

周骥,孙庆华,许建明,等,2018.上海地区不同 PM<sub>2.5</sub>污染过程对炎症应激影响的差异性[J].气象,44(12):1612-1617.

# 上海地区不同 PM<sub>2.5</sub> 污染过程对 炎症应激影响的差异性\*

周 骥<sup>1,2</sup> 孙庆华<sup>3</sup> 许建明<sup>1,2</sup> 彭 丽<sup>1,2</sup> 叶晓芳<sup>1,2</sup> 杨丹丹<sup>1,2</sup>

1 长三角环境气象预报预警中心,上海 200030

2 上海市气象局,上海市气象与健康重点实验室,上海 200030

3 美国俄亥俄州立大学,俄亥俄 43026 美国

**提 要:** 为了探讨短时高浓度与相对长时间低浓度下不同的 PM<sub>2.5</sub> 污染过程对小鼠急性氧化应激及炎症反应的不同影响,将 48 只雄性 C57BL/6 小鼠按体重随机分为 6 组( $n=6$ ),使用人工气候环境暴露仓模拟不同的 PM<sub>2.5</sub> 污染过程,分别给予轻度污染组(PM<sub>2.5</sub> 平均浓度为  $100 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )连续暴露 72 h,中度污染组(PM<sub>2.5</sub> 平均浓度为  $150 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ ),连续暴露 48 h,重度污染组(PM<sub>2.5</sub> 平均浓度为  $250 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )连续暴露 28.8 h;每组设置空白对照组。暴露染毒结束后,采用试剂盒测定 C-反应蛋白(CRP)、结构性一氧化氮合酶(cNOS)、同型半胱氨酸(HCY)、白介素-8(IL-8)。低浓度长时间的 PM<sub>2.5</sub> 暴露组的 CRP、cNOS、IL-8 水平显著高于高浓度短时间暴露组,差异性具有统计学意义( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),cNOS 的抑制水平为低浓度长时间组显著高于高浓度短时间组,差异性具有统计学意义( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。结论:相同暴露剂量下 PM<sub>2.5</sub> 轻度污染持续 72 h 的健康损害比 PM<sub>2.5</sub> 重度污染持续 28.8 h 的对健康损害更大,PM<sub>2.5</sub> 中度污染持续 48 h 的健康损害次之,应重视长时间轻、中度污染对人体健康的影响,适当调整空气质量的预警标准。

**关键词:** 暴露差异性,PM<sub>2.5</sub>,健康风险,炎症反应,抗氧化能力

**中图分类号:** P49,X16

**文献标志码:** A

**DOI:** 10.7519/j.issn.1000-0526.2018.12.011

## Effects of Different PM<sub>2.5</sub> Pollution Processes on Inflammatory Stress in Shanghai Area

ZHOU Ji<sup>1,2</sup> SUN Qinghua<sup>3</sup> XU Jianming<sup>1,2</sup> PENG Li<sup>1,2</sup> YE Xiaofang<sup>1,2</sup> YANG Dandan<sup>1,2</sup>

1 Yangtze River Delta Center for Environmental Meteorology Prediction and Warning, Shanghai 200030

2 Shanghai Key Laboratory of Meteorology and Health, Shanghai Meteorological Service, Shanghai 200030

3 The Ohio State University, Ohio USA, 43026

**Abstract:** This paper is to explore the different anti-oxidant and inflammation effects of short-time high-dose and long-time low-dose fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) on rats. Forty-eight healthy male C57BL/6 rats were randomly divided into six groups, eight in each. Low-dose group, moderate-dose group and high-dose group were exposed to PM<sub>2.5</sub> at  $100 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ ,  $150 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$  and  $250 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$  on average, respectively, using the artificial climate environment expose cabinet. Meanwhile, three blank groups were also set. After exposure, C-reactive protein (CRP), constructivenitric oxide synthase (cNOS), homocysteine (HCY), interleukin-8 (IL-8) were analyzed. The results showed that the levels of CRP, HCY and IL-8 in long-term low-dose group are significantly higher than those in the short-term high-dose group ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). The inhibition level of cNOS in the low-dose group is also significantly higher than that in the short-term

\* 国家自然科学基金项目(416750111)和上海市气象局科技开发面上项目(MS201411)共同资助

2017 年 4 月 12 日收稿; 2018 年 10 月 8 日收修定稿

第一作者:周骥,主要从事气象环境与健康研究. Email:zhoujigood@163.com

high-dose group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). The ranking of PM<sub>2.5</sub> exposure to health damage effect is low-dose 72 h, moderate-dose 48 h and high-dose 28.8 h when the PM<sub>2.5</sub> exposure dose is same.

**Key words:** exposure difference, PM<sub>2.5</sub>, health risk, inflammation effect, anti-oxidant

## 引 言

随着当今社会的不断进步,人们在日常基本的衣食住行得到满足后,开始逐步追求更高质量的生活,对赖以生存的环境日益关注。目前的环境预警信号和相关研究较多关注高浓度的空气污染对人体健康的影响。如谢元博等(2014)研究了北京地区短期高浓度 PM<sub>2.5</sub> 污染对人群健康风险影响的研究,张书余和张夏琨(2016)指出气温低于 0℃ 时可加剧 PM<sub>2.5</sub> 对人体健康的影响,张书余(2010)研究指出大气污染对人体影响程度不仅与大气中污染物的浓度有关,而且与暴露的时间有关,但是定量对比不同的 PM<sub>2.5</sub> 污染过程对健康损伤的差异性研究未见报道。

近年来,在政府不断加大对大气环境污染的治理力度及气候变化和地理位置等因素的综合影响下,空气污染呈现出新的区域性特征。2008 年以后北京 PM<sub>2.5</sub> 年平均浓度明显降低,中度以上污染日数减少,但在 2013—2014 年有加重趋势(苗蕾等,2016),而上海地区则呈逐年下降趋势(亢燕铭等,2014)。根据上海环境监测中心发布的空气质量数据显示,2013—2015 年上海连续 2 d 及以上的 PM<sub>2.5</sub> 轻度或中度污染过程共发生 46 次(图 1),占 PM<sub>2.5</sub> 持续污染总数的 70.8%,PM<sub>2.5</sub> 重度污染连续

2 d 及以上的情况较少发生,3 年共计出现 5 次连续重污染,持续时间为 2~3 d,共计 13 d,主要集中在 2013 年,2014 年无连续 PM<sub>2.5</sub> 重度污染,2015 年仅出现 1 次。因此,上海持续 PM<sub>2.5</sub> 污染过程以轻、中度污染为主,并呈现出高浓度持续时间短和低浓度持续时间长的特征。所以,从基础研究的角度出发,定量评估短时高浓度与长时低浓度下不同的 PM<sub>2.5</sub> 污染过程对健康的风险度是迫切需要解决的问题,也为进一步提高环境健康精细化预报预警业务及社会防范指引提供重要的参考依据。

目前,国内已开展 PM<sub>2.5</sub> 对健康的研究大多关注短期暴露的健康危害和相关机制(吴少伟和邓芙蓉,2016)。颗粒物暴露相关的动物试验(赵金镗等,2007)和细胞试验(张蕴晖等,2006)结果表明,急性氧化应激和炎症因子的激活可能是 PM<sub>2.5</sub> 导致细胞毒性作用和致病的机制之一。本研究将人工模拟不同的 PM<sub>2.5</sub> 浓度,对比在相同 PM<sub>2.5</sub> 的总暴露剂量下,设定长时间低浓度暴露和短时间高浓度暴露,并从抗急性氧化应激及炎症激活反应的角度来探讨在不同 PM<sub>2.5</sub> 污染过程下对机体可能造成损伤程度的大小。暴露完成后选取白介素(interleukin, IL)-8、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)和结构型一氧化氮合酶(constitutive NOS, cNOS)作为主要的检测指标,主

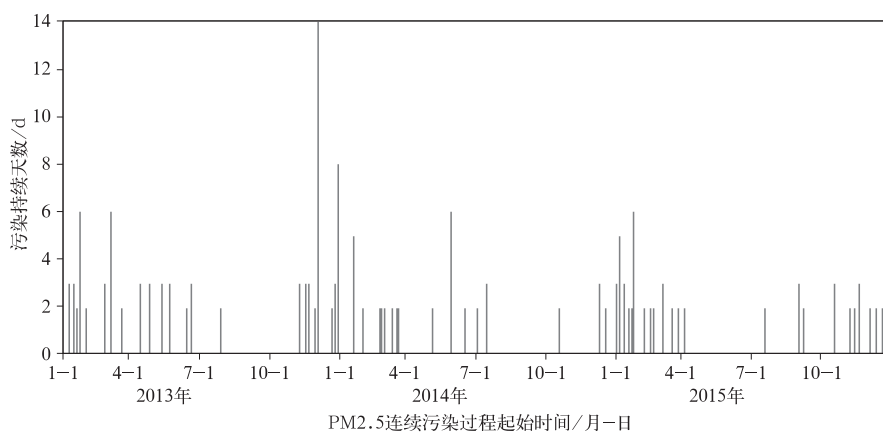


图 1 2013—2015 年上海 PM<sub>2.5</sub> 污染持续 2 d 及以上的污染过程

Fig. 1 Processes of PM<sub>2.5</sub> pollution lasting for two or more days in Shanghai during 2013—2015

要是基于它们与器官和系统性炎症以及主要的心血管疾病密切相关。IL-8 是中性粒细胞、T 淋巴细胞、嗜酸粒细胞的趋化因子。IL-8 在呼吸道疾病患者气道内聚集,刺激嗜碱性粒细胞大量释放组胺和白三烯等炎性介质,导致气道反应性升高。CRP 是由 5 个 23 kDa 亚单位组成的,被认为是急性反应的主要标志物之一(Pepys and Hirschfield,2003)。近年来,CRP 被认为是“最有价值”的预测未来系统性疾病(如心血管疾病)的炎症因子(Yeh and Willerson,2003;Yeh,2005)。HCY 是一种含巯基的氨基酸,在体内被认为与加速氧化及衰老有关,可以直接或间接导致血管内皮细胞损伤,促进血管平滑肌细胞增殖,影响低密度脂蛋白的氧化,增强血小板功能,促进血栓形成(Jensen et al,2014;Mangge et al,2014)。cNOS,又称为内皮型一氧化氮合酶(endothelial NOS,eNOS)或一氧化氮合酶 3(nitric oxide synthase,NOS3),是一氧化氮合酶的一种亚型,作为调节血管张力和动态平衡的主要调节因子,在调节血管内皮功能方面起着举足轻重的作用,所以和主要的心血管疾病(高血压、动脉粥样硬化和糖尿病等)有着密切的关系(Förstermann and Münzel,2006)。

## 1 材料与方 法

### 1.1 自然吸入式 PM<sub>2.5</sub> 的暴露

采用由上海市气象局长三角环境气象预报预警中心研发的具有国内领先技术的气候环境暴露设备——人工气候环境暴露仓(型号:Shanghai-MR-TAS),该设备引进了美国哈佛大学于 2003 年发明的富集环境空气颗粒物暴露装置(HUCAPS),在国外已广泛应用于研究颗粒物暴露导致动物生理病理变化的研究(Maciejczyk et al,2005;Sun et al,2005),借鉴了张书余(2015)研制的 TEM1880 环境气象模拟箱实时模拟真实大气温度、湿度及气压的原理(张书余等,2015),并在此基础上进一步融入 SO<sub>2</sub>、NO、O<sub>3</sub> 和 CO 等有害气体。颗粒物采用旋风切割和富集式浓缩的方式能够达到比较理想的浓缩效果,能完成不同浓度的 PM<sub>2.5</sub> 暴露试验。全过程为物理方式浓缩,最大程度地保留了 PM<sub>2.5</sub> 浓缩前的化学特性,设备突破现有颗粒物滴灌染毒方式的局限性,实现了自然吸入式暴露,试验过程更接近人

体真实的 PM<sub>2.5</sub> 吸入式暴露。暴露仓通过第三方专业检测机构的合格检验,且整体研制过程获得国家 ISO9001 体系认证。

### 1.2 试验动物及分组

选取 5 周龄的健康雄性 C57BL/6 小鼠(上海杰思捷实验动物有限公司,合格证号:2010002609112,体重 17±1.3 g)。将 48 只老鼠按体重随机分成 6 组( $n=6$ ),每组 8 只,分笼饲养,分别标记为低浓度对照组、低浓度暴露组、中浓度对照组、中浓度暴露组、高浓度对照组和高浓度暴露组。置于清洁级动物房(室温为 20±1℃、相对湿度为 40%~60%),适应性饲养一周,期间给予充足的水和饲料。

### 1.3 自然吸入式 PM<sub>2.5</sub> 暴露染毒

依据上海市环境监测中心 2013—2015 年发布的上海市空气污染的特征(陈振民和赵伟,2016)以及《上海市空气重污染专项应急预案》(沪府办[2014]3 号)中关注的重度污染情况,设计连续暴露 28.8 h 的重度污染组、连续暴露 48 h 中度污染组和连续暴露 72 h 的轻度污染暴露组别。适应性饲养后,按接受同样暴露剂量的原则,6 组小鼠接受不同的处理。具体试验过程为:(1)模拟轻度污染过程组,控制暴露仓中 PM<sub>2.5</sub> 平均浓度为 100±10 μg·m<sup>-3</sup>,将低浓度暴露组(Low 组)和对照组(Con 组)分别放入暴露仓和对照仓中,两组老鼠同时暴露 72 h,以称重法得出累计暴露 PM<sub>2.5</sub> 剂量为 7200±720 μg。(2)模拟中度污染组,控制 PM<sub>2.5</sub> 平均浓度为 150±15 μg·m<sup>-3</sup>,将中浓度暴露组(Mid 组)和中浓度对照组(Con 组)分别放到暴露仓和对照仓中,同时暴露 48 h,累计暴露剂量同样为 7200±720 μg。(3)模拟重度污染组,控制 PM<sub>2.5</sub> 平均浓度为 250±25 μg·m<sup>-3</sup>,将高浓度暴露组(Hig 组)和高浓度对照组(Con 组)放入暴露仓和对照仓中,同时暴露 28.8 h,累计暴露剂量同样为 7200±720 μg。

### 1.4 血浆制备及指标测定

老鼠经三种不同浓度暴露后,腹腔注射质量浓度为 5%的水合氯醛,注射量按 0.6 ml·kg<sup>-1</sup> 计算。通过摘除眼球取血法处死老鼠,在 4℃ 下以 3000 转·min<sup>-1</sup> 的速度离心 30 min,取上清液分装成 4 管,保存于 -80℃,分别用南京建成试剂盒测定 IL-8,CRP(R&D Systems,Inc),HCY 和 cNOS。具体步

骤严格按照试剂盒说明操作。

### 1.5 统计学方法

试验数据以平均数±标准差表示,统计学分析采用 GraphPad Prism 5 软件完成,对照组和试验组的组间两两比较采用单因素方差分析,空白对照组及不同浓度组之间比较采用 *T* 检验。

## 2 结 果

### 2.1 各组小鼠氧化能力及内皮功能的变化

对照组(Con)中 cNOS 和 HCY 取 3 组不同浓度对照组的平均值,从表 1 及图 2 可见,小鼠体内的 HCY 在经过颗粒物暴露刺激后水平度均有所升高,低浓度长时间组(Low)高于中度(Mid)和重度组(Hig),且显著高于对照组(Con)(*P*<0.05),中度(Mid)和重度组(Hig)的差异无显著性(*P*>0.05)小鼠经过不同浓度及不同时间的颗粒物暴露后 cNOS 值受到不同程度的抑制,低浓度长时间暴露的抑制效果最明显,中度次之,重度短时间暴露抑制效果最弱,且重度短时间暴露组(Hig)与长时间低浓度暴露组(Low)之间差异显著(通过显著性水平检验,*P*<0.05)。

### 2.2 各组小鼠 CRP 和 IL-8 的影响及变化

对照组(Con)中 CRP 和 IL-8 取 3 组不同浓度对照组的平均值,从表 2 及图 3 可见,小鼠内的 CRP

及 IL-8 在低浓度长时间暴露组(Low)最高,都显著高于对照组(Con)。低浓度长时间组(Low)的 CRP 值

表 1 在不同浓度及时间下 PM<sub>2.5</sub> 暴露对鼠血液中 cNOS 和 HCY 指标的影响(平均值±标准差)

Table 1 Effects of PM<sub>2.5</sub> exposure at different concentrations and times on cNOS and HCY in blood of mice (mean±sd)

组别	cNOS/U · ml <sup>-1</sup>	HCY/μmol · L <sup>-1</sup>
Con	21.74±2.84	3.06±0.42
Low	13.02±1.25**	4.27±0.86*
Mid	15.88±2.68*	3.52±0.68
Hig	17.63±2.63*#	3.53±0.56

注:Con 为 3 组对照组的平均值,Low 为 72 h 轻度污染组,Mid 为 48 h 中度污染组,Hig 为 28.8 h 重度污染,\* 表示与对照组(Con)比较通过 *P*<0.05 显著性水平检验,\*\* 表示与对照组(Con)比较通过 *P*<0.01 显著性水平检验;# 表示高剂量短时间暴露组(Hig)与低剂量长时间暴露组(Low)相比通过 *P*<0.05 显著性水平检验。

Note: Con is the average value of the control group among the 3 groups, Low is 72 h mild pollution group, Mid is 48 h moderate pollution group, and Hig is 28.8 h heavy pollution group. \* is compared with the control group (Con), *P*<0.05; \*\* is compared with the control group (Con), *P*<0.01; # is defined as *P*<0.05 between the high-dose short-time exposure group (Hig) and the low-dose long-exposure group (Low)

表 2 同表 1,但为 CRP 和 IL-8

Table 2 Same as Table 1, but for CRP and IL-8

组别	CRP/mg · L <sup>-1</sup>	IL-8/pg · ml <sup>-1</sup>
Con	0.60±0.020	42.53±6.94
Low	0.71±0.067**	59.59±9.32*
Mid	0.69±0.062	53.51±12.34
Hig	0.62±0.055#	46.31±6.06

注:说明同表 1。

Note: Descriptions same as Table 1.

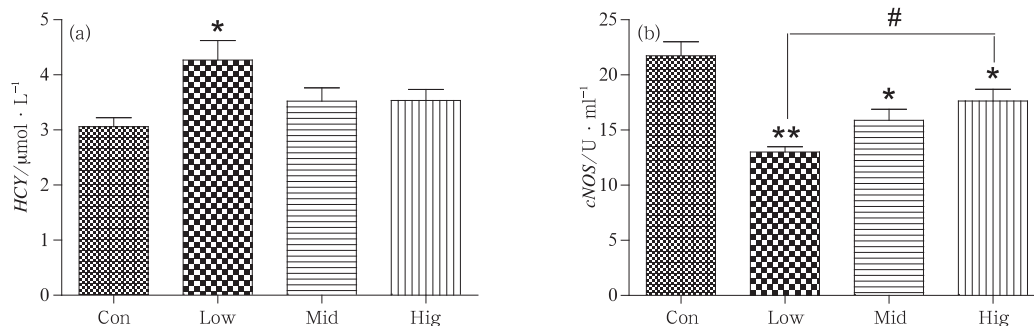


图 2 在不同 PM<sub>2.5</sub> 浓度及时间下小鼠体内 HCY(a) 和 cNOS(b) 指标的变化

(Con 为 3 组对照组的平均值,Low 为 72 h 轻度污染组,Mid 为 48 h 中度污染组,Hig 为 28.8 h 重度污染组;

\*\* : *P*<0.01 与 Con, \* : *P*<0.05 与 Con; # : *P*<0.05 High 与 Low;)

Fig. 2 Changes of HCY (a) and cNOS (b) in mice at different PM<sub>2.5</sub> concentration and time

(Con is the average value of the control group, Low is 72 h mild pollution group, Mid is 48 h moderate pollution group,

and Hig is 28.8 h heavy pollution group; \*\* : *P*<0.01 vs Con, \* : *P*<0.05 vs Con; # : *P*<0.05 Hig vs Low)

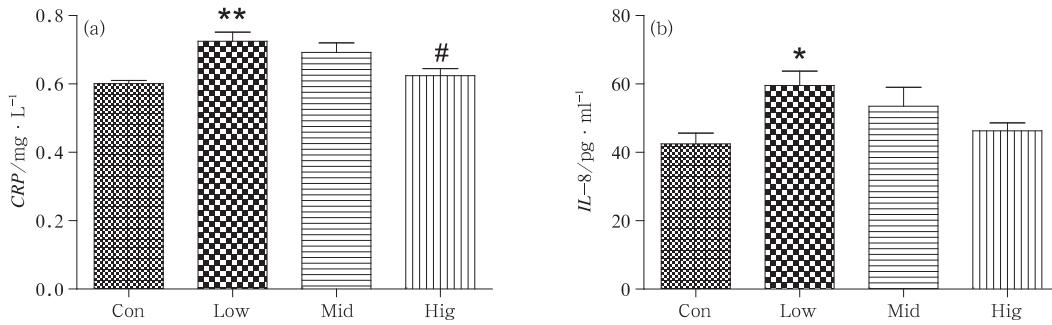


图 3 同图 2, 但为 CRP(a) 和 IL-8(b)

Fig. 3 Same as Fig. 2, but for CRP (a) and IL-8 (b)

与对照组 (Con) 有显著性差异 (通过显著性水平检验,  $P < 0.01$ ), 且高浓度短时间组 (Hig) 与低浓度长时间组 (Low) 差异显著 (通过显著性水平检验,  $P < 0.05$ )。IL-8 具有与 CRP 一致的趋势, 中度 (Mid) 与重度组 (Hig) 之间没有差异性。

### 3 讨 论

近年来, 一些流行病学及动物试验研究发现呼吸系统疾病和心血管疾病发病与  $PM_{2.5}$  之间都存在着关联, 尤其是老年人和已患有慢性疾病的病人则对其更为敏感 (白志鹏等, 2006; 贾玉巧等, 2011; Wang et al, 2012)。虽然实验室研究了不同浓度的  $PM_{2.5}$  对健康的影响, 结果都一致反映了高浓度相比低浓度的污染更加会引起机体的损伤程度。张蕴辉 (2006) 等通过培养体外血管内皮细胞, 观察  $PM_{2.5}$  对 cNOS 的影响, 结果发现, 随着  $PM_{2.5}$  染毒浓度的增加, 老鼠心血管内皮细胞的 cNOS 活力逐渐降低。本试验结果显示, 长时间低浓度的  $PM_{2.5}$  暴露相比高浓度短时间的暴露更易使得 cNOS 的活性受到抑制和降低。HCY 作为人体内含硫氨基酸的一个重要的代谢中间产物, 是蛋氨酸循环的正常代谢产物。不同  $PM_{2.5}$  暴露过程试验结果显示, HCY 在长时间低浓度暴露后表现出显著的慢性累积毒性作用。IL-8 为趋化因子, 具有较强的炎性细胞趋化活性, 在机体炎症的形成中起重要作用。Crooks et al (2000) 研究发现 COPD 急性发作期 IL-8 水平升高, 并提示 IL-8 可能涉及中性粒细胞的趋化和激活过程, 过量的 IL-8 会诱发过度的炎症反应和组织损伤。在本试验中, IL-8 表现为受到低浓度长时间  $PM_{2.5}$  暴露后的值高出短时高浓度  $PM_{2.5}$  暴露后的值。CRP 在本试验中也同样表现出长时间低浓度

比短时高浓度的  $PM_{2.5}$  暴露对机体的损伤更严重。

以现有的《上海市空气重污染专项应急预案》(沪府办[2014]3号)为例, 空气重污染分为 4 个预警级别, 由轻到重顺序依次为蓝、黄、橙、红色预警, 在未来一天环境空气质量达到重度污染的情况下, 对外发布蓝色预警, 随着污染物浓度增加和污染持续时间延长升级预警级别。2016 年上海市空气重污染应急工作组办公室对预警信号进行了修订, 降低了蓝色预警标准, 在保留原有判别标准的同时, 增加未来一天环境空气质量达到中度污染且可能出现短时重污染的判别标准。 $PM_{2.5}$  轻度污染时不进行预警, 主要是向社会发布监测和预报信息, 提醒敏感人群 (儿童、老人和心脏病、呼吸系统疾病患者) 减少长时间、高强度的户外锻炼。预警的健康指引随着浓度的变化而有所调整, 其中没有涉及到时间的累加效应。从本次的动物试验来看, 长时间的轻度污染给机体造成的损伤程度可能会大于高浓度短时间对机体的影响。需在污染累积暴露量达到一定程度以后加大对大气污染减排力度, 缓解不利天气条件下大气污染物的输送和堆积, 尽可能降低影响居民健康的污染暴露水平, 减少受影响人群规模及发病人数。

此次动物试验重点关注了长时间低浓度和短时间高浓度的不同  $PM_{2.5}$  污染过程对机体健康的急性氧化应激反应和炎症因子的激活影响, 除上述的讨论仍有一些科学问题值得进一步考虑: (1) 不同污染过程对机体组织及器官损伤的滞后效应; (2) 气态污染物如  $SO_2$ ,  $NO$ ,  $O_3$  等的影响。 (3) 本研究发现的氧化应激及炎症因子的激活仅反映了大气  $PM_{2.5}$  吸入后的急性应激作用, 并不能用来解释其所导致的慢性累积毒性作用。下一步将深入此方面研究, 并进一步完善试验设计, 找到中、轻度污染过程下具体

对健康产生影响的时间阈值。

## 4 结 论

从 PM<sub>2.5</sub> 对急性氧化应激因子、内皮功能因子和炎症因子的影响来看,低浓度长时间的 PM<sub>2.5</sub> 暴露对 HCY, cNOS, CPR 和 IL-8 的影响高于高浓度短时间暴露,这种急性的氧化应激和炎症因子的激活对于易感人群或体质较弱的人群来说有可能会超出机体本身的调节范围,从而表现出一定的病症。长时间低浓度暴露对机体的损伤还可能存在一定的叠加效应,最终导致对人体健康损伤程度可能会大于短时间的重度污染暴露。

建议加强对中轻度持续污染过程的预警和应对,对长时间轻度和中度污染提高预报和预警等级,制定更为严格的防护措施;加强与环境、卫生和教育等部门的联防联控和数据共享,通过多部门联合有效实施污染预警和预防应对,降低持续污染暴露的健康损害。

(1) 针对轻度长时间污染过程制定相应的健康预警和健康防护指引。在持续时间达到 3 d 以后加大对大气污染减排力度,缓解不利天气条件下大气污染物的输送和堆积,尽可能降低影响居民健康的污染暴露水平,减少受影响人群规模及发病人数。

(2) 加强与政府相关部门的联防联控。在长期轻度污染期间,老人、小孩及心肺患者是 PM<sub>2.5</sub> 污染的敏感人群,通过多渠道的联合联控,及时提醒易感人群做好防护措施,及时提醒社区医疗单位、学校做好应急准备。长时间轻度污染过程中,可能会导致医院相应的门急诊人数激增,会对医疗机构造成较大压力。对此,建议加大社区医疗单位的应急能力和事前准备工作,并提醒相关部门及时关注气象部门关于污染过程的预报等。

(3) 加强跨部门之间的数据共享。协调卫生、教育等部门及时提供月度和季度性统计数据,加强空气污染对易感人群健康影响的社会效益评估,及时为决策服务提供支持。

## 参 考 文 献

白志鹏,蔡斌彬,董海燕,等,2006. 灰霾的健康效应[J]. 环境污染与防治,28(3):198-201.

陈振民,赵伟,2016. 上海市 2013 年以来空气污染物变化特征[J]. 上海应用技术学院学报(自然科学版),16(4):321-324.

贾玉巧,赵晓红,郭新彪,2011. 大气颗粒物 PM<sub>10</sub> 和 PM<sub>2.5</sub> 对人肺成

纤维细胞及其炎性因子分泌的影响[J]. 环境与健康杂志,28(3):206-208.

亢燕铭,王洪强,贺千山,2014. 上海环境空气 PM<sub>2.5</sub> 变化特征的简要分析[J]. 绿色建筑,(1):18-20.

苗蕾,廖晓农,王迎春,等,2016. 北京 2005—2014 年 PM<sub>2.5</sub> 质量浓度的演变特征[J]. 气象,42(8):954-961.

吴少伟,邓芙蓉,2016. 大气 PM<sub>2.5</sub> 与健康:从暴露、危害到干预的系统研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,30(8):797-801.

谢元博,陈娟,李巍,2014. 雾霾重污染期间北京居民对高浓度 PM<sub>2.5</sub> 持续暴露的健康风险及其损害价值评估[J]. 环境科学,35(1):1-8.

张书余,2010. 医疗气象预报[M]. 北京:气象出版社:122-125.

张书余,2015. 高温热浪对心脑血管疾病的影响及其机制研究[M]. 北京:气象出版社:51-58.

张书余,张夏琨,2016. 霾天气对心血管疾病的影响及机制研究[M]. 北京:气象出版社:109-119.

张书余,张夏琨,田颖,等,2015. 模拟热浪天气对冠心病影响及其机理实验研究[J]. 气象,41(6):761-770.

张蕴晖,丁佳玮,曹慎,等,2006. 大气细颗粒物(PM<sub>2.5</sub>)对心血管内皮细胞 NOS 的影响[J]. 环境科学学报,26(1):142-145.

赵金镛,曹强,钱孝琳,等,2007. 大气 PM<sub>2.5</sub> 对大鼠心血管系统的急性毒性作用[J]. 卫生研究,36(4):417-420.

Crooks S W, Bayley D L, Hill S L, et al, 2000. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B<sub>4</sub> [J]. Eur Respir J, 15(2):274-280.

Förstermann U, Münzel T, 2006. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace [J]. Circulation, 113(13):1708-1714.

Jensen M K, Bertoina M L, Cahill L E, et al, 2014. Novel metabolic biomarkers of cardiovascular disease [J]. Nat Rev Endocrinol, 10(11):659-672.

Maciejczyk P, Zhong Moanhua, Li Qian, et al, 2005. Effects of sub-chronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice: II. The design of a CAPs exposure system for biometric telemetry monitoring [J]. Inhal Toxicol, 17(4/5):189-197.

Mangge H, Becker K, Fuchs D, et al, 2014. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease [J]. World J Cardiol, 6(6):462-477.

Pepys M B, Hirschfield G M, 2003. C-reactive protein: a critical update [J]. J Clin Invest, 111(12):1805-1812.

Sun Qinghua, Wang Aixia, Jin Ximei, et al, 2005. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model [J]. JAMA, 294(23):3003-3010.

Wang Guanghe, Jiang Rongfang, Zhao Zhuohui, et al, 2012. Effects of ozone and fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) on rat system inflammation and cardiac function [J]. Toxicol Lett, 217(1):23-33.

Yeh E T, 2005. A new perspective on the biology of C-reactive protein [J]. Circ Res, 97(7):609-611.

Yeh E T, Willerson J T, 2003. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology [J]. Circulation, 107(3):370-371.