

# 地表臭氧的健康效应研究进展

晋乐飞<sup>1</sup>, 冯斐斐<sup>1</sup>, 吴卫东<sup>2</sup>

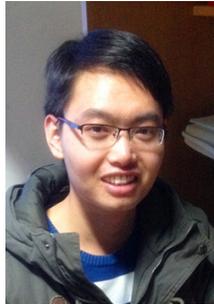
1. 郑州大学公共卫生学院; 2. 新乡医学院公共卫生学院

臭氧(Ozone, O<sub>3</sub>)是氧气的同素异形体, 常温下呈淡蓝色, 具有特殊的刺激气味。O<sub>3</sub>多分布在地球大气圈的同温层和对流层。同温层中的O<sub>3</sub>浓度较高, 主要来自高能紫外线对氧气的作用。该层的O<sub>3</sub>能吸收宇宙射线及太阳发出的短波紫外线, 保护地球表面植物和生物不受伤害。然而, 存在于地球表面对流层的O<sub>3</sub>属于二次污染物。其前体污染物, 如氮氧化物和挥发性有机物等, 主要来自化石燃料的燃烧和工业活动过程等。这些前体污染物, 在日光照射下可通过一系列的化学反应产生以O<sub>3</sub>为主要成分的光化学烟雾<sup>[1]</sup>。

O<sub>3</sub>具有强氧化性, 可破坏含有烯烃或双键的聚合物, 引起诸如橡胶破裂、植物叶褪色等改变。更重要的是, 长期吸入高浓度O<sub>3</sub>可引起机体氧化/抗氧化平衡的失衡、组织活性氧累积, 进而导致动物和人体出现一系列有害健康效应<sup>[2-3]</sup>。随着工业化和城市化的快速发展, 我国大气中O<sub>3</sub>前体物的排放量不断增加, 地表O<sub>3</sub>浓度也随之升高<sup>[4]</sup>。国家环保部在2014年发布的上半年重点区域和74个重点城市空气质量报告显示, O<sub>3</sub>和细颗粒物(fine particulate matter, PM<sub>2.5</sub>)在2014年上半年稳居长江三角洲与珠江三角洲地区污染物之首, 在华北地区其污染程度也在不断上升<sup>[5]</sup>。本文主要就O<sub>3</sub>的健康效应及其机制研究概况进行简要介绍, 以增加公众对O<sub>3</sub>危害性的认识。

1. 臭氧对健康的影响

**流行病学调查** 流行病学调查结果表明短期吸入O<sub>3</sub>除了可引起肺功能的短暂下降、呼吸系统症状(咳嗽、咽喉部刺激和气短等)增加外, 也与城市居民日死亡率升高有关<sup>[6]</sup>。Nuvolone等<sup>[7]</sup>对意大利托斯卡纳区的五城市研究结果显示, 短期接触低浓度O<sub>3</sub>(接近当地现行空气质量标准)可致冠心病的死亡率升高。Ruidavets等研究发现, 短期吸入O<sub>3</sub>与中年健康人群的急性心肌梗死事件发生有关<sup>[8]</sup>。长期暴露O<sub>3</sub>可增加呼吸和心血管系统疾病的发病率、入院率以及死亡率<sup>[7, 9]</sup>。Jerrett等<sup>[10]</sup>对美国45万城市居民18年随访调查发现, 大气中O<sub>3</sub>水平与居民呼吸系统疾病死亡率显著相关。对空气污染水平较高的苏州市进行的调查发现O<sub>3</sub>与呼吸系统疾病的死亡率升高有关<sup>[9]</sup>。从台北空气污染的研究资料看, 成年人心肺疾患



晋乐飞



冯斐斐



吴卫东

的急诊率与空气中O<sub>3</sub>水平呈正相关<sup>[11]</sup>。大量研究资料表明环境中O<sub>3</sub>的平均浓度每升高10 μg/m<sup>3</sup>, 呼吸系统疾病的死亡风险将升高0.5%, 心血管疾病的死亡风险将升高0.44%<sup>[12]</sup>。暴露O<sub>3</sub>还可影响中枢神经系统的发育和功能, 诱发阿尔茨海默病与帕金森病等神经退行性病变<sup>[13]</sup>。此外, O<sub>3</sub>还能降低机体的免疫功能, 促进流感病毒的传播<sup>[14]</sup>。

个体对O<sub>3</sub>反应的差异与环境、遗传或疾病状态有关。研究发现妇女、老年人、黑人、久病卧床的病人以及患有房颤、糖尿病和哮喘的病人对O<sub>3</sub>易感<sup>[15]</sup>。机体对O<sub>3</sub>的易感程度还受遗传因素的影响, 例如谷胱甘肽转移酶Mu1(glutathione S-transferase Mu1, GSTM1)和GSTP1以及醌氧化还原酶1(quinone oxidoreductase 1, NQO1)的水平会影响机体对O<sub>3</sub>的反应性和强度<sup>[16-17]</sup>。

**志愿者实验研究** Devlin等<sup>[18]</sup>采用随机交叉试验的方法分别让23名健康志愿者在进行2 h间歇锻炼的同时又暴露清洁空气或0.64 mg/m<sup>3</sup> O<sub>3</sub>。结果表明, O<sub>3</sub>可导致人体肺功能降低、心率异常、血管和肺部出现炎症反应。Peden等<sup>[19]</sup>采用随机双盲试验方法将8名过敏性哮喘患者分别暴露清洁空气或0.34 mg/m<sup>3</sup> O<sub>3</sub>, 每天锻炼7.6 h, 持续4周, 结果显示O<sub>3</sub>能明显提高终末细支气管和肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞水平。Peden等<sup>[20]</sup>还发现短期暴露0.86 mg/m<sup>3</sup> O<sub>3</sub>对过敏性哮喘患者的鼻腔具有致敏和促炎作用。这表明患有呼吸系统疾病(如哮喘)的志愿者对O<sub>3</sub>的反应更为敏感。

**毒理学研究** 小鼠短期暴露于O<sub>3</sub>可引起肺功能下降、肺气肿、气道高反应性和肺部炎症<sup>[3]</sup>。对心血管系统的影响主要表现在: 自主神经功能紊乱、心肌缺血再灌注损伤、心肌和心膜脂肪组织炎症和氧化损伤<sup>[21-22]</sup>。以上的这些改变均为呼吸和心血管系统疾病的危险因素。

**体外实验** O<sub>3</sub>能诱导呼吸道上皮细胞分泌炎症因子<sup>[23]</sup>; 还可影响呼吸道上皮细胞蛋白酶/抗蛋白酶的平衡<sup>[14]</sup>, 从而增加流感病毒A的感染力。

2. 臭氧对健康影响的机制

现有证据表明, O<sub>3</sub>主要通过氧化应激、炎症、诱导气道

高反应性等对机体的健康产生影响<sup>[3, 23-24]</sup>。O<sub>3</sub>具有强氧化性，可以诱导机体产生活性氧（reactive oxygen species, ROS），过量的ROS可造成组织损伤并激活下游多条信号传导通路，启动炎症因子基因mRNA的转录和免疫应答反应，导致组织和器官中炎症细胞不断聚集，最终引起组织和器官炎症<sup>[3, 23]</sup>。我们曾观察到O<sub>3</sub>暴露可引起氧化应激，活化炎症基因转录因子——核因子-κB（nuclear factor kappa B, NF-κB），从而上调人支气管上皮细胞趋化因子白细胞介素8（Interleukin-8, IL-8）的表达，该作用受GSTM1表达水平的影响<sup>[23]</sup>。

在正常情况下，M2毒蕈碱样受体可限制副交感神经乙酰胆碱的释放。急性吸入O<sub>3</sub>能抑制M2毒蕈碱样受体，致使副交感神经释放大量乙酰胆碱，进一步刺激迷走神经，引起支气管收缩、呼吸功能下降<sup>[3, 25]</sup>。

另外，O<sub>3</sub>暴露可激活胞浆Src激酶，活化的Src激酶进而催化上皮细胞表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）的磷酸化（活化），而后者可上调人支气管上皮细胞内IL-8的表达<sup>[26]</sup>。说明EGFR在O<sub>3</sub>致呼吸道炎症过程中发挥重要作用，这已被我们近期的动物实验证实。

### 3. 存在的问题和研究方向

目前，我国环境O<sub>3</sub>暴露水平远超出发达国家，由此带来的疾病负担和经济损失无法估量。但是国内的研究还不深入，尚无充分的人群资料展示O<sub>3</sub>的危害。我们认为在O<sub>3</sub>健康效应的研究方面存在的主要问题和努力方向如下：

（1）现有的O<sub>3</sub>健康效应研究多属于观察性研究，缺乏深入的机制探讨，并且研究重点主要集中在呼吸系统方面，心血管、神经和免疫毒性研究较少见。

（2）缺乏大规模的队列研究和病例对照研究。我国现有的流行病学资料多为生态学研究，其中混杂因素多，在论证暴露与疾病危险关联程度上说服力有局限性，而队列和病例对照研究则可以弥补生态学研究的不足。

（3）我国目前污染为复合型污染，因此在空气污染健康效应研究中应关注颗粒物与O<sub>3</sub>的联合毒性作用，并从体内外水平探讨颗粒物与O<sub>3</sub>联合暴露对健康危害的机制。

（4）对特殊人群，尤其是儿童、妇女、老年人和心肺疾病患者等高危人群可采取基于机制的干预研究。国外已在这方面开展工作，例如研究发现摄入维生素C和γ-生育酚有助机体对抗臭氧的毒性作用<sup>[17]</sup>。

#### 作者简介

晋乐飞，在读硕士研究生。郑州大学公共卫生学院。主要从事空气污染的肺损伤研究。E-mail: jinyuefeixuanchuan@163.com。

冯斐斐，博士，讲师。郑州大学公共卫生学院。主要从事环境污染物的分子毒理学研究。E-mail: feifeifeng@zzu.edu.cn。

吴卫东，博士、特聘教授、新乡医学院公共卫生学院院长、美国北卡罗来纳大学教堂山分校医学院兼职教授。主要从事空气污染毒性评估、机制及干预研究。E-mail: wdwu2013@126.com。

#### 参考文献

- [1] Lippmann M. Health effects of ozone[J]. A critical review. JAPCA, 1989, 39(5): 672-695.
- [2] Wu W, Peden D, Diaz-Sanchez D. Role of GSTM1 in resistance to lung inflammation[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 53(4): 721-729.
- [3] Feng F, Li Z, Potts-Kant EN, et al. Hyaluronan activation of the Nlrp3 inflammasome contributes to the development of airway hyperresponsiveness[J]. Environ Health Perspect, 2012, 120(12): 1692-1698.
- [4] 刘峰, 朱永官, 王效科. 我国地面臭氧污染及其生态环境效应[J]. 生态环境, 2008(4): 1674-1679.
- [5] 环境保护部. 2014年上半年重点区域和74个城市空气质量状况[J]. 资源与人居环境, 2014(7): 19.
- [6] Ito K, De Leon SF, Lippmann M. Associations between ozone and daily mortality: analysis and meta-analysis[J]. Epidemiology, 2005, 16(4): 446-457.
- [7] Nuvolone D, Balzi D, Pepe P, et al. Ozone short-term exposure and acute coronary events: a multicities study in Tuscany (Italy)[J]. Environ Res, 2013, 126: 17-23.
- [8] Ruidavets J B, Courmot M, Cassadou S, et al. Ozone air pollution is associated with acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2005, 111(5): 563-569.
- [9] Yang C, Yang H, Guo S, et al. Alternative ozone metrics and daily mortality in Suzhou: the China Air Pollution and Health Effects Study (CAPES)[J]. Sci Total Environ, 2012, 426: 83-89.
- [10] Jerrett M, Burnett R T, Beckerman B S, et al. Spatial analysis of air pollution and mortality in California[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(5): 593-599.
- [11] Chan C C, Chuang K J, Chien L C, et al. Urban air pollution and emergency admissions for cerebrovascular diseases in Taipei, Taiwan[J]. Eur Heart J, 2006, 27(10): 1238-1244.
- [12] Yan M, Liu Z, Liu X, et al. Meta-analysis of the Chinese studies of the association between ambient ozone and mortality[J]. Chemosphere, 2013, 93(6): 899-905.
- [13] Block M L, Calderon-Garciduenas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease[J]. Trends Neurosci, 2009, 32(9): 506-516.
- [14] Kesic M J, Meyer M, Bauer R, et al. Exposure to ozone modulates human airway protease/antiprotease balance contributing to increased influenza A infection[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35108.
- [15] Medina-Ramon M, Schwartz J. Who is more vulnerable to die from ozone air pollution? [J]Epidemiology, 2008, 19(5):672-679.
- [16] Reddy P, Naidoo R N, Robins T G, et al. GSTM1, GSTP1, and NQO1 polymorphisms and susceptibility to atopy and airway hyperresponsiveness among South African schoolchildren. Lung, 2010, 188(5): 409-414.
- [17] Moreno-Macias H, Dockery DW, Schwartz J, et al. Ozone exposure, vitamin C intake, and genetic susceptibility of asthmatic children in Mexico City: a cohort study[J]. Respiratory research, 2013, 14(1):14.
- [18] Devlin RB, Duncan KE, Jardim M, et al. Controlled exposure of healthy young volunteers to ozone causes cardiovascular effects[J]. Circulation, 2012, 126(1): 104-111.
- [19] Peden D B, Boehlecke B, Horstman D, et al. Prolonged acute exposure to 0.16 ppm ozone induces eosinophilic airway inflammation in asthmatic subjects with allergies[J]. J Allergy Clin Immunol, 1997, 100(6 Pt 1): 802-808.
- [20] Peden DB, Setzer Jr RW, Devlin RB. Ozone exposure has both a priming effect on allergen-induced responses and an intrinsic inflammatory action in the nasal airways of perennially allergic asthmatics[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151(5): 1336-1345.
- [21] Perepu RS, Garcia C, Dostal D, et al. Enhanced death signaling in ozone-exposed ischemic-reperfused hearts[J]. Mol Cell Biochem, 2010, 336(1-2): 55-64.
- [22] 王广鹤, 甄玲燕, 吕鹏, 等. 臭氧和细颗粒物暴露对大鼠心脏自主神经系统和系统炎症的影响[J]. 卫生研究, 2013, 42(4): 554-560.
- [23] Wu W, Dooreswamy V, Diaz-Sanchez D, et al. GSTM1 modulation of IL-8 expression in human bronchial epithelial cells exposed to ozone[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(2): 522-529.
- [24] 潘洪志, 郭守利, 常东, 等. 番茄红素对臭氧致大鼠肺氧化损伤的防护作用研究[J]. 中华预防医学杂志, 2004, 38(2): 110.
- [25] Yost BL, Gleich GJ, Fryer AD. Ozone-induced hyperresponsiveness and blockade of M2 muscarinic receptors by eosinophil major basic protein[J]. J Appl Psychol, 1999, 87(4): 1272-1278.
- [26] Wu W, Wages PA, Devlin RB, et al. Src-mediated EGF receptor activation regulates ozone-induced interleukin 8 expression in human bronchial epithelial cells[J]. Environ Health Perspect, 2015, 123(3): 231-236.