

细颗粒物对人体呼吸系统损害的研究进展

曹芹, 平芬, 张凤蕊, 韩书芝, 李萍

(河北省人民医院呼吸二科, 石家庄 050051)

[摘要] 细颗粒物(PM_{2.5}), 即空气动力学直径小于等于 2.5 μm 的颗粒物, 是雾霾的主要部分, 对人类健康造成多种危害。呼吸系统作为雾霾天气的重要靶器官, 在雾霾对人体健康造成的危害中占重要地位。本文综述了 PM_{2.5} 对呼吸系统损害的研究进展。

[关键词] 细颗粒物; 空气污染; 呼吸系统

中图分类号: R56 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.06.038

Research advancement on the adverse effects of PM_{2.5} on respiratory system Cao Qin, Ping Fen, Zhang Fengrui, Han Shuzhi, Li Ping (Department of Respiratory, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

Corresponding author: Ping Fen, Email: pingfen2003@126.com

[Abstract] Fine particulate matter (PM_{2.5}), with an aerodynamic diameter less than 2.5 μm, is the major component of haze weather. It has many adverse effects on human health. Respiratory system is an important target organs in causing harmful effects on human being of PM_{2.5}. In this review, epidemiological studies, animal experiments as well as cell researches on PM_{2.5} and lung will be summarized. Research advancement will be discussed on the adverse effects of PM_{2.5} on respiratory system.

[Key words] Particulate matter; Air pollution; Respiratory system

雾霾天气频繁出现, 不仅影响着交通出行、经济建设发展, 还对人类健康造成不良影响。而其中颗粒物的危害效应引起广泛关注, 颗粒物来源广泛, 包括自然界产生和人类活动产生, 主要来源有工厂、发电站、垃圾焚烧、机动车、建筑施工、火灾、自然扬尘等。国际癌症研究机构 and 世界卫生组织已经把空气颗粒物归类为 1 级致癌物。根据空气动力学直径, 颗粒物分为可吸入颗粒物 (PM₁₀), 细颗粒物 (PM_{2.5}), 超细颗粒物 (PM_{0.1})。PM₁₀ 主要沉积在上呼吸道, PM_{2.5} 和 PM_{0.1} 能够进入肺泡, 具有更大的危害。PM_{2.5} (空气动力学直径 ≤ 2.5 μm), 粒径小, 成分复杂, 具有很强吸附性, 容易成为空气中毒性物质的携带者并通过肺泡毛细血管进入循环系统, 对全身多个系统产生危害。一项对于全球疾病负担排名的评估指出, PM_{2.5} 空气污染是全球死亡、致残的首要原因之一^[1]。PM_{2.5} 有升高血压的作用^[2], 与心力衰竭住院率、死亡率^[3,4] 也有密切联系, 加快颈动脉内膜中层厚度和动脉粥样硬化的进展^[5], 与糖尿病

的发展^[6] 有着密切的联系。短期 PM_{2.5} 的暴露即可增加死亡率和住院率, 但在危害程度上有地区的差异^[7], 短期高剂量的颗粒物的暴露引起哮喘发作; 长期持久的暴露增加肺癌、慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的发病风险。在绝经后的妇女中 PM_{2.5} 的浓度每增加 10 μg/m³, 心血管事件发生的风险增加 24%, 死于心血管疾病的风险增加 76%, 因此, 长期 PM_{2.5} 的暴露和绝经后妇女心血管疾病的发生和死亡有关^[8]。国外研究^[9] 表明, 相比较粗颗粒物, 细颗粒物增加死亡率的影响更大, 且年老 (如年龄 ≥ 75 岁) 人群最易受影响。来源于汽油机动车尾气芳香烃的排放, 形成二次气溶胶, 增加空气中 PM_{2.5} 浓度, 造成人数众多的过早死亡, 是一重要的公共健康负担^[10]。进一步对 PM_{2.5} 不同成分和死亡率关系的分析发现, PM_{2.5} 构成成分, 如有机碳颗粒、元素碳、硅、钠离子等可能会增加死亡率, 某些成分具有更大毒性^[11]。减少暴露促进寿命的延长^[12]。关于 PM_{2.5} 研究众多, 本文综述了 PM_{2.5} 与呼吸系统关系

基金项目: 河北省 2015 年度医学科学研究重点课题计划 (20150110)

作者简介: 曹芹, 硕士在读, Email: caoqin1990@qq.com

通信作者: 平芬, 主任医师, 教授, 硕士生导师, Email: pingfen2003@126.com

的研究进展。

1 PM_{2.5}对人群的危害

雾霾天气、空气污染可引起鼻腔、咽喉、眼部症状,使痰液中肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)等炎性因子升高^[13]。PM_{2.5}浓度每升高10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,人群呼吸系统疾病死亡率增加0.5%^[14]。武汉市冬季颗粒物的暴露对大学生的呼吸道症状和肺功能产生影响^[15],上海交通警察PM_{2.5}的暴露水平高于居民,冬季的暴露水平较夏季高,高水平的暴露引起更多症状如咳嗽、咳痰、视力下降、易怒、睡眠质量差等,导致肺通气功能下降,降低血清 Clara 细胞蛋白 CC16;CC16 参与支气管上皮损伤的修复过程,反映气道上皮完整性,用以评价呼吸道上皮屏障功能。通过基因测序研究发现,MAP2 基因 2363 位点处的 G2363G 基因型和 C5 基因 3156 位点处 A3156G 基因型是 PM_{2.5}致肺通气功能障碍的遗传易患性因素^[16]。一项在上海进行的 PM_{2.5}暴露致呼吸系统效应中 PM_{2.5}与基因相互作用的大型研究中,发现交警的暴露水平显著高于普通人群,肺功能下降(FEV1, FEV1/FVC),超敏 C 反应蛋白增高,血淋巴细胞数降低;交警群体为患呼吸系统疾病的高风险人群,比普通人群更易出现呼吸功能不全。在对肺功能(FEV1/FVC)的影响上没有发现炎症反应相关基因 CXCL3、NME7、C5 和 PM_{2.5}存在相互作用^[17]。雾霾期间 PM_{2.5}污染对医院就诊人数具有影响,上海市雾霾期间,PM_{2.5}日均浓度每增加 34 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,呼吸科、儿童呼吸科日均门诊人数分别增加 3.2%、1.9%,且滞后累积效应大于当日效应^[18]。北京地区灰霾事件与儿科门诊急诊增加相关。2013 年 1 月京津冀地区因 PM_{2.5}短期暴露导致超额死亡 2725 人,其中呼吸系统疾病超额死亡人数 846 人^[19]。从空间相关性方面分析发现,北京市不同地区空气污染水平存在差异,污染越重的地区,呼吸系统疾病门诊就诊人数越多,细颗粒物的浓度与门诊人数高度相关,且颗粒物粒径越小对呼吸系统的影响越大^[20]。孕妇暴露于高 PM_{2.5}水平的环境后,将可能抑制新生儿身长,导致新生儿脐静脉血清中铅、锰、铬水平较高,而对胚胎正常发育有重要作用的胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、IGF-2 较低^[21]。同时 PM_{2.5}是 COPD 患者发病和急性加重的原因,COPD 患者的红细胞由于抗氧化活力的缺乏(还原型辅酶 II、非蛋白巯基单位),氧化损伤指标蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPase)活力和葡萄糖-6 磷酸脱氢酶(G6PD)

活力降低,阴离子交换蛋白(AE1)功能发生改变,相比较健康人的红细胞更易遭受空气污染中颗粒物的损伤^[22]。而国外在跨越区域的人群研究发现,没有发现 PM_{2.5}浓度增加和哮喘发作有联系,进一步分层分析发现不同种族的影响,非西班牙裔黑人对于 PM_{2.5}暴露后哮喘发作的风险增加,慢性 PM_{2.5}的暴露人群加重鼻窦炎的病情^[23]。

2 PM_{2.5}动物实验研究

城市低剂量 PM_{2.5}急性暴露损伤小鼠肺功能,诱导肺部炎症反应[中性粒细胞的活化标志肺部髓过氧化物酶(MPO)增加,中性粒细胞浸润,前炎症因子 TNF- α 、IL-6 表达增加],也导致氧化损伤(表现在硫代巴比妥酸反应物、8-异前列腺增加,氧化应激产生如过氧化氢酶表达增加,还原型谷胱甘肽与氧化型谷胱甘肽的比值下降)^[24]。PM_{2.5}的暴露导致小鼠(大鼠)肺泡灌洗液中乳酸脱氢酶、清蛋白等肺组织损伤指标升高,人免疫球蛋白 A 和 G 滴度升高,激发机体体液免疫和局部黏膜免疫应答,肺巨噬细胞吞噬功能下降,TNF- α 、IL-1 升高,脂质过氧化物丙二醛升高、重要抗氧化酶超氧化物歧化酶下降,造成免疫损伤和氧化损伤^[25-27]。慢性支气管炎大鼠对 PM_{2.5}导致的肺损伤更加易感^[28]。

3 PM_{2.5}对组织细胞的影响

有关研究^[29]发现,PM_{2.5}对人外周血淋巴细胞产生免疫抑制,破坏免疫平衡,其机制可能是钙稳态失衡。微核是染色体畸变在间期核中所表现的一种损伤类型,微核率与染色体畸变成正相关,PM_{2.5}增加淋巴细胞微核率^[30],对外周血淋巴细胞、人支气管上皮细胞、大鼠肺泡巨噬细胞 DNA 产生损伤作用,表现出遗传毒性^[31-33]。PM_{2.5}对支气管上皮遗传毒性的实验研究发现,在遗传毒性的标志物(磷酸化的组蛋白 γH2AX 用来检测双链 DNA 断裂,端粒酶活性)升高方面,在黎巴嫩,城市高于农村,因城市汽车的使用高于农村,城市里 PM_{2.5}可诱导芳香烃受体介导的基因表达(如:芳香烃受体抑制因子、细胞色素 CYP1A1、CYP1B1 的基因表达)。同时微小 RNA(miR)-21 上调,miR-21 在氧化应激和炎症反应中表达,微小 RNA 调节基因的表达增加^[34]。PM_{2.5}可刺激人支气管上皮、肺泡上皮等细胞释放炎症因子,参与气道炎症损伤,诱导细胞凋亡。激活小鼠肺泡 II 型上皮细胞自噬降解途径,抑制细胞存活^[35]。PM_{2.5}抑制人肺成纤维细胞间的通讯,具有细胞毒性作用^[36]。不同地区 PM_{2.5}由于其来源和组

成分不同,其毒性也有所不同,随着染毒剂量增加 PM_{2.5}致大鼠巨噬细胞毒性作用增强,减弱巨噬细胞的吞噬功能,削弱气道非特异性免疫^[37]。颗粒物的暴露增加肺泡上皮细胞对结核分枝杆菌的敏感性,下调防御素(HBD-2、HBD-3)的表达,增加细胞内细菌数量,防御素在结核感染早期的控制中具有非常重要的作用,或许增加结核感染的患病风险^[38]。

4 PM_{2.5}损伤作用机制

实验发现,PM_{2.5}在增加小鼠肺组织 TNF- α 、IL-6、IL-1 炎性因子及氧化酶 NOS 基因表达的同时,也增加核转录因子(NF- κ B)的表达,且与 NF- κ B 的表达显著相关,提示 NF- κ B 在肺组织的免疫损伤和氧化损伤中可能具有调节作用^[39]。PM_{2.5}染毒人 T 淋巴细胞白血病细胞的 CEM-6T 细胞后,引起凋亡效应分子 caspase-3 的 mRNA 增加,细胞色素 C、Fas 抗原配体等参与凋亡蛋白表达增加,可能通过线粒体途径和死亡受体途径共同诱导细胞凋亡^[40]。然而,采用低剂量的 PM_{2.5}处理人支气管上皮细胞可以阻止广谱诱导剂激发的线粒体驱动的凋亡,低剂量 PM_{2.5}的抗凋亡效应和炎性反应可以解释空气污染暴露后诱导的长期持续的炎症状态,延迟受损组织的修复过程^[41]。在 PM_{2.5}损伤机体的机制中,氧化应激及炎症通路是其中重要的机制。在颗粒物暴露导致的损伤、疾病、死亡中,氧自由基的产生不仅来源于颗粒物本身(有机成分、金属成分)的直接损伤,颗粒物暴露后细胞的参与也导致氧化应激,并激活一系列细胞内反应(激酶级联反应的活化、转录因子活化、释放炎性介质),导致细胞损伤或凋亡^[42]。

参考文献

- [1] LIM SS, VOS T, FLAXMAN AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9859) : 2224-2260.
- [2] WU S, DENG F, HUANG J, et al. Blood pressure changes and chemical constituents of particulate air pollution: results from the healthy volunteer natural relocation (HVNR) study [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121 (1) : 66-72.
- [3] SHAH AS, LANGRISH JP, NAIR H, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2013, 382 (9897) : 1039-1048.
- [4] 李小鹰. PM_{2.5}与心血管疾病的关系[J]. *中国临床保健杂志*, 2015, 18(2) : 113-115.
- [5] ADAR SD, SHEPPARD L, VEDAL S, et al. Fine particulate air pollution and the progression of carotid intima-medial thickness: a prospective cohort study from the multi-ethnic study of atherosclerosis and air pollution [J]. *PLoS Med*, 2013, 10(4) : e1001430.
- [6] CHEN H, BURNETT RT, KWONG JC, et al. Risk of incident diabetes in relation to long-term exposure to fine particulate matter in Ontario, Canada [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(7) : 804-810.
- [7] ATKINSON RW, KANG S, ANDERSON HR, 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] MILLER KA, SISCOVICK DS, SHEPPARD L, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(5) : 447-458.
- [9] SAMOLI E, STAFOGGIA M, RODOPOULOU S, et al. Associations between fine and coarse particles and mortality in Mediterranean cities: results from the MED-PARTICLES project [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121 (8) : 932-938.
- [10] VON STACKELBERG K, BUONOCORE J, BHAVE PV, et al. Public health impacts of secondary particulate formation from aromatic hydrocarbons in gasoline [J]. *Environ Health*, 2013, 12(1) : 19.
- [11] KRALL JR, ANDERSON GB, DOMINICI F, et al. Short-term exposure to particulate matter constituents and mortality in a national study of U. S. urban communities [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(10) : 1148-1153.
- [12] POPE CR, EZZATI M, DOCKERY DW. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(4) : 376-386.
- [13] 李海斌, 罗翼新, 宋承谕, 等. 雾霾天气空气污染对机体呼吸系统的急性损伤效应研究 [J]. *中华预防医学杂志*, 2015, 49(4) : 362-364.
- [14] 刘昌景, 黄飞, 杨志洲, 等. 我国空气污染物与人群呼吸系统疾病死亡急性效应的 Meta 分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(8) : 889-895.
- [15] 张云权, 马露, 朱耀辉, 等. 冬季颗粒物暴露对大学生 1s 最大呼气量及呼吸道症状的急性影响 [J]. *中华预防医学杂志*, 2015, 49(4) : 350-355.
- [16] 高知义. 大气细颗粒物人群暴露的健康影响及遗传易感性研究 [D]. 上海: 复旦大学公共卫生学院, 2010.
- [17] ZHAO J, BO L, GONG C, et al. Preliminary study to ex-

- plore gene-PM2.5 interactive effects on respiratory system in traffic policemen[J]. *Int J Occup Med Environ Health*, 2015, 28(6):971-983.
- [18] 殷永文,程金平,段玉森,等.上海市霾期间PM_{2.5}、PM₁₀污染与呼吸科、儿呼吸科门诊人数的相关分析[J]. *环境科学*, 2011, 32(7):1894-1898.
- [19] 张衍葵,马国霞,於方,等.2013年1月灰霾污染事件期间京津冀地区PM2.5污染的人体健康损害评估[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(34):2707-2710.
- [20] XIONG Q, ZHAO W, GONG Z, et al. Fine particulate matter pollution and hospital admissions for respiratory diseases in Beijing, China[J]. *Int J Env Res Pub Heal*, 2015, 12(9):11880-11892.
- [21] 王双青,王艳梅,董淑英,等.孕期PM_{2.5}暴露与新生儿生长发育关系的初步研究[J]. *环境与健康杂志*, 2014, 31(2):163-166.
- [22] TORRES-RAMOS YD, MONTOYA-ESTRADA A, GUZMAN-GRENFELL AM, et al. Urban PM_{2.5} induces ROS generation and RBC damage in COPD patients[J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2011, 3:808-817.
- [23] NACHMAN KE, PARKER JD. Exposures to fine particulate air pollution and respiratory outcomes in adults using two national datasets; a cross-sectional study[J]. *Environ Health*, 2012, 11(1):25.
- [24] RIVA DR, MAGALHÃES CB, LOPES AA, et al. Low dose of fine particulate matter (PM_{2.5}) can induce acute oxidative stress, inflammation and pulmonary impairment in healthy mice[J]. *Inhal Toxicol*, 2011, 23(5):257-267.
- [25] 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.
- [26] 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:复旦大学公共卫生学院, 2013.
- [27] 曲红梅,牛静萍,魁发瑞,等.大气中PM_{2.5}致大鼠呼吸道急性损伤作用[J]. *中国公共卫生*, 2006, 22(5):598-599.
- [28] 曹强,宋伟民,阿斯亚,等.大鼠慢性支气管炎模型在颗粒物PM_{2.5}毒性研究中的应用[J]. *卫生研究*, 2005, 34(6):28-31.
- [29] 郭丽丽,张志红,原福胜,等.交通相关细颗粒物对外周血淋巴细胞免疫毒性和钙信号机制研究[J]. *环境与健康杂志*, 2010, 27(11):946-949.
- [30] 魏爱丽,孟紫强,牛瑞芳.沙尘暴细颗粒物对外周血淋巴细胞微核形成的影响[J]. *环境科学学报*, 2006, 26(3):509-514.
- [31] 李朋昆,高知义,蒋蓉芳,等.细颗粒物暴露对人群DNA损伤的影响[J]. *环境与职业医学*, 2010, 27(5):254-256.
- [32] 覃辉艳,彭晓武,蒙智娟,等.大气PM_{2.5}致人支气管上皮细胞DNA损伤的研究[J]. *环境与健康杂志*, 2012, 29(5):391-393.
- [33] 孟紫强,张全喜,耿红.沙尘暴细颗粒物致大鼠肺泡巨噬细胞DNA损伤[J]. *环境与职业医学*, 2006, 23(3):185-188.
- [34] BORGIE M, LEDOUX F, VERDIN A, et al. Genotoxic and epigenotoxic effects of fine particulate matter from rural and urban sites in Lebanon on human bronchial epithelial cells[J]. *Environ Res*, 2015, 136:352-362.
- [35] 龙放,丁文军,邓晓蓓,等.大气细颗粒物PM_{2.5}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.
- [36] 王菲菲,郑灿军,郭新彪.沙尘与非沙尘PM_{2.5}对人肺成纤维细胞存活率及细胞间通讯的影响[J]. *卫生研究*, 2006, 35(1):26-30.
- [37] 郭翔,闫庆倩,赵学彬,等.不同地区大气PM_{2.5}对大鼠肺泡巨噬细胞毒性作用的实验研究[J]. *环境与健康杂志*, 2012, 29(1):12-16.
- [38] RIVAS-SANTIAGO CE, SARKAR S, CANTARELLA P, et al. Air pollution particulate matter alters antimycobacterial respiratory epithelium innate immunity[J]. *IAI*, 2015, 83(6):2507-2517.
- [39] 姜智海,宋伟民.核转录因子-kappa B在PM_{2.5}染毒小鼠急性肺损伤中的作用[J]. *环境与职业医学*, 2005, 22(6):483-485, 501.
- [40] 赵莹,董洁,刘杰静,等.交通相关细颗粒物对CEM-6T细胞凋亡不同信号通路的影响[J]. *环境与健康杂志*, 2011, 28(12):1062-1064.
- [41] FERECATU I, BOROT MC, BOSSARD C, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon components contribute to the mitochondria-antiapoptotic effect of fine particulate matter on human bronchial epithelial cells via the aryl hydrocarbon receptor[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2010, 7(1):18.
- [42] GHIO AJ, CARRAWAY MS, MADDEN MC. Composition of air pollution particles and oxidative stress in cells, tissues, and living systems[J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2012, 15(1):1-21.

(收稿日期:2016-03-02)