

纳米颗粒物对嗅球影响及其机制的研究进展

刘蕊, 季晓亚, 唐敬龙

青岛大学公共卫生学院, 山东 青岛 266021

摘要:

嗅球是端脑皮质的一部分, 是嗅冲动传向神经中枢的中继站, 嗅球也可以汇集嗅觉冲动, 调节嗅信息的传入。近年来有一些流行病学和动物实验结果表明, 纳米颗粒可以通过呼吸暴露的途径沿嗅觉系统进入嗅球及大脑其他区域, 诱导神经炎症、氧化应激及神经递质紊乱, 进而导致嗅球内出现神经元肥大、核染色质浓缩及边缘化等病理改变, 影响嗅觉功能。本文主要综述了纳米颗粒物经呼吸暴露后沿嗅觉感觉神经元轴突进入嗅球的生理过程, 并对纳米颗粒引起的嗅球毒性损伤效应及相关机制进行了汇总, 为纳米颗粒经呼吸暴露引起嗅球及相关系统损伤的预防提供合理的依据。

关键词: 嗅球; 纳米颗粒; 病理损伤

Research progress on effect of nanoparticles on olfactory bulb and its mechanism LIU Rui, Ji Xiaoya, TANG Jinglong (School of Public Health, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266021, China)

Abstract:

The olfactory bulb is part of the brain cortex, and is a relay station for olfactory impulses to the central nervous system, which can collect olfactory impulses and regulate information about odors from the nasal epithelium. In recent years, some epidemiological and animal experimental results show that the nanoparticles can enter the olfactory bulb and other regions of the brain along the olfactory system through respiratory exposure, inducing neuroinflammation, oxidative stress, and neurotransmitter disorder. Nanoparticles exposure can further lead to pathological changes in olfactory bulb, such as neuronal hypertrophy, condensation and marginalization of chromatin in nuclei to affect the olfactory function. In this paper, the physiological process of nanoparticles entering the olfactory bulb along the axons of olfactory sensory neurons after respiratory exposure was reviewed, its toxic effect on olfactory bulb and related mechanism were summarized, aiming to provide a reasonable basis for prevention of injury of olfactory bulb and related system caused by respiratory exposure to nanoparticles.

Keywords: olfactory bulb; nanoparticle; pathological damage

嗅球是嗅觉系统的重要组成部分, 气味经鼻气流进入嗅上皮与嗅觉神经元特异性表达的受体结合, 嗅觉神经元的轴突将气味信息精确地传递给嗅球中的嗅小球, 再经投射神经元和中间神经元处理后, 传递到大脑嗅觉皮层产生嗅觉^[1]。虽然嗅上皮中有各种物理屏障如支持细胞、鲍曼氏腺分泌的黏液, 且嗅觉神经元的神经束中特定的小胶质细胞和巨噬细胞能够阻止一部分有害物质进入嗅球和大脑^[2], 但很多研究已经表明病毒、颗粒物等可经嗅觉神经元轴突进入嗅球^[3-4]。

纳米尺寸颗粒物具有比表面积大、化学活性高、扩散能力强等特性, 不仅能有效地沉积在鼻腔、气管和肺泡区域^[5], 而且可能通过嗅觉神经元轴突到达嗅球。近年来, 一方面由于工程纳米材料越来越多地应用于生活中(如化妆品^[6]、医学领域、燃料添加剂^[7]及电子产品等), 大量的纳米产品进入工业生产阶段, 职业和环境中的暴露风险也随之增加; 另一方面由于对大气超细颗粒物、微塑料等微纳尺度的环境颗粒污染物对肺外系统的毒性损伤作用有了比较深的了解, 纳米/超细颗粒通过嗅球对人体神经系统影响也引起研究人员的

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20483

通信作者

国家自然科学基金面上项目(81872651)

作者简介

刘蕊(1996—), 女, 硕士生;
E-mail: 1553907079@qq.com

通信作者

唐敬龙, E-mail: tangjinglong@qdu.edu.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-10-16

录用日期 2021-02-04

文章编号 2095-9982(2021)04-0419-06

中图分类号 R12

文献标志码 A

引用

刘蕊, 季晓亚, 唐敬龙. 纳米颗粒物对嗅球影响及其机制的研究进展[J]. 环境与职业医学, 2021, 38(4): 419-424.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20483

Funding

This study was funded.

Correspondence to

TANG Jinglong, E-mail: tangjinglong@qdu.edu.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2020-10-16

Accepted 2021-02-04

To cite

LIU Rui, Ji Xiaoya, TANG Jinglong. Research progress on effect of nanoparticles on olfactory bulb and its mechanism[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(4): 419-424.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20483

广泛关注。最近的流行病学调查和动物实验表明,长期居住在污染严重地区的居民,其嗅球中发现纳米颗粒,神经元出现病理改变,嗅觉功能下降^[8]。动物暴露柴油机尾气中的纳米颗粒后,神经递质紊乱,子代嗅觉能力下降^[9]。嗅球作为阻止纳米颗粒直接进入大脑的第一道防线,起着非常关键的作用,所以本文主要对于纳米颗粒经呼吸暴露进入嗅球的生理过程及对嗅球的毒性损伤及相关机制进行汇总,为制定预防措施提供理论依据。

1 嗅球的结构及功能

嗅球是处理嗅觉信息的初级中枢,汇集来自嗅觉神经元的嗅觉信号,并投射到嗅球内不同层进行处理,最终经投射神经元的嗅束传到嗅皮层。嗅球从外向内分别是嗅神经层、突触球层、外丛状层、僧帽细胞层、内丛状层、颗粒细胞层、室管膜下层^[3]。在嗅黏膜中,气味分子与双极性嗅觉神经元上特异性表达的受体结合,激发动作电位,并沿嗅觉神经元轴突形成的嗅丝穿过筛板进入嗅球。在突触小球上,僧帽细胞、丛状细胞、球旁细胞、短轴突细胞与嗅觉神经元以轴突-树突的方式接触,接受来自嗅觉神经元突触后的谷氨酸能并形成兴奋性突触联系^[2],并且短轴突细胞在突触小球之间形成广泛的兴奋性激活网络。嗅球内形成的局部神经回路对嗅觉信号加工处理并使投射神经元产生同步振荡,即中间神经元如球旁细胞、颗粒细胞通过突触释放 γ -氨基丁酸能侧抑制僧帽细胞/丛状细胞。因此,投射神经元在突触小球接受嗅觉信息,并经过中间神经元的侧抑制作用调节嗅觉信息,最终将直接嗅觉信息汇集到嗅皮层,而不经下丘脑。同时嗅球也接受其他脑区离心纤维调节,包括斜角带水平支核和蓝斑核的离心纤维等投射到嗅球的不同层^[1]。

此外,嗅球内具有独特的增殖机制,嗅球中新神经元生成过程是侧脑室的室管膜下区的祖细胞从喙状侧流管道以链状向嗅球切向迁移,进入嗅球后以单个细胞的形式径向移动,并分化为颗粒层和突触小球的中间神经元。研究表明,颗粒物进入嗅黏膜损伤嗅上皮的感觉神经元,嗅球内发生神经传入阻滞,颗粒细胞凋亡,但也会引起室管膜下区的祖细胞增殖能力增强,不断补偿嗅球内损失的神经元,维持嗅觉^[3]。

2 纳米颗粒物进入嗅球的途径

纳米颗粒跨越生理屏障已经有大量文献报道。有

学者认为纳米颗粒可以穿过任何生物屏障,并可经多种途径进入人体^[10]。如纳米颗粒经呼吸暴露后,一部分可经过上呼吸道进入嗅黏膜沿着嗅觉神经进入嗅球,或者沿三叉神经进入嗅球或脑脊液;另一部分经下呼吸道到达肺部,进入体循环,经血脑屏障进入大脑。同时,纳米颗粒物也可经消化系统或者皮肤途径进入人体。根据颗粒物粒径不同,其在不同沉积部位的沉积效率也不同,因此,Oberdörster等^[11]认为大鼠经呼吸暴露超细颗粒物(粒径 $<100\text{ nm}$)后,约50%沉积在鼻咽部,而沉积在嗅黏膜约20%的超细颗粒物可经嗅觉神经元进入嗅球。但是动物和人类由于生理结构等的种间差异,如大鼠前鼻腔突然转弯,导致尺寸非常小($<2\text{ nm}$)的纳米颗粒被过滤,纳米颗粒在大鼠和人类嗅觉区域的沉积率不具有可比性,但随着粒径的增加,在大鼠嗅觉区域的总沉积速率和每单位嗅觉表面积纳米颗粒沉积率迅速接近于人类,具有可比性^[12]。

纳米颗粒在神经元的转运过程中往往是逆行转运,即从树突转运到胞体,大多数可重复利用的物质也是通过这一方式转运,而营养物质一般是通过顺行转运从胞体到达轴突。利用纳米颗粒物能够经过嗅球达到神经系统的特性,一些中枢神经系统疾病的治疗药物采用纳米颗粒作为载体,实现药物的神经系统靶向递送^[13]。研究人员将胶体金微粒(50 nm)滴入松鼠猴鼻内,发现胶体金微粒先通过内吞作用被鼻黏膜的嗅觉棒吸收,然后在嗅觉神经元树突内逆行转运,并沿嗅丝轴浆顺行转运,最后进入嗅球后可以到达突触小球,穿过突触到达僧帽细胞层^[11]。一项对墨西哥的多年研究发现居住在污染严重地区的居民嗅上皮及嗅球发生病理改变,且在一名17岁男性的尸检结果中发现嗅球小动脉的内皮细胞中存在16 nm和20 nm的颗粒物^[8]。此外,Kao等^[14]建立动物模型也验证了纳米颗粒可经鼻吸入后进入嗅球,即大鼠暴露于 $(2.0\sim 6.6)\times 10^6\text{ 个}\cdot\text{cm}^{-3}$ 的氧化锌纳米颗粒(12~14 nm)后,嗅球和大脑中均发现氧化锌颗粒,并且通过免疫荧光染色和活细胞共聚焦成像发现氧化锌颗粒可通过内吞作用进入神经元。同时Maher等^[15]在人的额叶皮层内发现来自外界空气中经过燃烧的磁铁矿纳米粒子。近年来,已有研究发现一些工程纳米颗粒如不溶性 ^{13}C 纳米颗粒^[11]、 Fe_2O_3 颗粒^[16]、 TiO_2 纳米颗粒^[17]、氧化锰气溶胶^[18]可以进入嗅球及大脑其他区域。纳米颗粒进入嗅球及大脑主要经嗅觉神经元轴突,然而

也有实验表明在右侧鼻孔中滴注金属锰后, 锰沿着嗅觉神经元的轴突在左右两侧嗅球中达到饱和^[19], 可能是由于肺泡巨噬细胞中锰氧化物溶解所致的血源性锰^[20]或锰通过鼻中隔窗口转运进入嗅球^[21]。此外, 纳米颗粒物还可以穿过胎盘屏障进入胎儿嗅觉系统^[9]。

3 纳米颗粒物经鼻吸入后嗅球毒性改变

3.1 结构改变

纳米颗粒进入嗅球后, 激活小胶质细胞引起的炎症反应、线粒体损伤、产生内质网应激及凋亡等过程, 从而导致嗅球产生结构改变^[22]。体外细胞实验表明柴油机尾气颗粒物及燃烧产生的纳米颗粒激活小胶质细胞, 损坏下丘脑神经元^[23]、小脑颗粒细胞^[24]、多巴胺神经元^[25-26], 在污染严重的墨西哥年轻居民中发现嗅球小动脉的基底细胞和内皮细胞中存在 16 nm 和 18 nm 颗粒物, 且僧帽神经元减少, 突触小球小而松散, 血管壁增厚^[8]。动物实验表明小鼠经鼻滴注 TiO₂ 纳米颗粒后嗅神经层神经元排列不规则, 核染色质浓缩边缘化, 线粒体增加^[27]。新西兰白母兔在妊娠期经鼻吸入 1 mg·m⁻³ 粒径为 69 nm 柴油机尾气纳米颗粒后, 子代嗅球中球旁细胞肥大, 颗粒细胞和球旁细胞核染色质浓缩边缘化^[9], 这些病理改变也可能导致嗅觉能力下降。

3.2 神经递质紊乱

神经递质参与神经传导, 谷氨酸能兴奋投射神经元, 球旁细胞和颗粒细胞分泌 γ -氨基丁酸能侧向抑制投射神经元形成局部神经回路。但神经递质紊乱可引起神经毒性, 如谷氨酸水平升高可导致兴奋性毒性^[28]。研究表明, 小鼠单次鼻内滴注 250 μ g 的 14 nm 炭黑后嗅球内谷氨酸和甘氨酸水平升高^[29], 而小鼠暴露于粒径为 (26.21 \pm 1.50) nm、(148.86 \pm 8.44) μ g·m⁻³ 柴油机尾气纳米颗粒 4 周后, 嗅球中谷氨酸水平和 N-甲基-D-天冬氨酸受体亚基均升高^[30], 产生兴奋性毒性。而实验表明谷氨酸与 N-甲基-D-天冬氨酸受体参与了产生新的颗粒细胞和球旁细胞过程中所必需的环磷腺苷效应元件结合蛋白磷酸化^[31], 因此嗅球中神经递质的升高及相关激酶和转录因子的变化可能是嗅球中神经元不断更替的自我保护机制。

嗅球同时接受大脑的反馈神经调节如去甲肾上腺素、5-羟色胺、乙酰胆碱能等, 通过改变信噪比、传入和突触后反应之间的时间精度的变化进行嗅觉信息调整, 但是纳米颗粒对于这些神经递质产生的影

响结果并不一致, 如小鼠鼻内滴注纳米颗粒铜后, 嗅球内去甲肾上腺素升高, 多巴胺降低, 5-羟色胺升高等^[32], 但兔子在妊娠期吸入柴油机尾气纳米颗粒后胎儿嗅球中 5-羟色胺水平下降, 去甲肾上腺素增加, 多巴胺有增加趋势^[9], 这可能是由于不同纳米颗粒物组分不同所导致的结局差异。

3.3 嗅觉障碍

纳米颗粒, 尤其是空气中的纳米颗粒成分复杂, 包括表面吸附的不溶性成分进入嗅球影响嗅觉, 还有一部分可溶性成分不依赖纳米颗粒的载体运输, 可直接刺激嗅黏膜。而且嗅黏膜上丰富的血管使其快速吸收部分纳米颗粒, 而且避开了肝脏, 所以嗅上皮可能最先遭受损伤, 生活在空气污染严重的墨西哥居民出现上呼吸道症状, 鼻活检发现在中鼻甲的前部分有基底细胞增生和鳞状上皮不典型增生^[10]。同样, 墨西哥城老年犬的嗅觉上皮细胞退化和紊乱, 组织学上还可可见上皮化生, 神经束和鲍曼腺缺失, 并伴有炎症。同时一些流行病学调查表明相较于空气清洁地区的居民, 生活在 PM_{2.5} 浓度较高的墨西哥^[33-34]、德国^[35]、波兰^[36]、西班牙^[37] 居民的嗅觉灵敏度及辨别气味的能力下降, 而且在 57~85 岁美国居民中的流行病学调查, 发现城市空气污染对 57~64 岁人群嗅觉下降影响最大^[38]。此外, 研究人员在污染严重地区居民的嗅球中发现 β -淀粉样蛋白和 α -突触核蛋白, 认为空气污染导致的嗅觉障碍可能是神经退行性疾病的前驱症状。

4 纳米颗粒进入嗅球产生毒性效应的机制

纳米颗粒对嗅球产生的毒性效应往往是通过炎症机制发挥功能。纳米颗粒及其携带成分被胞吞后往往会攻击细胞线粒体, 可直接产生或经线粒体 P450 酶代谢后产生活性氧, 同时也可通过氧化酶、芬顿反应等产生活性氧^[22]。大量活性氧可引起神经炎症, 而大量研究已表明慢性脑部炎症是神经退行性疾病的诱因之一^[39]。同时, 小胶质细胞作为大脑中重要的免疫细胞, 当外界环境中颗粒物进入嗅球中, 小胶质细胞被激活极化成 M1 型分泌促炎因子或 M2 型分泌抗炎因子应对外界刺激, 但活性氧也在小胶质细胞 M1 型极化中起着重要作用^[40]。Taetzsch 等^[41] 认为颗粒物激活小胶质细胞产生活性氧, 进而产生核因子- κ B p50 自由基, 降低核因子- κ B p50 功能, 导致小胶质细胞向 M1 型极化, 且增加了小胶质

细胞对促炎因子的敏感性。小胶质细胞引起的炎症反应也可通过星型胶质细胞放大,如激活的小胶质细胞也可分泌细胞因子如前列腺素2激活星形胶质细胞^[42],同时星型胶质细胞也分泌细胞因子刺激小胶质细胞,进而放大氧化应激反应^[43-44]。体外实验也表明纳米颗粒激活小胶质细胞产生活性氧及细胞因子,引起神经毒性如多巴胺能神经元和下丘脑神经元死亡增加^[23, 45]。小胶质细胞表面有许多感知病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)的受体,纳米颗粒可通过小胶质细胞表面的Toll样受体激活核因子- κ B途径^[22]引起炎症反应,同时纳米颗粒也可调控氧化应激的上游P38-核因子E2相关因子2信号通路^[46]。研究表明,生活在空气污染严重的墨西哥居民尸检结果显示嗅球中炎症标记物环氧合酶2、白介素1和CD14的水平升高,而墨西哥犬的嗅球中诱导型一氧化氮合酶、环氧合酶2增多,且激活核因子- κ B路径及诱导DNA损伤^[47]。小鼠吸入锰氧化物气溶胶或超细炭黑颗粒物一周内嗅球中炎症因子如肿瘤坏死因子- α 、巨噬细胞炎性蛋白-2和胶质纤维酸性蛋白、神经元细胞黏附分子基因表达升高^[11, 18],进而可能引起早期的神经系统改变。

5 展望

随着环境中纳米颗粒物暴露风险的增加,吸入纳米颗粒物引起的健康危害也会增加。尽管关于纳米和超细颗粒物吸入暴露引起的呼吸系统改变已经有大量的研究,但是关于纳米颗粒物暴露对神经系统的危害尚无明确定论。嗅球作为大脑前端汇聚嗅觉神经和传导神经冲动的重要结构,研究纳米颗粒物对其结构和功能的影响对于认识纳米颗粒物吸入暴露引起的肺外系统毒性具有重要的科学意义,特别是能够为合理预防相关暴露引起的神经系统损害提供一定理论依据。

参考文献

- [1] 谭洁, 罗敏敏. 嗅球对嗅觉信息的处理[J]. 生物物理学报, 2010, 26(3): 194-208.
- TAN J, LUO M M. Olfactory information processing by the olfactory bulb[J]. Acta Biophys Sin, 2010, 26(3): 194-208.
- [2] REY N L, WESSON D W, BRUNDIN P. The olfactory bulb as the entry site for prion-like propagation in neurodegenerative diseases[J]. Neurobiol Dis, 2018, 109: 226-248.
- [3] LOSEVA E, YUAN T F, KARNUP S. Neurogliogenesis in the mature olfactory system: a possible protective role against infection and toxic dust[J]. Brain Res Rev, 2009, 59(2): 374-387.
- [4] CHEN X, GUO J, HUANG Y, et al. Urban airborne PM_{2.5}-activated microglia mediate neurotoxicity through glutaminase-containing extracellular vesicles in olfactory bulb[J]. Environ Pollut, 2020, 264: 114716.
- [5] MADL A K, PINKERTON K E. Health effects of inhaled engineered and incidental nanoparticles[J]. Crit Rev Toxicol, 2009, 39(8): 629-658.
- [6] NOHYNEK G J, LADEMANN J, RIBAUD C, et al. Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety[J]. Crit Rev Toxicol, 2007, 37(3): 251-277.
- [7] CASSEE F R, VAN BALEN E C, SINGH C, et al. Exposure, health and ecological effects review of engineered nanoscale cerium and cerium oxide associated with its use as a fuel additive[J]. Crit Rev Toxicol, 2011, 41(3): 213-229.
- [8] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L, FRANCO-LIRA M, HENRÍQUEZ-ROLDÁN C, et al. Urban air pollution: influences on olfactory function and pathology in exposed children and young adults[J]. Exp Toxicol Pathol, 2010, 62(1): 91-102.
- [9] BERNAL-MELÉNDEZ E, LACROIX M C, BOUILLAUD P, et al. Repeated gestational exposure to diesel engine exhaust affects the fetal olfactory system and alters olfactory-based behavior in rabbit offspring[J]. Part Fibre Toxicol, 2019, 16(1): 5.
- [10] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L, REYNOSO-ROBLES R, GONZALEZ-MACIEL A. Combustion and friction-derived nanoparticles and industrial-sourced nanoparticles: the culprit of Alzheimer and Parkinson's diseases[J]. Environ Res, 2019, 176: 108574.
- [11] 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.
- [12] TIAN L, SHANG Y, CHEN R, et al. Correlation of regional deposition dosage for inhaled nanoparticles in human and rat olfactory[J]. Part Fibre Toxicol, 2019, 16(1): 6.
- [13] TANG J, ZHANG R, GUO M, et al. Nucleosome-inspired nanocarrier obtains encapsulation efficiency enhancement and side effects reduction in chemotherapy by using

- fullerenol assembled with doxorubicin [J]. *Biomaterials*, 2018, 167 : 205-215.
- [14] KAO YY, CHENG TJ, YANG DM, et al. Demonstration of an olfactory bulb-brain translocation pathway for ZnO nanoparticles in rodent cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 48 (2) : 464-471.
- [15] 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.
- [16] WANG B, FENG WY, WANG M, et al. Transport of intranasally instilled fine Fe₂O₃ particles into the brain : micro-distribution, chemical states, and histopathological observation [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2007, 118 (3) : 233-243.
- [17] WANG JX, CHEN CY, YU HW, et al. Distribution of TiO₂ particles in the olfactory bulb of mice after nasal inhalation using microbeam SRXRF mapping techniques [J]. *J Radioanal Nucl Chem*, 2007, 272 (3) : 527-531.
- [18] 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.
- [19] HENRIKSSON J, TALLKVIST J, TJÄLVE H. Transport of manganese *via* the olfactory pathway in rats : dosage dependency of the uptake and subcellular distribution of the metal in the olfactory epithelium and the brain [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1999, 156 (2) : 119-128.
- [20] LUNDBORG M, EKLUND A, LIND B, et al. Dissolution of metals by human and rabbit alveolar macrophages [J]. *Br J Ind Med*, 1985, 42 (9) : 642-645.
- [21] KELEMEN G, SARGENT F. Nonexperimental pathologic nasal findings in laboratory rats [J]. *Arch Otolaryngol*, 1946, 44 (2) : 24-42.
- [22] GE D, DU Q, RAN B, et al. The neurotoxicity induced by engineered nanomaterials [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14 : 4167-4186.
- [23] DUFFY CM, SWANSON J, NORTHROP W, et al. Microglial immune response to low concentrations of combustion-generated nanoparticles : an *in vitro* model of Brain health [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2018, 8 (3) : 155.
- [24] ROQUÉ PJ, DAO K, COSTA LG. Microglia mediate diesel exhaust particle-induced cerebellar neuronal toxicity through neuroinflammatory mechanisms [J]. *Neurotoxicology*, 2016, 56 : 204-214.
- [25] LEVESQUE S, TAETZSCH T, LULL ME, et al. Diesel exhaust activates and primes microglia : air pollution, neuroinflammation, and regulation of dopaminergic neurotoxicity [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119 (8) : 1149-1155.
- [26] LEVESQUE S, TAETZSCH T, LULL ME, et al. The role of MAC1 in diesel exhaust particle-induced microglial activation and loss of dopaminergic neuron function [J]. *J Neurochem*, 2013, 125 (5) : 756-765.
- [27] WANG J, LIU Y, JIAO F, et al. Time-dependent translocation and potential impairment on central nervous system by intranasally instilled TiO₂ nanoparticles [J]. *Toxicology*, 2008, 254 (1-2) : 82-90.
- [28] HYND MR, SCOTT HL, DODD PR. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Int*, 2004, 45 (5) : 583-595.
- [29] WIN-SHWE TT, 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.
- [30] WIN-SHWE TT, MITSUSHIMA D, YAMAMOTO S, et al. Extracellular glutamate level and NMDA receptor subunit expression in mouse olfactory bulb following nanoparticle-rich diesel exhaust exposure [J]. *Inhal Toxicol*, 2009, 21 (10) : 828-836.
- [31] GIACHINO C, DE MARCHIS S, GIAMPIETRO C, et al. cAMP response element-binding protein regulates differentiation and survival of newborn neurons in the olfactory bulb [J]. *J Neurosci*, 2005, 25 (44) : 10105-10118.
- [32] ZHANG L, BAI R, LIU Y, et al. The dose-dependent toxicological effects and potential perturbation on the neurotransmitter secretion in brain following intranasal instillation of copper nanoparticles [J]. *Nanotoxicology*, 2012, 6 (5) : 562-575.
- [33] HUDSON R, ARRIOLA A, MARTÍNEZ-GÓMEZ M, et al. Effect of air pollution on olfactory function in residents of Mexico City [J]. *Chem Senses*, 2006, 31 (1) : 79-85.
- [34] GUARNEROS M, HUMMEL T, MARTÍNEZ-GÓMEZ M, et al. Mexico City air pollution adversely affects olfactory function and intranasal trigeminal sensitivity [J]. *Chem Senses*, 2009, 34 (9) : 819-826.
- [35] SOROKOWSKA A, SOROKOWSKI P, HUMMEL T, et al.

- Olfaction and environment : Tsimane' of Bolivian rainforest have lower threshold of odor detection than industrialized German people [J] . PLoS One, 2013, 8 (7) : e69203.
- [36] SOROKOWSKA A, SOROKOWSKI P, FRACKOWIAK T. Determinants of human olfactory performance : a cross-cultural study [J] . Sci Total Environ, 2015, 506-507 : 196-200.
- [37] GUARNEROS M, ORTIZ-ROMO N, ALCARAZ-ZUBELDIA M, et al. Nonoccupational environmental exposure to manganese is linked to deficits in peripheral and central olfactory function [J] . Chem Senses, 2013, 38 (9) : 783-791.
- [38] AJMANI G S, SUH H H, WROBLEWSKI K E, et al. Fine particulate matter exposure and olfactory dysfunction among urban-dwelling older US adults [J] . Environ Res, 2016, 151 : 797-803.
- [39] BLOCK M L, CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L. Air pollution : mechanisms of neuroinflammation and CNS disease [J] . Trends Neurosci, 2009, 32 (9) : 506-516.
- [40] ZENG F, WU Y, LI X, et al. Custom-made ceria nanoparticles show a neuroprotective effect by modulating phenotypic polarization of the microglia [J] . Angew Chem Int Ed Engl, 2018, 57 (20) : 5808-5812.
- [41] TAETZSCH T, LEVESQUE S, MCGRAW C, et al. Redox regulation of NF- κ B p50 and M1 polarization in microglia [J] . Glia, 2015, 63 (3) : 423-440.
- [42] BAI K J, CHUANG K J, CHEN C L, et al. Microglial activation and inflammation caused by traffic-related particulate matter [J] . Chem Biol Interact, 2019, 311 : 108762.
- [43] ABBOTT N J, RÖNNBÄCK L, HANSSON E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier [J] . Nat Rev Neurosci, 2006, 7 (1) : 41-53.
- [44] SAIJO K, GLASS C K. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease [J] . Nat Rev Immunol, 2011, 11 (11) : 775-787.
- [45] WIN-SHWE T T, FUJIMAKI H. Nanoparticles and neurotoxicity [J] . Int J Mol Sci, 2011, 12 (9) : 6267-6280.
- [46] ZE Y, ZHENG L, ZHAO X, et al. Molecular mechanism of titanium dioxide nanoparticles-induced oxidative injury in the brain of mice [J] . Chemosphere, 2013, 92(9): 1183-1189.
- [47] 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.

(英文编辑：汪源；责任编辑：陈姣)

· 告知栏 ·

《环境与职业医学》出版伦理声明

《环境与职业医学》遵循出版道德委员会 (Committee on Publication Ethics, COPE) 的指导方针调查和处理不当行为的指控或怀疑。

对于作者：①所投稿件必须是作者的原创作品，之前不得以印刷或在线形式发表，或同时投给其他出版物，如文中使用先前发表的资料 (如图、表格) 需要提供相关的归属权和许可证明；②作者应保证所投稿件不存在任何学术不端行为，学术不端行为定义见 CY/T 174—2019《学术出版规范——期刊学术不端行为界定》；③所有作者在投稿时需签署“利益冲突声明”，声明是否存在实际或潜在的利益冲突。

对于编辑与审稿人：编辑和审稿人必须公开任何实际或潜在的竞争性利益，包括所有被合理视为与审稿有关的经济利益或非经济利益；有关竞争性利益和其他道德问题的更详细信息，请参阅 COPE 指导方针。