

# 氧化应激参与丙烯酰胺致神经细胞凋亡及炎症反应的研究进展

杨柳青, 董 丽, 罗颖华, 张璐佳, 陈 芳\*

(中国农业大学食品科学与营养工程学院, 国家果蔬加工工程技术研究中心, 农业部果蔬加工重点实验室, 教育部果蔬加工工程技术研究中心, 北京 100083)

**摘 要:** 丙烯酰胺(acrylamide, AA)是一种重要的工业原料, 具有神经毒性、生殖毒性、遗传毒性及潜在致癌性。AA 作为美拉德反应的副产物之一, 在油炸和焙烤等热加工高淀粉食品中广泛存在。氧化应激(oxidative stress, OS)是机体内氧化与抗氧化系统之间的平衡被破坏而造成的应激状态, 可被多种环境因素激活, 并与细胞凋亡及炎症反应的发生密切相关。大量研究发现, OS 常伴随着 AA 诱导的中枢神经系统细胞凋亡及炎症反应发生, 也是 AA 与神经退行性疾病相关性的一个重要连接纽带。本文就 OS 在 AA 诱导的凋亡及炎症反应中的作用进行综述, 为 AA 神经毒性机制的深入研究及其毒性干预提供参考。

**关键词:** 丙烯酰胺; 神经毒性; 氧化应激; 凋亡; 炎症

## Research progress on the effect of oxidative stress on acrylamide-induced neuronal apoptosis and inflammatory response

YANG Liu-Qing, DONG Li, LUO Ying-Hua, ZHANG Lu-Jia, CHEN Fang\*

(National Engineering Research Centre for Fruits and Vegetables Processing, Key Laboratory of Fruits and Vegetables, Ministry of Agriculture, Engineering Research Centre for Fruits and Vegetables Processing, Ministry of Education, College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

**ABSTRACT:** Acrylamide (AA) is a critical material in chemical industry, which has neurotoxicity, reproductive toxicity, genotoxicity, and potential carcinogenicity. As one of the by-products of Maillard reaction, AA is widely formed in starchy food products during cooking at high-temperatures, such as frying and baking. Oxidative stress (OS) is a state of stress caused by the destruction of the balance between the oxidation and antioxidant systems in the body, which can be activated by various environmental factors, and is closely related to the occurrence of apoptosis and inflammation. A large number of studies have shown that OS often occurs accompanied by apoptotic and inflammatory reactions and it is also an important link between AA and neurodegenerative diseases. This article reviewed the role of oxidative stress in AA-induced apoptosis and inflammation in the central nervous system, and provided theoretical reference on the further study of AA neurotoxicity mechanism and its toxic intervention.

**KEY WORDS:** acrylamide; neurotoxicity; oxidative stress; apoptosis; inflammation

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31972162)

Fund: Supported by General Program of National Natural Science Foundation of China (31972162)

\*通讯作者: 陈芳, 博士, 教授, 主要研究方向为果蔬食品营养与安全研究。E-mail: chenfangch@sina.com

\*Corresponding author: CHEN Fang, Ph.D, Professor, College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, No. 17 Tsing Hua East Road, Haidian District, Beijing 100083, China. E-mail: chenfangch@sina.com

## 1 引言

丙烯酰胺(acrylamide, AA)是一种白色无味的晶体,易溶于水、乙醇、乙醚和氯仿,是一种重要的合成单体,其聚合物可作为水处理的絮凝剂、建筑涂料等<sup>[1]</sup>。2002年4月,瑞典科学家首次报道在高温加热的淀粉类食品中广泛存在AA<sup>[2]</sup>,其后Tareke等<sup>[3]</sup>明确了食品中的AA是由天冬酰胺和还原糖发生美拉德反应形成的副产物,食品中的AA含量与加工温度、时间、pH值、食品原料中前体物含量等因素有关<sup>[4]</sup>。由于AA具有神经毒性、生殖毒性、遗传毒性及潜在的致癌性<sup>[5,6]</sup>,且一般人群可通过日常饮食及吸烟等方式接触AA<sup>[7,8]</sup>,因此由AA膳食暴露引起的健康风险成为国际关注的研究热点。迄今为止,关于AA神经毒性的机制分析已有很多报道,且越来越多的研究表明氧化应激(oxidative stress)参与了AA的毒性进展。本文就AA诱导氧化应激在细胞凋亡及神经炎症反应中的作用进行综述,为进一步理解AA神经毒性并进行风险评估提供参考。

## 2 丙烯酰胺神经毒性研究状况

现有研究表明,AA对动物和人类的毒性作用主要表现为其对神经系统的损害。AA在职业暴露人群中发现有骨骼肌无力、共济失调、神经痛、四肢麻木等神经中毒症状,且已获得流行病学证据支撑<sup>[9,10]</sup>。在以啮齿类动物为代表的动物模型研究中,AA神经毒性反应主要表现为步态异常、共济失调、后肢肌无力、前后肢握力减弱等<sup>[11]</sup>,给药方式与给药剂量的区别会对观察到的反应强度有所影响,但剂量的增加或处理时间的延长都会加重神经毒性反应,并造成机体死亡等严重的后果<sup>[12]</sup>。然而,关于AA引起神经毒性的作用机制尚不明确,学者们普遍认为AA主要造成的是神经末梢的损伤,目前的机制研究主要包括以下几种假说。第1种假说阐明了AA对快速轴突转运的直接影响。轴突转运系统可以将蛋白产物及细胞器等从胞体转运到轴突的适当位置,实现神经元内各区间之间的物质分布和信号传递<sup>[13]</sup>。驱动蛋白(kinesin)与微管(microtubules, MT)的稳定结合是快速轴突转运的前提条件,Sickles等<sup>[14]</sup>研究指出,驱动蛋白与MT蛋白均能够被AA共价修饰,导致两者结合的稳定性降低,阻碍快速轴突转运。此外,AA还会导致MT的分解和逆行运输的破坏<sup>[15]</sup>。第2种假说认为,AA可以直接抑制神经递质释放的传递过程。神经传递过程中的很多步骤,都会受到半胱氨酸残基上巯基氧化还原状态的影响。具有弱亲电性的AA能够与突触前膜上的半胱氨酸残基结合,从而造成轴突结构的破坏,导致不可逆的突触功能障碍和轴突损伤<sup>[16,17]</sup>。特别地,一氧化氮(nitric oxide, NO)在神经系

统中发挥着“神经递质传递调节剂”的作用,而AA的存在可能抑制了此信号通路的正常运转,进而影响神经递质的释放<sup>[18]</sup>。第3种假说认为,AA改变了神经递质水平。Lopachin等<sup>[19]</sup>研究发现,将大鼠脑组织中分离出的突触小体直接暴露于AA中,会导致神经递质释放的减少,在AA干预的大鼠脑组织中也观察到了神经递质释放减少的现象。第4种假说推测AA能够破坏细胞内Ca<sup>2+</sup>离子稳态。He等<sup>[20]</sup>研究发现,AA能够造成细胞内Ca<sup>2+</sup>离子浓度降低,影响细胞内钙调蛋白依赖性蛋白激酶(calmodulin-dependent protein kinase, CaMK)活力,造成细胞内稳态破坏。Reagan等<sup>[21]</sup>研究报道,AA能够诱导CaMKII依赖性的细胞骨架蛋白磷酸化,造成细胞骨架的破坏。

上述关于AA致毒机制的研究侧重于从神经生理学及病理学的角度分析AA造成神经元细胞损伤的不良后果,而近年来更多学者致力于探究AA造成神经系统功能障碍的分子生物学机制,从生物化学的角度深入阐明AA神经毒性的致毒机制。目前已有研究表明,氧化应激在AA神经毒性中发挥了重要作用<sup>[7]</sup>。此外,由于中枢神经系统是机体代谢较活跃的部位,但其抗氧化酶系活性低于其他组织,使其易成为氧化损伤的主要靶器官<sup>[22]</sup>。因此,本文重点分析氧化应激在AA诱导的神经毒性中的作用,为更加全面地阐述AA毒性机制提供新的方向和思路。

## 3 丙烯酰胺与氧化应激

细胞生物学过程的发生涉及细胞内分子间的电子转移反应,正常生理状态下,电子供体与受体之间的平衡使细胞内的氧化水平维持在一个动态可控的范围之内<sup>[23]</sup>。氧化应激是指细胞内活性氧等氧化自由基的产生速率快于其在细胞内的消耗速率,造成细胞内氧化还原平衡状态的破坏并维持过氧化状态。最常见的2种氧化剂家族为活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)<sup>[24]</sup>。细胞内过量的氧自由基会与蛋白、膜脂质、核酸等小分子物质反应,生成相应的过氧化物,破坏细胞结构,影响细胞正常生理功能,进一步诱导相关通路的改变,最终导致细胞死亡<sup>[25]</sup>。细胞发生氧化应激的同时,抗氧化体系在抵抗氧化应激对细胞损伤中发挥了重要作用,其主要包括非酶体系和抗氧化酶体系。非酶抗氧化体系主要包括还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)、 $\alpha$ -生育酚( $\alpha$ -tocopherol)、抗坏血酸(ascorbic acid)以及硫氧还原蛋白(thioredoxin)等在内的小分子物质,其能够与过氧化物反应,从而维持细胞内的氧化还原水平<sup>[26]</sup>。抗氧化酶体系主要包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等,

通过酶促反应催化过氧化物的分解<sup>[27]</sup>。

有研究指出, AA 及其代谢产物环氧丙酰胺(glycidamide, GA)都可以与 GSH 上的巯基结合, 造成细胞内 GSH 的大量消耗, 打破细胞内氧化还原状态的平衡, 使过氧化物不能被及时清除, 从而引起氧化应激反应<sup>[28]</sup>。Zhao 等对 AA 处理后的原代星形胶质细胞进行蛋白质组学分析发现与 ROS 生成相关的蛋白 Hmox1、Alb、CAT 及 Abca1 的表达均受到显著影响<sup>[29]</sup>。此外, AA 还可以通过影响氧化应激相关信号通路如核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)及其下游基因的水平干预细胞内的氧化还原水平<sup>[30,31]</sup>。

目前体内和体外实验表明 AA 可诱导氧化应激反应发生<sup>[32]</sup>。AA 给药能够造成大鼠及小鼠脑组织中 ROS 的积累, 脂过氧化物标记物丙二醛(malondialdehyde, MDA)、蛋白氧化物以及 DNA 氧化损伤标记物 8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2 deoxyguanosine, 8-OHDG)的含量增加, 并导致还原型 GSH 含量以及抗氧化酶 SOD、CAT、GSH-Px 等活性的降低<sup>[33,34]</sup>。在多种脑源性细胞模型中, 同样证明了 AA 处理能够造成与体内相似的氧化应激反应, 引起细胞内 ROS 及 MDA 含量增加, 还原型 GSH 耗竭以及抗氧化酶活性的降低, 并进一步造成线粒体依赖的细胞凋亡及炎症反应等<sup>[35-37]</sup>。

## 4 氧化应激参与丙烯酰胺神经毒性的分子机制

### 4.1 氧化应激参与 AA 诱导的细胞凋亡

凋亡是由细胞内一系列信号通路调节的复杂的程序性死亡过程, 线粒体在凋亡发生的过程中发挥了重要作用<sup>[38]</sup>。线粒体作为细胞内能量代谢的主要器官, 既是细胞内 ROS 的主要产生器官, 也是过量 ROS 的首要攻击靶点<sup>[26]</sup>。在外界因素的干扰下, 有氧呼吸传递链中漏出的 ROS 一旦不能被及时清除, ROS 就会靶向攻击线粒体 DNA(mtDNA), 影响 mtDNA 编码的呼吸传递链相关蛋白的转录, 导致呼吸链传输中断, 并产生更多的 ROS, 这些蓄积的 ROS 能够靶向攻击线粒体膜通透性转运通道(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)复合物上的相关蛋白, 造成 MPTP 的打开, 从而导致线粒体膜电位的丧失<sup>[39]</sup>。接下来, 原存在于线粒体基质内的促凋亡蛋白细胞色素 C(cytochrome c, Cyt c)通过线粒体膜通道释放至细胞基质中, 进一步与细胞质中的 Apaf-1 以及 pro-caspase-9 结合, 形成“凋亡小体”, 激活细胞凋亡通路<sup>[26,40]</sup>。B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族蛋白成员则能够通过控制线粒体膜的通透性调节 Cyt c 的释放, 实现对细胞凋亡的调节<sup>[41]</sup>。

研究表明, AA 能够引起大鼠脑中线粒体依赖性凋亡反应的发生。将 30、40、50 mg/kg bw 的 AA 分别以腹腔

注射的方式给药 4 周(每周 3 次)后, 在大鼠的脑组织中观察到了剂量依赖性的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteinyI aspartate specific proteinase, caspase)家族促凋亡蛋白 cleaved-caspase-3 表达的升高以及抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达的下调。AA 诱导脑细胞凋亡发生的同时, 也伴随着氧化应激相关指标的升高<sup>[42]</sup>。Lee 等<sup>[43]</sup>在大鼠原代星形胶质细胞及 3 种人源星形胶质瘤细胞(U-1240 MG、U-87 MG 和 U-251 MG)中, 观察到 2.0 mmol/L AA 处理 48 h 能够诱导上述细胞线粒体膜电势的丧失, pro-caspase-3、pro-caspase-8 以及 pro-caspase-9 蛋白表达的减少, 同时也在原代星形胶质细胞及 U-87 MG 星形胶质瘤细胞中, 观察到 Bax/Bcl-2 蛋白表达比例的升高, 表明线粒体依赖性凋亡通路的激活。在大鼠原代神经元细胞中, AA 处理 24 h 能够显著诱导细胞凋亡以剂量依赖的形式增多, 细胞内 ROS 与 MDA 含量显著增高, GSH 含量下降以及 SOD、GSH-Px 酶活力受损<sup>[44]</sup>。同样地, 在小鼠永生小胶质 BV2 细胞系及 PC12 细胞等神经元相关细胞系中也观察到了伴随氧化应激反应发生的线粒体依赖性凋亡信号通路的激活现象<sup>[30,31]</sup>。

与此一致的证据是一些具有抗氧化活性的天然成分能显著干预上述 AA 引起的氧化应激反应并减少细胞凋亡的发生<sup>[45]</sup>。表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)能够通过增加抗氧化酶活性减少脂过氧化物的形成从而减少氧化损伤, 并通过调控 Bax、Bcl-2、caspase-3 及 Cyt c 蛋白的表达缓解由 AA 引起的大鼠大脑皮层中细胞凋亡的发生<sup>[46]</sup>。藏红花素(crocetin)抑制了 ROS 在 PC12 细胞内的积累, 逆转了由 AA 引起的 Bax 表达上调及 Bcl-2 的下调, 起到了抗凋亡的保护作用<sup>[47]</sup>。此外, N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC), 作为谷胱甘肽的前体物质, 是一种常见的抗氧化剂, 也能够 BV2 及 PC12 等细胞中缓解由 AA 诱导的氧化应激反应, 并减少细胞凋亡的发生<sup>[31,36]</sup>。

综上所述, AA 能够在体内及体外实验中诱导细胞凋亡的发生, 同时伴随着氧化应激反应, 而通过抗氧化剂的干预, 能够有效降低凋亡的发生, 表明氧化应激反应至少部分参与了 AA 诱导的凋亡的发生, 避免氧化应激反应在一定程度上能够减弱 AA 诱导的凋亡反应, 实现对 AA 神经毒性的保护作用。

### 4.2 氧化应激参与 AA 诱导的神经炎症

神经炎症是指脑组织中的纤维母细胞、巨噬细胞和内皮细胞等在受到一定刺激后被激活, 产生相关细胞因子、NO 以及趋化因子等免疫物质, 进一步激活小胶质细胞与星形胶质细胞, 并促使循环系统中的免疫细胞进入神经系统而引发的炎症损伤<sup>[25,48,49]</sup>。炎症因子释放的增加是神经炎症发生的主要诱导因素<sup>[23]</sup>。目前研究表明, ROS 在炎症

反应中起到第二信使的作用,能够促进炎症反应的发生,而炎症因子也能够进一步增加 ROS 的产生,损伤脑细胞和神经突触<sup>[50]</sup>。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎性小体是被广泛研究的一种免疫小体,可被体内的氧化应激反应激活,与体内的氧化还原平衡状态密切相关<sup>[51]</sup>。激活的 NLRP3 炎性小体复合物能够诱导细胞内炎症因子白细胞介素 1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和 IL-18 的释放,加剧脑组织中的炎症反应。目前研究表明,AA 能够在中枢神经系统中诱导炎症因子的释放,激活 NLRP3 炎症小体<sup>[52]</sup>。

Zong 等<sup>[53]</sup>通过灌胃 20 mg/kg bw/d 的 AA,五周后在大鼠大脑皮层区检测到炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-18 在转录和表达水平的上调以及小胶质细胞的激活,同时检测出大脑皮层区 NLRP3 炎症小体通路的激活。在体外实验中,发现抑制 NLRP3 炎症小体通路的激活能够降低 AA 诱导的炎症因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的释放。进一步研究发现,抑制 NLRP3 炎症小体的激活能够在脑组织及 BV2 小胶质细胞中上调核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)及其下游抗氧化相关蛋白的表达,进而减弱 AA 诱导的神经毒性作用<sup>[54]</sup>。Santhanasabapathy 等<sup>[55]</sup>采用皮下注射 20 mg/kg bw/d 的 AA,四周后在大鼠脑组织中观察到氧化应激反应的发生,星形胶质细胞及小胶质细胞的激活,以及促炎因子 IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达升高,同时在大脑皮层、海马区及纹状体中观察到神经退行性病变的发生。而法尼醇(Farnesol)则可以通过减少氧化损伤,并调节关键的炎症事件(包括小胶质和星形胶质激活, iNOS 上调以及 AA 诱导的神经毒性过程中的氧化损伤)来促进神经元存活。Abdel-Daim 等<sup>[56]</sup>通过 20 mg/kg bw/d 的 AA 灌胃处理大鼠两周后,检测到脑组织中氧化还原相关指标 MDA 与 NO 水平的升高以及抗氧化相关 GSH、GSH-Px、CAT 和 SOD 表达的下降,同时炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  表达的上调,而葫芦巴(fenugreek)籽油中的活性成分能够有效缓解由 AA 诱导的大鼠体内的氧化应激反应,并降低炎症因子的上调。

目前关于 AA 神经毒性的研究指出,氧化应激反应伴随着神经炎症反应的发生,而抑制氧化应激反应则能够在一定程度上抑制炎症因子的释放,实现对 AA 诱导神经炎的保护作用,表明 AA 诱导的氧化应激反应至少部分参与了由 AA 诱导的炎症相关反应通路的激活。

## 5 丙烯酰胺与神经退行性疾病的潜在关系

神经退行性疾病是一类由于大脑或脊髓神经元细胞不可逆性降解、神经胶质细胞过度增生以及异常蛋白在胞内过度积累而造成的生理功能发生严重障碍为主要病理特

征的异质性综合症<sup>[57]</sup>。记忆相关型的神经退行性疾病如阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)、帕金森综合征(Parkinson's disease, PD)等常伴共享着相似的病理学表征,包括神经元大量凋亡/死亡、脑组织中金属离子蓄积(如 Cu<sup>2+</sup>、Fe<sup>2+/3+</sup>、Zn<sup>2+</sup>等)、突触结构和功能退化、特异性细胞因子或蛋白的过表达、线粒体功能障碍、氧化应激及神经炎症反应生成等<sup>[37,58]</sup>。神经退行性疾病是由遗传因素、环境毒素和衰老等多种因素共同相互作用的结果,严重危害老年人的健康水平<sup>[59]</sup>。有学者指出,环境因素如神经毒素、农药、金属离子等参与了神经退行性疾病病程的发展,它们可以引起脑内过量的活性氧积累,进而导致核酸崩解和脂质过氧化等反应,引起细胞功能障碍,最终可导致细胞死亡和神经元丢失<sup>[60]</sup>。

从目前关于 AA 神经毒性的体内研究发现,AA 给药能够造成大鼠及小鼠空间学习记忆能力减退,诱导神经元细胞凋亡并伴随着线粒体功能障碍及氧化应激反应的发生,同时,诱导脑组织中的炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$  及  $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )表达升高<sup>[61-63]</sup>。Yan 等<sup>[64]</sup>研究报道,AA 诱导通过调节糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )及细胞周期蛋白依赖性激酶 5(cyclin-dependent kinase 5, CDK5)蛋白的表达增加脑组织中 Tau 蛋白的磷酸化水平。鉴于 AA 干预后的动物与 AD、PD 初期模式动物具有相似的行为学表现和病理学表征,可以推测 AA 极有可能是一种潜在的神经退行性疾病环境诱导因子,而氧化应激则是 AA 与神经退行性疾病相关性的重要连接纽带。

研究表明,一般人平均日 AA 摄入量为 0.3~2.0  $\mu$ g/kg bw<sup>[65]</sup>,由于日常饮食中不可避免地接触 AA,且 AA 引发的神经毒性可能具有慢性蓄积效果,因此,除了目前较多在中高剂量 AA 染毒模型中的毒性机制研究之外,低剂量 AA 长期暴露的毒性作用机制及风险评估以及干预研究将成为今后的重点。

## 6 讨论与展望

AA 作为一种在日常饮食中无法避免的长期接触的食源性危害物,其在热加工过程中的生成控制以及在体内的毒性干预研究均具有重要意义<sup>[45]</sup>。在加工过程中对于 AA 产生的抑制方法主要包括消耗反应前体物质,控制食品加工的温度与时间,添加天然产物提取物以及通过发酵等分解生成的 AA 等<sup>[66,67]</sup>。除了减少 AA 在食品中的含量之外,寻找可有效干预 AA 毒性的天然产物,构建 AA 毒性防护的第二道屏障也具有很大的研究意义<sup>[58]</sup>。氧化应激作为一种伴随着 AA 毒性发生的常见现象,参与了 AA 诱导的凋亡及神经炎症相关反应。目前研究发现食物中存在的多种天然活性成分能够通过干预 AA 诱导的氧化应激反应来实

现对 AA 神经毒性的保护作用。目前研究已经报道的包括矢车菊-3-葡萄糖苷(cyanidin-3-O-glucoside)、芦丁(rutin)、白藜芦醇(resveratrol)等在内的天然抗氧化成分在干预 AA 的神经毒性方面表现出显著的效果<sup>[68-70]</sup>。

综上所述, 氧化应激作为一种常见的环境毒素诱导的毒性反应, 其在 AA 毒性机制中的作用也将为其他毒物的毒性机制研究提供借鉴。通过抗氧化物质能够显著干预 AA 引起的神经毒性作用, 为以氧化应激为靶标来预防及治疗 AA 神经毒性提供了理论参考。

## 参考文献

- [1] Friedman M. Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide: A review [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(16): 4504-4526.
- [2] Stadler B, Vargan R, Hauj G, *et al.* Acrylamide from Maillard reaction products [J]. *Nature*, 2002, 419: 449-450.
- [3] Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, *et al.* Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(17): 4998-5006.
- [4] Mottram DS, Wedzicha BL, Dodson AT. Acrylamide is formed in the Maillard reaction [J]. *Nature*, 2002, 419(6906): 448-449.
- [5] Exon J. A review of the toxicology of acrylamide [J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2006, 9(5): 397-412.
- [6] 张璐佳, 杨柳青, 王鹏璞, 等. 丙烯酰胺毒性研究进展[J]. *中国食品学报*, 2018, 18(8): 274-282.  
Zhang LJ, Yang LQ, Wang PP, *et al.* Research progress on the toxicity of acrylamide [J]. *J Chin Inst Food Sci Technol*, 2018, 18(8): 274-282.
- [7] Semla M, Goc Z, Martiniakov M, *et al.* Acrylamide: A common food toxin related to physiological functions and health [J]. *Physiol Res*, 2017, 66(2): 205-217.
- [8] Mojska H, Gielecińska I, Cendrowski A. Acrylamide content in cigarette mainstream smoke and estimation of exposure to acrylamide from tobacco smoke in Poland [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2016, 23(3): 456-461.
- [9] Spencer PS, Schaumburg HH. A review of acrylamide neurotoxicity. Part I. Properties, uses and human exposure [J]. *Can J Neurol Sci*, 1974, 1(2): 143-150.
- [10] 李治伟, 罗美庄, 许瓴捷, 等. 食品污染物丙烯酰胺毒性及其作用机制研究进展[J]. *中国酿造*, 2018, 37(6): 15-19.  
Li ZW, Luo MZ, Xu LJ, *et al.* Research progress of toxicity and mechanism of acrylamide in food contaminants [J]. *China Brew*, 2018, 37(6): 15-19.
- [11] Erkekoglu P, Baydar T. Acrylamide neurotoxicity [J]. *Nutr Neurosci*, 2014, 17(2): 49-57.
- [12] Kopanska M, Muchacka R, Czech J, *et al.* Acrylamide toxicity and cholinergic nervous system [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2018, 69(6): 847-858.
- [13] 国蔚. 脊髓感觉机制[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997.  
Guo W. Sensory mechanism of spinal cord [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1997.
- [14] Sickles DW, Brady ST, Testino A, *et al.* Direct effect of the neurotoxicant acrylamide on kinesin-based microtubule motility [J]. *J Neurosci Res*, 1996, 46(1): 7-17.
- [15] Carlson GP, Weaver PM. Distribution and binding of [<sup>14</sup>C] acrylamide to macromolecules in SENCAR and BALBc mice following oral and topical administration [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1985, 79(2): 307-313.
- [16] Lopachin RM, Barber DS. Synaptic cysteine sulfhydryl groups as targets of electrophilic neurotoxicants [J]. *Toxicol Sci*, 2006, 94(2): 240-255.
- [17] Lopachin RM. The changing view of acrylamide neurotoxicity [J]. *Neurotoxicology*, 2004, 25(4): 617-630.
- [18] Pruser KN, Flynn NE. Acrylamide in health and disease [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2011, 3: 41-51.
- [19] Lopachin RM, Schwarcz AI, Gaughan CL, *et al.* *In vivo* and *in vitro* effects of acrylamide on synaptosomal neurotransmitter uptake and release [J]. *Neurotoxicology*, 2004, 25(3): 349-363.
- [20] He XW, Lu J, Cui T, *et al.* Studies on biochemical mechanism of neurotoxicity induced by acrylamide in rats [J]. *Biomed Environ Sci*, 1992, 5(3): 276-281.
- [21] Reagan KE, Wilmarth KR, Friedman M, *et al.* Acrylamide increases *in vitro* calcium and calmodulin-dependent kinase-mediated phosphorylation of rat brain and spinal cord neurofilament proteins [J]. *Neurochem Int*, 1994, 25(2): 133-143.
- [22] Samreen S. Oxidative stress and inflammation [Z]. 2019.
- [23] Kumar V, Gill KD. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in aluminium neurotoxicity and its amelioration: A review [J]. *Neurotoxicology*, 2014, 41: 154-166.
- [24] Sinha K, Das J, Pal PB, *et al.* Oxidative stress: The mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis [J]. *Arch Toxicol*, 2013, 87(7): 1157-1180.
- [25] Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(6): 749-762.
- [26] He L, He T, Farrar S, *et al.* Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(2): 532-553.
- [27] Vertuani S, Angusti A, Manfredini S. The antioxidants and pro-antioxidants network: An overview [J]. *Curr Pharm Des*, 2004, 10(14): 1677-1694.
- [28] Tong GC, Cornwell WK, Means GE. Reactions of acrylamide with glutathione and serum albumin [J]. *Toxicol Lett*, 2004, 147(2): 127-131.
- [29] Zhao M, Dong L, Zhu C, *et al.* Proteomic profiling of primary astrocytes and co-cultured astrocytes/microglia exposed to acrylamide [J]. *Neurotoxicology*, 2019, 75: 78-88.
- [30] Zhao M, Lewis WFS, Hu X, *et al.* Acrylamide-induced neurotoxicity in primary astrocytes and microglia: Roles of the Nrf2-ARE and NF-kappaB pathways [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 106(PtA): 25-35.
- [31] Pan X, Wu X, Yan D, *et al.* Acrylamide-induced oxidative stress and inflammatory response are alleviated by N-acetylcysteine in PC12 cells: Involvement of the crosstalk between Nrf2 and NF-kappaB pathways regulated by MAPKs [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 288: 55-64.
- [32] Zhu YJ, Zeng T, Zhu YB, *et al.* Effects of acrylamide on the nervous tissue antioxidant system and sciatic nerve electrophysiology in the rat [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(11): 2310-2317.
- [33] Nagashima D, Zhang L, Kitamura Y, *et al.* Proteomic analysis of hippocampal proteins in acrylamide-exposed Wistar rats [J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(7): 1993-2006.
- [34] Beiswanger C, Mandella R, Graessle T, *et al.* Synergistic neurotoxic effects of styrene oxide and acrylamide: glutathione-independent necrosis of cerebellar granule cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1993, 118(2): 233-244.
- [35] Martyniuk CJ, Feswick A, Fang B, *et al.* Protein targets of acrylamide adduct formation in cultured rat dopaminergic cells [J]. *Toxicol Lett*, 2013, 219(3): 279-287.
- [36] Liu Z, Song G, Zou C, *et al.* Acrylamide induces mitochondrial dysfunction and apoptosis in BV-2 microglial cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 84: 42-53.
- [37] Yan D, Pan X, Yao J, *et al.* MAPKs and NF-kB-mediated

- acrylamide-induced neuropathy in rat striatum and human neuroblastoma cells SY5Y [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 3898–3910.
- [38] Orrenius S, Gogvadze V, Zhivotovsky B. Calcium and mitochondria in the regulation of cell death. *Biochem [J]. Biophys Res Commun*, 2015, 460(1): 72–81.
- [39] Radi E, Formichi P, Battisti C, *et al.* Apoptosis and oxidative stress in neurodegenerative diseases [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(S3): S125–S152.
- [40] Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling [J]. *Cell Signal*, 2012, 24(5): 981–990.
- [41] Shimizu S, Narita M, Tsujimoto Y. Bcl-2 family proteins regulate the release of apoptogenic cytochrome c by the mitochondrial channel VDAC [J]. *Nature*, 1999, 399(6735): 483–487.
- [42] Wang J, Zhang MY, Xu SQ, *et al.* Down-regulation of telomerase reverse transcriptase-related anti-apoptotic function in a rat model of acrylamide induced neurobehavioral deficits [J]. *Biotech Histochem*, 2018, 93(7): 512–518.
- [43] Lee JG, Wang YS, Chou CC. Acrylamide-induced apoptosis in rat primary astrocytes and human astrocytoma cell lines [J]. *Toxicol Vitro*, 2014, 28(4): 562–570.
- [44] Zhang P, Pan H, Wang J, *et al.* Telomerase activity-independent function of telomerase reverse transcriptase is involved in acrylamide-induced neuron damage [J]. *Biotech Histochem*, 2014, 89(5): 327–335.
- [45] Kunnel SG, Subramanya S, Satapathy P, *et al.* Acrylamide induced toxicity and the propensity of phytochemicals in amelioration: A review [J]. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2019, 19(2): 100–113.
- [46] He Y, Tan D, Bai B, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate attenuates acrylamide-induced apoptosis and astrogliosis in rat cerebral cortex [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2017, 27(4): 298–306.
- [47] Mehri S, Abnous K, Khooei A, *et al.* Crocin reduced acrylamide-induced neurotoxicity in Wistar rat through inhibition of oxidative stress [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(9): 902.
- [48] Barron H, Hafizi S, Andrezza AC, *et al.* Neuroinflammation and oxidative stress in psychosis and psychosis risk [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 651.
- [49] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 428–435.
- [50] Lugrin J, Rosenblatt-Velin N, Parapanov R, *et al.* The role of oxidative stress during inflammatory processes [J]. *Biol Chem*, 2014, 395(2): 203–230.
- [51] Wang D, Zhang J, Jiang W, *et al.* The role of NLRP3-CASP1 in inflammasome-mediated neuroinflammation and autophagy dysfunction in manganese-induced, hippocampal-dependent impairment of learning and memory ability [J]. *Autophagy*, 2017, 13(5): 914–927.
- [52] Liu Y, Zhang X, Yan D, *et al.* Chronic acrylamide exposure induced glia cell activation, NLRP3 inflammasome upregulation and cognitive impairment [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 393: 114949.
- [53] Zong C, Hasegawa R, Urushitani M, *et al.* Role of microglial activation and neuroinflammation in neurotoxicity of acrylamide *in vivo* and *in vitro* [J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(7): 2007–2019.
- [54] Sui X, Yang J, Zhang G, *et al.* NLRP3 inflammasome inhibition attenuates subacute neurotoxicity induced by acrylamide *in vitro* and *in vivo* [J]. *Toxicology*, 2020, 432: 152392.
- [55] Santhanasabapathy R, Vasudevan S, Anupriya K, *et al.* Farnesol quells oxidative stress, reactive gliosis and inflammation during acrylamide-induced neurotoxicity: Behavioral and biochemical evidence [J]. *Neuroscience*, 2015, 308: 212–227.
- [56] Abdel-Daim MM, Abd-Eldaim MA, Hassan AG. Trigonella foenum-graecum ameliorates acrylamide-induced toxicity in rats: Roles of oxidative stress, proinflammatory cytokines, and DNA damage [J]. *Biochem Cell Biol*, 2015, 93(3): 192–198.
- [57] Bhat AH, Dar KB, Anees S, *et al.* Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight [J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 74: 101–110.
- [58] Kopanska M, Muchacka R, Czech J, *et al.* Acrylamide toxicity and cholinergic nervous system [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2018, 69(6): 847–858.
- [59] Huang WJ, Zhang X, Chen WW. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. *Biomed Rep*, 2016, 4(5): 519–522.
- [60] Song B, Zhang Y, Liu J, *et al.* Is neurotoxicity of metallic nanoparticles the cascades of oxidative stress? [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2016, 11(1): 291.
- [61] Chen JH, Lee DC, Chiu IM. Cytotoxic effects of acrylamide in nerve growth factor or fibroblast growth factor 1-induced neurite outgrowth in PC12 cells [J]. *Arch Toxicol*, 2014, 88(3): 769–780.
- [62] Lakshmi D, Gopinath K, Jayanthi G, *et al.* Ameliorating effect of fish oil on acrylamide induced oxidative stress and neuronal apoptosis in cerebral cortex [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(9): 1859–1867.
- [63] Prasad SN. Neuroprotective efficacy of eugenol and isoeugenol in acrylamide-induced neuropathy in rats: behavioral and biochemical evidence [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(2): 330–345.
- [64] Yan D, Yao J, Liu Y, *et al.* Tau hyperphosphorylation and P-CREB reduction are involved in acrylamide-induced spatial memory impairment: Suppression by curcumin [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 71: 66–80.
- [65] Dybing E, Farmer P, Andersen M, *et al.* Human exposure and internal dose assessments of acrylamide in food [J]. *Food Chem Toxicol*, 2005, 43(3): 365–410.
- [66] Liu Y, Wang P, Chen F, *et al.* Role of plant polyphenols in acrylamide formation and elimination [J]. *Food Chem*, 2015, 186: 46–53.
- [67] Maan AA, Anjum MA, Khan MKI, *et al.* Acrylamide formation and different mitigation strategies during food processing—a review [J]. *Food Rev Int*, 2020, 36(2): 1–18.
- [68] Thabet NM, Moustafa EM. Protective effect of rutin against brain injury induced by acrylamide or gamma radiation: Role of PI3K/AKT/GSK-3beta/NRF-2 signalling pathway [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2018, 124(2): 185–193.
- [69] Alturfan AA, Tozan-Beceran A, Schirli AO, *et al.* Resveratrol ameliorates oxidative DNA damage and protects against acrylamide-induced oxidative stress in rats [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(4): 4589–4596.
- [70] Zhang L, Xu Y, Li Y, *et al.* Protective property of mulberry digest against oxidative stress—A potential approach to ameliorate dietary acrylamide-induced cytotoxicity [J]. *Food Chem*, 2017, 230: 306–315.

(责任编辑: 韩晓红)

## 作者简介



杨柳青, 博士研究生, 主要研究方向为食品安全。

E-mail: 497095077yang@sina.com



陈芳, 博士, 教授, 主要研究方向为果蔬食品营养与安全研究。

E-mail: chenfangch@sina.com