

# 短期臭氧暴露致健康老年人呼吸系统效应的定组研究

孙贝贝, 宋杰, 姜静, 王亚, 李娟, 安珍, 张艳格, 王贵, 李慧君, 杨富云, 张锐, 吴卫东

新乡医学院公共卫生学院, 河南 新乡 453003

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20414

## 摘要:

**[背景]** 空气污染是国内外较为关注的主要公共卫生问题, 近年来臭氧(O<sub>3</sub>)浓度呈逐渐升高趋势, 其对机体健康的影响不容忽视。

**[目的]** 了解O<sub>3</sub>诱导的急性呼吸系统作用, 以及谷胱甘肽硫转移酶T1(GSTT1)基因对该效应的影响。

**[方法]** 采用定组研究设计, 招募新乡医学院健康退休教职工, 根据纳入标准确定研究对象, 于2018年12月—2019年4月进行5次随访调查(4周·次<sup>-1</sup>), 检测指标包括肺功能指标[用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、呼气流量峰值(PEF)]和气道炎症指标[呼气一氧化氮(FeNO)以及鼻腔黏液中炎性因子白介素8(IL-8)、白介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]和氧化应激指标[8-异构前列腺素(8-epi-PGF2α)]; 结合空气监测站的O<sub>3</sub>小时浓度数据资料和体检时间点, 估算个体的日均浓度, 采用线性混合效应模型分析O<sub>3</sub>浓度(lag0~lag4及lag01~lag04)对健康效应指标的影响, 同时以GSTT1基因分层比较效应差异, 探讨GSTT1多态性对O<sub>3</sub>诱导的健康效应的影响。

**[结果]** 研究共纳入32名老年健康志愿者, 平均年龄(63.53±5.76)岁, 平均体重指数为(26.30±3.36) kg·m<sup>-2</sup>, GSTT1基因表达者共20例(占62.5%), GSTM1、GSTP1基因均全部表达。O<sub>3</sub>质量浓度(简称浓度)为18.96~60.92 μg·m<sup>-3</sup>, 平均浓度为(36.91±13.88) μg·m<sup>-3</sup>; 温度为(6.10±6.77) °C; 相对湿度为(43.92±9.50)%。研究对象四种生物指标(IL-1β, IL-8, TNF-α和8-epi-PGF2α)平均浓度分别为(179.61±126.67)、(49.67±38.19)、(0.49±0.31)和(41.64±20.94) μg·L<sup>-1</sup>; FeNO平均浓度为(28.10±9.96) ppb; 肺功能FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF和MV分别为(2.49±0.53) L、(2.15±0.47) L、(0.87±0.06) L·s<sup>-1</sup>、(4.19±1.54) L·s<sup>-1</sup>和(7.78±2.75) L。分析结果显示, 单污染物模型中O<sub>3</sub>浓度每增加10 μg·m<sup>-3</sup>, lag3时IL-1β水平增加79.36%(95% CI: 1.86%~156.85%); 除O<sub>3</sub>+PM<sub>2.5</sub>模型外, 其余双污染物模型均无统计学意义。基因分层分析表明, GSTT1(+)人群中气道炎症指标(FeNO)改变值高于GSTT1(-)人群。

**[结论]** 急性O<sub>3</sub>暴露导致老年人IL-1β水平升高。GSTT1基因缺失加重了O<sub>3</sub>诱导的呼吸道氧化应激和炎症反应。

**关键词:** 臭氧; 肺功能; 呼吸道炎症; 氧化应激; 谷胱甘肽硫转移酶T1

**Respiratory effects of short-term exposure to ozone in a panel of healthy elderly** SUN Beibei, SONG Jie, JIANG Jing, WANG Ya, LI Juan, AN Zhen, ZHANG Yange, WANG Gui, LI Huijun, YANG Fuyun, ZHANG Rui, WU Weidong (School of Public Health, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003, China)

## Abstract:

**[Background]** Air pollution is a major public health problem widely concerned. In recent years, the growing concentration of ozone (O<sub>3</sub>) in association with human health effects cannot be ignored.

**[Objective]** This study aims to investigate acute adverse human respiratory effects of O<sub>3</sub> and to determine whether glutathione S-transferase-theta 1 (GSTT1) gene modifies those effects.

**[Methods]** Healthy and retired teaching staff of Xinxiang Medical College who met the inclusion criteria were enrolled in the study, and were followed up five times (once every four weeks) from December 2018 to April 2019. Detection indicators were lung function indicators, including forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>), and peak expiratory flow (PEF); airway inflammation indicators, such as fractional exhaled nitric oxide (FeNO),

## 基金项目

国家自然科学基金项目(81573112)

## 作者简介

孙贝贝(1994—), 女, 硕士生;  
E-mail: sunbeia@163.com

## 通信作者

吴卫东, E-mail: wdwu2013@126.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-09-01

录用日期 2020-12-15

文章编号 2095-9982(2021)02-0125-07

中图分类号 R12

文献标志码 A

## 引用

孙贝贝, 宋杰, 姜静, 等. 短期臭氧暴露致健康老年人呼吸系统效应的定组研究[J]. 环境与职业医学, 2021, 38(2): 125-131.

## 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20414

## Funding

This study was funded.

## Correspondence to

WU Weidong, E-mail: wdwu2013@126.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2020-09-01

Accepted 2020-12-15

## To cite

SUN Beibei, SONG Jie, JIANG Jing, et al. Respiratory effects of short-term exposure to ozone in a panel of healthy elderly[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(2): 125-131.

## Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20414

interleukin-8 (IL-8), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in nasal samples; and oxidative stress indicator, namely 8-epi-prostaglandin F2 alpha (8-epi-PGF2 $\alpha$ ). Daily average concentrations of individual exposure were calculated by hourly concentration of O<sub>3</sub> and meteorological factors recorded by fixed monitoring sites. Linear mixed-effect model was used to analyze the relationship between O<sub>3</sub> concentration (lag0-lag4 and lag01-lag04) and respiratory effects, and then the potential modifying effects of *GSTT1* polymorphism were studied by stratification analysis.

**[Results]** A total of 32 elderly healthy volunteers were enrolled in the study, with an average age of (63.53 $\pm$ 5.76) years and an average body mass index (BMI) of (26.30 $\pm$ 3.36) kg·m<sup>-2</sup>. There were 20 cases (62.5%) with *GSTT1* gene expression, 32 cases (100%) with *GSTM1* gene expression, and 32 cases (100%) with *GSTP1* gene expression. The O<sub>3</sub> concentration was 18.96-60.92  $\mu$ g·m<sup>-3</sup>, and the average concentration was (36.91 $\pm$ 13.88)  $\mu$ g·m<sup>-3</sup>; the temperature was (6.10 $\pm$ 6.77) °C; the relative humidity was (43.92 $\pm$ 9.50)%. The average concentrations of four biological indicators (IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ , and 8-epi-PGF2 $\alpha$ ) of the study subjects were (179.61 $\pm$ 126.67), (49.67 $\pm$ 38.19), (0.49 $\pm$ 0.31), and (41.64 $\pm$ 20.94)  $\mu$ g·L<sup>-1</sup>, respectively; the average concentration of FeNO was (28.10 $\pm$ 9.96) ppb; the values of lung function indicators (FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, PEF, and MV) were (2.49 $\pm$ 0.53) L, (2.15 $\pm$ 0.47) L, (0.87 $\pm$ 0.06) L·s<sup>-1</sup>, (4.19 $\pm$ 1.54) L·s<sup>-1</sup>, and (7.78 $\pm$ 2.75) L, respectively. For every 10  $\mu$ g·m<sup>-3</sup> increase in O<sub>3</sub> concentration in the single-pollutant model, the IL-1 $\beta$  level at lag3 increased by 79.36% (95% CI: 1.86%-156.85%); except for the O<sub>3</sub>+PM<sub>2.5</sub> model, the other dual-pollutant models are not statistically significant. Genetic stratification analysis results showed that the change of airway inflammation indicator FeNO in *GSTT1* (+) population was higher than that in *GSTT1* (-) population.

**[Conclusion]** Elevated IL-1 $\beta$  levels could be caused by acute O<sub>3</sub> exposure in the elderly. *GSTT1* gene deletion aggravates O<sub>3</sub>-induced airway inflammation.

**Keywords:** ozone; lung function; respiratory inflammation; oxidative stress; glutathione S-transferase-theta 1

空气污染是呼吸道疾病的主要危险因素之一<sup>[1]</sup>。短期接触颗粒物可损害呼吸系统健康,甚至导致呼吸道疾病发病率和死亡率的增加<sup>[2-3]</sup>。近年来,我国大部分地区大气颗粒物(particulate matter, PM)浓度经过治理后有明显下降,但臭氧(ozone, O<sub>3</sub>)质量浓度(简称浓度)却呈逐渐升高趋势。与PM相比,O<sub>3</sub>的健康效应证据相对较少,已有的研究表明,暴露O<sub>3</sub>也可能造成不良呼吸系统效应,包括肺功能降低和肺部炎症<sup>[4]</sup>。

O<sub>3</sub>对呼吸系统产生不利影响的可能机制主要包括气道高反应性、肺功能损伤、局部或系统性炎症和氧化应激<sup>[5-6]</sup>。现有研究表明,短期暴露环境O<sub>3</sub>会引起机体炎症和氧化应激生物标志物水平的增加,如白介素-8(interleukin-8, IL-8)、IL-1 $\beta$ <sup>[7]</sup>、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )<sup>[8]</sup>和8-异前列腺素F2 $\alpha$ (8-epi-prostaglandin F2 $\alpha$ , 8-epi-PGF2 $\alpha$ )<sup>[9]</sup>。此外,短期O<sub>3</sub>暴露与第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>)呈负相关,与呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)呈正相关,表明O<sub>3</sub>可能导致肺功能受损和气道炎症<sup>[4, 10]</sup>。

当暴露于可吸入空气污染物时,人肺上皮细胞产生过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS),氧化还原平衡被破坏,导致氧化应激和肺部炎症介质增加<sup>[11-12]</sup>。谷胱甘肽硫转移酶(glutathione S-transferase, GST)是主要的II期解毒酶,如GSTM1、GSTP1、GSTT1,可催化某些有害物质的亲电子基团与还原型谷胱甘肽结合,达到解毒和抗氧化的效果<sup>[13]</sup>。虽然有证据表

明GST基因可能参与了基因-环境交互作用,影响了空气污染与呼吸系统健康损害间的联系,但目前尚无定论<sup>[14]</sup>。

因此,本研究评估短期暴露O<sub>3</sub>是否通过诱发呼吸道炎症反应及氧化应激改变,从而降低肺功能。此外,还进一步探讨GST多态性对O<sub>3</sub>所诱导的上述不良呼吸系统效应的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象和研究设计

2018年11月在新乡医学院离退休中心招募健康老年人作为研究对象,详细告知实验各项具体操作及随访期间注意事项,共44名志愿者参与,完成基线问卷调查(如年龄、性别、身高、体重和身体健康状况等)。纳入标准为:(1)当前住址为校园家属区或附近小区,在空气质量监测站的范围内;(2)无吸烟史或已戒烟多年;(3)既往无呼吸系统疾病,如哮喘、慢性阻塞性肺炎、支气管炎等;(4)日常进行一定时间的室外活动。最终32名志愿者纳入研究。本研究经新乡医学院伦理委员会审查通过(编号:2018133),所有研究对象均已签署知情同意书。

志愿者招募并完成基线资料调查后,从2018年12月29日—2019年4月20日,每隔4周进行一次体检,所有研究对象均完成5次体检。受试者体检前一周末服用抗生素类药物,体检当天早上空腹,7:00—12:00完成全部体检项目。

## 1.2 资料收集及样本检测

**1.2.1 体格检查** 肺功能由经培训合格的操作员测量, 包括用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、呼气流量峰值 (peak expiratory flow, PEF) 和每分通气量 (minute ventilation, MV), 5次肺功能测量均用同一台 CHEST HI-801 型便携式肺功能仪操作 (日本 CHEST)。FeNO 的单位为 ppb<sup>[15]</sup>, 测量由 Sunvou-CA2122 手持型呼出气分析仪 (中国无锡尚沃医疗) 完成。

**1.2.2 基因型检测** 由专业护士用一次性静脉采血针抽取受试者 2 mL 外周静脉血, 置于 EDTA-K2 抗凝血管中, 送交陕西先锋生物科技有限公司检测 *GSTM1*、*GSTP1*、*GSTT1* 基因型。

**1.2.3 鼻腔采样及实验室分析** 采用鼻黏膜拭纸条 (中国河南温迪生物科技研究院有限公司) 进行上呼吸道鼻腔采样, 采样拭纸条经洗脱后, 标记其上清液并放入 -80°C 保存。通过 ELISA 法测定鼻腔洗脱液中 IL-1β、IL-8、TNF-α (炎症反应指标) 和 8-epi-PGF2α (氧化应激指标), ELISA 试剂盒均由武汉华美生物公司提供, 具体实验操作严格按照其说明书进行。

**1.2.4 空气监测情况** 新乡医学院公共卫生学院空气监测站距离家属楼、老年活动中心约 500 m, 周围无建筑物遮挡。收集每次体检前一周内 O<sub>3</sub> 的小时浓度和气象因素状况 (温度、相对湿度、气压、风速、风向)。

## 1.3 统计学分析

采用 Excel 2007 进行数据整理。采用 R 3.3.3 版本软件包对数据进行统计分析, 使用线性混合效应模型 (linear mixed-effect model, LME) 来评估各指标与 O<sub>3</sub> 浓度之间的关系, 模型以 O<sub>3</sub> 浓度为固定效应参数, 以研究对象变量为随机效应参数, 控制年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI)、季节效应、气象因素 (平均温度、相对湿度) 及 “研究天数” 等的影响, 观察 O<sub>3</sub> 的单纯滞后 (lag0~lag4) 及移动平均滞后 (lag01~lag04) 效应。根据赤池信息量准则指数评估模型质量, 指数越小, 模型拟合度相对较好。符合正态分布指标可直接纳入模型, 观察 O<sub>3</sub> 浓度每变化 10 μg·m<sup>-3</sup>, 对应观测指标的 95% CI 的绝对值变化; 不符合正态分布的数据, 需进行对数转换后进行模型运算, 观察 O<sub>3</sub> 浓度每变化 10 μg·m<sup>-3</sup>, 对应观测指标的 95% CI 的百分比变化。此外, 模型也评估了 *GST* 基因多态性对 O<sub>3</sub> 与呼吸系统效应关系的影响, 通过 Zeka 等<sup>[16]</sup> 报道的 95% CI 计算方法来评估基因型组间的差异。

## 2 结果

### 2.1 一般情况和检测结果

本研究最终共纳入研究对象 32 例, 男性 14 例, 女性 18 例, 年龄为 (63.53±5.76) 岁, *GSTT1* 基因表达者共 20 例 (占 62.5%), *GSTM1*、*GSTP1* 基因均全部表达。研究对象的 BMI 为 (26.30±3.36) kg·m<sup>-2</sup>, 5 人 BMI 超过 30 kg·m<sup>-2</sup>; 6 人有过敏史, 但在研究期间并未接受任何治疗。

2018 年 12 月 29 日—2019 年 4 月 20 日, 32 名研究对象共进行 5 次随访, 在此期间共收集 160 份肺功能数据和鼻黏膜洗脱液样品, 并测量多种空气污染物的浓度以及气象因素水平, 如表 1 所示。O<sub>3</sub> 浓度变化范围为 18.96~60.92 μg·m<sup>-3</sup>, 平均浓度为 (36.91±13.88) μg·m<sup>-3</sup>; 温度为 (6.10±6.77) °C; 相对湿度为 (43.92±9.50) %。研究对象 IL-1β、IL-8、TNF-α 和 8-epi-PGF2α 浓度分别为 (179.61±126.67)、(49.67±38.19)、(0.49±0.31) 和 (41.64±20.94) μg·L<sup>-1</sup>; 肺功能指标 FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF 和 MV 分别为 (2.49±0.53)、(2.15±0.47) L, 0.87±0.06, (4.19±1.54) L·s<sup>-1</sup> 和 (7.78±2.75) L。

表 1 空气污染物、气象状况及健康效应指标水平  
Table 1 Statistics of selected air pollutants, meteorological factors, and health effect indexes

指标	$\bar{x}\pm s$	Min	Max	$P_{25}$	$P_{50}$	$P_{75}$	四分位间距
炎症指标							
$\rho_{IL-1\beta}/(\mu g \cdot L^{-1})$	179.61±126.67	14.18	608.48	80.92	154.06	236.03	155.11
$\rho_{IL-8}/(\mu g \cdot L^{-1})$	49.67±38.19	4.20	159.06	21.49	37.37	63.01	41.52
$\rho_{TNF-\alpha}/(\mu g \cdot L^{-1})$	0.49±0.31	0.05	1.43	0.25	0.43	0.67	0.42
$\rho_{FeNO}/ppb$	28.10±9.96	10	55	20	28	34	14
氧化应激指标							
$\rho_{8-epi-PGF2\alpha}/(\mu g \cdot L^{-1})$	41.64±20.94	5.02	92.37	25.17	40.83	56.47	31.30
肺功能							
FVC/L	2.49±0.53	1.34	3.91	2.13	2.42	2.88	0.75
FEV <sub>1</sub> /L	2.15±0.47	1.18	3.49	1.84	2.14	2.44	0.60
FEV <sub>1</sub> /FVC	0.87±0.06	0.71	1.00	0.84	0.88	0.91	0.07
MV/L	7.78±2.75	3.51	15.40	5.64	7.34	9.51	3.87
PEF/(L·s <sup>-1</sup> )	4.19±1.54	1.61	8.93	3.09	3.86	4.73	1.64
空气监测情况							
$\rho_{O_3}/(\mu g \cdot m^{-3})$	36.91±13.88	18.96	60.92	28.79	32.5	42.92	14.13
$\rho_{PM_{2.5}}/(\mu g \cdot m^{-3})$	68.29±60.98	26.17	189.29	31.33	45.88	48.74	17.41
$\rho_{NO_2}/(\mu g \cdot m^{-3})$	50.73±8.02	34.71	58.96	49.42	52.92	56.83	7.42
$\rho_{CO}/(mg \cdot m^{-3})$	4.94±1.33	2.38	6.36	4.66	5.17	5.96	1.30
$\rho_{SO_2}/(\mu g \cdot m^{-3})$	17.88±4.66	10.33	26.42	16.46	18.33	20.08	3.63
温度/°C	6.10±6.77	-5.43	14.02	3.17	7.04	11.59	8.42
相对湿度/%	43.92±9.50	35.25	63.88	39.25	40.71	42.25	3.00

### 2.2 O<sub>3</sub> 单污染物模型健康效应

对于 O<sub>3</sub> 的单独效应, 如图 1 所示, O<sub>3</sub> 浓度每增

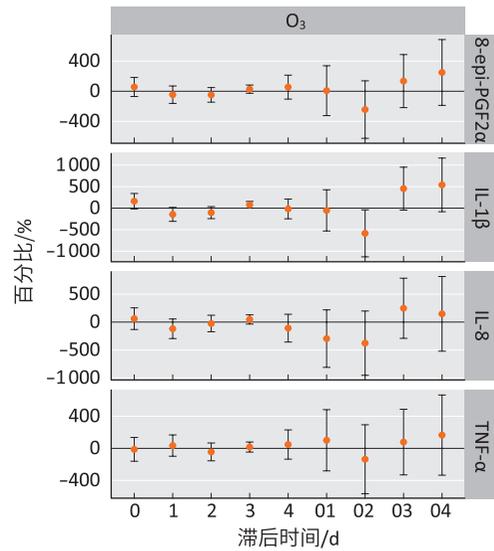
加  $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , 总人群体检当天 (lag0) 各炎症指标和氧化应激指标变化未发现统计学意义; 在 lag3 条件下, IL-1 $\beta$  水平升高 79.36% (1.86%~156.85%), 其他指标变化并无统计学意义。在 lag0~lag4、lag01~lag04, FeNO、FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF 和 MV 变化无统计学意义, 结果未展示。

### 2.3 O<sub>3</sub> 双污染物模型健康效应

在同一滞后条件 (lag3) 下, 随着 PM<sub>2.5</sub>、CO、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub> 分别纳入 O<sub>3</sub> 效应模型, 除 O<sub>3</sub>+PM<sub>2.5</sub> 外, 其他双污染物模型无统计学意义。结果如表 2 所示。

### 2.4 GSTT1 多态性对 O<sub>3</sub> 暴露与呼吸系统健康效应指标的影响

对于 GSTT1 基因表达 (+) 和不表达 (-) 的研究对象, O<sub>3</sub> 暴露与健康效应指标改变结果如图 2 所示。GSTT1 (+) 人群中气道炎症指标 (FeNO) 改变值高于 GSTT1 (-) 人群, 差异具有统计学意义。



[注] O<sub>3</sub> 浓度每增加  $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , IL-1 $\beta$ 、IL-8、TNF- $\alpha$  和 8-epi-PGF2 $\alpha$  的百分比变化 (%). 01、02、03、04 指累积滞后 1、2、3、4 d。

图 1 O<sub>3</sub> 暴露时间与各健康效应指标水平的改变

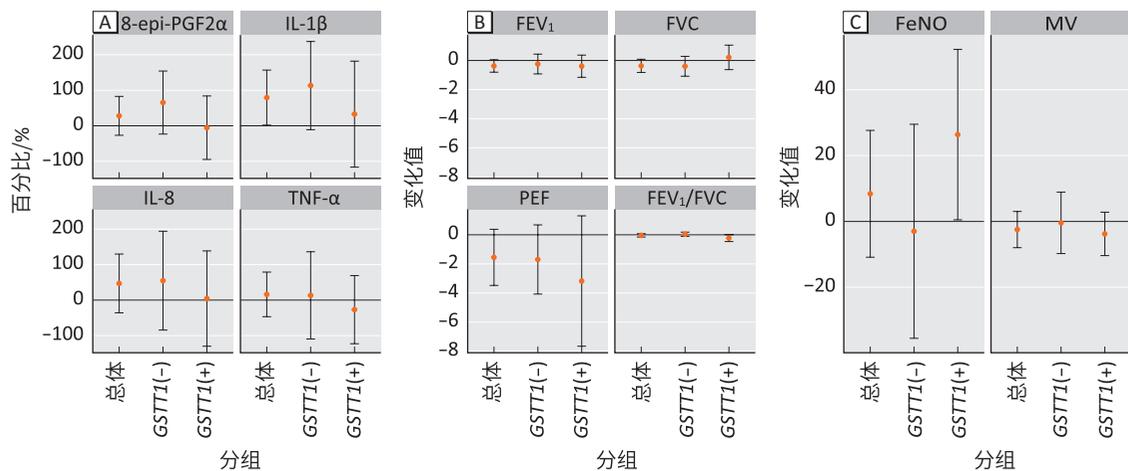
Figure 1 Changes of O<sub>3</sub>-induced health effect index levels over exposure time

表 2 双污染物模型健康效应

Table 2 Health effects estimated by double-pollutant model

指标	O <sub>3</sub>	O <sub>3</sub> +PM <sub>2.5</sub>	O <sub>3</sub> +CO	O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub>	O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub>
IL-8 浓度变化百分比/%	46.87 (-35.96~129.70)	192.88 (-79.45~465.21)	107.86 (-86.66~302.37)	101.34 (-159.02~361.70)	178.90 (-191.30~549.10)
IL-1 $\beta$ 浓度变化百分比/%	79.36 (1.86~156.85) *	159.11 (-93.34~411.57)	85.51 (-95.83~266.84)	69.49 (-171.15~310.12)	35.18 (-301.79~372.15)
TNF- $\alpha$ 浓度变化百分比/%	16.06 (-46.73~78.86)	-27.41 (-212.75~157.93)	34.86 (-107.45~177.17)	47.68 (-144.39~239.76)	-40.38 (-315.23~234.47)
FeNO 浓度变化绝对值	8.40 (-10.87~27.66)	71.11 (14.28~117.96) *	26.76 (-85.63~139.15)	48.33 (-13.09~109.75)	65.31 (-20.17~150.80)
8-epi-PGF2 $\alpha$ 浓度变化百分比/%	27.97 (-26.75~82.69)	51.77 (-109.81~213.35)	6.15 (-119.51~131.80)	-17.22 (-185.10~150.66)	-50.69 (-284.80~183.42)
FVC/L	-0.37 (-0.82~0.08)	1.03 (-1.59~3.64)	-0.03 (-2.88~2.81)	0.16 (-3.12~3.45)	0.60 (-2.61~3.81)
FEV <sub>1</sub> /L	-0.38 (-0.81~0.05)	2.91 (0.51~5.32) *	-0.11 (-2.76~2.54)	0.38 (-2.66~3.43)	0.74 (-2.23~3.71)
FEV <sub>1</sub> /FVC	-0.04 (-0.15~0.08)	0.93 (0.26~1.60) *	0.11 (-0.63~0.85)	-0.14 (-0.70~1.98)	-0.04 (-0.86~0.78)
PEF/(L·s <sup>-1</sup> )	-1.55 (-3.50~0.38)	13.79 (3.07~24.52) *	0.52 (-11.33~12.38)	-1.28 (-14.80~12.23)	0.12 (-12.92~13.15)
MV/L	-2.47 (-7.97~3.04)	-7.60 (-33.69~18.49)	-3.27 (-29.03~22.49)	-5.56 (-35.25~24.13)	-19.65 (-46.25~6.95)

[注] \*:  $P < 0.05$ 。



[注] 图 A 表示在不同的基因型人群中, O<sub>3</sub> 浓度每增加  $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , IL-1 $\beta$ 、IL-8、TNF- $\alpha$  和 8-epi-PGF2 $\alpha$  的百分比变化 (%); 图 B、C 表示在不同的基因型人群中, O<sub>3</sub> 浓度每增加  $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF、MV 和 FeNO 的绝对值变化。

图 2 GSTT1 多态性对 O<sub>3</sub> 健康效应的影响

Figure 2 Modifying effects of GSTT1 polymorphism on O<sub>3</sub>-induced health effects

### 3 讨论

定组研究是目前国内外应用较多的一种研究空气污染物短期暴露影响健康效应的有效方法,其以多次横断面调查构成大量纵向数据,且研究对象前后形成自身对照,有效控制混杂因素,比如年龄、性别等<sup>[17]</sup>。通过5次随访,此研究的主要发现是:O<sub>3</sub>暴露可提高健康老年人肺部炎症水平,诱发氧化应激,同时还可降低肺功能;GSTT1多态性分析发现GSTT1基因缺失加重肺功能降低,增强O<sub>3</sub>诱导的呼吸道炎症和氧化应激,这一发现丰富了空气污染物健康效应的流行病学研究证据。

肺功能反映呼吸道的通畅程度及肺容量的大小。希腊一项关于学龄期儿童的研究报告称,O<sub>3</sub>浓度增加可明显降低肺功能<sup>[18]</sup>;一项40位不吸烟老年志愿者研究显示,O<sub>3</sub> 24h浓度每增加10 μg·m<sup>-3</sup>,FVC和FEV<sub>1</sub>分别降低0.13L和0.11L<sup>[19]</sup>;且Cakmak等<sup>[20]</sup>发现,O<sub>3</sub>浓度增加17.0 mg·m<sup>-3</sup>可使FEV<sub>1</sub>/FVC降低0.393%;日本的一项276名学龄儿童的定组研究显示,O<sub>3</sub>水平与PEF值有关联,O<sub>3</sub>日均浓度每增加13.6 mg·m<sup>-3</sup>,PEF降低3.67 L·min<sup>-1</sup><sup>[21]</sup>。但O<sub>3</sub>对肺功能的影响尚无一致的定论,例如,Angelis等<sup>[22]</sup>并未发现O<sub>3</sub>暴露水平与FVC或FEV<sub>1</sub>的负相关性;法国一项1536名不吸烟老年队列研究报告称O<sub>3</sub>水平的增加与FEV<sub>1</sub>/FVC值的降低无相关性<sup>[23]</sup>;而Castro等<sup>[24]</sup>发现PEF水平随O<sub>3</sub>浓度增加而升高。本研究中O<sub>3</sub>浓度每增加10 μg·m<sup>-3</sup>,FVC和FEV<sub>1</sub>分别降低0.37、0.38L,这表明肺功能受损更严重,可能是由于O<sub>3</sub>浓度较高所致。研究间的不一致性可能是由于研究对象、研究设计、统计学分析和暴露环境参数不同导致的。

直接氧化损伤或间接诱导气道炎症等可能参与O<sub>3</sub>等气态污染物对呼吸系统的影响<sup>[14, 25]</sup>。FeNO是气道炎症的非侵入性指标<sup>[26]</sup>,以往的流行病学研究表明O<sub>3</sub>暴露水平的增加与FeNO水平升高相关,尤其是呼吸道过敏患者<sup>[27]</sup>。此外,Devlin等<sup>[28]</sup>发现与清洁空气组相比,健康志愿者暴露于0.64 mg·m<sup>-3</sup>的O<sub>3</sub>组2h后,其肺泡灌洗液中性粒细胞数和IL-8水平明显上升。关于空气污染物和氧化应激生物标志物的研究发现,8-epi-PGF2α与污染物(PM<sub>2.5</sub>和硫酸盐)3~7d的移动平均浓度的正相关性较强<sup>[9]</sup>。前期有研究发现空气污染与不同的健康结局的滞后效应可能为“一过性”或“持续性”,Braga等<sup>[29]</sup>观察到其“持续性”效应,即呼吸系统受空气污染的累计滞后浓度效应更大;而本

研究发现为“一过性”效应,即观察到IL-1β水平与O<sub>3</sub> lag3浓度呈正相关,且与3~4d的移动平均浓度的相关性更强,而IL-8、TNF-α、8-epi-PGF2α指标的单纯滞后效应无统计学意义,且观察其整体上累积滞后效应趋势不稳定,可能是样本量不足所致。

越来越多的研究评估遗传多态性对空气污染物健康效应的影响,鉴于GSTs的抗氧化功能,其遗传多态性受到研究人员的关注,GSTT1和GSTM1缺失的携带者可能具有更高水平的ROS和氧化应激,可增强气道炎症<sup>[30]</sup>。GSTT1基因缺失频率因种族而异,meta分析发现亚洲人GSTT1基因不表达频率(50%~60%)高于白种人(10%~20%)<sup>[31]</sup>。一项研究显示GSTT1(-)群体中柴油颗粒物暴露2h后FEV<sub>1</sub>水平发生降低,4h后氧化应激水平升高<sup>[32]</sup>。本研究发现GSTT1(+)者中O<sub>3</sub>诱导的FeNO水平升高更明显,这可能是基因间交互作用的影响,GSTT1(+)个体虽然表达GSTT1蛋白,但其他的抗氧化酶类可能并未正常发挥其抗氧化功能,如烟酰胺醌氧化还原酶。这与先前的GSTT1基因多态性影响某些呼吸结局的结果类似<sup>[33]</sup>,而且,课题组前期研究发现GST基因缺失可能增强O<sub>3</sub>诱导炎症反应和氧化应激反应,引起血管内皮功能损伤<sup>[34]</sup>。但是另一调查空气污染暴露与鼻腔炎症联系的研究并未发现GSTT1多态性的修饰作用<sup>[35]</sup>,这表明现有的关于GST修饰O<sub>3</sub>暴露和机体健康联系的研究结论并不完全一致,基因-环境相互作用及机制需要进一步研究。

研究遗传因素对O<sub>3</sub>和不良呼吸系统效应的调节,有助于了解其潜在的生物学机制,最重要的是有助于识别呼吸道疾病的高危人群,提供针对性的预防措施和治疗方法。但本研究尚存在一定的局限性:第一,空气污染物浓度从新乡医学院的空气监测站获取,研究对象间的空气污染暴露水平差异较小,且变化的时间模式相似,但由校园固定监测站评估个体暴露浓度可能会低估其影响,有必要采取个体采样器监测;第二,目前各空气污染物之间的混杂作用很难明确区分,尚未发现公认的方法可以明确辨析各污染物的效应贡献,只能观察其可能受到其他污染物的影响趋势;第三,样本量不足,可能影响模型评估的准确性,导致其效应趋势不明显;第四,老年人可能对自身健康状况的了解不够,即使问卷显示健康,但其实际的身体状况(亚临床状态)可能会干扰结果,导致效应估计值偏大;第五,研究并未分析其他抗氧化基因,这可能忽略了GST与其他基因

之间的协同或拮抗作用,未来可以进行多种不同机制通路相关的基因-基因,基因-环境交互作用对呼吸系统的影响。

综上所述,本研究发现急性暴露环境O<sub>3</sub>导致老年人IL-1β水平升高可能与混杂因素有关。GSTT1基因缺失加重了O<sub>3</sub>诱导的呼吸道氧化应激和炎症反应。

## 参考文献

- [1] BOOGAARD H, WALKER K, COHEN AJ. Air pollution : the emergence of a major global health risk factor [J] . Int Health, 2019, 11 (6) : 417-421.
- [2] LEIKAUF GD, KIM SH, JANG AS. Mechanisms of ultrafine particle-induced respiratory health effects [J] . Exp Mol Med, 2020, 52 (3) : 329-337.
- [3] REID CE, CONSIDINE EM, WATSON GL, et al. Associations between respiratory health and ozone and fine particulate matter during a wildfire event [J] . Environ Int, 2019, 129, 291-298.
- [4] KIM CS, ALEXIS NE, RAPPOLD AG, et al. Lung function and inflammatory responses in healthy young adults exposed to 0.06 ppm ozone for 6.6 hours [J] . Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183 (9) : 1215-1221.
- [5] 王璐,周新,魏永杰,等.臭氧对气道疾病的影响及机制研究进展 [J] . 国际呼吸杂志, 2018, 38 (5) : 387-391.  
WANG L, ZHOU X, WEI YJ, et al. Research progress about effects and mechanisms of ozone on airway diseases [J] . Int J Respir, 2018, 38 (5) : 387-391.
- [6] VALAVANIDIS A, VLACHOGIANNI T, FIOTAKIS K, et al. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer : respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms [J] . Int J Environ Res Public Health, 2013, 10 (9) : 3886-3907.
- [7] MICHAUDEL C, COUTURIER-MAILLARD A, CHENUET P, et al. Inflammasome, IL-1 and inflammation in ozone-induced lung injury [J] . Am J Clin Exp Immunol, 2016, 5 (1) : 33-40.
- [8] VAWDA S, MANSOUR R, TAKEDA A, et al. Associations between inflammatory and immune response genes and adverse respiratory outcomes following exposure to outdoor air pollution : a HuGE systematic review [J] . Am J Epidemiol, 2014, 179 (4) : 432-442.
- [9] LI W, WILKER EH, DORANS KS, et al. Short-term exposure to air pollution and biomarkers of oxidative stress : the Framingham heart study [J] . J Am Heart Assoc, 2016, 5 (5) : e002742.
- [10] 陈嘉惠,胡大宇,贾旭,等.大气臭氧短期监测指标与健康年轻人肺功能和气道炎症的关联 [J] . 北京大学学报(医学版), 2020, 52 (3) : 492-499.  
CHEN JH, HU DY, JIA X, et al. Monitoring metrics for short-term exposure to ambient ozone and pulmonary function and airway inflammation in healthy young adults [J] . J Peking Univ (Health Sci), 2020, 52 (3) : 492-499.
- [11] GARDI C, VALACCHI G. Cigarette smoke and ozone effect on murine inflammatory responses [J] . Ann N Y Acad Sci, 2012, 1259 : 104-111.
- [12] MØLLER P, FOLKMANN JK, FORCHHAMMER L, et al. Air pollution, oxidative damage to DNA, and carcinogenesis [J] . Cancer Lett, 2008, 266 (1) : 84-97.
- [13] ROMIEU I, MORENO-MACIAS H, LONDON SJ. Gene by environment interaction and ambient air pollution [J] . Proc Am Thorac Soc, 2010, 7 (2) : 116-122.
- [14] BOWATTE G, LODGE CJ, PERRET JL, et al. Interactions of GST polymorphisms in air pollution exposure and respiratory diseases and allergies [J] . Curr Allergy Asthma Rep, 2016, 16 (12) : 85.
- [15] 中国医师协会呼吸医师分会.无创气道炎症评估支气管哮喘的临床应用中国专家共识 [J] . 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38 (5) : 329-341.  
Respiratory Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on the clinical application of noninvasive assessment of airway inflammation in bronchial asthma [J] . Chin J Tuberc Respir Dis, 2015, 38 (5) : 329-341.
- [16] ZEKA A, ZANOBETTI A, SCHWARTZ J. Individual-level modifiers of the effects of particulate matter on daily mortality [J] . Am J Epidemiol, 2006, 163 (9) : 849-859.
- [17] TAGER IB. Current view of epidemiologic study designs for occupational and environmental lung diseases [J] . Environ Health Perspect, 2000, 108 (Suppl 4) : 615-623.
- [18] KARAKATSANI A, SAMOLI E, RODOPOULOU S, et al. Weekly personal ozone exposure and respiratory health in a panel of Greek schoolchildren [J] . Environ Health Perspect, 2017, 125 (7) : 077016.
- [19] ZHANG J, SUN H, CHEN Q, et al. Effects of individual ozone

- exposure on lung function in the elderly : a cross-sectional study in China [J] . Environ Sci Pollut Res Int, 2019, 26 (12) : 11690-11695.
- [20] CAKMAK S, DALES R, LEECH J, et al. The influence of air pollution on cardiovascular and pulmonary function and exercise capacity : Canadian Health Measures Survey (CHMS) [J] . Environ Res, 2011, 111 (8) : 1309-1312.
- [21] KURAI J, NOMA H, SANO H, et al. Association of short-term ozone exposure with pulmonary function and respiratory symptoms in schoolchildren : a panel study in a western Japanese city [J] . J Med Invest, 2018, 65 (3/4) : 236-241.
- [22] ANGELIS N, SPYRATOS D, DOMVRI K, et al. Effect of ambient ozone exposure assessed by individual monitors on nasal function and exhaled NO among school children in the area of Thessaloniki, Greece [J] . J Occup Environ Med, 2017, 59 (6) : 509-515.
- [23] DAUCHET L, HULO S, CHEROT-KORNOBIS N, et al. Short-term exposure to air pollution : Associations with lung function and inflammatory markers in non-smoking, healthy adults [J] . Environ Int, 2018, 121 : 610-619.
- [24] CASTRO HA, DA CUNHA MF, MENDONCA GA, et al. Effect of air pollution on lung function in schoolchildren in Rio de Janeiro, Brazil [J] . Rev Saude Publica, 2009, 43 (1) : 1-8.
- [25] BROMBERG PA. Mechanisms of the acute effects of inhaled ozone in humans [J] . Biochim Biophys Acta, 2016, 1860 (12) : 2771-2781.
- [26] DWEIK RA, BOGGS PB, ERZURUM SC, et al. An official ATS clinical practice guideline : interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications [J] . Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184 (5) : 602-615.
- [27] NIU Y, CHEN R, XIA Y, et al. Personal ozone exposure and respiratory inflammatory response : the role of DNA methylation in the arginase-nitric oxide synthase pathway [J] . Environ Sci Technol, 2018, 52 (15) : 8785-8791.
- [28] DEVLIN RB, DUNCAN KE, JARDIM M, et al. Controlled exposure of healthy young volunteers to ozone causes cardiovascular effects [J] . Circulation, 2012, 126 (1) : 104-111.
- [29] BRAGA AL, ZANOBBETTI A, SCHWARTZ J. The lag structure between particulate air pollution and respiratory and cardiovascular deaths in 10 US cities [J] . J Occup Environ Med, 2001, 43 (11) : 927-933.
- [30] LIANG S, WEI X, GONG C, et al. Significant association between asthma risk and the *GSTM1* and *GSTT1* deletion polymorphisms : an updated meta-analysis of case-control studies [J] . Respirology, 2013, 18 (5) : 774-783.
- [31] RAIMONDI S, PARACCHINI V, AUTRUP H, et al. Meta- and pooled analysis of *GSTT1* and lung cancer : a HuGE-GSEC review [J] . Am J Epidemiol, 2006, 164 (11) : 1027-1042.
- [32] ZHANG X, HIROTA JA, YANG C, et al. Effect of *GST* variants on lung function following diesel exhaust and allergen co-exposure in a controlled human crossover study [J] . Free Radic Biol Med, 2016, 96 : 385-391.
- [33] BOWATTE G, LODGE CJ, LOWE AJ, et al. Do variants in *GSTs* modify the association between traffic air pollution and asthma in adolescence? [J] . Int J Mol Sci, 2016, 17 (4) : 485.
- [34] SONG J, ZHU J, TIAN G, et al. Short time exposure to ambient ozone and associated cardiovascular effects : a panel study of healthy young adults [J] . Environ Int, 2020, 137 : 105579.
- [35] HWANG BF, YOUNG LH, TSAI CH, et al. Fine particle, ozone exposure, and asthma/wheezing : effect modification by glutathione S-transferase P1 polymorphisms [J] . PLoS One, 2013, 8 (1) : e52715.

(英文编辑：汪源；责任编辑：陈姣)