

成果名称:	壬基酚和辛基酚的神经行为毒性及经中枢5-HT系统介导的毒性机制研究
登记日期:	2019-10-23
完成单位:	华南农业大学
完成人员:	柳春红,杨瑞丽,李美英,杨婕,黄少文,刘瑞菁
研究起止日期:	2016-06-01至2018-12-31
主要应用行业:	卫生和社会工作
社会经济目标:	卫生事业发展
评价单位:	广东省科学技术厅
评价日期:	2019-09-28
成果简介:	<p>1. 课题来源与背景: 课题来源于广东省自然科学基金, 广东省科技厅项目, 壬基酚和辛基酚的神经行为毒性及经中枢5-HT系统介导的毒性机制研究 (2016A030313395)。壬基酚 (NO) 和辛基酚 (OP) 是一类环境内分泌干扰物, 一定剂量的暴露会对生物体产生内分泌或生殖发育毒性。近些年来, 5-HT在行为学领域的研究受到广泛关注, 但研究对象多为患有某一精神疾病的特殊人群, 在行为毒理学的领域研究较少。而本课题组前期研究已经发现NP、OP暴露会诱导外周5-HT代谢异常, 为此, 本项目拟在神经行为毒性研究的基础上开展经中枢5-HT系统介导的毒性机制研究。</p> <p>2. 研究目的与意义: 通过动物毒性试验探讨NP、OP暴露的神经行为毒性, 进一步丰富NP、OP的基础毒性资料, 为人类更全面地认识烷基酚类污染物的毒作用特点提供依据; 揭示NP、OP对中枢多巴胺之外的另一系统5-HT的影响机制; 食品中烷基酚污染已普遍存在, 但目前国内外尚未制定相关安全限量标准, 因此, 本项目的开展可以为将来食品安全标准制定提供毒理学参考信息。</p> <p>3. 主要论点与论据: 通过30天亚急性毒性试验和神经行为学测试技术 (旷场实验、高架十字迷宫实验、避暗实验) 后发现大鼠出现一定程度的焦虑, 学习记忆也有所下降, 说明壬基酚和辛基酚对大鼠神经行为造成了一定的影响。同时对染毒动物中枢5-HT合成、分解、受体、转运体通路以及雌激素受体通路上的相关生化指标进行分析, 发现NP、OP单独及联合暴露可能会影响雌激素受体ERβ、5-HT、MAOA、转运体SERT、VMAT2、5-HT受体5-HT1A、5-HT2A、5-HT2C、5-HT3A、5-HT3B、5-HT4A、5-HT6A的合成, 从而对中枢5-HT合成分解通路、转运通路、5-HT受体结合通路和雌激素受体通路产生毒性作用, 进而通过抑制5-HT受体的表达引发大鼠学习记忆障碍和焦虑。</p> <p>4. 创见与创新: (1) 通过动物毒性试验探讨NP、OP暴露的神经行为毒性, 进一步丰富NP、OP的基础毒性资料, 为人类更全面地认识烷基酚类污染物的毒作用特点提供依据。(2) 揭示NP、OP对中枢多巴胺之外的另一系统5-HT的影响机制。(3) 食品中烷基酚污染已普遍存在, 但目前国内外尚未制定相关安全限量标准, 因此, 本项目的开展可以为将来食品安全标准制定提供毒理学参考信息。</p> <p>5. 社会效益, 存在的问题: 一方面, 烷基酚乙氧基化物 (APEs) 是全球第二大类商用非离子表面活性剂, 由于大量应用, 其降解产物NP和OP已通过废水排放进入人类的食物链, 更为严重的是它们具有蓄积性。虽然已有研究表明其具有生殖毒性等, 但其神经毒性研究甚少, 而目前神经类疾病也是日益剧增, 所以特别需要知道其是否具有引起神经疾病的风险, 本研究发现的毒性作用及其机制可为该类物质的早期干预提供技术支撑。另一方面, 本项目探讨了环境内分泌干扰物NP、OP单独暴露及联合暴露对大鼠经中枢5-HT系统介导的神经毒性及其毒性机制, 发现NP和OP可以干扰中枢5-HT的代谢网络, 进而影响5-HT与受体的结合, 进一步影响到大鼠的神经行为。该研究结果可为将来临床抗抑郁和改善学习记忆药物的结构设计及开发提供新思路。</p>