

大气PM_{2.5}对心血管系统损伤机制的研究进展

朱文涛^a, 胡雨晨^a, 蔡佳洁^a, 张皓丹^a, 谷飞^b, 武婧^a

苏州大学 a. 医学部公共卫生学院 b. 计算机科学与技术学院, 江苏 苏州 215123

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.20235

摘要:

大气污染是我国公共卫生领域的一项重大挑战。细颗粒物(PM_{2.5})作为大气颗粒物中的主要污染成分,与心血管疾病的发生发展密切相关。故本文拟从氧化应激、炎症反应、DNA甲基化、DNA损伤、细胞凋亡、血管内皮功能紊乱的角度展开,结合相关体内、体外实验研究,综合探讨并总结PM_{2.5}暴露在心血管疾病发生发展中的作用及其机制。

关键词: 细颗粒物; 心血管系统; 氧化应激; 炎症反应; DNA甲基化; DNA损伤; 细胞凋亡; 血管内皮功能紊乱

Review on mechanisms of PM_{2.5} in cardiovascular system injuries ZHU Wen-tao^a, HU Yu-chen^a, CAI Jia-jie^a, ZHANG Hao-dan^a, GU Fei^b, WU Jing^a (a.School of Public Health, Medical College b.School of Computer Science and Technology, Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215123, China)

Abstract:

Air pollution is a major challenge to public health in China. Fine particulate matter (PM_{2.5}), a key component of atmospheric pollutants, is closely related to the occurrence and development of cardiovascular diseases. Therefore, based on existing *in vivo* and *in vitro* studies, this review elucidated the potential mechanisms of PM_{2.5} exposure in the pathogenesis of cardiovascular diseases from the following aspects: oxidative stress, inflammation, DNA methylation, DNA damage, apoptosis, and vascular endothelial dysfunction.

Keywords: fine particulate matter; cardiovascular system; oxidative stress; inflammation; DNA methylation; DNA damage; apoptosis; vascular endothelial dysfunction

基金项目

国家自然科学基金项目(81803271);中国博士后科学基金特别资助(2019T120458);中国博士后科学基金面上项目(2018M642318);江苏省博士后科研资助(2018K234C);江苏高校优势学科建设工程资助项目(无编号)

作者简介

并列第一作者。
朱文涛(2000—),男,学士;
E-mail: 634038023@qq.com
胡雨晨(1999—),女,学士;
E-mail: 873647130@qq.com

通信作者

谷飞, E-mail: gufei@suda.edu.cn
武婧, E-mail: wujing88@suda.edu.cn

利益冲突

无申报
收稿日期 2020-05-17
录用日期 2020-07-31

文章编号 2095-9982(2020)09-0929-07

中图分类号 R122

文献标志码 A

►引用

朱文涛, 胡雨晨, 蔡佳洁, 等. 大气PM_{2.5}对心血管系统损伤机制的研究进展[J]. 环境与职业医学, 2020, 37(9): 929-935.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20235

Funding

This study was funded.

Correspondence to

GU Fei, E-mail: gufei@suda.edu.cn
WU Jing, E-mail: wujing88@suda.edu.cn

Competing interests None declared

Received 2020-05-17

Accepted 2020-07-31

►To cite

ZHU Wen-tao, HU Yu-chen, CAI Jia-jie, et al. Review on mechanisms of PM_{2.5} in cardiovascular system injuries[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(9): 929-935.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20235

大气污染是我国公共卫生领域的一项重大挑战。据2018年柳叶刀污染与健康委员会报道,大气细颗粒物(fine particulate matter, PM_{2.5})污染已成为当今所有污染类型(如化学污染、土地污染、水源污染等)中致人死亡最重要的因素^[1]。据估计,2015年约有650万人死于大气污染引发的各类呼吸系统疾病与心血管疾病^[1]。流行病学研究表明,PM_{2.5}的质量浓度每增加10 μg·m⁻³,心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的死亡率则上升11%(95%CI: 5%~16%)^[2]。PM_{2.5}暴露与CVD的发生发展密切相关,而由PM_{2.5}引起的心血管系统损伤的机制主要可总结为氧化应激、炎症反应、DNA甲基化、DNA损伤、细胞凋亡及血管内皮功能紊乱^[3-5]。故本文拟从上述方面展开,通过聚焦中国区域内PM_{2.5}致心血管系统损伤的毒性机制及相关国外报道,并结合近年体内、体外实验研究,为我国大气污染的深入研究提供参考及研究方向。

1 PM_{2.5}的组成及来源

PM_{2.5}是指大气环境中空气动力学直径小于或等于2.5 μm的大气颗粒物。因具有较小的直径,PM_{2.5}更易沉积于呼吸道深处,引发支气管刺激反应,并透过气血屏障进入血液循环,成为一系列CVD的发病基础^[6]。PM_{2.5}暴露所引起的毒性作用与其物理性质及化学组成成分直接相关^[7-8]。其主要包括无机成分(如

水溶性离子及重金属元素等)、有机成分(如多环芳烃类有机高分子化合物、稳定自由基等)、含碳粒子(包括有机碳与元素碳)等^[9-11],并可通过不同的暴露途径对机体内环境稳态产生各种潜在危害。

PM_{2.5}的来源主要包括:(1)直接排出的一次颗粒(主要产生于石油和煤炭等化石燃料的燃烧);(2)以半挥发性有机化合物组成的凝结颗粒;(3)大气气态前体污染物通过化学反应产生的二次粒子(主要是硫酸铵与硝酸铵的生成)^[12]。不同地区PM_{2.5}的来源不同,但燃煤、生物材料燃烧、汽车尾气与垃圾焚烧、工业污染等仍是城市PM_{2.5}的主要来源^[11, 13]。

2 PM_{2.5}暴露致心血管系统损伤的分子机制

2.1 氧化应激

氧化应激的发生是体内氧化与抗氧化系统失衡的结果,其可通过改变细胞内关键信号通路的转导,影响机体的正常代谢,是PM_{2.5}暴露引起心血管系统损伤的主要机制之一。其中,由活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量生成引起的氧化还原失衡是氧化应激发生的重要环节^[14]。有研究显示^[15-16],ROS氧化还原失衡与高血压、冠心病、动脉粥样硬化等心血管系统疾病的发展密切相关。Ntziachristos等^[17]报道,PM_{2.5}组成成分中的金属元素(如过渡金属镍、锌)可直接诱导ROS生成。当氧化应激发生时,谷胱甘肽S-转移酶、丙二醛及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等生物标志物的表达会发生明显变化^[18]。Long等^[19]通过PM_{2.5}暴露的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)模型及Balb/c小鼠模型检测到内皮细胞中SOD活性明显降低,提示氧化应激的发生及其介导的血管通透性升高。Guan等^[20]通过建立PM_{2.5}暴露12周的SD大鼠模型发现,PM_{2.5}可引起大脑中动脉管壁明显增厚,提示颅内动脉粥样硬化的高发状态。而核因子E2相关因子2(nuclear factor-E2-related factor 2, *Nrf2*)及其下游基因产物血红素加氧酶1和醌氧化还原酶1的mRNA过表达验证了氧化应激的发生可诱导心血管系统氧化损伤。Xu等^[21]经C57BL/6小鼠模型证实,PM_{2.5}暴露可明显增加*Nrf2*及下游抗氧化基因的表达,并通过c-Jun氨基末端激酶介导的抑制性信号传导途径导致肝胰岛素抗性增加,提示PM_{2.5}暴露与II型糖尿病风险的相关性,而II型糖尿病可通过影响脂质代谢及凋亡等途径引起血管内皮功能紊乱并进一步介导心血

管系统损伤^[22]。

此外,许多体外细胞模型也对PM_{2.5}暴露诱导心血管氧化应激发生的具体分子机制进行了深入探索。张一凡等^[23]对HUVEC进行PM_{2.5}梯度染毒发现,PM_{2.5}暴露可通过降低胞内SOD表达引起氧化应激,并通过p38丝裂原活化蛋白激酶介导的细胞外调节蛋白激酶/肌球蛋白轻链激酶(ERK/MLCK)信号通路和炎症反应通路促进血管内皮细胞损伤及凋亡发生;Wang等^[24]在PM_{2.5}暴露的大鼠H9c2心肌细胞中观察到,PM_{2.5}可显著下调腺苷酸活化蛋白激酶活性,并通过抑制过氧化物酶蛋白5表达诱导氧化应激发生及心血管系统代谢紊乱。值得关注的是,一些中药成分如川芎^[23]、姜黄素^[25]、白藜芦醇^[26]可以有效降低PM_{2.5}暴露所致氧化损伤,以达到对相关CVD的防治目的。

2.2 炎症反应

炎症反应是PM_{2.5}暴露引起的重要毒性效应之一^[6, 27]。PM_{2.5}暴露下,机体或组织会释放一系列细胞因子,包括肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(interleukin, IL)与核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)等,介导机体的一系列异常免疫反应而引起心血管系统的损伤。Dai等^[28]利用HUVEC体外染毒模型发现PM_{2.5}暴露可诱导IL-6表达上调,并在转录水平上降低缺氧诱导因子-1 α 的表达与核定位,引发炎症反应及血管内皮细胞膜完整性、通透性的改变。Zhang等^[29]在HUVEC与效应性T细胞或调节性T细胞共培养的PM_{2.5}染毒模型中观察到单核巨噬细胞向内皮细胞的黏附现象增多;同时,炎症因子如IL-6、IL-8及血管细胞黏附因子、细胞间黏附因子的表达呈染毒剂量依赖性上调,提示PM_{2.5}可通过促进炎细胞向血管内皮黏附而诱导早期炎症反应与免疫应答的发生。

另有研究指出,自噬调控在炎症反应中具有决定性作用^[30]。自噬对于多种心血管细胞(如内皮细胞、心肌细胞及动脉平滑肌细胞)的内环境稳态维持有着不可或缺的影响,而自噬功能紊乱也被证实与多种心血管疾病(如动脉粥样硬化、心肌病)的发生存在关联^[31]。Hu等^[32]通过基因芯片生物信息学分析PM_{2.5}暴露后HUVEC的基因表达差异,证实了炎症相关基因如白血病抑制因子、人Bcl-2样蛋白1与热休克蛋白结合蛋白1的表达上调;同时,结合其余芯片结果分析提示,炎症反应可进一步通过引起缺氧与内质网应激,最终导致自噬现象的发生。另外,朱小霞^[33]通过PM_{2.5}染毒的HUVEC模型指出磷脂酰肌醇激

酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 通路介导的自噬发生在炎症反应中的作用。Xia 等^[34]报道了 PM_{2.5} 暴露后小鼠主动脉内皮细胞 (mouse aortic endothelial cells, MAECs) 模型中可接头蛋白 2 与 NF- κ B 等信号通路在调节心血管系统炎症反应与自噬发生中的重要作用。

大量体内研究也进一步证实了炎症反应在 PM_{2.5} 致 CVD 发生过程中的重要作用。Ostro 等^[35]对 1923 名慢性 PM_{2.5} 暴露的受试者进行队列研究发现, 受试者体内与 CVD 相关的炎症急性期标志物 C-反应蛋白浓度显著升高, 提示 PM_{2.5} 暴露与炎症反应的广泛激活及心血管疾病的高风险有关。Riggs 等^[36]通过监测来自美国路易斯维尔大学诊所的 100 名参与者的血浆炎症标志物如血管生成素、血管内皮生长因子的表达水平, 证实 PM_{2.5} 暴露后氧化应激及炎症反应广泛存在并与血管功能紊乱相关联, 诱导动脉粥样硬化高发; Su 等^[37]在 PM_{2.5} 染毒的 C57BL/6 小鼠模型心肌中观察到显著炎症浸润现象, 指出 PM_{2.5} 可通过磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶B/叉头转录因子 1 (PI3K/Akt/FoxO1) 信号通路调控巨噬细胞活化, 进而导致小鼠心肌肥厚与心功能不全。

2.3 DNA 甲基化

PM_{2.5} 参与机体 DNA 甲基化修饰相关的病理进程, 并可通过影响 DNA 构象、DNA 稳定性等方式调节基因转录与相关蛋白质表达, 在心血管系统的基因调控中发挥重要作用^[38]。吴德生等^[39]在 PM_{2.5} 暴露的斑马鱼胚胎中检测到 DNA 羟化酶及 DNA 甲基转移酶的 mRNA 拷贝数呈染毒剂量依赖性上调, 提示异常 DNA 甲基化的发生。Wang 等^[40]在经不同浓度燃煤排放型 PM_{2.5} 染毒的人血管内皮 EA.hy926 细胞中发现, DNA 甲基化上调可引起 DNA 氧化损伤及细胞存活率降低; Jiang 等^[41]在斑马鱼胚胎模型中同样观察到心血管系统细胞分化、DNA 复制、DNA 修复相关基因组中出现了广泛的 DNA 甲基化现象, 从而诱导心脏的发育缺陷。

2.4 DNA 损伤

外界刺激条件引起的 DNA 损伤累积可显著增加细胞突变率, 并通过改变基因表达水平, 引起细胞代谢紊乱。PM_{2.5} 作为有机物的重要载体, 其携带的致癌性有机成分 (如苯并[a]芘) 可经代谢为活性中间产物而引起广泛的 DNA 损伤, 如染色体畸变、DNA 链断裂、姐妹染色单体交换、DNA 加合物的异常生

成等^[42]。Asweto 等^[43]研究发现, 苯并[a]芘可使 HUVEC 细胞周期停滞于 G2/M 期, 具有显著的遗传毒性。王会敏^[44]通过 P19 小鼠畸胎瘤干细胞体外心肌分化模型模拟体内胚胎心脏发育过程, 发现 PM_{2.5} 可诱导 DNA 双链断裂、细胞周期停滞、细胞增殖抑制以及芳香烃受体信号通路改变, 干扰心肌定向分化过程的正常进行。

2.5 细胞凋亡

细胞凋亡是细胞的程序性死亡, 其发生对于多细胞生物的结构功能与正常发育至关重要。因此, 凋亡过程的异常也与多种疾病的发生发展密切相关。引起细胞凋亡的途径主要包括线粒体介导的内源性途径和死亡受体介导的外源性途径, 而线粒体损伤介导的内源性凋亡途径在 PM_{2.5} 暴露所引起的细胞毒性中起关键作用^[45]。PM_{2.5} 暴露后细胞凋亡现象的发生普遍存在。细胞色素 C 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase) 家族是线粒体介导的细胞凋亡的发生调节与细胞的生长分化中的重要参与者^[46]。现有体内实验表明, PM_{2.5} 暴露诱导的细胞凋亡是其对心血管系统产生不利影响的重要机制。Li 等^[47]通过建立小鼠染毒模型, 证实 PM_{2.5} 可激活 NF- κ B 途径诱导心肌细胞凋亡, 从而损伤正常心血管功能, 诱发心肌梗死。Ren 等^[48]在 PM_{2.5} 可提取有机物染毒的斑马鱼胚胎模型中发现芳香烃受体异常激活介导的 ROS 过量生成可造成广泛 DNA 损伤, 并进一步诱导细胞凋亡, 导致斑马鱼心脏结构破坏和功能缺陷。

此外, 大量体外实验也为凋亡在 PM_{2.5} 诱导 CVD 发生过程中的作用提供了科学依据。Yin 等^[3]在 PM_{2.5} 染毒的 MAECs 模型中证实了炎症反应通路环氧化酶-2/前列腺素合成酶/前列腺素 E2 (COX-2/PGES/PGE2) 介导的细胞凋亡的发生。Yang 等^[49]在暴露于不同浓度 PM_{2.5} 的 AC16 人心肌细胞中发现 ADRB2 基因的过度甲基化, 并通过激活 β 2 肾上腺素受体/磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶B (β 2AR/PI3K/Akt) 信号通路诱导心肌细胞凋亡和心血管功能障碍。Wang 等^[50]提出, PM_{2.5} 可经 P53/Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) /caspase 途径引起 HUVEC 凋亡率上升而致血栓形成, 促进动脉粥样硬化的发生发展, 并增强斑块易损性, 提升心律不齐、心肌梗死、中风、缺血性坏死等心血管事件发生的风险。

2.6 血管内皮功能紊乱

血管内皮细胞具有活跃的代谢及内分泌过程, 能灵敏感知血液中理化因素的变化及刺激作用并参与

一系列生理现象的调控,如血压的调节、炎症因子的合成释放、血管的舒缩功能等。内皮细胞的屏障功能在维持心血管系统结构功能完整性中扮演着重要的角色。已有研究证实,PM_{2.5}对血管内皮细胞的结构功能有显著影响,并可通过激活信号传导与转录激活因子3上调微小核糖核酸-21的表达,抑制组织金属蛋白酶抑制因子3/基质金属蛋白酶9 (TIMP3/MMP9)途径及血管内皮细胞钙粘连蛋白的表达,增强血管内皮细胞的通透性^[51]。Long等^[19]在PM_{2.5}暴露的HUVEC细胞模型及Balb/c小鼠模型中发现,PM_{2.5}可通过磷酸化血管内皮生长因子受体2激活下游丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶 (MAPK/ERK) 信号通路,最终导致内皮细胞通透性的增加,破坏血管内皮屏障作用。Haberzettl等^[52]提出,PM_{2.5}暴露可通过降低血管内皮生长因子表达及其介导的蛋白激酶B磷酸化水平影响血液循环中内皮祖细胞数量,进而导致血管内皮修复功能受损。PM_{2.5}暴露引起的肾素-血管紧张素系统稳态失衡与血管内皮功能紊乱相关。SD大鼠气管滴注染毒模型及HUVEC细胞染毒模型实验发现,PM_{2.5}暴露可通过肌醇依赖性激酶1 α /X盒结合蛋白1 (IRE1 α /XBP1) 通路介导的未折叠蛋白反应引起内质网应激,并与缺氧诱导因子-1 α 的转录激活相偶联而引起血管紧张素II过表达^[53];另有报道PM_{2.5}暴露下丝裂原活化蛋白激酶/转录激活蛋白-1 (MAPK/AP-1) 级联激活介导的血管紧张素II 1型受体表达上调引起血管内皮功能紊乱^[54]。此外,对PM_{2.5}暴露后的人血管内皮EA.hy926细胞全基因组基因芯片分析结果提示,肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路、核苷酸结合寡聚化结构域样受体信号通路、MAPK信号通路是参与诱导内皮细胞损伤的重要通路,并广泛与心血管系统氧化应激、炎症和代谢紊乱相关联^[55]。Nwanaji-Enwerem等^[56]对552名长期PM_{2.5}暴露的受试者,经450k甲基化芯片分析内皮功能紊乱与遗传风险相关性,证实内皮功能标志物血管细胞黏附因子、细胞间黏附因子的表达水平与DNA甲基化程度呈正相关。

与此同时,现有体内实验也为深入理解PM_{2.5}诱导心血管损伤机制提供了新的角度与方向,但也存在观察结果相对不足的局限性。Liang等^[57]利用重复剂量PM_{2.5}气管滴注染毒的SD大鼠模型研究发现PM_{2.5}暴露后广泛的纤维蛋白沉积,同时观察到血栓调节蛋白的表达下调与一系列炎症介质、凝血因子(如组织因子)及其功能调节因子凝血因子Xa (FXa) 的表达上

调,介导血管内皮损伤,并进一步导致弥散性血管内凝血。

3 结语与展望

近年来,国内外已有大量文献报道了大气污染物(如PM_{2.5}暴露)对心肺系统的影响。有关心血管方面的研究主要通过聚焦于PM_{2.5}损伤血管内皮细胞、祖细胞、干细胞等的作用机制^[4, 52, 58],或通过人群流行病学研究的方法证实了PM_{2.5}暴露在诱发心血管疾病中的重要地位^[36, 59]。目前,关于PM_{2.5}对心血管系统损伤的研究集中于PM_{2.5}暴露相关的细胞毒性,而体内研究结果及有关遗传毒性的作用机制却较少。故本文结合近年体内、体外实验研究,从氧化应激、炎症反应、DNA甲基化、DNA损伤、细胞凋亡与血管内皮功能紊乱六个方面^[3-5],系统性探讨并综述了大气PM_{2.5}暴露对心血管系统的损伤作用及其主要机制。尽管目前研究已获得许多重大进展,但仍存在以下局限性:染毒模型单一,长期低剂量暴露动物模型观察结果较少,分子生物学水平如多种信号通路的串联作用尚不明确,及针对PM_{2.5}中具体成分的毒性机制研究不完善等。因此,未来研究可在现有大量急性毒性实验的基础上,通过关注PM_{2.5}中具体成分的毒性作用以及建立亚慢性染毒、慢性染毒的体内外模型,进一步探讨PM_{2.5}暴露对心血管系统尤其是在血管内皮功能调控方面的危害及损伤机制;同时,针对已有的全基因组芯片筛查结果,应进一步关注相关信号通路串联在PM_{2.5}暴露对于重要的生物学过程,如细胞死亡方式、细胞能量代谢以及线粒体损伤等过程中的具体调控机制。不断深入探究PM_{2.5}暴露在CVD发生发展中的作用及其机制,对于降低PM_{2.5}相关的公共卫生风险,提高人群健康水平有重要的现实意义。

参考文献

- [1] GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392 (10159): 1923-1994.
- [2] HOEK G, KRISHNAN RM, BEELEN R, et al. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review [J]. Environ Health, 2013, 12 (1): 43.

- [3] YIN J, XIA W, LI Y, et al. COX-2 mediates PM_{2.5}-induced apoptosis and inflammation in vascular endothelial cells [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9 (9) : 3967-3976.
- [4] 华畅, 黄亮然, 罗艳侠. PM_{2.5} 损伤血管内皮细胞的研究进展 [J]. *中国预防医学杂志*, 2018, 19 (7) : 544-547.
- [5] 陈月洪, 严丽莎, 寿逸凯, 等. 环境 PM_{2.5} 致神经系统损伤机制研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33 (7) : 550-558.
- [6] XU X, WANG H, LIU S, et al. TP53-dependent autophagy links the ATR-CHEK1 axis activation to proinflammatory VEGFA production in human bronchial epithelial cells exposed to fine particulate matter (PM_{2.5}) [J]. *Autophagy*, 2016, 12 (10) : 1832-1848.
- [7] VALAVANIDIS A, VLACHOGIANNI T, FIOTAKIS K, et al. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer : respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10 (9) : 3886-3907.
- [8] ADAMSON IY, PRIEDITIS H, HEDGECOCK C, et al. Zinc is the toxic factor in the lung response to an atmospheric particulate sample [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2000, 166 (2) : 111-119.
- [9] ZHANG Y, HU H, SHI Y, et al. 1H NMR-based metabolomics study on repeat dose toxicity of fine particulate matter in rats after intratracheal instillation [J]. *Sci Total Environ*, 2017, 589 : 212-221.
- [10] DERGHAM M, LEPEPERS C, VERDIN A, et al. Prooxidant and proinflammatory potency of air pollution particulate matter (PM_{2.5-0.3}) produced in rural, urban, or industrial surroundings in human bronchial epithelial cells (BEAS-2B) [J]. *Chem Res Toxicol*, 2012, 25 (4) : 904-919.
- [11] ZHANG R, JING J, TAO J, et al. Chemical characterization and source apportionment of PM_{2.5} in Beijing : seasonal perspective [J]. *Atmos Chem Phys*, 2013, 13 (14) : 7053-7074.
- [12] 白乌云. 谈 PM_{2.5} 来源及污染控制 [J]. *内蒙古石油化工*, 2013, 39 (17) : 52-53.
- [13] TIAN YZ, SHI GL, HAN B, et al. Using an improved source directional apportionment method to quantify the PM_{2.5} source contributions from various directions in a megacity in China [J]. *Chemosphere*, 2015, 119 : 750-756.
- [14] NEL A. Atmosphere. Air pollution-related illness : effects of particles [J]. *Science*, 2005, 308 (5723) : 804-806.
- [15] SIMKHOVICH BZ, KLEINMAN MT, KLONER RA. Air pollution and cardiovascular injury : epidemiology, toxicology, and mechanisms [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52 (9) : 719-726.
- [16] LI H, HORKE S, FÖRSTERMANN U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237 (1) : 208-219.
- [17] NTZIACHRISTOS L, FROINES JR, CHO AK, et al. Relationship between redox activity and chemical speciation of size-fractionated particulate matter [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2007, 4 : 5.
- [18] ZHAO L, ZHANG L, CHEN M, et al. Effects of ambient atmospheric PM_{2.5}, 1-nitropyrene and 9-nitroanthracene on DNA damage and oxidative stress in hearts of rats [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2019, 19 (2) : 178-190.
- [19] LONG YM, YANG XZ, YANG QQ, et al. PM_{2.5} induces vascular permeability increase through activating MAPK/ERK signaling pathway and ROS generation [J]. *J Hazard Mater*, 2020, 386 : 121659.
- [20] GUAN L, GENG X, STONE C, et al. PM_{2.5} exposure induces systemic inflammation and oxidative stress in an intracranial atherosclerosis rat model [J]. *Environ Toxicol*, 2019, 34 (4) : 530-538.
- [21] XU J, ZHANG W, LU Z, et al. Airborne PM_{2.5}-induced hepatic insulin resistance by Nrf2/JNK-mediated signaling pathway [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14 (7) : 787.
- [22] VAN DEN OEVER IA, RATERMAN HG, NURMOHAMED MT, et al. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus [J]. *Mediators Inflamm*, 2010, 2010 : 792393.
- [23] 张一凡, 张林. 川芎对 PM_{2.5} 诱导的人脐静脉血管内皮细胞损伤的保护作用和机制 [J]. *中药材*, 2019, 42 (7) : 1652-1655.
- [24] WANG H, SHEN X, TIAN G, et al. AMPKα2 deficiency exacerbates long-term PM_{2.5} exposure-induced lung injury and cardiac dysfunction [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 121 : 202-214.
- [25] SHI J, DENG H, ZHANG M. Curcumin pretreatment protects against PM_{2.5}-induced oxidized low-density lipoprotein-mediated oxidative stress and inflammation in human microvascular endothelial cells [J]. *Mol Med Rep*, 2017,

- 16 (3) : 2588-2594.
- [26] 刘方芳, 金瑶, 李明, 等. 白藜芦醇对 PM_{2.5} 诱导的内皮细胞氧化应激和凋亡的保护作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28 (3) : 273-277.
- [27] ARDEN POPE III C, BURNETT RT, THURSTON GD, et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution : epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease [J]. Circulation, 2004, 109 (1) : 71-77.
- [28] DAI J, SUN C, YAO Z, et al. Exposure to concentrated ambient fine particulate matter disrupts vascular endothelial cell barrier function via the IL-6/HIF-1 α signaling pathway [J]. FEBS Open Bio, 2016, 6 (7) : 720-728.
- [29] ZHANG WC, WANG YG, ZHU ZF, et al. Regulatory T cells protect fine particulate matter-induced inflammatory responses in human umbilical vein endothelial cells [J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014 : 869148.
- [30] LEVINE B, MIZUSHIMA N, VIRGIN HW. Autophagy in immunity and inflammation [J]. Nature, 2011, 469 (7330) : 323-335.
- [31] BRAVO-SAN PEDRO JM, KROEMER G, GALLUZZI L. Autophagy and mitophagy in cardiovascular disease [J]. Circ Res, 2017, 120 (11) : 1812-1824.
- [32] HU H, ASWETO CO, WU J, et al. Gene expression profiles and bioinformatics analysis of human umbilical vein endothelial cells exposed to PM_{2.5} [J]. Chemosphere, 2017, 183 : 589-598.
- [33] 朱小霞. ROS 介导的 PI3K/AKT/mTOR 通路在烹调油烟 PM_{2.5} 诱导 HUVECs 自噬中的作用 [D]. 合肥 : 安徽医科大学, 2016.
- [34] XIA WR, FU W, WANG Q, et al. Autophagy induced *FHL2* upregulation promotes IL-6 production by activating the NF- κ B pathway in mouse aortic endothelial cells after exposure to PM_{2.5} [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (7) : 1484.
- [35] OSTRO B, MALIG B, BROADWIN R, et al. Chronic PM_{2.5} exposure and inflammation : determining sensitive subgroups in mid-life women [J]. Environ Res, 2014, 132 : 168-175.
- [36] RIGGS DW, ZAFAR N, KRISHNASAMY S, et al. Exposure to airborne fine particulate matter is associated with impaired endothelial function and biomarkers of oxidative stress and inflammation [J]. Environ Res, 2020, 180 : 108890.
- [37] SU X, TIAN J, LI B, et al. Ambient PM_{2.5} caused cardiac dysfunction through FoxO1-targeted cardiac hypertrophy and macrophage-activated fibrosis in mice [J]. Chemosphere, 2020, 247 : 125881.
- [38] WANG T, GARCIA JG, ZHANG W. Epigenetic regulation in particulate matter-mediated cardiopulmonary toxicities : a systems biology perspective [J]. Curr Pharmacogenomics Person Med, 2012, 10 (4) : 314-321.
- [39] 吴德生, 杨飞, 袁建辉, 等. PM_{2.5} 对斑马鱼胚胎发育早期氧化应激和 DNA 甲基化调控相关基因表达的影响 [J]. 癌变·畸变·突变, 2017, 29 (5) : 379-382.
- [40] WANG FF, GENG CM, HAO WD, et al. The cellular toxicity of PM_{2.5} emitted from coal combustion in human umbilical vein endothelial cells [J]. Biomed Environ Sci, 2016, 29 (2) : 107-116.
- [41] JIANG Y, LI J, REN F, et al. PM_{2.5}-induced extensive DNA methylation changes in the heart of zebrafish embryos and the protective effect of folic acid [J]. Environ Pollut, 2019, 255 : 113331.
- [42] CHAPPELL G, POGRIBNY IP, GUYTON KZ, et al. Epigenetic alterations induced by genotoxic occupational and environmental human chemical carcinogens : a systematic literature review [J]. Mutat Res Rev Mutat Res, 2016, 768 : 27-45.
- [43] ASWETO CO, WU J, HU H, et al. Combined effect of silica nanoparticles and benzo[a]pyrene on cell cycle arrest induction and apoptosis in human umbilical vein endothelial Cells [J]. Int J Environ Res Public Health, 2017, 14 (3) : 289.
- [44] 王会敏. PM_{2.5} 暴露干扰心肌细胞的分化作用及其机制研究 [D]. 苏州 : 苏州大学, 2018.
- [45] YANG X, FENG L, ZHANG Y, et al. Cytotoxicity induced by fine particulate matter (PM_{2.5}) via mitochondria-mediated apoptosis pathway in human cardiomyocytes [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2018, 161 : 198-207.
- [46] SHALINI S, DORSTYN L, DAWAR S, et al. Old, new and emerging functions of caspases [J]. Cell Death Differ, 2015, 22 (4) : 526-539.
- [47] LI X, GENG J, CHEN Y, et al. Exposure to particulate matter induces cardiomyocytes apoptosis after myocardial infarction through NF κ B activation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 488 (1) : 224-231.

- [48] REN F, JI C, HUANG Y, et al. AHR-mediated ROS production contributes to the cardiac developmental toxicity of PM_{2.5} in zebrafish embryos [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 719 : 135097.
- [49] YANG X, ZHAO T, FENG L, et al. PM_{2.5}-induced *ADRB2* hypermethylation contributed to cardiac dysfunction through cardiomyocytes apoptosis via PI3K/Akt pathway [J]. *Environ Int*, 2019, 127 : 601-614.
- [50] WANG W, DENG Z, FENG Y, et al. PM_{2.5} induced apoptosis in endothelial cell through the activation of the p53-bax-caspase pathway [J]. *Chemosphere*, 2017, 177 : 135-143.
- [51] DAI J, CHEN W, LIN Y, et al. Exposure to concentrated ambient fine particulate matter induces vascular endothelial dysfunction via miR-21 [J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13 (7) : 868-877.
- [52] HABERZETTL P, CONKLIN D J, ABPLANALP W T, et al. Inhalation of fine particulate matter impairs endothelial progenitor cell function via pulmonary oxidative stress [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 (1) : 131-142.
- [53] XU X, QIMUGE A, WANG H, et al. IRE1 α /XBP1s branch of UPR links HIF1 α activation to mediate ANGII-dependent endothelial dysfunction under particulate matter (PM) 2.5 exposure [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 13507.
- [54] XU X, XU H, QIMUGE A, et al. MAPK/AP-1 pathway activation mediates AT1R upregulation and vascular endothelial cells dysfunction under PM_{2.5} exposure [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 170 : 188-194.
- [55] WANG Y, XIONG L, WU T, et al. Analysis of differentially changed gene expression in EA.hy926 human endothelial cell after exposure of fine particulate matter on the basis of microarray profile [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018, 159 : 213-220.
- [56] NWANAJI-ENWEREM J C, BIND MA, DAI L, et al. Editor's highlight : modifying role of endothelial function gene variants on the association of long-term PM_{2.5} exposure with blood DNA methylation age : the VA normative aging study [J]. *Toxicol Sci*, 2017, 158 (1) : 116-126.
- [57] LIANG S, ZHAO T, HU H, et al. Repeat dose exposure of PM_{2.5} triggers the disseminated intravascular coagulation (DIC) in SD rats [J]. *Sci Total Environ*, 2019, 663 : 245-253.
- [58] CUI Y, SUN Q, LIU Z. Ambient particulate matter exposure and cardiovascular diseases : a focus on progenitor and stem cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20 (5) : 782-793.
- [59] HAMANAKA R B, MUTLU G M. Particulate matter air pollution : effects on the cardiovascular system [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9 : 680.

(英文编辑 : 汪源 ; 责任编辑 : 汪源)

(上接第 928 页)

- [59] CANTONE L, IODICE S, TARANTINI L, et al. Particulate matter exposure is associated with inflammatory gene methylation in obese subjects [J]. *Environ Res*, 2017, 152 : 478-484.
- [60] HADLEY MB, BAUMGARTNER J, VEDANTHAN R. Developing a clinical approach to air pollution and cardiovascular health [J]. *Circulation*, 2018, 137 (7) : 725-742.
- [61] SAMET J M, BURKE T A, GOLDSTEIN B D. The trump administration and the environment-heed the science [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (12) : 1182-1188.
- [62] SINHARAY R, GONG J, BARRATT B, et al. Respiratory and cardiovascular responses to walking down a traffic-polluted road compared with walking in a traffic-free area in participants aged 60 years and older with chronic lung or heart disease and age-matched healthy controls : a randomised, crossover study [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10118) : 339-349.
- [63] MILLER CN, RAYALAM S. The role of micronutrients in the response to ambient air pollutants : potential mechanisms and suggestions for research design [J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2017, 20 (1) : 38-53.
- [64] PIZZINI A, LUNGER L, SONNWEBER T, et al. The role of omega-3 fatty acids in the setting of coronary artery disease and COPD : a review [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (12) : 1864.
- [65] BROOK RD, NEWBY DE, RAJAGOPALAN S. The global threat of outdoor ambient air pollution to cardiovascular health : time for intervention [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2 (4) : 353-354.

(英文编辑 : 汪源 ; 责任编辑 : 王晓宇)