

本文引文格式:李莎莎,王琦,钟斌,等.基于生物信息学筛选阿尔茨海默病核心基因及其功能分析[J].右江民族医学院学报,2021,43(6):746-750,756.

【论著与临床报道】

基于生物信息学筛选阿尔茨海默病核心基因及其功能分析

李莎莎¹,王琦²,钟斌¹,陈依焯¹,陈佳音¹,凌雁武¹

(1. 右江民族医学院,广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医学院,广西 百色 533000)

摘要:目的 筛选阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)核心基因并对其进行功能分析,为确定早期诊断标志物提供参考依据。方法 从公共数据平台 NCBI-GEO DataSets 中下载基因芯片数据集 GSE5281,使用 R/Bioconductor 统计语言筛选出与 AD 相关的差异表达基因(DEGs);使用 DAVID 6.8 生物信息学资源数据库进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析;使用 STRING 数据库和 Cytoscape 3.8.2 软件进行蛋白质-蛋白质相互作用(PPT)网络分析。结果 筛选出 DEGs 共 1037 个,其中上调 312 个,下调 725 个。DEGs 编码蛋白的 PPI 网络含节点 979 个,边 596 条;CytoHubba 插件 MCC 法构建模块筛选出 10 个候选关键基因,GO 分析结果显示,主要富集于线粒体电子传递 NADH 到泛醌、线粒体呼吸链复合体 I 组装、线粒体电子传递泛醌到细胞色素 c 等 7 个生物过程;主要富集于线粒体内膜、呼吸链复合体 I,呼吸链复合体 III 等 7 个细胞成分;主要富集于 NADH 脱氢酶(泛醌)活性、泛醌-细胞色素-C 还原酶活性、NADH 脱氢酶活性等 9 个分子功能;主要富集在氧化磷酸化(hsa00190)、代谢途径(hsa01100)、帕金森病(hsa05012)、阿尔茨海默病(hsa05010)等 7 条信号通路。其中枢纽基因(Hub 基因)为 NDUFAB1、UQCRC2、UQCRC1。结论 关键核心基因为 NDUFAB1、UQCRC2、UQCRC1,可能是 AD 发生发展的潜在靶点。

关键词:阿尔茨海默病;差异基因;生物信息学

中图分类号:R745.7 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2021)06-0746-06
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.06.009

Screening the core genes of Alzheimer's disease and analysis of their functions based on bioinformatics

Li Shasha¹, Wang Qi², Zhong Bin¹, Chen Yizhu¹, Chen Jiayin¹, Ling Yanwu¹

(1. Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
2. The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To screen the core genes of Alzheimer's disease (AD) and analyze their functions, so as to provide reference for identifying early diagnostic markers of AD. **Methods** Gene chip dataset GSE5281 was downloaded from public data platform NCBI-GEO DataSets. R/Bioconductor statistical language was used to screen out differential expression genes (DEGs) related to AD. Bioinformatics resource database DAVID 6.8 was employed for GO functional annotation and KEGG pathway enrichment analysis. Database STRING and software Cytoscape 3.8.2 was used for network analysis of protein-protein interaction (PPT). **Results** A total of 1037 DEGs were screened out, among which 312 were up-regulated and 725 down-regulated.

基金项目:国家自然科学基金项目(31560294;30960155)

第一作者简介:李莎莎(1992-),女,在读硕士研究生,助教,研究方向:神经退行性疾病与微量元素, E-mail: yylss0111@163.com

通讯作者简介:凌雁武(1975-),男,硕士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:神经退行性疾病与微量元素, E-mail: 11027407@qq.com

ted. The PPI network of DEGs encoded proteins contained 979 nodes and 596 edges. CytoHubba plug-in MCC method was adopted to construct the module to screen out 10 candidate key genes. GO analysis showed that they were mainly enriched in seven biological processes, including mitochondrial electron's transference of NADH to ubiquinone, assembly of mitochondrial respiratory chain complex I, and mitochondrial electron's transference of ubiquinone to cytochrome c; in seven cell components, such as mitochondrial inner membrane, mitochondrial respiratory chain complex I and III. They were also enriched in nine molecular functions, such as the activity of NADH dehydrogenase (ubiquinone), activity of ubiquinone-cytochrome C reductase, NADH dehydrogenase activity; in 7 signaling pathways, including oxidative phosphorylation (hsa00190), metabolic pathway (hsa01100), Parkinson's disease (hsa05012), Alzheimer's disease (hsa05010), among which the Hub genes were NDUFAB1, UQCRC2, and UQCRC1. **Conclusion** The key core genes are NDUFAB1, UQCRC2, and UQCRC1, which may be the potential targets for the development of AD.

Key words: Alzheimer's disease; differential genes; bioinformatics

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)即老年性痴呆,是一种慢性神经退行性疾病,主要临床表现为记忆力减退、认知功能障碍、行为异常等,具有起病隐匿、发展缓慢的特点。AD可分为认知正常、轻度认知障碍(MCI)、痴呆 3 个阶段。AD 是老年痴呆最常见的原因,随着我国人口老龄化进程的加快,AD 发病率呈逐年上升的趋势,现已超过 700 万人^[1]。AD 可导致老年人丧失工作、社交和生活自理能力,严重危害老年人身心健康,给家庭和社会带来沉重的负担。

AD 的发病机制较复杂,以 β -淀粉样蛋白(A β)瀑布理论、Tau 蛋白学说,氧化应激、炎症机制、线粒体功能障碍和基因突变等假说较为常见^[2]。许多学者和专家致力于 AD 发病机制和病医学的研究,认为遗传和环境因素是导致 AD 的主要因素,而环境因素中,微量元素与 AD 的关系受到了越来越多的重视。研究表明,环境中暴露的铝可能参与 AD 的发生发展^[3]。AD 发病后难以治愈,目前主要的治疗手段是缓解发病症状,但研究表明 AD 的病理生理改变出现早于临床症状^[4]。如治疗开始于早期阶段(MCI 或者认知正常阶段),临床症状的发作可延迟^[5]。因此,迫切地需要提高早期诊断水平,在疾病早期给予有效干预和治疗。

随着基因芯片和高通量测序技术的快速发展,从基因组、转录组、蛋白质组等不同层次研究疾病的发生、发展及预后已经成为全世界共同关注的热点之一。本研究运用生物信息学方法,从 NCBI 公共数据平台中的基因芯片原始数据进行挖掘,筛选出与 AD 相关的差异表达基因,并对其进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析,蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络分析,希望能从中为 AD 发病机制、早期预防、治疗靶点的筛选提供有用的信息。

1 材料与方法

1.1 数据下载 在 NCBI-GEO DataSets 公共数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)平台中以关

键词“Alzheimer's disease”搜索并筛选微阵列数据集,得到基因芯片数据集 GSE5281,芯片平台[HG-U133_Plus_2]Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array,该数据集样本来源于 74 例正常对照组,87 例 AD 患者的脑组织。

1.2 方法

1.2.1 差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)筛选 对上述数据运用 R/Bioconductor 统计语言对芯片数据进行处理,将表达谱中的原始数据读入 R 操作平台,对数据进行标准化处理,运用 limma 包分析并筛选差异表达基因,筛选条件为 $P < 0.05$, $|\log FC| > 1$;并绘制火山图。

1.2.2 差异基因的功能富集分析 利用 DAVID 6.8 生物信息学资源数据库对差异基因进行 GO 功能注释分析和 KEGG 通路富集分析($P < 0.05$ 为“显著富集”)。将 P 值从小到大排序,分别列出排序前 10 位的 GO 功能族和 KEGG 信号通路。

1.2.3 差异基因编码的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)和 Cytoscape 分析 利用 STRING 数据库(<http://string-db.org>)对差异基因进行 PPI 网络分析,设置可信用度“confidence”为 0.7,借助 Cytoscape 3.8.2 软件对差异基因的相互作用进行可视化展示,最后使用 CytoHubba 插件 MCC 法构建模块,筛选出 10 个候选关键基因,再对 10 个候选关键基因进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析。其中,节点表示蛋白,边表示蛋白之间的相互联系,节点度值大小与对应节点在网络中的重要程度对比,将节点度值排序,前 3 位的基因视为核心基因。

2 结果

2.1 差异表达基因的筛选结果 在 GSE5281 数据集中,共筛选得 1037 个 DEGs,其中上调基因 312,下调有 725,见图 1。

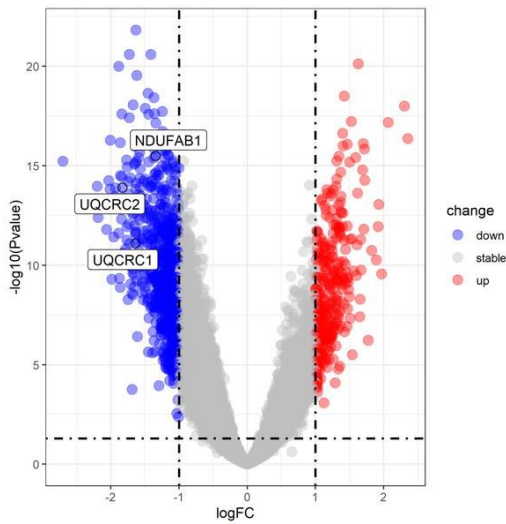


图 1 DEGs 的火山图

2.2 差异表达基因的 GO 功能注释分析 GO 分析结果显示,DEGs 主要富集于线粒体电子传递 NADH 到泛醌、mRNA 稳定性调节、ATP 水解耦质子转运、离子跨膜转运等生物过程;DEGs 主要富集于髓鞘、线粒体、线粒体内膜结合、线粒体呼吸链复合物 I 等细胞成分;DEGs 主要富集于 NADH 脱氢酶(泛醌)活性、质子转运 ATP 酶活性、未折叠蛋白结合、钙离子结合等分子功能,见图 2。

2.3 KEGG 通路富集分析结果 KEGG 通路富集分析结果显示,DEGs 在氧化磷酸化(hsa00190)、突触囊泡循环(hsa04721)、帕金森病(hsa05012)、亨廷顿病(hsa05016)、阿尔茨海默病(hsa05010)等信号通路上显著富集,见图 3。

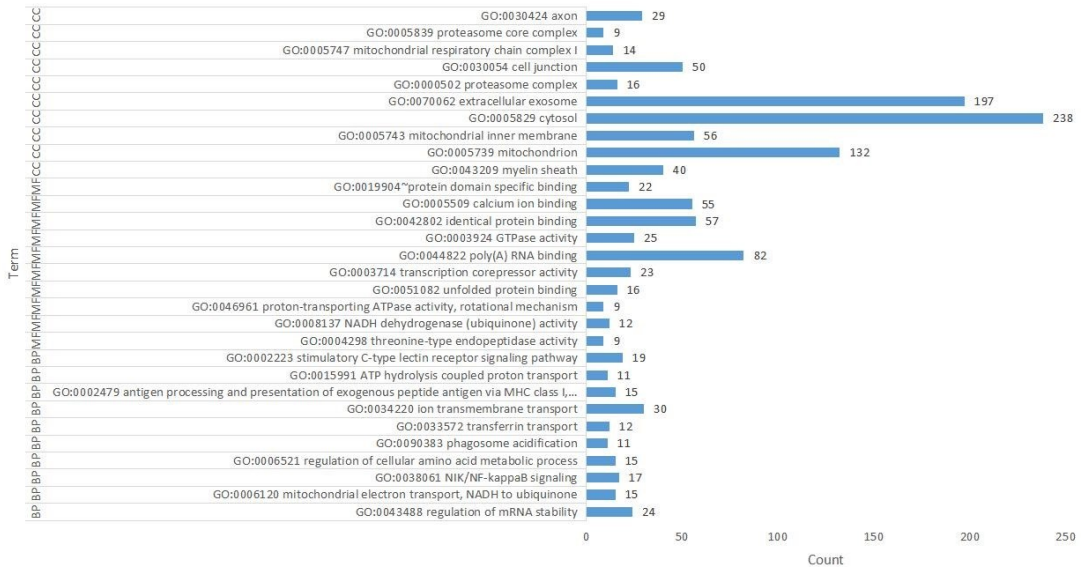


图 2 DEGs 的 GO 功能注释

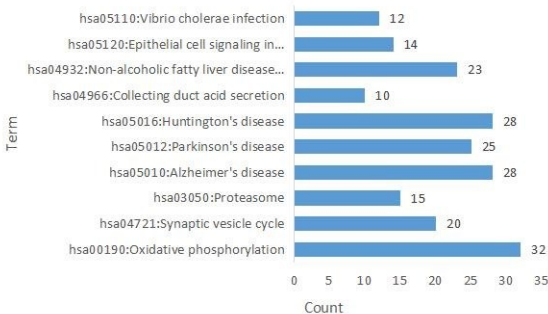
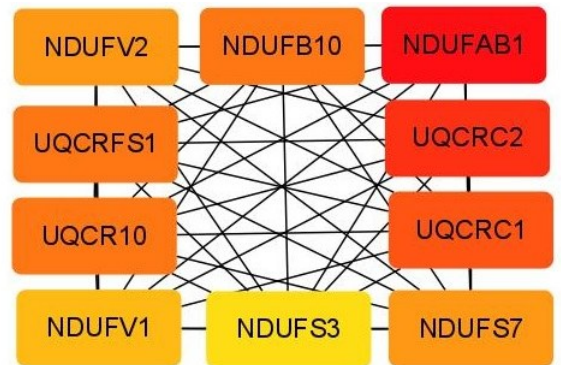


图 3 DEGs 的 KEGG 通路富集分析



颜色越红代表节点度值越大,黄色代表节点度值越小。

图 4 利用 Cytoscape 插件 MCC 算法在 PPI 网络中建立模块

2.4 构建 DEGs 蛋白质-蛋白质相互作用网络(PPI) 筛选 hub 基因分析 通过 STRING 数据库对 DEGs 进行分析,设置可信度“confidence”为 0.7,绘制 PPI 网络,含节点 979 个,边 596 条。然后利用 Cytoscape 软件中 CytoHubba 插件中 MCC 法筛选出网络中最高的 10 个候选关键基因,见图 4。

对 10 个候选关键基因进行 GO 功能注释和 KEGG 功能富集分析,GO 分析结果显示,主要富集于线粒体电子传递 NADH 到泛醌、线粒体呼吸链复合体

组装、线粒体电子传递泛醌到细胞色素 c 等 7 个生物过程;主要富集于线粒体内膜、呼吸链复合体 I,呼吸链复合体 I/III 等 7 个细胞成分;主要富集于 NADH 脱氢酶(泛醌)活性、NADH 脱氢酶活性、泛醌-细胞色素-C 还原酶活性等 9 个分子功能,见图 5。结果显示

候选关键基因主要富集在氧化磷酸化(hsa00190)、代谢途径(hsa01100)、帕金森病(hsa05012)、阿尔茨海默病(hsa05010)等 7 条信号通路,见图 5。节点度排序前 3 位的基因是 NDUFAB1, UQCRC2, UQCRC1, 是网络中的核心基因。

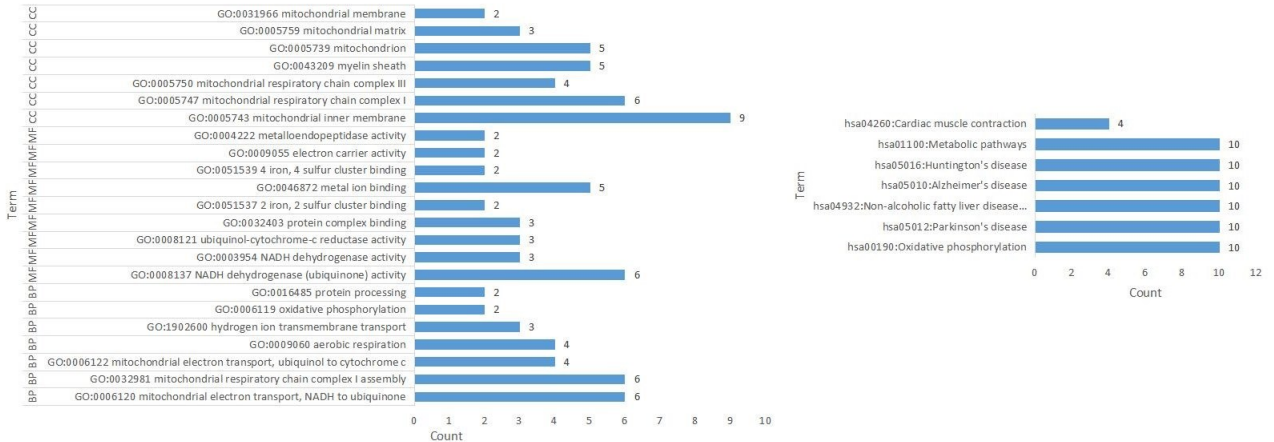


图 5 候选关键基因的 GO 功能注释和 KEGG 通路分析

3 讨论

AD 是目前全球医疗保健领域最具挑战的疾病之一^[6]。AD 的发病机制尚未明确,且是多基因、多途径、多阶段相互作用的复杂过程,缺乏有效的治疗手段,但 AD 的病理生理改变早于临床症状出现^[4]。因此,早发现、早治疗成为了临床急需解决的难题。

本研究对基因芯片数据 GSE2581(74 例正常对照组,87 例 AD 患者的脑组织)进行数据挖掘,共筛选出 1037 个 DEGs,其中 312 个基因表达上调,725 个基因表达下调。将 DEGs 导入 STRING 数据库获取 PPI 网络数据,利用 Cytoscape 进行可视化,使用插件 CytoHubba 筛选出前 10 个候选关键基因。对候选关键基因做 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析,结果显示,富集在线粒体电子传递 NADH 到泛醌、线粒体呼吸链复合体组装等 7 个生物过程,富集在线粒体内膜、呼吸链复合体 I/III 等 7 个细胞成分;富集在 NADH 脱氢酶(泛醌)活性、NADH 脱氢酶活性等 9 个分子功能,富集在氧化磷酸化(hsa00190)、代谢途径(hsa01100)、帕金森病(hsa05012)、阿尔茨海默病(hsa05010)等 7 条信号通路。

NDUFAB1 是细胞活力必不可少的线粒体酰基载体蛋白(ACP)^[7],是复合物 I 的辅助亚基。Hou TT 等^[8]研究发现,NDUFAB1 通过协调呼吸复合物和超级复合物(SC)的组装,作为线粒体能量代谢效率和能力以及活性氧(ROS)代谢的关键内源性调节剂。Wang IL 等^[9]使用一种新的方法 iMDM 来分析 AD 的

基因表达谱,预测 NDUFAB1、NDUFB5、MDH1、DDX1、MRPS35 基因在 AD 的发生发展中起关键作用。

UQCRC1 和 UQCRC2 是线粒体呼吸链复合物 III 中的两大蛋白,对还原酶的组装以及复合物 III 的完整性至关重要。线粒体呼吸链复合物 III 是线粒体正常功能和 ATP 合成所必需的,对神经元的形态发生和功能至关重要^[10]。复合物 III 活性的丧失导致线粒体 ROS 的产生升高,并可能导致许多神经退行性疾病,例如 UQCRC1 的罕见遗传变异导致常染色体显性遗传性帕金森病^[11]。UQCRC1 在脑、心、肾、肝、骨骼肌在内的组织中广泛表达,值得注意的是,在黑质和纹状体中含量丰富^[12]。Fu W 等^[13]在对小鼠研究中发现 UQCRC2 和 UQCRC1 在神经元和星形胶质细胞中表达,但在小胶质细胞中却没有检测到 UQCRC1,更有趣的是,一些表达 UQCRC1 的细胞似乎不表达 UQCRC2,但所有表达 UQCRC2 的细胞也有表达 UQCRC1,因此,UQCRC1 对于复合物 III 的正常功能很重要,来维持正常的脑缺血耐受性、学习和记忆。同时,在 AD 患者中 UQCRC1 的表达量显著增加(2.7~8.6 倍),且表达水平与 UQCRC1 的甲基化状态之间存在强正相关($P < 0.001$)^[14]。一些研究表明,异常的 UQCRC2 表达与多种癌症的发生发展和侵袭转移有关,如结肠癌^[15]、乳腺癌^[16]。然而,尚未发现 UQCRC2 与 AD 的相关性研究的文献报道。

NDUFAB1 是线粒体呼吸链复合物 I 的辅助亚

基,UQCRC1 和 UQCRC2 是线粒体呼吸链复合物 III 中的两大蛋白。线粒体具有多种功能,包括能量代谢、钙稳态、活性氧的产生和凋亡信号^[17-19]。线粒体能量产生中最重要的参与者是呼吸电子传递链(ETC),它由细胞器内膜中的 4 个多异聚体复合物(复合物 I~IV)组成。ETC 也会释放 ROS,过量的 ROS 释放会导致蛋白质、脂质甚至是遗传物质的氧化损伤^[20]。线粒体功能障碍的特征是缺乏关键呼吸酶的活性并伴随着 ROS 的产生和积累。有研究表明,线粒体功能障碍和氧化应激是 AD 发病的早期指标,甚至可在血液^[21]中检测出来。

随着广西大型铝业的建设及不断扩产,矿区内矿尘、矿渣、矿水污染加重,矿区内环境发生巨大变化,人群铝元素暴露压力持续增加。早期研究表明矿区老年人的认知能力与非矿区老年人的认知能力有显著性差异^[22-23]。另外,职业性铝接触对工人的认知功能特别是记忆能力有损伤^[24]。职业性电解铝接触人群的短时记忆能力、语言能力和计算能力相对于对照组人群明显降低,其 MCI 的检出率与对照组相比明显升高^[25]。我们的前期研究中发现铝矿区 MCI 老年人与对照组共有 130 个差异表达的 microRNA,其中 12 个表达上调,118 个表达下调。使用 Target Scan 数据库进行 miRNA 预测靶基因时发现,其中 hsa-miR-381-3p、hsa-miR-129-5p、hsa-miR-136-3p、hsa-miR-370-3p、hsa-miR-5581-3p 均预测到了 NDUFAB1,hsa-miR-214-3p 预测到 UQCRC1,hsa-miR-129-5p、hsa-miR-9-3p 预测到 UQCRC2,其中 hsa-miR-129-5p 调控的靶基因有 NDUFAB1、UQCRC2。这些证据说明铝致认知障碍发生发展与 AD 有相似的发病机制,与 AD 相关的关键基因密切关联,铝致认知障碍发病机制亟需做大量基础研究工作,探究铝暴露在相关信号通路之间的作用及表观遗传调控在其中发挥的重要作用。

综上所述,本研究通过对公共数据集进行生物信息学分析,最后筛选出于 AD 发生发展相关的关键基因 NDUFAB1、UQCRC1、UQCRC2。不足之处在于,缺少后续的生物信息学实验来验证所得到的结果。利用生物信息学分析环境因素及遗传因素等多维度交互在痴呆发病过程中作用,以期明确 AD 及高铝环境暴露认知障碍相关标记物,明确铝暴露损伤的与学习记忆密切相关的信号通路,探寻铝致认知障碍可能的发病机制是下一步研究重点。为减轻矿区高铝暴露认知障碍患者家庭负担,积极探索防治痴呆新策略。

参考文献:

[1] Jia JP, Wei CB, Chen SQ, et al. The cost of Alzheimer's

- disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4):483-491.
- [2] Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, et al. Neuro-pathological alterations in Alzheimer disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011, 1(1):a006189.
- [3] Iglesias-González J, Sánchez-Iglesias S, Beiras-Iglesias A, et al. Effects of aluminum on rat brain mitochondria bioenergetics: an in vitro and in vivo study[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(1):563-570.
- [4] Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria [J]. *Alzheimers Dementia*, 2016, 12(3):292-323.
- [5] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3):280-292.
- [6] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2016, 388(10043):505-517.
- [7] Dibley MG, Formosa LE, Lyu B, et al. The Mitochondrial Acyl-carrier Protein Interaction Network Highlights Important Roles for LYRM Family Members in Complex I and Mitochondrial Assembly [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2020, 19(1):65-77.
- [8] Hou TT, Zhang RF, Jian CS, et al. NDUFAB1 confers cardio-protection by enhancing mitochondrial bioenergetics through coordination of respiratory complex and supercomplex assembly [J]. *Cell Res*, 2019, 29(9):754-766.
- [9] Wang ZL, Yan XL, Zhao CH. Dynamical differential networks and modules inferring disrupted genes associated with the progression of Alzheimer's disease [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4):2969-2975.
- [10] Oruganty-Das A, Ng T, Udagawa T, et al. Translational control of mitochondrial energy production mediates neuron morphogenesis [J]. *Cell Metab*, 2012, 16(6):789-800.
- [11] Lin CH, Tsai PI, Lin HY, et al. Mitochondrial UQCRC1 mutations cause autosomal dominant parkinsonism with polyneuropathy [J]. *Brain*, 2020, 143(11):3352-3373.
- [12] Hoffman GG, Lee S, Christiano AM, et al. Complete coding sequence, intron/exon organization, and chromosomal location of the gene for the core I protein of human ubiquinol-cytochrome c reductase [J]. *J Biol Chem* 1993, 268(28):21113-21119.
- [13] Fu W, Beattie DS. Assembly of the iron-sulfur protein into the cytochrome b-c1 complex of yeast mitochondria [J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(24):16212-16218.

(下转第 756 页)

243-264.

- [11] S Vogt AS, Arsiwala T, Mohsen M, et al. On Iron Metabolism and Its Regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4591.
- [12] 桑源, 杨自君, 翟子涵, 等. 腹膜透析患者血清铁调素与铁代谢的相关性研究[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(18): 3269-3273.
- [13] Chand S, Ward DG, Ng ZV, et al. Serum hepcidin-25 and response to intravenous iron in patients with non-dialysis chronic kidney disease[J]. *J Nephrol*, 2015, 28(1): 81-88.
- [14] 陈兴明, 肖敏, 高娇, 等. 铁调素等铁代谢指标和相关红细胞参数在缺铁性贫血诊断中的价值[J]. *湖南师范大学*

学报(医学版), 2019, 16(5):150-153.

- [15] Ali Mahmoud MZ, Maha Abd EB, Reem Mohsen ES, et al. Effects of Oral Vitamin C on Hepcidin Levels and Erythropoietin Requirements in Functional Iron Deficiency Anemia among Hemodialysis Patients[J]. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2021, 114(Supplement 1); doi:10.1093/QJMED/HCAB100.015.
- [16] Zheng Q, Yang H, Fu X, et al. The efficacy and safety of roxadustat for anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(9):1603-1615.

收稿日期: 2021-10-07; 修回日期: 2021-11-05

(上接第 750 页)

- [14] Ma SL, Sang Tang NL, Wa Lam LC. Association of gene expression and methylation of UQCRC1 to the predisposition of Alzheimer's disease in a Chinese population [J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 76:143-147. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.02.010.
- [15] Shang YY, Zhang F, Li DH, et al. Overexpression of UQCRC2 is correlated with tumor progression and poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(10):1613-1620.
- [16] Putignani L, Raffa S, Pescosolido R, et al. Preliminary evidences on mitochondrial injury and impaired oxidative metabolism in breast cancer[J]. *Mitochondrion*, 2012, 12(3):363-369.
- [17] Streit WJ, Braak H, Xue QS, et al. Dystrophic (senescent) rather than activated microglial cells are associated with tau pathology and likely precede neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(4):475-485.
- [18] Ly CV, Verstreken P. Mitochondria at the synapse[J]. *Neuroscientist*, 2006, 12(4):291-299.

- [19] Moreira PI, Carvalho C, Zhu X, et al. Mitochondrial dysfunction is a trigger of Alzheimer's disease pathophysiology[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(1):2-10.
- [20] Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(11):1140-1151.
- [21] Lunnon K, Ibrahim Z, Proitsi P, et al. Mitochondrial dysfunction and immune activation are detectable in early Alzheimer's disease blood[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(3):685-710.
- [22] 廖艳花, 李振中, 刘宁, 等. 广西百色铝矿区与非铝矿区老年人血清中微量元素与认知能力相关性研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2018, 40(1):17-20.
- [23] 凌雁武, 张秀华, 韦学玉, 等. 广西铝矿区老年人群认知能力与头发及饮水中铝含量关系研究[J]. *神经解剖学杂志*, 2008, 24(5):508-513.
- [24] 籍继颖, 张国英, 于萍. 某铝厂作业工人认知功能状况调查[J]. *山西医药杂志*, 2017, 46(17):2065-2066.
- [25] 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.

收稿日期: 2021-09-05; 修回日期: 2021-10-08