

大会报告

环境铅暴露致脑发育损伤的机制

陈景元

第四军医大学军事预防医学院劳动与环境卫生学教研室, 陕西 西安 710032

收稿日期 修回日期 网络版发布日期 2013-11-15 接受日期

摘要 随着我国工业化的快速进展, 环境铅污染及其带来的健康威胁成为日益严重的公共卫生问题, 近年来全国各地多次发生较大规模儿童铅中毒事件, 造成了严重的健康危害和恶劣的社会影响。大量研究证实: 即使在较低的暴露剂量下, 铅也可产生显著的中枢神经系统毒性, 导致智力损伤、注意力缺陷、攻击性行为、神经退行性病变等一系列神经系统损害。铅神经毒性的机制目前尚不完全清楚。血脑屏障 (BBB) 是铅进入大脑的第一道防线, 但是, BBB 同时也是铅神经毒性的重要靶点。铅暴露可以造成 BBB 紧密连接 (TJ) 的结构破坏、屏障通透性增加、以及紧密连接蛋白 (TJP) 表达水平的下降, 其机制可能与诱导多种蛋白激酶 (如 MAPK, AKT 和 PKC 等) 的磷酸化有关。我们最近的研究发现: 铅可以通过诱导 BBB 血管内皮细胞葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78) 的高表达, 进而引起 Src 通路的磷酸化, 特异性地引起紧密连接蛋白 occludin 的表达水平降低。铅诱导神经胶质细胞基质金属蛋白酶 (MMP) 表达水平的增高和分泌增多, 也参与了铅暴露后 BBB TJPs 降解的机制。同时, BBB 上也存在与铅离子转运相关的转运体蛋白, 其中二价金属转运体 (DMT1) 对于铅通过 BBB 的转运具有重要作用; 铅可以通过诱导蛋白激酶磷酸化而调控铁调节蛋白 1 (IRP1) 的水平, 从而可能影响 DMT1 的表达。铅通过 BBB 进入大脑后, 主要蓄积在海马等部位, 除了直接损伤神经元, 造成海马神经元凋亡、数量和突触数量减少外, 还可引起海马小胶质细胞的显著活化, 这种异常的活化现象受到 TLR4-MyD88-NF κ B 信号通路的调控, 且伴随有大量炎症因子 (如 IL-1 和 TNF- α 等) 的释放。通过药物抑制小胶质细胞的活化, 可以显著减轻铅所诱导的 LTP 诱导障碍、海马神经元凋亡、以及 LDH 的释放, 表明小胶质细胞的异常活化在铅诱导的神经毒性中起到重要的作用。另外, 补充某些元素可以抑制铅的神经毒性。适量补充铁剂可以抑制铅在 BBB 的转运, 降低大脑组织铅含量, 减少铅诱导的神经元凋亡; 而补硒可能通过抑制铅所引起的氧化应激损伤, 而对学习记忆功能起到一定的保护作用。上述研究一方面发现了铅破坏大脑屏障系统、在大脑中转运的新机制, 为进一步揭示铅在中枢神经系统的分布规律与其神经毒性之间的关系提供了重要的研究基础; 另一方面, 发现了小胶质细胞在铅损伤学习记忆机制中的重要作用和分子机制, 为从神经胶质细胞角度进行铅神经毒性机制的研究提供了理论依据; 同时, 通过补充某些微量元素减轻铅神经毒性的探索也为铅毒性防治措施的研究提供了新的思路。

关键词 [铅](#) [学习记忆](#) [血脑屏障](#) [紧密连接](#) [小胶质细胞](#)

分类号

Abstract

Key words

DOI:

通讯作者 陈景元 jy_chen@fmmu.edu.cn

扩展功能

本文信息

▶ [Supporting info](#)

▶ [PDF\(1039KB\)](#)

▶ [\[HTML全文\]\(0KB\)](#)

▶ [参考文献](#)

服务与反馈

▶ [把本文推荐给朋友](#)

▶ [加入我的书架](#)

▶ [加入引用管理器](#)

▶ [复制索引](#)

▶ [Email Alert](#)

▶ [文章反馈](#)

▶ [浏览反馈信息](#)

相关信息

▶ [本刊中 包含“铅”的 相关文章](#)

▶ 本文作者相关文章

· [陈景元](#)