

DOI:10.7524/AJE.1673-5897.20180928001

严小甜, 丁志山. PM_{2.5}暴露致机体损伤及其机制研究进展[J]. 生态毒理学报, 2019, 14(2): 71-80

Yan X T, Ding Z S. A review of organism injury and mechanisms from exposure to PM_{2.5} [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2019, 14(2): 71-80 (in Chinese)

PM_{2.5} 暴露致机体损伤及其机制研究进展

严小甜, 丁志山*

浙江中医药大学医学技术学院, 杭州 310000

收稿日期: 2018-09-28 录用日期: 2018-12-04

摘要: 近年来, 大气污染日益严重, 细颗粒物(PM_{2.5})作为大气颗粒物的主要成分之一, 对人们的日常生活造成了极大的影响, 对人类的身体健康更是造成了严重的危害。如今, PM_{2.5} 成为了国内外学者的研究热点, 深入研究 PM_{2.5} 对机体的损伤作用及其机制, 可为有效预防与治疗人类相关疾病提供理论依据。本文从人群流行病学调查、细胞实验和动物实验三方面回顾 PM_{2.5} 对呼吸系统、心血管系统、免疫系统和中枢神经系统等机体各系统的损伤作用, 其次从氧化应激、炎症反应、免疫紊乱、DNA 损伤和遗传毒性、信号通路改变五方面总结归纳 PM_{2.5} 对机体的损伤机制, 并对当前研究中遗留的不足以及未来的研究方向进行了探讨。

关键词: PM_{2.5}; 损伤; 机制

文章编号: 1673-5897(2019)2-071-10 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

A Review of Organism Injury and Mechanisms from Exposure to PM_{2.5}

Yan Xiaotian, Ding Zhishan*

School of Medical Technology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, China

Received 28 September 2018 accepted 4 December 2018

Abstract: The rapid growing of atmospheric pollution has been a significant issue in recent years. As the main component of atmospheric particulates, the PM_{2.5} is responsible for the serious human health damage, which has attracted great attention of world's researchers. The study of organism injury and the underlying mechanisms caused by PM_{2.5} can provide theoretical basis for effective prevention and therapies of related diseases. This article reviews the damages of PM_{2.5} to respiratory system, cardiovascular system, immune system and central nervous system from the aspects of population epidemiology investigation, cell experiment and animal experiment. We further summarize the molecular mechanisms regulating the organism injury including oxidative stress, inflammatory response, immune disorder, DNA damage and genetic toxicity as well as signal pathway changes. Discussions on the deficiency of current research and future research directions are developed for better understanding the health risk of PM_{2.5}.

Keywords: PM_{2.5}; injury; mechanism

随着我国工业化进程不断加快, 环境污染问题 日益突出, 大气污染更是引起各界普遍关注。细颗

基金项目: 国家自然科学基金(81673672)

作者简介: 严小甜(1998-), 女, 本科生, 研究方向为环境毒理学, E-mail: yxt980623@163.com

* 通讯作者(Corresponding author), E-mail: dzszjtc@163.com

颗粒物(PM_{2.5})是大气颗粒物的重要组成部分之一,与能见度及空气质量息息相关^[1]。PM_{2.5}能吸附毒害物质,轻易通过人体鼻粘膜与纤毛组成的呼吸道屏障,大部分在肺部沉积,小部分则通过气血屏障进入血液循环从而到达其他组织器官^[2],对全身各系统都有一定的损害,包括心血管系统、生殖系统及中枢神经系统等。因PM_{2.5}成分复杂,其致病过程是由机体的一系列反应共同组成,具体的机制可包括氧化应激、炎症反应、免疫系统紊乱、遗传物质损失和信号通路改变等^[3]。众所周知,PM_{2.5}已严重影响了人类的生存环境,为了深入了解其对机体的危害,本文基于现有的文献资料对PM_{2.5}致人体各大系统的损伤作用及其机制进行了综述和总结,并进一步讨论当前研究中存在的不足,发现近年来其分子生物学致病机制虽研究颇多,但尚未形成系统性结论,因此,进一步深入探索PM_{2.5}损伤机制,建立完整的损伤机制理论体系,无疑是未来研究的新方向和目标。

1 PM_{2.5}的来源与化学组成(The source and chemical composition of PM_{2.5})

PM_{2.5}是空气动力学当量直径 $d \leq 2.5 \mu\text{m}$ 的固态或液态细颗粒物,相较于粗颗粒物,PM_{2.5}具有粒径小、比表面积大、活性强和易携带有毒有害物质等特点,并且其能持久停留于大气中,甚至进行远距离输送,从而对大气环境质量和人体健康造成严重的影响^[4]。

根据地区能源结构比例、经济发展状况以及气候条件不同,细颗粒物主要来源也有所差异。对PM_{2.5}贡献率最大的污染源主要有以下3个:(1)化石燃料的燃烧,如煤炭、石油和天然气等;(2)工业扬尘;(3)交通源污染^[5]。

PM_{2.5}的化学组成较为复杂,受其来源、形成方式、粒径大小、所处地域及气象条件等因素影响。一般包括以下3种成分:(1)水溶性离子:作为PM_{2.5}的主要化学成分,其组成包括水溶性有机离子如 SO_4^{2-} 、 NO_3^- 、 NH_4^+ 和 Cl^- 等,水溶性金属离子如 Mg^{2+} 、 Na^+ 和 Ca^{2+} 等;(2)含碳物质:包括元素碳(elemental carbon, EC)、多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)、有机碳(organic carbon, OC)等;(3)无机元素:虽然无机元素在大气中所占的比重不高,但其中包括了对人体危害较大的金属元素,还有自然粉尘、无机物灰尘等^[6]。

2 PM_{2.5}致机体损伤作用(The injury to the organism caused by PM_{2.5})

2.1 呼吸系统

呼吸道作为与外界直接接触的门户,是PM_{2.5}危害人体最直接、最首要的部位。研究表明:直径 $> 5 \mu\text{m}$ 的大气颗粒物几乎不能进入或大多数阻塞于上呼吸道, $> 5 \mu\text{m}$ 的大气颗粒物可进入细支气管和肺泡,而 $< 2.5 \mu\text{m}$ 的大气颗粒物几乎全部进入肺泡,从而证实细颗粒物能够穿过呼吸道屏障,影响肺通气功能,甚至造成机体缺氧^[7]。

许多流行病学调查显示污染程度越高,地区儿童呼吸系统症状和疾病的发生率越高,这提示空气污染物会增加儿童呼吸系统疾病的发病率^[8]。Liu等^[9]研究发现,暴露于较高的PM浓度与慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患病率增加和呼吸功能下降密切相关,且数据表明PM_{2.5}浓度每增加 $11 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$,COPD患者病死率的相对危险度升高11.6%^[10]。Yang等^[11]进行的一项队列研究结果表明,PM_{2.5}浓度每增加 $10 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$,肺癌发病率或死亡率将增加7.23%。另有研究表明PM_{2.5}与上呼吸道感染、急性支气管炎和哮喘等疾病具有一定相关性^[12]。

2.2 心血管系统

根据PM_{2.5}的作用途径和形式,PM_{2.5}对心血管系统的影响大致可分为直接作用和间接作用:PM_{2.5}中的可溶性成分可直接穿过肺泡上皮细胞,从而进入血液循环;PM_{2.5}也可刺激机体释放参与和介导炎性反应的化学因子及血管活性物质,其进入血液循环后引起氧化应激和炎症反应,起间接损伤作用^[13]。除此之外,PM_{2.5}与肺内受体或神经的相互作用会干扰自主神经系统,而自主神经系统又管控心率和血压的波动,因此,PM_{2.5}可能通过干扰自主神经系统从而损伤心血管系统^[14]。在上述各种作用的相互影响下,空气污染中的颗粒物,尤其是PM_{2.5}和PM₁₀,最终可引发血液凝固、血栓形成、心律失常和动脉粥样硬化等一系列心血管疾病^[15]。

通过大量流行病学研究,大多数学者认为PM_{2.5}致机体产生的氧化应激及炎症反应是动脉粥样硬化病变发展、血栓形成,导致心血管疾病的首要机制^[7]。然而,也有学者提出虽然目前的实验证据支持PM_{2.5}通过动脉粥样硬化加速和恶化对心血管疾病(CVD)的影响具有生物学上合理的作用模式(mode of action, MoA),但该MoA的人类相关性

还需要进一步的研究确认^[16]。

2.3 免疫系统

免疫系统作为机体执行免疫应答及免疫功能的重要系统,它的屏障功能主要体现在发现并清除异物,有效防御病原体入侵并平衡病原体引发的内环境波动。PM2.5 即通过损伤免疫系统从而降低机体免疫功能,影响人体健康水平。

目前查阅到的相关文献大多从固有免疫系统、细胞因子和适应性免疫系统这3个方面归纳了PM2.5 对于免疫系统的损害^[17]。研究表明,随着PM2.5 浓度增加,大鼠脾脏会出现骨髓减少,结构紊乱,且脾脏T淋巴细胞的增殖功能下降^[18]。乔果果和张志红^[19]通过研究发现大气PM2.5 会对固有免疫细胞产生一定影响,并在实验过程中证实大鼠肺泡巨噬细胞的吞噬功能随着PM2.5 的剂量增加而逐渐下降,即说明PM2.5 侵入机体后可能通过引起巨噬细胞数量和活性的改变而导致大鼠机体的免疫功能下降。Calderón-Garcidueñas 等^[20]调查研究139名年龄相仿的儿童后,发现高浓度PM2.5 可导致血清和脑脊液中免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)水平显著升高。因此,PM2.5 除了破坏体液免疫功能,甚至能过度激活细胞免疫,导致自身免疫疾病。

2.4 中枢神经系统

由于粒径过小,大气颗粒物中的超细粒子还可以直接通过人体的血脑屏障进入大脑^[21],或经由鼻腔中的嗅神经及面部的三叉神经末梢等途径转运至大脑,引发脑内神经元的炎症症状、病变甚至坏死^[22],在一定程度上造成不可逆的中枢神经系统损伤,导致神经系统退化性疾病,影响人的认知功能,表现出行为异常等临床体征^[23]。

越来越多研究发现颗粒物的暴露与认知功能下降^[23]、中枢神经系统疾病如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、中风等具有相关性^[24],但仍缺乏直接证据阐明PM2.5 对于神经系统疾病的作用。机体神经炎症的产生,以及免疫系统的异常激活和神经退行性疾病之间的相互作用导致神经系统疾病的观点目前得到较多学者认可。

近年来,另有越来越多的研究关注空气污染物的发育毒性。Keil 等^[25]研究发现,当人体吸入含有重金属的细颗粒物时,其产生的神经毒性会造成儿童智力下降。Zhang 等^[26]研究表明,母体妊娠期暴露于PM2.5 可影响神经元结构,导致后代大脑发育不良。

2.5 生殖系统

研究表明,PM2.5 对人体生殖系统也会产生影响。目前关于女性生殖系统的研究大多局限于流行病学调查,Hu 等^[27]发现,PM2.5 的暴露浓度与乳腺癌患者的生存率存在一定正比关系。正处于妊娠期的妇女如果长期持续暴露于污染的大气环境下,还有可能会增加自然流产的风险^[28]。对于男性生殖系统,Santi 等^[29]调查分析了2010年1月至2016年3月期间意大利北部5131名男性精液相关参数,发现PM10和PM2.5 暴露程度与精液质量之间存在负相关。严超等^[30]研究发现,PM2.5 的长期暴露可损伤大鼠的睾丸生精小管结构,影响精子的形成和发育。Zhang 等^[31]通过气管滴注将SD大鼠持续暴露于PM2.5,结果显示大鼠精子数量减少,相对运动速率降低,且畸形率显著增加,另借助体外小鼠精母细胞(GC-2spd)实验证实PM2.5 暴露损伤精子活力。

2.6 其他系统

近年来,国内外进行的一系列流行病学研究表明,PM2.5 对泌尿系统功能有着一定的影响,相关研究提示PM2.5 的浓度与慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患病率呈现显著正相关^[32-33],长期暴露于PM10会降低肾功能^[34]。此外,Raaschou-Nielsen 等^[35]的研究表明,长期暴露于户外PM环境可增加肾实质癌变的风险,Aztatzi-Aguilar 等^[36]证明亚慢性暴露于PM2.5 会引起急性肾损伤,但目前PM2.5 致肾脏病变的具体损伤机制尚未明确揭示。

人群调查研究显示,PM2.5 还会对消化系统产生一定损伤且严重程度不容忽视,例如:PM2.5 可引起非酒精性脂肪性肝病(NAFLD),其中心环节可能为氧化应激和胰岛素抵抗^[37]。Gao 等^[38]对模拟消化液进行提取后进行暴露评估,发现颗粒物影响粘膜纤毛清除,其通过气管和支气管区域抵达消化系统,表明PM2.5 中的痕量金属(TM)具有消化毒性。

3 PM2.5 的损伤机制(The damage mechanism of PM2.5)

3.1 氧化应激和炎症反应

PM2.5 可促进机体内的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的生成,消耗抗氧化物,使氧化-抗氧化失去平衡,诱导氧化损伤,甚至引发细胞自噬^[39]。除此之外,氧化应激反应产生的自由基可激活核因子- κ B(NF- κ B),促进炎症介质表达,改变肺部和呼吸道的炎性细胞分泌水平,刺激机体引起炎症反应^[40]。

PM_{2.5} 被吸入机体后,会遇到肺部和呼吸道表面的巨噬细胞,促使其释放白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、巨噬细胞炎性蛋白 2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)和白细胞介素 8(interleukin-8, IL-8)等^[41],遇到气道上皮细胞也会促使其释放大量细胞因子^[42],如 IL-6、IL-8、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等,从而引发机体产生炎症反应。Zhou 等^[43]通过将人支气管上皮细胞暴露于 PM_{2.5} 中,发现无论是急性暴露(24 h 暴露于高浓度 PM_{2.5})还是持续暴露(10 d 反复暴露于低浓度 PM_{2.5}),都能促进内质网应激反应,引发细胞凋亡。

最近的研究表明,氧化损伤并不是诱导炎症反应的原因,而是 PM 的某些特殊物质,例如表面携带的铁、铜、锌和锰等金属元素及脂多糖、多环芳烃和超细颗粒物等激活了机体自身的防御途径,导致炎症因子释放过多,产生炎症反应,引起细胞破坏甚至死亡^[44-46](表 1)。

3.2 免疫应答

PM_{2.5} 进入机体内部时,第一道防线——黏液系统起至关重要的作用。大部分 PM_{2.5} 物质可通过气管和支气管壁的黏液流动和纤毛运动排出体外,但 PM_{2.5} 所含的有害物质可引起黏蛋白表达水平的增加,导致黏液高分泌状态,从而阻碍了黏液纤毛清除颗粒物^[47]。其余一部分则借助机体自身的细胞免疫,即肺泡巨噬细胞的吞噬作用。Zhang 等^[48]采用不同浓度 PM_{2.5} 感染不同时间,发现巨噬细胞的存活率随着 PM_{2.5} 暴露时间和剂量的增加而降低,NF- κ B 基因家族表达增加,随后影响炎症因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α), C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)水平增加。

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是连接固有免疫与适应性免疫的抗原呈递细胞,Castaneda 等^[49]证实环境颗粒物(particulate matter, PM)可激活 DCs,并且诱导幼稚 T 淋巴细胞向辅助 T 细胞 17 型转化,进而引发机体免疫应答。当 PM_{2.5} 进入机体后,且不能被固有免疫系统清除时,机体便会启动适应性免疫,如 B 淋巴细胞表面的特异性抗原受体可识别不同抗原,使 B 细胞激活、增殖和分化为浆细胞,产生特异性抗体,发挥体液免疫功能^[49]。此外,PM_{2.5} 还能引起氧自由基数量的增加,使血清中抗蛋白酶成分活性降低,从而增强膜通透性,使 PM_{2.5} 穿过气血屏障进入淋巴液,进而刺激机体产生免疫反应^[50](表 1)。

3.3 DNA 损伤和遗传毒性

PM_{2.5} 作用于机体后会引发组织细胞 DNA 损

伤如缺失、重复和倒位等,由此使正常基因诱发基因突变、染色体畸变^[51]。研究表明,PM_{2.5} 表面所携带的物质才是导致基因突变和遗传毒性的根本原因^[52],例如 PAHs 在人体内代谢后可与 DNA 亲核位点鸟嘌呤外环氨基端共价结合,形成加合物,引起 DNA 损伤,诱导基因突变和细胞癌变。此外,3-硝基苯并蒽酮(3-nitrobenzanthrone, 3-NBA)也能与 DNA 形成加合物导致基因突变甚至癌变^[53]。除了可引起 DNA 损伤外,PM_{2.5} 也影响了核酸切除修复基因的表达,因而导致核酸切除修复障碍^[54]。

Zeng 等^[55]通过检测 PM_{2.5} 表面所携带的矿物粉尘对细胞的形态、微核、增殖抑制率和 DNA 损伤等数据,PM_{2.5} 暴露损伤 DNA 时,损伤信号便能启动一系列反应,引起细胞周期阻滞或者细胞凋亡,证明 PM_{2.5} 可以引起细胞的遗传毒性。另有体外实验研究其具体机制,显示可能为 PM_{2.5} 诱导 ROS 数量增多,依靠氧依赖性杀伤途径降低线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)水平,破坏线粒体结构,导致 DNA 损伤和细胞周期阻滞甚至细胞凋亡^[56](表 1)。

3.4 信号通路

近年来研究表明,大气颗粒物的刺激引起机体一系列损伤反应,实际上是通过改变编码转录因子、基因转录水平,影响信号转导^[57]。近年来越来越多的学者对 NF- κ B 信号通路、JAK/STAT 信号通路以及钙信号通路进行深入研究。

NF- κ B 作为关键的调节基因转录因子,在信号通路中发挥重要的作用。具体可表现为:当细胞受到 ROS、炎症因子等刺激时,NF- κ B 暴露核定位点,可移位到细胞核,与特异性 κ B 序列结合,诱导靶基因如 TNF、IL、趋化因子及黏附因子等转录^[58]。罗姆^[59]通过体内外实验证实 PM_{2.5} 可诱导气道上皮细胞损伤,并启动 DNA 损伤应答(DNA-damage response, DDR),其调控机制可能是通过 cGAS-NF- κ B 信号通路实现。Li 等^[60]通过实验证明 PM_{2.5} 激活环氧酶 2(cyclooxygenase 2, COX-2)表达后,依靠 ROS-NF- κ B 途径增强突触传递,导致神经损伤。PM 提取物激活血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)以促进动脉粥样硬化症状以及心血管疾病发生,其根本原因可能为细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK-1/2)和 NF- κ B 途径的激活^[61]。

Ca²⁺ 作为细胞内信号转导的重要媒介,其浓度

表 1 PM2.5 暴露致机体的损伤及机制

Table 1 The mechanism of organism damage caused by PM2.5 exposure

研究对象 Research object	浓度 Concentration	暴露时长 Exposure time	毒性效应 Toxic effect	参考文献 References
小鼠肺上皮细胞 MLE-12 cells	25, 50, 100, 200 mg·L ⁻¹	24, 48 h	PM2.5 可诱导细胞大量生成 ROS 消耗抗氧化物, 使氧化-抗氧化失去平衡, 诱导氧化损伤, 甚至引发细胞自噬	[39]
			PM2.5 can induce a large amount of ROS, consume antioxidants, lose the balance of oxidation-antioxidation, induce oxidative damage, and even induce autophagy.	
人支气管上皮细胞 Human bronchial epithelial cells	0, 12.5, 25, 50, 100 μg·mL ⁻¹	36 h	氧化应激反应产生的自由基可激活 NF-κB, 促进炎症介质表达, 刺激肺部和呼吸道炎症反应	[40]
			Free radicals produced by oxidative stress activate NF-κB, promote the expression of inflammatory mediators, stimulate lung and respiratory inflammatory responses.	
SD 大鼠 SD rat	1.5, 6, 24 mg·kg ⁻¹	隔天染毒, 共 6 次 Infected the next day, a total of six times	PM2.5 可抑制肺泡巨噬细胞的吞噬功能, 引起巨噬细胞数量和活性的改变而导致大鼠机体的免疫功能下降	[19]
			PM2.5 can inhibit the phagocytic function of alveolar macrophages, causing changes in the number and activity of macrophages, resulting in decreased immune function in rat body.	
Wistar 大鼠 Wistar rat	240 μg·只 ⁻¹ 240 μg·individual ⁻¹	雾化吸入 30 min, 共 4 周 Aerosol inhalation 30 min, a total of 4 weeks	PM2.5 可引起黏蛋白表达水平的增加, 导致黏液高分泌状态, 最终引起慢性阻塞性肺病和哮喘等疾病	[47]
			PM2.5 can cause the increase of mucin expression levels, leading to mucus hypersecretion, eventually leading to diseases such as chronic obstructive pulmonary disease and asthma.	
FVB/N 小鼠 FVB/N mice	0.5, 1 mg·mL ⁻¹	单次吸入或重复吸入 6 次 Single inhalation or repeated inhalation 6 times	PM 表面所携带的金属, 例如镍, 可引起炎症因子和趋化因子释放过多, 产生炎症反应, 引起细胞破坏甚至死亡	[44]
			Metals carried on the surface of PM, such as nickel, can cause excessive release of inflammatory and chemokines, producing inflammatory reactions that cause cell destruction or even death.	
C57BL/6 野生型或 AhR 敲除小鼠 C57BL/6 wildtype or AhR knockout mice	50 μg·mL ⁻¹	4 h	PM2.5 可激活 DCs, 诱导幼稚 T 淋巴细胞向辅助 T 细胞 17 型转化, 进而引发机体免疫应答 PM2.5 enhances DCs activation that prime naive T cell differentiates towards a Th17-like phenotype and induces immune response.	[49]

续表1

研究对象	浓度	暴露时长	毒性效应	参考文献
Research object	Concentration	Exposure time	Toxic effect	References
人肝癌 HepG2 细胞 Human hepatoma HepG2 cells	1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	24 h	PM2.5 表面所携带的 PAHs 在人体内代谢后可与 DNA 亲核位点鸟嘌呤外环氨基共价结合, 形成 BPDE-DNA 加合物, 引起 DNA 损伤, 诱导基因突变和细胞癌变 The PAHs carried on the surface of PM2.5 can be covalently bound to the amino terminus of the guanine outer ring of the DNA nucleophilic site to form a BPDE-DNA adduct, causing DNA damage, inducing gene mutation and cell carcinogenesis. PM2.5 表面携带的矿物粉尘可改变 A549 细胞形态, 增加微核细胞数量, 损害 DNA, 从而产生遗传毒性, 抑制细胞的增殖 PM2.5 surface carried mineral dust can change the morphology of A549 cells, increase the number of micronucleated cells, damage DNA, thereby producing genotoxicity and inhibiting cell proliferation.	[53]
人肺癌 A549 细胞 Human lung cancer A549 cells	200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	24 h	Mineral dust carried on the surface of PM2.5 can change the morphology of A549 cells, increase the number of micronucleated cells, damage DNA, thereby producing genotoxicity and inhibiting cell proliferation.	[55]
人主动脉血管平滑肌细胞 Human aortic vascular smooth muscle cells	0, 25, 50, 100, 200, 400 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	24 h	PM 提取物激活 VSMCs 以促进动脉粥样硬化症状以及心血管疾病发生, 其根本原因可能为 EKR-1/2 和 NF- κ B 通路的激活 PM extracts activate VSMCs to promote atherosclerotic symptoms as well as cardiovascular disease, the underlying cause of which may be activation of the EKR-1/2 and NF- κ B pathways.	[61]
人白血病 Jurkat T 细胞 Human leukemia Jurkat T cells	100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	3, 5, 6 min, 24 h	PM2.5 能引起 IL-2 表达水平改变, 并伴随免疫功能降低, Ca^{2+} -CaN-NFAT 可能是参与其调节的重要信号通路 PM2.5 can cause changes in IL-2 expression levels, accompanied by decreased immune function, and Ca^{2+} -CaN-NFAT may be an important signaling pathway involved in its regulation.	[64]
人支气管上皮 Human bronchial epithelial cells	50, 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	24 h	PM2.5 可导致 ROS 增多, JAK、STAT 基因表达增强, 其各自调控的炎症因子如 IL-6 表达水平也升高, 表明 PM2.5 通过调节 JAK/STAT 信号通路和细胞因子的产生而造成损伤 PM2.5 can lead to increased ROS, increased expression of JAK and STAT genes, and increased inflammatory factors such as IL-6, suggesting that PM2.5 causes damage by regulating JAK/STAT signaling pathway and cytokine production.	[65]

是维持正常生理功能的基础。大气细颗粒物导致细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,钙稳态失衡则会引发炎症损伤^[62]。有实验证明, Ca^{2+} -JAK1-STAT1 信号通路可引起支气管上皮细胞 TNF- α 、ICAM-1、HMGB1 等炎症因子表达水平的上升^[63]。PM2.5 能引起白介素 2(interleukin-2, IL-2)表达水平改变,并伴随免疫功能的降低, Ca^{2+} -CaN-NFAT 可能是参与其调节的重要信号通路^[64]。

JAK/STAT 信号通路是近年来发现的一条由细胞因子刺激的信号转导通路,在细胞的增殖分化、凋亡及免疫调节等许多生物学过程中起到重要作用。相较于其他通路,这条信号通路的传递过程相对简单,主要由 3 个成分组成,即酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶 JAK 和转录因子 STAT。徐贞贞等^[65]发现人支气管上皮细胞经 PM2.5 染毒后,表现为 ROS 增多,JAK、STAT 基因表达增强,其各自调控的炎症因子如 IL-6 表达水平也升高,表明 PM2.5 引发支气管上皮的氧化损伤后,是通过调节 JAK/STAT 信号通路和细胞因子的产生而造成损伤。马晓燕^[66]通过检测哮喘患者血清炎症因子和外周血样淋巴细胞内酪氨酸激酶和转录因子 mRNA 表达水平,发现 PM2.5 可能通过氧化应激-JAK-STAT 信号通路诱发哮喘加重,调控炎症反应(表 1)。

4 讨论和展望 (Discussion and prospect)

随着工业化进程,PM2.5 污染问题日益严重,其危害不容小觑。大量研究已证实 PM2.5 对生物体的毒性机制,但大多从氧化应激、炎症反应、免疫应答和 DNA 损伤等方面着手。其复杂的分子生物学机制是近年来研究的热点和趋势,目前已知磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKkt)通路、丝裂原蛋白活化激酶(MAPK)信号通路家族、TOLL 样受体(TLRs)信号通路、EKR-1/2 等通路均能参与 PM2.5 损伤过程,但由于不同学者的研究切入点不同,且调控基因表达的信号通路相互交错、互相作用,形成复杂的信号通路网络,上述多种信号通路之间如何协调以损伤机体仍存在较大争议,尚未形成系统性结论。

因此,在 PM2.5 引起诸多危害的时代背景下,除了警示社会加大监管力度、倡导清洁能源、加强防护意识之外,深入探究 PM2.5 损伤作用、明确阐述其致病机理、归纳形成完整理论体系已成为今后的迫切任务,未来该如何预防 PM2.5 对机体造成损伤

以及研究开发 PM2.5 损伤的有效治疗途径和治疗药物迫在眉睫。

通讯作者简介:丁志山(1967-),男,教授,博士生导师,主要研究方向为中药防治雾霾损伤。

参考文献 (References):

- [1] Khanna I, Khare M, Gargava P, et al. Effect of PM2.5 chemical constituents on atmospheric visibility impairment [J]. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 2018, 68(5): 430-437
- [2] 周秋花. 大气细颗粒物在模拟肺液中的行为、对细胞膜的作用及其细胞毒性[D]. 济南: 山东大学, 2016: 8
Zhou Q H. Behavior of atmospheric fine particulate matters in simulated lung fluid, their effect on model cell membranes and cytotoxicity [D]. Jinan: Shandong University, 2016: 8 (in Chinese)
- [3] Wang C, Tu Y, Yu Z, et al. PM2.5 and cardiovascular diseases in the elderly: An overview [J]. *International Journal of Environmental Research & Public Health*, 2015, 12(7): 8187-8197
- [4] Rogulakozłowska W, Klejnowski K, Rogulakopiec P, et al. Spatial and seasonal variability of the mass concentration and chemical composition of PM2.5 in Poland [J]. *Air Quality Atmosphere & Health*, 2014, 7(1): 41-58
- [5] 程念亮, 李云婷, 孟凡, 等. 我国 PM2.5 污染现状及来源解析研究[J]. *安徽农业科学*, 2014(15): 4721-4724
Cheng N L, Li Y T, Meng F, et al. Analytical studies of PM2.5 pollution and source identification in China in 2013 [J]. *Journal of Anhui Agricultural Sciences*, 2014(15): 4721-4724 (in Chinese)
- [6] 陈刚, 刘佳媛, 皇甫延琦, 等. 合肥城区 PM10 及 PM2.5 季节污染特征及来源解析[J]. *中国环境科学*, 2016, 36(7): 1938-1946
Chen G, Liu J Y, Huangpu Y Q, et al. Seasonal variations and source apportionment of ambient PM10 and PM2.5 at urban area of Hefei, China [J]. *China Environmental Science*, 2016, 36(7): 1938-1946 (in Chinese)
- [7] Fiordelisi A, Piscitelli P, Trimarco B, et al. The mechanisms of air pollution and particulate matter in cardiovascular diseases [J]. *Heart Failure Reviews*, 2017, 22(9341): 337-347
- [8] 朱一丹, 魏建荣, 黄露, 等. 不同大气污染程度地区学龄儿童呼吸系统疾病及症状发生的比较[J]. *北京大学学报: 医学版*, 2015, 47(3): 395-399
Zhu Y D, Wei J R, Huang L, et al. Comparison of respiratory diseases and symptoms among school-age children in

- areas with different levels of air pollution [J]. *Journal of Peking University: Health Sciences*, 2015, 47(3): 395-399 (in Chinese)
- [9] Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: Results from a cross-sectional study in China [J]. *Thorax*, 2017, 72(9): 788-795
- [10] Faustini A, Stafoggia M, Cappai G, et al. Short-term effects of air pollution in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Epidemiology*, 2012, 23(6): 861-879
- [11] Yang W S, Zhao H, Wang X, et al. An evidence-based assessment for the association between long-term exposure to outdoor air pollution and the risk of lung cancer [J]. *European Journal of Cancer Prevention*, 2016, 25(3): 163
- [12] Li R, Jiang N, Liu Q, et al. Impact of air pollutants on outpatient visits for acute respiratory outcomes [J]. *International Journal of Environmental Research & Public Health*, 2017, 14(1): 47
- [13] Meng X, Zhang Y, Yang K Q, et al. Potential harmful effects of PM_{2.5} on occurrence and progression of acute coronary syndrome: Epidemiology, mechanisms, and prevention measures [J]. *International Journal of Environmental Research & Public Health*, 2016, 13(8): 748
- [14] Ye X, Li P, Kan H, et al. Acute effects of particulate air pollution on the incidence of coronary heart disease in Shanghai, China [J]. *Plos One*, 2016, 11(3): e0151119
- [15] De Oliveira-Fonoff A M, Mady C, Pessoa F G, et al. The role of air pollution in myocardial remodeling [J]. *Plos One*, 2017, 12(4): e0176084
- [16] Prueitt R L, Cohen J M, Goodman J E. Evaluation of atherosclerosis as a potential mode of action for cardiovascular effects of particulate matter [J]. *Regulatory Toxicology & Pharmacology*, 2015, 73(2): S1-S15
- [17] 杜鹏瑞, 杜睿, 任伟珊. 城市大气颗粒物毒性效应及机制的研究进展 [J]. *中国环境科学*, 2016, 36(9): 2815-2827
- Du P R, Du R, Ren W S. Research progress on toxicological characteristics and mechanisms of urban atmospheric particulate matters [J]. *China Environmental Science*, 2016, 36(9): 2815-2827 (in Chinese)
- [18] 乔果果. MAPK 信号分子、细胞凋亡在交通相关 PM_{2.5} 诱导大鼠免疫毒性中的调控作用 [D]. 太原: 山西医科大学, 2017: 6
- Qiao G G. Regulation of MAPK signaling molecules and cell apoptosis in immune toxicity of rats induced by traffic related PM_{2.5} [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2017: 6 (in Chinese)
- [19] 乔果果, 张志红. 交通污染相关 PM_{2.5} 亚急性染毒对大鼠免疫功能的影响 [J]. *环境与健康杂志*, 2016, 33(12): 1035-1038
- Qiao G G, Zhang Z H. Effects of subacute exposure to traffic pollution related PM_{2.5} on immune function in rats [J]. *Journal of Environment and Health*, 2016, 33(12): 1035-1038 (in Chinese)
- [20] Calderón-Garcidueñas L, Vojdani A, Blaurock-Busch E, et al. Air pollution and children: Neural and tight junction antibodies and combustion metals, the role of barrier breakdown and brain immunity in neurodegeneration [J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2015, 43(3): 1039-1058
- [21] 王婷婷, 郑昕蕊, 李文燕, 等. 母源性 PM_{2.5} 暴露致子代鼠大脑皮层神经炎症与星形胶质细胞和小胶质细胞激活 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2018, 27(4): 313-320
- Wang T T, Zheng X R, Li W Y, et al. Maternal PM_{2.5} exposure induces the activation of astrocytes and microglia and subsequent neuroinflammation in the cerebral cortex in mouse offspring [J]. *Chinese Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 2018, 27(4): 313-320 (in Chinese)
- [22] Sagai M, Tin W T. Oxidative stress derived from airborne fine and ultrafine particles and the effects on brain-nervous system: Part 2 [J]. *Japanese Journal of Hygiene (Nihonseigaku Zasshi)*, 2015, 70(2): 127-133
- [23] Sunyer J, Esnaola M, Alvarezpedrerol M, et al. Association between traffic-related air pollution in schools and cognitive development in primary school children: A prospective cohort study [J]. *Plos Medicine*, 2015, 12(3): e1001792
- [24] Jorg S, Grohme D A, Erzler M, et al. Environmental factors in autoimmune diseases and their role in multiple sclerosis [J]. *Cellular & Molecular Life Sciences*, 2016, 73(24): 4611-4622
- [25] Keil D E, Buck B, Goossens D, et al. Health effects from exposure to atmospheric mineral dust near Las Vegas, NV, USA [J]. *Toxicology Reports*, 2016, 3(C): 785-795
- [26] Zhang T, Zheng X, Wang X, et al. Maternal exposure to PM_{2.5} during pregnancy induces impaired development of cerebral cortex in mice offspring [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(1): 257
- [27] Hu H, Dailey A B, Kan H, et al. The effect of atmospheric particulate matter on survival of breast cancer among US females [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2013, 139(1): 217-226
- [28] Enkhmaa D, Warburton N, Javzandulam B, et al. Seasonal ambient air pollution correlates strongly with spontaneous abortion in Mongolia [J]. *BMC Pregnancy and Childbirth*,

- 2014, 14(1): 146
- [29] Santi D, Magnani E, Michelangeli M, et al. Seasonal variation of semen parameters correlates with environmental temperature and air pollution: A big data analysis over 6 years [J]. *Environmental Pollution*, 2018, 235: 806-813
- [30] 严超, 曹希宁, 沈炼桔, 等. 汽车尾气来源 PM2.5 颗粒物长期暴露导致 SD 雄鼠生殖功能损害[J]. *中华男科学杂志*, 2016, 22(2): 104-109
- Yan C, Cao X N, Shen L J, et al. Long-term exposure to PM2.5 from automobile exhaust results in reproductive dysfunction in male rats [J]. *National Journal of Andrology*, 2016, 22(2): 104-109 (in Chinese)
- [31] Zhang J, Liu J, Ren L, et al. PM2.5 induces male reproductive toxicity via mitochondrial dysfunction, DNA damage and RIPK1 mediated apoptotic signaling pathway [J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 634: 1435-1444
- [32] Bragg-Gresham J L, Morgenstern H, McClellan W M, et al. County-level air quality and the prevalence of diagnosed chronic kidney disease in the US Medicare population [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0200612
- [33] Bragg-Gresham J L. Poor air quality linked to CKD risk [EB/OL]. [2018-09-28]. <https://www.kidneynews.org>
- [34] Yang Y R, Chen Y M, Chen S Y, et al. Associations between long-term particulate matter exposure and adult renal function in the Taipei metropolis [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2017, 125(4): 602-607
- [35] Raaschou-Nielsen O, Pedersen M, Stafoggia M, et al. Outdoor air pollution and risk for kidney parenchyma cancer in 14 European cohorts [J]. *International Journal of Cancer*, 2017, 140(7): 1528-1537
- [36] Aztatzi-Aguilar O G, Uriberamírez M, Narváezmorales J, et al. Early kidney damage induced by subchronic exposure to PM2.5 in rats [J]. *Particle & Fibre Toxicology*, 2016, 13(1): 68
- [37] Ramesh K, Shyam P, Shruti C, et al. Association of pro-inflammatory cytokines, adipokines & oxidative stress with insulin resistance & non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Indian Journal of Medical Research*, 2012, 136(2): 229-236
- [38] Gao P, Guo H, Zhang Z, et al. Bioaccessibility and exposure assessment of trace metals from urban airborne particulate matter (PM(10) and PM(2.5)) in simulated digestive fluid [J]. *Environmental Pollution*, 2018, 242(Pt B): 1669-1677
- [39] 龙放, 丁文军, 邓晓蓓, 等. 大气细颗粒物 PM2.5 诱导肺上皮 MLE-12 细胞的氧化应激和自噬[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2013, 27(4): 698-703
- Long F, Ding W J, Deng X B, et al. PM2.5 induces oxidative stress and autophagy in lung epithelial MLE-12 cells [J]. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2013, 27(4): 698-703 (in Chinese)
- [40] 刘莎莎, 敖登其木格, 王红丽, 等. PM2.5 通过活化 NF-κB 途径诱导支气管上皮细胞中血管内皮生长因子的表达[J]. *军事医学*, 2015, 39(5): 325-328
- Liu S S, Aodengqimuge, Wang H L, et al. PM2.5 induces VEGF expression via activation of NF-κB pathway in bronchial epithelial cells [J]. *Military Medicine Science*, 2015, 39(5): 325-328 (in Chinese)
- [41] Jensen A, Karotki D G, Christensen J M, et al. Biomarkers of oxidative stress and inflammation after wood smoke exposure in a reconstructed Viking Age house [J]. *Environmental & Molecular Mutagenesis*, 2015, 55(8): 652-661
- [42] Honda A, Fukushima W, Oishi M, et al. Effects of components of PM2.5 collected in Japan on the respiratory and immune systems [J]. *International Journal of Toxicology*, 2017, 36(2): 153
- [43] Zhou W, Tian D, He J, et al. Exposure scenario: Another important factor determining the toxic effects of PM2.5 and possible mechanisms involved [J]. *Environmental Pollution*, 2017, 226: 412
- [44] Cuevas A K, Niu J, Zhong M, et al. Metal rich particulate matter impairs acetylcholine-mediated vasorelaxation of microvessels in mice [J]. *Particle & Fibre Toxicology*, 2015, 12(1): 14
- [45] Huang K L, Lee Y H, Chen H I, et al. Zinc oxide nanoparticles induce eosinophilic airway inflammation in mice [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2015, 297: 304-312
- [46] Niu J, Liberda E N, Qu S, et al. The role of metal components in the cardiovascular effects of PM2.5 [J]. *Plos One*, 2013, 8(12): e83782
- [47] 刘美花, 周向东. 柠檬苦素抑制 PM2.5 吸入诱导的大鼠气道炎症反应及黏液高分泌状态[J]. *基础医学与临床*, 2018, 38(4): 433-438
- Liu M H, Zhou X D. Limonin inhibits the PM2.5 inhalation-induced airway inflammation and mucus hypersecretion in rats [J]. *Basic & Clinical Medicine*, 2018, 38(4): 433-438 (in Chinese)
- [48] Zhang Y, Wang S, Zhu J, et al. Effect of atmospheric PM2.5 on expression levels of NF-κB genes and inflammatory cytokines regulated by NF-κB in human macrophage [J]. *Inflammation*, 2018, 41(6): 1-11
- [49] Castaneda A R, Pinkerton K E, Bein K J, et al. Ambient particulate matter activates the aryl hydrocarbon receptor in dendritic cells and enhances Th17 polarization [J]. *Tox-*

- icology Letters, 2018, 292: 85-96
- [50] Zhao J, Gao Z, Tian Z, et al. The biological effects of individual-level PM_{2.5} exposure on systemic immunity and inflammatory response in traffic policemen [J]. Occupational and Environmental Medicine, 2013, 70(6): 426-431
- [51] Xia T, Korge P, Weiss J N, et al. Quinones and aromatic chemical compounds in particulate matter induce mitochondrial dysfunction: Implications for ultrafine particle toxicity [J]. Environmental Health Perspectives, 2004, 112(14): 1347-1358
- [52] 颜森波, 于国伟, 谌慧. PM_{2.5} 对 DNA 的损伤作用概述 [J]. 职业与健康, 2015, 31(6): 847-850
- Yan S B, Yu G W, Chen H. An overview on effect of PM_{2.5} on DNA damage [J]. Occupation and Health, 2015, 31(6): 847-850 (in Chinese)
- [53] Kawanishi M, Fujikawa Y, Ishii H, et al. Adduct formation and repair, and translesion DNA synthesis across the adducts in human cells exposed to 3-nitrobenzanthrone [J]. Mutation Research/Genetic Toxicology & Environmental Mutagenesis, 2013, 753(2): 93-100
- [54] 苏佳. 环境危险因素、DNA 修复基因与肺癌病因的关系研究[D]. 上海: 复旦大学, 2008: 14-15
- Su J. Environmental factors, DNA repair gene and lung cancer risk [D]. Shanghai: Fudan University, 2008: 14-15 (in Chinese)
- [55] Zeng Y L, Huo T T, Dong F Q, et al. The study on genotoxicity of PM_{2.5} mineral dusts to A₅₄₉ cells [C]. Mianyang, China: Proceedings of the 11th International Congress for Applied Mineralogy (ICAM), 2013, 33(S1): 133
- [56] Yang J, Huo T, Zhang X, et al. Oxidative stress and cell cycle arrest induced by short-term exposure to dustfall PM_{2.5} in A549 cells [J]. Environmental Science & Pollution Research, 2017(10): 1-12
- [57] 黄强, 董发勤, 王利民, 等. PM_{2.5} 中的矿物粉尘对 V79 细胞毒性研究[J]. 工业卫生与职业病, 2015, 41(2): 81-85
- Huang Q, Dong F Q, Wang L M, et al. The study on the cytotoxicity of PM_{2.5} mineral dusts to V79 cells [J]. Industrial Health and Occupational Diseases, 2015, 41(2): 81-85 (in Chinese)
- [58] Zheng G L, Hao Z, Ping T, et al. HMGB1 activates nuclear factor- κ B signaling by RAGE and increases the production of TNF- α in human umbilical vein endothelial cells [J]. Immunobiology, 2010, 215(12): 956-962
- [59] 罗曼. RAD50 介导的 DNA 损伤应答在 PM_{2.5} 诱导气道炎症中分子调控机制的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018: 90-98
- Luo M. Mechanism of RAD50-mediated DNA damage response in particulate matter-induced airway inflammation [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2018: 90-98 (in Chinese)
- [60] Li B, Guo L, Ku T, et al. PM_{2.5} exposure stimulates COX-2-mediated excitatory synaptic transmission via ROS-NF- κ B pathway [J]. Chemosphere, 2017, 190: 124-134
- [61] Wan Q, Liu Z, Yang Y. Puerarin inhibits vascular smooth muscle cells proliferation induced by fine particulate matter via suppressing of the p38 MAPK signaling pathway [J]. BMC Complementary & Alternative Medicine, 2018, 18(1): 146
- [62] 童国强. Orail/Ca²⁺-CaN-NFAT 信号通路在交通相关 PM_{2.5} 诱导 Jurkat T 细胞 IL-2 释放中的作用[D]. 太原: 山西医科大学, 2014: 27-30
- Tong G Q. Traffic-related PM_{2.5} induces IL-2 release by the orail/Ca²⁺-CaN-NFAT signaling pathway [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2014: 27-30 (in Chinese)
- [63] 平飞飞. Ca²⁺-JAK1-STAT1 信号通路在 PM_{2.5} 引起 16HBE 细胞炎症介质改变中的调控作用[D]. 太原: 山西医科大学, 2016: 31-33
- Ping F F. Regulation of Ca²⁺-JAK1-STAT1 signaling pathway on inflammatory mediators in 16HBE cells induced by PM_{2.5} [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2016: 31-33 (in Chinese)
- [64] Tong G, Zhang Z, Han J, et al. Traffic-related PM_{2.5} regulates IL-2 releasing in Jurkat T cells by calcium signaling pathway [J]. Journal of Hygiene Research, 2013, 42(5): 822
- [65] 徐贞贞, 张志红, 马晓燕, 等. PM_{2.5} 通过氧化应激对支气管上皮细胞 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 卫生研究, 2015, 44(3): 451-455
- Xu Z Z, Zhang Z H, Ma X Y, et al. Effects of PM_{2.5} on oxidative stress-JAK/STAT signaling pathway of human bronchial epithelial cells via oxidative stress [J]. Journal of Hygiene Research, 2015, 44(3): 451-455 (in Chinese)
- [66] 马晓燕. 氧化应激-JAK/STAT 信号通路在 PM_{2.5} 诱导哮喘加重中的作用[D]. 太原: 山西医科大学, 2015: 20-25
- Ma X Y. The role of oxidative stress-JAK/STAT signaling pathway in asthma exacerbation induced by PM_{2.5} [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2015: 20-25 (in Chinese)