

## 铝暴露的神经毒性及其作用机制的研究进展<sup>①</sup>

李海, 吴琪俊<sup>②</sup>

(广西中医药大学公共卫生学教研室, 广西南宁 530200 E-mail: lihai6609@hotmail.com)

**摘要:** 铝(aluminum, Al)是地球上第三大化学元素,也是地球上含量最丰富的金属。人体的神经系统是铝元素危害的最主要部位。本文将从铝介导的神经毒性表现,以及铝暴露过程中 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid protein, A $\beta$ )过量产生和蓄积、神经细胞凋亡、磷酸化 Tau 蛋白过量表达和胆碱能投射受损等方面综述其研究进展。

**关键词:** 铝; 暴露; 神经毒性; 机制

**中图分类号:** R114 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2016)06-0616-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.06.022

铝(aluminum, Al)是地球上第三大化学元素,也是地球上含量最丰富的金属。人体可从饮用水、食物、铝制容器、药物、粉尘等途径摄入铝,对骨骼系统、血液系统、神经系统、肾脏和肝脏等组织器官产生各种危害作用。其中,人体的神经系统是铝元素危害的最主要部位。铝易在脑部海马区、额皮质等敏感区域蓄积,是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD, 又称老年性痴呆)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、透析性脑病(dialysis encephalopathy, DE)等神经退行性疾病的潜在重要危险因素<sup>[1]</sup>。现对铝暴露的神经毒性表现及其作用机制作一综述。

### 1 铝暴露神经毒性的表现

有学者研究报道<sup>[2-3]</sup>铝暴露与AD发病有密切关系。AD是以进行性记忆减退、认知障碍和人格改变为主要临床表现的神经退行性疾病,以老年斑(senile plaques, SPs)、神经纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFTs)和大脑皮层萎缩(神经元丢失)、皮层动脉和小动脉出现淀粉样变性为特征性病理表现<sup>[4]</sup>。Shen等<sup>[5]</sup>研究表明,土壤中铝含量与人群AD的死亡率呈正相关。动物实验证实,慢性和亚慢性染铝可影响大鼠长时程增强和长时程抑制的诱导、表达和维持,可使动物出现明显的神经行为改变<sup>[6]</sup>。胡红柳等<sup>[7]</sup>研究发现,铝暴露可使大鼠学习记忆能力降低,血清和海马组织超氧化物歧化酶(SOD)活性显著降低,而丙二醛(MDA)水平有增加趋势。对AD患者尸检发现,其特征性病理表现SPs和NFTs中均含有铝,而且含量比年轻人和同龄非痴呆患者明显偏高<sup>[8]</sup>。任佩等<sup>[9]</sup>研究发现长期职业性铝接触可对中青年作业工人的记忆功能造成损害,主要发生在听觉注意力、听觉记忆广度和言语执行功能方面,并呈现一定的剂量-效应关系。

### 2 铝神经毒性作用机制

神经系统病理改变是铝导致认知功能损害的基础。当人体摄入过量铝后,血清铝含量增高,并结合转铁蛋白,通过血脑屏障进入脑内。目前认为铝介导的神经退行性病变导致认知障碍,与淀粉样前蛋白表达升高<sup>[10]</sup>、 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid protein, A $\beta$ )蓄积引起SPs形成<sup>[11]</sup>、神经细胞凋亡<sup>[12]</sup>、磷酸化 Tau 蛋白过量表达形成NFTs<sup>[13]</sup>和胆碱能系统受损<sup>[14]</sup>有关。

#### 2.1 A $\beta$ 蓄积导致神经退行性变级联反应

2.1.1 铝/A $\beta$ 级联变化假说 AD的发病机制的重要特征是 $\beta$ -淀粉样前体蛋白( $\beta$ -amyloid precursor protein, APP)经 $\alpha$ 和 $\beta$ 分泌酶的分解,产生A $\beta$ 。A $\beta$ 是构成SPs的主要成分,也是形成NFTs及血管淀粉样变的生化基础<sup>[15]</sup>。A $\beta$ 是一种由40-43氨基酸所构成的难溶性蛋白质,是从APP中持续产生的产物,正常生理条件下,APP经过 $\alpha$ 和 $\beta$ 分泌酶的分解,产生无毒性的片段,不产生A $\beta$ ;在病理状态下无法降解,APP代谢可产生大量的A $\beta$ <sup>[16]</sup>,聚集到脑部,导致神经退行性变级联反应,包括SPs累积、NFTs形成、神经细胞颗粒空泡病变出现。A $\beta$ 的过度产生和蓄积可能是各种原因诱发AD的共同途径,可导致神经退行性变级联反应,是AD形成和发展的关键因素。Walton等<sup>[11]</sup>研究表明,慢性铝暴露可导致小鼠海马和大脑皮层(脑部分与记忆功能有关的重要区域)的APP过度表达,引起A $\beta$ 级联反应;Ricchelli等<sup>[17]</sup>报道铝可促进A $\beta$ 由 $\alpha$ -螺旋向 $\beta$ -片层结构转变,加速A $\beta$ 生成和聚集,增加A $\beta$ 低聚物的稳定性。

淀粉样级联变化假说认为A $\beta$ 的产生和降解相对速度是AD发病的关键,包括两方面:一是铝可能是通过磷酸化蛋白的交联作用,参与了A $\beta$ 的聚集过程;二是铝诱导A $\beta$ 转化为 $\beta$ -表蛋白,介导非正常铁催化氧

① 基金项目:广西高校科学技术研究项目(KY2015ZD058)

② 通读作者, E-mail: yywqj@163.com

化作用,增加了自由基的产生、脂质过氧化作用(lipid peroxidation, LPO)、炎症反应和神经元凋亡。

2.1.2 促进 A $\beta$  过量蓄积的因素 Al<sup>3+</sup> 与其他金属离子(尤其是 Cu<sup>2+</sup>、Fe<sup>3+</sup> 和 Zn<sup>2+</sup>)可以结合 A $\beta$ ,降低 A $\beta$  溶解度,促进 A $\beta$ 42 聚集和沉淀。Al、Cu、Fe 和 Zn 在 NFTs 和 SPs 浓度提高,可加速形成氧化应激的产物-体外 A $\beta$  寡聚体和淀粉样  $\beta$  低聚物<sup>[18]</sup>。表观遗传与 AD 发病发挥着重要作用。杨晓娟等<sup>[19]</sup>发现铝职业接触人群的外周血全基因甲基化水平降低,证实 DNA 甲基化可能参与了铝致神经毒性的过程,而且氯化铝染毒可以引起大鼠海马组织 APP 启动子区甲基化降低,影响 APP mRNA 表达水平增高,海马组织 APP 表达量增多,进而影响 A $\beta$  产生增多聚集<sup>[20]</sup>。

2.2 铝引起神经细胞凋亡,损伤海马突触可塑性 海马是负责学习记忆功能的关键脑区,海马的损伤可引起近期记忆的严重丧失。其中 CA1 区与学习记忆关系最为密切。海马负责学习记忆的机制主要为突触可塑性的变化,包括长时程增强效应(Long Term Potentiation, LTP)和长时程抑制效应(Long Term Depression, LDP)。LTP 是在神经元受到高频刺激后诱发出的突触传递效率的持续性增强现象,被广泛用作学习记忆研究的模型。铝可以诱导小鼠神经元细胞凋亡,损伤海马突触可塑性,影响记忆过程<sup>[12]</sup>。亚慢性铝暴露损害大鼠学习记忆能力的机制可能与 AlCl<sub>3</sub> 造成海马 CA1 区神经细胞病理学改变、功能减弱以及 c-Fos 表达水平降低有关<sup>[21]</sup>。宋静等<sup>[22]</sup>研究发现,慢性铝暴露能够使 LTP 的波幅下降,抑制 LTP 的形成。李朝阳等<sup>[23]</sup>研究发现,染铝可能通过作用于大鼠海马 PHF8(去甲基化的特异性酶)-H3K9me2(组蛋白 H3 赖氨酸 K9 位点的二甲基化状态)-BDNF(脑源性神经营养因子)途径,对 LTP 产生影响,继而损伤大鼠的学习记忆能力。代谢性谷氨酸受体(mGluRs)与神经细胞凋亡和学习记忆密切相关,神经递质与其受体之间相互调节,在小鼠的认知和学习记忆过程中可能有重要作用,而铝可以抑制大鼠脑突触小体对谷氨酸的摄取,增强谷氨酸介导的兴奋性神经毒性。魏建宏等<sup>[24]</sup>研究表明,mGluR3 和 mGluR7 的表达升高可能介导了铝的神经毒性过程。

2.3 铝导致 Tau 蛋白磷酸化形成 NFTs 微管相关性 Tau 蛋白聚集形成 NFTs,可引起神经元纤维损伤,进而导致 AD。Tau 是一种含磷蛋白质,主要存在于神经元轴突中,主要功能是稳定微管。它含有大量的丝氨酸和苏氨酸残留物,是许多激酶的底物。Tau 的非正常蓄积形成了不可溶的双螺旋丝(paired helical filaments, PHFs),它是 NFTs 的主要成分,在病理状态下,慢性铝暴露可引起 Tau 聚集、磷酸化,导致微管解

聚,轴突运输中断和聚集<sup>[13]</sup>。Lu 等<sup>[25]</sup>发现从事铝熔化的退休工人认知功能水平较对照组有着明显的下降,并伴有 Tau 蛋白的过度表达,表明铝和 Tau 蛋白之间有着密切的联系。王昊等<sup>[26]</sup>对 SH-SY5Y 细胞用三氯化铝处理,与对照组相比,随着铝的浓度升高,神经元死亡率增高,神经元突触缩回,且伴有明显的 Tau 蛋白磷酸化的表达。BDNF 是与学习和记忆有关的重要的鞘脂激活肽,人类野生型 Tau 过度表达介导了 A $\beta$  诱导的 BDNF 抑制作用,引起学习和记忆功能障碍<sup>[27]</sup>。

2.4 铝导致胆碱能系统损伤 AD 的发生与多种神经递质系统紊乱有关,其中以胆碱能系统最明显,胆碱能系统损伤是引起 AD 的重要原因。王继芬等<sup>[28]</sup>研究表明铝可引起大鼠脑内胆碱能神经元、海马 CA3 区 ChAT 阳性神经元数目减少,Ach 的释放及含量下降,影响大鼠及子代的学习记忆能力。许晓利等<sup>[29]</sup>研究提示染铝大鼠学习记忆功能减退,可能是铝破坏了海马神经细胞的结构和功能,引起海马胆碱能系统的功能低下所致。

综上所述,铝介导的神经退行性病变可导致认知障碍,影响人体的学习记忆功能。铝的神经毒性与 A $\beta$  过量产生和蓄积、神经细胞凋亡、磷酸化 Tau 蛋白过量表达和胆碱能投射受损有关,但其作用机制尚未完全明确,需要进一步研究,为铝中毒的预防控制提供科学依据。

#### 参考文献:

- [1] 雷曦,王健辉,程肖蕊,等.防治阿尔茨海默病多靶点药物研究进展[J].国际药学研究杂志,2016,43(2):205-215.
- [2] Tomljenovic L. Aluminum and Alzheimer's disease: after a century of controversy, is there a possible link[J]? J Alzheimers Dis,2011,23(4): 567-598.
- [3] Walton JR. Aluminum disruption of calcium homeostasis and signal transduction resembles change that occurs in aging and Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2012,29(2):255-273.
- [4] Sun X, Bromley-Brits K, Song W. Regulation of  $\beta$ -site APP-cleaving enzyme 1 gene expression and its role in Alzheimer's disease[J]. J Neurochem,2012,120(Suppl. 1):62-70.
- [5] Shen XL, Yu JH, Zhang DF, et al. Positive relationship between mortality from Alzheimer's disease and soil metal concentration in mainland China[J]. J Alzheimers Dis, 2014,42(3):893-900.
- [6] 刘莹,宋静,牛侨.亚慢性染铝对大鼠学习记忆及 AMPA 受体基因表达影响[J].中国职业医学,2013,40(2):109-111,117.
- [7] 胡红柳,宾慧婷,蓝贤英,等.慢性铝暴露 AD 大鼠学习记

- 忆功能障碍及绿茶多酚的干预作用研究[J]. 右江民族医学院学报, 2016, 38(3): 262-264.
- [8] Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, et al. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide[J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2007, 10(Suppl 1): 1-269.
- [9] 任佩, 李瑞, 樊瑾, 等. 中青年铝作业工人认知记忆功能评价研究[J]. *中国职业医学*, 2016, 43(1): 15-19, 25.
- [10] Piaceri I, Nacmias B, Sorbi S. Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease[J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2013(5): 167-177.
- [11] Walton JR, Wang MX. APP expression, distribution and accumulation are altered by aluminum in a rodent model for Alzheimer's disease[J]. *J Inorg Biochem*, 2009, 103(11): 1548-1554.
- [12] 聂小寒, 秦秀军, 张慧芳, 等. 铝染毒致大鼠海马神经元凋亡与海马突触可塑性的关系研究[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2015, 33(7): 535-538.
- [13] Shin RW, Kruck TP, Murayama H, et al. A novel trivalent cation chelator Feralex dissociates binding of aluminum and iron associate with hyperphosphorylated tau of Alzheimer's disease[J]. *Brain Res*, 2003, 961(1): 139-146.
- [14] Wang B, Xing W, Zhao Y, et al. Effects of chronic aluminum exposure on memory through multiple signal transduction pathways[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2010, 29(3): 308-313.
- [15] Ferreira PC, Tonani KA, Julião FC, et al. Aluminum concentrations in water of elderly people's houses and retirement homes and its relation with elderly health[J]. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2009, 83(4): 565-569.
- [16] Yumoto S, Kakimi S, Ohsaki A, et al. Demonstration of aluminum in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease[J]. *J Inorg Biochem*, 2009, 103(11): 1579-1584.
- [17] Ricchelli F, Drago D, Filippi B, et al. Aluminum-triggered structural modifications and aggregation of beta-amyloids[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(15): 1724-1733.
- [18] SanMartín CD, Paula-Lima AC, Hidalgo C, et al. Sublethal levels of amyloid  $\beta$ -peptide oligomers decrease non-transferrin-bound iron uptake and do not potentiate iron toxicity in primary hippocampal neurons[J]. *Biometals*, 2012, 25(4): 805-813.
- [19] Yang XJ, Yuan YZ, Lu XT, et al. The relationship between cognitive impairment and global DNA methylation decrease among aluminum potroom workers[J]. *J Occup Environ Med*, 2015, 57(7): 713-720.
- [20] 杨晓娟, 原宇宙, 牛侨. 氯化铝染毒对大鼠海马 APP 基因甲基化的影响[J]. *卫生研究*, 2016, 45(3): 345-349, 355.
- [21] 张立丰, 白春玉, 张迪, 等. 亚慢性铝暴露对 Wistar 大鼠学习记忆及海马 CA1 区 c-Fos 表达的影响[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 30(5): 553-557.
- [22] 宋静, 张慧芳, 刘莹, 等. 麦芽酚铝对大鼠在体海马长时间增强的影响[J]. *中国公共卫生*, 2013, 29(5): 688-691.
- [23] 李朝阳, 亢盼, 张慧芳, 等. 染铝对大鼠海马 PHF8 和 H3K9me2 及 BDNF 蛋白表达与 LTP 的影响[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2016, 34(1): 18-22.
- [24] 魏建宏, 牛侨. mGluRs 对铝致大鼠学习记忆障碍的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(5): 1025-1027.
- [25] 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.
- [26] 王昊, 路小婷, 贾志健, 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.
- [27] Rosa E, Mahendram S, Ke YD, et al. Tau downregulates BDNF expression in animal and cellular models of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 48: 135-142.
- [28] 王继芬, 康朝胜, 臧贵勇, 等. 慢性铝中毒对大鼠海马 CA3 区 ChAT 阳性神经元的影响[J]. *贵阳医学院学报*, 2010, 35(6): 561-563.
- [29] 许晓利, 杨敏, 夏保芦. 铝对大鼠学习记忆及海马神经元 AchE 活性的影响[J]. *临床医学工程*, 2011, 18(9): 1341-1342.

收稿日期: 2016-11-27; 修回日期: 2016-12-15

(上接第 613 页)

- [4] Shah D, Darji P, Lodha S, et al. Unicentric Castleman's disease of abdomen[J]. *J Radiol Case Rep*, 2013, 7(3): 26-33.
- [5] El-Osta HE, Kurzrock R. Castleman's disease: from basic mechanisms to molecular therapeutics[J]. *Oncologist*, 2011, 16(4): 497-511.
- [6] 肖欣, 冯菲, 何妙侠, 等. 腹部 Castleman 病 13 例临床病理特点、诊断与鉴别诊断分析[J]. *诊断病理学杂志*, 2014, 21(3): 129-133.
- [7] 赵志敏, 王彦, 刘志林. 多中心型 Castleman 病一例并文献复习[J]. *中国药物与临床*, 2013, 13(8): 1089-1091.
- [8] 陈菲, 张大庆, 陆东辉, 等. 4 例面颈部 Castleman 病的临床病理分析[J]. *华西口腔医学杂志*, 2013, 31(1): 96-98.

收稿日期: 2016-09-08; 修回日期: 2016-11-21