

# 苯并[a]芘致小鼠认知功能障碍中突触相关蛋白和 EphA/EphrinA5 的变化

周小玲, 孙敏, 李欢, 李阳阳, 宋展飞, 王馨, 张红梅

山西医科大学公共卫生学院环境卫生学教研室, 山西 太原 030001

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20444

## 摘要:

**[背景]** 苯并[a]芘 (BaP) 是一类广泛存在于环境中的污染物, 可引起认知障碍, 而认知功能与突触可塑性密切相关。

**[目的]** 探讨突触相关蛋白和促红细胞生成素产生肝细胞受体 (EphA4、EphA5) 及其配体 (EphrinA5) 在 BaP 致小鼠认知功能障碍中的变化, 为研究 BaP 致认知障碍的作用机制提供新的思路。

**[方法]** 将 40 只 SPF 级 8 周龄雄性 ICR 小鼠随机分成 4 组, 分别为溶剂对照组 (植物油) 以及 0.5、2 和 10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 染毒组, 每组 10 只, 腹腔注射染毒, 隔天染毒 1 次, 共 30 次, 持续 60 d。溶剂对照组注射等体积的植物油。染毒结束用旷场实验检测小鼠在新环境中的中心停留时间和站立次数。用 Western blotting 检测小鼠大脑皮质中突触素 (SYP)、突触后致密物质 95 (PSD95)、EphA4、EphA5 和 EphrinA5 的蛋白表达。

**[结果]** 染毒结束后, 各染毒组小鼠体重增重呈剂量依赖性降低。与溶剂对照组相比, 10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 组小鼠平均体重增重减少 5.78g ( $P < 0.05$ )。旷场实验结果显示, 与溶剂对照组比较, 10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 组小鼠在中心区停留的平均时间延长了 34.42 s, 而后肢站立次数减少了 21.57 次 ( $P < 0.05$ )。Western blotting 结果显示, 与溶剂对照组比较, 10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 染毒组小鼠大脑皮质中 SYP、PSD95 和 EphrinA5 的蛋白表达量分别下降 32.2%、34.8% 和 14.9% ( $P < 0.05$ ), EphA4、EphA5 蛋白表达量分别升高 41.3% 和 40.0% ( $P < 0.05$ )。

**[结论]** 突触相关蛋白和 EphA/EphrinA5 可能与 BaP 致小鼠认知功能障碍有关。

**关键词:** 苯并[a]芘; 突触相关蛋白; EphA; EphrinA; 认知功能障碍

**Variations of synaptic associated proteins and EphA/EphrinA5 in mice with cognition deficits following benzo[a]pyrene treatment** ZHOU Xiaoling, SUN Min, LI Huan, LI Yangyang, SONG Zhanfei, WANG Xin, ZHANG Hongmei (Department of Environmental Health, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

## Abstract:

**[Background]** Benzo[a]pyrene (BaP) is a kind of widespread pollutants in the environment, and can cause cognitive impairment. Cognitive function is closely related to synaptic plasticity.

**[Objective]** This experiment investigates the changes of synaptic related proteins and erythropoietin-producing hepatocellular receptors (EphA4 and EphA5) and their ligand (EphrinA5) in mice with cognitive impairment induced by BaP, and to provide new ideas for the mechanism study on cognitive impairment induced by BaP.

**[Methods]** Forty SPF 8-week-old male ICR mice were randomly categorized into four groups, including one solvent control group (vegetable oil) and three BaP-treated groups (0.5, 2, and 10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP), 10 mice per group. The treated groups were administered BaP at designed concentrations by intraperitoneal injection, once every other day, 30 times in total for 60 d. The solvent control group was injected with the same amount of vegetable oil. After 60 d, open field test was used to detect the average time spent in the central area and the number of rear up of mice in a new environment, and the protein expressions of synaptophysin (SYP), postsynaptic density 95 (PSD95), EphA4, EphA5, and EphrinA5 in cerebral cortex were detected by Western blotting.

**[Results]** After the designed BaP treatment, the weight gain of mice decreased in a dose-dependent manner. Compared with the solvent control group, the average weight gain of mice

## 基金项目

国家自然科学基金项目 (81973093); 山西省留学人员科技活动择优资助项目 (2019028); 山西省高等学校科技创新项目 (201802061); 山西省回国留学人员科研资助项目 (2017-059)

## 作者简介

周小玲 (1995—), 女, 硕士生;  
E-mail: minixl205@163.com

## 通信作者

张红梅, E-mail: hm.zhang@sxmu.edu.cn

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-09-20

录用日期 2021-01-10

文章编号 2095-9982(2021)03-0288-06

中图分类号 R114

文献标志码 A

## 引用

周小玲, 孙敏, 李欢, 等. 苯并[a]芘致小鼠认知功能障碍中突触相关蛋白和 EphA/EphrinA5 的变化 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (3): 288-293.

## 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20444

## Funding

This study was funded.

## Correspondence to

ZHANG Hongmei, E-mail: hm.zhang@sxmu.edu.cn

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2020-09-20

Accepted 2021-01-10

## To cite

ZHOU Xiaoling, SUN Min, LI Huan, et al. Variations of synaptic associated proteins and EphA/EphrinA5 in mice with cognition deficits following benzo[a]pyrene treatment [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(3): 288-293.

## Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20444

in the 10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP group decreased by 5.78 g ( $P<0.05$ ). The results of open field experiment showed that compared with the solvent control group, the average time spent in the central area of mice in the 10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP group increased by 34.42 s, while the number of standing on hind limbs decreased by 21.57 ( $P<0.05$ ). The Western blotting results showed that the protein expressions of SYP, PSD95, and EphrinA5 in the 10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP group decreased by 32.2%, 34.8%, and 14.9% respectively ( $P<0.05$ ) compared with the solvent control group, while the protein expressions of EphA4 and EphA5 in the 10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP group increased by 41.3% and 40.0% respectively ( $P<0.05$ ).

**[Conclusion]** Synaptic associated proteins and EphA/EphrinA5 proteins are probably correlated with the cognitive impairment in mice induced by BaP.

**Keywords:** benzo[a]pyrene; synaptic associated protein; EphA; EphrinA; cognition deficits

苯并[a]芘 (benzo[a]pyrene, BaP) 是广泛存在的一类环境污染物, 主要来源于化石燃料和有机物的不完全燃烧<sup>[1]</sup>。除“三致”作用外, BaP可通过血-脑屏障及嗅神经进入脑组织, 损害中枢神经系统, 引起认知障碍<sup>[2-3]</sup>, 但作用机制尚不十分清楚。

认知功能与突触结构可塑性密切相关<sup>[4]</sup>。突触前膜的突触素 (synaptophysin, SYP) 和突触后膜的突触后致密物质 95 (post-synaptic dense protein-95, PSD95) 在维持突触结构, 参与突触囊泡的转运和释放, 调控突触后膜稳定性及突触可塑性中起关键作用<sup>[5]</sup>。促红细胞生成素产生肝细胞受体 (erythropoietin-producing hepatocyte receptors, Ephs) 是目前已知最大的受体酪氨酸激酶 (receptors protein tyrosine kinase, RTK) 家族中重要的成员之一<sup>[6]</sup>, 分为 EphA 和 EphB 两类。EphA 受体通过与邻近细胞膜上的 Ephrin 配体结合进行双向信号转导, 调控神经元轴突的定向延伸, 调节突触结构, 改变突触效能和神经元发生, 进而影响学习记忆功能<sup>[7]</sup>。本研究探讨在 BaP 致小鼠认知障碍中突触相关蛋白和 EphA 及其配体蛋白表达的改变, 为 BaP 神经毒性的研究提供科学依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 主要试剂和仪器

BaP (纯度>97%, Sigma, 美国), EphA4 抗体 (货号: 21875-1-AP, BBI Life Science, 中国), SYP (货号: D198927, BBI Life Science, 中国), BCA 法蛋白质浓度测定试剂盒、SDS-PAGE 变性聚丙烯酰胺凝胶快速制备试剂盒 (BBI Life Science, 中国), EphrinA5 抗体 (货号: SC-81945, Satan, 中国), EphA5 抗体 (货号: A14238, ABclone, 中国), PSD95 抗体 (货号: 20666-1-AP, Proteintech, 中国),  $\beta$ -actin 抗体 (货号: BM0627, Boster, 中国)、超敏 ECL 化学发光即用型底物 (Boster, 中国)。化学发光成像仪 (Boygene ChemImage Software, 中国)。

### 1.2 实验动物饲养及染毒

40 只 SPF 级健康成年雄性 ICR 小鼠 (8 周龄, 体重 18~22 g) 购买于北京兴旺养殖场, 许可证号: SCXK (京) 2014-0013, 在动物房 (自然节律采光, 室温为 18~23°C, 湿度为 40%~70%) 适应性喂养 1 周后, 随机分成 4 组, 每组 10 只, 分别为溶剂对照组 (植物油) 和 BaP 低、中、高剂量染毒组。小鼠腹腔注射 BaP 的最低致死剂量为 500 mg·kg<sup>-1</sup>, 按照最低致死剂量的 1/1 000、1/250 和 1/50, 设置染毒剂量为 0.5、2 和 10 mg·kg<sup>-1</sup>, 染毒体积为 2.5 mL·g<sup>-1</sup>, 隔天 1 次, 共染毒 30 次, 持续 60 d。对照组注射等体积植物油。相应进入小鼠体内 BaP 的量分别为 1.5、6 和 30 mg·kg<sup>-1</sup>, 折算成人体剂量分别为 15、60 和 300  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup> (除以不确定系数 100)。该剂量范围恰好涵盖了职业人群通过呼吸道接触 BaP 的量 (约 61.2  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>·年<sup>-1</sup>)。

染毒期间, 每天观察小鼠的神经系统症状, 记录其饮水量、饮食量, 每周称量体重。染毒结束第 2 天采用旷场实验对小鼠的空间学习记忆能力和探索能力进行检测。动物的所有操作和处理均严格遵循山西医科大学和国家有关实验动物管理和使用的有关规定, 本研究已获斯贝福 (北京) 生物技术有限公司实验动物伦理委员会审批 (编号: 2020/10/8)。

### 1.3 旷场实验

旷场实验采用 40 cm×40 cm×40 cm 的木制实验箱, 设置中心大小为 25 cm×25 cm, 在安静的环境下进行实验, 抓取动物时动作轻柔, 将动物放入箱内, 同时进行摄像和计时 (5 min), 利用图像分析采集系统 (Smart v3.0) 记录小鼠的运动轨迹。观察指标有中心区停留时间和站立次数。

### 1.4 Western blotting 法检测蛋白表达水平

行为学实验结束后的第 2 天, 将小鼠用水合氯醛麻醉, 颈椎脱臼处死, 并立即分离大脑皮质, -80°C 冻存。称取 30 mg 大脑皮质加入 RIPA 裂解液, 冰浴上超声波破碎组织, 室温放置 30 min 后, 经 4°C、12 000×g

离心 15 min, 取上清液蛋白定量、变性。经 10% 的 SDS-PAGE 变性聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白, 转移蛋白至 PVDF 膜, 5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h, EphA4 (1:1000)、EphA5 (1:1000)、EphrinA5 (1:50)、PSD95 (1:1000)、SYP (1:1000) 和  $\beta$ -actin (1:2000) 等一抗孵育过夜, PBST 漂洗 3 次后, 二抗室温孵育 40 min, PBST 漂洗 3 次, 超敏 ECL 发光检测系统检测 EphA4、EphA5、EphrinA5、SYP、PSD95 和内参  $\beta$ -actin 的蛋白表达水平, Boygene Chemiluminescence Software 凝胶成像仪拍照, 并利用 Image J 1.8.0 软件分析结果。

### 1.5 统计学分析

所有实验数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 多组间比较采用单因素方差分析。进一步组间两两比较时, 若方差齐时, 采用 LSD 检验; 若方差不齐时, 采用 Dunnett T3 检验。检验水准  $\alpha=0.05$  (双侧)。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

随着染毒剂量的增加和时间的延长, 与溶剂对照组相比, 0.5 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 组小鼠进食和饮水量接近, 而 2 mg·kg<sup>-1</sup> 和 10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 组小鼠进食和饮水量逐渐减少, 以 10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 组减少较为明显。与溶剂对照组相比, 0.5 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 和 2 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 组小鼠有中枢神经功能轻度兴奋的表现, 主要为易激惹, 好斗、打架次数明显增多, 而 10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 组小鼠明显受抑制, 出现精神萎靡、情绪低落、活动减少、反应迟钝, 毛发光泽度降低、干枯易脱落等现象。

### 2.2 体重变化

染毒结束后, 各染毒组小鼠体重增重呈剂量依赖性降低。与溶剂对照组相比, 10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 组小鼠平均体重增重减少 5.78 g ( $P<0.05$ ); 与 0.5 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 组相比, 2、10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 组小鼠体重增重依次降低 4.43 g、7.54 g ( $P<0.05$ )。见表 1。

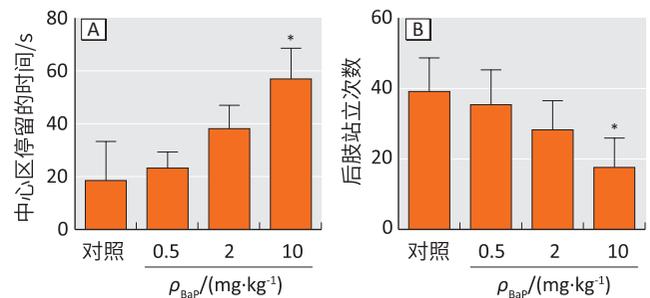
表 1 小鼠染毒前后体重变化 ( $\bar{x} \pm s$ , g) ( $n=10$ )  
Table 1 Changes in body weight of mice before and after exposure ( $\bar{x} \pm s$ , g) ( $n=10$ )

组别	染毒前	染毒后	体重增重
溶剂对照组	26.82±2.33	41.92±3.38	14.23±2.07
0.5mg·kg <sup>-1</sup> BaP	27.57±2.03	42.87±5.41	15.99±4.78
2mg·kg <sup>-1</sup> BaP	26.75±1.78	37.72±3.73 <sup>#</sup>	11.56±4.12 <sup>#</sup>
10mg·kg <sup>-1</sup> BaP	27.49±1.23	35.37±2.62 <sup>#*</sup>	8.45±2.18 <sup>#*</sup>
F	0.530	8.120	8.854
P	0.667	<0.001	0.001

[注] \* : 与溶剂对照组比较,  $P<0.05$ , # : 与 0.5mg·kg<sup>-1</sup> BaP 组比较,  $P<0.05$ 。

### 2.3 旷场实验结果

与溶剂对照组比较, 10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 组小鼠在中心区停留的平均时间延长了 34.42 s, 而后肢站立次数减少了 21.57 次 ( $P<0.05$ )。见图 1。



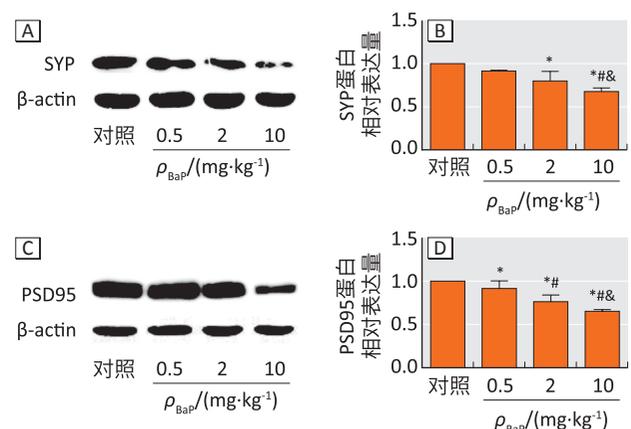
[注] A : 中心区停留的时间; B : 后肢站立次数。\* : 与溶剂对照组比较,  $P<0.05$ 。

图 1 BaP 染毒对小鼠空间探索能力的影响 ( $n=10$ )

Figure 1 The effects of BaP exposure on the spatial exploration ability of mice ( $n=10$ )

### 2.4 皮质 SYP、PSD95 蛋白表达水平

随着 BaP 染毒剂量的增加, 小鼠大脑皮质 SYP 和 PSD95 蛋白表达量降低。与溶剂对照组比较, 2、10 mg·kg<sup>-1</sup> 组 SYP 蛋白表达量分别降低 19.9% 和 32.2% ( $P<0.05$ ); 10 mg·kg<sup>-1</sup> 组 SYP 蛋白表达量较 0.5 mg·kg<sup>-1</sup> 组下降 23.8%, 较 2 mg·kg<sup>-1</sup> 下降 12.3% ( $P<0.05$ )。与溶剂对照组比较, 0.5、2、10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 组 PSD95 蛋白表达量分别降低 8.4%、23.7%、34.8% ( $P<0.05$ ); 与 0.5 mg·kg<sup>-1</sup> 比较, 2、10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 组 PSD95 蛋白表达量降低 15.3%、26.4% ( $P<0.05$ )。见图 2。



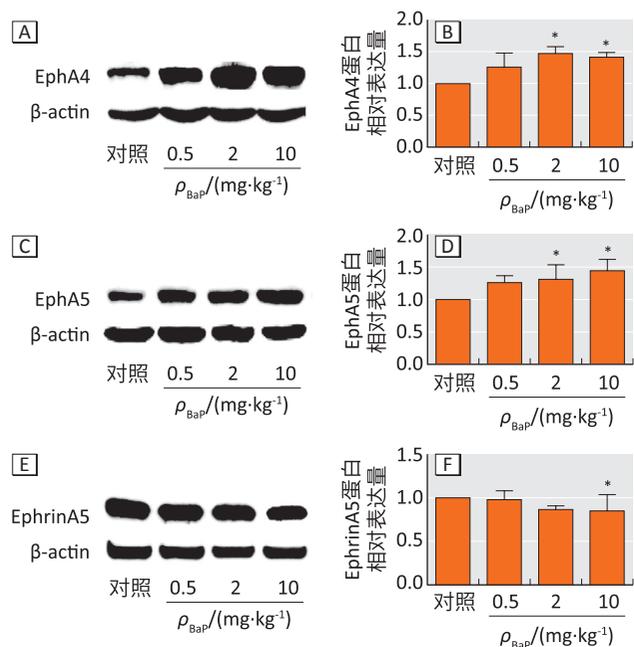
[注] A : SYP 的蛋白条带; B : 各组 SYP 蛋白相对表达量的柱状图; C : PSD95 的蛋白条带; D : 各组 PSD95 蛋白相对表达量的柱状图。\* : 与溶剂对照组比较,  $P<0.05$ ; # : 与 0.5mg·kg<sup>-1</sup> BaP 组比较,  $P<0.05$ ; & : 与 2mg·kg<sup>-1</sup> BaP 组比较,  $P<0.05$ 。

图 2 BaP 染毒小鼠大脑皮质 PSD95、SYP 蛋白表达 ( $n=10$ )

Figure 2 Expressions of PSD95 and SYP proteins in cerebral cortex of mice exposed to BaP ( $n=10$ )

### 2.5 EphA/EphrinA 家族相关蛋白表达水平

与相应的溶剂对照组比较, 2、10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 染毒组小鼠皮质 EphA4 蛋白表达水平分别升高 47.1%、41.3%, 2、10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 染毒组小鼠皮质 EphA5 蛋白表达水平分别升高 31.0%、40.0% (均  $P < 0.05$ ), 10 mg·kg<sup>-1</sup> BaP 染毒组 EphrinA5 蛋白表达水平下降 14.9% ( $P < 0.05$ )。见图 3。



[注] A: EphA4 的蛋白条带; B: 各组 EphA4 蛋白相对表达量的柱状图; C: EphA5 的蛋白条带; D: 各组 EphA5 蛋白相对表达量的柱状图; E: EphrinA5 的蛋白条带; F: 各组 EphrinA5 蛋白相对表达量的柱状图。\* : 与溶剂对照组比较,  $P < 0.05$ 。

图3 BaP 染毒小鼠大脑皮质 EphA4、EphA5 和 EphrinA5 蛋白表达 ( $n=10$ )

Figure 3 Expressions of EphA4, EphA5, and EphrinA5 in the cerebral cortex of mice exposed to BaP ( $n=10$ )

### 3 讨论

BaP 具有神经毒性, 可引起职业人群和啮齿类动物的认知功能下降和自主神经功能紊乱 [8-9]。本研究旷场实验以及前期水迷宫研究结果 [10] 显示, BaP 染毒可引起小鼠学习记忆能力下降, 与已有研究结果一致 [11-12]。蛋白印迹结果表明, 大脑皮质突触相关蛋白 SYP、PSD95 的表达逐渐降低, EphA4 和 EphA5 表达升高, EphrinA5 表达降低, 提示突触相关蛋白和 EphA/EphrinA 可能在 BaP 致小鼠认知功能障碍中起重要作用, 这为 BaP 神经毒性的研究提供了新的科学依据。

认知功能与神经突触的可塑性相关 [13]。突触连接是学习记忆的关键部位 [14], 由突触前膜、突触后膜和突触间隙组成。位于突触前膜的 SYP 是突触前膜的

一种糖蛋白, 与囊泡释放、突触可塑性密切相关 [15-16]。PSD95 是位于突触后致密区的支架蛋白, 能接受突触信号并传递到突触后膜上, 在突触重塑、介导及整合突触信号传递等方面发挥重要作用 [17]。SYP 与 PSD95 在突触连接中起到了上下贯通的“桥梁”作用, 常常作为反映突触传递效能和突触重建的特异性标志物 [18]。本研究结果表明, BaP 染毒小鼠大脑皮质 SYP、PSD95 蛋白表达量降低。研究发现在阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力下降模型中, 神经突触密度减少, 伴有 SYP 蛋白表达减少 [19], 增加 SYP 和 PSD95 表达可提高突触可塑性, 改善认知功能。PSD95 参与新突触的形成, PSD95 的表达降低, 能调控 LTP, 导致大鼠轻度认知功能损伤 [20]。未见 SYP、PSD95 与 BaP 的相关报道, 但有文献表明, BaP 可引起大鼠海马突触结构异常和突触相关蛋白 -25 堆积 [21]。老年痴呆患者外周血中突触相关蛋白 -25 含量与大脑突触结构受损和认知功能下降有关 [22]。以上结果提示 BaP 染毒小鼠大脑的突触囊泡转运能力减弱, 突触后致密物变薄, 进而影响神经信息的储存、加工和传递, 这可能是 BaP 引起小鼠认知功能障碍的作用机制之一。

Eph 家族蛋白包括 Eph 受体与 Ephrin 配体, 主要在中枢神经系统中表达, 以受体配体结合的方式, 双向调节突触信号传递与神经元形态发生, 参与学习记忆等神经功能 [23-24]。目前报道最多的受体是 EphA4 和 EphA5, EphA4 主要与神经系统的损伤和病变有关, EphA4 激活或缺失能影响轴突出芽、树突棘的收缩, 使树突棘形态结构改变 [25-26], EphA4 基因敲除小鼠出现短期空间记忆受损 [27]。EphA5 主要参与树突棘的形成, EphA5 基因敲除小鼠大脑皮层会出现树突棘形态异常且神经元异常聚集 [28]。Gerlai 等 [29] 发现使用 EphA5 受体拮抗剂/激动剂能够损害/改善小鼠空间记忆。EphA4/A5 均能与 EphrinA5 配体结合, 激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体与 PSD95 在突触表面形成复合体, 促进小鼠树突棘成熟 [30]。尚未见 BaP 与 EphA 蛋白异常的相关研究报道。本研究发现, 随着 BaP 染毒剂量的升高, 小鼠 EphA4、EphA5 受体蛋白表达量增加, EphrinA5 配体蛋白表达量下降, 导致 EphA4/A5 受体与 EphrinA5 配体失衡, 使突触的形态和功能受损, 这可能与 BaP 引起的小鼠认知功能障碍有关。

综上所述, BaP 致小鼠学习记忆能力下降, 大脑皮质突触相关蛋白 SYP、PSD95 表达量逐渐下降, EphA4/A5 和 EphrinA5 蛋白表达失衡, 推测 BaP 可能

通过影响 EphA/EphrinA5 蛋白表达,使突触功能受损,导致小鼠认知功能障碍,具体的调控机制尚需进一步研究。

## 参考文献

- [1] JOHNSON BL. ATSDR's information databases to support human health risk assessment of hazardous substances [J]. *Toxicol Lett*, 1995, 79 (1/2/3) : 11-16.
- [2] NIU Q, ZHANG H, LI X, et al. Benzo[a]pyrene-induced neurobehavioral function and neurotransmitter alterations in coke oven workers [J]. *Occup Environ Med*, 2010, 67 (7) : 444-448.
- [3] ZHANG H M, NIE J S, WANG F, et al. Effects of benzo[a]pyrene on autonomic nervous system of coke oven workers [J]. *J Occup Health*, 2008, 50 (4) : 308-316.
- [4] BAILEY CH, KANDEL ER, HARRIS KM. Structural components of synaptic plasticity and memory consolidation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7 (7) : a021758.
- [5] WANG XY, ZHOU HR, WANG S, et al. NR2B-Tyr phosphorylation regulates synaptic plasticity in central sensitization in a chronic migraine rat model [J]. *J Headache Pain*, 2018, 19 (1) : 102.
- [6] WAN Y, YANG JS, XU LC, et al. Roles of Eph/ephrin bidirectional signaling during injury and recovery of the central nervous system [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13 (8) : 1313-1321.
- [7] KANIA A, KLEIN R. Mechanisms of ephrin-Eph signalling in development, physiology and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17 (4) : 240-256.
- [8] 李欢, 孙敏, 曹晶晶, 等. 苯并[a]芘致小鼠认知功能障碍及脑细胞中 microRNA 的表达 [J]. *环境与健康杂志*, 2019, 36 (4) : 320-323.  
LI H, SUN M, CAO JJ, et al. B[a]P-induced cognitive impairment and microRNA expression in brain cells of mice [J]. *J Environ Health*, 2019, 36 (4) : 320-323.
- [9] CHEN C, TANG Y, JIANG X, et al. Early postnatal benzo(a)pyrene exposure in Sprague-Dawley rats causes persistent neurobehavioral impairments that emerge postnatally and continue into adolescence and adulthood [J]. *Toxicol Sci*, 2012, 125 (1) : 248-261.
- [10] TANG Q, XIA YY, CHENG SQ, et al. Modulation of behavior and glutamate receptor mRNA expression in rats after sub-chronic administration of benzo(a)pyrene [J]. *Biomed Environ Sci*, 2011, 24 (4) : 408-414.
- [11] 李金艳, 常珊珊, 袁晋峰, 等. 亚慢性染毒 B[a]P 与大鼠海马细胞凋亡及学习记忆损伤的关系 [J]. *环境与职业医学*, 2012, 29 (2) : 118-121.  
LI JY, CHANG SS, YUAN JF, et al. Correlation of subchronic exposure to benzo[a]pyrene with apoptosis of hippocampal neurocytes and impairment of learning and memory in rats [J]. *J Environ Occup Med*, 2012, 29 (2) : 118-121.
- [12] 曹晶晶. *BDNF* 基因甲基化修饰在苯并[a]芘致小鼠认知功能障碍中的作用及阿司匹林的干预研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2018.  
CAO J J. Role of methylation of *BDNF* gene methylation in benzo[a]pyrene-induced cognitive impairment and its intervention of aspirin in mice [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2018.
- [13] RAVEN F, VAN DER ZEE EA, MEERLO P, et al. The role of sleep in regulating structural plasticity and synaptic strength: implications for memory and cognitive function [J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 39 : 3-11.
- [14] GALVAN V, BREDESEN DE. Neurogenesis in the adult brain: implications for alzheimers disease [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2007, 6 (5) : 303-310.
- [15] ZHU X, WANG P, LIU H, et al. Changes and significance of SYP and GAP-43 expression in the hippocampus of CIH rats [J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16 (3) : 394-402.
- [16] HORIKAWA H P, KNEUSSEL M, EL FAR O, et al. Interaction of synaptophysin with the AP-1 adaptor protein  $\gamma$ -adaptin [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2002, 21 (3) : 454-462.
- [17] BUSTOS FJ, AMPUERO E, JURY N, et al. Epigenetic editing of the *Dlg4/PSD95* gene improves cognition in aged and Alzheimer's disease mice [J]. *Brain*, 2017, 140 (12) : 3252-3268.
- [18] 刘炜, 刘丽星, 史晓伟, 等. 三七总皂苷对局灶性脑缺血大鼠不同恢复时点神经重塑和突触重建的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30 (5) : 1556-1559.  
LIU W, LIU LX, SHI X W, et al. Influence of Panax Notoginseng Saponins on neuronal plasticity and synaptic reorganization of rats with focal cerebral infarction in different recovery timing [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2015, 30 (5) : 1556-1559.
- [19] 姚柏春, 邓兆宏, 孙天敏, 等.  $A\beta_{1-40}$  诱导大鼠海马突触体

- 素和突触数量的变化 [J]. 中国现代医学杂志, 2007 (2) : 153-156.
- YAO B C, DENG Z H, SUN T M, et al. Effect of A $\beta_{1-40}$  on expression of synaptophysin and synaptic number of hippocampal neurons in rat after injection of  $\beta$ -amyloid protein 1-40 into hippocampus [J]. Chin J Mod Med, 2007 (2) : 153-156.
- [20] WANG D, LI B, WU Y, et al. The effects of maternal atrazine exposure and swimming training on spatial learning memory and hippocampal morphology in offspring male rats via PSD95/NR2B signaling pathway [J]. Cell Mol Neurobiol, 2019, 39 (7) : 1003-1015.
- [21] YANG K, JIANG X, SU Q, et al. Disruption of glutamate neurotransmitter transmission is modulated by SNAP-25 in benzo[a]pyrene-induced neurotoxic effects [J]. Toxicology, 2017, 384 : 11-22.
- [22] AGLIARDI C, GUERINI F R, ZANZOTTERA M, et al. SNAP-25 in serum is carried by exosomes of neuronal origin and is a potential biomarker of Alzheimer's disease [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56 (8) : 5792-5798.
- [23] LIU C, HUANG H, WANG C, et al. Involvement of ephrin receptor A4 in pancreatic cancer cell motility and invasion [J]. Oncol Lett, 2014, 7 (6) : 2165-2169.
- [24] NIKOLOV D B, XU K, HIMANEN J P. Eph/ephrin recognition and the role of Eph/ephrin clusters in signaling initiation [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1834 (10) : 2160-2165.
- [25] ROSENBERGER A F, ROZEMULLER A J, VAN DER FLIER W M, et al. Altered distribution of the EphA4 kinase in hippocampal brain tissue of patients with Alzheimer's disease correlates with pathology [J]. Acta Neuropathol Commun, 2014, 2 : 79.
- [26] VARGAS L M, CERPA W, MUÑOZ F J, et al. Amyloid- $\beta$  oligomers synaptotoxicity : the emerging role of EphA4/c-Abl signaling in Alzheimer's disease [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864 (4) : 1148-1159.
- [27] FILOSA A, PAIXAO S, HONSEK S D, et al. Neuron-glia communication via EphA4/ephrin-A3 modulates LTP through glial glutamate transport [J]. Nat Neurosci, 2009, 12 (10) : 1285-1292.
- [28] DAS G, YU Q, HUI R, et al. EphA5 and EphA6 : regulation of neuronal and spine morphology [J]. Cell Biosci, 2016, 6 : 48.
- [29] GERLAI R, SHINSKY N, SHIH A, et al. Regulation of learning by EphA receptors : a protein targeting study [J]. J Neurosci, 1999, 19 (21) : 9538-9549.
- [30] AKANEYA Y, SOHYA K, KITAMURA A, et al. Ephrin-A5 and EphA5 interaction induces synaptogenesis during early hippocampal development [J]. PLoS One, 2010, 5 (8) : e12486.

(英文编辑：汪源；责任编辑：陈姣)

· 告知栏 ·

## 欢迎关注《环境与职业医学》微信公众号

《环境与职业医学》杂志微信公众号已正式上线，该平台包括“读者”“作者”和“我们”三个主菜单，主要提供稿件状态查询、当期最新内容及稿件撰写要求等内容，同时也发布国内外最新研究动态及发展前沿等资讯，满足读者网络时代碎片化阅读的需求。本平台旨在为编者、作者、读者之间搭建一个分享、学习、互动的平台，以此推动《环境与职业医学》杂志的健康发展。

请直接扫描右侧二维码或在公众号中搜索“环境与职业医学”（微信号：JEOM），即可关注本刊微信公众号。

