

## 参考文献

- [ 1 ] Kim G D, Rhee G S, Seok J H, et al. Differentiation of endothelial cells derived from mouse embryoid bodies: a possible in vitro vasculogenesis model [ J ]. *Toxicol Lett*, 2008, 180 ( 3 ): 166-173.
- [ 2 ] Hayess K, Riebeling C, Pirow R, et al. The DNT-EST: a predictive embryonic stem cell-based assay for developmental neurotoxicity testing in vitro [ J ]. *Toxicology*, 2013, 314 ( 1 ): 135-147.
- [ 3 ] Lee S H, Nadya L, Lorenz S, et al. Efficient generation of midbrain and hindbrain neurons from mouse embryonic stem cells [ J ]. *Nature Biotechnology*, 2000, 18 ( 6 ): 675-679.
- [ 4 ] 刘海波, 支媛, 冯永全, 等. 以 ITSF $\alpha$  诱导法为基础的神经发育毒性评价模型的建立及其有效性研究 [ J ]. *中国食品卫生杂志*, 2013, 25 ( 1 ): 6-11.
- [ 5 ] Díaz N F, Díaz-Martínez N E, Camacho-Arroyo I, et al. Estradiol promotes proliferation of dopaminergic precursors resulting in a higher proportion of dopamine neurons derived from mouse embryonic stem cells [ J ]. *Int J Dev Neurosci*, 2009, 27 ( 5 ): 493-500.
- [ 6 ] Kadereit S, Zimmer B, Van Thriel C, et al. Compound selection for in vitro modeling of developmental neurotoxicity [ J ]. *Front Biosci*, 2012, 17: 2442-2460.
- [ 7 ] Harrill J A, Freudenrich T M, Robinette B L, et al. Comparative sensitivity of human and rat neural cultures to chemical-induced inhibition of neurite outgrowth [ J ]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011, 256 ( 3 ): 268-280.
- [ 8 ] Spielmann H. The way forward in reproductive/developmental toxicity testing [ J ]. *Altern Lab Anim*, 2009, 37 ( 6 ): 641-656.
- [ 9 ] Visan A, Hayess K, Sittner D, et al. Neural differentiation of mouse embryonic stem cells as a tool to assess developmental neurotoxicity in vitro [ J ]. *Neurotoxicology*, 2012, 33 ( 5 ): 1135-1146.
- [ 10 ] WU S M, TAN K S, CHEN H, et al. Enhanced production of neuroprogenitors, dopaminergic neurons and identification of target genes by overexpression of sonic hedgehog in human embryonic stem cells [ J ]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21 ( 5 ): 729-741.
- [ 11 ] Hayashi M A, Guerreiro J R, Cassola A C, et al. Long-term culture of mouse embryonic stem cell-derived adherent neurospheres and functional neurons [ J ]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2010, 16 ( 6 ): 1493-1502.
- [ 12 ] WANG C, LIU F, Patterson T A, et al. Utilization of neural stem cell-derived models to study anesthesia-related toxicity and preventative approaches [ J ]. *Mol Neurobiol*, 2013, 48 ( 2 ): 302-307.

## 论著

## 钇对子代大鼠神经行为和认知能力的影响

李晨汐<sup>1,2</sup>, 耿雪<sup>2</sup>, 马川<sup>2</sup>, 方海琴<sup>2</sup>, 支媛<sup>2</sup>, 于洲<sup>2</sup>, 贾旭东<sup>2</sup>, 徐海滨<sup>2</sup>

(1. 中国疾病预防控制中心营养与健康所, 北京 100050;

2. 国家食品安全风险评估中心 卫生部食品安全风险评估重点实验室, 北京 100021)

**摘要:**目的 研究硝酸钇对子代大鼠神经行为和认知能力的影响。方法 将孕鼠随机分为对照和受试物低、中、高4个试验组, 20只/组。从孕期第6天(GD 6)至分娩后第21天(PND 21), 受试物组每天分别灌胃给予硝酸钇溶液5、15、45 mg/kg BW, 对照组灌胃给予蒸馏水。断乳后, 继续给予子鼠原剂量受试物直至PND 63天。观察不同剂量硝酸钇对子鼠生长发育、脏器组织和神经行为的影响。结果 在PND 21天时, 雄鼠低、中、高3个剂量组体重均高于对照组, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。但从PND 42天开始至试验结束, 雄性高剂量组体重明显低于对照组, 导致高剂量组雄鼠总增重和总进食量均低于对照组, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但食物利用率无变化。PND 42天时雌鼠低剂量组体重和雄鼠高剂量组脑体比均高于对照组, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但不认为有生物学意义。Morris水迷宫试验中仅高剂量组雌鼠第5天的潜伏期高于对照组, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 其他神经行为试验结果均未见差异。结论 在本试验条件下, 断乳后持续给予硝酸钇受试物会导致高剂量组雄性子鼠的体重下降, 但不会影响脑组织重量, 也不会成年早期对子鼠的痛觉、运动活力和认知能力等神经行为造成影响。

**关键词:**硝酸钇; 神经发育; 神经行为; 稀土; 毒理试验中图分类号: R155; O614.32<sup>+</sup>2 文献标志码: A 文章编号: 1004-8456(2015)02-0104-06

DOI: 10.13590/j.cjfh.2015.02.002

收稿日期: 2014-12-08

基金项目: 食品化学污染物与新资源危害识别关键技术研究(2012BAK01B04)

作者简介: 李晨汐 男 助理研究员 研究方向为营养与食品卫生 E-mail: lichenxi@cfsa.net.cn

通讯作者: 徐海滨 男 研究员 研究方向为营养与食品卫生 E-mail: hbxu1231602@vip.sina.com

## Study on the neurobehavior and cognitive ability of rat offspring exposed to yttrium nitrate

LI Chen-xi, GENG Xue, MA Chuan, FANG Hai-qin, ZHI Yuan, YU Zhou, JIA Xu-dong, XU Hai-bin

(National Institute for Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China)

**Abstract: Objective** To assess the neurobehavior and cognitive ability of rat offspring exposed to yttrium nitrate.

**Methods** Pregnant rats were orally exposed to yttrium nitrate by gavage at 0, 5, 15 or 45 mg/kg BW dose from gestation day (GD) 6 to postnatal day (PND) 21, then offspring were given the same dose until PND 63. The indexes of body weights, food consumption, organ weights and neurobehavior test results such as hot plate, motor activity and Morris water maze test were recorded. **Results** All yttrium-exposed male offspring showed a significantly increased body weight on PND 21. However, male offspring body weight of 45 mg/kg BW dose decreased significantly from PND 42 to the end of the experiment ( $P < 0.05$ ), which caused a lower weight change and overall food consumption ( $P < 0.05$ ), but all groups showed similar feed conversion ratios. The differences on other body weight and relative brain weight between treated and control groups were not considered treatment-related. The only significant difference in Morris water maze test was the high dose female offspring which showed a higher latency on the fifth day ( $P < 0.05$ ), and similar results were observed among other neurobehavior tests. **Conclusion** Continual exposure of yttrium nitrate could cause a decline in the body weight of high dose male offspring, but would not affect the brain weight. Moreover, no differences were found in tests of hot plate, motor activity and Morris water maze test.

**Key words:** Yttrium nitrate; neurodevelopment; neurobehavior; rare earth; toxicology experiments

稀土是我国特有的优势资源,在工业、农业和医药等行业有着广泛的应用。然而在这些生产活动中,越来越多的稀土无法避免的进入食物链中,导致其在人体内的蓄积<sup>[1]</sup>。因此,稀土在机体内的蓄积性及其诱发的生物效应一直为人们所关注。稀土经口、呼吸道、皮肤、注射等途径进入动物机体后,可以通过血液输导而滞留或蓄积于各脏器组织,且在各脏器、组织间呈不均匀分布。而脑不仅是稀土蓄积的组织,更是重要的靶器官<sup>[2]</sup>。朱为方等对赣南稀土区儿童智商和人体某些生理指标的调查显示,该地区儿童智商均数、记忆力、思维及推理得分明显低于非稀土区<sup>[3]</sup>,成人中枢神经生物电传导速度明显下降,眼底动脉硬化者也明显高于对照区,表明长期摄入稀土会影响大脑的功能<sup>[4-5]</sup>,并且重稀土区的影响更为明显。本试验以 OECD426 神经发育毒性标准为基础并进行一定程度的修改,观察重稀土钇暴露对子鼠生长发育和神经行为的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物及饲养

SPF 级 SD 雌、雄大鼠购自中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心[许可证号:SCXK(京)2012-0001],饲养于中国人民解放军军事医学科学院疾病预防控制所动物房[许可证号:SYXK(军)2009-044],室温 20~25℃,湿度 40%~70%。饲料

购自中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心[许可证号:SCXK(军)2007-004]。

#### 1.1.2 主要仪器和试剂

YLS-6B 智能热板仪(济南益延科技发展有限公司)、自主活动箱(配备 JLBbeh 动物行为分析仪,上海吉量软件科技有限公司)、SMG-2 Morris 水迷宫(医科院药物研究所)。

硝酸钇原液由氧化钇(纯度 > 99.99%,北京金属研究院)溶于硝酸制备而得,再由去离子水稀释至试验浓度,并用氢氧化钠调 pH = 6 待用。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 试验分组

实验动物在动物房内适应两周后,按雌雄 1:1 的比例交配,并以发现阴栓的日期作为孕期(gestation day)的第 0 天(GD 0)。将孕鼠随机分入低、中、高 3 个剂量组和 1 个对照组,每组 20 只,从孕期第 6 天(GD 6)至分娩(postnatal day)后第 21 天(PND 21)每天分别经口灌胃剂量为 5、15、45 mg/kg BW 的硝酸钇溶液受试物,对照组灌胃给予 10 ml/kg BW 蒸馏水。在分娩后第 4 天,进行窝的标准化,每窝保留子鼠雄、雌各 4 只。断乳后,每窝随机选取 1 只雄鼠或雌鼠,每组保留 10 只雄鼠和 10 只雌鼠,继续灌胃给予原剂量受试物直至 PND 63 天,每周称量体重 2 次、进食量 1 次。其余子鼠用于其他试验。

#### 1.2.2 测定指标

##### 1.2.2.1 子鼠体重及脏器系数

每周称取 2 次动物体重以调整灌胃量。试验结

束时,分别称量并记录动物宰杀体重、肝脏、脾脏、肾脏、睾丸和脑重,并计算其脏体比。

#### 1.2.2.2 热板测试

在 PND 61 天,将大鼠后足足底放在智能热板仪的 ( $55 \pm 0.5$ ) °C 恒温热板上。每只大鼠重复 3 次,以大鼠舔后足的时间作为终点,记录时间并计算 3 次的平均值。

#### 1.2.2.3 运动活力测试

在 PND 67 天,将大鼠放入一个密闭的黑色 PVC 箱内适应 2 min 后,通过 JLBehv 动物行为分析系统记录大鼠在 6 min 内的路程、平均速度、运动时间和休息时间。

#### 1.2.2.4 Morris 水迷宫测试

水迷宫装置:该迷宫为一直径 150 cm,高 50 cm 的圆形水池,等分为 I、II、III、IV 四个象限。在第 II 象限正中放置一直径 10 cm,高 25 cm 的黑色圆柱形平台,平台低于水面 1 cm。迷宫所在房间墙壁布置固定图案作为大鼠定位平台的空间参照物,试验期间保持周围环境恒定。水温 23 °C,大鼠的水迷宫轨迹由 SMG-2 Morris 系统软件记录并分析。

隐性平台测试:用于测量大鼠对水迷宫学习和记忆的能力。从 PND 62 天开始,每天训练 3 次,共进行 5 d。训练时从 I、III、IV 三个象限固定点面向池壁入水,记录在 1 min 内找到平台的时间(逃避潜伏期)。若大于 1 min 未找到平台,则引导到平台上保持 10 s,潜伏期记为 60 s。

空间探索试验:用于测量大鼠学会寻找平台后,对平台空间位置的记忆能力。试验第 6 天撤去平台,大鼠在第 IV 象限入水点入水,由软件记录在 60 s 内在各象限区的游泳时间和游泳距离。

可见平台试验:用于测量大鼠的视力及运动能力。空间探索试验结束后,再将平台放回原位置,并在平台上放置明显标志物,使大鼠对平台位置可

见,由软件记录大鼠的游泳速度及是否可以找到可见平台。

#### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 11.5 统计软件进行数据分析。Morris 试验中隐性平台试验结果,采用一般线性模型的重复测量过程分析组间、组内(时间因素)、时间和分组的交互作用。其他数据采用单因素方差分析分析总体差异,方差齐者采用 Dunnett 法进行各剂量组与对照组之间的均数比较;若方差齐性不能满足,以 Dunnett's T3 法进行 post-hoc 分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 对子鼠体重及食物利用率的影响

由表 1 和 2 可知,与对照组比较,尽管所有雄子鼠受试物组在 PND 21 天时均表现出较高的体重,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。但随着试验的进行这些差异消失,并且从 PND 42 天开始,雄子鼠高剂量组体重明显低于对照组,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。因此,高剂量组雄子鼠总增重和总进食量均低于对照组,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但总食物利用率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。雌子鼠低剂量组在 PND 42 天体重大于对照组,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但这种差异只是暂时性且无剂量-反应关系,故认为这种变化与受试物无关。

### 2.2 对子鼠脏器重量和脏体比的影响

由表 3 可见,雄子鼠高剂量组的脑体比高于对照组,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但脑的绝对重量与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),认为无生物学意义。雌、雄子鼠其余受试物组的脑体比和各剂量组宰杀体重、肝脏、肾脏、脾脏、睾丸和脑重及各脏器脏体比与对照组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 雄、雌子鼠不同时间的体重( $\bar{x} \pm s, n = 10, g$ )

Table 1 Body weight of male and female pups

分组	雄子鼠						
	PND 21	PND 28	PND 35	PND 42	PND 49	PND 56	PND 63
对照组	48.0 ± 2.8	89.6 ± 6.0	156.3 ± 8.3	231.7 ± 9.8	303.2 ± 14.0	365.5 ± 17.8	407.4 ± 21.6
低剂量组(5 mg/kg BW)	56.7 ± 6.6*	99.2 ± 10.5	168.5 ± 16.1	242.3 ± 22.3	313.6 ± 27.3	375.1 ± 27.6	418.9 ± 30.8
中剂量组(15 mg/kg BW)	54.8 ± 5.8*	96.1 ± 9.2	157.0 ± 12.8	231.4 ± 14.1	300.0 ± 15.4	360.8 ± 18.5	398.6 ± 22.0
高剂量组(45 mg/kg BW)	54.8 ± 4.4*	91.2 ± 10.8	143.5 ± 17.7	203.0 ± 21.7*	264.4 ± 29.3*	327.4 ± 34.7*	373.5 ± 36.6*
分组	雌子鼠						
	PND 21	PND 28	PND 35	PND 42	PND 49	PND 56	PND 63
对照组	50.1 ± 7.1	85.7 ± 8.9	135.5 ± 8.5	175.6 ± 12.1	209.7 ± 8.2	238.9 ± 10.9	266.4 ± 15.6
低剂量组(5 mg/kg BW)	52.9 ± 4.5	90.9 ± 7.2	143.6 ± 10.7	189.4 ± 16.5*	221.6 ± 17.2	251.4 ± 18.8	279.2 ± 23.0
中剂量组(15 mg/kg BW)	52.7 ± 3.3	91.2 ± 5.6	140.5 ± 7.9	183.0 ± 11.4	211.7 ± 15.3	235.7 ± 16.2	263.8 ± 22.4
高剂量组(45 mg/kg BW)	52.3 ± 4.4	84.1 ± 5.9	127.7 ± 7.6	170.5 ± 7.3	200.1 ± 10.9	226.6 ± 12.2	258.0 ± 12.5

注: \* 为与对照组比较  $P < 0.05$

表2 雄、雌子鼠食物利用率( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Feed conversion ratio of both genders

分组	雄子鼠			雌子鼠		
	体重增重/g	总进食量/g	总食物利用率/%	体重增重/g	总进食量/g	总食物利用率/%
对照组	359.5 ± 20.8	1 061.9 ± 41.5	33.9 ± 2.3	216.3 ± 16.7	781.0 ± 50.2	27.7 ± 1.2
低剂量组(5 mg/kg BW)	362.3 ± 30.0	1 091.9 ± 22.7	33.2 ± 3.0	226.3 ± 22.1	840.4 ± 62.0	26.9 ± 1.9
中剂量组(15 mg/kg BW)	343.7 ± 17.6	1 046.0 ± 28.8	32.9 ± 1.2	211.1 ± 24.8	794.0 ± 28.5	26.6 ± 2.6
高剂量组(45 mg/kg BW)	318.8 ± 33.9*	964.9 ± 17.0*	33.0 ± 3.4	205.8 ± 10.8	741.2 ± 20.4	27.8 ± 1.2

注: \* 为与对照组比较  $P < 0.05$

表3 雄、雌子鼠脏器重量和脏体比( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 3 Absolute and relative organ weights of male and female pups

分组	雄子鼠										
	肝/g	脾/g	肾/g	睾丸/g	脑/g	宰杀体重/g	肝体比/%	脾体比/%	肾体比/%	睾丸体比/%	脑体比/%
对照组	12.59 ± 1.18	0.72 ± 0.08	3.14 ± 0.24	3.70 ± 0.82	2.11 ± 0.09	423.10 ± 33.52	2.98 ± 0.19	0.17 ± 0.02	0.74 ± 0.04	0.88 ± 0.21	0.50 ± 0.04
低剂量组 (5 mg/kg BW)	12.42 ± 1.47	0.79 ± 0.20	3.28 ± 0.34	3.65 ± 0.49	2.17 ± 0.08	417.70 ± 37.11	2.98 ± 0.31	0.19 ± 0.06	0.79 ± 0.05	0.88 ± 0.12	0.52 ± 0.04
中剂量组 (15 mg/kg BW)	11.79 ± 1.78	0.69 ± 0.15	3.08 ± 0.36	3.32 ± 0.25	2.06 ± 0.13	398.85 ± 38.80	2.94 ± 0.22	0.17 ± 0.04	0.78 ± 0.06	0.84 ± 0.11	0.52 ± 0.04
高剂量组 (45 mg/kg BW)	11.07 ± 1.05	0.68 ± 0.14	2.96 ± 0.27	3.39 ± 0.38	2.10 ± 0.08	385.93 ± 31.97	2.87 ± 0.22	0.18 ± 0.04	0.77 ± 0.05	0.88 ± 0.10	0.55 ± 0.05*

分组	雌子鼠									
	肝/g	脾/g	肾/g	脑/g	宰杀体重/g	肝体比/%	脾体比/%	肾体比/%	脑体比/%	
对照组	8.27 ± 0.67	0.56 ± 0.15	2.09 ± 0.20	1.98 ± 0.13	275.59 ± 18.09	3.00 ± 0.20	0.20 ± 0.05	0.76 ± 0.05	0.72 ± 0.04	
低剂量组 (5 mg/kg BW)	8.83 ± 1.07	0.64 ± 0.11	2.25 ± 0.25	2.02 ± 0.10	285.79 ± 31.61	3.09 ± 0.21	0.23 ± 0.04	0.79 ± 0.07	0.72 ± 0.08	
中剂量组 (15 mg/kg BW)	7.88 ± 0.60	0.62 ± 0.10	2.15 ± 0.15	1.94 ± 0.09	265.63 ± 22.05	2.97 ± 0.19	0.23 ± 0.04	0.81 ± 0.05	0.73 ± 0.05	
高剂量组 (45 mg/kg BW)	7.75 ± 0.72	0.51 ± 0.07	1.99 ± 0.13	1.96 ± 0.12	257.97 ± 15.73	3.01 ± 0.23	0.20 ± 0.02	0.77 ± 0.06	0.76 ± 0.09	

注: \* 为与对照组比较  $P < 0.05$

### 2.3 子鼠热板结果

由表4可见,雄、雌子鼠各剂量组热板结果与对照组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表4 雄、雌子鼠热板时间结果( $\bar{x} \pm s, n = 10, s$ )

Table 4 Hot plate results of both genders

分组	雄子鼠	雌子鼠
对照组	9.46 ± 1.10	11.58 ± 4.20
低剂量组(5 mg/kg BW)	12.60 ± 3.35	11.20 ± 2.36
中剂量组(15 mg/kg BW)	8.96 ± 2.27	9.89 ± 3.81
高剂量组(45 mg/kg BW)	11.34 ± 3.85	11.12 ± 2.43

### 2.4 子鼠自主活动结果

由图1可见,在PND 67天时,雄、雌子鼠各剂量组的运动距离与对照组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。其他指标如平均速度、运动时间和休息时间也未见差异(数据未给出)。

### 2.5 子鼠 Morris 水迷宫结果

#### 2.5.1 隐形平台测试

隐形平台测试结果见图2,随着训练时间的延长,雄、雌子鼠各剂量组训练后的逃逸潜伏期与第1天相比均出现缩短,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明雄、雌各组大鼠均获得了一定的空间学习记忆能力。雌鼠高剂量组第5天的潜伏期高于对照组,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

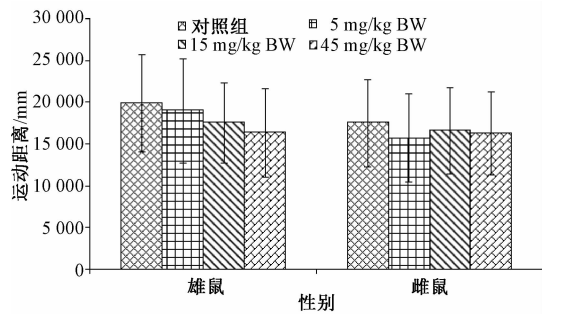


图1 PND 67天雄、雌子鼠自主活动运动距离( $\bar{x} \pm s$ )

Figure 1 Total distance for males and females on PND 67

#### 2.5.2 空间探索试验

由表5可知,雄、雌子鼠各剂量组之间在目标象限游泳时间、目标象限游泳时间占总时间的百分比、目标象限游泳距离和占总距离百分比均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

#### 2.5.3 可见平台测试

由图3可知,各剂量组大鼠均可找到平台,且各组动物游泳速度无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

稀土经口进入孕鼠体内后,其吸收量极低,大多通过消化道排出体外,少数通过尿液排出<sup>[6]</sup>。本

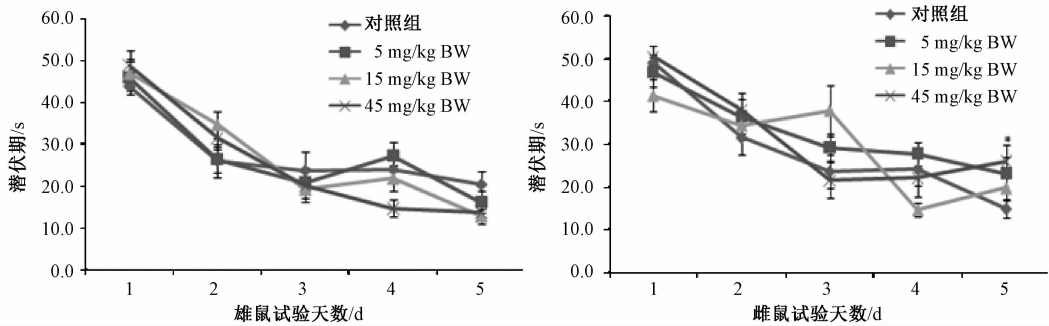


图 2 雄、雌子鼠逃逸潜伏期变化情况 ( $\bar{x} \pm s\bar{x}$ )

Figure 2 Escape latency time in Morris water maze test of both females and males

表 5 雄、雌子鼠探索试验结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 5 Results of the space probe trial of male offspring

分组	雄子鼠				雌子鼠			
	第Ⅱ象限 游泳时间/s	游泳时间 占比/%	第Ⅱ象限 游泳距离/cm	游泳距离 占比/%	第Ⅱ象限 游泳时间/s	游泳时间 占比/%	第Ⅱ象限 游泳距离/cm	游泳距离 占比/%
对照组	16.42 ± 3.22	27.40 ± 5.37	326.29 ± 62.26	27.39 ± 5.37	14.85 ± 2.95	24.78 ± 4.92	316.27 ± 73.67	24.78 ± 4.92
低剂量组(5 mg/kg BW)	16.50 ± 4.05	27.52 ± 6.75	320.89 ± 85.27	27.52 ± 6.75	16.43 ± 4.63	27.41 ± 7.73	327.73 ± 90.69	27.41 ± 7.73
中剂量组(15 mg/kg BW)	18.62 ± 3.06	31.05 ± 5.11	349.46 ± 79.97	31.05 ± 5.12	16.90 ± 5.13	28.20 ± 8.55	321.45 ± 89.96	28.21 ± 8.55
高剂量组(45 mg/kg BW)	18.52 ± 6.09	30.89 ± 10.15	344.05 ± 112.94	30.89 ± 10.15	15.02 ± 2.96	25.06 ± 4.93	285.60 ± 78.60	25.06 ± 4.94

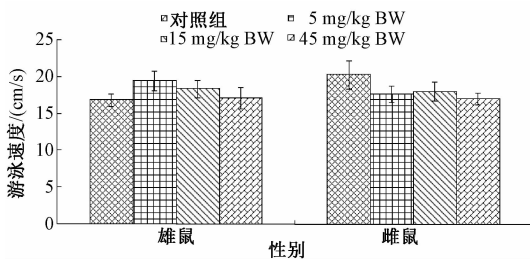


图 3 可见平台试验雌、雄子鼠游泳速度 ( $\bar{x} \pm s\bar{x}$ )

Figure 3 Swimming speed in visible platform test for both females and males

研究结果显示,各剂量组子鼠均在断奶时表现出较高的体重,表明少量的钇即可对子鼠的体重产生促进作用。但断乳后继续给予子鼠硝酸钇,高浓度组雄性子鼠体重和总进食量均明显下降 ( $P < 0.05$ ),而食物利用率没有变化,这可能与灌胃给予硝酸钇造成子鼠胃粘膜损伤有关<sup>[7]</sup>。

神经发育毒性是指个体在发育过程中暴露于某些神经毒性物质后引起的神经系统结构和功能的异常改变,这种改变可以发生在生命周期的任何阶段<sup>[8]</sup>。目前,被人们广为接受的神经发育毒性测试准则是 OECD426<sup>[9]</sup>。该标准建议给予孕鼠受试物的暴露期限从怀孕的第 6 天(GD 6)开始至分娩后第 21 天(PND 21),再分别观察测试并记录其子鼠在断乳后(PND 21)和成年早期时(PND 70)的各项神经发育指标。然而稀土的经口毒性作用较低,属低毒类物质<sup>[10]</sup>,因此大多数科研试验均将稀土暴露时间延长至几个月。吴敏仪等<sup>[4]</sup>通过跳台试验发现高浓度的钇(5 340 mg/L)会对 6 月龄子鼠的学习记忆能力有抑制

作用。而 FENG 等<sup>[11]</sup>报道,经口给予怀孕大鼠氯化钇至哺乳期结束,后给予子鼠相同剂量的氯化钇 5 个月, Morris 水迷宫试验结果表明高剂量组(40 mg/kg BW)子鼠的认知能力明显下降。本研究在 OECD426 的基础上略做改动:断乳后经口给予子鼠宫内暴露时相同剂量的受试物直至 PND 70 天,但与上述其他试验相比,受试物暴露时间仍然较短。在 Morris 水迷宫试验中,尽管雌鼠高剂量组第 5 天的潜伏期高于对照组,且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),但由于雄鼠的水迷宫试验结果和雌鼠前 4 天的潜伏期数据变化均未见这种差异的重复性,因此不能判定钇会对子鼠的认知能力造成损害。这与其他试验的结论并不一致,而不同长度的受试物暴露时间很有可能是造成这种差异的原因。

神经行为是机体的感觉、运动和认知能力等的综合表现,通过测试神经行为功能变化,能够有效地评价健康危害因素对机体的作用<sup>[12]</sup>。本研究根据 OECD426 准则对钇的神经发育毒性进行评价,发现断乳后持续给予硝酸钇受试物会导致高剂量组雄性子鼠的体重下降,但不会影响脑组织重量,并且钇不会在成年早期对子鼠的痛觉、运动活力和认知能力等神经行为造成影响。所得结论对稀土神经发育毒性健康指导值的制定有很强的参考价值。

参考文献

[1] 夏青,刘会雪,杨晓达,等. 稀土神经毒性研究[J]. 中国科学: 化学,2012,42(9):1308-1314.

- [ 2 ] 陈祖义. 稀土元素的脑部蓄积性、毒性及其对人群健康的潜在危害[J]. 农村生态环境, 2005, 21(4): 72-73, 80.
- [ 3 ] 朱为方, 徐素琴, 张辉, 等. 稀土区儿童智商调查研究[J]. 科学通报, 1996, 41(10): 914-916.
- [ 4 ] 吴敏仪, 张萍, 杨维东, 等. 长期喂饮钇对子代大鼠生长发育及学习记忆能力的影响[J]. 卫生研究, 2006, 35(3): 310-312.
- [ 5 ] 杨维东, 张萍, 刘洁生, 等. 长期稀土钇暴露对大鼠学习记忆能力影响[J]. 中国公共卫生, 2008, 24(2): 183-184.
- [ 6 ] Veerle P P, Geert J B, An R B, et al. Lanthanum: a safe phosphate binder [J]. Seminars in Dialysis, 2006, 19(3): 195-199.
- [ 7 ] 罗贯一. 硝酸钇对大鼠胃粘膜和胃酸分泌的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1991, 5(1): 50-52.
- [ 8 ] 任雁, 董田甜, 邹莉波, 等. 神经发育毒性体内及体外评价方法[J]. 毒理学杂志, 2011, 25(1): 61-64.
- [ 9 ] OECD. Draft Test Guideline 426. OECD Guideline for testing of chemicals[Z]. 2000-01-21.
- [ 10 ] Hirano S, Suzuki K T. Exposure, metabolism and toxicity of rare earths and related compounds [J]. Environmental Health Perspectives, 1996, 104(Supplement): 85-95.
- [ 11 ] FENG L X, XIAO H Q, HE X, et al. Long-term effects of lanthanum intake on the neurobehavioral development of the rat [J]. Neurotoxicology and Teratology, 2006(28): 119-124.
- [ 12 ] 王翹楚, 姜丹, 常秀丽, 等. 动物神经行为测试方法的研究现状[J]. 中国预防医学杂志, 2012, 13(12): 943-946.

## 论著

# 山东地区大肠杆菌的耐药性及分子分型研究

盖文燕, 王娟, 曲志娜, 王君玮, 黄秀梅, 王玉东, 赵思俊, 洪军

(中国动物卫生与流行病学中心 农业部畜禽产品质量安全风险实验室(青岛), 山东 青岛 266032)

**摘要:**目的 了解山东地区肉鸡养殖环节大肠杆菌的分布情况, 初步揭示山东地区大肠杆菌分离株的耐药性及分子流行规律和特征, 为该菌的分子溯源及风险评估提供依据。方法 选取山东地区 2000—2012 年肉鸡养殖场分离的 42 株大肠杆菌为研究对象, 用 13 种抗菌药物进行药物敏感性试验, 选用脉冲场凝胶电泳 (PFGE) 及多位点序列分型 (MLST) 两种分型方法对菌株进行分析。结果 PFGE 方法可分为 34 个带型, 菌株之间的相似系数为 60% ~ 100%, 带型比较分散, 未发现绝对优势的带型; MLST 方法得到 18 个序列型 (ST), 菌株的 7 个管家基因均有不同程度的变异; 耐药性结果显示, 42 株菌均为多重耐药, 对氨苄西林 (AM)、复方新诺明 (SXT) 和氧氟沙星 (NOR) 的耐药率较高, 分别为 97.62%、92.86% 和 90.48%。结论 山东省部分地区肉鸡养殖场中大肠杆菌耐药谱较广, 耐药现象比较严重, 菌株基因呈多态性, 菌株分布具有一定的时间性和地区性。

**关键词:** 大肠杆菌; 耐药性; 脉冲场凝胶电泳; 多位点序列分型; 食源性致病菌

中图分类号: R155; R378.2<sup>+1</sup> 文献标志码: A 文章编号: 1004-8456(2015)02-0109-06

DOI: 10.13590/j.cjfh.2015.02.003

## Molecular classification and drug resistance analysis of *Escherichia coli* in Shandong Province

GAI Wen-yan, WANG Juan, QU Zhi-na, WANG Jun-wei, HUANG Xiu-mei, WANG Yu-dong,  
ZHAO Si-jun, HONG Jun

(China Animal Health and Epidemiology Center, Laboratory of Quality and Safety Risk Assessment for Livestock and Poultry Products (Qingdao), Ministry of Agriculture, Shandong Qingdao 266032, China)

**Abstract: Objective** To understand the distribution of *Escherichia coli* in poultry and to reveal the drug resistance and molecular epidemic and characteristics of isolates from Shandong Province, and to provide science basis for the risk assessment. **Methods** A total of 42 *E. coli* isolates were analyzed with drug sensitivity test for 13 antimicrobial agents, and analyzed with PFGE and MLST genotyping. **Results** The PFGE genotyping of 42 isolates yielded 34 PFGE types. MLST analysis of isolates identified 18 STs, and the 7 housekeeping genes had different variation. All isolates were resistant to two or three antimicrobial agents, and the highest resistance was to AM, SXT and NOR, which was 97.62%、

收稿日期: 2015-01-06

基金项目: 国家农产品质量安全风险评估重大专项-2014年(GJFP2014007); 山东省科技发展计划项目(2014GSF120006)

作者简介: 盖文燕 女 助理研究员 研究方向为动物源性食品安全 E-mail: gaiwenyan0929@163.com

通讯作者: 王君玮 男 研究员 研究方向为动物源性食品安全与疫病控制 E-mail: yfjs2000@sina.com