第 33 卷第 3 期
2013 年 3 月

环 境 科 学 学 报
Acta Scientiae Circumstantiae

Vol. 33, No. 3
Mar., 2013

曹谨玲, 陈剑杰, 王俊东, 等. 2013. 氟对鲤鱼脑抗氧化系统及细胞凋亡的影响[J]. 环境科学学报, 33(3): 861-866
Cao J L, Chen J J, Wang J D, *et al*. 2013. The effects of fluorine on antioxidant system and apoptosis of brain tissue in carp (*cyprinus carpio* L.) [J]. Acta Scientiae Circumstantiae, 33(3): 861-866

氟对鲤鱼脑抗氧化系统及细胞凋亡的影响

曹谨玲[1], 陈剑杰[1], 王俊东[1,*], 罗永巨[2]

1. 山西农业大学动物科技学院, 山西省生态畜牧与环境兽医学重点实验室, 太谷 030801
2. 广西水产研究所, 南宁 530021

收稿日期: 2012-03-26　　**修回日期**: 2012-05-14　　**录用日期**: 2012-05-26

摘要: 以鲤鱼为受试材料, 研究了氟化钠对其脑组织的抗氧化系统、组织结构和细胞凋亡的影响. 结果发现, 染毒 30 d 时, 随氟化钠浓度的升高, SOD、GSH 活性表现为先诱导后抑制的趋势; 暴露 60 d 与 90 d 后, SOD、GSH 活性主要表现为抑制. 而 MDA 水平在整个暴露实验期间均呈增高趋势. 暴露 90 d 后, 脑组织切片的显微观察结果显示, 氟化钠能导致鲤鱼脑组织血栓形成及各细胞层结构发生病理学改变, 并具有剂效相关性. 生物检测结果显示, 随着氟化钠暴露剂量增大, 鱼脑细胞凋亡率的增加与 MDA 水平的升高呈正相关关系($r = 0.9968$), 而 Bcl-2 的表达减弱与 SOD、GSH 活性呈正相关关系($r = 0.9198, 0.9889$).

关键词: 氟化钠; 鲤鱼; 脑; 抗氧化系统; 细胞凋亡

文章编号: 0253-2468(2013)03-861-06　　**中图分类号**: X171.5　　**文献标识码**: A

The effects of fluorine on antioxidant system and apoptosis of brain tissue in carp (*cyprinus carpio* L.)

CAO Jinling[1], CHEN Jianjie[1], WANG Jundong[1,*], LUO Yongju[2]

1. Shanxi Key Laboratory of Ecological Animal Science and Environmental Medicine, College of Animal Science and Veterinary Medicine, Shanxi Agricultural University, Taigu 030801
2. Guangxi Institute of Fisheries, Nanning 530021

Received 26 March 2012;　　**received** in revised form 14 May 2012;　　**accepted** 26 May 2012

Abstract: The physiological toxicity of sodium fluoride on antioxidant system, organizational structure and apoptosis of brain tissue in Cyprinus carpio Linnaeus were studied. Results showed that along with the increasing concentration of sodium fluoride, the superoxide dismutase (SOD) and glutathione (GSH) activities increased firstly and then were inhibited after 30 days exposure. The SOD and GSH activities decreased after 60 and 90 days exposure. The content of lipid peroxides (MDA) increased during the whole test period. After 90 days exposure, histopathological changes of brain tissue were observed. It was found that thrombosis and structural changes in the cell layers were resulted from the exposure of sodium fluoride. The biological investigation results showed that there was a positive correlation between the cell apoptosis rate and the MDA levels ($r = 0.9968$), but with dosage increasing, Bcl-2 protein concentration decreased, which was positive correlated with SOD and GSH activities ($r = 0.9198$ and 0.9889, respectively).

Keywords: sodium fluoride; carp; brain; antioxidant system; apoptosis

1 引言(Introduction)

氟元素广泛分布于自然界中, 是人和动物生长发育必需的微量元素. 然而过量的氟会对动植物产生广泛的毒性作用(王桂芹, 2011; Dhar *et al*., 2009; Wan *et al*., 2006; 孙国安, 2009), 具体表现为氟斑牙、氟骨症等. 我国部分水体中氟含量过高, 是造成我国主要地方性氟中毒——氟骨症的主要原因. 据报道, 我国氟中毒病区地下水中氟含量一般在 2.3 ~ 9.8 $mg \cdot L^{-1}$ 之间(Zheng *et al*., 2006). 我

基金项目: 科技部国际合作项目(No. 2010DFB30530-1); 国家自然科学基金项目(No. 31172376); 山西省自然科学基金项目(No. 2009021038); 山西农业大学科研启动基金(No. XB2009003); 山西农业大学博士后基金(No. 92462); 中国博士后科学基金(No. 2012M520601)

Supported by the International Cooperation Project from Ministry of Science and Technology (No. 2010DFB30530-1), the National Natural Science Foundation of China (No. 31172376), the Shanxi Province Natural Science Foundation (No. 2009021038), the Doctor Initial Fund of Shanxi Agricultural University (No. XB2009003), the Postdoctoral Science Foundation of Shanxi Agricultural University (No. 92462) and the Postdoctoral Science Foundation of China (No. 2012M520601)

作者简介: 曹谨玲(1979—), 女, 副教授(博士), E-mail: caojinling7928@163.com; * **通讯作者(责任作者)**, E-mail: wangjd@sxau.edu.cn

Biography: CAO Jinling (1979—), female, associate professor (Ph. D.), E-mail: caojinling7928@163.com; * **Corresponding author**, E-mail: wangjd@sxau.edu.cn

国温泉水中氟含量通常超过 5 mg·L^{-1},甚至可高达 45 mg·L^{-1}(Ren *et al.*, 1988),含氟工业排放废水中氟含量高达 96.8 mg·L^{-1}(丁坚平等, 1998),有的甚至高达 3000 ~ 5000 mg·L^{-1}(吴国娟等, 2006). 水中氟含量过高对人类毒性效应的研究已经受到人们的高度重视,迄今为止已有大量的研究报道(王爱国等, 2002; 李晶, 2003),为深入研究氟中毒奠定了理论基础. 鱼类终生生活在水中,可以直接从水中吸收氟,是较易受到氟毒害的靶生物. 研究表明,高浓度的氟对水生生物包括鱼类存在毒害效应(Bhatnagar *et al.*, 2005;2007). 虽然国内外学者已经进行了氟对鱼类的毒性作用研究(Chitra *et al.*, 1983; Bhatnagar *et al.*, 2007; 石小涛等, 2009),但有关氟对鱼类脑组织的毒性作用却鲜有报道. 鉴于此,本文选择我国淡水水体中常见的鲤鱼作为受试生物,研究氟对鲤鱼脑组织的毒性作用,以期为进一步研究氟化物对鱼类的毒性作用提供基础资料.

2 材料与方法(Materials and methods)

2.1 试验材料

试验用鲤鱼幼鱼由太原市鱼种场提供,平均全长为(7.00 ±0.38) cm,平均体重为(16.80 ±0.54) g. 经 5% 食盐水消毒后进入实验室,自然光照,实验鱼在药物处理前先在实验条件下驯养 1 周,自然死亡率低于1%. 养鱼用水为本实验室曝气自来水,水温(23 ± 1) ℃, pH = 7.4, 硬度为(69.6 ± 1.5) mg·L^{-1}(以 $CaCO_3$计),期间不断气泵充氧,保证 DO >5.0 mg·L^{-1},水质指标符合渔业水质标准(GBl1607-89). 实验期间为保证鲤鱼的最大生长,每天投饵 5 次.

2.2 试剂与仪器

试剂:氟化钠购于天津市科密欧化学试剂有限公司,考马斯亮兰(Coomassie Brilliant Blue G-250)、超氧化物歧化酶(SOD)、脂质过氧化物丙二醛(MDA)、还原型谷胱甘肽(GSH)试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,TUNEL 试剂盒购于天津市灏洋生物制品科技有限责任公司,SABC 试剂盒购自武汉博士德公司,其余试剂均为国产优级纯或分析纯.

仪器:RCH1-NK50i 显微镜分析系统 (日本尼康),Leica RM 2245 石蜡切片机,UV2100 型紫外可见分光光度计,TGL-10B 高速台式离心机.

2.3 染毒实验

鱼类染毒采用静态水质接触染毒法. 试验先根据文献(魏复盛等,2002)进行氟化钠对鲤鱼的 96 h 急性毒性实验, 得到 96 h-LC_{50} 值为 321.583 mg·L^{-1}. 以保证受试鱼体不死亡为前提,并结合环境中氟浓度变化, 故试验浓度的选择在 96 h-LC_{50}值的 1/2 以下,配制的终浓度分别为 0、40、80、120 和 160 mg·L^{-1}, 每个浓度设 2 个平行组. 在体积为 200 L的水族箱中分别配制上述各浓度的试验液 120 L. 每个水族箱中随机放入鲤鱼幼鱼 50 尾. 试验时每天更换试验用水 1/2,以使试验期间浓度基本一致. 期间用充气泵连续充气,每天定时投喂饵料,水温控制在(23 ± 1) ℃,自然光照.

2.4 MDA、SOD、GSH 和蛋白测定

在染毒后的 30、60、90 d,分别从每个浓度平行样本中随机抽取试验鱼各 5 尾,擦干表面后取出脑,用冰生理盐水(0.86%)清洗血液,滤纸吸干,迅速称取适量置于试管中;然后加入冰生理盐水,使质量体积比为 1∶10(g·mL^{-1}),并用高速匀浆器匀浆,按照试剂盒要求制备上清液,测定参考试剂盒使用说明书进行,所有指标当天测定完毕. 一个 SOD 活力单位(U)是指每 mg 组织蛋白在 1 mL 反应液中 SOD 抑制率达到 50% 时所对应的 SOD 量.

2.5 鲤鱼脑组织显微切片的制备

在染毒 90 d 后从每个浓度平行样本中随机抽取试验鱼各 2 尾,擦干表面后取出脑. 用 4% 多聚甲醛固定,按常规方法制作石蜡切片,H. E 染色,光镜观察.

2.6 细胞凋亡和 Bcl-2 蛋白表达的测定

按 2.5 节方法制作石蜡切片,其他按照 TUNEL 法试剂盒和 SABC 法试剂盒上的要求进行操作,最后制备好的切片用于细胞凋亡和 Bcl-2 蛋白表达的分析.

2.7 分析方法

细胞凋亡结果分析:细胞核中有棕褐色颗粒者为阳性细胞. 凋亡指数(Apoptotic Index, AI)计算方法:每组选择 3 张切片,光镜下每张切片随机数 5 个视野,分别计算凋亡细胞数和总细胞数,AI 为凋亡细胞数与总细胞数之比. 免疫组化阳性结果分析:Bcl-2 阳性反应结果为胞浆、核膜呈棕黄色染色,不着色者为阴性.

高倍镜下(400 倍),每片随机取 5 个视野,每个视野计 100 个细胞,计算阳性细胞数, 阳性率为阳

性细胞数与总细胞数之比. 采用 SPSS13.0 软件对数据进行统计分析,试验结果以平均值 ± 标准误差(Mean ± SD)表示.

3　结果 (Result)

3.1　氟化钠对鲤鱼脑组织氧化系统的影响

3.1.1　SOD 活性变化　由图 1 可见,氟化钠染毒 30 d 时,染毒组脑组织 SOD 活性与对照组相比呈先升后降的趋势,但染毒组与对照组之间无显著差异. 染毒 60、90 d 时,与对照组相比,染毒组 SOD 活性呈现逐渐降低的趋势. 染毒 60 d 时,与对照组比,除 160 mg·L^{-1}组有显著性差异外,其他各组均无差异. 染毒 90 d 时,与对照组比,除 120、160 mg·L^{-1}组有显著性差异外,其他各组均无差异. 对比实验结果表明,相同处理浓度下,随着时间的延长 SOD 活性表现为下降趋势,相同时间不同浓度表现有所差异.

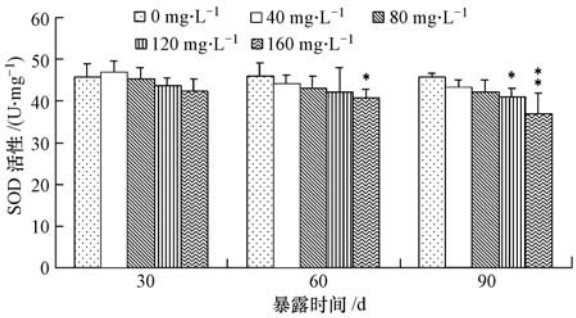

图 1　氟化钠对鲤鱼脑组织 SOD 活性的影响(与对照组相比 * $p<0.05$, ** $p<0.01$,下同)

Fig. 1　Effects of NaF on SOD activity of brain tissue of common carp

3.1.2　GSH 含量变化　由图 2 可见,氟化钠染毒 30 d 时,脑组织 GSH 含量与对照组相比呈先升后降的趋势,其中, 160 mg·L^{-1}组 GSH 含量显著低于对照组($p<0.05$). 氟化钠染毒 60、90 d 时,脑组织 GSH 含量与对照组相比呈下降趋势. 其中,60 d 时,120、160 mg·L^{-1}组的 GSH 含量显著低于对照组($p<0.01$). 90 d 时,除 40 mg·L^{-1}组外,其他各组 GSH 含量均显著低于对照组($p<0.05$,$p<0.01$).

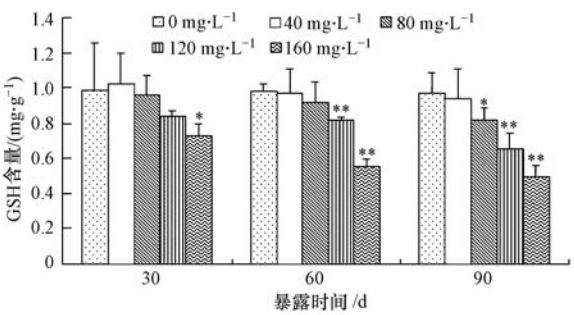

图 2　氟化钠对鲤鱼脑组织 GSH 含量的影响

Fig. 2　Effects of NaF on GSH contents of brain tissue of common carp

3.1.3　MDA 含量变化　由图 3 可知,在整个染毒过程中脑组织 MDA 含量呈上升趋势. 30 d 时,所有染毒组 MDA 含量高于对照组,但无显著差异. 60 d 时,160 mg·L^{-1}组 MDA 含量显著高于对照组($p<0.05$),而其他各组差异不显著. 90 d 时,40、80 mg·L^{-1}组与对照组相比无显著差异,120 mg·L^{-1}组($p<0.05$)和 160 mg·L^{-1}组($p<0.01$)的 MDA 含量显著高于对照组.

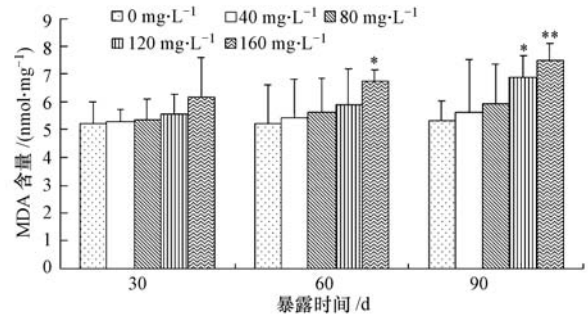

图 3　氟化钠对鲤鱼脑组织 MDA 含量的影响

Fig. 3　Effects of NaF on MDA contents of brain tissue of Common Carp

3.2　氟化钠染毒后鲤鱼脑组织显微观察结果

对照组鲤鱼脑组织结构清晰,灰质、白质和网状结构分界明显. 灰质在表面,由神经元的细胞体及其突起、神经胶质细胞、无髓神经纤维和少量有髓神经纤维等构成;白质在深部,由有髓神经纤维与神经胶质构成;网状结构中有许多神经纤维纵横交织,其间散在大小不等的神经元胞体(图 4a).

40 mg·L^{-1}染毒组鲤鱼脑组织结构比较完整,灰质白质等各层结构也分界明显,与对照组相比神经胶质细胞增多,其他变化不明显(图 4b). 80 mg·L^{-1}染毒组鲤鱼脑组织与对照组相比分子层出现少数由聚集、溶解的红细胞组成的微血栓,个别为小血栓,还可见胶质细胞局灶性增生,聚集成胶质小结(图 4c,箭头所示). 120 mg·L^{-1}染毒组鲤鱼脑组织与对照组相比脑组织分子层细胞代偿性增生、排列杂乱,颗粒层细胞总体变少,细胞层变薄,局部排列疏松,固有结构消失(图 4d, 箭头所示). 160 mg·L^{-1}染毒组鲤鱼脑组织颗粒层细胞进一步变少、变薄,排列疏松,分子层进一步增生且伴有水

肿,细胞核移向一边,部分细胞核固缩、核溶解(图 4e,箭头所示).

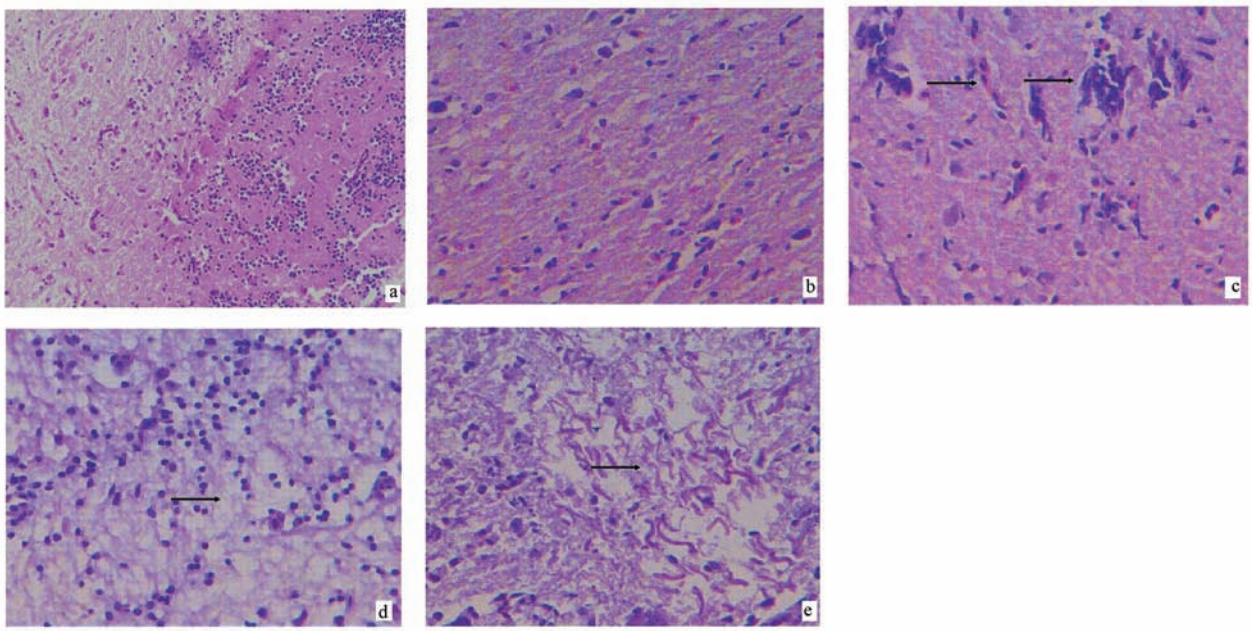

图 4 氟化钠对鲤鱼脑组织显微结构的影响(a. 对照组, ×100; b. 40 mg·L^{-1}组, ×400;c. 80 mg·L^{-1}组, ×400; d. 120 mg·L^{-1}组, ×400; e. 160 mg·L^{-1}组, ×400)

Fig. 4 Effects of NaF on microscopic structure of brain tissue of common carp(a. Control group, ×100; b. 40 mg·L^{-1}, ×400; c. 80 mg·L^{-1}, ×400;d. 120 mg·L^{-1}, ×400; e. 160 mg·L^{-1}, ×400)

3.3 鲤鱼脑细胞 Bcl-2 表达及凋亡检测结果

3.3.1 Bcl-2 表达 SABC 法显示,对照组脑细胞 Bcl-2 表达比较强,氟化钠染毒后,随染毒浓度加大,Bcl-2 表达呈减弱趋势. 经计算阳性率,与对照组比较,120、160 mg·L^{-1}组与对照组比较有显著性差异($p<0.05$),其他各组无差异($p>0.05$)(图 5、表 1).

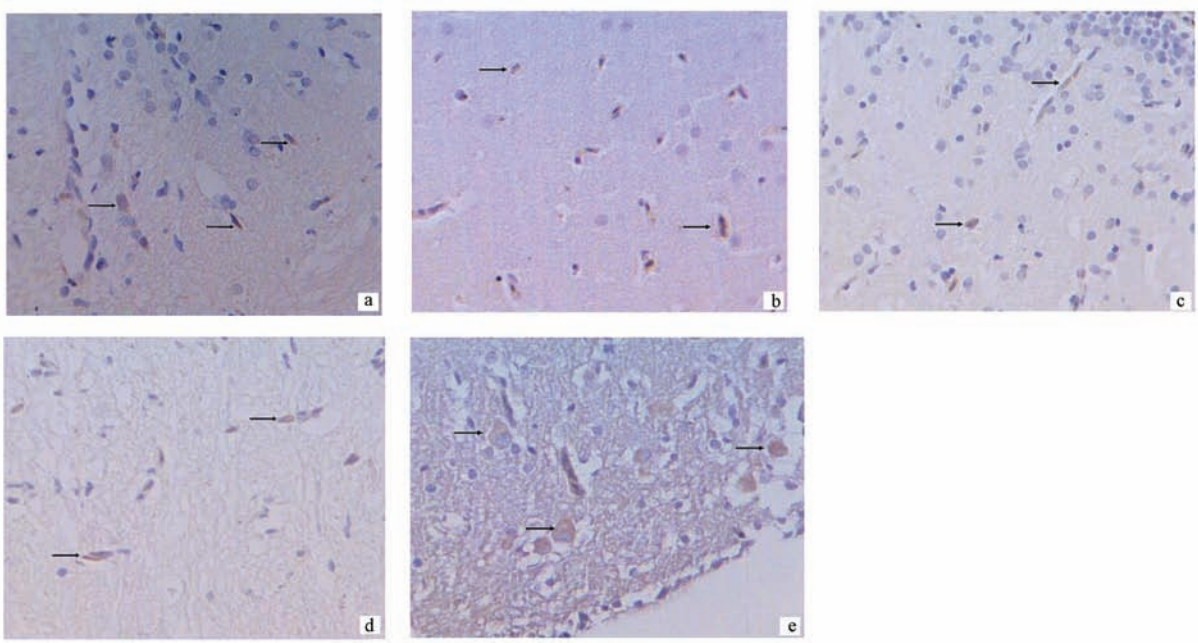

图 5 各组鲤鱼脑组织 Bcl-2 表达情况 SABC 染色(a. 对照组;b. 40 mg·L^{-1}组; c. 80 mg·L^{-1}组;d. 120 mg·L^{-1}组;e. 160 mg·L^{-1}组;→为阳性细胞; ×400)

Fig. 5 The expression of Bcl-2 in brain tissue of carp, SABC(a. Control group; b. 40 mg·L^{-1}group; c. 80 mg·L^{-1} group; d. 120 mg·L^{-1} group; e. 160 mg·L^{-1} group;arrow stands for positive cells; ×400)

表 1　各组鲤鱼脑细胞 Bcl-2 表达及凋亡检测结果

Table 1　Apoptosis and Bcl-2 expression of brain tissue of carp

剂量/(mg·L^{-1})	AI	Bcl-2 阳性率
0	1.83% ±0.84%	4.42% ±0.54%
40	2.83% ±0.84%	4.63% ±0.55%
80	3.62% ±0.89% *	4.04% ±0.71%
120	6.62% ±1.14% **	3.42% ±0.55% *
160	9.21% ±0.84% **	2.82% ±0.45% **

注:与对照组相比 * $p<0.05$, * * $p<0.01$.

3.3.2　TUNEL 法检测脑细胞凋亡　TUNEL 法检测显示,对照组脑组织有很少的细胞凋亡,氟化钠染毒后,不同染毒组细胞凋亡率呈增加趋势. 与对照组比较,除 40 mg·L^{-1}组差异不显著外($p>0.05$),其他各组与对照组相比均有显著性差异($p<0.05$)(图 6、表 1).

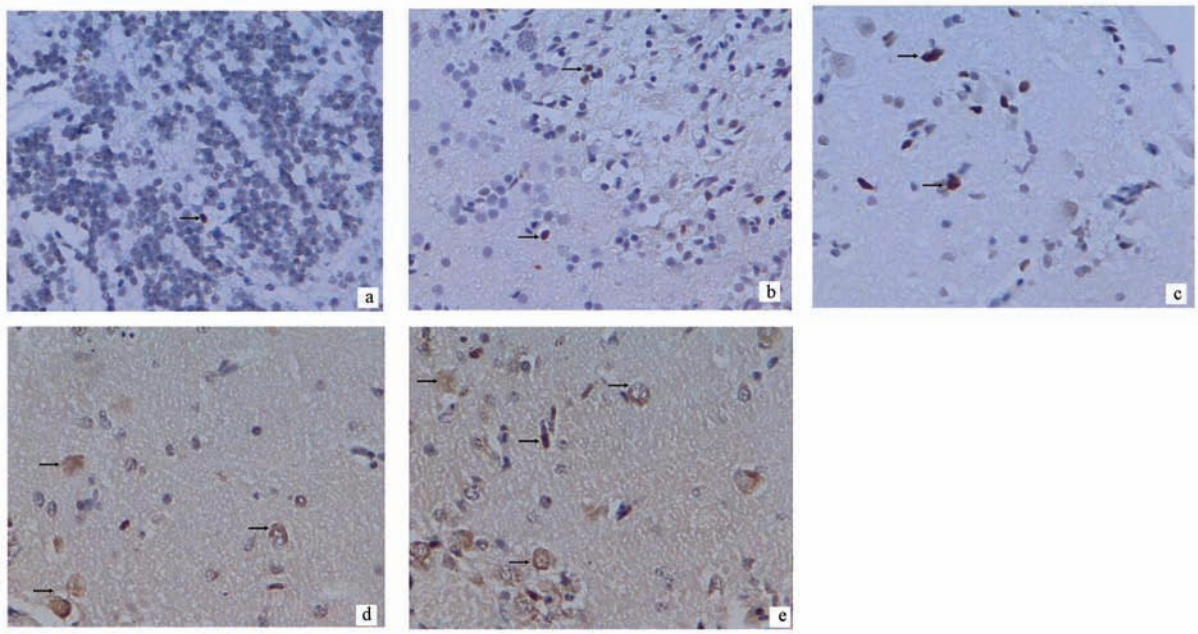

图 6　TUNEL 法检测各组鲤鱼脑组织细胞凋亡情况(a. 对照组; b. 40 mg·L^{-1}组;c. 80 mg·L^{-1}组; d. 120 mg·L^{-1}组; e. 160 mg·L^{-1}组; →为阳性细胞; ×400)

Fig. 6　Detection of Apoptosis by the TUNEL Assay(a. Control group; b. 40 mg·L^{-1} group; c. 80 mg·L^{-1} group; d. 120 mg·L^{-1} group; e. 160 mg·L^{-1} group; arrow stands for positive cells; ×400)

4　讨论(Discussions)

氟是化学性质极活泼的元素,机体摄入过量氟后,氟可直接攻击氧,干扰氧代谢,导致氧自由基增多. 同时,氟也可能攻击构成抗氧化酶的微量元素,使抗氧化酶活性下降,同样导致氧自由基增多. 自由基会攻击细胞膜,引起细胞膜发生脂质过氧化而生成脂质过氧化物(LPO), 最终导致整个细胞功能失常、基因突变、蛋白质交联,甚至会造成细胞死亡. 脑组织神经细胞生物膜富含不饱和脂肪酸. 不饱和脂肪酸是自由基最易攻击的底物,易引起脂质过氧化,而脑组织又是耗氧量最多的器官,容易产生活性氧,导致脑组织是氟中毒时自由基损害最明显的器官(许晓路等,2001). 生物体在活性氧自由基反应引起氧化损伤过程中,并非处于被动受攻击状态,而是存在一套完备的抗氧化系统,其中,抗氧化物质起着重要作用(陈家长等, 2008).

超氧化物歧化酶(SOD)是生物体内非常重要的抗氧化防御性功能酶,可与还原谷胱甘肽(GSH)等一起,清除机体产生的自由基. 因而其在生物体的抗氧化防御系统中占有重要地位. 本实验结果表明,相同处理浓度下,随处理时间的延长 SOD、GSH 活性总体表现为抑制趋势. 这可能是因为随着氟化钠染毒时间的延长导致受试鱼体内产生的自由基超出了 SOD、GSH 的清除能力,从而造成组织细胞的损伤,使 SOD、GSH 活性降低. 许多研究表明,在抗氧化系统中,对污染物反应敏感的酶的活力或活性物质的含量在低浓度污染物胁迫下表现为诱导升高,随着污染物浓度不断提高或暴露时间的延长,则形成了毒害,酶的活力或活性物质的含量也

随之下降(马晓燕等, 2007;吴伟等, 2006). 本实验中发现,SOD、GSH 也有相同情况,当染毒 30 d 时,SOD、GSH 活性均表现为先升高后降低的趋势.

MDA 作为 LPO 的降解产物,是反映机体氧化应激损伤的最具有代表性的指标之一. 一些学者认为氟中毒可能与脂质过氧化作用有关(杨凤山等, 1999; 边建朝等, 1997). 本研究发现氟化钠对鲤鱼脑组织有较强的诱导脂质过氧化的能力,MDA 含量在不同时间的各个氟暴露浓度组都呈上升趋势,这与之前学者(许晓路等,2001)关于氟对小鼠脑 MDA 含量影响的趋势不一致,这可能是因为鱼类属于低等动物而小鼠属于哺乳动物. 试验结果说明各个浓度的氟化钠都已经对鲤鱼脑组织造成了氧化胁迫. 结合 SOD、GSH 活性和 MDA 含量的变化,说明氟化钠能对鲤鱼脑组织造成氧化损伤.

从本实验显微照片可以看出,随着氟化纳浓度的加大脑组织损伤加重. 这与抗氧化系统的变化存在一致性. 细胞凋亡是机体的一种生理机制,在维护机体内环境稳定方面发挥着极为重要的作用,但过高或过低的凋亡都会对机体产生不利的影响. 本次实验结果显示,与对照组比较染氟组鲤鱼脑细胞凋亡率呈升高趋势,且在 80、120、160 $mg \cdot L^{-1}$ 组有显著差异,说明一定剂量的氟化钠可诱导鲤鱼脑细胞凋亡,这与已有的研究一致(邢德利等, 2006;王爱国等, 2002). 细胞凋亡调控基因中最受关注的就是 Bcl-2 家族,Bcl-2 蛋白是一种膜整合蛋白,广泛存在于线粒体、核膜、内质膜上,具有离子通道和停靠蛋白的双重功能,它具有抑制凋亡的作用. 本实验 SABC 法结果表明,随氟化钠浓度的加大,Bcl-2 表达减弱,而同时细胞凋亡率升高,所以 Bcl-2 表达下降可能与氟化钠具有凋亡诱导作用有关. 实验结果显示,暴露 90 d 时随着氟化钠暴露剂量的增大,鱼脑细胞凋亡率的增加与 MDA 水平的升高呈正相关关系($r = 0.9968$),而 Bcl-2 的表达减弱与 SOD、GSH 活性呈正相关关系($r = 0.9198, 0.9889$),由此认为一定浓度的氟化钠可引起鲤鱼脑细胞出现氧化应激,而氧化应激可诱导鲤鱼脑细胞凋亡,但其分子机理还有待进一步深入研究.

5 结论 (Conclusions)

本研究结果表明, 随着氟浓度的升高, 鲤鱼脑组织中的 SOD、GSH 水平受到抑制,脑细胞凋亡率与 MDA 水平升高,Bcl-2 表达水平降低,组织病理变化加重. 说明氟能造成鲤鱼脑组织损伤,且损伤程度与氟浓度有一定的剂量-效应关系. 该研究结果可为氟的安全性评价提供一定参考.

责任作者简介:王俊东(1953—),男,博士,教授,博士生导师,长期从事环境污染与动物健康、动物脂肪代谢调控、食品安全与健康研究,目前已发表学术论文 100 余篇.

参考文献(References):

Bhatnagar C, Regar B C. 2005. Neurodegenerative effect of fluoride (NaF) on the brain of fresh water teleost, Labeo rohita [J]. Indian J Environ Science, 9(1): 15-19

Bhatnagar C, Bhatnagar M, Regar B C. 2007. Fluoride-induced histopathological changes in gill, kidney, and intestine of fresh water teleost, Labeo rohita [J]. Fluoride, 40(1): 55-61

边建朝, 威树梅, 叶平, 等. 1997. 慢性氟中毒大鼠氟、抗氧化酶类变化及硒的影响[J]. 营养学报, 19(1): 43-49

陈家长,孟顺龙,胡庚东,等.2008. 低浓度阿特拉津对鲫鱼过氧化氢酶(CAT)活性的影响[J]. 农业环境科学学报, 27(3): 1151-1156

Chitra T, Reddy M M, Ramna Rao J V R. 1983. Levels of muscle and liver tissue enzymes in Channa punctatus Bloch exposed to NaF [J]. FIuoride, 16: 48-51

丁坚平,毛健全,顾尚义.1998. 贵阳大坝地区熔岩地下水氟污染及其防治[J]. 环保科技,3: 14-15

Dhar V, Bhatnagar M. 2009. Physiology and toxicity of fluoride [J]. Indian J Dent Res, 20: 350-355

马晓燕,范立民,甘居利,等. 2007. 三丁基锡(TBT)对罗非鱼两组织 SOD 和 GSH 的影响[J]. 安全与环境学报,7(4): 9-11

Ren F H, Jiao S Q. 1988. Distribution and formation of high-fluorine groundwater in China [J]. Environmental Geology, 12(1): 3-10

石小涛, 庄平,章龙珍, 等. 2009. 水暴露下氟在西伯利亚鲟稚鱼硬骨和软骨中的积累和消除[J]. 生态毒理学报, 4(2): 218-223

孙国安. 2009. 氟中毒对免疫系统的影响[J]. 河北医药, 31(4): 468-469

Wan S X, Zhang J H, Wang J D. 2006. Effects of high fluoride on sperm quality and testicular histology in male rats [J]. Fluoride, 39(1): 17-21

王爱国,冉鹏,周明辉,等. 2002. 氟中毒氧化应激与细胞凋亡关系的研究[J]. 中国公共卫生, 18(6): 681-682

王桂芹. 2011. 硒和 VitC 对高氟所致氧化应激、DNA 损伤及 Bcl-2 蛋白表达影响研究[D]. 广州:广东药学院. 9-18

魏复盛,寇洪茹,洪水皆,等 2002. 水和废水监测分析方法[M]. 北京:中国环境科学出版社. 725-729

吴国娟,徐冰峰,卢蕾. 2006. 从石龙坝水电站看氟污染及其防治[J]. 昆明理工大学学报(理工版), 31(6): 55-58

吴伟,陈家长,冷春梅,等. 2006. 溴氰菊酯对罗非鱼谷胱甘肽及 S 转移酶的影响[J]. 中国环境科学, 26(4): 474-477

邢德利,徐淑艳,张文岚,等. 2006. 过量摄氟对大鼠脑组织氧化侵袭与细胞凋亡的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 21(1): 7-9

许晓路,章子贵,申秀英. 2001. 氟中毒对小鼠学习记忆行为及脑内 SOD 活性和 MDA 含量的影响[J]. 中国公共卫生,17(1):8-11

杨凤山, 陈志. 1999. 我国地方性氟中毒发病机理研究进展[J]. 中国地方病防治杂志, 14(4): 215-217

Zheng L C, Luo H J, Kazurou B, *et al*. 2006. High fluoride groundwater with high salinity and fluorite in aquifer sediments in inner Mongolia, China [J]. Chinese Journal of Geochemistry, 25 (supplement 1): 103-103