

## 慢性铝暴露对小鼠学习记忆及 tau 蛋白磷酸化的影响

贾志建, 路小婷, 潘宝龙, 王昊, 刘莹, 牛侨

**摘要:** [目的] 探讨慢性铝暴露对小鼠学习记忆及 tau 蛋白磷酸化水平的影响。[方法] 将氯化铝 ( $\text{AlCl}_3$ ) 混入饲料中喂养小鼠, 分为高、中、低剂量组, 剂量分别为 120.0、12.0、1.2 mg/(kg·d), 对照组正常饲养, 每组各 10 只。染毒期为 1 年。用 Morris 水迷宫系统检测小鼠的认知功能, 采用电感耦合等离子质谱法测定脑铝含量, 免疫印迹法检测小鼠脑组织中总 tau 蛋白以及 tau 蛋白在 Thr181、Thr231、Ser262 和 Ser396 位点的磷酸化表达。[结果] Morris 水迷宫试验, 中、高剂量组水迷宫潜伏期高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 高、中剂量组穿越平台的次数与对照组相比明显减少 ( $P < 0.05$ )。高、中、低剂量组小鼠脑铝水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。免疫印迹法结果显示, 小鼠脑组织总 tau 蛋白及 tau 蛋白在 Thr181、Thr231、Ser262 和 Ser396 位点的磷酸化表达, 高、中、低剂量组明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。[结论] 铝暴露可导致小鼠认知功能障碍及 tau 蛋白过度磷酸化, 这可能是铝致小鼠认知功能障碍的机制之一。

**关键词:** 铝; 学习记忆; tau 蛋白; 磷酸化

**Effects of Chronic Aluminum Exposure on Learning and Memory and the Phosphorylation of Tau Protein in Mice** JIA Zhi-jian, LU Xiao-ting, PAN Bao-long, WANG Hao, LIU Ying, NIU Qiao (Department of Occupational Health, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China). Address correspondence to NIU Qiao, E-mail: niuqiao55@163.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

**Abstract:** [Objective] To explore the effect of chronic aluminum exposure on learning and memory and the phosphorylation levels of tau protein in mice. [Methods] Three groups of mice were fed with  $\text{AlCl}_3$  at 120.0, 12.0 and 1.2 mg/(kg·d) respectively for 1 year, and one control group with normal diet. Spatial learning and memory ability were tested with Morris water maze (MWM). Brain aluminum content was determined by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). The expression of total tau and phosphorylated tau in Thr181, Thr231, Ser262 and Ser396 sites in brain tissues of mice were detected by Western blot. [Results] Compared with the control group, the MWM latent period of high and middle dose groups was significantly prolonged ( $P < 0.05$ ); the number of traversing platform in high and middle dose groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ); and brain aluminum levels of all 3 exposure groups were significantly higher ( $P < 0.05$ ). Western blot test demonstrated that the total tau and the phosphorylation levels in Thr181, Thr231, Ser262 and Ser396 sites of all 3 exposure groups were significantly higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). [Conclusion] Aluminum exposure can lead to cognitive dysfunction in mice and the overphosphorylation of tau protein, which may be one of the mechanisms of cognitive dysfunction induced by aluminum.

**Key Words:** aluminum; learning and memory; tau protein; phosphorylation

铝是地球上含量最丰富的金属元素之一, 占地壳 8%。铝对神经系统具有毒性作用。大量动物实验表明, 过量接触铝可造成哺乳动物神经行为改变、学习记忆能力下降<sup>[1]</sup>, 但其具体机制尚不明确。为此, 本实验拟运用慢性染铝的方法, 观察不同剂量的铝暴露对小鼠认知能力、脑组织微管相关蛋白中 tau 蛋白磷酸化的影响, 探讨慢性铝暴露导致学习记忆功能下降的机制。

[基金项目] 国家自然科学基金对外交流与合作项目 (编号: 30910103003); 教育部博士点基金 (编号: 200801140002)

[作者简介] 贾志建 (1987—), 男, 硕士生; 研究方向: 化学物的神经毒性; E-mail: jiazhi-jiana@163.com

[通信作者] 牛侨教授, E-mail: niuqiao55@163.com

[作者单位] 山西医科大学公共卫生学院劳动卫生教研室, 山西 太原 030001

### 1 材料与方法

#### 1.1 试剂

结晶氯化铝 ( $\text{AlCl}_3$ ) 购自美国 Sigma 公司; 二喹啉甲酸 (bicinchoninic acid, BCA) 蛋白浓度测定试剂盒 (北京碧云天生物有限公司); 一抗, 3-磷酸甘油醛脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) (北京康为世纪生物科技有限公司); tau5 (美国 Santa Cruz Biotechnology 公司); tau396、tau262 (美国 Invitrogen 公司); tau231、tau181 (美国 Abcam 公司); 辣根过氧化物酶标记的羊抗兔和羊抗鼠二抗 (北京康为世纪生物科技有限公司)。

#### 1.2 仪器

Morris 水迷宫 (中国科学院药物研究所); 电泳仪 (北京六一仪器厂); X 线胶片洗片机 (上海申贝电影机械厂); 凝胶电泳图像分析系统 (江苏省捷达科技发展有限公司)。

### 1.3 动物分组及染毒方法

健康刚断乳清洁级昆明种小白鼠 40 只, 体重 ( $14.0 \pm 1.2$ ) g, 活动能力相近, 由北京大学实验动物中心提供(许可证号为 200720185)。在动物室适应性饲养 1 周后, 随机分为 4 组, 每组 10 只, 雌雄各半。将  $AlCl_3$  混入饲料中喂养小鼠, 分为高、中、低剂量组, 按铝元素计算, 剂量分别为 120.0、12.0、1.2 mg/(kg·d), 对照组无铝饲料喂养。所有实验动物按无特定病原体级 (specific pathogen free, SPF) 饮水用自来水, 染毒时间为 1 年。染毒期间, 动物室以自然节律采光, 温度 18~23℃, 湿度 40%~60%, 清洁, 安静。笼具、饮水瓶等所有用具, 均不使用含铝制品。

### 1.4 Morris 水迷宫试验

染毒结束后, 正常饲养, 进行 Morris 水迷宫试验。圆形水池直径为 100 cm, 高 75 cm; 平台高度 50 cm, 直径 10 cm。平台低于水面 1 cm, 水温 ( $22 \pm 2$ )℃。迷宫上方安置带有显示系统的摄像机, 计算机自动跟踪计时并记录游泳轨迹。实验期间迷宫外参照物保持不变。Morris 水迷宫测试程序包括定位航行试验 (place navigation) 和空间探索试验 (spatial probe test) 两个部分。试验前一天将小鼠放入水池中 (不含平台) 自由游泳 2 min, 使其熟悉迷宫环境。

定位导航试验: 用于测量小鼠对水迷宫学习和记忆的获取能力。小鼠连续接受 4 d 训练, 每天 4 次, 每次间隔 20 min, 记录小鼠分别从 4 个不同象限入水点入水找到平台所需的时间, 即逃避到平台上的潜伏期 (escaping latency)。4 次潜伏期成绩的平均值作为当日最终成绩进入最后统计。如果小鼠在 1 min 内未找到平台, 即将其引上平台, 其潜伏期按 60 s 计算。

空间探索试验: 测量小鼠学会寻找平台后, 对平台空间位置记忆的保持能力。实验第 5 天撤除平台, 从任一入水点将小鼠面向池壁放入水中, 让其自由游泳, 记录 60 s 内小鼠的游泳轨迹和 60 s 内小鼠穿越平台的次数作为小鼠的记忆成绩。

### 1.5 脑组织铝含量的测定

Morris 水迷宫试验结束 2 d 后, 颈椎脱臼法处死小鼠, 快速摘取全脑组织于冰皿上, 然后称取脑组织 300 mg, 其余冻存于 -80℃。在称取的 300 mg 脑组织中加入 2 mL 1:4 的高氯酸和硝酸, 放置过夜, 然后用微波消解仪进行微波硝化, 时间 60 min。硝化结束后用加热板进行排酸处理, 直至没有白烟冒出, 最后溶液滴定为 2 mL, 4℃保存待测。采用电感耦合等离子体质谱法 (inductively coupled plasma-mass spectrometry) 测定脑铝含量, 实验中设置标准样品以进行内部质量控制。

### 1.6 Tau 蛋白及磷酸化 tau 蛋白表达的测定

取已冷冻的小鼠脑组织 100 mg, 加入细胞裂解液, 冰上超声破碎细胞, 于 4℃, 10 000 r/min 离心 15 min, 离心半径 5 cm, 取上清, BCA 试剂盒进行蛋白浓度的测定, 之后调整蛋白浓度至同一浓度, 然后与 2 倍浓度的上样缓冲液按体积比 1:1 混匀, 94℃水浴煮沸 5 min。每孔上样 50 μg, 10% 的十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis) 分离样品, 80 V 电压电泳 2 h 左右。湿式转膜, 恒流 400 mA, 70 min 将蛋白转至聚偏二氟乙烯 (polyvinylidene fluoride) 膜上, 用 5% 的牛奶封闭液封闭 2 h, 一抗适当倍数稀

释 (表 1), 4℃孵育过夜, 0.02 mol/L 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered solution, PBS) 洗 4 次, 20 min/次, 辣根过氧化物酶标记的二抗 1:2000 稀释, 37℃孵育 1 h, 0.02 mol/L PBS 洗 3 次, 20 min/次, 增强型化学发光 (enhanced chemiluminescence) 显色。采用捷达 801 系列凝胶电泳图像分析系统对蛋白印迹方法 (Western-blot) 的结果进行分析, 然后计算待测蛋白与 GAPDH 蛋白积分光密度 (integrated optical density, IOD) 的比值, 比较各组间  $IOD_{\text{待测蛋白}}/IOD_{\text{GAPDH}}$  的大小。

表 1 实验所应用的第一抗体

Table 1 Primary antibodies employed in this study

| 抗体<br>Antibody | 类型<br>Type | 特异性<br>Specificity | 浓度<br>Dilution | 磷酸化位点<br>Phosphorylation sites | 来源<br>Reference/source |
|----------------|------------|--------------------|----------------|--------------------------------|------------------------|
| Tau 5          | Mono       | Total tau          | 1 : 100        | —                              | Santa Cruz             |
| pS 396         | Poly       | P-tau              | 1 : 200        | Ser396                         | Invitrogen             |
| pS 262         | Poly       | P-tau              | 1 : 500        | Ser262                         | Invitrogen             |
| pT 231         | Poly       | P-tau              | 1 : 500        | Thr231                         | Abcam                  |
| pT 181         | Poly       | P-tau              | 1 : 500        | Thr181                         | Abcam                  |
| GAPDH          | Mono       | GAPDH              | 1 : 1000       | —                              | Cwbio, Beijing         |

[注] Poly: 多克隆 (Polyclonal); Mono: 单克隆 (Monoclonal); P-tau: 磷酸化的 tau 蛋白 (Phosphorylated tau)。

### 1.7 统计学分析

全部数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 用 SPSS 16.0 软件分析。多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验, 检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 Morris 水迷宫试验结果

检测结果显示, 定位导航试验中, 各组小鼠寻找平台的平均逃避潜伏期都呈增加趋势, 与对照组相比, 中、高剂量组小鼠平均潜伏期明显延长; 空间探索试验中, 与对照组相比, 中、高剂量组小鼠穿越平台次数明显减少, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 2。

表 2 慢性铝暴露小鼠 Morris 水迷宫检测结果 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Table 2 Results of Morris water maze test in different groups

| 组别<br>Group        | 平均逃避潜伏 (s)<br>Latency period | 穿越平台次数 (次)<br>Number of crossing platform |
|--------------------|------------------------------|-------------------------------------------|
| 对照组 (Control)      | 26.34 ± 13.95                | 4.33 ± 1.63                               |
| 低剂量组 (Low dose)    | 31.96 ± 11.48                | 3.33 ± 2.07                               |
| 中剂量组 (Middle dose) | 39.92 ± 12.62*               | 2.50 ± 1.05*                              |
| 高剂量组 (High dose)   | 45.51 ± 14.78*               | 1.67 ± 0.82*                              |
| <i>F</i>           | 2.447                        | 3.595                                     |
| <i>P</i>           | 0.044                        | 0.032                                     |

[注]\*: 与对照组比较 (Compared with the control group),  $P<0.05$ 。

### 2.2 小鼠脑铝含量的测定结果

4 组小鼠脑铝含量差别有统计学意义 ( $F=119.748$ ,  $P<0.001$ ), 高、中、低剂量组的小鼠脑铝水平明显高于对照组 ( $P<0.05$ ), 见表 3。

表 3 小鼠脑铝含量的测定结果( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

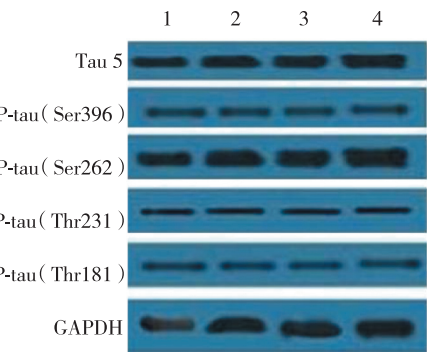
Table 3 Brain aluminum content in different groups

| 组别 (Group)         | 脑铝含量 (Aluminum content in brain, $\mu\text{g/g}$ ) |
|--------------------|----------------------------------------------------|
| 对照组 (Control)      | 6.58 $\pm$ 0.84                                    |
| 低剂量组 (Low dose)    | 15.03 $\pm$ 1.82*                                  |
| 中剂量组 (Middle dose) | 24.33 $\pm$ 2.45*                                  |
| 高剂量组 (High dose)   | 42.11 $\pm$ 3.83*                                  |

[注]\*: 与对照组比较 (Compared with the control group),  $P<0.05$ 。

2.3 各组小鼠脑组织总 tau 蛋白和 tau 蛋白磷酸化水平

免疫印迹法结果显示,小鼠脑组织 tau 蛋白在 Thr181、Thr231、Ser262 和 Ser396 位点的磷酸化表达,高、中、低剂量组明显高于对照组 ( $P<0.05$ ),见图 1、表 4。



[注]1: 对照组 (Control); 2: 低剂量组 (Low dose); 3: 中剂量组 (Middle dose); 4: 高剂量组 (High dose)。

图 1 铝暴露后小鼠总 tau 蛋白和磷酸化 tau 蛋白表达情况

Figure 1 Expression of total tau and phosphorylated tau after  $\text{AlCl}_3$  exposure

表 4 慢性铝暴露小鼠 tau 蛋白检测结果( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 4 Western blot analysis of total tau and phosphorylated tau

| 组别<br>Group         | Tau 5            | Ser 396          | Ser 262          | Thr 231          | Thr 181          |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 对照组<br>Control      | 1.02 $\pm$ 0.47  | 0.71 $\pm$ 0.31  | 0.69 $\pm$ 0.17  | 0.43 $\pm$ 0.28  | 0.65 $\pm$ 0.22  |
| 低剂量组<br>Low dose    | 1.54 $\pm$ 0.35* | 1.06 $\pm$ 0.38* | 1.45 $\pm$ 0.74* | 0.58 $\pm$ 0.19  | 0.79 $\pm$ 0.18  |
| 中剂量组<br>Middle dose | 1.93 $\pm$ 0.40* | 1.31 $\pm$ 0.86* | 1.89 $\pm$ 0.55* | 0.79 $\pm$ 0.44* | 0.99 $\pm$ 0.29* |
| 高剂量组<br>High dose   | 2.38 $\pm$ 0.77* | 1.79 $\pm$ 0.60* | 2.32 $\pm$ 0.67* | 0.98 $\pm$ 0.26* | 1.27 $\pm$ 0.43* |
| F                   | 7.277            | 3.716            | 8.708            | 3.762            | 4.920            |
| P                   | 0.002            | 0.028            | 0.001            | 0.027            | 0.010            |

[注]\*: 与对照组比较 (Compared with the control group),  $P<0.05$ 。

3 讨论

铝是一种慢性神经性毒物,能影响神经系统的多种功能,特别是对学习和记忆功能的抑制作用受到广泛的关注<sup>[2]</sup>。铝可以多层次多途径损害认知功能。动物实验研究认为铝染毒导致记忆力的下降<sup>[3]</sup>。动物实验表明给大鼠长期口服或皮下注射  $\text{AlCl}_3$ ,均可导致大鼠学习记忆能力下降<sup>[4]</sup>。本次实验结果显示,随着铝暴露浓度的增加,小鼠脑中铝的含量也逐渐升高。这说明,铝能穿过血脑屏障,并在脑中沉积。Morris 水迷宫试验结果显示染铝组小鼠出现了学习记忆障碍。这与李

美琴等<sup>[5]</sup>经侧脑室注射染毒  $\text{AlCl}_3$ ,教霞等<sup>[6]</sup>经腹腔注射  $\text{AlCl}_3$  的研究结果相一致。目前,虽有研究表明铝可影响动物的神经行为功能,但其具体机制尚不清楚。以往对铝的神经毒性研究多采取急性暴露或体外实验方法,对铝的毒性实验观察期比较短;少数慢性毒性研究则常以腹腔注射或侧脑室注射为主,与人体实际情况下水或食物的慢性摄铝方式不符。目前有关经口摄入铝对动物神经行为的影响则报道较少<sup>[7]</sup>。综合上述因素,本次实验考虑以饲料中添加  $\text{AlCl}_3$  的方式对断乳小鼠进行长期染铝,观察不同剂量铝暴露对小鼠学习记忆能力的影响。

Tau 蛋白是微管相关蛋白中含量最高的一种,主要存在于神经元的轴突。正常 tau 蛋白的作用是和管蛋白结合形成微管并维持微管的完整性和稳定<sup>[8]</sup>。Tau 的磷酸化结构基础是侧翼的微管结合重复序列和 79 个潜在的丝氨酸 (serine, Ser) 和苏氨酸 (threonine, Thr) 磷酸化位点,现已发现 21 个异常磷酸化位点,tau 蛋白在 Thr181、Thr231、Ser262 和 Ser396 位点的异常磷酸化具有一定的代表性,而且与认知功能有很紧密的联系。tau 蛋白被过度磷酸化后失去与微管的结合能力并形成双股螺旋细丝 (paired helical filaments, PHFs) 导致神经元功能障碍<sup>[9]</sup>。有动物实验研究结果也显示 tau 蛋白的异常表达与动物学习记忆功能有相关<sup>[10-11]</sup>。目前研究采用肌肉注射、腹腔注射、侧脑室注射、脑内直接注射铝盐均可使动物脑和脊髓神经元变性,神经元内出现过度磷酸化的 tau 蛋白和神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangle) 样的聚集物<sup>[12-13]</sup>。结果显示,染铝后 tau 蛋白在 Thr231、Ser262 和 Ser396 位点的磷酸化表达升高,磷酸化 tau 蛋白异常表达的变化与铝对小鼠学习记忆能力的影响相一致。研究提示  $\text{AlCl}_3$  引起认知能力的下降可能是通过 tau 蛋白过度磷酸化起作用,但  $\text{AlCl}_3$  是如何导致 tau 蛋白过度磷酸化的具体的机制尚无定论,有待于进一步的研究。

• 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

[1] EL-RAHMAN SS. Neuropathology of aluminum toxicity in rats (glutamate and GABA impairment)[J]. Pharmacol Res, 2003, 47 (3): 189-194.

[2] FRISARDI V, SOLFRIZZI V, CAPURSO C, et al. Aluminum in the diet and Alzheimer's disease: from current epidemiology to possible disease-modifying treatment[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 20(1): 17-30.

[3] DAVE KR, SYAL AR, KATYARE SS. Effect of long-term aluminum feeding on kinetics attributes of tissue cholinesterases[J]. Brain Res Bull, 2002, 58(2): 225-233.

[4] BHARATHI V P, GOVINDARAJU M, PALANISAMY A P, et al. Molecular toxicity of aluminium in relation to neurodegeneration[J]. Indian J Med Res, 2008, 128(4): 545-556.

[5] 李美琴,郭卫力,张勤丽,等. 铝对 apoE 基因敲除小鼠认知能力及相关蛋白的影响[J]. 环境与职业医学, 2010, 27(4): 209-211.

[6] 教霞,张勤丽,吉秀亮,等. 铝对 APP/PS1 双转基因小鼠认知能力及 mGluR1 表达的影响[J]. 环境与职业医学, 2010, 27(4): (下转第 209 页)

补充孕早期易缺乏的各类营养素,以降低出生缺陷的发生。孕前配偶的饮酒习惯对出生结局有影响,已有文献报道<sup>[8]</sup>,妊娠头 3 个月内,酒精使神经元和神经胶质移行紊乱、胶质与神经元异位以及脑发育受阻,这些均可引起包括中枢神经系统在内的各种器官畸形。本次研究结果表明,配偶每日饮酒为新生儿出生缺陷的危险因素。配偶每日饮酒的子代出生缺陷率为配偶每周饮酒 2~3 次者的 4.8 倍,为配偶每月饮酒 2~3 次者的 8 倍。在神经系统发育早期,神经前体细胞对酒精非常敏感,父母双方应当严格限制酒精的摄入量,降低出生缺陷的风险。建筑装饰材料中含有较多的挥发性有机物(VOCs)是造成室内空气污染的主要来源。相关研究发现,甲醛、苯、甲苯、二甲苯在居室装修后半年内保持在较高浓度,后随着装修完工时间的延长,室内污染物的浓度降低<sup>[9]</sup>。本次研究显示,居室装修后入住时间对新生儿出生缺陷率有影响,装修结束后立即入住为危险因素。装修后马上入住者的出生缺陷发生率为装修 3 个月后入住者的 3.04 倍,是装修 6 个月后入住者的 6.71 倍。

不同的既往出生结局对本次妊娠有影响,这可能与出生缺陷的遗传因素有关。相关研究报道,与中国人群出生缺陷有关的遗传危险因素有先天疾患家族史、既往出生缺陷史以及近亲结婚等<sup>[10]</sup>。本次研究结果显示,历次子女有过出生缺陷,包括呼吸系统、泌尿系统、循环系统、神经系统以及四肢骨骼发生的畸形,其孕妇本次妊娠更易产出出生缺陷儿,该因素为危险因素,且进入多因素模型。与白亚娜等<sup>[11]</sup>研究结果相似。孕期严重情绪事件对出生缺陷率有影响,丹麦一项队列研究认为,孕期或孕前暴露于严重负性生活事件的妇女其子代易发生唇裂、腭裂和先天性心脏病等颅神经脊畸形<sup>[12]</sup>。其可能机制为母亲孕期发生严重情绪事件时释放出多种神经介质及内分泌激素,影响胎儿组织和器官的发育,从而影响胎儿的出生结局<sup>[13]</sup>。本次调查结果显示,有过严重情绪事件,如极度激动、愤怒或悲伤的孕妇妊娠缺陷率较高,为另一危险因素,且进入多因素模型。

•作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

#### 参考文献:

- [1] 祝轲,任榕娜. 出生缺陷相关因素的研究进展及干预措施[J]. 医学综述, 2011, 17(1): 116-118.
- [2] 虞慧婷,蔡任之,杨青,等. 2009 年上海市出生缺陷监测分析[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(1): 44-47.
- [3] 李新虎,王劲峰,郑晓瑛,等. 出生缺陷发生的环境因素研究进展[J]. 中同公共卫生, 2005, 21(10): 1158-1160.
- [4] 管莉,王云,陈雪芹,等. 母亲年龄、职业、文化程度与出生缺陷的关系[J]. 中华全科医学, 2009, 7(9): 981-982.
- [5] 卢媛,李莹,刘婷婷. 武昌地区 13 家助产机构 2006 至 2009 年围生儿出生缺陷分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2011, 7(2): 133-136.
- [6] 李红,赵怡璇,李守柔,等. 中国双胎及双胎合并出生缺陷的流行病学调查[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(3): 164-167.
- [7] MOSLEY BS, HOBBS CA, FLOWERS BS, et al. Folic acid and the decline in neural tube defects in Arkansas[J]. J Ark Med Soc, 2007, 103(10): 247-250.
- [8] 孟东升,刘志中. 酒精对神经系统发育的影响[J]. 国外医学: 神经病学神经外科学分册, 1996, 23(2): 89-92.
- [9] 原福胜,宫斐,梁瑞峰. 居室装修后室内空气污染及变化趋势[J]. 环境与职业医学, 2009, 26(5): 441-443.
- [10] 李玲,李向云,王培承. 出生缺陷危险因素的系統评价[J]. 中国妇幼保健研究, 2009, 20(3): 329-333.
- [11] 白亚娜,屈燕,胡晓斌,等. 出生缺陷致病因素的多因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2004, 19(5): 44-46.
- [12] HANSEN D, LOU HC, OLSEN J. Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up[J]. Lancet, 2000, 356(9233): 875-880.
- [13] KAPOOR A, DUNN E, KOSTAKI A, et al. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids[J]. J Physiol, 2006, 572(Pt1): 31-44.

(收稿日期: 2011-11-01)

(英文编审: 黄建权; 编辑: 张晶; 校对: 徐新春)

(上接第 205 页)

212-215.

- [7] WALTON JR. Functional impairment in aged rats chronically exposed to human range dietary aluminum equivalents[J]. Neurotoxicology, 2009, 30(2): 182-193.
- [8] SKIBNIEWSKA KA. Diet monitoring for assessment of human exposure to environmental pollutants[J]. Environ Int, 2003, 28(8): 703-709.
- [9] GRAMBAITE R, STENSET V, REINVANG I, et al. White matter diffusivity predicts memory in patients with subjective and mild cognitive impairment and normal CSF total tau levels[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2010, 16(1): 58-69.
- [10] CLAVAGUERA F, BOLMONT T, CROWTHER RA, et al. Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain[J]. Nat Cell

Biol, 2009, 11(7): 909-913.

- [11] SHIRYAEV N, JOUROUKHIN Y, GOZES I. 3R tau expression modifies behavior in transgenic mice[J]. J Neurosci Res, 2010, 88(12): 2727-2735.
- [12] 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 Rev, 2006, 52(2): 275-292.
- [13] GÓMEZ M, ESPARZA JL, CABRÉ M, et al. Aluminum exposure through the diet: metal levels in AbetaPP transgenic mice, a model for Alzheimer's disease[J]. Toxicology, 2008, 249(2/3): 214-219.

(收稿日期: 2011-08-11)

(英文编审: 黄建权; 编辑: 王晓宇; 校对: 张晶)