

· 综述 ·

# PM<sub>2.5</sub>对动脉粥样硬化的影响及机制

陈欢, 刘永生 综述; 尹扬光 审校

重庆市职业病防治院心血管内科, 重庆 400060

**摘要:** 细颗粒物 (PM<sub>2.5</sub>) 不仅能直接损伤肺组织, 还可经肺泡毛细血管吸收进入血液, 对心血管系统产生毒害作用。PM<sub>2.5</sub>可通过诱导氧化应激、炎症反应、自主神经功能紊乱和免疫调节异常等机制影响血脂代谢、内皮功能, 促凝血和血栓形成, 对动脉粥样硬化 (AS) 有明显促进作用, 易导致斑块不稳定, 增加心血管疾病的发病率和死亡率。本文对国内外关于PM<sub>2.5</sub>对AS的影响及机制研究进行综述, 为预防空气污染导致的心血管疾病研究提供依据。

**关键词:** PM<sub>2.5</sub>; 动脉粥样硬化; 心血管疾病

**中图分类号:** R122.7; R543

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-5087 (2021) 10-1017-05

## The effect of fine particulate matter on atherosclerosis and its mechanism

CHEN Huan, LIU Yongsheng, YIN Yangguang

Department of Cardiology, Chongqing Hospital for Occupational Disease Prevention and Treatment, Chongqing 400060, China

**Abstract:** Fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) not only directly damages lung tissue, but also can be absorbed into blood through alveolar capillaries, which is toxic to the cardiovascular system. PM<sub>2.5</sub> can affect lipid metabolism, endothelial function, coagulation and thrombosis through oxidative stress, inflammatory reaction, autonomic nervous dysfunction and immune regulation abnormality, so that it promote arteriosclerosis, plaque instability, and increase the morbidity and mortality of cardiovascular disease. We reviewed the effects and mechanisms of PM<sub>2.5</sub> on arteriosclerosis, in order to provide the evidence for the studies into prevention of cardiovascular diseases caused by air pollution.

**Keywords:** fine particulate matter; atherosclerosis; cardiovascular disease

细颗粒物 (PM<sub>2.5</sub>) 是雾霾的重要成分, 主要来源于煤炭燃烧和汽车尾气排放, 能经肺泡毛细血管直接进入血液循环, 对人体产生直接毒害作用。有研究显示, PM<sub>2.5</sub>是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的独立危险因素, 可促进 AS 的发生, 诱发急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 和急性缺血性脑卒中等急性心脑血管事件, 增加死亡风险<sup>[1-4]</sup>。因此, 改善空气质量, 减少 PM<sub>2.5</sub>暴露有利于控制 AS 的发生发展, 降低急性心脑血管事件的发生率和死亡率。本文对国内外关于 PM<sub>2.5</sub>对 AS 的影响及机制研究进行综述, 为预防空气污染导致的心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 研究提供依据。

### 1 PM<sub>2.5</sub>促进 AS 发生发展和导致斑块不稳定

心血管系统是 PM<sub>2.5</sub>损伤的主要靶器官之一,

**DOI:** 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2021.10.010

**作者简介:** 陈欢, 硕士, 主治医师, 主要从事冠心病及心力衰竭的研究工作

**通信作者:** 尹扬光, E-mail: 363607883@qq.com

PM<sub>2.5</sub>对冠心病、高血压和心力衰竭等 CVD 均有不利影响。AS 是一种慢性炎症性和自身免疫性疾病, 是多种 CVD 的主要病理基础, PM<sub>2.5</sub>对 CVD 的影响可能与其促进 AS 的发生发展和导致斑块不稳定有关。基础研究结果显示, PM<sub>2.5</sub>可加速载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因缺陷 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 AS 进展, 增加斑块面积, 导致斑块不稳定<sup>[5-6]</sup>。PM<sub>2.5</sub>可诱导血管平滑肌细胞增殖, 血管平滑肌细胞的增殖和凋亡平衡对血管重构、AS 斑块形成和斑块不稳定性至关重要<sup>[7]</sup>。流行病学研究提示, 长期 PM<sub>2.5</sub>暴露与无或仅有少量 CVD 危险因素的中年人群 AS 发生发展有关<sup>[8]</sup>。

AS 主要累及心和脑, 临床以冠心病和缺血性脑血管疾病为主。我国一项大规模临床研究显示, 已有冠心病危险因素的人群长期 PM<sub>2.5</sub>暴露与冠状动脉钙化积分相关<sup>[9]</sup>。冠状动脉钙化与 PM<sub>2.5</sub>的相关性在大于 65 岁和高血压人群中更明显, PM<sub>2.5</sub>可能与高血压、年龄等危险因素产生协同作用, 加速冠状动脉粥样硬化<sup>[10]</sup>。有研究发现, PM<sub>2.5</sub>与冠状动脉粥样硬化

严重程度和急性心肌梗死的发生率呈正相关<sup>[11]</sup>；PM<sub>2.5</sub>质量浓度每增加1 μg/m<sup>3</sup>，冠状动脉粥样硬化发生率增加11.1%，急性心肌梗死发生率增加14.2%<sup>[12]</sup>。已存在不稳定斑块的患者PM<sub>2.5</sub>急性暴露更易诱发急性心血管事件，PM<sub>2.5</sub>慢性暴露可影响ACS患者的长期生存率<sup>[12]</sup>。还有研究发现，PM<sub>2.5</sub>质量浓度每增加10 μg/m<sup>3</sup>将导致同一天缺血性脑血管疾病住院风险增加0.81%<sup>[13]</sup>。因此，PM<sub>2.5</sub>与AS严重程度、斑块不稳定有关，冠状动脉粥样硬化所致血管狭窄将导致缺血性心肌病、心力衰竭和心律失常等，不稳定斑块与ACS、急性缺血性脑卒中等急性心脑血管事件关系密切。

## 2 PM<sub>2.5</sub>影响AS的作用途径

### 2.1 PM<sub>2.5</sub>通过影响脂质代谢促进AS发生发展

AS以脂质和纤维斑块在动脉壁聚集为主要特征，脂质代谢异常是AS的重要危险因素之一。低密度脂蛋白(LDL)是一种运载胆固醇进入外周组织细胞的脂蛋白颗粒，可被氧化成氧化低密度脂蛋白(oxidation LDL, oxLDL)，当oxLDL过量时，它携带的胆固醇积存在动脉壁上，导致AS。PM<sub>2.5</sub>可增强LDL氧化，导致oxLDL水平升高<sup>[14]</sup>。PM<sub>2.5</sub>通过上调白细胞分化抗原36(CD36)水平介导单核巨噬细胞吞噬脂质氧化产物，促进泡沫细胞形成；PM<sub>2.5</sub>诱导脂质氧化，促进巨噬细胞吞噬oxLDL的同时，可直接被巨噬细胞通过清道夫受体吞噬入胞，使巨噬细胞凋亡、裂解，细胞碎片与脂质一起参与泡沫细胞形成<sup>[15]</sup>。PM<sub>2.5</sub>还可通过促进异常氧化脂质在血管内聚积加速AS进展<sup>[16]</sup>。ApoE<sup>-/-</sup>小鼠AS模型显示，长期低剂量PM<sub>2.5</sub>暴露可使斑块中胆固醇和巨噬细胞含量增加<sup>[14]</sup>。PM<sub>2.5</sub>暴露12周可增加正常饮食大鼠三酰甘油(TG)水平，导致大鼠大脑中动脉狭窄和血管壁增厚<sup>[17]</sup>。高密度脂蛋白(HDL)在胆固醇从外周血管向肝脏转运过程中起重要作用，其抗氧化作用可以对抗oxLDL，从而降低巨噬细胞的吞噬作用，减少泡沫细胞形成；PM<sub>2.5</sub>可降低HDL水平，抑制HDL的抗氧化和抗炎能力<sup>[18]</sup>。因此，PM<sub>2.5</sub>可增加血清LDL、胆固醇、TG，减少HDL，促进AS发生发展。

### 2.2 PM<sub>2.5</sub>通过损伤内皮功能促进AS发生发展

AS是动脉壁的慢性和低水平炎症过程，内皮损伤是AS发生的关键环节。内皮屏障损伤后血小板快速聚集并黏附在损伤内皮处，随后表达黏附因子和受体，进一步导致白细胞，尤其是单核细胞的聚集和激活<sup>[6]</sup>。内皮损伤还可刺激T细胞趋化因子在AS区高表达，

促进AS发展<sup>[17]</sup>。血管内皮细胞功能异常不仅在AS形成过程中有重要作用，还与斑块不稳定、易损伤和血栓形成有关<sup>[1]</sup>。有研究显示，PM<sub>2.5</sub>长时间暴露浓度与内皮功能呈负相关<sup>[19]</sup>。PM<sub>2.5</sub>可通过诱导氧化应激和脂质过氧化代谢产物生成、微血管内皮细胞凋亡，造成内皮细胞完整性受损、通透性增加<sup>[14]</sup>。PM<sub>2.5</sub>不仅对血管内皮细胞有损伤作用，还可抑制损伤内皮的修复。正常情况下，内皮损伤后，骨髓中内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)向受损部位迁徙和分化，帮助修复，而PM<sub>2.5</sub>可降低EPCs水平，抑制其增殖、迁徙和分化能力，阻止受损内皮细胞的修复过程<sup>[20]</sup>。PM<sub>2.5</sub>可以通过减少一氧化氮释放、增加内皮素1(endothelin-1, ET-1)水平，导致血管内皮舒张和收缩功能异常，产生血压升高、血管阻力增加、小血管弹性下降等一系列反应<sup>[21]</sup>。ET-1是从内皮细胞分离出来的非常有效的长效血管收缩肽，通过丝裂原活化蛋白激酶-磷脂酰肌醇3激酶(mitogen activated kinase-phosphatidylinositol 3 kinase, MAPK-PI3K)途径促进血管平滑肌细胞增殖和迁徙，导致AS斑块形成<sup>[17]</sup>。煤炭源性PM<sub>2.5</sub>增加小鼠血浆中ET-1表达，ET-1过度表达加重ApoE<sup>-/-</sup>小鼠高脂饮食诱导的AS<sup>[5]</sup>。因此，PM<sub>2.5</sub>对内皮细胞完整性、舒缩功能和损伤后修复功能均有不良影响，可通过损伤内皮细胞功能促使AS的发生发展。

### 2.3 PM<sub>2.5</sub>通过影响凝血系统促进AS发生发展

PM<sub>2.5</sub>可影响血小板活化、凝血与纤溶之间的平衡<sup>[20]</sup>。血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)主要由活化的内皮细胞释放，PM<sub>2.5</sub>降低血清vWF表达，促使血小板黏附于受损的内皮细胞层<sup>[20]</sup>。PM<sub>2.5</sub>可增加血小板和凝血因子含量，导致高凝状态，同时减少单层血管内皮细胞血栓调节蛋白表达，降低抗凝功能<sup>[14, 20]</sup>。PM<sub>2.5</sub>会引起血小板活化并降低纤维蛋白溶解，导致凝血水平升高引发动脉血栓<sup>[22]</sup>。动物实验结果显示，连续30天每3天给予SD大鼠气管内滴入PM<sub>2.5</sub>，可增加血管壁组织因子表达，激活凝血因子VII和X，促使凝血酶聚集<sup>[20]</sup>。PM<sub>2.5</sub>可直接转运到血液中，使血液黏度增加、血栓形成、斑块侵蚀，导致AS斑块破裂和进展<sup>[23]</sup>。有研究发现，PM<sub>2.5</sub>可导致代表纤溶活性的D二聚体和代表止血效应的聚蛋白多糖酶发生变化；D二聚体不仅是静脉血栓、动脉栓塞和心血管死亡的预测因子，也可能是成人心肌梗死的预测因子；聚蛋白多糖酶与冠心病患者心血管事件呈负相关<sup>[1]</sup>。因此，PM<sub>2.5</sub>可直接增加血液黏度、侵蚀斑块，通过增加血小板和凝血因子含量，减少内

皮细胞抗凝因子表达, 增强纤溶活性等机制促使 AS 进展和血栓形成。

### 3 PM<sub>2.5</sub>影响 AS 的生物学机制

**3.1 氧化应激** PM<sub>2.5</sub>可通过 p38 MAPK 和热休克蛋白 27 依赖的信号途径增加内皮细胞释放活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS)<sup>[15]</sup>。颗粒物含有铁、铅、铜、镉和锰等过渡金属, 参与 ROS 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 形成。过渡金属离子可催化氧化还原反应, 在颗粒表面产生 ROS。有研究显示, PM<sub>2.5</sub>增加脂质氧化产物丙二醛, 减少抗氧化剂超氧化物歧化酶, 且呈剂量-反应关系, 提示 PM<sub>2.5</sub>导致循环系统氧化和抗氧化系统失衡<sup>[24]</sup>。PM<sub>2.5</sub>通过 ROS 激活诱导血管炎症, 增加介导血管炎症反应的细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 表达, 促进炎症反应<sup>[16]</sup>。氧化应激可激活特异性转录因子, 包括核因子 κB (nuclear factor κB, NF-κB)、激活子蛋白 1 和 Jun N 末端激酶, 刺激细胞因子、趋化因子和其他促炎介质的基因表达<sup>[14]</sup>。皮肤细胞学实验证实, PM<sub>2.5</sub>可能通过激活 NF-κB 途径促进核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 1 (nucleotide-binding oligomerization domain - like receptor protein 1, NLRP1) 表达, 增加白细胞介素 1β (interleukin-1β, IL-1β) 释放<sup>[25]</sup>。PM<sub>2.5</sub>诱导生成的 ROS/RNS 可促进血液中 LDL 氧化生成 oxLDL, 具有促炎性的 oxLDL 一方面刺激内皮细胞释放黏附因子和趋化蛋白, 促使白细胞 (如单核细胞和 T 淋巴细胞) 聚集在内皮损伤表面; 另一方面, oxLDL 通过清道夫受体 A 和 CD36 被巨噬细胞识别、吞噬, 形成泡沫细胞, 加速 AS 斑块进展<sup>[22]</sup>。空气污染暴露程度与氧化应激反应相关的细胞因子有关, 生长分化因子-15 是 AS 的强预测因子<sup>[1]</sup>; 髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 在多种氧化应激反应中起作用, 包括在脂质过氧化中催化产生多种活性氧合氮氧化物的酶, 促使内皮功能异常, 脂质过氧化产物在血管壁聚集促使易损斑块破裂等<sup>[26]</sup>。尿 8-Epi-PGF<sub>2α</sub> 是可靠的脂质过氧化生物标志物, 可促使血管收缩和血小板活化。PM<sub>2.5</sub>与易感人群 MPO 水平有关, 短期 PM<sub>2.5</sub>暴露与血浆 MPO 及 8-Epi-PGF<sub>2α</sub> 明显相关<sup>[27]</sup>。因此, 氧化应激导致血管炎症、单核细胞和淋巴细胞聚集, 内皮损伤及脂质过氧化产物堆积等, 可能是 PM<sub>2.5</sub>促进 AS 发生发展和导致斑块不稳定的主要机制之一。

**3.2 炎症反应** 炎症反应在 AS 发生发展中发挥重要作用。PM<sub>2.5</sub>是研究最多的能激活多种炎症信号通路的诱发因子, 如 Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) 信号通路可导致促炎效应<sup>[1]</sup>。PM<sub>2.5</sub>经呼吸进入肺部可直接造成呼吸道上皮氧化应激损伤和肺组织炎症, 导致大量炎性细胞因子进入体循环促发系统性炎症反应<sup>[22]</sup>。GONDALIA 等<sup>[28]</sup>研究显示, PM<sub>2.5</sub>每增加 10 μg/m<sup>3</sup>, 白细胞增加 12/μL, 中性粒细胞增加 1.2%。肺泡巨噬细胞可通过 TLR2 和 TLR4 途径识别 PM<sub>2.5</sub>, 通过 NF-κB 途径激活多种促炎介质, 肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、IL-6 与血管平滑肌细胞的增殖和迁徙有关<sup>[7, 14]</sup>。PM<sub>2.5</sub>处理的小鼠血清中促炎细胞因子 IL-6 和 TNF-α 含量明显高于对照组, 提示 PM<sub>2.5</sub>是已存在 AS ApoE<sup>-/-</sup>小鼠炎症反应加重的独立危险因素<sup>[6]</sup>。长期 PM<sub>2.5</sub>暴露与 IL-6 呈正相关, IL-6 可刺激骨髓产生白细胞、血小板和 C 反应蛋白, 导致白细胞、血小板增多<sup>[14, 19]</sup>。PM<sub>2.5</sub>可能增加 oxLDL 水平, oxLDL 可促使内皮细胞诱导黏附分子和趋化细胞因子表达, 吸引单核细胞聚集于血管壁, 有利于炎症反应和斑块形成<sup>[16]</sup>。PM<sub>2.5</sub>还可通过氧化应激等机制损伤血管内皮, 受损内皮细胞的通透性增加, VCAM-1 和 ICAM-1 表达增多, 导致 LDL 在内皮细胞沉积, 单核细胞聚集, 巨噬细胞激活和血管平滑肌细胞增殖<sup>[17]</sup>。此外, 煤炭源性 PM<sub>2.5</sub>可上调 E 选择素表达<sup>[5]</sup>, E 选择素是仅在内皮细胞表达的一种跨膜糖蛋白, 参与介导单核细胞向富含脂质斑块的部位聚集, 它在白细胞黏附和向炎症部位迁徙中均有重要作用。

**3.3 自主神经功能紊乱** 研究发现, PM<sub>2.5</sub>以剂量依赖方式诱导心率变异性降低, 心率变异性降低是心脏自主神经功能异常的标志, 与心律失常、缺血性心脏病等 CVD 密切相关<sup>[24]</sup>。PM<sub>2.5</sub>可激活交感神经系统、降低内源性血管舒张因子一氧化氮的产生, 在数小时至数天内触发急性血压升高<sup>[12-13]</sup>。PM<sub>2.5</sub>每增加 10 μg/m<sup>3</sup>, 收缩压升高 2.3%, 舒张压升高 0.3%<sup>[29]</sup>。长期暴露于高浓度 PM<sub>2.5</sub>可诱导自主神经功能失调, 促使下丘脑炎症反应增强, 引起小鼠血压升高, 同时伴随尿去甲肾上腺素排泄增加<sup>[22]</sup>。血压升高导致的血流动力学改变可损伤血管内皮。因此, PM<sub>2.5</sub>通过影响自主神经系统导致血压升高, 致使血管内皮受损, 受损的血管内皮通过氧化应激、炎症反应等机制促进 AS 的发生发展。

**3.4 免疫调节异常** PM<sub>2.5</sub>可能在免疫调节紊乱中扮演重要角色。研究表明, PM<sub>2.5</sub>与膜性肾病、哮喘、

系统性红斑狼疮和类风湿关节炎等自身免疫性疾病的发病率有关<sup>[30-33]</sup>。针对自身抗原的免疫反应可能在AS的发生中起重要作用,热休克蛋白是内皮细胞在遇到剪切效应和oxLDL刺激时表达的,能被T淋巴细胞识别,T淋巴细胞在早期即可进入AS斑块,分泌IL-8、IL-1, TNF- $\alpha$ 和血管内皮生长因子等炎症因子,促进AS的发生发展<sup>[14]</sup>。有研究指出,PM<sub>2.5</sub>暴露激活NF- $\kappa$ B,增加IL-4分泌,导致淋巴细胞Th1/Th2比例失衡<sup>[34]</sup>,PM<sub>2.5</sub>可通过调节T淋巴细胞表达、增加脂质沉积和炎症反应加速ApoE<sup>-/-</sup>小鼠AS<sup>[35]</sup>。可溶性识别分子正五聚蛋白3(pentraxin 3, PTX3)在炎症和自身免疫性疾病中有重要作用,PM<sub>2.5</sub>可通过诱导PTX3释放加重炎症反应,促使AS进展<sup>[14]</sup>。此外,PM<sub>2.5</sub>损伤内皮细胞后会导致白细胞聚集,促进炎症反应和AS进展<sup>[2]</sup>。

#### 4 结论

PM<sub>2.5</sub>可通过诱导氧化应激、炎症反应、自主神经功能紊乱和免疫调节异常等机制影响血脂代谢、内皮功能,并有促凝、促血栓形成倾向,对AS有明显促进作用。目前虽然已有较多基础和临床研究证实PM<sub>2.5</sub>与AS的相关性,但由于PM<sub>2.5</sub>成分复杂,且受季节、地域等因素影响,PM<sub>2.5</sub>对AS的确切影响机制及干预靶点还有待进一步研究。相关部门应加大对空气污染的治理力度,降低PM<sub>2.5</sub>对人体,尤其AS和心血管系统的不利影响,降低CVD发病率和死亡率,减轻医疗负担。

#### 参考文献

- [1] PRUNICKI K, CAUWENBERGHS N, ATAAM J A. Immune biomarkers link air pollution exposure to blood pressure in adolescents [J/OL]. *Environ Health*, 2020, 19 (1) [2021-06-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33066786>. DOI: 10.1186/s12940-020-00662-2.
- [2] HUYNH Q, MARWICK T H, VENKATARAMAN P, et al. Long-term exposure to ambient air pollution is associated with coronary artery calcification among asymptomatic adults [J/OL]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020 [2021-06-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32356862>. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa073.
- [3] RANZANI O T, MILA C, SANCHEZ M, et al. Association between ambient and household air pollution with carotid intima-media thickness in peri-urban South India: CHAI-Project [J]. *Int J Epidemiol*, 2020, 49 (1): 69-79.
- [4] AKINTOYE E, SHI L H, OBAITAN I, et al. Association between fine particulate matter exposure and subclinical atherosclerosis: a meta-analysis [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23 (6): 602-612.
- [5] WANG S Q, WANG F F, YANG L X, et al. Effects of coal-fired PM<sub>2.5</sub> on the expression levels of atherosclerosis-related proteins and the phosphorylation level of MAPK in ApoE<sup>-/-</sup> mice [J/OL]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020, 21 (1) [2021-06-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32384920>. DOI: 10.1186/s40360-020-00411-8.
- [6] ZHU X C, ZHAO P, LU Y G, et al. Potential injurious effects of the fine particulate PM<sub>2.5</sub> on the progression of atherosclerosis in ApoE-deficient mice by activating platelets and leukocytes [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15 (1): 250-261.
- [7] WAN Q, LIU Z Y, YANG Y P. Puerarin inhibits vascular smooth muscle cells proliferation induced by fine particulate matter via suppressing of the p38 MAPK signaling pathway [J/OL]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18 (1) [2021-06-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29728095>. DOI: 10.1186/s12906-018-2206-9.
- [8] HENNIG F, GEISEL M H, KALSCH H, et al. Air pollution and progression of atherosclerosis in different vessel beds—results from a prospective cohort study in the Ruhr Area, Germany [J/OL]. *Environ Health Perspect*, 2020, 128 (10) [2021-06-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33017176>. DOI: 10.1289/EHP7077.
- [9] WANG M, HOU Z H, XU H, et al. Association of estimated long-term exposure to air pollution and traffic proximity with a marker for coronary atherosclerosis in a nationwide study in China [J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2 (6) [2021-06-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31251382>. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.6553.
- [10] KAUFMAN J D, ADAR S D, BARR R G, et al. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the multi-ethnic study of atherosclerosis and air pollution): a longitudinal cohort study [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10045): 696-704.
- [11] HARTIALA J, BRETON C V, TANG W H W, et al. Ambient air pollution is associated with the severity of coronary atherosclerosis and incident myocardial infarction in patients undergoing elective cardiac evaluation [J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5 (8) [2021-06-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27468926>. DOI: 10.1161/JAHA.116.003947.
- [12] BROOK R D, NEWBY D E, RAJAGOPALAN S. Air pollution and cardiometabolic disease: an update and call for clinical trials [J]. *Am J Hypertens*, 2017, 31 (1): 1-10.
- [13] MANNUCCI P M, HARARI S, FRANCHINI M. Novel evidence for a greater burden of ambient air pollution on cardiovascular disease [J]. *Haematologica*, 2019, 104 (12): 2349-2357.
- [14] STACHYRA K, KIEPURA A, OLSZANECKI R. Air pollution and atherosclerosis—a brief review of mechanistic links between atherogenesis and biological actions of inorganic part of particulate matter [J]. *Folia Med Cracov*, 2017, 57 (3): 37-46.
- [15] 袁鹏辉, 吴书慧, 朱敏洁, 等. 细颗粒物 (PM<sub>2.5</sub>) 对心肌梗死的影响 [J]. *华中科技大学学报 (医学版)*, 2018, 47 (6): 759-762.
- [16] SHI J, DENG H P, ZHANG M. Curcumin pretreatment protects against PM<sub>2.5</sub>-induced oxidized low-density lipoprotein-mediated

- oxidative stress and inflammation in human microvascular endothelial cells [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16 (3): 2588-2594.
- [17] GUAN L F, GANG X K, SHEN J M, et al. PM<sub>2.5</sub> inhalation induces intracranial atherosclerosis which may be ameliorated by omega 3 fatty acids [J]. *Oncotarget*, 2017, 9 (3): 3765-3778.
- [18] HOLME S A N, SIGSGAARD T, HOLME J A, et al. Effects of particulate matter on atherosclerosis: a link via high-density lipoprotein (HDL) functionality? [J/OL]. *Part Fibre Toxicol*, 2020, 17 (1) [2021-06-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32753036>. DOI: 10.1186/s12989-020-00367-x.
- [19] HAJAT A, ALLISON M, DIEZ-ROUX A V, et al. Long-term exposure to air pollution and markers of inflammation, coagulation, and endothelial activation: a repeat-measures analysis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *Epidemiology*, 2015, 26 (3): 310-320.
- [20] LIANG S, ZHANG J Y, NING R H, et al. The critical role of endothelial function in fine particulate matter-induced atherosclerosis [J/OL]. *Part Fibre Toxicol*, 2020, 17 (1) [2021-06-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33276797>. DOI: 10.1186/s12989-020-00391-x.
- [21] WU P C, CHENG T J, KUO C P, et al. Transient risk of ambient fine particulate matter on hourly cardiovascular events in Tainan City, Taiwan [J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15 (8) [2021-06-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32822436>. DOI: 10.1371/journal.pone.0238082.
- [22] 吴卫东, 安珍, 贵双俊, 等. PM<sub>2.5</sub>暴露促进动脉粥样硬化发生发展的研究进展 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2018, 56 (11): 18-26.
- [23] 臧文秀, 陈宇, 陈鹏, 等. PM<sub>2.5</sub>引起氧化应激反应及对心血管疾病的影响 [J]. *吉林医学*, 2018, 39 (4): 751-754.
- [24] PEI Y L, JIANG R F, ZOU Y Z, et al. Effects of fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) on systemic oxidative stress and cardiac function in ApoE<sup>-/-</sup> mice [J/OL]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13 (5) [2021-06-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27187431>. DOI: 10.3390/ijerph13050484.
- [25] DONG L, HU R M, YANG D D, et al. Fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) upregulates expression of inflammasome NLRP1 via ROS/NF- $\kappa$ B signaling in HaCaT cells [J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17 (14): 2200-2206.
- [26] LI W Y, WILKER E H, DORANS K S, et al. Short-term exposure to air pollution and biomarkers of oxidative stress: the framingham heart study [J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5 (5) [2021-06-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27126478>. DOI: 10.1161/JAHA.115.002742.
- [27] 胡阳阳, 陈欣. PM<sub>2.5</sub>对心血管疾病影响的进展研究 [J]. *中国心血管病研究*, 2020, 18 (4): 374-378.
- [28] GONDALIA R, HOLLIDAY K M, BALDASSARI A, et al. Leukocyte traits and exposure to ambient particulate matter air pollution in the Women's Health Initiative and Atherosclerosis Risk in Communities Study [J/OL]. *Environ Health Perspect*, 2020, 128 (1) [2021-06-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31903802>. DOI: 10.1289/EHP5360.
- [29] XIE Y Q, 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 [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, 23 (10): 10255-10261.
- [30] LIN S Y, HSU W H, LIN C L, et al. Association of exposure to fine-particulate air pollution and acidic gases with incidence of nephrotic syndrome [J/OL]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15 (12) [2021-06-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558173>. DOI: 10.3390/ijerph15122860.
- [31] WU Q, XU Z W, DAN Y L, et al. Association between traffic-related air pollution and hospital readmissions for rheumatoid arthritis in Hefei, China: a time-series study [J/OL]. *Environ Pollut*, 2021, 268 [2021-06-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33049484>. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.115628.
- [32] JUNG C R, CHUANG W T, CHEN W T, et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and systemic lupus erythematosus in Taiwan: a cohort study [J]. *Sci Total Environ*, 2019, 668: 342-349.
- [33] ZHANG Y W, NI H, BAI L J, et al. The short-term association between air pollution and childhood asthma hospital admissions in urban areas of Hefei city in China: a time-series study [J]. *Environ Res*, 2019, 169: 510-516.
- [34] GE J, YANG H L, LU X X, et al. Combined exposure to formaldehyde and PM<sub>2.5</sub>: hematopoietic toxicity and molecular mechanism in mice [J/OL]. *Environ Int*, 2020, 144 [2021-06-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861163>. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106050.
- [35] WAN Q, LIU Z Y, YANG M, et al. Acceleratory effects of ambient fine particulate matter on the development and progression of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice by down-regulating CD4 + CD25 + Foxp3 + regulatory T cells [J]. *Toxicol Lett*, 2019, 316: 27-34.

收稿日期: 2021-04-26 修回日期: 2021-06-02 本文编辑: 田田