508残障人士无障碍阅读–本文有HTML支持代码 https://doi.org/10.1289/EHP3621-zh.

空气污染与嗅觉受损的关联

Carrie Arnold

https://doi.org/10.1289/EHP3621-zh

在生物学家 Robyn Hudson 看来，与她居住了近 10 年的干净整洁的特拉斯卡拉（Tlaxcala）城相比，墨西哥城的卫生状况截然相反。她因为到墨西哥国立自治大学 (Universidad Nacional Autónoma de Mexico，UNAM) 任职，搬到这个拥有 2130 万人口的城市居住意味着 Hudson 需要适应城市生活，包括墨西哥城臭名昭著的空气污染。

长期以来，Hudson 对她新迁居城市的空气污染感兴趣的不是它对肺部或心血管系统的影响—这两个问题不断被证实与长期暴露在细微颗粒物 ($PM_{2.5}$)[1] 中有关联—而是它对嗅觉系统的影响。她假设，每天吸入汽车尾气、柴油废气和其他污染物，可能会损伤墨西哥城和全球其他空气质量较差的主要城市的居民鼻腔内壁的敏感细胞层以及周围的上皮组织。

Hudson 和其他环境健康科学家们的研究似乎支持这一假设。尽管在这一领域进行的人类研究相对较少，但有证据表明，空气污染会损害嗅觉灵敏度（人们闻到气味时所需的气味浓度）和辨别不同气味的能力。这项研究为研究较差的空气质量对健康的影响开辟了一条新的途径。

当科学家们第一次开始研究空气污染对健康的影响时，他们关注的是它对呼吸道的影响。到上世纪 90 年代中期，细胞生物学和遗传学的进步开始提供证据，证明地面臭氧可以破坏肺泡巨噬细胞[2] 和气管内皮细胞[3] 的 DNA。

大约同时期，UNAM 环境健康科学家 Lilian Calderón-Garcidueñ（现任职于蒙大拿大学）开始研究臭氧和其他空气污染物是否也会损害嗅觉上皮。Calderón-Garcidueñ 将墨西哥城的一组长期居民（91 名成年人和 16 名儿童）与墨西

许多关于空气污染和嗅觉的研究都在墨西哥城进行，那里的颗粒物和其他污染物的浓度可以达到惊人的水平。Image: © iStockphoto/E_Rojas.

哥太平洋沿岸一个相对干净的港口城市曼萨尼略 (Manzanillo) 的对照组进行了比较。调查人员还研究了一组 22 名最近从墨西哥各地的小城镇搬迁来首都的年轻人，对他们进行了为期 12 周的跟踪调查。

Calderón-Garcidueñ 团队在 1996 年发表的研究结果表明，与对照组相比，长期居住在墨西哥城的居民嗅觉上皮细胞中单链 DNA 断裂的数量有所增加，而最近搬到墨西哥城的年轻男性中单链断裂的数量也有所增加。[4] 他们第二年发表的一项研究报告称，基于对墨西哥城不同地区少量学生的比较发现了类似损害的初步证据。[5] 虽然这些研究没有测量嗅觉损害，而且受样本量小的限制，但它们确实为证明空气污染可能损害鼻腔组织奠定了初步基础。

难以捉摸的感觉

嗅觉障碍与衰老以及神经退行性疾病[6] 密切相关，也与自闭症谱系障碍（ASDs）有关。[7] 众所周知，脑损伤[8] 和某些药物[9] 都会导致嗅觉障碍（嗅觉丧失），同时最近的研究发现急性高剂量农药暴露也会导致晚年嗅觉受损。[10] 嗅球在大脑中的位置（位于大脑前部下方，眼睛正后方）与边缘系统有着密切的联系，这可能有助于解释为什么这么多有嗅觉问题的人会患上重度抑郁症。[11]

虽然没有像失明或失聪那么明显地失去能力，但是任何嗅觉受损或缺失的人都可以解释这种感觉对人的生活影响有多大。患有嗅觉障碍或嗅觉减退（嗅觉功能减退）的人很难品尝他们的食物。[12] 他们也不太能够闻到警告气味，比如变质食物或天然气泄漏的气味。[13]

嗅觉受损影响的不仅仅是一小部分人。2015 年的一项研究估计，40 岁以上的美国成年人中有 10.6% 的人报告他们在过去一年有嗅觉问题。[14] 尽管有很多人可能在嗅觉方面有问题，但是关于嗅觉丧失原因的研究数量远远落后于视觉和听觉。德国德累斯顿理工大学（Dresden University of Technology）的嗅觉科学家 Thomas Hummel 说道。

造成这种差异的原因之一可能是难以测量嗅觉，以及在时间和地理上进行后续比较。为了评估嗅觉损伤，科学家们首先需要量化嗅觉能力的方法，类似于标准化的听力和视力测试。但是嗅觉是一种比听觉和视觉更加主观的感觉。由于缺乏客观标准，使得在大量人群中测量嗅觉变得困难。没有标准，Hummel 表示很难评估环境因素如何影响嗅觉。

嗅觉丧失与多种神经退行性疾病有关，如阿尔茨海默症[15] 和帕金森症[16]。通常它是疾病的早期症状之一，先于典型的运动和认知症状。Image: © Christopher Robbins/Getty Images.

确立标准

最初，研究人员会简单地询问个人是否有嗅觉问题。最早的一些测试要求患者识别特定的气味。而这些测试存在一个问题，据 Hummel 和 Hudson 介绍，其问题是测试依赖于认知和记忆来评估嗅觉。鉴于嗅觉丧失是阿尔茨海默氏症[15] 和帕金森氏症[16] 等神经退行性疾病的最初症状之一，这些测试的结果可能值得怀疑。

多年来，科学家们通过要求测试者个体嗅出浓缩的气味，并提供能吹出不同浓度气味的挤压瓶来测试嗅觉灵敏度。上世纪80年代初，由宾夕法尼亚大学耳鼻喉科系心理学教授 Richard L. Doty 领导的研究人员们开发了宾夕法尼亚大学气味识别测试（University of Pennsylvania Smell Identification Test，UPSIT），一种包含 40 种气味的刮擦嗅闻测试方法。

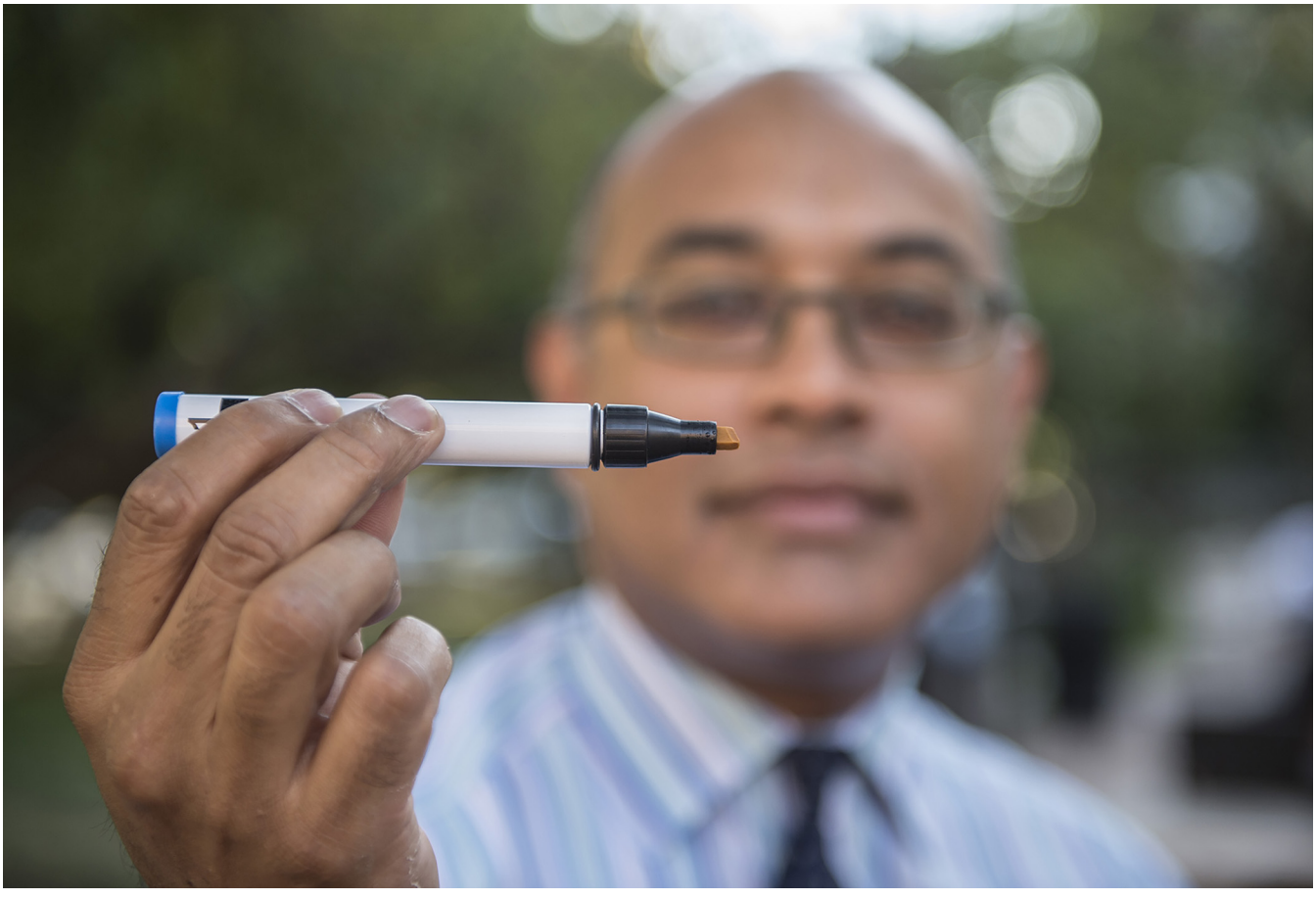
广泛使用的 UPSIT 是测量嗅觉功能的可靠标识，[17] 但它包括了一些不被普遍识别的气味(例如，泡泡糖、冬青和根汁汽水)。为此，Doty 和另外两名同事改进了 UPSIT 方法用来进行跨文化气味识别测试（Cross Cultural Smell Identification Test，CCSIT）。这项测试包括北美、南美、欧洲和亚洲的 12 种常见气味[18] —香蕉、巧克力、肉桂、汽油、柠檬、洋葱、油漆稀释剂、菠萝、玫瑰、肥皂、烟和松节油。

上世纪 90 年代末，一种名为嗅探棒的产品问世。[19] 由 Hummel 帮助设计的这些棒子似于毡尖笔，但内部海绵是浸泡在特定浓度的不同气味剂中，并非墨水。嗅探棒用于评估嗅阈值（灵敏度）、气味辨别和气味识别的性能。

早期关于嗅觉的研究

1990 年，在医生开始记录一些吸烟者自我描述的嗅觉丧失后，Doty 组织了一项对 638 名现在、以前和从不吸烟的人进行了嗅觉测量的研究。基于 UPSIT 的研究结果表明，吸烟对嗅觉有“长期但可逆的不利影响”。[21] 重要的是，这项研究为剂量依赖关系提供了证据，这意味着一个人吸烟越多,他或她的嗅觉丧失的可能性就越大。

早期的动物研究显示，暴露于香烟烟雾[22] 会损伤鼻腔上皮细胞，而这曾被错误地认为是烟味掩盖了其他气味。随后的人体研究证实吸烟会造成真正的嗅觉损伤。塔夫茨大学（Tufts University）环境流行病学教授 Helen Suh 合著的



嗅探棒提供了一种可靠的、便携式的嗅觉评估方法。芝加哥大学外科教授 Jayant Pinto（如图）多次与 Helen Suh 合作，利用嗅探棒来评估嗅觉丧失程度与痴呆发病率之间的关系。[20] Image: Courtesy John Easton/Pinot Laboratory, University of Chicago Medicine.

一份 2017 年关于吸烟和嗅觉损害的研究的荟萃分析[23]，支持了 1990 年的最初研究结果。[21]

对 Hudson 来说，将嗅觉受损与吸烟联系起来的研究很重要，不仅因为它能够证明颗粒物（PM）会削弱嗅觉，还因为它对神经的影响。“嗅觉神经元是大脑的一个直接窗口，”她说。“它们是人体中暴露程度最高的神经元之一，它们只被一点点黏液覆盖着。”

从生物学的角度看似乎是不利的，这样一条通向大脑的直接路径等于是对潜在的有毒物质敞开大门。但是如果嗅觉神经元要感知环境中的气味分子就必须易于接近。这个入口也意味着超细粒子可以通过嗅觉系统进入大脑。[24] 但是在这些粒子到达大脑之前，Hudson 相信它们可能首先影响嗅觉。

墨西哥城以及其他地区

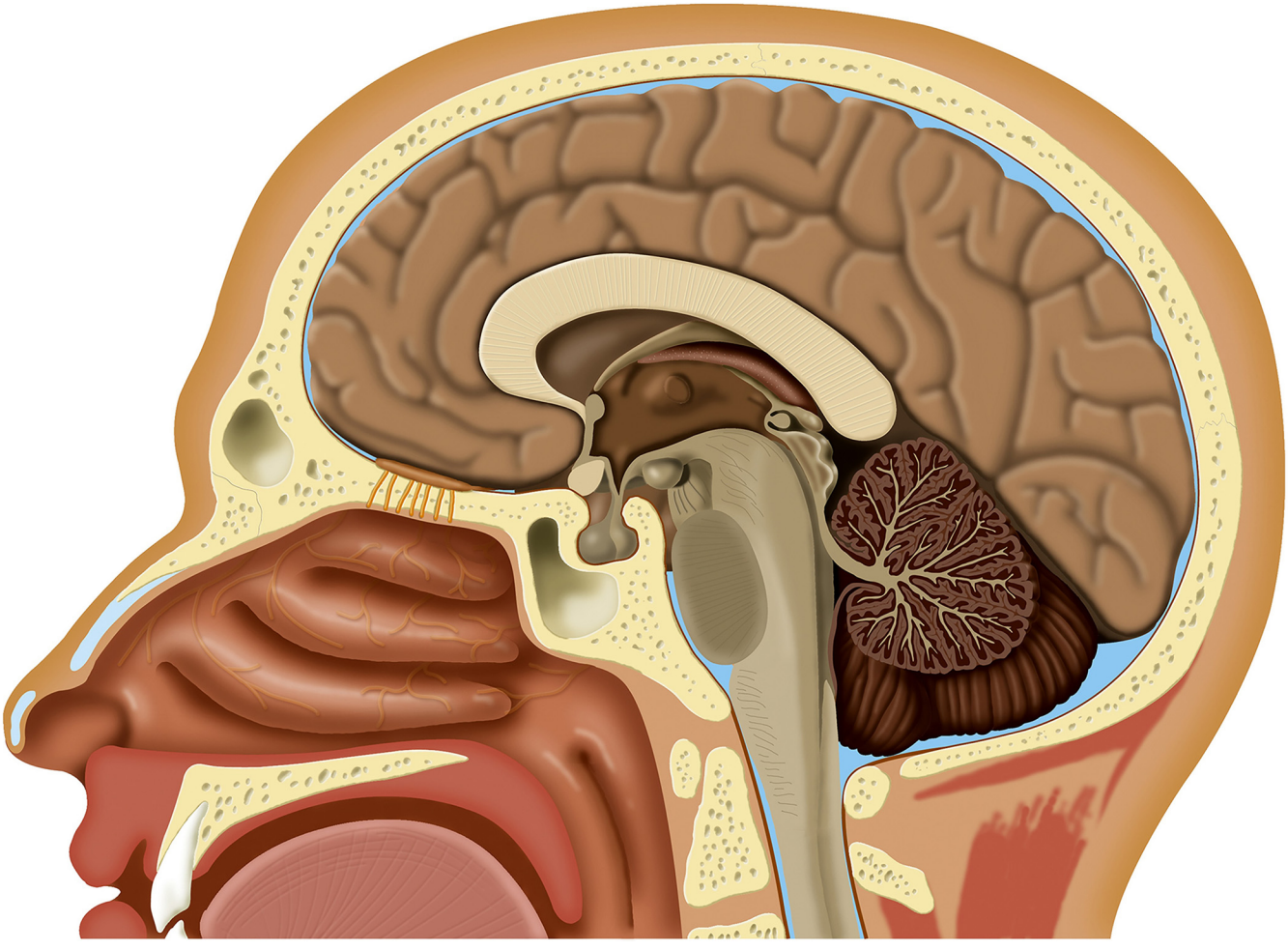
Hudson 和 UNAM 的同事 Marco Guarneros 想知道，空气污染对嗅觉上皮细胞造成的损害是否真的会影响嗅觉。他们在 2006 年发表的一项研究证实了这一点。[25]

研究人员比较了 82 名墨西哥城居民和 86 名特拉斯卡拉居民的嗅觉能力。这两个城市在海拔和温带气候方面是相似的。而墨西哥城相比特拉斯卡拉有更多的污染排放源和更高的空气污染水平。[26]

他们发现与墨西哥城人相比，特拉斯卡拉人能够在更低的浓度中闻到速溶咖啡和橙粉饮料的气味。他们在辨别两种气味相似的墨西哥饮料方面也做得更好。总体而言，墨西哥城 10% 的成年人符合调查人员设定的嗅觉差标准，而特拉斯卡拉只有2%的成年人符合这一标准。

Hudson 和 Guarneros 在 2009 年对 30 名来自特拉斯卡拉和墨西哥城的男女大学生进行了跟踪研究。他们使用嗅探棒来比较参与者闻不同浓度的 2-苯基乙醇以及分辨多种气味的能力。使用挤压瓶测试，研究小组还测量了鼻内三叉神经系统的功能，该系统记录了诸如灼烧、刺痛和发痒等感觉。在所有测试项，特拉斯卡拉组的表现都优于墨西哥城组。[27]

其他科研小组开始比较来自不同环境和文化的人们的嗅觉能力。Hummel 是一个研究小组的成员，该小组比较了来



嗅球(中间左侧的小梳状结构)包含许多受体细胞，它们通过一层骨头投射到鼻腔上皮衬里中。这些受体从通过鼻子吸入的分子中获取气味信息，而嗅球负责将这些信号传递给大脑。Image: © Art for Science/Science Source.

嗅觉测试要获得有用的信息，必须包括受测者熟悉的气味。跨文化气味识别测试包括了北美、南美、欧洲和亚洲文化中常见的12种气味—香蕉、巧克力、肉桂、汽油、柠檬、洋葱、油漆稀释剂、菠萝、玫瑰、肥皂、烟雾和松节油。[18] Image: © iStockphoto/Rawpixel.

自德国工业化城市德累斯顿的成年人和玻利维亚边远热带雨林的提斯曼（Tsimané）部落成员的气味检测阈值。平均而言，151 名接受测试的提斯曼人比 286 名德国成年人能够在更低的浓度下探测到嗅探棒发出的气味。四分之一的提斯曼人比任何德国受测者都完成得好。[28] 随后，同一组研究人员将德国人和提斯曼人与南太平洋库克群岛（Cook Islands）的居民进行了比较。库克群岛高度发达但却是世界上污染程度最低的地区之一。在这些测试中，库克岛居民的表现甚至比提斯曼人还要好。[29]

然而，这些研究都未能证明嗅觉减退与暴露于空气污染物之间存在联系。从空气污染到特定文化对特定气味[30] 的敏感性的各种影响因素都有可能是原因。然而，对人体组织的各类研究的确支持了空气污染会损害嗅觉的假设。

对 54 名居住在墨西哥城的年轻非吸烟者和 12 名生活在墨西哥穆杰雷斯（Mujeres）岛的非吸烟者的鼻腔活检显示，居住在城市地区的男性比居住在岛上的人更有可能在鼻腔顶部（嗅觉集中的地方）发生病变。[31] Calderón-Garcidueñ 和同事对已故墨西哥城居民进行了尸检，发现嗅球和其他大脑区域有神经炎症的迹象，嗅球和感觉神经元中也有颗粒物的聚积。[32] 相比之下，来自特拉斯卡拉和另一个低污染城市(韦拉克鲁斯，Veracruz) 的 12 名对照组有这种特征的可能性要小得多。

值得注意的是，这项研究（以及同一个团队的另一项研究[33]）的证据表明，颗粒物可能导致神经炎症以及类似阿尔茨海默氏症的β-淀粉样肽（β-amyloid peptide）的聚积。Calderón-Garcidueñ 及其同事还发现，与特拉斯卡拉和韦拉克鲁斯的 12 名对照组相比，47 名墨西哥城已故居民的嗅觉感知神经元中的锰、铬和镍含量特别高。[34]

潜在的机制

Guarneros 表示鼻子周围神经元的损伤降低了对气味的灵敏度，而大脑中枢神经元的损伤—与锰暴露有关联[26] —则降低了对气味的识别和辨别能力。

污染物可能通过一些潜在的机制来损害嗅觉。一种是直接损伤感觉神经元本身。Hudson 说，尽管研究人员已经发现了一些年轻个体神经元再生的证据，[35] 但这种损伤可能会带来永久性影响。

随着全球人口日益城市化，对空气污染和气味信息的需求比以往任何时候都更为重要。Image: © xijian/Getty Images.

炎症和氧化应激同样可以引起嗅觉感觉神经元和周围呼吸上皮细胞的毒性损伤。当有毒化合物进入细胞时，细胞会产生多种炎症化学物质来修复损伤。除了直接损伤细胞，炎症过程还会扩大到单核细胞、中性粒细胞和(大脑中的)小胶质细胞，[36] 如果炎症是慢性或失调的话有时会对细胞有害。炎症也与自由基损伤有关。

某些类型的空气污染物，如柴油机尾气和香烟烟雾，也会刺激鼻腔，引起炎症、鼻塞和打喷嚏。[37] 这些刺激物可以刺激鼻道粘液的产生和分泌。由此产生的鼻塞可能会阻止气味到达嗅觉细胞。

目前的研究情况

环境空气污染是一种高度异质性的混合物，这使得很难确定哪些成分—或成分的组合—可能毒性最大。大多数关于鼻黏膜毒性和嗅觉的动物研究都集中在特定的空气污染物上，如黑碳[38] 和臭氧。[39] 它们也仅限于高化学浓度的短期暴露，密歇根州立大学吸入毒理学家、呼吸系统研究病理学家 Jack Harkema 表示。“我们需要了解更多长期暴露于化学物质和实际环境浓度对嗅觉的影响。” Harkema 说道。

2016 年发表在《环境与健康展望》（*Environmental Health Perspectives*）的一篇关于环境空气污染对嗅觉影响的综述中，[40] Suh 和同事指出现有证据中存在一定的局限性。例如，迄今为止大多数研究使用的是小型便利样本污染暴露代用指标。研究范围应该更广泛，覆盖更多样化的人群—包括可能暴露于过高空气污染的亚群体。使用个人暴露监测仪将为评估剂量反应关系提供更可靠的基础。此外，正如 Harkema 所建议的，纵向研究可以让我们深入了解儿童期、成年后早期暴露与晚年嗅觉受损风险之间的关系。

由于嗅觉受损是神经和认知损伤的一个重要标志物，它对生活质量有着深远影响，因此它是一个值得进一步探索的健康结局。尽管这一领域还没有我们需要的流行病学数据来证明空气污染与嗅觉的关系，如空气污染对心肺健康的影响那样，Suh 表示像 Hudson 和 Calderón-Garcidueñ 这样的研究人员一直在致力于重要的研究，有可能为这个课题带来新视角。随着居住在污染严重的城市人口不断增加，[41] 研究人员将不乏潜在的研究对象。

Carrie Arnold，自由撰稿人，居住在弗吉尼亚州。她的作品发表在《科学美国人》（*Scientific American*）、《发现》（*Discover*）、《新科学家》(*New Scientist*)、《史密森尼》（*Smithsonian*）等杂志上。

References

1. Cohen AJ, Ross Anderson H, Ostro B, Pandey KD, Krzyzanowski M, Künzli N, et al. 2005. The global burden of disease due to outdoor air pollution. J Toxicol Environ Health A 68(13–14):1301–1307, PMID: 16024504, https://doi.org/10.1080/15287390590936166.
2. Hanley NM, Kozumbo WJ, Costa DL, Tice RR, Madden MC. 1993. Induction of DNA single strand breaks in lung cells by ozone exposure *in vivo* and *in vitro*. Abstract from the International Conference of the American Thoracic Society 1993. 147(A):670.
3. Lee JG, Madden MC, Hatch GE, Bottei G, Reed W, Adler KB, et al. 1995. Ozone exposure *in vivo* induces increases in DNA single strand breaks in human and guinea pig lung cells. Abstract from the International Conference of the American Thoracic Society 1995. 151(A):498.
4. Calderón-Garcidueñas L, Osnaya-Brizuela N, Ramírez-Martínez L, Villarreal-Calderón A. 1996. DNA strand breaks in human nasal respiratory epithelium are induced upon exposure to urban pollution. Environ Health Perspect 104(2):160–168, PMID: 8820583, https://doi.org/10.1289/ehp.96104160.
5. Valverde M, del Carmen López M, López I, Sánchez I, Fortoul TI, Ostrosky-Wegman P, et al. 1997. DNA damage in leukocytes and buccal and nasal epithelial cells of individuals exposed to air pollution in Mexico City. Environ Mol Mutagen 30(2):147–152, PMID: 9329639, https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2280(1997)30:2<147::AID-EM7>3.0.CO;2-K.
6. Lafreniere D, Mann N. 2009. Anosmia: loss of smell in the elderly. Otolaryngol Clin North Am 42(1):123–131, PMID: 19134495, https://doi.org/10.1016/j.otc.2008.09.001.
7. Bagasra O, Heggen C. Hossain M. 2018. Chapter 3: Olfaction and autism. In: *Autism and Environmental Factors*. Hoboken, NJ:John Wiley & Sons, 83–95.
8. Callahan CD, Hinkebein JH. 2002. Assessment of anosmia after traumatic brain injury: performance characteristics of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. J Head Trauma Rehabil 17(3):251–256, PMID: 12086578, https://doi.org/10.1097/00001199-200206000-00006.
9. Jafek BW, Linschoten MR, Murrow BW. 2004. Anosmia after intranasal zinc gluconate use. Am J Rhinol 18(3):137–141, PMID: 15283486, https://doi.org/10.1177/194589240401800302.
10. Shrestha S, Kamel F, Umbach DM, Freeman LEB, Koutros S, Alavanja M, et al. 2019. High pesticide exposure events and olfactory impairment among U.S. farmers. Environ Health Perspect 127(1):17005, PMID: 30648881, https://doi.org/10.1289/EHP3713.
11. Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, Muus JS, Schlosser RJ. 2016. The association between olfaction and depression: a systematic review. Chem Senses 41(6):479–486, PMID: 27170667, https://doi.org/10.1093/chemse/bjw061.
12. Toller SV. 1999. Assessing the impact of anosmia: review of a questionnaire's findings. Chem Senses 24(6):705–712, PMID: 10587505, https://doi.org/10.1093/chemse/24.6.705.
13. Hummel T, Nordin S. 2005. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. Acta Otolaryngol 125(2):116–121, PMID: 15880938, https://doi.org/10.1080/00016480410022787.
14. Bhattacharyya N. 2005. A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol 19(2):175–179, PMID: 15921217, https://doi.org/10.1177/194589240501900210.
15. Zou YM, Lu D, Liu LP, Zhang HH, Zhou YY. 2016. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. Neuropsychiatr Dis Treat 12:869–875, PMID: 27143888, https://doi.org/10.2147/NDT.S104886.
16. Doty RL. 2012. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. Nat Rev Neurol 8(6):329–339, PMID: 22584158, https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.80.
17. Doty RL, Shaman P, Dann M. 1984. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. Physiol Behav 32(3):489–502, PMID: 6463130, https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90269-5.
18. Doty RL, Marcus A, Lee WW. 1996. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). Laryngoscope 106(3 Pt 1):353–356, PMID: 8614203, https://doi.org/10.1097/00005537-199603000-00021.
19. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. 'Sniffin Sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. Chem Senses 22(1):39–52, PMID: 9056084, https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39.
20. Adams DR, Kern DW, Wroblewski KE, McClintock MK, Dale W, Pinto JM. 2018. Olfactory dysfunction predicts subsequent dementia in older U.S. adults. J Am Geriatr Soc 66(1):140–144, PMID: 28944467, https://doi.org/10.1111/jgs.15048.
21. Frye RE, Schwartz BS, Doty RL. 1990. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. JAMA 263(9):1233–1236, PMID: 2304239, https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440090067028.
22. Matulionis DH. 1974. Ultrastructure of olfactory epithelia in mice after smoke exposure. Ann Otol Rhinol Laryngol 83(2):192–201, PMID: 4817435, https://doi.org/10.1177/000348947408300207.
23. Ajmani GS, Suh HH, Wroblewski KE, Pinto JM. 2017. Smoking and olfactory dysfunction: a systematic literature review and meta-analysis. Laryngoscope 127(8):1753–1761, PMID: 28561327, https://doi.org/10.1002/lary.26558.
24. Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, et al. 2004. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. Inhal Toxicol 16(6–7):437–445, PMID: 15204759, https://doi.org/10.1080/08958370490439597.
25. Hudson R, Arriola A, Martínez-Gómez M, Distel H. 2006. Effect of air pollution on olfactory function in residents of Mexico City. Chem Senses 31(1):79–85, PMID: 16354742, https://doi.org/10.1093/chemse/bjj019.
26. Guarneros M, Ortiz-Romo N, Alcaraz-Zubeldia M, Drucker-Colín R, Hudson R. 2013. Nonoccupational environmental exposure to manganese is linked to deficits in peripheral and central olfactory function. Chem Senses 38(9):783–791, PMID: 24097266, https://doi.org/10.1093/chemse/bjt045.
27. Guarneros M, Hummel T, Martínez-Gómez M, Hudson R. 2009. Mexico City air pollution adversely affects olfactory function and intranasal trigeminal sensitivity. Chem Senses 34(9):819–826, PMID: 19819935, https://doi.org/10.1093/chemse/bjp071.
28. Sorokowska A, Sorokowski P, Hummel T, Huanca T. 2013. Olfaction and environment: Tsimane' of Bolivian rainforest have lower threshold of odor detection than industrialized German people. PloS One 8(7):e69203, PMID: 23922693, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069203.
29. Sorokowska A, Sorokowski P, Frackowiak T. 2015. Determinants of human olfactory performance: a cross-cultural study. Sci Total Environ 506–507:196–200, PMID: 25460952, https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.11.027.
30. Ayabe-Kanamura S, Schicker I, Laska M, Hudson R, Distel H, Kobayakawa T, et al. 1998. Differences in perception of everyday odors: a Japanese-German cross-cultural study. Chem Senses 23(1):31–38, PMID: 9530967, https://doi.org/10.1093/chemse/23.1.31.
31. Calderón-Garcidueñas L, Rodríguez-Alcaraz A, Villarreal-Calderón A, Lyght O, Janszen D, Morgan KT. 1998. Nasal epithelium as a sentinel for airborne environmental pollution. Toxicol Sci 46(2):352–364, PMID: 10048139, https://doi.org/10.1093/toxsci/46.2.352.
32. Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, Henríquez-Roldán C, Torres-Jardón R, Nuse B, Herritt L, et al. 2008. Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid β-42 and α-synuclein in children and young adults. Toxicol Pathol 36(2):289–310, PMID: 18349428, https://doi.org/10.1177/0192623307313011.
33. Calderón-Garcidueñas L, Reed W, Maronpot RR, Henríquez-Roldán C, Delgado-Chavez R, Calderón-Garcidueñas A, et al. 2004. Brain inflammation and Alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution. Toxicol Pathol 32(6):650–658, PMID: 15513908, https://doi.org/10.1080/01926230490520232.
34. Calderón-Garcidueñas L, Serrano-Sierra A, Torres-Jardón R, Zhu H, Yuan Y, Smith D, et al. 2013. The impact of environmental metals in young urbanites' brains. Exp Toxicol Pathol 65(5):503–511, PMID: 22436577, https://doi.org/10.1016/j.etp.2012.02.006.
35. Sun D. 2014. The potential of endogenous neurogenesis for brain repair and regeneration following traumatic brain injury. Neural Regen Res 9(7):688–692, PMID: 25206873, https://doi.org/10.4103/1673-5374.131567.
36. Block ML, Calderón-Garcidueñas L. 2009. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. Trends Neurosci 32(9):506–516, PMID: 19716187, https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.05.009.
37. Shusterman D. 2003. Toxicology of nasal irritants. Curr Allergy Asthma Rep 3(3):258–265, PMID: 12662476, https://doi.org/10.1007/s11882-003-0048-z.
38. Tin-Tin-Win-Shwe, Yamamoto S, Ahmed S, Kakeyama M, Kobayashi T, Fujimaki H. 2006. Brain cytokine and chemokine mRNA expression in mice induced by intranasal instillation with ultrafine carbon black. Toxicol Lett 163(2):153–160, PMID: 16293374, https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.10.006.
39. Herbert RA, Hailey JR, Grumbein S, Chou BJ, Sills RC, Haseman JK, et al. 1996. Two-year and lifetime toxicity and carcinogenicity studies of ozone in B6C3F1 mice. Toxicol Pathol 24(5):539–548, PMID: 8923674, https://doi.org/10.1177/019262339602400502.
40. Ajmani GS, Suh HH, Pinto JM. 2016. Effects of ambient air pollution exposure on olfaction: a review. Environ Health Perspect 124(11):1683–1693, PMID: 27285588, https://doi.org/10.1289/EHP136.
41. U.N. Department of Economic and Social Affairs. 2018. World Urbanization Prospects: 2018 Revision. Key Facts. New York, NY: Population Division, U.N. Department of Economic and Social Affairs. https://population.un.org/wup/Publications/Files/WUP2018-KeyFacts.pdf [accessed 10 June 2019].