

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.04.07

❖ 论著 ❖

# 大气细颗粒物 PM<sub>2.5</sub> 对过敏性鼻炎大鼠氧化应激和免疫因子的影响

刘坤, 景鹏, 张转, 童小燕, 吴文文

(咸阳市中心医院耳鼻咽喉科, 陕西 咸阳 712000)

**【摘要】目的:** 探讨大气细颗粒物 PM<sub>2.5</sub> 对过敏性鼻炎大鼠临床症状、肺功能、氧化应激水平和免疫功能的影响。**方法:** 75 只雄性健康 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、轻度污染组、中度污染组和重度污染组, 每组各 15 只, 其中模型组、轻度污染组、中度污染组和重度污染组大鼠建立过敏性鼻炎模型。给予轻度污染组、中度污染组和重度污染组大鼠气管注入 1.5 mg/kg、6.0 mg/kg 和 24.0 mg/kg PM<sub>2.5</sub> 悬液 1 mL, 给予对照组和模型组大鼠气管注入 1 mL 生理盐水。所有大鼠均连续染毒处理 1 个月。分别在建模成功后、染毒完成 24 h 后记录各组大鼠打喷嚏、搔鼻次数和症状评分。比较各组大鼠染毒完成 24 h 后血清免疫球蛋白 E(IgE)、白细胞介素-4(IL-4)、IL-6、IL-8、IL-10、 $\gamma$ -干扰素(INF- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子(TNF)和丙二醛(MDA)、吸气峰流速(PIFR)、呼气峰流速(PEF)、气道内压(IP)和气道内压最大上升斜率(IP-slope)水平、过氧化物歧化酶(SOD)活性以及肺组织病理学损伤变化情况。**结果:** 轻度污染组、中度污染组和重度污染组大鼠染毒处理后打喷嚏频率、搔鼻频率和症状积分较建模成功时均明显提高( $P < 0.05$ ), 其中重度污染组大鼠染毒处理后打喷嚏频率、搔鼻频率和症状积分明显高于其他两组( $P < 0.05$ ), 中度污染组次之。轻度污染组、中度污染组和重度污染组大鼠染毒处理后 MDA 水平和 SOD 活性两两比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 重度污染组大鼠 MDA 水平最高, SOD 活性最低( $P < 0.05$ )。中度污染组和重度污染组大鼠 IL-4、IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF 水平均明显高于其余 3 组, IFN- $\gamma$  水平明显低于其余 3 组( $P < 0.05$ ), 重度污染组大鼠 IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、TNF 和 IgE 水平明显高于中度污染组, IFN- $\gamma$  水平明显低于中度污染组( $P < 0.05$ )。中度污染组和重度污染组大鼠 PIFR、PEF 均明显低于其他 3 组, IP 和 IP-slope 均明显高于其他 3 组( $P < 0.05$ )。病理学损伤程度: 重度污染组 > 中度污染组 > 轻度污染组 > 模型组 > 对照组。**结论:** 大气 PM<sub>2.5</sub> 能够加重过敏性鼻炎大鼠临床症状, 降低肺功能并加重肺组织病理学损伤, 且与 PM<sub>2.5</sub> 可引起氧化应激, 加重炎症性反应有关。

**【关键词】** 大气细颗粒物; 过敏性鼻炎; 氧化应激; 免疫因子; 肺功能

**【中图分类号】** R765.21 **【文献标志码】** A

## Effects of PM<sub>2.5</sub> on oxidative stress and immune factors in rats with allergic rhinitis

LIU Kun, JING Peng, ZHANG Zhuan, TONG Xiao-yan, WU Wen-wen

(Department of Otolaryngology, Xianyang Central Hospital, Xianyan, 712000, Shaanxi, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the effect of PM<sub>2.5</sub> on the clinical symptoms, pulmonary function, oxidative stress level and immune function of allergic rhinitis rats. **Methods:** 75 male healthy SD rats were randomly divided into control group, model group, light pollution group, medium pollution group and heavy pollution group, each with 15 rats, among which model group, light pollution group, medium pollution group and heavy pollution group were used to establish allergic rhinitis model. 1 ml of PM<sub>2.5</sub> suspension (1.5 mg/kg, 6.0 mg/kg and 24.0 mg/kg) was injected into the trachea of rats in the mild pollution group, the moderate pollution group and the severe pollution group, and 1 ml of normal saline was injected into the trachea of rats in the control group and the model group. All rats were exposed for 1 month. The times of sneezing, scratching nose and symptom scores of rats in each group were recorded after the successful modeling and 24 hours after the exposure. The serum levels of Immunoglobulin E (IgE), IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, INF- $\gamma$ , TNF, MDA, peak inspiratory flow rate (PIFR), peak expiratory flow (PEF), intrinsic pressure (IP), IP-slope, the activity of SOD and changes in lung histopathological damage were compared. **Results:** The sneezing frequency, scratching nose frequency and symptom score of rats in mild pollution group, moderate pollution group and severe pollution group were significantly higher than those in the model group ( $P < 0.05$ ). The sneezing frequency, scratching nose frequency and symptom score of rats in severe pollution group were significantly higher than those in the other two groups ( $P < 0.05$ ), followed by those in moderate pollution group. There was a significant difference

基金项目: 陕西省卫生厅科研基金项目(2016D61370)

作者简介: 刘坤(1970-), 女, 副主任医师。E-mail: liukun1106victor@163.com

in MDA level and SOD activity between the mild pollution group, the moderate pollution group and the severe pollution group ( $P < 0.05$ ). The severe pollution group had the highest MDA level and the lowest SOD activity ( $P < 0.05$ ). The levels of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, and TNF in the moderate and severe pollution groups were significantly higher than those in the other three groups, and the levels of IFN- $\gamma$  was significantly lower than that in the other three groups ( $P < 0.05$ ), and the levels of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF and IgE in the severe pollution group were significantly higher than those in the moderate pollution group, and the levels of IFN- $\gamma$  was significantly lower than that in the moderate pollution group ( $P < 0.05$ ). PIFR and PEF in moderate and severe pollution group were significantly lower than those of the other three groups, IP and IP-slope were significantly higher than those of the other three groups ( $P < 0.05$ ). Pathological damage: severe pollution group > moderate pollution group > light pollution group > model group > control group.

**Conclusion:** Atmospheric PM<sub>2.5</sub> can aggravate the clinical symptoms of allergic rhinitis rats, reduce pulmonary function and aggravate the pathological damage of lung tissue, this is related to the fact that PM<sub>2.5</sub> can cause oxidative stress and aggravate the inflammatory response.

**[Key words]** Atmospheric fine particles; Allergic rhinitis; Oxidative stress; Immune factors; Pulmonary function

过敏性鼻炎是临床常见的慢性鼻炎疾病,在近年来其发病率有逐年升高的趋势,该病病因和形成过程复杂,尚无根治性的治疗方法<sup>[1]</sup>。过敏性鼻炎主要表现为阵发性喷嚏、清水样鼻涕、鼻塞、鼻痒等临床症状,部分患者可出现暂时性嗅觉减退,严重影响了患者学习、生活和工作<sup>[2]</sup>。有报道称,约60%的过敏性鼻炎患者可发展为哮喘<sup>[3]</sup>,这就要求对于过敏性鼻炎确诊患者需要及早进行治疗和干预。较多的流行病学研究<sup>[4]</sup>发现,大气细颗粒物 PM<sub>2.5</sub> 能够造成过敏性鼻炎患者症状加重、生活质量下降、就诊率增加。但目前尚不清楚 PM<sub>2.5</sub> 造成以上结果的机制。有研究<sup>[5]</sup>表明,氧化应激能够通过引起促炎介质释放和炎症反应,进而在过敏性鼻炎发生和进展发挥重要作用。PM<sub>2.5</sub> 也能够造成鼻粘膜细胞和呼吸道上皮细胞氧化损伤,哮喘、慢性阻塞性肺病患者暴露于 PM<sub>2.5</sub> 后期机体氧化应激水平增加<sup>[6]</sup>。王波等<sup>[7]</sup>研究发现,大气污染物能够通过进一步促进过敏性鼻炎模型大鼠 Th1/Th2 淋巴细胞亚群失衡加重鼻黏膜变应性炎症和免疫反应。因此,本研究通过建立过敏性鼻炎大鼠模型,借以探讨不同浓度大气细颗粒物 PM<sub>2.5</sub> 对过敏性鼻炎大鼠临床症状、氧化应激水平、肺功能和免疫功能的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

75 只雄性健康 SD 大鼠由广东省医学实验动物中心提供,鼠龄 10 ~ 12 周,体重 216 ~ 245 g;所有动物在进入动物房后在 (21 ± 2) °C, 12 h 明暗循环预饲养 3 d,自由饮水进食,以消除环境应激造成的影响。采用随机数字表法将大鼠分为对照组、模型组、轻度污染组、中度污染组和重度污染组,每组各 15 只。

### 1.2 方法

1.2.1 模型制备 参照陈忠等<sup>[8]</sup>报道的方法制备过敏性鼻炎大鼠模型,具体操作:将 1 mg 卵清蛋白

(ovalbumin, OVA)、2 mg 氢氧化铝和 1 010 个百日咳杆菌用 1 mL 生理盐水充分混匀制备成抗原佐剂悬浊液。乙醚吸入麻醉大鼠后,分别向其左右前肢和后肢跖部注射 100  $\mu$ L 和 200  $\mu$ L 抗原佐剂悬浊液进行致敏,5 d 后向大鼠背部注射含有 0.5 mg OVA 的 1 mL 生理盐水进行强化致敏;第 7 d 起每天用 1 g/LOVA 生理盐水溶液进行滴鼻,每次 10  $\mu$ L。对照组大鼠全程使用生理盐水进行处理。

1.2.2 PM<sub>2.5</sub> 采集及染毒 采用美国 Thermo Fisher 公司生产的大气采样器,用石英纤维滤膜在 2019 年 12 月连续采集本市冬季大气 PM<sub>2.5</sub>。每次采样完成后将载尘滤膜剪成 1 cm<sup>2</sup> 大小浸于超纯水中,超声震荡 30 min 后过滤,4 °C、10 000 rpm 离心 10 min 后弃去上清,收集底层颗粒物沉淀,真空冷冻干燥后低温保存,用时以超纯水制备成不同浓度悬液备用。在建模成功后 3 d 进行染毒处理,首先采用乙醚进行麻醉,分别予以轻度污染组、中度污染组和重度污染组大鼠气管注入 1.5 mg/kg、6.0 mg/kg 和 24.0 mg/kg PM<sub>2.5</sub> 悬液 1 mL,对照组和模型组大鼠气管注入 1 mL 生理盐水,每天染毒 1 次,连续染毒 1 个月。

1.2.3 观察指标 (1)临床症状:分别在建模成功后、染毒完成 24 h 后记录大鼠打喷嚏、搔鼻次数和症状评分。症状评分为喷嚏、鼻痒和鼻涕 3 种症状评分之和(表 1)。(2)实验室指标:在染毒完成 24 h 后给予大鼠 0.8% 戊巴比妥酸钠腹腔注射麻醉,取颈动脉血,4 °C、3 500 rpm 离心 10 min 后取上清,采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-4(interleukin 4, IL-4)、IL-6、IL-8、IL-10、 $\gamma$ -干扰素(INF- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子(TNF)水平,免疫球蛋白 E(IgE);采用分光光度法检测丙二醛(MDA)和过氧化物歧化酶(SOD)水平。检测仪器均为美国 ThermoFisher 生产的 MK3 型酶标分析仪,试剂盒均购自南京森贝伽生物科技有限公司。(3)肺功能检测:完成采血后立即进行肺功能测定,将处于麻醉状态的大鼠仰卧固定于手

术板上,分离气管并在上端剪一横口,插入“Y”型玻璃气管插管,另两端分别连接流速和压力传感器,设置潮气量 10 mL/kg,呼吸频率 60 次/min。流速与压力传感器分别与 Powelab 多导生理测试仪的桥氏放大器连接,采用 Chart 4.1 软件计算吸气峰流速 (peak inspiratory flow rate, PIFR)、呼气峰流速 (peak expiratory flow, PEF)、气道内压 (intrinsic pressure, IP) 和气道内压最大上升斜率 (IP-slope)。(4) 肺组织病理学变化 (HE 染色): 肺功能测定结束后,处死大鼠,摘除大鼠完整肺组织,取右肺进行固定,根据石蜡切片常规制作流程进行包埋、制片、切片,伊红-苏木精染色,封片后于光学显微镜下观察并拍照。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件数据进行处理。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,采用  $t$  检验,计数资料以 [ $n(\%)$ ] 表示,采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同组大鼠打喷嚏、搔鼻频率和症状积分比较

模型组、轻度污染组、中度污染组和重度污染组大鼠建模成功时打喷嚏频率、搔鼻频率和症状积分明显高于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。轻度污染组、中度污染组和重度污染组大鼠染毒处

理后打喷嚏频率、搔鼻频率和症状积分较建模成功时均明显提高,且明显高于模型组 ( $P < 0.05$ )。轻度污染组、中度污染组和重度污染组大鼠染毒处理后打喷嚏频率、搔鼻频率和症状积分两两比较,重度污染组大鼠染毒处理后打喷嚏频率、搔鼻频率和症状积分明显高于其他两组 ( $P < 0.05$ ),中度污染组次之差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 症状评分标准

症状	分值	
鼻痒	无搔痒	0
	轻度 (搔鼻 1~5 次)	1
	中度 (搔鼻 6~10 次)	2
	重度 (搔鼻 $\geq 11$ 次)	3
喷嚏	无喷嚏	0
	1~5 次	1
	6~10 次	2
	$\geq 11$ 次	3
清涕	无清涕	0
	溢至鼻孔	1
	明显流涕,超出鼻孔	2
	涕流满面,挂满须毛	3

表 2 不同组大鼠打喷嚏、搔鼻频率和症状积分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	打喷嚏 (次/d)		搔鼻 (次/d)		症状评分 (分)	
	建模成功	染毒后	建模成功	染毒后	建模成功	染毒后
对照组 ( $n = 15$ )	0.89 $\pm$ 0.23	0.92 $\pm$ 0.21	0.46 $\pm$ 0.14	0.41 $\pm$ 0.10	1.05 $\pm$ 0.32	1.07 $\pm$ 0.35
模型组 ( $n = 15$ )	8.56 $\pm$ 1.43 *	8.43 $\pm$ 1.31 *	9.38 $\pm$ 1.51 *	9.14 $\pm$ 1.18 *	5.68 $\pm$ 0.52 *	5.53 $\pm$ 0.48 *
轻度污染组 ( $n = 15$ )	8.38 $\pm$ 1.38 *	9.56 $\pm$ 1.16 *# $\nabla$	9.45 $\pm$ 1.42 *	10.48 $\pm$ 1.24 *# $\nabla$	5.79 $\pm$ 0.63 *	6.48 $\pm$ 0.53 *# $\nabla$
中度污染组 ( $n = 15$ )	8.49 $\pm$ 1.50 *	10.49 $\pm$ 1.01 *# $\Delta$ $\nabla$	9.34 $\pm$ 1.46 *	11.26 $\pm$ 1.05 *# $\Delta$ $\nabla$	5.53 $\pm$ 0.57 *	7.68 $\pm$ 0.41 *# $\Delta$ $\nabla$
重度污染组 ( $n = 15$ )	8.42 $\pm$ 1.46 *	14.56 $\pm$ 0.79 *# $\Delta$ $\blacktriangle$ $\nabla$	9.58 $\pm$ 1.39 *	15.97 $\pm$ 1.09 *# $\Delta$ $\blacktriangle$ $\nabla$	5.60 $\pm$ 0.54 *	8.56 $\pm$ 0.34 *# $\Delta$ $\blacktriangle$ $\nabla$

\*  $P < 0.05$ , 与对照组相比; #  $P < 0.05$ , 与模型组相比;  $\Delta$   $P < 0.05$ , 与轻度污染组相比;  $\blacktriangle$   $P < 0.05$ , 与重度污染组相比;  $\nabla$   $P < 0.05$ , 与同组建模成功时相比。

### 2.2 不同组大鼠 MDA 和 SOD 水平比较

轻度污染组、中度污染组和重度污染组大鼠染毒处理后 MDA 水平和 SOD 活性两两比较,重度污染组大鼠 MDA 水平最高, SOD 活性最低,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 各污染组 MDA 水平明显高于对照组和模型组, SOD 活性明显低于对照组和模型组 ( $P < 0.05$ )。对照组和模型组大鼠 MDA 水平和 SOD 活性比较无明显差异 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 不同组大鼠免疫因子水平比较

五组大鼠 IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IFN- $\gamma$ 、TNF 和 IgE 水平比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。中度污染组和重度污染组大鼠 IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、TNF 和 IgE 水平均明显高于其余三组, IFN- $\gamma$  水平

明显低于其余三组 ( $P < 0.05$ ), 重度污染组大鼠 IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、TNF 和 IgE 水平明显高于中度污染组, IFN- $\gamma$  水平明显低于中度污染组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 3 不同组大鼠 MDA 水平和 SOD 活性比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	MDA (nmol/L)	SOD (U/ml)
对照组 ( $n = 15$ )	14.26 $\pm$ 3.08	249.85 $\pm$ 15.86
模型组 ( $n = 15$ )	15.13 $\pm$ 3.29	242.76 $\pm$ 16.92
轻度污染组 ( $n = 15$ )	19.48 $\pm$ 3.62 *#	217.39 $\pm$ 14.26 *#
中度污染组 ( $n = 15$ )	22.82 $\pm$ 3.18 *# $\Delta$	201.16 $\pm$ 13.19 *# $\Delta$
重度污染组 ( $n = 15$ )	25.75 $\pm$ 4.54 *# $\Delta$ $\blacktriangle$	175.65 $\pm$ 12.47 *# $\Delta$ $\blacktriangle$

\*  $P < 0.05$ , 与对照组相比; #  $P < 0.05$ , 与模型组相比;  $\Delta$   $P < 0.05$ , 与轻度污染组相比;  $\blacktriangle$   $P < 0.05$ , 与重度污染组相比。

表 4 不同组大鼠免疫因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-4 (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	IL-10 (pg/L)	INF- $\gamma$ (ng/L)	TNF (ng/L)	IgE (mg/L)
对照组 (n=15)	8.13 $\pm$ 1.63	0.57 $\pm$ 0.21	0.31 $\pm$ 0.10	7.98 $\pm$ 2.15	28.29 $\pm$ 2.87	0.35 $\pm$ 0.11	3.51 $\pm$ 0.34
模型组 (n=15)	38.59 $\pm$ 5.76 *	0.80 $\pm$ 0.26	0.61 $\pm$ 0.19 *	32.61 $\pm$ 5.28 *	24.75 $\pm$ 2.16 *	0.59 $\pm$ 0.15 *	28.75 $\pm$ 2.63 *
轻度污染组 (n=15)	50.26 $\pm$ 5.43 *#	0.97 $\pm$ 0.32 *	0.95 $\pm$ 0.28 *#	43.48 $\pm$ 6.03 *#	18.95 $\pm$ 1.93 *#	0.76 $\pm$ 0.21 *	29.83 $\pm$ 2.91 *
中度污染组 (n=15)	62.73 $\pm$ 6.37 *# $\Delta$	1.29 $\pm$ 0.42 *# $\Delta$	1.28 $\pm$ 0.30 *# $\Delta$	51.74 $\pm$ 6.55 *# $\Delta$	14.61 $\pm$ 1.45 *# $\Delta$	0.97 $\pm$ 0.31 *# $\Delta$	35.16 $\pm$ 3.82 *# $\Delta$
重度污染组 (n=15)	75.64 $\pm$ 7.33 *# $\Delta$ $\blacktriangle$	1.69 $\pm$ 0.48 *# $\Delta$ $\blacktriangle$	1.57 $\pm$ 0.41 *# $\Delta$ $\blacktriangle$	70.67 $\pm$ 7.87 *# $\Delta$ $\blacktriangle$	11.18 $\pm$ 2.03 *# $\Delta$ $\blacktriangle$	1.47 $\pm$ 0.38 *# $\Delta$ $\blacktriangle$	43.27 $\pm$ 3.96 *# $\Delta$ $\blacktriangle$

\*  $P < 0.05$ , 与对照组相比; #  $P < 0.05$ , 与模型组相比;  $\Delta P < 0.05$ , 与轻度污染组相比;  $\blacktriangle P < 0.05$ , 与重度污染组相比。

## 2.4 不同组大鼠肺功能及病理学变化比较

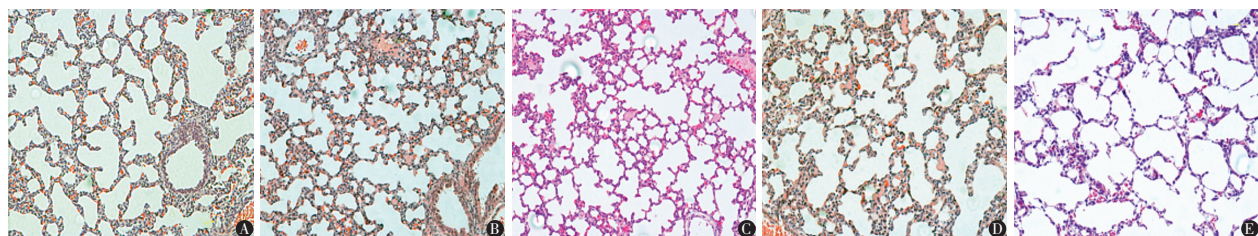
五组大鼠 PIFR、PEF、IP 和 IP-slope 比较, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对照组大鼠 PIFR、PEF 均明显高于其他四组, IP 和 IP-slope 均明显低于其他四组 ( $P < 0.05$ )。中度污染组和重度污染组大鼠 PIFR、PEF、IP-slope 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 重度污染组大鼠 IP 明显大于中度污染组 ( $P < 0.05$ )。中度污染组和重度污染组大鼠 PIFR、PEF 均明显低于其他 3 组, IP 和 IP-slope 均明显高于其他三组 ( $P < 0.05$ )。HE 染色结果显示, 对照组大鼠肺组织结构完整、肺泡结构均一, 细胞核和细胞质清晰且分布均匀; 与对照组相比, 模型组大鼠出现病理损伤, 肺泡结构略微模糊, 但结构完整, 出现肺破裂的组织细胞导致细胞质及细胞核数量减少, 但大部分细胞结构完整; 与前两组相比, 轻度污染组大鼠病理损伤加重, 肺泡数目减少, 肺泡壁变薄, 结构更为模糊, 可观察到破裂肺泡, 细胞核细胞

质结构受损, 数量减少, 分布凌乱; 与前三组相比, 中度污染组大鼠病理损伤进一步加重, 肺泡数目进一步减少, 肺泡壁变薄, 结构更为模糊, 细胞核细胞质数量显著减少, 分布更为凌乱; 与前四组相比, 重度污染组大鼠病理损伤程度最为严重, 肺泡数量显著减少, 肺泡壁厚度显著变薄、结构最为模糊, 细胞核细胞质数量降至最低, 分布凌乱。见表 5、图 1。

表 5 不同组大鼠肺功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PIFR (mL/s)	PEF (mL/s)	IP (mmHg)	IP-slope (mmHg/s)
对照组 (n=15)	2.98 $\pm$ 0.35	5.37 $\pm$ 0.71	42.75 $\pm$ 0.93	6.12 $\pm$ 0.67
模型组 (n=15)	2.45 $\pm$ 0.24 *	4.05 $\pm$ 0.62 *	59.82 $\pm$ 1.05 *	6.76 $\pm$ 0.45 *
轻度污染组 (n=15)	2.16 $\pm$ 0.21 *#	3.81 $\pm$ 0.53 *	64.85 $\pm$ 1.34 *#	7.21 $\pm$ 0.38 *#
中度污染组 (n=15)	1.91 $\pm$ 0.17 *# $\Delta$	3.40 $\pm$ 0.41 *# $\Delta$	98.27 $\pm$ 1.29 *# $\Delta$	7.60 $\pm$ 0.29 *# $\Delta$
重度污染组 (n=15)	1.75 $\pm$ 0.15 *# $\Delta$ $\blacktriangle$	3.12 $\pm$ 0.37 *# $\Delta$ $\blacktriangle$	107.67 $\pm$ 1.18 *# $\Delta$ $\blacktriangle$	7.89 $\pm$ 0.37 *# $\Delta$ $\blacktriangle$

\*  $P < 0.05$ , 与对照组相比; #  $P < 0.05$ , 与模型组相比;  $\Delta P < 0.05$ , 与轻度污染组相比;  $\blacktriangle P < 0.05$ , 与重度污染组相比。

图 1 各组大鼠肺组织损伤病理学变化 (HE $\times$ 100)

A. 对照组; B. 模型组; C. 轻度污染组; D. 中度污染组; E. 重度污染组。

## 3 讨论

过敏性鼻炎多是由于患者接触相应变应原后引起的变态反应, 该过程主要由 IgE 介导, 变应原与细胞免疫和体液免疫应答失衡。近年来随着环境问题的日益凸显, 尤其是大气污染的日趋严重, 造成肺炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病等呼吸道疾病发生率和死亡率不断增加。PM2.5 也称大气颗粒物或者可吸入肺颗粒物, 系指空气动力学当量直径  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  的颗粒物, 其组成极为复杂, 可包含数千种化学成分, 多数为对人体有害的多环芳烃、酸性硫酸盐以及铬、铅、砷等重金属。PM2.5 能够直接进入支气管和肺

泡被人体吸收, 或者附着于呼吸道粘膜之上, 导致呼吸道上皮细胞以及肺部细胞释放炎症因子, 引发炎症, 还可以造成氧自由基大量产生和积累引起细胞凋亡和炎症诱发一系列呼吸系统疾病<sup>[9]</sup>。本研究中, 随着污染程度加重, 大鼠打喷嚏频率、搔鼻频率和症状积分明显增加, 提示 PM2.5 能够加重过敏性鼻炎临床症状, 且具有浓度效应。

机体免疫系统的应答反应包括细胞免疫应答和体液免疫应答, Th1 细胞参与细胞免疫, Th2 细胞参与体液免疫, 二者之间处于动态的相对平衡之中, 维持着人体正常的免疫应答<sup>[10]</sup>。IgE 是造成过敏性鼻炎的主要抗体, 变应原刺激机体产生 IgE 抗体, 结合

细胞表面 IgE 受体后使机体致敏,再次接触同一种变应原后引起炎性介质释放,从而造成过敏反应。IFN- $\gamma$  能够活化抗原递呈细胞,进而促进 Th1 细胞分化;Th2 细胞分泌的 IL-4、IL-10 在体液免疫中具有重要作用。IL-4 是 IgE 特异性诱导剂,对 IgE 的生物合成过程具有重要的调节作用。IL-6、IL-8 和 TNF 是由单核巨噬细胞、自然杀伤细胞等表达和分泌的细胞因子,可减轻炎性介质对内皮细胞的损伤。本研究中随污染程度增加,IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IgE 和 TNF 水平提高,INF- $\gamma$  水平降低。这可能是由于过敏性鼻炎发生和进展过程中以及 PM2.5 作为变应原均可造成机体免疫应答平衡被打破,Th1 反应减弱、Th2 反应增强,表现为 IL-4、IL-10 水平增加,INF- $\gamma$  水平下降,此时机体还可通过上调 IL-6、IL-8 和 TNF 水平减轻炎症反应。晓开提·依不拉音等<sup>[11]</sup>研究发现,沙尘暴 PM2.5 能够造成大鼠呼吸系统损伤,引起 IL-1、IL-6、IL-8、TNF 水平增加,且高剂量造成的损伤更为严重。

氧化应激与炎症反应有密切关系,随炎症程度增加,氧化应激水平加重<sup>[12]</sup>。MDA、SOD 是常用的氧化应激程度指标。马晓燕<sup>[13]</sup>研究结果表明大气 PM2.5 浓度增加可造成患者血浆 MDA 水平提高,SOD 活性降低。杨一兵等<sup>[14]</sup>研究也发现大气 PM2.5 浓度和第2d 过敏性鼻炎患者 MDA 水平和 SOD 活性存在明显相关性。本研究发现,随污染程度加重,MDA 水平明显升高,SOD 水平明显降低,提示 PM2.5 可加重过敏性鼻炎大鼠体内氧化应激水平,且有浓度效应。夏利萍等<sup>[15]</sup>研究发现过敏性鼻炎患者存在一定比例的肺功能异常。也有较多的报道证实大气污染物,如 PM2.5、PM10.0、NO、CO 等均会造成人肺功能降低<sup>[16-17]</sup>。本研究也发现过敏性鼻炎大鼠肺功能发生改变,随着 PM2.5 浓度增加,肺功能降低越明显。这是由于 PM2.5 造成机体炎症,气道慢性炎症可造成气道结构重塑,最终导致气流受限,表现为肺组织病理学损伤的出现及肺功能降低<sup>[17]</sup>。

综上,PM2.5 能够加重过敏性鼻炎大鼠临床症状,降低肺功能、加重肺组织病理学损伤,这与 PM2.5 可引起氧化应激,加重炎症反应有关。本研究采用气管灌注 PM2.5 的方式对模型大鼠进行了暴露,但与经呼吸暴露相比,缺少了 PM2.5 对鼻腔造成的直接影响,接下来还需要设计呼吸 PM2.5 暴

露研究方法,再次深入探讨 PM2.5 引起过敏性鼻炎加重的机制。

### 参考文献

- [1] 李媛媛,袁卫玲,张国霞,等. 季节气候与过敏性鼻炎发病相关性探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(1):90-105.
- [2] 杨玉玲. 综合护理干预对过敏性鼻炎患者生活质量及护理满意度的影响[J]. 中国现代医生,2019,57(12):143-145.
- [3] 李凤伟. 小儿过敏性鼻炎与支气管哮喘相关性的临床分析[J]. 北京医学,2017,39(4):429-430.
- [4] 张莉君,郭常义,许慧慧,等. 社区儿童哮喘及过敏性疾病的环境影响因素分析[J]. 环境与健康杂志,2014,31(8):702-706.
- [5] Nemmar A, Yuvaraju P, Beegam S, et al. Oxidative stress, inflammation, and DNA damage in multiple organs of mice acutely exposed to amorphous silica nanoparticles[J]. International Journal of Nanomedicine, 2016, 11(1):919-928.
- [6] 袁红,李慧,兰智新,等. PM2.5 颗粒与 COPD 患者氧化应激水平及炎性因子的相关性[J]. 贵州医药,2019,43(2):186-188.
- [7] 王波,陈慧新,涂林修. 空气污染对过敏性鼻炎模型大鼠免疫功能的影响[J]. 现代实用医学,2017,29(2):187-189.
- [8] 陈忠,唐法娣. 大鼠过敏性鼻炎模型建立及应用[J]. 浙江大学学报(医学版),2001,30(6):276-278.
- [9] 欧立新,翁振新. PM2.5 值与变应性鼻炎发病率的临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2016,37(10):1333-1334.
- [10] Ihara F, Sakurai D, Yonekura S, et al. Identification of specifically reduced Th2 cell subsets in allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy[J]. Allergy, 2018, 73(9):1823-1832.
- [11] 晓开提·依不拉音,地丽拜尔·斯拉木,范妙丽. 沙尘暴 PM2.5 对大鼠呼吸系统免疫损伤机制研究[J]. 新疆医科大学学报, 2011, 34(10):1097-1099.
- [12] Zhang N, Deng CW, Zhang XX, et al. Inhalation of hydrogen gas attenuates airway inflammation and oxidative stress in allergic asthmatic mice[J]. Asthma Research & Practice, 2018, 4(1):3.
- [13] 马晓燕. 氧化应激-JAK/STAT 信号通路在 PM2.5 诱导哮喘加重中的作用[D]. 太原:山西医科大学,2015.
- [14] 杨一兵,李欣,王秦,等. 大气 PM2.5 暴露对太原市过敏性鼻炎患者氧化应激水平的影响[J]. 中华预防医学杂志,2019,53(1):64-70.
- [15] 夏利萍,王固新,尤晓玲,等. 过敏性鼻炎患者肺功能测定的临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(7):712-713.
- [16] Shen ML, Xing J, Ji QP, et al. Declining Pulmonary Function in Populations with Long-term Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons-Enriched PM2.5[J]. Environmental Science & Technology, 2018, 52(11):6610-6616.
- [17] SeséL, Nunes H, Cottin V, et al. Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Thorax, 2017, 73(2):145-150.

(收稿日期:2020-03-18)

学术编辑:冯俊)