

纳米银神经毒性研究进展

李语童 薛玉英*

(东南大学公共卫生学院, 环境医学工程教育部重点实验室, 南京 210009)

摘要 纳米银(silver nanoparticles, AgNPs)性能优异, 在肿瘤的早期诊断和神经系统疾病的诊治中应用广泛。然而纳米颗粒可经多种途径进入中枢神经系统, 并可能在神经组织中蓄积, 导致神经细胞功能紊乱和神经退行性病变。该综述阐述了纳米银的脑累积效应以及进入中枢神经系统的途径, 主要包括嗅神经和血脑屏障途径; 阐述了纳米银对中枢神经系统的影响和神经毒性作用机制, 为进一步对纳米银的神经毒性作用机制研究及安全性评价提供参考依据。

关键词 纳米银; 纳米银入脑途径; 神经毒性效应; 毒性机制

Research Progress of Neurotoxicity Induced by Silver Nanoparticles

LI Yutong, XUE Yuying*

(Key Laboratory of Environmental Medicine and Engineering of Ministry of Education, School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China)

Abstract AgNPs (silver nanoparticles) are widely used in the early diagnosis of tumors and the diagnosis and treatment of nervous system diseases. However, nanoparticles can be transported into the central nervous system through a variety of ways, and may be accumulated in nerve tissue, leading to nerve cell dysfunction and neurodegenerative diseases. This review describes the brain cumulative effect of AgNPs and the pathway of AgNPs entering the central nervous system, mainly including the olfactory nerve and blood-brain barrier pathway; expounds the influence of AgNPs on the central nervous system and the mechanism of neurotoxicity, so as to provide basis and reference for further study on the neurotoxic mechanism of AgNPs and safety evaluation.

Keywords AgNPs; route of AgNPs entering the brain; neurotoxic effect; toxic mechanism

纳米银(silver nanoparticles, AgNPs)是由银原子组成的银原子簇, 其在三维尺度上至少有一维在1~100 nm^[1], 在医疗卫生、工业生产、食品、化妆品、纺织业等领域广泛应用。因纳米材料具有不同于普通材料的独特理化性质和生物活性, 其广泛应用可能引起生物安全性问题。研究表明, 纳米银能对机体的呼吸系统、消化系统、神经系统等产生毒性作用, 且其毒性作用受到多种因素的影响^[2]。然而目前, 人们对纳米银的神经毒性作用及其机制尚不十分清楚。因此, 本文结合以往对纳米银及其毒性作用的

研究, 主要阐述纳米银的神经毒性作用及其产生机制, 进一步为纳米银的安全性评价提供参考依据。

1 纳米银的脑累积效应与入脑途径

1.1 纳米银的暴露与脑内累积

纳米银有多种暴露途径, 主要包括经消化道和经呼吸道等途径, 且因暴露途径不同, 在机体内的分布和蓄积情况也有差异。DAVENPORT等^[3]研究发现小鼠经鼻腔吸入纳米银后, 其主要分布于肝、脑及肠道相关淋巴组织中。而KIM等^[4]对SD大鼠经口暴露纳米银28天后, 发现大鼠体内银蓄积程度按照肝脏、肾脏、肺部、脑部的顺序依次降低。同时, LEE等^[5]对SD大鼠分别经口暴露粒径为10 nm、25 nm纳米银颗粒28天后, 发现相比于肝脏、肾脏、脾脏

收稿日期: 2021-01-20 接受日期: 2021-04-20

*通讯作者。Tel: 13701580694, E-mail: yyxue@seu.edu.cn

Received: January 20, 2021 Accepted: April 20, 2021

*Corresponding author. Tel: +86-13701580694, E-mail: yyxue@seu.edu.cn

等器官, 进入脑部的纳米银颗粒代谢过程十分缓慢, 所需时间也长。在长期暴露的条件下, 脑部累积的纳米银难以代谢, 呈堆积增长趋势; 而其他器官的纳米银含量经过机体代谢后, 先升高又逐渐降低至检测背景值。有研究认为, 纳米银在中枢神经系统中积累的靶组织主要是大脑皮层和海马体^[6]。

1.2 纳米银的入脑途径

纳米银有2种入脑途径: 经嗅神经直接入脑和穿透血脑屏障(blood brain barrier, BBB)入脑。其中, 经嗅神经直接入脑是纳米银进入脑组织的重要途径之一。由PATCHIN等^[7]研究可知, 纳米银的经鼻腔染毒可能通过细胞旁运输或跨细胞运输的方式经嗅觉神经元运输至中枢神经系统, 表明纳米材料可以不经过血脑屏障直接到达脑。同时鼻腔给药的方式可能对鼻腔黏膜造成刺激和损伤。

纳米银还可以通过血脑屏障途径进入中枢神经系统。血脑屏障是血液循环与中枢神经系统之间的生物屏障。其中紧密连接的脑部血管内皮细胞在多数情况下仅允许脂溶性的物质通过, 使血脑屏障具有保护大脑不受病毒、细菌、寄生虫等血源性病原体的侵害和严格限制流体及离子进入中枢神经系统的功能。但随着深入研究发现, 纳米银可能会通过血脑屏障进入中枢神经系统, 并产生神经毒性效应。CHEN等^[8]研究显示, 粒径为8 nm的纳米银可破坏血脑屏障模型紧密连接结构, 并降低内皮细胞和星形胶质细胞的活性。同时TRICKLER等^[9]研究显示, 纳米银可使大鼠血脑屏障出现炎症反应, 增加脑微血管内皮细胞的通透性。因此可知, 纳米银可通过破坏大脑微血管内皮细胞的连接、促进释放炎症细胞因子等方式, 破坏血脑屏障的组织结构, 增加血脑屏障的通透性, 从而进入中枢神经系统。

2 纳米银的神经毒性效应

纳米银可通过血脑屏障渗透或者沿着嗅神经转移到脑, 从而诱导细胞毒性, 引发神经系统损伤。

2.1 纳米银诱导动物神经行为学改变

评价纳米银脑神经毒性作用的常见方法之一是观察受试动物神经行为学的改变。LIU等^[10]用粒径为50~100 nm的纳米银溶液(3 mg/kg和30 mg/kg)对成年雄性Wistar大鼠经鼻腔染毒14天, 并进行海马突触传递长时程增强(long-term potentiation, LTP)记录, 结果显示染毒组LTP结果异常; 对染毒大鼠进行

Morris水迷宫实验显示, 大鼠的空间记忆能力下降。HRITCU等^[11]分别将大鼠暴露于粒径为23 nm和29 nm酰胺羟基氨基甲酸酯包被的纳米银溶液中7天后进行Y迷宫和径向臂迷宫实验, 发现各剂量组(5 μg/kg和10 μg/kg)大鼠的短期记忆能力明显下降。在纳米银对线虫(*Caenorhabditis elegans*)的实验中也发现, 动物神经系统有损伤的情况。李文华^[12]等分别用粒径为20 nm和50 nm无包被纳米银及20 nm聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone, PVP)包被纳米银对野生型秀丽隐杆线虫染毒, 发现3种纳米银(10~100 mg/L)组线虫头部摆动频率和身体弯曲频率均显著降低, 且纳米银的颗粒尺寸对线虫神经行为表现和运动活力有明显影响。纳米银还可穿透胎盘屏障, 损伤染毒动物子代的神经发育和行为认知能力。GHADERI等^[13]研究发现, 纳米银暴露组的小鼠子代出现明显的空间认知能力下降和神经行为障碍等现象。

但一些研究显示, 纳米银未对实验动物的神经行为产生显著影响。DAVENPORT等^[3]对小鼠鼻腔给药25 nm无包被纳米银颗粒(50 mg/kg) 7天后, 发现小鼠的空间学习能力并无明显变化。由此推断, 实验动物神经行为学改变可能还与纳米银的粒径大小、暴露方式、摄入剂量、持续时间及实验动物品系类别等多种因素有关。

2.2 神经细胞及组织病理学效应

组织病理学直观体现了外源性化合物对生物体的器质性病变, 是毒性评价的重要方法。中枢神经系统主要由神经元和神经胶质细胞组成, 可以调控生物体的各种生理活动。纳米银除了能够直接影响生物体的行为, 还可通过破坏神经细胞的正常结构来影响其活性与功能, 从而扰乱中枢神经系统的正常生理作用。

神经元在生物体内主要承担兴奋传导作用。纳米银可通过血脑屏障进入大脑后对神经元产生毒性作用, 诱导神经元变性坏死。汤京龙等^[14]研究显示, 纳米银颗粒对神经元的细胞毒性遵循一定的剂量-效应关系, 即当剂量于5~100 μg/mL范围时, 细胞增殖率随纳米银颗粒剂量的增加基本呈线性下降趋势。AHMED等^[15]对雄性Wistar大鼠皮下注射1~100 nm粒径纳米银溶液后不仅发现随时间增长神经元变性、坏死的数量增加, 致使脱髓鞘发生, 还观察到星形胶质细胞增生现象。

星形胶质细胞为神经细胞提供营养和保护作

用,并参与跨突触的信号传递过程。纳米银可能会诱导星形胶质细胞凋亡,从而增加血脑屏障的通透性,破坏其正常生理结构。CHOI等^[16]发现,暴露于粒径为20 nm的纳米银溶液(0.02 mg/mL)的原代星形胶质细胞中的丝裂原激活的蛋白激酶p38和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的磷酸化水平升高,表明纳米银可通过p38/ERK介质引起原代星形胶质细胞凋亡。

海马体有长时记忆的存储转换与方向定位等作用。有研究将粒径为14 nm PVP包被的纳米银持续5天腹腔注射于雄性Wistar大鼠后,发现大鼠海马体细胞*Bcl-2*基因表达水平下降,*Bax*基因表达水平增加,*Bax/Bcl-2*值随剂量增加而增大,提示纳米银可能诱导海马体细胞凋亡,导致其功能缺陷^[17]。

小脑具有维持身体平衡、调节肌紧张、协调随意运动的作用,小脑细胞损伤会导致机体共济失调和运动协调功能障碍等。YIN等^[18]对新生SD大鼠鼻内滴注粒径为20 nm纳米银溶液14周后,观察小脑组织病理发现大鼠小脑皮质颗粒层破损、胶质细胞活化,大鼠出现明显的运动协调能力障碍的现象,表明纳米银暴露会引起小脑共济失调。

2.3 神经递质水平变化

纳米银可改变神经递质分泌水平。脑内抑制性神经递质γ-氨基丁酸(GABA)与相关受体结合后可引起氯离子内流,导致神经元超极化,抑制神经信号传递,从而影响生物体的学习记忆能力。李雅慧^[19]对纳米银诱导的斑马鱼(*Danio rerio*)脑组织神经毒性效应研究显示,暴露于粒径为20 nm纳米银溶液(50 μg/L和100 μg/L) 30天的斑马鱼GABA受体通路相关基因*gabral*、*abat*和*gadl* mRNA表达量显著上调,在100 μg/L组中,*gat1* mRNA表达量显著上调。提示斑马鱼脑组织中神经递质GABA含量、GABA代谢通路关键基因表达量因受不同剂量纳米银的暴露而变化,表明纳米银可通过加快斑马鱼脑组织中GABA的转运和代谢来影响GABA能系统,进而影响抑制性神经信号的传递,导致神经退行性疾病发生概率升高。这与YOUSEF等^[20]的研究结果相符合。

多巴胺在人类活动中也是一种重要的神经递质。ATTIA等^[21]对小鼠灌胃粒径为26.9 nm柠檬酸包膜纳米银颗粒溶液(100、1 000 mg/kg) 28天后,发现小鼠脑内多巴胺含量明显降低,多巴胺能神经元出现神经元萎缩,提示纳米银暴露可影响脑内细胞分

泌多巴胺,诱导多巴胺能神经元的退变,从而破坏多巴胺通路调控功能。

2.4 破坏神经元间的突触联系

突触是中枢神经系统中传导信号和冲动的重要结构。纳米银暴露可使神经元突触结构受到严重损伤,影响正常的生理活动功能,导致细胞间无法实现物质信息交流^[22]。SKALSKA等^[6]用粒径为10 nm的纳米银溶液(0.2 mg/kg)对雄性Wistar大鼠灌胃处理14天后,发现脑部的突触结构发生明显的病理变化,表明纳米银可能导致神经退行性病变。还有研究表明,粒径为20 nm的银纳米粒子对小鼠皮质原代培养细胞突起前膜蛋白和突触后膜受体的分泌均有抑制作用^[23]。

3 纳米银神经毒性作用机制

3.1 银离子的释放

有多种因素可能影响纳米银的神经毒性,其中纳米银表面释放的银离子可引起神经毒性作用。多项研究显示,银离子的细胞毒性明显高于纳米银,但又与纳米银的毒性机制有所区别^[24-25]。AMANDA等^[26]发现,纳米银颗粒水解释放的大量银离子会与细胞表面的电荷相互吸附,导致细胞产生氧化应激反应并迅速死亡。SUN等^[27]的对比研究发现,银离子主要通过破坏细胞膜完整性导致细胞坏死,纳米银则通过激发细胞内半胱氨酸蛋白酶活性而诱导c-JNK磷酸化从而促进细胞程序性死亡。这与AD-RAGNA等^[28]研究结果相似。ZHANG等^[29]研究结果显示,纳米银颗粒具有颗粒效应,表现为随着时间的推移,颗粒来源的细胞内银浓度比离子来源的银浓度增加,颗粒银暴露引起的细胞内银水平相对离子来源的银高。因此,纳米银的神经毒性作用不仅仅在于纳米银能够于生物体内释放银离子,其本身的毒性效应机制同样发挥着重要的作用。

3.2 氧化应激反应

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是机体内由氧组成、含氧且性质活泼的物质的总称,过量的ROS可引起细胞氧化应激反应。纳米银可诱导细胞内产生大量ROS,进一步导致脂质过氧化水平上升,引起氧化损伤。MCSHAN等^[30]研究显示,纳米银穿透细胞膜并破坏细胞成分,诱导细胞产生过量ROS,促使细胞内产生抗氧化分子如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽等以平衡ROS引起的氧化应激

作用,当细胞自身抗氧化机制不足以抵抗ROS的损伤时,抗氧化物质的活性及表达水平下降,细胞死亡。以上由ROS造成的细胞氧化损伤会启动细胞的炎症反应^[31]。另外,纳米银诱导细胞产生的大量氧化物会进一步激活氧化还原敏感转录因子,通过调节信号传导促使炎性介质释放,引发细胞的炎症反应^[32]。

同时,纳米银还可以激活线粒体相关的细胞凋亡通路,造成细胞凋亡。吕洋^[33]的纳米银颗粒对纤毛虫冠突伪尾柱虫(*Pseudourostyla cristata*)的细胞毒性效应研究结果显示,纳米银颗粒诱导细胞产生的大量ROS会显著降低细胞内线粒体跨膜电位,进而引起细胞结构损伤,导致细胞凋亡,线粒体跨膜电位随纳米银粒径的减小而逐渐降低,且细胞凋亡率逐渐增加。

3.3 炎症反应

炎症细胞因子是由免疫细胞分泌的可介导多种免疫反应的内源性活性多肽,参与神经退行性疾病中的炎症反应过程。纳米银进入脑组织诱导ROS含量增加引起氧化应激作用可破坏细胞器并使细胞发生炎症反应,进而导致神经损伤^[34]。PAVICIC等^[35]将小鼠神经干细胞暴露于3种不同包被(双磺基琥珀酸钠、十六烷基三甲基溴化铵、聚乙烯吡咯烷酮)粒径为10 nm的纳米银颗粒溶液(1 mg/L)中,发现细胞中IL-6分泌显著增加。LIN等^[36]研究发现,BV2细胞暴露于纳米银中,细胞内TREX1表达量下降,进而使TNF- α 、IFN-1、IL-1 β 分泌量增加;纳米银还会引起IRF7的表达量下降,从而调节细胞的免疫反应。

但有研究表明,纳米银并不会引起神经细胞的炎症细胞因子表达水平的改变^[8,37]。这有可能是因为不同实验所选取的细胞和动物模型不同,且选用的纳米银的粒径、表面包被和暴露剂量的差异造成的。因此,在讨论纳米银神经毒性效应研究时应注意纳米银材料的不同性质及剂量等因素。

3.4 内质网应激

内质网主要有细胞内蛋白质折叠与组装、补充脂质和固醇、囊泡运输以及Ca²⁺储存等功能,对内稳态极为敏感^[38]。内质网应激是体内细胞对抗损伤保护自身的一种机制,在细胞凋亡、自噬及坏死过程中发挥重要作用^[39-40]。

ZHANG等^[41]研究发现,纳米银能够引起内质网Ca²⁺内环境紊乱,导致线粒体Ca²⁺超载,从而产生内质

网应激,继而诱导蛋白激酶R样内质网激酶[protein kinase R (PKR)-like endoplasmic reticulum kinase, PERK]及其下游真核翻译起始因子2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 alpha, eIF2 α)蛋白磷酸化,并且诱导内质网相关的跨膜蛋白激酶1 α (inositol requiring enzyme 1 α , IRE1 α)磷酸化来调控人X盒结合蛋白1(X-box binding protein 1, *xbp-1*)基因水平,从而上调内质网应激相关蛋白CHOP的表达,引发细胞凋亡。DABROWSKA-BOUTA等^[42]用粒径为10 nm的纳米银溶液(0.2 mg/kg)对大鼠幼鼠灌胃21天后发现,大鼠神经元内质网和高尔基复合体的超微结构发生明显改变,神经元兴奋性氨基酸载体1(excitatory amino acid carrier 1, EAAC1)蛋白在内质网室和细胞膜之间转运紊乱,EAAC1 mRNA表达水平也显著降低,提示大鼠神经元发生内质网应激。

3.5 细胞自噬

自噬是细胞的一种防御机制,可维持细胞内环境稳态和代谢平衡,具有对抗外源性化合物的毒性、防止神经退行性病变的作用^[43]。但过度的细胞自噬可能导致细胞损伤甚至死亡^[44]。SKALSKA等^[45]研究发现,低剂量(0.2 mg/kg)暴露于粒径为10 nm的纳米银溶液的成年雄性Wistar大鼠脑匀浆中蛋白标记物Beclin-1和微管相关蛋白1A/1B轻链3B(microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3B, MAP1LC3-II)的表达增加,表明细胞自噬被诱导。CHANG等^[46]将小鼠海马神经元HT22细胞暴露于20 nm粒径的纳米银溶液(25、50、100 μ g/mL) 24 h后,发现纳米银可通过PI3K/AKT/mTOR[磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase)/蛋白激酶B(protein kinase B)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin)]信号通路介导神经细胞自噬和凋亡。

3.6 诱导细胞凋亡

纳米银能够影响脑内细胞的基因表达水平,导致细胞凋亡。DUFFY等^[47]研究显示,暴露于粒径为20 nm的纳米银气溶胶可导致小鼠小胶质细胞中核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路p65磷酸化,且ROS和炎症因子TNF- α 的含量明显增加,提示纳米银可激活NF- κ B信号通路而引起基因表达变化,进而触发神经炎症反应,导致细胞凋亡。LEBDA等^[48]对雄性Wistar白化大鼠腹腔注射44 nm粒径的纳米银溶液(50 mg/kg)后,发现脑组织中TNF- α 和IL-1 β mRNA转录水平上调,紧密连接蛋

白的转录水平下降,且大脑和小脑中的促凋亡生物标志物caspase-3蛋白表达过量,从而诱导细胞凋亡。

4 结论与展望

纳米银已广泛应用于人类生活的必需物中,然而它可以在不同的环节中迁移、转化,在生物体内累积,从而产生毒性作用,对机体健康产生威胁。虽然人们已在纳米银神经毒理学效应与机制研究中获得初步进展,但仍然存在尚未解决的问题。在纳米银神经毒性效应评价中,因各种研究所使用的纳米银粒径、表面包被、剂量、暴露方式等条件各不相同,所得到的毒性结果也存在明显差异。此外,目前主要运用细胞模型或以大鼠、小鼠、斑马鱼、线虫为主的动物模型为纳米银神经毒理学实验对象,这对阐述人体纳米银暴露风险和代谢特征仍有一定局限性。关于纳米银神经毒性的人群流行病学调查研究鲜有报道,纳米银对人类神经毒理学效应仍需不断研究。相信随着研究的深入,人类将揭开纳米银神秘的面纱,能够客观科学地规避纳米银的安全威胁。

参考文献 (References)

- [1] 邓芙蓉,魏红英,郭新彪. 纳米银毒理学研究进展[J]. 环境工程技术学报(DENG F R, WEI H Y, GUO X B. Research progress in the toxicology of silver nanoparticles [J]. Journal of Environmental Engineering Technology), 2011, 1(5): 420-4.
- [2] 王秀娟,薛玉英,唐萌. 纳米银的体内毒性及毒作用机制研究进展[J]. 生态毒理学报(WANG X J, XUE Y Y, TANG M. Research progress on internal toxicity and the toxic mechanism of silver nanoparticles [J]. Asian Journal of Ecotoxicology), 2018, 13(1): 50-60.
- [3] DAVENPORT L L, HSIEH H, EPPERT B L, et al. Systemic and behavioral effects of intranasal administration of silver nanoparticles [J]. Neurotoxicol Teratol, 2015, 51: 68-76.
- [4] KIM Y S, SONG M Y, PARK J D, et al. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles [J]. Part Fibre Toxicol, 2010, 7: 20.
- [5] LEE J H, KIM Y S, SONG K S, et al. Biopersistence of silver nanoparticles in tissues from Sprague-Dawley rats [J]. Part Fibre Toxicol, 2013, 10: 36.
- [6] SKALSKA J, FRONTCZAK-BANIEWICZ M, STRUZYNSKA L. Synaptic degeneration in rat brain after prolonged oral exposure to silver nanoparticles [J]. Neurotoxicology, 2015, 46: 145-54.
- [7] PATCHIN E S, ANDERSON D S, SILVA R M, et al. Size-dependent deposition, translocation, and microglial activation of inhaled silver nanoparticles in the rodent nose and brain [J]. Environ Health Perspect, 2016, 124(12): 1870-5.
- [8] CHEN I, HSIAO I, LIN H, et al. Influence of silver and titanium dioxide nanoparticles on *in vitro* blood-brain barrier permeability [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2016, 47: 108-18.
- [9] TRICKLER W J, LANTZ S M, MURDOCK R C, et al. Silver nanoparticle induced blood-brain barrier inflammation and increased permeability in primary rat brain microvessel endothelial cells [J]. Toxicol Sci, 2010, 118(1): 160-70.
- [10] LIU Y, GUAN W, REN G, et al. The possible mechanism of silver nanoparticle impact on hippocampal synaptic plasticity and spatial cognition in rats [J]. Toxicol Lett, 2012, 209(3): 227-31.
- [11] HRITCU L, STEFAN M, URSU L, et al. Exposure to silver nanoparticles induces oxidative stress and memory deficits in laboratory rats [J]. J Biol, 2011, 6(4): 497-509.
- [12] 李文华,王君君,甘俊英,等. 不同特性纳米银致秀丽隐杆线虫毒性效应和氧化损伤作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志(LI W H, WANG J J, GAN J Y, et al. Toxicity and oxidative damage of different silver nanoparticles to *Caenorhabditis elegans* [J]. Chin J Pharmacol Toxicol), 2019, 33(7): 511-6.
- [13] GHADERI S, TABATABAEI S R F, VARZI H N, et al. Induced adverse effects of prenatal exposure to silver nanoparticles on neurobehavioral development of offspring of mice [J]. J Toxicol Sci, 2015, 40(2): 263-75.
- [14] 汤京龙,周国凤,王硕,等. 纳米银颗粒对神经元的细胞毒性研究[J]. 药物分析杂志(TANG J L, ZHOU G F, WANG S, et al. Research on silver nanoparticles cytotoxicity on neurons [J]. Chin J Pharm Anal), 2013, 33(7): 1104-8.
- [15] AHMED M M, HUSSEIN M M A. Neurotoxic effects of silver nanoparticles and the protective role of rutin [J]. Bio Pharmacother, 2017, 90: 731-9.
- [16] CHOI J H, MIN W K, GOPAL J, et al. Silver nanoparticle-induced hormesis of astroglia cells: a Mu-2-related death-inducing protein-orchestrated modus operandi [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 117: 1147-56.
- [17] GHOOSHCHIAN M, KHODARAHMI P, TAFVIZI F. Apoptosis-mediated neurotoxicity and altered gene expression induced by silver nanoparticles [J]. Toxicol Ind Health, 2017, 33(10): 757-64.
- [18] YIN N, ZHANG Y, YUN Z, et al. Silver nanoparticle exposure induces rat motor dysfunction through decrease in expression of calcium channel protein in cerebellum [J]. Toxicol Lett, 2015, 237(2): 112-20.
- [19] 李雅慧. 纳米银诱导的斑马鱼脑组织神经毒性效应研究[D]. 太原: 山西大学, 2020.
- [20] YOUSEF M I, ABUZREDA A A, KAMELM A E. Neurotoxicity and inflammation induced by individual and combined exposure to iron oxide nanoparticles and silver nanoparticles [J]. J Taibah Uni Sci, 2019, 13(1): 570-8.
- [21] ATTIA A, RAMADAN H, ELMAZOUDY R, et al. Disruption of brain conductivity and permittivity and neurotransmitters induced by citrate-coated silver nanoparticles in male rats [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, doi: 10.1007/s11356-021-13397-5.
- [22] YIN N, LIU Q, LIU J, et al. Silver nanoparticle exposure attenuates the viability of rat cerebellum granule cells through apoptosis coupled to oxidative stress [J]. Small, 2013, 9(9/10): 1831-41.
- [23] XU F, PIETT C, FARKAS S, et al. Silver nanoparticles (AgNPs) cause degeneration of cytoskeleton and disrupt synaptic machinery of cultured cortical neurons [J]. Mol Brain, 2013, 6: 29.

- [24] WEN R, YANG X, HU L, et al. Brain-targeted distribution and high retention of silver by chronic intranasal instillation of silver nanoparticles and ions in Sprague-Dawley rats [J]. *J Appl Toxicol*, 2016, 36(3): 445-53.
- [25] BEER C, FOLDBJERG R, HAYASHI Y, et al. Toxicity of silver nanoparticles-nanoparticle or silver ion [J]? *Toxicol Lett*, 2012, 208(3): 286-92.
- [26] AMANDA B, MANUELA M, ANTONIA M, et al. Posturography measures and efficacy of different physical treatments in somatic tinnitus [J]. *Int Tinnitus J*, 2010, 16(1): 44-50.
- [27] SUN C, YIN N, WEN R, et al. Silver nanoparticles induced neurotoxicity through oxidative stress in rat cerebral astrocytes is distinct from the effects of silver ions [J]. *Neurotoxicology*, 2016, 52: 210-21.
- [28] ADRAGNA N C, ALLA P K, PAVEL-SIZMORE I E, et al. Assessment of silver-nanoparticles-induced erythrocyte cytotoxicity through ion transport studies [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 53(3): 532-49.
- [29] ZHANG B, LIU N, LIU Q S, et al. Silver nanoparticles induce size-dependent and particle-specific neurotoxicity to primary cultures of rat cerebral cortical neurons [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 198: 110674.
- [30] MCSHAN D, RAY P C, YU H. Molecular toxicity mechanism of nanosilver [J]. *J Food Drug Anal*, 2014, 22(1): 116-27.
- [31] SHI J, SUN X, LIN Y, et al. Endothelial cell injury and dysfunction induced by silver nanoparticles through oxidative stress via IKK/NF-kappaB pathways [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(24): 6657-66.
- [32] FU P P, XIA Q, HWANG H M, et al. Mechanisms of nanotoxicity: generation of reactive oxygen species [J]. *J Food Drug Anal*, 2014, 22(1): 64-75.
- [33] 吕洋. 两种纳米颗粒对纤毛虫冠突伪尾柱虫的细胞毒性效应研究[D]. 上海: 华东师范大学, 2019.
- [34] BERMEJO-NOGALES A, FERNANDEZ M, FERNANDEZ-CRUZ M L, et al. Effects of a silver nanomaterial on cellular organelles and time course of oxidative stress in a fish cell line (PLHC-1) [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2016, 190: 54-65.
- [35] PAVICIC I, MILIC M, PONGRAC I M, et al. Neurotoxicity of silver nanoparticles stabilized with different coating agents: In vitro response of neuronal precursor cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 136: 110935.
- [36] LIN H C, HUANG C L, HUANG Y J, et al. Transcriptomic gene-network analysis of exposure to silver nanoparticle reveals potentially neurodegenerative progression in mouse brain neural cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2016, 34: 289-99.
- [37] HSIAO I L, HSIEH Y K, CHUANG C Y, et al. Effects of silver nanoparticles on the interactions of neuron- and glia-like cells: Toxicity, uptake mechanisms, and lysosomal tracking [J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(6): 1742-53.
- [38] KHAN A A, ALLEMAILEM K S, ALMATROUDI A, et al. Endoplasmic reticulum stress provocation by different nanoparticles: an innovative approach to manage the cancer and other common diseases [J]. *Molecules*, 2020, 25(22): 5536.
- [39] LIU Y, GONG Y, XIE W, et al. Microbubbles in combination with focused ultrasound for the delivery of quercetin-modified sulfur nanoparticles through the blood brain barrier into the brain parenchyma and relief of endoplasmic reticulum stress to treat Alzheimer's disease [J]. *Nanoscale*, 2020, 12(11): 6498-11.
- [40] 王娟, 徐文娟, 王信文, 等. 内质网在纳米材料毒性效应形成中的作用及机制[J]. *生物化学与生物物理进展*(WANG J, XU W J, WANG X W, et al. The role of endoplasmic reticulum in introducing nano-toxicology and the mechanism involved [J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*), 2019, 46(1): 20-31.
- [41] ZHANG R, PIAO M J, KIM K C, et al. Endoplasmic reticulum stress signaling is involved in silver nanoparticles-induced apoptosis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(1): 224-32.
- [42] DABROWSKA-BOUTA B, SULKOWSKI G, SALEK M, et al. Early postnatal exposure to a low dose of nanoparticulate silver induces alterations in Glutamate transporters in brain of immature rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 8977.
- [43] FENG X, ZHANG Y, ZHANG C, et al. Nanomaterial-mediated autophagy: coexisting hazard and health benefits in biomedicine [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2020, 17(1): 53.
- [44] JEONG J K, GURUNATHAN S, KANG M H, et al. Hypoxia-mediated autophagic flux inhibits silver nanoparticle-triggered apoptosis in human lung cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21688.
- [45] SKALSKA J, DABROWSKA-BOUTA B, FRONTCAK-BANIEWICZ M, et al. A low dose of nanoparticulate silver induces mitochondrial dysfunction and autophagy in adult rat brain [J]. *Neurotox Res*, 2020, 38(3): 650-64.
- [46] CHANG X, WANG X, LI J, et al. Silver nanoparticles induced cytotoxicity in HT22 cells through autophagy and apoptosis via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 208: 111696.
- [47] DUFFY C M, SWANSON J, NORTHROP W, et al. Microglial immune response to low concentrations of combustion-generated nanoparticles: an *in vitro* model of brain health [J]. *Nanomaterials*, 2018, 8(3): 155.
- [48] LEBDA M A, SADEK K M, TOHAMY H G, et al. Potential role of alpha-lipoic acid and *Ginkgo biloba* against silver nanoparticles-induced neuronal apoptosis and blood-brain barrier impairments in rats [J]. *Life Sci*, 2018, 212: 251-60.