

• 综述 •

PM_{2.5}致呼吸系统损伤的机制及药物防治进展

林红卫 金发光

【关键词】 PM_{2.5}; 呼吸系统损伤; 药物防治
中图分类号: R563

文献标识码: A

近年来,随着工业化和城市化进程的加快,大气污染问题日益凸显,其对人类健康的危害已成为广泛共识。PM_{2.5}作为大气污染物中重要的组成部分,直接与呼吸系统接触,可深入包括肺泡在内的各级支气管树,损害呼吸系统功能,引发或加重呼吸系统疾病^[1-3]。了解PM_{2.5}对呼吸系统损伤的机制及药物防治,对医学工作者更好地预防和诊疗与PM_{2.5}有关的呼吸系统疾病具有重要意义。

一、PM_{2.5}简介

1. PM_{2.5}的定义及来源: 大气颗粒物(particulate matter, PM)是指空气中分散的固体、液体悬浮物或固液颗粒混合物,PM_{2.5}是指空气动力学当量直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 的大气悬浮颗粒物,又称细颗粒物,其中直径 $\leq 0.1 \mu\text{m}$ 的颗粒物又称为超细颗粒物。一般来说,细颗粒物的积累主要有与人为与自然两种来源。其中人为来源主要与城市化及工业化的快速发展、煤炭消费的增长、交通运输和燃料燃烧有关,为PM_{2.5}的主要来源。自然事件如森林火灾、地壳活动、沙尘暴等也会产生PM_{2.5}^[4]。

2. 我国PM_{2.5}的组成成分: PM_{2.5}是大气中极小颗粒和液滴组成的复杂混合物,其组成成分可以是污染源排出的一次粒子,也可以是气态污染物经冷凝或在大气中发生复杂化学反应所形成的二次粒子^[4-6]。受到地域、季节等因素的影响,PM_{2.5}的组成成分也有一定的差异。我国PM_{2.5}的组成成分主要包括含碳组分、无机组分、有机物和生物气溶胶等。

(1) 含碳组分: PM_{2.5}中含碳组分主要包括有机碳、元素碳和碳酸盐碳。其中有机碳包括污染源直接排放的一次有机碳和碳氢化合物经过光化学反应等途径生成的二次有机碳。元素碳为单质碳,其化学性质稳定,由化石燃料或生物不完全燃烧产生。碳酸盐碳在PM_{2.5}中含量极低,分析时一般不予考虑。

(2) 无机组分: PM_{2.5}中无机组分包括水溶性无机离子和无机元素。水溶性无机离子主要

包括 SO_4^{2-} 、 NO_3^- 、 NH_4^+ 、 Cl^- 、 Mg^{2+} 、 Na^+ 、 K^+ 等。其中, SO_4^{2-} 、 NO_3^- 、 NH_4^+ 占无机离子总浓度的80%,主要由化石燃料高温燃烧产生的烟气经二次转化产生。这3种离子在大

气中生成粒子后,受高温、强光照等因素影响又容易形成二次污染,对大气环境危害较大。 Cl^- 、 Mg^{2+} 、 Na^+ 、 K^+ 等离子主要来源于海洋盐离子和土壤^[4]。研究表明,我国PM_{2.5}无机元素中重金属含量较多,为其核心构成组分,主要包括铝、钠、镁、钾、钙、钛、锰、铁、铜、锌、铅等,且多数来源于煤炭燃烧和汽车尾气的排放^[4]。

(3) 有机物: PM_{2.5}中有机成分包括多环芳烃、脂肪烃、多环芳烃酮等不可溶性有机物和脂肪族醛、羧酸等水溶性有机物^[4]。其中多环芳烃化合物是PM_{2.5}的重要组成组分,作为一类不易降解且惰性很强的碳氢化合物,多环芳烃化合物能稳定而持久地存在于环境中,直接或间接影响大气质量、气候变化和人体健康。

(4) 生物气溶胶: 生物气溶胶是PM_{2.5}中的生物源性颗粒,包括细菌、真菌、病毒、花粉和植物纤维等,不仅对人类和动植物均具有多种潜在致病能力,同时对气候的变化也存在潜在的影响^[4]。

二、PM_{2.5}致呼吸系统损伤的流行病学证据

世界卫生组织在2005年《空气质量准则》中发布的PM_{2.5}准则值中,PM_{2.5}年均值和日均值上限分别是 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 和 $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。根据中国大城市空气质量监测站采集的数据,2016年中国388个城市PM_{2.5}年平均浓度为 $12 \sim 158 \mu\text{g}/\text{m}^3$,平均值为 $47 \mu\text{g}/\text{m}^3$,重度污染天数中以PM_{2.5}为主的天数占80.3%以上^[4]。流行病学调查显示,超量的PM_{2.5}暴露对呼吸系统损伤严重,且与肺部疾病发病率增加之间存在显著的相关性^[11]。长期暴露于颗粒物可导致肺功能下降,加重哮喘、慢性阻塞性肺疾病等慢性呼吸系统疾病,增加肺癌的发病率和病死率^[12-14]。欧洲的调查显示,当日PM_{2.5}浓度增加 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 时,呼吸系统疾病患病率增加2.07%,住院率相应增加8%^[14]。来自中国的一项Meta回归分析指出,PM_{2.5}浓度每增加 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$,呼吸疾病日病死率增加0.69%^[11]。此外,美国癌症协会的一项队列研究对120万美国成年人进行了长达26年(1982-2008)的跟踪,发现PM_{2.5}空气浓度每增加 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$,肺癌病死率增加15%~27%^[13]。

三、PM_{2.5}致呼吸系统损伤的机制

PM_{2.5}具有颗粒直径小、表面积大和毒素吸收能力强等特点,这些特性使它们能够绕过人类固有的防御机制,深入支气管,侵入并沉积在肺泡中,造成呼吸系统的物理和化学损伤^[19-21]。了解PM_{2.5}是如何导致呼吸系统损伤的,将有助于预防和诊断相应的健康问题,并为治疗PM_{2.5}诱发的疾病提

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2020.03.028

基金项目: 陕西省重点研发计划(2017ZDL-SF-14-6)

作者单位: 710000 西安,空军(第四)军医大学附属唐都医院
呼吸与危重症医学科

通信作者: 金发光, Email: jinfag@fmmu.edu.cn

供更有效的思路和方法。目前,PM_{2.5}造成呼吸系统损伤的机制主要包括氧化应激、炎症反应、免疫异常、细胞内钙离子失调、微生态失衡及能量代谢紊乱等。

1. 氧化应激: 早期研究表明,PM_{2.5}中的金属和有机成分可诱导自由基生成并氧化肺细胞,这可能是呼吸系统损伤的主要原因^[21]。动物层面上,基于PM_{2.5}暴露系统模拟“现实世界”的PM_{2.5}暴露后,大鼠支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中丙二醛(malondialdehyde, MDA)、过氧化氢(H₂O₂)、一氧化氮(NO)的浓度均不同程度增加^[22]。在PM_{2.5}气管滴注实验中,高剂量PM_{2.5}暴露组小鼠血清、BALF及肺组织匀浆中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)水平均低于对照组,而MDA水平高于对照组^[23]。细胞层面上,Haberzettl等^[24]报道了吸入细颗粒物可通过肺氧化应激损害内皮祖细胞功能。徐贞贞等^[25]研究发现PM_{2.5}暴露能诱导人支气管上皮细胞(16HBE)内活性氧(reactive oxygen species, ROS)升高,造成氧化损伤,并可能通过氧化应激调节支气管上皮细胞JAK/STAT信号通路和相关细胞因子如白介素-6(interleukin 6, IL-6)的产生。此外,有研究报道,PM_{2.5}产生的ROS通过与金属反应产生羟基自由基,羟基自由基是引起细胞DNA氧化损伤的主要因素,当受损DNA不能及时有效修复时,可诱发畸形和癌变等不可逆损伤^[26]。

2. 炎症反应: 大量研究证实,PM_{2.5}致呼吸系统损伤与炎症反应密切相关。首先,PM_{2.5}暴露会引起呼吸系统炎症细胞浸润。Li等^[27]在大鼠实验中证实,PM_{2.5}暴露可引起肺组织炎症细胞浸润和充血,增加BALF中炎症细胞数量。Cui等^[28]则报道了血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)介导的中性粒细胞浸润加重了环境微粒诱导的肺损伤。其次,PM_{2.5}暴露能显著提高炎症因子水平。Yang等^[29]的研究证实地下车库PM_{2.5}污染物可导致小鼠肺损伤,PM_{2.5}污染组小鼠血清和肺组织中IL-4、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)水平显著升高。Li等^[27]的研究也证实了PM_{2.5}能显著升高大鼠肺组织中TNF-α、IL-6、IL-1β等促炎介质水平。此外,NLRP3炎症小体在PM_{2.5}诱导的呼吸系统炎症损伤中发挥重要作用^[30-31]。PM_{2.5}可诱导支气管上皮细胞(16HBE)发生自噬,过度的细胞自噬可参与活化NLRP3炎症小体,促进IL-1β和IL-18的分泌,导致机体炎症反应^[32]。

3. 免疫异常: PM_{2.5}导致呼吸系统免疫反应异常,可能与多种免疫细胞数量及功能异常相关。巨噬细胞有M1和M2两种类型,二者在先天免疫和炎症平衡中起重要作用。然而,PM_{2.5}暴露通过不同途径显著增强了炎症M1极化,抑制了抗炎性M2极化,该失衡可能会导致免疫异常和炎症的产生^[33]。长期暴露于PM_{2.5}可通过下调肺巨噬细胞组蛋白去甲基化酶,介导IL-6和β型干扰素(interferon-β, IFN-β)启动子区组蛋白修饰,降低流感病毒抗性^[34]。大鼠气管内灌注PM_{2.5},暴露24h后肺泡巨噬细胞对金黄色葡萄球菌的吞

噬作用减弱,呼吸道NK细胞募集减少,这些结果表明除了肺泡巨噬细胞外,NK细胞在呼吸道固有免疫系统抗感染能力方面也有显著的作用^[35]。此外,辅助性T细胞17(helper cells 17, Th17)与调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)分化可能在PM_{2.5}诱导的肺损伤中起重要作用^[36]。

4. 细胞内钙离子失衡: 钙是调节细胞生理和病理功能的重要第二信使之一,异常高的钙浓度会引发一系列炎症反应,导致细胞损伤。PM_{2.5}诱导自由基或ROS的过量产生,降低细胞的抗氧化能力,导致细胞膜脂质过氧化,细胞内Ca²⁺浓度升高。此外,细胞内Ca²⁺浓度的增加可以进一步提高自由基或ROS的产生^[37]。Brown等^[38]研究表明,ROS介导的细胞内Ca²⁺浓度调节可能是PM_{2.5}诱导的细胞损伤机制之一。

5. 微生态失衡: 呼吸系统微生态是呼吸道功能的关键,呼吸系统菌群通过占据空间、营养竞争和分泌抑菌或杀菌物质,阻挡外界物质或致病性微生物,发挥生物屏障作用,维持呼吸道生理和免疫稳态。有研究通过小鼠呼吸道灌洗液的16S rRNA测序证实,PM_{2.5}暴露后小鼠呼吸道微生态组成发生改变,细菌种类多样性下。此外研究发现,受PM_{2.5}刺激影响,小鼠下呼吸道的细菌数量显著减少,从而使其他微生物得以扩张。

6. 能量代谢紊乱: 近年来,除小鼠的肺结构与功能之外,研究人员进一步研究了PM_{2.5}暴露后细胞线粒体形态及可调节转录的能量代谢。在超微结构观察的基础上,研究发现PM_{2.5}吸入后II型肺泡上皮细胞线粒体空泡化和线粒体膜破裂。更重要的是,线粒体结构的异常与能量代谢紊乱相关,表现为ATP水平的降低、丙酮酸和乳酸含量的积累以及相关基因转录的改变。此外,包括正过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α(peroxisome proliferator-activated receptorγcoactivator-1α, PGC-1α)、核呼吸因子1(nuclear respiratory factor 1, NRF-1)和线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)在内的线粒体标志物的减少与线粒体功能障碍有关。这些研究结果提示,能量代谢紊乱和线粒体功能障碍可能是PM_{2.5}暴露对肺损伤的重要影响因素。

四、PM_{2.5}致呼吸系统损伤的药物防治

大气污染作为一个困扰人类的全球性公共卫生问题,深受各界关注。然而除进行环境治理、减少污染接触、增强自身体质之外,目前尚无明确的方法减轻或预防PM_{2.5}所致健康损伤。研究人员在PM_{2.5}致呼吸系统损伤的药物防治领域做了大量工作,在西药、中药提取物、单味中药及复方等方面都有最新的研究成果。

1. 西药: 二甲双胍处理可显著降低人支气管上皮细胞(BEAS-2B)中PM_{2.5}诱导的细胞死亡和氧化应激,此过程与线粒体抗氧化酶的保留表达有关,且与经典的二甲双胍激活AMP依赖的蛋白激酶途径无关。克里斯霉素C能减少小鼠PM_{2.5}暴露后BALF中血管蛋白渗漏、白细胞浸润和促炎细胞因子的释放,并显著清除肺血管内皮细胞中因PM_{2.5}刺激产生的ROS,抑制ROS诱导的p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)活化,并激活蛋白激

酶 B,从而帮助维持内皮细胞的完整性。高分子量透明质酸通过 JNK 和 p38 途径抑制巨噬细胞 M1 极化,促进抗炎细胞因子 IL-10 的产生,从而改善 PM_{2.5}诱导的肺部炎症。补充鱼油和维生素 E 能显著改善 PM_{2.5}诱导的肺氧化应激和全身炎症反应,其中鱼油有明显改善作用,维生素 E 有部分改善作用。通过对肺切片进行组织学和基因表达谱分析,发现益生菌双歧杆菌、抗氧化维生素 E/C 和抗炎 DHA 的特定组合,而不是单独营养素,能提高血清中细胞因子 IL10 的水平,对 PM_{2.5}诱导的炎症反应有协同保护作用。N-乙酰半胱氨酸可以通过上调大鼠肺组织中沉默信息调节蛋白 1 (silent information regulator protein 1, SIRT-1) 水平来改善 PM_{2.5}诱导的氧化应激。

2. 中药提取物: 在体内,白藜芦醇治疗可消除 PM_{2.5}诱导的小鼠肺炎症和纤维化,抑制自噬过程和 NLRP3 炎性小体活化。在体外,白藜芦醇可减轻 PM_{2.5}诱导的细胞毒性,抑制细胞自噬过程和 NLRP3 炎性小体活性,降低 BEAS-2B 细胞的 IL-1 β 生成。东方栓菌多糖通过其抗氧化和抗炎作用减轻 PM_{2.5}诱导的小鼠肺损伤,其机制部分依赖于核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2) / 血红素加氧酶-1 (hemeoxygenase-1, HO-1) 通路的激活和对 NLRP3 炎症小体的抑制。化橘红总黄酮可以显著抑制 PM_{2.5}诱导肺组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18 的过量产生,降低 BALF 中白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞的数量,明显缓解 PM_{2.5}刺激引起的 MDA、NO 含量升高,乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) / GSH-px 活性升高,具有明显的抗炎、抗氧化作用。白及多糖可以有效改善 PM_{2.5}致小鼠肺部炎症细胞浸润、呼吸道的黏膜损伤及支气管周围组织的炎症浸润,有效抑制 IL-6、IFN- γ 、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 等炎症因子表达,抑制 PM_{2.5}致急性肺损伤作用。和厚朴酚能够抵抗 PM_{2.5}诱导哮喘小鼠的肺损伤,这一方面可能是通过抑制 Toll 样受体 4 (toll like receptor 4, TLR4) / 核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 信号通路介导的炎症反应,另一方面可能是通过影响 T 辅助细胞 17 / 调节性 T 细胞平衡的方式来实现的。毛蕊异黄酮可明显减轻 PM_{2.5}暴露对小鼠 II 型肺泡上皮细胞 (MLE12) 活性的损伤,抑制 PM_{2.5}诱导的 IL-6 和 IL-8 mRNA 表达以及 IL-6 和 IL-8 蛋白的释放,并呈剂量依赖性,此效应可能与激活 AMP 以及抑制 NF- κ B 的激活有关。

3. 单味中药及复方: 单味中药方面,利用代谢组学得知阿胶对 PM_{2.5}诱导的肺功能下降和病理改变有明显的保护作用,其通过抑制精氨酸酶 1 来调节 PM_{2.5}诱导的精氨酸、氮代谢以及氨酰 tRNA 的生物合成等代谢通路紊乱,使炎症得到改善。红景天能抑制 PM_{2.5}对肺组织所产生的炎症损伤以及氧化应激效应,红景天煎液灌胃给药后,大鼠 BALF 中酸性磷酸酶 (acid phosphatase, ACP)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, AKP) / LDH 均明显下降,MDA 含量降低,而 SOD 活性增加。

中药复方中,麻杏石甘汤通过调节高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) / TLR4/NF- κ B 通路和炎

症反应,保护大鼠免受 PM_{2.5}诱导的急性肺损伤,改善肺水肿及肺泡毛细血管屏障破坏,降低髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 活性、MDA 含量、CD68 阳性巨噬细胞数量以及炎症因子水平。邓氏清霾汤可通过有效减轻肺组织及气管周围炎性细胞浸润,降低 PM_{2.5}致肺损伤大鼠肺组织湿重/干重比值, BALF 中 IL-1 β 、IL-10 含量及肺组织 NF- κ Bp65 蛋白含量,起到对 PM_{2.5}诱导肺损伤大鼠肺组织的预防保护作用,且存在着一定的剂量-效应反应关系。清燥润肺化痰行血汤干预 PM_{2.5}染毒小鼠后, BALF 中 ACP、AKP、LDH 等生化指标明显改善,并呈剂量依赖性,光镜下显示,肺组织病理学改变随干预剂量增加逐渐减轻。

4. 其他: 岩藻甾醇是从马尾海藻中提取的化合物,研究证实,它可以对抗 PM_{2.5}诱导 A549 细胞 ROS 水平的升高和 SOD、过氧化氢酶 (catalase, CAT) / HO-1 等抗氧化酶的产生,还可以降低促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的水平,其抗炎作用可能是通过 NF- κ B、MAPK 途径实现的。胭脂树橙是从一种红木中提取的天然红色素,动物实验结果表明,胭脂树橙治疗可减少 PM_{2.5}诱导的小鼠肺组织炎症细胞的积累,降低组织凋亡水平,提高细胞增殖能力。此外,胭脂树橙还可以调节基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloprotein9, MMP9)、TGF β 1 及其下游纤连蛋白 (fibronectin, FN) 的表达,并激活 Nrf2 信号。BEAS-2B 细胞实验中,胭脂树橙激活的 Nrf2 通过减轻氧化应激、增加增殖和迁移、减少凋亡等作用参与组织修复,这可能部分是通过调节 MMP9、TGF β 1 和 FN 的表达实现的。萝卜硫素主要分布在十字花科蔬菜中,是一种含硫化合物。萝卜硫素可通过激活 Nrf2 及抑制线粒体凋亡通路,保护小鼠 MLE-12 细胞免受 PM_{2.5}诱导的氧化损伤。

随着人们对大气污染关注度的增高,关于 PM_{2.5}的研究也愈加广泛和深入。目前,在 PM_{2.5}的研究过程中,仍存在几个需要关注的问题。一是我们在 PM_{2.5}采集后的提取过程中大部分仅使用单一溶剂(如超纯水),这可能会导致 PM_{2.5}的不溶性成分丢失。二是相比于粒子质量或粒子数量,粒子表面积是一个更好的剂量单位,但到目前为止,几乎所有的研究人员都使用质量单位来描述他们的暴露剂量。最后,考虑到机体炎症反应和免疫机制的复杂性,PM_{2.5}的体内研究将或许是必要的金标准。总之,随着我们对 PM_{2.5}致呼吸系统损伤机制及药物防治领域的深入研究,以及制定切实可行的策略,不久的将来,在与 PM_{2.5}有关的呼吸系统疾病的预防与治疗方面,我们会取得更多突破。

参 考 文 献

- 1 韩璐璐,金发光. 西安市大气污染物影响人群健康的现状 [J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2019, 12(6): 783-785.
- 2 韩璐璐,吴克坚,高永恒,等. 不同大气污染物对呼吸系统疾病门诊量的影响 [J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2020, 13(2): 229-235.
- 3 Claxton LD. The history, genotoxicity, and carcinogenicity of carbon-based fuels and their emissions. Part 3: diesel and gasoline [J]. Mutat Res Rev Mutat Res, 2015, 763: 30-85.
- 4 Neri T, Pergoli L, Petrini S, et al. Particulate matter induces prothrombotic microparticle shedding by human mononuclear and endothelial cells [J]. Toxicol In Vitro, 2016, 32: 333-338.

- 5 Saffari A, Daher N, Shafer MM, et al. Seasonal and spatial variation in dithiothreitol (DTT) activity of quasi-ultrafine particles in the Los Angeles Basin and its association with chemical species [J]. J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng, 2014, 49(4): 441-451.
- 6 林雅洁. 我国 PM_{2.5} 中可溶性无机离子组分的来源及特点 [J]. 广东化工, 2017, 44(8): 136-138.
- 7 丁俊男, 王 帅, 王瑞斌, 等. 河南省典型城市 PM_{2.5} 无机元素污染特征及来源分析 [J]. 中国环境监测, 2017, 33(6): 25-32.
- 8 高雅琴, 王红丽, 景盛翱, 等. 上海夏季 PM_{2.5} 中有机物的组分特征、空间分布和来源 [J]. 环境科学, 2018, 39(5): 1978-1986.
- 9 Wang J, Shu JZ, Chen XY. The effect of PM_{2.5} carrier components on respiratory health [J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2013, 36(12): 970-972.
- 10 Lin Y, Zou J, Yang W, et al. A Review of Recent Advances in Research on PM_{2.5} in China [J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(3): 438.
- 11 Li P, Xin J, Wang Y, et al. The acute effects of fine particles on respiratory mortality and morbidity in Beijing, 2004-2009 [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2013, 20(9): 6433-6444.
- 12 Hwang SL, Lin YC, Guo SE, et al. Fine particulate matter on hospital admissions for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in southwestern Taiwan during 2006-2012 [J]. Int J Environ Health Res, 2017, 27(2): 95-105.
- 13 Hwang SL, Guo SE, Chi MC, et al. Association between Atmospheric Fine Particulate Matter and Hospital Admissions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Southwestern Taiwan: A Population-Based Study [J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(4): 366.
- 14 Pacitto A, Stabile L, Viana M, et al. Particle-related exposure, dose and lung cancer risk of primary school children in two European countries [J]. Sci Total Environ, 2018, 616-617: 720-729.
- 15 Wong CM, Tsang H, Lai HK, et al. Cancer Mortality Risks from Long-term Exposure to Ambient Fine Particle [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25(5): 839-845.
- 16 Zanobetti A, Franklin M, Koutrakis P, et al. Fine particulate air pollution and its components in association with cause-specific emergency admissions [J]. Environ Health, 2009, 8: 58.
- 17 Ren M, Fang X, Li M, et al. Concentration-Response Relationship between PM_{2.5} and Daily Respiratory Deaths in China: A Systematic Review and Meta-regression Analysis of Time-Series Studies [J]. BioMed Research International, 2017, 2017: 1-15.
- 18 Turner MC, Krewski D, Pope CR, et al. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(12): 1374-1381.
- 19 Du P, Du R, Ren W, et al. Seasonal variation characteristic of inhalable microbial communities in PM_{2.5} in Beijing city, China [J]. Sci Total Environ, 2018, 610-611: 308-315.
- 20 Kim Y, Seo J, Kim JY, et al. Characterization of PM_{2.5} and identification of transported secondary and biomass burning contribution in Seoul, Korea [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2018, 25(5): 4330-4343.
- 21 Greenwell LL, Moreno T, Jones TP, et al. Particle-induced oxidative damage is ameliorated by pulmonary antioxidants [J]. Free Radic Biol Med, 2002, 32(9): 898-905.
- 22 Yang B, Guo J, Xiao C. Effect of PM_{2.5} environmental pollution on rat lung [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2018, 25(36): 36136-36146.
- 23 李晓红, 崔 群, 谭金峰, 等. PM_{2.5} 诱导小鼠肺氧化应激损伤及硒的拮抗作用 [J]. 环境与健康杂志, 2018, 35(2): 141-144.
- 24 Haberzettl P, Conklin DJ, Abplanalp WT, et al. Inhalation of Fine Particulate Matter Impairs Endothelial Progenitor Cell Function Via Pulmonary Oxidative Stress [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(1): 131-142.
- 25 徐贞贞, 张志红, 马晓燕, 等. PM_{2.5} 通过氧化应激对人支气管上皮细胞 JAK/STAT 信号通路的影响 [J]. 卫生研究, 2015, 44(3): 451-455.
- 26 Valavanidis A, Fiotakis K, Bakeas E, et al. Electron paramagnetic resonance study of the generation of reactive oxygen species catalysed by transition metals and quinoid redox cycling by inhalable ambient particulate matter [J]. Redox Rep, 2005, 10(1): 37-51.
- 27 Li R, Kou X, Xie L, et al. Effects of ambient PM_{2.5} on pathological injury, inflammation, oxidative stress, metabolic enzyme activity, and expression of c-fos and c-jun in lungs of rats [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2015, 22(24): 20167-20176.
- 28 Cui A, Xiang M, Xu M, et al. VCAM-1-mediated neutrophil infiltration exacerbates ambient fine particle-induced lung injury [J]. Toxicol Lett, 2019, 302: 60-74.
- 29 Yang J, Chen Y, Yu Z, et al. The influence of PM_{2.5} on lung injury and cytokines in mice [J]. Exper Therap Med, 2019, 18(4): 2503-2511.
- 30 丁世彬, 高丽云, 李玉春, 等. 慢性 PM_{2.5} 暴露对 C57BL/6J 小鼠肺组织炎症和 NLRP3 炎性小体活性的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(4): 444-449.
- 31 顾 娜, 张桂贤, 史鹏程, 等. PM_{2.5} 致大鼠肺损伤模型中肺巨噬细胞 NLRP3 炎性小体活化研究 [J]. 天津医药, 2018, 46(11): 1171-1175, 1257.
- 32 王玉琳, 霍婷婷, 冯晨旭, 等. PM_{2.5} 通过自噬活化 NLRP3 炎症小体诱导 16HBE 细胞炎症反应 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(16): 1931-1936.
- 33 Zhao Q, Chen H, Yang T, et al. Direct effects of airborne PM_{2.5} exposure on macrophage polarizations [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1860(12): 2835-2843.
- 34 Ma JH, Song SH, Guo M, et al. Long-term exposure to PM_{2.5} lowers influenza virus resistance via down-regulating pulmonary macrophage Kdm6a and mediates histones modification in IL-6 and IFN-beta promoter regions [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(2): 1122-1128.
- 35 Zhao H, Li W, Gao Y, et al. Exposure to particulate matter increases susceptibility to respiratory Staphylococcus aureus infection in rats via reducing pulmonary natural killer cells [J]. Toxicology, 2014, 325: 180-188.
- 36 Jiang S, Bo L, Du X, et al. CARD9-mediated ambient PM_{2.5}-induced pulmonary injury is associated with Th17 cell [J]. Toxicol Lett, 2017, 273: 36-43.
- 37 Kim YK, Jung JS, Lee SH, et al. Effects of antioxidants and Ca²⁺ in cisplatin-induced cell injury in rabbit renal cortical slices [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1997, 146(2): 261-269.
- 38 Brown DM, Donaldson K, Borm PJ, et al. Calcium and ROS-mediated activation of transcription factors and TNF-alpha cytokine gene expression in macrophages exposed to ultrafine particles [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004, 286(2): L344-L353.

(收稿日期: 2019-12-10)

林红卫, 金发光. PM_{2.5} 致呼吸系统损伤的机制及药物防治进展 [J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2020, 13(3): 407-410.