

正己烷外周神经系统损伤早期效应标志物研究

赵乾魁^{1,2}, 顾锡安², 周志俊², 周元陵¹

摘要: [目的] 探讨血清中髓鞘碱性蛋白(MBP)、神经元特异性烯化酶(NSE)、神经生长因子(NGF)、神经丝蛋白(NF)作为正己烷外周神经系统损伤的早期效应标志物的意义。[方法] 选取 56 只清洁级 SD 大鼠分为 0、104、417、1667 mg/(kg·d) 剂量组, 经口亚慢性给予正己烷, 染毒 18 周, 通过特异性症状和病理检查验证外周神经损伤情况, 同时检测大鼠血清中 MBP、NSE、NGF、NF 的水平。[结果] 正己烷染毒大鼠出现了典型的多发性外周神经病的症状, 病理检查证实神经损害。血清中 NSE 在染毒 1 周含量即开始明显上升, $P < 0.05$, 最大上升幅度为 122.94%; 血清中 NF 在染毒 2 周开始含量明显上升, $P < 0.05$, 最大上升幅度为 193.35%; 大鼠血清中 MBP 水平、血清 NGF 水平仅在个别时间点有改变。步态评分与血清 NSE、NF、NGF、MBP 的 Pearson 相关系数分别为 0.608 ($P < 0.05$)、0.595 ($P < 0.05$)、-0.284 ($P > 0.05$)、0.179 ($P > 0.05$); 以 NSE 和 NF 计算出来的正己烷毒效应基准剂量(bench mark dose, BMD)、基准剂量可信区间下限(bench mark dose lower confidence limit, BMDL)分别约为 150、105 mg/(kg·d)。[结论] 正己烷致大鼠神经系统损伤的敏感性指标以血清 NSE、NF 灵敏度最高, 浓度上升早于动物步态症状的出现, 改变幅度大, 可作为较好的正己烷毒效应标志物; 血清 NGF、血清 MBP 作为正己烷毒效应标志物的意义仍需进一步探讨。

关键词: 正己烷; 效应标志物; 外周神经系统损伤

Study on Early Effect Biomarkers of Peripheral Nervous System Damage Induced by *n*-Hexane ZHAO Qian-kui^{1,2}, GU Xi-an², ZHOU Zhi-jun¹, ZHOU Yuan-ling¹ (1. Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200540, China; 2. School of Public Health/National Key Lab for Public Health Safety of Ministry of Health, Fudan University, Shanghai 200032, China). Address correspondence to ZHOU Yuan-ling, E-mail: zhoul2000@yahoo.com.cn

Abstract: [Objective] To determine the valuable significance of myelin basic protein (MBP), neuron-specific enolase (NSE), nerve growth factor (NGF), and neurofilament (NF) in serum as early effect biomarkers of peripheral nervous system damage induced by *n*-hexane. [Methods] *n*-Hexane was administered by gavage to rats sub-chronically. Peripheral nerve damage was verified by specific symptoms and pathological examination. Simultaneously MBP, NSE, NGF, and NF levels in serum of rats were detected. [Results] Typical symptoms of multiple peripheral neuropathy appeared in rats exposed to *n*-hexane, nerve damage was confirmed by pathological examination. Serum NSE and NF levels significantly increased starting from 1st or 2nd week after intoxicated in different dose groups, respectively ($P < 0.05$), the maximum raise were 122.94% and 193.35% respectively. Serum NGF and MBP levels changed only in very few time points. Pearson correlation coefficient between gait score and serum NSE, NF, NGF, MBP were 0.608 ($P < 0.05$), 0.595 ($P < 0.05$), -0.284 ($P > 0.05$), and 0.179 ($P > 0.05$) respectively. Bench mark dose (BMD) and bench mark dose lower confidence limit (BMDL) calculated according to NSE and NF were about 150 mg/(kg·d) and 105 mg/(kg·d). [Conclusion] Serum NSE, NF were the most sensitive indicators of peripheral nervous system damage, whose increase preceded the symptom manifested in the animals intoxicated and changed substantially, so they could be used as good biomarkers of toxic effect induced by *n*-hexane. NGF had poor sensitivity in this study. Significance of MBP remained to be verified if used as a biomarker of toxic effect induced by *n*-hexane.

Key Words: *n*-hexane; effect biomarker; peripheral nervous system injury

[基金项目] 国家“十一五科技支撑计划任务”(编号: 2006BAI06B01); 上海市公共卫生重点学科建设计划(编号 08GWZX0303, 08GWD20)

[作者简介] 赵乾魁(1985—), 男, 硕士生; 研究方向: 职业流行病学; E-mail: 082111322@fudan.edu.cn

[通信作者] 周元陵主任医师, E-mail: zhoul2000@yahoo.com.cn

[作者单位] 1. 复旦大学附属金山医院, 上海 200540; 2. 复旦大学公共卫生学院, 教育部公共卫生安全重点实验室, 上海 200032

正己烷是工业中广泛应用的一种有机溶剂, 具有高脂溶性、高挥发性、低毒性、高危害性等特点。正己烷的职业性中毒多见于呼吸系统长期低浓度吸入导致的多发性周围神经病。我国正己烷职业中毒的报道近十年来逐渐增多^[1-2], 将防控正己烷职业损伤工作提到了较为重要的地位。目前正己烷中毒诊断, 主要靠临床症状、神经-肌电图检查、职业接触史三者结合进行, 但其周围神经早期损害的效应生物标志物(effect biomarker)目前仍未建立, 这给正己烷的中毒防治带来困难。

关于正己烷外周替代标志物的研究目前越来越多,主要集中在髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、神经元特异性烯化酶(neuron-specific enolase, NSE)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、神经丝蛋白(neurofilament, NF)等物质^[3-5]。本研究拟通过经口亚慢性给予大鼠正己烷致外周神经损伤,检测大鼠血清中上述几种蛋白水平变化,并通过各指标计算出正己烷灌胃染毒的基准剂量,探讨其作为正己烷毒作用早期效应生物标志物的意义。

1 材料与方法

1.1 材料仪器

正己烷、40% 甲醛溶液、无水磷酸二氢钾、磷酸氢二钠(均为分析纯,国药集团化学试剂有限公司),砂罗铬花青 R(solochrome cyanine R)、10% 硫酸铁铵、浓硫酸、伊红染液(上海市疾病预防控制中心毒理科提供);髓鞘碱性蛋白、神经元特异性烯化酶、神经生长因子、神经丝蛋白酶联免疫试剂盒(加拿大 Groundwork Biotechnology Diagnosticate 公司);电子天平(Mettler Toledo 仪器上海有限公司);离心机(PK110 型, ALC international SRL);酶标仪(ELX800 型, Bio-Tek Instruments, Inc.)。

1.2 实验动物

清洁级健康雄性成年 Sprague-Dawley 大鼠 56 只,体重约 200 g,动物合格证编号 2009001900254,购自复旦大学实验动物科学部。

1.3 分组与染毒

将 56 只 SD 大鼠随机分为 4 组,对照组 8 只,低、中、高剂量组各 16 只。以正己烷灌胃,剂量分别为 0、104、417、1667 mg/(kg·d),每天上午 1 次,每周 5 d,以动物出现明显后肢运动障碍(瘫痪)为染毒终点,共染毒 18 周。

1.4 一般情况与神经行为观察

每周测定体重,观察中毒症状,在染毒第 0、1、2、4、6、9、12、18 周末时评价动物步态。参考 LOPACHIN 等^[6]的研究将大鼠置于开放场地,根据其行走步态进行评分分级:正常、未受影响为 1 分;轻度步态异常(脚尖着地、后肢内收)为 2 分;中度步态异常(明显的以跗关节下降、拖尾为特征的运动异常)为 3 分;严重步态异常(后肢拖拉、无法站立)为 4 分。

1.5 周围神经组织学检查

于染毒第 18 周末处死动物,迅速取其坐骨神经(同侧),中性福尔马林固定,用砂罗铬花青染色法做光镜检查(由上海市疾病预防控制中心毒理科完成)。

1.6 血清 MBP、NGF、NSE、NF 水平的测定

每组随机选取 8 只大鼠,于染毒第 0、1、2、4、6、9、12、18 周末时采用断尾法采血 1.2 mL,室温静置 2~3 h 后,3000 r/min 离心 15 min(离心半径 6 cm),分离上层血清,−80℃ 保存待测。MBP、NGF、NSE、NF 的测定均采用双抗体夹心酶联免疫法,按照试剂盒说明书进行。过程为:①在抗体预包被的孔中加标准液或待测样品;②孵育;③洗板;④加酶标记的抗体;⑤孵育;⑥加终止液;⑦酶标仪 450 nm 波长读板;⑧绘制标准曲线并计算样品浓度。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 16.0 输入数据并统计分析,各组间的结果差异用连续资料的方差分析进行比较,相关分析使用 Pearson 相关分析。使用美国环保局(EPA)提供的基准剂量(bench mark dose, BMD)软件包对正己烷神经毒效应的 BMD 进行评估。选取 10% 作为基准反应值(bench mark response, BMR),95% 可信区间,选择拟合度最佳的模型来计算 BMD 和基准剂量可信区间下限(bench mark dose lower confidence limit, BMDL)。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般表现及体重变化

高剂量染毒组大鼠自第 2 周起开始可观察到外观明显改变:生长缓慢、活动减少、毛色沉暗、尾部油腻感,并随染毒进行性加重。第 9 周开始动物出现弓背、四肢张力明显降低、肌肉松弛、后肢拖曳成外八字等症状。第 12 周开始动物陆续出现后肢瘫痪、后脚掌上翻、极度消瘦、腹部凹陷。对照组大鼠则发育正常、行动迅速、毛色有光泽,实验过程中无步态异常(图 1)。动物体重变化如图 2 所示,从第 3 周开始时,染毒组大鼠与对照组相比差异有统计学意义,高剂量组体重明显低于对照组($P<0.05$);从第 10 周开始,高剂量组体重出现负增长(表 1)。

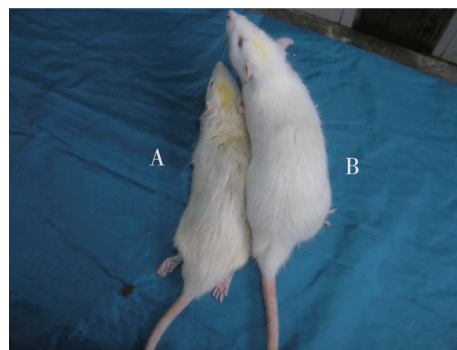


图 1 染毒 18 周时大鼠表现(A:高剂量组;B:对照组)

Figure 1 Rats after 18 weeks exposure (A shows high dose group, B shows control group)

表 1 正己烷对大鼠体重的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Influence of *n*-hexane on rats' body weight

染毒时间(周)	对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
Exposure time	Control group	Low dose group	Medium dose group	High dose group
(Weeks)	(n=8)	(n=16)	(n=16)	(n=16)
0	238.3 ± 18.2	241.4 ± 24.8	233.6 ± 27.6	237.6 ± 28.1
3	375.9 ± 20.4	337.4 ± 29.9	372.3 ± 32.9	337.7 ± 29.3*
6	428.6 ± 32.2	411.3 ± 38.7	422.4 ± 43.1	385.2 ± 44.4*
12	535.1 ± 65.9	481.7 ± 49.7	466.8 ± 65.0*	402.6 ± 74.8*
18	580.7 ± 70.0	524.8 ± 68.5	519.7 ± 74.0*	355.8 ± 36.3*

[注]*:与对照组比较(Compared with the control group), $P<0.05$ 。

2.2 步态影响

实验第 1 周,各组大鼠步态无明显改变;自第 4 周起,高剂量组与对照组相比差异有统计学意义($P<0.01$);第 12 周起部分动物出现后肢完全瘫痪;第 18 周时中、高剂量组相比对

照组差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 81.2% 的动物评分为 4 分 (图 3)。

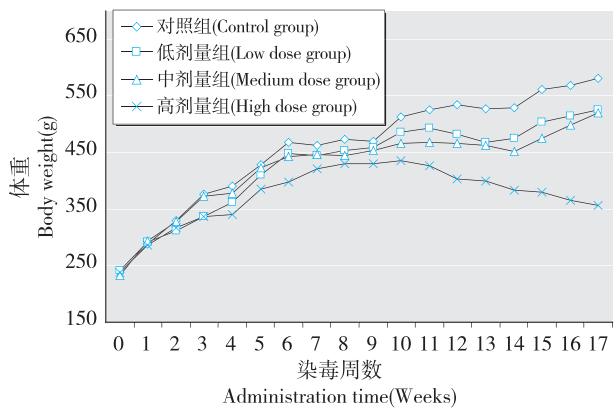


图 2 正己烷染毒大鼠的体重变化

Figure 2 Changes in body weight of rats exposed to *n*-hexane

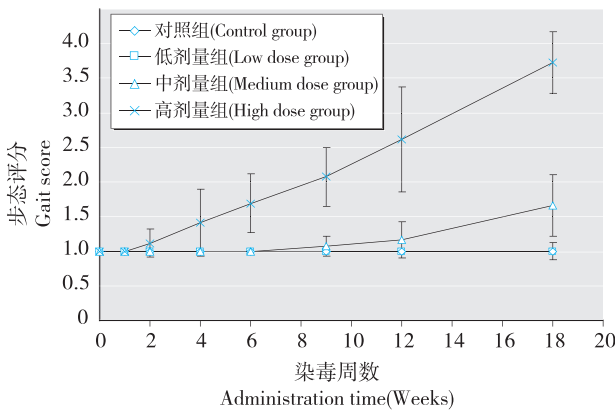
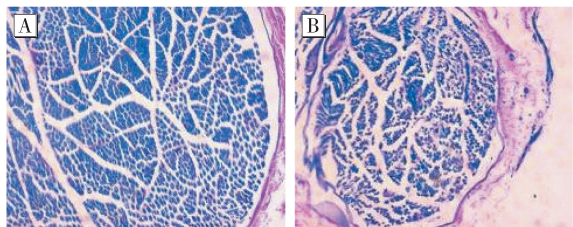


图 3 正己烷染毒对大鼠步态的影响

Figure 3 Gait score changes in rats exposed to *n*-hexane

2.3 周围神经组织学改变

采用砂罗铬花青染色法, 髓鞘被染成蓝色。高剂量组大鼠的坐骨神经切片在光镜下表现为轴索稀疏、髓鞘脱失、变薄、泡沫细胞增生, 见图 4、5。

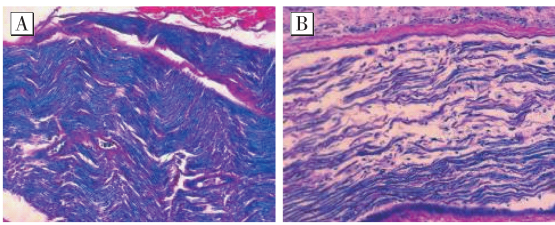


[注] 砂罗铬花青染色 ($\times 200$)。A 为对照组, 轴索染色饱满均匀; B 为高剂量组, 可见轴索稀疏排列不均。

[Note] Dyeing with solochrome cyanin, $\times 200$. A shows control, axons are stained in full uniform; B shows high dose group, axonal arrangement is uneven and scattered.

图 4 大鼠坐骨神经横切面光镜图

Figure 4 Cross-section of rats' sciatic nerve under light microscope



[注] 砂罗铬花青染色 ($\times 200$)。A 为对照组; B 为高剂量组, 可见明显的轴索稀疏与髓鞘脱失, 另有少量泡沫细胞增生。

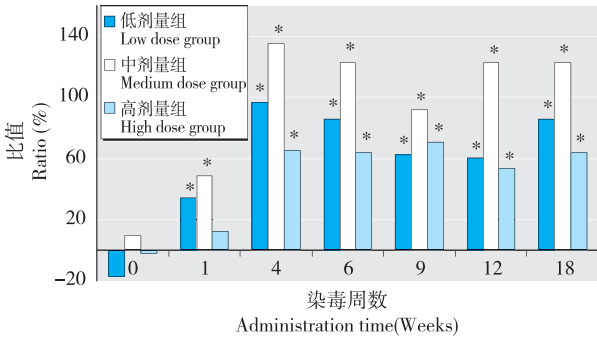
[Note] Dyeing with solochrome cyanin, $\times 200$. A shows control; B shows high dose group, thin axons and demyelination are shown, there is also small amount of foam cell proliferation.

图 5 大鼠坐骨神经纵切面光镜图

Figure 5 Longitudinal section of rats' sciatic nerve under light microscope

2.4 血清 NSE、MBP、NGF、NF 含量测定结果

2.4.1 NSE 随染毒时间的变化情况 从染毒第 1 周末起, 各剂量组即显示出血清 NSE 上升的趋势, 差异有统计学意义 ($F=4.04$, $P<0.05$), 直至染毒结束; 随染毒时间的延长差异逐渐明显, 在 4~6 周达到高峰, 随后基本维持此水平。图 6 显示各剂量组相比对照组血清 NSE 上升幅度在不同染毒时间的变化, 上升幅度最明显的是中剂量组, 在 1、4、6、12 周末上升幅度分别为 48.72%、135.10%、122.94%、122.83%。

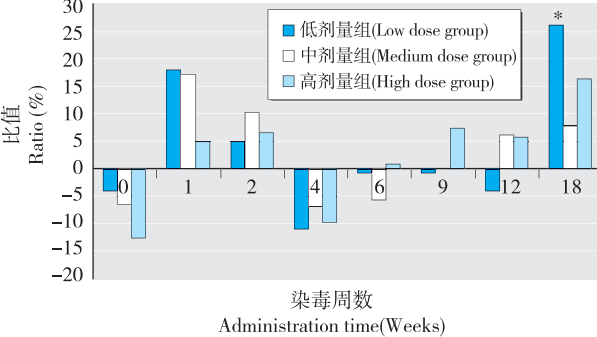


[注]*: 染毒组血清 NSE 水平与对照组比较 (Compared with control group), $P<0.05$ 。

图 6 各剂量组相比对照组血清 NSE 水平改变情况

Figure 6 Changes of serum NSE in dose groups compared with control group

2.4.2 血清 MBP 随染毒时间的变化情况 除在染毒第 18 周末低剂量组血清 MBP 明显高于对照组外, 整个染毒过程中, 血清 MBP 水平在各剂量组中均无明显改变 (图 7)。

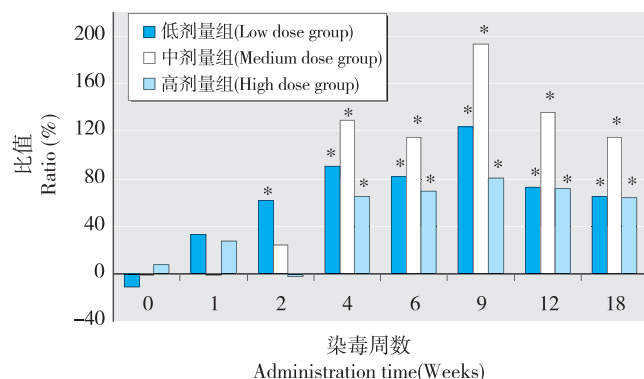


[注]*: 染毒组血清 MBP 水平与对照组比较 (Compared with control group), $P<0.05$ 。

图 7 各剂量组相比对照组血清 MBP 水平改变情况

Figure 7 Changes of serum MBP in dose groups compared with control group

2.4.3 血清 NF 随染毒时间的变化情况 正己烷染毒后各剂量组血清 NF 水平明显上升,从染毒第 2 周末开始,低剂量组血清 NF 明显高于对照组 ($P<0.05$); 随时间推移差异逐渐明显,在第 9 周时达到高峰,随后基本维持此水平。其中中剂量组上升幅度最大,在染毒第 4、6、9、12、18 周时上升幅度分别为 129.59%、114.58%、193.35%、136.42%、114.46% (图 8)。

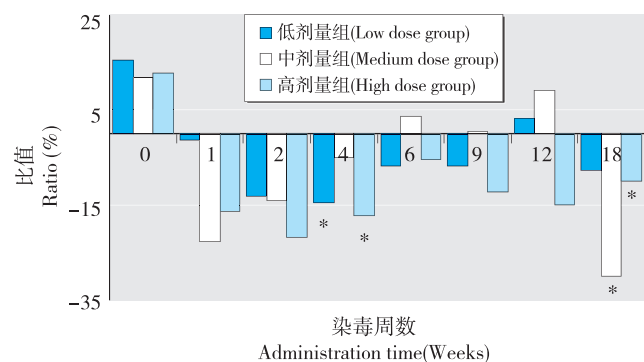


[注]*: 染毒组血清 NF 水平与对照组比较 (Compared with control group), $P<0.05$ 。

图 8 各剂量组相对对照组血清 NF 水平改变情况

Figure 8 Changes of serum NF in dose groups compared with control group

2.4.4 血清 NGF 随染毒时间的变化情况 正己烷染毒大鼠的血清 NGF 整体改变不明显,除在第 4 周低、高剂量组,第 18 周末中、高剂量组血清 NGF 低于对照组外 ($P<0.05$),各剂量组的下降幅度不大,差异均无统计学意义 (图 9)。



[注]*: 染毒组血清 NGF 水平与对照组比较 (Compared with control group), $P<0.05$ 。

图 9 各剂量组相对对照组血清 NGF 水平改变情况

Figure 9 Changes of serum NGF in dose groups compared with control group

2.5 血清各指标与步态评分关系

将步态评分作为神经行为症状的反映指标,与上述血清 NSE、NF、NGF、MBP 水平做对比 (图 10),可看出正己烷毒作用进程中,血清 NF 和 NSE 的变化幅度与步态评分的相关性较好, Pearson 相关性分析得出步态与血清 NSE、NF 水平变化幅度的相关系数分别为 0.608、0.595,均 $P<0.05$; 且其中 NSE 的改变更明显早于步态症状 2~3 周出现。MBP 与 NGF 变化则未见与症状明显相关,步态与血清 NGF、MBP 的相关系数分别

为 -0.284、0.179,均 $P>0.05$ 。

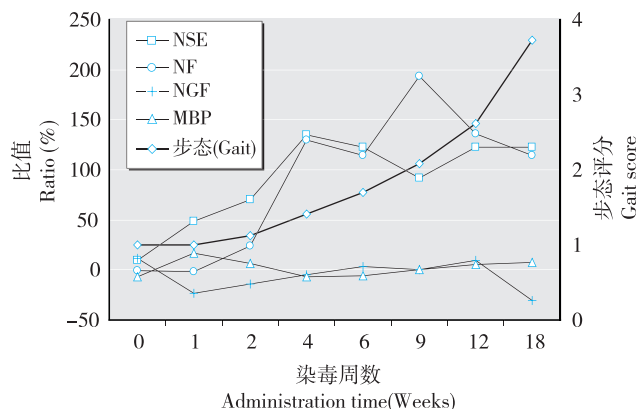


图 10 神经行为评分与血清标志物比值的时程变化

Figure 10 Time-course changes of neurobehavioral score and serum markers

2.6 正己烷毒效应 BMD 计算

选取可以反映正己烷神经毒效应的 NSE、MBP、NF、NGF、步态评分等作为效应指标,计算正己烷灌胃染毒途径的神经毒效应基准剂量,软件绘制出的基准剂量曲线见图 11、12,通过各效应指标计算出的 BMD、BMDL 结果见表 2。

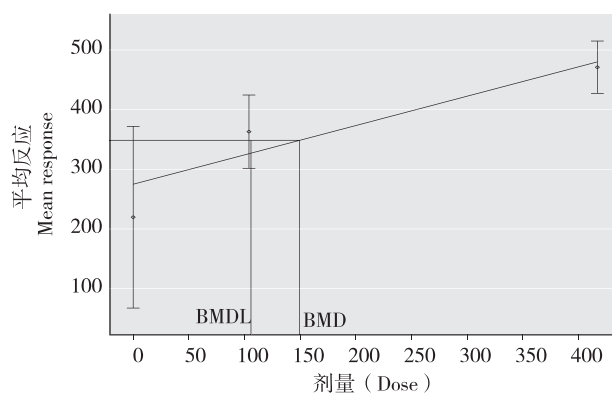


图 11 以 NF 为毒效应的基准剂量曲线

Figure 11 BMD curve using NF as toxic effect indicator

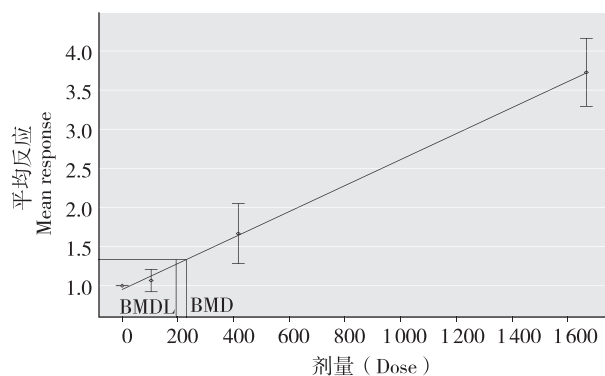


图 12 以步态评分为毒效应的基准剂量曲线

Figure 12 BMD curve using gait score as toxic effect indicator

表 2 根据不同效应变量计算得出的 BMD 值[mg/(kg · d)]

Table 2 BMD calculated according to various effect variables

效应变量 Effect variables	剂量-效应相关系数 (P 值) Dose-response relationship coefficient (P value)	BMD	BMDL	采用模型 Selected model
NSE	0.753 (0.000)	152.35	107.47	Linear
NGF	-0.013 (0.949)	53 200.00	2086.93	Linear
MBP	0.039 (0.846)	17 502.00	1 931.76	Linear
NF	0.759 (0.000)	149.49	105.79	Linear
步态评分 Gait score	0.943 (0.000)	230.32	193.67	Linear

由表 2 可见,以 NF、NSE 作为效应终点计算得出的 BMD、BMDL 最低,结果表明 NF、NSE 是监测正己烷神经毒性效应的最为敏感的指标。以此两指标观察计算得出的 BMD、BMDL 值能够最大限度地保护机体健康。

3 讨论

成功地对动物进行染毒使动物出现想要研究的疾病是进行实验的基础。其中不仅要考虑首选模拟人的接触途径、应有中毒病人类似的表现,动物染毒的经济性、可行性还需要被谨慎考虑。正己烷职业中毒主要是呼吸道吸入,呼吸道染毒是首选的染毒途径,但呼吸道染毒条件复杂,染毒时间长,需要大型动式染毒设备,染毒剂量难以控制,且容易污染环境。目前尚未见正己烷吸入染毒导致大鼠后肢瘫痪的典型症状报道。因为正己烷吸入和经口染毒后有相同的肝脏酶代谢途径,灌胃又是动物实验最常用的简便染毒方法,故本实验采用正己烷经口染毒来造成动物的外周神经毒性损伤。本实验几个染毒组选择了 104、417、1 667 mg/(kg · d)的剂量,分别相当于 1/10 LD₅₀、1/40 LD₅₀、1/160 LD₅₀ 的剂量(大鼠经口 LD₅₀ 约为 16 200 mg/kg),目的在于模拟正己烷职业中毒的常见潜伏期(3~5 个月),使高剂量组多数动物后肢瘫痪在染毒 3~5 个月时出现。此考虑能够避免剂量不同使生物机体反应的急慢性模式不同导致效应蛋白改变规律不同的情况。

正己烷为饱和脂肪烃类物质,在人体中主要分布于含脂类较多的肝或神经组织中,并导致明显的周围神经系统损伤。由于神经系统难以取材,直接取神经组织来寻找效应标志物不仅难度大,而且不具有实际应用的意义。外来化合物致神经组织结构功能损伤的同时,某些非神经组织常伴有相应的变化,因此,可用易于获得和检测的外周组织来替代神经组织,反映神经系统的结构功能改变,以此作为毒物神经毒作用效应的指示物。这就促成了神经毒性效应外周替代标志物(surrogate marker)的产生与发展^[7-8]。

烯醇化酶(enolase)是参与人体组织细胞糖酵解的酶,在 α 磷酸甘油酸转变为磷酸烯醇丙酮酸的过程中起着细胞摄取和转化能量的作用。烯化酶分 α、β、γ 3 种同工酶,其中 γ 型因存在于神经元和神经末梢组织细胞中而被称为神经元特异性烯醇化酶(NSE),在神经细胞能量代谢中起关键作用,可作为神经系统损害的敏感、特异指标^[9]。苏胜华等^[3]的研究发现正己烷接触工人中的血清 NSE 水平高于正常对照人群,初步推断正己烷接触对血清 NSE 水平有一定影响,本研究结果与其相

一致。

MBP 是中枢少突细胞和周围神经雪旺细胞合成的一种强碱性膜蛋白,含有多种碱性氨基酸。MBP 位于髓鞘浆膜面,和髓鞘脂质结合维持髓鞘结构和功能的稳定,而且在髓鞘形成过程中具有启动作用。除神经组织以外,MBP 在其他组织含量均很低,难以测出,但在外伤或神经毒物作用引起神经组织细胞破坏时可进入血液,因此可能作为判断神经系统破坏程度的指标^[10]。本研究中正己烷染毒大鼠病理切片可见神经组织中髓鞘大量脱失,但血清 MBP 在整个过程中并未见到明显改变,与以往研究结果不一致。究其原因可能是与 MBP 容易失活且易非特异性吸附和凝集有关。

NGF 是神经营养因子家族一员,在神经系统发育阶段起维持、促进神经元存活、分化、生长、成熟的作用。成年人的神经系统也需要 NGF 的营养支持^[11]。一些研究^[12]发现某些神经病变患者血清 NGF 水平低于正常人群,如糖尿病性周围神经病、帕金森病、老年性痴呆等,推测内源性 NGF 减少可能是导致周围神经损伤的原因。本实验发现正己烷染毒大鼠的血清 NGF 整体呈下降趋势,但差异少有统计学意义。

NF 是神经元特异蛋白和细胞骨架的主要成分,属中间丝的一种,主要存在于神经元轴突及核周质中。NF 在维持神经细胞的形态和运动功能、维持轴突的空间构性及其正常神经传导速度中发挥着重要的作用。正常神经组织中的骨架蛋白存在着由亚单位到骨架蛋白的聚合和解聚、降解的动态平衡过程。而正己烷的毒作用很有可能是干扰了神经组织尤其是轴突中骨架蛋白的生物合成、聚合、解聚、降解的过程。张天亮等^[13]对 2, 5- 己二酮(正己烷最终代谢产物)染毒的大鼠中枢和外周神经组织中的 NF 含量进行了研究,发现各种 NF 亚单位在外周神经组织中明显降低。本实验发现正己烷染毒的大鼠血清中 NF 含量明显升高,推测很可能是外周神经中 NF 蛋白动态平衡状态破坏后释放入血所致。

基准剂量是指引起某一指定的低水平反应时的毒物剂量。同之前的未见有害作用剂量(NOAEL)法确定敏感终点类似,采用多个敏感终点利用软件计算出以不同指标为染毒效应的毒作用基准剂量,其中 BMD 值最小的说明此指标最敏感。

本实验成功经口亚慢性给予大鼠正己烷致外周神经损伤,并在染毒过程中多时间点动态监测了大鼠血清中可能的几项效应生物标志物的水平,结果发现在 4 种可能的标志物中,血清 NSE 的灵敏度最高,浓度上升早于动物症状的出现,上升最早且改变幅度较大,可作为较好的正己烷效应标志物,可通过进一步研究证实;血清 NF 次之,基本平行于症状的发生,改变较早、上升明显;血清 NGF、血清 MBP 改变基本无统计学差异,与实际症状无明显相关,作为正己烷外周神经毒作用效应标志物的意义仍需进一步研究证实。

参考文献:

[1] 邝守仁, 黄汉林, 刘惠芳, 等. 慢性正己烷中毒 102 例临床分析 [J]. 中华内科杂志, 2001, 40 (5): 329-331.
[2] 吴小炼, 朱松华. 75 例正己烷中毒性周围神经病临床分析 [J]. 临床神经病学杂志, 2002, 15 (3): 179-180.

- [3] 苏胜华, 刘新霞, 甘德秀, 等. 正己烷接触对血清神经元特异性烯醇化酶及髓鞘碱性蛋白的影响[J]. 中国职业医学, 2006, 33(1): 22-24.
- [4] 刘强, 张艳淑, 刘清君, 等. 正己烷中毒性周围神经病患者血清神经生长因子水平的改变[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2005, 23(3): 220-221.
- [5] CHIU F C, OPANASHUK L A, HE D K, et al. gamma-diketone peripheral neuropathy. II. Neurofilament subunit content[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2000, 165(2): 141-147.
- [6] LOPACHIN R M, ROSS J F, REID M L, et al. Neurological evaluation of toxic axonopathies in rats: acrylamide and 2, 5-hexanedione[J]. Neurotoxicology, 2002, 23(1): 95-110.
- [7] MANZO L, ARTIGAS F, MARTINEZ E, et al. Biochemical markers of neurotoxicity. A review of mechanistic studies and applications[J]. Hum Exp Toxicol, 1996, 15(Suppl1): S20-35.
- [8] RENWICK A G, WALTON K. The use of surrogate endpoints to assess potential toxicity in humans[J]. Toxicol Lett, 2001, 120(1-3): 97-110.
- [9] SANKAR R, SHIN D H, WASTERLAIN C G, et al. Serum neuron-specific enolase is a marker for neuronal damage following status epilepticus in the rat[J]. Epilepsy Res, 1997, 28(2): 129-136.
- [10] 贺玉君, 秦新民, 黄明, 等. 髓鞘碱性蛋白的研究及进展[J]. 广西中医学院学报, 2004, 7(2): 75-79.
- [11] 韩济生. 神经科学原理[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 1999: 1020-1023.
- [12] FARADJI V, SOTELO J. Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy[J]. Acta Neurol Scand, 1990, 81: 402-406.
- [13] 张天亮, 赵秀兰, 谢克勤, 等. 2, 5-己二酮对大鼠神经组织神经丝含量的影响[J]. 毒理学杂志, 2005, 19(3): 187-189.

(收稿日期: 2011-02-21)

(英文编审: 黄建权; 编辑: 洪琪; 校对: 丁瑾瑜)

第十届全国环境与职业医学研究生学术研讨会征文通知

(第一轮)

2002年以来,由《环境与职业医学》杂志编委会与20余所高校公共卫生学院联合主办的“全国环境与职业医学研究生学术研讨会”已连续成功举办了九届,为各高校研究生搭建了一个相互认识交流、共同合作促进的平台,营造了良好的学术风气和科研氛围,在活跃学术思想、拓展研究视野、鼓励创新意识、增进校际合作等方面,取得了良好的社会效益。《环境与职业医学》杂志编委会和贵阳医学院公共卫生学院将于2011年10月20—22日联合主办“第十届全国环境与职业医学研究生学术研讨会”。

一、会议主题 资源·环境·健康

二、征文内容 1. 公共卫生制度、公共卫生政策改革与环境健康风险应对; 2. 环境健康突发事件及其应急措施; 3. 环境相关疾病现状及干预研究; 4. 环境污染物暴露及健康效应评估; 5. 职业病防治立法、监督、管理及服务; 6. 职业人群尤其弱势劳动者群体职业卫生问题及应对策略; 7. 职业病临床及其发病机制研究; 8. 食品安全、饮用水及相关卫生保障; 9. 地球灾难所致环境及健康影响; 10. 其他环境与职业医学相关领域的交叉研究。

三、征文要求 征文须是尚未在国内外正式期刊上发表过的论文,文责自负。论文集拟提交CPCI-S(美国会议文献引文索引-科学数据库,原ISTP)收录,故论文请分别用中英文撰写,字数在4000~10000字。

1. 稿件格式 同《环境与职业医学》杂志。即征文应包括:标题、作者(作者姓名、单位、邮编、E-mail及联系电话)、结构性摘要、关键词(3~8个)、正文及参考文献。采用Word文本,宋体,五号字,1.5倍行距,上下各2.5cm、左右各3.0cm页边距。提交论文一律采用电子版,以附件形式发送至jeom@scdc.sh.cn信箱,邮件标题请设为:“第十届征文”。

2. 征文截止时间延至 2011年8月15日。

四、联系方式 联系人: 王晓宇, 洪琪; E-mail: jeom@scdc.sh.cn; 电话: 021-61957518, 61957515; 传真: 021-62084529

《环境与职业医学》编委会(代章)

第十届全国环境与职业医学研究生学术研讨会筹备组

2011年7月12日