

- new risk for interstitial lung damage [J]. Occup Environ Med, 2008, 65: 51-55.
- [25] Nakano M, Omae K, Tanaka A, et al. Causal relationship between indium compound inhalation and effects on the lungs [J]. J Occup Health, 2009, 51: 513-521.
- [26] Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165: 378-381.
- [27] Xiao yong-long, Cai hou-rong, Wang yi-hua, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in an indium-processing worker [J]. Chinese Medical Journal, 2010, 123 (10): 1347-1350.
- [28] Kristin J C, Donat W E, Eitensohn D B, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in workers at an indium processing facility [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2010, 181: 458-464.
- [29] Costabel U, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis associated with dust inhalation [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2010, 181: 427-428.
- [30] Omae K, Nakano M, Tanaka A, et al. Indium lung-case reports and epidemiology [J]. Int Arch Occup Environ Health, 2011, 84 (5): 471-477.

矽肺早期诊断的生物标志物 CC16 和 SP-D

王辉, 王瑞

(山东省医学科学院/山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东 济南 250062)

摘要: 矽肺是由于在生产过程中长期吸入含有游离二氧化硅粉尘而引起以肺组织纤维化为主的全身性疾病, 是尘肺中危害最严重的职业病之一。其病理演化过程为与炎性有关的纤维化反应。近几年一些学者在研究矽肺的致病机制过程中发现 CC16、SP-D 的抗炎及抗纤维化等作用在矽肺发生发展过程中起到重要作用, 并可能成为矽肺早期诊断的生物标志物。本文就它们在矽肺诊断中的价值作一简单介绍。

关键词: 矽肺; 肺纤维化; 早期诊断; 生物标志物; 克拉拉细胞蛋白 (CC16); 肺表面活性蛋白 D (SP-D)

中图分类号: R135.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2012)04-271-04

Biomarkers for early diagnosis of silicosis: Clara cell protein and surfactant protein D

WANG Hui, WANG Rui

(Shandong Provincial Institute of Occupational Health and Occupational Diseases Control, Shandong Provincial Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China)

Abstract: Silicosis is a systemic disease with diffuse pulmonary fibrosis caused by long-term inhalation and retention of industrial dust contained free SiO₂ in lungs, which is one of the most serious and hazardous occupational diseases in pneumoconiosis. The pathological process showed that silicosis seems a fibrosis reaction related to inflammatory response. In recent years, some scholars discovered that CC16 and SP-D had anti-inflammatory and antifibrotic effects, which might play an important role in the occurrence and development processes of silicosis and probably be the potential biomarkers for the early diagnosis of silicosis. This paper will give a brief introduction on the value of them in this field.

Key words: silicosis; pulmonary fibrosis; early diagnosis; biomarker; Clara cell protein (CC16); Surfactant protein D (SP-D)

目前对矽肺的发生和发展机制并不十分清楚, 比较公认的矽肺发病机制有矽尘毒性、脂质过氧化作用、肺内细胞机制、细胞因子网络等^[1], 而临床上对矽肺的诊断主要是借助于影像学检查等, 但这都是建立于矽肺发病之后。因此, 探索矽肺早期生物标志物, 寻找用于矽肺早期诊断和评价肺纤维化进程的生物标志物已成为矽肺病研究中迫切需要解决的问题。克拉拉细胞蛋白 (Clara cell protein, CC16) 和表面活性蛋白 D (surfactant protein D) 是近几年国内外学者在矽肺

致病机制研究中发现对矽肺早期诊断有潜在价值的生物指标。

1 克拉拉细胞蛋白 (Clara cell protein 16)

Clara 细胞是排列在细支气管黏膜上的无纤毛立方上皮细胞, 具有分泌功能。1881 年, Kbllicker 首先发现了这类细胞的存在, 1937 年 MaxClara 描述了这类细胞的形态特征, 这类细胞便以他的名字命名^[2]。Emura 的研究指出 Clara 细胞是支气管上皮细胞的祖细胞, 能够促进支气管上皮的再生^[3]。Clara 细胞的分泌物中有一种分子质量为 15 840 u 的蛋白, 称为 CC16, 它为一同型二聚体, 由位于反平行方向的 70 个氨基酸构成, 中间通过两个二硫键连接, 由于开始测得其分子质量为 10 000 u, 也被称为 CC10。CC16 为组织特异性蛋白, 主要在肺组织表达, 肺液中的浓度为 100~200 mg/L, 在人的支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中 CC16 占可溶性蛋白含量的 2%~3%^[4]。另外, 孕期子宫、前列

收稿日期: 2012-04-01; 修回日期: 2012-06-22

基金项目: 国家自然科学基金 (30872094); 山东省科技攻关项目 (2008GG30002036)

作者简介: 王辉 (1985—), 男, 硕士在读, 主要从事职业卫生学研究。

通讯作者: 王瑞, 研究员, ykywangrui@yahoo.com.cn。

腺以及肾脏也有少量分泌,因此在有的文献中也称其为子宫球蛋白、子宫球蛋白或尿蛋白。但是在这些组织中 CC16 的浓度甚低(一般小于其在肺组织浓度的 1/20),因而血中的 CC16 可能几乎全部来自肺组织^[5]。

CC16 的生物学作用有免疫抑制、抗炎、抗纤维化、抗肿瘤、清除沉积在呼吸道中的有害物质及抑制肺表面活性物质降解^[5]。已有的研究证实 CC16 的抗炎机制包括^[6,7]:(1)抑制外周血中性粒细胞和单核细胞的迁移;(2)抑制单核细胞生成干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ),从而抑制 IFN- γ 的抗病毒活性;(3)抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 的合成和生物活性;(4)与转谷氨酰胺酶形成能抑制外来蛋白抗原性的复合物;(5)抑制炎症反应的关键酶——细胞膜磷脂酶 (PLA₂);(6)限制花生四烯酸代谢和以白三烯为介导因子的级联反应,从而抑制前列腺素、白细胞介质的合成。CC16 的抗纤维化机制包括^[6,7]:(1)抑制肺血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 对肺成纤维细胞的趋化作用;(2)抑制基质金属蛋白酶-2/9 (matrix metalloproteinase-2/9, MMP-2/9) 的产生,从而阻止纤维化的发生和发展;(3)与纤维连接蛋白 (fibronectin, FN) 结合,阻止纤维整合素异常沉积和增生。另外,CC16 的结构中包含一个疏水区,可与磷脂、黄体激素和某些异生物质结合(如多氯联苯),因此可清除沉积在呼吸道中的有害物质。Clara 细胞还能分泌肺表面活性物质相关蛋白,即 SP-A、SP-B 和 SP-D,肺表面活性物质主要由磷脂构成,磷脂是 PLA₂ 的底物,CC16 在体内能抑制 PLA₂,从而可抑制肺表面活性物质降解。通过以上对 CC16 生物学作用的介绍以及结合目前已了解的矽肺的发病机制,可以推测二氧化硅粉尘进入机体后,CC16 将对肺巨噬细胞的迁移和部分炎症因子的产生起负向调节作用,同时抑制 PDGF, MMP-2/9,结合 FN,清除沉积有害物质,从而阻止肺纤维化发展。

上世纪 90 年代初期, Bernard 等^[8,9]通过免疫分析发现二氧化硅粉尘接触工人的支气管肺泡灌洗液 (BALF) 及血清中 CC16 水平较对照人群有所下降,且差异有统计学意义 ($P < 0.05$),提示血清或 BALF 中 CC16 浓度水平可能反映早期 SiO₂ 粉尘对呼吸道上皮细胞的毒性影响,且存在作为检测矽肺早期毒性作用的敏感指标的可能性。而在其后期主导及参与的 CC16 的许多研究中也进一步指出 CC16 经肺-毛细血管屏障被动扩散至血清中,血清中 CC16 水平与呼吸道上皮细胞的合成与分泌量密切相关,且 CC16 是 Clara 细胞损害和肺-血屏障通透性变化的一种外围标志物^[4,10]。近几年对 CC16 作为一种外围标志物的研究也越来越多, McAuley、Determann 等^[11,12]都指出血清 CC16 水平可作为急性肺损伤的外围标志物。Van Miert、Liao 等^[13,14]通过动物实验发现烟尘暴露会使 BALF 及血清中 CC16 水平明显增加, Jonathan 等^[15]在肺损伤病人的对比研究中则指出 CC16 是区别于心源性肺损伤的肺上皮细胞损伤的一种特异性标志物。还有学者研究大鼠 BALF 及矽肺患者血清中 CC16 的变化,并指出实验组较对照组 Clara 细胞数量减少,CC16 水平存在差别,且差别有统计学意

义^[16,17], Hasegawa 等^[18]在最新的实验研究中也指出血清 CC16 可作为潜在的肺纤维化生物标志物。通过以上分析可以认为 BALF 及血清中 CC16 的浓度水平作为矽肺早期肺损伤的诊断生物标志物具有可行性。

2 表面活性蛋白 D (surfactant protein D, SP-D)

2.1 肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS)

PS 是由肺泡 II 型细胞合成并分泌的磷脂和蛋白质组成的一种具有表面活性的复合物,其中 90% 为磷脂,8%~9% 为表面活性蛋白 (SP),主要包括 SP-A、SP-B、SP-C、SP-D,其中 SP-A 和 SP-D 为亲水性大分子蛋白,而 SP-B 和 SP-C 为疏水性小分子蛋白^[5]。PS 存在于覆盖肺泡表面的液体中,对降低肺泡表面张力、预防低容量肺的肺泡塌陷,在正常和用力呼吸时维持细支气管开放具有重要作用^[19]。

2.2 SP-D 概述

SP-D 的基因位于第 10 号染色体长臂,属于胶原凝集素家族,由三聚体亚单位构成的多聚体,可分为四部分,即含半胱氨酸的氨基端 (N)、三螺旋胶原区、三聚体缠绕连接成的颈区 (L) 及一个含植物血凝素的碳水化合物识别位点 (CRD) 的羧基端^[20]。SP-D 为 12 聚体,含 12 个 CRD,是一种分子量为 43 kD 的糖蛋白,其生物学作用有帮助形成具有高度表面活性的管状髓鞘结构;协助表面活性物质磷脂降低表面张力;调节表面活性物质磷脂的循环和分泌;与多种微生物和某些非微生物颗粒结合,并增强巨噬细胞对病原体的吞噬杀伤能力及对细菌和真菌的直接抑制作用,有助于肺的免疫系统防御^[5,19,21,22]。SP-D 主要由肺泡 II 型细胞表达,在气管及呼吸性细支气管壁上的 Clara 细胞中也有表达,虽然 SP-D 是在呼吸道中首先被发现,但是已有的研究显示其几乎在所有的黏膜表面都存在,包括汗腺的上皮细胞、胃肠道及泌尿生殖道黏膜等,甚至在眼泪中也存在^[23~26]。ELISA 法测得健康人血清中 SP-D 含量为 116 ng/ml^[27]。而关于血清中 SP-D 的来源,有以下几种解释:肺部炎症使肺血管的通透性增加,从而使 SP-D 透过血管-肺泡屏障进入血液循环^[28];上皮分泌细胞的完整性遭到破坏,造成了 SP-D 从上皮细胞外渗到肺泡并最终到肺血管^[5];SP-D 与肺表面磷脂连接得不够紧密,使得血清中有较高的 SP-D 存在^[29],这就可以解释为什么 SP-A 在 BALF 中的浓度较 SP-D 高,但在血清中的浓度却低于 SP-D;炎症状态下血液对其清除不够^[30]。另外,其他器官上皮细胞分泌的 SP-D 也可能是潜在来源之一。

2.3 SP-D 与肺纤维化

早期 Honda 的研究发现^[29],特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 患者在疾病恶化时血清 SP-D 水平会升高,而当全身应用糖皮质激素后其水平会下降。Takahashi 等^[31,32]发现:CT 中有毛玻璃样改变的 IPF 患者较无毛玻璃样改变的患者的 SP-D 血清水平要高,并认为 SP-D 可用于 IPF 的预后监测。随后的许多研究表明,SP-D 可作为间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 的生物标志物^[33~35],甚至可作为 ILD 严重程度的标志物^[20]。Masaki 等^[36]在博来霉素致小鼠肺纤维化模型中发现从 7 d 开始 SP-D 蛋白及 mRAN 水平都呈

进行性升高; 刘萍等^[16, 37]对染尘大鼠 BALF 中 SP-D 的研究指出, 大鼠染尘后 7 d 肺组织 SP-D 表达就有明显增加, 14 d 达到高峰, 此后开始下降, 但仍高于正常表达水平; 长期暴露于矽尘环境下的工人血清 SP-D 量也呈进行性升高。大量研究已提示血清及 BALF 中 SP-D 含量可能直接反映矽尘对肺损伤的程度, 其作为矽尘早期标志物具有可能性。

3 研究展望

通过以上对 SP-D、CC16 的生物功能研究, 推测当矽尘进入到人体肺组织后, SP-D 可能先于巨噬细胞 (AM) 直接结合矽尘并清除矽尘, 增强 AM 的吞噬作用; CC16 则通过早期抑制炎症细胞的迁移和致炎性因子的产生而拮抗矽尘引起的炎症反应, 晚期则抑制血小板源性生长因子、MMP-2/9 的产生, 以及与纤维连接蛋白结合等作用来阻止肺纤维化的进展。两者由于具有肺组织高度特异性, 在二氧化硅粉尘引起肺组织的病变过程中, 可能在第一时间被相应细胞 (如 II 型肺泡上皮细胞、Clara 细胞等) 分泌和释放, 随着病程的进展, 肺部的血-气屏障遭到破坏和肺泡的通透性改变, 肺内各类细胞进一步增殖, 各蛋白的分泌量也相应增加, 并且进入血液循环, 其量和速度与各蛋白的分子量和溶解性相关, 由于两者的分子量不同, 故进入血液循环的时相和量也不相同, 但均会随着病程进展而发生变化。故通过同时检测 CC16、SP-D 在 BALF 或血清中浓度, 可间接了解肺损伤的严重程度, 对矽肺早期诊断或筛检可能具有实用价值。

参考文献:

- [1] 陈敏, 王世鑫. 矽肺发病机制的研究现状 [J]. 武警医学院学报, 2005, 14 (6): 492-495.
- [2] 孙春荣, 崔小岱. Clara 细胞分泌蛋白 CC16 及其抗炎作用研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2007, 34 (1): 75.
- [3] Emura M. Stem cells of the respiratory tract [J]. Paediatr Respir Rev, 2002, 3 (1): 36-40.
- [4] Broeckaert F, Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker [J]. Clinical and Experimental Allergy, 2000, 30 (4): 470.
- [5] Hermans C, Bernard A. Lung epithelium-specific proteins: characteristics and potential application as markers [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159 (2): 646-678.
- [6] 聂小蒙, 李强. Clara 细胞蛋白-CC16 [J]. 国外医学呼吸系统分册, 2004, 24 (2): 97-99.
- [7] 章晓红, 王曾礼. Clara 细胞蛋白与肺部疾病 [J]. 国外医学呼吸系统分册, 2002, 22 (1): 49-51.
- [8] Bernard A, Marchandise F X, Depelchin S, et al. Clara cell protein in serum and bronchoalveolar lavage [J]. Eur Respir J, 1992, 5 (10): 1231-1238.
- [9] Bernard A M, Gonzalez-lorenzo J M. Early decrease of serum clara cell protein in silica-exposed workers [J]. Eur Respir J, 1994, 7 (11): 1932-1937.
- [10] Broeckaert F, Clippe A, Knoop B, et al. Clara cell secretory protein (CC16): features as a peripheral lung biomarker [J]. Annals New York Academy of Sciences, 2000, 923: 68-77.
- [11] McAuley F, Matthay A. Clara cell protein CC16: A new lung epithelial biomarker for acute lung injury [J]. Chest, 2009, 135 (6): 1408-1410.
- [12] Determann R M, Millo J L, Waddy S, et al. Plasma CC16 levels are associated with development of ALI/ARDS in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective observational study [J]. BMC Pulm Med, 2009, 9: 49.
- [13] Van Miert E, Dumont X, Bernard A. CC16 as a marker of lung epithelial hypermeability in an acute model of rats exposed to mainstream cigarette smoke [J]. Toxicology Letters, 2005, 159 (2): 115-123.
- [14] Liao J P, Chi C H, Li H C, et al. Effect of N-acetylcysteine on Clara cells in rats with cigarette smoke exposure [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123 (4): 412-417.
- [15] Jonathan A Kropski, Richard D Fremont. Acute lung injury pulmonary edema fluid from patients with epithelial injury, is decreased in plasma and Clara cell protein (CC16), a marker of lung [J]. Chest, 2009, 135: 1440-1447.
- [16] 刘萍, 王世鑫, 陈蕾, 等. 染矽尘大鼠 SP-D 和 CC16 蛋白表达的动态变化 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2008, 26 (7): 410-414.
- [17] Wang Shi-Xin, Liu Ping, Chen Lei, et al. The roles of serum CC16 and SP-D on early diagnosis and progression of silicosis [J]. Journal of Occupational and Environment Medicine, 2007, 49 (8): 834-839.
- [18] Minoru Hasegawa, Manabu Fujimoto, Yasuhito Hamaguchi, et al. Use of serum Clara cell 16-kDa (CC16) levels as a potential indicator of active pulmonary fibrosis in systemic sclerosis [J]. The Journal of Rheumatology, 2011, 38 (5): 877-884.
- [19] Uday Kishore, Andrés López Bernal, Mohammed F Kamran, et al. Surfactant proteins SP-A and SP-D in human health and disease [J]. Arch Immunol Ther Exp, 2005, 53 (5): 399-417.
- [20] Hartl D, Griesse M. Surfactant protein D in human lung diseases [J]. European Journal of Clinical Investigation, 2006, 36 (6): 423-435.
- [21] Howard Clark, Nades Palaniyar, Peter Strong, et al. Surfactant protein D reduces alveolar macrophage apoptosis in vivo [J]. The Journal of Immunology, 2002, 169 (6): 2892-2899.
- [22] Erika Crouch, Jo Rae Wright. Surfactant proteins A and D and pulmonary host defense [J]. Annual Review of Physiology, 2001, 63: 521-524.
- [23] Fisher J H, Mason R. Expression of pulmonary surfactant protein D in rat gastric mucosa [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1995, 12 (1): 13-18.
- [24] Khamri W, Moran A P, Worku M L, et al. Variations in helicobacter pylori lipopolysaccharide to evade the innate immune component surfactant protein D [J]. Infect Immun, 2005, 73 (11): 7677-7686.
- [25] Madsen J, Kliem A, Tornøe I, et al. Localisation of lung surfactant protein D on mucosal surfaces in human tissues [J]. Immunol, 2000, 164 (11): 5866-5870.
- [26] Ni M, Evans D J, Hawgood S, et al. Surfactant protein D is present in human tear fluid and the cornea and inhibits epithelial cell inva-

- sion by *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Infect Immun*, 2005, 73 (4): 2147-2156.
- [27] Prasse A, Müller-Quernheim J. Non-invasive biomarkers in pulmonary fibrosis [J]. *Respirology*, 2009, 14 (6): 788-795.
- [28] Jobe A, Ikegami M, Jacobs H, *et al.* Permeability of premature lamb lungs to protein and the effect of surfactant on that permeability [J]. *Appl Physiol*, 1983, 55 (1): 169-176.
- [29] Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, *et al.* Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152 (6): 1860-1866.
- [30] Kuroki Y, Takahashi H, Chiba H, *et al.* Surfactant proteins A and D: disease markers [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1408 (2-3): 334-345.
- [31] Takahashi H, Fujishima T, Koba H. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162 (3): 1109-1114.
- [32] Takahashi H, Shiratori M, Kanai A, *et al.* Monitoring markers of disease activity with serum surfactant proteins A and D for interstitial lung diseases [J]. *Respirology*, 2006, 11: 51-54.
- [33] Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, *et al.* Comparative study of KL-6, surfactant protein A, surfactant protein D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165 (3): 378-381.
- [34] Tzouvelekis A, Kouliatsis G, Anevlavis S, *et al.* Serum biomarkers in interstitial lung diseases [J]. *Respir Res*, 2005, 6: 78.
- [35] Tzouvelekis A, Pneumatikos I, Bouros D. Serum biomarkers in acute respiratory distress syndrome an ailing prognosticator [J]. *Respir Res*, 2005, 6: 62.
- [36] Fujita M, Shannon M, Ouchi H, *et al.* Serum surfactant protein D is increased in acute and chronic inflammation in mice [J]. *Cytokine*, 2005, 31 (1): 25-33.
- [37] 刘萍, 王世鑫, 陈蕾, 等. 矽肺患者血清克拉拉细胞蛋白和表面活性蛋白 D 的改变 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2007, 25 (1): 18-21.

铅的中枢神经毒性机制研究进展

杨云芬^{1,2}, 李文芳¹, 李济超²

(1. 武汉科技大学医学院, 湖北 武汉 430065; 2. 武汉市职业病防治院, 湖北 武汉 430015)

摘要: 铅在人体蓄积产生毒性, 大脑为其最主要的靶器官之一, 铅对发育中的大脑可产生不可逆的神经毒性。本文就近年来铅的神经毒性及其机制的相关研究进行综述, 旨在为后续研究提供参考。

关键词: 铅; 神经毒性; 脂质过氧化; 细胞凋亡; 内质网应激基因

中图分类号: R135.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2012)04-0274-03

Progress in study on neurotoxic mechanism of lead

YANG Yun-fen^{*}, LI Wen-fang, LI Ji-chao

(* : Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China)

Abstract: Accumulation in human body of lead can produce toxicity, brain especially the developing brain is one of its main target organs. This is a review on lead neurotoxicity and its mechanism, aimed at providing reference for future studies.

Key words: lead; neurotoxicity; lipid peroxidation; apoptosis; ER stress gene

铅既是重要的环境和食品污染物, 也是常见的工业毒物。近年来铅对神经系统的毒作用备受关注, 尤其是长期低剂量接触铅对儿童智力发育的影响已被广泛认同^[1]。Domínguez 等研究证实, 血铅浓度达到 70 $\mu\text{g/L}$ 即可出现持续且不可逆的中枢神经损伤, 导致记忆和学习能力下降^[2]。本文拟对铅中枢神经毒性机制研究进展综述如下。

1 铅对大脑神经传导的影响

大脑主要有四类神经传导系统: 单胺能系统、谷氨酰胺能系统、乙酰胆碱能系统及肾上腺素能系统。铅通过影响以上神经系统的受体, 导致四大神经系统功能紊乱, 影响中枢

学习记忆功能。

1.1 铅对单胺能系统的影响

铅对单胺能系统主要表现为对其递质降解、递质受体活性以及相应的受体蛋白表达等的干扰。Grazyna^[3]等对孕 6d 大鼠灌胃给药 [18.0 mg/(kg·d) 醋酸铅 12 周], 结果显示铅使仔鼠纹状体中多巴胺 (DA) 转化率显著提高, 但对纹状体及前额皮质单胺能神经递质基础释放无影响, 但此前有研究证实仔鼠在出生前后接触铅可以导致脑组织不同部位单胺类递质含量出现不同程度的下降, 且会影响相应递质与 DAD₂ 受体的结合力及 D1/D2 受体蛋白的表达。Jaya^[4]等发现小鼠高剂量铅暴露可致脑皮质、海马、小脑、脑髓质中单胺类递质含量显著降低, 单胺氧化酶 (MAO) 活性明显减弱。

1.2 铅对谷氨酰胺能系统的影响

铅影响谷氨酰胺能系统的受体活性, 对突触后受体数量、活性及受体对外源刺激的反应性也有明显的影响。*N*-甲基-D-

收稿日期: 2011-11-07; 修回日期: 2012-05-02
基金项目: 武汉市卫生局公共卫生科研项目 (项目编号 WGHD05)

作者简介: 杨云芬 (1987—), 女, 硕士在读, 研究方向: 劳动卫生与环境卫生。