

甲醇28d吸入染毒对雄性大鼠神经行为的损害

李宣珠, 宋辉, 陈楠, 刘贺荣

摘要:

[目的] 本研究对雄性SD大鼠进行甲醇吸入染毒, 研究其神经行为变化, 为甲醇神经毒性机制研究提供依据。

[方法] 选取体重为 (200 ± 20) g的健康雄性SD大鼠64只, 随机分为对照组及甲醇染毒(低、中、高剂量)组, 每组16只。静式吸入染毒28d, 染毒箱中甲醇质量浓度分别为0、25.344、50.688、101.376 g/m³, 染毒结束后采用水迷宫实验、旷场实验对其神经行为进行检测。

[结果] 染毒2周, 中、高剂量组大鼠体重增长量 $[(73.11 \pm 30.18)$ g, (70.50 ± 29.59) g]低于对照组与低剂量组 $[(107.23 \pm 24.10)$ g, (94.22 ± 11.78) g]; 染毒3周, 高剂量组体重增长量 $[(96.61 \pm 25.83)$ g]低于对照组与低剂量组 $[(137.81 \pm 28.62)$ g, (122.04 ± 16.62) g], 中剂量组 $[(107.18 \pm 38.27)$ g]低于对照组 $[(137.81 \pm 28.62)$ g]; 4周后仅高剂量组体重增长量 $[(118.44 \pm 29.68)$ g]低于对照组 $[(144.76 \pm 27.56)$ g]。水迷宫实验中, 高剂量组大鼠潜伏时间明显高于对照组($P < 0.05$); 中剂量组 (0.91 ± 0.74) 、高剂量组 (0.78 ± 0.60) 的跨平台次数均少于对照组 (1.44 ± 0.60) ; 高剂量组 $[(26.50 \pm 7.66)\%]$ 东南象限时间/总时间低于对照组 $[(32.45 \pm 8.10)\%]$ 与低剂量组 $[(32.49 \pm 6.04)\%]$; 高剂量组 $[(26.94 \pm 4.98)\%]$ 东南象限游程/总游程低于对照组 $[(31.42 \pm 6.10)\%]$ 。旷场实验中, 染毒组总路程、总速度均低于对照组($P < 0.05$); 中剂量组、高剂量组中央区域的路程和次数少于对照组($P < 0.05$); 高剂量组中央区域时间/总时间低于低剂量组与对照组($P < 0.05$)。

[结论] 甲醇暴露会影响雄性大鼠的体重增长, 会对其神经系统造成损害, 影响大鼠的认知功能、运动功能, 且剂量越高, 影响越严重。

关键词: 甲醇; SD大鼠; 静式吸入; 神经行为; 水迷宫实验; 旷场实验

引用: 李宣珠, 宋辉, 陈楠, 等. 甲醇28d吸入染毒对雄性大鼠神经行为的损害[J]. 环境与职业医学, 2017, 34(12): 1082-1086. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17368

Effects of 28-day inhalation exposure to methanol on neurobehavior of male SD rats LI Xuan-zhu, SONG Hui, CHEN Nan, LIU He-rong (School of Public Health and Management, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China). Address correspondence to SONG Hui, E-mail: songhui_ny@163.com; CHEN Nan, E-mail: chennan0106@163.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

[Objective] To investigate the neurobehavioral changes induced by short-term inhalation of methanol in male SD rats, and provide evidence for studies on methanol neurotoxicity mechanism.

[Methods] Sixty-four healthy male SD rats [body weight (200 ± 20) g] were randomly divided into control group (0 g/m³) and low (25.344 g/m³), medium (50.688 g/m³), and high (101.376 g/m³) dose groups, with 16 rats in each group. The rats were exposed to the designed dosages of methanol for 28d. Then water maze test and open field test were used for neurobehavioral evaluation.

[Results] After exposure for two weeks, the average weight gains of the medium dose group $[(73.11 \pm 30.18)$ g] and the high dose group $[(70.50 \pm 29.59)$ g] were significantly lower than those of the control group $[(107.23 \pm 24.10)$ g] and the low dose group $[(94.22 \pm 11.78)$ g]. After exposure for three weeks, the average weight gain of the high dose group $[(96.61 \pm 25.83)$ g] was significantly lower than that of the control group $[(137.81 \pm 28.62)$ g] and the low dose group $[(122.04 \pm 16.62)$ g], and the average weight gain of the

• 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 宁夏高等教育科学研究项目(编号: NGY201610)

[作者简介] 李宣珠(1992—), 女, 硕士生; 研究方向: 职业与健康; E-mail: lxzls@163.com

[通信作者] 宋辉, E-mail: songhui_ny@163.com; 陈楠, E-mail: chennan0106@163.com

[作者单位] 宁夏医科大学公共卫生与管理学院, 宁夏 银川 750004

medium dose group $[(107.18 \pm 38.27)\text{g}]$ was significantly lower than that of the control group $[(137.81 \pm 28.62)\text{g}]$. After exposure for four weeks, the average weight gain of the high dose group $[(118.44 \pm 29.68)\text{g}]$ was significantly lower than that of the control group $[(144.76 \pm 27.56)\text{g}]$. In the water maze experiment: the latency of the high dose group was significantly longer than that of the control group ($P < 0.05$); the numbers of crossing platforms in the medium dose group (0.91 ± 0.74) and the high dose group (0.78 ± 0.60) were less than that in the control group (1.44 ± 0.60); the southeast quadrant time/total time of the high dose group $[(26.50 \pm 7.66)\%]$ was lower than that of the control group $[(32.45 \pm 8.10)\%]$ and the low dose group $[(32.49 \pm 6.04)\%]$; the southeast quadrant distance/total distance of the high dose group $[(26.94 \pm 4.98)\%]$ was lower than that of the control group $[(31.42 \pm 6.10)\%]$. In the open field experiment: the total distance and total speed of all methanol exposed groups were lower than those of the control group respectively ($P < 0.05$); the distance and the frequency in the central area of the medium dose group and the high dose group were less than those of the control group respectively ($P < 0.05$); the central region time/total time of the high dose group was lower than that of the control group and the low dose group ($P < 0.05$).

[Conclusion] Methanol exposure has a significant effect on body weight gain of male rats, and causes damage to nervous system, affecting cognitive function and motor function. Higher methanol exposure dose is associated with more severe effects.

Keywords: methanol; SD rat; static inhalation; neurobehavior; water maze test; open field test

Citation: LI Xuan-zhu, SONG Hui, CHEN Nan, et al. Effects of 28-day inhalation exposure to methanol on neurobehavior of male SD rats[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(12): 1082-1086. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17368

甲醇,是一种无色有毒的挥发性酒精气味液体,经呼吸道、肠胃道、皮肤进入机体后,可迅速分布在机体的各组织中^[1-2],其在体内代谢缓慢,有明显的蓄积作用^[3]。甲醇中毒大多表现为头痛、恶心、呕吐等,严重者会失明乃至丧命^[4-5]。

近年来,甲醇作为一种新型替代清洁燃料被大量投入生产,这为我国的职业卫生工作提出了新的挑战,使我国的职业病危害控制增加了新的内容。但目前国内外对于甲醇毒性的研究多集中在眼毒性,有关神经毒性的研究多局限于临床病例研究,缺乏相关的动物实验数据及机制研究数据。

我们通过研究甲醇吸入对雄性SD大鼠神经行为的影响,对其神经毒性进行探讨,为甲醇神经毒性的机制研究提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级雄性SD大鼠(200 ± 20)g,共64只,由宁夏医科大学实验动物中心提供[动物合格证号:SYXK(宁)2011-0001];随机分为甲醇高剂量组、中剂量组、低剂量组及对照组4组,每组16只。动物在自然光线、相对湿度60%~80%、温度20~23℃的环境下,普通饲料喂养,自由饮水。观察各组大鼠的健康状况,每周称量并记录。

1.2 仪器与试剂

小动物行为活动视屏记录分析仪-ANY MAZE(STOELING,美国);加热温控大鼠水迷宫池-SLY-wms、大鼠旷场实验箱-SLY-OP-R(北京硕林苑科技有

限公司,中国);静式染毒柜,规格为500L,由宁夏医科大学公共卫生与管理学院职业卫生与环境卫生教研室提供;甲醇(天津市瑞金特化学品有限公司,中国)。

1.3 实验方法

1.3.1 染毒方法及染毒剂量 染毒时将大鼠放入染毒箱内,甲醇置于培养皿中,甲醇在染毒柜内的温度下自然挥发。同时密封毒气柜进出口,进行静式吸入染毒,每天染毒2h,连续染毒28d。对照组吸入清洁空气,高剂量组、中剂量组、低剂量组及对照组的甲醇质量浓度分别为:101.376、50.688、25.344、0g/m³。

1.3.2 水迷宫实验 包括5d的定位航行实验与1d的空间搜索实验。实验时水池按东西南北4个方位将水池分为4个象限,平台置于第3象限中央水下1cm处,水温(25 ± 1)℃。定位航行实验中每天同一时间对大鼠进行训练,每次实验大鼠游泳60s来寻找隐藏平台。空间探索实验时移除平台,时间同样为60s。计算机采集系统自动记录动物的游泳过程。

1.3.3 旷场实验 水迷宫实验结束后开始旷场实验。旷场箱底部被划分为中央区域、四角区域与周边区域。测试时,将老鼠背向实验者放置在中央区域,通过动物视频行为分析系统观察和分析其在旷场实验箱内5min的活动情况。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0软件进行统计学分析,实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,潜伏时间的比较采用重复测量的单因素方差分析,其他数据采用单因素方差分析,进一步进行组间两两比较时,采用LSD法检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 体重变化情况

染毒1周大鼠体重增长量在各组间的差异无统计学意义($P=0.184$),染毒2、3、4周后,体重增长量在各组间的差异有统计学意义($P<0.05$)。染毒2周,中、高剂量组大鼠体重增长量低于对照组与低剂量组(与对照组比较: $P_{中}=0.000$, $P_{高}=0.000$;与低剂量组比较: $P_{中}=0.020$, $P_{高}=0.009$)。染毒3周,高剂量组大鼠体重增长量低于对照组与低剂量组($P=0.000$, $P=0.014$),中剂量组低于对照组($P=0.003$)。染毒4周,仅高剂量组大鼠体重增长量低于对照组($P=0.011$)(见表1)。

表1 甲醇吸入染毒雄性大鼠体重增长量变化情况($\bar{x} \pm s$, g)

分组	n	染毒1周	染毒2周	染毒3周	染毒4周
对照组	16	50.16 ± 33.23	107.23 ± 24.10	137.81 ± 28.62	144.76 ± 27.56
低剂量组	16	52.30 ± 23.55	94.22 ± 11.78	122.04 ± 16.62	140.35 ± 22.53
中剂量组	16	45.04 ± 15.83	73.11 ± 30.18 [#]	107.18 ± 38.27 [*]	126.57 ± 32.67
高剂量组	16	32.64 ± 32.73	70.50 ± 29.59 [#]	96.61 ± 25.83 [#]	118.44 ± 29.68 [*]
F		1.665	7.870	6.382	2.950
P		0.184	0.000	0.001	0.040

[注]*: 与对照组比较, $P<0.05$; #: 与低剂量组比较, $P<0.05$ 。

2.1 水迷宫实验

2.1.1 定位航行实验潜伏期比较 不同剂量组潜伏期满足球形对称($Mauchly's=0.887$, $P=0.635$),各组间潜伏期的差异有统计学意义($F=15.739$, $P=0.000$),两两比较,高剂量组的潜伏期高于对照组($P=0.008$);时间与甲醇剂量不存在交互作用($F=1.397$, $P=0.168$)(见表2)。

表2 甲醇吸入染毒雄性大鼠定位航行实验潜伏期比较

($\bar{x} \pm s$, s)

组别	n	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	平均潜伏期
对照组	16	39.70 ± 12.26	32.13 ± 13.63	31.30 ± 17.05	22.88 ± 11.68	16.10 ± 6.94	28.42 ± 1.53
低剂量组	16	38.95 ± 13.31	28.82 ± 13.90	32.96 ± 15.98	25.37 ± 14.87	28.16 ± 14.21	30.83 ± 1.64
中剂量组	16	36.40 ± 14.59	34.96 ± 14.18	37.82 ± 19.79	26.66 ± 13.21	25.33 ± 9.20	32.24 ± 1.98
高剂量组	16	50.53 ± 8.92	36.56 ± 18.47	30.59 ± 12.17	31.28 ± 15.28	27.58 ± 14.05	35.31 ± 1.90

表4 甲醇吸入染毒雄性大鼠旷场实验各指标的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	总路程(m)	总速度(m/s)	中央区域次数	中央区域时间(s)	中央区域路程(m)	中央区域速度(m/s)	中央区域时间/总时间(%)	中央区域路程/总路程(%)
对照组	16	40.98 ± 6.28	0.14 ± 0.02	14.13 ± 6.20	24.57 ± 9.66	5.13 ± 1.96	0.22 ± 0.06	8.19 ± 3.22	12.17 ± 3.28
低剂量组	16	33.28 ± 7.75 [*]	0.11 ± 0.02 [*]	12.56 ± 5.24 [#]	24.06 ± 17.73	4.04 ± 1.97	0.16 ± 0.08	8.02 ± 5.91 [#]	11.94 ± 5.10
中剂量组	16	33.97 ± 6.51 [*]	0.11 ± 0.02 [*]	10.31 ± 4.14 [*]	22.58 ± 9.53	3.72 ± 1.44 [*]	0.17 ± 0.04	7.53 ± 3.18	10.92 ± 3.54
高剂量组	16	31.99 ± 9.27 [*]	0.10 ± 0.03 [*]	8.00 ± 3.95 [*]	15.11 ± 7.85	3.04 ± 1.52 [*]	0.21 ± 0.07	5.04 ± 2.62 [*]	9.23 ± 2.81
F		4.576	4.535	4.636	2.205	3.982	2.405	8.701	2.004
P		0.006	0.006	0.006	0.097	0.012	0.076	0.034	0.123

[注]*: 与对照组比较, $P<0.05$; #: 与高剂量组比较, $P<0.05$ 。

2.1.2 空间探索实验 在空间探索实验中,各组间跨平台次数、东南象限游程/总游程、东南象限时间/总时间的差异有统计学意义($P<0.05$);平均速度、东南象限次数/总次数间的差异无统计学意义($P>0.05$)。两两比较,中剂量组、高剂量组跨平台次数少于对照组($P_{中}=0.035$, $P_{高}=0.010$);对照组东南象限高于高剂量组($P=0.037$);对照组、低剂量组东南象限时间/总时间高于高剂量组($P_{对}=0.032$, $P_{低}=0.031$)(见表3)。

表3 甲醇吸入染毒雄性大鼠空间探索实验中各指标的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	跨平台次数	平均速度(m/s)	东南象限游程/总游程(%)	东南象限时间/总时间(%)	东南象限次数/总次数(%)
对照组	16	1.44 ± 0.60	0.26 ± 0.09	31.42 ± 6.10	32.45 ± 8.10 [#]	33.36 ± 5.83
低剂量组	16	1.19 ± 0.81	0.26 ± 0.04	31.97 ± 5.75	32.49 ± 6.04 [#]	36.32 ± 5.03
中剂量组	16	0.91 ± 0.74 [*]	0.27 ± 0.03	28.64 ± 9.07	27.54 ± 8.66	32.21 ± 6.47
高剂量组	16	0.78 ± 0.60 [*]	0.26 ± 0.03	26.94 ± 4.98 [*]	26.50 ± 7.66	31.61 ± 5.19
F		2.859	0.226	2.735	2.897	2.184
P		0.044	0.878	0.049	0.045	0.099

[注]*: 与对照组比较, $P<0.05$; #: 与高剂量组比较, $P<0.05$ 。

2.2 旷场实验

各组间总路程、总速度、中央区域次数、中央区域路程、中央区域时间/总时间的差异有统计学意义($P<0.05$);中央区域时间、速度及中央区域路程/总路程之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。两两比较,染毒组总路程和总速度低于对照组(总路程: $P_{低}=0.005$, $P_{中}=0.011$, $P_{高}=0.001$;总速度: $P_{低}=0.007$, $P_{中}=0.014$, $P_{高}=0.001$);中、高剂量组中央区域出现的次数低于对照组($P_{中}=0.034$, $P_{高}=0.001$),低剂量组高于高剂量组,差异有统计学意义($P=0.012$);中、高剂量组中央区域的路程低于对照组,差异有统计学意义($P_{中}=0.027$, $P_{高}=0.001$);对照组、低剂量组中央区域路程/总路程高于高剂量组,差异有统计学差异($P_{对}=0.028$, $P_{低}=0.034$)(见表4)。

3 讨论

体重是机体的一项重要参数,可直观地反应机体的健康情况。在动物实验中,体重的增长变化可以反映处理因素对动物的综合影响。本实验染毒时间为4周,除第1周的体重增长量在四组之间没有差异外,其他染毒时间的体重增长量在各组间均有差异($P < 0.05$);中、高剂量组大鼠2周、3周的体重增长量低于对照组($P < 0.05$),染毒4周高剂量组的体重增长量低于对照组($P < 0.05$)。可见甲醇暴露能够影响大鼠的体重增长,这与余洁婷等的研究一致^[6]。原因可能是甲醇暴露使机体抗氧化酶水平降低,血清中天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶的活性水平增高,导致肝损伤^[7],影响新陈代谢与食物的消化吸收,从而对大鼠的体重增长产生影响。同时,甲醇的毒性代谢产物甲酸抑制线粒体细胞色素氧化酶的功能,使腺苷三磷酸合成受阻^[8],导致机体脂肪供能等,进而影响机体的体重增长量。

神经行为由神经系统支配,协调机体的正常活动,神经行为改变是神经系统内在损害的外部表现,是早期敏感的毒理学指标,在组织结构产生不可逆的损害之前,对毒物的毒性作用有很好的预警作用^[9],检测神经行为的变化,能够有效地评价危害因素对机体的作用^[10]。目前学术界比较公认的动物神经行为测试内容包括感觉、运动、认知反应等。

认知是大脑的重要功能之一,广义的认知包括学习和记忆。学习是指人和动物接收外界信息并影响自身行为以适应环境的神经过程,而记忆则是指由学习获得的信息在脑内进行存储、“读出”的神经活动过程^[11]。Morris水迷宫实验是经典的神经行为学测试实验,用来研究啮齿类动物空间或位置的学习记忆^[12-14]。潜伏期是其常用指标之一,常与目标象限停留时间、目标象限游程/总游程等一同评价实验动物的学习记忆功能。此次研究发现,不同剂量组大鼠的潜伏期随实验时间的延长而缩短,染毒组的潜伏时间高于对照组,高剂量组更明显;中、高剂量组跨平台次数、目标象限时间/总时间、游程/总游程均低于对照组,高剂量组更显著,说明染毒大鼠的学习记忆功能受损。Yang等^[15]在给予小鼠甲醇喂养后,发现其空间识别能力受损,与本研究结果一致,童宗武等^[16]在对SD大鼠急性甲醇灌胃染毒后也得出相同结论。甲醇作业工人的流行病学调查也显示甲醇可引起机体神经行为功能的改变,影响其认知功能^[17]。但是

目前缺乏甲醇神经毒性机制的相关研究,其影响机体认知功能的可能原因是甲醇及其代谢产物使机体氧化应激状态改变^[18],抑制氧化磷酸化过程,引起DNA损伤^[19-20],致使细胞变性坏死^[21],神经元凋亡增加^[15],对脑组织造成损害^[22-24]。具体机制未明,需进一步的研究。

旷场实验是评价啮齿类动物运动功能和焦虑状态的经典行为学方法^[25]。其原理是基于动物有畏惧空旷场地的天性,其活动具有趋避性,而面对新事物又会产生好奇心,从而去探究^[26-27]。本实验发现,染毒组大鼠的活动量减少,对中间区域的好奇心降低,高剂量组更明显,提示甲醇吸入诱发了大鼠的焦虑情绪,对其运动功能产生影响,与国内外研究一致^[24-25]。研究发现动物认知障碍时其探索行为会受到影响^[28-29],临床研究显示认知障碍患者的焦虑程度高于认知正常者^[30-31],说明可能是甲醇暴露影响了动物的认知功能,从而对运动功能和情绪造成了影响。这就佐证了甲醇吸入影响了大鼠的认知功能,与水迷宫实验结果相对应。

综上所述,甲醇暴露会影响雄性大鼠的体重增长;会对其神经系统造成损害,影响大鼠的认知功能、运动功能和情绪状态,且剂量越高,影响越严重。本研究仅对雄性SD大鼠甲醇短期吸入的神经行为改变进行了探讨,具体机制还需进一步的研究。

参考文献

- [1] Perkins RA, Ward KW, Pollack GM. Methanol inhalation: site and other factors influencing absorption, and an inhalation toxic kinetic model for the rat[J]. Pharm Res, 1996, 13(5): 749-755.
- [2] 吕海辰, 齐曾鑫, 傅晓键, 等. 甲醇中毒大鼠视网膜及肝脏细胞的超微结构改变[J]. 大连医科大学学报, 2012, 34(2): 138-141.
- [3] 陈捷敏. 甲醇中毒视网膜功能结构和蛋白质组学研究[D]. 上海: 复旦大学, 2012.
- [4] Kinoshita H, Ijiri I, Ameno S, et al. Combined toxicity of methanol and formic acid: two cases of methanol poisoning[J]. Int J Legal Med, 1998, 111(6): 334-335.
- [5] Poirier SH, Knuth ML, Anderson-Buchou CD, et al. Comparative toxicity of methanol and N, N-dimethylformamide to freshwater fish and invertebrates[J]. Bull Environ Contam Toxicol, 1986, 37(1): 615-621.
- [6] 余洁婷, 张少冲, 程建新, 等. 急性甲醇中毒大鼠模型及其

- 眼部改变的研究[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2007, 28(6): 636-640.
- [7] Parthasarathy NJ, Kumar RS, Manikandan S, et al. Methanol-induced oxidative stress in rat lymphoid organs[J]. J Occup Health, 2006, 48(1): 20-27.
- [8] Dudka J. The total antioxidant status in the brain after ethanol or 4-methylpyrazole administration to rats intoxicated with methanol[J]. Exp Toxicol Pathol, 2006, 57(5-6): 445-448.
- [9] 纪云晶. 实用毒理学手册[M]. 北京: 中国环境科学出版社, 1991: 159-174.
- [10] 张晨, 凌冰, 刘继文, 等. 氟-砷联合染毒对大鼠子代神经行为发育的影响[J]. 卫生研究, 1999, 28(6): 337-338.
- [11] Winter E. Effects of an extract of Ginkgo biloba on learning and memory in mice[J]. Pharmacol Biochem Behav, 1991, 38(1): 109-114.
- [12] Patil SS, Sunyer B, Höger H, et al. Evaluation of spatial memory of C57BL/6J and CD1 mice in the Barnes maze, the Multiple T-maze and in the Morris water maze[J]. Behav Brain Res, 2009, 198(1): 58-68.
- [13] De Vasconcellos AP, Zugno AI, Dos Santos AH, et al. Na⁺, K⁺-ATPase Activity is reduced in hippocampus of rats submitted to an experimental model of depression: effect of chronic lithium treatment and Possible involvement in learning deficits[J]. Neurobiol Learn Mem, 2005, 84(2): 102-110.
- [14] Choeiri C, Hewitt K, Durkin J, et al. Longitudinal evaluation of memory Performance and peripheral neuropathy in the Ins2C96Y Akita mice[J]. Behav Brain Res, 2005, 157(1): 31-38.
- [15] Yang M, Lu J, Miao J, et al. Alzheimer's disease and methanol toxicity (Part 1): chronic methanol feeding led to memory impairments and tau hyperphosphorylation in mice[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 41(4): 1117-1129.
- [16] 童宗武, 苏少明, 周卫敏, 等. 急性甲醇中毒大鼠空间学习记忆功能改变的研究[J]. 昆明医科大学学报, 2012, 33(8): 17-20.
- [17] 陈楠, 郝振全, 宋辉, 等. 煤制甲醇作业人员神经行为功能特征调查[J]. 环境与职业医学, 2012, 29(11): 689-690, 698.
- [18] Kadiiska MB, Mason RP. Acute methanol intoxication generates free radicals in rats: an ESR spin trapping investigation[J]. Free Radic Biol Med, 2000, 28(7): 1106-1114.
- [19] 申梦童, 原福胜. 甲醛和乙苯联合染毒对小鼠脑组织DNA的损伤[J]. 环境与职业医学, 2013, 30(8): 623-625.
- [20] Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, et al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 2002, 40(4): 415-446.
- [21] 柯贤胜, 张雪刚, 朱灿敏. 急性甲醇中毒的临床诊治体会[J]. 临床急诊杂志, 2010, 11(2): 110-111.
- [22] Taheri MS, Moghaddam HH, Moharamzad Y, et al. The value of brain CT findings in acute methanol toxicity[J]. Eur J Radiol, 2010, 73(2): 211-214.
- [23] 毛晓芬, 杨波, 叶更新, 等. 急性口服甲醇中毒的脑部CT及MRI表现[J]. 影像诊断与介入放射学, 2009, 18(2): 62-64.
- [24] 丁云龙, 雷永良, 金丽萍. 职业性急性甲醇中毒合并中毒性脑病1例报告[J]. 浙江预防医学, 2015, 27(3): 306-307.
- [25] 孙世光, 李自发, 孙鹏, 等. 昆明小鼠旷场实验评价方法的三维结构[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2011, 20(10): 875-877.
- [26] Ritsner MS. Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders (Volume II)[M]. Netherlands: Springer, 2011: 121-164.
- [27] 王维刚, 刘震泽, 吴文婷, 等. 旷场实验在小鼠行为分析中的应用[J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(11): 1191-1196.
- [28] O'Connor C, Heath DL, Cernak L, et al. Effects of daily versus weekly testing and pre-training on the assessment of neurologic impairment following diffuse traumatic brain injury in rats[J]. J Neurotrauma, 2003, 20(10): 985-993.
- [29] Vink R, O'Connor CA, Nimmo AJ, et al. Magnesium attenuates persistent functional deficits following diffuse traumatic brain injury in rats[J]. Neurosci Lett, 2003, 336(1): 41-44.
- [30] 张超, 王金桥, 叶指南, 等. 脑梗死后认知障碍患者的生存质量与焦虑、抑郁、神经功能缺损相关性分析[J]. 中国现代医生, 2016, 54(35): 82-85.
- [31] 张青莲. 卒中后急性期焦虑抑郁状态与血管性认知障碍的影响[D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
- (收稿日期: 2017-10-27; 录用日期: 2017-11-12)
- (英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 陈姣)