· 综　　述 ·

臭氧对呼吸系统影响研究进展*

晋乐飞[1], 冯斐斐[1], 段丽菊[1], 张巧[1], 吴卫东[2]

摘　要: 近年来, 中国大气污染特征已经从煤烟型污染转变成为复合型污染, 环境中臭氧(ozone, O3)的水平不断升高。目前臭氧对呼吸系统的影响是研究的热点, 它能够通过炎症、氧化应激(OS)、气道高反应性(AHR)和 DNA 损伤等机制对呼吸系统造成潜在的危害。本研究主要就国外有关臭氧对呼吸系统的影响做一简要综述。

关键词: 臭氧; 炎症; 氧化应激; 活性氧; 气道高反应性; DNA 损伤

中图分类号: R 195　**文献标志码**: A　**文章编号**: 1001-0580(2015)05-0685-05　DOI: 10.11847/zgggws2015-31-05-43

Effects of ambient ozone on human respiratory system

JIN Yue-fei*, FENG Fei-fei, DUAN Li-ju, et al(*Department of Industrial Health, College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province* 450001, China)

Abstract: Recently, the feature of air pollution in China has changed from coal burning pollution to complex pollution, with the increasing level of ambient ozone. Effects of ambient ozone on human respiratory system are research focus at present. Ozone exposure can induce injury of human respiratory system through inflammation, oxidative stress, airway hyperresponsiveness and DNA damage. The aim of this review is to summarize the research findings on influences of ozone on human respiratory system.

Key words: ozone; inflammation; oxidative stress; reactive oxygen species; airway hyperresponsiveness; DNA damage

臭氧(ozone, O_3)是氧气(oxygen, O_2)的同素异形体, 在常温下, 它是一种具有特殊臭味的蓝色气体。臭氧主要分布在地球大气圈的同温层, 能够吸收宇宙射线及太阳发出的短波紫外线, 保护地球表面生物不受侵害, 被誉为"地球生命的保护伞"。然而, 出现于地球表面对流层的臭氧则是一种二次污染物, 主要产生于光化学反应。尤其是在发展中国家, 随着城市化步伐的加快和化石燃料使用量的增加, 环境中的氮氧化物(nitrogen oxides, NOx)排放量日益升高。在温度适宜的情况下, NOx 会和空气中的挥发性有机物(volatile organic compounds, VOCs)在日光紫外线(ultraviolet, UV)的照射下, 经过一系列的光化学反应生成一种刺激性很强的浅蓝色烟雾, 其主要成分是臭氧、醛类以及各种过氧酰基硝酸酯(peroxyacetyl nitrates, PANs), 臭氧约占 90% 以上[1-4]。2011 年, 美国肺脏协会发表的年度报告称, 臭氧污染最严重的洛杉矶地区常年超标, 当地居民由于长期呼吸被臭氧污染的空气, 预计有 100 万成年人和 30 万儿童患哮喘病, 造成的经济损失高达 26 亿美元[5]。可见, 臭氧带来的呼吸系统问题亟待研究和解决, 本研究重点阐述臭氧对呼吸系统影响及其可能的作用机制。

1　臭氧对呼吸系统的影响

1.1　流行病学研究

1.1.1　描述性流行病学研究　流行病学研究证实, 长期吸入臭氧可导致呼吸系统疾病的发病率和死亡率升高, 例如哮喘病和慢性阻塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)[6-7], 短期吸入臭氧同样可以使呼吸系统疾病的入院率和急诊率升高[8]。詹长权等[6]对台北空气污染的研究表明, 成年人心肺疾患的急诊率与空气污染中臭氧水平呈正相关。在中国的大陆地区, 人们也愈来愈认识到臭氧污染的危害, 杨春雪等[7]对空气污染水平比较高的苏州进行了研究, 发现臭氧的 8 h 最大平均浓度和 1 h 最高浓度与呼吸系统疾病的死亡率有关。这 2 项研究均指出老年人和呼吸系统疾病患者(如哮喘)属于高危人群。近年来, 中国学者的生态学研究资料表明, 环境中臭氧的 8 h 最大平均浓度每升高 0.01 mg/m^3, 呼吸系统疾病的死亡风险将升高 0.5%[9]。但是, 生态学研究的资料来源于监测数据, 无法了解个体的暴露水平和生活习惯, 容易造成生态学谬误。

1.1.2　分析性流行病学研究　Zmirou 等[10]在 1998—2000 年对法国 5 个大城市开展的病例对照

* **基金项目**: 国家自然科学基金(81373030)
作者单位: 1. 郑州大学公共卫生学院劳动卫生学教研室, 河南 郑州 450001; 2. 新乡医学院公共卫生学院
作者简介: 晋乐飞(1988 -), 男, 河南洛阳人, 硕士在读, 研究方向: 职业肿瘤与分子毒理学。(冯斐斐为并列第一作者)
通讯作者: 吴卫东, E-mail: xxmu2013@gmail.com
数字出版日期: 2015 - 3 - 25 9:18
数字出版网址: http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20150325.0918.007.html

研究发现,包含臭氧的交通相关空气污染物可能是过去几十年里儿童哮喘病流行的原因。墨西哥也是臭氧污染比较严重的地区,近年来的一项队列研究显示,臭氧暴露能够降低患哮喘病儿童的肺功能,同时,缺乏谷胱甘肽硫转移酶 Mu1(glutathione S-transferase Mu1, GSTM1)或维生素 C 的摄入可使其对臭氧的易感性升高[11]。

综上所述,臭氧与呼吸系统疾患不无关系,并且种种迹象表明,儿童、老年人和呼吸疾病患者(如哮喘)属于高危人群,他们对臭氧的反应更为敏感[7,11]。

1.2　志愿者试验

1.2.1　健康志愿者试验　志愿者试验往往选择不吸烟和无呼吸系统疾病的健康成年个体为研究对象。有研究表明,人体在臭氧浓度为 0.17 mg/m^3 的环境下锻炼 6.6 h 后,可引起健康成年人肺功能降低和呼吸道炎症。而又有一项研究显示,臭氧浓度为 0.13 mg/m^3 时即可导致成年女性的 1 s 用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)下降以及呼吸道炎症改变,这时臭氧浓度已经 <0.16 mg/m^3(为美国环境保护总署规定的臭氧 8 h 最大平均浓度)[12-13]。早在上世纪 90 年代, Lauritzen 等[14]的研究发现,短期暴露于高浓度臭氧的情况下,女性 FEV1 的降低比男性更为明显。由此看来,臭氧对呼吸系统的影响在人群中有很强的异质性,性别的敏感性取决于暴露的时间和浓度。

Devlin 等[15]采用随机单盲交叉试验方法分别把 23 名健康志愿者暴露于清洁的空气或 0.64 mg/m^3 的臭氧,经过 2 h 锻炼后,检测结果表明,与暴露前水平相比,接触臭氧个体的 FEV1 明显下降,并且肺泡灌洗液中的中性粒细胞数和白介素 -8(interleukin -8, IL-8)水平明显上升。这说明臭氧可导致人体肺功能降低和肺部炎症反应,这项研究男女比例为 20:3,而性别对臭氧的反应存在异质性,这是这项研究最大的缺点。另有研究显示,人体吸入臭氧后,鼻腔上皮细胞中的表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和转化生长因子-α(transforming growth factor-α, TGF-α)表达水平明显增加[16]。

1.2.2　非健康志愿者试验　Peden 等[17]采用随机双盲试验方法将 8 名过敏性哮喘患者分别暴露于清洁空气或 0.34 mg/m^3 的臭氧,每天锻炼 7.6 h,持续超过 4 周后,检查结果发现,臭氧能够明显提高下支气管和肺泡灌洗液中的嗜酸性粒细胞水平。另一项研究指出,0.86 mg/m^3 的臭氧对常年过敏性哮喘患者的鼻腔具有致敏和内在的致炎作用[18]。总之,相对于健康的志愿者而言,患有呼吸系统疾病(如哮喘)的志愿者对臭氧的反应更为敏感,这验证了流行病学研究的结果。

1.3　*动物实验*　动物实验是生物整体水平实验研究的重要组成部分,把小鼠或大鼠暴露于 4.3 或 5.36 mg/m^3 的臭氧 3 h 即可引起肺气肿、肺部炎症和氧化应激(oxidative stress, OS)[19-22],具体表现在:(1) FEV25/FVC 和 FEV50/FVC 减小,表明肺通气功能下降。(2) 气道高反应性(airway hyperresponsiveness, AHR),支气管壁胶原物质减少,呼吸道平滑肌收缩,肺泡灌洗液中总蛋白量、白细胞数目、白介素 -13(interleukin-13, IL-13)和透明质酸(haluronan, HA)的浓度升高。(3) 肺部形态学改变:包括肺泡壁增厚,肺泡平均截距(mean linear intercept, Lm)升高,肺泡上皮 - 毛细血管屏障损害,支气管和终末细支气管上皮增厚,支气管腔中有白细胞聚集。(4) 肺组织中促炎症因子白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)以及抗氧化因子血红素氧合酶 -1(heme oxygenase-1, HO-1)的 mRNA 转录水平升高,同时,具有抗氧化性的锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, superoxide dismutase 2, SOD2)基因转录水平也随之升高。肺组织、血浆和尿中出现脂质过氧化产物和蛋白的氧化产物。(5) 肺组织中巨噬细胞数目增多和活化,血清中 DNA 损伤相关因子 8 - 羟基 - 脱氧鸟苷酸(8-hydroxydeguanosine, 8-OHdG)含量升高。(6) 呼吸道上皮凋亡蛋白酶激活因子 -1(apoptosis protease activating factor-1, APA-1)表达量升高。

美国学者把 3 组小鼠分别暴露于 0.64 mg/m^3(持续 0、24、96 h)、2.14 mg/m^3(持续 0、1、2、4 h)和 5.36 mg/m^3(持续 0、2、4、24 h)的臭氧,检测结果显示,3 组小鼠肺组织中白介素 -6(interleukin-6, IL-6)、嗜酸性粒细胞趋化因子、巨噬细胞炎性蛋白(macrophage inflammatory protein, MIP)-1α、MIP-2 和金属硫蛋白的 mRNA 转录水平均随着暴露时间发生改变,说明急性臭氧暴露所带来分子水平的变化也许能够预测长期的暴露反应[23]。在急性暴露条件下,肺气肿和肺功能的改变都是可逆的,但是,当小鼠暴露于 5.36 mg/m^3 的臭氧持续超过 6 周(每天暴露 3 h)时,就可导致肺气肿和肺功能的不可逆改变[19]。

有研究表明,每天用 0 或 100 mg/kg 的 γ-生育酚对哮喘模型大鼠进行灌胃处理,4 d 后,再将其暴露于 2.14 mg/m^3 的臭氧 8 h,检测结果发现 γ-生育酚能够明显抑制臭氧加重的呼吸道过敏反应[24]。由此可见,相对于正常的动物而言,有呼吸系统疾病

或缺陷的动物对臭氧诱导的一系列有害效应更为敏感[19,24-25]。

1.4　体外实验　近年来从细胞水平上探索臭氧对呼吸系统的影响取得了一定的进展,在呼吸系统研究方面多采用的是人支气管上皮细胞(human bronchial epithelial cells, BEAS-2B)和人鼻腔上皮细胞(human nasal epithelial cells, NECs)。研究表明,BEAS-2B 细胞暴露于 0.86 mg/m^3 的臭氧 4 h,可以诱导促炎症因子 IL-8 水平明显升高,同时还证实臭氧可以诱导 BEAS-2B 细胞产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)以及核因子-κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)的活化[26]。Damera 等构建了一个正常人支气管上皮细胞(normal human bronchial epithelial cells, NHBC)和平滑肌细胞(smooth muscle cells, ASM)的共培养模型,再把共培养模型暴露于 1.29 mg/m^3 的臭氧 6 h,结果发现共培养模型中前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE_2)和 IL-6 表达水平明显升高[27]。臭氧还可以改变人鼻黏膜中前列腺素的释放,比如 PGE_2,这些可能与臭氧诱导的呼吸道炎症有关[28]。

2　臭氧对呼吸系统影响机制

2.1　炎症　研究表明,臭氧通过呼吸道进入机体后,能够持续诱导肺部炎症[17,23]。臭氧是通过呼吸道进入人体的,BEAS-2B 和 NECs 自然成为其靶细胞。研究表明,臭氧能够导致 BEAS-2B 和 NECs 释放 ROS、PGE2,同时激活 NF-κB 信号通路,启动 IL-8、IL-1β、IL-6 等促炎症因子 mRNA 的转录,引起支气管腔内中性粒细胞的聚集,导致呼吸道的炎症和组织损伤[19,26-29]。臭氧进入肺循环后使肺泡巨噬细胞累积和激活,刺激肺组织产生 ROS、活性氮(reactive nitrogen species, RNS)和一系列炎症相关因子,如 TNF-α、IL-6、IL-8 和 IL-1β,最终引起肺部和全身的炎症反应以及细胞毒性[15,19,21,26,30]。

EGFR 是原癌基因 erbB1 的表达产物,与配体结合可使其磷酸化激活,通过信号通路将信号传递至核内,调节细胞的分裂、分化和增殖[31],它在臭氧致呼吸道炎症过程中的作用也不容忽视。人体研究证实,NECs 的 EGFR 表达水平上调与臭氧诱导的早期呼吸道炎症反应和 IL-8 的释放有关,EGFR 上调还能引起中性粒细胞趋化与活化以及 TNF-α 表达量升高。但是,体外研究表明,IL-8 水平升高时,EGFR 的表达不受影响,而 TNF-α 水平升高时,EGFR 的表达量显著增加[16]。由此推测,臭氧进入气管后通过诱导呼吸道上皮细胞特异性 EGFR 酪氨酸残基(tyrosine residue, Tyr)位点的磷酸化,进一步激活下游 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)信号转导通路和 NF-κB, p38 MAPK 所产生的信号和 NF-κB 进入核内启动炎性因子 IL-8、IL-1β、IL-6 的 mRNA 转录[19,32-34]。随着巨噬细胞的累积与活化,TNF-α 表达量开始上调[30],最终导致上皮损伤以及呼吸道和全身的炎症反应。

2.2　氧化应激　在过去的 20 年中,OS 在人类疾病的病因和发病机制中的潜在作用已被证实[35],OS 是由于 ROS 和机体解毒活性中间体之间的不平衡引起的[26],ROS 介导的脂质、蛋白质、核酸的氧化产物是机体在健康和疾病中的重要生物标志物[36]。另外,巨噬细胞对臭氧介导的 OS 高度敏感,它可以通过改变自身的活性来减轻臭氧诱导的肺组织氧化损伤[21]。

臭氧作为一种强氧化剂,体外研究发现,臭氧可以诱导动物呼吸道上皮细胞以及人类肺泡灌洗液细胞释放 ROS[26,37-38]。有学者认为臭氧对机体的毒性作用源于其可以诱导细胞膜脂质和肺衬液中的多不饱和脂肪酸的过氧化,并导致 ROS 和脂质臭氧化混合物的产生,包括 lipoperoxyl 自由基、氢过氧化物、丙二醛、异前列烷[36,39]。正是这些产物引起了肺部或其他器官的 OS,导致呼吸道上皮细胞的 OS 损伤、肺泡上皮的屏障功能的丧失以及 COPD 和肺部炎症的产生[19,20,40]。

多年的研究证实,当机体面对臭氧诱导的 OS 就会启动一系列防御机制,保护机体免受损伤。研究发现,臭氧被吸入后能刺激机体产生一系列抗氧化酶和细胞因子,如超氧歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、SOD2、N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)和 HO-1,它们都能够抵抗臭氧诱导的 OS 损伤,具有保护组织和器官的作用[19,41-42]。但是伴随着 OS 水平的升高和抗氧化物质的耗竭,就会造成组织的 OS 损伤[19,26,41]。当然,饮食中也存在大量的抗氧化物质,如维生素 C 和维生素 E,同样可以保护机体免受臭氧诱导的 OS 损伤[11]。

2.3　气道高反应性　在过去的 20 年中,臭氧能够诱导动物和人体产生 AHR 已经得到证实[43-44]。研究表明,急性吸入臭氧使肺部嗜酸性粒细胞分泌主要碱性蛋白(major basic protein, MBP),MBP 能够抑制 M2 毒蕈碱样受体,在正常情况下,M2 毒蕈碱样受体会限制副交感神经乙酰胆碱的释放[45],因此,在 M2 毒蕈碱样受体被抑制的情况下,副交感神经开始释放乙酰胆碱,而乙酰胆碱水平升高就会刺激迷走神经,引起支气管收缩,这样就导致 AHR 的产生[19]。急性暴露的情况下,呼吸道平滑肌还没来得及发生反应,所以短时间吸入臭氧引起的 AHR

是由乙酰胆碱主导的。

但是,随着臭氧暴露时间的延长,臭氧诱导的 AHR 机制也随之发生转变[19,46]。研究发现,臭氧接触时间超过 3 d 后,AHR 的机制就会发生转变,嗜酸性粒细胞不再是 AHR 的产生的原因,而是由白细胞介素 - 1(interleukin-1, IL-1)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和 P 物质共同介导的[47]。另据研究证实,Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)、NAC、组织蛋白酶 S 以及 p38 MAPK 信号转导通路与臭氧诱导的 AHR 有关,HA 和 IL-13 均能增强臭氧诱导的 AHR[19,22,29,33,48]。

2.4　DNA 损伤　流行病学研究表明,臭氧对健康的影响与 DNA 损伤有关。Palli 等[49]在意大利弗洛伦萨地区开展了一项现场流行病学试验,通过彗星实验发现,臭氧能导致外周血淋巴细胞 DNA 损伤,在男性、非吸烟、交通作业工人的人群中尤为明显。血清和尿中的 8-OHdG 是臭氧诱导 DNA 氧化的产物,也是 DNA 损伤重要生物标志[21,50-51]。研究表明,臭氧能诱导 NECs 分泌 8-OHdG[50]。体内研究也证实,吸入臭氧后,在人体和动物的血清和尿中检测到 8-OHdG[21,51]。

3　小　结

随着空气污染问题的突出,人们暴露于臭氧的机会不断增加,臭氧对呼吸系统的影响已经引起国内外学者的广泛关注。目前,国外学者已经从人群流行病学研究、生物整体水平试验以及细胞实验等方面系统阐述了臭氧的毒性作用,并发现增加抗氧化物质(如维生素 C 和 γ-生育酚)的摄入能够有效抑制臭氧诱导的呼吸系统损伤。在机制方面,炎症、OS、AHR、DNA 损伤学说已经被学界普遍认可,但是 EGFR、p38MAPK、HA 和组织蛋白酶 S 等在机制中的信号转导途径还不明确,因此,未来的研究应着眼于 EGFR、p38MAPK、HA 和组织蛋白酶 S 及其下游的信号通路,进一步阐明他们在臭氧致呼吸系统炎症和 AHR 过程中的作用,为预防和治疗臭氧引起的呼吸道疾病提供重要的实验依据。

参考文献

[1] Lippmann M. Health effects of ozone a critical review[J]. Japca, 1989, 39(5): 672 - 695.

[2] Sillman S. The relation between ozone, NOx and hydrocarbons in urban and polluted rural environments[J]. Atmospheric Environment, 1999, 33(12): 1821 - 1845.

[3] Lippmann M. Health effects of tropospheric ozone[J]. Environmental Science and Technology, 1991, 25(12): 1954 - 1962.

[4] 杨克敌,衡正昌. 环境卫生学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007.

[5] American Lung Association. State of the air: 2011[M]. Chicago: American Lung Association, 2012.

[6] Chan CC, Chuang KJ, Chien LC, et al. Urban air pollution and emergency admissions for cerebrovascular diseases in Taipei, Taiwan[J]. Eur Heart J, 2006, 27(10): 1238 - 1244.

[7] Yang C, Yang H, Guo S, et al. Alternative ozone metrics and daily mortality in Suzhou: the China Air Pollution and Health Effects Study (CAPES)[J]. Sci Total Environ, 2012, 426: 83 - 89.

[8] Ji M, Cohan DS, Bell ML. Meta-analysis of the association between short-term exposure to ambient ozone and respiratory hospital admissions[J]. Environ Res Lett, 2011, 6(2): 024006.

[9] Yan M, Liu Z, Liu X, et al. Meta-analysis of the Chinese studies of the association between ambient ozone and mortality[J]. Chemosphere, 2013, 93(6): 899 - 905.

[10] 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]. Journal of Epidemiology and Community Health, 2004, 58(1): 18 - 23.

[11] Moreno-Macías H, Dockery DW, Schwartz J. Ozone exposure, vitamin C intake, and genetic susceptibility of asthmatic children in Mexico City: a cohort study[J]. Respiratory Research, 2013, 14(1): 14.

[12] Kim CS, Alexis NE, Rappold AG, et al. Lung function and inflammatory responses in healthy young adults exposed to 0.06 ppm ozone for 6.6 hours[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(9): 1215 - 1221.

[13] Alexis NE, Lay JC, Hazucha M, et al. Low-level ozone exposure induces airways inflammation and modifies cell surface phenotypes in healthy humans[J]. Inhalation toxicology, 2010, 22(7): 593 - 600.

[14] Lauritzen SK, Adams WC. Ozone inhalation effects consequent to continuous exercise in females: comparison to males[J]. Journal of Applied Physiology, 1985, 59(5): 1601 - 1606.

[15] Devlin RB, Duncan KE, Jardim M, et al. Controlled exposure of healthy young volunteers to ozone causes cardiovascular effects[J]. Circulation, 2012, 126(1): 104 - 111.

[16] Polosa R, Sapsford RJ, Dokic D, et al. Induction of the epidermal growth factor receptor and its ligands in nasal epithelium by ozone[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(1): 120 - 126.

[17] Peden DB, Boehlecke B, Horstman D, et al. Prolonged acute exposure to 0.16 ppm ozone induces eosinophilic airway inflammation in asthmatic subjects with allergies[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1997, 100(6): 802 - 808.

[18] Peden DB, Setzer RW Jr, Devlin RB. Ozone exposure has both a priming effect on allergen-induced responses and an intrinsic inflammatory action in the nasal airways of perennially allergic asthmatics[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151(5): 1336 - 1345.

[19] Li F, Wiegman C, Seiffert JM, et al. Effects of N-acetylcysteine in ozone-induced chronic obstructive pulmonary disease model[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80782.

[20] Cho HY, Gladwell W, Yamamoto M, et al. Exacerbated airway toxicity of environmental oxidant ozone in mice deficient in Nrf2[J]. Oxid Med Cell Longev, 2013, 2013: 2540 - 2569.

[21] Sunil VR, Patel-Vayas K, Shen J, et al. Classical and alternative macrophage activation in the lung following ozone-induced oxidative stress[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 263(2): 195 - 202.

[22] Bao A, Liang L, Li F, et al. Effects of acute ozone exposure on lung peak allergic inflammation of mice[J]. Frontiers in Bioscience, 2013, 18: 838 - 851.

[23] Johnston CJ. Inflammatory and antioxidant gene expression in C57BL/6J mice after lethal and sublethal ozone exposures[J]. Experimental Lung Research, 1999, 25(1): 81 - 97.

[24] Wagner JG, Harkema JR, Jiang Q, et al. Gamma-tocopherol attenuates ozone-induced exacerbation of allergic rhinosinusitis in rats[J]. Toxicol Pathol, 2009, 37(4): 481 - 491.

[25] 张景明,宋宏,郭艳. 低浓度臭氧暴露对哮喘大鼠气道炎症的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2003, 17(2): 151 - 154.

[26] Wu W, Doreswamy V, Diaz-Sanchez D, et al. GSTM1 modulation of IL-8 expression in human bronchial epithelial cells exposed to ozone[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(2): 522 - 529.

[27] Damera G, Zhao H, Wang M. Ozone modulates IL-6 secretion in

human airway epithelial and smooth muscle cells[J]. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2009, 296(4): 674 – 683.

[28] Zhu CJ, Fruth K, Schneider A, et al. Impact of ozone exposure on prostaglandin release in nasal polyps[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012, 269(6): 1623 – 1628.

[29] Williams AS, Leung SY, Nath P, et al. Role of TLR2, TLR4, and MyD88 in murine ozone-induced airway hyperresponsiveness and neutrophilia[J]. Journal of Applied Physiology, 2007, 103(4): 1189 – 1195.

[30] Laskin DL, Sunil VR, Gardner R, et al. Macrophages and tissue injury: agents of defense or destruction? [J]. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 2011, 51: 267 – 288.

[31] Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor[J]. Clinical Cancer Research, 2001, 7(10): 2958 – 2970.

[32] Pourazar J, Mudway IS, Samet JM, et al. Diesel exhaust activates redox-sensitive transcription factors and kinases in human airways[J]. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2005, 289(5): 724 – L730.

[33] Williams AS, Eynott PR, Leung SY, et al. Role of cathepsin S in ozone-induced airway hyperresponsiveness and inflammation[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2009, 22(1): 27 – 32.

[34] 胡晓霞, 王艳, 王妮. p38MAPK、NF – κB 与氧化应激在肝纤维化中作用[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(6): 834 – 836.

[35] 孟婕, 王迪, 高慧, 等. 氧化应激与非肥胖多囊卵巢综合征关系[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(9): 1299 – 1302.

[36] Kadiiska MB, Basu S, Brot N. Biomarkers of oxidative stress study V: ozone exposure of rats and its effect on lipids, proteins, and DNA in plasma and urine[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2013, 61: 408 – 415.

[37] Chen LC, Qu Q. Formation of intracellular free radicals in guinea pig airway epithelium during *in vitro* exposure to ozone[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1997, 143(1): 96 – 101.

[38] Voter KZ, Whitin JC, Torres A, et al. Ozone exposure and the production of reactive oxygen species by bronchoalveolar cells in humans[J]. Inhalation Toxicology, 2001, 13(6): 465 – 483.

[39] Kafoury RM, Pryor WA, Squadrito GL, et al. Induction of inflammatory mediators in human airway epithelial cells by lipid ozonation products[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(6): 1934 – 1942.

[40] Sunil VR, Vayas KN, Massa CB, et al. Ozone-induced injury and oxidative stress in bronchiolar epithelium are associated with altered pulmonary mechanics[J]. Toxicol Sci, 2013, 133(2): 309 – 319.

[41] Perepu RS, Garcia C, Dostal D, et al. Enhanced death signaling in ozone-exposed ischemic-reperfused hearts[J]. Mol Cell Biochem, 2010, 336(1 – 2): 55 – 64.

[42] Muzykantov VR. Delivery of antioxidant enzyme proteins to the lung[J]. Antioxidants and Redox Signaling, 2001, 3(1): 39 – 62.

[43] Reddy P, Naidoo RN, Robins TG, et al. GSTM1, GSTP1, and NQO1 polymorphisms and susceptibility to atopy and airway hyperresponsiveness among South African schoolchildren[J]. Lung, 2010, 188(5): 409 – 414.

[44] Feng F, Li Z, Potts-Kant EN, et al. Hyaluronan activation of the Nlrp3 inflammasome contributes to the development of airway hyperresponsiveness[J]. Environ Health Perspect, 2012, 120(12): 1692 – 1698.

[45] Yost BL, Gleich GJ, Fryer AD. Ozone-induced hyperresponsiveness and blockade of M2 muscarinic receptors by eosinophil major basic protein[J]. Journal of Applied Physiology, 1999, 87(4): 1272 – 1278.

[46] Verhein KC, Hazari MS, Moulton BC, et al. Three days after a single exposure to ozone, the mechanism of airway hyperreactivity is dependent on substance P and nerve growth factor[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2011, 300(2): 176 – 184.

[47] Verhein KC, Jacoby DB, Fryer AD. IL-1 receptors mediate persistent, but not acute, airway hyperreactivity to ozone in guinea pigs[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2008, 39(6): 730 – 738.

[48] Williams AS, Issa R, Durham A, et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in ozone-induced airway hyperresponsiveness and inflammation[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 600(1 – 3): 117 – 122.

[49] Palli D, Sera F, Giovannelli L, et al. Environmental ozone exposure and oxidative DNA damage in adult residents of Florence, Italy[J]. Environ Pollut, 2009, 157(5): 1521 – 1525.

[50] Calderón-Garcidueñas L, Wang L, Zhang YJ, et al. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine, a major mutagenic oxidative DNA lesion, and DNA strand breaks in nasal respiratory epithelium of children exposed to urban pollution[J]. Environmental Health Perspectives, 1999, 107(6): 469.

[51] Ren C, Fang S, Wright RO, et al. Urinary 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage induced by ambient pollution in the Normative Aging Study[J]. Occupational and Eenvironmental Mdicine, 2011, 68(8): 562 – 569.

收稿日期: 2014 – 04 – 25　　（郑新编校）