

DOI:10.12405//j.issn.2097-1486.2022.01.010

铝的神经毒性与神经退行性变

牛侨

山西医科大学 公共卫生学院, 山西 太原 030001

摘要:铝是神经毒元素,可通过各种途径进入体内,能通过血脑屏障,甚至直接通过嗅神经进入脑组织,表现出神经毒作用,导致认知功能损害,被认为与神经退行性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病有关,甚至是诱发阿尔茨海默病的环境因素之一。现有研究表明,铝可引起职业暴露工人神经行为和认知功能下降,脑电图和脑电地形图改变。动物实验病理改变表现为大脑皮质和海马神经细胞减少、排列紊乱,突触结构改变,线粒体、内质网破坏,神经细胞凋亡。铝的神经毒性机制包括:引起神经递质合成和传输紊乱,影响能量代谢,脂质过氧化,影响钙代谢及相关酶,引起神经细胞凋亡和非凋亡程序性死亡(包括程序性坏死和自噬),引起 Tau 蛋白过度磷酸化形成神经原纤维缠结,导致 β -APP 过度表达形成 $A\beta$ 沉积,影响 Glu-NO-cGMP 通路降低突触可塑性,影响线粒体和线粒体酶。铝还可和遗传因素 ApoE ϵ 4 协同作用,加速痴呆发生。铝还可引起表观遗传修饰改变,如改变甲基化程度而引起认知功能损害。

关键词:铝;神经毒性;认知功能损害;阿尔茨海默病;发病机制

中图分类号:R114 文献标志码:A 文章编号:2097-1486(2022)01-0097-10

Study on the neurotoxicity and neurodegeneration of Aluminum

NIU QIAO

School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Abstract: Studies have shown that aluminum can cause neurobehavioral and cognitive decline, and also changes in electroencephalogram and brain electrical topography in occupationally Al-exposed workers. The pathological changes in animal experiments showed that the cortical and hippocampal neural cells reduced and disordered, synaptic structure changed, mitochondria and endoplasmic reticulum destroyed, and neural cells were apoptotic. Aluminum-induced neurotoxic mechanisms includes: to induce neurotransmitter synthesis and transmission disorder, affect energy metabolism, promote lipid peroxidation, disturb calcium metabolism and related enzymes, induce neuronal apoptosis and non-apoptotic programmed death (including necroptosis and autophagy), cause Tau protein hyperphosphorylation to form neurofibrillary tangles, and lead to β -APP overexpression to form $A\beta$ deposition, affect Glu-NO-cGMP pathway to decrease synaptic plasticity, impair mitochondria and mitochondrial enzymes. Aluminum can act synergistically with genetic factor ApoE ϵ 4 to accelerate the occurrence of dementia, and also cause epigenetic modifications, such as changes in methylation levels that can lead to cognitive impairment.

Key words: aluminum; neurotoxicity; cognitive impairment; Alzheimer's disease; pathogenesis

铝是地壳中含量最丰富的金属元素(总质量的8%左右)之一,它多以硅铝酸盐的形式广泛存在于岩石、矿物和土壤中。正常情况下,铝在生物体内的

含量很少。由于地表含铝岩层风化、近代铝矿的开采、炼铝工业的发展、铝制品的制作加工使用、酸雨的频繁发生溶解硅铝酸盐进入河流和湖泊、食品添

加剂的广泛应用等,铝以各种形式通过呼吸道、消化道等多种途径进入人体,人群的机体内铝负荷越来越高,但铝非人体必需元素。我国是铝生产和使用第一大国,职业暴露人群众多,主要以呼吸道暴露铝氧化物微粒为主,比一般人群暴露水平高得多。研究发现,进入机体的铝以 $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})^{3+}$ 的形式与转铁蛋白、白蛋白或枸橼酸离子相结合,随血液分布与脑、肝、肾、骨、肺等组织中。随着体内铝负荷的增加,会产生神经毒性。

1 铝神经毒性作用的表现

最初引起人们关注的铝神经毒性的研究^[1],当透析液中铝含量高或患者口服铝盐时,表现为认知功能障碍甚至痴呆的透析性脑病的发病率就高;当除去透析液中的铝污染,限制口服铝的摄入,则透析性脑病病人的临床症状得到改善,应用铝的螯合剂去铁胺(DFO)能够改善或治愈透析性脑病。

自20世纪90年代以来,国内外学者研究发现职业性吸入铝尘会导致工人体内铝负荷增高,紧张、忧郁、愤怒、疲劳和困惑等负性情感得分高于对照组,视觉感知能力、短期记忆能力、学习和记忆均受损,充分说明铝对神经行为的影响作用。Hanninen等^[2]在对37名铝作业工人(平均血铝0.18 mol/L)的定量脑电图进行了分析,结果显示血铝水平与前额平均绝对功率呈负相关。在对90名铝作业工人进行视觉脑电图检查中^[3],发现轻微的弥散型异常和癫痫样异常,同时进行的神经心理学测试显示复杂注意力、信息处理、分析、记忆,抽象视觉模式回忆发生改变。我们^[4-5]发现铝作业工人脑电图以 β 波为主波率的占20%,以 θ 波为主波率的占20%,明显高于对照组; α 波占60%,明显低于对照组的90%。波幅比较发现,铝作业工人的低波幅发生率明显高于对照组。从空间分布上看脑波的出现形式,铝作业工人的广泛性异常率、弥散性异常率及局限性异常率均高于对照组。较典型的脑电地形图类似阿尔茨海默病的表现。在脑电图中还发现,在接触者无自觉症状时,已有脑电图发生改变。轻微认知功能障碍(Mild cognitive impairment, MCI)被认为是痴呆的前期阶段。我们的研究表明,不仅退休铝作业工人中MCI检出率高于对照人群^[6],中年在职铝作业工人也是如此,无论大样本横断面研究还是队列研究都得到相似结果^[7]。英国学者报道了一例铝职业暴露工人在暴露8年即临床诊断为阿尔茨海默病,6年后去世,其脑组织样本分别送到6个欧

盟国家实验室,病理诊断均证实是阿尔茨海默病^[8]。大鼠、小鼠、斑马鱼动物实验都表明,铝可以使实验动物的学习记忆能力下降^[9]。

许多资料表明,铝与某些神经系统疾病如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森氏综合症(Parkinson disease, PD)等神经退行性疾病有相关关系^[10],并且可能是疾病的病因之一或触发、加重因素,而这些疾病又影响到人类生存的寿命和质量。因此,研究铝的神经毒性作用机制有着重要的意义。

2 铝神经毒性动物实验病理改变

慢性染铝大鼠海马的超微结构显示^[11-12],大脑顶叶锥体层锥体细胞、海马锥体细胞数和小脑浦肯野细胞数明显减少,海马神经细胞发生颗粒空泡变性(GVD),而且GVD细胞阳性率与铝剂量呈正相关。可见核膜、线粒体膜嵴、突触前后膜等膜结构出现局部甚至大面积溶解破坏。轴突内微丝微管排列紊乱,甚至出现断裂、溶解、消失。突触结构发生两种异常改变,一种是突触的透明性变(Clear type),即突触前后膜的电子密度明显降低,突触小泡的数量明显减少;另一种是突触的电子密度显著增高,突触前后膜甚至融合、粘连,突触前膜内出现髓鞘样改变,这是由于线粒体、粗面内质网遭破坏后形成的。核严重变形,有些染色质固缩,聚集在核膜周围,形成细胞凋亡的现象。线粒体肿胀,嵴消失或紊乱。轴突内微丝微管排列紊乱、甚至出现断裂、溶解、消失。突触结构发生异常改变,前膜有脱髓鞘现象。粗面内质网有脱颗粒现象。

3 铝的神经毒性作用机制

对铝的神经毒作用机制研究,主要集中在以下方面。

3.1 干扰中枢胆碱能系统功能^[13-14]

中枢胆碱能神经递质在学习记忆行为中有重要的调节作用。维持其功能正常,是维持哺乳动物学习记忆正常进行的必要条件。研究发现,铝可导致兔脑组织ChAT和AChE活性降低。也有学者认为铝对AChE有双相作用,即低剂量时刺激其活性增强,而高剂量时抑制其活性。总之,无论AChE活力增强或减弱,均使神经递质ACh的神经传递受到影响,在脑内的动态平衡受到破坏,使中枢胆碱能系统功能紊乱,从而引起包括学习记忆能力下降在内的神经功能退行性变。

3.2 干扰能量代谢

神经元的核膜、线粒体膜以及突触前后膜等生物膜结构上或有 $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$ 、 $\text{Ca}^{2+} \text{-ATPase}$ ，或有神经递质的受体等等，与神经元的功能发挥具有密不可分的关系。铝导致的上述生物膜破坏，直接干扰了 $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$ 、 $\text{Ca}^{2+} \text{-ATPase}$ 的活性，干扰能量代谢^[15]。

3.3 干扰中枢单胺类系统和氨基酸能系统功能

中枢内单胺类神经递质是又一大类与学习记忆功能相关的物质，它主要包括儿茶酚胺(多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素)和5-羟色胺两大类。提高中枢去甲肾上腺素水平能增强学习记忆能力，其他递质也大多对维持觉醒和促进睡眠有作用，而觉醒是保证学习记忆的前提，因此也从一定意义上可以认为它们有利于记忆的贮存和巩固。铝影响中枢单胺类递质的含量，如 MAO-B、氨基酸类神经递质等，引起单胺类系统和氨基酸能神经系统的功能紊乱。这方面的研究很多^[16-26]。在铝接触职业人群的调查中，发现铝作业工人的尿中马香草酸(HVA)和香草扁桃酸(VMA)含量显著高于对照组工人。而HVA和VMA是单胺类神经递质的两大最终代谢产物。代谢产物的排出量增高说明铝可使体内神经递质含量降低。在AD和PD等神经退行性疾病中MAO-B活力显著增强。我们^[8]发现，染铝大鼠血、脑MAO-B活力均显著增强，从而使NE等单胺类递质的降解异常增加，突触间隙中含量降低，动物的阳性条件反射的建立受到严重损害，学习记忆能力出现障碍。催乳素的分泌是由下丘脑结节漏斗部的多巴胺能系统的活动控制，多巴胺对催乳素分泌起抑制作用。如某种因素干扰或破坏了上述神经递质的释放、代谢和循环，就可能影响PRL。Manzo^[14]等人在一个横断面调查中，对一组具有较高接触水平的铝接触工人进行了研究^[18]，其血清PRL水平明显升高。Alessio等人的研究^[22]，发现一组暴露于低于TLV-TWA铝浓度的工人在铝暴露的一开始PRL升高，一年半后开始恢复正常并开始降低。我们的调查，发现铝接触工人PRL水平略低于对照组，与上述研究相符，因为调查的铝接触工人接触时间都在2年以上，提示铝对PRL的长期作用可能是使其降低，这也符合文献中认为的铝可耗竭中枢神经系统的多巴胺能和胆碱能递质的观点。神经递质系统功能的紊乱与产生这些递质的神经元的缺失有关，其中铝引起的神经细胞缺失有一部分是神经细胞的凋亡。

3.4 脂质过氧化

大量研究表明，铝的神经毒性与许多神经退行性病变有关。由于哺乳动物神经系统易遭受氧化攻击，所以近年来氧化应激(Oxidative Stress)被认为是神经退行性病变过程中最重要的一级事件^[27]，氧化应激成为AD发病的重要病因假说之一。我们^[28]发现，经腹腔注射染铝后，血清和脑组织中的超氧化物歧化酶(SOD)活力均有所下降。随染毒剂量增加，SOD活力下降，二氨基二苯甲烷(MDA)随染铝剂量增加而增加，结果说明铝可能通过降低SOD活性而增强了脑中脂质过氧化反应，而使其代谢产物MDA增多，引起了脑损伤。那么其具体机制是怎样的呢？国内外大量研究认为有多种方式。铝可能通过①与负电荷性脂质体成分结合；②改变脂质物理学特性(抑制磷脂运动，增强酰基链聚集，促进脂质体聚集等)，有利于脂质过氧化传播，来刺激 Fe^{2+} 介导的脂质过氧化。同时也可能通过介导活性氧的产生，破坏膜完整性等机制促进脂质过氧化。从本课题组另一篇研究^[29]所得结果中的超微结构改变，可见大量生物膜性结构受到严重损害，可能更支持后一机制。

3.5 铝对钙代谢及其相关酶的影响

Al^{3+} 可引起神经细胞内 Ca^{2+} 浓度升高而导致细胞功能改变， Ca^{2+} 超载而导致神经细胞死亡，同时有研究认为， Ca^{2+} 超载与神经细胞凋亡有关。细胞内钙离子的稳态对维持机体许多正常生理功能具有很重要的生理意义。突触后膜内游离钙离子浓度升高是原发免疫性血小板减少症(LTP)形成的必要条件之一。实验证明，在海马CA1区，与NMDA受体耦联的钙通道开放是LTP产生的触发因素，而LTP的维持则与细胞内钙敏感信使的产生有关。使用电压钳技术在海马CA3区所做的研究表明，电压门控性钙通道的开放是LTP产生的重要条件，将去极化电流通入锥体细胞内，当膜去极化一旦达到足以激活钙通道时，就可产生LTP。动物实验证明钙通道是铝作用的一个靶点，可以通过改变细胞的钙稳态，造成细胞的功能障碍，从而影响学习和记忆。Deleers的研究^[30]，在生理条件下，20~50 mol/L的铝就可以取代细胞膜上几乎所有二价阳离子，使进入细胞的铝增加，并阻碍二价阳离子进入细胞而使胞内钙离子减少。Matija的研究证明^[31]，铝能增强谷氨酸导致的钙超载，尤其损伤线粒体，神经细胞的变性死亡可能与胞内钙超载有关。

3.6 导致神经细胞凋亡

近年来有证据表明,细胞凋亡也参与了与铝有关的神经退行性疾病(AD、PD等)的发生和发展^[32]。AD的主要病理学特征是神经纤维缠结和老年斑,后者的核心成分是 β 淀粉样蛋白(A β 蛋白)。实验证实,铝可以促进A β 蛋白的过量表达,A β 蛋白又可以诱发神经细胞的凋亡。在PD病人中,多年来一直认为黑质神经元死亡是细胞坏死,但近年来越来越多的证据提示PD的发病有细胞凋亡的参与。

近年来学者将注意力集中在神经细胞凋亡和学习记忆的关系上,对于铝引起的神经细胞凋亡成为研究的热点。我们^[33-35]利用生物学技术特异性标记DNA片段,原位检测凋亡细胞。研究结果显示,随着染铝剂量的增高,细胞排列逐渐凌乱,高剂量组可见细胞连接松解,细胞周围出现环状带,细胞核骤缩,染色质边聚,核膜破裂等形态学的变化。大鼠海马神经细胞凋亡数也随之增多,表明铝可导致海马神经细胞的凋亡。在细胞凋亡发展过程中,在显微镜下观察到的一系列形态学变化,如胞膜对称性丧失、染色质凝集、细胞皱缩、DNA破碎、线粒体肿胀和凋亡小体形成。凋亡的共同特征是细胞容积收缩,以细胞核的形态改变尤为突出。光镜下凋亡细胞体积缩小,染色质致密聚集成斑块状。在组织内细胞凋亡的典型特征出现于单个细胞,且凋亡细胞周围有环状带。结合其他学者^[36-37]的研究结果,可以认为:铝可以通过影响细胞凋亡相关基因和蛋白,如细胞色素C(Cyt-c)、bcl-2家族、核转录因子 κ B(Nf- κ B)和半胱氨酸蛋白酶(caspase),来促进神经细胞的凋亡。主要机制如下。

(1)随着染铝剂量的增高,bcl-2 mRNA的表达降低,而bax mRNA的表达增高,并且发现染铝大鼠海马神经细胞中bcl-2 mRNA的表达与海马神经细胞凋亡指数的分布呈负相关,bax mRNA的表达与海马神经细胞凋亡指数的分布呈正相关,提示在铝所致的神经细胞凋亡过程中,与bcl-2与bax基因的表达相关。动物活体染铝和体外实验Bcl-2,Bax蛋白的免疫组化结果也证实了这个结论。

(2)胞浆中Cyt-c增多,凋亡细胞数也增多,并且二者具有相关性。

(3)铝引起神经细胞凋亡的机制与Caspase-3的表达增高有关,铝引起神经细胞凋亡,胞浆中Caspase-3增多,凋亡细胞数增多,二者呈正相关,说明铝导致神经细胞凋亡的分子机制与Caspase-3的

表达增多有关,且Caspase-3与Cyt-c的表达呈正相关。

(4)铝引起神经细胞凋亡时,凋亡细胞数增多,胞浆中Nf- κ B(P65)增多(即激活的Nf- κ B增多),二者呈正相关,说明铝导致神经细胞凋亡的分子机制与Nf- κ B的表达增多有关。

(5)在细胞凋亡过程中,自由基作用于细胞膜,使细胞膜受损,导致线粒体膜破裂,能量代谢障碍,甚至死亡,而SOD能清除神经细胞中的自由基,减轻损害。有研究表明,铝能抑制ATP酶,乳酸脱氢酶,能使SOD活力降低,抑制线粒体酶的活性。我们的研究结果显示,随染毒剂量的增高,SOD下降并与凋亡之间有相关性,提示在铝引起的神经细胞凋亡中SOD下降,自由基得不到及时清除,可能也是一个重要作用因素。有关铝与琥珀酸脱氢酶(SDH)的关系,国内外鲜见报道,我们还发现,随染毒剂量的增高SDH下降。体外培养的神经细胞在染铝后,随着细胞染毒剂量的增加,细胞的死亡率升高,线粒体酶活性和膜电位降低,活性氧生成量增多,提示线粒体发生了氧化损伤。细胞受到凋亡因素刺激时,引起线粒体的一系列变化:线粒体膜电位的降低,线粒体生成三磷酸腺苷(ATP)减少,线粒体内膜心磷脂减少,生成活性氧(ROS)使线粒体内膜的通透性升高,线粒体内的转移及转录活动均减少。铝致神经细胞凋亡过程中既有线粒体的氧化损伤,也有细胞凋亡,究竟是哪一步发生在前,哪一步发生在后,尚不清楚。但无论哪一个发生在前,都会影响另一个的进程。

3.7 导致神经细胞非凋亡性程序性死亡

传统理论认为,神经细胞死亡的主要方式有两种:凋亡和坏死。凋亡是由细胞信号通路调控的死亡,是程序化的;而坏死是细胞对环境压力的一种被动死亡方式,是突发性的。虽然过去数十年,研究人员发现了细胞凋亡的重要机制,但在实验中人们也能发现一些奇怪的现象,如非凋亡的程序性死亡^[38]。近来,有关带有坏死特征的非凋亡性细胞死亡的研究报道变得越来越多。但是,研究者们并没有合适的工具来进行有关这些现象的潜在机制研究。袁钧英教授和她的研究小组报道了Necroptosis^[39]及其特异的阻断剂Nec-1^[40],第一次提供了另一种类型细胞程序性死亡的有力证据。他们在研究中发现,Nec-1有效阻止了非凋亡性程序性细胞死亡,表明了导致细胞死亡的Necroptosis这一细胞代谢途径确实是存在的。这项发现不仅使人们重新认

识了细胞凋亡的过程,也使人们意识到细胞的死亡过程可能是非常复杂的行为,即独立于细胞凋亡和坏死之外还存在第三种类型。Necroptosis 在我国首次由生物谷网站翻译为坏死性凋亡。我们对 Necroptosis 的相关研究^[41-42]提示,Necroptosis 是一种由细胞信号通路介导的程序性细胞坏死,它的发生和发展可能与细胞死亡途径中的多种相关因素有关,因此我们认为将 Necroptosis 译为程序性坏死可能更加符合 Necroptosis 坏死性的病理变化和程序性的机制特点。我们在国际上发表了该项研究结果^[43],首次报道了程序性坏死作为一种新发现的细胞死亡方式,也存在于铝诱导的神经母细胞瘤细胞死亡过程中。用程序性坏死的特异阻断剂 Nec-1 作用于染铝细胞后,可以显著提高细胞活力,提高线粒体膜电位,降低细胞程序性坏死率,其作用机制与抑制程序性坏死细胞信号通路关键蛋白有关。在染铝动物实验证实了以上机制,而且使用了程序性坏死特异阻断剂 Nec-1 之后,动物的神经行为大有改善。导致 AD 三大病理特征之一就是神经细胞死亡。在 AD 发生过程中,不仅凋亡参与细胞死亡过程,呈坏死形态的另一种细胞程序性死亡方式,程序性坏死也参与了细胞死亡过程。铁死亡是一种铁依赖的程序性细胞死亡方式,细胞自噬是在基因调控下利用溶酶体降解自身受损的细胞器和大分子物质的正常过程,但过度会损伤正常细胞。最近也发现铁死亡^[44]和自噬^[45]也参与铝致神经细胞死亡。既然凋亡和程序性坏死都参与了铝致神经细胞死亡过程,我们可以从化学干预的角度来阻止神经细胞死亡,对染铝动物进行凋亡和程序性坏死的化学干预,预防铝对神经系统的损伤和 AD 动物模型的发生,为将来用于人类 AD 预防和治疗提供科学依据。化学干预是最简单易行而又经济的方法,如果能够成功,将为预防 AD 提供最有效的预防措施。

3.8 神经元纤维变性和神经元纤维缠结

许多研究资料表明,铝可以引起动物脑组织神经元纤维变性(NFD)及神经元纤维缠结(NFT)等病理改变^[46-48]。Muller^[49]等人用体外培养的鸡胚脑神经细胞研究铝神经毒性时,发现铝在较低浓度即可对神经细胞的分化产生影响,提示铝可能对神经细胞骨架的改变有特殊毒性。体外培养的原代大脑皮层神经细胞暴露于氯化铝 48 h 后,发现许多神经细胞胞体肿胀,轴突形成串珠,轴突间的网络连结被破坏,提示发生了神经变性。NFT 的形成与脑内神经元纤维蛋白亚单位的过度磷酸化有关。神经细

胞内的铝可阻滞新合成的神经元纤维亚单位的释放,而导致其在细胞中蓄积并发生磷酸化。NFT 是神经元退行性变化的最后阶段,主要由双螺旋细丝(PHF)组成,PHF 又主要由与微管相关的不溶性的 Tau 蛋白组成。当 Tau 蛋白被异常磷酸化后可抑制 Tau 蛋白本身促进微管组装的能力,从而引起微管组装缺陷,损害轴浆流,引起神经元退变,Tau 蛋白聚集形成 PHF。许多研究表明,铝能促进 Tau 蛋白的异常磷酸化和聚集,但是铝所导致的 NFT 与 AD 患者的 NFT 并不完全相同。超微结构研究发现,铝诱导的实验动物的 NFT 是由 10 nm 单股神经元微丝组成,而 AD 患者的 NFT 是有 10 nm 的双股呈螺旋状缠绕的神经元微丝组成。化学和免疫学研究证实,铝所致实验动物的 NFT 是由正常的神经元微丝的多肽组成,而 AD 患者的 NFT 是由细胞骨架构成。那么铝诱发的 Tau 蛋白异常磷酸化和 AD 的 Tau 蛋白异常磷酸化是否一致或者类似呢?我们在染铝小鼠脑组织观察和在铝暴露作业工人血液淋巴细胞观察,发现几个关键 tTau 磷酸化位点在铝致 Tau 蛋白磷酸化和 AD 的 Tau 蛋白磷酸化一致^[50]。

3.9 β -APP 的过度表达

β -APP 的过度表达可能引起动物脑组织中淀粉样沉淀增加和神经纤维退行性变化,导致神经系统功能衰退^[51]。最新研究表明,体外实验中铝能引起 β -APP 在神经系统的积聚,从而在 AD 的致病过程中发挥作用。 β -APP 的表达增多必导致有神经毒性的 β -AP 生成增多, β -AP 可引起自由基生成和氧化应激,通过突触体脂质过氧化作用,产生神经元细胞膜损伤,还可扰乱细胞内环境的稳定性,诱导细胞发生凋亡等。既往研究发现 β -AP 可通过其神经毒性导致大脑皮质、海马锥体层细胞等直接参与学习记忆过程的神经元变性死亡来影响动物认知功能。多名学者^[52-55]的研究结果均证实,染铝组大鼠海马各区内 β -APP 阳性细胞明显增多, β -APP 表达明显增加,铝盐致大鼠学习记忆障碍的病理机制可能与 β -APP 在脑内表达的改变有关,提示铝可能通过诱导 β -APP 的表达而影响大鼠的学习记忆功能。

3.10 导致 SS 神经元减少

SS 是一种环状 14 肽,广泛分布于脑的各区,功能上与学习记忆密切相关的神经肽。海马内 SS 神经元属中间神经元,可引起海马锥体细胞去极化及兴奋性增强,有利于记忆的强化,具有抗遗忘作用,是学习记忆的物质基础。人们采用免疫组化的方法

检测了 SS 在大鼠脑内海马区的表达,结果显示染铝组大鼠海马免疫反应性 SS 神经元数目减少,铝盐致大鼠学习记忆障碍的病理机制可能与 SS 表达的改变有关。其他学者的研究也得出同样结果,提示铝引起的学习记忆障碍可能与 SS 神经元的减少有关^[50,54,56]。

3.11 对 LTP 的直接影响

$AlCl_3$ 能控制大鼠海马 CA1 区 LTP 的产生,具体的可能机制是铝对蛋白激酶 C(PKC)、谷氨酸(Glu)、鸟苷酸环化酶(NO-cGMP)的通路产生了影响。近年来,对 LTP 产生和维持的机制进行了许多研究,基本上已经清楚。其重点是高频刺激使突触前膜的 Ca^{2+} 大量流入膜内促发了大量 Glu 递质的释放,同时膜上 Ca^{2+} 浓度受内质网膜上的 IP3 调控,由于 Glu 与突触后膜 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体特异性结合,突触后膜去极化,逐出堵塞 NMDA 受体通路的 Mg^{2+} ,使 NMDA 受体打开,致使 Ca^{2+} 流入突触后膜内。 Ca^{2+} 作为 NMDA 受体介导的第二信使可刺激两类信号:一是由非 PKC 中介的启动过程,触发 LTP 的产生,但 PKC 对于维持 LTP 过程是必需的;二是激活 $Ca/CaMK II$,进一步活化一氧化氮合酶(NOS)合成一氧化氮(NO),NO 作为逆信使回到突触前,作用于 NO-cGMP,使 cGMP 又刺激突触前区 Glu 的形成一个循环,产生 LTP^[56-58]。

3.11.1 对 PKC 的影响

有研究^[59-60]表明,铝能与细胞内 1,4,5-三磷酸肌醇(InsP3)分子的连位磷酸基结合,抑制 InsP3 转化为二磷酸肌醇(InsP2),使终止 Ca^{2+} 释放的信号减少,因而引起细胞内 Ca^{2+} 的大量释放,刺激蛋白激酶 C 活性,导致细胞内磷酸化过程异常,使许多其他生理过程发生变化。这说明铝能够与钙调蛋白结合,使该蛋白结构改变,从而影响其发挥生理功能。当某一神经递质与突触后膜上的靶部位结合后, Ca^{2+} 参与了一系列连锁反应,激活了蛋白激酶。已证明极低浓度 Al^{3+} 即可取代反应中的 Ca^{2+} ,而 PKC 对 Al^{3+} 取代 Ca^{2+} 的作用最为敏感。Qaules 等人在体外实验研究中^[61],发现加入微量铝到各种培养系统中就能明显改变细胞功能,激发 PKC 活性,浓度为 $2 \times 10^{-3} mol/L$ 的 Al^{3+} 就能抑制大鼠脑组织 PKC 活性达 90%,这可能是由于铝取代钙后可扰乱对 PKC 的正常激活,导致 PKC 的反应敏感性下降,从而限制神经活动的复杂性。铝可通过多种途径影响蛋白激酶,干扰磷酸化过程和破坏细胞功能。

3.11.2 对 Glu-NO-cGMP 通路的影响

体内、外实验研究表明,铝可以损伤 Glu-NO-cGMP 通路。Canales 等人的研究^[62],发现长期铝接触可强烈影响 Glu-NO-cGMP 通路的功能。铝接触可降低 Glu 诱导的 NOS 的活性和 NO 诱导的 cGMP 合成酶、鸟苷酸环化酶的活性,并发现 NOS 和鸟苷酸环化酶的浓度降低,Glu 和 cGMP 形成的能力明显降低。Hermengildo 等人的研究^[63],发现长期铝接触可降低鸟苷酸环化酶的活性,损伤 Glu-NO-cGMP 通路,铝可使 CaM 和 NOS 浓度分别下降 34%和 25%,使鸟苷酸环化酶的活性下降 60%,cGMP 浓度下降 50%。总之,铝可使 Glu-NO-cGMP 通路的各个环节受影响,从而影响 LTP 形成,最终使学习记忆受到影响。

3.12 对线粒体和线粒体酶的影响

线粒体在维持细胞体内离子平衡、能量代谢以及对外界因素的应激方面发挥着重要的作用,也是许多外源性化学物最敏感和最早累及的靶点。线粒体结构和功能受损,都会导致细胞结构和功能严重损害。我们^[29,64-68]在大鼠体内和体外实验都发现铝对神经细胞线粒体产生了影响。随着染铝剂量的增加,线粒体出现肿胀,并伴有线粒体嵴紊乱、嵴数减少或消失,其中肿胀重者呈气球样变而且外膜破裂,甚至可见线粒体空泡化。线粒体膜电位明显降低,线粒体能量动力学失衡,线粒体 $Na^+ K^+ -ATPase$ 、 $Ca^{2+} -ATPase$ 和 $Mg^{2+} -ATPase$ 活性都降低,活性氧生成量明显升高,线粒体分离融合也失衡^[69]。作者认为铝对线粒体的损伤是导致细胞氧化性损伤、细胞凋亡以及神经退行性变的触发机制。

3.13 遗传和铝共同作用的 AD 发病机制假说及研究前景

AD 有遗传倾向,但家族性 AD 仅占 4%—6%,因此绝大多数 AD 是由遗传因素、年龄增高和环境因素共同作用导致的疾病,铝是最重要的环境因素。在家族型 AD 和散发型 AD,遗传因素和环境因素的贡献不同。在年龄增高的前提下,具有 APP 基因、早老素 1、早老素 2、A2M 基因突变的个体和家族的 AD 发病主要是遗传性;在具有 ApoEε4 和 Tfc2 等位基因的人群,铝可以“触发”或加速 AD 的发生;铝单独作用也可以导致 AD 发生。

本课题组在铝作业职业人群中,观察了 ApoEε4 基因亚型对认知功能损害发生的作用,发现 ApoEε4 基因亚型携带者(包括纯合子和杂合子)MCI 发生率高于未携带者^[70];我们还在细胞实验中

发现敲入 ApoE ϵ 4 与铝暴露具有协同作用^[71]; ApoE ϵ 4 基因敲入小鼠实验不但证实了这一点,而且还发现染铝 ApoE ϵ 4 基因敲入小鼠 A β 和磷酸化 tau 蛋白表达增高,神经突触变细、断裂、减少,突触膜致密部分变薄,曲度降低^[72]。所以今后应在以往研究的基础上,着眼于铝在 AD 发生发展过程中的作用及其与 AD 相关基因的共同作用,进行大规模回顾前瞻性流行病学调查,寻找铝与上述基因在 AD 发病过程中的联系及其强度,为预防 AD 提供科学资料。从预防医学的角度来看,我们难以改变遗传,但我们能够改变环境。如果证实铝是 AD 的重要因素,我们可以设法降低人们的铝摄入,预防 AD 发生。

3.14 表观遗传修饰在铝致认知功能损害中的作用

表观遗传修饰在环境因素致疾病过程中起着重要作用,近十余年来成为研究热点。既然阿尔茨海默病仅有极少数是家族聚集性的,提示也很可能与表观遗传修饰有关,铝暴露极少有可能性改变基因,那么它所致认知功能损害也许与表观遗传修饰有关。本课题组首先在铝暴露作业工人中发现全基因组全基因组甲基化较对照组明显降低,而这其中 MCI 检出者全基因组甲基化较未检出者明显降低^[73]。组蛋白赖氨酸残基甲基化是最重要的甲基化形式,我们观察了组蛋白 H3 赖氨酸残基 4 位点三甲基化(H3K4me3)水平、组蛋白 H3 赖氨酸残基 9 位点二甲基化(H3K9me2)、组蛋白 H3 赖氨酸残基 27 位点三甲基化(H3K27me3)、组蛋白 H3 赖氨酸残基 K9 位点的乙酰化状态 H3K9ac 表达量,不同的组蛋白赖氨酸残基甲基化意义不同。我们发现高血铝组工人 H3K4me3 表达量低于低血铝组 H3K4me3 表达量;高血铝组工人 H3K9me2 表达量高于低血铝组和中血铝组工人 H3K9me2 表达量;高血铝组工人 H3K27me3 的表达量高于低血铝组工人 H3K27me3 的表达量;BDNF、EGR1 两种蛋白的表达量随着血滤水平升高降低;差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结果表明:血铝水平、BDNF、EGR1 和 H3K4me3、H3K9me2、H3K27me3 的表达水平之间均有一定的相关性,说明在职业性铝接触引起的认知功能改变过程中,铝可能通过影响 H3K4me3、H3K27me3、H3K9me2 调节记忆相关蛋白 BDNF 和 EGR1 的表达引起认知功能改变^[74-75]。究其机制,在染铝体内和体外实验,观察了在染铝的情况下,去甲基化酶 PHF8 和甲基转移酶的表达改变与组蛋白赖氨酸残基甲基化的关系。结果显示:

染铝可致 PHF8 酶活性受到抑制且蛋白表达减少、H3K9me2 蛋白表达增加、BDNF 蛋白表达减少,对大鼠海马 LTP 产生影响;铝可能通过降低 MLL 酶活性引起 H3K4me3 含量降低,进而影响认知能力^[76-77]。我们还发现 LncRNA 通过调控 micRNA 进而调控细胞信号通路参与铝致认知功能损害^[78]。

3.15 结语

铝的神经毒性作用机制十分复杂,铝与阿尔茨海默病的关系也在激烈讨论中。本文现就现有研究结果进行了简要的总结,相信随着研究的进一步深入,铝的神经毒性作用机制及其与阿尔茨海默病的关系将被探讨的更加清楚。

参考文献:

- [1] ELLIOTT HL, DRYBURGH F, FELL GS, *et al.* Aluminum toxicity during regular haemodialysis[J]. *Br Med J*, 1978, 1(6120): 1101-1103.
- [2] HANNINEN H, MATIKAINEN E, *et al.* Internal load of aluminum and the central nervous system function of aluminum welders[J]. *Scand J Work Environ Health*, 1994, 20(4): 279-285. DOI: 10.5271/sjweh.1397.
- [3] RIIHIMAKI V, HANNINEN H, AKILA R, *et al.* Body burden of aluminum in relation to central nervous system function among metal inert-gas welders[J]. *Scand J Work Environ Health*, 2000, 26(2): 118-130.
- [4] 何淑嫦, 张爱民, 牛侨, 等. 铝电解工神经行为、自主神经功能的改变[J]. *卫生研究*, 2003, 32(3): 177-179.
- [5] HE SC, QIAO N, SHENG W. Neurobehavioral, autonomic nervous function and lymphocyte subsets among aluminum electrolytic workers[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2003, 16(2): 139-144. DOI: 10.1177/039463200301600207.
- [6] LU X, LIANG R, NIU Q, *et al.* Cognitive disorders and tau-protein expression among retired aluminum smelting workers[J]. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2014, 56(2): 155-60.
- [7] MENG H, WANG S, NIU Q, *et al.* Cognitive impairment of workers in a large-scale aluminium factory in China: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(6): E027154.
- [8] LU XT, XU SM, NIU Q, *et al.* Longitudinal study of the effects of occupational aluminium exposure on workers' cognition [J]. *Chemosphere*, 2021, 271: 129569. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.129569.
- [9] EXLEY C, VICKERS T. Elevated brain aluminium and early onset Alzheimer's disease in an individual oc-

- cupationally exposed to aluminium; a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2014, 10(8):41.
- [10] PERL DP. Exposure to aluminium and the subsequent development of a disorder with features of Alzheimer's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(7):811. DOI: 10.1136/jnnp.2006.090613.
- [11] 黄国伟, 康静, 张文治, 等. 铝对体外人胚大脑神经细胞毒作用的研究[J]. 中华预防医学杂志, 2000, 34(2):106-10.
- [12] 杨艳旭, 牛侨, 等. 铝对大鼠脑组织脂质过氧化作用的影响及其性别差异[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2006, 24(5):281-283.
- [13] 牛丕业, 何淑嫦, 牛侨. 天麻对染铝大鼠胆碱能系统的影响[J]. 工业卫生与职业病, 2003, 29(5):260-262.
- [14] 叶建锋, 胡贵方, 高宁. 氯化铝染毒后大鼠行为学和胆碱酯酶的变化[J]. 卫生毒理学杂志, 1999, 13(3):217.
- [15] COCHAN M, ELLIOTT DC, BRENNAN P, *et al.* Inhibition of protein kinase activation by low concentrations of aluminum[J]. *Clin Chim Acta*, 1990, 194(2-3):167-172.
- [16] 牛丕业, 牛侨, 何淑嫦. 天麻对染铝大鼠大脑氨基酸递质的影响[J]. 环境与职业医学, 2004, 21(1):55-57.
- [17] NIU Q, NIU P, ZHANG Q, *et al.* The Role of Alteration of Glutamic Acid and GABA in Learning and Memory Impairment of Rats Induced By Aluminum [J]. *Eur J Inflamm*, 2005, 3(2): 97-101.
- [18] MANZO L, ARTIGAS F, MARTINEZ E, *et al.* " Biochemical markers of neurotoxicity. A review of mechanistic studies and applications"[J]. *Human & Experimental Toxicology*, 1996, 1(15): S20.
- [19] CURCARELLA C, MONTOLIU C, HERMENEGILDO C, *et al.* Chronic exposure to aluminum impairs neuronal glutamate-nitric oxide-cyclic GMP pathway[J]. *J Neurochem*, 1998, 70(4): 1609-1614. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1998.70041609.
- [20] CANALES JJ, CORBALAN R, MONTOLIN C, *et al.* Aluminium impairs the Glutamate-nitric oxide-cGMP pathway in cultured neurons and in rat brain in vivo; molecular mechanisms and implications for neuropathology[J]. *J Inorg Biochem*, 2001, 87(1-2):63-69.
- [21] 唐焕文, 秦小敏, 黄彦妮, 等. 染铝大鼠学习记忆功能及单胺类神经递质含量的变化[J]. 中国职业医学, 2002, 29(3):17-19.
- [22] ALESSIO L, APOSTOLI P, FERIOLI A, *et al.* Behaviour of biological indicators of internal dose and some neuro-endocrine tests in aluminium workers[J]. *Med Lav*, 1989, 80(4):290-300.
- [23] ZATTA P, NICOSIA V, ZAMBENEDETTI P. Evaluation of MAO activities on murine neuroblastoma cells upon acute or chronic treatment with aluminum (III) of tacrine[J]. *Neurochem Int*, 1998, 32:273-279. DOI: 10.1016/S0197-0186(97)00095-8.
- [24] 杨红光, 郑玉新, 梁友信. 铝对神经行为功能和单胺类神经递质含量的影响[J]. 中华预防医学杂志, 1998, 32(2):82-84.
- [25] 何淑嫦, 邵枫, 牛侨, 等. 铝染毒大鼠的学习记忆和氨基酸类神经递质的改变[J]. 中国行为医学科学, 2005, 14(1):21-22, 43.
- [26] 贾怡昌, 钟才云, 王颖明, 等. 铝对大鼠海马氨基酸类神经递质含量的影响[J]. 中华预防医学杂志, 2001, 35(6):397-400.
- [27] BHARATHI, SHAMASUNDAR NM, SATHYANARAYANA RAO TS, *et al.* A new insight on Al-maltolate-treated aged rabbit as Alzheimer's animal model[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2006, 52(2):275-292.
- [28] 牛丕业, 何淑嫦, 牛侨. 天麻对染铝大鼠大脑皮质 SOD 和 MDA 的影响[J]. 环境与职业医学, 2003, 20(5):357-359.
- [29] 张勤丽, 牛丕业, 牛侨, 等. 铝对体外培养神经元线粒体的影响[J]. 卫生研究, 2005, 34(6):675-677.
- [30] DELEERS M. Cationic atmosphere and cation competition binding at negatively charged membranes: pathological implications of aluminum[J]. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 1985, 49(2):277-294.
- [31] MATYJA E. Aluminum enhances glutamate-mediated neurotoxicity in organotypic cultures of rat hippocampus. *Folia Neuropathol*[J]. *Folia Neuropathologica*, 2000, 38(2): 47-53.
- [32] SAVORY J, HERMAN MM, GHRIBI O. Intracellular mechanisms underlying aluminum-induced apoptosis in rabbit brain[J]. *J Inorg Biochem*, 2003, 97(1):151-154.
- [33] 杨艳旭, 牛侨. 慢性铝接触大鼠不同 bcl-2 脑区基因的表达[J]. 环境与职业医学, 2002, 19(4):209-212, 218.
- [34] 王林平, 牛侨, 陈艺兰, 等. 铝致大鼠海马神经细胞凋亡及对 Bcl-2 和 Bax 表达的影响[J]. 环境与职业医学, 2005, 22(3):225-228.
- [35] 牛侨, 王林平, 陈艺兰, 等. 铝作用下海马神经细胞凋亡及对 Bcl-2 和 Bax 基因转录的关系[J]. 卫生研究, 2005, 34(6):671-674.
- [36] SAVORY J, RAO JKS, HUANG Y, *et al.* Age-related hippocampal changes in Bcl-2; Bax ratio, oxidative stress, redox-active iron and apoptosis associated

- with aluminum-induced neurodegeneration; increased susceptibility with aging[J]. *Neurotoxicology*, 1999, 20(5):805-817.
- [37] GHRIBI O, HERMAN MM, SPAULDING NK, *et al.* Lithium inhibits aluminum-induced apoptosis in rabbit hippocampus, by preventing cytochrome c translocation, Bcl-2 decrease, Bax elevation and caspase-3 activation[J]. *J Neurochem*, 2002, 82(1): 137-145.
- [38] ZILKOVA M, KOSON P, ZILKA N. The hunt for dying neurons: insight into the neuronal loss in Alzheimer's disease[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2006, 107(9-10):366-373.
- [39] DEGTEREV A, HUANG Z, BOYCE M. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury[J]. *Nat Chem Biol*, 2005, 1(2):112-119.
- [40] TENG X, DEGTEREV A, JAGTAP P, *et al.* Structure-activity relationship study of novel necroptosis inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(22): 5039-5044.
- [41] 牛侨,张勤丽,刘承芸,王亮. 程序性坏死在铝致 SH-SY5Y 细胞死亡中的作用[J]. *中华预防医学杂志*, 2009, (2):132-136.
- [42] 张勤丽,牛侨,郑金平,等. 程序性坏死参与铝致神经母细胞瘤细胞死亡机制[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2008, 22(5):321-328.
- [43] Zhang QL, Niu Q, *et al.* Is necroptosis a death pathway in aluminum-induced neuroblastoma cell demise? [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2008, 21(4): 787-796.
- [44] CHEN J, FAN R, WANG Y, *et al.* Progressive impairment of learning and memory in adult zebrafish treated by Al₂O₃ nanoparticles when in embryos[J]. *Chemosphere*, 2020, 9(254):126608. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.126608.
- [45] CHENG L, YANG S, BAI J, NIU Q, *et al.* Aluminum maltolate triggers ferroptosis in neurons: mechanism of action[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2021, 31(1):33-42.
- [46] ABREO K, ABREO F, SELLA ML, *et al.* Aluminum enhances iron uptake and expression of neurofibrillary tangle protein in neuroblastoma cells[J]. *J Neurochem*, 1999, 72(5):2059-2064.
- [47] SINGER, S M, CHAMBERS C B, *et al.* "Tau in Aluminum-induced Neurofibrillary Tangles." [J]. *Neurotoxicology (Park Forest South)*, 1997, 18(1): 63-76.
- [48] EXLEY C. Aluminium and Alzheimer's Disease[M]. Oxford: Elsevier Science & Technology, 2001.
- [49] MULLER JP, BRUININK A. Neurotoxic effects of aluminium on embryonic chick brain cultures[J]. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1994, 88(4):359-366.
- [50] HUANG T, GUO W, WANG Y, *et al.* Involvement of Mitophagy in Aluminum Oxide Nanoparticle-Induced Impairment of Learning and Memory in Mice [J]. *Neurotox Res*, 2021 Apr;39(2):378-391.
- [51] KWAHARA M, KATO M, KURODA Y. Effects of aluminium on the neurotoxicity of primary cultured neurons and on the aggregation of beta-amyloid protein[J]. *Brain Res Bull*, 2001, 55(20):211-217.
- [52] 王怀明,杨望清,郭洪志. 铝盐致大鼠学习记忆功能障碍的 β -APP、SS 作用机制研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2001, 14(1):24-26.
- [53] 郭贵文,吴亚兰,杨小红,等. 氯化铝对大鼠脑组织胶原酸性纤维蛋白和淀粉样 β -蛋白前体基因的影响[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 1999, 13(2):227-230.
- [54] 牛丕业. 铝影响大鼠学习记忆的机制及天麻改善作用的研究[D]. 太原:山西医科大学, 2003.
- [55] 金涛,夏满林,邱锐,等. Alzheimer's 病铝中毒大鼠模型海马结构中 β -APP 和 GFAP 研究[J]. *苏州医学院学报*, 2001, 21(2):131-133.
- [56] 冯改丰,王唯析,胡海涛,等. 铝中毒对 SD 大鼠海马结构内 SS 神经元的影响[J]. *微量元素与健康研究*, 2002, 19(2):6-7.
- [57] 吴新荣,朱小南,陈汝筑. AICl₃ 对小鼠学习记忆和 大鼠海马脑片长时程增强的影响[J]. *中国药理学和毒理学杂志*, 2000, 14(6):458-460.
- [58] RODELLA L, REZZANI R, LANZI R, *et al.* Chronic exposure to aluminium decreases NADPH-diaphorase positive neurons in the rat cerebral cortex[J]. *Brain Res*, 2001, 89(1-2):229-233.
- [59] CHEN J, WANG M, RUAN D, *et al.* Early chronic aluminium exposure impairs long-term potentiation and depression to the rat dentate gyrus in vivo[J]. *Neuroscience*, 2002, 112(4):879-887.
- [60] SHAFER TJ, NOSTRANDT AC, TILSON HA, *et al.* Mechanisms underlying AICl₃ inhibition of agonist-stimulated inositol phosphate accumulation; Role of calcium, G-proteins, phospholipase C and protein kinase C[J]. *Biochem Pharmacol*, 1994, 47(8):1417-25.
- [61] PROVAN SD, YOKEL RA. Aluminum inhibits glutamate release from transverse rat hippocampal slices: role of G proteins, Ca channels and protein ki-

- nase C[J]. *Neurotoxicology*, 1992, 13(2): 413-420.
- [62] SHAFER T J, NOSTRANDT A C, TILSON H A, *et al.* RAluminum-induced DNA synthesis in osteoblasts: mediation by a G-protein coupled cation sensing mechanism[J]. *J Cell Biochem*, 1994, 56(1): 106-117.
- [63] CANALES JJ, CORBALAN R, MONTOLIU C, *et al.* Aluminium impairs the glutamate-nitric oxide-cGMP pathway in cultured neurons and in rat brain in vivo: molecular mechanisms and implications for neuropathology[J]. *J Inorg Biochem*, 2001, 87(1-2): 63-69.
- [64] HERMENEGILDO C, SAEZ R, MINOIA C, *et al.* Chronic exposure to aluminium impairs the glutamate-nitric oxide-cyclic GMP pathway in the rat in vivo[J]. *Neurochem Int*, 1999; 34(3): 245-253.
- [65] 王林平, 牛侨, 陈艺兰, 等. 铝对大鼠海马神经细胞线粒体酶的影响[J]. *毒理学杂志*, 2005, 19(4): 254-256.
- [66] NIU P Y, NIU Q, ZHANG QL. Aluminum impairs rat neural cell mitochondria in vitro[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2005, 18(4): 683-689.
- [67] 牛侨, 王林平, 陈艺兰, 等. 铝作用下海马神经细胞凋亡及对 Bcl-2 和 Bax 基因转录的关系[J]. *卫生研究*, 2005, 34(6): 671-674.
- [68] 何淑嫦, 牛侨, 邵枫, 等. 铝对原代培养神经细胞线粒体氧化功能的损伤[J]. *卫生研究*, 2005, 34(6): 685-687.
- [69] 贾志建, 路小婷, 潘宝龙, 等. 慢性铝暴露对小鼠学习记忆及 tau 蛋白磷酸化的影响[J]. *环境与职业医学*, 2012, 29(04): 203-209.
- [70] NIE J, FU X, NIU Q, *et al.* Effects of Al Exposure on Mitochondrial Dynamics in Rat Hippocampus[J]. *Neurotox Res*, 2019 Aug, 36(2): 334-346.
- [71] 宋斐斐. 职业铝接触对携带 ApoE ϵ 4 基因的作业人员认知功能的影响及 tau 蛋白表达的变化[D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
- [72] ZHANG T, WANG S, NIU Q. Effect of Aluminum-Maltolate on the Content of A β Protein and the Expression of ApoER2, VLDLRs, and LRP1 in PC12-ApoE4 Cells[J]. *Neurotox Res*, 2019, 35(4): 931-944.
- [73] 秦秀军. ApoE4 基因与铝联合作用对小鼠认知功能损伤及机制研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- [74] YANG X, YUAN Y, LU X, *et al.* The Relationship Between Cognitive Impairment and Global DNA Methylation Decrease Among Aluminum Potroom Workers[J]. *J Occup Environ Med*, 2015 Jul, 57(7): 7-713.
- [75] PAN B, ZHOU Y, LI H, *et al.* Relationship between occupational aluminium exposure and histone lysine modification through methylation[J]. *Trace Elem Med Biol*, 2020 May, 18(61): 126-551.
- [76] LI H, XUE X, LI Z, *et al.* Aluminium-induced synaptic plasticity injury via the PHF8-H3K9me2-BDNF signalling pathway[J]. *Chemosphere*, 2020 Apr, 244, 125-445.
- [77] WANG F, KANG P, LI Z, *et al.* Role of MLL in the modification of H3K4me3 in aluminium-induced cognitive dysfunction[J]. *Chemosphere*, 2019 Oct, 232: 121-129.
- [78] XU Y, ZHANG H, PAN B, *et al.* Transcriptome-Wide Identification of Differentially Expressed Genes and Long Non-coding RNAs in Aluminum-Treated Rat Hippocampus[J]. *Neurotox Res*, 2018 Aug, 34(2): 220-232.



牛侨, 男, 教授; 博士, 博士生导师; 国务院特贴专家, 山西省教学名师, 山西省优秀研究生指导教师; 担任中国环境诱变剂学会理事, 环境与神经退行性疾病专业委员会主任, 中国毒理学会常务理事, 神经毒理专业委员会副主任, 《European Journal of Inflammation》等学术期刊编委; 目前主要从事化学物的神经毒性方面的理论研究工作; 主持完成国家和省部级项目 20 余项, 包括国家自然科学基金重点项目、面上项目、教育部博士点基金、山西省自然科学基金等; 在 *Neurotoxicology*, *Neurotoxicity Research*, *Chemosphere* 等期刊发表论文 370 余篇 (其中 SCI 收录 115 篇), 获得国家发明专利 5 项, 主编英文专著 1 部、中文专著 1 部, 主编参编规划教材 13 部; 曾获“中华预防医学会公共卫生与预防医学发展贡献奖”“中国毒理学会毒理学杰出贡献奖”, 山西省自然科学一等奖及中华预防医学科技二等奖。E-mail: niujiao55@sxmu.edu.cn