实验研究
Experiment

大气颗粒物与高脂高糖饮食对雄性大鼠大脑皮质及海马组织中*CREB*、*BDNF*、*ERK1/2*基因表达的影响

王新茹[a]，卞晶晶[a]，刘肖[a]，刘超[a]，刘楠[a]，薛玲[a]，李爽[b]，佟俊旺[a]，蒋守芳[a]

华北理工大学 a. 公共卫生学院 b. 实验动物中心，河北 唐山 063210

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18707

摘要：

[背景] 大气颗粒物污染和高脂高糖饮食均与认知功能、神经退行性疾病发病相关，但研究两者的联合作用文献报道较少。

[目的] 研究大气颗粒物与高脂高糖饮食对雄性大鼠认知功能及大脑皮质和海马组织中环磷腺苷效应元件结合蛋白（*CREB*）、脑源性神经营养因子（*BDNF*）和细胞外调节蛋白激酶（*ERK1/2*）基因表达的影响。

[方法] 3周龄SD雄性大鼠48只，随机分为对照组（普通饲料喂养，无大气颗粒物暴露，CC组）、高脂高糖组（高脂高糖饲料喂养，无大气颗粒物暴露，HC组）、大气颗粒物组（普通饲料喂养，暴露大气颗粒物，CP组）和高脂高糖大气颗粒物暴露组（高脂高糖饲料喂养，暴露大气颗粒物，HP组）。通过独立通气笼盒，CP和HP大鼠自然吸入含大气颗粒物的空气，CC和HC组大鼠自然吸入通过高效过滤器过滤大气颗粒物的空气（空气动力学直径>0.1 μm大气颗粒物被过滤掉）。暴露结束采用旷场实验评价大鼠的认知功能，采用RT-qPCR检测海马组织与大脑皮质组织中*CREB*、*BDNF*、*ERK1*和*ERK2* mRNA表达。组间比较采用单因素方差分析，交互作用采用析因方差分析。

[结果] 与CC组相比，CP组大鼠跨格次数减少为（46.60±16.55）次，HP组大鼠活动总路程、跨格次数降低至（163.17±32.54）m和（43.40±8.40）次，中央区活动时间升高至（7.58±1.27）s（均$P<0.05$）。HC组大鼠大脑皮质*CREB*、*ERK2*，CP组的*CREB*、*ERK2*，HP组的*CREB*、*ERK1*、*ERK2*和*BDNF* mRNA表达水平均低于CC组（$P<0.05$）；HP组大脑皮质中*CREB*、*BDNF* mRNA表达水平均低于HC组（$P<0.05$）；HP组大脑皮质中*CREB*、*ERK1*、*BDNF* mRNA表达水平均低于CP组（$P<0.05$）。HC组大鼠海马组织*ERK2*，CP组*CREB*、*ERK2*，HP组中4种基因的mRNA表达水平均低于CC组（$P<0.05$）；HP组海马组织中4种基因的mRNA水平均低于HC组（$P<0.05$）；HP组海马组织中*ERK1*和*BDNF* mRNA表达水平均低于CP组（$P<0.05$）。析因方差分析结果显示，大气颗粒物与高脂高糖饮食对雄性大鼠总路程、跨格次数、中央区活动时间以及大脑皮质和海马组织中*CREB* mRNA表达的影响不存在交互作用（均$P>0.05$）。

[结论] 一定浓度的大气颗粒物以及高脂高糖饮食单独暴露可降低大脑皮质和海马组织中*CREB*、*BDNF*和*ERK1*及*ERK2*基因表达水平，尚未发现二者具有联合作用。

关键词：大气颗粒物；高脂高糖饮食；认知功能；环磷腺苷效应元件结合蛋白；脑源性神经营养因子；细胞外调节蛋白激酶1；细胞外调节蛋白激酶2

Effects of atmospheric particulate matters and high-fat and high-glucose diet on mRNA expressions of *CREB*, *BDNF*, and *ERK1/2* in cerebral cortex and hippocampus in male rats

WANG Xin-ru[a], BIAN Jing-jing[a], LIU Xiao[a], LIU Chao[a], LIU Nan[a], XUE Ling[a], LI Shuang[b], TONG Jun-wang[a], JIANG Shou-fang[a] (a.*School of Public Health* b.*Laboratory Animal Center, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei* 063210*, China*)

Abstract:

[Background] Both atmospheric particulate matter pollution and combined high-fat and high-glucose diet are related to cognitive function and neurodegenerative diseases, but there are few reports on the synergistic effect of the two factors.

[Objective] The study is conducted to investigate the effects of atmospheric particulate matters

作者简介
王新茹（1993—），女，硕士生；
E-mail：1512522394@qq.com

通信作者
蒋守芳，E-mail：jiangshoufang@163.com

利益冲突 无申报
收稿日期 2018-10-25
录用日期 2019-02-11

文章编号 2095-9982(2019)06-0583-06
中图分类号 R114
文献标志码 A

▸引用
王新茹，卞晶晶，刘肖，等. 大气颗粒物与高脂高糖饮食对雄性大鼠大脑皮质及海马组织中*CREB*、*BDNF*、*ERK1/2*基因表达的影响[J]. 环境与职业医学，2019，36（6）：583-588.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18707

Correspondence to
JIANG Shou-fang, E-mail: jiangshoufang@163.com

Competing interests None declared
Received 2018-10-25
Accepted 2019-02-11

▸To cite
WANG Xin-ru, BIAN Jing-jing, LIU Xiao, et al. Effects of atmospheric particulate matters and high-fat and high-glucose diet on mRNA expressions of *CREB*, *BDNF*, and *ERK1/2* in cerebral cortex and hippocampus in male rats[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(6): 583-588.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18707

and combined high-fat and high-glucose diet on the mRNA expressions of cAMP-response element binding protein (*CREB*), brain derived neurotrophic factor (*BDNF*), extracellular regulated protein kinases 1 (*ERK1*), and extracellular regulated protein kinases 2 (*ERK2*) in cerebral cortex and hippocampus in male rats.

[Methods] A total of 48 male SD rats aged three weeks were randomly divided into four groups: control group (normal feed, no atmospheric particulate matter exposure, CC group), high-fat and high-glucose diet group (high-fat and high-glucose feed, no atmospheric particulate matter exposure, HC group), atmospheric particulate matter exposure group (normal feed, atmospheric particulate matter exposure, CP group), and atmospheric particulate matter exposure plus high-fat and high-glucose diet group (high-fat and high-glucose feed, atmospheric particulate matter exposure, HP group). In independent ventilation cages, the rats in the CP and HP groups inhaled air containing atmospheric particulate matters, while the rats in the CC and HC groups inhaled air filtered by high efficiency filters (atmospheric particulate matters with aerodynamic diameter >0.1 μm were filtered out). Rats' cognitive function was measured by open field test after the three-month exposure. The mRNA expressions of *CREB*, *BDNF*, *ERK1*, and *ERK2* in hippocampus and cerebral cortex were detected by RT-qPCR. One-way ANOVA was used for comparison between groups, and factorial ANOVA was used for interaction effects.

[Results] The average number of grid crossings of rats in the CP group was 46.60±16.55, and the total distance and the number of grid crossings of rats in the HP group were (163.17±32.54) m and 43.40±8.40, respectively, all lower than those in the CC group; the time spent in the central grid in the HP group [(7.58±1.27) s] was higher than that in CC group ($Ps<0.05$). In cerebral cortex: the mRNA expression levels of *CREB* and *ERK2* in the HC group, *CREB* and *ERK2* in the CP group, as well as *CREB*, *ERK1*, *ERK2*, and *BDNF* in the HP group were all lower than those in the CC group ($P<0.05$); the mRNA expression levels of *CREB* and *BDNF* in the HP group were lower than those in the HC group ($P<0.05$); the mRNA expression levels of *CREB*, *ERK1*, and *BDNF* in the HP group were lower than those in the CP group ($P<0.05$). In hippocampus: the mRNA expression levels of *ERK2* in the HC group, *CREB* and *ERK2* in the CP group, as well as the four genes in the HP group were all lower than those in the CC group ($P<0.05$); the mRNA expression levels of the four genes in the HP group were lower than those in the HC group ($P<0.05$); the mRNA expression levels of *ERK1* and *BDNF* in the HP group were lower than those in the CP group ($P<0.05$). The results of factorial ANOVA showed that there was no interaction between atmospheric particulate matter and combined high-fat and high-glucose diet on the total distance, the number of grid crossings, the time spent in the central grid, and the mRNA expression levels of *CREB* in cerebral cortex and hippocampus in male rats ($Ps>0.05$).

[Conclusion] Particulate matters at certain levels and combined high-fat and high-glucose diet may separately reduce the mRNA expressions of *CREB*, *BDNF*, *ERK1*, and *ERK2* in cerebral cortex and hippocampus in male rats, but the synergistic effects of the two factor have not been observed.

Keywords: ambient particulate matter; high-fat and high-glucose diet; cognitive function; cAMP-response element binding protein; brain derived neurotrophic factor; extracellular regulated protein kinases 1; extracellular regulated protein kinases 2

大气颗粒物是目前影响我国大多数城市空气质量的首要污染物，其对人类健康的影响已成为世界关注的焦点。研究发现，大气颗粒物可通过血脑屏障、嗅神经等途径进入中枢神经系统，与阿尔茨海默病、帕金森病和认知功能损害等中枢神经系统疾病或损害有关[1-2]。交通相关的空气污染与儿童的认知功能异常之间存在剂量-反应关系，长期暴露于交通来源的颗粒物可能是阿尔兹海默病的致病因素[3]。70~81岁妇女长期暴露可吸入颗粒物（PM_{10}）和细颗粒物（$PM_{2.5}$）可造成认知功能减弱[4]。墨西哥老年人认知功能减退与高浓度$PM_{2.5}$暴露有关[5]。动物实验研究表明长期高脂饮食亦可对认知功能产生不良影响，主要表现为焦虑或抑郁、学习和记忆障碍等症状[6-7]。

环磷腺苷效应元件结合蛋白（cAMP-response element binding protein，CREB）对学习和记忆分子机制的调节尤为重要，脑源性神经营养因子（brain derived neurotrophic factor，BDNF）是CREB转录调控的靶点之一，BDNF与其受体酪氨酸激酶B（tyrosine kinase B，TrKB）结合会导致下游 Raf-MEK-ERK（Raf激酶-ERK激酶-细胞外调节蛋白激酶）通路激活，活化的ERK1/2可以磷酸化Raf、MEK等激酶[8]，进而活化CREB等底物，启动转录和翻译，形成新的突触。

基于目前大气颗粒物污染的现状以及人们高脂高糖饮食生活习惯的普遍性，本研究采用旷场实验评价大气颗粒物对高脂高糖饮食大鼠认知能力的影响，探讨大脑皮质和海马组织中*ERK1/2-CREB-BDNF*信号分子基因表达在大气颗粒物和高脂高糖饮食对大鼠认知能力损害中的作用。

1 材料与方法

1.1 试剂和仪器

高脂高糖饲料（北京华阜康生物科技股份有限公司KK鼠料，能量值为17.78 kJ/g，其中蛋白质、脂肪和碳水化合物供能占总能量的百分比分别为16.46%、45.65%和37.89%），Trizol（美国Ambion），cDNA反转录试剂盒和2×SYBRGreen扩增试剂盒（瑞士Roche），

目的基因及内参基因引物均由美国Invitrogen公司合成。LC96实时荧光定量PCR仪（瑞士Roche），BR-HOL-1210空气质量检测仪（中国博朗通），大小鼠独立通气笼具系统（意大利Tecniplast），旷场分析箱（上海欣软信息科技有限公司），高速低温离心机（德国Eppendorf），Versa Max型连续光谱酶标仪（美国Molecular Devices）。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物与分组 3周龄清洁级SD雄性大鼠48只，适应性喂养1周，按体重随机分成4组，分别为对照组（普通饮食喂养，不暴露大气颗粒物，简称为CC组）、高脂高糖暴露组（高脂高糖饮食喂养，不暴露大气颗粒物，简称为HC组）、大气颗粒物暴露组（普通饮食喂养，暴露大气颗粒物，简称为CP组）和高脂高糖大气颗粒物暴露组（高脂高糖饮食喂养，暴露大气颗粒物，简称为HP组），暴露3个月，暴露期间自由摄食和饮水，按昼夜节律采光。所有动物实验均通过华北理工大学伦理委员会审查。

1.2.2 大气颗粒物暴露环境 饲养室内安装两个排气扇，一个进气，一个排气。室内放置两套独立通气笼具（individual ventilated cages，IVC）系统。将IVC系统的进气孔安装在进气扇下方，排气孔连通到室外，将其中一套IVC中进气端的高效过滤器拆掉，使室内空气进入到大气颗粒物暴露组（CP和HP组）的各个笼盒中（为暴露舱）。经检测，暴露舱各笼盒内$PM_{2.5}$和PM_{10}浓度与室内基本一致，室内颗粒物浓度达到室外浓度的80%~90%。CP和HP组大鼠24 h全身暴露大气颗粒物。另一套IVC进气端的高效过滤器过滤大气颗粒物（空气动力学直径>0.1 μm的大气颗粒物被过滤掉），经过滤的空气进入CC和HC组大鼠笼盒（为对照舱）。经检测，对照舱笼盒内$PM_{2.5}$和PM_{10}浓度均保持在0~5 μg/m³。室内安装空调，控制室温保持在21~22°C。

使用空气质量检测仪每日早中晚3次检测对照舱和室内的颗粒物浓度，检测结束后即将检测仪放置在暴露舱内，24 h随时记录$PM_{2.5}$与PM_{10}的浓度。

1.2.3 旷场实验检测认知能力的变化 暴露结束后，采用旷场实验评价大鼠认知能力的变化。行为学实验室保持安静，室内暗光，手术灯照天花板反射到实验操作区，实验人员远离旷场分析箱。实验前，大鼠在测定房间内适应时间大于10 min[9]。大鼠行为学分析系统中将旷场分析箱平均分为25个大小一样的小格，从左（左上开始）到右顺序用不同颜色编号，其中7、8、9、12、13、14、17、18和19 为中央区域，13号格为正中格。每次实验时将大鼠轻放入13号格中，观察其3 min内活动情况。实验结束进行视频录像分析，软件统计数据。

1.2.4 实时荧光定量PCR（RT-qPCR）检测基因表达 采用RT-qPCR测定*CREB*、*BDNF ERK1*及*ERK2*的mRNA表达，以β-肌动蛋白（*β-actin*）作为内参基因。用10%水合氯醛麻醉大鼠，断头，冰上分离大脑皮质和海马组织，-80°C冻存备用。Trizol法提取RNA，检测总RNA的质量和浓度，要求D_{260}/D_{280}比值在1.8~2.0之间，琼脂糖凝胶电泳检测其完整性。cDNA合成按照罗氏反转录试剂盒说明书操作，2×SYBRGreen扩增试剂盒进行聚合酶链式反应，PCR反应体系为20 μL，扩增条件为95°C预变性10 min后，变性95°C，10 s；退火60°C，15 s；延伸72°C，10 s，40个循环。用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算mRNA相对表达水平。目的基因和内参基因mRNA引物序列见表1。

表1 引物序列及相应产物

基因	引物序列	产物长度（bp）
CREB	正向：5′-CTGAGGAGCTTGTACCACCG-3′	205
	反向：5′-GGGCAGCTGCTAAGGTT-3′	
BDNF	正向：5′-ACAGCCAGATACTAGAGCAGGGA-3′	74
	反向：5′-TCCACTTAGCCTCCACAGGG-3′	
ERK1	正向：5′-GGCCCCCTAACAAGAACAGAC-3′	223
	反向：5′CACTCAGGTCAAGGGGAGATC-3′	
ERK2	正向：5′-AGGGAACCGTAGCCTCATCT-3′	106
	反向：5′-ACCTGTGGTACAGGCATTCG-3′	
β-actin	正向：5′-CCGCGAGTACAACCTTCTTG-3′	115
	反向：5′-CCCATACCCACCATCACACC-3′	

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析，结果以$\bar{x}\pm s$表示。组间比较采用单因素方差分析（One-way ANOVA）。组间两两比较：若方差齐，采用LSD-*t*法进行比较；若方差不齐，采用Dunnett's T3法。大气颗粒物与高脂高糖饮食是否存在交互作用采用析因方差分析判定。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 大气颗粒物浓度

暴露期间暴露舱内大气颗粒物浓度如图1所示。本实验共进行90 d，对照舱内$PM_{2.5}$和PM_{10}浓度一直保持在0~5 μg/m³，暴露舱除了第2个月由于降雪原因PM_{10}和$PM_{2.5}$浓度降低以外，颗粒物浓度

都较高。其中 $PM_{2.5}$ 浓度超过 75 μg/m³ 的天数有 46 d，PM_{10} 浓度超过 150 μg/m³ 的天数为 33 d。

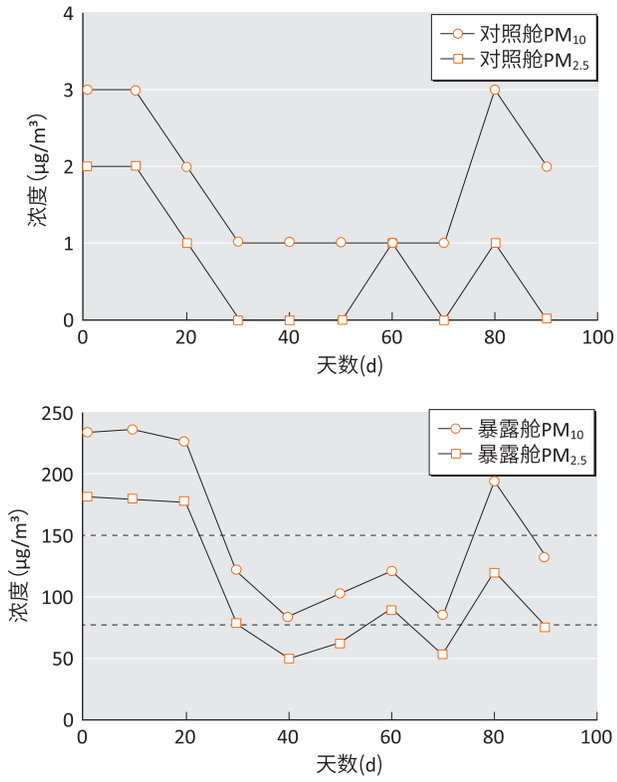


图 1 暴露期间对照舱和暴露舱大气颗粒物浓度均值变化

2.2 大鼠认知功能的变化

与 CC 组相比，HP 组大鼠的活动总路程减少，CP 组和 HP 组大鼠跨格次数减少，HP 组大鼠在中央区停留时间增加（均 $P<0.05$），见表 2。大气颗粒物与高脂高糖饮食对于总路程（F=0.001，P=0.997）、跨格次数（F=4.094，P=0.050）、中央区活动时间（F=0.007，P=0.935）的影响均不存在交互作用。

表 2 大鼠旷场实验中总路程、跨格次数和中央区活动时间（$\bar{x}\pm s$，n=12）

组别（高脂高糖饮食，颗粒物）	总路程（m）	跨格次数（次）	中央区活动时间（s）
CC（-，-）	210.06±43.24	59.10±13.01	3.00±3.97
HC（+，-）	193.38±49.85	49.60±15.09	4.70±4.56
CP（-，+）	180.70±56.02	46.60±16.55[a]	6.11±5.87
HP（+，+）	163.17±32.54[a]	43.40±8.40[a]	7.58±1.27[a]

[注] a：与 CC 组相比，$P<0.05$。

2.3 *CREB*、*BDNF*、*ERK1* 和 *ERK2* mRNA 的表达

2.3.1 大脑皮质 与 CC 组比较，HC 组和 CP 组大鼠大脑皮质组织中 *CREB*、*ERK2* 的 mRNA 水平降低，HP 组 *CREB*、*ERK1*、*ERK2* 和 *BDNF* 的 mRNA 水平降低（$P<0.05$）；与 HC 组比较，HP 组大鼠大脑皮质组织中 *CREB*、*BDNF* 的 mRNA 水平降低（$P<0.05$）；与 CP 组比较，HP 组 *CREB*、*ERK1*、*BDNF* 的 mRNA 水平降低（$P<0.05$），见表 3。大气颗粒物与高脂高糖饮食对于大脑皮质中 *CREB*（F=22.277，P=0.454）、*ERK1*（F=4.013，P=0.058）、*ERK2*（F=0.030，P=0.864）以及 *BDNF*（F=66.713，P=0.524）的影响均不存在交互作用。

2.3.2 海马组织 与 CC 组比较，HC 组大鼠大脑海马组织中 *ERK2* 的 mRNA 水平降低，CP 组 *CREB*、*ERK2* 的 mRNA 水平降低，HP 组 *CREB*、*ERK1*、*ERK2* 和 *BDNF* 的 mRNA 水平降低（均 $P<0.05$）；与 HC 组比较，HP 组大鼠大脑海马组织中 *CREB*、*ERK1*、*ERK2* 和 *BDNF* 的 mRNA 水平降低（$P<0.05$）；与 CP 组比较，HP 组 *ERK1* 和 *BDNF* 的 mRNA 水平降低（$P<0.05$），见表 3。大气颗粒物与高脂高糖饮食对海马组织中 *CREB*（F=0.227，P=0.635）、*ERK1*（F=3.226，P=0.076）、*ERK2*（F=2.582，P=0.112）以及 *BDNF*（F=3.650，P=0.059）的影响均不存在交互作用。

表 3 大鼠大脑皮质、海马组织 *CREB*、*ERK1*、*ERK2* 和 *BDNF* 的 mRNA 水平（$\bar{x}\pm s$，n=12）

组别（高脂高糖饮食，颗粒物）	大脑皮质				海马组织			
	CREB	*ERK1*	*ERK2*	*BDNF*	*CREB*	*ERK1*	*ERK2*	*BDNF*
CC（-，-）	1.17±0.08	1.00±0.19	1.26±0.39	1.02±0.09	0.99±0.10	1.05±0.26	1.02±0.09	1.02±0.08
HC（+，-）	1.06±0.16[a]	0.94±0.14	1.01±0.27[a]	1.02±0.12	0.95±0.11	1.03±0.32	0.96±0.06[a]	1.03±0.11
CP（-，+）	0.79±0.11[ab]	0.97±0.13	1.02±0.28[a]	0.99±0.07	0.89±0.12[a]	1.04±0.25	0.91±0.05[ab]	0.98±0.09
HP（+，+）	0.68±0.07[abc]	0.86±0.14[ac]	0.91±0.25[a]	0.92±0.10[abc]	0.87±0.04[ab]	0.80±0.27[abc]	0.88±0.04[ab]	0.92±0.09[abc]

[注] a：与 CC 组相比，$P<0.05$；b：与 HC 组相比，$P<0.05$；c：与 CP 组相比，$P<0.05$。

3 讨论

旷场实验中跨格次数反映大鼠的兴奋性和活动度[10]，其与活动总路程成正比[11]；中央区活动时间可反映大鼠的认知能力，正常大鼠在活动时会本能地避开中央区域，沿着边缘区域活动[12]。本实验中，与 CC 组比较，CP 组大鼠跨格次数减少，HC 组跨格次数及中央区活动时间没有差异。Zhang 等[13]研究发现 SD 大鼠长期气管滴注 20 mg/kg $PM_{2.5}$ 混悬液后，旷场实验跨格次数减少，中央区活动时间增加。张可欣[14]亦发现 C57BL/6 小鼠暴露 12 个月后，与清洁空气组（饲

养于经IVC笼盒过滤的空气）比较，常规空气组（饲养于日常空气环境中）及高脂饮食组小鼠跨格次数减少。本实验中与CC组比较，HP组大鼠活动总路程和跨格次数减少，进入中央区活动时间增加，但析因分析结果显示大气颗粒物与高脂高糖饮食对活动总路程、跨格次数、进入中央区活动时间均没有交互作用，说明大气颗粒物与高脂高糖饮食同时暴露与单独暴露比较，并没有增加对大鼠认知功能的影响。

Samuels等[15]研究发现，*ERK*基因缺失的患者，其子女*ERK*基因水平下降，导致认知功能损害、发育迟缓。有研究发现，生长因子等多种信息分子可通过Ras-ERK通路激活*CREB*，表明*CREB*是Ras-ERK信号通路的重要作用靶点[16-18]。*CREB*激活后通过调节相关的靶基因发挥多种生物学效应，与学习记忆的形成和维持密切相关[19]。其中，*BDNF*是*CREB*调节的重要靶基因之一，对学习记忆起重要的促进作用[20]。刘颖等[21]发现大气颗粒物单独暴露以及大气颗粒物与高脂高糖饮食联合暴露的大鼠学习记忆能力降低。本实验中，单独暴露大气颗粒物的大鼠大脑皮质和海马组织中*CREB*、*ERK2* mRNA表达水平降低；同样，单独暴露高脂高糖饮食的大鼠大脑皮质*CREB*、*ERK2*和海马组织*ERK2* mRNA表达水平也明显降低。田亚涛[22]发现高脂高糖饲料下调小鼠大脑皮质中*BDNF* mRNA的表达，但本实验中未发现单独暴露高脂高糖饮食的大鼠*BDNF* mRNA的表达有差异。析因分析结果显示大气颗粒物和高脂高糖饮食联合暴露对大脑皮质及海马组织中*CREB*、*ERK1*、*ERK2*、*BDNF* mRNA水平的影响没有交互作用，因此，尚不能认为大气颗粒物和高脂高糖饮食联合暴露比单独暴露更容易对大鼠大脑皮质和海马组织中*CREB*、*BDNF*、*ERK1*和*ERK2*的水平产生影响。本研究大鼠自然吸入室外环境中的大气颗粒物，暴露方法和暴露过程与人群相似，较好地模拟了人群大气颗粒物暴露途径，从一定程度上为评估大气颗粒物对人类神经系统危害提供了实验依据。本研究结果没有发现大气颗粒物与高脂高糖饮食联合作用会加重对雄性大鼠认知功能和大脑皮质、海马组织中*CREB*、*BDNF*、*ERK1*和*ERK2*基因表达的影响。

参考文献

[1] BLOCK M L，CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L. Air pollution：mechanisms of neuroinflammation and CNS disease [J]. Trends Neurosci，2009，32 (9)：506-516.

[2] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L，SOLT A C，HENRÍQUEZ-ROLDÁN C，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 β-42 andα-synuclein in children and young adults [J]. Toxicol Pathol，2008，36 (2)：289-310.

[3] SUGLIA S F，GRYPARIS A，WRIGHT R O，et al. Association of black carbon with cognition among children in a prospective birth cohort study [J]. Am J Epidemiol，2008，167 (3)：280-286.

[4] WEUVE J，PUETT R C，SCHWARTZ J，et al. Exposure to particulate air pollution and cognitive decline in older women [J]. Arch Intern Med，2012，172 (3)：219-227.

[5] SALINAS-RODRIGUEZ A，FERNÁNDEZ-NIÑO J A，MANRIQUE-ESPINOZA B，et al. Exposure to ambient $PM_{2.5}$ concentrations and cognitive function among older Mexican adults [J]. Environ Int，2018，117：1-9.

[6] ZEMDEGS J，QUESSEVEUR G，JARRIAULT D，et al. High-fat diet-induced metabolic disorders impairs 5-HT function and anxiety-like behavior in mice [J]. Br J Pharmacol，2016，173 (13)：2095-2110.

[7] WANG Z，JIN F，JIAN W，et al. Protective effect of lycopene on high-fat diet-induced cognitive impairment in rats [J]. Neurosci Lett，2016，627：185-191.

[8] XING J，GINTY D D，GREENBERG M E. Coupling of the RAS-MAPK pathway to gene activation by RSK2，a growth factor-regulated CREB kinase [J]. Science，1996，273 (5277)：959-963.

[9] ALSTOTT J，TIMBERLAKE W. Effects of rat sex differences and lighting on locomotor exploration of a circular open field with free-standing central corners and without peripheral walls [J]. Behav Brain Res，2009，196 (2)：214-219.

[10] CASU M A，PISU C，SANNA A，et al. Effect of Δ9-tetrahydrocannabinol on phosphorylated *CREB* in rat cerebellum：an immunohistochemical study [J]. Brain Res，2005，1048 (1/2)：41-47.

[11] 林晓春，李云鹏，卞艳芳，等. 大鼠旷场实验指标检测及参考值的探讨 [J]. 毒理学杂志，2010，24 (3)：224-225.

[12] WALSH R N，CUMMINS R A. The open-field test：a critical review [J]. Psychol Bull，1976，83 (3)：482-504.

[13] ZHANG Q，LI Q，MA J，et al. $PM_{2.5}$ impairs neurobehavior by oxidative stress and myelin sheaths injury of brain in the rat

[J]. Environ Pollut，2018，242：994-1001.

[14] 张可欣. Th17/Treg 平衡在高脂饮食小鼠大气颗粒物暴露后神经损伤的机制研究 [D]. 唐山：华北理工大学，2018.

[15] SAMUELS I S，KARLO J C，FARUZZI A N，et al. Deletion of *ERK2* mitogen-activated protein kinase identifies its key roles in cortical neurogenesis and cognitive function [J]. J Neurosci，2008，28 (27)：6983-6995.

[16] PAHLEVANI P，FATAHI Z，MORADI M，et al. Morphine-induced conditioned place preference and the alterations of *p-ERK*，p-*CREB* and c-fos levels in hypothalamus and hippocampus：the effects of physical stress [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)，2014，60 (4)：48-55.

[17] WON J H，AHA K H，BACK M J，et al. DA-9801 promotes neurite outgrowth *via ERK1/2-CREB* pathway in PC12 cells [J]. Biol Pharm Bull，2015，38 (2)：169-178.

[18] LIU Y，LAI F，WILMOTT J S，et al. Noxa upregulation by oncogenic activation of MEK/ERK through *CREB* promotes autophagy in human melanoma cells [J]. Oncotarget，2014，5 (22)：11237-11251.

[19] XIA T，ZHANG Q，XIAO Y，et al. *CREB*/TRH pathway in the central nervous system regulates energy expenditure in response to deprivation of an essential amino acid [J]. Int J Obes (Lond)，2015，39 (1)：105-113.

[20] 王菲，常光明，耿鑫. *BDNF* 和 TERT 联合转染 BMSCs 对血管性痴呆大鼠学习记忆功能恢复及海马 CA1 区超微结构的影响 [J]. 天津医科大学学报，2014，20 (3)：172-176.

[21] 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.

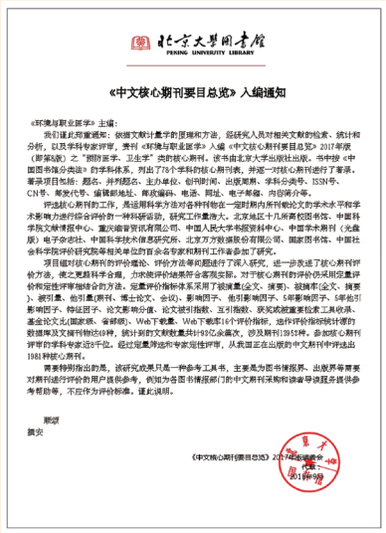
[22] 田亚涛. *CYP1B1* 敲除对小鼠 2 型糖尿病认知功能损害的影响 [D]. 武汉：武汉大学，2017.

（英文编辑：汪源；编辑：王晓宇；校对：童玲）

· 告知栏 ·

《环境与职业医学》再次入选“中文核心期刊”

2018 年 9 月，北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版编委会依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，公布了最新入选的中文核心期刊，《环境与职业医学》蝉联“预防医学、卫生学”类的核心期刊。



北京大学图书馆
PEKING UNIVERSITY LIBRARY

《中文核心期刊要目总览》入编通知

《环境与职业医学》主编：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《环境与职业医学》入编《中文核心期刊要目总览》2017年版（即第8版）之“预防医学、卫生学”类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了78个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、期发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院文献情报中心、重庆维普资讯有限公司、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆、中国社会科学院评价研究院等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

项目组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被摘量(全文、摘要)、被摘率(全文、摘要)、被引量、他引量(期刊、博士论文、会议)、影响因子、他引影响因子、5年影响因子、5年他引影响因子、特征因子、论文影响分值、论文被引指数、互引指数、获奖或被重要检索工具收录、基金论文比(国家级、省部级)、Web下载量、Web下载率16个评价指标，选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达49种，统计到的文献数量共计93亿余篇次，涉及期刊13953种。参加核心期刊评审的学科专家近8千位。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出1981种核心期刊。

多年来，本刊持续入选中文核心期刊，离不开各位编委、审稿专家、作者和读者的支持和关注，特此志谢！衷心希望广大读者和作者一如既往支持本刊工作，踊跃投稿！