

## 大气PM<sub>2.5</sub>影响心血管健康的潜在机制

赵冬婷<sup>1</sup>, 刘远凤<sup>1</sup>, 彭文仪<sup>1</sup>, 姜小军<sup>1</sup>, 薛盼盼<sup>1</sup>, 封少龙<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>南华大学公共卫学院, 衡阳市健康危害因子检验检疫新技术研究重点实验室, 衡阳 421001;

<sup>2</sup>桂林医学院公共卫生学院, 预防医学研究所, 桂林 541004; <sup>3</sup>中国科学院广州地球化学研究所,

有机地球化学国家重点实验室, 广东省环境资源利用与保护重点实验室, 广州 510640)

**摘要:** 流行病学与毒理学研究均指出: 大气PM<sub>2.5</sub>暴露严重影响机体心血管系统的健康, 特别是对于儿童, 老人及心血管病、糖尿病和肥胖症患者等易感个体, 即使是很低浓度的PM<sub>2.5</sub>暴露仍可对其心血管健康产生潜在的危害。PM<sub>2.5</sub>影响心血管系统健康的生物学机制有: 通过代谢活化、氧化应激、遗传毒性、炎症及干扰自噬等。这些细胞生理生化过程影响心血管系统中靶细胞的功能与命运, 进而使心血管系统发生病理生理学改变: 心脏自主神经系统调节失衡、血压升高、代谢紊乱、动脉粥样硬化与恶化、血小板凝集与血栓形成, 最终导致一系列心血管病事件与死亡。本文综述了PM<sub>2.5</sub>影响心血管健康研究的新成果, 并重点介绍了其机制研究的新进展。

**关键词:** 大气污染; PM<sub>2.5</sub>; 心血管系统; 健康; 分子机制

## Potential mechanisms of atmospheric PM<sub>2.5</sub> impacting on cardiovascular health

ZHAO Dongting<sup>1</sup>, LIU Yuanfeng<sup>1</sup>, PENG Wenyi<sup>1</sup>, JIANG Xiaojun<sup>1</sup>, XUE Panpan<sup>1</sup>, FENG Shaolong<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>The Key Laboratory of Hengyang for Health Hazard Factors Inspection and Quarantine, School of Public Health,

University of South China, Hengyang 421001, China; <sup>2</sup>The Institute of Preventive Medicine, School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541004, China; <sup>3</sup>Guangdong Provincial Key Laboratory of Environmental Protection and

Resources Utilization, The State Key Laboratory of Organic Geochemistry, Guangzhou Institute of Geochemistry,

Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510640, China)

**Abstract:** The growing evidence of epidemiological and toxicological studies demonstrated that ambient PM<sub>2.5</sub> exposure has posed seriously adverse effects to human cardiovascular health. Notably, even exposed to very low levels of air PM<sub>2.5</sub>, there were still potential hazards for people, especially for those susceptible individuals, such as children, elders and patients with cardiovascular disease, diabetes mellitus or obesity. Several biological mechanisms have been suggested to underlie the adverse effects of PM<sub>2.5</sub> on cardiovascular health. PM<sub>2.5</sub> may alter the functions and/or fates of target cells in human cardiovascular system by metabolic activation, oxidative stress, genotoxicity, inflammation and disturbance of autophagy. Furthermore, PM<sub>2.5</sub> may also cause serials of pathophysiological alternations to human cardiovascular system, which include cardiac autonomic nervous system imbalance, increasing blood pressure, metabolic disorder, accelerated atherosclerosis and plaque vulnerability, platelet aggregation and thrombosis, ultimately leading to varieties of cardiovascular

收稿日期: 2020-03-31

基金项目: 国家自然科学基金项目(41877390); 湖南省自然科学基金项目(2019JJ40240); 广东省省级科技项目(2017B030314057); 有机地球化学国家重点实验室开放基金(SKLOG-201721); 南华大学研究生创新项目(193YXC207); 衡阳市重点实验室项目(2018KJ110)

第一作者: 1156629790@qq.com

\*通信作者: E-mail: slfeng@glmc.edu.cn

events and death. In this review, we summarized the new results of PM<sub>2.5</sub> affecting cardiovascular health, and mainly focused on the progress in the underlying mechanisms which were explored in recent years.

**Key Words:** air pollution; PM<sub>2.5</sub>; cardiovascular system; health; molecular mechanism

大气PM<sub>2.5</sub>(指空气动力学直径小于等于2.5 μm的细颗粒物)可经呼吸直达肺泡, 沉积于肺泡表面; 其可溶性组分或PM<sub>0.1</sub>(空气动力学直径小于等于0.1 μm的超微颗粒物)还可透过肺泡壁的生理屏障进入循环系统, 随血流而作用于全身的靶器官<sup>[1]</sup>。因此, 大气PM<sub>2.5</sub>对人体健康的影响受到了国际社会的普遍关注, 也是当前环境医学研究的重要前沿领域<sup>[2]</sup>。

大量基于各不同时-空的流行病学研究均指出, 急性或慢性大气PM<sub>2.5</sub>暴露显著性地提高了暴露人群心血管病的发病率和死亡率<sup>[3-4]</sup>。而且, 多个大型流行病学调查结果表明, 即使在当前欧美国家或地区大气PM<sub>2.5</sub>浓度比较低, 甚至低于世界卫生组织标准(10 μg/m<sup>3</sup>)的情况下, 大气PM<sub>2.5</sub>仍可对暴露人群(特别是其中的儿童、老人和心血管病、糖尿病或肥胖症患者等易感个体)的心血管健康产生潜在的危害<sup>[5]</sup>。当前, 中国大气PM<sub>2.5</sub>污染相对严重, 且《中国心血管病报告2018》最新数据显示, 大气PM<sub>2.5</sub>污染是引起我国居民心血管病发病率和死亡率持续增加的重要风险因素<sup>[6]</sup>。因此, 研究并阐明大气PM<sub>2.5</sub>影响心血管健康的机制对于有效保护我国居民的健康具有十分重要的理论意义。

本文在总结近年来国内外有关PM<sub>2.5</sub>影响心血管健康研究新成果的基础上, 重点介绍其机制研究的新进展, 以期为进一步深入研究PM<sub>2.5</sub>影响心血管健康的分子机制提供启示, 并为政府制订相关政策与策略提供科学依据。

## 1 流行病学

近二十年来的流行病学结果均表明, 大气PM<sub>2.5</sub>暴露是诱发居民心血管病和死亡的首要原因之一<sup>[3-4]</sup>。急性大气PM<sub>2.5</sub>暴露不仅可引起心血管系统一系列亚临床指标的改变, 还可导致心律不齐、心肌梗塞、心脏缺血、心衰、中风、脑动脉病与猝死等<sup>[3]</sup>。长期慢性大气PM<sub>2.5</sub>暴露, 除进一步增加了上述心血管病事件与死亡的风险外, 还可促进多种慢性心血管病(如高血压和动脉粥样硬化

等)的发生与发展, 并缩短暴露人群的期望寿命<sup>[3]</sup>。对于儿童、老人、心血管病、糖尿病和肥胖症患者等易感个体, 即使暴露于很低浓度的PM<sub>2.5</sub>, 仍可增加其心血管病事件与死亡的风险<sup>[5]</sup>。反之, 另一些研究发现, 一些国家或地区居民心血管病的发病率与死亡率正随其大气PM<sub>2.5</sub>浓度的降低而降低, 居民的期望寿命在增加<sup>[7]</sup>。这就从正反两个侧面证明了, 大气PM<sub>2.5</sub>暴露影响居民的心血管健康。

虽然近二十年, 有关PM<sub>2.5</sub>暴露影响心血管健康的流行病学报道在不断增多, 但各个国家或地区的发展却极不平衡。虽然当前发展中国家或地区的大气PM<sub>2.5</sub>浓度普遍远高于发达国家或地区, 但是发达国家或地区的流行病学研究占绝大多数, 且相对系统; 而发展中国家或地区的研究只占很少一部分, 且相对零碎。近年, 我国在这方面的研究得到了很大的发展, 但相对于欧美等发达国家, 我们还有许多不足的地方, 亟待研究者持续努力。

## 2 病理生理学机制

研究显示, PM<sub>2.5</sub>可通过多种病理生理学机制影响心血管系统的健康, 进而诱发一系列的心血管病事件或死亡<sup>[8]</sup>。

### 2.1 心脏自主神经系统调节失衡

心脏自主神经系统调节失衡的临床主要表现为心率变异性降低, 与多种心血管病的病理条件相关, 是心血管病发病或死亡的重要前期征兆<sup>[9]</sup>。因此, 心率变异性被广泛用作心血管病发病与死亡的独立风险因子<sup>[9]</sup>。

流行病学研究结果表明, 大气PM<sub>2.5</sub>暴露可致心脏自主神经系统调节失衡, 使心率变异性降低(如高频功率、高频归一化功率、低频功率、均方根连续差分、NN区间的标准差和相邻NN区间差平方和的均方根等下降), 引发心率失常和心血管病<sup>[10]</sup>。实验室模型动物研究结果也证明, PM<sub>2.5</sub>可显著地降低受试模型动物的心率变异性, 具明显的剂量-效应关系<sup>[11]</sup>。

研究表明,  $PM_{2.5}$ 可通过多种毒理学机制影响心脏自主神经系统的功能: (1)直接或通过引起肺部炎症或氧化应激而刺激肺感觉神经(如C-fibers), 通过C-fibers的调节作用而间接影响心脏自主神经系统<sup>[12]</sup>; (2) $PM_{2.5}$ 的可溶性组分或 $PM_{0.1}$ 能透过血脑屏障直接作用于中枢神经系统, 进而影响心脏自主神经系统的功能<sup>[13]</sup>; (3)使肺释放多种活性物质(如促炎症因子和氧化的大分子)进入血液, 进而导致心脏自主神经系统功能紊乱<sup>[14]</sup>。

## 2.2 升高血压

高血压是心血管病的重要风险因子, 并与大气 $PM_{2.5}$ 暴露相关。大量的流行病学研究表明, 短期急性 $PM_{2.5}$ 暴露可致暴露人群血压升高, 如我国上海市的研究结果显示: 大气 $PM_{2.5}$ 浓度每增加 $1.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 可致居民收缩压升高2.3%, 舒张压升高0.3%<sup>[15]</sup>; 而长期慢性 $PM_{2.5}$ 暴露则会引发高血压<sup>[16-17]</sup>; 并被实验室模型动物学研究结果证实<sup>[18]</sup>。

研究表明,  $PM_{2.5}$ 能诱发暴露人群或实验动物一系列的病理生理学反应, 升高血压, 并导致高血压<sup>[15-18]</sup>。其生物学机制主要包括: 引起交感神经紧张或系统性血管收缩<sup>[19]</sup>、导致内皮或血管功能紊乱<sup>[20]</sup>。 $PM_{2.5}$ 不但可升高内皮素系统和肾素-血管紧张素系统的表达与释放, 还可抑制动脉内皮细胞的内皮型一氧化氮合酶和诱导型一氧化氮合酶的表达和一氧化氮的释放, 减弱其内皮依赖性舒展<sup>[21]</sup>。而且,  $PM_{2.5}$ 诱导的超氧化物也可拮抗一氧化氮的舒展作用<sup>[22]</sup>。同时, 血液流变因子系统的改变, 如血液凝固性和黏性增加, 将改变血流动力学, 致使动脉阻力增强、流速变慢<sup>[20]</sup>。此外, 心脏结构重塑(如心脏肥大和纤维化)和心肌功能失常以及新陈代谢的改变, 都可升高血压<sup>[23]</sup>。最终, 长期 $PM_{2.5}$ 暴露的综合效应是促进高血压的形成<sup>[16,19]</sup>。

## 2.3 代谢紊乱

流行病学研究表明,  $PM_{2.5}$ 暴露可干扰机体新陈代谢, 如糖、氨基酸及脂类代谢等<sup>[24]</sup>。实验室不同模型动物的代谢组学研究结果也表明,  $PM_{2.5}$ 暴露不仅可干扰受试动物的糖、氨基酸和脂类代谢, 升高血流中可致动脉粥样硬化的脂蛋白亚群(如低密度脂蛋白-LDL、低密度脂蛋白-C、载脂蛋白B、总胆固醇和甘油三酯等), 降低其中的保护性脂蛋白亚群(如高密度脂蛋白和载脂蛋白A1

等), 还可改变动物体内的激素(如18-氧皮质激素和5 $\alpha$ -四氢皮质醇等)代谢, 使其向心血管病方向发展<sup>[25]</sup>。另外, 研究显示, 心肌代谢紊乱个体(如高血压、糖尿病和肥胖症患者, 或相应模型动物)的心血管系统对大气 $PM_{2.5}$ 暴露更敏感, 表现出更严重的临床症状<sup>[26]</sup>。进一步研究表明,  $PM_{2.5}$ 暴露可改变靶细胞内的酵解作用、三羧酸循环、氨基酸代谢、脂类代谢等代谢过程中关键酶的表达<sup>[25]</sup>。但 $PM_{2.5}$ 通过怎样的途径改变靶细胞各代谢过程中关键酶的表达或功能, 目前尚没有完全研究清楚, 需要深入细致的研究。

## 2.4 促进动脉粥样硬化

现代医学研究表明, 动脉粥样硬化是心血管病的重要病理基础<sup>[27]</sup>。流行病学研究表明, 长期慢性 $PM_{2.5}$ 暴露可促进动脉粥样硬化的发生与发展<sup>[28]</sup>。实验室模型动物研究结果也表明, 长期 $PM_{2.5}$ 暴露不但可促进受试动物动脉粥样硬化的发生, 还可加速其病理进程<sup>[29]</sup>。而且, 流行病学与实验动物学数据均表明,  $PM_{2.5}$ 还可提高动脉粥样硬化斑块内脂质和巨噬细胞的数量, 减少其胶原蛋白含量、纤维帽厚度和平滑肌细胞浸润, 使其脆弱性增加, 从而升高心肌梗塞的风险<sup>[30]</sup>。

氧化应激、炎症和内皮功能紊乱等被认为是 $PM_{2.5}$ 致动脉粥样硬化的重要生物学机制。其中, 内皮细胞连接着 $PM_{2.5}$ 致心血管系统的氧化应激与炎症反应, 起中心作用。 $PM_{2.5}$ 作用于内皮细胞, 可引起其氧化损伤与炎症反应, 促进炎症因子(如白细胞介素-1、白细胞介素-6、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 等)和趋化黏附因子(如E-selectin、P-selectin、细胞间黏附分子-1、单核细胞趋化因子-1等)的表达与释放, 促进血流中的炎症细胞如单核/巨噬细胞黏附并浸润入血管壁<sup>[31]</sup>。同时,  $PM_{2.5}$ 促进巨噬细胞吸收大量脂质, 并形成泡沫细胞<sup>[30]</sup>。期间,  $PM_{2.5}$ 还通过减少动脉粥样硬化斑块内胶原蛋白的含量、纤维帽的厚度和平滑肌细胞的浸润, 并促使多种细胞表达与释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase), 造成动脉粥样硬化斑块的脆弱性进一步增强, 从而增加心肌梗塞的风险<sup>[30]</sup>。另一方面,  $PM_{2.5}$ 可以诱导内皮细胞凋亡和抑制内皮祖细胞由骨髓迁入血液, 使破损的血管内皮得不到及时修复, 诱发动脉粥样硬化斑块



破裂, 最终导致急性冠脉综合征和中风<sup>[30]</sup>。

## 2.5 血小板聚集与血栓形成

流行病学研究表明, PM<sub>2.5</sub>暴露可迅速升高血浆纤维蛋白原、血管性血友病因子、黏度和血小板数, 降低血纤维蛋白溶酶原、纤溶酶原激活物抑制物1和凝血酶调节素, 促使血小板活化聚集, 增强血液凝固性, 促进血管内血栓形成, 导致患者住院和死亡的风险增加<sup>[32]</sup>。动物实验也表明, PM<sub>2.5</sub>可升高受试动物血液中多种血小板活化因子和凝血因子等的浓度, 降低抗凝因子或溶血栓因子的含量, 形成高凝血状态, 并促进动、静脉内形成富含血小板的血栓<sup>[33]</sup>。

但当前有关PM<sub>2.5</sub>促进血液高凝状态和血栓形成的详细生理生化机制, 尚没有完全研究清楚, 亟待人们细致深入的研究工作。

此外, PM<sub>2.5</sub>还可直接或间接作用于心脏, 引起心肌细胞超微结构改变(如心肌肥大标志物增加、肌球蛋白重链亚型转换与纤维化等), 使心脏组织重塑和功能下降, 最终导致心脏病的发生和发展<sup>[34]</sup>。

综上所述, 大气PM<sub>2.5</sub>暴露可通过影响心血管系统的多种病理生理学机制, 诱发心血管病或死亡。但当前对于这些病理生理学机制是如何相互影响的尚不清楚, 需要研究者的深入研究。

## 3 细胞与分子机制

### 3.1 代谢活化

PM<sub>2.5</sub>被心血管系统的靶细胞吞噬进入细胞后, 其上的有机污染物(如多环芳烃类化合物)可激活细胞内的多环芳烃受体蛋白, 升高细胞色素P450相关的I相外源物代谢酶1(cytochrome P450 family 1 subfamily A polypeptide 1, CYP1A1)、CYP1A2、CYP1B1、CYP2E1、CYP2F1等和II相代谢酶, 如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(磷酸)脱氢酶、醛脱氢酶、环氧化物水解酶1、谷胱甘肽-S-转移酶-pi1和谷胱甘肽-S-转移酶-mu3等, 代谢上述有机污染物, 产生亲电子的中间产物, 从而对细胞产生多种毒性效应<sup>[35]</sup>。

### 3.2 氧化应激

诱导氧化应激与损伤被认为是PM<sub>2.5</sub>影响心血管系统健康的中心机制之一<sup>[36]</sup>。首先, PM<sub>2.5</sub>上常

吸附着一定的自由基<sup>[37]</sup>。其次, PM<sub>2.5</sub>上的有机污染物被代谢活化产生亲电子的中间代谢物, 可升高细胞内活性氧的浓度<sup>[37]</sup>。第三, PM<sub>2.5</sub>上的过渡族金属元素(如铁、铜、钒和锰等)可通过芬顿反应(Fenton reaction)或干扰抗氧化酶活性等途径, 使细胞内活性氧浓度升高<sup>[37]</sup>。第四, PM<sub>2.5</sub>还可作用于组织内的炎症细胞, 诱导其产生与释放大量的活性氧或活性氮<sup>[38]</sup>。

另一方面, PM<sub>2.5</sub>还可影响细胞内抗氧化系统的关键调节蛋白——核因子红细胞2相关因子2的调节作用, 降低靶细胞的抗氧化能力: 下调细胞内抗氧化酶(如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化酶)的表达, 并降低这些酶的活性; 降低细胞内谷胱甘肽代谢酶(如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、谷胱甘肽过氧化酶和酪氨酸特异性蛋白磷酸酶等)的活性, 导致细胞内总巯基(-SH)水平下降; 使其他氧化酶(如对氧磷酶、髓过氧化物酶及血红素氧化酶等)的活性异常<sup>[39-40]</sup>。PM<sub>2.5</sub>暴露诱发的活性氧可与细胞内的生物大分子(如膜脂、蛋白质及DNA等)反应, 改变其结构, 损害其功能, 诱发一系列心血管系统的毒性效应, 导致动脉粥样硬化性冠心病的发生发展<sup>[41]</sup>。反之, 抗氧化剂常可减轻或拮抗PM<sub>2.5</sub>对心血管系统的毒性<sup>[42]</sup>。这也从另一侧面表明, 抗氧化将是防治PM<sub>2.5</sub>影响人体心血管系统健康的重要途径。

### 3.3 遗传毒性

PM<sub>2.5</sub>可通过多种途径或机制引起心血管系统中靶细胞DNA损伤, 具明显的遗传毒性<sup>[43]</sup>。PM<sub>2.5</sub>的核心颗粒及其附着的有机和重金属污染物等都被证明具有遗传毒性, 可致靶细胞DNA损伤、染色体畸变和微核等<sup>[43]</sup>。此外, PM<sub>2.5</sub>暴露还可影响细胞的DNA损伤修复酶系统, 干扰细胞对损伤DNA的修复, 进一步增强其潜在的遗传毒性<sup>[43]</sup>。

现代医学研究表明, DNA损伤在心血管病的发生发展中扮演着重要角色<sup>[41]</sup>。DNA损伤会引起细胞内基因表达、生理生化过程等发生变化, 改变细胞既定的功能与命运。其中, 表观遗传学毒性如调节细胞基因组甲基化和乙酰化状态、改变microRNA和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)表达谱, 是PM<sub>2.5</sub>影响心血管系统中靶细胞基因表达谱学的重要机制<sup>[44-45]</sup>。

### 3.4 炎症

炎症在心血管病的发生发展中具有重要作用<sup>[46]</sup>。流行病学、临床及模式动物学研究均表明,PM<sub>2.5</sub>可引起机体局部和系统的炎症:激活炎症信号通路,促进炎症因子(如白细胞介素-1、白细胞介素-6、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 等)和趋化黏附因子(如E-选择素、P-选择素、细胞间黏附分子-1、单核细胞趋化因子-1等)的表达和释放,诱导炎症细胞(如单核巨噬细胞、肥大细胞等)浸润,引起相应组织的炎症损伤、纤维化及重塑,从而影响心血管系统的正常生理功能<sup>[13,47]</sup>。其中,中枢神经系统(如下丘脑)的炎症反应,影响神经内分泌活动,干扰交感、副交感等自主神经的正常调节作用,进而影响心血管的节律,诱发心血管病<sup>[19]</sup>。心血管壁(如内皮细胞、巨噬细胞及平滑肌和心肌细胞等)的炎症反应,则可促进动脉粥样硬化的发生发展,增加动脉粥样硬化斑块的脆弱性和破裂,诱发高血凝状态和血栓的形成,最终导致心血管病事件和死亡<sup>[8,47]</sup>。但也应该清楚地认识到,当前人们对PM<sub>2.5</sub>致心血管系统的炎性损伤的细胞与分子机制的了解还相当有限,仍需深入研究。

### 3.5 干扰自噬过程

自噬是细胞清除多余组分、受损细胞器和病原微生物等的重要生理生化过程。正常的自噬功能是心血管系统细胞维持自身稳定的重要机制;反之,则会导致一系列心血管病的发生与发展<sup>[48]</sup>。近来,多个实验室的离体与在体实验结果均表明,PM<sub>2.5</sub>暴露可使细胞内自噬小体及其标志物微管相关蛋白1轻链 $\beta$  II/I增加,干扰心血管系统细胞的自噬过程<sup>[49]</sup>。然而,PM<sub>2.5</sub>干扰心血管系统细胞自噬过程的详细分子机制,还没有研究清楚,亟待深入研究。

### 3.6 凋亡

凋亡是生物维持正常发育与组织器官自身稳定的重要细胞生理过程,但细胞非正常凋亡也是心血管病发生发展的重要机制,如动脉粥样硬化斑块内出现大面积细胞凋亡,将直接导致动脉粥样硬化斑块破裂剥落,诱发急性冠脉综合征和中风等<sup>[41]</sup>。大量离体或在体研究结果表明,PM<sub>2.5</sub>可引起心血管系统中靶细胞(如血管内皮细胞)的DNA和线粒体损伤等,释放细胞色素C,启动细胞凋亡

机制(如caspase酶系统),促使大量细胞凋亡,并呈明显的剂量-效应关系<sup>[50]</sup>。

## 4 结束语

大量流行病学与毒理学研究结果表明:大气PM<sub>2.5</sub>暴露影响机体心血管系统的健康,特别是对于儿童、老人及心血管病、糖尿病和肥胖症患者等易感个体,即使是很低浓度的PM<sub>2.5</sub>暴露仍可对其心血管系统的健康产生潜在的危害。鉴于上述易感人数已超过我国人口总数的二分之一,而我国大气PM<sub>2.5</sub>浓度又相对较高,因此,PM<sub>2.5</sub>对我国居民心血管系统健康的影响是政府和民众当前急需共同应对的公共卫生问题。虽然在研究者的不懈努力下,我国在有关PM<sub>2.5</sub>影响心血管系统健康的流行病学与毒理学方面取得了瞩目的成绩,但相较于发达国家,我们仍有许多不足之处,研究者仍需努力,以满足我国新时代建设的需要。

已经阐明的PM<sub>2.5</sub>影响心血管系统健康的生物学机制主要有:通过代谢活化、氧化应激、遗传毒性、炎症及干扰自噬等生理生化过程,影响心血管系统中靶细胞的功能与命运,并进一步使心血管系统发生病理生理学的改变——心脏自主神经系统调节失衡、血压升高、代谢紊乱、动脉粥样硬化与恶化、血小板凝集与血栓形成,最终导致心血管病事件与死亡(图1)。其中,氧化应激及炎症被认为是PM<sub>2.5</sub>影响心血管系统健康的中心机制,但当前人们对它们是如何连接或调控细胞其他分子生物学过程的详细机制的了解还不多,尚需深入细致的研究,特别是多学科的交叉研究。同时,除了上述已经阐明的机制之外,是否还有其他机制(如内质网应激、干扰Ca<sup>2+</sup>信号、焦亡等)?PM<sub>2.5</sub>对不同年龄段人群的心血管健康影响是否不同?这种差异是否反映其潜在的机制不同?这些都是值得思考和深入研究的科学问题。

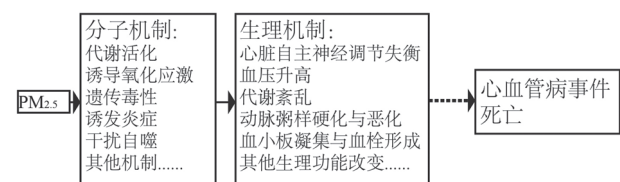


图1 PM<sub>2.5</sub>影响心血管健康的机制示意图

针对PM<sub>2.5</sub>影响心血管健康的部分机制, 我国学者开始应用中药植物提取物来改善PM<sub>2.5</sub>对心血管内皮细胞的影响, 并取得了积极的效应。虽然这项研究工作尚处于起步阶段, 但这表明中药植物提取物在防治PM<sub>2.5</sub>影响居民心血管健康上可能具有广阔的应用前景, 值得人们去探索。

### 参考文献

- [1] Feng S, Gao D, Liao F, et al. The health effects of ambient PM<sub>2.5</sub> and potential mechanisms. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2016, 128: 67-74
- [2] Burnett R, Chen H, Szyszkowicz M, et al. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(38): 9592-9597
- [3] Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2010, 121(21): 2331-2378
- [4] Beelen R, Stafoggia M, Raaschou-Nielsen O, et al. Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts. *Epidemiology*, 2014, 25(3): 368-378
- [5] Shi L, Zanobetti A, Kloog I, et al. Low-concentration PM<sub>2.5</sub> and mortality: estimating acute and chronic effects in a population-based study. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(1): 46-52
- [6] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告2018》概要. *中国循环杂志*, 2019, 34(3): 209-220
- [7] Lu X, Lin C, Li W, et al. Analysis of the adverse health effects of PM<sub>2.5</sub> from 2001 to 2017 in China and the role of urbanization in aggravating the health burden. *Sci Total Environ*, 2019, 652: 683-695
- [8] Meng X, Zhang Y, Yang KQ, et al. Potential harmful effects of PM<sub>2.5</sub> on occurrence and progression of acute coronary syndrome: epidemiology, mechanisms, and prevention measures. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(8): 748 (e1-16)
- [9] Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*, 2010, 141(2): 122-131
- [10] Kowalska M, Kocot K. Short-term exposure to ambient fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub>) and the risk of heart rhythm abnormalities and stroke. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2016, 70: 1017-1025
- [11] Wagner JG, Kamal AS, Morishita M, et al. PM<sub>2.5</sub>-induced cardiovascular dysregulation in rats is associated with elemental carbon and temperature-resolved carbon subfractions. *Part Fibre Toxicol*, 2014, 11(1): 25
- [12] Shannahan JH, Kodavanti UP, Brown JM. Manufactured and airborne nanoparticle cardiopulmonary interactions: a review of mechanisms and the possible contribution of mast cells. *Inhal Toxicol*, 2012, 24(5): 320-339
- [13] Chu C, Zhang H, Cui S, et al. Ambient PM<sub>2.5</sub> caused depressive-like responses through Nrf2/NLRP3 signaling pathway modulating inflammation. *J Hazard Mater*, 2019, 369: 180-190
- [14] Middlekauff HR, Park J, Moheimani RS. Adverse effects of cigarette and noncigarette smoke exposure on the autonomic nervous system: mechanisms and implications for cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(16): 1740-1750
- [15] Xie Y, Bo L, Jiang S, et al. Individual PM<sub>2.5</sub> exposure is associated with the impairment of cardiac autonomic modulation in general residents. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, 23(10): 10255-10261
- [16] Chen H, Burnett RT, Kwong JC, et al. Spatial association between ambient fine particulate matter and incident hypertension. *Circulation*, 2014, 129(5): 562-569
- [17] Lin H, Guo Y, Zheng Y, et al. Long-term effects of ambient PM<sub>2.5</sub> on hypertension and blood pressure and attributable risk among older chinese adults. *Hypertension*, 2017, 69(5): 806-812
- [18] Cong LH, Du SY, Wu YN, et al. Upregulation of Klotho potentially inhibits pulmonary vascular remodeling by blocking the activation of the Wnt signaling pathway in rats with PM<sub>2.5</sub>-induced pulmonary arterial hypertension. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 5581-5597
- [19] Ying Z, Xu X, Bai Y, et al. 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. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(1): 79-86
- [20] Wellenius GA, Boyle LD, Wilker EH, et al. Ambient fine particulate matter alters cerebral hemodynamics in the elderly. *Stroke*, 2013, 44(6): 1532-1536
- [21] Davel AP, Lemos M, Pastro LM, et al. Endothelial dysfunction in the pulmonary artery induced by concentrated fine particulate matter exposure is associated with local but not systemic inflammation. *Toxicology*, 2012, 295(1-3): 39-46
- [22] Liu L, Ruddy T, Dalipaj M, et al. Effects of indoor, outdoor, and personal exposure to particulate air pollution on cardiovascular physiology and systemic mediators in seniors. *J Occup Environ Med*, 2009, 51(9): 1088-1098
- [23] Li KL, Lin YC. PM<sub>2.5</sub> induced cardiac hypertrophy via CREB/GSK3b/SOS1 pathway and metabolomics alterations. *Oncotarget*, 2018, 9(56): 30748-30760



- [24] McGuinn LA, Schneider A, McGarrah RW, et al. Association of long-term PM<sub>2.5</sub> exposure with traditional and novel lipid measures related to cardiovascular disease risk. *Environ Int*, 2019, 122: 193-200
- [25] Xu Y, Wang W, Zhou J, et al. Metabolomics analysis of a mouse model for chronic exposure to ambient PM<sub>2.5</sub>. *Environ Pollut*, 2019, 247: 953-963
- [26] Pope CA, 3rd, Turner MC, Burnett RT, et al. Relationships between fine particulate air pollution, cardiometabolic disorders, and cardiovascular mortality. *Circ Res*, 2015, 116(1): 108-115
- [27] Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*, 2000, 407(6801): 233-241
- [28] Duan C, Talbott E, Brooks M, et al. Five-year exposure to PM<sub>2.5</sub> and ozone and subclinical atherosclerosis in late midlife women: the study of women's health across the nation. *Int J Hyg Environ Health*, 2019, 222(2): 168-176
- [29] Guan L, Geng X, Stone C, et al. PM<sub>2.5</sub> exposure induces systemic inflammation and oxidative stress in an intracranial atherosclerosis rat model. *Environ Toxicol*, 2019, 34(4): 530-538
- [30] Geng J, Liu H, Ge P, et al. PM<sub>2.5</sub> promotes plaque vulnerability at different stages of atherosclerosis and the formation of foam cells via TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 176: 76-84
- [31] Rui W, Guan L, Zhang F, et al. PM<sub>2.5</sub>-induced oxidative stress increases adhesion molecules expression in human endothelial cells through the ERK/AKT/NF- $\kappa$ B-dependent pathway. *J Appl Toxicol*, 2016, 36(1): 48-59
- [32] Zhang Z, Chan TC, Guo C, et al. Long-term exposure to ambient particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) is associated with platelet counts in adults. *Environ Pollut*, 2018, 240: 432-439
- [33] Liang S, Zhao T, Hu H, et al. Repeat dose exposure of PM<sub>2.5</sub> triggers the disseminated intravascular coagulation (DIC) in SD rats. *Sci Total Environ*, 2019, 663: 245-253
- [34] Ribeiro JP, Kalb AC, Campos PP, et al. Toxicological effects of particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) on rats: Bioaccumulation, antioxidant alterations, lipid damage, and ABC transporter activity. *Chemosphere*, 2016, 163: 569-577
- [35] Feng S, Cao Z, Wang X. Role of aryl hydrocarbon receptor in cancer. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1836(2): 197-210
- [36] Weichenthal SA, Godri-Pollitt K, Villeneuve PJ. PM<sub>2.5</sub>, oxidant defence and cardiorespiratory health: a review. *Environ Health*, 2013, 12: 40
- [37] Li X, Kuang XM, Yan C, et al. Oxidative potential by PM<sub>2.5</sub> in the north china plain: generation of hydroxyl radical. *Environ Sci Technol*, 2019, 53(1): 512-520
- [38] Kannan S, Misra DP, Dvonch JT, et al. Exposures to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: a biologically plausible mechanistic framework for exploring potential effect modification by nutrition. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(11): 1636-1642
- [39] da Costa RM, Rodrigues D, Pereira CA, et al. Nrf2 as a potential mediator of cardiovascular risk in metabolic diseases. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 382
- [40] Montoya-Estrada A, Torres-Ramos YD, Flores-Pliego A, et al. Urban PM<sub>2.5</sub> activates GAPDH and induces RBC damage in COPD patients. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2013, 5: 638-649
- [41] Shah NR, Mahmoudi M. The role of DNA damage and repair in atherosclerosis: a review. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 86: 147-157
- [42] Dong L, Sun W, Li F, et al. The harmful effects of acute PM<sub>2.5</sub> exposure to the heart and a novel preventive and therapeutic function of CEOs. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3495
- [43] Zhao L, Zhang L, Chen M, et al. Effects of ambient atmospheric PM<sub>2.5</sub>, 1-nitropyrene and 9-nitroanthracene on DNA damage and oxidative stress in hearts of rats. *Cardiovasc Toxicol*, 2019, 19(2): 178-190
- [44] Wang Y, Zou L, Wu T, et al. Identification of mRNA-miRNA crosstalk in human endothelial cells after exposure of PM<sub>2.5</sub> through integrative transcriptome analysis. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 169: 863-873
- [45] Wang Y, Wu T, Zou L, et al. Genome-wide identification and functional analysis of long non-coding RNAs in human endothelial cell line after incubation with PM<sub>2.5</sub>. *Chemosphere*, 2019, 216: 396-403
- [46] Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002, 420(6917): 868-874
- [47] Vedal S, Campen MJ, McDonald JD, et al. National particle component toxicity (NPACT) initiative report on cardiovascular effects. *Res Rep Health Eff Inst*, 2013 (178): 5-8
- [48] Lampert MA, Gustafsson AB. Balancing autophagy for a healthy heart. *Curr Opin Physiol*, 2018, 1: 21-26
- [49] Tong F, Zhang H. Pulmonary exposure to particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) affects the sensitivity to myocardial ischemia/reperfusion injury through farnesoid-X-receptor-induced autophagy. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4): 1493-1507
- [50] Xu X, Xu H, Qimuge A, et al. MAPK/AP-1 pathway activation mediates AT1R upregulation and vascular endothelial cells dysfunction under PM<sub>2.5</sub> exposure. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 170: 188-194