

# PM<sub>2.5</sub>的健康危害、毒理效应与作用机制的研究

黄 虹<sup>1</sup>, 万雪莹<sup>1</sup>, 陈廷涛<sup>2</sup>, 邹长伟<sup>1</sup>

1. 南昌大学 资源环境与化工学院, 鄱阳湖环境与资源利用教育部重点实验室, 南昌 330031

2. 南昌大学 转化医学研究院, 南昌 330031

**摘要:** 大气颗粒物对人体健康的影响在世界范围内引起关注, 尤其是细粒子 (PM<sub>2.5</sub>, fine particulate matter) 因粒径小、成分复杂, 对人体健康的影响尤为突出。PM<sub>2.5</sub> 的毒理效应与作用机制是当前研究的热点, 分析其研究现状与存在问题能更好地把握其核心领域并开展更进一步的研究。基于文献检索与分析, 系统梳理了 PM<sub>2.5</sub> 危害导致的疾病类型; 介绍了 PM<sub>2.5</sub> 毒理研究的主要实验手段; 讨论当前认知的 PM<sub>2.5</sub> 毒理效应 (包括 PM<sub>2.5</sub> 不同组分、不同来源、不同季节的影响); 汇总 PM<sub>2.5</sub> 毒理作用机制研究方法的原理、特点、检测指标与测定方法, 解析目前研究认为的五种主要的 PM<sub>2.5</sub> 毒理作用机制。在分析已有研究成果的基础之上, 就 PM<sub>2.5</sub> 毒理实验、方法和研究内容方面存在的不足进行讨论, 并提出今后需要重点开展的研究方向, 以期对 PM<sub>2.5</sub> 健康危害的准确评估和有效防治提供科学依据。

**关键词:** PM<sub>2.5</sub>; 健康危害; 毒理实验; 健康效应; 作用机制

## Update on the toxicological effects and mechanism of PM<sub>2.5</sub>

HUANG Hong<sup>1</sup>, WAN Xueying<sup>1</sup>, CHEN Tingtao<sup>2</sup>, ZOU Changwei<sup>1</sup>

1. Key Laboratory of Poyang Lake Environment and Resource Utilization, Ministry of Education, School of Resources Environmental and Chemical Engineering, Nanchang University, Nanchang 330031, China

2. Institute of Translational Medicine, Nanchang University, Nanchang, Nanchang 330031, China

**Abstract: Background, aim, and scope** The review deals with publications concerning the toxicological effects and mechanism of PM<sub>2.5</sub>. The impact of atmospheric particulate matter on human health has attracted worldwide attention. In particular, fine particles (PM<sub>2.5</sub>) have a greater impact on human health due to their small particle size and complex composition. As a consequence, identifying the mechanism of action of PM<sub>2.5</sub> has always been a major objective of atmospheric environmental science research. **Materials and methods** The review describes the types of diseases caused by PM<sub>2.5</sub>, the experimental methods used in PM<sub>2.5</sub> toxicology research, and the toxicological effects of PM<sub>2.5</sub> (including the results of *in vitro* and *in vivo* experiments on PM<sub>2.5</sub> characterised by different components, sources, and seasons), as well as the consensus mechanism of action of PM<sub>2.5</sub>. This review emphasizes that the mechanisms of action of PM<sub>2.5</sub> vary according to component, source, and season. **Results** Several publications have

收稿日期: 2019-04-25; 录用日期: 2019-09-12; 网络出版: 2019-09-19

Received Date: 2019-04-25; Accepted Date: 2019-09-12; Online first: 2019-09-19

基金项目: 国家自然科学基金 (41765009); 南昌大学研究生创新专项资金 (CX2018239)

Foundation Item: National Natural Science Foundation of China (41765009); Postgraduate Innovation Special Fund project of Nanchang University (CX2018239)

通信作者: 邹长伟, E-mail: irishhjx@163.com

Corresponding Author: ZOU Changwei, E-mail: irishhjx@163.com

引用格式: 黄 虹, 万雪莹, 陈廷涛, 等. 2020. PM<sub>2.5</sub> 的健康危害、毒理效应与作用机制的研究 [J]. 地球环境学报, 11(2): 125–142.

Citation: Huang H, Wan X Y, Chen T T, et al. 2020. Update on the toxicological effects and mechanism of PM<sub>2.5</sub> [J]. *Journal of Earth Environment*, 11(2): 125–142.

been identified that  $PM_{2.5}$  can induce a variety of diseases. The mechanisms of action involve oxidative damage, inflammatory damage, DNA damage and mutations, apoptosis, and autophagy. **Discussion** Research on the underlying mechanism of  $PM_{2.5}$  might help to provide a scientific basis for accurately assessing the health hazards and effective prevention of  $PM_{2.5}$ . The components of  $PM_{2.5}$  and the mechanisms of action of  $PM_{2.5}$  can vary, as can the target cells. **Conclusions** Air pollution is one of the main causes of global morbidity and mortality. The discussion of air pollution control and the pathogenesis of  $PM_{2.5}$  is an extremely important issue. Oxidative stress, inflammatory damage, DNA damage and mutations, apoptosis, and autophagy are the main mechanisms of  $PM_{2.5}$ -induced disease. The results of  $PM_{2.5}$  with different components, sources, and seasons from *in vitro* and animal experiments provide a scientific basis for the accurate assessment and effective prevention of  $PM_{2.5}$  health hazards. **Recommendations and perspectives** In order to better explore the mechanism of action of  $PM_{2.5}$ , toxicity research methods employing *in vitro* and *in vivo* experiments should be developed and improved, and the interactions between different  $PM_{2.5}$  components should be addressed. Intervention studies on  $PM_{2.5}$  health hazards and finding effective ways of reducing or preventing the health risks of  $PM_{2.5}$  are critical.

**Key words:**  $PM_{2.5}$ ; health hazards; toxicological experiments; health effects; mechanisms of action

环境空气污染被确定为全球疾病负担的主要风险因素 (Shang et al, 2017; Wang et al, 2018)。颗粒物 (PM, particulate matter), 特别是空气动力学直径小于  $2.5 \mu m$  的颗粒 ( $PM_{2.5}$ , fine particulate matter), 粒径小, 比表面积大, 易吸附重金属、酸性氧化物、有机物、细菌和病毒等, 对人体健康带来严重危害。 $PM_{2.5}$  的来源多种多样, 对人体的影响也不尽相同。 $PM_{2.5}$  在多种疾病中的流行病学研究由来已久, 但其发病机制尚不清楚。本文综述  $PM_{2.5}$  的健康危害、毒理效应及其毒理研究方法与作用机制, 以期对  $PM_{2.5}$  健康危害的准确评估和有效防治提供科学依据。

## 1 $PM_{2.5}$ 的健康危害

### 1.1 呼吸系统疾病

$PM_{2.5}$  能较长时间停留在空气中, 主要经呼吸进入人体, 对呼吸系统影响最直接。 $PM_{2.5}$  会造成呼吸道粘膜上皮细胞的损伤, 还有部分沉积在肺部, 激活免疫细胞, 引发炎症反应, 引起呼吸系统疾病。流行病学研究表明, 上呼吸道刺激、儿童急性呼吸道感染、成人慢性支气管炎、慢性肺纤维化、慢性肺阻塞、肺癌等疾病的发生率都与  $PM_{2.5}$  的浓度有密切联系 (吕广娜和李荣山, 2013)。

### 1.2 胃肠道影响

$PM_{2.5}$  还能经口与食物、水一同进入消化道, 对胃肠道产生影响 (Beamish et al, 2011)。流行病学研究报道颗粒物暴露对胃肠道疾病的不良影响, 包括克罗恩病、炎症性肠病和消化道癌症

(Ananthkrishnan et al, 2011; Beamish et al, 2011)。

### 1.3 心血管疾病

流行病学调查显示, 暴露于高浓度  $PM_{2.5}$  环境, 会导致血压升高, 诱发心律失常、缺血性心肌炎、心梗、心衰等心血管疾病 (Szyszkwicz et al, 2012)。研究显示,  $PM_{2.5}$  的浓度与居民的总死亡率及由呼吸系统疾病、心血管疾病等疾病引发的死亡率之间呈现长期的正相关, 且均有显著意义 (赵珂等, 2011)。

### 1.4 免疫系统异常

$PM_{2.5}$  还会引发人体免疫系统的异常。研究发现,  $PM_{2.5}$  的吸入水平与抗双链 DNA (anti-double-stranded DNA antibody, ds-DNA) 和细胞管型相关, 且能影响系统性红斑狼疮等自身免疫风湿病的疾病活动 (Hadnagy et al, 1998)。

### 1.5 代谢综合征

代谢综合征 (Mets, metabolic syndrome) 由一系列诱导非传染性疾病 (心血管疾病和癌症) 发生的风险因素组成, 包括腹部肥胖、血脂异常、血压升高和高血糖。一项大型横断面研究发现, 人体长期暴露于  $PM_{1}$ 、 $PM_{2.5}$ 、 $PM_{10}$  的环境中, 代谢综合征风险增加, 且显著相关 (Yang et al, 2018)。

### 1.6 癌症

$PM_{2.5}$  还可能导致癌症的发生。除了目前众所周知的肺癌, 秦晓健等 (2014) 研究了癌症总体及某些肺外器官癌症发病率、死亡率与  $PM_{2.5}$  暴露浓度的关系, 结果表明: 长期暴露及短期高浓度

的 PM<sub>2.5</sub> 均可能与癌症总体及某些特定癌种如前列腺癌及女性乳腺癌的发生率和死亡率增加相关。胰腺癌 (PC, pancreatic cancer) 是一种复杂的恶性肿瘤, 生活方式的改变和工业发展造成的环境污染与 PC 有关。

## 2 PM<sub>2.5</sub> 的毒理研究实验

细胞体外暴露和动物暴露实验是现有的 PM<sub>2.5</sub>

毒理研究的重要实验手段。

### 2.1 体外实验

体外毒理学实验是对体外细胞培养、染毒, 再观察和检测细胞对毒物的反应。往往根据靶器官或机制探讨的需要, 选定体外细胞的种类。经文献检索, 对当前 PM<sub>2.5</sub> 毒理实验的体外细胞进行汇总, 见表 1。

表 1 PM<sub>2.5</sub> 毒理研究体外实验常用细胞  
Tab.1 PM<sub>2.5</sub> toxicology research commonly used cells *in vitro*

细胞培养 Cell culture	细胞名称 Cell name	靶器官 Target organ	参考文献 References	
单培养 Cell monoculture systems	人肺腺癌细胞 (A549) Human lung adenocarcinoma cells	肺 Lung	Chen and Lippmann, 2009; Gualtieri et al, 2009; Wang et al, 2011; Lippmann et al, 2013; Pavagadhi et al, 2013; Alessandria et al, 2014	
	人胚胎肺上皮细胞 (L132) Human embryonic pulmonary epithelial cells		Saint-Georges et al, 2008	
	人类胚胎肺成纤维细胞 (HEL12469) Human embryonic lung fibroblasts		Líbalová et al, 2012	
	人支气管上皮细胞 Human bronchial epithelial cells	HBE Human bronchial epithelial	支气管 Bronchus	丁晓洁, 2014; 华秋翰, 2016; 张世鑫等, 2016; 张鑫, 2016 (Ding X J, 2014; Hua Q H, 2016; Zhang S X et al, 2016; Zhang X, 2016)
		16-HBE Human bronchial epithelial		Baulig et al, 2007; Rumelhard et al, 2007; 覃辉艳等, 2012a (Qin H Y et al, 2012a); 覃辉艳等, 2012b (Qin H Y et al, 2012b); 平飞飞等, 2015 (Ping F F et al, 2015)
		BEAS-2B Immortalized human bronchial epithelial cell line		Oh et al, 2011; Dergham et al, 2012; Longhin et al, 2013
	正常人鼻上皮细胞 (NHNE) Normal human nasal epithelial cells	鼻腔 Nasal cavity	Rumelhard et al, 2007	
	小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 (RAW264.7) Mouse monocyte macrophage leukemia cells	血液 Blood	Cavanagh et al, 2009; Jalava et al, 2009; Steenhof et al, 2011	
	人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) Human umbilical vein endothelial cells	血管 Vascellum	范兰兰, 2013; 秦梦楠, 2016 (Fan L L, 2013; Qin M N, 2016)	
	肝癌细胞 (HepG2) Hepatoma cell	肝 Liver	Hanzalova et al, 2010	
大鼠肝脏上皮细胞 (WB-F344) Rat hepatic epithelial cells	Topinka et al, 2008; Andrysík et al, 2011			
共培养 Toxicity of co- culture cell model	肺泡巨噬细胞 (AM) 和 L132 细胞 Alveolar macrophage and human embryonic pulmonary epithelial cells	肺 Lung	Abbas et al, 2009	
	A549 细胞和 AM 细胞 Human lung adenocarcinoma cells and alveolar macrophage		André et al, 2011	
	BEAS-2B 细胞和 A549 细胞 Immortalized human bronchial epithelial cell line and Human lung adenocarcinoma cells	支气管和肺 Bronchus and lung	Gualtieri et al, 2010	
	人 T 细胞和人单核源性巨噬细胞 (MDMs) Human T lymphocyte and human monocyte-derived macrophages	血液 Blood	Long et al, 2005	

PM<sub>2.5</sub> 毒理研究的体外细胞培养、染毒以单种细胞实验为主, 通过细胞培养、染毒, 指标检测, 表征细胞的反应, 从而探讨 PM<sub>2.5</sub> 的毒理机制。文献报道采用的体外细胞种类有: 肺腺癌细胞 (A549)、胚胎肺上皮细胞 (L132)、人支气管上皮细胞 (HBE、16-HBE、BEAS-2B)、正常人鼻上皮细胞 (NHNE)、小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 (RAW264.7)、人脐静脉内皮细胞 (HUVEC)、肝癌细胞 (HepG2)、人类胚胎肺成纤维细胞 (HEL12469)、肝脏上皮细胞 (WB-F344)。华秋翰 (2016) 采用人支气管上皮细胞进行 PM<sub>2.5</sub> 染毒探讨其对细胞的氧化损伤效应, 结果显示: 不同浓度的 PM<sub>2.5</sub> 均能使支气管上皮细胞存活率降低, 并且促进活性氧 (ROS, reactive oxygen species)、丙二醛 (MDA, malondialdehyde) 以及细胞中的一氧化氮 (NO, nitric oxide) 升高, 细胞中酸性磷酸酶 (ACP, acid phosphatase)、碱性磷酸酶 (AKP, alkaline phosphatase)、超氧化物歧化酶 (SOD, superoxide dismutase) 的活性降低。刘婷 (2015) 研究了冬季灰霾对肺泡巨噬细胞的毒理机制, 将肺泡巨噬细胞分别以 0 μg·mL<sup>-1</sup>、33 μg·mL<sup>-1</sup>、100 μg·mL<sup>-1</sup>、300 μg·mL<sup>-1</sup> 染毒, 实验结果表明: 随着 PM<sub>2.5</sub> 浓度的升高, 肺泡巨噬细胞的存活率、SOD 活性、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px, glutathione peroxidase) 活性均下降。

除了单细胞培养染毒, 已有少量多细胞共培养染毒的报道, 如 AM 与 L132 细胞共培养、A549 与 AM 共培养、BEAS-2B 与 A549 共培养、人 T 细胞与 MDMs 共培养。Abbas et al (2009) 通过人 AM 与 L132 细胞的共培养模型研究大气颗粒物中挥发性有机化合物 (VOC, volatile organic compounds)、多环芳烃 (PAHs, polycyclic aromatic hydrocarbons) 组分诱导的不良健康影响机制, 结果表明: 在单培养 L132 细胞时, 经 PM 染毒后, 细胞中细胞色素酶 (CYP2E1, coniferyl alcohol)、细胞色素 P450 亚酶 (CYP1A1, cytochrome P450)、谷胱甘肽巯基转移酶 (GST-p1, glutathione s-transferase)、人醌 NADH 脱氢酶 1 (NQO1, human NADH dehydrogenase, quinone 1) 的基因表达增加, 而在与 AM 共培养时几乎不受影响。

André et al (2011) 研究了单培养和共培养 A549 与人肺泡巨噬细胞中 PAHs 的代谢活化和

DNA 加合物生成, 发现在肺泡巨噬细胞中 PAHs 诱导 CYP1A1 基因表达, 而在 L132 细胞中则不然。然而, 暴露于 PM<sub>2.5</sub> 的人 AM、L132 共细胞模型中未观察到明显的 DNA 加合物的生成。

Gualtieri et al (2010) 选用 A549 与 BEAS-2B 共培养, 进行了 PM 毒性试验。暴露于冬季 PM<sub>2.5</sub> 的 BEAS-2B 细胞中, 由于有丝分裂延迟/停滞而减少增殖, 而在 A549 中没有观察到这种影响, 以上结果表明: 体外细胞对 PM 的反应可能与细胞系有关, 并提示不同的 PM 特性可能触发不同的机制, 如炎症、细胞周期的扰动和细胞死亡。

Long et al (2005) 研究了人 T 细胞和 MDMs 对合成 C 和 C/Fe 颗粒 (1 μm) 的反应, 以研究 PM<sub>2.5</sub> 碳颗粒和铁对细胞的损伤。结果表明: T 细胞并未表现出超微结构变化和对两种颗粒的吞噬能力, MDMs 对两种类型的颗粒均有较强的吞噬能力。

## 2.2 动物试验

体内毒理学实验是以动物 (多为小鼠) 为染毒对象, 观察动物染毒后的反应, 检测动物器官、血液的指标。目前 PM<sub>2.5</sub> 的体内实验有以下几种染毒方法: 气管滴注染毒、空气浓缩富集系统吸入染毒、重污染环境下直接吸入染毒和尾静脉注射等。

### 2.2.1 气管滴注

气管滴注是 PM<sub>2.5</sub> 毒理研究体内试验应用较多的一种染毒方法。采集 PM<sub>2.5</sub> 颗粒, 配制含 PM<sub>2.5</sub> 的液体, 以气管滴注方式进入动物体内 (华秋翰, 2016)。优点是方法经济、使用毒物少、剂量准确便于控制, 操作方便; 缺点是与实际接触毒物的条件和方式有差异, 对动物的机械损伤较大。

### 2.2.2 空气富集浓缩系统吸入

Ying et al (2014) 应用空气富集浓缩系统对实验小鼠染毒, 研究浓缩环境 PM<sub>2.5</sub> 颗粒的心血管毒性。采用这种方法染毒, 能较精准地控制染毒剂量, 但应用成本较高且系统结构复杂。

### 2.2.3 重污染环境下直接吸入

Chen et al (2013) 开展高污染 PM<sub>2.5</sub> 环境中小鼠自主呼吸染毒实验, 研究环境颗粒物对载脂蛋白 E (ApoE, apolipoprotein E) 敲除小鼠动脉硬化的影响, 采用自然条件染毒。该方法需要 PM<sub>2.5</sub> 高浓度的自然条件, 限于 PM<sub>2.5</sub> 污染严重地区的污染期。

### 2.2.4 尾静脉注射

此外, 还有研究采用尾静脉注射的方法进行 PM<sub>2.5</sub> 体内染毒。孙萌等 (2011) 在研究 PM<sub>2.5</sub> 不同成分对大鼠肾血管环收缩 - 舒张反应影响的实验中, 使用此法染毒。

## 3 PM<sub>2.5</sub> 的毒理效应

### 3.1 不同组分的毒理效应

颗粒物是一种复杂的、非均匀的、不同维数的颗粒混合物, 其化学组分随时间和空间的变化而变化, PM<sub>2.5</sub> 的化学组分不同, 其对人体健康的影响和作用机制也随之不同。

#### 3.1.1 水溶性离子毒理效应

水溶性无机离子是 PM<sub>2.5</sub> 的主要成分 (Putaud et al, 2004), 它们还控制颗粒酸度; 颗粒酸度是影响气溶胶形成和健康效应的重要理化性质 (Grassian, 2001; Cao and Jang, 2010)。Zou et al (2016) 利用人肺上皮 A549 体外检测水溶性离子的毒性作用。结果表明: 水溶性离子可显著降低 A549 的存活率, 但对乳酸脱氢酶 (LDH, lactate dehydrogenase) 释放的影响较小 (Okeson et al, 2004; Geng et al, 2006; Deng et al, 2007)。经水溶性离子染毒后的 A549 形态发生改变, 通过透射电镜观察 A549 在水溶性离子处理后的细胞发生细胞核核肿胀和线粒体增殖, 说明 PM<sub>2.5</sub> 中的水溶性离子可以诱导 A549 内 ROS 生成、线粒体倍增, 可能通过氧化应激引起细胞损伤。

#### 3.1.2 无机元素毒理效应

颗粒无机元素主要来自天然矿物尘和人为来源的含金属元素的烟尘, 金属组分会引起炎症和癌症, 主要是由于芬顿 (Fenton) 反应产生 ROS 导致 DNA 损伤且过渡金属通过 ROS 的生成、线粒体功能障碍、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK, mitogen-activated protein kinases)、人体抑癌基因 (p53) 和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (caspase, cysteinyl aspartate specific proteinase) 的激活或下调抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤 -2 (Bcl-2, B-cell lymphoma-2) (Pulido, 2003) 的表达促进细胞凋亡。

Chen et al (2018) 采集南京某地 PM<sub>2.5</sub> 进行体外毒性实验, 发现铜等过渡金属可能是 PM<sub>2.5</sub> 细胞毒性的重要因素。Sørensen et al (2005) 关注水溶性过渡金属与氧化 DNA 损伤之间的关系, 选用 8-

羟基 -2- 脱氧尿苷 (8-oxodG, 2-deoxy-7,8-dihydro-8-oxoguanosine) 来表征 DNA 损伤的程度, 结果表明淋巴细胞中 8-oxodG 浓度与钒和铬浓度显著相关, PM<sub>2.5</sub> 中的钒和铬可能在诱导氧化 DNA 损伤中起主要作用。

#### 3.1.3 有机提取物毒理效应

颗粒中的有机物与肺毒性密切相关 (Lidén et al, 2003; Billet et al, 2007)。颗粒中的有机提取物包含已知的致癌化合物, 如 PAHs, 可形成诱变性 DNA 加合物, 通过自由基的生成, 导致 DNA 损伤的形成 (Feilberg et al, 2001; Schnelle-Kreis et al, 2001; Danielsen et al, 2009)。PAHs 是大气中主要的有毒有机污染物, 其吸入被证实会导致肺癌、男性精液质量下降和 DNA 损伤 (Yang et al, 2017; Zhang et al, 2009; Wang et al, 2011; Pieterse et al, 2013; Yue et al, 2015)。Ferecatu et al (2010) 发现低浓度的 PM 对人体支气管上皮细胞有抗凋亡作用, 与吸附在颗粒上的水溶性组分和 PAHs 成分有关, PAHs 诱导的细胞凋亡主要是通过线粒体途径介导的。PAHs 可能激活细胞内芳香族化合物受体 (AhR, aryl hydrocarbon receptor) 信号转导通路, AhR 通路部分参与了微粒的抗凋亡作用, 导致机体炎症状态持续时间延长以及延迟损伤组织修复 (Kuwano, 2008), 例如支气管管壁增厚 (Churg et al, 2003) 和气道重塑。

张玲 (2014) 用 A549 模拟醌类化合物进入呼吸系统的早期接触, 探索五种醌类化合物 1,2-萘醌 (1,2-NQ, naphthalene-1,2-dione)、9,10-菲醌 (PQ, 9,10-Phenanthraquinone)、2-甲基蒽醌 (MAQ, 2-methylanthraquinone)、苊醌 (ACQ, acenaphthenequinone) 和 2-甲基-1,4-萘醌 (MNQ, 2-methyl-1,4-naphthoquinone) 对 A549 的细胞毒理作用及其致毒机制, 进一步明确醌类化合物对人体的有害影响。结果表明: 五种醌类化合物均不同程度地造成细胞死亡、细胞膜和线粒体损伤, 除 PQ 外的四种醌类化合物均可诱导 CYP1A1 的表达, 1,2-NQ 和 MNQ 可导致 DNA 损伤, 1,2-NQ 还会造成 Ca<sup>2+</sup> 浓度升高。

#### 3.1.4 内毒素毒理效应

内毒素是革兰氏阴性细菌细胞壁中的一种成分, 又叫脂多糖 (LPS, lipopolysaccharide) (唐虹等, 2005), 当细菌死亡溶解或用人工方法破坏细菌细胞后会被释放出来。其毒性成分主要为类

脂质 A, 内毒素进入机体后可以引起发热、微循环障碍、内毒素休克及播散性血管内凝血等。PM<sub>2.5</sub> 能较长时间悬浮于空气中, 各种生物组分在自然力和人类社会活动中都有可能被大量地播散到空气中, 进而被吸附于 PM<sub>2.5</sub> 上, 被吸附的微生物受各种物理化学因素影响就有可能破裂死亡并释放内毒素。研究表明: 内毒素是室内环境中的一种健康隐患 (Teeuw et al, 1994; Michel et al, 1996; Cândida Rizzo et al, 1997); 空气颗粒悬浮液中存在的可溶性内毒素可能促进肺泡巨噬细胞释放肿瘤坏死因子 (TNF, tumor necrosis factor), 引起进一步的炎症 (Imrich et al, 1999)。内毒素与颗粒物组分在对机体造成损伤时可能存在协同作用, 但目前国内外对内毒素的健康影响研究尚少。

### 3.1.5 碳组分毒理效应

根据 Gualtieri et al (2009) 研究, 在城市地区, 颗粒有机碳 (OC, organic carbon) 的水溶性和不溶性比例相等, 而元素碳 (EC, element carbon) 是完全不溶于水。Steenhof et al (2011) 发现荷兰某地收集的颗粒物具有高含量元素碳、有机碳等组分, 对 RAW264.7 细胞的毒性实验表明氧化潜能大, 单质碳和有机碳的促炎活性最高。

### 3.1.6 微生物毒理效应

PM<sub>2.5</sub> 吸附的微生物可能与过敏性疾病和呼吸系统疾病有关系 (Cao et al, 2014)。巨天珍等 (2003) 发现: 每立方米空气可培养出的活性微生物可达  $1.14 \times 10^5$  个, 可培养出的细菌浓度可达  $4.63 \times 10^4$  个; 杜睿和周宇光 (2010) 研究发现: 夏季真菌气溶胶浓度可达  $4.66 \times 10^5$  CFU·m<sup>-3</sup>。细菌是 PM<sub>2.5</sub> 和 PM<sub>10</sub> 污染物中最丰富的原核微生物, 其中被发现最多的是放线菌门、变形菌门、绿腐菌门、厚壁菌门、拟杆菌门和广古菌门 (相对丰度 1%)。在已鉴定的微生物种类中, 有几种已知可引起人类过敏和呼吸道疾病, 包括肺炎链球菌、烟曲霉和人体腺病毒 (平均基因组覆盖率分别为 2.0%、14.5% 和 6.5%)。其中, 肺炎链球菌是社会获得性肺炎 (CAP, community acquired pneumonia) 最常见的病因, 已从近 50% 的 CAP 病例中分离出来 (Cao et al, 2014)。

## 3.2 不同季节 PM<sub>2.5</sub> 的毒理效应

颗粒物暴露和毒性与季节分布有关, 本质上与颗粒物的化学组分有关。Perrone et al (2013) 研究了意大利北部伦巴第地区的米兰市区、乡村

和偏远山区的四个不同季节的 PM<sub>2.5</sub> 和 PM<sub>1</sub> 的化学成分以及对 A549 的生物效应。结果表明: 春夏季的 PM 浓度高于秋冬季, 且夏秋季的 PM 在诱导 ROS 生成方面比其他季节更显著, 而春季米兰市区的 PM 更能导致 DNA 损伤。这可能归因于米兰春夏季的季节特点是光化学产生的二次气溶胶较多, 且富含硫酸盐和二次有机化合物, 因此对细胞毒性较为显著。

Chen et al (2018) 检测了南京某地 PM<sub>2.5</sub> 对 A549 的细胞毒性, 结果表明冬季 PM<sub>2.5</sub> 毒性高于夏季, 主要表现在冬季 PM<sub>2.5</sub> 较夏季在低浓度时明显抑制细胞活力且冬季 LDH 水平明显高于夏季, 有趣的是冬季低浓度 PM<sub>2.5</sub> 降低 SOD 水平高于夏季, 而夏季高浓度 PM<sub>2.5</sub> 降低 SOD 水平高于冬季, 可能的原因是夏季 PM<sub>2.5</sub> 样品中大多数测量金属的颗粒积累量高于冬季, 但冬季 PM<sub>2.5</sub> 中典型过渡金属如 Cu、Mn 和 Co 的积累量较高, 它们可能与 PM<sub>2.5</sub> 细胞毒性差异有关。

## 3.3 不同来源 PM<sub>2.5</sub> 的毒理效应

颗粒物包含多种化合物, 除受季节影响外, 颗粒物化学性质还取决于排放源 (Dingenen et al, 2004; Stone et al, 2009), 不同来源的颗粒物具有独特的性状。

### 3.3.1 综合源

Seagrave et al (2006) 采集了美国东南部四个具有代表性地点的环境颗粒物, 分别是阿拉巴马州伯明翰 (BHM) 的基地 (一个未开发的建筑用地, 靠近重型交通和工业), 乔治亚州亚特兰大市杰佛逊街 (JST) (一块城市用地, 位于停车场、城市街道、仓库和仓库之间), 佛罗里达州彭萨科拉 (PNS) (混合了城市和住宅, 靠近一所小学), 阿拉巴马州森特维尔 (CTR) (位于农村和森林中, 靠近塔拉迪加国家森林公园), 研究发现在冬季采集的颗粒物中, JST 位点的颗粒物毒性明显高于其他样本, 引发炎症最明显, 而 BHM 位点次之, 柴油和汽油的燃烧排放在 BHM 和 JST 两位点中贡献较大, 可见汽车排放尾气和工业排放废气毒性较大。

### 3.3.2 地铁源

有研究表明地下铁路空气中粗颗粒物和细颗粒物含有高浓度的过渡金属, 其毒性高于其他来源的颗粒 (Karlsson et al, 2006; Lindbom et al, 2006), 研究还发现地下铁路工人的血液中可能

会出现系统性炎症和促凝血因子的标记 (Bigert et al, 2008), 这可能受颗粒富含金属的影响。Loxham et al (2015) 研究了地下火车站粗、细、超细颗粒对人源代支气管上皮细胞的毒性, 发现地铁颗粒物由于富含铁, 能够诱导细胞发生急性促炎反应和抗氧化反应。

### 3.3.3 烹饪油烟

烹饪油烟 (COF, cooking oil fume) 是亚洲室内空气污染的主要来源, 有研究调查 COF 对 A549 的影响, 并探讨 COF 衍生的 PM<sub>2.5</sub> 暴露的反应的凋亡机制。Dou et al (2018) 采集了厨房油烟并制备了其衍生的 PM<sub>2.5</sub>, 对 A549 进行体外实验, 结果表明: COF 衍生的 PM<sub>2.5</sub> 降低了肺泡细胞的活力和功能, 并显著诱导 ROS 的产生; 此外, 酶联免疫法 (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay) 试验表明分泌白介素 -6 (IL-6, interleukin-6) 和 TNF- $\alpha$  增加, Bcl-2-associated X 的蛋白质 (Bax, Bcl-2-associated X protein)/Bcl-2 mRNA 比率增加。值得注意的是, COF 衍生的 PM<sub>2.5</sub> 诱导了信号传导及转录激活因子 (STAT1, signal transducers and activators of transcription) 的磷酸化以及 MAPK 途径的  $\kappa$  基因结合核因 (NF- $\kappa$ B, nuclear factor- $\kappa$ -gene binding) 和细胞外调节蛋白激酶 (ERK1/2, extracellular signal-regulated kinase)、蛋白激酶 (p38, p38 MAPK)、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK, c-jun n-terminal kinase) 活化。COF 衍生的 PM<sub>2.5</sub> 导致 A549 细胞发炎、凋亡和细胞损伤, MAPK/NF- $\kappa$ B/STAT1 途径可能是造成氧化还原失衡而导致肺实质损伤的原因。

### 3.3.4 沙尘暴

沙尘暴是全世界干旱地区最常见的自然灾害, 沙尘暴是 PM<sub>2.5</sub> 的重要来源。发生沙尘暴时, PM<sub>2.5</sub> 浓度较非沙尘暴时高出 3—5 倍, 沙尘暴 PM<sub>2.5</sub> 对人体健康产生危害。Lee et al (2014) 发现, 沙尘暴天气较非沙尘暴天气造成 65 岁以上老人的死亡率增加 4.39%—5.00%。Lai (2014) 发现, 沙尘暴可明显增加大气中 PM<sub>2.5</sub> 的浓度, 引发的以儿童哮喘为代表的呼吸系统疾病入院率明显增加。Crooks et al (2016) 研究美国县级人群 1993—2005 年因呼吸系统疾病、心血管疾病和非意外事件导致的死亡率时发现, 沙尘暴造成人群总死亡率增加 7.4%, 沙尘暴与中老年人心血管疾病的死亡率密切相关。国内学者对

2007—2011 年兰州春季沙尘暴与呼吸系统疾病急诊入院率关系的研究表明, 沙尘暴可明显增加老年人慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统疾病的急诊入院率 (Ma et al, 2016)。Teng et al (2016) 在 143063 名急性心肌梗死患者的入院研究中提出, 沙尘暴能对中老年人急性心肌梗死发病产生延迟效应, 增加了急性心肌梗死的发病率。针对沙尘暴 PM<sub>2.5</sub> 的生物学效应, 研究提出了许多作用机制假设, 其中主要包括炎症反应、氧化应激、免疫毒性、DNA 损伤等。在 Watanabe et al (2015) 的研究中发现, 沙尘暴 PM<sub>2.5</sub> 会造成细胞内白介素 -2 (IL-2, interleukin-2)、白介素 -10 (IL-10, interleukin-10)、白介素 -12 (IL-12, interleukin-12) 和 TNF- $\alpha$  水平升高。Kouassi et al (2010) 研究发现, PM<sub>2.5</sub> 中携带了大量的过渡金属元素如钙、钠、镁、钛、铝、铁、锰、铬、铅、锌、铜等, 会诱导细胞发生脂质过氧化, 并造成胞内抗氧化系统紊乱, 造成机体发生氧化应激损伤。另外沙尘暴 PM<sub>2.5</sub> 过度暴露引发的胞内氧化应激反应和细胞因子释放紊乱, 使免疫球蛋白表达失调, 进而导致免疫毒性损伤。

## 4 PM<sub>2.5</sub> 的毒理作用机制

### 4.1 PM<sub>2.5</sub> 的毒理作用机制研究方法

氧化损伤、炎性损伤和 DNA 损伤及突变是目前研究认为的 PM<sub>2.5</sub> 主要的毒理作用机制, 围绕 PM<sub>2.5</sub> 如何引起氧化损伤、炎症损伤和 DNA 损伤及突变, 研究者开展了实验研究, 表 2 汇总了 PM<sub>2.5</sub> 毒理作用机制研究方法的原理、特点、检测指标和测定方法。

由表 2 可知: PM<sub>2.5</sub> 主要的毒理机制为氧化损伤、炎性损伤及 DNA 氧化损伤及其突变, 氧化损伤可进行体外细胞功能学实验和氧化应激实验, 体外细胞功能学实验主要分为细胞存活率实验和细胞凋亡实验, 细胞存活率实验分为 MTT 实验和 CCK-8 实验, MTT 实验简单快捷, 但是也存在着操作步骤复杂、不适合悬浮细胞活性检测等缺点。目前, CCK-8 实验因其灵敏度高、对细胞毒性小等优点逐步替代 MTT 实验, 但缺点是杂质较易染色, 影响 OD 值。细胞凋亡实验的主要实验方法为流式细胞仪和荧光显微镜观察, 优点是图片美观, 缺点是操作步骤复杂。氧化应激实验主要以检测各类酶活性以及酶含量为目的, 主要方法为分光光度法、

比色法、微板法等, 该类实验既可定量亦可定性, 但是操作步骤复杂。炎症损伤主要从两个水平检测观察, 一是从蛋白组学水平, 二是从转录组学水平。ELISA 和 Western blotting 是两个广泛应用的从蛋白组学水平上观察炎症损伤的实验方法, 两个实验原理类似, 都是利用抗原抗体结合的原理, 但是 ELISA 既可定性又可精确定量, 而 Western blotting 偏向于定性。转录组学观察炎症损伤主要利用 q-PCR 法, 优点是灵敏度高。DNA 氧化损伤及其突变主要以检测 8-OHdG 和彗星实验为主, 8-OHdG 是 DNA 氧化损伤中最常用的生物标志物, 主要的检测方法

为高效液相色谱分离后电化学检测器收集电信号定量检测、ELISA 法、 $^{32}\text{P}$  后标记法、GC-MS 等方法, 其中: 高效液相色谱分离法快速、需样量少、检测范围宽和灵敏度高, 但也存在酶解不完全、洗涤不彻底、干扰实验结果等缺点; ELISA 法操作方便、灵敏度高, 但也存在交叉反应, 导致测定值偏高等问题;  $^{32}\text{P}$  后标记法特异性低, 且对操作人员有一定的放射性损害; GC-MS 灵敏度较高且能精确分析出 8-OHdG 的浓度, 但是成本较高。彗星实验可直接观测 DNA 迁移形貌, 结果更直观, 但成本较高。

表 2  $\text{PM}_{2.5}$  毒理作用机制研究方法  
Tab.2 Research method of toxicological mechanism of  $\text{PM}_{2.5}$

实验分类 Experimental classification	指标 Index	实验原理 Experimental principle	测定方法 Test methods	毒理机制 Toxic mechanism	特点 Characteristics	参考文献 References
细胞功能学 Cellular functionology	细胞存活率 Cell survival rate	MTT 试剂盒 MTT assay	微板比色法 Colorimetric method	氧化损伤 Oxidative damage	优点: 简单、快捷。 Advantages: simple and fast. 缺点: 操作步骤复杂; 不适合悬浮细胞活性检测。 Disadvantages: complex operation steps; it is not suitable for suspension cell activity detection.	Perrone et al., 2013; Chen et al., 2018
		CCK-8 试剂盒 Cell counting kit-8			优点: 灵敏度高; 重复性优于 MTT; 对细胞毒性小。 Advantages: high sensitivity; better repeatability and less cytotoxicity than MTT. 缺点: 杂质较易染色, 影响 OD 值。 Disadvantages: impurities are easy to dye, affecting OD value.	华秋翰, 2016; (Hua Q H, 2016) Shang et al., 2017
	细胞凋亡 Apoptosis	Annexin V-FITC-PI 试剂盒 Annexin V-FITC/PI apoptosis detection kit	流式细胞仪 Flow cytometer 荧光显微镜 Fluorescence microscope		优点: 图片美观; 结果更为直观。 Advantages: beautiful pictures; more intuitive results. 缺点: 操作步骤复杂。 Disadvantages: complex operation steps.	徐大琴, 2008; 刘婷, 2015; 华秋翰, 2016 (Xu D Q, 2008; Liu T, 2015; Hua Q H, 2016)
氧化应激实验 Oxidative stress experiment	SOD Superoxide dismutase	超氧化物歧化酶测定试剂盒 Superoxide dismutase assay kit	羟胺法 Hydroxylamine method		优点: 既可以定性又可以定量。 Advantages: qualitative and quantitative. 缺点: 操作步骤复杂。 Disadvantages: complex operation steps.	Oh et al., 2011; 华秋翰, 2016 (Hua Q H, 2016); Chen et al., 2018
			分光光度法 Spectrophotometry			
	比色法 Colorimetric method					
ACP Acid phosphatase	酸性磷酸酶测定试剂盒 Acid phosphatase assay kit		分光光度法 Spectrophotometry			刘婷, 2015; 华秋翰, 2016 (Liu T, 2015; Hua Q H, 2016)
			比色法 Spectrophotometric Colorimetry			
			微板法 Colorimetric method			

(待续 To be continued)



(续表 2 Continued Tab.2)

实验分类 Experimental classification	指标 Index	实验原理 Experimental principle	测定方法 Test methods	毒理机制 Toxic mechanism	特点 Characteristics	参考文献 References	
氧化应 激实验 Oxidative stress experiment	ALP Alkaline phosphatase	碱性磷酸酶 测定试剂盒 Alkaline phosphatase assay kit	可见光比色法 Visible light colorimetry	氧化损伤 Oxidative damage	优点: 既可以定性又可以定量。 Advantages: qualitative and quantitative. 缺点: 操作步骤复杂。 Disadvantages: complex operation steps.	华秋翰, 2016 (Hua Q H, 2016)	
			微板法 Colorimetric method				
			钙钴法 Calcium cobalt method				
			偶氮偶联法 Azo coupling method				
	MDA Malondialdehyde	丙二醛 测定试剂盒 Plant malondialdehyde (MDA) assay kit	微板法 Colorimetric method				
			TBA 法 TBA method				
	LDH Lactate dehydrogenase	乳酸脱氢酶测定试剂盒 Lactate dehydrogenase assay kit	比色法 Colorimetric method				
			微板法 Colorimetric method				
	GSH-Px Glutathione peroxidase	谷胱甘肽过氧化物酶 测定试剂盒 Glutathione peroxidase (GSH-PX) assay kit	比色法 Colorimetric method				
	NO Nitric oxide	一氧化氮 测定试剂盒 Nitric oxide (NO) assay kit	微板法 Colorimetric method				
硝酸还原酶法 Nitrate reductase method							
蛋白 组学 Proteomics	IL-6 Interleukin-6	待测物与酶连接, 观测酶 与底物的颜色反应, 定量抗体或抗原 To observe the color reaction between enzyme and substrate, to quantify antibodies or antigens.	酶联免疫吸附法 实验 (ELISA) Enzyme-linked immunosorbent assay	炎症损伤 Inflammatory injury	优点: 既可以定性也能非常精确的定量; 操作简单。 Advantages: it can be qualitative as well as very precise quantitative; simple operation. 缺点: 成本高。 Disadvantages: expensive.	Soukup and Becker, 2001; Becker et al, 2005; 焦周光等, 2016 (Jiao Z G et al, 2016); Chen et al, 2018 Perrone et al, 2013; Chen et al, 2018 Shang et al, 2017 焦周光等, 2016 (Jiao Z G et al, 2016)	
	IL-8 Interleukin-8						
	IL-1 $\beta$ Interleukin-1 $\beta$						
	TNF- $\alpha$ Tumor necrosis factor						
	Cleaved caspase-3	聚丙烯酰胺凝胶电泳分离的目的基因表达蛋白的检测 Detection of target gene expression proteins separated by polyacrylamide gel electrophoresis	免疫印迹法 Western blotting			优点: 成本低。 Advantages: low cost. 缺点: western blot 更偏向于定性的检测, 定量也只能是通过比较的半定量, 误差大; 操作复杂。 Disadvantages: western blot is more inclined to qualitative detection, quantitative can only be semi-quantitative by comparison, with large error; and complex operation.	刘婷, 2015 (Liu T, 2015) Ferecatu et al, 2010; 刘婷, 2015 (Liu T, 2015) 刘婷, 2015 (Liu T, 2015) 刘婷, 2015 (Liu T, 2015)
	Bcl-2 B-cell lymphoma-2						
	Bax B-cell lymphoma-2-associated X						
	p53 Tumor suppressor gene of 53kDa						
转录 组学 Transcriptomics	TNF- $\alpha$ Tumor necrosis factor	荧光定量技术反转录 PCR, Real-time PCR 定量分析 Quantitative analysis of real-time PCR and reverse transcription PCR with fluorescence quantitative technology	q-PCR Quantitative real time polymerase chain reaction	炎症损伤 Inflammatory injury	优点: 灵敏度高。 Advantages: high sensitivity. 缺点: 成本较高。 Disadvantages: high cost.	焦周光等, 2016 (Jiao Z G et al, 2016) 焦周光等, 2016 (Jiao Z G et al, 2016) Perrone et al, 2013; Chen et al, 2018 刘婷, 2015 (Liu T, 2015)	
	IL-6 Interleukin-6						
	IL-8 Interleukin-8						
	Bax / Bcl-2 B-cell lymphoma-2/ B-cell lymphoma-2-associated X						

(待续 To be continued)

(续表 2 Continued Tab.2)

实验分类 Experimental classification	指标 Index	实验原理 Experimental principle	测定方法 Test methods	毒理机制 Toxic mechanism	特点 Characteristics	参考文献 References
氧化应激及 DNA 氧化损伤 Oxidative stress and DNA oxidative damage	8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG) 8-Hydroxy-2 deoxyguanosine	经高效液相色谱分离后电化学检测器收集电信号定量检测 Quantitative detection of electrical signals collected by electrochemical detector after separation by high performance liquid chromatography	HPLC-ECD High performance liquid chromatography-electrochemistry	DNA 氧化损伤及其突变 DNA Oxidative damage and mutation	优点: 快速、需样量少、检测范围宽和高灵敏度。 Advantages: fast, less sample requirement, wide detection range and high sensitivity. 缺点: 存在酶解不完全、洗涤不彻底等问题干扰实验结果。 Disadvantages: the problems of incomplete enzymatic hydrolysis and incomplete washing interfere with the experimental results.	裘著革等, 2003; 王旗等, 2005 (Xi Z G et al, 2003; Wang Q et al, 2005)
		8-OHdG 与酶连接, 观测酶与底物的颜色反应, 定量抗体或抗原 8-OHdG binds to enzymes, observes the color reaction between enzymes and substrates, and quantifies antibodies or antigens.	ELISA 实验 Enzyme-linked immunosorbent assay		优点: 操作方便、灵敏度高、重复性好。 Advantages: easy operation, high sensitivity and good repeatability. 缺点: 存在交叉反应, 导致测定值偏高, 且不能精确定量。 Disadvantages: there is a cross-reaction, which leads to a high value and can not be accurately quantified.	郑全美等, 2002 (Zheng Q M et al, 2002)
		<sup>32</sup> P 标记, 层析分离, 经放射自显影测定 <sup>32</sup> P labeling, chromatographic separation and autoradiographic determination	<sup>32</sup> P 后标记法 <sup>32</sup> P post-labeling		优点: 灵敏度高。 Advantages: high sensitivity. 缺点: 特异性低, 且对操作人员有一定的放射性损害。 Disadvantages: low specificity and certain radioactive damage to operators.	潘洪志等, 2004 (Pan H Z et al, 2004)
	经色谱分离, 质谱定性定量检测 Separation by chromatography and qualitative and quantitative detection by mass spectrometry	GC-MS Gas chromatography-mass spectrometer	优点: 灵敏度较高且能精确的分析出 8-OHdG 的浓度。 Advantages: high sensitivity and accurate analysis of 8-OHdG concentration. 缺点: 成本较高。 Disadvantages: high cost.		梅素容等, 2006; 梅素容等, 2007 (Mei S R et al, 2006; Mei S R et al, 2007)	
彗星实验 Comet assay	单细胞凝胶电泳实验, 观测 DNA 迁移形貌 The migration morphology of DNA was observed by single cell gel electrophoresis	单细胞凝胶电泳仪 Single cell gel electrophoresis	优点: 图片美观, 结果更为直观。 Advantages: beautiful pictures; more intuitive results. 缺点: 成本较高。 Disadvantages: high cost.	范兰兰, 2013 (Fan L L, 2013)		

#### 4.2 氧化损伤

氧化损伤, 是指 PM<sub>2.5</sub> 进入人体后, 颗粒物本身或表面吸附物质通过反应 (如: 过渡金属 Fenton 的反应) 或干扰某些相关酶的功能, 生成大量的活性氧 (ROS), 包括羟基自由基 (•OH)、过氧化氢 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hydrogen peroxide)、过氧氢根 (HO<sub>2</sub><sup>-</sup>) 等, 使机体处于氧化应激状态, 可以引

起细胞膜的脂质过氧化、蛋白质氧化或水解以及 DNA 的损伤, 造成细胞损伤甚至凋亡 (Könczöl et al, 2011)。

PM<sub>2.5</sub> 中的可溶性组分和不可溶性组分不仅对细胞生长有极强的抑制作用, 而且能诱导细胞产生大量活性氧, 且可溶成分诱导的过氧化氢多于不可溶成分 (Könczöl et al, 2011)。

氧化损伤在细胞自噬过程中的作用不容小觑。环境中除草剂和多环芳烃等污染物使得 ROS 水平增高,此时引起细胞自噬(Moore, 2008),导致溶酶体膜损伤,溶酶体区室结构的变化抑制其与包裹了损伤物质的自噬小囊泡的融合,同时使细胞中的水解酶类释放,又加剧细胞损伤(Kiffin et al, 2006)。

### 4.3 炎性损伤

炎性损伤,是指PM<sub>2.5</sub>进入人体后,机体炎症相关因子基因转录水平增高,诱导炎症细胞产生大量的细胞因子或黏附因子,如白介素-1(IL-1, interleukin-1)、IL-6和白介素-8(IL-8, interleukin-8)和TNF- $\alpha$ 等,使机体产生炎症反应,造成炎性损伤(Könczöl et al, 2011)。

翟文慧等(2015)测定了2013年北京城区PM<sub>2.5</sub>对A549的炎症损伤作用,发现随着PM<sub>2.5</sub>浓度的升高,IL-6、TNF- $\alpha$ 表达水平明显增高;随着PM<sub>2.5</sub>干预时间的延长,IL-6、TNF- $\alpha$ 表达水平亦明显增高。Honda et al(2017)于2013年收集了日本工业区和市区的PM<sub>2.5</sub>提取物,研究发现上述PM<sub>2.5</sub>的有机提取物可以刺激气道上皮细胞产生IL-6,并引起炎症反应。

### 4.4 DNA损伤及其突变

目前关于PM<sub>2.5</sub>对DNA的损伤机制主要分为氧化损伤机制和DNA加合物形成机制。

(1) 自由基氧化损伤机制:PM<sub>2.5</sub>诱导机体产生自由基的途径可分为以下几类:①吸附的重金属元素进入体内后释放转运金属离子,导致大量自由基生成;②PM<sub>2.5</sub>作用于肺泡上皮细胞和巨噬细胞等机体各类吞噬细胞后导致大量活性氧簇生成;③PM<sub>2.5</sub>→自身表面化学效应→自由基生成;④颗粒物本身含有丰富的自由基,每克浓度多为 $1 \times 10^{16}$ — $1 \times 10^{17}$ 个自旋;⑤PM<sub>2.5</sub>导致细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度升高或超载,体内Ca<sup>2+</sup>稳态失衡导致DNA降解、促进自由基生成;⑥PM<sub>2.5</sub>所含的PAHs在体内代谢产生羟基自由基、超氧阴离子(秦晓蕾,2013)。上述途径生成的自由基可引起DNA氧化应激损伤。

(2) DNA加合物形成机制:PM<sub>2.5</sub>富集了多种具有“致畸、致癌、致突变”效应的物质,主要是PAHs,例如:苯并[b]荧蒽、苯并[k]荧蒽、苯并[a]芘、二苯并[a,h]蒽、苯并[g,h,i]芘等,PAHs在体内生物转化为二氢二醇环氧苯并

(a) 芘(BPDE, 7,8-dihydrodiol 9,10-epoxide benzo(a) pyrene)并与DNA亲和位点鸟嘌呤外环氨基端共价结合成BPDE-DNA加合物。另外PM<sub>2.5</sub>中也有一些金属成分可引起DNA形成加合物,例如Fe<sup>2+</sup>。DNA加合物改变DNA的结构,如不能及时修复,则诱导基因突变(Schnelle-Kreis et al, 2001; Danielsen et al, 2009),活化癌基因抑制正常基因的表达,增加机体患癌的风险。

### 4.5 细胞凋亡

Liu et al(2015b)研究了烹调油烟源性的PM<sub>2.5</sub>对原代胎儿肺泡II型上皮细胞的影响,发现PM<sub>2.5</sub>能够引起肺泡II型上皮细胞毒性作用,其机制可能与增强氧化应激损伤,通过内质网途径诱导细胞过度凋亡等有关。刘婷等(2015)发现太原市灰霾PM<sub>2.5</sub>可引起肺泡巨噬细胞发生氧化应激损伤,并引起细胞凋亡。

### 4.6 细胞自噬

细胞自噬又称II型程序性细胞死亡,是细胞对持续性内外刺激的一种非损伤性应答反应,可将生理或病理引起破损的细胞器及蛋白质等大分子在单位膜包裹的囊泡中大量降解。当细胞出现氧化应激损伤,可出现线粒体DNA损伤及线粒体肿胀等线粒体损伤,从而导致自噬的发生。Deng et al(2013)用PM<sub>2.5</sub>干预人体外培养的A549细胞,观察到A549发生了自噬,随着PM<sub>2.5</sub>干预浓度和干预时间的增加,自噬相关的微管结合蛋白轻链3(LC3, microtubule-associated protein1 light chain3)明显积累,自噬相关蛋白(Atg5, autophagy related 5)和自噬基因(Beclin1) mRNA的表达明显增多。Liu et al(2015a)用PM<sub>2.5</sub>干预体外培养的BEAS-2B细胞,利用电子显微镜、免疫荧光染色及免疫印迹等方法确定了PM<sub>2.5</sub>能够诱导BEAS-2B细胞自噬,其机制可能与抑制胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3K, phosphatidylinositol-3-kinase)/蛋白激酶B(AKT, protein kinase B)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR, mammalian target of rapamycin)信号转导通路有关。

## 5 研究展望

PM<sub>2.5</sub>的健康效应越来越被重视,PM<sub>2.5</sub>毒理研究已取得不少成果,但仍存在一些不足:(1)体外毒理实验单一细胞培养的方式,难以代表组织、

器官的真实状况,且很多实验细胞系为癌细胞系,不能代表正常组织的真实情况;(2)细胞间通过微环境的相互作用状况在单一细胞培养中不能实现,毒物进入机体后要经过肝脏的代谢转化才会体现毒性,现有实验方法不足以模拟体内真实情况;(3)PM<sub>2.5</sub>的组成因季节、区域和来源的不同而存在较大差异;(4)PM<sub>2.5</sub>的成分较为复杂,PM<sub>2.5</sub>完全颗粒、单纯颗粒毒理差异尚不清楚,PM<sub>2.5</sub>多组分、单组分毒理差异仍有许多不确定性,PM<sub>2.5</sub>与其他污染物的致毒作用是协同还是拮抗尚不明确;(5)动物体内毒理实验多采用高剂量和急性染毒,很难真实反映实际暴露情况。

基于现有研究结果与归纳的研究不足,可以考虑在以下方面开展后续研究:(1)发展和完善体外细胞毒理研究方法,开展多细胞共培养的体外毒理实验,更好地模拟人体组织、器官的真实暴露情况;(2)关注不同人群,针对不同人群主要的活动场所,加强PM<sub>2.5</sub>时空分布和理化特征的研究,增加与人体健康息息相关的代表型室内环境(室内源)PM<sub>2.5</sub>的毒理研究,系统分析PM<sub>2.5</sub>在不同阶段、不同地点、不同浓度条件下对多细胞共存培养的毒理作用;(3)研究PM<sub>2.5</sub>不同组分的单独致毒作用和多组分共同致毒作用机制,探讨PM<sub>2.5</sub>与其他污染物的联合毒理机制;(4)急性染毒和慢性染毒相结合用于动物体内毒理实验,染毒剂量与人体真实暴露环境中PM<sub>2.5</sub>的呼吸剂量作参照,真实反映实际暴露情况,系统阐述PM<sub>2.5</sub>暴露对人群或个体健康的影响与毒理机制;(5)验证PM<sub>2.5</sub>毒理作用机制的假说,开展PM<sub>2.5</sub>健康危害的干预研究,寻找能减弱或预防PM<sub>2.5</sub>健康危害的有效手段。

## 参考文献

丁晓洁. 2014. PM<sub>2.5</sub>对人支气管上皮细胞毒性作用的初步研究[D]. 南京:南京医科大学.[Ding X J. 2014. The preliminary study of the toxic effect of airborne PM<sub>2.5</sub> on human bronchial epithelial cells [D]. Nanjing: Nanjing Medical University.]

杜睿,周宇光. 2010. 北京及周边地区大气近地面层真菌气溶胶的变化特征[J]. *中国环境科学*, 30(3): 296–301. [Du R, Zhou Y G. 2010. Variation characteristics of fungi aerosols in the near-surface atmospheric layer in Beijing and surrounding area [J]. *China Environmental Science*,

30(3): 296–301.]

- 范兰兰. 2013. 城市大气颗粒物对肺细胞和血管内皮细胞的毒性作用及机制的初步研究[D]. 上海:上海大学.[Fan L L. 2013. The study of cytotoxicity and its mechanisms on lung cells and vascular endothelial cells induced by ambient particulate matter [D]. Shanghai: Shanghai University.]
- 华秋翰. 2016. PM<sub>2.5</sub>致人支气管上皮细胞及C57BL/6小鼠氧化损伤的初步研究[D]. 南京:南京医科大学.[Hua Q H. 2016. The Preliminary study of the oxidative damage effect of airborne PM<sub>2.5</sub> on human bronchial epithelial cells and C57BL/6 mice [D]. Nanjing: Nanjing Medical University.]
- 焦周光,李敬云,温占波,等. 2016. 北京城区夏季PM<sub>2.5</sub>及不同组分化学和生物成分分析[J]. *环境工程学报*, 10(9): 5009–5015. [Jiao Z G, Li J Y, Wen Z B, et al. 2016. Chemical and biological components analysis of PM<sub>2.5</sub> and its different fractions in summer atmosphere in Beijing urban areas, China [J]. *Chinese Journal of Environmental Engineering*, 10(9): 5009–5015.]
- 巨天珍,索安宁,田玉军,等. 2003. 兰州市空气微生物分析[J]. *工业安全与环保*, 29(3): 17–19. [Ju T Z, Suo A N, Tian Y J, et al. 2003. Analysis on aerobiologia in Lanzhou [J]. *Industrial Safety and Environmental Protection*, 29(3): 17–19.]
- 李娟,杨维超,洪丽娟,等. 2014. PM<sub>2.5</sub>对BEAS-2B细胞脂质过氧化损伤作用[J]. *中国公共卫生*, 30(11): 1389–1391. [Li J, Yang W C, Hong L J, et al. 2014. Lipid peroxidation induced by PM<sub>2.5</sub> in human bronchial epithelial cells [J]. *Chinese Journal of Public Health*, 30(11): 1389–1391.]
- 刘婷,魏海英,杨文妍,等. 2015. 太原市冬季灰霾天气大气PM<sub>2.5</sub>对肺泡巨噬细胞的氧化损伤作用[J]. *环境科学学报*, 35(3): 890–896. [Liu T, Wei H Y, Yang W Y, et al. 2015. Oxidative damage effects of PM<sub>2.5</sub> in haze on alveolar macrophages [J]. *Acta Scientiae Circumstantiae*, 35(3): 890–896.]
- 刘婷. 2015. 冬季灰霾PM<sub>2.5</sub>对肺泡巨噬细胞的毒理机制研究[D]. 太原:山西大学.[Liu T. 2015. The toxicological mechanism of wintertime haze PM<sub>2.5</sub> on damages of alveolar macrophages *in vitro* [D]. Taiyuan: Shanxi University.]
- 吕广娜,李荣山. 2013. 大气细颗粒物PM<sub>2.5</sub>对人体损害及致病机制的研究进展[J]. *中国医药指南*, 11(29): 43.

- [Lü G N, Li R S. 2013. Advances in studies on the damage and pathogenesis of PM<sub>2.5</sub> [J]. *Guide of China Medicine*, 11(29): 43.]
- 梅素容,王鹏,吴采樱,等. 2006. GC/MS法测定尿中的8-羟基脱氧鸟苷[J]. *华中科技大学学报(自然科学版)*, 34(5): 118–120. [Mei S R, Wang P, Wu C Y, et al. 2006. Analysis of 8-hydroxydeoxyguanosine in human urine by gas chromatography/mass spectrometry [J]. *Journal of Huazhong University of Science and Technology (Nature Science Edition)*, 34(5): 118–120.]
- 梅素容,吴达,高晓丹,等. 2007. 尿中8-羟基脱氧鸟苷作为肿瘤疗效评价生物标记物的研究[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 36(1): 19–22. [Mei S R, Wu D, Gao X D, et al. 2007. Study on urinary 8-hydroxydeoxyguanosine as a biomarker of evaluating the effect of therapy for tumor patients [J]. *Acta Medicinæ Universitatis Scientiæ et Technologiæ Huazhong*, 36(1): 19–22.]
- 潘洪志,常东,那立欣,等. 2004. <sup>32</sup>P后标记法检测DNA中8-羟基脱氧鸟苷含量[J]. *中国卫生检验杂志*, 14(1): 19–20. [Pan H Z, Chang D, Na L X, et al. 2004. Detection of 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine in DNA by <sup>32</sup>P post-labeling [J]. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 14(1): 19–20.]
- 平飞飞,徐贞贞,马晓燕,等. 2015. 大气PM<sub>2.5</sub>对人支气管上皮细胞内钙稳态的影响[J]. *环境与健康杂志*, 32(9): 779–782. [Ping F F, Xu Z Z, Ma X Y, et al. 2015. Effect of PM<sub>2.5</sub> on intracellular calcium homeostasis of 16HBE [J]. *Journal of Environment and Health*, 32(9): 779–782.]
- 秦梦楠. 2016. 大气颗粒物对血管内皮细胞的毒性作用及其相关机制研究[D]. 北京:北京工业大学. [Qin M N. 2016. The toxicologic mechanism of respirable air particles on HUVEC cells [D]. Beijing: Beijing University of Technology.]
- 秦晓健,万方宁,张海梁,等. 2014. 空气污染PM<sub>2.5</sub>浓度与癌症的关系[C]. 第十三届海峡两岸肿瘤学术会议. [Qin X J, Wan F N, Zhang H L, et al. 2014. Relationship between PM<sub>2.5</sub> concentration of air pollution and cancer [C]. 13th Cross-Strait Tumor Conference.]
- 秦晓蕾. 2013. PAHs多途径暴露的健康风险评估和生物标志物的研究[D]. 天津:天津医科大学. [Qin X L. 2013. Study on health risk assessment and biomarkers for polycyclic aromatic hydrocarbons multi-pathway exposure [D]. Tianjin: Tianjin Medical University.]
- 孙萌,吕吉元,张明升,等. 2011. PM<sub>2.5</sub>不同成分在体染毒对大鼠肾血管环收缩-舒张反应及NOS/NO的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 9(5): 564–566. [Sun M, Lü J Y, Zhang M S, et al. 2011. Effects of different components of PM<sub>2.5</sub> on the contractile-diastolic response and NOS/NO of renal vascular rings in rats [J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease*, 9(5): 564–566.]
- 覃辉艳,彭晓武,李琴,等. 2012b. 大气细颗粒物对人支气管上皮细胞氧化损伤作用的研究[J]. *环境与健康杂志*, 29(11): 1017–1019. [Qin H Y, Peng X W, Li Q, et al. 2012b. Airborne fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>)-induced oxidative damage in human bronchial epithelial cells [J]. *Journal of Environment and Health*, 29(11): 1017–1019.]
- 覃辉艳,彭晓武,蒙智娟,等. 2012a. 大气PM<sub>2.5</sub>致人支气管上皮细胞DNA损伤的研究[J]. *环境与健康杂志*, 29(5): 391–393. [Qin H Y, Peng X W, Meng Z J, et al. 2012a. PM<sub>2.5</sub>-induced DNA damage in human bronchial epithelial cells [J]. *Journal of Environment and Health*, 29(5): 391–393.]
- 唐虹,刘群,孙国德. 2005. 内毒素及内毒素血症治疗研究进展[J]. *医学综述*, 11(2): 109–111. [Tang H, Liu Q, Sun G D. 2005. Progress in the treatment of endotoxin and endotoxemia [J]. *Medical Recapitulate*, 11(2): 109–111.]
- 王旗,贾光,闫蕾,等. 2005. 高效液相色谱-电化学检测法测定尿中8-羟基脱氧鸟苷含量[J]. *中华预防医学杂志*, 39(4): 280–282. [Wang Q, Jia G, Yan L, et al. 2005. Determination of 8-hydroxydeoxyguanosine in urine by high performance liquid chromatography-electrochemical detection [J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 39(4): 280–282.]
- 裘著革,李官贤,孙咏梅,等. 2003. 烹调油烟雾诱导核酸氧化损伤及其标志物8-羟基脱氧鸟苷的形成机制[J]. *环境与健康杂志*, 20(5): 259–262. [Xi Z G, Li G X, Sun Y M, et al. 2003. Oxidative damage of DNA and formation of its biomarker 8-hydroxydeoxyguanosine induced by heated cooking oil vapors [J]. *Journal of Environment and Health*, 20(5): 259–262.]
- 徐大琴. 2008. 沙尘暴PM<sub>2.5</sub>的毒理学效应及对人群的健康效应研究[D]. 兰州:兰州大学. [Xu D Q. 2008. Study on toxicological effects of fine particles in sand dust storm and human health effects [D]. Lanzhou: Lanzhou University.]

- 翟文慧, 黄志刚, 冯 聪, 等. 2015. 大气细颗粒污染物 PM<sub>2.5</sub> 浓度及对肺上皮细胞炎症因子的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 15(6): 1028–1031. [Zhai W H, Huang Z G, Feng C, et al. 2015. Atmospheric fine particulate pollutants concentrations of PM<sub>2.5</sub> and its effects on inflammatory factors in pulmonary epithelial cells [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 15(6): 1028–1031.]
- 张 玲. 2014. 大气中醌类化合物对人肺上皮细胞毒性作用及机制的初步研究 [D]. 上海: 上海大学. [Zhang L. 2014. The study of cytotoxicity and its mechanisms on human lung epithelial cell induced by airborne quinones [D]. Shanghai: Shanghai University.]
- 张世鑫, 伍立志, 陈 苘, 等. 2016. 大气细颗粒物及其水提取物对人支气管上皮细胞的氧化损伤效应 [J]. *浙江预防医学*, 28(4): 332–335, 339. [Zhang S X, Wu L Z, Chen Q, et al. 2016. A study on the oxidative stress induced by ambient fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and water-soluble fraction on HBE cells [J]. *Zhejiang Journal of Preventive Medicine*, 28(4): 332–335, 339.]
- 张 鑫. 2016. PM<sub>2.5</sub> 暴露对支气管上皮细胞线粒体功能的影响及靶基因调控研究 [D]. 南京: 东南大学. [Zhang X. 2016. Effects of PM<sub>2.5</sub> exposure on mitochondrial functions and expressions of target genes in HBE cells [D]. Nanjing: Southeast University.]
- 赵 珂, 曹军骥, 文湘润. 2011. 西安市大气 PM<sub>2.5</sub> 污染与城区居民死亡率的关系 [J]. *预防医学情报杂志*, 27(4): 257–262. [Zhao K, Cao J J, Wen X M. 2011. Correlation between PM<sub>2.5</sub> pollution in air and mortality of residents in urban area, Xi'an [J]. *Journal of Preventive Medicine Information*, 27(4): 257–262.]
- 郑全美, 郭绍春, 何景宏, 等. 2002. ELISA 方法测定尿 8-羟基脱氧鸟苷 (8-OH-dG) 含量及其临床意义 [J]. *中国卫生检验杂志*, 12(2): 145–146. [Zheng Q M, Guo S C, He J H, et al. 2002. Determination of urine 8-hydroxydeoxyguanosine using ELISA method and its clinical significance [J]. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 12(2): 145–146.]
- Abbas I, Saint-Georges F, Billet S, et al. 2009. Air pollution particulate matter (PM<sub>2.5</sub>)-induced gene expression of volatile organic compound and/or polycyclic aromatic hydrocarbon-metabolizing enzymes in an *in vitro* coculture lung model [J]. *Toxicology in Vitro*, 23(1): 37–46.
- Alessandria L, Schilirò T, Degan R, et al. 2014. Cytotoxic response in human lung epithelial cells and ion characteristics of urban-air particles from Torino, a northern Italian city [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 21(8): 5554–5564.
- Ananthkrishnan A N, McGinley E L, Binion D G, et al. 2011. Ambient air pollution correlates with hospitalizations for inflammatory bowel disease: an ecologic analysis [J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(5): 1138–1145.
- André V, Billet S, Pottier D, et al. 2011. Mutagenicity and genotoxicity of PM<sub>2.5</sub> issued from an urbano-industrialized area of Dunkerque (France) [J]. *Journal of Applied Toxicology*, 31(2): 131–138.
- Andrysík Z, Vondráček J, Marvanová S, et al. 2011. Activation of the aryl hydrocarbon receptor is the major toxic mode of action of an organic extract of a reference urban dust particulate matter mixture: The role of polycyclic aromatic hydrocarbons [J]. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 714(1/2): 53–62.
- Baulig A, Blanchet S, Rumelhard M, et al. 2007. Fine urban atmospheric particulate matter modulates inflammatory gene and protein expression in human bronchial epithelial cells [J]. *Frontiers in Bioscience*, 12(1): 771–782.
- Beamish L A, Osornio-Vargas A R, Wine E. 2011. Air pollution: an environmental factor contributing to intestinal disease [J]. *Journal of Crohn's and Colitis*, 5(4): 279–286.
- Becker S, Dailey L A, Soukup J M, et al. 2005. Seasonal variations in air pollution particle-induced inflammatory mediator release and oxidative stress [J]. *Environmental Health Perspectives*, 113(8): 1032–1038.
- Bigert C, Alderling M, Svartengren M, et al. 2008. Blood markers of inflammation and coagulation and exposure to airborne particles in employees in the Stockholm underground [J]. *Occupational and Environmental Medicine*, 65(10): 655–658.
- Billet S, Garçon G, Dagher Z, et al. 2007. Ambient particulate matter (PM<sub>2.5</sub>): Physicochemical characterization and metabolic activation of the organic fraction in human lung epithelial cells (A549) [J]. *Environmental Research*, 105(2): 212–223.
- Cândida Rizzo M, Naspitz C K, Fernández-Caldas E, et al. 1997. Endotoxin exposure and symptoms in asthmatic children [J]. *Pediatric Allergy and Immunology*, 8(3): 121–126.

- Cao C, Jiang W J, Wang B Y, et al. 2014. Inhalable microorganisms in Beijing's PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub> pollutants during a severe smog event [J]. *Environmental Science & Technology*, 48(3): 1499–1507.
- Cao G, Jang M. 2010. An SOA model for toluene oxidation in the presence of inorganic aerosols [J]. *Environmental Science & Technology*, 44(2): 727–733.
- Cavanagh J A E, Trought K, Brown L, et al. 2009. Exploratory investigation of the chemical characteristics and relative toxicity of ambient air particulates from two New Zealand cities [J]. *Science of the Total Environment*, 407(18): 5007–5018.
- Chen L C, Lippmann M. 2009. Effects of metals within ambient air particulate matter (PM) on human health [J]. *Inhalation Toxicology*, 21(1): 1–31.
- Chen T, Jia G, Wei Y J, et al. 2013. Beijing ambient particle exposure accelerates atherosclerosis in ApoE knockout mice [J]. *Toxicology Letters*, 223(2): 146–153.
- Chen Y, Luo X S, Zhao Z, et al. 2018. Summer-winter differences of PM<sub>2.5</sub> toxicity to human alveolar epithelial cells (A549) and the roles of transition metals [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 165: 505–509.
- Churg A, Brauer M, del Carmen Avila-Casado M, et al. 2003. Chronic exposure to high levels of particulate air pollution and small airway remodeling [J]. *Environmental Health Perspectives*, 111(5): 714–718.
- Crooks J L, Cascio W E, Percy M S, et al. 2016. The association between dust storms and daily non-accidental mortality in the United States, 1993–2005 [J]. *Environmental Health Perspectives*, 124(11): 1735–1743.
- Danielsen P H, Loft S, Koebach A, et al. 2009. Oxidative damage to DNA and repair induced by Norwegian wood smoke particles in human A549 and THP-1 cell lines [J]. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 674(1/2): 116–122.
- Deng F R, Guo X B, Liu H, et al. 2007. Effects of dust storm PM<sub>2.5</sub> on cell proliferation and cell cycle in human lung fibroblasts [J]. *Toxicology in Vitro*, 21(4): 632–638.
- Deng X B, Zhang F, Rui W, et al. 2013. PM<sub>2.5</sub>-induced oxidative stress triggers autophagy in human lung epithelial A549 cells [J]. *Toxicology in Vitro*, 27(6): 1762–1770.
- Dergham M, Lepers C, Verdin A, et al. 2012. Prooxidant and proinflammatory potency of air pollution particulate matter (PM<sub>2.5–0.3</sub>) produced in rural, urban, or industrial surroundings in human bronchial epithelial cells (BEAS-2B) [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 25(4): 904–919.
- Dingenen R V, Raes F, Putaud J P, et al. 2004. A European aerosol phenomenology—1: physical characteristics of particulate matter at kerbside, urban, rural and background sites in Europe [J]. *Atmospheric Environment*, 38(16): 2561–2577.
- Dou C M, Zhang J, Qi C C. 2018. Cooking oil fume-derived PM<sub>2.5</sub> induces apoptosis in A549 cells and MAPK/NF-κB/STAT1 pathway activation [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 25: 9940–9948.
- Feilberg A, Poulsen M W B, Nielsen T, et al. 2001. Occurrence and sources of particulate nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient air in Denmark [J]. *Atmospheric Environment*, 35(2): 353–366.
- Ferecatu I, Borot M C, Bossard C, et al. 2010. 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]. *Particle and Fibre Toxicology*, 7(18). DOI: 10.1186/1743-8977-7-18.
- Geng H, Meng Z Q, Zhang Q X. 2006. *In vitro* responses of rat alveolar macrophages to particle suspensions and water-soluble components of dust storm PM<sub>2.5</sub> [J]. *Toxicology in Vitro*, 20(5): 575–584.
- Grassian V H. 2001. Heterogeneous uptake and reaction of nitrogen oxides and volatile organic compounds on the surface of atmospheric particles including oxides, carbonates, soot and mineral dust: Implications for the chemical balance of the troposphere [J]. *International Reviews in Physical Chemistry*, 20(3): 467–548.
- Gualtieri M, Mantecca P, Corvaja V, et al. 2009. Winter fine particulate matter from Milan induces morphological and functional alterations in human pulmonary epithelial cells (A549) [J]. *Toxicology Letters*, 188(1): 52–62.
- Gualtieri M, Øvrevik J, Holme J A, et al. 2010. Differences in cytotoxicity versus pro-inflammatory potency of different PM fractions in human epithelial lung cells [J]. *Toxicology in Vitro*, 24(1): 29–39.
- Hadnagy W, Stiller-Winkler R, Kainka E, et al. 1998. Influence of urban particulate air pollution (PM<sub>10</sub>; PM<sub>2.5</sub>) on the

- immune system of children [J]. *Journal of Aerosol Science*, 29: S997–S998.
- Hanzalova K, Rossner P Jr, Sram R J. 2010. Oxidative damage induced by carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons and organic extracts from urban air particulate matter [J]. *Mutation Research/ Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 696(2): 114–121.
- Honda A, Fukushima W, Oishi M, et al. 2017. Effects of components of PM<sub>2.5</sub> collected in Japan on the respiratory and immune systems [J]. *International Journal of Toxicology*, 36(2): 153–164.
- Imrich A, Ning Y Y, Koziel H, et al. 1999. Lipopolysaccharide priming amplifies lung macrophage tumor necrosis factor production in response to air particles [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 159(2): 117–124.
- Jalava P I, Hirvonen M R, Sillanpää M, et al. 2009. Associations of urban air particulate composition with inflammatory and cytotoxic responses in RAW 246.7 cell line [J]. *Inhalation Toxicology*, 21(12): 994–1006.
- Karlsson H L, Ljungman A G, Lindbom J, et al. 2006. Comparison of genotoxic and inflammatory effects of particles generated by wood combustion, a road simulator and collected from street and subway [J]. *Toxicology Letters*, 165(3): 203–211.
- Kiffin R, Bandyopadhyay U, Cuervo A M. 2006. Oxidative stress and autophagy [J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 8(1/2): 152–162.
- Könczöl M, Ebeling S, Goldenberg E, et al. 2011. Cytotoxicity and genotoxicity of size-fractionated iron oxide (magnetite) in A549 human lung epithelial cells: role of ROS, JNK, and NF- $\kappa$ B [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 24(9): 1460–1475.
- Kouassi K S, Billet S, Garçon G, et al. 2010. Oxidative damage induced in A549 cells by physically and chemically characterized air particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) collected in Abidjan, Côte d'Ivoire [J]. *Journal of Applied Toxicology*, 30: 310–320.
- Kuwano K. 2008. Involvement of epithelial cell apoptosis in interstitial lung diseases [J]. *Internal Medicine*, 47(5): 345–353.
- Lai L W. 2014. Relationship between fine particulate matter events with respect to synoptic weather patterns and the implications for circulatory and respiratory disease in Taipei, Taiwan [J]. *International Journal of Environmental Health Research*, 24(6): 528–545.
- Lee H, Honda Y, Lim Y H, et al. 2014. Effect of Asian dust storms on mortality in three Asian cities [J]. *Atmospheric Environment*, 89: 309–317.
- Líbalová H, Uhlířová K, Kléma J, et al. 2012. Global gene expression changes in human embryonic lung fibroblasts induced by organic extracts from respirable air particles [J]. *Particle and Fibre Toxicology*, 9(1). DOI: 10.1186/1743-8977-9-1.
- Lidén J, Ek A, Palmberg L, et al. 2003. Organic dust activates NF- $\kappa$ B in lung epithelial cells [J]. *Respiratory Medicine*, 97(8): 882–892.
- Lindbom J, Gustafsson M, Blomqvist G, et al. 2006. Exposure to wear particles generated from studded tires and pavement induces inflammatory cytokine release from human macrophages [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 19(4): 521–530.
- Lippmann M, Chen L C, Gordon T, et al. 2013. National Particle Component Toxicity (NPACT) Initiative: integrated epidemiologic and toxicologic studies of the health effects of particulate matter components [J]. *Research Report (Health Effects Institute)*, (177): 5–13.
- Liu T, Wu B, Wang Y H, et al. 2015a. Particulate matter 2.5 induces autophagy via inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin kinase signaling pathway in human bronchial epithelial cells [J]. *Molecular Medicine Reports*, 12(2): 1914–1922.
- Liu Y, Chen Y Y, Cao J Y, et al. 2015b. Oxidative stress, apoptosis, and cell cycle arrest are induced in primary fetal alveolar type II epithelial cells exposed to fine particulate matter from cooking oil fumes [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(13): 9728–9741.
- Long J F, Waldman W J, Kristovich R, et al. 2005. Comparison of ultrastructural cytotoxic effects of carbon and carbon/iron particulates on human monocyte-derived macrophages [J]. *Environmental Health Perspectives*, 113(2): 170–174.
- Longhin E, Holme J A, Gutzkow K B, et al. 2013. Cell cycle alterations induced by urban PM<sub>2.5</sub> in bronchial epithelial cells: characterization of the process and possible mechanisms involved [J]. *Particle and Fibre Toxicology*, 10(63). DOI: 10.1186/1743-8977-10-63.



- Loxham M, Morgan-Walsh R J, Cooper M J, et al. 2015. The effects on bronchial epithelial mucociliary cultures of coarse, fine, and ultrafine particulate matter from an underground railway station [J]. *Toxicological Sciences*, 145(1): 98–107.
- Ma Y X, Xiao B S, Liu C, et al. 2016. Association between ambient air pollution and emergency room visits for respiratory diseases in spring dust storm season in Lanzhou, China [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(6): 613.
- Michel O, Kips J, Duchateau J, et al. 1996. Severity of asthma is related to endotoxin in house dust [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 154(6): 1641–1646.
- Moore M N. 2008. Autophagy as a second level protective process in conferring resistance to environmentally-induced oxidative stress [J]. *Autophagy*, 4(2): 254–256.
- Oh S M, Kim H R, Park Y J, et al. 2011. Organic extracts of urban air pollution particulate matter (PM<sub>2.5</sub>)-induced genotoxicity and oxidative stress in human lung bronchial epithelial cells (BEAS-2B cells) [J]. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 723(2): 142–151.
- Okeson C D, Riley M R, Riley-Saxton E. 2004. *In vitro* alveolar cytotoxicity of soluble components of airborne particulate matter: effects of serum on toxicity of transition metals [J]. *Toxicology in Vitro*, 18(5): 673–680.
- Pavagadhi S, Betha R, Venkatesan S, et al. 2013. Physicochemical and toxicological characteristics of urban aerosols during a recent Indonesian biomass burning episode [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 20(4): 2569–2578.
- Perrone M G, Gualtieri M, Consonni V, et al. 2013. Particle size, chemical composition, seasons of the year and urban, rural or remote site origins as determinants of biological effects of particulate matter on pulmonary cells [J]. *Environmental Pollution*, 176: 215–227.
- Pieterse B, Felzel E, Winter R, et al. 2013. PAH-CALUX, an optimized bioassay for AhR-mediated hazard identification of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) as individual compounds and in complex mixtures [J]. *Environmental Science & Technology*, 47(20): 11651–11659.
- Pulido M. 2003. Metal-induced apoptosis: mechanisms [J]. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 533(1/2): 227–241.]
- Putaud J P, Van Dingenen R, Dell'Acqua A, et al. 2004. Size-segregated aerosol mass closure and chemical composition in Monte Cimone ( I ) during MINATROC [J]. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 4: 889–902.
- Rumelhard M, Ramgolam K, Auger F, et al. 2007. Effects of PM<sub>2.5</sub> components in the release of amphiregulin by human airway epithelial cells [J]. *Toxicology Letters*, 168(2): 155–164.
- Saint-Georges F, Abbas I, Billet S, et al. 2008. Gene expression induction of volatile organic compound and/or polycyclic aromatic hydrocarbon-metabolizing enzymes in isolated human alveolar macrophages in response to airborne particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) [J]. *Toxicology*, 244(2/3): 220–230.
- Schnelle-Kreis J, Gebefügi I, Welzl G, et al. 2001. Occurrence of particle-associated polycyclic aromatic compounds in ambient air of the city of Munich [J]. *Atmospheric Environment*, 35(S1): S71–S81.
- Seagrave J, McDonald J D, Bedrick E, et al. 2006. Lung toxicity of ambient particulate matter from southeastern U.S. sites with different contributing sources: relationships between composition and effects [J]. *Environmental Health Perspectives*, 114(9): 1387–1393.
- Shang Y, Zhou Q, Wang T T, et al. 2017. Airborne nitro-PAHs induce Nrf2/ARE defense system against oxidative stress and promote inflammatory process by activating PI3K/Akt pathway in A549 cells [J]. *Toxicology in Vitro*, 44: 66–73.
- Sørensen M, Schins R P F, Hertel O, et al. 2005. Transition metals in personal samples of PM<sub>2.5</sub> and oxidative stress in human volunteers [J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 14(5): 1340–1343.
- Soukup J M, Becker S. 2001. Human alveolar macrophage responses to air pollution particulates are associated with insoluble components of coarse material, including particulate endotoxin [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 171(1): 20–26.
- Steenhof M, Gosens I, Strak M, et al. 2011. *In vitro* toxicity of particulate matter (PM) collected at different sites in the Netherlands is associated with PM composition, size fraction and oxidative potential— the RAPTES

- project [J]. *Particle and Fibre Toxicology*, 8(1): 26. DOI: 10.1186/1743-8977-8-26.
- Stone E A, Zhou J B, Snyder D C, et al. 2009. A comparison of summertime secondary organic aerosol source contributions at contrasting urban locations [J]. *Environmental Science & Technology*, 43(10): 3448–3454.
- Szyszkowicz M, Rowe B H, Brook R D. 2012. Even low levels of ambient air pollutants are associated with increased emergency department visits for hypertension [J]. *Canadian Journal of Cardiology*, 28(3): 360–366.
- Teeuw K B, Vandenbroucke-Grauls C M J E, Verhoef J. 1994. Airborne gram-negative bacteria and endotoxin in sick building syndrome. a study in Dutch governmental office buildings [J]. *Archives of Internal Medicine*, 154(20): 2339–2345.
- Teng J C, Chan Y S, Peng Y I, et al. 2016. Influence of Asian dust storms on daily acute myocardial infarction hospital admissions [J]. *Public Health Nursing*, 33(2): 118–128.
- Topinka J, Marvanová S, Vondráček J, et al. 2008. DNA adducts formation and induction of apoptosis in rat liver epithelial ‘stem-like’ cells exposed to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons [J]. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 638(1/2): 122–132.
- Wang W T, Jariyasopit N, Schrlau J, et al. 2011. Concentration and photochemistry of PAHs, NPAHs, and OPAHs and toxicity of PM<sub>2.5</sub> during the Beijing Olympic Games [J]. *Environmental Science & Technology*, 45(16): 6887–6895.
- Wang Y H, Li M M, Wan X, et al. 2018. Spatiotemporal analysis of PM<sub>2.5</sub> and pancreatic cancer mortality in China [J]. *Environmental Research*, 164: 132–139.
- Watanabe M, Kurai J, Sano H, et al. 2015. Difference in pro-inflammatory cytokine responses induced in THP1 cells by particulate matter collected on days with and without ASIAN dust storms [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(7): 7725–7737.
- Yang B Y, Qian Z M, Li S S, et al. 2018. Long-term exposure to ambient air pollution (including PM<sub>10</sub>) and metabolic syndrome: the 33 Communities Chinese Health Study (33CCHS) [J]. *Environmental Research*, 164: 204–211.
- Yang P, Wang Y X, Chen Y J, et al. 2017. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites and human semen quality in China [J]. *Environmental Science & Technology*, 51(2): 958–967.
- Ying Z K, Xu X H, Bai Y T, et al. 2014. Long-term exposure to concentrated ambient PM<sub>2.5</sub> increases mouse blood pressure through abnormal activation of the sympathetic nervous system: a role for hypothalamic inflammation [J]. *Environmental Health Perspectives*, 122(1): 79–86.
- Yue H F, Yun Y, Gao R, et al. 2015. Winter polycyclic aromatic hydrocarbon-bound particulate matter from peri-urban North China promotes lung cancer cell metastasis [J]. *Environmental Science & Technology*, 49(24): 14484–14493.
- Zhang S C, Zhang W, Wang K Y, et al. 2009. Concentration, distribution and source apportionment of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons in the southeast suburb of Beijing, China [J]. *Environmental Monitoring and Assessment*, 151(1/2/3/4): 197–207.]
- Zou Y J, Jin C Y, Su Y, et al. 2016. Water soluble and insoluble components of urban PM<sub>2.5</sub> and their cytotoxic effects on epithelial cells (A549) *in vitro* [J]. *Environmental Pollution*, 212: 627–635.