

纳米银的脑神经毒性效应研究进展

李文华, 薛玉英

东南大学公共卫生学院环境医学工程教育部重点实验室, 江苏 南京 210009

摘要:

纳米银指粒径为 1~100 nm 之间的银单质颗粒, 被广泛应用于抗菌、超导、催化、光学材料等多个领域。人体可经消化道、呼吸道、皮肤等途径接触到纳米银。脑是中枢神经系统的重要器官, 也是纳米银作用的靶器官之一。当前研究表明纳米银可经 3 条途径——穿越血脑屏障、沿嗅神经到达嗅球和经三叉神经感觉末梢入脑。进入脑内的纳米银通过释放 Ag^+ 、引起氧化应激、炎症反应和 Ca^{2+} 内流等机制造成脑神经毒性损伤。本文总结了纳米银进入脑的具体途径, 归纳有关纳米银的体内、体外脑神经毒性效应的研究, 并分析纳米银的脑神经毒性作用机制。目前关于纳米银的脑神经毒性研究资料较少, 尤其是纳米银对脑各个结构及功能分区的毒性研究很不充分, 建议在该方面加大研究力度。体外实验研究纳米银对脑神经细胞的毒性时不应局限于常见的永生化细胞株, 应着重于对原代神经细胞毒性的研究, 使实验代表性更好。纳米银的脑神经毒性作用机制研究中, 纳米银释放 Ag^+ 的定量仍是一个难题, 对于多个毒性机制之间的相互联系需进一步明确。

关键词: 纳米银; 中枢神经系统; 神经毒性效应; 毒性机制

Research progress on neurotoxic effects of silver nanoparticles Li Wen-hua, XUE Yu-ying (Key Laboratory of Environmental Medicine Engineering, School of Public Health, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

Abstract:

Silver nanoparticles (AgNPs), 1-100 nm in diameter, have been widely used in anti-bacterial agents, superconductors, catalyzers, optical materials, etc. Human exposure pathways of AgNPs include digestive tract, respiratory tract, and skin contract. As the important organ of central nervous system, brain is one of the target organs of AgNPs. Available studies have revealed three pathways of AgNPs entering the brain: crossing the blood-brain barrier, translocating into the olfactory bulb along the olfactory nerve, and passing through the trigeminal sensory terminals. Then AgNPs induce brain neurotoxic effects by releasing Ag^+ and causing oxidative stress, inflammation, and Ca^{2+} influx. Therefore, the specific ways of AgNPs entering the brain, *in vivo* and *in vitro* studies on AgNPs neurotoxicity, and related neurotoxic mechanisms were summarized in this paper. Considering that there are few studies evaluating the neurotoxicity of AgNPs, especially the toxicity to brain structures and functional areas, it calls for more efforts in this field. *In vitro* studies on AgNPs neurotoxicity should focus on primary nerve cells more than common immortalized cell lines to improve experiment representativeness. To quantify the release of Ag^+ from AgNPs is still a difficult problem in studying the mechanism of brain neurotoxicity; moreover, the relationship among different toxic mechanisms needs to be clarified.

Keywords: silver nanoparticle; central nervous system; neurotoxic effect; mechanism of toxicity

纳米材料是指三维尺度中至少有一维在 1~100 nm 之间的物质。纳米银是目前应用最广泛的金属纳米材料之一, 具有比表面积大、小尺寸效应、量子效应等特性, 与常规尺寸的银颗粒相比, 其化学和生物活性显著增强^[1]。在生物医学(如抗菌剂、抗菌涂料、药物输送、医疗器械涂层和个人健康护理)^[2]、化学工业(如油漆、清漆、黏合剂和聚合物)、化妆品和护理产品(如肥皂和牙膏)、食品包装和家用电器(如冰箱、洗衣机和含纳米银涂层的空调)中都有纳米银的存在^[3]。其可通过消化道、呼吸道、皮肤等途径进入体内^[4], 因此, 人体通过各种方式接触纳米银的机会大大增加。

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18849

基金项目

国家自然科学基金(81573186)

作者简介

李文华(1994—), 女, 硕士生;
E-mail: 1143504551@qq.com

通信作者

薛玉英, E-mail: yyxue@seu.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2018-12-25

录用日期 2019-03-28

文章编号 2095-9982(2019)07-0697-06

中图分类号 R114

文献标志码 A

引用

李文华, 薛玉英. 纳米银的脑神经毒性效应研究进展[J]. 环境与职业医学, 2019, 36(7): 697-702.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18849

Funding

This study was funded.

Correspondence to

XUE Yu-ying, E-mail: yyxue@seu.edu.cn

Competing interests None declared

Received 2018-12-25

Accepted 2019-03-28

To cite

Li Wen-hua, XUE Yu-ying. Research progress on neurotoxic effects of silver nanoparticles[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(7): 697-702.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18849

由于其尺寸微小, 纳米银可穿过血脑屏障、血睾屏障^[5]和胎盘屏障^[6]等多种生理屏障, 因此纳米银可能对人体产生的毒性作用范围广泛。尽管纳米银应用广泛, 但目前有关纳米银安全性的研究主要集中在肝脏、肺脏等靶器官毒性, 对神经毒性研究欠缺。目前, 国内外对于纳米银进入脑内的研究已有一些成果, 但关于纳米银入脑后对神经系统的毒性研究数据有限, 主要集中在纳米银对海马体和小脑的神经毒性效应, 纳米银对脑神经细胞毒性的研究仍局限于几种常见的细胞株, 并且对于纳米银的脑神经毒性机制并没有统一的结论。本文综合现有的纳米银脑神经毒性研究资料, 对纳米银进入脑中神经系统的途径、脑神经毒性效应以及毒性机制进行系统综述, 以期增强人们对纳米银脑神经毒性的认识, 对纳米银在脑神经毒性方面的研究提供有价值的参考。

1 纳米银进入脑的途径

中枢神经系统 (central nervous system) 是神经系统的主要部分, 包括椎管内的脊髓和颅腔内的脑。脑可分为脑干、间脑、大脑和小脑四部分, 分别具有不同的功能。研究表明纳米银可通过以下3条途径进入脑内, 对脑中神经产生损伤。

血脑屏障是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。通常情况下, 血脑屏障可以阻止血液中的许多外来物质进入脑中。但是纳米银尺寸微小, 血液中的纳米银可以穿过血脑屏障入脑^[5, 7], 这是纳米银进入脑的主要途径, 同时由于血脑屏障的存在使穿过血脑屏障的纳米银更难被机体清除出去^[8-9]。纳米银在穿过血脑屏障的过程中也会对血脑屏障造成损伤, 破坏血脑屏障的紧密连接, 使血脑屏障发生炎症反应, 通透性增加, 使纳米银进入脑内更加容易^[10-12]。

此外, 经呼吸道暴露的纳米颗粒可沉积在鼻部的嗅黏膜上, 沿着嗅神经通过嗅球入脑^[13-15]。除嗅神经外, 纳米颗粒也可直接经鼻腔黏膜和嗅黏膜还有三叉神经发出的感觉神经末梢入脑^[16]。体内实验中常用鼻内滴注的方式模拟纳米颗粒经呼吸道途径暴露。Wen等^[17]用SD大鼠经鼻滴注聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinyl pyrrolidone, PVP) 包被的20 nm纳米银, 观察到连续滴注4周后大鼠肝脏中银含量最高, 持续滴注到12周后脑中银含量最高, 提示慢性鼻内滴注可致纳米银在

脑内蓄积。Genter等^[18]对成年雄性C57BL/6J小鼠单次经鼻滴注25 nm的纳米银 (100 mg/kg和500 mg/kg), 暴露1 d和7 d后发现, 不仅脾、肺、肾和鼻气道中有纳米银蓄积, 嗅球、脉络丛和侧脑室室管膜也有纳米银的聚集。

2 纳米银的脑神经毒性表现

体内和体外实验研究表明纳米银会对脑中神经产生各种类型的损伤, 而中枢神经细胞不可再生, 因此纳米银造成的脑内中枢神经损伤也难以修复, 对纳米银的脑神经毒性需要全面系统的认识。

2.1 体内脑神经毒性

神经元即神经细胞, 是神经系统最基本的结构和功能单位, 神经毒性最直接的表现就是神经元损伤。有研究显示大鼠经灌胃给予无包被纳米银 [(10±4) nm] 2周后, 1 mg/kg和10 mg/kg组大鼠出现脑组织中神经元细胞体皱缩, 星形胶质细胞的细胞质水肿以及血管外淋巴细胞增多, 血液中炎症因子增加, 提示纳米银会损伤神经细胞, 引起神经细胞炎症反应^[19]。

海马体与学习、记忆和情绪等脑的多种高级功能相关, 海马体新突触的建立是学习记忆的基础, 其受损会导致这些功能的缺陷^[20-21], 这也是神经毒性的表现之一。研究显示妊娠期大鼠暴露于20 nm和50 nm无包被和PVP包被的纳米银, 子代雄性大鼠海马体中银含量升高, 出现Morris水迷宫实验逃避潜伏期延长、海马体细胞皱缩、细胞间隙增大、尼氏体数量减少等神经毒性表现, 表明妊娠期间母体暴露于未包被的纳米银会降低大鼠后代的空间认知能力, 产生认知障碍^[22]。Ghooshchian等^[23]对雄性Wistar大鼠连续5 d腹腔注射粒径为14 nm的PVP包被纳米银, 结果显示纳米银暴露使大鼠海马体细胞*Bcl-2*基因的表达水平减少, *Bax*基因表达水平增加, *Bax/Bcl-2*值增加, 诱导海马体细胞凋亡, 从而产生神经毒性。

小脑是重要的运动调节中枢, 参与维持身体平衡、协调随意运动等功能, 小脑受损会导致共济失调和协同障碍等功能损伤。研究表明通过鼻内滴注的方式将新生SD大鼠暴露于20 nm纳米银14周后, 大鼠出现运动协调功能障碍、运动能力减弱, 提示纳米银暴露会导致大鼠小脑共济失调。小脑切片显示纳米银引起小脑皮质颗粒层破坏并激活胶质细胞, 并且大鼠小脑组织中的银含量与暴露剂量相关^[24]。

2.2 脑神经细胞毒性

人神经母细胞瘤 (SH-SY5Y) 细胞起源于未成熟的肿瘤神经嵴细胞, 不仅具有干细胞特性, 还有许多人神经元的特性, 被广泛应用于研究神经元分化、神经元毒性和包括帕金森病在内的神经退行性疾病^[25-26]。Dayem 等^[27] 研究认为 30 nm 的无包被球形纳米银染毒导致 SH-SY5Y 细胞发生细胞质水肿, 细胞间界限不清等细胞形态学改变和神经突长度增加, 并且纳米银染毒增加了神经元分化标志物如微管相关蛋白-2、 β -微管蛋白 III、突触素、生长相关蛋白-43 和多巴胺受体 D2 型等的产生。此外, 纳米银染毒的 SH-SY5Y 细胞活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生增加、胞外信号调节激酶和蛋白激酶 B 等几种激酶激活、双特异性磷酸酶表达下调, 提示纳米银调节细胞内信号转导途径, 诱导神经元分化。在另一项研究中 Tan 等^[28] 发现急性暴露于 26 nm 的纳米银 1 h 可导致 SH-SY5Y 细胞线粒体功能紊乱, 降低线粒体膜电位和降低腺苷三磷酸和腺苷二磷酸水平, 提示线粒体损伤和 ATP 生成减少, 纳米银对 SH-SY5Y 细胞有毒性作用。

PC12 细胞即小鼠嗜铬瘤细胞, 具有神经内分泌细胞的一般特征, 常被用于研究化学物质的发育神经毒性^[29-30]。大量研究表明纳米银的毒性作用与其表面释放的银离子 (Ag^+) 有关^[31], 但是对于 Ag^+ 在纳米银毒性中的具体作用并没有明确的认识。Powers 等^[32] 研究了柠檬酸盐包被的 10 nm 纳米银和 PVP 包被的 10、50 nm 的纳米银对 PC12 细胞的细胞毒性, 以 AgNO_3 作为对照, 结果发现对于未分化的 PC12 细胞, 纳米银有抑制 DNA 合成作用, 但毒性效应低于相同剂量的 Ag^+ , 而两者对蛋白质合成的抑制作用没有差异, 纳米银不会造成氧化应激和细胞活力下降。相反, 在分化细胞中, 纳米银会引起强烈的氧化应激, 使细胞分化受损, 难以分化为乙酰胆碱表型。两种不同包被的纳米银对 PC12 细胞的毒性表现相似, 毒性大小与粒径和表面包被有关。该研究提示纳米银对 PC12 细胞神经发育有不良影响, 纳米银的毒性效应不应单独归因于 Ag^+ 的释放。

神经胶质细胞是神经系统的间质细胞, 广泛分布于中枢和周围神经系统, 除支持、连接作用外, 神经胶质细胞还起着分配营养物质、参与神经修复和吞噬等作用。神经胶质细胞受损, 会使神经系统修复功能减弱。有研究发现与神经元相比, 星形胶质细胞更容易受纳米银染毒影响^[33]。另一项实验采用人胚胎干

细胞的神经元和星形胶质细胞, 研究柠檬酸盐包被的纳米银诱导的神经毒性。结果显示 0.1 mg/L 纳米银可以增加星形胶质细胞/神经元比值, 而 5.0 mg/L 纳米银则显著改变星形胶质细胞的形态, 表明星形胶质细胞比神经元对纳米银暴露更加敏感^[34]。

3 纳米银的脑神经毒性效应机制

纳米银的脑神经毒性效应机制尚未明确, 根据目前的研究结果来看, 可能涉及氧化应激、炎症反应、释放 Ag^+ 和钙离子 (Ca^{2+}) 内流。

3.1 氧化应激

由于脑的生理结构特性, 脑组织耗氧量很大, 同时, 脑内含有大量的不饱和脂肪酸, 易受氧自由基的攻击而引起脂质过氧化, 因此脑对氧化应激损伤也比其他脏器更加敏感^[29]。大量研究表明氧化应激是纳米银脑神经毒性效应的主要机制。纳米银暴露会造成 SH-SY5Y 细胞^[27]、人胚胎干细胞谷氨酸能神经元^[35]、小鼠脑星形胶质细胞 ALT、小鼠小胶质细胞 BV-2、小鼠神经母细胞瘤细胞 N2a^[36]、皮层神经元^[37]、神经干细胞^[38] 等各类脑神经细胞或组织内 ROS 含量升高, 发生氧化应激, 进而损伤细胞, 使细胞膜破损, 释放出乳酸脱氢酶。纳米银还会引起小鼠脑内氧化应激相关基因表达水平增加^[39], 外加抗氧化剂如乙酰左旋肉碱可以降低纳米银引起的氧化损伤^[38]。

3.2 炎症反应

炎症反应是人体应对外来刺激做出的一种防御反应, 可以消除有害刺激, 但是强烈的炎症反应会造成损伤, 这也是纳米银产生脑神经毒性的机制之一。Huang 等^[36] 的研究显示小尺寸的纳米银 (3~5 nm) 染毒后, 小鼠脑星形胶质细胞 ALT、小胶质细胞 BV-2 和神经元细胞 N2a 等多种脑神经细胞中炎症介质白介素 1β 分泌增加, 提示细胞内有炎症反应发生。纳米银染毒也会使大鼠脑星形胶质细胞发生炎症反应, 这可能是纳米银染毒造成细胞存活率降低的原因^[40]。在小鼠视网膜的体外组织培养模型中, 纳米银不仅会引起神经细胞发生凋亡, 还会使小胶质细胞活化, 活化的小胶质细胞会释放炎症因子, 进而损伤神经元, 导致神经元变性、坏死, 出现神经组织损伤的典型特征^[41]。值得注意的是, 血液中的纳米银在通过血脑屏障进入脑内前便可能会与脑微血管产生促炎级联反应, 进一步诱发脑部炎症和神经毒性^[11]。另外, 氧化应激和炎症反应之间还存在“扩大循环”, 一方面促炎症细胞

因子能增加氮氧化物/NADPH氧化酶家族的表达和激活,产生大量氧自由基;另一方面,除氧自由基本身的炎性作用外,氧化剂也可通过激活转录因子、低氧诱导因子等调节炎症介质的释放,从而导致氧化应激和炎症反应之间相互引发、相互促进^[42]。因此,炎症反应是纳米银毒性作用重要机制之一。

3.3 释放 Ag⁺

研究显示纳米银在进入细胞或机体时会通过释放 Ag⁺ 产生毒性作用^[43-44],纳米银在细胞外释放的 Ag⁺ 极少,产生的健康效应可以忽略不计^[45]。而进入细胞后,在溶酶体内酶的作用下,纳米银可以产生大量 Ag⁺,造成剂量依赖性的细胞损伤^[46]。研究表明,纳米银会增强大鼠星形胶质细胞 caspase 活性,诱导细胞凋亡,而 Ag⁺ 则破坏细胞膜完整性,导致细胞坏死,并且纳米银使大鼠星形胶质细胞产生炎症反应,而 Ag⁺ 不会引起炎症反应^[40]。这提示纳米银与 Ag⁺ 的毒性机制有差异,在研究纳米银的毒性机制时,还应当考虑纳米银释放的 Ag⁺ 的作用。

3.4 Ca²⁺ 内流

Ca²⁺ 是机体各项生理活动中不可缺少的离子,参与神经递质合成与释放、激素合成与分泌,在维持细胞膜两侧的生物电位、维持正常的神经传导功能方面都有重要作用。研究表明纳米银会使脑内中枢神经的离子通道门控调节受损,引起细胞内外 Ca²⁺ 水平失衡^[33, 35]。Haase 等^[33] 的研究发现纳米银染毒导致混合原代神经细胞模型发生氧化应激和 Ca²⁺ 内流,并且 Ca²⁺ 内流发生在氧化应激反应之前。在另一项用人胚胎干细胞谷氨酸能神经元研究 20 nm 柠檬酸盐包被和 PVP 包被的纳米银的神经毒性的研究中发现,两种纳米银均抑制神经突触生长,使神经元产生过量 ROS,发生氧化应激和 Ca²⁺ 内流,并且 ROS 的大量产生引起了 Ca²⁺ 内流。由此可见,关于纳米银的毒性机制中氧化应激和 Ca²⁺ 内流发生的顺序和两者之间的关系还不明确,需要进一步的研究^[34-35]。

4 结语及展望

作为使用最多的金属纳米材料之一,目前研究对纳米银的毒性已有一定的认识,但是由于神经系统的复杂性,对于纳米银脑神经毒性的研究有限。目前体内实验纳米银对脑各个分区的毒性效应研究还主要是针对海马体、小脑等主要功能区的研究,对其他分区的毒性作用研究资料还很欠缺,神经系统的发育时

间特殊,纳米银在脑神经发育不同时期的毒性效应研究还较少。关于纳米银进入脑内中枢神经的具体机制仍不明确,纳米银是通过胞吞还是轴突转运等方式被神经摄入,神经摄入的纳米银能否到达脑内各个分区,脑中的纳米银又能否进入循环系统对全身器官产生损伤作用,这些问题都还不清楚。体外实验中多用永生化的细胞株和肿瘤细胞,其与体内正常神经细胞在各种细胞特征等方面有所不同,代表性不如原代细胞。因此,在研究纳米银对脑神经细胞的毒性效应时应注重利用原代神经细胞来进行实验。此外,纳米银的神经毒性机制还没有明确,纳米银释放的 Ag⁺ 量的确定和两者毒性的界定以及氧化应激和 Ca²⁺ 内流之间的关系都有待研究。希望本文能够为研究纳米银脑神经毒性提供参考,推进对纳米银脑神经毒性的研究。

参考文献

- [1] 施畅,徐丽明,邵安良. 纳米银的毒理学研究现状 [J]. 药物分析杂志, 2013 (12): 2025-2033.
- [2] GE L, LI Q, WANG M, et al. Nanosilver particles in medical applications: synthesis, performance, and toxicity [J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9: 2399-2407.
- [3] ZAPÓR L. Effects of silver nanoparticles of different sizes on cytotoxicity and oxygen metabolism disorders in both reproductive and respiratory system cells [J]. Arch Environ Prot, 2016, 42 (4): 32-47.
- [4] YUN JW, KIM SH, YOU JR, et al. Comparative toxicity of silicon dioxide, silver and iron oxide nanoparticles after repeated oral administration to rats [J]. J Appl Toxicol, 2015, 35 (6): 681-693.
- [5] LEE Y, KIM P, YOON J, et al. Serum kinetics, distribution and excretion of silver in rabbits following 28 days after a single intravenous injection of silver nanoparticles [J]. Nanotoxicology, 2012, 7 (6): 1120-1130.
- [6] EMA M, OKUDA H, GAMO M, et al. A review of reproductive and developmental toxicity of silver nanoparticles in laboratory animals [J]. Reprod Toxicol, 2017, 67: 149-164.
- [7] TANG J, XIONG L, WANG S, et al. Distribution, translocation and accumulation of silver nanoparticles in rats [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2009, 9 (8): 4924-4932.
- [8] LEE JH, KIM YS, SONG KS, et al. Biopersistence of silver

- nanoparticles in tissues from Sprague-Dawley rats [J]. Part Fibre Toxicol, 2013, 10 : 36.
- [9] VAN DER ZANDE M, VANDEBRIEL RJ, VAN DOREN E, et al. Distribution, elimination, and toxicity of silver nanoparticles and silver ions in rats after 28-day oral exposure [J]. ACS Nano, 2012, 6 (8) : 7427-7442.
- [10] CHEN IC, HSIAO IL, LIN HC, et al. Influence of silver and titanium dioxide nanoparticles on *in vitro* blood-brain barrier permeability [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2016, 47 : 108-118.
- [11] TRICKLER WJ, LANTZ SM, MURDOCK RC, et al. Silver nanoparticle induced blood-brain barrier inflammation and increased permeability in primary rat brain microvessel endothelial cells [J]. Toxicol Sci, 2010, 118 (1) : 160-170.
- [12] XU L, DAN M, SHAO A, et al. Silver nanoparticles induce tight junction disruption and astrocyte neurotoxicity in a rat blood-brain barrier primary triple coculture model [J]. Int J Nanomedicine, 2015, 10 : 6105-6119.
- [13] OBERDORSTER G, SHARP Z, ATUDOREI V, et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain [J]. Inhal Toxicol, 2004, 16 (6/7) : 437-445.
- [14] TIAN L, SHANG Y, DONG J, et al. Human nasal olfactory deposition of inhaled nanoparticles at low to moderate breathing rate [J]. J Aerosol Sci, 2017, 113 : 189-200.
- [15] 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.
- [16] KREYLING WG. Discovery of unique and ENM-specific pathophysiologic pathways : comparison of the translocation of inhaled iridium nanoparticles from nasal epithelium versus alveolar epithelium towards the brain of rats [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 299 : 41-46.
- [17] WEN R, YANG X, HU L, et al. Brain-targeted distribution and high retention of silver by chronic intranasal instillation of silver nanoparticles and ions in Sprague-Dawley rats [J]. J Appl Toxicol, 2016, 36 (3) : 445-453.
- [18] GENTER MB, NEWMAN NC, SHERTZER HG, et al. Distribution and systemic effects of intranasally administered 25 nm silver nanoparticles in adult mice [J]. Toxicol Pathol, 2012, 40 (7) : 1004-1013.
- [19] XU L, SHAO A, ZHAO Y, et al. Neurotoxicity of silver nanoparticles in rat brain after intragastric exposure [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2015, 15 (6) : 4215-4223.
- [20] YAMADA J, HATABE J, TANKYO K, et al. Cell type- and region-specific enhancement of adult hippocampal neurogenesis by daidzein in middle-aged female mice [J]. Neuropharmacology, 2016, 111 : 92-106.
- [21] HENDERSON YO, VICTORIA NC, INOUE K, et al. Early life inflammatory pain induces long-lasting deficits in hippocampal-dependent spatial memory in male and female rats [J]. Neurobiol Learn Mem, 2015, 118 : 30-41.
- [22] WU J, YU C, TAN Y, et al. Effects of prenatal exposure to silver nanoparticles on spatial cognition and hippocampal neurodevelopment in rats [J]. Environ Res, 2015, 138 : 67-73.
- [23] GHOOSHCHIAN M, KHODARAHMI P, TAFVIZI F. Apoptosis-mediated neurotoxicity and altered gene expression induced by silver nanoparticles [J]. Toxicol Ind Health, 2017, 33 (10) : 757-764.
- [24] YIN N, ZHANG Y, YUN Z, et al. Silver nanoparticle exposure induces rat motor dysfunction through decrease in expression of calcium channel protein in cerebellum [J]. Toxicol Lett, 2015, 237 (2) : 112-120.
- [25] CHEUNG YT, LAU WK, YU MS, et al. Effects of all-*trans*-retinoic acid on human SH-SY5Y neuroblastoma as *in vitro* model in neurotoxicity research [J]. NeuroToxicology, 2009, 30 (1) : 127-135.
- [26] YONG-KEE CJ, WARRE R, MONNIER PP, et al. Evidence for synergism between cell death mechanisms in a cellular model of neurodegeneration in Parkinson's disease [J]. Neurotox Res, 2012, 22 (4) : 355-364.
- [27] DAYEM AA, KIM B, GURUNATHAN S, et al. Biologically synthesized silver nanoparticles induce neuronal differentiation of SH-SY5Y cells via modulation of reactive oxygen species, phosphatases, and kinase signaling pathways [J]. Biotechnol J, 2014, 9 (7) : 934-943.
- [28] TAN JW, HO CF, NG YK, et al. Docosahexaenoic acid and L-Carnitine prevent ATP loss in SH-SY5Y neuroblastoma cells after exposure to silver nanoparticles [J]. Environ Toxicol, 2016, 31 (2) : 224-232.
- [29] 吴添舒, 唐萌. 量子点的神经毒性效应研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28 (5) : 794-800.

- [30] MEDINA BENAVENTE JJ, MOGAMI H, SAKURAI T, et al. Evaluation of silicon nitride as a substrate for culture of PC12 cells : an interfacial model for functional studies in neurons [J]. PLoS One, 2014, 9 (2) : e90189.
- [31] HADRUP N, LAM HR. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver - a review [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2014, 68 (1) : 1-7.
- [32] POWERS CM, BADIREDDY AR, RYDE IT, et al. Silver nanoparticles compromise neurodevelopment in PC12 cells : critical contributions of silver ion, particle size, coating, and composition [J]. Environ Health Perspect, 2011, 119 (1) : 37-44.
- [33] HAASE A, ROTT S, MANTION A, et al. Effects of silver nanoparticles on primary mixed neural cell cultures : uptake, oxidative stress and acute calcium responses [J]. Toxicol Sci, 2012, 126 (2) : 457-468.
- [34] REPAR N, LI H, AGUILAR JS, et al. Silver nanoparticles induce neurotoxicity in a human embryonic stem cell-derived neuron and astrocyte network [J]. Nanotoxicology, 2018, 12 (2) : 104-116.
- [35] BEGUM AN, AGUILAR JS, ELIAS L, et al. Silver nanoparticles exhibit coating and dose-dependent neurotoxicity in glutamatergic neurons derived from human embryonic stem cells [J]. NeuroToxicology, 2016, 57 : 45-53.
- [36] HUANG CL, HSIAO IL, LIN H C, et al. Silver nanoparticles affect on gene expression of inflammatory and neurodegenerative responses in mouse brain neural cells [J]. Environ Res, 2015, 136 : 253-263.
- [37] KIM SH, KO JW, KOH SK, et al. Silver nanoparticles induce apoptotic cell death in cultured cerebral cortical neurons [J]. Mol Cell Toxicol, 2014, 10 (2) : 173-179.
- [38] LIU F, MAHMOOD M, XU Y, et al. Effects of silver nanoparticles on human and rat embryonic neural stem cells [J]. Front Neurosci, 2015, 9 : 115.
- [39] RAHMAN MF, WANG J, PATTERSON TA, et al. Expression of genes related to oxidative stress in the mouse brain after exposure to silver-25 nanoparticles [J]. Toxicol Lett, 2009, 187 (1) : 15-21.
- [40] SUN C, YIN N, WEN R, et al. Silver nanoparticles induced neurotoxicity through oxidative stress in rat cerebral astrocytes is distinct from the effects of silver ions [J]. NeuroToxicology, 2016, 52 : 210-221.
- [41] SÖDERSTJERNA E, BAUER P, CEDERVALL T, et al. Silver and gold nanoparticles exposure to *in vitro* cultured retina-studies on nanoparticle internalization, apoptosis, oxidative stress, glial- and microglial activity [J]. PLoS One, 2014, 9 (8) : e105359.
- [42] 王秀娟, 薛玉英, 唐萌. 纳米银的体内毒性及毒作用机制研究进展 [J]. 生态毒理学报, 2018, 13 (1) : 50-60.
- [43] JULING S, BACHLER G, VON GÖTZ N, et al. *In vivo* distribution of nanosilver in the rat : the role of ions and de novo-formed secondary particles [J]. Food Chem Toxicol, 2016, 97 : 327-335.
- [44] BACHLER G, VON GOETZ N, HUNGERBUHLER K. A physiologically based pharmacokinetic model for ionic silver and silver nanoparticles [J]. Int J Nanomedicine, 2013, 8 : 3365-3382.
- [45] CRONHOLM P, KARLSSON HL, HEDBERG J, et al. Intracellular uptake and toxicity of Ag and CuO nanoparticles : a comparison between nanoparticles and their corresponding metal ions [J]. Small, 2013, 9 (7) : 970-982.
- [46] DE MATTEIS V, MALVINDI MA, GALEONE A, et al. Negligible particle-specific toxicity mechanism of silver nanoparticles : the role of Ag⁺ ion release in the cytosol [J]. Nanomedicine, 2015, 11 (3) : 731-739.

(英文编辑 : 汪源 ; 编辑 : 王晓宇 ; 校对 : 宋琪)