

# 细颗粒物 (PM<sub>2.5</sub>) 对气道的病理作用 及其与哮喘病理机制的关系

时彦玲<sup>1</sup>, 邓林红<sup>1,2</sup>

(1. 重庆大学 生物工程学院, 生物流变学科学与技术教育部重点实验室, 重庆 400044;

2. 常州大学 生物医学工程与健康科学研究院, 江苏 常州 213164)

**摘要:** 哮喘是危害人类健康的重要呼吸疾病,但其复杂的病理机制仍然没有完全认识清楚。近年来,环境因素在哮喘病理机制中的作用日益受到关注。其中,细颗粒物(PM<sub>2.5</sub>)的作用,特别是其对气道组织细胞结构与功能的病理作用成为研究的热点和前沿,并获得许多重要的发现。本文围绕哮喘的最主要病理特征,即气道炎症和气道高反应性,综述介绍有关PM<sub>2.5</sub>对气道病理作用与机制的最新研究进展和重要发现,包括PM<sub>2.5</sub>在气道的运输与沉积规律、PM<sub>2.5</sub>与气道炎症和损伤、PM<sub>2.5</sub>与气道重塑、PM<sub>2.5</sub>与气道高反应性、PM<sub>2.5</sub>对气道平滑肌细胞力学的间接和直接影响等。分析PM<sub>2.5</sub>对哮喘病理过程中气道生物力学的作用机理对研究PM<sub>2.5</sub>对呼吸系统的影响有重要参考价值。

**关键词:** 细颗粒物; 哮喘; 气道高反应; 气道平滑肌细胞; 生物力学

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

## Pathological effects of particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) on pulmonary airways and its roles in asthma pathobiology

SHI Yan-ling<sup>1</sup>, DENG Lin-hong<sup>1,2</sup> (1. Key Laboratory of Biorheological Science and Technology, Ministry of Education, Bioengineering College, Chongqing University, Chongqing 400044, China; 2. Institute of Biomedical Engineering and Health Sciences, Changzhou University, Changzhou 213164, Jiangsu, China)

**Abstract:** Asthma is an important respiratory disease that endangers human health, while its complex mechanisms of pathobiology have not been fully understood. Recently, environmental factors are increasingly recognized to play important roles in the pathogenesis of asthma. In particular, the effect of PM<sub>2.5</sub> (particulate matter with diameter smaller than 2.5 μm) on the structure and function of pulmonary airways at cell level has become a research hotspot and frontier, and led to many important findings. In this article, the main pathological features, i. e. airway inflammation and hyperresponsiveness were discussed, and recent progress and important findings in pathological effects of PM<sub>2.5</sub> on the airway and its mechanism were reviewed, including PM<sub>2.5</sub> transport and deposition in the airway, PM<sub>2.5</sub> and airway inflammation and damage, PM<sub>2.5</sub> and airway remodeling, PM<sub>2.5</sub> and airway hyperresponsiveness, PM<sub>2.5</sub> and airway smooth muscle cell mechanics via either indirect regulation or direct interaction. The analysis on the role of PM<sub>2.5</sub> in airway biomechanics in relation to asthma pathobiology will provide a valuable reference for studying effects of PM<sub>2.5</sub> on the respiratory system.

**Key words:** Particulate matter; Asthma; Airway hyperresponsiveness; Airway smooth muscle cell; Biomechanics

哮喘是一种以气道高反应性和可逆性气道阻塞为特点的慢性炎症性疾病。近年来虽然对哮喘发病机制和治疗的研究有很大进展,但全世界哮喘发病率和死亡率仍呈现上升趋势,哮喘患者已占人口总数的4%~5%。作为最常见的慢性疾病之一,其发病率的快速上升已经无法单纯用基因库的变化解释。因此,近年来有关环境因素对哮喘病发生和发展的影响受到越来越多的关注和研究。

在诸多环境因素中,PM<sub>2.5</sub>,即粒径小于2.5 μm的大气细颗粒物(particulate matter),也常称为可入肺颗粒物的危害作用尤其重要。细颗粒物主要来源于燃料燃烧等人为活动,如能源工业部门煤炭的燃烧、金属冶炼过程中金属蒸汽的冷凝凝结、居民生活炉灶的燃烧以及机动车尾气的排放<sup>[1]</sup>。PM<sub>2.5</sub>的化学组成因地区及污染源的不同而差异较大,目前所知的主要成分为硫酸盐、硝酸盐、铵盐、含碳颗粒、金属颗粒、矿物质等<sup>[2]</sup>。

由于PM<sub>2.5</sub>粒径小、在空气中滞留时间长,易避开气管细胞纤毛等过滤机制进入下呼吸道,故在哮喘病的发生和发展中起到重要作用<sup>[3-6]</sup>。大量流行病学资料显示,大气中PM<sub>2.5</sub>浓度上升与哮喘病的发病关系非常密切<sup>[7-9]</sup>。为此,美国环境保护署(EPA)在1997年颁布的空气质量标准中,将空气中PM<sub>2.5</sub>浓度限定为年均值0.015 mg/m<sup>3</sup>,日均值为0.065 mg/m<sup>3</sup>。中国政府也于2012年2月29日发布新的环境空气质量标准,将PM<sub>2.5</sub>作为重要的监控指标<sup>[10]</sup>。

尽管PM<sub>2.5</sub>浓度与哮喘发病率的关系确凿无疑,PM<sub>2.5</sub>在哮喘病理过程中的作用机制并不完全清楚,尤其是PM<sub>2.5</sub>对于气道的病理作用,包括气道组织重构、气道平滑肌力学行为变异导致的气道高反应性等的作用机制仍在不断地研究中。本文简要综述当前有关PM<sub>2.5</sub>对气道的病理作用及其与哮喘病理机制的关系,并重点讨论目前研究相对薄弱的PM<sub>2.5</sub>与气道平滑肌收缩功能的关系,为全面认识空气中细颗粒物污染对人类呼吸健康的危害和作用机制,进而探索更加有效的防治方法和技术提供参考。

## 1 PM<sub>2.5</sub>在气道中的运输和沉积

在人体内的研究表明,可吸入颗粒物在肺内的沉积位点和沉积量是由颗粒的大小、形状、呼吸模式

和肺的结构决定的。一般来说,颗粒物越大、呼吸速度越快,颗粒物沉积在离气道口越近的区域;颗粒物越小、呼吸速度越慢,颗粒物沉积在离气道口越远的区域<sup>[11-12]</sup>。另外, Kim等<sup>[13]</sup>研究表明,在气道内颗粒物趋向于从大向小的气道位置沉积。如气道横截面积减少30%,气道内颗粒物的沉积量将增加100%以上<sup>[14]</sup>。因此,在过度收缩的哮喘病人的气道内,细颗粒物的沉积也会比在正常人的气道内高很多。颗粒物在肺内的沉积量还和颗粒物的大小成反比。例如, Anderson等<sup>[15]</sup>发现粒径为2.5 μm的细颗粒在肺内有83%的沉积量,而粒径为8.2和11.5 μm的细颗粒在肺泡内的沉积量分别为49%和31%。

图1显示粒径在10~0.01 μm范围内细微颗粒在肺泡和气管中的沉积率随颗粒直径的分布特征。无论在肺泡还是气道内,细微颗粒的沉积率与粒径大小呈非线性关系。随着粒径减小,沉积率在10~1 μm间出现峰值,随即在1~0.1 μm间逐渐降低至最低值,然后再随粒径减小而不断升高。更重要的是,直径10~2.5 μm之间的颗粒物主要沉积在气管内,部分可通过痰液等排出体外,对人体健康危害相对较小;而粒径小于2.5 μm的细颗粒,即PM<sub>2.5</sub>被吸入人体后会主要沉积到肺泡,不能依靠自主的气道运输功能排除,从而长期沉积在肺泡里,干扰肺泡的气体交换,直接和间接对肺泡造成伤害。

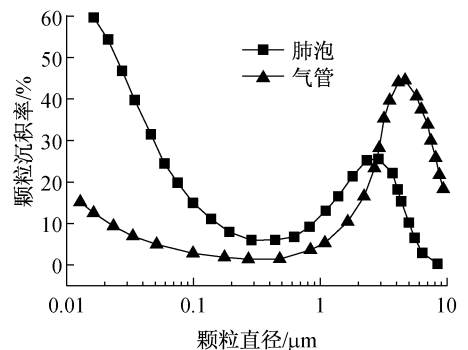


图1 肺泡和气管内颗粒的沉积率随颗粒直径的分布<sup>[16]</sup>

Fig. 1 Bronchial and alveolar particle deposition rate with the particle diameter

另外,目前国内外很多研究采用数值模型模拟细颗粒物在人体气道系统里的传输和沉积。这些研究大多选择低雷诺数  $k-\omega$  模型、标准  $k-\varepsilon$  模型、或

RNG  $k-\varepsilon$  模型对气道内的气流流场进行数值模拟, 并采用拉格朗日模型计算微细颗粒的传输和沉积轨迹<sup>[17-19]</sup>。数值模拟所采用的气道几何模型均基于 Weibel 提出的一种理论简化模型或 CT 扫描的真实人体气管模型<sup>[20-23]</sup>。研究表明颗粒物在人体气道系统中的传输与沉积受多方面因素影响, 如气道形状、气道内气相流场以及固体颗粒物的物理特性等。Storey 等<sup>[24]</sup>采用婴儿气道模型模拟研究气溶颗粒在气道内的传输和沉积特性, 发现细颗粒物在气道内因重力和浮升力导致的沉积可以忽略, 固体颗粒在气道内的沉积率主要由 Stokes 阻力决定, 并跟 Stokes 数(St)成正比:

$$St = \frac{\rho_p d_p^2 U}{18\mu D}$$

式中: $\rho_p$  为固体颗粒密度, $d_p$  为固体颗粒直径, $U$  为气道内平均速度, $D$  为气道内径, $\mu$  为运动黏性系数。因此, 细颗粒物在气道中的沉积率与颗粒粒径的平方、颗粒的密度和气流速度成正比; 大颗粒主要沉积在气管, 细微颗粒(如 PM<sub>2.5</sub>) 则更多会穿过人体的气道直接进入小支气管和肺泡, 并沉积在肺内。这些数值模拟结果和人体内的研究结果相一致, 并且都表明 PM<sub>2.5</sub> 是与气道组织直接相互作用的最主要颗粒成分, 也是在研究吸入颗粒物与气道病理变化关系中最需要关注的部分。

## 2 PM<sub>2.5</sub>对气道的病理作用与机制

PM<sub>2.5</sub>在支气管和肺泡的沉积可降低肺功能、损害肺发育、进而成为导致哮喘病发生和发展的重要因素<sup>[3, 9, 25]</sup>。而哮喘的基本特征表现为气道炎症、气道组织重塑和气道高反应性。因此, PM<sub>2.5</sub>可能分别或者共(协)同影响这3个基本特征。以下分别讨论 PM<sub>2.5</sub>对气道炎症、气道组织重构、气道高反应性的影响和作用机制。

### 2.1 PM<sub>2.5</sub>与气道炎症和损伤

#### 2.1.1 PM<sub>2.5</sub>导致气道炎症和细胞因子的释放

PM<sub>2.5</sub>在吸入人体肺部后, 如果不能通过气道表面的黏膜纤毛阻挡下来并通过咳嗽排出体外, 将沉积于肺泡和气道上皮表面, 并在那里遭遇第一道保护屏障, 肺巨噬细胞(alveolar macrophage, AM)的抵抗。存在于肺泡和气道上皮表面的肺巨噬细胞在遇到 PM<sub>2.5</sub>时将通过吞噬作用清理入侵的外来细颗粒。

于此同时, 吞噬细胞将产生急性免疫反应, 释放促炎症因子如肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 和白细胞介素(IL)-1等<sup>[26-27]</sup>。

另外, 气道上皮细胞也会在 PM<sub>2.5</sub>的刺激下释放大量细胞因子(cytokines), 如白细胞介素(IL)-6、白细胞介素(IL)-8、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、肿瘤坏死因子(TNF)- $\gamma$ 、粒巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和转化生长因子(TGF)- $\beta$ 1等<sup>[27-32]</sup>。PM<sub>2.5</sub>诱导气道炎症因子产生的一个重要途径是通过增强编码转录因子的基因转录水平来实现的。NF- $\kappa$ B被认为是调节炎症因子基因转录水平的重要因子之一, 在 PM<sub>2.5</sub>介导的炎症效应中发挥重要作用<sup>[33]</sup>。因此, PM<sub>2.5</sub>在进入气道系统后, 可以通过刺激活化转录因子 NF- $\kappa$ B 启动一系列相关炎症基因的表达, 从而引起机体广泛弥漫的炎症损伤<sup>[34]</sup>。

**2.1.2 PM<sub>2.5</sub>导致气道上皮氧化损伤** PM<sub>2.5</sub>沉积于气道和肺泡的上皮后, 能导致气道上皮的氧化应激(oxidative stress), 刺激气道上皮细胞产生活性氧(reactive oxygen species, ROS), 驻留在肺泡的巨噬细胞通过吞噬颗粒物也释放出活性氧或活性氮自由基(ROS/RNS)<sup>[35-37]</sup>。ROS/RNS的产生对组织细胞产生损害作用。其主要病理机制一方面是引起核酸、蛋白等大分子的氧化损伤, 导致DNA交联、断裂以及DPC形成<sup>[37-39]</sup>。另一方面则是诱导细胞膜脂质过氧化损伤, 导致膜活动性降低, 膜上受体与酶类灭活, 膜通透性增高等, 进一步促进气道炎症反应和其他病理生理的改变<sup>[40-43]</sup>。氧化应激反应也可导致相关促炎症基因的表达。以NF- $\kappa$ B为例, 当氧化应激时, NF- $\kappa$ B被活化, 而NF- $\kappa$ B等转录因子的活化使许多编码炎症介质、细胞因子等的促炎症基因表达上调, 包括IL-8、IL-1 $\beta$ 、GM-CSF、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等<sup>[44-45]</sup>。这些炎症介质可以趋化并激活相关炎症细胞, 并使之长期存在于肺内, 从而使哮喘病人的气道慢性炎症状态持续存在。

### 2.2 PM<sub>2.5</sub>与气道重塑

哮喘病人的气道不仅存在持续的炎症症状, 而且往往还伴随气道结构的改变, 即气道重塑(airway remodeling)。气道重塑是指气道在慢性炎症刺激下所发生的气道壁结构和组织学病理变化, 主要表现为管腔狭窄、细胞外基质过度沉积和间充质组织纤

维化、气道平滑肌细胞增生和肥大等。

气道重塑的机制尚未完全阐明。目前主要认为和炎症介质、氧化与抗氧化有关,也可能和基底硬度等力学因素有关。已有研究表明,细胞因子 TGF- $\beta$ 1 可以诱导上皮下成纤维细胞转分化为表达  $\alpha$ -SMA 的成肌纤维细胞<sup>[46-48]</sup>。成肌纤维细胞过度合成和分泌细胞外基质蛋白,导致细胞外基底膜增厚和基底硬度增加。而细胞外基底硬度增加能促进气道成纤维细胞向成肌纤维细胞的分化,加剧气道重塑反

应,是一个恶性循环的过程<sup>[49]</sup>。而 Churg 等<sup>[50]</sup>通过观察比较 PM<sub>2.5</sub> 较高的墨西哥地区和 PM<sub>2.5</sub> 较低的温哥华地区的人的肺组织切片,发现与 PM<sub>2.5</sub> 较低地区相比,PM<sub>2.5</sub> 较高地区人群的气道壁表现出纤维组织增厚、肌细胞大量增生等气道重塑现象(见图 2)。这一发现提示 PM<sub>2.5</sub> 可能促进细胞外基质过度合成和分泌,引起气道纤维化,参与气道重塑反应。PM<sub>2.5</sub> 引起的气道重塑则很可能是气道炎症和气道壁力学性质改变相互作用的结果。

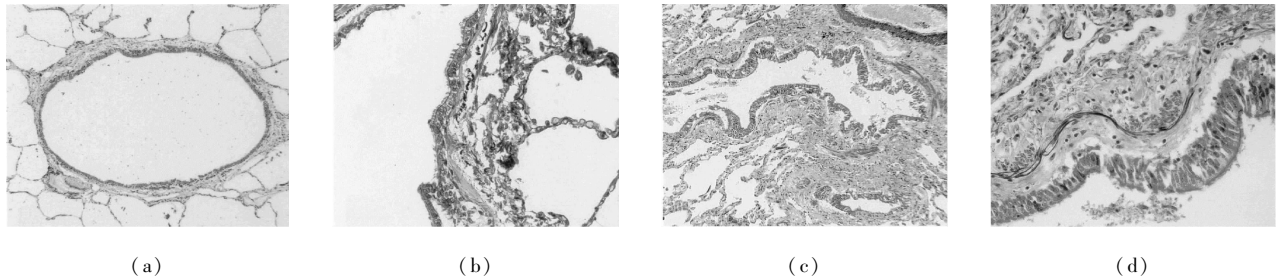


图 2 不同地区人肺支气管的代表性图片<sup>[51]</sup> (a)(b)温哥华地区,(c)(d)墨西哥地区((a)(c)放大 50 倍,(b)(d)放大 100 倍)

Fig. 2 Representative images of human bronchioles in different regions (a)(b)Vancouver, (c)(d)Mexico City

### 2.3 PM<sub>2.5</sub>与气道高反应性

PM<sub>2.5</sub>危害哮喘病人呼吸功能的外在表现首先是加剧哮喘病人的气道阻塞。气道阻塞的标准量化方法是第 1 秒用力排气量(FEV<sub>1.0</sub>)<sup>[52]</sup>。FEV<sub>1.0</sub>越高,说明气道阻塞越小,肺功能越强。在加拿大的一项研究结果显示,大气 PM<sub>2.5</sub>浓度的升高可导致哮喘儿童的 FEV<sub>1.0</sub>下降<sup>[53]</sup>。Lewis 等<sup>[54]</sup>在美国的底特律市的研究也发现,PM<sub>2.5</sub>对存在症状的哮喘儿童的 FEV<sub>1.0</sub>存在短期负效应。

而哮喘病人气道阻塞的重要原因和特征就是气道高反应(airway hyperresponsiveness, AHR)。气道高反应性是指气道对各种刺激因子出现过强或过早的收缩反应,表现为过强的气道平滑肌收缩,从而引起气道过度狭窄和相应的气道阻力增加,肺部通气不足并引发咳嗽、胸闷、呼吸困难和喘息等症状<sup>[55]</sup>。

大量研究证明,PM<sub>2.5</sub>与气道高反应性的形成和加剧密切相关<sup>[56]</sup>。Gavett 等<sup>[57]</sup>在对正常小鼠动物模型的研究中发现,高浓度的 PM<sub>2.5</sub>可引起小鼠的气道阻塞和对乙酰胆碱的高反应性。Saunders 等<sup>[58]</sup>研究发现,PM<sub>2.5</sub>诱发的小鼠气道高反应性与淋巴细胞数量呈依赖关系。对于致敏小鼠动物模型,

PM<sub>2.5</sub>则可进一步加剧其气道高反应性和气道炎症<sup>[59-61]</sup>。而且 PM<sub>2.5</sub>加剧致敏小鼠气道高反应性的程度与 PM<sub>2.5</sub>剂量呈依赖关系<sup>[62]</sup>。人的体内试验也证明,PM<sub>2.5</sub>可以加剧哮喘病人的气道高反应性。例如,Nordenhall 等<sup>[63]</sup>研究发现,哮喘病人在短时间暴露于 PM<sub>2.5</sub>污染环境后,其呼吸阻力( $R_{aw}$ 值)显著增高,对吸入乙酰胆碱后激发的气道阻力增高的反应性也明显提高。

### 2.4 PM<sub>2.5</sub>与气道平滑肌细胞的力学行为

#### 2.4.1 PM<sub>2.5</sub>通过细胞因子介导气道平滑肌细胞过度收缩

气道平滑肌细胞(airway smooth muscle cells, ASMCs)是气道高反应性的终极效应细胞,其力学行为,特别是其收缩能力直接决定气道收缩和阻塞的最终程度。气道平滑肌细胞的收缩受气道内多种因素的影响,其中包括各类免疫细胞所释放的炎症因子<sup>[52, 64]</sup>。PM<sub>2.5</sub>侵入气道系统后刺激气道上皮持续释放某些细胞因子,特别是与哮喘相关的细胞因子。这些细胞因子可能通过与气道平滑肌细胞发生特定的信息交流发生作用,导致气道平滑肌细胞出现表型转变及动力学异常等改变,最终介导气道平滑肌细胞过度收缩并导致气道高反应性<sup>[65]</sup>。

例如,PM<sub>2.5</sub>刺激气道免疫细胞和上皮细胞释放的重要炎症因子之一,TGF-β1能够增加平滑肌收缩蛋白α-SMA的表达,可使气道平滑肌细胞收缩细胞器增加从而表现出收缩型特征<sup>[66-67]</sup>。Goldsmith等<sup>[68]</sup>则在研究中发现,TGF-β能够使平滑肌细胞的体积增大以及蛋白合成增多,增加α-SMA和平滑肌肌球蛋白重链的蛋白含量,形成肌动蛋白肌丝。PM<sub>2.5</sub>通过这些细胞因子的作用间接调控气道平滑肌细胞的收缩能力,使得气道平滑肌细胞在受到乙酰胆碱等刺激时发生过早和过度收缩,并导致气道的高反应性和阻塞。

**2.4.2 PM<sub>2.5</sub>对气道平滑肌细胞力学性质的直接影响**除了上述通过细胞因子对气道平滑肌力学行为的间接调控外,PM<sub>2.5</sub>也有可能对气道平滑肌细胞力学性质产生直接的影响。在人的活检组织中可以观察到气道平滑肌细胞通常紧挨着气道上皮细胞,表明侵入和沉积在气道上皮细胞上的PM<sub>2.5</sub>极有可能通过短距离扩散运动跨过上皮细胞层到达紧邻的气道平滑肌细胞,甚至通过上皮细胞层损伤破坏的局部区域直接接触所暴露的气道平滑肌细胞,从而发生直接的相互作用<sup>[50, 69]</sup>。最近,Bermtsen等<sup>[70]</sup>在体外实验中证明了PM<sub>2.5</sub>对气道平滑肌细胞力学性质的直接影响,该实验研究采用磁力扭转细胞术(optical magnetic twisting cytometry, OMTC)测量体外培养的气道平滑肌细胞的刚度及其对收缩激动剂的响应。研究发现,当气道平滑肌细胞直接暴露于细微颗粒物时,气道平滑肌细胞的刚度及其对收缩激动剂的响应都显著提高,表明细颗粒物的作用直接导致气道平滑肌细胞硬化和收缩力增强。而气道平滑肌细胞硬化和收缩力增强被认为是哮喘病中气道重塑和气道高反应性的重要机制。

细胞内的大分子组装成微丝,并进一步形成细胞骨架。细胞的力学性质如刚度、收缩力是由细胞骨架决定的<sup>[71-73]</sup>。因此,通过细胞力学性质的测量可以直接探测细胞骨架组装,从而了解介导细胞骨架组装的信号途径<sup>[74]</sup>。细颗粒物改变平滑肌细胞骨架的组装可能通过直接或间接两条途径:①大部分颗粒物通过内吞作用进入细胞内,但一部分细颗粒物是通过黏附作用进入细胞内并在胞质中处于游离状态<sup>[75]</sup>,这些游离的细颗粒物在胞内便有可能直接与细胞骨架或收缩器相互作用,引起细胞力学性

质的改变;②细颗粒物可以通过抑制或激活细胞表面的受体,进而间接导致下游信号的改变,如引起细胞骨架结构的变化等,从而改变细胞的力学性质。

之前关于细颗粒物对哮喘影响的研究大多以细颗粒物引起的炎症反应为主。现在研究发现,细颗粒物与关键功能性细胞-平滑肌细胞的直接或间接作用也可以导致细胞骨架的改变,从而引起平滑肌细胞硬度和收缩力等细胞力学性质的改变。关于细颗粒物引起气道平滑肌细胞力学性质改变的研究的进一步应用将有助于了解细颗粒物对哮喘的影响,哮喘病理生物力学的应用为哮喘的研究提供了更广阔的前景。

### 3 结论

综上所述,PM<sub>2.5</sub>作为大气中的细颗粒物,由于粒径细小、表面积较大,表面可能吸附大量不同组分的有害物质,同时由于特定的沉积特性,极易运输和沉积到细支气管和肺泡表面,难以自然排出体外,而对气道产生长期持续的病理作用,对哮喘的发生和发展产生重要影响。如图3所示,PM<sub>2.5</sub>对气道的病理作用主要在激发和诱导气道炎性和氧化损伤,从而产生一系列炎症因子,并进而通过炎症因子进一步介导气道重塑和气道平滑肌细胞的收缩反应。另外,PM<sub>2.5</sub>也可直接作用于气道平滑肌细胞并改变其力学性质,使其硬化和收缩力增强。这些由PM<sub>2.5</sub>引起的气道病理变化最终导致气道阻力增加和气道高反应性的出现,并诱发或加剧哮喘症状。

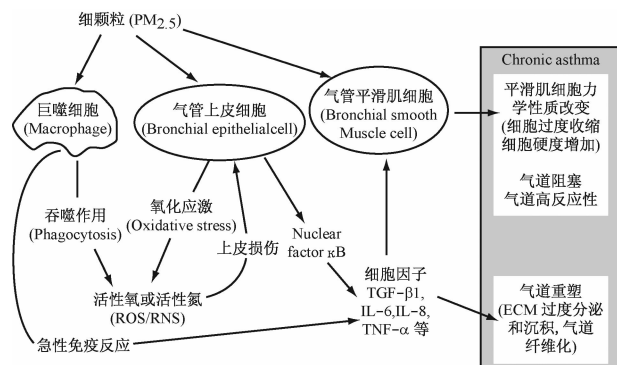


图3 PM<sub>2.5</sub>对哮喘影响的病理作用与机制

Fig. 3 Pathological role and mechanism of PM<sub>2.5</sub> in asthma

由此可见,PM<sub>2.5</sub>对气道的病理作用,特别是对

气道平滑肌细胞生物力学行为的影响是广泛而复杂的,而目前对于这些病理作用及其内在机制的认识还不够全面和深入。未来进一步从气道平滑肌细胞生物力学角度研究  $PM_{2.5}$  对气道的病理作用及其与哮喘病理生物学的关系,对于正确认识环境中细颗粒物对人类呼吸健康,特别是对哮喘病发生和发展的影响,以及探索更有效的防治细颗粒物危害的方法和技术都具有十分重要的意义。

### 参考文献:

- [1] Wichmann HE, Spix C, Tuch T, *et al.* Daily mortality and fine and ultrafine particles in Erfurt, Germany part I: Role of particle number and particle mass [J]. Res Rep Health Eff Inst, 2000, 98: 5-86.
- [2] Chow JC, Watson JG, Edgerton SA, *et al.* Chemical composition of  $PM_{2.5}$  and  $PM_{10}$  in Mexico City during winter 1997 [J]. Sci Total Environ, 2002, 287(3): 177-201.
- [3] Mar TF, Jansen K, Shepherd K, *et al.* Exhaled nitric oxide in children with asthma and short-term  $PM_{2.5}$  exposure in Seattle [J]. Environ Health Perspect, 2005, 113(12): 1791-1794.
- [4] Trasande L, Thurston GD. The role of air pollution in asthma and other pediatric morbidities [J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 115(4): 689-699.
- [5] von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 105(1): 9-19.
- [6] Sheppard L, Levy D, Norris G, *et al.* Effects of ambient air pollution on nonelderly asthma hospital admissions in Seattle, Washington, 1987-1994 [J]. Epidemiology, 1999, 10(1): 23-30.
- [7] Abbey DE, Ostro BE, Petersen F, *et al.* Chronic respiratory symptoms associated with estimated long-term ambient concentrations of fine particulates less than 2.5 microns in aerodynamic diameter ( $PM_{2.5}$ ) and other air pollutants [J]. J Expo Anal Environ Epidemiol, 1995, 5(2): 137-159.
- [8] Tecer LH, Alagha O, Karaca F, *et al.* Particulate matter ( $PM_{2.5}$ ,  $PM_{10-2.5}$ , and  $PM_{10}$ ) and children's hospital admissions for asthma and respiratory diseases: A bidirectional case-crossover study [J]. J Toxicol Environ Health A, 2008, 71(8): 512-520.
- [9] Norris G, YoungPong SN, Koenig JQ, *et al.* An association between fine particles and asthma emergency department visits for children in Seattle [J]. Environ Health Perspect, 1999, 107(6): 489-493.
- [10] 国家环境保护部. 关于发布国家环境空气质量标准《环境空气质量标准》的公告 [EB/OL]. <http://www.gov.cn/zwgk/> 2012-03/02/content\_2081359.htm.
- [11] Heyder J, Gebhart J, Rudolf G, *et al.* Deposition of particles in the human respiratory-tract in the size range 0.005-15- $\mu$ m [J]. J Aerosol Sci, 1986, 17(5): 811-825.
- [12] Isawa T, Wasserma K, Taplin GV. Lung scintigraphy and pulmonary function studies in obstructive airway disease [J]. Am Rev Resp Dis, 1970, 102(2): 161-172.
- [13] Kim CS, Kang TC. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease [J]. Am J Resp Crit Care Med, 1997, 155(3): 899-905.
- [14] Kim CS, Hu SC. Regional deposition of inhaled particles in human lungs: Comparison between men and women [J]. J Appl Physiol, 1998, 84(6): 1834-1844.
- [15] Anderson M, Svartengren M, Philipson K, *et al.* Regional human-lung deposition studied by repeated investigations [J]. J Aerosol Sci, 1988, 19(7): 1121-1124.
- [16] Moller W, Felten K, Sommerer K, *et al.* Deposition, retention, and translocation of ultrafine particles from the central airways and lung periphery [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(4): 426-432.
- [17] Zhang Z, Kleinstreuer C, Kim CS. Micro-particle transport and deposition in a human oral airway model [J]. J Aerosol Sci, 2002, 33(12): 1635-1652.
- [18] Zhang Z, Kleinstreuer C, Kim CS. Gas-solid two-phase flow in a triple bifurcation lung airway model [J]. Int J Multiphas Flow, 2002, 28(6): 1021-1046.
- [19] Moskal A, Gradon L. Temporary and spatial deposition of aerosol particles in the upper human airways during breathing cycle [J]. J Aerosol Sci, 2002, 33(11): 1525-1539.
- [20] Kim CS, Fisher DM. Deposition characteristics of aerosol particles in sequentially bifurcating airway models [J]. Aerosol Sci Tech, 1999, 31(2-3): 198-220.
- [21] Arpad F, Imre B, Szocs K. Characterization of regional and local deposition of inhaled aerosol drugs in the respiratory system by computational fluid and particle dynamics methods [J]. J Aerosol Med, 2006, 19(3): 329-343.
- [22] Li Z, Kleinstreuer C, Zhang Z. Simulation of airflow fields and microparticle deposition in realistic human lung airway models. Part II: Particle transport and deposition [J]. Eur J Mech B-Fluid, 2007, 26(5): 650-668.
- [23] 于申,刘迎曦. 人上气道生物力学模型的研究进展 [J]. 医用生物力学, 2010, 25(3): 157-162.
- [24] Storey-Bishoff J, Noga M, Finlay WH. Deposition of micrometer-sized aerosol particles in infant nasal airway replicas [J]. J Aerosol Sci, 2008, 39(12): 1055-1065.
- [25] Kulkarni N, Pierser N, Rushton L, *et al.* Carbon in airway

- macrophages and lung function in children [J]. *New Engl J Med*, 2006, 355(1): 21-30.
- [26] Yang HM, Ma JY, Castranova V, *et al.* Effects of diesel exhaust particles on the release of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha from rat alveolar macrophages [J]. *Exp Lung Res*, 1997, 23(3): 269-284.
- [27] 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.
- [28] Fujii T, Hayashi S, Hogg JC, *et al.* Particulate matter induces cytokine expression in human bronchial epithelial cells [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, 25(3): 265-271.
- [29] Baulig A, Singh S, Marchand A, *et al.* Role of Paris PM<sub>2.5</sub> components in the pro-inflammatory response induced in airway epithelial cells [J]. *Toxicology*, 2009, 261(3): 126-135.
- [30] Finkelstein JN, Johnston C, Barrett T, *et al.* Particulate-cell interactions and pulmonary cytokine expression [J]. *Environ Health Perspect*, 1997, 105(Suppl 5): 1179-1182.
- [31] Steerenberg PA, Zonnenberg JA, Dormans JA, *et al.* Diesel exhaust particles induced release of interleukin 6 and 8 by (primed) human bronchial epithelial cells (BEAS 2B) in vitro [J]. *Exp Lung Res*, 1998, 24(1): 85-100.
- [32] Veronesi B, Oortgiesen M, Carter JD, *et al.* Particulate matter initiates inflammatory cytokine release by activation of capsaicin and acid receptors in a human bronchial epithelial cell line [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1999, 154(1): 106-115.
- [33] Silbajoris R, Osornio-Vargas AR, Simmons SO, *et al.* Ambient particulate matter induces interleukin-8 expression through an alternative NF-kappaB (nuclear factor-kappa B) mechanism in human airway epithelial cells [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119(10): 1379-1383.
- [34] Takizawa H, Abe S, Ohtoshi T, *et al.* Diesel exhaust particles up-regulate expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in human bronchial epithelial cells [J]. *Clin Exp Immunol*, 2000, 120(2): 356-362.
- [35] Sorensen M, Schins RP, Hertel O, *et al.* Transition metals in personal samples of PM<sub>2.5</sub> and oxidative stress in human volunteers [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(5): 1340-1343.
- [36] Risom L, Moller P, Loft S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution [J]. *Mutat Res*, 2005, 592(1-2): 119-137.
- [37] Riva DR, Magalhaes CB, Lopes AA, *et al.* Low dose of fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) can induce acute oxidative stress, inflammation and pulmonary impairment in healthy mice [J]. *Inhal Toxicol*, 2011, 23(5): 257-267.
- [38] Oh SM, Kim HR, Park YJ, *et al.* Organic extracts of urban air pollution particulate matter (PM<sub>2.5</sub>)-induced genotoxicity and oxidative stress in human lung bronchial epithelial cells (BEAS-2B cells) [J]. *Mutat Res*, 723(2): 142-151.
- [39] Li N, Sioutas C, Cho A, *et al.* Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage [J]. *Environ Health Perspect*, 2003, 111(4): 455-460.
- [40] Mehta M, Chen LC, Gordon T, *et al.* Particulate matter inhibits DNA repair and enhances mutagenesis [J]. *Mutat Res*, 2008, 657(2): 116-121.
- [41] Sorensen M, Autrup H, Hertel O, *et al.* Personal exposure to PM<sub>2.5</sub> and biomarkers of DNA damage [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12(3): 191-196.
- [42] Martin LD, Krunkosky TM, Dye JA, *et al.* The role of reactive oxygen and nitrogen species in the response of airway epithelium to particulates [J]. *Environ Health Perspect*, 1997, 105(Suppl 5): 1301-1307.
- [43] Huang SL, Hsu MK, Chan CC. Effects of submicrometer particle compositions on cytokine production and lipid peroxidation of human bronchial epithelial cells [J]. *Environ Health Perspect*, 2003, 111(4): 478-482.
- [44] Rahman I, MacNee W. Role of transcription factors in inflammatory lung diseases [J]. *Thorax*, 1998, 53(7): 601-612.
- [45] Dagher Z, Garcon G, Billet S, *et al.* Role of nuclear factor-kappa B activation in the adverse effects induced by air pollution particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) in human epithelial lung cells (L132) in culture [J]. *J Appl Toxicol*, 2007, 27(3): 284-290.
- [46] Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F, *et al.* Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts [J]. *J Cell Biol*, 1993, 122(1): 103-111.
- [47] Evans RA, Tian YC, Steadman R, *et al.* TGF-beta1-mediated fibroblast-myofibroblast terminal differentiation-the role of Smad proteins [J]. *Exp Cell Res*, 2003, 282(2): 90-100.
- [48] George SJ. Regulation of myofibroblast differentiation by convergence of the Wnt and TGF-beta1/Smad signaling pathways [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(5): 610-611.
- [49] Shi Y, Dong Y, Duan Y, *et al.* Substrate stiffness influences TGF-beta1-induced differentiation of bronchial fibroblasts into myofibroblasts in airway remodeling [J]. *Mol Med Report*, 2013, 7(2): 419-424.
- [50] Churg A, Brauer M, del Carmen Avila-Casado M, *et al.* Chronic exposure to high levels of particulate air pollution and small airway remodeling [J]. *Environ Health Perspect*, 2003, 111(5): 714-718.

- [51] Churg A, Brauer M, del Carmen Avila-Casado M, *et al.* Chronic exposure to high levels of particulate air pollution and small airway remodeling [J]. *Environ Health Persp*, 2003, 111(5): 714-718.
- [52] 邓林红. 气道平滑肌生物力学与哮喘病理机制的研究进展 [J]. *医用生物力学*, 2009, 24(4): 237-245.  
 Deng LH. Progress of Biomechanics of Airway Smooth Muscle and Its Implication to Asthma Pathobiology [J]. *J Med Biomech*, 2009, 24(4): 237-245.
- [53] Dales R, Chen L, Frescura AM, *et al.* Acute effects of outdoor air pollution on forced expiratory volume in 1 s: A panel study of schoolchildren with asthma [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(2): 316-323.
- [54] Lewis TC, Robins TG, Dvonch JT, *et al.* Air pollution-associated changes in lung function among asthmatic children in Detroit [J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113(8): 1068-1075.
- [55] Berend N, Salome CM, King GG. Mechanisms of airway hyperresponsiveness in asthma [J]. *Respirology*, 2008, 13(5): 624-631.
- [56] Schlesinger RB. The health impact of common inorganic components of fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) in ambient air: A critical review [J]. *Inhal Toxicol*, 2007, 19(10): 811-832.
- [57] Gavett SH, Haykal-Coates N, Highfill JW, *et al.* World Trade Center fine particulate matter causes respiratory tract hyperresponsiveness in mice [J]. *Environ Health Perspect*, 2003, 111(7): 981-991.
- [58] Saunders V, Breyse P, Clark J, *et al.* Particulate matter-induced airway hyperresponsiveness is lymphocyte dependent [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(5): 640-646.
- [59] Takano H, Ichinose T, Miyabara Y, *et al.* Diesel exhaust particles enhance airway responsiveness following allergen exposure in mice [J]. *Immunopharm Immunot*, 1998, 20(2): 329-336.
- [60] Miyabara Y, Takano H, Ichinose T, *et al.* Diesel exhaust enhances allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in mice [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157(4): 1138-1144.
- [61] Gavett SH, Haykal-Coates N, Copeland LB, *et al.* Metal composition of ambient PM<sub>2.5</sub> influences severity of allergic airways disease in mice [J]. *Environ Health Perspect*, 2003, 111(12): 1471-1477.
- [62] Archer AJ, Cramton JL, Pfau JC, *et al.* Airway responsiveness after acute exposure to urban particulate matter 1648 in a DO11.10 murine model [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 286(2): L337-343.
- [63] Nordenhall C, Pourazar J, Ledin MC, *et al.* Diesel exhaust enhances airway responsiveness in asthmatic subjects [J]. *Eur Respir J*, 2001, 17(5): 909-915.
- [64] Lambert RK, Wiggs BR, Kuwano K, *et al.* Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD [J]. *J Appl Physiol*, 1993, 74(6): 2771-2781.
- [65] An SS, Fredberg JJ. Biophysical basis for airway hyperresponsiveness [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2007, 85(7): 700-714.
- [66] Dekkers BG, Schaafsma D, Nelemans SA, *et al.* Extracellular matrix proteins differentially regulate airway smooth muscle phenotype and function [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 292(6): L1405-1413.
- [67] Howell JE, McAnulty RJ. TGF-beta: Its role in asthma and therapeutic potential [J]. *Curr Drug Targets*, 2006, 7(5): 547-565.
- [68] Goldsmith AM, Bentley JK, Zhou L, *et al.* Transforming growth factor-beta induces airway smooth muscle hypertrophy [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 34(2): 247-254.
- [69] Pinkerton KE, Green FH, Saiki C, *et al.* Distribution of particulate matter and tissue remodeling in the human lung [J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108(11): 1063-1069.
- [70] Berntsen P, Park CY, Rothen-Rutishauser B, *et al.* Biomechanical effects of environmental and engineered particles on human airway smooth muscle cells [J]. *J R Soc Interface*, 2010, 7 (Suppl 3): S331-340.
- [71] Elson EL. Cellular mechanics as an indicator of cytoskeletal structure and function [J]. *Annu Rev Biophys Biophys Chem*, 1988, 17: 397-430.
- [72] Zhu C, Bao G, Wang N. Cell mechanics: Mechanical response, cell adhesion, and molecular deformation [J]. *Ann Rev Biomed Eng*, 2000, 2(1): 189-226.
- [73] Lim C, Zhou E, Quek S. Mechanical models for living cells—A review [J]. *J Biomech*, 2006, 39(2): 195-216.
- [74] Suresh S. Biomechanics and biophysics of cancer cells [J]. *Acta Materialia*, 2007, 55(12): 3989-4014.
- [75] Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, *et al.* Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells [J]. *Environ Health Persp*, 2005, 113(11): 1555-1560.