

· 综 述 ·

环境PM_{2.5}致神经系统损伤机制研究进展

陈月洪*, 严丽莎*, 寿逸凯, 朱晓拯, 樊 劼, 周诗旗, 于文磊, 胡 宇, 王欢欢
(杭州师范大学医学院, 浙江 杭州 310018)

摘要: 细颗粒物(PM_{2.5})指环境中空气动力学直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 的大气颗粒物,其组成成分复杂,粒径小,数量多,可随人体呼吸到达肺泡并沉积,甚至渗透至循环系统进入全身,引起相应的病理改变。流行病学研究结果表明,PM_{2.5}暴露可增加神经退行性疾病的发病风险。本文从PM_{2.5}诱导神经炎症反应、氧化应激、细胞凋亡与自噬、细胞DNA损伤和DNA甲基化等方面阐述环境PM_{2.5}造成中枢神经系统损伤的分子机制。

关键词: PM_{2.5}; 中枢神经系统; 神经退行性疾病

中图分类号: R99

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2019)07-0550-09

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2019.07.009

随着社会经济的快速发展以及工业化进程的推进,能源形势日益严峻,大气污染问题逐渐突显。近年来,我国雾霾天气的发生频率、程度和范围等日趋严峻,对人类的身心健康造成极大影响^[1]。2013年初,我国正式实施环境空气质量新标准,并开始对74个重点城市进行评测。结果显示,细颗粒物(fine particulate matter, PM_{2.5})已逐渐演变成城市大气污染的首要因素。由此,环境PM_{2.5}成为社会各界关注的焦点^[2]。

1 PM_{2.5}概述

PM_{2.5}即细颗粒物又称可入肺颗粒物、细粒或细颗粒,是指环境中空气动力学当量直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 的大气颗粒物总称,是空气中可吸入颗粒物的主要部分^[1]。目前,PM_{2.5}被公认为是对人体健康威胁最大的大气污染物。我国是全球年平均PM_{2.5}浓度最高的地区之一。2013年,我国74个重点城市年平均PM_{2.5}浓度达 $72 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$,平均超标天数比例达33.2%^[3]。空气污染导致死亡人数大幅增加,从

2000年的137万增长到2010年143万,再继续增长到2015年的148万^[4]。由此可见,环境PM_{2.5}污染对人体健康的威胁不容小觑。

产生PM_{2.5}的因素有自然和人为因素两大方面,其中以源于木材、燃油等燃料的燃烧和机动车尾气的排放等人为因素为主^[5]。其组成成分也相当复杂,包括有机成分和无机成分,如多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH)、甲醛等致癌物及铅、砷、锰、镍等重金属物质等。由于其粒径小、比表面积大、活性强且形状不规则,PM_{2.5}还可吸附空气中的病原微生物,成为其载体。此外,直接排放到大气中的一次颗粒物还可与空气中其他气态污染物发生物理和(或)化学反应生成二次颗粒物,从而造成环境PM_{2.5}组成成分的复杂性^[6-7]。再者,PM_{2.5}悬浮时间长,质量轻,在大气中的停留时间长,输送距离远,可随呼吸到达肺泡并沉积,甚至渗透至循环系统进入全身,引起机体相应的病理改变^[1]。因此,PM_{2.5}被形象地比喻为健康的“隐形杀手”^[2]。目前已知PM_{2.5}与神经系统疾病如阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、心血管系统疾病如动脉粥样硬化、代谢性疾病如糖尿病和呼吸系统疾病如肺癌、慢性阻塞性肺疾病等常见病密切相关,严重危害人类健康^[1]。长期暴露PM_{2.5}与人群死亡率的上升相关,年平均PM_{2.5}浓度每升高 $10 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$,人群自然死亡率增加2.1%^[8]。另外,人群死亡率的增加与大气PM_{2.5}的暴露时长呈正相关^[9]。

2 PM_{2.5}与中枢神经系统损伤

流行病学研究显示,PM_{2.5}浓度的增加可促进多

基金项目: 国家自然科学基金(81302781);浙江省自然科学基金(LQ13C090006);浙江省重大科技专项重点社会发展项目(2014C03025);国家级大学生创新创业训练计划项目(201810346039)

作者简介: 陈月洪,本科生,主要从事环境毒理学研究;严丽莎,本科生,主要从事环境毒理学研究。

通讯作者: 王欢欢, E-mail: huanval@hznu.edu.cn; 胡 宇, E-mail: yu.hu2011@hznu.edu.cn

*共同第一作者。

种神经退行性疾病如 AD、帕金森病(Parkinson disease, PD)和多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)等的发病风险。

AD 是一种进行性神经退行性疾病,主要临床表现为认知和记忆功能障碍。长期高浓度($49.2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) $\text{PM}_{2.5}$ 暴露,可使 AD 患病风险增加 3 倍以上^[10], $\text{PM}_{2.5}$ 浓度每增加 $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, AD 患病风险增加 15%^[11]。虽然也有学者表示 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露和神经损伤无关^[12],但更多的报道认为 $\text{PM}_{2.5}$ 长期暴露可导致显著的认知能力损伤^[13-15]。Sun 等^[16]和曾毅等^[17]对 $\text{PM}_{2.5}$ 长期暴露与人群认知能力的相关性做了细致的研究。结果表明,空气质量指数每上升 1 个级别,老年人认知功能受损的风险增加 9%。其他关于汽车尾气污染的研究同样支持这一观点^[18-20]。研究显示,高浓度 $\text{PM}_{2.5}$ ($\geq 15 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) 的暴露可能对大脑的特定区域产生影响^[21],从而降低中老年人的语言学习能力^[22]。PD 是继 AD 之后第二大常见神经退行性疾病,以静止震颤、肌肉僵直、运动迟缓和姿势反射受损为主要表现。研究发现,长期暴露于 $\text{PM}_{2.5}$ 的人群,年平均 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度每增加 $1\sim 10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, PD 的患病风险增加 3.23%~8%^[11,23]。

脑血管疾病(cerebrovascular diseases, CVD)是神经系统的常见病,是导致人类死亡的主要原因,其发病原因与高血压、血脂异常和糖尿病三大风险相关。流行病学调查亦提示,暴露于环境 $\text{PM}_{2.5}$ 能增加罹患脑血管事件的风险^[24-25], $\text{PM}_{2.5}$ 浓度与 CVD 等发病风险呈正相关^[26]。多项研究结果显示, $\text{PM}_{2.5}$ 急性暴露可引起脑血管阻力增加、血流量减少,进一步加重 CVD,降低人群预期寿命^[27-28]。大气污染可导致大脑结构性老化^[29], $\text{PM}_{2.5}$ 浓度每增加 $2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, 脑总容量相应下降 0.32%, 同时隐匿型脑梗死风险增加 46%^[30]。

MS 是一种常见的中枢神经系统(central nervous system, CNS)免疫 T 细胞介导的自身免疫性脱髓鞘病,伴有少突胶质细胞及轴索丢失^[31]。有多项研究显示,环境 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露增加 MS 风险。进一步研究发现,人群 MS 患病率高污染地区比低污染地区高 2 倍以上^[32],且空气污染程度与 MS 疾病严重程度相关^[33]。然而,也有报道称空气污染与 MS 风险无关^[34],目前环境空气污染和 MS 发病率相关性的证据仍然十分有限。

3 $\text{PM}_{2.5}$ 颗粒物进入中枢神经系统的途径

研究显示,纳米级的 $\text{PM}_{2.5}$ 从呼吸道进入体内

后,可直接穿透肺泡壁,经肺气血屏障进入血液循环系统,随后穿过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)或者血-脑脊液屏障转运至 CNS^[35-36]。有研究发现, $\text{PM}_{2.5}$ 可破坏部分 BBB 相关细胞超微结构,影响细胞内代谢过程,造成 BBB 局部的微出血和微损伤,从而破坏 CNS 微环境的稳定,使之不能抵御血液中化学性有害物质对神经元的影响^[37]。 $\text{PM}_{2.5}$ 对 BBB 的损伤与炎症反应和氧化应激均有联系。 $\text{PM}_{2.5}$ 不仅可使 BBB 相关胶质细胞产生炎症反应,释放炎症因子,还可以诱发星形胶质细胞的肿胀,改变 BBB 通透性^[38-40]。另外, $\text{PM}_{2.5}$ 还可以通过嗅上皮及相关的神经元,绕开 BBB,直接进入大脑的嗅叶,诱发 CNS 相关炎症反应^[41]。

4 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露致神经系统损伤的分子机制

尽管大量流行病学研究提供的证据表明 $\text{PM}_{2.5}$ 与神经系统损伤密切相关,但对其生物学机制的研究仍十分有限。空气颗粒物可随气流穿过呼吸道深入肺泡进行积累和扩散,干扰肺的气体交换,削弱肺的通气功能,令机体容易缺氧。如前所述,部分 $\text{PM}_{2.5}$ 还可穿透肺泡壁,进入血液循环系统,引起肺部或全身系统的炎症反应和氧化应激反应等,从而导致后续如凝血系统激活、自主神经功能失调和血管内皮损伤等一系列继发反应^[7,35,39]。进入 CNS 的 $\text{PM}_{2.5}$ 则可能会导致脑组织局部氧化应激,引起胶质细胞激活和神经炎症,并进一步引起神经细胞的凋亡,最终引起神经系统损伤^[42-43]。

4.1 神经炎症反应

$\text{PM}_{2.5}$ 引起的炎症反应是其产生生物学效应的一个重要机制, $\text{PM}_{2.5}$ 可通过多条途径引起体内各组织器官的炎症反应,包括神经系统^[7,44]。

转录因子及其炎症相关细胞因子激活学说认为, $\text{PM}_{2.5}$ 可激活体内编码相应炎症相关细胞因子或转录因子基因的启动子,诱导其表达与释放,从而导致机体局部或系统炎症损伤^[45-46]。环境 $\text{PM}_{2.5}$ 可通过 JAK 激酶 2/信号转导及转录激活因子 3(Janus kinase 2/signal transduction and activator of transcription-3, JAK2/STAT3)通路以及 P38、c-Jun 氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activation protein kinase, ERK/MAPK)途径活化胶质细胞,诱导促炎因子白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,

iNOS)等的释放。在高污染城市人群脑组织病理检查中发现,在47例意外死亡患者的黑质和迷走神经等组织中,检测到环氧化酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)和IL-1 β 等促炎介质的浓度明显升高^[47]。细胞实验也发现,PM_{2.5}可通过P38-MAPK信号通路的激活诱导神经胶质细胞的激活,以及炎症因子IL-8的释放^[48]。

在环境PM_{2.5}诱导炎症损伤的过程中,NF- κ B是参与炎症调节和免疫反应的重要核转录因子之一^[49]。一方面,PM_{2.5}诱导细胞产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)或活性氮(reactive nitrogen species, RNS),促进NF- κ B表达和炎症因子释放,启动炎症细胞因子级联反应,导致组织、细胞炎症反应;另一方面,NF- κ B也可以促进ROS和RNS的产生,形成一个正反馈回路放大下游炎症反应^[49]。将小鼠暴露于PM_{2.5}中5周后,可在小鼠脑组织中检测到NF- κ B的激活和激活蛋白1(activator protein-1, AP-1)等的显著下降,以及炎症因子水平如IL-1 β 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等的显著升高^[50]。由此推测,神经炎症可能是PM_{2.5}引起CNS疾病的主要机制之一。

4.2 氧化应激反应

细胞氧化应激反应是PM_{2.5}暴露造成损伤的另一个主要分子机制。PM_{2.5}的毒性作用由其来源、粒径、组成成分和所处气候条件等因素共同决定,其粒径越小,活性越强,所吸附和含有的有毒有害物质越多,所产生的细胞毒性就越大^[51]。动物实验表明,将大鼠的小脑和海马等组织体外培养且暴露于含PM_{2.5}培养液中,可导致过氧化氢酶等抗氧化酶的过度消耗,硫代巴比妥酸等氧化反应产物增多,组织最终出现严重的脂质过氧化损伤^[52]。再者,存在于PM_{2.5}中的铁和其他金属元素(如铜、锰、铬等)均可通过芬顿反应或类芬顿反应,在机体中代谢,最终诱导细胞产生ROS^[53-54]。

PM_{2.5}中含有的重金属元素如铁和铜,凭借其比表面积以及特殊的表面化学特征的优势,可以诱导机体生成自由基,PM_{2.5}通过自由基产生氧化应激损伤的途径主要有以下几种:① PM_{2.5}本身具有自由基活性,能刺激机体,介导体内炎症细胞如巨噬细胞的激活,从而产生ROS;② PM_{2.5}作用于细胞,使胞浆内Ca²⁺浓度升高或超载,导致DNA降解,蛋白激酶激活及ROS生成;③ PM_{2.5}上吸附的有机物,如PAH,可以激活PAH受体,从而诱导体内亲电反应代谢物细胞色素P450等表达,使机体产生ROS^[46,55-59],并产生细胞毒性^[46]。自由基的氧化损

伤学说认为,PM_{2.5}可通过增加线粒体ROS水平,使细胞ROS或RNS生成过多,同时抗氧化物质活性下降或丧失,从而破坏体内氧化与抗氧化之间的平衡,使得体内异常的ROS攻击细胞内的生物大分子如DNA和蛋白质,从而导致DNA链断裂甚至癌变^[55,58]。PM_{2.5}暴露可引起脑组织不同区域、不同程度的氧化应激损伤。动物实验表明,在不同浓度PM_{2.5}亚慢性暴露8周后,大鼠不同脑区组织内氧化应激反应信号如促氧化剂血红素加氧酶1和超氧化物歧化酶2等显著上升,以纹状体内尤甚^[59](图1)。

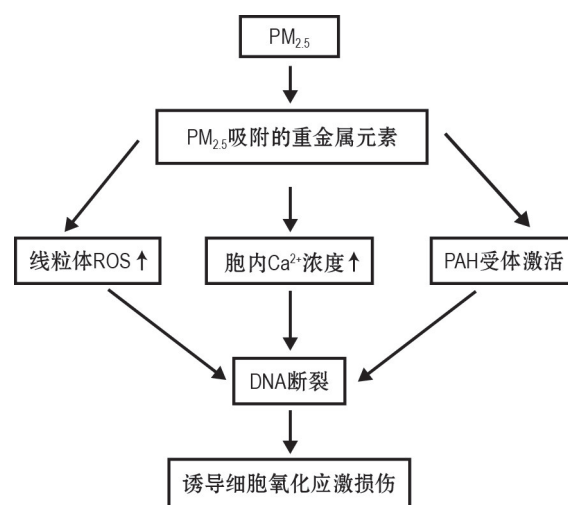


图1 细颗粒物(PM_{2.5})诱导细胞氧化应激反应。ROS: 活性氧; PAH: 多环芳烃。

4.3 细胞凋亡

PM_{2.5}损伤CNS的另一个途径可能与促进相关细胞凋亡有关。PM_{2.5}暴露导致细胞发生氧化应激反应,ROS是常见的呈现氧化应激的凋亡触发因子^[60]。过多的ROS可打破机体氧化/抗氧化平衡状态,使细胞处于易损的状态,在提高人体对致病因素毒性作用易感性的同时,也导致基因突变,从而引起细胞凋亡^[61]。氧化应激诱导细胞凋亡有4种机制:① ROS氧化激活NF- κ B并诱导NF- κ B表达,上调凋亡相关基因转录;② ROS诱导线粒体介导的细胞凋亡;③ ROS直接损伤DNA,激活P53,下调MDM2,引起P73积累,诱导细胞凋亡^[62];④ ROS激活应激活化的蛋白激酶通路,介导细胞凋亡^[63]。将纳米颗粒物作用于类神经细胞PC12细胞,可引起细胞产生氧化应激反应,降低Bcl-2/Bax比值,诱导胱天蛋白酶3表达,从而抑制细胞增殖,导致细胞凋亡^[64]。此结果在库婷婷^[60]和郭琳等^[65]的研究中也被证实。PM_{2.5}作用于PC12细胞还可以导致细胞色素c氧化酶、胱天蛋白酶9、胱天蛋白

酶 3 和聚 ADP 核糖聚合酶 (poly(ADP-ribose) polymerase, PARP) 表达上调, 从而激活线粒体途径, 启动细胞凋亡^[66]。动物实验表明, PM_{2.5} 亚慢性暴露可明显上调大鼠肺内葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78)、转录激活因子 6 (activating transcription factor, ATF6) 和 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 等内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 相关因子基因, 诱导继而激活内质网相关性蛋白降解途径, 促进细胞凋亡^[67]。

4.4 细胞 DNA 损伤和染色体畸变

PM_{2.5} 引起的细胞 DNA 损伤是其产生生物学效应的一个重要机制 (图 2)。PM_{2.5} 暴露可通过诱导核酸链断裂、核酸内切酶功能异常, 从而导致各种 DNA 损伤。细胞 DNA 损伤的主要机制是 DNA 加合物的形成^[57-58]。PM_{2.5} 富集了大量具有致突变作用和基因毒性的物质, 其中包括 PAH 和硝基化合物 (如硝基-多环芳烃、羟胺和 3-硝基苯并蒽酮)^[68]。苯并[g,h,i]芘等 PAH 可在体内经一系列生物转化为二氢二醇环氧苯并芘 (7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide benzo[a]pyrene, BPDE), BPDE 与 DNA 可共价结合成 BPDE-DNA 加合物, 从而造成细胞 DNA 损伤, 并诱导基因突变和细胞癌变; 3-硝基苯并蒽酮 (3-nitrobenzanthrone, 3-NBA) 及其代谢产物 3-氨基苯并蒽酮 (3-aminobenzanthrone, 3-ABA) 也可与细胞嘌呤碱基形成 3-ABA-DNA 加合物, 最终引起基因突变和癌变^[56-57, 69-70]。除了有机化合物, 附

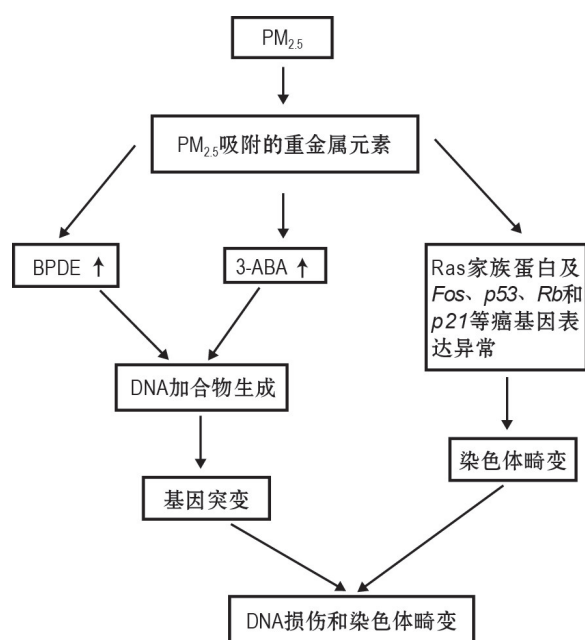


图2 PM_{2.5} 诱导 DNA 损伤和染色体畸变。BPDE: 二氢二醇环氧苯并芘; 3-ABA: 3-氨基苯并蒽酮。

着于 PM_{2.5} 表面和内部的重金属物质等均对人体细胞具有潜在毒性作用, 这些物质可以激活细胞内 Ras 家族基因, Neu、Bcl-2 及 Fos 等癌基因, 也可导致 p53、Rb 和 p21 等抗癌基因失活^[6]。

4.5 DNA 甲基化

DNA 甲基化是细胞功能调控的重要转录前调控之一。PM_{2.5} 长期暴露可参与细胞内多种 DNA 的甲基化修饰调控, 从而影响目标基因转录和蛋白表达 (图 3)。研究显示, PM_{2.5} 暴露可引起 iNOS、一氧化氮合酶 2 (nitric oxide synthase 2, NOS2) 的低甲基化, 导致 iNOS/NOS2 的高表达^[71]。动物实验结果显示, 环境颗粒物可以使 γ -干扰素和糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 基因高甲基化, 降低细胞内 GR 的翻译表达。正常情况下, GR 在胞浆内被激活后, 可降低炎症相关基因, 包括细胞因子、趋化因子、黏附分子和炎症蛋白等的转录^[72]。PM_{2.5} 暴露导致的 GR 低表达, 则可促使这些炎症因子大量激活。同时, PM_{2.5} 暴露还可使 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor, TLR2) DNA 低甲基化^[73-74], 从而活化 NF- κ B 轻链增强子, 并启动多种细胞因子和宿主防御分子的产生^[75]。在不同浓度 PM_{2.5} 环境下饲养的小鼠体内 DNA 甲基转移酶 1 表达不同程度升高, 进一步表明 PM_{2.5} 暴露可调节体内基因组 DNA 甲基化进程^[75]。

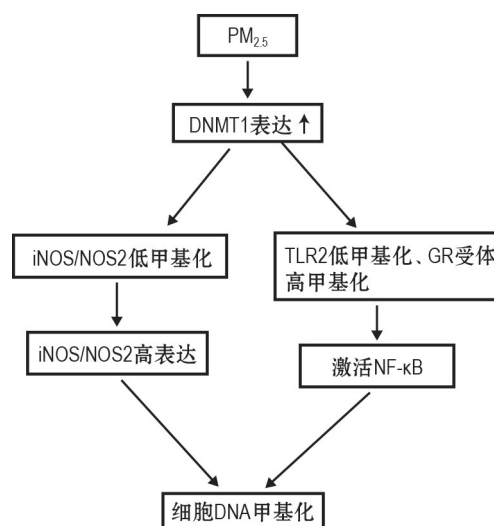


图3 PM_{2.5} 诱导细胞 DNA 甲基化。DNMT1: DNA 甲基转移酶 1; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; NOS2: 一氧化氮合酶 2; TLR2: Toll 样受体 2; GR: 糖皮质激素受体。

5 结语与展望

总结上述文献可知, PM_{2.5} 对神经系统损伤的研究主要通过人群流行病学、体外细胞培养和动物实验等方法进行, 取得了一定的进展。PM_{2.5} 对神经系

统损伤的分子生物学机制主要包括PM_{2.5}引起的神经炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、细胞DNA损伤和畸变及DNA甲基化等(表1)。目前仍缺乏完善的PM_{2.5}神经损伤体外细胞模型,科学证据相对单一,有必要进一步深入研究。通过对其损伤机制的深入研究,有助于预防和诊断由PM_{2.5}引起的神经系统损伤,探索更有效的防治PM_{2.5}危害的方法和技术。

表1 PM_{2.5}致神经损伤相关生物标志物

机制	生物标志物	参考文献
炎症反应	白细胞介素1 β	[47,50]
	环氧合酶2	[47]
	白细胞介素8	[48]
	肿瘤坏死因子 α	[50]
氧化应激反应	ROS	[53-54,63]
	激活蛋白1	[50]
	超氧化物歧化酶2	[59]
	血红素加氧酶1	[59,67]
细胞凋亡	胱天蛋白酶3	[64,66]
	胱天蛋白酶9	[66]
	胱天蛋白酶8	[54]
	胱天蛋白酶12	[67]
	细胞色素c氧化酶	[66]
	聚ADP核糖聚合酶	[66]
DNA损伤	BPDE-DNA加合物	[56]
	3-氨基苯并蒽酮-DNA加合物	[69]
DNA甲基化	iNOS/NOS2	[71]
	TLR2	[73]
	GR	[73]
	DNMT1	[75]

参考文献:

- [1] Yang L. Study on effects and immune mechanism of acute and subchronic exposure of PM_{2.5} on lung in mice(大气细颗粒物急性、亚慢性染毒对小鼠肺损伤及其免疫机制的研究)[D]. Shanghai: Fudan University(复旦大学), 2014.
- [2] Zhou W. Role of aberrant DNA methylation patterns in PM_{2.5}-induced lung tumorigenesis(DNA甲基化模式异常在PM_{2.5}致肺癌过程中的作用)[D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences(军事医学科学院), 2017.
- [3] Zhang YJ, Chen X, Xue GD, Zhang JH, Zhang CS, Shi Y, *et al.* Pollution status and spatial distribution of PM_{2.5} in China[J]. *Resour Sci(资源科学)*, 2015, **37**(7):1339-1346.
- [4] Sun M, Li XW. Air pollution and public health: an empirical study based on provincial panel data[J]. *Popul J(人口学刊)*, 2017, **39**(5): 5-13.
- [5] Gao LY, Zhang XJ, Wang T, Zhang L, Yao YC, Li Q, *et al.* Mechanism of fine particulate matter PM_{2.5} in the environment on respiratory system[J]. *J Xinxiang Med Univ(新乡医学院学报)*, 2017, **34**(3): 163-165.
- [6] Yu YG. Effects of PM_{2.5} on respiratory diseases (PM_{2.5}对呼吸系统疾病的影响)[D]. Lanzhou: Lanzhou University(兰州大学), 2017.
- [7] Yang RY, Wu JM, Hou YN, Zeng LH, Tang HX, Li L. Effects of PM_{2.5} on cardiovascular system and its prevention and treatment with traditional Chinese medicine[J]. *J Hunan Univ Chin Med(湖南大学学报)*, 2017, **37**(9):1036-1040.
- [8] Atkinson RW, Fuller GW, Anderson HR, Harrison RM, Armstrong B. Urban ambient particle metrics and health: a time-series analysis[J]. *Epidemiol*, 2010, **21**: 501-511.
- [9] Schwartz J. Harvesting and long term exposure effects in the relation between air pollution and mortality[J]. *Am J Epidemiol*, 2000, **151**(5):440-448.
- [10] Wu YC, Lin YC, Yu HL, Chen JH, Chen TF, Sun Y, *et al.* Association between air pollutants and dementia risk in the elderly[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2015, **1**(2):220-228.
- [11] Kioumourtzoglou MA, Schwartz JD, Weisskopf MG, Melly SJ, Wang Y, Dominici F, *et al.* Long-term PM_{2.5} exposure and neurological hospital admissions in the northeastern United States[J]. *Environ Health Perspect*, 2016, **124**(1):23-29.
- [12] Loop MS, Kent ST, Al-Hamdan MZ, Crosson WL, Estes SM, Estes MG Jr, *et al.* Fine particulate matter and incident cognitive impairment in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort [J/OL]. *PLoS One*, 2013, **8**(9):e75001(2013-09-25). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3783452/>
- [13] Weuve J, Puett RC, Schwartz J, Yanosky JD, Laden F, Grodstein F. Exposure to particulate air pollution and cognitive decline in older women[J]. *Arch Intern Med*, 2012, **172**(3):219-227.
- [14] 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.
- [15] Ailshire JA, Clarke P. Fine particulate matter air pollution and cognitive function among U.S. older adults [J]. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2015, **70**(2):322-328.
- [16] Sun RJ, Gu DN. Air pollution, economic development of communities, and health status among the elderly in urban China [J]. *Am J Epidemiol*, 2008, **168**(11):1311-1318.
- [17] Zeng Y, Gu DN, Purser J, Hoenig H, Christakis N. Associations of environmental factors with health and mortality among Chinese elderly: a sample survey in 22 provinces in China [J]. *Chin J Health Policy* (中国卫生政策研究), 2014, **7**(6):53-62.
- [18] Power MC, Weisskopf MG, Alexeeff SE, Coull BA, Spiro A 3rd, Schwartz J. Traffic-related air pollution and cognitive function in a cohort of older men [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, **119**(5): 682-687.
- [19] Tonne C, Elbaz A, Beevers S, Singh-Manoux A. Traffic-related air pollution in relation to cognitive function in older adults [J]. *Epidemiology*, 2014, **25**(5):674-681.
- [20] Ranft U, Schikowski T, Sugiri D, Krutmann J, Krämer U. Long-term exposure to traffic-related particulate matter impairs cognitive function in the elderly [J]. *Environ Res*, 2009, **109** (8): 1004-1011.
- [21] Gatto NM, Henderson VW, Hodis HN, St John JA, Lurmann F, Chen JC, *et al.* Components of air pollution and cognitive function in middle-aged and older adults in Los Angeles [J]. *Neurotoxicology*, 2014, **40**:1-7.
- [22] Wellenius GA, Boyle LD, Coull BA, Milberg WP, Gryparis A, Schwartz J, *et al.* Residential proximity to nearest major roadway and cognitive function in community-dwelling seniors: results from the MOBILIZE Boston Study [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, **60** (11):2075-2080.
- [23] Xu XD. Molecular mechanism of PM_{2.5}-induced airborne inflammatory stress injury and vascular endothelial dysfunction (空气颗粒物 PM_{2.5}诱导呼吸道炎性应激损伤及血管内皮功能失调的分子机制研究) [D]. Anhui: Anhui Medical University (安徽医科大学), 2017.
- [24] Wan Z, Bian B. Particulate air pollution: independent cardiovascular risk factors [J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med* (中国循证心血管医学杂志), 2011, **3**(5): 332-335.
- [25] Baumgartner J, Schauer JJ, Ezzati M, Lu L, Cheng C, Patz JA, *et al.* Indoor air pollution and blood pressure in adult women living in rural China [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, **119** (10): 1390-1395.
- [26] Manuel ALG, Daniela AS, Sergio IE, Patricia MC, Rodrigo S. A five-year study of particulate matter PM_{2.5} and cerebrovascular diseases [J]. *Environ Pollut*, 2013, **181**(1):1-6.
- [27] Shah AS, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, *et al.* Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2015, **350**:h1295.
- [28] Liang RM. Associations between long-term exposure to fine particulate matters and risk of cardiovascular mortality (长期暴露于 PM_{2.5} 与心脑血管疾病死亡关联研究) [D]. Beijing: China Center for Disease Control and Prevention (中国疾病预防控制中心). 2017.
- [29] Calderón-Garciduenas L, Franco-Lira M, Mora-Tiscareno A, Medina-Cortina H, Torres-Jardón R, Kavanaugh K. Early Alzheimer's and Parkinson's disease pathology in urban children: friend versus foe responses-it is time to face the evidence [J]. *Bio Med Res Int*, 2013, **2013**:1-16.
- [30] Wilker EH, Preis SR, Beiser AS, Wolf PA, Au R, Kloog I, *et al.* Long-term exposure to fine particulate matter, residential proximity to major roads and measures of brain structure [J]. *Stroke*, 2015, **46**(5):1161-1166.
- [31] Weissert R. The immune pathogenesis of multiple sclerosis [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013, **8** (4):857-866.
- [32] Ülkü TB, Adnan BB, Cansu KT, Abdullah YY, Mustafa T, Nilay PS, *et al.* Prevalence of multiple sclerosis in a Turkish city bordering an iron and steel factory [J]. *J Clin Neurol*, 2018, **14**(2): 234-241.
- [33] Jeanjean M, Bind MA, Roux J, Ongagna JC, de Sèze J, Bard D, *et al.* Ozone, NO₂ and PM₁₀ are associated with the occurrence of multiple sclerosis relapses. Evidence from seasonal multi-pollutant analyses [J]. *Environ Res*, 2018, **163**:43-52.
- [34] Palacios N, Munger KL, Fitzgerald KC, Hart JE, Chitnis T, Ascherio A, *et al.* Exposure to particulate matter air pollution and risk of multiple sclerosis in two large cohorts of US nurses [J]. *Environ Int*, 2017, **109**:64-72.

- [35] Zhou HC, Zhang YB, Liu L. Current research status of cytological and molecular mechanisms of blood-brain barrier structure [J]. *Chin J Pract Nerv Dis* (中国实用神经疾病杂志), 2016, **19**(11): 98,108.
- [36] Feng X, Chen A, Zhang Y, Wang J, Shao L, Wei L. Central nervous system toxicity of metallic nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, **10**:4321-4340.
- [37] Biddlestone-Thorpe L, Marchi N, Guo K, Ghosh C, Janigro D, Valerie K, *et al.* Nanomaterial-mediated CNS delivery of diagnostic and therapeutic agents [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, **64**(7):605-613.
- [38] Chen XF, Li TS, Xu WZ, Li MJ, Zhang CX, Chen ZR, *et al.* Changes of lead, aluminum and manganese contents and neurotransmitters in hippocampus of PM_{2.5} exposed rats [J]. *J Environ Health*(环境与健康杂志), 2015, **32**(1): 73-75.
- [39] Zhao JZ. Study on mechanisms of the cardiovascular toxicity of ambient fine particles(大气细颗粒物心血管毒性的机制研究)[D]. Shanghai:Fudan University (复旦大学), 2008.
- [40] Huang YH, He MT, Yang ZC, Liao ZH, Xu YY, Li MY, *et al.* Effect of Au nanoparticles on the blood-brain barrier of rats [J]. *J New Med*(新医学), 2016, **47**(6):357-361.
- [41] Otsu Y, Couchman K, Lyons DG, Collot M, Agarwal A, Mallet JM, *et al.* Calcium dynamics in astrocyte processes during neurovascular coupling [J]. *Nat Neurosci*, 2015, **18**(2):210-218.
- [42] Li HL, Bi XY. Progress of Researches on the mechanism of the role of nonspecific inflammation mediated by microglia activation in the white matter demyelination of vascular cognitive impairment [J]. *Chin J Stroke*(中国卒中杂志), 2015, **10**(9):771-777.
- [43] Li T, Mao JM, Zou Y, Chen G. PM_{2.5} promotes the activation of astrocytes and the release of inflammatory factors through mediating the JAK2/STAT3 signaling pathway[C/OL]//*Hubei Science and Technology Forum of China Society of Toxicology*, Wu han, Oct 25, 2015 (中国毒理学会第七次全国学术大会暨第八届湖北科技论坛,武汉, 2015-10-25). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode=CPFD&dbname=CPFDLAST2016&filename=ZGDV201510-003058&v>
- [44] Lu KK, Ling M, Bian Q. Atmospheric fine particles induce oxidative stress and inflammatory reaction in respiratory systems: research progress [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol* (中国药理学与毒理学杂志), 2017, **31**(6):682-688.
- [45] Dye JA, Adler KB, Richards JH, Dreher KL. Role of soluble metals in oil fly ash-induced airway epithelial injury and cytokine gene expression [J]. *Am J Physiol*, 1999, **277**(3):L498-L510.
- [46] Salvi SS, Nordenhall C, Blomberg A, Rudell B, Pourazar J, Kelly FJ, *et al.* Acute exposure to diesel exhaust increases IL-8 and GRO- α production in healthy human airways [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **161**(2 Pt 1):550-557.
- [47] Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, Henríquez-Roldán C, Torres-Jardón R, Nuse B, Herritt L, *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 beta-42 and alpha-synuclein in children and young adults [J]. *Toxicol Pathol*, 2008, **36**(2):289-310.
- [48] Wu T, Lu XS, Li M, Liu FF, Jin Y, Wang Y, *et al.* Urban PM_{2.5} from Guangzhou induced the expression of IL-8 in PC-12 cells [J]. *Int Med Health Guid News*(国际医药卫生导报), 2017, **23**(14): 2156-2159.
- [49] Wang HM, Sun RS. The mechanism of PM_{2.5} induced allergic, oxidative stress and DNA damage: a review [J]. *J Pract Dermatol*(实用皮肤病学杂志), 2017, **10**(2):104-106.
- [50] Campbell A, Araujo JA, Li H, Sioutas C, Kleinman M. Particulate matter induced enhancement of inflammatory markers in the brains of apolipoprotein E knockout mice [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2009, **9**(8):5099-5104.
- [51] Dergham M, Lepers C, Verdin A, Billet S, Cazier F, Courcot D, *et al.* Prooxidant and proinflammatory potency of air pollution particulate matter (PM_{2.5-0.3}) produced in rural, urban, or industrial surroundings in human bronchial epithelial cells (BEAS-2B) [J]. *Chem Res Toxicol*, 2012, **25**(4):904-919.
- [52] Fagundes LS, Fleck Ada S, Zanchi AC, Saldiva PH, Rhoden CR. Direct contact with particulate matter increases oxidative stress in different brain structures [J]. *Inhal Toxicol*, 2015, **27**(10):462-467.
- [53] Hong ZC, Guo ZQ, Zhang RX, Xu J, Dong WY, Zhuang GS, *et al.* Airborne fine particulate matter induces oxidative stress and inflammation in human nasal epithelial cells [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2016, **239**(2):117-125.
- [54] Huang QY, Zhang J, Peng SY, Tian MP, Chen JS, Shen HQ. Effects of water soluble PM_{2.5} extracts exposure on human lung epithelial cells (A549): a proteomic study [J]. *J Appl Toxicol*, 2014, **34**(6):675-687.

- [55] Ran ML, Gao H, Yin J, Chen B. Oxidative stress and DNA injury[J]. *Chin J Anim Nutr*(动物营养学报), 2013, **25**(10): 2238-2245.
- [56] Li PK. DNA damage of population exposed to fine particulate(空气细颗粒物暴露对人群DNA损伤的影响)[D]. Shanghai: Fudan University(复旦大学), 2010.
- [57] Yan SB, Yu GW, Chen H. An overview on effect of PM_{2.5} on DNA damage[J]. *Occup Health*(职业与健康), 2015, **31**(6): 847-850.
- [58] Huang Q, Dong FQ, Wang LM, Deng JJ. Reserch progress in cytotoxicity and mechanism of PM_{2.5}[J]. *J Toxicol*(毒理学杂志), 2014(1): 68-72.
- [59] Guerra R, Vera- Aguilar E, Uribe- Ramirez M, Gookin G, Camacho J, Osornio- Vargas AR, *et al*. Exposure to inhaled particulate matter activates early markers of oxidative stress, inflammation and unfolded protein response in rat striatum[J]. *Toxicol Lett*, 2013, **222**(2): 146-154.
- [60] Ku TT. The neurotoxicity effect and molecular mechanism in response to atmospheric PM_{2.5} inhalation(PM_{2.5}暴露诱导神经毒性及其相关分子机制研究)[D]. Taiyuan: Shanxi University(山西大学), 2017.
- [61] Beck MA. Selenium and host defence towards viruses[J]. *Proc Nutr Soc*, 1999, **58**(3): 707-711.
- [62] Wang QX, Ongkeko WM, Lau AWS, Leung KM, Poon RYC. A possible role of P73 on the modulation of P53 level through MDM2[J]. *Cancer Res*, 2001, **61**(4): 1598-1603.
- [63] Chu QL, Yang KB, Wang AG. Research progress on oxidative stress and apoptosis[J]. *J Hyg Res*(卫生研究), 2003, **32**(3): 276-279.
- [64] Ji L, Wu T, Yang N, Jiang S, Wu G. Damaging effect of nano-neodymium oxide on PC12 cells[J]. *Chin Occup Med*(中国职业医学), 2017, **44**(5): 552-556.
- [65] Guo L, Zhu N, Guo Z, Li GK, Chen C, Sang N, *et al*. Particulate matter (PM₁₀) exposure induces endothelial dysfunction and inflammation in rat brain[J]. *J Hazard Mater*, 2012, **213**-214: 28-37.
- [66] Lu XS, Li Y, Wang F, Liu FF, Jin Y, Wang Y, *et al*. Urban PM_{2.5} in Guangzhou induces apoptosis of PC-12 cells[J]. *J Pract Med*(实用医学杂志), 2017, **33**(4): 520-523.
- [67] Zhang M, Zhao LF, Wang Y, Su RJ, Liu XN, Li ZY, *et al*. Effects of subchronic exposure of ambient fine particulate matter on gene expressions of endoplasmic reticulum stress-related genes in lungs of rats[J]. *Acta Sci Circum*(环境科学学报), 2017, **37**(11): 4444-4448.
- [68] Qin XL. Study on health risk assessment and biomarkers for polycyclic aromatic hydrocarbons multi-pathway exposure(PAHs多途径暴露的健康风险评估和生物标志物的研究)[D]. Tianjin: Tianjin Medical University(天津医科大学), 2013.
- [69] Arlt VM, Zhan L, Schmeiser HH, Honma M, Hayashi M, Phillips DH, *et al*. DNA adducts and mutagenic specificity of the ubiquitous environmental pollutant 3-nitrobenzanthrone in muta mouse[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2004, **43**(3): 186-195.
- [70] Che RJ. Research on the toxicological assessment of different organic fractions in atmospheric particulate matters in Beijing(北京市大气颗粒物不同有机组分毒性研究)[D]. Beijing: China University of Geosciences(中国地质大学). 2009.
- [71] Breton CV, Salam MT, Wang X, Byun HM, Siegmund KD, Gilliland FD. Particulate matter, DNA methylation in nitric oxide synthase, and childhood respiratory disease[J]. *Environ Health Perspect*, 2012, **120**(9): 1320-1326.
- [72] Ni YM, Shi GC. The lung cancer chemoprevention of inhaled corticosteroids in COPD patients[J]. *Chin J Respirat Criti Care Med*(中国呼吸与危重监护杂志), 2010, **9**(3): 326-328.
- [73] Lepeule J, Bind MA, Baccarelli AA, Koutrakis P, Tarantini L, Litonjua A, *et al*. Epigenetic influences on associations between air pollutants and lung function in elderly men: the normative aging study[J]. *Environ Health Perspect*, 2014, **122**(6): 566-572.
- [74] Liu J, Ballaney M, Al-alem U, Quan C, Jin X, Perera F, *et al*. Combined inhaled diesel exhaust particles and allergen exposure alter methylation of T helper genes and IgE production *in vivo*[J]. *Toxicol Sci*, 2008, **102**(1): 76-81.
- [75] Zarembek KA, Godowski PJ. Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines[J]. *J Immunol*, 2002, **168**(2): 554-561.

Research progress in mechanism of nervous system injury induced by environmental PM_{2.5}

CHEN Yue-hong*, YAN Li-sha*, SHOU Yi-kai, ZHU Xiao-zheng, FAN Jie,

ZHOU Shi-qi, YU Wen-lei, HU Yu, WANG Huan-huan

(School of Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Ambient fine particulate matter (PM_{2.5}) refers to particulate matter whose aerodynamic diameter is less than or equal to 2.5 μm in the environment. Its composition is complex, its particle size is small and its quantity is large. PM_{2.5} can reach the alveoli, deposit with breath, and even infiltrate into the circulatory system, thus causing corresponding pathological changes. Epidemiological study has showed that PM_{2.5} exposure could increase the risk of neurodegenerative diseases. This review discusses the molecular mechanism of central nervous system dysfunction induced by ambient PM_{2.5}, including neuroinflammatory response, oxidative stress, cellular apoptosis and autophagy, DNA damage and methylation.

Key words: PM_{2.5}; central nervous system; neurodegenerative diseases

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (81302781); Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (LQ13C090006); Zhejiang Social Development Major Project (2014C03025); and National College Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program Project (201810346039)

Corresponding author: WANG Huan-huan, E-mail: huanval@hznu.edu.cn; HU Yu, E-mail: yu.hu2011@hznu.edu.cn

*Co-first author.

(收稿日期: 2018-10-17 接受日期: 2019-07-10)

(本文编辑: 赵楠)

《中国药理学与毒理学杂志》编辑部投稿温馨提示

结合本刊的稿约及平时常见的问题,编辑部温馨提示:

1. 在线(<http://www.cjpt.ac.cn:81>)投稿成功后,请尽快在线上传“版权专有使用授权书”,编辑部收到全部材料后方开始稿件的处理工作。

2. “版权专有使用授权书”可在本刊网站的“投稿指南”下载;签名作者的顺序一定要与稿件一致;不方便签字者,可由第一作者或通讯作者代签;加盖单位公章。

3. 本刊中英文稿件兼收,优秀英文稿件优先刊出。

4. 为方便修改,文稿要采用 Word 文档格式;提供中英文的文题、摘要、作者单位、关键词及基金项目名称。摘要的结果部分不能只进行结论性描述,要给出重要的数据。为便于国际交流,中文稿件的英文摘要可以比中文摘要更详细。

5. 为便于文中插图的编辑处理及排版,由数据利用软件绘出的柱图或线图,要以原图的形式插入(双击能够进入作图软件),不要以图片形式插入,同时用表格形式给出作图数据($\bar{x} \pm s$)。图表和参考文献一律用英文,但中文文献的中文刊名或书名需放在英文刊名或书名后的括号内。要求图表自明。

6. 为缩短稿件的处理时间,请一定尽快修改稿件,及时发回编辑部。