文章编号：1006-3617(2013)06-0461-04　　中图分类号：R114　　文献标志码：A

【实验研究】

对氨基水杨酸钠对亚慢性染锰大鼠基底前脑胆碱能神经细胞的影响

蒙浩洋[a]，李少军[a]，唐方萍[a]，黄艳妮[a]，罗海兰[a]，陈静雯[a]，邓祥发[b]，姜岳明[a]

摘要：［目的］探讨对氨基水杨酸钠（PAS-Na）对亚慢性染锰大鼠基底前脑胆碱能神经细胞的影响。［方法］48 只雄性 SD 大鼠被随机分为对照Ⅰ、Ⅱ组，染锰Ⅰ、Ⅱ组，PAS-Na 预防（预防）组，PAS-Na 治疗（治疗）组，每组 8 只。染锰组、预防组、治疗组大鼠每日腹腔注射氯化锰（$MnCl_2 \cdot 4H_2O$ 15 mg/kg），每周 5 d，对照组腹腔注射等容量生理盐水，预防组在染锰同时每日背部皮下注射 PAS-Na（200 mg/kg），连续 12 周。13 周开始，治疗组每日背部皮下注射 PAS-Na（200 mg/kg），同时染锰Ⅱ组、对照Ⅱ组背部皮下注射等容量生理盐水至 18 周。采用水迷宫实验检测大鼠学习记忆能力，免疫组化染色观察胆碱乙酰转移酶（ChAT）阳性神经元形态及数量，检测基底前脑 ChAT 蛋白活性。［结果］12 周后，染锰组逃避潜伏期、游泳路程均比对照Ⅰ组长，预防组逃避潜伏期、游泳路程均较染锰组短（$P<0.05$）。染锰组基底前脑垂直支臂核（vDB）/水平支臂核（hDB）ChAT 阳性细胞数较对照Ⅰ组少，预防组 vDB/ hDB ChAT 阳性细胞数较染锰组多（$P<0.05$）；染锰组大鼠基底前脑组织 ChAT 蛋白活性较对照Ⅰ组低，预防组较之回升（$P<0.05$）。18 周后，染锰组逃避潜伏期、游泳路程都比对照组长，治疗组逃避潜伏期、游泳路程比染锰组短（$P<0.05$）。染锰组 vDB/ hDB ChAT 阳性细胞数较对照组少，治疗组 vDB ChAT 阳性细胞数较染锰Ⅱ组多（$P<0.05$）。［结论］PAS-Na 对亚慢性染锰引起大鼠基底前脑 ChAT 阳性细胞减少、ChAT 蛋白活性降低和学习记忆障碍可能有拮抗作用。

关键词：对氨基水杨酸钠；锰；学习记忆；基底前脑；胆碱能神经细胞

Effects of Sodium Aminosalicylate on Basal Forebrain Choline Acetyltransferase Neurons of Rats Induced by Sub-Chronic Manganese Exposure

MENG Hao-yang[a], *LI Shao-jun*[a], *TANG Fang-ping*[a], *HUANG Yan-ni*[a], *LUO Hai-lan*[a], *CHEN Jing-wen*[a], *DENG Xiang-fa*[b], *JIANG Yue-ming*[a] (a.*Department of Toxicology*, *School of Public Health* b.*Department of Anatomy*, *School of Preclinical Medicine*, *Guangxi Medical University*, *Guangxi* 530021, *China*). *Address correspondence to JIANG Yue-ming*, *E-mail*: *ymjiang@163.com*; *DENG Xiang-fa*, *E-mail*: *dengxfa@hotmail.com*

· *The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.*

Abstract: ［Objective］To explore the effects of sodium aminosalicylate (PAS-Na) on basal forebrain choline acetyltransferase (ChAT) neurons of rats induced by sub-chronic Mn exposure. ［Methods］Forty-eight male SD rats were randomly assigned into 6 groups: control group I and Ⅱ, Mn-exposed group I and Ⅱ, PAS-Na prevention (PAS-P) group, and PAS-Na treatment (PAS-T) group, 8 rats for each group. The Mn-exposed group, the PAS-P group, and the PAS-T group received intraperitoneal injection (ip) of $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ 15 mg/kg, the control group received ip of physiological saline at the same dose, and the PAS-P group received back subcutaneous injection (sc) of PAS-Na 200 mg/kg, all procedures were performed 5 days a week for 12 weeks. Then, the rats in the PAS-T group received back sc of PAS-Na 200 mg/kg, while the rats in the Mn-exposed group II and the control group II received back sc of physiological saline at the same volume once a day, for 6 weeks. Morris water maze was utilized to probe rats learning and memory capacity. Morphological change and ChAT positive neuron count in basal forebrain were recorded under microscope after immunohistochemistry staining, and ChAT protein activity was also detected. ［Results］After 12 weeks, the escape latency and the swimming distance obviously increased in the Mn-exposed group I when compared with those of the control group I, but the treatment in the PAS-P group reversed the escape latency and swimming distance induced by Mn exposure ($P<0.05$). The ChAT positive neuron count of basal forebrain vertical limb of diagonal band (vDB)/horizontal limb of diagonal band (hDB) and ChAT protein activity in the Mn-exposed group I were lower than those in the control group I, the treatment in the PAS-P group reversed distinctly vDB/hDB ChAT positive count and ChAT protein activity induced by Mn ($P<0.05$). After 18

［基金项目］国家自然科学基金项目（编号：81072320、30760210）

［作者简介］并列第一作者。蒙浩洋（1987—），男，硕士生；研究方向：神经毒理学；E-mail：moso_17@163.com；李少军（1987—），女，硕士生；研究方向：神经毒理学；E-mail：lishaojun0613@163.com

［通信作者］姜岳明教授，E-mail：ymjiang@163.com；邓祥发副教授，E-mail：dengxfa@hotmail.com

［作者单位］广西医科大学 a.公共卫生学院卫生毒理学教研室 b.基础医学院人体解剖学教研室，广西 530021

weeks, the escape latency and the swimming distance obviously increased in the Mn-exposed group Ⅱ when compared with those of the control group Ⅱ, but the treatment in the PAS-T group reversed the escape latency and the swimming distance induced by Mn ($P<0.05$). The ChAT positive neuron count of basal forebrain vDB/hDB in the Mn-exposed group Ⅱ was lower than that in the control group Ⅱ, the treatment of the PAS-T group reversed distinctly vDB ChAT positive count induced by Mn ($P<0.05$). [Conclusions] PAS-Na may reverse the number of ChAT positive neurons and ChAT protein activity reduced by manganese exposure. Therefore, it may have an interventive effect on learning capacity and memory impairment by manganese exposure.

Key Words: sodium aminosalicylate; manganese; learning and memory; basal forebrain; choline acetytransferase neurons

过量摄入锰会损害学习记忆功能[1-2]。上世纪70年代，TANDON[3]等首先发现，对氨基水杨酸对染锰大鼠、家兔有促排锰作用，能降低染锰大鼠血液和脑锰浓度[4]。大鼠腹腔注射$MnCl_2$（Mn 6 mg/kg，1次/d，5d/周）4周后，治疗组分别背部皮下注射对氨基水杨酸100、200 mg/kg（1次/d，7d/周）3、6周。结果发现，染锰大鼠血浆、红细胞、脑脊液、纹状体、海马、运动神经皮质、丘脑、小脑和脉络丛锰含量明显增加。对氨基水杨酸200 mg/kg治疗3周后，染锰大鼠红细胞、纹状体、丘脑、脉络丛、心、肝、睾丸、脾和胰腺锰含量明显降低；治疗6周后，染锰大鼠纹状体、海马、运动神经皮质、丘脑和脉络丛锰含量明显降低[5]。国内应用对氨基水杨酸钠（PAS-Na）治疗慢性锰中毒患者取得较好的疗效[6-7]。乙酰胆碱是与学习记忆关系最为密切的神经递质，胆碱能突触被称为“记忆突触”。在神经细胞中，胆碱和乙酰辅酶A在胆碱乙酰转移酶（ChAT）的催化作用下合成乙酰胆碱。基底前脑内侧隔核和斜角带垂直支的胆碱能神经纤维，通过海马伞和背侧穹窿投射至海马，是与记忆和认知功能有关的重要结构。锰具有海马神经毒性，引起动物学习记忆能力下降[8-9]。本课题组近来研究发现，每日背部皮下注射 PAS-Na 100或200 mg/kg 3周或6周，对短期染锰致大鼠学习记忆能力降低、海马细胞凋亡、线粒体功能紊乱和神经胶质细胞生长分化增多的基因表达异常有拮抗作用[2]。但是，PAS-Na对亚慢性染锰大鼠基底前脑胆碱能神经细胞的影响尚未见报道。本研究拟通过探讨基底前脑内ChAT阳性细胞数、ChAT蛋白活性与学习记忆的关系，了解PAS-Na对亚慢性染锰致大鼠学习记忆能力障碍的改善作用，为研究PAS-Na对锰中毒损害学习记忆能力的干预作用机制提供科学依据。

1　材料与方法

1.1　动物及饲养条件

SPF级雄性SD大鼠，体重（80±20）g，大鼠和饲料由广西医科大学实验动物中心提供。实验动物许可证号为SCXK（桂）2009-0002。动物饲养室温（24±1）℃，相对湿度（55±10）%，12h/12h昼夜交替光照周期。

1.2　主要试剂及仪器

BL-3B 病理切片冰冻机（青海无线电一厂）；Microtome SER 7089 冰冻切片机（美国Microtome公司）；Nikon eclipse 50i 倒置显微镜、Nikon Digital sight 摄像系统、NIS-Elements Basic Research 成像分析系统（日本尼康公司）；Morris水迷宫（中国医学科学院药物研究所）；T6-新世纪紫外分光光度计（北京普析通用）；组织ChAT测定试剂盒、考马斯亮兰蛋白测定试剂盒（南京建成生物工程研究所）；氯化锰（$MnCl_2\cdot 4H_2O$，分析纯，天津市博迪化工有限公司）；PAS-Na（注射用粉剂，辽宁倍奇药业有限公司）。

1.3　动物分组、染锰、PAS-Na预防或治疗

SPF级雄性SD大鼠48只，适应性喂养1周后，随机被分为对照Ⅰ、Ⅱ组，染锰Ⅰ、Ⅱ组，PAS-Na预防（预防）组，PAS-Na治疗（治疗）组，共6组，每组8只。观察期分别为12、18周。染锰组、预防组、治疗组大鼠每日腹腔注射氯化锰（$MnCl_2\cdot 4H_2O$ 15 mg/kg），每周5 d，对照组腹腔注射等容量生理盐水，预防组在染锰同时每日背部皮下注射 PAS-Na（200 mg/kg），连续12周。13周开始，治疗组每日背部皮下注射 PAS-Na（200 mg/kg），染锰Ⅱ组、对照Ⅱ组背部皮下注射等容量生理盐水，连续6周。染毒方式见表1。

表1　大鼠染毒及治疗方法

组别	1~12周	13~18周
观察期12周		
对照Ⅰ组	等容量生理盐水，腹腔注射	—
染锰Ⅰ组	氯化锰，15 mg/kg，腹腔注射	—
预防组	氯化锰，15 mg/kg，腹腔注射+PAS-Na，200 mg/kg，皮下注射	—
观察期18周		
对照Ⅱ组	等容量生理盐水，腹腔注射	等容量生理盐水，皮下注射
染锰Ⅱ组	氯化锰，15 mg/kg，腹腔注射	等容量生理盐水，皮下注射
治疗组	氯化锰，15 mg/kg，腹腔注射	PAS-Na，200 mg/kg，皮下注射

1.4　观察指标

1.4.1　学习记忆能力测试　第12、第18周结束时，用Morris水迷宫系统测定大鼠学习记忆能力，记录逃避潜伏期、游泳总路程，连续5 d，每天固定同一时间进行。

1.4.2　免疫组织化学法检测基底前脑ChAT阳性细胞数　水迷宫实验结束后，用3.5%水合氯醛（10 mL/kg）腹腔注射麻醉大鼠，开胸，心脏灌注生理盐水和4%多聚甲醛，然后将大鼠头部置于脑立体定位仪上，切取前囟前1.6 mm~前囟后0.3 mm的范围用于制作ChAT免疫组化切片，常规免疫组化染色。计数双侧两个核团所有ChAT阳性细胞（胞体着棕黄色）。

1.4.3　ChAT活性测定　取基底前脑约0.5 g，无菌生理盐水冲洗后置入无菌保存管，立即转入液氮。用滤纸吸去脑组织表面的液体，电子天平精密称重。脑重：生理盐水以1∶9体积比加生理盐水制备成10%的脑组织匀浆，4℃下3 000 r/min，离心

10 min，取上清液保存于超低温冰箱待测。按试剂盒说明检测基底前脑组织的ChAT活性。

1.5　统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件进行数据分析。计量资料实验数据用$\bar{x} \pm s$表示。以方差分析检验各组均数间的差异性，组间比较使用最小显著差异（LSD）法。若方差不齐时改用Games-Howell校正检验，检验水准$\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　Morris水迷宫学习记忆能力测定结果

2.1.1　PAS-Na对染锰大鼠平均逃避潜伏期的影响　测试第5天，染锰组逃避潜伏期延长；预防组或治疗组逃避潜伏期比染锰组缩短，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表2。

表2　PAS-Na对亚慢性染锰大鼠平均逃避潜伏期的影响（$\bar{x} \pm s$，s）

组别	n	训练天数				
		第1天	第2天	第3天	第4天	第5天
12周						
对照Ⅰ组	8	56.3 ± 16.2	27.9 ± 9.9	20.1 ± 8.1	17.1 ± 8.6	9.7 ± 4.2
染锰Ⅰ组	8	58.3 ± 15.9	35.7 ± 16.7	19.0 ± 6.4	15.0 ± 5.0	15.4 ± 6.5*
预防组	8	51.5 ± 14.1	32.6 ± 12.8	14.1 ± 5.5	15.1 ± 7.3	9.2 ± 3.2#
18周						
对照Ⅱ组	8	46.7 ± 9.3	38.4 ± 17.6	21.3 ± 7.0	15.0 ± 8.7	7.8 ± 2.2
染锰Ⅱ组	8	59.3 ± 16.2	37.5 ± 17.1	24.6 ± 12.0	15.3 ± 7.1	16.3 ± 7.4*
治疗组	8	58.8 ± 25.6	39.3 ± 17.7	27.9 ± 17.2	15.8 ± 7.5	11.7 ± 5.0#

［注］*：与对照组比较，$P<0.05$，#：与染锰组比较，$P<0.05$。

2.1.2　PAS-Na对染锰大鼠游泳路程的影响　测试第5天，染锰组游泳路程比对照组长；预防组或治疗组游泳路程比染锰组短，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表3。

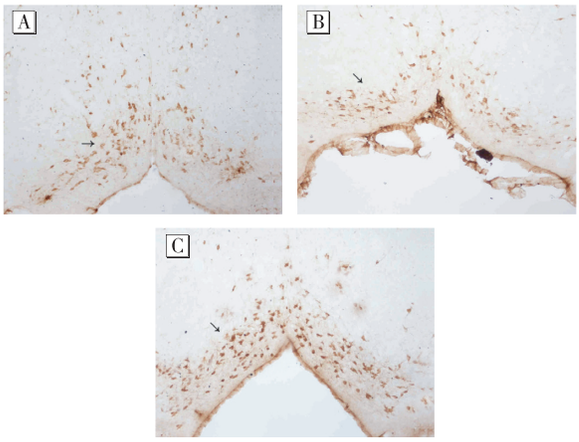
表3　PAS-Na对亚慢性染锰大鼠游泳平均路程的影响（$\bar{x} \pm s$，cm）

组别	n	训练天数				
		第1天	第2天	第3天	第4天	第5天
12周						
对照Ⅰ组	8	577.0 ± 70.8	261.7 ± 44.8	244.8 ± 36.8	202.1 ± 41.5	115.1 ± 26.0
染锰Ⅰ组	8	569.9 ± 86.7	409.2 ± 70.1	259.5 ± 46.9	200.5 ± 33.5	184.8 ± 32.1*
预防组	8	513.8 ± 68.3	393.1 ± 6.7	251.7 ± 59.2	175.4 ± 40.8	125.3 ± 29.0#
18周						
对照Ⅱ组	8	584.9 ± 65.1	490.7 ± 57.7	292.4 ± 53.8	198.1 ± 48.7	116.0 ± 16.4
染锰Ⅱ组	8	648.1 ± 94.2	483.6 ± 67.3	342.6 ± 62.8	222.8 ± 50.8	224.5 ± 44.7*
治疗组	8	541.7 ± 83.8	443.8 ± 62.0	334.5 ± 48.9	211.0 ± 45.7	152.1 ± 25.3#

［注］*：与对照组比较，$P<0.05$，#：与染锰组比较，$P<0.05$。

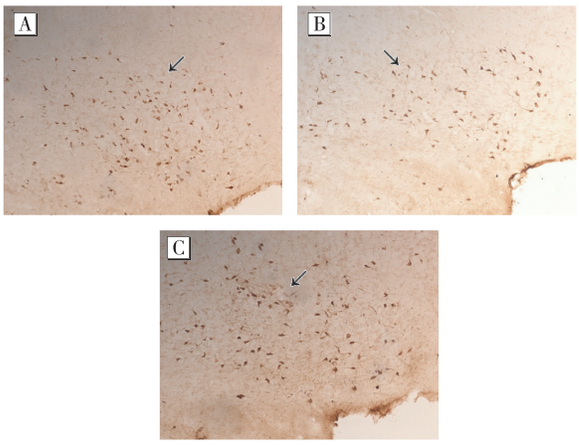
2.2　基底前脑ChAT阳性细胞的形态及数量和ChAT蛋白活性变化

对照组、预防组或治疗组ChAT阳性细胞在基底前脑水平支臂核（hDB）或垂直支臂核（vDB）分布均匀，数量较多（图1A、1C、2A、2C），而染锰组ChAT细胞明显减少（图1B、2B）。



［注］A：对照Ⅰ组；B：染锰Ⅰ组；C：预防组；箭头所指为hDB ChAT阳性细胞。

图1　PAS-Na预防12周对亚慢性锰暴露大鼠hDB ChAT阳性细胞的影响（×200）



［注］A：对照Ⅱ组；B：染锰Ⅱ组；C：治疗组；箭头所指为vDB ChAT阳性细胞。

图2　PAS-Na治疗对亚慢性锰暴露大鼠vDB ChAT阳性细胞的影响（×200）

12周后，染锰组ChAT蛋白活性与对照组相比明显下降（$P<0.05$），预防组ChAT蛋白活性比染锰组高（$P<0.05$）。18周后，染锰组vDB/ hDB ChAT阳性细胞数较对照组少，治疗组vDB ChAT阳性细胞数较染锰Ⅱ组多（$P<0.05$），见表4。

表4　PAS-Na对亚慢性染锰大鼠ChAT阳性细胞数和ChAT蛋白活性的影响（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	vDB ChAT阳性细胞数	hDB ChAT阳性细胞数	ChAT蛋白活性
12周				
对照Ⅰ组	8	101.5 ± 11.1	98.5 ± 8.2	92.6 ± 24.6
染锰Ⅰ组	8	67.4 ± 15.2*	71.9 ± 16.7*	21.1 ± 14.4*
预防组	8	86.6 ± 11.2#	90.2 ± 8.5#	75.1 ± 18.3#
18周				
对照Ⅱ组	8	89.1 ± 14.0	89.1 ± 14.0	50.4 ± 28.8
染锰Ⅱ组	8	65.9 ± 18.8*	73.5 ± 11.2*	40.3 ± 26.8
治疗组	8	87.3 ± 18.0#	83.3 ± 11.9	43.1 ± 16.3

［注］*：与对照组比较，$P<0.05$，#：与染锰组比较，$P<0.05$。

3 讨论

Morris 水迷宫系统是学习记忆研究的经典检测方法，也是检测啮齿类动物空间学习记忆能力的可靠指标。本研究发现，染锰大鼠逃避潜伏时间、游泳路程延长，提示亚慢性锰暴露可引起大鼠空间学习记忆能力降低，与文献结果一致[2, 8-10]。乙酰胆碱是中枢神经系统的重要神经递质，对中枢神经系统有兴奋和抑制双重作用，特别是学习和认知等方面被认为是关键环节之一[11-12]。ChAT 和乙酰胆碱酯酶是乙酰胆碱代谢的关键酶，记忆相关脑区 ChAT 含量与学习记忆能力呈平行相关，而基底前脑含有大量的胆碱能神经元。本研究显示，亚慢性染锰可致大鼠基底前脑 vDB/hDB ChAT 阳性细胞等胆碱能神经元数量减少，推测基底前脑胆碱能神经元阳性数量减少与大鼠学习记忆能力受损有关[13-14]。亚慢性染锰抑制基底前脑 ChAT 活力，与 LAI 等[15]研究结果一致。这提示锰可致基底前脑胆碱能神经细胞受损，引起神经递质乙酰胆碱合成减少、学习记忆能力下降。

PAS-Na 是一种抗结核药物，有促排锰作用，可能也有保护神经作用[7-8]。锰致退行性病变的调节机制可能包括氧化应激和神经炎症[16]，对氨基水杨酸不仅能有效地促排染锰大鼠的体内锰含量，而且可减轻脑内神经炎症、氧化应激[4]。对氨基水杨酸治疗锰中毒机制更可能与其螯合能力有关，而不是其抗炎作用[17]。本研究观察到，PAS-Na 预防组或治疗组逃避潜伏时间、游泳路程明显缩短，证实 PAS-Na 对染锰致大鼠空间学习记忆障碍有拮抗作用[2, 10]。国内研究认为，PAS-Na 改善学习记忆的机制可能与微量元素、海马某些基因表达、胶质纤维酸性蛋白阳性细胞表达、神经微丝蛋白表达、各脑区乙酰胆碱酯酶等神经递质的影响有关[1-2, 8-10]。本研究发现，PAS-Na 对染锰导致 vDB/hDB ChAT 阳性细胞数量减少有拮抗作用，其中 PAS-Na 预防性干预对亚慢性染锰大鼠胆碱能神经细胞保护效果优于其治疗性干预，尤以在 hDB 更为明显。PAS-Na 预防性干预使染锰导致 ChAT 蛋白活性降低得到回升，而锰暴露后进行 PAS-Na 治疗对 ChAT 蛋白活性的影响不明显。这可能与 PAS-Na 的促排锰作用机制有关，染锰时预防性给予 PSA-Na 可以更容易与血液或脑脊液的锰离子螯合，有利于促进锰的排出。亚慢性染锰后再给予 PAS-Na 治疗，此时锰离子可能已进入神经细胞胞体生成较稳定的化合物，PAS-Na 螯合锰离子的能力受限，或者锰对大鼠基底前脑胆碱能神经细胞已产生较严重损害，短期修复不明显所致。此外，是否可能与样本量、治疗时间和剂量有关，尚有待进一步研究。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

[1] 肖忠新，牛丕业，李慧，等. 锰对大鼠空间学习记忆影响[J]. 中国公共卫生，2010，26(3)：381-382.

[2] 罗海兰，欧超燕，王禅，等. 对氨基水杨酸钠对染锰大鼠学习记忆能力及海马某些基因表达的影响[J]. 毒理学杂志，2011，25(6)：457-460.

[3] TANDON S K，CHANDRA S V，SINGH J，et al. Chelation in metal in toxication：I. *In vivo* effect of chelating agents on liver and testis of manganese administered rats[J]. Environ Res，1975，9(1)：18-25.

[4] SANTOS A P，LUCAS R L，ANDRADE V，et al. Protective effects of ebselen(Ebs)and para-aminosalicylic acid(PAS)against manganese(Mn)-induced neurotoxicity[J]. Toxicology and Applied Pharmacology，2012，258(3)：394-402.

[5] ZHENG W，JIANG Y M，ZHANG Y，et al. Chelation therapy of manganese intoxication with para-aminosalicylic acid(PAS)in Sprague-Dawley rats[J]. Neurotoxicol，2009，30(2)：240-248.

[6] JIANG Y M，MO X A，DU F Q，et al. Effective treatment of manganese-induced occupational Parkinsonism with p-aminosalicylic acid：a case of 17-year follow-up study[J]. J Occup Environ Med，2006，48(6)：644-649.

[7] 覃卫平，梁天佳，姜岳明，等. 对氨基水杨酸钠治疗慢性中度锰中毒一例[J]. 中华劳动卫生职业病杂志，2011，29(8)：619-620.

[8] 吴飞盈，邓祥发，姜岳明，等. PAS-Na 对染锰大鼠学习记忆及海马神经微丝蛋白表达的影响[J]. 环境与职业医学，2011，28(1)：29-34.

[9] 刘翊，罗海兰，钟祥海，等. 对氨基水杨酸钠对染锰大鼠学习记忆及海马 GFAP 阳性细胞表达的影响[J]. 工业卫生与职业病，2011，37(2)：86-89.

[10] 邓祥发，陈海滨，姜岳明，等. PAS-Na 对亚急性锰暴露大鼠学习记忆及海马超微结构的影响[J]. 毒理学杂志，2010，24(1)：5-9.

[11] NASHMI R，LESTER H A. CNS localization of neuronal nicotinic receptors[J]. J Mol Neurosci，2006，30(1/2)：181-184.

[12] LUCAS-MEUNIER E，FOSSIER P，BAUX G，et al. Cholinergic modulation of the cortical neuronal network[J]. Pflugers Arch，2003，446(1)：17-29.

[13] 陆彩玲，卢海艳，黄玲，等. 牛磺酸对亚慢性染锰大鼠基底前脑胆碱能神经细胞的干预研究[J]. 毒理学杂志，2011，25(6)：399-402.

[14] REMONDES M，SCHUMAN E M. Role for a cortical input to hippocampal area CA1 in the consolidation of a long term memory[J]. Nature，2004，431(7009)：699-703.

[15] LAI J C，LEUNG T K，LIM L. Brain regional distribution of glutamic acid decarboxylase，choline acetyltransferase，and acetylcholinesterase in the rat：effects of chronic manganese chloride administration after two years[J]. J Neurochem，1981，36(4)：1443-1448.

[16] MILATOVIC D，ZAJA-MILATOVIC S，GUPTA R C，et al. Oxidative damage and neurodegeneration in manganese-induced neurotoxicity[J]. Toxicol Appl Pharmacol，2009，240(2)：219-25.

[17] NELSON M，HUGGINS T，LICORISH R，et al. Effects of p-Aminosalicylic acid on the neurotoxicity of manganese on the dopaminergic innervation of the cilia of the lateral cells of the gill of the bivalve mollusc，Crassostrea virginica[J]. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol，2010，151(2)：264-70.

（**收稿日期**：2012-12-24）

（英文编审：金克峙；编辑：王晓宇；校对：葛宏妍）