

熊程,赵英政,陶映君,等.壳聚糖对PM_{2.5}所致小鼠急性肺损伤的干预作用[J].中国实验动物学报,2021,29(5):600-605.
Xiong C, Zhao YZ, Tao YJ, et al. Intervention effect of chitosan on acute lung injury induced by PM_{2.5} in mice [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(5): 600-605.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.05.006

壳聚糖对 PM_{2.5} 所致小鼠急性肺损伤的干预作用

熊程,赵英政,陶映君,徐光翠*

(新乡医学院公共卫生学院,河南 新乡 453003)

【摘要】 目的 探讨壳聚糖对 PM_{2.5}所致小鼠急性肺损伤的干预作用。**方法** 将 44 只雄性 C57BL/6J 小鼠随机分为 4 组,即对照组、PM_{2.5}组、壳聚糖组及壳聚糖+PM_{2.5}组。壳聚糖+PM_{2.5}、壳聚糖组提前 2 周灌胃壳聚糖,对照组和 PM_{2.5}组灌胃蒸馏水,每天 1 次。2 周后 PM_{2.5}暴露组气管滴注 PM_{2.5},对照组和壳聚糖组滴注生理盐水,每天 1 次,连续 7 d。末次染毒 24 h 后处死动物。HE 染色形态学观察,分光光度法测定肝丙二醛(MDA)、肺泡灌洗液(BALF)中总蛋白(TP)和乳酸脱氢酶(LDH)水平;ELISA 法测定 BALF 和血清中白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-8(IL-8)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达。**结果** PM_{2.5}组肺泡间隔显著增宽,其内有明显的淋巴、浆细胞浸润;相对于 PM_{2.5}组,壳聚糖+PM_{2.5}组肺泡间隔明显变窄,其内淋巴、浆细胞浸润明显减少。与对照组比较,PM_{2.5}组 MDA、TP、LDH、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-8 明显升高($P < 0.05$);与 PM_{2.5}组比较,提前补充壳聚糖,MDA、TP、LDH、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-8 明显降低($P < 0.05$)。**结论** 提前摄入一定剂量的壳聚糖,对 PM_{2.5}所致肺损伤有一定的干预作用。

【关键词】 PM_{2.5};壳聚糖;肺损伤;氧化应激;炎症反应;干预作用

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021)05-0600-06

Intervention effect of chitosan on acute lung injury induced by PM_{2.5} in mice

XIONG Cheng, ZHAO Yingzheng, TAO Yingjun, XU Guangcui*

(Department of Public Health Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China)

Corresponding author: XU Guangcui. E-mail: xugc166@163.com

【Abstract】 Objective To explore the intervention effect of chitosan on acute lung injury induced by particulate matter with a diameter $\leq 2.5 \mu\text{m}$ (PM_{2.5}) in mice. **Methods** Forty-four specific pathogen-free male C57BL/6J mice were randomly divided into four groups; control, PM_{2.5}, chitosan and chitosan+PM_{2.5} groups. Animals from the chitosan+PM_{2.5} and chitosan groups were intragastrically administered chitosan daily for 2 weeks, and animals from the control and PM_{2.5} exposure groups were intragastrically administered distilled water once a day. After 2 weeks, the PM_{2.5} group was exposed to PM_{2.5} (4 mg/kg BW) via intratracheal instillation, whereas the control and chitosan groups were exposed to tracheal inhalation of normal saline, daily for 1 week. Animals were examined 24 h after the last exposure. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used for morphological observation. The levels of malondialdehyde (MDA), total protein (TP) and lactate dehydrogenase (LDH) in alveolar lavage fluid (BALF) and liver samples were determined by spectrophotometry. The expression of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in BALF and serum were determined by ELISA. **Results** HE staining showed that the alveolar septum was significantly widened in PM_{2.5} group, and there was obvious infiltration of lymphoid and plasma cells. The lung septum was markedly narrowed in the chitosan+PM_{2.5} group compared with the PM_{2.5} group, and infiltration of lymph and plasma cells was

【基金项目】国家自然科学基金资助项目(81703183),河南省科技厅科技攻关项目(182102310078),研究生科研创新支持计划项目(YJSCX201949Y)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China(81703183), Scientific and Technological Research Project of Henan Provincial Science and Technology Department(182102310078), Research and Innovation Support Program for Graduate Students(YJSCX201949Y)。

【作者简介】熊程(1991—),男,硕士,研究方向:环境污染与健康研究。Email: 821925014@qq.com

【通信作者】徐光翠(1977—),女,副教授,硕士,研究方向:环境污染与健康研究。Email: xugc166@163.com

significantly decreased in the chitosan+PM_{2.5} group versus the PM_{2.5} group. Compared with the control group, LDH, MDA, TP, TNF- α , IL-1 β and IL-8 were significantly increased in the PM_{2.5} group ($P < 0.05$). Compared with the PM_{2.5} group, the levels of LDH, MDA, TP, TNF- α , IL-1 β and IL-8 were significantly decreased in the chitosan+PM_{2.5} group ($P < 0.05$). **Conclusions** The intake of a certain dose of chitosan had a positive intervention effect on lung injury caused by PM_{2.5}.

【Keywords】 PM_{2.5}; chitosan; lung injury; oxidative stress; inflammatory response; intervention effect

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

近年来,以 PM_{2.5} 浓度严重超标为特征的雾霾污染仍是空气污染的主要原因。PM_{2.5} 是空气动力学直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 的悬浮细颗粒物,高浓度 PM_{2.5} 是雾霾的主要成因。我国 PM_{2.5} 的高排放与我国经济的快速发展、产业和能源结构的不合理、城市化进程的加速以及汽车保有量的快速上升等因素有关。因此,治理 PM_{2.5} 污染将是一项长期而又困难的工作,这就意味着我国大多数城市居民在未来相当长的时间内都将生活在 PM_{2.5} 超标的环境中。据估计,在全世界范围内,每年空气污染暴露造成约 700 万人过早死亡,3% 的伤残调整生命年减少^[1]。PM_{2.5} 由于其形状不规则、粒径小,可以直接进入肺部,并在大气中悬浮时间较长,能够吸附大量毒性化合物等诸多特点,会对人体造成严重危害。空气中 PM_{2.5} 的浓度与呼吸系统疾病、哮喘等的发病率、死亡率有紧密的联系^[2-3]。PM_{2.5} 容易滞留在终末细支气管和肺泡中,从而刺激机体肺部或全身发生炎症和氧化应激,造成肺部损伤^[4]。

虽然我国颁布了一系列控制空气污染的法规,这势必会导致 PM_{2.5} 水平在今后急剧减少。但目前人们仍然暴露于较高的空气污染水平,而且比目前环保部门规定的标准要高许多倍。如果膳食补充剂或药物制剂可以减轻空气污染对健康的不利影响,那么居住生活在空气高污染地区的民众其健康可能会得到一定程度的保护。壳聚糖(chitosan, CTS)是甲壳素脱乙酰基后的降解产物,是自然界中唯一大量存在的碱性氨基多糖。研究表明,壳聚糖具有清除自由基、保护机体免受过氧化损伤、调节血脂、保护肝、进行免疫调节等功能^[5-6]。本研究采用动物试验,小鼠提前 2 周摄入一定剂量壳聚糖,之后气管滴注 PM_{2.5},评估短期 PM_{2.5} 重复暴露对成年小鼠的肺健康效应,探讨小鼠补充壳聚糖后是否可以减轻 PM_{2.5} 暴露所致急性肺损伤的影响。这一研究结果将为减轻空气污染对大众健康的一种保护机制提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

44 只 8 周龄健康 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠,体重 19 ~ 26 g,从北京维通利华有限公司购买【SCXK(京)2016-0002】,饲养于新乡医学院公共卫生学院具有独立通风笼盒(IVC)的实验动物房【SYXK(豫)2016-0006】。1 周适应期后,随机分为 4 组,即对照组、PM_{2.5} 组、壳聚糖组及壳聚糖+PM_{2.5} 组,每组 11 只。壳聚糖组及壳聚糖+PM_{2.5} 组动物提前 2 周灌胃壳聚糖,剂量为 200 mg/kg,采用等容量灌胃法(0.2 mL/10 g BW),对照组和 PM_{2.5} 组灌胃相同剂量蒸馏水,每天 1 次,持续 2 周。PM_{2.5} 后,PM_{2.5} 组、壳聚糖+PM_{2.5} 组小鼠气管滴注 PM_{2.5} (4 mg/kg),对照组和壳聚糖组气管滴注 0.9% 生理盐水(saline),每天 1 次,连续 7 d。动物自由摄食(上海斯莱康 SPF 级小鼠专用饲料)、饮水,室温 20℃ ~ 25℃,相对湿度 60% ~ 70%,昼夜明暗交替时间 12 h/12 h。所有操作均符合新乡医学院伦理委员会伦理学要求(审批号:XYLL-2017086)。

1.1.2 主要试剂与仪器

水溶性壳聚糖购自上海源叶生物科技有限公司;总蛋白(total protein, TP)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)等检测试剂购自南京建成生物技术有限公司(批号分别为 A045-3-2、A020-1-2、A003-1-2);白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等试剂盒均由北京索莱宝科技有限公司提供(批号分别为 SEKM-0002、SEKM-0046、SEKM-0034);TE-6070 PM_{2.5} 大流量采样器(美国 TISCH 公司),酶标仪(美国 Thermo 公司),电子精密天平(赛多利斯科学仪器(北京)有限公司),超声波清洗机(郑州生元仪器有限公司),冷冻干燥器(北京亚星仪科有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 PM_{2.5}采样

选取新乡医学院科技楼七楼楼顶(北纬 N35°17'11.17"、东经 E113°55'59.12")作为采样点。将石英膜置于 TISCH 大流量颗粒物采样器进行采样。将采样膜剪成约 4 cm × 4 cm 的正方形置于培养皿,加入适量的超纯水。利用 KQ-500E 型超声波震荡仪震荡培养皿,冷冻干燥法采集培养皿内的 PM_{2.5}。

1.2.2 动物处理与样本采集

末次染毒 24 h 后,称重,用 4% 异氟烷麻醉动物,股动脉取血。处死动物,分离肾及肝并称重,计算脏器系数:脏器质量(g)/体重(100 g),分离血清。结扎右肺,取右肺下叶,多聚甲醛固定,苏木精-伊红(HE)染色。用预冷的 PBS 灌洗左肺,收集 BALF。采用 Bradford 法测定 TP 和 MDA 含量;利用分光光度法测定 LDH 活性;ELISA 法测定 TNF-α、IL-1β 和 IL-8 等炎症因子水平。

1.3 统计学分析

计量资料以平均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用 SPSS 21.0 统计软件分析,对正态分布资料,多组间均数比较采用单因素方差分析;若方差齐,两两比较采用 LSD 检验;若方差不齐,采用 Dunnett T3 检验。对非正态分布资料,多组间均数比较采用非参数检验——秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。用 GraphPad Prism 8.0 绘制统计分析图。

2 结果

2.1 壳聚糖对 PM_{2.5}暴露小鼠体重、脏器质量及其脏器系数的影响

以体重、肝重、肾重及其脏器系数作为测量指标进行单因素方差分析。与对照组比,PM_{2.5}

组小鼠体重、肝重、肾重及其脏器系数明显降低,具有统计学意义($P < 0.05$);壳聚糖组体重、肝重、肾重及其脏器系数与对照组比无明显差异($P > 0.05$)。当小鼠提前摄入一定剂量的壳聚糖,2 周后暴露 PM_{2.5},与不摄入壳聚糖的 PM_{2.5} 组比,壳聚糖+PM_{2.5}组小鼠体重、肝重和肝脏器系数均有所升高,具有统计学意义($P < 0.05$),但肾及其脏器系数无明显差异($P > 0.05$);与壳聚糖组比,壳聚糖+PM_{2.5}组肝重降低,具有统计学意义($P < 0.05$)(见表 1)。

2.2 壳聚糖对 PM_{2.5}暴露小鼠肺 HE 染色结果比较

对照组和壳聚糖组小鼠肺组织未见明显异常。与对照组比较,PM_{2.5}组肺泡间隔显著增宽,出现炎症,其内有明显的淋巴细胞、浆细胞浸润;与 PM_{2.5} 组比较,壳聚糖+PM_{2.5}组肺间隔明显变窄,其内淋巴细胞、浆细胞浸润明显减少(见图 1)。

2.3 壳聚糖对 PM_{2.5}暴露小鼠 BALF 中 TP 和 LDH 的影响

以 TP 和 LDH 作为测量指标进行单因素方差分析。与对照组比较,PM_{2.5}组小鼠 BALF 中 TP 和 LDH 的含量明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);壳聚糖组小鼠 BALF 中 TP 和 LDH 含量与对照组比较均无显著性差异($P > 0.05$)。当小鼠提前摄入一定剂量的壳聚糖,2 周后暴露 PM_{2.5},与没有摄入壳聚糖的 PM_{2.5}组小鼠比较,壳聚糖+PM_{2.5}组小鼠 BALF 中 TP 和 LDH 的含量明显下降,具有统计学意义($P < 0.05$);与壳聚糖组比较,壳聚糖+PM_{2.5}组小鼠 BALF 中 TP 和 LDH 的含量有所升高,具有统计学意义($P < 0.05$)(见图 2)。

2.4 壳聚糖对 PM_{2.5}暴露小鼠肝 MDA 的影响

以 MDA 作为测量指标进行单因素方差分析。

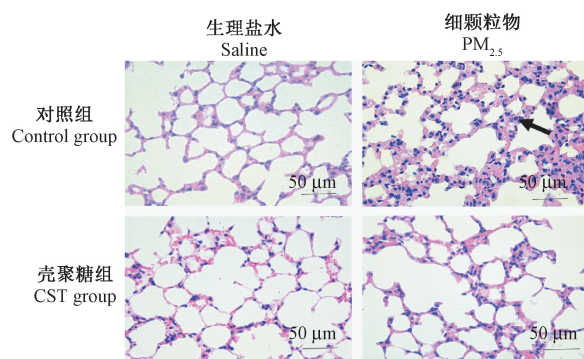
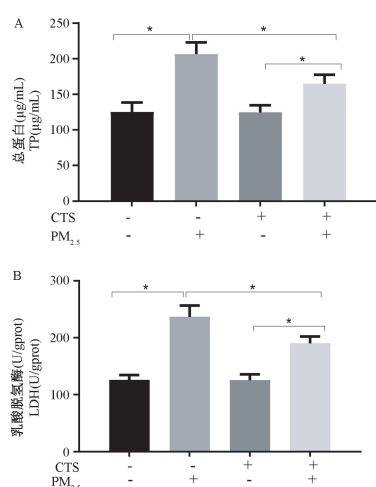
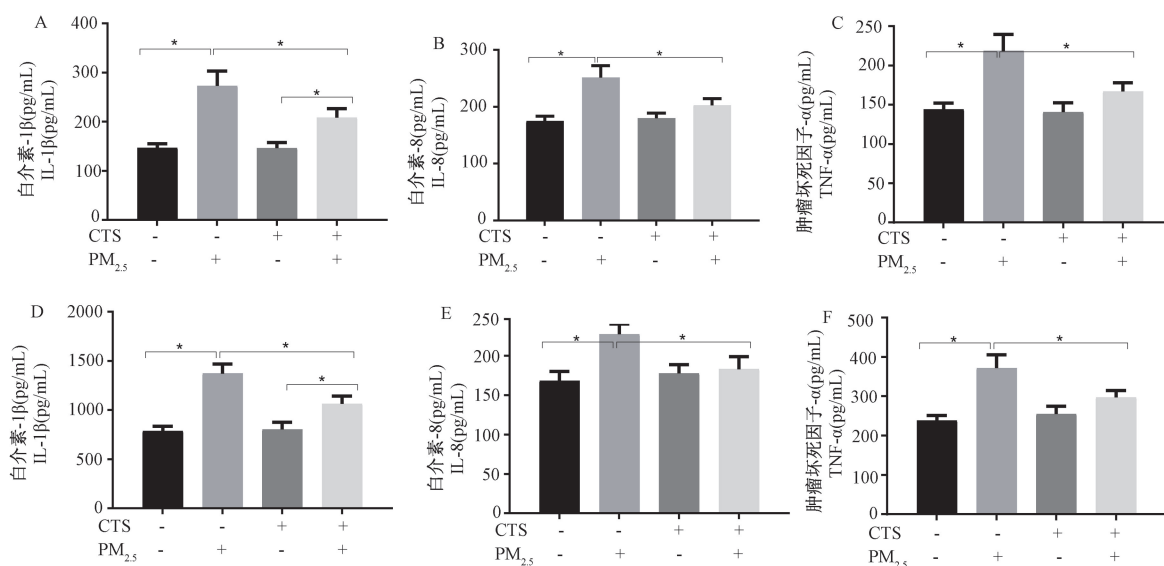
表 1 壳聚糖对 PM_{2.5}暴露小鼠体重、脏器质量及其脏器系数的影响($\bar{x} \pm s, n = 11$)

Table 1 Effects of chitosan on body weight, organ mass and organ coefficient of mice exposed to PM_{2.5}($\bar{x} \pm s, n = 11$)

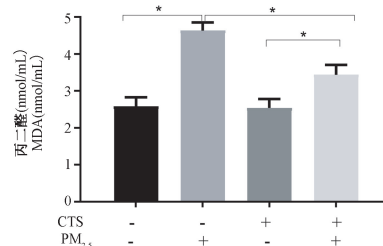
组别 Groups	体重(g) Weight(g)	肝重(g) Liver weight(g)	肝系数(g/100 g) Liver coefficient(g/100 g)	肾重(g) Kidney weight(g)	肾系数 Kidney coefficient(g/100 g)
对照组 Control group	22.88 ± 2.24	1.20 ± 0.18	5.88 ± 0.85	0.27 ± 0.04	1.28 ± 0.11
PM _{2.5} 组 PM _{2.5} group	19.07 ± 1.58 [#]	0.83 ± 0.11 [#]	4.33 ± 0.31 [#]	0.23 ± 0.03 [#]	1.12 ± 0.07 [#]
壳聚糖组 Chitosan group	22.85 ± 2.05	1.17 ± 0.14	5.89 ± 0.93	0.27 ± 0.02	1.24 ± 0.06
壳聚糖+PM _{2.5} 组 Chitosan+PM _{2.5} group	21.18 ± 1.28 [*]	1.06 ± 0.12 ^{*△}	5.03 ± 0.67 [*]	0.25 ± 0.02	1.18 ± 0.07

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$;与 PM_{2.5}组比较,^{*} $P < 0.05$;与壳聚糖组比较,[△] $P < 0.05$ 。

Note. Compared with the control group, [#] $P < 0.05$. Compared with PM_{2.5} group, ^{*} $P < 0.05$. Compared with chitosan group, [△] $P < 0.05$.

图 1 壳聚糖对 PM_{2.5}暴露小鼠肺 HE 染色比较Figure 1 Comparison of HE staining of PM_{2.5} exposed mice lung with chitosan图 2 壳聚糖对 PM_{2.5}暴露小鼠 BALF 中 TP 和 LDH 的影响Figure 2 Effect of chitosan on TP and LDH in BALF of mice exposed to PM_{2.5}图 4 壳聚糖对 PM_{2.5}暴露小鼠 BALF 和血清炎症因子的影响Figure 4 Effects of chitosan on BALF and serum inflammatory factors in mice exposed to PM_{2.5}

与对照组比较, PM_{2.5}组小鼠肝中 MDA 含量明显升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 壳聚糖组小鼠肝中 MDA 含量与对照组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。与 PM_{2.5}组比较, 壳聚糖+PM_{2.5}组小鼠肝 MDA 含量明显下降, 具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与壳聚糖组比较, 壳聚糖+PM_{2.5}组肝中 MDA 含量有所升高 ($P < 0.05$) (见图 3)。

图 3 壳聚糖对 PM_{2.5}暴露小鼠肝 MDA 的影响Figure 3 Effect of chitosan on MDA in liver of mice exposed to PM_{2.5}

2.5 壳聚糖对 PM_{2.5}暴露小鼠 BALF 及血清中炎症因子的影响

以 IL-1β、IL-8 和 TNF-α 作为测量指标进行单因素方差分析。从图 4 可见知, 与对照组比较, PM_{2.5}组小鼠 BALF (图 4A, 4B, 4C) 和血清中 (图 4D, 4E, 4F) 炎症因子 IL-1β、IL-8 和 TNF-α 水平明显升高, 具有统计学意义 ($P < 0.05$); 壳聚糖组小鼠 BALF 和血清中 IL-1β、IL-8 和 TNF-α 表达水平与对照组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。与 PM_{2.5}组比较, 壳聚糖+PM_{2.5}组小鼠 BALF 和血清中 IL-1β、IL-8 和 TNF-α 明显减少, 具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与

壳聚糖组比较,壳聚糖+PM_{2.5}组 BALF 及血清中 IL-1 β 水平有所升高($P < 0.05$),但 IL-8 和 TNF- α 均无显著性差异($P > 0.05$)。

3 讨论

PM_{2.5}暴露对小鼠有肺损伤,影响小鼠 BALF 中 TP 和 LDH,肝 MDA, BALF 及血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-8 水平。提前摄入一定剂量的壳聚糖对 PM_{2.5}所致肺损伤有一定的干预作用,主要从抑制氧化应激和改善肺部炎症反应等方面促进损伤修复。

本研究采用动物实验,通过气管滴注法使小鼠暴露 PM_{2.5},评估 PM_{2.5}短期重复剂量暴露是否对小鼠造成急性肺损伤,并给动物提前补充壳聚糖,观察壳聚糖是否可以减轻 PM_{2.5}暴露所致的毒效应。结果显示,与对照组比较,小鼠暴露 PM_{2.5}后,小鼠体重、肝重、肾重以及脏器系数明显下降,这与李星辉等^[7]研究结果一致。提示短期重复剂量 PM_{2.5}暴露对机体有一定的毒效应。当小鼠提前摄入一定剂量的壳聚糖,2 周后暴露 PM_{2.5},与没有摄入壳聚糖的 PM_{2.5}组小鼠比较,壳聚糖+PM_{2.5}组小鼠体重、肝重和脏器系数均有所升高。提示动物提前补充壳聚糖对 PM_{2.5}所致的损伤有一定的缓解作用。可能与 PM_{2.5}激发的氧化应激有关,壳聚糖具有清除自由基、保护机体免受过氧化损伤等作用^[5],动物提前摄入壳聚糖可能保护线粒体免受氧化应激,从而维系了相对正常三羧酸循环和代谢水平。

小鼠肺切片显示,PM_{2.5}染毒后肺泡间隔显著增宽,出现明显的炎症改变,而壳聚糖在一定程度上能抑制肺部的炎症作用;与 PM_{2.5}组比较,壳聚糖+PM_{2.5}组肺泡间隔明显变窄,其内淋巴细胞、浆细胞浸润明显减少。上述结果与文献报道的其它抗氧化剂的干预效果一致^[8-9]。

PM_{2.5}诱导的氧化应激在颗粒污染物所致呼吸系统急性效应中发挥重要作用^[10-11]。MDA 是脂质过氧化作用的最终产物,也是机体氧化损伤的主要标志物。MDA 含量的测定可以直接反映机体受到氧化损伤的程度^[12-13],其容易引起细胞膜发生脂质过氧化损伤,导致膜的功能损伤或丧失,进而使得细胞内 LDH 和 TP 漏出^[14]。LDH 是反映细胞膜损伤的早期敏感指标,是细胞毒性的标志物;TP 是反应肺部血管通透性的指标,TP 水平可反映肺泡上皮-毛细血管屏障损伤程度^[15]。本研究发现,染毒后肺泡灌洗液中的 LDH、TP 和肝中 MDA 明显升高,

而提前摄入一定剂量的壳聚糖后,以上指标不同程度降低,由此可推测 PM_{2.5}可使机体产生氧化应激,导致细胞膜的完整性发生改变,影响肺部血管通透性;而壳聚糖具有的抗氧化功效可减轻由 PM_{2.5}造成的氧化损伤,这与其它文献的研究结果基本一致^[5]。

PM_{2.5}能够诱发肺部炎症,促进呼吸道细胞释放炎症介质如 IL-8 及 TNF- α 等^[16-17]。TNF- α 是生物体内主要的促炎因子和免疫调节因子,主要由单核巨噬细胞产生,参与机体的急、慢性炎症过程^[18]。研究发现壳聚糖能增强静息中性粒细胞的活性,抑制中性粒细胞的过度活化、细胞中 IL-8 和 TNF- α 的分泌^[19-21]。本研究发现小鼠暴露 PM_{2.5},其 BALF 及血清中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-8 水平明显升高,提前摄入一定剂量的壳聚糖能降低其表达,对 TNF- α 和 IL-8 的抑制作用尤为明显,因此提示壳聚糖通过对促炎因子表达的抑制作用可缓解 PM_{2.5}诱发的肺部炎症反应,改善炎症反应所致肺损伤^[22-23]。

参 考 文 献 (References)

- [1] Rider CF, Carlsten C. Air pollution and DNA methylation: effects of exposure in humans [J]. Clin Epigenetics, 2019, 11 (1): 131-145.
- [2] Lu Xi, Li RQ, Yan XX. Airway hyperresponsiveness development and the toxicity of PM_{2.5} [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, 28(6): 6374-6391.
- [3] Wang Y, Zhong Y, Hou T, et al. PM_{2.5} induces EMT and promotes CSC properties by activating Notch pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2019, 178: 159-167.
- [4] Xing YF, Xu YH, Shi MH, et al. The impact of PM_{2.5} on the human respiratory system [J]. J Thorac Dis, 2016, 8(1): 69-74.
- [5] 徐光翠, 高启禹, 赵英政, 等. 壳聚糖对镉致大鼠肝损伤的拮抗作用 [J]. 工业卫生与职业病, 2012, 38(5): 273-276. Xu GC, Gao QY, Zhao YZ, et al. Antagonistic effect of chitosan on cadmium induced liver injury in rats [J]. Ind Hyg Occup Dis, 2012, 38(5): 273-276.
- [6] Park Y, Kang E, Kwon OJ, et al. Ionically crosslinked Ad/chitosan nanocomplexes processed by electrospraying for targeted cancer gene therapy [J]. J Control Release, 2010, 148(1): 75-82.
- [7] 李星辉, 雷林峰, 乔燕, 等. 沙尘暴 PM_{2.5} 颗粒致大鼠炎症反应和心脏损伤的研究 [J]. 心电与循环, 2019, 38(6): 463-466, 470. Li XH, Lei LF, Qiao Y, et al. Study on inflammatory response and cardiac injury induced by dust storm PM_{2.5} particles in rats [J]. J Electrocardiol Circ, 2019, 38(6): 463-466, 470.
- [8] 别心坦. 麻杏石甘汤联合抗生素治疗伴心肌损害肺炎支原体肺炎疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(17):

- 1876–1879.
- Bie XT. The therapeutic effect of Maxingshigan decoction combined with antibiotics on *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with myocardial damage [J]. *Modern J Integr Tradit Chin Western Med*, 2016, 25(17): 1876–1879
- [9] Yan XD, Wang QM, Tie C, et al. Polydatin protects the respiratory system from PM exposure [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40030.
- [10] Jiang M, Li D, Piao J, et al. Nrf2 modulated the restriction of lung function via impairment of intrinsic autophagy upon real-ambient PM_{2.5} exposure [J]. *J Hazard Mater*, 2020, 408: 124903.
- [11] 邓元荣, 李泳宁, 黄晓敏, 等. 大气细颗粒物吸入动物模型建立及适用性评价 [J]. *中国比较医学杂志*, 2016, 26(9): 42–49.
- Deng YR, Li YN, Huang XM, et al. Animal model establishment and applicability evaluation of atmospheric fine particle intake [J]. *Chin J Comp Med*, 2016, 26(9): 42–49.
- [12] 赵云, 尤会会, 沈世萍, 等. 甲醛经口染毒致小鼠脏器损伤和炎症反应的研究 [J]. *中国环境科学*, 2016, 36(3): 935–942.
- Zhao Y, You HH, Shen SP, et al. Study on the viscera injury and inflammatory response of mice induced by oral exposure of formaldehyde [J]. *Chin Environ Sci*, 2016, 36(3): 935–942.
- [13] He M, Ichinose T, Yoshida S, et al. PM_{2.5}-induced lung inflammation in mice: differences of inflammatory response in macrophages and type II alveolar cells [J]. *Appl Toxicol*, 2017, 37(10): 1203–1218.
- [14] Jin X, Su H, Ding G, et al. Exposure to ambient fine particles causes abnormal energy metabolism and ATP decrease in lung tissues [J]. *Chemosphere*, 2019, 224: 29–38.
- [15] Xu X, Xu H, Qimuge A, et al. MAPK/AP-1 pathway activation mediates AT1R upregulation and vascular endothelial cells dysfunction under PM_{2.5} exposure [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 170: 188–194.
- [16] Yang J, Huo TT, Zhang X, et al. Oxidative stress and cell cycle arrest induced by short-term exposure to dustfall PM_{2.5} in A549 cells [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2018, 25(23): 22408–22419.
- [17] Fu H, Liu X, Li W, et al. PM_{2.5} exposure induces inflammatory response in macrophages via the TLR4/COX-2/NF-κB pathway [J]. *Inflammation*, 2020, 43(5): 1948–1958.
- [18] 赵培, 谭鹤, 彭克楠, 等. 细颗粒物 PM_{2.5} 对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化的影响及机制 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(4): 33–39.
- Zhao P, Tan H, Peng KN, et al. Effects of fine particulate matter PM_{2.5} on atherosclerosis in ApoE gene knockout mice and its mechanism [J]. *Chin J Comp Med*, 2020, 30(4): 33–39.
- [19] Tillie LI, Guery BP, Janin A, et al. Chronic bronchial allergic inflammation increases alveolar liquid clearance by TNF-α-dependent mechanism [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 283(6): 1303–1309.
- [20] He M, Ichinose T, Yoshida S, et al. PM_{2.5}-induced lung inflammation in mice: differences of inflammatory response in macrophages and type II alveolar cells [J]. *Appl Toxicol*, 2017, 37(10): 1203–1218.
- [21] 路雨, 李瑶, 胡赢丹, 等. 邻苯二甲酸二异癸酯对小鼠学习记忆的影响 [J]. *中国环境科学*, 2018, 38(1): 361–368.
- Lu Y, Li Y, Hu YD, et al. Effects of diisononyl phthalate on learning and memory in mice [J]. *Chin Environ Sci*, 2018, 38(1): 361–368.
- [22] Nie JY, Xie HB, Zhang MY, et al. Effective and facile fabrication of MOFs/cellulose composite paper for air hazards removal by virtue of in situ synthesis of MOFs/chitosan hydrogel [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 250: 116955.
- [23] Zhang B, Zhang ZG, Yan X, et al. Chitosan nanostructures by in situ electrospinning for high-efficiency PM_{2.5} capture [J]. *Nanoscale*, 2017, 9(12): 4154–4161.

[收稿日期] 2021-01-22