

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201701001

· 专家论坛 ·

PM2.5 与变应性鼻炎

章如新, 郭志强

(复旦大学附属华东医院耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200040)



专家简介 章如新, 教授、主任医师、博士生导师。复旦大学附属华东医院耳鼻咽喉头颈外科主任, 上海市中西医结合学会耳鼻咽喉科专业委员会主任委员、中华医学会变态反应学分会全国中西医结合学组副组长、中国医疗保健国际交流促进会过敏科学分会常委、世界中联耳鼻咽喉口腔科专业委员会常务理事、国家自然科学基金委评审专家、中华医学会上海耳鼻咽喉科专业委员会委员、上海市医师协会耳鼻咽喉科医师分会委员, 任《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》《中华耳科学杂志》《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》《听力学与言语疾病杂志》《中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志》《中国眼耳鼻喉科杂志》及《山东大学耳鼻喉眼学报》等编委。获得了国家自然科学基金项目及科技医疗成果奖多项。

荣获上海市卫生系统“银蛇奖”, 上海市卫生系统优秀学科带头人“百人计划”入选者, 上海市卫生系统先进工作者。在国内外较早开展了P物质在变应性鼻炎中的病因学及发病机制研究, 对变应性鼻炎的基因图谱、PM2.5及小干扰RNA在变应性鼻炎发病机制中的作用进行了研究。发表学术论文90余篇, 发表SCI论文20篇。从事鼻科学基础与临床研究二十余年。在国内较早开展磁导航鼻内镜鼻窦鼻颅底微创技术, 擅长鼻及鼻窦疾病的内镜微创手术、鼻颅底及鼻眼相关内镜微创手术、嗓音疾病及早期喉癌的显微内镜激光微创手术; 在头颈部肿瘤及变应性鼻炎的中西医结合治疗领域有着丰富的临床经验。

摘要: 变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种多基因调控并与环境因素密切相关的鼻部变态反应性疾病。PM2.5被公认为大气环境中严重危害健康的污染物。鼻腔作为呼吸道防御的第一道门户, 首先接触空气中的PM2.5, 进而发生吸附、吸收反应, 在变应性鼻炎发病中可能发挥重要作用。PM2.5对变应性鼻炎流行病学影响已受到密切关注, PM2.5与变应性鼻炎相关性及其作用机制已有探索性研究。PM2.5可引起氧化损伤鼻黏膜细胞屏障功能, 通过基因甲基化参与变应性鼻炎的发病。深入研究PM2.5在变应性鼻炎发病中的作用, 可为变应性鼻炎的防治提供新思路。

关键词: 变应性鼻炎; PM2.5; 发病机制

中图分类号: R765.21 文献标识码: A

[中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(1): 1-4]

The relationship between PM2.5 and allergic rhinitis

ZHANG Ru-xin, GUO Zhi-qiang

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract: Allergic rhinitis (AR) is an allergic nasal disease, due to multiple gene regulation and more closely related to environmental factors. PM2.5 is recognized as a health hazard of serious pollutants in the atmospheric environment. Nasal cavity, which is the first portal of respiratory defense, exposes firstly to PM2.5, and adsorbs PM2.5 to aggregative response. PM2.5 may play an important role in the pathogenesis of allergic rhinitis. PM2.5 attracts more and more attention these years due to its important roles in the epidemiological effect of AR. Exploratory studies of mechanism between PM2.5 and AR had been performed. Exposure to PM2.5 induced the oxidative stress reaction and expression of

基金项目: 国家自然科学基金项目(81371078)。

作者简介: 章如新, 男, 教授, 主任医师。

通信作者: 章如新, Email: zhangruxin@hotmail.com

inflammatory cytokines, which contribute to the impairment of nasal epithelial barrier function. Gene methylation regulation may play essential roles on the relationship between PM_{2.5} and AR. To further study the effect of PM_{2.5} on AR can provide a new perspective of comprehensive prevention and control strategy of AR.

Key words: Rhinitis, allergic; PM_{2.5}; Pathogenesis

[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2017, 23(1): 1-4]

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是鼻科领域中常见病多发病,发病率高达10%~20%,且有逐年上升趋势,严重影响人类健康和生活质量。发病率的增加可能与环境因素,尤其是与空气污染密切相关。PM_{2.5}被公认为大气环境中危害健康的严重污染物。PM_{2.5}对健康的影响日益受到人们的关注。鼻腔作为呼吸道防御的第一道门户,首先接触空气中的PM_{2.5},进而发生吸附、吸收反应,PM_{2.5}对呼吸道及鼻黏膜的影响首当其冲。大气PM_{2.5}对AR的发病是否存在直接的关系,目前尚未被揭示。我们近期发现,PM_{2.5}通过化学刺激、炎症反应及氧化应激损伤可以破坏鼻黏膜上皮屏障,诱发和加重AR的发病。

1 PM_{2.5}的组成与来源

大气PM_{2.5}又称细颗粒物,是指空气动力学直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 的颗粒物,并非是规则的球形,而是在通过检测仪器时所表现出的空气动力学特征与直径小于或等于 $2.5 \mu\text{m}$ 的颗粒物,表面吸附多种有害物质,容易进入呼吸道及血液循环,对人体健康危害大。PM_{2.5}的组成十分复杂,主要成分有机碳、元素碳、硫酸盐、硝酸盐、铵盐、多种重金属、富含各类离子的液态颗粒、生物性物质及多环芳烃有机颗粒等。铅、锌、砷、镉、铜等重金属元素主要来自人类污染。PM_{2.5}主要来自于人为排放,包括燃料的燃烧、工业排放以及机动车尾气等。雾霾天气发生时PM_{2.5}中的主要无机污染物是As、Cr、Pb、Ti和V等重金属,另外人类活动引起的各种污染所致Cr、Cu、Zn和Pb的含量较高^[1]。SO₄²⁻、NO₃⁻、NH₄⁺、有机物质、地壳物质及元素碳在大气PM_{2.5}中占有大量的组分^[2]。

2 PM_{2.5}的浓度与健康危害性

我国2012年制定的“环境空气质量标准”首次将PM_{2.5}纳入监测指标,已于2016年1月1日起在全国实施^[3]。我国PM_{2.5}一级标准年平均和日

平均浓度限值分别为 $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 和 $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$,二级标准年平均和日平均浓度限值分别为 $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 和 $75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ^[4]。监测发现我国PM_{2.5}年均浓度及日均浓度远远超过我国二级标准,说明我国PM_{2.5}污染形势十分严峻^[5]。PM_{2.5}粒径小、比表面积大,它随呼吸进入体内,而且可透过血气屏障进入血液循环系统,导致呼吸、心脑血管系统等多种疾病。富含的有机成分多环芳烃及重金属成分具有很强的毒性,具有致癌、致畸、致突变的特性,严重危害人类健康。其中PM_{2.5}对呼吸系统的影响首当其冲。

PM_{2.5}是一种重要的空气污染物,PM_{2.5}的危害一方面表现为它沉积在人呼吸道后的本身刺激作用,另一方面它还是一种危害性极强的载体,可以吸附大量的有毒物质。PM_{2.5}不仅诱发新的呼吸系统疾病,还加重原有呼吸系统疾病症状,PM_{2.5}与慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、支气管炎等疾病的发病及死亡率呈正相关。流行病学资料表明,哮喘的发病与大气PM_{2.5}的浓度密切相关,居住于交通繁忙区居民的哮喘发病率升高更为明显。且PM_{2.5}浓度的升高与哮喘症状的加重及开始使用类固醇激素治疗有显著关联,由此可见哮喘患病率增加和症状的加重与大气中PM_{2.5}有关。PM_{2.5}日均浓度每增加 $34 \mu\text{g}/\text{m}^3$,呼吸科日均门诊量增加3.2%,儿科门诊量增加1.9%^[6]。研究表明我国大气PM_{2.5}浓度每增加 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$,呼吸系统疾病病死率增加0.53%^[7]。目前,有关PM_{2.5}对呼吸系统的影响主要局限于下呼吸道的病理学研究。主要观察了炎性细胞及炎性因子的影响,已有学者将PM_{2.5}作用于支气管上皮细胞后发现,哮喘相关性炎症介质表达明显升高,且呈时间和剂量依赖性。但PM_{2.5}对上气道尤其是AR影响的研究较少。

3 PM_{2.5}对变应性鼻炎的流行病学影响

AR是一种鼻部变态反应性疾病,多基因遗传和环境因素共同影响AR的发病^[8],AR发病与遗传因素、过敏体质及环境因素有密切的关系。基因在AR发病中发挥重要作用,AR发病具有多基因调控

的特征。AR基因的遗传易感性与环境因素之间的相互作用是目前研究的热点和方向。

近年来PM2.5对气道疾病发生和发展的影响受到越来越多的关注和研究。流行病学研究表明,长期暴露于PM2.5会导致免疫反应和炎症反应,增加罹患AR和哮喘的风险因素。变应原和污染物的致病作用具有相互增强作用^[9]。空气污染可引起鼻黏膜纤毛损害,杯状细胞和鳞状上皮化生,并在上皮细胞及细胞间隙内发现颗粒物沉积。PM2.5破坏鼻黏膜纤毛防御功能,从而增加了空气中的污染物与鼻腔黏膜的暴露时间及暴露机会。已发现短期暴露PM2.5后,哮喘儿童鼻腔灌洗液中嗜酸性粒细胞比例增加,引起鼻腔变应性炎症^[10]。另外PM2.5成分复杂,可以增强气道上皮的通透性与炎症反应,增加了鼻黏膜上皮和变应原接触的机会和敏感性。空气微粒污染物,特别是PM2.5可以使花粉致敏作用明显增强,促进变应性疾病发生^[11]。我们认为PM2.5作为空气污染的重要组成部分可能在空气污染引起鼻黏膜及气道损伤中发挥重要作用。PM2.5高污染地区人群中AR发病率明显高于低污染地区人群中的发病率^[12],可见AR发病与PM2.5密切相关。

4 PM2.5在变应性鼻炎发病中的作用

大气PM2.5引起AR发病的作用机制目前尚不清楚,尤其是大气PM2.5污染对变应性鼻炎发病的分子生物学及基因调控机制有待进一步研究。为此,本课题组对PM2.5在鼻黏膜氧化损伤的机制做了一些研究,通过采用不同浓度PM2.5对人鼻黏膜上皮细胞进行PM2.5暴露,观察PM2.5对人鼻黏膜上皮细胞的作用。研究发现高浓度PM2.5暴露后可引起细胞内活性氧水平升高使氧化程度超出还原型谷胱甘肽为代表的抗氧化系统清除能力,导致氧化-抗氧化系统失衡,进而引起鼻黏膜氧化损伤。PM2.5暴露抑制细胞超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性。研究还发现PM2.5暴露可以改变人鼻黏膜上皮细胞形态,降低细胞活性。而且PM2.5暴露后鼻黏膜上皮细胞ROS水平明显升高,促使了核转录因子Nrf2入核转运,Nrf2基因生成的靶蛋白能启动其他蛋白和酶的合成,而这些产物能清除细胞内的毒素,而N-乙酰基半胱氨酸可明显抑制ROS水平升高。诱导实验证实了PM2.5可诱发炎症细胞因子的合成和释放,并通过

氧化损伤机制,从而引起鼻腔上皮损害及屏障功能障碍^[13]。我们通过一系列的观察认为,PM2.5可导致鼻黏膜上皮损伤,鼻黏膜保护性屏障作用减弱,使得变应原容易进入鼻黏膜;鼻黏膜病理损害后的表面连续性破坏,使鼻黏膜下的神经末梢过于裸露,敏感性增加,可以激发神经免疫反应,从而发生P物质等神经肽的神经轴索反射及对变应原的超敏反应。这些鼻黏膜的病理生理失衡可能是PM2.5诱发变应性鼻炎发病的一个起始环节。

鼻黏膜上皮是鼻腔防御大气污染的第一线生理屏障,PM2.5吸入后,首先接触鼻黏膜上皮,破坏鼻黏膜上皮,从而对鼻部疾病,如AR的鼻部症状产生影响。我们研究将鼻黏膜上皮细胞暴露于PM2.5,经电镜观察发现PM2.5粘附于细胞表面,细胞绒毛排列紊乱,纤毛机构破坏及纤毛脱落。同时PM2.5暴露引起鼻黏膜上皮细胞活性降低,并通过氧化应激和炎症反应促使细胞凋亡,进而损害鼻黏膜上皮细胞屏障功能,这可能是PM2.5引起鼻腔炎症性和变应性疾病的病理生理学基础。我们将OVA致敏大鼠进行不同浓度的PM2.5吸入,采用病理学检查观察PM2.5对AR鼻黏膜炎性反应的影响,发现AR大鼠中炎症因子表达水平明显升高,诱发及加重AR的发病。

有研究发现将柴油废气颗粒(diesel exhaust particle,DEP)联合烟曲霉菌暴露实验小鼠后,检测血清IgE显著升高。并对CD4⁺T细胞中的IFN- γ 启动子甲基化进行检测,观测到CpG-53位点甲基化在DEP联合烟曲霉菌暴露组比DEP单独暴露组明显升高。接触变应原联合DEP暴露可以诱导IFN- γ 启动子CpG位点甲基化。IFN- γ 甲基化程度与IgE的产生存在显著相关性。IFN- γ 基因甲基化改变可能引起了下游分子效应,可见变应原联合DEP暴露可导致Th细胞向Th2型细胞分化,导致Th2型炎症反应及IgE分泌增高^[14]。为此我们认为在致敏气道条件下PM2.5暴露可以改变体内的相关基因甲基化水平并对Th1/Th2的分化成熟产生影响。环境变应原暴露和PM2.5暴露结合可以通过表观遗传修饰机制参与AR的气道变态反应,但具体作用机制尚需进一步研究。

5 展望

PM2.5是引起AR发病率升高的主要原因之一。尽管PM2.5在AR发病中的作用机理尚不完

全被揭示,然而改善环境,加强个人防护,隔绝接触PM_{2.5}对防治AR发病是十分有意义的。我们认为环境因素作用机制可能受基因表达的影响,这方面目前还没有进一步研究。但是有证据表明环境暴露,尤其是早期暴露,能通过机体表观遗传学的改变,基因表达的变化可能是引起疾病的根本原因。环境表观遗传效应的研究有助于更全面地阐述环境与基因组的交互作用在疾病发生中的作用,正因如此,表观遗传学已成为医学各领域研究基因表达调控的热点之一,这其中包括miRNAs及甲基化领域的研究。PM_{2.5}在AR发病中的作用尤其是PM_{2.5}在AR发病中基因调控机制中作用的深入研究,将为AR的防治提供新思路。

参考文献:

- [1] 王秦,陈曦,何公理,等. 北京市城区冬季雾霾天气PM_{2.5}中元素特征研究[J]. 光谱学与光谱分析,2013,33(6):1441-1445.
- [2] Han LH, Zhuang GS, Cheng SY, et al. Characteristics of re-suspended road dust and its significant effect on the airborne particulate pollution in Beijing[J]. Huan Jing Ke Xue,2009,30(1):1-8.
- [3] 阚海东. 《环境空气质量标准》(GB3095-2012)细颗粒物(PM_{2.5})标准值解读[J]. 中华预防医学杂志,2012,46(5):396-398.
- [4] 谢慧,赵申,曹国庆. 国内外PM_{2.5}控制标准及对比[J]. 建筑科学,2014,30(6):37-43.
- [5] Zhou X, Cao Z, Ma Y, et al. Concentrations, correlations and chemical species of PM_{2.5}/PM₁₀ based on published data in China: Potential implications for the revised particulate standard[J]. Chemosphere,2016,144:518-526.
- [6] 殷永文,程金平,段玉森,等. 上海市霾期间PM_{2.5}、PM₁₀污染与呼吸科、儿呼吸科门诊人数的相关分析[J]. 环境科学,2011,32(7):1894-1898.
- [7] 谢鹏,刘晓云,刘兆荣,等. 我国人群大气颗粒物污染暴露-反应关系的研究[J]. 中国环境科学,2009,29(10):1034-1040.
- [8] 章如新. 变应性鼻炎基因治疗研究与展望[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志,2012,12(6):347-349.
- [9] Vawda S, Mansour R, Takeda A, et al. Associations Between Inflammatory and Immune Response Genes and Adverse Respiratory Outcomes Following Exposure to Outdoor Air Pollution: A HuGE Systematic Review[J]. American Journal of Epidemiology,2014,179(4):432-442.
- [10] Nikasinovic L, Just J, Sahraoui F, et al. Nasal inflammation and personal exposure to fine particles PM_{2.5} in asthmatic children [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology,2006,117(6):1382-1388.
- [11] Konishi S, Ng CFS, Stickley A, et al. Particulate matter modifies the association between airborne pollen and daily medical consultations for pollinosis in Tokyo[J]. Science of The Total Environment,2014,499:125-132.
- [12] Tecer L H, Alagha O, Karaca F, et al. Particulate matter (PM_{2.5}), PM_{10-2.5}, and PM₁₀) 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.
- [13] Hong Z, Guo Z, Zhang R, et al. Airborne Fine Particulate Matter Induces Oxidative Stress and Inflammation in Human Nasal Epithelial Cells[J]. Tohoku J Exp Med,2016,239(2):117-125.
- [14] Liu J, Ballaney M, Al-Alem U, et al. Combined Inhaled Diesel Exhaust Particles and Allergen Exposure Alter Methylation of T Helper Genes and IgE Production In Vivo[J]. Toxicol Sci,2008,102(1):76-81.

(收稿日期:2016-12-27)