

α -硫辛酸对甲基汞致大鼠脑谷氨酸代谢转运障碍的拮抗作用

杨天瑶, 徐兆发, 刘巍, 魏衍刚, 邓宇, 徐斌

摘要: [目的] 探讨 α -硫辛酸 (α -lipoic acid, α -LA) 对甲基汞所致大鼠脑谷氨酸代谢转运障碍的拮抗作用。[方法] 清洁级 Wistar 大鼠 24 只, 按体重随机分为 4 组, 分别为对照组, 低、高甲基汞染毒组和 α -LA 干预组, 每组 6 只, 雌雄各半。对照组和低、高甲基汞染毒组先皮下注射 0.9% 氯化钠溶液, α -LA 干预组皮下注射 35 μ mol/kg α -LA; 2 h 后, 对照组腹腔注射 0.9% 氯化钠溶液, 低、高甲基汞染毒组和 α -LA 干预组分别腹腔注射氯化甲基汞 4、12 和 12 μ mol/kg。 α -LA 预处理隔日 1 次; 染毒组每日 1 次, 每周 5 次; 连续处理 4 周。最后 1 次染毒 24 h 后, 分离大鼠大脑皮质, 制备 5%、10% 的组织匀浆, 测定大脑皮质汞 (Hg)、谷氨酸 (Glu)、谷氨酰胺 (Gln) 含量, 及谷氨酰胺酶 (PAG)、谷氨酰胺合成酶 (GS)、 Na^+ - K^+ -ATPase、 Ca^{2+} -ATPase 活力。[结果] 甲基汞高剂量染毒组大鼠脑汞为 (17.72 $\pm$ 1.36) μ g/g 组织、Glu 含量为 (71.57 $\pm$ 10.87) μ mol/g 蛋白、PAG 活力为 (31.26 $\pm$ 4.38) μ mol/(min $\cdot$ g 蛋白), 均高于对照组 ($P < 0.01$); Gln 含量及 GS 活力分别为 (0.15 $\pm$ 0.04) μ mol/g 蛋白及 (23.89 $\pm$ 3.60) U/g 蛋白, Na^+ - K^+ -ATPase 及 Ca^{2+} -ATPase 活力分别为 (4.03 $\pm$ 0.57) μ mol/(mg 蛋白 $\cdot$ h) 及 (2.21 $\pm$ 0.62) μ mol/(mg 蛋白 $\cdot$ h), 均低于对照组 ($P < 0.01$); 与甲基汞高剂量染毒组比较, α -LA 干预组大鼠脑汞含量未见明显变化; Glu 含量 (63.02 $\pm$ 3.33) μ mol/g 蛋白及 PAG 活力 (26.03 $\pm$ 3.88) μ mol/(min $\cdot$ g 蛋白) 均降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), Gln 含量 (0.20 $\pm$ 0.05) μ mol/g 蛋白、GS 活力 (34.05 $\pm$ 4.23) U/g 蛋白、 Na^+ - K^+ -ATPase 活力为 (5.52 $\pm$ 1.16) μ mol/(h $\cdot$ mg 蛋白) 及 Ca^{2+} -ATPase 活力为 (3.27 $\pm$ 0.60) μ mol/(h $\cdot$ mg 蛋白), 均升高 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。[结论] α -LA 对甲基汞所致大鼠脑谷氨酸代谢紊乱有一定的拮抗作用。

关键词: 甲基汞; α -LA; 谷氨酸; 代谢障碍

Antagonistic Effect of α -Lipoic Acid on Disruptions of Glutamate Metabolism and Transport Induced by Methylmercury in Rat Brain YANG Tian-yao, XU Zhao-fa, LIU Wei, WEI Yan-gang, DENG Yu, XU Bin (Department of Environmental Health, School of Public Health, China Medical University, Liaoning 110001, China). Address correspondence to XU Zhao-fa, E-mail: zfxu@mail.cmu.edu.cn · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To probe the antagonistic effect of alpha lipoic acid (α -LA) on the glutamate metabolism and transport disrupted by methylmercury. [Methods] Twenty-four Wistar rats were randomly divided into 4 groups by weight (6 rats per group including 3 male and 3 female): a control group, a low- and a high-dose methylmercury groups, and an α -LA pretreatment group. The control and the methylmercury groups were treated by subcutaneous injection with 0.9% NaCl, and the pretreatment group was injected with 35 μ mol/kg α -LA. Two hours later, the control group was peritoneally injected with 0.9% NaCl; the two methylmercury groups and the pretreatment group were peritoneally injected with 4, 12, and 12 μ mol/kg CH_3HgCl , respectively. The administration frequency of CH_3HgCl was every 2 days for the α -LA pretreatment group, and every day (that was 5 times/week) for the two methylmercury groups. The administration protocol lasted for 4 weeks. Twenty-four hours after the last administration, the cerebral cortex was harvested to prepare 5% and 10% homogenates; the concentrations of Hg, Glu, Gln, as well as the activity of phosphate activated glutaminase (PAG), glutamine synthetase (GS), Na^+ - K^+ -ATPase, and Ca^{2+} -ATPase were determined. [Results] In comparison with the control group, the concentrations of mercury [(17.72 $\pm$ 1.36) μ g/g tissue], Glu [(71.57 $\pm$ 10.87) μ mol/g protein], and the PAG activity [(31.26 $\pm$ 4.38) μ mol/(min $\cdot$ g protein)] in the brain tissue of high-dose methylmercury treated rats were significantly increased ($P < 0.01$); the concentration of Gln [(0.15 $\pm$ 0.04) μ mol/g protein] and the GS activity [(23.89 $\pm$ 3.60) U/g protein] were significantly decreased ($P < 0.01$); the activities of Na^+ - K^+ -ATPase [(4.03 $\pm$ 0.57) μ mol/(h $\cdot$ mg protein)] and Ca^{2+} -ATPase [(2.21 $\pm$ 0.62) μ mol/(h $\cdot$ mg protein)] were significantly lowered ($P < 0.01$). The above-mentioned indicators' alterations were smaller in the α -LA treated group: the concentrations of Glu [(63.02 $\pm$ 3.33) μ mol/g protein] and Gln [(0.20 $\pm$ 0.05) μ mol/g protein]; activities of PAG [(26.03 $\pm$ 3.88) μ mol/(min $\cdot$ g protein)], GS [(34.05 $\pm$ 4.23) U/g protein], Na^+ - K^+ -ATPase [(5.52 $\pm$ 1.16) μ mol/(h $\cdot$ mg protein)],

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81172631)

[作者简介] 杨天瑶 (1990—), 女, 硕士生; 研究方向: 重金属毒理学; E-mail: yty12345@163.com

[通信作者] 徐兆发教授, E-mail: zfxu@mail.cmu.edu.cn

[作者单位] 中国医科大学公共卫生学院环境卫生学教研室, 辽宁 110001

and Ca^{2+} -ATPase [$(3.27 \pm 0.60) \mu\text{mol}/(\text{h} \cdot \text{mg protein})$]. The differences of the above indicators between the α -LA treated group and the high-dose methylmercury group showed statistical significance ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). [Conclusion] α -LA can serve as a protective agent against glutamate metabolism disrupted by methylmercury.

Key Words: methylmercury; α -LA; Glu; metabolic disorders

甲基汞 (methylmercury, MeHg) 是全球性环境污染物和持续性有机污染物, 具有很强的神经毒性和蓄积毒性^[1]。甲基汞能够在生物体内富集, 通过食物链进入人体, 并透过血脑屏障在脑内蓄积, 引起以中枢神经系统为主的全身性损害^[2]。甲基汞所引起的环境污染已成为全球性的问题, 其神经毒性受到人们的广泛关注^[3]。 α -硫辛酸 (alpha-lipoic acid, α -LA) 属于维生素 B 族类化合物, 是能量代谢的辅助因子, 作为 α -酮戊二酸脱氢酶复合物及丙酮酸脱氢酶复合物的辅酶, 参加能量代谢^[4], 具有较强抗氧化性。本实验通过对大鼠大脑皮质中汞 (Hg)、谷氨酸 (Glu)、谷氨酰胺 (Gln) 含量, 谷氨酰胺酶 (PAG)、谷氨酰胺合成酶 (GS)、 Na^+ - K^+ -ATPase、 Ca^{2+} -ATPase 活力的测定, 探讨甲基汞的神经毒性, 并观察 α -LA 对甲基汞所致大鼠脑谷氨酸代谢转运障碍的影响作用。

1 材料与方法

1.1 仪器及试剂

仪器: 722s 可见分光光度计 (上海精密科学仪器有限公司); 电热恒温水浴箱 (北京光明医疗仪器厂); DL-5 低速大容量离心机 (上海安亭科学仪器厂); FJ-200 高速分散均质机 (上海标本模型厂); KS-150 超声波细胞粉碎机 (宁波科生仪器厂); MVS-1 旋涡混合器 (北京金北德工贸有限公司); CX-250 超声波清洗机 (北京市天海双龙医疗设备有限公司); F732 测汞仪 (上海华光仪器仪表厂); DHG-9203A 电热恒温鼓风干燥箱 (上海精宏实验设备有限公司)。

试剂: 氯化甲基汞 (德国 Dr. Ehrenstorfer 公司, 纯度 $\geq 97\%$)、 α -LA (美国 Sigma 公司, 纯度 $\geq 99\%$)、L-谷氨酰胺 (美国 Sigma 公司, 纯度 $\geq 99\%$)、 γ -谷氨酰转氨酶 (美国 Sigma 公司, 纯度 $\geq 99\%$)、乌本苷 (美国 Sigma 公司, 纯度 $\geq 95\%$)、酚试剂 (美国 Sigma 公司)、盐酸羟胺、氯化锰、砷酸钠、氯化铁、盐酸、三氯乙酸、二磷酸腺苷、咪唑、蔗糖、氯化钾、硫酸、氢氧化钾、酚标准贮存液 (1 mg/mL)、苦味酸、肌酐、牛血清白蛋白等均为国产优级纯或分析纯。

1.2 动物分组与染毒

实验动物: 选择健康成年清洁级 Wistar 大鼠 24 只, 体重 $(170 \pm 10) \text{g}$, 雌雄各半, 由中国医科大学实验动物中心提供。动物生产许可证号: SCXK (辽) 2008—0005, 使用许可证编号: SYXK (辽) 2008—0005, 实验动物室温度 $17 \sim 23^\circ\text{C}$, 相对湿度为 $45\% \sim 55\%$, 正式实验前适应性饲养 7 d, 饲料由实验动物中心提供。

将 Wistar 大鼠按体重编号, 随机分成 4 组 (对照组、低剂量组、高剂量组及干预组), 每组 6 只。每天上午 8:00 时, 对照组、低剂量组、高剂量组分别皮下注射 0.9% 氯化钠溶液, 干预组皮下注射 α -LA $35 \mu\text{mol}/\text{kg}$ 。2 h 后 (每天上午 10:00 时), 对照组腹腔注射 0.9% 氯化钠溶液, 低剂量组腹腔注射 $4 \mu\text{mol}/\text{kg}$ 氯化甲基

汞溶液, 高剂量组和干预组分别腹腔注射 $12 \mu\text{mol}/\text{kg}$ 氯化甲基汞溶液, 染毒及干预剂量均为 $5 \text{ mL}/\text{kg}$ 体重。甲基汞染毒浓度参考 XU 等^[5]报道的剂量确定, 即甲基汞剂量为 $4 \mu\text{mol}/\text{kg}$, 能够引起相关效应; 而甲基汞剂量为 $12 \mu\text{mol}/\text{kg}$ 是在不引起动物死亡的前提下, 能够引起显著性神经系统损伤的最高剂量。 α -LA 预处理隔日 1 次, 甲基汞染毒每日 1 次, 连续染毒 4 周。

1.3 样品采集及处理

最后一次染毒 24 h 后, 将每组大鼠用水合氯醛腹腔注射麻醉, 心脏放血, 解剖取脑, 在冰浴下迅速分离大脑皮质。用于测定汞含量的大脑皮质, 加入 2.0 mL 的浓硝酸过夜; 用于测定 Glu 及 Gln 含量, PAG、GS、 Na^+ - K^+ -ATPase 及 Ca^{2+} -ATPase 活力的大脑皮质, 加入预冷的生理盐水, 制备 5% 或 10% 组织匀浆, 待测定。

1.4 测定指标及方法

大脑皮质汞含量用 F732 测汞仪的冷原子吸收法测定。Glu、Gln 含量用南京建成生物工程研究所有限公司提供的试剂盒测定。PAG 活力用 CURI 等^[6]的方法测定。GS 活力用 RENIS 等^[7]描述的 γ -谷氨酰转移酶的非生理学催化反应测定。 Na^+ - K^+ -ATPase 和 Ca^{2+} -ATPase 的活力用硫酸亚铁钼蓝比色法测定。蛋白定量用 LOWRY 等^[8]提出的方法。

1.5 统计分析方法

实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 进行表示。采用 SPSS 11.5 软件单因素方差分析 (one-way ANOVA) 进行组间差异的显著性检验, 两组间比较用 Q 检验 (Students-Newman-Keuls, SNK)。

2 结果

2.1 各组大鼠大脑皮质中汞、Glu 及 Gln 含量

表 1 可见, 低、高剂量组及 α -LA 干预组大鼠脑汞含量均高于对照组 ($P < 0.01$); α -LA 干预组与高剂量组比较, 脑汞含量差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组相比, 高剂量组 Glu 含量升高 ($P < 0.01$), Gln 含量降低 ($P < 0.01$); α -LA 干预组与高剂量组比较, Glu 含量降低, Gln 含量升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠大脑皮质中汞、Glu 和 Gln 含量 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	汞 ($\mu\text{g}/\text{g}$ 组织)	Glu ($\mu\text{mol}/\text{g}$ 蛋白)	Gln ($\mu\text{mol}/\text{g}$ 蛋白)
对照组	0.82 ± 0.39	58.97 ± 4.67	0.28 ± 0.03
低剂量组	$4.87 \pm 0.82^{**}$	60.73 ± 5.39	$0.22 \pm 0.02^*$
高剂量组	$17.72 \pm 1.36^{**}$	$71.57 \pm 10.87^{**}$	$0.15 \pm 0.04^{**}$
α -LA 干预组	$16.34 \pm 1.62^{**}$	$63.02 \pm 3.33^\Delta$	$0.20 \pm 0.05^{**\Delta}$

[注]: * 与对照组比较, $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; Δ : 与高剂量组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 各组大鼠大脑皮质中 PAG 和 GS 活力

表 2 可见, 与对照组比较, 低、高剂量组及 α -LA 干预组

PAG 活力均升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), GS 活力降低 ($P<0.01$); 与高剂量组相比, 施加 α -LA 干预后, PAG 活力降低, GS 活力升高, 与高剂量组比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 2 各组大鼠 PAG 和 GS 活力 ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

组别	PAG ($\mu\text{mol}/\text{min} \cdot \text{g}$ 蛋白)	GS (U/g 蛋白)
对照组	18.36 ± 3.19	49.09 ± 5.91
低剂量组	$23.79 \pm 4.87^*$	$40.52 \pm 4.74^{**}$
高剂量组	$31.26 \pm 4.38^{**}$	$23.89 \pm 3.60^{**}$
α -LA 干预组	$26.03 \pm 3.88^{**\Delta}$	$34.05 \pm 4.23^{**\Delta\Delta}$

[注]*: 与对照组比较, $P<0.05$, **: $P<0.01$; Δ : 与高剂量组比较, $P<0.05$, $\Delta\Delta$: $P<0.01$ 。

2.3 各组大鼠大脑皮质中 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶活力

表 3 可见, 与对照组相比, 高剂量组 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 、 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶活力均降低 ($P<0.01$); 与高剂量组比较, 施加 α -LA 干预后, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 、 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶活力均升高, 与高剂量组比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$, $P<0.01$)。说明高剂量甲基汞能够使谷氨酸代谢转运途径中的酶活力降低, 从而产生毒性作用。而施加 α -LA 干预后, 酶活力有一定程度的升高, 可能通过升高酶活力来缓解甲基汞的毒性作用。

表 3 各组大鼠 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶 ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

组别	$\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶 [$\mu\text{mol}/(\text{h} \cdot \text{mg}$ 蛋白)]	$\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶 [$\mu\text{mol}/(\text{h} \cdot \text{mg}$ 蛋白)]
对照组	6.74 ± 1.10	3.37 ± 0.55
低剂量组	6.45 ± 0.91	3.12 ± 0.42
高剂量组	$4.03 \pm 0.57^{**}$	$2.21 \pm 0.62^{**}$
α -LA 干预组	$5.52 \pm 1.16^{\Delta}$	$3.27 \pm 0.60^{\Delta\Delta}$

[注]*: 与对照组比较, $P<0.05$, **: $P<0.01$; Δ : 与高剂量组比较, $P<0.05$, $\Delta\Delta$: $P<0.01$ 。

3 讨论

MeHg 是常见的环境蓄积性污染物, 具有强烈的神经毒性作用^[9]。甲基汞进入人体后, 能够造成不可逆性脑损伤, 在大脑的感觉区和运动区蓄积量较高, 尤其在大脑后叶蓄积量最高^[10]。本实验中, 在染毒 4 周后, 大脑皮质内总汞含量明显升高, 表明甲基汞能够在脑中大量蓄积, 导致神经毒性, 但未见 α -LA 具有驱汞作用。

实验发现, 高剂量甲基汞可能导致谷氨酸代谢转运障碍, α -LA 干预后对此有一定缓解作用。谷氨酸是中枢神经系统具有代表性的兴奋性氨基酸^[11]。在正常情况下, 突触间隙中被摄回的 Glu 在 GS 酶的作用下转变成 Gln; Gln 能再循环至 Glu 能神经元末端, 由 PAG 作用水解成 Glu 和氨, 形成所谓的“Glu-Gln 循环”。因此, GS 是催化 Glu 合成 Gln 的限速酶, PAG 是 Glu 能神经元的特异性标识物^[12]。甲基汞暴露后, 导致 Glu 代谢紊乱, Glu 含量明显增加, Gln 含量明显降低, 大脑皮质 PAG 活力明显升高, GS 活力明显降低, 从而使脑内兴奋性氨基酸和抑制性氨基酸失衡。因此, 甲基汞可影响“Glu-Gln 循环”通路, 干扰谷氨酸代谢, 这可能是甲基汞通过导致谷氨酸代谢障碍引起兴奋性毒性的原因之一。

实验显示, 高剂量甲基汞可降低谷氨酸代谢转运途径中

的酶活力, 从而产生毒性作用, α -LA 干预后, 酶活力有一定程度升高。神经细胞内的 Ca^{2+} 超载是几乎所有细胞损伤和死亡的共同途径^[13]。研究发现, 钙蛋白酶和 $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ 交换是维持钙稳态的重要途径^[14]。而 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ 与 $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ 交换是维持细胞溶质内的低 Ca^{2+} 浓度, 使胞浆内 Ca^{2+} 泵出细胞外或泵入内质网的 2 个关键酶。 $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ 跨膜转运的前提是 Na^+ 胞内外分布不平衡, 而这种分布又依赖于 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 的活化。当甲基汞暴露时, $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ 和 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 的活力均降低, 导致了神经细胞内 Ca^{2+} 超载, 一方面使线粒体损伤导致自由基的增多, 另一方面间接影响到了“Glu-Gln 循环”, 进而造成大鼠脑损伤。

α -LA 是一种抗氧化剂, 与其还原态代谢产物二氢硫辛酸 (DHLA) 联合可清除生物体内多种活性氧, 并可激活生物体内其他抗氧化物质的代谢循环, 共同发挥生物抗氧化作用^[15]。DHLA 可以使细胞对半胱氨酸的吸收速率比胱氨酸的吸收快 10 倍, 有利于 GSH 的生物合成^[16]。并且, α -LA 是 GSH 中巯基 (—SH) 的亲核基团, 能阻止 GSH 在解毒过程中被活性氧 (ROS) 氧化为氧化型谷胱甘肽 (GSSG), 并持续提高 GSH 还原酶的活性^[17-18], 从而使得甲基汞作用后产生的自由基减少。本实验中, 在使用 α -LA 后, 可能是通过使 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶的活力升高, 从而阻断了神经细胞内由 Ca^{2+} 所引发的过氧化反应, 一方面使自由基的生成减少, 另一方面, 减少了突触间隙间的谷氨酸滞留, 间接影响“谷氨酸-谷氨酰胺循环”, 使 Glu 含量降低, Gln 含量升高。PAG 活力降低, GS 活力升高, 从而在一定程度上缓解了甲基汞所导致的转运障碍。此结果说明 α -LA 对甲基汞致大鼠脑转运障碍具有拮抗作用, 但其具体的作用机制还有待进一步深入研究。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1] CLARKSON TW, MAGOS L, MYERS GJ. The toxicology of mercury—current exposures and clinical manifestations[J]. N Engl J Med, 2003, 349(18): 1731-1737.
- [2] LU TH, HSIEH SY, YEN CC, et al. Involvement of oxidative stress-mediated ERK1/2 and p38 activation regulated mitochondria-dependent apoptotic signals in methylmercury-induced neuronal cell injury[J]. Toxicol Lett, 2011, 204(1): 71-80.
- [3] 陈茹, 蔡激扬. 甲基汞对原代大鼠星形胶质细胞的毒性作用[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(5): 437-439.
- [4] PARI L, MURUGAVEL P. Protective effect of alpha-lipoic acid against chloroquine-induced hepatotoxicity in rats[J]. J Appl Toxicol, 2004, 24(1): 21-26.
- [5] XU B, XU ZF, DENG Y, et al. Protective effects of MK-801 on methylmercury-induced neuronal injury in rat cerebral cortex: involvement of oxidative stress and glutamate metabolism dysfunction[J]. Toxicology, 2012, 300(3): 112-120.
- [6] CURI TC, De MELO MP, De AZEVEDO RB, et al. Glutamine utilization by rat neutrophils: presence of phosphate-dependent glutaminase[J]. Am J Physiol, 1997, 273(4 Pt 1): C1124-1129.
- [7] RENIS M, CARDILE V, RUSSO A, et al. Glutamine synthetase

- activity and HSP70 levels in cultured rat astrocytes: effect of 1-octadecyl-2-methyl-rac-glycero-3-phosphocholine [J]. Brain Res, 1998, 783(1): 143-150.
- [8] LOWRY OH, ROSEBROUGH NJ, FARR AL, et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent [J]. J Biol Chem, 1951, 193(1): 265-275.
- [9] 郭杰, 毕晓颖, 雷翠萍, 等. 长期接触低剂量氯化甲基汞对发育阶段大鼠小脑蛋白激酶 C 活性的影响 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2006, 32(3): 440-442.
- [10] BASU N, SCHEUHAMMER AM, ROUVINEN-WATT K, et al. *In vitro* and whole animal evidence that methylmercury disrupts GABAergic systems in discrete brain regions in captive mink [J]. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2010, 151(3): 379-385.
- [11] TSURUGIZAWA T, TORII K. Physiological roles of glutamate signaling in gut and brain function [J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33(11): 1796-1799.
- [12] BURBAEVA GSH, BOKSHA IS, TERESHKINA EB, et al. Glutamate metabolizing enzymes in prefrontal cortex of Alzheimer's disease patients [J]. Neurochem Res, 2005, 30(11): 1443-1451.
- [13] MUNARON L, FIORIO PLA A. Endothelial calcium machinery and angiogenesis: understanding physiology to interfere with pathology [J]. Curr Med Chem, 2009, 16(35): 4691-4703.
- [14] 邓志宽, 董为伟. 钙蛋白酶引起神经元死亡的机制 [J]. 国外医学: 神经病学神经外科学分册, 2002, 29(4): 321-324.
- [15] PACKER L, WITT EH, TRITSCHLER HJ. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant [J]. Free Radic Biol Med, 1995, 19(2): 227-250.
- [16] PACKER L, KRAEMER K, RIMBACH G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications [J]. Nutrition, 2001, 17(10): 888-895.
- [17] SHILA S, SUBATHRA M, DEVI MA, et al. Arsenic intoxication-induced reduction of glutathione level and of the activity of related enzymes in rat brain regions: reversal by DL-alpha-lipoic acid [J]. Arch Toxicol, 2005, 79(3): 140-146.
- [18] SUH JH, WANG H, LIU RM, et al. (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-related loss in GSH redox status in post-mitotic tissues: evidence for increased cysteine requirement for GSH synthesis [J]. Arch Biochem Biophys, 2004, 423(1): 126-135.

(收稿日期: 2013-01-06)

(英文编审: 金克峙; 编辑: 洪琪; 校对: 徐新春)

【EHP 专栏】

自来水中的药物: 中国人类健康风险评估及监测建议框架

Ho Wing Leung, Ling Jin, Si Wei, Mirabelle Mei Po Tsui, Bingsheng Zhou, Liping Jiao,
Pak Chuen Cheung, Yiu Kan Chun, Margaret Burkhardt Murphy, Paul Kwan Sing Lam

摘要: [背景] 在世界范围内, 已知药品会污染自来水, 但是在中国尚无相关的人类健康风险评估。[目的] 监测中国自来水中的 32 种药品, 并评估暴露的终身人类健康风险, 以便为未来的优先级管理和风险管理提供信息。[方法] 作者分析来自 13 个城市的样本 ($n=113$), 并将检测到的浓度与现有或新得出的安全水平进行比较, 以评估除产前期以外不同生命阶段的风险商数 (RQs)。[结果] 在 89% 的样本中检测到 17 种药品, 大多数 (92%) 检出浓度 <50 ng/L。在 $\geq 20\%$ 的样本中检测到咖啡因 (中等~最大浓度, 24.4~564 ng/L)、甲硝唑 (1.8~19.3 ng/L)、水杨酸 (16.6~41.2 ng/L)、氯贝酸 (1.2~3.3 ng/L)、卡马咪唑 (1.3~6.7 ng/L)、二甲硝咪唑 (6.9~14.7 ng/L)。由于自来水中检测到药品水平及阳性频率均高, 长江中下游地区城市和广州被视为受药品污染的重点区域。在检测到的 17 种药品中, 13 种为极低风险水平, 但 4 种药品 (二甲硝咪唑、甲砒霉素、磺胺二甲基嘧啶和克拉霉素) 至少在一个生命阶段的 $RQ \geq 0.01$, 尤其是婴幼儿和儿童阶段, 应被视为管理的高度优先级。本文提出了一个基于指标的监测框架, 为中国的药品来源识别、水处理效果及水安全管理提供信息。[结论] 中国的自来水是人体药品暴露另外的一个路径, 特别是二甲硝咪唑, 尽管基于当前的毒性数据, 它对人体健康是低风险的。药品检测和监测建议框架可用于在中国和其他地方的水源保护和风险管理。

关键词: 中国; 指标; 生命阶段; 药品; 风险管理; 自来水

原文详见 *Environmental Health Perspectives*, 2013, 121(7): 839-846.