

空气污染对高血压影响及其机制的研究进展

杨荣军, 林敏, 舒承福, 王庆海

三峡大学第二人民医院心内科, 湖北 宜昌 443000

摘要:

空气污染与高血压的发生发展密切相关。本综述阐述了不同暴露时间及易感人群的空气污染与高血压的流行病学研究; 论述了空气污染可能促发或诱导高血压发生发展的生物学机制, 包括自主神经系统失衡, 氧化应激和免疫炎症反应以及内皮功能障碍等多种机制相互作用; 分析表明减轻空气污染可降低心血管毒性效应, 提出我国今后需开展大规模的相关研究, 为进一步加强高血压早期防控提供一定的依据。

关键词: 空气污染; 高血压; 平均动脉压; 脉搏压; 生物学机制; 心血管毒性

Research progress on effect of air pollution on hypertension and its mechanisms YANG Rong-jun, LIN Min, SHU Cheng-fu, WANG Qing-hai (Department of Cardiology, The Second People's Hospital of China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000, China)

Abstract:

Air pollution is closely related to the occurrence and progression of hypertension. This article expounded the epidemiological relationships between hypertension and air pollution in different exposure time and susceptible populations. It also discussed the biological mechanisms of air pollution in promoting or inducing the occurrence or progression of hypertension, including the imbalance of autonomic nervous system, oxidative stress, immune inflammation, and endothelial dysfunction. The analysis results showed that alleviating air pollution can reduce related cardiovascular toxic effects, and large-scale research on this pair association is required in China in the future to provide a basis for further strengthening the early prevention and control of hypertension.

Keywords: air pollution; hypertension; mean arterial pressure; pulse pressure; biological mechanism; cardiovascular toxicity

高血压及其并发症是全球致残和死亡的主要危险因素, 患病率逐年上升, 每年影响超过10亿人并导致940万人死亡^[1-2]。高血压发病有关因素多而复杂, 涉及遗传、环境等多种因素及其相互作用, 近年来, 空气污染在高血压中的作用越来越受到关注^[3-4]。

空气污染物既包括SO₂、CO、O₃、NO和NO₂等各种气体, 也包括PM_{0.1}、PM₁、PM_{2.5}、PM_{2.5~10}、PM₁₀ (空气动力学直径分别为≤0.1、1、2.5、2.5~10、10 μm) 等颗粒物以及各种活性金属和有机化合物。全球疾病负担研究估计, 空气污染每年造成约710万人过早死亡^[5], 预计到2050年, 死亡率将再翻一倍^[6]。近年研究发现, 空气污染与高血压密切相关^[1, 7]。空气污染可能促发或诱导高血压发生发展的生物学机制, 包括自主神经系统失衡, 氧化应激和免疫炎症反应以及内皮功能障碍等^[8-9], 其主要作用的机制尚不明确, 还需进一步研究。因此, 此文将较全面地就空气污染与高血压的关系及可能的生物学机制和预防心血管毒性的策略研究进展做一综述。

1 空气污染与高血压关系的流行病学研究

1.1 不同暴露时间研究

1.1.1 短期暴露研究

研究发现, 空气污染短期 (数小时至数天) 暴露与血压

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.20107

作者简介

杨荣军 (1992—), 男, 硕士, 医师;
E-mail: 1804234484@qq.com

通信作者

王庆海, E-mail: 285858961@qq.com

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-03-12

录用日期 2020-07-07

文章编号 2095-9982(2020)09-0922-08

中图分类号 R12

文献标志码 A

引用

杨荣军, 林敏, 舒承福, 等. 空气污染对高血压影响及其机制的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (9): 922-928, 935.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20107

Correspondence to

WANG Qing-hai, E-mail: 285858961@qq.com

Competing interests None declared

Received 2020-03-12

Accepted 2020-07-07

To cite

YANG Rong-jun, LIN Min, SHU Cheng-fu, et al. Research progress on effect of air pollution on hypertension and its mechanisms [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(9): 922-928, 935.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20107

明显变化之间存在联系,提示心血管事件的急性有害影响可能是由急性血压升高介导的^[10]。在短期时间序列分析中,PM_{2.5}每增加10 mg·m⁻³,其相关心血管死亡风险增加约1%^[11]。最近研究结果显示:短期暴露于PM_{2.5}、PM₁₀和NO₂^[12-14]与高血压明显相关,NO₂、O₃、CO虽与高血压呈正相关,但缺乏统计学意义^[13]。Yang等^[12]发现短期暴露于2种(PM_{2.5}和SO₂)和4种污染物(PM₁₀、PM_{2.5}、SO₂和NO₂)分别与收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)升高密切相关,且观察到在男性、亚洲人、北美人和污染物水平较高地区之间的关系更紧密。上述各种空气污染物的影响不一致可能是因为污染物的比例、气候和人口特征不同所致。

此外,研究发现,PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、O₃和CO短期暴露与高血压相关入院风险升高呈正相关^[15],而Chiu等^[16]发现两者之间的关联证据并不明显,这可能与空气污染物是气相和颗粒成分的复杂混合物,且因时间和位置上的不同其来源和成分具有高度可变性^[8-9]有关。因此,上述不同效应可能是由于不同时间或地区污染物水平不同所致,也可能是所有污染物有差异或是污染物之间的联合效应不同^[3]。另外,在加拿大埃德蒙顿和卡尔加里进行的研究也发现,无论在寒冷季节还是温暖的季节,几种污染物(SO₂、NO₂、PM_{2.5}、O₃)短期暴露均能升高血压,从而导致高血压患者的急诊就诊次数增加^[17]。

1.1.2 长期暴露研究 空气污染长期暴露(一般为1年到数年)也会增加心血管疾病发病率和死亡率,与短期暴露相比带来了更高的风险^[3]。空气污染长期暴露与血压和高血压患病率升高相关^[12-13、18-23],但相关证据较少且不一致。一些研究发现,长期暴露于PM_{2.5}与高血压、SBP和DBP的升高密切相关^[19-20]。Cai等^[13]发现NO₂和PM₁₀长期暴露与高血压相关;NO_x、PM_{2.5}和SO₂也呈现与高血压呈正相关的趋势,但缺乏统计学意义。同时还有一些研究表明,长期暴露于PM_{2.5}与SBP相关,而与DBP无关^[12、21-22]。上述结果不一致可能归因于研究人群的特征、空气污染物的来源或组成,结果的测量以及不同统计方法的差异^[13]。

此外,平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和脉搏压(pulse pressure, PP)的升高也与较高的心血管风险有关。但与SBP和DBP相比,关于空气污染与MAP/PP的证据较少。有研究发现,PM₁每增加1 μg·m⁻³,高血压患病率增加4.3%(95%CI: 1.033~1.053),且与

SBP、DBP、MAP、PP升高相关^[23]。另有研究显示,2年平均PM_{2.5}每增加10 μg·m⁻³,患高血压的风险增加3%(95%CI: 1.01~1.05),且与SBP、DBP和PP增加有关^[20]。关于我国中部地区的一项研究表明,长期接触PM_{2.5}、PM₁₀和NO₂与SBP(除PM₁₀),DBP和MAP升高密切相关^[23]。

1.2 不同易感人群的研究

怀孕会导致心血管系统的压力增加,最近有几项研究探讨了空气污染与孕妇的高血压之间的关系^[24-30]。多数研究一致认为,妊娠期间(特别是孕早期和中期)空气污染物(PM_{2.5}、NO_x、O₃、SO₂、PM₁₀、CO)暴露会增加妊娠期高血压和/或子痫前期的风险^[24、27-30]。但少数研究认为,孕妇NO₂、PM_{2.5}和PM_{0.1}暴露与妊娠期高血压和/或先兆子痫无关^[25-26、28-29]。以上结果不一致可能是由于不同地区污染物浓度或成分组成不同所致,也可能是所有污染物均有差异或是污染物之间的联合效应不同。

关于儿童中空气污染与高血压关系的研究很少且不一致^[31-33]。例如,中国东北七市的研究表明,PM₁和PM_{2.5}长期暴露每增加10 mg·m⁻³,其高血压患病率分别升高61%(95%CI: 1.18~2.18)和55%(95%CI: 1.11~2.16)^[31],而与一项成人的研究相比,PM₁和PM_{2.5}每增加10 μg·m⁻³,其高血压患病率分别5%(95%CI: 1.01~1.10)和3%(95%CI: 1.00~1.07)^[33],提示空气污染暴露对儿童的危害更大。全国七省的43 745名儿童和青少年的大型样本研究发现,PM_{2.5}和PM₁₀长期暴露每增加10 mg·m⁻³,其高血压患病率分别升高31%(95%CI: 0.86~1.98)和45%(95%CI: 1.07~1.95),而与DBP无关^[32]。与前面研究结果不一致的原因可能是不同地区污染物的异质性和组成以及种群特征(年龄结构、种族、生活方式等)的差异所致。

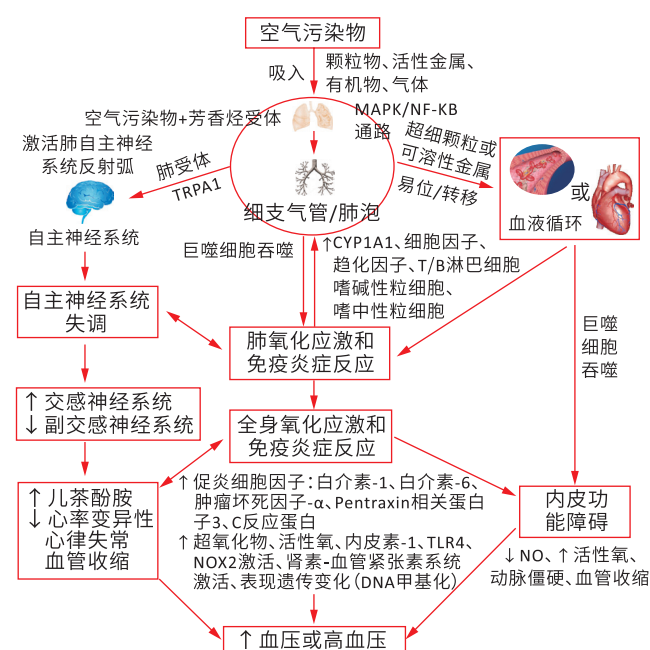
研究发现,老年人无论是短期^[34]还是长期^[21]暴露于空气污染均出现交通相关污染物和/或颗粒物的高血压作用,但我国台湾研究表明PM₁₀、SO₂、NO₂、CO、O₃短期暴露会导致SBP和PP持续降低,且与男性、老年患者之间的关系更紧密^[35],提示这可能与不同的污染物水平和组成的差异以及人群的易感性有关。

有基础疾病的患者或有多种心血管危险因素(如高脂血症和糖尿病)的人更易受到空气污染暴露的不利影响(患高血压)^[4]。例如,高血压和高血压前期患者的PM_{2.5}与血压之间的关联最强:PM_{2.5}每个四分位

数间距 ($68 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) 的增加可导致SBP升高0.851 mmHg (95% CI: 0.306~1.397), 表明高血压和高血压前期患者可能更容易受到空气污染的影响^[14]。总之, 尽管以上证据不多且不一致, 但整体来说空气污染暴露对孕妇、儿童、老年人等易感人群高血压有明显影响, 以上这些发现可能对促进孕妇、儿童、老年人等的健康具有重要的公共卫生意义。

2 空气污染促发或诱导高血压发生发展的生物学机制

上述研究表明空气污染会导致血压升高, 主要包括数分钟到数小时内急性自主神经系统功能失调和随后的氧化应激和免疫炎症反应及内皮功能障碍等引起的动脉血管收缩, 最终导致高血压, 但其具体的机制或途径尚不明确。目前研究认为关于空气污染 (主要是颗粒物, 其他空气污染物的机制研究较少, 希望以后能有更多的研究集中在其他空气污染物机制的研究上) 可能引起血压升高的机制 (见图1), 主要有以下几个方面:



[注] MAPK/NF- κ B: 激活丝裂原激活蛋白激酶/核因子- κ B; TRPA1: 瞬时受体电位锚蛋白1; CYP1A1: 细胞色素氧化酶P450 1A1; TLR4: Toll样受体4; NOX2: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2。

图1 空气污染促发或诱导高血压发生发展的生物学机制

Figure 1 Biological mechanisms of air pollution in promoting or inducing the development and progression of hypertension

2.1 自主神经系统功能失调

在人类中, 已观察到粗、细颗粒物暴露引起的自主神经系统平衡的快速变化, 即交感迷走神经平衡的

快速改变, 临床上表现为血压和心率的变化。研究发现, 鼻、支气管和肺的C-神经纤维亚型通过激活受体如瞬时受体电位锚蛋白1等介导肺部对空气污染成分的反应^[36]。暴露于空气污染的肺受体激活自主神经反射, 导致血压和心率升高, 提示交感神经激活占优势^[37]。此外, 颗粒物暴露的增加与去甲肾上腺素和肾上腺素以及其他应激激素的血清水平升高有关^[38]。

心率变异性降低被认为是心脏自主神经功能障碍的标志物和心源性猝死的预测因子。最近一项meta分析^[39]发现, 心血管疾病患者随PM_{2.5}短期暴露量的增加, 时域和频域测量的心率变异性在统计学上明显降低, 但这种有害的影响是有时间依赖的。而颗粒物对心率变异性的影响并不总呈负相关, 例如, 与交通有关的PM_{2.5}短期暴露对心率变异性没有影响^[40]。一项对健康老年人的研究发现, 颗粒物PM_{2.5-10}、PM_{0.1}和纳米颗粒暴露可导致心率和心率变异性时域和频域指数上升^[41]。尽管以上来自受控暴露研究的数据有限且相当不一致, 但颗粒物暴露通常与心率变异性降低有关, 这表明自主活动会因暴露本身而改变^[3]。

此外, 空气污染与心率变异性及血压间的关系也可能通过氧化应激途径影响外周血管舒缩张力 (引起血管收缩) 介导对心脏自主神经功能的不利影响^[42]。关于其他污染物, 也有研究报告了与环境中SO₂、NO₂和CO水平相关的心率变异性有所降低^[41, 43]。总之, 自主神经系统在空气污染暴露引起血压升高中是否还存在其他作用机制, 则需进一步研究完善。

2.2 氧化应激与免疫炎症反应

空气污染暴露通过依赖于活性氧的机制破坏正常血管稳态和血管活性介质的平衡, 限制NO生物利用度; 肺和全身炎症反应可激活血管氧化应激, 通过其相互依赖的机制Toll样受体4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶2 (NOX2) 刺激细胞因子、超氧化物和活性氧产生, 进而引起一系列的心血管效应。一些有机物 (柠檬酸铁、石棉纤维等) 或无机物 (铁、砷、铜、钒和锌等) 吸附在细支气管和肺泡表面被巨噬细胞吞噬, 致活性氧增加, 激活丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) / 核因子 (nuclear factor, NF) - κ B通路导致细胞色素氧化酶P450 1A1 (cytochrome P450 1A1, CYP1A1)、细胞因子和趋化因子的释放来介导肺部和全身炎症反应^[44-45]。同时, 一些PM_{0.1}或可溶性金属颗

粒可穿过肺泡膜进入血液,被募集的巨噬细胞吞噬,过度吞噬会导致氧化应激反应加重。此外,NADPH氧化酶是活性氧的主要来源,在PM_{2.5}处理的小鼠心脏中,NADPH氧化酶亚基p22phox和p47phox的表达水平升高^[46]。空气污染暴露与全身促炎标志物如C反应蛋白^[9]、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α ^[47]、Pentraxin相关蛋白3^[48]等升高呈正相关。

免疫细胞的调节特别是T细胞免疫及其细胞亚群[1型、2型、17型T辅助细胞(Th1、Th2、Th17)和调节性T细胞(Treg)]的作用在空气污染诱发高血压中也有很重要的作用。小鼠PM₁₀暴露引起的炎症反应,包括嗜中性粒细胞的募集和诱导Th1细胞相关的细胞因子(TNF- α 和干扰素- γ)释放,以及嗜酸性粒细胞的募集和Th2细胞相关细胞因子(IL-5和IL-13)释放的上调^[49]。另外,芳香烃受体在Th17和Treg中表达最高,其次是Th1和Th2,并对调节Th17与Treg细胞之间的平衡至关重要^[50]。空气污染物可结合芳香烃受体来调节Th17和Treg细胞,导致促炎细胞因子的产生,刺激B细胞和树突状细胞,产生大量抗体和反应性T细胞^[51-52],共同导致高血压的发生发展。

2.3 空气污染物对心血管组织的直接作用

吸入肺部的PM_{0.1}或可溶性金属能穿过肺泡毛细血管膜易位到血液循环中,刺激血管紧张素II亚型1受体和表皮生长因子信号(可能通过破坏磷酸酶活性),与血管内皮相互作用,导致促炎性介质的释放和氧化应激(活性氧)增加,可直接作用于心血管组织^[53]。其他化学物质如过渡金属、半醌通过影响生物组织的氧化还原循环,增加血管组织中的活性氧含量,影响血管舒缩功能^[3]。此外,在老鼠中进行的一项研究中发现,PM_{0.1}既可直接穿透血脑屏障,也可通过轴突运输或通过生成次级介质进行运输,并调节控制炎症、新陈代谢和血压的传出通路^[54]。

2.4 内皮细胞功能障碍

内皮功能障碍可能导致血管阻力增加和内皮依赖性血管舒张功能受损,影响血压水平^[55]。空气污染暴露对动物和人类血管内皮功能具有快速且持久的影响^[8-9]。在动物研究中,短期和长期单独暴露于空气污染和/或与血管紧张素II等药物联合使用会导致超氧化物歧化酶增加和血管收缩反应增强,而活性氧来源减少可改善内皮功能、硝酸利用率、内皮细胞活化(黏附分子表达)和炎症。

在人体研究中,PM_{2.5}和稀释柴油机尾气短期暴露会影响内皮依赖性平滑肌的缩舒功能,导致微血管功能障碍。PM_{0.1}可在微循环中迅速引起内皮功能障碍,并可通过提高超氧化物歧化酶含量或NO生物利用度得到改善。内皮祖细胞或循环血管生成细胞的耗竭也可能是持续内皮功能障碍的一个重要机制,并已在人类小组研究及对高浓度PM_{2.5}暴露的反应中得到证实,尽管结果并不总是一致的^[56]。预防肺氧化应激,通过肺组织细胞外超氧化物歧化酶的过度表达,可改善内皮祖细胞功能和减轻空气污染对全身血管的不利影响^[56]。此外,还有研究表明,内皮素1通路参与了对颗粒物的血管反应,进而影响血压水平^[24]。

2.5 表观遗传变化

关于基因与空气污染暴露相互作用的表观遗传学研究可能会进一步揭示空气污染影响心血管疾病易感性的生物学机制。最近有证据表明,与解毒、铁代谢、炎症等相关的基因通过和各种污染物的交互作用与高血压密切相关^[47]。表观遗传学变化可通过DNA甲基化等介导的转录后沉默而发生^[57]。DNA甲基化是甲基被加到胞嘧啶或腺嘌呤核苷酸上的过程,其状态变化与炎症、动脉粥样硬化及高血压等密切相关^[57]。在与动脉粥样硬化相关基因的启动子区域观察到DNA甲基化过高,冠心病患者基因组DNA甲基化明显高于对照组^[58],同时发现,Alu甲基化与TLR4甲基化的降低分别与高血压、SBP及DBP的升高密切相关。此外,研究还发现,PM_{2.5}急性和慢性暴露与炎症相关基因诱导型一氧化氮合酶、CD14、TLR4和TNF- α 的启动子区域DNA甲基化变化有关,从而可能会改变血管炎症生物标志物水平并导致心血管疾病^[59]。DNA甲基化的表观遗传学变化可能与高血压反应直接相关,但由空气污染暴露引发的表观遗传变化及其与血压变化关系的重要性尚不清楚,应进一步研究。

3 减轻空气污染心血管毒性效应的策略

多项研究表明,与空气污染的接触减少会导致心血管疾病的发病率和死亡率降低。最近《柳叶刀》污染与健康委员会报告了一系列不同程度的活动和干预措施可以减少空气污染并降低死亡率^[5]。例如,社会和政府干预包括改用清洁燃料,进行交通和城市景观改革以及排放交易计划等,而个人干预措施包括面罩和便携式空气净化器^[60]、运动^[61]、营养素^[62-63]

等。但运动过程中过量吸入空气污染物可能会掩盖运动本来带来的保护性益处。例如,最近伦敦的研究发现,慢性阻塞性肺疾病或缺血性心脏病患者在海德公园散步会导致肺功能增强,而在拥挤的街道上散步则相反^[64]。此外,尽管研究已经证明补充营养素(维生素A-E、 β -胡萝卜素、omega-3多不饱和脂肪酸和叶酸)^[62-63]能够调节免疫应答和/或改善空气污染的不良作用,但仍需要长期随访或降低抗氧化剂剂量以评估长期副作用。目前所有的个人干预措施都有局限性,没有试验证明它们减少了临床心血管事件。因此,向全球公共卫生策略的多个组织和机构与各部门以及科学界呼吁,建议现在应该进行大规模结果试验^[65]来测试这些方法可能存在的益处。中低收入国家的人民和政府应该得到重点的支持和关注,因为空气污染的影响主要影响到他们的人口。

4 总结

上述研究表明,空气污染短期或长期暴露可能通过多种机制或途径影响血压水平。每种机制或途径的相关性可能会因暴露时间的长短、个体的易感性而有所不同,在其不良作用上有所重叠^[3]。空气污染和高血压是世界上引起过早死亡最主要的原因之一,其影响仍在继续。人们接触的空气污染物种类非常多,但目前仅对少数物质的心血管毒性进行了研究,很多化学物质的心血管毒性尚未被认识,对其生物学机制尚需进一步研究,才能更深入地理解空气污染促发或诱导高血压的机制,并对空气污染可能造成的影响采取必要的预防和控制措施。

参考文献

- [1] GBD 2016 RISK FACTORS COLLABORATORS. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016 : a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10100) : 1345-1422.
- [2] LI L, YANG A, HE X, et al. Indoor air pollution from solid fuels and hypertension : a systematic review and meta-analysis [J]. *Environ Pollut*, 2020, 259 : 113914.
- [3] GIORGINI P, DI GIOSIA P, GRASSI D, et al. Air pollution exposure and blood pressure : an updated review of the literature [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22 (1) : 28-51.
- [4] LI D, WANG J B, YU Z B, et al. Air pollution exposures and blood pressure variation in type-2 diabetes mellitus patients : a retrospective cohort study in China [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 171 : 206-210.
- [5] LANDRIGAN P J, FULLER R, Acosta N J, et al. The Lancet commission on pollution and health [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10119) : 462-512.
- [6] HAMANAKA R B, MUTLU G M. Particulate matter air pollution : effects on the cardiovascular system [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9 : 680.
- [7] RAJAGOPALAN S, AL-KINDI S G, BROOK R D, et al. Air pollution and cardiovascular disease : JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (17) : 2054-2070.
- [8] MÜNZEL T, SØRENSEN M, GORI T, et al. Environmental stressors and cardio-metabolic disease : part II-mechanistic insights [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (8) : 557-564.
- [9] MÜNZEL T, SØRENSEN M, GORI T, et al. Environmental stressors and cardio-metabolic disease : part I-epidemiologic evidence supporting a role for noise and air pollution and effects of mitigation strategies [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (8) : 550-556.
- [10] BACCARELLI A, BARRETTA F, DOU C, et al. Effects of particulate air pollution on blood pressure in a highly exposed population in Beijing, China : a repeated-measure study [J]. *Environ Health*, 2011, 10 (1) : 108.
- [11] BRUNO R M, DI PILLA M, ANCONA C, et al. Environmental factors and hypertension [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23 (22) : 3239-3246.
- [12] YANG B Y, QIAN Z, HOWARD S W, et al. Global association between ambient air pollution and blood pressure : a systematic review and meta-analysis [J]. *Environ Pollut*, 2018, 235 : 576-588.
- [13] CAI Y, ZHANG B, KE W, et al. Associations of short-term and long-term exposure to ambient air pollutants with hypertension : a systematic review and meta-analysis [J]. *Hypertension*, 2016, 68 (1) : 62-70.
- [14] ZHANG L, AN J, TIAN X, et al. Acute effects of ambient particulate matter on blood pressure in office workers [J]. *Environ Res*, 2020, 186 : 109497.
- [15] SONG J, LU M, LU J, et al. Acute effect of ambient air pollution on hospitalization in patients with hypertension : a time-series study in Shijiazhuang, China [J]. *Ecotoxicol*

- Environ Saf, 2019, 170 : 286-292.
- [16] CHIU H F, TSAI S S, YANG C Y. Short-term effects of fine particulate air pollution on hospital admissions for hypertension : a time-stratified case-crossover study in Taipei [J] . J Toxicol Environ Health A, 2017, 80 (5) : 258-265.
- [17] BROOK R D, KOUSHA T. Air Pollution and emergency department visits for hypertension in Edmonton and Calgary, Canada : a case-crossover study [J] . Am J Hypertens, 2015, 28 (9) : 1121-1126.
- [18] LIN H, GUO Y, ZHENG Y, et al. Long-term effects of ambient PM_{2.5} on hypertension and blood pressure and attributable risk among older Chinese adults [J] . Hypertension, 2017, 69 (5) : 806-812.
- [19] ZHANG Z, GUO C, LAU A K, et al. Long-term exposure to fine particulate matter, blood pressure, and incident hypertension in Taiwanese adults [J] . Environ Health Perspect, 2018, 126 (1) : 017008.
- [20] LIU C, CHEN R, ZHAO Y, et al. Associations between ambient fine particulate air pollution and hypertension : a nationwide cross-sectional study in China [J] . Sci Total Environ, 2017, 584-585 : 869-874.
- [21] HONDA T, PUN V C, MANJOURIDES J, et al. Associations of long-term fine particulate matter exposure with prevalent hypertension and increased blood pressure in older Americans [J] . Environ Res, 2018, 164 : 1-8.
- [22] LI N, CHEN G, LIU F, et al. Associations of long-term exposure to ambient PM₁ with hypertension and blood pressure in rural Chinese population : the Henan rural cohort study [J] . Environ Int, 2019, 128 : 95-102.
- [23] LI N, CHEN G, LIU F, et al. Associations between long-term exposure to air pollution and blood pressure and effect modifications by behavioral factors [J] . Environ Res, 2020, 182 : 109109.
- [24] XIA B, ZHOU Y, ZHU Q, et al. Personal exposure to PM_{2.5} constituents associated with gestational blood pressure and endothelial dysfunction [J] . Environ Pollut, 2019, 250 : 346-356.
- [25] ASSIBEY-MENSAH V, GLANTZ J C, HOPKE P K, et al. Ambient wintertime particulate air pollution and hypertensive disorders of pregnancy in Monroe County, New York [J] . Environ Res, 2019, 168 : 25-31.
- [26] MADSEN C, HÅBERG S E, AAMODT G, et al. Preeclampsia and hypertension during pregnancy in areas with relatively low levels of traffic air pollution [J] . Matern Child Health J, 2018, 22 (4) : 512-519.
- [27] NOBLES C J, WILLIAMS A, OUIDIR M, et al. Differential effect of ambient air pollution exposure on risk of gestational hypertension and preeclampsia [J] . Hypertension, 2019, 74 (2) : 384-390.
- [28] SUN M, YAN W, FANG K, et al. The correlation between PM_{2.5} exposure and hypertensive disorders in pregnancy : a meta-analysis [J] . Sci Total Environ, 2020, 703 : 134985.
- [29] BAI W, LI Y, NIU Y, et al. Association between ambient air pollution and pregnancy complications : a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J] . Environ Res, 2020, 185 : 109471.
- [30] YANG R, LUO D, ZHANG Y M, et al. Adverse effects of exposure to fine particulate matters and ozone on gestational hypertension [J] . Curr Med Sci, 2019, 39 (6) : 1019-1028.
- [31] WU Q Z, LI S, YANG B Y, et al. Ambient airborne particulates of diameter $\leq 1\mu\text{m}$, a leading contributor to the association between ambient airborne particulates of diameter $\leq 2.5\mu\text{m}$ and Children's blood pressure [J] . Hypertension, 2020, 75 (2) : 347-355.
- [32] ZHANG Z, DONG B, LI S, et al. Exposure to ambient particulate matter air pollution, blood pressure and hypertension in children and adolescents : a national cross-sectional study in China [J] . Environ Int, 2019, 128 : 103-108.
- [33] YANG B Y, GUO Y, BLOOM M S, et al. Ambient PM₁ air pollution, blood pressure, and hypertension : Insights from the 33 Communities Chinese Health Study [J] . Environ Res, 2019, 170 : 252-259.
- [34] ZHONG J, CAYIR A, TREVISI L, et al. Traffic-related air pollution, blood pressure, and adaptive response of mitochondrial abundance [J] . Circulation, 2016, 133 (4) : 378-387.
- [35] CHEN S Y, SU T C, LIN Y L, et al. Short-term effects of air pollution on pulse pressure among nonsmoking adults [J] . Epidemiology, 2012, 23 (2) : 341-348.
- [36] KURHANEWICZ N, MCINTOSH-KASTRINSKY R, TONG H, et al. TRPA1 mediates changes in heart rate variability and

- cardiac mechanical function in mice exposed to acrolein [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 324 : 51-60.
- [37] PEREZ CM, HAZARI MS, FARRAJ AK. Role of autonomic reflex arcs in cardiovascular responses to air pollution exposure [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2015, 15 (1) : 69-78.
- [38] LI H, CAI J, CHEN R, et al. Particulate matter exposure and stress hormone levels : a randomized, double-blind, crossover trial of air purification [J]. *Circulation*, 2017, 136 (7) : 618-627.
- [39] PIETERS N, PLUSQUIN M, COX B, et al. An epidemiological appraisal of the association between heart rate variability and particulate air pollution : a meta-analysis [J]. *Heart*, 2012, 98 (15) : 1127-1135.
- [40] BUREGEYA JM, APPARICIO P, GELB J. Short-term impact of traffic-related particulate matter and noise exposure on cardiac function [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17 (4) : 1220.
- [41] TANG CS, CHUANG KJ, CHANG TY, et al. Effects of personal exposures to micro- and Nano-particulate matter, black carbon, particle-bound polycyclic aromatic hydrocarbons, and carbon monoxide on heart rate variability in a panel of healthy older subjects [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16 (23) : 4672.
- [42] KIM KN, KIM JH, JUNG K, et al. Associations of air pollution exposure with blood pressure and heart rate variability are modified by oxidative stress genes : a repeated-measures panel among elderly urban residents [J]. *Environ Health*, 2016, 15 (1) : 47.
- [43] SHUTT RH, KAURI LM, WEICHENTHAL S, et al. Exposure to air pollution near a steel plant is associated with reduced heart rate variability : a randomised crossover study [J]. *Environ Health*, 2017, 16 (1) : 4.
- [44] CHURG A, XIE C, WANG X, et al. Air pollution particles activate NF- κ B on contact with airway epithelial cell surfaces [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 208 (1) : 37-45.
- [45] JI X, ZHANG Y, LI G, et al. Potential role of inflammation in associations between particulate matter and heart failure [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24 (3) : 341-358.
- [46] WANG G, ZHEN L, LÜ P, et al. Effects of ozone and fine particulate matter (PM_{2.5}) on rat cardiac autonomic nervous system and systemic inflammation [J]. *J Hyg Res*, 2013, 42 (4) : 554-560.
- [47] WARD-CAVINESS CK. A review of gene-by-air pollution interactions for cardiovascular disease, risk factors, and biomarkers [J]. *Hum Genet*, 2019, 138 (6) : 547-561.
- [48] FERGUSON MD, SEMMENS EO, DUMKE C, et al. Measured pulmonary and systemic markers of inflammation and oxidative stress following Wildland firefighter simulations [J]. *J Occup Environ Med*, 2016, 58 (4) : 407-413.
- [49] HUANG KL, LIU SY, CHOU CC, et al. The effect of size-segregated ambient particulate matter on Th1/Th2-like immune responses in mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (2) : E0173158.
- [50] O'DRISCOLL CA, MEZRICH JD. The Aryl Hydrocarbon receptor as an immune-modulator of atmospheric particulate matter-mediated autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2018, 9 : 2833.
- [51] ZHAO CN, XU Z, WU GC, et al. Emerging role of air pollution in autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18 (6) : 607-614.
- [52] GLENCROSS DA, HO TR, CAMIÑA N, et al. Air pollution and its effects on the immune system [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 151 : 56-68.
- [53] RAO X, ZHONG J, BROOK RD, et al. Effect of particulate matter air pollution on cardiovascular oxidative stress pathways [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28 (9) : 797-818.
- [54] BLOCK ML, ELDER A, AUTEN RL, et al. The outdoor air pollution and brain health workshop [J]. *Neurotoxicology*, 2012, 33 (5) : 972-984.
- [55] DINH QN, DRUMMOND GR, SOBEY CG, et al. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014 : 406960.
- [56] HABERZETTL P, CONKLIN DJ, ABPLANALP WT, et al. Inhalation of fine particulate matter impairs endothelial progenitor cell function via pulmonary oxidative stress [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 (1) : 131-142.
- [57] ZHONG J, AGHA G, BACCARELLI AA. The role of DNA methylation in cardiovascular risk and disease : methodological aspects, study design, and data analysis for epidemiological studies [J]. *Circ Res*, 2016, 118 (1) : 119-131.
- [58] SHARMA P, KUMAR J, GARG G, et al. Detection of altered global DNA methylation in coronary artery disease patients [J]. *DNA Cell Biol*, 2008, 27 (7) : 357-365.

(下转第 935 页)

- [48] REN F, JI C, HUANG Y, et al. AHR-mediated ROS production contributes to the cardiac developmental toxicity of PM_{2.5} in zebrafish embryos [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 719 : 135097.
- [49] YANG X, ZHAO T, FENG L, et al. PM_{2.5}-induced *ADRB2* hypermethylation contributed to cardiac dysfunction through cardiomyocytes apoptosis via PI3K/Akt pathway [J]. *Environ Int*, 2019, 127 : 601-614.
- [50] WANG W, DENG Z, FENG Y, et al. PM_{2.5} induced apoptosis in endothelial cell through the activation of the p53-bax-caspase pathway [J]. *Chemosphere*, 2017, 177 : 135-143.
- [51] DAI J, CHEN W, LIN Y, et al. Exposure to concentrated ambient fine particulate matter induces vascular endothelial dysfunction via miR-21 [J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13 (7) : 868-877.
- [52] HABERZETTL P, CONKLIN D J, ABPLANALP W T, et al. Inhalation of fine particulate matter impairs endothelial progenitor cell function via pulmonary oxidative stress [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 (1) : 131-142.
- [53] XU X, QIMUGE A, WANG H, et al. IRE1 α /XBP1s branch of UPR links HIF1 α activation to mediate ANGII-dependent endothelial dysfunction under particulate matter (PM) 2.5 exposure [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 13507.
- [54] XU X, XU H, QIMUGE A, et al. MAPK/AP-1 pathway activation mediates AT1R upregulation and vascular endothelial cells dysfunction under PM_{2.5} exposure [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 170 : 188-194.
- [55] WANG Y, XIONG L, WU T, et al. Analysis of differentially changed gene expression in EA.hy926 human endothelial cell after exposure of fine particulate matter on the basis of microarray profile [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018, 159 : 213-220.
- [56] NWANAJI-ENWEREM J C, BIND MA, DAI L, et al. Editor's highlight : modifying role of endothelial function gene variants on the association of long-term PM_{2.5} exposure with blood DNA methylation age : the VA normative aging study [J]. *Toxicol Sci*, 2017, 158 (1) : 116-126.
- [57] LIANG S, ZHAO T, HU H, et al. Repeat dose exposure of PM_{2.5} triggers the disseminated intravascular coagulation (DIC) in SD rats [J]. *Sci Total Environ*, 2019, 663 : 245-253.
- [58] CUI Y, SUN Q, LIU Z. Ambient particulate matter exposure and cardiovascular diseases : a focus on progenitor and stem cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20 (5) : 782-793.
- [59] HAMANAKA R B, MUTLU G M. Particulate matter air pollution : effects on the cardiovascular system [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9 : 680.

(英文编辑 : 汪源 ; 责任编辑 : 汪源)

(上接第 928 页)

- [59] CANTONE L, IODICE S, TARANTINI L, et al. Particulate matter exposure is associated with inflammatory gene methylation in obese subjects [J]. *Environ Res*, 2017, 152 : 478-484.
- [60] HADLEY MB, BAUMGARTNER J, VEDANTHAN R. Developing a clinical approach to air pollution and cardiovascular health [J]. *Circulation*, 2018, 137 (7) : 725-742.
- [61] SAMET J M, BURKE T A, GOLDSTEIN B D. The trump administration and the environment-heed the science [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (12) : 1182-1188.
- [62] SINHARAY R, GONG J, BARRATT B, et al. Respiratory and cardiovascular responses to walking down a traffic-polluted road compared with walking in a traffic-free area in participants aged 60 years and older with chronic lung or heart disease and age-matched healthy controls : a randomised, crossover study [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10118) : 339-349.
- [63] MILLER CN, RAYALAM S. The role of micronutrients in the response to ambient air pollutants : potential mechanisms and suggestions for research design [J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2017, 20 (1) : 38-53.
- [64] PIZZINI A, LUNGER L, SONNWEBER T, et al. The role of omega-3 fatty acids in the setting of coronary artery disease and COPD : a review [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (12) : 1864.
- [65] BROOK RD, NEWBY DE, RAJAGOPALAN S. The global threat of outdoor ambient air pollution to cardiovascular health : time for intervention [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2 (4) : 353-354.

(英文编辑 : 汪源 ; 责任编辑 : 王晓宇)