

大气细颗粒物暴露相关心血管毒性机制的研究进展

曹珣 裴颖皓 钱吉琛 王醒

(南京中医药大学附属医院 江苏省中医院重症医学科, 江苏 南京 210029)

【摘要】越来越多的研究表明暴露在颗粒物 2.5 下与心血管疾病发生有一定关系。大气细颗粒物是指环境空气中空气动力学当量直径 $< 2.5 \mu\text{m}$ 的大气细颗粒物, 其浓度与空气污染成正比。现就颗粒物 2.5 对心血管方面的损伤机制进行简单阐述。

【关键词】颗粒物 2.5; 心血管损伤; 毒性

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.06.017

Cardiovascular Toxicity Related to PM_{2.5} Exposure

CAO Yu, PEI Yinghao, QIAN Jichen, WANG Xing

(Department of ICU, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

【Abstract】 More and more studies have showed that surface exposure to PM_{2.5} has certain relationship with cardiovascular diseases. PM_{2.5} refers to atmospheric fine particles which aerodynamics equivalent diameter is less than $2.5 \mu\text{m}$ in ambient air and concentration is directly proportional to air pollution. This paper summarized the mechanism of cardiovascular injury caused by PM_{2.5}.

【Key words】 Particulate matter 2.5; Cardiovascular injury; Toxicity

颗粒物 2.5 (particulate matter 2.5, PM_{2.5}) 是指环境空气中空气动力学当量直径 $< 2.5 \mu\text{m}$ 的颗粒物, 也称细颗粒物。其含量与空气污染指数成正比。众多研究表明, 长期暴露于 PM_{2.5} 下会对心血管系统不利, 危害人体健康。其对心血管系统的影响机制大致分为氧化应激、诱导炎症反应发生等。

1 PM_{2.5} 相关心血管毒性的流行病学研究

PM_{2.5} 对人们的健康有害, 尤其在心血管方面, 随着环境污染问题愈发加重, 心血管疾病的发生率也随之增加。近年来, PM_{2.5} 成为一个热点话题, 长期暴露在 PM_{2.5} 下会增加心血管疾病的死亡率和发生率, 可能会在短期内诱发心肌梗死, 导致心力衰竭^[1]。国内外研究表明, PM_{2.5} 的浓度也与心血管系统疾病严重程度成一定正比关系, 其浓度越高, 疾病越严重^[2]。孟紫强等^[3]就以甘肃省武义市大气 PM_{2.5} 对呼吸、心血管系统疾病门诊人数的影响做了简单统计分析, 发现在 PM_{2.5} 暴露下心血管疾病的患者总数大幅度

增加, 且其浓度与心血管疾病门诊两者之间有一定的剂量 - 效应关系。Schwaetz^[4]通过时间序列法得出当 PM_{2.5} 浓度每增加 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 暴露人数的总死亡率会明显上升, 肺炎、心血管疾病会随着暴露时间的延长, 病情随之加重, 死亡率也会随之上升。由此可见, PM_{2.5} 对人体的健康是有危害的, 这一点不可忽视。

2 PM_{2.5} 暴露下引起微循环炎症反应及氧化应激损伤

PM_{2.5} 暴露下引起的微循环炎症反应及氧化应激损伤是导致心血管疾病可能的主要机制之一。李闯杰等^[5]通过对大鼠内皮细胞模型研究发现, PM_{2.5} 暴露下会引起炎症反应, 导致 C 反应蛋白 (CRP) 等反应炎症的致病因子和细胞因子增多, 其诱导炎症反应的原因可能为 PM_{2.5} 直径小、数量多、表面积大、沉降速度慢、可传播距离远, 因此可较易进入肺泡沉积, 从而转运到血液循环系统中, 后到达心肌细胞, 直接损伤内皮细胞, 由此引发全身多脏器炎症反应^[6]。炎症因子进入人体循环后, 炎症介质例如中性粒细胞、

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (81700243); 江苏省中医院院级创新发展基金专项课题 (Y2017CX13)

通讯作者: 王醒, E-mail: wangxingicu1964@sina.com

淋巴细胞等随之移入,流动性增加,从而刺激骨髓释放白细胞和血小板,参与炎症应激反应,导致疾病恶化。PM2.5 还可以激活血管内皮细胞活性氧和 NO 的产生,引发氧化反应,通过氧化细胞膜上的不饱和脂肪酸来改变细胞膜通透性,导致细胞膜结构的损伤^[7],此外,有多项研究表明,长期暴露于 PM2.5 下,CRP 等炎症标志物也会增高^[8]。炎症反应为疾病发生的基础之一,PM2.5 引起的炎症反应还会破坏血管形成,从而间接地影响动脉粥样硬化斑块的稳定性^[9]。氧化应激是指自由基或活性物质水平高,由此导致促炎级联的一种状态^[10]。Zhang 等^[11]对 110 例行冠状动脉造影术的冠心病患者进行研究,得出氧化应激可选择性诱导炎症反应相关基因表达,导致冠状动脉斑块的破裂,从而氧化应激增加了急性冠脉综合征的发病率,由此可见,氧化应激对心血管疾病存在一定影响。PM2.5 暴露下,氧化应激反应激活了细胞中转录因子及炎症介质的释放,导致心肌细胞的损伤^[12]。HO-1 是抗氧化损伤的细胞,是诱导血清氧化应激的因子之一,其在血管内可抑制血栓形成,在体外可抑制血管平滑肌细胞增殖^[13],已有不少研究证明,PM2.5 会诱导血清氧化应激的因子(HO-1、SOD 等)浓度上调,这些因子可抑制血栓形成^[14],虽然有不少实验证明,PM2.5 暴露下的氧化应激参与了心血管疾病的发病机制,但是对于 PM2.5、氧化应激及心血管损伤三者之间关系的认识仍未完善,后期仍需更多的实验来证实完善。

3 PM2.5 暴露下血管内皮细胞损伤

近年来一些学者研究发现 PM2.5 暴露下或多或少会引起血管内皮细胞功能损伤。PM2.5 对血管内皮细胞有损害,且血管内皮细胞损害与动脉粥样硬化的关系密切^[14]。PM2.5 会损伤血管内皮细胞的舒缩血管功能,影响血管内皮细胞血管的形成能力,损害血管内皮细胞血管的屏障作用。由此可知,PM2.5 会使 NO 增多,且 NO 是血管内皮细胞产生的重要血管舒张物质。Lai 等^[15]发现金属烟雾中的 PM2.5 可以提高冠状动脉内皮细胞中的 NO 水平,这可能与增加动脉粥样硬化的炎症程度有一定联系。对于 PM2.5 如何影响 NO 水平,不同研究者看法不同,Chen 等^[16]通过研究 PM2.5 污染者脐静脉内皮细胞及微血管内皮细胞后发现,PM2.5 可抑制血管内皮细胞生长因子,且会导致血管内皮细胞迁移及抑制血管形成能力。也有研究发现^[17],PM2.5 会降低循环中的促血管生成因子、表皮生长因子等,会导致抗血管生成因子增多,从而影响血管形成的功能,Dai 等^[18]通过 PM2.5 气

管滴注大鼠后发现,PM2.5 可以增加血管通透性,其通过 miR-21 抑制基质金属蛋白酶抑制剂和血管内皮钙黏素的表达抑制血管通透性,从而破坏其屏障功能。此外,PM2.5 会引起微循环的炎症反应,微循环炎症反应可间接引起血管内皮细胞损伤。国外学者通过用高浓度的 PM2.5 污染脐静脉内皮细胞,发现白介素 6 水平升高,由此增加 HIF-1 α 转录活性,导致血管内皮细胞的屏障功能由此受损^[19]。由以上学者研究可得,PM2.5 暴露下会引起血管内皮细胞损伤,其机制不同学者观点各异。此外,不同机制之间可以相互作用,相互影响。

4 PM2.5 暴露下的心电生理改变

现今一些研究者发现,暴露 PM2.5 下损伤心脏功能的又一机制即为 PM2.5 引起的心电生理改变。心率变异性(HRV)为反映心脏自主神经活动的一大重要指标之一^[20],有研究发现,在高浓度 PM2.5 所暴露的环境下,不但可以增加心血管事件的发生,还可以使得患者的 HRV 降低^[21]。HRV 为评价自主神经功能的一项无创性指标,它可以反映心脏交感-迷走神经对心脏的相互调节作用^[22],如今有多项实验表明 PM2.5 与 HRV 密切相关。导致心脏自主神经功能协调失衡,增加心律失常和危险心脏疾病事件发生的可能性。在心血管系统中,血压和心率变化是反映自主神经功能的两大重要参考指标。心率和血压是由自主神经调节的,多项研究表明,暴露于 PM2.5 下可减低 HRV,国外学者对临床暴露于 PM2.5 的患者进行了连续的动态心电图监测,研究发现心率的变化可能是接触 PM2.5 后发生疾病的重要机制^[23]。由以上研究可以看出,PM2.5 暴露下会增加心血管疾病的风险,这与 PM2.5 引起自主神经功能失调有极大的关系。

5 PM2.5 暴露下与心肌缺血再灌注损伤机制

暴露在 PM2.5 下会引起心肌缺血再灌注,这也是 PM2.5 加重心血管疾病风险的一个重要原因。国内有学者用大鼠来做实验,将用有 PM2.5 成分的生理盐水在大鼠气管内滴注,将其分为假手术组、心肌缺血再灌注组以及 PM2.5 联合心肌缺血再灌注组,给药完毕后监测超声心动图后在麻醉下取出大鼠心脏,实验结果表明,在有 PM2.5 联合心肌缺血再灌注组细胞凋亡率明显增加,其左心室射血分数和左心室短轴缩短率明显降低。CRP-78、CHOP 表达在转录和蛋白水平表达上也明显增加。说明暴露 PM2.5 会加重心肌缺血及再灌注^[24]。对于 PM2.5 引起心肌缺血再灌注的研究并不是很多,其研究结论可能存在局限性,后期研究也可将其作为一个方向。

6 PM_{2.5} 暴露下心功能恶化机制

PM_{2.5} 加重心血管疾病的机制有很多,这无疑会导致心功能恶化,严重则可能会发生心力衰竭。心力衰竭是由于心脏结构或功能发生异常导致的心排量不能满足机体组织代谢需要,以肺循环和体循环淤血,器官及组织灌注不足为主的一组综合征。其疾病发生的机制大致可概括为代偿机制改变、心肌病理性重塑、心脏舒张功能不全、体液因子改变等几个方面。随着现在空气污染的加重,有研究表明,PM_{2.5} 与心力衰竭密切相关。国外有学者在临床上对其做了研究,研究表明 PM_{2.5} 每增加 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,则心力衰竭死亡的风险就增加 2.12%^[25]。有学者对异丙肾上腺素诱导的大鼠进行了实验^[26],在气管内滴注柴油燃烧颗粒(为 PM_{2.5} 的组成成分),对照组予生理盐水滴注,发现实验组缩短分数明显降低,左室舒张末内径明显增大,心脏超声也提示大鼠左室功能受损,结果提示暴露 PM_{2.5} 会导致心脏功能恶化,导致心功能出现失代偿,进而出现心力衰竭。PM_{2.5} 会加重心力衰竭,其机制可能是与血管收缩舒张功能失常有关^[27]。Pei 等^[28]利用超声心动图来评价 PM_{2.5} 暴露下对小鼠心功能的影响,发现 PM_{2.5} 暴露下雄性小鼠的心脏形态及心功能并未发现很大改变,这说明 PM_{2.5} 暴露下对心功能影响,在不同性别影响有异,但是此方面研究现并不多,不足以说明一定存在差异,后期还有待研究。Yang 等^[29]对长期暴露在低水平空气污染下的 671 例弗莱德人进行了研究,发现空气污染与左心室功能影响并无太大联系。对于 PM_{2.5} 暴露下对心功能的影响众说纷纭,但不可否认的是,长期暴露于 PM_{2.5} 下确会影响心功能,其具体机制,各个机制之间如何相互影响,还有待研究。

7 中医理论在 PM_{2.5} 心脏毒性防治中的研究

对于 PM_{2.5} 的中医病机方面,不同学者有多种看法。《三因极一病证方论》中说:“然六淫天之常气,冒之则先自经络流入,内合于脏腑,为外所因。”此认为雾霾为外因,夫邪之生也,或生于阴,或生于阳。其生于阳因其为空气细颗粒物超标所致,属于外感邪气^[30]。因 PM_{2.5} 对机体损害大,与毒邪的发病特点相似,有人认为其为毒邪,或是毒、燥、湿共同致病^[31],且从阴阳属性来界定 PM_{2.5} 很难^[32],《素问·调经论》中云:“者,得之风寒雨暑,生于阴者,得之饮食居住处,阴阳息怒。”PM_{2.5} 既有风寒雨暑的气候因素,又有饮食居处的认为因素,因此不好界定,可理解为两者相合的一种复杂的邪气。“邪之所凑,其气必虚”,人体体内正气虚弱,不足以抵抗邪气,则会导致脏腑功能失调,因此,在治疗此类疾病时,要重视扶正祛邪。

中医药对 PM_{2.5} 所致疾病的治疗方面已有了一些研究。如红景天^[24]可通过抑制炎症损伤治疗 PM_{2.5} 所致的急性肺损伤的小鼠,固本止咳颗粒^[33]可通过炎症浸润,减轻气道壁的损伤,降低气道阻力及改善肺通气功能来治疗 PM_{2.5} 所致的小鼠肺损伤。由此可见,中医药在 PM_{2.5} 所致疾病的治疗方面是有一定作用的,但对于中医药对 PM_{2.5} 暴露下导致的心血管损伤是否有益,研究还不是很多,后期还需要很多研究来完善论治。

8 结语与展望

随着工业化发展,国家经济水平提高的同时,大气污染却已越来越严重,PM_{2.5} 与人们的健康息息相关,已成为一个热点话题。以上仅在 PM_{2.5} 对心血管方面的危害做一简单阐述。对其导致心血管疾病发生的一些机制进行概括,但尚未对 PM_{2.5} 导致心血管系统疾病发生的机制有一个较为完整解释,对于 PM_{2.5} 导致的氧化应激方面,各个机制之间是如何相互作用影响从而导致心脏损伤的,现今研究还暂未完善,未有具体说明,后期还需做更多的研究来说明,在心力衰竭方面,PM_{2.5} 引起心力衰竭的具体机制的研究也暂未完善,也可作为后期可研究的一个方面。中医方面,对于 PM_{2.5} 所致疾病仍缺乏系统和完整的理论及治疗,后期研究也可将中医对 PM_{2.5} 的辩证施治作为一个可研究的方向。

参考文献

- [1] de Oliveira-Fonoff AM, Mady C, Pessoa FG, et al. The role of air pollution in myocardial remodeling[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0176084.
- [2] Zhang JJ, Cui MM, Fan D, et al. Relationship between haze and acute cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory diseases in Beijing[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2015, 22(5): 3920.
- [3] 孟紫强, 张剑, 杨振华, 等. 沙尘天气细颗粒物对呼吸及心血管疾病门诊人数的影响[J]. *环境与职业医学*, 2008, 22(3): 225-230.
- [4] Schwartz J. Harvesting and long term exposure effects in the relation between air pollution and mortality[J]. *Am J Epidemiol*, 2000, 151(5): 440-448.
- [5] 李闯杰, 秦纲, 王彩霞, 等. 大气颗粒物对心血管系统的影响机制[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 23(4): 383-385.
- [6] Meng X, Zhang Y, Yang KQ, et al. Potential harmful effects of PM_{2.5} on occurrence and progression of acute coronary syndrome: epidemiology, mechanisms, and prevention measures[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(8): 748.
- [7] Montiel-Dávalos A, Ibarra-Sánchez Mde J, Ventura-Gallegos JL, et al. Oxidative stress and apoptosis are induced in human endothelial cells exposed to urban particulate matter[J]. *Toxicol In Vitro*, 2010, 24(1): 135-141.
- [8] Huang W, Wang G, Lu SE, et al. Inflammatory and oxidative stress responses of healthy young adults to changes in air quality Beijing Olympics[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(5): 1150-1159.
- [9] Zhang T, Gao B, Zhou Z, et al. The movement and deposition of PM_{2.5} in the upper respiratory tract for the patients with heart failure: an

- elementary CFD study[J]. *Biomed Eng Online*, 2016, 15(suppl 2):138.
- [10] Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2010, 121(21):2331.
- [11] Zhang ZH, Zhou SH, Qi SS, et al. Oxidative stress and inflammation with angiographic morphology of coronary lesions in patients with coronary heart disease[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2006, 31(4):556.
- [12] Ghio AJ, Carraway MS, Madden MC. Composition of air pollution particles and oxidative stress in cells, tissues, and living systems[J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2012, 15(1):1.
- [13] Lüblinghoff N, Winkler K, Winkelman BR, et al. Genetic variants of the promoter of the heme oxygenase-1 gene and their influence on cardiovascular disease (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study) [J]. *BMC Med Genet*, 2009, 10(1):36.
- [14] Xia WR, Fu W, Wang Q, et al. Autophagy induced FHL2 upregulation promotes IL-6 production by activating the NF-kappa B pathway in mouse aortic endothelial cells after exposure to PM2.5[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):1484.
- [15] Lai CY, Lai CH, Chuang HC, et al. Physicochemistry and cardiovascular toxicity of metal fume PM2.5: a study of human coronary artery endothelial cells and welding workers[J]. *Sci Rep*, 2016, 10(6):33515.
- [16] Chen S, Wu X, Hu J, et al. PM2.5 exposure decreases viability, migration and angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells and human microvascular endothelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3):2425-2430.
- [17] Pope CA, Bhatnagar A, McCracken JP, et al. Exposure to fine particulate air pollution is associated with endothelial injury and systemic inflammation[J]. *Circ Res*, 2016, 119(11):1204-1214.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Huikuri HV, Makikallio TH, Airaksinen KEJ, et al. Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly [J]. *Circulation*, 1998, 97(20):2031.
- [21] Wilson MD. The effect of occupational exposure to environment tobacco smoke on the heart rate variability of bar and restaurant workers[J]. *J Occup Environ Hyg*, 2010, 7(7):44-49.
- [22] Schulz H, Harder V, Ibal-Mulli A, et al. Cardiovascular effects of fine and ultrafine particles[J]. *J Aerosol Med*, 2005, 10(3):221-224.
- [23] Pope CA, Verrier RL, Lovett EG, et al. Heart rate variability associated with particulate air pollution[J]. *Am Heart J*, 1999, 138(5):890-899.
- [24] 杨洋, 刘晶, 潘涛, 等. 大株红景天对 PM2.5 暴露后缺血 / 再灌注大鼠心肌内质网应激诱导细胞凋亡的保护作用 [J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 22(3):298-302.
- [25] Dominici F, Peng RD, Bell ML, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory disease[J]. *JAMA*, 2006, 295(10):1127-1134.
- [26] Yan YH, Huang CH, Chen WJ, et al. Effects of diesel exhaust particles on left ventricular function in isoproterenol induced myocardial injury and healthy rats[J]. *Inhal Toxicol*, 2008, 209(2):199-203.
- [27] Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(2):83-93.
- [28] Pei Y, Jiang R, Zou Y, et al. Effects of fine particulate matter (PM2.5) on systemic oxidative stress and cardiac function in ApoE^{-/-} mice[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(5):484.
- [29] Yang WY, Zhang ZY, Thijs L, et al. Left ventricular function in relation to chronic residential air pollution in a general population[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2017, 24(13):1416-1428.
- [30] 潘晔, 殷佳, 蔡雪朦, 等. 雾霾及 PM2.5 的中医认识及治疗探讨 [J]. *天津中医药大学学报*, 2017, 12(4):96-99.
- [31] 马重阳, 王庆国, 张纾难, 等. 雾霾致病的中医病机及治法 [J]. *环球中医药*, 2015, 8(9):1097-1098.
- [32] 朱雪, 李珂, 陈宪海, 等. PM2.5 中医病因属性及致病特点探讨 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(9):3937-3939.
- [33] 秦玉英, 敬岳, 刘颖, 等. 固本止咳颗粒对 PM2.5 致肺损伤模型小鼠肺功能及形态学的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(3):1028-1031.

收稿日期: 2019-03-16