

樟树叶精油抗 PM_{2.5} 致肺上皮细胞损伤的研究

Antagonistic effect of camphor leaf essential oil on damage induced by PM_{2.5} in lung epithelial cells A549

熊国红¹ 林海¹ 何建国¹ 李应洪² 付湘晋²

XIONG Guo-hong¹ LIN Hai¹ HE Jian-guo¹ LI Ying-hong² FU Xiang-jin²

(1. 益阳市产商品质量监督检验研究院, 湖南 益阳 413000;

2. 中南林业科技大学食品科学与工程学院, 湖南 长沙 410004)

(1. Yiyang Institute of Commodity Quality Supervision and Inspection, Yiyang, Hunan 413000, China;

2. College of Food Science and Engineering, Central South University of Forestry and Technology, Changsha, Hunan 410004, China)

摘要:以肺细胞 A549 为模型,研究樟树叶精油对 PM_{2.5} 所致细胞损伤的拮抗活性。研究结果显示:樟树叶精油 1.0 mg/mL 以内对 A549 细胞增殖无影响,0.05 ~ 1.00 mg/mL 樟树叶精油对 PM_{2.5} 所致的细胞毒性作用有显著拮抗作用($P < 0.05$);樟树叶精油可显著降低染毒细胞中丙二醛(MDA)含量,增加超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)活性和总抗氧化物质(T-AOC)含量($P < 0.05$),表明樟树叶精油可通过抗氧化应激拮抗 PM_{2.5} 致细胞毒性;樟树叶精油可显著降低染毒细胞中炎症因子 TNF- α 、IL-6 的含量($P < 0.05$),表明樟树叶精油可通过抑制炎症反应拮抗 PM_{2.5} 致细胞毒性。

关键词:樟树叶精油;PM_{2.5};细胞毒性;抗氧化;炎症因子

Abstract: In this paper, the lung cell A549 was used as a model. The protective effect of camphor (*C. camphora*) leaf essential oil on the A549 exposed to PM_{2.5} was investigated. Less than 1 mg/mL of essential oil had no effect on A549 cell proliferation, and low concentration had a certain promotion effect. 0.05 ~ 1.00 mg/mL essential oil had a significant antagonistic effect on cytotoxicity induced by PM_{2.5} ($P < 0.05$). The essential oil significantly reduced the content of MDA in the infected cells and increased the activity of SOD and CAT and the content of T-AOC ($P < 0.05$), indicating that the camphor leaf essential oil could antagonize the cytotoxicity of PM_{2.5} through antioxidant stress.

基金项目:国家科技支撑计划(编号:2012BAC01B07-2);国家林业公益行业科研专项(编号:201104044)

作者简介:熊国红,女,益阳市产商品质量监督检验研究院高级工程师,硕士。

通信作者:付湘晋(1980—),男,中南林业科技大学副教授,博士。E-mail: drxjfu@163.com

收稿日期:2019-06-30

The camphora leaf essential oils significantly reduced the content of TNF- α and IL-6 in the infected cells ($P < 0.05$), indicating that the camphor leaf essential oil could antagonize the cytotoxicity of PM_{2.5} by inhibiting the inflammatory reaction.

Keywords: camphor leaf essential oil; PM_{2.5}; cytotoxicity; antioxidant; inflammatory factors

悬浮于空气中的固态和/或液态微粒中空气动力学当量直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 的颗粒物被称为 PM_{2.5}。肺上皮细胞是最直接接触 PM_{2.5} 的细胞之一,已有大量研究 PM_{2.5} 对肺上皮细胞的损伤及机制的报道^[1]。PM_{2.5} 通过:①引起细胞内大量生成 ROS 等自由基;②激活 NF- κ B 等炎症信号通路引起炎症因子大量生成,最终导致细胞凋亡或者坏死^[2-3]。据翟文慧等^[1]报道,随着 PM_{2.5} 浓度升高、染毒时间延长,肺上皮细胞(A549 细胞)中炎症因子 IL-6、TNF- α 表达水平显著升高($P < 0.05$);刘涛等^[4]报道,PM_{2.5} 能够造成肺上皮细胞 A549 的氧化损伤、炎症损伤和 DNA 链断裂。在环境污染近期很难彻底治理好的现实情况下,如何避免、预防 PM_{2.5} 损伤人体,已经引起人们的普遍关注^[5]。

目前有大量从抗氧化、抗炎症角度筛选 PM_{2.5} 拮抗剂的研究^[6]。如大鼠口服维生素 E 后肺泡灌洗液中的氧化性指标 LDH、MDA、ACP 和 AKP 水平有所下降,可在一定程度上拮抗由 PM_{2.5} 引起的大鼠肺组织细胞的氧化损伤^[7]。王鹤潼等^[8]发现复方精油可能通过抑制 TLR4/MyD88 通路及 NLRP3 炎症小体活化减少 IL-1 β 表达并抑制 Th 免疫反应从而减轻 PM_{2.5} 所致的急性肺炎。N-乙酰半胱氨酸(NAC)可抑制由 PM_{2.5} 激活的 NF- κ B 信

号通路,降低血清和肺组织中炎性因子的表达,提高大鼠的抗氧化能力,减轻 PM_{2.5} 所致肺损伤^[9]。也有文献报道发现一些天然产物可显著拮抗 PM_{2.5} 诱导 A549 细胞凋亡,如绿原酸、阿魏酸和荜茇素^[4]、竹叶提取物、红豆越橘提取物^[10]。

樟树叶精油有一定的抗氧化活性和很好的抗炎活性^[11],对肺部疾病有明显的治疗作用^[12]。所以,樟树叶精油也可能对 PM_{2.5} 致细胞损伤有拮抗作用,但目前还未见相关报道。而且,精油可做成气体剂型,比上述研究所用到的口服剂型可能更易直接作用于肺部。由于肺 II 型上皮细胞在体外不能传代,人肺癌(A549)细胞具有肺 II 型上皮细胞特性^[13],所以,试验拟采用 A549 细胞进行试验研究,以探究樟树叶精油对 PM_{2.5} 所致 A549 细胞损伤的拮抗作用。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

樟树叶精油:以采于厦门牡丹香化有限公司基地的樟树叶为原料,利用亚临界萃取法萃取的精油;以正丁烷为萃取溶剂,萃取压力 8 MPa,萃取温度 50 ℃、萃取解析温度 70 ℃,萃取时间 50 min;试验所用的是桉油素型,主要成分包括 β -月桂烯(0.86%)、石竹烯(4.75%)、 α -石竹烯(2.62%)、桉叶油醇(24.74%)、 α -萜品醇(1.07%)、芳樟醇(5.82%)、棕榈酸(8.55%)、亚油酸(4.30%)、9,12-十八碳二烯酸(6.83%)等;

A549 细胞株:中国医学科学院细胞中心;

胎牛血清:天津市财慧生化制品厂;

PMI1640 细胞培养基:美国 Gibco 公司;

CCK-8 试剂盒:日本同仁化学研究所;

细胞裂解液、蛋白浓度测试盒:碧云天生物技术研究所;

胰蛋白酶:酶活 2 500 U/mg,美国 Sigma 公司;

IL-6、TNF- α 酶联免疫试剂盒:美国 R&D 公司;

MDA、SOD、CAT、T-AOC 测定试剂盒:南京建成生物工程研究所。

1.2 试验仪器

大流量采样器:G1200 型,美国 Andersen 公司;

真空冷冻干燥机:LGJ-10 型,北京松源华兴科技发展有限公司;

冷冻离心机:TGL-16GR 型,上海安亭科学仪器厂;

酶标仪:550 型,美国伯乐(Bio-Rad)公司。

1.3 试验方法

1.3.1 颗粒物样品的采集、处理 采样时间为 2016 年 1 月,采样地点位于长沙某城区,采样位置离地面高度约 10 m,使用 G1200 型大流量 PM_{2.5} 采样器(采样流量 1 m³/min)连续 24 h 收集大气颗粒物,使用 QM-A 型石

英纤维滤膜吸附颗粒物,采样后的滤膜用铝箔纸包好。

将吸附有 PM_{2.5} 的滤膜浸泡入去离子水中,超声处理 20 min 洗脱出颗粒物,将颗粒物样品真空冷冻干燥 24 h,称重,加入 PBS 配制不同浓度的 PM_{2.5} 悬液,高压灭菌,2~8 ℃ 冰箱保存,临用前超声 15 min 充分混匀。

1.3.2 PM_{2.5} 染毒剂量的确定 将生长状况良好的对数期细胞用 0.25% 的胰蛋白酶消化,配成 2×10^5 mL⁻¹ 的细胞悬液,接种于 96 孔培养板中,每孔 1 mL,用 37 ℃、5% CO₂ 培养 24 h,加入 50,150,200,250,300 μ g/mL 的 PM_{2.5} 悬液并继续培养 24 h,然后吸去细胞培养液,加入按 1:9 稀释的 CCK-8 溶液 100 μ L,加完试剂后轻轻敲击培养板以帮助混匀,酶标仪检测 450 nm 处吸光度(OD)值,计算细胞存活率,以存活率 50% 左右的 PM_{2.5} 悬液浓度为后续试验染毒剂量。

1.3.3 精油对 A549 细胞的保护作用 试验分为空白对照组、PM_{2.5} 损伤组和精油保护组。用 0.25% 胰蛋白酶消化对数生长期的 A549 细胞,用浓度 10% 胎牛血清的 PMI1640 细胞培养液,调整细胞密度 2×10^5 mL⁻¹,1 mL/孔,接种到 24 孔培养板,培养 24 h。试验组加入 0.05,0.10,0.50,1.00,5.00,10.00 mg/mL 的精油预保护 6 h,弃上清液,加入 200 μ g/mL PM_{2.5} 继续作用 20 h,PM_{2.5} 损伤组只加入 200 μ g/mL PM_{2.5},空白组只加入等量的 PBS;然后吸去细胞培养液,加入按 1:9 稀释的 CCK-8 溶液 100 μ L,加完试剂后轻轻敲击培养板以帮助混匀,酶标仪检测 450 nm 处吸光度(OD)值,计算细胞存活率。

1.3.4 细胞存活率计算

$$\text{细胞存活率} = \frac{\text{试验组 OD 值}}{\text{空白对照组 OD 值}} \times 100\% \quad (1)$$

1.3.5 细胞内 MDA、SOD、CAT、T-AOC 水平测定 用直径 10 cm 培养皿培养细胞,精油处理后收集细胞,用 4 ℃ 的 PBS 洗涤 2 遍,用细胞裂解液裂解,冷冻离心(4 ℃,1 600 $\times g$)10 min,取上清液;根据试剂盒方法测定 MDA 含量、SOD 活性、CAT 活性、T-AOC,同时测定蛋白浓度,校正细胞内 MDA、SOD、CAT、T-AOC 水平。

1.3.6 炎性因子水平测定 吸取细胞培养上清液按照试剂盒方法说明进行细胞炎性因子水平测定,同时测定蛋白含量,校正细胞炎性因子水平。

1.4 数据处理及分析方法

采用 SPSS 20.0 统计分析软件,计数资料组间比较采用 χ^2 检验;计量资料用(均数 $\pm$ 标准差)表示,采用方差分析比较, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 PM_{2.5} 对 A549 细胞的毒性

从表 1 可以看出,PM_{2.5} 对细胞的增殖有明显的抑

表 1 PM2.5 剂量对 A549 细胞增殖的影响[†]

Table 1 Effects of PM2.5 on A549 cell proliferation (n=3)

PM2.5 剂量/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	存活率/ %	PM2.5 剂量/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	存活率/ %
0	100.0 $\pm$ 2.2 ^a	200	52.8 $\pm$ 2.8 ^e
50	84.1 $\pm$ 3.1 ^b	250	43.3 $\pm$ 2.6 ^f
100	71.7 $\pm$ 2.5 ^c	300	36.8 $\pm$ 2.5 ^g
150	60.4 $\pm$ 1.9 ^d	\	\

[†] 同列字母不同代表有显著差异(P<0.05)。

制作用,与对照组比较差异均有统计学意义(P<0.05),且随着浓度的增加,A549 存活率逐渐降低。半致死剂量约在 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$,所以,后续染毒试验均采用 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

由表 1 可知 PM2.5 浓度为 0.20 mg/mL 时,A549 细胞存活率为(52.8 $\pm$ 2.8)%,与文献[10]报道基本一致。

2.2 樟树叶精油对 A549 细胞增殖及存活率的影响

从表 2 可以看出,樟树叶精油安全性非常高,1.0 mg/mL 以内对细胞增殖无影响,低浓度有一定促进作用;但当浓度>5 mg/mL 时,对 A549 细胞有抑制作用。祖桂芳等^[10]报道,竹叶提取物对细胞增殖的影响表现为低浓度(0.05,0.10 mg/mL)有促进细胞增殖的作用,而高浓度(0.20 mg/mL 以上)有一定程度的抑制作用;红豆越橘提取物对细胞增殖的影响表现为浓度在 0.05~0.40 mg/mL 时可明显促进细胞增殖,细胞存活率最高达 255%,而当浓度达到 0.80~3.20 mg/mL 时才显示出抑制细胞增殖的作用。所以,樟树叶精油对 A549 细胞增殖的影响与竹叶提取物、红豆越橘提取物类似。

从表 2 可以看出,0.05~1.00 mg/mL 樟树叶精油对 PM2.5 所致的细胞毒性作用有显著的拮抗作用(P<0.05);但添加量达到 5.0 mg/mL 时,保护作用消失。樟树叶精油在高浓度时对细胞的抑制作用可能与其主要成分桉叶油醇的细胞毒性有关。

表 3 樟树叶精油对 A549 细胞中 MDA、SOD、CAT 和 T-AOC 的影响[†]

Table 3 Effects of camphor leaves'essential oil on PM2.5 (0.2 mg/mL) induced MDA, SOD, CAT, and T-AOC (n=3)

组别	MDA/ (nmol $\cdot$ mg ⁻¹ $\cdot$ Pro)	SOD/ (U $\cdot$ mg ⁻¹ $\cdot$ Pro)	CAT/ (U $\cdot$ mg ⁻¹ $\cdot$ Pro)	T-AOC/ (nmol $\cdot$ mg ⁻¹ $\cdot$ Pro)
空白	23.8 $\pm$ 1.1 ^d	15.2 $\pm$ 0.5 ^a	70.1 $\pm$ 2.5 ^a	7.4 $\pm$ 0.4 ^a
PM2.5	76.2 $\pm$ 2.0 ^a	9.5 $\pm$ 1.0 ^c	19.3 $\pm$ 0.8 ^d	2.6 $\pm$ 0.2 ^d
精油 0.05 mg/mL	51.7 $\pm$ 1.4 ^b	12.2 $\pm$ 1.0 ^b	45.2 $\pm$ 1.6 ^c	4.2 $\pm$ 0.4 ^c
精油 0.10 mg/mL	28.1 $\pm$ 0.8 ^c	14.5 $\pm$ 1.3 ^a	70.3 $\pm$ 2.8 ^a	7.5 $\pm$ 0.2 ^a
精油 0.50 mg/mL	29.4 $\pm$ 1.0 ^c	14.8 $\pm$ 1.5 ^a	69.1 $\pm$ 2.5 ^a	6.9 $\pm$ 0.3 ^a
精油 1.00 mg/mL	30.4 $\pm$ 1.2 ^c	14.9 $\pm$ 1.0 ^a	64.5 $\pm$ 2.0 ^b	6.0 $\pm$ 0.2 ^b

[†] 同列字母不同代表有显著差异(P<0.05)。

表 2 樟树叶精油浓度对 A549 细胞存活率的影响

Table 2 Effects of camphor leaves'essential oil on A549 cell proliferation (n=3)

精油剂量/ (mg $\cdot$ mL ⁻¹)	存活率/%	
	对照组	染毒组
0.00	100.0 $\pm$ 2.2 ^c	52.8 $\pm$ 2.8 ^c
0.05	125.9 $\pm$ 2.7 ^b	69.2 $\pm$ 1.7 ^b
0.10	136.1 $\pm$ 2.5 ^a	85.3 $\pm$ 2.4 ^a
0.50	103.7 $\pm$ 1.9 ^c	81.5 $\pm$ 0.8 ^a
1.00	98.5 $\pm$ 2.1 ^c	71.8 $\pm$ 2.5 ^b
5.00	81.8 $\pm$ 1.8 ^d	40.1 $\pm$ 1.6 ^d
10.00	78.6 $\pm$ 2.4 ^d	\

[†] 同列字母不同代表有显著差异(P<0.05)。

2.3 樟树叶精油对 A549 细胞胞内氧化应激的影响

氧化损伤是 PM2.5 细胞毒性的主要机制之一。丙二醛(MDA)含量、SOD、CAT、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、总抗氧化能力(T-AOC)等是表征细胞氧化还原状态最常用的指标。MDA 是最常见脂质过氧化产物,其含量广泛用于反映细胞脂质氧化程度。SOD、CAT、GSH-Px 是细胞的抗氧化防御系统重要组成部分,可阻止活性氧的产生或者清除活性氧^[14]。从表 3 可以看出,PM2.5 损伤细胞后 MDA 含量显著增高(P<0.05)。刘婷等^[15]发现,PM2.5 损伤肺巨噬细胞 24 h,细胞内 SOD、CAT 活性和 T-AOC 均明显降低,大于 33 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 PM2.5 可使 MDA 显著升高(P<0.05)。表 3 还表明,樟树叶精油可显著降低染毒细胞中 MDA 含量,增加 SOD、CAT 活性和 T-AOC 含量(P<0.05),表明樟树叶精油可通过抗氧化应激拮抗 PM2.5 致细胞毒性。

2.4 樟树叶精油对 A549 细胞炎症因子的影响

PM2.5 浓度升高及暴露时间延长可能导致机体炎症反应增强,从而造成机体损害^[16]。TNF- α 、IL-6 均为介导炎症反应的重要介质,由单核巨噬细胞、自然杀伤细胞等分泌。TNF- α 是机体炎症介质连锁反应中的启动因子、

中心介质^[17]。TNF- α 能调节 IL-1、IL-6 等其他细胞炎症因子的释放。IL-6 是急性炎症反应的主要标志物之一，来源于多种细胞^[18-19]。因此，检测肺上皮细胞 A549 的 IL-6、TNF- α 含量，可以推断樟树叶精油拮抗 PM2.5 致肺上皮细胞炎症反应的机制。

由表 4 可以发现：樟树叶精油可显著降低染毒细胞中炎症因子 TNF- α 、IL-6 的含量 ($P<0.05$)；表明樟树叶精油可通过抑制炎症反应拮抗 PM2.5 致细胞毒性。此前，焦周光等^[20]研究发现，在染毒浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$ 及以上时，PM2.5 可使细胞 IL-6 分泌量显著增加。试验获得类似结果。

表 4 樟树叶精油对炎症因子 TNF- α 、IL-6 含量的影响[†]
Table 4 Effects of camphor leaves' essential oil on PM2.5 (0.2 mg/mL) induced TNF- α and IL-6 ($n=3$)

组别	TNF- α / ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-6/ ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
空白	140 $\pm$ 10 ^e	70 $\pm$ 10 ^d
PM2.5	600 $\pm$ 30 ^a	230 $\pm$ 20 ^a
精油 0.05 mg/mL	310 $\pm$ 10 ^b	140 $\pm$ 20 ^b
精油 0.10 mg/mL	200 $\pm$ 10 ^d	70 $\pm$ 10 ^d
精油 0.50 mg/mL	220 $\pm$ 20 ^{cd}	80 $\pm$ 10 ^{cd}
精油 1.00 mg/mL	250 $\pm$ 10 ^c	90 $\pm$ 10 ^c

[†] 同列字母不同代表有显著差异 ($P<0.05$)。

3 结论

樟树叶精油安全性较高，1.0 mg/mL 以内对细胞增殖无影响；0.05~1.00 mg/mL 樟树叶精油对 PM2.5 所致的细胞毒性作用有显著的拮抗作用 ($P<0.05$)。通过抗氧化应激及抑制炎症反应可能是樟树叶精油拮抗 PM2.5 致细胞毒性的机制。但由于樟树叶精油成分复杂，其准确的活性成分还需要进一步研究确认。

参考文献

[1] 翟文慧, 黄志刚, 冯聪, 等. 大气细颗粒污染物 PM2.5 浓度及对肺上皮细胞炎症因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(6): 1 028-1 031.

[2] YANG La-wei, WANG Ya-hong, LIN Zi-ying, et al. Mitochondrial OGG1 protects against PM 2.5-induced oxidative DNA damage in BEAS-2B cells[J]. Experimental and Molecular Pathology, 2015, 99(2): 365-373.

[3] CHRISTIANSEN J G, JENSEN H E, JENSEN L K, et al. Systemic inflammatory response and local cytokine expression in porcine models of endocarditis[J]. APMIS, 2014, 122(4): 292-300.

[4] 刘涛, 阮研硕, 毕婷婷, 等. 植物活性物质对 PM2.5 致细胞损伤的抗性作用[J]. 环境科学研究, 2015(11): 1 677-1 686.

[5] BUCZYNSKA A J, KRATA A, VAN GRIEKEN R, et al. Composition of PM2.5 and PM1 on high and low pollution event days and its relation to indoor air quality in a home for the elderly[J]. Sci Total Environ, 2014, 490C: 134-143.

[6] 姜薇, 赵晓红, 米生权, 等. 番茄红素对大气可吸入颗粒物致人肺成纤维细胞 DNA 损伤的保护作用[J]. 环境与职业医学, 2008(6): 568-571.

[7] 晓开提·依不拉音, 克丽别娜·吐尔逊, 范妙莉, 等. 某地大气细颗粒物对大鼠肺损害与维生素 E 的拮抗作用[J]. 毒理学杂志, 2013, 27(4): 287-290.

[8] 王鹤潼. PM2.5 引起急性肺炎的机制探讨及复方精油对其抗炎效果研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2017: 16-25.

[9] 王臻, 王辰, 庞宝森. 大气可吸入颗粒物致大鼠肺损伤及 N-乙酰半胱氨酸的保护作用研究[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(6): 66-69.

[10] 祖桂芳, 姜薇, 赵晓红, 等. 天然提取物抗 PM2.5 诱导 A549 细胞凋亡的作用[J]. 生态毒理学报, 2011, 6(4): 429-434.

[12] 秦海燕, 叶平, 索志荣. 香樟精油自然挥发对肺炎小白鼠的保护作用[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2015(11): 212-214.

[11] 丛赢, 张琳, 祖元刚, 等. 油樟(*Cinnamomum longepaniculatum*)精油的抗炎及抗氧化活性初步研究[J]. 植物研究, 2016, 36(6): 949-954, 960.

[13] 朱震, 王小娟, 邓哈依, 等. 丝素肽对过氧化氢致 A549 细胞损伤的修复作用[J]. 环境与职业医学, 2016, 33(3): 233-236.

[14] MURAPA P, DAI J, CHUNG M, et al. Anthocyanin-rich fractions of blackberry extracts reduce UV induced free radicals and oxidative damage in keratinocytes[J]. Phytother Res, 2012, 26(1): 106-112.

[15] 刘婷, 魏海英, 杨文妍, 等. 太原市冬季灰霾天气大气 PM2.5 对肺泡巨噬细胞的氧化损伤作用[J]. 环境科学学报, 2015, 35(3): 890-896.

[16] 翟文慧, 黄志刚, 冯聪, 等. 大气细颗粒污染物 PM2.5 浓度及对肺上皮细胞炎症因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(6): 1 028-1 031.

[17] STIDHAM R W, LEE T C, HIGGINS P D, et al. Systematic review with network meta-analysis: The efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39(12): 1 349-1 362.

[18] POZZI R, DE BERARDIS B, PAOLETTI L, et al. Inflammatory mediators induced by coarse (PM2.5-10) and fine (PM2.5) urban air particles in RAW 264.7 cells[J]. Toxicology, 2003, 183(1/2/3): 243-254.

[19] 姜瑞雪, 万运方, 刘雁云, 等. PM2.5 对 Wistar 大鼠肺组织中 HMGB1、TNF- α 、IL-6 表达的影响[J]. 环境卫生学杂志, 2014(6): 514-517.

[20] 焦周光, 付绪磊, 温占波, 等. 北京大气 PM2.5 对 A549 细胞炎症因子及 DNA 损伤的毒性[J]. 中国环境科学, 2016, 36(5): 1 579-1 588.