

氟、砷染毒对雄性仔鼠海马组织 I 组代谢型谷氨酸受体蛋白表达的影响

缪维芳¹, 刘晓静², 李明艳², 蒋守芳², 曾洋², 薛玲², 高红霞²

摘要: [目的] 探讨氟、砷染毒对大鼠雄性仔鼠海马组织中 I 组代谢型谷氨酸受体 mGluR1 α 和 mGluR5 蛋白表达的影响。[方法] 无特定病原体(SPF)SD 大鼠 80 只, 雌雄按 1:1 交配, 将观察到有阴栓形成的孕鼠随机分为对照组、氟染毒组、砷染毒组及氟砷联合染毒组, 每组 10 只, 从受孕第 0 天开始分别饮用自来水、100 mg/L NaF、75 mg/L NaAsO₂ 及 100 mg/L NaF+75 mg/L NaAsO₂ 的混合水溶液, 连续染毒至子代大鼠断乳(出生后 21 天, PND21), 断乳后仔鼠饮用与母鼠一样的染毒溶液至出生后 42 天(PND42)。采用高效液相色谱法检测仔鼠海马组织中谷氨酸(Glu)与 γ -氨基丁酸(GABA)的含量, Western blot 法检测海马组织中 mGluR1 α 和 mGluR5 蛋白表达水平。[结果] 与对照组相比, 砷染毒组及氟砷联合染毒组 PND21 和 PND42 仔鼠海马组织中 Glu 及 PND42 仔鼠 GABA 含量明显下降($P<0.05$)。与氟染毒组比较, PND42 氟砷联合染毒组仔鼠海马组织中 Glu 含量明显降低($P<0.05$)。砷染毒组及氟砷联合染毒组 PND21 仔鼠, 氟、砷染毒组及氟砷联合染毒组 PND42 仔鼠海马组织 mGluR1 α 蛋白表达低于对照组($P<0.05$); 氟、砷染毒组及氟砷联合染毒组 PND21 仔鼠, 砷染毒组及氟砷联合染毒组 PND42 仔鼠海马组织 mGluR5 蛋白表达低于对照组($P<0.05$); 与氟染毒组相比, 氟砷联合染毒组 PND21 和 PND42 仔鼠 mGluR1 α 蛋白表达均降低($P<0.05$)。[结论] 生命早期氟、砷染毒及氟砷联合染毒均可下调雄性子代大鼠海马组织中 mGluR1 α 和 mGluR5 蛋白表达, 氟砷联合染毒下调的最明显。

关键词: 氟; 砷; 谷氨酸; I 组代谢型谷氨酸受体; 大鼠

Effect of Fluoride and Arsenic Exposure on Protein Expression of Group I Metabotropic Glutamate Receptors in Hippocampus Tissue in Male Offspring Rat MIAO Wei-fang¹, LIU Xiao-jing², LI Ming-yan², JIANG Shou-fang², ZENG Yang², XUE Ling², GAO Hong-xia² (1.Out-patient Department, Tangshan Center for Disease Control and Prevention, Tangshan, Hebei 063000, China; 2.Hebei Province Key Laboratory of Occupational Health and Safety for Coal Industry/School of Public Health, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China). Address correspondence to JIANG Shou-fang, E-mail: jiangshoufang@163.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To measure the protein expressions of group I metabotropic glutamate receptors (mGluRs), including mGluR1 α and mGluR5 in hippocampus after exposure to fluoride, arsenic, and combination in male offspring rats. [Methods] Specific pathogen free SD rats ($n=80$) were mated with a 1:1 male-to-female ratio. The pregnant rats were randomly assigned to four groups: control, arsenic, fluoride, and combination groups, with 10 rats each. The control rats drank tap water. Rats in the three exposure groups drank water with sodium fluoride (100 mg/L), sodium arsenite (75 mg/L), and sodium fluoride (100 mg/L) plus sodium arsenite (75 mg/L) combination from day 0 of pregnancy to postnatal day 21 (PND21) of pups. The weaned pups drank the same water as mother rats till postnatal day 42 (PND42). The contents of glutamate (Glu) and gamma aminobutyric acid (GABA) in hippocampus of pups were detected by high performance liquid chromatography. The protein expressions of mGluR1 α and mGluR5 were detected by Western blot. [Results] Compared with the control group, the levels of Glu in hippocampus in the PND21 and PND42 pups and the level of GABA in the PND42 pups of the arsenic group and the combination group were decreased ($P<0.05$). Compared with the fluoride group, the level of Glu in hippocampus in the PND42 pups was decreased ($P<0.05$). The protein expression of mGluR1 α decreased in hippocampus in the PND21 pups in the arsenic group and the combination group as well as in the PND42

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2016.15582

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(编号: 81102083)

[作者简介] 缪维芳(1979—), 女, 本科, 主管护师; 研究方向: 疾病预防控制; E-mail: djc2097777@163.com

[通信作者] 蒋守芳, E-mail: jiangshoufang@163.com

[作者单位] 1.唐山市疾病预防控制中心门诊部, 河北 唐山 063000; 2.华北理工大学公共卫生学院, 河北省煤矿卫生与安全实验室, 河北 唐山 063000

pups in the fluoride, arsenic and combination groups ($P<0.05$). The protein expression of mGluR5 decreased in hippocampus in the PND21 pups in the fluoride, arsenic, and combination groups and in the PND42 pups in the arsenic and combination groups ($P<0.05$). The protein expression of mGluR1 α in the PND21 and PND42 pups in the combination group was lower than that in the fluoride group ($P<0.05$). [Conclusion] Fluoride and arsenic exposure, either single or combined, may down-regulate the protein expression of mGluR1 α and mGluR5 in hippocampus of male offspring rat, especially combined exposure.

Key Words: fluoride; arsenic; glutamate; group I metabotropic glutamate receptor; rat

谷氨酸 (glutamate, Glu) 是中枢神经系统含量最丰富的一种氨基酸类神经递质, 是神经兴奋性传递的最重要递质之一。脑组织中的 Glu 经谷氨酸脱羧酶催化生成具有抑制作用的 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)。Glu 和 GABA 的代谢性调节参与神经系统的发育、兴奋性的突触传递及神经元可塑性, 与学习记忆密切相关^[1-3]。当突触前膜兴奋时, 释放 Glu 到突触间隙, 其中一部分 Glu 作用于突触后膜上的离子型谷氨酸受体, 另一部分作用于代谢型谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptors, mGluRs)。mGluRs 为 G 蛋白偶联受体, 分为 3 组、8 个亚型, I 组包括 mGluR1 和 mGluR5。I 组 mGluRs 广泛分布于中枢神经系统内突触前和突触后部位, 以突触后为主, 在海马组织尤其丰富^[4]。研究表明 mGluRs 参与学习记忆过程^[4-6]。氟、砷均可透过血脑屏障蓄积在脑组织中, 而处于生长发育早期的神经系统对氟、砷的毒作用更为敏感。研究发现, 生命早期氟、砷单独及联合暴露影响仔鼠的神经行为反射功能^[7], 降低空间学习记忆能力^[8], 但其机制尚未阐明。目前氟、砷对海马组织 I 组 mGluRs 蛋白表达的影响鲜有文献报道。本实验拟探讨生命早期氟和砷染毒对大鼠仔鼠海马组织中 Glu、GABA、I 组 mGluRs 蛋白表达的影响, 为阐明氟、砷损害学习记忆的分子机制提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

亚砷酸钠 (NaAsO_2 , 优级纯, 上海市化学试剂厂, 中国), 氟化钠 (NaF , 优级纯, 北京市化工厂, 中国)。用自来水配制质量浓度为 75 mg/L 的 NaAsO_2 、100 mg/L 的 NaF 水溶液, NaAsO_2 溶液每天新鲜配制, 自来水砷本底浓度 <0.02 mg/L。谷氨酸标准品 (Sigma, 美国), 邻苯二甲醛 (OPA) (纯度均 $\geq 99\%$) (Sigma, 美国), 甲醇 (一级色谱纯, Fisher, 美国)。BCA 蛋白定量试剂盒 (北京索莱宝生物技术公司, 中国), 兔抗 mGluR1 α 单克隆抗体 (Sigma, 美国), 兔抗 mGluR5

多克隆抗体 (Anbo, 美国), 兔抗 β -actin 多克隆抗体 (Santa cruz, 美国), 抗辣根酶标记山羊抗兔 IgG (北京中杉金桥生物技术有限公司, 中国), ECL-plus 发光试剂 (PerkinElmer, 美国)。1200 型高效液相色谱仪 [配色谱柱为 Agilent Zorbax C₁₈ 柱 (4.6 mm $\times$ 150 mm, 5 μm), Agilent, 美国], 超纯水机 (Pall, 美国), 高速低温离心机 (Eppendorf, 德国), VersaMax 型连续光谱酶标仪 (Molecular Devices, 美国), Bio-rad 电泳槽、半干式转膜仪 (Bio-rad, 美国), FluorChem HD2 型凝胶成像系统 (Alpha, 美国)。

1.2 动物分组与染毒

SD 大鼠 80 只, 雌雄各半, 体重 200 g 左右, 于标准无特定病原体 (SPF) 级实验动物中心饲养, 动物房相对温度 (25 ± 2) $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 (50 ± 2) %, 昼夜交替各 12 h, 适应性饲养 1 周。按雌: 雄比例为 1: 1 进行交配, 每天观察雌鼠阴栓是否形成, 查到阴栓之日视为孕第 0 天。将孕鼠单笼饲养, 随机分为对照组 (自由饮水方式暴露于自来水)、氟染毒组 (100 mg/L NaF)、砷染毒组 (75 mg/L NaAsO_2)、氟砷联合染毒组 (100 mg/L NaF 和 75 mg/L NaAsO_2 的混合水溶液), 每组 10 只。从受孕第 0 天开始连续染毒至子代大鼠出生后 21 天 (PND21) 断乳。断乳后仔鼠与母鼠分笼饲养, 继续饮用与母鼠同样的溶液至仔鼠出生后 42 天 (PND42)。自孕鼠妊娠第 0 天到仔鼠 PND21, 属于“妊娠期+哺乳期”染毒 (“孕哺期”染毒); 断乳后仔鼠开始自由摄食、饮水, 为仔鼠自身暴露时期; 到 PND42 时仔鼠中枢神经系统发育基本完全。

1.3 检测指标与方法

每组正常妊娠分娩的孕鼠约有 70%。于 PND21 和 PND42, 每组分别从不同窝别中随机选取 2~3 只雄性仔鼠, 每组共 16 只 (其中 8 只用于海马组织中 Glu 和 GABA 测定, 8 只用于 mGluR1 α 和 mGluR5 蛋白检测)。经 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉后断头, 取仔鼠脑组织, 于冰上分离其海马组织并将组织在预冷的生理盐水中漂洗, 用滤纸吸干水分, 于 -80°C 保存, 待用。

1.3.1 海马组织中 Glu 和 GABA 的测定 称取适量仔鼠海马组织,加 1 mL 高氯酸,超声匀浆 10 s,4℃低温离心,10 000 r/min(半径 5 cm),20 min,吸取 700 μL 上清加 700 μL 碳酸氢钾溶液中和,取 40 μL 混合样品加 160 μL 甲醇,共 200 μL 备用。参照文献[9]的方法,采用高效液相色谱法检测 Glu 和 GABA。该方法对 Glu 和 GABA 的检出限分别为 $5.27 \times 10^{-4} \mu\text{g/mL}$ 和 $7.35 \times 10^{-4} \mu\text{g/mL}$,相对标准偏差(RSD)分别为 3.99% 和 6.12%,回收率分别为 89%~96% 和 85%~91%。

1.3.2 海马组织中 mGluR1α、mGluR5 蛋白表达水平的测定 采用 Western blot 法检测蛋白表达水平。取海马组织,按组织质量 1:5 加入裂解液,组织匀浆,冰上裂解 1 h,4℃离心,12 000 r/min(半径 5 cm),25 min,取上清。BCA 法测定蛋白含量。经 12% 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,利用半干式转膜仪将凝胶上的蛋白转到聚偏二氟乙烯膜(PVDF)上,5% 脱脂奶粉室温下封闭 1.5 h,加入 mGluR1α(1:1 000)、mGluR5(1:1 000)和 β-actin 抗体(1:2 500),4℃孵育过夜,TBST 漂洗后再与辣根过氧化物酶标记的抗兔 IgG 室温孵育 1.5 h。ECL 显色,凝胶成像系统采集图像并进行分析,蛋白表达量用目的蛋白的灰度值与相应内参蛋白 β-actin 灰度值的相对比值表示。

1.4 统计学分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,组间比较采用单因素方差分析,进一步进行组间两两比较时,若方差齐,采用 Dunnett-*t* 检验(LSD-*t* 检验);若方差不齐,采用 Games-Howell 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 仔鼠海马组织中 Glu 和 GABA 的变化

表 1 显示,与对照组相比,砷染毒组及氟砷联合染毒组 PND21 和 PND42 仔鼠海马组织中 Glu 水平明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与氟染毒组比较,仅 PND42 时氟砷联合染毒组仔鼠海马组织中 Glu 含量降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,砷染毒组及氟砷联合染毒组 PND42 仔鼠海马组织中 GABA 含量明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

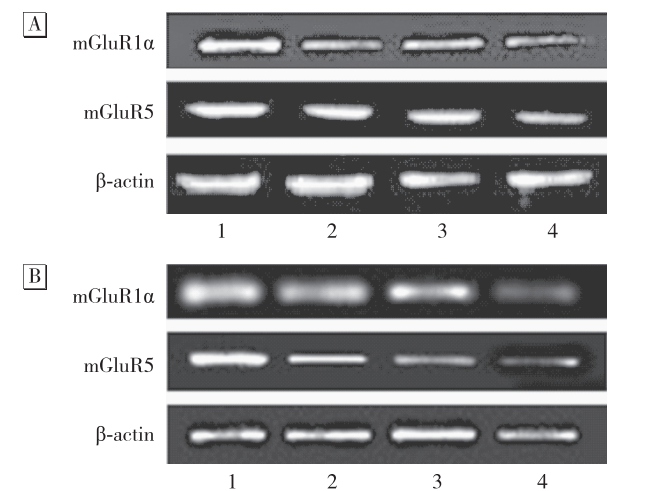
2.2 仔鼠海马组织中 mGluR1α、mGluR5 蛋白表达的变化

图 1 及表 2 显示,砷染毒组及氟砷联合染毒组 PND21 仔鼠,氟、砷染毒组及氟砷联合染毒组 PND42

仔鼠 mGluR1α 蛋白表达低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);氟、砷染毒组及氟砷联合染毒组 PND21 仔鼠,砷染毒组及氟砷联合染毒组 PND42 仔鼠 mGluR5 蛋白表达低于对照组($P<0.05$);与氟染毒组相比,氟砷联合染毒组 PND21 和 PND42 仔鼠 mGluR1α 蛋白表达均降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 仔鼠海马组织中 Glu 和 GABA 的变化 (μmol/g 蛋白, n=8, $\bar{x} \pm s$)				
组别	第 21 天		第 42 天	
	Glu	GABA	Glu	GABA
对照组	352.87 ± 48.01	239.50 ± 66.21	438.82 ± 100.39	381.01 ± 68.51
氟染毒组	322.99 ± 56.53	235.55 ± 52.21	379.25 ± 50.24	319.45 ± 53.79
砷染毒组	284.28 ± 42.28 ^a	246.51 ± 57.27	328.18 ± 55.56 ^a	260.23 ± 35.31 ^a
氟砷联合染毒组	267.60 ± 50.84 ^a	266.72 ± 57.71	287.79 ± 66.15 ^{ab}	303.98 ± 70.00 ^a
<i>F</i>	5.702	0.336	5.103	4.364
<i>P</i>	0.007	0.799	0.009	0.016

[注]a: 与对照组相比, $P<0.05$; b: 与氟染毒组相比, $P<0.05$ 。



[注]1. 对照组, 2. 氟染毒组, 3. 砷染毒组, 4. 氟砷联合染毒组。A: 仔鼠出生第 21 天; B: 仔鼠出生第 42 天。

图 1 出生第 21 天及 42 天仔鼠海马组织 mGluR1α 和 mGluR5 蛋白表达电泳图

表 2 仔鼠海马组织中 mGluR1α 和 mGluR5 蛋白表达水平 (n=8, $\bar{x} \pm s$)				
组别	第 21 天		第 42 天	
	mGluR1α	mGluR5	mGluR1α	mGluR5
对照组	1.75 ± 0.51	2.52 ± 0.15	2.63 ± 0.81	1.46 ± 0.54
氟染毒组	1.39 ± 0.43	1.55 ± 0.50 ^a	1.88 ± 0.64 ^a	1.15 ± 0.47
砷染毒组	1.24 ± 0.24 ^a	1.54 ± 0.55 ^a	1.69 ± 0.57 ^a	0.83 ± 0.37 ^a
氟砷联合染毒组	0.95 ± 0.13 ^{ab}	1.44 ± 0.40 ^a	0.98 ± 0.34 ^{ab}	0.78 ± 0.22 ^a
<i>F</i>	4.959	5.263	7.264	3.726
<i>P</i>	0.010	0.005	0.002	0.024

[注]a: 与对照组相比, $P<0.05$; b: 与氟染毒组相比, $P<0.05$ 。

3 讨论

突触前膜释放的Glu与N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体及G蛋白介导的mGluRs选择性结合,引起Ca²⁺通道开放,使突触后膜Ca²⁺内流增加,诱导突触传递的长时程增强(LTP)的产生和维持,而LTP已被公认为构成学习与记忆基础的主要分子机制之一。在一定浓度范围内,Glu释放量与学习记忆呈正相关^[10]。脑内GABA由Glu脱羧基而生成,使Glu由兴奋性神经递质转变为抑制性神经递质,具有神经保护作用^[11],通过与神经元细胞膜上特定的跨膜受体结合,作用于脑内抑制性神经突触,使离子通道开放,调节突触可塑性,而突触可塑性是学习和记忆的神经基础。本研究结果显示,砷染毒和氟砷联合染毒可降低PND21和PND42仔鼠海马组织Glu含量及PND42仔鼠海马组织GABA含量,且PND42氟砷联合染毒组仔鼠海马组织中Glu含量明显低于氟染毒组;未发现单独氟染毒对仔鼠海马组织Glu和GABA含量有影响,可能与染毒剂量和时间有关。上述结果表明砷和氟砷联合暴露可干扰脑内Glu和GABA的正常代谢,影响仔鼠的学习记忆能力。课题组以往研究显示,砷、氟砷联合暴露可影响PND21和PND42仔鼠的学习获取能力,联合染毒对仔鼠学习获取能力的损伤作用强于氟、砷单独暴露^[8]。文献报道,砷可通过干扰谷氨酸脱羧酶和γ-氨基丁酸转移酶的活力而影响脑组织内Glu和GABA的水平,与仔鼠的学习记忆能力降低有关^[12],本研究结果与其相一致。

I组mGluRs主要位于突触前,与Glu或其它激动剂结合后,具有调节神经细胞的兴奋性和突触传递功能,与学习记忆关系密切^[13-14]。I组mGluRs基因突变的小鼠,其脑内完全缺乏I组mGluRs蛋白,在Morris水迷宫行为测试中表现空间学习记忆能力受损^[15]。本研究结果显示氟、砷单独及联合染毒可降低仔鼠海马组织mGluR1α和mGluR5蛋白表达,联合染毒降低最明显,联合染毒降低仔鼠mGluR1α蛋白表达的能力强于氟单独染毒。表明氟、砷可能通过下调I组mGluRs蛋白水平参与氟砷损害仔鼠学习记忆的分子机制。与课题组以往研究结果基本一致^[16]。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] Sidorov MS, Kaplan ES, Osterweil EK, et al. Metabotropic glutamate receptor signaling is required for NMDA receptor-dependent ocular dominance plasticity and LTD in visual cortex[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(41): 12852-12857.
- [2] Cui Y, Costa RM, Murphy GG, et al. Neurofibromin regulation of ERK signaling modulates GABA release and learning[J]. *Cell*, 2008, 135(3): 549-560.
- [3] Izumi Y, Zorumski CF. GABA and endocannabinoids mediate depotentiation of schaffer collateral synapses induced by stimulation of temporoammonic inputs[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0149034[2016-02-10]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0149034>.
- [4] Niswender CM, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2010, 50: 295-322.
- [5] Gladding CM, Fitzjohn SM, Molnár E. Metabotropic glutamate receptor-mediated long-term depression: molecular mechanisms[J]. *Pharmacol Rev*, 2009, 61(4): 395-412.
- [6] Anwyl R. Metabotropic glutamate receptor-dependent long-term potentiation[J]. *Neuropharmacology*, 2009, 56(4): 735-740.
- [7] 李明艳, 佟俊旺, 曾洋, 等. 妊娠期和哺乳期氟、砷暴露对仔鼠生长发育和神经行为的影响[J]. *环境与职业医学*, 2014, 31(1): 44-47.
- [8] 李明艳, 曹福源, 曾洋, 等. 生命早期氟和砷暴露对大鼠空间学习记忆能力的影响[J]. *环境与健康杂志*, 2013, 30(10): 853-856.
- [9] 桂莉, 田洪, 郑健, 等. 高效液相色谱荧光法同时测定小鼠脑组织中4种氨基酸类神经递质[J]. *第三军医大学学报*, 2009, 31(8): 675-678.
- [10] 董晓华, 张丹参, 孟宪勇. Glu/GABA水平相关性对学习记忆的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2006, 26(2): 283-285.
- [11] Möhler H. GABAA receptors in central nervous system disease: anxiety, epilepsy, and insomnia[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2006, 26(5/6): 731-740.
- [12] Xi S, Guo L, Qi R, et al. Prenatal and early life arsenic exposure induced oxidative damage and altered activities and mRNA expressions of neurotransmitter metabolic enzymes in offspring rat brain[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2010, 24(6): 368-378.
- [13] Cosgrove KE, Galván EJ, Barrionuevo G, et al. mGluRs modulate strength and timing of excitatory transmission in hippocampal area CA3[J]. *Mol Neurobiol*, 2011, 44(1): 93-101.

(下转第722页)

- [25] Peng D, Jiaying W, Chunhui H, et al. Study on the cytogenetic changes induced by benzene and hydroquinone in human lymphocytes[J]. Hum Exp Toxicol, 2012, 31(4): 322-335.
- [26] Gaskell M, McLuckie KI, Farmer PB. Genotoxicity of the benzene metabolites para-benzoquinone and hydroquinone[J]. Chem Biol Interact, 2005, 153-154: 267-270.
- [27] Yu CH, Suriguga, Li Y, et al. The role of ROS in hydroquinone-induced inhibition of K562 cell erythroid differentiation[J]. Biomed Environ Sci, 2014, 27(3): 212-214.
- [28] Wu Q, Ni X. ROS-mediated DNA methylation pattern alterations in carcinogenesis[J]. Curr Drug Targets, 2015, 16(1): 13-19.
- [29] Caiafa P, Guastafierro T, Zampieri M. Epigenetics: poly(ADP-ribosyl)ation of PARP-1 regulates genomic methylation patterns[J]. FASEB J, 2009, 23(3): 672-678.
- [30] Reale A, Matteis GD, Galleazzi G, et al. Modulation of DNMT1 activity by ADP-ribose polymers[J]. Oncogene, 2005, 24(1): 13-19.
- [31] Ziegler M, Oei SL. A cellular survival switch: poly(ADP-ribosyl)ation stimulates DNA repair and silences transcription[J]. Bioessays, 2001, 23(6): 543-548.
- [32] 高羽亭. 利用RNA干扰技术研究PARP-1在低剂量氢醌对骨髓间充质干细胞毒性中的作用[D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [33] Li Z, Gu TP, Weber AR, et al. Gadd45a promotes DNA demethylation through TDG[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(8): 3986-3997.
- [34] 刘林华, 凌晓璇, 梁海荣, 等. CpG岛甲基化结合蛋白在氢醌致骨髓增殖性白血病病毒原癌基因转录激活中的作用[J]. 环境与健康杂志, 2012, 29(9): 786-788.
- [35] Li BZ, Huang Z, Cui QY, et al. Histone tails regulate DNA methylation by allosterically activating de novo methyltransferase[J]. Cell Res, 2011, 21(8): 1172-1181.
- [36] Bai W, Chen Y, Yang J, et al. Aberrant miRNA profiles associated with chronic benzene poisoning[J]. Exp Mol Pathol, 2014, 96(3): 426-430.
- [37] Qadir XV, Han C, Lu D, et al. miR-185 inhibits hepatocellular carcinoma growth by targeting the DNMT1/PTEN/Akt pathway[J]. Am J Pathol, 2014, 184(8): 2355-2364.
- [38] 易宗春, 李杨, 余春红. 氢醌处理K562细胞红系分化相关miRNA的表达变化[C]//中国毒理学会第六届全国毒理学大会论文摘要. 广州: 《中国药理学与毒理学杂志》编委会, 2013: 388.
- [39] Leng S, Stidley CA, Willink R, et al. Double-strand break damage and associated DNA repair genes predispose smokers to gene methylation[J]. Cancer Res, 2008, 68(8): 3049-3056.

(收稿日期: 2015-11-10)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 汪源; 校对: 葛宏妍)

(上接第706页)

- [14] Neyman S, Manahan-Vaughan D. Metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) and 5 (mGluR5) regulate late phases of LTP and LTD in the hippocampal CA1 region *in vitro* [J]. The Eur J Neurosci, 2008, 27(6): 1345-1352.
- [15] Riedel G. Function of metabotropic glutamate receptors in learning and memory[J]. Trends Neurosci, 1996, 19(6): 219-224.
- [16] Jiang SF, Su J, Yao SQ, et al. Fluoride and arsenic exposure impairs learning and memory and decreases mGluR5 expression in the hippocampus and cortex in rats[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e96041. [2014-04-23] doi: 10.1371/journal.pone.0096041.

(收稿日期: 2015-10-06)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 洪琪; 校对: 汪源)