

# 职业铝接触工人认知功能的改变及血浆中 CDK5 与 磷酸化 tau 蛋白的关系

李瑞, 任佩, 崔双杰, 路小婷

**摘要:** [目的] 观察职业铝接触工人认知功能的改变以及血浆中细胞周期依赖性蛋白激酶5(CDK5)与磷酸化tau蛋白的关系。[方法] 采用整群抽样法, 抽取山西某铝厂418例职业铝接触男性工人作为研究对象。采用简短精神状态量表(MMSE)、数字广度实验(DS)、物体记忆实验(FOM)、简单反应时(SRTT)等问卷测试工人的认知功能。收集工人空腹静脉血样进行实验室分析, 石墨炉原子吸收分光光度法检测血浆铝含量; 应用ELISA法测定血浆中磷酸化tau-181蛋白(P-tau181)、磷酸化tau-231蛋白(P-tau231)和CDK5蛋白的含量。[结果] 根据血铝浓度 $P_{25}$ 和 $P_{75}$ 将研究对象分为3组: 低血铝组[(64.00±17.78)μg/L]、中血铝组[(132.59±27.45)μg/L]和高血铝组[(244.45±69.86)μg/L]。认知功能测试结果显示, 不同血铝水平工人MMSE、DS、FOM、SRTT测试结果不相同(均 $P<0.05$ )。蛋白测定结果显示, 与低血铝组相比, 高血铝组P-tau181、P-tau231浓度增高, 中血铝组、高血铝组CDK5浓度增高( $P<0.05$ )。相关分析显示, P-tau181与MMSE、DS、FOM均存在负相关( $r=-0.308, -0.285, -0.252$ ; 均 $P<0.05$ ); P-tau231与MMSE、DS存在负相关( $r=-0.326, -0.291$ ; 均 $P<0.05$ ), 与SRTT存在正相关( $r=0.257, P=0.050$ ); P-tau181和P-tau231与CDK5均呈正相关( $r=0.327, 0.253$ ; 均 $P<0.05$ )。[结论] 职业铝接触导致的认知功能改变与磷酸化tau蛋白有关; 作业工人CDK5表达与tau蛋白磷酸化有关, CDK5可能参与铝致tau蛋白磷酸化过程。

**关键词:** 职业铝接触; 认知功能; 血浆铝; Tau蛋白; 细胞周期依赖性蛋白激酶5

**Changes in Cognitive Function and Relationship Between CDK5 and Phosphorylated Tau Protein in Plasma in Workers Exposed to Aluminum** LI Rui, REN Pei, CUI Shuang-jie, LU Xiao-ting (School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China). Address correspondence to LU Xiao-ting, E-mail: girl\_inlove@sina.com · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

**Abstract:** [Objective] To observe the changes in cognitive function and the relationship between cyclin-dependent kinase 5(CDK5) and phosphorylated tau protein in plasma in workers exposed to aluminum. [Methods] A cross-sectional study with cluster sampling was designed to collect 418 male workers from an aluminum plant. Mini mental state examination (MMSE), digit span (DS), full object memory evaluation (FOM), and simple reaction time test (SRTT) were used to assess their cognitive function. Fasting venous blood samples of the workers were collected and analyzed by graphite furnace atomic absorption spectrometry to test blood aluminum content. ELISA was used to determine the expression levels of phosphorylated tau 181 (P-tau181), phosphorylated tau 231 (P-tau231), and CDK5 in plasma. [Results] The subjects were divided into three groups according to the  $P_{25}$  and  $P_{75}$  values of blood aluminum levels: low [(64.00±17.78) μg/L], middle [(132.59±27.45) μg/L], and high [(244.45±69.86) μg/L] blood aluminum groups. The cognitive function tests showed that the result differences of MMSE, DS, FOM, and SRTT among the three groups were statistically significant (all  $P<0.05$ ). The protein determination showed that, compared with the low blood aluminum group, the P-tau181 and P-tau231 levels were significantly higher in the high blood aluminum group, and the levels of CDK5 were significantly increased in the high blood aluminum group and the middle blood aluminum group ( $P<0.05$ ). It was found that P-tau181 was negatively correlated with MMSE, DS, and FOM ( $r=-0.308, -0.285, -0.252$ ; all  $P<0.05$ ), P-tau231 was negatively correlated with MMSE and DS ( $r=-0.326, -0.291$ ; both  $P<0.05$ ) and positively correlated with SRTT ( $r=0.257, P=0.050$ ); P-tau181 and P-tau231 were positively correlated with CDK5 ( $r=0.327, 0.253$ ; both  $P<0.05$ ). [Conclusion] The changes of cognitive function induced by occupational aluminum exposure are associated with phosphorylated tau. The expression of CDK5 in workers is related to the phosphorylation of tau, and CDK5 may be involved in aluminum-induced tau protein phosphorylation.

**Key Words:** occupational aluminum exposure; cognition function; plasma aluminum; tau protein; cyclin-dependent kinase 5

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2016.15602

[基金项目]国家自然科学基金项目(编号: 81472959, 81001241)

[作者简介]李瑞(1990—), 女, 硕士生; 研究方向: 金属毒理学; E-mail: lr0214happy@sina.com

[通信作者]路小婷, E-mail: girl\_inlove@sina.com

[作者单位]山西医科大学公共卫生学院, 山西 太原 030001

世界各国对铝的需求量及生产量日益增加, 职业铝接触对作业人群的健康损害已不能忽视, 其中最引人关注的是铝的神经毒性作用。课题组先前研究结果说明, 长期铝接触可引起工人的认知功能障碍<sup>[1-3]</sup>。既然职业铝暴露可以引起工人的认知功能损害, 那么寻找早期生物标志监测认知功能的下降, 从而进行铝神经毒性的预防干预尤为重要。本课题组先期通过细胞培养<sup>[4]</sup>、动物实验<sup>[5]</sup>、人群研究<sup>[1]</sup>, 均表明铝可以导致 tau 蛋白异常磷酸化, 磷酸化 tau 蛋白( P-tau ) P-tau181、P-tau231 的表达可以监测铝作业工人认知功能的下降。tau 蛋白是含量最高的微管相关蛋白, 正常 tau 蛋白的细胞学功能是与微管蛋白结合促进其聚合组装形成微管, 并维持微管结构完整性和稳定性。tau 蛋白为含磷酸基蛋白, 其生物活性由磷酸化程度调控, 过度磷酸化的 tau 蛋白丧失维持微管稳定的作用, 引起神经元退变<sup>[6]</sup>。Xiao 等<sup>[7]</sup>通过小鼠铝灌胃实验, 观察到小鼠学习记忆能力受到明显损害, P-tau 水平增高。正常情况下 tau 蛋白的磷酸化与脱磷酸化处于动态平衡。引起 tau 蛋白磷酸化的主要机制是蛋白激酶活性升高和(或)磷酸酯酶活性下降。细胞周期依赖性蛋白激酶 5(cyclin-dependent kinase 5, CDK5) 是一种脯氨酸介导的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 它是唯一在神经系统起作用的蛋白激酶, CDK5 可催化 tau 蛋白等多种微管相关蛋白的磷酸化。多项研究表明, CDK5 可以诱导 tau 蛋白的磷酸化<sup>[8-10]</sup>。而国内有关 CDK5 与 tau 蛋白磷酸化的研究尚少, 先期通过体外细胞实验发现, 铝进入细胞可以激活 CDK5, 导致 tau 蛋白磷酸化<sup>[11]</sup>。本研究拟通过对职业铝接触工人进行问卷调查评估认知功能改变, 并观察工人血浆中 CDK5 和 P-tau 蛋白的表达变化及相关性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

采用整群抽样法, 抽取山西某铝厂电解铝车间和氧化铝车间的 480 名男性铝作业工人作为研究对象, 实际有效问卷 418 份, 有效回收率为 87.08%。平均年龄( $40.43 \pm 5.82$ )岁, 平均工龄( $23.88 \pm 6.08$ )年。

### 1.2 仪器试剂

1.2.1 主要仪器 Thermo iCE 3500 型石墨炉原子吸收光谱仪、Thermo 四线氘灯、Thermo 热解涂层石墨管、Thermo 铝空心阴极灯( Thermo Fisher Scientific, 美国 ), Neofuge 15R 台式高速冷冻离心机( 上海力申科学仪器有限公司, 中国 ), 高压蒸汽灭菌器( 厦门致微仪器有限公司, 中国 ), 电子天平( 梅特勒托利多公司, 瑞士 ), 超纯水仪( 上海力康公司, 中国 )。

有限公司, 中国), 高压蒸汽灭菌器( 厦门致微仪器有限公司, 中国 ), 电子天平( 梅特勒托利多公司, 瑞士 ), 超纯水仪( 上海力康公司, 中国 )。

1.2.2 主要试剂 三羟甲基氨基甲烷、乙二胺四乙酸( Amresco, 美国 ), 氯化钠( 天津市风帆化学试剂科技有限公司, 中国 ), Triton-100( SIGMA-ALDRICH, 美国 ), 娃哈哈纯净水( 杭州娃哈哈集团有限公司, 中国 ), 优级分析纯硝酸( 天津市大茂化学试剂厂, 中国 ), 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  铝标准储备液( 钢铁研究总院分析测试研究所北京纳克分析仪器有限公司, 中国 ), 人外周淋巴细胞分离液( 天津市灏洋生物制品科技有限责任公司, 中国 ), 生理盐水( 山东华鲁制药有限公司, 中国 ), 人 tau-181 蛋白 ELISA 试剂盒、人 tau-231 蛋白 ELISA 试剂盒( 武汉启迪生物科技有限公司, 中国 ), 人 CDK5 ELISA 试剂盒( LSBIO, 美国 )。

### 1.3 方法

1.3.1 血液分离处理 采集 5 mL 空腹静脉血液, 置入抗凝采血管, 待其分层后,  $716 \times g$  离心 5 min, 将上层血浆进行分装处理后冻存带回实验室进行分析。取 100  $\mu\text{L}$  血浆加入 1900  $\mu\text{L}$  1% 硝酸稀释液, 4℃ 消化 24 h, 待测血铝浓度。

1.3.2 石墨炉法测定血浆铝含量 实验耗材处理: 实验用具为塑料制品, 禁用玻璃制品。使用前先用 10% 硝酸浸泡液浸泡 3 d 去除铝等杂质的影响, 然后用超纯水清洗 5 遍, 娃哈哈纯净水清洗 2 遍。试剂配制: ① 1% 硝酸稀释液, 优级分析纯硝酸 5 mL, Triton-100 1 mL, 用娃哈哈纯净水定容至 500 mL; ② 10% 硝酸浸泡液, 硝酸 500 mL, 用娃哈哈纯净水定容至 5 L; ③ 铝标准应用液, 用 1% 硝酸稀释液将铝标准贮备液稀释至 20  $\mu\text{g}/\text{L}$ 。仪器条件设定: 工作波长, 309.3 nm; 灯电流, 80  $\mu\text{A}$ ; 光谱通带宽, 0.5 nm; 高纯氮载气流量, 0.2 L/s; 测量方式, 峰面积积分吸收; 背景校正, D2。操作步骤: 干燥, 100℃ 15 s, 110℃ 1 s; 灰化, 600℃ 5 s; 原子化, 1400℃ 5 s, 2600℃ 3 s; 清洗, 2750℃ 3 s<sup>[4]</sup>。将待测样品加入自动进样盘后系统自动测量。

1.3.3 问卷调查 采用面对面形式进行问卷调查, 收集工人基本情况, 采用简短精神状态量表(mini mental state examination, MMSE)<sup>[2]</sup>测试工人的精神状态, 结果用分数表示, 总分 30 分, 分数越高说明工人认知功能越好; 数字广度实验(digit span, DS)、物体记忆实验(full object memory evaluation, FOM)<sup>[2]</sup>分别

测试工人的听觉记忆力和短时记忆力,结果用分数表示,总分分别为38分、30分,分数越高说明记忆力越好;简单反应时(simple reaction time test, SRTT)<sup>[12]</sup>测试工人的注意力和反应力,结果用平均反应时间表示,数值越高说明平均反应时间越长,反应速度越慢。测试简单易行,测试时统一导语,使受试者能完全理解导语并配合测试。测试方法和顺序严格按照测试指南的要求,由经过严格训练的人员完成。

**1.3.4 ELISA 法测定蛋白浓度** P-tau蛋白、CDK5蛋白浓度测定分别应用人tau-181蛋白、tau-231蛋白ELISA试剂盒和人CDK5 ELISA试剂盒,均按照制造商说明书操作。

#### 1.4 统计学分析

利用EpiData 3.0软件建立数据库并录入数据,应用SPSS 17.0软件进行数据处理。多组计量资料比较用单因素方差分析,两两比较采用LSD或Dunnett-t检验;Pearson相关分析两正态变量的相关性。检验水

准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 职业铝接触工人血浆铝水平测定结果

根据血铝水平 $P_{25}$ (89.28 μg/L)和 $P_{75}$ (182.76 μg/L)将职业铝接触工人分为3组:低血铝组[(64.00 ± 17.78) μg/L],中血铝组[(132.59 ± 27.45) μg/L],高血铝组[(244.45 ± 69.86) μg/L],3组人群血铝水平差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

### 2.2 不同血铝水平工人认知功能测试结果比较

表1可见,经方差分析,不同血铝水平工人MMSE、DS、FOM、SRTT测试结果不全相同,差异有统计学意义;两两比较,与低血铝组相比,高血铝组、中血铝组MMSE得分明显降低( $P<0.05$ );DS、FOM得分高血铝组比低血铝组和中血铝组均明显降低( $P<0.05$ );SRTT测试高血铝组比低血铝组和中血铝组平均反应时间均明显增加( $P<0.05$ )。

表1 不同血铝水平工人认知功能测试结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of cognitive function test results of workers with different blood aluminum levels

分组( Group )	n	简短精神状态量表( MMSE )	数字广度测试( DS )	物体记忆测试( FOM )	简单反应时( SRTT )
低血铝组( Low blood aluminum group )	104	28.92 ± 1.06	16.92 ± 4.05	25.01 ± 3.28	458.57 ± 77.99
中血铝组( Middle blood aluminum group )	210	28.55 ± 1.48*	16.58 ± 4.34	24.74 ± 3.48	463.79 ± 78.64
高血铝组( High blood aluminum group )	104	28.17 ± 1.94*	15.53 ± 4.30**	23.86 ± 3.84**	484.68 ± 91.57**
F		6.307	3.129	3.194	3.053
P		0.002	0.045	0.042	0.048

[注]\*: 与低血铝组相比,  $P<0.05$ ; #: 与中血铝组相比,  $P<0.05$ 。

[Note]\*: Compared with the low blood aluminum group,  $P<0.05$ ; #: Compared with the middle blood aluminum group,  $P<0.05$ .

### 2.3 不同血铝组P-tau蛋白和CDK5蛋白浓度比较

表2可见,经方差分析,不同血铝水平工人P-tau181、P-tau231和CDK5蛋白浓度不相同,差异具有统计学意义;两两比较,与低血铝组相比,高血铝组P-tau181、P-tau231浓度增高,中血铝组、高血铝组CDK5浓度增高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 2.4 P-tau蛋白与认知功能、CDK5的相关性分析

表3可见,P-tau181与MMSE、DS、FOM均存在负相关( $r$ 分别为-0.308、-0.285、-0.252,均 $P<0.05$ ),P-tau231与MMSE、DS存在负相关( $r$ 分别为-0.326、-0.291,均 $P<0.05$ ),与SRTT存在正相关( $r=0.257$ , $P=0.050$ );P-tau181和P-tau231与CDK5均呈正相关(分别为 $r=0.327$ , $P<0.01$ 和 $r=0.253$ , $P<0.05$ )。

表2 不同血铝水平工人磷酸化tau和CDK5浓度比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of P-tau and CDK5 concentrations among workers with different blood aluminum levels

分组( Group )	n	磷酸化tau181( P-tau181, ng/L )	磷酸化tau231( P-tau231, ng/L )	周期素依赖性激酶5( CDK5, μg/L )
低血铝组( Low blood aluminum group )	104	33.76 ± 2.58	26.13 ± 3.87	15.05 ± 6.27
中血铝组( Middle blood aluminum group )	210	35.60 ± 5.83	26.67 ± 2.49	18.78 ± 4.42*
高血铝组( High blood aluminum group )	104	38.60 ± 6.81*	28.59 ± 3.05*	19.05 ± 5.80*
F		3.627	3.177	3.235
P		0.033	0.049	0.046

[注]\*: 与低血铝组相比,  $P<0.05$ 。

[Note]\*: Compared with the low blood aluminum group,  $P<0.05$ .

表3 磷酸化tau蛋白与认知功能、CDK5相关分析

Table 3 Correlation analysis of P-tau with cognitive function and CDK5

CDK5 变量 CDK5 variable	磷酸化 tau181 P-tau181		磷酸化 tau231 P-tau231	
	r	P	r	P
简短精神状态量表(MMSE)	-0.308	0.013	-0.326	0.011
数字广度测试(DS)	-0.285	0.024	-0.291	0.025
物体记忆测试(FOM)	-0.252	0.046	-0.205	>0.05
简单反应时(SRTT)	0.211	>0.05	0.257	0.050
周期素依赖性激酶5(CDK5)	0.327	0.007	0.253	0.041

### 3 讨论

铝作为一种重要的职业性有害因素,它对作业工人神经系统的损害受到广泛关注。20世纪90年代以来,国外研究发现职业性吸入铝尘会导致工人体内铝负荷增高<sup>[13]</sup>;1992年White等<sup>[14]</sup>报道铝工厂中工人接触铝尘引起的神经性症候群;随后国内外大量职业流行病学调查资料显示职业铝暴露工人会出现明显的认知功能损害<sup>[1-2, 15-16]</sup>。2015年Yang等<sup>[17]</sup>对366名健康男性铝暴露工人进行MMSE和画钟试验(CDT)测试,结果显示MMSE总分随血铝浓度升高而降低,轻度认知功能障碍检出率随血铝浓度的升高而显著增加。本次研究结果显示不同血铝水平工人认知功能测试得分存在差异,与低血铝组相比,高血铝组、中血铝组MMSE得分明显降低( $P<0.05$ );DS、FOM得分高血铝组比低血铝组和中血铝组均明显降低( $P<0.05$ );SRTT测试高血铝组比低血铝组和中血铝组平均反应时间均明显增高( $P<0.05$ ),说明职业铝接触对作业工人的认知功能有影响,高铝暴露可能引起认知功能下降。

tau蛋白作为铝致认知功能障碍过程中重要的生物标志<sup>[1, 6]</sup>,其正常生物活性受到自身磷酸化程度的调控。tau蛋白磷酸化程度是体内多种蛋白激酶磷酸化和蛋白磷酸酶脱磷酸化两种作用的结果,tau蛋白的磷酸化和脱磷酸化间平衡是维持微管稳定性的关键调控因素,所以蛋白激酶和蛋白磷酸酶的调节紊乱可能是导致tau蛋白异常过度磷酸化的重要原因。其中,CDK5是一种分子量为33 103的脯氨酸介导的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,它是唯一在神经系统起作用的蛋白激酶,可催化tau蛋白等多种微管相关蛋白的磷酸化。在体外,CDK5磷酸化的tau蛋白与微管的结合及促微管组装的生物学活性降低<sup>[18]</sup>。Liu等<sup>[19]</sup>认为CDK5能促进tau蛋白磷酸化,导致细胞骨架破坏,

形态变性和凋亡的激活。细胞实验发现CDK5参与了铝诱导tau蛋白过度磷酸化的过程<sup>[10]</sup>。那么职业铝接触工人tau蛋白磷酸化表达是否也与CDK5蛋白有关?本研究首先观察到不同血铝水平工人P-tau181、P-tau231以及CDK5的表达存在差异,与低血铝组相比,高血铝组P-tau181、P-tau231浓度明显增高;中血铝组、高血铝组CDK5浓度均比低血铝组增高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。表明职业铝接触对tau蛋白磷酸化和CDK5蛋白表达有影响。进一步通过相关分析,发现磷酸化tau蛋白与职业铝接触导致的认知功能改变相关;而且P-tau181和P-tau231与CDK5均呈正相关( $P=0.007$ 和 $P=0.041$ ),提示CDK5作为重要的蛋白激酶,在铝致tau蛋白磷酸化过程中可能发挥作用,促进tau蛋白的磷酸化,这与上述文献结果一致。

本研究揭示了铝可影响工人的认知功能及其相关因子CDK5和磷酸化tau蛋白的水平,以及它们之间的相关性,但因人群研究的局限性,仍有待开展后续的体外实验来全面探索铝对CDK5和tau蛋白的具体作用机制以及在铝致神经毒性作用中的因果关系,揭示可以反映职业铝接触工人认知下降过程中的重要生物标志。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

### 参考文献

- [1] Lu X, Liang R, Jia Z, et al. Cognitive disorders and tau protein expression among retired aluminum smelting workers [J]. J Occup Environ Med, 2014, 56( 2 ): 155-160.
- [2] 宋斐斐, 杨晓娟, 殷金珠, 等. 职业性铝接触工人轻度认知功能障碍及分型研究[J]. 环境与职业医学, 2014, 31( 4 ): 258-261.
- [3] 路小婷, 梁瑞峰, 贾志建, 等. 铝接触对电解工人认知功能的影响及其影响因素[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2013, 31( 2 ): 113-116.
- [4] 王昊, 路小婷, 贾志建, 等. 三氯化铝对SH-SY5Y细胞tau蛋白异常磷酸化作用[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2013, 31( 2 ): 100-103.
- [5] 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( 4 ): 203-209.
- [6] 张明明, 何美霞, 华海婴. tau蛋白和退行性神经病变[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29( 2 ): 251-253.
- [7] Xiao F, Li X G, Zhang X Y, et al. Combined administration of

- D-galactose and aluminium induces Alzheimer-like lesions in brain [ J ]. Neurosci Bull, 2011, 27( 3 ): 143-155.
- [ 8 ] Noble W, Planel E, Zehr C, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration *in vivo* [ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102( 19 ): 6990-6995.
- [ 9 ] Johnson G V, Stoothoff W H. Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction [ J ]. J Cell Sci, 2004, 117( Pt24 ): 5721-5729.
- [ 10 ] Noble W, Olm V, Takata K, et al. Cdk5 is a key factor in tau aggregation and tangle formation *in vivo* [ J ]. Neuron, 2003, 38( 4 ): 555-565.
- [ 11 ] 贾志建. 铝致 SH-SY5Y 细胞 tau 蛋白过度磷酸化的机制及 p25/Cdk5 相关信号通路的作用 [ D ]. 太原: 山西医科大学, 2012.
- [ 12 ] 曹婉娟. 接触噪声作业工人神经行为功能影响的研究 [ J ]. 浙江预防医学, 2010, 22( 7 ): 6-8.
- [ 13 ] 韦小敏. 铝的神经毒性研究进展 [ J ]. 医学文选, 1999, 18( 3 ): 474-476.
- [ 14 ] White D M, Longstreth W T Jr, Rosenstock L, et al. Neurologic syndrome in 25 workers from an aluminum smelting plant [ J ]. Arch Intern Med, 1992, 152( 7 ): 1443-1448.
- [ 15 ] Riihimäki V, Hänninen 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.
- [ 16 ] Meyer-Baron M, Schaper M, Knapp G, et al. Occupational aluminum exposure: evidence in support of its neurobehavioral impact [ J ]. Neurotoxicology, 2007, 28( 6 ): 1068-1078.
- [ 17 ] 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, 57( 7 ): 713-717.
- [ 18 ] Liao X, Zhang Y, Wang Y, et al. The effect of cdk-5 overexpression on tau phosphorylation and spatial memory of rat [ J ]. Sci China C Life Sci, 2004, 47( 3 ): 251-257.
- [ 19 ] Liu T, Perry G, Chan H W, et al. Amyloid-beta-induced toxicity of primary neurons is dependent upon differentiation-associated increases in tau and cyclin-dependent kinase 5 expression [ J ]. J Neurochem, 2004, 88( 3 ): 554-563.

(收稿日期: 2015-10-13)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 洪琪; 校对: 丁瑾瑜)

## 【告知栏】

### 《环境与职业医学》杂志被中国科学引文数据库( CSCD )收录

2015 年 4 月, 中国科学院文献情报中心公布了 2015—2016 年度中国科学引文数据库( Chinese Science Citation Database, CSCD )来源期刊。该库收录来源期刊 1200 种, 其中中国出版的英文期刊 194 种, 中文期刊 1006 种。经由定量遴选、专家定性评估, 《环境与职业医学》杂志被收录为 CSCD 来源期刊 ([http://sciencechina.cn/cscd\\_source.jsp](http://sciencechina.cn/cscd_source.jsp) )。

CSCD 创建于 1989 年, 收录我国生物学、医药卫生、环境科学等领域出版的中英文科技核心期刊和优秀期刊千余种。2007 年开始, CSCD 与美国汤森路透集团合作, 是美国科技信息研究所( ISI ) Web of Science 平台上第一个非英文语种的数据库, 已实现与 Web of Science 的跨库检索。CSCD 来源期刊与 SCI 在同一平台上面向全球提供服务, 所有进入 CSCD 的期刊论文均可经由该平台检索, 为国内唯一实现该功能的数据库。

《环境与职业医学》杂志衷心感谢各位编委、审稿专家、作者和读者对本刊工作的支持! 衷心希望广大读者和作者一如既往支持本刊工作, 踊跃投稿!