

生命早期及成年再暴露百草枯对老年小鼠运动协调能力的影响

左真子, 熊贵娅, 张冰, 雒欢, 周志俊, 常秀丽

复旦大学公共卫生学院, 教育部公共卫生重点实验室, WHO 职业卫生合作中心, 上海 200032

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.20104

摘要:

[背景] 生命早期是神经系统对神经毒物的高敏感期, 任何外来因素对神经系统发育过程的干扰都可能造成永久性的损伤。百草枯 (PQ) 作为一种广泛使用的除草剂, 成年期暴露可引起类帕金森样的运动功能损伤症状。然而有关生命早期 PQ 暴露是否可加重成年暴露引起的老年运动机能异常的研究仍然有限。

[目的] 研究生命早期暴露于 PQ 对不同性别 C57BL/6 小鼠及成年后再次暴露于 PQ 对雄性 C57BL/6 小鼠运动协调能力的影响。

[方法] 将出生后 5 d 的 C57BL/6 雄鼠及雌鼠各分为两组, 雄性每组 16 只, 雌性每组 8 只。对照组给予生理盐水 (NS), 处理组给予 $0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ PQ, 每天 1 次, 连续腹腔注射 15 d。至 8 月龄时, 将生命早期 NS 及 PQ 处理的雄鼠进一步各随机分为两组, 共 4 组, 每组 8 只。NS+NS 组及 PQ+NS 组隔 2 d 进行生理盐水腹腔注射, NS+PQ 组及 PQ+PQ 组隔 2 d 进行 PQ ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 腹腔注射, 共 10 次。于小鼠 22 月龄时, 使用步态分析实验对小鼠运动协调能力进行评估。

[结果] 在 22 月龄时, 生命早期暴露于 PQ 降低了雄鼠步序正常指数 [NS 组: $(95.12 \pm 2.79) \%$; PQ 组: $(85.04 \pm 2.33) \%$]、右前肢脚印面积 [NS 组: $(0.317 \pm 0.004) \text{ m}^2$; PQ 组: $(0.272 \pm 0.010) \text{ m}^2$] 及右前肢步幅 [NS 组: $(6.38 \pm 0.11) \text{ cm}$; PQ 组: $(5.14 \pm 0.33) \text{ cm}$] , 增加了通过总步数 (NS 组: 18.00 ± 1.04 ; PQ 组: 24.38 ± 1.71) 及右前肢支撑时间 [NS 组: $(0.286 \pm 0.001) \text{ s}$; PQ 组: $(0.315 \pm 0.014) \text{ s}$] (均 $P < 0.05$) ; 而生命早期 PQ 处理的雌鼠未观察到相应的步态变化 (均 $P > 0.05$)。成年期暴露后, 与 NS+PQ 组相比, PQ+PQ 组通过总步数增加 (NS+PQ 组: 19.88 ± 0.72 ; PQ+PQ 组: 29.00 ± 1.52)、步序正常指数降低 [NS+PQ 组: $(94.82 \pm 2.85) \%$; PQ+PQ 组: $(88.32 \pm 2.02) \%$]、右前肢支撑时间增加 [NS+PQ 组: $(0.336 \pm 0.010) \text{ s}$; PQ+PQ 组: $(0.384 \pm 0.119) \text{ s}$]、右前肢脚印面积减小 [NS+PQ 组: $(0.307 \pm 0.008) \text{ m}^2$; PQ+PQ 组: $(0.260 \pm 0.114) \text{ m}^2$]、右前肢摇摆速度降低 [NS+PQ 组: $(38.61 \pm 1.62) \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$; PQ+PQ 组: $(26.52 \pm 1.38) \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$] 和右前肢步幅降低 [NS+PQ 组: $(6.24 \pm 0.24) \text{ cm}$; PQ+PQ 组: $(4.70 \pm 0.27) \text{ cm}$] (均 $P < 0.05$)。

[结论] 生命早期暴露于低剂量 PQ 会对雄鼠的运动协调能力造成不可逆的损伤, 成年后再次暴露于 PQ 会进一步加重运动功能的损伤, 但生命早期接触低剂量的 PQ 对雌性小鼠神经行为相关指标并无明显影响, 提示在 PQ 引起的运动神经行为失调中, 雄性啮齿动物比雌性更敏感。

关键词: 百草枯; 生命早期; 再次暴露; 性别差异; 运动协调能力

Effects of early-life exposure and adulthood re-challenge to paraquat on motor ability of C57BL/6 mice ZUO Zhen-zi, XIONG Gui-ya, ZHANG Bing, LUO Huan, ZHOU Zhi-jun, CHANG Xiu-li (School of Public Health, Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry of Education, WHO Collaborating Center for Occupation Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract:

[Background] Animals are highly susceptible to environmental neurotoxicants during early life, and tend to sustain life-long injuries. Adulthood exposure to paraquat (PQ), a widely applied herbicide, can cause Parkinson's disease-like impaired motor function symptoms. There are limited studies, however, on the effects of exposure to PQ during early life and re-exposure in adult life on the motor function of the elderly.

[Objective] This experiment investigates the effects of early-life exposure to PQ on the motor function of male and female C57BL/6 mice, and the effects of adult-life re-challenge to PQ on the motor function of male C57BL/6 mice.

[Methods] Male and female C57BL/6 mice at 5 days old were divided into two groups of each sex,

基金项目

国家自然科学基金面上项目 (81773472, 81472996)

作者简介

左真子 (1994—), 女, 硕士生;
E-mail: zuozhenzi1112@qq.com

通信作者

常秀丽, E-mail: xlchang@shmu.edu.cn

利益冲突

无申报

收稿日期 2020-03-16

录用日期 2020-05-21

文章编号 2095-9982(2020)07-0679-06

中图分类号 R114

文献标志码 A

引用

左真子, 熊贵娅, 张冰, 等. 生命早期及成年再暴露百草枯对老年小鼠运动协调能力的影响 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (7): 679-684.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20104

Funding

This study was funded.

Correspondence to

CHANG Xiu-li, E-mail: xlchang@shmu.edu.cn

Competing interests

None declared

Received 2020-03-16

Accepted 2020-05-21

To cite

ZUO Zhen-zi, XIONG Gui-ya, ZHANG Bing, et al. Effects of early-life exposure and adulthood re-challenge to paraquat on motor ability of C57BL/6 mice[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(7): 679-684.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20104

with 16 male mice in each male group and 8 female mice in each female group. The control groups received normal saline (NS), while the PQ groups received intraperitoneal injection of $0.8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ PQ, once a day, for consecutive 15 d. At 8 months old, the male mice treated with NS or PQ in early life were further divided into two groups of each treatment, with 8 mice in each group. The NS+NS group and the PQ+NS group additionally received NS administration, and the NS+PQ group and the PQ+PQ group additionally received 10 intraperitoneal injections of PQ ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), once every other day. At 22 months old, a gait analysis system was employed to assess the motor function of the mice.

[Results] Early-life exposure to PQ decreased the regularity index [male NS group: $(95.12\pm 2.79)\%$; male PQ group: $(85.04\pm 2.33)\%$], the foot area of right forelimb [male NS group: $(0.317\pm 0.004) \text{ m}^2$; male PQ group: $(0.272\pm 0.010) \text{ m}^2$], and the stride of right forelimb [male NS group: $(6.38\pm 0.11) \text{ cm}$; male PQ group: $(5.14\pm 0.33) \text{ cm}$] of the male mice at 22 months of age, and also increased the number of steps (male NS group: 18.00 ± 1.04 ; male PQ group: 24.38 ± 1.71) and the run duration of right forelimb [male NS group: $(0.286\pm 0.001) \text{ s}$; male PQ group: $(0.315\pm 0.014) \text{ s}$] ($P<0.05$). Early-life PQ treatment had no impacts on motor function of female mice ($P>0.05$). After re-challenge to PQ in adulthood, compared with NS+PQ treatment, PQ+PQ treatment significantly increased the number of steps (NS+PQ group: 19.88 ± 0.72 ; PQ+PQ group: 29.00 ± 1.52), decreased the regularity index [NS+PQ group: $(94.82\pm 2.85)\%$; PQ+PQ group: $(88.32\pm 2.02)\%$], increased the run duration of right forelimb [NS+PQ group: $(0.336\pm 0.010) \text{ s}$; PQ+PQ group: $(0.384\pm 0.119) \text{ s}$], decreased the foot area of right forelimb [NS+PQ group: $(0.307\pm 0.008) \text{ m}^2$; PQ+PQ group: $(0.260\pm 0.114) \text{ m}^2$], decreased the swing speed of right forelimb [NS+PQ group: $(38.61\pm 1.62) \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$; PQ+PQ group: $(26.52\pm 1.38) \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$], and decreased the stride of right forelimb [NS+PQ group: $(6.24\pm 0.24) \text{ cm}$; PQ+PQ group: $(4.70\pm 0.27) \text{ cm}$] ($P<0.05$).

[Conclusion] Early-life exposure to low-dose PQ can cause irreversible motor function impairments, and enhance the vulnerability to subsequent adulthood insults in male mice, but such effects are not observed in female mice, suggesting that male rodent animals are more sensitive to PQ in regard of motor behavior defects.

Keywords: paraquat; early life; re-challenge; sex-specific; motor function

百草枯 (paraquat, PQ) 是一种高效除草剂, 由于其分子结构与神经毒物 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶的活性代谢产物相似^[1], PQ 的神经毒性逐渐受到关注。人群流行病学调查表明, PQ 暴露可能增加帕金森病的发病风险^[2-3]。动物实验研究显示, 成年动物长期低剂量暴露于 PQ 会产生类帕金森病特征^[4], 且雄性较雌性往往有更明显的表征。

在神经发育的关键时期, 例如胚胎、胎儿和新生儿阶段, 由于血脑屏障发育不完全, 不能有效阻止化合物暴露而使子代更容易受到环境神经毒素的影响^[5]。此外, 生命早期暴露于神经毒物可使个体在生命晚期更易患神经退行性疾病^[4]。一项来自农业地区的人群调查表明, 孕妇尿液及胎粪中均可检测出 PQ^[6]。处于神经发育关键时期的小鼠大脑对于外界化学物质的接触较为敏感, 这种接触可能对成年后小鼠神经系统仍然产生影响。

故本研究建立 C57 小鼠 PQ 暴露模型, 观察生命早期暴露于 PQ 对老年雄性和雌性小鼠运动协调能力的影响, 并进一步分别观察成年期 PQ 暴露和二次暴露对雄鼠运动协调能力的改变。这些探索旨在为评估不同生命阶段 PQ 暴露对人类潜在的神经毒性风险提供实验证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

30 只怀孕的清洁级雌性 C57BL/6 小鼠 [生产许可证号: SCXK (沪) 2017-0005] 购自上海斯莱克实

验动物责任有限公司, 单独饲养在独立的恒温鼠房中, 光周期为 12 h/12 h, 温度为 $20\sim 24^\circ\text{C}$, 相对湿度为 $40\%\sim 70\%$, 通风良好, 小鼠可自由获取食物和水。每天在 8:00 和 18:00 时对怀孕的雌性进行两次检查, 将幼鼠出生当天定为出生后第 0 天。在小鼠 4 周断乳后, 根据性别将幼鼠分开, 分别按每笼 4~7 只饲养。所有实验程序均符合中华人民共和国科学技术部《关于善待实验动物的指导性意见》及国际兽医学编辑协会《关于动物伦理与福利的作者指南共识》的相关要求。

1.2 暴露方法

1.2.1 生命早期 PQ 暴露 根据查阅的文献资料^[7] 及预实验结果, 生命早期暴露剂量选取未对幼龄鼠产生明显表征改变的最高剂量 $0.8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。将共 4 窝的雌、雄性幼鼠随机分为 4 个实验组: 雄性生理盐水 (normal saline, NS) 组 ($n=16$)、雄性 PQ 组 ($n=16$)、雌性 NS 组 ($n=8$) 和雌性 PQ 组 ($n=8$)。PQ 组的雌、雄鼠从出生后 5~19 d 腹腔注射 $0.8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ PQ (分析纯, Sigma 公司, 美国), 每天注射 1 次, 连续暴露 15 d; NS 组的雌、雄鼠从出生后 5~19 d 接受腹腔注射等量 NS。

1.2.2 成年期再次 PQ 暴露 由于目前国内外研究已明确 PQ 对成年雌性啮齿动物的影响较雄性啮齿动物小^[5], 结合本研究目的, 成年期暴露主要选取雄性小鼠。将生命早期 NS 及 PQ 处理的雄性幼鼠分为 4 组: NS+NS 组 (生命早期和成年期均使用 NS 处理, $n=8$)、NS+PQ 组 (生命早期用 NS 处理, 成年期使用 PQ 处理, $n=8$)、PQ+NS 组 (生命早期用 PQ 处理, 成年期用 NS 处理, $n=8$)、PQ+PQ 组 (生命早期和成年期均使

用PQ处理, $n=8$)。生命早期PQ处理见“1.2.1”。参考Breckenridge等^[8]和Soni等^[9]的研究,在雄鼠8月龄时,NS+PQ组和PQ+PQ组雄鼠经腹腔注射 $10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ PQ,隔2d暴露1次,共暴露10次;NS+NS组和PQ+NS组雄鼠在同样的时间内经腹腔注射等量NS。

1.3 体重称量和一般情况观察

小鼠暴露期间每天称重并记录,其余时间每月称一次体重并记录,同时观察小鼠的一般情况。

1.4 步态分析

本研究使用Cat Walk XT动物步态分析系统(Noldus,荷兰)评估小鼠运动协调能力^[10],使用Cat Walk XT系统随附的软件(版本10.6)对脚印进行识别并分析参数。先将小鼠置于Cat Walk暗房中,让其自由移动5~10 min,以熟悉新环境。接着将小鼠放在Cat Walk步行台上,使小鼠穿过整个玻璃板进入另一端“目标暗箱”,或者手动将其放置在“目标暗箱”中,当小鼠在暗箱中观察结束后再将它们放回自己的笼子中。在最初的训练过程中,每只小鼠必须从一端到另一端进行不间断的运动,然后才将其放回自己的笼子中。最后测试阶段要求每只小鼠完成3次不间断的运动才视为有效数据,然后将其放回笼子。为了使小鼠在进入“目标暗箱”与回到笼子之间建立联系,在所有训练过程中,小鼠在走到尽头进入“目标暗箱”后才将其放回笼中。

1.5 统计学分析

使用SPSS 22.0统计软件进行统计分析。统计结果用 $Mean\pm SEM$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD- t 法检验。两组间比较使用独立样本 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。使用GraphPad Prism 6软件作图。

2 结果

2.1 生命早期及成年期PQ暴露后小鼠体重变化

由图1可知,幼年雌、雄小鼠末次暴露后,PQ组与NS组小鼠体重差异均无统计学意义($P>0.05$)。成年雄鼠暴露期间各暴露组与相应年龄NS+NS组体重相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 PQ暴露后小鼠一般表现

生命早期暴露及成年期暴露的各组小鼠一般情况均良好,小鼠毛色光洁度、分泌物、眼外观、呼吸、神态、活力等表现无异常;而观察至22月龄时发现PQ+NS组及PQ+PQ组雄鼠毛发较NS+NS组及NS+PQ组稀疏,且颜色较淡。

2.3 生命早期PQ暴露对老年小鼠运动协调能力的影响

小鼠在出生后5~19d腹腔注射 $0.8\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ PQ后,与NS组相比,22月龄雄鼠步序正常指数(图2A)、脚印面积(右后肢除外)(图2D)和步幅(图2E)降低($P<0.05$),通过总步数(图2B)和支撑时间(图2C)增加($P<0.05$),而生命早期PQ暴露对雌性小鼠的运动协调能力指标未产生任何影响($P>0.05$)。

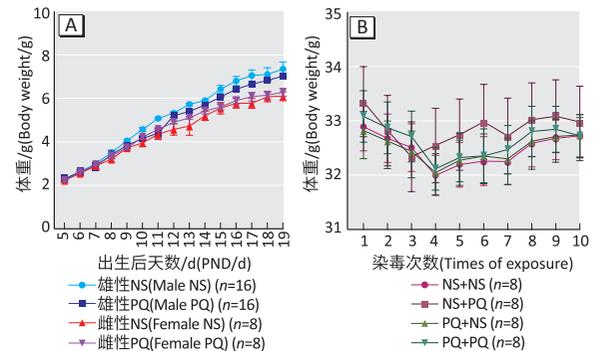
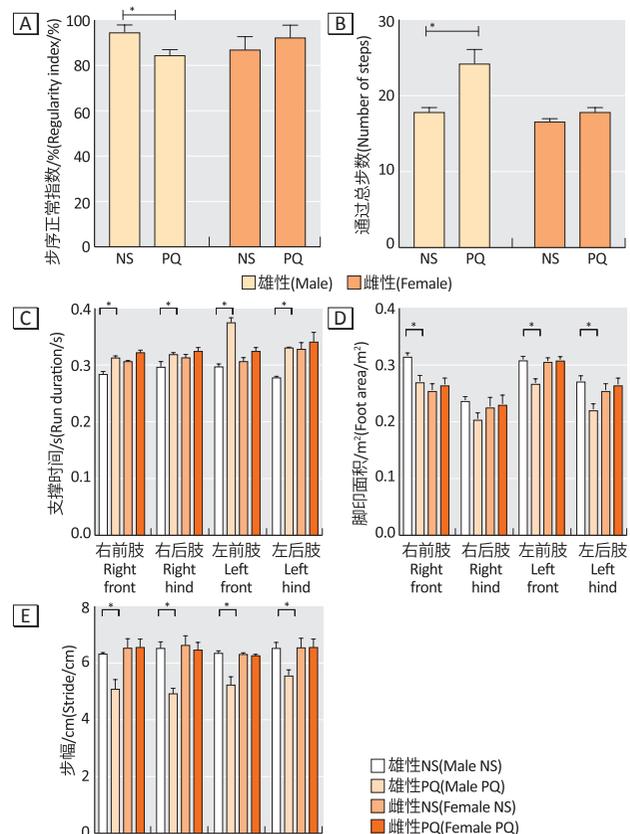


图1 生命早期(A)和成年期(B)再暴露于PQ小鼠的体重
Figure 1 Body weight of mice during early-life exposure (A) or and adulthood re-challenge (B) to PQ



[注]*:与对照相比, $P<0.05$ 。

[Note]*: Compared with the control group, $P<0.05$.

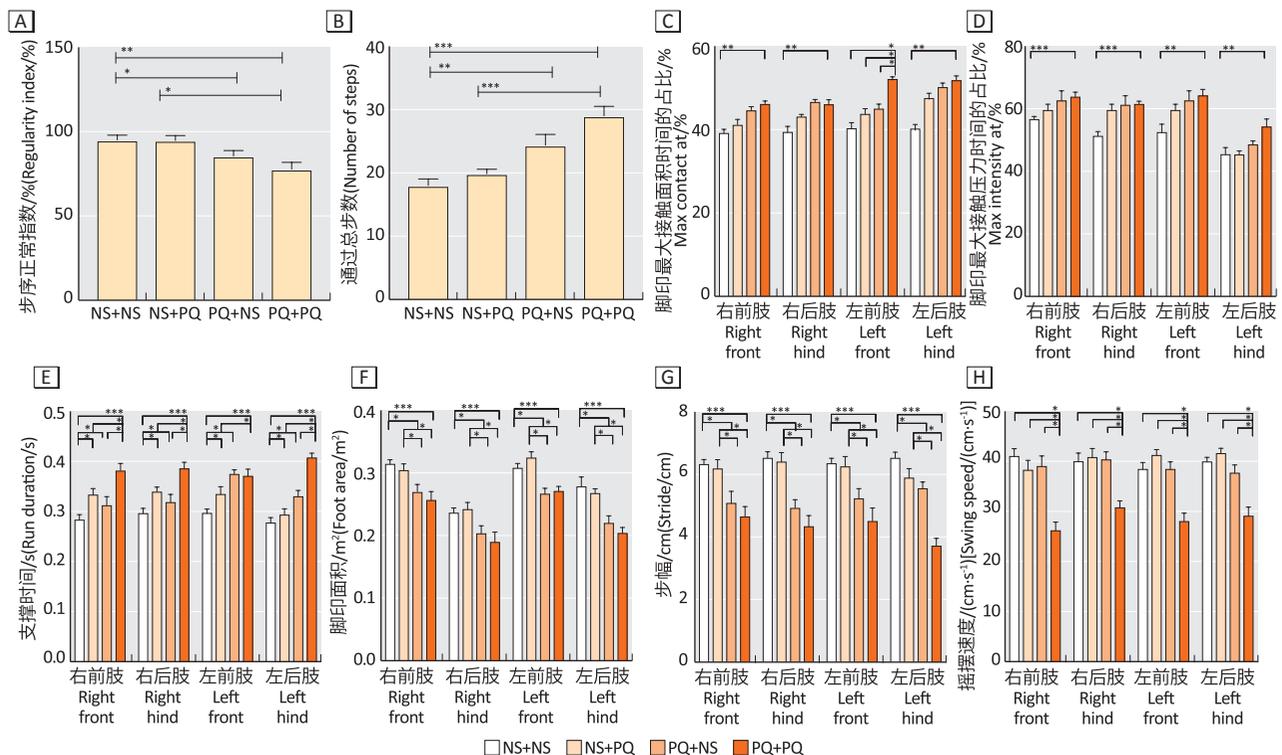
图2 生命早期PQ暴露对22月龄雄鼠、雌鼠运动协调能力的影响($n=8$)

Figure 2 Effect of early-life exposure to PQ on motor function of male and female mice at 22 months old ($n=8$)

2.4 生命早期及成年期再次 PQ 暴露对老年雄鼠运动协调能力的影响

在成年期 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ PQ 暴露后, 与 NS+NS 组相比, 仅成年期暴露于 PQ (NS+PQ 组) 增加了雄鼠支撑时间 (图 3E) ($P<0.05$), 且与 NS+PQ 组相比, 仅生命早期暴露于 PQ (PQ+NS 组) 降低了雄鼠脚印面积 (图 3F) 及步幅 (图 3G) ($P<0.05$); 与 NS+NS 组雄鼠相比, 生命早期暴露于 PQ 后成年期再次暴露于 PQ 的雄鼠 (PQ+PQ

组) 步序正常指数降低 (图 3A)、通过总步数增加 (图 3B)、脚印最大接触面积时间的占比增加 (图 3C)、脚印最大接触压力时间的占比增加 (图 3D)、支撑时间增加 (图 3E)、脚印面积降低 (图 3F)、步幅降低 (图 3G)、摇摆速度减小 (图 3H) (均 $P<0.05$), 同时发现, 与 NS+PQ 及 PQ+NS 组雄鼠相比, PQ+PQ 组雄鼠支撑时间增加 (图 3E)、摇摆速度减小 (图 3H)、左前肢脚印最大接触面积时间的占比增加 (图 3C) (均 $P<0.05$)。



[注 (Note)] *: $P<0.05$; **: $P<0.01$; ***: $P<0.001$ 。A: 步序正常指数 (Regularity index); B: 通过总步数 (Number of steps); C: 脚印最大接触面积时间的占比 (Max contact at); D: 脚印最大接触压力时间的占比 (Max intensity at); E: 支撑时间 (Run duration); F: 脚印面积 (Foot area); G: 步幅 (Stride); H: 摇摆速度 (Swing speed)。

图3 生命早期 PQ 暴露及成年后再次 PQ 暴露对 22 月龄雄鼠运动协调能力的影响 ($n=8$)

Figure 3 Effect of early-life exposure and adulthood re-challenge to PQ on motor function of male mice at 22 months old ($n=8$)

3 讨论

前期研究发现, 不同年龄段 PQ 暴露引起的神经行为变化不同, 幼年期 PQ 暴露较成年期暴露导致的小鼠被动记忆能力损伤更加严重^[11]。本研究结果表明, 与成年期暴露 (NS+PQ 组) 相比, 生命早期暴露于 $0.8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ PQ (PQ+PQ 组) 降低了雄鼠步序正常指数、脚印面积及步幅, 而与对照组 (NS+NS 组) 相比, 仅成年期暴露 (NS+PQ 组) 并未影响以上指标, 说明幼年期 PQ 暴露可导致比成年期 PQ 暴露更严重的运动协调能力的降低, 进一步证明了在神经发育窗口期机体对环境毒物更敏感^[1]。这种易感性可能是由于血脑屏障尚未完全发育, 导致幼龄动物的 PQ 浓度高于成年

动物^[1]。此外, 大脑生长突增期是神经元增殖、分化、迁移以及神经连接建立、髓鞘形成和突触形成的关键时期^[12], 在大脑生长突增期暴露于神经毒物比成年期暴露更易受到伤害^[12]。

本研究中观察到与成年期暴露 (NS+PQ 组) 相比, 仅生命早期暴露于 PQ (PQ+NS 组) 并未对摇摆速度、脚印最大接触面积时间的占比及脚印最大接触压力时间的占比等指标产生影响, 但是生命早期暴露于 PQ 后成年期再次暴露于 PQ (PQ+PQ 组) 增加了支撑时间、左前肢脚印最大接触面积时间的占比, 降低摇摆速度, 进一步损伤雄鼠运动协调功能。本研究结果与 Barlow 等^[13] 及 Thiruchelvam 等^[7] 关于农药引起多

多巴胺神经毒性的啮齿动物模型研究结果一致。一方面,生命早期暴露于PQ等农药会改变成年人体内血脑屏障的发育及其功能^[14],不完全或异常成熟导致的“渗漏型”血脑屏障可能会增加其随后对毒物的通透性,这提示成年后再次接受PQ暴露可能对机体的影响更加明显^[14];另一方面,当中枢神经系统在成年期再次受到挑战时,发育性损伤引起的多巴胺功能性丧失可能导致更明显的神经变性结果^[7, 15]。人群研究显示,以运动系统异常为主要症状的神经退行性疾病患者可能持续暴露于多巴胺神经毒素,如沙索林醇或狄氏剂,但有毒物质的急性单次暴露并不能解释进行性多巴胺系统改变^[4, 16-19]。此外,由于达到阈值的炎症损伤通常不易逆转,所以多次有毒物质暴露可能导致进行性多巴胺系统损伤,进而导致进行性神经病变,产生运动功能异常等症状^[1, 20]。

动物研究表明成年动物暴露于PQ引起的神经行为改变具有性别差异,雄性比雌性更易受到影响^[21]。在本研究中,生命早期雌雄小鼠暴露于相同浓度的PQ,雄鼠神经行为的改变大于雌鼠,雌性似乎对PQ有相对的抵抗力。以前的研究表明,这种性别差异是由于雌性性激素(尤其是雌激素),具有强大的抗炎和抗氧化作用^[22]。为了排除激素的保护作用,本研究选择新生小鼠进行试验,但也观察到相同的现象。基于PQ引起的氧化应激毒性机制,这种性别差异可能与雌鼠独立于年龄、发情周期的抗氧化应激和线粒体损伤修复能力优于雄鼠有关^[23-25]。本研究仅旨在比较和描述PQ毒性的性别差异,有关机制尚需进一步研究。

综上所述,生命早期暴露于低剂量PQ可引起雄性小鼠不可逆的运动功能失调,且成年后再次暴露于PQ后会进一步永久性地损伤小鼠的运动功能,但生命早期暴露于低剂量的PQ对雌性小鼠神经行为相关指标并无明显影响。在PQ引起的运动神经行为失调中,雄性小鼠比雌性更敏感。

参考文献

- [1] BALTAZAR MT, DINIS-OLIVEIRA RJ, DE LOURDES BASTOS M, et al. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases—a mechanistic approach [J]. *Toxicol Lett*, 2014, 230 (2) : 85-103.
- [2] HIRSCH L, JETTE N, FROLKIS A, et al. The incidence of Parkinson's disease : a systematic review and meta-analysis [J]. *Neuroepidemiology*, 2016, 46 (4) : 292-300.
- [3] TANNER CM, ROSS GW, JEWELL SA, et al. Occupation and risk of parkinsonism : a multicenter case-control study [J]. *Am Med Assoc*, 2009, 66 (9) : 1106-1113.
- [4] PATEL S, SINGH V, KUMAR A, et al. Status of antioxidant defense system and expression of toxicant responsive genes in striatum of maneb- and paraquat-induced Parkinson's disease phenotype in mouse : mechanism of neurodegeneration [J]. *Brain Res*, 2006, 1081 (1) : 9-18.
- [5] COLLE D, SANTOS DB, NAIME AA, et al. Early postnatal exposure to paraquat and maneb in mice increases nigrostriatal dopaminergic susceptibility to a re-challenge with the same pesticides at adulthood : implications for Parkinson's disease [J]. *Neurotox Res*, 2020, 37 (1) : 210-226.
- [6] KONTHONBUT P, KONGTIP P, NANKONGNAB N, et al. Paraquat exposure of pregnant women and neonates in agricultural areas in Thailand [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15 (6) : 1163.
- [7] THIRUCHELVAM M, BROCKEL BJ, RICHFIELD EK, et al. Potentiated and preferential effects of combined paraquat and maneb on nigrostriatal dopamine systems : environmental risk factors for Parkinson's disease? [J]. *BrainRes*, 2000, 873 (2) : 225-234.
- [8] BRECKENRIDGE CB, STURGESS NC, BUTT M, et al. Pharmacokinetic, neurochemical, stereological and neuropathological studies on the potential effects of paraquat in the substantia nigra pars compacta and striatum of male C57BL/6J mice [J]. *Neurotoxicology*, 2013, 37 : 1-14.
- [9] SONI R, HALDAR C, CHATURVEDI CM. Paraquat induced impaired reproductive function and modulation of retinal and extra-retinal photoreceptors in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2019, 224 : 108568.
- [10] 张子龙, 刘思含, 姚继红, 等. 帕金森病小鼠CatWalk行为学研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30 (1) : 7-11.
- [11] LOU D, WANG Q, HUANG M, et al. Does age matter? Comparison of neurobehavioral effects of paraquat exposure on postnatal and adult C57BL/6 mice [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2016, 26 (9) : 667-673.
- [12] PHILIPPOT G, STENERLOW B, FREDRIKSSON A, et al. Developmental effects of neonatal fractionated co-exposure to low-dose gamma radiation and paraquat on behaviour in adult mice [J]. *J Appl Toxicol*, 2019, 39 (4) : 582-589.

- [13] BARLOW B K, CORY-SLECHTA D A, RICHFIELD E K, et al. The gestational environment and Parkinson's disease : evidence for neurodevelopmental origins of a neurodegenerative disorder [J] . *Reprod Toxicol*, 2007, 23 (3) : 457-470.
- [14] SONG J, KIM J. Degeneration of dopaminergic neurons due to metabolic alterations and Parkinson's disease [J] . *Front Aging Neurosci*, 2016, 8 : 65.
- [15] THIRUCHELVAM M, RICHFIELD E K, GOODMAN B M, et al. Developmental exposure to the pesticides paraquat and maneb and the Parkinson's disease phenotype [J] . *NeuroToxicology*, 2002, 23 (4-5) : 621-633.
- [16] FRANCO R, LI S, RODRIGUEZ-ROCHA H, et al. Molecular mechanisms of pesticide-induced neurotoxicity : relevance to Parkinson's disease [J] . *Chem Biol Interact*, 2010, 188 (2) : 289-300.
- [17] TATTON W G, CHALMERS-REDMAN R, BROWN D, et al. Apoptosis in Parkinson's disease : signals for neuronal degradation [J] . *Ann Neurol*, 2003, 53 (S3) : S61-S72.
- [18] KITAZAWA M, ANANTHARAM V, KANTHASAMY A G. Dieldrin induces apoptosis by promoting caspase-3-dependent proteolytic cleavage of protein kinase C δ in dopaminergic cells : relevance to oxidative stress and dopaminergic degeneration [J] . *Neuroscience*, 2003, 119 (4) : 945-964.
- [19] CHEN T, TAN J, WAN Z, et al. Effects of commonly used pesticides in China on the mitochondria and ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease [J] . *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (12) : 2507.
- [20] LING Z, ZHU Y, TONG C, et al. Progressive dopamine neuron loss following supra-nigral lipopolysaccharide (LPS) infusion into rats exposed to LPS prenatally [J] . *Exp Neurol*, 2006, 199 (2) : 499-512.
- [21] LITTELJOHN D, NELSON E, BETHUNE C, et al. The effects of paraquat on regional brain neurotransmitter activity, hippocampal BDNF and behavioural function in female mice [J] . *Neurosci Lett*, 2011, 502 (3) : 186-191.
- [22] MURRAY H E, PILLAI A V, MCARTHUR S R, et al. Dose- and sex-dependent effects of the neurotoxin 6-hydroxydopamine on the nigrostriatal dopaminergic pathway of adult rats differential actions of estrogen in males and females [J] . *Neuroscience*, 2003, 116 (3) : 213-222.
- [23] ANTZOULATOS E, JAKOWEC M W, PETZINGER G M, et al. Sex differences in motor behavior in the MPTP mouse model of Parkinson's disease [J] . *Pharmacol Biochem Behav*, 2010, 95 (4) : 466-472.
- [24] LEE J, PINARES-GARCIA P, LOKE H, et al. Sex-specific neuroprotection by inhibition of the Y-chromosome gene, SRY, in experimental Parkinson's disease [J] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116 (33) : 16577-16582.
- [25] CERRI S, MUS L, BLANDINI F. Parkinson's disease in women and men : what's the difference? [J] . *J Parkinsons Dis*, 2019, 9 (3) : 501-515.

(英文编辑：汪源；责任编辑：汪源)

· 告知栏 ·

关于假冒《环境与职业医学》编辑的声明

近期发现有个人或机构通过电子邮件和微信冒用《环境与职业医学》编辑身份，以组稿或确认稿件信息等名义，请求添加作者的微信。

特此郑重声明：本刊编辑不会以私人微信添加作者账号，所有编辑均使用以 scdc.sh.cn 为后缀的邮箱，请作者务必注意甄别。

本刊网址：www.jeom.org；微信公众号：环境与职业医学；E-mail：jeom@scdc.sh.cn；电话：021-62084529。

提醒：不要轻易点开网址链接，不要扫码或添加来路不明的微信号，不要向假冒个人或机构转账或发送稿件。

如有疑问，请及时与本刊编辑部联系确认。

《环境与职业医学》编辑部

2020年7月15日