

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20180206002

王余江, 樊琳, 陈创奇, 等. 视黄酸和多溴联苯醚联合暴露对斑马鱼运动行为的影响[J]. 生态毒理学报, 2019, 14(2): 260-267

Wang Y J, Fan L, Chen C Q, et al. Effects of co-exposure to retinoic acid and PBDEs on locomotor behavior of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2019, 14(2): 260-267 (in Chinese)

视黄酸和多溴联苯醚联合暴露对斑马鱼运动行为的影响

王余江^{1,2}, 樊琳¹, 陈创奇¹, 刘顿¹, 刘风华¹, 陈将飞², 黄长江^{2,*}

1. 广东省妇幼保健院生殖医学中心, 广州 510010

2. 温州医科大学环境安全与健康风险研究院, 温州 325035

收稿日期: 2018-02-06 录用日期: 2018-05-08

摘要: 水环境中的多溴联苯醚(PBDEs)污染会对水生生物神经系统产生影响, 而视黄酸(retinoic acid, RA)对机体的神经系统和肢体发育具有重要作用。本文研究了四溴联苯醚(BDE-47)或十溴联苯醚(BDE-209)单独暴露以及 RA 联合 BDE-47 或 BDE-209 暴露对斑马鱼运动行为的影响。研究表明在稳定光照、黑暗和光暗交替刺激 3 种不同环境条件下, $5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BDE-47 和 $3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BDE-209 单独暴露均导致斑马鱼运动速度显著降低。当 $2 \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ RA 联合相同剂量的 BDE-47 或 BDE-209 暴露时, 可使仔鱼在稳定光照和黑暗下的自由运动速度相对单独暴露时显著升高, 在光暗刺激下的运动速度也比单独暴露时于一定程度上有所缓解。因此, 视黄酸的存在可以对因 BDE-47 和 BDE-209 暴露引起的斑马鱼运动行为异常起到恢复作用, 这种恢复作用的机制可能是通过中枢神经系统或感官系统发挥作用。

关键词: 视黄酸; 多溴联苯醚; 斑马鱼; 运动行为

文章编号: 1673-5897(2019)2-260-08 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Effects of Co-exposure to Retinoic Acid and PBDEs on Locomotor Behavior of Zebrafish (*Danio rerio*)

Wang Yujiang^{1,2}, Fan Lin¹, Chen Chuangqi¹, Liu Dun¹, Liu Fenghua¹, Chen Jiangfei², Huang Changjiang^{2,*}

1. Department of Reproductive Medicine, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 510010, China

2. Institute of Environmental Safety and Human Health, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China

Received 6 February 2018 accepted 8 May 2018

Abstract: Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) have become widespread environmental pollutants that exert neurotoxicity in aquatic organisms. Retinoic acid (RA) plays essential roles in limb morphogenesis and development of the central nervous system. The objectives, therefore, of the present study were to investigate the impacts of exposure to PBDEs (BDE-47 or BDE-209) and/or RA on locomotor behavior in zebrafish. We found that $5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BDE-47 or $3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BDE-209 exposure independently cause hypoactivity in all light, all dark or dark-light cycling stimulation conditions, while $2 \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ RA and PBDEs ($5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BDE-47 or $3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BDE-209) combined exposure lead to increased swimming speed compared with single exposure. The results indicated

基金项目: 国家自然科学基金(No. 41271491, 21277104); 国家环境保护部公益性行业科研专项(201109013)

作者简介: 王余江(1986-), 男, 硕士, 研究方向为毒理学, E-mail: wywyjiang@126.com;

* 通讯作者 (Corresponding author), E-mail: cjhuang5711@126.com

that the abnormal locomotor behavior in zebrafish caused by PBDEs can be restored when RA exists, which probably works through the central nervous system or sensory system.

Keywords: retinoic acid; PBDEs; zebrafish; behavior

多溴联苯醚(PBDEs)是一类环境中广泛存在的全球性有机污染物。近年来由于其持久性、毒性和潜在的生物蓄积性而备受关注,且在环境中的浓度快速增长,对人体健康造成的危害日益引起各国科学家的关注^[1-3]。人类暴露于 PBDEs 中主要是通过饮食以及吸入含 PBDEs 颗粒状物质和尘埃等。有研究报道 2,2',4,4'-四溴联苯醚(BDE-47)和十溴联苯醚(BDE-209)是环境介质、生物样品及人体组织中检出的 PBDEs 污染物中最占优组分^[2-4],因此在人类健康领域引起了广泛的关注。

研究表明,BDE-28、BDE-47 和 2,2',4,5'-四溴联苯醚(BDE-49)等同系物急性暴露斑马鱼胚胎,可导致幼鱼运动行为发生显著变化。斑马鱼幼鱼通过饮食慢性暴露于环境相关浓度的 BDE-47(暴露剂量为 1 000 nmol·L⁻¹;暴露时间为 21~90 dpf; dpf, days post fertilization),Chou 等^[5]发现斑马鱼的总游泳距离和活动时间百分比均与组织中 BDE-47 浓度负相关,运动能力显著降低。PBDEs 对动物运动神经系统的毒性作用,主要通过影响中枢神经系统、损伤运动神经元、影响神经递质传递、改变神经系统发育关键蛋白的表达、诱导神经细胞凋亡等^[6],除此之外对感官系统的作用也不容忽视。视黄酸是小分子、脂溶性形态信号分子,来源于维生素 A,是中枢神经系统正常发育所必需的营养素^[7-8]。和维生素 A 一样,视黄酸的过多或缺少都会对机体的正常发育造成危害^[9]。适量的视黄酸可以促进斑马鱼仔鱼视觉神经的发育,增强反应能力并且使斑马鱼仔鱼的运动速度显著升高^[10-11]。

斑马鱼早期幼鱼的体型小至足以放置于 96 孔板中而不显著影响运动量,因此可利用 24 孔板同时定量记录并统计分析大量幼鱼中每一个体的行为效应,目前斑马鱼已成为研究环境污染物神经行为效应的优良模式生物^[12]。由于斑马鱼对污染物的作用反应快,可在短时间内调查水污染状况,国内外运用斑马鱼或转基因斑马鱼进行水体中重金属毒性、环境激素毒性、综合毒性、生物诱导剂和邮寄污染物毒性检测等^[13]。本文拟以斑马鱼为模式生物,考察视黄酸(retinoic acid, RA)联合 BDE-47 或 BDE-209 暴露对斑马鱼运动行为的影响,探索降低 PBDEs 对

水生生物运动行为损伤的方法。以期为准确评价水体中 PBDEs 污染所造成的生物健康效应提供科学依据。

1 材料与方法(Materials and methods)

1.1 实验动物

无病原体 US-AB 品系斑马鱼由美国 Oregon 州立大学分子毒理研究中心提供,养殖于美国 Aquatic Habitats 公司生产的全封闭循环养殖系统,水温维持在(28±1)℃,溶解氧不低于 7 mg·L⁻¹,光周期 14 h:10 h(昼:夜),喂养方法参考 Westerfield 的方法^[14]。

1.2 仪器与试剂

Aquatic Habitats Stand-Alone System 全封闭斑马鱼循环系统(美国 AHAB 公司);体式显微镜(Nikon SMZ1500,上海千欣仪器有限公司);Zebrabox 斑马鱼行为监测分析仪(Viewpoint, France)。

视黄酸、四溴联苯醚、十溴联苯醚均购买于美国 Sigma 公司(纯度>98%)。实验前,用 100%的二甲基亚砜(DMSO)将药品按一定比例配制成母液,用 DMSO 逐级稀释成各级母液于 4℃冰箱备用,实验时再分别由各级母液用胚胎培养液稀释 1 000 倍配制成所需要的浓度,对照组为 0.1% DMSO。

1.3 实验过程

1.3.1 胚胎收集与筛选

实验前一晚每个鱼缸雌雄斑马鱼按 4:3 配比,调节光周期 14 L:10 D,第 2 天早上 8:30 开灯,刺激产卵,0.5 h 后收集胚胎。胚胎经清洗后,在体式显微镜下挑选受精并发育正常的胚胎于 28℃光照培养箱中培养待用。

1.3.2 水体染毒法

自胚胎发育 3~8 hpf (hours post fertilization)于 6 孔板进行暴露实验(20 枚/5 mL),至 96 hpf 时,脱毒,EM 培养液漂洗 3 遍,移至 28℃培养箱待用。受试组为 1 nmol·L⁻¹ RA、2 nmol·L⁻¹ RA、5 μmol·L⁻¹ BDE-47、3 μmol·L⁻¹ BDE-209 单独暴露,以及 2 nmol·L⁻¹ RA 联合 5 μmol·L⁻¹ BDE-47 或 3 μmol·L⁻¹ BDE-209 暴露,BDE-47 和 BDE-209 暴露浓度在本课题组前期研究基础上选取^[15-16]。

1.3.3 斑马鱼行为检测

光暗周期刺激测试是运动行为学研究中较为常

用的方法之一^[17]。受试组中挑选有囊张开,没有任何表面畸形的仔鱼转至24孔培养板(1条/2 mL/孔)中继续培养,培养至5 dpf。暴露组设置4个浓度梯度,每个浓度设4个平行,每组放6条仔鱼进行实验,早上8:00移入行为分析仪 ZebraBox 中,适应10 min。光刺激测试,时间为70 min,光暗周期均为10 min。基本活力测试下午13:00开始,实验中保持恒定的光照和黑暗条件,安静的环境,每个24孔板检测时间为20 min。光刺激测试和基本活力测试实验均重复3次。

1.4 统计学分析

实验数据以平均值±标准误差的方式给出,并采用SPSS 16.0软件进行统计分析,方差齐性检验采用Levene检验,多组样本均数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),两两比较方差齐者采用LSD(Least-significant difference)检验,方差不齐者采用Dunnett's T3检验,统计检验水平为0.05。数据作图一律采用Origin 8.0软件完成,图片处理采用photoshop完成。

2 结果 (Results)

2.1 视黄酸暴露对仔鱼运动行为的影响

稳定光照条件下,RA暴露使仔鱼自由运动速度升高,并且呈剂量效应。与对照组相比,2 nmol·

L⁻¹ RA暴露组使5 dpf仔鱼自由运动速度明显升高($P<0.01$);黑暗条件下,2 nmol·L⁻¹ RA暴露组仔鱼自由运动速度显著升高($P<0.01$)。光暗条件下仔鱼自由运动速度变化分别详见图1A和图1B。

光暗刺激实验中,仔鱼的运动速度变化较规律。当光照转为黑暗时,仔鱼的运动速度剧增,同时,当黑暗转为光照时,仔鱼的运动速度剧降。RA暴露组的运动速度显著高于对照组,并且呈剂量效应。仔鱼运动速度变化分别详见图2A和2B。

2.2 视黄酸联合四溴联苯醚暴露对仔鱼运动行为的影响

稳定光照条件下,RA联合BDE-47暴露致使仔鱼的自由运动速度显著高于BDE-47单独暴露组($P<0.05$)。恒定黑暗条件下,RA联合BDE-47暴露组与BDE-47单独暴露组比较,仔鱼自由运动速度同样显著性升高($P<0.05$)。2种条件下,联合暴露组与对照组均无显著性差异,RA联合BDE-47暴露后仔鱼的自由运动速度得到恢复。光暗条件下仔鱼活力变化分别详见图3A和3B。

光刺激测试中,由光照转为黑暗后,仔鱼的运动速度剧增后慢慢降低,BDE-47单独暴露组仔鱼的运动速度低于对照组,RA联合BDE-47暴露组仔鱼的运动速度得到恢复性上升。由黑暗转为光照后,仔鱼的运动速度剧降后慢慢上升,BDE-47单独暴露

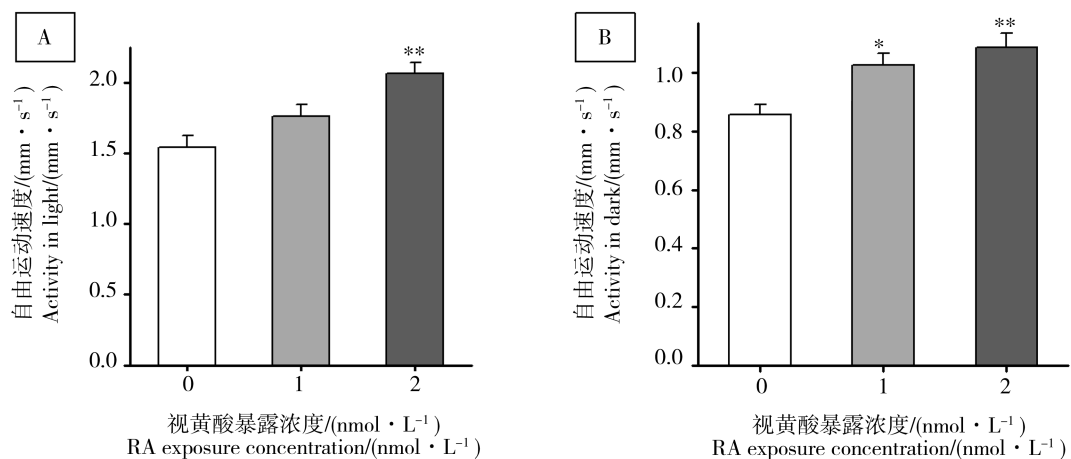


图1 不同浓度视黄酸(RA)对5 dpf (days post fertilization) 斑马鱼仔鱼运动的影响

注:RA暴露时间为3~96 hpf (hours post fertilization);自由运动速度测试时间20 min。

A表示光照条件下运动;B表示黑暗条件下运动; $n=120$,*表示 $P<0.05$,**表示 $P<0.01$ 。

Fig. 1 Effect on the swimming speed of 5 dpf (days post fertilization) zebrafish larvae after exposure to retinoic acid (RA) at various concentrations

Note: In basic activity test RA exposure time is from 3 to 96 hpf (hours post fertilization); speed of free swimming test time is 20 min. A. In the light condition; B. In the dark condition; $n=120$, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

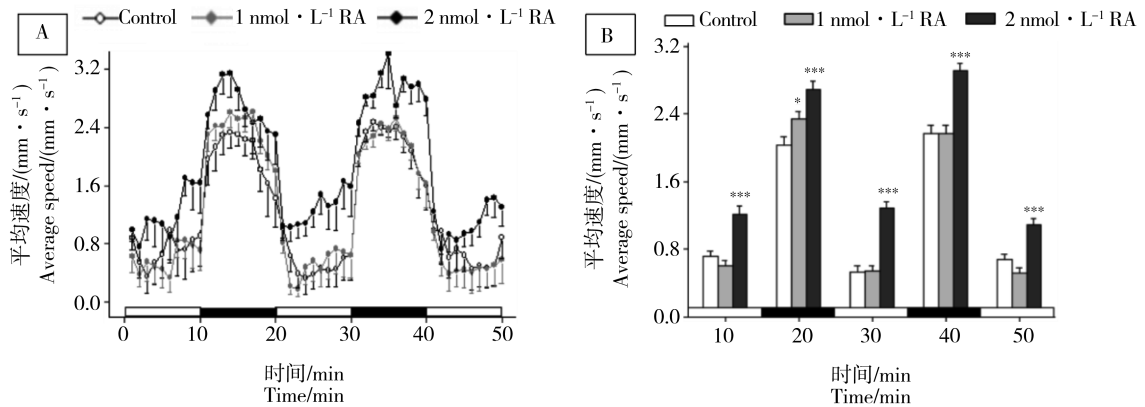


图 2 光刺激测试中不同浓度 RA 对 5 dpf 斑马鱼仔鱼运动的影响

注:A. 光刺激实验中 1~50 min 仔鱼的平均泳速,B. 10 min 光照及 10 min 黑暗下仔鱼的平均泳速。

白色条框表示光照条件,黑色条框表示光暗条件, $n=120$,* 表示 $P<0.05$,*** 表示 $P<0.001$ 。

Fig. 2 Effect on the swimming speed of 5 dpf zebrafish larvae after exposure to RA at various concentrations in light-dark stimulation test
Note: A. The average swimming speed of larvae between 1-50 min in light-dark stimulation test; B. The average swimming speed of 10 min intervals for each state (light or dark), respectively. Black and white bars at the X-axis signify dark and light condition; $n=120$, * $P<0.05$, *** $P<0.001$.

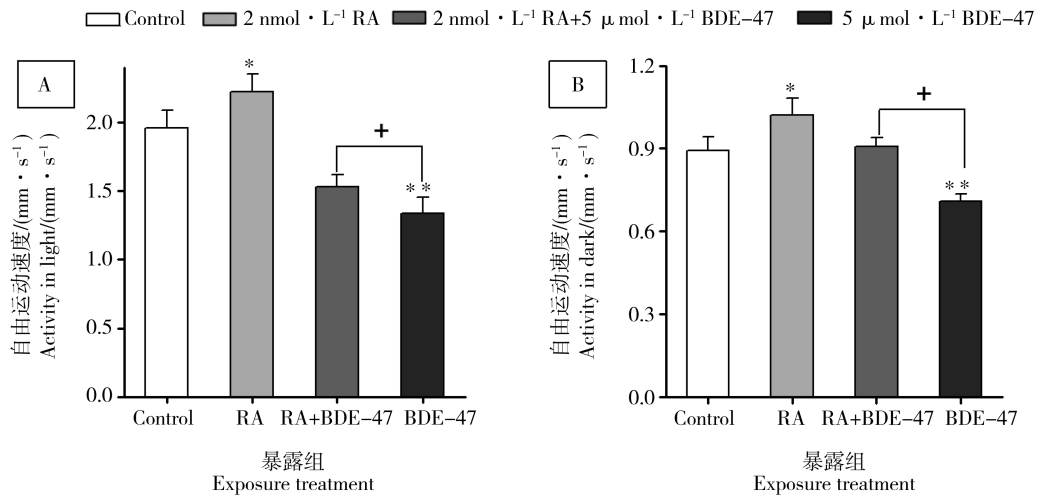


图 3 RA 与四溴联苯醚 (BDE-47) 不同暴露组对 5 dpf 斑马鱼仔鱼运动的影响

注:+表示 $5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BDE-47 单独暴露组和与 RA 联合暴露组呈现显著差异;*、** 表示各个暴露组和空白对照组呈现显著差异。

BDE-47 暴露时间为 8~96 hpf;自由运动速度测试时间 20 min。A. 表示光照条件下;

B. 表示黑暗条件下; $n=120$,+表示 $P<0.05$,* 表示 $P<0.05$,** 表示 $P<0.01$ 。

Fig. 3 Effect on the swimming speed of 5 dpf zebrafish larvae after exposure to RA and 2,2',4,4'-tetrabromodiphenylether (BDE-47)

Note:+ indicates significant differences between $5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BDE-47 exposure alone and co-exposure to RA at the same concentration of BDE-47; *, ** indicate significant differences between exposure treatments and control. BDE-47 exposure time is from 8 to 96 hpf; speed of free swimming test time is 20 min. A. In the light condition; B. In the dark condition; $n=120$, + $P<0.05$, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

组仔鱼的运动速度仍低于对照组,RA 联合 BDE-47 暴露组的仔鱼的运动速度略高于对照组,也得到了恢复。在光周期和暗周期阶段仔鱼运动速度与稳定光照和黑暗条件下运动情况基本一致(图 4B)。光暗刺激测试中,联合暴露后仔鱼的对光暗刺激的敏感性变强,运动速度恢复。光刺激实验仔鱼速度变

化分别详见图 4A 和 4B。

2.3 视黄酸联合十溴联苯醚暴露对仔鱼运动行为的影响

稳定光照条件下,RA 联合 BDE-209 暴露致使仔鱼的自由运动速度与 BDE-209 单独暴露组比较显著升高($P<0.05$)。黑暗条件下,联合暴露组仔鱼的

自由运动速度也明显高于 BDE-209 单独暴露组($P < 0.05$)。两组条件下,联合暴露组与对照组均无显著性差异,联合暴露组基本恢复为对照组的运动能力。光暗条件下仔鱼活力变化分别详见图 5A 和 5B($n=120$)。

光刺激测试中,由光照转为黑暗后,仔鱼的运动速度剧增后慢慢下降,BDE-209 单独暴露组仔鱼的运动速度低于对照组,RA 联合 BDE-209 暴露组仔鱼的运动速度恢复性上升。由黑暗进入光照后,仔鱼的运动速度剧降后慢慢回升,BDE-209 单独暴露

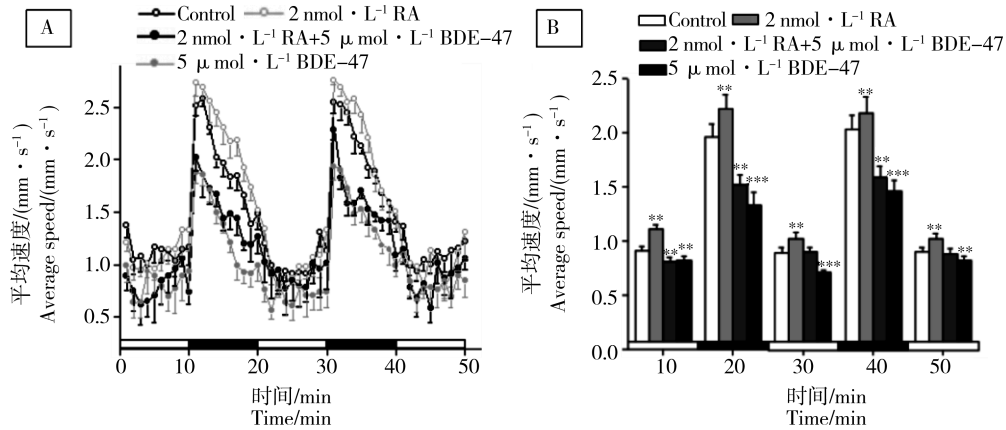


图4 光刺激测试中 RA 与 BDE-47 不同暴露组对 5 dpf 斑马鱼仔鱼运动的影响

注:A. 光刺激实验中 1~50 min 仔鱼的平均泳速,B. 10 min 光照及 10 min 黑暗下仔鱼的平均泳速。

白色条框表示光照条件,黑色条框表示光暗条件, $n=120$,**表示 $P < 0.01$,***表示 $P < 0.001$ 。

Fig. 4 Effect on the swimming speed of 5 dpf zebrafish larvae after exposure to RA and BDE-47 in light-dark stimulation test
Note: A. The average swimming speed of larvae between 1-50 min in light-dark stimulation test; B. The average swimming speed of 10 min intervals for each state (light or dark), respectively. Black and white bars at the X-axis signify dark and light condition; $n=120$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

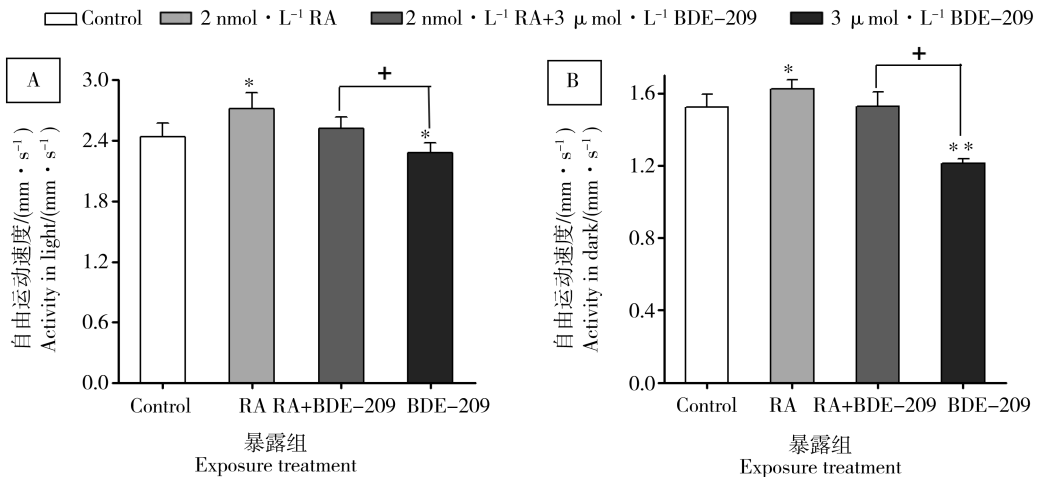


图5 RA 与十溴联苯醚(BDE-209)不同暴露组对 5 dpf 斑马鱼仔鱼运动的影响

注:+表示 $3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BDE-209 单独暴露组和与 RA 联合暴露组呈现显著差异;*、** 表示各个暴露组和空白对照组呈现显著差异。

BDE-209 暴露时间为 8~96 hpf;自由运动速度测试时间 20 min。A. 表示光照条件下;B. 表示黑暗条件下;

+表示 $P < 0.05$,* 表示 $P < 0.05$,** 表示 $P < 0.01$ 。

Fig. 5 Effect on the swimming speed of 5 dpf zebrafish larvae after exposure to RA and 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-decabromodiphenyl ether (BDE-209)

Note: + indicates significant differences between $3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BDE-209 exposure alone and co-exposure to RA at the same concentration of BDE-209; *, ** indicate significant differences between exposure treatments and control. BDE-209 exposure time is from 8 to 96 hpf; speed of free swimming test time is 20 min. A. In the light condition; B. In the dark condition; $n=120$, + $P < 0.05$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

组仔鱼的运动速度仍低于对照组,RA联合BDE-209暴露组仔鱼的运动速度与对照组基本一致。RA联合BDE-209暴露后仔鱼对光刺激敏感性变强,运动速度得到恢复。仔鱼速度变化分别见详图6A和6B。

3 讨论 (Discussion)

研究表明,在稳定的光照和黑暗条件下,RA暴露使斑马鱼5 dpf仔鱼的自由运动速度上升,环境变化(光暗周期刺激)2 nmol·L⁻¹ RA组仔鱼的运动速度显著升高。因此,选2 nmol·L⁻¹ RA联合BDE-47和BDE-209暴露,分析对仔鱼运动行为的影响。

PBDEs暴露斑马鱼仔鱼的研究表明,BDE-47、BDE-209使5 dpf仔鱼的自由泳动速度表现为下降的趋势^[4,18]。很多啮齿类动物的研究显示:产前或产后用在PBDEs暴毒,都会导致显著的神经化学以及行为学的改变,体现在运动和认知区域的变化^[19-20]。PBDEs会对鼠类的神经系统造成永久性的损伤,造成自发行为以及学习记忆能力障碍。动物实验研究表明,在大脑发育关键期,暴露于低剂量的PBDEs同系物,包括PBDE-47、99、153和209均能导致成年期脑功能不可逆性损伤,引起自发行为异常,导致感觉运动、学习以及记忆能力下降,且有随着剂量增加或年龄增长呈恶化趋势^[21-23]。PBDEs同系物还可以诱发神经细胞发生氧化应激,进而引起细胞凋亡,或通过引起机体甲状腺激素系统功能紊乱,同时使

中枢神经系统细胞内信号转导及神经递质失调,进而影响神经系统的功能活动^[18,24]。PBDEs能从亲代转移到子代,并对子代造成神经毒性,本课题组发现亲代低剂量BDE-209水体慢性暴露改变了F1子代幼鱼运动行为^[16]。5 μmol·L⁻¹ BDE-47和3 μmol·L⁻¹ BDE-209暴露斑马鱼,通过干扰轴突生长以及神经轴突的畸变造成仔鱼神经行为毒性,致使5 dpf仔鱼运动速度下降^[15-16],本研究与大多数研究一致,BDE-47和BDE-209单独暴露时,仔鱼运动活力明显降低,光暗刺激测试时表现反应迟钝,敏感性下降。在现有的PBDEs神经行为毒性研究中,中枢神经系统是最主要关注点,以肌肉为代表的运动系统常与运动神经元方面的研究相关联,而针对感觉器官的研究相对较少。

光刺激测试的光照-黑暗周期切换使斑马鱼仔鱼运动随之发生变化,试验结果存在感官因素的影响。Chen等^[15]和Xu等^[25]均发现斑马鱼胚胎在早期发育阶段暴露于BDE-47(暴露剂量0、1.25、5和20 μmol·L⁻¹)能导致幼鱼在黑暗状态下运动行为显著降低。研究证实PBDEs暴露可能通过干扰鱼类视觉感知来诱导运动变化,BDE-47暴露组的斑马鱼眼部视网膜光受体细胞层排列紊乱,且各细胞层厚度均有一定增加,改变视觉感知和眼部发育相关基因表达量^[11]。

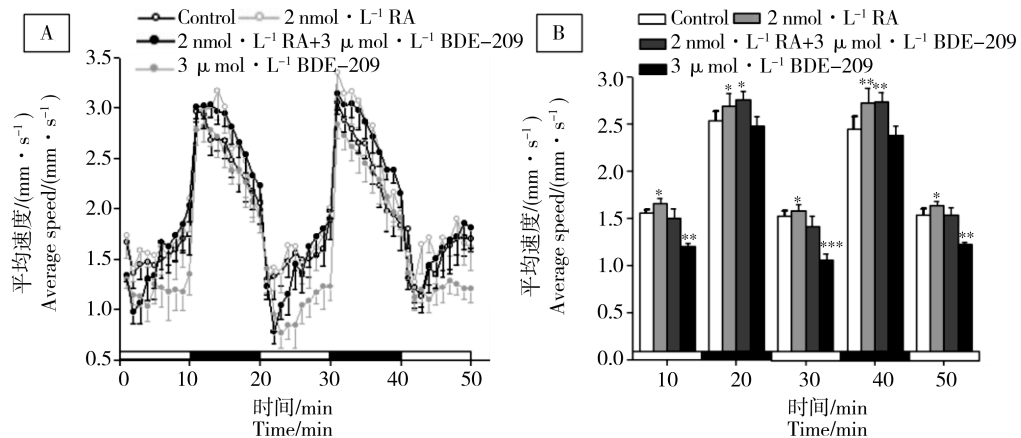


图6 光刺激测试中RA与BDE-209不同暴露组对5 dpf斑马鱼仔鱼运动的影响

注:A.光刺激实验中1~50 min仔鱼的平均泳速,B.10 min光照及10 min黑暗下仔鱼的平均泳速。

白色条框表示光照条件,黑色条框表示光暗条件, $n=120$,*表示 $P<0.05$,** $P<0.01$,***表示 $P<0.001$ 。

Fig. 6 Effect on the swimming speed of 5 dpf zebrafish larvae after exposure to RA and BDE-209 in light-dark stimulation test

Note: A. The average swimming speed of larvae between 1-50 min in light-dark stimulation test;

B. The average swimming speed of 10 min intervals for each state (light or dark), respectively.

Black and white bars at the X-axis signify dark and light condition. $n=120$, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

13-顺式维甲酸长期喂食小鼠可导致小鼠的行为出现异常,反应迟钝,大大增加了抑郁症及相关疾病的发病率^[26-29]。视黄酸暴露致使非洲爪蛙行为出现异常,在斑马鱼胚胎的鱼鳍发育过程中起作用,过量暴露致使鱼鳍、鱼尾发育畸形^[30],近期有研究表明,适量的视黄酸对机体的发育和再生都具有促进作用^[31-32]。视黄酸对早期眼球和感光细胞分化等视觉神经发育是必须的^[33]。斑马鱼视网膜含大量内源性合成的视黄酸,腹部比背部多,且腹部视网膜 RA 的表达比背部早数小时。正常发育的斑马鱼,腹部视网膜的 RA 丰富,视杆和视锥细胞的分化强烈,表明 RA 信号系统在视神经发育和眼球早期发育起重要作用,从而增加对外界环境的敏感性^[34]。

2 nmol·L⁻¹ RA 单独暴露会引起斑马鱼运动活力增强,BDE-47 或 BDE-209 单独暴露会导致斑马鱼神经行为毒性,降低仔鱼运动活力。相同剂量的 RA 联合 5 μmol·L⁻¹ BDE-47 或 3 μmol·L⁻¹ BDE-209 暴露时仔鱼的运动行为恢复正常,对光照-黑暗周期性转换反应灵敏。这种行为效应的内在机制一方面可能是视黄酸的加入通过促进肢体和神经细胞发育,某种程度上抑制了 BDE-47 或 BDE-209 对仔鱼运动-神经体系的损伤,进而提高仔鱼的运动与环境适应能力。另一方面可能是 RA 通过增加斑马鱼视锥视杆基因的表达,促进眼球及视网膜发育,抑制了 PBDEs 暴露可能通过干扰鱼类视觉感知来诱导的运动变化。对于斑马鱼而言,视觉系统结构的正常发育,视觉功能的建立,与存活、生长和繁殖息息相关^[35],因此从感官功能的角度研究行为学效应将是一个全新且极具生态学价值的方向,但具体的机制还需进一步研究探索。

通讯作者简介:黄长江(1957—),男,博士,教授,博士生导师,主要研究方向为环境毒理学,发表学术论文 100 余篇。

参考文献(References):

- [1] 李子扬,陈永亨.多溴联苯醚的环境行为及其生态毒理效应[J].科学技术与工程,2011,11(1):97-105
Li Z Y, Chen Y H. The environmental behavior and ecotoxicological effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) [J]. Science Technology and Engineering, 2011, 11(1): 97-105 (in Chinese)
- [2] Wang C Y, Lin Z, Dong Q X, et al. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in human serum from Southeast China [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2012, 78: 206-211
- [3] Peng J H, Huang C W, Weng Y M, et al. Determination of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in fish samples from rivers and estuaries in Taiwan [J]. Chemosphere, 2007, 66(10): 1990-1997
- [4] Kuriyama S N, Talsness C E, Grote K, et al. Developmental exposure to low dose PBDE 99: Effects on male fertility and neurobehavior in rat offspring [J]. Environmental Health Perspectives, 2005, 113(2): 149-154
- [5] Chou C T, Hsiao Y C, Ko F C, et al. Chronic exposure of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (PBDE-47) alters locomotion behavior in juvenile zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Aquatic Toxicology, 2010, 98(4): 388-395
- [6] 李晋,王爱国.多溴联苯醚的神经毒性作用机制研究进展[J].环境与健康杂志,2009,26(10):937-939
Li J, Wang A G. Research progress on mechanism of neurotoxic effects induced by polybrominated diphenyl ethers [J]. Journal of Environment and Health, 2009, 26(10): 937-939 (in Chinese)
- [7] Connaughton V P, Dowling J E. Comparative morphology of distal neurons in larval and adult zebrafish retinas [J]. Vision Research, 1998, 38(1): 13-18
- [8] Connaughton V P, Nelson R. Axonal stratification patterns and glutamate-gated conductance mechanisms in zebrafish retinal bipolar cells [J]. Journal of Physiology, 2010, 524(1): 135-146
- [9] Ross A C, Ambalavanan N, Zolfaghari R, et al. Vitamin A combined with retinoic acid increases retinol uptake and lung retinyl ester formation in a synergistic manner in neonatal rats [J]. Journal of Lipid Research, 2006, 47(8): 1844-1851
- [10] 黄蓓.维甲酸对斑马鱼中枢神经系统及软骨发生的影响[J].激光生物学报,1997,6(3):1148-1154
Huang B. Retinoic acid causes abnormal development of the central nervous system and tail bud in zebrafish embryo [J]. Acta Laser Biology Sinica, 1997, 6(3): 1148-1154 (in Chinese)
- [11] Wang Y, Chen J, Du C, et al. Characterization of retinoic acid-induced neurobehavioral effects in developing zebrafish [J]. Environmental Toxicology & Chemistry, 2014, 33(2): 431-437
- [12] 赵静,徐挺,白建峰.多溴联苯醚暴露的神经行为效应及其毒理机制[J].生态毒理学报,2017,12(1):52-63
Zhao J, Xu T, Bai J F. The neurobehavioral toxicity induced by polybrominated diphenyl ethers exposure and the underlying mechanisms [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2017, 12(1): 52-63 (in Chinese)
- [13] Carney S A, Prasad A L, Heideman W, et al. Understanding dioxin developmental toxicity using the zebrafish

- model [J]. Birth Defects Research Part A Clinical & Molecular Teratology, 2006, 76(1): 7-18
- [14] Westerfield M. The Zebrafish Book: A Guide for the Laboratory Use of Zebrafish (*Brachydanio rerio*) [M]. Eugene: University of Oregon Press, 1995: 15-30
- [15] Chen X, Huang C, Wang X, et al. BDE-47 disrupts axonal growth and motor behavior in developing zebrafish [J]. Aquatic Toxicology, 2012, 120-121(2): 35-44
- [16] He J H, Yang D R, Wang C Y, et al. Chronic zebrafish low dose decabrominated diphenyl ether (BDE-209) exposure affected parental gonad development and locomotion in F1 offspring [J]. Ecotoxicology (London, England), 2011, 20(8): 1813-1822
- [17] MacPhail R C, Brooks J, Hunter D L, et al. Locomotion in larval zebrafish: Influence of time of day, lighting and ethanol [J]. Neurotoxicology, 2009, 30(1): 52-58
- [18] Tong Z, Michele M T, Michael J D, et al. Developmental exposure to brominated diphenyl ethers results in thyroid hormone disruption [J]. Toxicological Sciences, 2002, 66(1): 105-116
- [19] Costa L G, Giordano G. Developmental neurotoxicity of polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants [J]. Neurotoxicology, 2007, 28(6): 1047-1067
- [20] Greek W M, Pull G A. A survey of red and white muscle in marine fish [J]. Journal of Fish Biology, 2010, 7(3): 295-300
- [21] Martin M, Lam P K S, Richardson B J. An Asian quandary: Where have all of the PBDEs gone? [J] Marine Pollution Bulletin, 2004, 49(5-6): 375-382
- [22] Hallgren S, Sinjari T, Håkansson H, et al. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice [J]. Archives of Toxicology, 2001, 75(4): 200-208
- [23] Fredriksson A. Brominated flame retardants: A novel class of developmental neurotoxicants in our environment? [J]. Environmental Health Perspectives, 2001, 109(9): 903-908
- [24] Kuriyama S N, Talsness C E, Grote K, et al. Developmental exposure to low-dose PBDE-99: Effects on male fertility and neurobehavior in rat offspring [J]. Environmental Health Perspectives, 2005, 113(2): 149-154
- [25] Xu T, Zhao J, Yin D, et al. High-throughput RNA sequencing reveals the effects of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether on retina and bone development of zebrafish larvae [J]. BMC Genomics, 2015, 16(1): 1-12
- [26] O' Reilly K C, Shumake J, Gonzalezlima F, et al. Chronic administration of 13-cis-retinoic acid increases depression-related behavior in mice [J]. Neuropsychopharmacology Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 2006, 31(9): 19-27
- [27] Crandall J, Sakai Y, Zhang J, et al. 13-cis-retinoic acid suppresses hippocampal cell division and hippocampal-dependent learning in mice [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(14): 5111-5116
- [28] Crandall J E, Goodman T, McCarthy D M, et al. Retinoic acid influences neuronal migration from the ganglionic eminence to the cerebral cortex [J]. Journal of Neurochemistry, 2011, 119(4): 723-735
- [29] 陈香平, 黄长江, 陈元红, 等. 铅和得克隆联合暴露对斑马鱼胚胎的神经毒性作用[J]. 生态毒理学报, 2017, 12(3): 309-316
- Chen X P, Huang C J, Chen Y H, et al. Neurotoxic effects of co-exposure to lead and dechlorane plus on zebrafish (*Danio rerio*) embryos [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2017, 12(3): 309-316 (in Chinese)
- [30] Florea A M, Dopp E, Büsselberg D. Elevated Ca²⁺(i) transients induced by trimethyltin chloride in HeLa cells: Types and levels of response [J]. Cell Calcium, 2005, 37(3): 251-258
- [31] Monaghan J R, Maden M. Visualization of retinoic acid signaling in transgenic axolotls during limb development and regeneration [J]. Developmental Biology, 2012, 368(1): 63-75
- [32] Blum N, Begemann G. Retinoic acid signaling controls the formation, proliferation and survival of the blastema during adult zebrafish fin regeneration [J]. Development (Cambridge, England), 2012, 139(1): 107-116
- [33] Sajovic P, Levinthal C. Visual response properties of zebrafish tectal cells [J]. Neuroscience, 1982, 7(10): 2427-2440
- [34] Schmitt E A, Dowling J E. Comparison of topographical patterns of ganglion and photoreceptor cell differentiation in the retina of the zebrafish, *Danio rerio* [J]. Journal of Comparative Neurology, 1996, 371: 222-234
- [35] Morris A C, Fadool J M. Studying rod photoreceptor development in zebrafish [J]. Physiology & Behavior, 2005, 86(3): 306-313