

CNIC-01488
SMC-0160

浓缩铀对新生大鼠发育脑损伤的影响
**EFFECTS OF ENRICHED URANIUM ON
DEVELOPING BRAIN DAMAGE OF
NEONATAL RATS**
(In Chinese)

中国核情报中心
China Nuclear Information Centre

CNIC-01488
SMC-0160

浓缩铀对新生大鼠发育脑损伤的影响

古桂雄 朱寿彭 王六一 杨淑琴 朱玲俐
(苏州医学院, 苏州, 215007)

摘 要

首先建立了脑辐射损伤的动物模型, 运用放射自显影示踪技术表明, 新生大鼠脑内注射浓缩铀后, 放射性核素行径主要定位于细胞核中, 在细胞浆和细胞间隙中亦有呈现。多方位地研究了 α 辐射体浓缩铀脑内照射对 Wistar 纯品系新生大鼠体格生长及神经行为的影响。结果表明新生大鼠脑内照射浓缩铀后可导致生长延迟及神经行为异常。运用放射免疫技术检测了浓缩铀脑内照射后, 大鼠的小脑、皮质、海马、间脑中神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、超氧化物歧化酶 (SOD)、内皮素 (ET) 的含量变化。从生物化学角度表明, α 辐射体浓缩铀在新生大鼠中对发育脑损伤的作用特征具有神经细胞的敏感性, 易脆性和代偿性。

Effects of Enriched Uranium on Developing Brain Damage of Neonatal Rats

(In Chinese)

GU Guixiong ZHU Shoupeng WANG Liuyi YANG Shuqin ZHU Lingli
(Suzhou Medical College, Suzhou, 215007)

ABSTRACT

The model of irradiation-induced brain damage in vivo was settled first of all. The microautoradiographic tracing showed that when the rat's brain at postnatal day after lateral ventricle injection with enriched uranium ^{235}U the radionuclides were mainly accumulated in the nucleus. At the same time autoradiographic tracks appeared in the cytoplasm and interval between cells. The effects of cerebrum exposure to alpha irradiation by enriched uranium on somatic growth and neurobehavior development of neonatal rats were examined by determination of multiple parameters. In the growth and development of the neonatal rat's cerebrum exposure to enriched uranium, the somatic growth such as body weight and brain weight increase was lower significantly. The data indicated that the neonatal wistar rats having cerebrum exposure to alpha irradiation by enriched uranium showed delayed growth and abnormal neurobehavior. The changes of neuron specific enolase (NSE), interleukin- 1β (IL- 1β), superoxide dismutase (SOD), and endothelin (ET) in cerebellum, cerebral cortex, hippocampus, diencephalons of the rat brain after expose to alpha irradiation by enriched uranium were examined with radioimmunoassay. The results showed that SOD and ET can be elevated by the low dose irradiation of enriched uranium, and can be distinctly inhibited by the high dose. Our data in view of biochemistry indicated firstly that alpha irradiation from enriched uranium on the developing brain damage of neonatal rats were of sensibility, fragility and compensation in nervous cells.

在人类和动物机体的各种功能与内、外环境相互联系中，中枢神经系统在调控机体的重要性，智力活动的复杂性以及在生命体系全方位的控制中都具有极为重要的作用，有关电离辐射对中枢神经系统影响的研究受到国内外学者的重视，并成为 UNSCEAR 所关注的重要内容之一。正在进行分化的神经组织对辐射损伤的敏感性随年龄不同而变化，而其更换受损细胞的能力也是如此。脑正常发育的“组织”过程十分复杂，从妊娠 5 月直到出生后多年仍在持续。此期正是脑组织受损伤的敏感时期^[1]。随着核能和核技术的迅速发展，放射性核素的应用越来越广泛。释放 α 粒子的核素具有传能线密度 (LET) 高、射程短和生物毒性大的特点，研究这类核素对机体组织和细胞作用及危害是放射毒理学的重要研究课题^[2]。因此，我们研究新生大鼠的脑在浓缩铀 (enriched uranium, EN) 作用下对其生长发育及神经行为的影响很有必要。

1 材料和方法

1.1 主要试剂

浓缩铀原液，²³⁵U 丰度为 18.9%，溶液浓度为 60 mg/ml，由核工业集团公司某厂提供。

试剂：神经元特异性烯醇化酶(NSE)，白细胞介素-1 β (IL-1 β)，超氧化物歧化酶(SOD)，内皮素 (ET) 放射免疫测试药盒均购自于北京北方生物技术研究所 (生产批号 9912)。

1.2 实验动物和方法

实验动物及分组：Wistar 大鼠由苏州医学院实验动物中心提供。实验动物分组：按注入的浓缩铀剂量划分，A 组 (对照组)：用 0.9% 生理盐水 2 μ l；B 组：1 μ g/2 μ l 浓缩铀；C 组：5 μ g/2 μ l 浓缩铀；D 组：10 μ g/2 μ l 浓缩铀。

浓缩铀脑内照射的模型建立：按窝取用新生大鼠 (仔鼠须出生不满 24 h，每窝仔数共为 8~10 只)，称体重后，暴露大鼠颅骨，参照大鼠脑立体定位图谱^[3]及我们的报道^[4]进行侧脑室穿刺注射，其注射部位选在冠状缝后 1.0 mm，矢状缝旁开 1.5 mm 的部位注射，注入深度为 1.5 mm。而注射容积为含不同放射性浓度的浓缩铀 2 μ l。

哺育方法：新生大鼠脑内注入浓缩铀后，仍按原窝由母鼠哺育直至试验结束。

1.3 生长发育观察指标及方法

体重：所有仔鼠分别在出生 24 h (第 0 天)，第 1, 3, 7, 10, 13 和 15 天的上午 9 : 30 测量体重，并记录体重增长情况。

牙齿萌发^[5]：以仔鼠有一颗门齿长出牙床，突破牙龈即达标，从出生后第 7 天龄起检测，并记录达标天龄，直到全部仔鼠达标。

张耳^[5]：仔鼠双耳张开呈完全直立为达标。从出生后第 1 天龄起检测，并记录达标天龄，直到全部仔鼠达标。

眼睑开裂^[5]：仔鼠双眼被膜处同时可见裂隙，即为达标。从出生后第 11 天龄起检测，并记录达标天龄，直到全部仔鼠达标。

平面翻正^[5]：将仔鼠仰卧于一表面稍粗糙的硬质平板上，并使之保持片刻。松手后能在 3 秒钟内翻正呈俯卧位并连续三次成功即为达标。从出生后第 3 天龄起检测，并记录达标天龄，直到全部仔鼠达标。

负趋地性：将仔鼠头向下置于 -25° 斜面，在 15 s 内能完成转头并向斜面上方运动即为达标。从出生后第 2 天龄起检测，并记录达标天龄，直到全部仔鼠达标。

听觉惊愕^[5]：在仔鼠无意识准备的情况下，突然给予声鸣（哨声）刺激，阳性反应为仔鼠全身出现可见的抽动。连续两次刺激呈阳性反应为达标。从出生后第 9 天龄起检测，并记录达标天龄，直到全部仔鼠达标。

体毛长出：仔鼠出生后逐日观察其体毛长出，体毛覆盖皮肤（外观不见皮肤）为达标。从出生后第 4 天龄起检测。

游泳试验^[6]：将仔鼠放入水深 25 cm，水温 $30 \pm 1^\circ\text{C}$ 的水槽内，观察其游泳姿势。5 s 内仔鼠泳动方向朝前，头露出水面，（以耳部为界）能用四肢划水为达标。从出生后第 9 天龄起检测，并记录达标天龄，直到全部仔鼠达标。

抓握反射：提取仔鼠尾部使其四肢悬空，用一尖锐硬质小棒轻触其左右肢掌心，发生屈曲反射为达标。从出生后第 7 天龄起检测，并记录达标天龄，直到全部仔鼠达标。

向亲性行为（趋性试验）：将母鼠置于以小过道连接二个无异味的小笼之中，仔鼠依次放于过道中央。在 3 分钟内，发现仔鼠向其母鼠方向运动即为达标。从出生后第 12 天龄起检测，并记录达标天龄，直到全部仔鼠达标。

空中翻正：地面放置一块海绵垫，在距海绵垫 45 cm 高处将仔鼠置于仰卧位，然后松手使其自然落下。在连续两次下落过程中仔鼠均能自行转体并呈俯卧位落地（四肢着地）为达标。从出生后第 9 天龄起检测，并记录达标天龄，直到全部仔鼠达标。

脑重：在仔鼠第 15 天龄时由颈动脉放血处死，开颅取脑，沿枕骨大孔内侧平面切断脊髓，迅速用冰冷的生理盐水洗净血液，滤纸吸干，立即称重，以克为单位，并计算全脑重占体重的比值。计算方法：全脑重/处死前体重。

1.4 脑组织放射性核素细胞内定位观察

冰冻切片标本的制备^[7]：按窝取新生大鼠（仔鼠须出生不满 24 h）注射容积不同放射性浓度的浓缩铀后 12 h 和 24 h，照前述方法将新鲜全脑组织取出，用 PBS 洗净血液后吸干液体，置入冰箱内（ -30°C ）待切片。按本室先前方法^[6, 8]，取全脑置于冰冻切片冷台上，取剖面用羧甲基纤维素包埋，放置到 BL-3 型半导体冰冻切片器 -20°C 作冰冻脑切片，其厚度为 $12\ \mu\text{m}$ ，紧贴在玻片上，随即用纯甲醇脱水。

放射自显影：按本室先前方法^[7]。

1.5 脑组织蛋白多肽含量的测定

脑组织取材及处理：全部仔鼠在第 15 天龄时断头处死，参照大鼠脑本定位图^[9]，迅速取出大鼠脑组织后，立即在冰冻条件下分离小脑，皮质、海马和间脑四个脑区组织。各脑区组织分别称重后，一部分加入抑肽酶立即置入 -20°C 冰箱内，暂时贮存。另一部分加入冰 PBS（pH 7.4）300 μl 置入匀浆器中进行匀浆。匀浆后 4°C 3000 r/min 离心 10 min，取上清液贮存 -20°C 冰箱内待测 NSE, IL- 1β 和 SOD。在测试前一天，取出冰冻脑区组织，分别置入匀浆器内加入 50 μl HAC 进行匀浆，加入 150 μl PBS 混匀后，在 100°C 水浴中煮沸 10 min，调节 pH 为 7.2 后，3000 r/min 离心 10 min，取上清液待测 ET。

检测方法

NSE：根据文献所示，在制定标准曲线后，各管分别加入样品 25 μl ，样品稀释液 75 μl ，包被株 1 粒， ^{125}I -抗-NSE 液 100 μl ，充分混匀后，置入 37°C 水浴锅温浴 4 h，吸弃反应

液，加蒸馏水洗涤液 5 ml，摇匀后吸弃洗涤液，×3 次。用吸水纸吸干后，将包被株移入另一干净试管中，在放射免疫 γ 计数器测定各管的放射性计数 (r/min)，并计算每克脑组织的 NSE 的含量 (ng/g)。

IL-1 β : 根据文献所示，在制定标准曲线后，各管分别加入 100 μ l 125 I-IL-1 β 和样品 100 μ l，IL-1 β 抗血清 100 μ l，充分混匀后，置入 4 $^{\circ}$ C 冰箱孵育 20 h。加入免疫分离剂后混匀，室温放置 15 min，然后在 4 $^{\circ}$ C，3500 r/min 离心 15 min，吸弃上清液，在放射免疫 γ 计数器测定各管沉淀部分的放射性计数 (r/min)，并计算每克脑组织的 IL-1 β 含量 (ng/g)。

SOD: 根据文献所示，在制定标准曲线后，各管分别加入 100 μ l 125 I-SOD 和样品 100 μ l，SOD 抗血清 100 μ l，充分混匀后，置 4 $^{\circ}$ C 冰箱孵育 20 h。加入免疫分离剂后混匀，室温放置 15 min，然后在 4 $^{\circ}$ C，3500 r/min 离心 15 min，吸弃上清液在放射免疫 γ 计数器测定各管沉淀部分的放射性计数 (r/min)，并计算每克脑组织的 SOD 含量 (ng/g)。

ET: 根据文献所示，在制定标准曲线后，各管分别加入 100 μ l 125 I-ET 和样品 100 μ l，ET 抗血清 100 μ l，充分混匀后，置入 4 $^{\circ}$ C 冰箱孵育 20 h。加入免疫分离剂后混匀，室温放置 15 min，然后在 4 $^{\circ}$ C，3500 r/min 离心 15 min，吸弃上清液在放射免疫 γ 计数器测定各管沉淀部分的放射性计数 (r/min)，并计算每克脑组织的 ET 含量 (ng/g)

1.6 统计分析

以上各种测定结果，均以 DBASE III 建立数据库，用 POMS 软件包在 IBM/PC 微机分别进行方差齐性检验和 t 检验。

2 结 果

(1) 不同剂量浓缩铀脑内照射对新生大鼠体重增加的影响 (见表 1): 研究表明，新生大鼠脑内照射不同剂量浓缩铀 15 天后，外观瘦小，各组体重总增加与对照组相比均显著下降，其中脑内照射浓缩铀后的第 1 天，对体重增加的下降影响最为明显。

(2) 不同剂量浓缩铀脑内照射对新生大鼠脑重的影响 (见表 2): 新生大鼠脑内照射 15 天后，脑重在不同剂量浓缩铀照射与对照组相比均显著下降，但是脑重/体重的比值却没有显著差异。

(3) 不同剂量浓缩铀脑内照射对新生大鼠生理标志的影响 (见表 2): 张耳、体毛长出及萌芽的平均时间分别为 3.4, 6.8, 9.4 d。各组的张耳、体毛长出及萌芽时间与对照组相比均未见明显差异。但开眼指标，研究组与对照组相比均有延长，经统计学检验表明 5 μ g 和 10 μ g 组中与对照组相比有显著差异。

(4) 不同剂量浓缩铀脑内照射对新生大鼠新生反射的影响 (见表 3): 负趋地性，平面翻正，抓握反射和空中翻正指标研究组与对照组相比，均有显著性延迟。

表 1 不同剂量浓缩铀脑内照射对新生大鼠体重增加(g)的影响 ($\bar{X} \pm s$)

体重增加	对 照 组	研 究 组		
Weight increase	control	1 μg	5 μg	10 μg
出生时(n)	(7)	(11)	(12)	(8)
birth	6.200±0.678	6.291±0.530	6.300±0.374	6.150±0.553
第1d (n)	(7)	(11)	(12)	(8)
1st	1.629±0.390	1.045±0.347 ¹⁾	0.667±0.462 ¹⁾	0.413±0.331 ¹⁾
第3d(n)	(7)	(11)	(12)	(7)
3rd	3.329±1.086	2.067±0.935 ²⁾	2.167±0.937 ²⁾	1.729±0.605 ¹⁾
第7d(n)	(7)	(11)	(9)	(6)
7th	7.714±1.182	6.455±1.209 ²⁾	5.740±2.175 ²⁾	5.333±1.326 ¹⁾
第10d(n)	(6)	(8)	(6)	(6)
10th	5.217±0.560	4.450±0.680 ²⁾	4.250±0.873 ²⁾	3.650±0.799 ¹⁾
第13天(n)	(6)	(8)	(6)	(6)
13th	6.767±1.245	5.088±1.483	4.517±1.420 ²⁾	4.417±1.705 ²⁾
第15天(n)	(6)	(8)	(6)	(6)
15th	4.033±0.924	3.075±0.933	2.850±0.575 ²⁾	2.767±1.003 ¹⁾
总增重(n)	(6)	(8)	(6)	(6)
Total	29.017±4.813	21.688±4.253 ²⁾	20.850±4.914 ²⁾	18.800±4.421 ¹⁾

(): 大鼠数; 1) $P < 0.01$; 2) $P < 0.05$ vs 对照组.

表 2 不同剂量浓缩铀脑内照射对新生大鼠体格生长的影响 ($\bar{X} \pm s$)

体格生长	对 照 组	研 究 组		
Physiologic Markers	control	1 μg	5 μg	10 μg
张耳/d	(7)	(11)	(12)	(7)
pinna detachment	3.286±0.488	3.364±0.505	3.417±0.515	3.429±0.535
体毛长出/d	(7)	(11)	(11)	(7)
body hair sprouted	6.714±0.488	6.818±0.405	6.818±0.405	6.857±0.378
萌牙/d	(7)	(8)	(7)	(7)
incisor eruption	9.286±0.488	9.250±0.463	9.429±0.535	9.429±0.535
开眼/d	(6)	(8)	(6)	(6)
eye opening	13.667±0.516	14.125±0.641	14.667±0.516 ¹⁾	15.167±0.753 ¹⁾
脑重/g	(6)	(8)	(6)	(6)
brain weight/g	1.600±0.403	1.158±0.264 ²⁾	1.123±0.169 ¹⁾	1.022±0.202 ¹⁾
脑重/体重比值/%	(6)	(8)	(6)	(6)
radio of brain wt /body wt %	4.495±0.444	4.119±0.309	4.125±0.238	4.078±0.277

(): 大鼠数; 1) $P < 0.01$; 2) $P < 0.05$ vs 对照组.

表3 不同剂量浓缩铀脑内照射对新生大鼠新生反射的影响 ($\bar{X} \pm s$)

新生反射	对 照 组	研 究 组		
Reflexs	control	1 μg	5 μg	10 μg
负趋地性	(7)	(11)	(12)	(7)
negative geotaxis	3.143 \pm 0.378	3.636 \pm 0.505 ²⁾	3.917 \pm 0.669 ²⁾	4.429 \pm 0.535 ¹⁾
平面翻正	(7)	(11)	(11)	(7)
surface righting	5.714 \pm 0.488	6.364 \pm 0.505*	7.000 \pm 0.775 ¹⁾	7.286 \pm 0.756 ¹⁾
抓握反射	(7)	(11)	(7)	(6)
grasping	8.429 \pm 0.535	9.375 \pm 0.518 ¹⁾	9.571 \pm 0.535 ¹⁾	10.167 \pm 0.753 ¹⁾
空中翻正	(6)	(8)	(6)	(6)
reflex suspension	10.8333 \pm 0.753	12.000 \pm 0.926 ²⁾	12.8333 \pm 0.753 ¹⁾	13.167 \pm 0.753 ¹⁾

(): 大鼠数; 1) $P < 0.01$; 2) $P < 0.05$ vs 对照组.

(5) 不同剂量浓缩铀脑内照射对新生大鼠行为发育 (见表 4) 的影响: 游泳、听觉惊愕, 向亲性行为中, 研究组与对照组相比, 均有显著差异, 尤其以 5 μg , 10 μg 组更为明显。

表4 不同剂量浓缩铀脑内照射对新生大鼠行为发育的影响 ($\bar{X} \pm s$)

行为发育	对 照 组	研 究 组		
Neuronbehavior	control	1 μg	5 μg	10 μg
游泳	(6)	(8)	(6)	(6)
swimming	11.167 \pm 0.753	12.250 \pm 0.707 ²⁾	13.000 \pm 0.894 ¹⁾	13.333 \pm 0.816 ¹⁾
听觉惊愕	(6)	(8)	(6)	(6)
auditory startle	11.333 \pm 0.516	12.250 \pm 0.707 ²⁾	12.500 \pm 0.548 ¹⁾	12.833 \pm 0.408 ¹⁾
向亲性	(6)	(8)	(6)	(6)
tendency	13.500 \pm 0.548	14.000 \pm 0.535	14.833 \pm 0.753 ¹⁾	15.167 \pm 0.983 ¹⁾

(): 大鼠数; 1) $P < 0.01$; 2) $P < 0.05$ vs 对照组.

(6) 浓缩铀在脑组织中的行径定位观察: 运用微观放射自显影术^[7]观察浓缩铀脑内照射后在细胞水平上的转运和定位动态过程。脑内照射后 12 h 放射自显影径迹主要聚集在脑细胞核内, 而在胞浆中和细胞间隙处亦有放射自显影像呈现。

(7) 浓缩铀对各脑区 NSE 含量的影响 (见表 5): 研究结果表明, 在不同剂量下脑受内照射后的新生大鼠, 皮质、海马、间脑、小脑区域中 NSE 均随剂量的增加而减低, 经统计学检验, 10 μg 组中, 海马、间脑、小脑与对照组相比均有显著差异; 5 μg 组中, 在海马、间脑组织中与对照组比较亦有显著差异, 但在皮质、小脑中却未达到统计学上的显著差异; 在不同剂量中, 各脑区的 NSE 含量无显著性差异; 至于在全脑中, 不同剂量组间 NSE 含量的下降有显著的差别, 并有剂量-反应关系 ($r = -0.533$; $P < 0.01$)。

(8) 浓缩铀对各脑区 IL-1 β 含量的影响 (见表 6): 观察表明, 在皮质和小脑组织中,

IL-1 β 含量随着剂量的增加而增加, 各组中均有显著差异, 并有剂量-反应关系。但间脑、海马组织中 1 μg 组未达到显著性差异, 而海马组织中 5 μg 组亦无显著性差异。在不同剂量中, 各脑区的 IL-1 β 含量未达到显著性差异。而在全脑中, 不同剂量组之间, IL-1 β 含量升高均有显著意义的差别, 亦有剂量-反应依赖关系 ($r = 0.725; P < 0.01$)。

表5 不同剂量浓缩铊对新生大鼠脑组织NSE含量 (ng/g) 的影响 ($\bar{X} \pm s$) ($n=5$)

鼠 脑	对 照 组	研 究 组			F 检 验
Brain	Control	1 μg	5 μg	10 μg	
皮 质	205.588 \pm	163.442 \pm	129.629 \pm	102.932 \pm	1.73
Cerebral cortex	143.885	27.446	20.548	28.570	
海 马	295.673 \pm	212.503 \pm	137.942 \pm	106.605 \pm	4.77 ¹⁾
Hippocampus	159.235	50.374	30.449 ²⁾	31.540 ²⁾	
间 脑	251.115 \pm	136.597 \pm	132.670 \pm	109.896 \pm	4.70 ¹⁾
Diencephalons	125.236	27.602 ²⁾	18.734 ²⁾	18.563 ²⁾	
小 脑	221.372 \pm	174.094 \pm	140.083 \pm	112.536 \pm	4.38 ¹⁾
Cerebellum	69.598	60.516	30.649	24.430 ²⁾	
全 脑	243.437 \pm	171.659 \pm	135.081 \pm	107.992 \pm	14.64 ¹⁾
Encephalon	123.579 ¹⁾	49.051 ¹⁾	23.954 ¹⁾	24.353 ¹⁾	

1) $P < 0.01$; 2) $P < 0.05$ vs 对照组.

表6 不同剂量浓缩铊对新生大鼠脑组织IL-1 β 含量 (ng/g) 的影响 ($\bar{X} \pm s$) ($n=5$)

鼠 脑	对 照 组	研 究 组			F 检 验
Brain	Control	1 μg	5 μg	10 μg	
皮 质	0.251 \pm	0.830 \pm	1.235 \pm	1.700 \pm	7.66 ¹⁾
Cerebral cortex	0.215	0.386	0.666 ²⁾	0.591 ¹⁾	
海 马	0.316 \pm	1.107 \pm	1.286 \pm	1.742 \pm	8.23 ¹⁾
Hippocampus	0.275	0.499	0.687 ²⁾	0.248 ²⁾	
间 脑	0.275 \pm	0.705 \pm	1.282 \pm	1.828 \pm	13.38 ¹⁾
Diencephalons	0.203	0.278	0.603 ²⁾	0.452 ¹⁾	
小 脑	0.122 \pm	0.887 \pm	1.245 \pm	1.902 \pm	9.48 ¹⁾
Cerebellum	0.084	0.583	0.456 ²⁾	0.779 ²⁾	
全 脑	0.241 \pm	0.882 \pm	1.262 \pm	1.793 \pm	34.36 ¹⁾
Encephalon	0.203	0.440 ¹⁾	0.560 ¹⁾	0.514 ¹⁾	

1) $P < 0.01$; 2) $P < 0.05$ vs 对照组.

(9) 浓缩铊对各脑区 SOD 含量的影响 (见表 7): 结果表明: 1 μg 组中小脑, 皮质、海马、间脑组织中, SOD 含量与对照组相比, 虽有上升趋势, 仅在间脑才显示统计学上的差异。若不考虑脑区的分布, 与对照组相比未呈显著性差异 ($t=1.541; P > 0.05$)。在

5 μg 组中皮质、海马与对照组比较有显著性下降，在 10 μg 组中，各脑区与对照组比较有显著性下降。在不同剂量中，各脑区的 SOD 含量未达到显著性差异（对照组、1 μg 、5 μg 、10 μg 组中的 F 值分别为 2.52; 1.07; 0.19; 0.04, $P>0.05$ ）。而全脑中的分布，在 1 μg 组中 SOD 含量有显著性的升高，而在 5 μg 、10 μg 组其含量却有显著性的下降。

表7 不同剂量浓缩铊对新生大鼠脑组织SOD含量 (ng/g) 的影响($\bar{X} \pm s$) ($n=5$)

鼠 脑	对 照 组	研 究 组			F 检 验
Brain	Control	1 μg	5 μg	10 μg	
皮 质	665.640 \pm	646.480 \pm	508.512 \pm	313.097 \pm	4.14 ¹⁾
Cerebral cortex	126.958	288.316	77.373 ²⁾	150.429 ²⁾	
海 马	843.620 \pm	988.830 \pm	544.660 \pm	319.924 \pm	11.28 ¹⁾
Hippocampus	144.835	339.014	131.927 ²⁾	79.082 ¹⁾	
间 脑	559.950 \pm	815.240 \pm	524.374 \pm	330.199 \pm	12.52 ¹⁾
Diencephalons	156.705	164.407 ¹⁾	70.571	83.044 ²⁾	
小 脑	694.356 \pm	802.194 \pm	551.902 \pm	334.849 \pm	3.86 ²⁾
Cerebellum	216.841	373.833	116.649	103.395 ²⁾	
全 脑	690.891 \pm	813.186 \pm	532.362 \pm	324.517 \pm	24.61 ¹⁾
Encephalon	183.574	303.763 ²⁾	95.626 ¹⁾	99.288 ¹⁾	

1) $P<0.01$; 2) $P<0.05$ vs 对照组.

表8 不同剂量浓缩铊对新生大鼠脑组织ET含量 (ng/g) 的影响($\bar{X} \pm s$) ($n=5$)

鼠 脑	对 照 组	研 究 组			F 检 验
Brain	Control	1 μg	5 μg	10 μg	
皮 质	2.144 \pm	4.474 \pm	1.194 \pm	1.484 \pm	25.23 ¹⁾
Cerebral cortex	0.841	0.329 ¹⁾	0.946	0.208	
海 马	3.247 \pm	5.543 \pm	2.582 \pm	1.825 \pm	29.59 ¹⁾
Hippocampus	0.825	0.787 ¹⁾	0.354	0.559 ²⁾	
间 脑	2.732 \pm	3.402 \pm	1.631 \pm	1.066 \pm	28.28 ¹⁾
Diencephalons	0.440	0.551 ²⁾	0.193 ¹⁾	0.512 ¹⁾	
小 脑	2.992 \pm	5.031 \pm	2.523 \pm	1.001 \pm	46.91 ¹⁾
Cerebellum	0.741	0.385 ¹⁾	0.349	0.730 ¹⁾	
全 脑	2.779 \pm	4.680 \pm	1.984 \pm	1.339 \pm	64.75 ¹⁾
Encephalon	0.791	0.993 ¹⁾	0.786 ²⁾	0.602 ¹⁾	

1) $P<0.01$; 2) $P<0.05$ vs 对照组.

(10) 浓缩铊对各脑区 ET 含量的影响（见表 8）：研究结果显示：1 μg 组中，各脑区中 ET 的含量与对照组相比均有显著性升高，从全脑含量来分析亦有显著意义的上升。而在 5 μg 组中各脑区的 ET 含量与对照组相比，虽有不同程度下降，但未达到显著性差

异。在 10 μg 组中, 在海马、间脑、小脑组织中与对照组比较有显著性差异, 而在皮质组织中与对照组相比, 未达到显著性下降。从全脑含量来分析, 5 μg 、10 μg 组与对照组相比, 均有显著性下降。在对照组和 10 μg 组中各脑区的 ET 含量未达到显著性差异。在 1 μg 、5 μg 组中各脑区的 ET 含量有显著性差异 (1 μg 、5 μg 组中的 F 值分别为 15.85; 7.94, $P < 0.05$), 以海马、小脑中较高, 在皮质、间脑中较低 ($P < 0.05$)。

3 讨 论

α 辐射体 (能量为 4.15~4.77 MeV 的铀) 照射的脑损伤模型建立: 浓缩铀吸收入血液后, 可迅速地分布到各器官组织, 24 h 后 25%~50% 到达器官, 其中主要滞留在肾脏、骨骼、肝脏和脾脏^[2], 由于血脑屏障的作用, 所以在脑部分布量甚少。本研究采用侧脑室注射浓缩铀, 不同浓度的浓缩铀在 12 h 后放射自显影示踪表明铀聚集在神经细胞间隙及细胞核内, 是诱发神经细胞损伤的基础, 此模型为研究 α 电离辐射对脑细胞损伤的作用机理提供基本实验方法。研究表明浓缩铀对个体的神经元细胞和胶质细胞损伤均有同等的损伤作用。

体重是反映体格生长, 尤其是营养状况的主要指标, 也是反映生理行为如食欲及口渴, 代谢与消化功能, 感觉功能或运动协调等机理的重要指标。生长发育是一个连续的过程, 在整个幼儿时期生长发育不断进行。一般体格生长年龄越小, 增长越快。出生以后的最初时期生长最快。生长过程是在内分泌系统的控制之下, 不但与多种激素有关, 还与多种激素的结合蛋白, 生长因子及其结合蛋白以及位于靶细胞上的激素和生长因子的受体相关^[8]。本实验分别测定了新生大鼠脑在浓缩铀 ^{235}U 注入后体重增长的情况, 发现 ^{235}U 照射后的第 1 天 1 μg 以上剂量的体重增长均有显著下降, 且有剂量反应关系, 核素照射后的第 15 天, 5 μg 以上剂量组的体重增长有显著下降, 15 天的体重总增加在各种剂量组中均有显著下降。表明 ^{235}U 内照射新生大鼠后, 体重增长的下降以日龄越小越明显, 与其吸吮、代谢、消化及内分泌系统等机体生理功能所受障碍有关, 由于铀主要是 α 辐射体核素, 所以铀对机体的损伤效应来自于辐射毒和化学毒两个方面。而浓缩铀呈现对机体的辐射损伤效应, 则随着浓缩铀富集度的增高, 对机体的辐射毒性作用也愈来愈大, 产生的辐射效应也愈明显。

生长取决于内分泌和许多代谢因素之间的相互作用。由垂体分泌的生长激素是正常生长的必需因素。辐射对神经内分泌的损害, 主要涉及到下丘脑和垂体, 其范围可使生长激素对刺激物的反应能力受损, 到整个垂体机能减退。辐射损伤首先影响的是生长激素, 其分泌总量减少, 低幅的峰减少, 但仍可分辨出昼间的节律。用促生长激素释放激素刺激后, 生长激素迅速上升。

某些具有神经毒性的物质对人体健康构成严重威胁, 而神经行为功能检测对神经毒物导致的亚临床表现最为敏感^[8], 故而神经行为功能检测已受到国内外毒理界广泛重视。神经行为毒理学方法的利用范围近年来逐渐推广, 筛检具有神经毒性的化学物和药物。1991 年, 美国 EPA 提出行为测试指南包括行为功能观察, 活动度, 程度控制行为测定, 后来又增加发育神经毒测定, 包括行为功能测定, 活动度、听觉惊愕, 学习及记忆等^[8]。这些测试可为脑辐射损伤的研究提供简单的有效的评价手段, 在不同的关键时期可证实其神经生理学效应^[1]。行为测试试验主要分两个种类: 即生理发育和行为分析。本研究

通过生长发育、早期反射和感觉功能，运动协调功能和活动度等多项指标对新生大鼠脑内照射浓缩铀所产生的行为影响进行较全面的研究。

化学毒性物质对神经细胞的作用随神经系统组织区域和发育阶段不同而有很大差异。正常大脑的有些部位如垂体、松果体、极后区和脉络丛等缺少血脑屏障保护。幼年动物血脑屏障发育不完善，毒物可选择性地杀伤其大脑弓状核与视网膜部位的神经细胞。中枢神经系统中大多数神经核团具有较为完善的屏障结构。虽然这些屏障可以阻止许多化学物质进入脑组织，但是如果某些物质的结构与大脑内源性物质相似，也可以通过正常摄取途径进入脑组织。

无论何种原因使细胞受到损伤，一旦出现细胞减少就会随之出现代偿性增殖。辐射引起的细胞增殖性死亡不是在受照后即出现，而是在下一个有丝分裂之前出现的，于是辐射损伤的代偿性增殖也被推迟。因此，受照射后表现必然性效应的时间取决于受照组织的动力学特征，即组织细胞生长、分化、老化、消失和更新的时相性规律，这些规律因组织的类别而异，这是因为不同组织的辐射敏感性有所不同的重要原因。

哺乳动物视皮质神经回路的发育，需要延续一个时期，到出生后早期才达到成熟。视皮质神经回路，有垂直连接（柱内或层面）和水平连接（柱间或层内）。神经回路基本上是由兴奋性神经元或抑制性神经元的突起构成。兴奋性神经元是有棘突神经元（spine bearing neuron），为IV层以外的锥体细胞和IV层内的棘星细胞（spiny stellate cell）。抑制性神经元则为多种的无棘星细胞（spiny free stellate cell）。各层神经元突起的生长，分支的发生以及建立连接的时间均不同。垂直连接神经回路的发生，在灵长类是在出生前完成，而非灵长类则出生后持续发育至开眼前才完成。本研究结果表明，新生大鼠脑内浓缩铀照射后，其开眼时间延迟，且有剂量-效应依赖关系，提示浓缩铀对正在生长发育的视皮质有明显的抑制效应。

牙齿是由牙胚造成的。牙胚组织来源于外胚叶和间叶，所有的牙体、牙周组织都是由造釉器，牙乳头，和牙囊三部分所组成。在人类的牙胚是从胚胎第2月开始发生，直到成年期最后一个恒牙才完全形成。牙齿的生长发育是一个漫长的复杂过程，其可分生长期，钙化期，萌出期。牙齿的发育的全过程与机体内环境均有密切关系。在牙胚形成的阶段，机体本身的影响，特别是物种的演化，遗传因素，母孕期严重代谢障碍等都可影响牙胚形成。当牙齿还埋在颌骨里的时候，就不断地向口腔方向移动。在突破口腔粘膜以后仍继续萌出直到上、下牙齿接触，建立咬合关系。本研究结果表明，新生大鼠浓缩铀照射脑内后，其萌牙时间与对照组相比未见显著差异，提示牙胚的形成在出生前已完成，虽然牙齿的生长、钙化、萌出在出生后仍在进行，但辐射对牙齿的萌出生长无明显的影响。

在人类，耳的畸形一般是在胚胎发育过程中由于发育障碍所致。胚胎第6周时，第一鳃沟周围的第1和第2鳃弓开始发生6个结节，第一结节发育成为耳屏，第2~3结节成为耳轮，第4~5结节成为对耳轮，第6结节为对耳屏。胚胎7周时，耳廓软骨形成，胚胎14周膝状神经节已充分发育，面神经与中耳结构的关系已有很好发育，出生时面神经解剖已与成年期相似。本研究表明，新生大鼠浓缩铀照射脑内后，竖耳生理指标在各组中与对照组均无显著差异，辐射对发育已完成的器官无明显的影响。

神经系统受到损伤后具有可塑性（plasticity），这种对损伤的适应能力在发育早期最

强。发育过程中，其时空组合精密而复杂，发育早期微小损伤甚至只是几个细胞的损伤都会通过发育过程而产生放大效应。在发育中的神经系统可以代偿的损伤，在成年期就可能产生不可逆的缺陷。因此神经系统发育阶段既存在脆性又具有代偿能力。实验动物的神经元在出生时并未停止发育。但对多数区域来讲，在胚胎期或胎儿期神经元已停止分裂，只有神经胶质细胞仍能继续分裂增殖，这是神经组织的重要特点。

本实验中，新生大鼠脑受浓缩铀内照射后，导致脑重，开眼时间、游泳运动、听觉惊愕、向亲性行为 and 负趋地性、平面翻正、抓握反射、空中翻正等生理性反射均有延迟，并与剂量相关。表明：(1)发育中的神经对某些类型的损害非常敏感，而对某些早期损害，其后果可能在神经成熟以后或成年后才能显现出来。(2)神经中某些细胞自身不能增殖，一旦受到损伤，便不能再生。有些神经细胞最初是过量存在，因此对损伤具有一定的缓冲作用。

NSE 是糖酵解途径中催化 2-磷酸甘油转化为磷酸烯醇式丙酮酸的酶，在脑组织中存在 3 种同工酶。免疫组织化学研究表明： $\gamma\gamma$ 型特异地存在于神经元及神经内分泌细胞的胞浆中，故命名神经元特异性烯醇化酶。 $\alpha\alpha$ 型定位于神经胶质细胞，其结构和免疫学特性类似于肝烯醇化酶同工酶，称非神经性烯醇化酶 (NNE)。 $\alpha\gamma$ 型在两种细胞中均存在。在神经系统发育过程中，神经母细胞分化为成熟的神经细胞后，烯醇化酶也由 $\alpha\alpha$ 型转化为 $\gamma\gamma$ 型，NNE 细胞型数目逐渐减少，NSE 阳性细胞随发育成熟而逐渐增加。NSE 可作为神经元发育成熟的标志物。在中枢神经系统损伤中，其主要病变是神经元的坏死及神经髓鞘的崩解，神经元坏死后，胞浆中的 NSE 进入 CSF，使 CSF 中 NSE 浓度增高。许多研究表明 CSF 和血清 NSE 是反应脑损伤一项重要的特异性标志物，其灵敏度高，且临床意义最大。NSE 含量测定对急性脑血管病，癫痫病持续状态，新生儿缺氧缺血性脑病，急性脑外伤等 CNS 的脑损伤程度和预后具有临床实用价值。CSF 中 NSE 的升高与 CT 所示的梗塞面积高度正相关；与癫痫持续状态的持续时间正相关，预后越差；与窒息后脑损伤程度正相关；与脑挫伤的体积正相关。在脑的液压损伤模型中，采用免疫组化的方法测定 NSE 抗体等观察神经元的早期损伤改变，结果表明在损伤 1~2 小时后皮层、脑干的 NSE 抗体开始下降，4 小时后显著减少，提示在致命的脑部损伤而又无明显的局灶性坏死中，NSE 是一个有效的病理学指标^[9]。

本研究表明浓缩铀照射新生大鼠脑内后 NSE 含量明显下降，与剂量效应有显著依赖关系，表明脑内照射后：(1)导致神经元的变性退化；(2)脑内能量供应受到影响和神经细胞发育障碍，干扰新生大鼠神经元的分化、发育。本研究也表明发育中的大脑受高 LET 辐射，其特点是神经细胞易受损伤。在出生后是皮质的神经细胞迁移、分化重要时刻^[1]，而海马仍有产生新的神经元的能力。此时脑受高 LET 辐射的内照射后，可以直接损伤神经元细胞，以间脑损伤最为严重，海马、皮质次之，表明：(1)神经细胞的辐射敏感性相对较高；(2)辐射对脑发育的影响的高峰时期在主要器官发生期的后期^[1]；(3)神经系统发育阶段存在有代偿能力。

IL-1 有两种结构不同的分子，即 IL-1 α 和 IL-1 β ，其中 IL-1 β 是主要分泌形式，分子量 17.5 kD，由 153 个氨基酸组成，无论是 IL-1 α 还是 IL-1 β ，均通过同一种受体发挥作用，也可以被同一种拮抗剂所阻断。IL-1R α 是目前发现的唯一的内源性 IL-1 拮抗物质。脑组织中 IL-1 的来源主要为神经元和神经胶质细胞（小胶质细胞和星形细胞）。神

神经元性的 IL-1 可能与周围信息的传递有关，而胶质细胞源性的 IL-1 则介入创伤，神经元生长及修复等过程^[10]。IL-1 受体广泛存在于脑组织中，并有其特殊的分布特征，主要位于富含神经元的区域，如齿状回的颗粒细胞层，海马的锥体细胞层，小脑的颗粒细胞层，以及下丘脑等部位。IL-1 及其 mRNA 的主要合成部位是在海马，而下丘脑、皮质、脑干、垂体、纹状体等部位也可少量合成。IL-1 在中枢神经系统的主要功能有：（1）参与神经内分泌的活动，激活下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴，抑制下丘脑-垂体-性腺（轴），改变动物行为，调整外周免疫功能。（2）刺激胶质细胞的生长及分化。（3）诱导神经生长因子的产生。（4）抑制神经元的钙离子流通。（5）增加 γ -氨基丁酸受体的活性等。在神经和免疫系统之间的调节，IL-1 β 是一种重要传递物质或桥梁物质，被称为“免疫神经递质”。在生理情况下，IL-1 及其 mRNA 在脑内含量很低，但在脑损伤及其许多病理状态下均可使脑内 IL-1 合成显著增加。

研究表明，不同剂量浓缩铀照射新生大鼠脑内后，脑组织 IL-1 β 含量升高，我们认为：（1）浓缩铀注入侧脑室后，对脑的发育呈弥漫性的损害。含量变化与 IL-1 β 合成部位有关，合成较高的部位如海马在低剂量辐射时损害作用较小。（2）浓缩铀对脑细胞的电离损伤，导致 IL-1 β 含量升高，从而，① 刺激胶质细胞的生长、分化、修复损伤；② 导致血-脑屏障（尤其是脑组织和脑脊液屏障）通透性增高，脑组织中水含量增加；③ 通过促进神经生长因子或其他细胞因子的释放，对受损伤神经元的再生和修复有一定作用。由于这些作用保护脑细胞维持其神经生理功能，可使脑重/体重的比例无明显变化。

（3）脑组织中 IL-1 β 不同程度的增加，并有剂量-效应依赖关系，显示脑组织在电离辐射影响下可导致垂体-甲状腺系统的功能障碍，同时激活下丘脑-垂体-肾上腺轴，导致蛋白分解代谢增强及胃排空能力下降等，从而导致体重增加的减缓。

超氧自由基是氧单电子还原而产生的高反应性化合物，在脑损伤，脑水肿、细胞死亡等病理过程中起重要作用。许多研究表明外源性 SOD 能有效地清除自由基并引发恶性循环过程。在生理情况下，体内存在氧自由基的防御机制，不易引起损伤。具有脑保护作用的自由基清除剂可使自由基的毒性减弱或消失，最终反应生成无毒性的产物。SOD 是目前研究最多也较成熟的一种自由基清除剂，其可分为细胞内和细胞外。在脑内有 Cu, Zn-SOD，和 MnSOD，前者存在于胞浆中，后者则存在于线粒体中。在脑损伤中，氧自由基激化的延迟性继发性损害在神经元变性坏死中起重要作用。脑和神经系统特别易受氧自由基损伤^[11]，其原因（1）神经元和胶质细胞膜脂质中含有丰富的胆固醇和多不饱和脂肪酸，易受氧自由基攻击。（2）脑内 SOD，谷胱苷肽过氧化酶活性不高，易受自由基损害发生脂质过氧化反应生成脂质过氧化物（LPO）。SOD 和谷胱苷肽过氧化酶是体内重要的内源性自由基清除酶类，可使氧自由基最终转变为水，是脑内重要的自由基清除剂。（4）CNS 灰质和白质中抗坏血酸浓度很高，当单独存在时是一种抗氧化物，若随血液外渗而释放铜和铁时，则可大量产生氧自由基。（5）神经元内含有大量溶酶体，其脂性膜易受氧自由基损害，致使水解酶释放至神经元胞浆内。

电离辐射抑制线粒体的氧化磷酸化反应，使氧化和磷酸化作用解偶联，不产生 ATP。由于能量代谢障碍，ATP 耗竭，[Ca⁺⁺]_i 升高，导致磷脂降解，释放出游离的脂肪酸。在各种急、慢性地神经退化性疾病中，Cu/Zn-SOD 和 Bcl-2 的过表达可预防脑细胞中线粒

体呼吸链功能紊乱。在代谢过程中游离脂肪酸可产生 O_2^- ，而 O_2^- 生成增多一方面可能诱导 SOD 活性升高，另一方面又抑制 GSH-Px 的活性，导致 LPO 含量升高。多次缺氧的大鼠，海马组织的 SOD 和 GSH-Px 减低，而 LPO 升高。本研究表明，浓缩铀对脑内照射后，（1）与其它亲神经毒物如铅和乙醇的慢性毒害一样，可导致 SOD 减低；（2）由于氧自由基的产生，机体中清除氧自由基系统的功能有限，产生的氧自由基超过自身清除能力则引发组织损害。脑组织内主要抗氧化反应物的消耗是脑损伤的关键病理过程之一^[11]；（3）虽然低剂量时 SOD 含量有上升趋势，但是仅是 SOD 活性的升高，并不能减轻或阻止氧自由基对机体的损伤，只有在相关酶，例如 GSH-Px，LPO 的协同作用下，才能最终起到消除自由基的作用；故而低剂量 ^{235}U 脑内照射后，SOD 活性升高的效用及 GSH-Px 及 LPO 如何有待进一步研究。

因为内皮素不能通过血脑屏障，所以脑中出现的内皮素只能是脑组织自身合成的，脑内 ET 可能是作为一种神经递质或辅递质而起作用。ET 在脑组织内的含量呈不均一性分布，皮质、小脑、脑干、下丘脑的含量较低，而垂体的含量最高。中枢神经系统的 ET，3/4 位于神经细胞内，1/4 存在于血管内皮细胞中。在脑创伤后，局部脑组织的 ET 含量可显著升高。ET 参与脑脊液的容量调节。在中枢神经系统内，ET 常与其他神经肽共存于同一神经元内，如脑皮质神经元内 ET 与 NPY 共存调节神经功能。ET 在粗面内质网合成后，主要分布在高尔基体池，高尔基小泡，溶酶体及质膜下的小泡中。在细胞内运输过程中并不形成分泌颗粒。脑内特异性 ET 受体分布广泛，其亲和性和密度不均一，与脑内 ETmRNA 的分布非均一性相同，与脑功能的复杂性相一致。ET 受体的数量和亲和力的调节受到氧浓度、温度、ET、儿茶酚胺浓度等许多因素的影响^[12]。但在转基因大鼠中研究，ET 的升高并不诱导高血压，认为在正常血压中，其机理很可能是 NO 代偿性的合成增加，而 NO 在 CNS 中是一种重要的神经递质。应用电化学测定方法证实 ET 以剂量依赖的方式，刺激多巴胺或去甲肾上腺素从大鼠脑皮质组织释放，并引起脑纹状体释放多巴胺。ET 的刺激效益呈慢性升高和长时持续性，可与神经肽和生长因子调节中枢神经系统的胶质细胞的增殖和生长，在修复中枢神经系统损伤中有一定作用。ET 在脑损伤时可抑制胶质细胞的增殖。此外在脑源性的内皮细胞培养中表明 ET 可以诱导 IL-8 的表达，其介导方式是通过蛋白激酶 C 和酪氨酸激酶。本研究表明，浓缩铀对脑内照射后，1 μg 组可以刺激脑组织产生 ET，显示其与生理代谢调节有关，如（1）以递质存在于神经元内，或以辅递质与其他神经肽共同调节神经功能；（2）增强核苷酸和异丙肾上腺素升高 cAMP 的作用；（3）与 SOD 一同缓解脑血管内皮细胞功能的紊乱，从而改变脑血流量，改善神经元的功能等。而在 5 μg ，10 μg 组却有下降，其与脑神经细胞及血管内皮细胞损伤有关。

6 日龄的小鼠用 X 射线单次照射表明，2 Gy 可使小脑神经元细胞的迁移延迟，分布异常和神经元细胞死亡。随着照射剂量增加，神经元和星形胶质细胞的 DNA 双链断裂程度呈线性增加，其开始在照射后的 4~8 h，最大程度在照射后的 12 h。神经元的修复时间比星形胶质细胞缓慢。表明 DNA 的断裂诱导细胞凋亡，神经元的凋亡比星形胶质细胞更有易感。本研究表明，浓缩铀对脑内照射 15 天后，神经元的损伤随剂量的增加而增加，并呈弥漫性；在脑组织损伤后，IL 小鼠 1β 含量的升高，在 CNS 中既有炎症损害

作用,又可发挥一系列调节作用,如兴奋下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA),抑制下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPT轴)及下丘脑-垂体-性腺轴(HPG轴),可促进脑的个体发育,并具有神经营养及刺激胶质细胞的生长、分化、修复损伤等功能。在低剂量脑内照射时,新生大鼠的脑功能发育已有轻微损害,脑组织具有一定的生理代偿功能,促使SOD,ET的升高,但在大剂量时损害加重,并且丧失生理代偿功能。

4 结 论

本研究运用体格和行为检测,以及放射示踪技术,探讨了浓缩铀脑内照射对Wistar纯品系新生大鼠体格生长及神经行为发育的影响,及其相应脑组织蛋白多肽含量的变化,阐明了浓缩铀诱发发育脑的损伤过程。研究表明:(1)浓缩铀脑内照射后,可导致新生大鼠生长低下和神经行为发育迟缓;(2)从放射免疫分析角度研究表明,不同剂量的浓缩铀诱发新生大鼠的脑损伤,具有神经细胞对辐射损伤的易感性、脆弱性和代偿性。本课题首次揭示了浓缩铀对脑发育损伤的放射毒理效应,阐明了脑组织蛋白多肽含量的变化与脑功能行为相关。

参 考 文 献

- 1 UNSCEAR. Sources and effects of ionizing radiation. United Nations. 1993
- 2 朱寿彭. 内照射核素放射遗传毒理效应. 国外医学·放射医学与核医学分册, 1994, 18(2): 49~53
- 3 包新民, 舒斯云. 大鼠脑立体定位图谱. 北京:人民卫生出版社, 1991
- 4 朱寿彭, 刘忠浩. 大鼠中脑导水管壁及周围灰质在针刺镇痛时的³H-5-羟色胺含量变化. 生理学报, 1985, 37(5): 497~502
- 5 Brunner R L, Mclean M, Vorhees C V, et al. A comparison of behavioral and anatomical measures of hydroxyurea induced abnormalities. Teratology, 1978, 18: 379~384
- 6 Vorhees C V, Butcher R B, Bruner RL, et al. A developmental test battery for neurobehavioral toxicity in rats: A preliminary analysis using monosodium glutamate calcium carrageenan, and hydroxyurea. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1979, 50: 267~2
- 7 朱寿彭. 放射自显影示踪学. 北京: 原子能出版社, 1995, 30~120
- 8 Karlberg J. 儿童早期生长迟缓. 中华儿童保健杂志, 1996, 4(3): 11~12
- 9 Li R, Fujitani N, Jia J T, et al. Immunohistochemical indicators of early brain injury: an experimental study using the fluid-percussion model in cats. Am J Forensic Med Pathol, 1998, 19(2): 129~136
- 10 Ide C F, Scriptor J L, Coltman B W, et al. Cellular and molecular correlates to plasticity during recovery from injury in the developing mammalian brain. Prog Brain Res., 1996, 108: 365~377
- 11 Kale M, Rathore N, John S, et al. Lipid peroxidative damage on pyrethroid exposure and alterations in antioxidant status in rat erythrocytes: a possible involvement of reactive oxygen species. Toxicol Lett. 1999, 105(3): 197~205
- 12 Giaid A, Gibson S J, Herrero M T, et al. Topographical localization of endothelin mRNA and peptide immunoreactivity in neurons of the human brain. Histochemistry, 1991, 95(3): 303~314



古桂雄：苏州医学院附属儿童医院医学博士，主任医师、副教授，从事发育脑保护研究。

GU Guixiong: MD, Assistant professor, and chief pediatrician of affiliated children's hospital, Suzhou Medical College. Majoring in protection of developing brain.