

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.05.004

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210122.1427.034.html\(2021-01-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210122.1427.034.html(2021-01-25))

妊娠期铅、镉暴露对新生大鼠海马 BDNF 及 ZnT7 蛋白表达的影响*

路艳清¹, 孙 蕾¹, 王雪芳²

(1. 甘肃省兰州市第二人民医院妇产科 730046; 2. 甘肃省武威市人民医院妇产科 733000)

[摘要] **目的** 探究妊娠期铅(Pb)、镉(Cd)暴露对新生大鼠海马脑源性神经营养因子(BDNF)及锌转移体 7(ZnT7)蛋白表达的影响。**方法** 妊娠 SD 大鼠分为 4 组:对照组(NC 组, 饮用蒸馏水)、Pb 组(300 mg/L)、Cd 组(10 mg/L)及 Pb+Cd 组(300 mg/L Pb+10 mg/L Cd), 每组 3 只。采用饮水染毒, 干预 21 d。采集各组 21 d 龄新生大鼠的血液及海马组织样本, PE700Z 型原子吸收光谱仪测定血液及海马组织 Pb、Cd 水平; 水迷宫实验测定新生大鼠认知能力; 蛋白免疫印迹(Western blot)法检测海马组织中 BDNF 及 ZnT7 蛋白水平; Pearson 法分析 Pb+Cd 组新生大鼠海马组织中 BDNF、ZnT7 蛋白水平与血液、海马中 Pb、Cd 水平的相关性。**结果** 与 NC 组比较, Pb 组、Cd 组及 Pb+Cd 组新生大鼠逃避潜伏期、进入盲端次数、海马组织中 ZnT7 蛋白水平显著增加, BDNF 水平显著降低($P < 0.05$), 其中以 Pb+Cd 组变化最明显。Pb+Cd 组新生大鼠海马组织中 BDNF 水平与血液及海马组织 Pb、Cd 水平均呈负相关($P < 0.05$), ZnT7 蛋白水平与血液及海马组织 Pb、Cd 水平均呈正相关($P < 0.05$)。**结论** 妊娠期 Pb、Cd 暴露可协同降低新生大鼠认知能力, 可能与海马 BDNF 表达降低, ZnT7 蛋白表达升高有关。

[关键词] 妊娠, 动物; 铅中毒; 镉中毒; 动物, 新生; 大鼠, Sprague-Dawley; 脑源性神经营养因子; 锌转移体 7**[中图分类号]** R114**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)05-0737-04

Effect of plumbum and cadmium exposure during pregnancy on the expression of BDNF and ZnT7 protein in hippocampus of newborn rats*

LU Yanqing¹, SUN Lei¹, WANG Xuefang²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Second People's Hospital of Lanzhou City, Lanzhou, Gansu 730046, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Wuwei City, Wuwei, Gansu 733000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of plumbum (Pb) and cadmium (Cd) exposure during pregnancy on the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and zinc transporter 7 (ZnT7) protein in the hippocampus of newborn rats. **Methods** Pregnant SD rats were randomly divided into 4 groups: the control group (the NC group, drinking distilled water), the Pb group (300 mg/L of plumbum), the Cd group (10 mg/L of cadmium) and the Pb+Cd group (300 mg/L of plumbum+10 mg/L of cadmium), with 3 animals in each group. Drinking water was used for poisoning, and the intervention time was 21 days. The blood and hippocampal tissue samples of newborn rats were collected from each group, and the levels of Pb and Cd in blood and hippocampus tissue were measured by PE700Z atomic absorption spectrometer; the cognitive ability of newborn rats was determined by water maze experiment; the expressions of BDNF and ZnT7 protein in hippocampus tissue were detected by Western blot. Pearson method was used to analyze the correlations between the levels of BDNF, ZnT7 proteins and the contents of plumbum, cadmium in blood and hippocampus tissue in the Pb+Cd group. **Results** Compared with NC group, the escape latency, times of entering blind end, the levels of ZnT7 protein in hippocampus of newborn rats in the Pb group, Cd group and Pb+Cd group were significantly higher, while the level of BDNF was significantly lower ($P < 0.05$), and the changes in Pb+Cd group was the most obvious ($P < 0.05$). The results of Pearson analysis showed that the level of BDNF in the hippocampus

tissues of the Pb+Cd group was negatively correlated with the levels of blood and hippocampal plumbum and cadmium ($P < 0.05$), and the level of ZnT7 protein was positively correlated with the levels of blood and hippocampus plumbum and cadmium ($P < 0.05$). **Conclusion** Plumbum and cadmium exposure during pregnancy can synergistically reduce the cognitive ability of newborn rats, which may be related to the decrease of cadmium BDNF expression and the increase of ZnT7 protein expression in hippocampal.

[Key words] pregnancy, animal; lead poisoning; cadmium poisoning; animals, newborn; rats, sprague-dawley; brain-derived neurotrophic factor; zinc transporter 7

随着工业化和城市化进程的加快,环境铅(plumbum, Pb)、镉(cadmium, Cd)污染对人体健康尤其是儿童生长发育及智力、行为健康的影响已成为社会关注问题之一^[1-2]。Pb 是一种具有神经毒性的重金属, Cd 也是一种广泛存在于工农业和日常生活中的重金属类环境污染物,其环境含量呈逐年上升趋势,可毒害女性生殖系统、发育中的神经系统及小儿体格和神经发育^[3]。以往研究证实,母体血 Pb、Cd 与脐血 Pb、Cd 有一定相关性^[4],但关于妊娠期暴露 Pb、Cd 对新生儿的作用机制尚不完全清楚。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在神经系统、内分泌系统等广泛表达,对神经元的生长、发育、分化及再生具有维持和促进作用^[5-6]。锌在中枢神经系统中水平丰富,其稳态对维持脑正常生理功能起重要作用,其水平变化与锌转移体(Zinc transporter, ZnT)直接相关^[7]。因此本研究拟通过对母鼠妊娠期 Pb、Cd 暴露进行研究,旨在探究其对新生大鼠海马中 BDNF 及 ZnT7 蛋白表达的影响,以期对 Pb、Cd 的神经毒性作用机制及临床预防和治疗 Pb、Cd 毒性损伤提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

12 只健康清洁级妊娠 SD 大鼠由广东省医学实验动物中心提供,分成 4 组:对照组(NC 组,饮用蒸馏水)、铅组(Pb 组,300 mg/L)、镉组(Cd 组,10 mg/L)及铅镉联合组(Pb+Cd 组,300 mg/L+10 mg/L),每组 3 只。均维持 12 h 光照/12 h 黑暗循环,环境温度 22~24 °C,湿度 45%~65%,自由采食,均从妊娠第 1 天至妊娠结束共饮水染毒 21 d。动物的饲养和使用均符合美国国立卫生研究院指南及动物伦理保护有关准则。

1.2 主要试剂及仪器

醋酸铅(546-67-8)购自上海一基实业有限公司;醋酸镉(15280-53-2)购自湖北巨胜科技有限公司;蛋白抽提试剂盒(P0028)、BCA 蛋白定量试剂盒(P0010S)购自上海碧云天有限公司;一抗兔源抗 BDNF(ab108319)、抗 ZnT7 蛋白(ab223065)、抗 GAPDH(ab181602)抗体购自英国 Abcam 公司等;FC 酶标仪购自美国 Thermo Fisher 公司。

1.3 方法

1.3.1 采样

每组选取 16 只 21 d 龄新生大鼠(每窝取 5~6 只)腹腔注射 10%水合氯醛(0.3 mL/100 g)麻醉处死,采集各组新生大鼠腹主动脉血 2 mL 于肝素锂抗凝真空管中,置于-80 °C 冰箱保存备用。断头取脑部海马组织后迅速置于液氮中保存待用。

1.3.2 新生大鼠认知能力评定

采样前采用水迷宫实验测定新生大鼠认知能力。水迷宫体积为 80 cm×50 cm×20 cm,水深 9 cm,水温(22±2)°C,内设多盲端曲折回路,终点处设置梯子供新生大鼠爬出水面进入可视平台。第 1 次训练前将新生大鼠放在梯子附近,使其自行爬上 3 次,以后每次训练前,均使其自行爬上梯子 1 次。每只新生大鼠每天训练 1 次,每次 120 s,连续 4 d。分别记录每只新生大鼠从入水至到达平台所需时间(逃避潜伏期)及进入盲端次数,以此作为新生大鼠的认知能力检测指标。

1.3.3 血液及海马组织 Pb、Cd 水平测定

血液及海马组织标本经浓硝酸消解后,采用 PE700Z 型原子吸收光谱仪测定 Pb、Cd 水平。

1.3.4 海马组织 BDNF、ZnT7 表达水平检测

采用蛋白免疫印迹(Western blot)法检测海马组织 BDNF、ZnT7 蛋白表达。首先提取新生大鼠海马组织总蛋白,采用 BCA 法测定蛋白浓度,置于-80 °C 保存备用。取 50 μg 蛋白样品进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳,将分离的蛋白转至 PVDF 膜转膜,脱脂奶粉室温封闭,分别加入一抗抗-BDNF(稀释比 1:2 000)、抗-ZnT7(稀释比 1:2 000),抗-GAPDH 抗体(稀释比 1:10 000),4 °C 孵育过夜,洗膜,添加二抗 IgG(1:5 000)室温孵育 1.5 h,洗膜,显色,曝片,观察并分析蛋白条带灰度值。

1.4 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组数据比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验。相关性分析采用 Pearson 法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组新生大鼠血液及海马组织 Pb、Cd 水平比较

与 NC 组比较, Pb 组、Pb+Cd 组新生大鼠血液及海马组织中 Pb 水平均显著增加($P < 0.05$), Cd 组、Pb+Cd 组新生大鼠血液及海马组织中 Cd 水平均显著增加($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 各组新生大鼠血液及海马组织 Pb、Cd 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 16$)

| 组别 | 血液 Pb ($\mu\text{g/L}$) | 海马 Pb ($\mu\text{g/g}$) | 血液 Cd ($\mu\text{g/L}$) | 海马 Cd ($\mu\text{g/g}$) |
|---------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| NC 组 | 83.61 \pm 3.87 | 0.14 \pm 0.02 | 8.65 \pm 0.76 | 0.15 \pm 0.04 |
| Pb 组 | 412.27 \pm 89.45 ^a | 1.38 \pm 0.26 ^a | 8.68 \pm 0.91 | 0.16 \pm 0.04 |
| Cd 组 | 84.19 \pm 3.16 | 0.15 \pm 0.03 | 21.94 \pm 1.82 ^a | 2.37 \pm 0.29 ^a |
| Pb+Cd 组 | 419.05 \pm 93.28 ^a | 1.39 \pm 0.27 ^a | 22.02 \pm 1.97 ^a | 2.39 \pm 0.26 ^a |
| F | 140.40 | 231.30 | 439.80 | 681.90 |
| P | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

^a: $P < 0.05$, 与 NC 组比较。

2.2 各组新生大鼠认知能力比较

与 NC 组比较, Pb 组、Cd 组及 Pb+Cd 组新生大鼠逃避潜伏期及进入盲端次数显著增加($P < 0.05$), 其中以 Pb+Cd 组最多($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 各组新生大鼠认知能力比较($\bar{x} \pm s, n = 16$)

| 组别 | 逃避潜伏期(s) | 进入盲端次数(次) |
|---------|----------------------------------|--------------------------------|
| NC 组 | 39.15 \pm 5.83 | 1.68 \pm 0.14 |
| Pb 组 | 48.21 \pm 9.24 ^a | 3.65 \pm 0.37 ^a |
| Cd 组 | 50.37 \pm 10.16 ^a | 3.74 \pm 0.39 ^a |
| Pb+Cd 组 | 69.28 \pm 13.19 ^{abc} | 8.69 \pm 1.02 ^{abc} |
| F | 25.85 | 423.70 |
| P | 0.000 | 0.000 |

^a: $P < 0.05$, 与 NC 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 Pb 组比较; ^c: $P < 0.05$, 与 Cd 组比较。

2.3 各组新生大鼠海马 BDNF、ZnT7 水平比较

与 NC 组比较, Pb 组、Cd 组及 Pb+Cd 组新生大鼠海马组织中 BDNF 水平显著降低, 其中以 Pb+Cd 组最低($P < 0.05$), ZnT7 水平显著升高, 其中以 Pb+Cd 组最高($P < 0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 各组新生大鼠海马 BDNF、ZnT7 蛋白相对表达水平比较($\bar{x} \pm s, n = 16$)

| 组别 | BDNF | ZnT7 |
|---------|--------------------------------|--------------------------------|
| NC 组 | 1.04 \pm 0.09 | 0.18 \pm 0.02 |
| Pb 组 | 0.31 \pm 0.04 ^a | 0.63 \pm 0.05 ^a |
| Cd 组 | 0.32 \pm 0.03 ^a | 0.64 \pm 0.06 ^a |
| Pb+Cd 组 | 0.17 \pm 0.02 ^{abc} | 0.97 \pm 0.08 ^{abc} |
| F | 897.20 | 522.10 |
| P | 0.000 | 0.000 |

^a: $P < 0.05$, 与 NC 组比较; ^b: $P < 0.05$ 与 Pb 组比较; ^c: $P < 0.05$, 与 Cd 组比较。

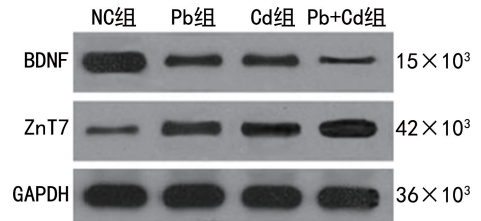


图 1 Western blot 检测新生大鼠海马组织中 BDNF、ZnT7 蛋白表达

2.4 相关性分析

Pb+Cd 组新生大鼠海马组织中 BDNF 水平与血液及海马 Pb、Cd 水平均呈负相关($P < 0.05$), ZnT7 水平与血液及海马 Pb、Cd 水平均呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 Pb+Cd 组新生大鼠海马组织中 BDNF、ZnT7 水平与血液及海马 Pb、Cd 水平的相关性

| 项目 | BDNF | | ZnT7 | |
|-------|--------|-------|-------|-------|
| | r | P | r | P |
| 血液 Pb | -0.694 | 0.000 | 0.553 | 0.000 |
| 海马 Pb | -0.691 | 0.000 | 0.412 | 0.000 |
| 血液 Cd | -0.633 | 0.000 | 0.496 | 0.000 |
| 海马 Cd | -0.440 | 0.000 | 0.607 | 0.000 |

3 讨论

环境重金属污染已成为严重影响人类健康的公共卫生事件之一, 其中以 Pb、Cd 污染最为严重^[8-9]。研究报道, 我国育龄期妇女近 20% 血 Pb 超过 100 $\mu\text{g/L}$, 且母体血 Pb 极易通过胎盘转运给胎儿, 对胎儿造成各种伤害^[10]。Cd 主要存在于尘埃、土壤、水和食物中, 亦可通过胎盘屏障进入胎儿体内, 母体 Cd 是胎儿 Cd 暴露的唯一来源, 其在体内的生物半衰期长达 10~30 年, 在体内蓄积可严重影响小儿生长发育^[11]。孕期是母子两代生命衔接的非常时期, 此时孕妇及胎儿对环境毒物更加敏感, 所以与出生后暴露相比, 各种毒性元素出生前暴露对生长发育的毒性作用更大。目前, 单一重金属损害健康已得到广泛研究, 但实际环境中, 这些重金属并非单独存在。因此, 为探究出生前 Pb、Cd 暴露对新生儿的毒害作用, 本研究以妊娠 SD 大鼠为实验模型, 分别通过 Pb、Cd 单独及联合饮水染毒, 评价其对新生大鼠神经功能的影响及可能机制。彭博等^[12]研究报道, Pb 暴露可导致小鼠学习记忆功能障碍及海马蛋白激酶 B 表达降低。李宗光等^[13]研究报道, 低剂量汞、Pb、Cd 联合暴露可起协同神经毒性损伤作用, 与海马神经元凋亡、活性氧及钙离子变化有关。本研究结果显示, 与 NC 组比较, Pb 组、Pb+Cd 组新生大鼠血液及海马组织中 Pb 水平均显著增加, Cd 组、Pb+Cd 组新生大鼠血液及海马组织中 Cd 水平均显著增加, 提示妊娠期母鼠 Pb、Cd 暴

露可能通过胎盘转运至新生大鼠,临床应建议女性孕前 3 个月进行血 Pb、Cd 检查,以防止其含量过高影响胎儿发育。本研究还发现,与 NC 组比较,Pb 组、Cd 组及 Pb+Cd 组 21 d 龄新生大鼠逃避潜伏期及进入盲端次数显著增加,其中以 Pb+Cd 组最多,提示妊娠期母鼠 Pb、Cd 暴露可能影响新生大鼠认知能力,且二者具有协同作用。

BDNF 是神经营养因子家族成员,广泛分布于中枢、周围神经系统及内分泌系统等,可促进中枢神经元生长、分化、损伤修复、增强突触信息传递、存储及提高记忆、认知功能^[14]。牛佳媛等^[15]研究报道,缺血缺氧性脑损伤新生大鼠水迷宫实验中逃避潜伏期延长,海马组织 BDNF 水平显著降低。孙向峰等^[16]研究报道,缺氧缺血性脑损伤新生大鼠学习记忆能力及海马 BDNF 水平显著降低。大脑发挥正常功能亦需要一定水平的 Zn^{2+} 维持稳定,但过量的 Zn^{2+} 可对大脑产生毒性,造成神经元损伤,而 Zn^{2+} 转运需要以 ZnT 为载体^[17]。粟立羽等^[18]研究报道,锰中毒可破坏大鼠海马区神经元细胞结构,增加海马组织中 Zn^{2+} 水平及 ZnT3 表达。ZnT7 是一种定位在高尔基体复合体上的蛋白,可将 Zn^{2+} 从细胞质中转运至高尔基复合体内,参与各种调解细胞基因表达的 DNA 结合蛋白等含 Zn^{2+} 蛋白的合成与加工^[19]。池志宏等^[20]研究报道,ZnT7 在阿尔兹海默症患者脑内高表达,沉默其表达可明显抑制 APP 细胞转基因 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 分泌,可作为 AD 治疗的潜在靶点。FRAZZINI 等^[21]研究报道, Zn^{2+} 是神经元和大脑活动的多效性调节剂,脑 Zn^{2+} 的药理学失衡会损害 BDNF 相关信号通路和幼鼠的认知能力。本研究结果显示,与 NC 组比较,Pb、Cd 暴露可显著降低新生大鼠海马 BDNF 水平、提高 ZnT7 蛋白水平,均以 Pb+Cd 联合作用最显著,且 Pb+Cd 组新生大鼠海马 BDNF 水平与血液、海马 Pb、Cd 水平均呈负相关,Pb+Cd 组新生大鼠海马 ZnT7 水平与血液、海马 Pb、Cd 水平均呈正相关,提示妊娠期 Pb、Cd 联合暴露降低新生大鼠的认知能力可能与 BDNF 表达降低、ZnT7 表达升高有关,推测其原因可能是 Pb、Cd 增加导致 Zn^{2+} 代谢紊乱、 Zn^{2+} 稳态平衡破坏,进而影响 ZnT7 及 BDNF 表达水平。

综上所述,Pb、Cd 联合表现为协同毒性效应,妊娠期 Pb、Cd 暴露可显著降低新生大鼠海马 BDNF 表达,提高 ZnT7 蛋白表达,影响新生大鼠认知能力,可能为临床预防和治疗 Pb、Cd 毒性损伤提供一定理论依据。但本研究尚存在不足之处,其中关于 Pb、Cd 影响 BDNF、ZnT7 表达的具体作用通路机制尚不清楚,有待进一步深入探究。

参考文献

- [1] ZHU Z, SONG Q, DONG F. Taxonomy characterization and plumbum bioremediation of novel fungi[J]. *J Basic Microbiol*, 2018, 58(4): 368-376.
- [2] JEHAN S, KHATTAK S A, MUHAMMAD S, et al. Human health risks by potentially toxic metals in drinking water along the Hattar Industrial Estate, Pakistan[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, 27(3): 2677-2690.
- [3] RAI N K, ASHOK A, RAI A, et al. Exposure to As, Cd and Pb-mixture impairs myelin and axon development in rat brain, optic nerve and retina[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 273(2): 242-258.
- [4] 梁飘飘, 周珊珊, 幸韵欣, 等. ICP-AES 和 AFS 法对内蒙古低硒地区 156 名育龄妇女头发中微量元素的研究[J]. *光谱学与光谱分析*, 2019, 39(7): 2217-2222.
- [5] BAE S H, YOO M R, KIM Y Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor mediates macrophage migration inhibitory factor to protect neurons against oxygen-glucose deprivation[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(8): 1483-1489.
- [6] MARKIEWCZ R A, MARKIEWICZ-GOSPODAR EK A, KOZIOL M, et al. Evaluation of the effectiveness of rehabilitation of people diagnosed with schizophrenia using clinical tools, psychological tests, QEEG, and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [J]. *Psychiatr Pol*, 2019, 53(6): 1275-1292.
- [7] ZILLOTTO S, GEE J, ELLIS I O, et al. Activated zinc transporter ZIP7 as an indicator of anti-hormone resistance in breast cancer[J]. *Metalomics*, 2019, 11(9): 1579-1592.
- [8] YANG X, SHEN Z, ZHANG B, et al. Silica nanoparticles capture atmospheric lead; implications in the treatment of environmental heavy metal pollution[J]. *Chemosphere*, 2013, 90(2): 653-656.
- [9] GUO R, ZHANG W, YANG Y, et al. Variation of fitness and reproductive strategy in male *Bufo raddei* under environmental heavy metal pollution[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018, 164(1): 253-260.

- [6] HAWTON K, COMABELLA C C, HAW C, et al. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review [J]. *J Affect Disorders*, 2013, 147(1): 17-28.
- [7] COWEN P J. Backing into the future: pharmacological approaches to the management of resistant depression [J]. *Psychol Med*, 2017, 47(3): 2569-2577.
- [8] ZHANG Q Y, YANG H C, WANG J, et al. Effect of green tea on reward learning in healthy individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study [J]. *Nutr J*, 2013, 12(3): 84-93.
- [9] MARSAY C, MANDERSON L, SUBRAMANEY U. Changes in mood after screening for antenatal anxiety and depression [J]. *J Reprod Infant Psych*, 2018, 36(4): 347-362.
- [10] ROCK P L, ROISER J P, RIEDEL W J, et al. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis [J]. *Psychol Med*, 2014, 44(10): 2029-2040.
- [11] AHERN E, SEMKOVSKA M. Cognitive functioning in the first-episode of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neuropsychology*, 2017, 31(1): 52-61.
- [12] DUSI N, BARLATI S, VITA A, et al. Brain structural effects of antidepressant treatment in major depression [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13(4): 458-465.
- [13] 雒明池, 梁如, 高树明, 等. 基于 cAMP-CREB-BDNF 信号通路探讨交泰丸抗抑郁的作用机制 [J]. *天津中医药*, 2018, 35(5): 365-369.
- [14] ZHANG M Q, LI R, WANG Y Q, et al. Neural plasticity is involved in physiological sleep, depressive sleep disturbances, and antidepressant treatments [J]. *Neural Plast*, 2017, 2017(23): 1-16.

(收稿日期: 2020-10-12 修回日期: 2020-12-27)

(上接第 740 页)

- [10] 周珊珊, 刘颖. 内蒙古农村地区育龄妇女头发中 21 种元素含量水平及相互作用 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2016, 36(9): 3068-3074.
- [11] 朱华龙, 熊永伟, 王华. 镉对胚胎/胎儿发育的损害作用及其机制 [J]. *环境与职业医学*, 2019, 36(2): 151-156.
- [12] 彭博, 游园园, 孙黎光. 铅暴露导致小鼠学习记忆功能障碍及海马蛋白激酶 B 表达降低 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2012, 26(6): 801-805.
- [13] 李宗光, 周繁坤, 尹广明, 等. 低剂量汞、铅和镉联合暴露致大鼠海马神经元细胞损伤的实验研究 [J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(10): 976-982.
- [14] DALISE S, CAVALLI L, GHUMAN H, et al. Biological effects of dosing aerobic exercise and neuromuscular electrical stimulation in rats [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10830-10842.
- [15] 牛佳媛, 吴子怡, 薛杭, 等. 七氟醚后处理对缺血缺氧性脑损伤新生大鼠行为学及海马中 BDNF 表达的影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(10): 870-873, 886.
- [16] 孙向峰, 侯梅, 苑爱云, 等. 丰富环境对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠学习记忆、海马区脑源性神经生长因子和突触素蛋白表达的影响 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(4): 296-299.
- [17] NUTTALL J R, OTEIZA P I. Zinc and the aging brain [J]. *Genes Nutr*, 2014, 9(1): 379-390.
- [18] 粟立羽, 丁宏伟, 胡斌丽, 等. 锰中毒大鼠海马锌含量与锌转运蛋白的关系 [J]. *环境与职业医学*, 2017, 34(8): 718-721.
- [19] HUANG L, TEPAAMORNDECH S, KIRSCHKE C P, et al. Subcongenic analysis of a quantitative trait locus affecting body weight and glucose metabolism in zinc transporter 7 (*znt7*)-knockout mice [J]. *BMC Genet*, 2019, 20(1): 19-31.
- [20] 池志宏, 褚晴晴, 贾本智, 等. 锌转运体 7 基因沉默抑制 APP 转基因细胞 APP 表达和 A β 分泌 [J]. *解剖科学进展*, 2013, 19(3): 209-212.
- [21] FRAZZINI V, GRANZOTTO A, BOMBA M, et al. The pharmacological perturbation of brain zinc impairs BDNF-related signaling and the cognitive performances of young mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9768-9779.

(收稿日期: 2020-10-14 修回日期: 2020-12-09)