

DOI:10.7524/j.issn.0254-6108.2023110201

李翔宇, 黄俞铭, 李林谦, 等. 脑部外源性颗粒态污染物的识别与追踪[J]. 环境化学, 2024, 43(1): 27-32.

LI Xiangyu, HUANG Yuming, LI Linqian, et al. Identification and characterization on exogenous pollutants in the brain[J]. Environmental Chemistry, 2024, 43 (1): 27-32.

脑部外源性颗粒态污染物的识别与追踪*

李翔宇^{1,2} 黄俞铭^{1,2} 李林谦^{1,3} 陆达伟^{1,2}** 刘倩^{1,2} 江桂斌^{1,2}

(1. 中国科学院生态环境研究中心, 环境化学与环境毒理重点实验室, 北京, 100085; 2. 中国科学院大学, 北京, 100049;
3. 江汉大学, 武汉, 430056)

摘要 大量流行病学研究表明大气细颗粒物污染的长期暴露与脑血管、行为障碍、神经退行性疾病等脑部疾病的发生或恶化关系密切, 然而, 目前关于脑部外源性颗粒态污染物的认识仍近乎“黑箱”状态, 这已成为准确认识环境污染对脑部健康风险研究的瓶颈问题. 本文综述了当前脑部外源性污染物, 特别是颗粒态污染物研究的最新进展, 提出基于非靶向分析技术、同位素追踪技术等建立脑部外源性颗粒态污染物识别、表征和溯源的系统研究方法, 解析入脑外源性颗粒态污染物信息, 追踪典型污染物入脑的暴露途径、跨生物屏障转运、代谢归趋及生命周期. 为进一步阐明外源性颗粒态污染物对脑部重要生理功能及生命过程的扰动机制提供方法学支撑和科学支持.

关键词 脑, 外源性污染物, 识别, 追踪.

Identification and characterization on exogenous pollutants in the brain

LI Xiangyu^{1,2} HUANG Yuming^{1,2} LI Linqian^{1,3} LU Dawei^{1,2}**
LIU Qian^{1,2} JIANG Guibin^{1,2}

(1. Key Laboratory of Environmental Chemistry and Toxicology, Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100085, China; 2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100049, China;
3. Jiangnan University, Wuhan, 430056, China)

Abstract The epidemiological researches have showed that long-term exposure to atmospheric fine particulate matter (PM_{2.5}) pollution is an important factor for the occurrence and development of some brain diseases, e.g., cerebrovascular and behavioral disorders, neurodegenerative diseases. Yet, the specific impact of exogenous particulate pollutants on the brain remains a “black box”, which hinder assessing their brain risks scientifically. Here, we review the recent advances in the analysis of exogenous particulate pollutants in the brain. Moreover, this perspective proposes a comprehensive proposal (e.g., non-targeted analysis, isotopic fingerprints) for identifying and tracing the exogenous PM in the brain. It is of extremely importance for elucidating the occurrence, exposure pathway, transportation, metabolism, and life cycle of PM in the brain. Hence, this method provides a powerful technological support for probing the disturbance mechanism of PM on some physiological functions and life processes of the brain in future studies.

Keywords brain, exogenous pollutants, identification, tracing.

2023年11月2日收稿(Received: November 2, 2023).

* 国家自然科学基金(22222610, 22376202, 22193051)和中国科学院项目(ZDBS-LY-DQC030)资助.

Supported by the National Natural Science Foundation of China (22222610, 22376202, 22193051) and the Chinese Academy of Sciences (ZDBS-LY-DQC030).

** 通信联系人 **Corresponding author**, Tel: 010-62849124, E-mail: dwl@rcees.ac.cn

近年来,流行病学研究已经发现大气污染与脑血管、高血压等脑部疾病发生或恶化有较强关联^[1-5].这说明外源性污染物很可能可以进入大脑并引发不可逆的损伤.比如,颗粒物可能诱导大脑中的蛋白质产生错误折叠,进而影响其生物学功能或产生毒性效应,如 A β 淀粉蛋白和 TAU 蛋白^[6-8];颗粒物可能干扰脂质代谢,使其发生紊乱,如升高脑血管中的胆固醇水平^[9-11];颗粒物可能影响特定基因表达,通过调控生酮作用、糖基化、神经细胞增值分化,进而引发脑部神经系统损伤^[12-14];颗粒物可能改变血管的紧张度,引起血管炎症,促进心脑血管动脉粥样硬化,增加脑卒中风险^[15-17].2016年,英国兰卡斯特大学研究团队发现在英国曼彻斯特城的真实人体的大脑内存在 0.3—12 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 磁性 Fe₃O₄ 超细颗粒物^[18],并推断其主要来源于大气细颗粒物(PM_{2.5}).2022年,中国科学院生态环境中心刘思金研究团队在脑部疾病患者的脑脊液样本中发现外源性超细颗粒物^[19].这引起人们对 PM_{2.5} 能否进入大脑的广泛关注.大脑不同于肾脏、脾脏、肝脏等,其具备较为严密的血脑屏障,可阻止大部分外源性污染物由血液进入其内,从而维持脑内部环境稳定.因此,关于外源性污染物(包括粒径更小的超细颗粒物)能否进入大脑一直存在较大的争议.目前,关于外源性颗粒物入脑的潜在途径主要包括^[20-26]:1、颗粒态污染物通过嗅神经入脑;2、颗粒态污染物与特定蛋白质结合(如血浆载脂蛋白 E),再与血脑屏障中细胞受体作用以胞饮形式进入大脑,而不破坏血脑屏障;3、颗粒态污染物暴露进入血液,之后破坏血脑屏障而进入大脑.上述入脑途径主要是基于金属纳米颗粒物的研究结果,真实环境中的颗粒态污染物成分极其复杂,既包括金属组分,也包括大量有机组分.对于真实环境中可以入脑的污染物信息、暴露途径、跨生物屏障转运、代谢归趋及生命周期等尚不清楚.随着非靶向分析技术、暴露组学、原位成像技术和敏感的生物屏障模型等环境分析和环境毒理学技术的快速发展,可尝试针对脑部外源性颗粒态污染物建立“识别-暴露-表征-追踪”的全流程研究路线,以厘清脑部颗粒态污染物的赋存特征,辨识具体暴露途径,阐明代谢转化行为机制等,进而为研究环境污染与脑部疾病的健康危害提供科学支撑.本文围绕脑部外源性颗粒物污染,总结提出脑部颗粒态污染物识别与追踪的潜在研究方法.

1 脑部颗粒态污染物的非靶向识别 (Non-target identification of PM in the brain)

外源性颗粒态污染物组成复杂,包括各类无机组分和有机组分.因此,对于脑内未知颗粒态污染物的识别可以分为无机组分和有机组分的非靶向分析.面向无机组分的非靶向分析主要采取电感耦合等离子体质谱技术(ICP-MS)对脑部提取出的颗粒态污染物的元素组成进行解析.其中,需要解决的一个瓶颈问题是如何从脑部尽可能多的提取出颗粒态污染物.目前,本研究团队已建立适用于生物样本中超细颗粒物提纯分离方法,主要通过生物酶(核酸酶、蛋白酶)和生物碱(四甲基氢氧化铵)等在保留颗粒态污染物微观结构的前提下尽可能去除干扰,随后通过超滤、离心等方法完成富集分离,通过标准加标回收法严格质量控制^[27-28].脑部颗粒态污染物提取可以此为基础进一步优化.提取出的颗粒态污染物一方面可通过消解为液态进样分析,进而揭示其元素组成情况;另一方面可以在颗粒水平进行单颗粒分析,比如通过单颗粒飞行时间电感耦合等离子体质谱联用技术实现,甚至可以通过电子显微学的 X 射线光谱仪、激光剥蚀电感耦合等离子体质谱联用技术等实现单颗粒原位分析.面向脑部颗粒态污染物中有机组分的非靶向分析主要采用以下分析策略:

① 基于多溶剂并行提取建立针对脑部生物样品的前处理方法,实现其中有机组分的无差别提取,形成适于液相/气相分离分析的提取液.其中脑部生物样品的提取步骤为蛋白酶孵育后加有机溶剂进行蛋白沉淀,以释放蛋白结合态有机物,进而实现最大程度的提取.

② 结合二维液相色谱-高分辨质谱和二维气相色谱-高分辨质谱建立脑部提取样本中有机组分的分离与检测方法,实现提取液中有机组分之间的充分分离和不同极性有机组分的全覆盖高灵敏检测(非靶向分析),形成“色谱-质谱全扫描/数据依赖的二级裂解/数据非依赖的二级裂解”谱图.

③ 开发脑部样品颗粒态提取物的数据分析策略,通过机器学习、大数据分析技术,借助有机化学谱数据库,建立脑部样品中外源性颗粒态污染物有机组分化学身份识别的方法系统.综上,实现脑部颗粒态污染物中有机/无机组分的非靶向分析,揭示脑部颗粒态污染物的赋存特征.

2 颗粒态污染物暴露途径表征 (Characterization on the exposed pathway of PM)

目前,关于 $PM_{2.5}$ 入脑的暴露途径研究仍存在严峻的分析方法学挑战. 现有的入脑途径(如图 1)解析主要是基于金属纳米颗粒物(如纳米银、纳米金、纳米二氧化铈)或金属掺杂颗粒物的研究结果^[25,29-31]. 由于生物体中贵金属的背景含量通常较低,可以对体内贵金属颗粒物直接分析;对于体内含量较高的金属颗粒物则需通过放射性同位素标记的方法进行示踪. 在黑碳等颗粒物的暴露途径研究中,主要是通过将贵金属(如 Au)或放射性同位素(如 ^{125}I)修饰在颗粒物表面^[32-33],进而通过追踪标记物的信号进而解析其入脑途径. 然而, $PM_{2.5}$ 中金银等贵金属含量通常很低,很难通过分析其信号解析颗粒物的入脑行为;此外, $PM_{2.5}$ 的组成复杂,在其表面进行稳定修饰标记存在技术挑战^[34]. 因此,目前针对金属纳米颗粒物、碳质颗粒物等研究方法较难直接用于解析 $PM_{2.5}$ 的脑暴露途径研究.

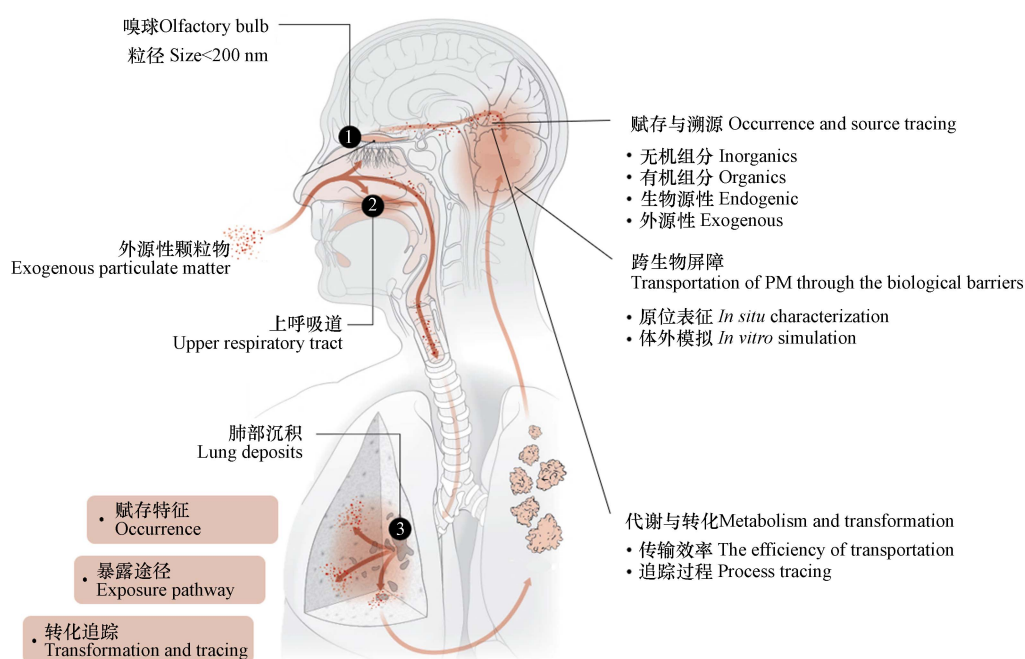


图 1 外源性颗粒物脑部污染研究示意图^[25]

Fig.1 Exogenous particulate matter in the brain^[25]

对 $PM_{2.5}$ 中颗粒及其附着的有机组分在可能的暴露途径(嗅神经和血脑屏障)上的原位分析将为解析其入脑行为提供直接证据. 近年来快速发展的成像技术为该研究提供了有力工具. 比如,飞秒激光剥蚀系统(LA)可以在剥蚀大部分金属颗粒态物质过程中尽可能减少元素分馏和基体效应,从而满足后续(多接受器)电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS/MC-ICP-MS)高分辨率的元素或同位素成像分析. 这将对识别真实 $PM_{2.5}$ 中金属类物质在生物体的空间分布提供有效帮助. 此外,基质辅助激光解析电离质谱成像系统(MALDI-MSI)和电喷雾解析电离源质谱成像系统(DESI-MSI)可以实现生物组织和细胞中元素碳(EC)和有机碳(OC)的成像分析^[23],如与高分辨质谱(Orbitrap MS)联用则可以实现 $PM_{2.5}$ 有机碳中化合物的识别筛查. 电子显微学和光学显微技术也可以实现生物组织细胞、金属颗粒物等微区分析. 需要注意的是,上述成像技术的应用对检测目标物的浓度有一定的要求,因此可能无法全部满足实际生物脑组织样本颗粒态污染物的表征分析. 鉴于此,研究者可以构建体内和体外的 $PM_{2.5}$ 暴露模型(如血脑屏障模型),构建真实 $PM_{2.5}$ 的暴露体系,进而通过上述成像分析技术和高分辨质谱分析技术定性定量的解析 $PM_{2.5}$ 中可入脑的污染物信息、具体暴露途径及传输效率等.

3 追踪颗粒态污染物在脑部的代谢与转化 (Tracing the metabolism and transformation of PM in the Brain)

外源性颗粒态污染物暴露进入生物体往往会经历吸收、转移、转化、排出等一系列过程. 然而,关于颗粒态污染物在脑部的代谢与排出效率认识十分局限. 随着医学理论和科学技术的快速发展,可以

尝试针对不同医疗案例设计取样队列,并借助质谱分析等技术监测外源性颗粒态污染物入脑代谢和排出的效率.需要注意的是,在这一系列过程中,外源性颗粒态污染物自身往往会发生相应的变化.比如前期研究已表明 MoS_2 纳米颗粒可在生物体发生生物转化,降解生成钼酸根离子,进而参加钼酶的生物合成,影响肝脏的代谢功能^[35].然而, $\text{PM}_{2.5}$ 在体内特别是脑部的代谢与转化尚不明确.其主要症结是生物基质干扰严重,且在生物体内可通过生物矿化作用等生成生物源性的超细颗粒物^[18].稳定同位素可作为示踪 $\text{PM}_{2.5}$ 关键活性组分生物转化研究的有效工具.稳定同位素是质子数相同、中子数不同的非放射性元素形式.由于同一元素的不同稳定同位素之间存在一定的质量差异,其组成可能在一些特殊的物理、化学和生物过程中发生变化,即稳定同位素分馏. $\text{PM}_{2.5}$ 与生物体内源性生成的生物源性细颗粒物经历了不同的生成过程,因此可以根据稳定同位素指纹分析实现两者的区分,从而扣除生物源性颗粒物的干扰.另外, $\text{PM}_{2.5}$ 细颗粒物在生物体内发生系列生物转化过程也可引起相关元素的稳定同位素分馏行为,可通过稳定同位素分析解析 $\text{PM}_{2.5}$ 中关键活性组分的脑部生物转化行为并追踪其参与的重要生命过程.需要注意的是,实际样品同位素指纹分析对目标组分含量有一定的要求.

对于无法满足实际分析测试需要的情况,可以通过构建真实 $\text{PM}_{2.5}$ 的暴露体系研究其在脑部的代谢与转化行为研究.比如,可以在活体动物层面开展 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露实验,研究其代谢动力学,并对其脑部组织不同区位样本进行的多维表征,与初始暴露的颗粒物的结构、形貌、化学组成进行比对分析,基于呈现的差异推断其可能的转化行为.进而,在分子和细胞层面具体研究可能发生的生化反应及同位素分馏规律,基于同位素分馏规律解析指证其在活体脑部层面的转化过程,比如,在模拟生理条件下,构建肺部表面活性物质与血浆蛋白冠包覆的 $\text{PM}_{2.5}$ 及相关标准品生物转化过程中可能涉及的重要生物化学反应(如生物源性颗粒物(如 Fe_3O_4)生成, pH 介导的解离, I 相代谢酶(细胞色素 P450 酶等)介导的氧化还原, II 相代谢酶介导的配位结合,与膜运输、转运蛋白、储存蛋白等关键蛋白的结合,典型金属酶的生物合成等),评估相关反应动力学,分析反应物和生成物的同位素组成变化情况,构建同位素分馏模型,标定同位素分馏系数,阐明相应反应过程的同位素分馏机制.进而,将之与细胞水平和活体水平细颗粒物生物转化过程中的同位素分馏情况比对,以揭示目标组分生物转化过程中发生的相关反应.

4 总结与展望 (Conclusion and perspectives)

本文围绕 $\text{PM}_{2.5}$ 的脑部识别与追踪中的研究现状与瓶颈问题,提出综合应用非靶向分析、原位成像、同位素追踪等技术开展相关研究,揭示脑部外源性颗粒物的污染特征,区分脑部颗粒态物质的生物源性与外源性,识别具体环境来源与可能的暴露途径,追踪其关键组分的生物转化与代谢归趋.需要注意的是,本文所描述的研究对象主要是医院的临床队列,即在遵照医学伦理要求的前提下,对医院具体诊疗中可以采集到的靶器官样本进行系统分析.考虑到脑部疾病发生过程很有可能导致血脑屏障的破损,从而增加颗粒态污染物的暴露风险.因此,未来对于健康人群队列的脑部颗粒物的识别与追踪方法研究非常重要.但是由于方法学的限制,目前对于健康人群体内颗粒物的识别与追踪仍存在极大的挑战.对脑部颗粒态污染物的准确识别与追踪是科学评估其脑部生物学效应的基本前提.目前关于颗粒物在脑部的生物学效应评估多是基于高暴露浓度的研究结果,无法准确发应真实环境中低剂量、偶发性暴露的效应特征.

脑部颗粒态污染物的识别与追踪研究是科学认识颗粒物健康风险的重点.基于准确的脑部颗粒物识别与追踪的研究结果,才能开发设计可评估真实环境剂量、环境暴露的敏感毒理学模型等,这也是未来厘清颗粒物脑部生物学效应的关键.为此,未来在以下几个方面有待开展更多的研究:第一,继续围绕临床队列开发更广谱的非靶向识别技术.比如提高质谱电离效率,丰富二级谱图数据库等;第二,需要针对生物样本建立高空间分辨的原位成像技术;第三,开发适用于健康人群队列脑部外源性颗粒物的识别与追踪方法.比如,优化的生物电成像技术,有效的颗粒物标志物.第四,开发更灵敏、更真实的毒理学模型.第五,需要进一步结合人工智能技术,如完善脑部外源性颗粒物化学指纹信息及生化反应数据库.

参考文献 (References)

- [1] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L, MORA-TISCAREÑO A, ONTIVEROS E, et al. Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities: A pilot study with children and dogs[J]. *Brain and Cognition*, 2008, 68(2): 117-127.
- [2] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L, ENGLE R, MORA-TISCAREÑO A, et al. Exposure to severe urban air pollution influences cognitive outcomes, brain volume and systemic inflammation in clinically healthy children[J]. *Brain and Cognition*, 2011, 77(3): 345-355.
- [3] JØRGENSEN J T, JOHANSEN M S, RAVNSKJÆR L, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of brain tumours: The Danish Nurse Cohort[J]. *NeuroToxicology*, 2016, 55: 122-130.
- [4] CACCIOTTOLO M, WANG X, DRISCOLL I, et al. Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models[J]. *Translational Psychiatry*, 2017, 7(1): e1022.
- [5] CHANG Y C, COLE T B, COSTA L G. Prenatal and early-life diesel exhaust exposure causes autism-like behavioral changes in mice[J]. *Particle and Fibre Toxicology*, 2018, 15(1): 1-14.
- [6] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L, STOMMEL E W, RAJKUMAR R P, et al. Particulate air pollution and risk of neuropsychiatric outcomes. what we breathe, swallow, and put on our skin matters[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, 18(21): 11568.
- [7] CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L, FRANCO-LIRA M, MORA-TISCAREÑO A, et al. Early Alzheimer's and Parkinson's disease pathology in urban children: Friend versus foe responses —It is time to face the evidence[J]. *BioMed Research International*, 2013, 2013: 1-16.
- [8] GREEN E H, KIKIS E A. Determining the effects of nanoparticulate air pollution on proteostasis in *Caenorhabditis elegans*[J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0243419.
- [9] WANG X X, SONG Y Y, HU D D, et al. Metabolic and lipid alterations in mice brain cortex after PM_{2.5} exposure[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2021, 34(5): 1250-1255.
- [10] QIN S J, ZENG H X, WU Q Z, et al. An integrative analysis of lipidomics and transcriptomics in various mouse brain regions in response to real-ambient PM_{2.5} exposure[J]. *The Science of the Total Environment*, 2023, 895: 165112.
- [11] WANG J, MA T F, MA D, et al. The impact of air pollution on neurodegenerative diseases[J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2021, 43(1): 69-78.
- [12] SOLAIMANI P, SAFFARI A, SIOUTAS C, et al. Exposure to ambient ultrafine particulate matter alters the expression of genes in primary human neurons[J]. *NeuroToxicology*, 2017, 58: 50-57.
- [13] BILINOVICH S M, LEWIS K, THOMPSON B L, et al. Environmental epigenetics of diesel particulate matter toxicogenomics[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, 17(20): 7386.
- [14] LI Z, YAN H, ZHANG X, et al. Air pollution interacts with genetic risk to influence cortical networks implicated in depression[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021, 118(46): e2109310118.
- [15] PARK J H, CHOI J Y, LEE H K, et al. Notch1-mediated inflammation is associated with endothelial dysfunction in human brain microvascular endothelial cells upon particulate matter exposure[J]. *Archives of Toxicology*, 2021, 95(2): 529-540.
- [16] SUWANNASUAL U, LUCERO J, McDONALD J D, et al. Exposure to traffic-generated air pollutants mediates alterations in brain microvascular integrity in wildtype mice on a high-fat diet[J]. *Environmental Research*, 2018, 160: 449-461.
- [17] HAHAD O, LELIEVELD J, BIRKLEIN F, et al. Ambient air pollution increases the risk of cerebrovascular and neuropsychiatric disorders through induction of inflammation and oxidative stress[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(12): 4306.
- [18] MAHER B A, AHMED I A M, KARLOUKOVSKI V, et al. Magnetite pollution nanoparticles in the human brain[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(39): 10797-10801.
- [19] QI Y, WEI S T, XIN T, et al. Passage of exogenous fine particles from the lung into the brain in humans and animals[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2022, 119(26): e2117083119.
- [20] OBERDÖRSTER G, SHARP Z, ATUDOREI V, et al. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats[J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2002, 65(20): 1531-1543.
- [21] OBERDÖRSTER G, SHARP Z, ATUDOREI V, et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain[J]. *Inhalation Toxicology*, 2004, 16(6/7): 437-445.
- [22] ELDER A, GELEIN R, SILVA V, et al. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2006, 114(8): 1172-1178.
- [23] KOFFIE R M, FARRAR C T, SAIDI L J, et al. Nanoparticles enhance brain delivery of blood-brain barrier-impermeable probes for *in vivo* optical and magnetic resonance imaging[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(46): 18837-18842.
- [24] TOPAL G R, MÉSZÁROS M, PORKOLÁB G, et al. ApoE-targeting increases the transfer of solid lipid nanoparticles with donepezil cargo across a culture model of the blood-brain barrier[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 13(1): 38.

- [25] UNDERWOOD E. The polluted brain[J]. *Science*, 2017, 355(6323): 342-345.
- [26] PEEPLES L. How air pollution threatens brain health[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(25): 13856-13860.
- [27] WANG W C, LIN Y, YANG H, et al. Internal exposure and distribution of airborne fine particles in the human body: Methodology, current understandings, and research needs[J]. *Environmental Science & Technology*, 2022, 56(11): 6857-6869.
- [28] MIN K, HAO S Y, LIN Y E, et al. An attempt to detect ambient black carbon in the human brain using mass spectrometry imaging[J]. *Environmental Science & Technology Letters*, 2023, 6: 00664.
- [29] WEI W, YANG B W, ZHU X Y, et al. Silica nanoparticle exposure caused brain lesion and underlying toxicological mechanism: Route-dependent bio-Corona formation and GSK3 β phosphorylation status[J]. *Environment & Health*, 2023, doi: [10.1021/envhealth.3c00119](https://doi.org/10.1021/envhealth.3c00119).
- [30] XU M A, NIU Z S, LIU C, et al. Oxidative potential of metal-containing nanoparticles in coal fly ash generated from coal-fired power plants in China[J]. *Environment & Health*, 2023, 1(3): 180-190.
- [31] GUO Z L, ZHANG P, CHAKRABORTY S, et al. Biotransformation modulates the penetration of metallic nanomaterials across an artificial blood-brain barrier model[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021, 118(28): e2105245118.
- [32] LIN Y, WATSON K A, FALLBACH M J, et al. Rapid, solventless, bulk preparation of metal nanoparticle-decorated carbon nanotubes[J]. *ACS Nano*, 2009, 3(4): 871-884.
- [33] YANG K, WAN J M, ZHANG S A, et al. *In vivo* pharmacokinetics, long-term biodistribution, and toxicology of PEGylated graphene in mice[J]. *ACS Nano*, 2011, 5(1): 516-522.
- [34] JIANG Y M, SUN J, XIONG C Q, et al. Mass spectrometry imaging reveals *in situ* behaviors of multiple components in aerosol particles[J]. *Angewandte Chemie*, 2021, 60(43): 23225-23231.
- [35] CAO M J, CAI R, ZHAO L N, et al. Molybdenum derived from nanomaterials incorporates into molybdenum enzymes and affects their activities *in vivo*[J]. *Nature Nanotechnology*, 2021, 16(6): 708-716.