

DOI: 10.13376/j.cbls/2016051

文章编号: 1004-0374(2016)03-0409-06

PM_{2.5}对线粒体损伤作用机制的研究进展

毕婷婷, 陈世杰, 赵晓红*, 周艳丽, 劳文艳

(北京联合大学功能食品科学技术研究院, 北京 100191)

摘要: 线粒体是生命体能量和 ROS 的主要来源, 对细胞的存活与死亡具有十分重要的调控作用, 且是容易受到外界刺激的重要靶标。PM_{2.5} 对线粒体的毒性损伤机制可能与线粒体通透性转换孔开放、线粒体动力学异常等机制相关, 在环境医学领域得到广泛研究。因此, 希望通过对线粒体的结构与特点以及 PM_{2.5} 诱导线粒体损伤的机制进行综述, 为进一步研究 PM_{2.5} 的毒性作用机制提供科学依据。

关键词: PM_{2.5}; 线粒体损伤; mPTP; 线粒体动力学

中图分类号: Q731; X503.1; X831 **文献标志码:** A

Advances on mechanism of mitochondrial damage induced by PM_{2.5}

BI Ting-Ting, CHEN Shi-Jie, ZHAO Xiao-Hong*, ZHOU Yan-Li, LAO Wen-Yan

(Research Institute for Science and Technology of Functional Food, Beijing Union University, Beijing 100191, China)

Abstract: Mitochondria are the major sources of cellular energy and reactive oxygen species (ROS), which play fundamental roles in regulation of cell survival and death. Mitochondria are also the important targets vulnerable to external stimulations. It is known that the damage effects of PM_{2.5} on mitochondria might be related to the opening of mitochondrial permeability transition pore and the unbalance of mitochondrial dynamics, which have been widely studied in the field of environment and medicine. Therefore, the mechanism of mitochondrial damage induced by PM_{2.5} is reviewed to provide scientific data for the further research on mechanisms of PM_{2.5} toxicity.

Key words: PM_{2.5}; mitochondrial damage; mPTP; mitochondrial dynamics

PM_{2.5} 是指大气中动力学直径小于或等于 2.5 μm 的分散在大气中呈固态或液态的颗粒物, 也称为可入肺颗粒物或者是细颗粒物^[1]。近年来, 由于雾霾天气的加剧, 由其诱发的疾病和导致死亡的人数逐年增多^[2]。PM_{2.5} 由于颗粒物的粒径小, 可以沉积在细支气管以及肺泡中, 其中更细的成分甚至可以穿透肺泡直接进入血液, 引起氧化应激和炎症反应, 导致机体损伤^[3]。流行病学研究发现, 暴露于 PM_{2.5} 可以导致慢性阻塞性肺病、支气管炎、哮喘等呼吸系统疾病和心血管系统疾病的发病率和病死率明显升高^[2, 4-5]。体内外实验也证明暴露于 PM_{2.5} 是心血管^[6-7]、呼吸系统^[8]疾病发病因素之一。PM_{2.5} 沉积在肺组织, 可引起肺组织和细胞的病理性损伤, 特别是造成线粒体结构与功能的异常改变。PM_{2.5} 对心脑血管系统的损伤中也发现线粒体异常的现象^[6]。由此可见, 线粒体损伤可能是 PM_{2.5} 诱导肺损伤的重

要机制之一^[9]。

线粒体是生物体中主要生成 ATP 的细胞器, 是细胞能量代谢和物质转化的核心, 因此被称为细胞的“动力工厂”。由于线粒体特殊的结构和多样性的功能, 对外界的刺激与损伤十分敏感, 当受到有害因素作用后, 可引起线粒体结构损伤、功能障碍进而导致疾病的发生^[10], 这已成为研究的热点之一。许多药物因线粒体毒性被美国食品药品监督管理局 (FDA) 提出“黑框”警告, 或者被迫撤市^[11]。

收稿日期: 2015-10-30; 修回日期: 2016-01-05

基金项目: 北京联合大学生物活性物质与功能食品北京市重点实验室开放课题(Zk70201501); 中国营养学会营养科研基金——帝斯曼专项科研基金项目(CNS-DSM)

*通信作者: E-mail: xiaohong@buu.edu.cn; Tel: 13611375030

线粒体损伤在有害物质对健康影响作用机制的研究中具有十分重要的作用,那么 $PM_{2.5}$ 对线粒体损伤的作用机制也受到广泛关注。因此,本文对线粒体的结构与特点以及 $PM_{2.5}$ 诱导线粒体损伤的机制进行综述,为进一步研究 $PM_{2.5}$ 的毒性作用机制提供科学依据。

1 线粒体的结构与特点

线粒体是由内、外两层膜形成的封闭囊状结构,由外至内可划分为线粒体外膜 (outer mitochondrial membrane, OMM)、线粒体膜间隙 (inter membrane space, IMS)、线粒体内膜 (inner mitochondrial membrane, IMM) 和线粒体基质 (mitochondrial matrix) 四个功能区。在线粒体基质中含有线粒体功能的主要物质,如 DNA、RNA、各种酶类以及辅酶。线粒体携带的遗传物质——线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA), 是一种半自主性的细胞器,可以原核细胞的编码方式转录合成一些自身需要的 RNA 和蛋白质。线粒体的主要功能就是高效地将有机物中储存的能量转换为细胞中生命活动的直接能源 ATP, 人体内细胞活动所需的 95% 的 ATP 是由线粒体通过氧化磷酸化合成的。

线粒体通透性转换孔 (mitochondrion permeability transition pore, mPTP) 被称为细胞生死开关,是由位于线粒体外膜的电位依赖性阴离子通道 (voltage dependent anion channel, VDAC)、线粒体内膜的腺苷酸移位酶 (adenin nucleotide translocase, ANT)、线粒体基质的亲环素 D (cyclophilin D, CypD) 及其他分子构成的一种复合结构。mPTP 是一种非选择性的高电导通道,在正常生理条件下是封闭的。VDAC 是位于线粒体外膜上的一种含量丰富的蛋白质,能在脂质双分子层中形成一个大的电压门控通道,主要作用为线粒体内外物质的运输,还在细胞凋亡和细胞死亡过程中扮演重要角色^[12-13]。VDAC 的开放可使线粒体膜电位消失,引起促凋亡蛋白的释放。VDAC 表面存在 Ca^{2+} 结合位点, Ca^{2+} 通过与 mPTP 上的金属结合位点的结合调控 mPTP 孔的开放^[14]。ANT 是细胞核 DNA 编码的一种线粒体内膜整合蛋白,属线粒体载体家族,其功能主要是催化线粒体产生的 ATP 与胞质中的 ADP 进行交换。CypD 是亲环素类 (cyclophilins, Cyps) 家族成员之一,含有 207 个氨基酸,相对分子质量约为 2×10^4 , 其 N 端有信号序列使之定位于线粒体基质中,保持 mPTP 关闭^[15-16]。冯阳等^[17] 研究表明,ROS、线粒

体基质中 Ca^{2+} 浓度、Bcl-2 蛋白家族都能调控 mPTP 孔的开放。mPTP 孔开放会导致线粒体膜电位迅速降低,引起钠、钾、钙等离子平衡失调,线粒体肿胀,ATP 生成量减少,最终导致细胞死亡^[18]。

线粒体是细胞内一种高度动态的双层膜细胞器,在整个细胞中形成一个高度连通的管状网络,线粒体片段在不断的融合和分裂,这种动态的融合和分裂形成一种平衡状态,即线粒体动力学^[19]。线粒体动力学稳态平衡是维持正常线粒体功能的基础。在正常生理状态下,这种稳态可以抵抗外界因素对线粒体的损伤,从而维持线粒体基本的形态、长度、大小、数量以及功能正常^[20]。参与哺乳动物线粒体融合过程的主要蛋白是线粒体融合蛋白 1、2 (mitofusin1、2, Mfn1、2) 和常染色体显性遗传性视神经因子 -1 (optic atrophy 1, Opa1)^[19]。Mfn1、Mfn2 是位于线粒体膜上的跨膜 GTP 酶,在线粒体外膜融合过程中起到了重要作用,而 Opa1 主要参与的是线粒体内膜融合过程^[21]。在裂变过程中,动力相关蛋白 1 (dynamic related protein1, Drp1) 和裂变蛋白 1 (fission protein1, Fis1) 是发挥主要作用的蛋白质。Drp1 位于细胞质,而 Fis1 镶嵌于线粒体外膜上^[22]。Fis1 在线粒体分裂中的作用是招募细胞质中的 Drp1^[23]。Drp1 还参与细胞凋亡的调控。线粒体动力学平衡对维持线粒体功能起着重要的作用。线粒体动力学失衡导致线粒体 DNA 的完整性破坏、呼吸产能能力下降、细胞凋亡以及细胞应激反应,是一些疾病的早期病理进程中的重要事件之一,如心血管疾病、扩张型心肌病、缺血一再灌注损伤、心力衰竭、阿尔茨海默病等^[24-25]。

mtDNA 是核外唯一的遗传物质,影响着线粒体的正常结构和功能。线粒体是氧化磷酸化最为活跃的场所,由于 mtDNA 没有组蛋白的保护,决定了它容易受到损伤,如遭受 ROS 攻击后,易导致碱基对错配、碱基位点的修饰和链的断裂等^[26]; 当其产生的这些损伤不能被有效清除而累积时,再加上 mtDNA 自身结构特点极易导致 mtDNA 发生突变,及由于 mtDNA 基因编码蛋白参与了线粒体的氧化过程而影响线粒体复合酶 I 的活性,引起电子传递链功能障碍、ROS 生成增多、ATP 生成减少等,最终导致细胞死亡^[27-28]。mtDNA 损伤断裂在凋亡的信号转导途径中也扮演了一定的角色^[29]。

$PM_{2.5}$ 能引起线粒体结构和功能的以及线粒体通透性转换孔开放导致的膜电位下降^[30],进而释放细胞色素 C 以及凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing

factor, AIF) 等其他间质蛋白^[16]。线粒体动力学异常导致的线粒体融合与分裂失衡, 具体表现为线粒体融合与分裂相关蛋白表达的变化等, 下面就针对 PM_{2.5} 引起线粒体损伤的可能机制进行探讨。

2 PM_{2.5}引起线粒体损伤的机制

2.1 PM_{2.5}影响mPTP开放途径

mPTP 孔具有多种感受器的功能, ATP 浓度、ADP 浓度、线粒体内高浓度 Ca²⁺、细胞氧化应激水平、Bcl-2 家族等对 mPTP 孔的开放都有重要的调控作用^[31]。其中, 线粒体内高水平的 Ca²⁺ 和过度氧化应激是导致 mPTP 大量开放的主要因素^[32]。

PM_{2.5} 可以导致细胞内 Ca²⁺ 浓度升高, 甚至造成 Ca²⁺ 超载^[33]。Li 等^[6, 34] 的研究表明, PM_{2.5} 可显著抑制 Na⁺-K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺-ATP 酶的活性。而酶活性的降低会使线粒体膜对 Na⁺、K⁺、Ca²⁺ 等阳离子通透性增加, 致使线粒体内 K⁺ 浓度降低、Ca²⁺ 浓度升高, 使线粒体 mPTP 孔呈高通透性开放, 引起线粒体肿胀、功能紊乱及结构破坏^[35-36]。细胞暴露于 PM_{2.5} 后, ROS 的生成量显著增加、MDA 的浓度升高, 并呈现剂量-效应关系^[37]。另一方面, PM_{2.5} 在刺激 ROS、NO 生成增加的同时, 还抑制机体抗氧化反应体系, 如抑制细胞内超氧化物歧化酶(SOD)、MnSOD 酶、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX) 等抗氧化酶的活性^[37-38], 降低细胞清除 ROS 的能力, 从而使细胞处于氧化应激状态。而过多的 ROS 就会攻击线粒体内外膜、呼吸链、mtDNA 以及与线粒体功能相关的各种蛋白质和酶, 使呼吸链复合物活性下降, 进而生成更多的 ROS。当 ROS 超过一定的临界值, 就会使线粒体 mPTP 孔开放。mPTP 孔开放导致线粒体基质内的高渗透压, 使线粒体内外 H⁺ 梯度消失, 呼吸链脱耦联, 能量产生中断; 还会由于水和溶质的进入使基质肿胀导致外膜破裂, 破坏线粒体的结构和功能, 导致膜电位下降, 损伤线粒体 DNA, 释放细胞色素 C 以及凋亡诱导因子 AIF 等其他间质蛋白激活蛋白激酶, 最终导致细胞凋亡。

综上所述, 当细胞暴露于 PM_{2.5} 后, 可以通过线粒体钙稳态失衡和细胞氧化应激等途径激活大量 mPTP 孔, 使 mPTP 孔开放, 最终导致严重的线粒体损伤和细胞凋亡。

2.2 PM_{2.5}引起线粒体动力学异常的途径

在外界因素的刺激下, 线粒体融合和分裂失衡可以导致线粒体受损^[39]。当 16HBE 细胞暴露于

PM_{2.5} 后, ROS 生成增加, 抑制线粒体融合蛋白 Opa1 和 Mfn1 基因的表达, 引起线粒体损伤^[40]。在哺乳动物细胞中, 线粒体融合蛋白 Mfn1、Mfn2 介导的是线粒体外膜的融合, 线粒体融合蛋白 Opa1 介导的是线粒体内膜的融合。研究表明, Mfn1/2 和 Opa1 的过度表达可能促进线粒体融合与形成网络, 而表达减少可能会损害线粒体膜的融合, 导致不完全融合复杂细胞类型和线粒体碎片。大鼠暴露于 24 mg/kg·bw 的 PM_{2.5}, 其肺部组织中线粒体融合蛋白 Opa1、Mfn1 表达明显被抑制, 而线粒体分裂蛋白 Drp1 和 Fis1 表达增强, 使线粒体分裂上调、融合减弱, 从而导致大鼠肺部组织的线粒体碎片和分散, 造成线粒体损伤^[9]。

综上所述, 当细胞和大鼠暴露于 PM_{2.5} 后, 可以通过调控与线粒体融合和分裂相关的蛋白的表达使线粒体动力学失衡, 从而影响线粒体的正常形态, 导致线粒体损伤。

2.3 PM_{2.5}引起线粒体DNA损伤的途径

呼吸链正常功能的实现需要一个完整的和具有功能活性的线粒体基因组, 而 mtDNA 功能的完成既依赖于每一个 mtDNA 分子结构的完整性, 也同时依赖于细胞中 mtDNA 的拷贝数 (mitochondrial DNA copy number, mtDNAcn)。mtDNAcn 在不同能量需求及不同生理或环境条件下有所变化, 其依赖于细胞的氧化应激水平、抗氧化能力、线粒体质量和线粒体 DNA 质量。短期暴露于空气 PM₁₀ 可以导致 mtDNAcn 减少, 反映的是线粒体 DNA 受损^[41-42]。轻度氧化应激可以导致 mtDNAcn 升高, 而严重的氧化损伤则可能导致 mtDNAcn 减少或无细胞合成^[41]。

2.4 PM_{2.5}与线粒体损伤相关通路的研究

NF-κB 信号通路在细胞增殖、凋亡以及免疫反应、炎症反应、氧化应激等方面发挥重要作用。当机体受到外界刺激可以激活 NF-κB 信号通路, 由此诱导产生许多炎症因子。人类呼吸道上皮细胞暴露于大气颗粒物 PM 后, 可以激活一系列蛋白质磷酸化, 引起 IκB 从活化的 NF-κB 二聚体中易位降解, 活化的 NF-κB 二聚体进入细胞核, 诱导 IL-8 等相关炎症因子基因的表达和转录^[43]。炎症因子 TNF-α 与线粒体膜电位变化有明显的相关性, 且可以激活 caspase 家族, 诱导细胞凋亡^[44]。炎症因子也可以促进细胞的氧化应激, 导致 ROS 的生成量增加, 进而引起线粒体损伤。

过氧化物酶增殖体激活受体 γ 共激活因子-1α (α subunit of peroxisome proliferators-activated

receptor- γ coactivator-1, PGC-1 α) 是外界因素对线粒体损伤作用的重要保护机制。PGC-1 α 是一个辅助转录因子, 控制能量代谢相关基因^[45]。主要的生理功能包括调节适应性产热、线粒体生物合成、线粒体氧化磷酸化和脂肪酸 β 氧化等。PGC-1 α 通过直接作用或辅助激活各种转录因子, 如核呼吸因子(nuclear respiratory factor-1, Nrf1; nuclear respiratory factor-2, Nrf2)、雌激素相关受体(estrogen-related receptor, ERR) 和过氧化物酶体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator activated-receptors, PPARs)。当细胞受到外界因素的刺激时, 细胞线粒体能量代谢稳态失衡, 激活 PGC-1 α 的表达抵抗外界因素对细胞的损伤; 但是, 当刺激达到一定的程度就会抑制 PGC-1 α 的表达, 对细胞和线粒体造成损伤^[42]。呼吸链产生的 ROS 可激活 PGC-1 α 通路, 继而激活 Nrf2 通路以及诱导 MnSOD 等线粒体抗氧化蛋白的表达, 保护细胞与线粒体免于氧化损伤^[46]。细胞暴露于 PM_{2.5} 中, 会通过 Nrf2 信号通路介导细胞抗氧化损伤的防御机制^[47]。Li 等^[48] 的研究表明, 人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 暴露于 PM_{2.5} 中, Nrf2 的表达量比空白对照组明显增多: 在 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时达到最大, 而 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组低于 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组, 但高于空白对照组。关于 PM_{2.5} 与 PGC-1 α 表达量之间关系的报道较少, 需要进一步研究。

线粒体介导的凋亡信号通路是细胞凋亡的主要途径之一。外界刺激信号引起 Bax 蛋白移位至线粒体外膜, 导致线粒体通透性增加, Cyt-C 外流。外流的 Cyt-C 与 caspase-9 形成凋亡小体, 从而导致下游 caspase 的级联反应, 从而引起细胞凋亡。PM_{2.5} 还可以通过诱导分泌肿瘤坏死因子 α (TNF- α), 从而活化 caspase-8、caspase-3, 引起内源性凋亡途径的促凋亡蛋白 Bax 的表达增加、抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达降低, 破坏线粒体膜电位, 激活 caspase-9 和 caspase-3, 引起细胞凋亡^[49]。DNA 链断裂介导的 p53 是一个重要的促凋亡转录因子, 可以激活内源性的线粒体途径, 可能是 PM_{2.5} 引起细胞凋亡的重要机制^[50-51]。Che 等^[52] 研究表明胎儿肺 II 型上皮细胞(AEC II) 暴露于烹调油烟中, 可引起促凋亡蛋白 Bax 表达上调和抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达下调; 在细胞凋亡的早期, 烹调油烟可诱导线粒体通透性转换, p53 从线粒体易位到细胞质, 激活 caspase-9 和 caspase-3, 最终引起细胞线粒体介导的凋亡。PM_{2.5} 可以通过 c-Jun 蛋白氨基末端激酶(JNK) 磷酸

化并抑制线粒体膜上的抗凋亡蛋白 Bcl-22, 促进线粒体膜上 mPTP 孔的开放, 从而导致 Cyt-C 外流, 引起细胞凋亡^[53]。

3 结语

综上所述, PM_{2.5} 引起线粒体损伤主要通过各种通路来调控 mPTP 孔开放、线粒体动力学异常、线粒体 DNA 损伤, 影响线粒体的结构和功能, 造成线粒体肿胀、片段化, 产能下降, 最终导致细胞死亡。由于 PM_{2.5} 引起线粒体损伤的机制中关于线粒体能量代谢障碍途径的研究较少, 目前的报道主要集中于 ATP 生成减少, 但具体途径和作用位点还不是很清楚, PM_{2.5} 对线粒体损伤的不同机制之间的相互联系还需进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Lepeule J, Laden F, Dockery D, et al. Chronic exposure to fine particles and mortality: An extended follow-up of the harvard six cities study from 1974 to 2009. *Environ Health Persp*, 2012, 120: 965-70
- [2] Janssen NA, Fischer P, Marra M, et al. Short-term effects of PM_{2.5}, PM₁₀ and PM_{2.5-10} on daily mortality in the Netherlands. *Sci Total Environ*, 2013, 463: 20-6
- [3] Li X, Wang L, Ji D, et al. Characterization of the size-segregated water-soluble inorganic ions in the Jing-Jin-Ji urban agglomeration: Spatial/temporal variability, size distribution and sources. *Atmos Environ*, 2013, 77: 250-9
- [4] Feng J, Yang W. Effects of particulate air pollution on cardiovascular health: A population health risk assessment. *PLoS One*, 2012, 7: e333853
- [5] Wang C, Tu Y, Yu Z, et al. PM_{2.5} and cardiovascular diseases in the elderly: An overview. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12: 8187-97
- [6] Li R, Kou X, Geng H, et al. Mitochondrial damage: An important mechanism of ambient PM_{2.5} exposure-induced acute heart injury in rats. *J Hazard Mater*, 2015, 287: 392-401
- [7] Xie Y, Zhang X, Tian Z, et al. Preexposure to PM_{2.5} exacerbates acute viral myocarditis associated with Th17 cell. *Int J Cardiol*, 2013, 168: 3837-45
- [8] Deng X, Zhang F, Wang L, et al. Airborne fine particulate matter induces multiple cell death pathways in human lung epithelial cells. *Apoptosis*, 2014, 19: 1099-112
- [9] Li R, Kou X, Geng H, et al. Effect of ambient PM_{2.5} on lung mitochondrial damage and fusion/fission gene expression in rats. *Chem Res Toxicol*, 2015, 28: 408-18
- [10] Meyer JN, Leung MC, Rooney JP, et al. Mitochondria as a target of environmental toxicants. *Toxicol Sci*, 2013, 134: 1-17
- [11] 郭家彬, 彭辉, 王以美, 等. 线粒体毒性评价及其在创新药物安全性评价中的意义. *中国新药杂志*, 2012: 1867-71
- [12] Godbole A. VDAC is a conserved element of death pathways in plant and animal systems. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1642: 87-96

- [13] Boya P, Roques B, Kroemer G. New EMBO members' review: viral and bacterial proteins regulating apoptosis at the mitochondrial level. *EMBO J*, 2001, 20: 4325-31
- [14] Xiao Y, Liu S, Tong F, et al. Characteristics and sources of metals in TSP and PM_{2.5} in an Urban Forest Park at Guangzhou. *Atmosphere*, 2014, 5: 775-87
- [15] Hausenloy DJ, Lim SY, Ong S, et al. Mitochondrial cyclophilin-D as a critical mediator of ischaemic preconditioning. *Cardiovasc Res*, 2010, 88: 67-74
- [16] Andreeva L, Heads R, Green CJ. Cyclophilins and their possible role in the stress response. *Int J Exp Pathol*, 1999, 80: 305-15
- [17] 冯阳, 刘建军, 黄钢. 线粒体膜通透性转换孔结构与功能研究进展. *上海交通大学学报: 医学版*, 2012, 3: 356-60
- [18] Seidlmayer LK, Blatter LA, Pavlov E, et al. Inorganic polyphosphate an unusual suspect of the mitochondrial permeability transition mystery. *Channels*, 2012, 6: 463-7
- [19] Burte F, Carelli V, Chinnery PF, et al. Disturbed mitochondrial dynamics and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11: 11-24
- [20] Wu S, Zhou F, Zhang Z, et al. Mitochondrial oxidative stress causes mitochondrial fragmentation via differential modulation of mitochondrial fission-fusion proteins. *FEBS J*, 2011, 278: 941-54
- [21] Putti R, Sica R, Migliaccio V, et al. Diet impact on mitochondrial bioenergetics and dynamics. *Front Physiol*, 2015, 6: 109
- [22] Loson OC, Song Z, Chen H, et al. Fis1, Mff, MiD49, and MiD51 mediate Drp1 recruitment in mitochondrial fission. *Mol Biol Cell*, 2013, 24: 659-67
- [23] Liesa M, Palacin M, Zorzano A. Mitochondrial dynamics in mammalian health and disease. *Physiol Rev*, 2009, 89: 799-845
- [24] Hwang SJ. Mitochondrial dynamics in the heart as a novel therapeutic target for cardioprotection. *Chonnam Med J*, 2013, 49: 101-7
- [25] Wang C, Du W, Su QP, et al. Dynamic tubulation of mitochondria drives mitochondrial network formation. *Cell Res*, 2015, 25: 1108-20
- [26] Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, et al. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J*, 2003, 17: 1195-214
- [27] Van Houten B, Woshner V, Santos JH. Role of mitochondrial DNA in toxic responses to oxidative stress DNA Repair: *Amst*, 2006, 5: 145-52
- [28] Norbury CJ, Zhivotovsky B. DNA damage-induced apoptosis. *Oncogene*, 2004, 23: 2797-808
- [29] Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science*, 2005, 309: 481-4
- [30] Yang L, Wang Y, Lin Z, et al. Mitochondrial OGG1 protects against PM_{2.5}-induced oxidative DNA damage in BEAS-2B cells. *Exp Mol Pathol*, 2015, 99: 365-73
- [31] 尹立国, 崔建忠. 线粒体通透性转换孔的研究现状. *华北煤炭医学院学报*, 2007, 4: 486-87
- [32] Ichas F, Mazat JP. From calcium signaling to cell death: two conformations for the mitochondrial permeability transition pore. Switching from low- to high-conductance state. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1366: 33-50
- [33] 黄强, 董发勤, 王利民, 等. PM_{2.5}的细胞毒性及机制研究进展. *毒理学杂志*, 2014, 1: 68-72
- [34] Li R, Kou X, Geng H, et al. Effect of ambient PM_{2.5} on lung mitochondrial damage and fusion/fission gene expression in rats. *Chem Res Toxicol*, 2015, 28: 408-18
- [35] Riva DR, Magalhaes CB, Lopes AA, et al. Low dose of fine particulate matter (PM_{2.5}) can induce acute oxidative stress, inflammation and pulmonary impairment in healthy mice. *Inhal Toxicol*, 2011, 23: 257-67
- [36] Sripetchwandee J, Kenknight SB, Sanit J, et al. Blockade of mitochondrial calcium uniporter prevents cardiac mitochondrial dysfunction caused by iron overload. *Acta Physiol*, 2014, 210: 330-41
- [37] 刘婷, 魏海英, 杨文妍, 等. 太原市冬季灰霾天气大气PM_{2.5}对肺泡巨噬细胞的氧化损伤作用. *环境科学学报*, 2015, 35: 890-6
- [38] 王菲菲, 王先良, 刘芳盈, 等. 燃煤PM_{2.5}不同组分对血管内皮细胞的氧化损伤效应. *中国环境科学*, 2014, 3: 780-5
- [39] Westermann B. Bioenergetic role of mitochondrial fusion and fission. *Biochem Biophys Acta: Bioenerg*, 2012, 1817: 1833-8
- [40] Jin X, Su R, Li R, et al. Amelioration of particulate matter-induced oxidative damage by vitamin c and quercetin in human bronchial epithelial cells. *Chemosphere*, 2016, 144: 459-66
- [41] Hou L, Zhang X, Dioni L, et al. Inhalable particulate matter and mitochondrial DNA copy number in highly exposed individuals in Beijing, China: a repeated-measure study. *Particle Fibre Toxicol*, 2013, 10: 17
- [42] Ren C, Park SK, Vokonas PS, et al. Air pollution and homocysteine more evidence that oxidative stress-related genes modify effects of particulate air pollution. *Epidemiology*, 2010, 21: 198-206
- [43] Silbajoris R, Osornio-Vargas AR, Simmons SO, et al. Ambient particulate matter induces interleukin-8 expression through an alternative NF-κB (nuclear factor-κB) mechanism in human airway epithelial cells. *Environ Health Perspect*, 2011, 119: 1379-83
- [44] 汪军兵, 龚正, 董军, 等. 姜黄素对放线菌素D/TNF-α协同诱导PC12细胞凋亡的保护作用及机制研究. *细胞与分子免疫学杂志*, 2012, 5: 484-7
- [45] Juny S, Kim K. Exercise-induced PGC-1α transcriptional factors in skeletal muscle. *Intergrat Med Res*, 2014, 3: 155-60
- [46] Lynn EG, Stevens MV, Wong RP, et al. Transient upregulation of PGC-1α diminishes cardiac ischemia tolerance via upregulation of ANT1. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49: 693-8
- [47] Yang G, Wang Z, Bai F, et al. Epigallocatechin-3-gallate protects huvecs from PM_{2.5}-induced oxidative stress injury by activating critical antioxidant pathways. *Molecules*, 2015, 2: 6626-39
- [48] Li C, Qin G, Shi R, et al. Ginsenoside Rg1 reduces toxicity of PM_{2.5} on human umbilical vein endothelial cells by upregulating intracellular antioxidative state. *Environ*

- Toxicol Phamacol, 2013, 35: 21-9
- [49] 芮魏, 谭明典, 张芳, 等. 大气颗粒物对健康的影响. 中国科学: 生命科学, 2014, 6: 623-7
- [50] Huang Q, Zhang J, Peng S, et al. Effects of water soluble PM_{2.5} extracts exposure on human lung epithelial cells (A549): A proteomic study. J Appl Toxicol, 2014, 34: 675-87
- [51] Zhou B, Liang G, Qin H, et al. p53-Dependent apoptosis induced in human bronchial epithelial (16-HBE) cells by PM_{2.5} sampled from air in Guangzhou, China. Toxicol Mech Method, 2014, 24: 552-9
- [52] Che Z, Liu Y, Chen Y, et al. The apoptotic pathways effect of fine particulate from cooking oil fumes in primary fetal alveolar type II epithelial cells. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen, 2014, 761: 35-43
- [53] 赵莹, 张志红, 刘杰静, 等. MAPK信号通路在交通相关PM_{2.5}诱导CEM-6T细胞凋亡中作用. 中国预防医学杂志, 2014, 1: 1-4