

· 论 著 ·

TCS 和 PCB153 联合暴露对斑马鱼肝脏 SOD 和 MDA 的影响

周程, 吴南翔, 范宏亮, 杨叶, 高明, 陈蝶, 沈宏

浙江省医学科学院卫生学研究所, 浙江 杭州 310013

摘要: **目的** 探讨三氯生 (TCS) 和 PCB153 联合暴露对斑马鱼肝脏超氧化物歧化酶 (SOD) 活性和丙二醛 (MDA) 含量的影响。**方法** 将成年斑马鱼暴露于不同浓度的 TCS 染毒溶液, 连续观察 96 h, 记录斑马鱼死亡情况, 计算斑马鱼半数致死浓度 (96 h-LC₅₀), 并依此设置联合暴露剂量; 分别以 0、0.125 和 0.5 μmol/L 作为 TCS 染毒剂量, 以 0、0.05 和 0.2 μmol/L 作为 PCB153 染毒剂量设置联合暴露组, 对成年斑马鱼 (每组 12 条, 雌雄各半) 染毒; 染毒后第 5、10 和 14 天取斑马鱼肝脏检测 SOD 活性和 MDA 含量, 分析 TCS、PCB153 的交互作用。**结果** TCS 对成年斑马鱼的 96 h-LC₅₀ 为 2.64 μmol/L (95%CI: 2.37 ~ 2.89 μmol/L)。染毒后第 5 天, 0.5 μmol/L TCS + 0.2 μmol/L PCB153 联合暴露组斑马鱼肝脏 SOD 活性均低于同浓度 TCS、PCB153 单一暴露组和对照组 ($P < 0.05$); 染毒后第 10 天, 0.125 μmol/L TCS + 0.05 μmol/L PCB153、0.5 μmol/L TCS + 0.05 μmol/L PCB153 联合暴露组斑马鱼肝脏 SOD 活性均低于同浓度 TCS、PCB153 单一暴露组和对照组 ($P < 0.05$); 染毒后第 14 天, 0.5 μmol/L TCS + 0.05 μmol/L PCB153、0.5 μmol/L TCS + 0.2 μmol/L PCB153 联合暴露组斑马鱼肝脏 SOD 活性均高于同浓度 TCS、PCB153 单一暴露组和对照组 ($P < 0.05$)。TCS、PCB153 联合暴露对斑马鱼肝脏 SOD 活性的影响具有交互作用 ($P < 0.05$), 对 MDA 含量无明显影响 ($P > 0.05$)。**结论** TCS 和 PCB153 联合暴露可使斑马鱼肝脏 SOD 活性先抑制后增强, 两者为协同作用。

关键词: 三氯生; PCB153; 超氧化物歧化酶; 丙二醛; 联合暴露; 斑马鱼; 氧化应激

中图分类号: R114 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2019) 04-0330-05

Combined effects of triclosan and PCB153 on the activity of superoxide dismutase and the content of malondialdehyde in zebrafish liver

ZHOU Cheng, WU Nan-xiang, FAN Hong-liang, YANG Ye, GAO Ming, CHEN Die, SHEN Hong

Institute of Hygiene, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou, Zhejiang 310013, China

Abstract: Objective To investigate the combined effects of triclosan (TCS) and PCB153 on the activity of superoxide dismutase (SOD) and the concentration of malondialdehyde (MDA) in zebrafish liver. **Methods** Adult zebrafish were exposed to a series of concentrations of TCS, and the mortality in each group was observed and recorded during the acute toxicity test process. The concentrations in subsequent combined exposure experiments were arranged on the basis of the 96 h-LC₅₀. The factorial design was used to determine the concentrations of combined exposure groups between TCS (0, 0.125, 0.5 μmol/L) and PCB153 (0, 0.05, 0.2 μmol/L). After 5, 10 and 14 days of exposure, the zebrafish livers were dissected and frozen in each group. The potential interactions of these two compounds were analyzed according to the results of the SOD and MDA. **Results** The 96 h-LC₅₀ of TCS exposed to adult zebrafish was 2.64 μmol/L (95%CI: 2.37-2.89 μmol/L). After 5 days of exposure, combined exposure to 0.5 μmol/L TCS + 0.2 μmol/L PCB153 caused lower liver SOD activities than single exposure groups and the control group ($P < 0.05$). After 10 days of exposure, combined exposure to 0.125 μmol/L TCS + 0.05 μmol/L

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2019.04.002

基金项目: 浙江省科技厅院所专项项目 (C71926D-04); 浙江省医学科学院青年基金 (C71913Q-04); 浙江省科技计划项目 (2016F10008)

作者简介: 周程, 硕士, 研究实习员, 主要从事环境毒理学研究工作

通信作者: 吴南翔, E-mail: zamewu@163.com

PCB153, 0.5 $\mu\text{mol/L}$ TCS + 0.05 $\mu\text{mol/L}$ PCB153 caused lower liver SOD activities than single exposure groups and the control group ($P < 0.05$). After 14 days of exposure, combined exposure to 0.5 $\mu\text{mol/L}$ TCS + 0.05 $\mu\text{mol/L}$ PCB153, 0.5 $\mu\text{mol/L}$ TCS + 0.2 $\mu\text{mol/L}$ PCB153 caused higher liver SOD activities than single exposure groups and the control group ($P < 0.05$). There was an interactive effect between TCS and PCB153 on the liver SOD activity in zebrafish ($P < 0.05$). There was no significant effect of MDA content in each group. **Conclusion** Combined exposure to TCS and PCB153 could enhance (inhibit first) the liver SOD activities in zebrafish, and the interaction was synergistic.

Key words: Triclosan; PCB153; Superoxide dismutase; Malondialdehyde; Combined exposure; Zebrafish; Oxidative stress

三氯生 (triclosan, TCS) 又名三氯羟基二苯醚, 是一种被广泛应用于个体、家居清洁和医疗护理的高效抗菌消毒剂, 属于药物及个人护理品 (pharmaceuticals and personal care products, PPCPs)^[1-2]。近年来, 研究发现人体尿液、血液、乳汁和精液等体液, 以及肝脏、脑甚至指 (趾) 甲等组织存在不同浓度的 TCS 残留^[3-5], 曾被认为是无毒或低毒的 TCS 对人类的潜在健康危害正受到越来越多的关注^[6], 而目前关于其毒性评价尚无定论, 因此, 研究 TCS 的环境、人群暴露水平及相关生物学效应具有一定的实际意义。

多氯联苯 (polychlorinated biphenyls, PCBs) 是典型的持久性有机污染物 (persistent organic pollutants, POPs), 对机体多器官、系统存在广泛的功能干扰或器质损伤作用^[7-9]。2, 2', 4, 4', 5, 5'-六氯联苯 (2, 2', 4, 4', 5, 5'-hexachlorobiphenyl, PCB153) 与机体总 PCBs 负荷高度相关, 常作为研究 PCBs 污染效应的指标化合物^[10]。

作为 PPCPs 与 POPs 各自残留于生态系统中的典型代表, TCS 与 PCB153 很可能共存于同一环境中, 经联合作用引起相应的生物学毒性效应。斑马鱼是环境毒理学研究中常用的水生模式生物, 在基因组组成和信号通路等方面与哺乳动物 (包括人类) 存在较高的一致性, 在环境-生态监测和疾病-健康效应研究等方面应用广泛^[11-12]。已有研究表明, 氧化损伤是 PCBs 致肝脏毒性的主要机制之一^[13-14], PCBs 也可通过氧化应激引起鱼类肝脏遗传损伤^[15]。因此, 本研究以成年斑马鱼为实验对象, 通过检测斑马鱼肝脏的氧化应激指标——超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量, 判断 TCS、PCB153 联合暴露是否存在交互作用, 为后续研究两者联合作用的毒性机制提供参考。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器 TCS [梯希爱 (上海) 化工工

业发展有限公司], PCB153 标准品 (德国 Dr. Ehrenstorfer 公司), 二甲基亚砜 (DMSO, 美国 Sigma 公司), Bradford 蛋白测定试剂盒 (碧云天生物技术有限公司), SOD 及 MDA 检测试剂盒 (南京建成生物技术有限公司)。相关仪器主要有 Synergy2 酶标仪 (美国 BioTek 公司), UV2310II 紫外可见分光光度计 (上海天美科学仪器有限公司), 倒置显微镜 (日本 Olympus 公司), 低温高速离心机 (德国 Sartorius 公司)。

1.2 实验动物 野生型 AB 系斑马鱼由上海市计划生育研究所引进, 日常饲养管理参照经济合作与发展组织的《斑马鱼急性毒性实验指导手册》^[16]。斑马鱼养殖在连续曝气的循环过滤除氯反渗透自来水 [水温 (28 ± 2) $^{\circ}\text{C}$, 溶解氧 ≥ 6 mg/L] 中, 加入适量 NaHCO_3 和 NaCl 调节 pH 为 7.2 ± 0.4 , 电导率为 (550 ± 20) μS 。每日定时喂饲 2 次新鲜孵育的丰年虫, 光暗周期为昼 14 h/夜 10 h。实验前 24 h 停止喂饲, 挑选发育正常、体态健康的斑马鱼 [体长 (30 ± 5) mm, 体重 (0.3 ± 0.1) g] 进行后续实验。

1.3 斑马鱼 TCS 急性毒性实验 斑马鱼急性毒性实验参照 GB/T 13267—1991 《水质 物质对淡水鱼 (斑马鱼) 急性毒性测定方法》, 采用换水法进行染毒^[17]。根据预实验结果, 设置 0、2、2.5、3、3.5 和 4 $\mu\text{mol/L}$ 染毒剂量组, 各组随机选取 10 条斑马鱼 (雌雄各半) 暴露在盛有 2 L 不同浓度 TCS 溶液的 2.5 L 容量鱼缸中。每 6 h 测定 1 次溶液 pH 值, 每 24 h 更换 1 次溶液, 连续观察 96 h, 记录斑马鱼死亡情况 (无明显鳃动或轻触鱼尾无明显游动), 及时清理死亡斑马鱼、饲料残渣和排泄物, 最后计算 TCS 对成年斑马鱼的 96 h 半数致死浓度 (96 h-LC₅₀)。

1.4 TCS 和 PCB153 联合暴露的剂量设定和染毒方法 根据 TCS 的 96 h-LC₅₀, 本实验分别以 0、0.125 和 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 作为 TCS 染毒剂量, 参照课题组前期对 PCB153 及其同系物的系列研究^[18-19] 和预实验结果, 以 0、0.05 和 0.2 $\mu\text{mol/L}$ 作为 PCB153 染毒剂量, 进行联合暴露实验, 分组设置见表 1。正式实验时, 将

12条斑马鱼(雌雄各半)暴露在盛有2L不同浓度染毒溶液的2.5L容量鱼缸中,每日定时喂食1次并更换1次染毒溶液。

表1 TCS、PCB153联合暴露的分组和剂量设置

组别	成分及剂量
对照组	0.05% DMSO
TCS暴露组	
T1	0.125 μmol/L TCS
T2	0.5 μmol/L TCS
PCB153暴露组	
P1	0.05 μmol/L PCB153
P2	0.2 μmol/L PCB153
联合暴露组	
T1P1	0.125 μmol/L TCS+0.05 μmol/L PCB153
T1P2	0.125 μmol/L TCS+0.2 μmol/L PCB153
T2P1	0.5 μmol/L TCS+0.05 μmol/L PCB153
T2P2	0.5 μmol/L TCS+0.2 μmol/L PCB153

1.5 斑马鱼肝脏SOD活性和MDA含量的测定 染毒后第5、10和14天,各剂量组分别取3~4条斑马鱼,经冰冻处死后双蒸水冲洗并擦干,解剖取其肝脏置于1.5 mL离心管,经液氮速冻后-80℃保存。采用Bradford法检测SOD活性和MDA含量,参照相关试剂盒说明书操作。

1.6 统计分析 采用SPSS 16.0软件统计分析。实验数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,TCS急性毒性实验结果采用概率单位法计算,曲线拟合验证;TCS、PCB153联合暴露的交互作用采用多向分类方差分析,多组间两两比较采用LSD-*t*检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TCS染毒斑马鱼的96 h-LC₅₀ 经96 h染毒后,各剂量组斑马鱼死亡情况见表2。经概率单位法计算回归方程为 $\text{Probit} = -4.50 + 10X$,96 h-LC₅₀为2.64 μmol/L (95%CI: 2.37 ~ 2.89 μmol/L)。拟合对数模型方程为 $Y = -87.36 + 139.66 \ln X$ (X 为染毒剂量, Y 为斑马鱼死亡率),将 $Y = 50\%$ 代入方程得 $X = 2.67$,与概率单位法计算结果(2.64 μmol/L)接近并在其95%CI内,说明这2种方法的一致性较高。本实验TCS对成年斑马鱼急性毒性的96 h-LC₅₀为2.64 μmol/L。

2.2 TCS、PCB153联合染毒对斑马鱼肝脏SOD活性的影响 染毒后随观察时间延长,除T1、T2组斑马

表2 成年斑马鱼TCS96 h急性染毒的死亡时间和死亡率($n=10$)

剂量组 (μmol/L)	死亡数(条)				死亡率 (%)
	0 ~ 24 h	25 ~ 48 h	49 ~ 72 h	73 ~ 96 h	
2	0	0	0	1	10.00
2.5	0	0	2	2	40.00
3	0	3	2	1	60.00
3.5	1	3	5	1	100.00
4	4	5	1	0	100.00

鱼肝脏SOD活性呈上升趋势外,其他组均呈先下降后上升趋势($F=997.734, P < 0.001$);TCS单独染毒的不同剂量组斑马鱼肝脏SOD活性差异有统计学意义($F=33.712, P < 0.001$);PCB153单独染毒的不同剂量组斑马鱼肝脏SOD活性差异有统计学意义($F=34.295, P < 0.001$);TCS(T)、PCB153(P)和观察时间(D)3个因素之间均存在交互作用($F_{T \times P} = 5.777, P = 0.001; F_{T \times D} = 54.976, P < 0.001; F_{P \times D} = 50.565, P < 0.001; F_{T \times P \times D} = 122.761, P < 0.001$)。按时间因素分层分析,结果显示,TCS和PCB153对斑马鱼肝脏SOD活性的影响存在交互作用(均 $P < 0.01$);染毒后第5天,T2P2组斑马鱼肝脏SOD活性低于T2组、P2组和对照组($P < 0.05$);染毒后第10天,T1P1组斑马鱼肝脏SOD活性低于T1组、P1组和对照组,T2P1组低于T2组、P1组和对照组($P < 0.05$)。染毒后第14天,T2P1组斑马鱼肝脏SOD活性高于T2组、P1组和对照组,T2P2组高于T2组、P2组和对照组($P < 0.05$)。见表3和表4。

表3 染毒后第5、10、14天斑马鱼肝脏SOD活性($n=3, \bar{x} \pm s, \text{U/mgprot}$)

组别	第5天	第10天	第14天
对照	56.90 ± 0.71	45.20 ± 2.36	50.75 ± 2.81
T1	41.42 ± 0.32 ^a	44.27 ± 0.76	71.65 ± 2.03 ^a
T2	49.46 ± 0.54 ^a	50.14 ± 0.47 ^a	51.07 ± 0.65
P1	43.19 ± 0.34 ^a	40.41 ± 2.95 ^a	57.55 ± 1.81 ^a
P2	54.84 ± 1.29	35.61 ± 0.74 ^a	52.78 ± 0.71
T1P1	58.75 ± 3.00 ^{bc}	37.53 ± 1.15 ^{abc}	52.22 ± 0.45 ^b
T1P2	57.53 ± 1.08 ^{bc}	43.05 ± 1.49 ^c	60.05 ± 1.48 ^{ab}
T2P1	42.37 ± 0.68 ^{ab}	35.70 ± 0.58 ^{abc}	64.49 ± 1.67 ^{abc}
T2P2	45.46 ± 1.74 ^{abc}	35.20 ± 0.54 ^{ab}	71.19 ± 1.90 ^{abc}

注:a表示与同期对照组比较, $P < 0.05$;b表示与同浓度的TCS单一暴露组比较, $P < 0.05$;c表示与同浓度的PCB153单一暴露组比较, $P < 0.05$ 。

表4 TCS、PCB153影响斑马鱼肝脏SOD活性的析因设计方差分析结果

观察时间	变异来源	F值	P值
第5天	T	67.628	<0.001
	P	27.227	<0.001
	T*P	119.611	<0.001
第10天	T	2.089	0.153
	P	101.030	<0.001
	T*P	22.842	<0.001
第14天	T	71.380	<0.001
	P	12.444	<0.001
	T*P	108.758	<0.001

2.3 TCS、PCB153联合染毒对斑马鱼肝脏MDA含量的影响 染毒后随观察时间延长,各染毒组斑马鱼肝脏MDA含量均有不同程度下降 ($F=57.453, P<0.001$); TCS单独染毒的不同剂量组斑马鱼肝脏MDA含量差异无统计学意义 ($F=1.004, P=0.373$); PCB153单独染毒的不同剂量组斑马鱼肝脏MDA含量差异无统计学意义 ($F=0.625, P=0.539$); TCS (T)、PCB153 (P)和观察时间 (D)同时作用时存在交互影响 ($F_{T*P*D}=2.898, P=0.009$),但三者两两之间均不存在交互作用 ($F_{T*P}=2.070, P=0.097$; $F_{T*D}=1.700, P=0.163$; $F_{P*D}=1.291, P=0.285$)。染毒后第5、10和14天,各联合暴露组的斑马鱼肝脏MDA含量与相应单一暴露组和同期对照组比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表5。

表5 染毒后第5、10、14天斑马鱼肝脏MDA含量 ($n=3, \bar{x}\pm s, \text{nmol/mgprot}$)

组别	第5天	第10天	第14天
对照	6.14 ± 0.67	5.24 ± 0.52	4.44 ± 0.46
T1	5.82 ± 0.57	5.36 ± 0.30	5.52 ± 0.89
T2	6.33 ± 0.30	5.72 ± 0.27	4.17 ± 0.30
P1	6.79 ± 0.38	5.07 ± 0.38	4.22 ± 0.40
P2	6.97 ± 0.88	5.37 ± 0.26	4.15 ± 0.75
T1P1	6.24 ± 0.90	5.46 ± 0.26	4.20 ± 0.62
T1P2	6.57 ± 0.48	5.67 ± 1.07	4.10 ± 0.18
T2P1	6.53 ± 0.14	5.29 ± 0.71	4.57 ± 0.21
T2P2	5.10 ± 0.68	4.78 ± 0.44	4.57 ± 0.19

3 讨论

本研究急性毒性实验得出TCS对成年斑马鱼的96h-LC₅₀为264 μmol/L (换算为764.28 μg/L), 95% CI:

2.37 ~ 2.89 μmol/L (换算为686.12~ 836.66 μg/L), 美国生态毒理数据库中收录的TCS对斑马鱼120h-LC₅₀为771 μg/L [20], 与本研究结果基本处于同一毒性范围。

正常情况下,机体的氧化-抗氧化系统呈稳态,当外源化学物进入机体并发挥毒性作用时,可引起自由基水平升高,氧化-抗氧化系统逐渐失衡,进一步发展可导致氧化损伤。SOD活性间接反映了机体清除自由基的能力 [21],MDA是机体脂质过氧化的产物,间接反映了机体过氧化程度 [22],因此在检测机体氧化损伤时往往同时关注SOD活性和MDA含量这两个指标。本研究发现,TCS、PCB153联合暴露可诱导斑马鱼肝脏SOD活性发生变化,大致经历了从被抑制或消耗转为被诱导的过程:染毒后第5、10天,联合暴露组斑马鱼肝脏SOD活性相对低于单一暴露组和对照组;染毒后第14天,联合暴露组斑马鱼肝脏SOD活性高于单一暴露组和对照组。各染毒组的斑马鱼肝脏MDA含量虽无明显变化,但整体呈逐渐降低趋势,提示在染毒初期,TCS、PCB153联合作用使斑马鱼肝脏内迅速产生大量自由基,肝脏SOD活性被暂时抑制,脂质过氧化作用暂时加强,但由于机体复杂的抗氧化系统清除了多余的自由基,脂质过氧化受到限制,使MDA含量变化不明显 [23],而随着斑马鱼逐渐耐受,抗氧化系统发挥主导作用,SOD活性逐渐被诱导并开始清除自由基,肝脏MDA含量进一步降低。

自然状态下,污染物大多以混合物的形式存在于环境中,经不同途径进入生物体后可能产生复杂的毒性作用。本研究从氧化应激的角度探讨了TCS、PCB153的联合毒性效应,具体表现为TCS (0、0.125、0.5 μmol/L)和PCB153 (0、0.05、0.2 μmol/L)联合暴露对斑马鱼肝脏SOD活性的影响具有交互作用,且均表现为协同作用:在染毒初期两种毒物增加斑马鱼体内氧化胁迫状态,产生大量自由基,协同抑制SOD活性;随着机体逐渐耐受,转为协同诱导SOD活性激活,残余自由基被逐渐清除,最终恢复氧化-抗氧化系统的动态平衡。这可能是两者导致肝脏毒性的机制之一,为后续分子水平的研究提供了理论基础。本实验所得结果仅是对这两种化学物联合毒性的预测,尚不能直接外推到人体,仍需要不同毒性终点、多种受试生物的组合进行验证。

参考文献

[1] HALDEN R U. On the need and speed of regulating triclosan and

- triclocarban in the United States [J]. *Environ Sci Technol*, 2014, 48 (7): 3603-3611.
- [2] BEDOUX G, ROIG B, THOMAS O, et al. Occurrence and toxicity of antimicrobial triclosan and by-products in the environment [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2012, 19 (4): 1044-1065.
- [3] ZHU W, ZHANG H, TONG C, et al. Environmental exposure to triclosan and semen quality [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13 (2): 224-235.
- [4] YIN J, WEI L, SHI Y, et al. Chinese population exposure to triclosan and triclocarban as measured via human urine and nails [J]. *Environ Geochem Health*, 2016, 38 (5): 1125-1135.
- [5] 金辰辉, 陈依明, 张佩祺, 等. 人群三氯生暴露水平研究进展 [J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50 (3): 285-288.
- [6] HALDEN R U, LINDEMAN A E, AIELLO A E, et al. The florence statement on triclosan and triclocarban [J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125 (6): e064501.
- [7] ZANI C, TONINELLI G, FILISETTI B, et al. Polychlorinated biphenyls and cancer: an epidemiological assessment [J]. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 2013, 31 (2): 99-144.
- [8] FAROON O, RUIZ P. Polychlorinated biphenyls: new evidence from the last decade [J]. *Toxicol Ind Health*, 2016, 32 (11): 1825-1847.
- [9] MING-CH'ENG ADAMS C I, BAKER J E, KJELLERUP B V. Toxicological effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) on freshwater turtles in the United States [J]. *Chemosphere*, 2016, 154: 148-154.
- [10] SPANO M, TOFT G, HAGMAR L, et al. Exposure to PCB and p,p'-DDE in European and Inuit populations: impact on human sperm chromatin integrity [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20 (12): 3488-3499.
- [11] 孙冰, 许慧慧, 黄超, 等. 环境毒理学研究的重要模式生物——斑马鱼 [J]. *环境与职业医学*, 2016, 33 (6): 610-614.
- [12] 夏勇, 徐彩菊, 傅剑云, 等. 五氯酚钠诱导斑马鱼体细胞 p53 基因突变的克隆测序研究 [J]. *预防医学*, 2017, 29 (4): 325-329.
- [13] DE S, GHOSH S, CHATTERJEE R, et al. PCB congener specific oxidative stress response by microarray analysis using human liver cell line [J]. *Environ Int*, 2010, 36 (8): 907-917.
- [14] 刘贝贝, 陈剑锋, 张勇. 多氯联苯的肝毒性研究进展 [J]. *环境与健康杂志*, 2009, 26 (1): 90-92.
- [15] WANG F, XU R, ZHENG F, et al. Effects of triclosan on acute toxicity, genetic toxicity and oxidative stress in goldfish (*Carassius auratus*) [J]. *Exp Anim*, 2018, 67 (2): 219-227.
- [16] Organization for Economic Co-operation and Development. Short guidance on the threshold approach for acute fish toxicity [EB/OL]. (2010-05-31) [2018-09-28]. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MON\(2010\)17&docLanguage=En](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MON(2010)17&docLanguage=En).
- [17] 中华人民共和国国家环境保护总局. 水质 物质对淡水鱼(斑马鱼)急性毒性测定方法: GB/T 13267-1991 [S]. 北京: 中国标准出版社, 1992.
- [18] 徐娟, 吴南翔, 陈琼姜, 等. Aroclor1254 对斑马鱼胚胎发育、肝脏组织结构及其卵黄蛋白原基因的影响 [J]. *环境与职业医学*, 2011, 28 (9): 577-581.
- [19] LOU J, SONG P, WU N, et al. Chemokine (C-C motif) ligand 22 is down-regulated in a human B lymphoblastoid cell line by PCB153 and in residents from PCBs-contaminated areas [J]. *Mutat Res*, 2013, 752 (1-2): 21-27.
- [20] US Environmental Protection Agency. Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures [EB/OL]. [2018-09-28]. <http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs>.
- [21] ABREU I A, CABELLI D E. Superoxide dismutases—a review of the metal-associated mechanistic variations [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1804 (2): 263-274.
- [22] LYKKESFELDT J. Malondialdehyde as biomarker of oxidative damage to lipids caused by smoking [J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 380 (1-2): 50-58.
- [23] SIES H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine [J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 180-183.

收稿日期: 2018-11-30 修回日期: 2019-01-15 本文编辑: 徐文璐