

DOI: 10.13376/j.cbls/2023097

文章编号: 1004-0374(2023)07-0870-06

PM_{2.5}致心血管系统损伤及机制研究进展

王 涵¹, 劳文艳¹, 李松霖¹, 秦 菲^{1*}, 吴国浩^{2*}

(1 北京联合大学生物化学工程学院, 北京 100023; 2 北京同仁堂股份有限公司科学研究所, 北京 100011)

摘 要: 细颗粒物 (particulate matter, PM_{2.5}) 是一种严重的环境污染物质。它对机体多系统都有不良影响, 而心血管系统是其主要目标, 因此 PM_{2.5} 暴露对心血管系统的影响越来越受到人们的关注。许多研究表明 PM_{2.5} 与心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的发病率和死亡率之间具有明确的因果关系。PM_{2.5} 通过氧化应激、炎症、线粒体损伤、细胞凋亡等机制对心血管系统造成损伤, 成为 CVD 的主要死亡危险因素。本文从流行病学、动物、细胞水平的角度总结了 PM_{2.5} 诱导 CVD 机制的研究现状, 为更好地了解心血管致病机理, 提高公众对 PM_{2.5} 对 CVD 危害的认识, 为预防、管理、治疗 PM_{2.5} 引起的 CVD 提供科学依据。

关键词: PM_{2.5}; 心血管系统损伤; 氧化应激; 炎症; 线粒体损伤; 细胞凋亡

中图分类号: R122; R54 **文献标志码:** A

Research progress on cardiovascular system injury caused by PM_{2.5} and related mechanisms

WANG Han¹, LAO Wen-Yan¹, LI Song-Lin¹, QIN Fei^{1*}, WU Guo-Hao^{2*}

(1 College of Biochemical Engineering, Beijing Union University, Beijing 100023, China;

2 Scientific Research Institute of Beijing Tongrentang Co., Ltd, Beijing 100011, China)

Abstract: Cardiovascular system is the main target of fine particulate matter (PM_{2.5}), a serious environmental contaminant, which has adverse health effects on multiple body systems. Therefore the influence of PM_{2.5} exposure to cardiovascular system has drawn more and more attention. A unequivocal link between PM_{2.5} and morbidity and mortality of cardiovascular diseases (CVD) has been proved by a number of studies. Cardiovascular system injury was induced by PM_{2.5} through mechanisms of oxidative stress, inflammation, mitochondrial dysfunction and cell apoptosis, etc., thus PM_{2.5} has become the main risk factor for CVD death. Current researches on mechanisms of PM_{2.5}-induced CVD were summarized from the perspectives of human epidemiology, animal and cell, to improve the public awareness to CVD induced by PM_{2.5} and provide a scientific basis for the prevention, management and treatment of CVD caused by PM_{2.5}.

Key words: PM_{2.5}; cardiovascular system injury; oxidative stress; inflammation; mitochondrial damage; apoptosis

PM_{2.5} 是大气中空气动力学直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 的颗粒物, 是人为活动和自然污染源共同产生的, 在空气中停留时间长, 成分复杂^[1], 是空气雾霾形成的主要原因。人为活动是环境 PM_{2.5} 的主要来源, 约 30% 的环境 PM_{2.5} 可归因于交通来源^[2]。PM_{2.5} 粒径小、比表面积大, 有利于对有机物、重金属等有毒物质的吸附。PM_{2.5} 主要由重金属、水溶性离子、碳质气溶胶和有机化合物等组成。由于人为活动是环境 PM_{2.5} 的主要来源, 其组成非常复杂, 不同地域、

不同时间的 PM_{2.5} 之间有着显著的差别^[3-4]。

PM_{2.5} 粒径小, 能深入下呼吸道, 甚至是肺泡, 通过生物膜从肺进入血液循环和胎盘、大脑、肝脏、肾脏等器官^[5], 它与癌症、呼吸系统、心血管系统

收稿日期: 2022-12-14; 修回日期: 2023-02-09

基金项目: 北京市自然科学基金项目(7192098)

*通信作者: 秦菲, E-mail: qinfei@buu.edu.cn, Tel: 010-52072179; 吴国浩, E-mail: george_ng@163.com, Tel: 15210103746

和神经系统等疾病的发病率和死亡率呈正相关^[6-7]。虽然 PM_{2.5} 对多系统有不良影响, 但心血管系统是其 主要目标^[8]。自 Dockery 等^[9] 于 1993 年研究发现空气污染与 CVD 死亡人数呈强正相关以来, 大量流行病学研究表明, 无论短期还是长期暴露, PM_{2.5} 都会显著增加 CVD 的发病率和死亡率^[10], 支持 PM_{2.5} 暴露与 CVD 之间的强因果关系, 不同国家的种群研究和多种动物模型的毒理学研究也提供了一致的结果。PM_{2.5} 暴露对心血管系统的影响越来越受到人们关注。本文将从流行病学、动物及细胞水平上对 PM_{2.5} 的心血管系统损伤作用及其机制进行梳理, 为进一步开展深入研究提供科学依据。

1 流行病学研究

1.1 PM_{2.5}增加CVD的发病率和死亡率

多个流行病学研究发现, PM_{2.5} 与急、慢性 CVD 的发病率和死亡率有着密切的关联。哈佛大学科研人员对美国六座城市 8 111 名随机居民从 1974 年开始随访 24 年, 发现颗粒物与肺癌和心肺疾病的死亡率呈正相关, 在统计学上存在显著性^[9]。美国癌症协会对美国 151 个城市 120 万人随访 16 年, 发现 PM_{2.5} 浓度每升高 10 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, 缺血性心脏病、心律失常、心力衰竭、心脏骤停等引起的死亡率增加 8%~18%^[11]。欧洲空气污染影响队列研究机构针对 5 个国家无既往冠状动脉事件的 100 166 人长达 11.5 年的前瞻性研究发现, PM_{2.5} 暴露浓度符合欧洲空气质量标准时, 每升高 5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, 人群急性冠脉事件增加 13%^[12]。另一项欧洲研究对 7 个大型欧洲队列 280 多万人从 2011 年随访至 2017 年, 发现长期暴露于低于当前年限值的 PM_{2.5} 与 CVD 死亡率相关, 每增加 5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, 风险比为 1.053 (95% CI, 1.021-1.085)^[13]。在以上欧美人群研究中, PM_{2.5} 年平均暴露浓度较低。我国学者 Liang 等^[14] 对纳入中国动脉粥样硬化性心血管疾病风险项目中 116 972 例无 CVD 人群随访 5 年, 发现 PM_{2.5} 每增加 10 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, CVD 发病和死亡风险分别增加 25% 和 16%。该研究中人群大气 PM_{2.5} 平均暴露值为 67.4 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, 远高于欧美国家 PM_{2.5} 年平均暴露浓度, 为高浓度范围大气污染与 CVD 发病关系提供了证据。2022 年, Liu 等^[15] 分析 20 个国家/地区的 205 个城市 CVD 死亡率和空气污染数据, 发现 PM_{2.5} 浓度每增加 10 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, CVD 死亡率增加 0.43% (95% CI, 0.15%-0.71%), 为 PM_{2.5} 短期暴露与 CVD 死亡率之间强大、独立关联提供了新的全球证据。

1.2 PM_{2.5}造成心血管系统损伤的机制研究

大量不同国家、种群流行病学研究证实 PM_{2.5} 暴露会造成心血管损伤, PM_{2.5} 是 CVD 的独立病因危险因素。人群研究也为 PM_{2.5} 对心血管系统的损伤作用提供了证据。

1.2.1 PM_{2.5}影响氧化应激指标及miRNAs表达水平

在弗雷明汉后代队列的 2 035 名参与者中, PM_{2.5} 暴露与氧化应激指标尿肌酐指数 8- 异前列腺素 F2a 和髓过氧化物酶正相关, 说明氧化应激可能是 PM_{2.5} 污染致 CVD 的潜在机制^[16]。miRNAs 是非编码 RNA 家族的成员, 是一种主要的表观遗传调控机制。miRNAs 参与 CVD 氧化应激反应的调控, 是心血管功能的关键调节因子^[17-18]。Mancini 等^[19] 研究发现 PM_{2.5} 暴露与 7 个 miRNAs 表达存在关联, miRNAs 成为空气污染健康风险评估的新生标志物。

1.2.2 PM_{2.5}增加炎症生物标志物水平

Chen 等^[20] 发现 PM_{2.5} 暴露与多种 CVD 生物标志物正相关, 其中包括 6 种炎性标记物——纤维蛋白原、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、细胞间黏附分子 -1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 -1、p- 选择素和单核细胞趋化蛋白 1。

1.2.3 PM_{2.5}影响线粒体DNA拷贝数及甲基化

线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 缺乏组蛋白保护和有效的 DNA 修复功能, 容易受到氧化应激的攻击而损伤。mtDNA 拷贝数 (mtDNA copy number, mtDNAcn) 被认为是线粒体功能障碍的氧化应激生物标志物。Ashar 等^[21] 发现 mtDNAcn 降低与 CVD 发病率独立相关。一项对美国 2 758 名女护士进行的横断面研究显示, PM_{2.5} 长期暴露与 mtDNAcn 降低相关^[22]。Liu 等^[23] 发现 PM_{2.5} 暴露与血小板 mtDNA 多个基因组区域低甲基化相关, 2 h、24 h PM_{2.5} 暴露分别与 mt12SRNA、D-loop 区域低甲基化显著相关。血小板 mtDNA 甲基化可能是 PM_{2.5} 短期暴露的敏感效应生物标志物。

流行病学研究表明人群氧化应激指标、炎性标记物等与 PM_{2.5} 暴露相关, PM_{2.5} 通过氧化应激、炎症、线粒体损伤等方面的机制对心血管系统造成损伤, 引发 CVD。研究者利用体内、体外实验进一步进行了机制探索。

2 体内体外实验研究

2.1 氧化应激

在健康的生物体中, 活性氧 (reactive oxygen

species, ROS) 产量很低, 在其对细胞造成结构和功能损伤之前就被抗氧化防御系统迅速清除。当 ROS 的产生超过防御系统的抗氧化能力时, 就会发生氧化应激^[24]。在雄性 Balb/c 小鼠中, PM_{2.5} 诱导细胞内 ROS 产生, 引发氧化应激, 降低超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性, 显著增加血管通透性^[25]。Kampfkrath 等^[26] 发现, PM_{2.5} 长期暴露可引发小鼠肺氧化磷脂衍生物的增加, 通过 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4)/ 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX) 途径介导全身血管功能障碍。PM_{2.5} 暴露显著降低大鼠核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 表达及血红素加氧酶-1(hemeoxygenase-1, HO-1) 水平, 显著升高丙二醛 (malon dialdehyde, MDA) 水平, 造成大鼠心脏损伤^[27]。

PM_{2.5} 可诱导 AC16、H9c2 心肌细胞、人脐静脉血管内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) ROS 增加, 引发氧化应激, 导致细胞存活率下降^[25, 28]。多环芳烃作为 PM_{2.5} 的重要组成部分, 通过调节 Nrf 2/HO-1 和核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)/ 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 通路, 诱导氧化应激和炎症反应, 促进内皮细胞凋亡^[29]。PM_{2.5} 引发 EA.hy926 细胞 NOX 上调, AKT/ 内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)/ 一氧化氮 (NO) 信号通路激活, 氧化应激加剧, 损伤内皮细胞^[30]。氧化应激可能在其他机制如细胞凋亡的启动和发展中发挥重要作用。PM_{2.5} 暴露显著下调 miR-939-5p 表达, miR-939-5p 直接靶向缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α), 因此过表达 miR-939-5p 可抑制 PM_{2.5} 引发的细胞活力下降、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LD) 活性以及 ROS 增加^[31]。

2.2 炎症

炎症与先天防御和组织损伤有关, 它和氧化应激密不可分, 氧化应激通常导致组织损伤和诱导炎症, 而炎症会导致 ROS 的形成, 加剧氧化应激^[32]。研究表明, 吸入 PM_{2.5} 与促炎细胞因子的产生有关。Zhu 等^[33] 发现 PM_{2.5} 组 apoE^{-/-} 小鼠血清促炎因子 IL-6 和 TNF- α 明显高于对照组, 可能是由于 PM_{2.5} 暴露激活白细胞、血小板, 促进小鼠动脉粥样硬化的进展。PM_{2.5} 暴露 16 周后, 小鼠心脏 TNF- α 、白介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和 IL-8 表达显著升高 ($P < 0.05$), 巨噬细胞活化引起的炎症浸润造成

心肌纤维化^[34]。大鼠长时间吸入 PM_{2.5} 可显著上调心肌组织中 ICAM-1 和 CRP 表达, 炎症细胞大量涌入, 导致心肌细胞超微结构改变^[35]。Du 等^[36] 发现 PM_{2.5} 暴露诱发小鼠心脏炎症是由巨噬细胞极化和 NLRP3 炎症小体激活介导的。

NF- κ B 是 PM_{2.5} 诱导的炎症反应中的关键转录因子。PM_{2.5} 激活 NF- κ B 通路, 增加 BALB/c 小鼠和 H9C2 细胞中 TNF- α 、IL-1 β 等下游炎症因子的表达^[37]。PM_{2.5} 可激活血管内皮细胞中环氧化酶-2 (cyclooxygenase 2, COX-2)/ 微粒体前列腺素 E 合酶 (mPGES)/ 前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 炎症轴, 促进细胞凋亡和炎症反应^[38]。PM_{2.5} 上调 IL-6 依赖的 Janus 家族酪氨酸激酶 1/ 信号转导和转录激活因子 3 (JAK-STAT3) 信号通路, 升高 HUVECs 细胞内促炎细胞因子、ICAM 和促凝血因子水平, 导致内皮细胞活化^[39]。PM_{2.5} 可通过 miR-205 负调控白细胞介素 1 受体相关激酶 2 (IL-1 receptor associated kinase 2, IRAK2)/TNF 受体相关因子 6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)/NF- κ B 信号通路诱导心肌炎症^[40]。

2.3 线粒体损伤

线粒体是 ROS 的主要来源, 在正常生理条件下, 线粒体 ROS 可被由 SOD、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 组成的细胞抗氧化防御系统去除; 氧化应激状态可造成线粒体损伤, 随后的线粒体功能障碍会增加线粒体 ROS 水平。“ROS 诱导的 ROS 释放”, ROS 在线粒体中进一步产生正反馈作用^[41]。线粒体是为细胞提供动力来源的细胞器, 它对心血管系统极其重要, 轻微干扰就会产生显著危害。心脏中 95% 的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 消耗来自线粒体的氧化代谢, 线粒体约占成人心肌细胞体积的三分之一^[42]。因此, 线粒体损伤可能是 CVD 产生的主要原因^[43]。线粒体损伤会导致其功能障碍, 主要包括线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 和结构改变、线粒体生物合成减少、线粒体数量减少以及氧化蛋白改变等^[44]。

据报道, PM_{2.5} 可诱导大鼠、小鼠以及不同心血管细胞模型线粒体超微结构损伤, 如线粒体肿胀、线粒体膜破裂、嵴紊乱和线粒体空泡化等^[45-48]。除线粒体超微结构严重损伤外, PM_{2.5} 暴露可触发大鼠线粒体功能障碍, 表现为线粒体抗氧化酶 SOD 和线粒体融合蛋白 (optic atrophy 1, Opa1 和 mitofusin 1, Mfn1)/ 裂隙蛋白 (dynamins-related protein 1, Drp1

和 mitofission 1, Fis1) 异常表达, 造成血管纤维化、心脏损伤^[49], 提示线粒体损伤是 PM_{2.5} 诱发心脏毒性的一个重要机制^[50]。Nrf2^{-/-} 小鼠 PM_{2.5} 暴露 6 个月, PM_{2.5} 增强心脏受体相互作用蛋白激酶 3 (receptor-interacting protein kinase 3, RIP3) 的表达, 进一步下调线粒体功能, 导致 ATP 降低, mtDNA 水平升高, Fis1、Opa1 基因表达异常, 氧化应激水平增强, 加重心肌纤维化^[51]。在经 PM_{2.5} 处理的 AC16、H9C2 等多细胞系以及小鼠等模式动物中均观察到 MMP ($\Delta\Psi_m$) 下降, 表明线粒体膜通透性转运孔开放增强, 线粒体膜稳定性破坏^[46, 52-53]。PM_{2.5} 以线粒体为靶点, 损伤线粒体内稳态, 触发细胞毒性。

2.4 细胞凋亡

心肌细胞凋亡在心衰、心律失常、心肌梗死等许多 CVD 的生理病理过程中起着重要作用^[54]。PM_{2.5} 激活 NF- κ B 通路, 诱导新生小鼠心室肌细胞和大鼠心脏细胞凋亡, 加重心肌梗死^[55]。PM_{2.5} 暴露上调高脂血症大鼠心肌 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 p53 的磷酸化水平, 调控其下游效应基因 B 淋巴细胞瘤 -2 (Bcl-2) 和促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X, Bax), 进而上调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase)-3 的表达, 导致心肌细胞凋亡^[56]。PM_{2.5} 引发高脂血症小鼠氧化应激, 通过 ROS-2 型受体 -Ca²⁺ 通路干扰 Ca²⁺ 稳态, 诱导细胞凋亡, 加剧心脏损伤^[57]。心脏血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 在调节心脏功能中发挥重要作用, 破坏 ACE2 可导致心脏收缩力缺陷^[58]。PM_{2.5} 暴露诱导小鼠心功能障碍, 呼吸系统来源的小细胞外囊泡中的 miR-421 可抑制心脏 ACE2 的表达, 导致心肌细胞凋亡^[59]。

PM_{2.5} 从呼吸道进入肺泡后, 通过肺泡壁进入血管, 可能会导致内皮细胞、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs)、心肌细胞等损伤或凋亡。PM_{2.5} 可激活 p53-Bax-caspases 通路诱导 HUVECs 凋亡^[60]。细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK2)/ 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路参与了 PM_{2.5} 暴露后人主动脉 VSMCs 凋亡^[61]。PM_{2.5} 可引起 AC16 心肌细胞 β_2 - 肾上腺素能受体 (adrenoceptor beta 2, ADRB2) 高甲基化, 激活 β_2 - 肾上腺素 / 磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/ 蛋白激酶 B (PKB) 通路, 导致心肌细胞凋亡^[62]。Yang 等^[63] 研究发现, 线粒体介导的细胞凋亡途径在 PM_{2.5} 诱导的 AC16 心肌细胞毒性中起关键作用。PM_{2.5} 可触发 EA.hy926 和

HUVEC 细胞内质网应激从而诱导细胞自噬和凋亡^[64]。PM_{2.5} 暴露降低 HUVECs 的 miR-145-5p, 上调 CD40, 激活 NF- κ B 通路以及 NLRP3 炎症小体, 引起 HUVECs 炎症和凋亡^[65]。DNA 甲基化也可能是造成细胞凋亡的机制, Yang 等^[66] 利用甲基化芯片分析 PM_{2.5} 对心肌细胞的影响, 发现甲基化改变的基因显著集中在凋亡过程、细胞死亡和代谢的调控通路中。PM_{2.5} 可引起涉及多种分子机制、表观遗传机制的细胞凋亡, 造成心血管系统损伤, 引发 CVD。

3 展望

PM_{2.5} 作为一种空气污染物, 广泛存在于人类生活环境中, 对人类健康造成各种不良的健康影响, 且即使是相对较低水平的 PM_{2.5} 暴露对健康仍有不利影响^[12]。流行病学和体内外实验证据表明 PM_{2.5} 暴露与 CVD 呈正相关。PM_{2.5} 暴露会导致 ROS 生成, 发生氧化应激, 导致炎症, 线粒体结构和功能受损从而引起内皮细胞、VSMCs、心肌细胞等多种内源性以及内质网应激等途径凋亡。这些复杂而相互关联的机制造成机体心血管系统损伤, 引发 CVD。目前大多机制研究没有区分不同来源的 PM_{2.5}, 且 PM_{2.5} 上特定组分的致病机制研究也不够深入。其他可能参与这些过程的潜在机制, 如肠道菌群和脂质代谢, 仍不清楚。加强对 PM_{2.5} 致 CVD 机制的进一步研究, 以提高对机制认识, 为预防或减缓 CVD 的发生或发展、寻找潜在治疗靶点提供依据。

[参 考 文 献]

- [1] Huang W, Zhu T, Pan X, et al. Air pollution and autonomic and vascular dysfunction in patients with cardiovascular disease: interactions of systemic inflammation, overweight, and gender. *Am J Epidemiol*, 2012, 176: 117-26
- [2] Fang X, Li R, Xu Q, et al. A two-stage method to estimate the contribution of road traffic to PM_{2.5} concentrations in Beijing, China. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13: 124
- [3] Collins T, Grineski S, Shawna M, et al. A comparative approach for environmental justice analysis: explaining divergent societal distributions of particulate matter and ozone pollution across U.S. neighborhoods. *Ann Am Assoc Geogr*, 2022, 112: 522-41
- [4] 冯炎鹏. 成都市不同类型区域大气细颗粒物污染特征 [D]. 成都: 西南交通大学, 2020: 53
- [5] Mannucci PM, Harari S, Franchini M. Novel evidence for a greater burden of ambient air pollution on cardiovascular disease. *Haematologica*, 2019, 104: 2349-57
- [6] Environmental Protection Agency. Integrated Science

- Assessment (ISA) for particulate matter[EB/OL]. [2019-12]. <https://cfpub.epa.gov/ncea/isa/recordisplay.cfm?deid=347534>
- [7] Wu X, Zhu B, Zhou J, et al. The epidemiological trends in the burden of lung cancer attributable to PM_{2.5} exposure in China. *BMC Public Health*, 2021, 21: 737
- [8] Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I, et al. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *Eur Respir J*, 2017, 49: 1600419
- [9] Dockery DW, Pope CA, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med*, 1993, 329: 1753-9
- [10] Yu Y, Sun Q, Li T, et al. Adverse outcome pathway of fine particulate matter leading to increased cardiovascular morbidity and mortality: an integrated perspective from toxicology and epidemiology. *J Hazard Mater*, 2022, 430: 128368
- [11] Pope CA 3rd, Burnett RT, Thurston GD, et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*, 2004, 109: 71-7
- [12] Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE project. *BMJ*, 2014, 348: f7412
- [13] Stafoggia M, Oftedal B, Chen J, et al. Long-term exposure to low ambient air pollution concentrations and mortality among 28 million people: results from seven large European cohorts within the ELAPSE project. *Lancet Planet Health*, 2022, 6: e9-18
- [14] Liang F, Liu F, Huang K, et al. Long-term exposure to fine particulate matter and cardiovascular disease in China. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75: 707-17
- [15] Liu C, Cai J, Chen R, et al. Coarse particulate air pollution and daily mortality: a global study in 205 cities. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206: 999-1007
- [16] Li W, Wilker EH, Dorans KS, et al. Short-term exposure to air pollution and biomarkers of oxidative stress: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5: e002742
- [17] 樊春荔, 吴嘉, 汪俊军. 心血管疾病氧化应激反应相关 microRNAs 的研究进展. *临床检验杂志*, 2015, 33: 779-81
- [18] Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, et al. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39: 1073-84
- [19] Mancini FR, Laine JE, Tarallo S, et al. microRNA expression profiles and personal monitoring of exposure to particulate matter. *Environ Pollut*, 2020, 263: 114392
- [20] Chen R, Zhao Z, Sun Q, et al. Size-fractionated particulate air pollution and circulating biomarkers of inflammation, coagulation, and vasoconstriction in a panel of young adults. *Epidemiology*, 2015, 26: 328-36
- [21] Ashar FN, Zhang Y, Longchamps RJ, et al. Association of mitochondrial DNA copy number with cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*, 2017, 2: 1247-55
- [22] Wang X, Hart JE, Liu Q, et al. Association of particulate matter air pollution with leukocyte mitochondrial DNA copy number. *Environ Int*, 2020, 141: 105761
- [23] Liu Q, Li H, Guo L, et al. Effects of short-term personal exposure to air pollution on platelet mitochondrial DNA methylation levels and the potential mitigation by L-arginine supplementation. *J Hazard Mater*, 2021, 417: 125963
- [24] Di Meo S, Venditti P. Evolution of the knowledge of free radicals and other oxidants. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9829176
- [25] Long YM, Yang XZ, Yang QQ, et al. PM_{2.5} induces vascular permeability increase through activating MAPK/ERK signaling pathway and ROS generation. *J Hazard Mater*, 2020, 386: 121659
- [26] Kampfrath T, Maiseyev A, Ying Z, et al. Chronic fine particulate matter exposure induces systemic vascular dysfunction via NADPH oxidase and TLR4 pathways. *Circ Res*, 2011, 108: 716-76
- [27] El Tabaa MM, Habib EI, Zahran A, et al. SERCA2a directs the cardioprotective role of nano-emulsion curcumin against PM_{2.5}-induced cardiac injury in rats by prohibiting PERK-eIF2 α pathway. *Life Sci*, 2022, 311: 121160
- [28] Eduarda SH, Enrique RDC, Adriana G, et al. From air to heart: particle pollution (PM_{2.5}) and induced injury on cardioblast cells. *Atmos Pollut Res*, 2021, 12: 152-9
- [29] He J, Pang Q, Huang C, et al. Environmental dose of 16 priority-controlled PAHs mixture induce damages of vascular endothelial cells involved in oxidative stress and inflammation. *Toxicol Vitro*, 2022, 79: 105296
- [30] Zou L, Xiong L, Wu T, et al. NADPH oxidases regulate endothelial inflammatory injury induced by PM_{2.5} via AKT/eNOS/NO axis. *J Appl Toxicol*, 2021, 42: 738-49
- [31] Liang S, Ning R, Zhang J, et al. MiR-939-5p suppresses PM_{2.5}-induced endothelial injury via targeting HIF-1 α in HAECs. *Nanotoxicology*, 2021, 15: 706-20
- [32] Kim YW, West XZ, Byzova TV. Inflammation and oxidative stress in angiogenesis and vascular disease. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91: 323-38
- [33] Zhu X, Zhao P, Lu Y, et al. Potential injurious effects of the fine particulate PM_{2.5} on the progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice by activating platelets and leukocytes. *Arch Med Sci*, 2019, 15: 250-61
- [34] Su X, Tian J, Li B, et al. Ambient PM_{2.5} caused cardiac dysfunction through FoxO1-targeted cardiac hypertrophy and macrophage-activated fibrosis in mice. *Chemosphere*, 2020, 247: 125881
- [35] Ma XN, Li RQ, Xie JL, et al. PM_{2.5}-induced inflammation and myocardial cell injury in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25: 6670-7
- [36] Du X, Jiang S, Zeng X, et al. Fine particulate matter-induced cardiovascular injury is associated with NLRP3 inflammasome activation in Apo E^{-/-} mice. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 174: 92-9

- [37] Jiao Y, Wang S, Jiang L, et al. 2-Undecanone protects against fine particles-induced heart inflammation via modulating Nrf2/HO-1 and NF- κ B pathways. *Environ Toxicol*, 2022, 37: 1642-52
- [38] Yin J, Xia W, Li Y, et al. COX-2 mediates PM_{2.5}-induced apoptosis and inflammation in vascular endothelial cells. *Am J Transl Res*, 2017, 9: 3967-76
- [39] Hu H, Wu J, Li Q, et al. Fine particulate matter induces vascular endothelial activation via IL-6 dependent JAK1/STAT3 signaling pathway. *Toxicol Res (Camb)*, 2016, 5: 946-53
- [40] Feng L, Wei J, Liang S, et al. miR-205/IRAK2 signaling pathway is associated with urban airborne PM_{2.5}-induced myocardial toxicity. *Nanotoxicology*, 2020, 4: 1198-212
- [41] Zorov DB, Filburn CR, Klotz LO, et al. Reactive oxygen species (ROS) -induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes. *J Exp Med*, 2000, 192: 1001-14
- [42] Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Investig*, 2018, 128: 3716-26
- [43] Mookerjee SA, Gerencser AA, Nicholls DG, et al. Quantifying intracellular rates of glycolytic and oxidative ATP production and consumption using extracellular flux measurements. *J Biol Chem*, 2017, 292: 7189-207
- [44] Brand MD, Nicholls DG. Assessing mitochondrial dysfunction in cells. *Biochem J*, 2011, 435: 297-312
- [45] Jiang J, Liang S, Zhang J, et al. Melatonin ameliorates PM_{2.5}-induced cardiac perivascular fibrosis through regulating mitochondrial redox homeostasis. *J Pineal Res*, 2021, 70: e12686
- [46] Liang S, Zhao T, Xu Q, et al. Evaluation of fine particulate matter on vascular endothelial function *in vivo* and *in vitro*. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 222: 112485
- [47] Su R, Jin X, Li H, et al. The mechanisms of PM_{2.5} and its main components penetrate into HUVEC cells and effects on cell organelles. *Chemosphere*, 2020, 241: 125127
- [48] Liu J, Liang S, Du Z, et al. PM_{2.5} aggravates the lipid accumulation, mitochondrial damage and apoptosis in macrophage foam cells. *Environ Pollut*, 2019, 249: 482-90
- [49] Ning R, Shi Y, Jiang J, et al. Mitochondrial dysfunction drives persistent vascular fibrosis in rats after short-term exposure of PM_{2.5}. *Sci Total Environ*, 2020, 733: 139135
- [50] Wang H, Peng X, Cao F, et al. Cardiotoxicity and mechanism of particulate matter 2.5 (PM_{2.5}) exposure in offspring rats during pregnancy. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3890-6
- [51] Ge C, Hu L, Lou D, et al. Nrf2 deficiency aggravates PM_{2.5}-induced cardiomyopathy by enhancing oxidative stress, fibrosis and inflammation via RIPK3-regulated mitochondrial disorder. *Aging*, 2020, 12: 4836-65
- [52] Wu T, Tong M, Chu A, et al. PM_{2.5}-induced programmed myocardial cell death via mPTP opening results in deteriorated cardiac function in HFpEF mice. *Cardiovasc Toxicol*, 2022, 22: 746-62
- [53] Ning R, Li Y, Du Z, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ attenuated PM_{2.5}-induced vascular fibrosis via regulating mitophagy. *Redox Biol*, 2021, 46: 102113
- [54] Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, et al. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease. *Physiol Rev*, 2019, 99: 1765-817
- [55] Li X, Geng J, Chen Y, et al. Exposure to particulate matter induces cardiomyocytes apoptosis after myocardial infarction through NF- κ B activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 488: 224-31
- [56] Wang Q, Gan X, Li F, et al. PM_{2.5} exposure induces more serious apoptosis of cardiomyocytes mediated by caspase3 through JNK/P53 pathway in hyperlipidemic rats. *Int J Biol Sci*, 2019, 15: 24-33
- [57] Meng M, Jia R, Wei M, et al. Oxidative stress activates Ryr2-Ca²⁺ and apoptosis to promote PM_{2.5}-induced heart injury of hyperlipidemia mice. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 232: 113228
- [58] Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*, 2002, 417: 822-8
- [59] Wang H, Wang T, Rui W, et al. Extracellular vesicles enclosed-miR-421 suppresses air pollution (PM_{2.5})-induced cardiac dysfunction via ACE2 signalling. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11: e12222
- [60] Wang W, Deng Z, Feng Y, et al. PM induced apoptosis in endothelial cell through the activation of the p53-bax-caspase pathway. *Chemosphere*, 2017, 177: 135-43
- [61] Ming Y, Zhou X, Liu G, et al. PM_{2.5} exposure exacerbates mice thoracic aortic aneurysm and dissection by inducing smooth muscle cell apoptosis via the MAPK pathway. *Chemosphere*, 2023, 313: 137500
- [62] Yang X, Zhao T, Feng L, et al. PM_{2.5}-induced ADRB2 hypermethylation contributed to cardiac dysfunction through cardiomyocytes apoptosis via PI3K/Akt pathway. *Environ Int*, 2019, 127: 601-14
- [63] Yang X, Feng L, Zhang Y, et al. Cytotoxicity induced by fine particulate matter (PM_{2.5}) via mitochondria-mediated apoptosis pathway in human cardiomyocytes. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018, 161: 198-207
- [64] Wang Y, Tang M. PM_{2.5} induces autophagy and apoptosis through endoplasmic reticulum stress in human endothelial cells. *Sci Total Environ*, 2020, 710: 136397
- [65] Zhang X, Qi W, Shi Y, et al. Role of miR-145-5p/CD40 in the inflammation and apoptosis of HUVECs induced by PM_{2.5}. *Toxicology*, 2021, 464: 152993
- [66] Yang X, Feng L, Zhang Y, et al. Integrative analysis of methylome and transcriptome variation of identified cardiac disease-specific genes in human cardiomyocytes after PM_{2.5} exposure. *Chemosphere*, 2018, 212: 915-26