孕鼠 PM_{2.5} 暴露如何影响后代行为变化?

赵超, 蔡宗苇*

香港浸会大学, 环境与生物分析国家重点实验室, 香港 999077

* 联系人, E-mail: zwcai@hkbu.edu.hk

How does gestational PM_{2.5} exposure affect the offspring behaviors?

Chao Zhao & Zongwei Cai*

State Key Laboratory of Environmental and Biological Analysis, Hong Kong Baptist University, Hong Kong SAR 999077, China

* Corresponding author, E-mail: zwcai@hkbu.edu.hk

doi: 10.1360/TB-2020-1231

2016 年, 英国 Maher 团队^[1]在人体大脑中发现了雾霾中的纳米颗粒成分, 也就是说“雾霾等空气污染损伤的不仅仅是我们的心肺, 还有可能损伤我们的大脑”。同时, 他们提出要关注空气污染与人类行为甚至是神经退行性疾病的相关性。大气细颗粒物(空气动力学直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$, PM_{2.5})与人体多种疾病的发生发展密切相关, 可以穿过胎盘和血脑屏障造成子代的不良出生结局^[2]。流行病学研究已证实 PM_{2.5} 暴露可增加神经退行性疾病的发病风险^[3]。然而, 妊娠期 PM_{2.5} 暴露对子代行为的影响以及作用机制尚不明确。本课题组^[4]以妊娠期暴露于 PM_{2.5} 的小鼠为研究对象, 全面系统地分析了妊娠期 PM_{2.5} 对子代认知和情绪发展的影响及其分子机制, 该研究为探索 PM_{2.5} 跨代毒性与神经退行性疾病的研究提供了重要信息。更值得关注的是, 该研究突破了传统的环境毒理学思路, 将二维/三维(2D/3D)质谱成像、脂质组学、组织形态学和分子生物学技术相结合, 从时间和空间尺度上绘制了污染物暴露引起的母代-子代靶器官的脂质调控谱图, 相关研究成果发表在 *Science Bulletin*^[4]。

动物行为学实验结果表明妊娠期 PM_{2.5} 暴露诱导雌性子代小鼠发生显著的认知和情绪障碍。形态学结果发现, PM_{2.5} 暴露导致雌性子代小鼠海马 CA1、CA3 和 DG 微区神经元细胞数量显著减少, Nissl 小体结构紊乱、胞浆减少, 以及 CA3 和 DG 微区结构松散和萎缩, 海马区组织形态学的显著变化与子代行为的改变密切相关。相对而言, 雄性子代形态学变化并不显著。

胎盘的主要功能是在胎儿和母亲之间传递废物和营养, 在调节胎儿-母体免疫系统和介导母体血液中外源化合物方面发挥重要作用, 并分泌激素来影响胎儿的发育生长。该研究的形态学结果表明除了母体蜕膜区之外, 经过

PM_{2.5} 暴露的雌性胎盘连接层中滋养巨细胞形状不规则、分散并增大, 海绵状滋养细胞减少。这些变化都可引起激素分泌失调, 影响血管生成和器官重塑。此外, 雌性胎盘迷宫区域的细胞滋养层发生钙化, 可能导致胎盘屏障的破坏和功能障碍, 并影响胚胎发育。

脂质小分子在母体-胎盘-胎儿系统中发挥重要功能, 可维持脑细胞膜结构的完整性和细胞内-细胞间信号的传递, 并调控胎盘功能。为了实现对生物分子的准确性、定量和定位研究, 我们采用质谱为基础的 2D 和 3D 成像技术, 并将其扩展到环境污染物毒理学研究中, 对污染物和相关的生物标志物、代谢产物进行空间定位分析, 前期工作已经取得了一系列重要进展^[5-8]。

该研究选取小鼠子代海马区、胎儿脑部、胎盘和胎儿性腺进行质谱和质谱成像研究, 并对完整小鼠胎儿进行 3D 质谱成像。与组织形态学结果比较, 质谱成像分析能够精确鉴定出 PM_{2.5} 暴露相关的靶器官, 包括胎儿脑部的背侧大脑皮层和海马形成微区, 子代海马体和胎盘的迷宫和连接微区(图 1)。所得到的结果通过分析阿尔兹海默症相关的转基因小鼠模型和帕金森患者脑脊液加以验证。

神经炎症、趋化细胞因子、母体-胎盘-胎儿系统中关键因子的合成代谢以及 PM_{2.5} 样本的复合毒性被认为是妊娠期 PM_{2.5} 暴露可能导致后代行为障碍、造成性别差异的潜在因素, 分子机制十分复杂。该研究选取母体-胎盘-胎儿系统为对象, 对细胞炎症因子(IL-1 β 和 IL-10)、神经递质 5-羟色胺及其代谢途径和脂质重编程进行分析, 研究发现妊娠期 PM_{2.5} 暴露诱导的子代性别差异是多种因子共同调控的结果。与雄性子代相比, 雌性子代多器官产生显著的变化, 包括促炎作用上调、5-羟色胺合成减少以及甘油磷脂和鞘脂生物合成和降解的紊乱(图 1)。研究结果有助

图 1 (网络版彩色)妊娠期 $PM_{2.5}$ 暴露诱导雌性子代发生认知和情绪行为障碍

Figure 1 (Color online) $PM_{2.5}$ induced cognitive and emotional disorders

于了解妊娠期 $PM_{2.5}$ 暴露对后代行为以及多器官重塑的影响。

我国在 $PM_{2.5}$ 控制和毒性研究方面已经取得突破性进展。然而，空气质量的部分下降并不代表其危害的显著性

减少。 $PM_{2.5}$ 暴露对特殊人群神经系统的影响及其分子机制还有待进一步探索，这对于揭示其对人群健康造成的致命伤害和后代缺陷、改善人群生活质量并制定大气污染控制策略等都具有非常重要的意义。

推荐阅读文献

- 1 Maher B A, Ahmed I A M, Karloukovski V, et al. Magnetite pollution nanoparticles in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 10797–10801
- 2 Valentino SA, Tarrade A, Aioun J, et al. Maternal exposure to diluted diesel engine exhaust alters placental function and induces inter-generational effects in rabbits. *Part Fibre Toxicol*, 2016, 13: 39
- 3 Lim Y H, Kim H, Kim J H, et al. Air pollution and symptoms of depression in elderly adults. *Environ Health Perspect*, 2012, 120: 1023–1028
- 4 Zhao C, Xie P S, Yong T, et al. Airborne fine particulate matter induces cognitive and emotional disorders in offspring mice exposed during pregnancy. *Sci Bull*, 2020, doi: 10.1016/j.scib.2020.08.036
- 5 Zhao C, Yong T, Zhang Y B, et al. Evaluation of the splenic injury following exposure of mice to bisphenol S: A mass spectrometry-based lipidomics and imaging analysis. *Environ Int*, 2020, 135: 105378
- 6 Zhao C, Xie P S, Wang H L, et al. Liquid chromatography-mass spectrometry-based metabolomics and lipidomics reveal toxicological mechanisms of bisphenol F in breast cancer xenografts. *J Hazard Mater* 2018, 358: 503–507
- 7 Zhao C, Xie P S, Yong T, et al. MALDI-MS imaging reveals asymmetric spatial distribution of lipid metabolites from bisphenol S-induced nephrotoxicity. *Anal Chem*, 2018, 90: 3196–3204
- 8 Zhao C, Xie P S, Yang T, et al. Identification of glycerophospholipid fatty acid remodeling by using mass spectrometry imaging in bisphenol S induced mouse liver. *Chin Chem Lett*, 2018, 29: 1281–1283