

• 论 著 •

# 碲化镉量子点对小鼠肾脏的氧化损伤作用

谢广云<sup>1</sup>, 王全凯<sup>1</sup>, 杜庆成<sup>1</sup>, 郑敏<sup>1</sup>, 陈巍<sup>1</sup>, 黄沛力<sup>2</sup>, 孙志伟<sup>2</sup>

(1. 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050; 2. 首都医科大学公共卫生与家庭医学学院, 北京 100069)

**摘要:** 目的 探讨碲化镉量子点 (CdTe QDs) 对小鼠肾脏的氧化损伤作用。方法 将 40 只雄性 ICR 小鼠随机分为 5 组, 每组 8 只动物, 尾静脉注射 CdTe QDs 溶液染毒。染毒组染毒浓度分别为 0.5、5、50 和 500 nmol/ml, 每只动物注射 0.2 ml; 对照组注射等体积的生理盐水, 染毒 24 h 后小鼠脱臼处死。采用生化方法检测肾脏组织匀浆中超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 活性及丙二醛 (MDA) 含量, 免疫组化法观察肾脏细胞 8-羟基脱氧鸟嘌呤 (8-OHdG) 表达水平、TUNEL 法检测肾细胞凋亡。结果 500 nmol/ml CdTe QDs 染毒组 MDA 含量显著增加, 与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 5、50 和 500 nmol/ml CdTe QDs 染毒组 SOD 和 CAT 活性与对照组比较显著降低 ( $P < 0.01$ ); 免疫组化法观察 0.5、5、50、500 nmol/ml CdTe QDs 染毒组肾细胞核内均可见棕褐色的 8-OHdG 阳性颗粒表达, TUNEL 法检测可见 50、500 nmol/ml CdTe QDs 染毒组有凋亡细胞阳性颗粒表达。结论 本实验条件下 CdTe QDs 可对小鼠肾脏组织产生一定程度的氧化损伤作用, 并有一定的剂量-效应关系。

**关键词:** 量子点; 小鼠; 肾脏; 氧化损伤; 碲化镉 (CdTe)

中图分类号: R994.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2014)06-0403-04 DOI: 10.13631/j.cnki.zgggxyx.2014.06.001

## Oxidative damage effect induced by CdTe Quantum Dots on kidney of mouse

XIE Guang-yun<sup>\*</sup>, WANG Quan-kai, DU Qing-cheng, ZHENG Min, CHEN Wei, HUANG Pei-li, SUN Zhi-wei

(\*. Institute for Occupational Health and Poisoning Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China)

**Abstract: Objective** To investigate the oxidative damage effects of cadmium tungstate Quantum Dots (CdTe QDs) in kidney of mouse. **Methods** Forty ICR mice were randomly divided into 5 groups: control group (normal saline); and four CdTe QDS groups (exposed to 0, 0.5, 5, 50 and 500 nmol/ml CdTe QDS solution 0.2 ml by intravenous injection, respectively). All mice were decapitated 24 h later after the injection, then the concentration of MDA, the activities of SOD, CAT and the expression of 8-OHdG in kidney tissue homogenates were examined by biochemistry or immunohistochemistry techniques, and hepatocellular apoptosis was measured too with TUNEL at the same time. **Results** The results showed that the MDA concentration of kidney tissue in 500 nmol/ml CdTe QDs group was significantly higher than that of control group ( $P < 0.01$ ); the activities of SOD and CAT of kidney in 5, 50, 500 nmol/ml CdTe QDs groups were significantly lower than those of control group ( $P < 0.01$ ); the positive staining of 8-OHdG appeared in 0.5, 5, 50 and 500 nmol/ml CdTe QDs groups and the apoptosis of kidney cells was observed in 50 and 500 nmol/ml CdTe QDs group by TUNEL technique. **Conclusion** It was suggested that CdTe QDs has some oxidative damage effect on mice kidney and shows some dose-response relationship.

**Key words:** quantum dots (QDs); mice; kidney; oxidative damage; Cadmium telluride (CdTe)

碲化镉量子点 (CdTe QDs) 作为一种新型纳米材料, 目前广泛应用于荧光探针、药物筛选、医学成像、靶向治疗等生命科学领域<sup>[1]</sup>。由于量子点的小粒径有着特殊的理化性能, 同时又含有 Cd<sup>2+</sup> 和 Se<sup>2+</sup> 或 Te<sup>2+</sup> 等金属毒性离子, 这些金属离子对肝脏和肾脏都具有毒性作用。韩莹<sup>[2]</sup> 的研究表明, CdTe QDs 经尾静脉注射进入小鼠体内后, CdTe QDs 随血流分布到各脏器, Cd 在体内各脏器中蓄积量明显大于 Te

的蓄积量, 滞留体内的 Cd 主要集中在肾脏和肝脏。谢广云<sup>[3]</sup> 以同样的染毒方法研究显示, CdTe QDs 能够造成肾小管浊肿、肾小动脉扩张充血等。

本研究以 ICR 小鼠为实验动物模型, 尾静脉注射方式染毒, 以丙二醛 (MDA) 作为脂质过氧化指标, 超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 作为酶活性抗氧化能力指标, 以 8-OHdG 为生物标志物, 初步探讨 CdTe QDs 对小鼠肾脏的氧化损伤作用, 为纳米材料的安全性评价提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

雄性 ICR 小鼠, 体重 26 ~ 30 g, 中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(京) 2007-004。实验动物饲养于中国疾病预防控制中心

收稿日期: 2014-05-13; 修回日期: 2014-07-09

基金项目: 北京市教育委员会创新人才项目 (纳米材料毒理学安全性评价体系研究, PHR201006110)

作者简介: 谢广云 (1966—), 主任技师, 研究方向: 纳米毒理学及安全性评价。

通讯作者: 黄沛力, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 纳米毒理学, E-mail: huanpl@ccmu.edu.cn。

控制中心动物实验室 [许可证号: SYXK(京)2009-0032]; 饲料由北京科奥协力饲料有限公司提供 [合格证号: SCXK(京)2009-0012]。试验前动物适应性喂养 7 d, 动物健康, 未见异常表现。

## 1.2 主要试剂和仪器

1.2.1 试剂 CdTe QDs 红色液体, 由浙江大学工业控制技术国家重点实验室制备<sup>[4]</sup>。MDA、SOD、CAT 试剂盒购于南京建成生物制品研究所, 抗 8-OHdG 单克隆抗体购于日本老年病研究所; TUNEL 法细胞凋亡试剂盒购于天津灏洋生物制品科技有限公司; 山羊抗小鼠 IgG 抗体和 DAB 显色试剂购于北京中山金桥生物技术有限公司。

1.2.2 仪器 AX200 电子分析天平 (日本 Shimadzu 公司), UV-2450 型紫外可见分光光度计 (日本 Shimadzu 公司), 切片机、包埋机、染色机、脱水机 (德国 Leica 公司), Nikon-TE2000-E 倒置光学显微镜 (Nikon 公司), HDC290 数码相机 (日本 Kodak 公司), NIS-Element3.0 显微成像分析系统。

## 1.3 方法

1.3.1 染毒方法 将 40 只雄性 ICR 小鼠随机分为 5 组, 每组 8 只, 采用尾静脉注射 CdTe QDs 溶液染毒。染毒组染毒浓度分别为 0.5、5、50 和 500 nmol/ml, 每只动物注射 0.2 ml; 对照组注射等体积的生理盐水。染毒 24 h 后脱臼处死动物。

1.3.2 解剖及组织匀浆的制备 小鼠处死后打开腹腔摘取肾脏, 每只动物称取左侧肾脏 0.1~0.5 g 在冰浴的生理盐水中漂洗, 除去血液, 滤纸拭干, 称重, 放入 10 ml 的小烧杯内。加入 0.86% 生理盐水, 其体积重量是组织重量的 9 倍, 在冰浴中尽快剪碎组织块, 并倒入玻璃匀浆管中, 使用冷生理盐水冲洗残留在烧杯中的碎组织块, 一起倒入匀浆管中, 使用匀浆机 10 000 r/min 匀浆 (10 s/次, 间隙时间 30 s, 连续 5 次, 在冰水中进行)。制成 10% 的组织匀浆, 将匀浆液以 4000 r/min 的转速离心 15 min, 取上清备用。剩余的肾脏组织迅速浸入 10% 福尔马林液中, 常规组织脱水、石蜡包埋。

1.3.3 小鼠肾脏氧化损伤指标测定方法 MDA 含量的测定采用硫代巴比妥法, SOD 活性测定采用黄嘌呤氧化酶法, CAT 活性测定采用紫外分光光度法, 组织蛋白质含量测定采用考马斯亮兰法, 上述指标测定严格按照试剂盒操作规程进行。

1.3.4 小鼠肾 8-OHdG 免疫组化检测方法 采用 PV6002 免疫组织化学方法, 具体操作步骤: (1) 将固定好的肾脏蜡块连续切片, 厚度 4  $\mu\text{m}$ , 60 $^{\circ}\text{C}$  烤箱

烘片 2 h; (2) 二甲苯脱蜡 2 次, 每次 15 min; 100%、95%、80%、70% 乙醇梯度脱二甲苯, 各 3 min; 蒸馏水冲洗, PBS 漂洗各 3 次, 每次 2 min; (3) 切片置入 10 mm、pH6.0, 温度达 92 $^{\circ}\text{C}$  枸橼酸缓冲液中热处理 15 min, 自然冷却至室温, PBS 洗 3 次, 每次 3 min; (4) 每张切片加 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  去离子水, 室温孵育 5~10 min, PBS 洗 3 次, 每次 2 min; (5) 在切片上滴加浓度 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的 8-OHdG 单克隆抗体, 在 4 $^{\circ}\text{C}$  条件下孵育过夜。PBS 洗 3 次, 每次 2 min; (6) 滴加通用 PV6002 山羊抗小鼠 IgG 抗体-HRP 多聚体, 37 $^{\circ}\text{C}$  孵育 30 min。PBS 洗 3 次, 每次 2 min; (7) 临用时配制 DAB 液, 显微镜下观察显色最佳时, 自来水终止反应; (8) 流水冲洗, 苏木素复染, 盐酸分化, 氨水返蓝, 自来水冲洗各 3 次。(9) 梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 各 3 min; (10) 中性树胶封片, 晾干, 显微镜下观察、拍照。

## 1.3.5 小鼠肾细胞凋亡检测方法 (TUNEL 法)

将制备好的切片经常规二甲苯浸洗, 乙醇梯度洗脱后:

(1) 在切片滴加复合消化液室温孵育 30 min; PBS 洗 2 次, 每次 3 min; (2) 切片上滴加 0.3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  甲醇溶液室温孵育 30 min, PBS 洗 2 次, 每次 3 min; (3) 擦干样品周围的水分, 滴加 50  $\mu\text{l}$  的 TUNEL 反应混合液, 在湿盒中 37 $^{\circ}\text{C}$  孵育 60 min, PBS 洗 3 次, 每次 3 min; (4) 擦干样品周围的水分, 加入 50  $\mu\text{l}$  转化剂——POD, 在湿盒中 37 $^{\circ}\text{C}$  孵育 30 min, PBS 洗 3 次, 每次 3 min; (5) 加入 50  $\mu\text{l}$  DAB 底物溶液, 室温温浴 10 min, PBS 洗 3 次, 每次 3 min; (6) 中性树胶封片, 晾干, 显微镜下观察、拍照。

1.3.6 统计学分析 以 SPSS13.0 软件统计数据, 各组之间用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 并以 PostHos test 进行各组均数的两两比较。

## 2 结果

### 2.1 CdTe QDs 对小鼠肾脏 MDA 含量及 SOD、CAT 活性的影响

由表 1 可见, 随着 CdTe QDs 染毒浓度的增加, MDA 含量呈上升趋势, SOD 和 CAT 活性呈下降趋势。其中 500 nmol/ml 染毒组 MDA 含量显著高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 5、50 和 500 nmol/ml 染毒组 SOD 和 CAT 活性均显著低于对照组 ( $P < 0.01$ )。

### 2.2 小鼠肾脏 8-OHdG 免疫组化检测结果

由图 1 (封三) 可见, 对照组小鼠肾细胞核 8-OHdG 水平无阳性表达, 染毒组随着染毒浓度的增加, 小鼠肾脏细胞核内棕褐色的 8-OHdG 阳性颗粒表达也随之加深、增多, 呈现一定的剂量-反应关系。

表 1 CdTe QDs 对小鼠肾脏 MDA 含量及 SOD、CAT 活性的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CdTe QDs (nmol/ml)	MDA (nmol/mg prot)	SOD (U/mg prot)	CAT (U/mg port)
对照组	0	22.64 ± 3.74	466.32 ± 18.86	59.06 ± 4.84
染毒组	0.5	23.21 ± 3.39	445.88 ± 11.69	56.19 ± 5.69
	5	23.65 ± 3.23	406.20 ± 24.02*	50.77 ± 3.91*
	50	24.19 ± 3.03	387.30 ± 24.13*	46.13 ± 5.70*
	500	29.35 ± 2.76*	376.28 ± 26.63*	45.84 ± 4.42*

注: 与对照组比较, \*  $P < 0.01$ 。

### 2.3 小鼠肾脏细胞凋亡检测结果 (TUNEL 法)

由图 2 (封三) 可见, 对照组小鼠肾细胞核蓝染, 50、500 nmol/ml CdTe QDs 染毒组与对照组比较, 可见棕褐色阳性颗粒表达。

### 3 讨论

目前的研究表明, ROS 的生成和氧化应激反应是 QDs 引起多种生物毒性效应的主要方式<sup>[5,6]</sup>。QDs 表面的电子受体和供体活动位点能与分子氧发生作用, 形成超氧离子 ( $O_2^-$ ), 并通过歧化反应产生过量 ROS。ROS 是多种细胞发生氧化应激所产生氧的部分还原代谢产物, 包括 ( $O_2^-$ )、NO 等自由基产物以及  $H_2O_2$  等非自由基产物。过量的 ROS 可以使细胞或机体内的氧化压力增加, 产生氧化损伤, 导致脂质过氧化物含量增加, 与膜脂交联形成高聚物, 可导致生物膜结构和功能的损伤。Chan<sup>[7]</sup> 研究发现, 4.800 ~ 30.119  $\mu\text{g/ml}$  CdS 包覆的 CdTe QDs 作用于 RAW264.7 细胞 24 h, SOD 活性、MDA 和 NO 含量明显上升, 引起细胞的氧化损伤。Choi 等<sup>[8]</sup> 也证实, 裸核 CdTe QDs 可引起人神经母细胞瘤细胞 (SH-SY5Y) 发生细胞膜和线粒体膜脂质过氧化。刘娜<sup>[9]</sup> 利用电子顺磁共振技术 (EPR) 分别测定了 CdTe QDs 和 CdTe/ZnS QDs 在无细胞体系中诱导 ROS 产生的种类和强度, 结果显示, QDs 可诱导和促进 ROS 产生, 不同结构 QDs 对 ROS 的诱导和促进作用不同。本研究采用尾静脉注射方法染毒, 检测小鼠肾组织匀浆液中 SOD、CAT 的活性和 MDA 的含量。结果显示, 5、50 和 500 nmol/ml CdTe QDs 染毒组 SOD 和 CAT 活性具有明显的抑制作用, 而 500 nmol/ml CdTe QDs 组 MDA 含量增高, 具有显著的诱导作用, 且存在一定的剂量-效应关系, 这说明 CdTe QDs 对小鼠肾细胞产生了明显的氧化损伤作用。

QDs 可通过 ROS 的生成, 对核苷酸进行攻击引起 DNA 断裂, 使超螺旋结构解旋, DNA 降解。谢广云等<sup>[10-12]</sup> 报道, 不同浓度的 CdTe QDs 染毒, 小鼠肝细胞 SCGE 检测其彗星尾长、Olive 尾矩、尾 DNA%、

头尾比均增加, 表明 CdTe QDs 可导致小鼠肝细胞 DNA 损伤, 并有一定的剂量-效应关系; 50、500 nmol/ml CdTe QDs 组小鼠肝细胞核内出现棕褐色的 8-OHdG 阳性颗粒表达; 用不同浓度的 CdTe QDs 染毒 CHL 细胞作用 24 h, 随着染毒剂量的增加细胞存活率明显降低, 且在代谢活化条件下 (+  $S_9$ ) 12.6  $\mu\text{l/ml}$  和 25.2  $\mu\text{l/ml}$  剂量组细胞染色体畸变率显著增高 (10%、21%); 染色体畸变类型为断裂、碎片、交换。8-OHdG 是 DNA 的碱基被氧化修饰后形成的产物, 是 2-脱氧鸟嘌呤的第 8 位碳原子被羟自由基攻击后形成的。本研究采用免疫组织化学法检测 8-OHdG 在小鼠肾脏组织中表达, 结果 0.5、5、50、500 nmol/ml CdTe QDs 组在细胞核内出现棕褐色的 8-OHdG 阳性颗粒表达, 表明 CdTe QDs 能引起小鼠肾脏细胞 DNA 损伤, 并呈一定的剂量-效应关系。

有报道阐述<sup>[13]</sup> ROS 能够破坏细胞膜, 导致脂质过氧化和 DNA 切口的形成, 并引起 Fas 表达上调, 而 Fas 活化及其下游信号传导因子 (如 caspase) 能够引起凋亡细胞死亡。Wang<sup>[14]</sup> 通过 MTT 实验发现 200 nmol/ml CdSe QDs 染毒 24 h 后, 人肠道上皮 Caco-2 细胞活性降低, 免疫荧光染色检查发现 0.84 nmol/ml CdSe QDs 引起 Caco-2 细胞凋亡。2011 年 Zhang<sup>[15]</sup> 进行了 CdTe QDs 体内外毒性研究, 用电化学方法检测 CdTe QDs 能够促进 HepG2/ADM 细胞对道诺霉素的吸收; 抗肿瘤药道诺霉素 (5 mg/ml) 修饰的 CdTe QDs/DNR 染毒, 用流式细胞仪检测可见 HepG2/ADM 细胞中的凋亡率增加, P-糖蛋白浓度降低, 凋亡基因 caspases 蛋白表达增加。体内研究表明: 4  $\mu\text{mol/kg}$  CdTe QDs/DNR 暴露能够有效阻止裸鼠肿瘤生长, 细胞凋亡率的增加与抑制动物肿瘤生长呈紧密相关。谢广云<sup>[11]</sup> 等报道 500 nmol/ml CdTe QDs 可诱导小鼠肝脏细胞凋亡的产生。本研究采用 TUNEL 法检测了不同浓度染毒 CdTe QDs 的肾脏组织原位细胞凋亡情况, 结果表明, 50 和 500 nmol/ml CdTe QDs 均可导致小鼠肾脏细胞凋亡的产生。

综合本研究结果, 可以初步判断 CdTe QDs 能够导致小鼠肾脏细胞氧化损伤和细胞凋亡, 其损伤程度与染毒浓度之间具有一定的剂量-效应关系。可能与本研究采用小鼠静脉注射途径染毒有关, CdTe QDs 随血液循环迅速到达机体各组织、器官, 对其造成不同程度的损害。鉴于 CdTe QDs 在生物医学中的广泛应用, 其产生的毒性机制还有待进一步研究。

(本研究由中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所工作经费 [2011 年] 资助) (下转第 417 页)

肺功能损害通常在小气道而非中心气道。

为了进一步说明 IOS 参数与通气功能的关系, 将 IOS 各参数与 FEV<sub>1</sub> 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 进行相关性分析。曾有学者将支气管哮喘、COPD 患者 PFT 和 IOS 结果进行相关性分析, 认为两者存在显著相关<sup>[7, 8]</sup>。本研究发现, 除 R20 外, 其他各 IOS 参数均与 FEV<sub>1</sub> 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 显著相关 ( $P < 0.01$ ), 其中 X5 为正相关, 其他为负相关; 比较相关性大小, FEV<sub>1</sub>/FVC 与 IOS 参数相关性更高。IOS 参数主要反映气道阻力大小, 而 FEV<sub>1</sub>/FVC 也是判断有无阻塞的指标, 两者相关性较高提示它们存在一定的关系。R20 与 FEV<sub>1</sub> 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 无明显相关, 再次说明矽肺气道阻塞主要存在于周边小气道, 而中心气道影响则不明显。

IOS 自 1997 年正式在国内临床应用, 至今已经获得长足的发展。大量文献报道证明其在 COPD、支气管哮喘、气道反应性测定等领域有很高的临床应用价值<sup>[9~11]</sup>。IOS 的阻力测定有很好的特异性, 能区分阻塞发生的部位 (中心或周边)<sup>[12]</sup>、严重程度以及呼吸动力学特征, 因此有利于疾病的早期诊断。对于矽肺来说, PFT 仍是目前劳动能力鉴定的主要依据, 而 IOS 则可能是尘肺病肺功能评价的有益补充。

#### 参考文献:

- [1] Reid P A, Reid P T. Occupational lung disease [J]. J R Coll Physicians Edinb, 2013, 43 (1): 44-48.
- [2] Hoffmeyer F, van Kampen V, Brüning T, et al. Pneumoconiosis

[J]. Pneumologie, 2007, 61 (12): 774-793.

- [3] 刘秉慈, 李玉瑞. 我国尘肺发病机制研究的概况与展望 [J]. 中国工业医学杂志, 2007, 20 (1): 3-5.
- [4] Smith H J, Reinhold P, Goldman M D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry [J]. Eur Respir, 2005, 31: 72-105.
- [5] de Mesquita Júnior J A, Lopes A J, Jansen J M, et al. Using the forced oscillation technique to evaluate respiratory resistance in individuals with silicosis [J]. J Bras Pneumol, 2006, 32 (3): 213-220.
- [6] Sa P M, Faria A D, Ferreira A S, et al. Validation of the forced oscillation technique in the diagnostic of respiratory changes in patients with silicosis [J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2010: 398-401.
- [7] Song T W, Kim K W, Kim E S, et al. Correlation between spirometry and impulse oscillometry in children with asthma [J]. Acta Paediatr, 2008, 97 (1): 51-54.
- [8] Haruna A, Oga T, Muro S, et al. Relationship between peripheral airway function and patient-reported outcomes in COPD: a cross-sectional study [J]. BMC Pulm Med, 2010, 10: 10.
- [9] Hirsh D K, Ian A M, Ashraf U, et al. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2011, 106 (3): 191-199.
- [10] Naji N, Keung E, Kane J, et al. Comparison of changes in lung function measured by plethysmography and IOS after bronchoprovocation [J]. Respir Med, 2013, 107 (4): 503-510.
- [11] Kanda S, Fujimoto K, Komatsu Y, et al. Evaluation of respiratory impedance in asthma and COPD by an impulse oscillation system [J]. Intern Med, 2010, 49 (1): 23-30.
- [12] Hira H, Munjal J, Zachariah S, et al. The site of airway obstruction among patients of emphysema: Role of impulse oscillometry [J]. Lung India, 2008, 25 (1): 8-13.

(上接第 405 页)

#### 参考文献:

- [1] Breunig M bauer S, Goepferich A. Polymers and nanoparticles; Intelligent tools for intracellular targeting [J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2008, 68 (1): 112-128.
- [2] Han Ying, Xie Guangyun, Sun Zhiwei, et al. Plasma kinetics and biodistribution of water-soluble CdTe quantum dots in mice: a comparison between Cd and Te [J]. Nanopart Res, 2011, 13: 5373-5380.
- [3] 谢广云, 郑敏, 陈巍, 等. 碲化镉量子点对小鼠肝、肾的毒性研究 [J]. 毒理学杂志, 2012, 269 (4): 262-265.
- [4] Yan Y X, Mu Y, Feng G D, et al. Novel strategy for synthesis of high quality CdTe nanocrystals in aqueous solution [J]. Chemical Research in Chinese Universities, 2008, 24 (1): 24-28.
- [5] 徐海燕, 王琛. 纳米生物医学技术 [M]. 中国协和医科大学出版社, 2009: 363.
- [6] 殷海荣, 唐萌, 夏婷, 等. 量子点 (CdTe) 诱导小鼠腹腔巨噬细胞凋亡与线粒体膜电位的影响 [J]. 南开大学学报, 2008, 41 (3): 5-9.
- [7] Chan W H, Shiao N H, Lu P Z. CdSe quantum dots induce apoptosis in human neuroblastoma cells via mitochondria-dependent pathways and inhibition of survival signals [J]. Toxicology Letters, 2006, 167: 191-200.

- [8] Choi A O, Cho S J, Desbarats J, et al. Quantum dots-induced cell death involves Fas upregulation and lipid peroxidation in human neuroblastoma cells [J]. J Nanobiotechnology, 2007, 5: 1.
- [9] 刘娜, 赵淑锐, 林丹, 等. 碲化镉量子点诱导氧自由基产生的检测 [J]. 生态毒理学报, 2012, 7 (1): 99-106.
- [10] 谢广云, 张杰, 肖扬, 等. 碲化镉量子点对小鼠肝脏氧化应激及 DNA 损伤效应初探 [J]. 卫生研究, 2012, 41 (1): 30-33.
- [11] 谢广云, 杜庆成, 郑敏, 等. 碲化镉量子点对小鼠肝脏的氧化损伤作用研究 [J]. 卫生研究, 2013, 42 (1): 39-43.
- [12] 谢广云, 王全凯, 王安娜, 等. 碲化镉量子点对 CHL 细胞染色体畸变作用研究 [J]. 卫生研究, 2013, 42 (3): 415-418.
- [13] Chan W H, Shiao N H, Lu P Z. CdSe quantum dots induce apoptosis in human neuroblastoma cells via mitochondria-dependent pathways and inhibition of survival signals [J]. Toxicology Letters, 2006, 167: 191-200.
- [14] Wang Lin, Dattatri K Nagesha, Selvapraba Selvarasah, et al. Toxicity of CdSe nanoparticles in Caco-2 cell cultures [J]. Journal of Nanobiotechnology, 2008, 6 (11): 1-11.
- [15] Zhang Gen, Shi Linxin, Matthias Selke, et al. CdTe quantum dots with daunorubicin induce apoptosis of multidrug-resistant human hepatoma HepG2/ADM cells: in vitro and in vivo evaluation [J]. Nanoscale Research Letters, 2011, 6 (1): 418-429.

## 碲化镉量子点对小鼠肾脏的氧化损伤作用 (正文见403~405页)

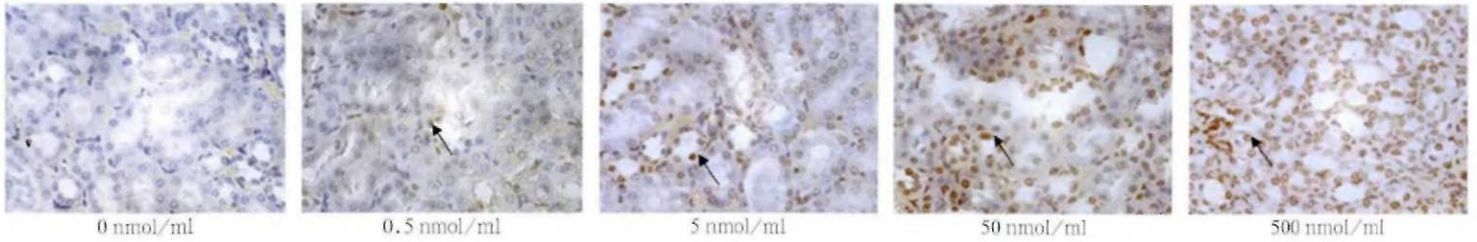


图1 小鼠肾细胞8-OHdG免疫组化检查结果(×400)

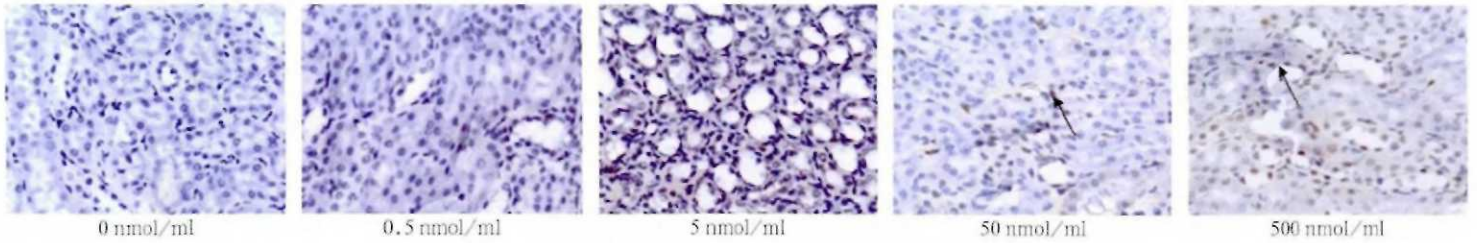


图2 小鼠肾细胞凋亡检查结果(×400)

## 壬基酚对仔鼠皮质部星形胶质细胞GFAP的影响 (正文见435~437页)

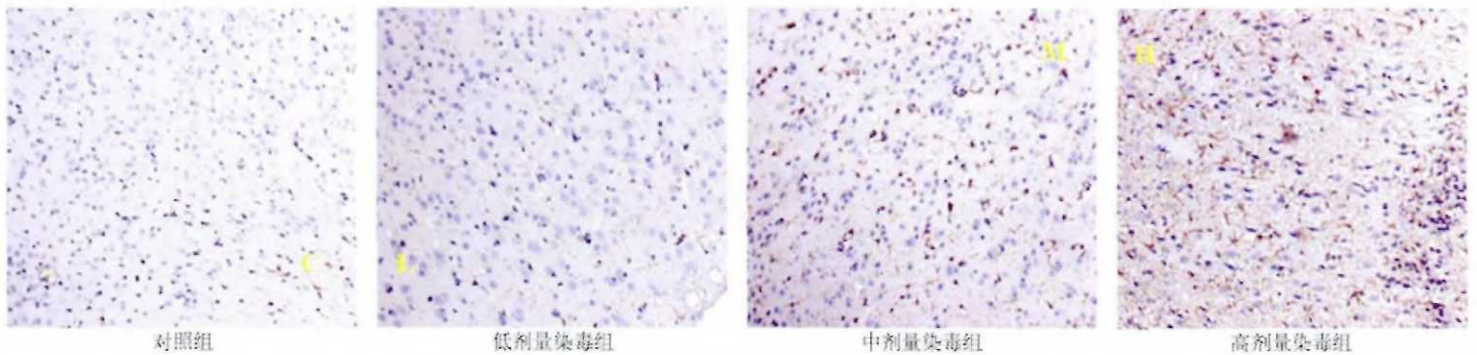


图1 各实验组21 d仔鼠皮质GFAP蛋白表达(×200)

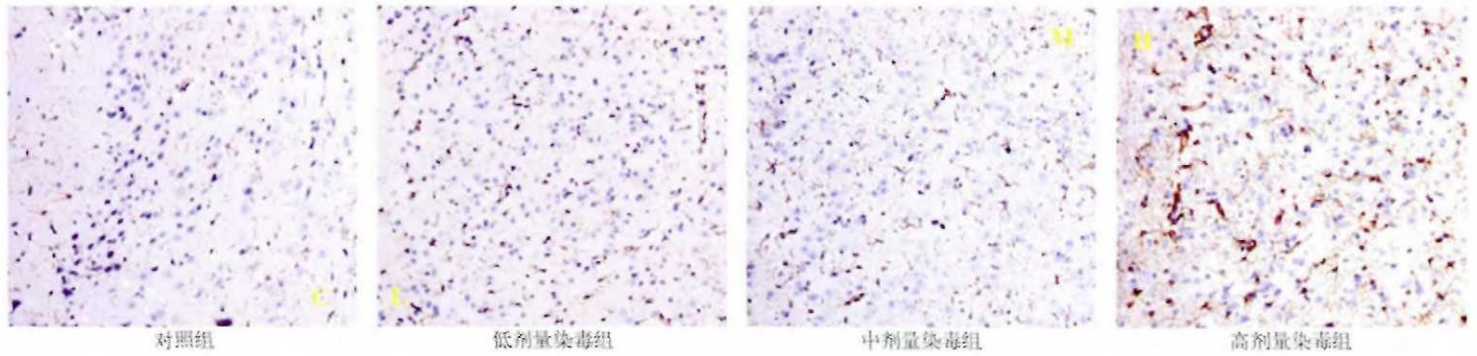


图2 各实验组60 d仔鼠皮质GFAP蛋白表达(×200)

## 基于MCSim软件的苯职业暴露健康风险分析方法及应用 (正文见438~440页)

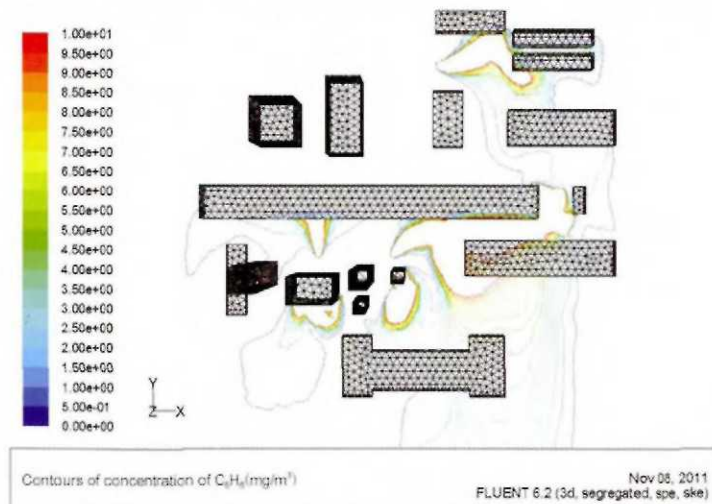


图1 8个点跑冒滴漏情况下装置区内的苯浓度场分布

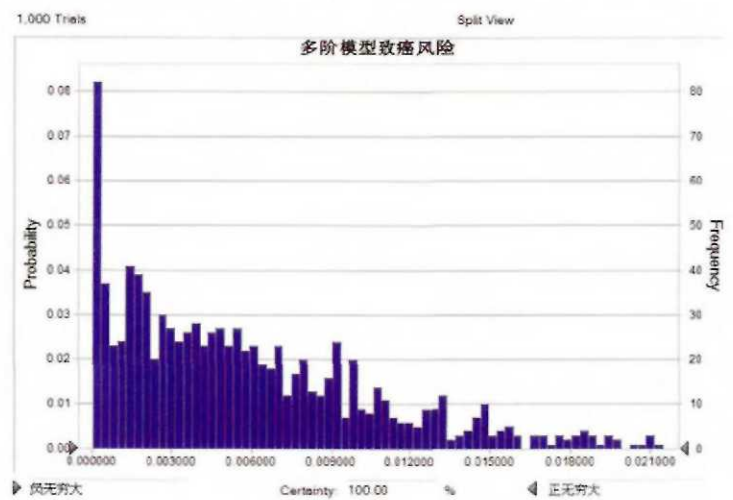


图4 多阶模型方法致癌风险分布频率