,通过检测不同孕期阶段铅暴露大鼠胎盘MMP-9和TIMP-1的表达及其孕末期血铅水平、胎盘及仔鼠生长发育之间的相互关系,以期研究孕期铅暴露对胎儿生长发育所造成的影响奠定病理基础,从而进一步探讨孕期铅的动态变化和毒性机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

清洁级Wistar大鼠108只,其中雌性72只、雄性36只,体重200~250g,由河南省医学实验动物中心提供(合格证号410116)。大鼠置于室内温度18~20℃、相对湿度40%~70%的屏障系统内饲养。适应性饲养10d。用蒸馏水配制成0.025%醋酸铅(醋酸铅购自天津化学用料厂)。

### 1.2 方法

1.2.1 实验分组 将108只大鼠分为4组,每组27只(雌性18只、雄性9只),雌雄(2:1)合笼饲养。根据大鼠孕期为3周的推算,将观察期设定为20d,发现阴栓当日为妊娠第0天。对照组:孕期全程(1~20d)饮服蒸馏水;实验A组:孕早期(第1~10天)饮服醋酸铅,孕后期(第11~20天)饮服蒸馏水;实验B组:孕早期(第1~10天)饮服蒸馏水,孕后期(第11~20天)饮服醋酸铅;实验C组:孕期全程(第1~20天)饮服醋酸铅。

1.2.2 MMP-9、TIMP-1检测 兔抗鼠MMP-9、TIMP-1多克隆抗体、即用型SP试剂盒和DAB显色试剂盒,均购自武汉博士德公司。免疫组化检测采用SP法,实验步骤参照试剂说明书。MMP-9、TIMP-1一抗工作浓度为1:200。

### 1.3 标本的采集及处理

妊娠第19~21天乙醚吸入麻醉后剖腹取胎,检测仔鼠数、体重、身长、尾长及胎盘重量,同时腹腔静脉取血,博辉原子吸收光谱仪测定血铅。胎盘娩出后立即在直视下剪取胎盘中央母体面、血管少的一小块组织,生理盐水冲洗干净后,切成1.0cm×1.0cm×0.2cm组织块,固定于4%多聚甲醛溶液中。

将固定的标本用石蜡包埋,制成4μm厚的切片。

### 1.4 结果判定

以胚胎内细胞质中出现棕黄色细颗粒为TIMP-1表达阳性。参照张明林等<sup>[2]</sup>免疫组化评分标准,由两个观察者对切片进行盲式阅片,随机选择5个高倍镜视野(×400),观察视野中所有滋养细胞并计分。

1.4.1 按显色细胞所占百分比计分 0分为无阳性细胞,1分为阳性细胞数<25%,2分为阳性细胞25%~50%,3分为阳性细胞51%~75%,4分为阳性细胞数>75%。

1.4.2 按细胞显色有无及深浅计分 强着色:着色和已知阳性片同样强,记3分;浅着色:着色浅,但与阴性对照片有明显区别者,记1分;染色强度在浅着色和强着色之间者为中等着色,记2分。

将上述显色细胞阳性率计分和细胞染色强度计分相加为免疫组化积分。根据总积分将表达等级分为:0分为阴性(-);1~2分为弱阳性(+);3~4分为中等阳性(++);5分以上为强阳性(+++)。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件进行分析。计量数据数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,各组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 $q$ 检验;计数数据组间比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

染铅期间,母鼠进食、饮水未发现异常现象,喂养过程中亦未发现母鼠有明显铅中毒体征。对照组自然分娩1只。实验A组胎儿吸收2只;实验B组胎儿吸收2只、未孕1只;实验C组胎儿吸收2只,水泡状胎块1只。实验组大鼠死胎增多,染铅较重的实验C组出现葡萄胎1只,异常分娩率为13.2%(7/53),但与对照组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2 孕末期血铅水平

实验A、B、C组孕鼠孕末期血铅水平分别为( $1.27 \pm 0.26$ )μmol/L、( $0.60 \pm 0.11$ )μmol/L、( $1.74 \pm 0.19$ )μmol/L,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。两两比较,各组间差异均有统计学意义,实验C组>实验A组>实验B组>对照组。

### 2.3 仔鼠生长发育与胎盘重量

对照组仔鼠体重、身长、尾长、胎盘重量分别为( $4.78 \pm 0.52$ )g、( $4.15 \pm 0.36$ )cm、( $1.66 \pm 0.08$ )cm、( $0.82 \pm 0.13$ )g。实验A组仔鼠体重、身长、尾长、胎盘重量分别为( $4.21 \pm 1.51$ )g、( $3.94 \pm 0.23$ )cm、( $1.47 \pm 0.13$ )cm、( $0.51 \pm 0.15$ )g。实验B组仔鼠体重、身长、尾长、胎盘重量分别为( $2.77 \pm 1.13$ )g、( $2.89 \pm 0.20$ )cm、( $1.13 \pm 0.11$ )cm、( $0.67 \pm 0.14$ )g。实验C组仔鼠体重、

身长、尾长、胎盘重量分别为( 2.08 ± 0.88 )g、( 2.37 ± 0.32 )cm、( 0.98 ± 0.09 )cm、( 0.31 ± 0.13 )g。各组间比较,差异有统计学意义(  $P < 0.01$  )。两两比较,实验B组、实验C组仔鼠体重、身长、尾长明显低于对照组、实验A组;各组胎盘重量比较,实验组低于对照组,实验C组最轻。各组间胎鼠数量差异无统计

学意义(  $P > 0.05$  )。见表1。

2.4 孕末期血铅水平与仔重、胎盘质量的关系

孕末期血铅水平与胎盘重量呈负相关,且具统计学意义(  $r = -0.652, P < 0.01$  ),但与仔重相关无统计学意义(  $r = -0.107, P = 0.46$  )。

表1 不同组孕末期血铅、仔重、身长、尾长和胎盘重量比较(  $\bar{x} \pm s$  )

Table 1 The blood lead level ,body weight ,body length ,tail length ,and placenta weight of the pups in different groups

组别 Groups	例数 <i>n</i>	血铅水平( $\mu\text{mol/L}$ ) Blood lead level	仔鼠体重( g ) Body weight	仔鼠身长( cm ) Body length	仔鼠尾长( cm ) Tail length	胎盘重量( g ) Placenta weight
对照组( Control group )	17	0.04 ± 0.01	4.78 ± 0.52	4.15 ± 0.36	1.66 ± 0.08	0.82 ± 0.13
实验A组( Group A )	16	1.27 ± 0.26*	4.21 ± 1.51	3.94 ± 0.23	1.47 ± 0.13	0.51 ± 0.15*
实验B组( Group B )	15	0.60 ± 0.11*	2.77 ± 1.13*	2.89 ± 0.20*	1.13 ± 0.11*	0.67 ± 0.14*
实验C组( Group C )	15	1.74 ± 0.19*	2.08 ± 0.88*	2.37 ± 0.32*	0.98 ± 0.09*	0.31 ± 0.13*

[ 注 ]\*: 与对照组比较( Compared with control group ),  $P < 0.05$ ; #: 与实验A组比较( Compared with group A ),  $P < 0.05$ ; : 与实验B比较( Compared with group B ),  $P < 0.05$ 。

2.5 MMP-9在胎盘组织中的表达

2.5.1 表达部位 MMP-9在胎盘绒毛的滋养细胞和合体滋养细胞、绒毛间质中的纤维母细胞和血管内皮细胞以及血管壁的平滑肌细胞均有表达,但以基带、海绵带细胞滋养细胞为主,阳性表达部位位于细胞质中。各实验组的表达定位与对照组相同。

2.5.2 表达强度 各组间血铅水平不同致胎盘滋养细胞MMP-9的表达差异明显。实验C组血铅水平最高,致MMP-9表达阳性率最低。表2显示,4组间总体比较差异有统计学意义(  $\chi^2 = 44.41, P < 0.01$  ),实验C组与对照组比较差异有统计学意义(  $\chi^2 = 8.402, P < 0.05$  ),实验A组和实验B组之间比较差异有统计学意义(  $\chi^2 = 14.426, P < 0.05$  ),实验C组与实验B组比较差异有统计学意义(  $\chi^2 = 17.041, P < 0.01$  )。

表2 不同组胎盘滋养细胞MMP-9评分和阳性率

Table 2 MMP-9 score and the positive rate of placental trophoblast cells in different groups

组别 Groups	例数 <i>n</i>	表达水平( Expression )				阳性率( % ) Positive rate
		-	+	++	+++	
对照组( Control group )	17	4	1	6	6	76.47
实验A组( Group A )	16	7	3	4	2	56.25
实验B组( Group B )	15	1	1	1	12	93.33*
实验C组( Group C )	15	9	3	2	1	40.00*

[ 注 ]\*: 与对照组比较( Compared with control group ),  $P < 0.05$ ; #: 与实验A组比较( Compared with group A ),  $P < 0.05$ ; : 与实验B组比较( Compared with group B ),  $P < 0.05$ 。

2.6 TIMP-1在胎盘组织中的表达

2.6.1 表达部位 TIMP-1在胎盘绒毛的细胞滋养细胞和合体滋养细胞、绒毛间质中的纤维母细胞和血管内皮细胞以及血管壁的平滑肌细胞均有表达,但以基带、海绵带细胞滋养细胞为主,阳性表达部位位于细胞浆中。各实验组在表达定位上与对照组相同。

2.6.2 表达强度 TIMP-1的表达强度以实验C组最高,其次为实验A组和实验B组。表3显示,4组间总体比较差异有统计学意义(  $\chi^2 = 40.45, P < 0.01$  ),实验A、C组与对照组比较差异有统计学意义(  $P < 0.05$  )。

表3 不同组胎盘滋养细胞TIMP-1评分和阳性率

Table 3 TIMP-1 score and positive rate of placental trophoblast cells in different groups

组别 Groups	例数 <i>n</i>	表达水平( Expression )				阳性率( % ) Positive rate
		-	+	++	+++	
对照组( Control group )	17	9	4	3	1	41.18
实验A组( Group A )	16	2	2	4	8	87.50
实验B组( Group B )	15	6	3	4	2	60.00*
实验C组( Group C )	15	1	5	5	4	93.33*

[ 注 ]\*: 与对照组比较( Compared with control group ),  $P < 0.05$ 。

3 讨论

本实验通过饮水途径在不同妊娠时段对大鼠进行铅暴露,观察其妊娠结局。结果显示,妊娠不同时段铅暴露导致不同妊娠结局,以全程铅暴露最为严重。并通过检测胎盘MMP-9及TIMP-1的表达以期发现铅的胎盘毒性机制,本研究结果提示,随着孕鼠铅中毒程度的加重,胎盘滋养细胞MMP-9表达强度减弱,TIMP-1表达强度增强。

孕末期血铅水平检测发现,实验组中以妊娠全程铅暴露的实验C组血铅水平最高,孕早期铅暴露的实验A组次之,孕晚期铅暴露的实验B组最低。虽然实验A组与实验B组铅暴露的时间均为10d,但由于铅暴露起始时点的不同,孕末期血铅水平差异显著,前者血铅水平较后者更高,这与妊娠期代谢特点有关。孕期代谢旺盛,骨铅释放是孕期血铅最主要来源,95%的铅储存于骨骼中,妊娠后期骨代谢加快,血铅增加明显,提示孕早期血铅暴露具有蓄积性。C组孕鼠由于铅暴露时段长,孕末期血铅水平显著高于A组和B组,说明了铅暴露的累积效应。铅具有生殖毒性、胚胎毒性和致畸作用,即使是低水平铅暴露仍可影响宫内胎儿的发育进程,造成畸形、早产和低出生体重等危害。出生前铅暴露可引起胎儿脑水肿、脑出血、畸形和死亡。尽管该实验组出现了未孕、胎儿吸收、葡萄胎等,但与对照组的异常分娩率无明显差异,推测与例数过少有关。各组胎盘重量比较,差异有统计学意义(  $P < 0.01$  ),实验组低于对照组,以实验C组胎盘重量最低,并且胎盘重量随着血铅水平的升高而降低,两者呈负相关(  $r = -0.652, P < 0.01$  ),提示低水平铅暴露对胎盘的损伤作用与血铅水平密切相关。各组仔



鼠体重、身长、尾长比较,差异均有统计学差异( $P < 0.01$ ),实验 C 组、实验 B 组最为明显,提示孕期低水平铅暴露可影响仔鼠的生长发育,尤其是孕期全程染铅和晚期染铅可造成仔代的体格生长障碍。虽然实验 A 组与实验 B 组铅暴露的时间均为 10 d,但由于铅暴露起始时间的不同,而胎儿在宫内的生长不是匀速的,在妊娠晚期胎儿生长速度加快,由此可能解释实验 B 组较实验 A 组对仔鼠的体格发育影响要大。总之,本研究结果显示,孕期不同时段铅暴露对大鼠胎盘及仔鼠的影响有所不同,孕早期染铅对孕末期血铅水平及胎盘重量的影响较大,孕晚期染铅对仔鼠生长的影响较明显,孕全程染铅对孕末期血铅水平、胎盘质量及仔鼠生长均有明显影响。

在胎盘发育过程中滋养层细胞对子宫内壁的浸润首先表现为细胞外基质的降解,而 MMPs 是特异降解细胞外基质的酶类,与胚胎植入和胎盘形成密切相关,是胚胎植入的侵入性标志。MMP-9 是胚胎滋养细胞侵入过程的限速酶,在滋养细胞分泌的诸多 MMPs 中最为重要。研究发现 MMP-9 基因敲除的小鼠其生殖能力下降,表现为受孕率降低,仔鼠体重轻<sup>[3]</sup>。TIMP-1 对 MMP-9 有较高的亲和力,可与 MMP-9 以 1:1 的比例形成 MMP-9/TIMP-1 复合体,从而阻断 MMP-9 与底物的结合<sup>[4]</sup>。本研究发现血铅水平轻度升高时(如实验 B 组)MMP-9 的表达增加,而当血铅进一步升高后(如实验 A、C 组)MMP-9 表达反而下降,提示铅中毒在一定范围时由于代偿机制可以使 MMP-9 表达升高,从而维持滋养细胞的浸润能力。当铅中毒持续加重后(如实验 A、C 组),则失去代偿能力,造成 MMP-9 表达减少,结果使滋养细胞浸润能力下降,影响胎盘着床和血管重铸,导致胎盘供血、供氧不足。此与上述发现一致(实验 C 组胎盘重量最轻,仔鼠体重、身长及尾长均为最小)。本研究发现,胎盘滋养细胞 TIMP-1 表达阳性率以孕鼠铅中毒程度最重组最高,实验 A 组其次。TIMP-1 表达阳性率的升高意味着抑制滋养细胞浸润能力的增强,提示孕期铅暴露可引起 MMP-9/TIMP-1 表达失衡,导致滋养细胞侵袭能力减弱,胎盘浸润过浅,血管重

铸障碍,从而造成胎盘缺氧缺血,进而影响到胎盘发育及胎儿生长。有研究发现,随着血铅水平的增高,实验组大鼠胎盘的病理改变愈趋明显,可见滋养细胞退变、血窦扩张淤血、绒毛组织水肿并退变等改变<sup>[5]</sup>。由于滋养细胞的侵袭能力具有时间性,在孕早期最为明显,而此时的滋养细胞对铅毒性则非常敏感。因此认为,铅对胎盘滋养细胞的损伤作用早在胚胎植入和胎盘发育过程中就已经发生,可能是引起胎盘重量减轻、羊膜早破、早产以及宫内营养不良等一系列改变的病理基础<sup>[6]</sup>。

总之,铅具有生殖毒性及胚胎毒性,本实验观察到孕鼠的染毒时段与孕鼠血铅水平、孕鼠妊娠结局密切相关,可以对胎盘和子代的生长发育产生不良后果。胎盘 TIMP-1 表达的增强可直接导致滋养细胞浸润能力下降,胚胎着床过浅,胎盘螺旋动脉重铸障碍,胎盘血流灌注不足,进而影响胎儿的生长发育,可能是铅暴露致胎盘损伤的毒性机制之一。减少孕期铅的摄入,对减少妊娠并发症,提高下一代质量有着重要意义。

#### 参考文献:

- [1] COHEN M, MEISSER A, BISCHOF P. Metalloproteinases and human placental invasiveness[J]. Placental, 2006, 27(8): 783-793.
- [2] 张明林, 许建明, 梅 俏, 等. MMP-2 和 MMP-9 蛋白在结肠癌中的表达[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(20): 2494-2497.
- [3] DUBOIS B, ARNOLD B, OPDENAKKER G. Gelatinase B deficiency impairs reproduction[J]. J Clin Invest, 2000, 106: 627-628.
- [4] 谭宗健, 李尚为. 细胞外基质降解酶类与胚胎着床的关系[J]. 生殖医学杂志, 2001, 10(1): 54-57.
- [5] 马海燕, 李红, 王教辰, 等. 孕期不同阶段铅暴露对大鼠胎盘和仔鼠的影响[J]. 中华预防医学杂志, 2006, 40(2): 101-104.
- [6] FALCONI M, VIÑAS P, LUNA A. Placental lead and outcome of pregnancy[J]. Toxicology, 2003, 185(1-2): 59-66.

(收稿日期: 2010-03-02)

(英文编审: 薛寿征; 编辑: 徐新春; 校对: 郭薇薇)

(上接第 652 页)

consultation[R]. Annapolis, Maryland, 2005.

- [9] International Programme on Chemical Safety. Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives[EB/OL]. [2002-04-28]. [http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec\\_1260.htm](http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_1260.htm).
- [10] International Programme on Chemical Safety. Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives[EB/OL]. [2006-01-31]. <http://www.inchem.org/>

documents/jecfa/jecval/jec\_297.htm.

- [11] 王竹天, 韩宏伟, 蒋定国, 等. 我国水产品中铅含量监测及应对国际标准制定的对策[J]. 中国食品卫生杂志, 2003, 15(5): 387-390.
- [12] 高俊全, 李筱薇, 赵京玲. 2000 年中国总膳食研究——膳食铅、镉摄入量[J]. 卫生研究, 2006, 35(6): 750-754.

(收稿日期: 2010-06-01)

(英文编审: 薛寿征; 编辑: 郭薇薇; 校对: 洪琪)