

上海交通大学医学院



学者介绍

Author introduction

**邓晓蓓** 博士

讲师

ORCID ID: 0000-0002-6587-6789

DENG Xiao-bei

Ph.D

Lecturer

ORCID ID: 0000-0002-6587-6789

邓晓蓓 (1984—), 上海交通大学公共卫生学院讲师。2013 年获中国科学院大学细胞生物学博士学位。2013—2015 年于同济大学医学院从事博士后研究工作。2015 年至今就职于上海交通大学医学院。

- 长期从事大气颗粒物 $PM_{2.5}$ 对肺癌以及大脑功能紊乱的机制研究。先后主持多项基金项目, 包括国家自然科学基金面上项目、国家自然科学基金青年科学基金项目、中国博士后科学基金等。合作发表学术论文 20 余篇。
- 该研究依托上海交通大学医学院“双一流”暨高水平地方高校建设“高原学科——公共卫生与预防医学”项目。

DENG Xiao-bei born in 1984, lecturer of Shanghai Jiao Tong University School of Public Health. She got her Ph.D of cell biology from University of Chinese Academy of Sciences in 2013. And then, she went to Tongji University School of Medicine to do postdoctoral research from 2013 to 2015. Since 2015, she has worked in Shanghai Jiao Tong University School of Medicine.

- Dr. DENG's main research focused on the mechanism of atmospheric particulate matter $PM_{2.5}$ induced lung cancer and brain dysfunction. As a principal investigator, she has participated in several research funds, such as General Program of National Natural Science Foundation of China, Youth Science Foundation Project of National Natural Science Foundation of China, and China Postdoctoral Science Foundation. She has published more than 20 academic papers as co-author.
- The research relies on Public Health and Preventive Medicine, Gaoyuan Discipline of “National Double First-Class” and “Shanghai-Top-Level” high education initiative at Shanghai Jiao Tong University School of Medicine.



综述

大气细颗粒物通过嗅球途径导致阿尔茨海默病的机制研究进展

王 昊^{1*}, 江 杉^{1*}, 龚杨明², 刘 燕³, 华 丽¹, 邓晓蓓¹

1. 上海交通大学公共卫生学院, 上海 200025; 2. 上海市疾病预防控制中心慢性非传染病与伤害防治所, 上海 200336; 3. 上海市徐汇区枫林街道社区卫生服务中心康复科, 上海 200030

[摘要] 随着人们生活质量的提高, 居民的寿命得到了普遍延长, 老年痴呆发病的人数也不断增加。流行病学和动物实验研究均发现, 大气颗粒物与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的发生相关。该文综述了大气的细颗粒物通过嗅球途径进入大脑引起与 AD 相关的氧化应激损伤和神经炎症的机制。

[关键词] 细颗粒物; 阿尔茨海默病; 嗅球; 神经炎症; 氧化应激

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.06.017 **[中图分类号]** R749.1⁶ **[文献标志码]** A

Atmospheric fine particulate matter causing Alzheimer's disease through olfactory bulb pathway: a review of recent studies

WANG Hao^{1*}, JIANG Shan^{1*}, GONG Yang-ming², LIU Yan³, HUA Li¹, DENG Xiao-bei¹

1. Shanghai Jiao Tong University School of Public Health, Shanghai 200025, China; 2. Division of Chronic and Non-communicable Diseases, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China; 3. Department of Rehabilitation, Fenglin Street Community Health Service Center, Xuhui District, Shanghai 200030, China

[Abstract] With the improvement of quality of life, the life expectancy of residents is generally prolonged, and people suffering from Alzheimer's disease (AD) is increasing. Epidemiological and animal experiments have found that atmospheric particulate matter is associated with AD. This article briefly reviews the mechanisms of AD-related oxidative stress damage and neuroinflammation caused by atmospheric fine particulate matter entering the brain via olfactory bulb pathway.

[Key words] fine particulate matter (PM_{2.5}); Alzheimer's disease (AD); olfactory bulb; neuroinflammation; oxidative stress

21 世纪以来, 与健康相关的环境问题逐渐成为人们关注的焦点。其中, 由大气细颗粒物 (fine particulate matter, PM_{2.5}, 即空气动力学直径 $\leq 2.5\ \mu\text{m}$ 颗粒物) 污染导致的雾霾天气已引起了各国政府的高度重视。中国环境保护部发布的报告^[1]显示, 2017 年 1—11 月全国 PM_{2.5} 年平均浓度为 $41\ \mu\text{g}/\text{m}^3$, 明显高于世界卫生组织建议的 PM_{2.5} 年平均浓度 ($10\ \mu\text{g}/\text{m}^3$)。当前, 国内外的研究主要集中在长期暴露于 PM_{2.5} 下可引起肺部炎症、哮喘、肺癌等呼吸道疾病和心血管疾病方面。同时有研究^[2-3]发现, 大脑可能也是大气颗粒物的靶器官, 且 PM_{2.5} 和超细颗粒物 (ultrafine particulate matter, PM_{0.1}, 即空气动力学直径 $\leq 0.1\ \mu\text{m}$ 的颗粒物) 与大脑的慢性神经炎症程度密切相关。另有研究^[4-6]指出, 长期暴露于高浓度的 PM_{2.5} 下会影响个体的神经发育、增加神经退行性疾病如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的风险。

1 AD 的发病情况

世界人口快速的老龄化使许多“老年病”成为了世界范围的重大卫生问题, AD 即为其中之一。发表于《柳叶刀》的相关数据^[7]显示, 2010 年中国有 919 万人患有痴呆症, 其中 AD 患者为 569 万。在发达国家中, AD 是花费最高的疾病之一。目前, 中国的老龄化程度发展较为迅猛, 截至 2016 年底已有超过 2.3 亿的 60 岁及以上的老年人, 据推算 2050 年国内老年人将达到 4.8 亿。因此, 如果未能较好地控制 AD 的发生, 则由此带来的社会负担将会给中国的发展造成诸多不利。

AD 的病因复杂且多样, 目前仍无法治愈。AD 的诱发因素包括抑郁史、头部外伤、载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) $\epsilon 4$ 等位基因^[8]等, 其相关发病机制则是由该病的

[基金项目] 国家自然科学基金 (21777099); 上海交通大学“医工交叉研究基金” (YG2017QN71) (National Natural Science Foundation of China, 21777099; Shanghai Jiao Tong University Interdisciplinary Research Grant, YG2017QN71)。

[作者简介] 王 昊 (1996—), 男, 本科生; 电子信箱: shinku@shtu.edu.cn。江 杉 (1995—), 男, 学士; 电子信箱: shan.jiang@emory.edu。* 为共同第一作者。

[通信作者] 邓晓蓓, 电子信箱: dengxiaobei@shsmu.edu.cn。

特征性病理变化即脑内的老年斑、神经原纤维缠结和胆碱能神经元变性坏死等进行推断,但至今仍没有一种机制可以解释全部的AD病例。

近年来,全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)推动了AD相关领域的研究。在20多个已被充分验证的AD诱发基因中,其主要的诱发相关基因聚集表达在星形胶质细胞和小胶质细胞中,如APOE^[9]。通过对家族性AD患者的基因学研究发现,ABCA7、MS4A6A、MS4A4E、EPHA1、TREM2等基因突变与AD的发生发展相关^[10]。同时,PLCG2、ABI3和TREM2等突变基因也提示了小胶质细胞介导的先天性免疫功能在AD病理过程中发挥着重要作用,即过度激活的小胶质细胞可促进大脑内炎症反应和氧化应激,并产生神经毒性,进而导致AD的发生^[11-12]。

因此,随着基因测序技术的推广,将会有越来越多的发现帮助研究者们从基因层面理解和寻找AD的发病原因。

2 大气污染与AD的关系

大气污染是全球共同的卫生环境问题。近年来,大气颗粒物中的PM_{2.5}与神经退行性疾病间的联系倍受关注。不同地区的流行病学调查和动物实验均证实:高浓度大气颗粒物可引起脑内的β淀粉样蛋白(β-amyloid protein, Aβ)水平的升高,同时可导致氧化应激和神经炎症的发生,增加患神经退行性疾病的风险^[2, 5, 13-14]。流行病学研究^[15]表明,AD患者的神经退化和空气污染之间存在关联,长期接触PM_{2.5}可能与AD的发生有关。美国针对14 000名退休老人的队列研究^[16]发现,PM_{2.5}浓度越高的地区,老年人的认知功能越差。伦敦一项流行病学研究^[17]显示,2 181名受试者(占总受试者人数的1.7%)被诊断为痴呆(其中,有39%的受试者被诊断为AD,29%为血管性痴呆),且痴呆症与PM_{2.5}存在正向暴露反应关系($r>0.9$);同时,生活在PM_{2.5}浓度较高区域的成年人患痴呆症的风险较高(PM_{2.5} HR=1.07)。然而令人担忧的是,这一现象不仅发生在大脑逐渐老化的老年人中,对于正处于神经发育期的儿童也有重要的影响。在墨西哥城进行的一项调查研究^[18-19]显示,当地儿童暴露在高浓度颗粒物的环境中可导致其认知功能下降、智力发育受损;通过透射电子显微镜以及免疫组织化学等方法对儿童的中枢神经系统以及相关病理指标进行分析发现,随着PM_{2.5}暴露时长的累积,Aβ的数量与tau蛋白的过度磷酸化程度均有显著增加,而其中Aβ正是构成老年斑的主要成分,其在大脑中的聚集物被认为是引起神经退行性病变的元凶,而tau蛋白的异常磷酸化所形成的神经

原纤维缠结则是AD的主要病理变化之一。

2015年研究者发现,正常C57BJ/6小鼠长期(9个月)暴露于高浓度的PM_{2.5}下,其大脑组织中出现了早期AD的病理特征^[11]。另外,PM_{2.5}与环境中其他诱发因素混合也可能导致小鼠出现AD病理改变。研究^[20]表明,将小鼠置于低浓度的甲醛[0.155 mg/(kg·d)]或PM_{2.5}[0.193 mg/(kg·d)]中1周,没有检测出小鼠的异常,而在PM_{2.5}和甲醛混合暴露[0.193 mg/(kg·d) PM_{2.5}+0.155 mg/(kg·d) 甲醛]组中则发现小鼠大脑产生了AD病理性标志物。

3 PM_{2.5}的暴露途径

3.1 颗粒物通过血脑屏障进入大脑

血脑屏障(blood-brain-barrier, BBB)是指脑毛细血管壁与神经胶质细胞形成的血浆与脑细胞之间的屏障和由脉络丛形成的血浆和脑脊液之间的屏障^[21]。由于BBB的存在,血液中的免疫细胞、炎症因子、神经毒性物质难以进入中枢神经系统,使得脑组织的内环境能够基本保持稳定。研究^[21]表明,血管内皮细胞以及血管周围的小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元共同参与对BBB的发育和功能的调控作用。

有文献^[22]报道,一些颗粒物与特定蛋白结合后(如ApoE、聚乙二醇或转铁蛋白)可以穿过完整的BBB进入大脑。研究^[23]表明,小胶质细胞和星形胶质细胞能够被进入脑组织内的颗粒物激活,而胶质细胞是大脑内的支持细胞,其过度激活与神经炎症密切相关,可能导致脑内神经炎症的发生。

另外,体内和体外实验均证明,AD患者的BBB已受到损伤,其通透性有所增加^[24];因此,通过胞吞或内吞作用,纳米颗粒可穿透巨噬细胞和肺泡上皮细胞并随血液循环到达肺部以外的其他器官,从而通过BBB进入大脑组织^[25]。

3.2 颗粒物通过嗅球途径进入大脑

3.2.1 颗粒物通过嗅球进入大脑的途径 颗粒物的成分较为复杂,而现有的研究大多针对某种单一纳米颗粒物进入大脑的途径开展。已有研究^[2]表明,部分直径介于100~200 nm之间的PM_{2.5}可经过嗅觉神经再逆向轴突运输到嗅球,通过海马进入大脑。而PM_{0.1}也可通过嗅神经、颅神经避开BBB进入大脑,如细菌脂多糖和金属颗粒等可引起大脑免疫应激^[3, 10]。众多动物实验证实,多种金属颗粒物(如二氧化钛^[26]、氧化铁^[27]、氧化锰^[28]、银^[29]和镉^[30],以及元素碳颗粒^[31])可通过这一途径在大脑蓄积。静脉注射一定量的纳米二氧化铈(CeO₂)材料后,小鼠脑

部内几乎检测不到 CeO_2 颗粒, 继而说明 BBB 能够有效限制 CeO_2 颗粒到达脑部; 然而通过小鼠左侧鼻腔滴注纳米 CeO_2 颗粒物后, 对两侧嗅球中纳米 CeO_2 含量进行分析发现, 左侧嗅球中纳米 CeO_2 (滴注侧) 的含量为右侧嗅球 (非滴注侧) 2.5 倍 ($P < 0.05$), 并且呈现显著的剂量和时间效应^[32]。Ahmad 等^[33] 将不同粒径的纳米乳剂作为荧光探针的载体对大鼠进行鼻腔滴注, 并对纳米颗粒鼻-脑运输的过程进行了荧光生物成像; 结果显示, 粒径为 100 nm 或更小的颗粒物在鼻腔中停留了更长的时间, 而较大粒径的颗粒物则表现出更快的黏膜纤毛清除率。该研究还发现, 粒径为 900 nm 的颗粒物不能被输送到嗅球, 而 $\text{PM}_{0.1}$ 的颗粒物则可通过三叉神经和嗅觉神经传递到嗅球, 且浓度沿着鼻-脑路径不断降低, 最终仍有少量颗粒物到达大脑。

人群调查结果也发现, 通过嗅球途径, 某些纳米颗粒同样可以进入大脑。Maher 等^[34] 对 37 个人脑样本的额叶皮层进行分析以检查磁性纳米颗粒的数量、形态和组成, 结果发现人脑组织中存在大量的外源性纳米颗粒, 这种磁性纳米颗粒大量存在于大气颗粒物污染中, 它们作为燃烧时衍生的富铁颗粒, 可与其他过渡金属颗粒物相结合并在空气中冷凝和/或氧化, 且其中 $\text{PM}_{0.1}$ 和部分直径介于 100 ~ 200 nm 之间的 $\text{PM}_{2.5}$ 可直接通过嗅球进入大脑。

3.2.2 颗粒物通过嗅球进入大脑的影响机制 许多动物实验证明, 颗粒物可以通过嗅球进入大脑, 在各脑区逐渐累积并诱导氧化应激和炎症反应的发生。在柴油机尾气 (浓度 250 ~ 300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 持续 6 h) 短期暴露的小鼠实验中, 小胶质细胞的激活使脑中各个区域特别是海马和嗅球的脂质过氧化程度和神经炎症反应的发生有所增加^[35]。而通过体外实验^[36] 直接将小鼠大脑各部分暴露于 $\text{PM}_{2.5}$ 发现, 嗅球内的过氧化氢酶活性降低, 且海马和小脑的脂质过氧化水平明显增强。Cheng 等^[37] 将成年小鼠暴露于直径 < 200 nm 的颗粒物中, 结果发现: 嗅神经上皮和嗅球中可产生大量 4-羟基-2-壬烯醛 (4-HNE) 和 3-硝基酪氨酸 (3-NT) 蛋白质加合物; 同时, 所有脑区均显示出肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , $\text{TNF-}\alpha$) 水平的增加, 但仅有嗅神经上皮和嗅球中细胞的 $\text{TNF-}\alpha$ mRNA 水平升高。 $\text{PM}_{0.1}$ 可以迅速引起嗅神经上皮中的氧化应激, 之后引起炎症反应和神经变性反应 (如导致嗅觉神经元的凋亡), 最终引起嗅球的氧化应激和炎症反应; 上述研究结果表明, 吸入的 $\text{PM}_{0.1}$ 通过嗅球缓慢累积, 由近及远逐渐影响各个脑区, 而这些延迟的大脑反应也表明, 颗粒物通过嗅球进入大脑的途径更易导致神经退行性效应^[37]。Cheng 等^[38] 还发现, 相比星形胶质细胞, 小胶质细胞更易诱导产

生 $\text{TNF-}\alpha$; 因此, 他认为空气污染物中 $\text{PM}_{0.1}$ 激活小胶质细胞-巨噬细胞产生的 $\text{TNF-}\alpha$ 是神经炎症和神经发育损伤的重要因素。Kim 等^[39] 将小鼠暴露于直径 1 ~ 5 μm 的柴油提取颗粒 (diesel extraction particles, DEPs) 8 周后发现, 小鼠多个脑区有氧化应激 (超氧化物歧化酶-2、血红素加氧酶-1、X-box 结合蛋白) 和炎症 ($\text{TNF-}\alpha$) 标志物表达的增加, 而纹状体和嗅球中神经增殖标志物 (神经营养因子-3) 的表达则有所减少; 因此, DEPs 的慢性吸入会导致周围神经网络表达增加以及中间神经元数量的减少, 这些都能够对中枢神经系统功能产生不良的影响。

3.2.3 颗粒物通过嗅球对 AD 患者的影响 目前研究^[40] 发现, 嗅觉信息可以通过内嗅皮层输入到海马, 即嗅觉信息从嗅觉受体传递到嗅球再到初级嗅皮质 (包括前嗅核、嗅结节和梨状皮质) 进而投射到内嗅皮层, 输入的嗅觉信息通过内嗅皮层和海马之间的穿通通路能有效激发海马神经元。宾夕法尼亚大学的一项研究^[41] 显示, 将 12 名早期 AD 患者和 13 名非痴呆对照者暴露于 3 种浓度的薰衣草油气味剂中, 通过功能性磁共振成像测量对比发现, 早期 AD 患者组中与 AD 相关的嗅觉功能及神经活动都有明显下降。现有研究^[2, 40] 发现嗅觉功能障碍也是 AD 病理学中早期及重要的表现之一, 即嗅觉功能障碍可影响嗅觉信息到海马的传递, 使内嗅皮层和海马发生萎缩, 进而导致记忆力下降。

空气中直径 < 200 nm 的磁性纳米颗粒可以通过嗅觉神经或受损的嗅觉单元直接进入大脑, 在外部磁场的影响下, 大脑内的磁性纳米颗粒会促进有害的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生^[42], 而大脑中 ROS 的生成与许多神经退行性疾病间存在因果关系, 如 AD 等。墨西哥城的研究^[43] 发现, 当地居民大量暴露于臭氧、颗粒物等大气污染物中, 其中儿童、青少年和成人嗅球和额叶皮质中环氧化酶-2、白细胞介素-1 β 、CD14 的水平明显上升, 神经元中的 A β 和星形细胞聚集肽, 以及额叶皮质中的弥漫性淀粉样蛋白斑都有明显的积累, 而脑部炎症和 A β 的积累均为 AD 早期的病理学标志。Calderón-Garcidueñas 等^[44] 发现在居民的嗅球神经元中可观察到颗粒物, 而在来自肺、额叶和三叉神经节毛细血管管腔的红细胞中也可观察到该颗粒物。在墨西哥城的实验^[19, 45] 提示, 某些颗粒物可通过鼻黏膜沿三叉神经或通过气管黏膜和胃黏膜沿迷走神经到达靶细胞, 引起 tau 蛋白的过度磷酸化。

4 展望

AD 的病因复杂且多样, 目前难以治愈。流行病学和动物实验均发现, 大气颗粒物与 AD 的发生相关, 但鲜有

大气细颗粒物组成成分(金属元素、离子和有机化合物等)引起AD的研究机制的报道。本文简要综述了PM_{2.5}进入大脑的相关路径即通过BBB途径和嗅球途径,以及PM_{2.5}

诱导的氧化应激和炎症反应在AD的发生发展中所发挥的生物学作用。随着研究技术的不断发展,有关PM_{2.5}引起AD的生物学作用机制亦会得到更加深入的探究。

参·考·文·献

- [1] 环境保护部. 环境保护部发布 2017 年 11 月和 1—11 月重点区域和 74 个城市空气质量状况 [EB/OL]. (2017-12-21)/[2018-10-15]. http://www.mee.gov.cn/gkml/sthjbgw/qt/201712/20171221_428379.htm.
- [2] Costa LG, Cole TB, Coburn J, et al. Neurotoxins are in the air: convergence of human, animal, and *in vitro* studies on the effects of air pollution on the brain[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014. DOI: 10.1155/2014/736385.
- [3] Ardura-Fabregat A, Boddeke EWGM, Boza-Serrano A, et al. Targeting neuroinflammation to treat Alzheimer's disease[J]. CNS Drugs, 2017, 31(12): 1057-1082.
- [4] Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease[J]. Trends Neurosci, 2009, 32(9): 506-516.
- [5] 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.
- [6] Cleary EG, Cifuentes M, Grinstein G, et al. Association of low-level ozone with cognitive decline in older adults[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 61(1): 67-78.
- [7] Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990—2010: a systematic review and analysis[J]. Lancet, 2013, 381(9882): 2016-2023.
- [8] de Oliveira FF, Bertolucci PH, Chen ES, et al. Assessment of risk factors for earlier onset of sporadic Alzheimer's disease dementia[J]. Neurol India, 2014, 62(6): 625-630.
- [9] Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis[J]. Biol Psychiatry, 2015, 77(1): 43-51.
- [10] Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2013, 368(2): 117-127.
- [11] Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration[J]. Science, 2016, 353(6301): 777-783.
- [12] Heneka MT, Carson MJ, Khoury JE, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(4): 388-405.
- [13] Babadjouni RM, Hodis DM, Radwanski R, et al. Clinical effects of air pollution on the central nervous system: a review[J]. J Clin Neurosci, 2017, 43: 16-24.
- [14] Heusinkveld HJ, Wahle T, Campbell A, et al. Neurodegenerative and neurological disorders by small inhaled particles[J]. Neurotoxicology, 2016, 56: 94-106.
- [15] Costa LG, Cole TB, Coburn J, et al. Neurotoxicity of traffic-related air pollution[J]. Neurotoxicology, 2017, 59: 133-139.
- [16] Ailshire JA, Crimmins EM. Fine particulate matter air pollution and cognitive function among older US adults[J]. Am J Epidemiol, 2014, 180(4): 359-366.
- [17] Carey IM, Anderson HR, Atkinson RW, et al. Are noise and air pollution related to the incidence of dementia? A cohort study in London, England[J]. BMJ Open, 2018, 8(9): e022404.
- [18] González-Maciel A, Reynoso-Robles R, Torres-Jardón R, et al. Combustion-derived nanoparticles in key brain target cells and organelles in young urbanites: culprit hidden in plain sight in Alzheimer's disease development[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 59(1): 189-208.
- [19] Calderón-Garcidueñas L, González-Maciel A, Reynoso-Robles R, et al. Hallmarks of Alzheimer disease are evolving relentlessly in Metropolitan Mexico City infants, children and young adults. APOE4 carriers have higher suicide risk and higher odds of reaching NFT stage V at ≤ 40 years of age[J]. Environ Res, 2018, 164: 475-487.
- [20] Liu X, Zhang Y, Luo C, et al. At seeming safe concentrations, synergistic effects of PM_{2.5} and formaldehyde co-exposure induces Alzheimer-like changes in mouse brain[J]. Oncotarget, 2017, 8(58): 98567-98579.
- [21] 许兵, 张俞, 杜久林. 血脑屏障的研究进展 [J]. 生理学报, 2016, 68(3): 306-322.
- [22] Sharma HS, Ali SF, Hussain SM, et al. Influence of engineered nanoparticles from metals on the blood-brain barrier permeability, cerebral blood flow, brain edema and neurotoxicity. An experimental study in the rat and mice using biochemical and morphological approaches[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2009, 9(8): 5055-5072.
- [23] Campbell A, Daher N, Solaimani P, et al. Human brain derived cells respond in a type-specific manner after exposure to urban particulate matter (PM)₁₀[J]. Toxicol In Vitro, 2014, 28(7): 1290-1295.
- [24] Bhatt DP, Puig KL, Gorr MW, 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.
- [25] Kreuter J, Hekmatara T, Dreis S, et al. Covalent attachment of apolipoprotein A-I and apolipoprotein B-100 to albumin nanoparticles enables drug transport into the brain[J]. J Control Release, 2007, 118(1): 54-58.
- [26] Pujalté I, Dieme D, Haddad S, et al. Toxicokinetics of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles after inhalation in rats[J]. Toxicol Lett, 2017, 265: 77-85.
- [27] Wang B, Wang Q, Chen H, et al. Size-dependent translocation pattern, chemical and biological transformation of nano- and submicron-sized ferric oxide particles in the central nervous system[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2016, 16(6): 5553-5561.
- [28] 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.
- [29] Patchin ES, Anderson DS, Silva RM, et al. Size-dependent deposition, translocation, and microglial activation of inhaled silver nanoparticles in the rodent nose and brain[J]. Environ Health Perspect, 2016, 124(12): 1870-1875.
- [30] Talkvist J, Persson E, Henriksson J, et al. Cadmium-metallothionein interactions in the olfactory pathways of rats and pikes[J]. Toxicol Sci, 2002, 67(1): 108-113.
- [31] Tin-Tin-Win-Shwe, Mitsushima D, Yamamoto S, et al. Changes in neurotransmitter levels and proinflammatory cytokine mRNA expressions in the mice olfactory bulb following nanoparticle exposure[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2008, 226(2): 192-198.
- [32] Demokritou P, Gass S, Pyrgiotakis G, et al. An *in vivo* and *in vitro* toxicological characterization of realistic nanoscale CeO₂ inhalation exposures[J]. Nanotoxicology, 2013, 7(8): 1338-1350.
- [33] Ahmad E, Feng Y, Qi J, et al. Evidence of nose-to-brain delivery of nanoemulsions: cargoes but not vehicles[J]. Nanoscale, 2017, 9(3): 1174-1183.
- [34] Maher BA, Ahmed IA, Karlovovski V, et al. Magnetite pollution nanoparticles in the human brain[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(39): 10797-10801.
- [35] Costa LG, Cole TB, Coburn J, et al. Neurotoxicity of traffic-related air pollution[J]. Neurotoxicology, 2017, 59: 133-139.
- [36] Fagundes LS, Fleck Ada S, Zanchi AC, et al. Direct contact with particulate matter increases oxidative stress in different brain structures[J]. Inhal Toxicol, 2015, 27(10): 462-467.
- [37] 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.
- [38] Cheng H, Davis DA, Hasheminassab S, et al. Urban traffic-derived nanoparticulate matter reduces neurite outgrowth *via* TNFα *in vitro*[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13: 19.
- [39] Kim SY, Kim JK, Park SH, et al. Effects of inhaled particulate matter on the central nervous system in mice[J]. Neurotoxicology, 2018, 67: 169-177.
- [40] Daulatzai MA. Olfactory dysfunction: its early temporal relationship and neural correlates in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2015, 122(10): 1475-1497.
- [41] Jang S, Kim EW, Zhang Y, et al. Particulate matter increases β-amyloid and activated glial cells in hippocampal tissues of transgenic Alzheimer's mouse: involvement of PARP-1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(2): 333-338.
- [42] Maher BA, Ahmed IA, Karlovovski V, et al. Magnetite pollution nanoparticles in the human brain[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(39): 10797-10801.
- [43] Calderón-Garcidueñas L, Franco-Lira M, Torres-Jardón R, et al. Pediatric respiratory and systemic effects of chronic air pollution exposure: nose, lung, heart, and brain pathology[J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(1): 154-162.
- [44] Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, 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.
- [45] Calderón-Garcidueñas L, Reynoso-Robles R, Pérez-Guillé B, et al. Combustion-derived nanoparticles, the neuroenteric system, cervical vagus, hyperphosphorylated α synuclein and tau in young Mexico City residents[J]. Environ Res, 2017, 159: 186-201.

[收稿日期] 2018-12-10

[本文编辑] 邢宇洋

