

大气颗粒物及其组分对肾脏影响的研究进展

袁静宜^{1,2}, 匡兴亚^{1,2}

1. 同济大学附属杨浦医院职业病科, 上海 200090

2. 同济大学医学院环境与职业医学研究所, 上海 200092

摘要:

大气颗粒物对人体的健康损害已成为研究热点, 对心肺系统产生的直接不良影响已被熟知, 随着研究的深入, 学者们逐渐将重心转向其他靶器官, 尤其是肾脏。但大气颗粒物及其组分对肾脏的影响和作用机制尚不明确, 本文以全颗粒物及其组分为出发点, 分别从流行病学及实验研究两方面探讨其与肾损伤间的关联, 在此基础上从氧化应激与炎症损伤、细胞 DNA 损伤、内质网应激以及细胞自噬四方面对颗粒物引起肾损伤的机制进行综述。

关键词: 颗粒物; 肾脏; 组分; 影响; 机制

Research progress on effects of airborne particulate matters and constituents on kidney YUAN Jingyi^{1,2}, KUANG Xingya^{1,2} (1. Department of Occupational Diseases, Yangpu Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200090, China; 2. Research Institute for Environmental and Occupational Medicine, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract:

The health damage of airborne particulate matters (PM) has become a popular research topic, and its direct adverse effect on cardiopulmonary system has been well recognized. As the research goes deeper, scientists have refocused towards other target organs, especially the kidney. However, the effects and mechanisms of PM and its constituents on the kidney have not been elaborated. From the perspective of whole PM and its constituents, the associations with kidney damage were summarized from epidemiological and toxicological studies, and then the studied potential mechanisms such as oxidative stress and inflammation, DNA damage, endoplasmic reticulum stress, and cell autophagy through which PM induce kidney damage were reviewed.

Keywords: particulate matter; kidney; constituent; effect; mechanism

工业化进程的发展使得大气污染对于居民健康的不良影响愈发显著, 而影响城市空气质量的主要因素之一就是颗粒物。大气颗粒物是大气中各种固态、液态物质的总称, 按空气动力学直径大小可分为总悬浮颗粒物 (total suspended particulate, TSP)、可吸入颗粒物 (inhalable particulate matter, PM₁₀) 以及细颗粒物 (fine particulate matter, PM_{2.5}), 其中 PM_{2.5} 因其粒径小、表面积大、易富集各种有毒有害物质, 从而对人体多个器官系统造成损害^[1]。此前多数研究聚焦于颗粒物对呼吸系统及心血管系统的危害, 对于颗粒物暴露与肾损伤之间关联性的研究并不透彻。本文主要就颗粒物与肾脏相关疾病相关性的研究现况进行综述。

1 颗粒物对肾脏的影响

1.1 流行病学研究

1.1.1 全颗粒物对肾脏的影响 大气中全颗粒物浓度增加为慢性肾脏病的危险因素。Bowe 等^[2-3] 的大型队列研究结果显示, PM₁₀ 与 PM_{2.5} 会增加终末期肾脏疾病的发病风险, 风险比 (hazard ratio, HR) 为 1.26 (95% CI: 1.17~1.35),

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20376

基金项目

第四轮公共卫生行动计划重点学科
(15GWZK0201)

作者简介

袁静宜 (1996—), 女, 硕士生;
E-mail: yjyzhs@163.com

通信作者

匡兴亚, E-mail: kuangxingya@163.com

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-08-02

录用日期 2020-12-25

文章编号 2095-9982(2021)03-0314-07

中图分类号 R122.2

文献标志码 A

►引用

袁静宜, 匡兴亚. 大气颗粒物及其组分对肾脏影响的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (3): 314-320.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20376

Funding

This study was funded.

Correspondence to

KUANG Xingya, E-mail: kuangxingya@163.com

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2020-08-02

Accepted 2020-12-25

►To cite

YUAN Jingyi, KUANG Xingya. Research progress on effects of airborne particulate matters and constituents on kidney[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(3): 314-320.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20376

Mehta等^[4]以居住在美国波士顿的退伍老兵为研究对象开展纵向研究,运用基于卫星的时空模型评估各参与者的PM_{2.5}暴露情况,并检测肾功能相关指标,调整协变量后结果显示,暴露环境中颗粒物浓度增加会导致滤过率降低。Chen等^[5]在中国台湾新北市一项针对65岁以上老人交通污染相关的肾功能研究结果显示,PM₁₀全颗粒的富集程度每升高5.3 μg·m⁻³,肾小球滤过率降低的优势比(odds ratio, OR)为1.05(95% CI: 0.49~1.59)。Yang等^[6]针对的则是中国台湾新北市65岁以下的人群,并且该研究还指出女性比男性更易出现PM₁₀引起的肾小球滤过率下降,超重和高血压也是危险因素之一。一项在中国台北进行的研究^[7]选取100 629位20岁及以上的常住居民进行了长达13年的随访,在对年龄、性别、教育水平、吸烟、饮酒等协变量进行调整之后,得出PM_{2.5}每升高10 μg·m⁻³,患慢性肾脏病的风险提高6%(HR=1.06, 95% CI: 1.02~1.10)。但是Kim等^[8]分析了24 407名韩国30岁以上居民肾功能与空气污染物浓度变化的关联性,结果显示颗粒物浓度升高只与肾小球滤过率下降有关,而与慢性肾脏病发病率的关联无统计学意义。Weaver等^[9]的研究结果也显示,空气污染所导致的肾功能下降可能是因臭氧而非颗粒物所致。目前,针对颗粒物与慢性肾脏病之间关联的已发表文献数目较少,且研究地区、研究人群均较为分散,结果的可合并性较差。

肾癌是泌尿系统常见恶性肿瘤之一,包括起源于泌尿小管不同部位各类亚型,发病率高且呈逐年递增趋势^[10]。在恶性肿瘤发生发展的多个阶段中,环境因素以及其他一些非遗传因素也起到了明显的作用。Gandini等^[11]对意大利一项大型随访队列项目中的人群数据进行分析,结果显示PM_{2.5}每升高10 μg·m⁻³,肾癌的HR为1.24(95% CI: 1.11~1.29),且因为该分析的涵盖面广,可以代表整个国家不同地区的人口,农村地区的HR值比城市地区高。Turner等^[12]收集分析了来自美国各州、华盛顿特区、波多黎各地区共77 000名居民的疾病史资料,研究结果显示PM_{2.5}与多种癌症有关,HR为1.15(95% CI: 1.02~1.29)。Karami等^[13]以医院为基础的多中心病例对照研究结果显示,肾细胞癌的发病与特定类型粉尘职业暴露有关,与非职业暴露人群相比,接触玻璃纤维、矿物纤维以及砖尘的工人的发病风险增高,OR分别为2.1(95% CI: 1.1~3.9)、2.5(95% CI: 1.2~5.1)、1.5(95% CI: 1.0~2.4)。

1.1.2 颗粒物组分对肾脏的影响 颗粒物对人群所造成的伤害,因其粒径以及组分的不同而不同。从化学组成上来看,颗粒物并非单一组分毒物,而是混合组分,多达数百种。通常可划分为四大类:第一类为水溶性离子,包括Na⁺、NH₄⁺、K⁺、Mg²⁺、Ca²⁺、Cl⁻、NO₃⁻、SO₄²⁻等;第二类是无机金属元素,包括钙、铁、镍、铜、锰、铅、镉等;第三类是碳质组分,包括有机碳、元素碳;第四类为多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)以及部分有机物。Raaschou-Nielsen等^[14]将欧洲14项空气污染与肾癌关联的队列研究合并,结果显示人群肾癌发病风险升高与PM_{2.5}浓度增加有关,与其中所含有的金属钒相关性最强。Jung等^[15]通过时间序列分析,得出美籍非裔家庭儿童尿液样本与空气中PAHs含量存在关联性的结论。Singh等^[16]在印度进行的一项横断面研究分析表明,空气中PAHs浓度升高与厨房工人尿液中微量蛋白含量增加有关。以上研究结果说明PAHs可对人体肾脏功能造成损害,但尚缺乏针对大气颗粒物中所含有的PAHs及其对肾脏功能影响的研究。目前关于颗粒物组分与靶器官损伤的流行病学研究仍集中在心肺系统,针对颗粒物各组分与肾损伤间关联的研究有待加强。

1.2 实验研究

1.2.1 全颗粒物对肾脏的毒性效应 毒理实验研究结果也证明颗粒物暴露对肾脏的生理功能有不良影响,Busso等^[17]分别以自发性高血压大鼠与Wistar-Kyoto小鼠作为研究对象,于PM_{2.5}暴露仓中3个月后,组织学观察结果显示,与对照组相比,两组小鼠的肾间质白细胞数量增多,以弥漫性浸润与局灶性球旁细胞层浸润为主;部分自发性高血压大鼠肾脏组织出现纤维斑块、管状基底膜增厚、肾小球管腔缩小、系膜扩张等一系列病理变化;血清生化检验结果显示血尿素氮值升高,提示暴露组大鼠和小鼠的肾功能受到影响。Ali等^[18]以Wistar大鼠作为研究对象,将柴油尾气颗粒物以20 mg·kg⁻¹的剂量加入饮食中喂养11 d,发现颗粒物可以加重具有肾毒性的顺铂所引起的肾损伤,病理表现为急性肾小管坏死伴有肾小管扩张、间质水肿以及充血。Nemmar等^[19]以雌性颞下颌关节病小鼠作为对象,研究1.5 mg·kg⁻¹柴油废气颗粒物染毒4周对于嘌呤引起的慢性肾功能衰竭的不良影响;苏木精-伊红染色观察到,与对照组相比,染毒组动物的肾脏组织坏死细胞、肾小球塌陷数量更多。Zhang等^[20]以1.8、4.5、16.2 mg·kg⁻¹ PM_{2.5}对SD小鼠以

经口灌注方式染毒 10 次后, 对照组小鼠肝肾组织未见明显病理损伤, 染毒组小鼠出现肝脏细胞水肿及肾小球萎缩, 此外, 肾小管扩张程度也增大, 组织切片经马松三色染色和天狼星红染色结果显示胶原沉积明显增多。

Lu 等^[21]对雄性 SD 小鼠经口灌注磷酸盐缓冲液以及 0.12、0.12 g·L⁻¹ PM_{2.5}, 研究 PM_{2.5} 与高血压的关系以及影响机制, 8 周后发现暴露组小鼠肾近端小管上皮细胞中 D1 受体 (对 Na⁺-K⁺-腺苷三磷酸酶活性有基础抑制作用) 磷酸化程度上升, 表达降低, 并伴有 4 型 G 蛋白偶联受体激酶表达上升, 从而影响钠的排泄, 导致高血压。Aztatzi-Aguilar 等^[22]以大鼠作为研究对象, 连续 8 周暴露于 PM_{2.5} 中, 每周 3 d, 每天 5 h, 结果显示第 4 周大鼠尿液中的白蛋白、α-1-酸性糖蛋白等早期肾损伤指标增高。Du 等^[23]将 C57BL/6 小鼠置于 PM_{2.5} 暴露仓内, 16 周后观察到在暴露组大鼠肾皮质中, 与血管紧张素产生相关的 *At1r*、*Ace* mRNA 表达水平降低, 胰舒血管紧张素-肌肽系统内与调节血管紧张度以及氧化应激相关的 *B1R*、*KLK-1* mRNA 及其调控表达的蛋白水平都有所下降。关于颗粒物致肾损伤过程中以肾素-血管紧张素-醛固酮系统为代表的一系列相关内分泌轴的研究仍较缺乏, 由于牵涉到的系统脏器较多, 分子机制及相关通路复杂, 难以得出完整且清晰的结论体系, 完善这一领域空缺或许可为颗粒物致健康损害的防治提供新思路。

1.2.2 颗粒物各组分对肾脏的毒性效应 目前关于颗粒物中 PAHs 以及有机物毒性作用的研究较多。PAHs 是一种持久性环境毒物, 可吸附在颗粒物表面并进入机体, 其典型代表苯并芘是人类致癌物质, 可以通过与细胞遗传物质发生不可逆的共价结合启动致癌过程。Ishida 等^[24]采用免疫组化方法检测发现 120 例肾细胞癌患者的 PAHs 受体表达情况与肾细胞癌相关。交通污染也是颗粒物的一个主要来源。Oh 等^[25]收集韩国水原市交通道路旁的颗粒物并提取其中的有机成分, 对人支气管上皮细胞 (BEAS-2B 细胞) 进行染毒, 经彗星实验检测到微核生成, 且与遗传物质的损伤存在剂量-反应关系。1-硝基芘是典型的硝基 PAHs, 也是 PM_{2.5} 中的重要成分, 有较强的发育毒性。Wang 等^[26]以人绒毛膜外滋养层细胞为研究对象, 暴露于 1-硝基芘后观察到细胞增殖停滞, 周期调控相关蛋白的表达降低。虽然颗粒物中单纯金属元素含量较少, 但因肾脏的血流系统较为丰富, 毒物易于聚积其中, 所以长

期低剂量暴露也会对肾脏产生损害。

不同的颗粒物时空特征不同, 来源不同, 对机体产生的毒性效应也有所差异。Agarwal 等^[27]发现生物燃料发动机产生的尾气总量比老式柴油机少, 但排出颗粒物中 PAHs 以及有害金属含量更高, 对人胚胎肾细胞株 HEK-293 细胞的细胞毒性更强。Olawoyin 等^[28]对萨尼亚化学谷地区大气中几种典型的重金属进行研究, 结果显示使人体终身患癌风险增加的重金属从高到低依次为砷、铬、镉、镍、铅。因此明确其中究竟何种组分经何种机制损伤了肾脏这一靶器官, 以及各组间是否存在联合毒性效应, 对于未来更加精确地防治颗粒物所造成的靶器官损伤具有重要意义。

2 颗粒物致肾损伤的机制

2.1 氧化应激与炎症损伤

氧化应激与炎症损伤已被证明是颗粒物导致呼吸系统与心血管系统损伤的重要机制, 但是颗粒物致肾毒性的损伤机制还尚未得出明确结论。颗粒物的化学特性及其表面所携带的金属成分与有机物使其具有自由基活性。Huang 等^[29]将收集到的 PM_{2.5} 制成 50 mg·L⁻¹ 悬液, 对人肾皮质近曲小管上皮细胞 (HK-2 细胞) 进行染毒, 通过细胞透性探针测定到染毒 6 h 后细胞内活性氧水平上升, 核因子 E2 相关因子 2、血红素氧合酶-1、还原型辅酶 II: 醌氧化还原酶 1 的表达增高, Kele^h 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 表达水平降低, 且均与 PM_{2.5} 浓度有剂量-反应关系。Li 等^[30]的研究结果显示, PM_{2.5} 染毒后大鼠肾脏内超氧化物歧化酶活性出现明显下降趋势, 脂质过氧化物水平升高, 这说明 PM_{2.5} 对肾脏产生毒性作用的机制可能是通过引起肾细胞膜的脂质过氧化, 破坏氧化-抗氧化系统的平衡, 导致氧化损伤^[31]。

随着研究的深入, 越来越多的学者开始关注线粒体与颗粒物致靶器官氧化损伤的关系。肾脏细胞内有较多的线粒体可以产生充足的腺苷三磷酸以维持其高强度的代谢。环境毒物的持续刺激, 一方面使得线粒体膜电位降低, 导致细胞色素 c 释放, 进而激活 Caspase 途径, 诱导肾脏细胞凋亡, 另一方面可以直接激活氧化应激, 从而产生更多的活性氧^[32-33], 在颗粒物引起肾损伤的病理变化过程中起重要作用^[34-35], 但其分子机制仍未详细阐明, 应是今后关注的重点。

炎症反应是机体抵抗外界有害刺激的一种自我保护机制, 但若炎症介质产生过多, 反而会对机体组

织器官产生损害。Ren等^[36]的研究结果显示,当小鼠暴露于 $30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ PM}_{2.5}$ 环境中15 d,其肺组织内白介素-6、肿瘤坏死因子- α 、C反应蛋白水平均高于对照组。Yan等^[37]以1型糖尿病SD大鼠作为研究模型,将其暴露于实时环境浓度的 $\text{PM}_{2.5}$ 仓中,16周后暴露组白介素-6、纤维蛋白原水平上升,与对照组相比,糖尿病大鼠还出现了明显的肾小球硬化、肾小管损伤加重以及心血管的病理改变,因此推断对于糖尿病患者而言,颗粒物可以通过激发全身炎症,诱导一系列心脑血管并发症。Bourgeois等^[38]用 $2\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\text{ PM}_{2.5}$ 对人肺腺癌A549细胞染毒24 h后检测了炎症因子与相关蛋白的表达水平,并结合颗粒物成分分析结果,推测炎症因子的大量产生可能与颗粒物中所含金属过渡离子有密切关联,这再次提示关注颗粒物的具体组分对颗粒物致肾损伤的精准防治具有重要意义。

2.2 细胞DNA损伤

De Oliveira等^[39]将小鼠置于 $(682\pm532)\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 的 $\text{PM}_{2.5}$ 环境中暴露3个月,发现 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露组小鼠肺、肾DNA中氧化核苷8-氧-7,8-二氢-2'-脱氧鸟苷水平升高,肾、肝DNA中乙烯加合物1, N^6 -乙烯-2'-脱氧腺苷和1, N^2 -乙烯-2'-脱氧鸟苷水平平均升高。Zhang等^[20]以1.8、4.5、 $16.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ PM}_{2.5}$ 对SD小鼠以经口灌注方式染毒,10次后,与对照组相比,乳酸、亚麻酸、柠檬酸盐等18种产能相关代谢物的含量发生改变,其中柠檬酸盐和琥珀酸盐是三羧酸循环的重要中间物,这提示 $\text{PM}_{2.5}$ 可导致能量供应的紊乱,从而影响细胞DNA合成等一系列正常生理活动。但是目前大多数研究只考虑了 $\text{PM}_{2.5}$ 引起的生理活动相关代谢物的变化,并没有联系特定的疾病和损伤,临床意义不足。颗粒物所导致的细胞DNA损伤与其组成成分有关,可能是由其中所含的镉引起的^[40]。

$\text{PM}_{2.5}$ 对肾脏的损伤还与其引起的一些表观遗传学的改变有关。Krauskopf等^[41]的研究表明,短期暴露于含有 $\text{PM}_{2.5}$ 的交通污染源气体可以使得肾脏组织中的miR-25-3p、miR-148a-3p、miR-150-5、miR-223-3p水平改变,与肾脏疾病的发病机制和疾病进展相关。Serino等^[42]研究表明,与miR-148a-3p属同一家族的miR-148b-3p在IgA肾炎病人的外周血单核细胞中表达上调,可作为潜在的非侵入性IgA肾炎检测标志物。而且在IgA肾炎病人体内,miR-223-3p表达降低^[43],一定程度上揭示了 $\text{PM}_{2.5}$ 与肾脏疾病在表观遗传学上的关联。

2.3 内质网应激

内质网是重要的细胞器,具有蛋白质折叠和转运,维持钙稳态,调节脂质合成等多种功能。细胞在受到相应刺激后,可引起内质网应激并激活未折叠蛋白反应,若内质网应激程度过高,细胞会将适应性未折叠蛋白反应的促生存作用转化为促凋亡作用^[44],还可促进自噬体的形成,以消除折叠错误的蛋白,维持机体稳态。许多研究表明内质网应激与肾脏疾病的发生有关^[45],但鲜有研究关注颗粒物与内质网应激、细胞自噬间的关系。Hsu等^[46]发现, HK-2细胞暴露于交通来源的颗粒物后呈现出剂量依赖的细胞毒性作用,当刺激质量浓度为 $50\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,细胞存活率不到60%,与对照组相比,暴露组内质网应激相关的蛋白[微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)]、Beclin 1、肌醇需求酶因子1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)、细胞凋亡的关键介质裂解型半胱氨酸蛋白酶-3表达量均增加,这些结果表明颗粒物致肾脏细胞出现自噬、凋亡、内质网应激等现象,损害肾功能。

2.4 细胞自噬

细胞自噬是一种进化相对保守的胞内物质周转过程,在维持机体稳态,减少疾病的发生方面有重要意义。在PAHs诱导细胞损伤的过程中,自噬发挥了重要作用。对肾脏而言,不完善的自噬过程可以导致足细胞的损伤,进而导致肾脏疾病^[47]。Zhang等^[48]选取PAHs中致癌性最强的苯并(b)荧蒽,以 $0\sim10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 设置6个浓度梯度,对永生化小鼠足细胞进行染毒,结果显示苯并(b)荧蒽抑制LC3-I向LC3-II的转化,影响自噬小体的生成,且自噬诱导剂的使用可减轻苯并(b)荧蒽造成的足细胞伤害。因此这为制订 $\text{PM}_{2.5}$ 所致肾损伤的预防措施以及治疗机制提供了新的思路,尤其是自噬调节剂的使用。

除此之外,自噬还参与 $\text{PM}_{2.5}$ 致肾损伤的其他机制,主要表现为保护作用^[49],但其具体的分子机制尚未明确,亟待深入研究。研究者们也逐渐把目光转向具体的临床疾病,以期能从病理方面找到新的切入点^[50-51]。

3 结论与展望

颗粒物污染已经成为危害人群健康的不可忽视的重大公共卫生问题,其对于人体多系统的毒性损害也逐渐被认知。近年来有关颗粒物对肾脏等肺外器官

系统的毒性损伤作用的研究越来越多,但尚未形成系统性结论。一方面是流行病学研究涵盖的人群面不够广,大多还是针对发达国家以及地区,发展中国家因工业发展要求以及相关标准政策的缺乏,颗粒物对人群健康的负面效应更为显著,但相关研究却不足。另一方面,由于颗粒物为一种混合组分污染物,受到实验技术条件的限制,难以明确是何成分通过何种路径对肾脏细胞造成损伤并引发一系列的病理变化,但目前已有研究者尝试通过模拟颗粒物以及环境毒理学的方法甄别单一金属在颗粒物所引起的心肺系统毒性中的贡献,并对各重金属的联合毒性效应进行评价^[52-53]。更重要的是,毒理实验中人为模拟的染毒主要是短时间、高剂量的暴露,而在实际情况中人群接触颗粒物以低剂量、长期接触为主,所以毒理实验结果外推至人的代表性还有待进一步研究和确证,这对于大气污染颗粒物浓度标准限值的界定以及污染防治措施的制定有着重要意义。

参考文献

- [1] DI Q, DAI L, WANG Y, et al. Association of short-term exposure to air pollution with mortality in older adults [J]. JAMA, 2017, 318 (24) : 2446-2456.
- [2] BOWE B, XIE Y, LI T, et al. Associations of ambient coarse particulate matter, nitrogen dioxide, and carbon monoxide with the risk of kidney disease : a cohort study [J]. Lancet Planet Health, 2017, 1 (7) : E267-E276.
- [3] BOWE B, XIE Y, LI T, et al. Particulate matter air pollution and the risk of incident CKD and progression to ESRD [J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29 (1) : 218-230.
- [4] MEHTA AJ, ZANOBETTI A, BIND MA, et al. Long-term exposure to ambient fine particulate matter and renal function in older men : the veterans administration normative aging study [J]. Environ Health Perspect, 2016, 124 (9) : 1353-1360.
- [5] CHEN SY, CHU DC, LEE JH, et al. Traffic-related air pollution associated with chronic kidney disease among elderly residents in Taipei City [J]. Environ Pollut, 2018, 234 : 838-845.
- [6] YANG YR, CHEN YM, CHEN SY, et al. Associations between long-term particulate matter exposure and adult renal function in the Taipei metropolis [J]. Environ Health Perspect, 2017, 125 (4) : 602-607.
- [7] CHAN TC, ZHANG Z, LIN BC, et al. Long-term exposure to ambient fine particulate matter and chronic kidney disease : a cohort study [J]. Environ Health Perspect, 2018, 126 (10) : 107002.
- [8] KIM HJ, MIN JY, SEO YS, et al. Association between exposure to ambient air pollution and renal function in Korean adults [J]. Ann Occup Environ Med, 2018, 30 (1) : 14.
- [9] WEAVER AM, WANG Y, WELLENIUS GA, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and renal function in African Americans : the Jackson Heart Study [J]. J Expo Sci Environ Epidemiol, 2019, 29 (4) : 548-556.
- [10] MALYSZKO J, TESAROVA P, CAPASSO G, et al. The link between kidney disease and cancer : complications and treatment [J]. Lancet, 2020, 396 (10246) : 277-287.
- [11] GANDINI M, SCARINZI C, BANDE S, et al. Long term effect of air pollution on incident hospital admissions : Results from the Italian Longitudinal Study within LIFE MED HISS project [J]. Environ Int, 2018, 121 : 1087-1097.
- [12] TURNER MC, KREWSKI D, DIVER WR, et al. Ambient air pollution and cancer mortality in the cancer prevention study II [J]. Environ Health Perspect, 2017, 125 (8) : 087013.
- [13] KARAMI S, BOFFETTA P, STEWART PS, et al. Occupational exposure to dusts and risk of renal cell carcinoma [J]. Br J Cancer, 2011, 104 (11) : 1797-1803.
- [14] RAASCHOU-NIELSEN O, PEDERSEN M, STAFIOGGIA M, et al. Outdoor air pollution and risk for kidney parenchyma cancer in 14 European cohorts [J]. Int J Cancer, 2017, 140 (7) : 1528-1537.
- [15] JUNG KH, LIU B, LOVINSKY-DESIR S, et al. Time trends of polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in New York City from 2001 to 2012 : assessed by repeat air and urine samples [J]. Environ Res, 2014, 131 : 95-103.
- [16] SINGH A, KAMAL R, MUDIAM MK, et al. Heat and PAHs emissions in indoor kitchen air and its impact on kidney dysfunctions among kitchen workers in Lucknow, North India [J]. PLoS One, 2016, 11 (2) : e0148641.
- [17] BUSSO IT, MATEOS AC, JUNCOS LI, et al. Kidney damage induced by sub-chronic fine particulate matter exposure [J]. Environ Int, 2018, 121 : 635-642.
- [18] ALI BH, AL ZA'ABI M, SHALABY A, et al. The effect of thymoquinone treatment on the combined renal and

- pulmonary toxicity of cisplatin and diesel exhaust particles [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2015, 240 (12) : 1698-1707.
- [19] NEMMAR A, KARACA T, BEEGAM S, et al. Prolonged pulmonary exposure to diesel exhaust particles exacerbates renal oxidative stress, inflammation and DNA damage in mice with adenine-induced chronic renal failure [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38 (5) : 1703-1713.
- [20] ZHANG Y, HU H, SHI Y, et al. 1H NMR-based metabolomics study on repeat dose toxicity of fine particulate matter in rats after intratracheal instillation [J]. *Sci Total Environ*, 2017, 589 : 212-221.
- [21] LU X, YE Z, ZHENG S, et al. Long-term exposure of fine particulate matter causes hypertension by impaired renal D1 receptor-mediated sodium excretion via upregulation of G-protein-coupled receptor kinase type 4 expression in sprague-dawley rats [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7 (1) : e007185.
- [22] AZTATZI-AGUILAR O G, URIBE-RAMIREZ M, NARVAEZ-MORALES J, et al. Early kidney damage induced by subchronic exposure to PM_{2.5} in rats [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2016, 13 (1) : 68.
- [23] DU X, ZENG X, ZHANG J, et al. Ambient fine particulate matter induced the elevation of blood pressure through ACE2/Ang (1-7) pathway : the evidence from urine metabolites [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 203 : 111044.
- [24] ISHIDA M, MIKAMI S, SHINOJIMA T, et al. Activation of aryl hydrocarbon receptor promotes invasion of clear cell renal cell carcinoma and is associated with poor prognosis and cigarette smoke [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137 (2) : 299-310.
- [25] OH SM, KIM HR, PARK YJ, et al. Organic extracts of urban air pollution particulate matter (PM_{2.5}) -induced genotoxicity and oxidative stress in human lung bronchial epithelial cells (BEAS-2B cells) [J]. *Mutat Res*, 2011, 723 (2) : 142-151.
- [26] WANG B, XU S, LU X, et al. Reactive oxygen species-mediated cellular genotoxic stress is involved in 1-nitropyrene-induced trophoblast cycle arrest and fetal growth restriction [J]. *Environ Pollut*, 2020, 260 : 113984.
- [27] AGARWAL AK, SINGH A, GUPTA T, et al. Mutagenicity and cytotoxicity of particulate matter emitted from biodiesel-fueled engines [J]. *Environ Sci Technol*, 2018, 52 (24) : 14496-14507.
- [28] OLAWOYIN R, SCHWEITZER L, ZHANG K, et al. Index analysis and human health risk model application for evaluating ambient air-heavy metal contamination in Chemical Valley Sarnia [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018, 148 : 72-81.
- [29] HUANG X, SHI X, ZHOU J, et al. The activation of antioxidant and apoptosis pathways involved in damage of human proximal tubule epithelial cells by PM_{2.5} exposure [J]. *Environ Sci Eur*, 2020, 32 : 2.
- [30] LI XY, HAO L, LIU YH, et al. Protection against fine particle-induced pulmonary and systemic inflammation by omega-3 polyunsaturated fatty acids [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861 (3) : 577-584.
- [31] WALY MI, ALI BH, NEMMAR A. Acute effects of diesel exhaust particles and cisplatin on oxidative stress in cultured human kidney (HEK 293) cells, and the influence of curcumin thereon [J]. *Toxicol in Vitro*, 2013, 27 (8) : 2299-2304.
- [32] OGURA Y, KITADA M, MONNO I, et al. Renal mitochondrial oxidative stress is enhanced by the reduction of Sirt3 activity, in Zucker diabetic fatty rats [J]. *Redox Rep*, 2018, 23 (1) : 153-159.
- [33] TSENG CY, WANG JS, CHAO MW. Causation by diesel exhaust particles of endothelial dysfunctions in cytotoxicity, pro-inflammation, permeability, and apoptosis induced by ROS generation [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2017, 17 (4) : 384-392.
- [34] FLEMMING NB, GALLO LA, FORBES JM. Mitochondrial dysfunction and signaling in diabetic kidney disease : oxidative stress and beyond [J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38 (2) : 101-110.
- [35] KOCHI C, POKKUNURI I, SALVI A, et al. Simulated vehicle exhaust exposure (SVEE) in rats impairs renal mitochondrial function [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2020, 42 (6) : 571-579.
- [36] REN H, LU J, NING J, et al. Exposure to fine particulate matter induces self-recovery and susceptibility of oxidative stress and inflammation in rat lungs [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, 27 (32) : 40262-40276.
- [37] YAN YH, CHOU CC, WANG JS, et al. Subchronic effects of inhaled ambient particulate matter on glucose homeostasis and target organ damage in a type 1 diabetic rat model [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 281 (2) : 211-220.

- [38] BOURGEOIS B, OWENS JW. The influence of Hurricanes Katrina and Rita on the inflammatory cytokine response and protein expression in A549 cells exposed to PM_{2.5} collected in the Baton Rouge-Port Allen industrial corridor of Southeastern Louisiana in 2005 [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2014, 24 (3) : 220-242.
- [39] DE OLIVEIRA AA, DE OLIVEIRA TF, DIAS MF, et al. Genotoxic and epigenotoxic effects in mice exposed to concentrated ambient fine particulate matter (PM_{2.5}) from Sao Paulo city, Brazil [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2018, 15 (1) : 40.
- [40] ZENG Z, HUO X, WANG Q, et al. PM_{2.5}-bound PAHs exposure linked with low plasma insulin-like growth factor 1 levels and reduced child height [J]. *Environ Int*, 2020, 138 : 105660.
- [41] KRAUSKOPF J, CAIMENT F, VAN VELDHOFEN K, et al. The human circulating miRNome reflects multiple organ disease risks in association with short-term exposure to traffic-related air pollution [J]. *Environ Int*, 2018, 113 : 26-34.
- [42] SERINO G, PESCE F, SALLUSTIO F, et al. In a retrospective international study, circulating miR-148b and let-7b were found to be serum markers for detecting primary IgA nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2016, 89 (3) : 683-692.
- [43] WEI Q, MI QS, DONG Z. The regulation and function of microRNAs in kidney diseases [J]. *IUBMB Life*, 2013, 65 (7) : 602-614.
- [44] CHEN BL, SHEU ML, TSAI KS, et al. CCAAT-enhancer-binding protein homologous protein deficiency attenuates oxidative stress and renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 23 (15) : 1233-1245.
- [45] TANIGUCHI M, YOSHIDA H. Endoplasmic reticulum stress in kidney function and disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24 (4) : 345-350.
- [46] HSU YH, CHUANG HC, LEE YH, et al. Traffic-related particulate matter exposure induces nephrotoxicity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 135 : 235-244.
- [47] ZHANG Y, LI S, LI J, et al. Developmental toxicity induced by PM_{2.5} through endoplasmic reticulum stress and autophagy pathway in zebrafish embryos [J]. *Chemosphere*, 2018, 197 : 611-621.
- [48] ZHANG Y, LIU D, LIU Z. The benzo [b] fluoranthene in the atmospheric fine particulate matter induces mouse glomerular podocytes injury via inhibition of autophagy [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 195 : 110403.
- [49] CYBULSKY AV. Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13 (11) : 681-696.
- [50] KUNOVAC A, HATHAWAY QA, PINTI MV, et al. Cardiovascular adaptations to particle inhalation exposure : molecular mechanisms of the toxicology [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319 (2) : H282-H305.
- [51] XU F, XU A, GUO Y, et al. PM_{2.5} exposure induces alveolar epithelial cell apoptosis and causes emphysema through p53/Siva-1 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (7) : 3943-3950.
- [52] YUAN Y, WU Y, GE X, et al. *In vitro* toxicity evaluation of heavy metals in urban air particulate matter on human lung epithelial cells [J]. *Sci Total Environ*, 2019, 678 : 301-308.
- [53] USKI O, JALAVA PI, HAPPO MS, et al. Effect of fuel zinc content on toxicological responses of particulate matter from pellet combustion *in vitro* [J]. *Sci Total Environ*, 2015, 511 : 331-340.

(英文编辑：汪源；责任编辑：汪源)