

PM_{2.5}在阿尔茨海默病中的研究进展

魏敏¹, 王娜², 钟力^{2*}

¹厦门大学医学院临床医学系, 厦门 361102;

²厦门大学神经科学研究所福建省神经退行性疾病重点实验室, 厦门 361102)

摘要: 从PM_{2.5}对阿尔茨海默病的标志物、炎症、脑的发育及其他因素造成的影响等方面入手, 综合阐述了PM_{2.5}与阿尔茨海默病之间的联系。PM_{2.5}引发阿尔茨海默病的机制尚不明确, 我们推测PM_{2.5}导致的阿尔茨海默病的标志物增多、炎症反应及氧化损伤等可能是引发该病的重要原因。

关键词: 细颗粒物; PM_{2.5}; 阿尔茨海默病

Research progress of PM_{2.5} in Alzheimer's disease

WEI Min¹, WANG Na², ZHONG Li^{2*}

¹Department of Clinical Medicine, Medical College, Xiamen University, Xiamen 361102, China;

²Fujian Provincial Key Laboratory of Neurodegenerative Disease and Aging Research, Institute of Neuroscience, Medical College, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: Along with the increasing air pollution, more and more studies indicated that PM_{2.5} plays an important role in Alzheimer's disease (AD). In this review, we described current knowledge on the relationship between PM_{2.5} and AD, including how PM_{2.5} affects the pathological markers, inflammatory responses, and brain development in AD progression. Although the mechanism remains unclear, the increased AD markers, inflammatory responses and oxidative damage probably cause the AD development. The new directions for AD prevention and therapy were also pointed out.

Key Words: Fine particulate matter; PM_{2.5}; Alzheimer's disease

近年来, 随着经济的发展, 空气污染情况愈演愈烈, 由此引发了多种疾病。国内外大量的动物模型研究、流行病学研究与人类脑临床研究表明, 暴露在空气污染物超标的环境中可能会造成大脑损伤、认知老化加速, 甚至还可能增加罹患阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, 简称AD)与其他痴呆疾病的风险。据统计, 以PM_{2.5}浓度不得超过35 μg/m³为标准(该值为中国标准), 83%的中国人生活在PM_{2.5}超标地区^[1]。2013年中国因为PM_{2.5}的影响而造成新生儿死亡的人数为137万人^[1]。因此, 深入研究PM_{2.5}, 分析其致病机理, 找到其引发的疾病治疗方案, 是当前研究者们应当关注的

重点之一。本文对于PM_{2.5}引发阿尔茨海默病可能的机制、对于脑发育的影响予以综述, 从而为阿尔茨海默病的治疗提供新的思路。

1 PM_{2.5}的定义

PM_{2.5}也称细颗粒物, 指空气中直径小于或等于2.5 μm的固体颗粒或者液滴的总称。它主要来源于交通和制造行业的高温燃烧过程。从汽车尾气释放到环境空气中的细颗粒物, 是城市空气污染的主要元凶, 它占全球总PM_{2.5}量的25%^[2]。它易附着有毒、有害物质, 具有在大气中停留时间长、输送距离远等特点。同其他直径的PM相比, PM_{2.5}

收稿日期: 2017-06-29

基金项目: 中国博士后科学基金面上资助项目(2016M600503)

*通信作者: E-mail: zhongli@xmu.edu.cn

更容易侵入肺组织并扩散,更容易进入血管甚至穿过血脑屏障而进入脑中,对人体健康的危害更大。PM的毒性与体积大小密切相关,体积越小,氧化应激水平越高,产生的可以破坏DNA和其他细胞结构的活性物质(如过氧化物等)越多。PM_{2.5}可以跨过血脑屏障,进入神经末梢和脑中,从而引发一系列神经系统疾病^[3]。

2 阿尔茨海默病概述

阿尔茨海默病是一种慢性神经退行性疾病。据2016年全球阿尔茨海默病报道,2015年全世界有4680万AD患者,预计到2050年,患者人数将会达到1亿3千万^[4]。

阿尔茨海默病患者发病缓慢,随年龄的增长,认知出现渐进性的障碍,判断力、语言能力、记忆力等多方面均会出现障碍。它的病理特征主要显示在以下几方面:脑中神经细胞内的tau蛋白的聚集、神经纤维缠结以及β淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)的沉积^[5]。AD治疗费用巨大,是目前治疗费用最昂贵的疾病之一,并且由于病人的特殊性,护理工作繁重、复杂。随着社会人口老龄化愈演愈烈,AD患者的增加对于家庭和社会都将是一个负担。然而,目前关于该病的药物开发及治疗方案仍是一个世界难题。

目前,全世界研究者们将AD分为两种类型:早发型AD(early-onset AD, EOAD)和晚发型AD(late-onset AD, LOAD)^[6]。早发型AD占总AD患者人数较少,约为5%,主要是由于三个基因突变所导致:淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)、早老素1(presenilin 1, PS1)和早老素2(presenilin 2, PS2)^[7]。APP蛋白通过促进Aβ的沉积从而导致AD的发生,PS1和PS2则通过增加γ分泌酶对A的病理水解而导致AD的发生^[6]。晚发型AD则由多重致病因素引起,包括年龄、生活习惯和遗传因素等。其主要的风险基因为载脂蛋白E4(apolipoprotein E4, APOE4)^[7]。APOE基因位于19号染色体,有ε2, ε3, ε4三种亚型,其中携带一个ε4等位基因者会增加3倍的患病风险,携带两个ε4等位基因者的患病风险会增加15倍^[6]。已有的关于AD的研究主要是从基因水平方面报道,环境影响对于阿尔茨海默病及其他痴呆的影响很少有被提及,然而环

境方面的影响也不可忽视。

3 PM_{2.5}对AD的影响

3.1 PM_{2.5}是AD的致病因素之一

目前,大多数关于AD的研究都是从其致病性的风险基因角度考虑的。然而,除APOE ε4等位基因以外,全基因组分析得出的其他20多个风险基因并没有改变基因的结构,并且它们带来的致病风险只占AD的发病风险的10%~20%^[8]。此外,包括APOE ε4等位基因在内以及其他风险基因总体只占不到50%的可遗传的发病风险^[9]。

英国的一项临床研究中表明,空气中每升高5 μg/m³的PM_{2.5},死亡率升高7%^[10]。加拿大多伦多大学的研究者在2017年1月的*The Lancet*上发表了他们的结果:在660万接受调查的安大略省的居民中,居住在距离主路不到50 m处(这些地方的细颗粒污染物浓度比距离150 m左右的高出10倍以上)的居民,罹患痴呆的几率比生活在200 m以外的高出12%^[11]。

另一研究表明,如果长期暴露在高于美国环境保护署(Environmental Protection Agency, EPA)规定的12 μg/m³的PM_{2.5}浓度下,那么老年女性患痴呆的几率会增加一倍^[12]。如果该研究结果在普通人群中成立的话,那么全世界21%的痴呆病例都可以归结于空气污染^[12]。

3.2 PM_{2.5}诱导产生AD的病理标志物

PM_{2.5}作为中枢神经系统的诱发炎症的因素,对于神经退行性疾病的重要性容易被人们忽视。

嗅球的病理改变是早已被广泛认可的AD的标志性病理改变之一^[13]。让研究者们最早注意到空气污染对AD的影响,是墨西哥城中的流浪狗的嗅球的病理改变。Calderón-Garcidueñas的实验室^[14]发现,生活在PM_{2.5}超标地区的流浪狗的嗅球、额叶和海马区的氧化损伤增高,同时会过早形成较多的Aβ淀粉样斑块沉积。一段时间以后,它们表现出了特定脑区的组织损伤和PM的沉积。与此相似,对于人体来说,PM_{2.5}对于人体的重要影响之一是在嗅球中的病理改变,表现为嗅球的内皮细胞增生和PM_{2.5}的沉积等。大量PM_{2.5}通过嗅球和呼吸系统进入人体,在早发型AD中,嗅球改变的人数占80%~90%^[15]。因此,嗅球的这种病理改变,

可能是PM_{2.5}导致的各种神经退行性疾病的早期标志之一。

尽管以上实验没有设置严格的对照组,但是近来的相关动物实验研究也证实了以上的结论。在高浓度的PM_{2.5}环境中生活的小鼠与正常PM_{2.5}浓度的小鼠对比,嗅球内的抗氧化酶的水平显著增高,并且多个脑区的氧化应激反应明显增强^[16]。

AD的另一个主要的病理特征为异常的神经纤维缠结,其主要是由过度磷酸化的tau蛋白组成^[5]。例如,生活在高PM_{2.5}污染的地区的儿童和青少年脑组织中过度磷酸化的tau蛋白含量明显升高并伴随着A β 的增多,然而与之对应的空气正常地区的儿童和青少年脑组织中并未发现过度磷酸化的tau蛋白及A β 的增多^[17]。由此推测,过度磷酸化的tau蛋白对于高PM_{2.5}污染的地区的儿童和青少年可能存在持续的影响,并在后期诱发AD^[17]。

然而,目前还没有实验可以证明空气污染物可以直接促进A β 产生。但是已有研究证实,暴露在空气污染物中会导致神经炎症和A β_{42} 的累积,这些可能和AD的发生具有一定联系^[18]。例如,动物实验中,和洁净空气环境中生长的狗相比,暴露于高浓度PM_{2.5}环境中的狗在低年龄段已产生大量A β_{42} 的累积^[14]。此结果在小鼠实验中得到进一步证实,在高浓度PM_{2.5}环境中生活9个月的小鼠和正常洁净空气环境中的小鼠相比,脑内A β_{42} 有明显的聚集^[18]。临床研究中,高浓度PM_{2.5}浓度生活环境中的青少年组与正常PM_{2.5}浓度的相似群体对比,AD的蛋白标志物A β_{42} 明显增多^[17]。这一现象可能是由于细颗粒物PM_{2.5}和氧化应激加速了蛋白质的聚集和纤维化^[19],从而加速了可溶性的A β 的生成^[20]。

3.3 PM_{2.5}对于儿童脑发育的不良影响可诱导产生AD

洁净的空气对于脑的发育是必需的,越来越多的证据表明,污染了的空气中的PM_{2.5}会损害大脑,使儿童的行为和认知出现问题。在容易受到空气污染物影响的大脑发育阶段,核磁共振波谱成像(magnetic spectroscopy imaging, MRS)分析显示,在高浓度PM_{2.5}的环境中生活的儿童,右侧海马区明显缩小,脑发育的指示分子N-乙酰天冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)减少,表明PM_{2.5}会导致脑的发育受到影响,并且有可能导致认知功能的

损伤以及过早诱发AD^[21]。

此外,Calderón-Garcidueñas实验室^[22]的研究表明,暴露于高浓度PM_{2.5}的儿童表现出明显的神经炎症,以及脑的氧化应激反应、血脑屏障和内皮细胞的受损。这些儿童的额叶脑白质区血管细胞明显受损,以致红细胞游离于血管外,并且有内皮细胞连接通路功能异常以及血管基底膜的病理改变。研究者推测,这一系列异常的血管内皮病理改变极有可能引发AD^[23]。

总之,PM_{2.5}对于儿童的影响是一个漫长的过程。长期暴露于高PM_{2.5}环境中会导致额叶损伤和皮质层炎症因子的扩散,并且长期的炎症状态会使认知功能受损^[24];脑内出现的强烈的氧化应激反应、内源性和外源性免疫反应、内皮细胞的激活和血脑屏障的崩溃,可能都会导致神经退行性疾病的发生。

3.4 PM_{2.5}可能诱导引发AD的分子机制——炎症通路

目前,仍缺乏直接证据阐明PM_{2.5}对于AD乃至神经系统疾病的作用。机体的神经炎症的产生,以及免疫系统的异常激活和神经退行性疾病之间的相互作用诱导产生AD的观点,近年来得到越来越多研究者的认可。其中,PM_{2.5}给机体带来的不良影响可能正是通过此机制。PM_{2.5}通过血脑屏障后,可能通过引发神经炎症和固有免疫系统紊乱,从而诱导产生神经退行性疾病。

居住于高浓度PM_{2.5}含量地区的儿童脑组织内氧化应激反应增强,血液中多种空气污染物特异性抗原IgG、IgA增多,血脑屏障的损坏,以及内皮细胞的激活,都表明PM_{2.5}可能通过激活体内的炎症通路诱发AD^[22]。

进一步的动物试验研究表明,暴露于高PM浓度中两周的小鼠和正常空气环境中的小鼠相比,PM_{2.5}首先引起脑组织中的促炎因子IL-1 α 和肿瘤坏死因子TNF- α 的增多^[25],这些细胞因子可能通过破坏细胞连接及神经元相关蛋白^[3],引发脑内炎症反应,进一步激活内皮细胞、损坏脑血管组织^[23],成为诱导AD发生的第一步。脑中转录因子AP-1和NF- κ B位于这些炎症因子的上游^[26-27],并由磷酸化的JNK(p-JNK)上调激活MAP激酶信号通路调控^[28],接着引发脂质过氧化的同时促进NF- κ B的表达^[25],

从而诱导AD的发生。然而PM_{2.5}如何激活JNK通路进而引发炎症仍有待阐明。

此外,细胞实验表明,小胶质细胞最早识别柴油产生的PM并被PM激活,导致形态学发生改变和过氧化物的产生,然而并没有检测到小胶质细胞分泌的TNF- α 的改变^[29]。小胶质细胞在和神经元共培养状态下接触PM时,会表现出针对神经元多巴胺能的神经毒性,表明较高浓度PM条件下小胶质细胞导致神经元的损伤。这种损伤是通过NADPH氧化酶介导产生细胞内的活性氧簇(ROS),激活细胞的氧化应激反应,导致神经元的损伤^[29]。然而,PM_{2.5}是如何诱导激活NADPH氧化酶以及造成神经元损伤的具体分子机制仍有待研究。

4 结语

空气污染可能导致AD这一观点仍然是人们争论的焦点。PM_{2.5}进入大脑的路径及其对脑的病理变化机制还有待进一步阐明。越来越多的人类脑成像技术与流行病学研究,以及高速发展的PM_{2.5}浓度计算分析模型为进一步的研究提供了基础。

然而PM_{2.5}颗粒成分的复杂性,以及进入脑后引起的多种反应都为进一步的研究造成了阻碍。目前,仍需更多的机制研究及流行病学分析为这方面的理论研究提供数据支持。PM_{2.5}与AD等神经退行性疾病的关系研究将为降低患阿尔茨海默病风险提供有效手段,对这种目前仍无有效治疗手段的疾病来说,该研究方向有望带来新的治疗机制和启发。

参 考 文 献

- [1] Liu J, Han Y, Tang X, et al. Estimating adult mortality attributable to PM_{2.5} exposure in China with assimilated PM_{2.5} concentrations based on a ground monitoring network. *Sci Total Environ*, 2016, 568: 1253-1262
- [2] Karagulian F, Belis CA, Dora CF, et al. Contributions to cities' ambient particulate matter (PM): A systematic review of local source contributions at global level. *Atmos Environ*, 2015, 120: 475-483
- [3] Calderon-Garciduenas L, Vojdani A, Blaurock-Busch E, et al. Air pollution and children: neural and tight junction antibodies and combustion metals, the role of barrier breakdown and brain immunity in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(3): 1039-1058
- [4] Martin Prince AC-h, Martin Knapp. *World Alzheimer Report 2016: Improving healthcare for people living with dementia: Coverage, quality and costs now and in the future*. Published by Alzheimer's Disease International (ADI), London, 2016
- [5] Amemori T, Jendelova P, Ruzicka J, et al. Alzheimer's Disease: Mechanism and Approach to Cell Therapy. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 26417-26451
- [6] Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ*, 2009, 338: b158
- [7] Michaelson D. Apoe4: The most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2016, 39: S24-S24
- [8] Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 2013, 45(12): 1452-1458
- [9] Farrer LA. Expanding the genomic roadmap of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2015, 14(8): 783-785
- [10] Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, et al. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet*, 2014, 383(9919): 785-795
- [11] Chen H, Kwong JC, Copes R, et al. Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Lancet*, 2017, 389(10070): 718-726
- [12] Cacciottolo M, Wang X, Driscoll I, et al. Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(1): e1022
- [13] Daulatzai MA. Olfactory dysfunction: its early temporal relationship and neural correlates in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122(10): 1475-1497
- [14] Calderón-Garcidueñas L, Azzarelli B, Acuna H, et al. Air pollution and brain damage. *Toxicol Pathol*, 2002, 30(3): 373-389
- [15] Wang J, Eslinger PJ, Doty RL, et al. Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. *Brain Res*, 2010, 1357: 184-194
- [16] Fagundes LS, Fleck Ada S, Zanchi AC, et al. Direct contact with particulate matter increases oxidative stress in different brain structures. *Inhal Toxicol*, 2015, 27(10): 462-467
- [17] Calderón-Garcidueñas L, Kavanaugh M, Block M, et al. Neuroinflammation, hyperphosphorylated tau, diffuse amyloid plaques, and down-regulation of the cellular

- prion protein in air pollution exposed children and young adults. *J Alzheimers Dis*, 2012, 28(1): 93-107
- [18] Bhatt DP, Puig KL, Gorr MW, et al. A pilot study to assess effects of long-term inhalation of airborne particulate matter on early Alzheimer-like changes in the mouse brain. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127102
- [19] Lynch I, Cedervall T, Lundqvist M, et al. The nanoparticle-protein complex as a biological entity; a complex fluids and surface science challenge for the 21st century. *Adv Colloid Interface Sci*, 2007, 134-135: 167-174
- [20] Liu L, Komatsu H, Murray IV, et al. Promotion of amyloid β protein misfolding and fibrillogenesis by a lipid oxidation product. *J Mol Biol*, 2008, 377(4): 1236-1250
- [21] Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareno A, Melo-Sanchez G, et al. A critical proton MR spectroscopy marker of Alzheimer's disease early neurodegenerative change: Low hippocampal NAA/Cr ratio impacts APOE epsilon 4 Mexico city children and their parents. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48(4): 1065-1075
- [22] Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, Henriquez-Roldan 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 and α -synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol*, 2008, 36(2): 289-310
- [23] Calderón-Garcidueñas L, Reynoso-Robles R, Vargas-Martinez 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. *Environ Res*, 2016, 146: 404-417
- [24] Calderón-Garcidueñas L, Calderón-Garcidueñas A, Torres-Jardon R, et al. Air pollution and your brain: what do you need to know right now. *Prim Health Care Res Dev*, 2015, 16(4): 329-345
- [25] Campbell A, Oldham M, Becaria A, et al. Particulate matter in polluted air may increase biomarkers of inflammation in mouse brain. *Neurotoxicology*, 2005, 26(1): 133-140
- [26] Zablocka B, Dluzniewska J, Zajac H, et al. Opposite reaction of ERK and JNK in ischemia vulnerable and resistant regions of hippocampus: involvement of mitochondria. *Brain Res Mol Brain Res*, 2003, 110(2): 245-252
- [27] Barr J, Sharma CS, Sarkar S, et al. Nicotine induces oxidative stress and activates nuclear transcription factor kappa B in rat mesencephalic cells. *Mol Cell Biochem*, 2007, 297(1-2): 93-99
- [28] Kleinman MT, Araujo JA, Nel A, et al. Inhaled ultrafine particulate matter affects CNS inflammatory processes and may act via MAP kinase signaling pathways. *Toxicol Lett*, 2008, 178(2): 127-130
- [29] Block ML, Wu X, Pei Z, et al. Nanometer size diesel exhaust particles are selectively toxic to dopaminergic neurons: the role of microglia, phagocytosis, and NADPH oxidase. *FASEB J*, 2004, 18(13): 1618-1620