

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.04.011
文章编号: 1005-8982 (2022) 04-0056-06

综述

纳米二氧化钛神经毒性的研究进展*

田雨阳, 王旖旎, 王宇, 马焜

(哈尔滨医科大学 公共卫生学院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: 纳米二氧化钛(TiO_2 NPs)能屏蔽紫外线, 是一种具有良好分散性和耐候性的白色疏松粉末, 常作为新型纳米材料应用于化妆品、功能纤维、塑料、涂料、油漆等行业, 因此可从呼吸道、消化道、皮肤接触等多种途径进入人体。近年来, 随着 TiO_2 NPs在各领域的应用, 其安全性和其潜在危害逐渐得到了人们的关注和重视。该文结合目前 TiO_2 NPs神经毒性的各类相关研究, 从其理化性质、暴露途径和神经毒性机制方面对 TiO_2 NPs的安全性进行评价, 并进行讨论、总结与展望。

关键词: 神经毒性; 纳米二氧化钛; 氧化应激; 炎症反应

中图分类号: R971

文献标识码: A

Research advance in the neurotoxicity of titanium dioxide nanoparticles*

Yu-yang Tian, Yi-ni Wang, Yu Wang, Kun Ma

(School of Public Health, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150081, China)

Abstract: Titanium dioxide nanoparticles are white loose powder with superior ultraviolet-shielding effect, dispersibility and weather resistance. They are often applied as a novel nano-material in the production of cosmetics, functional fibers, plastics, coatings and paints, and may therefore enter the human body through the respiratory tract, digestive tract or skin contact. In recent years, with the extended application of titanium dioxide nanoparticles in various industries, the safety and potential harm of titanium dioxide nanoparticles have attracted great attentions. This article evaluates the safety of titanium dioxide nanoparticles from the perspective of physicochemical properties, exposure pathways and the mechanisms of neurotoxicity based on currently available studies. In addition, the research progress and the prospects of titanium dioxide nanoparticles are discussed.

Keywords: neurotoxicity; titanium dioxide nanoparticles; oxidative stress; inflammatory response

纳米材料是指在三维空间中至少有一维处于 1 ~ 100 nm, 并作为基本单元构成的材料, 具有体积效应、表面效应、量子尺寸效应、隧道效应和介电限域效应五大基本特征, 由此也导致纳米材料在物理和化学方面具有其独特的性能^[1]。近年来随着纳米技术基础理论和新材料应用的不断发展, 纳米材料已经在传统材料、医疗器材、电子设备的行业得到

了广泛的应用。纳米二氧化钛(titanium dioxide nanoparticles, TiO_2 NPs)又称钛白粉, 因其具有最佳白度、不透明度、光亮度、黏附能力强、熔点高、较好的抗菌性和紫外线掩蔽作用等特点, 现已被广泛应用于涂料、造纸、印刷、化妆品和医疗等行业^[2-3]。由于 TiO_2 NPs在人们生活中的应用范围不断扩大, 其暴露机会也不断增加, 其毒性和毒效应也逐渐引起

收稿日期: 2021-09-24

* 基金项目: 中国博士后科学基金(No: 2019M661310)

[通信作者] 马焜, E-mail: kunmahmu@sina.com

了人们的关注。人们通过食入、吸入、皮肤渗透等途径长期接触TiO₂ NPs颗粒的频率大大提高^[4],其可能成为危害人类健康的潜在环境污染物,其生物安全性亟待评估。目前对于TiO₂ NPs生物毒性效应的研究主要集中在肺毒性、肝肾毒性、心血管毒性、皮肤毒性、生殖毒性及遗传突变等,其神经毒性研究仍处于起步阶段。本文根据以往的实验研究进展,结合国内外相关文献,总结TiO₂ NPs的神经毒性及作用机制,探讨其对神经系统的潜在影响并做出展望,为TiO₂ NPs在各领域中的安全应用提供参考。

1 TiO₂ NPs的理化性质

TiO₂ NPs是白色固体或粉末状物质,分子量79.9 Da,熔点高,主要包括锐钛矿型(Anatase,简称A型)和金红石型(Rutile,简称R型)等晶型^[5-6]。TiO₂ NPs直径<100 nm,具有很高的热稳定性、亲水性和化学稳定性,此外,还具有高折光性和高光活性,因此它既可吸收紫外线,也可反射、散射紫外线,有非常强的紫外线屏蔽作用。由于其具有纳米材料的基本特性,TiO₂ NPs的某些物理化学性质与原型和微米TiO₂均有所不同,纳米级的粒径使TiO₂ NPs具有较大的表面积和较强的吸附能力^[7]。通常TiO₂ NPs被认为是无毒物质,但由于TiO₂ NPs具有纳米材料的独特性质,仍可对生物体造成潜在危害。

2 TiO₂ NPs进入中枢神经系统的途径

脑组织对外界刺激十分敏感,而且缺乏有效的防御机制,即使是进入微量的外界物质,都极易诱发神经系统应激反应,造成神经元损害和中枢神经系统的功能紊乱。因此,阐明TiO₂ NPs对中枢神经系统的损伤机制迫在眉睫。粒径极小的TiO₂ NPs可以避免免疫系统的吞噬作用,主要经由呼吸道、胃肠道和皮肤渗透3种方式进入血液系统,通过血脑屏障或鼻-脑通路沉积在脑组织或随血液循环到达中枢神经系统。进入中枢神经系统的TiO₂ NPs可破坏血脑屏障和神经细胞间的紧密连接,引起血脑屏障功能障碍和脑组织微环境的改变,从而导致中枢神经系统的功能性病变^[8]。

2.1 胃肠道途径

TiO₂ NPs具有的最佳白度特性使其作为白色素

食品添加剂广泛用于各种食品着色。欧盟将其列为食品着色剂、食品添加剂、饮食辅料或用于食品包装。巧克力、口香糖、果冻、膨化食品、油炸食品和固体饮料中都含有高剂量的TiO₂ NPs,每单位含钛可达到0.01~1.00 mg,其中TiO₂ NPs颗粒含量达到27.7%~43.7%,并且95%在咀嚼时非常容易进入人体,胃肠道中的TiO₂ NPs浓度可在24 h内达到200 g/mL。根据最近数据表明,10岁以下儿童和其他人群的膳食中TiO₂ NPs的人体暴露量分别达到1~2 mg/(kg·d)和0.2~0.7 mg/(kg·d)^[9]。因此经胃肠道成为了主要的暴露途径之一。经胃肠道摄入的TiO₂ NPs直接被小肠和大肠的淋巴组织吸收,转到肠系膜进入血液循环,透过或破坏血脑屏障进入中枢神经系统。经胃肠道摄入TiO₂ NPs吸收后容易通过肾脏排泄,脑部积累量较低,呈现TiO₂ NPs粒径越大,脑内蓄积含量越高的趋势。

由于腹膜面积大,血管和淋巴管丰富,吸收能力强,药剂注射后可被迅速吸收,因此腹腔注射被当作为一种常用的给药方法。刘青等^[10]给小鼠一次性腹腔注射不同剂量的TiO₂ NPs颗粒溶液,14 d后进行测定,结果小鼠肺及脑组织中的抗氧化酶和丙二醛浓度出现变化,说明TiO₂ NPs对肝脏、脑和肺组织有一定损害作用,且不同组织器官的损伤程度不同。GERAETS等^[11]将5种二氧化钛纳米颗粒(100 nm、101 nm、102 nm、103 nm和104 nm)给予大鼠口服,并选择肝脏、脾脏和肠系膜淋巴结作为钛分析的目标组织,结果发现肝和脾中的钛水平仅在某些大鼠中高于检测极限,肠系膜淋巴结中含量较低,表明TiO₂ NPs在胃肠道中的吸收非常有限。经肠上皮细胞吸收的TiO₂ NPs进入循环系统,在与相应蛋白质结合的过程中也可导致相关蛋白数目的增多^[12],后者也可能影响TiO₂ NPs在人体内的分布。

2.2 呼吸道途径

TiO₂ NPs因其催化作用和特殊的光效应而常被用于光涂料和漆料等领域,这也导致其可经呼吸道进入人体^[13]。TiO₂ NPs光催化消毒机和TiO₂ NPs喷雾可用于空气净化、杀菌消毒或清除有机物污染时,空气中的TiO₂ NPs浓度可增加到0.7~16.0 μg/L^[14],大气中残存的TiO₂ NPs可通过呼吸道吸入体内;化工行

业在制造氧化钛过程中,职业人群长期暴露于含 TiO₂ NPs 的空气中,在其鼻咽、支气管和肺部可有明显的沉积,并且可通过嗅球转移到脑^[15]。呼吸道是 TiO₂ NPs 进入机体的主要途径,其可由鼻咽部进入呼吸系统,穿透呼吸道表皮细胞进入细胞质,随后直接进入血液循环系统或间接经过淋巴系统分布全身,穿过血脑屏障进入中枢;或穿过鼻黏膜被嗅觉神经和感觉神经末梢摄取,进入嗅球沿神经转运入脑^[16]。由于粒径较小,生物活性较高,所以可以以简单扩散等形式通过气-血屏障,沉积在肺泡组织和毛细血管处。OBERDORSTER 等^[15]使用粒径为 20 nm 和 200 nm 的 TiO₂ NPs 对大鼠进行亚慢性吸入实验,结果两组大鼠的下呼吸道均有 TiO₂ NPs 沉积,且 20 nm 组的沉积时间更长,引起的炎症反应也更严重,说明粒径大小可影响沉积和损害程度。此外, TiO₂ NPs 也可经嗅神经转移进入脑部并蓄积。ZHANG 等^[16]将雌性小鼠每隔 1 天鼻内滴注 4 种不同类型的 TiO₂ NPs 颗粒,每次 30 d,结果发现鼻内滴注亲水性 TiO₂ NPs 后,小鼠大脑皮层和纹状体中钛含量显著增加,大脑皮层神经元发生显著变化。

2.3 皮肤途径

由于 TiO₂ NPs 具有优异的稳定性、低腐蚀性和抗紫外线等特点,被广泛用于化妆品^[17]。将 TiO₂ NPs 作为防晒成分添加到防晒霜中,可有效提高防晒指数,降低紫外线对皮肤的刺激作用, TiO₂ NPs 可经皮吸收蓄积到角质层和表皮^[18]。经皮肤接触的 TiO₂ NPs 可能以渗透形式沉积在皮肤角质层和真皮层, TiO₂ NPs 可被皮肤局部淋巴结或被真皮层的感觉神经末梢摄取,并沿神经转运至中枢。但目前 TiO₂ NPs 是否可以经过皮肤进入人体并造成损害尚不确定。TiO₂ NPs 曾普遍被认为只会沉积在角质层最外层,不会渗入深层皮肤。但仍有少数实验证实 TiO₂ NPs 可渗透入深层皮肤。WU 等^[19]在猪耳上局部施用 30 d 的 TiO₂ NPs,发现其可以穿透角质层并到达表皮深层;同时无毛小鼠皮肤在接触 TiO₂ NPs 60 d 后, TiO₂ NPs 可穿透皮肤到达不同组织,并诱发多种病理性病变。

3 TiO₂ NPs 的神经毒性

近年来,许多研究证实 TiO₂ NPs 可透过肺血屏障、血脑屏障、血睾屏障、胎盘屏障等生物屏障,进

入肺、脑、肾、肝等脏器,影响其生物学功能。TiO₂ NPs 因其特殊的物理化学特性和生物学惰性,具有强大的组织细胞穿透能力、氧化能力和催化能力。大鼠经口灌胃或鼻腔滴注方式进行 TiO₂ NPs 染毒后, TiO₂ NPs 进入大鼠脑组织后可增强嗅球和海马等区域氧化应激反应,抑制神经递质的释放,减弱大鼠的空间记忆能力和学习能力^[20]。此外,在妊娠期小鼠腹腔注射 TiO₂ NPs,会在胎盘子代大鼠的肝脏和脑内出现,而非纳米级的 TiO₂ 颗粒并未引起这些症状。脑组织对外界刺激十分敏感,而且缺乏有效的防御机制, TiO₂ NPs 可损伤血脑屏障细胞和神经细胞间的紧密连接,引发血脑屏障功能障碍和脑组织微环境的改变,导致中枢神经系统的功能性改变。TiO₂ NPs 在脑内蓄积可引起神经毒性,主要通过诱发炎症反应、氧化应激、神经细胞凋亡和信号通路的异常激活导致中枢神经系统功能紊乱,但具体机制尚未明确。大量的动物和细胞实验证明 TiO₂ NPs 颗粒对中枢神经系统具有潜在的神经毒性^[21]。

3.1 中枢神经递质紊乱

TiO₂ NPs 可以改变血脑屏障的通透性,使脑内多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺及乙酰胆碱等神经递质的分泌水平和代谢酶活性明显下降;纹状体、黑质及海马区钛含量显著升高;神经元出现空泡、变性和死亡,神经胶质细胞异常增殖,组织出血和坏死等^[22]。

3.2 氧化应激

目前,已有许多研究表明 TiO₂ NPs 可对人体和其他生物产生明显的神经毒性作用,并影响相应神经功能、学习能力。TiO₂ NPs 蓄积会激活神经细胞内的氧化应激反应,活性氧(reactive oxygen species, ROS)和脂质过氧化物大量释放,破坏生物膜脂质、蛋白质和 DNA 等大分子物质,导致线粒体和泛素-蛋白酶体系统的功能障碍,神经元内 α-突触核蛋白(α-synuclein, α-syn)异常聚集,抑制神经细胞增殖,发生细胞周期阻滞和细胞凋亡^[23]。郭晴等^[17]将 56 只小鼠经皮肤暴露途径连续 42 d 暴露在 8 组不同剂量的 TiO₂ NPs 中,结果表明 TiO₂ NPs 可以经皮肤进入血液,并通过血脑屏障对大脑造成损伤。COCCINI 等^[24]的研究证实短期暴露于低剂量(0.1~1.5 mg/mL)的 TiO₂ NPs 即可对人脑 SH-SY5Y

细胞和D384细胞系造成损害。LIU等^[18]通过测试不同大小的TiO₂ NPs在体内外对大鼠星形胶质细胞存活率的抑制作用,发现TiO₂ NPs可导致细胞形态结构发生明显变化,脑组织发生坏死。HU等^[25]发现TiO₂ NPs可能在斑马鱼幼虫的大脑中积累,引起体内和体外多巴胺能神经元的丢失,对帕金森病的发生具有潜在影响。TiO₂ NPs也可沉积在生物的海马体部,对学习和记忆能力造成影响。盛蕾^[22]以具有发育特性的大鼠原代海马神经元细胞作为模型,用不同浓度(5 μg/mL、15 μg/mL和30 μg/mL)的TiO₂ NPs(锐钛型,5 nm)处理细胞24 h,TiO₂ NPs可以抑制原代海马神经元细胞质和细胞核,抑制树突发育。王文斌^[21]将50只SPF级健康雄性大鼠分为5组,分别以蒸馏水、62.5 mg/kg、125 mg/kg、250 mg/kg TiO₂ NPs和250 mg/kg普通粒径TiO₂进行灌胃染毒,在实验结束前6 d,利用Morris水迷宫测定大鼠的学习记忆能力,并在实验结束时每组随机选2只大鼠做常规病理切片,结果发现TiO₂ NPs可进入大鼠血液及海马组织中并产生蓄积,

并使大鼠空间学习记忆能力下降,造成大鼠脑皮层和海马组织损伤,诱导大鼠脑皮层和海马组织神经细胞凋亡。PEREZ-ARIZTI等^[2]用H2DCFDA氧化法研究TiO₂ NPs颗粒对大鼠星形胶质细胞的强氧化应激作用,流式细胞分析仪显示,与未暴露的细胞比较,ROS在短时间(2 h、4 h和6 h)内增加,而在TiO₂ NPs暴露24 h和48 h后,ROS的增加量更多。HE等^[26]发现抗氧化剂N-乙酰基-L-半胱氨酸可显著降低小鼠海马神经元HT22细胞中TiO₂ NPs诱导的内质网应激,其特征在在于葡萄糖调节蛋白78(GRP78)的下调和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-12(Caspase-12)的裂解,表明氧化应激参与了TiO₂ NPs诱导的内质网应激。KRAWCZYNSKA等^[27]发现TiO₂ NPs可以降低芳香化酶基因的表达,降低谷胱甘肽过氧化物酶和还原酶的活性,产生氧化应激。VALENTINI等^[28]通过使用靶向脂质过氧化的抗4-羟基壬醛抗体进行评估,发现海马体、小脑和室管膜下区域是TiO₂ NPs重要的氧化应激部位。见表1。

表1 TiO₂ NPs引起的脑组织氧化应激反应致神经毒性

作者	年份	种属	生物样本	检测方法	监测指标
PEREZ-ARIZTI等 ^[2]	2020	大鼠	星形胶质细胞	线粒体膜电位损失, Western blotting	ΔΨ _m 降低, ROS升高, NF-κB升高, 炎症小体3降低
郭晴等 ^[17]	2016	雌性BALB/c小鼠	脑组织	ELISA	ROS升高, 谷胱甘肽降低, 白细胞介素-4升高, γ干扰素升高
LIU等 ^[18]	2013	雄性Wistar大鼠	脑组织和星型胶质细胞CTX TNA2	免疫组织化学, HE染色, ELISA	细胞形态结构明显改变, 脑组织坏死, 白细胞介素-1b升高, TNF-α升高, 白细胞介素-10升高
王文斌 ^[21]	2014	雄性Wistar大鼠	脑组织	感应耦合等离子质谱 ICP-MS法, HE染色, Western blotting, ELISA	钛含量升高, 脑皮层和海马神经细胞出现细胞密度降低、核固缩、染色质溶解, 超氧化物歧化酶降低, 丙二醛升高, Bax升高, Bcl-2降低
盛蕾 ^[22]	2015	雄性SD大鼠	原代海马神经元细胞	TEM型透射电子显微镜测定, Western blotting, ELISA	神经细胞出现典型的凋亡特征, 谷氨酸升高, 谷氨酰胺酶升高, 谷氨酰胺降低, 谷氨酰胺合成酶降低, 一氧化氮升高, 诱导型一氧化氮合酶升高
COCCINI等 ^[24]	2015	人	人神经胶质(D384)和神经元(SH-SY5Y)细胞系	CCK-8法	细胞存活率降低
HU等 ^[25]	2017	斑马鱼和大鼠	斑马鱼胚胎和细胞	CCK-8法; qRT-PCR	细胞存活率降低, PTEN诱导激酶升高, Parkin升高, α-syn升高, 泛素C-末端水解酶L1升高,
HE等 ^[26]	2018	小鼠	海马神经元HT22细胞	流式细胞分析仪, Western blotting, qRT-PCR	细胞凋亡率升高, Caspase-3升高, Bax升高, Bcl-2降低, 内质网应激升高, GRP78升高,
KRAWCZYNSKA等 ^[27]	2015	雄性Wistar大鼠	脑组织	RT-PCR, Western blotting	谷胱甘肽过氧化物酶和还原酶降低, 钠歧化酶1降低
VALENTINI等 ^[28]	2018	Wistar大鼠	胚胎皮质脑细胞	免疫组织化学, HE染色	细胞凋亡率升高, 神经元周围炎症, 星形胶质细胞降低, 氧化应激升高

3.3 炎症反应

炎症反应是TiO₂ NPs引起神经毒性的主要机制之一。TiO₂ NPs可诱发中枢免疫调节,刺激TNF- α 、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-1 β 等炎症介质的释放,上调趋化因子如主要组织相容性复合体、单核细胞趋化蛋白-1、巨噬细胞炎症蛋白-2等表达,加速诱导神经细胞凋亡^[21]。GRISSA等^[29]每天对大鼠灌胃50 mg/(kg·BW)、100 mg/(kg·BW)和200 mg/(kg·BW)锐钛矿型TiO₂ NP(5~10 nm)60 d后,通过评估大脑的系数、乙酰胆碱酯酶(AChE)活性、IL-6和神经胶质纤维酸性蛋白的表达以量化脑损伤,结果表明,与对照相比,高剂量锐钛矿型TiO₂ NPs可以导致AChE活性下调,血浆IL-6水平升高,诱导神经损伤。SHIN等^[30]对经脂多糖处理30 min后的雄性C57BL/6小鼠腹膜内注射超细(21 nm)TiO₂ NPs,结果显示小胶质细胞活性增加,促炎细胞因子IL-1和TNF- α 的mRNA和蛋白水平显著提高,表明TiO₂ NPs可通过增强小胶质细胞活化来促进神经炎症反应。除此之外,TiO₂ NPs在进入中枢神经系统之后,还可对血脑屏障造成损伤,使血液中的分子和物质经通透性改变的血管壁进入脑组织,促进炎症发生。

3.4 细胞凋亡

LIU等^[31]将PC12细胞分别暴露于TiO₂ NPs(10 g/mL和50 g/mL)24 h后,通过流式细胞术检测PC12细胞的凋亡,结果TiO₂ NPs以剂量依赖的方式诱导PC12细胞的凋亡,但用ROS清除剂预处理可以抑制TiO₂ NPs诱导的PC12细胞的凋亡,说明TiO₂ NPs是通过氧化应激的方式引起细胞凋亡。TiO₂ NPs诱导神经炎症信号,激活炎症级联反应和丝裂原活化蛋白激酶、蛋白酪氨酸激酶及P53等信号通路,诱导凋亡相关基因*NF- κ B*、*Bax*、*Caspase-3*等异常表达^[32-33]。WU等^[34]和冒志磊^[35]将PC12细胞暴露于TiO₂ NPs颗粒中,通过Western blotting和Caspase 3对c-Jun氨基末端激酶(JNK)、P53、P21、*Bax*和*Bcl-2*进行分析,结果表明TiO₂ NPs可通过ROS和JNK/P53介导的凋亡作用诱导神经元损伤,并通过激活P53/P21途径引起细胞在G2/M期发生阻滞。

4 结论

TiO₂ NPs作为最有潜力的新型纳米材料之一,在生活的各个方面逐渐得到了广泛的应用,并且有着可观的发展前景。TiO₂ NPs对人体可能具有潜在的遗传毒性和神经毒性,其中神经毒性主要表现为海马体受损,小脑病变等引起的学习、记忆能力减退和阿尔兹海默病。TiO₂ NPs诱导的神经毒性会加重脑内的免疫炎症反应和氧化应激,破坏血脑屏障的完整性,损伤脑内神经元,引起中枢神经系统损伤。然而,现有的实验结果和证据均不能证明TiO₂ NPs会对人体产生严重影响,由于缺乏可靠的生物安全模型,同时其物理化学性质和引起影响的强弱与粒径大小和颗粒数目有很大关系,TiO₂ NPs的生物安全性值得进一步研究和讨论。随着TiO₂ NPs应用的加快,对其进行安全性评价的需求也迫在眉睫,从而为生命健康提供保障,为材料正确使用提供依据。

参考文献:

- [1] 丁青青,张文敏,张兰.磁性纳米材料在样品前处理中的应用进展与展望[J].色谱,2020,38(1):14-21.
- [2] PEREZ-ARIZTI J A, VENTURA-GALLEGOS J L, GALAN JUAREZ R E, et al. Titanium dioxide nanoparticles promote oxidative stress, autophagy and reduce nlr3 in primary rat astrocytes[J]. Chemico-Biological Interactions, 2020, 317: 108966.
- [3] ALI S A, RIZK M Z, HAMED M A, et al. Assessment of titanium dioxide nanoparticles toxicity via oral exposure in mice: effect of dose and particle size[J]. Biomarkers, 2019, 24(5): 1-33.
- [4] CHEN X X, CHENG B, YANG Y X, et al. Characterization and preliminary toxicity assay of nano-titanium dioxide additive in sugar-coated chewing gum[J]. Small, 2013, 9(9-10): 1765-1774.
- [5] 梅乐夫,梁开明. Mg²⁺掺杂TiO₂薄膜的制备及其光催化性能研究[J].稀有金属材料与工程,2007,36(S2):496-498.
- [6] 武曛.纳米二氧化钛(TiO₂)对水生生物的毒理效应研究[D].沈阳:辽宁大学,2012:1-67.
- [7] XAVIER V, PAULINE D, PAULA P, et al. Morphological alterations induced by the exposure to TiO₂ nanoparticles in primary cortical neuron cultures and in the brain of rats[J]. Toxicology Reports, 2018, 5: 878-889.
- [8] de ASTIS S, CORRADINI I, MORINI R, et al. Nanostructured TiO₂ surfaces promote polarized activation of microglia, but not astrocytes, toward a proinflammatory profile[J]. Nanoscale, 2013, 5(22): 10963-10974.
- [9] BRUN E, BARREAU F, VERONESI G, et al. Titanium dioxide nanoparticle impact and translocation through ex vivo, in vivo and

- in vitro gut epithelia[J]. Part Fibre Toxicol, 2014, 11: 13-29.
- [10] 刘青,薛秀玲,叶静,等. 纳米二氧化钛对小鼠肺、脑和肝脏组织的影响[J]. 华侨大学学报(自然科学版), 2009, 30(2): 179-182.
- [11] GERAETS L, OOMEN A. G, KRYSSTEK P, et al. Tissue distribution and elimination after oral and intravenous administration of different titanium dioxide nanoparticles in rats[J]. Part Fibre Toxicol, 2014, 11: 30-51.
- [12] DENG Z J, MORTIMER G, SCHILLER T, et al. Differential plasma protein binding to metal oxide nanoparticles[J]. Nanotechnology, 2009, 20(45): 455101.
- [13] PELCLOVA D, BAROSOVA H, KUKUTSCHOVA J, et al. Raman microspectroscopy of exhaled breath condensate and urine in workers exposed to fine and nano TiO₂ particles: a cross-sectional study[J]. Journal of Cluster Ence, 2015, 24(4): 1127-1137.
- [14] CHEN Z, HAN S, ZHOU D, et al. Effects of oral exposure to titanium dioxide nanoparticles on gut microbiota and gut-associated metabolism in vivo[J]. Nanoscale, 2019, 11(46): 22398-22412
- [15] OBERDORSTER G, OBERDOSTER E, OBERDOSTER J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles[J]. Environ Health Perspect, 2005, 113(7): 823-839.
- [16] ZHANG L L, BAI R, LI B, et al. Rutile TiO₂ particles exert size and surface coating dependent retention and lesions on the murine brain[J]. Toxicology Letters, 2011, 207(1):73-81.
- [17] 郭晴,刘志敏,李潇潇,等. 纳米二氧化钛皮肤暴露对小鼠脑和血管的毒性研究[J]. 化学与生物工程, 2016, 33(11): 15-20.
- [18] LIU Y F, XU Z, LI X D. Cytotoxicity of titanium dioxide nanoparticles in rat neuroglia cells[J]. Brain Inj, 2013, 27(7/8): 934-939.
- [19] WU J H, LIU W, XUE C B, et al. Toxicity and penetration of TiO₂ nanoparticles in hairless mice and porcine skin after subchronic dermal exposure[J]. Toxicol Lett, 2009, 191(1): 1-8.
- [20] 周婕,王文浩,刘素鹏. 纳米二氧化钛神经毒性及其机制的研究进展[J]. 中国现代应用药理学, 2017, 34(5): 771-776.
- [21] 王文斌. 纳米二氧化钛对大鼠中枢神经系统的影响及作用机制探讨[D]. 济南: 山东大学, 2014: 1-56.
- [22] 盛蕾. 纳米氧化钛引起海马神经元毒性的分子机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015: 1-80.
- [23] WU J, XIE H J. Effects of titanium dioxide nanoparticles on α -synuclein aggregation and the ubiquitin-proteasome system in dopaminergic neurons[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2016, 44(2): 690-694.
- [24] COCCINI T, GRANDI S, LONATI D, et al. Comparative cellular toxicity of titanium dioxide nanoparticles on human astrocyte and neuronal cells after acute and prolonged exposure[J]. Neurotoxicology, 2015, 48: 77-89.
- [25] HU Q L, GUO F L, ZHAO F H, et al. Effects of titanium dioxide nanoparticles exposure on parkinsonism in zebrafish larvae and pc12[J]. Chemosphere, 2017, 173: 373-379.
- [26] HE Q, ZHOU X J, LIU Y, et al. Titanium dioxide nanoparticles induce mouse hippocampal neuron apoptosis via oxidative stress and calcium imbalance-mediated endoplasmic reticulum stress[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2018, 63: 6-15.
- [27] KRAWCZYNSKA A, DZIENDZIKOWSKA K, GROMADZKA-OSTROWSKA J, et al. Silver and titanium dioxide nanoparticles alter oxidative/inflammatory response and renin-angiotensin system in brain[J]. Food Chem Toxicol, 2015, 85: 96-105.
- [28] VALENTINI X, DENEUFBOURG P, PACI P, et al. Morphological alterations induced by the exposure to TiO₂ nanoparticles in primary cortical neuron cultures and in the brain of rats[J]. Toxicol Rep, 2018, 5: 878-889.
- [29] GRISSA I, GUEZGUEZ S, EZZI L, et al. The effect of titanium dioxide nanoparticles on neuroinflammation response in rat brain[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2016, 23(20): 20205-20213.
- [30] SHIN J A, LEE E J, SEO S M, et al. Nanosized titanium dioxide enhanced inflammatory responses in the septic brain of mouse[J]. Neuroscience, 2010, 165(2): 445-454.
- [31] LIU S, XU L, ZHANG T, et al. Oxidative stress and apoptosis induced by nanosized titanium dioxide in pc12 cells[J]. Toxicology, 2010, 267(1-3): 172-177.
- [32] 宋斌. 纳米二氧化钛颗粒致中枢神经系统毒理效应的体外研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2017: 1-102.
- [33] 刘志敏. 纳米二氧化钛对神经系统和心血管系统毒性的研究[D]. 武汉: 华中师范大学, 2016: 1-70.
- [34] WU J, SUN J, XUE Y. Involvement of JNK and P53 activation in G₂/M cell cycle arrest and apoptosis induced by titanium dioxide nanoparticles in neuron cells[J]. Toxicol Lett, 2010, 199(3): 269-276.
- [35] 冒志磊. 纳米二氧化钛对神经细胞的毒性及机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(S1): 215

(李科 编辑)

本文引用格式: 田雨阳,王旖旎,王宇,等. 纳米二氧化钛神经毒性的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(4): 56-61.

Cite this article as: TIAN Y Y, WANG Y N, WANG Y, et al. Research advance in the neurotoxicity of titanium dioxide nanoparticles[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(04): 56-61.