

# PM<sub>2.5</sub>污染与阿尔茨海默病关系的研究进展

宋杰, 李玉春, 翟得胜, 吴卫东

## 摘要:

阿尔茨海默病是最常见的痴呆类疾病,在全球范围内造成了严重的疾病负担。近年来的研究发现大气PM<sub>2.5</sub>暴露可能与阿尔茨海默病相关。本文综述了国内外关于大气PM<sub>2.5</sub>与阿尔茨海默病关系的流行病学及病理学研究资料,发现大气PM<sub>2.5</sub>暴露很可能促进了阿尔茨海默病的病程发展,建议我国今后开展相关研究、促进居民健康。

**关键词:** 细颗粒物; 阿尔茨海默病; 环境健康; 流行病学; 病理学

**引用:** 宋杰, 李玉春, 翟得胜, 等. PM<sub>2.5</sub>污染与阿尔茨海默病关系的研究进展[J]. 环境与职业医学, 2018, 35(10): 953-958. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.18265

**Research progress on association between PM<sub>2.5</sub> pollution and Alzheimer's disease** SONG Jie, LI Yu-chun, ZHAI De-sheng, WU Wei-dong (School of Public Health, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003, China). Address correspondence to WU Wei-dong, E-mail: wdwu2013@126.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

## Abstract:

Alzheimer's disease (AD), the most common type of dementia, has caused heavy disease burden across the world. Recent research has proved that PM<sub>2.5</sub> exposure is associated with AD. This article summarized epidemiological and pathological data on the association between PM<sub>2.5</sub> and AD both in China and abroad, and found that exposure to PM<sub>2.5</sub> may contribute to the progression of AD. It is suggested to conduct relevant research in the future to promote the health of general population in China.

**Keywords:** fine particulate matter; Alzheimer's disease; environmental health; epidemiology; pathology

**Citation:** SONG Jie, LI Yu-chun, ZHAI De-sheng, et al. Research progress on association between PM<sub>2.5</sub> pollution and Alzheimer's disease[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2018, 35(10): 953-958. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.18265

2013年以来,我国空气污染事件频发,引起了广泛的社会关注。我国大气污染的首要污染物为PM<sub>2.5</sub>;京津冀及其周边地区2013—2016年PM<sub>2.5</sub>年均质量浓度(后文称浓度)分别为106、93、77、71 μg/m<sup>3</sup>,而且超标记录中以PM<sub>2.5</sub>为首要污染物的天数最多,分别占总超标天数的66.6%、65.7%、68.4%和63.1%<sup>[1]</sup>。2016年12月19日13时石家庄市世纪公园监测点更是出现了1 015 μg/m<sup>3</sup>的极端污染浓度<sup>[2]</sup>。PM<sub>2.5</sub>粒径小、易于进入呼吸道深部,且成分复杂、比表面积大、

易吸附多种有毒有害物质,因此被认为是导致人群健康损害最重要的环境危险因素<sup>[3]</sup>。PM<sub>2.5</sub>可通过产生活性氧、消除内源性抗氧化物质、改变线粒体功能,对脂质及DNA造成氧化损伤<sup>[4]</sup>。根据全球疾病负担研究报告,2015年PM<sub>2.5</sub>污染导致全球420万人过早死亡和1.031亿伤残调整寿命年损失,其中我国归因于PM<sub>2.5</sub>的过早死亡人数和伤残调整寿命年损失分别为111万和2 178万<sup>[5]</sup>。

大气污染对神经系统的伤害程度在17种健康效应中位列第二,仅次于呼吸系统<sup>[6]</sup>。越来越多的证据表明,PM<sub>2.5</sub>不仅能伤害中枢神经系统、加速认知老化,甚至可能增加阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)的患病风险<sup>[7-8]</sup>。

## 1 我国PM<sub>2.5</sub>污染情况

我国自2013年开始监测PM<sub>2.5</sub>,原环境保护部发

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 河南省基础与前沿技术研究计划(编号:132300410484);新乡医学院博士科研项目(编号:XYBSKYZZ201804);新乡医学院环境卫生高峰学科项目(无编号)

[作者简介] 宋杰(1983—),男,博士,副主任技师;研究方向:空气污染对人群健康的影响;E-mail: songjie231@126.com

[通信作者] 吴卫东, E-mail: wdwu2013@126.com

[作者单位] 新乡医学院公共卫生学院,河南 新乡 453003

布的历年《中国环境状况公报》显示:京津冀、长三角、珠三角地区PM<sub>2.5</sub>污染较为严重<sup>[1]</sup>。按照新标准开展监测的74个城市,2013年PM<sub>2.5</sub>浓度范围为26~160 μg/m<sup>3</sup>,平均为72 μg/m<sup>3</sup>,达标城市比例为4.1%;2014年PM<sub>2.5</sub>浓度范围为23~130 μg/m<sup>3</sup>,平均为64 μg/m<sup>3</sup>,达标城市比例为12.2%;2015年PM<sub>2.5</sub>浓度范围为22~107 μg/m<sup>3</sup>,平均为55 μg/m<sup>3</sup>,达标城市比例为16.2%;2016年PM<sub>2.5</sub>浓度范围为21~99 μg/m<sup>3</sup>,平均为50 μg/m<sup>3</sup>,PM<sub>2.5</sub>为首要污染物的天数占总超标天数的百分比为16.7%<sup>[1]</sup>。我国2017年冬季的空气质量明显好转,这得益于政府对排放的严格控制及有利的大气条件,但京津冀及其周边地区污染水平仍然非常严重:2017年北京市共有114d超标,天津市超标105d,石家庄市超标187d,郑州市超标165d,太原市超标140d,济南市超标155d;2018年1—3月,京津冀及周边部分城市空气污染天数达80%以上;尤其是3月份北京超标17d,天津超标15d,石家庄市超标23d,郑州市超标21d,太原市超标22d,济南超标12d<sup>[2]</sup>。尽管我国近年来的空气质量已有明显改善,但是由于经济发展及国民生活对工业生产的需要,短期内排放量仍然会处于高位,PM<sub>2.5</sub>污染问题在一定时期内难以得到彻底解决。

## 2 阿尔茨海默病患病现状及特征

阿尔茨海默病又名老年性痴呆,是一种与年龄密切相关的神经退行性疾病,也是最常见的痴呆类型疾病,占痴呆患者总数的60%~80%。阿尔茨海默病的临床特点是发病初期表现轻微的记忆和认知障碍,而后进行性加重,进而神经元变性,出现其他精神、神经症状和行为障碍,最终发展为痴呆。阿尔茨海默病的病因复杂多样,是遗传、环境、饮食等因素综合作用的结果<sup>[7]</sup>。从暴露至发病可能存在10~30年的潜隐期,由发病至死亡平均约有8~10年的病程,进程缓慢但不可逆转<sup>[9]</sup>。60~64岁人群的发病率在1%以下,此后年龄每增长5岁发病率约增加1倍<sup>[7]</sup>。2016年全球共计有4700万阿尔茨海默病患者,患病人数预计每20年翻1倍,到2050年全球将有1.06亿阿尔茨海默病患者<sup>[7]</sup>。我国60岁以上人口已超过2亿,阿尔茨海默病的威胁十分严峻:2010年已有662万阿尔茨海默病患者,预计到2030年将有1603万人罹患阿尔茨海默病<sup>[10]</sup>。

随着全球老龄化的加速,阿尔茨海默病已成为一个广受关注并亟待解决的公共卫生问题。目前认为阿

尔茨海默病的危险因素中约1/3为环境暴露<sup>[8]</sup>,近年来已有大气PM<sub>2.5</sub>暴露增加阿尔茨海默病风险的流行病学研究报道。

## 3 流行病学研究

神经系统,尤其是中枢神经系统,由于代谢需求高、能量消耗大、轴突和树突网络广泛、细胞脂肪及蛋白含量高,且自身产生的维生素C、超氧化物歧化酶等抗氧化物质较少,因此极易受到氧化损伤<sup>[10]</sup>。大量流行病学研究表明,PM<sub>2.5</sub>污染可降低儿童和成人脑活力尤其是神经认知能力、增加炎症反应、引起脑组织的病理改变等<sup>[8]</sup>。POWER等<sup>[11]</sup>综述了18篇来自欧盟、中国、英国以及美国等国家和地区的研究,结果显示,暴露于PM<sub>2.5</sub>等空气污染物可使人产生痴呆相关症状,记忆力和关注力测验得分下降。

### 3.1 横断面研究

AILSHIRE等<sup>[12]</sup>采用多重线性回归模型分析了PM<sub>2.5</sub>暴露对13396名老年人认知能力的影响,调整性别、年龄、受教育程度、社会经济水平等的影响后发现,高浓度的PM<sub>2.5</sub>暴露可导致认知能力下降( $\beta=-0.26$ , 95%CI: -0.47~-0.05)。随后的调查表明,PM<sub>2.5</sub>每升高10 μg/m<sup>3</sup>,老年人的认知错误率增加1.53倍(95%CI: 1.02~2.30)<sup>[13]</sup>。GATTO等<sup>[14]</sup>调查了1496名洛杉矶老年人(平均年龄60.5岁),发现PM<sub>2.5</sub>每升高10 μg/m<sup>3</sup>,老年人的语言学习能力下降0.32%(95%CI: -0.63~-0.00)。TZIVIAN等<sup>[15]</sup>对德国鲁尔地区45~75岁居民进行的调查发现,长期空气污染暴露与轻度认知损伤,尤其是记忆缺失型认知损伤有关(OR=1.22, 95%CI: 1.08~1.38)。KIOUMOURTZOGLOU等<sup>[16]</sup>分析了美国西北部50个城市≥65岁的980万老人第一次因阿尔茨海默病住院的数据,发现PM<sub>2.5</sub>年均浓度每升高1 μg/m<sup>3</sup>,老年人群因阿尔茨海默病住院的风险增加1.15(95%CI: 1.11~1.19)。马德里一项时间序列研究表明,PM<sub>2.5</sub>日均浓度升高20 μg/m<sup>3</sup>可导致2d后阿尔茨海默病住院率升高27.5%(95%CI: 13.0%~39.4%)<sup>[17]</sup>。中国的研究同样表明,PM<sub>2.5</sub>浓度升高可能增加精神分裂症住院( $\beta=0.49$ , 95%CI: 0.04~0.95)<sup>[18]</sup>、神经系统疾病住院( $\beta=1.27$ , 95%CI: 0.28~2.26)<sup>[19]</sup>、抽搐等神经症状急救( $\beta=1.4$ , 95%CI: 1.1~1.6)<sup>[20]</sup>、神经系统疾病急救( $\beta=0.75$ , 95%CI: 0.34~1.17)<sup>[21]</sup>等的风险。

### 3.2 队列研究

RANFT等<sup>[22]</sup>在德国针对交通污染开展了相关研

究,通过对68~79岁的老年女性进行阿尔茨海默病登记联盟量表(Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Plus Scale, CERAD-Plus)神经心理测验,发现居住在交通干道50 m内的老年人轻度认知损伤风险增加。OUDIN等<sup>[23]</sup>在瑞典开展的研究同样证明交通干道周边的居民具有更高的痴呆发病率( $HR=1.43$ ,  $95\%CI$ :  $0.998\sim2.050$ ),长期(7~14年)暴露于 $PM_{2.5}$ 和 $PM_{2.5-10}$ 可能导致认知水平降低约2岁<sup>[24]</sup>。护士健康研究(Nurses' Health Study, NHS)中,对19409名70~81岁女性数据进行分析的结果同样证明,暴露于 $PM_{2.5}$ 可增加认知能力下降的风险<sup>[25]</sup>。LOOP等<sup>[26]</sup>对20150例老人[( $64\pm9.2$ )岁]的追踪研究发现, $PM_{2.5}$ 每升高 $10\mu g/m^3$ ,其意外脑损伤的风险增加1.4倍( $95\%CI$ :  $1.06\sim1.85$ )。另一项伦敦2867人[( $66\pm6$ )岁]的队列研究显示, $PM_{2.5}$ 与 $PM_{10}$ 均与较低的推理、记忆能力相关, $PM_{2.5}$ 每升高 $1.1\mu g/m^3$ ,受试者4年后的记忆评分降低0.03( $95\%CI$ :  $-0.06\sim0.002$ ),始终居住在高浓度地区的参与者则降低0.04( $95\%CI$ :  $-0.07\sim-0.01$ )<sup>[24]</sup>。JUNG等<sup>[27]</sup>在中国台湾建立了95690名老人( $\geq 65$ 岁)的队列,结果表明,长期暴露于 $\geq 12\mu g/m^3$ 的 $PM_{2.5}$ 将导致阿尔茨海默病发病率增加, $PM_{2.5}$ 年均浓度每升高 $4.34\mu g/m^3$ ,阿尔茨海默病发病风险升高2.38倍( $95\%CI$ :  $2.21\sim2.56$ )。

#### 4 病理学研究

阿尔茨海默病最典型的两大神经病理特征是老年斑( $\beta$ -淀粉样蛋白)与神经纤维缠结(过磷酸化的Tau蛋白),而且 $\beta$ -淀粉样蛋白聚集的发生早于Tau蛋白的过磷酸化, $\beta$ -淀粉样蛋白可以促使Tau蛋白过磷酸化、诱导神经细胞死亡等,但过磷酸化的Tau蛋白在阿尔茨海默病的诊断与鉴别方面具有更高的特异性<sup>[28-29]</sup>。阿尔茨海默病患者中的磷酸化Tau蛋白较对照组高,且以海马区的病理表现及生化改变最为突出<sup>[28]</sup>。

2000年初,墨西哥宠物狗患痴呆症的案例提供了空气污染能引发神经退行性病变的首个线索。CALDERÓN-GARCIDUEÑAS等<sup>[30]</sup>通过观察发现,生活在空气污染地区的老年宠物狗方向感越来越差,甚至认不出主人。通过解剖发现,空气污染地区宠物狗脑中的 $\beta$ -淀粉样蛋白质斑块较空气污染较轻地区的多<sup>[31]</sup>。进一步的,CALDERÓN-GARCIDUEÑAS等<sup>[32]</sup>在墨西哥空气污染严重地区意外死亡人群大脑中同

样发现了大量的 $\beta$ -淀粉样蛋白质斑块,空气污染严重地区的儿童出现广泛的脑白质血管、血管周围炎症以及血脑屏障破裂异常。暴露于严重空气污染的人群常出现嗅觉功能紊乱,而嗅觉功能紊乱往往是阿尔茨海默病的早期临床特征(约90%的病例呈现嗅觉功能紊乱)<sup>[33]</sup>。空气污染区年轻人的嗅觉缺陷与脑部 $\beta$ -淀粉样蛋白和 $\alpha$ -核突触蛋白聚集有关<sup>[34]</sup>。同时,污染区儿童听觉障碍、前庭功能紊乱与 $\beta$ -淀粉样蛋白、 $\alpha$ -核突触蛋白聚集有关<sup>[35]</sup>。空气污染导致的迷走神经运动背核、孤束核、弓状核、中缝线、额前中缝内侧及侧被盖神经元的退行性病变与阿尔茨海默病病变非常相似<sup>[32, 35]</sup>。

CHEN等<sup>[8]</sup>通过核磁共振扫描了1403例老年女性的脑部,发现 $PM_{2.5}$ 年均浓度每升高 $3.49\mu g/m^3$ ,脑白质体积减少 $6.23\text{ cm}^3$ ( $95\%CI$ :  $3.72\sim8.74$ ),罹患痴呆的风险增加90%以上。WILKER等<sup>[36]</sup>同样发现, $PM_{2.5}$ 年均浓度每升高 $2\mu g/m^3$ ,60岁以上老年人的脑体积减少0.32%( $95\%CI$ :  $-0.59\sim-0.05$ )。

最近,WOODWARD等<sup>[37]</sup>将 $\beta$ -淀粉样前体蛋白转基因小鼠(转入了 $\beta$ -淀粉样蛋白前体蛋白基因)暴露于交通污染物中,220 h后暴露组小鼠大脑星形胶质细胞释放了大量肿瘤坏死因子 $\alpha$ (该因子在阿尔茨海默病患者的大脑中大量表达)。

动物及人体实验均证明,高浓度 $PM_{2.5}$ 污染可能引起脑部炎症,进而引起 $\beta$ -淀粉样蛋白和 $\alpha$ -核突触蛋白聚集,甚至引起神经元性状的改变。这些症状改变与阿尔茨海默病等神经退行性疾病相似,提示 $PM_{2.5}$ 暴露可能提高阿尔茨海默病的发病率或促进其病程。

$PM_{2.5}$ 可经由不同的途径作用于神经系统。直接作用途径:直径 $<0.2\mu m$ 的颗粒物能穿过鼻腔上皮细胞,经嗅球到达脑部,产生直接作用<sup>[38-39]</sup>;进入肺部的颗粒物可经由血液循环,穿透血脑屏障进入脑部,产生直接作用。间接作用途径: $PM_{2.5}$ 暴露导致鼻腔上皮细胞及呼吸系统中产生细胞因子、激素等,这些内源性物质可转移至脑部产生作用;神经免疫细胞吞噬进入脑部的颗粒物产生炎症因子等,对神经元产生作用<sup>[39]</sup>。

#### 5 可能的分子机制

脑内磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/激酶 $3\beta$ (GSK- $3\beta$ )信号传导通路异常在阿尔茨海默病的发生、发展过程中有重要作用。胞外生长因

子结合受体酪氨酸激酶后,使受体酪氨酸激酶磷酸化并激活其活性<sup>[40]</sup>;PI3K直接或者通过适配蛋白结合至活化的受体酪氨酸激酶,催化磷脂酰肌醇4,5双磷酸生成磷脂酰肌醇3,4,5三磷酸<sup>[40]</sup>;常态下的Akt由于PH区(Pleck-strin-homology domain)与激酶活性区的分子内作用,而使Akt处于失活状态,3-磷酸肌醇与PH区结合后改变其构象,暴露出活性位点和疏水区域,在3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体2作用下Thr<sup>308</sup>和Ser<sup>473</sup>被磷酸化<sup>[40]</sup>;Thr<sup>308</sup>被磷酸化后的Akt活性增加了100倍,而Ser<sup>473</sup>的磷酸化被认为是Akt具有完全活性的标志<sup>[28]</sup>。活化后的Akt可催化糖原合成GSK-3 $\beta$ 等生物活性物质,激活一系列下游信号通路,进而促进细胞的存活、血管生成、神经保护代谢等<sup>[28]</sup>。活化的Akt使GSK-3 $\beta$ 的Ser<sup>9</sup>磷酸化从而使其失活<sup>[40]</sup>。GSK-3 $\beta$ 目前最为人所熟知的功能是过磷酸化Tau蛋白,而Tau蛋白过磷酸化后结合微管的功能降低,使得微管网络结构处于不稳定状态,进而形成神经纤维缠结,最终导致神经元死亡<sup>[28]</sup>。抑制PI3K或Akt活性后,Tau蛋白磷酸化水平升高<sup>[40-41]</sup>。PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$ 信号通路常被认为可通过促细胞存活、抑制凋亡等在神经细胞的保护方面发挥着重要功能<sup>[41]</sup>。

与肿瘤细胞内PI3K/Akt信号通路活性增强相反,部分研究人员认为,阿尔茨海默病患者神经元内的PI3K/Akt信号通路被抑制或者未充分激活<sup>[28, 40-41]</sup>;换言之,选择性PI3K/Akt活性抑制与GSK-3 $\beta$ 活性升高,可能与阿尔茨海默病患者脑部病理性障碍有关<sup>[28]</sup>。已有研究表明,PM<sub>2.5</sub>暴露诱导产生活性氧,进而在肺巨噬细胞<sup>[42]</sup>、肺泡上皮细胞<sup>[43]</sup>、呼吸道上皮细胞<sup>[44]</sup>、睾丸<sup>[45]</sup>等其他组织和细胞内激活PI3K/Akt信号通路;但也有研究在人支气管上皮细胞内发现PM<sub>2.5</sub>抑制PI3K/Akt信号通路的证据<sup>[46]</sup>。由此推测,PM<sub>2.5</sub>刺激产生活性氧,抑制PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$ 信号通路活性,进而促进阿尔茨海默病的发展;但目前尚未有相关实验证据的报道。

## 6 总结与展望

随着城市化及工业化的推进,PM<sub>2.5</sub>等大气污染物对健康的危害已受到学界及公众的极大关注。越来越多的流行病学研究表明,PM<sub>2.5</sub>暴露可能增加阿尔茨海默病等神经退行性疾病的发病率,或者促进其病程发展;基于实验室的研究发现,PM<sub>2.5</sub>暴露与脑部 $\beta$ -淀

粉样蛋白聚集及Tau蛋白磷酸化相关。如前文所述,PM<sub>2.5</sub>对阿尔茨海默病的影响虽然已有很多研究,但现有证据仍不足以外推到不同地区、年龄、性别的人群,且其分子作用机制仍然存在较大的不确定性。

我国PM<sub>2.5</sub>污染(尤其是京津冀地区)较为严重,考虑到污染物成分、浓度的不同以及人群结构、活动模式等的差异,国外相关研究结论可能不适用于我国。鉴于此,建议借鉴国外先进的研究方法,在我国开展PM<sub>2.5</sub>与阿尔茨海默病关系的流行病学研究,了解PM<sub>2.5</sub>对阿尔茨海默病的加重或加速作用,同时构建理想的细胞或动物模型,深入研究PM<sub>2.5</sub>对神经系统活性的影响及其分子机制,为阿尔茨海默病患者雾霾危害防护以及政府部门风险管理提供依据和建议。

## 参考文献

- [1] 中华人民共和国生态环境部. 2013、2014、2015、2016 中国环境状况公报[EB/OL].[2018-01-05]. <http://www.zhb.gov.cn/hjzl/zghjzkgb/lnzghjzkgb/>.
- [2] 中国环境监测总站. 全国城市空气质量实时发布平台[EB/OL].[2018-04-05]. <http://www.cnemc.cn/>.
- [3] FRIEDRICH MJ. Air pollution is greatest environmental threat to health[J]. JAMA, 2018, 319(11): 1085.
- [4] XU X, HA S U, BASNET R. A review of epidemiological research on adverse neurological effects of exposure to ambient air pollution[J]. Front Public Health, 2016, 4: 157.
- [5] COHEN A J, BRAUER M, BURNETT R, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the global burden of diseases study 2015[J]. Lancet, 2017, 389(10082): 1907-1918.
- [6] FOX MA, TRAN N L, GROOPMAN J D, et al. Toxicological resources for cumulative risk: an example with hazardous air pollutants[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2004, 40(3): 305-311.
- [7] YEGAMBARAM M, MANIVANNAN B, BEACH T G, et al. Role of environmental contaminants in the etiology of Alzheimer's disease: a review[J]. Curr Alzheimer Res, 2015, 12(2): 116-146.
- [8] CHEN J C, WANG X, WELLENIUS G A, et al. Ambient air pollution and neurotoxicity on brain structure: evidence from women's health initiative memory study[J]. Ann Neurol,

- 2015, 78(3): 466-476.
- [9] CHEN H, KWONG JC, COPEL R, et al. Exposure to ambient air pollution and the incidence of dementia: a population-based cohort study[J]. *Environ Int*, 2017, 108: 271-277.
- [10] 孙倩倩, 王晓成, 孔盼盼, 等. 基于 Markov 模型的中国阿尔茨海默病患趋势预测[J]. *中国卫生统计*, 2015, 32(1): 59-62, 65.
- [11] POWER MC, ADAR SD, YANOSKY JD, et al. Exposure to air pollution as a potential contributor to cognitive function, cognitive decline, brain imaging, and dementia: a systematic review of epidemiologic research[J]. *Neurotoxicology*, 2016, 56: 235-253.
- [12] 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.
- [13] AILSHIRE JA, CLARKE P. Fine particulate matter air pollution and cognitive function among U.S. older adults[J]. *J Gerontol Ser B*, 2015, 70(2): 322-328.
- [14] GATTO NM, HENDERSON VW, HODIS HN, et al. Components of air pollution and cognitive function in middle-aged and older adults in Los Angeles[J]. *Neurotoxicology*, 2014, 40: 1-7.
- [15] TZIVIAN L, DLUGAJ M, WINKLER A, et al. Long-term air pollution and traffic noise exposures and mild cognitive impairment in older adults: a cross-sectional analysis of the Heinz Nixdorf recall study[J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(9): 1361-1368.
- [16] KIOUMOURTZOGLOU MA, SCHWARTZ JD, WEISSKOPF MG, et al. Long-term PM<sub>2.5</sub> exposure and neurological hospital admissions in the northeastern United States[J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(1): 23-29.
- [17] CULQUI DR, LINARES C, ORTIZ C, et al. Association between environmental factors and emergency hospital admissions due to Alzheimer's disease in Madrid[J]. *Sci Total Environ*, 2017, 592: 451-457.
- [18] GAO Q, XU Q, GUO X, et al. Particulate matter air pollution associated with hospital admissions for mental disorders: a time-series study in Beijing, China[J]. *Eur Psychiatry*, 2017, 44: 68-75.
- [19] CHEN C, LIU C, CHEN R, et al. Ambient air pollution and daily hospital admissions for mental disorders in Shanghai, China[J]. *Sci Total Environ*, 2018, 613-614: 324-330.
- [20] CUI L, CONWAY GA, JIN L, et al. Increase in medical emergency calls and calls for central nervous system symptoms during a severe air pollution event, January 2013, Jinan city, China[J]. *Epidemiology*, 2017, 28: S67-S73.
- [21] 宋杰, 徐东群, 赵伟, 等. 华北某城市大气颗粒物浓度对神经系统疾病急救人次的急性影响[J]. *卫生研究*, 2016, 45(6): 932-937.
- [22] RANFT U, SCHIKOWSKI T, SUGIRI D, et al. Long-term exposure to traffic-related particulate matter impairs cognitive function in the elderly[J]. *Environ Res*, 2009, 109(8): 1004-1011.
- [23] OUDIN A, FORSBERG B, ADOLFSSON AN, et al. Traffic-related air pollution and dementia incidence in Northern Sweden: a longitudinal study[J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(3): 306-312.
- [24] TONNE C, ELBAZ A, BEEVERS S, et al. Traffic-related air pollution in relation to cognitive function in older adults[J]. *Epidemiology*, 2014, 25(5): 674-681.
- [25] WEUVE J, PUETT RC, SCHWARTZ J, et al. Exposure to particulate air pollution and cognitive decline in older women[J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(3): 219-227.
- [26] LOOP MS, KENT ST, AL-HAMDAN MZ, et al. Fine particulate matter and incident cognitive impairment in the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) cohort[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75001.
- [27] JUNG CR, LIN YT, HWANG BF. Ozone, particulate matter, and newly diagnosed Alzheimer's diseases: A population-based cohort study in Taiwan[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2015, 44: 573-584.
- [28] KITAGISHI Y, NAKANISHI A, OGURA Y, et al. Dietary regulation of PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$  pathway in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2014, 6(3): 35.
- [29] KILLIN LOJ, STARR JM, SHIUE IJ, et al. Environmental risk factors for dementia: a systematic review[J]. *BMC Geriatr*, 2016, 16: 175.
- [30] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L, AZZARELLI B, ACUNA H, et al. Air pollution and brain damage[J]. *Toxicol Pathol*, 2002, 30(3): 373-389.
- [31] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L, REED W, MARONPOT RR, et al. Brain inflammation and Alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution[J]. *Toxicol Pathol*, 2004, 32(6): 650-658.

- [32] 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.
- [33] DOTY R L. Olfactory dysfunction in Parkinson disease[J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8(6): 329-339.
- [34] 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.
- [35] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L, D'ANGIULLI A, KULESZA R J, et al. Air pollution is associated with brainstem auditory nuclei pathology and delayed brainstem auditory evoked potentials[J]. Int J Dev Neurosci, 2011, 29(4): 365-375.
- [36] WILKER E H, PREIS S R, BEISER A S. Long-term exposure to fine particulate matter, residential proximity to major roads and measures of brain structure[J]. Stroke, 2015, 46(5): 1161-1166.
- [37] WOODWARD N C, PAKBIN P, SAFFARI A, et al. Traffic-related air pollution impact on mouse brain accelerates myelin and neuritic aging changes with specificity for CA1 neurons[J]. Neurobiol Aging, 2017, 53: 48-58.
- [38] 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.
- [39] JAYARAJ R L, RODRIGUEZ E A, WANG Y, et al. Outdoor ambient air pollution and neurodegenerative diseases: the neuroinflammation hypothesis[J]. Curr Environ Health Rep, 2017, 4(2): 166-179.
- [40] HERS I, VINCENT E E, TAVARÉ J M. Akt signalling in health and disease[J]. Cell Signal, 2011, 23(10): 1515-1527.
- [41] WANG Y, YANG R, GU J, et al. Cross talk between PI3K-AKT-GSK-3 $\beta$  and PP2A pathways determines tau hyperphosphorylation[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(1): 188-200.
- [42] SU R, JIN X, ZHANG W, et al. Particulate matter exposure induces the autophagy of macrophages via oxidative stress-mediated PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Chemosphere, 2017, 167: 444-453.
- [43] DENG X, RUI W, ZHANG F, et al. PM<sub>2.5</sub> induces Nrf2-mediated defense mechanisms against oxidative stress by activating PIK3/AKT signaling pathway in human lung alveolar epithelial A549 cells[J]. Cell Biol Toxicol, 2013, 29(3): 143-157.
- [44] ZHENG L, LIU S, ZHUANG G, et al. Signal transductions of BEAS-2B cells in response to carcinogenic PM<sub>2.5</sub> exposure based on a microfluidic system[J]. Anal Chem, 2017, 89(10): 5413-5421.
- [45] CAO X N, YAN C, LIU D Y, et al. Fine particulate matter leads to reproductive impairment in male rats by overexpressing phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway[J]. Toxicol Lett, 2015, 237(3): 181-190.
- [46] LIU T, WU B, WANG Y, et al. Particulate matter 2.5 induces autophagy via inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin kinase signaling pathway in human bronchial epithelial cells[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(2): 1914-1922.

(收稿日期: 2018-03-18; 录用日期: 2018-06-04)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 汪源; 校对: 王晓宇)