

## ·综述·

本文引用:杨仁义,吴佳敏,侯一楠,曾丽红,唐慧新,李玲.PM<sub>2.5</sub>对心血管系统的影响及中医药防治[J].湖南中医药大学学报,2017,37(9):1036-1040.

PM<sub>2.5</sub>对心血管系统的影响及中医药防治

杨仁义<sup>1</sup>,吴佳敏<sup>1</sup>,侯一楠<sup>1</sup>,曾丽红<sup>1</sup>,唐慧新<sup>1</sup>,李玲<sup>2\*</sup>

(1.湖南中医药大学中西医结合学院,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学中医学学院,湖南长沙410208)

**[摘要]** PM<sub>2.5</sub>(空气动力学等效直径 $D_p \leq 2.5 \mu\text{m}$ )是大气颗粒物的主要组成成分和主要毒性成分,大量研究结果发现,PM<sub>2.5</sub>能直接或间接影响心血管系统,其中氧化应激、炎症是主要的致病机制。本文综述PM<sub>2.5</sub>通过氧化应激与炎症反应相关途径对内皮细胞的损伤、细胞程序化死亡的研究进展以及中医药防治的相关研究,并提出PM<sub>2.5</sub>对心血管系统的影响可能与血管内皮细胞焦亡性损伤有关。

**[关键词]** PM<sub>2.5</sub>;氧化应激;炎症;细胞焦亡;细胞自噬;细胞凋亡;中医药

**[中图分类号]**R2;R122.2 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.09.027

### Effects of PM<sub>2.5</sub> on Cardiovascular System and its Prevention and Treatment with Traditional Chinese Medicine

YANG Renyi<sup>1</sup>, WU Jiamin<sup>1</sup>, HOU Yi'nan<sup>1</sup>, ZENG Lihong<sup>1</sup>, TANG Huixin<sup>1</sup>, LI Ling<sup>2\*</sup>

(1. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**[Abstract]** PM<sub>2.5</sub> (aerodynamical equivalent diameter,  $D_p \leq 2.5 \mu\text{m}$ ) is the main component of atmospheric particulates. A large number of researches suggest that PM<sub>2.5</sub> could affect cardiovascular system directly or indirectly, while oxidative stress reaction and inflammation reaction are the main pathogenic mechanisms. The research progress of PM<sub>2.5</sub> on pyroptosis and the damage of endothelial cell by related pathways of oxidative stress and inflammation reaction, and its prevention and treatment with traditional Chinese medicine were reviewed. All results suggest that pyroptosis of vascular endothelial cell may be related with the cardiovascular system diseases caused by PM<sub>2.5</sub>.

**[Keywords]** PM<sub>2.5</sub>; oxidative stress; inflammation; pyroptosis; autophagy; traditional Chinese medicine

随着全球经济的发展,城市环境空气污染日益加重,其中频发的大气雾霾,对居民的健康和社会经济问题造成了巨大困扰。大多数城市空气质量的主要污染物以大气颗粒物(PM)为主,大气颗粒物的健康效应和毒理机制是亟待解决的焦点问题<sup>[1]</sup>。PM<sub>2.5</sub>(空气动力学等效直径 $D_p \leq 2.5 \mu\text{m}$ )是大气颗粒物的主要组成成分和主要毒性成分<sup>[2]</sup>,对人体的健康造成了较大的损害,其中主要与呼吸系统和心血管系统有关。近年来,PM对心血管系统的影响逐

渐被研究者所认识,研究发现<sup>[3]</sup>PM<sub>2.5</sub>可从支气管、细支气管及肺泡到达肺部,在肺泡中产生炎症反应和氧化应激效应,分泌的炎症因子和细胞因子进入血液循环,或者直接通过肺间质直接进入血液循环,直接或间接影响心血管系统。内皮细胞是一层具有维持动脉张力、抗凝、抗血栓的半透膜,是氧化应激损伤和炎症反应最先波及的部位。PM<sub>2.5</sub>可能是通过氧化应激、炎症反应、细胞坏死、细胞程序性死亡等途径,破坏内皮屏障、血脑屏障等完整性,最终发生

**[收稿日期]**2017-02-08

**[基金项目]**湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目(2016-209)。

**[作者简介]**杨仁义,男,本科在读。

**[通讯作者]**\*李玲,女,实验师,主要从事中医药抗感性疾病的机理研究,E-mail:liling1049@qq.com。

心血管疾病并降低心血管患者的预期寿命<sup>[4]</sup>。近年来 PM<sub>2.5</sub> 引起的血管内皮细胞的氧化应激、炎症反应和程序性死亡的研究已成为热点问题,细胞焦亡<sup>[5]</sup>是最新研究的程序性死亡方式,二者可能具有相关性,现就 PM<sub>2.5</sub> 对心血管系统的影响及中医药防治进展情况逐一综述。

## 1 PM<sub>2.5</sub>引起心血管疾病的研究进展

### 1.1 氧化应激反应在心血管疾病中的作用

氧化应激(oxidative stress, OS)是体内自由基氧化作用与抗氧化作用动态平衡被打破所致,是致病的重要因素<sup>[4]</sup>。研究表明,PM<sub>2.5</sub> 既具有氧自由基的活性,也能与氧发生反应产生活性氧自由基<sup>[6]</sup>,一方面催化或诱导细胞内活性氧自由基(ROS)和活性氮自由基(RNS)含量升高,通过氧化应激信号通路、细胞自噬(autophagy)、细胞凋亡(apoptosis)等途径,攻击内皮细胞膜上的不饱和脂肪酸,导致膜脂质过氧化程度加深,最后导致膜功能丧失,另一方面直接导致细胞或DNA氧化损伤<sup>[7]</sup>,从而导致细胞死亡及引起组织损伤,进而导致心血管系统疾病的发生和发展<sup>[8]</sup>。

Nrf2 是 CNC 转录因子家族基因,有明确的DNA结合结构域,并且参与转录活性的调节,能被 26S 蛋白酶通过泛素化途径催化水解。生理条件下,Nrf2 与 Kelch 样 ECH 相关蛋白-1(Keap1)在胞浆中紧密结合,同时被 26S 蛋白酶催化水解,从而维持低转录活性<sup>[9]</sup>。研究发现在 ROS 作用时,Nrf2 与抗氧化基因团如(HO-1, 谷胱甘肽调节酶)的启动子区域的 ARE 结合,从而提高多种抗氧化蛋白的基因及编码 II 相解毒酶的基因表达,其中表达的细胞保护蛋白(如 NADPH 一苯醌氧化还原酶 I、谷胱甘肽 S-转移酶 P 亚基酶、血红素加氧酶-1、硫氧还蛋白过氧化物酶-2 等)可清除氧自由基,还原过氧化物,保护由氧化应激引起的血管内皮细胞损伤<sup>[10-11]</sup>。

研究表明<sup>[12]</sup> PM<sub>2.5</sub> 能增加内皮细胞内外源性和内源性 ROS 水平,使机体内 SOD 活力下降,GSH-Px 活力下降,MDA 含量增加,得出 PM<sub>2.5</sub> 不同组分均对血管内皮 EA.hy926 氧化损伤明显,导致抗氧化酶活性降低,PM<sub>2.5</sub> 的暴露还与血液中氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)有关。HIRANO 等<sup>[13]</sup>研究显示 PM<sub>2.5</sub> 中的有机组分可使大鼠心脏微血管内皮细胞氧化,导致抗氧化酶[如血红素加氧酶-1(HO-1),硫氧还蛋白过氧化物酶-2(TRPO),谷胱甘肽 S-转移酶 P 亚基酶(GST-P)和 NADPH 脱氢酶等]的 mRNA 水平

及热休克蛋白 72(HSP72)明显升高。Li 等<sup>[14]</sup>研究发现 PM<sub>2.5</sub> 影响 ROS 形成的醌类化合物的代谢降解和多环芳烃的氧化还原循环,李彩萍<sup>[15]</sup>通过检测 Nrf2 和 HO-1 的 mRNA 和蛋白表达,结果显示 PM<sub>2.5</sub> 作用于内皮细胞时,Nrf2 和 HO-1 蛋白表达增多,HO-1 mRNA 表达增多,Nrf2 mRNA 无改变,提示 PM<sub>2.5</sub> 可能通过 Nrf2/ARE 通路调节内皮细胞内氧化还原反应,综上所述 Nrf2/ARE 通路可能是 PM<sub>2.5</sub> 诱导的血管内皮细胞氧化应激的重要通路。

### 1.2 炎症反应在心血管疾病中的作用

炎症反应是机体免疫系统通过清除外来有害刺激的途径保护机体的有效措施,是人体的自动防御反应。研究发现<sup>[16]</sup>,PM<sub>2.5</sub> 可刺激炎症细胞,诱导机体细胞组织和系统炎症反应的发生。研究发现<sup>[17]</sup>,PM<sub>2.5</sub> 进入肺泡后能沉积于肺泡表面,被巨噬细胞吞噬并刺激细胞因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等)的异常分泌,促进炎症反应的发展。另一方面 PM<sub>2.5</sub> 能通过氧化应激途径产生大量 ROS,引起巨噬细胞氧化应激损伤,导致细胞膜通透性增大,巨噬细胞的正常生理功能(摄取、提呈、免疫等)被破坏,巨噬细胞死亡裂解,释放大量细胞因子,引起炎症反应<sup>[18]</sup>。PM<sub>2.5</sub> 能引起细胞炎症反应的恶性循环可能是血管内皮细胞损伤发生发展的重要原因,氧化应激同时作为一种防御反应,在 PM<sub>2.5</sub> 引起的内皮细胞损伤过程中,炎症反应与氧化应激可能一起发挥重要作用。

### 1.3 程序性死亡方式对心血管疾病的影响

大量研究结果表明<sup>[19-21]</sup>,PM<sub>2.5</sub> 可能参与细胞程序性死亡方式对心血管系统产生影响。细胞程序性死亡方式以细胞凋亡、细胞自噬、细胞焦亡为主。

#### 1.3.1 细胞凋亡(MAPK 通路) 细胞凋亡(Apoptosis)是受细胞严格控制的主动性的程序性死亡方式,是细胞正常生长发育过程的重要保证,是现阶段生命科学研究的热点之一。细胞凋亡在形态学上分为细胞凋亡的开始,凋亡小体的形成,凋亡小体被吞噬三个过程,每个阶段都由细胞相关蛋白严格控制发挥作用<sup>[22]</sup>。其中细胞凋亡主要分为死亡受体途径、线粒体途径和内质网途径三种形式,最新研究发现 PM<sub>2.5</sub> 主要通过线粒体丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)途径影响血管内皮细胞的细胞凋亡<sup>[23]</sup>。

MAPK 是真核生物信号传递网络中的重要组成部分,在细胞质功能和基因表达调控活动中发挥关键作用<sup>[24]</sup>。它存在 ERK、JNK 和 p38 三个主要家族,三种通路的激活参与应激介导的细胞凋亡<sup>[25]</sup>。细胞

凋亡过程中 Bcl-2 家族成员发挥着至关重要的作用,是控制线粒体致凋亡因子释放的主要调节因子,根据形态和功能分为促凋亡作用(如:Bad、Bax、Bim、Bak、Bid、Bik)和抗凋亡作用(如:Bcl-xl、Bcl-w、Bcl-2、Mcl-1、CED9),两者通过线粒体途径相互作用共同维持细胞凋亡的平衡,在细胞凋亡中发挥着重要作用<sup>[21]</sup>。所以在 PM<sub>2.5</sub> 引起的细胞凋亡中 MAPK 途径发挥着重要作用。

**1.3.2 细胞自噬(PI3K/AKT/mTOR 通路)** 细胞自噬(Autophagy)是一种广泛存在于真核生物中的细胞程序性死亡方式,在细胞营养条件缺乏与受外界不良刺激条件下,循环利用能量和降解细胞内受损蛋白质等大分子物质,从而在细胞代谢、维持细胞稳态和适应不良环境中发挥重要作用<sup>[26]</sup>。自噬分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬三种形式,通常所说的自噬为巨自噬。自噬过程中,细胞双层膜包裹降解物,通过启动、成核、延伸、终止四个主要步骤形成自噬小体,随后被包裹带降解物和自噬小体被溶酶体水解<sup>[27]</sup>。

PI3K/AKT/mTOR 通路参与启动自噬,是研究细胞增殖分化的关键信号传导系统<sup>[28]</sup>。自噬小体的形成由自噬相关基因(Atgs)编码的蛋白质(如 ULK1 复合物,Class-PI3K 复合物,Atg12-Atg5-Atg16 复合物,LC3 相关蛋白等)严格调控<sup>[29]</sup>,其中 Class-PI3K 复合物激活后,把底物 PI-4,5-P2(PIP2)转化成 PI-3,4,5-P3(PIP3)<sup>[30]</sup>。蛋白激酶(Akt)被 PIP3 和磷酸肌醇依赖的激酶-1(PDK-1)共同活化,从而磷酸化和激活下游效应分子雷帕霉素靶蛋白(mTOR)<sup>[31]</sup>,最终导致细胞自噬程度的降低,从而调控细胞的增殖生长。

PI3K/AKT/mTOR 通路作为细胞自噬最主要的信号通路,可能在 PM<sub>2.5</sub> 诱导下的内皮细胞损伤中发挥重要作用。Li 等<sup>[32]</sup>研究发现无定形二氧化硅纳米颗粒(amorphous silicananoparticles, SiNPs)能提高机体内 ROS 水平,导致线粒体氧化损伤和能量代谢障碍。Deng 等<sup>[33]</sup>用 A549 细胞研究表明大气中 PM<sub>2.5</sub> 能通过氧化应激诱导细胞发生自噬,朱小霞<sup>[34]</sup>通过检测烹调油烟 PM<sub>2.5</sub> 干预后 HUVECs 细胞,LC3II/LC3I 比值及 LC3II、Beclin1 蛋白的表达量与 PM<sub>2.5</sub> 浓度和暴露时间呈正相关,并且更深层的研究得出 N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC)和 3-甲基腺嘌呤(3-MA)是通过下调 PI3K、AKT、mTOR 磷酸化蛋白相关基因的表达来抑制 HUVECs 细胞在 PM<sub>2.5</sub> 暴露下的活性氧 ROS 介导的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的细胞自噬。除了 PI3K/AKT/mTOR 通路外,细胞自噬还能被多种

信号通路调控(如 MAPK、P53、NF- $\kappa$ B 等相关信号通路),但其具体机制与 PM<sub>2.5</sub> 之间的联系尚不明确。因此可以推测细胞自噬相关通路在 PM<sub>2.5</sub> 引起的内皮细胞损伤中发挥重要作用。

### 1.3.3 细胞焦亡

(1) 细胞焦亡的特点及研究现状 焦亡的细胞同时具备细胞凋亡及细胞坏死的部分形态特征<sup>[35]</sup>。细胞相关蛋白严格控制的染色体 DNA 降解是细胞凋亡的主要特征。新近研究发现<sup>[36]</sup>,细胞焦亡与凋亡相似,都有细胞相关蛋白介导的 DNA 降解。在焦亡和凋亡 DNA 降解中,一组结构相似,同源性高的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(caspase)发挥着重要的作用,区别在于焦亡是由 caspase-1 激活的一种核苷酸内切酶所介导,且胞核具有完整性<sup>[37-38]</sup>。根据 caspase 的结构和功能的不同可分为两大类,第一类为凋亡相关 caspase,包括 caspase-2、caspase-8、caspase-9、caspase-10、caspase-3、caspase-6 和 caspase-7;第二类为炎症相关 caspase,包括 caspase-1、caspase-4、caspase-5、caspase-11、caspase-12、caspase-13 和 caspase-14,炎症相关 caspase 在细胞因子介导的炎症反应中发挥着重要作用。研究发现 caspase-1 在细胞焦亡的程序性坏死中发挥着决定性的作用,而 caspase-1 不参与细胞凋亡,故敲除 caspase-1 基因后小鼠凋亡形成并不受影响<sup>[39]</sup>。Caspase-1 又称 IL-1 $\beta$  转化酶,被各种刺激信号激活后的重要功能之一是可以将无活性的 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18 裂解成 IL-1 $\beta$  和 IL-18,募集、激活免疫细胞,诱导炎症细胞因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等)、黏附分子、趋化因子等的大量合成,从而放大局部和全身炎症反应<sup>[39]</sup>。

(2) PM<sub>2.5</sub> 与细胞焦亡关系 在 PM<sub>2.5</sub> 引起的内皮细胞损伤中 IL-1 $\beta$  水平、细胞膜通透性与 Caspase 家族蛋白酶水平的升高,所以细胞焦亡可能是一种 PM<sub>2.5</sub> 引起的另一种机制。焦亡的特征主要包括 caspase-1 依赖的细胞溶解,炎症因子的产生和 DNA 片段化,被认为是动脉粥样硬化的始动因素。caspase-1 活化和 IL-1 $\beta$  成熟的检测证实了在 oxLDL 作用于巨噬细胞时导致巨噬细胞发生 caspase-1 介导的细胞焦亡。细胞凋亡是细胞自身降解的程序性死亡不引起炎症反应,而细胞焦亡则是一个炎症性的细胞死亡,伴随着细胞内容物释放及大量促炎因子的产生。研究发现<sup>[40]</sup>大气颗粒物能引起人支气管上皮细胞 caspase-1 及相关炎症因子水平升高,并且 Kim 等<sup>[41]</sup>研究发现 PM 能通过细胞焦亡

途径引起肝脏炎症性疾病,流行病学研究<sup>[42]</sup>PM能增长心血管患者死亡率,但是PM引起心血管疾病的机制尚不明确,PM<sub>2.5</sub>引起血管内皮细胞氧化应激、炎症反应及程序性死亡,因此可以推测其作用机制可能与细胞焦亡作用有关。

## 2 中医药对PM<sub>2.5</sub>引起的心血管系统疾病的影响

祖国医学根据临床表现和症状,PM<sub>2.5</sub>引起的心血管系统疾病多涉及“胸痹”“眩晕”“中风”等病证,据此认为病位在心系,在疾病的发展过程中可涉及肝、肾、肺、脑、脾等系。因此中医各家根据气血阴阳的平衡,结合脏腑功能整体性,确立了以五脏气血阴阳平衡为原则的整体治疗心血管系统的理论。《医醇剩义》提出:“五脏六腑,化生气血;气血旺盛,营养脏腑。”气血阴阳平衡,脏腑功能协调谓之人之根本。心血管疾病的基本病理病机与气滞、血瘀、痰浊有关。中医学重视人与环境的协调关系,认为人与自然是相互统一的,PM<sub>2.5</sub>被认为是“浊邪”,能导致脏腑气血阴阳的失调,影响气血的运行,导致脏腑功能失调,所以PM<sub>2.5</sub>引起的心血管系统疾病应以气血阴阳,脏腑功能协调为根本,结合补气、活血化瘀、祛痰等理论进行辨证论治。

近年来中医药干预大气污染引起的心血管疾病取得较好疗效,大量研究表明血管内皮细胞功能与心血管疾病有关<sup>[43]</sup>,白藜芦醇<sup>[44]</sup>、人参皂苷 Rg1<sup>[15]</sup>、没食子儿茶素、没食子酸酯(EGCG)<sup>[45]</sup>等可通过激活Nrf2-ARE通路保护内皮氧化性损伤。万强等<sup>[46-49]</sup>从细胞凋亡MAPK途径分别探讨了姜黄素、葛根素、丹参酮IIA、大蒜素等抑制PM<sub>2.5</sub>对血管内皮细胞的损伤,研究得出分别通过抑制JNK通路、ERK1/2通路、抑制p38通路、ERK1/2通路能减轻PM<sub>2.5</sub>对EA.hv926细胞的损伤。所以益气活血之中药能够改善PM<sub>2.5</sub>引起的血管内皮细胞的氧化和炎症反应,起到了保护血管功能的作用。因此可以预测中医药在预防及治疗PM<sub>2.5</sub>等大气污染对心血管系统的损害方面具有较好的作用。

## 3 结论

我国大气污染严重,已经成为普遍关注的环境与社会问题,对人类健康造成了巨大的不良影响。长期暴露于PM<sub>2.5</sub>环境下,人体的呼吸系统与心血管系统受到不同程度的损伤。目前大量流行病学研究

得出PM<sub>2.5</sub>引起心血管系统疾病的机制与氧化应激和炎症反应相关,但是远远没有深入其本质研究。PM<sub>2.5</sub>致心血管系统损伤及其机制仍然是研究的热点领域,以血管内皮细胞为基点,氧化应激与炎症反应共同发挥作用,从基因及分子生物学等多领域交叉研究探讨得出PM<sub>2.5</sub>可能是通过细胞焦亡途径损伤心血管系统,预示着中医药防治PM<sub>2.5</sub>诱导血管内皮细胞损伤引起的心血管疾病有着较好的前景和临床意义。

## 参考文献:

- [1] Liu SK, Cai S, Chen Y, et al. The effect of pollutional haze on pulmonary function[J]. J Thorac Dis, 2016,8(1):E41-56.
- [2] Riva DR, Magalhães CB, Lopes AA, et al. Low dose of fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) can induce acute oxidative stress, inflammation and pulmonary impairment in healthy mice[J]. Inhal Toxicol, 2011,23(5):257-267.
- [3] 齐爱,张亚娟,杨惠芳.大气PM<sub>2.5</sub>对心血管系统影响及其作用机制研究进展[J].环境与健康杂志,2016,33(5):465-469.
- [4] 李闯杰,秦纲,王彩霞,等.大气细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,2016,14(4):383-385.
- [5] 刘岳衡,王慧.细胞焦亡:程序性死亡研究新热点[J].临床与病理杂志,2016,36(7):1006-1011.
- [6] Sun Q, Yue P, Deiliiis JA, et al. Ambient air pollution exacerbates adipose inflammation and insulin resistance in a mouse model of diet-induced obesity[J]. Circulation, 2009, 119(4):538-546.
- [7] Palit S, Kar S, Sharma G, et al. Hesperetin induces apoptosis in breast carcinoma by triggering accumulation of ROS and activation of ASK1/JNK pathway[J]. J Cell Physiol. 2015 Aug, 230(8):1729-1739.
- [8] Pope CA 3rd, Ezzati M, Dockery DW. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States[J]. N Engl J Med, 2009, 360(4):376-386.
- [9] Hayes, JD. and M. McMahon. NRF2 and KEAP1 mutations: permanent activation of an adaptive response in cancer [J]. Trends BiochemSci, 2009, 34(4): 176-188.
- [10] Zhang J, Hosoya T, Maruyama A, et al. Nrf2 Neh5 domain is differentially utilized in the transactivation of cytoprotective genes[J]. Biochem J, 2007, 404(3):459-466.
- [11] Zhang DD. Mechanistic studies of the Nrf2-Keap1 signaling pathway[J]. Drug Metab, Rev, 2006, 38(4):769-789.
- [12] 王菲菲,王先良,刘芳盈,等.燃煤PM<sub>2.5</sub>不同组分对血管内皮细胞的氧化损伤效应[J].中国环境科学,2014,34(3):780-785.
- [13] Hirano S, Furuyama A, Koike E, et al. Oxidative-stress potency of organic extracts of diesel exhaust and urban fine particles in rat heart microvessel endothelial cells[J]. Toxicology, 2003, 187(2):161-170.
- [14] Li N, Venkatesan MI, Miguel A, et al. Induction of heme oxygenase-1 expression in macrophages by diesel exhaust particle chemicals and quinones via the antioxidant-responsive element

- [J]. *J Immunol*, 2000, 15,165(6):3393-3401.
- [15] 李彩萍.Nrf2/ARE 通路在 PM<sub>2.5</sub>对人脐静脉血管内皮细胞损伤及 Rg1 减轻该损伤中的作用[D].太原:山西医科大学,2012.
- [16] 邓自勇,曹朝晖,封少龙.PM<sub>2.5</sub>致炎症作用及其机制研究进展[J].*微生物学免疫学进展*,2015,43(2):35-39.
- [17] 张文丽.空气细颗粒物(PM<sub>2.5</sub>)生物效应指标研究进展[J].*卫生研究*,2001,30(6):379-382.
- [18] 史云洁,王 沛,马姗姗,等.大气细颗粒物对实验动物氧化应激及炎症反应研究进展[J].*中国公共卫生*,2017,33(1):35-38.
- [19] 邹皓晨,陈勇军,徐易尘,等.Caspase-1 在炎症及程序性细胞死亡过程中的作用[J].*中国细胞生物学学报*,2011,33(2):182-189.
- [20] Wang JS, Tseng CY, Chao MW. Diesel Exhaust Particles Contribute to Endothelial Apoptosis via Autophagy Pathway[J]. *Toxicol Sci*, 2017, 156(1):72-83.
- [21] Wang W, Deng Z, Feng Y, et al. PM<sub>2.5</sub> induced apoptosis in endothelial cell through the activation of the p53-bax-caspase pathway[J]. *Chemosphere*, 2017, 177: 135-143.
- [22] Gupta S. Molecular signaling in death receptor and mitochondrial pathways of apoptosis (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2003, 22(1):15-20.
- [23] Cao J, Qin G, Shi R, et al. Overproduction of reactive oxygen species and activation of MAPKs are involved in apoptosis induced by PM<sub>2.5</sub> in rat cardiac H9c2 cells [J]. *J Appl Toxicol*, 2016, 36(4): 609-17.
- [24] Kim E1, Choi E1. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(6): 867-82.
- [25] Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases[J]. *Science*,2002,298(5600):1911-1912.
- [26] De Meyer GR, Grootaert MO, Michiels CF, et al. Autophagy in vascular disease[J]. *Circ Res*, 2015,116(3):468-479.
- [27] Liang XH, Jackson S, Seaman M, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1 [J]. *Nature*, 1999, 402 (6762): 672-676.
- [28] Su R, Jin X, Zhang W, et al. Particulate matter exposure induces the autophagy of macrophages via oxidative stress-mediated PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Chemosphere*, 2017,167:444-453.
- [29] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741.
- [30] Wang L, Law HK. The Role of Autophagy in Lupus Nephritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10): 25154-25167.
- [31] Wei FZ, Cao Z, Wang X, et al. Epigenetic regulation of autophagy by the methyltransferase EZH2 through an MTOR-dependent pathway[J]. *Autophagy*, 2015, 11(12): 2309-2322.
- [32] Jiang LZ, Yu YB, Li Y, et al. Oxidative Damage and Energy Metabolism Disorder Contribute to the Hemolytic Effect of Amorphous Silica Nanoparticles[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2016,11:57.
- [33] Deng X, Zhang F, Rui W, et al. PM<sub>2.5</sub>-induced oxidative stress triggers autophagy in human lung epithelial A549 cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(6): 1762-1770.
- [34] 朱小霞.ROS 介导的 PI3K/AKT/mTOR 通路在烹调油烟 PM<sub>2.5</sub>诱导 HUVECs 自噬中的作用[D].合肥:安徽医科大学,2016.
- [35] Shalini S, Dorstyn L, Dawar S, et al. Old, new and emerging functions of caspases[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(4):526-539.
- [36] He Y, Amer AO. Microbial modulation of host apoptosis and pyroptosis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2014,4:83.
- [37] Mills KT, Rubinstein A, Irazola V, et al. Comprehensive approach for hypertension control in low-income populations: rationale and study design for the hypertension control program in Argentina[J]. *Am J Med Sci*, 2014,348(2):139-145.
- [38] Yang Y, Jiang G, Zhang P, et al. Programmed cell death and its role in inflammation [J]. *Military Medical Research*, 2015,2 (1):12.
- [39] Yazdi AS, Guarda G, D'Ombra MC, et al. Inflammatory caspases in innate immunity and inflammation[J]. *J Innate Immun*, 2010, 2(3):228-337.
- [40] 李广康,陈健东,孙东杰,等.烟草烟雾凝集物对 BEAS-2B 细胞 caspase-1 及相关炎性细胞因子表达的影响[J].*毒理学杂志*,2015,29 (6): 440-442,449.
- [41] Kim JW, Park S, Lim CW, et al. The role of air pollutants in initiating liver disease[J]. *Toxicol Res*, 2014, 30(2): 65-70.
- [42] Brunekreef B, Beelen RMJ, Hoek G, et al. Effects of long-term exposure to traffic-related air pollution on respiratory and cardiovascular mortality in the Netherlands: the NLCS-AIR study[J]. *Research report (Health Effects Institute)*, 2009(139): 5-71, discussion: 73-89.
- [43] 杨 韬,郝晓元,彭延古.中药抗血管内皮细胞损伤机制的研究进展[J].*湖南中医药大学学报*,2009,29(1):75-77.
- [44] 彭家利,吴永梅,洪华容,等.白藜芦醇经 NRF2/ARE 通路减轻 MPTP 毒性研究[J].*成都医学院学报*,2017,12(1):7-12,53.
- [45] 杨光照.EGCG 通过上调 Nrf2/HO-1 途径降低 PM<sub>2.5</sub>所致 HUVEC 氧化损伤的机制研究[D].太原:山西医科大学,2015.
- [46] 万 强,杨玉萍,刘中勇.丹参酮 II A 通过抑制 p38MAPK 通路减轻 PM<sub>2.5</sub>对血管内皮细胞的损伤[J].*中国病理生理杂志*,2016,32 (4):597-601.
- [47] 万 强,杨玉萍,刘中勇.大蒜素对 PM<sub>2.5</sub>损伤 EA.hy926 内皮细胞的保护作用及机制[J].*中国药理学通报*,2016,32(5):692-697.
- [48] 万 强,杨玉萍,刘中勇.葛根素减轻 PM<sub>2.5</sub>对血管内皮细胞损伤的机制研究[J].*中国中药杂志*,2016,41(12):2309-2314.
- [49] 万 强,杨玉萍,刘中勇.小檗碱对 PM<sub>2.5</sub>诱导的血管内皮细胞损伤的抑制作用及其p38 MAPK 通路机制研究[J].*中国药房*,2016,27 (25):3464-3467.

(本文编辑 匡静之)