

溴氰菊酯诱导海马神经元MEK/ERK信号通路 和细胞凋亡致小鼠神经行为障碍

吴敏嘉¹, 陈阳¹, 马佩璇¹, 韦乐幸¹, 潘雯¹, 邓雅琴¹, 陈维奇¹, 黄晓薇^{1,2,3}

(1. 广西医科大学公共卫生学院毒理学系, 南宁 530021; 2. 广西环境与健康研究重点实验室, 南宁 530021; 3. 广西高校高发疾病预防与控制研究重点实验室, 南宁 530021)

摘要 目的: 探究MEK/ERK信号通路和细胞凋亡在溴氰菊酯(DM)短期暴露致神经毒性的潜在作用及分子机制。方法: 将40只成年雄性C57BL/6J小鼠随机分为对照组、DM低剂量组(4.5 mg/kg)、DM中剂量组(9.0 mg/kg)和DM高剂量组(18.0 mg/kg), 连续灌胃30 d, 对照组给予等容量玉米油。采用Morris水迷宫实验检测小鼠的学习记忆能力, 苏木精-伊红(HE)及尼氏染色观察小鼠海马神经元病理变化, 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)法测定MEK1/2和ERK1/2的表达; 蛋白免疫印迹法检测Bax、细胞色素c(Cyt-c)、Cleaved Caspase3、Caspase3、MEK1/2、p-MEK、ERK1/2和p-ERK蛋白表达。结果: 与对照组相比, DM高剂量组逃避潜伏期有显著性差异($P < 0.05$), DM中、高剂量组穿越平台次数均显著减少($P < 0.05$)。HE染色和尼氏染色显示, 与对照组相比, DM各剂量组海马神经元出现变性坏死, 尼氏小体减少。与对照组相比, DM各剂量组Bax、Cyt-c和Cleaved Caspase3/Caspase3蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$); DM高剂量组MEK1和ERK2 mRNA表达量明显升高, DM中、高剂量组MEK2和ERK1 mRNA表达量明显降低(均 $P < 0.05$); DM中、高剂量组p-MEK/MEK1/2蛋白表达比值增加, DM高剂量组p-ERK/ERK1/2蛋白表达比值减小(均 $P < 0.05$)。结论: DM经口短期暴露可致小鼠神经行为异常, 海马神经元损伤诱导细胞凋亡, 其机制可能与MEK/ERK信号通路异常激活有关。

关键词 溴氰菊酯; 神经毒性; 学习记忆能力; 凋亡; MEK/ERK

中图分类号: R749.12 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2025)01-0039-08

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.006

Deltamethrin induces hippocampal neuronal MEK/ERK signaling pathway and apoptosis leading to neurobehavioral disorders in mice

WU Minjia¹, CHEN Yang¹, MA Peixuan¹, WEI Lexing¹, PAN Wen¹, DENG Yaqin¹, CHEN Weiqi¹, HUANG Xiaowei^{1,2,3}. (1. Department of Toxicology, School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Guangxi Key Laboratory of Environment and Health Research, Nanning 530021, China; 3. Guangxi Colleges and Universities Key Laboratory of Prevention and Control of Highly Prevalent Diseases, Nanning 530021, China)

Abstract Objective: To investigate the potential role and molecular mechanisms of the MEK/ERK signaling pathway and apoptosis in the neurotoxicity induced by short-term exposure to deltamethrin (DM). **Methods:** Forty adult male C57BL/6J mice were randomly divided into control group, low-dose DM group (4.5 mg/kg), medium-dose DM group (9.0 mg/kg), and high-dose DM group (18.0 mg/kg). The mice were intragastrically administered for 30 days consecutively, and the control group was administered an equivalent volume of corn oil. Learning and memory abilities of mice were assessed using the Morris water maze (MWM). The pathological changes of hippocampal neurons in the mice were observed through hematoxylin and eosin (HE) staining and Nissl staining. The expression of MEK1/2 and ERK1/2 was detected by reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), and the protein expression of Bax, cytochrome c (Cyt-c), Cleaved Caspase3,

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 21966010); 广西医科大学高水平创新团队及杏湖学者计划项目

[通信作者] 黄晓薇, E-mail: huangxiaowei@sr.gxmu.edu.cn

[收稿日期] 2024-12-19

Caspase3, MEK1/2, p-MEK, ERK1/2, and p-ERK were detected by western blotting. **Results:** The high-dose DM group showed a significantly different escape latency period compared to the control group ($P<0.05$), while both the medium- and high-dose DM groups exhibited significantly reduced platform crossing times ($P<0.05$). HE and Nissl staining revealed degeneration, necrosis, and a reduction in Nissl bodies in hippocampal neurons across all DM doses groups compared to the control group. The protein expression levels of Bax, Cyt-c, and Cl Caspase3/Caspase3 were significantly elevated in the DM dose groups compared to the control group ($P<0.05$). The mRNA expression levels of *MEK1* and *ERK2* were significantly up-regulated in the high-dose DM group compared to the control group, whereas the mRNA expression levels of *MEK2* and *ERK1* were significantly down-regulated in the medium- and high-dose DM groups (all $P<0.05$). In terms of protein expression, p-MEK/MEK1/2 expression was increased in the medium- and high-dose DM groups, while p-ERK/ERK1/2 expression was decreased in the high-dose DM group ($P<0.05$). **Conclusion:** Short-term oral exposure to DM can induce neurobehavioral abnormalities in mice and hippocampal neuronal damage-induced cell apoptosis. The underlying mechanism may be associated with the aberrant activation of the MEK/ERK signaling pathway.

Keywords deltamethrin; neurotoxicity; learning and memory abilities; apoptosis; MEK/ERK

溴氰菊酯(deltamethrin, DM)因其高效、低毒、广谱等特点成为应用最广泛的Ⅱ型拟除虫菊酯农药之一^[1]。但是其残留问题也逐渐引起广泛关注。法国研究团队在8 027个食物样本中检出的含量范围为10~1 500 ng/g^[2];在农业土壤中可以检测到0.89~60 000 ng/g(干重)^[3]。DM农药残留随食物链流动,最终在人类体内蓄积的浓度也高于在最初残留物上的浓度^[4]。Shafer等^[5]研究表明,1 μmol/L DM在体外神经元中暴露90 min后的累积量增加到比周围介质高30~50倍。因此,尽管DM毒性相对较低,但是高累积量对人体健康存在潜在威胁。

人群流行病学调查和实验动物模型结果都显示DM是神经毒物。例如,一项队列研究表明在法国18~79岁人群的运动功能障碍与DM暴露有关^[2];DM(12.5 mg/kg)连续经口染毒28 d,可导致成年雄性大鼠的空间学习记忆障碍和海马神经元减少^[6]。目前,关于DM诱导的神经毒性发病机制的研究仍然较为有限,现有研究主要集中于细胞凋亡和内质网应激^[7-8]。本课题组前期研究发现,成年雄性大鼠一次性腹腔注射12.5 mg/kg DM 24 h后,海马神经元出现DNA损伤及细胞凋亡^[9],然而其神经行为毒性及其潜在机制尚未明确。

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路广泛参与真核细胞增殖、发育、分裂、死亡等生理过程。MEK/ERK是MAPK最经典的信号通路之一,其中

MEK是MAPK/ERK激酶,ERK是传递丝裂原信号的信号转导蛋白。生理情况下MEK催化ERK的磷酸化,从而诱导ERK的构象改变,进而激活酶促级联反应^[10]。有研究发现,用柴油排放颗粒物处理神经胶质瘤细胞C6后,MEK异常激活引起下游的ERK磷酸化失调,进而导致神经炎症发生^[11]。此外,MEK、ERK参与神经退行性疾病相关的神经元凋亡和认知功能障碍^[12]。然而,MEK/ERK是否介导DM诱导的神经毒性作用尚未见报道。

本研究采用不同剂量DM连续灌胃30 d制备小鼠染毒模型,观察DM对小鼠神经行为的影响,明确细胞凋亡是否在DM诱导的神经毒性中发挥作用,探究MEK/ERK信号通路是否参与DM诱导的神经毒性细胞凋亡,旨在发掘DM暴露的潜在靶点,为DM神经毒作用机制提供新的线索。

1 材料与方法

1.1 药物与主要试剂

DM(纯度≥97.5%,浙江博耀堂药业有限公司),即用型小鼠麻醉剂1.25%阿佛丁(南京爱贝生物科技有限公司),Bax(美国Santa Cruz公司),细胞色素c(Cyt-c)、Cleaved Caspase3(Cl-Caspase3)、Caspase3、MEK1/2、磷酸化(phospho-, p-)MEK1/2、p44/42 MAPK(ERK1/2)、p-ERK1/2、β-tubulin(美国Cell Signaling Technology公司),PCR引物(生工生物工

程(上海)股份有限公司)。

1.2 实验动物

SPF级健康雄性C57BL/6J小鼠40只(8周龄,22~26 g),购自广东维通利华实验动物技术有限公司,实验动物质量合格证编号:44829700008744,实验动物使用合格证编号:SYXK桂2020-0004;饲养在广西医科大学实验动物中心屏障级动物房,温度22~24℃,相对湿度40%~70%,饲料由广西医科大学实验动物中心提供,染毒实验期间按要求摄食、饮水。动物实验得到广西医科大学实验动物福利与伦理委员会批准(批准号:202211010)。

1.3 药物配制

万分之一精细天平称取DM并溶解于玉米油中,为保证DM有效成分的稳定性,灌胃前2 h称量药品并配制成所需浓度。

1.4 实验方法

1.4.1 动物分组与处理 经适应性喂养1周后,将C57BL/6J小鼠随机分为4组,每组10只,即对照组(等容量玉米油)、DM低剂量组(4.5 mg/kg)、DM中剂量组(9.0 mg/kg)、DM高剂量组(18.0 mg/kg)。本团队前期研究得出DM小鼠经口半数致死量(LD₅₀)为90 mg/kg,本研究的高剂量组18.0 mg/kg是1/5 LD₅₀^[13]。按照0.1 mL/10 g容量灌胃,连续灌胃30 d(每天固定时间10:00~12:00进行染毒),小鼠染毒期间每隔1 d称量体重1次。

1.4.2 Morris水迷宫—学习记忆能力测试 水迷宫由4个象限(I、II、III、IV)组成一个圆形水池。圆形水池直径130 cm,水面下1 cm淹没了一个白色圆形平台(直径15 cm,高度24 cm)。第1~5天将小鼠按编号依次从II、III、IV、I象限分别放入水中,测量小鼠从进入水中到发现平台需要的时间,为逃避潜伏期。第6天移除平台,将小鼠从第I象限投放到水中,进行自由探索实验,观察1 min内小鼠穿越原始平台位置的次数。

1.4.3 组织病理学检测 从每组中随机选择3只小鼠用1.25%阿佛丁麻醉(0.2 mL/10 g),用4%多聚甲醛进行心脏灌注,解剖小鼠大脑,分离出海马组织,浸泡在10%福尔马林中固定、石蜡包埋,按标准流程制作切片(4 μm)、脱蜡,进行苏木精—伊红(HE)染色和尼氏染色,显微镜下观察海马组织病理学改

变及尼氏小体染色情况。

1.4.4 Western blotting 取海马组织,加入200 μL RIPA裂解液进行匀浆、超声破碎后,12 000 r/min离心15 min,提取总蛋白,用BCA测定试剂盒检测蛋白浓度。取蛋白样品在10% SDS-PAGE凝胶上电泳,转移到PVDF膜上(300 mA,2 h),封闭1 h。洗膜30 min后,加入一抗:Bax(1:200)、Cyt-c(1:1 000)、Cl-Caspase3(1:1 000)、Caspase3(1:1 000)、MEK1/2(1:1 000)、p-MEK1/2(1:1 000)、ERK1/2(1:1 000)、p-ERK1/2(1:1 000)、Tubulin(1:1 000)4℃孵育过夜。洗膜30 min后,加入HRP结合二抗(1:5 000)室温孵育2 h。用iBright FL1500成像系统显影,Image J软件分析蛋白条带灰度值,以目的蛋白条带灰度值与内参Tubulin条带灰度值的比值作为目的蛋白相对表达量。

1.4.5 实时荧光定量PCR(RT-qPCR) 取海马组织,提取小鼠海马总RNA,随后进行逆转录实验,采用SYBR-Green染料法进行cDNA扩增。PCR反应体系:1 μL cDNA,0.5 μL正向引物,0.5 μL反向引物,10 μL 2×SYBR Green Fast qPCR Master HR以及8 μL Free water。以GAPDH为内参,用2^{-ΔΔCT}法计算目的基因相对表达量。PCR引物序列如下:MEK1上游:5'-TGCTGAGTTGCAGGCTCTTT-3',下游:5'-CTCCAGGTTGGTCTCGGC-3';MEK2上游:5'-GTAGGTCATGGGATGGACAGC-3',下游:5'-TGAAGGCGTGGTTCATCAGC-3';ERK1上游:5'-GTACGGCATGGTCAGCTCAG-3',下游:5'-CTGAGGATGTCTCGGATGCC-3';ERK2上游:5'-CCCAAGTGATGAGCCCATTG-3',下游:5'-CTTACACCATCTCTCCCTTGCT-3'。

1.5 统计学方法

应用SPSS 25.0软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间两两比较根据方差齐性,应用LSD-*t*检验或Dunnett检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

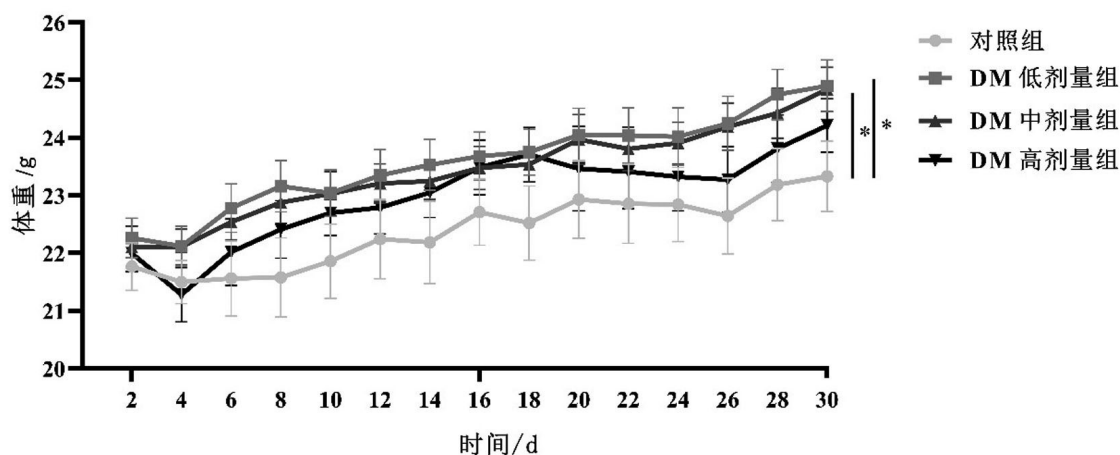
2 结果

2.1 DM暴露对小鼠一般情况的影响

经玉米油或DM连续灌胃30 d后,对照组和DM各剂量组小鼠均未出现明显中毒症状和死亡,

体重增长良好。与对照组相比,DM 低剂量组 [(23.33±0.61)g vs. (24.90±0.45)g, $P<0.05$] 和 DM

中剂量组 [(23.33±0.61)g vs. (24.84±0.38)g, $P<0.05$] 小鼠体重均明显增长(图1)。



与对照组比较,* $P<0.05$; $\bar{x} \pm s$, $n=10$ 。

图1 DM灌胃30 d后C57BL/6J雄性小鼠体重变化情况

2.2 DM暴露对小鼠学习记忆能力的影响

采用 Morris 水迷宫实验测试小鼠学习和记忆功能。在为期5 d的训练中,随着训练天数的增加,各组小鼠找到平台的时间逐渐缩短,表明它们在学习和记忆平台位置方面取得了进步。与第1天的逃逸潜伏期相比,对照组 [(34.82±5.83)s vs. (10.91±1.53)s, $P<0.05$] 和 DM 低剂量组 [(43.19±3.09)s vs. (17.29±3.78)s, $P<0.05$] 的第5天逃逸潜伏期显著缩短,提示这两组小鼠的学习能力优于 DM 中剂量组和高剂量组的小鼠(图2A)。

与对照组相比,DM 高剂量组小鼠第5天寻找平台的逃逸潜伏期明显延长 [(10.91±1.53)s vs. (21.81±3.83)s, $P<0.05$]。第6天平台拆除后,与对照组相比,DM 中剂量组 [(1.57±0.20)s vs. (0.71±0.18)s, $P<0.05$] 和 DM 高剂量组 [(1.57±0.20)s vs. (0.71±0.29)s, $P<0.05$] 穿越平台次数明显减少(图2B、图2C),上述结果均提示DM染毒致小鼠学习记忆能力受损呈剂量依赖性增加。

2.3 DM暴露对海马神经元的影响

HE染色显示,对照组海马组织结构正常,排列紧密,未见变性;DM各剂量组海马组织结构异常,

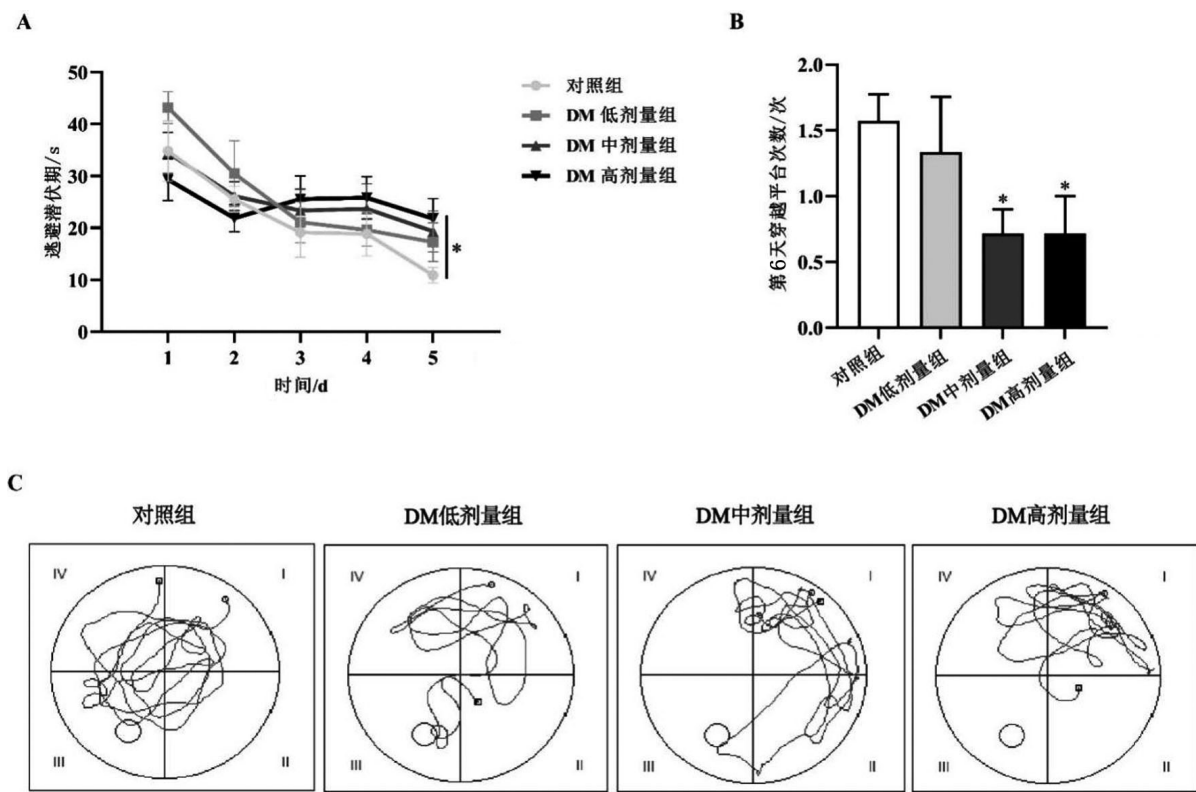
部分结构轻度变性坏死,并伴有深染(图3A)。与对照组相比,DM中、高剂量组尼氏小体数量减少、解体(图3B)。

2.4 DM诱导小鼠海马神经元凋亡

与对照组相比,DM各剂量组促凋亡蛋白 Bax 表达呈剂量依赖性增加,其中 DM 高剂量组升高了68% ($P<0.05$),见图4A、图4B。DM各剂量组与对照组相比,Cyt-c表达均显著上调 ($P<0.05$),见图4A、图4C。此外,在 DM 高剂量组小鼠中,C1-Caspase3/Caspase3 的比例显著增加 ($P<0.05$),见图4A、图4D。表明DM会诱导小鼠神经元凋亡。

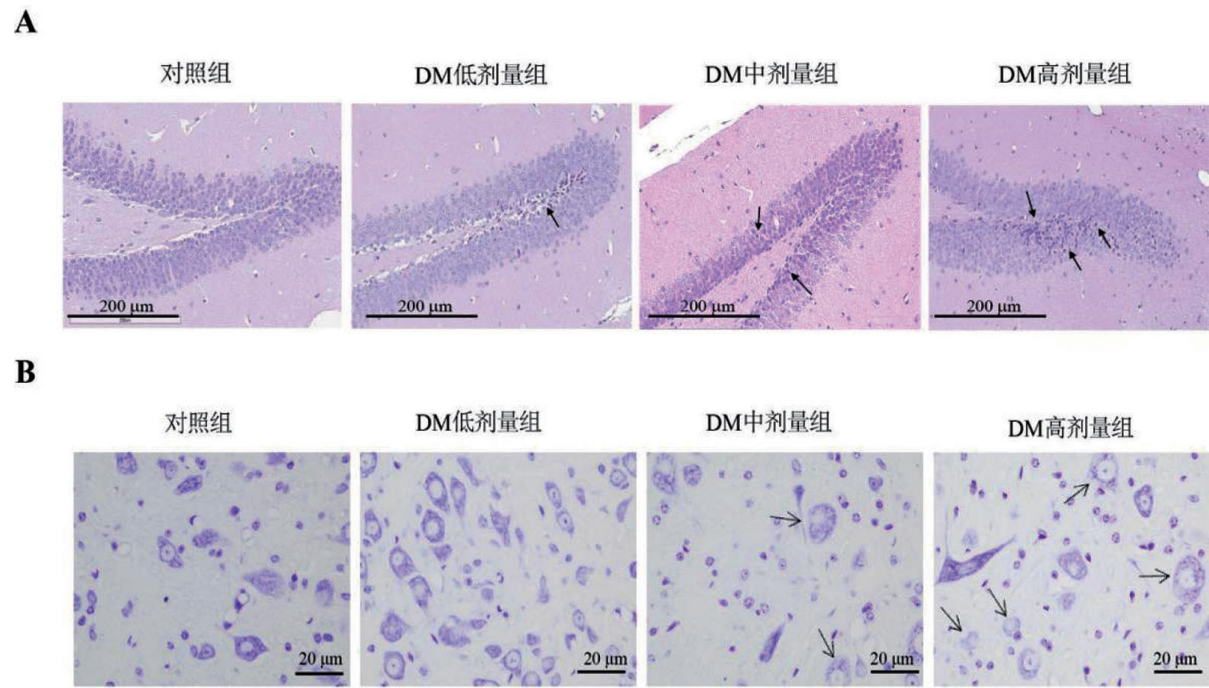
2.5 DM对海马 MEK/ERK 信号通路的影响

与对照组相比,DM 高剂量组 MEK1、ERK2 mRNA 表达上调,DM中、高剂量组 MEK2、ERK1 mRNA 表达下调(均 $P<0.05$),见图5A。与对照组相比,DM中、高剂量组 MEK 磷酸化比率显著增高,DM 高剂量组 ERK 磷酸化比率下降(均 $P<0.05$),见图5B~5D。表明在小鼠海马组织中DM能诱导 MEK/ERK 信号通路表达异常,尤其是激活 MEK 蛋白。



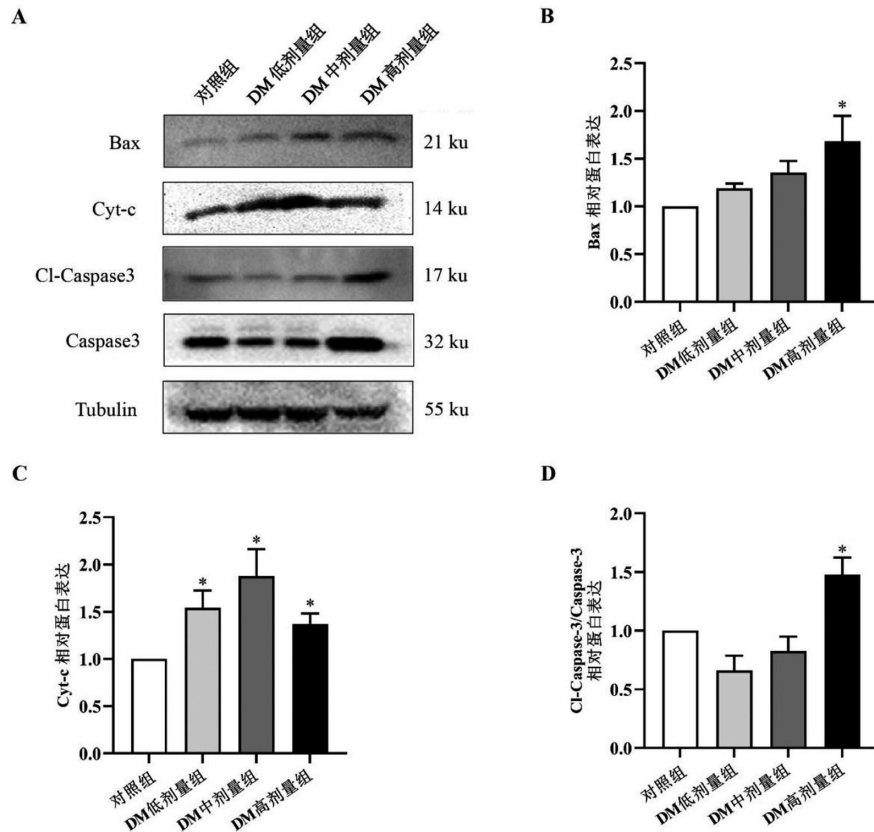
A: 小鼠水迷宫 5 d 逃避潜伏期; B: 小鼠水迷宫第 6 天穿越平台次数; C: 小鼠水迷宫第 6 天轨迹图; 与对照组比较, $P < 0.05$; $\bar{x} \pm s, n=7$ 。

图2 DM 灌胃 30 d 后 C57BL/6J 雄性小鼠学习记忆能力的变化



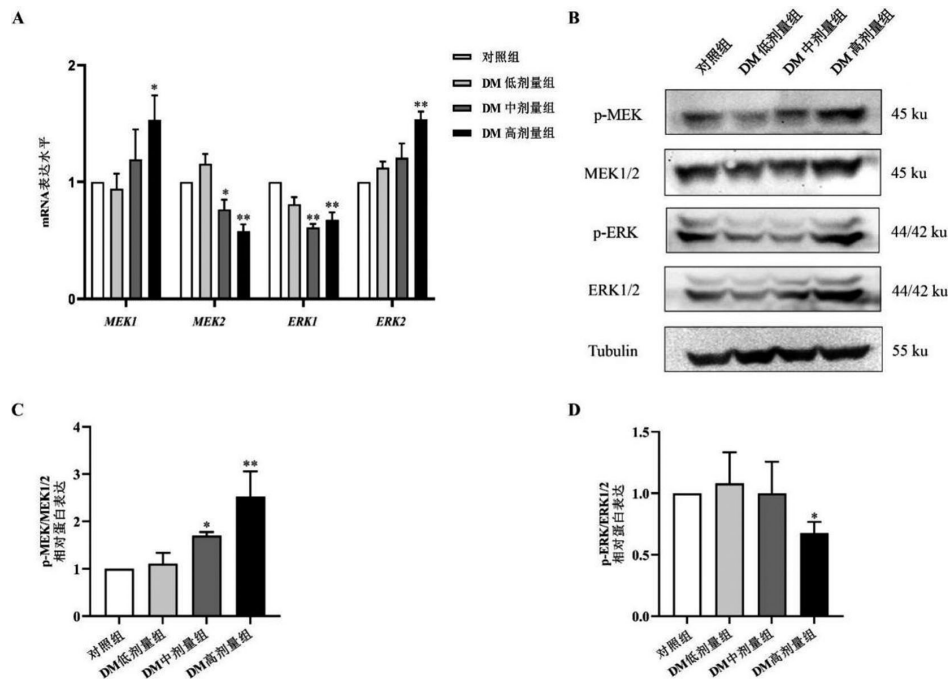
A: 小鼠海马 HE 染色, 标尺: 200 μm; B: 小鼠海马尼氏染色, 标尺: 20 μm; $n=3$ 。

图3 DM 灌胃 30 d 后 C57BL/6J 雄性小鼠海马神经元的变化



A: Western blotting 检测海马凋亡相关蛋白条带图; B: Bax 蛋白表达量; C: Cyt-c 蛋白表达量; D: Cl-Caspase-3/Caspase-3 蛋白表达量; 与对照组比较, $*P < 0.05$; $\bar{x} \pm s$, $n=3$ 。

图4 DM灌胃30 d后C57BL/6J雄性小鼠海马神经元凋亡相关蛋白表达水平的变化



A: PCR 检测小鼠海马神经元 *MEK1*、*MEK2*、*ERK1*、*ERK2* mRNA 相对表达水平; B: Western blotting 检测小鼠海马神经元 p-MEK、MEK1/2、p-ERK、ERK1/2 蛋白表达; C: p-MEK/MEK1/2 蛋白表达比值; D: p-ERK/ERK1/2 蛋白表达比值; 与对照组比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$; $\bar{x} \pm s$, $n=3$ 。

图5 DM灌胃30 d后C57BL/6J雄性小鼠海马神经元MEK/ERK信号通路相关基因和蛋白表达的变化

3 讨 论

DM是已知最有效的拟除虫菊酯类杀虫剂之一,广泛用于农作物和养殖类等,在生产、生活环境、饮食中均可检出^[1]。DM可引起神经退行性疾病如帕金森病^[14],但是其毒性作用机制尚不清楚。本研究以成年C57BL/6J雄性小鼠为模型,探讨DM诱导的神经毒性作用机制。结果发现,DM短期暴露30 d可导致小鼠学习记忆能力受损,诱导神经元凋亡,并且MEK/ERK途径被显著激活。

DM是神经毒物,其重复暴露可诱发学习记忆损伤、情绪异常、运动受损等多种症状的神经行为障碍。在Chen等^[6]研究中大鼠经口给予12.5 mg/kg持续28 d,大鼠学习记忆能力显著受损。在Hossain等^[15]研究中,给予C57BL/6J小鼠每3 d灌胃1次3 mg/kg DM并持续60 d,发现小鼠在Morris水迷宫测试中表现出学习记忆能力显著受损。在本研究中,DM中剂量组和高剂量组小鼠有学习记忆能力受损的现象,表明DM短期和低剂量长期染毒均可导致神经元功能损伤,导致小鼠学习障碍。此外,本研究还发现,DM低剂量组和中剂量组小鼠体重与对照组相比明显升高。本课题组前期进行的Meta分析发现,DM和糖尿病的发生、发展密切相关^[6],糖尿病尤其是2型糖尿病患者初期体质量指数一般情况下呈超重或肥胖。基于东风一同济队列2008年基线人群,检测血清DM水平,发现其与2型糖尿病的发生风险存在显著的正向关联^[17],这也为后续开展环境低剂量DM暴露扰乱代谢的毒作用机制研究提供线索。

神经行为异常通常伴有神经元结构的损伤。通过HE染色和尼氏染色,本研究发现DM剂量组可剂量依赖性地加重海马神经元变性,减少海马组织中的尼氏小体数量,在皮层组织中也观察到类似结果^[18]。本课题组前期研究发现,成年雄性大鼠一次性腹腔注射12.5 mg/kg(1/10 LD₅₀)DM 24 h后,海马神经元出现Bcl-2下降、Caspase3升高细胞凋亡现象^[9],提示细胞凋亡可能是DM神经毒性的潜在机制。农药等环境污染物刺激下可诱导细胞凋亡,线粒体破碎,抑制抗凋亡蛋白Bcl-2表达,激活促凋亡蛋白Bax表达,导致线粒体膜电位降低,通透性增加,Cyt-c释放,从而激活Caspase3^[19]。在本研究中,DM诱导小鼠海马剂量依赖性凋亡,伴有Bax表达水平增加和Caspase3的激活以及Cyt-c表达量增

多,与本课题组前期研究^[9]结果一致,说明无论DM急性还是短期暴露,凋亡在其神经毒性中均起到重要作用。拟除虫菊酯类农药氯氰菊酯对大鼠海马也会造成类似的损伤^[20]。

目前,在DM神经毒性中,MEK/ERK信号通路与线粒体依赖的细胞凋亡过程之间的联系尚未明确。MAPK信号通路参与多种细胞功能,包括细胞增殖、分化、存活和死亡^[21]。经典的MAPK信号通路主要包括ERK1/2、p38s和JNKs。其中,ERK1/2通路是最重要的信号通路之一,受上游激酶MEK1/2调控而发挥级联作用,可以诱导Cyt-c释放,上调Bax和Caspase3,进而诱导凋亡^[21]。阿特拉津(除草剂)暴露30 d后,大鼠海马中磷酸化的MEK1/2的表达降低^[22]。鱼藤酮处理大鼠4周后,可诱导海马ERK1/2磷酸化表达增加^[23]。大鼠脑缺血再灌注后pMEK1/2、pERK1/2表达升高,同时神经细胞凋亡增多^[24]。在本研究中,DM经口染毒30 d引起海马神经元MEK1和ERK2 mRNA表达明显上调,MEK2和ERK1 mRNA表达明显下调,并且MEK蛋白磷酸化水平显著增加,ERK蛋白磷酸化水平显著降低,表明MEK/ERK信号通路在转录和翻译水平均参与DM致神经毒性的作用。对大鼠海马神经元氧糖剥夺后,抑制ERK通路可促进神经元凋亡^[25],与本研究结果一致,证实了DM暴露后MEK/ERK信号通路与凋亡密切相关。

综上,在本实验条件下,本研究探索海马神经元MEK/ERK信号通路和细胞凋亡参与DM诱导的神经毒性,DM短期暴露可能异常激活MEK/ERK后通过Bax/Cyt-c/Caspase3触发细胞凋亡,引起神经退行性病变,导致神经行为障碍。因此,MEK/ERK信号通路可能是DM诱导神经毒性细胞凋亡的潜在靶分子机制。

参考文献:

- [1] 王莹,石中亮.拟除虫菊酯类杀虫剂的研究与开发进展[J].化学试剂,2024:1-9.
- [2] VANACKER M, QUINDROIT P, ANGELI K, et al. Aggregate and cumulative chronic risk assessment for pyrethroids in the French adult population[J]. Food and chemical toxicology, 2020, 143: 111519.
- [3] DENG F, SUN J, DOU R, et al. Contamination of pyrethroids in agricultural soils from the Yangtze River Delta, China[J]. Science of the total environment, 2020, 731: 139181.

- [4] 李俊,肖雅雯,王震,等.加速溶剂萃取-气相色谱/质谱法同时测定土壤中拟除虫菊酯类等18种农药残留[J].岩矿测试,2011,30(5):590-595.
- [5] SHAFER T J, HUGHES M F. Accumulation of pyrethroid compounds in primary cultures from rat cortex[J]. Toxicology in vitro: an international journal published in association with BIBRA, 2010, 24(7): 2053-2057.
- [6] CHEN N N, LUO D J, YAO X Q, et al. Pesticides induce spatial memory deficits with synaptic impairments and an imbalanced tau phosphorylation in rats[J]. Journal of Alzheimer's disease, 2012, 30(3): 585-594.
- [7] HOSSAIN M M, SIVARAM G, RICHARDSON J R. Regional susceptibility to ER stress and protection by salubrinal following a single exposure to deltamethrin[J]. Toxicological sciences, 2019, 167(1): 249-257.
- [8] KHALIL H M A, AZOUZ R A, HOZYEN H F, et al. Selenium nanoparticles impart robust neuroprotection against deltamethrin-induced neurotoxicity in male rats by reversing behavioral alterations, oxidative damage, apoptosis, and neuronal loss[J]. Neurotoxicology, 2022, 91: 329-339.
- [9] HUANG X W, LIANG Y F, QING Y, et al. Proteasome inhibition by MG-132 protects against deltamethrin-induced apoptosis in rat hippocampus[J]. Life sciences, 2019, 220: 76-83.
- [10] CHANG L, KARIN M. Mammalian MAP kinase signaling cascades[J]. Nature, 2001, 410(6824): 37-40.
- [11] FARINA F, MILANI C, BOTTO L, et al. Involvement of MEK-ERK1-2 pathway in the anti-oxidant response in C6 glioma cells after diesel exhaust particles exposure[J]. Toxicology letters, 2016, 250-251: 57-65.
- [12] RAMOS-MIGUEL A, GARCÍA-SEVILLA J A. Crosstalk between cdk5 and MEK-ERK signalling upon opioid receptor stimulation leads to upregulation of activator p25 and MEK1 inhibition in rat brain[J]. Neuroscience, 2012, 215: 17-30.
- [13] 韦乐幸,马佩璇,吴敏嘉,等.溴氰菊酯对雄性C57BL/6J小鼠的急性毒作用研究[J].毒理学杂志,2022,36(6):538-542.
- [14] FURLONG M, TANNER C M, GOLDMAN S M, et al. Protective glove use and hygiene habits modify the associations of specific pesticides with Parkinson's disease[J]. Environment international, 2015, 75: 144-150.
- [15] HOSSAIN M M, DICICCO-BLOOM E, RICHARDSON J R. Hippocampal ER stress and learning deficits following repeated pyrethroid exposure[J]. Toxicological sciences: an official journal of the society of toxicology, 2015, 143(1): 220-228.
- [16] CHEN Y, DENG Y, WU M, et al. Impact of pesticides exposure and type 2 diabetes risk: a systematic review and meta-analysis[J]. Endocrine, 2024.
- [17] 贾成勇.血清拟除虫菊酯水平与新发2型糖尿病的关联及血浆脂质代谢物的中介作用[D].武汉:华中科技大学,2023.
- [18] 马佩璇,吴敏嘉,陈阳,等.溴氰菊酯不同暴露时间对小鼠神经行为的毒性作用研究[J].广西医科大学学报,2024,41(7):982-988.
- [19] ALSHIAL E E, ABDULGHANEY M I, WADAN A H S, et al. Mitochondrial dysfunction and neurological disorders: A narrative review and treatment overview[J]. Life sciences, 2023, 334: 122257.
- [20] AL-GHOLAM M A, ISSA N M. Effect of cypermethrin on the postnatal development of the medulla oblongata and the possible protective role of melatonin in albino rats[J]. Anatomy & cell biology, 2020, 53(4): 460-470.
- [21] 周丽,胡富勇,徐新云. MAPK信号调节通路及其在细胞凋亡中的研究进展[J].中国卫生检验杂志,2010,20(10):2655-2657.
- [22] LI J, LI X, BI H, et al. The MEK/ERK/CREB signaling pathway is involved in atrazine induced hippocampal neurotoxicity in Sprague Dawley rats[J]. Ecotoxicology and environmental safety, 2019, 170: 673-681.
- [23] SAI Y, CHEN J, WU Q, et al. Phosphorylated-ERK1/2 and neuronal degeneration induced by rotenone in the hippocampus neurons[J]. Environmental toxicology and pharmacology, 2009, 27(3): 366-372.
- [24] 任宇倩.脑蛋白水解物-I抑制MEK/ERK1/2信号通路对大鼠缺血再灌注损伤的保护机制[D].青岛:青岛大学,2022.
- [25] 华烨,丁新生,孔岳南.细胞外信号调节激酶对氧糖剥夺后大鼠海马神经元的作用研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2011,31(2):185-189.

本文引用格式:

吴敏嘉,陈阳,马佩璇,等.溴氰菊酯诱导海马神经元 MEK/ERK 信号通路和细胞凋亡致小鼠神经行为障碍[J].广西医科大学学报,2025,42(1):39-46.DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.006

WU M J, CHEN Y, MA P X, et al. Deltamethrin induces hippocampal neuronal MEK/ERK signaling pathway and apoptosis leading to neurobehavioral disorders in mice[J]. Journal of Guangxi medical university,2025,42(1):39-46. DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.006