本文引用:晋乐飞,冯斐斐,吴卫东. 大气细颗粒污染物对呼吸系统危害研究进展[J]. 新乡医学院学报,2015,32(2):91-95.

【专题报告】

大气细颗粒污染物对呼吸系统危害研究进展

晋乐飞[1], 冯斐斐[1], 吴卫东[2]
(1.郑州大学公共卫生学院,河南 郑州 450001;2.新乡医学院公共卫生学院,河南 新乡 453003)

摘要: 随着空气污染特征的转变,大气细颗粒物($PM_{2.5}$)污染已成为我国大部分地区雾霾天气形成与恶化的主要原因之一。由于粒径较小、毒性大,$PM_{2.5}$健康效应已受到国内外专业研究人员的高度重视。本文对近年来有关$PM_{2.5}$对呼吸系统危害的研究进行概述,以加深公众对$PM_{2.5}$危害的认识。

关键词: 雾霾;细颗粒物;呼吸系统;炎症;氧化应激
中图分类号: X513;R12 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)02-0091-05

近年来,我国大部分地区遭遇了严重的雾霾天气,雾霾已经成为一种区域性的公共卫生问题,它给经济发展、公众身体健康和城市空气质量造成了重大影响,引起了国内外专家和政府的广泛关注[1-2]。雾(相对湿度>95%)和霾(相对湿度<80%)是以相对湿度来定义和区别的2种天气,雾霾则是由空气颗粒污染物(particulate matter,PM)作为气溶胶凝结核与水汽相互作用,并在一定气象条件(如风速低、逆温和相对湿度高)下经过物理、化学反应形成的极端天气[3]。目前,中国大气污染特征已经从煤烟型污染转变成为煤烟、交通、氧化型等共存的复合型污染,大气PM污染越来越严重,从而使雾霾频繁出现。据报道,高浓度的细颗粒物($PM_{2.5}$)是我国大部分地区雾霾天气形成与恶化的主要原因之一[4-5]。$PM_{2.5}$是指空气动力学直径≤2.5 μm的PM,能够长时间悬浮在空气中,容易被吸入并沉积在终末细支气管和肺泡中,其中更细的成分还可以穿过肺泡进入血液。$PM_{2.5}$还容易吸附各种有毒的有机物和重金属,对健康危害极大[6]。最新的研究发现,短期暴露于$PM_{2.5}$与呼吸系统疾病的入院率有关,$PM_{2.5}$质量浓度每升高10 $\mu g \cdot m^{-3}$,呼吸系统疾病的病死率就会升高1.51%[7]。研究人员对北京市$PM_{2.5}$暴露的急性健康损害风险和经济损失进行了评估,结果显示急性支气管炎和哮喘是$PM_{2.5}$引发的主要疾病,占90%以上,由此造成的健康经济损失高达4.89亿元[8],可见,$PM_{2.5}$带来的健康、社会和经济问题亟待解决。本文就$PM_{2.5}$对呼吸系统的危害及其作用机制等进行概述。

1 $PM_{2.5}$的来源、成分及呼吸道沉积

$PM_{2.5}$来源于自然和人为活动因素。自然因素主要包括森林火灾、地壳运动、沙尘暴等;人为因素主要包括煤炭和液化石油气燃烧、机动车尾气排放、烹调油烟、秸秆焚烧及建筑扬尘等[9-11]。研究显示,城市地区$PM_{2.5}$主要来自于机动车尾气排放(36.40% ~ 54.88%)、煤炭和生物质燃烧(20.14% ~ 24.08%)等[11]。$PM_{2.5}$的成分比较复杂,不同污染地区有所不同,但其主要分为2大类:有机物和无机物。有机物主要包括烃类、酰胺类、醇醛类、病原微生物等;无机物主要包括地壳元素、金属元素和无机盐[12-14]。近年来研究表明,多环芳烃、黑炭、过渡金属离子对呼吸系统的危害最大[15-17]。$PM_{2.5}$在呼吸道内的沉积主要分布于喉、气管、终末细支气管和肺泡[18]。

2 流行病学研究

近30 a来,国际环境流行病学领域开展的大量研究表明,短期或长期吸入$PM_{2.5}$与呼吸系统疾病的发病率和病死率密切相关。上世纪80年代,美国开展了1项长达16 a、受调查者多达50万人的队列研究,结果发现$PM_{2.5}$质量浓度每升高10 $\mu g \cdot m^{-3}$,人群中心肺疾病和肺癌的病死率就分别升高6%和8%[19]。Gehring等[20]对来自欧洲4个国家(德国、瑞典、荷兰、英国)的5 921名6~8岁儿童开展了1项出生队列研究,发现$PM_{2.5}$质量浓度每升高5 $\mu g \cdot m^{-3}$,儿童的1秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second,FEV_1)下降1.77%。Hu

DOI: 10.7683/xxyxyxb.2015.02.001
收稿日期: 2015-01-14
基金项目: 河南省高校科技创新团队项目(编号:14IRTSTHN017);河南省外专局科研项目(编号:2013GH53,2014GH9);河南省科技厅国际人才合作项目(编号:144300510055)
作者简介: 晋乐飞(1988-),男,河南洛阳人,在读硕士研究生,研究方向:空气污染引起的肺部损伤。
通信作者: 吴卫东(1963-),男,河南商丘人,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:空气污染与健康;E-mail:wdwu2013@126.com。

等[21]对来自宣威市和抚远县 30 个村庄的 163 名非吸烟家庭妇女开展了 1 项个体和室内 $PM_{2.5}$ 暴露评估,结果发现中国农村边远地区室内 $PM_{2.5}$ 污染非常严重,这些高浓度 $PM_{2.5}$ 的形成主要是缘于固体燃料(木材、煤炭、秸秆)在不通风的炉子或房间内燃烧,而个体和室内暴露 $PM_{2.5}$ 能使肺癌的发病率升高。美国研究人员收集了 214 名儿童产前的 $PM_{2.5}$ 暴露情况,同时从出生开始对这些儿童进行了 7 a 跟踪随访,发现产前暴露于 $PM_{2.5}$ 不仅能增加儿童对呼吸系统感染的易感性,而且还可能与幼儿阶段呼吸系统疾病的发病有关[22]。另有研究表明,空气 $PM_{2.5}$ 水平与儿童的用力肺活量(forced vital capacity,FVC)和 FEV_1 下降有关[23]。中国香港地区的研究表明,PM 质量浓度(粒径 2.5 ~ 10 μm)每升高 10 $\mu g \cdot m^{-3}$,呼吸系统疾病患者入院率相应升高 3.33%[24]。来自武汉、广州的调查发现,$PM_{2.5}$ 暴露能明显降低 FVC、FEV_1 和最大呼气流速(peak expiratory flow,PEF)等肺功能指标,且与咳嗽、咽痛等呼吸系统症状有关;另外,$PM_{2.5}$ 质量浓度每升高 10 $\mu g \cdot m^{-3}$ 可导致呼吸系统疾病的病死率上升 0.97%,在老年人、女性和受教育水平较低的人群中更加明显[25-27]。

总之,$PM_{2.5}$ 与呼吸系统疾病的发生发展密切相关,儿童、老年人和呼吸系统疾病患者属于高危人群,对 $PM_{2.5}$ 的反应更为敏感[24,26-27]。最新的研究发现,谷胱甘肽硫转移酶 P1(glutathione S-transferase P1,GSTP1)基因的多态性可能与 $PM_{2.5}$ 诱发的呼吸系统疾病有关,携带 GSTP1 rs1138272 或 rs1695 等位基因的儿童对空气污染诱发的哮喘更为易感[28]。

3 志愿者试验

志愿者试验多是健康成年个体从加入整个研究开始,暴露于自然污染空气或者浓缩的污染空气,研究者按照医学伦理学的指导原则和研究目的,在规定的时间内,对自愿加入的研究对象进行检查或指标检测,从而直接了解空气污染物对人体健康的危害。目前,志愿者试验已经广泛应用于空气污染物的健康效应研究[29-30]。Wu 等[29]采用健康志愿者自然迁移(从城郊到城区)的设计方案对 21 名健康的大学生进行了研究,发现 $PM_{2.5}$ 与研究对象傍晚的 PEF 以及早晨和傍晚的 FEV_1 降低有关,说明 $PM_{2.5}$ 暴露可导致人体肺功能降低。采用同样的方法,Wu 等[12]还观察到来自不同污染源的 $PM_{2.5}$ 对心肺功能的影响有所不同,其中来自于沙尘和工业污染的 $PM_{2.5}$ 可对肺功能产生影响。在另一研究中,59 名健康志愿者分别在钢铁厂附近和校园附近居住 5 d,每天除了中午在椭圆训练机上锻炼 30 min 外,其他时间均为休息,检测结果显示,$PM_{2.5}$ 成分中的钙、锶、镉、铅、锡、钒和锌含量与研究对象肺总量下降有关[15]。Baccarelli 等[31]分别对北京 60 名卡车司机和办公室人员进行了研究,发现 $PM_{2.5}$ 成分中的硅、铝、钙、钛 4 种元素与所有研究对象的 FEV_1 降低密切相关。Neophytou 等[32]对美国运输业的 82 名女性员工进行了研究,检测结果表明,短期接触 $PM_{2.5}$ 能导致尿液中 DNA 损伤标志物 8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2′-deoxyguanosine,8-OHdG)水平上升。美国研究人员对非健康志愿者的研究发现,外周血 CD_{14} 低表达可增加哮喘儿童对 $PM_{2.5}$ 的易感性,$PM_{2.5}$ 暴露可加重哮喘病患者的呼吸道炎症[33-34]。因此,短期暴露 $PM_{2.5}$ 可导致人体呼吸功能降低,甚至 DNA 损伤。相对于健康个体而言,呼吸系统疾病(如哮喘)患者是 $PM_{2.5}$ 暴露所致健康效应的易感因素。

4 动物实验

动物实验是生物整体水平实验研究的重要组成部分,目前国内的研究多使用该手段。研究发现,$PM_{2.5}$ 暴露能够导致小鼠或大鼠肺通气功能下降、肺部炎症、DNA 损伤和氧化应激[35-42]。具体表现在:(1)$FEV_{0.3}$、$FEV_{0.3}$/FVC、PEF、$FEF_{25\%-75\%}$ 下降,即肺功能降低;(2)肺泡灌洗液中免疫相关指标的改变:总蛋白、白细胞计数升高,促炎性因子白细胞介素(interleukin,IL)-6、IL-17、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、IL-1、IL-8 的表达升高,抗炎性因子 IL-10 的表达下降,免疫球蛋白 A(immunoglobulin A,IgA)和 IgG 水平上升;(3)肺泡灌洗液中氧化应激指标的改变:一氧化氮(nitric oxide,NO)、一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase,NOS)、丙二醛(malonaldehyde,MDA)的含量增加,谷胱甘肽过氧化物(glutathione peroxidase,GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、过氧化氢酶(catalase,CAT)、总抗氧化能力(total antioxidant capacity,T-AOC)等水平均显著下降;(4)肺泡灌洗液中细胞毒性指标的改变:乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase,LDH)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,AKP)、酸性磷酸酶(acid phosphatase,ACP)、白蛋白(albumin,ALB)的水平升高;(5)肺组织病理学的改变:支气管上皮黏膜纤毛杂乱、粘连、成束分布、变短、不规则或脱落,炎性细胞浸润,颗粒物沉积等;(6)肺组织中辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17,Th17)特异性转录因子 ROR-γt 的 mRNA 转录水平上升,调节性 T 细胞(T regulatory cell,Treg)特异性

转录因子 Foxp3$^+$ 的 mRNA 转录水平下降,Th17/Treg 平衡失调,进而导致呼吸系统疾病的发生、发展;(7)动物对肺炎克雷伯菌感染的易感性增加,肺部的细菌清除率降低;(8)肺组织支气管上皮表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)活化,肺细胞 DNA 损伤;(9)肺泡灌洗液中细胞 Toll 样受体(Toll-like receptor,TLR)和 Th1/Th2 发生改变,血清中 Th2 相关细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-10 表达升高,这些改变在免疫应答中发挥着重要作用。

国外研究人员也利用动物实验对 $PM_{2.5}$ 的呼吸系统危害进行了深入探讨。Sancini 等[43]用 0.3 mg 的 $PM_{2.5}$ 对 *BALB/c* 小鼠进行气管内滴注(每 3 d 滴注 1 次,连续滴注 3 次),发现肺组织中热应激蛋白 70(heat shock protein 70,HSP70)、内皮素-1、细胞色素 P450 酶 1A1、细胞色素 P450 酶 1B1 等蛋白表达量显著升高。Farina 等[44]将 0.1 mg $PM_{2.5}$ 对小鼠进行气管内滴注(小鼠体质量为 20 ~ 25 g,每 24 h 滴注 1 次),分别在滴注后 3、24 h 和 1 周后进行解剖。检测结果显示,$PM_{2.5}$ 能显著提高炎性生物标志物水平,如肺泡灌洗液中多形核白细胞百分比、TNF-α、HSP70 和肺组织中血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)等。另有研究发现,Sprague Dawley 大鼠吸入室外质量浓度为(16.7 ± 10.1) $\mu g \cdot m^{-3}$ 的 $PM_{2.5}$ 8 个月,能导致大鼠肺组织中磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine,PC)水平下降,PC 的减少可能会引起肺泡表面活性功能异常[45]。研究人员发现 $PM_{2.5}$ 暴露能诱发小鼠产生呼吸道高反应(airway hyperresponsiveness,AHR)和肺泡灌洗液中白细胞总数和炎性因子 IL-1β 水平显著升高,同时还能使肺组织中炎性因子 IL-13、嗜酸性粒细胞趋化因子-1 mRNA 转录水平上升,以及 γ 干扰素 mRNA 转录水平下降[13]。哮喘模型大鼠吸入浓缩的含有 $PM_{2.5}$ 的空气后,其肺泡灌洗液中的白细胞计数、嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数以及总蛋白水平显著增加[46]。

因此,$PM_{2.5}$ 暴露能导致动物肺部炎症和氧化损伤。相对于正常的动物而言,有呼吸系统疾病或缺陷的动物(如哮喘模型动物)对 $PM_{2.5}$ 诱导的有害效应表现更为严重[46]。

5　体外细胞实验

国外研究人员发现,$PM_{2.5}$ 暴露能够通过激活转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)诱导人肺泡上皮细胞收缩和伸长,TGF-β 的活化由活性氧(reactive oxygen species,ROS)介导[47]。这项研究为阐明 $PM_{2.5}$ 导致机体肺纤维化的机制提供了依据。陈威等[48]研究表明,$PM_{2.5}$ 能够抑制人肺腺癌上皮细胞(A549)的增殖,同时还可促进炎性因子 IL-8 的表达。施凯等[49]用 $PM_{2.5}$ 刺激慢性阻塞性肺疾病患者外周血巨噬细胞,发现 $PM_{2.5}$ 可能通过氧化应激干扰巨噬细胞的吞噬功能。Vattanasit 等[17]的研究表明,$PM_{2.5}$ 能诱导人淋巴细胞分泌 ROS 以及增加 DNA 损伤标志物 8-OHdG 的水平,并在志愿者身上得到了证实。黄雪莲等[50]发现,$PM_{2.5}$ 能刺激大鼠肺泡巨噬细胞分泌炎性因子 NO、IL-8 及 TNF-α。

谷胱甘肽硫转移酶 Mu1(Glutathione S-transferase Mu1,GSTM1)是机体内重要的抗氧化基因,机动车尾气 PM 能够通过 GSTM1 介导的 ROS/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,ERK)/ Akt 信号通路调控人原代支气管上皮细胞炎性因子 IL-8、IL-1β 的表达[51],这项研究揭示了 $PM_{2.5}$ 诱导呼吸道炎症可能的作用机制。

6　$PM_{2.5}$ 对呼吸系统危害的可能机制

6.1　炎症　$PM_{2.5}$ 通过呼吸道进入机体后,直接或间接通过产生的细胞毒性介质(如 LDH、AKP、ACP、ALB)作用于上皮细胞和巨噬细胞,引起免疫球蛋白 IgA、IgG 水平升高,进一步诱导上皮细胞和巨噬细胞分泌 IL-8、TNF-α、IL-1β、HO-1、IL-6、IL-17 等炎性因子,启动机体的免疫应答反应,诱发支气管腔和肺组织内中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞等白细胞的聚集,导致肺部炎症、局部免疫力下降及肺上皮细胞纤维化[36-38]。同时,研究发现 $PM_{2.5}$ 还可以通过受体(如 EGFR 和 TLR)及其下游的信号通路或启动 Th2 免疫应答等引起肺部炎症[42,52]。

6.2　氧化应激　氧化应激是由于 ROS 和机体抗氧化物之间的不平衡引起,它在疾病发病机制中的作用已被证实[53-54]。研究表明,$PM_{2.5}$ 进入机体后,可促进 NO、NOS、MDA 等氧化产物增加,同时抑制 GSH-Px、SOD、CAT 等抗氧化产物的产生,最终导致机体 T-AOC 下降[35-36]。抗氧化产物能够抵抗 $PM_{2.5}$ 诱导的氧化损伤,具有保护组织和器官的作用,但是伴随着氧化产物水平的升高和抗氧化物质的耗竭,机体氧化/抗氧化失衡,进而造成组织的氧化应激损伤。另外,抗氧化基因 GSTM1 在 $PM_{2.5}$ 诱导机体氧化应激反应中发挥重要作用,GSTM1 能够抵抗 $PM_{2.5}$ 对支气管上皮细胞的氧化损伤,从而降低 $PM_{2.5}$ 诱导的呼吸道炎症[51]。

6.3　AHR　$PM_{2.5}$ 诱导机体产生 AHR 已经在体内得到证实[13]。支气管嗜酸性粒细胞聚集和 AHR 是过敏性哮喘的重要病理学特征;同时,嗜酸性粒细胞

是 AHR 发生的主要效应细胞[55]。研究发现,吸入的 $PM_{2.5}$ 能通过诱导嗜酸性粒细胞趋化因子-1 的表达使肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞水平升高,嗜酸性粒细胞分泌主要碱性蛋白(major basic protein,MBP),MBP 能够抑制 M2 毒蕈碱样受体,而 M2 毒蕈碱样受体在正常情况下会抑制副交感神经乙酰胆碱的释放[56],因此,在 M2 毒蕈碱样受体被抑制的情况下,副交感神经大量释放乙酰胆碱,刺激迷走神经,引起支气管收缩,导致 AHR 的产生[13,57]。

6.4 DNA 损伤 近年来,呼吸系统疾病发病率升高与 $PM_{2.5}$ 污染越来越严重有着密不可分的关系[19],$PM_{2.5}$ 诱发呼吸系统疾病的机制还不明确,但是,遗传物质的损伤可能是病理过程中的重要环节。动物和人体研究结果已经证实 $PM_{2.5}$ 能够引起机体的 DNA 损伤,吸入 $PM_{2.5}$ 可使人体内 DNA 损伤标志物 8-OHdG 水平增加[32]。

7 小结

近年来,以 $PM_{2.5}$ 严重超标为特征的雾霾天气在我国多地区频繁发生,严重影响了居民的生活质量、身体健康及经济社会的协调发展。虽然各级政府已重视 $PM_{2.5}$ 对健康的潜在危害,也在不断出台雾霾污染源多地联动防控措施,但在目前经济发展情况下,要彻底控制雾霾的发生和影响尚需时日。因此,深入探讨 $PM_{2.5}$ 的生物学作用及其机制,有针对性地开展基于毒性机制的 $PM_{2.5}$ 污染健康效应的防治,对降低 $PM_{2.5}$ 污染对人体健康的危害具有重要的现实意义。

参考文献:

[1] 王秦,李淅淅,陈晨,等. 我国雾霾天气 $PM_{2.5}$ 污染特征及其对人群健康的影响[J]. 中华医学杂志,2013,93(34):2691-2694.

[2] 高健,王淑兰,柴发合. 我国大气灰霾污染特征及污染控制建议:以 2013 年 1 月大气灰霾污染过程为例[J]. 环境与可持续发展,2013,38(4):14-16.

[3] 侯美伶,王杨君. 灰霾期间气溶胶的污染特征[J]. 环境监测管理与技术,2012,24(2):6-11.

[4] van Donkelaar A,Martin R V,Brauer M,*et al*. Global estimates of ambient fine particulate matter concentrations from satellite-based aerosol optical depth: development and application[J]. *Environ Health Perspect*,2010,118(6):847-855.

[5] 缪国军,张镭,杨德保. 大气污染防治与可持续发展探讨[J]. 环境研究与监测,2004,17(3):1-5.

[6] 李仰瑞,赵云峰. $PM_{2.5}$ 对呼吸系统的影响[J]. 中华肺部疾病杂志:电子版,2013,6(4):372-374.

[7] Atkinson R W,Kang S,Anderson H R,*et al*. Epidemiological time series studies of $PM_{2.5}$ and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thorax*,2014,69(7):660-665.

[8] 谢元博,陈娟,李巍. 雾霾重污染期间北京居民对高浓度 $PM_{2.5}$ 持续暴露的健康风险及其损害价值评估[J]. 环境科学,2014,35(1):1-8.

[9] Zielinska B,Sagebiel J,Arnott W P,*et al*. Phase and size distribution of polycyclic aromatic hydrocarbons in diesel and gasoline vehicle emissions[J]. *Environ Sci Technol*,2004,38(9):2557-2567.

[10] Chen K S,Lin C F,Chou Y M. Determination of source contributions to ambient $PM_{2.5}$ in Kaohsiung,Taiwan,using a receptor model[J]. *J Air Waste Manag Assoc*,2001,51(4):489-498.

[11] 陈纯,朱泽军,刘丹,等. 郑州市大气 $PM_{2.5}$ 的污染特征及源解析[J]. 中国环境监测,2013,29(5):47-52.

[12] Wu S,Deng F,Wei H,*et al*. Association of cardiopulmonary health effects with source-appointed ambient fine particulate in Beijing,China:a combined analysis from the Healthy Volunteer Natural Relocation (HVNR) study[J]. *Environ Sci Technol*,2014,48(6):3438-3448.

[13] Ogino K,Zhang R,Takahashi H,*et al*. Allergic airway inflammation by nasal inoculation of particulate matter ($PM_{2.5}$) in NC/Nga mice[J]. *PLoS One*,2014,9(3):e92710.

[14] 何飞. 天津住宅室内 PM_{10}/$PM_{2.5}$ 污染源成分谱的及特征研究[D]. 天津:南开大学,2012.

[15] Cakmak S,Dales R,Kauri L M,*et al*. Metal composition of fine particulate air pollution and acute changes in cardiorespiratory physiology[J]. *Environ Pollut*,2014,189:208-214.

[16] Cai Y,Schikowski T,Adam M,*et al*. Cross-sectional associations between air pollution and chronic bronchitis:an ESCAPE meta-analysis across five cohorts[J]. *Thorax*,2014,69(11):1005-1014.

[17] Vattanasit U,Navasumrit P,Khadka M B,*et al*. Oxidative DNA damage and inflammatory responses in cultured human cells and in humans exposed to traffic-related particles[J]. *Int J Hyg Environ Health*,2014,217(1):23-33.

[18] Guarnieri M,Balmes J R. Outdoor air pollution and asthma[J]. *Lancet*,2014,383(9928):1581-1592.

[19] Pope C A 3rd,Burnett R T,Thun M J,*et al*. Lung cancer,cardiopulmonary mortality,and long-term exposure to fine particulate air pollution[J]. *JAMA*,2002,287(9):1132-1141.

[20] Gehring U,Gruzieva O,Agius R M,*et al*. Air pollution exposure and lung function in children:the ESCAPE project[J]. *Environ Health Perspect*,2013,121(11/12):1357-1364.

[21] Hu W,Downward G S,Reiss B,*et al*. Personal and indoor $PM_{2.5}$ exposure from burning solid fuels in vented and unvented stoves in a rural region of China with a high incidence of lung cancer[J]. *Environ Sci Technol*,2014,48(15):8456-8464.

[22] Jedrychowski W A,Perera F P,Spengler J D,*et al*. Intrauterine exposure to fine particulate matter as a risk factor for increased susceptibility to acute broncho-pulmonary infections in early childhood[J]. *Int J Hyg Environ Health*,2013,216(4):395-401.

[23] Urman R,McConnell R,Islam T,*et al*. Associations of children's lung function with ambient air pollution:joint effects of regional and near-roadway pollutants[J]. *Thorax*,2014,69(6):540-547.

[24] Qiu H,Tian L W,Pun V C,*et al*. Coarse particulate matter associated with increased risk of emergency hospital admissions for

pneumonia in Hong Kong[J]. *Thorax*, 2014, 69(11): 1027-1033.

[25] 李娇元,马露,刘历志,等. 武汉市秋冬季空气颗粒物暴露对大学生肺功能的短期影响[J]. 中华预防医学杂志,2013,47(2):155-159.

[26] 林宗伟,于彦杰,吴根容,等. 广州市春季小学教学环境细颗粒物对学生呼吸系统影响的研究[J]. 实用预防医学,2014,21(3):281-284.

[27] Yang C X, Peng X W, Huang W, *et al*. A time-stratified case-crossover study of fine particulate matter air pollution and mortality in Guangzhou, China[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2012, 85(5): 579-585.

[28] MacIntyre E A, Brauer M, Melén E, *et al*. GSTP1 and TNF gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study[J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(4): 418-424.

[29] Wu S, Deng F, Hao Y, *et al*. Fine particulate matter, temperature, and lung function in healthy adults: findings from the HVNR study[J]. *Chemosphere*, 2014, 108: 168-174.

[30] Devlin R B, Duncan K E, Jardim M, *et al*. Controlled exposure of healthy young volunteers to ozone causes cardiovascular effects[J]. *Circulation*, 2012, 126(1): 104-111.

[31] Baccarelli A A, Zheng Y, Zhang X, *et al*. Air pollution exposure and lung function in highly exposed subjects in Beijing, China: a repeated-measure study[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2014, 11(1): 51.

[32] Neophytou A M, Hart J E, Chang Y, *et al*. Short-term traffic related exposures and biomarkers of nitro-PAH exposure and oxidative DNA damage[J]. *Toxics*, 2014, 2(3): 377-390.

[33] Alexis N E, Huang Y C, Rappold A G, *et al*. Patients with asthma demonstrate airway inflammation after exposure to concentrated ambient particulate matter[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(2): 235-237.

[34] Svendsen E R, Yeatts K B, Peden D, *et al*. Circulating neutrophil CD14 expression and the inverse association of ambient particulate matter on lung function in asthmatic children[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007, 99(3): 244-253.

[35] 胡建荣,许华俊,李庆云,等. $PM_{2.5}$对被动吸烟大鼠慢性气道炎症及氧化应激反应的影响[J]. 上海交通大学学报:医学版,2014,34(5):619-625.

[36] 姜智海,宋伟民,周晓瑜,等. $PM_{2.5}$对小鼠肺急性损伤的试验研究[J]. 卫生研究,2004,33(3):264-266.

[37] 杨凌,马琼锦,李莉珊,等. $PM_{2.5}$亚慢性染毒对小鼠肺部炎症及 Th17/Treg 的影响[J]. 卫生研究,2014,43(3):387-392.

[38] 晓开提·依不拉音,地丽拜尔·斯拉木,范妙丽. 沙尘暴$PM_{2.5}$对大鼠呼吸系统免疫损伤机制研究[J]. 新疆医科大学学报,2011,34(10):1097-1099,1104.

[39] 段争,杜飞燕,袁雅冬,等. 细颗粒物暴露对大鼠肺脏清除肺炎克雷伯菌的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(11):836-840.

[40] 李冰,梁宁,贾陈志,等. 外源性锌离子对大鼠肺组织中表皮生长因子受体表达及活化的影响[J]. 郑州大学学报:医学版,2012,47(3):324-326.

[41] 徐大琴,牛静萍,万学中,等. 沙尘暴细颗粒物致大鼠肺细胞 DNA 损伤研究[J]. 环境与健康杂志,2008,25(1):67-68.

[42] Zhao C, Liao J, Chu W, *et al*. Involvement of TLR2 and TLR4 and Th1/Th2 shift in inflammatory responses induced by fine ambient particulate matter in mice[J]. *Inhal Toxicol*, 2012, 24(13): 918-927.

[43] Sancini G, Farina F, Battaglia C, *et al*. Health risk assessment for air pollutants: alterations in lung and cardiac gene expression in mice exposed to milano winter fine particulate matter ($PM_{2.5}$)[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109685.

[44] Farina F, Sancini G, Mantecca P, *et al*. The acute toxic effects of particulate matter in mouse lung are related to size and season of collection[J]. *Toxicol Lett*, 2011, 202(3): 209-217.

[45] Chen W L, Lin C Y, Yan Y H, *et al*. Alterations in rat pulmonary phosphatidylcholines after chronic exposure to ambient fine particulate matter[J]. *Mol Biosyst*, 2014, 10(12): 3163-3169.

[46] Wagner J G, Morishita M, Keeler G J, *et al*. Divergent effects of urban particulate air pollution on allergic airway responses in experimental asthma: a comparison of field exposure studies[J]. *Environ Health*, 2012, 11: 45.

[47] Dysart M M, Galvis B R, Russell A G, *et al*. Environmental particulate ($PM_{2.5}$) augments stiffness-induced alveolar epithelial cell mechanoactivation of transforming growth factor beta[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106821.

[48] 陈威,郭新彪,邓芙蓉,等. 大气细颗粒物对 A549 细胞炎性因子分泌影响[J]. 中国公共卫生,2007,23(9):1080-1081.

[49] 施凯,刘晓菊,庞琪,等. 大气细颗粒物对慢性阻塞性肺疾病患者外周血巨噬细胞吞噬功能的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志,2014,37(4):299-301.

[50] 黄雪莲,金昱,郭新彪,等. 沙尘暴 $PM_{2.5}$、PM_{10}对大鼠肺泡巨噬细胞炎性因子分泌的影响[J]. 环境与健康杂志,2004,21(1):38-40.

[51] Wu W, Peden D B, McConnell R, *et al*. Glutathione-S-transferase M1 regulation of diesel exhaust particle-induced pro-inflammatory mediator expression in normal human bronchial epithelial cells[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2012, 9: 31.

[52] Wu W, Silbajoris R A, Whang Y E, *et al*. p38 and EGF receptor kinase-mediated activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway is required for Zn^{2+}-induced cyclooxygenase-2 expression[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 289(5): L883-L889.

[53] 孟婕,王迪,高慧,等. 氧化应激与非肥胖多囊卵巢综合征关系[J]. 中国公共卫生,2013,29(9):1299-1302.

[54] Wu W, Peden D, Diaz-Sanchez D. Role of GSTM1 in resistance to lung inflammation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(4): 721-729.

[55] Lee J J, Dimina D, Macias M P, *et al*. Defining a link with asthma in mice congenitally deficient in eosinophils[J]. *Science*, 2004, 305(5691): 1773-1776.

[56] Yost B L, Gleich G J, Fryer A D. Ozone-induced hyperresponsiveness and blockade of M2 muscarinic receptors by eosinophil major basic protein[J]. *J Appl Physiol*, 1999, 87(4): 1272-1278.

[57] Li F, Wiegman C, Seiffert J M, *et al*. Effects of N-acetylcysteine in ozone-induced chronic obstructive pulmonary disease model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80782.

(本文编辑:徐自超)