· 专题报道 ·

$PM_{2.5}$ 对成人及胎儿心血管系统不良效应*

周惠玲[1], 洪新如[1], 黄惠娟[1], 孙庆华[2]

摘　要: 近年中国大气污染严重, 其健康影响受到人们高度关注。大气颗粒物污染中细颗粒物($PM_{2.5}$)的健康危害最大。大量证据表明, 大气 $PM_{2.5}$ 与心血管疾病有密切关系, 并且 $PM_{2.5}$ 对成年期和胎儿期这两个不同时期心血管系统的不良效应存在统计学差异。本文分别针对 $PM_{2.5}$ 对成人心血管系统及胎儿心血管发育不良效应的研究进展作一回顾。

关键词: 细颗粒物($PM_{2.5}$); 心血管疾病; 先天性心脏病

中图分类号: R 122.7　**文献标志码**: A　**文章编号**: 1001-0580(2017)01-0030-05　DOI: 10.11847/zgggws2017-33-01-08

Adverse effect of $PM_{2.5}$ on cardiovascular system in adults and fetuses

ZHOU Hui-ling*, HONG Xin-ru, HUANG Hui-juan, et al (* *Fuzong Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian Province* 350025, China)

Abstract: Air pollution has been serious in China in recent years and its effect on human health is highly concerned by the public. Among the particulate pollutants, particulate matter < 2.5 microns in aerodynamic diameter ($PM_{2.5}$) imposes the most adverse effect on human health. Substantial evidences suggest that $PM_{2.5}$ pollution relates closely to the incidence of cardiovascular diseases and the adverse effects of $PM_{2.5}$ are significantly different among the adults and fetuses. The latest research progress on adverse effects of $PM_{2.5}$ on adult cardiovascular system and the development of fetal cardiovascular system were reviewed in this article.

Key words: particulate matter < 2.5 microns in aerodynamic diameter; cardiovascular disease; congenital heart disease

近年中国大气污染严重, 其健康危害在世界范围内受到高度关注, 尤其是大气颗粒物(particulate matter, PM)污染越来越受重视。PM 中对人体产生不良健康效应的主要成分为细颗粒物(fine particulate matter, $PM_{2.5}$)和可吸入颗粒物(inhalable particulate matter, PM_{10}), 而以 $PM_{2.5}$ 对健康危害更大[1]。心血管系统是 $PM_{2.5}$ 对人体不良效应中作用最广泛和最严重的系统之一[1-3]。成年期和胎儿期是个体的两个不同发育时期, 其心血管系统的发育和特点有较大差异, PM 对这两个不同时期心血管系统的效应也不相同, 对出生前胎儿心血管发育有致畸等特有的效应。本文就该方面研究进展作一回顾。

1　$PM_{2.5}$ 的理化性质、来源及中国目前大气 $PM_{2.5}$ 污染现状

$PM_{2.5}$ 是指大气中空气动力学当量直径 ≤ 2.5 μm 的颗粒物。虽然 $PM_{2.5}$ 只是地球大气中含量很少的污染物, 但它对空气质量和能见度等有重要影响。$PM_{2.5}$ 可来源于土壤扬尘、植物花粉、细菌孢子等自然源, 也可来源于工业生产、汽车尾气、日常发电等人为源, 危害较大的是后者。与较粗的大气颗粒物相比, $PM_{2.5}$ 成分复杂、粒径小、数量多、表面积大, 可承载大量有害、有毒物质(例重金属、微生物等), 而且在空气中沉降慢、传播距离远、停留时间长, 容易沉降在呼吸道及肺泡内, 甚至穿过气血屏障进入血液循环到达机体深部组织, 严重危害人类健康。中国 2012 年颁布的《环境空气质量标准》(GB3095 - 2012)中规定 $PM_{2.5}$ 二级标准日均限值和年均限值分别为 75 和 35 μg/m^3[4]。目前我国污染较重城市的日均值多 > 70 ~ 100 μg/m^3, 雾霾发生时的 $PM_{2.5}$ 浓度可高达 500 ~ 800 μg/m^3[5-6]。最近国际环保组织"绿色和平"发布《2015 年度中国 366 座城市 $PM_{2.5}$ 浓度排名》指出, 全国 366 座城市的 $PM_{2.5}$ 年平均浓度为 50.2 μg/m^3, 其中 293 座城市的 $PM_{2.5}$ 年平均浓度未达到《环境空气质量标准》中的二级浓度限值[7]。全部城市均远未达到世界卫生组织倡议的 $PM_{2.5}$ 空气质量标准, 即年平均浓度 10 μg/m^3 以下。《2010 年全球疾病负担评估》指出, 在全球范围内, $PM_{2.5}$ 污染对公共健康危害比通常认为的要严重得多, 2010 年我国的室外空气污染

* **基金项目**: 国家自然科学基金(81172677); 福建省科技厅计划重点项目(2007Y0017); 福建省自然科学基金项目(2015J01493); 南京军区医学科研课题(07M093)

作者单位: 1. 国家环境影响早期个体发育国际科技合作基地福建医科大学福总临床医学院 福州总医院, 福建 福州 350025; 2. 美国俄亥俄州立大学公共卫生学院环境健康科学系

作者简介: 周惠玲(1990 -), 女, 福建莆田人, 硕士在读, 研究方向: 妇产科。

通讯作者: 洪新如, E-mail: hxr0812@163.com

数字出版日期: 2016 - 10 - 10 10:35

数字出版网址: http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20161010.1035.012.html

在很大程度上导致了 123.4 万人的过早死亡,室外及室内来源的 $PM_{2.5}$ 污染已成为影响中国公众健康的第四及第五大危险因素[8]。以伤残调整生命年[8]的百分比作为统计指标,数据显示在 PM 相关疾病中,心血管系统的疾病居首位。因此,明确 $PM_{2.5}$ 对人体健康的影响,特别是在当前我国严重大气污染背景下 $PM_{2.5}$ 对不同发育时期心血管系统的影响是非常迫切的。

2　$PM_{2.5}$ 对成人心血管系统的影响及其机制

2.1　*短期效应*　多项流行病学研究显示,$PM_{2.5}$ 急性暴露与心血管急性事件的发生密切相关。Mustafic 等[9]评估短期暴露(最长 7 d)于主要的空气污染物($PM_{2.5}$、PM_{10}、臭氧,一氧化碳,二氧化氮,二氧化硫等)与急性心肌梗死发生风险之间的关联,发现除臭氧外的主要空气污染物均与急性心梗风险增加显著相关,其中 $PM_{2.5}$ 的风险比(*RR*)为 1.025,95% *CI* 为 1.014 ~ 1.036。Ai 等[10]分析了超过 60 万心血管疾病死亡病例以及 40 万急性心肌梗死病例,发现大气 $PM_{2.5}$ 与心律不齐、房颤和肺栓塞的发病相关。有研究显示,存在基础心脏病的患者,$PM_{2.5}$ 可能会通过短期收缩全身动脉、升高外周血压,导致心脏病发病率和死亡率的风险增加[11]。

短期效应调查还发现,$PM_{2.5}$ 的短期升高与心血管死亡率相关。Lingzhen 等[12]评估了美国 75 个城市约 450 万死亡病例与 $PM_{2.5}$ 暴露之间的关系,在 2 d 观察期中,日均 $PM_{2.5}$ 浓度每增加 10 μg/m^3,总死亡率增加 1.18%(95% *CI* = 0.93% ~ 1.44%)、心血管死亡率增加 1.03%(95% *CI* = 0.65% ~ 1.41%),心肌梗死死亡率增加 1.22%(95% *CI* = 0.62% ~ 1.82%)。2010 年 Brook 等[13]发表了美国心脏协会关于"PM 污染和心血管疾病"原先的看法,指出短期(几小时至几周)$PM_{2.5}$ 暴露可引发心血管疾病相关死亡和非致死性事件;长期暴露(如几年)更大程度地增加心血管死亡和降低平均寿命的风险性;$PM_{2.5}$ 暴露水平降低与心血管死亡率减少密切相关。

实验研究也证实,$PM_{2.5}$ 暴露与成年心血管系统异常有关。将自发性高血压大鼠短时间暴露于高浓度 $PM_{2.5}$,1 年中于各个季节分别连续暴露 4 d、每天 8 h,各个浓度分别为(415 ± 99)、(642 ± 294)、(767 ± 256)、(364 ± 58) μg/m^3,日平均浓度为(547 ± 62.3) μg/m^3,暴露 4 d 后出现平均心率和血压增高,心率变异性(heart rate variation, HRV)下降,表明短期接触 $PM_{2.5}$ 可引发急性心血管反应[14]。上述研究说明,$PM_{2.5}$ 的浓度短期上升可以触发心血管事件的发生。

2.2　*长期效应*　近几年的大样本前瞻性调查证实,$PM_{2.5}$ 通过长期效应增加心血管疾病发生的危险和死亡率。美国癌症协会(American cance society, ACS)通过队列研究跟踪随访了约 50 万长期空气污染暴露成年人群 16 年,评估其与死亡率的关系,发现 $PM_{2.5}$ 每增加10 μg/m^3,总体死亡率增加 4%,心肺疾病死亡率增加 6%,其中 $PM_{2.5}$ 相关的缺血性心脏病死亡率危险比增加了 7.5%[15]。Giulia 等[16]随访约 126 万名居住于罗马的 > 30 岁受试者 9 年并进行队列分析,发现 $PM_{2.5}$ 每增加 10 μg/m^3,缺血性心脏病的发生风险性显著增加[(HR) = 1.10, 95% *CI* = 1.06 ~ 1.13],提示长期 $PM_{2.5}$ 暴露与心血管疾病相关的死亡率有关。Brook 等[13]汇总了多项该方面队列研究的结果,显示长期暴露人群 $PM_{2.5}$ 每增加10 μg/m^3,总体死亡率约升高 10%、心血管死亡率升高 3% ~ 76% 不等。并且发现在多项改善空气质量的干预研究中,$PM_{2.5}$ 暴露水平降低与心血管死亡率减少密切相关。

2.3　*$PM_{2.5}$ 影响成人心血管疾病机制*　PM 对心血管系统作用可分为急性效应和慢性效应两大类。急性效应是吸入 PM 后数小时引起的急性心血管反应,如血压增高、心率加快等;慢性效应则需要数月甚至数年,如加重动脉粥样硬化等[2,17]。$PM_{2.5}$ 心血管损伤生物学机制的研究已经取得了很大的进展,对心血管系统的影响主要通过以下 3 条途径:(1) $PM_{2.5}$ 中的可溶性无机组分(氨盐、硫酸盐等)、可溶性有机物(甲酸、乙酸等)和一些可溶性金属可沉积在呼吸道及肺泡内,部分可透过肺泡膜进入血管,穿过气血屏障进入循环系统对其产生损伤效应[18]。有研究表明,$PM_{2.5}$ 进入血管后对心肌细胞及血管内皮细胞产生直接损伤作用,引起心肌及血管内皮炎症、血管内皮功能障碍、血管通透性增加、血管舒张功能障碍,推测是 $PM_{2.5}$ 直接损伤心血管系统的重要机制[19-22]。$PM_{2.5}$ 还可通过作用于血管紧张素 I 受体,增强细胞外信号调节激酶的活性升高血管张力,提示局部肾素 - 血管紧张素系统的激活可能在 $PM_{2.5}$ 诱导心血管反应中发挥重要作用[23]。(2) $PM_{2.5}$ 可通过干扰自主神经功能影响心血管系统。$PM_{2.5}$ 引起肺部氧化应激和炎症反应,干扰自主神经系统,使副交感神经冲动减少,导致反射性心率增加、HRV 降低、血压变化和心律失常等[2,18,24]。这些反应可能是 $PM_{2.5}$ 影响心肌细胞离子通道的结果[25]。也有学者认为,$PM_{2.5}$ 对自主神经的影响也可加剧氧化应激[26]。(3) $PM_{2.5}$ 作用于肺内细胞,如肺泡细胞、巨噬细胞等,激活肺内细胞释放促炎介质及血管活性分子进入血液循环,致系统性炎症反应

和氧化应激[27]。比如,心血管内皮细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)激活和 nitric oxide (NO)产生,引起氧化应激反应增强[25,28],致炎介质(如白介素 -1β、6、8)、急性期反应物(纤维蛋白原)、C-反应蛋白[29-30]、血管活性激素(如内皮素)和活化的白细胞从肺部释放进入体循环,间接引起心肌细胞及血管内皮细胞的损伤[2,24,27]。

3　$PM_{2.5}$对胎儿心血管发育的影响及其机制

3.1　$PM_{2.5}$与胎儿心血管发育异常　据 2012 年中国出生缺陷防治报告估计,我国出生缺陷总发生率约为 5.6‰,每年新增的出生缺陷数约 90 万例;2000—2011 年期间先天性心脏病、多指(趾)、唇裂等是我国围产儿前几位高发畸形,尤其是先天性心脏病发生率近年呈上升趋势,2011 年先天性心脏病占所有监测发现的出生缺陷的 26.7%,发生率为 2000 年的 3 倍[31]。流行病学研究提示,大气 $PM_{2.5}$ 污染与新生儿多种心血管畸形的发生有关,但研究结果不一致。Tanner 等[32]研究显示,妊娠期 $PM_{2.5}$ 高水平暴露与胎儿永存动脉干、主动脉缩窄、主动脉弓中断等心血管畸形的危险性呈正相关。最近的研究发现,妊娠 2~8 周暴露于高水平 $PM_{2.5}$ 对胎心发育有不良效应,妊娠 50~53 d 暴露于高水平的 $PM_{2.5}$ 与肺动脉狭窄、法洛四联症的危险性升高相关[33]。部分观察显示,$PM_{2.5}$ 暴露对不同类型的心血管畸形有不同的影响。西班牙的一项病例-对照研究提示,母亲孕期暴露于机动车尾气污染物 $PM_{2.5}$ 与胎儿心血管畸形显著相关,其中与主动脉缩窄、主动脉肺动脉错位发生的危险性呈正相关,与室间隔缺损和房间隔缺损发生危险性呈负相关[34]。Stingone 等[35]研究显示,孕期暴露于大气 $PM_{2.5}$ 与胎儿左心发育不全综合征发生危险性呈正相关,与房间隔缺损发生的危险性呈负相关。Padula 等[36]研究发现,妊娠期 $PM_{2.5}$ 暴露与胎儿大动脉转位发生的危险性呈正相关,而与膜周室间隔缺损和第二心房间隔缺损发生危险性呈负相关。Agay-Shay 等[37]观察到孕期 $PM_{2.5}$ 暴露与动脉导管未闭发生的危险性呈负相关。国内一项高污染背景下 $PM_{2.5}$ 暴露的队列研究显示,孕 7~10 周 $PM_{2.5}$ 的暴露水平增加 10 $\mu g/m^3$,胎儿发生室间隔缺损的危险性增加 1.11~1.17 倍[38]。也有一些研究未显示 $PM_{2.5}$ 与胎儿心血管畸形有关。Vinikoor-Imler 等[39]在美国德克萨斯州进行的调查未显示 $PM_{2.5}$ 与房室间隔缺损及流出道梗阻等多数心血管发育畸形有相关性。Gianicolo 等[40]研究结果也未显示总悬浮颗粒物(total suspended particulate, TSP)与室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)有明显的相关性。上述研究结果和结论不一致的可能原因有:(1)多数研究是在发达国家进行的,$PM_{2.5}$ 暴露水平低、不易观察到其健康效应。(2)不同地区 $PM_{2.5}$ 组分不同,各组分所占比例也不同,特别是有机颗粒物的化学组成差别很大,其健康效应可不相同。(3)研究的对象不同,包括种族、民族不同,$PM_{2.5}$ 在体内的代谢及疾病的个体易感性等方面也有差异。(4)影响结果的混杂因素十分复杂且各不相同,有的未被考虑,如酒精摄入、饮食因素(叶酸缺乏)等。(5)研究方法不同,特别是暴露的评估方法不同对研究结果有较大的影响。(6)局部交通、气象、地理条件的差异。部分研究结果显示 $PM_{2.5}$ 暴露与胎儿心血管畸形的一些类型呈负相关,可能与 PM 暴露相关的流产、死胎、死产以及终止妊娠、新生儿死亡等其它不良妊娠结局而对心血管畸形发生率产生影响等因素有关[40-41]。

3.2　$PM_{2.5}$影响胎儿心血管发育机制　有证据表明,宫内发育的胎儿更容易受到大气污染的危害[42]。$PM_{2.5}$ 能进入母体血液循环,干扰母体正常的生理代谢,从而影响胎儿的营养及发育;可通过影响胎盘对胎儿产生不良效应;还可直接穿过胎盘屏障进入胎体,直接对心血管系统的发育产生毒效应[43-44]。动物研究发现,孕鼠 $PM_{2.5}$ 暴露后仔鼠心肌细胞出现凋亡改变,心脏组织线粒体结构和功能出现异常,进而导致心肌氧利用障碍[45]。该研究还发现 $PM_{2.5}$ 暴露能下调新生鼠和出生 21 d 仔鼠心脏组织 GATA-4、Nkx2-5 的表达。这些因子表达异常与心脏发育异常,包括正常旋转不能、心脏分隔异常等密切相关。出生前 $PM_{2.5}$ 暴露可升高仔鼠出生后血浆 8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2′-deoxyguanosine, 8-OHdG)、α 干扰素和白介素 1β 水平,提示氧化应激及炎症反应可能是 $PM_{2.5}$ 影响胎儿心血管发育的机制之一[45-47],但目前相关研究报道较少。

妊娠早期 $PM_{2.5}$ 暴露与母体血中 C-反应蛋白浓度增加有关,提示 $PM_{2.5}$ 可导致全身性炎症[29-30],后者与胎儿宫内发育不良相关[48],但母体炎症反应是否影响胎儿心血管发育的研究报道较少。正常的胎盘结构及功能对维持宫内胎儿正常发育至关重要。小鼠 PM 暴露后胎盘类黏液蛋白和胶原减少,胎盘体积减小,可能对胎儿发育产生不良效应[49]。$PM_{2.5}$ 暴露引起脐血管细胞壁内皮素受体 A 表达上调、内皮型一氧化氮合酶表达下调,破坏脐血管舒缩功能,影响母体-胎儿间营养和氧气的转运,可能导致胎儿营养供应不足,影响胎儿的正常发育,包括心血管系统的正常发育[50]。

4 小　结

中国是世界上大气污染最为严重的国家之一，大气污染不良健康效应不容忽视。大气污染物中 $PM_{2.5}$ 是产生不良健康效应的主要成分[1]。本文结合国内外目前的最新研究数据，证明 $PM_{2.5}$ 暴露与成人心血管系统疾病及胎儿心血管发育异常密切相关，但与哪些类型心血管畸形有关、其相关性如何，结论很不一致，需要更多的研究证实。目前的研究较多专注于考察 $PM_{2.5}$ 对成人心血管系统的健康效应，对出生前宫内心血管系统发育影响的相关研究相对较少，对不同来源不同组分的 $PM_{2.5}$ 对心血管系统的效应及机制也缺乏系统性研究。$PM_{2.5}$ 健康影响研究大多来自污染水平较低的发达国家。然而大气污染健康影响有较强的地域特异性和代表性，中国城市 $PM_{2.5}$ 水平普遍较高，其对成人及胎儿心血管系统的不良影响，不能照搬发达国家的研究结果或依此简单类推，而必须针对我国 $PM_{2.5}$ 污染的实际情况加以研究。在中国大气污染严重的现况下，我们更有理由假设其对成人及胎儿心血管系统潜在的不良影响更大。与此同时，环境的治理及如何减轻大气污染对人群的不良效应的相关研究也显得格外重要，也理应加大该方面科研和治理的投入。

参考文献

[1] Brook RD, Franklin B, Cascio W, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association[J]. Circulation, 2004, 109(21): 2655 – 2671.

[2] Sun Q, Hong XL. Cardiovascular effects of ambient particulate air pollution exposure[J]. Circulation, 2010, 121(25): 2755 – 2765.

[3] Scott W, Villeneuve PJ, Burnett RT, et al. Long-term exposure to fine particulate matter: association with nonaccidental and cardiovascular mortality in the agricultural health study cohort[J]. Environ Health Persp, 2014, 122(6): 609 – 615.

[4] 环境空气质量标准[J]. 中国环境管理干部学院学报, 2012(1): 71 – 71.

[5] Zhang Q, He K, Huo H. Policy: cleaning China's air[J]. Nature, 2012, 484(7393): 161 – 162.

[6] 陈瑞敏, 吴雁, 康文英, 等. 连续雾霾天气污染物浓度变化及天气形势特征分析[J]. 气候与环境研究, 2014, 19(2): 209 – 218.

[7] 国际环保组织绿色和平. 2015 年度中国 366 座城市 $PM_{2.5}$ 浓度排名[EB/OL]. (2016 – 1 – 20)[2016 – 7 – 23] http://www.greenpeace.org.cn/pm25 – city – ranking – 2015/.

[8] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990 – 2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 1987, 9882(9882): 1987 – 2015.

[9] Mustafic H, Jabre P, Caussin C, et al. Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2012, 307(7): 713 – 721.

[10] Ai M, Paul W, Ben A, et al. Short-term effects of air pollution on a range of cardiovascular events in England and Wales: case-crossover analysis of the MINAP database, hospital admissions and mortality[J]. Heart, 2014, 100(14): 1093 – 1098.

[11] Antonella Z, Marina Jacobson C, Stone PH, et al. Ambient pollution and blood pressure in cardiac rehabilitation patients[J]. Circulation, 2004, 110(15): 2184 – 2189.

[12] Lingzhen D, Antonella Z, Petros K, et al. Associations of fine particulate matter species with mortality in the United States: a multicity time-series analysis[J]. Environ Health Persp, 2014, 122(8): 17 – 34.

[13] Brook RD, Sanjay R, C Arden P, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2010, 121(21): 2331 – 2378.

[14] Wagner JG, Kamal AS, Morishita M, et al. $PM_{2.5}$-induced cardio-vascular dysregulation in rats is associated with elemental carbon and temperature-resolved carbon subfractions[J]. Part Fibre Toxicol, 2014, 11: 25.

[15] Krewski D, Jerrett M, Burnett RT, et al. Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality[J]. Res Rep Health Eff Inst, 2009, (140): 5 – 114; 115 – 136.

[16] Giulia C, Chiara B, Claudio G, et al. Long-term exposure to urban air pollution and mortality in a cohort of more than a million adults in Rome[J]. Environ Health Persp, 2013, 121(3): 324 – 331.

[17] Liutkauskiene S, Janciauskiene R, Jureniene K, et al. Fine particulate air pollution and the progression of carotid intima-medial thickness: a prospective cohort study from the multi-ethnic study of atherosclerosis and air pollution[J]. PLoS Med, 2013, 10(4): 166 – 166.

[18] Brook RD. Cardiovascular effects of air pollution[J]. Clin Sci, 2008, 115(6): 175 – 187.

[19] Aurélien W, Céline D, Stéphanie P, et al. Acute exposure to diesel exhaust impairs nitric oxide-mediated endothelial vasomotor function by increasing endothelial oxidative stress[J]. Hypertension, 2013, 62(2): 352 – 358.

[20] Yamawaki H, Iwai N. Mechanisms underlying nano-sized air-pollution-mediated progression of atherosclerosis: carbon black causes cytotoxic injury/inflammation and inhibits cell growth in vascular endothelial cells[J]. Circulation Journal Official Journal of the Japanese Circulation Society, 2006, 70(1): 129 – 140.

[21] Liu F, Huang Y, Zhang F, et al. Macrophages treated with particulate matter PM 2.5 induce selective neurotoxicity through glutaminase-mediated glutamate generation[J]. J Neurochem, 2015, 134(2): 315 – 326.

[22] 赵学彬, 郭翔, 孙敬智, 等. 不同地区大气 $PM_{2.5}$ 对人血管内皮细胞毒性作用的实验研究[J]. 环境与健康杂志, 2012, 29(1): 3 – 6.

[23] Li ZW, Carter JD, Dailey LA, et al. Pollutant particles produce vasoconstriction and enhance MAPK signaling via angiotensin type I receptor[J]. Environ Health Persp, 2005, 113(8): 1009 – 1014.

[24] Nogueira JB. Air pollution and cardiovascular disease[J]. Rev Port Cardiol, 2009, 28(6): 715 – 733.

[25] Bai N, Khazaei M, Eeden SFV, et al. The pharmacology of particulate matter air pollution-induced cardiovascular dysfunction[J]. Pharmacol Therapeut, 2007, 113(1): 16 – 29.

[26] Teresa C, Andrea B, Augusto L, et al. Particulate air pollution, oxidative stress genes, and heart rate variability in an elderly cohort[J]. Environ Health Persp, 2007, 115(11): 1617 – 1622.

[27] Zhang Y, Ji X, Ku T, et al. Inflammatory response and endothelial dysfunction in the hearts of mice co-exposed to SO, NO, and $PM_{2.5}$[J]. Environ Toxicol, 2015, 19(12): 2067 – 2071.

[28] Montiel-Dávalos A, Ibarra-Sánchez MDJ, Ventura-Gallegos JL, et al. Oxidative stress and apoptosis are induced in human endothelial cells exposed to urban particulate matter[J]. Toxicol In Vitro, 2010, 24(1): 135 – 141.

[29] Lee PC, Talbott EO, Roberts JM, et al. Particulate air pollution exposure and C-reactive protein during early pregnancy[J]. Epidemiology, 2011, 22(4): 524 – 531.

[30] Hertel S, Viehmann A, Moebus S, et al. Influence of short-term exposure to ultrafine and fine particles on systemic inflammation[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(8): 581 – 592.

[31] 凌寒. 卫生部发布《中国出生缺陷防治报告(2012)》[J]. 中国当代医药, 2012(28): 1.

[32] Tanner JP, Salemi JL, Stuart AL, et al. Associations between ex-

中国公共卫生 CPH

posure to ambient benzene and $PM_{2.5}$ during pregnancy and the risk of selected birth defects in offspring[J]. Environ Res, 2015, 142: 345 – 353.

[33] Warren JL, Stingone JA, Herring AH, et al. Bayesian multinomial probit modeling of daily windows of susceptibility for maternal $PM_{2.5}$ exposure and congenital heart defects [J]. Stat Med, 2016, 35(16): 2786 – 2801.

[34] Anna S, Nieuwenhuijsen MJ, Joaquin S, et al. Traffic-related air pollution and congenital anomalies in Barcelona [J]. Environ Health Persp, 2014, 122(3): 317 – 323.

[35] Stingone JA, Luben TJ, Daniels JL, et al. Maternal exposure to criteria air pollutants and congenital heart defects in offspring: results from the national birth defects prevention study[J]. Environ Health Persp, 2014, 122(8): 863 – 872.

[36] Padula AM, Tager IB, Carmichael SL, et al. Ambient air pollution and traffic exposures and congenital heart defects in the San Joaquin Valley of California[J]. Paediatr Perinat Ep, 2013, 27(4): 329 – 339.

[37] Agay-Shay K, Friger M, Linn S, et al. Air pollution and congenital heart defects[J]. Environ Res, 2013, 124(3): 28 – 34.

[38] Zhang B, Liang S, Zhao J, et al. Maternal exposure to air pollutant $PM_{2.5}$ and PM_{10} during pregnancy and risk of congenital heart defects[J]. J Expo Sci Env Epid, 2016, 26(4): 422 – 427.

[39] Vinikoor-Imler LC, Stewart TG, Luben TJ, et al. An exploratory analysis of the relationship between ambient ozone and particulate matter concentrations during early pregnancy and selected birth defects in Texas[J]. Environ Pollut, 2015, 202: 1 – 6.

[40] Gianicolo EAL, Cristina M, Marco C, et al. Congenital anomalies among live births in a high environmental risk area—a case-control study in Brindisi (southern Italy) [J]. Environ Res, 2014, 128(1): 9 – 14.

[41] Ritz B, Yu F, Fruin S, et al. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California[J]. AM J Epidemiol, 2002, 155(1): 17 – 25.

[42] Backes CH, Nelin T, Gorr MW, et al. Early life exposure to air pollution: How bad is it? [J]. Toxicol Lett, 2013, 216(1): 47 – 53.

[43] 洪新如, 王育梅, 刘超斌, 等. 大气颗粒物暴露对小鼠妊娠和胚胎发育的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(1): 45 – 51.

[44] Choi H, Wang L, Lin X, et al. Fetal window of vulnerability to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons on proportional intrauterine growth restriction[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35464.

[45] Chen H, Chen X, Hong X, et al. Maternal exposure to ambient $PM_{2.5}$ exaggerates fetal cardiovascular maldevelopment induced by homocysteine in rats [J/OL]. Environ Toxicol, 2016, (2016 – 5 – 20)[2016 – 7 – 23]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/? term = Maternal + Exposure + to + Ambient + $PM_{2.5}$ + Exaggerates + Fetal + Cardiovascular + Maldevelopment + Induced + by + Homocysteine + in + Rats. DOI 10.1002/tox.

[46] Nilsa Regina DR, Mariana Matera V, Elnara Márcia N, et al. Effect of pre- and postnatal exposure to urban air pollution on myocardial lipid peroxidation levels in adult mice [J]. Inhal Toxicol, 2009, 21(13): 1129 – 1137.

[47] Grevendonk L, Janssen BG, Vanpoucke C, et al. Mitochondrial oxidative DNA damage and exposure to particulate air pollution in mother-newborn pairs[J]. Environ Health, 2016, 15(1): 10.

[48] Elovitz M, Wang Z. Medroxyprogesterone acetate, but not progesterone, protects against inflammation-induced parturition and intrauterine fetal demise[J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 190(3): 693 – 701.

[49] Veras MM, Guimarãessilva RM, Caldini EG, et al. The effects of particulate ambient air pollution on the murine umbilical cord and its vessels: a quantitative morphological and immunohistochemical study[J]. Reprod Toxicol, 2012, 34(4): 598 – 606.

[50] 刘颖. 烹调油烟细颗粒物(PM_(2.5))损伤脐带血管导致宫内生长受限的研究[D]. 安徽: 安徽医科大学, 2015.

收稿日期: 2016–06–22　　(郑新编辑　刘铁校对)

CPH