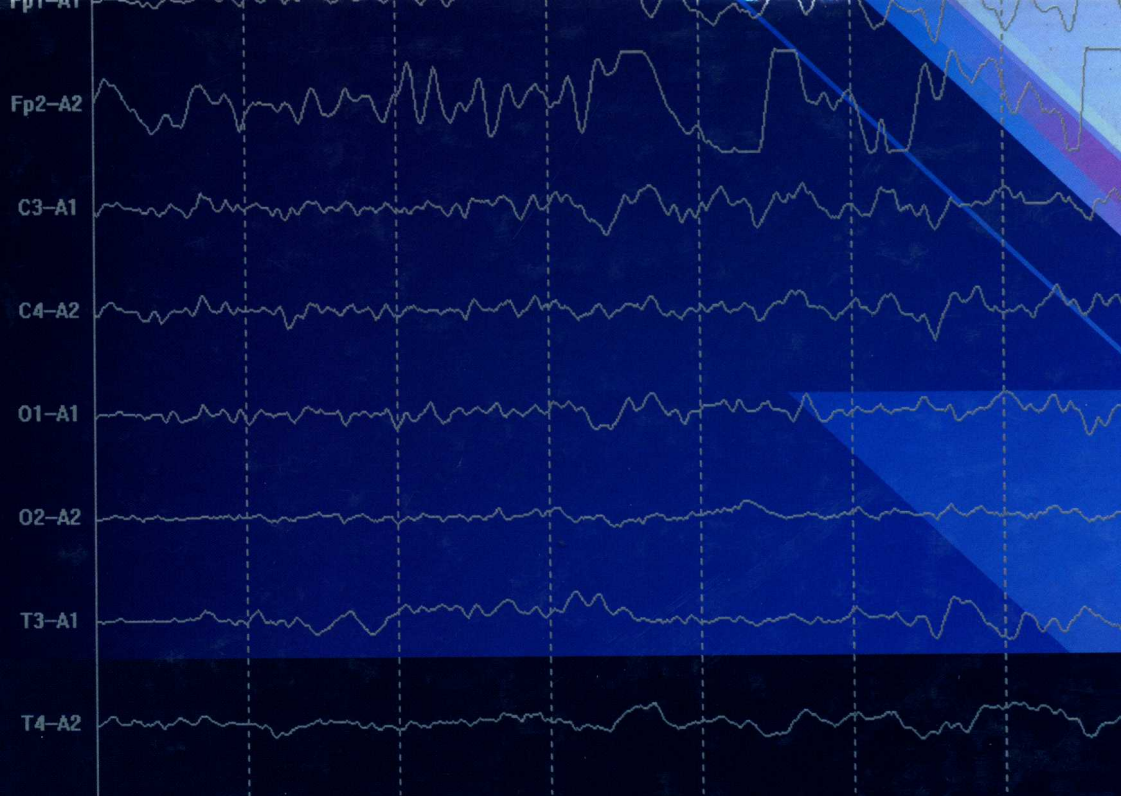




神经毒理学

Neurotoxicology

主编 / 陈景元



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

神经毒理学

主 编 陈景元

副主编 骆文静

主 审 阮迪云

编 者 (以姓氏汉语拼音为序)

安广洲	白 璐	边惠洁	蔡同建	曹子鹏	陈 晶
陈景元	陈良为	陈雅彤	丁桂荣	杜可军	郭国祯
郭虹敏	黄 静	黄 敏	姜岳明	净锦飞	鞠 迪
柯 涛	李海燕	李金莲	李 静	李 倩	李文丽
刘芳芳	刘明朝	刘志华	陆 蒙	路小婷	骆文静
聂继盛	牛 侨	沈学锋	师长宏	宋福永	宋 静
汪惠丽	王 键	王立锋	王 攀	王 涛	王 文
王 曦	王喜龙	文爱东	吴 佼	吴晓东	武胜昔
伍一军	谢克勤	邢俊玲	徐 晖	徐 丽	杨惠芳
雍遇乐	袁 林	张勤丽	张文斌	招明高	赵 芳
赵 先	赵秀兰	郑 刚	周 艳		

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

神经毒理学/陈景元主编. —北京: 人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-21221-2

I. ①神… II. ①陈… III. ①神经系统-毒理学
IV. ①R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 193637 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

神经毒理学

主 编: 陈景元

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 54 插页: 6

字 数: 1314 千字

版 次: 2016 年 1 月第 1 版 2016 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21221-2/R · 21222

定 价: 198.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E - mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

主编简介

陈景元,环境医学与毒理学专家。国家教育部长江学者特聘教授,国家“973”项目首席科学家,总后科技银星。教育部“特殊作业环境健康危害与防护”重点实验室主任,全军寒区军事医学重点实验室主任,国家重点学科(军事预防医学)、“211工程”重点建设学科(军事特殊环境医学)、教育部长江学者创新团队带头人。曾在美国哥伦比亚大学做博士后研究2年。目前担任中国毒理学会副理事长、中国毒理学会神经毒理专业委员会主任委员、中华预防医学会理事、全军医学科学技术委员会委员、全军医学计量科学技术委员会医学计量技能认证培训专业委员会主任委员、教育部高等学校教学指导委员会委员等职。曾担任国际神经毒理学会常务理事,多次参加国际学术会议并作大会或专题报告,2011年国际神经毒理学大会担任执行主席。



长期从事特殊环境医学与环境神经毒理学的教学和科研工作,取得了突出成绩。先后主持国家“973”项目、国家重大科技专项、国家“十一五”科技支撑计划重点课题、国家自然科学基金重点项目等课题10余项,获军队科技进步一等奖1项、二等奖2项,陕西省科学技术一等奖1项、二等奖2项,国家发明和实用新型专利5项。主编专著、教材8部,共发表英文SCI收录论文70余篇。培养博士后5名,博士、硕士研究生50余名。2007年被评为总后优秀教师,2008年获中华公共卫生与预防医学发展贡献奖,2010年被评为全军医学科技先进个人,2012年被评为全国优秀科技工作者。

前言

神经毒理学是研究外源性化学物质对神经系统结构和功能损害作用及其分子机制的一门学科,是在毒理学与神经科学基础上发展起来的一门交叉学科。近年来,伴随着我国经济的发展,环境污染状况日益加重,各种有害环境因素对人体健康的影响成为国内公共卫生领域的一个重要研究课题。典型神经毒物导致的急慢性毒性事件频发,引起了全社会的广泛关注。目前,我国的一些医学院校及相关研究机构均根据自身特点开展了一系列神经毒理学的研究工作,其研究方法涉及细胞生物学、分子生物学、动物行为学、人群流行病学等;研究水平从微观到宏观;研究领域涵盖职业因素、环境因素等方面的神经毒理学问题。2010年,中国毒理学会神经毒理专业委员会成立,在团结神经毒理学工作者、促进神经毒理学学术交流、推动神经毒理学研究方面发挥了举足轻重的作用。

我国的神经毒理学工作也引起了党和政府的高度重视,科技部、国家自然科学基金委员会近年来亦加大了对神经毒理学研究领域的经费投入,以“973”项目、国家自然科学基金重点项目为代表的一批国家级重大、重点科研项目获得立项,对我国神经毒理学领域研究的快速发展起到了积极的推动作用——中国科研工作者在国际神经毒理专业期刊上发表的论文逐渐增多;在国际学术团体中的地位与影响力逐渐提高。2011年6月6日,来自全球26个国家的300余名神经毒理学界专家齐聚西安,参加由国际神经毒理学会(International Neurotoxicology Association, INA)和国际职业卫生委员会(The International Commission on Occupational Health, HCOH)联合主办、中国毒理学会和第四军医大学承办的第十三届国际神经毒理学大会。本次会议汇集了国际神经毒理学领域的权威人士,针对国际神经毒理学研究的热点问题进行了研讨和交流,介绍了相关领域研究的新技术、新成果和新进展,展望了神经毒理学的发展前景,促进了我国神经毒理学工作者与国外神经毒理学界的交流与合作。这次会议的成功召开,标志着我国神经毒理学的研究已经获得国际同行的认可。在此大背景下,编撰出版一部代表我国神经毒理学领域最高水平的神经毒理学专著正当其时。

《神经毒理学》由4篇组成。第一篇为绪论,主要内容是围绕神经毒理学的概念、研究内容和任务,及其发展历史进行介绍,目的是让读者对神经毒理学有一个宏观的、概括性的了解。第二篇和第三篇为总论部分,其中第二篇围绕神经毒理学研究领域的一些共性问题加以阐述,主要涉及与神经毒理学研究相关的神经系统解剖结构、毒性作用靶细胞(神经元、胶质细胞)、神经系统的发生及老化、神经系统的屏障结构、神经元突触传递、脑的高级功能等内容。第三篇主要介绍神经毒理学研究方法,涵盖了目前国际上较为成熟、主流的电生理学、形态学、神经行为学、神经化学、生物化学与分子生物学、细胞生物学、影像学、生物信息

学与计算生物学技术;同时也介绍了神经毒理学研究过程中实验动物的选择方法。第四篇为各论部分,重点介绍了典型环境神经毒物的毒性表现、毒性机制、相关卫生标准、防治措施。

我们开展神经毒理学研究的目的是,不仅仅是为了了解神经毒性的发生、发展特点和机制,更重要的是控制神经毒性,维护和促进健康,预防和治疗相关疾病。为此,本书一方面突出了内容的深度和广度,针对神经毒理学领域的快速发展,我们力求将近年来一些新的研究进展呈现给大家,以便增进大家对这一领域发展现状与未来发展方向的认识。同时,我们也强调了实用性,突出介绍了典型神经毒物危害效应的防治措施。因此,作为一本系统的神经毒理学著述,它既可以作为相关领域研究生的教材,同时也可作为相关医学院校、疾病预防控制机构、科研院所开展神经毒理学研究和防治工作的参考书。对于其他相关专业的人士也有一定的学习参考价值。

本书的编写团队由来自第四军医大学、中国科技大学、中国科学院、广西医科大学、山西医科大学、山东大学、合肥工业大学、宁夏医科大学等高校的 40 余位专家学者组成。他们长期从事神经毒理学、神经科学的教学、科研工作,具有深厚的专业素养。在编写过程中,各位编者倾注了大量的心血和汗水。然而,作为神经毒理学领域的一项探索和尝试,本书无论是组织结构、章节安排、具体内容等方面难免存在着不足之处,恳请各位读者、同仁提出宝贵的批评和改进意见,以使本书日臻完善。

本书在编写过程中,得到了第四军医大学、中国毒理学会领导以及人民卫生出版社各位老师的热情关怀和大力支持。中国科技大学阮迪云教授在百忙之中审阅了书稿。还有许多同志为书稿的整理、校对等做了大量默默无闻的实际工作。在此,我谨代表全体编著者,向他们表示由衷的感谢!

陈景元
2015 年 10 月

目 录

第一篇 绪 论

第一章 神经毒理学的概念、研究内容和任务	3
一、神经毒理学的概念	3
二、神经毒理学的研究内容和研究任务	4
第二章 神经毒理学发展简史	5
一、国外神经毒理学的发展历程	5
二、国内神经毒理学的发展状况	7

第二篇 神经系统的结构和功能

第一章 神经系统概述	11
第一节 中枢神经系统	11
一、脊髓	11
二、脑	17
第二节 周围神经系统	37
一、脊神经	37
二、脑神经	43
三、自主神经系统	49
第二章 神经元与胶质细胞	57
第一节 神经元	57
一、概述	57
二、神经元的一般构造	57
三、神经元的分类	60
四、神经元的亚微(电镜)构造	61
五、神经纤维	64
六、突触	69
七、神经环路和神经网络	74
八、附录:神经元相关的概念进展	75

第二节 胶质细胞	77
一、概述	77
二、星形胶质细胞	79
三、少突胶质细胞	86
四、小胶质细胞	90
五、附录:胶质细胞相关的概念进展	96
第三章 神经系统的发生及老化	101
第一节 神经发生的基因调控	101
一、bHLH 基因	101
二、同源盒基因家族	104
三、BMP 信号通路	110
四、Wnt 信号通路	113
第二节 神经干细胞与神经发生	116
一、神经干细胞的定义及基本特征	116
二、神经干细胞的分类及分布	117
三、神经干细胞的标志物	117
四、中枢神经系统的形态发生	118
五、中枢神经系统的组织构架	120
六、神经干细胞的细胞决定	121
七、神经干细胞的应用研究	123
第三节 神经营养因子与神经发生	127
一、神经营养因子的分类	127
二、神经营养因子的受体	129
三、神经营养因子受体信号转导通路	129
四、对神经环路发育的调控	132
五、对成熟神经环路的调控	134
六、神经营养因子前体	135
第四节 神经系统的死亡及老化	136
一、神经细胞死亡	136
二、神经元的老化	146
第四章 神经系统的屏障结构	152
第一节 血-脑屏障	152
一、血-脑屏障的发现	152
二、血-脑屏障的结构	152
三、血-脑屏障的功能	155
四、血-脑屏障与疾病关系	155
五、血-脑屏障研究方法	159
第二节 血-脑脊液屏障	160
一、血-脑脊液屏障的结构	160

二、血-脑脊液屏障的功能	163
三、脉络丛的发育与衰老	169
四、重金属毒物对血-脑脊液屏障的影响	170
第三节 血-眼屏障	172
一、概念和发展历史	172
二、血-眼屏障(血-房水屏障、血-视网膜屏障)	173
三、血-眼屏障的解剖部位及临床意义	174
四、血-眼屏障的渗透性特征	177
第四节 血-迷路屏障	179
一、血-迷路屏障定义	179
二、迷路及血-迷路屏障的解剖学	179
三、血-迷路屏障的发现	180
四、血-迷路屏障的生理功能	180
五、血-迷路屏障的发育	181
六、影响血-迷路屏障的因素及其机制	182
第五章 神经元突触传递	185
第一节 神经元突触功能及其可塑性	185
一、突触	185
二、突触信息的整合	190
三、调制作用	192
四、突触可塑性	193
第二节 神经递质	199
一、神经递质分类	199
二、神经递质受体	199
三、神经递质的合成和储存	200
四、神经递质释放	201
五、神经递质的生化和生理作用	202
六、神经递质转运体	205
七、神经递质的信号转导途径	206
八、神经递质共存或神经递质与调质共存	206
第三节 神经反射	207
一、反射与反射弧	207
二、中枢神经元间的通信联络方式	208
三、突触前抑制与突触后抑制	209
四、神经中枢内兴奋传递的特征	211
第六章 脑的高级功能	213
第一节 学习和记忆	213
一、学习和记忆的概念	213
二、学习和记忆的类型	213

三、学习和记忆的脑区	215
四、学习和记忆的机制	217
第二节 大脑的语言功能	222
第三节 睡眠与觉醒	226
一、睡眠-觉醒是一种昼夜节律	226
二、人的睡眠可按 EEG 特征分期	227
三、睡眠过程呈现慢波睡眠和快动眼睡眠两种时相的周期性交替	227
四、睡眠具有重要的生物学意义	229
五、睡眠-觉醒的神经机制	230
第四节 大脑的视觉功能	234
一、视觉信息通路	234
二、视觉中枢神经元的感受野	238
三、高级视皮质的功能特征	239
四、视觉信息在中枢的处理机制	239
五、视觉系统的可塑性	241
六、总结	242
第五节 听觉功能	242
一、耳的声音传导与换能作用	242
二、声音刺激经听神经以动作电位的形式传入中枢	247
三、听觉中枢对声音的处理	249

第三篇 神经毒理学研究方法

第一章 电生理学研究方法	255
第一节 细胞外记录	255
一、容积导体内记录	256
二、诱发电位	257
三、单个神经细胞电活动的记录	259
四、单纤维记录	260
第二节 细胞内记录	261
第三节 膜片钳记录	263
一、膜片钳技术的基本记录模式	263
二、膜片钳记录的准备	265
三、离散细胞膜片钳技术	266
四、脑片膜片钳技术	268
第四节 其他电生理检测方法	272
一、多通道记录技术	272
二、单个神经元膜片钳与体外扩增特异 DNA 片段的技术结合	274
第二章 形态学研究方法	276

第一节 光学显微标本的切片制作技术	276
一、实验原理	276
二、主要仪器及试剂	276
三、操作步骤	276
第二节 常用神经组织化学染色方法	281
一、苏木精-伊红染色方法	281
二、尼氏染色法	282
三、LFB 髓鞘染色	282
第三节 免疫组织化学染色	283
一、基本原理	283
二、主要试剂	284
三、操作步骤	284
第四节 神经系统通路示踪法	285
一、周围神经纤维的镀银染色	285
二、改良的砂罗铬花青 R 髓鞘染色法	287
三、放射性核素标记的放射自显影术(ARG)	287
四、辣根过氧化物酶逆行示踪	288
第五节 普通透射电镜技术在神经科学中的应用	288
透射电镜标本制备方法	289
第六节 细胞凋亡的检测	292
一、细胞凋亡	292
二、TUNEL 细胞凋亡检测	293
第三章 神经行为学实验	296
第一节 行为学的神经基础	296
一、条件反射	296
二、奖励与惩罚	297
三、实验动物	297
第二节 常用的高级脑功能研究方法	298
一、动物自发活动检测(旷场实验, open field test)	298
二、学习记忆的行为学研究方法	299
三、焦虑抑郁的行为学研究方法	302
四、药物成瘾的行为学研究方法	304
五、常用痛行为研究方法	305
第三节 具体神经行为学实验案例	307
一、慢性束缚应激对大鼠空间学习记忆能力的影响	308
二、创伤后应激障碍模型大鼠的自发活动和焦虑水平检测	311
第四章 神经化学研究方法	316
第一节 微透析技术	316
一、微透析技术原理	316

二、微透析系统构成	317
三、微透析技术特点	317
四、微透析影响因素	318
五、样品的分析	318
第二节 高效液相色谱技术	318
第三节 质谱	320
第四节 细胞色素 P450 酶系在毒理学上的应用	325
第五章 神经生物化学与分子生物学研究方法	331
第一节 光遗传学	331
第二节 转基因小鼠技术	333
受精卵原核显微注射制备转基因小鼠	333
第三节 基因敲除技术	334
一、概述	334
二、基因敲除的方法	335
第六章 细胞生物学研究方法	339
第一节 神经细胞的分离和鉴定	339
一、神经元的分离和鉴定	339
二、神经胶质细胞的分离和鉴定	342
第二节 神经细胞的体外培养	345
一、神经细胞的培养类型	345
二、神经细胞的培养方法	346
三、神经细胞的复苏与冻存	348
第三节 神经干细胞的培养	350
一、神经干细胞的分离	350
二、神经干细胞的鉴定	351
三、神经干细胞的培养	353
四、神经干细胞的诱导分化	355
第四节 神经细胞生物学行为研究技术	358
一、细胞生长状况的研究	358
二、细胞活力的检测方法	361
三、神经细胞凋亡的检测方法	362
第七章 生物信息学与计算生物学技术	367
第一节 生物信息学和计算生物学	367
一、生物信息学和计算生物学简介	367
二、计算生物学和生物信息学技术的研究与应用	368
第二节 神经毒理学与生物信息学	381
一、基因的结构与功能	382
二、基因组	383
三、转录组	385

四、蛋白质组	386
五、代谢组	388
第八章 影像学研究方法	390
第一节 MRI	390
一、MRI 的基本原理	390
二、MRI 在锰神经毒性研究中的应用	390
三、MRI 在铅神经毒性研究中的应用	395
第二节 MRS	396
一、MRS 的基本原理	396
二、 ^1H -MRS 测定人脑的常见代谢物及其意义	396
三、 ^1H -MRS 与锰致 CNS 损伤	397
四、 ^1H -MRS 与铅致 CNS 损伤	398
第三节 发射型计算机断层成像术	399
一、ECT 的基本原理	399
二、ECT 在锰神经毒性研究中的应用	400
第九章 神经毒理学研究过程中的实验动物选择	402
第一节 神经毒理学研究过程中的实验动物选择原则及注意事项	402
一、在神经毒理学实验中,实验动物的选择遵循三个基本原则	402
二、为获得可靠的研究结果,需注意实验动物的选择	403
第二节 常见金属及其化合物神经系统毒性的实验动物选择和造模方法	404
第三节 典型有机物质神经系统毒性的实验动物选择和造模方法	406
第四节 药物神经毒性的实验动物选择和造模方法	407
一、毒品神经毒性动物模型	407
二、醇类药物神经毒性动物模型	408
三、抗感染药物神经毒性动物模型	408
四、神经精神药物神经毒性动物模型	409
五、抗肿瘤药物神经毒性动物模型	410
第五节 农药神经毒性的实验动物选择和造模方法	410
一、有机磷农药	410
二、有机氯农药	411
三、其他农药	412
第六节 军用神经性化学毒剂的实验动物选择和造模方法	412
一、沙林	412
二、塔崩	412
三、梭曼	413
四、VX	413
第七节 辐射神经效应的实验动物选择和造模方法	413
一、辐射神经效应研究中实验动物的选择	414
二、电离辐射神经效应动物模型的复制方法	414

三、非电离辐射神经效应动物模型的复制方法	415
四、辐射动物模型制备注意事项及模型特点	416
第八节 环境应激的实验动物选择和造模方法	416

第四篇 主要毒物的神经毒性

第一章 常见金属及其化合物的神经系统毒性	423
第一节 铅及其化合物	423
一、物质介绍	423
二、体内代谢过程	424
三、神经毒性表现	425
四、神经毒性机制	426
五、卫生标准	430
六、诊断和治疗	431
七、预防措施	434
第二节 锰	436
一、锰概述	436
二、锰的神经毒性表现	442
三、锰的神经毒性机制	444
四、锰的相关卫生标准	449
五、锰中毒的诊断和治疗	449
六、锰中毒的预防措施	450
第三节 砷的神经毒理学	453
一、自然界中的砷	453
二、污染来源、接触途径及代谢	454
三、毒性表现	456
四、预防与防治	460
第四节 锡及其化合物	462
一、锡及其主要化合物的物理化学性质	462
二、锡及其化合物的用途	469
三、锡及其化合物人体暴露途径	474
四、锡及其化合物毒性与毒理	475
五、临床表现	477
六、诊断	478
七、治疗	479
八、锡及其化合物对环境的影响	479
第五节 铊及其化合物	481
一、物质介绍	481
二、应用	482

三、毒作用机制	482
四、临床表现	485
五、诊断	487
六、治疗	488
七、预防措施	489
第六节 汞及其化合物	490
一、物质介绍	490
二、毒性表现	491
三、毒性机制	492
四、卫生标准	496
五、诊断和治疗	496
六、预防措施	498
第七节 铝及其化合物	499
一、物质介绍	499
二、毒性表现	500
三、铝的神经毒性作用机制	503
四、卫生标准	508
五、诊断和治疗	509
六、铝中毒的预防措施	510
第二章 典型有机物质的神经系统毒性	513
第一节 有机溶剂	513
一、有机溶剂神经毒性概述	513
二、甲苯	518
三、苯	520
四、三氯乙烯	522
五、正己烷和 2-己酮	524
六、二硫化碳	527
七、甲醇	530
八、丙酮	533
九、异丙醇	534
十、二氯乙烷	536
第二节 植物源性神经毒素	538
一、毒蕈神经毒素	538
二、麦角生物碱	540
三、曼陀罗毒素	542
四、士的宁	543
五、乌头碱	544
六、神经性山黧豆毒性因子	546
七、筒箭毒碱	548

八、毒芹生物碱	549
九、毛果芸香碱	550
十、尼古丁	551
十一、龙葵素	554
十二、紫杉醇	555
十三、长春碱类抗肿瘤药	556
十四、软骨藻酸	557
十五、淡水水体中的蓝藻神经毒素	560
第三节 动物源性神经毒素	562
一、海洋动物神经毒素	562
二、陆地动物神经毒素	577
第四节 微生物源性神经毒素	586
一、破伤风杆菌毒素	586
二、肉毒杆菌毒素	588
第三章 药物神经毒性	592
第一节 毒品	592
一、毒品概要	592
二、毒品成瘾作用机制	593
三、毒品分类	595
四、神经毒性	595
五、诊断	603
六、治疗	604
七、预防	606
第二节 醇类药物	608
一、乙醇	609
二、甘露醇	614
三、山梨醇	617
四、二巯丙醇	618
五、甘油(丙三醇)	618
第三节 抗菌药物的神经毒性	619
一、抗菌药物的定义	619
二、作用机制	619
三、抗菌药物分类	620
四、药理毒理	620
第四节 神经精神药物	628
一、镇静催眠药	628
二、抗癫痫药	633
三、抗惊厥药	635
四、抗精神失常药	636

第五节 抗肿瘤药物	646
一、概述	646
二、抗肿瘤药物分类	647
三、神经毒性	649
四、作用机制	654
五、诊断	655
六、预防治疗措施	656
第四章 农药神经毒理	662
第一节 有机磷农药	663
一、有机磷农药的神经毒性	663
二、有机磷农药的发育神经毒性及其长期作用	672
三、有机磷农药的其他作用靶点	676
四、几种主要的有机磷农药	676
第二节 氨基甲酸酯类农药	678
一、氨基甲酸酯类农药的神经毒性	678
二、几种主要的氨基甲酸酯类农药	679
第三节 有机氯农药	680
一、二氯二苯基乙烷类农药	680
二、环戊二烯类、氯代苯类和环己烷类农药	681
第四节 拟除虫菊酯类农药	683
一、拟除虫菊酯类农药的神经毒性	683
二、主要的拟除虫菊酯农药	685
第五节 新烟碱类农药	686
一、新烟碱类农药的神经毒性	686
二、主要的新烟碱类农药	688
第六节 天然产物类农药	689
一、除虫菌素(阿维菌素)类农药	689
二、多杀菌素类农药	691
三、鱼尼丁受体抑制剂类农药	693
四、芳基吡咯类农药	696
五、鱼藤酮类农药	696
第七节 其他农药	698
一、甲脒类农药	698
二、氯代苯氧基类农药	700
三、双吡啶类农药	700
四、二硫代氨基甲酸盐类农药	703
五、噁二嗪类农药	703
六、苯基吡唑类杀虫剂	704
七、熏蒸剂	705