

孕前慢性应激后仔鼠学习记忆与胰岛素样生长因子 II 表达相关性研究

关素珍, 夏迪亚·夏尔甫丁, 徐仙, 刘继文

摘要: [目的] 观察孕前慢性应激后仔鼠学习记忆能力与海马中胰岛素样生长因子 II (insulin-like growth factor-II, IGF-II) 的表达变化, 探讨仔鼠学习记忆能力变化的机制。[方法] 建立慢性应激孕鼠模型, 通过血浆皮质酮动态测定来检测模型, 采用 Morris 水迷宫和 Y 迷宫进行学习记忆能力测定、实时荧光定量聚合酶链式反应 (real-time polymerase chain reaction, RT-PCR) 检测海马中 IGF-II 表达水平。[结果] 模型组母鼠血浆皮质酮水平增高 ($P < 0.05$); 模型组所产仔鼠只数及母鼠孕天数均少于对照组 ($P < 0.05$), 两组雌雄比例差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 模型组仔鼠血浆皮质酮高于对照组仔鼠 ($P < 0.05$); 模型组仔鼠学习、记忆能力低于对照组 ($P < 0.05$); 模型组仔鼠 IGF-II mRNA 表达量低于对照组仔鼠 ($P < 0.05$)。[结论] 孕前慢性应激后仔鼠空间学习记忆能力下降, 可能与其脑内 IGF-II 表达的下调及体内皮质酮升高有关系。

关键词: 孕前; 应激; 仔鼠; 学习记忆; 皮质酮; 胰岛素样生长因子 II

Association of Learning and Memory with Expression of Insulin-Like Growth Factor-II in Offspring Rats Following Progestational Maternal Chronic Stress GUAN Su-zhen, XIAERFUDING Xia-diya, XU Xian, LIU Ji-wen (Department of Social Medicine, School of Public Health, Xinjiang Medical University, Xinjiang 830054, China). Address correspondence to LIU Ji-wen, E-mail: liujiwendr@163.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To observe the learning and memory abilities and the insulin-like growth factor-II (IGF-II) expressions in hippocampus of offspring rats after maternal rats exposed to stress before pregnancy, and to explore the mechanism of learning and memory abilities' alteration in offspring rats. [Methods] A maternal rat model was established by using chronic mild stress stimulation protocol. Plasma cortisol levels of the maternal model rats were measured by radioimmunoassay. The abilities of learning and memory were determined using Morris water maze and Y maze, and the expressions of IGF-II by real-time polymerase chain reaction. [Results] Compared with the control maternal rats, the plasma cortisol levels of the maternal model rats were increased ($P < 0.05$). Compared with the controls, the number of the model offspring rats and the days of maternal pregnancy in pregnant rats were less ($P < 0.05$), but the male-to-female ratio was similar between the two groups ($P > 0.05$). The plasma cortisol levels of the model offspring rats were increased ($P < 0.05$), while the learning and memory abilities ($P < 0.05$) and the IGF-II mRNA expression levels ($P < 0.05$) of the model offspring rats were decreased. [Conclusion] The progestational maternal stress exposure may reduce the learning and memory abilities in the offspring rats, which may be associated with the decreased expression of IGF-II and the increased plasma cortisol level.

Key Words: progestational; stress; offspring rat; learning and memory ability; cortisol; insulin-like growth factor-II

流行病学证据表明: 妊娠期的精神社会应激、紧张的活动可致孕妇皮质醇水平升高, 是早产、低体质量儿等不良妊娠结局的独立危险因素, 而且妊娠期应激与婴幼儿的睡眠、成长、学习成绩、情绪控制、注意力都有很大的关系^[1-2], 但其发生机制尚不明确。胰岛素样生长因子 II (insulin-like growth factor-II, IGF-II) 又称生长调节素 A, 其在胚胎及中枢神经系

统生长发育中起着关键作用^[3]。近年来, 国内外关于孕前慢性应激对子代认知功能影响的研究逐渐增多^[4-6], 而 IGF-II 和孕前应激后子代的学习记忆能力之间的相关性未见研究, 因此, 本项目拟通过建立孕前慢性应激大鼠模型, 观察应激后仔鼠学习记忆能力及海马中 IGF-II 表达变化, 探讨其学习记忆损伤的可能机制, 为深入理解和预测应激的遗传性危害研究提供科学依据。

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2014.0112

[基金项目] 新疆维吾尔自治区青年科学基金项目 (编号: 2013211B50); 新疆医科大学科研创新项目 (编号: XJC201207)

[作者简介] 关素珍 (1983—), 女, 博士生, 研究方向: 职业心理与健康; E-mail: clever2066@sina.com

[通信作者] 刘继文, E-mail: liujiwendr@163.com

[作者单位] 新疆医科大学公共卫生学院社会医学教研室, 新疆 830054

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

未曾受孕的成年 Wistar 雌鼠 20 只, 体质量 250~280 g, 雄性大鼠 10 只, 体质量 300~350 g, 由新疆医科大学实验动物中心提供, 动物合格证号: SCXK (新) 2011-000。

1.1.1 雄鼠分组 雄性大鼠 10 只, 编号后, 按随机数字表随机分为模型交配组(5 只)和对照交配组(5 只, 合笼正常条件饲养, 在此过程中只为交配, 不接受任何应激)。

1.1.2 雌鼠分组 按随机数字随机平均分为两组, 孕前慢性应激模型组(10 只, 以下简称“模型组”)和正常对照组(10 只, 以下简称“对照组”)。模型组每笼 1 只、对照组每笼 5 只饲养。

1.2 方法

1.2.1 孕前应激动物模型建立 参照 WILLNER 等^[7]设计的慢性应激动物模型建立方法加以改动。模型组给予每日 1 次, 连续 21 d 的随机应激刺激, 包括: (1)31℃温水游泳 1 h; (2)8~10℃冰水游泳 5 min; (3)42℃烘箱热应激 5 min; (4)夹尾 1 min; (5)食物剥夺 24 h; (6)水剥夺 24 h; (7)60 个不可回避的足底电击: 0.5 mA 电流强度, 持续 2 s, 间隔 1 s; (8)拥挤(10 只合笼)加上倾斜笼具(30 度角)24 h; (9)摇晃应激(160 r/min, 1 h)。不同的应激随机实施, 相同的应激 7 d 内不连续使用。刺激(要求模型组和对照组两个饲养间的光照水平, 温度基本一致), 刺激完毕后送回原饲养间。

1.2.2 母鼠的受孕 应激模型建立及评估结束之后, 模型交配组及对照交配组按 1:2 比例分别与模型组及对照组合笼。合笼后每天检查雌鼠阴道栓至明确妊娠后, 将雌鼠与雄鼠分离, 模型组雌鼠分笼(1 只/笼)、对照组(5 只/笼)均在正常环境下饲养。

1.2.3 仔鼠分组 模型组和对照组, 均记录其存活幼仔的数目, 称取每窝质量。孕鼠分娩的当天命名为 PND 0 (postnatal day 0, 即出生后第 0 天), 两组所处室温保持在(21±1)℃, 湿度保持在(55±5)%。PND 21 时断乳、雌雄分别编号、分笼饲养。PND 42 时, 随机抽取各组仔鼠 20 只(雌雄各半)。

1.3 主要仪器设备与试剂

试剂: ReverttAid First Strand cDNA Synthesis Kit(K1622, Thermo Scientific); SYBR Select Master Mix(4472920, ABI)。仪器: 梯度 PCR 仪(Bio-Rad, USA, MyCycler Thermal Cycler); Real Time PCR instrument(ABI, USA, 7500); Morris 水迷宫视频跟踪分析系统、MG-3Y 迷宫刺激器(成都泰盟科技有限公司); 125I-皮质醇放射免疫测定盒(北京北方生物技术研究所以)。

1.4 观察指标及测定方法

1.4.1 母鼠和仔鼠血浆皮质酮水平测定 两组母鼠在应激前 1 天, 应激后第 1、7、14、21 天; 仔鼠在 PND 42, 分别行内眦静脉取血 2 mL, 分别置于含枸橼酸钠的抗凝管内, 离心分离出血浆, 采用放射性免疫法测定血浆皮质醇的含量。检测结果中皮质酮含量由皮质醇测定值换算得来^[8], 换算公式: 皮质酮浓度=皮质醇浓度×50(皮质酮是啮齿类动物主要的糖皮质激素, 大鼠血浆皮质酮与皮质醇含量比恒定, 约为 50:1)。

1.4.2 仔鼠学习记忆功能的测定 Morris 水迷宫实验: 训练共历时 5 d。平台位置在同一批大鼠训练及测试过程中保持不变。第 1 d 先将大鼠抱上平台, 20 s 后随机选择 1 个入水点将其面向桶壁放入水中使其有反身动作, 记录并观察大鼠寻找平台所需时间(逃避潜伏期), 取走平台, 并记录 120 s 内大鼠穿越该平台象限次数。“Y”型电迷宫实验: 应用 MG-3Y 迷宫刺激器, 测

试成绩分为学习成绩和记忆成绩, 学习成绩以大鼠达到连续 9 次以上正确反应时所需的电击总次数为准, 记忆成绩以学习完后再电击 10 次中正确反应的次数(N/10)为准。

1.4.3 RT-PCR 检测 IGF-II mRNA 的表达 以 1%戊巴比妥钠(50 mg/kg)腹腔注射麻醉后, 快速剥离大脑皮层, 取出海马予液氮中快速冷冻, 储存在-80℃, 为 RT-PCR 备用。总 RNA 的抽提, 按照 Trizol 试剂使用说明书提取总 RNA, 紫外分光光度计检测 RNA 纯度, 要求 A260/A280 在 1.7~2.0, 确定总 RNA 浓度后进行逆转录合成 cDNA。从 PUBMED/ Nucleotide GenBank 中查出大鼠 IGF-II 基因全序列, β-actin 序列作为内参照, 应用 Primer Premier 5.0 设计引物, 引物由北京奥科生物公司合成。序列为: IGF-II 上游引物 5c-TACCTCTCAGGCCCGTA CTTC-3c, 下游引物 5c-TCCAGGTGTGCAATTG AAGA-3c。扩增产物长度为 74 bp。PCR 反应条件为: 50℃预变性 2 min, 95℃变性 2 min, 95℃退火 15 s, 60℃延伸 1 min, 共 40 个循环。PCR 产物的半定量分析: 扩增产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳后, 溴化乙锭染色, 紫外灯下观察结果, 拍照, 并用计算机凝胶成像系统提取图像, 通过比较 IGF-II 与 β-actin 密度值, 进行半定量分析。

1.5 统计学分析

全部数据录入 Excel 2003, 采用 SPSS 17.0 统计软件包对所有数据进行分析, 计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 而对于不同时间点同一指标测量数据采用重复测量资料的方差分析, 指标相关性分析采用积差相关分析, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组母鼠血浆皮质酮水平

重复测量资料方差分析后, 模型组母鼠皮质酮与对照组比较, 差异有统计学意义($F=14.996, P=0.001$), 时间因素有统计学意义($F=64.607, P<0.001$), 时间与应激因素之间存在交互关系($F=8.144, P=0.001$)。每个时间点的比较: 在应激前及应激后第 1 天, 模型组分别与对照组血浆皮质酮比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 模型组在给予慢性应激第 7 天高于对照组($P<0.05$), 且达高峰, 提示模型组大鼠处于应激状态, 见表 1。

表 1 两组母鼠血浆皮质酮水平的变化($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	应激前 1 天	应激后		
			第 1 天	第 7 天	第 14 天
对照组	10	173.05±20.58	198.56±29.34	208.50±16.85	199.87±19.83
模型组	10	168.18±19.36	208.26±31.12	289.89±33.01	253.63±21.87
t		0.313	0.733	3.950	4.343
P		0.758	0.473	0.001	<0.001

2.2 两组母鼠所产仔鼠基本情况

模型组所产仔鼠只数及孕天数与对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 模型组仔鼠只数、孕天数少于对照组($P<0.05$); 两组雌雄比例差异无统计学意义, 见表 2。

表 2 两组仔鼠及孕天数情况

组别	仔鼠数(只)	雌雄比例(雌/雄)	孕天数(d)
对照组	13.00 ± 1.77	1.02 ± 0.44	19.80 ± 1.10
模型组	9.17 ± 1.89	1.47 ± 0.74	18.40 ± 1.70
<i>t</i>	3.145	0.798	2.186
<i>P</i>	0.012	0.440	0.042

2.3 两组仔鼠血浆皮质酮水平

在 PND 42 时, 模型组仔鼠血浆皮质酮为(199.23 ± 34.55)ng/mL, 高于对照组的(182.38 ± 27.66)ng/mL, 差异有统计学意义($t=1.703$, $P<0.05$)。

2.4 两组仔鼠学习记忆功能

重复测量资料方差分析发现, 模型组子代在水迷宫中逃避潜伏期与对照组子代比较, 差异具有统计学意义($F=7.578$, $P<0.001$), 时间因素差异有统计学意义($F=64.682$, $P<0.001$), 时间与应激因素之间不存在交互关系($F=1.444$, $P=0.228$), 结合数据得出: 模型组子代逃避潜伏期时间比对照组子代长, 且有随时间缩短的趋势; 多个时间点, 两组逃避潜伏期间差异有统计学意义, 且模型组子代潜伏期长于对照组子代。 t 检验分析: 两组跨平台次数间差异有统计学意义($t=2.264$, $P=0.001$), 模型组子代次数低于对照组子代, 见表 3。

表 3 两组仔鼠水迷宫学习记忆能力

项目	对照组($n=20$)	模型组($n=20$)	<i>t</i>	<i>P</i>
逃避潜伏期(s)				
第 1 天	47.67 ± 6.11	53.04 ± 5.57	2.905	0.003
第 2 天	42.67 ± 4.73	41.33 ± 8.15	0.636	0.264
第 3 天	36.33 ± 4.73	35.67 ± 7.10	0.346	0.366
第 4 天	22.67 ± 5.69	28.67 ± 7.10	3.617	0.002
第 5 天	20.01 ± 4.12	32.00 ± 3.61	9.789	<0.001
跨平台次数(次)	7.38 ± 1.38	5.54 ± 2.11	3.264	0.001

模型组子代在 Y 迷宫试验中学习、记忆能力与对照组子代比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 模型组子代学习、记忆能力低于对照组子代, 见表 4。

表 4 两组仔鼠 Y 迷宫学习记忆能力

组别	<i>n</i>	学习能力(次)	记忆能力(次)
对照组	20	19.38 ± 11.22	8.85 ± 2.51
模型组	20	31.32 ± 17.12	4.54 ± 1.45
<i>t</i>		2.609	6.711
<i>P</i>		0.007	<0.001

2.5 两组仔鼠海马 IGF-II mRNA 表达水平

模型组仔鼠 IGF-II mRNA 表达量为(0.55 ± 0.28), 低于对照组的(1.08 ± 0.25), 差异有统计学意义($t=3.451$, $P<0.05$)。

2.6 相关分析

水迷宫中逃避潜伏期和 Y 迷宫中学习能力与母鼠、仔鼠血浆皮质酮存在正相关性($P<0.05$), 与 IGF-II mRNA 均呈负相关性($P<0.05$); 水迷宫中跨平台次数和 Y 迷宫中记忆能力与母鼠、仔鼠血浆皮质酮存在正相关性($P<0.05$), 与 IGF-II mRNA 均呈正相关性($P<0.05$), 见表 5。

表 5 水迷宫及 Y 迷宫中母、仔鼠各指标间相关分析(r)

测试方法	行为能力	母鼠血浆皮质酮	仔鼠血浆皮质酮	IGF-II mRNA
水迷宫	逃避潜伏期	0.556*	0.375*	-0.421*
	跨平台次数	-0.441*	-0.425*	0.458*
Y 迷宫	学习能力	0.603*	0.514*	-0.658*
	记忆能力	-0.434*	-0.485*	0.581*

[注]*: $P<0.05$ 。

3 讨论

当有害刺激作用于机体时, 便可刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPAA)的兴奋, 导致血中皮质醇浓度升高^[9], 而高浓度的皮质醇又可引起情绪行为的改变, 从而进一步增加心理应激效应。在应激的实验研究中, 很多都以皮质醇浓度显著升高作为产生应激的条件^[9]。本实验结果显示, 模型组母鼠血浆皮质酮的水平高于对照组, 表明大鼠产生了应激, 孕前应激动物模型成立, 但是有下降的趋势, 其机制可能是随着应激时间的延长, 肾上腺功能逐渐由兴奋转向适应。有研究显示^[10], Wistar 大鼠窝平均活胎数 12~14 只, 而本次实验模型组所产仔鼠只数及孕天数远低于对照组, 这也是应激影响到母鼠妊娠能力所致早产和少产结果的体现, 原因在于孕前应激时, 胎儿暴露于过高的糖皮质激素环境下, 对仔代 HPA 轴的功能进行了重新编程而引起, 与以往动物实验结果一致^[6]。该实验还发现, 模型组仔鼠血浆皮质酮高于对照组, 可见孕前慢性应激母鼠所产仔鼠的应激水平要高于不处于应激状态下所产仔鼠, 处于高应激反应期。原因在于皮质酮可通过胎盘屏障进入仔代血液中, 导致孕前慢性应激, 仔鼠皮质酮水平增高, 而 GRIFFIN 等^[11]也发现孕前应激可致胎龄 19 d 的仔鼠血清皮质酮升高。

学习记忆是人和动物在复杂环境中生存所必需的生理功能, 是大脑高级而复杂的神经生理活动。尽管有人认为轻度的母体应激会增强子代的空间学习和记忆能力, 但多数研究认为, 母体慢性应激会损害子代的空间学习、记忆能力^[12]。流行病学及动物实验研究发现, 母体接受慢性不可预见性应激(chronic unpredictable stress, CUS)将对子代大脑发育产生不良的影响, 儿童精神分裂症、抑郁症、焦虑症、注意力缺陷多动障碍、记忆障碍、学习困难等心理行为性疾病的发生与母亲妊娠前、妊娠期间和分娩后的 CUS 都存在程度不等的联系^[13]。本研究通过 Morris 水迷宫和 Y 迷宫试验检测小鼠的空间学习记忆能力, 结果发现, 在定位航行试验和工作记忆中, 模型组仔鼠的逃避潜伏期显著增长, 而跨平台次数少于对照组, 且模型组仔鼠在 Y 迷宫试验中学习、记忆能力均低于对照组; 说明孕前慢性应激对仔鼠的学习记忆能力确实有影响。

IGF-II 是一类广谱生长因子, 也是目前发现的功能最为复杂的生长因子, 它对于个体的生长发育起着重要的作用, 虽然在刺激机体生长的作用弱于 IGF-I, 但是在成人体内起主导作用的胰岛素样生长因子是 IGF-II。IGF-II 是神经营养因子家族中的重要成员, 与细胞增殖、分化、程序性死亡和转化有着密切联系, 在个体的生长、发育中起着重要的作用, 是迄今发现的生物学功能最为复杂的生长因子^[3]。2011 年, CHEN 等^[14]在

Nature 中描述到, IGF-II 具有巩固记忆和防止遗忘的生物学作用, 能够促进细胞的增殖、分化, 减少细胞的程序性死亡。本研究显示, 模型组仔鼠的 IGF-II mRNA 表达量与对照组比较, 差异具有统计学意义, 模型组仔鼠 IGF-II mRNA 表达量低于对照组。原因在于海马 IGF-II 发挥学习记忆功能需要学习记忆信号转导通道中增强子结合蛋白 β (C/EBP β) 的协助, 而 C/EBP β 则是记忆巩固中必不可少的因子, IGF-II 含量降低, C/EBP β 也会下降, 功能降低, 致使学习记忆能力下降^[15]。这也可作为今后由于多种原因导致学习记忆损伤的干预提供一定的思路。而有研究报道, 在应激加强训练后的大鼠脑内海马区注射 IGF-II, 能够帮助大鼠学习记忆能力的恢复^[14]。

综上所述, 孕前慢性应激后仔鼠胚胎期发育减慢, 血浆皮质酮升高, 且空间学习记忆能力下降, 同时, 海马中 IGF-II 的表达也显著降低。相关性分析结果共同说明孕前受慢性应激后子代学习记忆能力下降可能与其脑内 IGF-II 表达的上调及体内皮质酮升高有关系。

• 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1] KAPOOR A, KOSTAKI A, JANUS C, et al. The effects of prenatal stress on learning in adult offspring is dependent on the timing of the stressor[J]. Behav Brain Res, 2009, 197(1): 144-149.
- [2] FOSTER J C, GARBERAND J A, DURLAK J A. Current and past maternal depression, maternal interaction behaviors, and children's externalizing and internalizing symptoms[J]. Child Psychol, 2008, 36(4): 527-537.
- [3] DIKKES P, B JAFFE D, GUO W H, et al. IGF-2 knockout mice are resistant to kainic acid-induced seizures and neuroe generation[J]. Brain Res, 2007, 1175: 85-95.
- [4] HAO L Y, HAO X Q, LI S H, et al. Prenatal exposure to lipopolysaccharide results in cognitive deficits in age-increasing offspring rats[J].

Neuroscience, 2010, 166(3): 763-770.

- [5] SADLER T R, NGUYEN P T, YANG J, et al. Antenatal maternal stress alters functional brain responses in adult offspring during conditioned fear[J]. Brain Res, 2011, 1385: 163-174.
- [6] 李炎谈, 向心力, 段涛. 孕期应激及对子代 HPA 轴的影响及机制探讨[J]. 同济大学学报, 2013, 4(34): 116-118.
- [7] WILLNER P, WILKES M, ORWIN A. Attributional style and perceived stress in endogenous and reactive depression[J]. Journal of Affective Disorders, 1990, 18(4): 281-287.
- [8] LIU X H, QIAN L J, GONG J B, et al. Proteomic analysis of mitochondrial proteins in cardiomyocytes from chronic stressed rat[J]. Proteomics, 2004, 4(10): 3167-3176.
- [9] 杨来启, 吴兴曲, 胡淑芳, 等. 慢性应激大鼠脑边缘系统病理应激效应研究[J]. 中国行为医学科学, 2002, 11(5): 490-491.
- [10] 张清林, 樊勇, 郭晶, 等. Wistar 大鼠的生殖功能和胎儿发育的正常指标[J]. 毒理学杂志, 2007, 4(21): 327.
- [11] GRIFFIN W C 3RD, SKINNER H D, SALM A K, et al. Mild prenatal stress in rats is associated with enhanced conditioned fear[J]. Physiol Behav, 2003, 79(2): 209-215.
- [12] KAPOOR A, KOSTAKI A, JANUS C. The effects of prenatal stress on learning in adult offspring is dependent on the timing of the stressor[J]. Behav Brain Res, 2009, 197(1): 144-149.
- [13] GLOVER V, O'CONNOR T G, O'DONNELL K. Prenatal stress and the programming of the HPA axis[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2010, 35(1): 17-22.
- [14] CHEN D Y, STERN S A, GRACIA-OSTA A. et al. A critical role for IGF-II in memory consolidation and enhancement[J]. Nature, 2011, 469(7331), 491-498.
- [15] AMARGER V, NGUYEN M, LAERE A S, et al. Comparative sequence analysis of the INS-IGF2-H19 gene cluster in pigs[J]. Mammalian Genome, 2002, 13(7): 388-398.

(收稿日期: 2013-12-29)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 张晶; 校对: 洪琪)

(上接第 471 页)

- neuropathology of environmental agents[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2004, 44: 87-110.
- [5] CLARKSON T W, MAGOS L, MYERS G J. The toxicology of mercury —current exposures and clinical manifestations[J]. N Engl J Med, 2003, 349(18): 1731-1737.
- [6] ETO K. Minamata disease[J]. Neuropathology, 2000, 20(Suppl): S14-19.
- [7] ETO K, MARUMOTO M, TAKEYA M. The pathology of methylmercury poisoning (Minamata disease)[J]. Neurotoxicology, 2010, 30(5): 471-479.
- [8] SONG N Y, SHI H B, LI C Y, et al. Interaction between taurine and GABAA/glycine receptors in neurons of the rat anteroventral cochlear nucleus[J]. Brain Res, 2012, 1472: 1-10.
- [9] COMPEAU G C, BARTHA R. Sulfate-reducing bacteria: principal methylators of mercury in anoxic estuarine sediment[J]. Appl Environ Microbiol, 1985, 50(2): 498-502.
- [10] YOSHIDA E, TOYAMA T, SHINKAI Y, et al. Detoxification of

methylmercury by hydrogen sulfide-producing enzyme in Mammalian cells[J]. Chem Resin Toxicol, 2011, 24(10): 1633-1635.

- [11] GLASER V, LEIPNITZ G, STRALIOTTO M R, et al. Oxidative stress-mediated inhibition of brain creatine kinase activity by methylmercury[J]. Neurotoxicology, 2010, 31(5): 454-460.
- [12] GLASER V, NAZARI E M, MÜLLER Y M, et al. Effects of inorganic selenium administration in methylmercury-induced neurotoxicity in mouse cerebral cortex[J]. Int J Dev Neurosci, 2010, 28(7): 631-637.
- [13] KHAN M A, ASADUZZAMAN A M, SCHRECKENBACH G, et al. Synthesis characterization and structures of methylmercury complexes with selenoamino acids[J]. Dalton Trans, 2009(29): 5766-5772
- [14] CHTOUROU Y, FETOUI H, SEFI M, et al. Silymarin, a natural antioxidant, protects cerebral cortex against manganese-induced neurotoxicity in adult rats[J]. Biometals, 2010, 23(6): 985-996.

(收稿日期: 2014-03-06)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 丁瑾瑜)