大气细颗粒物导致呼吸系统疾病及相关生物机制的研究进展

任泉仲^{1†}, 徐立宁^{1†}, 徐明^{1,2*}, 刘思金^{1,2}

1. 中国科学院生态环境研究中心, 环境化学与生态毒理学国家重点实验室, 北京 100085

2. 中国科学院大学, 北京 100049

†共同贡献

*通讯作者, E-mail: mingxu@rcees.ac.cn

收稿日期: 2018-04-05; 接受日期: 2018-07-04; 网络版发表日期: 2018-09-13

中国科学院战略性先导科技专项(编号: XDB14000000)和国家重点基础研究发展计划(编号: 2014CB932000, 2015CB931900)资助项目

摘要 大气细颗粒物(PM_{2.5})是导致空气污染和雾霾的重要原因之一. PM_{2.5}组成复杂, 常吸附并携带重金属、持久性有机污染物和病原微生物等有毒有害物质, 通过呼吸暴露对人体健康产生危害. 目前, 有诸多流行病学研究表明, PM_{2.5}暴露与呼吸系统疾病的发生存在关联. 本文简要介绍该领域的现状和相关研究进展, 并探讨潜在的生物机制和存在的科学问题, 最后对这个领域将来的研究重点进行展望.

关键词 细颗粒物, 呼吸暴露, 呼吸系统疾病, 致病风险, 生物机制

1 引言

近几年, 空气污染, 尤其是雾霾问题受到全社会的高度关注, 成为亟待解决的环境问题. 在我国经济社会发展与城市化进程的背景下, 雾霾现象日益严峻^[1]. 中国政府大力投入雾霾治理, 且雾霾污染情况持续改善. 以北京为例, 2007~2017年, 细颗粒物(PM_{2.5})年平均值由111 μg/m³下降至58 μg/m³, 降低幅度达47.7%^[2,3]. 但与世界卫生组织(WHO)空气质量标准相比(10 μg/m³), 污染水平依然较高^[4]. 颗粒物(particulate matter, PM)是雾霾的主要成分, 但其化学组成与来源复杂, 因此研究难度大^[5]. 特别是PM_{2.5}的健康风险和致病机制, 依然存在诸多科学问题需要研究和明确^[6,7]. 因此, 如何科学

理性地认识和回答大气颗粒物的健康风险问题, 是目前环境科学的挑战之一^[1].

“大气细颗粒物的健康危害”一直都是环境科学领域的重要研究课题. 空气污染可划分为两种, 室外空气污染与室内空气污染. 其中, 室外空气污染的PM_{2.5}主要来源于机动车尾气、化石燃料燃烧、风沙等; 室内空气污染的PM_{2.5}主要来源于吸烟、烹饪、室内装修等^[8]. 室外和室内空气污染及PM_{2.5}暴露均可能影响人体健康, 并与多种呼吸系统疾病相关, 如呼吸道感染、慢性阻塞性肺病、肺癌等^[6,9,10]. 2010年, 国际癌症研究机构(IARC)的数据显示, 全球因肺癌死亡患者中, 有22.3万人与空气污染直接相关^[11]. WHO则报道, 2012年全球总死亡人数的八分之一是空气污染导致

引用格式: Ren Q, Xu L, Xu M, Liu S. Recent progress on respiratory diseases induced by atmospheric fine particulate matters and related biological mechanisms. *Sci Sin Chim*, 2018, 48, doi: 10.1360/N032018-00083

的^[6,12]。基于2008~2013年间全球91个国家的城市空气质量数据, WHO发现, 近90%的城市人口年平均PM_{2.5}暴露浓度超过10 µg/m³^[13]。2013年, IARC的评估报告中, 将大气污染物中可吸入颗粒物列为一类致癌物^[14]。2011年, 美国国家环境保护局(EPA)的报告中提到, PM_{2.5}的短期和长期暴露会对呼吸系统和心血管系统等造成损伤^[15]。相关调查则显示, 中国多个地区日死亡率与PM_{2.5}暴露水平之间存在比较强的相关性^[16]。据统计, 2015年, 我国161个城市中, 有65.2万的死亡人口与PM_{2.5}暴露相关, 且高死亡率主要集中于北京、上海、重庆等人口稠密城市^[17]。另有研究报道, PM_{2.5}日均暴露每增加10 µg/m³, 呼吸系统疾病患病率将上升2.07%^[18,19]。

虽然有很多证据证明了PM_{2.5}的健康危害, 但科学家对其引起健康风险和疾病的具体过程和作用机制还不完全清楚, 亟待更多的科学研究发现和论证。为了更系统和清晰地了解和梳理PM_{2.5}健康危害的研究现状, 本文针对PM_{2.5}与呼吸系统疾病关系及其可能的生物机制进行综述。

2 大气细颗粒物的化学组成和结构特征

大气颗粒物依据其大小可分为可吸入颗粒物(PM₁₀)、细颗粒物(PM_{2.5})和超细颗粒物(PM_{0.1})^[6]。其中, PM_{2.5}是指大气环境中空气动力学直径不超过2.5 µm的细小颗粒物。PM_{2.5}的来源可分为一次源(直接排放)和二次源(二次生成)^[5]。一次源又可分为自然排放源和人为排放源。其中, 人为排放源主要包括工业粉尘、机动车尾气、垃圾焚烧、煤炭燃烧、道路扬尘等。二次源是指大气环境中的气态前体物(如二氧化硫、氮氧化物、有机污染物等)经过化学反应, 形成的硫酸盐、硝酸盐和二次有机气溶胶等二次颗粒物。

PM_{2.5}的化学组成非常复杂, 可能包含不同来源和不同种类的无机组分和有机组分^[1]。按颗粒物构成的主要成分, 大致可分为碳黑型、硫酸盐型、硝酸盐型和有机碳型颗粒^[20]。以碳黑型PM_{2.5}为例, 其属于纳米颗粒的团聚体^[21], 主要来源于化石燃料的不充分燃烧、机动车尾气、固体废弃物焚烧等。在微观结构上, 碳黑型颗粒属于无定型碳, 由近似球形的碳颗粒单元(10~100 nm)聚集而成, 其基本单元颗粒则由类石墨片层和无定型组分组成^[21]。同时, 不同来源的碳黑细

颗粒物可能含有不同的含氧化学基团(如羧基、羟基)^[22]。此外, 由于大气颗粒物具有较大的比表面积, 通常为4~200 m²/g^[23], 其表面可以吸附或携带大量环境污染物, 如重金属、有机污染物、病原微生物等^[6,24~28]。据报道, 北京地区的PM_{2.5}颗粒物含有多种有毒金属元素(如镉、铅)与有机污染物(如多环芳烃(PAHs))^[29]。

呼吸暴露是大气颗粒物最主要的人体暴露途径。大气颗粒物到达人体呼吸系统的部位主要取决于其粒径, 如粒径大于10 µm的颗粒物易于被鼻腔和呼吸道黏液截留, 粒径小于10 µm的颗粒物则可以进入下呼吸道, 而粒径小于2.5 µm的颗粒物甚至可以到达呼吸系统深处的肺泡结构^[30]。因此, 大气颗粒物的结构特征决定了其进入呼吸系统的的能力, 及相应的人体健康风险。同时, 粒径越小的颗粒物具备更大的比表面积, 也更容易吸附和携带有毒环境污染物进入呼吸系统, 并造成更严重的健康风险。

3 大气细颗粒物与呼吸系统疾病

人体呼吸系统是空气污染与大气细颗粒物暴露最主要的靶器官。长期过量的暴露可能会导致肺功能降低、炎症反应、慢性阻塞性肺病、哮喘、肺癌等疾病, 并可能进一步引起机体的系统性炎症及其他健康问题^[6]。本节将简要概括大气细颗粒物引起的呼吸系统疾病。

3.1 炎症

炎症是机体对刺激和损伤所做出的一种防御反应。PM_{2.5}经口鼻腔吸入, 沿着主支气管进入肺部。在此过程中, PM_{2.5}颗粒物可能会在呼吸系统各部位中发生沉积, 如鼻黏膜、呼吸道、肺泡, 并刺激巨噬细胞和上皮细胞, 最终诱发炎症^[31]。

鼻腔是呼吸道防御的第一道门户。PM_{2.5}可通过破坏鼻黏膜上皮屏障, 诱发和加重变应性鼻炎发病风险^[32]。据报道, 在PM_{2.5}短期暴露后, 过敏性哮喘儿童的鼻腔灌洗液中的嗜酸性粒细胞比例显著上升, 与鼻腔炎症有很强的关联性^[33]。除了鼻炎, 老年慢性支气管炎的急性发作也受PM_{2.5}浓度的影响^[34]。通过对北京中心区域调查研究发现, 每日住院的老年慢性支气管炎急性发作患者例数同PM_{2.5}浓度呈正相关^[34]。

3.2 慢性阻塞性肺病

慢性阻塞性肺病(COPD)是一种慢性呼吸系统疾病,具有气流阻塞的特征,并可恶化发展为呼吸系统衰竭^[35].目前,已有很多研究表明室外与室内空气污染均会增加COPD的发病率^[6,36].一项流行病学研究发现,在温暖天(>23℃)和凉爽天(<23℃)期间,大气PM_{2.5}的浓度每增加10 μg/m³,COPD患者住院率就分别上升6.87%和1.72%^[37].据报道,短期PM_{2.5}暴露会引起COPD患者肺功能降低,这主要可能是由颗粒物中元素碳、硝酸盐、硫酸盐、金属元素等组分造成的^[38,39].这些颗粒物组分可以激活免疫细胞、刺激炎症因子释放、诱导氧化损伤,并最终影响COPD病情^[38-40].

3.3 哮喘

空气污染已被认为是哮喘发展和恶化的重要原因^[41].大部分的研究者认为,大气颗粒物的暴露与哮喘患者急诊以及住院治疗具有一定的正相关性^[41-44].据报道,PM_{2.5}浓度与哮喘患者急诊大致呈线性关系^[45].该研究发现,环境中PM_{2.5}浓度每增加10 μg/m³,医院总就诊数、门诊就诊数和急诊室就诊数分别提高0.67%、0.65%和0.49%^[45].除了直接影响哮喘的病情,PM_{2.5}还可能通过引起呼吸道炎症,进而导致哮喘^[46].

3.4 肺癌

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,在中国的很多地区尤其是人口稠密城市,已成为死亡原因之首.肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌两大类,后者又分为鳞癌、腺癌和大细胞癌^[47].2013年,国际癌症研究机构正式宣布将室外空气污染特别是环境颗粒物列为一级人类致癌物^[14].PM_{2.5}含有多种致癌或促癌性成分,如多环芳烃、二噁英、镉、汞.美国癌症协会的一项队列研究,在26年间(1982~2008年)对120万美国成人进行了跟踪调查,发现环境PM_{2.5}浓度每增加10 μg/m³时,肺癌死亡率就增加15%~27%,且在慢性肺部疾病患者中肺癌死亡风险更高^[48].另一项欧洲的流行病学研究也表明,环境PM_{2.5}浓度每上升5 μg/m³,人群的肺腺癌风险便提高1.55倍^[9].并且腺癌以女性多见,与吸烟关系不大,进一步证明了肺癌的发生与大气颗粒物暴露有一定关联性.

3.5 其他疾病

除了以上的呼吸系统疾病,PM_{2.5}还可能会加剧某些呼吸系统疾病的症状,如肺纤维化、肺结核、肺心病等^[49,50].有研究报道,PM_{2.5}暴露增加与幼童的早期获得假单胞菌有关,并可能在获得性假单胞菌感染的病原学中起重要作用^[49].另有研究发现,PM_{2.5}会影响肺结核患者的病情^[50].PM_{2.5}年平均暴露浓度每上升1 μg/m³,肺结核病患者的死亡风险便增加20%,并发呼吸道肿瘤死亡的风险增加30%,因并发其他慢性呼吸系统疾病死亡的风险增加9%^[50].

4 大气细颗粒物导致呼吸系统疾病的生物机制

PM_{2.5}的生物毒性机制研究对于揭示其与呼吸系统疾病发生和发展间的联系至关重要.虽然,已有的研究证明PM_{2.5}引起的氧化应激反应、炎症反应、DNA损伤是最主要的毒性机制.但近年的研究表明,PM_{2.5}还可能通过其他生物机制(如表观遗传损伤)引起生物效应.本节简要概括大气细颗粒物引起生物毒性的可能机制.

4.1 氧化应激反应

氧化应激(oxidative stress)是大气细颗粒物引起生物毒性与健康风险的关键分子机制之一.特别是,PM_{2.5}携带的各种环境污染物(如重金属、有机污染物)均已被证明会刺激细胞的氧化应激^[51-53].PM_{2.5}暴露会改变细胞的氧化应激状态,无法清除细胞内过量的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS),如羟基自由基(•OH)和超氧化物(•O₂⁻).例如,在肺泡液中,PM_{2.5}可以释放可溶性的金属元素(如Fe和Cu),并通过作用于氧化还原循环和代谢过程形成ROS(如Fenton反应)^[52].此外,PM_{2.5}颗粒还可能含有以碳为中心的醌自由基,参与不同于经典Fenton反应的新型羟基和烷氧自由基的产生,影响细胞的氧化还原稳态,最终导致氧化应激^[54-56].

PM_{2.5}暴露会导致细胞内累积过量的ROS,并破坏脂质、蛋白、DNA等生物大分子,进而导致细胞死亡与疾病的发生^[57,58].此外,PM_{2.5}暴露产生的ROS还会对细胞器造成损伤,如高剂量的PM_{2.5}会导致线粒体肿

胀、畸形、空泡等异常现象^[59]。使用ROS抑制剂(如DPI和NAC)可以有效降低线粒体的损伤,证明PM_{2.5}确实可通过诱导ROS导致线粒体的结构紊乱^[60]。作为细胞内抗氧化系统最重要的生物分子,谷胱甘肽(GSH)可以对抗PM_{2.5}暴露引起的肺部氧化应激,避免PM_{2.5}引起的细胞周期停滞和细胞凋亡^[61]。同样,Nrf2信号通路是机体内最重要的抗氧化系统之一,其可以调控关键抗氧化蛋白的表达,增强细胞内源性抗氧化能力,保护细胞免受ROS的破坏^[53,62]。已有研究报道,不同粒径的颗粒物(PM_{10-2.5}、PM_{2.5}和PM_{0.1})均能够影响人原代呼吸道上皮细胞中Nrf2介导的氧化应激反应^[63]。同时,颗粒物暴露还可以引起血红素氧合酶(HO)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等重要抗氧化蛋白的显著上调,以维持细胞内的氧化还原稳态^[64,65]。

4.2 炎症反应

炎症反应(inflammatory reaction)是矿物颗粒和纤维(如石英和石棉)导致肺部纤维化和癌症的主要原因之一^[66,67]。目前的研究表明,PM_{2.5}会引发气道黏膜炎症反应并加重呼吸系统疾病^[68,69]。这主要是由于PM_{2.5}进入呼吸系统后,可以作用于免疫细胞(如巨噬细胞、嗜中性粒细胞),并影响细胞因子的释放,从而激活相关转录因子和炎症因子基因,最终导致炎症反应和损伤。例如,在巨噬细胞依赖性的炎症反应中,PM_{2.5}会引起CD4⁺和CD8⁺ T细胞释放的干扰素(IFN)和白细胞介素(IL-10、IL-17和IL-21)的显著升高,并造成人支气管上皮细胞的死亡^[70]。相反,在没有巨噬细胞存在的情况下,细胞因子的含量并不会升高^[70]。而且,经过PM_{2.5}预处理过的巨噬细胞也可以引起T细胞细胞因子的显著上调^[70]。这些现象表明,PM_{2.5}主要作用于肺巨噬细胞,进而影响T细胞的炎症因子释放。PM_{2.5}还可以促进嗜中性粒细胞趋化因子IL-8的表达和分泌,增加内皮细胞黏附分子的表达^[71,72],并促进嗜中性粒细胞的活化和向肺内迁移,最终导致肺损伤^[73]。

在PM_{2.5}与免疫细胞作用过程中,免疫细胞的表面受体及相关信号通路对于炎症反应的激活至关重要。例如,Toll样受体(TLRs)是一种典型的免疫细胞模式识别受体家族,可以通过激活促炎信号通路来响应微生物病原体或外源性的颗粒物,从而在先天免疫系统中发挥关键作用^[74]。Toll样受体4 (TLR4)是Toll样受体家

族成员之一^[75,76]。TLR4与相应的配体结合后相互作用,可以触发下游信号级联反应,导致核转录因子(NF-κB)途径的激活,进而释放炎症因子^[76]。作为典型的促炎反应转录调节因子,NF-κB途径通常由p65/p50二聚体组成,它与多种促炎基因(包括细胞因子和趋化因子)的启动子区域中的κB位点结合。在外部条件刺激后,NF-κB可以被上游IKK激酶激活,并参与调控促炎基因,包括细胞因子、趋化因子和先天免疫的其他效应分子^[77]。例如,PM_{2.5}激活NF-κB信号通路后,会增加炎症损伤相关炎症因子(如IL-1、IL-6、TNF-α)和趋化因子(如IL-8)的表达,进而导致炎症损伤及疾病^[77-79]。

4.3 遗传物质损伤和基因异常表达

PM_{2.5}暴露引起的遗传物质损伤和基因异常表达可能是导致肺癌的重要原因。已有诸多研究证实,PM颗粒物引起的典型遗传物质损伤,主要包括DNA双链断裂、DNA突变和染色体畸变^[80-82]。这主要是由于PM可以诱导大量自由基,并直接损伤DNA分子,或者与DNA分子形成加合物^[83,84]。例如,作为羟基自由基的特异性DNA加合产物,8-氧代-7,8-二氢-2'-脱氧鸟苷(8-oxodG)常用于评价环境污染物引起的DNA氧化损伤^[85,86]。多项研究均发现,PM颗粒物可以引起人肺上皮细胞和尿液中8-oxodG的升高,证明了DNA氧化损伤的发生^[87-90]。

随着基因组技术的发展,PM对细胞基因表达影响的研究也更为系统,能够发现显著异常表达的功能基因,特别是与炎症、肿瘤等疾病相关的重要分子^[91,92]。例如,PM会对癌基因(oncogene)和相关蛋白的表达产生影响。癌症相关基因和分子(如Ras、c-Jun、c-Myc、p53)一旦发生异常表达,就可能造成肺部细胞的癌变^[93-97]。有相关研究发现,支气管上皮细胞(BEAS-2B)经过PM_{2.5}暴露24 h后,胞内ROS水平会显著提升,并造成严重的DNA损伤^[97]。而且,PM_{2.5}可持续激活HER2/ErbB2基因,从而促进Ras/Raf/MAPK信号通路的活化,并上调下游促癌基因c-Myc的表达。PM的致癌风险要部分归因于颗粒物上的典型环境污染物。有研究发现,PM₁₀颗粒物携带的PAHs能够通过作用于A549肺癌细胞的芳香烃受体(AhR)影响下游原癌基因c-Jun的表达^[95]。此外,颗粒物中的Cd、Cr、Pb等重金属都是重要的致癌因子。

4.4 表观遗传损伤

近些年, 表观遗传学(epigenetics)的快速发展进一步推动了环境健康研究, 并拓展了我们对环境污染物毒理机制的认识^[98]. 典型的表观遗传调控机制包括DNA修饰、组蛋白修饰、非编码RNA调控等^[98]. 目前, 发现新的表观遗传调控方式及环境污染物的表观遗传损伤机制是环境健康研究的前沿热点^[99-102].

大气细颗粒物对生物体表观遗传的改变可能是长期微小的、潜在的. 因此, 表观遗传损伤引起的具体生物效应和健康风险还很难明确. DNA甲基化是一类典型的表观遗传修饰, 与染色体的结构、染色体的稳定性、基因的转录与表达等相关^[100]. 据报道, 工作于PM暴露环境中的电炉钢厂工人, 经过长期暴露后, 其血液样本中的DNA甲基化显著降低^[103]. 类似地, 在另一项针对北京卡车司机血液中DNA甲基化标志物5-甲基胞嘧啶(5mC)和5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)的研究中发现, PM暴露会显著影响血液中5hmC的水平, 而不是5mC^[104]. 微小RNA (miRNA)也是一类重要的表观遗传修饰, miRNAs主要通过小RNA干扰机制调控目的基因的表达^[105]. 据报道, PM_{2.5}暴露会引起miRNA的异常表达, 进而影响炎症反应和癌症相关基因的表达^[106,107]. PM_{2.5}暴露还可能通过引起长链非编码RNA(lncRNAs)的表达异常, 并影响炎症反应、细胞死亡等过程^[108,109]. 但是, 针对PM_{2.5}的表观遗传损伤, 大部分研究重点关注的是表观遗传的改变, 而PM_{2.5}引起的表观遗传修饰或分子变化是否导致疾病(如肺癌)还缺少强有力的实验证据, 需要未来更深入的研究^[110].

4.5 其他生物机制

除了通过以上的生物机制导致呼吸系统疾病, PM_{2.5}暴露还有可能通过影响蛋白的翻译后修饰、机

体的能量代谢、激素分泌等过程影响呼吸系统疾病^[111-117]. 例如, 有研究发现, PM_{2.5}可以作用于有氧三羧酸循环和氧化磷酸化过程, 影响肺癌细胞A549和小鼠体内的能量代谢^[111,112]. 糖皮质激素、促肾上腺皮质激素和促肾上腺皮质激素释放激素的分泌也与PM_{2.5}暴露量增加有关, 最终可能对血压、血糖等生理指标和代谢过程产生影响^[113-115]. 此外, PM_{2.5}暴露还可通过影响核苷酸、NADPH氧化酶等代谢过程引起毒性效应^[116,117].

5 结论与展望

基于目前的研究, 我们对于大气细颗粒物的呼吸系统致病风险形成了初步的认识, 但依然存在诸多科学难题需要研究和解答. 在此基础上, 能够为我国大气污染的环境健康保护提供科技支撑. 亟待回答的关键科学问题包括: (1) 大气细颗粒物的产生, 受地理、气候、人类行为等因素的影响很大, 有效地归类并有针对性地区分我国不同区域PM_{2.5}及关键污染物, 对于评价其健康风险是重要基础. (2) 大气细颗粒物的组分极其复杂, 既包含无机颗粒物、无机盐、重金属、有机污染物等化学组分, 又包含细菌、病毒等生物组分, 通过有效技术手段和方法实现对PM_{2.5}的成分解析, 对于评估其安全性至关重要. (3) 大气细颗粒物与呼吸系统疾病发生发展的关联还存在不确定性, 特别是暴露周期和暴露量的影响, 还需要更多的流行病学和相关实验证据进一步论证, 才能给出明确的论断. (4) 大气细颗粒物导致呼吸系统疾病背后的生物机制还无法全面回答, 主要受限于目前的实验技术手段无法精准地模拟实际环境暴露条件, 因此需要发展更合理的研究策略和方法, 才能揭示致病过程的具体分子机制.

参考文献

- 1 He H, Jiang GB. *Qiushi*, 2014, 6 (in Chinese) [贺泓, 江桂斌. 求是, 2014, 6]
- 2 Wang H, Gao J, Li H, Wang H, Li Y, Wang S, Chai F. *Res Environ Sci*, 2016, 29: 783–790 (in Chinese) [王浩, 高健, 李慧, 王涵, 李轶, 王淑兰, 柴发合. 环境科学研究, 2016, 29: 783–790]
- 3 Pang J. *Reform*, 2018, 1: 54–57 (in Chinese) [庞军. 改革, 2018, 1: 54–57]
- 4 World Health Organization (WHO). *WHO Air Quality Guidelines for Particulate Matter, Ozone, Nitrogen Dioxide and Sulfur Dioxide*. Geneva: WHO Press, 2006
- 5 Liu Y, He H. *Prog Chem*, 2007, 19: 1620–1631 (in Chinese) [刘永春, 贺泓. 化学进展, 2007, 19: 1620–1631]

- 6 Xia T, Zhu Y, Mu L, Zhang ZF, Liu S. *Nat Sci Rev*, 2016, 3: 416–429
- 7 Guo XB, Wei HY. *Chin Sci Bull (Chin Ver)*, 2013, 58: 1171–1177 (in Chinese) [郭新彪, 魏红英. 科学通报, 2013, 58: 1171–1177]
- 8 Zhang Y, Li XY, Jiang LJ, Liu YM, Guo XB. *J Environ Health*, 2010, 27: 906–907 (in Chinese) [张永, 李心意, 姜丽娟, 刘玉敏, 郭新彪. 环境与健康杂志, 2010, 27: 906–907]
- 9 Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, Hoffmann B, Fischer P, Nieuwenhuijsen MJ, Brunekreef B, Xun WW, Katsouyanni K, Dimakopoulou K, Sommar J, Forsberg B, Modig L, Oudin A, Oftedal B, Schwarze PE, Nafstad P, De Faire U, Pedersen NL, Östenson CG, Fratiglioni L, Penell J, Korek M, Pershagen G, Eriksen KT, Sørensen M, Tjønneland A, Ellermann T, Eeftens M, Peeters PH, Meliefste K, Wang M, Bueno-de-Mesquita B, Key TJ, de Hoogh K, Concin H, Nagel G, Vilier A, Grioni S, Krogh V, Tsai MY, Ricceri F, Sacerdote C, Galassi C, Migliore E, Ranzi A, Cesaroni G, Badaloni C, Forastiere F, Tamayo I, Amiano P, Dorronsoro M, Trichopoulou A, Bamia C, Vineis P, Hoek G. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 813–822
- 10 Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, Ghissassi FE, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Baan R, Mattock H, Straif K. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 1262–1263
- 11 Straif K, Cohen A, Samet J. *IARC Scientific Publication No. 161: Air Pollution and Cancer*. Geneva: WHO Press, 2013
- 12 World Health Organization (WHO). *7 Million Premature Deaths Annually Linked to Air Pollution*. Geneva: WHO Press, 2014
- 13 World Health Organization (WHO). *Ambient Air Pollution Database*. Geneva: WHO Press, 2014
- 14 Loomis D, Huang W, Chen G. *Chin J Cancer*, 2014, 33: 189–196
- 15 U.S. Environmental Protection Agency. Report to congress on black carbon: department of the interior, environment, and related agencies appropriations act, 2010. Washington, DC, 2012
- 16 Xing YF, Xu YH, Shi MH, Lian YX. *J Thorac Dis*, 2016, 8: E69–E74
- 17 Maji KJ, Dikshit AK, Arora M, Deshpande A. *Sci Total Environ*, 2017, 612: 683–693
- 18 Zanobetti A, Franklin M, Koutrakis P, Schwartz J. *Environ Health*, 2009, 8: 58
- 19 Dominici F, Peng RD, Bell ML, Pham L, McDermott A, Zeger SL, Samet JM. *J Am Med Assoc*, 2006, 295: 1127–1134
- 20 Er Y, Song G, Zhang Y, Wang X. *Earth Environ*, 2006, 34: 61–64 (in Chinese) [鄂勇, 宋国利, 张颖, 王旭梅. 地球与环境, 2006, 34: 61–64]
- 21 Pawlyta M, Rouzaud JN, Duber S. *Carbon*, 2015, 84: 479–490
- 22 Wu Y, Guo Y, Song H, Liu W, Yang Y, Liu Y, Sang N, Zuo YY, Liu S. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018, 150: 207–214
- 23 Ding J, Zhu T. *Chin Sci Bull (Chin Ver)*, 2003, 48: 2005–2013 (in Chinese) [丁杰, 朱彤. 科学通报, 2003, 48: 2005–2013]
- 24 Li Y, Jiang G, Wang Y, Cai Z, Zhang Q. *Atmos Environ*, 2008, 42: 2037–2047
- 25 Guo LH. *Natl Sci Rev*, 2016, 3: 412–413
- 26 Jin R, Liu G, Jiang X, Liang Y, Fiedler H, Yang L, Zhu Q, Xu Y, Gao L, Su G, Xiao K, Zheng M. *Sci Total Environ*, 2017, 593–594: 390–398
- 27 Zhu Q, Zheng M, Liu G, Zhang X, Dong S, Gao L, Liang Y. *Environ Sci Pollut Res*, 2017, 24: 1389–1396
- 28 Wei K, Zou Z, Zheng Y, Li J, Shen F, Wu CY, Wu Y, Hu M, Yao M. *Sci Total Environ*, 2016, 550: 751–759
- 29 Lu Y, Su S, Jin W, Wang B, Li N, Shen H, Li W, Huang Y, Chen H, Zhang Y, Chen Y, Lin N, Wang X, Tao S. *Environ Pollut*, 2014, 191: 63–69
- 30 Nemmar A, Holme JA, Rosas I, Schwarze PE, Alfaro-Moreno E. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 1–22
- 31 Becker S, Soukup J. *J Toxicol Environ Health Part A*, 2003, 66: 847–859
- 32 Zhang R, Guo Z. *Chin J Otorhinolaryngol-skull Base Surg*, 2017, 1: 1–4 (in Chinese) [章如新, 郭志强. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 1: 1–4]
- 33 Nikasinovic L, Just J, Sahraoui F, Seta N, Grimfeld A, Momas I. *J Allergy Clinical Immunol*, 2006, 117: 1382–1388
- 34 Zhai W, Li Y, Lu J, Wang W, Huang Z. *Chin J Frontiers Med Sci*, 2015, 7: 138–141 (in Chinese) [翟文慧, 李勇, 路晶凯, 王伟, 黄志刚. 中国医学前沿杂志, 2015, 7: 138–141]
- 35 López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. *Respirology*, 2016, 21: 14–23
- 36 Hansel NN, McCormack MC, Kim V. *COPD-J Chronic Obstructive Pulmonary Dis*, 2016, 13: 372–379
- 37 Tsai SS, Chang CC, Yang CY. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10: 6015–6026
- 38 Chen S, Gu Y, Qiao L, Wang C, Song Y, Bai C, Sun Y, Ji H, Zhou M, Wang H, Chen R, Kan H. *Environ Sci Technol*, 2017, 51: 1687–1694
- 39 Lagorio S, Forastiere F, Pistelli R, Iavarone I, Michelozzi P, Fano V, Marconi A, Ziemacki G, Ostro BD. *Environ Health*, 2006, 5: 11
- 40 Gu XY, Chu X, Zeng XL, Bao HR, Liu XJ. *Environ Pollut*, 2017, 226: 163–173
- 41 Cai J, Zhao A, Zhao J, Chen R, Wang W, Ha S, Xu X, Kan H. *Environ Pollut*, 2014, 191: 139–144

- 42 Strickland MJ, Darrow LA, Klein M, Flanders WD, Sarnat JA, Waller LA, Sarnat SE, Mulholland JA, Tolbert PE. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182: 307–316
- 43 Kim SY, Peel JL, Hannigan MP, Dutton SJ, Sheppard L, Clark ML, Vedal S. *Environ Health Perspect*, 2012, 120: 1094–1099
- 44 Malig BJ, Green S, Basu R, Broadwin R. *Am J Epidemiol*, 2013, 178: 58–69
- 45 Tian Y, Xiang X, Juan J, Sun K, Song J, Cao Y, Hu Y. *Environ Pollut*, 2017, 230: 227–233
- 46 Liu T, Wu B, Wang Y, He H, Lin Z, Tan J, Yang L, Kamp DW, Zhou X, Tang J, Huang H, Zhang L, Bin L, Liu G. *Mol Med Rep*, 2015, 12: 1914–1922
- 47 Wei H, Liang F, Cheng W, Zhou R, Wu X, Feng Y, Wang Y. *Environ Toxicol*, 2017, 32: 2341–2351
- 48 Turner MC, Krewski D, Pope Iii CA, Chen Y, Gapstur SM, Thun MJ. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184: 1374–1381
- 49 Psoter KJ, De Roos AJ, Mayer JD, Kaufman JD, Wakefield J, Rosenfeld M. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12: 385–391
- 50 Peng Z, Liu C, Xu B, Kan H, Wang W. *Sci Total Environ*, 2017, 580: 1483–1488
- 51 Oberdorster G. *Int Arch Occup Environ Health*, 2001, 74: 1–8
- 52 Ayres JG, Borm P, Cassee FR, Castranova V, Donaldson K, Ghio A, Harrison RM, Hider R, Kelly F, Kooter IM, Marano F, Maynard RL, Mudway I, Nel A, Sioutas C, Smith S, Baeza-Squiban A, Cho A, Duggan S, Froines J. *Inhal Toxicol*, 2008, 20: 75–99
- 53 Li N, Xia T, Nel AE. *Free Radical Biol Med*, 2008, 44: 1689–1699
- 54 Squadrito GL, Cueto R, Dellinger B, Pryor WA. *Free Radical Biol Med*, 2001, 31: 1132–1138
- 55 Zhu BZ, Mao L, Huang CH, Qin H, Fan RM, Kalyanaraman B, Zhu JG. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 16046–16051
- 56 Huang CH, Shan GQ, Mao L, Kalyanaraman B, Qin H, Ren FR, Zhu BZ. *Chem Commun*, 2012, 49: 6436–6438
- 57 Cross CE. *Ann Intern Med*, 1987, 107: 526–545
- 58 Cao J, Qin G, Shi R, Bai F, Yang G, Zhang M, Lv J. *J Appl Toxicol*, 2015, 36: 609–617
- 59 Li R, Kou X, Geng H, Xie J, Tian J, Cai Z, Dong C. *J Hazard Mater*, 2015, 287: 392–401
- 60 Jin X, Xue B, Zhou Q, Su R, Li Z. *J Toxicol Sci*, 2018, 43: 101–111
- 61 Park EJ, Roh J, Kim Y, Park K, Kim DS, Yu SD. *Environ Res*, 2011, 111: 348–355
- 62 Li N, Alam J, Venkatesan MI, Eiguren-Fernandez A, Schmitz D, Di Stefano E, Slaughter N, Killeen E, Wang X, Huang A, Wang M, Miguel AH, Cho A, Sioutas C, Nel AE. *J Immunol*, 2004, 173: 3467–3481
- 63 Huang YCT, Karoly ED, Dailey LA, Schmitt MT, Silbajoris R, Graff DW, Devlin RB. *J Toxicol Environ Health Part A*, 2011, 74: 296–312
- 64 Guerra R, Vera-Aguilar E, Uribe-Ramirez M, Gookin G, Camacho J, Osornio-Vargas AR, Mugica-Alvarez V, Angulo-Olais R, Campbell A, Froines J, Kleinman TM, De Vizcaya-Ruiz A. *Toxicol Lett*, 2013, 222: 146–154
- 65 Michael S, Montag M, Dott W. *Environ Pollut*, 2013, 183: 19–29
- 66 Donaldson K, Tran CL. *Inhal Toxicol*, 2002, 14: 5–27
- 67 Schins RPF. *Inhal Toxicol*, 2002, 14: 57–78
- 68 Holgate S. *Clin Exp Allergy*, 1999, 29: 1187–1194
- 69 Kelly FJ, Fussell JC. *Clinical Exp Allergy*, 2011, 41: 1059–1071
- 70 Ma QY, Huang DY, Zhang HJ, Wang S, Chen XF. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50: 139–145
- 71 Montielávalos A, Alfaramoreno E, Lópezmarure R. *Inhal Toxicol*, 2007, 1: 91–98
- 72 Wang G, Zhao J, Jiang R, Song W. *Environ Toxicol*, 2015, 30: 343–356
- 73 Sierra-Vargas MP, Guzman-Grenfell AM, Blanco-Jimenez S, Sepulveda-Sanchez JD, Bernabe-Cabanillas RM, Cardenas-Gonzalez B, Ceballos G, Hicks JJ. *J Occup Med Toxicol*, 2009, 4: 17
- 74 Medzhitov R. *Nat Rev Immunol*, 2001, 1: 135–145
- 75 Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzamelis I, Yin H, Flier JS. *J Clin Invest*, 2006, 116: 3015–3025
- 76 Qu G, Liu S, Zhang S, Wang L, Wang X, Sun B, Yin N, Gao X, Xia T, Chen JJ, Jiang GB. *ACS Nano*, 2013, 7: 5732–5745
- 77 Øvrevik J, Refsnes M, Låg M, Holme JA, Schwarze PE. *Biomolecules*, 2015, 5: 1399–1440
- 78 Peng H, Zhao XH, Bi TT, Yuan XY, Guo JB, Peng SQ. *Military Med Res*, 2017, 4: 27
- 79 Li R, Zhao L, Tong J, Yan Y, Xu C. *Int J Toxicol*, 2017, 36: 165–173
- 80 Somers CM, McCarry BE, Malek F, Quinn JS. *Science*, 2004, 304: 1008–1010
- 81 Avogbe PH, Ayi-Fanou L, Autrup H, Loft S, Fayomi B, Sanni A, Vinzents P, Møller P. *Carcinogenesis*, 2005, 26: 613–620

- 82 Gu ZW, Keane MJ, Ong T, Wallace WE. *J Toxicol Environ Health Part A*, 2005, 68: 431–444
- 83 Risom L, Møller P, Loft S. *Mutat Res*, 2005, 592: 119–137
- 84 Aoki Y, Sato H, Nishimura N, Takahashi S, Itoh K, Yamamoto M. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2001, 173: 154–160
- 85 Kasai H. *Mutat Res*, 1997, 387: 147–163
- 86 Yin R, Zhang D, Song Y, Zhu BZ, Wang H. *Sci Rep*, 2013, 3: 1269
- 87 Knaapen AM, Schins RPF, Steinfartz Y, Doris H, Dunemann L, Borm PJA. *Inhal Toxicol*, 2000, 12: 125–132
- 88 Knaapen AM, Shi T, Borm PJA, Schins RPF. *Mol Cellular Biochem*, 2002, 234/235: 317–326
- 89 Kim JY, Mukherjee S, Ngo L, Christiani DC. *Environ Health Perspect*, 2004, 112: 666–671
- 90 Svecova V, Rossner Jr P, Dostal M, Topinka J, Solansky I, Sram RJ. *Mutat Res*, 2009, 662: 37–43
- 91 Sama P, Long TC, Hester S, Tajuba J, Parker J, Chen LC, Veronesi B. *Inhal Toxicol*, 2007, 19: 1079–1087
- 92 Tripathi P, Deng F, Scruggs AM, Chen Y, Huang SK. *Toxicol in Vitro*, 2018, 51: 95–105
- 93 Kooter IM, Pennings JLA, Opperhuizen A, Cassee FR. *Inhal Toxicol*, 2005, 17: 53–65
- 94 Soberanes S, Panduri V, Mutlu GM, Ghio A, Bundinger GRS, Kamp DW. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174: 1229–1238
- 95 Salcido-Neyoy ME, Sánchez-Pérez Y, Osornio-Vargas AR, Gonsebatt ME, Meléndez-Zajgla J, Morales-Bárceñas R, Petrosyan P, Molina-Servin ED, Vega E, Manzano-León N, García-Cuellar CM. *Environ Pollut*, 2015, 203: 175–182
- 96 Santibáñez-Andrade M, Quezada-Maldonado EM, Osornio-Vargas Á, Sánchez-Pérez Y, García-Cuellar CM. *Environ Pollut*, 2017, 229: 412–422
- 97 Wu J, Shi Y, Asweto CO, Feng L, Yang X, Zhang Y, Hu H, Duan J, Sun Z. *Environ Sci Pollut Res*, 2017, 24: 25071–25081
- 98 Baccarelli A, Bollati V. *Curr Opin Pediatr*, 2009, 21: 243–251
- 99 Zhang G, Huang H, Liu D, Cheng Y, Liu X, Zhang W, Yin R, Zhang D, Zhang P, Liu J, Li C, Liu B, Luo Y, Zhu Y, Zhang N, He S, He C, Wang H, Chen D. *Cell*, 2015, 161: 893–906
- 100 Chen Y, Xu M, Zhang J, Ma J, Gao M, Zhang Z, Xu Y, Liu S. *Adv Mater*, 2017, 29: 1604580
- 101 Gao M, Chen M, Li C, Xu M, Liu Y, Cong M, Sang N, Liu S. *Cell Discov*, 2018, 4: 5
- 102 Yue H, Yan W, Ji X, Gao R, Ma J, Rao Z, Li G, Sang N. *Environ Health Perspect*, 2017, 125: 097011
- 103 Tarantini L, Bonzini M, Apostoli P, Pegoraro V, Bollati V, Marinelli B, Cantone L, Rizzo G, Hou L, Schwartz J, Bertazzi PA, Baccarelli A. *Environ Health Perspect*, 2009, 117: 217–222
- 104 Sanchez-Guerra M, Zheng Y, Osorio-Yanez C, Zhong J, Chervona Y, Wang S, Chang D, McCracken JP, Díaz A, Bertazzi PA, Koutrakis P, Kang CM, Zhang X, Zhang W, Byun HM, Schwartz J, Hou L, Baccarelli AA. *Epigenetics*, 2015, 10: 633–642
- 105 Carthew RW, Sontheimer EJ. *Cell*, 2009, 136: 642–655
- 106 Jardim MJ, Fry RC, Jaspers I, Dailey L, Diaz-Sanchez D. *Environ Health Perspect*, 2009, 117: 1745–1751
- 107 Liu C, Guo H, Cheng X, Shao M, Wu C, Wang S, Li H, Wei L, Gao Y, Tan W, Cheng S, Wu T, Yu D, Lin D. *Oncotarget*, 2015, 6: 29428–29439
- 108 Huang Q, Chi Y, Deng J, Liu Y, Lu Y, Chen J, Dong S. *Sci Rep*, 2017, 7: 9392
- 109 Deng X, Feng N, Zheng M, Ye X, Lin H, Yu X, Gan Z, Fang Z, Zhang H, Gao M, Zheng ZJ, Yu H, Ding W, Qian B. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1861: 112–125
- 110 Li J, Li WX, Bai C, Song Y. *Clin Respir J*, 2017, 11: 539–546
- 111 Huang Q, Zhang J, Luo L, Wang X, Wang X, Alamdar A, Peng S, Liu L, Tian M, Shen H. *Toxicol Res*, 2015, 4: 939–947
- 112 Gao R, Ku T, Ji X, Zhang Y, Li G, Sang N. *J Environ Sci*, 2017, 62: 145–153
- 113 Li H, Cai J, Chen R, Zhao Z, Ying Z, Wang L, Chen J, Hao K, Kinney PL, Chen H, Kan H. *Circulation*, 2017, 136: 618–627
- 114 Pasieka AM, Rafacho A. *Metabolites*, 2016, 6: 24
- 115 Zhou PZ, Zhu YM, Zou GH, Sun YX, Xiu XL, Huang X, Zhang QH. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 1887–1894
- 116 Kampfrath T, Maiseyeu A, Ying Z, Shah Z, Deiluiis JA, Xu X, Kherada N, Brook RD, Reddy KM, Padture NP, Parthasarathy S, Chen LC, Moffatt-Bruce S, Sun Q, Morawietz H, Rajagopalan S. *Circ Res*, 2011, 108: 716–726
- 117 Wang X, Jiang S, Liu Y, Du X, Zhang W, Zhang J, Shen H. *Sci Total Environ*, 2017, 592: 41–50

Recent progress on respiratory diseases induced by atmospheric fine particulate matters and related biological mechanisms

Quanzhong Ren^{1†}, Lining Xu^{1†}, Ming Xu^{1,2*}, Sijin Liu^{1,2}

¹ State Key Laboratory of Environmental Chemistry and Ecotoxicology, Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100085, China

² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

†These authors contributed equally to this work.

*Corresponding author (email: mingxu@rcees.ac.cn)

Abstract: Atmospheric fine particulate matter (PM_{2.5}) is one of the most important causes of air pollution and smog. The composition of PM_{2.5} is complicated with many hazardous substances such as heavy metals, persistent organic pollutants, and pathogenic microorganisms, which are pathogenic risks to human being through respiratory exposure. In recent years, many epidemiological studies have shown that there is a correlation between PM_{2.5} exposure and the occurrence of respiratory diseases. Here, we briefly reviewed the current status and recent progress in this research field, discussed the underlying biological mechanisms and existing problems, and outlooked the future focus in this research field.

Keywords: fine particulate matter, respiratory exposure, respiratory diseases, pathogenic risk, biological mechanism

doi: [10.1360/N032018-00083](https://doi.org/10.1360/N032018-00083)