



环境胁迫对人脑发育的影响及其机制

刘芳好^{1,2}, 赵江华³, 王银山⁴, 黄乾生^{1*}

1. 中国科学院城市环境研究所城市环境与健康重点实验室, 厦门市室内空气与健康重点实验室, 厦门 361021;

2. 中国科学院大学, 北京 100049;

3. 中国科学院计算机网络信息中心, 北京 100038;

4. 北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875

* 联系人, E-mail: qshuang@iue.ac.cn

2023-12-03 收稿, 2024-02-20 修回, 2024-02-21 接受, 2024-02-23 网络版发表

国家自然科学基金国际合作与交流项目(32161143016)和福建省自然科学基金(2021J06037, 2022T3063)资助

摘要 遗传和环境因素共同调节人脑发育过程. 环境包括社会环境和自然环境, 对人脑发育的影响是多层次、多方面的. 近年来, 科学家对环境与人脑发育关系的探讨逐渐深入. 社会环境中社会经济地位、社会接触和社会文化背景等对人脑发育的作用逐渐被重视; 自然环境中大气颗粒物、重金属及各类新污染物等对人脑发育的胁迫也日益受到关注. 社会环境和自然环境共同定义了不同地区的特征环境, 故不同地区儿童脑发育所受到的环境影响有所不同. 本综述归集流行病学和毒理学数据, 提供不同环境因子在分子水平、器官水平以及个体水平上对人脑发育过程产生干扰的多层次证据, 总结不同环境因素对人脑发育的作用机制和效应, 将目光集中在环境神经科学视角下多重环境因素对人脑发育的综合影响. 截至目前, 相关研究大多聚焦于单一环境因素暴露对人脑发育的效应, 这与现实暴露环境中多重因素复合效应有所差距. 今后, 需要进一步厘清人脑发育与环境间复杂的互作关系, 突破多重环境胁迫对人脑发育的研究体系; 在厘清单一污染物对人脑发育作用效果的前提下, 利用大数据分析和叠加因子修正等方法构建综合模型, 量化复杂环境体系对人脑发育的综合影响, 为环保政策的制定和公共健康干预提供科学支撑.

关键词 人脑发育, 社会环境, 自然环境, 环境暴露, 作用机制

人脑发育受遗传和环境因素的共同影响. 环境暴露显著影响人脑发育^[1-4], 尤其在胚胎发育时期, 因为这一时期是人类中枢神经系统发育的关键时期, 对环境暴露更加敏感^[5,6]. 环境是一个极其复杂的系统, 可以分为社会环境和自然环境两大维度. 其中, 社会环境主要涉及社会经济地位(socio-economic status, SES)、社会接触、社会文化背景等方面^[2,3,7-9], 而自然环境主要涵盖大气污染物、重金属、新污染物和噪声等方面的污染, 以及植被覆盖度等因素^[10-12]. 不同的环境因素对人脑发育过程的作用机制各异, 成为国内外相关领

域科学家们关注的焦点. 然而, 目前鲜有研究对环境因素对人脑发育的作用机制进行系统整理, 故本文对当前已有研究结果进行汇总, 梳理单一环境因素对人脑发育的作用机制和作用效果, 并在此基础上尝试进一步探索不同环境因素间对人脑发育的叠加作用效果(图1). 本文中的叠加作用主要是指两个及以上环境因素在时空维度上产生相互作用, 对人脑发育过程共同产生影响的现象. 常见的环境因素叠加对人脑发育干扰包括: 全球气候变化与环境质量间存在相互作用, 二者叠加干扰人脑的健康发育, 以及SES与大气污染在时

引用格式: 刘芳好, 赵江华, 王银山, 等. 环境胁迫对人脑发育的影响及其机制. 科学通报, 2024, 69: 3532-3546

Liu F Y, Zhao J H, Wang Y S, et al. Effects of environmental stress on human brain development and its mechanisms (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, 69: 3532-3546, doi: 10.1360/TB-2023-1245

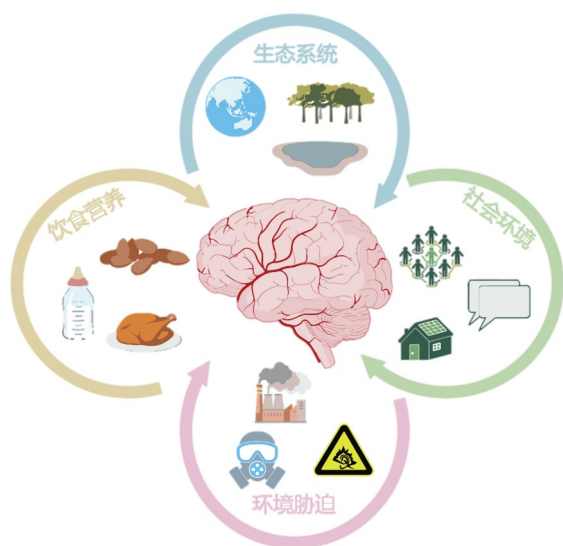


图1 影响人脑发育的环境因素

Figure 1 Environmental factors associated with brain development

空上存在叠加作用,使不同SES区域的人群受大气污染干扰程度不同。综上,本综述整合梳理不同环境因素对人脑发育的影响机制,了解不同条件环境暴露下人脑发育的特征,并在此基础上探究多因素叠加作用。这些研究将弥补以往研究聚焦于单一环境因素的不足,协助相关部门制定更有效的保护政策和干预措施,促进儿童和青少年的健康发展,创造良好的生活环境。

1 人脑发育概述

作为人类智能和情感的中心,大脑发育是一个极其复杂和精密的过程,从胎儿时期一直延续到青年时期^[13]。在这段时间内,大脑内灰质(大脑皮层)和白质的体积、厚度等人脑结构特征发生了明显的变化^[14]:出生后的18个月内,神经元自脑室下区大脑皮层迁移^[15],使大脑灰质厚度增加并在6岁左右达到峰值^[16];而灰质体积约在4岁时达到峰值^[14]。相较于灰质的发育过程,白质的发育过程略慢,白质总体积从妊娠中期开始积累,在29岁前后达到峰值^[14];而白质厚度在儿童及青少年时期保持线性增加趋势,在40岁左右达到峰值^[14,16]。根据空间位置的不同,大脑皮层又可以被划分成不同的脑区,各个脑区的发育完善期具有区域特异性:与行为控制、判断及执行能力相关的额叶^[17]和与语言功能、认知和机体运动相关的顶叶^[18]在12岁前后发育完整;与语言、情绪、理解、记忆相关的颞叶^[19,20]约在16岁前后发育完整;与视觉、抽象处理、阅读相关的

枕叶^[21]灰质厚度则在20岁时仍呈增加态势^[14]。

除了上文中描述的不同脑区结构的发育外,大脑的发育过程还涉及大量细胞水平的分裂分化,概述如下:脑神经元细胞大致从受孕后第7周开始出现^[22],由脑室区中的神经上皮细胞(neuroepithelial progenitor cell, NPC)转化成放射性胶质细胞(radial glia cell, RG),RG分裂出外层放射状胶质细胞(outer radial glia, ORG)、中间祖细胞(intermediate progenitor cell, IPC)和新生神经元细胞^[23],随后这些神经细胞分裂分化,逐渐形成各区域脑结构。大脑发育过程同样涉及大量分子水平的蛋白质相互作用^[24]、基因表达^[25]以及表观遗传修饰^[13]等,这些是导致人脑发育个体差异的关键。一些特定基因的转录和翻译会对人脑健康带来负面影响,例如编码儿茶酚-O-甲基转移酶COMT的*rs4680*基因纯合子的表达会降低携带者大脑皮层颞叶和海马体的厚度、编码载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)基因的表达会减少携带者颞叶的体积,这些基因的表达使携带者迟发性阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的患病率升高^[13]。

除了遗传因素,环境因素也会对人脑发育过程产生影响。特别是在儿童脑发育过程中,环境因素对各个脑区结构和功能的形成具有显著影响。而环境因素呈现时空异质性,各类环境因子在不同时期和不同区域具有不同的分布。以空气细颗粒物PM_{2.5}为例,2022年度《中国生态环境状况公报》显示,不同城市的PM_{2.5}年均浓度差异显著。PM_{2.5}年均浓度也随着年份变化而出现波动。污染物环境分布的时空异质性导致人体中蓄积的污染物种类和含量也呈现时空变化,对人脑发育的影响也存在差异。因此,本文将系统地梳理环境与人脑发育的互作关系,深入探讨“一方水土养育一方人”的机制。

2 社会环境

社会环境对认知形成过程和神经系统发育有重要的导向性作用,对人脑结构和功能的完善具有深远影响。家庭环境背景、SES、受教育水平、外界刺激等社会环境都能影响儿童的大脑发育。众所周知,温馨的家庭环境、充满学习机会的早期教育以及积极的社交互动,有助于儿童的智力(intelligence quotient, IQ)和情感发展。因此,为保证中枢神经系统发育关键时期人脑结构的正常构建,儿童及青少年所处的社会环境是需要关注的关键因素。

2.1 SES对于儿童大脑发育的影响

SES作为一个人的经济水平和社会资源的度量,一直以来都被认为是衡量个体生活质量的重要影响因素.家庭SES对于人脑发育的影响近些年来逐渐引起科学家们的关注.一项551名不同SES背景青少年脑部核磁共振成像结果显示,SES与青少年皮层表面积减少量呈负相关,而皮层表面积与IQ水平呈正相关,即SES水平低不利于青少年IQ发展^[26].针对这项研究结果,分析成因可能如下:第一,SES较高的家庭中,父母受教育程度普遍高于SES低水平家庭.Pierce等人^[27]测量113例不同教育背景母亲的婴儿的静息脑电波(electroencephalography, EEG),分析发现,母亲学历与婴儿大脑中 α 、 β 、 γ 高波段的绝对功率呈显著正相关,这可能是由于高学历的父母更加注重儿童教育的培养并且更擅长为儿童规划未来,从而有助于儿童大脑的发育.第二,高SES家庭对于婴儿营养搭配相对完善,充足的营养物质对于儿童中枢神经系统的发育具有积极影响.研究人员对不同SES背景下的婴儿进行脑额叶和顶叶电极EEG的比较,发现在营养不足的低SES地区,婴儿 β 和 γ 频段的脑功能连接水平普遍低于高SES地区生长发育良好儿童的EEG均值^[28].这一发现反映出营养供给不足对儿童大脑发育产生不利影响.第三,统计发现,高SES家庭的青少年大脑杏仁核与额叶皮层(medial prefrontal cortex, MPFC)和海马体之间的功能连接水平高,压力水平和情绪调节能力较好^[29,30],这凸显了家庭SES背景在塑造人脑功能、认知水平和心理健康途径中的重要性.第四,家庭氛围和父母关爱程度对儿童脑发育产生影响.儿童对于监护者所承受的压力具有一定的感知能力,已有研究指出,监护者的压力水平与儿童EEG中绝对 β 功率呈显著负相关(95%置信区间: $-0.01, -0.001$)^[27].在高SES家庭中,家长所承受的经济压力较低,家庭氛围更加和谐稳定,这些因素都有助于儿童的大脑发育.第五,SES水平与大气污染对人脑发育存在叠加作用,二者共同干预人脑发育过程.研究表明,由于低SES生活社区通常对污染物的防控意识有限,因此低SES人群更长期暴露于大气污染程度较高的环境中,导致其更容易受到空气污染的干扰^[31].相对于低SES人群,高SES人群更倾向于选择绿植覆盖面积高的居住环境.高植被覆盖环境对于人脑发育的潜在影响机制将于3.6小节展开详细叙述.

总之,家庭SES水平直接或间接影响儿童教育水

平、营养摄取、社会压力、居住环境和未来发展机会等多方面因素,进而对儿童脑发育产生不同程度的影响.这与之前研究发现的家庭净收入水平高、家庭教育氛围良好、父母关爱程度及受教育水平高的家庭背景中MPFC厚度也较高的结果一致^[32,33].

2.2 社会接触对大脑发育的激活作用

社会接触是指社会中个体之间的相互联系.高程度的社会接触、密切的亲友互动以及良好的社交网络能够有效减缓人脑海马体体积和灰质厚度的减少,从而维持脑记忆和检索功能^[34].模式动物实验研究发现,丘脑旁的MPFC在调节社交行为中起关键作用,而社会孤立导致无法激活MPFC特定细胞亚群的神经元,从而阻碍脑的发育^[7].社会互动程度和外界刺激是人类在社会交往中常见的社会接触方式,因此对这两个方面进行深入探讨,以揭示社会接触对人脑发育影响的潜在机制.

社会互动程度作为与外界的联系、交流和合作的度量,是人类生活的重要组成部分.从出生伊始,个体便开始参与社会互动,与父母、家庭成员和社会团体建立情感联系.这种社会接触在塑造大脑的情感识别、社交技能和情感调节方面起到关键作用.同时,大脑的神经连接和结构在社会互动的过程中得以发展.一项针对灵长类动物的全脑核磁共振成像结果显示,以MPFC和外侧前额叶皮层(ventrolateral prefrontal cortex, VLPFC)为中心的分析网络能够动态反馈“行为-认知-社会交往”神经功能活动,被认为是与社交互动调控相关的脑区^[35].

外界刺激代表来自外部世界的各种感觉输入,包括视觉、听觉、触觉和其他感官信息.这些刺激在大脑中引发神经活动,促进感知、认知和学习的过程.丰富多样的刺激环境可以激发大脑各个区域的发展,促进空间认知、问题解决和创造性思维.一项对24名青春少女脑部功能磁共振成像研究显示,接受正向刺激后,脑腹内侧MPFC、前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)、颞上回和沟(superior temporal gyrus and sulcus, STG/STS)和双侧岛叶的活动有不同程度增加^[36].这些区域与正向刺激的反馈机制有关,能够调控心理活动、同化分析他人感受的功能^[37].而当青春少年接受社会排斥刺激或者同伴负面评价时,大脑负反馈机制与VLPFC、MPFC的活动增强密切相关^[38].

综上,社会互动和外界刺激对人类的社会交往和

大脑发育具有重要影响。高程度的社会接触以及正向的社会刺激能够维持人脑记忆和学习功能,防止脑部结构的退化。通过深入探讨社会接触对大脑发育的作用机制,了解不同脑区对社会互动和外界刺激的反馈方式,这为将来探究社会接触对神经退行性疾病的预防和治疗奠定了基础。

2.3 社会文化背景对于脑发育的影响

文化、价值观和社会传统等构成了人类社会的多样性,进而形成了不同的社会文化背景。教育模式、社会期待及社会风气间的差异对于个体的认知、情感和行为方式存在深远的影响^[39]。环境神经科学研究越来越倾向于关注社会文化因素如何塑造大脑的结构和功能,以及这种塑造如何影响个体的脑发育和认知过程。

文化是影响青年思想行为方式重要因素。在不同文化背景下,社会对于青少年发展的期待存在差异,个体行为特征也有明显不同。研究发现,不同文化背景的少年对于相同环境的脑反馈机制存在差异:科学家面向不同人种开展相同的游戏并设立了相同的奖励机制,获胜时拉丁裔青年脑背侧纹状体(dorsal striatum, DS)和腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)较欧洲裔青年显示出更高活性^[40]。这一结果可以从文化神经学角度进行解释,说明不同地区社会文化及教育方式的差异会导致不同地区青少年大脑反馈机制存在区别^[41]。

不同文化背景下,人群对社交认知、社交规则和人际关系的理解也不尽相同。青少年时期社交网络环境对于其心理健康和成长发育存在实质性的影响。长期存在社交压力大和同伴排斥行为的青少年脑背侧前扣带皮层(dorsal anterior cingulate cortex, dACC)和前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)有更为明显的活动^[42,43]。社会排斥对青春期脑发育过程属于负向刺激,曾经受过校园霸凌或同伴欺凌的青春期少女,前岛(anterior insula, AI)和前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)核磁成像显示的激活程度高,患焦虑症或抑郁的风险随之升高^[44]。

综上,不同社会文化背景下的社会期待、教育模式、社会风气及社交环境等因素对大脑结构和功能的塑造存在不可忽视的作用。社会文化背景呈现明显的地域差异,对于深入了解不同社会文化背景下青年脑发育的差异至关重要。这种深入了解可以为不同地区的青年提供特定的发展建议,以更好地满足其成长需求。

3 自然环境

工业化和城市化加剧了环境污染的程度。地球中的水、土壤和大气等环境介质中存在着不同程度的环境污染物,其中主要包括大气颗粒物、重金属以及各类新污染物。由于地理位置的差异,不同地区的污染物暴露情况呈现出高度的动态性和多样性。这些污染物可以通过呼吸、饮食、母婴传播和环境暴露等途径进入人体,对人脑结构和功能产生不可逆的伤害。除了对人脑发育具有胁迫作用的污染物外,环境中也存在有利于人脑发育的因素。人类的生活密切依赖于自然环境,因此深入了解不同自然环境因素对人脑发育的作用机制至关重要,这有助于人们干预环境污染物对人脑健康的不良影响,同时也有助于人们探索利于人脑发育的自然环境条件。

3.1 环境污染物人体暴露组研究

人体暴露于各类化学物质,这些化学物质进入人体后会经过肝脏的I相和II相代谢,代谢产物会在人体内继续积累或通过尿液、汗液等途径排出。根据美国疾病控制和预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)发布的人体内污染物蓄积报告,人体体液中含有包括有机污染物(volatile organic compounds, VOC)、农药和重金属在内的各类污染物^[45],但由于不同种类的化学物质在人体内的代谢、迁移和积累行为存在差异,污染物在人体内的蓄积部位和蓄积浓度也有所不同。此外,自然环境中污染物的种类也呈现一定的地域差异,故不同生活环境的人体内污染物蓄积也存在地域特征。

污染物是如何对人脑产生影响的?首先,部分污染物,如PM_{2.5}、重金属颗粒物等可以突破胎盘屏障、血脑屏障及肠道屏障,与脑细胞和细胞内蛋白质接触,直接干扰脑内的正常功能。其次,部分污染物可以刺激细胞产生炎症因子,这些炎症因子能够使脑和血液产生炎症和氧化应激反应,进而间接影响脑部健康。此外,部分污染物还能够通过干扰肠道菌群,进而诱发全身炎症反应并影响脑组织健康^[46]。基于现有研究,本文汇总了典型环境因素对大脑发育的影响及其机制(图2)。

3.2 大气污染物对人脑发育的影响

空气质量对人体健康具有至关重要的影响。目前全球约有20亿儿童身处严重的城市大气污染中^[10],且

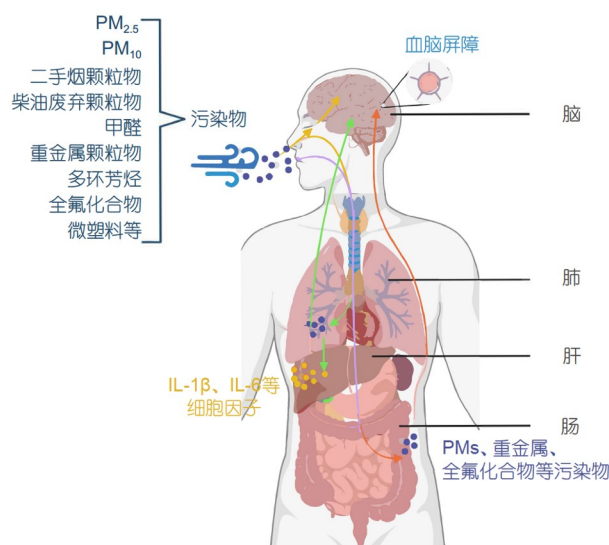


图 2 不同污染物进入人体的途径及对大脑的作用机制

Figure 2 Pathways of different pollutants into the human body and mechanisms of action on the brain

空气污染直接或间接导致全球约700万人的过早死亡^[47]。空气污染物种类繁多,且不同区域大气环境中污染物成分存在差别,即不同地区人群污染物的暴露组分不尽相同,导致人群中枢神经系统发育受大气污染物的干扰存在明显的地域性特征。

室外空气污染物常以大气颗粒物的形式存在。大气颗粒物能够通过呼吸作用进入肺部组织,被肺泡周围毛细血管吸收进入机体循环系统,进而扩散至全身各组织中;另一方面,对于孕期哺乳动物而言,大气颗粒物进入孕期母体后,能通过血液循环汇集至胎盘处,并能突破胎盘屏障进入胎儿体内,进而干扰胎儿免疫系统和神经系统的正常发育^[48,49]。大气颗粒物进入机体后,能够引发人体免疫反应,刺激白介素IL-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子的产生。这些炎症因子能够破坏并穿越血脑屏障,作用于大脑相应的受体,促进炎症发生,干扰中枢神经系统中与认知、记忆、语言等相关的区域,导致该区域广泛性损伤^[10,50]。有研究证明,长期暴露于高浓度大气颗粒物环境中会导致该区域儿童大脑前额叶白质毛细血管或小动脉渗漏现象^[51],出现注意力涣散、短期记忆缺陷等症状。PM_{2.5}和PM₁₀都是常见的大气颗粒物,它们的共同特点是具有较小的空气动力学直径,易于通过呼吸作用进入人体,其中粒径较小的颗粒物甚至能够直接突破血脑屏障,蓄积在大脑皮层,导致相应脑区神经功能受到损害。据统计,空气中PM_{2.5}或

PM₁₀含量每增加10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,该区域人群神经退行性疾病及自闭症谱系患病概率分别增加1.07和2.32^[52]。过量暴露于PM_{2.5}的人群,脑内过度磷酸化的Tau蛋白 β 淀粉样斑块含量增加^[10],这些蛋白会提高患阿尔茨海默病的风险^[53],导致人体认知处理能力降低^[54]。为深入探究PM_{2.5}对人脑发育过程的干扰机制,科学家设计小鼠实验,发现产前暴露于PM_{2.5}的母鼠,所产胎儿的脑部神经元凋亡程度、神经性标志物天冬氨酸蛋白水解酶-6(cysteiny aspartate-specific proteases 6, Caspase-6)水平普遍高于空白对照组;进一步的高架迷宫实验结果显示,暴露组实验路径普遍长于对照组^[2]。Caspase-6蛋白酶本身不会导致细胞死亡,但能够导致细胞炎症的发生以及神经元轴突变性,进而间接增加AD、亨廷顿病等神经退行性疾病的发生概率^[55]。此外,柴油废气颗粒物也是较为常见的大气污染物,动物实验表明,孕期小鼠产前暴露于柴油废气颗粒物含量较高的空气中,其子代海马体N-甲基-D-天冬氨酸受体亚单位2A(N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2A, NR2A)表达偏低,导致子代小鼠记忆和学习能力减弱^[56]。

气候变化是当今世界全球范围内最严峻的环境挑战之一。联合国政府间气候变化专门委员会(Intergovernmental Panel on Climate Change, IPCC)报告指出,“气候-污染物”互作系统通过气候变化改变大气物理、化学和生物过程,进而调节大气污染物的产生、分布和传播^[57,58]。具体来说,就是以PM_{2.5}为代表的大气颗粒

物是负载大气中化学污染物的良好载体,能够携带化学污染物经由大气循环传输至更远的区域。这些“大气颗粒物-污染物”复合载体一方面能够通过大气沉降进入到水体、土壤介质中,蓄积在农作物内,再通过食物链食物网进入人体,干扰人脑发育过程;另一方面,粒径较小的复合载体能够直接进入并作用于人体,诱发神经炎症或破坏脑的组织结构。需要特别说明的是,该复合载体对人脑结构功能的迫害机制与颗粒物和污染物种类密切相关,无法一概而论。此外,由于受到全球气候变化的影响,复合载体的传输路径和沉降过程发生改变,导致化学污染物扩散范围变化^[59,60],使环境污染状况加剧,间接对人脑健康造成负面作用^[61]。总之,气候变化与污染物间存在密切关系,二者可产生叠加作用,共同威胁人脑健康。

除了室外大气,室内空气也存在各类污染物,对人体产生健康威胁。比如,过高浓度的烟草烟雾就是城市中最常见的室内空气污染之一。烟草烟雾主要成分包括碳氧化物、氮氧化物、苯系物、含硫气体、氰化氢等挥发性有机物、重金属等,全球约40%儿童暴露于二手烟环境中^[62]。相较于一手烟,二手烟的暴露周期更长,可吸入颗粒物浓度更高,侧流烟雾度效应更强^[63]。二手烟中的高浓度尼古丁在孕早期干扰胎儿体内儿茶酚胺含量并影响胎儿脑干自主神经核发育;出生后的婴儿暴露二手烟环境中,尼古丁会作用于其新皮质、海马体和小脑,干扰神经系统的正常发育^[64],提高注意缺陷/多动障碍(attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD)的发生概率^[65,66]。除烟草烟雾外,甲醛也是一种常见的室内污染物,室内装修材料和家具会释放大量甲醛。甲醛暴露会使人体糖酵解过程加速、神经元数量减少^[67],甲醛生成酶VAP2010/SSAO表达量提高^[68],促使甲醛富集至海马体,诱发大脑皮层免疫反应,选择性增加AD相关的脑血管淀粉样蛋白- β 沉淀物的沉积。此外,甲醛代谢产生的过氧化氢、氨和醛类物质会造成机体氧化应激以及细胞凋亡,大大提高AD的患病风险^[69]。

以上研究证实了空气污染与不良大脑健康状况之间存在关联,但仍迫切需要开展高质量的大规模纵向队列研究,进一步明确高污染与低污染的标准,建立可靠的替代指标来衡量空气污染暴露,以更有效地支持空气污染对人体脑发育不良效应的风险评估、预警和控制。

3.3 重金属暴露对人脑发育的胁迫机制

铁、锰、铅、汞和镉等重金属元素被广泛用于工业和农业,对大气、水体和土壤等自然环境介质造成污染。重金属可以通过呼吸、饮食和皮肤接触等途径进入人体,并在脑部积累,这可能对人脑发育造成不可逆转的影响。因此,本文总结了不同重金属对人脑发育的潜在影响的研究进展。

铁、锰是人体必需的金属元素,但过量铁、锰对人体具有神经毒性: Fe^{2+} 可通过干扰大脑神经通路中的正常生理途径运转而导致神经元炎症、促进 β 淀粉样蛋白和过度磷酸化Tau蛋白等AD分子标志物的产生,进而诱导神经元细胞的凋亡^[70]。 Mn^{2+} 能够进入多巴胺能脑区和线粒体中,导致脑区域活性氧水平升高、ATP含量降低及线粒体功能缺陷,进而引发系列神经退行性疾病^[71]。铁元素对人群健康影响的流行病学研究结果显示,血铁蛋白水平在检测样本中占最高四分位数的26周胎龄孕妇 ≤ 32 周早产的概率较其他孕妇高4.2%($P=0.02$)^[72]。另有实验证明,胎儿时期脐带血浆铁蛋白含量 $<76 \mu\text{g/L}$ 的5岁儿童全量表智商(Full-Scale Intelligence Quotient, FSIQ)测试分数均值(80 ± 15)普遍低于同年龄段儿童FSIQ测试分数(83 ± 12)^[73]。相似的负面效应也在体内锰含量较高的少年群体中发现:一项针对32名11~13岁中学生群体的调查结果显示,体内锰元素含量高于样本中位数的青少年们IQ测试分数均值低于全部样本的平均水平;进一步的学习记忆能力评估结果显示,青少年体内锰元素含量与短延迟自由回忆试验($P=0.03$)、长延迟自由回忆试验($P=0.005$)以及故事记忆试验($P=0.1$)结果密切相关,锰元素含量越高,延迟自由回忆试验所需时间越长,故事记忆能力越差^[74]。

铅、汞、镉等金属元素本身并非人体所必需的,它们沿食物链蓄积于人体内,对于人体中枢神经系统造成的危害不容小觑。动物实验证实,过量的铅随食物链进入孕期母体后,会在胎盘富集并突破胎盘屏障进入胎儿体内,破坏大鼠胎儿大脑突触的修剪过程^[75]和可塑性^[76],使其海马体功能受到影响。进入妊娠期大鼠体内的甲基汞能够进入胎儿体内,并突破胎儿的血脑屏障,蓄积在胎儿小脑、大脑皮质(灰质 $>$ 白质)和海马体中,抑制大脑突触传递及神经粒蛋白(Nrgn)、树突蛋白(Ddn)的表达,造成胎儿脑发育受阻,干扰正常脑功能,且会提高精神类疾病发病率^[77]。妊娠期或哺乳期的大鼠暴露于镉,其后代大脑超氧化物歧化酶(superoxide

dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性分别上升45%和105%^[78], 其中雄性后代脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)基因表达显著下调^[79]. 镉元素倾向于在大脑皮层灰质中蓄积, 干扰胎儿的大脑发育过程, 造成胎儿脑容量减小及IQ水平降低^[79]. 2018年我国南部地区的一项9~11岁青少年流行病学调查显示, 工业区域青少年尿液检测到的铅、汞、镉含量均值分别为4.04、0.37、1.43 $\mu\text{g/L}$, 高于远离工业区的青年体内残留均值(2.14、0.30、1.02 $\mu\text{g/L}$), 且靠近工业区青年IQ测试分数(103.38 ± 10.76)普遍低于远离工业区青年IQ(106.23 ± 12.84)^[80]. 这说明环境暴露是重金属进入人体并在体内蓄积的重要路径; 重金属暴露会对人脑发育产生干扰, 影响IQ水平.

已有研究从毒理学和流行病学证实了重金属对脑发育的影响和机制. 后续研究可继续整合两个方面的数据, 从脑发育健康角度为重金属内暴露水平阈值等提供数据支撑.

3.4 新污染物对人脑发育的影响

除了大气污染物和重金属等常见污染物, 近年来, 还出现了一批新型污染物. 这些新污染物主要通过工业生产和人群消费等途径进入环境, 已经成为全球环境与健康领域的热点问题, 人们也逐渐开始关注这类污染物对人脑发育造成的危害. 下面将重点关注3类新污染物, 即持久性有机污染物(persistent organic pollutants, POPs)、内分泌干扰物(endocrine disruptors chemicals, EDCs)和微塑料(microplastics)对人脑发育的影响机制.

POPs能够在环境中长期存在并远距离迁移, 具有残留时间长、生物蓄积性高、生物毒性强的特点. 有机氯化合物、多环芳烃类化合物及全氟化合物(poly-fluoroalkyl compounds, PFCs)等均是常见POPs, 这类物质能够通过母婴传递进入胎儿体内^[81]或通过直接接触进入人体内. 多氯联苯(polychlorinated biphenyls, PCBs)是一类常见的POPs, 常被用作工业生产中的润滑剂、绝缘剂, 能够通过食物链、食物网在人体内蓄积, 也能够通过母婴传递进入胎儿体内. 由于PCBs结构与甲状腺激素具有相似性, 且能够穿越胎盘进入胎儿体内, 干扰甲状腺激素调节胎儿大脑离散区域神经元迁移、增殖过程, 破坏胎儿大脑发育^[82]. Kyriklaki等人^[83]利用麦卡锡儿童能力评估模型(McCarthy Scales of Children's

Abilities, MSCA)对四岁儿童神经发育水平进行评估, 发现产前母体暴露于PCBs的儿童记忆分数平均降低4.62分(95%置信区间: -9.10, -0.14). PFCs是一类应用于纺织业、家具制造业的POPs^[84], 被列入《斯德哥尔摩公约》控制清单, 但在环境中的存留仍然可被检出^[85], 目前仍有多种PFCs能在脑中检出^[86]. Greaves等人^[87]量化研究哺乳动物大脑不同区域的PFCs残留量, 发现相较于额叶、枕叶和颞叶皮质等外脑区, PFCs更倾向于流入下丘脑、髓质等内脑区域并蓄积. 部分PFCs进入脑细胞后, 通过破坏转运蛋白活性或破坏大脑内皮紧密连接的星形胶质细胞而突破肠道屏障和血脑屏障^[88], 下调AD相关的miR-101-3p和miR-19a-3p含量^[89], 动物实验表明, PFCs接触能够导致空间学习能力减弱和记忆缺陷^[90].

EDCs是在环境中存在的系列具有干扰体内激素合成、分泌、运输、代谢、结合作用的外源性化学物质, 广泛存在于果蔬农药残留、护肤品等生活中常见的环境中. 聚碳酸酯和环氧树脂等常见塑料制品的合成原料双酚A(bisphenol A, BPA)是一种常见的内分泌干扰物^[91]. BPA与雌激素具有结构相似性, 能够通过母婴传递进入胎儿体内, 干扰胎儿大脑额下回、枕上回、中央后回3部分结构构成, 降低胎儿脑容量; 利用小鼠模型进一步分析发现, 上橄榄复合体(superior olivary complex, SOC)和终纹床核(bed nucleus of the stria terminalis, BNST)结构也会由于受到BPA干扰而发生改变, 造成胎儿听觉和视觉发育障碍^[92]. Kim等人^[93]曾对4~8岁孩童体内双酚类化合物进行检测, 结果表明超过97%受试者体内检出BPA, 且BPA水平加倍的儿童6岁时ADHD评定量表IV(ADHD Rating Scale, ARS)评分增加4.7% (95%置信区间: 0.5, 9.2), 表明接触BPA会阻碍儿童神经的正常塑造, 影响儿童认知水平.

微塑料在环境中的存在已经变得普遍, 特定尺寸的微塑料能够突破皮肤屏障、胃肠道屏障而进入机体血液循环^[94]. Dehghani等人^[95]曾收集了10个街道的粉尘, 并利用双通显微镜进行观测, 发现每30 g干粉尘中存在88~605个微塑料, 推测儿童和成年人每年平均摄入微塑料颗粒个数分别为3223和1063个. 利用三维体外建模分析可知, 纳米级尺寸的微塑料能够通过循环系统和神经系统转运到大脑中^[96], 且能深入三维神经球结构, 引发细胞的氧化应激, 造成细胞损伤^[97]和神经元细胞活性降低^[98]. 将受孕母鼠暴露于聚苯乙烯微塑料环境中, 发现暴露组胎儿大脑内的神经递质 γ -氨基

丁酸和葡萄糖等营养物质的相对浓度分别降低了40%和30% ($P<0.05$), 说明微塑料会干扰胎儿大脑的正常代谢^[99]。利用生物素示踪技术定性暴露于聚苯乙烯的小鼠脑部微塑料蓄积状态, 结果显示, 微塑料主要集中在海马体、下丘脑和皮层; 暴露组小鼠水迷宫实验显示, 小鼠寻找隐藏平台的时间普遍高于对照组, 说明聚苯乙烯纳米颗粒对小鼠的学习和记忆功能造成损伤^[100]。

综上, 新污染物种类繁多多样。已知的新污染物危害脑发育的机制包括: (1) 直接突破胎盘屏障和血脑屏障干扰大脑发育过程; (2) 作用于脑细胞引发神经炎症、诱发细胞死亡或诱导特异性AD标志物基因的表, 进而提高神经退行性疾病的发病率; (3) 与人体激

素具有相似的结构特征, 通过干扰激素系统而影响人脑结构和功能。与毒理学数据相比, 新污染物与脑发育的流行病学的数据相对不足, 亟需加强研究。

本文按污染物种类、蓄积部位、效应和机制, 汇总了不同类型污染物对脑发育的影响状况, 如表1所示。

3.5 噪声对于人脑发育的干扰

一切干扰人们休息、工作和学习的, 导致不舒服、不愉快情绪产生的声音都是噪声, 噪声污染已经成为现代城市生活中的普遍问题。噪声不仅是一种听觉刺激, 还会对人体健康产生负面影响^[101], 研究发现, 大脑皮质和边缘结构会对噪声产生应激作用, 抑制脑

表1 不同化学污染物对脑发育的影响机制

Table 1 Impact and mechanism of varied chemicals on the brain development

污染物	器官/区域 ^{a)}	效应	机制	文献
PM _{2.5}	大脑皮层(颞叶)	细胞炎症、神经退行性疾病	调控脑中神经元凋亡, Caspase-6增多, 诱导过度磷酸化的Tau蛋白β淀粉样斑块产生	[10,53,54]
PM ₁₀	大脑皮层(额叶、颞叶)	神经退行性疾病自闭症谱系升高	诱导中枢神经系统炎症反应; 损伤神经功能	[10,50,52]
柴油废气颗粒物	海马体	记忆、学习能力减弱	子代海马体N-甲基-D-天冬氨酸受体亚单位NR2A表达偏低	[56]
二手烟	新皮质、海马体和小脑	注意缺陷/多动障碍成度升高	干扰胎儿体内儿茶酚胺含量并影响胎儿脑干自主神经核发育	[65,66]
甲醛	大脑皮层、海马体	提高AD患病率	使人体糖酵解过程的加速、神经元数量降低还会提高甲醛生成酶VAP2010/SSAO的表达; 富集甲醛至海马体和大脑皮层诱发免疫反应; 选择性增加AD相关的脑血管淀粉样蛋白-β沉积物沉积; 其代谢产生的过氧化氢、氨和醛类物质会造成氧化应激和诱导细胞凋亡	[67~69]
铁、锰	/	IQ水平降低、语言记忆能力减弱	神经炎毒性、神经元细胞氧化损伤	[70,71,73,74]
铅	海马体	IQ水平降低, 注意力涣散	破坏胎儿突触修剪过程和可塑性	[75,76]
汞	小脑、大脑皮质(灰质>白质)和海马体	阻碍大脑的正常功能, 精神紊乱	突破胎儿血脑屏障, 抑制大脑突触传递及神经粒蛋白(Nrgn)、树突蛋白(Ddn)的表达, 造成胎儿脑发育受阻	[77]
镉	大脑灰质	IQ水平降低, 脑容量减小	大脑超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性上升, 脑源性神经营养因子(BDNF)基因显著下调	[78,79]
多氯联苯	/	阻碍大脑发育, 记忆水平降低	结构与甲状腺激素具有相似性, 且能够穿越胎盘进入胎儿体内, 干扰甲状腺激素调节胎儿大脑离散区域神经元迁移、增殖过程	[82,83]
全氟化合物	下丘脑、髓质等内脑区域	空间学习能力减弱, 记忆缺陷	破坏转运蛋白活性或大脑内皮紧密连接结构而突破肠道屏障和血脑屏障, 下调AD相关的miR-101-3p和miR-19a-3p含量	[87~90]
双酚A	额下回、枕上回、中央后回	胎儿听觉和视觉发育障碍	改变上橄榄复合体(SOC)和终纹床核(BNST)结构	[92]
聚苯乙烯塑料颗粒	海马体、下丘脑、大脑皮层	学习和记忆功能减弱	引发细胞氧化应激, 造成细胞损伤和神经元细胞活性降低; 干扰胎儿大脑正常代谢, 降低大脑内的神经递质γ-氨基丁酸和葡萄糖营养物质	[94,96~100]

a) “/”代表缺乏该研究数据

的能量代谢过程;且环境噪声还会增加人体白介素IL-2、TNF- α 等促炎因子的含量,引发神经炎症,破坏神经元细胞的正常生理功能。噪声还会促进多巴胺、肾上腺素等神经递质的释放,干扰神经系统神经元细胞间的正常通信功能。Green等人^[102]曾以纽约市皇后区和布鲁克林区小学生为样本,探究噪声对儿童阅读能力的影响,发现3.6%(95%置信区间: 1.5, 5.8)处于较高噪声环境的儿童阅读能力低于本年级平均阅读水平;且噪声每增加20 dB,儿童阅读水平降低五分之一标准差^[103]。人体语言与阅读能力与脑左半球语言区的皮层厚度密切相关^[104], Simon等人^[105]研究纽约市43名5~9岁儿童,发现噪声干扰导致儿童左侧脑额下回皮层厚度减小($\beta=-0.19$, $P=0.045$),说明噪声可能引发儿童大脑皮层灰质发育不完善,诱导儿童神经发育轨迹发生改变^[106,107]。但人们针对噪声对儿童脑发育影响的研究较为有限,有必要进一步设计横断面和相关性实验,深入探究儿童大脑结构和功能发育过程与噪声的关系,尤其需要关注童年时期的噪声暴露时机、强度和持续时间,以更好地评估环境噪声暴露对发育过程的影响。

环境胁迫对人脑发育产生不良效果;与之相反,优良环境有利于大脑发育,如绿色环境。因此继而关注高植被环境对人脑发育的正向效应。

3.6 高植被覆盖环境对人脑发育的促进作用

高植被覆盖环境通常被定义为具有茂密植被覆盖的地区,如森林、草地、湿地等自然环境。这些地区的植被不仅能为生物提供了栖息地,还具有包括空气净化、土壤保持和生物多样性维护在内的生态系统功能。高植被覆盖环境对人类认知发展和神经系统功能存在的潜在影响备受科学家的关注。研究人员利用三维核磁共振对儿童脑结构进行分析,发现居住环境中的绿植覆盖率与儿童脑内前额叶区域、左侧皮层的灰质体积及两个小脑半球白质体积呈正相关^[108],这些区域与认知、记忆相关^[109],说明绿植暴露程度有利于提高儿童的记忆能力和注意力,原因是自然绿色环境减少了脑对听觉和视觉的处理,利于儿童注意力的集中,促进其对空间工作记忆和空间信息处理能力,间接提高儿童学习能力。一项针对西班牙巴塞罗那2593名二至四年级(7~10岁)儿童展开的认知发展评估轨迹结果表明,校园绿化水平与儿童认知发展之间存在约20%~65%的关联。在12个月的周期里,随着学校内部和周边绿化水

平的增加,受试儿童的平均工作记忆提高了22.8%,高级工作记忆增加了15.2%,注意涣散减少了18.9%^[110]。此外,绿地也为儿童提供了运动场所,运动对于促进神经可塑性非常重要,有助于神经元的再生,并促进BDNF的产生^[111],这些都对儿童脑记忆和认知功能的构建具有积极的影响。因此,在城市规划中,应该充分考虑儿童的户外活动空间,提供安全、绿色的运动场所,为儿童脑发育等身体发育提供绿色健康的场所。

综上,高植被覆盖环境对于儿童的认知发展和神经系统功能具有潜在的积极影响。需要进一步深入探索高植被覆盖环境与儿童认知发展关系的机制,为城市规划提供科学依据,创造更有利于儿童发展的环境。

4 结论和展望

本文综述了人脑发育过程面临的社会和环境影响因素类型和暴露水平,整合了毒理学和流行病学两方面的数据,全面梳理社会和环境因素对人脑发育的效应和机制。在社会因素水平,本文梳理了社会经济水平、社会接触程度和社会文化背景在内的不同社会环境条件对脑发育的影响。接着,分析了自然环境中的大气污染物、重金属污染物、全氟化合物、有机氯化物、多环芳烃类化合物等污染物对于脑发育的作用效果和机制。通过分析不同环境胁迫下的人脑发育差异,能够更全面了解环境胁迫对人脑发育的不良影响。此外,还归集了高植被覆盖环境对儿童脑发育的正向影响的系列研究,强调了儿童生长过程中自然绿色环境的重要性。

深入理解不同环境因素对人脑发育的作用机制有助于制定更有效的环境保护政策。通过对不同环境因素的研究,本文明确了对人脑发育产生正面和负面影响的因子。这些数据可帮助制定有针对性的公共健康干预措施,促进儿童和青少年大脑的健康发展。例如,可以在城市发展过程中努力保护和增加绿地覆盖率,增加正面环境暴露,减少负面环境暴露,保护和促进儿童脑发育。在教育和社会层面,数据可支撑健康教育和宣传,增强公众对环境因素对人脑发育的认识,引导人们采取积极有效的行为措施来维护脑健康。

在深入研究环境影响机制方面,仍然面临一些关键问题:目前,针对环境对人脑发育影响的研究主要集中在单一因素上,然而在现实环境中,人体常常同时受到多重环境因素的叠加影响,各个因素的效应不同;各因素之间存在复杂的复合效应,包括简单叠加、拮抗

以及协同作用,使得对其进行量化变得困难;此外,这些因素还可能受到气候变化等外部因素的交互干扰;对复合效应的研究不足,无法支撑风险评估。

为了解决上述问题,需要采取系列措施:

(1) 针对多重因素拟合分析困难的问题,可以引入机器学习模型,构建复合暴露模型,模拟真实环境中多重因素对人脑发育的影响。针对多重环境因素的叠加作用效果,可以在上述暴露体系中加入叠加因子修正。在这个体系中考考虑多重环境因素的影响,包括但不限于各种污染物、气候因素以及其他环境胁迫因子,以

便准确呈现它们对脑发育的综合影响。同时,还需要考虑如何区分短期和长期暴露的效应,以更好地了解环境因素对人脑发育在时间维度上的累积作用效果。

(2) 针对现阶段研究数据不足和零散的问题,需要加大研究力度,收集更多的数据,特别是针对不同环境因素对人脑发育的影响进行系统观察和数据收集,进一步扩大数据集的规模和范围;制定标准化数据收集和处理方法,建立共享数据平台,以便研究者可以共享数据并进行合作研究。通过这种方式,为研究环境因素在人脑发育中的作用效果提供详细数据的支撑。

致谢 感谢国家基础科学公共科学数据中心“环境健康主题数据库”(NBSDC-DB-21)和“活体人口影像交叉学科脑数据库”(NBSDC-DB-15)以及中国科学院网络安全和信息化专项应用示范项目“新污染物数据库”(CAS-WX2021SF-0302)的数据支持。

参考文献

- Lindsay K L, Buss C, Wadhwa P D, et al. The interplay between nutrition and stress in pregnancy: Implications for fetal programming of brain development. *Biol Psychiatry*, 2019, 85: 135–149
- Li S, Liu Y, Liu B, et al. Maternal urban particulate matter exposure and signaling pathways in fetal brains and neurobehavioral development in offspring. *Toxicology*, 2022, 474: 153225
- Tooley U A, Bassett D S, Mackey A P. Environmental influences on the pace of brain development. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22: 372–384
- Prado E L, Dewey K G. Nutrition and brain development in early life. *Nutr Rev*, 2014, 72: 267–284
- Selevan S G, Kimmel C A, Mendola P. Identifying critical windows of exposure for children's health. *Environ Health Perspect*, 2000, 108: 451–455
- Tonelli B, Dradi M, Baldoni F. Duodenal lesions caused by closed abdominal injuries. *Ann Ital Chir*, 1976, 48: 163–183
- Yamamuro K, Bicks L K, Leventhal M B, et al. A prefrontal-paraventricular thalamus circuit requires juvenile social experience to regulate adult sociability in mice. *Nat Neurosci*, 2020, 23: 1240–1252
- Gur R E, Moore T M, Rosen A F G, et al. Burden of environmental adversity associated with psychopathology, maturation, and brain behavior parameters in youths. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76: 966–975
- Zhou Q, Yin Z, Wu W, et al. Childhood familial environment and adulthood depression: Evidence from a Chinese population-based study. *Int Health*, 2020, 12: 299–316
- D'Angiulli A. Severe urban outdoor air pollution and children's structural and functional brain development, from evidence to precautionary strategic action. *Front Public Health*, 2018, 6: 95
- Yi C, Wang Q, Qu Y, et al. *In-utero* exposure to air pollution and early-life neural development and cognition. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 238: 113589
- Zundel C G, Ryan P, Brokamp C, et al. Air pollution, depressive and anxiety disorders, and brain effects: A systematic review. *Neurotoxicology*, 2022, 93: 272–300
- Gilmore J H, Knickmeyer R C, Gao W. Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19: 123–137
- Bethlehem R A I, Seidlitz J, White S R, et al. Brain charts for the human lifespan. *Nature*, 2022, 604: 525–533
- Sanai N, Nguyen T, Ihrie R A, et al. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature*, 2011, 478: 382–386
- Giedd J N, Blumenthal J, Jeffries N O, et al. Brain development during childhood and adolescence: A longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*, 1999, 2: 861–863
- Rosch K S, Mostofsky S. Development of the frontal lobe. *Handb Clin Neurol*, 2019, 163: 351–367
- Brownsett S L E, Wise R J S. The contribution of the parietal lobes to speaking and writing. *Cereb Cortex*, 2010, 20: 517–523

- 19 Herlin B, Navarro V, Dupont S. The temporal pole: From anatomy to function—A literature appraisal. *J Chem Neuroanatomy*, 2021, 113: 101925
- 20 Xue L, Tao L, Sun J Y, et al. The analysis of cognitive function of temporal lobe tumor patients based on the anatomical sub-networks (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2017, 47: 770–780 [薛莉, 陶玲, 孙金洋, 等. 基于脑结构子网络分析的颞叶肿瘤患者认知功能研究. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 770–780]
- 21 Masuoka L K, Anderson A W, Gore J C, et al. Functional magnetic resonance imaging identifies abnormal visual cortical function in patients with occipital lobe epilepsy. *Epilepsia*, 1999, 40: 1248–1253
- 22 Bystron I, Rakic P, Molnár Z, et al. The first neurons of the human cerebral cortex. *Nat Neurosci*, 2006, 9: 880–886
- 23 Benito-Kwiecinski S, Giandomenico S L, Sutcliffe M, et al. An early cell shape transition drives evolutionary expansion of the human forebrain. *Cell*, 2021, 184: 2084–2102.e19
- 24 Edwards A V G, Schwämmle V, Larsen M R. Neuronal process structure and growth proteins are targets of heavy PTM regulation during brain development. *J Proteomics*, 2014, 101: 77–87
- 25 Jiang F, Zhou X, Qian Y, et al. Simultaneous profiling of spatial gene expression and chromatin accessibility during mouse brain development. *Nat Methods*, 2023, 20: 1048–1057
- 26 Judd N, Sauce B, Wiedenhoeft J, et al. Cognitive and brain development is independently influenced by socioeconomic status and polygenic scores for educational attainment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 12411–12418
- 27 Pierce L J, Thompson B L, Gharib A, et al. Association of perceived maternal stress during the perinatal period with electroencephalography patterns in 2-month-old infants. *JAMA Pediatr*, 2019, 173: 561–570
- 28 Jensen S K G, Xie W, Kumar S, et al. Associations of socioeconomic and other environmental factors with early brain development in Bangladeshi infants and children. *Dev Cogn Neurosci*, 2021, 50: 100981
- 29 Hanson J L, Albert W D, Skinner A T, et al. Resting state coupling between the amygdala and ventromedial prefrontal cortex is related to household income in childhood and indexes future psychological vulnerability to stress. *Dev Psychopathol*, 2019, 31: 1053–1066
- 30 Barch D, Pagliaccio D, Belden A, et al. Effect of hippocampal and amygdala connectivity on the relationship between preschool poverty and school-age depression. *Am J Psychiatry*, 2016, 173: 625–634
- 31 Mathiarasan S, Hüls A. Impact of environmental injustice on children's health—Interaction between air pollution and socioeconomic status. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18: 795
- 32 Jha S C, Xia K, Ahn M, et al. Environmental influences on infant cortical thickness and surface area. *Cereb Cortex*, 2019, 29: 1139–1149
- 33 Modabbernia A, Janiri D, Doucet G E, et al. Multivariate patterns of brain-behavior-environment associations in the adolescent brain and cognitive development study. *Biol Psychiatry*, 2021, 89: 510–520
- 34 Lammer L, Beyer F, Luppa M, et al. Impact of social isolation on grey matter structure and cognitive functions: A population-based longitudinal neuroimaging study. *eLife*, 2023, 12: e83660
- 35 Sliwa J, Freiwald W A. A dedicated network for social interaction processing in the primate brain. *Science*, 2017, 356: 745–749
- 36 van der Meulen M, Veldhuis J, Braams B R, et al. Brain activation upon ideal-body media exposure and peer feedback in late adolescent girls. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2017, 17: 712–723
- 37 Blakemore S J. The social brain in adolescence. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9: 267–277
- 38 Wikman P, Moisala M, Ylinen A, et al. Brain responses to peer feedback in social media are modulated by valence in late adolescence. *Front Behav Neurosci*, 2022, 16: 790478
- 39 Frith C D, Frith U. The mystery of the brain-culture interface. *Trends Cogn Sci*, 2022, 26: 1023–1025
- 40 Telzer E H, Masten C L, Berkman E T, et al. Gaining while giving: An fMRI study of the rewards of family assistance among White and Latino youth. *Soc Neurosci*, 2010, 5: 508–518
- 41 Choudhury S. Culturing the adolescent brain: What can neuroscience learn from anthropology? *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2010, 5: 159–167
- 42 Will G J, van Lier P A C, Crone E A, et al. Chronic childhood peer rejection is associated with heightened neural responses to social exclusion during adolescence. *J Abnorm Child Psychol*, 2016, 44: 43–55
- 43 Tian T, Li J, Zhang G, et al. Effects of childhood trauma experience and BDNF Val66Met polymorphism on brain plasticity relate to emotion regulation. *Behav Brain Res*, 2021, 398: 112949
- 44 Rudolph K D, Miernicki M E, Troop-Gordon W, et al. Adding insult to injury: Neural sensitivity to social exclusion is associated with internalizing symptoms in chronically peer-victimized girls. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2016, 11: 829–842
- 45 Crinnion W J. The CDC fourth national report on human exposure to environmental chemicals: What it tells us about our toxic burden and how it assist environmental medicine physicians. *Altern Med Rev*, 2010, 15: 101–109
- 46 Block M L, Elder A, Auten R L, et al. The outdoor air pollution and brain health workshop. *Neurotoxicology*, 2012, 33: 972–984
- 47 Monoson A, Schott E, Ard K, et al. Air pollution and respiratory infections: The past, present, and future. *Toxicol Sci*, 2023, 192: 3–14
- 48 Sunyer J, Dadvand P. Pre-natal brain development as a target for urban air pollution. *Basic Clin Pharma Tox*, 2019, 125: 81–88

- 49 Tosevska A, Ghosh S, Ganguly A, et al. Integrated analysis of an *in vivo* model of intra-nasal exposure to instilled air pollutants reveals cell-type specific responses in the placenta. [Sci Rep](#), 2022, 12: 8438
- 50 Brockmeyer S, D'Angiulli A. How air pollution alters brain development: The role of neuroinflammation. [Transl Neurosci](#), 2016, 7: 24–30
- 51 Calderón-Garcidueñas L, Reynoso-Robles R, Vargas- Martínez 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
- 52 Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, et al. A systematic review and meta-analysis of multiple airborne pollutants and autism spectrum disorder. [PLoS One](#), 2016, 11: e0161851
- 53 He Z, Guo J L, McBride J D, et al. Amyloid- β plaques enhance Alzheimer's brain tau-seeded pathologies by facilitating neuritic plaque tau aggregation. [Nat Med](#), 2018, 24: 29–38
- 54 Calderón-Garcidueñas L, Villarreal-Ríos R. Living close to heavy traffic roads, air pollution, and dementia. [Lancet](#), 2017, 389: 675–677
- 55 Cao Q, Wang X J, Liu C W, et al. Inhibitory mechanism of caspase-6 phosphorylation revealed by crystal structures, molecular dynamics simulations, and biochemical assays. [J Biol Chem](#), 2012, 287: 15371–15379
- 56 Yokota S, Sato A, Umezawa M, et al. In utero exposure of mice to diesel exhaust particles affects spatial learning and memory with reduced N-methyl-d-aspartate receptor expression in the hippocampus of male offspring. [Neurotoxicology](#), 2015, 50: 108–115
- 57 Liao H, Gao Y C, Chen D L, et al. Assessment of air quality-climate interactions in IPCC AIR6 (in Chinese). [Trans Atoms Sci](#), 2021, 2044: 2029 [廖宏, 高瑜成, 陈东林, 等. 空气污染-气候相互作用: IPCC AR6的结论解读. [大气科学学报](#), 2021, 2044: 2029]
- 58 Kinney P L. Climate change, Air quality, and human health. [Am J Prev Med](#), 2008, 35: 459–467
- 59 Fiore A M, Naik V, Leibensperger E M. Air quality and climate connections. [J Air Waste Manag Assoc](#), 2015, 65: 645–685
- 60 Ebi K L, McGregor G. Climate change, tropospheric ozone and particulate matter, and health impacts. [Environ Health Perspect](#), 2008, 116: 1449–1455
- 61 Ruszkiewicz J A, Tinkov A A, Skalny A V, et al. Brain diseases in changing climate. [Environ Res](#), 2019, 177: 108637
- 62 Öberg M, Jaakkola M S, Woodward A, et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: A retrospective analysis of data from 192 countries. [Lancet](#), 2011, 377: 139–146
- 63 Schick S, Glantz S. Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: More toxic than mainstream smoke. [Tob Control](#), 2005, 14: 396–404
- 64 Dwyer J B, McQuown S C, Leslie F M. The dynamic effects of nicotine on the developing brain. [Pharmacol Ther](#), 2009, 122: 125–139
- 65 Pagani L S. Environmental tobacco smoke exposure and brain development: The case of attention deficit/hyperactivity disorder. [Neurosci Biobehav Rev](#), 2014, 44: 195–205
- 66 Bandiera F C, Richardson A K, Lee D J, et al. Secondhand smoke exposure and mental health among children and adolescents. [Arch Pediatr Adolesc Med](#), 2011, 165: 332–338
- 67 Gurel A, Coskun O, Armutcu F, et al. Vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in frontal cortex and hippocampus: Biochemical and histological studies. [J Chem Neuroanat](#), 2005, 29: 173–178
- 68 He R Q, Lu J, Miao J Y. Formaldehyde stress. [Sci China Life Sci](#), 2010, 53: 1399–1404
- 69 Ferrer I, Lizcano J M, Hernández M, et al. Overexpression of semicarbazide sensitive amine oxidase in the cerebral blood vessels in patients with Alzheimer's disease and cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. [Neurosci Lett](#), 2002, 321: 21–24
- 70 Urati A, Dey M, Gautam A S, et al. Iron-induced cellular in vitro neurotoxic responses in rat C6 cell line. [Environ Toxicol](#), 2022, 37: 1968–1978
- 71 Verity M A. Manganese neurotoxicity: A mechanistic hypothesis. [Neurotoxicology](#), 1999, 20: 489–497
- 72 Goldenberg R L, Tamura T, DuBard M, et al. Plasma ferritin and pregnancy outcome. [Am J Obstet Gynecol](#), 1996, 175: 1356–1359
- 73 Tamura T, Goldenberg R L, Hou J, et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. [J Pediatr](#), 2002, 140: 165–170
- 74 Wright R O, Amarasiwardena C, Woolf A D, et al. Neuropsychological correlates of hair arsenic, manganese, and cadmium levels in school-age children residing near a hazardous waste site. [Neurotoxicology](#), 2006, 27: 210–216
- 75 Zhao Z H, Zheng G, Wang T, et al. Low-level gestational lead exposure alters dendritic spine plasticity in the hippocampus and reduces learning and memory in rats. [Sci Rep](#), 2018, 8: 3533
- 76 Wang R, Wu Z, Liu M, et al. Resveratrol reverses hippocampal synaptic markers injury and SIRT1 inhibition against developmental Pb exposure. [Brain Res](#), 2021, 1767: 147567
- 77 Jacob S, Sumathi T. Extenuation of in utero toxic effects of MeHg in the developing neurons by Fisetin via modulating the expression of synaptic transmission and plasticity regulators in hippocampus of the rat offspring. [Chem Biol Interact](#), 2019, 305: 3–10
- 78 Gupta A, Gupta A, Shukla G S. Development of brain free radical scavenging system and lipid peroxidation under the influence of gestational and

- lactational cadmium exposure. *Hum Exp Toxicol*, 1995, 14: 428–433
- 79 Mimouna S B, Chemek M, Boughammoura S, et al. Early-life exposure to cadmium triggers distinct Zn-dependent protein expression patterns and impairs brain development. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 184: 409–421
- 80 Pan S, Lin L, Zeng F, et al. Effects of lead, cadmium, arsenic, and mercury co-exposure on children's intelligence quotient in an industrialized area of southern China. *Environ Poll*, 2018, 235: 47–54
- 81 Needham L L, Grandjean P, Heinzow B, et al. Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood and tissues. *Environ Sci Technol*, 2011, 45: 1121–1126
- 82 Porterfield S P, Hendry L B. Impact of PCBs on thyroid hormone directed brain development. *Toxicol Ind Health*, 1998, 14: 103–120
- 83 Kyriklaki A, Vafeiadi M, Kimpouri M, et al. Prenatal exposure to persistent organic pollutants in association with offspring neuropsychological development at 4 years of age: The Rhea mother-child cohort, Crete, Greece. *Environ Int*, 2016, 97: 204–211
- 84 Ahrens L. Polyfluoroalkyl compounds in the aquatic environment: A review of their occurrence and fate. *J Environ Monit*, 2011, 13: 20–31
- 85 Liu B, Zhang H, Yao D, et al. Perfluorinated compounds (PFCs) in the atmosphere of Shenzhen, China: Spatial distribution, sources and health risk assessment. *Chemosphere*, 2015, 138: 511–518
- 86 Bell K S, O'Shaughnessy K L. The development and function of the brain barriers—An overlooked consideration for chemical toxicity. *Front Toxicol*, 2022, 4: 1000212
- 87 Greaves A K, Letcher R J, Sonne C, et al. Brain region distribution and patterns of bioaccumulative perfluoroalkyl carboxylates and sulfonates in East Greenland polar bears (*Ursus maritimus*). *Environ Toxic Chem*, 2013, 32: 713–722
- 88 Li J, Wang L, Zhang X, et al. Per- and polyfluoroalkyl substances exposure and its influence on the intestinal barrier: An overview on the advances. *Sci Total Environ*, 2022, 852: 158362
- 89 Starnes H M, Rock K D, Jackson T W, et al. A critical review and meta-analysis of impacts of per- and polyfluorinated substances on the brain and behavior. *Front Toxicol*, 2022, 4: 881584
- 90 Fuentes S, Vicens P, Colomina M T, et al. Behavioral effects in adult mice exposed to perfluorooctane sulfonate (PFOS). *Toxicology*, 2007, 242: 123–129
- 91 Chen L, Xu X H, Tian D. Effects of the environmental estrogen bisphenol A on brain and behavioral development (in Chinese). *Sci China Sers C Life Sci*, 2009, 39: 1111–1119 [陈蕾, 徐晓虹, 田栋. 环境雌激素双酚A对脑和行为发育的影响. 中国科学C辑: 生命科学, 2009, 39: 1111–1119]
- 92 Zheng J, Reynolds J E, Long M, et al. The effects of prenatal bisphenol A exposure on brain volume of children and young mice. *Environ Res*, 2022, 214: 114040
- 93 Kim J I, Lee Y A, Shin C H, et al. Association of bisphenol A, bisphenol F, and bisphenol S with ADHD symptoms in children. *Environ Int*, 2022, 161: 107093
- 94 Qiu H, Li J, Chen G, et al. Penetration of micro/nanoplastics into biological barriers in organisms and associated health effects (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 69: 717 [仇浩, 李京京, 陈光全, 等. 微/纳塑料穿透机体生物屏障及其健康效应. 科学通报, 2023, 69: 717–730]
- 95 Dehghani S, Moore F, Akhbarizadeh R. Microplastic pollution in deposited urban dust, Tehran metropolis, Iran. *Environ Sci Pollut Res*, 2017, 24: 20360–20371
- 96 Buzea C, Pacheco I I, Robbie K. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases*, 2007, 2: MR17–MR71
- 97 Jeong B, Back J Y, Koo J, et al. Maternal exposure to polystyrene nanoplastics causes brain abnormalities in progeny. *J Hazard Mater*, 2022, 426: 127815
- 98 Hoeltting L, Scheinhardt B, Bondarenko O, et al. A 3-dimensional human embryonic stem cell (hESC)-derived model to detect developmental neurotoxicity of nanoparticles. *Arch Toxicol*, 2013, 87: 721–733
- 99 Mercer G V, Harvey N E, Steeves K L, et al. Maternal exposure to polystyrene nanoplastics alters fetal brain metabolism in mice. *Metabolomics*, 2023, 19: 96
- 100 Jin H, Yang C, Jiang C, et al. Evaluation of neurotoxicity in BALB/c mice following chronic exposure to polystyrene microplastics. *Environ Health Perspect*, 2022, 130: 107002
- 101 Münzel T, Schmidt F P, Steven S, et al. Environmental noise and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71: 688–697
- 102 Green K B, Pasternack B S, Shore R E. Effects of aircraft noise on reading ability of school-age children. *Arch Environ Health*, 1982, 37: 24–31
- 103 Klatte M, Spilski J, Mayerl J, et al. Effects of aircraft noise on reading and quality of life in primary school children in Germany: Results from the NORA study. *Environ Behav*, 2017, 49: 390–424
- 104 Porter J N, Collins P F, Muetzel R L, et al. Associations between cortical thickness and verbal fluency in childhood, adolescence, and young adulthood. *Neuroimage*, 2011, 55: 1865–1877
- 105 Simon K R, Merz E C, He X, et al. Environmental noise, brain structure, and language development in children. *Brain Lang*, 2022, 229: 105112
- 106 Hanson J L, Hair N, Shen D G, et al. Family poverty affects the rate of human infant brain growth. *PLoS One*, 2013, 8: e80954

-
- 107 Mills K L, Tamnes C K. Methods and considerations for longitudinal structural brain imaging analysis across development. [Dev Cogn Neurosci](#), 2014, 9: 172–190
 - 108 Dadvand P, Pujol J, Macià D, et al. The association between lifelong greenspace exposure and 3-dimensional brain magnetic resonance imaging in barcelona schoolchildren. [Environ Health Perspect](#), 2018, 126: 027012
 - 109 Rosen M L, Sheridan M A, Sambrook K A, et al. Socioeconomic disparities in academic achievement: A multi-modal investigation of neural mechanisms in children and adolescents. [Neuroimage](#), 2018, 173: 298–310
 - 110 Dadvand P, Nieuwenhuijsen M J, Esnaola M, et al. Green spaces and cognitive development in primary schoolchildren. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2015, 112: 7937–7942
 - 111 Kennedy G, Hardman R J, Macpherson H, et al. How does exercise reduce the rate of age-associated cognitive decline? A review of potential mechanisms. [J Alzheimer Dis](#), 2017, 55: 1–18

Summary for “环境胁迫对人脑发育的影响及其机制”

Effects of environmental stress on human brain development and its mechanisms

Fangyu Liu^{1,2}, Jianghua Zhao³, Yinshan Wang⁴ & Qiansheng Huang^{1*}¹ Xiamen Key Laboratory of Indoor Air and Health, Key Laboratory of Urban Environment and Health, Institute of Urban Environment, Chinese Academy of Sciences, Xiamen 361021, China;² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;³ Computer Network Information Center, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100038, China;⁴ State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, Beijing 100875, China* Corresponding author, E-mail: qshuang@iue.ac.cn

Human brain development is regulated by both genetic and environmental factors. The environment, including social and natural aspects, plays a significant role at different stages of development. In recent years, scientists have become increasingly focused on trying to understand the complex relationship between the environment and how the human brain develops. Researchers have placed greater emphasis on the influence of socio-economic status, social interactions and socio-cultural background on human brain development when studying the social environment. Similarly, the impact of particulate matter in the air, heavy metals and emerging pollutants in the natural environment on human brain development has received increasing attention. These factors have attracted attention because of their potential effects on brain development. It is important to recognise that the social and natural environments interact to shape the unique characteristics of different regions, resulting in variation in environmental effects on children's brain development. This comprehensive review provides multi-level evidence, from the molecular to the individual and organ level, of how different environmental factors affect human brain development, combining epidemiological and toxicological data. This review summarises the mechanisms and effects of environmental factors on human brain development during childhood. Adverse environmental stressors have been identified as factors that may have an impact on brain development. It is important to note that these environmental stressors exert their effects in a manner that is dependent on the type and dose of exposure. In addition, the human brain responds to environmental stimuli in a way that is specific to each period. To understand the combined effects of multiple environmental factors on human brain development, it is crucial to adopt an environmental neuroscience perspective. Therefore, it is important to consider the combined effects of multiple environmental factors. Existing studies have mainly focused on investigating the effects of individual exposures to environmental factors on human brain development, neglecting the combined effects that occur in real-world exposure environments. Thus, the aim of future research should be to further elucidate the complex interactions between human brain development and the environment. To understand the links between multiple environmental stressors and human brain development, breakthroughs in research technology are essential. To this end, there is a need for the construction of comprehensive models that take into account factorial corrections through the use of big data analytics. A model should take into account the impact of different environmental factors, such as pollutants, climate and other stressors, on brain development. By accurately simulating the combined effects of these factors, we can quantify the overall impact of complex environmental systems on human brain development. This will provide scientific support for the formulation of policies to protect the environment and for interventions in public health.

In summary, it is of paramount importance to understand the interplay between genetic and environmental factors in the development of the human brain. Through the study of the multiple influences of the environment, we can improve our knowledge of how different environmental factors shape human brain development and its long-term consequences. We can pave the way for evidence-based environmental policies and interventions that promote healthy brain development through interdisciplinary efforts and the use of advanced research techniques.

brain development, social environment, natural environment, environmental exposure, mechanisms of actiondoi: [10.1360/TB-2023-1245](https://doi.org/10.1360/TB-2023-1245)