

PM_{2.5} 不同成分致冠状动脉粥样硬化大鼠炎症作用的探讨

药红梅, 吕吉元*

摘要: [目的] 探讨大气细颗粒物(PM_{2.5})标准品的水溶性及酸溶性成分对冠状动脉粥样硬化大鼠的致炎作用。[方法] 48只Wistar大鼠随机分为对照组和冠状动脉粥样硬化模型组(模型组), 每组各24只。对照组饲喂正常饲料, 模型组饲喂高胆固醇饲料, 12周后冠脉病理切片示模型成功建立。提取PM_{2.5}的水溶性成分(WSC)及酸溶性成分(ASC)。将对照组和模型组再各自随机分为3组, 分别为正常对照组、WSC对照组、ASC对照组; 以及模型对照组、WSC模型组、ASC模型组, 每组8只。WSC对照组和WSC模型组(均称WSC组)尾静脉注射WSC(40 mg/kg)染毒, ASC对照组和ASC模型组(均称ASC组)尾静脉注射ASC(40 mg/kg)染毒, 而正常对照组和模型对照组(均称空白组)则以尾静脉注射生理盐水。染毒24 h后处死大鼠, 测定血清中的白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的含量及心肌中的核转录因子- κ B(NF- κ B)活性。[结果] WSC组血清TNF- α 水平为(2.83 \pm 0.97) ng/mL, 高于空白组(2.53 \pm 0.76) ng/mL; 心肌NF- κ B活性为(14.56 \pm 10.58)%, 高于空白组(7.33 \pm 3.97)%。ASC组心肌NF- κ B活性为(18.80 \pm 17.04)%, 也高于空白组。冠状动脉粥样硬化模型在升高IL-6、激活心肌NF- κ B方面, 与WSC、ASC分别存在协同作用。[结论] WSC具有升高TNF- α 水平、激活心肌NF- κ B活性的作用; ASC也具有激活心肌NF- κ B活性的作用。冠状动脉粥样硬化模型还与WSC、ASC染毒具有交互作用, 主要表现在升高IL-6水平, 激活心肌NF- κ B活性的作用上, 表明PM_{2.5}水溶性成分及酸溶性成分均可致冠状动脉粥样硬化大鼠的炎症作用。

关键词: 大气细颗粒物; 水溶性成分; 酸溶性成分; 冠状动脉粥样硬化; 炎症作用

A Study on Inflammation Induced by Different Components of PM_{2.5} in Coronary Atherosclerosis in Rats YAO Hong-mei, LÜ Ji-yuan* (Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China). *Address correspondence to LÜ Ji-yuan; E-mail: yhm_01@126.com

Abstract: [Objective] To understand inflammation induced by the water-soluble and acid-soluble components of PM_{2.5} in rats having coronary atherosclerosis. [Methods] Total of 48 Wistar rats were randomly divided into control group and coronary atherosclerotic model group (model group) ($n=24$). The control group was fed normal diet, and the model group was fed high-cholesterol diet. 12 weeks later, coronary atherosclerosis in model group was confirmed pathological biopsy. The water-soluble components (WSC) and acid-soluble components (ASC) of PM_{2.5} were extracted. The control group and model group were further divided into 3 groups respectively. They were the normal control group, WSC control group, ASC control group, model control group, WSC model group, and ASC model group ($n=8$ each group). WSC control group and WSC model group (collectively called WSC group) were injected with WSC (40 mg/kg); ASC control group and ASC model group (collectively called ASC group) were injected with ASC (40 mg/kg); the normal control group and model control group (collectively called blank group) were injected with normal saline (NS). The rats were killed after 24 h of exposure. IL-6/TNF- α in serum and NF- κ B in myocardial were measured. [Results] The TNF- α in WSC group (2.83 \pm 0.97) ng/mL was higher than the blank group (2.53 \pm 0.76) ng/mL; the myocardial NF- κ B activation level in WSC group (14.56 \pm 10.58)% was higher than the blank group (7.33 \pm 3.97)%. The myocardial NF- κ B activation in the ASC group (18.80 \pm 17.04)% was higher than the blank group (7.33 \pm 3.97)%. Model of coronary atherosclerosis showed a synergistic effect on the WSC and ASC in increasing IL-6 and activating of myocardial NF- κ B. [Conclusion] WSC may increase TNF- α , and activate myocardial NF- κ B; ASC may activate myocardial NF- κ B. Coronary atherosclerosis model suggested an interaction among WSC and ASC in increasing IL-6 and activating NF- κ B. The acid-soluble and water-soluble components of PM_{2.5} could contribute to the inflammation in coronary atherosclerosis in rats.

Key Words: PM_{2.5}; water-soluble components(WSC); acid-soluble components(ASC); coronary atherosclerosis; inflammation

[作者简介] 药红梅(1979-), 女, 博士生; 研究方向: 冠心病的诊疗;
E-mail: yhm_01@126.com

[*通信作者] 吕吉元主任医师; E-mail: yhm_01@126.com

[作者单位] 山西医科大学第一附属医院心内科, 山西 太原 030001

大气颗粒物(particulate matter, PM)是对悬浮在大气中固体和液体颗粒物的总称, 其中空气动力学直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 的颗粒物称为PM_{2.5}^[1-3]。由于PM_{2.5}粒径较小, 可直接进入肺泡并沉积, 并可通过肺泡进入血液, 而且大部分有害元素和化合物都富集

于 PM_{2.5} 上,因而对人体健康造成的危害更大^[1,4-6],目前已受到普遍关注。大量流行病学研究发现,空气中 PM_{2.5} 浓度的增高与心肺疾病的超额发病率及死亡率相关^[7-9]。美国国家环保局(EPA)进行的两项前瞻性队列研究均表明,总死亡率及心肺疾病死亡率的上升与 PM_{2.5} 浓度增高相关^[10-11]。还有研究^[12]表明,急性心肌梗死前 2h 与 24h 时内 PM 的污染程度与急性心肌梗死发病呈明显正相关,提示 PM_{2.5} 对心血管系统具有潜在毒性。可见,在心血管疾病的发生中,PM 是一个不可忽视的因素。本实验通过提取 PM_{2.5} 的水溶性及酸溶性成分,分别染毒冠状动脉粥样硬化模型大鼠及正常大鼠的方法,拟探讨 PM_{2.5} 不同成分致冠状动脉粥样硬化大鼠炎症作用的可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物与试剂

雄性 Wistar 大鼠由山西医科大学生理教研室动物室提供;PM_{2.5} 由美国北卡罗来纳州国家环境健康科学研究所王德锁教授惠赠,样品来源于美国国家标准技术研究院,标号 #2783;Vit D₃ 注射液由上海通用药业股份有限公司生产;胆固醇由成都科龙化工试剂厂生产;猪胆盐为北京奥博星生物技术有限责任公司产品;丙基硫氧嘧啶为上海复星朝晖药业有限公司产品;HEPES 缓冲液、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)放射免疫试剂盒为解放军总医院科技开发中心放免所产品,核转录因子- κ B(NF- κ B)p65 单克隆抗体为 Santa Cruze 公司产品;PV-9000 二步法免疫组化检测试剂盒、浓缩型 DAB 显色试剂盒及其余免疫组化相关试剂为北京中山金桥生物技术有限公司产品。

1.2 动物模型的建造

48 只健康雄性 Wistar 大鼠,体重 180~220 g,适应性喂养 1 周后,随机分为 2 组,对照组和冠状动脉粥样硬化模型组(简称模型组),每组各 24 只。模型组饲喂高胆固醇饲料(4%胆固醇、10%猪油、5%白糖、0.5%胆酸钠、0.2%丙基硫氧嘧啶、80.3%基础饲料),并在饲养开始时,腹腔注射 VitD₃ 2 mL/kg(60 万 IU/kg)。对照组饲喂普通饲料,并在饲养开始时,腹腔注射生理盐水 2 mL/kg。12 周后取冠状动脉做病理切片,苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察可见典型动脉粥样硬化斑块,表明模型成功建立。

1.3 PM_{2.5} 不同成分的提取

将 400 mg PM_{2.5} 溶于 10 mL 双蒸水中,室温下搅拌溶解 60 min,再超声震荡 3 次,每次 30 s,然后 4℃,27 800 × g 离心 60 min,收集上清,经 3 层滤纸过滤,所得滤液即为 PM_{2.5} 水溶性成分(WSC),其浓度为 40 mg/mL,4℃ 贮存备用。将 WSC 提取过程中离心后所留沉淀物置于 70℃ 干燥箱 24 h,使其充分干燥,再将干燥物用 10 mL 浓度为 1 mol/L 的 HCl 溶解,搅拌、震荡、离心、过滤操作同前,所得滤液即为 PM_{2.5} 酸溶性成分(ASC),其浓度为 40 mg/mL,4℃ 贮存备用,使用前用 NaOH 溶液滴定至 pH 值介于 7.35~7.45。

1.4 染毒及分组

以尾静脉注射的方式进行染毒。将饲喂 12 周后的对照组和模型组再各自随机分为 3 组,分别为正常对照组、WSC 对照

组、ASC 对照组,以及模型对照组、WSC 模型组、ASC 模型组,每组 8 只。WSC 对照组和 WSC 模型组均给予 WSC(40 mg/kg)染毒(均称为 WSC 组);ASC 对照组和 ASC 模型组均给予 ASC(40 mg/kg)染毒(均称为 ASC 组);而正常对照组和模型对照组则以尾静脉注射生理盐水进行对照(均称为空白组)。染毒 24 h 后,处死大鼠,留取血清和心肌组织待测。

1.5 观察指标

IL-6、TNF- α 采用放射免疫法测定。NF- κ B 采用免疫组织化学法测定,NF- κ B 正常情况下处于失活状态,存在于胞质中,所以正常对照组可见蓝染的胞核,并有黄色颗粒分布于胞质。当 NF- κ B 被激活时,就会由胞质进入胞核,称为核易位,在 NF- κ B 激活的阳性细胞中可见,胞核在蓝色的基础上着有棕色,呈现出深棕色,胞质中黄色颗粒减少。在本实验中,每张切片随机挑取 3 个视野,计数核易位的细胞数目,计算平均核易位率。NF- κ B 活性以核易位率表示。

1.6 统计学处理

所有的测量结果以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。数据处理采用统计软件 SPSS 10.0 完成。本实验涉及两个因素,即造模因素和染毒因素,而两个因素又分别有不同的水平,造模因素包括对照、模型 2 个水平(分别对应于对照组和模型组),染毒因素包括空白、WSC、ASC 3 个水平(分别对应于空白组、WSC 组和 ASC 组),通过析因设计分析各因素的作用以及是否存在交互作用,而各组之间的比较则采用了析因设计的 Bonferroni 检验, η^2 越大表示该因素对研究指标的影响越大。 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组 IL-6 的比较

表 1 显示,造模因素对 IL-6 具有明显影响($P=0.000$),染毒因素对 IL-6 虽无明显影响($P=0.778$),但却与造模因素存在明显的交互作用($P=0.000$),各影响因素对 IL-6 总变异的贡献依次为:两因素的交互作用($\eta^2=0.365$)>造模因素($\eta^2=0.281$);模型组 IL-6 高于对照组。表明冠状动脉粥样硬化模型可升高 IL-6 水平;而且染毒因素与造模因素还存在一定的交互作用,表现在冠状动脉粥样硬化模型与 WSC、ASC 对于 IL-6 的升高具有协同作用。

表 1 IL-6 水平析因设计的方差分析($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

染毒因素 Factor of PM _{2.5}	造模因素 Factor of model		平均 Average	造模因素 Factor of model		
	对照(Control)	模型(Model)		F	P	η^2
空白(Blank)	61.09 ± 17.14	48.18 ± 15.49	53.77 ± 15.41	12.120	0.000	0.281
WSC	19.96 ± 9.10	65.43 ± 10.03	48.72 ± 23.50			
ASC	24.21 ± 7.12	54.54 ± 18.59	42.70 ± 28.66			
平均(Average)	37.94 ± 22.61 ^A	55.06 ± 15.93 ^B				
	F	0.365		5.932		
染毒因素 Factor of PM _{2.5}	P	0.778			0.000	
	η^2	0.017				0.365

[注] A、B: 对照组与模型组之间的比较,上标不同表示有统计学差异(Comparison between control group and model group, there are significant difference between different superscripts)。

2.2 各组 TNF-α 的比较

表 2 显示,染毒因素、造模因素对 TNF-α 均有明显影响(*P* 均为 0.000),而两者之间的交互作用并不明显(*P* = 0.406);两因素对 TNF-α 总变异的贡献分别为:造模因素(η^2 = 0.349)> 染毒因素(η^2 = 0.272);模型组 TNF-α 水平高于对照组;WSC 组 TNF-α 水平高于空白组。表明 WSC 及冠状动脉粥样硬化模型对 TNF-α 均有升高作用。

表 2 TNF-α 析因设计的方差分析($\bar{x} \pm s$, ng/mL)
Table 2 Factorial design ANOVA of TNF-α

染毒因素 Factor of PM _{2.5}	造模因素 Factor of model		平均 Average	造模因素 Factor of model		
	对照(Control)	模型(Model)		<i>F</i>	<i>P</i>	η^2
空白(Blank)	1.84 ± 0.27	2.99 ± 0.51	2.53 ± 0.76 ^a	18.531	0.000	0.349
WSC	2.42 ± 0.63	3.28 ± 0.82	2.83 ± 0.97 ^b			
ASC	2.02 ± 0.44	3.12 ± 0.90	2.53 ± 0.77 ^a			
平均(Average)	2.02 ± 0.48 ^A	3.13 ± 0.79 ^B				
	<i>F</i>	8.596		1.042		
染毒因素 Factor of PM _{2.5}	<i>P</i>	0.000		0.406		
	η^2	0.272				0.083

[注] A、B : 对照组与模型组之间的比较,上标不同表示有统计学差异(Comparison between control group and model group , there are significant difference between different superscripts); a、b : 染毒各组之间的比较,上标不同表示有统计学差异,上标相同表示无统计学差异(Comparison between blank group WSC group and ASC group , there are significant difference between different superscript , there are no difference between same superscript)。

2.3 各组 NF-κB 免疫组化检测结果

各组 NF-κB 免疫组化检测结果见图 1。阴性对照组为实验方法本身设立的对照组,即不加抗体,以蒸馏水作为对照,该组核蓝染,胞质不着色(图 1-A)。正常对照组是 NF-κB 没有激活时的表达,主要在胞质中,见图 1-B 中黄色部分。阳性表达组为当 NF-κB 被激活时,进入胞核,即核易位(图 1-C)。

表 3 可见,染毒因素、造模因素对 NF-κB 核易位率均有明显影响(*P* 均为 0.000),而且两者之间还存在有明显的交互作用(*P* = 0.003);三者对 NF-κB 核易位率总变异的贡献依次为:造模因素(η^2 = 0.419)> 染毒因素(η^2 = 0.268)> 两因素的交互作用(η^2 = 0.253)。各组之间的方差分析结果显示:模型组高于对照组;WSC 组与 ASC 组均高于空白组。该结果表明:ASC、WSC 及动脉粥样硬化模型对 NF-κB 核易位率均有升高作用;而且染毒因素与造模因素还存在一定的交互作用,表现在动脉粥样硬化模型与 WSC、ASC 对于升高 NF-κB 核易位率具有协同作用。

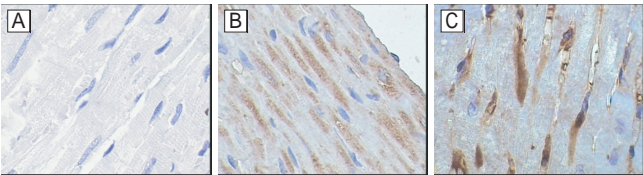


图 1 阴性对照(A)、正常对照(B)、阳性表达(C)的比较
(免疫组化, × 400)

Figure 1 Comparison of negative control(A), control(B), expression
(C) Immunohistochemistry , × 400

表 3 NF-κB 核易位率析因设计的方差分析($\bar{x} \pm s$, %)
Table 3 Factorial design ANOVA of NF-κB

染毒因素 Factor of PM _{2.5}	造模因素 Factor of model		平均 Average	造模因素 Factor of model		
	对照(Control)	模型(Model)		<i>F</i>	<i>P</i>	η^2
空白(Blank)	6.97 ± 3.06	8.61 ± 4.21	7.33 ± 3.97 ^a	23.816	0.000	0.419
WSC	9.96 ± 2.78	29.12 ± 7.95	14.56 ± 10.58 ^{bc}			
ASC	16.47 ± 14.18	34.56 ± 17.72	18.80 ± 17.04 ^c			
平均(Average)	9.92 ± 8.57 ^A	22.14 ± 14.64 ^B				
	<i>F</i>	8.062		3.722		
染毒因素 Factor of PM _{2.5}	<i>P</i>	0.000		0.003		
	η^2	0.268				0.253

[注] A、B : 对照组与模型组之间的比较,上标不同表示有统计学差异(Comparison between control group and model group , there are significant difference between different superscripts); a、b、c : 染毒各组之间的比较,上标不同表示有统计学差异,上标相同表示无统计学差异(Comparison between blank group WSC group and ASC group , there are significant difference between different superscript , there are no difference between same superscript)。

3 讨论

PM_{2.5} 是由其所吸附的各种物质所组成的混合物,其毒性作用主要是通过其所吸附的物质来实现的。目前已知的 PM_{2.5} 的化学成分包括可溶性成分(无机离子,如 NO₃⁻、SO₄²⁻),有机成分[如多环芳烃(PAHs)],重金属等^[3]。迄今,PM_{2.5} 健康效应的生物学起因和作用机制尚不十分清楚。一些研究表明,PM_{2.5} 的生物学效应主要与颗粒物吸附的有机化合物种类及含量有关^[13];另一些研究则表明,无机成分,特别是其中的一些过渡金属起着重要的作用^[14-15]。而本研究中所关注的则是 PM_{2.5} 的水溶性成分和酸溶性成分的毒性作用。将两种成分分别染毒冠状动脉粥样硬化的大鼠,通过检测血清炎症指标 TNF-α、IL-6 及心肌组织 NF-κB 的改变,来探讨两种成分对冠状动脉粥样硬化大鼠的致炎作用。结果表明:对于冠状动脉粥样硬化大鼠,染毒酸溶性成分后血清 IL-6 及心肌 NF-κB 均明显增高,而染毒水溶性成分后则可升高血清 TNF-α 及心肌 NF-κB,即 PM_{2.5} 的水溶性及酸溶性成分与冠状动脉粥样硬化模型均有一定的协同作用,可加剧炎症反应。

PM_{2.5} 的水溶性成分及酸溶性成分进入机体后,可刺激机体释放出一系列细胞因子和前炎症因子,如 TNF-α、IL-6 及 NF-κB。TNF-α 可诱导内皮细胞的促凝血活性,表达对白细胞特异的黏附蛋白,趋化单核细胞进入内皮下,增加内皮细胞通透性,促进粥样斑块形成。TNF-α 还能抑制血管平滑肌细胞表达间质胶原基因,使间质胶原合成减少,降低纤维帽的稳定性。IL-6 是一种多基因、多效应的细胞因子,它选择性表达于鼠和人的粥样斑块,加速鼠模型早期动脉粥样硬化的形成,与动脉粥样硬化血栓形成可能有因果关系。IL-6、TNF-α 还可作用于平滑肌细胞,促进其表达基质金属蛋白酶(MMP),破坏其与组织型金属蛋白酶抑制物(TIMP)的平衡状态,使平滑肌细胞(SMC)获得胶原降解能力,使纤维帽强度减弱,斑块变得易损。NF-κB 作为一种前炎症因子,可作用于机体,产生更多的黏附分子及细胞因子,如白介素-8(IL-8)、巨噬细胞炎症蛋白-2(MIP-2)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等,这些黏附分子及

细胞因子可进一步使各种炎症细胞聚集(如中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞、多形核白细胞等),从而导致炎症发生。炎症一方面是机体防御的表现,而另一方面过度的炎症将导致病理损伤。有研究已证实 TNF- α 、NF- κ B 对机体炎症的启动发挥主要作用^[16-18]。体内外实验显示接触可吸入颗粒物后,上皮细胞内发现有细胞因子 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等的高表达^[19-21]。这些细胞因子除了作用于炎性细胞外,还可使肝脏释放前凝聚因子,其使血管白细胞移动改变,从而导致血液流动性降低,这可能与颗粒物引起心血管疾病发生和死亡增加等有关^[22]。

通过本研究表明,细颗粒物的酸溶性成分及水溶性成分对机体均具有潜在炎症损伤毒性。炎症损伤不但可以加重动脉粥样硬化病变处的炎症反应,同时还能继发性引起机体炎症细胞向病变处聚集,促进单核细胞、巨噬细胞的黏附并向血管内皮下迁移、浸润,从而加重动脉粥样硬化的发生与发展。

参考文献:

- [1] 戴海夏,宋伟民.大气 PM_{2.5} 的健康影响[J].国外医学:卫生学分册,2001,28(5):299-303.
- [2] 戴海夏,宋伟民.大气颗粒物健康效应生物学机制研究进展[J].环境与职业医学,2003,20(4):308-311.
- [3] 赵厚银,邵龙义,时宗波.室内空气 PM_{2.5} 研究现状及发展趋势[J].环境与健康杂志,2003,20(5):310-312.
- [4] DOCKERY DW, POPE CA 3rd. Acute respiratory effects of particulate air pollution[J]. Annu Rev Public Health, 1994, 15: 107-132.
- [5] 周中平,赵寿堂,朱立,等.室内污染检测与控制[M].北京:化学工业出版社,2002:391.
- [6] 邵龙义,时宗波,黄勤.都市大气环境中可吸入颗粒物的研究[J].环境保护,2000(1):24-26,29.
- [7] SALDIVA PH, POPE CA 3rd, SCHWARTZ J, et al. Air pollution and mortality in elderly people: a time-series study in Sao Paulo, Brazil[J]. Arch Environ Health, 1995, 50(2): 159-163.
- [8] BALLESTER F, TENIAS JM, PEREZ-HOYOS S. Air pollution and emergency hospital admissions for cardiovascular diseases in Valencia, Spain[J]. J Epidemiol Community Health, 2001, 55(1): 57-65.
- [9] DANIELS MJ, DOMINICI F, SAMET JM, et al. Estimating particulate matter-mortality dose-response curves and threshold levels: an analysis of daily time-series for the 20 largest US cities[J]. Am J Epidemiol, 2000, 152(5): 397-406.
- [10] SCHWARTZ J. Harvesting and long term exposure effects in the relation between air pollution and mortality[J]. Am J Epidemiol, 2000, 151(5): 440-448.
- [11] GAMBLE J F. PM_{2.5} and mortality in long-term prospective cohort studies: cause-effect or statistical associations?[J]. Environ Health Perspect, 1998, 106(9): 535-549.
- [12] PETERS A, DOCKERY DW, MULLER JE, et al. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction[J]. Circulation, 2001, 103(23): 2810-2815.
- [13] HIURA TS, KASZUBOWSKI MP, LI N, et al. Chemicals in diesel exhaust particles generate reactive oxygen radicals and induce apoptosis in macrophages[J]. J Immunol, 1999, 163(10): 5582-5591.
- [14] GHIO AJ, STONEHUERNER J, DAILEY LA, et al. Metals associated with both the water-soluble and insoluble fractions of an ambient air pollution particle catalyze an oxidative stress[J]. Inhal Toxicol, 1999, 11(1): 37-49.
- [15] PRAHALAD AK, SOUKUP JM, INMON J, et al. Ambient air particles: effects on cellular oxidant radical generation in relation to particulate elemental chemistry[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1999, 158(2): 81-91.
- [16] 何兴舟,杨儒道.室内燃煤空气污染与肺癌[M].昆明:云南科技出版社,1994:256-259.
- [17] DRISCOLL KE, CARTER JM, HASSENBEIN DG, et al. Cytokines and particle-induced inflammatory cell recruitment[J]. Environ Health Perspect, 1997, 105(Suppl 5): 1159-1164.
- [18] DYE JA, ADLER KB, RICHARDS JH, et al. Role of soluble metals in oil fly ash-induced airway epithelial injury and cytokine gene expression[J]. Am J Physiol, 1999, 277(3 Pt 1): L498-L510.
- [19] QUAY JL, REED W, SAMET J, et al. Air pollution particles induce IL-6 gene expression in human airway epithelial cells via NF-kappaB activation[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1998, 19(1): 98-106.
- [20] TAKIZAWA H, OHTOSHI T, KAWASAKI S, et al. Diesel exhaust particles induce NF-kappa B activation in human bronchial epithelial cells in vitro: importance in cytokine transcription[J]. J Immunol, 1999, 162(8): 4705-4711.
- [21] MONN C, BECKER S. Cytotoxicity and induction of proinflammatory cytokines from human monocytes exposed to fine (PM_{2.5}) and coarse particles (PM_{10-2.5}) in outdoor and indoor air[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1999, 155(3): 245-252.
- [22] SEATON A, MACNEE W, DONALDSON K, et al. Particulate air pollution and acute health effects[J]. Lancet, 1995, 345(8943): 176-178.

(收稿日期:2010-02-01)

(英文编审:金克峙;编辑:洪琪;校对:郭薇薇)