

· 综述 ·

苯致骨髓造血功能损伤的研究进展

贺冠强*, 刘文励*, 孙汉英, 黄丽芳

(华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科, 湖北 武汉 430030)

摘要: 苯的代谢产物醌类和酚类化合物引起骨髓造血损伤的可能机制包括氧化应激损伤、细胞间信息传递异常、P53基因失活、代谢酶基因多态性、免疫因素等。本文就上述内容以及一些苯接触水平检测指标的最新进展加以阐述。

关键词: 苯; 骨髓; 造血损伤

中图分类号: R135.12 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2008)04-0244-04

Progress of study on hematopoietic damage of bone marrow caused by benzene

HE Guanqiang, LIU Wenli, SUN Hanying, HUANG Lifang

(Department of Hematology, Tongji Medical School, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: The possible mechanisms of bone marrow injury induced by benzene were briefly introduced in the paper, such as the effect of benzoquinones and phenols on bone marrow which are the metabolites of benzene, the oxidative stress injury, the abnormal transmission between the cells, P53 gene inactivation, metabolic enzyme gene polymorphism, immune factors, etc., and some latest advancements on the indicators of benzene exposure levels were involved as well.

Key words: Benzene toxicity; Bone marrow; Hematopoietic damage

苯是一种碳氢化合物(分子式 C_6H_6)，作为一种重要的化工原料、溶剂、萃取剂、稀释剂和燃料，广泛应用于有机合成、油漆、制鞋、药物、合成纤维等多个生产领域，日常生活中的香烟烟雾和汽车尾气中也含有不同量的苯，因此苯又被称为“无所不在的环境污染物”。由此带来的环境污染和对人体的健康危害也日益受到关注。本文主要介绍苯对骨髓造血的毒性作用机制。

1 苯的吸收、分布、代谢

苯主要以蒸气形式由呼吸道吸入进入机体，皮肤仅可以少量吸收，消化道吸收则很完全。苯被吸收后主要分布在含脂类较多的组织和器官中，骨髓、腹腔、心脏内的苯含量分别是血中的18倍、10倍、5倍，红细胞内的苯比血浆中含量高2倍，脂肪中苯含量为血液的30~50倍。

苯进入机体后，在肝脏细胞色素P450E1(CYP2E1)作用下产生酚、对苯二酚、邻苯二酚，对苯二酚和邻苯二酚在髓过氧化物酶(MPO)和其他过氧化物酶作用下产生氢醌和苯醌，引起骨髓毒性作用甚至白血病^[1-9]。

2 苯的代谢产物引起骨髓损伤的可能机制

2.1 氧化应激损伤

苯代谢产生的半醌和苯醌在骨髓中产生活性氧簇(ROS)，包括氧自由基、过氧化氢(H_2O_2)、过氧羟自由基等。ROS与许多肿瘤、炎症等疾病相关，正常情况下体内具有过氧化氢酶、超氧化物歧化酶(SOD)等多种清除自由基的酶类，能够使细胞内的ROS保持在正常水平，不对细胞造成损害，而在苯中毒时体内清除自由基的酶类不足以清除生

成的ROS。ROS在细胞内大量积聚而产生毒性作用。Kolachana等^[3]分别选用HL60细胞作为体外和C57BL/6×C3HF1(B6C3F1)小鼠作为体内研究对象，观察苯及其代谢物在体外对HL60细胞DNA和在体内对B6C3F1小鼠骨髓DNA的毒性作用，均以8-羟基-2'-脱氧鸟苷(8OHdGua)作为DNA损伤标记物。苯代谢产物致细胞内ROS升高，导致DNA中的脱氧鸟苷羟基化形成8OHdGua。8OHdGua可以采用高效液相色谱法(HPLC)检测出。将HL60细胞分别暴露于酚(PH)、氢醌(HQ)、儿茶酚(CAT)和苯三醇(BT)中，0.5 h后检测发现10 μmol/L HQ引起8OHdGua升高2倍，10 μmol/L PH引起3.5倍升高，10 μmol/L BT引起5倍升高，CAT则没有引起明显变化。体内实验中，注入880 mg/kg苯的小鼠8OHdGua升高出现最早，1 h后即升高2倍，接下来6 h升高速度逐渐放慢，12 h维持在高水平状态。注入50 mg/kg的苯可以观察到小鼠出现DNA损伤的最低剂量，200 mg/kg者可以检测到8OHdGua升高达5倍，再增加剂量8OHdGua水平并没有相应升高。单独应用酚75 mg/kg、儿茶酚75 mg/kg、氢醌75 mg/kg没有引起8OHdGua的明显升高，但联合应用，酚(75 mg/kg)+氢醌(75 mg/kg)或氢醌(75 mg/kg)+儿茶酚(75 mg/kg)检测到8OHdGua升高2倍，酚(75 mg/kg)+儿茶酚(75 mg/kg)联合应用，8OHdGua仅有轻度增高。这些实验证实，苯代谢产物产生的ROS能引起DNA的氧化损伤。

Wan等^[6]采用鸡红细胞HD3实验发现，ROS能够导致原癌基因c-Myc的活性增高，c-Myc的激活可能与苯导致的白血病有关，但确切作用还在研究之中。

醌氧化还原酶1(Quinone oxidoreductase 1, NQO1)能够清除苯的毒性代谢产物氢醌和苯醌，骨髓中NQO1活性水平在一定程度上决定了苯引起的血液毒性。Bauer等^[7]分别用

收稿日期: 2007-12-03 修回日期: 2008-03-03

作者简介: 贺冠强(1980-)，男，在读硕士研究生，主要从事再生障碍性贫血、骨髓微环境等研究。

*: 通讯作者，男，教授。

NQO1缺陷小鼠和正常小鼠为研究对象,给两种小鼠同等剂量苯,发现NQO1缺陷小鼠受到的苯毒性作用更强。

2.2 细胞间信息传递异常

细胞间隙连接是由各种间隙连接蛋白(connexin)构成的细胞间通道,以进行细胞间的信息交换,维持各组织器官的正常功能。研究发现,骨髓中的间隙连接蛋白43(connexin 43, Cx43)与造血功能的建立与恢复密切相关,其在造血建立与恢复过程中可比正常情况升高80~100倍,被认为是血细胞生成的关键因素^[8]。Riveda^[9]将鼠肝上皮细胞IAR6.1暴露于苯的代谢产物之一反反粘糖醛(trans,trans-muconaldehyde, MUC)中5h,检测到其对细胞间隙连接通讯系统(gap junction intercellular communication, GJIC)有强烈的抑制作用,这种抑制作用在造血系统中主要是对间隙连接蛋白43(connexin Cx43)功能的抑制,从而抑制了基质细胞和造血细胞间的相互作用,干扰了正常的造血功能,表现为苯对造血系统的毒性作用。

2.3 P53基因失活

有将基因芯片技术应用于苯毒性机制的研究,Yoon^[10]将P53基因敲除小鼠和C57BL/6小鼠分别给予苯300Ppm吸入2周,然后用DNA芯片分析发现P53敲除小鼠对苯及其代谢物的毒性没有任何抵抗力,从而说明P53功能障碍可能与苯的毒性作用有关,P53基因的失活能够导致细胞周期调控、细胞凋亡和DNA损伤修复功能障碍。

2.4 代谢酶基因多态性

暴露在相同苯环境下,不同个体表现出不同的发病情况,这一现象表明苯的毒性作用除了与苯代谢物本身的毒性作用相关外,还与接触者个体的代谢酶基因多态性有关^[11]。苯的代谢过程涉及的主要酶CYP2E1、MPQ、NQO1、谷胱甘肽转移酶(GST)等在不同个体中表达并不相同,编码CYP2E1的基因第1293位上的碱基可以是G也可以是C,CYP2E1^c1293C/C和CYP2E1^c1293G/C的活性高于CYP2E1^c1293G/G,编码NQO1的基因其609位上的碱基可以是T也可以是C,NQO1^c609T/T的活性高于NQO1^c609C/T和NQO1^c609C/C。研究发现,快型(高活性)CYP2E1和MPQ,慢型(低活性)GST和NQO1可以增加苯中毒的风险;相反,慢型CYP2E1和MPQ,快型GST和NQO1可以降低苯中毒的风险^[12]。Lan^[13]研究发现编码高活性NQO1的基因突变将引起成人患急性白血病的风险增加。Wan^[14]报道在吸烟和饮酒人群中,NQO1T/T基因型暴露人口发生苯中毒的危险性分别是携带NQO1C/T或C/C基因型暴露人口的8倍和21倍。同时发现CYP2E1C/C或G/C基因型、GST η 缺失型工人发生苯中毒的危险性增加,并由此作出低活性的NQO1、GST η 和高活性的CYP2E1增加苯暴露者患病风险的推断。Inge^[15]研究发现乙醇可以导致CYP2E1活性提高3~20倍,这一研究可以解释饮酒与苯毒性相关的原因。

2.5 免疫因素

近有文献认为,异常的免疫调节参与了苯中毒的发病。1988年Pyatt^[16]证实苯的代谢物氢醌(hydroquinone, HQ)通

过封锁核转录因子(NF κ B)的活性抑制T淋巴细胞的功能。2000年Pyatt^[16]又证实HQ和NF κ B协同作用抑制成熟B淋巴细胞功能。吕玲等^[17]报道23例苯中毒患者CD4⁺/CD8⁺比例在正常范围的下限,其中14例TCR基因重排,表明苯中毒发病过程中发生了T细胞介导的自身免疫反应。用FISH检查23例苯中毒患者都无染色体结构的异常,提示苯中毒的发病中免疫异常可能先于染色体的结构异常,因此免疫指标可能先于染色体指标用于监测苯中毒的发生。

3 苯致白血病可能的发病机制

Smith^[18]提出苯致白血病的发病机制,苯在肝脏中被代谢成初期活性代谢产物,包括邻苯二酚、对苯二酚等,进入骨髓被髓过氧化物酶(MPO)氧化成毒性更大的代谢产物半醌类自由基和醌,以及醌类物质氧化还原过程中形成的ROS,这些最终毒性代谢产物的主要靶分子是组织蛋白、微管蛋白、拓扑异构酶II(TOP II)、其他DNA连接蛋白以及DNA本身,导致DNA链断裂、染色体重组、染色体易位和缺失、非整倍体形成。如果上述事件发生在骨髓造血干细胞或早期祖细胞,可形成融合基因,原癌基因激活,抑癌基因失活,启动致癌过程,形成白血病细胞克隆,导致白血病的发生。大量研究表明染色体反复非随机的易位与血液系统肿瘤的发生有密切关系^[19,20],其中发现位于11q23上的混合性白血病(MLL)基因的易位与许多血液系统的肿瘤相关,包括AML、ALL、MDS等,因此,MLL基因被认为是“泛宿主的(proto-oncous)”肿瘤基因^[21-23]。Vaughan^[24]通过实验发现,苯代谢产物能够引起MLL的断裂易位和抑制拓扑异构酶II的正常功能,进而影响正常的细胞凋亡,据此他们提出了细胞凋亡受阻可能是苯致白血病的机制。Riveda^[9]则从苯代谢产物抑制细胞间隙连接通讯系统(GJIC)的角度出发,提出苯代谢产物引起的骨髓内GJIC功能抑制是造成血液系统疾病的病理基础。这些理论尚有待进一步的证实。

4 苯接触水平的检测指标

鉴于苯对骨髓造血功能有严重损害作用,因此,对苯作业工人进行监测具有重要意义。目前评估苯作业工人接触水平的检查指标主要有下面4种。

4.1 尿苯含量

尿苯水平和苯暴露之间具有确切的关系^[25],用固相微浸出法(HS-SPMA)测定尿苯可用于环境苯接触和职业苯接触的监测,尤其适合作为短期低浓度苯接触的生物标志。

4.2 尿S-苯巯基尿酸(S-Phenylmercapturic acid, S-PMA)和反反粘糖酸(trans,trans-muconic acid, t-tMA)

S-PMA和t-tMA是目前反映低剂量苯接触的最灵敏的生物标志物^[26,27]。1995年美国政府工业卫生学家会议将尿S-PMA确定为苯的生物接触指标之一。S-PMA是环氧化苯与谷胱甘肽在谷胱甘肽转移酶(GST)作用下形成的 γ 谷胱甘肽(GSH)结合物,最终生成苯巯基尿酸前体。在酸性条件下,苯巯基尿酸前体经脱水反应生成S-PMA,在接触苯24~48h之内经尿液排出^[28]。尿S-PMA水平可以通过气相色谱-质谱联用(GC-MS)分析等方法检测。

另一种苯的生物接触指标是一种开环的苯代谢产物, 可以用高效液相色谱法 (HPLC) 测定其在尿中浓度。但应注意与食品添加剂山梨酸、一些化妆品和某些药物的代谢产物中的,t tMA鉴别^[17]。在苯接触水平高于 0.32 mg/m³ 条件下,尿,t tMA具有特异性、敏感性及易分析性。

4.3 苯的氧化物

尿苯、SPMA,t tMA反映的都是近期苯接触水平。苯的氧化物 (BO)可以与血红蛋白 (Hb)和白蛋白 (Alb)中的半胱氨酸残基反应,形成蛋白加合物 (BO-Hb和 BO-Alb),该指标先用三氟乙酰酐和甲基磺酸盐处理蛋白质,再用 GC-MS分析检测 BO-Hb和 BO-Alb的水平,可以作为长期苯接触的生物学标志^[20],但其生物学意义还有待进一步考证。

5 问题与展望

有关苯造血系统毒性和白血病的机制尚未完全阐明,普遍认为是多因素、多水平、综合作用的结果。虽然研究报道很多,但是究竟哪些代谢产物最终进入骨髓,哪些代谢产物是引起苯毒性的关键物质,骨髓细胞中 CYP2E1和 MPO等代谢酶的表达水平如何,骨髓中苯代谢产物的水平以及与苯接触是否存在剂量-反应关系等问题,目前仍无法得出确切的解释。至今尚无一个适宜的动物模型用于苯白血病机制的研究。苯接触造成的骨髓损伤可以是再生障碍性贫血 (AA)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、急性髓细胞白血病 (AML),为何有如此不同的损伤表现尚需要进一步研究,更多敏感的检测指标也有待进一步发现。

参考文献:

[1] Bauer A K Fajola B Abemethy D J et al Male mice deficient in microsomal epoxide hydrolase are not susceptible to benzene induced toxicity [J]. ToxicolSci 2003 72 201-209

[2] Rangan U Snyder R Scientific update on benzene [J]. Ann N Y Acad Sci 1997 837 105-113

[3] Kojachana P Subramanyam V V Meyer K B et al Benzene and its phenolic metabolites produce oxidative DNA damage in HL60 cells in vitro and in the bone marrow in vivo [J]. Cancer Res 1993 53 1023-1026

[4] Ho T Y Witz G Increased gene expression in human promyeloid leukemia cells exposed to trans-trans-muconaldehyde a hematotoxic benzene metabolite [J]. Carcinogenesis 1997 18 739-744

[5] Womels J Smith M Enhancement of myeloid cell growth by benzene metabolites via the production of active oxygen species [J]. Free Radic Res 1999 30 93-103

[6] Wan J Badhan H J Winn LM The role of cMyb in benzene initiated toxicity [J]. Chem Biol Interact 2005 153-154 171-178

[7] Bauer A K Fajola B Abemethy et al Genetic susceptibility to benzene induced toxicity: Role of NAD(P)H quinone oxidoreductase-1 [J]. Cancer Research 2003 63 929-935.

[8] Montecón-Rodríguez E Leathers H Dorshkind K Expression of connexin 43 (Cx43) is critical for normal hematopoiesis [J]. Blood 2000 96 917-924

[9] Rivedal E Witz G Benzene metabolites block gap junction intercellular communication role in hematotoxicity and leukemia [J]. Chem

ico-Biological Interactions 2005 153-154 257-260

[10] Yoon B, Li G X, Kieda K et al Mechanisms of benzene induced hematotoxicity and leukemogenicity: DNA microarray analyses using mouse bone marrow tissue [J]. Environ Health Perspect 2003 111: 1411-1420

[11] Johnson E S Langard S Lin Y S A Critique of benzene exposure in the general population [J]. Science of the Total Environment 2007 374 183-198.

[12] Snyder R Recent developments in the understanding of benzene toxicity and leukemogenesis [J]. Drug Chem Toxicol 2000 23 13-25

[13] Lan Q Zhang L Li G et al Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene [J]. Science 2004 306 1774-1776

[14] Wan J Shi J Hui L et al Association of genetic polymorphisms in CYP2E1, MPO, NQO1, GSTM1 and GSTT1 genes with benzene poisoning [J]. Environ Health Perspect 2002 110 1213-1218

[15] Ingelman-Sundberg M Johansson I Yin H et al Ethanol-inducible cytochrome P450E1: Genetic polymorphism, regulation and possible role in the etiology of alcohol-induced liver disease [J]. Alcohol 1993 10 447-452.

[16] Pyatt D W Yang Y Stillman W S et al Hydroquinone inhibits PMA2 induce activation of NF-κB in primary human CD19+ B lymphocytes [J]. Cell Biology and toxicology 2000 16 41-51.

[17] 吕玲, 林国为, 邹和建, 等. 苯中毒骨髓损伤的特征 [J]. 中国工业医学杂志, 2007 20 (1): 17-19.

[18] Smith M T The mechanism of benzene induced leukemia: a hypothesis and speculations on the causes of leukemia [J]. Environ Health Perspect 1996 104 (Suppl 6): 1219-1225

[19] Rowley J D Chromosome translocations: dangerous liaisons revisited [J]. Nat Rev Cancer 2001 1 245-250

[20] Rabbits T H Chromosomal translocation master genes: mouse models and experimental therapeutics [J]. Oncogene 2001 20 5763-5777

[21] Hess J L MILL A histone methyltransferase disrupted in leukemia [J]. Trends Mol Med 2004 10 500-507.

[22] Thimman M J Gill H Burnett R C et al Rearrangement of the MILL gene in acute lymphoblastic and acute myeloid leukemias with 11q23 chromosomal translocations [J]. New Engl J Med 1993 329 909-914

[23] Daser A Rabbits T H The versatile mixed lineage leukemia gene MILL and its many associations in leukemogenesis [J]. Semin Cancer Biol 2005 15 175-188

[24] Vaughan A T Betti C J Villalobos M J et al Surviving apoptosis: A possible mechanism of benzene induced leukemia [J]. Chemico-Biological Interactions 2005 153-154 179-185

[25] Waidyanatha S Rothman N Fustioni S et al Urinary benzene as a biomarker of exposure among occupationally exposed and unexposed subject [J]. Carcinogenesis 2001 22 (2): 279-286

[26] Farmer P B Kaur B Roach J et al The use of S-phenylmercapturic acid as a biomarker in molecular epidemiology studies of benzene [J]. Chemico-Biological Interactions 2005 153-154 97-102

[27] Scherer G Renner T Meger M Analysis and evaluation of trans-trans-muconic acid as a biomarker for benzene exposure [J]. Journal

of Chromatogr Biomed Sci Appl 1998 717: 179-199

[29] Yeowell Q, Connell K, Rotman N et al. Hemoglobin and albumin adducts of benzene oxide among workers exposed to high levels of benzene [J]. Carcinogenesis 1998 19: 1565-1571.

[28] 徐国彬, 周建华. 接苯人群生物标志物及生物监测研究进展 [J]. 工业卫生与职业病, 2005 31: 344-348.

苯及其代谢物血液毒性机制研究进展

肖芸^{1,2} (综述), 姚耿东², 张幸¹ (审校)

(1 浙江省医学科学院卫生学研究所, 浙江 杭州 310013 2 浙江大学医学院环境卫生研究所, 浙江 杭州 310058)

摘要: 苯为确认的人类致癌物, 可引起非淋巴细胞性白血病等一系列血液系统的损害, 但其血液毒性机制至今仍不十分明确。本文就苯的代谢活化、苯及其代谢物的细胞毒性、遗传毒性及该领域的相关方法学研究进展作一综述。

关键词: 苯; 代谢活化; 细胞毒性; 遗传毒性

中图分类号: R135.12 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2008)04-0247-04

Review on hematotoxic mechanism of benzene and its metabolites

XIAO Yun^{1,2}, YAO Gengdong², ZHANG Xing

(1. Institute of Hygiene Zhejiang Academy of Medical Sciences Hangzhou 310013 China 2. Labour Health and Environmental Hygiene Institute Zhejiang University Hangzhou 310058 China)

Abstract: Benzene is a well-known human carcinogen and can cause acute non-lymphocytic leukemia and a variety of blood disorders such as preleukemia and aplastic anemia, however the mechanism still remains unclear. This paper will give a general introduction on the latest progress in the metabolism, cytotoxicity, genotoxicity of benzene and its metabolites and concerned methodological studies in this field.

Key word: Benzene; Metabolic activation; Cytotoxicity; Genotoxicity

国际癌症研究署和美国环境保护局都将苯列为确证的人类致癌物。但是, 由于苯在工业上的重要作用, 至今仍是应用最为广泛的化工原料和工业溶剂之一, 苯暴露是无法避免的。慢性苯中毒的靶器官主要为骨髓, 表现为造血系统的损害, 引起白细胞、血小板减少, 全血细胞减少与再生障碍性贫血, 甚至发生白血病。苯及其代谢物的血液毒性机制至今仍不清楚, 我们就其代谢活化、细胞毒性、遗传毒性及该领域的相关方法学研究进展进行综述。

1 代谢活化

研究认为, 苯是一种间接致癌物, 其代谢物氢醌 (hydroquinone, HQ) 和苯醌 (benzoquinone, BQ) 是造成骨髓中毒并导致白血病的最终毒物。苯进入人体后, 在肝内细胞色素氧化酶 P450E1 (CYP2E1) 作用下生成 HQ、苯酚、儿茶酚胺等, 苯的这些代谢物被输送到骨髓, 经骨髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 的作用 HQ 氧化生成 BQ。最近的研究表明, CYP2E1 基因族的转录表达与环状螺旋蛋白芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 有关, 该蛋白活化后可诱导 CYP2E1 基因的转录, 从而上调 CYP2E1 酶的水平, 促使苯代谢活化。吸入 300 ppm 苯 2 周后, AhR (-/-) 基因型的小鼠没有出现血液系统毒性反应, 外周血细胞和骨髓细胞均无改变, 粒细胞和巨噬细胞的克隆形成率也没有发生变化。而 AhR (+/+) 基因型的小鼠血液系统受到损伤^[1]。

与苯代谢密切相关的另一个重要酶 MPO 的活性则与骨髓内酪氨酸残基的硝基化水平密切相关。苯可使骨髓蛋白质的酪氨酸残基的硝基化水平增高; 随苯染毒浓度的增加 (50 ~ 200 mg/kg), 酪氨酸残基的硝基化产物的形成量也增加, 呈现剂量依赖关系。酪氨酸硝基化后使体内多种有重要功能的酶 (如 MPO) 蛋白功能受损或活性下降, 损伤线粒体、DNA, 抑制酪氨酸磷酸化, 诱导细胞凋亡和死亡^[2]。

Recip L 等^[3]用基因敲除小鼠研究了另外两种重要代谢酶基因: 微粒体环氧化物水解酶 (mEH) 基因和还原型辅酶 I 醌类氧化还原酶 (NQO1) 基因在苯代谢过程中的作用。mEH 催化苯环氧化物代谢成 1,2-环己二烯, 后者再进一步转化成儿茶酚, mEH 在苯的代谢过程中起着代谢增毒作用。NQO1 则能够把高毒性的醌类化合物还原为低毒性的氢醌类化合物^[4], 起着解毒作用。

夏昭林等^[5]认为毒物代谢酶基因多态性可能会改变其编码的酶的活性, 从而影响苯的活化或解毒。对毒性代谢酶基因多态性的研究显示, NQO1 基因多态可能与慢性苯中毒遗传易感性有关, 谷胱甘肽硫转移酶 (GST)、MPO 和 CYP2E1 基因多态与苯致血液毒性的关系仍需扩大样本进一步证实。Sorensen M 等^[6]也证实了 GST、NQO1 基因多态性对苯代谢的影响, NQO1 (+/-) 基因型的个体, 尿中苯的代谢产物反反糖糠酸 (t,t-MA)、苯巯基尿酸 (S-IMA) 的含量高于其他基因型的个体。

2 细胞毒性

苯对细胞的直接毒性作用表现为骨髓和外周血淋巴细胞、粒细胞和红细胞数量减少, 但近年其凋亡作用也开始引起研究者的重视^[7]。陈怡等^[8]以骨髓单个核细胞和脐血单个核细

收稿日期: 2007-12-28

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目 (Y207394)

作者简介: 肖芸 (1970-), 女, 助理研究员, 从事职业卫生研究。