



雾霾超细颗粒物的健康效应

胡彬^①, 陈瑞^①, 徐建勋^①, 杨国胜^②, 徐殿斗^②, 陈春英^①, 赵宇亮^{①②*}^① 国家纳米科学中心, 中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室, 北京 100190;^② 中国科学院高能物理研究所, 中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室, 北京 100049

* 联系人, E-mail: zhaoyl@nanoctr.cn

2015-06-30 收稿, 2015-07-25 接受, 2015-08-26 网络版发表

国家自然科学基金(21320102003, 11435002)资助



摘要 大气细颗粒物暴露与肺癌和心血管疾病及其死亡率增加的因果关系, 已经在过去几十年欧美国家所开展的长期研究中得到确认. 但是, 细颗粒物是空气动力学直径小于或等于 $2.5\ \mu\text{m}$ 的所有颗粒的统称, 包括对消光、致霾贡献很大的亚微米颗粒物和纳米级的小颗粒物 ($<100\ \text{nm}$, 超细颗粒物). 以质量浓度(即颗粒物的重量)测量, 细颗粒物中微米尺度颗粒物的浓度最大; 但以颗粒物数浓度(即颗粒物的数目)测量, 超细颗粒物的浓度最大. 与大尺寸的颗粒物相比, 超细颗粒物具有不同的吸附能力、表面化学反应能力、分散与团聚能力等. 长期以来, 由于缺乏有效的研究手段和方法, 科学家们只能推测雾霾中的超细颗粒物有可能是雾霾健康损害的主要贡献者. 近年来, 伴随着纳米科技的迅速发展, 纳米毒理学得以兴起并受到广泛关注. 尽管大气超细颗粒物的成分、尺寸等远比人造纳米颗粒复杂, 但是, 纳米毒理学所建立的实验技术和方法学可以在二者的研究中共享. 本文根据过去 15 年发展起来的纳米毒理学的研究方法和获得的知识, 从毒理学研究角度针对雾霾超细(纳米级)颗粒物在肺部的沉积和吸收、呼吸系统急性毒性反应、清除、炎症反应等健康效应, 以及心血管系统对超细颗粒物的急性毒性反应等进行了分析和讨论, 并针对我国雾霾特征提出了开展雾霾超细颗粒物健康效应系统研究的优先方向.

关键词

雾霾
超细颗粒物
健康效应
纳米毒理学
纳米尺寸-效应
剂量-效应

2013 年 10 月 17 日, 隶属于世界卫生组织(WHO)的国际癌症研究机构宣布将室外空气污染列为一类致癌物, 同时将室外空气污染的主要组分——大气颗粒物也列为一类致癌物. 在这些令人担忧的信息背后, 各国政府和科学家们一直在致力于从中寻找威胁人类健康的关键“杀手”. 自 20 世纪 80 年代初, 美国开始进行大规模流行病学研究. 多项长期流行病学观察研究发现: 城市居民的发病率和死亡率与大气颗粒物浓度和颗粒物尺寸密切相关, 尺寸较小的颗粒物引起的较高死亡率增大^[1-4]. 美国癌症协会在 1982~1989 年间进行的针对分布于全美的 120 万人的长期人群流行病学研究结果显示, 大气中尺寸小于

或等于 $2.5\ \mu\text{m}$ 的细颗粒物($\text{PM}_{2.5}$)浓度每增加 $10\ \mu\text{g}/\text{m}^3$, 长期暴露导致的全因死亡率、心肺源性死亡率和肺癌死亡率分别增加 4%, 6% 和 8%^[2]. 大气细颗粒物暴露导致不利健康效应的机制和系统炎症、氧化应激压力以及心脏电生理改变相关^[5]. 近期的一些研究显示细颗粒物暴露对心肺之外的系统可能也存在不利影响, 如加快成人糖尿病和神经系统疾病病程进展及影响儿童神经发育^[6]. 美国国家环保署(United States Environment Protection Agency, EPA)2009 年组织专家对已有的大气颗粒物短期暴露研究数据进行分析, 结果发现: 室外大气中尺寸小于或等于 $10\ \mu\text{g}$ 的颗粒物(PM_{10})每增加 $10\ \mu\text{g}/\text{m}^3$, 短期暴露导致的全因死亡率

引用格式: 胡彬, 陈瑞, 徐建勋, 等. 雾霾超细颗粒物的健康效应. 科学通报, 2015, 60: 2808–2823

Hu B, Chen R, Xu J X, et al. Health effects of ambient ultrafine (nano) particles in haze (in Chinese). Chin Sci Bull, 2015, 60: 2808–2823, doi: 10.1360/N972014-01404

增加 0.12%~0.84%; 但是当室外大气中 $\text{PM}_{2.5}$ 每增加 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 相应的全因死亡率增加 0.29%~1.21%^[7]。

上述研究结果表明, 尺寸较小的 $\text{PM}_{2.5}$ 与大尺寸的 PM_{10} 相比对人体健康产生更强的不良影响, 显示出大气颗粒物的健康效应与颗粒物粒径的相关性。同时, 大气颗粒物中还包含着大量超细颗粒物(纳米尺寸的颗粒物), 其所占总颗粒数的比率可以达到 84%^[8], 它们可能导致的健康效应引起了科学家和医生的广泛关注。但是由于大气超细颗粒较易受时间和空间变化的影响, 以及多点分布的实时监测设施的缺乏, 现有的为数不多的流行病学数据还不能够完全断言超细颗粒物和死亡率增加的因果关系, 无法推断超细颗粒物的暴露-反应关系, 也尚未阐明超细颗粒物诱发疾病的发病率和死亡率增加的机理。过去 15 年, 由于纳米毒理学的发展, 科学家发现小于 100 nm 的超细颗粒物具有一些不同于大尺寸颗粒的生物学机制, 对人体有潜在的健康危害。例如, 它们在肺泡中的沉积效率比大尺寸的微米颗粒物高出很多, 可能直接被肺泡毛细血管转运并作用于心血管系统, 如引起血黏度增加和形成血栓, 成为诱发心血管疾病的直接诱因; 可能通过血液循环系统进入全身其他组织和器官, 引起炎症和蓄积毒性; 可能通过嗅神经进入中枢神经系统。因此, WHO 曾呼吁科学家和各国政府优先研究大气中的超细颗粒物的生物学机制, 美国和欧洲的研究机构也在历年的大气颗粒物健康风险评估报告中持续将超细颗粒物列为重点关注研究对象。

历史上有关工业烟雾中超细颗粒物健康效应的研究结果显示, 尺寸可能影响吸入颗粒物的毒性与作用机制。早在 20 世纪初期, 医生们在对职业工人的职业暴露进行研究时, 已经观察到超细颗粒物引起的健康危害。但是由于当时科学研究水平的局限, 人们并不知道工业烟雾中哪些成分在起作用, 更不理解颗粒物的尺寸能够影响其健康效应。直到 20 世纪末期, 伴随着纳米技术研究的发展, 人们才逐渐意识到颗粒物的生物效应(包括健康效应)与颗粒物尺寸和其独特的理化特征之间的关系。

1927 年, Drinker 等人^[9]对锌熔炼操作工人进行职业暴露研究时发现, 金属锌烟雾的吸入会直接诱导工人和居民罹患呼吸道疾病; 随后在 1938 年, Gardner^[10]报道了二氧化硅烟雾也会诱发呼吸道急性炎症反应。当时并未认识到“惹祸”的金属烟雾中含有大

量纳米颗粒。之后在对职业暴露人群进行观察研究的同时, 研究者开始了利用动物模型进行相关的毒理学研究。1970 年, de Lorenzo^[11]报道了金纳米颗粒经鼻腔滴注后, 从松鼠猴的嗅黏膜通过嗅神经进入猴脑。1975 年, 物理学家开始描述和表征内燃机排放的超细颗粒物, 并告诫科学界要关注此类颗粒物可能带来的健康危害^[12]。现在人们已经清楚, 内燃机燃烧和工业燃烧过程中新生成的烟雾, 排放到大气时大部分是纳米颗粒物。它们漂浮在空气中, 在吸附空气中的其他污染物(如重金属、有机卤素等)的同时, 逐渐聚集变成较大的颗粒物。1988 年, Lam 等人^[13]发现猪吸入 40~50 nm 的氧化锌纳米颗粒后, 在急性暴露剂量下引起严重的肺炎反应。

纳米毒理学的出现, 为大气超细颗粒物健康效应研究提供了方法学支撑。传统毒理学基于化学分子、离子或元素的生物学效应。与此不同的是, 纳米毒理学建立在颗粒物的生物学效应的基础上。因此, 当 2003 年 *Nature* 和 *Science* 相继发表社论, 开始讨论人造纳米颗粒的毒理学特性以后, 世界各国的学者迅速进入这个领域, 纷纷建立不同的实验研究方法, 对各种人造纳米颗粒进行毒理学效应与安全性的研究。有意思的是, 世界著名毒理学家, 美国罗切斯特大学的 Oberdörster 等人^[14]于 2007 年在 *Nanotoxicology* 上发表了以历史的观点看待纳米颗粒毒性研究的综述文章, 认为纳米毒理学是可以溯源到大气超细颗粒物研究的一门新兴交叉学科, 其出现是纳米科学技术快速发展的必然结果^[15]。

虽然, 人类在整个进化过程中, 早已暴露在大气中的天然纳米颗粒中。但是, 最近 1 个世纪以来, 由于工业生产的高速发展, 人为因素(如大规模工业生产、机动车排放及其他人类活动)大大增加了人类的颗粒物暴露剂量和种类。过去的十几年中, 人造纳米颗粒的生物学效应研究和大气超细颗粒物的流行病学研究, 共同促进了纳米毒理学的快速发展。纳米毒理学的研究形成了一些新的概念, 其中包括长期建立起来的关于纤维和非纤维颗粒物毒性以及它们与细胞相互作用的新知识。

在纳米毒理学的研究中, 人们发现吸入颗粒物在呼吸道沉积的部位主要取决于颗粒物本身的理化性质、呼吸状态和呼吸道的解剖结构包括疾病引起的相关变化。一旦颗粒物沉积到呼吸道上皮组织以后, 将先后与体内的蛋白质和生物分子和细胞外液以及

细胞膜和组织屏障发生相互作用. 这些将决定颗粒在肺内蓄积及转运进入二级器官或排出体外的“命运”及其理化性质的改变(包括蛋白质在颗粒上的沉积和代谢反应)^[16]. 科学家认为纳米颗粒具有特殊的生物学效应和毒代动力学机制^[17-19]. 与同种化学组成的大颗粒相比, 纳米颗粒的比表面积较大, 导致其具有更高的生物活性. 小尺寸颗粒便于细胞摄取, 进入细胞与亚细胞结构相互作用; 或者跨过上皮和内皮细胞膜, 通过转胞吞作用, 进入血液和淋巴循环系统, 到达敏感的靶器官, 如骨髓、淋巴结、脾和心脏. 细胞内吞和生物动力学主要受到纳米颗粒的表面化学性质和在体内的表面修饰的影响. 纳米颗粒被细胞内吞后, 在胞内的分布和氧化应激反应是其与亚细胞结构相互作用的基础. 除通过呼吸系统吸入外, 人们还观察到纳米颗粒可沿嗅神经迁移到中枢神经系统^[14]. 另外, 纳米颗粒也可通过皮肤摄取和渗透到达淋巴管^[14]. 纳米毒理学的这些研究结果, 为大气超细颗粒物的健康效应和生物学机制的研究, 提供了重要的新知识.

我国大气雾霾污染近几年已经达到较为严重的地步, 影响国民的身体健康. 据统计, 我国至少 30% 的国土、近 8 亿人口承受着不同程度雾霾的困扰, 而京津冀地区、长三角和珠三角地区大气雾霾污染尤其严重^[20]. 环境保护部监测结果显示, 2014 年京津冀地区 PM_{2.5} 年平均浓度为 93 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 并且重污染过程频发, 重度及以上污染天数比例为 17%. 大气雾霾污染造成了十分严重的大众健康危害和经济损失. 《2010 年全球疾病负担评估》认为 2010 年室外空气污染在中国造成约 120 万人过早死亡和 2500 万健康生命年损失^[22]. 需要指出的是, 我国对细颗粒物的连续监测工作近年才开展, 缺乏细颗粒物与居民健康危害的前瞻性队列研究结果. 研究者和有关组织机构在评估细颗粒物造成我国居民的健康负担时采用的是欧美的研究结果, 即基于细颗粒物年平均浓度在 5~30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的背景水平的剂量效应关系. 由于超细颗粒物受时空变化影响比较大, 受限于技术手段, 目前国际上还没有对超细颗粒物进行广泛连续监测, 缺少评估超细颗粒物与居民健康危害的大规模长期流行病学研究结果. 我国当前也尚未展开对小于 100 nm 的超细颗粒物的日常广泛监测, 对超细颗粒物的健康效应和流行病学研究亦很少, 仅有少数针对短期暴露的小规模流行病学研究和毒理学研究.

与西方国家相比, 我国雾霾不仅浓度高、发生频率高、受影响人数众多, 而且由于我国雾霾是工业化发展带来的煤烟型污染和机动车增加引起的污染叠加并相互作用的复合型污染, 治理难度大^[23], 可能在相当长时间内影响广大居民的健康. 因此, 借鉴西方的研究经验, 并与我国的实际情况相结合, 尽快对我国雾霾超细颗粒物健康效应进行全面布局研究对保护国民身体健康具有重大意义.

1 雾霾超细颗粒物的健康效应

1.1 颗粒物的质量浓度与粒径和数量浓度之间的关系

讨论“超细”颗粒物, 首先必须讨论颗粒物质量浓度与粒径和数量浓度之间的关系(表 1). 最新的纳米毒理学研究表明, 纳米尺度颗粒物的生物效应作用机制更为复杂, 受多重因素如尺寸、形状、表面电荷、比表面积、表面反应活性、颗粒物分散性、颗粒物溶解性等各种物理化学性质的影响^[24-26]. 这些影响颗粒物生物效应的因素或多或少都与其粒径大小有关系. 关于颗粒物尺寸对其毒性影响的研究结果证实, 在同等质量浓度的情况下, 超细颗粒物(纳米颗粒)与同样化学成分的大颗粒物相比, 表现出更强的毒性^[27-29]. 不仅如此, 与经典毒理学中使用的质量浓度不同, 与尺寸紧密关联的颗粒表面积可能是评估超细颗粒物暴露和健康效应的更好浓度标准^[24,30].

通常, 空气污染指标所提及的颗粒物浓度, 是指“质量浓度($\mu\text{g}/\text{cm}^3$)”. 针对健康效应或生物学效应问题, 质量浓度并不能客观反映大气颗粒物的暴露剂量与效应之间的关系. 表 1 是每立方米空气中含有 10 μg 单位密度的颗粒物时, 颗粒物的粒径、数目和表面积之间的关系. 由此可以看出, 在空气颗粒物质量浓度相同的情况下, 颗粒越小, 颗粒数目越多, 颗粒物比表面积就越大, 可能导致的健康危害也越大. 因此, 研究雾霾颗粒物的健康效应, 尤其需要关注超细颗粒物在不同尺寸范围的分布情况, 及其对颗粒物数浓度、比表面积、颗粒物本身结构和表面性质的影响.

显然, 大气雾霾中超细颗粒物数浓度的比例最高: 大气中直径小于 300 nm 的颗粒物约占总颗粒物数的 99%^[30], 而直径小于 100 nm 的超细颗粒物约占

表 1 每立方米空气中含有 10 μg 颗粒物(假定其密度为 1 单位密度)时, 颗粒物粒径与数目、比表面积的关系^[15]

Table 1 Particle number and specific surface area per 10 μg of airborne particles with unit density^[15]

颗粒物的粒径 (μm)	颗粒物的数目 (cm^{-3})	颗粒物的比表面积 ($\mu\text{m}^2 \text{cm}^{-3}$)
0.005	153000000	12000
0.02	2400000	3016
0.1	18750	590
0.25	1200	240
2.5	1.2	24
10	0.02	6

84%^[8]. 在城市环境中, 燃烧过程是大气超细颗粒的主要来源, 包括机动车尾气^[31].

1.2 大气颗粒物浓度与城市居民健康的相关性

实际上, 如上文所述, 城市居民健康与大气颗粒物浓度直接相关^[7]. 美国、欧洲长达几十年与大气颗粒物有关的长期流行病学研究结果显示: 欧美主要城市的居民健康, 与他们所生活周围环境空气中的颗粒物浓度和颗粒物尺寸密切相关^[1-7]. 进一步的研究发现, 城市居民死亡率的增加, 与剂量较低的相对较小的细颗粒物浓度增加更加密切相关^[1-7]. 同时, 迄今为止的研究结果普遍显示, 大气颗粒物暴露诱发的健康损害不存在安全剂量或阈值.

研究还发现, 不同的人群对颗粒物暴露的毒性反应不同, 大气颗粒物^[32]和人造纳米颗粒^[33]都存在易感人群. 影响大气颗粒物和人造纳米颗粒的沉积、迁移、清除及毒性的主要因素还未被完全阐明, 但无疑这些过程都不可避免地受到年龄、身体状况甚至性别的影响^[7]. 大量的流行病学研究结果显示, 心肺系统基础病的患者、老年人和儿童是颗粒物暴露的易感人群. 例如, Dominici 等人^[34]发现老年人(65 岁及以上)在细颗粒物暴露后, 心血管和呼吸系统疾病会引起老年人住院率增加. 由于儿童的鼻过滤效率显著低于成年人, 颗粒物更易沉积到儿童的气管/支气管和肺泡, 从而引起多种疾病. 细颗粒物暴露影响儿童的肺发育, 包括诱发可逆性肺功能障碍、肺发育缓慢以及在成年后引发慢性阻塞性肺病^[35,36]. Halonen 等人^[37]报道, 在 65 岁及以上的老年人群中, 超细颗粒物暴露与肺炎及其他呼吸系统疾病导致的住院率增加相关联. 此外, 超细颗粒物暴露和婴儿呼吸系统症

状、儿童及成人的哮喘发作有关联^[38-40], 同时也导致哮喘及肺炎的住院和急诊病人增加^[41,42].

1.3 大气超细颗粒物对雾霾健康效应的贡献

超细颗粒物的尺寸比细胞小几个量级, 这使人们很容易担忧超细颗粒物有可能突破人体和其他物种自然防御系统的屏障, 进入细胞内部并影响细胞的正常功能. 另外, 我们知道, 生物化学反应是生命过程的基础, 而纳米尺度的生物大分子的变化是生物化学反应的重要影响因素. 如果从这些角度考虑问题, 超细颗粒物与生物大分子的相互作用是否直接引起生物大分子的变化(如构象和功能), 这也是大家高度关注的问题.

最近的研究结果表明, 超细颗粒物的健康效应不同于大粒径颗粒物, 因为它们在肺中的沉积、清除机理、从肺到其他器官/组织的转运都与大颗粒物有很多不同^[43,44]. 呼吸系统和心血管系统是超细颗粒暴露的主要作用器官, 所导致的健康效应根据文献[5,7,45]报道包括肺功能改变、气道炎症、过敏反应增强、血栓形成、内皮功能改变、心率和心率变异性改变、动脉粥样硬化恶化、以及大脑炎症标志物增加等. 最近 10 年, 流行病学家一直在研究和分析超细颗粒物和死亡(包括全因死亡, 肺、心血管疾病死亡和中风死亡)的相关性, 尚未得出一致的结论. 在德国爱尔福特、英国伦敦、意大利罗马和中国北京进行的研究显示, 超细颗粒暴露和死亡显著相关^[46-49], 但是, 在芬兰赫尔辛基和捷克布拉格进行的研究发现, 二者之间仅存在较弱的关联或者不确定^[37,50,51]. 尽管如此, 由于目前超细颗粒物短期暴露研究较多, 而短期暴露在方法学上存在很多局限性. 例如, 由于暴露条件难以保证完全相同, 因而容易导致不同研究小组之间的结果不一致. 此外, 大多数研究没有同时对比超细颗粒物和大颗粒物的健康效应. 因此, 对超细颗粒暴露导致的特殊健康效应及其相应机制, 还有待进一步的系统研究.

尽管超细颗粒物导致疾病的发病率和死亡率增加的机理还不清楚, 科学家推测大气颗粒物中小于 100 nm 的超细颗粒物的特殊生物学机制包括: (1) 超细颗粒物在肺组织中的沉积效率很高; (2) 超细颗粒物可能直接作用于心脏, 直接导致心血管疾病; (3) 超细颗粒物可以增加血黏度或血的凝固能力, 导致心血管疾病等. 超细颗粒物能够在吸入后沉积在肺

深处, 本身在肺中的滞留时间延长, 引起肺负载增加, 经表皮细胞吸收和气血屏障转运的比率增大^[52]. 多项流行病学研究提示超细颗粒物暴露和心肺系统疾病发病率和死亡率很可能存在相关性^[45,53~55], 超细颗粒物暴露人群迅速表现出心血管功能的变化, 如心脏变异率、心律不齐、心肌梗死和中风发病率增加等^[56~59]. 纳米毒理学的最新研究结果显示, 超细颗粒物可以在心肺系统引起不良的生物学效应^[60~62].

1.3.1 超细颗粒物在肺部的沉积和吸收

呼吸道是大气超细颗粒物进入体内的重要途径, 通过呼吸道进入人体的超细颗粒物的潜在毒性, 在很大程度上取决于这些颗粒物的体内沉积模式和它们从沉积部位被清除的方式和效率. 超细颗粒暴露之后不同个体生物反应的差异可能由沉积的剂量以及先天敏感性的不同而引起^[7]. 诸多因素可以影响大气超细颗粒物在体内的沉积, 这些因素可以简单区分为颗粒本身的理化性质及生物因素; 前者主要包括颗粒物的尺寸、水溶性、气溶胶的吸湿性、表面性质和化学成分等, 而后者则涉及呼吸途径方式(经鼻或经口)、运动状态、年龄、性别、呼吸系统解剖结构差异和呼吸系统的疾病状态^[7]. 了解影响颗粒物沉积的因素对评估颗粒物不利健康效应易感人群具有重要意义.

大气颗粒物在呼吸道内沉积的主要机制包括扩散、碰撞和沉降, 而其中通过布朗扩散的扩散沉积是超细颗粒物的首要沉积机制^[7]. 大气颗粒物的尺寸是影响颗粒物的渗透和沉积部位的重要因素, 在一定范围内, 颗粒物尺寸越小, 进入肺部的程度可能就越深, 沉积量可能越大. 超细颗粒物主要沉积于肺泡区. 根据ICRP提出的人呼吸道颗粒沉积模型, 直径为 20 nm 的颗粒在肺泡的沉积率约为 50%, 而在鼻咽部和气管支气管的沉积率仅约 10%; 而直径为 5~10 nm 的纳米颗粒, 主要沉积在鼻咽部和气管支气管, 肺泡沉积率约为 20%~30%^[63]. 在图 1 中Oberdörster等人^[15]总结了不同尺寸颗粒物在呼吸道中的沉积行为.

体力活动状态也能够影响颗粒物的沉积: 静息状态下, 呼吸道通道总体积减少; 运动状态时, 呼吸道内气流速度和气流体积增加, 颗粒物在支气管中的惯性冲撞和在支气管末梢及肺泡的沉淀和扩散也随之增加, 颗粒物的沉积量变大^[64,65]. 此外, 呼吸系统疾病也能够影响颗粒物在患者呼吸系统的沉积, 主要通过影响患者呼吸系统的生理结构和呼吸参数^[7]. 例如, 已有研究结果证实, 大气中的细颗粒物和超细颗粒物在阻塞性肺病、哮喘和限制性肺病患者体内沉积量显著高于正常人^[66,67].

1.3.2 超细颗粒物的呼吸系统急性毒性反应

呼吸系统是生物机体与外界环境接触的主要界面,

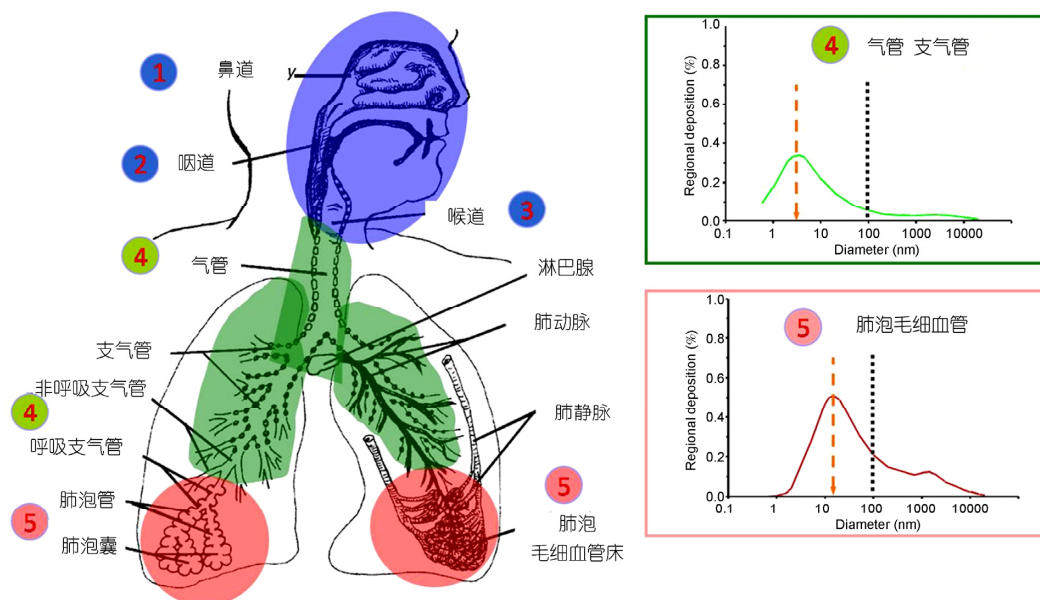


图 1 大气颗粒物在人呼吸道的沉积^[15]

Figure 1 Deposition of airborne particles in lung^[15]

也是大气超细颗粒物暴露侵入机体的重要入口。流行病学研究发现,吸入超细颗粒物诱发肺部炎症反应是较为普遍的急性毒性反应^[68-70],这也被认为与随后导致的心血管疾病密切相关^[5,56,71,72]。

在丹麦哥本哈根和芬兰赫尔辛基开展的一项流行病学研究发现,大气超细颗粒物暴露与儿童哮喘和成人肺炎等呼吸系统疾病导致的急诊和住院治疗有关联^[38,73]。另有几项控制人体暴露实验结果显示,柴油尾气或浓缩大气超细颗粒物或超细元素碳颗粒暴露引起成年哮喘患者和健康成年人肺功能下降、肺部炎症反应增强^[74-76]。

多项毒理学研究发现,大气超细颗粒物或模式纳米颗粒暴露引发氧化应激、炎症及过敏反应,甚至导致死亡。Lee等人^[77]报道3位工人暴露在聚四氟乙烯(PTFE)后,出现致命的急性肺水肿及严重的低氧血症,最后导致1人死亡,2人重伤。Oberdörster课题组^[78]随后的模拟研究发现,PTFE产生的烟雾中含有大量的纳米尺寸的超细颗粒物,这可能是导致死亡的主要原因。在模拟试验中,Oberdörster等人发现人工产生的PTFE烟雾中PTFE超细颗粒物(16 nm)浓度达到 $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 时,大鼠吸入后15 min就出现急性中毒并导致大鼠最后死亡;而当PTFE烟雾经3.5 min老化,超细颗粒物团聚成为大于100 nm的大颗粒物后,大鼠吸入没有出现中毒症状。

本课题组^[79]将22和280 nm 2种粒径的 Fe_2O_3 以2种不同的剂量分别对雄性SD大鼠进行支气管滴注暴露,并在滴注后第1、7及30天后观测毒性效应。我们发现纳米 Fe_2O_3 颗粒暴露能在肺部引发氧化应激反应,高剂量暴露下肺泡巨噬细胞出现吞噬过载;颗粒对大鼠肺部的毒性和对凝血的影响均与颗粒尺寸、剂量和时间有依存关系。滴注1 d后,即可观测到纳米 Fe_2O_3 颗粒进入肺泡上皮细胞,肺部出现炎症反应,形成肺气肿和肺部纤维化前兆。在滴注后30 d,接受22 nm- Fe_2O_3 滴注的大鼠的凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间都显著延长。结果显示,2种尺寸的 Fe_2O_3 颗粒都能引起肺损伤,但小颗粒(22 nm)更易导致肺泡毛细血管的通透性增加和细胞裂解,并易引发凝血功能紊乱。在另一项研究中,通过支气管滴注的方法,将低铁和高铁2种碳纳米管(SWCNTs)作用于自发性高血压大鼠(SHR)肺部。研究发现,SWCNTs在肺泡不均一沉积,引起支气管细胞脱落,诱发严重的急性肺部和心肌损伤,并介导炎症反应和多发性

肉芽肿的形成^[80]。

目前,毒理学的研究结果和流行病学的分析结论并非完全一致,这固然可能因为实验动物和人具有不同生理和解剖特点,动物实验结果外推到人因此存在局限性。另外,有些动物毒理学实验倾向于采用高浓度纳米颗粒,而实际大气环境超细颗粒物浓度则要低。此外,大气环境中超细颗粒易随时空变化,也增加了流行病学研究分析的难度。

1.3.3 超细颗粒物在肺部的清除

与常规尺寸的大颗粒相比,超细颗粒物的清除机制是否有所不同,是学术界非常关注的问题。纳米毒理学的最新研究结果表明,纳米尺度的颗粒物具有尺寸依赖机制,会引起相应清除机制与大颗粒物的显著差异。与大颗粒相比,超细颗粒从肺部的清除速率和清除效率都要低,导致超细颗粒在肺部的滞留和蓄积。Möller等人^[81]使用 ^{99}Tc 研究超细碳颗粒(100 nm)在人体呼吸暴露后的清除过程,结果显示,48 h后仅有少数超细颗粒从肺部清除。在动物实验方面,Ferin和Oberdörster^[82]研究由20和250 nm TiO_2 颗粒物引起的肺毒性,发现2种颗粒的滞留动力学有显著差异:颗粒物吸入暴露12周后,大鼠肺对超细颗粒的清除速率($t_{1/2}=501 \text{ d}$)慢于对大颗粒的清除速率($t_{1/2}=174 \text{ d}$)。Oberdörster等人^[30]报道在暴露12周后,2种颗粒物在大鼠下呼吸道的沉积量相似。在暴露1年之内,研究者没有观察到2种颗粒在肺泡腔内的滞留有差异。但是在1年之后,他们发现20 nm的颗粒清除速率明显慢于250 nm的颗粒物,20 nm颗粒物迁移并滞留在肺间质的数目明显多于250 nm的颗粒物。小尺寸颗粒物的清除延长现象,表明它们的体内毒代动力学行为有别于大尺寸颗粒物。沉积在肺部的超细颗粒物如果长时间滞留,显然会对肺产生长期毒性,因此肺清除对控制沉积在肺部的颗粒的毒性非常重要。

尽管由于超细颗粒物的沉积和吸收机制与微米颗粒有所不同,但由于超细颗粒物容易团聚并形成大尺寸颗粒物而达到微米尺度^[83,84],所以它们在体内的行为可能也有相似之处,有关大气微米颗粒物沉积特征的知识也有助于理解超细颗粒物的体内沉积。因此,非常必要进一步对微米颗粒物、超细颗粒物的沉积和清除等问题开展比较性的系统研究,阐明二者体内毒理学性质差异的根本原因。

进入肺组织后的颗粒物的清除可能主要依赖3种

途径: (1) 巨噬细胞介导的从肺泡到气管和喉, 以及随后经吞咽进入消化道; (2) 颗粒进入与肺相联的淋巴结; (3) 转运到血液循环及随后在二级器官蓄积^[85]. 另外, 对可溶解在呼吸道液体或由细胞释放的成分中的颗粒物, 溶解也是清除颗粒物的重要方式. 当颗粒物进入肺泡时, 它们易受黏膜纤毛吸附, 发生趋化而被巨噬细胞清除. 颗粒物清除效率高度依赖于颗粒物沉积速率、黏膜清除的效率、肺巨噬细胞对颗粒物的敏感度以及巨噬细胞的吞噬效率^[86]. 巨噬细胞吞噬颗粒的最佳尺寸是 1~3 μm ^[87~89]. 对于超细颗粒, 一方面, 它们可能直接沉积在黏液分布较少的区域或者穿过黏液沉积在液体层深处, 从而导致使黏膜纤毛清除的效率降低^[90]. 另一方面, 肺巨噬细胞虽然具有吞噬纳米超细颗粒的活性^[69,91~94], 但是它们可能无法有效地吞噬较小尺度的纳米颗粒^[15]. 数量巨大的纳米级超细颗粒物吸入后可能造成肺过载, 直接影响黏膜纤毛和巨噬细胞的清除效率. 另外, 有研究者认为肺清除速率不仅依赖于颗粒

物的总量和尺寸, 而且还依赖于颗粒物的表面性质^[30,92,95,96].

值得一提的是关于超细颗粒经肺吸入后转运进入血液循环系统及二级器官的比率还存在争议, 不同的研究小组对此有不同的观点. 因为直接使用大气超细颗粒研究的困难, 研究者多采用模式纳米颗粒, 表 2 列出了一些重要的相关研究报道. 从表 2 中可以看出, 纳米颗粒经吸入后短期内转运入血液循环的比率从 50%到小于 1%~2%不等. 结果大相径庭的可能原因有实验动物和人体生理、解剖特点的不同, 放射性标记与纳米颗粒结合不稳定导致逸出, 金属纳米颗粒在体液中的溶解, 检测仪器对低浓度测定目标的敏感度不够高, 以及不同纳米颗粒在肺泡表面的团聚和解聚行为不同引起粒径的变化并影响到转运效率^[102].

因此, 大气超细颗粒物的物理化学性质和尺寸不但影响其沉积效率, 也直接影响肺对颗粒物的清除机制. 这些推测, 还需要大量的系统研究和充分的

表 2 纳米颗粒经气血屏障及其他途径进入血液循环及二级器官的研究报道
Table 2 Blood translocation and accumulation in secondary organs of inhaled nanoparticles

纳米材料	研究对象	暴露方式	研究方法	研究结果	文献
碳纳米颗粒 (100 nm)	不吸烟的健康人、 无症状的吸烟 者、慢性阻塞性 肺病患者	单次吸入, 100 cm^3	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记, γ 谱仪	吸入后 48 h, 碳纳米颗粒大部分滞留在 肺周边和气道, 未观测到明显的系统 转运和在肝中的蓄积	[81]
碳纳米颗粒	健康人和慢性阻塞 性肺病患者	吸入, 浓度相当于 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记, γ 谱仪	吸入后 24 h, 85% $\pm$ 8%沉积滞留在肺中, 肝中没有明显蓄积(<1%~2%)	[67]
碳纳米颗粒 (<100 nm)	不吸烟的健康人	分 3~5 次连续吸入	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记, γ 谱仪	吸入 10 min后转运进入血液和肝	[96]
碳纳米颗粒 (100 nm)	不吸烟的健康人	分 3 次连续吸入	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记, γ 谱仪	吸入后 6 h, 纳米颗粒主要滞留在肺, 在 肝和脾中没有蓄积	[97]
碳纳米颗粒 (20~29 nm)	大鼠	全身暴露吸入, 6 h, 80 或 180 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$	^{13}C 标记, 连续流同 位素质谱	高剂量吸入后 0.5 h, 可以在肝中检测到 碳颗粒显著蓄积, 而 18 及 24 h后蓄积 在肝中的纳米颗粒(~50%)5 倍于滞留 在肺中的颗粒	[98]
Ir纳米颗粒 (15, 80 nm)	大鼠	支气管滴注	^{192}Ir 标记, γ 谱仪	吸入后的 1 周内, 转运进入二级器官的 15 nm纳米颗粒< 1%, 80 nm粒径的颗 粒转运比例约为 15 nm粒径的颗粒的 1/10	[99]
Ir或碳纳米颗粒 (20~80 nm)	大鼠	支气管滴注	^{192}Ir 标记, γ 谱仪	吸入后 24 h, 肝、脾、肾、心和脑中Ir纳 米颗粒蓄积比率为 0.001~0.01, 软组织 和骨等其他肺外部位则为 0.01~0.05. 碳纳米颗粒在肺外器官、组织的蓄积显 著低于Ir	[100]
金纳米颗粒 (16 nm)	大鼠	连续吸入 6 h (88 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, $4\times 10^6/\text{cm}^3$)	ICP-MS	吸入后 1 周, 金纳米颗粒主要沉积在肺 中, 少量转运进入血液	[101]

实验数据来证实。

1.3.4 心血管系统对超细颗粒物的急性毒性反应

超细颗粒物短期暴露可以引起心率变异性降低^[103,104], ST段压低, 缺血负担显著增加^[105], 动脉顺应性和内皮依赖性血管舒张功能降低等血管舒缩性变化^[106,107], 系统氧化应激标志物增加^[7], 血凝性增高和血小板活化增强^[108], 血纤维蛋白原和调节性淋巴细胞升高^[109], 增加冠心病患者的发病率和死亡率^[110]。在2004和2005年, Breitner等人^[46]针对北京城市居民的研究发现, 心血管疾病引起的死亡率与超细颗粒物数浓度存在强相关性。在德国爱尔福特、英国伦敦和意大利罗马进行的研究也证实超细颗粒物数浓度和心血管疾病导致的死亡率之间存在类似的相关性^[47-49]。同时, 有相当部分控制人群暴露研究使用了新鲜排放的柴油发动机尾气, 其主要由超细颗粒物组成。相关研究结果显示, 经高浓度的超细颗粒物暴露后, 受试者迅速出现血管舒缩功能改变, 全身氧化应激压力增加, 心率变异性降低等急性毒性反应^[45]。

超细颗粒物进入血液, 可能导致血液蛋白的改变。在纳米毒理学研究中, 1个非常著名的现象就是纳米-蛋白冠。当纳米颗粒物进入血液时, 它们容易吸附血液蛋白^[111-114], 不仅引起血液成分的改变, 而且可以活化血小板, 激活炎症因子, 引起炎症反应, 进一步引起内皮细胞功能损伤, 促进动脉粥样硬化的形成或加重等, 这些影响最终可能导致心血管疾病的恶化。流行病学研究结果显示证实大气超细颗粒物也可能导致血液系统发生类似的改变。例如, 大气超细颗粒物暴露能够引起男性冠心病患者的血浆中CD40配体(血小板活化, 增加凝血和炎症的标志物)水平增高, 血小板数量减少, 改变血液黏滞度, 提示有可能是增加冠心病患者的发病率和死亡率^[110]。同时, 血液中大气污染颗粒物的存在, 也会导致血栓栓塞性疾病的危险度增加^[107]。汽车尾气颗粒物的暴露也可导致血栓的形成^[115], 说明超细颗粒物暴露与血栓形成密切相关。在欧美平均数浓度约8500~36000个颗粒物/cm³的大气环境暴露下, 为数不多的几项流行病学研究发现, 超细颗粒物暴露和心血管的亚临床指标变化有某种程度的正相关性, 尽管未能一致证实超细颗粒物暴露和心血管疾病的住院率的相关性^[45]。

动物毒理学实验发现没有明显呼吸道炎症的健

康小鼠暴露于碳超细颗粒(100~200 μg/m³, 1~5×10⁶ cm⁻³; 平均直径72~74 nm; 团聚率80%<100 nm), 24 h后微循环出现血栓^[116]。另外, 小鼠在吸入碳超细纳米颗粒(平均直径38 nm)后, 交感-迷走神经平衡改变, 可观测到心率增加、心率变异性显著降低^[116]。60 nm的聚苯乙烯颗粒物可以诱发仓鼠体内血栓的形成, 并且与颗粒物表面的特性密切相关, 与带负电荷和无修饰的聚苯乙烯颗粒相比, 带正电荷的颗粒物能明显加速血栓的形成^[117]。

利用ApoE(Apolipoprotein E)敲除小鼠进行大气准超细颗粒物(<0.18 μm)和细颗粒暴露效应的对比研究^[118]发现, 相比于细颗粒和过滤过的清洁空气暴露, 实验组小鼠动脉粥样硬化病变面积分别要高25%和55%。尽管涉及的机理还不清楚, 研究者推测可能原因是准超细颗粒暴露导致血浆高密度脂蛋白抗炎反应能力下降以及全身氧化应激压力显著增加。应用低密度脂蛋白(LDLR)敲除小鼠模型的进一步研究结果显示, 脂氧化可能是超细颗粒物介导的动脉粥样病变中的一个重要环节^[119]。

总之, 有限的研究证据显示超细颗粒暴露可引起不利的心血管效应, 尤其是对于心血管疾病患者。由于大气超细颗粒物浓度(数量浓度)受时空影响的变化较大, 导致个人呼吸暴露水平的差异较大; 另外, 国际上大气超细颗粒监测设施网络 and 标准监测方法普遍缺乏。这些因素都可能导致研究结果差异, 因此, 对超细颗粒呼吸暴露是否是心血管疾病的直接诱因, 目前还难以下定论^[45]。

1.4 大气超细颗粒物健康效应的作用机制

尽管大气雾霾颗粒物的特征和居民暴露模式可能因地而异, 但是, 其健康效应的作用机制应该存在一定的规律性。借鉴欧美国家对大气雾霾健康危害的系统和长期的研究结果, 图2概述了超细颗粒物(包括大气超细颗粒和人造纳米颗粒)在生物体内的基本行为。由于超细颗粒物具有较大的比表面积, 除了它们自身的特殊性质导致的生物效应以外^[79,120-125], 它们可能吸附更多其他有毒污染物, 在呼吸系统深处的沉积更多, 清除时间延长, 转运到其他器官的比例更高, 因此对人体的危害性可能比大颗粒物更为严重。超细颗粒表面吸附物包括挥发性有机物、重金属、多环芳烃、细菌和病毒等。超细颗粒物携带这些有毒污染物进入肺泡, 或随后进入循环系统, 或者通

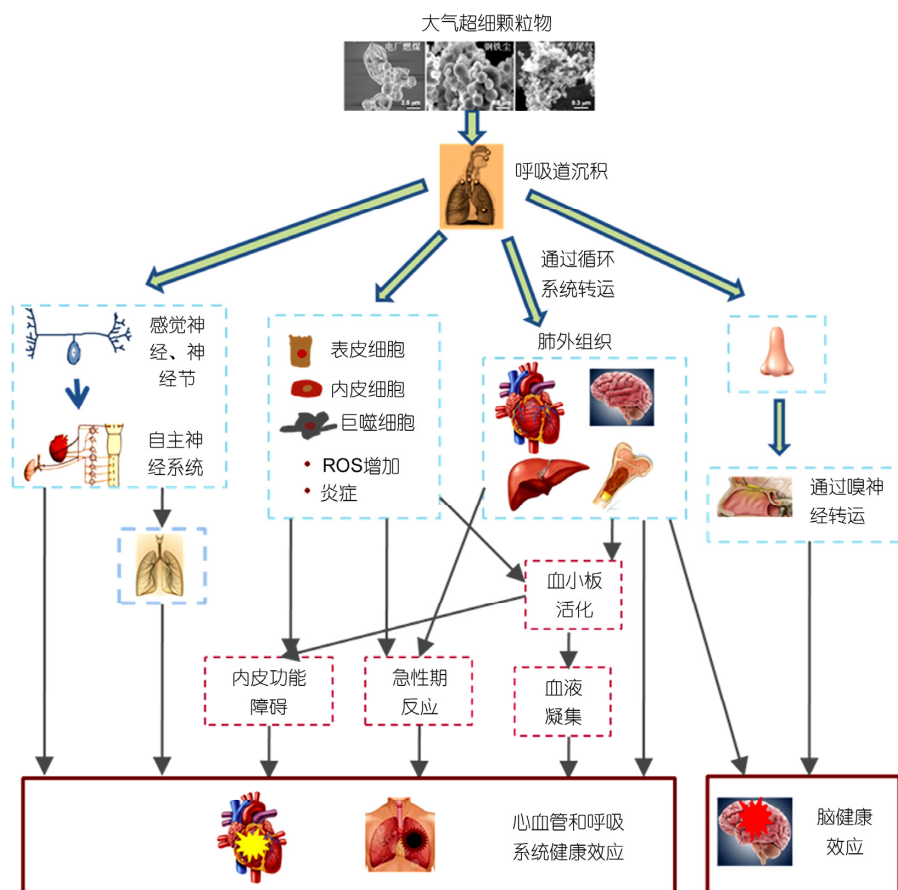


图2 大气超细颗粒物的可能作用机制(根据文献[45]改编)

Figure 2 Hypothesized pathways for inhaled UFPs which may lead effects on cardiovascular and respiratory systems and the brain^[45]

过自主神经系统干扰呼吸系统和心血管系统的生理功能, 可以导致炎症和其他病理变化, 并进一步影响其他器官和系统的功能. 另外, 纳米颗粒可以经鼻通过嗅神经到达脑部, 直接影响大脑生理功能^[126,127], 大气超细颗粒物也可能存在类似的效应. Oberdörster 等人^[128]发现, ^{13}C 标记的碳纳米颗粒在大鼠经吸入暴露后, 嗅球中的放射性碳纳米颗粒浓度自 1 d 后持续增强, 而大脑和小脑中的放射性碳纳米颗粒浓度也有不稳定的升高.

人造纳米颗粒的一个比较普遍的特征, 是容易诱发机体产生氧化应激^[129,130]. 大气超细颗粒物也可以诱导与氧化应激相关的基因表达和信号通路变化^[69,131]. 超细颗粒物及其吸附物能够通过产生活性氧来改变细胞膜通透性, 在呼吸道诱导氧化应激, 调节细胞应答如分泌趋化因子和细胞因子, 也可能引起DNA损伤和细胞死亡. 这些毒理学效应引起心肺功能减弱, 特别是对慢性阻塞性肺病和高血压病

人^[132~135], 容易诱发疾病的发生. 超细颗粒物可以直接穿透肺泡进入血液循环系统从而直接和白血球接触引起免疫反应. 另外, 研究发现, 超细颗粒物还可通过多个途径引发心血管疾病, 包括炎症因子导致的内皮损伤、血液动力学改变等心血管系统损伤, 干扰自主神经系统对心脏功能的调控, 引起红细胞数上升并导致血黏度增加^[136,137].

由于地域环境和经济发展水平不同, 我国大气雾霾具有和欧美发达国家大气污染不同的特点. 同时, 由于大气超细颗粒物生成和传输受诸多因素的影响, 不同区域超细颗粒物的形成原因、化学组分、粒径分布等有差异. 我国大气雾霾中超细颗粒物的粒径、化学组成都有自己的特点, 必然导致其生物学效应上的差别. 我国的基础大气污染细颗粒物质量浓度远远高于美国和西欧, 超细颗粒物数浓度虽无广泛的监测数据, 但从北京和上海 2 个城市的单点监测数据看, 北京的超细颗粒物数浓度和欧美城市的

上限相当(32800 cm^{-3} vs. $8500\sim 36000\text{ cm}^{-3}$), 而上海的超细颗粒物数浓度则超过欧美城市的上限($1.20\times 10^5\text{ cm}^{-3}$)^[8,45,138]. 欧美城市的低剂量暴露下生物学效应的研究结果, 如果直接类推到我国较高的颗粒物数浓度与质量浓度暴露, 显然可能会导致预测结果出现新的不确定性. 因此, 尽管欧美的大气颗粒物生物学效应的研究对我们有借鉴意义, 但不能替代针对我国城市颗粒物的实际浓度的研究结果. 为了解决我国的雾霾污染的环境和健康难题, 对我国大气颗粒物的物理化学性质和生物学效应的研究, 具有迫切性和必要性.

2 展望

2012年6月12日国际癌症研究机构发表报告, 将柴油发动机尾气列为一类致癌物, 其中列出了足够的证据表明柴油发动机尾气排出的颗粒物能够导致肺癌, 以及有限的证据证明其增加了膀胱癌的危险^[138]. 这一报告的发布反应了自2009年的美国国家环保署报告之后, 科学界对大气超细颗粒物的健康危害渐趋认可. 尽管如此, 需要指出的是, 对于大气超细颗粒物暴露和不良健康效应之间的因果关系, 目前仍然尚存争议.

由于实验方法和检测技术等诸多因素的限制, 目前的研究结果还不足以支持超细颗粒物暴露和健康效应之间的因果关系, 健康效应的作用机制也有待阐明. 但是, 阐明大气超细颗粒物的健康效应的机制, 是降低超细颗粒污染对居民健康的损害, 采取针对性防护措施的科学基础. 在目前我国大气呈现复合污染, 减排控污措施难以短期奏效的现实情况下, 意义尤为重大. 纳米毒理学研究不仅提出了许多纳米-生物界面作用的机理问题^[140~142], 也深入理解了纳米颗粒物与各种亚细胞器、各个组织系统的相互作用过程和影响该过程的关键因素^[15,143], 并在此过程中创新了许多实验技术和分析方法^[144~149]. 这些进展

为大气超细颗粒物健康效应和作用机制的研究, 奠定了重要的方法学和知识基础.

根据中国雾霾的特点和其健康效应研究实际情况, 建议如下.

(1) 系统研究我国大气雾霾超细颗粒物的健康效应与颗粒物特征(如来源、成分、结构、尺寸、表面、界面等)之间的关系, 尤其是它们在生物体内的化学转化、生物学行为、毒理学效应与机制.

(2) 系统理解雾霾超细颗粒物的小尺寸效应、表面效应、界面效应、多成分协同效应、多重弱相互作用效应、以及它们的结构-转化-生物效应之间的关系等.

(3) 系统研究雾霾超细颗粒物对易感人群(如老年、儿童、潜在心血管疾病和呼吸系统疾病患者等)的影响, 诱发易感人群健康效应及其机制. 为建立针对易感人群的特殊防护方法, 提供科学基础.

(4) 系统建立雾霾超细颗粒物健康效应的分析方法和技術, 尤其是发展集成型的源解析方法与健康效应分析的同步检测方法与技术等. 这将为我国建立科学高效的雾霾治理方法, 奠定亟需的科学基础.

(5) 尽管大气超细颗粒和其结构、化学组成和表面性质等容易受到来源、季节、气象等条件的影响, 纳米毒理学已经建立了相对系统且复杂的相关研究方法、实验技术和基本知识, 这些对研究大气超细颗粒物的健康效应具有积极的借鉴意义.

(6) 在开展对细颗粒物($\text{PM}_{2.5}$)暴露的健康危害的大规模队列研究的同时, 也需要开展对超细颗粒物($\text{PM}_{0.1}$)暴露的健康危害的大规模队列研究. 对于后者, 由于我国和欧美的研究积累差距不远, 尽早进行研究将有助于早日获得我们特殊污染背景下的超细颗粒物的健康效应, 并采取相应措施防护降低其危害. 当然, 这些研究工作的顺利开展, 还需要大气环境研究者、环保部门的大气监测人员与健康效应研究者等多方面的紧密合作.

参考文献

- 1 Dockery D W, Pope C A, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med*, 1993, 329: 1753-1759
- 2 Pope C A, Thun M J, Namboodiri M M, et al. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151: 669-674
- 3 Pope C A, Burnett R T, Thun M J, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*, 2002, 287: 1132-1141

- 4 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 multicenter ESCAPE project. *Lancet*, 2014, 383: 785–795
- 5 Brook R D, Rajagopalan S, Pope C A, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2010, 121: 2331–2378
- 6 Rückerl R, Schneider A, Breitner S, et al. Health effects of particulate air pollution: A review of epidemiological evidence. *Inhal Toxicol*, 2011, 23: 555–592
- 7 United States Environmental Protection Agency. Integrated Science Assessment for Particulate Matter. December 2009, EPA/600/R-08/139F
- 8 Kumar P, Morawska L, Birmili W, et al. Ultrafine particles in cities. *Environ Int*, 2014, 66: 1–10
- 9 Drinker P, Thomson R M, Finn J L. Metal fume fever: IV. Threshold doses of zinc oxide, preventive measures, and the chronic effects of repeated exposures. *J Ind Hyg*, 1927, 9: 331–345
- 10 Gardner L U. General tissue responses to various kinds of mineral particles. In: Lanza A J, ed. *Silicosis and Asbestosis*. New York: Oxford University Press, 1938. 277–282
- 11 de Lorenzo A J D. The olfactory neuron and the blood-brain barrier. Chapter 9. In: Wolstenholme G E W, Knight J, eds. *Taste and Smell in Vertebrates*. London: J. & A. Churchill, 1970. 151–176
- 12 Whitby K T, Clark W E, Marple V A, et al. Characterization of California aerosols. 1: Size distributions of freeway aerosol. *Atmos Environ*, 1975, 9: 463–482
- 13 Lam H F, Chen L C, Ainsworth D, et al. Pulmonary function of guinea pigs exposed to freshly generated ultrafine zinc oxide with and without spike concentrations. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1988, 49: 333–341
- 14 Oberdorster G, Stone V, Donaldson K. Toxicology of nanoparticles: A historical perspective. *Nanotoxicology*, 2007, 1: 2–25
- 15 Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect*, 2005, 113: 823–839
- 16 Kreyling W G, Semmler-Behnke M, Takenaka S, et al. Differences in the biokinetics of inhaled nano-versus micrometer-sized particles. *Acc Chem Res*, 2013, 46: 714–722
- 17 Zhu M T, Nie G J, Meng H, et al. Physicochemical properties determine nanomaterial cellular uptake, transport, and fate. *Acc Chem Res*, 2013, 46: 622–631
- 18 Wang B, He X, Zhang Z Y, et al. Metabolism of nanomaterials *in vivo*: Blood circulation and organ clearance. *Accounts Chem Res*, 2013, 46: 761–769
- 19 Zhu M T, Li Y Y, Shi J, et al. Exosomes as extrapulmonary signaling conveyors for nanoparticle-induced systemic immune activation. *Small*, 2012, 8: 404–412
- 20 Che H Z, Zhang X Y, Li Y, et al. Haze trends over the capital cities of 31 provinces in China, 1981–2005. *Theor Appl Climatol*, 2009, 97: 235–242
- 21 Chen Y, Ebenstein A, Greenstone M, et al. Evidence on the impact of sustained exposure to air pollution on life expectancy from China's Huai River policy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 12936–12941
- 22 Lim S S, Vos T, Flaxman A D, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk clusters in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380: 2224–2260
- 23 He H, Wang X M, Wang Y S, et al. Formation mechanism and control strategies of haze in China (in Chinese). *Bull Chin Acad Sci*, 2013, 28: 344–352 [贺泓, 王新明, 王跃思, 等. 大气灰霾成因与控制. 中国科学院院刊, 2013, 28: 344–352]
- 24 Nel A, Xia T, Mädler L, et al. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science*, 2006, 311: 622–627
- 25 Nel A E, Madler L, Velegol D, et al. Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. *Nat Mater*, 2009, 8: 543–557
- 26 Lewinski N, Colvin V, Drezek R. Cytotoxicity of nanoparticles. *Small*, 2008, 4: 26–49
- 27 Li N, Sioutas C, Cho A, et al. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect*, 2003, 111: 455–460
- 28 Höhr D, Steinfartz Y, Schins R P, et al. The surface area rather than the surface coating determines the acute inflammatory response after instillation of fine and ultrafine TiO₂ in the rat. *Int J Hyg Environ Health*, 2002, 205: 239–244
- 29 Rohman Q, Lohani M, Dopp E, et al. Evidence that ultrafine titanium oxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts. *Environ Health Perspect*, 2002, 110: 797–800
- 30 Oberdörster G, Ferin J, Lehnert B E. Correlation between particle size, *in vivo* particle persistence, and lung injury. *Environ Health Perspect*, 1994, 102: 173–179
- 31 Kumar P, Fennell P, Hayhurst A, et al. Street versus roof top level concentrations of fine particles in a Cambridge street canyon. *Bound-Layer Meteorol*, 2009, 131: 3–18

- 32 US EPA. Air quality criteria for particulate matter. Washington DC 20460: Office of Research and Development, 2004
- 33 Chen Z, Meng H, Xing G, et al. Age-related differences in pulmonary and cardiovascular responses to SiO₂ nanoparticle inhalation: nanotoxicity has susceptible population. *Environ Sci Technol*, 2008, 42: 8985–8992
- 34 Dominici F, Peng R D, Bell M L, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA*, 2006, 295: 1127–1134
- 35 Exposure to air pollution (particulate matter) in outdoor air. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2011 (ENHIS Factsheet 3.3) (http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0018/97002/ENHIS_Factsheet_3.3_July_2011.pdf, assessed 28 October 2012)
- 36 Grigg J. Particulate matter exposure in children. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6: 564–569
- 37 Halonen J I, Lanki T, Yli-Tuomi T, et al. Particulate air pollution and acute cardiorespiratory hospital admissions and mortality among the elderly. *Epidemiology*, 2009, 20: 143–153
- 38 Andersen Z J, Loft S, Ketzel M, et al. Ambient air pollution triggers wheezing symptoms in infants. *Thorax*, 2008, 63: 710–716
- 39 Von Klot S, Wölke G, Tuch T, et al. Increased asthma medication use in association with ambient fine and ultrafine particles. *Eur Resp J*, 2002, 20: 691–702
- 40 Kim J L, Elfman L, Wieslander G, et al. Respiratory health among Korean pupils in relation to home, school and outdoor environment. *J Koren Med Sci*, 2011, 26: 166–173
- 41 Andersen Z J, Wahlin P, Raaschou-Nielsen O, et al. Size distribution and total number concentration of ultrafine and accumulation mode particles and hospital admissions in children and the elderly in Copenhagen Denmark. *Occup Environ Med*, 2008, 65: 458–466
- 42 Halonen J I, Lanki T, Yli-Tuomi T, et al. Urban air pollution, and asthma and COPD hospital emergency room visits. *Thorax*, 2008, 63: 635–641
- 43 Geiser M, Kreyling WG. Deposition and biokinetics of inhaled nanoparticles. *Part Fibre Toxicol*, 2010, 7: 2
- 44 Kreyling W G, Semmler-Behnke M, Möller W. Ultrafine particle-lung interactions: Does size matter? *J Aerosol Med*, 2006, 19: 74–83
- 45 HEI Review Panel on Ultrafine Particles. Understanding the health effects of ambient ultrafine particles. HEI Perspectives 3. Boston, MA: Health Effects Institute, 2013
- 46 Breitner S, Liu L, Cyrys J, et al. Sub-micrometer particulate air pollution and cardiovascular mortality in Beijing, China. *Sci Total Environ*, 2011, 409: 5196–5204
- 47 Stölzel M, Breitner S, Cyrys J, et al. Daily mortality and particulate matter in different size classes in Erfurt, Germany. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2007, 17: 458–467
- 48 Forastiere F, Stafoggia M, Picciotto S, et al. A casecrossover analysis of out-of-hospital coronary deaths and air pollution in Rome, Italy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172: 1549–1555
- 49 Atkinson R W, Fuller G W, Anderson H R, et al. Urban ambient particle metrics and health: A time-series analysis. *Epidemiology*, 2010, 21: 501–511
- 50 Kettunen J, Lanki T, Tiittanen P, et al. Associations of fine and ultrafine particulate air pollution with stroke mortality in an area of low air pollution levels. *Stroke*, 2007, 38: 918–922
- 51 Braniš M, Vyskovska J, Maly M, et al. Association of size-resolved number concentrations of particulate matter with cardiovascular and respiratory hospital admissions and mortality in Prague, Czech Republic. *Inhal Toxicol*, 2010, 22: 21–28
- 52 Sanchez-Crespo A, Klepczynska-Nystrom A, Lundin A, et al. ¹¹¹Indium-labeled ultrafine carbon particles; a novel aerosol for pulmonary deposition and retention studies. *Inhal Toxicol*, 2011, 23: 121–128
- 53 Sannolo N, Lamberti M, Pedata P. Human health effects of ultrafine particles. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia*, 2010, 32(Suppl 4): 348–351
- 54 Strak M, Boogaard H, Meliefste K, et al. Respiratory health effects of ultrafine and fine particle exposure in cyclists. *Occup Environ Med*, 2010, 67: 118–124
- 55 Ibald-Mulli A, Wichmann H E, Kreyling W, et al. Epidemiological evidence on health effects of ultrafine particles. *J Aerosol Med*, 2002, 15: 189–201
- 56 Delfino R J, Sioutas C, Malik S. Potential role of ultrafine particles in associations between airborne particle mass and cardiovascular health. *Environ Health Perspec*, 2005, 113: 934–946
- 57 Chuang K J, Chan C C, Chen N T, et al. Effects of particle size fractions on reducing heart rate variability in cardiac and hypertensive patients. *Environ Health Perspect*, 2005, 113: 1693–1697
- 58 Lanki T, Pekkanen J, Aalto P, et al. Associations of traffic related air pollutants with hospitalisation for first acute myocardial infarction: the HEAPSS study. *Occup Environ Med*, 2006, 63: 844–851
- 59 Andersen Z J, Olsen T S, Andersen K K, et al. Association between short-term exposure to ultrafine particles and hospital admissions for stroke in Copenhagen, Denmark. *Eur Heart J*, 2010, 31: 2034–2040
- 60 Kang X, Li N, Wang M, et al. Adjuvant effects of ambient particulate matter monitored by proteomics of bronchoalveolar lavage fluid. *Proteomics*, 2010, 10: 520–531

- 61 Park E J, Choi K, Park K. Induction of inflammatory responses and gene expression by intratracheal instillation of silver nanoparticles in mice. *Arch Pharm Res*, 2011, 34: 299–307
- 62 Wang L, Wang L, Ding W, et al. Acute toxicity of ferric oxide and zinc oxide nanoparticles in rats. *J Nanosci Nanotechnol*, 2010, 10: 8617–8624
- 63 James A C, Stahlhofen W, Rudolf G, et al. Deposition of inhaled particles. In: Smith H, ed. International Commission on Radiological Protection (ICRP) Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. ICRP Publication 66. Oxford: Pergamon Press. Ann ICRP 1994, 24: 1–3
- 64 Oberdorster G, Utell M J. Ultrafine particles in the urban air: To the respiratory tract-and beyond? *Environ Health Perspect*, 2002, 110: A440–A441
- 65 Chalupa D C, Morrow P E, Oberdorster G, et al. Ultrafine particle deposition in subjects with asthma. *Environ Health Perspec*, 2004, 112: 879–882
- 66 Anderson P J, Wilson J D, Hiller F C. Respiratory tract deposition of ultrafine particles in subjects with obstructive or restrictive lung disease. *Chest*, 1990, 97: 1115–1120
- 67 Brown J S, Zeman K L, Bennett W D. Ultrafine particle deposition and clearance in the healthy and obstructed lung. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 1240–1247
- 68 Salvi S, Blomberg A, Rudell B, et al. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159: 702–709
- 69 Donaldson K, Brown D, Clouter A, et al. The pulmonary toxicology of ultrafine particles. *Aerosol Med*, 2002, 15: 213
- 70 Peters A, Wichmann H E, Tuch T, et al. Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. *Circulation*, 2004, 110: 1670–1677
- 71 Vedal S, Campen M J, McDonald J D, et al. National Particle Component Toxicity (NPACT) initiative report on cardiovascular effects. *Res Rep Health Eff Inst*, 2013, 5–8
- 72 Pope C A, Muhlestein J B, May H T, et al. Ischemic heart disease events triggered by short-term exposure to fine particulate air pollution. *Circulation*, 2006, 114: 2443–2448
- 73 Halonen J, Lanki T, Yli-Tuomi T, et al. Urban air pollution, and asthma and COPD hospital emergency room visits. *Thorax*, 2008, 63: 635–641
- 74 McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen M J, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2348–2358
- 75 Gong H Jr, Linn W S, Clark K W, et al. Exposures of healthy and asthmatic volunteers to concentrated ambient ultrafine particles in Los Angeles. *Inhal Toxicol*, 2008, 20: 533–545
- 76 Pietropaoli A P, Frampton M W, Hyde R W, et al. Pulmonary function, diffusing capacity, and inflammation in healthy and asthmatic subjects exposed to ultrafine particles. *Inhal Toxicol*, 2004, 16: 59–72
- 77 Lee C H, Guo Y L, Tsai P J, et al. Fatal acute pulmonary oedema after inhalation of fumes from polytetrafluoroethylene (PTFE). *Eur Respir J*, 1997, 10: 1408–1411
- 78 Johnston C J, Finkelstein J N, Mercer P, et al. Pulmonary effects induced by ultrafine PTFE particles. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2000, 168: 208–215
- 79 Zhu M T, Feng W Y, Wang B, et al. Comparative study of pulmonary responses to nano- and submicron-sized ferric oxide in rats. *Toxicology*, 2008, 247: 102–111
- 80 Ge C, Meng L, Xu L, et al. Acute pulmonary and moderate cardiovascular responses of spontaneously hypertensive rats after exposure to single-wall carbon nanotubes. *Nanotoxicology*, 2012, 6: 526–542
- 81 Möller W, Felten K, Sommerer K, et al. Deposition, retention, and translocation of ultrafine particles from the central airways and lung periphery. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 426–432
- 82 Ferin J, Oberdörster G, Penney D P. Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1992, 6: 535–542
- 83 Jefferson D A. The surface activity of ultrafine particles. *Philos Trans R Soc Lond A*, 2000, 358: 2683–2692
- 84 Preining O J. The physical nature of very, very small particles and its impact on their behaviour. *Aerosol Sci*, 1998, 29: 481–495
- 85 Semmler M, Seitz J, Erbe F, et al. Long-term clearance kinetics of inhaled ultrafine insoluble iridium particles from the rat lung, including transient translocation into secondary organs. *Inhal Toxicol*, 2004, 16: 453–459
- 86 Oberdörster G, Cox C, Gelein R. Intratracheal instillation versus intratracheal-inhalation of tracer particles for measuring lung clearance function. *Exp Lung Res*, 1997, 23: 17–34
- 87 Hahn F F, Newton G J, Bryant P L. *In vitro* phagocytosis of respirable-sized monodisperse particles by alveolar macrophages. In: Sanders C L, Schneider R P, Dagle G E, et al, eds. Pulmonary macrophages and epithelial cells. ERDA Series 43. Oak Ridge, TN: Technical Information Center, Energy Research and Development Administration, 1977. 424–436

- 88 Tabata Y, Ikada Y. Effect of the size and surface charge of polymer microspheres on their phagocytosis by macrophage. *Biomaterials*, 1988, 9: 356–362
- 89 Green T R, Fisher J, Stone M, et al. Polyethylene particles of a “critical size” are necessary for the induction of cytokines by macrophages *in vitro*. *Biomaterials*, 1998, 19: 2297–2302
- 90 Schürch S, Gehr P, Im Hof V, et al. Surfactant displaces particles toward the epithelium in airways and alveoli. *Respir Physiol*, 1990, 80: 17–32
- 91 Li N, Sioutas C, Cho A, et al. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect*, 2003, 111: 455–460
- 92 Driscoll K E, Deyo L C, Carter J M, et al. Effects of particle exposure and particle-elicited inflammatory cells on mutation in rat alveolar epithelial cells. *Carcinogenesis*, 1997, 18: 423–430
- 93 Brown D M, Wilson M R, MacNee W, et al. Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine polystyrene particles: A role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2001, 175: 191–199
- 94 Stone V, Shaw J, Brown D M, et al. The role of oxidative stress in the prolonged inhibitory effect of ultrafine carbon black on epithelial cell function. *Toxicol Vitro*, 1998, 12: 649–659
- 95 Oberdörster G, Yu C P. Lung dosimetry—considerations for noninhalation studies. *Exp Lung Res*, 1999, 25: 1–6
- 96 Nemmar A, Hoet P H, Vanquickenborne B, et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation*, 2002, 105: 411–414
- 97 Millers N L, Amin N, Robinson S D, et al. Do inhaled carbon nanoparticles translocate directly into the circulation in humans? *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173: 426–431
- 98 Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, et al. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health A*, 2002, 65: 1531–1543
- 99 Kreyling W G, Sharp Z, Atudorei V, et al. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J Toxicol Environ Health A*, 2002, 65: 1513–1530
- 100 Kreyling W G, Semmler-Behnke M, Seitz J, et al. Size dependence of the translocation. *Inhal Toxicol*, 2009, 21(Suppl 1): 55–60
- 101 Takenaka S, Karg E, Kreyling W G, et al. Distribution pattern of inhaled ultrafine gold particle in the rat lung. *Inhal Toxicol*, 2006, 18: 733–740
- 102 Terzano C, Di Stefano F, Conti V, et al. Air pollution ultrafine particles: Toxicity beyond the lung. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010, 14: 809–821
- 103 Zareba W, Couderc J P, Oberdörster G, et al. ECG parameters and exposure to carbon ultrafine particles in young healthy subjects. *Inhal Toxicol*, 2009, 21: 223–233
- 104 Laumbach R J, Kipen H M, Ko S, et al. A controlled trial of acute effects of human exposure to traffic particles on pulmonary oxidative stress and heart rate variability. *Part Fibre Toxicol*, 2014, 11: 45
- 105 Mills N L, Amin N, Robinson S D, et al. Do inhaled carbon nanoparticles translocate directly into the circulation in humans? *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173: 426–431
- 106 Lundbäck M, Mills N L, Lucking A, et al. Experimental exposure to diesel exhaust increases arterial stiffness in man. *Part Fibre Toxicol*, 2009, 6: 7
- 107 Tornqvist H, Mills N L, Gonzalez M, et al. Persistent endothelial dysfunction in humans after diesel exhaust inhalation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176: 395–400
- 108 Stewart J C, Chalupa D C, Devlin R B, et al. Vascular effects of ultrafine particles in persons with type 2 diabetes. *Environ Health Perspect*, 2010, 118: 1692–1698
- 109 Nemmar A, Subramanian D, Yasin J, et al. Impact of experimental type 1 diabetes mellitus on systemic and coagulation vulnerability in mice acutely exposed to diesel exhaust particles. *Part Fibre Toxicol*, 2013, 10: 14
- 110 Rückerl R, Phipps R P, Schneider A, et al. Ultrafine particles and platelet activation in patients with coronary heart disease—Results from a prospective panel study. *Part Fibre Toxicol*, 2007, 4: 1
- 111 Ge C C, Du J F, Zhao L N, et al. Binding of blood proteins to carbon nanotubes reduces cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 16968–16973
- 112 Wang L M, Li J Y, Pan J, et al. Revealing the binding structure of the protein corona on gold nanorods using synchrotron radiation-based techniques: Understanding the reduced damage in cell membranes. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 17359–17368
- 113 Wolfram J, Yang Y, Shen J L, et al. The nano-plasma interface: Implications of the protein corona. *Colloid Surface B*, 2014, 124: 17–24
- 114 Zuo G H, Kang S G, Xiu P, et al. Interactions between proteins and carbon-based nanoparticles: exploring the origin of nanotoxicity at molecular level. *Small*, 2013, 9: 1546–1556

- 115 Peters A, Döring A, Wichmann H E, et al. Increased plasma viscosity during an air pollution episode: A link to mortality? *Lancet*, 1997, 349: 1582–1587
- 116 Harder V, Gilmour P, Lentner B, et al. Cardiovascular responses in unrestrained WKY rats to inhaled ultrafine carbon particles. *Inhal Toxicol*, 2005, 17: 29–42
- 117 Nemmar A, Hoylaerts M F, Hoet P H, et al. Ultrafine particles affect experimental thrombosis in an *in vivo* hamster model. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 998–1004
- 118 Araujo J A, Barajas B, Kleinman M, et al. Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress. *Circ Res*, 2008, 102: 589–596
- 119 Li R, Navab M, Pakbin P, et al. Ambient ultrafine particles alter lipid metabolism and HDL and anti-oxidant capacity in LDLR-null mice. *J Lipid Res*, 2013, 54: 1608–1615
- 120 Wang J X, Chen C Y, Liu Y, et al. Potential neurological lesion after nasal instillation of TiO₂ nanoparticles in the anatase and rutile crystal phases. *Toxicol Lett*, 2008, 183: 72–80
- 121 Wang J X, Zhou G Q, Chen C Y, et al. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. *Toxicol Lett*, 2007, 168: 176–185
- 122 Meng H, Chen Z, Xing G M, et al. Ultrahigh reactivity provokes nanotoxicity: Explanation of oral toxicity of nano-copper particles. *Toxicol Lett*, 2007, 175: 102–110
- 123 Chen Z, Meng H, Xing G M, et al. Acute toxicological effects of copper nanoparticles *in vivo*. *Toxicol Lett*, 2006, 163: 109–120
- 124 Wang B, Feng W Y, Wang T C, et al. Acute toxicity of nano- and micro-scale zinc powder in healthy adult mice. *Toxicol Lett*, 2006, 161: 115–123
- 125 Wang B, Feng W Y, Wang M, et al. Acute toxicological impact of nano- and submicro-scaled zinc oxide powder on healthy adult mice. *J Nanopart Res*, 2008, 10: 263–276
- 126 Wang J X, Liu Y, Jiao F, et al. Time-dependent translocation and potential impairment on central nervous system by intranasally instilled TiO₂ nanoparticles. *Toxicology*, 2008, 254: 82–90
- 127 Wang B, Feng W Y, Zhu M T, et al. Neurotoxicity of low-dose repeatedly intranasal instillation of nano- and submicron-sized ferric oxide particles in mice. *J Nanopart Res*, 2009, 11: 41–53
- 128 Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol*, 2004, 16: 437–445
- 129 Zhang W D, Wang C, Li Z J, et al. Unraveling stress-induced toxicity properties of graphene oxide and the underlying mechanism. *Adv Mater*, 2012, 24: 5391–5397
- 130 Yan L, Gu Z J, Zhao Y L. Chemical mechanisms of toxicological property of nanomaterials: Intracellular ROS generation. *Chem Asian J*, 2013, 8: 2342–2353
- 131 Donaldson K, Stone V. Current hypotheses on the mechanisms of toxicity of ultrafine particles. *Ann Ist Super Sanita*, 2003, 39: 405–410
- 132 Driscoll K E, Carter J M, Hassenbein D G, et al. Cytokines and particle-induced inflammatory cell recruitment. *Environ Health Perspect*, 1997, 105: 1159–1164
- 133 Simkhovich B Z, Kleinman M T, Kloner R A. Air pollution and cardiovascular injury epidemiology, toxicology, and mechanisms. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 719–726
- 134 Imrich A, Ning Y, Lawrence J, et al. Alveolar macrophage cytokine response to air pollution particles: Oxidant mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 218: 256–264
- 135 Sijan Z, Antkiewicz D S, Heo J, et al. An *in vitro* alveolar macrophage assay for the assessment of inflammatory cytokine expression induced by atmospheric particulate matter. *Environ Toxicol*, 2015, 30: 836–851
- 136 Baccarelli A, Martinelli I, Pegoraro V, et al. Living near major traffic roads and risk of deep vein thrombosis. *Circulation*, 2009, 119: 3118–3124
- 137 Baccarelli A, Zanobetti A, Martinelli I, et al. Effects of exposure to air pollution on blood coagulation. *J Thromb Haemost*, 2007, 5: 252–260
- 138 Wu Z, Hu M, Lin P, et al. Particle number size distribution in the urban atmosphere of Beijing, China. *Atmos Environ*, 2008, 42: 7967–7980
- 139 IARC: DIESEL ENGINE EXHAUST CARCINOGENIC, International Agency for Research on Cancer, World health Organization, 12 June 2012, http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2012/pdfs/pr213_E.pdf, obtained on Dec 22, 2014
- 140 Wang B, Yin J J, Zhou X Y, et al. Physicochemical origin for free radical generation of iron oxide nanoparticles in biomicroenvironment: Catalytic activities mediated by surface chemical states. *J Phys Chem C*, 2013, 117: 383–392
- 141 Pelaz B, Charron G, Pfeiffer C, et al. Interfacing engineered nanoparticles with biological systems: Anticipating adverse nano-bio interactions. *Small*, 2013, 9: 1553–1584

- 142 Chen R, Huo L L, Shi X F, et al. Endoplasmic reticulum stress induced by zinc oxide nanoparticles is an earlier biomarker for nanotoxicological evaluation. *ACS Nano*, 2014, 8: 2562–2574
- 143 Liu Y, Zhao Y L, Sun B Y, et al. Understanding the toxicity of carbon nanotubes. *Acc Chem Res*, 2013, 46: 702–713
- 144 Chen C Y, Li Y F, Qu Y, et al. Advanced nuclear analytical and related techniques for the growing challenges of nanotoxicology. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 8266–8303
- 145 Qu Y, Li W, Zhou Y, et al. Full assessment of fate and physiological behavior of quantum dots utilizing *caenorhabditis elegans* as a model organism. *Nano Lett*, 2011, 11: 3174–3183
- 146 Wang H F, Wang J, Deng X Y, et al. Biodistribution of carbon single-wall carbon nanotubes in mice. *J Nanosci Nanotechnol*, 2004, 4: 1019–1024
- 147 Ge C C, Lao F, Li W, et al. Quantitative analysis of metal impurities in carbon nanotubes: Efficacy of different pretreatment protocols for icpms spectroscopy. *Anal Chem*, 2008, 80: 9426–9434
- 148 Wang M, Feng W Y, Lu W, et al. Quantitative analysis of proteins via sulfur determination by hplc coupled to isotope dilution icpms with a hexapole collision cell. *Anal Chem*, 2007, 79: 9128–9134
- 149 Liu Y, Huang C Z. Single scattering particles based analytical techniques. *Chin Sci Bull*, 2013, 58: 1969–1979

Health effects of ambient ultrafine (nano) particles in haze

HU Bin¹, CHEN Rui¹, XU JianXun¹, YANG GuoSheng², XU DianDou², CHEN ChunYing¹ & ZHAO YuLiang^{1,2}

¹ CAS Key Laboratory for Biomedical Effects of Nanomaterials and Nanosafety, National Center for Nanosciences and Technology of China, Beijing 100190, China;

² Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Recently, the heavy haze weather frequently attacked the majority of Chinese cities throughout the country. Research results have shown clear associations between short-term or long-term exposure to ambient fine particles (FPs, $PM_{2.5}$) and the increased incidence and mortality of cardiovascular or respiratory diseases. However, the ambient ultrafine particles (UFPs, $PM_{0.1}$) are dominant contributors to particle number in haze weather. Compared with FPs, UFPs could be inhaled and deposited more deeply into the lung, and may carry more toxicants and poses larger interface with biological systems. So, it has been proposed that UFPs are more harmful to human health than bigger ones, and their health effects warrant further comprehensive assessment. In the last decade, nanotoxicology has been developed quickly. By taking advantage of new conception, new knowledge and methodology from nanotoxicology studies, we here discuss comprehensively the UFPs' health effects on respiratory and cardiovascular systems. We also try to identify the further research priorities and provide suggestions when studying health effects of ambient UFP in China: (1) systematic study of associations between physicochemical characteristics of ambient UFPs (such as resources, components, structures, sizes, surface, interface, et al.) and health effects, especially associations among chemical conversion, biological behavior, toxicological response and underlying mechanisms; (2) systematic appreciation of small-size-effects, surface effects, interface effects, multi-component synergistic effects and effects of multiple weak interactions for ambient UFPs; (3) systematic assessment of health effects of ambient UFPs on potential susceptible populations (for example, children, the elderly and patients with cardiovascular and pulmonary diseases) and relevant triggering mechanisms; (4) systematic establishment of analytical methods and technologies for health effects studies, especially development of integrated source apportionment methods and on-line analytical methods and technologies for health effects analysis; (5) Nanotoxicology has evolved comparatively systematic and complicated research methodologies, experimental techniques and basic knowledge, which will be of great enlightenment for ambient UFP health effects studies, although ambient UFPs and their structures, components and surface characteristics are easily affected by factors such as resources, seasons and meteorology; (6) Large-scale cohort studies of ambient UFPs ($PM_{0.1}$) health effects should be conducted at the same time when the cohort studies of ambient FPs ($PM_{2.5}$) health effects are performed. Fast action will benefit the knowledge pool of ambient UFPs health effects with our specific pollution background, and appropriate measures can be taken to alleviate harms. For that end, the close collaborations among atmospheric researchers, environmental protection department staff working on atmospheric monitoring and health science researchers are of most importance.

haze, ultrafine (nano) particles, health effects, nanotoxicology, nano-size effects, dose-response

doi: 10.1360/N972014-01404