

基础医学

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000647

汽车尾气来源 PM_{2.5} 长期暴露导致大鼠多器官损害

严超,曹希宁,沈炼桔,刘东尧,彭金普,陈进军,周玥,龙春兰,林涛,何大维,李旭良,魏光辉

(重庆医科大学附属儿童医院泌尿外科、儿科学重庆市重点实验室、儿童发育疾病研究教育部重点实验室,重庆 400014)

【摘要】目的:建立 Sprague Dawley (SD) 大鼠空气细颗粒物 (particulate matter 2.5, PM_{2.5}) 长期暴露模型, 观察 PM_{2.5} 长期暴露对 SD 大鼠全身主要脏器的影响。**方法:**40 只 SD 大鼠 (80~94 g, 28 日龄) 随机分配成 3 组: 生理盐水对照组 10 只, 低剂量组 [2 μg/100 (g·d)] 15 只, 高剂量组 [16 μg/100 (g·d)] 15 只。每天分别给予 0.9% 的生理盐水或 PM_{2.5} 颗粒, 连续暴露 60 d, 最后一次暴露 24 h 后取标本, 对肺、心、肝、脾和肾 5 个主要脏器进行大体观察以及病理学检测。**结果:**与正常组相比, PM_{2.5} 暴露组的体重明显降低 ($P<0.05$), 且肺部外观改变明显, 肺脏及心脏组织结构受损, 炎症反应明显, 肝脏、脾脏及肾脏亦有炎症表现。**结论:**长期暴露在汽车尾气来源 PM_{2.5} 污染环境中引起大鼠肺、心、肝、脾、肾炎症性损害, 肺脏及心脏损害明显。

【关键词】大鼠; PM_{2.5}; 炎症损害**【中图分类号】**R122.7**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-12-22

作者简介:严超, Email: shangxuanyc@163.com,
研究方向: 环境与健康。

通信作者:魏光辉, Email: ghwei@mail.chcmu.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (编号: 81370701); 重庆市博士后资助项目 (编号: Xm2014040); 重庆市科委重点实验室专项经费资助; 国家临床重点专科建设项目资助 (编号: 国卫办医函[2013]544); 重庆市高校创新团队建设项目资助项目。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150519.2147.016.html>
(2015-05-19)

缩良好时出血和局部病灶扩张增大的表现并不明显, 容易在术中被忽略, 从而导致更严重的后果。

根据文献报道, 临床上有部分宫角妊娠是以阴道分娩终止妊娠, 同样在分娩前和胎儿娩出过程中缺乏特征性的表现。但是在第三产程表现为胎盘滞留、子宫体轮廓不对称, 由于胎盘附着位置较深并伴植入, 徒手剥离及钳夹困难, 最终行剖腹探查、剖宫取胎盘及宫角楔形切除术^[10]。对于这类病例, 如果剥离胎盘时发现胎盘位置深入宫腔并偏向一侧宫角, 在无活动性出血的前提下可考虑行 MRI 检查, 了解胎盘附着情况, 避免盲目人工剥离, 而导致严重产后出血甚至子宫穿孔的发生。特别对于早孕期超声检查胚胎着床位置异常的病例要提高警惕。

足月孕宫角妊娠是较为少见的病理产科, 会导致胎盘滞留、胎盘植入以及严重的产后出血而危及产妇生命。在手术救治过程中还可能需部分或者完全切除子宫。近些年越来越多的人工流产手术、宫腔镜手术以及辅助生育技术均是导致胚胎异常着床而发生宫角妊娠的高危因素。通过高危因素的评估、早期征象的发现、产时征象的判断, 临床医师才能够选择合理方案进行针对性的治疗和处理, 从而将其对母儿的不利影响降到最低。

参 考 文 献

- [1] Jansen RP, Elliot PM. Angular intrauterine pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 1981, 58(2): 167-175.
- [2] Arleo EK, DeFilippis EM. Cornual, interstitial, and angular pregnancies: clarifying the terms and a review of the literature[J]. Clin Imaging, 2014. Doi: 10.1016/j.clinimag.2014.04.002[Epub ahead of print].
- [3] Ps B, Hk C. Angular ectopic pregnancy presenting as rupture of lateral wall of the uterus[J]. J Hum Reprod Sci, 2008, 1(1): 33-34.
- [4] 张冬雅, 史惠蓉, 郭红军. 各孕周宫角妊娠 38 例临床分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2011, 12(5): 355-358.
- [5] Tarim E, Ulasan S, Kilicdag E, et al. Angular pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2004, 30(5): 377-379.
- [6] Alves JA, Alves NG, Alencar Júnior CA, et al. Term angular pregnancy: successful expectant management[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2011, 37(6): 641-644.
- [7] Triolo O, Mancuso A, De Vivo A, et al. Term angular pregnancy with placenta accreta. A case report[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2004, 31(2): 147-148.
- [8] Parker RA, Yano M, Tai AW, et al. MR imaging findings of ectopic pregnancy: a pictorial review[J]. Radiographics, 2012, 32(5): 1460-1462.
- [9] Kambhampati L, Kitova-John M, Allahdin S, et al. Suction curettage under laparoscopic vision for advanced angular pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol, 2012, 32(6): 601-602.
- [10] 王琳, 常青. 宫角足月妊娠 2 例报告[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(9): 1017.

(责任编辑: 唐宗顺)

Long exposure to automobile exhaust source PM_{2.5} leads to inflammatory injury of multiple organs in SD rats

Yan Cao, Cao Xining, Shen Lianju, Liu Dongyao, Peng Jinpu, Chen Jinjun, Zhou Yue, Long Chunlan, Lin Tao, He Dawei, Li Xuliang, Wei Guanghui

(Department of Urinary Surgery, the Children's Hospital, Chongqing Medical University, Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing, Key Laboratory of Child and Development and Disorder Co-founded by Provincial Government and Ministry of Education)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of chronic particulate matter 2.5 (PM_{2.5}) exposure on major organs in Sprague Dawley (SD) rats through establishing long term PM_{2.5} exposure model of SD rats. **Methods:** Forty male SD rats (80–94 g, 28 days old) were randomly assigned to three groups: ten in saline control group, fifteen in low dose group [2 μg/100(g·d)] and fifteen in high dose group [16 μg/100(g·d)], and instilled with 0.9% saline or PM_{2.5} respectively every day for sustaining 60 days. At 24 h after the last exposure, the rats were sacrificed and the lungs, heart, liver, spleen and kidney were removed for gross observation and pathological examination. **Results:** Compared with those of normal group, the weight of PM_{2.5} exposure group was obviously reduced, especially the appearance of the lungs was significantly changed, the organization structure of lung and heart was damaged with obvious inflammatory reaction. The liver, spleen and kidney also had inflammation. **Conclusion:** Long exposure of automobile exhaust source PM_{2.5} can cause inflammation lesions in rats' lung, heart, liver, spleen, kidney, and the damage of lung and heart is much more serious.

[Key words] rat; PM_{2.5}; multi-organ inflammation

近年来,由于工业的大力发展和汽车尾气的过量排放,空气质量严重下降,空气污染已成为全球所面临的共同环境问题。雾霾的频繁发生震惊全球,我国多个城市在 1 年内长达 100 d 以上的灰霾天气已引起广泛关注,空气污染情势异常严峻。空气污染是由许多气体污染物(包括臭氧、氮氧化物、二氧化硫、一氧化碳)和颗粒物所组成的复杂化合物,其中对人体健康危害最大的是空气颗粒物。颗粒物是指可悬浮于空气中的固态和液态的微粒,根据直径大小可以分为总悬浮颗粒物(直径≤100 μm)、粗颗粒物(直径≤10 μm,即 PM₁₀)、细颗粒物(直径≤2.5 μm,即 PM_{2.5})、超微颗粒物(直径≤100 nm)以及纳米粒(直径≤10 nm)。世界卫生组织(WHO)认为,PM_{2.5} 小于 10 是安全值,而我国的华北、华中、华东地区全部高于 50 接近 80,比撒哈拉沙漠还要高很多。由于其粒径小,比表面积大,易于富集空气中的有毒有害物质,并可以随着人的呼吸进入体内,甚至进入肺泡和血液中,导致各种疾病发生。因此,PM_{2.5} 对人体各个器官的损害得到国内外众多学者的广泛关注。

流行病学研究发现城市环境颗粒物(PM)水平增加与心血管疾病发病率和死亡率之间呈正相关^[1-2],大气中颗粒物浓度每提高 10 mg/m³ 心血管风险就会上升 9.3%~95%^[3]。PM_{2.5} 可以导致动脉粥样

硬化的加重和充血性心衰的发生^[4-6]。研究表明PM_{2.5}与哮喘发作也具有相关性^[7-9],还可导致慢性阻塞性肺疾病,甚至肺癌^[7]。此外,颗粒物吸入可以降低人的生育能力^[10]。Rubes 等^[11]也报道空气污染物干扰 SD 大鼠睾丸中基因表达。虽然目前对于PM_{2.5}的相关研究较多,但对大鼠长期暴露后全身各器官的病理分析,特别是肝脏、脾脏及肾脏的对比相对少见。因此特别对此内容进行了研究。

1 材料与方法

1.1 PM_{2.5} 的收集

细颗粒物是 2013 年 5 月至 2014 年 5 月期间用安德森的 G-2.5 空气采样器(型号 GV2630)在重庆市繁忙交通路口采集的环境颗粒物。将采集前后的滤膜 60 ℃ 环境下干燥 24 h 并称质量,采集前后的质量差即为得到颗粒物采集量。采样后,将滤膜切成 2 cm × 1 cm 小块,浸泡于 0.9% 的生理盐水中,用超声波仪(型号:JL-120DT,中国)超声处理 1 h,反复 3 次,细颗粒的悬浮液通过真空冷冻干燥处理,然后将浓缩成分储存于 -20 ℃。根据实验需求在滴注之前 24 h 内用无菌的 0.9% 生理食盐水稀释细粒子并储存在 4 ℃。

1.2 动物

SD 大鼠购买于重庆医科大学[SPF]实验动物中心,并饲养在在重庆医科大学[SPF,儿童医院实验动物中心],用于整个研究。动物饲养在保持在 12 h 明暗周期大约为 (24 ± 1) ℃,湿度 (45 ± 5) ℃。啮齿动物饲料和自来水被无限制提供。本研

究按照国家卫生研究院(National Institutes of Health)指导进行护理和使用实验动物,并经过重庆医科大学儿童医院动物伦理委员会批准。

1.3 实验分组

40 只 SD 大鼠(80~94 g,28 日龄)随机分配成 3 组分别为对照组 10 只,低剂量组 15 只和高剂量组 15 只,用 0.9% 的盐水或微颗粒[2 $\mu\text{g}/100(\text{g}\cdot\text{d})$ 或 16 $\mu\text{g}/100(\text{g}\cdot\text{d})$]干预。连续暴露 60 d。

1.4 组织学检测

最后 1 次暴露 24 h 后用 10%水合氯醛麻醉,称质量、取材,将肺、心、肝、脾、肾组织用 4%多聚甲醛 4 $^{\circ}\text{C}$ 固定 24 h 后脱水,石蜡包埋。包埋蜡块用轮转式切片机切成 4 μm 的组织片,展平摊在防脱载玻片并放于 60 $^{\circ}\text{C}$ 温箱中干燥,干燥后的切片在脱蜡及水化后行 HE 染色。

1.5 统计学处理

所有资料采用 SPSS 17.0 统计分析软件进行处理,所得到的数值均以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多样本均数比较用单因素方差分析,其两两比较采用 LSD- t 法,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

PM_{2.5} 具有多器官毒性在一些文献报道中已经明确提出,而且也得到相应的证实^[7-11]。将 SD 大鼠长期(60 d)暴露在 PM_{2.5} 污染环境下(方法如前所述),在实验过程中,每周测量 1 次实验鼠的体质量增长,在最后 1 次暴露 24 h 后麻醉、取材,进行相关实验并取得各器官组织进一步实验分析。

2.1 体质量分析

如表 1 所示,PM_{2.5} 污染环境的长期暴露引起低剂量组和高剂量组在取标本时体质量明显降低,与生理盐水组相比,差异具有统计学意义。

表 1 PM_{2.5} 暴露后体质量情况

Tab.1 Changes in body weight after PM_{2.5} exposure

组别	个数 (<i>n</i>)	体质量(g)	<i>P</i> 值
正常组(I组)	10	392.70 $\pm$ 44.11	I 组 V II 组:0.002
低浓度组(II组)	15	344.07 $\pm$ 18.47	I 组 V III 组:0.000
高浓度组(III组)	15	262.40 $\pm$ 32.71	II 组 V III 组:0.000
<i>F</i> 值		54.63	0.000

表 2 PM_{2.5} 暴露后各脏器的重量变化

Tab.2 Changes in weight of multiple organs after PM_{2.5} exposure

组别	心脏质量(g)	<i>P</i> 值*	肝脏质量(g)	<i>P</i> 值*	脾脏质量(g)	<i>P</i> 值*	肺脏质量(g)	<i>P</i> 值*	肾脏质量(g)	<i>P</i> 值*
正常组(I组)	1.36 $\pm$ 0.26	0.097	10.66 $\pm$ 0.84	0.000	0.95 $\pm$ 0.12	0.000	1.77 $\pm$ 0.22	0.069	1.33 $\pm$ 0.04	0.023
低浓度组(II组)	1.48 $\pm$ 0.11 ^a	0.000	13.03 $\pm$ 0.60 ^a	0.008	0.64 $\pm$ 0.08 ^b	0.000	1.91 $\pm$ 0.23	0.000	1.41 $\pm$ 0.04	0.000
高浓度组(III组)	1.03 $\pm$ 0.26 ^b	0.000	9.31 $\pm$ 1.68	0.000	0.40 $\pm$ 0.07 ^b	0.000	1.35 $\pm$ 0.09 ^b	0.000	1.01 $\pm$ 0.03 ^b	0.000
<i>F</i> 值	24.553	0.000	38.293	0.000	117.405	0.000	35.096	0.000	83.555	0.000

注:*P* 值* 从上到下依次表示 I 组与 II 组相比, I 组与 III 组相比和 II 组与 III 组相比

低剂量组与生理盐水组相比体质量降低,差异具有统计学意义($P=0.002$)。高剂量组与生理盐水组相比体质量明显降低,差异具有统计学意义($P=0.000$)。高剂量组与低剂量组相比体质量明显降低,差异具有统计学意义($P=0.000$)。

2.2 各脏器重量变化以及外观改变

如表 2 所示,与对照组相比,PM_{2.5} 暴露后各脏器均发生变化。与对照组相比,其中低剂量组肝脏重量较正常组有所增高($P=0.000$),肝脏重量差异具有统计学意义;而高剂量组各脏器重量较对照组均明显降低($P=0.000$),差异具有统计学意义。

如图 1 所示,与对照组(左)相比,高剂量组(右)在取标本时体质量以及各器官体积明显较小;肺脏组织差异最明显,可见明显黑色颗粒物沉积以及轻微充血表现。相应的心、肝、脾、肾等器官组织个体也相应的减小比较明显。

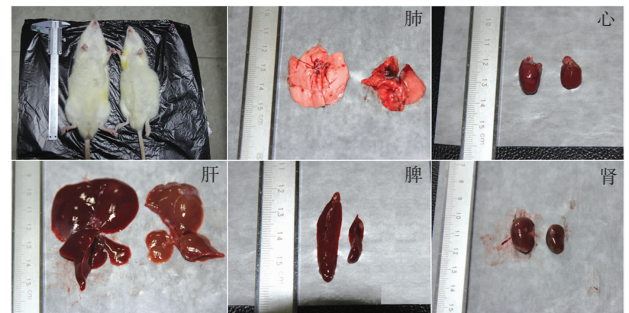


图 1 PM_{2.5} 暴露后各脏器的外观改变

Fig.1 Changes in appearance of the organs after PM_{2.5} exposure

2.3 组织学检测

2.3.1 肺的组织形态学变化 PM_{2.5} 暴露后,通过 HE 染色发现,高剂量组可见肺部大量淋巴细胞、中性粒细胞浸润(图 2B、C、E、F),高倍镜下可见肺泡间质增生明显,大量中性粒细胞浸润的小脓肿,以及组织吞噬细胞,且随着 PM_{2.5} 浓度的增加越为严重(图 2C、F)。

2.3.2 心的组织形态学变化 在高剂量暴露组,心肌组织出现明显水肿表现,以及可见明显心室腔内以及心肌血管内血栓形成,部分机化(图 3C、F)。而低剂量组病变较轻,可见心肌间质少量淋巴细胞浸润(图 3B、E)。

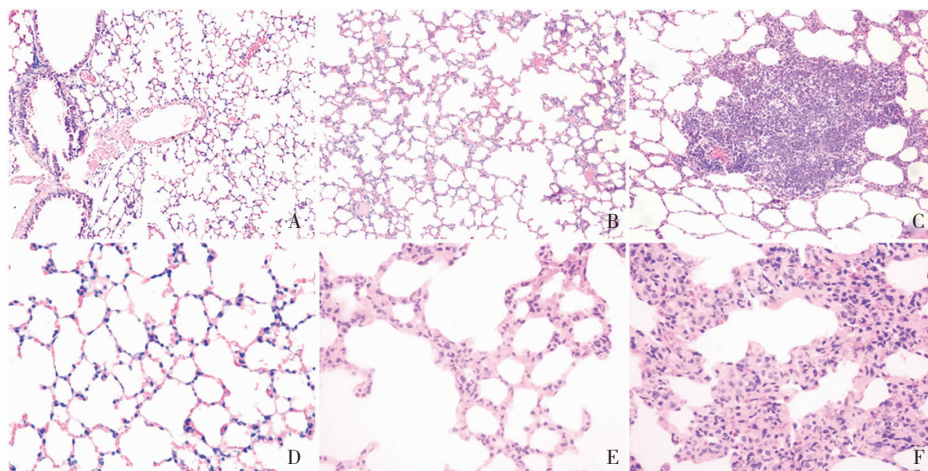
2.3.3 肝的组织形态学变化 与生理盐水组相比,PM_{2.5} 暴露

实验组有明显炎症浸润(图 4),汇管区胆小管壁细胞间淋巴细胞明显增多,血管结构不清,内皮细胞破坏(图 4B、C)。

2.3.4 肾的组织形态学变化 高剂量组的肾脏 HE 染色中可见,部分肾小球展开不全以及肾小球旁动脉纤维化改变(图 5F)。高剂量组的肾脏 PAS 染色中可见,少量肾小球囊破

裂,以及肾小球囊轻微扩张(图 5C)。

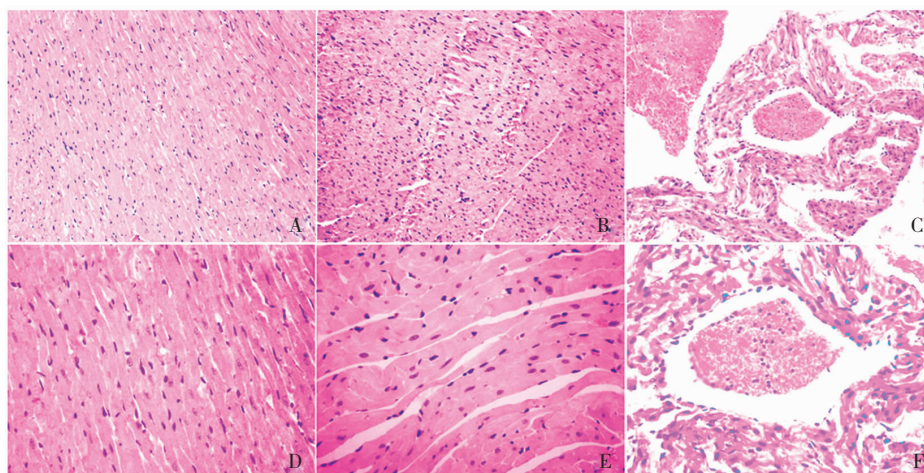
2.3.5 脾的组织形态学变化 HE 染色(图 6)发现,与对照组相比,高剂量组与低剂量组有明显的结构改变,且有嗜酸性粒细胞浸润以及少量中性粒细胞,有轻微淤血(图 6C),低剂量组则无此改变(图 6B)。



A、D:生理盐水组;B、E:低剂量组;C、F:高剂量组;A、B、C 为 100 × ;D、E、F 为 400 ×

图 2 $PM_{2.5}$ 暴露后肺部的组织形态学改变

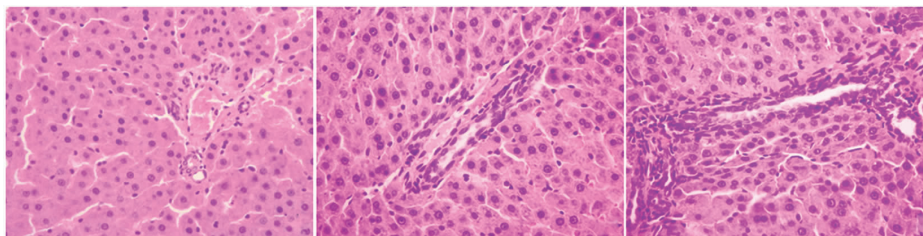
Fig.2 Histological changes of lung after $PM_{2.5}$ exposure



A、D:生理盐水组;B、E:低剂量组;C、F:高剂量组;A、B、C 为 200 × ;D、E、F 为 400 ×

图 3 $PM_{2.5}$ 暴露后心脏的组织形态学改变

Fig.3 Histological changes of heart after $PM_{2.5}$ exposure



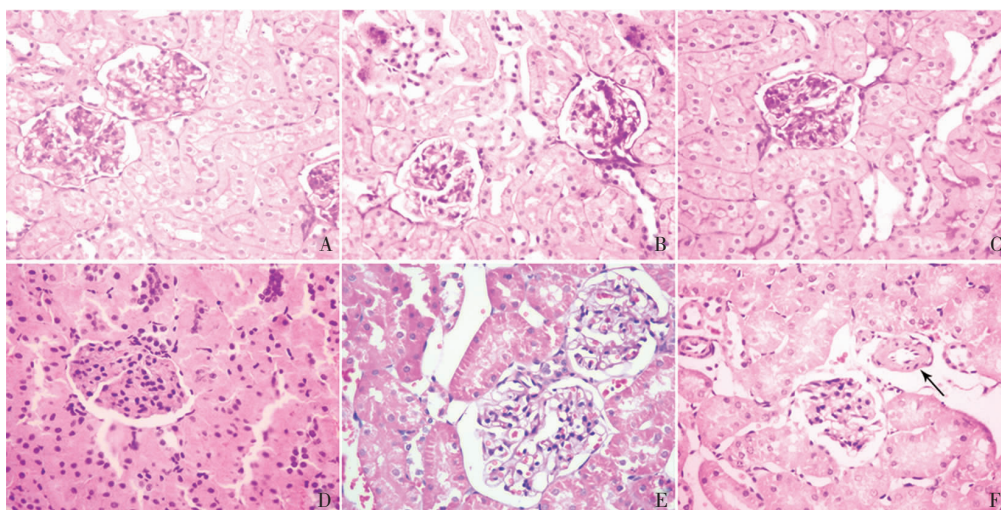
A. 生理盐水组

B. 低浓度组

C. 高浓度组

图 4 $PM_{2.5}$ 暴露后肝脏的组织形态学改变 (400 ×)

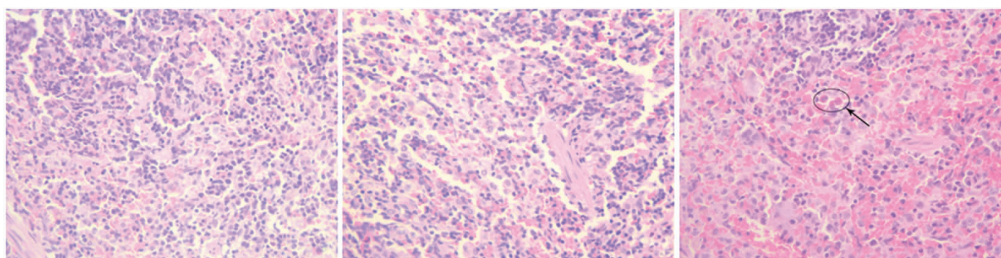
Fig.4 Histological changes of liver after $PM_{2.5}$ exposure (400 ×)



A、D:生理盐水组;B、E:低剂量组;C、F:高剂量组;A、B、C 为 PAS 染色;D、E、F 为 HE 染色

图 5 $PM_{2.5}$ 暴露后肾的组织形态学改变 (400 ×)

Fig.5 Histological changes of kidney after $PM_{2.5}$ exposure (400 ×)



A. 生理盐水组

B. 低剂量组

C. 高剂量组

图 6 $PM_{2.5}$ 暴露后脾脏的组织形态学改变 (400 ×)

Fig.6 Histological changes of spleen after $PM_{2.5}$ exposure (400 ×)

3 讨论

大量文献报道已证实 $PM_{2.5}$ 对人体健康的危害性。 $PM_{2.5}$ 成分复杂多变,研究成果存在地域性的差异。重庆市 $PM_{2.5}$ 春、夏、秋、冬四季的质量浓度均值分别为 88.06、62.54、75.76、110.37 $\mu g/m^3$,超标率达 57%,最大超标倍数为 1.31,污染严重。北方城市以及一些工业城市颗粒物年均浓度明显高于沿海城市,重庆颗粒物污染处于中等水平,超过国家二级标准 1 倍以上。本研究意在了解重庆地区汽车尾气来源 $PM_{2.5}$ 毒性及其对不同器官的损害。

本研究结果显示, $PM_{2.5}$ 长期暴露引起 SD 大鼠全身性损害,主要表现在 SD 大鼠平均体质量 $[(344.07 \pm 18.47) g, (262.40 \pm 32.71) g]$ 严重低于对照组 $(392.70 \pm 44.11)g$,差异具有统计学意义(表 1

所示);体质量降低,间接说明 $PM_{2.5}$ 对 SD 大鼠的全身性损害,给本课题进一步研究提供实验依据。标本取材可见高剂量组肺部颜色较深,黑色颗粒状物沉积于肺组织中(图 1),有文献报道 $PM_{2.5}$ 暴露引起 SD 大鼠肺部炎症、氧化应激^[7],本研究进一步证实 $PM_{2.5}$ 暴露引起肺部损伤;高剂量组心、肝、脾、肾等与对照组相比,器官均有不同程度缩小(图 1、表 2),推测 $PM_{2.5}$ 长期暴露抑制大鼠器官的生长发育。

暴露组 $PM_{2.5}$ 经气管直接进入肺,在肺组织内发生炎症反应,长期炎症浸润引起肺脏病变,组织病理学检查显示, $PM_{2.5}$ 暴露后肺部可见大量的中性粒细胞浸润(图 2B、C、E、F),高剂量组可见微小脓肿——中性粒细胞团块,以及肺泡间质增生,淋巴细胞浸润(图 2C、F)。Riva 等^[7]报道 $PM_{2.5}$ 引起哮喘发生率升高,导致慢性阻塞性肺疾病,其对这一类炎症相关疾病的促进作用与本研究肺脏炎性浸润

的实验结果相一致。

高剂量组心脏心肌组织水肿,破坏心肌细胞的正常排列(图 3C),推测炎症因子浸润心肌组织,破坏心肌毛细血管及淋巴管管壁通透性,血浆及淋巴液外渗,引起心肌组织水肿,相邻心肌细胞间隙增大,心肌细胞排列紊乱。另外,心腔内和血管腔内发现血栓形成,而从血栓机化程度来看,血栓形成时间较长可排除因为死亡后淤血而形成的血块(图 3F)。其发生原因可能为炎症因子长期浸润心腔及心脏血管,破坏心腔及血管内膜完整性,抗凝作用减弱,诱发血栓形成。 $PM_{2.5}$ 暴露导致动脉粥样硬化的加重和充血性心衰的发生^[3-5];2013 年,英国科学家在《欧洲心脏杂志》中发表文献阐明直径小于 $2.5\ \mu m$ 的颗粒物($PM_{2.5}$)暴露水平与心梗患者死亡率显著相关^[13],均与本研究结果相符。

$PM_{2.5}$ 暴露后,肝脏汇管区明显炎症浸润,小叶间胆管壁细胞间淋巴细胞明显增多,血管结构不清,内皮细胞破坏(图 4B、C)。推测是由于长期炎症性浸润,小叶间动静脉及胆管内皮反复受损并自身修复所致。

肾脏 PAS 染色(图 5A、B、C)以及 HE 染色检查结果(图 5D、E、F)显示肾小球旁动脉壁增厚,肾小球以及肾小管整体结构无明显改变,偶见肾小球展开不全以及肾小囊断裂,提示 $PM_{2.5}$ 暴露对正常 SD 大鼠肾脏具有危害作用,循环系统中炎症因子长期浸润引起肾小球旁动脉壁受损,长期破坏与内皮修复导致动脉壁增厚。由于大鼠染毒日龄较小,长期慢性炎症抑制肾小球发育展开,并引起肾小囊囊壁受损、僵硬化,出现图中所见结果。Nemmar 等^[13]报道,反复暴露于柴油尾气颗粒加强顺铂引起的大鼠肾毒性作用。本研究所见的肾脏结构改变进一步证实机动车尾气具有肾脏毒性。

高剂量组脾脏组织 HE 染色(图 6C)可见到少量嗜酸性粒细胞及中性粒细胞浸润,推测 $PM_{2.5}$ 成分中存在病毒粉尘、花粉等致敏物质,诱发过敏反应,引起嗜酸性粒细胞聚集。

综上所述,长期暴露于 $PM_{2.5}$ 污染环境中引起大鼠全身性多器官炎症性浸润,肺、心、肾等组织器官发生病理改变。 $PM_{2.5}$ 是一种复杂的混合物,其中包含多种有毒有害物质,本研究已经明确其引起多器官组织损害,但其机制尚不明确,有待进一步的研究。

汽车尾气来源 $PM_{2.5}$ 长期暴露引起大鼠肺、心、

肝、脾、肾炎症性损害,肺脏、心脏及肝脏可见明显病理损害。

参 考 文 献

- [1] Alfaro-Moreno E, Nawrot TS, Nemmar A, et al. Particulate matter in the environment: pulmonary and cardiovascular effects[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2007, 13(2): 98-106.
- [2] Laden F, Schwartz J, Speizer FE, et al. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(6): 667-672.
- [3] Pope CA, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect[J]. *J Air Waste Manag Assoc*, 2006, 56(6): 709-742.
- [4] Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. Particulate air pollution and hospital admissions for congestive heart failure in seven United States cities[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(3): 404-408.
- [5] Kunzli N, Jerrett M, Mack WJ, et al. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles[J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113(2): 201-206.
- [6] Sun Q, Wang A, Jin X, et al. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model[J]. *JAMA*, 2005, 294(23): 3003-3010.
- [7] Riva DR, Magalhaes CB, Lopes AA, et al. Low dose of fine particulate matter ($PM_{2.5}$) can induce acute oxidative stress, inflammation and pulmonary impairment in healthy mice[J]. *Inhal Toxicol*, 2011, 23(5): 257-267.
- [8] McConnell R, Islam T, Shankardass K, et al. Childhood incident asthma and traffic-related air pollution at home and school[J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(7): 1021-1026.
- [9] Zmirou D, Gauvin S, Pin I, et al. Traffic related air pollution and incidence of childhood asthma: results of the Vesta case-control study[J]. *J Epidemiol Community Health*, 2004, 58(1): 18-23.
- [10] Hammoud A, Carrell DT, Gibon M, et al. Decreased sperm motility is associated with air pollution in Salt Lake City[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(6): 1875-1879.
- [11] Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, et al. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality[J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(10): 2776-2783.
- [12] Tonne C, Wilkinson P. Long-term exposure to air pollution is associated with survival following acute coronary syndrome[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(17): 1306-1311.
- [13] Nemmar A, Beegam S, Yuvaraiu P, et al. Potentiation of cisplatin-induced nephrotoxicity by repeated exposure to diesel exhaust particles: An experimental study in rats[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2014, 239(8): 1036-1044.

(责任编辑:冉明会)