

文章编号: 1004-0374(2011)08-0784-06

空气污染与神经退行性疾病

吴远双, 孟庆雄, 魏大巧, 白洁*

(昆明理工大学生命科学与技术学院, 昆明 650224)

摘要: 随着现代社会工业的发展, 空气污染日益严重, 空气污染对人体的损害也越来越大。空气污染中的有害物质, 能通过各种途径引起各系统的疾病, 甚至会影响儿童的身体和智力发育。研究发现, 长期暴露或急性暴露在某些空气污染物中可以直接损伤中枢神经系统, 或污染物引起呼吸系统和免疫系统产生有害因子, 通过外周循环到达大脑, 导致大脑的神经炎症、神经毒性、氧化应激等反应, 最终产生神经退行性病变, 如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 等。

关键词: 空气污染; 神经炎症; 神经毒性; 氧化应激; 神经退行性疾病

中图分类号: Q494; X503.1; R742.5 **文献标志码:** A

Air pollution and neurodegenerative diseases

WU Yuan-Shuang, MENG Qing-Xiong, WEI Da-Qiao, BAI Jie*

(College of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650224, China)

Abstract: With the quick development of modern industry, air pollution has been exploding in the past decades, which consequently results in more and more damage to human body. Environmental toxins from polluted air can cause pathologic change of every system in our body and even influence body and intelligence development of children. Recently, it has been reported that chronic exposure or acute exposure to the pollution matters could cause direct damage on the central nervous system (CNS), or stimulate some susceptible system (e.g., the respiratory system, immune system, etc.) to produce some harmful factors, which can reach the brain though peripheral circulation and then cause neuroinflammation, neurotoxicity, oxidative stress, eventually result in neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease. This review focuses on the pathways and the mechanisms of neurodegenerative diseases caused by air pollution.

Key words: air pollution; neuroinflammation; neurotoxicity; oxidative stress; neurodegenerative diseases

空气污染和噪音污染、水污染并称为三大污染。空气污染对人类本身的直接危害也是巨大的。人需要呼吸空气以维持生命。一个成年人每天吸入空气达 15~20 m³, 因此, 被污染了的空气对人体健康有直接的影响。尽管空气污染受到了重视, 但是由于其无形无色的特性、成分的多样性和持续性使之难以被控制, 从而成为诱发各系统疾病的原因之一。空气污染对人体的损害主要表现在呼吸系统、心血管系统以及影响儿童的生长和智力发育障碍等方面。近年来的研究发现: 空气污染亦与中枢神经系统疾病的发生相关, 尤其与神经退行性疾病的发病关系密切^[1-2]。本文仅对空气污染影响神经退

行性疾病的途径和机理进行简要论述。

1 空气污染影响神经退行性疾病的途径

空气污染的成分很复杂, 主要是粒子、液滴、各种气态化合物和金属物质及它们的混合物, 如臭氧、一氧化碳、一氧化氮、芳香族化合物、氧化硫、

收稿日期: 2011-03-27; 修回日期: 2011-05-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(3086085); 云南省中青年学术技术带头人后备人才基金资助项目(2006YP01-07); 云南省教育厅基金项目(14051230)

*通信作者: E-mail: jiebai662001@yahoo.com.cn; Tel: 15025191617

锰、镍、脂多糖 (LPS) 等^[1]。当其中的有害物质达到一定的量就会对人体产生危害。空气污染能通过多种途径对大脑产生有害影响, 引起神经炎症、氧化应激和神经元死亡等, 进而导致神经退行性疾病的发生 (图 1)。

1.1 外周系统产生各种细胞因子或有害物质通过循环系统进入大脑导致神经退行性病变

系统炎症与各种神经退行性疾病有关^[4]。空气污染物进入人体, 激活外周免疫系统, 引起外周组织、呼吸系统和心血管系统等促炎症信号出现, 使得细胞因子水平升高, 各种促炎症因子进入循环系统, 通过扩散和主动运输进入大脑^[5], 激活大脑内的免疫细胞, 产生神经炎症, 导致大脑内细胞的损伤而产生神经退行性病变。

主要空气污染物之一的臭氧是一类活性氧和强氧化剂, 在肺中能与蛋白质、脂类相互作用, 使蛋白质和脂类被氧化, 产生一些有毒成分^[6], 通过血液循环到达大脑, 最终导致脑内氧化应激。急性或慢性臭氧暴露诱导的氧化应激, 导致大脑脂质过氧化, 黑质内多巴胺能神经元死亡, 神经元形态学上的损伤, 最终导致运动障碍和记忆障碍^[7]。

1.2 空气污染组分直接进入大脑产生神经炎症或直接的神经毒性

空气污染组分中很多物质都能进入大脑, 包括一些超小粒子、可溶性成分和气体。空气污染中的粒子往往是一些固体颗粒及悬浮的液滴的混合物。

根据这些粒子的大小分为 PM10(直径从 2.5~10 μm 的粗颗粒)、PM2.5(直径 < 2.5 μm 的细颗粒) 和 UFPM(直径 < 0.1 μm 的超细颗粒)。PM2.5 和 UFPM 主要来源于工业活动, 往往包含一些有机和无机成分, 它们本身形成粒子或者吸附在粒子上, 如硫酸盐、硝酸盐、金属粒子等, 这些物质是空气污染物中的主要成分。还有一些其他物质也可以通过吸附在粒子上进入呼吸系统、循环系统或其他途径, 以扩散和主动运输等方式进入大脑。

超小粒子能进入大脑已是不争的事实, 已有人提出用纳米粒子作为理想的药物载体使药物能进入中枢神经系统^[8]。啮齿类动物实验也证明, 吸入的超细粒子能进入到循环系统及大脑内^[9]。鼻嗅黏膜被认为是一个关键的入口^[10], 该部位能吸收超小粒子到达三叉神经、脑干和海马。最近, 超小粒子在人脑中被发现, 特别是在嗅球旁神经元中发现的粒子物质和在额叶内的红细胞和三叉神经节中发现的小于 100 nm 的粒子物质^[2]。这些发现说明, 空气污染中的成分可以到达大脑, 甚至脑实质。当然, 粒子与血脑屏障的相互作用亦是重要的途径^[2]。

空气污染成分到达大脑后可能通过两种途径对中枢神经系统产生影响。一是这些物质自身能激活大脑内在的免疫反应, 引起炎症反应。大脑内部的免疫细胞——小胶质细胞上存在表面模式识别受体, 能识别大的病原体相关的分子, 如电荷和蛋白聚集体^[11]。对纳米级别碳(炭黑, 一种未吸收其他

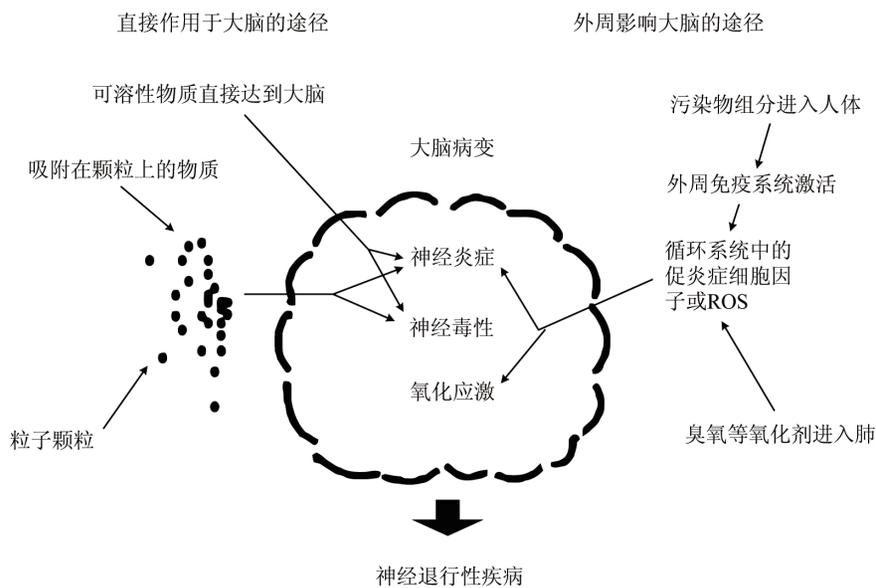


图1 空气污染影响神经退行性疾病的途径

成分的粒子)的毒性作用的研究证明,单独的炭黑吸入能引起炎症,表明粒子本身的某些特性引起炎症反应^[12]。小鼠暴露在UPFM中能诱导嗅球中的促炎症细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 和IFN- γ)的产生^[13]。呼吸上皮和小胶质细胞(大脑内的巨噬细胞)对粒子的炎症反应和粒子的物理化学特性和表面电荷相关^[14-15]。因此,有些粒子本身在到达大脑后也能促进炎症的产生。二是,一些物质本身就具有免疫刺激特性,如众所周知的脂多糖,也是空气污染物的一种,起作用后能直接产生神经炎症^[16]。

此外,空气污染中还存在一些成分,它们本身就具有神经毒性,如铅、锰等。锰作为一种基本的微量元素,能平衡人体的生理机能,但过多吸入时则产生毒性。它也是城市空气污染中的组分,主要来源于工业活动。另外,当汽油中添加甲基环戊二烯三羰基锰作为抗震剂时,锰也能通过汽油燃烧扩散到空气中。职业暴露在锰元素中,会产生神经毒性和帕金森病症状^[17],有趣的是锰对神经元产生直接损伤,而对小胶质细胞的毒性则很小^[18]。

2 空气污染影响神经退行性疾病的机理

在逐渐明确了空气污染物到达大脑的途径后,可以发现很多空气污染组分最终都会通过神经炎症而导致神经退行性疾病,而部分是通过直接神经毒性和氧化应激而导致神经退行性疾病,并且,这些作用往往不是单独出现,而是有相互协同作用的(图2)。

2.1 神经炎症与神经退行性疾病

神经炎症是神经退行性疾病进程中的一个重要机制^[16]。如前所述,空气污染可以通过系统炎症引起神经炎症,进而导致对神经元的损伤。其中,有多种细胞参与了神经炎症,如外周免疫细胞、小胶质细胞(中枢神经系统的内在巨噬细胞,是大脑中免疫刺激产生反应的主要细胞类型)、星形胶质细胞等^[19]。

在系统炎症中产生的细胞因子,如TNF- α 、IL-1 β 均能引起神经炎症^[20-21]。例如,在成年小鼠身上注射低浓度的脂多糖引起的慢性轻度炎症以及轻微的神经炎症,使动物对进一步的促炎症刺激更加敏感^[21]。在大鼠中单一大量的促炎症刺激(一次注射高浓度的脂多糖或肿瘤坏死因子TNF- α)能诱导慢性的神经炎症及外周炎症反应,炎症反应可以通过血液循环到达脑脊液、脑室和侧脑室,最终产生神经元损伤。因此,在外周炎症消退后神经炎症还可以持续几个月,甚至会引起神经元死亡^[22]。成年动物在其发育早期时的系统炎症亦能引起和促进神经元的死亡^[23]。此外,除了神经元的死亡外,空气污染引起的系统炎症还可能引起嗅觉、呼吸功能和血脑屏障的损伤及进一步的神经系统病变^[24]。此外,小鼠注射外周肿瘤坏死因子后,大脑中会累积大量的单核细胞^[25],也说明外周系统炎症能引起神经炎症,从而引起神经退行性疾病。

小胶质细胞广泛分布于CNS,在中枢神经系

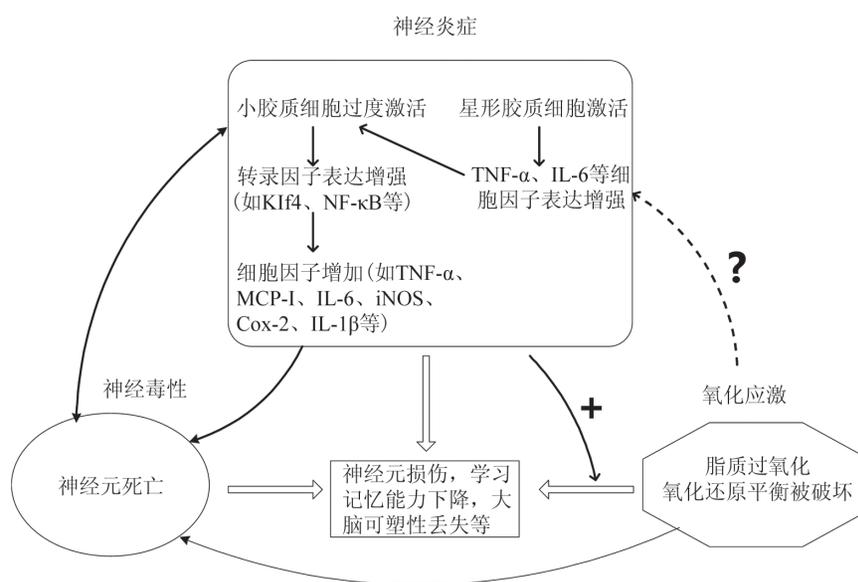


图2 空气污染导致神经退行性疾病的机理

统受到损伤和有炎症时, 这些细胞释放多种促炎症因子和抗炎因子以清除病原体和细胞碎片。尽管小胶质细胞的激活对机体的防护和神经元的存活是必需和关键的, 但是过度激活则会导致有害的神经毒性^[26]。在一些神经退行性疾病如阿尔茨海默病和帕金森病中, 存在着小胶质细胞过度激活表象^[11,16]。小胶质细胞的过度反应促进细胞因子(如 TNF- α 、IL-1 β 和一氧化氮等)分泌或直接吞噬神经元, 导致神经元死亡, 对神经元产生毒性^[11,27], 最终导致或加速神经退行性疾病进程。IL-1 由于它的免疫调节和在中枢神经系统中的作用, 与多种疾病密切相关, 因此, 被认为是一个多功能和多效性的大脑原发的细胞因子。在海马区 IL-1 受体高表达, 使之对神经炎症的损害最为敏感^[28], 容易导致学习和记忆的损害。对 IL-1 受体进行阻断, 则能削弱该影响^[28]。IL-1 β 在正常的学习和记忆过程中是必需的, 而外源调节或内源水平的过高则对认知行为产生不良影响^[29]。其他细胞因子, 如 TNF- α 和 IL-6 也能加速认知紊乱的进程^[30]。另外, LPS 可以导致小胶质细胞表面受体和转录因子 Kruppel-like factor 4 增高, 从而增加 TNF- α 、MCP-1、IL-6、iNOS 和 Cox-2 的表达^[11,19]。胶质细胞激活被抑制可能减轻神经炎症和神经退行性疾病的进程^[16]。在体外小胶质细胞—成神经细胞共培养发现: KT-15073(已被证实能有效缓解小胶质细胞产生 NO 和 TNF- α , 抑制 IL-1 β 、iNOS 的表达等)可以通过削弱小胶质细胞的神经毒性, 从而起到保护神经元的作用^[16]。这说明对小胶质细胞激活及随后的神经炎症的抑制可以干预神经退行性疾病的进程, 同时也为治疗神经退行性疾病提供了思路。

神经元—胶质细胞经柴油发动机尾气 (DEP) 处理后显示出 DEP 对多巴胺能神经元的毒性与小胶质细胞有关, 炎症因子对 DEP 所致多巴胺能神经元损伤也起到了重要作用^[31]。

从以上部分可以发现小胶质细胞在空气污染导致的神经退行性疾病进程中起重要作用。许多污染物通过多种途径激活小胶质细胞, 所以, 明确小胶质细胞相关的神经炎症的分子机理成为许多神经退行性疾病和神经炎症研究的焦点^[32]。

星形胶质细胞的激活亦参与了神经炎症反应, 其激活与人类持续暴露在高水平空气污染中的中枢神经系统其他类型的损伤有关, 主要表现在神经胶质纤维酸性蛋白的表达增加^[2]。对动物在臭氧暴露中的研究发现, 位于脑毛细血管附近的星形胶质细

胞中 IL-6 和 TNF- α 的表达增强^[33]。此外, 星形胶质细胞暴露在臭氧中则导致死亡^[34], 但星形胶质细胞如何被激活尚不清楚, 它的改变在相关神经退行性疾病中扮演了什么样的角色还需进一步研究来探索。

2.2 神经毒性与神经退行性疾病

空气污染的一些组分可能对神经元有直接的毒性, 如锰的主要作用部位是神经系统, 它可以诱导神经细胞凋亡, 对多巴胺能神经元有杀伤作用, 产生类似于 PD 的症状^[18], 锰还能激活小胶质细胞, 从而释放炎症因子, 加重了锰对多巴胺神经元的毒性, 对小胶质细胞的抑制可以减轻神经元的死亡, 所以锰的神经毒性还与神经炎症有关^[16,35]。这些研究说明, 锰通过直接的神经毒性, 导致多巴胺能神经元死亡, 还能激活小胶质细胞释放炎症因子, 从而加速神经元的死亡。

2.3 氧化应激与神经退行性疾病

氧化应激与许多神经退行性疾病有关^[36]。氧化还原的平衡对维持大脑的修复功能是必需的, 氧化还原状态被破坏与中枢神经系统的多种损伤有关。氧化还原失衡导致过度的氧化应激, 进而导致对活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 敏感的神经元的死亡, 致使大脑产生氧化损伤^[37]。Rivas-Arancibia 等^[7]研究发现, 臭氧引起的氧化应激在早期虽然能促进神经发生, 但长期暴露却能引起神经元死亡, 进而产生海马中脑功能的进行性丢失, 脑可塑性的下降, 导致记忆缺陷, 产生类似于阿尔茨海默病的症状。此外, 大鼠出生前暴露在臭氧中会导致成年后神经递质的变化, 尤其是儿茶酚胺类递质的下降(如多巴胺、去甲肾上腺素等)^[38]。

由于臭氧的半衰期短, 有人认为它不大可能通过物理途径直接到达大脑。已有人提出臭氧和肺组织相互作用后产生的分子调控着肺的臭氧反应^[39]。Dorado 等^[40]研究认为当臭氧水平过高时, 肺中产生的 ROS 能通过血液循环到达大脑, 从而产生氧化应激。而有人认为由于自由基簇的高反应性和短的半衰期使得这种假设看上去不太可能^[41]。然而, 臭氧的浓度和持续时间确实与脑损伤程度有关^[42], 并且氧化应激与该作用密切相关^[43]。因此, 臭氧浓度过高时产生的 ROS 浓度也较高, 部分自由基还能到达大脑, 导致了氧化应激的损伤。

还有一种假设是, 在肺的促炎症反应(系统炎症)中产生的乙醛臭氧-脂质副产物、臭氧修饰的可溶性蛋白、激活的单核细胞或者细胞因子对中枢

神经系统产生有害影响。动物暴露在臭氧中后其脑中的 TNF- α 水平提高^[32], 引起了大脑中脂质的过氧化^[44], 从而支持了细胞因子能将外周反应和大脑脂质过氧化联系起来观点, 因此, 脂质过氧化是动物暴露在臭氧后的一个显著变化。然而, 动物研究发现, 低的臭氧暴露不能导致系统炎症反应, 说明臭氧的浓度和持续时间可能决定了其影响的程度^[42]。

此外, 臭氧还对脑脉管系统产生影响, 如成年大鼠暴露于臭氧后, 大脑产生的细胞因子促进靠近毛细血管壁的星形胶质细胞中的 IL-6 和 TNF- α 的表达^[45]。空气污染使抗氧化能力较弱的小鼠更易产生神经退行性病变^[36]。此外, 从缺乏 NADPH 氧化酶功能的小鼠中获得的神经元-胶质细胞对 DEP 诱导的神经毒性具有抵抗作用, 意味着小胶质细胞产生的 ROS 对 DEP 诱导的多巴胺能神经元毒性起着关键作用。研究还发现钛纳米粒子通过产生 ROS 对小胶质细胞起反应^[39], 而过多的 ROS 增加了有机大分子的过氧化, 进而促使产生氧化应激。

综上所述, 神经炎症、神经毒性和氧化应激的作用是密切相关的, 它们的作用是可以叠加的, 它们相互作用的最终结果会导致神经退行性疾病。

3 小结

总而言之, 空气污染是很复杂的环境有毒物混合物。这些物质通过多种途径引起大脑的氧化应激、神经炎症、神经元损伤、异常纤维蛋白的增加和血脑屏障的改变, 导致了神经退行性疾病, 对人体产生极大危害。随着工业和社会的发展, 空气污染中的污染物成分也会发生变化, 有些污染物可能会产生更多的危害。因此, 控制空气污染是非常必要的, 同时空气污染对人体危害的机理研究将有助于防治污染物所致疾病。

[参 考 文 献]

- [1] Zhang ZF, Yu SZ, Zhou GD. Indoor air pollution of coal fumes as a risk factor of stroke, Shanghai. *Am J Public Health*, 1988, 78 (8): 975-7
- [2] Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, 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 and α -synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol*, 2008, 36 (2): 289-310
- [3] Akimoto H. Global air quality and pollution. *Science*, 2003, 302 (5651): 1716-9
- [4] Cunningham C, Campion S, Lunnon K, et al. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. *Biol Psychiatry*, 2009, 65 (4): 304-12
- [5] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9 (1): 46-56
- [6] Pryor WA, Squadrito GL, Friedman M. A new mechanism for the toxicity of ozone. *Toxicol Lett*, 1995, 82-83: 287-93
- [7] Rivas-Arancibia S, Guevara-Guzmán R, López-Vidal Y, et al. Oxidative stress caused by ozone exposure induces loss of brain repair in the hippocampus of adult rats. *Toxicol Sci*, 2010, 113 (1):187-97
- [8] Silva GA. Neuroscience nanotechnology: progress, opportunities and challenges. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7 (1): 65-74
- [9] Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol*, 2004, 16 (6-7): 437-45
- [10] Wang J, Liu Y, Jiao F, et al. Time-dependent translocation and potential impairment on central nervous system by intranasally instilled TiO₂ nanoparticles. *Toxicology*, 2008, 254 (1-2): 82-90
- [11] Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8 (1): 57-69
- [12] Niwa Y, Hiura Y, Sawamura H, et al. Inhalation exposure to carbon black induces inflammatory response in rats. *Circ J*, 2008, 72 (1): 144-9
- [13] Shwe TTW, Mitsushima D, Yamamoto S, et al. Changes in neurotransmitter levels and proinflammatory cytokine mRNA expressions in the mice olfactory bulb following nanoparticle exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 226 (2): 192-8
- [14] Veronesi B, de Haar C, Lee L, et al. The surface charge of visible particulate matter predicts biological activation in human bronchial epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2002, 178 (3): 144-54
- [15] Long TC, Tajuba J, Sama P, et al. Nanosize titanium dioxide stimulates reactive oxygen species in brain microglia and damages neurons *in vitro*. *Environ Health Perspect*, 2007, 115 (11): 1631-7
- [16] Ock J, Hong SH, Suk K. Identification of KT-15073 as an inhibitor of lipopolysaccharide-induced microglial activation. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33 (3): 461-7
- [17] Burton NC, Guilarte TR. Manganese neurotoxicity: lessons learned from longitudinal studies in nonhuman primates. *Environ Health Perspect*, 2009, 117 (3): 325-32
- [18] Hirata Y, Suzuno H, Tsuruta T, et al. The role of dopamine transporter in selective toxicity of manganese and rotenone. *Toxicology*, 2008, 244 (2-3): 249-56
- [19] Kaushik DK, Gupta M, Das S, et al. Kruppel-like factor 4, a novel transcription factor regulates microglial activation and subsequent neuroinflammation. *J Neuroinflammation*, 2010, 7 (1): 68

- [20] Rivest S, Lacroix S, Vallières L, et al. How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli. *Proc Soc Exp Biol Med*, 2000, 223 (1): 22-38
- [21] Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7 (2): 161-7
- [22] Ling Z, Zhu Y, Tong C, et al. Progressive dopamine neuron loss following supra-nigral lipopolysaccharide (LPS) infusion into rats exposed to LPS prenatally. *Exp Neurol*, 2006, 199 (2): 499-512
- [23] Qin L, Wu X, Block ML, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*, 2007, 55 (5): 453-62
- [24] Calderón-Garcidueñas L, Azzarelli B, Acuna H, et al. Air pollution and brain damage. *Toxicol Pathol*, 2002, 30 (3): 373-89
- [25] D'Mello C, Le T, Swain MG. Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factor α signaling during peripheral organ inflammation. *J Neurosci*, 2009, 29 (7): 2089-102
- [26] Polazzi E, Contestabile A. Reciprocal interactions between microglia and neurons: from survival to neuropathology. *Rev Neurosci*, 2002, 13 (3): 221-42
- [27] Carson MJ, Thrash JC, Lo D. Analysis of microglial gene expression: identifying targets for CNS neurodegenerative and autoimmune disease. *Am J Pharmacogenomics*, 2004, 4 (5): 321-30
- [28] Annane D. Hippocampus: a future target for sepsis treatment! *Intensive Care Med*, 2009, 35 (4): 585-6
- [29] Chen J, Buchanan JB, Sparkman NL, et al. Neuroinflammation and disruption in working memory in aged mice after acute stimulation of the peripheral innate immune system. *Brain Behav Immun*, 2008, 22 (3): 301-11
- [30] Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5 (8): 629-40
- [31] 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): 1618-20
- [32] Brown GC, Neher JJ. Inflammatory neurodegeneration and mechanisms of microglial killing of neurons. *Mol Neurobiol*, 2010, 41 (2-3): 242-7
- [33] Araneda S, Commin L, Atlagich M, et al. VEGF overexpression in the astroglial cells of rat brainstem following ozone exposure. *Neurotoxicology*, 2008, 29 (6): 920-7
- [34] Zhou NB, Fu ZJ, Sun T. Effects of different concentrations of oxygen-ozone on rats' astrocytes *in vitro*. *Neurosci Lett*, 2008, 441 (2): 178-82
- [35] Liu M, Cai T, Zhao F, et al. Effect of microglia activation on dopaminergic neuronal injury induced by manganese, and its possible mechanism. *Neurotox Res*, 2009, 16 (1): 42-9
- [36] Peters A, Veronesi B, Calderón-Garcidueñas L, et al. Translocation and potential neurological effects of fine and ultrafine particles a critical update. *Part Fibre Toxicol*, 2006, 3: 13
- [37] Pereyra-Muñoz N, Rugerio-Vargas C, Angoa-Pérez M, et al. Oxidative damage in substantia nigra and striatum of rats chronically exposed to ozone. *J Chem Neuroanat*, 2006, 31 (2): 114-23
- [38] Gonzalez-Pina R, Escalante-Membrillo C, Alfaro-Rodriguez A, et al. Prenatal exposure to ozone disrupts cerebellar monoamine contents in newborn rats. *Neurochem Res*, 2008, 33 (5): 912-8
- [39] Veronesi B, Wei G, Zeng JQ, et al. Electrostatic charge activates inflammatory vanilloid (VR1) receptors. *Neurotoxicology*, 2003, 24 (3): 463-73
- [40] Dorado C, Paredes C, Mascher D, et al. Effects of different ozone doses on memory, motor activity and lipid peroxidation levels in rats. *Int J Neurosci*, 2001, 108 (3-4): 149-61
- [41] Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci*, 2009, 32 (9): 506-16
- [42] Fuccio C, Luongo C, Capodanno P, et al. A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of proinflammatory caspases in the orbito-frontal cortex of neuropathic mice. *Eur J Pharmacol*, 2009, 603 (1-3): 42-9
- [43] Nixon K, Crews F. Binge ethanol exposure decreases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurochem*, 2002, 83 (5): 1087-93
- [44] Gutner UA, Dudnik LB, Korobko VG, et al. The influence of tumor necrosis factor α on the processes of sphingomyelin cycle and lipid peroxidation in brain. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2005, 105 (4): 48-54
- [45] Long TC, Saleh N, Tilton RD, et al. Titanium dioxide (P25) produces reactive oxygen species in immortalized brain microglia (BV2): implications for nanoparticle neurotoxicity. *Environ Sci Technol*, 2006, 40 (14): 4346-52