

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20200606001

王健, 李慧敏, 邓晓蓓. 大气颗粒物吸附的空气微生物毒性效应的研究进展[J]. 生态毒理学报, 2021, 16(3): 66-77

Wang J, Li H M, Deng X B. Toxicity of inhalable microorganisms attached to PM_{2.5}[J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2021, 16(3): 66-77 (in Chinese)

大气颗粒物吸附的空气微生物毒性效应的研究进展

王健^{1,2}, 李慧敏¹, 邓晓蓓^{1,3,*}

1. 上海交通大学公共卫生学院, 上海 200025

2. 上海交通大学新华临床医学院, 上海 200092

3. 上海交通大学医学院肿瘤基因与相关基因国家重点实验室, 上海 200032

收稿日期: 2020-06-06 录用日期: 2020-07-31

摘要: 大气污染与人群健康关系的研究表明, 灰霾天气中的大气颗粒物上附着有多种可吸入微生物, 包括病毒、细菌和真菌。大气颗粒物中的部分有机物质能够与这些微生物相互作用, 进而改变颗粒物上附着微生物的致病性和持久性。大气颗粒物及其所吸附的病原微生物来源广泛, 种类繁多, 并由于大气污染加重而越发显得重要。本文结合以往文献资料和新型冠状病毒肺炎的一些实验观察数据, 综述了大气颗粒物附着的微生物种类、影响微生物存活的环境条件、与疾病流行的内在关系、大气颗粒物对所附着的可吸入微生物的影响和与疾病相关的毒性效应等 5 个方面, 进一步为大气污染预防和控制措施提供思路和方法。

关键词: PM_{2.5}; 微生物; 病毒; 细菌; 致病性

文章编号: 1673-5897(2021)3-066-12 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Toxicity of Inhalable Microorganisms Attached to PM_{2.5}

Wang Jian^{1,2}, Li Huimin¹, Deng Xiaobei^{1,3,*}

1. School of Public Health, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

2. School of Xinhua Clinical Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200092, China

3. State Key Laboratory of Oncogenes and Related Genes, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200032, China

Received 6 June 2020 accepted 31 July 2020

Abstract: The research on the relationship between air pollution and human health has shown that airborne particles in haze days are coated with a variety of inhalable microorganisms, including viruses, bacteria, and fungi. Parts of organic substances in airborne pollutants have been proved to interact with these microorganisms and then change the pathogenicity and persistence of microorganisms attached to PM_{2.5}. The atmosphere particles and absorbed microorganisms come from various sources and become increasingly important due to the aggravation of PM_{2.5} pollution. This article integrates the newest literature and experimental evidence about SARS-CoV and reviews the species of microorganisms attached to atmosphere particles, environmental conditions affecting the survival of microorganisms, the intrinsic relationship between air pollution and prevalence, the influence of particulate matter on attached microorganisms and toxic effects related to diseases, which provides the thinking and methods for prevention and control of air pollution.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21777099); 上海交通大学公共卫生学院成果为导向本科生拔尖培育项目(16GWZY18)

第一作者: 王健(1997—), 男, 学士, 研究方向为大气污染物的健康风险评价, E-mail: 2837985@sjtu.edu.cn

* 通讯作者 (Corresponding author), E-mail: dengxiaobei@shsmu.edu.cn

Keywords: PM_{2.5}; microorganism; virus; bacteria; pathogenicity

大气颗粒物(particulate matter, PM),是指大气中存在的各种固态和液态颗粒状物质的总称,其中PM_{2.5}作为大气颗粒物的重要组成部分之一,是空气动力直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 颗粒物,其对人类健康的毒性效应在世界范围内引起了学者的广泛关注^[1-3]。估计每年约650万人的死亡被证实与空气污染有关,如果不采取有效的干预措施,到2050年死亡人数可能会翻一番^[4-5]。此外,空气污染相关的经济损失从1990年的2176亿美元增加到2013年的3552亿美元,约增加了23%^[6]。

大气颗粒物的组成成分十分复杂,不仅富含有机物和无机物,还吸附多种细菌和病毒等微生物。目前,针对大气颗粒物的有机和无机成分的毒理学分析已有大量的研究,然而针对大气颗粒物上吸附微生物的毒理学研究较少且还未成系统^[7]。本文综述了污染天气或特殊污染场景中大气颗粒物上附着的微生物种类,影响微生物存活的环境条件,与疾病流行的内在关系,大气颗粒物对所附着的微生物的影响,与疾病相关的毒性效应,进一步为大气污染预防和控制措施提供思路和方法。

1 大气颗粒物上附着的微生物种类 (Species of microorganisms attached to PM)

大气颗粒物的组成成分和来源在不同地区存在差异。根据不同地区的构成,大气颗粒物的非生物成分来源主要分为三大类:化石燃料燃烧、汽车尾气和工业粉尘^[8-11]。其主要成分包括无机物(炭黑等)、有机化合物(多环芳烃等)、水溶性离子(镁离子、铁离子等)、金属(镉、铜等)以及病原微生物等^[12-13]。

炭黑(carbon black, CB)是大气颗粒物的重要组成部分之一,主要由化石燃料不完全燃烧产生,具有直径范围为20~30 nm的多孔球形结构。这种多孔结构具有良好的吸附性,可能为微生物提供了大量的附着位点。初步实验证明,过滤海水中的大量病毒和细菌群落,可以附着在CB上^[14]。

在我国,来自青岛的沙尘暴检测报告表明,2010年3月青岛沙尘暴期间空气样本中总微生物浓度比非沙尘暴期间微生物浓度增加了118.6%^[15]。因此,上述结果提示,大气颗粒物可以作为微生物的载体。大气颗粒物PM_{2.5}在携带和传播微生物过程中起重要作用。北京市的一次严重雾霾事件中,研究人员在收集的PM_{2.5}样本中检测到48种常见的细菌、2

种真菌和3种病毒。这些微生物主要来源于自然界和人类。细菌主要包括放线菌(昏暗地嗜皮菌)、肠杆菌和葡萄球菌等;病毒主要包括腺病毒C和流感病毒,而真菌中最多见烟曲霉菌^[16]。青岛等其他城市的空气监测报告也表明,PM_{2.5}所附着的微生物种类均大体相同,只是相对浓度随地区的改变而改变^[17]。

此外,室内空气中采集的大气颗粒物中也检测到微生物。Moon等^[18]发现,室内大气颗粒物样本中含有的微生物种类主要包括芽孢杆菌、微球菌、肠杆菌、腺病毒、流感病毒和曲霉菌等。其中,葡萄球菌是室内悬浮细菌的主要类型(约占49%~61.3%),腺病毒和甲型流感病毒是室内空气中主要的病毒种类。因此,PM_{2.5}作为微生物载体,能携带多种微生物,而且其种类基本相同。

2 影响微生物存活的环境条件 (Environmental conditions affecting the survival of microorganisms)

研究表明,大气颗粒物上所吸附的微生物存活受到周围环境的影响,其浓度和活性是动态变化的,与温度、季节、区域和湿度等环境条件有关。2016年9月至2017年7月在青岛开展的一项调查显示,大气颗粒物中总微生物浓度在春季和冬季最高,夏季和秋季浓度最低^[17],同时微生物活性与温度呈负相关^[19]。这表明,通过大气颗粒物传播病原微生物的活性可能也受到温度的影响,这可能是流感病毒等通过空气传播型病毒造成疾病季节性流行的证据之一^[20]。据最新的研究报道,新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)在 $10 \text{ }^{\circ}\text{C} \leq \text{外界温度} \leq 20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,相较于其他温度区间,具有最强烈的活性,即传染性和致病性^[21]。

大气颗粒物中微生物的浓度也和区域有关。大气颗粒物中微生物物种丰富度和多样性在郊区和城市中心存在差异。这归因于郊区裸露的土壤,郊区大气颗粒物上富含土壤来源的微生物且总微生物浓度较城市中心更高^[22]。另外,富含湿度的颗粒物可能有利于微生物的生长和存活^[18,23-24],如空气传播的真菌在热带雨林的大气中所占的比例高达45%,而北京的大气颗粒物中真菌占比不到6%^[16,25]。另外,相对湿度在病毒传播中也起到重要作用。最新的研究表明,SARS-COV-2的扩散速率在北半球的温带地区达到峰值,平均温度为 $5 \text{ }^{\circ}\text{C}$,平均气压压强为

0.6 ~ 1.0 kPa,而在较热和较冷的地区则有所下降^[26]。

3 大气颗粒物上吸附的病原微生物与疾病流行之间的内在联系 (Intrinsic connection between pathogenic microorganisms in PM and disease prevalence)

针对大气颗粒物 PM_{2.5} 上附着的可吸入微生物种类而言,其不仅包括对人无害的微生物,还包括少量病毒、细菌和真菌等各种对人体有害的病原体^[16,27-29]。空气传播的呼吸道传染病多由病毒引起,而由细菌和真菌引起的疾病较少^[30]。当致病微生物侵入人体后,产生一系列炎症反应,进而危害人体健康。其中,细菌和真菌可引起过敏反应,并产生细胞毒素,如外毒素、内毒素和真菌毒素,引起毒性效应,进而导致不良的健康效应^[31]。PM_{2.5} 吸附的病原微生物的主要组成成分如表 1 所示。

由于 PM_{2.5} 粒径较小,沉降速度小,可在空气中停留较长时间。利用斯托克斯定律计算,颗粒物直径越小,沉降速度越低,例如,空气动力学直径为 10 μm 的粒子,17 min 下降 3 m,然而空气动力学直径为 5 μm 的颗粒物下降 3 m 需 67 min^[32]。这奠定了 PM_{2.5} 长距离传播的基础。当强风将微生物从土壤或海洋中吹起时,被颗粒物吸附,可被运到数百千米以外^[33]。研究表明,PM_{2.5} 中上附着的细菌病原体经过长距离传播后仍具有生理活性,表现出对人体的致病性^[28,34]。此外,由于病毒和真菌这类病原体体积小,被颗粒物吸附后,再通过空气广泛传播,引起各种空气传染性疾病^[20,35]。这有力地支持流感大流行的可行性。

自 2019 年 12 月开始,SARS-CoV-2 爆发并在

全球大流行^[36]。中国武汉大学蓝柯团队的研究表明,武昌方舱医院院区空气气溶胶中存在 SARS-CoV-2 RNA^[37]。意大利新型冠状病毒肺炎流行区域贝加莫地区的毒理学实验证明,连续 3 周在该地区收集到的 34 份大气颗粒物样本存在 SARS-CoV-2 RNA,率先证实大气颗粒物能够作为 SARS-CoV-2 的载体广泛传播^[38]。此外,最新的研究表明,SARS-CoV-2 确诊病例的增加与空气质量指数和 PM_{2.5} 浓度呈正相关,即 SARS-CoV-2 传染性与大气颗粒物污染程度呈正相关^[21,39]。同时,美国 Vincent 团队也发现了 SARS-CoV-2 在气溶胶老化 3 h 后仍可保持毒性^[40]。这些结果表明,具有传染活性的 SARS-CoV-2 可能持续存在并吸附在空气细颗粒物上并随之扩散传播,进而导致新冠肺炎的流行。因此,研究结果提示,大气颗粒物在 SARS-CoV-2 传播过程中起到重要的作用。

PM_{2.5} 携带的病原体对人体的致病机制和单纯的病原感染有所差异。临床毒理学研究表明,多种病原体诱发呼吸系统相关疾病的发病率与 PM_{2.5} 浓度成正比,PM_{2.5} 可增强可吸入病原体的毒力,即可吸入病原体和 PM_{2.5} 的毒性效应具有协同性,具体研究内容如表 2 所示。

4 大气颗粒物对所附着的微生物性质的影响 (Influence of particulate matter on attached microorganisms)

4.1 增强病毒颗粒的稳定性

大气颗粒物不仅携带病毒颗粒,还携带多种有机和无机物质,病毒颗粒与这些有机或无机物质相

表 1 PM_{2.5} 吸附的病原微生物的主要组成成分

Table 1 The main component of pathogenic microorganisms attached to PM_{2.5}

分类 Classification	种属 Species	毒理效应 Toxic effects	参考文献 Reference
细菌 Bacteria	葡萄球菌 <i>Staphylococcus</i>	葡萄球菌肺炎 Staphylococcal pneumonia	[18-19]
	肺炎链球菌 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	肺炎链球菌肺炎 Pneumococcal pneumonia	[18]
病毒 Virus	腺病毒 Adenovirus	腺病毒肺炎 Adenovirus pneumonia	[18-19]
	流感病毒 Influenza virus	流行性感 Influenza pneumonia	[18-19]
真菌 Fungi	烟曲霉菌 <i>Aspergillus fumigatus</i>	过敏性疾 Anaphylactic disease	[18]

互作用,其稳定性可能发生改变。病毒的稳定性受多种因素的影响,其中2种最主要的机制是病毒颗粒之间的相互作用和病毒颗粒与其他物质的结合^[45-47]。据报道,病毒可在细胞内形成聚集体,细胞破裂时聚集体仍存在^[48]。病毒聚集体可以改善病毒粒子在环境中的稳定性,甚至可以提高对含氯消毒液的耐受性^[49]。病毒聚集体的形成受大气颗粒物中水溶性铁离子等混合物的共同影响^[47]。此外,自然

有机物质(natural organic matter, NOM)也可提高病毒颗粒的持久性。柯萨奇 B5 病毒是一种常见的经呼吸道途径传播的病毒。研究表明,与对照组相比,经热暴露后,与 NOM 中疏水组分混合的柯萨奇 B5 病毒活性没有显著降低^[50]。结果提示 NOM 成分对病毒颗粒有保护作用,这可能是 PM_{2.5} 能够携带病毒保持其生理活性的原因之一。NOM 的疏水性成分复杂多样。NOM 的具体类型如表 3 所示。

表 2 可吸入病原体和 PM_{2.5} 的协同性毒性效应
Table 2 The synergistic toxic effects of inhalable virus and PM_{2.5}

研究地点 Location of research	研究对象 Participants	PM _{2.5} 浓度 Concentration of PM _{2.5}	病原体种类 Types of pathogens	毒性效应 Toxic effects	参考文献 Reference
智利圣地亚哥 Santiago, Chile	儿童(年龄<15岁) (n=72 479) Children (age less than 15) (n=72 479)	41.2 pg·m ⁻³	呼吸道合胞病毒 Respiratory syncytial virus	呼吸系统感染发病率 显著升高(P<0.05) Morbidity of respiratory diseases was significantly increased (P<0.05)	[41]
美国犹他州 Utah, USA	住院病人(n=146 397) Inpatients (n=146 397)	7 μg·m ⁻³	呼吸道合胞病毒 和流感病毒 Respiratory syncytial virus and influenza virus	下呼吸道感染发病率 显著升高(P<0.05) Morbidity of lower respiratory tract infection was significantly increased (P<0.05)	[42]
中国合肥市 Hefei, China	门诊病人(n=13 312) Outpatients (n=13 312)	76.64 μg·m ⁻³	流感病毒 Influenza virus	流感发病率显著升高(P<0.05) Morbidity of influenza was significantly increased (P<0.05)	[43]
中国 108 个城市 长途汽车站 Coach stations in 108 cities, China	车站员工 (n=3 194) Station staff (n=3 194)	51.0 μg·m ⁻³ (夏季 Summer) 58 μg·m ⁻³ (冬季 Winter)	真菌 Fungi	过敏性鼻炎发病率 显著升高(P<0.05) Morbidity of anaphylactic rhinitis was significantly increased (P<0.05)	[44]

表 3 自然有机物质 (NOM) 中可增强病毒热稳定性的主要成分

Table 3 The main components of natural organic matter (NOM) that enhance the thermal stability of virus

NOM 主要成分 Main components of NOM	靶病毒 Target virus	参考文献 Reference
脂多糖 Lipopolysaccharide	柯萨奇 B5 病毒 Coxsackievirus B5	[50]
鼠李糖脂 Rhamnolipid		
多糖 Polysaccharides	脊髓灰质炎病毒 Poliovirus 诺如病毒 Human G II 4 norovirus	[10] [51]
大肠埃希菌 Escherichia coli	呼肠孤病毒 Reovirus	[52]

进一步研究表明, NOM 中的有机成分如细菌包膜成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和肽聚糖能够增强微生物的热稳定性和病毒衣壳的完整性。当温度升高时,不断升高 LPS 浓度可以逐渐延缓脊髓灰质炎病毒核酸的释放,从而增加病毒的稳定性^[10,50,52]。研究人员发现,LPS 通过结合脊髓灰质炎病毒表面特异性衣壳蛋白,增强与细胞表面受体蛋白的亲合力,从而增强了脊髓灰质炎病毒对细胞的附着性和环境适应性。然而,这个规律似乎不是对所有病毒均适用。另一组相似的病毒实验发现,细菌或细菌包膜成分不能显著增强呼肠孤病毒对细胞的附着^[52]。此外,研究人员还发现,颗粒物上吸附的病毒和细菌互相作用,病毒颗粒可通过减少自身裂解来促进细菌生长^[53]。这提示,颗粒物附着的病毒颗粒在 NOM 以及细菌相互间复杂的作用模式,但是相关具体机制有待进一步探索。

4.2 增强细菌的耐药性

由于世界范围内各种抗生素的过度使用,大气环境中的细菌存在多种抗生素耐药基因(antibiotic resistance genes, ARGs)。另外,众多研究阐明了大量不同种类的 ARGs 在 PM_{2.5} 上存在和传播的证据^[54-55]。由于不同城市使用抗生素的总剂量和类型不同,环境中存在的 ARGs 类型也不尽相同。例如,不同地区大气环境中, β -内酰胺类抗生素抗性基因的相对浓度随地区不同,在北京的大气中,其是 ARGs 最主要类型,而在南非约翰内斯堡的大气环境中含量很低^[56]。

ARGs 的遗传途径主要是 2 种方式:自我复制遗传和水平基因转移(horizontal gene transfer, HGT)^[57]。在质粒等可移动的细菌遗传元件的帮助下,ARGs 可以从一种细菌传播到另一种细菌或从环境传播到细菌。因此,以 PM_{2.5} 为载体,ARGs 能够整合到不同地区的不同细菌中,从而增强了细菌抵抗抗生素的作用^[58-59],导致细菌感染的临床诊疗更加复杂,抗生素的疗效下降,增加细菌感染的重症率。研究表明,在富含 ARGs 的城市固体废物处理系统内,空气气溶胶分离的蜡样芽孢杆菌的 ARGs 载量显著高于普通空气中蜡样芽孢杆菌的 ARGs 载量,这提示 PM_{2.5} 能作为载体将 ARGs 整合到可吸入病原微生物的基因组中,增强致病菌对抗生素的耐受性,导致临床诊疗的难度增加^[60]。进一步针对大气颗粒物上的细菌进行宏基因组测序发现,磺胺抗性基因 *sulI* 是微生物共存网络中的一大基石,

sulI 通常位于 1 型整合子保守区域中,而 1 型整合子是携带 ARGs 到其他细菌的 HGT 元件,因此,推测 *sulI* 可能在 ARGs 转移到细菌的过程中发挥关键性作用^[54]。

PM_{2.5} 成分复杂,其组分主要通过提高 ARGs 丰度和改变细菌膜结构影响细菌耐药性。PM_{2.5} 中含有多种金属和金属离子,如镁离子(Mg²⁺)、铜(Cu)和铬(Cr)等。Mg²⁺ 已被证实是生化酶激活的重要部分,研究认为它可以正向调节细菌菌落的 ARGs 丰度^[22,54]。研究表明,土壤中 Cu 和 Cr 水平与 ARGs 呈正相关^[61],与 Cu、Cr 促进携带有 ARGs 的质粒发生 HGT 过程有关。PM_{2.5} 中的 CB 也改变细菌膜结构。研究表明,CB 使肺炎链球菌 PR201 的细胞膜变为具有复杂突起和通道的结构。石英颗粒是一种直径与 CB 相似但化学活性低的微粒。然而,在石英单独作用下,肺炎链球菌的膜结构并未发生变化^[62]。这个结果提示,CB 可以通过某些生化反应改变细菌膜结构。进一步,将蛋白酶 K 和抗生素分别处理肺炎链球菌,发现经 CB 处理后的肺炎链球菌对蛋白酶 K 的耐受性明显下降,说明细菌生物膜中的蛋白含量较未经 CB 处理组明显上升。此外,经 CB 预处理的肺炎链球菌,使用青霉素 G 处理后,青霉素 G 的最小抑菌浓度显著升高^[62],结果提示,CB 使肺炎链球菌的耐药性升高。因此 PM_{2.5} 可通过炭核促进细菌耐药性升高。

此外,PM_{2.5} 上也附着真菌等真核生物,但是真菌与 PM_{2.5} 间相互作用关系及其性质改变相关的研究目前较少,需要进一步的实验确证。

5 大气颗粒物所吸附致病微生物与疾病相关的毒性效应 (Disease-related toxic effects on pathogenic microorganisms in PM)

5.1 病毒的致病性

人体的非特异性免疫反应主要是由干扰素和各类细胞因子介导的。当病毒侵袭宿主细胞时,相关细胞信号通路被激活从而细胞分泌各类细胞因子。当病毒侵袭人体时,人体的先天性免疫和后天免疫会被相继激活。病毒侵入人体后,首先激活先天性免疫。病毒粒子被巨噬细胞表面的模式识别受体识别,激活巨噬细胞内的 TLR3 和 RIG-I 信号通路并产生各种免疫因子,譬如 I 型干扰素(IFN)等^[63]。其中 IFN 是一种促进细胞因子和免疫因子分泌的特异性抗病毒糖蛋白^[64]。此外,病毒侵染的细胞也产生多种 IFN,包括有 IFN- β 和 IFN- γ 。研究证实,水

泡性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)的RNA在侵入细胞后能激活TBK1-IRF3信号通路、MAPK信号通路,促进感染细胞能产生IFN- β 以应对病毒感染^[65-66]。与此同时,CD4⁺T细胞接受抗原呈递后,后天免疫也参与病毒免疫。

大量的临床病例分析发现,病毒的复制水平与PM_{2.5}呈浓度相关性增长^[67-70]。Dolci等^[68]对人类多瘤病毒做定量分析发现,PM_{2.5}浓度每提高1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$,病人血液中病毒载量就会同比升高3.6%。血液中病毒载量的提高,不仅增加了病人感染病毒后的疾病风险,而且病人住院率和疾病预后也随之提高和恶化。

此外,大量的毒理学研究表明,PM_{2.5}和病毒的协同毒性效应主要分成5个方面:促进病毒复制、增强细胞凋亡、抑制抗病毒因子的表达、调控细胞表观遗传和增强自身免疫反应。

5.1.1 促进病毒复制的作用

近年来流式细胞术的运用也推动了PM_{2.5}体外作用机制的研究。研究发现,随着PM_{2.5}浓度的提高,流式细胞仪检测到VSV感染的A549细胞内某种粒子结构增大以及VSV病毒复制增强,这提示PM_{2.5}可能被细胞吞噬入内^[69]。Lambert等^[71]将呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)感染的小鼠单独暴露于CB一周后发现,CB并不能促进RSV的复制,但是,进一步分离小鼠的巨噬细胞,分析发现CB能下调*tnf- α* 和*ip-10* mRNA的转录水平。IP-10是一种作用于Th1细胞上CXCR3受体的趋化因子,能招募各类淋巴细胞增强免疫应答^[72]。因此,CB可能主要是通过调控Th1/Th2细胞平衡来调节抗病毒免疫而不能直接促进病毒复制。Clifford等^[73]发现PM₁₀中的铁离子与病毒复制呈正相关。人类骨髓细胞系THP-1体外培养实验也证实游离铁离子能下调细胞内新喋呤表达,减少色氨酸降解从而下调IFN- γ 的表达水平^[74]。因此,实验结果提示,游离铁离子可能是病毒感染细胞后,促进病毒复制的主要催化剂。

5.1.2 促进细胞凋亡方面的作用

细胞的凋亡主要是由半胱天冬氨酸酶-3和半胱天冬氨酸酶-9介导进行的^[75]。在VSV和PM_{2.5}共暴露的A549细胞模型中,蛋白定量分析可知,半胱天冬氨酸酶-3和半胱天冬氨酸酶-9的前体蛋白表达水平与PM_{2.5}暴露浓度(0、100和200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)呈负相关性。同时,使用流式细胞仪检测也进一步

证实,相较于VSV单一暴露的A549细胞,VSV预处理后,随着PM_{2.5}浓度(0、50、100和200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)和暴露时间(3、6、12和24 h)的增加,A549细胞凋亡的比率增高,其结果具有统计学差异^[69]。PM_{2.5}可通过氧化应激反应,进而抑制细胞活性和促进细胞凋亡,而VSV也可诱导细胞凋亡^[76-77]。因此,我们推测PM_{2.5}和VSV共同作用下,能够协同诱导细胞凋亡。

5.1.3 抑制抗病毒因子表达的作用

在PM_{2.5}与VSV或柯萨奇B5病毒等共暴露的细胞模型中,蛋白定量实验结果表明,干扰素IFN- β 、IFN- γ 等以及CCL-5和CXCL-10等细胞因子的表达水平均显著下降^[69-70,78]。在VSV-PM_{2.5}共暴露的细胞模型中,TBK1-IRF3信号通路中的TBK1、IRF-3和磷酸化IRF-3蛋白的表达量均下降。但有意思的是,MAPK信号通路中的磷酸化P38和ERK1/2蛋白的表达量上升^[69]。虽然MAPK信号通路也能够诱导IFN- β 的表达和分泌,但是TBK1-IRF3信号通路是介导IFN- β 分泌的主要信号通路^[79]。进一步研究发现,经蛋白泛素化抑制剂MG132预处理后,VSV-PM_{2.5}诱导的磷酸化IRF-3蛋白水平升高,提示PM_{2.5}可能是通过抑制磷酸化IRF-3蛋白泛素化降解,进而抑制IFN- β 的分泌^[69]。此外,相较于无PM_{2.5}暴露组,将PM_{2.5}预暴露一周后的小鼠感染流感病毒后,小鼠的IFN- β 分泌水平及其下游基因寡腺苷酸合成酶-1的表达水平均降低^[67]。

5.1.4 调控细胞表观遗传水平

组蛋白修饰酶对组蛋白进行化学修饰,这些化学修饰包括:组蛋白的甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化等,进而对启动子、增强子结合的组蛋白进行调节,以达到调节基因表达水平的目的。组蛋白甲基化酶Kdm6a在调节IFN- β 基因表达过程中发挥重要的作用,可通过增强*ifnb1*基因增强子的活性,最终上调IFN- β 的表达和分泌水平^[80]。体外培养的原代小鼠巨噬细胞经PM_{2.5}暴露48 h后,组蛋白甲基化酶Kdm6a的蛋白水平明显下降。进一步使用核染色质免疫沉淀实验方法,检测位于IFN- β 基因启动子上结合的组蛋白H3K4和H3K9甲基化位点,结果显示这2个位点的甲基化水平明显下降。结果提示,PM_{2.5}对免疫细胞的表观遗传水平也有显著影响。

5.1.5 增强自身免疫反应

Th1细胞和Th2细胞等特异性免疫调节细胞在

抗病毒反应中也发挥了重要作用。Th1 细胞能分泌 IFN- γ 等细胞因子抵御病毒感染,而 Th2 细胞分泌 IL-4 等免疫因子,以及促进 IgE 介导的 I 型免疫反应。当 Th1/Th2 细胞比例升高, Th1 细胞调控占主导地位时,机体对病原体感染的免疫应答增强,而 Th2 细胞调控占主导地位时,机体对超敏反应等自身免疫的应答增强,故 Th1/Th2 细胞比例对机体免疫反应的调控有重要作用。研究表明,柴油机废气细颗粒物暴露后,小鼠体内 Th2 细胞相关细胞因子表达相对 Th1 增加, Th1/Th2 比例失调而引起抗病毒免疫抑制^[81-82]。PM_{2.5}(1.6、8.0 和 40.0 mg·kg⁻¹) 暴露的小鼠实验结果表明, PM_{2.5} 通过能改变介导 Th1/Th2 相关细胞因子分泌的转录因子表达,进而改变 Th1/Th2 水平,如下调 Th1 细胞中介导 IFN- γ 分泌的 T-bet 因子表达以及上调 Th2 细胞中介导 IL-4 分泌的 STAT6 和 GATA-3 因子表达^[82-85]。此外,近年研究结果证实, PM_{2.5} 可作用于 Th17 免疫细胞,以调控抗病毒免疫水平。Th17 细胞分泌的 IL-17 联合 TNF- α 等炎症因子增强自身免疫反应^[86]。PM_{2.5} 和柯萨奇 B5 病毒共同暴露的小鼠实验证明, Th17 细胞数目、IL-17 和调节 IL-17 表达的转录因子 *ROR γ t* 表达水平显著升高,此外,柯萨奇 B5 病毒感染引起的心肌自身免疫损伤,在 PM_{2.5} 的作用下显著增强^[70]。综上所述, PM_{2.5} 主要通过以上 5 种机制调控细胞抗病毒免疫反应,主要的作用靶点如表 4 所示。

5.2 细菌的致病性

PM_{2.5} 同样能影响机体的抗细菌免疫应答。大量的研究表明, PM_{2.5} 主要是通过下调 IL-17、IFN- γ 和 TNF- α 等炎症因子的表达水平来抑制机体对细菌的免疫应答^[87-88]。

除去体外细菌来源的感染,位于体内上呼吸道和消化道的定植细菌也是引起机体细菌感染的重要来源。健康人体的咽喉黏膜表面定植有大量的肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌,若咽喉的细菌定植到下呼吸道,则能引发下呼吸道的细菌感染。研究表明,将健康小鼠暴露在无茵的 CB 7 d 后,小鼠肺泡灌洗液中检测出肺炎链球菌的存在^[62]。由此可以推测 PM_{2.5} 能促进上呼吸道细菌向下呼吸道的迁移和定植。类似地,有文献报道, PM₁₀ 能通过抑制肠壁巨噬细胞和促进炎症因子的表达间接增加了肠道的通透性,促进肠道细菌侵入门静脉引发菌血症即血液中出现微生物^[88]。

5.3 真菌的致病性

真菌本身可以通过多种方式引起毒性效应,主要包括有三大类:过敏反应(哮喘、过敏性鼻炎)、感染(曲霉病)和中毒性反应(β -1,3-葡聚糖中毒反应)^[89-91]。这归因于 PM_{2.5} 颗粒比表面积大,其上吸附大量真菌容易随之沉积在肺部,进而引发疾病。通过体外培养研究还发现,真菌分解底物能刺激人体出现一些非特异性症状,如咽喉疼痛不适等^[92]。此外,有文献报道,真菌孢子裂解产生的碎片同样对

表 4 PM_{2.5} 调控细胞抗病毒免疫反应主要靶点

Table 4 Main targets of anti-viral immunoreactions regulated by PM_{2.5}

病毒 Virus	作用靶点 Target spots	毒性效应 Toxic effects	参考文献 Reference
水泡性口炎病毒 Vesicular stomatitis virus	半胱天冬氨酸酶-3 和半胱天冬氨酸酶-9 的前体 Pro-caspase-3 and pro-caspase-9	促进细胞凋亡 Promoting cell apoptosis	[69]
	磷酸 IRF-3 泛素化位点 Phosphor-IRF-3 ubiquitination	抑制 IFN- β 分泌 Inhibiting the secretion of IFN- β	
流感病毒 Influenza virus	寡腺苷酸合成酶-1 Oligoadenylate synthetase-1	抑制细胞非特异性抗病毒反应 Inhibiting nonspecific antiviral response	[67,80]
	H3K4 和 H3K9 甲基化位点 H3K4 and H3K9 methylation sites	抑制 IFN- β 表达 Inhibiting expression of IFN- β	
柯萨奇 B5 病毒 Coxsackievirus B5	<i>RORγt</i>	增强自身免疫应答 Strengthening anti-immune response	[70]
呼吸道合胞病毒 Respiratory syncytial virus	IP-10	抑制 Th1 细胞募集淋巴细胞 Inhibiting Th1 cells from recruiting lymphocytes	[71]

人体健康产生巨大威胁^[93]。Górný 等^[94]使用光学粒子测量器测量发现,在同等条件下,真菌碎片释放到空气中的速度远远大于孢子(最长达 320 倍),并且释放的体积更小,更易被吸入呼吸道深处。对真菌碎片进行特异性酶联免疫吸附实验证实,真菌碎片中依然存在相对应真菌的特异性抗原^[94]。这表明真菌碎片也同时存在生物学意义,能刺激机体免疫系统并引发毒性反应。

6 结论和展望 (Conclusion and prospects)

虽然近年空气污染相关的科学研究有较大的进展,但是大气颗粒物上附着的病原微生物这一研究方向未受到足够的重视。大气颗粒物是空气中细菌、真菌和病毒的良好载体,得益于大比表面积,携带着各种病原体的大气颗粒物能够随风传播和扩散,极易引起流感等传染病的流行。此外,大气颗粒物能增强病毒粒子的热稳定性以及通过 ARGs 的传播增强环境中细菌的耐药性,增加了呼吸道感染的机会和治疗的难度。遗憾的是,关于大气颗粒物中病原体的来源、分布、传播以及相互作用机制的研究没有深入展开。基于目前的研究情况,笔者认为未来相关研究可以从以下 3 个方面开展。对大气颗粒物中耐药菌开展监测,可以提供常见耐药菌的种类和比例数据,为抗生素的使用提供数据基础。其次,大气颗粒物中的病原体分布受到多方面因素的影响,但现阶段的研究仅停留在定性研究上,对病原体传播扩散机制以及活性改变缺少较为严谨的数据模型。另外,目前的大气颗粒物毒理学主要针对呼吸道感染,而消化系统等其他系统感染的毒理学研究仍是空白。

通讯作者简介: 邓晓蓓(1984—),女,博士,副教授,主要研究方向为大气颗粒物 PM_{2.5} 对健康影响的机制研究。

参考文献 (References):

- [1] Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, et al. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: An analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project [J]. *Lancet*, 2014, 383(9919): 785-795
- [2] Langrish J P, Mills N L. Air pollution and mortality in Europe [J]. *Lancet*, 2014, 383(9919): 758-760
- [3] Shah A S, Langrish J P, Nair H, et al. Global association of air pollution and heart failure: A systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2013, 382(9897): 1039-1048
- [4] Figueres C, Landrigan P J, Fuller R. Tackling air pollution, climate change, and NCDs: Time to pull together [J]. *Lancet*, 2018, 392(10157): 1502-1503
- [5] Lelieveld J, Evans J S, Fnais M, et al. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale [J]. *Nature*, 2015, 525(7569): 367-371
- [6] Niu Y, Chen R J, Kan H D. Air pollution, disease burden, and health economic loss in China [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2017, 1017: 233-242
- [7] Kuhn D M, Ghannoum M A. Indoor mold, toxigenic fungi, and *Stachybotrys chartarum*: Infectious disease perspective [J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2003, 16(1): 144-172
- [8] Wu Y S, Fang G C, Fu P P, et al. The measurements of ambient particulates (TSP, PM_{2.5}, PM_{2.5-10}), chemical component concentration variation, and mutagenicity study during 1998-2001 in central Taiwan [J]. *Journal of Environmental Science and Health Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, 2002, 20(1): 45-59
- [9] Aguilera I, Eeftens M, Meier R, et al. Land use regression models for crustal and traffic-related PM_{2.5} constituents in four areas of the SAPALDIA study [J]. *Environmental Research*, 2015, 140: 377-384
- [10] Estillore A D, Trueblood J V, Grassian V H. Atmospheric chemistry of bioaerosols: Heterogeneous and multiphase reactions with atmospheric oxidants and other trace gases [J]. *Chemical Science*, 2016, 7(11): 6604-6616
- [11] Jaenicke R. Abundance of cellular material and proteins in the atmosphere [J]. *Science*, 2005, 308(5718): 73
- [12] An J L, Cao Q M, Zou J N, et al. Seasonal variation in water-soluble ions in airborne particulate deposition in the suburban Nanjing area, Yangtze River Delta, China, during haze days and normal days [J]. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2018, 74(1): 1-15
- [13] Bi C L, Chen Y T, Zhao Z Z, et al. Characteristics, sources and health risks of toxic species (PCDD/Fs, PAHs and heavy metals) in PM_{2.5} during fall and winter in an industrial area [J]. *Chemosphere*, 2020, 238: 124620
- [14] Groulx N, Urch B, Duchaine C, et al. The Pollution Particulate Concentrator (PoPCon): A platform to investigate the effects of particulate air pollutants on viral infectivity [J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 628-629: 1101-1107
- [15] Li M F, Qi J H, Zhang H D, et al. Concentration and size distribution of bioaerosols in an outdoor environment in the Qingdao coastal region [J]. *Science of the Total Environment*, 2011, 409(19): 3812-3819

- [16] Cao C, Jiang W J, Wang B Y, et al. Inhalable microorganisms in Beijing's PM_{2.5} and PM₁₀ pollutants during a severe smog event [J]. *Environmental Science & Technology*, 2014, 48(3): 1499-1507
- [17] 宫静, 祁建华, 李鸿涛. 青岛近海生物气溶胶中总微生物的分布特征[J]. *环境科学*, 2019, 40(8): 3477-3488
Gong J, Qi J H, Li H T. Distribution of total microbes in atmospheric bioaerosols in the coastal region of Qingdao [J]. *Environmental Science*, 2019, 40(8): 3477-3488 (in Chinese)
- [18] Moon K W, Huh E H, Jeong H C. Seasonal evaluation of bioaerosols from indoor air of residential apartments within the metropolitan area in South Korea [J]. *Environmental Monitoring and Assessment*, 2014, 186(4): 2111-2120
- [19] 孟祥斌, 李孟哲, 李鸿涛, 等. 青岛近海冬季大气生物气溶胶中微生物活性研究[J]. *环境科学*, 2016, 37(11): 4147-4155
Meng X B, Li M Z, Li H T, et al. Microbial activity in bioaerosols in winter at the coastal region of Qingdao [J]. *Environmental Science*, 2016, 37(11): 4147-4155 (in Chinese)
- [20] Zhao Y, Richardson B, Takle E, et al. Airborne transmission may have played a role in the spread of 2015 highly pathogenic avian influenza outbreaks in the United States [J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 11755
- [21] Xu H, Yan C H, Fu Q Y, et al. Possible environmental effects on the spread of COVID-19 in China [J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 731: 139211
- [22] Gandolfi I, Bertolini V, Bestetti G, et al. Spatio-temporal variability of airborne bacterial communities and their correlation with particulate matter chemical composition across two urban areas [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2015, 99(11): 4867-4877
- [23] Lowen A C, Mubareka S, Steel J, et al. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature [J]. *PLoS Pathogens*, 2007, 3(10): 1470-1476
- [24] Stanier C O, Khlystov A Y, Chan W R, et al. A method for the in situ measurement of fine aerosol water content of ambient aerosols: The dry-ambient aerosol size spectrometer (DAASS) [J]. *Aerosol Science and Technology*, 2004, 38: 215-228
- [25] Després V, Huffman J A, Burrows S M, et al. Primary biological aerosol particles in the atmosphere: A review [J]. *Tellus B: Chemical and Physical Meteorology*, 2012, 64(1): 15598
- [26] Setti L, Passarini F, de Gennaro G, et al. Airborne transmission route of COVID-19: Why 2 meters/6 feet of interpersonal distance could not be enough [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, 17(8): E2932
- [27] Zhang J, Li Y, Xu E, et al. Bacterial communities in PM_{2.5} and PM₁₀ in broiler houses at different broiler growth stages in spring [J]. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 2019, 22(3): 495-504
- [28] Yamaguchi N, Ichijo T, Sakotani A, et al. Global dispersion of bacterial cells on Asian dust [J]. *Scientific Reports*, 2012, 2: 525
- [29] Qi Y Z, Li Y P, Xie W W, et al. Temporal-spatial variations of fungal composition in PM_{2.5} and source tracking of airborne fungi in mountainous and urban regions [J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 708: 135027
- [30] Franklin C. Residential exposure assessment, a sourcebook [J]. *Risk Analysis*, 2005, 25(3): 778-779
- [31] Ljubimova J Y, Braubach O, Patil R, et al. Coarse particulate matter (PM_{2.5-10}) in Los Angeles Basin air induces expression of inflammation and cancer biomarkers in rat brains [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8: 5708
- [32] Tellier R. Aerosol transmission of influenza A virus: A review of new studies [J]. *Journal of the Royal Society, Interface*, 2009, 6(Suppl 6): S783-S790
- [33] Mayol E, Jiménez M A, Herndl G J, et al. Corrigendum: Resolving the abundance and air-sea fluxes of airborne microorganisms in the North Atlantic Ocean [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 1971
- [34] Mayol E, Arrieta J M, Jiménez M A, et al. Long-range transport of airborne microbes over the global tropical and subtropical ocean [J]. *Nature Communications*, 2017, 8(1): 201
- [35] Reche I, D'Orta G, Mladenov N, et al. Deposition rates of viruses and bacteria above the atmospheric boundary layer [J]. *The ISME Journal*, 2018, 12(4): 1154-1162
- [36] Khot W Y, Nadkar M Y. The 2019 novel coronavirus outbreak—A global threat [J]. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 2020, 68(3): 67-71
- [37] Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals [J]. *Nature*, 2020, 582(7813): 557-560
- [38] Setti L, Passarini F, de Gennaro G, et al. SARS-CoV-2 RNA found on particulate matter of Bergamo in Northern Italy: First evidence [J]. *Environmental Research*, 2020, 188: 109754
- [39] Zoran M A, Savastru R S, Savastru D M, et al. Assessing the relationship between surface levels of PM_{2.5} and PM₁₀ particulate matter impact on COVID-19 in Milan, Italy

- [J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 738: 139825
- [40] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D H, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1 [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(16): 1564-1567
- [41] Matus C P, Oyarzún G M. Impact of particulate matter (PM_{2.5}) and children's hospitalizations for respiratory diseases. A case cross-over study [J]. *Revista Chilena De Pediatría*, 2019, 90(2): 166-174
- [42] Horne B D, Joy E A, Hofmann M G, et al. Short-term elevation of fine particulate matter air pollution and acute lower respiratory infection [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2018, 198(6): 759-766
- [43] Liu X X, Li Y P, Qin G Y, et al. Effects of air pollutants on occurrences of influenza-like illness and laboratory-confirmed influenza in Hefei, China [J]. *International Journal of Biometeorology*, 2019, 63(1): 51-60
- [44] Li L, Liu H, Wang Y, et al. Construction of a nomogram for predicting the risk of allergic rhinitis among employees of long-distance bus stations in China [J]. *Indoor Air*, 2020, 30(6): 1178-1188
- [45] Hassard F, Gwyther C L, Farkas K, et al. Abundance and distribution of enteric bacteria and viruses in coastal and estuarine sediments—A review [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 1692
- [46] Thurston-Enriquez J A, Haas C N, Jacangelo J, et al. Chlorine inactivation of adenovirus type 40 and feline calicivirus [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2003, 69(7): 3979-3985
- [47] Gerba C P, Betancourt W Q. Viral aggregation: Impact on virus behavior in the environment [J]. *Environmental Science & Technology*, 2017, 51(13): 7318-7325
- [48] Narang H K, Codd A A. Frequency of preclumped virus in routine fecal specimens from patients with acute non-bacterial gastroenteritis [J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 1981, 13(5): 982-988
- [49] Kahler A M, Cromeans T L, Metcalfe M G, et al. Aggregation of adenovirus 2 in source water and impacts on disinfection by chlorine [J]. *Food and Environmental Virology*, 2016, 8(2): 148-155
- [50] Waldman P, Lucas F S, Varrault G, et al. Hydrophobic organic matter promotes coxsackievirus B5 stabilization and protection from heat [J]. *Food and Environmental Virology*, 2020, 12(2): 118-129
- [51] Esseili M A, Wang Q H, Saif L J. Binding of human GII.4 Norovirus virus-like particles to carbohydrates of ro-maine lettuce leaf cell wall materials [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2012, 78(3): 786-794
- [52] Berger A K, Yi H, Kearns D B, et al. Bacteria and bacterial envelope components enhance mammalian reovirus thermostability [J]. *PLoS Pathogens*, 2017, 13 (12): e1006768
- [53] Weinbauer M G, Bettarel Y, Cattaneo R, et al. Viral ecology of organic and inorganic particles in aquatic systems: Avenues for further research [J]. *Aquatic Microbial Ecology: International Journal*, 2009, 57(3): 321-341
- [54] Hu J L, Zhao F Z, Zhang X X, et al. Metagenomic profiling of ARGs in airborne particulate matters during a severe smog event [J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 615: 1332-1340
- [55] Xie J W, Jin L, Luo X S, et al. Seasonal disparities in airborne bacteria and associated antibiotic resistance genes in PM_{2.5} between urban and rural sites [J]. *Environmental Science & Technology Letters*, 2018, 5(2): 74-79
- [56] Li J, Cao J J, Zhu Y G, et al. Global survey of antibiotic resistance genes in air [J]. *Environmental Science & Technology*, 2018, 52(19): 10975-10984
- [57] Martínez J L, Coque T M, Baquero F. What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2015, 13(2): 116-123
- [58] Levy S B, FitzGerald G B, Macone A B. Spread of antibiotic-resistant plasmids from chicken to chicken and from chicken to man [J]. *Nature*, 1976, 260(5546): 40-42
- [59] Zhu Y G, Zhao Y, Li B, et al. Continental-scale pollution of estuaries with antibiotic resistance genes [J]. *Nature Microbiology*, 2017, 2: 16270
- [60] Li L Y, Wang Q, Bi W J, et al. Municipal solid waste treatment system increases ambient airborne bacteria and antibiotic resistance genes [J]. *Environmental Science & Technology*, 2020, 54(7): 3900-3908
- [61] Knapp C W, McCluskey S M, Singh B K, et al. Antibiotic resistance gene abundances correlate with metal and geochemical conditions in archived Scottish soils [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27300
- [62] Hussey S J K, Purves J, Allcock N, et al. Air pollution alters *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* biofilms, antibiotic tolerance and colonization [J]. *Environmental Microbiology*, 2017, 19(5): 1868-1880
- [63] Wu W X, Zhang W, Duggan E S, et al. RIG-I and TLR3 are both required for maximum interferon induction by influenza virus in human lung alveolar epithelial cells [J]. *Virology*, 2015, 482: 181-188
- [64] Platanius L C, Uddin S, Domanski P, et al. Differences in

- interferon alpha and beta signaling. Interferon beta selectively induces the interaction of the alpha and betaL subunits of the type I interferon receptor [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271(39): 23630-23633
- [65] Perng Y C, Lenschow D J. ISG15 in antiviral immunity and beyond [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2018, 16(7): 423-439
- [66] Li S, Zhu M Z, Pan R G, et al. The tumor suppressor PTEN has a critical role in antiviral innate immunity [J]. *Nature Immunology*, 2016, 17(3): 241-249
- [67] Ma J H, Song S H, Guo M, et al. Long-term exposure to PM_{2.5} lowers influenza virus resistance via down-regulating pulmonary macrophage Kdm6a and mediates histones modification in IL-6 and IFN- β promoter regions [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 493(2): 1122-1128
- [68] Dolci M, Favero C, Bollati V, et al. Particulate matter exposure increases JC polyomavirus replication in the human host [J]. *Environmental Pollution*, 2018, 241: 234-239
- [69] Wu J, Zhu K H, Luo X L, et al. PM_{2.5} promotes replication of VSV by ubiquitination degradation of phospho-IRF₃ in A549 cells [J]. *Toxicology in Vitro*, 2020, 62: 104698
- [70] Xie Y Q, Zhang X, Tian Z Y, et al. Preexposure to PM_{2.5} exacerbates acute viral myocarditis associated with Th17 cell [J]. *International Journal of Cardiology*, 2013, 168(4): 3837-3845
- [71] Lambert A L, Trasti F S, Mangum J B, et al. Effect of preexposure to ultrafine carbon black on respiratory syncytial virus infection in mice [J]. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 2003, 72(2): 331-338
- [72] Neville L F, Mathiak G, Bagasra O. The immunobiology of interferon-gamma inducible protein 10 kD (IP-10): A novel, pleiotropic member of the C-X-C chemokine superfamily [J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 1997, 8(3): 207-219
- [73] Clifford H D, Perks K L, Zosky G R. Geogenic PM₁₀ exposure exacerbates responses to influenza infection [J]. *Science of the Total Environment*, 2015, 533: 275-282
- [74] Weiss G, Fuchs D, Hausen A, et al. Iron modulates interferon-gamma effects in the human myelomonocytic cell line THP-1 [J]. *Experimental Hematology*, 1992, 20(5): 605-610
- [75] Fan Y, Bergmann A. The cleaved-Caspase-3 antibody is a marker of Caspase-9-like DRONC activity in *Drosophila* [J]. *Cell Death & Differentiation*, 2010, 17(3): 534-539
- [76] Zhou T, Hu Y, Wang Y X, et al. Fine particulate matter (PM_{2.5}) aggravates apoptosis of cigarette-inflamed bronchial epithelium *in vivo* and *in vitro* [J]. *Environmental Pollution*, 2019, 248: 1-9
- [77] Koyama A H. Induction of apoptotic DNA fragmentation by the infection of vesicular stomatitis virus [J]. *Virus Research*, 1995, 37(3): 285-290
- [78] Ritchie A I, Farne H A, Singanayagam A, et al. Pathogenesis of viral infection in exacerbations of airway disease [J]. *Annals of the American Thoracic Society*, 2015, 12(Suppl 2): S115-S132
- [79] Bakshi S, Taylor J, Strickson S, et al. Identification of TBK₁ complexes required for the phosphorylation of IRF₃ and the production of interferon B [J]. *The Biochemical Journal*, 2017, 474(7): 1163-1174
- [80] Li X, Zhang Q, Shi Q Z, et al. Demethylase Kdm6a epigenetically promotes IL-6 and IFN- β production in macrophages [J]. *Journal of Autoimmunity*, 2017, 80: 85-94
- [81] Granum B, Gaarder P I, Groeng E, et al. Fine particles of widely different composition have an adjuvant effect on the production of allergen-specific antibodies [J]. *Toxicology Letters*, 2001, 118(3): 171-181
- [82] Zhao J Z, Xie Y Q, Qian C Y, et al. Imbalance of Th1 and Th2 cells in cardiac injury induced by ambient fine particles [J]. *Toxicology Letters*, 2012, 208(3): 225-231
- [83] Szabo S J, Kim S T, Costa G L, et al. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment [J]. *Cell*, 2000, 100(6): 655-669
- [84] Kaplan M H, Schindler U, Smiley S T, et al. Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for development of Th2 cells [J]. *Immunity*, 1996, 4(3): 313-319
- [85] Zheng W, Flavell R A. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells [J]. *Cell*, 1997, 89(4): 587-596
- [86] Afzali B, Lombardi G, Lechler R I, et al. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease [J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2007, 148(1): 32-46
- [87] Larcombe A N, Foong R E, Boylen C E, et al. Acute diesel exhaust particle exposure increases viral titre and inflammation associated with existing influenza infection, but does not exacerbate deficits in lung function [J]. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2013, 7(5): 701-709
- [88] Salim S Y, Jovel J, Wine E, et al. Exposure to ingested airborne pollutant particulate matter increases mucosal exposure to bacteria and induces early onset of inflammation

- in neonatal IL-10-deficient mice [J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2014, 20(7): 1129-1138
- [89] Douwes J, Siebers R, Wouters I, et al. Endotoxin, (1→3)-beta-D-glucans and fungal extra-cellular polysaccharides in New Zealand homes: A pilot study [J]. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2006, 13 (2): 361-365
- [90] Johanning E, Biagini R, Hull D, et al. Health and immunology study following exposure to toxigenic fungi (*Stachybotrys chartarum*) in a water-damaged office environment [J]. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1996, 68(4): 207-218
- [91] Robbins C A, Swenson L J, Nealley M L, et al. Health effects of mycotoxins in indoor air: A critical review [J]. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 2000, 15(10): 773-784
- [92] Cabral J P. Can we use indoor fungi as bioindicators of indoor air quality? Historical perspectives and open questions [J]. *Science of the Total Environment*, 2010, 408 (20): 4285-4295
- [93] Mensah-Attipoe J, Saari S, Vejjalainen A M, et al. Release and characteristics of fungal fragments in various conditions [J]. *Science of the Total Environment*, 2016, 547: 234-243
- [94] Górný R L, Reponen T, Willeke K, et al. Fungal fragments as indoor air biocontaminants [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2002, 68(7): 3522-3531 ◆