

大气细颗粒物 (PM_{2.5}) 暴露对肺结核发生发展的影响及机制研究进展

毛倩¹ 蒋玉洁² 韦春蕾¹

1.右江民族医学院研究生学院 广西 百色 533000

2.右江民族医学院附属医院呼吸内科 广西 百色 533000

【摘要】：肺结核 (Pulmonary tuberculosis, PTB) 是由结核分枝杆菌感染引发的呼吸系统传染病，全球年发病超千万例。随着工业化进程加速，空气污染逐渐成为重要的环境健康问题。其中，特别是空气动力学直径 $\leq 2.5\mu\text{m}$ 的细颗粒物 (fine particulate matter, PM_{2.5})，是空气污染的主要组成部分，因其粒径小、滞留时间长且富集大量有害物质，可深入肺泡诱发呼吸道损伤，促进呼吸系统疾病发生发展。大量研究证实，PM_{2.5} 暴露与 PTB 的发生发展存在密切关联，其作用机制复杂多样。本文就 PM_{2.5} 的来源、理化特性及其对 PTB 的损伤机制进行综述，旨在为易感人群防护和临床干预策略提供科学依据。

【关键词】：细颗粒物；肺结核；炎症反应；结核分枝杆菌

DOI:10.12417/2705-098X.26.06.005

全球工业化与城市化进程在推动经济发展的同时，也加剧了环境污染，其中空气污染已成为国际社会面临的重要全球性问题。根据美国健康效应研究所《2024 年全球空气状况报告》显示，2021 年空气污染已跃居全球第二大死亡危险因素^[1]。据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 报道，每年有超 700 万人死于空气污染，全球约 92% 的人口暴露于超标污染环境^[2]。空气污染物是由多种有害气体、PM 及其他有害物质共同组成，其中最主要是颗粒物 (Particulate Matter, PM)，即 PM_{2.5} (空气动力学直径 $< 2.5\mu\text{m}$) 和 PM₁₀ (空气动力学直径 $< 10\mu\text{m}$)，而 PM_{2.5} 是头号健康杀手。在中国，PM_{2.5} 对健康的危害甚至超过吸烟。肺结核 (Pulmonary tuberculosis, PTB) 是由结核分枝杆菌 (Mycobacterium tuberculosis, Mtb) 感染所致，具有强烈传染性的呼吸系统疾病，是全球十大死亡原因之一。2023 年全球新发病例达 1080 万例，死亡 125 万例，重居单一传染病死因首位。我国作为结核病 (Tuberculosis, TB) 高负担国家，发病数位居全球第三，占全球总病例的 6.8%。作为呼吸系统与外界环境的直接接触界面，肺部既是 PM_{2.5} 的主要靶器官，也是 Mtb 感染的核心部位，二者的病理生理交互作用成为近年研究热点。

本文对 PM_{2.5} 的来源、理化特性及其对 PTB 发生发展的影响及机制进行综述，旨在为制定环境-疾病协同防控策略提供理论支撑。

1 PM 的基本特点

1.1 PM_{2.5} 的基本定义及理化特性

PM 是悬浮在空气中的固体或液体颗粒的混合微粒。根据空气动力学直径 (Aerodynamic Equivalent Diameter, AED)，可以分为粗颗粒物 (PM₁₀, AED $\leq 10\mu\text{m}$)、细颗粒物 (PM_{2.5}, AED $\leq 2.5\mu\text{m}$) 以及超细颗粒物 (PM_{0.1}, AED $\leq 0.1\mu\text{m}$)。人体

对 PM 暴露的反应主要取决于 PM 粒径、化学组分、接触的面积、暴露剂量以及机体的免疫功能^[3]。与 PM₁₀ 相比，PM_{2.5} 对人类健康的影响更大。PM_{2.5} 直径更小、悬浮时间长且表面积大，成为多种污染物的“载体”或“催化剂”，可高效吸附大量有毒有害物质及多种微生物进入呼吸道深部，并沉积于气管和肺泡表面，甚至进入血液循环，损害肺泡细胞降低其防御功能并增加对细菌病原体的易感性，导致多种急性慢性呼吸系统疾病发生^[4]。因此，国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 将 PM 列为 I 类致癌物。

1.2 PM_{2.5} 的来源及化学组分

PM_{2.5} 来源可以分为人为和自然两个过程产生。其中人为原因是主要来源，包括一次 PM 和二次 PM 两种不同形式，一次 PM 由污染源直接排放造成，与日常发电、工业生产、煤炭燃烧、建筑扬尘、汽车尾气排放过程中经燃烧而产生的残留物有关，另一方面空气中的氨气、二氧化硫、挥发性有机物和氮氧化物等经化学反应和物理过程形成二次 PM^[5,6]。而自然来源包括风沙尘土、森林火灾、地壳活动、海盐等均可产生 PM_{2.5}。由于地区、气候条件、排放源的不同，其 PM 的成分可能存在不同，通常主要成分包括多种无机离子 (如硫酸盐、硝酸盐、铵、钠、钾、钙、镁和氯化物)、有机化合物 (如多环芳烃、有机酸)、重金属 (包括镉、铜、镍、钒和锌)、含碳组分及微生物等^[7]。其中多环芳烃中的苯并芘是已知的致癌、致畸物质，严重危害机体健康^[8]。

2 PM_{2.5} 与肺结核的相关性

TB 是世界上最古老的疾病之一，也是全球单一传染病导致死亡的主要原因^[9]。尽管近年来在 TB 控制方面取得了重大进展，但由部分患者依从性差、抗结核药物方案不合理及不恰当的治疗，耐多药和广泛耐药 TB 的出现问题日益严重，其耐

药菌株传播增加、诊断覆盖率低、治疗时间长、毒性大等问题，严重影响了患者的生存质量，也给临床工作人员预防与治疗TB带来了更巨大的挑战。根据WHO发布的《全球结核病报告》显示，2023年全世界TB新发人数有1080万，发病率为134/10万，耐多药/利福平耐药TB患者40万（3.7%），且死亡人数高达125万^[10]。2020年至2023年间全球TB发病率增加了4.6%，打破了过去20年间发病率每年下降约2%的趋势。我国TB发病数居世界第三，占全球发病数的6.8%。因此，TB在中国仍然是一个巨大的疾病负担，对于它的预防和治疗仍然需要提高重视。

随着大气污染的日益严重，空气污染已成为一个全球性问题和抗击TB的重要生态因素。越来越多的研究者开始重视PM_{2.5}与PTB之间相关性的探索，不完全燃烧的固体燃料产生的PM_{2.5}和氮氧化物被证明是初始感染和进展为TB的重要危险因素。大量流行病学研究发现，TB发病率、住院率、病例报告和死亡率与PM_{2.5}密切相关^[11-13]。而在中国一项全国性的时间序列研究中也发现了类似的发现，长期暴露于PM_{2.5}与PTB及涂片阳性PTB（Smear-positive pulmonary tuberculosis, SPPTB）的发病率均呈正相关，且在单一污染物模型中，PM_{2.5}浓度每增加10μg/m³，PTB和SPPTB发病率也显著增加^[14]。最近另外一项横断面研究也表明，暴露于高水平的PM_{2.5}，与TB和耐多药TB感染风险增加显著相关，且与疾病的影像学严重程度加重有关^[15]。另一项荟萃分析，评估来自亚洲、欧洲和北美的11项研究，流行病学证据显示了PM_{2.5}与TB之间存在显著关联^[16]，再次证实PM_{2.5}会增加PTB的发病风险。然而，在北加州开展的一项巢式病例对照研究报告了不一致的结果，该研究未观察到PM_{2.5}与培阳PTB之间存在关联^[17]，可能与该地区低PM_{2.5}浓度（年均<10μg/m³）及高医疗覆盖率有关。同样，另一项在台北市的队列研究中也发现了类似的结果^[18]。这些研究在一定程度上验证了环境PM_{2.5}的短期或长期暴露对PTB发生风险的正向关联性，但有些研究结论则并不一致，这种差异可能与研究环境、研究设计和研究人群的不同有关。因此，对于PM_{2.5}暴露与PTB之间的影响还需要进一步探讨，尚需要更多更精确的暴露测量方法和基于多人群的队列研究来检验大气污染与TB发生风险之间的关联。

3 PM_{2.5}在肺结核发生发展中的分子机制

3.1 炎症反应

PM_{2.5}进入呼吸道后，部分颗粒被气道黏膜纤毛阻挡或通过咳嗽排出体外，残余的PM被肺泡巨噬细胞（alveolar macrophage, AM）和气管上皮表面的巨噬细胞吞噬，进而抑制巨噬细胞的吞噬功能和趋化作用，促发免疫炎症级联反应。首先，持续PM_{2.5}暴露可进一步刺激AM分泌促炎细胞因子，如γ-干扰素（interferon-γ, IFN-γ）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）、白细胞介素（interleukin, IL）-6、

IL-12等，加剧肺部炎症反应^[19]。Hiraiwa K等^[20]研究证实PM_{2.5}暴露驱动AM向M1型（促炎型）转化，使M1/M2比例失调，进而促进IL-6、TNF-α炎症因子过度释放。其次，暴露于PM_{2.5}可能会激活炎症途径，促炎/抗炎失衡，加剧肺部的炎症反应，增加PTB发病风险。例如，Gao等^[21]发现，短期暴露于PM_{2.5}会增加全身炎症反应，这可能与促炎细胞因子（包括IL-2、IL-12、IL-17A和IFN-γ）的释放以及抗炎细胞因子（包括IL-4和IL-13）水平减少有关。体内实验研究也证实PM_{2.5}暴露会导致小鼠出现混合的Th1/Th2炎症反应，在PM_{2.5}的作用下可诱导中性粒细胞的募集和Th1细胞因子（如TNF-α和IFN-γ）的释放，促进嗜酸性粒细胞的募集和Th2细胞因子释放^[22]。其中，TNF-α通过调节趋化因子活性参与早期结核防御，但其持续高表达将促进病理损伤^[23]。

3.2 氧化应激

有文献报道^[24]大气PM_{2.5}会导致肺泡巨噬细胞过度吞噬、活性氧自由基产生增加，造成机体内氧化-抗氧化失衡，在清除PM_{2.5}的同时引起细胞脂质过氧化损伤和细胞凋亡。另外，PM_{2.5}通过激活NF-κB、MAPK、JAK2/STAT3等信号通路，增加环氧合酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）水平，上调相关细胞因子如IL-6、IL-8、TNF-α等的表达，诱导氧化应激^[25-27]。同样，李峰等人^[28]为探讨不同浓度下PM_{2.5}对大鼠行为学及不同器官的毒性作用，发现大鼠肺、肝脏、股四头肌组织中谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GSH-Px）含量下降、活性氧（reactive oxygen species, ROS）、核转录因子κB（nuclear factor-κB, NF-κB）和单核细胞趋化蛋白-1（monocyte chemotactic protein-1, MCP-1）明显上升，表明急性PM_{2.5}暴露可造成大鼠不同器官的抗氧化指标发生改变，影响机体的运动能力，造成组织损伤。此外，大气PM_{2.5}中存在的铁和其他重金属成分具有氧化还原活性，在吸入时会产生大量活性氧、活性氮等诱导细胞氧化应激和损伤，并有助于外源性铁的积累，为Mtb入侵及增殖创造了有利的环境^[29,30]。因此，氧化应激是PM_{2.5}暴露致TB的核心机制之一。

3.3 免疫反应及细胞毒性

PM_{2.5}通过影响T细胞和巨噬细胞功能，削弱免疫系统，显著增加Mtb感染和TB发生发展的风险。Torres等^[31]发现肺泡巨噬细胞中的PM负荷与Mtb诱导的IL-1β的产生呈负相关性，吸入PM会损害肺的重要组成部分，如支气管肺泡细胞，并削弱机体抗Mtb的免疫反应。而AM对PM产生的先天免疫反应还受到Toll样受体（Toll-like receptors, TLR）的影响，主要通过激活TLR2和TLR4和MyD88/NF-κB信号通路加剧气道炎症反应^[32,33]。有研究表明，在Mtb感染过程中，PM_{2.5}可以通过下调TLR依赖性细胞因子，包括IFN-γ、IL-1β、IL-6、TNF-α关键炎症介质，进而降低人外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cell, PBMC）对Mtb生长的免疫反应^[34,35]。

一项研究报告,暴露于 PM_{2.5} 会增加 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞中 IFN- γ 、IL-17 和 IL-21 的分泌和细胞毒性,诱导 M1 巨噬细胞依赖性 T 细胞的细胞毒性炎症^[36]。而且,PM 暴露还会改变关键转录因子 GATA 结合蛋白 3(GATA3)和 T 盒转录因子(T-bet)的表达,并破坏 Th1 和 Th2 细胞之间的平衡,从而影响 TB 的严重程度。Srijata Sarkar 等^[34]发现城市 PM_{2.5} 暴露可能会抑制特异性 T 细胞对 Mtb 感染的免疫功能,即暴露于 PM_{2.5} 会使 PBMC 对 Mtb 吞噬作用减弱,在 Mtb 感染之前暴露于 PM_{2.5} 会导致 T-bet (调节 T 细胞中 IFN- γ 表达的转录因子)表达降低,从而在 PBMC 中, Mtb 诱导的 IFN- γ 产生也受到明显抑制。另外一项研究显示,PM_{2.5} 暴露还会上调 GATA3 和下调 T-bet、Runt 相关转录因子 3 (RUNX3) 的表达,并观察到小鼠支气管肺泡灌洗液中 Th2 炎症介质 IFN- γ 、IL-4 和 IL-13 水平升高,诱导 Th2 偏向的免疫反应,导致免疫系统失衡^[37]。PM_{2.5} 暴露的人肺泡 II 型上皮细胞中人 β -防御素(human β -defensin,HBD)-2 和 HBD-3 表达下调,这不仅直接影响宿主对 Mtb 生长的控制,而且还会损害抗菌肽诱导的免疫调节作用,如细胞的抗菌肽激活和趋化性^[38,39]。另一项体内小鼠模型的研究也证实了这点^[40]。

3.4 细胞自噬与凋亡

PM_{2.5} 暴露通过氧化磷酸化信号通路促进人支气管上皮细胞产生 IL-33,并导致 ATP 合成酶 5F (ATP5F)、NADH: 泛醌氧化还原酶亚基 (NDUF)、细胞色素 C 氧化酶亚基 7A (COX7A) 和泛醇-细胞色素 C 还原酶 (UQCR) 水平的下调,抑制 ATP 合成,诱导 RELA 原癌基因 (RELA Proto-Oncogene, RELA) 和钙蛋白酶 1 (Calpain 1, CAPN1) 坏死性凋亡基因的上调,从而引起细胞凋亡^[41]。Kang 等人^[42]还通过体外实验发现,PM_{2.5} 可以诱导支气管上皮细胞激活 ROS/NF- κ B 通路,导致 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体介导的细胞凋亡并产生促炎细胞因子如 IL-1 β ,引起细胞损伤,进而促进 MTB 的生长。此外,PM_{2.5} 通过介导磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase,PI3K)、蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)、一氧化氮合成酶 2 (Nitric Oxide Synthase 2, NOS2)、信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号通路,以及共济失调毛细血管扩张突变基因(ATM)和 Rad3 相关激酶(ATR)-检查点激酶 1 (CHK1) 轴信号通路来诱导细胞自噬,这些信

号通路在气道炎症中发挥着重要作用,而且 PM_{2.5} 还可以上调 LC3II、Beclin-1、IL-6 和 TNF- α 的表达,进一步增强自噬^[43-46]。

3.5 调控表观遗传学及其他机制

除上述致病机制之外,PM_{2.5} 还可通过其他途径加重 PTB 病情。例如,PM_{2.5} 暴露可对多种细胞(如肺泡 II 型上皮细胞和淋巴细胞等)DNA 产生损伤。Ren 等人^[47]研究发现,PM_{2.5} 暴露导致过量产生活性氧,从而降低人支气管上皮细胞的活力,并诱导 DNA 双链氧化断裂和部分细胞凋亡。这可能与 PM 中重金属和多环芳烃等有害组分有关。此外,TB 的发生也受到表观遗传修饰的调控,主要通过 DNA 甲基化的方式,这种修饰在调节免疫相关基因的表达中发挥重要作用。DiNardo 等人^[48]发现 TB 患者的免疫细胞表现出 IL-2/STAT5、TNF/NF- κ B 和 IFN- γ 信号通路的 DNA 高甲基化,这些通路的 DNA 高甲基化与会抑制宿主的免疫反应,同时有丝分裂原诱导的 IFN- γ 、TNF、IL-6、CXCL9、CXCL10 和 IL-1 β 的基因表达水平的上调受到抑制。且有研究表明 DNA 高甲基化可能作为在结核分枝杆菌潜伏感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 人群中鉴别活动性 PTB 的生物标志物^[49]。hspX 基因编码的是一种热休克蛋白,与结核杆菌的潜伏状态和耐受性有关。Punniyamurthy 等^[50]发现 PM_{2.5} 会导致肉芽肿结构的破坏,增加 TNF α 的产生,并且使潜伏相关的结核杆菌基因(如 tgs1 和 hspX)表达下调,以及再激活相关 rpfB 基因的表达上调,从而影响肉芽肿中潜伏感染的控制。这些相关基因的表达水平可能会使 Mtb 复苏和繁殖,导致 TB 的发生或复发。最后,冯董董等人^[51]研究发现,PM_{2.5} 暴露可引起人肺支气管上皮细胞铁积累、铁死亡相关基因表达升高,并促使脂质过氧化物和丙二醛生成,导致膜脂质的氧化损伤,最终引起细胞铁死亡和肺损伤。因此,诱导细胞铁死亡在 Mtb 感染过程中,可能在一定程度上促进病原体的扩散,并加速其生长。

4 总结与展望

综上所述,高浓度、长时间暴露于 PM_{2.5} 可通过炎症反应、氧化应激、免疫功能失调、DNA 损伤、表观遗传等机制,促进 PTB 的发生发展。因此,对于长期暴露于高 PM_{2.5} 的地区,应将 TB 感染高危人群,纳入重点监测范围。同时,临床医师在对 TB 患者的健康宣教中应加入 PM_{2.5} 防护指导。目前关于 PM_{2.5} 暴露对 PTB 的致病机制尚未完全明确,仍需要进一步探索。未来可探索 PM_{2.5} 不同组对 Mtb 毒力的影响,进一步明确 PM_{2.5} 对 PTB 的影响和毒性效应;并在公共卫生层面推动“医疗-环境”数据联动,以降低空气污染对 PTB 防控的不利影响。

参考文献:

- [1] Health Effects Institute.State of Global Air Report 2024[R].Boston:Health Effects Institute,2024.
- [2] HEALTH ORGANIZATION W.Ambient air pollution:a global assessment of exposure and burden of disease[J].Clean Air Journal,

2016,26(2):6.

- [3] PHILIP S,MARTIN R V,SNIDER G,et al.Anthropogenic fugitive,combustion and industrial dust is a significant,underrepresented fine particulate matter source in global atmospheric models[J].Environmental Research Letters,2017,12(4):44018.
- [4] LI R,YAN C,TIAN Y,et al.Insights into relationship of oxidative potential of particles in the atmosphere and entering the human respiratory system with particle size,composition and source:A case study in a coastal area in Northern China[J].J Hazard Mater,2025,485:136842.
- [5] 杨萌,刘畅,王笑欢,等.2021—2022年大连市PM_{2.5}的污染特征与来源解析研究[J].环境科学学报,2024,44(11):16-27.
- [6] 张丹,李陵,胡伟,等.西南地区工业主导城市重污染期间PM_{2.5}污染特征及形成机制[J].中国环境科学,2024,44(09):4805-4816.
- [7] WANG S,WU G,Du Z,et al.The causal links between long-term exposure to major PM(2.5)components and the burden of tuberculosis in China[J].Sci Total Environ,2023,870:161745.
- [8] 杨春雪,阚海东,陈仁杰.我国大气细颗粒物水平、成分、来源及污染特征[J].环境与健康杂志,2011,28(08):735-738.
- [9] GAGNEUX S.Ecology and evolution of Mycobacterium tuberculosis[J].Nat Rev Microbiol,2018,16(4):202-213.
- [10] WORLD H O.Global tuberculosis report 2024[M].Geneva:World Health Organization,2024.
- [11] LIYEW A M,CLEMENTS A,AKALU T Y,et al.Ecological-level factors associated with tuberculosis incidence and mortality:A systematic review and meta-analysis[J].PLOS Glob Public Health,2024,4(10):e3425.
- [12] POPOVIC I,SOARES M R,YANG Y,et al.Effects of long-term ambient air pollution exposure on township-level pulmonary tuberculosis notification rates during 2005-2017 in Ningxia,China[J].Environ Pollut,2023,317:120718.
- [13] WANG X Q,ZHANG K D,YU W J,et al.Associations of exposures to air pollution and greenness with mortality in a newly treated tuberculosis cohort[J].Environ Sci Pollut Res Int,2023,30(12):34229-34242.
- [14] ZHU S,WU Y,WANG Q,et al.Long-term exposure to ambient air pollution and greenness in relation to pulmonary tuberculosis in China:A nationwide modelling study[J].Environ Res,2022,214(Pt 3):114100.
- [15] MAKRUFIARDI F,CHUANG H C,SUK C W,et al.Particulate matter deposition and its impact on tuberculosis severity:A cross-sectional study in Taipei[J].Sci Total Environ,2024,924:171534.
- [16] POPOVIC I,SOARES M R,GE E,et al.A systematic literature review and critical appraisal of epidemiological studies on outdoor air pollution and tuberculosis outcomes[J].Environ Res,2019,170:33-45.
- [17] SMITH G S, Van Den EEDEN S K,GARCIA C,et al.Air Pollution and Pulmonary Tuberculosis:A Nested Case-Control Study among Members of a Northern California Health Plan[J].Environ Health Perspect,2016,124(6):761-768.
- [18] LAI T C,CHIANG C Y,WU C F,et al.Ambient air pollution and risk of tuberculosis:a cohort study[J].Occup Environ Med,2016,73(1):56-61.
- [19] ATRI C,GUERFALI F Z,LAOUINI D.Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases[J].Int J Mol Sci,2018,19(6).
- [20] HIRAIWA K,van EEDEN S F.Contribution of lung macrophages to the inflammatory responses induced by exposure to air pollutants[J].Mediators Inflamm,2013,2013:619523.
- [21] GAO N,XU W,JI J,et al.Lung function and systemic inflammation associated with short-term air pollution exposure in chronic obstructive pulmonary disease patients in Beijing,China[J].Environ Health,2020,19(1):12.
- [22] HUANG K L,LIU S Y,CHOU C C,et al.The effect of size-segregated ambient particulate matter on Th1/Th2-like immune responses in mice[J].PLoS One,2017,12(2):e173158.
- [23] MOHAN V P,SCANGA C A,YU K,et al.Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis:possible role for limiting pathology[J].Infect Immun,2001,69(3):1847-1855.
- [24] 刘婷,魏海英,杨文妍,等.太原市冬季灰霾天气大气PM_{2.5}对肺泡巨噬细胞的氧化损伤作用[J].环境科学学报,2015,35(03):890-896.

- [25] XU Z,WU H,ZHANG H,et al.Interleukins 6/8 and cyclooxygenase-2 release and expressions are regulated by oxidative stress-JAK2/STAT3 signaling pathway in human bronchial epithelial cells exposed to particulate matter $\leq 2.5\mu\text{m}$.*J Appl Toxicol*,2020,40(9):1210-1218.
- [26] FERNANDO I,JAYAWARDENA T U,KIM H S,et al.Beijing urban particulate matter-induced injury and inflammation in human lung epithelial cells and the protective effects of fucosterol from *Sargassum binderi*(Sonder ex J.Agardh)*J Environ Res*,2019,172:150-158.
- [27] DOU C,ZHANG J,QI C.Cooking oil fume-derived PM2.5 induces apoptosis in A549 cells and MAPK/NF- κ B/STAT1 pathway activation.*J Environ Sci Pollut Res Int*,2018,25(10):9940-9948.
- [28] 李峰,石辉.PM2.5 暴露对大鼠行为学及器官的急性毒理作用*J.生态毒理学报*,2014,9(01):127-132.
- [29] GHIO A J.Particle exposures and infections*J Infection*,2014,42(3):459-467.
- [30] BANERJEE S,FARHANA A,EHTESHAM N Z,et al.Iron acquisition,assimilation and regulation in mycobacteria*J Infect Genet Evol*,2011,11(5):825-838.
- [31] TORRES M,CARRANZA C,SARKAR S,et al.Urban airborne particle exposure impairs human lung and blood Mycobacterium tuberculosis immunity*J Thorax*,2019,74(7):675-683.
- [32] PANG L,ZOU S,SHI Y,et al.Apigenin attenuates PM2.5-induced airway hyperresponsiveness and inflammation by down-regulating NF- κ B in murine model of asthma.*J Int J Clin Exp Pathol*,2019,12(10):3700-3709.
- [33] HE M,ICHINOSE T,YOSHIDA Y,et al.Urban PM2.5 exacerbates allergic inflammation in the murine lung via a TLR2/TLR4/MyD88-signaling pathway*J Sci Rep*,2017,7(1):11027.
- [34] SARKAR S,RIVAS-SANTIAGO C E,IBIRONKE O A,et al.Season and size of urban particulate matter differentially affect cytotoxicity and human immune responses to Mycobacterium tuberculosis*J PLoS One*,2019,14(7):e219122.
- [35] SARKAR S,SONG Y,SARKAR S,et al.Suppression of the NF-kappaB pathway by diesel exhaust particles impairs human antimycobacterial immunity*J Immunol*,2012,188(6):2778-2793.
- [36] MA Q Y,HUANG D Y,ZHANG H J,et al.Exposure to particulate matter 2.5(PM2.5)induced macrophage-dependent inflammation, characterized by increased Th1/Th17 cytokine secretion and cytotoxicity*J Int Immunopharmacol*,2017,50:139-145.
- [37] PANG L,YU P,LIU X,et al.Fine particulate matter induces airway inflammation by disturbing the balance between Th1/Th2 and regulation of GATA3 and Runx3 expression in BALB/c mice*J Mol Med Rep*,2021,23(5).
- [38] FUNDERBURG N,LEDERMAN M M,FENG Z,et al.Human-defensin-3 activates professional antigen-presenting cells via Toll-like receptors 1 and 2*J Proc Natl Acad Sci U S A*,2007,104(47):18631-18635.
- [39] RIVAS-SANTIAGO C E,SARKAR S,CANTARELLA P T,et al.Air pollution particulate matter alters antimycobacterial respiratory epithelium innate immunity*J Infect Immun*,2015,83(6):2507-2517.
- [40] RIVAS-SANTIAGO B,SADA E,TSUTSUMI V,et al.beta-Defensin gene expression during the course of experimental tuberculosis infection*J J Infect Dis*,2006,194(5):697-701.
- [41] DUAN S,ZHANG M,SUN Y,et al.Mechanism of PM2.5-induced human bronchial epithelial cell toxicity in central China.*J Hazard Mater*,2020,451:131109.
- [42] KANG J Y,CHOI H,OH J M,et al.PM(2.5)Induces Pyroptosis via Activation of the ROS/NF- κ B Signaling Pathway in Bronchial Epithelial Cells*J Medicina(Kaunas)*,2024,60(9).
- [43] XU X,WANG H,LIU S,et al.TP53-dependent autophagy links the ATR-CHEK1 axis activation to proinflammatory VEGFA production in human bronchial epithelial cells exposed to fine particulate matter(PM2.5)*J Autophagy*,2016,12(10):1832-1848.
- [44] ZHU X M,WANG Q,XING W W,et al.PM2.5 induces autophagy-mediated cell death via NOS2 signaling in human bronchial epithelium cells*J Int J Biol Sci*,2018,14(5):557-564.
- [45] 王玉琳,霍婷婷,冯晨旭,等.PM2.5 通过自噬活化 NLRP3 炎症小体诱导 16HBE 细胞炎症反应*J.中国免疫学杂志*,2019,35(16):1931-1936.

- [46] PAN K,JIANG S,Du X,et al.AMPK activation attenuates inflammatory response to reduce ambient PM(2.5)-induced metabolic disorders in healthy and diabetic mice[J].Ecotoxicol Environ Saf,2019,179:290-300.
- [47] REN X,TANG Y,SUN J,et al.Flavone protects HBE cells from DNA double-strand breaks caused by PM2.5[J].Hum Cell,2018,31(2):116-126.
- [48] DINARDO A R,RAJAPAKSHE K,NISHIGUCHI T,et al.DNA hypermethylation during tuberculosis dampens host immune responsiveness[J].J Clin Invest,2020,130(6):3113-3123.
- [49] CHANG C J,HUANG J R,TSENG Y H,et al.Global cell-free DNA methylation in patients with active tuberculosis and tuberculosis contacts with latent tuberculosis infection[J].Diagn Microbiol Infect Dis,2025,111(1):116559.
- [50] PUNNIYAMURTHY A,SHARMA S,KAUR K,et al.PM(2.5)mediated alterations in the in vitro human granuloma and its effect on reactivation of mycobacteria[J].Environ Sci Pollut Res Int,2022,29(10):14497-14508.
- [51] 冯董董,洪启浩,李疆帅,等.PM2.5 暴露诱发人支气管上皮细胞 16HBE 铁死亡[J].环境科学学报,2021,41(09):3857-3864.