

某鱼油产品对细颗粒物引起的急性肺损伤的影响

李莉珊, 马琼锦, 杨凌, 裴益玲, 杨莹莹, 蒋蓉芳, 宋伟民

摘要: [目的] 探索某鱼油产品对细颗粒物(PM_{2.5})气管滴注染毒引起的肺部急性毒性的干预作用。[方法] 将36只雄性SD大鼠随机分为6组, 即溶剂(玉米油)对照组、鱼油(0.60 g/kg)对照组、PM_{2.5}染毒(8.0 mg/kg)对照组、PM_{2.5}+低、中、高剂量(0.15、0.30、0.60 g/kg)鱼油给药组。PM_{2.5}染毒对照组、鱼油给药组分别经正常饲养、鱼油灌胃28 d后, 行气管滴注染毒PM_{2.5}, 滴注量为8.0 mg/kg, 隔天1次, 共3次。鱼油对照组行鱼油灌胃35 d, 溶剂对照组先后行玉米油灌胃(28 d)和生理盐水气管滴注(7 d)。末次染毒后24 h, 行肺灌洗, 收集支气管肺泡灌洗液, 之后切除肺部, 制作肺病理切片, 分析测定肺灌洗液中白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、Clara细胞蛋白(CC16蛋白)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、丙二醛(MDA)、总超氧化物歧化酶(T-SOD)的含量。[结果] 与溶剂对照组相比: PM_{2.5}染毒对照组大鼠炎症指标IL-1 β 、IL-6、hs-CRP和TNF- α 升高, CC16蛋白降低; 氧化应激指标T-SOD降低(均 $P<0.05$)。与PM_{2.5}染毒对照组相比: 各剂量的鱼油给药组大鼠IL-1 β 、IL-6、hs-CRP和TNF- α 的释放量均降低, CC16蛋白含量升高, T-SOD含量升高(均 $P<0.05$)。各实验组间MDA含量差异无统计学意义($P>0.05$)。[结论] PM_{2.5}气管滴注染毒可以引起大鼠肺部急性损伤, 导致炎症因子和氧化应激的变化, 该种鱼油产品喂饲对PM_{2.5}急性染毒引起的大鼠肺部损伤具有一定的保护作用。

关键词: 鱼油; 大气细颗粒物; 气管滴注; 肺泡灌洗液; 肺损伤; 保护作用

Effect of a Fish Oil Product on Acute Lung Injury Caused by Fine Particulate Matters LI Li-shan, MA Qiong-jin, YANG Ling, PEI Yi-ling, YANG Ying-ying, JIANG Rong-fang, SONG Wei-min (Key Lab for Public Health Safety of Ministry of Education, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China). Address correspondence to SONG Wei-min, E-mail: wmsong@shmu.edu.cn • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To examine the intervention effect of a fish oil product on acute lung injury induced by intratracheal instillation of fine particulate matter with median aerodynamic diameter $<2.5\ \mu\text{m}$ (PM_{2.5}). [Methods] Thirty-six male SD rats were randomly divided into six groups, including solvent (corn oil) control group, fish oil (0.60 g/kg) control group, PM_{2.5} exposure (8.0 mg/kg) group, and PM_{2.5} plus fish oil groups at low, middle, high doses of fish oil (0.15, 0.30, 0.60 g/kg). The PM_{2.5} exposure group and the PM_{2.5} plus fish oil groups were administered with 8.0 mg/kg PM_{2.5} by intratracheal instillation for three times, once every other day, after 28 days of normal feeding or fish oil lavage. The fish oil control group was administered with fish oil by gavage for 35 d; the solvent control group was administered with corn oil by gavage for 28 d and saline by intratracheal instillation for 7 d. Twenty-four hours after the last exposure, the rats were sacrificed and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were collected. Lung biopsy samples were resected to measure interleukin-1 beta (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), Clara cell protein (CC16), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), malondialdehyde (MDA), and superoxide dismutase (T-SOD). [Results] Compared with the solvent group, IL-1 β , IL-6, hs-CRP, and TNF- α were increased whereas CC16 and T-SOD were decreased in the PM_{2.5} exposure group (all $P<0.05$). Compared with the PM_{2.5} exposure group, IL-1 β , IL-6, hs-CRP, and TNF- α were lower whereas CC16 and T-SOD were higher in various PM_{2.5} plus fish oil groups (all $P<0.05$). No differences in MDA were found among the experiment groups. [Conclusion] PM_{2.5} intratracheal instillation could induce acute lung injury in rats such as inflammatory damage and oxidative stress changes. The selected fish oil product shows protective effects on the lung damage caused by PM_{2.5}.

Key Words: fish oil; fine particulate matter; intratracheal instillation; bronchoalveolar lavage fluid; lung injury; protective effect

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2015.14647

[基金项目] 国家自然科学基金(编号: 81172617)

[作者简介] 李莉珊(1989—), 女, 硕士生; 研究方向: 环境毒理学;

E-mail: 12211020012@fudan.edu.cn

[通信作者] 宋伟民, E-mail: wmsong@shmu.edu.cn

[作者单位] 复旦大学公共卫生学院, 公共卫生安全教育部重点实验室, 上海 200032

流行病学研究已经表明, 暴露于空气污染物, 尤其是细颗粒物(PM_{2.5}), 与一系列呼吸、心血管健康效应及其死亡率增加有关^[1]。氧化应激作为一种空气污染的毒性效应, 触发了一系列氧化还原敏感信号通路, 比如炎症反应和细胞因子的产生^[2-5]。

鱼油是从海洋生物中提取的一种多不饱和脂肪酸

(polyunsaturated fatty acids, PUFA), 主要生理活性成分为n-3 PUFAs, 其中的二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)和二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)的质量分数可以达到20%~30%。EPA被称为“血管清道夫”, 具有疏导清理心脏血管的作用^[6]。

鱼油具有抗心律失常、抗炎、调节血脂等作用^[7-8], 对糖尿病、肾病及癌症也有较好的疗效^[9], 还可以促进脑细胞生长发育, 提高学习记忆能力以及预防老年性痴呆等^[6]。已有研究调查补充n-3 PUFAs对哮喘患者气喘症状和运动引起的支气管收缩的影响^[10-12], 多数研究选取少量的哮喘患者, 随机分配, 在短期内(6~10周)接受大剂量n-3 PUFAs, 各研究结果并不一致^[10-11]。而延长鱼油摄入时间, 也并不一定出现肺功能或炎症因子的改善。在不同研究中, 补充n-3 PUFAs的剂量和时长, 以及哮喘患者的类型不同, 可能造成结果的差异^[13-17]。一项在疗养院进行的随机试验发现, 在老年人群中每天补充2g鱼油可以降低细颗粒物(PM_{2.5})对心率变异引起的不利影响^[18], 在健康中年人中补充omega-3脂肪酸可以降低颗粒物污染引起的心脏和脂质变化的影响^[19]。补充n-3 PUFA(尤其是鱼油)可以调节PM_{2.5}对生物标记的不利影响, 调节PM_{2.5}暴露引起的氧化应激反应^[20]。本实验以某鱼油产品对由PM_{2.5}引起的肺部损伤进行干预, 探索鱼油能否影响炎症因子和各种氧化酶的改变, 为预防PM_{2.5}引起的肺损伤奠定基础。

1 材料与方法

1.1 颗粒物的采集与制备

2013年8月—2014年1月, 在上海市徐汇区某高校建筑物楼顶(周围无障碍物遮挡且为非工业区), 利用Thermo Anderson G-2.5大流量采样器(美国热力公司)采用玻璃纤维滤膜(河北省故城县环境检测器材厂)采集大气PM_{2.5}。滤膜收集后, 折叠置于干燥器内保存。将载有PM_{2.5}的滤膜裁剪为小块, 浸入去离子水中, 超声振荡30min, 5次。洗脱颗粒物, 震荡液经12层纱布过滤, 4℃, 3000 r/min离心20min(德国Thermo Scientific Sorvall ST16R离心机, 离心半径10cm)。20min后收集下层悬液冷冻真空干燥(北京四环科学仪器有限公司)。PM_{2.5}在-20℃保存。染毒前, 使用质量分数为0.9%的生理盐水配制所需浓度, 超声振荡混匀, 备用。

1.2 实验方法

1.2.1 实验分组及染毒

实验动物购于西普尔-必凯实验动物有限公司(动物合格证编号: 2008001631780), SPF级SD雄性大鼠36只, 体重180~200g。随机分为6组: PM_{2.5}+低、中、高剂量鱼油给药组和PM_{2.5}染毒对照、鱼油(高剂量)对照、溶剂(玉米油)对照组, 每组6只。鱼油产品由某公司提供(纯度超过70%, 主要成分为EPA和DHA)。大鼠饲养于SPF级动物房, 温度控制在23~26℃, 湿度控制在40%~70%。

鱼油给药组首先进行28d鱼油灌胃, 灌胃剂量分别为0.15、0.30、0.60g/kg; 然后进行大鼠气管滴注细颗粒物, 隔天1次, 共3次, 滴注量为8.0mg/kg(期间同时给予鱼油)。PM_{2.5}染毒对照组先正常饲养28d, 再进行气管滴注PM_{2.5}, 隔天1次, 共3次; 鱼油对照组仅进行鱼油灌胃35d; 溶剂对照组先进行28d玉米油灌胃, 再进行生理盐水气管滴注(滴注频次同PM_{2.5}染毒对照组, 滴注期间给予玉米油灌胃)。最后一次染毒24h后, 大鼠腹腔注射10%(质量分数)水合氯醛麻醉, 暴露气管, 结扎一侧肺叶, 生理盐水缓慢灌入肺内, 进行肺灌洗。收集肺泡灌洗液冷冻离心20min(3000 r/min, 离心半径10cm)后, 取上清液进行生化分析。

1.2.2 染毒剂量设置依据 动物染毒剂量组的设定, 综合考虑了多种因素, 包括大鼠每天的通气量(0.80L/kg)、大气PM_{2.5}在肺部的沉积率(7%左右), 同时参考美国大气颗粒物质量标准日均浓度不超过65μg/m³, 计算得出每日大鼠沉积在肺部的PM_{2.5}浓度为16μg/kg。由于人体与动物之间的换算存在不确定系数, 将剂量扩大100倍, 得到动物实验的最低染毒剂量1.6mg/kg。通过预实验发现, PM_{2.5}滴注剂量为8.0mg/kg可以达到预期效果。

1.3 肺组织病理学观察

提取肺泡灌洗液后, 取未灌洗的肺组织, 福尔马林缓冲液固定, 石蜡包埋后切片, 做苏木素-伊红染色, 光学显微镜下观察肺组织的病理学改变。

1.4 肺灌洗液中指标的测定

肺泡灌洗液中的指标包括炎症损伤指标和氧化应激指标。其中, 炎症损伤指标包括白细胞介素1β(IL-1β)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、Clara细胞蛋白(CC16蛋白)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子α(TNF-α); 氧化应激指标包括丙二醛(MDA)、总超氧化物歧化酶(T-SOD)。其中, 炎症因子检测试剂盒由美国eBioscience公司提供, 其他指标检测试剂盒均由

南京建成生物工程研究所提供。

1.5 统计学分析

利用SPSS 16.0软件进行统计分析。Levene 检验进行两独立样本间的方差齐性检验,利用单因素方差分析(one way ANOVA)和LSD 检验进行组间比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 肺部病理损伤

大鼠肺部病理切片显示,PM_{2.5}染毒对照组(图1A)中,可见大部分肺泡结构正常,部分肺泡腔及肺泡壁可见黑色细颗粒物及巨噬细胞吞噬,支气管周围可见较多淋巴细胞浸润;溶剂对照组(图1B)仅见支气管和血管周围少量淋巴细胞浸润,未见颗粒物沉积。在鱼油低剂量给药组(图1C)中,可见肺泡结构部分正常,肺泡腔内可见少量黑色颗粒物,支气管腔上皮局部脱落,支气管周围可见淋巴细胞和中性粒细胞浸润,个别吞噬细胞点状坏死,实变区内小血管水肿变性肺泡腔内可见颗粒,巨噬细胞吞噬;中剂量给药组(图1D)中,细支气管黏膜上皮增生,个别管腔内见颗粒及脱落上皮,吞噬细胞增生,伴吞噬颗粒,少量中性粒细胞浸润;高剂量给药组(图1E)中,仅见少量细颗粒物,支气管周围见少量淋巴细胞浸润。

2.2 炎性损伤指标的标化

与PM_{2.5}染毒对照组相比,溶剂对照组各指标差异均有统计学意义($P<0.05$);鱼油给药组的IL-1 β 、IL-6、

hs-CRP 和TNF- α 的释放量均降低,CC16蛋白含量升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与溶剂对照组相比,鱼油给药组IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和hs-CRP 含量均升高,差异有统计学意义($P<0.05$);低、中剂量的鱼油给药组CC16蛋白含量差异有统计学意义($P<0.05$),但高剂量组的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.3 氧化应激损伤指标的变化

与PM_{2.5}染毒对照组相比,溶剂对照组鱼油给药组MDA 含量差异无统计学意义($P>0.05$),而T-SOD 含量均升高($P<0.05$)。与溶剂对照组相比,鱼油给药组的T-SOD 含量均降低($P<0.05$),而鱼油对照组MDA 和T-SOD 含量差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

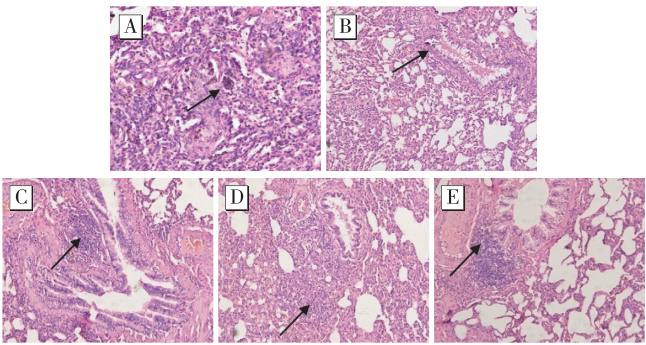


图1 PM_{2.5}染毒对照组(A, ×400)、溶剂对照组(B, ×200)、PM_{2.5}+低(C, ×200)、中(D, ×200)、高(E, ×200)剂量鱼油给药组的肺组织病理学损伤

Figure 1 The pathologic damage of lung tissues in PM_{2.5} exposure group(A, ×400), solvent control group(B, ×200), PM_{2.5}+low(C, ×200), middle(D, ×200)and high(E, ×200) dose fish oil groups

表1 各组大鼠炎性、氧化应激损伤指标的变化($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 The change of inflammatory and oxidative stress damage indices in different groups

组别(Group)	炎性指标(Inflammatory index)					氧化应激指标(Oxidative stress index)	
	IL-1 β (ng/mL)	IL-6(ng/mL)	TNF- α (ng/mL)	Hs-CRP(mg/L)	CC16(ng/mL)	MDA(nmol/mL)	T-SOD(U/m)
鱼油给药组 Fish oil groups							
PM _{2.5} + 低剂量鱼油(0.15mg/kg) Low-dose fish oil with PM _{2.5} exposure	16.90 $\pm$ 1.72 ^{##}	79.22 $\pm$ 6.70 ^{##}	278.87 $\pm$ 25.39 ^{##}	4.76 $\pm$ 0.46 ^{##}	4.87 $\pm$ 0.45 ^{##}	21.28 $\pm$ 0.64	132.80 $\pm$ 6.17 ^{##}
PM _{2.5} + 鱼中剂量油(0.30mg/kg) Middle-dose fish oil with PM _{2.5} exposure	13.23 $\pm$ 1.66 ^{##}	69.49 $\pm$ 7.51 ^{##}	243.01 $\pm$ 17.38 ^{##}	2.63 $\pm$ 0.35 ^{##}	5.10 $\pm$ 0.26 ^{##}	21.13 $\pm$ 0.11	191.33 $\pm$ 7.79 ^{##}
PM _{2.5} + 高剂量鱼油(0.60mg/kg) High-dose fish oil with PM _{2.5} exposure	11.56 $\pm$ 0.99 ^{##}	58.45 $\pm$ 6.07 ^{##}	196.11 $\pm$ 25.23 ^{##}	1.84 $\pm$ 0.13 ^{##}	5.42 $\pm$ 0.28 [*]	22.76 $\pm$ 0.81	214.13 $\pm$ 3.99 ^{##}
对照组 Control groups							
PM _{2.5} 染毒(8.0mg/kg) PM _{2.5} exposure	30.11 $\pm$ 0.47	99.69 $\pm$ 9.49	320.88 $\pm$ 12.45	6.69 $\pm$ 0.45	4.34 $\pm$ 0.12	22.32 $\pm$ 0.58	111.81 $\pm$ 10.69
鱼油(0.60mg/kg) Fish oil control	9.96 $\pm$ 0.92 [*]	37.78 $\pm$ 6.69 [*]	134.52 $\pm$ 12.93 [*]	1.12 $\pm$ 0.07 [*]	7.42 $\pm$ 0.48 ^{##}	19.66 $\pm$ 1.24	249.83 $\pm$ 14.05 [*]
溶剂 Solvent	9.51 $\pm$ 0.94 [*]	37.66 $\pm$ 4.03 [*]	141.11 $\pm$ 15.04 [*]	1.23 $\pm$ 0.07 [*]	5.58 $\pm$ 0.20 [*]	20.84 $\pm$ 1.02	231.87 $\pm$ 10.02 [*]

[注]*: 与PM_{2.5}染毒对照组相比, $P<0.05$ 。#: 与溶剂对照组相比, $P<0.05$ 。
[Note]*: Compared with the PM_{2.5} exposure group, $P<0.05$. #: Compared with the solvent control group, $P<0.05$.

3 讨论

肺组织是血液氧气交换的器官,是机体防御的初级屏障^[21]。PM_{2.5}对人体呼吸系统的危害多由低剂量长时间暴露导致,本实验对大鼠的急性染毒亦致其呼吸系统损害。

大气污染物首先通过刺激呼吸道表面的迷走神经末梢,引发支气管痉挛,使呼吸道阻力增加,从而减缓肺部空气的流速,致使肺通气功能下降;大气污染物还可以通过引发呼吸道及肺部炎症反应,导致机体呼吸功能受损,并最终引起呼吸系统的急慢性疾病。大气PM_{2.5}气管滴注染毒后可引起哮喘、支气管炎等肺部和心血管等疾病^[22],而在对抗颗粒物污染的防御屏障中,机体的抗氧化及免疫系统可以借助抗氧化酶和多种免疫介质参与细胞间的相互作用和信息传递,从而对机体生理过程进行经常性的细胞保护和免疫调节。研究显示,PM_{2.5}可到达细支气管及肺泡,通过肺部氧化应激炎症反应释放炎症因子和细胞因子介导心血管事件,部分组分(如水溶性过渡金属等)甚至可以穿过肺泡间质进入血液循环,直接影响心血管系统^[23-25]。IL-1 β 、IL-6和TNF- α 是机体重要的炎症因子,分别具有促进骨髓细胞的分化、B淋巴细胞生长和激活中性粒细胞等作用,是机体早期炎症反应的敏感指标^[26]。

C-反应蛋白是急性相反应中最重要的蛋白,当机体处于炎症、感染或创伤状态时,血液中迅速出现该蛋白,是反应炎症的一个敏感指标。用高敏感度分析法所测得的C反应蛋白即Hs-CRP,它是炎症反应标志物和心血管疾病预测因子,是检测C-反应蛋白的常用敏感指标。Hs-CRP的增加可引起动脉内膜炎症并参与冠状动脉血栓形成,能增加冠状动脉内病变的不稳定性,是心肌梗死和卒中的预测因子,在急性炎症、创伤和心肌梗死时明显升高。肺灌洗液中CC16蛋白是分布于终末细支气管和呼吸性细支气管的Clara细胞的主要分泌产物,具有抗炎、抗纤维化及活跃的增殖分化能力,参与支气管上皮损伤的修复过程,可敏感地反映气道上皮完整性,是评价呼吸道上皮屏障功能的早期敏感指标^[27]。

本研究发现,与PM_{2.5}染毒对照组相比,各剂量的鱼油给药组的炎症指标IL-1 β 、IL-6、hs-CRP和TNF- α 的释放量均降低,CC16蛋白含量升高($P<0.05$),表明鱼油可以通过改变炎症因子与蛋白的释放对PM_{2.5}引起的肺损伤产生干预作用。

氧化和抗氧化系统的平衡是决定细胞生存状态的关键因素。正常机体内有一套抗氧化防御系统,来防止氧及其代谢产物对机体的损伤,包括清除自由基,如SOD等。自由基作用于脂质发生过氧化反应,氧化终产物为MDA,会引起蛋白质、核酸等生命大分子的交联聚合,且具有细胞毒性。MDA含量的高低间接反映了机体细胞受自由基攻击的严重程度,MDA的含量常常可反映机体内脂质过氧化的程度,间接地反映出机体细胞受自由基损伤的严重程度。

有国外研究结果显示,PM_{2.5}暴露对人体血液中MDA会产生影响,每增加10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,血液中MDA会增加3.7%,显示PM_{2.5}暴露能诱导外周血的氧化应激^[28]。然而也有研究表明,PM_{2.5-10}导致了大鼠心脏中MDA增加1.5倍,而PM_{2.5}暴露与心脏MDA变化之间的关系无统计学意义,慢性暴露于PM_{2.5-10}会对心肌相关疾病基因表达(细胞色素P450和硫氧还蛋白)产生直接影响^[29]。颗粒物不同组分对MDA影响存在不一致性。本实验检测了T-SOD,SOD是生物体内清除自由基(如超氧阴离子自由基等)的首要物质,活性越高表示清除自由基和抗氧化能力越强^[30]。本实验发现,PM_{2.5}可引起T-SOD含量的降低,而鱼油对PM_{2.5}引起的T-SOD等氧化应激指标的改变具有减缓作用。

本研究采用气管滴注染毒方式探索鱼油对PM_{2.5}引起的肺部损伤是否具有保护作用。由于采用方式为急性气管滴注染毒,与人体正常接触方式存在差异,因此外推至人体有待进一步验证。

鱼油可通过减少肺部炎性因子的释放,改变蛋白含量,减轻氧化应激等作用,对PM_{2.5}急性染毒引起的大鼠肺部损伤产生干预,具有明显的保护作用。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health[J]. Lancet, 2002, 360(9341): 1233-1242.
- [2] Kelly FJ. Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects[J]. Occup Environ Med, 2003, 60(8): 612-616.
- [3] Mudway IS, Kelly FJ. Ozone and the lung: a sensitive issue[J]. Mol Aspects Med, 2000, 21(1/2): 1-48.
- [4] Nel A. Atmosphere. Air pollution-related illness: effects of particles[J]. Science, 2005, 308(5723): 804-806.
- [5] Schlesinger RB, Kunzli N, Hidy GM, et al. The health relevance of ambient particulate matter characteristics:

- coherence of toxicological and epidemiological inferences[J]. *Inhal Toxicol*, 2006, 18(2): 95-125.
- [6] 姜淑卿, 李大鸣, 张静姝. 深海鱼油中主要生理活性成分影响认知功能的研究进展[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2012, 20(2): 225-227.
- [7] 扶志敏, 王正. ω -3 多不饱和脂肪酸抗炎机制研究进展[J]. *医药导报*, 2009, 28(9): 1174-1176.
- [8] Wallace FA, Miles EA, Calder PC. Comparison of the effects of linseed oil and different doses of fish oil on mononuclear cell function in healthy human subjects[J]. *Br J Nutr*, 2003, 89(5): 679-689.
- [9] Young K. Omega-6 (n-6) and omega-3 (n-3) fatty acids in tilapia and human health: a review[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2009, 60(5): 203-211.
- [10] Woods RK, Thien FC, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, 3: CD001283.
- [11] Mickleborough TD, Rundell KW. Dietary polyunsaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced broncho-constriction[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2005, 59(12): 1335-1346.
- [12] Mickleborough TD. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and airway hyperresponsiveness in asthma[J]. *J Asthma*, 2005, 42(5): 305-314.
- [13] Dry J, Vincent D. Effect of a fish oil diet on asthma: results of a 1-year double-blind study[J]. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1991, 95(2-3): 156-157.
- [14] Mickleborough TD, Murray RL, Ionescu AA, et al. Fish oil supplementation reduces severity of exercise induced bronchoconstriction in elite athletes[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168(10): 1181-1189.
- [15] Hodge L, Salome CM, Hughes JM, et al. Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children[J]. *Eur Resp J*, 1998, 11(2): 361-365.
- [16] Arm JP, Horton CE, Spur BW, et al. The effects of dietary supplementation with fish oil lipids on the airways response to inhaled allergen in bronchial asthma[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 139(6): 1395-1400.
- [17] Thien FC, Mencia-Huerta JM, Lee TH. Dietary fish oil effects on seasonal hay fever and asthma in pollensensitive subjects[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 147(5): 1138-1143.
- [18] Romieu I, Téllez-Rojo MM, Lazo M, et al. Omega-3 fatty acid prevents heart rate variability reductions associated with particulate matter[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(12): 1534-1540.
- [19] Tong H, Rappold AG, Diaz-Sanchez D, et al. Omega-3 fatty acid supplementation appears to attenuate particulate air pollution-induced cardiac effects and lipid changes in healthy middle-aged adults[J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(7): 952-957.
- [20] Romieu I, Garcia-Esteban R, Sunyer J, et al. The effect of supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids on markers of oxidative stress in elderly exposed to PM_{2.5}[J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116(9): 1237-1242.
- [21] Rahman I, Marwick J, Kirkham P. Redox modulation of chromatin remodeling: Impact on histone acetylation and deacetylation, NF-kappa B and pro-inflammatory gene expression[J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68(6): 1255-1267.
- [22] Wallenbom JG, Schladweiler MJ, Richards JH, et al. Differential pulmonary and cardiac effects of pulmonary exposure to a panel of particulate matter-associated metals[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 241(1): 71-80.
- [23] Brook RD, Franklin B, Cascio W, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the expert panel on population and prevention science of the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2004, 109(21): 2655-2671.
- [24] Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans[J]. *Circulation*, 2002, 105(4): 411-414.
- [25] Nogueira JB. Air pollution and cardiovascular disease[J]. *Rev Port Cardiol*, 2009, 28(6): 715-733.
- [26] 闫庆倩, 赵学彬, 杨莉, 等. 不同地区大气 PM_{2.5} 致大鼠肺损伤的比较实验研究[J]. *环境与健康杂志*, 2012, 29(1): 7-11.
- [27] 高知义, 李朋昆, 赵金镒, 等. 大气细颗粒物暴露对人体免疫指标的影响[J]. *卫生研究*, 2010, 39(1): 50-52.
- [28] Sørensen M, Daneshvar B, Hansen M, et al. Personal PM_{2.5} exposure and markers of oxidative stress in blood[J]. *Environ Health Perspect*, 2003, 111(2): 161-166.
- [29] Simkhovich BZ, Kleinman MT, Mehrian-Shai R, et al. Chronic exposure to ambient particulate matter alters cardiac gene expression patterns and markers of oxidative stress in rats[J]. *Air Qual Atmos Health*, 2011, 4(1): 15-25.
- [30] 王勇, 操基玉, 郭冬梅, 等. 油烟中细颗粒物致胎鼠肺泡 II 型上皮细胞氧化应激指标的影响[J]. *环境与健康杂志*, 2010, 27(10): 872-875.

(收稿日期: 2014-09-28)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 张晶)