

# 大气污染颗粒物与心血管疾病

肖 晗, 李子健, 韩启德, 张幼怡<sup>△</sup>

(北京大学第三医院血管医学研究所, 分子心血管教育部重点实验室, 北京 100083)

## Impact of particulate matter in air pollution on cardiovascular diseases

XIAO Han, LI Zi- jian, HAN Qi- de, ZHANG You- yi

(Institute of Vascular Medicine, Peking University Third Hospital, The Key Laboratory of Molecular Cardiology, Ministry of Education, Beijing 100083, China)

**【A Review】** Impact of air pollution on cardiovascular diseases has been established. As the main source of city air pollution, particulate matter has been demonstrated an independent correlation with incidence and mortality of cardiovascular diseases. The mechanisms are not clear. Several plausible mechanistic pathways have been described, including inflammation induced by oxidative stress, the followed enhanced coagulation/thrombosis resulted in instability of atherosclerosis, the promotion of ischemic heart diseases and imbalance of autonomic nerve tone resulted in the occurrence of arrhythmia. The article provides a review of the mechanisms on air pollution and cardiovascular diseases and suggestions for further research.

**【关键词】** 大气污染; 颗粒物; 心血管疾病

**【KEY WORDS】** Air pollution; Particulate matter; Cardiovascular diseases

**【中图分类号】** R363 **【文献标识码】** A

据世界卫生组织(WHO)的数字,在世界范围内,城市大气污染造成每年约 800 000 人死亡、世界人口总健康寿命减少约 4 600 000 人年<sup>[1]</sup>。实际上,这种影响在地理上的分布并不均匀:其中约三分之二的死亡和健康寿命减少现象发生在亚洲的发展中国家。世界发展指标表明,世界受污染程度最高的 20 个城市中,有 16 个是中国的城市。中国主要的空气污染问题与工业和城市发展直接相关。影响城市空气质量的主要污染物是颗粒物(particulate matter, PM)。虽然表面上看来大气污染跟肺部疾病更为相关,但事实上,大气污染导致的死亡率上升的主要死因还是心血管疾病。本文以近年来的研究热点大气污染颗粒物(PM)为重点,简要综述了其对心血管系统的影响及其致病机制的研究进展。

### 1 颗粒物 PM 的理化特征

外周空气颗粒物是一种由多种物质组成的混合物。对人体健康影响较大的主要是空气动力学当量直径在 10  $\mu\text{m}$  以下的颗粒,通常也称为可吸入颗粒

物。其中,粗颗粒( $\text{PM}_{2.5-10} < 2.5-10 \mu\text{m}$ )主要由机械过程产生,如建筑施工、道路扬尘等,另外一些生物物质也属于粗颗粒,如内毒素、花粉粒、真菌孢子等;细颗粒( $\text{PM}_{2.5} < 2.5 \mu\text{m}$ )主要由燃烧过程产生,如汽车尾气等。当二氧化硫、氮氧化物和可挥发性有机化合物等燃烧产物在空气中发生化学反应时,也可能生成超细颗粒(ultrafine particles, UFPs) ( $\text{PM}_{0.1} < 0.1 \mu\text{m}$ )<sup>[2]</sup>。除此之外,沙尘暴也是颗粒物的一个重要来源,沙尘暴不仅含有大量粗砂粒,而且携带大量细颗粒物<sup>[3]</sup>。一般而言,大颗粒由于惯性较大,主要沉积在鼻粘膜和上呼吸道部位,而较小的颗粒可以随着气流一直到达呼吸道末端并在扩散作用下沉积下来,引发肺及其它器官损伤效应。因此,从人体健康的角度探讨细颗粒物的理化特征更为重要。颗粒的化学组成与对健康影响关系也非常大,决定了呼吸道或人体可能出现何种不良反应。小颗粒中主要是人为产生的有毒物质和天然产生的放射性物质,大颗粒中的化学成分主要来自地壳,是天然源。

[收稿日期] 2005- 01- 06 [修回日期] 2005- 02- 06

<sup>△</sup>通讯作者 Tel: 010- 82802306; E- mail: zhangyy@bjmu.edu.cn

此外,有些颗粒还是吸附性化学物质或气体的载体,容易诱发各种疾病。

## 2 颗粒物 PM 对心血管疾病影响的研究现状

关于颗粒物 PM 对心血管疾病影响的研究主要有流行病学和毒理学两种方法,目的是认识颗粒物产生的各种急性和慢性对健康的影响,以及颗粒物影响人体健康的生物学机制。

关于颗粒物 PM 对心血管疾病的急性影响,许多国家都有这方面报道。一项大型研究<sup>[4]</sup>统计了美国 20 个大城市的 5 000 万人,平均死亡率与死前当天空气颗粒浓度具有相关性,每增加  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $\text{PM}_{10}$ ,总死亡率与心肺疾病的死亡率分别增加 0.21% 和 0.31%。此外,来自韩国<sup>[5]</sup>和台湾<sup>[6]</sup>的报道也显示缺血性脑卒中的发病率与外周颗粒浓度的变化直接相关。总之,这些发现提示外周循环的细颗粒浓度短期升高能诱发心律失常,加重心衰,激发急性动脉粥样硬化/缺血性心血管并发症。另外,值得注意的是,有研究<sup>[7]</sup>表明细颗粒浓度的一过性增加( $\text{PM}_{2.5}$ 增加  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ),即便其浓度仍在标准以下也会增加高危人群中 1-2 h 内心肌梗塞发生的危险度( $\text{OR}=1.48$ )。超细颗粒由于在肺组织中沉积最多<sup>[8]</sup>,具有更大的生物学毒性,也是目前研究热点之一。

迄今为止,仅在欧美国家进行过 PM 对健康长期影响的研究。Pope 等<sup>[9]</sup>在美国 50 个州的近 500 000 成人中,进行为期 16 年(1982-1998)的研究,结果显示, $\text{PM}_{2.5}$ 平均浓度每增加  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ,年总死亡率、心肺疾病死亡率以及肺癌的死亡率分别增加 4%、6% 和 8%。而其中缺血性心脏病的相对危险度增加最大<sup>[10]</sup>。

其它一些污染物常与颗粒物联合作用,对人体产生更大的危害。例如, $\text{SO}_2$ 与颗粒物共同存在时的联合作用比  $\text{SO}_2$ 单独危害作用大得多,吸附在 PM 上的  $\text{SO}_2$ ,进入肺深部,其毒性增加 3-4 倍。长期研究发现,由于空气污染导致总死亡率与心肺疾病死亡率的增加与  $\text{PM}_{2.5}$ 、硫酸盐颗粒以及  $\text{SO}_2$  浓度呈显著正相关<sup>[9]</sup>。 $\text{SO}_2$ 对心血管疾病的影响可能主要是与 PM 共同作用的结果。汽车尾气中的氮氧化物( $\text{NO}_x$ )对心血管病的影响就是通过直接或附着在 PM 上进入肺部而产生的继发氧化应激等作用。光化学烟雾的主要成分臭氧是一种强氧化剂,具有明显的刺激作用,能引起肺部的氧化应激从而激发一系列炎症反应,还能阻碍血液输氧功能,造成组织缺氧。近年的研究结果显示,心肺疾病死亡率与夏日  $\text{O}_3$  浓

度直接呈正相关<sup>[9]</sup>。而臭氧亦能随着 PM 共同进入肺部,发挥其氧化作用。

我国对颗粒物 PM 的研究基本上集中于近几年,且都是 PM 对健康短期影响的研究。最近,关于北京市的一项研究结果<sup>[11]</sup>显示,总悬浮颗粒物每增加  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ,循环系统疾病死亡率增加 0.62%。而在沈阳的研究结果<sup>[12]</sup>显示,总悬浮颗粒物每增加  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ,总人群心血管疾病死亡率 OR 值为 1.012。

近半个世纪以来,强沙尘暴发生强度和次数在我国呈明显上升趋势。加之,强沙尘暴可将其细颗粒物长途传输数千公里而进入人口密集的城镇和大都市(如北京、太原等),恶化环境,影响广大居民的健康。沙尘暴对人体健康的影响在很大程度上与其携带的细颗粒物有密切关系。因此,以上关于细颗粒物的研究为沙尘暴对健康影响的研究提供了理论、技术和方法打下了扎实的基础<sup>[3]</sup>。

## 3 PM 对心血管系统影响的可能机制

目前,无论是在中国还是一些发达国家,空气污染物的主要来源都是 PM,  $\text{SO}_2$ 、 $\text{NO}_x$  和  $\text{O}_3$  也常吸附在 PM 上进入肺部,继而产生更严重的毒理效应。因此,研究 PM 对心血管系统影响的机制成为近十几年的热点。但迄今为止,其具体机制还不很明确,这里我们综述多位研究者提出的可能机制(图 1)<sup>[2]</sup>。

### 3.1 炎症反应

吸入空气污染物会导致肺部的氧化应激从而发生全身炎症反应,增加心血管事件的危险度。有研究发现细颗粒( $\text{PM}_{2.5}$ )可进入肺泡上皮,导致局部的炎症反应和氧化应激<sup>[13]</sup>,这种氧化应激可激活一些转录因子,如核因子  $\text{KB}(\text{NF}\kappa\text{B})$ ,从而上调了一些细胞因子  $\text{IL}-6$ 、 $\text{IL}-8$  和肿瘤坏死因子  $\text{TNF}-\alpha$  等致炎介质的表达<sup>[14]</sup>。在近 4 000 名健康志愿者中发现,暴露于高水平的颗粒污染中,血浆中 C 反应蛋白的浓度增加<sup>[15]</sup>。这些都提示局部的肺部炎症与氧化应激导致了全身炎症反应。除此之外,还有研究发现超细颗粒(*ultrafine particles*, *UFPs*)可直接在吸入后进入循环系统,沉积在肝中,提示氧化应激可在肺外组织发生从而激活全身炎症反应<sup>[16]</sup>。 $\text{IL}-6$ 浓度的增加与心血管事件和死亡率的危险度增加都有关,它能调节 C 反应蛋白的合成。而 C 反应蛋白在动脉粥样硬化的发生和发展中起重要作用,如加强泡沫细胞的形成,促进单核细胞进入动脉壁,刺激促凝血因子,降低 NO 合成活性以及促进粘附分子的表达<sup>[17]</sup>。空气污染介导的全身炎症反应不但促进动脉粥样硬化的形成,还导致斑块的不稳定性,可

在短期内诱发急性心血管事件。

**3.2 凝血系统的激活** 在对健康志愿者的调查中发现,随着空气污染物浓度的升高,其血液粘稠度也增加<sup>[15]</sup>,暴露于PM可增加血液中的纤维蛋白原,这些都说明空气污染可增加急性血栓形成的危险度,

从而促进缺血事件(如心肌梗塞、脑卒中等)的发生。考虑到一些细胞因子,如TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8等均有促进凝血系统激活的作用,其中IL-6还具有抑制纤维蛋白溶解作用<sup>[18]</sup>,因此,凝血系统的激活可能是继发于全身炎症反应中这些细胞因子的作用。

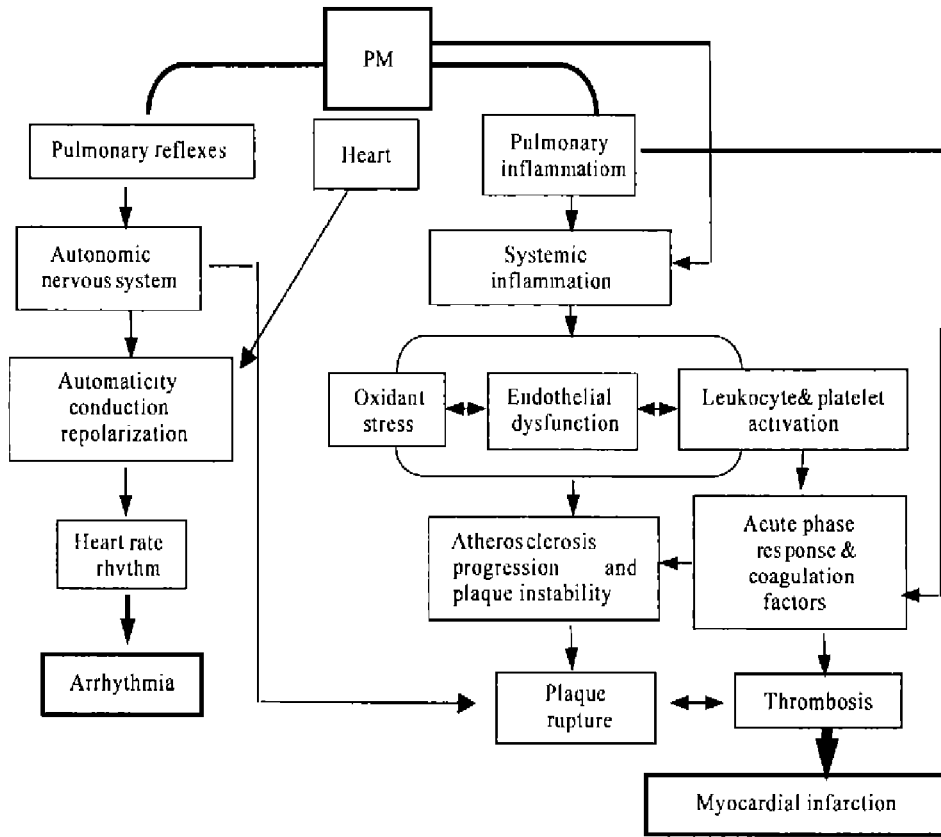


Fig 1 Possible biological mechanisms linking PM with cardiovascular disease<sup>[2]</sup>.

图1 颗粒物(PM)对心血管系统影响的可能机制模式图<sup>[13]</sup>

**3.3 心脏自主神经功能失衡** 急性作用可能来自空气污染物,尤其是细颗粒激动了自主神经系统,导致心脏自主神经控制的失衡,其特点为交感神经兴奋而副交感神经抑制。这种失衡会增加致死性心律失常和急性心血管事件发生的危险度,尤其是在那些高危人群(主要为老年人)中<sup>[19]</sup>。心率变异性(heart rate variability, HRV)通常作为反映心脏自主神经活动的重要指标,研究表明,当短期(1-2 h)暴露于污染颗粒物后,心率变异性(heart rate variability, HRV)表现为下降,而HRV的下降与冠心病、心源性猝死以及致死性心律失常(如室速)等的发生都有关系,在老年人和具有明显心脏疾病的病人(如心梗后的病人)中,HRV的下降预示心血管疾病发病率和死亡率危险度都上升<sup>[20, 21]</sup>。当然慢性暴露于污染物也可能会破坏心脏自主神经功能。目前研究认为,自主神经平衡破坏的可能机制包括:肺神经反射弧的

激活,污染物对心脏离子通道的直接影响,或加强全身炎症反应引起一些细胞因子(包括白细胞介素、肿瘤坏死因子等)产生的结果<sup>[2]</sup>。

**3.4 其它** 空气污染还会导致动脉血管的突然收缩,这种血管的突然收缩会激发斑块的不稳定性或降低动脉粥样硬化病人的心肌灌注量,从而诱发急性冠脉综合征。其具体机制还不很明确,可能是经由全身炎症反应和氧化应激导致了血管内皮功能障碍<sup>[2]</sup>。

#### 4 结语

在我国对空气污染影响心血管疾病方面的研究还比较少,基本上集中在短期暴露于污染空气对健康的影响研究。但是,仅对空气污染的短期影响进行日时间序列研究是远远不够的,还需要通过大量研究人群的长期追踪调查,才能评估出长期空气污染暴露对心血管疾病发病率和死亡率的影响。短期

暴露与长期暴露的致病机制是不同的, 这些都有待于进一步的深入研究。目前我们有待解决的问题包括: 阐明 PM 导致心血管疾病的具体病理机制, 不同大小及其成分的 PM 对心血管疾病有何不同影响, 大气中 PM 到达何种浓度时会诱发显著的心血管疾病发病率的上升。这些都将有助于我们采取有效预防措施干预 PM 对心血管疾病的影响。

#### [参 考 文 献]

- [1] World Health Organization. 2002. The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. WHO, Geneva, Switzerland.
- [2] Brook RD, Franklin B, Cascio W, et al. Air pollution and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the expert panel on population and prevention science of the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2004, 109(21): 2655-2671.
- [3] 孟紫强, 胡敏, 郭新彪, 等. 沙尘暴对人体健康影响的研究现状[J]. *中国公共卫生*, 2003, 19(4): 471-472.
- [4] Dominici F, McDermott A, Daniels D, et al. Mortality among residents of 90 cities[A]. In: special report: Revised analyses of time-series studies of air pollution and health[M]. Boston: Health Effects Institute, 2003. 9-24.
- [5] Hong YC, Lee JT, Kim H, et al. Air pollution: a new risk factor in ischemic stroke mortality[J]. *Stroke*, 2002, 33(9): 2165-2169.
- [6] Tsai SS, Goggins WB, Chiu HF, et al. Evidence for an association between air pollution and daily stroke admissions in Kaohsiung, Taiwan[J]. *Stroke*, 2003, 34(11): 2612-2616.
- [7] Peters A, Dockery DW, Muller JE, et al. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2001, 103(23): 2810-2815.
- [8] Daigle CC, Chalupa DC, Gibb FR, et al. Ultrafine particle deposition in humans during rest and exercise[J]. *Inhal Toxicol*, 2003, 15(6): 539-552.
- [9] Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution[J]. *JAMA*, 2002, 287(9): 1132-1141.
- [10] Pope CA, Burnett RT, Thurston GD, et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease[J]. *Circulation*, 2004, 109(1): 71-77.
- [11] 常桂秋, 潘小川, 谢学琴, 等. 北京市大气污染与城区居民死亡率关系的时间序列分析[J]. *卫生研究*, 2003, 32(6): 565-568.
- [12] 王慧文, 林刚, 潘秀丹, 等. 沈阳市大气悬浮颗粒物与心血管疾病死亡率[J]. *环境与健康杂志*, 2003, 20(1): 13-15.
- [13] Li XY, Brown D, Smith S, et al. Short-term inflammatory responses following intratracheal instillation of fine and ultrafine carbon black in rats[J]. *Inhal Toxicol*, 1999, 11(8): 709-731.
- [14] Quay JL, Reed W, Samet J, et al. Air pollution particles induce IL-6 gene expression in human airway epithelial cells via NF- $\kappa$ B activation[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1998, 19(1): 98-106.
- [15] Peters A, Frohlich M, Doring A, et al. Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men: results from the MONICA-Augsburg study[J]. *Eur Heart J*, 2001, 22(14): 1198-1204.
- [16] Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans[J]. *Circulation*, 2002, 105(4): 411-414.
- [17] Bhatt DL, Topol EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis[J]. *Circulation*, 2002, 106(1): 136-140.
- [18] Shinzawa Y, Xie XQ, Endo T, et al. Correlation between intravascular coagulation/fibrinolysis system and cytokines[J]. *Nippon Rinsho*, 2004, 62(12): 2253-2261.
- [19] Liao DP, Duan YK, Whitsel Eric A, et al. Association of higher levels of ambient criteria pollutants with impaired cardiac autonomic control: A population-based study[J]. *Am J Epidemiol*, 2004, 159(8): 768-777.
- [20] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use[J]. *Circulation*, 1996, 93(5): 1043-1065.
- [21] Devlin RB, Ghio AJ, Kehrl H, et al. Elderly humans exposed to concentrated air pollution particles have decreased heart rate variability[J]. *Eur Respir J*, 2003, 21(suppl 40): 69, 76-80.