

·综述·

## 全氟辛烷磺酸诱导血脑屏障损伤的信号通路研究进展

肖智勇, 魏楚蓉

(井冈山大学基础医学院, 江西 吉安 343009)

**摘要:**全氟辛烷磺酸(PFOS)具有显著生物毒性,能够破坏血脑屏障的结构和功能。PFOS暴露可使血脑屏障紧密连接蛋白降解和星形胶质细胞损伤,进而导致血脑屏障通透性增加;以及多条信号通路的激活,包括PI3K/AKT、p38 MAPK、氧化应激和钙信号通路。血脑屏障的损伤可能引发多种神经系统疾病,而PFOS通过多种机制影响血脑屏障的功能,进而干扰中枢神经系统的正常运转。本文旨在综述PFOS诱导血脑屏障损伤相关信号通路的研究进展,并建议未来研究可聚焦于发展更精确的体内模型、利用更先进的分子生物学技术揭示更细致的分子机制、探讨PFOS与其他环境毒素的协同作用,以期为临床防治PFOS诱导的神经系统疾病提供科学依据。

**关键词:**全氟辛烷磺酸;血脑屏障;神经毒性;机制;信号通路

中图分类号:R329.4

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2025)03-0384-07

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2025.0303

### Research Progress on the Signaling Pathway of the Blood-Brain Barrier Injuries Induced by PFOS

XIAO Zhiyong, WEI Churong

(School of Basic Medicine, Jinggangshan University, Ji'an 343009, China)

Correspondence to: WEI Churong; E-mail: 63833332@qq.com

**Abstract:** Perfluorooctane sulfonate (PFOS) has significant biotoxicity and can disrupt the structure and function of the blood-brain barrier. PFOS exposure can lead to the degradation of tight junction proteins in the blood-brain barrier and damage to astrocytes, resulting in increased permeability of the blood-brain barrier, as well as the activation of multiple signaling pathways, including PI3K/AKT, p38 MAPK, oxidative stress, and calcium signaling pathways. Damage to the blood-brain barrier may trigger various neurological diseases, and PFOS affects the function of the blood-brain barrier through multiple mechanisms, thereby interfering with the normal operation of the central nervous system. This article aims to review the research progress on the signaling pathways related to PFOS-induced blood-brain barrier damage and suggests that future studies could focus on developing more precise *in vivo* models, utilizing advanced molecular biology techniques to reveal more detailed molecular mechanisms, and exploring the synergistic effects of PFOS with other environmental toxins, in order to provide scientific evidence for the clinical prevention and treatment of PFOS-induced neurological diseases.

**Key words:** perfluorooctane sulfonate; blood-brain barrier; neurotoxicity; mechanism; signaling pathway

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2025, 46(3): 384-390]

收稿日期: 2024-07-27

录用日期: 2025-04-06

基金项目: 国家自然科学基金(22367014); 江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ180580, GJJ211014, GJJ2201615, GJJ2201633)

作者简介: 肖智勇, 第一作者, 副主任医师, 研究方向: 神经损伤与修复, E-mail: hanbaobao@163.com; 魏楚蓉, 通信作者, 研究方向: 神经损伤与修复, E-mail: 63833332@qq.com

全氟辛烷磺酸(perfluorooctane sulfonate, PFOS)作为一种全氟有机化合物,广泛应用于药品、化妆品、农药、灭火剂、纸张防污涂层以及航空液压油等多个领域。然而,由于其化学稳定性,PFOS在环境中持续存在,进而引发了人们对环境安全的广泛关注。近年来的研究证实,作为一种环境污染物,PFOS对消化<sup>[1]</sup>、循环<sup>[2]</sup>、免疫<sup>[3]</sup>、生殖<sup>[4]</sup>以及神经系统<sup>[5-6]</sup>均具有毒性作用。

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是指位于脑组织与毛细血管之间的一层保护屏障,主要由脑毛细血管内皮细胞、基膜、周细胞和星形胶质细胞的足突组成<sup>[7]</sup>。这一屏障在维持脑组织内环境的基本稳定和中枢神经系统正常生理状态方面具有重要的意义<sup>[8]</sup>。血脑屏障的损伤可能诱发多种中枢神经系统疾病。研究表明,PFOS可以通过多种机制损伤血脑屏障,从而影响中枢神经系统的功能。本文将概述PFOS诱导血脑屏障损伤相关信号通路的研究进展,以期为揭示PFOS诱导的神经系统损伤的病理生理机制提供重要线索。

## 1 血脑屏障与神经系统疾病

BBB是中枢神经系统与外周血液循环之间的重要生理性屏障。其主要功能是调节血源性分子进入脑组织,并保持脑组织的稳态<sup>[9]</sup>。跨膜蛋白、胞质附着蛋白及细胞骨架蛋白是构成BBB内皮细胞紧密连接的关键成分。星形胶质细胞的端足为内皮细胞提供结构支持,并在信号调节中发挥重要作用。小胶质细胞作为中枢神经系统中的免疫细胞,对维护血脑屏障的完整性具有双重作用<sup>[10]</sup>。它们可以分化为抗炎和促炎两种表型,前者有助于保护BBB,而后者则可能导致BBB功能障碍和血管“渗漏”<sup>[11]</sup>。

BBB内皮细胞膜上的ATP结合转运蛋白P-糖蛋白(p-glycoprotein, P-gp),有助于维持BBB结构和功能的完整性。P-gp能够主动输出多种底物,从而抑制机体代谢产物和神经毒性化合物对大脑的损伤<sup>[12]</sup>。BBB选择性地控制脑细胞间液与血液之间的物质转运,维持脑细胞间液的平衡,这直接影响神经细胞所处的环境。研究表明,BBB的损伤与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、癫痫

以及帕金森病(Parkinson's disease, PD)等中枢神经系统疾病的发病密切相关<sup>[13-15]</sup>。

## 2 PFOS与血脑屏障

PFOS作为一种有机污染物,具有显著的生物蓄积性<sup>[16]</sup>。其碳氟键是有机化学中最强的化学键之一,其稳定性使得这一类化合物几乎不可生物降解,能够在环境中持久存在。这种特性使得PFOS能够通过损伤血脑屏障的结构和功能,进而对动物及人类的健康造成威胁。

### 2.1 PFOS引起血脑屏障损伤

在正常情况下,BBB具有高度特化的结构和生化屏障,仅允许少量小分子物质自由通过,同时有效阻止各种有害物质进入脑部血液循环。BBB表现出高跨内皮电阻(transendothelial electrical resistance, TEER)、低转胞率和低细胞旁渗透性,其中紧密连接(tight junction, TJ)复合物密封了附着于脑毛细血管内皮细胞之间的细胞旁途径,是BBB细胞旁通透性的主要决定因素<sup>[17]</sup>。在病理情况下,BBB的功能减弱或通透性增加可能导致有害物质进入脑循环,破坏脑内环境的稳态,损伤脑组织细胞。PFOS的暴露可导致BBB紧密连接蛋白的异常表达和通透性改变,进而影响内皮细胞和星形胶质细胞的功能。研究表明<sup>[18-20]</sup>,PFOS显著降低内皮细胞中与TJ相关的蛋白(如闭锁小带蛋白1、紧密连接蛋白5、紧密连接蛋白11)的表达,导致TJ的分解,从而增加血脑屏障的通透性。Yu等<sup>[20]</sup>给屏障环境饲养的成年ICR小鼠口服PFOS 28天后,系统地研究了PFOS对小鼠血脑屏障的影响。研究者采用醋酸双氧铀-柠檬酸铅双染色法处理脑皮层组织,通过透射电子显微镜观察到:当PFOS暴露剂量达到0.25 mg/(kg/d)时,脑内皮细胞已出现显著病理改变,具体表现为内质网肿胀,线粒体嵴断裂;随着剂量提升至2.5 mg/(kg/d)及以上,BBB紧密连接发生断裂、脱色、分解。

BBB稳态的维持主要取决于神经血管单元(neurovascular unit, NVU)组分细胞间的相互作用。其中星形胶质细胞是联系神经元与毛细血管的桥梁,在维持BBB稳态中起重要作用<sup>[21]</sup>。PFOS的暴露导致星形胶质细胞中白细胞介素-1 $\beta$

(interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )的分泌增加,激发细胞的炎症反应<sup>[22]</sup>。此外,PFOS还上调星形胶质细胞连接蛋白43(connexin 43, Cx43)的表达,从而促进星形胶质细胞的凋亡<sup>[23]</sup>。PFOS还能透过损伤的BBB在脑内积聚,从而持续损伤星形胶质细胞。

## 2.2 PFOS引起血脑屏障损伤的信号通路

PFOS对BBB的损伤机制是多方面的,主要包括以下几个方面:①磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT)信号通路的激活导致紧密连接的解体;②p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen activated protein kinases, p38 MAPK)信号通路上调引起血脑屏障功能的破坏;③活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成增加导致氧化应激信号通路的激活;④钙信号通路的紊乱影响神经元和星形胶质细胞的功能。这些机制导致BBB结构和功能的损伤,进而影响中枢神经系统的正常功能。因此,深入了解PFOS引起BBB损伤的机制,研究其神经毒性作用,对于更好地理解PFOS对中枢神经系统的影响,并为未来制定针对性的防治策略提供科学依据,具有重要意义。

### 2.2.1 PI3K/AKT信号通路

PI3K在细胞增殖、分化、凋亡及葡萄糖转运等多种细胞功能的调节中发挥着重要作用。作为内皮细胞通透性的关键调控因子,PI3K与其下游分子AKT共同组成的信号通路与血脑屏障的通透性密切相关。在创伤性脑损伤模型中,抑制PI3K/AKT信号通路能够激活血管内皮细胞的自噬,从而降低内皮细胞的活性<sup>[24]</sup>。毛细血管PI3K/AKT通路在PFOS引起的血脑屏障损伤中也发挥着重要作用。研究表明,PFOS能够诱导人脑毛细血管内皮细胞(human brain microvessel endothelial cell, HBMEC)PI3K/AKT信号通路的激活,导致TJ的解体和BBB通透性的增加<sup>[18]</sup>。使用PI3K抑制剂可以减弱PFOS诱导的HBMEC的TJ解体。此外,AKT的下游通路有很多,包括核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、叉头框蛋白O(forkhead box protein O, FOXO)等。在目前关于PFOS损伤BBB的机制研究中,PFOS激活PI3K/AKT的具体下游通路尚未明确,待进一步研究。

### 2.2.2 p38 MAPK信号通路

MAPK是一类高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,作为细胞信号转导通路中的重要中间体,其超家族成员包括ERKs、JNK和p38 MAPK<sup>[25-26]</sup>。研究表明,短暂性局灶性脑缺血再灌注可导致大鼠脑皮层中磷酸化的p38 MAPK表达增加,从而引发BBB的破坏,并伴随继发性血管源性水肿的发生<sup>[27]</sup>。进一步的研究发现,p38 MAPK的增加能够促进皮质星形胶质细胞中水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)的表达<sup>[28]</sup>。PFOS则被证实能够上调与星形胶质细胞损伤相关的蛋白S100钙结合蛋白 $\beta$ (S100 calcium binding protein beta, S100 $\beta$ )和AQP4的表达。使用MAPK特异性抑制剂可以显著抑制这一过程<sup>[20]</sup>,提示p38 MAPK可能在PFOS引起的BBB损伤中发挥了重要作用。这些结果表明,p38 MAPK信号通路可能参与调控PFOS诱导的神经毒性反应。

### 2.2.3 氧化应激信号通路

氧化应激是指生物体内氧化与抗氧化作用失衡的一种过程,主要表现为ROS和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)自由基的异常增多。氧化应激可导致机体炎性细胞浸润、蛋白酶分泌增加等,从而影响组织细胞的结构和功能。

ROS是指机体内与氧代谢有关的含氧自由基或过氧化物的总称,包括单线态氧、超氧阴离子(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)、过氧化氢(hydrogen peroxide, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)和羟基自由基(OH<sup>-</sup>)等。ROS的过量产生可导致氧化应激,对细胞结构造成严重损害。在正常情况下,ROS通过氧化还原信号途径调节机体多种重要的生理反应,具有积极的生理意义。然而,ROS的失衡则可能导致细胞凋亡、BBB破坏和免疫炎症反应等<sup>[29-30]</sup>。Wang等<sup>[31]</sup>研究发现,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>通过显著降低脑毛细血管内皮细胞中5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5hmC)的表达,降低闭锁小带蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)的水平,改变BBB的通透性。白果内酯通过上调核因子红细胞系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶1(heme oxygenase, HO-1)信号通路,缓解H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的氧化应激导致的血脑屏障紧密连接蛋白的减少,从而保护BBB免受氧化应激的损伤<sup>[32]</sup>。

RNS主要包括一氧化氮(nitric oxide, NO)、亚

硝酸和过氧亚硝酸盐( peroxy nitrite, ONOO<sup>-</sup>)等具有高度氧化活性的自由基和硝基类化合物。RNS的增多可损伤BBB。在脑缺血再灌注模型中,研究发现NO和ONOO<sup>-</sup>下调小窝蛋白-1(caveolin-1, Cav-1)的表达,激活一氧化氮合酶,导致RNS生成增加,诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的激活,从而介导BBB的损伤<sup>[33]</sup>。

PFOS暴露使氧化应激标志物如血清铁、血清总胆红素和血清白蛋白显著增多,表明PFOS引起的细胞损伤可能与氧化应激有关<sup>[34]</sup>。600 μmol/L PFOS暴露24 h后,星形胶质细胞内活性氧、脂质过氧化和凋亡显著增加<sup>[35]</sup>。此外,PFOS通过诱导毛细血管内皮细胞中ROS的生成增多,引起氧化应激,导致内皮细胞肌动蛋白丝重塑和内皮通透性增加<sup>[36]</sup>。p53作为一种肿瘤抑制蛋白,能够诱导细胞凋亡。PFOS使ROS生成增多,并上调p53的表达,从而显著降低小胶质细胞的活力并介导细胞凋亡<sup>[37]</sup>。另有研究发现,PFOS通过ROS/ERK/JNK MAPK信号通路促使小胶质细胞中NO的产生,诱导神经元凋亡<sup>[38]</sup>。这些结果表明,氧化应激在PFOS引起的神经毒性反应中发挥了重要作用。

**2.2.4 钙信号通路** 钙离子作为一种重要的第二信使,广泛参与多种生命活动。钙离子超载引发一系列病理改变,如神经元自由基的产生、代谢酶的失活、细胞膜的衰竭、细胞骨架的破坏以及线粒体呼吸链的中断,这些变化进一步影响神经递质的释放、膜内外信息的传递、酶活性的调节及基因表达等<sup>[39]</sup>。瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)蛋白是脑毛细血管功能(如血脑屏障通透性)的重要介质,能介导细胞内钙离子浓度的升高<sup>[40-41]</sup>。当受到刺激时,脑毛细血管内皮细胞中表达的多种蛋白质被激活,进而触发钙信号通路,导致紧密连接的松动或细胞骨架的重塑,促进包括血管松弛/收缩、溶质、液体、激素及大分子外渗等众多生理过程<sup>[42]</sup>。过量的谷氨酸通过N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA-R)介导,增加内皮细胞内的钙离子水平,从而提高BBB的通透性<sup>[43]</sup>。另有研究表明,Ca<sup>2+</sup>/CaMK II/ERK/NF-κB信号通路介导肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)诱导的人脑毛

细血管内皮细胞中基质金属蛋白酶-9(matrix Metalloproteinase 9, MMP-9)表达的增加,而MMP-9是降解血脑屏障的重要组分<sup>[44]</sup>。

PFOS对神经系统的毒性与钙信号的失衡密切相关。实验证实,PFOS通过NMDA-R介导细胞内钙离子浓度的升高,导致大鼠小脑颗粒神经元活力的下降<sup>[45]</sup>。在体外原代培养的海马星形胶质细胞和神经元中,PFOS的暴露上调了星形胶质细胞来源的钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)的表达<sup>[46]</sup>,同时降低神经元的活力并缩短了突触长度,而使用CaMK II抑制剂则能够抑制这些变化。因此,我们推测PFOS可能通过钙相关信号通路引发BBB星形胶质细胞的损伤或功能障碍,进而导致神经元的毒性反应。

### 3 总结与展望

越来越多的证据表明,PFOS对BBB的完整性具有显著的损害作用<sup>[47-48]</sup>。现有研究揭示PFOS通过多种分子途径导致BBB损伤的复杂机制,包括氧化应激、炎症反应和钙稳态失衡等。然而,这些机制尚未被完全阐明,不同研究之间也存在明显差别。因此,有必要对PFOS引起BBB损伤的机制进行更系统的总结与分析。

尽管已有研究为我们提供了重要的线索,但仍存在一些问题。首先,大多数研究集中于体外模型,其结果的外推性和临床相关性尚需进一步验证。其次,PFOS在体内的复杂代谢途径及其长期暴露对大脑的累积效应仍缺乏深入研究。此外,个体差异、环境因素以及与其它污染物的交互作用也为研究增加了复杂性。因此,未来的研究需要更多地结合体内和临床研究,并综合考虑环境和个体差异因素。

综上所述,本文对环境污染物质PFOS诱导血脑屏障损伤的信号通路进行了系统总结(图1)。尽管现有研究已揭示了一些PFOS引起BBB损伤的关键机制,但对其作用的全面理解仍需进一步深化。因此,本文建议未来的研究可聚焦于以下几个关键方向:①需要开发更为精确的体内模型,以探讨PFOS在整个神经系统中的作用及其累积效应;

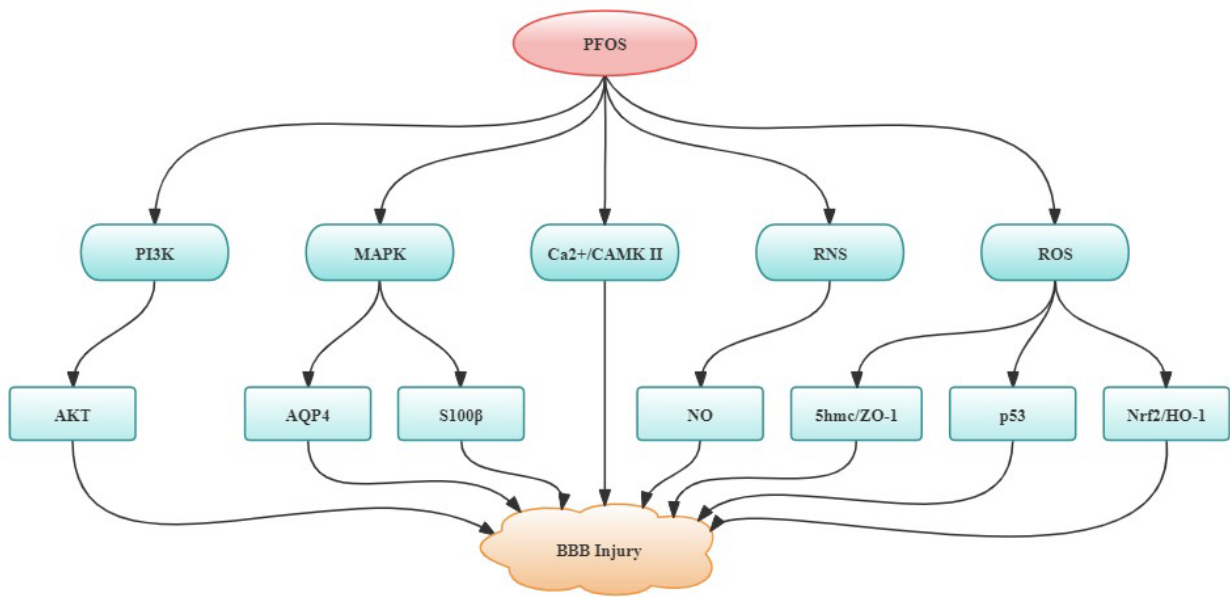


图1 PFOS 诱导血脑屏障损伤的信号通路示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the signaling pathways of BBB damage induced by PFOS

②利用先进的分子生物学技术,如转录组学分析,或可揭示PFOS作用于BBB更精细的分子机制;③研究PFOS与其他环境毒素的协同作用也十分重要,这将有助于了解复合污染物对BBB的整体影

响;④基于这些基础研究,合理的环境保护和公共卫生政策也至关重要,以减轻PFOS对人类健康的潜在威胁。

#### 参考文献

- [1] Wang QY, Huang J, Liu Sh, et al. Aberrant hepatic lipid metabolism associated with gut microbiota dysbiosis triggers hepatotoxicity of novel PFOS alternatives in adult zebrafish[J]. Environ Int, 2022, 166: 107351.
- [2] Xu DM, Li L, Tang LL, et al. Perfluorooctane sulfonate induces heart toxicity involving cardiac apoptosis and inflammation in rats[J]. Exp Ther Med, 2022, 23(1): 14.
- [3] Torres L, Redko A, Limper C, et al. Effect of perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) on immune cell development and function in mice[J]. Immunol Lett, 2021, 233: 31-41.
- [4] Alamo A, Vignera SL, Mogioli LM. In-vitro effects of perfluorooctanoic acid on human sperm function: what are the clinical consequences?[J]. J Clin Med, 2024, 13(8): 2201.
- [5] Foguth RM, Flynn RW, Perre CD, et al. Developmental exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) selectively decreases brain dopamine levels in northern leopard frogs[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019, 15: 377.
- [6] Gaballah S, Swank A, Sobus JR, et al. Evaluation of developmental toxicity, developmental neurotoxicity, and tissue dose in zebrafish exposed to GenX and other PFAS[J]. Environ Health Perspect, 2020, 128(4): 47005.
- [7] Cipollini V, Troili F, Giubilei F. Emerging biomarkers in vascular cognitive impairment and dementia: from pathophysiological pathways to clinical application[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(11): 281.
- [8] Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier[J]. Csh Perspect Biol, 2015, 7(1): a20412.
- [9] Andjelkovic AV, Situ M, Citalan-Madrid AF, et al. Blood-brain barrier dysfunction in normal aging and neurodegeneration: mechanisms, impact, and treatments[J]. Stroke, 2023, 54(3): 661-672.
- [10] Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, et al. Dual microglia effects on blood-brain barrier permeability induced by systemic inflammation[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5816.
- [11] Ronaldson PT, Davis TP. Regulation of blood-brain barrier integrity by microglia in health and disease: a therapeutic opportunity[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 40(1):

- S6-S24.
- [12] Chai AB, Callaghan R, Gelissen IC. Regulation of p-glycoprotein in the brain [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23) : 14667.
- [13] Cai ZY, Qiao PF, Wan CQ, et al. Role of blood-brain barrier in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(4) : 1223-1234.
- [14] Rempe RG, Hartz AMS, Soldner ELB, et al. Matrix metalloproteinase-mediated blood-brain barrier dysfunction in epilepsy [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(18) : 4301-4315.
- [15] Kim H, Shin JY, Lee YS, et al. Brain endothelial p-glycoprotein level is reduced in Parkinson's disease via a vitamin D receptor-dependent pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22) : 8538.
- [16] 陈家苗,王建设. 新型全氟和多氟烷基醚类化合物的环境分布与毒性研究进展 [J]. *生态毒理学报*, 2020, 15(5) : 28-34.
- Chen JM, Wang JS. Research progress in environmental distribution and toxicity of per- and polyfluoroalkyl ether substances [J]. *Asi J Ecot*, 2020, 15(5) : 28-34.
- [17] Lochhead JJ, Yang J, Ronaldson PT, et al. Structure, function, and regulation of the blood-brain barrier tight junction in central nervous system disorders [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 914.
- [18] Wang X, Li B, Zhao W, et al. Perfluorooctane sulfonate triggers tight junction "opening" in brain endothelial cells via phosphatidylinositol 3-kinase [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2011, 410(2) : 258-263.
- [19] Wang J, Pan Y, Cui Q, et al. Penetration of PFASs across the blood cerebrospinal fluid barrier and its determinants in humans [J]. *Environ Sci Technol*, 2018, 52(22) : 13553-13561.
- [20] Yu Y, Wang C, Zhang X, et al. Perfluorooctane sulfonate disrupts the blood-brain barrier through the crosstalk between endothelial cells and astrocytes in mice [J]. *Environ Pollut*, 2020, 256: 113429.
- [21] 杨茗惠,刘辉,佟湃舸,等. 星形胶质细胞在血脑屏障发育与稳态维持中的作用机制 [J]. *生命科学*, 2023, 35(12) : 1569-1577.
- Yang MH, Liu H, Tong PG, et al. The role of astrocyte in development and maintenance of the blood brain barrier [J]. *Chin Bull Lif Sci*, 2023, 35(12) : 1569-1577.
- [22] Chen X, Nie X, Mao J, et al. Perfluorooctane sulfonate mediates secretion of IL-1 $\beta$  through PI3K/AKT-NF- $\kappa$ B pathway in astrocytes [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2018, 67: 65-75.
- [23] Dong L, Yang X, Gu W, et al. Connexin 43 mediates PFOS-induced apoptosis in astrocytes [J]. *Chemosphere*, 2015, 132: 8-16.
- [24] Wang Y, Wang L, Hu T, et al. Hydrogen improves cell viability partly through inhibition of autophagy and activation of PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  signal pathway in a microvascular endothelial cell model of traumatic brain injury [J]. *Neurol Res*, 2020, 42(6) : 487-496.
- [25] Sweatt JD. The neuronal MAP kinase cascade: a biochemical signal integration system subserving synaptic plasticity and memory [J]. *J Neurochem*, 2001, 76(1) : 1-10.
- [26] 张震,王梅芳,宋远见. 瞬态受体电位香草酸1通过抑制p-JNK和p-p38MAPK信号通路减轻小鼠脑缺血后血脑屏障损伤及焦虑样行为的机制 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(17):2182-2186.
- Zhang Z, Wang MF, Song YJ. Mechanism of TRPV1 attenuating blood-brain barrier damage and anxiety-like behaviors after cerebral ischemia in mice by inhibiting p-JNK and p-p38 MAPK signaling pathways [J]. *J Pract Med*, 2021, 37(17):2182-2186.
- [27] Nito C, Kamada H, Endo H, et al. Role of the p38 mitogen-activated protein kinase/cytosolic phospholipase A2 signaling pathway in blood-brain barrier disruption after focal cerebral ischemia and reperfusion [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(10) : 1686-1696.
- [28] Nito C, Kamada H, Endo H, et al. Involvement of mitogen-activated protein kinase pathways in expression of the water channel protein aquaporin-4 after ischemia in rat cortical astrocytes [J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(14) : 2404-2412.
- [29] Shirley R, Ord E, Work L. Oxidative stress and the use of antioxidants in stroke [J]. *Antioxidants*, 2014, 3(3) : 472-501.
- [30] Zheng DD, Liu J, Piao HL. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1039241.
- [31] Wang L, Mao B, Fan KY, et al. ROS attenuates TET2-dependent ZO-1 epigenetic expression in cerebral vascular endothelial cells [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2022, 19(1) : 73.
- [32] 徐玮,梁文意,郭彩娟,等. 白果内酯通过Nrf2/HO-1信号通路改善氧化应激所致体外血脑屏障损伤的研究 [J]. *广东药科大学学报*, 2019, 35(1) : 69-75.
- Xu W, Liang WY, Guo CJ, et al. Bilobalide attenuates in vitro blood-brain barrier damage caused by oxidative stress via Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2019, 35(1) : 69-75.
- [33] Chen HS, Chen X, Li WT, et al. Targeting RNS/Caveolin-1/MMP signaling cascades to protect against cerebral ischemia-reperfusion injuries: potential application for drug discovery [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(5) : 669-682.
- [34] Omoike OE, Pack RP, Mamudu HM, et al. Association between per and polyfluoroalkyl substances and markers of inflammation and oxidative stress [J]. *Environ Res*, 2021,

- 196: 110361.
- [35] Alharthy SA, Hardej D. The role of transcription factor Nrf2 in the toxicity of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) in C57BL/6 mouse astrocytes [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2021, 86: 103652.
- [36] Qian Y, Ducatman A, Ward R, et al. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) induces reactive oxygen species (ROS) production in human microvascular endothelial cells: role in endothelial permeability [J]. *J Toxic Environ Health A*, 2010, 73(12): 819–836.
- [37] Ge JB, Wang C, Nie XK, et al. ROS-mediated apoptosis of HAPI microglia through p53 signaling following PFOS exposure[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 46: 9–16.
- [38] Wang C, Nie XK, Zhang Y. Reactive oxygen species mediate nitric oxide production through ERK/JNK MAPK signaling in HAPI microglia after PFOS exposure [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 288(2): 143–151.
- [39] Ludtmann MHR, Abramov AY. Mitochondrial calcium imbalance in Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 663: 86–90.
- [40] Negri S, Sanford M, Shi H, et al. The role of endothelial TRP channels in age-related vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1149820.
- [41] Luo HL, Saubamea B, Chasseigneaux S, et al. Molecular and functional study of transient receptor potential vanilloid 1–4 at the rat and human blood–brain barrier reveals interspecies differences[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 578514.
- [42] Stoica R, Rusu CM, Staicu CE, et al. Ca<sup>2+</sup> homeostasis in brain microvascular endothelial cells [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2021, 362: 55–110.
- [43] Vazana U, Veksler R, Pell GS, et al. Glutamate-mediated blood–brain barrier opening: implications for neuroprotection and drug delivery [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(29): 7727–7739.
- [44] Ding XW, Sun X, Shen XF, et al. Propofol attenuates TNF- $\alpha$ -induced MMP-9 expression in human cerebral microvascular endothelial cells by inhibiting Ca<sup>2+</sup>/CAMK II/ERK/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(10): 1303–1313.
- [45] Berntsen HF, Bjørklund CG, Strandabø R, et al. PFOS-induced excitotoxicity is dependent on Ca<sup>2+</sup> influx via NMDA receptors in rat cerebellar granule neurons [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 357: 19–32.
- [46] Yang JW, Wang Y, Xia YY, et al. PFOS elicits cytotoxicity in neuron through astrocyte-derived CaMKII - DLG1 signaling in vitro rat hippocampal model[J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(5): 1226–1238.
- [47] Xie MY, Lin ZY, Sun XF, et al. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) exposure in plasma and their blood–brain barrier transmission efficiency—a pilot study[J]. *Environ Int*, 2024, 187: 108719.
- [48] Hong XW, Tao L, Guo L, et al. PFASs in cerebrospinal fluids and blood–CSF barrier permeability in patients with cognitive impairment [J]. *Environ Sci Technol*, 2024, 58(11): 5129–5138.

(编辑 孙慧兰)