

PM_{2.5} 对中枢神经系统功能及脂质代谢紊乱的影响

李慧敏¹, 王健^{1,2}, 卢银忠³, 蔡雨阳¹, 邓晓蓓^{1,4}

1. 上海交通大学公共卫生学院, 上海 200025
2. 上海交通大学医学院新华临床医学院, 上海 200120
3. 上海交通大学医学院附属同仁医院麻醉手术科, 上海 200336
4. 上海交通大学医学院癌基因与相关基因国家重点实验室, 上海 200032

摘要:

大气污染物 PM_{2.5} 通过呼吸进入人体后, 引起肺部疾病以及心脑血管疾病, 并与大脑老化、记忆衰退以及多种神经退行性疾病有关。近年来, 许多证据表明 PM_{2.5} 可以通过穿越肺泡血气屏障、鼻腔上皮屏障或移位至嗅神经等多种途径进入体循环, 到达大脑后, 再通过血-脑屏障, 对中枢神经系统的结构与功能产生损伤。PM_{2.5} 侵入机体后, 可通过改变 DNA 甲基化水平、激活胶质细胞、引起氧化应激与炎症反应、损伤突触与其他细胞器结构等多种机制, 损伤中枢神经系统和破坏血脂稳态, 进而对全身脂代谢水平产生较大影响。脂质是大脑主要组成成分, 对神经系统的正常功能发挥重要作用。在大脑组织中, PM_{2.5} 的暴露与脂质水平的变化和神经系统疾病之间存在一定的联系, 但是脂质代谢紊乱在 PM_{2.5} 导致的神经系统退行性疾病和损伤过程中, 作用的具体机制尚未阐明。本文重点阐述大气颗粒物 PM_{2.5}、脂代谢紊乱与中枢神经系统疾病三者之间的关系, 以及 PM_{2.5} 导致大脑脂代谢紊乱和大脑功能损伤的潜在机制。

关键词: PM_{2.5}; 脂代谢; 大脑; 神经退行性疾病; 氧化应激; 炎症

Effects of PM_{2.5} on function of central nervous system and lipid metabolism disorder LI Hui-min¹, WANG Jian^{1,2}, LU Yin-zhong³, CAI Yu-yang¹, DENG Xiao-bei^{1,4} (1. Shanghai Jiao Tong University School of Public Health, Shanghai 200025, China; 2. School of Xinhua Clinical Medicine, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200120, China; 3. Department of Anaesthesiology, Tongren hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China; 4. State Key Laboratory of Oncogenes and Related Genes, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract:

After entering human body through respiration, air pollutant PM_{2.5} can cause pulmonary diseases and cardiovascular diseases, and are related to brain aging, memory decay, and some neurodegenerative diseases. In recent years, lots of studies have illustrated that PM_{2.5} can enter the systemic circulation through the alveolar blood-air barrier, nasal epithelial barrier, or transferring to the olfactory nerve, reach the brain, and then pass through the blood-brain barrier, thus causing damage to the structure and function of the central nervous system. PM_{2.5} can damage the central nervous system and the homeostasis of blood lipids by changing DNA methylation level, activating glial cells, oxidative stress, and inflammatory response, and damaging synapses or other organelle structures, thus having a more significant impact on systemic lipid metabolism. Lipids are the main components of the brain and play an essential role in the functioning of the nervous system. In brain tissues, there is a relationship among PM_{2.5} exposure, lipid level changes, and nervous system diseases, but the specific mechanisms of lipid metabolism disorder in neurodegenerative diseases and injuries caused by PM_{2.5} have not been elucidated. This article focused on the relationship among PM_{2.5}, lipid metabolism disorder, and central nervous system diseases, and the potential mechanisms of brain lipid metabolism disorder and brain function damage caused by PM_{2.5}.

Keywords: PM_{2.5}; lipid metabolism; brain; neurodegenerative disease; oxidative stress; inflammation

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.20146

基金项目

国家自然科学基金 (21777099); 上海交通大学医学院公共卫生学院成果为导向本科生拔尖培育项目 (16GWZY18)

作者简介

李慧敏 (1998—), 女, 本科生;
E-mail: hyeminlee33@sjtu.edu.cn

通信作者

蔡雨阳, E-mail: caiyuyang@sjtu.edu.cn
邓晓蓓, E-mail: dengxiaobei@shsmu.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-04-06

录用日期 2020-08-21

文章编号 2095-9982(2020)10-1022-08

中图分类号 R114

文献标志码 A

►引用

李慧敏, 王健, 卢银忠, 等. PM_{2.5} 对中枢神经系统功能及脂质代谢紊乱的影响 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (10): 1022-1029.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20146

Funding

This study was funded.

Correspondence to

CAI Yu-yang, E-mail: caiyuyang@sjtu.edu.cn
DENG Xiao-bei, E-mail: dengxiaobei@shsmu.edu.cn

Competing interests None declared

Received 2020-04-06

Accepted 2020-08-21

►To cite

LI Hui-min, WANG Jian, LU Yin-zhong, et al. Effects of PM_{2.5} on function of central nervous system and lipid metabolism disorder [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(10): 1022-1029.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20146

目前,大气污染问题是全球共同关注和面临的一个重要的环境问题,其中细颗粒物(fine particulate matters, $PM_{2.5}$)是对环境和人体健康危害最严重的一类大气污染物。中国、美国、日本、印度以及欧盟部分发达国家等均已将 $PM_{2.5}$ 纳入了国家控制大气污染物排放计划中,并设置了浓度限值。 $PM_{2.5}$ 是一类空气动力学直径等于或小于 $2.5\mu m$ 的大气颗粒物,以悬浮在空气中的固体颗粒和液滴混合物的形式广泛存在,主要来源于汽车尾气排放、工业燃料燃烧等。其组成成分丰富多样,包括各类有机与无机成分。其中,有机成分包括多环芳烃(苯并[a]芘,苯并[a]蒽等)、有机碳等,而无机成分包括硫酸盐、硝酸盐和各种金属如钠、镁、铅、镉等^[1]。

$PM_{2.5}$ 可通过呼吸直接进入支气管和肺泡,进一步透过肺部的血气屏障进入外周血液循环和中枢神经系统(central nervous system, CNS)^[2],可引起支气管和肺部的疾病^[3]、严重的心脑血管系统疾病^[4]、CNS损伤和各类神经退行性疾病,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和帕金森病(Parkinson's disease, PD)等^[1, 5]。研究表明,人群暴露于高浓度的 $PM_{2.5}$ 会导致大脑老化加速^[6],并且与人类晚年学习记忆能力的下降和易患抑郁症有关^[7]。流行病学研究进一步证实, $PM_{2.5}$ 可通过多种方式损害神经系统。刘颖等^[8]研究发现,在与环境 $PM_{2.5}$ 和 PM_{10} 浓度相同的条件下,大气颗粒物单独暴露或高脂高糖饮食与颗粒物的联合暴露均会导致大鼠学习和记忆能力明显下降,提示大气颗粒物可诱导机体脂质稳态的异常,进而造成CNS功能损伤。Lee等^[5]研究发现,高浓度 $PM_{2.5}$ 暴露后,大鼠大脑各区域的脂质过氧化水平均有明显的变化。另有一项体外实验解剖大鼠大脑,分离海马、小脑等不同脑区组织并于体外培养基培养,采用不同质量分数的 $PM_{2.5}$ (每100 mg组织0、3、5、10 μg)分别孵育60 min后,检测发现,与对照组相比,各 $PM_{2.5}$ 暴露组不同组织中脂质过氧化水平均升高^[9]。人群研究和动物实验均表明,大气颗粒物可能诱导神经系统的脂质紊乱,但是迄今关于大气颗粒物、脂代谢紊乱与大脑损伤三者之间的研究较少。由于 $PM_{2.5}$ 比表面积大,易携带多种毒物到达呼吸道深处及血液循环,对人体各个系统均能够产生极大危害,是目前国内外开展颗粒物导致健康不良影响的研究重点。本文主要阐述 $PM_{2.5}$ 、脂代谢紊乱与CNS疾病三者之间的关系,以及 $PM_{2.5}$ 导致大脑脂代谢紊乱和大脑功能损伤的潜在机制。

1 脂代谢与大脑损伤

1.1 大脑的脂代谢

脂质作为人体必需营养素之一,是一大类非均一、物理性质和化学性质相近并能被机体有效利用的有机化合物,包含甘油三酯、胆固醇和磷脂等各种脂肪和类脂,在机体生长发育过程中起到储能、供能、利于脂溶性物质的吸收等作用。

大脑是人体中富含脂质的器官,脂质及其代谢产物对大脑功能、神经发育^[10-11]、CNS疾病发生与发展^[12-13]和药物治疗效果^[14-15]有重要的影响。人体中胆固醇总含量大约为140 g,分布于各个器官和组织,其中大脑是胆固醇含量最高的器官^[16]。另外,脂类在大脑干物质的构成中占极大比例,在维持胞膜几何学结构、细胞信号和蛋白质锚定等方面发挥了至关重要的作用。但是,在很大程度上,在人脑的脂代谢和功能方面仍存在许多未知领域有待探索。

大脑组织中,脂质既是重要的能量来源和信号传递分子,也是神经元扩展和髓鞘构建所必需的物质。神经元传递信息所必需的动作电位的产生主要取决于轴突周围质膜的通透程度,而此特性在一定程度上由构成质膜的胆固醇和其他脂质分子的特性决定。此外,动作电位的传递过程要求其沿轴突的运动速度足够快、轴突的横径足够小、维持轴突质膜电位差的能量需求足够小^[16],胆固醇在其中也起到了至关重要的作用。同时,神经元的突触和髓鞘在其生长发育的过程中不断进行重塑,是神经系统从损伤、老化和其他疾病中重新恢复能力的基础。脂质在突触与髓鞘的构建及功能中起到重要作用,因为神经元突触前膜富含鞘脂,使得脂质及其代谢物能够调节突触小泡内吞作用。除此之外,脂质还能够通过与神经元表面特定的位点结合,以有效调节相关神经元离子通道^[17]。髓鞘膜也同样富含脂质,多种由脂代谢紊乱引起或与之相关的疾病均可直接或间接破坏髓鞘的结构完整性^[18]。Ando等^[19]对成年小鼠的实验室研究结果表明,小鼠髓鞘中相关脂质的更新作用是存在且必要的。另外,神经节苷脂与髓鞘中的相关糖蛋白结合能有效抑制神经元损伤后髓鞘的过度生长^[20]。一项大鼠胚胎海马神经元的体外培养实验发现,培养基中添加 $1.5\mu mol\cdot L^{-1}$ 二十二碳六烯酸,能够增加神经元数量,而且轴突的长度及分支数目也明显增加^[21]。

脂质内稳态是修复由神经退行性疾病诱发的脑损伤的关键因素之一,如脑损伤的发生会激活磷脂酶A2,

降解胞膜磷脂,促进与神经系统炎症信号通路密切相关的脂肪酸释放,进而增加炎症,加剧组织损伤^[22],而早期阻断脂质氧化应激和脂质降解或促进磷脂重塑通路有助于中枢神经元的修复^[23]。在一项针对慢性缺血引起的脂质动力学变化与神经退行性病变的关系的研究中,通过检测大鼠双侧颈总动脉闭塞模型(一种伴有白质损伤的血管性痴呆实验模型)的原位脂质水平,在大脑慢性缺血的病理过程中发现癸酸增加^[24]。癸酸是一种具有抗炎作用的中链脂肪酸,具有神经保护作用,但同时也是一种非竞争性离子型谷氨酸受体的拮抗剂^[25],不利于突触可塑性及记忆的形成。海马癸酸水平的增加可能会影响神经修复过程,减少新的神经元和突触的形成。

1.2 大脑脂代谢紊乱与 CNS 疾病

大脑脂质代谢的紊乱与疾病早期的发生发展紧密相关,如在下丘脑中脂质及其代谢产物的过度积累引起的机体脂质代谢紊乱,被医学界公认为是导致肥胖的一个关键发病机制^[26]。除此之外,AD和PD等常见的CNS疾病,可能与脂代谢紊乱相关。有研究表明,脑内磷脂和鞘脂的水平变化可能与AD患病率增加和脑缺血损伤有关^[27]。

1.2.1 大脑脂代谢紊乱与 AD 对于脂质在AD发病过程中的作用机理,目前尚未有明确的结论。但多个研究结果均表明,脂代谢异常与AD的病程相关^[28-29]。脂质产生和代谢异常可能导致 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)积聚,进而促进AD的发生及发展。例如脂筏、胆固醇、磷脂、载脂蛋白E等多种脂质的代谢紊乱均被认为与AD的发生发展有潜在的关联^[30-31]。在已探究出的AD发病机制中,“A β 学说”一直占有重要的地位,并被广泛接受。除此之外,脂代谢异常还可能影响脑部炎症反应,过高的脑内胆固醇水平会导致神经炎症反应,释放大量诸如 γ 干扰素、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子^[32-34],从而诱导AD的发生。

1.2.2 大脑脂代谢紊乱与 PD 对于诱导PD发生发展的氧化应激和炎症反应等,脂质均参与其中并发挥关键作用^[35]。多种PD致病基因作用于不同致病途径。第一个被发现与家族性PD相关的基因 α -synuclein,在三个不同国籍的PD家系中检测到基因突变^[36-38]。该基因编码的 α -突触核蛋白是一种脂质结合蛋白,在哺乳动物大脑中大量表达^[39]。在PD患者包含突变基因编码的 α -突触核蛋白的脑区中,游离脂肪酸水平增

高,促使 α -突触核蛋白发生构象变化,转化为与神经变性进展相关的淀粉样纤维^[11]。

2 PM_{2.5}与脂代谢

2.1 PM_{2.5}与全身脂代谢紊乱

PM_{2.5}是诱发支气管、肺部疾病和其他心脑血管系统疾病的重要危险因素之一。目前,PM_{2.5}引发机体其他器官的损伤逐渐成为研究焦点,其中不乏其导致代谢紊乱的相关探索研究。氧化应激及炎症反应是PM_{2.5}致机体慢性受损的主要原因,其中炎症反应与脂质的联系较为紧密。急性炎症反应能够降低机体损伤程度,这一过程需要脂质介质如前列腺素、白三烯和其他细胞因子的相互作用,因此炎症反应可能影响脂质代谢的合成^[40]。

肝脏作为人体全身脂代谢的关键场所,是空气污染导致脂代谢紊乱的重要靶器官,氧化应激及炎症反应所引起的肝功能不全可使脂质代谢紊乱。空气污染可以导致肥胖、胰岛素抵抗、肝脏脂质含量增加^[41-42]。PM_{2.5}可以通过多种途径从肺转移至肝脏^[43],导致氧化应激,表现为肝脏炎症、肝脏脂质代谢紊乱和脂肪变性^[44]。在长期暴露于PM_{2.5}的小鼠体内,促炎细胞因子TNF- α 的表达水平明显升高,进而引起氧化应激及肝脏炎症水平的升高,破坏了肝脏代谢平衡,且这种代谢紊乱呈现剂量依赖性的特征^[45]。使用相关抑制剂阻断氧化应激信号通路,再暴露于PM_{2.5}后,小鼠肝组织中炎症反应和氧化应激相关基因的表达受到抑制,同时与脂质积累相关的基因表达水平也降低,反向证明PM_{2.5}引起的氧化应激与炎症反应能够促进肝组织脂代谢异常。另一项实验也显示,PM_{2.5}可使小鼠肝脏脂质代谢紊乱,影响肝脏脂质合成、转运和分解代谢相关基因表达^[46]。非活性菱形蛋白2(inactive rhomboid-like protein 2, IRHOM2)被认为能够诱导促炎细胞因子TNF- α 的分泌。将野生型和*iRhom2*^{-/-}小鼠以每周5d、每天6h暴露于PM_{2.5}[(101.5 $\pm$ 2.3) $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$],连续暴露24周后发现,较之野生型小鼠,*iRhom2*^{-/-}小鼠的附睾脂肪含量增加,肝组织脂肪变性,血清中甘油三酯和总胆固醇水平升高,表现为血脂异常,而且肝脏和附睾脂肪组织中脂质代谢相关基因异常表达^[47]。

PM_{2.5}诱导的氧化应激与炎症反应除了导致肝脏损伤,也可能与机体其他损伤相关,进而导致血脂水平的异常。使用大鼠哮喘模型进行PM_{2.5}暴露实验发现,PM_{2.5}通过上调哮喘大鼠的气道炎症水平以损伤

机体和消耗脂肪；PM_{2.5}促进高密度脂蛋白的生成，抑制甘油三酯、总胆固醇的产生^[48]。这种效应可能是由于PM_{2.5}通过呼吸过程经支气管和肺进入机体后，与肺上皮细胞及肺巨噬细胞接触并发生相互作用，释放大量的细胞因子和活性氧(reactive oxygen species, ROS)，从而诱发病灶炎症和氧化损伤。ROS进入血液循环后引起细胞脂质过氧化，进而导致血脂水平的异常^[49]。除此之外，PM_{2.5}暴露导致的严重炎症反应使下丘脑(CNS中接收和调控来自外周器官营养相关信息的区域)受损，进而导致肥胖及脂质代谢紊乱^[47, 50]。

由此可见，氧化应激和炎症反应在PM_{2.5}致肝脏乃至血液脂代谢紊乱的机制中占关键地位，但PM_{2.5}对脂代谢调节的影响机制仍有待进一步探究。

2.2 PM_{2.5}与大脑脂代谢紊乱

对4周龄小鼠大脑进行非靶向代谢组学分析发现，胆固醇代谢是PM_{2.5}诱导的小鼠海马区域差异代谢物富集通路之一^[51]。虽然脑组织中总胆固醇的水平并未改变，但其前体物质神经甾醇和羊毛甾醇均呈现增加趋势，此外，花生四烯酸和肌醇磷酸的代谢途径也受到影响。

通过使用定制吸入模型，使自发性高血压大鼠模型亚慢性暴露于模拟现实世界的PM_{2.5}环境中3个月后，采用质谱法记录并分析了脑区各结构的脂质分布情况。结果显示，PM_{2.5}可以导致大鼠大部分脑区的脂质水平发生改变，以海马区改变最为明显，其中多不饱和二酰基磷脂酰胆碱水平明显增高，可能与维持神经膜完整性以应对PM_{2.5}暴露有关；而皮层中磷脂酰胆碱与鞘磷脂的下调可能反映了PM_{2.5}引起细胞膜紊乱或细胞凋亡的早期迹象^[5]。这些脂质的改变可能是拮抗PM_{2.5}诱导的氧化应激，也可能是对PM_{2.5}诱导的氧化损伤或炎症反应的应答。以上研究结果提示，PM_{2.5}对大脑各区域脂代谢均有影响。

3 PM_{2.5}与大脑损伤

3.1 PM_{2.5}进入大脑的途径

PM_{2.5}具有潜在的中枢神经毒性。被吸入肺后，其中的超微颗粒物(粒径小于0.1 μm的颗粒物)容易通过血气屏障直接进入血液循环系统，再穿过血脑屏障，进而直接引起中枢神经炎症和CNS损伤。王婷婷等^[52]研究发现，孕鼠在整个孕期以每3 d 1次的频率，共7次分别暴露于0.259 2、1.566 95、3.456 g·L⁻¹ PM_{2.5}混悬液，结果表明，不同质量浓度的PM_{2.5}暴露

均导致子鼠中枢神经炎症以及CNS主要免疫细胞的激活。具体过程可能为PM_{2.5}进入孕鼠体循环后，穿过胎盘屏障，通过胎鼠尚未发育完全的血脑屏障，直接作用于胎鼠CNS，从而导致炎症增加与神经胶质细胞激活。此外，眼睛和鼻腔也是PM_{2.5}暴露的途径。经过鼻腔的颗粒物可以穿过上皮屏障进入体循环，或移位至嗅神经轴突从而抵达CNS^[53]；PM_{2.5}还可以经眼眶引流传至鼻腔鼻窦管，再进入CNS^[54]。

3.2 PM_{2.5}致大脑损伤的机制

PM_{2.5}组分中的多环芳烃和有机碳与神经元损伤之间存在极大相关性^[1]。动物模型研究的初步观察表明，大气颗粒物如炭黑、柴油废气以及大气颗粒物当中的金属及类金属成分如砷和镉，能够诱导基因特异性DNA甲基化的改变^[55-57]；人类流行病学研究也发现，长时间暴露于炭黑和硫酸盐将导致DNA甲基化程度降低，但该研究局限于有基础疾病的老年男性，如果进一步推广至全人群还需进行更多实验和调查^[58]。同时，由于PM_{2.5}直径小、数量多、比表面积大、活性强、沉降速度慢等特点，因而许多化学物质、细菌和病毒以其为载体，随着呼吸过程与颗粒物一同进入人体，从而造成更多健康危害事件的发生。已有的动物模型与人类流行病学研究对于PM_{2.5}中的有害成分损伤CNS的机制进行了较为科学的解释，然而，由于PM_{2.5}复杂的组成成分与特殊的理化性质，如需完整地探讨其中有害组分对机体的生物学损害机制，仍需要进行深入研究。

目前，以PM_{2.5}为整体探讨其对CNS损伤机制的研究十分广泛，其中已被证实的机制主要有氧化应激、炎症反应、DNA甲基化改变、胶质细胞激活、突触可塑性改变和细胞器损伤^[51]。

3.2.1 氧化应激 氧化应激通常被认为是由于细胞线粒体进行有氧代谢过程而产生的ROS与其他抗氧化剂之间的不平衡所致。当机体产生的ROS在某些条件的影响下不能被其他抗氧化剂完全中和时，可直接诱导细胞DNA、蛋白质损伤及脂质的过氧化。ROS是介导神经退行性脑病变发生的主要物质之一^[59]。Liu等^[60]将C57BL/6J小鼠分组暴露于不同质量浓度的PM_{2.5}(0、0.193、1.93、19.3 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 1周后发现，PM_{2.5}暴露浓度的增加导致小鼠大脑中神经元数量明显减少。此外，随着脑组织中ROS水平的升高，超氧化物歧化酶活性和还原物质谷胱甘肽的含量降低，导致小鼠脑组织的抗氧化能力降低。正常代谢过程中产生的ROS因

无法被及时消除而保持在高水平,又再次增加大脑内氧化应激的水平,进而引发膜脂质过氧化,导致葡萄糖的转运减少^[61]。此外,在AD病程的早期,能量代谢过程中出现任何异常都可能影响神经系统的正常功能,引起认知功能障碍。以上研究结果提示,PM_{2.5}引起的氧化应激可以通过引发脂代谢紊乱,进而加剧神经退行性疾病的发生和发展。

3.2.2 炎症反应 PM_{2.5}暴露导致的神经炎症反应是引起CNS损伤的另一主要机制。例如,暴露于空气污染可以引起儿童大脑的神经炎症,导致大脑结构的改变以及儿童时期的认知损伤^[62]。啮齿动物模型与实验犬模型也证实空气污染能提高大脑内炎症反应水平^[63-64]。Liu等^[60]将小鼠暴露于19.3 mg·kg⁻¹·d⁻¹ PM_{2.5},酶联免疫吸附试验发现小鼠的大脑组织中核因子-κB、TNF-α以及白介素-1β的水平增加,表明炎症反应的信号通路被激活。此外,超微颗粒物可以穿过血脑屏障,诱导CNS炎症并进一步破坏血脑屏障,间接诱发大脑的致病性免疫反应^[65],导致更严重的CNS炎症反应,由此形成恶性循环。

氧化应激与神经炎症也相互影响。PM_{2.5}暴露引起的高水平ROS激活了核因子-κB信号传递通路,上调TNF-α、白介素-1β和环加氧酶-2(cyclooxygenase type 2, COX-2)的表达水平,表明氧化应激水平的升高可以通过激活神经炎症反应信号的通路,增加神经内皮细胞因子的表达,继而导致神经炎症反应^[66]。

3.2.3 DNA甲基化改变 DNA甲基化是表观遗传调控机制的一种,对神经元结构与功能产生较大的影响。动物模型与人类流行病学研究均发现,长时间暴露于大气颗粒物会使DNA甲基化水平降低^[56-58]。除此之外,DNA甲基化减少与炎症反应的激活有着密切联系。通过检测人体CpG位点甲基化情况,发现空气污染与γ干扰素、白介素-6等促炎因子的基因甲基化改变相关^[67],表明DNA甲基化水平降低会激活炎症通路相关基因,诱导炎症通路^[55]。

氧化应激与DNA甲基化的改变也可能存在相互作用。ROS可以改变DNA甲基化机制相关基因的表达^[55, 68];而PM_{2.5}中金属成分诱导的甲基化代谢改变可以导致谷胱甘肽活性降低,使细胞更易发生氧化应激反应^[57]。

3.2.4 胶质细胞激活 在暴露于PM_{2.5}的小鼠模型中,已证实激活的小胶质细胞参与了慢性神经元损伤过程^[62, 69]。胶质细胞的激活同氧化应激和炎症反应有

极大的关联。炎症反应由神经元和胶质细胞之间的相互作用介导^[70]。体外实验表明,PM_{2.5}会导致胶质细胞活化与神经元损伤^[71-72],随着PM_{2.5}浓度的增加,小鼠脑组织中小胶质细胞和星形胶质细胞将被大量激活,活化的小胶质细胞参与CNS的炎症反应,产生肿瘤坏死因子和白介素等神经毒性物质,促使氧化应激、炎症反应的发生。

3.2.5 突触可塑性改变 脂质是神经元扩展与髓鞘构建所必需的物质,突触、髓鞘等神经系统的基本结构不断重塑,使神经系统得以从损伤、老化或疾病中恢复。高浓度PM_{2.5}甚至可以消除整个突触球,使其排列紊乱。脂质稳态的变化与突触结构的改变,尤其是神经细胞膜结构的改变,具有必然联系。在人类大脑的各个脑区中,海马的突触可塑性对情绪的调节和记忆的形成过程至关重要,突触的结构可塑性缺陷可导致神经疾病、认知能力下降和神经退行性疾病。Liu等^[73]发现,PM_{2.5}可能通过CREB/BDNF信号通路破坏结构突触可塑性,从而导致突触功能障碍。

3.2.6 细胞器损伤 在细胞器损伤机制中,PM_{2.5}刺激产生的细胞因子与ROS会干扰胞内细胞器的稳态。线粒体动力学的变化,如线粒体的结构和功能异常,与一些神经功能障碍有关^[74]。PM_{2.5}、SO₂和NO₂的联合暴露可诱导小鼠大脑线粒体形态改变^[75]。

4 展望

当下,对PM_{2.5}的研究涉及方面广泛,对PM_{2.5}引起机体各类不良健康事件的流行病学、临床特征研究也逐渐深入。许多科学实验证实,PM_{2.5}可引起机体呼吸系统、心血管系统发生功能紊乱,与神经系统结构功能损伤也有紧密联系。PM_{2.5}经各种途径进入大脑后,以引发神经炎症和诱导氧化应激通路为主要损伤机制,而多种脂质作为维持CNS健康的重要因素,其在脑内的变化与PM_{2.5}、神经系统疾病存在联系,但脂质在PM_{2.5}导致神经系统退行或损伤中的具体参与机制还未被探索。最新研究已揭示暴露于环境水平PM_{2.5}引起大脑脂质内稳态变化的事实,因此,在充分了解PM_{2.5}导致大脑损伤的途径后,分析各脑区不同脂质发生的相应改变,并结合损伤机制中特定脂质的神经保护作用,抑或是促进炎症、氧化应激的作用,以分子流行病学角度为出发点,为临床研究提供依据,为干预环境大气污染造成的神经系统不良结局提供支持。

参考文献

- [1] SHOU Y, HUANG Y, ZHU X, et al. A review of the possible associations between ambient PM_{2.5} exposures and the development of Alzheimer's disease [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 174 : 344-352.
- [2] MUHLFELD C, ROTHEN-RUTISHAUSER B, BLANK F, et al. Interactions of nanoparticles with pulmonary structures and cellular responses [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294 (5) : L817-L829.
- [3] RIEDL MA. The effect of air pollution on asthma and allergy [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2008, 8 (2) : 139-146.
- [4] MILLS NL, DONALDSON K, HADDOKE PW, et al. Adverse cardiovascular effects of air pollution [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2009, 6 (1) : 36-44.
- [5] LEE H, LEE PH, LIANG HJ, et al. Brain lipid profiles in the spontaneously hypertensive rat after subchronic real-world exposure to ambient fine particulate matter [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 135603.
- [6] The Lancet Neurology. Air pollution and brain health : an emerging issue [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17 (2) : 103.
- [7] PETKUS AJ, YOUNAN D, WIDAMAN K, et al. Exposure to fine particulate matter and temporal dynamics of episodic memory and depressive symptoms in older women [J]. *Environ Int*, 2020, 135 : 105196.
- [8] 刘颖, 张洁, 卞晶晶, 等. 大气颗粒物暴露和高脂高糖饮食对雄性大鼠学习记忆功能的影响 [J]. *环境与职业医学*, 2018, 35 (5) : 406-410.
- [9] FAGUNDES LS, DA SILVEIRA FLECK A, ZANCHI AC, et al. Direct contact with particulate matter increases oxidative stress in different brain structures [J]. *Inhal Toxicol*, 2015, 27 (10) : 462-467.
- [10] HUNTER M, DEMARAI NJ, FAULL RL, et al. Layer-specific lipid signatures in the human subventricular zone demonstrated by imaging mass spectrometry [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 2551.
- [11] DAVLETOV B, MONTECUCCO C. Lipid function at synapses [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2010, 20 (5) : 543-549.
- [12] LUKIW WJ, CUI JG, MARCHESELLI VL, et al. A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115 (10) : 2774-2783.
- [13] ABBOTT SK, JENNER AM, SPIRO AS, et al. Fatty acid composition of the anterior cingulate cortex indicates a high susceptibility to lipid peroxidation in Parkinson's disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2015, 5 (1) : 175-185.
- [14] YU JT, TAN L, HARDY J. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease : an update [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2014, 37 : 79-100.
- [15] TKACHEV A, STEPANOVA V, ZHANG L, et al. Differences in lipidome and metabolome organization of prefrontal cortex among human populations [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 18348.
- [16] DIETSCHY JM, TURLEY SD. *Thematic review series : brain Lipids*. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal [J]. *J Lipid Res*, 2004, 45 (8) : 1375-1397.
- [17] FANTINI J, BARRANTES FJ. Sphingolipid/cholesterol regulation of neurotransmitter receptor conformation and function [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1788 (11) : 2345-2361.
- [18] 李政灏, 鲁凤凤, 邵麒, 等. 髓鞘脂质的代谢与功能研究进展 [J]. *生理学报*, 2017, 69 (6) : 817-829.
- [19] ANDO S, TANAKA Y, TOYODA Y, et al. Turnover of myelin lipids in aging brain [J]. *Neurochem Res*, 2003, 28 (1) : 5-13.
- [20] SCHNAAR RL. Brain gangliosides in axon-myelin stability and axon regeneration [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584 (9) : 1741-1747.
- [21] CALDERON F, KIM HY. Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons [J]. *J Neurochem*, 2004, 90 (4) : 979-988.
- [22] MICHAEL-TITUS AT, PRIESTLEY JV. Omega-3 fatty acids and traumatic neurological injury : from neuroprotection to neuroplasticity? [J]. *Trends Neurosci*, 2014, 37 (1) : 30-38.
- [23] 晁洪露. 磷脂酶与脂质组学在颅脑创伤中的作用机制研究 [D]. 南京 : 南京医科大学, 2018.
- [24] SEVERIANO DL, OLIVEIRA-LIMA OC, VASCONCELOS GA, et al. Cerebral lipid dynamics in chronic cerebral hypoperfusion model by DESI-MS imaging [J]. *Neuroscience*, 2020, 426 : 1-12.
- [25] CHANG P, AUGUSTIN K, BODDUM K, et al. Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition [J]. *Brain*, 2016, 139 (2) : 431-443.
- [26] GONZÁLEZ-GARCÍA I, FERNØ J, DIÉGUEZ C, et al. Hypothalamic lipids : key regulators of whole body energy balance [J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 104 (4) : 398-411.
- [27] KOSICEK M, HECIMOVIC S. Phospholipids and Alzheimer's disease : alterations, mechanisms and potential biomarkers [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14 (1) : 1310-1322.
- [28] DI PAOLO G, KIM TW. Linking lipids to Alzheimer's disease :

- cholesterol and beyond [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12 (5) : 284-296.
- [29] HARTMANN T, KUCHENBECKER J, GRIMM M O. Alzheimer's disease : the lipid connection [J]. *J Neurochem*, 2007, 103 (S1) : 159-170.
- [30] YADAV RS, TIWARI NK. Lipid integration in neurodegeneration : an overview of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 50 (1) : 168-176.
- [31] LIU Q, ZHANG J. Lipid metabolism in Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30 (2) : 331-345.
- [32] FREARS ER, STEPHENS DJ, WALTERS CE, et al. The role of cholesterol in the biosynthesis of β -amyloid [J]. *Neuroreport*, 1999, 10 (8) : 1699-1705.
- [33] SUN JH, YU JT, TAN L. The role of cholesterol metabolism in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51 (3) : 947-965.
- [34] POPP J, MEICHSNER S, KÖLSCH H, et al. Cerebral and extracerebral cholesterol metabolism and CSF markers of Alzheimer's disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86 (1) : 37-42.
- [35] XICOY H, WIERINGA B, MARTENS GJ. The Role of Lipids in Parkinson's Disease [J]. *Cells*, 2019, 8 (1) : 27.
- [36] POLYMERPOULOS MH, LAVEDAN C, LEROY E, et al. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease [J]. *Science*, 1997, 276 (5321) : 2045-2047.
- [37] KRÜGER R, KUHN W, MÜLLER T, et al. AlaSOPro mutation in the gene encoding α -synuclein in Parkinson's disease [J]. *Nat Genet*, 1998, 18 (2) : 106-108.
- [38] ZARRANZ JJ, ALEGRE J, GÓMEZ-ESTEBAN JC, et al. The new mutation, E46K, of α -synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia [J]. *Ann Neurol*, 2004, 55 (2) : 164-173.
- [39] KAHLE PJ, NEUMANN M, OZMEN L, et al. Subcellular localization of wild-type and Parkinson's disease-associated mutant α -synuclein in human and transgenic mouse brain [J]. *J Neurosci*, 2000, 20 (17) : 6365-6373.
- [40] SERHAN CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology [J]. *Nature*, 2014, 510 (7503) : 92-101.
- [41] TAN HH, FIEL MI, SUN Q, et al. Kupffer cell activation by ambient air particulate matter exposure may exacerbate non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Immunotoxicol*, 2009, 6 (4) : 266-275.
- [42] ZHENG Z, XU X, ZHANG X, et al. Exposure to ambient particulate matter induces a NASH-like phenotype and impairs hepatic glucose metabolism in an animal model [J]. *J Hepatol*, 2013, 58 (1) : 148-154.
- [43] KIM JW, PARK S, LIM CW, et al. The role of air pollutants in initiating liver disease [J]. *Toxicol Res*, 2014, 30 (2) : 65-70.
- [44] DING S, YUAN C, SI B, et al. Combined effects of ambient particulate matter exposure and a high-fat diet on oxidative stress and steatohepatitis in mice [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (3) : e0214680.
- [45] XU MX, GE CX, QIN YT, et al. Prolonged PM_{2.5} exposure elevates risk of oxidative stress-driven nonalcoholic fatty liver disease by triggering increase of dyslipidemia [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 130 : 542-556.
- [46] YAN R, KU T, YUE H, et al. PM_{2.5} exposure induces age-dependent hepatic lipid metabolism disorder in female mice [J]. *J Environ Sci*, 2020, 89 (3) : 227-237.
- [47] GE CX, QIN YT, LOU DS, et al. iRhom2 deficiency relieves TNF- α associated hepatic dyslipidemia in long-term PM_{2.5}-exposed mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493 (4) : 1402-1409.
- [48] ZHANG T, ZHENG Y, GAO Y, et al. Exposure to PM_{2.5} affects blood lipid levels in asthmatic rats through notch signaling pathway [J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18 (1) : 160.
- [49] MARTIN LD, KRUNKOSKY TM, DYE JA, et al. The role of reactive oxygen and nitrogen species in the response of airway epithelium to particulates [J]. *Environ Health Perspect*, 1997, 105 (S5) : 1301-1307.
- [50] WASCHEK JA. VIP and PACAP : neuropeptide modulators of CNS inflammation, injury, and repair [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169 (3) : 512-523.
- [51] 李奔. 煤烟型大气污染物 (SO₂ 和 PM_{2.5}) 诱导神经损伤的机制研究 [D]. 太原 : 山西大学, 2018.
- [52] 王婷婷, 郑昕蕊, 李文燕, 等. 母源性 PM_{2.5} 暴露致子代鼠大脑皮层神经炎症与星形胶质细胞和小胶质细胞激活 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2018, 27 (4) : 313-320.
- [53] AJMANI GS, SUH HH, PINTO JM. Effects of ambient air pollution exposure on olfaction : a review [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124 (11) : 1683-1693.
- [54] BOYES WK, CHEN R, CHEN C, et al. The neurotoxic potential of engineered nanomaterials [J]. *Neurotoxicology*, 2012, 33 (4) : 902-910.
- [55] BACCARELLI A, WRIGHT RO, BOLLATI V, et al. Rapid DNA methylation changes after exposure to traffic particles [J].

- Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179 (7) : 572-578.
- [56] BELINSKY SA, SNOW SS, NIKULA KJ, et al. Aberrant CpG island methylation of the p16^{INK4a} and estrogen receptor genes in rat lung tumors induced by particulate carcinogens [J]. Carcinogenesis, 2002, 23 (2) : 335-339.
- [57] WRIGHT RO, BACCARELLI A. Metals and neurotoxicology [J]. J Nutr, 2007, 137 (12) : 2809-2813.
- [58] MADRIGANO J, BACCARELLI A, MITTLEMAN M A, et al. Prolonged exposure to particulate pollution, genes associated with glutathione pathways, and DNA methylation in a cohort of older men [J]. Environ Health Perspect, 2011, 119 (7) : 977-982.
- [59] LIGUORI I, RUSSO G, CURCIO F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases [J]. Clin Interv Aging, 2018, 13 : 757-772.
- [60] LIU X, ZHANG Y, YANG X. PM_{2.5} induced neurodegenerative-like changes in mice and the antagonistic effects of vitamin E [J]. Toxicol Res, 2019, 8 (2) : 172-179.
- [61] ZHU X, CHEN C, YE D, et al. Diammonium glycyrrhizinate upregulates PGC-1 α and protects against A β ₁₋₄₂-induced neurotoxicity [J]. PLoS One, 2012, 7 (4) : e35823.
- [62] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L, ENGLE R, MORA-TISCAREÑO A, et al. Exposure to severe urban air pollution influences cognitive outcomes, brain volume and systemic inflammation in clinically healthy children [J]. Brain Cogn, 2011, 77 (3) : 345-355.
- [63] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L, REYNOSO-ROBLES R, VARGAS-MARTÍNEZ J, et al. Prefrontal white matter pathology in air pollution exposed Mexico City young urbanites and their potential impact on neurovascular unit dysfunction and the development of Alzheimer's disease [J]. Environ Res, 2016, 146 : 404-417.
- [64] 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.
- [65] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L, GONZALEZ-MACIEL A, KULESZA RJ, et al. Air pollution, combustion and friction derived nanoparticles, and Alzheimer's disease in urban children and young adults [J]. J Alzheimers Dis, 2019, 70 (2) : 343-360.
- [66] XIAO G G, WANG M, LI N, et al. Use of proteomics to demonstrate a hierarchical oxidative stress response to diesel exhaust particle chemicals in a macrophage cell line [J]. J Biol Chem, 2003, 278 (50) : 50781-50790.
- [67] BIND MA, LEPEULE J, ZANOBBETTI A, et al. Air pollution and gene-specific methylation in the Normative Aging Study : association, effect modification, and mediation analysis [J]. Epigenetics, 2014, 9 (3) : 448-458.
- [68] FRATELLI M, GOODWIN LO, ØROM U A, et al. Gene expression profiling reveals a signaling role of glutathione in redox regulation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102 (39) : 13998-14003.
- [69] MORGAN TE, DAVIS DA, IWATA N, et al. Glutamatergic neurons in rodent models respond to nanoscale particulate urban air pollutants *in vivo* and *in vitro* [J]. Environ Health Perspect, 2011, 119 (7) : 1003-1009.
- [70] DE GIT KC, ADAN RA. Leptin resistance in diet-induced obesity : the role of hypothalamic inflammation [J]. Obes Rev, 2015, 16 (3) : 207-224.
- [71] XU MX, ZHU YF, CHANG HF, et al. Nanoceria restrains PM_{2.5}-induced metabolic disorder and hypothalamus inflammation by inhibition of astrocytes activation related NF- κ B pathway in Nrf2 deficient mice [J]. Free Radic Biol Med, 2016, 99 : 259-272.
- [72] CHEN M, LI B, SANG N. Particulate matter (PM_{2.5}) exposure season-dependently induces neuronal apoptosis and synaptic injuries [J]. J Environ Sci, 2017, 54 : 336-345.
- [73] LIU J, YANG C, YANG J, et al. Effects of early postnatal exposure to fine particulate matter on emotional and cognitive development and structural synaptic plasticity in immature and mature rats [J]. Brain Behav, 2019, 9 (12) : e01453.
- [74] MATTIASOON G, FRIBERG H, HANSSON M, et al. Flow cytometric analysis of mitochondria from CA1 and CA3 regions of rat hippocampus reveals differences in permeability transition pore activation [J]. J Neurochem, 2003, 87 (2) : 532-544.
- [75] KU T, JI X, ZHANG Y, et al. PM_{2.5}, SO₂ and NO₂ co-exposure impairs neurobehavior and induces mitochondrial injuries in the mouse brain [J]. Chemosphere, 2016, 163 : 27-34.

(英文编辑：汪源；责任编辑：汪源)