

PM_{2.5} 暴露致肺上皮细胞恶性转化机制研究进展

姜源¹, 刘靳波¹, 邓建军^{1,2}

1. 西南医科大学附属医院医学检验部, 四川 泸州 646000

2. 四川绵阳四〇四医院检验科, 四川 绵阳 621000

摘要:

空气细颗粒物(PM_{2.5})在环境污染和公众健康领域越来越受到重视。研究发现,PM_{2.5}可被人体吸入并沉积在气道和肺泡,甚至通过血液扩散到全身组织器官之后产生毒性效应。PM_{2.5}长期暴露导致的肺上皮细胞恶性转化在肺癌的发生发展中起着重要作用。本文回顾了近年来关于PM_{2.5}暴露导致肺上皮细胞恶性转化的机制研究;论述了主要生物学机制,包括表观遗传学、肿瘤微环境及其他生物学途径的改变;提出了进一步研究PM_{2.5}暴露引起肺上皮细胞恶性转化的可能的研究方向;以为公众健康管理和空气环境质量评价提供科学的依据和参考。

关键词: PM_{2.5}; 肺上皮细胞; 恶性转化; 肺癌; 表观遗传学; 肿瘤微环境

Research progress on mechanisms of malignant transformation of lung epithelial cells induced by PM_{2.5} exposure JIANG Yuan¹, LIU Jinbo¹, DENG Jianjun^{1,2} (1. Department of Laboratory Medicine, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

Abstract:

Fine particulate matter (PM_{2.5}) has attracted more and more attention in the field of environmental pollution and public health. Previous studies have found that PM_{2.5} can be inhaled and deposit in the airway and alveoli, and even spread to the whole-body tissues and organs through blood, resulting in various toxic effects. The malignant transformation of lung epithelial cells associated with long-term exposure to PM_{2.5} may play an important role in the occurrence and development of lung cancer. This paper reviewed recent studies on the mechanisms of malignant transformation of lung epithelial cells associated with PM_{2.5} exposure, and discussed the main biological mechanisms, including epigenetics, tumor microenvironment, and other biological pathways. Besides, the potential research directions of malignant transformation of lung epithelial cells associated with PM_{2.5} exposure were proposed. This work aims to provide a scientific basis and reference for public health management and air quality assessment.

Keywords: PM_{2.5}; lung epithelial cell; malignant transformation; lung cancer; epigenetics; tumor microenvironment

空气中粒径小于等于 2.5 μm 的颗粒物称为细颗粒物(fine particulate matter, PM_{2.5}),主要来源于矿物粉尘、工业排放、汽车尾气和生物质燃烧等途径。随着工业化进程的发展,以PM_{2.5}为主要成分的空气污染已成为危害人类健康的主要因素之一。PM_{2.5}被人体吸入并沉积在气道和肺泡,甚至通过血液扩散到全身组织器官之后,其表面附着的有机化合物、过渡金属、可溶性盐和微生物等,可导致PM_{2.5}的毒性效应。研究发现,PM_{2.5}长期暴露与慢性肾病^[1]、动脉粥样硬化^[2]、慢性肺部疾病^[3]、肺癌^[4]等疾病的发生发展密切相关。2020年全球肿瘤统计数据显示,肺癌仍是全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[5]。研究表明,其居高不下的发病率和死亡风险都与PM_{2.5}的长期暴露有关^[6-7]。



DOI 10.11836/JEOM21486

基金项目

四川省医学科研课题计划(S20029)

作者简介

姜源(1990—),男,硕士生;

E-mail: jiangyuan0717@163.com

通信作者

邓建军, E-mail: jianjundeng0801@163.com

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-10-10

录用日期 2022-04-15

文章编号 2095-9982(2022)06-0708-06

中图分类号 R114

文献标志码 A

►引用

姜源, 刘靳波, 邓建军. PM_{2.5}暴露致肺上皮细胞恶性转化机制研究进展[J]. 环境与职业医学, 2022, 39(6): 708-713.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21486

Funding

This study was funded.

Correspondence to

DENG Jianjun, E-mail: jianjundeng0801@163.com

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2021-10-10

Accepted 2022-04-15

► To cite

JIANG Yuan, LIU Jinbo, DENG Jianjun. Research progress on mechanisms of malignant transformation of lung epithelial cells induced by PM_{2.5} exposure[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(6): 708-713.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21486

虽然人们已经意识到 $PM_{2.5}$ 的毒性效应在肺癌发生发展中的作用,且众多研究者已致力于探讨其作用机制。但是,由于不同地区、不同季节 $PM_{2.5}$ 因来源、浓度和物理化学组分差异而导致其毒理学效应不同,关于 $PM_{2.5}$ 暴露致肺上皮细胞恶性转化的毒理机制尚无定论。文献报道, $PM_{2.5}$ 暴露主要通过表观遗传学改变、影响肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME),以及氧化应激、基因突变与 DNA 损伤等引起肺上皮细胞恶性转化^[8-10]。因此,为深入研究 $PM_{2.5}$ 暴露对肺癌发生发展的影响,本文总结了 $PM_{2.5}$ 暴露致肺上皮细胞恶性转化机制研究现状及进展,以期为公众健康管理和空气环境质量评价提供科学的依据和参考。

1 表观遗传学改变

环境因素引起的表观遗传变化已成为探索环境污染与疾病,特别是与肿瘤之间关系的一个重要方面。 $PM_{2.5}$ 暴露引起的非编码 RNA 表达、DNA 甲基化、染色质重塑和转录后调节等表观遗传改变是肺癌发病机制中的关键事件。因此,研究表观遗传学有助于进一步探讨 $PM_{2.5}$ 暴露与肺癌发生发展之间的联系。

1.1 微小 RNAs(microRNAs, miRNAs)表达模式改变

miRNAs 是一类由内源基因编码的长度约为 22~24 个核苷酸的小 RNA 分子,不直接编码蛋白质,但在基因的表达调控中起重要作用。异常 miRNAs 表达模式广泛存在于各种恶性肿瘤当中,其表达的改变与不同类型肿瘤的进展和预后密切相关。Ning 等^[11]在 $PM_{2.5}$ 暴露小鼠的血清和肺组织中鉴定出 13 个与肺癌相关的 miRNAs。其中,表达下调的 *miR-93-3p* 和 *miR-20b-3p* 分别以缺氧诱导因子 1A 和波形蛋白为靶点,这两个靶点在上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)中具有协同作用,并参与肿瘤生长和转移的关键途径。Eaves 等^[12]将 BEAS-2B 肺细胞暴露于不同来源的二次有机气溶胶,发现与炎症和氧化应激反应相关的 miRNAs 存在表达差异。上述结果说明 $PM_{2.5}$ 暴露能够引起 miRNAs 表达模式异常,且不同的物理化学组分能够引起不同的 miRNAs 表达模式改变。

Jiang 等^[13]、Wang 等^[14]、Liu 等^[15]最新研究发现, $PM_{2.5}$ 暴露后,差异表达的 miRNAs 增强肺上皮细胞增殖和 EMT,从而促进肺上皮细胞恶性转化。但是,不同研究发现的异常 miRNAs 表达谱并不一致,与实验所用 $PM_{2.5}$ 颗粒组分不同有关,并且在肿瘤进展的不同阶段,其表观遗传学变化也会存在一定差异。此外,内

源竞争 RNAs(competing endogenous RNAs, ceRNAs)可以通过应答元件竞争性地与 miRNAs 结合,从而使 miRNAs 失效,以此来调控基因的表达。Fu 等^[16]报道, $PM_{2.5}$ 暴露可通过 *SOX2-OT/microRNA-345-5p/EGFR* 的 ceRNA 网络调控人支气管上皮细胞的恶性转化。通过以上研究可见, $PM_{2.5}$ 暴露导致的 miRNAs 功能及表达模式改变在肺上皮细胞恶性转化当中起着重要作用。

1.2 DNA 甲基化水平变化

DNA 甲基化是在 DNA 甲基转移酶的催化下,在基因组 CpG 二核苷酸的胞嘧啶 5 号碳位结合一个甲基基团的共价修饰。DNA 甲基化作为重要的表观遗传调控之一,在基因转录表达、生长发育和疾病发生发展过程中都起着重要作用。许多关于肺癌的表观遗传研究集中在 DNA 甲基化水平,其已被认为是肺癌发生发展的关键因素。

近年来, Liang 等^[17]研究发现, $PM_{2.5}$ 暴露后 8 个印记基因(*L3MBTL1*、*NNAT*、*PEG10*、*GNAS Ex1A*、*MCTS2*、*SNURF/SNRPN*、*IGF2R* 和 *RB1*)和 1 个非印记基因(*CYP1B1*)的 DNA 甲基化变化与 $PM_{2.5}$ 成分显著相关。在这些基因中, *L3MBTL1* 对 $PM_{2.5}$ 暴露最敏感,而 *RB1* 则可能与非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、胶质瘤和膀胱癌的发生发展相关。Wang 等^[18]将人支气管上皮细胞暴露于 $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ $PM_{2.5}$ 24 h,发现参与细胞凋亡和致癌途径的多个基因 DNA 甲基化水平发生显著变化。以上研究表明, $PM_{2.5}$ 暴露可诱导 DNA 甲基化改变,进而导致肺上皮细胞恶性转化的发生,而 $PM_{2.5}$ 暴露与 DNA 甲基化之间的联系和分子机制有待进一步探讨。

2 TME 改变

TME 由肿瘤基质细胞、细胞外基质和可溶性分子组成,对促进肿瘤细胞生长、迁移、侵袭和血管生成至关重要。TME 的改变,尤其是细胞因子水平、局部微生物群组及外泌体信号转导的变化在 $PM_{2.5}$ 暴露致肺上皮细胞恶性转化当中发挥重要作用。

2.1 细胞因子水平变化

TME 的一个关键方面是细胞因子介导的肿瘤细胞和瘤周细胞之间的信号转导。细胞因子是各类物质刺激诱导细胞产生的低分子量的可溶性蛋白,在免疫调节、血细胞生成、细胞生长以及组织损伤修复等多种生物学过程中发挥重要作用。而慢性炎症作为一种公认的促肿瘤机制,在炎症过程中产生的炎症细胞因

子及相关炎症信号通路的激活会导致新生肿瘤细胞逃避免疫监控,从而促进细胞恶性转化及肿瘤进展。研究表明,PM_{2.5}暴露可活化炎症信号通路,使炎症细胞因子如前列腺素 E、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、白细胞介素-1 β 和白细胞介素-17A 等水平增加,而增加的炎症细胞因子除了在炎症生物学过程中发挥作用,还能够调节 EMT,并且通过激活 Janus 蛋白酪氨酸激酶 2/信号转导和转录激活子 3(Janus kinase 2/signal transducer and activator transcription 3, JAK2/STAT3) 信号通路扰乱细胞生长周期并增加细胞凋亡,以此促进肺癌的发生和发展^[3, 19-20]。

同时, Yang 等^[21]研究发现,暴露于交通相关污染物的小鼠 IL-4 和 IL-17A 显著升高,且炎症基因(*Cxcl11* 和 *Tnfs4*)及肺癌基因(*Agr2*、*Col11a1* 和 *Sostdc1*)高表达,表明持续接触交通相关污染物会导致免疫紊乱,同时可能进一步引起肺上皮细胞恶性转化。此外,研究还发现,PM_{2.5}暴露还可诱导活化巨噬细胞上调血管生成细胞因子的表达,从而促进肿瘤血管生成,而活化巨噬细胞是 PM_{2.5} 诱导肺癌血管生成的关键介质^[22-23]。以上研究说明, TME 中细胞因子水平变化对肿瘤细胞的生存和转移起着重要调控作用,其在 PM_{2.5} 暴露致肺上皮细胞恶性转化过程当中的生物学功能有待进一步深入探讨。

2.2 局部微生物群改变

近年来研究表明,局部微生物群成为许多类型肿瘤的 TME 的重要组成部分,尤其是在胃肠道、肺和生殖道等黏膜部位的肿瘤中^[24-25]。共生微生物群能影响人类肿瘤免疫干预治疗的效果^[26-27],而肺部微生物群的失调则可能通过特定的微生物成分促进致癌途径的改变^[28]。

大量研究发现,PM_{2.5}暴露显著改变肺微生物群组成和丰度,导致全身和局部代谢变化,并引起肺免疫稳态的改变^[29-32]。Jin 等^[33]利用基因工程小鼠模型研究宿主-微生物区系在肺癌发生中的相互作用,发现肺部微生物群改变通过诱导肺驻留 $\gamma\delta$ T 细胞增殖和激活,产生白细胞介素-17 和其他效应分子,进而促进肿瘤细胞增殖。另外, Tsay 等^[34]在一项前瞻性研究中发现,呼吸道微生物群组成的改变可通过磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)通路的上调促进肺癌细胞的增殖、存活和组织侵袭。上述研究表明,PM_{2.5}暴露可通过改变肺微生物群组成的方式调节 TME,从而促进肺上皮细胞恶性转化。因此,研究 PM_{2.5}暴露时肺微生物群组成的改变,有望为探讨

PM_{2.5}暴露致肺上皮细胞恶性转化机制提供新的思路。

2.3 外泌体信号转导

外泌体作为一种新型细胞间通讯介质,参与肿瘤和肿瘤相关细胞之间的信号转导。近年来,大量研究表明, TME 中的外泌体信号转导过程在肺癌发生、诊断、治疗和预后中均起重要作用。例如, Li 等^[35]的研究显示,血清外泌体 pi-hsa-26925 和 pi-hsa-5444 可作为肺腺癌诊断的潜在生物标志物。与此同时, Wen 等^[36]研究发现, NSCLC 外泌体来源的 *miR-185-5p* 通过下调 *RAB35* 的表达,抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。Ma 等^[37]的研究表明, NSCLC 外泌体 *miR-3157-3p* 能够促进肿瘤细胞的转移,可被用作 NSCLC 转移的血液生物标志物。此外,研究发现, NSCLC 外泌体 miRNAs 还参与肿瘤细胞耐药机制的形成,外泌体 miRNAs 在 NSCLC 患者外周血中的表达水平有望作为提示肿瘤细胞耐药的生物标志物^[38-39]。可见,对外泌体信号转导机制的研究,进一步促进了对肺癌发生、发展及耐药机制的深入了解。

Xu 等^[40]研究发现, A549 肺癌细胞暴露于 PM_{2.5} 后可分泌含有高水平 *Wnt3a* 的外泌体,且这些外泌体激活了 A549 细胞中的 β -catenin 信号传导。Xu 等^[41]将人肺上皮细胞系 BEAS-2B 细胞慢性暴露于 PM_{2.5} 后,观察到 EMT,并通过 RNA 测序鉴定差异表达的外泌体 miRNAs 和蛋白质编码基因;此外,还通过富集分析发现差异表达的外泌体 miRNAs 在细胞外基质组分、癌症通路、Wnt 信号通路、黏着斑相关基因等多种途径中起着潜在调控作用,可能通过动态调节基因表达诱导肺纤维化和肺癌的发生。另有研究显示,慢性 PM_{2.5} 暴露在体外诱导外泌体 miRNAs 的差异表达,并在体内诱导支气管上皮细胞不典型增生和 EMT^[8]。对 PM_{2.5} 暴露致肺上皮细胞恶性转化过程当中外泌体信号转导机制的研究,可为进一步阐述其相关机制提供新的思路。

3 其他生物学途径

Notch 信号通路是一种进化上高度保守的细胞间信号通路,参与细胞分化、增殖和凋亡的调节。Wang 等^[14, 42]、Guo 等^[43]的研究发现,PM_{2.5}暴露可通过增加 Notch1 的表达激活 Notch 信号通路,显著诱导 EMT 和明显肿瘤干细胞特性(characteristics of cancer stem cells, CSC)的产生,而阻断 Notch 信号通路可负调节 EMT 和 CSC 以抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移。众所周知,异常的细胞自噬和凋亡是肿瘤发生和进展的重要原

因。研究表明,PM_{2.5}暴露能够激活与细胞凋亡相关的信号级联通路从而调节细胞凋亡和自噬^[44-46]。Yang等^[47]研究也发现,RAS家族成员RAB6作为Dickkopf相关蛋白1自分泌和wnt/ β -catenin信号的调节剂,调节II型肺泡上皮细胞的细胞增殖和自我更新。

此外,PM_{2.5}颗粒表面独特的矿物组分能够通过不同的毒理学效应调控肿瘤细胞增殖和转移。Bendtsen等^[48]将C57BL/6小鼠暴露于五种不同物理化学特性的柴油机尾气颗粒后发现,颗粒的元素碳含量、比表面积、多环芳烃和活性氧产生潜能可作为柴油机尾气颗粒毒性的预测指标。Gao等^[49]的实验结果显示,PM_{2.5}

相关的硝基多环芳烃暴露通过Hippo-YAP介导的转录调控促进肿瘤细胞转移。另外,PI3K/AKT的活化^[50]、ARNT2/PP2A/STAT3/MMP-2级联通路的激活^[51]、基因突变^[52]、脂质代谢反应^[53]等在PM_{2.5}暴露致肺上皮细胞恶性转化的生物学过程中也起着重要作用。

可见,PM_{2.5}暴露除表观遗传学和TME改变之外,还能够通过其他多种生物学途径诱导肺上皮细胞恶性转化。PM_{2.5}暴露致肺上皮细胞恶性转化的其他生物学途径汇总见表1。对这些生物学途径的进一步深入探讨,有望为揭示PM_{2.5}暴露与肺癌发生发展的相关性提供新的依据和参考。

表1 PM_{2.5}暴露致肺上皮细胞恶性转化的其他生物学途径汇总

Table 1 Summary on other biological pathways of malignant transformation of lung epithelial cells induced by PM_{2.5} exposure

生物学效应	作者	发表年份	体内/体外	实验动物	实验细胞	效应分子或信号通路
诱导EMT和CSC						
	Wang等 ^[14]	2020	是/是	BALB/c小鼠	16HBE细胞	Notch信号通路
	Wang等 ^[42]	2019	是/是	BALB/c小鼠	A549细胞、BEAS-2B细胞	Notch信号通路
	Guo等 ^[43]	2020	是/是	BALB/c小鼠	A549细胞、H1299细胞	Notch信号通路
诱导或调节凋亡和自噬						
	Dong等 ^[44]	2019	否/是	/	BEAS-2B细胞	MAPK信号通路、TNF信号通路、TGF信号通路
	Zheng等 ^[45]	2021	否/是	/	16HBE细胞、HFL-1细胞	EGFR/PLC γ 信号通路、EGFR/STAT/Bcl-XL信号通路
	Wang等 ^[46]	2019	否/是	/	A549细胞	p53调控的线粒体通路
调节II型肺泡上皮细胞的细胞增殖和自我更新						
	Yang等 ^[47]	2020	是/是	C57BL/6小鼠	AEC2细胞	RAB6
增强肿瘤细胞侵袭能力						
	Gao等 ^[49]	2019	否/是	/	A549细胞、人肺动脉内皮细胞	Hippo-YAP
	Tian等 ^[50]	2021	否/是	/	A549细胞、LTEP-A-2细胞、CALU-6细胞、GLC-82细胞	PI3K/AKT信号通路
	Chen等 ^[51]	2018	是/是	C57/B6小鼠	LLC细胞	ARNT2/PP2A/STAT3/MMP-2通路
增加TP53突变的NSCLC发生几率						
	Erhunmwunsee等 ^[52]	2021	临床研究	/	/	TP53基因突变
脂质代谢失调						
	Li等 ^[53]	2019	是/否	C57BL/6小鼠	/	/

4 小结与展望

PM_{2.5}作为空气污染的主要作用成分,与疾病的发生发展尤其是肺上皮细胞恶性转化之间的关联引起了研究者的广泛关注。然而,PM_{2.5}暴露引起肺上皮细胞恶性转化的机制研究还有许多方面有待进一步深入:(1)不同PM_{2.5}表面独特的矿物组分对肺上皮细胞恶性转化的调控尚缺乏系统性的对照研究,且各种潜在机制之间可能存在的协同作用,应引起研究者的重视;(2)对表观遗传学在PM_{2.5}暴露致肺上皮细胞恶性转化中的调控机制研究主要集中在miRNAs表达模式的改变,而在其他方面的研究相对较少,且鉴定出的

异常表达的miRNAs有待临床样本的进一步验证;(3)有关外泌体在PM_{2.5}暴露致细胞恶性转化中的分子机制研究主要集中在外泌体miRNAs的鉴定与分析,而有关其他非编码RNA及蛋白分子的研究有待进一步深入探讨;(4)近年来,局部微生物群改变在肿瘤发生发展过程中的作用越来越受到重视,但少见关于PM_{2.5}暴露引起局部微生物群改变导致肺上皮细胞恶性转化的机制研究,有望作为一个新的出发点。进一步系统研究PM_{2.5}暴露致细胞恶性转化的分子机制,有望为公众健康管理和空气环境质量评价提供科学的依据和参考。

参考文献

- [1] LI G, HUANG J, WANG J, et al. Long-term exposure to ambient PM_{2.5} and increased risk of CKD prevalence in China[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(2): 448-458.
- [2] WOO K S, CHOOK P, HU Y J, et al. The impact of particulate matter air pollution PM_{2.5} on atherosclerosis in modernizing China: a report from the CATHAY study[J]. *Int J Epidemiol*, 2021, 50(2): 578-588.
- [3] CONG L H, LI T, WANG H, et al. IL-17A-producing T cells exacerbate fine particulate matter-induced lung inflammation and fibrosis by inhibiting PI3K/Akt/mTOR-mediated autophagy[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(15): 8532-8544.
- [4] LI M Y, LIU L Z, LI W D, et al. Ambient fine particulate matter inhibits 15-lipoxygenases to promote lung carcinogenesis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 359.
- [5] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [6] HVIDTFELDT U A, SEVERI G, ANDERSEN Z J, et al. Long-term low-level ambient air pollution exposure and risk of lung cancer - A pooled analysis of 7 European cohorts[J]. *Environ Int*, 2021, 146: 106249.
- [7] CHUNG C Y, YANG J, HE J, et al. An investigation into the impact of variations of ambient air pollution and meteorological factors on lung cancer mortality in Yangtze River Delta[J]. *Sci Total Environ*, 2021, 779: 146427.
- [8] YANG B, LI X, CHEN D, et al. Effects of fine air particulates on gene expression in non-small-cell lung cancer[J]. *Adv Med Sci*, 2017, 62(2): 295-301.
- [9] WANG Y, ZHONG Y, SUN K, et al. Identification of exosome miRNAs in bronchial epithelial cells after PM_{2.5} chronic exposure[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 215: 112127.
- [10] LIU J, ZHOU J, ZHOU J, et al. Fine particulate matter exposure induces DNA damage by downregulating Rad51 expression in human bronchial epithelial Beas-2B cells in vitro[J]. *Toxicology*, 2020, 444: 152581.
- [11] NING J, LI P, ZHANG B, et al. miRNAs deregulation in serum of mice is associated with lung cancer related pathway deregulation induced by PM_{2.5}[J]. *Environ Pollut*, 2019, 254: 112875.
- [12] EAVES L A, SMEESTER L, HARTWELL H J, et al. Isoprene-derived secondary organic aerosol induces the expression of microRNAs associated with inflammatory/oxidative stress response in lung cells[J]. *Chem Res Toxicol*, 2020, 33(2): 381-387.
- [13] JIANG P, HAO S, XIE L, et al. LncRNA NEAT1 contributes to the acquisition of a tumor like-phenotype induced by PM_{2.5} in lung bronchial epithelial cells via HIF-1 α activation[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(32): 43382-43393.
- [14] WANG Y, ZHONG Y, ZHANG C, et al. PM_{2.5} downregulates MicroRNA-139-5p and induces EMT in Bronchiolar Epithelium Cells by targeting Notch1[J]. *J Cancer*, 2020, 11(19): 5758-5767.
- [15] LIU L Z, WANG M, XIN Q, et al. The permissive role of TCTP in PM_{2.5}/NNK-induced epithelial-mesenchymal transition in lung cells[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 66.
- [16] FU Y, LI B, YUN J, et al. LncRNA SOX2-OT ceRNA network enhances the malignancy of long-term PM_{2.5}-exposed human bronchial epithelia[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 217: 112242.
- [17] LIANG Y, HU L, LI J, et al. Short-term personal PM_{2.5} exposure and change in DNA methylation of imprinted genes: panel study of healthy young adults in Guangzhou city, China[J]. *Environ Pollut*, 2021, 275: 116601.
- [18] WANG B, LI R, CAI Y, et al. Alteration of DNA methylation induced by PM_{2.5} in human bronchial epithelial cells[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2020, 9(4): 552-560.
- [19] LIU C W, LEE T L, CHEN Y C, et al. PM_{2.5}-induced oxidative stress increases intercellular adhesion molecule-1 expression in lung epithelial cells through the IL-6/AKT/STAT3/NF- κ B-dependent pathway[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2018, 15(1): 4.
- [20] FERNANDO I P S, JAYAWARDENA T U, KIM H S, et al. Beijing urban particulate matter-induced injury and inflammation in human lung epithelial cells and the protective effects of fucosterol from *Sargassum binderi* (Sonder ex J. Agardh)[J]. *Environ Res*, 2019, 172: 150-158.
- [21] YANG J, CHEN Y, YU Z, et al. Changes in gene expression in lungs of mice exposed to traffic-related air pollution[J]. *Mol Cell Probes*, 2018, 39: 33-40.
- [22] CHAO X, YI L, LAN L L, et al. Long-term PM_{2.5} exposure increases the risk of non-small cell lung cancer (NSCLC) progression by enhancing interleukin-17a (IL-17a)-regulated proliferation and metastasis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(12): 11579-11602.
- [23] LUO F, GUO H, YU H, et al. PM_{2.5} organic extract mediates inflammation through the ER β pathway to contribute to lung carcinogenesis in vitro and vivo[J]. *Chemosphere*, 2021, 263: 127867.
- [24] TSAY J C J, WU B G, SULAIMAN I, et al. Lower airway dysbiosis affects lung cancer progression[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(2): 293-307.
- [25] NENÉ N R, REISEL D, LEIMBACH A, et al. Association between the cervicovaginal microbiome, BRCA1 mutation status, and risk of ovarian cancer: a case-control study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8): 1171-1182.
- [26] GOPALAKRISHNAN V, SPENCER C N, NEZI L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 97-103.
- [27] ROUTY B, LE CHATELIER E, DEROSA L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97.
- [28] RAMÍREZ-LABRADA A G, ISLA D, ARTAL A, et al. The influence of lung microbiota on lung carcinogenesis, immunity, and immunotherapy[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(2): 86-97.
- [29] YANG B, XIAO C. PM_{2.5} exposure significantly improves the exacerbation of A549 tumor-bearing CB17-SCID mice[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2018, 60: 169-175.
- [30] LI J, HU Y, LIU L, et al. PM_{2.5} exposure perturbs lung microbiome and its metabolic profile in mice[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 721: 137432.
- [31] RAN Z, AN Y, ZHOU J, et al. Subchronic exposure to concentrated ambient PM_{2.5} perturbs gut and lung microbiota as well as metabolic profiles in mice[J]. *Environ Pollut*, 2021, 272: 115987.
- [32] WANG L, CHENG H, WANG D, et al. Airway microbiome is associated with respiratory functions and responses to ambient particulate matter exposure[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 167: 269-277.
- [33] JIN C, LAGOUDAS G K, ZHAO C, et al. Commensal microbiota promote lung cancer development via $\gamma\delta$ T cells[J]. *Cell*, 2019, 176(5): 998-1013.e16.
- [34] TSAY J C J, WU B G, BADRI M H, et al. Airway microbiota is associated with upregulation of the PI3K pathway in lung cancer[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(9): 1188-1198.
- [35] LI J, WANG N, ZHANG F, et al. PIWI-interacting RNAs are aberrantly expressed and may serve as novel biomarkers for diagnosis of lung adenocarcinoma[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(18): 2468-2477.
- [36] WEN H, LIU Z, TANG J, et al. MiR-185-5 p targets RAB35 gene to regulate tumor cell-derived exosomes-mediated proliferation, migration and invasion of non-small cell lung cancer cells[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(17): 21435-21450.

- [37] MA Z, WEI K, YANG F, et al. Tumor-derived exosomal miR-3157-3 p promotes angiogenesis, vascular permeability and metastasis by targeting TIMP/KLF2 in non-small cell lung cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 840.
- [38] LI X, CHEN C, WANG Z, et al. Elevated exosome-derived miRNAs predict osimertinib resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 428.
- [39] LIU G, LUO Y, HOU P. *PRPS2* enhances resistance to cisplatin via facilitating exosomes-mediated macrophage M2 polarization in non-small cell lung cancer[EB/OL]. [2021-09-10] <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08820139.2021.1952217?journalCode=iimm20>.
- [40] XU H, JIAO X, WU Y, et al. Exosomes derived from PM_{2.5}-treated lung cancer cells promote the growth of lung cancer via the Wnt3 a/β-catenin pathway[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(2): 1180-1188.
- [41] XU Z, WANG N, XU Y, et al. Effects of chronic PM_{2.5} exposure on pulmonary epithelia: transcriptome analysis of mRNA-exosomal miRNA interactions[J]. *Toxicol Lett*, 2019, 316: 49-59.
- [42] WANG Y, ZHONG Y, HOU T, et al. PM_{2.5} induces EMT and promotes CSC properties by activating Notch pathway in vivo and vitro[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 178: 159-167.
- [43] GUO H, FENG Y, YU H, et al. A novel lncRNA, loc107985872, promotes lung adenocarcinoma progression via the notch1 signaling pathway with exposure to traffic-originated PM_{2.5} organic extract[J]. *Environ Pollut*, 2020, 266: 115307.
- [44] DONG H, ZHENG L, DUAN X, et al. Cytotoxicity analysis of ambient fine particle in BEAS-2 B cells on an air-liquid interface (ALI) microfluidics system[J]. *Sci Total Environ*, 2019, 677: 108-119.
- [45] ZHENG L, WANG Y, ZHANG Y, et al. EGFR inhibitors regulate Ca²⁺ concentration and apoptosis after PM_{2.5} exposure based on a lung-mimic microfluidic system[J]. *Sci Total Environ*, 2021, 761: 143200.
- [46] WANG Y, HUO T, FENG C, et al. Chrysotile asbestos induces apoptosis via activation of the p53-regulated mitochondrial pathway mediated by ROS in A549 cells[J]. *Appl Clay Sci*, 2019, 182: 105245.
- [47] YANG L, LIU G, LI X, et al. Small GTPase RAB6 deficiency promotes alveolar progenitor cell renewal and attenuates PM_{2.5}-induced lung injury and fibrosis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10): 827.
- [48] BENDTSEN KM, GREN L, MALMBORG VB, et al. Particle characterization and toxicity in C57BL/6 mice following instillation of five different diesel exhaust particles designed to differ in physicochemical properties[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2020, 17(1): 38.
- [49] GAO R, YUN Y, CAI Z, et al. PM_{2.5}-associated nitro-PAH exposure promotes tumor cell metastasis through Hippo-YAP mediated transcriptional regulation[J]. *Sci Total Environ*, 2019, 678: 611-617.
- [50] TIAN L, LI Y, LIU HL, et al. Exposure to PM_{2.5} enhances the PI3K/AKT signaling and malignancy of ERα expression-dependent non-small cell lung carcinoma[J]. *Biomed Environ Sci*, 2021, 34(4): 319-323.
- [51] CHEN Z, JI N, WANG Z, et al. Fine particulate matter (PM_{2.5}) promoted the invasion of lung cancer cells via an ARNT2/PP2A/STAT3/MMP2 pathway[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2018, 14(12): 2172-2184.
- [52] ERHUNMWUNSEE L, WING SE, SHEN J, et al. The association between polluted neighborhoods and TP53-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(8): 1498-1505.
- [53] LI F, XIANG B, JIN Y, et al. Dysregulation of lipid metabolism induced by airway exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in C57BL/6 mice[J]. *Environ Pollut*, 2019, 245: 986-993.

(英文编辑：汪源；责任编辑：汪源)