论 著

十溴联苯醚染毒对大鼠学习记忆及海马NMDA受体的影响

杨　清[1]，吴思谋[2]，汪春梅[1]，汤　艳[1]
西南医科大学公共卫生学院：1.公共卫生；2.预防医学（泸州 646000）

【摘　要】目的 探究十溴联苯醚对学习记忆能力的损害机制，为科学制定十溴联苯醚职业暴露预防控制措施提供科学的参考依据。**方法** 观察十溴联苯（BDE-209）的神经毒性作用对成年大鼠学习记忆以及海马N-甲基-D天冬氨酸（NMDA）受体的影响，选用符合标准的健康雄性SPF级SD大鼠32只，随机分为溶剂（花生油）对照组和250、500、1 000 mg/kg BDE-209染毒组，共4组，每组8只。采取连续管饲染毒方式，每日1次，管饲周期为30 d。染毒结束后，定位航行、空间搜索实验测试成年雄性大鼠的空间学习记忆能力；RT-PCR法测定海马NMDA受体亚单位*mRNA*的相对表达水平。**结果** 在相同训练时间内，不同剂量BDE-209染毒组大鼠比溶剂对照组大鼠的逃生潜伏期和垮台次数均延长，随着染毒剂量的增高，逃生潜伏期时间越长，垮台次数越少，差异有统计学意义（$P<0.05$）；各剂量BDE-209染毒组大鼠海马组织内NMDA受体*NR1*、*NR2B*和*NR2C*亚单位*mRNA*表达的相对含量均比对照组低（$P<0.05$），其中*NR1*和*NR2B*亚单位*mRNA*相对表达量随着BDE-209染毒剂量的增加而降低；与溶剂对照组比较，染毒组大鼠海马NR2A亚单位*mRNA*相对表达量均下降（$P<0.05$）；与溶剂对照、低、中剂量组比较，高剂量组*NMDA*受体*NR2D*亚单位*mRNA*相对表达明显降低（$P<0.05$）。**结论** BDE-209染毒导致大鼠学习和记忆能力下降，可能与海马NMDA受体各亚单位*mRNA*表达下降有关。

【关键词】十溴联苯醚；学习记忆；NMDA受体
【中图分类号】 R114　　**文献标志码** A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.03.006

The Effects of Brominated Diphenyl Ether-209（BDE-209）Exposure on Spatial Learning and Memory Abilities and NMDA Receptor in the Hippocampus of Adult Rats

YANG Qing[1]，*WU Simou*[2]，*WANG Chunmei*[1]，*TANG Yan*[1]
1.*School of Public Health*，*Southwest Medical University*，*Luzhou 646000*，*China*；2.*the Preventive Medicine*，*School of Public Health*，*Southwest Medical University*，*Luzhou 646000*，*China*

【Abstract】Objective To explore the damage mechanism of decabromodiphenyl ether on learning and memory ability，and to provide scientific reference for the formulation of occupational exposure prevention and control measures of decabromodiphenyl ether. **Methods** Neurotoxic effects of decabromobiphenyl（BDE-209）on learning and memory and hippocampal N-methyl-d aspartic acid（NMDA）receptors in adult rats were observed. A total of 32 SPF male SD rats were randomly divided into 4 groups with 8 rats in each group: solvent（peanut oil）control group and 250，500，1 000 mg/kg BDE-209 exposed group. Continuous tube feeding was administered once a day for 30 days. After exposure，the capability of spatial learning and memory of rats were tested by place navigation and spatial probe tests. RT-PCR was used to identify the mRNA levels of NMDA receptor subunits in the hippocampus in adult rats. **Results** During the same training time，compared BDE-209-treated rats in different dose groups with the solvent control rats，the times of founding the platform in the BDE-209-treated groups were prolonged in a dose-dependent manner，and the numbers of rats crossed the original platform decreased in a dose-dependent manner too，with significant difference（$P<0.05$）. The mRNA expression levels of NR1，NR2B and NR2C subunits in hippocampus of rats exposed to BDE-209 were lower than those in control group.（$P<0.05$）. The mRNA relative expression levels of NR1 and NR2B subunit decreased with the increase of BDE-209 exposure dose. Compared with the solvent control group，the mRNA relative expression of NR2A subunit in the hippocampus of rats in the exposed group was decreased.（$P<0.05$）. Compared with the solvent control group，low dose group and medium dose group，the mRNA relative expression of NR2D subunit of NMDA receptor in high dose group was significantly decreased（$P<0.05$）. **Conclusion** BDE-209 exposure resulted in decreased learning and memory ability in rats，which may be related to decreased mRNA expression of subunits of NMDA receptor in hippocampus..

【Key words】BDE-209；Spatial learning and memory abilities；NMDA receptor

基金项目：四川省科技厅基金项目（2010JY0128）
第一作者简介：杨　清，硕士。
通信作者：汤　艳，教授，硕导。E-mail：tangyan200310@163.com
引用本文：杨清，吴思谋，汪春梅，等.十溴联苯醚染毒对大鼠学习记忆及海马NMDA受体的影响[J].西南医科大学学报，2022，45（3）：211-216.
DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.03.006

十溴联苯醚(decabromodiphenyl ether, BDE-209)是一种高产量溴化阻燃剂,是多溴联苯醚类(PBDEs)阻燃剂中使用最广泛的一种,适用于橡胶及塑料制品、纺纱、电子等行业[1-2]。十溴联苯醚因为化学性质稳定、在生物体中的蓄积能力强等特点,在生产生活中可经多种途径进入机体并蓄积。国内外动物实验和人群流行病学研究结果显示,十溴联苯醚具有致癌、生殖毒性、神经毒性作用等[3-6]。中国的阻燃剂需求量被认为是亚洲最高的国家,国内研究发现,与国外相同行业的职业人群相比,中国电子废弃物处理厂的设备拆卸工人暴露于十溴联苯醚的含量高50倍 ~ 200倍[7-8],提示中国橡胶、电子产品等行业工人的职业暴露相比国外更多,其对神经系统的损害可能更加严重。NMDA受体是一种谷氨酸门控离子通道,广泛分布于人和哺乳动物大脑海马回中的各个区域,在调节神经元突触交流以及传递神经递质过程中起着至关重要的作用,因此被认为在动物的学习以及维持记忆方面有着重要的作用[9-11]。有研究发现,NMDA受体的激活与记忆的形成有关[12],其在大脑海马组织表达的相对数量变化以及功能异常可能是导致大脑记忆力下降的原因之一[13]。本研究针对BDE-209的职业暴露在前期研究的基础上探讨了BDE-209染毒对成年大鼠学习记忆和NMDA受体的影响,以探究BDE-209损害学习记忆的可能机制,为预防BDE-209的职业神经毒性提供科学参考依据。

1 对象与方法

1.1 实验对象、分组及染毒方法

选用符合标准的健康雄性SPF级SD大鼠32只(由西南医科大学动物实验中心提供,经动物伦理学委员会批准,编号:2015002),体重250 ~ 300 g。动物房需要自然采光。温度和相对湿度分别控制在(25 ± 1)℃和(50 ± 10)%。饲喂大鼠的垫层每天更换,每周清洗。在实验中,用自来水及完全营养的饲料喂养。

在饲养性喂养1周后,将32只大鼠按数字随机法分至4个不同处理组,包括对照组(花生油),低,中,高剂量(250,500,1 000 mg/kg)BDE-209染毒组。将染毒溶剂BDE-209按照不同浓度溶解于花生油中,于每天9:00 ~ 11:00进行管饲染毒,容量为5 mL/kg。对照组以相同的方式接受5 mL/kg花生油处理,每天一次,持续30 d。

1.2 仪器和试剂

Morris水迷宫实验系统(北京硕林苑科技有限公司);超净工作台(苏州安泰空气技术有限公司);超低温冰箱(美国Forma公司);凝胶成像分析系统(美国BIO-RAD公司);高速低温离心机(德国Eppendorf公司);制冰机(日本三洋公司);RT-PCR仪(美国ABI公司);核酸蛋白质检测仪(美国Nanodrop公司)。

BDE-209(美国AccuStandard公司);Rever Tra Ace联合RT-PCR试剂盒(成都博瑞克生物技术有限公司);Trizol试剂和二亚丙二酯(Invitrogen公司);溴化乙锭(上海生物工程有限公司);所用其他试剂均为国产或进口分析纯。

1.3 大鼠学习和记忆能力的测定

染毒结束后,用Morris水迷宫检测BDE-209暴露对成年大鼠学习记忆能力的影响。

1.3.1 定位航行实验 连续进行4 d的定航实验,将大鼠面朝池壁依次按照东、西、南、北四个起始位置放入已经浑浊处理的水中,让它们在水池中自由游动寻找平台。在120 s内,如果大鼠找到平台,信息收集系统将自动停止计时;如果大鼠未找到平台,它将被引导至该位置并停留10 s,记录120 s的逃生潜伏期。

1.3.2 空间搜索实验 第5 d,将大鼠以同样的方式(面朝池壁)从原始平台的另一侧放入水中,并记录120 s内穿过原有平台相应位置的次数,即垮台次数。

1.4 大鼠海马组织内NMDA受体亚单位相对含量的测定

1.4.1 取材 在水迷宫实验结束后的第2 d,用2%戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉,断颈处死,在冰台上对海马组织进行剥离,洗净用冰NS水(生理盐水),将海马组织快速冰冻固定,-80℃冰箱保存。

1.4.2 海马组织总RNA的提取 将放置于-80°C冰箱中的海马组织样本取80 mg,剪切成小块并全部转移到组织均浆器中,加入1 mL Trizol试剂均匀化处理,再放置于室温条件下静置5 min后,加入0.2 mL氯仿并充分摇晃震荡15 s。再次在室内环境温度下静放5 min,并离心15 min。通过加入1 mL 75 %乙醇彻底混合底部RNA沉淀,离心并弃去清液层。将离心管放在干净的吸水性纸上,于室内环境温度下干燥10 min,再用RNase-free的ddH_2O溶解。核酸蛋白质检测器上检测提取的总RNA的浓度和纯度。

1.4.3 cDNA的合成 以1 μg总RNA为模板,配置20 μL反应系统:总RNA 1 μg,dNTP Mixture 2 μL,5 × RT buffer 4 μL,Super RI 0.5 μL,RF增强剂0.5 μL,随机引物1 μL,Rever Tra Ace反转录酶1 μL组成,补充DEPC水至最终体积20 μL。根据以下步骤进行cDNA合成:30°C持续10 min,42°C持续20 min,99°C持续5 min。

1.4.4 PCR目的基因扩增 将上述产物用于进一步的PCR扩增。反应体系包含cDNA 2 μL,2 × Taq PCR MasterMix 10 μL,上游和下游引物各1 μL,并补足水至20 μL的最终体积。基因名称,相应的引物序列和扩增条件示于表1中。

表1 目的基因引物序列

Table 1 Sequence of gene primers

基因名	引物序列	产物大小(bp)	退火温度(℃)
NR1	F:5'-AGCGGGTAAACAACAGCAACAAAA-3' R:5'-GAATCGGCCAAAGGGACTGAA -3'	305	58
NR2A	F:5'-TTATTGATGAACCGCACTGACC -3' R:5'-GCATATCCCAGCCCACAAAG-3'	388	56
NR2B	F:5'-GGCCTTCTTTGCTGTCATTTT-3' R:5'-AGTTCTTCCATCTCCCCATCTC -3'	471	59
NR2C	F:5'-CGGCAAACACGGCAAGAG-3' R:5'-CGAGGAAGATGACAGCGAAGAA-3'	482	62
NR2D	F:5'-AGCAGACCCTCCGCCTCAA-3' R:5'-GTCCGCACGCTGATAGAACACC-3'	386	60
GAPDH	F:5'-CTGGAAGGTGGACAGTGAG-3' R:5'-GAGGGAAATCGTGCGTGAC-3'	445	与目标基因保持一致

1.5 数据分析

统计分析软件选用SPSS 25.0，计量资料用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，重复测量数据用单因素重复方差分析，多样本均值的比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)，两两比较用于LSD法，$P < 0.05$为有统计学意义。PCR分析软件Quantity One用于检测RT-PCR扩增产物的光密度值，目的基因与内参基因光密度比值反映目的基因相对表达水平。

2 结果

2.1 成年大鼠学习记忆情况

2.1.1 定航实验 染毒剂量和实验时间有交互作用($F_{组别*时间} = 3.71$，$P < 0.05$)；不同时间段各组成年大鼠的逃生潜伏期均有差异($P < 0.05$)，随着实验次数增加，逃生潜伏期呈下降趋势($P < 0.05$)；在同一时间期，对照组大鼠的逃生潜伏期较染毒组有明显的缩短($P < 0.05$)，随着染毒剂量增加，逃生潜伏期呈上升趋势($P < 0.05$)，见表2。

表2 BDE-209染毒对成年大鼠逃生潜伏期的影响($\bar{x} \pm s$，$n = 8$)

Table 2 Effect of BDE-209 exposure on escape latency of adult rats($\bar{x} \pm s$，$n = 8$)

组别	第1 d	第2 d	第3 d	第4 d	*F*	*P*
溶剂对照组	45.17 ± 5.06	32.33 ± 5.42^{d}	20.45 ± 5.05^{de}	13.07 ± 3.46^{def}	102.66	< 0.001
低剂量组	49.60 ± 4.75^{a}	40.58 ± 6.18^{ad}	28.50 ± 4.64^{ade}	17.32 ± 4.73$^{ade\&}$	91.07	< 0.001
中剂量组	60.64 ± 4.36^{ab}	56.52 ± 4.73^{abd}	41.64 ± 4.95^{abde}	25.97 ± 3.51^{abdef}	152.29	< 0.001
高剂量组	67.85 ± 10.18^{abc}	61.87 ± 7.52^{abcd}	51.89 ± 5.26^{abcde}	29.30 ± 3.62^{abcdef}	124.74	< 0.001
F	63.70	61.76	93.74	45.41		
P	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001		

注：与溶剂对照组比较，$^{a}P < 0.05$；与低剂量组比较，$^{b}P < 0.05$；与中量组比较，$^{c}P < 0.05$；与第1 d比较，$^{d}P < 0.05$；与第2 d比较，$^{e}P < 0.05$；与第3 d比较，$^{f}P < 0.05$

2.1.2 空间搜索实验 与溶剂对照组和低剂量组比较，中、高剂量组成年大鼠跨台次数均减少，皆有显著性差异($P < 0.05$)，高剂量组成年大鼠的跨台次数显著低于中剂量组($P < 0.05$)，见表3。

表3 BDE-209染毒对成年大鼠跨台次数的影响($\bar{x} \pm s$，$n = 8$)

Table 3 Effect of BDE-209 exposure on cross-platform times in adult rats($\bar{x} \pm s$，$n = 8$)

组别	*n*	跨台次数(s)
溶剂对照组	8	4.88 ± 0.94
低剂量组	8	4.78 ± 0.69
中剂量组	8	3.81 ± 0.87^{a}
高剂量组	8	1.45 ± 0.35^{ab}
F		54.49
P		< 0.001

注：与溶剂对照(0 mg/kg)组和低剂量组比较，$^{a}P < 0.05$；与中剂量组比较，$^{b}P < 0.05$

2.2 成年大鼠海马组织NMDA受体亚单位mRNA相对表达情况

2.2.1 成年大鼠海马组织*NR1*亚单位*mRNA*相对表达情况 由图1可见，大鼠海马体中*NR1 mRNA*相对含量与溶剂对照组相比，存在显著差异($F = 321.01$，$P < 0.001$)。各剂量BDE-209染毒组大鼠海马*NR1 mRNA*表达的相对含量显著低于溶剂对照组($P < 0.05$)，随着BDE-209染毒剂量的升高，*NR1*亚单位*mRNA*的相对表达呈下降趋势($P < 0.05$)。

2.2.2 成年大鼠海马组织*NR2A*亚单位*mRNA*相对表达情况 由图2可见，大鼠海马体中*NR2A mRNA*相对含量与溶剂对照组相比，存在差异显著($F = 18.69$，$P < 0.001$)。低、中、高剂量BDE-209染毒组成年大鼠海马*NR2A mRNA*表达的相对含量显著低于溶剂对照组

（$P < 0.05$）；且中剂量组低于低剂量、高剂量组（$P < 0.05$）。

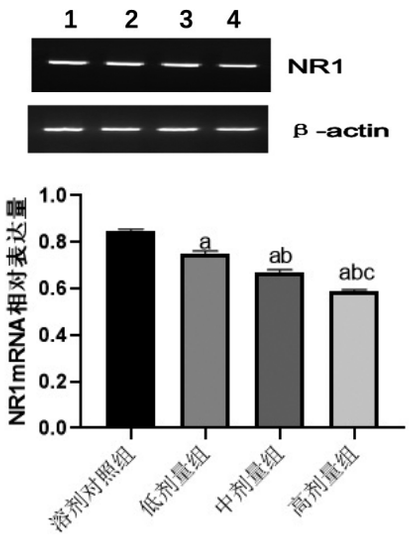


图1 各组成年大鼠海马组织NR1亚单位mRNA相对表达情况

Figure 1 Relative expression of NR1 subunit mRNA in hippocampus of rats in each group

注：1：溶剂对照组；2：低剂量组；3：中剂量组；4：高剂量组。与溶剂对照组比较，$^{a}P < 0.05$；与低剂量组比较，$^{b}P < 0.05$；与中剂量组比较，$^{c}P < 0.05$

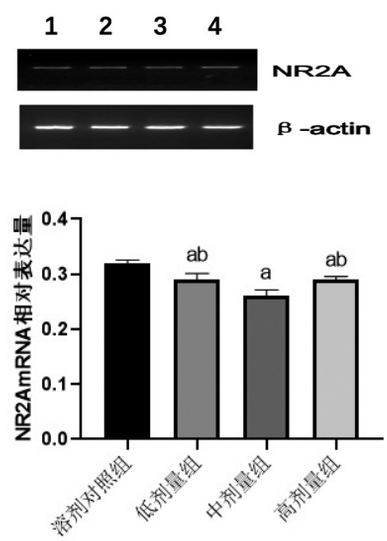


图2 各组成年大鼠海马组织NR2A亚单位mRNA相对表达情况

Figure 2 Relative expression of NR2A subunit mRNA in hippocampus of rats in each group

注：1：溶剂对照组；2：低剂量组；3：中剂量组；4：高剂量组。与溶剂对照组比较，$^{a}P < 0.05$；与中剂量组比较，$^{b}P < 0.05$

2.2.3 成年大鼠海马组织*NR2B*亚单位*mRNA*相对表达情况　由图3可见，大鼠海马体中*NR2B mRNA*相对含量与溶剂对照组相比，存在差异显著（$F = 180.87$，$P < 0.001$）。各剂量BDE-209染毒组成年大鼠海马*NR2B mRNA*表达的相对含量显著低于溶剂对照组（$P < 0.05$），随着BDE-209染毒剂量的升高，NR2B亚单位*mRNA*的相对表达呈下降趋势（$P < 0.05$）。

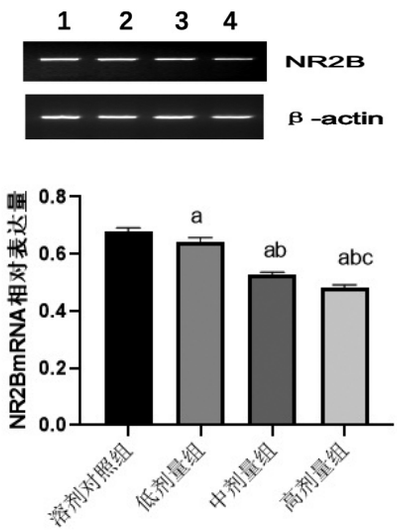


图3 各组成年大鼠海马组织NR2B亚单位mRNA相对表达情况

Figure 3 Relative expression of NR2B subunit mRNA in hippocampus of rats in each group

注：1：溶剂对照组；2：低剂量组；3：中剂量组；4：高剂量组。与溶剂对照组比较，$^{a}P < 0.05$；与低剂量组比较，$^{b}P < 0.05$；与中剂量组比较，$^{c}P < 0.05$

2.2.4 成年大鼠海马组织*NR2C*亚单位*mRNA*相对表达情况　由图4可见，大鼠海马体中*NR2C mRNA*相对含量与溶剂对照组相比，存在显著差异（$F = 12.17$，$P < 0.001$）。与溶剂对照组比较，各剂量*BDE-209*染毒组大鼠海马*NMDA*受体NR2C亚单位mRNA表达的相对含量均降低（$P < 0.05$）；低、中、高染毒组之间*NR2C*亚单位*mRNA*的相对表达含量没有明显变化（$P > 0.05$）。

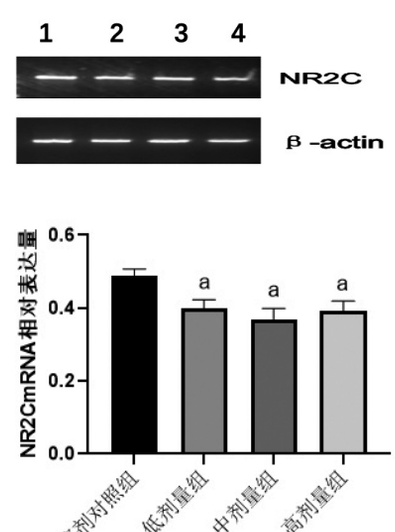


图4 各组成年大鼠海马组织NR2C亚单位mRNA相对表达情况

Figure 4 Relative expression of NR2C subunit mRNA in hippocampus of rats in each group

注：1：溶剂对照组；2：低剂量组；3：中剂量组；4：高剂量组。与溶剂对照组比较，$^{a}P < 0.05$

2.2.5 成年大鼠海马组织*NR2D*亚单位*mRNA*相对表达情况　由图5可见，大鼠海马体中*NR2D mRNA*相对含量与溶剂对照组相比，总体存在显著差异（$F = 22.14$，$P < 0.001$）。高剂量BDE-209染毒组成年大鼠海马*NR2D mRNA*表达的相对含量明显低于溶剂对照组、低、中剂量染毒组（$P < 0.05$）；溶剂对照组、低、中剂量染毒组之间*NR2D mRNA*的相对表达含量差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

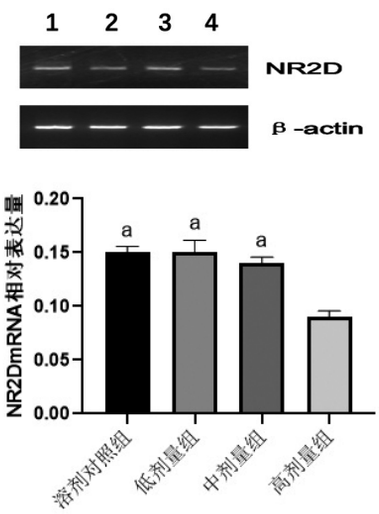


图5 各组成年大鼠海马组织NR2D亚单位mRNA相对表达情况

Figure 5 Relative expression of NR2D subunit mRNA in hippocampus of rats in each group

注：1：溶剂对照组；2：低剂量组；3：中剂量组；4：高剂量组。与高剂量组比较，$^aP < 0.05$

3 讨论

3.1 BDE-209染毒对大鼠学习记忆能力的影响

Morris水迷宫实验内容包括定位航行实验和空间探索实验等，是一种测定实验动物对空间位置觉和空间定位学习记忆能力的经典实验[14]。逃生潜伏期是反映受试动物在定航实验中对空间信息的收集处理然后再利用，顺利找到隐藏在浑浊水中的平台，从水中逃脱的能力；垮台次数是反映受试动物找到原有平台位置的记忆能力，这两个指标综合反映了受试毒物对动物学习记忆能力的影响。本实验结果显示，在同一训练时间，与溶剂对照组比较，BDE-209染毒的各剂量组成年大鼠的逃生潜伏期延长，且随着染毒剂量的增加而增加，垮台次数减少，且随着染毒剂量的增加而降低，这与前期课题组对大鼠BDE-209染毒的结果[15]一致，再次证实BDE-209具有一定的神经行为毒性。BDE-209是一种常用的电子阻燃剂，在电子设备生产回收业中广泛使用，在这些行业的职业人员长期低浓度的暴露于BDE-209，其血清中的BDE-209浓度远高于一般人群[16]，说明相对于一般人群，BDE-209对职业暴露人群的神经系统损害的程度更为严重[17-18]。

3.2 NMDA受体与学习记忆的关系

NMDA受体是兴奋性氨基酸受体（excitatory amino acids receptor，EAAR），于中枢神经系统中分布广泛，在海马及大脑皮层分布最为密集[19-20]。有研究发现，NMDA受体在大脑海马组织表达的相对数量变化以及功能异常，可能是导致大脑记忆力下降的原因之一[13]。NMDA受体是由四个不同作用的单体组成的多聚体，目前发现组成NMDA受体的亚单位有3种类别：*NR1*、*NR2*（*NR2A-NR2D*）、*NR3*（*NR3A*、*NR3B*）[21-22]。*NR1*是NMDA受体的基本功能单位，在人和哺乳动物的中枢系统中的分布呈现广泛性，*NR1*亚单位的减少将直接影响NMDA受体的数量；*NR2*是调节亚单位，发挥着调节离子通道开闭状态的作用，其中的*NR2B*亚单位被认为是“聪明基因”[23-24]，主要是由于*NR2B*亚单位的第589位天冬氨酸残基对Ca^{2+}的内流起着决定性的作用[25]。GIELEN等[26]发现，*NR1*与*NR2*亚基结合，才能形成高度活性功能的NMDA受体通道，调节Ca^{2+}的内流。本实验结果显示，对大鼠进行*BDE-209*染毒后，大鼠海马体中的*NR1*和*NR2B*亚单位的数量显著减少，随着*BDE-209*染毒剂量的增加，观察到相对表达含量呈递减趋势，提示*BDE-209*可能通过破坏大鼠海马体中的*NR1*和*NR2B*亚单位的结构，导致海马组织中具有功能活性的*NMDA*受体的数量减少，失去对Ca^{2+}的调控作用，从而使学习记忆能力下降。

*NR2*家族的其他成员也是组成NMDA受体的调节亚单位，*NR2A*主要分布在皮层和海马等部位，*NR2C*主要分布在小脑，*NR2D*则在皮质下区域以及脑干间脑部位存在[27]。在本实验中，BDE-209染毒会引起大鼠海马组织中*NR2A*和*NR2C*亚单位数量减少，提示*BDE-209*可以破坏*NR2A*和*NR2C*亚单位结构；高剂量的BDE-209染毒会导致大鼠海马组织中*NR2D*亚单位的数量降低，这提示当BDE-209浓度较高时，对*NR2D*亚单位结构也有损害作用，导致NMDA功能活性受体数量下降，进而导致学习能力降低。

4 结论

BDE-209染毒可能对NMDA受体各亚单位有直接损害作用，但不同亚单位对BDE-209浓度的敏感性不同。BDE-209对NMDA受体各亚单位的损害使NMDA受体数量下降，可能是影响大鼠学习和记忆能力下降的原因之一。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] JI XW, DING J, XIE XC, *et al*. Pollution status and human exposure of decabromodiphenyl ether (BDE-209) in China[J]. ACS Omega, 2017, 2(7): 3333-3348.

[2] The Persistent Organic Pollutants Review Committee. POPRC-10/2: Decabromodiphenyl ether (commercial mixture, c-decaBDE)[EB/OL].UNEP-POPS-POPRC.10-POPRC-10-2.English.docx.

[3] LI M, LIU ZP, GU L, *et al*. Toxic effects of decabromodiphenyl ether (BDE-209) on human embryonic kidney cells[J]. Front Genet, 2014, 5: 118.

[4] PEREIRA LC, SOUZA AO, TASSO MJ, *et al*. Exposure to decabromodiphenyl ether (BDE-209) produces mitochondrial dysfunction in rat liver and cell death[J]. J Toxicol Environ Health A, 2017, 80(19/21): 1129-1144.

[5] CHEN JF, MA X, TIAN LJ, *et al*. Chronic co-exposure to low levels of brominated flame retardants and heavy metals induces reproductive toxicity in zebrafish[J]. Toxicol Ind Health, 2018, 34(9): 631-639.

[6] COSTA LG, DE LAAT R, TAGLIAFERRI S, *et al*. A mechanistic view of polybrominated diphenyl ether (PBDE) developmental neurotoxicity[J]. Toxicol Lett, 2014, 230(2): 282-294.

[7] BI XH, THOMAS GO, JONES KC, *et al*. Exposure of electronics dismantling workers to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, and organochlorine pesticides in South China[J]. Environ Sci Technol, 2007, 41(16): 5647-5653.

[8] NI K, LU YL, WANG TY, *et al*. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in China: policies and recommendations for sound management of plastics from electronic wastes[J]. J Environ Manage, 2013, 115: 114-123.

[9] KANDEL ER, SCHWARTZ JH, JESSELL TM, *et al*. Principles of neural science[M]. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2013.

[10] DINGLEDINE R, BORGES K, BOWIE D, *et al*. The glutamate receptor ion channels[J]. Pharmacol Rev, 1999, 51(1): 7-61.

[11] BAEZ MV, CERCATO MC, JERUSALINSKY DA. NMDA receptor subunits change after synaptic plasticity induction and learning and memory acquisition[J]. Neural Plast, 2018, 2018: 5093048.

[12] FARINA FR, COMMINS S. Hippocampal and prefrontal contributions to memory retrieval: Examination of immediate early gene, NMDA receptor and environmental interactions[J]. Eur J Neurosci, 2020, 52(3): 2982-2994.

[13] HU XY, YANG JH, SUN YL, *et al*. Lanthanum chloride impairs memory in rats by disturbing the glutamate-glutamine cycle and over-activating NMDA receptors[J]. Food Chem Toxicol, 2018, 113: 1-13.

[14] MORRIS R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat[J]. J Neurosci Methods, 1984, 11(1): 47-60.

[15] 汤艳, 汪春梅, 李霞斌, 等. 十溴联苯醚亚慢性染毒对成年大鼠海马胆碱能系统和γ -氨基丁酸的影响[J]. 环境与健康杂志, 2015, 32(11): 965-968, 1035.

[16] QU WY, BI XH, SHENG GY, *et al*. Exposure to polybrominated diphenyl ethers among workers at an electronic waste dismantling region in Guangdong, China[J]. Environ Int, 2007, 33(8): 1029-1034.

[17] ZHANG MT, SHI JH, MENG YB, *et al*. Occupational exposure characteristics and health risk of PBDEs at different domestic e-waste recycling workshops in China[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2019, 174: 532-539.

[18] CAI KH, SONG QB, YUAN WY, *et al*. Human exposure to PBDEs in e-waste areas: a review[J]. Environ Pollut, 2020, 267: 115634.

[19] VICINI S, WANG JF, LI JH, *et al*. Functional and pharmacological differences between recombinant N-methyl-D-aspartate receptors[J]. J Neurophysiol, 1998, 79(2): 555-566.

[20] HANSEN KB, WOLLMUTH LP, BOWIE D, *et al*. Structure, function, and pharmacology of glutamate receptor ion channels[J]. Pharmacol Rev, 2021, 73(4): 298-487.

[21] FLORES-SOTO ME, CHAPARRO-HUERTA V, ESCOTO-DELGADILLO M, *et al*. [Structure and function of NMDA-type glutamate receptor subunits][J]. Neurologia, 2012, 27(5): 301-310.

[22] HANSEN KB, YI F, PERSZYK RE, *et al*. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors[J]. J Gen Physiol, 2018, 150(8): 1081-1105.

[23] BLISS TVP. Young receptors make smart mice[J]. Nature, 1999, 401(6748): 25-27.

[24] ABARZÚA S, AMPUERO E, VAN ZUNDERT B. Superoxide generation via the NR2B-NMDAR/RasGRF1/NOX2 pathway promotes dendritogenesis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 22985-22995.

[25] CHUNG HJ, HUANG YH, LAU LF, *et al*. Regulation of the NMDA receptor complex and trafficking by activity-dependent phosphorylation of the NR2B subunit PDZ ligand[J]. J Neurosci, 2004, 24(45): 10248-10259.

[26] GIELEN M, SIEGLER RETCHLESS B, MONY L, *et al*. Mechanism of differential control of NMDA receptor activity by NR2 subunits[J]. Nature, 2009, 459(7247): 703-707.

[27] 张海红. NMDA受体与中枢神经系统退行性疾病[J]. 神经药理学报, 2015, 5(2): 17-23.

(2022-03-05 收稿, 2022-03-07 修回)