

杨晶晶,陈慧. 不同染毒方式构建镍损伤动物模型的研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(6): 815-820.

Yang JJ, Chen H. Research progress on animal models of nickel-induced damages constructed using different poisoning methods [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(6): 815-820.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.06.020

不同染毒方式构建镍损伤动物模型的研究进展

杨晶晶,陈慧*

(甘肃省兰州市兰州大学第二医院·第二临床医学院,兰州 730000)

【摘要】 镍(nickel)是人类在生活和生产中广泛接触的一种金属元素,是人体必需的微量元素,但其过量蓄积会对人体产生危害。目前镍中毒后对人体造成损伤的机制尚不明确,仍需进一步研究和探讨,而镍损伤中毒模型是研究镍损伤发生机制和治疗的基础。不同镍损伤中毒模型的制备特点不尽相同,应根据不同实验目的来选择不同的实验动物模型,本文对目前常用的几种建模方法进行综述。

【关键词】 染毒方式;镍损伤;模型构建

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 06-0815-06

Research progress on animal models of nickel-induced damages constructed using different poisoning methods

YANG Jingjing, CHEN Hui*

(Lanzhou University Second Hospital and the Second Clinical Medical College, Lanzhou 730000, China)

Corresponding author: CHEN Hui. E-mail:chenhui@lzu.edu.cn

【Abstract】 Nickel is a metal that humans are often exposed to during production and daily life. It is an essential trace element in the human body, but in excess, it can harm the body. The exact mechanism of damage caused by excessive nickel exposure remains unclear, but is related to complex cellular and molecular mechanisms. The model of nickel-induced damages forms the basis for studying the mechanisms treatment of nickel-induced damages. The preparation characteristics of different models of nickel poisoning damage are similar, thus, experimental models should be selected according to the experimental purpose. This paper reviews several commonly used methods of modeling nickel poisoning.

【Keywords】 poisoning method; nickel-induced injury; model building

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

镍(nickel)作为人体必需的微量元素,每日摄入量约为0.3~0.5 mg,总量约为10 mg,可促进心肌细胞生长和修复,对维持血管结构和稳定性有一定作用,同时还可促进红细胞的生成。但大量研究表明镍化合物对人体有较大危害,镍蓄积过量常见于镍污染地区或镍矿冶炼工人。其可引起呼吸道及皮肤等的炎症反应、神经衰弱和系统功能紊乱等,同时具有致癌、致畸和致突变等危害,可对呼吸系统、生殖系统、内分泌系统和免疫系统等多个系统产生影响。镍化合物主要通过引发氧化应激、DNA甲基化和阻碍DNA修复等导致DNA损伤,引起基因异常表达^[1]。动物镍损伤中毒主要表现为实验动物行为学改变,饮食、体重下降,组织镍浓度升高,出现病理变化,以及凋亡蛋白上调和氧化应

【基金项目】 国家自然科学基金(31670518);兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划(CY2018-ZD02)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (31670518), Lanzhou University Second Hospital “Cuiying Technology Innovation” Program (CY2018-ZD02).

【作者简介】 杨晶晶(1994—),女,硕士,主要从事内分泌疾病研究。Email: yangjj2018@lzu.edu.cn

【通信作者】 陈慧(1967—),女,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事内分泌系统疾病研究。Email:chenhui@lzu.edu.cn

激水平增高等,急性镍损伤中毒表现为急性炎症反应的临床表现。根据不同研究目的,采用不同镍给予方式,产生损伤的器官、组织效应和程度各不相同。因此,选择一种合适的建模方式是实验过程中至关重要的环节。

1 镍化合物损伤动物模型

1.1 镍化合物腹腔注射方法染毒

镍化合物腹腔注射染毒主要包括硫酸镍(nickel sulfate, NiSO_4)和氯化镍(nickel chloride, NiCl_2)。镍化合物是电镀镍和化学镍的主要镍盐,是硬化油生产中油脂加氢的催化剂,可用作维生素 C 氧化反应的催化剂,及各种防毒面具的原料。镍化合物腹腔注射是常见的构建镍中毒模型的方式, Ni^{2+} 主要通过诱发氧化应激和 DNA 甲基化等方式破坏 DNA 的完整性,导致 DNA 链的断裂、DNA-蛋白交联及形成 DNA 加合物等,使得相关基因的表达缺失和抑癌基因沉默,使细胞易于癌变^[2]。孙应彪等^[3]将 1.25、2.5 和 5 mg/kg 的 NiSO_4 连续 14 d 注射至 Wistar 大鼠腹腔,大鼠睾丸组织中镍含量增高,抑制组织一氧化氮合成酶(NOS)活力的同时引起 NO 含量下降,呈明显剂量-效应关系;并影响睾丸功能而引发性激素 LH 的含量降低,而出人意料的是,T、FSH 的含量也降低,可能是由于镍过量导致大鼠下丘脑-垂体轴功能紊乱,需进一步实验验证。Doreswamy 等^[4]采用 1.25、2.5 和 5 mmol/100 g 剂量的 NiCl_2 注射 CFT-Swiss 小鼠腹腔内,小鼠睾丸组织出现 DNA 损伤,氧化应激水平增高,且精子的成活率下降,呈明显的剂量-依赖关系。

1.2 镍化合物呼吸道吸入方法染毒

1.2.1 羰基镍呼吸道吸入染毒

羰基镍(nickel tetracarbonyl, $\text{Ni}(\text{CO})_4$)是一种金属有机化合物,由镍和 CO 在一定条件下形成,是一种剧毒物品。与空气混合、遇热、震动和摩擦可引起爆炸,遇明火、高温和氧化剂后可燃,遇热、遇酸放出有毒气体。动物暴露于羰基镍蒸气,肺脏损害最严重,可并发严重的肺泡水肿、充血和细胞肿胀变性;并有全身毒性作用,可导致肝、肾和脑损害,造成全身多器官功能衰竭^[5]。罗琴等^[6]采用 20、135 和 250 mg/m^3 的羰基镍使 SPF 级 SD 大鼠吸入染毒,发现大鼠肾脏 DNA 损伤,呈明显的剂量-效应关系,肾脏超微结构在高剂量时有部分改变。尚慧等^[7]使 SPF 级 SD 大鼠在 24、48、72 h 和 7 d 吸

入 20、135 和 250 mg/m^3 羰基镍,检测血液中镍浓度,发现血清镍含量与吸入浓度呈明显的剂量-效应关系,因此,血清镍含量可作为急性羰基镍中毒的参考指标。羰基镍吸入方法常用于急性镍中毒模型的建立和镍对肺、肾等腺体影响的研究^[8]。但此种方法不能精确计算动物摄入羰基镍的实际含量,且容易因吸入剂量不易控制而造成动物死亡,影响实验结果。

1.2.2 镍冶炼烟尘气管内滴注染毒

镍冶炼烟尘是镍在冶炼、提取过程中产生的废气,是工人在岗期间直接接触到的镍化合物,其相关研究可明确镍冶炼过程中产生的废气对工人身体的损害部位以及程度。杨越等^[9]将镍冶炼烟尘以 0.5、1.0、2.0 和 4.0 mg/kg 对 Wistar 大鼠气管内滴注 2 d,结果表明镍冶炼烟尘引起大鼠肺组织的氧化损伤,同时诱导凋亡相关蛋白 p-JNK、Bax、Caspase-9 和 Caspase-3 的表达上调,最终导致细胞凋亡。此种方法可以模拟作业工人在遭受镍环境污染时身体的变化情况,然而镍冶炼烟尘中含有较多杂质,表现出来的损伤可能是多种物质的共同作用。

1.2.3 纳米氧化镍置于气管内染毒

纳米氧化镍(nickel oxide nanoparticles, NiONPs)是绿色至黑绿色立方晶系粉末,加热后变黄色。溶于酸和氨水,而不溶于水和液氨。主要用作搪瓷的密着剂和着色剂,陶瓷和玻璃的颜料,以及用于制造镍盐原料等。空气中最高容许浓度:二价镍氧化物为 0.5 mg/m^3 (以镍计)。生产时操作人员要戴防毒口罩及面具,接触镍化合物的人员要定期检查肺功能、肝功能和肾功能等。Chang 等^[10]将氧化纳米镍溶液 0.015、0.06 和 0.24 mg/kg 连续 6 周滴入 Wistar 大鼠气管中,导致大鼠肺脏纤维化,表现为羟脯氨酸,I 型和 III 型胶原的含量增加,组织病理学显示肺脏纤维化。Bai 等^[11]将 10、20、50 和 100 μg 的氧化纳米镍放置于 BALB/c 小鼠支气管,发现小鼠肺脏组织实变且出现纤维化。

1.3 镍化合物经消化道方法染毒

1.3.1 镍化合物经口腔摄入染毒

镍化合物主要通过摄入被镍污染的食物或水进入人体。在镍污染严重地区,镍化合物经口进入体内是当地人镍暴露的主要原因之一^[12-13]。Yin 等^[14]将 300、600 和 900 mg/kg 的 NiCl_2 加入艾维茵肉鸡的饲料中,分别于第 7、14、21、28、35 和 42 天分

别处死实验动物,结果表明,镍暴露肉鸡的饮食及体重明显下降,且发现实验组淋巴滤泡中淋巴细胞减少,呈明显的剂量-效应和时间-效应关系。Wu 等^[15]将 300、600 和 900 mg/kg 的 NiCl_2 加入艾维茵肉鸡的基础玉米-大豆食物中,发现 NiCl_2 可减少小肠和盲肠扁桃腺中 IgA^+B 细胞的数量和 sIgA 、 IgA 、 IgG 和 IgM 的含量,提示肠黏膜中的体液免疫功能受损, NiCl_2 在动物体内具有肠黏膜体液免疫毒性。经消化道染毒可以反映在镍污染严重地区,当地居民经口摄入较多镍化合物时体内受到的影响,但这种方法不易准确计算实验动物摄入镍的具体量。

1.3.2 镍化合物灌胃染毒

Rao 等^[16]将 8、16 mg/kg 的 NiCl_2 通过灌胃的方法注入 Swiss albino 小鼠体内,导致小鼠体重减轻,体内脂质过氧化物(LPO)的水平升高,同时谷胱甘肽(GSH)、总抗坏血酸水平以及超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶活性显著下降。李湛等^[17]将放射性同位素标记的镍化合物通过灌胃方式注入 SPF 级 SD 大鼠体内,观察镍化合物在大鼠体内的分布情况,结果表明,长时间摄入后,大鼠毛发、肠道、脑组织和胰腺等器官中镍含量明显高于对照组。灌胃染毒方式与口服相似,优点是可以较准确的控制动物染毒剂量,但其与生理摄入方式有所不同,是否会影响染毒部位与效果目前还不清楚,需要进一步实验验证。

1.4 镍及其合金植入体内组织方法染毒

镍及其金属化合物植入实验动物体内后, Ni^{2+} 析出使实验动物脏器内组织镍含量增高,导致细胞和组织的过敏、中毒等反应^[18]。接受镍及其合金植入后,Wistar 大鼠表现为内视网膜向视盘大部分突出,形成大面积褶皱;肾脏肾小体大小不一,可有肥大,肾小球内细胞增多,囊腔狭窄,部分囊腔内可见粉红色均质物质沉积^[19]。镍合金相关医疗材料植入体内是当今医学中常采用的医疗手段,主要应用于骨科、齿科的固定和矫形过程以及心血管系统的支架中^[20-21]。该领域的研究成果有助于当今含镍医疗器械产品生物安全性的发展和改进。

1.5 镍化合物皮肤接触刺激方法染毒

人体皮肤直接接触的镍化合物制品常见于日常生活中不锈钢制品的用具以及女性的廉价装饰品中^[20],研究表明人体接触镍合金制品对人体皮肤有刺激作用,镍化合物作为一种变应原可在皮肤引

起变应性接触性皮炎。魏若尧等^[22]将 5%~5% 硫酸镍、10%~10% 硫酸镍和 10% 硫酸镍单次刺激组连续 3 d 涂抹于 C57BL/6 小鼠皮肤表面,小鼠出现表皮增厚、水肿,刺激性红斑,糜烂渗出及结痂,镍化合物刺激皮肤出现炎性细胞浸润等病理变化,且高剂量组中白细胞介素-4 水平明显增高。

1.6 其他染毒方式

其他染毒方式还包括静脉注射染毒、不同镍化合物联合染毒、不同染毒部位共同染毒,其他镍化合物染毒等多种染毒方式。不同染毒方式的作用效果与染毒作用部位可能不同,实验者可以根据不同染毒目的选择合适的染毒方式。

2 镍化合物细胞损伤模型

2.1 不可溶性镍化合物细胞损伤

不可溶性镍化合物主要为硫化镍(nickel sulfide, NiS)和氧化镍(Nickel oxide, NiO),溶于二甲基亚砜经稀释后作用于细胞,直接观察镍化合物对细胞的毒性作用。王婷等^[23]将 1.0、2.0 和 4.0 $\mu\text{mol/L}$ 的 NiS 溶解后作用于支气管上皮细胞 24 h,细胞中活性氧(ROS)和促氧化应激因子丙二醛(MDA)水平增高,抑制氧化应激的因子 SOD 和 GSH-Px 水平降低,表明 NiS 可以通过激活细胞氧化应激,最终导致细胞损伤。张岚等^[24]利用结晶型 NiS 恶性转化人支气管上皮细胞 16HBE 株,证明结晶型 NiS 通过细胞自噬诱导 16HBE 细胞转化癌变。硫化镍直接作用于细胞可直接观察细胞在镍化合物的作用下受到的损伤情况,因此,可以忽略体内其他因素对细胞的影响。

2.2 可溶性镍化合物细胞损伤

可溶性镍化合物主要包括 NiSO_4 和 NiCl_2 ,溶于生理盐水或细胞培养基后可直接作用于细胞,直接反映镍化合物的细胞损伤作用。研究表明,镍化合物主要通过抑制抗细胞凋亡蛋白 Bcl-2 和激活促细胞凋亡蛋白 Bax 来诱导细胞凋亡和增强氧化应激等损伤细胞。关聪会等^[25]将 62.5、125、250、500 和 1000 $\mu\text{mol/L}$ 镍化合物直接作用于睾丸间质细胞 3、6、12、24、36 和 48 h 后,睾丸间质细胞增殖受到抑制,呈现剂量-效应关系、时间-效应关系,且镍化合物干预组中细胞毒性标志物乳酸脱氢酶(LDH)明显增高。张贵等^[26]将 1000、500、250、125、62.5 和 31.25 $\mu\text{mol/L}$ 镍化合物作用于内皮细胞 72 h,内皮细胞形态改变,凋亡率增高,LDH 明显增高。高晓

洁等^[27]将纳米镍作用于大鼠睾丸生精-支持共培养细胞,实验组细胞存活率降低,细胞核或细胞质内出现浓染致密的颗粒状荧光及明显核形态变化,染毒组细胞凋亡率增高,且与凋亡相关的 lncRNA 数量亦增高。细胞毒性研究显示, NiSO_4 比 NiCl_2 呈现更强的细胞毒性,体外诱发细胞恶性转化的能力的比较中, NiCl_2 的恶性转化能力最强, NiSO_4 强于结晶型硫化镍^[28];等剂量的 NiSO_4 诱发细胞突变的能力强于 NiCl_2 ;两者致微核形成率均较强^[29]。

3 不同染毒方式镍损伤的造模成功标准

不同的染毒方式引起的损伤部位及损伤程度不同,不同实验目的决定了所选染毒方式,但目前尚无每种染毒方式造模成功的通识。因此,本文对不同染毒方式所致镍损伤特征进行总结。①腹腔注射染毒方式所致镍损伤特征为:实验动物饮食与体重下降,体内性腺激素、垂体激素等水平改变,组织镍浓度增高,DNA 损伤,氧化应激水平增高,细胞凋亡增加。②呼吸道染毒方式所诱发镍损伤特征为:实验动物肺脏损害严重,可并发严重的肺泡内水肿、充血及细胞肿胀变性,并有 DNA 损伤,同时肺组织出现氧化损伤,诱导凋亡蛋白的高表达。③消化道染毒方式所致镍损伤特征为:实验动物消化道组织内镍含量增高更明显,肠道免疫细胞数量减少,免疫功能下降,且实验动物体内组织结构发生改变,呈明显的剂量-效应、时间-效应关系。④组织中植入镍合金染毒方式中,镍损伤特征为:实验动物脏器组织内镍含量增高,多个器官出现病理改变。⑤皮肤直接接触引起镍损伤的特征为:实验动物表皮增厚、水肿,刺激性红斑,糜烂渗出及结痂,出现炎性细胞浸润等病理变化,且体内炎症因子水平增高。⑥镍化合物直接作用于体外细胞的镍损伤特征为:细胞存活率降低,细胞核或细胞质内出现浓染致密的颗粒块状物质及明显核形态变化,细胞凋亡率升高,与凋亡相关的蛋白表达增加,激活细胞氧化应激,促进细胞癌变。镍损伤判断标准可能主要通过实验动物临床中毒表现,脏器指数下降、组织内镍浓度增加,出现病理变化,凋亡蛋白增高和氧化应激水平增高以及促进细胞癌变引起细胞凋亡等判断。

4 讨论

迄今为止,建立镍损伤的方法越来越丰富多

样。已有的镍中毒的相关研究,揭示了不同染毒方式下对机体不同组织器官产生不同程度的影响,进而产生不同的生物学效应。但是动物/细胞内损伤模型制作尚不能完全模拟人体受到镍损伤的病理生理过程,而且,目前建立的镍损伤模型与人体长期镍暴露受到的损伤程度与损伤部位也不尽相同。目前镍损伤相关研究表明,镍损伤对机体造成损害可能主要与激活细胞凋亡蛋白,导致细胞 DNA 损伤,促进细胞凋亡,增强氧化应激,以及通过细胞自噬途径诱导细胞癌变等对机体造成损伤。有研究表明, Ni^{2+} 作为一种内分泌干扰物,其过量对内分泌腺体有一定损伤,镍可通过直接或间接通过中枢神经系统中心和信号传导机制影响内分泌腺。体内镍含量过高,会造成机体内分泌激素分泌紊乱,如皮质醇、甲状腺激素及性腺激素等,甲状腺激素水平紊乱造成甲状腺功能异常,性腺激素分泌异常引起不孕以及精子成活率低,还有研究表明,镍暴露与糖尿病发病率有一定关系。同时镍暴露会对内分泌腺组织结构产生影响,会造成甲状腺滤泡增生^[30]。镍中毒模型与长期镍暴露的影响还有待进一步探讨,因此,探索一种有效的建模方式可以有效研究镍暴露作用于不同系统对人体产生的影响,以便有效的预防镍损伤对人体带来的生物学损伤和危害。

参 考 文 献 (References)

- [1] Rehman K, Fatima F, Waheed I, et al. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(1): 157-184.
- [2] 魏巧妙,程宁. 镍及其化合物 DNA 损伤的研究进展 [J]. 工业卫生与职业病, 2015, 41(6): 471-473.
Wei Q, Cheng N. Research progress in DNA damage of nickel and its compounds [J]. Industr Health Occupat Dis, 2015, 41(6): 471-473.
- [3] 孙应彪,朱玉真,王学习. 硫酸镍对雄性大鼠生殖系统损伤的研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2003, 21(4): 20-22.
Sun YB, Zhu YZ, Wang XX. A study on the genital system injury induced by nickel sulfate in male rats [J]. Chin J Industr Hygiene Occupat Dis, 2003, 21(4): 20-22.
- [4] Doreswamy K, Shrilatha B, Rajeshkumar T, et al. Nickel-induced oxidative stress in testis of mice: evidence of DNA damage and genotoxic effects [J]. J Androl, 2004, 25(6): 996-1003.
- [5] Derek Rusin, David Nickeson, Aaron W. A fatal workplace nickel carbonyl exposure [J]. Clin Toxicol (Phila), 2019, 57(1): 63-64.
- [6] 罗琴,李宇,刘静,等. 大鼠急性羰基镍中毒肾细胞 DNA 损

- 伤和超微结构的观察 [J]. 工业卫生与职业病, 2011, 37(4): 229-233.
- Luo Q, Li Y, Liu J, et al. Observation on DNA damage and ultrastructure alteration in renal cells of acute nickel carbonyl poisoning rat [J]. *Industr Hygiene Occupat Dis*, 2011, 37(4): 229-233.
- [7] 尚慧, 马国煜, 王秋英, 等. 羰基镍急性吸入性致毒血清镍含量的变化 [J]. *甘肃医药*, 2012, 31(9): 667-668.
- Shang H, Ma GY, Wang QY, et al. Study of serum levels of nickel changes on rat acutely poisoned by nickel carbonyl [J]. *Gansu Med J*, 2012, 31(9): 667-668.
- [8] 赵业婷, 赵金垣. 羰基镍毒性的研究现状与展望 [J]. *中国劳动卫生职业病杂志*, 2006, 25(5): 315-318.
- Zhao YT, Zhao JX. Present condition and prospect for research on toxicity of nickel carbonyl [J]. *Chin J Occupat Health Occupat Dis*, 2006, 25(5): 315-318.
- [9] 杨越, 王玥, 安学军, 等. 镍冶炼烟尘对大鼠肺细胞凋亡相关蛋白表达水平的影响 [J]. *中国工业医学杂志*, 2016, 29(4): 289-292+321.
- Yang Y, Wang W, An XJ, et al. Effect of nickel-smelting fumes on expression of apoptosis related proteins in rat lung cells [J]. *Chin J Industr Med*, 2016, 29(4): 289-292+321.
- [10] Chang XH, Zhu A, Liu FF, et al. Nickel oxide nanoparticles induced pulmonary fibrosis via TGF- β 1 activation in rats [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2017, 36(8): 802-812.
- [11] Bai KJ, Chuang KJ, Chen JK, et al. Investigation into the pulmonary inflammopathology of exposure to nickel oxide nanoparticles in mice [J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(7): 2329-2339.
- [12] Rehman K, Fatima F, Waheed I, et al. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 157-184.
- [13] Simona C, Jacopo F, Maria Enrica G, et al. Development of a new sequential extraction procedure of nickel species on workplace airborne particulate matter: Assessing the occupational exposure to carcinogenic metal species [J]. *Int J Anal Chem*, 2018, 2018: 3812795.
- [14] Yin S, Guo H, Cui H, et al. Nickel chloride (NiCl₂) induces histopathological lesions via oxidative damage in the Broiler's bursa of Fabricius [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 171(1): 214-223.
- [15] Wu B, Cui H, Peng X, et al. Toxicological effects of nickel chloride on IgA⁺ B cells and sIgA, IgA, IgG, IgM in the intestinal mucosal immunity in broilers [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2014, 11(8): 8175-8192.
- [16] Rao MV, Chawla SL, Sharma SR. Protective role of vitamin E on nickel and/or chromium induced oxidative stress in the mouse ovary [J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(6): 1368-1371.
- [17] 李湛. 放射性示踪法研究镍在大鼠体内的药动参数与镍镉联合制毒机理的研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2008.
- Li Z. Study on the pharmacokinetic parameters of nickel in rats and the mechanism of nickel-cadmium combined poisoning by radioactive tracer method [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2008.
- [18] 王振霞, 赵远涛, 单小林, 等. 医用钛镍合金表面改性技术的研究进展 [J]. *稀有金属材料与工程*, 2016, 45(5): 1364-1368.
- Wang ZX, Zhao YT, Shan XL, et al. Research progress of medical TiNi alloy surface modification technology [J]. *Rare Met Mater Eng*, 2016, 45(5): 1364-1368.
- [19] 赵英. 镍及其合金植入大鼠体内后镍的代谢和胚胎转运的观察 [D]. 兰州: 兰州大学, 2007.
- Zhao Y. The metabolism and embryo-transportation of nickel and NTI SMA implanted in rats [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2007.
- [20] Yang K, Ren Y. Nickel-free austenitic stainless steels for medical applications [J]. *Sci Technol Adv Mater*, 2010, 11(1): 014105.
- [21] 唐苏铭, 周晓航, 李黎明, 等. 无镍不锈钢金属支架材料对血管内皮细胞凋亡的诱导机制 [J]. *中国医科大学学报*, 2014, 43(6): 481-484.
- Tang SM, Zhou XH, Li LM, et al. Mechanisms of nickel-free stainless steel induced apoptosis in vascular endothelial cells [J]. *J Chin Med Univ*, 2014, 43(6): 481-484.
- [22] 魏若尧, 孙井江, 李攀, 等. 镍变应性接触性皮炎小鼠动物模型建立 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2017, 11(2): 142-148.
- Wei RZ, Sun JJ, Li W, et al. Establishment of a mouse model of nickel-induced allergic contact dermatitis [J]. *Chin J Clin Immunol Allergy*, 2017, 11(2): 142-148.
- [23] 王婷, 刘志东, 钟文晖. 硫化镍对支气管上皮细胞膜脂质过氧化的影响 [J]. *毒理学杂志*, 2011, 25(3): 221-222.
- Wang T, Liu ZD, Zhong WH. Effects of nickel sulfide on lipid peroxidation in bronchial epithelial cells [J]. *Chin J Toxicol*, 2011, 25(3): 221-222.
- [24] 张岚, 杨磊, 吕嘉春. 结晶型硫化镍通过自噬途径诱导 16HBE 细胞恶性转化癌变 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2012, 31(3): 222-225.
- Zhang W, Yang L, Lu JC. Crystalline nickel sulfide induces malignant transformation of 16HBE cells through autophagy pathway [J]. *Gen Appl Biol*, 2012, 31(3): 222-225.
- [25] 关聪会, 张志刚, 孙应彪, 等. 硫酸镍对体外培养大鼠睾丸间质细胞毒作用的实验研究 [J]. *毒理学杂志*, 2011, 25(4): 284-287.
- Guan CH, Zhang ZG, Sun YB, et al. Experimental study on the toxicity of nickel sulfate on rat Leydig cells in vitro [J]. *Chin J Toxicol*, 2011, 25(4): 284-287.
- [26] 张贵, 程彩霞, 祁凤君, 等. 镍对体外培养内皮细胞的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2010, 10(2): 224-228.
- Zhang G, Cheng CX, Yan FJ, et al. Effect of nickel on endothelial cells cultured in vitro [J]. *Prog Mod Biomed*, 2010, 10(2): 224-228.
- [27] 高晓洁, 孔璐, 薛玉英. 纳米镍对大鼠睾丸生精一支持共培养细胞的凋亡作用及机制研究 [J]. *癌变·畸变·突变*, 2018,

30(1): 8-13+19.

Gao XJ, Kong W, Xue YY. Apoptotic effects of nickel nanoparticles on SD rat Sertoli-germ cell co-cultures [J]. Carcinogen Distort Mutat, 2018, 30(1): 8- 13+19.

[28] 张桥. 镍化合物体外诱发细胞恶性转化的研究. II. 镍化合物诱导大鼠气管上皮细胞恶性转化 [J]. 卫生毒理学杂志, 1989, 3(1): 33-36+67.

Zhang Q. Studies on the malignant transformation of nickel compounds in vitro. II. Nickel compounds induce malignant transformation of rat tracheal epithelial cells [J]. J Hygien Toxicol, 1989, 3 (1): 33-36+67.

[29] 张桥.不同致癌能力镍化合物的致突变效应 [J].中华劳动卫生职业病杂志, 1989, 7(5): 296-299.

Zhang Q. The mutagenic effect of nickel compounds with different carcinogenic ability [J]. Chin J Industr Hygiene Occupat Dis, 1989, 7(5): 296-299.

[30] Rana. Perspectives in endocrine toxicity of heavy metals — a review [J] Biol Trace Elem Res, 2014, 160(1): 1-14.

[收稿日期] 2019-06-14

勘误声明

本刊对下述论文进行勘误：

出版信息	2019 年 27 卷 5 期,页码为 583-591
论文标题	利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术建立 FcγR 基因大片段敲除小鼠模型
稿次	☐ 录用定稿 ☐ 排版定稿 ☐ 整期定稿 ☒ 印刷版 ☐ 其它
作者	吴曦,霍桂桃,刘甦苏,谷文达,曹愿,柳全明,吕建军,范昌发
DOI	10. 3969 /j.issn.1005-4847. 2019. 05. 006
勘误内容	“致谢”一栏 原为： 致谢:作者感谢北京市第二十五中学吕云松在 DNA 提取和 PCR 实验中所提供的帮助。 应更正为： 致谢:作者感谢北京市第十二中学吕云松在 DNA 提取和 PCR 实验中所提供的帮助。

特此告知并诚挚地向读者致歉。

《中国实验动物学报》编辑部
日期:2019 年 11 月 6 日