

细颗粒物暴露对急性冠脉综合征作用机制的研究进展

董博华¹ 吴雨晴¹ 扈家源¹ 魏宇涵¹ 张桂彬¹ 赵亚楠¹ 陈喆² 杨文琦¹

(1. 华北理工大学附属医院心血管内科, 河北 唐山 063000; 2. 华北理工大学基础医学院, 河北 唐山 063210)

【摘要】 空气污染对公众健康的影响已成为全球关注的焦点, 是全球性的健康问题, 细颗粒物(PM_{2.5}) 是环境空气污染物的重要组成部分, 已被世界卫生组织确定为对人群健康构成最大威胁的污染物之一。PM_{2.5} 暴露效应及其与急性冠脉综合征(ACS) 之间的关联日益受到关注。PM_{2.5} 可通过多种细胞及分子生物学机制而诱导 ACS, 其中包括全身性炎症反应、氧化应激、内质网应激、线粒体损伤、内皮细胞损伤、自主神经功能障碍等。现对以上几方面进行简要综述, 强调空气污染对全球健康问题相关性, 需制定更加严格的标准来减少空气污染所造成的心血管疾病负担, 并为进一步研究 PM_{2.5} 对健康的影响提供帮助。

【关键词】 细颗粒物; 心血管疾病; 急性冠脉综合征; 动脉粥样硬化

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.02.008

Mechanism of PM_{2.5} Exposure on Acute Coronary Syndrome

DONG Bohua¹, WU Yuqing¹, HU Jiayuan¹, WEI Yuhan¹, ZHANG Guibin¹, ZHAO Yanan¹, CHEN Zhe², YANG Wenqi¹

(1. Department of Cardiology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China; 2. School of Basic Medical Sciences, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, Hebei, China)

【Abstract】 The impact of air pollution on public health has become the focus of global attention. Particulate matter 2.5 (PM_{2.5}) is an important part of ambient air pollutants, which has been identified by the World Health Organization as one of the pollutants that pose the greatest threat to people's health. PM_{2.5} exposure effect and its association with acute coronary syndrome (ACS) have attracted more and more attention. PM_{2.5} can induce ACS through a variety of cellular and molecular biological mechanisms, including systemic inflammatory response, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial damage, endothelial cell damage, autonomic nerve dysfunction, etc. This paper will briefly review the above aspects, emphasizing the relevance of air pollution to global health problems, establishing more stringent standards to reduce the burden of cardiovascular disease caused by air pollution, and providing assistance for further research on the health effects of PM_{2.5}.

【Key words】 Particulate matter 2.5; Cardiovascular disease; Acute coronary syndrome; Atherosclerosis

细颗粒物(particulate matter 2.5, PM_{2.5}) 是环境空气污染物的重要组成部分, 其对健康的影响已引起全球的关注, 2013 年国际癌症机构已将 PM_{2.5} 列为一类致癌物^[1-2]。中国政府于 2013 年开始出台了一系列有效的大气污染防治措施, 2013—2018 年全国范围内 338 个地级及以上城市的平均 PM_{2.5} 浓度较防治措施前有了明显的下降趋势, 但依旧高于世界卫生组织规定的限值水平, 重雾霾天气依旧反复出现, 污染防治任重道远^[3]。近些年来, 因 PM_{2.5} 独特的空气动力学直径、毒理学特性及其对人类健康的潜在灾难性影响而在世界范围内受到了研究者的密切关注。在大型的队列研究中, 已提出长期暴露于 PM_{2.5} 与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD) 存在密切的联系^[4]。

CVD 是当前全世界范围内造成医疗负担及社会经济损失的主要原因之一, 急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS) 作为 CVD 死亡的主要疾病之一值得特别关注^[5]。研究^[6]表明, PM_{2.5} 将导致 ACS 的患病风险增加, 尽管这一发现只在特定的亚组中存在显著差异, 但对于阐明环境空气污染中 PM_{2.5} 与 ACS 的关系及其可能机制尤为重要。本文将从 PM_{2.5} 的主要来源及其与 ACS 的流行病学特点, PM_{2.5} 导致 ACS 的潜在机制进行简要综述, 这将为预防 CVD 的发生, 降低 ACS 的发病率及相关死亡率提供新思路及参考依据。

1 PM_{2.5} 的主要来源及其与 ACS 的流行病学特点

PM_{2.5} 是大气中气态化合物和气溶胶的复杂性混

合物,其大小和组成各不相同。 $PM_{2.5}$ 主要来源于自然现象及人类的社会活动,特别是人类的社会活动对大气环境污染的影响及危害最大,主要归因于化石燃料燃烧、重工业污染、生物质燃烧、汽车尾气及烹饪油烟等^[7]。大气中的铬、铅、砷、镉、铁、铜和镍等大多数有毒重金属是 $PM_{2.5}$ 的最重要来源及其组成成分^[8]。 $PM_{2.5}$ 的化学成分复杂多样,聚集多种复杂的有毒、有害物质及致病微生物,受诸多因素的影响,具有明显的区域性特征,严重影响生命健康及空气质量。 $PM_{2.5}$ 可经过呼吸系统、消化系统、皮肤及黏膜进入人体,直接损伤血管内皮细胞、各种血细胞及心脏组织等^[9]。ACS 的发病率及死亡率与 $PM_{2.5}$ 的暴露息息相关^[4]。在欧洲的 11 个前瞻性队列中进行的一项相关的临床荟萃分析^[10],观察到 $PM_{2.5}$ 每增加 $5 \mu g/m^3$,急性冠状动脉事件的风险增加 18%。Gardner 等^[11]在纳入了 ST 段抬高心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者 338 例和非 ST 段抬高心肌梗死患者 339 例的 ACS 患者研究中表明, $PM_{2.5}$ 暴露浓度每增加 $7.1 \mu g/m^3$, STEMI 患病风险显著增加约 18%。在动物模型的暴露水平研究^[12]中,即使 $PM_{2.5}$ 暴露浓度低于安全阈值也可能对机体有损害。无论短期还是长期暴露 $PM_{2.5}$ 都会显著增加急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 事件的发生^[13]。这种关联受 AMI 亚型、滞后时间及个体特征的影响,特别是女性、老年人和糖尿病患者^[14]更易受到高浓度 $PM_{2.5}$ 暴露的影响。然而,也有一些相反的研究^[15],可能是由于研究人群特征的异质性、样本量不足、 $PM_{2.5}$ 的来源及暴露水平 (包括时间和浓度) 等因素造成。在评估 $PM_{2.5}$ 对 ACS 产生的有害影响时,应全面考虑这些不同因素的影响。

2 $PM_{2.5}$ 导致 ACS 的潜在机制

尽管最近的流行病学研究已充分证实 $PM_{2.5}$ 和 ACS 之间存在密切关联,但其潜在的机制尚不明确。 $PM_{2.5}$ 暴露水平及组成成分可通过以下几种细胞及分子生物学机制影响 ACS 的发生和发展。

2.1 全身性炎症反应

$PM_{2.5}$ 可通过呼吸道进入体内并导致肺局部及全身性炎症反应,可导致 ACS 患者处于更高的 AMI 风险。 $PM_{2.5}$ 暴露可诱发全身炎症反应并增加机体炎症生物标志物的表达水平,例如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 及正五聚蛋白 3 等可诱导全身炎症并激活脂肪组织,导致炎症脂肪因子的分泌^[16]。结果发现, $PM_{2.5}$ 暴露增强了 AC16 细胞和心脏组织中炎症因子的释放,可通过诱导 miR-205 调节白细胞介素-1 受体相关激酶 2 (interleukin-1

receptor-associated kinase 2, IRAK2), 从而进一步激活肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路。证明^[17]了 $PM_{2.5}$ 可通过 miR-205 负调控 IRAK2/TRAF6/NF- κ B 信号通路引发心肌毒性, miR-205 可能是减轻 $PM_{2.5}$ 对心血管系统损害的靶分子。动物实验研究^[18]表明, ApoE^{-/-}小鼠在 $PM_{2.5}$ [$10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{bw})$] 暴露 2 个月后炎症明显不受调节,即使停止 $PM_{2.5}$ 暴露,炎症也会增加。 $PM_{2.5}$ 暴露可诱导心肌细胞中 Janus 激酶/信号转导及转录激活因子和 NF- κ B 信号通路的表达,损伤心肌细胞,使炎症反应加剧^[19]。此外, $PM_{2.5}$ 通过诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 产生过量的 NO, 已有报道其受 NF- κ B 调控, $PM_{2.5}$ 暴露后雏鸡心脏 iNOS 和基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的表达增强,表明 iNOS、MMP-9 与 $PM_{2.5}$ 诱导鸡胚发育的心脏毒性有关,充分证实了炎症反应的参与^[20]。另有研究^[21]表明, $PM_{2.5}$ 暴露可下调心肌缺血再灌注损伤长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 的表达,可能通过降低竞争性结合 miR-29b-3p 来抑制 PI3K-Akt-GSK3b 途径中 p53 的表达, lncRNA PEAMIR 作为 miR-29b-3p 的竞争性内源性 RNA 抑制, $PM_{2.5}$ 暴露加剧心肌缺血再灌注损伤中的细胞凋亡和炎症反应。上述证据集中在 $PM_{2.5}$ 对全身性炎症的影响,加剧心肌细胞毒性而诱发 ACS。

2.2 氧化应激

氧化应激是 $PM_{2.5}$ 诱导 ACS 的常见机制,细胞实验^[22]表明,暴露于 $PM_{2.5}$ 后可诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 增加, ROS 可明显降低人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 的活性。同时, $PM_{2.5}$ 可使 HUVEC 氧化及抗氧化状态发生失衡。在发育阶段,人类和斑马鱼胚胎都对 ROS 诱导的氧化应激敏感,过量的 ROS 产生被认为是导致 CVD 的原因。研究^[23]证明, $PM_{2.5}$ 中的可萃取有机物 (extractable organic matter, EOM) 可诱导 ROS 增加,并增加了参与核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 信号通路基因的表达。Nrf2 信号通路具有抗氧化作用,这可能是 EOM 诱导过量 ROS 产生的负反馈机制。此外, $PM_{2.5}$ 暴露可显著增加 DNA 损伤修复基因 Gadd45b 的表达, Gadd45b 是一种直接激活下游途径的氧化应激分子,可通过 Gadd45b/MEKK4/JNK 通路调节 ROS 的产生^[24]。 $PM_{2.5}$ 表面富含的多环芳烃有机物是芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 的激动剂, AhR

是一种激活配体的转录因子,在大气环境污染物的毒性方面起着至关重要的作用^[25]。AhR 抑制剂 CH223191 和 ROS 清除剂 N-乙酰-L-半胱氨酸显著缓解了斑马鱼胚胎中 PM_{2.5} 诱导的心脏毒性。结果表明, AhR 可介导氧化应激,导致 DNA 损伤和细胞凋亡。高脂血症大鼠暴露 PM_{2.5} 后,引起循环系统更严重的氧化应激反应,促进高凝状态并引发心肌细胞凋亡,其中 JNK 或 JNK/p53 途径参与心肌细胞凋亡,调节其下游效应基因 Bcl-2 和 Bax,进而增加导致心肌损伤的 caspase-3 表达^[26]。虽然研究已证实了氧化应激在 PM_{2.5} 与 CVD 之间的中介作用,但具体的细胞内信号通路以及如何受到 PM_{2.5} 的调节需进一步探究。

2.3 内质网应激

ACS 发生和发展的另一个重要机制是内质网应激。动物和细胞实验研究^[27]表明,PM_{2.5} 暴露可促使内质网应激,导致内质网发生未折叠蛋白反应和缺氧诱导因子-1 α 激活,从而介导 HUVEC 和大鼠主动脉内皮细胞中的血管紧张素 II 增加。研究^[28]发现,交通相关 PM_{2.5} 和水溶性成分对哮喘大鼠心脏的毒性作用可加重心肌细胞的凋亡,这可能是由内质网应激触发的,表现为葡萄糖调节蛋白 78、C/EBP 同源蛋白和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-12 升高;交通相关 PM_{2.5} 和水溶性成分还可通过上调微管相关蛋白 1 轻链 3、p62 基因和蛋白质表达激活自噬;PM_{2.5} 通过激活肌醇酶 1-X 盒连接蛋白 1 和活化转录因子 6 通路诱导炎症并促进内质网应激和自噬反应。内质网应激和自噬可能在 PM_{2.5} 诱导的心肌细胞发育毒性中起重要作用^[29-30]。因此,自噬和凋亡之间的平衡决定了血管内皮细胞的生存状态。未折叠蛋白反应可与 ROS 的产生、内质网 Ca²⁺ 释放等过程的相关细胞信号转导通路共同作用,最终引发 ACS。

2.4 线粒体功能障碍

线粒体功能在细胞代谢过程中起着非常重要的作用,参与氧化应激。心肌线粒体功能障碍是导致心脏损伤及诱发 ACS 的潜在途径。通过研究颗粒物对心肌线粒体呼吸链的损伤作用表明,颗粒物可能是导致心脏组织能量供应减少的主要机制^[31]。Miao 等^[32]观察了暴露于 PM_{2.5} 的 HUVEC 中线粒体的形态学变化:线粒体肿胀、嵴混乱及变形等。他们还发现,在 PM_{2.5} 的暴露下可导致线粒体分裂蛋白 1 显著增加,并可导致线粒体融合蛋白 2 显著下降而促使线粒体功能明显异常,这意味着 PM_{2.5} 暴露抑制线粒体融合。此外,异常线粒体膜电位诱导线粒体通透性运输孔开放,从而干扰 ATP 的合成。线粒体的电子传递链是产生 ROS 的主要来源。产生 ROS 的线粒体可进一步激

活下游的 NLRP3 炎症小体,这表明炎症反应与线粒体之间存在密切关联。此外,铁死亡的主要特征是 ROS 的产生和线粒体的形态学变化^[33]。研究^[34]表明,PM_{2.5} 暴露显著增加了大鼠心脏中特定线粒体裂变/融合基因 (Fis1、Mfn1、Mfn2、Drp1 和 OPA1) 的表达。这些变化伴随着超氧化物歧化酶、钠钾 ATP 酶和钙 ATP 酶活性的降低,以及丙二醛和 iNOS 水平的升高。结果表明,线粒体损伤、氧化应激、细胞稳态失衡和炎症是 PM_{2.5} 诱发心脏损伤的潜在重要机制。因此,PM_{2.5} 加重 ACS 的研究应更多地关注线粒体功能的变化情况。

2.5 内皮细胞功能障碍

血管内皮细胞整齐地排列在血管壁的最内层,作为血管壁的天然屏障,在体内生理平衡中发挥着极其重要的作用^[35]。Wang 等^[36]的研究表明,HCG18/miR-21-5p/SOX7/VE-cadherin 信号通路参与 PM_{2.5} 诱导的血管内皮屏障功能障碍,SOX7 在血管生成和血管发育中起重要作用,研究证实了 miR-21-5p 抑制 SOX7 表达的分子学机制。此外,PM_{2.5} 可激活血管内皮细胞中 COX-2/PGES/PGE2 炎症轴,促进内皮细胞凋亡,用 COX-2 的特异性抑制剂 NS-398 抑制 COX-2 可显著阻断细胞凋亡和 PGE2 的分泌^[37]。最近的研究^[38]表明,PM_{2.5} 可导致 HUVEC 中 NADPH 氧化酶上调,激活 Akt/eNOS/NO 信号通路,导致细胞内皮功能障碍。PM_{2.5} 还可通过激活 CD40 引起 HUVEC 的凋亡,CD40 可由 miR-145-5p 调节。miR-145-5p 过表达可下调 CD40,进一步抑制 PM_{2.5} 诱导的 HUVEC 凋亡^[39]。此外,PM_{2.5} 对细胞的直接损伤作用、NO 相关机制及氧化胆固醇衍生物等也在内皮细胞功能障碍中发挥重要作用。

2.6 自主神经功能障碍

PM_{2.5} 暴露可引起自主神经系统异常激活,是导致心血管系统损伤的重要机制。流行病学研究^[40]表明,暴露于 PM_{2.5} 可使心脏的自主神经调节系统功能紊乱而导致心率变异性 (heart rate variability, HRV) 的发生。HRV 是预测心源性猝死和心律失常事件的一个非常有价值的指标。Byun 等^[41]发现,暴露于 PM_{2.5} 人的血液中的线粒体 DNA 甲基化表达水平与 PM_{2.5} 浓度呈负相关,还发现线粒体 DNA 甲基化水平较高的受试者的 HRV 更容易受到 PM_{2.5} 的影响。在健康受试者中,急性暴露 PM_{2.5} 会影响副交感神经对心脏功能的控制,并增加促炎基因 γ 干扰素甲基化的表达水平。Ma 等^[42]的研究发现,长期高水平的多环芳烃暴露可能导致 HRV 降低,而转化生长因子- β 1 可能在这种关联中起着至关重要的作用。研究^[43]发现,PM_{2.5} 暴露可优

先影响钙信号相关基因的表达;其中,瞬时受体电位通道蛋白 3 上调可能在人诱导多能干细胞衍生的心肌细胞的电生理学改变中发挥着重要作用。 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露后出现的自主神经和 Ca^{2+} 失调可能会增加睡眠相关心律失常的风险发生。在基因水平上,血红素加氧酶-1 的功能性基因变异影响心脏的自主神经调节,这种基因与抗氧化应激防御有关^[44]。此外, $\text{PM}_{2.5}$ 可导致自主神经系统异常激活使血压升高^[45],因此, $\text{PM}_{2.5}$ 暴露可通过自主神经功能障碍诱导 HRV、DNA 甲基化及血压的变化而引发急性心血管事件的发生。

3 结论

综上所述, $\text{PM}_{2.5}$ 通过介导上述的细胞、分子机制加剧动脉粥样硬化的发生和发展,甚至可诱发血压升高、心脏组织能量供需失衡和高凝状态而增加 ACS 的患病率及住院率。通过流行病学、毒理学及分子生物学的研究,从人群调查和实验中获得结果,阐明 $\text{PM}_{2.5}$ 引起动脉粥样硬化的具体分子机制及通路,为 ACS 的早期预防和早期治疗提供崭新的治疗靶点至关重要。此外, $\text{PM}_{2.5}$ 成分复杂多样,不同的区域组成成分不同,且成分和浓度随时间和空间分布而存在显著差异。目前,受其化学成分的影响,仍缺乏足够的数据来评估 $\text{PM}_{2.5}$ 的毒性生物学效应。因此,有必要进一步行毒理学研究,明确 $\text{PM}_{2.5}$ 的主要致病成分和致病剂量。总之,需制定有效的策略来防止健康人群过度暴露于 $\text{PM}_{2.5}$ 而降低 ACS 风险尤为重要,这将对预防 $\text{PM}_{2.5}$ 诱发 ACS 及其相关治疗提供重要的理论依据。

参考文献

- [1] Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, et al. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale [J]. *Nature*, 2015, 525 (7569): 367-371.
- [2] Liao SH, Chiu CS, Jang LH, et al. Long-term exposures to air pollutants and risk of peripheral arterial occlusive disease: a nationwide cohort study in Taiwan [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 796423.
- [3] 江桂斌,王春霞,张爱茜. 大气细颗粒物的毒理与健康效应 [M]. 北京: 科学出版社, 2020: 3.
- [4] Chen R, Jiang Y, Hu J, et al. Hourly air pollutants and acute coronary syndrome onset in 1.29 million patients [J]. *Circulation*, 2022, 145 (24): 1749-1760.
- [5] Zhang Y, Xin L, Xiang M, et al. The molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cardiovascular disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112423.
- [6] Posadas-Sánchez R, Vargas-Alarcón G, Cardenas A, et al. Long-term exposure to ozone and fine particulate matter and risk of premature coronary artery disease: results from genetics of atherosclerotic disease Mexican study [J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11 (8): 1122.
- [7] Rajagopalan S, Landrigan PJ. Pollution and the heart [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (20): 1881-1892.
- [8] Harmon AC, Noël A, Subramanian B, et al. Inhalation of particulate matter containing free radicals leads to decreased vascular responsiveness associated with an altered pulmonary function [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 321 (4): H667-H683.
- [9] Guo Y, Xie X, Lei L, et al. Short-term associations between ambient air pollution and stroke hospitalisations: time-series study in Shenzhen, China [J]. *BMJ Open*, 2020, 10 (3): e032974.
- [10] Rodins V, Lucht S, Ohlwein S, et al. Long-term exposure to ambient source-specific particulate matter and its components and incidence of cardiovascular events—The Heinz Nixdorf Recall study [J]. *Environ Int*, 2020, 142: 105854.
- [11] Gardner B, Ling F, Hopke PK, et al. Ambient fine particulate air pollution triggers ST-elevation myocardial infarction, but not non-ST elevation myocardial infarction: a case-crossover study [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2014, 11: 1.
- [12] Du X, Jiang S, Zeng X, et al. Air pollution is associated with the development of atherosclerosis via the cooperation of CD36 and NLRP3 inflammasome in ApoE^{-/-} mice [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 290: 123-132.
- [13] Liu Y, Pan J, Fan C, et al. Short-term exposure to ambient air pollution and mortality from myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77 (3): 271-281.
- [14] Tibuakuu M, Michos ED, Navas-Acien A, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a focus on vulnerable populations worldwide [J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2018, 5 (4): 370-378.
- [15] Tilstra MH, Tiwari I, Niwa L, et al. Risk and resilience: how is the health of older adults and immigrant people living in Canada impacted by climate- and air pollution-related exposures? [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18 (20): 10575.
- [16] Martin PJ, Hélot A, Trémolet G, et al. Cellular response and extracellular vesicles characterization of human macrophages exposed to fine atmospheric particulate matter [J]. *Environ Pollut*, 2019, 254 (Pt A): 112933.
- [17] Feng L, Wei J, Liang S, et al. miR-205/IRAK2 signaling pathway is associated with urban airborne $\text{PM}_{2.5}$ -induced myocardial toxicity [J]. *Nanotoxicology*, 2020, 14 (9): 1198-1212.
- [18] Zhang J, Liang S, Ning R, et al. $\text{PM}_{2.5}$ -induced inflammation and lipidome alteration associated with the development of atherosclerosis based on a targeted lipidomic analysis [J]. *Environ Int*, 2020, 136: 105444.
- [19] Luo CM, Feng J, Zhang J, et al. 1,25-Vitamin D3 protects against cooking oil fumes-derived $\text{PM}_{2.5}$ -induced cell damage through its anti-inflammatory effects in cardiomyocytes [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 179: 249-256.
- [20] Jiang Q, Zhang C, Chen S, et al. Particulate matter 2.5 induced developmental cardiotoxicity in chicken embryo and hatchling [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 841.
- [21] Pei YH, Chen J, Wu X, et al. lncRNA PEAMIR inhibits apoptosis and inflammatory response in $\text{PM}_{2.5}$ exposure aggravated myocardial ischemia/reperfusion injury as a competing endogenous RNA of miR-29b-3p [J]. *Nanotoxicology*, 2020, 14 (5): 638-653.
- [22] Hu T, Zhu P, Liu Y, et al. $\text{PM}_{2.5}$ induces endothelial dysfunction via activating NLRP3 inflammasome [J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36 (9): 1886-1893.
- [23] Ren F, Ji C, Huang Y, et al. AHR-mediated ROS production contributes to the cardiac developmental toxicity of $\text{PM}_{2.5}$ in zebrafish embryos [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 719: 135097.
- [24] Wang Y, Tang N, Mao M, et al. Fine particulate matter ($\text{PM}_{2.5}$) promotes IgE-mediated mast cell activation through ROS/Gadd45b/JNK axis [J]. *J Dermatol Sci*, 2021, 102 (1): 47-57.
- [25] Li H, Cai J, Chen R, et al. Particulate matter exposure and stress hormone levels: a randomized, double-blind, crossover trial of air purification [J]. *Circulation*, 2017, 136 (7): 618-627.
- [26] Wang Q, Gan X, Li F, et al. $\text{PM}_{2.5}$ exposure induces more serious apoptosis of cardiomyocytes mediated by Caspase3 through JNK/P53 pathway in hyperlipidemic rats [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15 (1): 24-33.
- [27] Xu X, Qimuge A, Wang H, et al. IRE1 α /XBP1s branch of UPR links HIF1 α activation to mediate ANG II-dependent endothelial dysfunction under particulate matter (PM)_{2.5} exposure [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 13507.

- [28] Tian J, Shi H, Wang X, et al. The cardiotoxicity of asthmatic rats after traffic-related PM_{2.5} and water-soluble components exposure mediated by endoplasmic reticulum stress and autophagy[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(33): 50704-50716.
- [29] Li D, Li Z, Zhang T, et al. 2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f] quinoline triggering liver damage by inhibiting autophagy and inducing endoplasmic reticulum stress in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(11): 826.
- [30] Wang Y, Tang M. PM_{2.5} induces autophagy and apoptosis through endoplasmic reticulum stress in human endothelial cells [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 710:136397.
- [31] Magnani ND, Marchini T, Calabró V, et al. Role of mitochondria in the redox signaling network and its outcomes in high impact inflammatory syndromes[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:568305.
- [32] Miao X, Li W, Niu B, et al. Mitochondrial dysfunction in endothelial cells induced by airborne fine particulate matter (<2.5 μm) [J]. *J Appl Toxicol*, 2019, 39(10):1424-1432.
- [33] Zeng X, Liu D, Wu W, et al. PM_{2.5} exposure inducing ATP alteration links with NLRP3 inflammasome activation[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(17): 24445-24456.
- [34] Li R, Kou X, Geng H, et al. Mitochondrial damage: an important mechanism of ambient PM_{2.5} exposure-induced acute heart injury in rats[J]. *J Hazard Mater*, 2015, 287:392-401.
- [35] Secker GA, Harvey NL. Regulation of VEGFR signalling in lymphatic vascular development and disease: an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7760.
- [36] Wang S, Lin Y, Zhong Y, et al. The long noncoding RNA HCG18 participates in PM_{2.5}-mediated vascular endothelial barrier dysfunction [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(23):23960-23973.
- [37] 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.
- [38] Zou L, Xiong L, Wu T, et al. NADPH oxidases regulate endothelial inflammatory injury induced by PM_{2.5} via AKT/eNOS/NO axis[J]. *J Appl Toxicol*, 2022, 42(5):738-749.
- [39] Zhang X, Qi W, Shi Y, et al. Role of miR-145-5p/CD40 in the inflammation and apoptosis of HUVECs induced by PM_{2.5} [J]. *Toxicology*, 2021, 464:152993.
- [40] Tsou MM, Lung SC, Shen YS, et al. A community-based study on associations between PM_{2.5} and PM₁ exposure and heart rate variability using wearable low-cost sensing devices[J]. *Environ Pollut*, 2021, 277:116761.
- [41] Byun HM, Colicino E, Trevisi L, et al. Effects of air pollution and blood mitochondrial DNA methylation on markers of heart rate variability[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(4):e003218.
- [42] Ma J, Tan Q, Nie X, et al. Longitudinal relationships between polycyclic aromatic hydrocarbons exposure and heart rate variability: exploring the role of transforming growth factor-β in a general Chinese population [J]. *J Hazard Mater*, 2022, 425:127770.
- [43] Cai C, Huang J, Lin Y, et al. Particulate matter 2.5 induced arrhythmogenesis mediated by TRPC3 in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes[J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(4):1009-1020.
- [44] Tobaldini E, Bollati V, Prado M, et al. Acute particulate matter affects cardiovascular autonomic modulation and IFN-γ methylation in healthy volunteers[J]. *Environ Res*, 2018, 161:97-103.
- [45] Brook RD, Urch B, Dvonch JT, et al. Insights into the mechanisms and mediators of the effects of air pollution exposure on blood pressure and vascular function in healthy humans[J]. *Hypertension*, 2009, 54(3):659-667.

收稿日期:2022-06-03

更 正

《心血管病学进展》2022 年第 43 卷第 2 期 128 页已发表的文章《肺癌靶向治疗药物 EGFR-TKIs 与其心脏毒性的研究进展》的作者及单位名称由“古力尼尕尔·麦麦提吐尔孙¹ 付真彦²(1. 新疆医科大学研究生院, 新疆乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第一附属医院, 新疆乌鲁木齐 830054) Gulinigaer·Maimaititursun¹, FU Zhenyan²(1. Xinjiang Medical University Graduate School, Urumqi 830054, Xinjiang, China; 2. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)”更正为“古力尼尕尔·麦麦提吐尔孙 付真彦(新疆医科大学第一附属医院, 新疆乌鲁木齐 830054) Gulinigaer·Maimaititursun, FU Zhenyan(The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)”,特此证明。

本刊编辑部