

本文引用:孙贝贝,田歌,吴卫东. 大气颗粒物所致健康效应的易感因素[J]. 新乡医学院学报,2020,37(8):797-800. DOI:10.7683/xyxyxb.2020.08.022.

【综述】

大气颗粒物所致健康效应的易感因素

孙贝贝, 田歌, 吴卫东
(新乡医学院公共卫生学院,河南 新乡 453003)

摘要: 随着工业化进程的加快,空气污染已成为世界性的公共卫生问题。中国典型的空气污染是雾霾天气,颗粒物是雾霾的重要组成部分,国内外大量流行病学和毒理学研究证实颗粒物污染可诱发或不同程度加重各个系统疾病,而且发现个体或群体所具有的某些特征可增加颗粒物所致不良健康效应的风险。本文从年龄、性别、遗传因素和个人健康状况等方面概述颗粒物所致健康效应的易感性。

关键词: 易感因素;颗粒物;大气污染
中图分类号: R122 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2020)08-0797-04

大气污染目前是国内外较为关注的公共卫生问题。近 20 a 来中国在经济快速发展过程中,出现了以细颗粒物和臭氧浓度超标为典型特征的大气复合污染。大气颗粒物(particulate matter,PM)污染已成为全球排名第 5 位的死亡危险因素^[1],给人体健康带来的危害不容忽视。有研究报道称,PM 污染对人体的健康危害最大^[2]。

PM 是指大气中悬浮的固体和液体小颗粒的复杂混合物,含有酸(硝酸盐、硫酸盐等)、有机化合物、金属和(或)粉尘颗粒^[3]。PM 进入部位与其空气动力学直径有关,粗颗粒物(直径 2.5~10.0 μm)通常停留在上呼吸道部位;细颗粒物(直径 ≤ 2.5 μm)能到达细支气管和肺泡,可长期停留在肺泡处;超细颗粒物(直径 < 0.1 μm)能够穿透肺泡进入血液循环^[4-5]。PM 暴露可引起急、慢性有害健康效应,涉及全身多个系统。(1)呼吸系统:吸入 PM 可导致肺功能降低,气道高反应性(airway hyper reactivity,AHR)增强,哮喘症状加重^[6-7];暴露于高浓度 PM 后可使慢性阻塞性肺疾病(obstructive pulmonary emphysema,COPD)恶化,增加 COPD 患者和其他肺炎患者的病死率^[8]。此外,PM 还与肺癌的发生有关,尤其是 PM_{2.5} 被国际癌症研究机构列为致癌物^[9]。(2)心血管系统:PM 浓度的升高与心血管疾病住院率和病死率的增加有关^[10]。冠状动脉疾病

和动脉粥样硬化是造成心血管疾病死亡的重要因素。研究发现,超细颗粒物具有较强的促动脉粥样硬化能力,缺失 ApoE 基因(ApoE^{-/-})的小鼠暴露于浓缩的超细颗粒物中,其动脉粥样硬化进程加速,粥样斑块显著增大,氧化应激反应增强,心率变异性降低^[11-12]。(3)神经系统:胎儿时期暴露于污染空气与儿童时期神经发育受损和大脑皮层结构改变有关,这些改变部分地介导了儿童抑制性控制受损,这种早期认知障碍会产生显著的长期不良后果,例如注意力缺陷多动障碍和心理健康障碍的风险增加^[13-14]。(4)免疫系统:PM 可诱发固有免疫系统有害效应,如削弱肺泡巨噬细胞和气管上皮细胞功能,使细菌容易在肺部定居繁殖,从而增加肺部感染的风险^[15]。(5)生殖系统:空气污染影响妊娠期间胚胎发育,孕妇接触 PM_{2.5} 与不良妊娠结局(早产、低出生体质量和死产等)和出生后不利健康状况(肺部疾病、心血管疾病和代谢性疾病等)有关^[16]。

PM 可导致机体的有害健康效应,但暴露于同一污染浓度下的不同个体,其产生的有害效应程度不同。个体或群体所具有的某些特征使其罹患 PM 有害健康效应的风险增加。本文主要从年龄、性别、遗传因素和健康状况等方面介绍大气 PM 所致健康效应的相关易感因素。

1 年龄

由于其生理结构及机能的差异性,儿童和老年人是大气 PM 所致健康效应的易感者。目前 PM 对老年人健康影响的研究主要集中在呼吸系统和心血管系统。对于老年人来说,多种因素可能导致细胞、

DOI:10.7683/xyxyxb.2020.08.022
收稿日期:2019-11-25
基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81573112)。
作者简介:孙贝贝(1994-),女,河南周口人,硕士研究生在读,研究方向:空气污染的健康效应、机制及干预研究。
通信作者:吴卫东(1963-),男,河南商丘人,博士,教授,研究方向:空气污染的健康效应、机制及干预研究;E-mail:wdwu2013@126.com。

组织和器官功能下降,但空气污染会加重这些作用,大大增加 ≥ 50 岁人群癌症发病的风险,尤其是肺癌^[17]。时间序列研究发现,大气 $\text{PM}_{2.5}$ 质量浓度每增加 $10 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$,老年人呼吸系统疾病(如哮喘、COPD)和循环系统疾病(如心肌梗死、心律失常)日死亡数分别增加了 1.66% 和 1.22%^[18]。还有研究发现,高浓度的 $\text{PM}_{2.5}$ 是 ≥ 65 岁老年人心肺疾病住院的危险因素,其中心血管疾病入院率增加了 2.11%^[19]。将 60 名健康受试者(55 ~ 83 岁)急性暴露于城市街道收集的 PM 5 h,结果发现,PM 会损害老年人的血管收缩功能和心率变异性^[20]。儿童肺泡和气道发育尚不成熟,免疫系统发育还不够完善,且他们在户外活动时间较长,暴露于 $\text{PM}_{2.5}$ 的时间更长,受其影响更严重^[21]。流行病学研究结果显示,交通相关的 PM 可导致儿童肺功能降低,且与学龄儿童哮喘的发展及学龄前儿童哮喘症状的持续存在显著相关^[22-23]。有学者对 7 日龄小鼠进行机动车尾气急性暴露毒理学研究,结果显示,小鼠肺组织出现病理性改变,谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶等 II 相解毒酶蛋白表达减弱^[24]。

2 性别

性别是一种社会结构,男女活动地点及方式的不同,导致暴露分布形成的差异。非吸烟女性被动吸烟(尤其是烹饪烟雾)与肺癌的发生有较强的相关性,且有研究显示,同样的吸烟量,女性患肺癌的风险是男性的 1.5 倍^[25]。但无论男女, $\text{PM}_{2.5}$ 浓度与其肺功能均呈负相关,此外,直径 $0.25 \sim 10.00 \mu\text{m}$ PM 的日均浓度对男性呼吸系统疾病日门诊量的影响较女性明显; $\text{PM}_{2.5}$ 质量浓度每升高 $10 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$,女性呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)水平升高 1.491% ~ 3.436% ($P < 0.05$),而男性 FeNO 水平下降 1.735% ~ 10.649% ($P < 0.05$)^[26]。此外,女性接触 $\text{PM}_{2.5}$ 与其发生心律失常和脑血管疾病的相关性较强,当 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度增加时,女性心血管疾病急诊率增加更为显著^[27]。但也有研究发现,男性短期暴露于 PM 后,发生心律失常的风险高于女性^[28]。

3 遗传因素

空气污染遗传易感性的候选基因通常编码与其反应相关的通路蛋白,目前在人群中进行的空气污染易感性遗传关联研究,主要涉及抗氧化防御通路

基因^[29]。谷胱甘肽硫转移酶(glutathione S-transferase, GST)及其多态性被认为是 PM 诱发呼吸道疾病的危险因素。病例对照研究发现, *GSTT1* 基因型的缺失与肺癌发病率增加有关^[30]。Meta 分析结果显示, *GSTM1* 和 *GSTT1* 基因多态性可能是哮喘的危险因素, *GSTM1* 和 *GSTT1* 缺失突变的青少年在暴露于交通相关 PM 后,喘息、哮喘风险分别增加 2.31、2.15 倍^[31-32]。还有研究发现,烟酰胺醌氧化还原酶(nicotinamide quinone oxidoreductase, NQO1) *Pro187Ser* 基因表达但 *GSTM1* 基因型不表达的儿童暴露于吸烟环境中,发生哮喘和肺癌的风险增高^[33]。此外, LEVINSSON 等^[34] 通过研究 *GSTP1*、*GSTT1*、*GSTCD* 基因多态性对长期暴露于颗粒污染物产生的高血压和急性心肌梗死效应发现, *GSTP1* 的 3 个单核苷酸序列(*rs1871042*、*rs749174*、*rs762803*)与高血压效应关联最强,但对急性心肌梗死的影响依基因型而异。血红素加氧酶-1(hemeoxygenase, HO-1)是对抗活性氧的第 1 道防线^[35]。柴油机尾气 PM 可导致人微血管内皮细胞氧化损伤和细胞毒性,用 siRNA 沉默 *HO-1* 基因后发现,活性氧产生增加,细胞活力下降,细胞黏附分子表达增加,这表明 HO-1 可以保护血管内皮,预防动脉粥样硬化形成^[36],此外, BARRIER 等^[37] 研究发现, HO-1 参与 PM 诱导的大鼠肺内动脉一氧化氮酶依赖性舒张损伤。

4 健康状况

个体既存疾病(如肥胖症、糖尿病等)可能与空气污染暴露有协同作用,可促进心血管疾病和呼吸系统疾病的发生。一项动物实验以暴露于 $\text{PM}_{2.5}$ 环境中的 3 周龄雄性 C57BL/6 小鼠($111.0 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$; 每日暴露 6 h,每周 5 d)为实验组,以暴露在过滤空气中的小鼠为对照组,2 组小鼠均暴露 10 周,暴露期间正常喂养,结果发现,实验组小鼠内脏和皮下脂肪含量增加^[38],表明 PM 污染与肥胖的发生有关,而肥胖又是心血管疾病的主要危险因素之一,提示 PM 与心血管疾病的发生有关。有研究发现,肥胖受试者暴露于 $\text{PM}_{2.5}$ 后,其血压变化与心律失常之间有较强的相关性,这些改变导致心血管疾病发生风险和病死率增加^[39]。肥胖患者长期或短期暴露于 PM 后,其血液中前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(prop-rotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)水平增加^[40]。而一项全基因组关联研究发现, PCSK9 水

平与冠状动脉狭窄血管数量、冠状动脉疾病状态和严重程度、颈动脉斑块和内膜-中膜厚度有因果关系^[41]。肥胖青少年 AHR 较高,AHR 较高的女性,其体质量指数 (body mass index, BMI) 和肺功能 (一秒用力呼气量,用力肺活量) 呈显著负相关^[42]。PM_{2.5} 还与糖尿病的发生、发展有关^[43]。糖尿病是一种慢性代谢性疾病,其并发症可累及全身各器官,患者可能更容易受到 PM 的影响。KHAFAIE 等^[44]研究了 PM 对 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者和健康受试者肺功能及呼吸道的作用,结果发现,T2DM 患者喘息、哮喘和 COPD 的患病率较高,且肺功能下降明显。还有研究发现,急性暴露于 PM_{2.5} 和 PM₁₀ 的糖尿病患者发生心肌梗死的风险明显增高^[45]。动物实验发现,将 C57BL/6 和 db/db 小鼠 (糖尿病小鼠) 暴露于高浓度 PM_{2.5},会引起 C57BL/6 小鼠代谢紊乱;与 C57BL/6 小鼠相比,db/db 小鼠本身既有代谢紊乱,接触 PM_{2.5} 后 db/db 小鼠葡萄糖耐量降低和脂代谢紊乱加重,诱发胰岛素抵抗,全身和内脏炎症反应加重^[46]。亚慢性暴露于 PM 的 1 型糖尿病大鼠的糖化血红蛋白 A1c、白细胞介素 6、纤维蛋白原水平明显升高,进一步验证了 PM 暴露可通过慢性高血糖和全身炎症反应引起糖尿病微血管并发症^[47]。

综上所述,年龄、性别、遗传因素和个人健康状况与 PM 所致健康效应的敏感性有关,以健康为基础,研究人群对 PM 的易感因素,有助于为易感群体提供安全措施,也有利于政府公共卫生的规划及医疗资源的分配。但更多时候并不是 1 种因素单独存在,各因素间可能存在因果关系和交互作用,为更准确地定位敏感人群,未来的研究可综合考虑多种易感因素的影响。

参考文献:

[1] COHEN A J,BRAUER M,BURNETT R,et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution;an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015[J]. *Lancet*,2017,389(10082):1907-1918.

[2] 索丹凤,曾三武. 空气细颗粒物 PM_{2.5} 对人体各系统危害的研究[J]. *医学信息*,2019,32(18):32-34.

[3] 王平利,戴春雷,张成江. 城市大气中颗粒物的研究现状及健康效应[J]. *中国环境监测*,2005,21(1):83-87.

[4] MIYATA R,EEDEN S F V. The innate and adaptive immune response induced by alveolar macrophages exposed to ambient particulate matter[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*,2011,257(2):209-226.

[5] KELLY F J,FUSSELL J C. Size,source and chemical composition

as determinants of toxicity attributable to ambient particulate matter[J]. *Atmos Environ*,2012,60:504-526.

[6] PRAMITHA E,HARYANTO B. Effect of exposure to 2.5 μm indoor particulate matter on adult lung function in Jakarta[J]. *Osong Public Health Res Perspect*,2019,10(2):51-55.

[7] GUARNIERI M,BALMES J R. Outdoor air pollution and asthma[J]. *Lancet*,2014,383(9928):1581-1592.

[8] GARSHICK E. Effects of short- and long-term exposures to ambient air pollution on COPD[J]. *Eur Res J*,2014,44(3):558-561.

[9] LOOMIS D,GROSSE Y,LAUBY-SECRETAN B,et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution[J]. *Lancet Oncol*,2013,14(13):1262-1263.

[10] LIU M,XUE X,ZHOU B,et al. Population susceptibility differences and effects of air pollution on cardiovascular mortality:epidemiological evidence from a time-series study[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*,2019,26(16):15943-15952.

[11] ARAUJIO J A,NEL A E. Particulate matter and atherosclerosis: role of particle size,composition and oxidative stress[J]. *Part Fibre Toxicol*,2009,6:24. DOI:10.1186/1743-8977-6-24.

[12] KEEBAUGH A J,SIOUTAS C,PAKBIN P,et al. Is atherosclerotic disease associated with organic components of ambient fine particles[J]. *Sci Total Environ*,2015,533:69-75.

[13] GUXENS M,LUBCZYNSKA M J,MUETZEL R L,et al. Air pollution exposure during fetal life,brain morphology,and cognitive function in school-age children[J]. *Biol Psychiatry*,2018,84(4):295-303.

[14] AGHAEI M,JANJANI H,YOUSEFIAN F,et al. Association between ambient gaseous and particulate air pollutants and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children;a systematic review[J]. *Environ Res*,2019,173:135-156.

[15] CHEN X,LIU J,ZHOU J,et al. Urban particulate matter (PM) suppresses airway antibacterial defence[J]. *Respir Res*,2018,19(1):5.

[16] MELODY S M,FORD J,WILLS K,et al. Maternal exposure to short-to medium-term outdoor air pollution and obstetric and neonatal outcomes;a systematic review[J]. *Environ Pollut*,2019,244:915-925.

[17] KIM K J,SHIN J,CHOI J. Cancer risk from exposure to particulate matter and ozone according to obesity and health-related behaviors;a nationwide population-based cross-sectional study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2019,28(2):357-362.

[18] 陈志永,陈小岳,董慧斌,等. 常州市大气细颗粒物对老年人死亡影响的时间序列研究[J]. *现代预防医学*,2019,46(7):1181-1185.

[19] BELL M L,EBISU K,LEADERER B P,et al. Associations of PM_{2.5} constituents and sources with hospital admissions;analysis of four counties in Connecticut and Massachusetts (USA) for persons ≥ 65 years of age[J]. *Environ Health Perspect*,2014,122(2):138-144.

[20] HEMMINGSEN J G,RISSLER J,LYKKESFELDT J,et al. Controlled exposure to particulate matter from urban street air is asso-

- ciated with decreased vasodilation and heart rate variability in overweight and older adults[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2015, 12: 6. DOI:10.1186/s12989-015-0081-9.
- [21] SARNAT S E, COULL B A, SCHWARTZ J, *et al.* Factors affecting the association between ambient concentrations and personal exposures to particles and gases[J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(5): 649-654.
- [22] SHIMA M. Health effects of air pollution: a historical review and present status[J]. *Nihon Eiseigaku Zasshi*, 2017, 72(3): 159-165.
- [23] SCHULTZ E S, LITONJUA A A, MELEN E. Effects of long-term exposure to traffic-related air pollution on lung function in children[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017, 17(6): 41.
- [24] CHAN J K, KODANI S D, CHARRIER J G, *et al.* Age-specific effects on rat lung glutathione and antioxidant enzymes after inhaling ultrafine soot[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 48(1): 114-124.
- [25] 余艺文, 王传鹏, 韩耀风, 等. 中国非吸烟女性肺癌危险因素的 Meta 分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(2): 268-272.
- [26] 程娟. 大气颗粒物污染对城区居民呼吸系统健康效应的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- [27] SU C, BREITNER S, SCHNEIDER A, *et al.* Short-term effects of fine particulate air pollution on cardiovascular hospital emergency room visits: a time-series study in Beijing, China[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2016, 89(4): 641-657.
- [28] COLAIS P, FAUSTINI A, STAFOGGIA M, *et al.* Particulate air pollution and hospital admissions for cardiac diseases in potentially sensitive subgroups[J]. *Epidemiology*, 2012, 23(3): 473-481.
- [29] YANG I A, FONG K M, ZIMMERMAN P V, *et al.* Genetic susceptibility to the respiratory effects of air pollution[J]. *Thorax*, 2008, 63(6): 555-563.
- [30] ADIBHESAMI G, SHAHSAVARI G R, AMIRI A, *et al.* Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) polymorphisms and lung cancer risk among a select group of Iranian people[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(10): 2921-2927.
- [31] LIANG S, WEI X, GONG C, *et al.* Significant association between asthma risk and the GSTM1 and GSTT1 deletion polymorphisms: an updated meta-analysis of case-control studies[J]. *Respirology*, 2013, 18(5): 774-783.
- [32] BOWATTE G, LODGE C J, LOWE A J, *et al.* Do variants in GSTs modify the association between traffic air pollution and asthma in adolescence[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 485.
- [33] LI Y F, TSENG P J, LIN C C, *et al.* NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1, glutathione S-transferase M1, environmental tobacco smoke exposure, and childhood asthma[J]. *Mutat Res*, 2009, 678(1): 53-58.
- [34] LEVINSSON A, OLIN A C, MODIG L, *et al.* Interaction effects of long-term air pollution exposure and variants in the GSTP1, GSTT1 and GSTCD genes on risk of acute myocardial infarction and hypertension: a case-control study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99043.
- [35] JI H, KHURANA HERSHEY G K. Genetic and epigenetic influence on the response to environmental particulate matter[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(1): 33-41.
- [36] LAWAL A, ZHANG M, DITTMAR M, *et al.* Heme oxygenase-1 protects endothelial cells from the toxicity of air pollutant chemicals[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 284(3): 281-291.
- [37] BARRIER M, BEGORRE M A, BAUDRIMONT I, *et al.* Involvement of heme oxygenase-1 in particulate matter-induced impairment of NO-dependent relaxation in rat intralobar pulmonary arteries[J]. *Toxicol In Vitro*, 2016, 32: 205-211.
- [38] XU X, YAVAR Z, VERDIN M, *et al.* Effect of early particulate air pollution exposure on obesity in mice: role of p47phox[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(12): 2518-2527.
- [39] WEICHENTHAL S, HOPPIN J A, REEVES F. Obesity and the cardiovascular health effects of fine particulate air pollution[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(7): 1580-1589.
- [40] MACCHI C, FERRI N, FAVERO C, *et al.* Long-term exposure to air pollution raises circulating levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in obese individuals[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26(6): 578-588.
- [41] POTT J, SCHLEGEL V, TERE N A, *et al.* Genetic pegulation of PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) plasma levels and its impact on atherosclerotic vascular disease phenotypes[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11(5): e001992.
- [42] SPOSATO B, SCALESE M, MIGLIORINI M G, *et al.* Obesity can influence children's and adolescents' airway hyperresponsiveness differently[J]. *Multidiscip Respir Med*, 2013, 8(1): 60.
- [43] CLARK C, SBIHI H, TAMBURUC L, *et al.* Association of long-term exposure to transportation noise and traffic-related air pollution with the incidence of diabetes: a prospective cohort study[J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(8): 087025.
- [44] KHAFAIE M A, SALVI S S, YAJNIK C S, *et al.* Air pollution and respiratory health among diabetic and non-diabetic subjects in Pune, India-results from the Wellcome Trust Genetic Study[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 24(18): 15538-15546.
- [45] AKBARZADEH M A, KHAHESHI I, SHARIFI A, *et al.* The association between exposure to air pollutants including PM₁₀, PM_{2.5}, ozone, carbon monoxide, sulfur dioxide, and nitrogen dioxide concentration and the relative risk of developing STEMI: a case-crossover design[J]. *Environ Res*, 2018, 161: 299-303.
- [46] PAN K, JIANG S, DU X, *et al.* AMPK activation attenuates inflammatory response to reduce ambient PM_{2.5}-induced metabolic disorders in healthy and diabetic mice[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 179: 290-300.
- [47] YAN Y H, C-K CHOU C, WANG J S, *et al.* Subchronic effects of inhaled ambient particulate matter on glucose homeostasis and target organ damage in a type 1 diabetic rat model[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 281(2): 211-220.