

大气颗粒物的神经毒性效应

陈晓雨¹, 李纪桡², 张芳¹, 丁文军¹

1. 中国科学院大学生命科学学院, 北京 100049

2. 广东海洋大学, 广东 湛江 524088

摘要:

越来越多的流行病学和实验研究结果表明, 大气颗粒物暴露诱发神经炎症反应, 干扰神经突触生理, 减少神经递质表达, 影响脑血管功能, 与阿尔茨海默病和帕金森病等神经退行性疾病的发生和发展密切相关。本文主要简述了吸入颗粒物进入神经系统的途径: 鼻黏膜-嗅神经轴突-嗅球途径和体循环-血脑屏障途径。人群和动物的研究表明, 吸入颗粒物的粒径和化学组成与其神经毒性效应密切相关。颗粒物诱导的神经性炎症、血脑屏障损伤和氧化应激是中枢神经系统损伤的主要发病机制。其中, 颗粒物激活小胶质细胞和星形胶质细胞释放的细胞因子和活性氧自由基在神经退行性疾病的发病中发挥着重要作用。因此, 未来有必要深入研究颗粒物的神经摄入机制及其毒性组分的分子作用机制。

关键词: 大气颗粒物; 中枢神经系统疾病; 小胶质细胞; 氧化应激; 血脑屏障

Neurotoxic effects of airborne inhaled particulate matters CHEN Xiao-yu¹, LI Ji-rao², ZHANG Fang¹, DING Wen-jun¹ (1. College of Life Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 2. Guangdong Ocean University, Zhanjiang, Guangdong 524088, China)

Abstract:

Cumulated epidemiological and experimental studies have demonstrated that exposure to airborne particulate matters (PM) contributes to induction of neuroinflammation, disruption of neurosynaptic physiology, reduced expression of neurotransmitters, and cerebrovascular damage, and is associated with the risk of neurodegenerative diseases including Alzheimer's and Parkinson's diseases. The review briefly described how inhaled PM are transported into the brain: through the nasal mucosa-olfactory nerve axon-olfactory bulb pathway or the systemic circulation-blood brain barrier (BBB) pathway. Human and animal studies have documented that that the particle size and chemical composition of transported PM contribute to neurotoxicity. Moreover, the mechanisms of PM affecting the central nervous system can be ascribed to increased neuroinflammation, BBB damage, and oxidative stress. Especially, microglia and astroglia have been identified as prominent sources of cytokines and reactive oxygen species to trigger neurodegenerative diseases in response to PM exposure. Therefore, future research is required to reveal the critical mechanism of PM uptake by nerve and underlying molecular mechanism of chemical components.

Keywords: airborne particulate matter; central nervous system disease; microglia; oxidative stress; blood brain barrier

大气颗粒物 (particulate matter, PM) 是分散在大气中固态和液态颗粒物的总称。根据其空气动力学直径, 可分为粗颗粒物 (PM₁₀, 2.5~10 μm)、细颗粒物 (PM_{2.5}, 0.1~2.5 μm) 和超细颗粒物 (ultrafine particle, UFP, ≤ 0.1 μm)^[1]。大气颗粒物的化学组成较为复杂, 主要含有水溶性成分、水不溶性成分和有机物等。大气污染的流行病学调查结果表明, PM_{2.5} 长期暴露不但引起呼吸系统和心血管系统疾病的发病率上升^[2], 还与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 等疾病的发生和发展相关^[3]。因此, 大气颗粒物对脑和中枢神经系统的危害已引起各界的广泛关注^[4]。本文拟对大气颗粒物的神经系统毒性效应及其分子机制进行综述。

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18585

基金项目

国家自然科学基金 (91643206)

作者简介

陈晓雨 (1988—), 女, 博士;

E-mail: chenxiaoyu11@mailsucas.ac.cn

通信作者

丁文军, E-mail: dingwj@ucas.ac.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2018-09-14

录用日期 2019-04-08

文章编号 2095-9982(2019)06-0602-07

中图分类号 R114

文献标志码 A

引用

陈晓雨, 李纪桡, 张芳, 等. 大气颗粒物的神经毒性效应 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36(6): 602-608.

► 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18585

Funding

This study was funded.

Correspondence to

DING Wen-jun, E-mail: dingwj@ucas.ac.cn

Competing interests None declared

Received 2018-09-14

Accepted 2019-04-08

► To cite

CHEN Xiao-yu, LI Ji-rao, ZHANG Fang, et al. Neurotoxic effects of airborne inhaled particulate matters[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(6): 602-608.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18585

1 大气颗粒物进入神经系统的途径

大气颗粒物主要通过呼吸道、消化道和皮肤等途径进入机体,分布到各脏器和组织中^[5]。尽管现有的研究认为,肺组织中粒径细小的PM_{2.5}和UFP能够穿过机体的防御屏障和逃避免疫细胞的吞噬作用,通过鼻腔上皮屏障进入血液循环或者沿嗅神经轴突迁移至中枢神经系统^[6],并对神经系统造成不良影响^[7]。但是,颗粒物的神经系统摄入机制还不十分清楚。

1.1 鼻黏膜-嗅神经轴突-嗅球途径

嗅球早期病变引起的嗅觉障碍是AD和PD患者的早期临床表现之一^[8]。从人体解剖结构角度来看,鼻黏膜与脑部之间的关系密切。目前,鼻黏膜-嗅神经轴突-嗅球途径被认为是大气颗粒物进入神经系统的直接途径^[9]。研究发现,墨西哥城空气严重污染地区居民的嗅球中检测到UFP^[10],并从大脑皮层中分离出与机动车尾气颗粒形态十分相似磁性颗粒物^[11]。另有研究表明,动物染毒的纳米材料如超细元素¹³C颗粒(36 nm)^[9]、MnO₂(30 nm)^[12]、CuNPs(23.5 nm)^[13]和Fe₂O₃(21 nm和280 nm)^[14]可以通过鼻黏膜-嗅球途径进入中枢神经系统,而且嗅球内的纳米颗粒物浓度均显著升高。上述研究为颗粒物直接通过鼻黏膜-嗅神经轴突-嗅球途径进入神经系统提供了理论依据。此外,部分吸入的颗粒物还可以通过细胞旁路或周围神经,穿过嗅黏膜和筛骨筛板进入脑脊液^[15];或沿嗅觉神经元轴突抵达嗅球,再经嗅觉神经元进入嗅皮质^[16]。

1.2 体循环-血脑屏障途径

沉积于呼吸系统的颗粒物可以穿过肺泡-毛细血管屏障进入体循环,逃避网状内皮系统的吞噬作用,直接刺激血脑屏障,导致其通透性发生改变和脑组织损伤^[17]。PM_{2.5}和UFP进入血液后,可被血细胞或巨噬细胞吞噬,并随血液循环转移至脑部^[18]。研究发现,三叉神经节毛细血管的红细胞和内皮细胞之间的接触区出现UFP沉积^[10]。血脑屏障具有选择通透性,能够阻止病原体及大分子物质通过,对中枢神经系统起到保护作用^[19]。研究发现,小鼠尾静脉注射的SiO₂包被CdSeS量子点(21 nm)^[20]、荧光聚苯乙烯纳米颗粒(100 nm)^[21]和¹³C单壁碳纳米管(直径10~30 nm、长度2~3 μm)^[22]均能转移分布到脑组织内,该作用与纳米颗粒的尺寸大小和表面活性有关。而且,从人额叶和脑毛细血管中也检测到粒径小于100 nm的颗粒物^[6]。由此推测,进入体循环的PM_{2.5}和UFP能够与血脑屏

障成分相互作用,损伤内皮细胞,破坏血脑屏障完整性,进一步引起血脑屏障病变^[23-24]。

2 大气颗粒物与神经系统损伤

近年来的流行病学研究发现,大气颗粒物的长期暴露与AD和PD等神经退行性疾病的发生风险呈正相关^[25-26]。PM_{2.5}每增加1 μg/m³,AD和PD的患病率分别升高15%和3.2%^[27-28]。英国生物样本库的室外空气污染暴露的横断面和纵向分析结果表明,大气颗粒物和氧化氮可引起中老年人群的认知老化^[29]。我国的研究也发现,长期大气污染暴露严重影响认知功能^[30-31]。在墨西哥城大气污染严重地区的人群研究中发现,脑组织中CD68、CD163和人白细胞DR抗原阳性细胞数量增加,白介素-1和环氧化酶2的表达水平升高,血脑屏障受损,脑组织中β-淀粉样蛋白斑和α-突触核蛋白异常聚集,出现与AD和PD早期阶段相似的病理特征^[10];注意力不集中和短期记忆损伤的儿童和青少年的脑组织中也发现β-淀粉样蛋白斑和α-突触核蛋白的异常聚集^[10]。中国学者也发现PM_{2.5}长期暴露使得老年人认知功能受损的风险增加9%^[32]。动物研究结果表明,生活在大气颗粒物超标地区的流浪狗的脑组织氧化应激水平升高,DNA损伤严重,嗅球、额叶和海马发现β-淀粉样蛋白斑和α-突触核蛋白聚集,行为发生异常^[33-34]。C57BL/6小鼠暴露PM_{2.5}后,脑组织中β-淀粉样蛋白积累增加,神经元发生凋亡^[35]。小鼠的海马组织突触结构发生改变,空间学习记忆能力下降^[36]。并且,PM_{2.5}暴露分别升高SD大鼠海马组织的一氧化氮含量和降低一氧化氮合酶活力^[37]。细胞毒性实验进一步证实,UFP暴露降低人脑神经胶质瘤细胞的存活率,升高细胞内氧化应激水平,降低线粒体膜电位和三磷酸腺苷含量,引起细胞凋亡^[38]。

2.1 大气颗粒物的粒径与神经毒性

颗粒物的粒径越小,表面积越大,其神经毒性作用越大。人脑组织神经元和毛细血管红细胞中检测结果表明,UFP易穿越细胞膜,进入气血屏障和血脑屏障^[10]。体外研究还发现,颗粒物的粒径和表面电荷与其诱导的呼吸道上皮细胞与小胶质细胞炎症反应密切相关^[39]。其他研究表明,表达于脑组织小胶质细胞表面的表达模式识别受体可识别大量的病原体相关分子模式,如电荷和蛋白质聚集体^[40]。由此推测,大气颗粒物引起的神经系统炎症可能与脑组织中小胶质细胞表面的表达模式识别受体识别作用相关。

2.2 大气颗粒物的成分与神经毒性

不同地理位置和季节影响各种化合物如金属、多环芳烃 (polyaromatic hydrocarbons, PAHs)、脂多糖等在大气颗粒物上的富集^[9]。研究表明, 大气颗粒物金属元素镍 (Ni) 和钒 (V) 在大气污染超标地区的流浪狗脑组织中的浓度依次为: 嗅黏膜 > 嗅球 > 大脑皮层^[33]。PM_{2.5} 中含有大量的金属元素如锰 (Mn)、铜 (Cu)、铁 (Fe)、铝 (Al)、铅 (Pb)、铬 (Cr)、Ni、镉 (Cd)、汞 (Hg)、砷 (As)、钴 (Co)、硒 (Se) 和锌 (Zn), 其中多种金属元素均与急性和慢性神经毒性相关^[41-42]。Mn 和 Ti 等金属元素能够激活小胶质细胞, 增加活性氧自由基生成, 上调诱导型一氧化氮合酶表达, 促进炎症因子分泌^[43]。Mn 是机动车尾气排放颗粒物的主要成分之一, PD 与长期暴露于含 Mn 的颗粒物相关^[44]。而且, Cu 诱导 AD 兔模型脑组织 β-淀粉样蛋白斑块的形成, 造成学习与记忆障碍^[45]。长时间高浓度 Cu 染毒后, 小鼠脑组织中 β-淀粉样蛋白的表达水平升高, 并出现类似 AD 的症状^[46]。临床研究发现, Fe 大量沉积于 AD 患者的海马、杏仁核和大脑皮质区, 引起 Cu、Fe 和 Zn 的水平出现失调^[47]。Fe 和 Al 作为 β-淀粉样蛋白寡聚化的交联剂, 参与 β-淀粉样蛋白聚合^[48]。磁共振成像的检测结果显示, AD 患者的海马区结构损伤与 Fe 的含量呈正相关^[49]。Fe 通过芬顿反应诱导的氧化应激和自由基进一步加重神经系统损伤^[50]。其他的研究还发现, 长期暴露于 Pb 颗粒物后, 儿童和成人的认知能力显著降低^[51]。前额皮层和嗅球炎症标志物 (环氧化酶 2 和白介素-1β) 的水平与脑组织 Mn、Ni 和 Cr 的浓度与呈正相关, 前额皮层的 Mn、Co 和 Se 水平也随暴露者的年龄增长而升高^[52]。大气颗粒物有机物的神经毒性研究表明, 长期暴露于含有 PAHs 的颗粒物严重影响胎儿的神经系统发育和儿童的认知行为^[53-54]。动物研究也发现, PAHs 显著升高大鼠海马区的氧化应激和凋亡水平, 加重大鼠的焦虑行为和记忆损伤^[55]。并且, PAHs 抑制 PC12 细胞多巴胺能神经元的分化, 降低神经突触形成, 减少神经递质分泌^[56]。

3 大气颗粒物引起神经系统损伤的作用机制

大气颗粒物引起神经系统损伤的作用机制可能有: (1) 颗粒物引起全身炎症反应, 生成的炎症因子经血液循环进入脑部, 损伤脑组织功能; (2) 颗粒物破坏脑组织毛细血管内皮细胞的紧密连接, 引起脑组

织的 β-淀粉样蛋白斑和 α-突触核蛋白聚集和炎症因子释放, 引发神经系统损伤; (3) 颗粒物与大脑组织的小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元等相互作用, 诱导炎症反应或/和氧化应激, 产生神经毒性。

3.1 神经性炎症

PM_{2.5} 诱导的血液炎症因子能够激活外周神经系统的免疫细胞, 引起中枢神经系统的炎症反应, 诱导神经退行性疾病的发生^[57]。此外, 进入呼吸道的 PM_{2.5} 和 UFP 与肺泡巨噬细胞和肺上皮细胞相互作用后, 增加血液中的肿瘤坏死因子-α、白介素-1β、白介素-6、c-反应蛋白和粒细胞集落刺激因子等炎症因子水平^[58], 并诱导骨髓来源的中性粒细胞和单核细胞进入血液循环, 从而导致其他组织器官以及全身炎症反应^[59]。而且, 长期颗粒物暴露首先引起鼻咽部和呼吸道黏膜的炎症反应, 导致肺脏和脑白质的核因子-κB、环氧合酶-2 和诱导型一氧化氮合酶蛋白表达量升高, 最后引起 β-淀粉样蛋白的沉积^[10]。因此, 神经性炎症反应是大气颗粒物引起中枢神经系统损伤的主要发病机制之一。

3.2 血脑屏障损伤

长期暴露于严重大气污染环境中的居民脑部血管和脑组织的检测结果表明, 大气颗粒物能够直接与组成血脑屏障的细胞发生作用, 穿越血脑屏障^[10-11], 其污染程度与血脑屏障结构的完整性呈负相关^[10]。此研究还发现, 颗粒物暴露破坏脑毛细血管内皮细胞的紧密连接, 升高星形胶质细胞的细胞间黏附因子-1 和血管细胞黏附因子-1 水平, 引起脑组织的 β-淀粉样蛋白斑和 α-突触核蛋白聚集。离体的大鼠脑毛细血管与柴油机尾气颗粒物共孵育后, 其炎症因子 (白介素-1β 和肿瘤坏死因子-α) 释放, 活性氧生成的水平显著升高, 血管转运蛋白 (P-糖蛋白和多药耐药相关蛋白-2) 的表达水平也明显增加, 但紧密连接蛋白-1 的表达量减少^[60]。本课题组的前期体外实验结果也发现, PM_{2.5} 暴露显著下调血管内皮细胞紧密连接蛋白-1 的表达, 促进巨噬细胞穿越血脑屏障^[25]。此外, 纳米颗粒的神经毒性研究结果表明, 大鼠静脉注射银 (50 nm, 30 mg/kg), 小鼠腹腔注射铜 (50 nm, 50 mg/kg) 以及脑内注射铝 (60 nm, 2 μg/μL) 纳米颗粒后, 血脑屏障的通透性增加, 脑组织的伊文思蓝染料着色水平升高。此结果表明金属纳米颗粒可以破坏实验动物的血脑屏障结构和功能^[61]。由此认为, 颗粒物暴露引起的血脑屏障损伤与其神经毒性作用密切相关。

3.3 氧化应激

大量研究表明, PM_{2.5}暴露可以引起脑组织的氧化损伤^[62]。神经系统中的胶质细胞主要有小胶质细胞和星形胶质细胞。小胶质细胞在中枢神经系统分布较广, 具有支持、营养、保护和修复等重要功能, 是神经系统中的免疫细胞^[40]。在正常生理条件下, 小胶质细胞具有清除细胞碎片的吞噬功能, 对中枢神经系统的损伤反应灵敏。研究表明, 致病蛋白、细胞因子、死亡神经元和环境有毒物质(如纳米颗粒物、臭氧、重金属和其他化学物质)可以激活小胶质细胞^[63], 细胞胞体呈“阿米巴”状^[40]。小胶质细胞作为中枢神经系统的抗原呈递细胞, 可以表达主要组织相容性复合物II抗原, 被CD4⁺T细胞识别, 并大量合成和分泌各种细胞因子, 这些效应因子作用于胶质细胞或神经元, 促进炎症产物水平持续升高, 加重中枢神经系统的病理损伤^[64]。此外还发现, 大气颗粒物暴露升高人脑组织的CD14表达, 激活小胶质细胞和诱发脑组织炎症浸润^[10]。动物实验的结果表明, UFP (343 μg/m³) 暴露激活C57BL/6小鼠嗅上皮和嗅球的小胶质细胞^[65]。细胞研究结果也发现, 柴油机尾气颗粒物通过巨噬细胞1抗原-还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2信号通路激活小胶质细胞^[7], 改变细胞形态, 增加细胞内活性氧生成, 引起神经元毒性效应^[66]。我们的前期结果还发现, PM_{2.5}诱导的活性氧升高小胶质细胞的胞外谷氨酸水平, 损伤神经元, 产生兴奋性毒性^[25]。由此可见, 大气颗粒物持续激活小胶质细胞与神经系统损伤密切相关。

星形胶质细胞在大脑中支持、引导和分隔神经细胞, 可以分泌一些神经营养因子和细胞因子, 调节神经元的功能, 也与多种神经退行性疾病的发生密切相关^[67]。研究发现, 长期暴露于重度大气污染的儿童和青年大脑皮层中星形胶质细胞的胶质纤维酸性蛋白表达水平增加, 表明星形胶质细胞被激活^[10]。此外, PM_{2.5} (101 μg/m³) 通过核因子-κB信号通路激活小鼠下丘脑的星形胶质细胞, 促进炎症因子和趋化因子的释放^[68]。但是, 星形胶质细胞在大气颗粒物引发的神经系统损伤中的作用机制还有待进一步研究。

4 总结

本文主要综述了大气颗粒物对神经系统的损伤。吸入的颗粒物主要通过鼻黏膜-嗅神经轴突-嗅球和体循环-血脑屏障途径进入脑组织, 引起神经

毒性效应。尽管流行病学和实验动物研究已表明大气颗粒物污染与AD和PD等神经退行性疾病相关, 但是颗粒物的神经摄入机制及其毒性组分的分子作用机制尚未完全阐明。因此, 有必要加强多学科之间的交叉研究, 深入研究大气颗粒物的神经系统损伤机制, 为有效防治大气污染对健康的危害提供理论依据。

参考文献

- [1] 芮魏, 张芳, 邓晓蓓, 等. 可吸入颗粒物与血管内皮细胞功能紊乱的关系[J]. 环境与健康杂志, 2013, 30(5): 467-471.
- [2] LIM SS, VOS T, FLAXMAN AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2013, 380(9859): 2224-2260.
- [3] XU X, HA SU, BASNET R. A review of epidemiological research on adverse neurological effects of exposure to ambient air pollution [J]. Front Public Health, 2016, 4: 157.
- [4] BANDYOPADHYAY A. Neurological disorders from ambient (urban) air pollution emphasizing UFPM and PM_{2.5} [J]. Curr Pollut Rep, 2016, 2(3): 203-211.
- [5] CHEN R, HU B, LIU Y, et al. Beyond PM_{2.5}: the role of ultrafine particles on adverse health effects of air pollution [J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2016, 1860(12): 2844-2855.
- [6] WANG Y, XIONG L, TANG M. Toxicity of inhaled particulate matter on the central nervous system: neuroinflammation, neuropsychological effects and neurodegenerative disease [J]. J Appl Toxicol, 2017, 37(6): 644-667.
- [7] JAYARAJ RL, RODRIGUEZ EA, WANG Y, et al. Outdoor ambient air pollution and neurodegenerative diseases: the neuroinflammation hypothesis [J]. Curr Environ Health Rep, 2017, 4(2): 166-179.
- [8] DOTY RL. The Olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable? [J]. Ann Neurol, 2008, 63(1): 7-15.
- [9] OBERDÖRSTER G, SHARP Z, ATUDOREI V, et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain [J]. Inhal Toxicol, 2004, 16(6/7): 437-445.
- [10] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L, SOLT A C, HENRÍQUEZ-

- ROLDÁN C, et al. Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid β -42 and α -synuclein in children and young adults [J]. *Toxicol Pathol*, 2008, 36 (2) : 289-310.
- [11] MAHER BA, AHMED IA, KARLOUKOVSKI V, et al. Magnetite pollution nanoparticles in the human brain [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113 (39) : 10797-10801.
- [12] ELDER A, GELEIN R, SILVA V, et al. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system [J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114 (8) : 1172-1178.
- [13] BAI R, ZHANG L, LIU Y, et al. Integrated analytical techniques with high sensitivity for studying brain translocation and potential impairment induced by intranasally instilled copper nanoparticles [J]. *Toxicol Lett*, 2014, 226 (1) : 70-80.
- [14] WANG B, WANG Y, FENG W Y, et al. Trace metal disturbance in mice brain after intranasal exposure of nano- and submicron-sized Fe_2O_3 particles [J]. *Chem Anal*, 2008, 53 (6) : 927-942.
- [15] SAMARIDOU E, ALONSO MJ. Nose-to-brain peptide delivery—the potential of nanotechnology [J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26 (10) : 2888-2905.
- [16] AJMANI G S, SUH H H, PINTO J M. Effects of ambient air pollution exposure on olfaction : a review [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124 (11) : 1683-1693.
- [17] SHOU Y, HUANG Y, ZHU X, et al. A review of the possible associations between ambient $\text{PM}_{2.5}$ exposures and the development of Alzheimer's disease [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 174 : 344-352.
- [18] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L, CALDERÓN-GARCIDUEÑAS A, TORRES-JARDÓN R, et al. Air pollution and your brain : what do you need to know right now [J]. *Prim Health Care Res Dev*, 2015, 16 (4) : 329-345.
- [19] VARATHARAJ A, GALEA I. The blood-brain barrier in systemic inflammation [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 62 : 1-12.
- [20] CHEN Z, CHEN H, MENG H, et al. Bio-distribution and metabolic paths of silica coated CdSeS quantum dots [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 230 (3) : 364-371.
- [21] SARLO K, BLACKBURN KL, CLARK E D, et al. Tissue distribution of 20 nm, 100 nm and 1 000 nm fluorescent polystyrene latex nanospheres following acute systemic or acute and repeat airway exposure in the rat [J]. *Toxicology*, 2009, 263 (2/3) : 117-126.
- [22] YANG ST, GUO W, LIN Y, et al. Biodistribution of pristine single-walled carbon nanotubes *in vivo* [J]. *J Phys Chem C*, 2007, 111 (48) : 17761-17764.
- [23] TURNER RJ, SHARP F R. Implications of MMP9 for blood brain barrier disruption and hemorrhagic transformation following ischemic stroke [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10 : 56.
- [24] CHOI YS, EOM SY, KIM IS, et al. Fucoidan extracted from hijiki protects brain microvessel endothelial cells against diesel exhaust particle exposure-induced disruption [J]. *J Med Food*, 2016, 19 (5) : 466-471.
- [25] LIU F, HUANG Y, ZHANG F, et al. Macrophages treated with particulate matter $\text{PM}_{2.5}$ induce selective neurotoxicity through glutaminase-mediated glutamate generation [J]. *J Neurochem*, 2015, 134 (2) : 315-326.
- [26] RITZ B, LEE PC, HANSEN J, et al. Traffic-related air pollution and Parkinson's disease in Denmark : a case-control study [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124 (3) : 351-356.
- [27] ZANOBETTI A, DOMINICI F, WANG Y, et al. A national case-crossover analysis of the short-term effect of $\text{PM}_{2.5}$ on hospitalizations and mortality in subjects with diabetes and neurological disorders [J]. *Environ Health*, 2014, 13 (1) : 38.
- [28] KIOUMOURTZOGLOU MA, SCHWARTZ JD, WEISSKOPF M G, et al. Long-term $\text{PM}_{2.5}$ exposure and neurological hospital admissions in the northeastern United States [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124 (1) : 23-29.
- [29] CULLEN B, NEWBY D, LEE D, et al. Cross-sectional and longitudinal analyses of outdoor air pollution exposure and cognitive function in UK Biobank [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 : 12089.
- [30] FRIEDRICH MJ. Air pollution linked with cognitive harm in China [J]. *JAMA*, 2018, 320 (15) : 1527.
- [31] ZHANG X, CHEN X, ZHANG X. The impact of exposure to air pollution on cognitive performance [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115 (37) : 9193-9197.
- [32] 曾毅, 顾大男, PURSER J, 等. 社会、经济与环境因素对老年健康和死亡的影响——基于中国22省份的抽样调查 [J]. *中国卫生政策研究*, 2014, 7 (6) : 53-62.

- [33] CALDERON-GARCIDUENAS L, AZZARELLI B, ACUNA H, et al. Air pollution and brain damage [J]. *Toxicol Pathol*, 2002, 30 (3) : 373-389.
- [34] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L, MORA-TISCAREÑO A, ONTIVEROS E, et al. Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities : a pilot study with children and dogs [J]. *Brain Cogn*, 2008, 68 (2) : 117-127.
- [35] BHATT D P, PUIG K L, GORR M W, et al. A pilot study to assess effects of long-term inhalation of airborne particulate matter on early Alzheimer-like changes in the mouse brain [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (5) : e0127102.
- [36] 库婷婷. PM_{2.5}暴露诱导神经毒性及其相关分子机制研究 [J]. 太原 : 山西大学, 2017.
- [37] 陈旭锋, 李太山, 徐文哲, 等. PM_{2.5}染尘大鼠海马中铅铝锰含量及神经递质的变化 [J]. *环境与健康杂志*, 2015, 32 (1) : 73-75.
- [38] 张克婷. 城市道路周边大气超细颗粒物对体外培养神经细胞的毒性研究 [D]. 济南 : 山东大学, 2016.
- [39] VERONESI B, DE HAAR C, LEE L, et al. The surface charge of visible particulate matter predicts biological activation in human bronchial epithelial cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2002, 178 (3) : 144-154.
- [40] COLONNA M, BUTOVSKY O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration [J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35 : 441-468.
- [41] WU X, COBBINA S J, MAO G, et al. A review of toxicity and mechanisms of individual and mixtures of heavy metals in the environment [J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2016, 23 (9) : 8244-8259.
- [42] REHMAN K, FATIMA F, WAHEED I, et al. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119 (1) : 157-184.
- [43] KIRKLEY K S, POPICHAK K A, AFZALI M F, et al. Microglia amplify inflammatory activation of astrocytes in manganese neurotoxicity [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14 : 99.
- [44] TARALE P, CHAKRABARTI T, SIVANESAN S, et al. Potential role of epigenetic mechanism in manganese induced neurotoxicity [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016 : 2548792.
- [45] SPARKS D L, SCHREURS B G. Trace amounts of copper in water induce β -amyloid plaques and learning deficits in a rabbit model of Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (19) : 11065-11069.
- [46] SINGH I, SAGARE A P, COMA M, et al. Low levels of copper disrupt brain amyloid- β homeostasis by altering its production and clearance [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110 (36) : 14771-14776.
- [47] LI Y, JIAO Q, XU H, et al. Biometal dyshomeostasis and toxic metal accumulations in the development of Alzheimer's disease [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10 : 339.
- [48] LIU J L, FAN Y G, YANG Z S, et al. Iron and Alzheimer's disease : from pathogenesis to therapeutic implications [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12 : 632.
- [49] RAVEN E P, LU P H, TISHLER T A, et al. Increased iron levels and decreased tissue integrity in hippocampus of Alzheimer's disease detected *in vivo* with magnetic resonance imaging [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2013, 37 (1) : 127-136.
- [50] JENG H A. Chemical composition of ambient particulate matter and redox activity [J]. *Environ Monit Assess*, 2010, 169 (1/2/3/4) : 597-606.
- [51] SUNYER J, DADVAND P. Pre-natal brain development as a target for urban air pollution [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, doi : 10.1111/bcpt.13226.
- [52] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L, SERRANO-SIERRA A, TORRES-JARDÓN R, et al. The impact of environmental metals in young urbanites' brains [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2013, 65 (5) : 503-511.
- [53] SCHROEDER H. Developmental brain and behavior toxicity of air pollutants : a focus on the effects of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) [J]. *Crit Rev Environ Sci Technol*, 2011, 41 (22) : 2026-2047.
- [54] PETERSON B S, RAUH V A, BANSAL R, et al. Effects of prenatal exposure to air pollutants (polycyclic aromatic hydrocarbons) on the development of brain white matter, cognition, and behavior in later childhood [J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72 (6) : 531-540.
- [55] PATEL B, DAS S K, PATRI M. Neonatal benzo [a] pyrene exposure induces oxidative stress and DNA damage causing neurobehavioural changes during the early adolescence period in rats [J]. *Dev Neurosci*, 2016, 38 (2) : 150-162.
- [56] SLOTKIN T A, SKAVICUS S, CARD J, et al. *In vitro* models reveal differences in the developmental neurotoxicity of an environmental polycyclic aromatic hydrocarbon mixture

- compared to benzo [a] pyrene : Neuronotypic PC12 Cells and embryonic neural stem cells [J] . Toxicology, 2016, 377 : 49-56.
- [57] GLASS C K, SAIJO K, WINNER B, et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration [J] . Cell, 2010, 140 (6) : 918-934.
- [58] LEE M S, EUM K D, FANG S C, et al. Oxidative stress and systemic inflammation as modifiers of cardiac autonomic responses to particulate air pollution [J] . Int J Cardiol, 2014, 176 (1) : 166-170.
- [59] XU H, CHEN J, ZHAO Q, et al. Ambient air pollution is associated with cardiac repolarization abnormalities in healthy adults [J] . Environ Res, 2019, 171 : 239-246.
- [60] HARTZ A M, BAUER B, BLOCK M L, et al. Diesel exhaust particles induce oxidative stress, proinflammatory signaling, and P-glycoprotein up-regulation at the blood-brain barrier [J] . FASEB J, 2008, 22 (8) : 2723-2733.
- [61] GRABRUCKER A M, RUOZI B, BELLETTI D, et al. Nanoparticle transport across the blood brain barrier [J] . Tissue Barriers, 2016, 4 (1) : e1153568.
- [62] ISLAM M T. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders [J] . Neurol Res, 2017, 39 (1) : 73-82.
- [63] HEUSINKVELD H J, WAHLE T, CAMPBELL A, et al. Neurodegenerative and neurological disorders by small inhaled particles [J] . Neurotoxicology, 2016, 56 : 94-106.
- [64] BROWN G C, VILALTA A. How microglia kill neurons [J] . Brain Res, 2015, 1628 : 288-297.
- [65] CHENG H, SAFFARI A, SIOUTAS C, et al. Nanoscale particulate matter from urban traffic rapidly induces oxidative stress and inflammation in olfactory epithelium with concomitant effects on brain [J] . Environ Health Perspect, 2016, 124 (10) : 1537-1546.
- [66] DE PRADO BERT P, MERCADER E M, PUJOL J, et al. The effects of air pollution on the brain : a review of studies interfacing environmental epidemiology and neuroimaging [J] . Curr Environ Health Rep, 2018, 5 (3) : 351-364.
- [67] FILOUS A R, SILVER J. "Targeting astrocytes in CNS injury and disease : a translational research approach" [J] . Prog Neurobiol, 2016, 144 : 173-187.
- [68] XU M X, ZHU Y F, CHANG H F, et al. Nanoceria restrains PM_{2.5}-induced metabolic disorder and hypothalamus inflammation by inhibition of astrocytes activation related NF-κB pathway in Nrf2 deficient mice [J] . Free Radic Biol Med, 2016, 99 : 259-272.

(英文编辑 : 汪源 ; 编辑 : 汪源 ; 校对 : 龚士洋)