

PM_{2.5}与哮喘关系的研究进展

马晓燕, 张志红

摘要: 哮喘的患病率在过去几十年全球迅猛增加, 已成为人群常见的慢性疾病。大量的资料显示PM_{2.5}污染与哮喘发病及病情加重有着种种关联。本文概述了PM_{2.5}组成及其理化特性和健康危害、PM_{2.5}与哮喘发病的免疫调控、PM_{2.5}与哮喘的流行病学研究, 为深入研究PM_{2.5}对哮喘的影响提供科学依据。

关键词: 空气污染; PM_{2.5}; 哮喘; 免疫调控; 流行病学

Research Progress on Association between PM_{2.5} and Asthma MA Xiao-yan, ZHANG Zhi-hong (Department of Environmental Health, School of Public Health, Shanxi Medical University, Shanxi 030001, China). Address correspondence to ZHANG Zhi-hong, E-mail: zzh8759@aliyun.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: The prevalence of asthma over the past few decades have increased rapidly across the world, and it has become a common chronic disease. Enormous evidence suggests associations of PM_{2.5} and asthma attack/aggravation. The present review summarizes PM_{2.5} composition, physicochemical characteristics, adverse health effects, PM_{2.5} and asthma immunoregulation, and relevant epidemiological studies, aiming to provide a scientific basis for further research on the effects of PM_{2.5} on asthma.

Key Words: air pollution; PM_{2.5}; asthma; immunoregulation; epidemiology

随着经济的发展及城市化进程的加快, 大气颗粒物已成为重要的空气污染物。其中, PM_{2.5}因粒径小, 比表面积大, 可吸附大量的有毒有害物质且长时间在大气中滞留, 易避开气管纤毛等的过滤机制进入肺泡, 对人类健康造成严重影响, 日益受到人们的关注。在大气颗粒物引起的各种健康有害效应中, 哮喘因其发病机制的复杂性和健康危害的广泛性逐渐成为各国研究热点。本文仅就PM_{2.5}组成及其理化特性和健康危害、PM_{2.5}与哮喘发病的免疫调控机制、PM_{2.5}与哮喘的流行病学研究三方面进行综述报道。

1 PM_{2.5}的组成、理化特性和健康危害

PM_{2.5}指空气动力学等效直径 $\leq 2.5\mu\text{m}$ 的颗粒物, 主要来源于工业生产、汽车尾气、居民生活炉灶以及

香烟的烟雾等。

PM_{2.5}的组成非常复杂, 并且有明显的地域差别。正是因为PM_{2.5}组成成分的复杂性、多变性以及吸附特性使得其有着多种健康危害, 且其损害机理十分复杂。无机成分主要指元素及其他无机化合物, 如金属、金属氧化物、无机离子等, 金属成分可诱发炎症、引起DNA损伤、改变细胞膜通透性、产生活性氧自由基(ROS)等。魏红英等^[1]研究奥运会期间北京空气中PM_{2.5}金属元素状况及对细胞的毒效应结果显示, 细胞的膜毒性降低可能与PM_{2.5}的金属组分减少有关。美国一项流行病学调查显示, 当PM_{2.5}中含有较高比例的铝、砷、硫酸盐、硅、镍时, 人群死亡率会增加^[2]。

PM_{2.5}的有机成分包括碳氢化合物, 含氮、含硫有机物, 有机金属化合物等, 其中以多环芳烃最引人注目, 吸入多环芳烃类有机物可致支气管黏膜损害、肺泡上皮组织增生和慢性炎症。一项关于阿拉伯哮喘儿童的病例对照研究显示, 血清中多环芳烃浓度与儿童哮喘生物学标记物有强关联性^[3]。另外, PM_{2.5}上吸附的炭黑成分可引起细胞炎性介质的释放^[4-5], 这与Lin等^[6]在北京奥运会前后研究炭黑对学龄儿童急性呼吸道炎症的结果相一致, 表明吸附在PM_{2.5}上的有机物是引起炎症损害的主要成分。

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2015.14510

[基金项目] 教育部留学回国人员科研启动基金[编号: 教外司留(2013)1792号]; 山西省回国留学人员科研资助项目(编号: 2013-057); 2009年山西省高校优秀青年学术带头人支持项目(编号: 晋教科2009-6号)

[作者简介] 马晓燕(1989—), 女, 硕士生; 研究方向: 环境卫生学; E-mail: mxy1208126@163.com

[通信作者] 张志红, E-mail: zzh8759@aliyun.com

[作者单位] 山西医科大学公共卫生学院环境卫生学教研室, 山西 030001

此外, PM_{2.5}还可吸附细菌、病毒等病原物, 其作为致敏原可导致哮喘的发生, 研究发现, 浮尘颗粒物在漂浮过程中吸附空气中的微生物, 如 β -葡聚糖和脂多糖(LPS)等, 这些微生物能有效地促进小鼠巨噬细胞中Toll样受体2和NALP3炎症复合体的基因表达, 进而释放白介素-1 β , 加重炎症反应^[7]。但是Ege等^[8]的分子生物学研究表明微生物暴露的程度与哮喘发病呈负相关, 大量的流行病学研究^[9-11]也得到相似的结论, 此即为哮喘发病的“卫生学说”, 该学说认为在儿童期接触大量的抗原可减少成年后哮喘的发病, 主要机制是在人体免疫系统发育的过程中接触抗原可诱导免疫耐受。

2 PM_{2.5}与哮喘发病的免疫调控

支气管哮喘(简称哮喘)是以肥大细胞、嗜酸性粒细胞、T细胞为主的多种炎性细胞和细胞因子介导的气道慢性非特异性炎症性疾病^[12]。主要表现为可逆性气流受限和气道炎症、气道重构和持续性气道高反应性。PM_{2.5}可从多个方面诱发/加重哮喘。

2.1 I型超敏反应

I型超敏反应, 是指已致敏的机体再次接触相同过敏原刺激后在数分钟内所发生的超敏反应。Jin等^[13]的研究证实, 当过敏原附着于1 μ m大小的颗粒微粒上, 可比同等剂量的可溶过敏原刺激出更加严重的过敏性哮喘症状。在过敏原刺激下浆细胞可产生特异性IgE, 附着在肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面, 当再次受到同一过敏原刺激时便会使肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒, 释放组胺和白三烯等。肥大细胞还可生成大量细胞因子和趋化因子进一步调节后续的免疫反应^[14]。

2.2 气道炎症机制

气道上皮细胞会在PM_{2.5}的刺激下释放大量细胞因子, 如IL-6、IL-8、TNF- α 、粒巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等^[15-17]。同时I型超敏反应也会致肥大细胞等释放多种介质及细胞因子, 如IL-5, 趋化因子^[18]等, 引起气道平滑肌痉挛, 气道黏膜水肿、充血, 黏液分泌亢进, 并使嗜酸性粒细胞(Eos)浸润于气道^[19], 加重炎症反应。胡建荣等^[20]的动物实验显示, PM_{2.5}暴露组大鼠的支气管壁、血管腔及小气道内中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞及Eos浸润明显。Shen HH等^[21]的研究采用Eos过继转移、Eos缺陷、IL-5及Eotaxin-2双转基因小鼠证实了Eos与哮喘发病之间存在直接因

果关系, 并且Th2免疫效应细胞向肺部炎症局部的募集依赖于Eos以及抗原递呈作用。

在哮喘气道炎症中T淋巴细胞发挥着重要的免疫调节作用, 其中以Th2占优势的Th1/Th2细胞比例和功能的失衡为哮喘发病中最主要的免疫异常。正常情况下, Th1/Th2细胞相互抑制, 处于恒定状态。在哮喘时Th1细胞功能下降, Th2细胞功能异常增高, 导致IL-4、IL-5、IL-13、白三烯、组胺、血小板活化激活因子、前列腺素等重要的细胞因子和炎性介质生成, 最终形成以IgE依赖为特征的速度型变态反应和以嗜酸性粒细胞浸润为主的慢性气道炎症^[22-23]。

众多研究显示, 颗粒物可通过增加Th2型细胞因子表达和(或)抑制Th1型细胞因子的表达而引起Th1/Th2细胞比例和功能失衡^[24-26]。贺森^[7]的研究表明, 北京城市空气颗粒物和亚洲沙尘暴浮尘颗粒物通过增加Th2反应相关的细胞因子和趋化性细胞因子的表达而激活Th2免疫反应, 进而加重卵蛋白诱导的哮喘小鼠的气道炎症反应。

Th1/Th2失衡理论并不能解释所有的哮喘现象, Pène等在重症哮喘患者支气管组织中检出活化的Th17细胞, 体外刺激可产生IL-17, IL-17mRNA水平与痰液中中性粒细胞数量密切相关, 表明Th17细胞通过增加哮喘患者炎性气道中性粒细胞聚集而加重哮喘症状^[27], 相关的研究^[28]也证实了非嗜酸性粒细胞性哮喘的病理生理机制与中性粒细胞有关。Poole等^[29]的研究发现, 有机颗粒暴露导致肺部微环境向Th1/Th17细胞型转变。IL-17mRNA的高表达, PM_{2.5}污染致肺部损伤的过程中存在效应T细胞与调节性T细胞的失衡^[30]。这些研究给非嗜酸性粒细胞性哮喘气道炎症的发生提供了依据。

2.3 气道高反应性与气道重塑

气道重塑以气道慢性炎症为发生基础, 表现为气道上皮细胞黏液化生、平滑肌肥大/增生、上皮下角原沉积和纤维化、血管增生等。最主要的转移生长因子 β (TGF- β)具有广泛调节细胞增殖分化、促进结缔组织蛋白合成的作用。TGF- β 1可诱导成纤维细胞分化为肌成纤维细胞^[31], 肌成纤维细胞过度合成、分泌细胞外基质蛋白, 导致细胞外基质基底膜增厚和基底硬度增加, 加剧气道重塑^[32]。一项关于PM_{2.5}高暴露与低暴露的人群肺组织切片研究^[33]也证实了这一结论, 结果显示PM_{2.5}较高地区人群的气道壁纤维组织增厚、肌细胞大量增生。

气道高反应,指因气道炎症而处于过度的反应状态,表现出敏感而过强的支气管平滑肌收缩反应,引起气道狭窄和气道阻力增加。研究表明,颗粒物加重致敏小鼠气道高反应性的程度与颗粒物染毒浓度呈剂量反应关系^[34],并且颗粒物中的可溶成分及金属成分会影响过敏性呼吸系统疾病的严重程度^[35-36]。杨轶骥用PM_{2.5}有机提取物染毒人支气管上皮(BEAS-2B)细胞后,发现BEAS-2B细胞释放与气道炎症反应及气道高变应性相关的IL-8、IL-1 β 等炎性因子^[37],Dieme等的实验也得出相同结果^[38]。Saunders等^[39]研究发现,PM_{2.5}诱发的小鼠气道高反应性与淋巴细胞数量呈相关关系,表明了气道慢性炎症与气道高反应的内在关系。

综上所述,目前PM_{2.5}对哮喘的作用主要是诱发和加重气道炎症,并通过淋巴细胞、细胞因子、炎症介质的释放等引起免疫失衡,从而加重气道重塑和气道高反应性,进而诱发或加重哮喘。

3 PM_{2.5}与哮喘关系的流行病学研究

3.1 PM_{2.5}与儿童哮喘的关系

在近年来的几个国外队列研究中,发现出生期婴幼儿或学龄儿童交通相关污染物的长期暴露易诱发哮喘的发生或加重^[40-41],如出生年PM_{2.5}的四分位数间距(IQR)每增加4.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 可显著增加儿童哮喘发病的危险,OR为3.1(95%CI: 1.3~7.4)^[42]。土耳其的一项双向病例交叉研究显示,PM_{2.5}与儿童哮喘入院率呈正相关,PM_{2.5}每升高10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,哮喘和过敏性鼻炎伴哮喘的调整后OR分别为1.15和1.21^[43],该研究结果也表明了PM_{2.5}对哮喘入院率的影响比PM₁₀大。此外,Iskandar A等人对2001至2008年间丹麦0~18岁儿童的调查研究发现,PM_{2.5}与哮喘患病就诊相关,而且婴儿可能对PM_{2.5}引起的哮喘更易感^[44]。

近年来交通相关的PM_{2.5}污染是学者们关注的热点。墨西哥的一项队列研究结果^[45]表明,哮喘儿童的呼吸道症状与暴露于交通废气特别是以天然气和柴油为燃料的尾气显著相关,空气中PM_{2.5}的24h均值每增加17.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,儿童喘息发生率增加8.8%(95%CI: 2.4%~15.5%)。这与在亚特兰大初级保健机构的调查研究^[46]相似,居住在车流量大的交通干道附近的儿童,哮喘的门诊量大。

3.2 PM_{2.5}与成人哮喘的关系

Nachman KE等人研究发现,在非西班牙裔黑人

中,PM_{2.5}暴露浓度每升高10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,其患哮喘的风险为升高前的1.73倍(OR=1.73, 95%CI: 1.17~2.56)^[47]。类似地,瑞士著名的空气污染与非吸烟成人肺病队列研究表明,10年期间交通相关的颗粒物浓度每升高1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 可引起成人医生诊断的新发哮喘病例的危险比HR(Hazard Ratio)为1.3(95%CI: 1.05~1.61)^[48]。在中国,李怡等人对北京奥运会前后及奥运会期间污染气象条件对成年人哮喘门诊影响的研究发现,PM_{2.5}每增长10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,将引起成人哮喘门诊上升2.0%^[49],与基线期相比,奥运会期间的哮喘发病危险度有了极显著的下降(RR: 0.64, 95%CI: 0.58~0.70);而奥运会前期(7月1日—8月7日)的发病危险度则有显著的上升(RR: 1.24, 95%CI: 0.96~1.61)。

4 展望

目前,哮喘的患病率随着大气污染的加重,正在逐步上升。对于哮喘的关注点不仅要注重其治疗研究,而且更多的应该要关注其预防,大量的研究显示,哮喘发病及病情加重的影响因素之一就是PM_{2.5}。PM_{2.5}可以引起机体呼吸系统炎症,因其比表面积极大,能吸附大量的有毒有害物质,给人体健康带来不可逆转的危害。而正是其表面吸附物质的复杂性,使其具有复杂的毒理作用。目前对于PM_{2.5}各成分在其诱发或加重哮喘的机制中所起作用的研究并不具体,对其机理研究仍需加强。

此外,目前国内外学者侧重于PM_{2.5}对儿童哮喘影响的研究,还有部分则是针对PM_{2.5}与成年人的哮喘研究,而且大部分研究是PM_{2.5}与哮喘的流行病学调查,同时对PM_{2.5}诱发或加重哮喘的机制研究尚不全面,还有待进一步探讨。其次,虽然老年人作为哮喘敏感人群,但是目前对于PM_{2.5}是否诱导或者加重老年人群的哮喘疾病发作的研究,国内外尚未见报道。因此,关于PM_{2.5}对老年人群哮喘疾病的影响如何,还有待于深入的研究探索。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] 魏红英,邓芙蓉,郭新彪.北京奥运大气污染控制措施对大气细颗粒物金属组分及其细胞毒性的影响[J].环境与健康杂志,2011,28(10): 847-850.
- [2] Franklin M, Koutrakis P, Schwartz P, et al. The role of particle composition on the association between PM_{2.5} and

- mortality[J]. *Epidemiology*, 2008, 19(5): 680-689.
- [3] Al-Daghri NM, Alokail MS, Abd-Alrahman SH, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and pediatric asthma in children: a case-control study[J]. *Environ Health*, 2013, 12: 1.
- [4] O'Neill MS, Veves A, Sarnat JA, et al. Air pollution and inflammation in type 2 diabetes: a mechanism for susceptibility[J]. *Occup Environ Med*, 2007, 64(6): 373-379.
- [5] Baja ES, Schwartz JD, Coull BA, et al. Structural equation modeling of the inflammatory response to traffic air pollution[J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2013, 23(3): 268-274.
- [6] Lin W, Huang W, Zhu T, et al. Acute respiratory inflammation in children and black carbon in ambient air before and during the 2008 Beijing Olympics[J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119(10): 1507-1512.
- [7] 贺淼, 孙贵范. 大气污染颗粒物对卵蛋白诱导的小鼠气道炎症的作用及其机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2010.
- [8] Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(8): 701-709.
- [9] Samuel JA, Michelle LS, Ben V, et al. Oral pathogens and allergic disease: results from the third national health and nutrition examination survey[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(5): 1169-1175.
- [10] Roussel S, Sudre B, Reboux G, et al. Exposure to moulds and actinomycetes in Alpine farms: a nested environmental study of the PASTURE cohort[J]. *Environ Res*, 2011, 111(6): 744-750.
- [11] Moniruzzaman S, Hägerhed Engman L, James P, et al. Levels of endotoxin in 390 Swedish homes: determinants and the risk for respiratory symptoms in children[J]. *Int J Environ Health Res*, 2012, 22(1): 22-36.
- [12] Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(3): 183-192.
- [13] Jin C, Shelburne CP, Li G, et al. Particulate allergens potentiate allergic asthma in mice through sustained IgE-mediated mast cell activation[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(3): 941-955.
- [14] Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 445-454.
- [15] Rodríguez-Cotto RI, Ortiz-Martínez MG, Rivera-Ramírez E, et al. African dust storms reaching puerto rican coast stimulate the secretion of IL-6 and IL-8 and cause cytotoxicity to human bronchial epithelial cells (BEAS-2B)[J]. *Health*, 2013, 5(10B): 14-28.
- [16] Duan Z, Du FY, Yuan YD, et al. Effects of PM_{2.5} exposure on Klebsiella pneumonia clearance in the lungs of rats[J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2013, 36(11): 836-840.
- [17] Ramgolam K, Favez O, Cachier H, et al. Size-partitioning of an urban aerosol to identify particle determinants involved in the proinflammatory response induced in airway epithelial cells[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2009, 23: 6: 10.
- [18] Matsumoto A, Hiramatsu K, Li Y, et al. Repeated exposure to low-dose diesel exhaust after allergen challenge exaggerates asthmatic responses in mice[J]. *Clin Immunol*, 2006, 121(2): 227-235.
- [19] Ma HP, Li W, Liu XM. Matrix metalloproteinase 9 is involved in airway inflammation in cough variant asthma[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(4): 1197-1200.
- [20] 胡建荣, 许华俊, 李庆云, 等. PM_{2.5}对被动吸烟大鼠慢性气道炎症及氧化应激反应的影响[J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2014, 34(5): 619-625.
- [21] Shen HH, Ochkur SI, McGarry MP, et al. A causative relationship exists between eosinophils and the development of allergic pulmonary pathologies in the mouse[J]. *J Immunol*, 2003, 170(6): 3296-3305.
- [22] Inoue H, Fukuyama S, Matsumoto K, et al. Role of endogenous inhibitors of cytokine signaling in allergic asthma[J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(2): 181-189.
- [23] Hertz-Picciotto I, Park HY, Dostal M, et al. Prenatal exposures to persistent and non-persistent organic compounds and effects on immune system development[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008, 102(2): 146-154.
- [24] 韩建彪, 张志红, 童国强, 等. 太原市大气PM_{2.5}对哮喘患者炎症因子的影响[J]. *环境与健康杂志*, 2014, 31(3): 229-231.
- [25] Ogino K, Zhang R, Takahashi H, et al. Allergic airway inflammation by nasal inoculation of particulate matter (PM_{2.5}) in NC/Nga mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92710.
- [26] Dobrev ZG, Kostadinova GS, Popov BN, et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in adolescents from Southeast Bulgarian cities with different levels of air pollution[J]. *Toxicol Ind Health*, 2013, 14.

- [27] Pène J, Chevalier S, Preisser L, et al. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes[J]. J Immunol, 2008, 180(11): 7423-7430.
- [28] Stein J, Maxeiner JH, Montermann E, et al. Non-eosinophilic airway hyperreactivity in mice, induced by IFN- γ producing CD4⁺ and CD8⁺ lung T cells, is responsive to steroid treatment[J]. Scand J Immunol, 2014, 4.
- [29] Poole JA, Gleason AM, Bauer C, et al. $\alpha\beta$ T cells and a mixed Th1/Th17 response are important in organic dust-induced airway disease[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2012, 109(4): 266-273.
- [30] Deiluiis JA, Kampfrath T, Zhong J, et al. Pulmonary T cell activation in response to chronic particulate air pollution[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 302(4): L399-409.
- [31] George SJ. Regulation of myofibroblast differentiation by convergence of the Wnt and TGF- β 1/Smad signaling pathways[J]. J Mol Cell Cardiol, 2009, 46(5): 610-611.
- [32] Shi Y, Dong Y, Duan Y, et al. Substrate stiffness influences TGF- β 1-induced differentiation of bronchial fibroblasts into myofibroblasts in airway remodeling[J]. Mol Med Report, 2013, 7(2): 419-424.
- [33] Churg A, Brauer M, del Carmen Avila-Casado M, et al. Chronic exposure to high levels of particulate air pollution and small airway remodeling[J]. Environ Health Perspect, 2003, 111(5): 714-718.
- [34] Archer AJ, Cramton JL, Pfau JC, et al. Airway responsiveness after acute exposure to urban particulate matter 1648 in a DO11.10 murine model[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004, 286(2): L337-343.
- [35] Ogino K, Zhang R, Takahashi H, et al. Allergic airway inflammation by nasal inoculation of particulate matter (PM_{2.5}) in NC/Nga mice[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92710.
- [36] Sinclair AH, Edgerton ES, Wyzga R, et al. A two-time-period comparison of the effects of ambient air pollution on outpatient visits for acute respiratory illnesses[J]. J Air Waste Manag Assoc, 2010, 60(2): 163-175.
- [37] 杨铁骥, 宋宏. 大气PM_{2.5}有机提取物暴露对BEAS-2B细胞因子表达的影响[J]. 卫生研究, 2006, 35(6): 687-689.
- [38] Dieme D, Cabral-Ndior M, Garçon G, et al. Relationship between physicochemical characterization and toxicity of fine particulate matter (PM_{2.5}) collected in Dakar city (Senegal)[J]. Environ Res, 2012, 113: 1-13.
- [39] Saunders V, Breyse P, Clark J, et al. Particulate matter-induced airway hyperresponsiveness is lymphocyte dependent[J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(5): 640-646.
- [40] Gehring U, Wilga AH, Brauer M, et al. Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(6): 596-603.
- [41] McConnell R, Islam T, Shankardass K, et al. Childhood incident asthma and traffic-related air pollution at home and school[J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(7): 1021-1026.
- [42] Carlsten C, Dybuncio A, Becker A, et al. Traffic-related air pollution and incident asthma in a high-risk birth cohort[J]. Occup Environ Med, 2011, 68(4): 291-295.
- [43] Tecer LH, Alagha O, Karaca F, et al. Particulate matter [PM_{2.5}, PM_(10-2.5), and PM₁₀] and children's hospital admissions for asthma and respiratory diseases: a bidirectional case-crossover study[J]. J Toxicol Environ Health A, 2008, 71(8): 512-520.
- [44] Iskandar A, Andersen ZJ, Bønnelykke K, et al. Coarse and fine particles but not ultrafine particles in urban air trigger hospital admission for asthma in children[J]. Thorax, 2012, 67(3): 252-257.
- [45] Escamilla-Núñez MC, Barraza-Villarreal A, Hernandez-Cadena L, et al. Traffic-related air pollution and respiratory symptoms among asthmatic children, resident in Mexico City: the EVA cohort study[J]. Respir Res, 2008, 16, 9: 74.
- [46] Sinclair AH, Melly S, Tolsma D, et al. Childhood asthma acute primary care visits, traffic, and traffic-related pollutants[J]. J Air Waste Manag Assoc, 2014, 64(5): 561-567.
- [47] 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: 25.
- [48] Kunzli N, Bridevaux PO, Liu JS, et al. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers[J]. Thorax, 2009, 64(8): 664-670.
- [49] 李怡, 王雯, 杨元琴, 等. 2008北京奥运期间污染气象特征对成人哮喘影响的初步研究[C]//第26届中国气象学会年会大气成分与天气气候及环境变化分会场论文集. 杭州: 中国气象学会, 2009: 83-88.

(收稿日期: 2014-07-28)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 汪源; 校对: 郑轻舟)