



扫码阅读电子版

PM 2.5 与哮喘的关系及防护措施

王瑞茵^{1,2} 林江涛²

¹北京中医药大学研究生院 100029; ²中日友好医院呼吸与危重症医学科, 北京 100029

通信作者: 林江涛, Email: jiangtao_l@263.net

【摘要】 随着城市化的进展空气污染逐渐加重, 尤其颗粒物 (PM) 2.5 对人体的危害极大而受到重视。近年来, PM 2.5 已成为加重哮喘的重要原因之一, 研究发现可以单独导致哮喘。对哮喘的影响已涉及到基因、表观遗传及细胞自噬水平。除一般防护措施外, 尚无西药应用于临床, 中医防护则成为一大优势。本文从 PM 2.5 的来源和性质、PM 2.5 对人体健康的影响、致病机制及防护进行了综述。

【关键词】 颗粒物 2.5; 哮喘; 机制; 中医

基金项目: 首都卫生发展科研专项重点攻关项目 (2016-1-4061); 北京市科委首都临床特色应用研究重点项目 (2015-BKJ-001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.05.009

Relationship between PM2.5 and asthma and protective measures

Wang Ruiyin^{1,2}, Lin Jiangtao²

¹Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; ²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Lin Jiangtao, Email: jiangtao_l@263.net

【Abstract】 Air pollution has gradually increased with the progress of urbanization. In particular, particulate matter (PM) 2.5 is extremely harmful to the human body and is valued. In recent years, PM 2.5 has become one of the important reasons for aggravating asthma. And relevant study has found that asthma can be caused alone by PM 2.5. This article summarizes the source and nature of PM 2.5, the impact of PM 2.5 on human health, pathogenesis and protection, and its impact on asthma has involved the level of genes, epigenetics and autophagy, in addition to general protective measures. There is no western medicine used in clinical practice, and Chinese medicine protection has become a major advantage.

【Key words】 Particulate matter 2.5; Asthma, bronchial; Mechanism; Chinese medicine

Fund program: Capital Key Research Project for Health Development Research (2016-1-4061); Key Project of Clinical Characteristic Application Research of Beijing Municipal Science and Technology Commission (2015-BKJ-001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.05.009

随着城市化的进展, 空气污染日趋严重, 在各种空气污染物中, 细颗粒物尤其是直径 $< 2.5 \mu\text{m}$ 颗粒物 (particulate matter, PM 2.5) 的物质引起了人们的极大关注, 因为这些细颗粒物直径微小, 可穿过支气管并最终沉积于肺泡, 导致气道和肺泡炎症, 引起并加重支气管哮喘 (哮喘) 等呼吸系统疾病。PM 2.5 可引起气道炎症, 增加气道高反应性, 影响气道重塑, 其相关的实验研究已经涉及到细胞和分子变化, 基因和表观遗传学。本文就 PM 2.5

与哮喘的关系作一综述。

1 PM 2.5 的来源、性质

PM 2.5 是空气动力学直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 的人肺大气颗粒物, 是造成空气环境污染, 对人体健康危害最严重的一类大气污染物。

1.1 来源方式 自然来源和人为来源。自然来源多来自尘土、沙尘暴、森林火灾, 植物花粉以及风蚀等; 人为来源有固定和流动两种污染源, 固定污染源如煤炉燃烧、打印

设备粉尘、家庭厨房烟雾等，流动污染源如交通废气、香烟烟雾等。

1.2 形成方式 物理形成和化学反应。直接以颗粒物等固态形式排出并在高温状态下转化为气态形式，再在烟羽的稀释和冷却过程中凝结成固态，被称为一次颗粒物；由二氧化硫、氮氧化物、氨等前体污染物通过大气化学反应而生成的颗粒物，称为二次颗粒物。

1.3 酸碱性 一些来自燃料燃烧的小粒子因含有 SO_2 和 NO_x 等转化的气溶胶而具有较强的酸性，而来自土尘或风沙尘等的大粒子通常含有一些碱性物质，故具有一定的碱性。

1.4 季节性 质量浓度因季节不同而有较大差异，总的来说，冬季最高，夏季最低。冬季气压偏高，容易形成逆温层，湍流运动被抑制导致大气扩散能力减弱，污染物容易聚集，夏季气压低，湍流运动活跃，空气对流加强，利于污染物的扩散。

1.5 成分 $\text{PM}_{2.5}$ 含有多种化学组分，因地域、天气、排放源等不同而具有一定的差异，并且组分之间相互作用又产生毒性更大的二次代谢物。主要有有机污染物（如挥发性有机物、多环芳烃等）、各种重金属（如砷、铍、铅、锰等）、碳组分（如碳黑颗粒、有机碳等）、水溶性离子盐类（如硫酸盐、硝酸盐、铵盐等）及微生物（细菌、病毒、霉菌等）。

总的来说， $\text{PM}_{2.5}$ 颗粒物的粒径越小，其化学成分越复杂、毒性越大。小颗粒物的比表面积大，容易吸附一些对人体健康有害的重金属和有机物，并使这些有毒物质有更高的反应和溶解速度，与细胞亲和力强，易溶解于呼吸系统，对人体健康的危害极大。

2 $\text{PM}_{2.5}$ 对哮喘的影响

短期或长期暴露于 $\text{PM}_{2.5}$ 等空气污染会加重哮喘，增加哮喘的就诊率^[1-2]。美国加利福尼亚州高空气污染研究^[3]发现臭氧和颗粒物污染水平高的地区哮喘患病风险较高，哮喘症状频繁，与哮喘有关的急诊就诊和住院治疗增加。华盛顿等得到了相似的结论^[4]。Jung等^[5]运用时间分层病例交叉研究 $\text{PM}_{2.5}$ 各成分对台湾夏鲁寺区20岁以下哮喘患者就诊率的影响，发现 $\text{PM}_{2.5}$ 中硝酸盐、黑炭和 K^+ 增加了哮喘患者的就诊率。长期暴露于 $\text{PM}_{2.5}$ 可能增加哮喘的风险，其范围波及上海、南京、重庆、长沙、乌鲁木齐和太原6大城市^[6]。还有一些研究发现，城市哮喘患者哮喘恶化与交通相关污染物之间存在显著的相关性^[7-9]。

$\text{PM}_{2.5}$ 不仅引起哮喘加重，更能够导致哮喘的发生和发展。来自德国、荷兰和瑞典的三项欧洲出生队列研究结果显示，6岁以下儿童哮喘与交通相关污染呈正相关^[10-12]，Gehring等^[13]发现8岁之前哮喘发病率与出生地交通污染水平呈正相关。产前暴露于二氧化氮，二氧化硫和入肺颗粒物增加了后代哮喘和哮喘进展的风险^[14]，妊娠期 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露导致HMGB1表达增加，继而上调IL-1、IL-6和TNF- α 分泌，这可能促成后期炎症性肺部疾病的发生^[15]。

更有研究发现 $\text{PM}_{2.5}$ 是哮喘的独立危险因素，而非作为一种辅助刺激加重哮喘^[16-17]。童年时接触交通相关污染

更有助于促进以后哮喘的发生、发展^[7]。

3 $\text{PM}_{2.5}$ 的致病机制

3.1 氧化应激 氧化应激是 $\text{PM}_{2.5}$ 引起哮喘的重要机制。正常情况下，机体氧化与抗氧化作用处于相对平衡状态，当细颗粒物进入呼吸道后能催化产生活性氧（reactive oxygen, ROS），还可诱导吞噬细胞和中性粒细胞呼吸爆发生成更多的氧自由基、谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸等，能将氧化的细胞组分还原并解毒脂质过氧化物或其他氧化剂。ROS超过清除量则激活MAPK级联，导致不可控的氧化应激、线粒体损伤、蛋白质改变、DNA链断裂，丙二醛水平升高等。通过PI3K/Akt通路降低miR-331的表达，导致IKK-I β 表达增高和NF- κ B持续激活，IL-5、IL-6等细胞因子增多，形成嗜酸粒细胞炎症，加重哮喘的发作^[18-19]。也有研究发现ROS通过Nrf2-Keap-1-ARE通路引起肺组织中血红素加氧酶1（hemeoxygenase-1, HO-1）的表达增加，提示氧化应激可能是 $\text{PM}_{2.5}$ 介导的增强毒性的重要机制^[20]。除了ROS， $\text{PM}_{2.5}$ 还可诱导气道上皮细胞iNOS的合成，改变一氧化氮信号通路，增加肺泡巨噬细胞的活性氮释放而导致其氧化应激的产生。目前FeNO已被认为是气道炎症的有效指标。

3.2 免疫炎症 Ogino等^[16]发现 $\text{PM}_{2.5}$ 引起NC/Nga小鼠IL-5、IL-22的增加，IL-5通过磷酸化的STAT5、MAPK和PI3K传递信号引起嗜酸粒细胞炎症，IL-22是由Th17细胞产生的IL-10家族细胞因子的成员，具有促炎和抗炎特性，其与哮喘的严重程度呈正相关，提示 $\text{PM}_{2.5}$ 可能通过Th2、Th17通路引起炎症反应，诱发哮喘。气道上皮细胞在 $\text{PM}_{2.5}$ 的刺激下释放大量细胞因子，如IL-6、IL-8、TNF- α 、粒巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF）等^[21]，引起气道平滑肌痉挛，气道黏膜水肿、充血，黏液分泌亢进，也可通过TLR2/TLR4/MyD88信号通路产生IL-1 β ，促使Th2反应并聚集嗜酸粒细胞，加重炎症反应^[22]。有机颗粒暴露容易导致T细胞向Th17细胞型转变，IL-17mRNA的高表达也提示 $\text{PM}_{2.5}$ 引起肺部损伤时存在效应T细胞与调节性T细胞的失衡^[23]。另有研究发现 $\text{PM}_{2.5}$ 引起过敏性/类固醇抗性气道炎症可能与Th1/Th2细胞因子产生和胸腺基质淋巴细胞生成素表达的上调相关^[24]。可见， $\text{PM}_{2.5}$ 可通过Th2和Th17途径影响哮喘。

3.3 气道高反应性 大量研究发现 $\text{PM}_{2.5}$ 可引起气道高反应性，通过炎性体相关机制及细颗粒物中可溶性及不溶性成分的相互作用诱导，也可通过p38和MEK1/2MAPK途径上调毒蕈碱受体（M受体）^[25]和支气管内皮受体A、B^[26]引起支气管高反应性，表现为支气管收缩力增强。Falcon-Rodriguez等^[27]观察到 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露增强了嗜酸粒细胞和中性粒细胞的气道炎症，继而加强气道高反应性。Th17与受体结合后，可激活MAPKs和NF- κ B信号通路，增强气道的易感性^[28]。

3.4 气道重构 长期吸入 $\text{PM}_{2.5}$ ，刺激免疫细胞及细胞因子诱发炎症，反复刺激气道导致气道壁结构和功能改变，

表现为气道管腔狭窄、气道平滑肌细胞增生肥大、上皮细胞变化和黏液腺增生、血管再生等，最终导致气道重塑，气道不可逆改变。PM_{2.5}诱导的转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)可能在气道平滑肌增生中起着重要作用。TGF- β 可通过PI3K和ERK信号通路促进气道平滑肌增生和黏液高分泌，激活下游Smad3通路刺激成肌纤维细胞合成和分泌细胞外基质，导致细胞外基底膜增厚。另外PM_{2.5}还可以促进新生血管的形成，加速平滑肌的增生^[29]。

3.5 基因 表观遗传是非DNA序列改变的化学修饰，改变不同基因的表达和mRNA的调节。最近研究发现PM_{2.5}可通过诱导氧化应激调节表观遗传变化，例如组蛋白修饰、甲基化、乙酰化和染色质重塑。GSTP1是一个在肺内的活性氧的新陈代谢酶的遗传密码酶，其基因多态性被报道可以修改交通相关空气污染和过敏性疾病、哮喘、持续喘息的关系^[30]。高EPHX1活性的儿童可以增加哮喘和喘息的风险，并可以通过气道氧化应激系统调整^[31]。PM_{2.5}可能通过降低HDAC2基因和HDAC1、HDAC2蛋白的表达，使组蛋白H3K9、H3K18乙酰化水平升高，从而加重大鼠哮喘^[32]。目前已有研究显示DNA甲基化与哮喘有着密切的关系。高甲基供体（如叶酸）的摄入，其子女在儿童期间发生哮喘的风险更大^[33]，提示甲基供体补剂可能通过改变特异基因某些位点的甲基化改变，使T细胞向Th2型方向分化，引起气道的过敏反应。NOS2编码的iNOS诱导型一氧化氮合酶中的单体型和启动子区甲基化不同导致了儿童对PM_{2.5}的反应性不同^[34]。Gunawardhana等^[35]对成年哮喘患者进行全基因组研究发现9个基因（TBX5、RBP1、NRG1、KCNQ4、PYY2、FAM19A4、SYNM、ME1、AK5）的高甲基化状态常见于各种类型的哮喘。与PM_{2.5}相关的表观遗传模式可能是有用的生物标志物，筛选表观遗传模式可能预测呼吸系统的疾病发展。鉴于此，生物标志物可能会用来检测PM_{2.5}暴露的长期影响。目前研究的生物标志物有CYP1A1、OGG1、TLR4、IL-4、IL-13、TNF、HMOX1等。

3.6 其他 有研究发现超细颗粒物能被吞入人体的气道上皮细胞，在细胞内沉积形成黑暗颗粒。气道上皮细胞通过“细胞自噬”自我保护机制会“自噬”包裹并降解侵入的超细颗粒、无用蛋白质等。超细颗粒因含有大量无机碳、重金属等有毒物质很难被细胞自噬降解，在一系列复杂过程中，导致了气道炎症和黏液的大量分泌。Huls等^[36]发现PM_{2.5}可以通过内质网应激通路产生更多的LTB₄、TNF- α 、一氧化氮衍生物等物质，加重细胞的损伤。另有研究发现PM_{2.5}可能通过调节TRPA1和TRPV1加重哮喘^[37-38]。

4 防护和治疗措施

4.1 一般防护措施 面对雾霾天气，哮喘患者需要采取防护措施避免哮喘的发作和加重，一般有外出戴口罩、雾霾天气少开窗、使用空气净化器、饮食清淡多喝水、适量补充维生素等。

4.2 药物治疗 目前有关哮喘在雾霾天的防护药物仅限于动物实验。PM_{2.5}和甲醛联合暴露可激活哮喘小鼠TRPV1离子通路，辣椒平被证实可阻断此通路，降低前炎症因子和氧化应激，降低中性粒炎症的前炎症因子P物质和降钙素基因相关肽^[37]。副干酪乳杆菌L9改善了PM_{2.5}暴露哮喘小鼠的气道高反应性，降低了支气管肺泡灌洗液中嗜酸粒细胞和中性粒细胞水平，血清中总IgE降低，同时调节了Th1/Th2失衡^[39]。脾酪氨酸激酶抑制剂NVP-QAB-205降低了PM_{2.5}引起的气道高反应性，有望作为哮喘的治疗^[40]。

4.3 中医治疗 中医认为PM_{2.5}的致病基础为邪胜正虚，其病因属性为“燥、湿、毒”，“毒、火、痰、瘀”为PM_{2.5}引起疾病的病机关键。鉴于PM_{2.5}致病的病机特点，治疗大法宜辨清邪正关系，祛邪扶正。治则以润肺、清肺、宣肺为主。常用药物为麻黄、杏仁宣肺止咳，苏子、莱菔子降气化痰，黄芩、黄连清火解毒，藿香、麦冬化湿润燥，当归、丹参养血活血，人参、黄芪补益正气等。中医的现代药物研究也取得了一定的进展。红景天煎液灌胃PM_{2.5}染毒大鼠后，其支气管肺泡灌洗液中ACP、AKP、LDH、MDA量降低，而SOD活性增加，提示红景天通过影响氧化应激抑制肺组织损伤^[41]。固本止咳颗粒^[42]通过抑制IL-8、TNF- α 的合成减轻肺组织的炎性改变，减少炎症细胞的浸润，改善小支气管黏膜损伤，减少分泌物等，从而改善气道高反应性，提高肺功能。中药补肺活血胶囊^[43]也可降低细胞因子IL-1 β 、IL-10的分泌减轻肺损伤。黄连素^[44]、丹参酮II A^[45]则分别通过抑制ERK1/2通路和p38MAPK通路减轻PM_{2.5}对上皮细胞的损伤。玉屏风散、过敏煎和止嗽散^[46]能够降低大鼠肺泡灌洗液中的IL-17，提示可能通过改善Th17/Treg失衡来发挥作用。冬虫夏草^[47]可能通过增强吞噬细胞的吞噬作用，促进细颗粒物质的排出。总的来说，中药通过影响氧化应激、调节免疫改善PM_{2.5}对肺部的损伤。

大量证据已经表明短期和长期暴露PM_{2.5}均能够引起儿童及成人哮喘加重甚至发病。PM_{2.5}引起哮喘发病和加重的机制可能与氧化应激、免疫炎症、基因环境作用、神经调节、内质网应激、细胞自噬等有关，其相关机制仍需进一步阐明。我国环境污染治理仍是一个长期工程，PM_{2.5}已经对国民健康造成了极大的危害，目前相关的药物治疗仍局限于实验动物阶段，深入研究PM_{2.5}与哮喘的关系可能为防治PM_{2.5}相关哮喘提供新的治疗方法。中药的相关研究凸显出优势，中西医结合治疗哮喘有广阔的前景，有关中药的防护可能成为一大优势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zheng XY, Ding H, Jiang LN, et al. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0138146. DOI: 10.1371/journal.pone.0138146.

- [2] Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH, et al. Long-term exposure to traffic emissions and fine particulate matter and lung function decline in the Framingham heart study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(6): 656-664. DOI: 10.1164/rccm.201410-1875OC.
- [3] Meng YY, Rull RP, Wilhelm M, et al. Outdoor air pollution and uncontrolled asthma in the San Joaquin Valley, California [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2010, 64(2): 142-147. DOI:10.1136/jech.2009.083576.
- [4] Mar TF, Koenig JQ, Primomo J. Associations between asthma emergency visits and particulate matter sources, including diesel emissions from stationary generators in Tacoma, Washington [J]. *Inhal Toxicol*, 2010, 22(6): 445-448. DOI:10.3109/08958370903575774.
- [5] Jung CR, Young LH, Hsu HT, et al. PM_{2.5} components and outpatient visits for asthma: A time-stratified case-crossover study in a suburban area [J]. *Environ Pollut*, 2017, 231(Pt 1): 1085-1092. DOI:10.1016/j.envpol.2017.08.102.
- [6] Chen F, Lin Z, Chen R, et al. The effects of PM_{2.5} on asthmatic and allergic diseases or symptoms in preschool children of six Chinese cities, based on China, Children, Homes and Health (CCHH) project [J]. *Environ Pollut*, 2018, 232: 329-337. DOI:10.1016/j.envpol.2017.08.072.
- [7] Khreis H, Kelly C, Tate J, et al. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Environment International*, 2017, 100(1): 1-31. DOI: 10.1016/j.envint.2016.11.012.
- [8] Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies[J]. *Allergy*, 2015, 70(3): 245-256. DOI:10.1111/all.12561.
- [9] Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(12): 1331-1337. DOI:10.1164/rccm.200701-036OC.
- [10] Nordling E, Berglind N, Melen E, et al. Traffic-related air pollution and childhood respiratory symptoms, function and allergies[J]. *Epidemiology*, 2008, 19(3): 401-408. DOI: 10.1097/EDE.0b013e31816alce3.
- [11] Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(12): 1331-1337. DOI:10.1164/rccm.200701-036OC.
- [12] Brauer M, Hoek G, Smit HA, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort [J]. *Eur Respir J*, 2007, 29(5): 879-888. DOI: 10.1183/09031936.00083406.
- [13] Gehring U, Wijga AH, Brauer M, et al. Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of Life [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(6): 596-603. DOI:10.1164/rccm.200906-0858OC.
- [14] Hehua Z, Qing C, Shanyan G, et al. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review [J]. *Environmental Res*, 2017, 159: 519-530. DOI:10.1016/j.envres.2017.08.038.
- [15] Tang W, Huang S, Du L, et al. Expression of HMGB1 in maternal exposure to fine particulate air pollution induces lung injury in rat offspring assessed with micro-CT [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 280: 64-69. DOI:10.1016/j.cbi.2017.12.016.
- [16] Ogino K, Nagaoka K, Okuda T, et al. PM_{2.5}-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in NC/Nga mice [J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(3): 1047-1054. DOI:10.1002/tox.22303.
- [17] Huang KL, Liu SY, Chou CC, et al. The effect of size-segregated ambient particulate matter on Th1/Th2-like immune responses in mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0173158. DOI:10.1371/journal.pone.0173158.
- [18] Li Y, Duan JC, Yang M, et al. Transcriptomic analyses of human bronchial epithelial cells BEAS-2B exposed to atmospheric fine particulate matter PM_{2.5} [J]. *Toxicology in Vitro*, 2017, 42: 171-181. DOI:10.1016/j.tiv.2017.04.014.
- [19] Song L, Li D, Li X, et al. Exposure to PM_{2.5} induces aberrant activation of NF-kappa B in human airway epithelial cells by downregulating miR-331 expression [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 50: 192-199. DOI:10.1016/j.etap.2017.02.011.
- [20] Deng X, Rui W, Zhang F, et al. PM_{2.5} induces Nrf2-mediated defense mechanisms against oxidative stress by activating PIK3/AKT signaling pathway in human lung alveolar epithelial A549 cells [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2013, 29(3): 143-157. DOI:10.1007/s10565-013-9242-5.
- [21] Rodríguez-Cotto RI, Ortiz-Martínez MG, Rivera-Ramírez E, et al. African dust storms reaching puerto rican coast stimulate the secretion of IL-6 and IL-8 and cause cytotoxicity to human bronchial epithelial cells (BEAS-2B) [J]. *Health (Irvine Calif)*, 2013, 5(10B): 14-28. DOI: 10.4236/health.2013.510A2003.
- [22] He M, Ichinose T, Yoshida Y, et al. Urban PM_{2.5} exacerbates allergic inflammation in the murine lung via a TLR2/TLR4/MyD88-signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11027. DOI:10.1038/s41598-017-11471-y.
- [23] Deilulis JA, Kampfrath T, Zhong J, et al. Pulmonary T cell activation in response to chronic particulate air pollution [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(4): L399-L409. DOI:10.1152/ajplung.00261.2011.
- [24] Liu Y, Feng GZ, Du Q, et al. Fine particulate matter aggravates allergic airway inflammation through thymic stromal lymphopoietin activation in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4201-4207. DOI:10.3892/mmr.2017.7089.
- [25] Wang R, Xiao X, Shen Z, et al. Airborne fine particulate matter causes murine bronchial hyperreactivity via MAPK pathway-mediated M-3 muscarinic receptor upregulation [J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(2): 371-381. DOI:10.1002/tox.

- 22241.
- [26] Wang R, Xiao X, Cao L, et al. Airborne fine particulate matter induces an upregulation of endothelial receptors on rat bronchi [J]. *Environmental Pollution*, 2016, 209: 11-20. DOI: 10.1016/j.envpol.2015.10.043.
- [27] Falcon-Rodriguez CI, De Vizcaya-Ruiz A, Rosas-Perez I A, et al. Inhalation of concentrated PM 2.5 from Mexico City acts as an adjuvant in a guinea pig model of allergic asthma [J]. *Environmental Pollution*, 2017, 228: 474-483. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.05.050.
- [28] Xu S, Cao X. Interleukin-17 and its expanding biological functions [J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7(3): 164-174. DOI: 10.1038/cmi.2010.21.
- [29] 贾雪宏. PM 2.5促进哮喘小鼠模型支气管肺组织新生血管形成 [D]. 太原: 山西医科大学, 2015. DOI: 10.7666/d.D650267.
- [30] Macintyre EA, Brauer M, Melén E, et al. GSTP1 and TNF gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study [J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(4): 418-424. DOI: 10.1289/ehp.1307459.
- [31] Tung KY, Tsai CH, Lee YL. Microsomal epoxide hydroxylase genotypes/diplotypes, traffic air pollution, and childhood asthma [J]. *Chest*, 2011, 139(4): 839-848. DOI: 10.1378/chest.10-2479.
- [32] 张靖伟, 张志红, 张佳琪, 等. 组蛋白去乙酰化酶介导 PM_{2.5}加重哮喘的研究 [J]. *环境卫生学杂志*, 2017(5): 337-342. DOI: CNKI: SUN: GWYX. 0. 2017-05-001.
- [33] Whitrow MJ, Moore VM, Rumbold AR, et al. Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study [J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 170(12): 1486-1493. DOI: 10.1093/aje/kwp315.
- [34] Zhang Y, Salam MT, Berhane K, et al. Genetic and epigenetic susceptibility of airway inflammation to PM 2.5 in school children: new insights from quantile regression [J]. *Environ Health*, 2017, 16(1): 88. DOI: 10.1186/s12940-017-0285-6.
- [35] Gunawardhana LP, Gibson PG, Simpson JL, et al. Characteristic DNA methylation profiles in peripheral blood monocytes are associated with inflammatory phenotypes of asthma [J]. *Epigenetics*, 2014, 9(9): 1302-1316. DOI: 10.4161/epi.33066.
- [36] Hüls A, Krämer U, Herder C, et al. Genetic susceptibility for air pollution-induced airway inflammation in the SALIA study [J]. *Environ Res*, 2017, 152: 43-50. DOI: 10.1016/j.envres.2016.09.028.
- [37] Song J, Kang J, Lin B, et al. Mediating Role of TRPV1 Ion Channels in the Co-exposure to PM 2.5 and Formaldehyde of Balb/c Mice Asthma Model [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11926. DOI: 10.1038/s41598-017-11833-6.
- [38] Liu H, Fan X, Wang N, et al. Exacerbating effects of PM 2.5 in OVA-sensitized and challenged mice and the expression of TRPA1 and TRPV1 proteins in lungs [J]. *J Asthma*, 2017, 54(8): 807-817. DOI: 10.1080/02770903.2016.1266495.
- [39] Wang X, Hui Y, Zhao L, et al. Oral administration of *Lactobacillus paracasei* L9 attenuates PM 2.5-induced enhancement of airway hyperresponsiveness and allergic airway response in murine model of asthma [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171721. DOI: 10.1371/journal.pone.0171721. eCollection 2017.
- [40] Penton PC, Wang X, Amatullah H, et al. Spleen tyrosine kinase inhibition attenuates airway hyperresponsiveness and pollution-induced enhanced airway response in a chronic mouse model of asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(2): 512-520. e1-e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.039.
- [41] 刘平安, 莫阳, 张国民, 等. 红景天对细颗粒物 PM 2.5所致急性肺损伤大鼠干预作用的研究 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2015, 35(7): 5-7. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2015.07.002.
- [42] 秦玉英, 敬岳, 刘颖, 等. 固本止咳颗粒对 PM 2.5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(3): 1028-1031.
- [43] 敬岳, 来薛, 刘颖, 等. 中药补肺活血胶囊对 PM 2.5模型小鼠肺炎性损伤的影响 [J]. *北京中医药*, 2017, 36(9): 804-807. DOI: 10.16025/j1674-1307.2017.09.009.
- [44] 万强, 杨玉萍, 刘中勇. 黄连素抑制 ERK1/2 途径减轻大气细颗粒物对 EA.hy926 内皮细胞损伤的研究 [J]. *中药材*, 2016, 39(7): 1623-1627. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2016.07.042.
- [45] 万强, 杨玉萍, 刘中勇, 等. 丹参酮 II A 通过抑制 p38MAPK 通路减轻 PM 2.5对血管内皮细胞的损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(4): 597-601. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.04.004.
- [46] 张晓雅, 冯淬灵, 孟玉凤, 等. 玉屏风散及过敏煎合止咳散对 PM 2.5致 Th17/Treg 失衡诱发肺损伤大鼠的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2017, 24(4): 45-49. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2017.04.012.
- [47] 乔芬聪, 孙岚, 张英鸽, 等. 冬虫夏草促进 PM 2.5超细颗粒物排出的作用和机制探讨 [J]. *食品科技*, 2017(2): 67-71. DOI: 10.13684/j.cnki.spkj.2017.02.015.

(收稿日期: 2018-08-13)