

- rier permeability precedes senile plaque formation in an Alzheimer disease model[J]. *Microcirculation*, 2003, 10(6):463-470.
- [12] Li JC, Han L, Wen YX, et al. Increased permeability of the blood-brain barrier and Alzheimer's disease-like alterations in slit-2 transgenic mice[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(2):535-548.
- [13] Pascale CL, Miller MC, Chiu C, et al. Amyloid-beta transporter expression at the blood-CSF barrier is age-dependent[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2011(8):21.
- [14] Deane R, Wu Z, Sagare A, et al. LRP/amyloid beta-peptide interaction mediates differential brain efflux of Aβ isoforms[J]. *Neuron*, 2004, 43(3):333-344.
- [15] Park R, Kook SY, Park JC, et al. Aβ1-42 reduces P-glycoprotein in the blood-brain barrier through RAGE-NF-κB signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2014(5):e1299.
- [16] Deane R, Singh I, Sagare AP, et al. A multimodal RAGE-specific inhibitor reduces amyloid β-mediated brain disorder in a mouse model of Alzheimer disease[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4):1377-1392.
- [17] Jaynes B, Provias J. Evidence for altered LRP/RAGE expression in alzheimer lesion pathogenesis[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2008, 5(5):432-437.
- [18] Kook SY, Hong HS, Moon M, et al. Aβ-RAGE interaction disrupts tight junctions of the blood-brain barrier via Ca²⁺-calcein signaling[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(26):8845-8854.
- [19] Origlia N, Arancio O, Domenici L, et al. MAPK, beta-amyloid and synaptic dysfunction: the role of RAGE[J]. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(11):1635-1645.
- [20] Maczurek A, Shanmugam K, Munch G. Inflammation and the redox-sensitive AGE-RAGE pathway as a therapeutic target in Alzheimer's disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008(1126):147-51.
- [21] Hu Q, C'hen C, Yan J, et al. therapeutic application of gene silencing MMP-9 in a middle cerebral artery occlusion-induced focal ischemia rat model[J]. *Exp Neurol*, 2009, 216(1):35-46.
- [22] Asahi M, Wang X, Mori T, et al. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(19):7724-7732.
- [23] Yang Y, Rosenberg GA. MMP-mediated disruption of claudin-5 in the blood-brain barrier of rat brain after cerebral ischemia[J]. *Methods Mol Biol*, 2011(762):333-345.
- [24] Kagan BL, Hirakura Y, Azimov R, et al. The Channel hypothesis of Alzheimer's disease: current status[J]. *Pep-tides*, 2002, 23(7):1311-1315.
- [25] Cruzalegui FH, Bading H. Calcium-regulated protein kinase cascades and their transcription factor targets[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2000, 57(3):402-410.
- [26] Origlia N, Arancio O, Domenici L, et al. MAPK, beta-amyloid and synaptic dysfunction: the role of RAGE[J]. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(11):1635-1645.
- [27] Arancio O, Zhang HP, Chen X, et al. RAGE potentiates Aβ-induced perturbation of neuronal function in transgenic mice[J]. *EMBO J*, 2004, 23(20):4096-4105.
- [28] Hickman SE, Allison EK, El Khoury J. Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer disease mice[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(33):8354-8360.

(收稿日期:2015-08-12 修回日期:2015-11-06)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.08.040

PM_{2.5} 与肺癌相关关系及防治策略研究^{*}

涂 庆¹, 王 宇¹, 黄 莉^{2△}

(1. 重庆医科大学公共卫生与管理学院医学与社会发展研究中心/健康领域社会风险预测治理协同创新中心 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院人事处 400016)

[关键词] PM_{2.5}; 雾霾; 肺肿瘤; 污染

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)08-1118-04

据卫生统计数据显示,全球的肺癌人数不断攀升,以每年140万人的速度增长^[1]。近20年来,肺癌已经成为人类的常见癌症之首。众所周知,导致肺癌的两大因素是职业暴露和吸烟。但是,在中国多数大城市,随着吸烟人数的下降和工作环境的改善,肺癌发生率仍然呈现上升趋势。中国学者渐渐意识到肺癌与颗粒物污染有关联,并且怀疑雾霾严重程度与肺癌发

生率增长有密切关系。

目前,中国PM_{2.5}污染状况堪忧。2013年,我国对74个城市进行空气检测,接近92%的城市PM_{2.5}年均浓度未达到国家标准。中国卫计委和流行病学专家通过调研发现,中国目前正处于肺癌的高发时期,近几年,肺癌发病率持续上升。究其原因,多数专家认为,肺癌的高发率与大气污染有密切关

^{*} 基金项目:美国国家卫生研究院基金资助项目[(R01)RFA-WT-003];2013年重庆市社会科学规划一般项目(2013YBGL138);2015年度重庆市社会科学规划一般项目(2015YBGL108);2015年重庆教育委员会人文社会科学研究一般项目(15SKG025)。 作者简介:涂庆(1988—),硕士在读,主要从事医院管理,公共卫生政策分析。 △ 通讯作者, E-mail:lh2015@sina.com。

系。

自 20 世纪 70 年代以来,美国和欧洲国家的许多研究组织先后证实肺癌与 PM2.5 有关联。例如,由美国癌症协会与美国大学合作的项目——空气中高细颗粒物暴露与肺癌死亡率有显著关系的研究。本研究的目的在于通过分析西方主要国家几十年来关于 PM2.5 与肺癌之间关系的研究,使国内学者和居民意识到 PM2.5 对健康的危害,促进人们的健康意识。同时,本研究旨在为我国大气污染的防治、人民健康的保障等方面提供政策依据。

1 PM2.5 的物化特性

PM2.5 (particulate matter 2.5)是空气中固体和液体的集合,是指直径小于或等于 2.5 μm 的悬浮颗粒。该污染物由多种化学成分组成,包括硫化物、氮化物、氨气、有机物、挥发性金属、灰尘以及多种过敏原等。根据国家环境部门监测数据显示,北京等地区的雾霾是由于 PM2.5 浓度过高引起,这引起了各地居民的高度重视。

PM2.5 污染与其他空气污染不同,PM2.5 由多种混合物组成,并且由初级和次级粒子共同组成,而其他污染物则是由单一污染物组成^[2]。初级粒子是人为源和自然源形成;次级粒子是间接通过核反应、凝聚及参与粒子形成和增长的气态污染物(硫氧化物、氮氧化物、氨气、挥发性有机物)聚集而成^[3]。由硫氧化物、氮氧化物形成的二次硫酸盐和硝酸盐粒子是 PM2.5 的重要组成成分。通过分析二次粒子的化学成分,研究者发现二次粒子对人体健康的影响远远高于初级粒子^[4]。

2 西方主要国家关于 PM2.5 的研究

1970 年以后,国外逐渐开展 PM2.5 污染与居民健康状况的研究,并取得了重要的研究进展。人类的呼吸系统无法过滤微粒,因此,所有直径小于 2.5 μm 的灰尘和微粒都能进入肺部,进行气体交换。这些 PM2.5 微粒影响人类正常的气体交换,并且透过肺部进入到人的血液中造成严重的健康问题。

2.1 美国 在过去的几十年中,美国学者的研究已经证明悬浮微粒和不良健康状况有密切关系。1995 年,美国癌症协会的研究表明,随着悬浮微粒浓度的增加,每年心肺疾病和肺癌患者的死亡率也随之增加^[5]。两年后,美国环境保护局根据上述结果将 PM2.5 列为国家环境空气质量检测指标之一^[6]。

2002 年,美国癌症协会所做的后续研究结果表明,PM2.5 污染与心肺疾病、肺癌死亡率升高之间有着重要联系。1982~1998 年,美国研究团队对 50 万美国居民进行队列研究,发现 PM2.5 浓度每升高 10 μg/m³,人群总死亡率、心肺疾病、肺癌死亡率分别增加 4%、6%和 8%^[7]。美国环境保护局通过对加利福尼亚 100 个地区的数据采集,发表了一篇关于 PM2.5 浓度与肺癌发生率呈正相关的研究报告(表 1)^[8]。报告指出一些含硫的空气污染物与肺癌发生率呈正相关,但是其他气体的污染并没有这样的联系。

还有研究发现,空气中悬浮颗粒污染患肺癌的风险与吸二手烟患肺癌的风险相当。该研究结果与近期国内学者发现 0 的吸烟者数量下降,但是癌症发生率仍然持续增长的结论基本一致。

Beeson 的研究团队发现,如果长时间暴露于悬浮颗粒污染的环境下的吸烟者和职业暴露者患肺癌的危险大大增加。这意味着 PM2.5 的污染会增加已经面临高肺癌风险人群的肺癌发生率和死亡率。

美国癌症协会围绕肺癌死亡率的相对风险度与 PM2.5 10 μg/m³ 的关系进行研究发现,1979~1983 年患肺癌的风险增

加 8%;1999~2000 年患肺癌的风险增加 13%;两组数据取平均值,肺癌发生率增加 14%。

表 1 加利福尼亚州 100 个地区在 PM2.5 不同浓度下的肺癌发生率和死亡率

项目	PM2.5		
	7 μg/m ³	12 μg/m ³	17 μg/m ³
肺癌发生率(‰)	0.66	0.72	0.80
肺癌死亡率(‰)	0.58	0.60	0.62

国际癌症研究机构对悬浮颗粒引起肺癌的致死做出了评估,并且评估结果表明人群接触悬浮颗粒的水平与患肺癌的风险呈正相关。虽然各地区空气污染程度和暴露水平各不相同,但是国际癌症研究机构表示该结果适用于所有地区。当今中国的 PM2.5 的污染程度与 20 世纪 70 年代的英国、美国无显著差别。因此,PM2.5 污染对人们健康是有极大影响的。也就是说,PM2.5 污染对肺癌发生率的影响问题亟待解决。

在美国,关于 PM2.5 对健康影响的研究已经引起广泛关注,国家环境质量检测标准已经将 PM2.5 作为新的污染物。2006 年,美国环境保护局再次降低了 PM2.5 的检测标准^[9]。

但是,肺癌的发生是一个漫长的过程,在短时间内难以获得准确的数据对此进行明确的说明。也许,目前看到的肺癌发病状况反映的是过去 10 年甚至更长时间人们生活环境和生活方式的不同而导致的结果。

2.2 欧洲国家 Nawrot 等^[9]对 15 个欧洲国家的环境监测数据进行分析研究,发现在男性群体中,PM2.5 与肺癌死亡率有关。图 1 显示了 15 个欧洲国家,空气中悬浮颗粒物平均浓度与标化肺癌患病率的关系^[10]。对于男性群体而言,当吸烟率和年龄保持不变时,PM2.5 的浓度高于 5 μg/m³,癌症发生率增加 17.7%。同样,该研究结果指出欧洲各国肺癌死亡率在生态学上存在异质性,不能够完全解释不同地区、不同年龄段及不同吸烟习惯人群在肺癌发生率上的不同。但是,通过生态学分析发现,肺癌死亡率升高的原因可以通过空气中悬浮颗粒浓度的增加来解释^[11]。这一发现与美国癌症协会所做的研究惊人的一致。

英国的 Harrison 等^[10]通过数据队列分析法对人群暴露于已知化学致癌物对癌症死亡率的影响进行研究。Harrison 团队发现,虽然现在仍有很多不确定因素存在,但是可以断定致癌物质是肺癌发生的主要因素之一,而肺癌发生率与 PM2.5 浓度有关。并且,该团队还指出,空气中悬浮颗粒能够引起肺癌的发生,因此,应该将其列为致癌物质。

近期,欧盟对 17 个欧洲国家的环境污染程度与肺癌发生率的关系进行了队列研究。该研究发现,在欧洲,空气中悬浮颗粒物与肺癌发生率,尤其是腺癌有显著关系。图 2 是美国国务院对中国主要城市的 PM2.5 浓度检测的报告。北京的 PM2.5 浓度是美国华盛顿的 20 倍。如此高的 PM2.5 浓度已经引起国际、国内广泛关注。

3 中国研究现状

发展中国家对环境污染问题一直很重视。但是,发展中国家由于缺少数据支持,所以不能对环境污染状况做到系统的分析。国内在这方面的研究起步稍晚,但近年来 PM2.5 相关研究成果显著。

国内早期的研究工作主要集中在一般环境要素的测定和寻求某些环境要素与疾病发病率、死亡率之间的关系等方面。

而且,中国多数研究数据收集时间短,数据量少,很难得到准确结果。

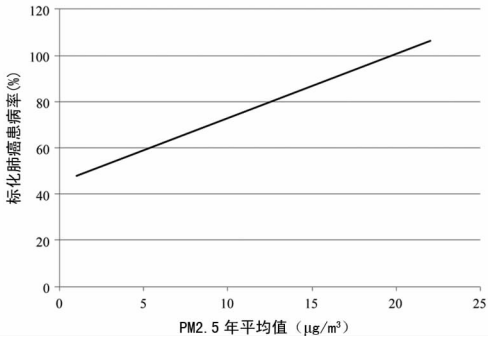


图 1 PM2.5 年平均浓度与标化肺癌患病率的关系

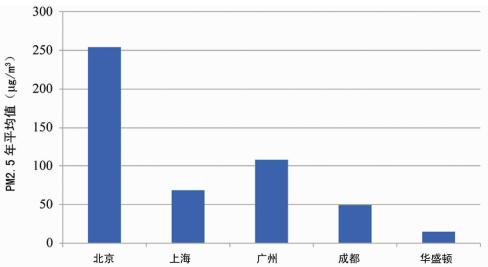


图 2 中国和美国 PM2.5 浓度比较

中国专家对于雾霾与肺癌之间的关系有不同的看法。一些学者认为因为缺乏实证研究,想要得到准确的研究结果至少需要 10 年的数据支持。因此,北京 PM2.5 的污染是否导致肺癌发生率增加不能得出准确结论。但是,近期的数据显示,2010 年世界范围有 223 000 人因环境污染死于肺癌,这一现实堪忧。

目前,中国已经开始对 PM2.5 进行检测。但是,检测时间较短,数据短缺,不足以用于 PM2.5 与健康问题关系的研究。然而,2011 年的《中国日报》报道了在吸烟率下降的情况下,北京肺癌患病率却比过去 10 年增加了 60%。因此,推断环境污染是癌症发病率增加的罪魁祸首。最近,中国一名女孩因为悬浮颗粒污染患上肺癌的消息引起了公众的高度重视。

2012 年,北京大学公共卫生学院与东亚绿色和平组织的研究表明,在过去几年里,PM2.5 造成上海、广州、西安和北京地区的经济损失达 11 亿美元。因此,绿色和平组织强烈呼吁政府提出限制区域煤炭消费、对现存燃煤厂进行氮氧化物废气净化装置改装以及关闭低效率的燃煤工厂等政策。《PM2.5 对中国人健康和经济的影响》一文中表明,如果将 PM2.5 的水平降低到 WHO 规定的水平,那么过早死亡率能降到 81%,并且 4 个城市的经济损失能减少 8.68 亿美元。表 2 显示了不同国家 PM2.5 的标准比较,对于 PM2.5 的控制,中国还需要做出巨大努力。

对中国而言,研究者应考虑到欧美国家与亚洲国家在各方面的差异,包括生态环境、污染物物化特征、遗传因素、人群特异性等。中国学者应持有科学性和批判性的思维解读国外的研究结果,充分调动积极性加强 PM2.5 的前瞻性研究,为评价中国大气污染疾病负担和采取必要的对策等问题提供基本的科学依据。

4 PM2.5 防治策略

综上所述,人们的健康与 PM2.5 污染的关系显而易见。但是问题多是都因素共同作用的结果,并且研究中所采用的基

础数据和模型等差异,所得结果无疑存在一定的不确定性。但是,仍然具有参考和警示价值。

PM2.5 污染的问题不仅存在于中国,许多处于工业发展阶段的国家也同样存在。对于 20 世纪 90 年代的美国和欧洲,PM2.5 主要来源于煤的燃烧、工业生产、交通运输和农业生产。近期的研究表明,PM2.5 污染与肺癌的发生存在联系。如果不及时实施预防措施,那么中国 PM2.5 就会导致肺癌的发生率增加。

表 2 不同国家与组织 PM2.5 标准值

国家	年平均值 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	24 h 平均值 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	实施日期
美国	15	5	2006 年 12 月 17 日
欧盟	25	无	2010 年 1 月 1 日发布 2015 年 1 月全面实施
日本	15	35	2009 年 9 月 9 日
中国	35	75	2016 年生效
世界卫生组织	10	25	高度推荐值

4.1 区域合作,多方控制 全球通用的大气治理政策是政府间合作的跨区域联合控制。早在 1979 年,欧美 30 多个国家就签订了跨国大气污染公约(Long Range Transport of Air Pollution, LRTAP),并共同制定远程大气污染输送监测和评估合作计划(EMEP)。

中国应该依据各地不同的地理和经济条件,进行环境治理工作。首先,建立一个与国际接轨的大气自动监测网络,掌握 PM2.5 污染状况,为防治工作打好基础。其次,建立统一防控机制和应急方案,预防紧急情况的发生。然后,建立重大项目环境影响评价机制,对重大项目中与环境相关的环节进行评估。再则,建立数据信息共享机制,使得信息公开化、透明化。最后,建立大气污染跨界传输评估机制,以及大范围控制、监管和改善大气污染的思路和机制,有效控制颗粒污染源,改善整体环境空气质量。

4.2 健全法律,加强监督 法律具有一定的强制性。只有健全环境方面的法律法规,才能做到有效的监督和管理。1955 年,经过洛杉矶光化学污染后,美国通过了《空气污染控制法》。1956 年,世界首部《清洁空气法》颁布。1990 年,美国环保机构修正了《清洁空气法案》,在 20 多个州和加拿大东部实行^[12]。

因此,中国只有通过立法的手段才能更好地控制环境污染问题。法律应当确立严格的标准对汽车尾气、工业排放和城市绿化进行监管。与此同时,赋予环保部门执法、处罚的权力。制订相关的减排标准并督促实施,相信中国的大气污染治理会取得显著成效。

4.3 开发新能源,清洁生产 日本主要通过地方对空气质量进行检测。监测站有两种类型:道路监测站与一般监测站,通过监测分析,提出相应的应对策略。2006 年 5 月,日本出台国家能源概要,大力开发和普及整体煤炭气化联合发电技术(Integrated Gasification Combined Cycle, IGCC)等清洁煤技术^[13]。

首先,我国应该进行城市居民传统炉灶取暖的改造,去除燃煤,以天然气来代替。再则,建立清洁能源科研中心,开发新型技术。通过优化能源结构进一步推动节能减排。在此基础上,进一步提高能源利用效率,逐步改善能源结构,加快发展可

再生能源和清洁能源,大幅度提升清洁能源比重。

4.4 民众参与,加强宣传 随着生活水平的提高,人们对环境和空气质量越来越重视,但污染的控制问题不能只靠政府和环保部门,需要公众的广泛参与^[14]。首先,中国应及时发布环境监测信息,与此同时提供公众在空气污染环境下如何进行健康防护指导。工业上注意减少排污。其次,居民应该在可能的情况下骑自行车或步行、使用公共交通工具、拼车。最后,政府应加大公众宣传力度,发挥公民监督作用;提高公众对 PM2.5 污染危害的认识,促使公众从日常生活做起,倡导绿色环保,净化空气,保护环境。

PM2.5 污染问题不容乐观。因此,政府应该竭尽所能控制大气污染,尤其是 PM2.5 污染;加强对这一问题的战略性顶层设计并大力开展与 PM2.5 有关疾病的前瞻性研究;提升居民的环保意识,提高公众对环保的参与度,做好环保宣传,营造良好的环保氛围。当今中国,治理 PM2.5 已迫在眉睫,为了给自己以及后代营造良好的生活环境,大家应该行动起来,防治 PM2.5 从自己做起。

参考文献

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.

[2] Fu M, Zheng F. Advances of study on monitoring and evaluation of PM2.5 pollution[J]. Met Dis Red Res, 2011, 34(1): 1-6.

[3] Ye Y. Study of decreasing PM2.5 emission from thermal power plant[J]. Elec Power Const, 2012, 33(11): 49-52.

[4] Ji H, Zhao H. Seasonal variation of inorganic composition in ambient particulate matter in Tianjin offshore area and its source analysis [J]. China Environmental Science, 2013, 31(2): 177-185.

[5] Pope CA, Thun MJ. Particular air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of US adults[J]. Am J • 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.08.041

Respir Crit Care Med, 1995(151): 669-674.

[6] Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution[J]. JAMA, 2002, 287(9): 1132-1141.

[7] Vinikoor-Imler LC, Davis JA, Luben TJ. An ecologic analysis of County-Level PM2.5 concentrations and lung cancer incidence and mortality[J]. Int J Environ Res Public Health, 2011, 8(6): 1865-1871.

[8] Beeson WL, Abbey DE, Knutsen SF. Long-term concentrations of ambient air pollutants and incident lung cancer in California adults: Results from the AHSMOG study [J]. Environ Health Perspect, 1998, 106(12): 813-822.

[9] Nawrot TS, Nackers K. Lung cancer mortality and fine particulate air pollution in Europe[J]. Inter J Cancer, 2007, 120(8): 1825-1826.

[10] Harrison RM, Smith D. What is responsible for the carcinogenicity of PM2.5? [J]. Occup Environ Med, 2004, 61(10): 799-805.

[11] Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(9): 813-822.

[12] 沈昕一. 美国大气污染治理的“杀手锏”[J]. 世界环境, 2012(1): 24-25.

[13] 王金南. 大气污染防治行动计划[M]. 北京: 人民出版社, 2013.

[14] 权鹏碧. 中国能源发展趋势——煤炭清洁利用[J]. 低碳世界, 2015(1): 101-102.

(收稿日期: 2015-08-01 修回日期: 2015-12-18)

MicroRNA-21 相关靶基因的研究进展*

惠 越¹综述, 张 鑫¹, 刘国跃¹, 戢 慧², 李 冲¹, 陈 森^{1△}审校
(1. 遵义医学院重症医学科 2 病区, 贵州遵义 563000; 2. 湖南省长沙市第三医院 410015)

[关键词] miRNA-21; 靶基因; 细胞凋亡; 潜在靶点
[中图分类号] Q522 [文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)08-1121-04

MicroRNA(miRNA)是一类新近发现的非编码小分子 RNA,广泛表达于机体的各个组织和器官,主要通过与相关靶基因结合在转录后水平负性调控约 60% 的人类基因^[1]。其中,miRNA-21 在心脑血管、肝脏、肺脏、肾脏等多种疾病中异常表达,明确其所调控的靶基因对阐明 miRNA-21 的功能及在各种生命过程和疾病发生机制中的作用非常关键。目前鉴定靶基因最直接的方法是利用荧光定量 PCR 及 Western blot 方法分别检测转染或敲低 miRNA 后细胞中 mRNA 水平及蛋白

水平的变化,从而确定 miRNA 与靶基因的对应关系。这种方法可以大大提高准确率,但最终确定靶基因,还需要鉴定 miRNA 的靶位点。本文就目前国内外关于 miRNA-21 靶基因的研究进展作一综述。

1 实验证实的 miRNA-21 靶基因

1.1 PTEN PTEN 是迄今发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因,定位于染色体 10q23.3,全长约 200 kb,它是一种具有磷脂酶活性的抑癌基因,其表达产物 PTEN 蛋白有 403

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(8156010205)。 作者简介:惠越(1987—),硕士,住院医师,主要从事肺保护方面研究。 △ 通讯作者, E-mail: chengmiao64@163.com。