DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220201

大气颗粒物对慢性肾脏病影响的研究进展

陈睿[1,2]，楚红[1,2]，李鹏飞[3]，王晋伟[1,2]，王福琳[1,4]，杨超[1,2,3]*，张路霞[1,2,3,5,6]*

（1. 北京大学第一医院，北京 100034；
2. 中国医学科学院免疫介导肾病诊治创新单元，北京 100034；
3. 浙江省北大信息技术高等研究院，浙江 杭州 311215；
4. 北京大学医学部医学技术研究院，北京 100191；
5. 北京大学健康医疗大数据国家研究院，北京 100191；
6. 中国医学科学院医学科研管理/代谢性心血管疾病基础与临床研究创新单元，北京 100191）

【摘要】由于全球经济的快速发展、工业化和现代化进程的加快，大气污染所引发的健康问题日益严重，其中大气颗粒物（Particulate Matter，PM）暴露对于肾脏的直接毒性正逐渐受到重视。国内外流行病学研究证实，PM对慢性肾脏病发生发展有重要影响。本文针对PM，包括PM_{10}（Particulate Matter≤10 μm）、$PM_{2.5}$（Particulate Matter≤2.5 μm）和PM_1（Particulate Matter≤1 μm）等与慢性肾脏病的相关性及其影响机制进行综述，为人群PM暴露干预政策制定和慢性肾脏病防控策略应对提供依据。

【关键词】大气颗粒物；慢性肾脏病；大气污染物；影响机制

中图分类号：R692，R122，R363.2+1　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2022）02-0002-07

The association and potential mechanisms between ambient particulate matter and chronic kidney disease

Chen Rui[1,2], Chu Hong[1,2], Li Pengfei[3], Wang Jinwei[1,2], Wang Fulin[1,4], Yang Chao[1,2,3]*, Zhang Luxia[1,2,3,5,6]*

(1. Peking University First Hospital, Beijing 100034, China;
2. Research Units of Diagnosis and Treatment of Immune-mediated Kidney Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100034, China;
3. Advanced Institute of Information Technology, Peking University, Hangzhou 311215, Zhejiang, China;
4. Institute of Medical Technology, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China;
5. National Institute of Health Data Science at Peking University, Beijing 100191, China;
6. Research Unit of Medical Science Research Management/Basic and Clinical Research of Metabolic Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100191, China)

【Abstract】The effect of air pollution on human health becomes a severe public health challenge due to rapid development in global economy and industrialized urbanization. Particulate matter (PM) is one of the major air pollutants and its renal toxicity has gained accumulating attention. Epidemiological evidence identified that the

收稿日期：2022-05-16；**修回日期：**2022-06-09

基金项目：国家自然科学基金（72125009；82003529）；中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目（2019-I2M-5-046；2021RU003）；北大百度基金（2020BD004；2020BD005）

通讯作者：杨　超（1990-），男，辽宁营口人，助理研究员，主要从事慢性病流行病学研究。E-mail：yangchao@bjmu.edu.cn
张路霞（1976-），女，甘肃兰州人，博士生导师，主要从事重大慢性疾病的变化趋势、疾病负担及防治的研究。
E-mail：zhanglx@bjmu.edu.cn

PM contributes to the development and progression of chronic kidney disease (CKD). This paper reviews the effects of PMs (PM_{10}, $PM_{2.5}$ and PM_1) on CKD and its underlying mechanisms, which provides evidence for control of PM and strategy of managing CKD.

【**Keywords**】Particulate matter; Chronic kidney disease; Air pollution; Mechanism

慢性肾脏病（Chronic Kidney Disease，CKD）已成为全球范围内的公共卫生问题，CKD的患病率近30年增加了约29.3%，全球患病人数超过7.0亿；中国患病率亦高达10.8%，据此估计患病人数达1.2亿[1,2]。CKD进展至终末期肾脏病（End Stage Kidney Disease，ESKD）后需要通过昂贵的透析或移植维持生命，并可导致多种并发症发生风险大大增加、患者生活质量降低，成为巨大的社会经济负担。此外，CKD是心血管疾病（Cardiovascular Disease，CVD）的重要危险因素；据报道，ESKD前的CKD患者心血管死亡率远高于肾功能正常的患者[3,4]。因此，明确CKD可控危险因素仍然是当前防控的重点。以往关于CKD危险因素的研究多集中于个体层面，而新近的研究提示，环境因素、尤其颗粒物（Particulate Matter，PM）污染可能与CKD发病及进展高度相关。因此，从环境健康的视角全面认识CKD的危险因素，进一步探讨PM污染对于肾脏的作用机制具有重要的意义。本文对大气颗粒物PM_{10}（Particulate Matter≤10 μm）、$PM_{2.5}$（Particulate Matter ≤2.5 μm）、PM_1（Particulate Matter≤1 μm）与CKD之间的相关性研究及其可能的影响机制进行综述。

1 大气PM概述

大气PM是指悬浮在空气中的有机和无机物质的固体和液体颗粒等多种物质组成的混合物。PM的成分具体包括有机化合物（脂肪烃、脂肪酸和多环芳烃等）、含碳气溶胶（元素碳和有机碳）、微量重金属（镉、铬、铜、锰、镍、铅、钒和锌等）、无机矿尘、水溶性无机离子（NO_3^-、SO_4^{2-}、Cl^-、F^-、Br^-、NH^{4+}、Na^+、K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+}等）[5-7]。PM的产生不仅来源于自然环境变化，也来自包括工业生产在内的人类生命活动。PM可直接产生于道路交通、道路灰尘再悬浮、建筑和农业活动、发电厂燃烧、工业过程、生物质燃烧，也可间接通过气相转化以二次污染物的形式产生[8,9]。最新的研究表明，人类生命活动仍是PM的主要来源，并且其贡献程度呈逐步增加的趋势[10]。

2 大气PM与CKD的相关性

CKD是一种可由多种因素引起的疾病，其危险因素包括年龄、CKD家族史、糖尿病、高血压、CVD等个体因素，吸烟、高蛋白饮食等行为生活方式因素，经济水平低、医保水平低、教育水平低等社会因素以及其他环境影响因素。环境因素，尤其是大气PM，被认为是CKD新型危险因素。

近期针对PM暴露与CKD关系的研究逐渐增加[11,12]。最近一项基于波士顿大都会区1 103名中风患者进行的横断面研究发现，与居住在距离1 000米以上的参与者相比，居住在距离主要道路小于50米的参与者的估算肾小球滤过率（estimated Glomerular Filtration Rate，eGFR）降低3.9 mL/min/1.73m^2[13]，提示肾功能损害可能与道路交通产生的物质有关。另一项来自美国对2 010 398名退伍军人的研究显示，PM_{10}长期暴露可能增加eGFR下降超过30%的风险。同时，长期暴露于PM_{10}与CKD发病风险增加成正相关，PM_{10}每增加10 μg/m^3，CKD发病风险增加7%[14]。这些研究结果提示，尺寸较大的PM_{10}可能是导致肾功能下降、乃至发展为CKD的环境危险因素。Mehta等人[15]进行的为期一年的研究发现，马萨诸塞州波士顿老年男性eGFR降低同样与$PM_{2.5}$长期暴露有关，$PM_{2.5}$暴露四分位数间距每升高2.1 μg/m^3，eGFR水平则下降1.87 mL/min/1.73m^2。该研究提示，尺寸较小的$PM_{2.5}$可能同样与肾功能下降密切相关。来自美国明尼苏达州医疗保健系统的门诊数据显示，$PM_{2.5}$暴露的年均水平与罹患CKD风险增加密切相关[16]。Lin等人[17]对161 970名参与者进行随访调查发现，与$PM_{2.5}$的第一四分位数相比，暴露于第二、三和四四分位数水平的参与者罹患CKD的风险分别高出1.33、1.55和1.74倍。基于美国Medicare的一项横断面研究显示，与$PM_{2.5}$的第一四分位数相比，暴露于第四四分位数水平的参与者罹患CKD风险增加5%[18]。Bowe等人[19]对2 482 737名美国退伍老兵进行随访调查发现，$PM_{2.5}$暴露水平每升高10 μg/m^3，eGFR下降30%的风险增加28%，

CKD发生风险增加27%。这些研究结果表明，$PM_{2.5}$可引起肾功能损害，继而发展为CKD。Blum等人[20]对10 302名参与者进行了平均17.7年的随访后发现，$PM_{2.5}$的长期暴露可以增加CKD发生风险，并成近乎线性的暴露-反应关系。

来自中国的研究数据同样证实了大气PM暴露与CKD风险增加的相关性。一项调查了18~45岁人群的前瞻性队列研究显示，$PM_{2.5}$暴露水平每增加10 μg/m^3，eGFR水平下降0.77 mL/min/1.73m^2[21]。另一项研究对47 204名具有全国代表性的一般人群进行了$PM_{2.5}$影响评估，发现了$PM_{2.5}$每升高10 μg/m^3，罹患CKD的风险增加28%[22]。这些研究证实$PM_{2.5}$同样是我国人群肾功能下降，乃至罹患CKD的环境危险因素。此外，与PM_{10}、$PM_{2.5}$对肾脏的影响相似，PM_1同样被证明与肾功能下降密切相关[21]，但缺乏其与CKD相关的人群研究证据，目前仅有一项PM_1与肾功能关系的研究。该项研究是Li等人基于2 546 047名18~45岁中国汉族成年人群进行的调查，采用血清肌酐（Serum creatinine，Scr）浓度检测值作为肾功能指标，研究发现PM_1暴露水平每升高10 μg/m^3，Scr升高0.65%，eGFR下降0.64%[21]。PM_1暴露的研究证实了其与肾功能下降有关，然而关于PM_1暴露是否进一步与罹患CKD风险增加有关则需要进一步探讨。

3 生物学机制

大气PM部分被人体吸入后，在肺泡局部会引起氧化应激、炎症和免疫反应等损伤，该过程中产生的氧自由基、炎性细胞因子、自身抗体等会进入血液循环；另外，大气PM中的超微悬浮颗粒物、重金属以及有机污染物等有害物质也可以通过肺泡毛细血管进入血液循环，进一步对全身器官、组织产生影响。肾脏的血流量极大，约占心输出量的20%，并且在尿液形成过程中，有害物质被浓缩，部分排出体外，因此肾脏容易受到大气PM的影响。既往的细胞实验、动物实验中发现了众多和大气PM相关的肾脏病理损伤证据。PM可能通过炎症反应、氧化应激和动脉粥样硬化诱导内皮损伤，进而导致肾小球硬化、肾小管萎缩和肾小管间质纤维化，最终导致CKD[23-25]。近期的研究还表明，PM暴露可通过多种机制介导足细胞损伤，进而导致肾损伤[26]。然而，大气PM对CKD的毒性机制尚未完全清楚，潜在的生物学机制可能与氧化应激、炎症反应、免疫反应、细胞凋亡和自噬等因素相关（见图1）。

3.1 氧化应激

大量研究表明，PM诱导的氧化应激在PM介导的毒性作用中发挥着重要作用[27-29]。已有研究观察到，吸入PM后BALB/c小鼠肾脏中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶亚单位4（Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase 4，NOX4）的表达和H_2O_2（NOX4的主要代谢产物）的含量显著增加，而超氧化物歧化酶1的表达显著降低[30,31]，提示PM可引起肾脏产生活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）。肾脏中的ROS可引起核转录因子红细胞系-2p45相关因子-2（Nuclear Factor Erythroid-2p45-Related Factor2，Nrf2）信号通路阻断、丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-Activated Protein Kinase，

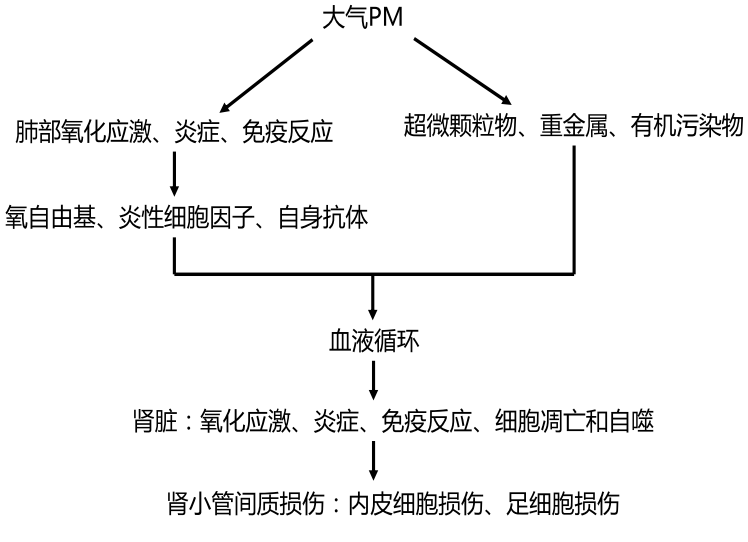

图1 PM引起CKD发生发展的机制示意图

MAPK）/应激活化蛋白激酶信号通路激活，以及直接导致足细胞损伤，从而导致慢性肾损伤[32-35]。这些研究结果显示，PM可通过肾脏产生的ROS引起肾脏的慢性损伤。此外，Zhang等人[36,37]发现BALB/c小鼠气管内暴露于PM，血管紧张素转换酶活性增加，血管紧张素1型受体蛋白表达的增强，这表明PM暴露可激活小鼠的肾素-血管紧张素系统，从而诱导氧化应激。

3.2 炎症反应

PM可通过炎症反应引起显著的肾脏损伤[24,38]。链脲佐菌素诱导的1型糖尿病大鼠模型低浓度PM暴露后，包括白介素-6（Interleukin-6，IL-6）和纤维蛋白原在内的参与炎症反应的细胞因子水平显著升高[39]。此外，暴露于PM还可引起小鼠肾细胞系中炎症相关肿瘤坏死因子-α（Tumor Necrosis Factor-α，TNF-α）转化酶/TNF-α受体信号通路和核因子κB（Nuclear Factor-kappa B，NF-κB）抑制剂α/NF-κB信号通路的激活[35]，从而导致肾小球硬化和近端肾小管损伤[40]。

3.3 免疫反应

此前的研究表明，环境污染可能会打破免疫平衡，增加慢性病的发病率[41]。自身免疫反应在CKD的发生中起着重要作用[42-44]。比如，特发性膜性肾病也是一种自身免疫性疾病，其特征是形成针对分泌型磷脂酶A2受体的循环自身抗体[45]。现有研究表明，C57Bl/6小鼠暴露于PM后，其肾脏中存在免疫球蛋白G免疫复合物沉积，进而导致肾小球肾炎的发生[46]。这一研究结果提示，暴露于PM可促进自身抗体和免疫复合物的形成[47-49]。

3.4 细胞凋亡和自噬

PM暴露可诱导细胞凋亡和自噬[50-52]。PM可促进磷脂酰肌醇3-激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路、成纤维细胞生长因子（Fibroblast Growth Factor，FGF）/FGF受体/MAPK/血管内皮生长因子信号通路和两面神激酶/信号转导子和转录活化子信号通路的激活，从而诱导细胞凋亡和自噬[53,54]。此外，一项研究显示，暴露于砷的C57BL/6小鼠的肾组织切片和293 T细胞显示出严重的弥漫性硬化性肾小球肾炎。同时，在293 T细胞中，Caspase途径的Bax的表达上调，而Bcl-2的表达下调[55]。镉是PM中占比较大的金属元素。有研究在工业区附近居民的肾脏中发现大量Cd^{2+}积聚，并且结果显示，Cd^{2+}可显著降低肾小管上皮细胞的存活率，并在肾损伤中起关键作用[56]。在接触镉1 h的大鼠的肾小管导管上皮细胞中，可以观察到细胞自噬的标志物微管相关蛋白1轻链3（Light Chain 3，LC3）-Ⅱ的增加和p62的减少，这表明短期接触镉可以快速激活细胞自噬[57]。这些研究提示PM成分中的重金属显著影响着细胞自噬过程。

如前所述，PM中的多环芳烃具有致癌性和致突变性[58-60]。已有研究证实，在永生化小鼠肾小球足细胞中，随着苯并[b]荧蒽浓度和暴露时间的增加，肾病蛋白和足突蛋白质的表达降低；苯并[b]荧蒽的表达增加，表明足细胞损伤增加。这一研究结果表明PM中的多环芳烃可加剧足细胞损伤。此外，随着暴露浓度和时间的增加，自噬小体的数量逐渐减少，Beclin-1蛋白和LC3B蛋白的表达降低，这表明足细胞的自噬水平降低。因此，可以推测PM的多环芳烃可通过抑制自噬引起肾小球足细胞损伤，进而导致肾脏疾病，但其具体机制需要进一步研究[61]。

4 小结与展望

本文总结了PM与CKD相关性的流行病学研究，以及其潜在的生物学机制。当前，国内外已有多项流行病研究发现PM暴露会增加CKD的发生发展风险，但由于环境监测数据来源以及暴露评估方法存在差异、研究人群的代表性不同、选取的样本量有限、污染物浓度水平不一致等原因，现有的研究未能充分了解大气PM与CKD的相关性，并且其循证医学证据水平和质量相当有限。因此，PM暴露对CKD的影响需要在更具有代表性的人群以及污染水平典型地区开展，进一步采用更为权威的方法学进行探讨，以确保得到的结论具有更强的外部适用性，更加有助于制定人群PM暴露干预政策和CKD防控策略。同时，前期研究多集中于相对大尺寸的PM_{10}和$PM_{2.5}$，而对与上述PM成分不完全一致且在肾脏沉积更多的PM_1关注不多，其与CKD的相关研究证据也较少。因此，对PM_1与CKD的关联值得深入探究，其结论有助于理解PM在肾脏中的作用方式和可能机制，为未来挖掘CKD可能的危险因素提供不同的视角。此外，关于PM不同组分导致肾脏损伤的生物学机制，也值得深入研究。

综上，大气PM对CKD的效应及其相关的发生发展机制需要有更多的体内实验和人群研究来提供更为直接可靠的证据，以为我国环境治理、实现双

碳目标的路径规划，以及为CKD防控应对策略的制定提供参考依据。

参 考 文 献

[1] COLLABORATION G B D C K D. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2020, 395(10225): 709-733.

[2] ZHANG L, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.

[3] GANSEVOORT R T, CORREA-ROTTER R, HEMMELGARN B R, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention[J]. Lancet, 2013, 382(9889): 339-352.

[4] WEBSTER A C, NAGLER E V, MORTON R L, et al. Chronic kidney disease[J]. Lancet, 2017, 389(10075): 1238-1252.

[5] 陶晶, 王瑜, 魏建荣, 等. 北京市室内外PM_(2.5)中有机碳和元素碳分布特征研究[J]. 卫生研究, 2016, 45(5): 106-111, 117.

[6] FENG J L, CHAN C K, FANG M, et al. Characteristics of organic matter in PM2.5 in Shanghai[J]. Chemosphere, 2006, 64(8): 1393-1400.

[7] MORAKINYO O M, MOKGOBU M I, MUKHOLA M S, et al. Health outcomes of exposure to biological and chemical components of inhalable and respirable particulate matter[J]. Int J Env Res Pub He, 2016, 13(6): 592.

[8] HILDEMANN L M, MARKOWSKI G R, JONES M C, et al. Submicrometer aerosol mass distributions of emissions from boilers, fireplaces, automobiles, diesel trucks, and meat-cooking operations[J]. Aerosol Sci Tech, 1991, 14(1): 138-152.

[9] SCHAUER J J, ROGGE W F, HILDEMANN L M, et al. Source apportionment of airborne particulate matter using organic compounds as tracers[J]. Atmos Environ, 1996, 30 (22): 3837-3855.

[10] VAN DONKELAAR A, MARTIN R V, BRAUER M, et al. Use of satellite observations for long-term exposure assessment of global concentrations of fine particulate matter[J]. Environ Health Persp, 2015, 123(2): 135-143.

[11] 刘书馨, 肖佳, 何昕晖, 等. 空气污染与慢性肾病关系的研究进展[J]. 公共卫生与预防医学, 2020, 31(3): 117-121.

[12] 曹茹, 孔钦胜, 王裕新, 等. 大气颗粒物暴露与慢性肾脏病关系的Meta分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2021, 29(4): 310-314.

[13] LUE S H, WELLENIUS G A, WILKER E H, et al. Residential proximity to major roadways and renal function[J]. J Epidemiol Commun H, 2013, 67(8): 629-634.

[14] BOWE B, XIE Y, LI T, et al. Associations of ambient coarse particulate matter, nitrogen dioxide, and carbon monoxide with the risk of kidney disease: a cohort study [J]. Lancet Planet Health, 2017, 1(7): e267-e276.

[15] MEHTA A J, ZANOBETTI A, BIND M A, et al. Long-term exposure to ambient fine particulate matter and renal function in older men: the veterans administration normative aging study[J]. Environ Health Perspect, 2016, 124(9): 1353-1360.

[16] GHAZI L, DRAWZ P E, BERMAN J D. The association between fine particulate matter (PM2.5) and chronic kidney disease using electronic health record data in urban Minnesota[J]. J Expo Sci Env Epid, 2021.

[17] LIN S Y, JU S W, LIN C L, et al. Air pollutants and subsequent risk of chronic kidney disease and end-stage renal disease: a population-based cohort study[J]. Environ Pollut, 2020, 261: 114154.

[18] BRAGG-GRESHAM J, MORGENSTERN H, MCCLELLAN W, et al. County-level air quality and the prevalence of diagnosed chronic kidney disease in the US Medicare population[J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0200612.

[19] BOWE B, XIE Y, LI T T, et al. Particulate matter air pollution and the risk of incident CKD and progression to ESRD[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2018, 29(1): 218-230.

[20] BLUM M F, SURAPANENI A, STEWART J D, et al. Particulate matter and albuminuria, glomerular filtration rate, and incident CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2020, 15(3): 311-319.

[21] LI Q, WANG Y Y, GUO Y M, et al. Association between airborne particulate matter and renal function: An analysis of 2.5 million young adults[J]. Environ Int, 2020, 147 (2021): 106348.

[22] LI G, HUANG J, WANG J, et al. Long-term exposure to ambient PM2.5 and increased risk of CKD prevalence in China[J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(2): 448-458.

[23] RUI W, GUAN L F, ZHANG F, et al. PM2.5-induced oxidative stress increases adhesion molecules expression in human endothelial cells through the ERK/AKT/NF-kappa B-dependent pathway[J]. Journal of Applied

Toxicology, 2016, 36(1): 48-59.

[24] BO L, JIANG S, XIE Y Q, et al. Effect of vitamin E and Omega-3 fatty acids on protecting ambient PM2.5-induced inflammatory response and oxidative stress in vascular endothelial cells[J]. Plos One, 2016, 11(3): e0152216.

[25] LIANG S, ZHAO T, HU H J, et al. Repeat dose exposure of PM2.5 triggers the disseminated intravascular coagulation (DIC) in SD rats[J]. Science of the Total Environment, 2019, 663: 245-253.

[26] SANTANA P T, MARTEL J, LAI H C, et al. Is the inflammasome relevant for epithelial cell function? [J]. Microbes and Infection, 2016, 18(2): 93-101.

[27] LI N, XIA T, NEL A E. The role of oxidative stress in ambient particulate matter-induced lung diseases and its implications in the toxicity of engineered nanoparticles[J]. Free Radic Biol Med, 2008, 44(9): 1689-1699.

[28] CROBEDDU B, ARAGAO-SANTIAGO L, BUI L C, et al. Oxidative potential of particulate matter 2.5 as predictive indicator of cellular stress[J]. Environmental Pollution, 2017, 230: 125-133.

[29] WEICHENTHAL S A, LAVIGNE E, EVANS G J, et al. Fine particulate matter and emergency room visits for respiratory illness. effect modification by oxidative potential[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(5): 577-586.

[30] HE T, XIONG J, NIE L, et al. Resveratrol inhibits renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy by regulating AMPK/NOX4/ROS pathway[J]. J Mol Med, 2016, 94 (12): 1359-1371.

[31] GORIN Y, BLOCK K, HERNANDEZ J, et al. Nox4 NAD (P)H oxidase mediates hypertrophy and fibronectin expression in the diabetic kidney[J]. Journal of Biological Chemistry, 2005, 280(47): 39616-39626.

[32] LIU S, YE L, TAO J, et al. Total flavones of Abelmoschus manihot improve diabetic nephropathy by inhibiting the iRhom2/TACE signalling pathway activity in rats[J]. Pharm Biol, 2017, 56(1): 1-11.

[33] HERRLICH A, KEFALOYIANNI E. iRhoms: a potential path to more specific therapeutic targeting of lupus nephritis[J]. Am J Kidney Dis, 2018, 72(4): 617-619.

[34] XU M X, QIN Y T, GE C X, et al. Activated iRhom2 drives prolonged PM2.5 exposure-triggered renal injury in Nrf2-defective mice[J]. Nanotoxicology, 2018, 12(9): 1045-1067.

[35] CHENXU G, MINXUAN X, YUTING Q, et al. iRhom2 loss alleviates renal injury in long-term PM2.5-exposed mice by suppression of inflammation and oxidative stress [J]. Redox Biol, 2018, 19: 147-157.

[36] CHABRASHVILI T, KITIYAKARA C, BLAU J, et al. Effects of ANG II type 1 and 2 receptors on oxidative stress, renal NADPH oxidase, and SOD expression[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003, 285(1): R117-124.

[37] ZHANG Y, LI Q, FANG M, et al. The kidney injury induced by short-term PM2.5 exposure and the prophylactic treatment of essential oils in BALB/c mice [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 9098627.

[38] BEKKI K, ITO T, YOSHIDA Y, et al. PM2.5 collected in China causes inflammatory and oxidative stress responses in macrophages through the multiple pathways[J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2016, 45: 362-369.

[39] ZHANG B Y, YIN R L, LANG J A, et al. PM2.5 promotes beta cell damage by increasing inflammatory factors in mice with streptozotocin[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(2). 832.

[40] YAN Y H, C C K C, WANG J S, et al. Subchronic effects of inhaled ambient particulate matter on glucose homeostasis and target organ damage in a type 1 diabetic rat model[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 281(2): 211-220.

[41] LEE F, LAWRENCE D A. From infections to anthropogenic inflicted pathologies: involvement of immune balance[J]. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2018, 21(1): 24-46.

[42] CLYNES R, DUMITRU C, RAVETCH J V. Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis[J]. Science, 1998, 279 (5353): 1052-1054.

[43] CHANG A, HENDERSON S G, BRANDT D, et al. In situ B cell-mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis [J]. J Immunol, 2011, 186(3): 1849-1860.

[44] LAU K K, SUZUKI H, NOVAK J, et al. Pathogenesis of Henoch-Schonlein purpura nephritis[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(1): 19-26.

[45] BECK L H, BONEGIO R G B, LAMBEAU G, et al. M-type phospholipase A(sub 2) receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. New England Journal of Medicine, 2009, 361(1): 11-21.

[46] PFAU J C, SENTISSI J J, LI S, et al. Asbestos-induced autoimmunity in C57BL/6 mice[J]. J Immunotoxicol, 2008, 5(2): 129-137.

[47] BROWN J M, ARCHER A J, PFAU J C, et al. Silica accelerated systemic autoimmune disease in lupus-prone New Zealand mixed mice[J]. Clin Exp Immunol, 2003, 131(3): 415-421.

[48] BROWN J M, PFAU J C, HOLIAN A. Immunoglobulin and lymphocyte responses following silica exposure in New Zealand mixed mice[J]. Inhal Toxicol, 2004, 16(3): 133-139.

[49] PFAU J C, BROWN J M, HOLIAN A. Silica-exposed mice generate autoantibodies to apoptotic cells[J]. Toxicology, 2004, 195(2-3): 167-176.

[50] DING R, ZHANG C, ZHU X X, et al. ROS-AKT-mTOR axis mediates autophagy of human umbilical vein endothelial cells induced by cooking oil fumes-derived fine particulate matters in vitro[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2017, 113: 452-460.

[51] WANG Q, JIANG N, YIN S S, et al. Carbonaceous species in PM2.5 and PM10 in urban area of Zhengzhou in China: Seasonal variations and source apportionment [J]. Atmos Res, 2017, 191: 1-11.

[52] WANG W X, DENG Z Y, FENG Y Q, et al. PM2.5 induced apoptosis in endothelial cell through the activation of the p53-bax-caspase pathway[J]. Chemosphere, 2017, 177: 135-143.

[53] ZHENG L, LIU S, ZHUANG G, et al. Signal transductions of BEAS-2B cells in response to carcinogenic PM2.5 exposure based on a microfluidic system[J]. Anal Chem, 2017, 89(10): 5413-5421.

[54] WANG T, YUAN Y, ZOU H, et al. The ER stress regulator Bip mediates cadmium-induced autophagy and neuronal senescence[J]. Sci Rep, 2016, 6: 38091.

[55] JI P Y, LI Z Y, WANG H, et al. Arsenic and sulfur dioxide co-exposure induce renal injury via activation of the NF-kappaB and caspase signaling pathway[J]. Chemosphere, 2019, 224: 280-288.

[56] THOMAIDIS N S, BAKEAS E B, SISKOS P A. Characterization of lead, cadmium, arsenic and nickel in PM(2.5) particles in the Athens atmosphere, Greece[J]. Chemosphere, 2003, 52(6): 959-966.

[57] LEE W K, PROBST S, SANTOYO-SANCHEZ M P, et al. Initial autophagic protection switches to disruption of autophagic flux by lysosomal instability during cadmium stress accrual in renal NRK-52E cells[J]. Arch Toxicol, 2017, 91(10): 3225-3245.

[58] BANDOWE B A M, MEUSEL H, HUANG R J, et al. PM25-bound oxygenated PAHs, nitro-PAHs and parent-PAHs from the atmosphere of a Chinese megacity: Seasonal variation, sources and cancer risk assessment[J]. Science of the Total Environment, 2014, 473: 77-87.

[59] YUNKER M B, MACDONALD R W, VINGARZAN R, et al. PAHs in the Fraser River basin: a critical appraisal of PAH ratios as indicators of PAH source and composition[J]. Organic Geochemistry, 2002, 33(4): 489-515.

[60] LUNDSTEDT S, WHITE P A, LEMIEUX C L, et al. Sources, fate, and toxic hazards of oxygenated polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) at PAH-contaminated sites [J]. Ambio, 2007, 36(6): 475-485.

[61] ZHANG Y, LIU D, LIU Z. The benzo[b]fluoranthene in the atmospheric fine particulate matter induces mouse glomerular podocytes injury via inhibition of autophagy [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2020, 195: 110403.