稀土神经毒性研究

夏青, 刘会雪, 杨晓达*, 王夔

天然与仿生药物国家重点实验室; 北京大学药学院化学生物学系, 北京 100191

*通讯作者, E-mail: xyang@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2012-05-02; 接受日期: 2012-07-17; 网络版发表日期: 2012-08-16

doi: 10.1360/032012-269

摘要 稀土是我国特有的优势资源, 在工农业和医药等行业有着广泛的应用, 随之带来了稀土的环境和药物毒性等问题. 其中一个受到公众广泛关注的是“稀土是否具有神经毒性”的问题. 在过去的十年内, 人们在稀土神经效应及其机制上的研究上取得了重大的进步. 本文总结了在稀土能否透过血脑屏障、稀土对神经系统的生物效应、稀土对神经细胞的作用及其分子机制等方面的进展, 对如何进一步研究确认稀土的神经作用进行了讨论.

关键词

稀土
神经系统
神经毒性
血脑屏障

1 引言

稀土是我国特有的优势资源. 在工业、农业、畜牧业和医药业等行业有着广泛和重要的应用. 稀土和人体的接触主要来源于三个方面: (1) 稀土采矿和低级加工业. 粗放的采矿和加工可造成矿区附近的环境污染; (2) 稀土的广泛农用. 稀土微肥在中国的农用已具有多年的历史^[1], 小剂量的稀土能促进植物和牲畜生长已是公认的事实. 德国也从本世纪初开始利用混合稀土作为猪饲料的添加剂^[2], 以提高产量和减少抗生素的使用; (3) 医药应用. Gd^{3+} 的配合物是临床诊断广泛使用的核磁成像造影剂^[3]. 硝酸铈和磺胺嘧啶银的混合制剂 Flammol/Lacerium®乳膏是临床治疗烧伤的常规药物. 碳酸镧近年来成为治疗高磷酸血症^[4]的药物. Motexafin-Gd 配合物用于非小细胞肺癌脑转移的治疗, 已开展三期临床实验^[5]. 稀土氨基酸配合物等在阿尔海默症上具有潜在的广泛的应用前景^[6, 7]. 人体接触带来了稀土在体内的可能积累和金属毒性. 其中一个受到广泛关注的是稀土的神经毒性问题.

对稀土神经毒性的关注^[8, 9], 一个原因始于 1996~2005 年间朱为方^[10]、彭瑞玲^[11]和范广勤^[12]等人分别对

稀土矿区儿童智商和发育情况的一系列调查, 他们发现矿区儿童较对照区智商下降, 特别是在视觉记忆等方面下降明显, 相关的其他改变有儿童肺活量和血压也较低, 免疫蛋白 IgM 水平显著降低. 但该调查显示了一个令人疑惑的问题是, 矿区的总稀土摄入量(6.0~6.7 mg/day)并不比对照区(3.3 mg/day)显著, 而稀土暴露区儿童血稀土含量(2.18 ng/g)也仅略高于对照组(1.26 ng/g). 如果调查可排除其他因素的话, 要么是稀土的神经毒性作用很剧烈, 要么稀土的神经作用是一种多方式并可积累的效应.

另一个让稀土神经毒性受到关注的是碳酸镧作为高磷酸血症治疗药物的应用. 临床报道一例使用碳酸镧的患者发生腹痛和发热性意识模糊的症状^[13], 该患者肠道中有许多类似类钙化沉积, 血中镧水平较正常高. 当停用碳酸镧药物后, 意识模糊等症状消失. 病人的上述神经毒性可能是稀土镧的作用, 也可能是镧形成肠道钙化沉积导致发热引起的神经效应. 在碳酸镧的神经毒性问题上, 曾有过重要的争议^[14, 15].

从临床病例和公共卫生调查中, 我们一方面看到了与过高的稀土摄取有关的影响神经系统功能的明确的毒性效应, 但另一方面, 却不能肯定这些毒性

效应一定是由于稀土直接作用引起的。

因此,在动物至分子水平上研究稀土是否具有神经毒性作用及其机制,对于确认稀土的安全性应用是关键的。

2 稀土神经作用研究的几个主要问题

2.1 稀土能否透过血脑屏障

通常认为,稀土不能跨越血脑屏障^[16]。用灵敏的放射性标记检测了稀土进入动物脑中神经组织的情况^[17-19],发现通过静脉注射 $^{169}\text{YbCl}_3$ 和 $^{153}\text{SmCl}_3$ 后,大约有 0.005%~0.0003%的稀土进入了动物脑组织并可停留很长的时间,其中海马区的稀土浓度最高。但是,上述进入脑组织的稀土量远小于(<1%)稀土在体内的平均浓度,说明稀土简单盐即使能穿越血脑屏障,但其渗透系数是非常低的。

体外研究的结果可以帮助我们对稀土跨越血脑屏障的能力进行合理的推测。血脑屏障(Brain blood barrier, BBB)主要由脑毛细血管内皮细胞和神经胶质细胞等构成,不同于一般毛细血管壁,是较为紧密的生物屏障,对物质的通透性限制非常严格,并且受到神经网络的调控^[20]。小分子通过血脑屏障的途径包括穿细胞扩散(渗透系数一般较高)、通过细胞间连接的渗透(渗透系数一般较低)、载体转运和受体介导的转胞吞作用(transcytosis)过程等。此外,血脑屏障上还具有重要的分子外流机制,多药耐药因子 MDR1 是血脑屏障上的主要分子外流载体。

许多研究结果表明,稀土离子及配合物通过多种机制跨越细胞膜,但主要途径是脂溶性配合物的简单扩散机制^[21]。对一系列不同脂溶性和电荷的 Eu^{3+} 配合物细胞摄取能力的研究^[22]结果发现,脂溶性好的配合物扩散透膜能力很强,并且当配合物带正电荷时, Eu^{3+} 配合物积累于细胞线粒体的部位。而常见的 Gd-DTPA, Gd-DOTA 和 GdNCT 配合物的细胞摄取率非常低^[23]。此外,稀土配合物也都不是 MDR1 的底物^[22]。

转铁蛋白介导的转胞吞作用是 Fe^{3+} 穿越血脑屏障的两大基本途径之一。考虑到 Ln^{3+} 和 Fe^{3+} 的相似性以及转铁蛋白的结合作用,我们研究了 Ln^{3+} 经转铁蛋白途径的穿越血脑屏障的能力^[24],结果发现,虽然转铁蛋白可轻易跨过血脑屏障,但结合于转铁蛋

白的稀土离子却被限制在血脑屏障之外,因此很可能稀土-转铁蛋白络合物被细胞吞噬后发生了解离,其中稀土离子被排出或被血管内皮细胞吸收。综合其他在动物层次的研究结果^[21-24],可以确认,稀土离子及其亲脂性差的配合物来说,通过血脑屏障细胞间隙的扩散(paracellular diffusion)是其主要途径。因此,稀土的血脑屏障扩散系数很低,也就是说,稀土离子不能跨越完整而功能正常的血脑屏障。

但是,血脑屏障经常受到许多环境或病理因素的损伤,导致屏障的细胞紧密连接的开放和分子渗透性的增加,例如脑缺血^[25]、LPS^[26]和某些药物^[27]等。临床研究 Gd 造影剂时,观察到在脑肿瘤组织出现含 Gd 的钙磷酸盐沉淀颗粒^[28]。大鼠注射 20%甘露醇后,在同侧大脑半球皮质区、血管腔外-脑间质裂隙内和对侧大脑半球皮质区局部基底膜,可观察到 La^{3+} 颗粒,表明 La^{3+} 穿透了脑血管内皮细胞之紧密连接;而对照组, La^{3+} 则完全封闭于血管腔内,脑内各部位胞浆内均无 La^{3+} 检出^[29]。我们的实验同样观察到,正常状态下, Gd 仅能微量通过正常血脑屏障,但在大鼠脑出血损伤或细胞氧化应激状态下, Gd 通过血脑屏障的量显著增加^[30]。这些结果提示,在某些生理或病理条件下,当血脑屏障细胞间紧密连接受到损伤时,稀土离子可以进入脑组织内,影响神经系统功能。有关稀土透过血脑屏障的现有结果总结于图 1 中。

图 1 稀土透过血脑屏障的途径。已知稀土跨越血脑屏障的途径包括: ① 稀土离子及亲水性配合物通过细胞连接间隙的扩散,其渗透系数通常较小,但在一些病理状态或药物作用下,渗透系数可大幅度提高; ② 穿细胞膜扩散。为一些合成的亲脂性稀土配合物。稀土转铁蛋白配合物(Tf-Ln)在转铁蛋白受体介导的转胞吞作用中可能由于分解而不能穿越血脑屏障。乳铁蛋白能否通过转胞吞作用跨屏障目前未知

2.2 稀土对神经系统的作用及其机制

有少量研究显示稀土具有神经保护作用. 纳米氧化铈(nanoceria)可以保护神经细胞的缺血性损伤, 降低大约一半的细胞死亡率^[31], 其机制可能是纳米氧化铈可一定程度的降低细胞活性氧水平和淬灭含氮自由基. 一定浓度的 LaCl_3 可促进神经干细胞(NSCs)增殖, 使神经球计数和神经球体积都明显增加^[32].

而大量的研究表明, 大剂量和/或长时间稀土暴露可导致神经系统的损伤, 特别是对哺乳期的动物影响更大. 稀土的神经损伤主要表现在以下几个方面:

(1) 改变神经系统的结构

我们观察发现, 脑内注射 GdCl_3 可引起细胞核皱缩, 核仁不规则、向边缘集中, 甚至细胞明显肿胀, 突触大量减少等病理结构的改变^[30]. 母鼠孕哺期饮水中加入 0.5%~1.0% LaCl_3 , 可导致仔鼠脑海马组织中镧含量增加 16~26 倍, 同时海马神经突触活性带较短、突触后致密物较薄和海马神经突触的界面曲率减小^[33], 组织中 pCaMK IV, pMAPK, pCREB, c-fos 和 *egr1* 表达下降^[34], 大脑皮质即早基因 *c-jun* 和 *egr1* 基因和蛋白表达降低^[35]. 对应的, 穿梭箱测试显示仔鼠的电击次数、电击时间和主动逃避潜伏时间显著多于对照, 学习记忆能力下降^[33, 34].

(2) 引起神经系统氧化损伤

ICR 小鼠腹腔注射 20 mg/kg 剂量的 CeCl_3 或 NdCl_3 , 可导致脑组织细胞抗氧化酶活性和细胞总抗氧化力下降、脂质过氧化增加, 并诱导部分神经细胞转化成炎症细胞^[36]. 具有变价能力的 Ce^{3+} 的作用强于 Nd^{3+} ; 而 La^{3+} 的作用则不显著. 哺乳期镧暴露同样对子代大鼠脑组织氧化损伤的影响. 母鼠饮水中加入 0.25%~1.0% LaCl_3 , 可导致仔鼠体重、脑组织重量均呈下降趋势, 还原性谷胱甘肽减少, 抗氧化酶 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶活性降低, 总抗氧化力明显降低, 海马和大脑皮质 MDA 水平明显升高, 脂质过氧化作用明显增强^[37~39]; 同时给予还原型半胱氨酸可以部分或全部恢复上述损伤^[39]. 镧离子的长期暴露下, 鲤鱼脑中 SOD 活性下降, 过氧化物酶活性则表现低抑制现象, 对 SOD 酶带活性变化也有影响^[40].

(3) 影响神经递质

小鼠长期 50 mg/L 剂量的硝酸钆溶液, 脑内多巴胺(DA)和 5-羟基色胺(5-HT)含量减少, NOS 活性降

低, 学习记忆能力有明显的损伤^[41]. 大鼠尾静脉注射 0.1 mmol/kg 体重的氯化镧, 4 h 后导致琥珀酸、谷氨酸和 γ -氨基丁酸含量与对照组相比分别下降 32%, 7% 和 16%^[42]. 在饮水加入 40 mg/kg 剂量 LaCl_3 , 可见某些单胺类神经递质水平发生改变^[43]. 在培养海马组织上, La^{3+} 可刺激神经递质的释放^[44].

(4) 影响神经细胞 Na^+ , K^+ -或 Mg^{2+} , Ca^{2+} -ATPase 活性

在多个研究中^[39, 43~46], 都观察到了 LaCl_3 口服给药后, 神经细胞 Na^+ , K^+ -或 Mg^{2+} , Ca^{2+} -ATPase 活性下降, 并且同时给予还原型半胱氨酸并不能有所改善^[39].

(5) 影响神经系统微量元素的吸收、分布和平衡

在饮水中加入 5~2000 mg/L 硝酸钆, 3 个月后小鼠的记忆保持率下降, 脑内 Ca、Mn、Mg、Cu 的含量增加, 而 Zn、Fe、Ni 的含量下降^[47]. 长期饮用含 LaCl_3 的饮水, 可导致脑组织中 12 种微量元素随剂量的变化, 在 1000 mg/L 剂量下, 可见大鼠脑组织中 Zn、Mg 含量下降, K、Na 上升^[48]. 在 40 mg/kg 剂量下, 饮用含 LaCl_3 的水 6 个月, 可见脑组织中 Ca、Fe、Zn 含量变化^[43~46].

2.3 稀土对神经细胞的作用及其分子机制

通过体外研究稀土离子对神经细胞的直接作用及其分子机理, 对于认识稀土的神经生物效应是非常关键的, 并可帮助我们理性推测和明确认定稀土药物和环境中稀土的神经毒性.

首先的一个问题是稀土离子对神经细胞直接作用的效果和机制是什么. 研究发现, GdCl_3 作用于培养的原代神经元, 可诱导细胞的凋亡, 细胞基因组 DNA 出现明显的 DNA Ladder^[30]. 深入研究发现, Gd^{3+} 首先作用于线粒体, 导致了神经元细胞快速的活性氧水平升高^[49], 这与正电荷稀土配合物容易积累于细胞线粒体部位相一致. 进而 Gd^{3+} 引起了细胞的内质网应激及应激响应, 包括 XBP1 的 mRNA 剪切、GRP78 的表达增加、ATF6 剪切活化和 CHOP 水平升高^[50]; 而 CHOP 是一个内质网应激特异的促凋亡转录因子. 同时也导致了线粒体膜电位的耗散和细胞内 ATP 含量的降低, 最终导致线粒体释放 Cyt c 和激活凋亡关键酶 caspase-3. 抗氧化剂 NAC 明显降低细胞内 ROS 水平、降低细胞的死亡率以及减少内质网应激相关蛋白的表达^[50]. 说明稀土诱导细胞氧化应激是损伤神经元的主要原因.

与神经元细胞不同, 另一个主要神经细胞——星形胶质细胞表现出对稀土毒性的耐受^[51]. 实验发现, GdCl_3 不导致星形胶质细胞的死亡. 深入观察发现, GdCl_3 诱发了细胞外 Ca^{2+} 的内流, 导致细胞内 Ca^{2+} 水平显著升高. 与内质网 Ca^{2+} 耗竭引起的内质网应激响应不同, GdCl_3 活化了 ATF6、eIF2 α 和 IRE1 三条信号转导, 特别是包括了衰老星形胶质细胞特异诱导物质 (old astrocyte specifically induced substance, OASIS) 在内的保护性细胞响应信号, 最终导致伴侣蛋白 GRP78 的高表达, 从而使星形胶质细胞免受稀土的伤害.

在模拟神经组织的神经元-星形胶质细胞共培养体系中, GdCl_3 对神经元的伤害明显降低^[52]. 进一步实验发现, GdCl_3 孵育单独培养的神经元 12 h 后, 脑源性神经生长因子 (BDNF) 的表达明显降低, 但是与星形胶质细胞共培养时, BDNF 的表达没有明显变化. 这是由于 Gd^{3+} 上调了星形胶质细胞 BDNF 的表达. 而 BDNF 可以保护神经元受氧化应激的损伤; 对单独培养的神经元, 在培养液中加入 BDNF 即可以抑制 Gd 诱导的细胞凋亡^[52]. 稀土对神经细胞直接作用的机制总结于图 2 中.

稀土对神经细胞的作用的另一个重要方面是对神经信号的影响. 研究发现, La^{3+} 可能结合于大鼠海马锥形细胞膜钾通道, 从而显著抑制瞬时外向钾电

流 IA, 最大抑制率达到 60%^[53]. 应用神经芯片研究发现, La^{3+} 浓度依赖的导致神经元细胞网络活力下降^[54]; 3 mM La^{3+} 可完全终止神经活动. La^{3+} 的作用方式呈两相, 模式与苯巴比妥、 γ -氨基丁酸和细胞间隙阻断剂 (生胃酮、丙醇钠) 相似. 其 ED_{50} 分别是 117 nM 和 763 μM , 显示环境浓度的 La^{3+} 即有可能发挥镇静性毒性作用. 静脉注射 55 $\mu\text{mol/kg}$ GdCl_3 显著钝化肌肉被动拉伸引起的心率和收缩压增加, 但 GdCl_3 并不钝化动物自主静力性练习开始的心血管响应^[55]. 稀土这一影响心血管适应性的效应, 可能与此前北京大学卢国瑾教授观察到稀土矿区儿童运动后心率增加较慢相关 (未发表结果).

3 讨论和总结

虽然人们在稀土神经效应的研究上取得了重大进步, 然而对于回答公众关注的“稀土是否具有神经毒性”的问题上, 目前获得的证据依然显得似是而非, 尚有待进一步的研究.

首先, 我们总体上还缺乏公共卫生/临床观察——动物实验——细胞和分子机制相互印证的证据链条. 公共卫生/临床观察不能排除一些未查明因素的干扰, 而动物实验多数是在稀土暴露剂量较大时才观察到明确的神经效应, 而此时动物脑中的稀土积累已经是十几倍以上高于对照组, 远远高于公共卫生调查的稀土剂量. 因此这些高端的观察结果只有通过细胞和分子机制才能获得确认. 目前, 一个得到动物和分子机制研究相互确认的是: 稀土进入体内包括神经系统后, 可以引起细胞和组织的氧化损伤. 这其实是金属毒性的一个普遍现象^[56], 神经细胞有自身的保护机制如 BDNF, 补充抗氧化剂也可以大大消除其影响. 对于服用碳酸镧制剂和使用 Gd 造影剂来说, 稀土诱导的氧化应激可能构成一种潜在的毒性危险. 但是, 对于稀土矿业、工业和稀土农用造成的污染现象, 环境中稀土是否达到了摄入后诱导氧化损伤的水平还有待进一步的确认.

其次, 目前研究基本可以确认稀土离子不能通过结构和功能完整的血脑屏障. 但是, 存在两种通透的可能性: 脂溶性稀土配合物以及某些药物和病理损伤造成血脑屏障细胞间紧密连接的开放. 因此, 稀土神经毒性对于某些疾病或特定状态下的人群来说, 需要受到重视, 比如碳酸镧制剂和使用 Gd 造影剂的

图 2 稀土对神经细胞作用的分子机制. 进入神经元的稀土离子作用于线粒体, 导致 ROS 升高, 引发线粒体损伤和内质网应激, 从而导致细胞凋亡; 稀土离子作用于星形胶质细胞, 引起外钙内流, 引发内质网未折叠蛋白响应和衰老星形胶质细胞特异诱导物质 (OASIS) 表达; 星形胶质细胞籍分泌脑源神经营养因子 BDNF 保护神经元. 详见正文说明

病人;发育期的儿童也可能是应受到关注的对象。如前所述,给孕哺期母鼠饮用含稀土的水,在仔鼠脑中观察到了高于对照组二十几倍的稀土积累^[31],表示稀土可能透过乳铁蛋白的结合形式为仔鼠吸收、跨过血脑屏障进入神经系统,这一推测有待于实验验证。

再次,许多上述观察到的稀土诸多神经毒性效应,并非一定由于稀土对神经组织的直接作用,不能排除稀土的间接作用方式。比如,稀土可能影响微量元素的肠吸收和在体内的转运,从而改变脑中元素的含量和分布;稀土可能在肠道内影响脑肠肽的分泌,通过肠-脑神经递质调节机制影响脑中神经递质的水平和某些基因表达;特别重要的是进入血液的稀土离子可能对血脑屏障紧密连接以及细胞单层物

质转运功能造成损伤,从而影响脑中枢神经稀土对稀土和各种神经营养物质的摄取,进而影响稀土的神经积累以及神经系统的功能。上述这些都是目前亟待深入研究的课题。

目前人们关注集中于稀土对脑中枢神经系统的作用,然而稀土影响周围神经组织功能的作用不能够被排除。由于周围神经系统没有血脑屏障的保护,稀土更容易接近而发生效应。稀土离子由于与钙离子的相似性,可以和神经细胞上的多种离子通道作用,从而影响神经信号传导。通过生物机体神经网络功能的相互作用,稀土也可能最终影响中枢神经的功能。比如上述稀土影响心血管适应性的作用,可能具有重要的公共卫生意义,值得进行深入的联合研究。

致谢 本工作得到国家自然科学基金(20971008, 20901005)和博士点基金(20090001110068)资助,特此一并致谢。

参考文献

- (a) 倪嘉缙编. 稀土生物无机化学(第二版): 科学出版社, 北京, 2002; (b) 王夔, 杨晓改编, 稀土生物效应及医药应用中的问题-细胞无机化学研究, 北京大学医学出版社, 北京, 2010
- He ML, Wang YZ, Xu ZR, Chen ML, Rambeck WA. Effect of dietary rare earth elements on growth performance and blood parameters of rats. *J Anim Physio Anim Nut (Berl)*, 2003, 87(5-6): 229-235
- (a) Fricker SP, The therapeutic application of lanthanides. *Chem Soc Rev*, 2006, 35(6): 524-533; (b) Zhang J, Li Y, Hao X, Zhang Q, Yang K, Li L, Ma L, Wang S, Li X. Recent progress in therapeutic and diagnostic applications of lanthanides. *Mini Rev Med Chem*, 2011, 11(8): 678-694
- Albaaj F, Hutchison AJ. Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphataemia in renal failure and dialysis patients. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6(2): 319-328
- Hashemy SI, Ungerstedt JS, Zahedi J, Holmgren A. Motexafin gadolinium, a tumor-selective drug targeting thioredoxin reductase and ribonucleotide reductase. *J Biol Chem*, 2006, 281(16): 10691-10697
- Geng J, Zhao C, Ren J, Qu X. Alzheimer's disease amyloid beta converting left-handed Z-DNA back to right-handed B-form. *Chem Commun (Camb)*, 2010, 46: 7187-7189
- Geng J, Qu X. Recent progress report on DNA B-Z transition modulated by rare earth-amino acid complex and Alzheimer's disease amyloid beta. *J Rare Earths*, 2010, 28(6): 820-823
- 陈祖义. 稀土元素的脑部蓄积性、毒性及其对人群健康的潜在危害, 农村生态环境, 2005, 21(4): 72-73, 80
- 王巧争, 李婵, 李阔, 李娟, 杨敬华. 关于稀土元素镧神经毒作用机制的研究进展, 亚太传统医药, 2011, 7(10): 189-190
- 朱为方, 徐素琴, 张辉, 邵萍萍, 伍东森, 杨文教, 冯嘉. 稀土区儿童智商调查研究—赣南稀土区生物效应研究. 科学通报, 1996, 41(10): 914-916
- 彭瑞玲, 潘小川, 解清. 江西省婴幼儿稀土暴露与智能发育的相关性研究. 中华预防医学杂志, 2000, 12(34): 55-57
- 范广勤, 袁兆康, 郑辉列, 刘志刚. 儿童稀土暴露的健康效应研究. 卫生研究, 2004, 33(1): 23-28
- Muller C, Chantrel F, Faller B. A confusional state associated with use of lanthanum carbonate in a dialysis patient: a case report. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(10): 3245-3247
- Damment SJP, De Broe ME, D'Haese PC, Bramall N, Cox AG, McLeod CW. Incredible effects of lanthanum? *Toxicol Lett*, 2007, 168(2): 186-189
- He X, Feng L, Xiao H, Li Z, Liu N, Zhao Y, Zhang Z, Chai Z. Unambiguous effects of lanthanum? *Toxicol Lett*, 2007, 170: 94-96
- Evans CH. *Biochemistry of the Lanthanides*. New York and London: Plenum Press, 1990
- Xiao H, Li F, Zhang Z, Feng L, Li Z, Yang J, Chai Z. Distribution of ytterbium-169 in rat brain after intravenous injection. *Toxicol Lett*,

- 2005, 155(2): 247–252
- 18 Xiao H, Zhang Z, Li F, Feng L, Li Z, Yang J, Chai Z. Accumulation and distribution of samarium-153 in rat brain after intraperitoneal injection. *Biol Trace Elem Res*, 2005, 104(1): 33–40
 - 19 Feng L, He X, Xiao H, Li Z, Li F, Liu N, Chai Z, Zhao Y, Zhang Z. Ytterbium and trace element distribution in brain and organic tissues of offspring rats after prenatal and postnatal exposure to ytterbium. *Biol Trace Elem Res*, 2007, 117: 89–104
 - 20 Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: An overview: Structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Disease*, 2004, 16(1): 1–13
 - 21 Wang K, Cheng Y, Yang X, Li R. Cell responses to lanthanides and potential pharmacological actions of lanthanides. *Met Ions Biol Syst*, 2003, 40: 707–751
 - 22 Darghal N, Garnier-Suillerot A, Bouchemal N, Gras G, Gerales CF, Salerno M. Accumulation of Eu^{3+} chelates in cells expressing or not P-glycoprotein: implications for blood-brain barrier crossing. *J Inorg Biochem*, 2010, 104(1): 47–54
 - 23 De Stasio G, Rajesh D, Casalbore P, Daniels MJ, Erhardt RJ, Frazer BH, Wiese LM, Richter KL, Sonderegger BR, Gilbert B, Schaub S, Cannara RJ, Crawford JF, Gilles MK, Tyliczszak T, Fowler JF, Larocca LM, Howard SP, Mercanti D, Mehta MP, Pallini R. Are gadolinium contrast agents suitable for gadolinium neutron capture therapy? *Neurol Res*, 2005, 27(4): 387–98
 - 24 白柯. 稀土跨血脑屏障的研究(北京大学硕士学位论文), 2007
 - 25 Thompson RJ, Zhou N, MacVicar BA. Ischemia opens neuronal gap junction hemichannels. *Science*, 2006, 312(5775): 924–927
 - 26 Ivey NS, Martin EN Jr., Scheld WM, Nathan BR. A new method for measuring blood-brain barrier permeability demonstrated with Europium-bound albumin during experimental lipopolysaccharide (LPS) induced meningitis in the rat. *J Neurosci Methods*, 2005, 142(1): 91–95
 - 27 Deli MA. Potential use of tight junction modulators to reversibly open membranous barriers and improve drug delivery. *BBA-Biomembranes*, 2009, 1788(4): 892–910
 - 28 Xia D, Davis RL, Crawford JA, Abraham JL. Gadolinium released from MR contrast agents is deposited in brain tumors: in situ demonstration using scanning electron microscopy with energy dispersive X-ray spectroscopy. *Acta Radiol*, 2010, 51(10): 1126–1136
 - 29 李旭光, 吴波, 游潮. 镧示踪甘露醇开放大鼠血脑屏障机制的实验研究. 长治医学院学报, 2007, 21(6): 407–409
 - 30 冯旭东. 稀土离子 Gd 对神经细胞的作用及机制研究(北京大学学位论文), 2010
 - 31 Estevez AY, Pritchard S, Harper K, Aston JW, Lynch A, Lucky JJ, Ludington JS, Chatani P, Mosenthal WP, Leiter JC, Andreescu S, Erlichman JS. Neuroprotective mechanisms of cerium oxide nanoparticles in a mouse hippocampal brain slice model of ischemia. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(6): 1155–1163
 - 32 刘玉霞, 邓志锋, 汪洪, 姜远蕾, 郭菲, 涂伟. 稀土化合物氯化镧影响神经干细胞增殖的探讨. 实验与检验医学, 2008, 26(5): 465–467
 - 33 Yang J, Liu Q, Zhang L, Wu S, Qi M, Lu S, Xi Q, Cai Y. Lanthanum chloride impairs memory, decreases pCaMK IV, pMAPK and pCREB expression of hippocampus in rats. *Toxicol Lett*, 2009, 190(2): 208–214
 - 34 杨敬华, 刘秋芳, 巫生文, 张立丰, 齐鸣, 鲁帅, 蔡原. 生长发育期氯化镧暴露对大鼠海马神经元和神经突触超微结构的影响. 环境与健康杂志, 2010, 27(8): 659–661
 - 35 杨敬华, 刘秋芳, 巫生文, 蔡原. 氯化镧对大鼠大脑皮质即早基因表达的影响. 环境与健康杂志, 2011, 28(6): 471–474
 - 36 Zhao H, Cheng Z, Hu R, Chen J, Hong M, Zhou M, Gong X, Wang L, Hong F. Oxidative injury in the brain of mice caused by lanthanide. *Biol Trace Elem Res*, 2011, 142(2): 174–189
 - 37 姜杰, 靳翠红, 鲁帅, 巫生文, 齐鸣, 蔡原. 孕哺期母鼠镧暴露所致仔鼠脑组织脂质过氧化及形态学改变的实验研究. 工业卫生与职业病, 2009, 35(2): 65–68
 - 38 戚大煜, 蔡原, 巫生文. 哺乳期母鼠镧暴露对子代脑组织氧化损伤影响. 中国公共卫生, 2009, 25(6): 704–705
 - 39 Liapi C, Zarros A, Theocharis S, Al-Humadi H, Anifantaki F, Gkrouzman E, Mellios Z, Skandali N, Tsakiris S. The neuroprotective role of l-cysteine towards the effects of short-term exposure to lanthanum on the adult rat brain antioxidant status and the activities of acetylcholinesterase, $(\text{Na}^+, \text{K}^+)$ - and Mg^{2+} -ATPase. *BioMetals*, 2009, 22(2): 329–335
 - 40 张贵生. 镧暴露对鲤鱼脑和肌肉中酶和脂质过氧化水平的影响. 水生生物学报, 2008, 32(4): 602–606
 - 41 章子贵, 陈燕珍, 申秀英, 许晓路, 黄香芝. 稀土元素钆对小鼠学习记忆的影响及其脑内机制. 浙江师范大学学报(自然科学版), 2007, 30(3): 322–325
 - 42 张智勇, 肖海清, 柴之芳, 高红昌, 雷皓. 核磁共振氢谱研究氯化镧对大鼠脑中代谢物的影响. 中国稀土学报, 2006, 24: 171–173
 - 43 Feng L, Xiao H, He X, Li Z, Li F, Liu N, Zhao Y, Huang Y, Zhang Z, Chai Z. Neurotoxicological consequence of long-term exposure to lanthanum. *Toxico Lett*, 2006, 165(2): 112–120
 - 44 Chung C, Deak F, Kavalali ET. Molecular substrates mediating lanthanide-evoked neurotransmitter release in central synapses. *J*

- Neurophysiol*, 2008, 100: 2089–2100
- 45 He X, Zhang Z, Zhang H, Zhao Y, Chai Z, Zhao Y. Neurotoxicological evaluation of long-term lanthanum chloride exposure in rats. *Toxicol Sci*, 2008, 103: 354–361
- 46 Feng L, Xiao H, He X, Li Z, Li F, Liu N, Chai Z, Zhao Y. Long-term effects of lanthanum intake on the neurobehavioral development of the rat. *Neurotoxicol Teratol*, 2006, 28(1): 119–124
- 47 章子贵, 陈燕珍, 申秀英, 许晓路, 金雪伟. 稀土元素钆对小鼠学习记忆及脑内微量元素的影响. *环境与职业医学*, 2007, 24(2): 193–195
- 48 于彤, 李亚明, 任艳, 王恩波, 王文仲, 徐红英. 中子活化分析研究长期摄入氯化镧对大鼠脑中部分常量和微量元素含量的影响. 2005, 28(7): 510–512
- 49 Feng X, Xia Q, Yuan L, Yang X, Wang K. Impaired mitochondrial function and oxidative stress in rat cortical neurons: implications for gadolinium-induced neurotoxicity. *Neurotoxicology*, 2010, 31(4): 391–398
- 50 Xia Q, Feng X, Huang H, Du L, Yang X, Wang K. Gadolinium-induced oxidative stress triggers endoplasmic reticulum stress in rat cortical neurons. *J Neurochem*, 2011, 117: 38–47
- 51 Feng X, Xia Q, Yuan L, Huang HF, Yang X, Wang K. Gadolinium triggers unfolded protein responses (UPRs) in primary cultured rat cortical astrocytes via promoting influx of extracellular Ca^{2+} . *Cell Biol Toxicol*, 2011, 27: 1–12
- 52 Xia Q, Feng XD, Yuan L, Wang K, Yang X. Brain derived neurotrophic factor protects neurons from GdCl_3 -induced impairment in neuron-astrocyte co cultures. *Sci China Chem*, 2010, 53: 2193–2199
- 53 社会枝, 杨频. 镧对大鼠海马锥形细胞钾电流的影响. *山西大学学报(自然科学版)*, 2006, 29(2): 175–178
- 54 Gramowski A, Jügel K, Schröder OH, Weiss DG, Mitzner S. Acute functional neurotoxicity of lanthanum(III) in primary cortical networks. *Toxicol Sci*, 2011, 120(1): 173–183
- 55 Matsukawa K, Nakamoto T, Inomoto A. Gadolinium does not blunt the cardiovascular responses at the onset of voluntary static exercise in cats: a predominant role of central command. *Am J Physiol. Heart Circ Physiol*, 2007, 292(1): H121–H129
- 56 杨晓达, 杨晓改. 无机物的 ADME/Tox 研究化学进展. *化学进展*, 2002, 14: 273–278

The neural toxicity of lanthanides: An update and interpretations

XIA Qing, LIU HuiXue, YANG XiaoDa*, WANG Kui

State Key Laboratories of Natural and Biomimetic Drugs; Department of Chemical Biology, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

*Corresponding author (email: xyang@bjmu.edu.cn)

Abstract: Lanthanide is a unique and dominant resource of our country. Accompanied by the wide applications of lanthanides in industry, agriculture and medicine, the toxicity issues have been paid more and more attention by the public and scientists, particularly on the neurotoxicity of the lanthanides. Here we review the major progresses made within the past decade on the studies of the biological/toxicological effects of lanthanides on neural systems, including the permeation of lanthanides across brain blood barrier, the responses of neural systems to lanthanide exposure and the actions and molecular mechanisms of lanthanides on neural cells. The implications of current results to the question whether lanthanides is toxic for neural systems are discussed.

Keywords: lanthanides, neural system, neurotoxicity, brain blood barrier