

# 临界期双酚A暴露对中枢神经系统神经细胞的影响

肖 遥 潘秉兴 许晓彬\*

(南昌大学生命科学研究院, 南昌 330031)

**摘要** 双酚A(bisphenol A, BPA)是一种代表性的环境雌激素,其广泛使用所造成的严重危害越来越引起人们的关注。双酚A主要通过结合雌激素受体来干扰内源性雌激素的正常生理功能。大量研究表明,大脑发育关键期双酚A暴露不仅会影响神经干细胞的增殖,还会对其树突发育造成不可逆的危害;同时,在一定程度上影响少突胶质细胞、星型胶质细胞等神经胶质细胞的发育及功能。因此,深入探究临界期双酚A暴露对神经系统的影响及其具体的分子机制十分必要。

**关键词** 双酚A; 中枢神经系统; 神经元; 胶质细胞

## Effects of Early Exposure to Bisphenol A on Neuron and Neuroglia in the Central Nervous System

Xiao Yao, Pan Bingxing, Xu Xiaobin\*

(Institute of Life Science, Nanchang University, Nanchang 330031, China)

**Abstract** Bisphenol A (BPA), a representative environmental estrogen, has been attracting more and more attentions because of its widespread use. Bisphenol A interferes with the normal physiological function of endogenous estrogens by binding to estrogen receptors. A large number of studies have shown that early bisphenol A exposure not only affects the proliferation of neural stem cells, but also bring the irreversible damage for its dendritic development. At the same time, it can affect the development and function of the oligodendrocytes, astrocytes and microglia cells. Therefore, it is necessary to explore the influence of bisphenol A exposure on the nervous system and its specific molecular mechanism.

**Keywords** bisphenol A; central nervous system; neuron; glial cell

环境激素是一类广泛存在于环境中,通过干扰体内正常内分泌物质的合成、释放、运输、结合、代谢等过程,从而破坏机体内激素平衡和调控作用的化合物<sup>[1]</sup>。在成百上千种环境激素中,双酚A(bisphenol A, BPA)最早被大规模使用,同时也是最热门的研究对象之一<sup>[2-3]</sup>。双酚A具有类雌激素活性,能模拟和干扰体内雌激素的合成、代谢等活动,从而影响机体的生理功能<sup>[4]</sup>。每年生产约2 700万吨含有BPA的聚碳酸酯(polycarbonate, PC)塑料和环氧

树脂等高分子材料,并广泛地应用于食品包装、医疗填充剂、婴儿奶瓶奶嘴以及静脉输液管等塑料制品的制造<sup>[5-7]</sup>。BPA具有高亲脂性、残留期长等特性,易通过生物富集和食物链的放大作用引起体内富集,从而对人类健康造成极其严重的威胁<sup>[8-11]</sup>。近年来流行病学研究显示,人类的尿液、乳汁、血浆、胎盘甚至新生儿血液都可被检出BPA<sup>[2,12]</sup>。BPA在胎儿和婴儿体内的新陈代谢率远低于成年人,从而导致了婴幼儿体内BPA浓度显著高于成人<sup>[13-14]</sup>。因此,

收稿日期: 2017-02-11 接受日期: 2017-04-07

国家自然科学基金(批准号: 31260244)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0791-83827081, E-mail: xuxiaobin70@ncu.edu.cn

Received: February 11, 2017 Accepted: April 7, 2017

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31260244)

\*Corresponding author. Tel: +86-791-83827081, E-mail: xuxiaobin70@ncu.edu.cn

网络出版时间: 2017-05-18 17:37:47

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170518.1737.018.html>

BPA对胎儿及婴幼儿发育的危害值得格外重视。

众所周知, 胎儿及新生儿期是大脑发育的关键期(也被称为临界期)。在这段时期内, 大脑对激素水平的变化极度敏感, 如果脑内激素的生理功能在这一时期受到干扰, 可引起中枢神经系统不可逆变化, 并导致相关神经障碍的发生<sup>[15]</sup>。临床报道, 暴露于BPA的孕妇所诞下儿童患注意缺陷多动症(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)以及社交障碍的比率远远高于正常儿童<sup>[16-17]</sup>。尿液BPA含量较高的孕妇所诞下的男孩在3到5岁期间更具有攻击性<sup>[18]</sup>。动物实验研究同样提示, 孕鼠在围产期或哺乳期持续暴露于环境水平的BPA, 可引起子代大鼠成年后的行为多动、焦虑及空间学习记忆障碍等行为异常<sup>[19-22]</sup>。越来越多的证据显示, 大脑发育临界期对环境雌激素的干扰最为脆弱, 研究者们也试图从不同角度阐明其潜在的分子机制。本文归纳了近年来关于临界期BPA暴露对大脑神经细胞的研究结果, 并结合本研究小组的研究成果对其中的分子机制进行了探讨。

## 1 临界期BPA暴露对神经元的影响

### 1.1 对神经干细胞增殖的影响

胚胎时期是神经系统发育的重要阶段, 在此时期受到干扰会对成年后神经系统的相关功能产生深远的影响<sup>[23]</sup>。怀孕6 d的SD大鼠连续口服BPA(40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ )直至哺乳期结束, 子代幼鼠经BrdU(5-bromo-2-deoxyuridine)和NeuN(neuronal nuclei, 一种神经元的标记蛋白)双染色后, 研究者发现, 其海马DG(dentate gyrus)区中新生神经细胞数量较正常幼鼠显著性减少。在体外, 将原代培养的海马区神经干细胞孵育在BrdU溶液中, 经BrdU免疫荧光染色后发现, 新生神经细胞数量显著减少<sup>[24]</sup>。这些结果表明, 大脑发育关键期暴露于BPA会影响神经干细胞的增殖能力。孕鼠(C57BL/6)从怀孕8.5 d起连续6 d口服BPA(200  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ )后, 对其大脑进行组织形态学分析发现, 腹侧端脑区神经干细胞增殖能力显著减弱, 甚至影响到了胚胎期大脑皮层的发育<sup>[25]</sup>。研究者们在小鼠和鸡的小脑中同样观察到经胚胎BPA暴露的神经元发育异常并导致小脑形态结构紊乱<sup>[26]</sup>。不仅如此, 当孕鼠(C57BL/6)从妊娠期第6 d到第17 d暴露于较高剂量的BPA(10  $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ )时, 其所产下子代小鼠(P0)海马区新生细胞数量显著性减少, 神经前体

细胞分化能力减弱<sup>[27]</sup>。大量的动物研究已经证实, 临界期BPA暴露可能导致子代小鼠大脑神经干细胞增殖能力的异常发育, 并可能进一步引起形态及结构的异常。

在神经退行性病变中, 病灶区内的干细胞可被动员、激活, 并以较高的速率分裂分化以及取代坏死的神经元或胶质细胞, 达到自身原位修复的作用<sup>[28-29]</sup>。因此, BPA暴露引起的神经干细胞增殖能力减弱是否能够导致神经再生障碍, 进而影响神经退行性病变中的自我修复或治疗过程, 以及临界期BPA暴露是否可是神经退行性病变的诱因之一, 这些都需要研究者们深入研究。

### 1.2 对神经元树突发育的影响

神经元作为构成神经系统结构和功能的基本单位, 以突触的方式相互联系形成神经网络。在这个复杂的网络中, 树突发育是至关重要的一环, 其结构和特性决定突触信息的传递功效<sup>[30]</sup>。将SD大鼠脑片在 $1 \times 10^{-6}$   $\text{mmol}/\text{L}$ 的BPA溶液中孵育24 h后, 发现其海马CA1(cornu ammonis 1)区域中神经元树突总长度以及树突棘密度显著增加; 将脑片在BPA溶液中孵育2 h, 同样发现, 树突总长度和树突棘的密度都显著增加<sup>[31]</sup>。研究人员进一步发现, BPA可能通过介导雌激素受体 $\alpha$ (estrogen receptor  $\alpha$ , ER $\alpha$ )调节ERK1/2(extracellular signal-related kinase 1/2)信号通路的激活, 进一步影响神经元树突的发育<sup>[32-33]</sup>。与体外急性BPA暴露的快速调节方式不同, 动物实验中早期BPA暴露对其子代幼鼠树突发育的影响机制更为复杂, 可能涉及的信号通路也有所不同。SD大鼠在围产期持续暴露于 $4.38 \times 10^{-4}$   $\text{mmol}/\text{L}$ 的BPA溶液, 结果发现, 其幼鼠海马区神经元树突棘密度显著下降, 并损害了突触的形成<sup>[34-35]</sup>。Wnt信号通路作为一种在进化中高度保守的信号通路广泛存在于真核生物中, 在突触发展过程中起着决定性的导向作用<sup>[38,46]</sup>。Wnt被认为是突触发生因子, Wnt5a、Wnt7a具有促进突触发生的作用<sup>[36-37]</sup>。实验结果显示, BPA暴露后Wnt经典信号通路中 $\beta$ -联蛋白( $\beta$ -catenin)磷酸化水平升高及Wnt7a水平下降。在体外实验加入Wnt7a后发现, Wnt7a可以对BPA暴露导致的树突棘密度下降等损伤起到一定的修复作用<sup>[39-40]</sup>。这些结果提示, Wnt经典信号通路可能参与了BPA暴露导致的树突棘密度下降这一过程。围产期BPA暴露的雄性幼鼠海马区突触间隙扩大、突触后密度变薄。与此同

时, 突触标志性蛋白质突触素(synaptophysin)、突触后密度蛋白PSD-95(post synaptic density protein-95)、树突棘素(spinophilin)以及谷氨酸受体1(glutamate receptor 1, GluR1)、NMDAR1(N-methyl-D-aspartate receptor 1)等表达量均显著下调<sup>[41-42]</sup>, 这些结果证实, 大脑发育关键期BPA暴露可能对神经突起以及突触发育产生显著影响。众所周知, 海马区神经元的突触可塑性在长时程增强效应中起着至关重要的作用, 这也是空间学习记忆的机制<sup>[48]</sup>。我们对大鼠进行情境性恐惧学习的训练中发现, 暴露于围产期的BPA大鼠恐惧水平较正常大鼠显著降低, 即空间记忆能力较差<sup>[43]</sup>。在放射臂迷宫实验中, 这些BPA暴露组的子代雄鼠同样表现出较弱的空间学习记忆能力<sup>[44]</sup>。这些结果提示, 大脑发育关键期的BPA暴露导致海马区突触发育异常并可能进一步引起空间记忆障碍。在细胞实验和动物学实验中BPA暴露分别引起海马区神经元树突棘密度增加和下降。导致结果不一致的原因有两种可能。(1)BPA暴露浓度不同(离体实验所用的是浓度为 $1 \times 10^{-6}$  mmol/L而动物实验为 $4.38 \times 10^{-6}$  mmol/L)。因为已有研究证实, 雌二醇等类固醇激素对正常生理功能存在倒“U”型的剂量效应关系<sup>[64]</sup>。所以, BPA暴露的浓度不同可能是导致结果差异的原因之一。(2)BPA暴露时间不同(离体实验暴露时间较短, 2 h和24 h; 而动物实验持续暴露于整个哺乳期, 约21 d)。此外, BPA在离体实验中的快速调节与体内调节作用所涉及到的机制与信号通路不同也有可能是导致差异的潜在原因之一<sup>[32-33, 39]</sup>。

### 1.3 对神经元电活性的影响

大脑发育临界期BPA暴露对神经发生有一定影响, 并导致神经元树突发育异常以及突触结构紊乱。研究者们利用神经元的电生理特性, 采用膜片钳技术记录活体细胞的兴奋性突触后电流(excitatory postsynaptic current, EPSC)、抑制性突触后电流(inhibitory postsynaptic current, IPSC)、微小兴奋性突触后电流(miniature EPSC, mEPSC)和微小抑制性突触后电流(miniature IPSC, mIPSC)等电子信号, 通过比较振幅和频率来进一步探究BPA暴露导致的神经元树突形态和结构的改变是否造成神经元突触功能的改变。

将SD胎鼠海马CA1区的神经元进行分离培养, 在含有BPA的培养溶液中孵育2 h后, 电生理测试结果显示, 微小抑制性突触后电流(miniature

IPSC, mIPSC)的振幅显著增加, 同时伴随突触后膜GABA<sub>A</sub>R $\beta$ 2/3(gamma-aminobutyric acid type A receptor $\beta$ 2/3)表达上调<sup>[45]</sup>。GABA<sub>A</sub>R参与控制大脑的发育, 其发育异常可能会导致一系列精神疾病, 其中一种亚型 $\alpha$ 4-GABA<sub>A</sub>R选择性敲除的小鼠表现出较强的恐惧学习记忆能力以及空间学习记忆能力<sup>[47]</sup>。因此, 需要进一步探讨大脑发育临界期BPA暴露引起的神经元电生理特性异常是否导致相关生理功能异常。

## 2 临界期BPA暴露对少突胶质细胞的影响

在中枢神经系统中, 除了神经元外, 还存在一类数目更多的非神经元细胞成分, 即神经胶质细胞(neuroglia)。少突胶质细胞(oligodendrocyte, OLG)作为中枢神经系统唯一的成髓鞘细胞, 占胶质细胞总量的20%~30%<sup>[49]</sup>。OLG除了由少突胶质细胞前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)分化而来, 在特定情况下也可经神经前体细胞(neural precursor cells, NPCs)直接分化形成<sup>[50]</sup>。神经系统中, 轴突髓鞘化是维持轴突绝缘和实现动作电位跳跃式传导的重要保证。大量实验数据证明, 少突胶质细胞发育紊乱或损伤所引起的脱髓鞘化会导致神经元损伤或中枢神经系统病变<sup>[51]</sup>。SD大鼠经围产期或哺乳期BPA暴露后, 对其子代幼鼠脑内少突胶质细胞数量进行统计分析, 结果表明, BPA组子代雄性幼鼠海马CA1、CA3以及DG区中少突胶质细胞数量较正常子鼠显著减少, 并伴随出现空间学习记忆障碍等一系列行为异常。值得注意的是, 这种损伤具有持久性及不可逆性。研究进一步发现, 上述大鼠脑区中少突胶质细胞前体细胞(OPCs)、成熟的少突胶质细胞以及新生成的少突胶质细胞的数量均显著性减少<sup>[43]</sup>。以上结果提示, 少突胶质细胞数量异常可能与少突胶质细胞前体细胞的增殖和分化能力减弱相关。通过透射电子显微镜观察到BPA暴露对单个轴突的髓鞘厚度无明显影响, 但被髓磷脂包裹的轴突数量显著减少<sup>[43]</sup>。与上述结论一致的是, 少突胶质细胞相关功能蛋白髓磷脂碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)表达显著减少<sup>[43, 52-53]</sup>。单羧酸转运蛋白1(monocarboxylate transporter 1, MCT1)是单羧酸转运蛋白家族中重要的一员, 在脑中主要存在于少突胶质细胞中。MCT1通过跨膜转运一种低能量形式的乳酸为神经元提供营养, 在葡萄糖不足的



情况下为神经元正常存活及功能提供能量支持<sup>[54]</sup>。SD大鼠经哺乳期BPA暴露后,其所诞下幼崽大脑海马区中MCT1表达显著性下调。我们对海马区少突胶质细胞数量与空间学习记忆能力二者之间可能的中介因子进行中介效应分析(Sobel Test)发现,临界期BPA暴露在更大程度上通过下调MCT1,而非MBP的表达,来影响海马依赖的行为表型<sup>[43]</sup>。这些结果提示,BPA暴露引起少突胶质细胞数量的变化可能通过影响能源物质的供给从而导致神经功能的异常。

### 3 临界期BPA暴露对星型胶质细胞的影响

星型胶质细胞(astrocyte)是哺乳动物脑内分布最广泛、体积最大的一类胶质细胞。研究发现,星形胶质细胞在神经回路的发育和维持中发挥作用,其功能异常可能引起肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等神经系统退行性疾病<sup>[55]</sup>。此外,星型胶质细胞作为神经外胚层衍生的大胶质细胞,与神经元和血管保持着密切的联系,是血脑屏障的重要构成部分<sup>[56]</sup>。星型胶质细胞所表达的紧密连接蛋白-3(claudin-3)是决定体内血脑屏障紧密连接的关键成分。将体外培养的大脑皮层星形胶质细胞在含有BPA( $1 \times 10^{-7}$  mmol/L)的培养液中孵育24 h后,发现其紧密连接蛋白-3的表达显著下降,因此,BPA暴露可能对血脑屏障有一定的影响。研究者更直观地通过细胞MTT法检测到,在低浓度( $1 \times 10^{-7}$  mmol/L)BPA培养液中孵育24 h和48 h后的星型胶质细胞吸光度较正常细胞显著下降,即细胞活力明显减弱<sup>[57]</sup>。不仅如此,经过含有BPA培养液孵育会使星型胶质细胞祖细胞中GFAP(glial fibrillary acidic protein)表达显著增加<sup>[58]</sup>。然而,在体动物实验结果显示,暴露于 $4.38 \times 10^{-4}$  mmol/L BPA溶液没有影响哺乳期SD大鼠海马CA1、CA3及DG区星形胶质细胞的数量及形态,GFAP表达量也没有受到影响<sup>[59]</sup>。上述离体细胞实验与在体实验结果不一致的原因除了可能与实验中BPA暴露浓度及暴露时长相关外,还可能与实验中星型胶质细胞不同相关(细胞实验中所观察的是从大脑皮层纯化培养的星型胶质细胞,而动物学实验观察的则是海马中的星型胶质细胞)。

### 4 临界期BPA暴露对小胶质细胞的影响

小胶质细胞是中枢神经系统中体积最小的胶

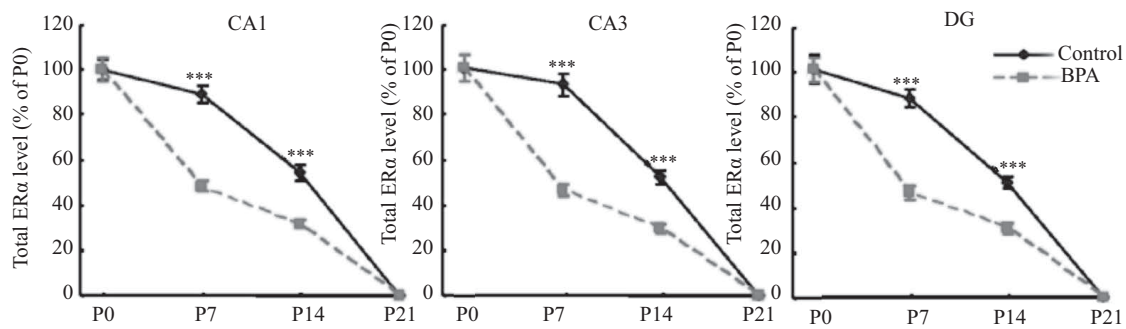
质细胞,占整个胶质细胞的5%~10%,是大脑中最主要的免疫细胞,通过吞噬作用清除不适当的突触连接,在突触重塑过程中起着非常重要的作用<sup>[60]</sup>。此外,大量临床研究表明,激活的小胶质细胞在神经退行性疾病的发病机理中起到十分关键的作用<sup>[61]</sup>。

有实验结果表明,围产期BPA暴露引起的雌性小鼠焦虑样行为可能与神经免疫反应异常相关,因为其大脑前额叶皮层中小胶质细胞活化并释放大量肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症因子<sup>[62]</sup>。SD大鼠在哺乳期暴露于 $4.38 \times 10^{-4}$  mmol/L的BPA溶液后,对其子代雄性小鼠海马区及杏仁核区内小胶质细胞的数量进行统计分析发现,无论是海马CA1、CA3、DG区还是杏仁核LA(lateral amygdaloid nucleus)、BA(basalamygdaloid nucleus)、CeA(central amygdaloid nucleus)区中,小胶质细胞的数量与正常小鼠相比无明显差异<sup>[59]</sup>。当然,小胶质细胞的数量和免疫活性的变化不一定同步,关于临界期BPA暴露对小胶质细胞形态及功能影响的研究还需要做更多、更细致的探讨。

### 5 临界期BPA暴露影响中枢神经系统可能的分子机制

很多研究报告了临界期BPA暴露导致的精神神经行为异常具有性别特异性,多为特异地出现在雄性子代小鼠中<sup>[19,21-22,43]</sup>。这提示,BPA很可能通过与雌激素受体(estrogen receptor, ER)结合来发挥作用。内源雌激素不仅可以通过与ER结合参与调控许多下游基因的转录,而且能以反馈调节方式来调控ER自身的表达水平<sup>[63]</sup>。我们在哺乳期母鼠的饮用水中加入低浓度BPA(0.1 mg/L)直至哺乳期结束,通过对雄性子鼠海马区ER的mRNA水平以及蛋白质水平的检测发现,BPA组小鼠在出生后第7 d和第21 d的ER $\alpha$  mRNA水平以及ER $\alpha$ 蛋白质水平显著下降。与此同时,BPA组子代雄鼠在出生后第7 d的海马区神经元中雌激素受体ER $\alpha$ 磷酸化水平以及其向细胞核内的穿梭显著下降<sup>[21]</sup>。此外,我们还发现,临界期BPA暴露同样引起海马CA1、CA3、DG区中少突胶质细胞前体细胞中ER $\alpha$ 蛋白质水平下调<sup>[43]</sup>(图1)。

但是,当我们在BPA暴露的同时给予雌激素受体拮抗剂ICI18278(500  $\mu$ g/kg)处理发现,ICI18278不仅可以逆转临界期BPA暴露所引起的海马区神经元



\*\*\* $P < 0.001$ , 与对照组比较。

\*\*\* $P < 0.001$  vs control group.

图1 早期BPA暴露下调海马区少突胶质细胞前体细胞中ER $\alpha$ 的表达(根据文献[43]修改)

Fig.1 Early exposure to BPA downregulates ER $\alpha$  expression in oligodendrocyte precursor cells in developing hippocampus (modified from reference [43])

和少突胶质细胞中ER $\alpha$ 表达水平的降低,而且抑制了BPA暴露导致的空间学习记忆能力的减弱<sup>[21,43,59]</sup>。这些研究都显示,BPA很可能是通过与ER结合、干扰ER依赖的转录来影响大脑的发育,进而影响细胞的形态结构、分子通道甚至是组织或器官生理功能。有关BPA对神经系统影响的研究虽然开展了不少工作,也取得一些成果,但远未透彻。

### 参考文献 (References)

- Pinson A, Bourguignon JP, Parent AS. Exposure to endocrine disrupting chemicals and neurodevelopmental alterations. *Andrology* 2016; 4(4): 706-22.
- Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgarten FJ, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect* 2010; 118(8): 1055-70.
- Lawson W. Synthetic oestrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature* 1936; 137(3476): 996.
- Acconcia F, Pallottini V, Marino M. Molecular mechanisms of action of BPA. *Dose Response* 2015; 13(4): 1559325815610582.
- Mcginley EL. Summary of: Dental composite materials and renal function in children. *Br Dent J* 2014; 216(2): 80-1.
- Becker M, Edwards S, Massey RI. Toxic chemicals in toys and children's products: Limitations of current responses and recommendations for government and industry. *Environ Sci Technol* 2010; 44(21): 7986-91.
- Inadera H. Neurological effects of bisphenol a and its analogues. *Int J Med Sci* 2015; 12(12): 926-36.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2009; 30(4): 293-342.
- Kang JH, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology* 2006; 226(2/3): 79-89.
- Heindel JJ, Newbold R, Schug TT. Endocrine disruptors and obesity. *Nature Rev Endocrinol* 2015; 11(11): 653.
- Kataria A, Trasande L, Trachtman H. The effects of environmental chemicals on renal function. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(10): 610-25.
- Calafat AM, Kuklennyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Perspect* 2005; 113(4): 391-5.
- Calafat AM, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2008; 116(1): 39-44.
- Mita L, Baldi A, Diano N, Viggiano E, Portaccio M, Nicolucci C, *et al.* Differential accumulation of BPA in some tissues of offspring of Balb-C mice exposed to different BPA doses. *Environ Toxicol Pharmacol* 2012; 33(1): 9-15.
- Negri-Cesi P. Bisphenol A interaction with brain development and functions. *Dose Response* 2015; 13(2): 1559325815590394.
- Tewar S, Auinger P, Braun JM, Lanphear B, Yolton K, Epstein JN, *et al.* Association of Bisphenol A exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of U.S. children. *Environ Res* 2016; 150: 112-8.
- Polańska K, Jurewicz J, Hanke W. Exposure to environmental and lifestyle factors and attention-deficit/hyperactivity disorder in children—a review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health* 2012; 25(4): 330-55.
- Perera F, Vishnevetsky J, Herbstman JB, Calafat AM, Xiong W, Rauh V, *et al.* Prenatal bisphenol a exposure and child behavior in an inner-city cohort. *Environ Health Perspect* 2012; 120(8): 1190-4.
- Wang C, Niu R, Zhu Y, Han H, Luo G, Zhou B, *et al.* Changes in memory and synaptic plasticity induced in male rats after maternal exposure to bisphenol A. *Toxicology* 2014; 322: 51-60.
- Rebuli ME, Camacho L, Adonay ME, Reif DM, Aylor DL, Patisaul HB. Impact of low-dose oral exposure to bisphenol A (BPA) on juvenile and adult rat exploratory and anxiety behavior: A CLARITY-BPA consortium study. *Toxicol Sci* 2015; 148(2): 341-54.
- Xu X, He Y, Chen S, Xin K, Fan S, Peng W, *et al.* Bisphenol A regulates the estrogen receptor alpha signaling in developing hippocampus of male rats through estrogen receptor.

- Hippocampus 2014; 24(12): 1570-80.
- 22 Kumar D, Thakur MK. Perinatal exposure to bisphenol-A impairs spatial memory through upregulation of neurexin1 and neuroligin3 expression in male mouse brain. *PLoS One* 2014; 9(10): e110482.
- 23 Nowakowski RS, Hayes NL. CNS development: An overview. *Dev Psychopathol* 1999; 11(3): 395-417.
- 24 Tiwari SK, Agarwal S, Tripathi A, Chaturvedi RK. Bisphenol A mediated inhibition of hippocampal neurogenesis attenuated by curcumin via canonical wnt pathway. *Mol Neurobiol* 2016; 53(5): 3010-29.
- 25 Komada M, Asai Y, Morii M, Matsuki M, Sato M, Nagao T. Maternal bisphenol A oral dosing relates to the acceleration of neurogenesis in the developing neocortex of mouse fetuses. *Toxicology* 2012; 295(1/2/3): 31-8.
- 26 Mathisen GH, Yazdani M, Rakkestad KE, Aden PK, Bodin J, Samuelsen M, *et al.* Prenatal exposure to bisphenol A interferes with the development of cerebellar granule neurons in mice and chicken. *Int J Dev Neurosci* 2013; 31(8): 762-9.
- 27 Jang YJ, Park HR, Kim TH, Yang WJ, Lee JJ, Choi SY, *et al.* High dose bisphenol A impairs hippocampal neurogenesis in female mice across generations. *Toxicology* 2012; 296(13): 73-82.
- 28 Timothy JS, Heather AC. Adult neurogenesis and mental illness. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40(1): 113-28.
- 29 Ang ET, Tai YK, Lo SQ, Seet R, Soong TW. Neurodegenerative diseases: Exercising toward neurogenesis and neuroregeneration. *Front Aging Neurosci* 2010; doi: 10.3389/fnagi.2010.00025.
- 30 Colón-Ramos DA. Synapse formation in developing neural circuits. *Curr Top Dev Biol* 2009; 87: 53-79.
- 31 Ogiue-Ikeda M, Tanabe N, Mukai H, Hojo Y, Murakami G, Tsurugizawa T, *et al.* Rapid modulation of synaptic plasticity by estrogens as well as endocrine disrupters in hippocampal neurons. *Brain Res Rev* 2008; 57(2): 363-75.
- 32 Xu X, Ye Y, Li T, Chen L, Tian D, Luo Q, *et al.* Bisphenol-A rapidly promotes dynamic changes in hippocampal dendritic morphology through estrogen receptor-mediated pathway by concomitant phosphorylation of NMDA receptor subunit NR2B. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 249(2): 188-96.
- 33 Xu X, Lu Y, Zhang G, Chen L, Tian D, Shen X, *et al.* Bisphenol A promotes dendritic morphogenesis of hippocampal neurons through estrogen receptor-mediated ERK1/2 signal pathway. *Chemosphere* 2014; 96: 129-37.
- 34 Bowman RE, Luine V, Diaz Weinstein S, Khandaker H, DeWolf S, Frankfurt M. Bisphenol-A exposure during adolescence leads to enduring alterations in cognition and dendritic spine density in adult male and female rats. *Horm Behav* 2015; 69: 89-97.
- 35 Kimura E, Matsuyoshi C, Miyazaki W, Benner S, Hosokawa M, Yokoyama K. Prenatal exposure to bisphenol A impacts neuronal morphology in the hippocampal CA1 region in developing and aged mice. *Arch Toxicol* 2016; 90(3): 691-700.
- 36 Lorenza C, Kieran AB, Ellen D, Macarena S, Derek A, Douglas ML. Wnt7a signaling promotes dendritic spine growth and synaptic strength through Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin-dependent protein kinase II. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(26): 10732-7.
- 37 Sowers LP, Mouw TJ, Ferguson PJ, Wemmie JA, Mohapatra DP, Bassuk AG. The non-canonical Wnt ligand Wnt5a rescues morphological deficits in Prickle2-deficient hippocampal neurons. *Mol Psychiatry* 2013; 18(10): 1049.
- 38 Inestrosa NC, Arenas E. Emerging roles of Wnts in the adult nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11(2): 77-86.
- 39 Vigezzi L, Ramos JG, Kass L, Tschopp MV, Muñoz-de-Toro M, Luque EH, *et al.* A deregulated expression of estrogen-target genes is associated with an altered response to estradiol in aged rats perinatally exposed to bisphenol A. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 426: 33-42.
- 40 刘志华, 阳 焯, 阮迪云, 汪惠丽. 发育关键期双酚A暴露对大鼠海马神经元突触形成的影响及可能机制. 中国毒理学会全国毒理学大会2013.
- 41 Xu X, Xie L, Hong X, Ruan Q, Lu H, Zhang Q, *et al.* Perinatal exposure to bisphenol-A inhibits synaptogenesis and affects the synaptic morphological development in offspring male mice. *Chemosphere* 2013; 91(8): 1073-81.
- 42 Xu X, Gu T, Shen Q. Different effects of bisphenol-A on memory behavior and synaptic modification in intact and estrogen-deprived female mice. *J Neurochem* 2015; 132(5): 572-82.
- 43 Xu XB, Fan SJ, He Y, Ke X, Song C, Xiao Y, *et al.* Loss of hippocampal oligodendrocytes contributes to the deficit of contextual fear learning in adult rats experiencing early bisphenol A exposure. *Mol Neurobiol* 2016; doi: 10.1007/s12035-016-0003-3.
- 44 Sadowski RN, Park P, Neese SL, Ferguson DC, Schantz SL, Juraska JM. Effects of perinatal bisphenol A exposure during early development on radial arm maze behavior in adult male and female rats. *Neurotoxicol Teratol* 2014; 42: 17-24.
- 45 Liu ZH, Ding JJ, Yang QQ, Song HZ, Chen XT, Xu Y, Xiao GR, *et al.* Early developmental bisphenol-A exposure sex-independently impairs spatial memory by remodeling hippocampal dendritic architecture and synaptic transmission in rats. *Sci Rep* 2016; 6: 32492.
- 46 Ahmad-Annuar A, Ciani L, Simeonidis I, Herreros J, Fredj NB, Rosso SB, *et al.* Signaling across the synapse: A role for Wnt and Dishevelled in presynaptic assembly and neurotransmitter release. *J Cell Biol* 2006; 174(1): 127-39.
- 47 Cushman JD, Moore MD, Olsen RW, Fanselow MS. The role of the  $\delta$  GABA(A) receptor in ovarian cycle-linked changes in hippocampus-dependent learning and memory. *Neurochem Res* 2014; 39(6): 1140-6.
- 48 Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: Multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(1): 18-41.
- 49 Michalski JP, Kothary R. Oligodendrocytes in a nutshell. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 340.
- 50 Xing YL, Röth PT, Stratton JA, Chuang BH, Danne J, Ellis SL, *et al.* Adult neural precursor cells from the subventricular zone contribute significantly to oligodendrocyte regeneration and remyelination. *J Neurosci* 2014; 34(42): 14128-46.
- 51 Chamberlain KA, Nanesco SE, Psachoulia K, Huang JK. Oligodendrocyte regeneration: Its significance in myelin replacement and neuroprotection in multiple sclerosis. *Neuropharmacology* 2016; 110(Pt B): 633-43.
- 52 Tiwari SK, Agarwal S, Chauhan LK, Mishra VN, Chaturvedi RK. Bisphenol-A impairs myelination potential during development in the hippocampus of the rat brain. *Mol Neurobiol* 2015; 51(3):

- 1395-416.
- 53 Seiwa C, Nakahara J, Komiyama T, Katsu Y, Iguchi T, Asou H. Bisphenol A exerts thyroid-hormone-like effects on mouse oligodendrocyte precursor cells. *Neuroendocrinology* 2004; 80(1): 21-30.
- 54 Lee Y, Morrison BM, Li Y, Lengacher S, Farah MH, Hoffman PN, *et al.* Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration. *Nature* 2012; 487(7408): 443-8.
- 55 Ben Haim L, Rowitch DH. Functional diversity of astrocytes in neural circuit regulation. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18(1): 31-41.
- 56 Kovács R, Heinemann U, Steinhäuser C. Mechanisms underlying blood-brain barrier dysfunction in brain pathology and epileptogenesis: Role of astroglia. *Epilepsia* 2012; 6: 53-9.
- 57 张慧慧, 陆海华, 唐思文, 王 军, 肖 杭, 高 蓉. 双酚A对SD大鼠大脑皮层星形胶质细胞的影响及机制. *南京医科大学学报(自然科学版)*[Zhang Huihui, Lu Haihua, Tang Siwen, Wang Jun, Xiao Hang, Gao Rong. Effects of BPA on astrocytes of SD rat cerebral cortical and its potential mechanism. *Acta Universitatis Medicinalis Nanjing (Natural Science)*] 2014; 34(5): 587-91.
- 58 Kunz N, Camm EJ, Somm E, Lodygensky G, Darbre S, Aubert ML, *et al.* Developmental and metabolic brain alterations in rats exposed to bisphenol A during gestation and lactation. *Int J Dev Neurosci* 2011; 29(1): 37-43.
- 59 柯 鑫. 双酚A早期暴露对雄性大鼠成年后海马区少突胶质细胞和恐惧学习的影响(硕士学位论文). 南昌大学(Ke Xin. Effects of early exposure of bisphenol A on oligodendrocyte in adult rat hippocampus and fear learning. Nanchang University) 2015.
- 60 Prinz M, Priller J. The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease. *Nat Neurosci* 2017; 20(2): 136-44.
- 61 Allen NJ, Barres BA. Neuroscience: Glia-more than just brain glue. *Nature* 2009; 457(7230): 675-7.
- 62 Luo G, Wang S, Li Z, Wei R, Zhang L, Liu H, *et al.* Maternal bisphenol a diet induces anxiety-like behavior in female juvenile with neuroimmune activation. *Toxicol Sci* 2014; 140(2): 364-73.
- 63 Arevalo MA, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. The neuroprotective actions of oestradiol and oestrogen receptors. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16(1): 17-29.
- 64 vom Saal FS, Timms BG, Montano MM, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC, *et al.* Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstilbestrol and opposite effects at high doses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(5): 2056-61.