· 综述 ·

妊娠压力与金属元素联合暴露对子代神经发育影响的研究进展

李筑英 综述, 颜崇准 审核

(上海交通大学医学院附属新华医院上海市儿科医学研究所, 上海 200092)

[中图分类号] R715.3 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)07-0601-05

孕期环境对子代生长发育有重要影响。环境因素包括自然环境(空气、水、土壤等)和社会环境(睡眠剥夺、妊娠期压力、社会经济状况等)。作为孕期不良社会环境的一种,妊娠压力对子代神经发育的影响日益引起研究者的重视。随着现代社会竞争的激烈,工作和生活节奏加快,具有妊娠压力(prenatal stress, PS)的孕妇在人群中的比例迅速增加,对母体和胎儿均有可能造成不利的影响。有动物实验发现:妊娠期精神压力可导致自然流产、出生缺陷、早产、低出生体重等^[1]。此外,妊娠压力能损害子代的学习记忆能力。受到妊娠压力的大鼠其子代在 Morris 水迷宫实验中平台潜伏期延长,被动回避训练中记忆得分下降^[2]。尽管妊娠期压力对子代的不良影响在人类研究中存在局限性,但是在一些回顾性和前瞻性研究中依然可以发现妊娠期压力对人体的不良后果。妊娠期压力可导致子代智力和语言功能水平下降,注意力受损,精神和运动发育的迟缓,甚至子代成年后精神异常等^[3-5]。

铅、汞、镉、砷、锰等多种金属元素具有神经发育毒性作用,其对儿童神经发育的危害已被众多研究证实。人类同时生活在自然环境和社会环境中。妊娠压力与金属元素联合暴露,作为不良社会环境因素与理化环境因素联合暴露的一种,对儿童健康的联合影响也开始引起有关学者的关注。本文综述了近年来关于妊娠压力与铅、铝、铀、汞等几种金属元素联合暴露对儿童神经发育影响方面的研究进展,为深入研究提供参考,为进一步预防和干预奠定基础。

1 妊娠压力引起子代神经发育损伤的机制

妊娠压力对子代神经发育的损害是近年研究的

热点之一,已引起很多研究者的关注。Wu 等^[2]于孕 13~21 d 给予大鼠束缚压力刺激,于 1 月龄及 3 月龄对子鼠进行 Morris 水迷宫实验,发现压力组子鼠找到平台的潜伏期延长,被动回避训练中记忆得分下降。据现有文献,妊娠压力导致子代神经发育损伤的机制包括以下几方面。

1.1 妊娠压力引起子代下丘脑-垂体-肾上腺轴过度活跃和继发性糖皮质激素升高

妊娠压力引起子代下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)过度活跃和继发性糖皮质激素升高,进而损伤机体生理系统,同时造成精神抑郁和海马细胞死亡,进而导致潜在认知功能丧失^[6]。近来,日益增多的动物和人类研究表明,过度妊娠期压力会影响母体 HPA 轴的正常调节,导致母体糖皮质激素的过度分泌。Emack 等^[7]研究发现妊娠晚期压力刺激可引起猪母亲及子代血浆皮质酮水平显著升高。妊娠压力首先引起母体 HPA 轴的兴奋和糖皮质激素升高,并通过以下机制导致子代 HPA 轴兴奋性升高:①母体内过多的皮质醇直接通过胎盘屏障进入胎儿血液循环;②母体异常的 HPA 轴释放激素刺激胎盘产生促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),进入胎儿血循环;③母体产生的过多皮质醇和儿茶酚胺导致子宫胎盘血流减少,造成胎儿氧气和营养缺乏供应下降,由此影响子代 HPA 轴^[8]。脑是过多糖皮质激素的靶器官之一,糖皮质激素激活海马组织中糖皮质激素受体的活性,抑制子代海马的神经发生、分化^[9]和细胞的增殖^[10]。特别是海马齿状回神经发生的抑制可能影响海马的可塑性,进而对空间记忆的能力造成损伤^[11]。

此外,过多的糖皮质激素可引发谷氨酸浓度过度升高,N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体活动上调。NMDA 受体在空间学习中起重要的作用,其过

[收稿日期]2008-09-24;[修回日期]2008-11-04

[基金资助]上海市科委重大资助项目(05DJ14007)。

[作者简介]李筑英,女,硕士,医师。主攻方向:新生儿疾病及保健。

度表达会引起细胞内 Ca^{2+} 水平过度升高,进而引起学习记忆能力的下降^[12]。

1.2 妊娠压力引起海马组织形态的异常改变

海马是学习记忆密切相关的脑区,妊娠压力引起的海马颗粒细胞、锥体细胞突触结构和功能的改变,对认知功能有重要影响。有研究报道,妊娠压力能引起海马结构突触密度和颗粒细胞减少,导致子代认知功能下降^[13]。

此外,Barros 等^[14]研究发现,在妊娠最后一周给与束缚压力,可使子代成年时前脑多巴胺和谷氨酸盐受体增加。前皮质、纹状体和海马的形态发生改变,突触及神经元树突减少。海马神经元的减少在海马 CA3, CA4, DG 亚区尤其明显,而海马的 CA3 区对空间信息的获得和长期的空间记忆的重塑过程是必需的,特别是空间信息的巩固^[15]。

1.3 妊娠压力引起子鼠脑中 LTP 和其相关基因表达的改变

海马是学习记忆的关键部位,长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)是海马记忆形成中的可能机制,是神经突触可塑性的两种主要特征。妊娠压力可能干扰 LTP 和 LTD 的生理途径,损伤 LTP,易化 LTD,从而改变海马突触的可塑性^[14]。Yaka 等^[16]研究发现,压力刺激损害了子鼠的空间学习能力,并导致海马 LTP 的减少。作为 LTP 的重要调节分子,谷氨酸型 NMDA 受体的 NR2B 亚基和 AMPA 受体的 Glu R1 亚基表达减少,而能阻碍海马 CA1 区 NMDA 受体聚合的突触框架蛋白(PSD95 蛋白)表达增加,从而损伤 NMDA 依赖的 LTP 的形成。

2 妊娠压力与铅联合暴露对子代神经发育的影响

铅对儿童发育的危害已引起研究者的广泛关注。铅对神经系统的毒性作用主要表现在对未成熟脑的学习记忆能力的损害。Ronchetti 等^[17]研究认为,出生前铅暴露对儿童的危害大于出生后铅暴露。Schnaas^[18]等对 175 名儿童进行的队列研究中,分别测定其母亲孕期的血铅水平及儿童 6~10 岁的智商,结果显示孕期血铅水平与儿童智商有剂量-效应关系,说明母亲孕 28 周后的铅暴露水平对儿童智力发育有重要影响,其影响具有持久性甚至可能延续终生。

铅损害神经发育及学习记忆的机制与妊娠压力引起子代神经发育损伤的机制在以下方面相同,二

者可能通过下列途径而具有交互作用。

2.1 铅使 HPA 轴活动增强

应激(包括躯体应激和心理应激)与神经内分泌关系密切。妊娠压力作为一种应激源,可增强 HPA 轴的活动,肾上腺酮分泌增加。铅暴露也能增强肾上腺酮的分泌。Cory-Slechta 等^[19]研究认为,孕期铅暴露可引起大鼠子代血清基础肾上腺酮水平升高,妊娠压力与铅联合暴露能使肾上腺酮的分泌进一步增强。流行病学调查也证实,孕期铅暴露能使儿童 HPA 轴活动增强。Gump 等^[20]采集 169 名产妇产血及胎儿脐带血、胎儿出生后静脉血,以了解胎儿出生前后铅暴露情况;在儿童 9.5 岁时,测试其对冷压力刺激的反应,方法为令儿童将手放入冰水混合物中 1 min,并分别于实验前、冷刺激后 21 min、40 min 及 60 min 采集儿童唾液,并测定其中肾上腺酮的含量。研究结果显示,出生前后血铅水平与唾液基础肾上腺酮含量无关,但与儿童应激后唾液肾上腺酮的增加量呈显著正相关。

铅影响 HPA 轴的机制尚不清楚。铅暴露影响大脑多巴胺能系统,并加强 HPA 轴对应激的反应性。其它机制包括影响视丘下部和下垂体、改变视丘下部的儿茶酚胺水平、改变细胞因子水平等^[21, 22]。

2.2 铅引起海马组织结构的损伤

海马与学习记忆密切相关,在记忆的形成、保持和再现中都具有重要作用。而孕期铅暴露也能引起子鼠海马超微结构的改变^[23]。铅暴露可抑制海马的神经发生^[24]。

2.3 铅引起海马 LTP 生成减少

研究发现,经母体胎盘和乳汁铅暴露能引起大鼠海马 LTP 的幅度降低,海马组织中,与 LTP 形成密切相关的 NMDAR-2A 亚基表达下降^[25]。

3 妊娠压力与铝联合暴露对子代神经发育影响

铝损害神经发育及学习记忆的机制与妊娠压力引起子代神经发育损伤的机制在以下方面相同,二者可能通过下列途径而具有交互作用。

3.1 铝引起海马 LTP 生成减少

海马的传入纤维及海马的内部环路主要形成三个兴奋性单突触连接通路:①来自嗅皮质细胞的穿通纤维通路(PP)-海马齿状回颗粒细胞(DG)。②颗粒细胞发出的苔状纤维-CA3 锥体细胞。③CA3 锥体细胞发出的 Schaffer 侧支-CA3 锥体细胞。

CA3 大锥体细胞也可以接受 PP 的直接投射。铝对这几条兴奋性通路的影响均有报道。Platt 等^[26]用不同浓度的 AlCl_3 灌注大鼠海马脑片,发现铝有抑制 CA3 区 LTP 的作用,包括对其诱导以及维持阶段都有抑制作用;且和 AlCl_3 的浓度呈现量-效关系。

海马内部神经环路是以谷氨酸为神经递质, NMDA 受体是谷氨酸的受体之一。铝能下调谷氨酸、NMDA 受体介导的 LTP 的形成,使 LTP 生成减少^[27]。

3.2 铝可引起海马神经元数目减少

大脑皮层和海马是对铝毒性最敏感的区域,铝可影响海马神经元的骨架,使轴突受损,神经元数量减少^[28]。Sreekumaran 等^[29]研究发现铝可使海马 CA1 区的神经元的轴突变短及 CA1、CA2 和 CA3 各区间的神经纤维联系减少。

3.3 关于妊娠压力与铝联合暴露对子代神经发育影响的动物学研究

目前关于妊娠压力与铝联合暴露对子代神经发育的动物学研究尚未发现二者的显著交互作用。Colomina 等^[30]将大鼠分为 6 组:空白组,妊娠压力暴露组,每日 50 mg/kg 单独铝暴露组,每日 100 mg/kg 单独铝暴露组,每日 50 mg/kg 铝暴露 + 妊娠压力暴露组,每日 100 mg/kg 铝暴露 + 妊娠压力暴露组。其中铝暴露为雌鼠在与正常雄鼠交配前 15 日起,至子鼠断乳,以饮水中添加硝酸铝九水合物的形式进行暴露,妊娠压力暴露为于孕 6 ~ 20 d,给予孕鼠每日 2 h 束缚压力。在子鼠出生后 30, 35, 60 d 进行被动回避试验和水迷宫试验以测定子鼠的学习记忆能力。结果显示联合暴露组与单独暴露组子代测试结果无显著差异,未发现妊娠期束缚压力能影响妊娠期铝暴露对于子代的发育毒性。Roig 等^[31]的研究中,以同样方式分组并进行压力及铝暴露,于子鼠 1 月龄及 2 月龄进行水迷宫测试,与单独暴露相比,未发现妊娠压力能引起行为学参数的进一步改变。Colomina 等^[32]以小鼠为研究对象进行的类似实验中,同样未发现妊娠压力与妊娠期铝暴露对子代学习记忆影响的联合作用。

4 妊娠压力与铀联合暴露对子代神经发育影响

铀是一种具有放射性的神经毒性元素。铀损害神经发育及学习记忆的机制与妊娠压力引起子代神经发育损伤的机制在以下方面相同,二者可能通过下列途径而具有交互作用。

4.1 铀引起海马 LTP 生成减少

谷氨酸是海马回路中的重要兴奋性神经递质,参与 LTP 的生成,增强学习记忆并诱导学习记忆相关基因的表达。铀可引起突触前膜释放的谷氨酸减少,导致 LTP 的生成减少^[33]。

4.2 铀可引起海马神经元数目减少

铀可引起神经元和神经胶质细胞的死亡,或直接杀死二者的前体细胞,使神经元数量减少;铀可导致神经元树突及树突棘减少^[34]。

4.3 妊娠压力与铀联合暴露对子代神经发育影响的动物学研究

目前关于妊娠压力与铀联合暴露对子代神经发育的动物学研究尚无一致结论。Sánchez 等^[35]将雌性大鼠分为 6 组:空白组,妊娠压力暴露组,每日 40 mg/kg 单独铀暴露组,每日 80 mg/kg 单独铀暴露组,每日 40 mg/kg 铀暴露 + 妊娠压力暴露组,每日 80 mg/kg 铀暴露 + 妊娠压力暴露组。其中铀暴露为雌鼠在与正常雄鼠交配前 4 周起至泌乳期结束,以饮水中添加乙酸双氧铀二水合物的形式进行暴露,妊娠压力暴露剂量为每日 2 h。在子鼠出生后进行被动回避试验和水迷宫试验以测定子鼠的学习记忆能力。结果显示联合暴露组与单独暴露组相比,被动回避试验结果有显著差异而水迷宫试验结果差异不显著。作者推论妊娠期束缚压力与铀暴露对子代学习记忆的影响有一定联合作用,但较为有限。Albina 等^[36]的研究方法类似,将铀的剂量分为 10, 20, 40 mg/kg 三个水平从而使总组数增加为 8 组。子鼠出生后进行被动回避试验和水迷宫试验以测定子鼠的学习记忆能力,结果显示联合暴露组与单独暴露组各项测试结果无显著差异,未发现妊娠压力与铀对子代学习记忆影响的联合作用。由此可推论,妊娠压力与铀没有或仅有极有限的交互作用。

5 妊娠压力与汞联合暴露对子代神经发育影响

汞在自然界中广泛分布,甲基汞具有很强的神经毒性。甲基汞对学习记忆的损伤已经被众多研究证实。即使是妊娠母体接触不足以引起母体任何症状的低剂量甲基汞,婴儿出生后也有可能出现智能低下、精细行为和运动障碍、神经发育迟缓等症状,而且这种损害是广泛而长期的^[37]。汞损害神经发育及学习记忆的机制与妊娠压力引起子代神经发育损伤的机制在以下方面相同,二者可能通过下列途径而具有交互作用。

5.1 汞可引起海马组织结构的损伤

妊娠期汞暴露能引起大鼠子代中枢神经系统发育延迟,出现神经行为损害。研究证明,围生期甲基汞染毒可引起明显神经毒性,甲基汞较低剂量(1 mg/kg)染毒即可引起仔鼠海马超微结构的改变,并且海马超微结构损伤随染毒剂量增加而加剧^[38]。

5.2 汞引起海马 LTP 生成减少

兴奋性神经递质谷氨酸及其相应的离子型受体 NMDAR、谷氨酸代谢型受体(mGluRs)是甲基汞暴露引起神经毒性的重要物质,也是其导致学习记忆损害的关键环节。实验证明,妊娠期甲基汞暴露引起子鼠海马组织中 mGluRs mGluR 2,3,5 亚型表达下调。mGluRs 在 LTP, LTD 的形成中均发挥重要作用,其不仅在 NMDA 受体非依赖性 LTP 诱导中发挥作用,同时也诱导 LTD 的发生,在参与 LTP 的诱导中发挥重要作用^[39]。因此,妊娠期汞暴露引起了海马 LTP 生成减少。

5.3 妊娠压力与汞联合暴露对子代神经发育影响的动物学研究

关于妊娠压力是否可加强汞对子代神经发育的损害,其结论可能与汞暴露的剂量有关。Colomina 等^[40]同时研究妊娠压力与汞、砷联合暴露对子代神经发育的影响,将雌性小鼠随机分为6组:单独汞暴露组、单独砷暴露组、单独束缚压力暴露组、汞与压力复合暴露、砷与压力复合暴露及对照组。各组雌鼠与雄鼠交配、检查到阴栓确认怀孕后,压力暴露组于孕 15~18 d 给与小鼠束缚压力(2 h/d),其中两个汞暴露组孕鼠每日采用强饲法填喂 2 mg/kg 氯化甲基汞,两个砷暴露组孕鼠每天填喂亚砷酸钠(10 mg/kg)。在子鼠出生后第9天进行测试,结果显示,与单独汞暴露相比,联合暴露组子鼠体重减轻,但发育指标差异无显著性,该研究未发现妊娠压力能增强汞对子代的发育毒性。Colomina 等^[41]在另一项研究中发现,妊娠压力能增强大剂量氯化甲基汞(25 mg MMC/kg)的毒性作用,而对于较小剂量的汞暴露(12.5 mg MMC/kg)无显著影响。

6 展望

妊娠压力与金属元素联合暴露对子代神经发育的影响问题已受到人们的广泛关注,但二者间是否具有交互作用目前尚无定论,其相关机制也尚不清楚。关于联合暴露对人群影响的流行病学调查较为少见。探索妊娠压力和重金属元素联合暴露对子代

的影响,对于更科学地评价环境因素与社会因素联合暴露对儿童健康的影响、指导优生优育有重要意义,具有广阔的发展空间。

[参 考 文 献]

- [1] Alder J, Fink N, Bitzer J, Hösli I, Holzgreve W. Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2007, 20(3):189-209.
- [2] Wu J, Song TB, Li YJ, He KS, Ge L, Wang LR. Prenatal restraint stress impairs learning and memory and hippocampal PKC beta1 expression and translocation in offspring rats [J]. *Brain Res*, 2007, 1141(1):205-213.
- [3] Laplante DP, Barr RG, Brunet A, Galbaud du Fort G, Meaney ML, Saucier JF, et al. Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers [J]. *Pediatr Res*, 2004, 56(3):400-410.
- [4] Van den Bergh BR, Marcoen A. High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds [J]. *Child Dev*, 2004, 75(4):1085-1097.
- [5] Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Early maternal stress and health behaviours and offspring expression of psychosis in adolescence [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2004, 110(5):356-364.
- [6] Jarvis S, Moinard C, Robson SK, Baxter E, Ormandy E, Douglas AJ, et al. Programming the offspring of the pig by prenatal social stress: neuroendocrine activity and behaviour [J]. *Horm Behav*, 2006, 49(1):68-80.
- [7] Emack J, Kostaki A, Walker CD, Matthews SG. Chronic maternal stress affects growth, behaviour and hypothalamo-pituitary-adrenal function in juvenile offspring [J]. *Horm Behav*, 2008, 54(4):514-520.
- [8] de Weerth C, Buitelaar JK. Physiological stress reactivity in human pregnancy—a review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(2):295-312.
- [9] Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(20):11032-11037.
- [10] Kawamura T, Chen J, Takahashi T, Ichitani Y, Nakahara D. Prenatal stress suppresses cell proliferation in the early developing brain [J]. *Neuroreport*, 2006, 17(14):1515-1518.
- [11] Coe CL, Kramer M, Czéh B, Gould E, Reeves AJ, Kirschbaum C, et al. Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile rhesus monkeys [J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(10):1025-1034.
- [12] Maurice T, Su TP, Parish DW, Privat A. Prevention of nimodipine-induced impairment of learning by the selective sigma ligand PRE-084 [J]. *J Neural Transm Gen Sect*, 1995, 102(1):1-18.
- [13] Murmu MS, Salomon S, Biala Y, Weinstock M, Braun K, Bock J. Changes of spine density and dendritic complexity in the prefrontal cortex in offspring of mothers exposed to stress during pregnancy [J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 24(5):1477-1487.
- [14] Barros VG, Berger MA, Martijena ID, Sarchi MI, Pérez AA, Molina VA, et al. Early adoption modifies the effects of prenatal stress on dopamine and glutamate receptors in adult rat brain [J]. *J Neurosci Res*, 2004, 76(4):488-496.
- [15] Zhu Z, Li X, Chen W, Zhao Y, Li H, Qing C, et al. Prenatal stress causes gender-dependent neuronal loss and oxidative stress

- in rat hippocampus[J]. *J Neurosci Res*, 2004, 78(6):837-844.
- [16] Yaka R, Salomon S, Matzner H, Weinstock M. Effect of varied gestational stress on acquisition of spatial memory, hippocampal LTP and synaptic proteins in juvenile male rats[J]. *Behav Brain Res*, 2007, 179(1):126-132.
- [17] Ronchetti R, van den Hazel P, Schoeters G, Hanke W, Rennezo-va Z, Barreto M, et al. Lead neurotoxicity in children: is prenatal exposure more important than postnatal exposure? [J]. *Acta Paediatr Suppl*, 2006, 95(453):45-49.
- [18] Schnaas L, Rothenberg SJ, Flores MF, Martinez S, Hernandez C, Osorio E, et al. Reduced intellectual development in children with prenatal lead exposure[J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(5):791-797.
- [19] Cory-Slechta DA, Virgolini MB, Thiruchelvam M, Weston DD, Bauter MR. Maternal stress modulates the effects of developmental lead exposure[J]. *Environ Health Perspect*, 2004, 112(6):717-730.
- [20] Gump BB, Stewart P, Reihman J, Lonky E, Darvill T, Parsons PJ, et al. Low-level prenatal and postnatal blood lead exposure and adrenocortical responses to acute stress in children[J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116(2):249-255.
- [21] Virgolini MB, Chen K, Weston DD, Bauter MR, Cory-Slechta DA. Interactions of chronic lead exposure and intermittent stress: consequences for brain catecholamine systems and associated behaviors and HPA axis function[J]. *Toxicol Sci*, 2005, 87(2):469-482.
- [22] Hemdan NY, Emmrich F, Adham K, Wichmann G, Lehmann I, El-Massry A, et al. Dose-dependent modulation of the in vitro cytokine production of human immune competent cells by lead salts [J]. *Toxicol Sci*, 2005, 86(1):75-83.
- [23] 张天彪, 高明奇, 孙黎光, 刘晓梅, 赵滢. 慢性染铅对小鼠血铅、脑铅含量及海马超微结构变化的影响[J]. *中国医科大学学报*, 2005, 34(3):195-196.
- [24] Gilbert ME, Kelly ME, Samsam TE, Goodman JH. Chronic developmental lead exposure reduces neurogenesis in adult rat hippocampus but does not impair spatial learning [J]. *Toxicol Sci*, 2005, 86(2):365-374.
- [25] Cao X, Huang S, Ruan D. Enriched environment restores impaired hippocampal long-term potentiation and water maze performance induced by developmental lead exposure in rats [J]. *Dev Psychobiol*, 2008, 50(3):307-313.
- [26] Platt B, Carpenter DO, Büsselberg D, Reymann KG, Riedel G. Aluminum impairs hippocampal long-term potentiation in rats in vitro and in vivo [J]. *Exp Neurol*, 1995, 134(2):73-86.
- [27] Wang M, Chen JT, Ruan DY, Xu YZ. The influence of developmental period of aluminum exposure on synaptic plasticity in the adult rat dentate gyrus in vivo [J]. *Neuroscience*, 2002, 113(2):411-419.
- [28] 唐焕文, 韦小敏, 庄志雄, 谢佩意, 王清海, 梁海荣, 等. 铅致大鼠中枢神经系统病理形态学改变的研究 [J]. *中国公共卫生*, 2002, 18(8):902-904.
- [29] Sreekumaran E, Ramakrishna T, Madhav TR, Anandh D, Prabhu BM, Sulekha S, et al. Loss of dendritic connectivity in CA1, CA2, and CA3 neurons in hippocampus in rat under aluminum toxicity: antidotal effect of pyridoxine [J]. *Brain Res Bull*, 2003, 59(6):421-427.
- [30] Colomina MT, Roig JL, Torrente M. Concurrent exposure to aluminum and stress during pregnancy in rats: effects on postnatal development and behavior of the offspring [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2005, 27(4):565-574.
- [31] Roig JL, Fuentes S, Teresa Colomina M, Vicens P, Domingo JL. Aluminum, restraint stress and aging: behavioral effects in rats after 1 and 2 years of aluminum exposure [J]. *Toxicology*, 2006, 218(2-3):112-124.
- [32] Colomina MT, Sanchez DJ, Sanchez-Turet M, Domingo JL. Behavioral effects of aluminum in mice: influence of restraint stress [J]. *Neuropsychobiology*, 1999, 40(3):142-149.
- [33] Vietti KR, Lasley SM. Stimulus-evoked glutamate release is diminished by acute exposure to uranium in vitro [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2007, 29(6):607-612.
- [34] Jiang GC, Tidwell K, McLaughlin BA, Cai J, Gupta RC, Milatovic D, et al. Neurotoxic potential of depleted uranium effects in primary cortical neuron cultures and in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Toxicol Sci*, 2007, 99(2):553-565.
- [35] Sánchez DJ, Bellés M, Albina ML, Gómez M, Linares V, Domingo JL. Exposure of pregnant rats to uranium and restraint stress: effects on postnatal development and behavior of the offspring [J]. *Toxicology*, 2006, 228(2-3):323-332.
- [36] Albina ML, Bellés M, Linares V, Sánchez DJ, Domingo JL. Restraint stress does not enhance the uranium-induced developmental and behavioral effects in the offspring of uranium-exposed male rats [J]. *Toxicology*, 2005, 215(1-2):69-79.
- [37] Crump KS, Van Landingham C, Shamlaye C, Cox C, Davidson PW, Myers GJ, et al. Benchmark concentrations for methylmercury obtained from the Seychelles Child Development Study [J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108(3):257-263.
- [38] 高宇, 颜崇准, 余晓丹, 吴胜虎, 余晓刚, 沈晓明. 出生前后甲基汞染毒对幼鼠海马和小脑结构的影响 [J]. *卫生研究*, 2006, 35(4):402-405.
- [39] 张宏, 颜崇准, 吴胜虎. 甲基汞染毒对小鼠海马超微结构及 mGluR2、3、5 mRNA 表达的影响 [J]. *临床儿科杂志*, 2007, 25(9):788-791.
- [40] Colomina MT, Albina ML, Domingo JL, Corbella J. Influence of maternal stress on the effects of prenatal exposure to methylmercury and arsenic on postnatal development and behavior in mice: a preliminary evaluation [J]. *Physiol Behav*, 1997, 61(3):455-459.
- [41] Colomina MT, Albina ML, Domingo JL, Corbella J. Effects of maternal stress on methylmercury-induced developmental toxicity in mice [J]. *Physiol Behav*, 1995, 58(5):979-983.

(本文编辑: 吉耕中)