

本文引用:姜碧杰,刘扬,李聪敏,等.膜受体在空气污染致健康损害过程中的作用[J].新乡医学院学报,2018,35(2):88-92. DOI:10.7683/xyxyxb.2018.02.002.

【专题报告】

膜受体在空气污染致健康损害过程中的作用

姜碧杰^{1,2}, 刘扬^{2,3}, 李聪敏¹, 安珍^{1,2}, 吴卫东^{1,2}

(1.新乡医学院公共卫生学院,河南 新乡 453003;2.河南省空气污染健康效应与干预国际联合实验室,河南 新乡 453003;3.新乡医学院肺病与分子治疗研究所,河南 新乡 453003)

摘要: 吸入空气污染物可对人体健康造成急性和慢性损害,污染物中的颗粒物和臭氧是目前研究关注的热点。细胞膜受体是一类对外界刺激产生相应效应的特殊蛋白质,能与细胞外专一信号分子结合,进而激活细胞内一系列生物化学反应。目前,大量研究聚焦在空气污染的健康危害及机制的探索,已取得了一些重要的进展。本文主要对近年来围绕膜受体在空气污染导致的健康损害过程中的作用的相关研究进行综述,以期对预防和控制空气污染对健康的危害提供理论依据。

关键词: 颗粒物;臭氧;空气污染;健康损害;膜受体;Toll样受体;表皮生长因子受体;Nod样受体

中图分类号: R114 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2018)02-0088-05

空气污染物中比较常见的物质有颗粒物、臭氧、一氧化碳、二氧化氮、二氧化硫等,其中颗粒物和臭氧是比较重要的大气污染物,也是目前研究最多的2种物质。可吸入颗粒物是反映大气质量的一个重要指标。颗粒物的理化性质和机体的营养、免疫状态决定其对机体造成何种损伤。大气颗粒物的健康危害效应与其颗粒大小密切相关,颗粒直径越小,吸附的有害物质越多,对人体危害越大。空气动力学直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 的细颗粒物($\text{PM}_{2.5}$)已经成为颗粒物对人体健康影响的关键问题。流行病学研究表明,长期接触污染空气会增加呼吸道感染的易感性。 $\text{PM}_{2.5}$ 的化学组成是对人体健康造成危害的重要因素。细颗粒物中所富集的有害重金属、有机物、硫酸盐和包括病毒、细菌等在内的其他致病污染物能直接进入人体的呼吸道和肺部,影响肺、心脏、大脑及其他脏器功能。研究发现,大气 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度小幅增加即可使呼吸系统疾病患者的病死率升高,尤其是 $\text{PM}_{2.5}$ 可通过呼吸道进入肺泡,经过肺泡壁进入血液循环而到达其他组织器官,造成呼吸系统以外其他脏器的损伤^[1]。臭氧是光化学烟雾的主要成分,其不是直接被排放的,而是转化而成的,比如汽车排放

的氮氧化物,在阳光辐射及适合的气象条件下可以生成臭氧。随着汽车和工业排放的增加,地面臭氧污染在许多城市成为普遍现象,人类活动、汽车、燃料、石油化学工业等是臭氧的重要污染源。臭氧具有强烈的刺激性,主要是刺激和损害深部呼吸道,并可损害中枢神经系统,对眼睛有轻度的刺激作用。因为臭氧的强氧化性,其几乎能与任何生物组织发生反应。臭氧被吸入呼吸道后可很快与呼吸道中的细胞、流体和组织发生反应,导致肺功能减弱和组织损伤。对哮喘、肺气肿和慢性支气管炎患者的危害更为明显。此外,臭氧还能阻碍血液输氧功能,造成组织缺氧;还可引起潜在性的全身影响,如诱发淋巴细胞染色体畸变、损害某些酶的活性和产生溶血反应等^[2-6]。

膜受体根据靶细胞上受体存在的部位可分为细胞内受体和细胞表面受体,其能与细胞外专一信号分子结合,进而激活细胞内一系列生物化学反应,使细胞对外界刺激产生相应的效应。受体与配体结合后发生分子构象变化,介导细胞间信号转导、细胞间黏合、胞吞等过程。Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)和Nod样受体(Nod-like receptor, NLR)是两大介导天然免疫的感受器,能够对病原体入侵和组织损伤产生及时反应,募集天然免疫细胞启动组织修复过程。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一个巨大的跨膜糖蛋白,具有配体诱导的酪氨酸激酶活性,广泛分布于哺乳动物的上皮细胞及人的成纤维细胞、胶质细胞、角质细胞等。芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)是一种胞内转录调控因子,能够感受到外界环境中的

DOI:10.7683/xyxyxb.2018.02.002

收稿日期:2017-12-11

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81573112;81602828);国家重点研发计划项目(编号:2016YFC0900803);河南省高等学校重点科研项目计划(编号:15A330002);河南省重点科技攻关项目(编号:142102310049);国家级大学生创新项目(编号:201610472022,201710472008)。

作者简介:姜碧杰(1985-),女,河北唐山人,博士,讲师,研究方向:环境与健康。

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。

异质物刺激并介导毒性反应。本文主要对以上 4 种膜受体在空气污染导致健康损害过程中的作用的相关研究进行综述,揭示膜受体在致病过程中的作用机制,以期为预防和控制空气污染对健康的危害提供科学依据。

1 TLR

TLR 已成为近年来广受关注的一种病原体识别受体,主要表达在细胞或内噬体表面,其属于模式识别受体(pattern recognition receptor,PRR),病原相关分子模式可被其辨别,然后引发一系列的信号转导。

TLR 是非特异性免疫(天然免疫)的一类重要蛋白质分子,空气污染物可通过该家族受体激活机体的固有免疫反应^[7-11]。为了研究 TLR 在颗粒物致呼吸道炎症中的机制,有学者探索敲除该家族中 TLR2、TLR3、TLR4 和 TLR5 基因,将基因敲除鼠暴露于燃烧产生的颗粒物,结果显示,促炎因子水平升高的同时还伴随中性粒细胞聚集、气道阻力和气道高反应性,最后证实 TLR2 和 TLR4 在颗粒物致炎过程中发挥主要作用,二者通过结合下游的 MyD88 而激活炎症信号通路,介导炎症发生^[12]。OAKES 等^[8]发现,TLR2 激动剂 Pam3Cys 能够增强臭氧对小鼠肺部固有免疫反应的影响,该研究在臭氧和激动剂 Pam3Cys 联合处理后检测小鼠全肺灌洗液中发现,白细胞介素-6、趋化因子 CXCL1、巨噬细胞炎性蛋白和肿瘤坏死因子- α 水平增加,同时巨噬细胞表面的膜受体 TLR4、TLR2 和 TLR1 蛋白表达较对照组增加。

在遗传损伤方面,基因与环境的交互作用可在一定程度上导致基因多态性的发生。FUERTES 等^[7]用 6 个出生队列研究炎症和氧化应激相关基因的多态性与儿童鼻炎发生率的关系,发现 TLR4 或肿瘤坏死因子的单核苷酸多态性与鼻炎发生率显著相关。除了基因多态性,DNA 甲基化也在一定程度上反映了大气污染对健康影响的生物学作用。研究发现,大气污染物中的臭氧和颗粒物水平增加能明显提高 TLR2 基因的甲基化水平,同时也检测到了其他基因甲基化水平的变化,如组织因子 F3、细胞间黏附分子 1^[13]。最近一项研究表明,空气污染导致 TLR2 基因甲基化水平升高,可能会增加老年人患不良心脏自主神经障碍的易感性,该研究通过膳食调节增加黄酮类物质的摄入量,能够降低 TLR2 甲基化水平,同时也减弱了该病的易感性,推测二者有一定的因果关系^[14]。

2 NLR

NLR 也是固有免疫针对病原微生物的一类感受器,主要表达于免疫细胞和上皮细胞等多种细胞的细胞质中,甚至部分家族成员主要表达于吞噬细胞和嗜中性粒细胞的细胞质中。细胞质中 PRR 对识别配体和信号转导均与膜型 PRR 不同,在机体固有免疫应答中发挥独特的功能。NLR 家族能够识别细胞内危险信号分子,识别相应配体后能够激活 caspase-1、核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和促分裂原活化蛋白激酶信号途径,促进炎症细胞因子的产生,从而启动固有免疫和获得性免疫。NLR 蛋白 3 (Nod-like receptor protein 3, NLRP3) 是目前研究最多的受体之一,其在炎症发生过程中能够促进细胞因子白细胞介素-1 β 和白细胞介素-18 的成熟和分泌。

CEVALLOS 等^[15]采集厄瓜多尔基多市市区和郊区 7 个地点的颗粒物,发现均能激活 TLR2 和 TLR4 信号通路,并且因颗粒物大小不同而有所差异。此外,空气中的颗粒物能够有效地激活 NLRP3 炎性小体。颗粒物引起的慢性炎性疾病表现为反复的粒子吞噬和炎性细胞死亡,这些过程都是由炎性小体 NLRP3 介导。颗粒物被吞噬后,破坏溶酶体结构并释放出一种蛋白酶-组织蛋白酶 B,这种酶在一定程度上可以激活 NLRP3。但是,有学者利用小鼠原代巨噬细胞进行研究,发现颗粒物刺激后引起细胞死亡并不依赖 NLRP3/caspase-1,而是依赖于一些组织蛋白酶;该研究还发现,抑制这些蛋白酶活性后,慢性炎症和细胞死亡现象也被抑制^[16]。在人的呼吸道上皮细胞中,PM₁₀激活 NLRP3 炎性小体和白细胞介素-1 受体,最终通过激活一系列催化因子而活化树突状细胞和肺中性粒细胞^[17]。烟雾刺激 16HBE 细胞后引起的 NLRP3 激活能够增加人肺泡巨噬细胞迁移^[18]。重度慢性阻塞性肺疾病患者 TLR4 和核苷酸结合寡聚域蛋白-1 水平明显升高,并且核苷酸结合寡聚域蛋白-1 水平与 CD8⁺ 细胞呈正相关^[19]。

另外,NLR 基因突变能够导致很多炎症性疾病的发生。有研究显示,CT 型 Nalp3 (Ex4-849C > T) 和 AG 型 caspase-1 (Ex2 + 37G > A) 个体更容易患矽肺^[20]。

3 EGFR

EGFR 是 ErbB 受体酪氨酸激酶家族成员之一,

在细胞生理过程中发挥重要的调节作用。EGFR 是一种糖蛋白,属于酪氨酸激酶型受体,相对分子质量为 170 000,广泛分布于哺乳动物上皮细胞、成纤维细胞、胶质细胞、角质细胞等细胞表面。位于细胞膜表面的 EGFR 需要与配体结合而激活,EGFR 的配体包括表皮生长因子和转化生长因子- α 。配体与受体结合后发生构象变化,EGFR 由单体转化为同源或异源二聚体,在二聚体内彼此相互磷酸化胞内段酪氨酸残基,激活受体本身的酪氨酸蛋白激酶活性,进而激活一系列信号转导过程。

EGFR 信号通路在空气污染导致的呼吸道损伤过程中发挥重要的作用。EGFR 磷酸化启动了呼吸道上皮细胞信号通路,在组织修复及正常细胞的动态平衡过程中起重要作用。研究表明,PM_{2.5}和臭氧暴露后会激活 EGFR 通路,进而引起呼吸道炎症反应^[1,21]。PM_{2.5}和臭氧暴露后,小鼠的 EGFR (Tyr1068)磷酸化水平较对照组明显升高,并且随着臭氧浓度的升高,肺脏炎症呈浓度依赖性加重趋势,前炎性因子表达水平明显升高,此结果也在体外实验得到了进一步验证^[1,22]。韩国学者 JEONG 等^[23]发现,PM_{2.5}刺激引起 EGFR 升高的同时,也检测到了细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)磷酸化和 NF- κ B 乙酰化,抑制 EGFR 活性后,上述磷酸化和乙酰化水平明显下降,提示 PM_{2.5}可能通过 EGFR-MAPK-NF- κ B 信号传导途径破坏呼吸系统。生物燃料烟雾可引起慢性阻塞性肺疾病,其特征是黏液细胞化生和黏液分泌增强。木材燃烧后产生的 PM_{2.5}能够诱导体外培养细胞 MUC5AC 分泌量增加,这个过程被证实是因为双调蛋白激活了 EGFR-ERK 信号通路;另外,EGFR-ERK 信号通路反过来还能促进双调蛋白的合成,这种正反馈调节对气道持续分泌黏液起到了非常重要的作用^[24]。

此外,环境中的重金属污染成分 Zn²⁺能够诱导酪氨酸激酶磷酸化,包括 Src 和 EGFR,阻断其激酶活性可以抑制 Zn²⁺诱导的蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)激活和环氧合酶-2 蛋白表达;但是,磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)抑制剂不能抑制 Zn²⁺诱导的 EGFR 磷酸化,可能预示 EGFR 作用在 PI3K 的上游。ERK 虽然是 EGFR 的下游,但是在此过程中不受影响,可能跟 EGFR 的其他通路有关^[25]。事实上,EGFR 能够直接募集并激活 PI3K/AKT 通路,而不受其下游成分 ERK 的影响。

4 AHR

多环芳烃源自工业工艺过程、缺氧燃烧、垃圾焚烧和填埋、食品制作、交通排放、轮胎磨损、路面磨损产生的沥青颗粒及道路扬尘,是重要的环境和食品污染物。AHR 是一种重要的配体依赖性转录因子,调控数百种靶基因的转录表达,进而发挥多种重要的生物学功能。在无配体结合情况下,AHR 处于失活状态,与热休克蛋白-90、p23 和芳香烃受体相互作用蛋白等分子伴侣结合后锚定于细胞质中^[26-28]。

柴油机排气微粒是欧洲城市颗粒物的主要组成部分,流行病学研究证实,柴油机排气微粒暴露与呼吸道症状和哮喘发作有关,多环芳烃化合物是柴油机排气微粒的主要成分,在此过程中能够激活 AHR 和随后的线粒体活性氧的生成^[29]。还有学者发现,AHR 的激活与吸烟导致的癌症有关^[30]。拮抗剂 ch223191 处理人原代呼吸道上皮细胞后,发现微粒化学提取物诱导 CYP1A1 和 CXCL10 衰减均具有 AHR 依赖性,基底和 TLR 相关蛋白 CXCL10 也明显减少^[31]。细颗粒物诱导的氧化应激可上调 I 期和 II 期代谢酶表达,也是由于激活了 Nrf2 和 AHR^[32]。

环境烟尘和黑炭可导致人类许多疾病,而者均由烃类不完全燃烧后形成。氧化应激、DNA 甲基化、DNA 加合物形成和 AHR 激活是煤烟和黑炭诱发癌症的关键机制。肺树突状细胞、T 辅助细胞 2 型细胞和肥大细胞的活化是煤烟或黑炭引起呼吸道疾病的关键介质^[33]。

异位性皮炎在全球范围内日益增加,最近研究也被证实其可能与空气污染有关^[34-36]。异位性皮炎的发生机制可能为污染物的各种有机成分激活转录因子 AHR。研究者通过使用基因改造小鼠,使其角质形成细胞表达组成型活性 AHR,发展为特应性皮炎样表型,通过空气污染物诱导 alloknesis 酶表达 AHR 的活化,AHR 活化和青蒿琥酯蛋白表达在特应性皮炎患者的表皮组织内呈显著正相关^[37]。低分子量的多环芳烃不激活 AHR,而引起的是轻度炎症^[38]。

5 小结与展望

大气污染对健康危害的机制研究,目前比较公认的是炎症和氧化应激。膜受体作为细胞对外界刺激的感受器,能够将污染物作为刺激信号接收,并激活细胞内一系列的生物化学反应,长时间过度刺激后最终导致炎症和氧化应激。因此,膜受体在空气

污染的致病机制中发挥极为关键的识别和传导作用。本文综述了4种常见的膜受体,事实上还有很多比较重要的受体如清道夫受体、C类凝集素受体和巨噬细胞受体等均在机体中发挥重要作用。目前,虽然空气污染致病机制研究已经取得了一定进展,但对健康危害反应机理解释仍不完全明确。膜受体的识别研究也还有待进一步深入,特别是有关巨噬细胞表面PRR与其配体结合机制的研究,是探索先天性免疫的关键性环节。希望随着大量研究的深入,更多的机制会被人们所认知。

参考文献:

[1] FENG F, JIN Y, DUAN L, *et al.* Regulation of ozone-induced lung inflammation by the epidermal growth factor receptor in mice[J]. *Environ Toxicol*, 2016, 31(12): 2016-2027.

[2] 高丽云, 张学军, 汪涛, 等. 环境中细颗粒物PM_{2.5}对呼吸系统的作用机制[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(3): 163-165.

[3] 王广鹤. 臭氧和大气细颗粒物对大鼠心肺系统的影响及其机制研究[D]. 上海: 复旦大学, 2013.

[4] 李玉冰, 张永东, 曹授俊, 等. 臭氧对小鼠精子畸形率和睾丸标志酶活性的影响[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2011(5): 142-144.

[5] 毛晶磷. 禁普生的斑马鱼胚胎发育毒性及其臭氧降解特性研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2013.

[6] 姚慈将. 某市空气污染暴露与出生缺陷相关性的时间序列研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.

[7] FUERTES E, BRAUER M, MACINTYRE E, *et al.* Childhood allergic rhinitis, traffic-related air pollution, and variability in the GSTP1, TNF, TLR2, and TLR4 genes: results from the TAG study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(2): 342-352.

[8] OAKES J L, O'CONNOR B P, WARG L A, *et al.* Ozone enhances pulmonary innate immune response to a Toll-like receptor-2 agonist[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 48(1): 27-34.

[9] LI R, ZHAO L, TONG J, *et al.* Fine particulate matter and sulfur dioxide coexposures induce rat lung pathological injury and inflammatory responses via TLR4/p38/NF-κB Pathway[J]. *Int J Toxicol*, 2017, 36(2): 165-173.

[10] BECKER S, DAILEY L, SOUKUP J M, *et al.* TLR-2 is involved in airway epithelial cell response to air pollution particles[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 203(1): 45-52.

[11] SHOENFELT J, MITKUS R J, ZEISLER R, *et al.* Involvement of TLR2 and TLR4 in inflammatory immune responses induced by fine and coarse ambient air particulate matter[J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 86(2): 303-312.

[12] SUSSAN T E, INGOLE V, KIM J H, *et al.* Source of biomass cooking fuel determines pulmonary response to household air pollution[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50(3): 538-548.

[13] BIND M A, LEPEULE J, ZANOBBETTI A, *et al.* Air pollution and gene-specific methylation in the normative aging study: association, effect modification, and mediation analysis[J]. *Epigenetics*, 2014, 9(3): 448-458.

[14] ZHONG J, COLICINO E, LIN X, *et al.* Cardiac autonomic dysfunction: particulate air pollution effects are modulated by epigenetic immunoregulation of Toll-like receptor 2 and dietary flavonoid intake[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(1): e001423.

[15] CEVALLOS V M, DÍAZ V, SIROIS C M. Particulate matter air pollution from the city of Quito, Ecuador, activates inflammatory signaling pathways *in vitro*[J]. *Innate Immun*, 2017, 23(4): 392-400.

[16] ORLOWSKI G M, SHARMA S, COLBERT J D, *et al.* Frontline science: multiple cathepsins promote inflammasome-independent, particle-induced cell death during NLRP3-dependent IL-1β activation[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102(1): 7-17.

[17] HIROTA J A, GOLD M J, HIEBERT P R, *et al.* The nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat protein 3 inflammasome/IL-1 receptor I axis mediates innate, but not adaptive, immune responses after exposure to particulate matter under 10 μm[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 52(1): 96-105.

[18] CHEN L, HUANG Z H, LI W L, *et al.* The nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing 3 inflammasome regulates bronchial epithelial cell injury and proapoptosis after exposure to biomass fuel smoke[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55(6): 815-824.

[19] DI STEFANO A, RICCIARDOLO F L M, CARAMORI G, *et al.* Bronchial inflammation and bacterial load in stable COPD is associated with TLR4 overexpression[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(5): 1602006.

[20] WENG S, WANG L, RONG Y, *et al.* Effects of the interactions between dust exposure and genetic polymorphisms in Nalp3, Caspase-1, and IL-1β on the risk of silicosis: a case-control study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140952.

[21] N'GUESSAN P D, HAARMANN H, STEINER T, *et al.* The *Moraxella catarrhalis*-induced pro-inflammatory immune response is enhanced by the activation of the epidermal growth factor receptor in human pulmonary epithelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450(2): 1038-1044.

[22] JIN Y, WU W, ZHANG W, *et al.* Involvement of EGF receptor signaling and NLRP12 inflammasome in fine particulate matter-induced lung inflammation in mice[J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(4): 1121-1134.

[23] JEONG S C, CHO Y, SONG M K, *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR)-MAPK-nuclear factor (NF)-κB-IL8: a possible mechanism of particulate matter (PM)_{2.5}-induced lung toxicity[J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(5): 1628-1636.

[24] HUANG L, PU J, HE F, *et al.* Positive feedback of the amphiregulin-EGFR-ERK pathway mediates PM_{2.5} from wood smoke-induced MUC5AC expression in epithelial cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11084.

[25] 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 Zn²⁺-induced cyclooxygenase-2 expression[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 289(5): L883-L889.

[26] SHETTY P V, BHAGWAT B Y, CHAN W K. p23 enhances the formation of the aryl hydrocarbon receptor-DNA complex[J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 65(6):941-948.

[27] MEYER B K, PRAY-GRANT M G, VANDEN HEUVEL J P, et al. Hepatitis B virus X-associated protein 2 is a subunit of the unliganded aryl hydrocarbon receptor core complex and exhibits transcriptional enhancer activity[J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(2):978-988.

[28] DENIS M, CUTHILL S, WIKSTROM A C, et al. Association of the dioxin receptor with the Mr 90 000 heat shock protein: a structural kinship with the glucocorticoid receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1988, 155(2):801-807.

[29] ROBINSON R K, BIRRELL M A, ADCOCK J J, et al. Mechanistic link between diesel exhaust particles and respiratory reflexes[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, [Epub ahead of print].

[30] MA Y, LI M D. Establishment of a strong link between smoking and cancer pathogenesis through DNA methylation analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1811.

[31] MELDRUM K, GANT T W, LEONARD M O. Diesel exhaust particulate associated chemicals attenuate expression of CXCL10 in human primary bronchial epithelial cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2017, 45(Pt3):409-416.

[32] LAWAL A O. Air particulate matter induced oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease and atherosclerosis: the role of Nrf2 and AhR-mediated pathways[J]. *Toxicol Lett*, 2017, 270:88-95.

[33] NIRANJAN R, THAKUR A K. The toxicological mechanisms of environmental soot (black carbon) and carbon black: focus on oxidative stress and inflammatory pathways[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:763.

[34] KIM Y M, KIM J, HAN Y, et al. Short-term effects of weather and air pollution on atopic dermatitis symptoms in children: a panel study in Korea[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0175229.

[35] FLATIN M C, ADE S, HOUNKPATIN S H, et al. Symptoms of allergic rhinitis in Parakou, Benin: prevalence, severity and associated factors[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2017, [Epub ahead of print].

[36] KABASHIMA K, OTSUKA A, NOMURA T. Linking air pollution to atopic dermatitis[J]. *Nat Immunol*, 2016, 18(1):5-6.

[37] HIDAKA T, OGAWA E, KOBAYASHI E H, et al. The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(1):64-73.

[38] WANG C, YANG J, ZHU L, et al. Never deem lightly the "less harmful" low-molecular-weight PAH, NPAH, and OPAH-disturbance of the immune response at real environmental levels[J]. *Chemosphere*, 2017, 168:568-577.

(本文编辑:徐自超)

《中华实用儿科临床杂志》2018 年征订启事

《中华实用儿科临床杂志》(原《实用儿科临床杂志》)是由中国科学技术协会主管、中华医学会主办的中华医学会系列杂志,是以儿科临床与基础研究为主要报道内容的儿科学类核心期刊。本刊为中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、儿科学类核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、RCCSE 中国核心学术期刊、中国科学技术协会精品科技期刊;被中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、Quick 全文资料管理系统(FTME)、中文科技期刊数据库、万方数据、《中国学术期刊文摘》、美国《化学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、波兰《哥白尼文摘》、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)、美国《乌利希斯期刊指南》等国内外数十家权威数据库收录。本刊以贯彻党和国家的卫生工作方针、政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针,反映国内外儿科医疗、科研等方面的新理论、新技术、新成果、新进展,促进学术交流为办刊宗旨。辟有述评、专家论坛、学术争鸣、热点、论著、小儿神经基础与临床、中西医结合、实验研究、儿童保健、误诊分析、药物与临床、综述、小儿外科、病例报告、临床应用研究、儿科查房、标准·方案·指南、指南解读、国际期刊快通道、医学人文等栏目。以各级医院儿科医务工作者、各高等医学院校、科研院所儿科医教研究人员,各级图书馆(室)、科技情报研究院(所)研究人员等为读者对象。欢迎广大儿科医务工作者和医学科教人员踊跃投稿。本刊为半月刊,A4 开本,80 页,无光铜版纸印刷,每月 5 日、20 日出版。CN 10-1070/R,ISSN 2095-428X,CODEN SELZBJ,Dewey #:618.92。国内外公开发行,国内邮发代号:36-102,国外邮发代号:SM 1763。可通过全国各地邮局订阅,也可与本刊编辑部直接联系订阅邮购。国内定价:12.00 元/期,288.00 元/年;国外定价:12.00 美元/期,288.00 美元/年。

欲浏览本刊或有投稿意向,请登录本刊网站(<http://www.zhsyeklcz.com>)注册,网站提供免费全文下载。联系地址:453003 河南省新乡市金穗大道 601 号新乡医学院《中华实用儿科临床杂志》编辑部。联系电话:0373-3029144,0373-3831456;传真:0373-3029144;电子信箱:zhsyeklcz@163.com,syqk@chinajournal.net.cn。请优先登录中华医学会杂志社网站(<http://www.medline.org.cn>)首页的“稿件远程管理系统”投稿。