

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.01358

壬基酚对大鼠 5-羟色胺及其 2A 受体的影响

杨童旺¹, 赖玉婷¹, 郭佑廷¹, 欧阳俊彦¹, 林媛¹, 吕宝怡¹, 柳春红^{1,2*}

1. 华南农业大学食品学院食品科学系, 广州 510642

2. 广东省食品质量安全重点实验室, 广州 510642

[摘要] **目的** 观察壬基酚(NP)对大鼠血浆和尿液中 5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)及血小板中 5-HT 和 5-HT_{2A}受体含量的影响,探讨壬基酚对大鼠 5-HT 和 5-HT_{2A}受体影响的毒效应机制。**方法** 将 24 只 SD 雄性大鼠分为阴性对照组和 NP 低、中、高剂量组[30、90、270 mg/(kg·d)],隔日灌胃染毒 28 d 后检测大鼠血浆中 5-HT、血小板中 5-HT 和 5-HT_{2A}受体含量,并检测灌胃后收集到的 24 h 尿液中 5-HT 的含量。**结果** 染毒 28 d 后,随 NP 暴露的剂量增加,各组大鼠血浆、血小板及尿液中 5-HT 含量升高,血小板中 5-HT_{2A}受体表达则下降。NP 暴露中、高剂量组大鼠血浆及血小板中 5-HT 含量均高于对照组($P<0.01$; $P<0.01$),NP 暴露高剂量组大鼠血小板 5-HT_{2A}受体表达低于对照组($P<0.01$)。第 4~28 天, NP 暴露低、中、高剂量组大鼠的尿液 5-HT 含量均高于对照组($P<0.01$)。**结论** NP 暴露剂量与大鼠血小板 5-HT、5-HT_{2A}受体及血浆和尿液中 5-HT 含量均呈剂量-效应关系,提示 NP 通过影响大鼠 5-HT 水平和 5-HT_{2A}受体表达而产生毒效应。

[关键词] 壬基酚;5-羟色胺;5-HT_{2A}受体;毒效应**[中图分类号]** R 595.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)12-1358-05

Effects of nonylphenol on 5-hydroxytryptamine and its 2A receptor in rats

YANG Tong-wang¹, LAI Yu-ting¹, GUO You-ting¹, OUYANG Jun-yan¹, LIN Yuan¹, LÜ Bao-yi¹, LIU Chun-hong^{1,2*}

1. Department of Food Science, Food College, South China Agricultural University, Guangzhou 510624, Guangdong, China

2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Food Quality and Safety, Guangzhou 510642, Guangdong, China

[Abstract] **Objective** To observe the effect of nonylphenol (NP) on plasma and urine 5-hydroxytryptamine (5-HT) levels and expression of 5-HT and of 5-HT_{2A} receptor in the platelets of rats, so as to explore the toxic mechanisms of NP on 5-HT and 5-HT_{2A} receptor. **Methods** A total of 24 male SD rats were equally randomized into 4 groups: solvent control group, NP low-dose group (30 mg/[kg·d]), NP medium-dose group (90 mg/[kg·d]) and NP high-dose group (270 mg/[kg·d]). The animals were gavaged with NP every other day for 28 days; then the plasma and 24 h urine levels of 5-HT, 5-HT and 5-HT_{2A} expression in the platelets were examined. **Results** The levels of 5-HT in the plasma and platelets of rats were increased and the expression of 5-HT_{2A} receptor in platelets was decreased with the increase of NP exposure dose. The plasma and platelet 5-HT levels in the medium- and high-NP dose groups were significantly higher than those in the control group($P<0.01$); the platelet level of 5-HT_{2A} receptor in the high-NP dose group was significantly lower than that in the control group ($P<0.01$). The three NP dose groups had significantly higher urine 5-HT levels compared with the control group during 4-28 days of NP exposure($P<0.01$). **Conclusion** There are dose-dependent effects between NP exposure dose and plasma, urine 5-HT levels and platelet 5-HT, 5-HT_{2A} receptor levels in rats, suggesting that NP might exert its toxic effect by affecting 5-HT level and 5-HT_{2A} receptor expression.

[Key words] nonylphenol; 5-hydroxytryptamine; 5-HT_{2A} receptor; toxic effect

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(12):1358-1362]

环境雌激素(EEs)是指一类外源性化合物进入机体后,能够干扰体内正常分泌物质的合成、释放、运转、代谢、结合等过程,激活或抑制内分泌系统功能,从而破坏其维持机体稳定性和调控作用的物

[收稿日期] 2014-06-12 **[接受日期]** 2014-09-23**[基金项目]** 广东省自然科学基金(S2011010001045);广东省科技计划项目(2012B091400001, 2012B090600005). Supported by Natural Science Foundation of Guangdong Province (S2011010001045) and Science Technology Plan of Guangdong Province (2012B091400001, 2012B090600005).**[作者简介]** 杨童旺, 硕士生. E-mail: 1048718216@qq.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 020-85283448, E-mail: liuch@scau.edu.cn

质^[1]。壬基酚(nonylphenol, NP)是 EEs 的典型代表,主要源于洗涤剂、纺织、造纸、医药和化妆品等行业中非离子表面活性剂壬基酚聚氧乙烯醚(NP_nEO, n 表示乙氧基的数目,一般为 1~20,亦可高达 100)的分解或降解过程, NP_nEO 进入环境后在生物作用下逐步降解形成短链产物 NP₂EO 和 NP₁EO 及最稳定的产物 NP,据估计我国每年约有 50 万吨的 NP 进入水体或土壤^[2-3]。环境中的 NP 可以通过食物、饮用水、乳汁、皮肤等多种途径进入机体^[4-6]。体内外试验证明 NP 具有雌激素活性,能对机体产生一定的危害,包括诱导细胞凋亡、影响细胞间的信号传递、影响心血管系统和神经系统以及导致内分泌代谢器官产生脂质过氧化损伤等^[7-10]。5-羟色胺(5-HT)又叫血清素(serotonin),是一种杂环胺,分子式为 C₁₀H₁₂N₂O(相对分子质量为 176.2)^[11]。5-HT 在大脑皮质及神经突触内含量很高,是一种抑制性神经递质;在外周组织,5-HT 是一种强血管收缩剂和平滑肌收缩刺激剂^[12]。本课题组前期利用代谢组学方法研究 NP 的代谢轮廓发现 5-HT 可能是 NP 暴露的生物标记物,急性染毒试验研究证实 5-HT 是 NP 暴露的潜在尿液生物标记物^[13-15]。5-HT 在体内的代谢网络已十分清晰,但关于 NP 对 5-HT 的具体毒效应作用机制尚未见报道。本研究通过观察 NP 对血浆和尿液中 5-HT 及血小板中 5-HT、5-HT_{2A}受体含量的影响来探究 NP 作用于 5-HT 和 5-HT_{2A}受体的毒效应机制,为 NP 暴露的人群监测和干预提供试验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物 SPF 级健康雄性 Sprague-Dawley 大鼠 24 只,体质量 170~210 g。动物及饲料均购自广东省医学实验动物中心[动物生产许可证号:SCXK(粤)2008-0002]。

1.2 实验试剂及设备 试剂:NP(纯度>99.9%)购自美国 Sigma 公司(CAS:84852-15-3);金龙鱼牌玉米油(食品级)为市售;5-HT(纯度>98%)购自美国 Sigma 公司(CAS:153-98-0);大鼠 5-HT ELISA 试剂盒、大鼠 5-HT_{2A}受体 ELISA 试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司;三氯乙酸(TCA)、草酸铵及乙二胺四乙酸二钠(EDTA-Na₂)均购自广州精科化玻仪器公司。

设备:LC-20A(配 SPD-20A 及 RF-20A 检测器)高效液相色谱仪购自日本岛津制作所;250 mm×4.6 mm,5 μm(配 Security Guard[®]保护柱)C₁₈反相色谱柱购自美国 Phenomenex[®] Gemini[™];5417R 冷冻高速离心机购自德国 Eppendorf 公司;Multiskan Mk3 型酶标仪购自美国 Thermo Fisher 公司;EL204-IC 电子天平购自瑞士 METTLER TOLEDO 公司;DK-600 电热恒温水浴箱购自上海精宏实验设备有限公司;XSB-1A3 倒置显微镜购自梧州市光学仪器厂;一次性 1 mL 注射器、进样瓶均购自广州精科化玻仪器公司;0.22 μm 水相/有机滤膜,有机针式滤头均购自广州泛宏贸易有限公司;含乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝剂真空采血管购自于广州阳普医疗有限公司。

1.3 实验动物分组、染毒、观察及收集尿液 大鼠放置于动物房代谢笼中适应性饲养 1 周后,按体质量采用随机区组设计分组法分为 4 组:阴性对照组(C)和 NP 低、中、高剂量组,每组 6 只。低剂量组、中剂量组、高剂量组染毒剂量分别为 30、90、270 mg/(kg·d);C 组灌喂玉米油。每日上午 9:00 灌胃,隔日灌胃染毒,连续 28 d,期间大鼠自由饮水、摄食,光/暗周期为 12 h/12 h,室内温度为(22±0.5)℃,湿度为 45%~55%。每次灌胃后至次日上午 9:00 收集每只大鼠 24 h 尿液。每日观察大鼠的精神状态、活动情况、被毛润泽度等。

1.4 体内 5-HT 及 5-HT_{2A}受体含量的测定 28 d 染毒完毕后,各组大鼠眼眶取血,断颈椎处死,处死前大鼠禁食 12 h。用加入 EDTA-K₂ 抗凝剂的采血管采血,取得的血液于 4℃下以 3 600×g 离心 6 min,取上清液待测;下层白色血小板沉淀加入 0.5 mL 超纯水,轻轻振荡,混匀,取 100 μL 作血小板计数用,余下部分用漩涡振荡器充分振荡 5 min,使血小板充分破裂,于 4℃下以 3 000×g 离心 10 min,取上清液待测。血小板计数采用全国临检方法学学术会议首推的草酸铵溶解计数法。血液检测指标包括血浆 5-HT、血小板 5-HT 及血小板 5-HT_{2A},检测方法严格按照各试剂盒的说明书进行操作。

1.5 尿液中 5-HT 含量的测定 尿液样品前处理:取 5 mL 尿样,在 4℃下以 3 000×g 离心 5 min,除去大颗粒固体杂质。取 0.5 mL 上清液,加入 0.05 mol/L EDTA-Na₂ 溶液 20 μL,漩涡振荡 1 min,以

螯合金属;再加入 0.5 mL TCA 溶液,漩涡振荡 1 min,以沉淀蛋白;在 4 °C 下以 12 000×g 离心 10 min,取上清液用 0.22 μm 有机针式滤头过滤后待测。采用高效液相法检测尿液 5-HT 的含量,以色谱峰的保留时间定性,外标法定量。

1.6 统计学处理 采用 Excel 软件录入数据,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS18.0 软件进行统计分析。多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)若有差异则进一步进行组间两两比较,方差齐时采用 LSD 检验,若方差不齐则采用 Tamhane's 检验。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 大鼠一般状况 在实验的整个过程中,对照组

大鼠未见异常。染毒组大鼠则普遍出现活动减少,皮毛变黄,饮食减少;染毒后期,大鼠萎靡不振,脱毛现象严重。

2.2 体内 5-HT 及 5-HT_{2A} 受体含量变化 各组大鼠血浆、血小板 5-HT 及血小板 5-HT_{2A} 受体含量结果见表 1。随 NP 暴露剂量的增加,各组大鼠的血浆和血小板 5-HT 含量逐步增高;各组大鼠血小板 5-HT_{2A} 受体表达则逐步下降。NP 暴露中、高剂量组大鼠血浆 5-HT 含量与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.01$; $P < 0.01$); NP 暴露中、高剂量组大鼠血小板 5-HT 含量与对照组相比有差异有统计学意义($P < 0.01$; $P < 0.01$); NP 暴露高剂量组大鼠血小板 5-HT_{2A} 受体表达与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 NP 染毒对大鼠 5-HT 含量和 5-HT_{2A} 受体表达的影响

Tab 1 Effect of NP exposure on 5-HT level and 5-HT_{2A} receptor expression in rats

$n=6, \bar{x} \pm s$

Group	5-HT in the plasma $\rho_B / (\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$	5-HT in platelet (pg per 10^4 platelet)	5-HT _{2A} in platelet (ng per 10^7 platelet)
Control	13.06 ± 1.25	1.37 ± 0.14	5.21 ± 0.26
NP ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)			
30	14.24 ± 0.55	1.71 ± 0.28	4.70 ± 0.95
90	15.76 ± 1.01**	2.05 ± 0.25**	4.31 ± 1.22
270	16.73 ± 0.90**	2.58 ± 0.49**	3.09 ± 0.27**

5-HT: 5-Hydroxytryptamine; NP: Nonylphenol. ** $P < 0.01$ vs C group

2.3 尿液中 5-HT 含量的变化 各组大鼠尿液中 5-HT 的含量结果见表 2。随 NP 暴露剂量的增加,对应同一时间点的大鼠尿液 5-HT 含量越高,呈现剂量-毒效应;随染毒时间增加,对应同一染毒剂量组的大鼠尿液 5-HT 含量也越高,呈现时间-毒效应。第 4~28 天, NP 暴露低、中、高剂量组大鼠的尿液 5-HT 含量均高于对照组 ($P < 0.01$)。

表 2 NP 染毒对大鼠尿液 5-HT 含量的影响

Tab 2 Effect of NP exposure on 5-HT level in rat urine

$n=6, \bar{x} \pm s, \text{m/g}$

Time t/d	C	NP ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)		
		30	90	270
2	0	0	0	0
4	0	0.11 ± 0.01**	0.15 ± 0.01**	0.17 ± 0.02**
6	0	0.25 ± 0.02**	0.50 ± 0.02**	0.73 ± 0.04**
8	0	0.66 ± 0.04**	0.96 ± 0.02**	1.20 ± 0.04**
10	0	0.86 ± 0.04**	1.31 ± 0.02**	1.49 ± 0.04**
12	0	1.00 ± 0.04**	1.48 ± 0.03**	1.73 ± 0.02**
14	0	1.23 ± 0.08**	1.78 ± 0.04**	1.98 ± 0.05**
16	0	1.48 ± 0.07**	2.03 ± 0.05**	2.24 ± 0.08**
18	0	1.90 ± 0.11**	2.32 ± 0.13**	2.81 ± 0.44**
20	0	2.66 ± 0.12**	3.07 ± 0.11**	3.56 ± 0.53**
22	0	3.24 ± 0.28**	3.65 ± 0.27**	4.14 ± 0.71**
24	0	4.05 ± 0.58**	4.46 ± 0.57**	4.95 ± 0.79**
26	0	4.55 ± 0.78**	4.97 ± 0.66**	5.46 ± 0.91**
28	0	5.06 ± 0.58**	5.49 ± 0.58**	6.01 ± 0.79**

5-HT: 5-Hydroxytryptamine; C: Control; NP: Nonylphenol; ** $P < 0.01$ vs C group

3 讨论

NP 作为一种化工合成原料被大量应用于生产表面活性剂、抗氧化剂、润滑油添加剂,农药乳化剂等领域,目前在环境中已造成极为广泛的污染^[16]。研究表明, NP 通过模仿内源性激素的作用,发挥其生物学效应^[17-19]。本研究发现,在大鼠 28 d 短期重复染毒期间, NP 暴露使大鼠在饮食、精神、外观等方面产生了一般毒性效应。

5-HT 的代谢网络已很明晰: 即色氨酸(Trp)在色氨酸羟化酶(TPH)的作用下生成 5-羟色氨酸(5-HTP), 5-HTP 在芳香族氨基酸脱羧酶(AAAD)的作用下脱去羧基生成 5-HT, 5-HT 经单胺氧化酶(MAO)作用生成 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)^[12]。由于血脑屏障的存在, 血液中的 5-HT 很难进入中枢神经系统, 因此中枢神经系统和外周的 5-HT 分属两个独立的系统, 但 5-HT 的生物合成途径在中枢和外周是完全相同的^[20]。5-HT_{2A}受体是目前研究最多的一种 5-HT 受体亚型, 在中枢和外周均有分布, 主要分布于血小板、脑、血管平滑肌上。已知 5-HT_{2A}受体具有收缩血管、促血小板聚集、加快心率和介导神经内分泌的功能, 并与血浆 5-HT 浓度升高导致的高血压、冠状动脉粥样硬化及心血管事件有关, 5-HT_{2A}受体的活化还能刺激某些激素分泌, 如促肾上腺皮质激素、皮质酮、肾素等^[21]。血小板中 5-HT 的摄取释放机制与中枢神经元相似, Coppen 等^[22]早在 1972 年就提出人类血小板 5-HT_{2A}受体是脑内 5-HT_{2A}受体的有效外周模型。当机体需要 5-HT 时, 血小板中贮存的 5-HT 需要与 5-HT_{2A}等受体结合, 才能发挥相应的作用。因此本研究所观察到的大鼠 NP 暴露后血浆中 5-HT、血小板中的 5-HT 和 5-HT_{2A}受体含量的变化也能够反映出脑内 5-HT 和 5-HT_{2A}受体可能的改变, 从而了解外周和中枢 5-HT、5-HT_{2A}受体是如何受到 NP 毒效应的影响。

研究发现, 去卵巢后大鼠下丘脑 5-HT_{2A}受体 mRNA 表达升高, 补充雌激素后表达降低, 这表明雌激素可直接影响 5-HT_{2A}受体 mRNA 的表达, 雌激素对 5-HT_{2A}受体 mRNA 的表达总趋势是负调控作用^[23]。对卵巢切除的大鼠短期使用雌激素可以提高中缝核、纹状体、杏仁核内 5-HT 及其代谢物 5-HIAA 的浓度, 表明这些脑区内 5-HT 含量增多^[24-25]。对卵巢切除的恒河猴使用雌激素, 同样可以提高 5-HT 浓度及其堆积速率。这种刺激 5-HT 合成的作用, 一方面是通过诱导 TPH 的基因表达来实现的^[26], 另一方面, 雌激素也可以降低丘脑和杏仁核内 MAO 的活性, 通过减少降解来增加突触间隙内单胺类物质浓度, 如去甲肾上腺素、多巴胺、5-HT^[27]。雌激素可增强单胺类递质活性和突触后 5-HT 能效应, 增加 5-HT 能受体数量和神经递质的

转运和吸收^[28]。

本研究发现随 NP 暴露剂量的增加, 各组大鼠的血小板 5-HT_{2A}表达逐步下降。推测其机制可能是 NP 化学结构与 17 β -雌二醇(17 β -estradiol, E2)相似, 可竞争性抑制 E2 与靶器官的雌激素受体(estrogen receptor, ER)结合, 形成配体-受体复合物与 DNA 结合区的 DNA 反应元件结合, 诱导或抑制靶基因的转录, 启动一系列雌激素依赖性生理生化过程^[16]。由于 NP 可能模拟 E2 在机体内发生作用, 因此随着染毒组 NP 暴露剂量的增加, 雌激素作用增强, 引起 5-HT_{2A}受体 mRNA 的表达减少, 导致 5-HT_{2A}受体含量下降。5-HT 只有与 5-HT 受体结合才会起作用, 因而本研究中所发现的随着 NP 暴露剂量增加, 血浆和血小板中 5-HT 含量升高的原因可能是由于 5-HT_{2A}受体含量下降, 5-HT 结合减少, 反应不能继续进行, 导致了 5-HT 的积累。另外, 随着 NP 暴露剂量的增加拟雌激素作用也抑制了 MAO 的降解和神经元内 5-HT 的转运, 增加了 5-HT 的积累效应^[29-30], 进一步导致 5-HT 含量的上升, 过量的 5-HT 最终也使其在尿液中的排出增加。

本研究结果表明, NP 抑制机体内 5-HT_{2A}受体表达、引起 5-HT 与 5-HT_{2A}受体结合障碍, 是导致血浆 5-HT 含量上升、尿液 5-HT 排出增加的一个重要原因, 但尿液 5-HT 排出增加是否与 NP 暴露导致的肾脏毒效应有关, 尚需作更深入的研究。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 吴虬飞, 郑晓晶, 张育辉. 环境雌激素对人体和动物影响机制的研究进展[J]. 陕西师范大学学报: 自然科学版, 2004, 32: 39-44.
- [2] Gao P, Li Z, Gibson M, Gao H. Ecological risk assessment of nonylphenol in coastal waters of China based on species sensitivity distribution model[J]. Chemosphere, 2014, 104: 113-119.
- [3] 吴海珍, 梁世中, 韦朝海. 壬基酚的环境行为及生物降解研究进展[J]. 化工环保, 2006, 26: 31-34.
- [4] Monteiro-Riviere V A, Van Miller J P, Simon G, Joniner R L, Brooks J D, Riviere J E. Comparative *in vitro* percutaneous absorption of nonylphenol and nonylphenol ethoxylates (NPE-4 and NPE-9) through human, por-

- cine and rat skin[J]. *Toxicol Ind Health*,2000,16:49-57.
- [5] 范奇元,金泰虞,丁训诚,蒋学之. 消化道摄入壬基酚在大鼠体内的分布与清除[J]. *环境与职业医学*,2002,19:228-230.
- [6] Uguz C, Iscan M, Erguven A, Isgor B, Togan I. The bioaccumulation of nonphenol and its adverse effect on the liver of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Environ Res*,2003,92:262-270.
- [7] 周云国,路军秀,徐国峰,薛利敏,孙娟,袁向山. 壬基酚对小鼠睾丸芳香化酶表达的影响[J]. *新乡医学院学报*,2008,25:180-182.
- [8] Woo G H, Shibutani M, Ichiki T, Hamamura M, Lee K, et al. A repeated 28-day oral dose toxicity study of nonylphenol in rats, based on the 'Enhanced OECD Test Guideline 407' for screening of endocrine-disrupting chemicals[J]. *Arch Toxicol*,2007,81:77-88.
- [9] 马全祥,毛泽善,袁向山,韩金珠,杨廷桐. 壬基酚对小鼠肝脏显微结构的影响[J]. *新乡医学院学报*,2006,23:229-230.
- [10] 俞捷,吴芹,张镖,许洁. 壬基酚对机体的毒性影响及其机制[J]. *环境卫生学杂志*,2013,3:268-272.
- [11] 王强,唐爱国. 5-羟色胺的检测及临床意义[J]. *国外医学:临床生物化学与检验学分册*,2004,25:149-151.
- [12] 钟静瑜,黄俊山. 5-羟色胺与睡眠的研究进展[J]. *医学综述*,2010,16:1471-1473.
- [13] 王伟华,柳春红,孙远明,林峰,张明明,王兆斌,等. 大鼠尿液中壬基酚的代谢轮廓[J]. *高等学校化学学报*,2011,32:2280-2285.
- [14] 柳春红,王伟华,孙远明,林峰,张明明. 壬基酚和辛基酚联合染毒的尿液代谢组学研究[J]. *分析化学*,2012,40:113-118.
- [15] 褚玥,欧阳俊彦,赖玉婷,梁端彤,羿利华,杨芝超,等. 壬基酚暴露的生物标志物——尿液 5-HT[J]. *环境科学学报*,2013,33:1780-1786.
- [16] 闫鹏,郑剑,杨元斌,章丹阳,徐景野. 壬基酚与辛基酚致小鼠睾丸细胞 DNA 损伤联合作用[J]. *中国预防医学杂志*,2009,10:632-634.
- [17] Smiht M D, Hill E M. Profiles of short chain oligomers in orach (*Rutilus rutilus*) exposed to waterborne polyethoxyloated nonyl phenols [J]. *Sci Total Environ*,2006,356(1-3):100-111.
- [18] Green T, Swain C, Van Miller J P, Joiner R L. Absorption, bioavailability, and metabolism of para-nonylphenol in the rat[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*,2003,38:43-51.
- [19] Coldham N G, Sivapathasundaram S, Dave M, Ashfield L A, Pottinger T G, Goodall C, et al. Biotransformation, tissue distribution, and persistence of 4-nonylphenol residues in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Durg Metab Dispos*,1998,26:347-354.
- [20] 洪煜,张蕴琨. 脑组织中 5-HT 及受体与运动的研究现状[J]. *南京体育学院学报:自然科学版*,2008,7:102-106.
- [21] Vikenes K, Farstad M, Nordrehaug J E. Serotonin is associated with coronary artery disease and cardiac events[J]. *Circulation*,1999,100:483-489.
- [22] Camacho A, Dimsdale J E. Platelets and psychiatry: lessons learned from old and new studies[J]. *Psychosom Med*,2000,62:326-336.
- [23] 罗晓梅. 雌二醇对去卵巢大鼠中枢 5-HT 及其受体亚型 1A 和 2A 表达的影响[D]. 西安:第四军医大学,2005.
- [24] Davidson R J. Affective style, psychopathology, and resilience: brain mechanisms and plasticity[J]. *Am Psychol*,2000,55:1196-1214.
- [25] Johnson M D, Crowley W R. Acute effects of estradiol on circulating luteinizing hormone and prolactin concentrations and on serotonin turnover in individual brain nuclei[J]. *Endocrinology*,1983,113:1935-1941.
- [26] Pecins-Thompson M, Brown N A, Kohama S G, Bethea C L. Ovarian steroid regulation of tryptophan hydroxylase mRNA expression in Rhesus Macaques[J]. *J Neurosci*,1996,16:7021-7029.
- [27] Gundlach C, Lu N Z, Bethea C L. Ovarian steroid regulation of monoamine oxidase-A and B mRNAs in the macaque dorsal raphe and hypothalamic nuclei[J]. *Psychopharmacology*,2002,160:271-282.
- [28] Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Tworek H, Hissin P, Wang K. Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women[J]. *Biol Psychiatry*,1995,37:434-441.
- [29] Kugaya A, Epperson C N, Zoghbi S, van Dyk C H, Yan K H, Fujita M, et al. Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women[J]. *Am J Psychiatry*,2003,160:1522-1524.
- [30] Kun H, Ping G, Shi Q S, Hai P H, Guang J W, Yue D, et al. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the estrogen-like effect of ginsenoside Rb1 on neural 5-HT in ovariectomized mice [J]. *Eur J Pharm Sci*,2011,44:117-126.