

促红细胞生成素在铅镉联合胁迫致 雏鸡贫血中的作用

张 陆, 夏士亮, 李金龙*, 徐世文*

(东北农业大学动物医学院, 哈尔滨 150030)

摘 要: 为研究促红细胞生成素(EPO)在铅镉联合胁迫致雏鸡贫血中的作用, 选用 60 只 7 日龄公雏鸡, 平均分为对照组、铅组、镉组和铅镉组, 每日经口灌服染毒, 分别于第 1、3、7 天染毒后, 检测雏鸡血液学指标和网织红细胞数量, 并进行骨髓象的观察及红细胞膜 ATP 酶活性、红细胞渗透脆性和血清 EPO 含量的检测。结果表明铅镉单独染毒使雏鸡发生贫血, 网织红细胞数量先增加后降低, 骨髓象增生先活跃后受抑制, 红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATPase}$ 活性降低, 红细胞渗透脆性增加, 血清 EPO 含量先增加后降低, 铅镉联合染毒也表现出上述变化, 且较单独染毒组变化明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。本研究证实铅、镉单独及联合染毒均可引起雏鸡发生贫血, 贫血类型主要为再生障碍性和溶血性贫血, 且铅与镉存在显著的协同效应; EPO 参与了铅镉联合胁迫致雏鸡的贫血作用。

关键词: EPO; 铅; 镉; 雏鸡; 贫血

中图分类号: S856.9

文献标识码: A

文章编号: 0366-6964(2011)08-1175-06

Roles of Erythropoietin in Chicken Anemia Induced by Lead and Cadmium

ZHANG Lu, XIA Shi-liang, LI Jin-long*, XU Shi-wen*

(Northeast Agricultural University, College of Veterinary Medicine, Harbin 150030, China)

Abstract: The purpose of this experiment was to study on the roles of erythropoietin (EPO) in chicken anemia induced by lead and cadmium. Sixty 7-day old chickens, which were administered daily per os, were divided into 4 groups: the control group, the lead group, the cadmium group and the lead-cadmium group. In the 1st, 3rd, 7th day, we tested the hematological parameters and the reticulocyte count, observed the image of bone marrow, meantime we also detected the erythrocyte membrane ATPase activity, the RBC osmotic fragility and the blood serum EPO content, respectively. The results showed that either lead or cadmium alone could induce anemia in chickens, firstly the reticulocyte count increased, bone marrow hyperplased, but then the reticulocyte count decreased, bone marrow hyperplasy restrained, both the erythrocyte membrane $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ and $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATPase}$ activities decreased, the RBC osmotic fragility increased, while the content of EPO firstly increased and then decreased. Moreover the combined toxicity group had the same but more remarkable toxic effects than the single toxicity groups ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). It is suggested that lead and cadmium alone or combined all could cause aplastic anemia and hemolytic anemia in chicken, and have synergic effects with both lead and cadmium, which indicated that EPO participated in the chicken anemia induced by lead and cadmium.

Key words: EPO; lead; cadmium; chicken; anemia

收稿日期: 2011-01-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(30901088); 黑龙江省教育厅科研基金项目(10551038); 东北农业大学大学生科技创新基金资助(2008103)

作者简介: 张 陆(1987-), 女, 黑龙江双城人, 本科生, 主要从事环境毒理学研究, E-mail: dy062zhanglu@163.com, Tel: 0451-55190407

* 通讯作者: 李金龙, E-mail: jinlongli@neau.edu.cn; 徐世文, E-mail: shiwenxu@neau.edu.cn

铅、镉为环境中广泛存在、蓄积性强的重金属污染物,二者对动物的危害主要表现在对机体损伤呈多系统性、多器官性,尤其对血液系统的毒性影响更为明显。近年湖南浏阳镉中毒及河南济源血铅污染等恶性事件,让更多的人意识到铅、镉的污染已严重威胁到畜禽及人类的健康。铅与镉对环境的污染往往结合在一起,且二者毒性作用相似。但目前关于铅镉联合致哺乳动物的毒性研究较多^[1-3],而关于其致禽类红细胞的影响未见报道。促红细胞生成素(EPO)是一种调控红细胞生成的糖蛋白激素,哺乳动物上的研究已表明铅、镉等各种引起红细胞损伤或减少的因素,都可以引起血液中EPO的含量改变^[4-5],这表明EPO在动物机体抵抗外界因素对红细胞的损伤中发挥着重要作用。本试验通过观察铅镉单独及联合染毒对雏鸡血液学指标、网织红细胞(Ret)数量、骨髓象、红细胞膜ATP酶活性、红细胞渗透脆性及血清中EPO含量的影响,探讨铅镉联合胁迫对禽类红细胞的毒性与EPO在其致雏鸡贫血中的作用。

1 材料与方法

1.1 试验仪器与试剂

硝酸铅($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$)、氯化镉($\text{CdCl}_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$)、肝素粉等均为国产分析纯试剂,煌焦油蓝染液、瑞氏-姬姆萨染液、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 试剂盒、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATPase}$ 试剂盒(南京建成生物工程研究所),EPO(ELISA)试剂盒(美国ADL公司)。

1.2 实验动物的分组与处理

60只7日龄公雏鸡($45 \text{ g} \pm 5 \text{ g}$)随机分为4组,每组15只。铅组雏鸡每日经口灌服 $563.40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ 溶液,镉组雏鸡每日经口灌服 $40.94 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 CdCl_2 溶液,铅镉组雏鸡每日经口灌服 $563.40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ Pb}(\text{NO}_3)_2 + 40.94 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ CdCl}_2$ 混合溶液,对照组雏鸡每日经口灌服等量的生理盐水。试验雏鸡常规饲养,分别于第1、3、7天染毒后取雏鸡股骨并心脏采血用于检测。

1.3 检测指标

1.3.1 血液学指标的测定 应用全自动血液细胞分析仪测定血液学指标,包括红细胞数(RBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞压积(HCT)、红细胞平均体积(MCV)、红细胞平均血红蛋白含量(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)。

1.3.2 网织红细胞计数 加一滴血于含干燥煌

焦油蓝膜的玻片上,使之于染液混匀,放置5~10 min,取一滴制成血涂片,油镜下观察,选择RBC分布均匀染色较好的部分,计1000个RBC中Ret数,除以10即得Ret的百分数。

1.3.3 骨髓象观察 将雏鸡股骨断面的骨髓挤在玻片上,取骨髓液中骨髓小粒部分制作涂片,瑞氏-姬姆萨染色10 min,将骨髓片置于镜下,选择染色良好、骨髓小粒多的区域,观察其有核细胞增生程度,并对有意义的视野进行照相。

1.3.4 红细胞膜ATP酶活性的测定 制备溶血液,用无机磷比色法检测红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATPase}$ 的活性。酶活力单位: $\mu\text{mol Pi} \cdot (10^7 \text{ 个 RBC} \cdot \text{h})^{-1}$ 。

1.3.5 红细胞渗透脆性的测定 参考唐宏伟^[6]的方法,将20 μL 肝素抗凝血加入系列低渗氯化钠溶液的试管中,静止2 h后用分光光度计510 nm比色,各管与100%溶血管比较计算溶血度。以溶血度为纵坐标,NaCl浓度为横坐标,绘制曲线,再找出50%溶血度数值为渗透中数(MCF)。

1.3.6 EPO含量的测定 分离血清后,按照试剂盒说明书操作,用酶标仪在450 nm波长测定样本和标准品OD值,用标准品浓度及OD值绘制标准曲线,从中算出样本中EPO含量,单位是 $\text{mIU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

1.4 试验数据的分析及统计

试验数据以“平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)”表示,采用SPSS 13.0软件分析比较各处理数据间的差异显著性。

2 结果

2.1 血液学指标与Ret计数结果

表1显示,与对照组相比,试验组雏鸡RBC数量、Hb含量、HCT先增加后降低,MCV初期正常,后期降低,MCH和MCHC均呈不同程度的降低。染毒第1天,RBC数量、Hb含量、HCT显著增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),MCV正常,MCH和MCHC显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);染毒第3和7天,RBC、Hb、HCT、MCV、MCH和MCHC呈不同程度的降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且雏鸡血液的红细胞数及血红蛋白含量已低于正常的下限: $2 \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,说明雏鸡发生了贫血。而染毒组雏鸡Ret数量先增加后降低,染毒第1天,铅镉组雏鸡Ret数量增加($P > 0.05$);染毒第3天,铅组与镉组Ret数量显著增加($P < 0.05$),铅镉组

Ret 数量极显著增加($P<0.01$);染毒第 7 天,各组 Ret 数量极显著降低($P<0.01$)。铅镉单独染毒组与铅镉联合染毒组比较存在着差异,差异显著($P<0.05$)或极显著($P<0.01$)。

表 1 血液学指标与 Ret 计数结果

Table 1 Results hematological parameters and Ret counting

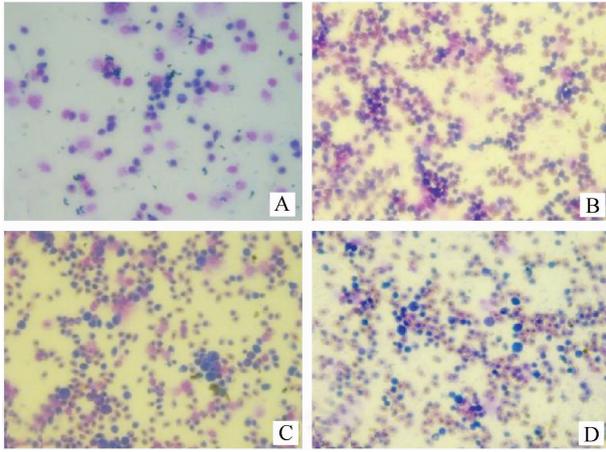
项目 Item	组别 Group	第 1 天 The 1 st day	第 3 天 The 3 rd day	第 7 天 The 7 th day
RBC/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	对照组 Control group	2.133 \pm 0.113 ^{# #}	2.280 \pm 0.035 ^{# #}	2.391 \pm 0.225 ^{# #}
	铅组 Pb group	2.383 \pm 0.175 [#]	1.993 \pm 0.128 [*]	1.910 \pm 0.232 ^{* * * #}
	镉组 Cd group	2.258 \pm 0.363	2.034 \pm 0.195 [#]	1.895 \pm 0.135 ^{* #}
	铅镉组 Pb+Cd group	2.468 \pm 0.515	1.912 \pm 0.229 [*]	1.754 \pm 0.095 ^{* *}
Hb/(g \cdot L ⁻¹)	对照组 control group	115.825 \pm 10.109 ^{# #}	126.675 \pm 5.252 ^{# #}	130.003 \pm 4.325 ^{# #}
	铅组 Pb group	142.175 \pm 6.253	101.675 \pm 5.224 ^{* #}	96.675 \pm 10.142 ^{* * * #}
	镉组 Cd group	137.514 \pm 11.325 [#]	98.325 \pm 3.425 [*]	95.052 \pm 4.325 ^{* * #}
	铅镉组 Pb+Cd group	150.825 \pm 6.275 [*]	95.825 \pm 9.475 ^{* *}	90.825 \pm 7.809 ^{* *}
HCT/%	对照组 control group	28.417 \pm 2.699 ^{# #}	27.042 \pm 2.573 ^{# #}	26.418 \pm 1.529 ^{# #}
	铅组 Pb group	39.832 \pm 3.105 ^{* * #}	24.835 \pm 1.944 [#]	21.251 \pm 1.145 ^{* * * #}
	镉组 Cd group	36.512 \pm 1.752 ^{# #}	20.418 \pm 2.363 ^{* *}	22.005 \pm 1.504 ^{* * * #}
	铅镉组 Pb+Cd group	43.669 \pm 3.745 ^{* *}	21.833 \pm 2.185 [*]	18.502 \pm 1.538 ^{* *}
MCV/fL	对照组 control group	123.6 \pm 5.813 ^{# #}	120.902 \pm 0.3606 ^{# #}	122.506 \pm 1.601 ^{# #}
	铅组 Pb group	122.721 \pm 1.955	118.211 \pm 2.567 ^{* * #}	104.215 \pm 5.852 ^{* * * #}
	镉组 Cd group	125.635 \pm 0.755	117.116 \pm 4.538 ^{* * #}	107.032 \pm 8.541 ^{* * * #}
	铅镉组 Pb+Cd group	121.712 \pm 1.662	114.472 \pm 1.089	100.212 \pm 4.554 ^{* *}
MCH/pg	对照组 control group	51.900 \pm 0.200 ^{# #}	51.567 \pm 0.757 ^{# #}	53.067 \pm 0.902 ^{# #}
	铅组 Pb group	48.200 \pm 0.608 ^{* #}	46.867 \pm 2.122 ^{* * * #}	43.667 \pm 1.716 ^{* * * #}
	镉组 Cd group	47.133 \pm 0.321 ^{* *}	45.800 \pm 2.629 ^{* * #}	43.190 \pm 4.305 ^{* * * #}
	铅镉组 Pb+Cd group	46.367 \pm 0.569 ^{* *}	43.700 \pm 1.929 ^{* *}	41.900 \pm 5.415 ^{* *}
MCHC/(g \cdot L ⁻¹)	对照组 control group	429.67 \pm 5.03 ^{# #}	431.33 \pm 4.04 ^{# #}	432.00 \pm 8.19 ^{# #}
	铅组 Pb group	389.67 \pm 7.77 ^{* * #}	384.67 \pm 5.13 ^{* * #}	383.00 \pm 5.29 ^{* * #}
	镉组 Cd group	390.33 \pm 12.50 ^{* * * #}	386.00 \pm 1.00 ^{* * * #}	381.33 \pm 9.02 ^{* * #}
	铅镉组 Pb+Cd group	380.00 \pm 14.73 ^{* *}	379.00 \pm 5.00 ^{* *}	378.00 \pm 2.00 ^{* *}
Ret/%	对照组 control group	0.240 \pm 0.052 ^{# #}	0.313 \pm 0.024 ^{# #}	0.325 \pm 0.026 ^{# #}
	铅组 Pb group	0.250 \pm 0.031	0.475 \pm 0.069 ^{* #}	0.192 \pm 0.048 ^{* * * #}
	镉组 Cd group	0.245 \pm 0.021	0.483 \pm 0.070 ^{* #}	0.218 \pm 0.028 ^{* * #}
	铅镉组 Pb+Cd group	0.268 \pm 0.040	0.576 \pm 0.015 ^{* *}	0.169 \pm 0.039 ^{* *}

与对照组比较,*表示差异显著($P<0.05$),**表示差异极显著($P<0.01$);与铅镉组比较,#表示差异显著($P<0.05$),##表示差异极显著($P<0.01$),下同

Comparing with the control group,* means significant difference ($P<0.05$),** means extremely significant difference ($P<0.01$); Comparing with the lead-cadmium group,# means significant difference ($P<0.05$),## means extremely significant difference ($P<0.01$), the same as below

2.2 骨髓象观察结果

结果显示,铅镉单独及联合染毒初期骨髓象红系细胞增生活跃,后期雏鸡骨髓象增生受抑制。图1是染毒第3天的骨髓象观察结果。



A. 对照组; B. 铅组; C. 镉组; D. 铅镉组
A. Control group; B. Pb group; C. Cd group; D. Pb+ Cd group

图1 雏鸡染毒第3天的骨髓象(400×)

Fig. 1 Image of chicken's bone marrow after being poisoned 2 days (400×)

2.3 红细胞膜 ATPase 活性的测定结果

从图2可以看出,与对照组相比,试验组雏鸡红细胞膜 Na⁺-K⁺-ATPase 活性随染毒剂量的增加和染毒时间的延长逐渐降低,染毒第1天,各组 Na⁺-K⁺-ATPase 活性降低不显著(P>0.05);染毒第3与7天,各组 Na⁺-K⁺-ATPase 活性极显著降低(P<0.01)。铅镉单独染毒组与铅镉联合染毒组比较存在着差异,差异显著(P<0.05)或极显著(P<0.01)。

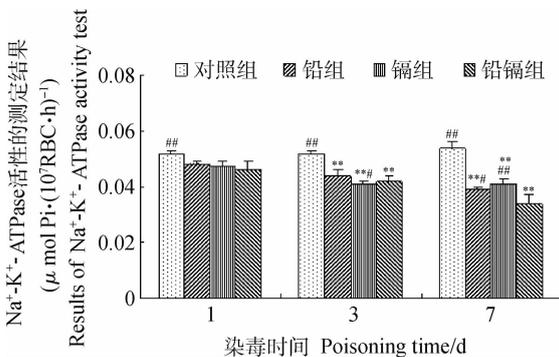


图2 红细胞膜 Na⁺-K⁺-ATPase 活性的测定结果 (µmol Pi · (10⁷ RBC · h)⁻¹)

Fig. 2 Results of erythrocyte membrane Na⁺-K⁺-ATPase activity test

图3可以看出,与对照组相比,试验组雏鸡红细胞膜 Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase 活性随染毒剂量的增加和染毒时间的延长逐渐降低,染毒第1天,镉组 Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase 活性降低显著(P<0.05),铅组、铅镉组 Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase 活性降低极显著(P<0.01);染毒第3与7天,各组 Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase 活性降低均极显著(P<0.01)。铅镉单独染毒组与铅镉联合染毒组比较存在着差异,差异显著(P<0.05)或极显著(P<0.01)。

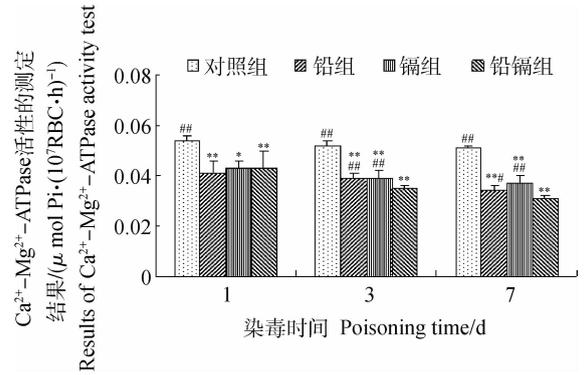


图3 红细胞膜 Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase 活性的测定结果 (µmol Pi · (10⁷ RBC · h)⁻¹)

Fig. 3 Results of erythrocyte membrane Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase activity test

2.4 红细胞渗透脆性的测定结果

图4可以看出,与对照组比较,染毒组红细胞渗透脆性随染毒剂量及染毒时间的增加而增加,染毒第1天,铅镉组红细胞渗透脆性显著增加(P<0.05),其他组红细胞渗透脆性不显著增加(P>0.05);染毒第3天,铅组和铅镉组红细胞渗透脆性显著增加(P<0.05);染毒第7天,各组红细胞渗透脆性均极显著增高(P<0.01)。铅镉单独染毒组与铅镉联合染毒组比较存在着差异,差异显著(P<0.05)或极显著(P<0.01)。

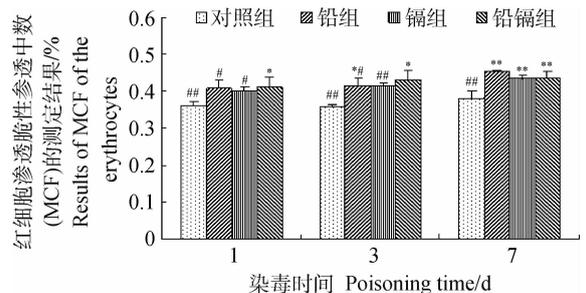


图4 红细胞渗透脆性渗透中数(MCF)的测定结果
Fig. 4 Results of MCF of the erythrocytes

2.5 EPO 的检测结果

图 5 可以看出,与对照组相比,试验组雏鸡 EPO 含量先增加后降低,染毒第 1 天,铅镉组 EPO 含量显著增加($P < 0.05$),其它组 EPO 含量增加不显著($P > 0.05$);染毒第 3 天,铅组与铅镉组 EPO 含量显著减少($P < 0.05$);染毒第 7 天,各组 EPO 含量极显著减少($P < 0.01$)。铅镉单独染毒组与铅镉联合染毒组比较存在着差异,差异显著($P < 0.05$)或极显著($P < 0.01$)。

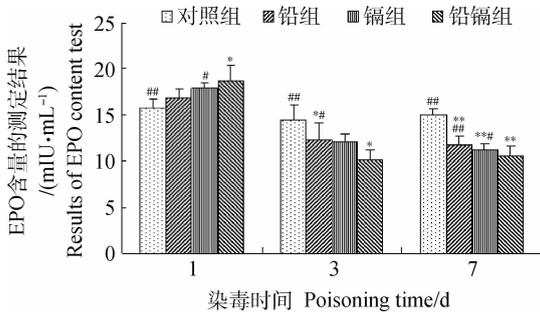


图 5 EPO 含量的测定结果 (mIU · mL⁻¹)

Fig. 5 Results of EPO content test

3 讨论

EPO 是一种调控红细胞生成的糖蛋白激素,主要由肾脏产生。EPO 能刺激红系干细胞生成,并加速各发育阶段幼红细胞的分裂,促进 Ret 从骨髓中释放出来,进而促进红细胞成熟。另有报道 EPO 也有抗氧化,防止氧自由基攻击红细胞膜、稳定红细胞膜的作用^[7-8]。

以往研究表明铅或镉单独染毒后,人或小鼠出现贫血^[9-11],外周血中的 Ret 数增加^[12-13]。本试验结果,铅镉单独及联合染毒初期 RBC 数与 Hb 含量增加,骨髓象红系细胞增生活跃,Ret 数增加,后期 RBC 数与 Hb 含量降低且低于正常值下限,雏鸡发生了贫血,雏鸡骨髓象增生受抑制,Ret 数也降低。染毒第 1 天,铅镉所致贫血刺激脾脏等储血器官释放储藏红细胞以满足机体需求,同时红细胞更新加快,而新生成的 Ret 要在骨髓内停留 1~3 d 后才被释放到外周血^[14],所以此时血液中 RBC 增加而 Ret 未见明显增加,而染毒第 3 天,铅镉毒性作用使 RBC 数和 Hb 含量下降,贫血进一步刺激骨髓造血功能,骨髓内幼红细胞代偿性增生,Ret 大量进入外周血,染毒第 7 天,RBC 数和 Hb 含量继续下降,毒性作用超过了机体的代偿能力,且铅镉的毒性作用

也可使骨髓造血机能受破坏,造血能力减弱,Ret 数也下降,红细胞生成不足,致再生障碍性贫血。此外,联合染毒结果表明铅镉的毒性存在显著的协同效应。

有研究证实铅可使人红细胞膜 ATPase 活性降低,渗透脆性增加^[15]。镉可抑制不同组织器官细胞的 ATPase 活性,使棘形红细胞增多,细胞膜渗透脆性增加而易发生溶血^[16-17],铅镉联合使肾脏 ATPase 活性降低^[2]。本试验铅镉单独及联合染毒后,雏鸡红细胞膜 Na⁺-K⁺-ATPase、Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase 活性降低,渗透脆性增加,且联合染毒组较单独染毒组毒性变化明显。铅和镉可抑制细胞膜 ATP 酶的巯基,同时诱发产生氧自由基,使膜的抗氧化酶系统改变^[1,9,16],导致细胞 ATP 活力降低。红细胞膜 ATP 酶活性受抑制,使细胞内外的离子与水的分布失控,膜电位发生改变,继而红细胞膜弹性、稳定性、变形性都有所改变,最终导致红细胞膜脆性增大,红细胞易破碎,雏鸡易发生溶血而导致贫血,本试验中 RBC、Hb 及渗透脆性的结果亦支持这一观点。

铅镉也可影响肾脏对 EPO 的产生,使 EPO 水平下降^[4-5]。本试验结果表明,铅镉单独及联合染毒第 1 天,血清 EPO 轻微上升,染毒第 3 和 7 天,血清 EPO 降低,且联合染毒组较单独染毒组毒性变化明显。染毒第 1 天,因为铅镉所致的贫血,为使红细胞生成增加,机体产生更多的 EPO,进而促进骨髓中的 Ret 释放,因此 Ret 轻微增多。染毒第 3 与 7 天,因继续染毒,铅镉作用于肾脏分泌 EPO 的部位近端肾小管细胞的间质细胞^[4-5],EPO 含量开始下降,红系干细胞生长抑制,骨髓造血能力减弱,Ret 数也下降,红细胞生成不足,导致再生障碍性贫血。另外 EPO 的抗氧化、稳定红细胞膜的作用,可促进膜 Na⁺-K⁺-ATPase 的活性,维持膜内外正常渗透压^[8],所以血清 EPO 减少,整个红细胞膜的流动性降低,完整性受到破坏,进一步加重了溶血性贫血。综上所述,EPO 参与了铅镉联合胁迫致雏鸡的再生障碍性贫血及溶血性贫血作用。

4 结论

铅、镉单独及联合染毒均可引起雏鸡发生贫血,贫血类型主要为再生障碍性和溶血性贫血,且铅与镉存在显著的协同效应;EPO 参与了铅镉联合胁迫致雏鸡的贫血作用。

参考文献:

- [1] 卞建春,王 林,陈大伟,等. 铅镉联合暴露对大鼠肾脏的氧化损伤[J]. 中国兽医学报, 2009, 29(12): 1617-1619.
- [2] GARCIA T A, CORREDOR L. Biochemical changes in the kidneys after perinatal intoxication with lead and/or cadmium and their antagonistic effects when coadministered [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2004, 57(2):184-189.
- [3] MASSÓE L, CORREDOR L, ANTONIO M T. Oxidative damage in liver after perinatal intoxication with lead and/or cadmium [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2007, 21(3): 210-216.
- [4] 段 荣,柯江维,帅招旗. 儿童铅中毒与促红细胞生成素含量相关性分析[J]. 江西医学检验, 2006, 24(1):39-40.
- [5] HORIGUCHI H, OGUMA E, KAYAMA F. Cadmium and cisplatin damage erythropoietin-producing proximal renal tubular cells [J]. *Arch Toxicol*, 2006, 80(10):680-686.
- [6] 唐宏伟. 高铜致山羊红细胞膜溶破机理的研究[D]. 哈尔滨:东北农业大学, 2006.
- [7] CHATTOPADHYAY A, CHOUDHURY T D, BANDYOPADHYAY D, et al. Protective effect of erythropoietin on the oxidative damage of erythrocyte membrane by hydroxyl radical [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 59(4):419-425.
- [8] 仝宗喜. 鸡硒缺乏症分子机理的研究[D]. 哈尔滨:东北农业大学, 2004.
- [9] TOPLAN S, OZCELIK D, GULYASAR T, et al. Changes in hemorheological parameters due to lead exposure in female rats [J]. *J Trace Elem Biol*, 2004, 18(2):179-182.
- [10] PAPANIKOLAOU N C, HATZIDAKI E G, BELIVANIS S, et al. Lead toxicity update. A brief review [J]. *Med Sci Monit*, 2005, 11(10):329-336.
- [11] NUNIA V, GOYAL P K. Protective effect of diltiazem (a calcium channel blocker) against cadmium-induced toxicity in mice [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2007, 26(3):185-193.
- [12] 汤永飞,李 艳,李 锋,等. 网织红细胞血红蛋白含量检测筛查铅中毒的意义[J]. 中国儿童保健杂志, 2009, 1(2):168-170.
- [13] 李 卿,冯兆良. 镉致大鼠贫血机理及铜的影响研究[J]. 中国医科大学学报, 1987, 16(S1):20-21.
- [14] MAST A E, BLINDER M A, DIETZEN D J. Reticulocyte hemoglobin content [J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(4):307-310.
- [15] QUINTANAR-ESCORZA M A, GONZÁLEZ-MARTÍNEZ M T, DEL PILAR I O, et al. Oxidative damage increases intracellular free calcium $[Ca^{2+}]_i$ concentration in human erythrocytes incubated with lead [J]. *Toxicol in vitro*, 2010, 24(5):1338-1346.
- [16] 肖银霞,马红梅,吉增涛,等. 镉对鸡脾淋巴细胞膜ATP酶活力的影响[J]. 毒理学杂志, 2008, 22(2): 125-126.
- [17] SUWALSKY M, VILLENA F, NORRIS B, et al. Cadmium-induced changes in the membrane of human erythrocytes and molecular models [J]. *J Inorg Biochem*, 2004, 98(6):1061-1066.

(编辑 白永平)