

白藜芦醇对妊娠期至性成熟期亚砷酸钠暴露子代小鼠学习记忆和脑氧化应激损伤的保护作用

韩晶卓, 牛泽华, 耿梦尧, 王欢, 王艳

(沈阳医学院公共卫生学院职业卫生与职业医学教研室, 辽宁 沈阳 110034)

摘要: **目的** 研究白藜芦醇 (RES) 对妊娠期至性成熟期亚砷酸钠 (NaAsO_2) 暴露子代小鼠发育早期学习记忆和脑氧化应激的影响, 探讨砷暴露所致学习记忆受损的可能机制及防治措施。**方法** 将 36 只妊娠小鼠分为对照组 (12 只) 及染砷组 (24 只, 饮用含 60 mg/L NaAsO_2 水), 其子代小鼠在断乳后至实验结束以饮水方式染砷。仔鼠出生后 28 d 饮水染砷同时给予 RES 灌胃干预: 来自对照组窝别的仔鼠随机分为对照组和 50 mg/kg RES 组, 来自染砷组的仔鼠随机分为 NaAsO_2 组、 NaAsO_2 + (25、50、100 mg/kg) RES 组, 每组 6 只。RES 灌胃干预 4 周, 进行水迷宫实验, 取各组仔鼠血清和脑组织测定还原型谷胱甘肽 (GSH)、超氧化物歧化酶 (SOD)、乳酸脱氢酶 (LDH) 和丙二醛 (MDA) 水平。**结果** 从训练第 4 天起, NaAsO_2 组仔鼠寻找平台潜伏期显著长于对照组, NaAsO_2 +RES 组仔鼠寻找平台潜伏期显著短于 NaAsO_2 组 ($P<0.05$); 空间探索时 NaAsO_2 组仔鼠在目标象限停留时间显著短于对照组, NaAsO_2 + (25、50 mg/kg) RES 组仔鼠在目标象限停留时间显著长于 NaAsO_2 组 ($P<0.05$)。与对照组相比, NaAsO_2 组仔鼠血清和脑组织中 SOD 和 GSH 活性显著下降, LDH 和 MDA 水平明显升高; 与 NaAsO_2 组相比, NaAsO_2 +RES 组血清及脑组织中 SOD 和 GSH 活性显著升高, LDH 和 MDA 水平显著下降; 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** RES 可改善砷暴露子代小鼠的氧化应激损伤, 从而可能改善砷所致学习记忆能力损伤。

关键词: 亚砷酸钠 (NaAsO_2); 白藜芦醇 (RES); 氧化应激; 小鼠

中图分类号: R994.6 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2022)03-0212-05 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyx.2022.03.005

Protective effects of resveratrol on learning and memory and oxidative injury of brain in offspring mice exposed to sodium arsenite from gestation to sexual maturity

HAN Jing-zhuo, NIU Ze-hua, GENG Meng-yao, WANG Huan, WANG Yan

(Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Shenyang Medical College, Shenyang 110034, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of resveratrol (RES) on learning, memory and oxidative stress in offspring mice exposed to sodium arsenite (NaAsO_2) from gestation to sexual maturity, and to explore the possible mechanism of learning and memory impairment caused by arsenic exposure and the measure of prevention and control. **Methods** A total of 36 Kunming mice from the first day of pregnancy were randomly divided into control group (12 mice) or arsenite exposed group (24 mice, through drinking water), the offspring mice were also exposed to arsenic by drinking water with 60 mg/L of NaAsO_2 to the end of experiment. On the 28th day after birth, the offspring mice were given RES by intragastric administration with 25, 50 and 100 mg/kg of RES for four weeks, respectively, while the offspring mice in control group were randomly redivided into control and 50 mg/kg RES subgroups, 6 mice in each subgroup. Then, Morris water maze was used to determine the effects of arsenic on the learning and memory ability, the levels of superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH), lactate dehydrogenase (LDH) and malondialdehyde (MDA) in serum and brain tissue of mice were measured as well. **Results** The results showed that from the fourth day of training, the escape latency of mice in NaAsO_2 group was significantly longer than that of controls, while the escape latency in mice of RES intervention subgroups was significantly less than that of NaAsO_2 exposed group ($P<0.05$). In the probe trail, the time spent in target quadrant of arsenic exposed mice was significantly less than that of the control, the time of mice with administration of 25 or 50 mg/kg RES was significantly longer than that of NaAsO_2 exposed mice ($P<0.05$). Additionally, compared with the control, the activities of SOD and GSH in serum and brain tissue in arsenic exposed mice decreased significantly, the levels of LDH and MDA increased significantly; while compared with the RES administered subgroups, the serum and brain activities of SOD and GSH were lower significantly, and the levels of LDH and MDA were

基金项目: 国家自然科学基金 (81872570); 辽宁省高等学校创新人才支持计划 (2020); 辽宁省科学技术计划项目 (2021-MS-347)

作者简介: 韩晶卓 (1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 环境污染物的神经毒性。

通信作者: 王艳, 教授, E-mail: zijing15@tom.com

higher significantly. **Conclusion** The results suggested that RES may be helpful to alleviate the oxidative stress injury of mice caused by arsenic exposure, thereby improve the learning and memory impairment caused by arsenic also.

Keywords: sodium arsenite (NaAsO_2); resveratrol (RES); oxidative stress; mice

流行病学研究表明,职业砷污染和环境饮水砷暴露可引起儿童的认知功能障碍^[1-3]。动物实验显示,砷可在脑中蓄积损害学习记忆^[4,5],但其机制目前尚未阐明。研究发现,砷暴露可导致氧化系统和抗氧化系统失衡,从而引起氧化应激损伤^[6]。白藜芦醇(resveratrol, RES)是一种多酚类化合物,具有抗氧化、抗炎等多种作用^[7],可改善砷所致的认知障碍^[8]。本研究通过建立妊娠期至性成熟期子代小鼠砷暴露模型,观察RES对砷暴露所致学习记忆和氧化应激的影响,为砷暴露所致学习记忆损伤的防治工作提供相关实验数据。

1 材料与方法

1.1 主要仪器及试剂 Morris水迷宫装置,美国 Stoeling公司;高通量组织研磨机,上海净信实业发展有限公司;SpectraMax iD3多功能酶标仪,美谷分子仪器(上海)有限公司。亚砷酸钠(NaAsO_2 ,分析纯),美国Fluka公司;RES,上海麦克林生物有限公司;超氧化物歧化酶(SOD)、还原型谷胱甘肽(GSH)、乳酸脱氢酶(LDH)和丙二醛(MDA)试剂盒,武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

1.2 实验动物及分组处理 实验所用SPF级昆明种小鼠,购于辽宁长生生物技术有限公司,动物生产许可证号SCXK(辽)2020—0001,动物使用许可证号SYXK(辽)2019—0005。雌性36只、雄性18只,体重(25±2)g,雌雄2:1合笼。妊娠第1天孕鼠随机分成对照组(饮蒸馏水),12只;染砷组(饮用含60 mg/L NaAsO_2 水),24只。子代小鼠断乳前从母鼠摄入砷,断乳后至实验结束以饮水方式染砷。于仔鼠出生后28 d给予RES进行灌胃干预,来自对照组窝别的仔鼠随机分为对照组和50 mg/kg RES组,来自染砷组窝别的仔鼠随机分为 NaAsO_2 组、 NaAsO_2 +(25、50、100 mg/kg)RES组,每组6只仔鼠来自不同窝别;对照组和 NaAsO_2 组灌胃干预时给予0.5%羧甲基纤维素钠。灌胃干预的不同浓度RES用0.5%羧甲基纤维素钠配制,仔鼠饮水方式染砷同时连续灌胃RES干预4周。称量体重,乙醚麻醉后眼眶取血并取脑组织。本研究经沈阳医学院伦理委员会批准,符合动物伦理学要求(批号:SYXY2020092301)。

1.3 Morris水迷宫实验 采用水迷宫实验测定仔鼠学习记忆水平,先定位航行试验5 d,将仔鼠面向池壁放入水中,测定其寻找平台潜伏期(平台位于第II象限),第6天空间探索试验撤除平台,测定90 s内仔鼠在目标象限停留时间(原平台所在象限)。

1.4 血清及脑组织指标检测 各组仔鼠取血后静置,吸上层血清并离心待测;取各组仔鼠脑组织,加入预冷的氯化钠溶液中,使用高通量组织研磨机制成10%组织匀浆液,4℃、1 500 r/min或10 000 r/min离心10 min后取上清液,按试剂盒说明书操作,采用多功能酶标仪检测血清及脑组织中GSH、SOD、LDH和MDA含量。

1.5 统计分析 实验数据采用SPSS 22.0软件统计分析。两组间比较采用两独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较采用SNK法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 砷暴露及RES干预对仔鼠体重和脑重的影响 NaAsO_2 组和50 mg/kg RES组仔鼠体重和脑重与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$); NaAsO_2 暴露后不同浓度RES组仔鼠体重和脑重与 NaAsO_2 组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 砷暴露及RES干预对仔鼠体重和脑重的影响($\bar{x}\pm s$) g

组别	n	体重	脑重
对照组	6	32.83±4.33	0.31±0.02
50 mg/kg RES组	6	29.70±3.35	0.30±0.01
NaAsO_2 组	6	28.37±3.04	0.31±0.02
NaAsO_2 +25 mg/kg RES组	6	30.32±3.90	0.32±0.03
NaAsO_2 +50 mg/kg RES组	6	31.52±3.95	0.32±0.02
NaAsO_2 +100 mg/kg RES组	6	29.58±5.34	0.30±0.02

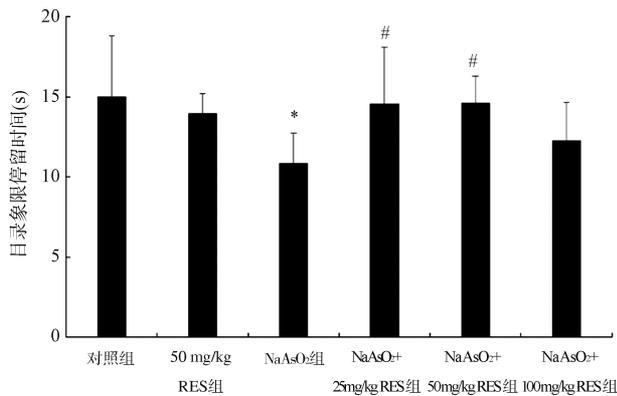
2.2 NaAsO_2 暴露及RES干预对仔鼠学习记忆的影响 定位航行前3天,各组仔鼠寻找平台潜伏期差异无统计学意义($P>0.05$)。训练第4、5天, NaAsO_2 组仔鼠寻找平台潜伏期明显长于对照组;训练第4天, NaAsO_2 +(25、50 mg/kg)RES组仔鼠寻找平台潜伏期明显短于 NaAsO_2 组;训练第5天, NaAsO_2 +RES组仔鼠寻找平台潜伏期均明显短于 NaAsO_2 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表 2 各组仔鼠寻找平台潜伏期比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
对照组	6	90.00 ± 0.00	82.27 ± 9.57	79.68 ± 11.31	45.85 ± 10.05	36.80 ± 8.55
50 mg/kg RES 组	6	87.33 ± 6.55	84.48 ± 11.37	83.20 ± 10.75	69.59 ± 7.51 ^a	44.80 ± 8.37
NaAsO ₂ 组	6	90.00 ± 0.00	90.00 ± 0.00	85.28 ± 11.55	84.61 ± 5.47 ^a	84.03 ± 5.58 ^a
NaAsO ₂ +25 mg/kg RES 组	6	86.80 ± 7.84	86.92 ± 4.92	84.00 ± 9.44	60.16 ± 12.17 ^b	58.55 ± 12.69 ^b
NaAsO ₂ +50 mg/kg RES 组	6	87.77 ± 5.47	87.51 ± 5.12	75.98 ± 16.89	54.14 ± 11.72 ^b	51.74 ± 10.61 ^b
NaAsO ₂ +100 mg/kg RES 组	6	88.01 ± 4.88	86.73 ± 6.72	79.09 ± 14.56	73.90 ± 9.45 ^{c,d}	55.45 ± 11.49 ^b

注: a, 与对照组比较 $P < 0.05$; b, 与 NaAsO₂ 组比较 $P < 0.05$; c, 与 NaAsO₂+25 mg/kg RES 组比较 $P < 0.05$; d, 与 NaAsO₂+50 mg/kg RES 组比较 $P < 0.05$ 。

NaAsO₂ 组仔鼠在目标象限停留时间显著短于对照组; 与 NaAsO₂ 组相比, NaAsO₂+ (25、50 mg/kg) RES 组仔鼠在目标象限停留时间明显延长, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1。



注: *, 与对照组比较 $P < 0.05$; #, 与 NaAsO₂ 组比较 $P < 0.05$ 。

图 1 各组仔鼠在目标象限停留时间比较

2.3 NaAsO₂ 暴露及 RES 干预对仔鼠血清中氧化应激

表 3 NaAsO₂ 暴露及 RES 对仔鼠血清中氧化应激水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD (U/ml)	GSH ($\mu\text{mol/L}$)	LDH (U/L)	MDA ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	6	228.21 ± 14.09	25.82 ± 1.08	573.65 ± 10.15	31.58 ± 0.94
50 mg/kg RES 组	6	200.88 ± 9.22 ^a	28.92 ± 0.87 ^a	573.63 ± 10.01	30.37 ± 0.93 ^a
NaAsO ₂ 组	6	154.16 ± 11.64 ^a	21.88 ± 2.28 ^a	610.49 ± 12.56 ^a	35.88 ± 1.30 ^a
NaAsO ₂ +25 mg/kg RES 组	6	206.90 ± 1.29 ^b	30.39 ± 0.89 ^b	600.56 ± 5.85	33.87 ± 1.44 ^b
NaAsO ₂ +50 mg/kg RES 组	6	214.54 ± 1.18 ^{b,c}	31.45 ± 1.65 ^b	582.70 ± 7.98 ^{b,c}	34.65 ± 0.46
NaAsO ₂ +100 mg/kg RES 组	6	192.25 ± 2.10 ^{b,c,d}	33.33 ± 1.68 ^{b,c}	587.61 ± 5.78 ^{b,c}	32.92 ± 0.98 ^{b,d}

注: a, 与对照组比较 $P < 0.05$; b, 与 NaAsO₂ 组比较 $P < 0.05$; c, 与 NaAsO₂+25 mg/kg RES 组比较 $P < 0.05$; d, 与 NaAsO₂+50 mg/kg RES 组比较 $P < 0.05$ 。

3 讨论

Morris 水迷宫可测定实验动物的学习与记忆功能。本实验显示, 定位航行训练第 4 天和第 5 天, NaAsO₂ 组仔鼠寻找平台潜伏期明显长于对照组; 从

水平的影 响 NaAsO₂ 组仔鼠血清 SOD 和 GSH 活性明显低于对照组, LDH 和 MDA 水平明显高于对照组; NaAsO₂+RES 组仔鼠血清 SOD 和 GSH 活性均明显高于 NaAsO₂ 组, NaAsO₂+ (50、100 mg/kg) RES 组仔鼠血清中 LDH 水平明显低于 NaAsO₂ 组和 NaAsO₂+25 mg/kg RES 组, NaAsO₂+ (25、100 mg/kg) RES 组仔鼠血清中 MDA 水平明显低于 NaAsO₂ 组; 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 NaAsO₂ 暴露及 RES 干预对仔鼠脑组织中氧化应激水平的影响 NaAsO₂ 组仔鼠脑组织中 SOD 和 GSH 活性明显低于对照组, LDH 和 MDA 水平明显高于对照组; NaAsO₂+RES 组仔鼠脑组织中 SOD 和 GSH 活性均明显高于 NaAsO₂ 组, LDH 水平明显低于 NaAsO₂ 组, NaAsO₂+100 mg/kg RES 组仔鼠脑组织中 MDA 水平明显低于 NaAsO₂ 组及 NaAsO₂+ (25、50 mg/kg) RES 组; 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

训练第 4 天起, NaAsO₂+RES 组仔鼠寻找平台潜伏期明显短于 NaAsO₂ 组; 空间探索时 NaAsO₂ 组仔鼠在目标象限停留时间明显短于对照组, NaAsO₂+ (25、50 mg/kg) RES 组仔鼠在目标象限停留时间明显长于 NaAsO₂ 组; 提示砷暴露会影响子代小鼠学习记忆功

表4 NaAsO₂暴露及RES干预对仔鼠脑组织中氧化应激水平的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SOD (U/ml)	GSH ($\mu\text{mol/L}$)	LDH (U/L)	MDA ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	6	205.18 ± 12.91	5.38 ± 0.84	74.83 ± 1.85	8.36 ± 0.64
50 mg/kg RES组	6	200.85 ± 11.21	4.69 ± 0.23	64.51 ± 2.35 ^a	8.47 ± 1.15
NaAsO ₂ 组	6	186.34 ± 9.86 ^a	4.57 ± 0.22 ^a	84.76 ± 3.67 ^a	11.03 ± 0.13 ^a
NaAsO ₂ +25 mg/kg RES组	6	204.13 ± 3.61 ^b	5.32 ± 0.37 ^b	67.72 ± 8.91 ^b	10.95 ± 0.54
NaAsO ₂ +50 mg/kg RES组	6	211.96 ± 16.99 ^b	5.42 ± 0.21 ^b	77.97 ± 2.55 ^{b,c}	11.17 ± 0.09
NaAsO ₂ +100 mg/kg RES组	6	209.85 ± 7.73 ^b	5.10 ± 0.55 ^b	74.30 ± 1.96 ^{b,c}	8.68 ± 0.62 ^{b,c,d}

注: a, 与对照组比较 $P < 0.05$; b, 与 NaAsO₂组比较 $P < 0.05$; c, 与 NaAsO₂+25 mg/kg RES组比较 $P < 0.05$; d, 与 NaAsO₂+50 mg/kg RES组比较 $P < 0.05$ 。

能, RES可改善其功能;但NaAsO₂+100 mg/kg RES组仔鼠学习记忆能力的改善并不明显, RES与学习记忆能力之间的剂量-效应关系不明显。殷紫等^[9]在RES对APP/PS1双转基因小鼠学习记忆能力改善作用的研究中显示,低、中、高剂量RES对学习记忆的影响无明显剂量-效应关系。提示后续进行深入机制研究时应综合考虑选择适宜RES干预浓度。

有研究表明,砷暴露大鼠中枢神经系统受损的同时,还影响抗氧化系统功能,使其大脑内的神经递质传递方式发生改变^[10]。氧化应激是指机体促氧化酶系统过度激活和抗氧化酶系统活性减低,使体内产生过多的自由基引起机体损伤^[11]。SOD和GSH是机体内重要的抗氧化酶,能减轻和阻断脂质过氧化物对机体的伤害^[12]。LDH是一种糖酵解酶,发生氧化应激时,LDH从RBC释放引起机体损伤^[13]。MDA是发生脂质过氧化的代谢产物,其含量能够间接反映氧化应激损伤的程度^[14]。有研究发现,砷暴露大鼠的SOD活性明显降低,MDA含量升高^[15]。刘重斌等^[16]研究发现砷可随血液分布到脑、肝、肾等机体各个组织,引起血液和脑组织中抗氧化酶活力降低,脂质过氧化反应增强。本研究结果显示,NaAsO₂组仔鼠血清和脑组织中SOD和GSH活性明显下降,LDH和MDA水平明显升高,提示砷暴露子代小鼠机体和脑组织均出现氧化应激损伤,氧化与抗氧化失衡,而血清中氧化应激水平的改变可能会影响脑组织氧化应激水平,具体关系有待进一步研究。

RES可通过血脑屏障减轻海马神经元和胶质细胞的氧化损伤,导致认知改变^[17]。本研究显示,NaAsO₂组仔鼠给予RES干预后,其血清及脑组织中SOD和GSH活性明显升高,LDH和MDA水平显著下降,NaAsO₂+ (50、100 mg/kg) RES组作用尤为明显,提示RES可改善子代小鼠的氧化应激损伤,从而可能改善砷所致学习记忆水平损伤。NaAsO₂+100 mg/kg RES组仔鼠氧化应激指标水平改变并未显

著改善学习记忆能力,这可能与学习记忆相关的其他因素有关。RES对学习记忆影响的具体机制有待更深入的研究,以期职业和环境砷污染所致神经毒性机制的研究提供理论依据。

参考文献

- [1] Desai G, Barg G, Queirolo EI, *et al*. A cross-sectional study of general cognitive abilities among Uruguayan school children with low-level arsenic exposure, potential effect modification by methylation capacity and dietary folate [J]. *Environ Res*, 2018 (164): 124-131.
- [2] Wasserman GA, Liu XH, Parvez F, *et al*. A cross-sectional study of water arsenic exposure and intellectual function in adolescence in Ararhazar, Bangladesh [J]. *Environ Int*, 2018 (118): 304-313.
- [3] Roy A, Kordas K, Lopez P, *et al*. Association between arsenic exposure and behavior among first-graders from Torreón, Mexico [J]. *Environ Res*, 2011, 111 (5): 670-676.
- [4] Niño SA, Chi-Ahumada E, Carrizales L, *et al*. Life-long arsenic exposure damages the microstructure of the rat hippocampus [J]. *Brain Res*, 2022 (1775): 147742.
- [5] 杨晓霞, 栾敏, 马越娇, 等. 砷暴露对不同发育阶段仔鼠海马SR水平的影响 [J]. *中国工业医学杂志*, 2016, 29 (4): 300-302.
- [6] Chandravanshi LP, Gupta R, Shukla RK. Developmental neurotoxicity of arsenic: Involvement of oxidative stress and mitochondrial functions [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 186 (1): 185-198.
- [7] Liu SS, Li Y, Yi F, *et al*. Resveratrol oligomers from *Paeonia suffruticosa* protect mice against cognitive dysfunction by regulating cholinergic, antioxidant and anti-inflammatory pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020 (260): 112983.
- [8] Mehta K, Pandey KK, Kaur B, *et al*. Resveratrol attenuates arsenic-induced cognitive deficits via modulation of Estrogen-NMDAR-BDNF signalling pathway in female mouse hippocampus [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021, 238 (9): 2485-2502.
- [9] 殷紫, 张二飞, 韩永红, 等. 白藜芦醇对APP/PS1双转基因小鼠学习记忆能力的改善作用 [J]. *中成药*, 2019, 41 (2): 298-303.
- [10] 秦文娟, 管东方, 邢国强, 等. 亚砷酸钠中毒对大鼠海马组织神经元及肾功能的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20 (26): 3246-3250.

(下转第243页)

高剂量染毒组以 θ 波和 δ 波为主, 且 δ 波和 θ 波相对幅值较对照组升高, 差异有统计学意义, 提示汞中毒引起海马功能异常, 出现海马组织神经元电活动一致性改变, 导致 δ 、 θ 波增多及振幅增高, 表明汞中毒可导致海马脑电由高频快波逐步转为低频慢波。

任何类型的慢波增多均在一定程度上反映脑组织的抑制过程^[6]。本研究分析各组大鼠海马 SEEG 的频段特征发现, 对照组及低剂量染毒组 δ 频段相对功率值降低, β 频段相对功率值升高, 中、高剂量染毒组 δ 和 θ 频段相对功率值升高, 不同频段的脑电信号在对照组及染毒组间存在差异, 升高或降低无一致性规律, 提示汞引起了脑电信号特定频段的改变。与对照组比较, 低剂量染毒组 $(\alpha+\beta)/(\delta+\theta)$ 升高, 中、高剂量染毒组降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。表明汞染毒大鼠海马功能状态呈先兴奋后抑制的变化, 与魏良^[7]的研究结果一致。

Glu 是脑内主要的兴奋性神经递质, 对维持正常脑功能十分重要。Glu 释放到突触间隙后, 主要被星形胶质细胞上的 Glu 转运体摄取, 并在细胞内被 GS 转化为谷氨酰胺 (Gln); Gln 再被运转回谷氨酸能神经元内合成 Glu。胞外 Glu 必须保持在一定的浓度阈值, 以确保神经细胞接受 Glu 刺激的正常信号传递。若低于阈值, Glu 含量增加提高神经系统的兴奋性; 大于阈值时, Glu 过度激活 Glu 受体导致兴奋性毒性损伤^[8]。星形胶质细胞中的 GS 是 Glu 代谢的关键调节酶, GS 活力变化对 Glu 代谢有很大的影响^[9]。本研究结果显示, 与对照组相比, 汞染毒各组大鼠海马组织 Glu 含量显著增加, GS 活力明显下降, 呈剂量-反应关系。汞易积聚于神经胶质细胞, 造成神经胶质细胞的肿胀, 同时会抑制其对兴奋性氨基酸的摄取^[10]。本研究结果表明, 汞损伤星形胶质细胞, 抑制 GS 活性, 导致 Glu 转化为 Gln 的速率下降; 肿胀的星形胶质细胞对 Glu 的摄取减少, 使神经元之间的

Glu 含量升高。由此推测汞在引起大鼠海马神经细胞损伤的同时也导致神经细胞内 Glu-Gln 代谢紊乱, 高浓度 Glu 又加重了神经损伤, 引起脑功能的抑制。

本研究提示, 汞毒性所致 Glu-Gln 循环通路障碍引起的神经兴奋毒性可能是汞中毒中枢神经损伤的重要机制。

参考文献

- [1] Bhattacharya S. The role of spirulina (arthrospira) in the mitigation of heavy-metal toxicity: An appraisal [J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2020, 39 (2): 149-157.
 - [2] O'Donoghue JL, Watson GE, Brewer R, et al. Neuropathology associated with exposure to different concentrations and species of mercury: A review of autopsy cases and the literature [J]. Neurotoxicology, 2020 (78): 88-98.
 - [3] Novo JP, Martins B, Raposo RS, et al. Cellular and molecular mechanisms mediating methylmercury neurotoxicity and neuroinflammation [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (6): 3101.
 - [4] Balali-Mood M, Naseri K, Tahergorabi Z, et al. Toxic mechanisms of five heavy metals: Mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic [J]. Front Pharmacol, 2021 (12): 643972.
 - [5] 贾花萍, 赵俊龙. 脑电信号分析与脑机接口技术 [M]. 北京: 科学出版社, 2016: 11-18.
 - [6] 杜雅坤, 陈芳, 王磊, 等. 左乙拉西坦对部分性癫痫患儿脑电图和认知功能的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2019, 22 (14): 1689-1695, 1701.
 - [7] 魏良. 谷氨酸-谷氨酰胺循环紊乱在镉所致大鼠仔鼠海马神经细胞损伤中的作用研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2011.
 - [8] Schubert D, Piasecki D. Oxidative glutamate toxicity can be a component of the excitotoxicity cascade [J]. Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience, 2001, 21 (19): 7455-7462.
 - [9] 方琦. 脑内组胺 H1 受体对星形胶质细胞谷氨酸代谢通路的调控作用 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
 - [10] 李艳熊, 熊光仲. 汞中毒的毒性机制及临床研究进展 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2008, 3 (1): 57-59.
- (收稿日期: 2021-10-14; 修回日期: 2021-12-28)

(上接第 215 页)

- [11] 张玥, 陈林, 谢春, 等. 灵芝三萜类化合物对神中毒大鼠脑组织氧化应激损伤的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45 (3): 277-280.
- [12] 孙治坤, 马兴荣, 韩笑, 等. 白藜芦醇对阿尔茨海默病合并糖尿病大鼠的氧化应激作用 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20 (23): 1-5.
- [13] Antosik A, Czubak K, Cichon N, et al. Vitamin E analogue protects red blood cells against storage-induced oxidative damage [J]. Transfus Med Hemother, 2018, 45 (5): 347-354.
- [14] 任亚浩, 李翠, 赵越, 等. 白藜芦醇对衰老小鼠氧化应激和血清同型半胱氨酸的影响 [J]. 实用预防医学, 2017, 24 (10):

1172-1174.

- [15] Ishaq A, Gulzar H, Hassan A, et al. Ameliorative mechanisms of turmeric-extracted curcumin on arsenic (As)-induced biochemical alterations, oxidative damage, and impaired organ functions in rats [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, 28 (46): 66313-66326.
 - [16] 刘重斌, 冯彦红, 叶光华, 等. α -硫辛酸和维生素 C 对慢性神染毒大鼠氧化应激的保护作用 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2010, 28 (12): 891-894.
 - [17] Zadeh ZT, Esmailpour K, Aminzadeh A, et al. Resveratrol attenuates learning, memory, and social interaction impairments in rats exposed to arsenic [J]. Biomed Res Int, 2021 (2021): 9993873.
- (收稿日期: 2022-01-04; 修回日期: 2022-03-19)