

雾霾与呼吸免疫

韩笑 李姣 马翠卿*

(河北医科大学免疫教研室, 河北省重大疾病的免疫机制及干预重点实验室, 石家庄 050017)

摘要 雾霾天气越来越威胁到人类的健康, 主要因为雾霾颗粒可吸附微生物等多种有害物质, 侵入呼吸道, 甚至到达肺部。与此同时, 机体努力通过调节固有免疫和适应性免疫以维持呼吸系统内环境稳定。该文就雾霾与呼吸道、肺部免疫及免疫细胞间相互作用作一综述。

关键词 雾霾; 肺部免疫; 免疫细胞; 肺部炎症

Haze and Respiratory Immunity

Han Xiao, Li Jiao, Ma Cuiqing*

(Department of Immunology, Hebei Medical University, Key Laboratory of Immune Mechanism and Intervention on Serious Disease in Hebei Province, Shijiazhuang 050017, China)

Abstract Haze weather is threatening human health increasingly, mainly because the microorganisms and other varieties of harmful substances are absorbed in the haze particles, invading in human respiratory tract, even reaching the lung. Simultaneously, organism strives to maintain the homeostasis of the respiratory system by regulating the innate immunity and adaptive immunity. This article reviews the interaction of haze with respiratory tract, lung immunity and immune cells.

Keywords haze; lung immunity; immune cells; pulmonary inflammation

当前, 空气污染已经成为世界上最大的公共卫生问题之一。根据2015年全球疾病报道, 空气污染中的细颗粒物造成总共420万人死亡, 其中, 59%的死亡发生在东亚和南亚地区^[1]。中国是雾霾污染严重的区域之一, 特别是在京津冀、长三角(Yangtze River Delta, YRD)和珠江三角洲(Pearl River Delta, PRD)等城市地区, 中国一半以上的人口正在遭受雾霾的侵害^[2-4]。雾霾颗粒物携带微生物等抗原成分通过呼吸道进入机体肺部, 时刻挑战着机体的免疫系统, 而肺部具有非常精细的调节系统, 可以协调多种免疫细胞和细胞因子的作用, 使肺部维持一种相对平衡的状态。

1 雾霾

近年来, 雾霾现象频频出现, 并且越来越严重。调查研究发现, 北京、石家庄等城市呼吸道慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、肺炎等呼吸道疾病发病率随之增高, 特别是肺癌的发病率大幅度上升, 继而逐渐成为一种常见疾病^[5]。由于雾霾形成的机制还未明了, 因此, 国内外学者对雾霾的现象、成因和危害等进行了更深层次的研究。

1.1 雾霾的基本含义

雾霾是雾和霾组成的混合物。在气象学上, 雾和霾是两个气象概念。雾和霾的共性在于大气中颗

收稿日期: 2017-06-13 接受日期: 2018-01-17

国家自然科学基金(批准号: 31370914、81172810)和河北省自然科学基金(批准号: H2016206516)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0311-86265664, E-mail: macuiqing@sina.com

Received: June 13, 2017 Accepted: January 17, 2018

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31370914, 81172810) and the Natural Science Foundation of Hebei Province (Grant No.H2016206516)

*Corresponding author. Tel: +86-311-86265664, E-mail: macuiqing@sina.com

网络出版时间: 2018-04-08 16:59:58 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180408.1659.004.html>

颗粒物增多,从而使能见度降低,它们的区别主要在于雾比霾的含水量更高。雾是一种正常的自然天气现象,通常在水汽充足、微风及大气层稳定的情况下形成,是由大量悬浮在近地面空气中的微小水滴或冰晶组成的气溶胶系统。雾虽然以灰尘作为凝结核悬浮,但总体上无毒无害^[6]。

以气象学的角度来说,水平能见度小于10.0 km的、空气普遍混浊的现象称为霾或灰霾,它是由大量均匀浮游的极细微干尘粒组成^[7]。霾使黑暗物体微带蓝色,远处光亮物体微带红、黄色。霾中含有对人体有害的细颗粒,其中有毒物质达20多种,主要包括多环芳烃等有机颗粒、粉尘和盐类等无机颗粒、碳类颗粒(有机碳和无机碳等)、微量重金属、富含各类离子(硫酸盐、硝酸盐、铵盐)的液态颗粒、生物性物质(真菌、病毒和花粉)以及氮氧化物、硫氧化物等生成的颗粒物^[8]。

1.2 雾霾的成因

雾霾的形成主要有以下三个重要因素。第一,水平方向静风现象的增多。随着城市高层建筑逐渐增多,空气流动和风力明显变弱,摩擦大大增加,造成静风现象增多,不利于大气污染物的扩散,使得颗粒污染物大量积累^[9]。第二,逆温层的出现。在低层大气中,气温通常随高度的升高而降低,但在某种特殊情况下,可能出现相反的情况,这种现象称为逆温。出现逆温现象的大气层称为逆温层。在逆温层中,暖而轻的空气在上面,冷而重的空气位于其下面,这种情况下能形成一种极其稳定的空气层,笼罩在近地层的上空。在这种情况下,空气的对流运动严重受阻,导致近地层空气中的水汽、灰尘、有害气体等只能悬浮在逆温层下面的空气层中,很难向周围扩散,造成大气污染加重^[10]。第三,空气中悬浮颗粒物(particulate matter, PM)的增加。根据空气动力学直径大小可将颗粒物分为可吸入颗粒物(PM₁₀)、细颗粒物(PM_{2.5})、超细颗粒物(PM_{0.1})。我们通常所说的雾霾中含量较高的PM_{2.5},是指空气动力学直径小于或等于2.5 nm的颗粒物,它的构成非常复杂,并且具有很强的吸附性,易携带病毒、细菌等有毒、有害物质进入肺泡中。研究发现,高浓度的PM_{2.5}或气溶胶污染是雾霾的根本成因^[11]。

雾霾的发展也与气象因素有关,同时也受气温、风力、降水和降雪等因素影响。在北京对冬季雾霾进行研究发现,冬季微弱的太阳辐射和潮湿等

气象条件,加之空气污染物和水蒸气在大气层的边界层(planetary boundary layer, PBL)累积,很高的湿度诱发了气溶胶的增加,PM通过吸湿性等多相反应变大变暗,并降低PBL高度,这种反馈机制使雾霾在接近地表位置大量堆积^[12]。

中国与国外的雾霾相比存在一定的共性。国外典型性的大事件是“伦敦烟雾事件”和“洛杉矶光化学烟雾事件”。欧美学者针对这些重大的污染问题研究发现,直接导致伦敦雾霾的因素是燃烧煤炭等物质产生的粉尘和硫氧化物^[13],其中高浓度的二氧化硫是诱发急性呼吸系统疾病促发死亡的主要原因。“洛杉矶光化学烟雾事件”是由化工厂和汽车等机动车排放的碳氢化合物和氮氧化物等一次污染物的,还有光化学反应所产生的硫酸、醛、酮、臭氧、过氧乙酰硝酸酯等二次污染物。

然而,与国外不同的是,中国雾霾的结构存在一定的特殊性。首先,中国正处于工业发展时期,能源结构比较单一,对石油、煤的需求量巨大,大量使用导致了严重的硫污染和雾霾天气的发生^[14]。中国的雾霾成分相比国外更为复杂,以北京为例,研究发现,雾霾主要成分包括水溶性无机离子(硝酸盐、硫酸盐和铵盐)、重金属和碳类物质^[15]。此外,中德两国研究人员破解了中国雾霾重污染区域(包括北京及华北地区)最主要组分硫酸盐的形成之谜——在大气细颗粒物吸附的水分中二氧化氮与二氧化硫的化学反应是雾霾中硫酸盐的主要生成路径^[15]。其中,二氧化氮可以促进悬浮微粒和有机化合物的形成,提示加强对氮氧化合物的控制是降低中国细颗粒物水平的关键一步^[16]。其次,中国雾霾形成的根本原因在于污染物排放量基数大。快速的经济化和城市化导致排放二氧化硫和使用挥发有机物的仪器及机动车排放的氮氧化物等成为了主要的排放源^[17-18]。总之,中国经历了近30年高能耗、高排放、高污染的经济增长模式导致空气质量严重下降,这是近些年来持续出现雾霾天气的重要原因。

因此,结合国内外雾霾的共性和特殊性来看,利用更多的再生能源来降低污染物的排放显得尤为重要。

2 呼吸系统对雾霾的作用

2.1 呼吸道对雾霾的作用

人的呼吸系统包括上下呼吸道和肺。其中,呼吸道由鼻、咽、喉、气管和支气管组成,肺是呼吸系统的主要器官。PM可通过鼻腔进入人体呼吸系

统。鼻腔前部的鼻毛、鼻腔内分泌的黏液能阻挡和杀灭吸入的灰尘和细菌。上呼吸道黏膜中寄生着多种正常菌群,其可产生抑制物或者竞争营养物质等抵抗PM(多为PM10)中的微生物定殖^[19]。这进一步阻止了抗原异物进入下呼吸道。后者正常分化的气道上皮细胞分为:纤毛上皮细胞、杯状细胞和远端细支气管的非纤毛上皮细胞(Clara细胞)。杯状细胞及Clara细胞可以分泌黏液覆盖于上皮细胞表面,从而形成一层“黏液毯”。外来PM包括其携带的病原菌都会黏附在这层“黏液毯”中,通过纤毛上皮细胞的纤毛运动、咳嗽或打喷嚏等方式,将黏液及吸入的PM推向口咽部咳出体外或吞咽至胃部^[20]。当纤毛运动功能严重受损时,机体因无法通过黏膜的纤毛运动将吸入的微生物排出,可能会引起病原菌的持续性定殖,进一步发展为进行性的组织细胞破坏和慢性黏膜炎症^[21]。尽管部分逃逸的微生物或空气中吸入的PM(多为PM2.5和PM0.1)进入下呼吸道,但是一部分沉积或黏附于气管支气管表面,黏液层可以通过机械方式将其排出体外;另一部分颗粒及病原微生物则可通过重重阻碍直接到达肺泡腔。已有研究表明,沉积在肺内的颗粒物96%以上为PM2.5^[22]。

由此可见,雾霾颗粒进入呼吸道后,呼吸道通过各种方式将大部分雾霾颗粒清除或排除体外,但是仍有一部分有害物质通过呼吸道的重重阻碍进入肺泡中。

2.2 肺脏对雾霾的作用

肺脏主要由肺泡上皮细胞覆盖,肺泡上皮细胞主要分为肺泡I型上皮细胞(alveolar type I epithelial cells, AECI)和肺泡II型上皮细胞(alveolar type II epithelial cells, AECII)。上皮细胞表面还散在分布着相当数量的肺泡巨噬细胞。当PM通过呼吸道进入肺组织后,不仅使AEC,而且使肺泡中的巨噬细胞等多种免疫细胞出现应激反应,释放多种细胞因子和炎性介质,调节肺部免疫平衡。

2.2.1 AECI和AECII

AECI覆盖肺泡表面的95%以上,肺组织气血交换的场所是由AECI与毛细血管内皮细胞和基膜共同构成的血气屏障。AECII镶嵌于AECI间,数量较少,能够合成、贮存和分泌肺泡表面活性物质(pulmonary surfactant, PS),从而起到降低肺泡表面张力^[23]、防止肺泡塌陷的作用。PS对炎症细胞的作用主要集中在肺表面活性物质相关

蛋白A和D(SP-A和SP-D)上,它们能与大部分病原体(如细菌、病毒、真菌、支原体等)表面的特异性糖基结合,作为调理素促进肺泡巨噬细胞的吞噬和清除功能^[24-25]。SP-A是PS中最重要的蛋白质成分,是AECII高表达、信号最丰富的蛋白质^[26],能间接调节肺泡巨噬细胞上的Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)的表达和功能,在雾霾引起的肺损伤早期其通过调节肺部免疫作用参与机体的防御过程,对肺组织具有保护作用。最近研究显示,部分细菌产物可以降解PS,这导致了肺部患炎症和感染的易感性增加^[27]。AECII虽然不属于传统意义上的免疫细胞,但能表达II型主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex II, MHCII)类分子,分泌细胞因子和炎性介质,参与炎症细胞的相互作用,故被看作一类重要的参与免疫调节的细胞。研究发现,在肺脏组织中的AECII具有干细胞特性,其具有自我增殖分化成AECI的能力^[28],与此同时,在机体对抗雾霾携带的外源病原微生物感染过程中,AECII在适当条件下表达MHCII类分子,还可通过表达的共刺激分子提供T细胞的活化协同刺激信号,调节T细胞活性,促进T细胞活化增殖^[29]。因此,AECII在某种条件下也可以被看作抗原呈递细胞。

此外,肺泡上皮细胞表达一系列与炎症细胞的聚集及活性调节相关的细胞因子包括粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、趋化因子、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)家族等,参与肺部免疫调节。

2.2.2 肺泡巨噬细胞

肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AM)是肺内主要的免疫细胞,广泛分布于肺间质,也见于肺泡腔内^[30],在3小时内意外死亡的健康人的全肺灌洗液中分离单个核细胞后发现,90%的单个核细胞为AM^[31],提示AM在维持肺部免疫中发挥着关键的作用。AM是清除肺内PM及其携带的病原体的第一道防线,在先天免疫、宿主防御和维持肺部免疫稳态中发挥了至关重要的作用^[32]。暴露于PM的AM中的TLR4和TLR2的mRNA水平显著增加,能通过MyD88信号通路活化细胞质中蛋白激酶,从而促进NF- κ B(nuclear factor- κ B)的转录和表达,启动肺部炎症发生。此外,肺内所激发的炎症反应还与AM的表型和功能密切相关。传统意义上,AM可分为M1型和M2型巨噬细胞,当肺部

处于相对稳态时, M2型巨噬细胞所占比例较大, 其通过清除组织内凋亡的细胞碎片等发挥抗炎作用; 而当PM携带的致病微生物进入呼吸系统引起肺部感染时, AM则主要分化为M1型巨噬细胞, 通过分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素12(IL-12)、巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和其他趋化因子, 发挥强大的促炎功能, 以维持肺部稳态^[33]。还有研究发现, 基质金属蛋白酶-12(matrix metalloproteinase-12, MMP-12)表达于成熟AM表面, 在AM杀灭病原体中发挥重要作用^[34]。当病原体被吞噬细胞吞噬形成溶酶体后, MMP-12从细胞膜表面迁移到溶酶体内部, 黏附于细菌细胞壁上并破坏其结构, 达到杀菌的效果。

在炎症晚期, 为了避免过度的炎症反应导致的组织损伤, M2型巨噬细胞又占了优势, 其通过分泌表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)、TGF- β 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等因子, 以缓解炎症反应及修复组织损伤^[35]。由此可见, 这两型巨噬细胞交互发挥作用, 以维持肺部内环境稳定, 降低雾霾的危害。

3 其他免疫细胞对雾霾的作用

当肺部受到雾霾携带的微生物感染时, 固有免疫和适应性免疫的其他成分在机体抵抗病原微生物等有害物质感染, 同时在防止肺部受损中也发挥着重要作用。

3.1 固有免疫细胞的作用

除了上述的巨噬细胞外, 其他固有免疫细胞如中性粒细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)、自然杀伤细胞(nature killer, NK)、NKT细胞、吞噬细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞等, 在肺脏对抗雾霾的战斗中发挥着各自的作用。

3.1.1 中性粒细胞 健康人肺中的中性粒细胞很少, 在研究低剂量的PM_{2.5}影响小鼠肺功能过程中发现了中性粒细胞浸润及中性粒细胞的活化^[36]。当机体肺部受到PM携带的微生物感染时, 外周血中的中性粒细胞通过其较高的迁移性, 首先到达感染部位, 在吞噬并杀死病原体的同时, 分泌促炎因子招募

更多的炎症细胞以启动固有免疫系统, 从而在防御病原生物入侵过程中发挥关键作用。在病原体及代谢产物引起肺部感染时, 检测到了整合蛋白(CD11b、CD18)可以在中性粒细胞膜表面高表达^[37], 它们能激活多重信号通路导致自身构象改变, 随之与配体高亲和力结合, 从而介导中性粒细胞活化、迁移及渗出, 参与机体对PM及其携带的病原体的清除。两者表达升高是机体受到微生物感染的特征性标志, 并且与感染的严重程度相关^[38]。近年来, 随着对CD11b、CD18研究的深入, 对中性粒细胞的功能和调控有了更充分的认识, CD11b、CD18的作用机制也为雾霾引起的肺部某些感染性疾病的治疗提供了新的靶向。

3.1.2 DCs DCs是体内功能最强的专职抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC), 表面具有丰富的抗原递呈分子(MHC-I类分子和MHC-II类分子)和共刺激分子(CD80、CD86等), DCs具有从入侵微生物中识别并捕获危险抗原^[39-40], 并促进初始T细胞分化为效应T细胞, 诱导细胞应答的功能。

正常肺组织中的肺泡腔、肺泡壁和肺泡隔上存在少量DCs, 在PM刺激下, 肺中聚集DCs是肺部免疫反应的重要调节点^[41]。DCs可分为两个亚群: 髓样树突状细胞(myeloid dendritic cell, mDC)和浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)。PM进入机体肺脏后, mDC在雾霾所含病原体异物作用下, 分泌IL-12、IL-2为主的细胞因子, 引发和增强细胞免疫; 尤其在PM携带的病毒感染刺激下, pDC具有强大的快速产生I型干扰素(IFN)的能力, 发挥抗病毒作用^[42]。这种pDCs产生的细胞因子不仅与抗病毒活性有关, 而且还与mDC的成熟和T细胞介导的炎症的形成相关。

3.1.3 NK细胞 正常人或小鼠肺组织含有NK细胞, 提示其在肺组织局部发挥重要免疫功能^[43-45]。当肺部受到感染时, NK细胞可被招募到感染部位^[46]。NK细胞可通过以下途径在机体早期抗病毒或者胞内感染的免疫应答中起重要作用。(1)直接杀伤病原体感染靶细胞, 控制病原体的生长。NK细胞不需抗原致敏, 当雾霾颗粒吸附的病原菌侵入人体后, 即可直接杀伤某些病毒感染细胞, 肺泡巨噬细胞分泌的IL-12刺激NK细胞释放穿孔素及颗粒酶, 发挥细胞毒作用^[47]。(2)活化的NK细胞可分泌IFN- γ (interferon- γ)和TNF- α 等细胞因子, 增强机体抗感染

效应并参与免疫调节。随着雾霾的加重,附着于PM表面的微生物亦增多,其中含有一些耐药菌,最典型的是肺炎克雷伯菌。当抵抗力降低时,它可通过呼吸道进入肺内,引起肺部感染性疾病,尤其在免疫功能出现问题时可造成毁灭性的伤害。NK细胞内的I型IFN信号可以控制肺炎克雷伯菌的生长,并在AM和NK细胞之间相互作用,从而启动细菌的生长控制,同时,其分泌的IFN- γ 参与了杀菌作用^[48]。因此,NK细胞中I型IFN信号或者IFN- γ 的水平高低可能代表一个有效的方法治疗耐药性肺炎感染。

3.2 适应性免疫细胞的作用

研究显示,暴露于雾霾后,呼吸道内的淋巴细胞增多,其中T淋巴细胞在肺内大量聚集^[49-50]。

正常人的肺中含有少量的淋巴细胞,在雾霾引起肺部感染中,T淋巴细胞通过血液循环被AM和NK细胞等免疫细胞分泌的细胞因子招募到肺内^[49-50]。

其中,Th17细胞和Treg细胞在肺部感染免疫中起重要的作用。当一些病原菌黏附于雾霾颗粒沿呼吸道进入肺内,Th17细胞及其分泌因子的抗肺部感染机制表现在以下几个方面。第一,Th17细胞产生促炎因子IL-17^[51-52],后者可以通过诱导其他炎性细胞因子,如TNF- α 、GM-CSF、IL-8以及趋化因子的表达,募集和活化肺中的巨噬细胞和中性粒细胞,促进清除病原菌^[53]。第二,IL-17还能促进肺上皮防御素的形成,不仅直接减弱微生物活性外,还可以中和内毒素,诱导血管生成、促进伤口修复^[54]。第三,Th17产生的另一个重要细胞因子IL-22能促进损伤的支气管上皮再生,增强损伤上皮的修复,从而在一定程度上减少支气管黏膜的损伤^[55]。

Treg细胞是一类具有免疫抑制作用的T细胞亚群,分泌TGF- β 、IL-10等细胞因子抑制免疫应答,其中TGF- β 也是启动Th17细胞分化发育的重要因子^[56]。Treg细胞最显著的作用在于抑制炎症发生发展,能调节效应T细胞清除病原体的反应及其引起组织过度损伤免疫反应之间平衡,以免清除病原体过程中造成的组织过度损伤^[57]。若机体长期暴露在PM中,肺部炎症反应随之加剧,Th17细胞及其效应因子IL-17含量升高,Treg细胞及其分泌IL-10等细胞因子降低,从而导致Th17细胞和Treg细胞及相关细胞因子失衡^[58]。因此,Th17细胞与Treg细胞的比例平衡可以作为评价肺部感染性疾病的一项重要指标,也为机体的损伤机制的研究提供了新方向。

4 雾霾对呼吸系统的危害

既往研究显示,空气中颗粒物(PM10或PM2.5)浓度每升高10微克每立方米,呼吸系统疾病的死亡风险升高约1%,呼吸系统疾病的住院率和急诊就诊率会升高2%~3%^[9]。外来致病因子侵袭导致的肺部感染是人类死亡的第三大原因^[59]。

越来越多的证据表明,短期暴露于颗粒或气态污染物中,可引起过敏性鼻炎、哮喘等^[60-62]变态反应性疾病。动物实验研究发现,PM和变应原的共同作用使得变应性炎症反应加重^[63]。儿童、老年人和有哮喘疾病病史的人群是哮喘疾病的易发人群,已有相关研究表明,PM可引起哮喘的急性加重^[64-65]。

雾霾中的粒子、刺激物、污染物、过敏原、微生物和有毒分子,对机体的肺部免疫系统有潜在的毒性,肺内的免疫细胞具有保护和诱发肺组织免疫损伤的双重作用。尽管呼吸道中有抵抗PM、细菌和病毒的作用机制,但其处理空气的能力是有限的。当超出处理限度时,雾霾中的有害物质会对呼吸道不断形成刺激和伤害,也可能急性引发上下呼吸道感染疾病。PM携带病原菌(A型链球菌、肺炎链球菌等)进入肺,可引起肺炎的发生。研究证明,小鼠新生期肺炎链球菌性肺炎能影响肺组织免疫分化方向,改变成年后肺组织的免疫微环境,促进气道高反应性形成,可导致哮喘的发生^[66]。这种高反应性与IL-4、IL-5等II类细胞因子及Th2细胞、中性粒细胞等密切相关^[67]。

持续的雾霾刺激呼吸道,容易引起肺部慢性炎症,甚至发展成COPD。PM2.5大大增加了COPD急性发作的发生率^[68]。大量流行病学的资料发现,人类长期暴露于PM2.5中,肺癌的发生率和致死率将会显著增加^[69]。

还有研究表明,雾霾天吸入的有毒颗粒物,特别是超细颗粒物和颗粒物的可溶性成分,可通过肺换气进入血液循环,也是造成心血管疾病的重要原因^[70]。

5 小结

机体存在多种天然免疫防御机制,使肺部始终处于一个相对稳定的内环境中,以保证生命活动的正常进行。雾霾成分的多样性,导致其作用的相对复杂性和多重性。当机体受到雾霾携带病原菌等有害物质较为严重的侵害时,这种稳态可被破坏,进而引起机体致病,严重时可危及生命。因此,个体应做

好防范措施,减少雾霾对身体的侵害。机体对雾霾的反应以及雾霾对人体危害的严重程度仍需要进一步研究。作为医学工作者,我们应该从不同的角度深入探索雾霾颗粒物,特别是最常见的、危害较大的成分,并从颗粒物免疫的致病机制入手,获得更有价值、对人类健康更有指导作用的研究成果。相信在不久的将来,人类会寻找到更优化的方案以降低雾霾对人体的侵害,最大程度地保护机体健康,并为因雾霾引起的肺脏疾病患者带来曙光。

参考文献 (References)

- Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, *et al.* Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the global burden of diseases study 2015. *Lancet* 2017; 389(10082): 1907-18.
- Ma Z, Hu X, Sayer AM, Levy R, Zhang Q, Xue Y, *et al.* Satellite-based spatiotemporal trends in PM_{2.5} concentrations: China, 2004–2013. *Environ Health Perspect* 2016; 124(2): 184-92.
- Xu P, Chen Y, Ye X. Haze, air pollution, and health in China. *Lancet* 2013; 382(9910): 2067.
- Zhang Z, Wu W, Wei J, Song Y, Yan X, Zhu L, *et al.* Aerosol optical depth retrieval from visibility in China during 1973–2014. *Atmospheric Environment* 2017; 171: 38-48.
- 顾为东. 中国雾霾特殊形成机理研究. 宏观经济研究(Gu Weidong. Study on the formation mechanism of haze in China. *Macroeconomic research*) 2014; (6): 3-7.
- 李忠东. 各国出手应对雾霾. 生命与灾害(Li Zhongdong. Countries to cope with the fog haze. *Life and Disaster*) 2014; (7): 40-42.
- 灰霾和PM_{2.5}. 能源工程(Benkan. Dust-haze and PM_{2.5}. *Energy Engineering*) 2013; (2): 52.
- 滕博, 王贺彬, 汪雅芳, 沈妙言, 孔德霞, 张学磊, 等. 细颗粒物(PM_{2.5})与呼吸系统疾病的关系及机制. 中国实验诊断学(Teng Bo, Wang Hebin, Wang Yafang, Shen Miaoyan, Kong Dexia, Zhang Xuelei, *et al.* The relationship and mechanism of particulate matter (PM_{2.5}) and respiratory diseases. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*) 2014; 18(2): 334-8.
- 刘丽红, 高凌娜, 孟微. 雾霾天气的形成及对人类的危害与防范. 科学中国人(Liu Lihong, Gao Lingna, Meng Wei. The formation of haze weather and the harm to human and prevention. *Scientific Chinese*) 2015; (8): 124,126.
- 王润清. 雾霾天气气象学定义及预防措施. 现代农业科技(Wang Runqing. Haze weather meteorology definition and preventive measures. *Modern Agricultural Science and Technology*) 2012; (7): 44.
- 张小曳, 孙俊英, 王亚强, 李卫军, 张蕾, 王炜罡, 等. 我国雾-霾成因及其治理的思考. 科学通报(Zhang Xiaoye, Sun Junying, Wang Yaqiang, Li Weijun, Zhang Qiang, Wang Weigang, *et al.* Factors contributing to haze and fog in China. *Chinese Science Bulletin*) 2013; 58(13): 1178-87.
- Tie X, Huang RJ, Cao J, Zhang Q, Cheng Y, Su H, *et al.* Severe pollution in China amplified by atmospheric moisture. *Sci Rep* 2017; 7(1): 15760.
- Davis DL, Bell ML, Fletcher T. A look back at the London smog of 1952 and the half century since. *Environ Health Perspect* 2002; 110(12): A734-5.
- 李林雅. 雾霾天气的成因、治理与预防措施. 资源节约与环保(Li Linya. Causes, governance and preventive measures of haze weather. *Resource Conservation and Environmental Protection*) 2016; (5): 126-7.
- 廉心语. 伦敦雾霾治理经验对北京雾霾治理的启示. 中国市场(Lian Xinyu. The enlightenment of the experience of haze control in London on the treatment of smog in Beijing. *China Market*) 2017; 298(9): 60-1.
- Ma J, Chu B, Liu J, Liu Y, Zhang H, He H. NO_x promotion of SO₂ conversion to sulfate: An important mechanism for the occurrence of heavy haze during winter in Beijing. *Environ Pollut* 2017; 233: 662-9.
- Tian SL, Pan YP, Wang YS. Size-resolved source apportionment of particulate matter in urban Beijing during haze and non-haze episodes. *Atmospheric Chemistry & Physics Discussions* 2016; 16(1): 9405-43.
- Zhang R, Wang G, Guo S, Zamora ML, Ying Q, Lin Y, *et al.* Formation of urban fine particulate matter. *Chem Rev* 2015; 115(10): 3803-55.
- Toczyłowska-Mamińska R, Dołowy K. Ion transporting proteins of human bronchial epithelium. *J Cell Biochem* 2012; 113(2): 426-32.
- Eddens T, Kolls JK. Host defenses against bacterial lower respiratory tract infection. *Curr Opin in Immunol* 2012; 24(4): 424-30.
- Sagel SD, Davis SD, Campisi P, Dell SD. Update of respiratory tract disease in children with primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8(5): 438-43.
- Churg A, Brauer M. Human lung parenchyma retains PM_{2.5}. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(6): 2109-11.
- Watanabe-Takano H, Takano K, Sakamoto A, Matsumoto K, Tokuhisa T, Endo T, *et al.* DA-Raf-dependent inhibition of the Ras-ERK signaling pathway in type 2 alveolar epithelial cells controls alveolar formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(22): E2291-300.
- Lawson PR, Reid KB. The roles of surfactant proteins A and D in innate immunity. *Immunol Rev* 2000; 173: 66-78.
- LeVine AM, Whitsett JA. Pulmonary collectins and innate host defense of the lung. *Microbes Infect* 2001; 3(2): 161-6.
- LeVine AM, Kurak KE, Bruno MD, Stark JM, Whitsett JA, Korfhagen TR. Surfactant protein-A-deficient mice are susceptible to *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19(4): 700-8.
- Wright JR. Host defense functions of pulmonary surfactant. *Biol Neonate* 2004; 85(4): 326-32.
- Donne ML, Lechner AJ, Rock JR. Evidence for lung epithelial stem cell niches. *BMC Dev Biol* 2015; 15: 32.
- Zissel G, Ernst M, Rabe K, Papadopoulos T, Magnussen H, Schlaak M, *et al.* Human alveolar epithelial cells type II are capable of regulating T-cell activity. *J Investig Med* 2000; 48(1): 66-75.
- Balhara J, Gounni AS. The alveolar macrophages in asthma: a double-edged sword. *Mucosal Immunol* 2012; 5(6): 605-9.
- 陈非, 龙振州. 人肺泡巨噬细胞条件培养上清对人胚肺纤

- 维母细胞. 中国免疫学杂志(Chen Fei, Deng Hongye, Ding Guifeng, Long Zhenzhou. Regulatory effect of human alveolar macrophage conditioned medium on the growth of human embryonic lung fibroblasts. Chinese Journal of Immunology) 1991; (6): 355-8.
- 32 Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 306(8): L709-25.
- 33 李亭亭, 张雪, 柯越海, 程洪强. 肺泡巨噬细胞的研究进展. 中国细胞生物学学报(Li Tingting, Zhang Xue, Ke Yuehai, Cheng Hongqiang. Progress in alveolar macrophages. Chinese Journal of Cell Biology) 2017; 39(2): 232-7.
- 34 Houghton AM, Hartzell WO, Robbins CS, Gomisr uth FX, Shapiro SD. Macrophage elastase kills bacteria within murine macrophages. *Nature* 2009; 460(7255): 637-41.
- 35 楼旭鹏, 许小明, 龚志强. 巨噬细胞在损伤时间推断中的作用. 中华医学研究杂志(Lou Xupeng, Xu Xiaoming, Gong Zhiqiang. The role of macrophages in the prediction of injury time. Journal of Chinese Medical Research) 2006; 19(2): 122-5.
- 36 Riva DR, Magalh es CB, Lopes AA, Lan as T, Mauad T, Malm O, *et al.* Low dose of fine particulate matter (PM_{2.5}) can induce acute oxidative stress, inflammation and pulmonary impairment in healthy mice. *Inhal Toxicol* 2011; 23(5): 257-67.
- 37 Freyer DR, Morganroth ML, Rogers CE, Arnaout MA, Todd RF 3rd. Modulation of surface CD11/CD18 glycoproteins (Mo1, LFA-1, p150,95) by human mononuclear phagocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 46(2): 272-83.
- 38 王 晶, 路 毅, 李银平, 万岁桂, 徐 娟, 孙雪静, 等. 肺部感染患者外周血中性粒细胞黏附分子CD11b CD18髓过氧化物酶的变化及临床意义. 中国急救医学(Wang Jing, Lu Yi, Li Yinping, Wang Suigui, Xu Juan, Sun Xuejing, *et al.* Changes of adhering molecules CD11b, CD18, myeloperoxidase(MPO) expression of the neutrophil in peripheral blood of pneumonia patients. Chinese Journal of Critical Care Medicine) 2006; 26(7): 488-90.
- 39 von Garnier C, Nicod LP. Immunology taught by lung dendritic cells. *Swiss Med Wkly* 2009; 139(13/14): 186-92.
- 40 曹 磊, 平 芬, 马 铮, 李 萍. 不同香烟烟雾暴露时间对大鼠肺组织树突状细胞数量的影响研究. 中国全科医学(Cao Lei, Ping Fen, Ma Zheng, Li Ping. Influence of different smoking exposure time on the number of dendritic cells in lung tissue of rats. Chinese General Practice) 2014; (36): 4371-3.
- 41 陈吉泉. 肺部树突状细胞的研究进展. 国际免疫学杂志(Chen Jiquan. Advances in the study of dendritic cells in the lungs. International Journal of immunology) 1998; (6): 337-42.
- 42 Qiu SL, Kuang LJ, Tang QY, Duan MC, Bai J, He ZY, *et al.* Enhanced activation of circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and experimental smoking-induced emphysema. *Clin Immunol* 2017; doi: 10.1016/j.clim.2017.11.003.
- 43 Robinson BW, Pinkston P, Crystal RG. Natural killer cells are present in the normal human lung but are functionally impotent. *J Clin Invest* 1984; 74(3): 942-50.
- 44 Gr egoire C, Chasson L, Luci C, Tomasello E, Geissmann F, Vivier E, *et al.* The trafficking of natural killer cells. *Immunol Rev* 2007; 220: 169-82.
- 45 Culley FJ. Natural killer cells in infection and inflammation of the lung. *Immunology* 2009; 128(2): 151-63.
- 46 Zeng X, Moore TA, Newstead MW, Hernandez-Alcoceba R, Tsai WC, Standiford TJ. Intrapulmonary expression of macrophage inflammatory protein 1alpha (CCL3) induces neutrophil and NK cell accumulation and stimulates innate immunity in murine bacterial pneumonia. *Infect Immun* 2003; 71(3): 1306-15.
- 47 Shaykhiev R, Crystal RG. Innate immunity and chronic obstructive pulmonary disease: a mini-review. *Gerontology* 2013; 59(6): 481-9.
- 48 Ivin M, Dumigan A, de Vasconcelos FN, Ebner F, Borroni M, Kavirayani A, *et al.* Natural killer cell-intrinsic type I IFN signaling controls Klebsiella pneumoniae growth during lung infection. *PLoS Pathog* 2017; 13(11): e1006696.
- 49 Assarsson E, Kambayashi T, Schatzle JD, Cramer SO, von Bonin A, Jensen PE, *et al.* NK cells stimulate proliferation of T and NK cells through 2B4/CD48 interactions. *J Immunol* 2004; 173(1): 174-80.
- 50 Mukae H, Kadota J, Kohno S, Matsukura S, Hara K. Increase of activated T-cells in BAL fluid of Japanese patients with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and chronic eosinophilic pneumonia. *Chest* 1995; 108(1): 123-8.
- 51 Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(5): 337-48.
- 52 Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 485-517.
- 53 Mckenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 2006; 27(1): 17-23.
- 54 Guan -Guerra E, Santos-Mendoza T, Lugo-Reyes SO, Ter n LM. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. *Clin Immunol* 2010; 135(1): 1-11.
- 55 Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, Fei M, Askew DJ, Pociask DA, *et al.* IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nat Med* 2008; 14(3): 275-81.
- 56 Lee YK, Mukasa R, Hatton RD, Weaver CT. Developmental plasticity of Th17 and Treg cells. *Curr Opin Immunol* 2009; 21(3): 274-80.
- 57 杨青梅, 张 苹, 沈 策. CD4+CD25+调节性T细胞在铜绿假单胞菌慢性肺部感染中的变化及其意义. 中国呼吸与危重监护杂志(Yang Qingmei, Zhang Ping, Shen Ce. Role of CD4+CD25+Treg cells in chronic lung infection by Pseudomonas aeruginosa. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine) 2008; 7(4): 286-9.
- 58 Yang L, Ma Q, Li L, L u P, Jiang R, Song W. [Effects of airborne fine particulate matters on pulmonary inflammation injury and Th17/Treg balance of sub-chronic exposure mice]. *Wei Sheng Yan Jiu* 2014; 43(3): 387-92.
- 59 Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med* 2008; 358(7): 716-27.
- 60 Gehring U, Gruzjeva O, Agius RM, Beelen R, Custovic A, Cyrus J, *et al.* Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. *Environ Health Perspect* 2013; 121(11/12): 1357-64.
- 61 Geravandi S, Sicard P, Khaniabadi YO, De Marco A, Ghomeishi A, Goudarzi G, *et al.* A comparative study of hospital admissions for respiratory diseases during normal and dusty days in Iran.

- Environ Sci Pollut Res Int 2017; 24(22): 18152-9.
- 62 He T, Yang Z, Liu T, Shen Y, Fu X, Qian X, *et al.* Ambient air pollution and years of life lost in Ningbo, China. *Sci Rep* 2016; 6: 22485.
- 63 刘晓玲, 邢志敏, 余力生. 大气可吸入颗粒物对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜的影响. *中国耳鼻咽喉头颈外科*(Liu Xiaoling, Xing Zhimin, Yu Lisheng. Impact of inhalable particles on allergic rhinitis of rats. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*) 2008; 15(4): 223-6.
- 64 Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, *et al.* The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization. *Allergy* 2015; 70(3): 245-56.
- 65 Loftus C, Yost M, Sampson P, Arias G, Torres E, Vasquez VB, *et al.* Regional PM_{2.5} and asthma morbidity in an agricultural community: a panel study. *Environ Res* 2015; 136: 505-12.
- 66 田琴琴, 刘茹, 陈云秀, 陈明, 孟庆清, 任洛, 等. 新生儿肺炎链球菌肺炎对成年期肺组织免疫状态及气道高反应的影响. *免疫学杂志*(Tian Qinqin, Liu Ru, Chen Yunxiu, Chen Ming, Meng Qingqing, Ren Luo, *et al.* The impact of neonatal pneumococcal pneumonia on adult lung immune status and airway hyperresponsiveness in mice. *Immunological Journal*) 2015; 31(12): 1051-5.
- 67 卢萍, 孙红, 杨卫华, 顾继安, 吴静娟, 韦全华. 小儿哮喘与IL-4、IL-10、IL-12的临床分析. *中华现代儿科学杂志*(Lu Ping, Sun Hong, Yang Weihua, Gu Jian, Wu Jingjuan, Wei Quanhua. Clinical analysis of children asthma with IL-4、IL-10、IL-12. *Journal of Chinese Modern Pediatrics*) 2005.
- 68 Wong GW, Ko FW, Lau TS, Li ST, Hui D, Pang SW, *et al.* Temporal relationship between air pollution and hospital admissions for asthmatic children in Hong Kong. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(4): 565-9.
- 69 Vinikoor-Imler LC, Davis JA, Luben TJ. An ecologic analysis of county-level PM_{2.5} concentrations and lung cancer incidence and mortality. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8(6): 1865-71.
- 70 胡大一. 雾霾是心血管疾病新危险因素. *环境与生活*(Hu Dayi. Smog is a new risk factor for cardiovascular disease. *Green Living*) 2017; Z1: 25.