

## PM2.5对小鼠变应性鼻结膜炎的影响

张宇<sup>1</sup>, 石圆圆<sup>1</sup>, 芦文俊<sup>2</sup>, 聂闯<sup>1</sup>, 夏丽萍<sup>1</sup>, 郭小华<sup>1</sup>, 石琳<sup>1</sup>, 罗灵<sup>1</sup>, 吴玮<sup>2</sup>, 宫玉波<sup>1</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院第九医学中心眼科, 北京 100101; <sup>2</sup>解放军总医院第九医学中心耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100101

**摘要:** **背景** 变应性鼻结膜炎是常见的IgE介导性疾病, 环境污染在其发病过程中起重要作用。PM2.5因其粒径小、吸附性强等特点, 可通过直接刺激黏膜或携带致敏原加重免疫失衡, 但其对鼻-眼联合过敏的作用机制尚未明确。**目的** 建立变应性鼻结膜炎小鼠模型, 研究PM2.5对变应性鼻结膜炎的影响。**方法** 36只雌性C57小鼠(SPF级)随机分为对照组、模型组和PM2.5暴露组。模型组和PM2.5暴露组分别于0 d、4 d、7 d、14 d、21 d时行腹腔注射含卵清蛋白(ovalbumin, OVA) 100 μg与佐剂氢氧化铝[Al(OH)<sub>3</sub>] 4 mg药物(0.2 mL/只); 间隔3 d后, 每周连续5 d用5% OVA分别点每眼每鼻各10 μL诱发过敏症状; PM2.5暴露组使用0.05% PM2.5点每眼每鼻各10 μL, 10~20 min后点5% OVA。在致敏和激发阶段, 对照组均用等量PBS替代。观察小鼠眼部、鼻部症状并进行评分。应用ELISA方法检测血清OVA特异性IgE(OVA specific IgE, OVA-sIgE)、IL-4、IL-17和IL-18表达; Western blot检测睑结膜、鼻黏膜NLRP3、TNF-α表达; 免疫组化检测小鼠睑结膜及鼻黏膜组织NLRP3表达。**结果** 模型组和PM2.5暴露组均诱发出鼻部、眼部过敏症状, PM2.5暴露组鼻部及眼部过敏出现时间均显著早于模型组( $P<0.05$ )。模型组和PM2.5暴露组OVA-sIgE、IL-4、IL-17和IL-18表达均显著高于对照组( $P<0.05$ ), 其中PM2.5暴露组OVA-sIgE表达显著高于模型组( $P<0.05$ )。Western blot检测模型组及PM2.5暴露组睑结膜及鼻黏膜组织NLRP3和TNF-α表达较对照组显著增加( $P<0.05$ ); 其中PM2.5暴露组睑结膜及鼻黏膜NLRP3和TNF-α表达较模型组显著增加( $P<0.05$ )。免疫组化检测模型组及PM2.5暴露组睑结膜、鼻黏膜组织NLRP3表达均显著增加。**结论** PM2.5显著加快变应性鼻结膜炎发生并加重其病情, 其可能通过NLRP3信号通路在变应性鼻结膜炎发病中起着一定的促进作用。

**关键词:** PM2.5; 变应性鼻结膜炎; IgE; NLRP3

**中图分类号:** R765.21

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2095-5227(2025)09-0897-06

**DOI:** 10.12435/j.issn.2095-5227.25041002

**引用本文:** 张宇, 石圆圆, 芦文俊, 等. PM2.5对小鼠变应性鼻结膜炎的影响 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (9): 897-902.

### Effect of PM2.5 on allergic rhinoconjunctivitis in mice

ZHANG Yu<sup>1</sup>, SHI Yuanyuan<sup>1</sup>, LU Wenjun<sup>2</sup>, NIE Chuang<sup>1</sup>, XIA Liping<sup>1</sup>, GUO Xiaohua<sup>1</sup>, SHI Lin<sup>1</sup>, LUO Ling<sup>1</sup>, WU Wei<sup>2</sup>, Gong Yubo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the Ninth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100101, China; <sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Ninth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100101, China

Corresponding author: GONG Yubo. Email: gongyb16@126.com

**Abstract: Background** Allergic rhinoconjunctivitis is a common IgE-mediated disorder, and environmental pollution plays a significant role in its pathogenesis. PM2.5, characterized by its small particle size and strong adsorptive capacity, may exacerbate immune dysregulation by directly irritating mucous membranes or carrying allergens. However, the mechanisms underlying its impact on nasal-ocular co-allergy remain unclear. **Objective** To establish a murine model of allergic rhinoconjunctivitis and investigate the effects of PM2.5 on the disease. **Methods** Thirty-six female C57 mice (SPF grade) were randomly divided into control group, model group, and PM2.5 exposure group. On day 0, 4, 7, 14 and 21, the model group and the PM2.5 exposure group received 0.2 mL/piece intraperitoneal injection medicine containing OVA 100ug and adjuvant Al(OH)<sub>3</sub> 4 mg respectively. After an interval of 3 days, each eye and nose was dosed with 10 μL of 5% OVA for 5 consecutive days a week to induce allergic symptoms. The PM2.5 intervention group was performed with 10 μL of 0.05% PM2.5 for each eye and nose, 10 - 20 minutes later, 10 μL of 5% OVA was used for each eye and nose. In the sensitization and stimulation stage, the control group was replaced with equal amount of PBS. Ocular and nasal symptoms were observed and scored. The contents of OVA specific IgE(OVA-sIgE), IL-4, IL-17 and IL-18 in serum were detected by ELISA. The expressions of NLRP3 and TNF-α in eyelid conjunctiva and nasal mucosa were detected by Western blot. The expression of NLRP3 in eyelid conjunctiva and nasal mucosa of mice was detected by immunohistochemistry. **Results** The nasal and ocular allergic symptoms were induced in both the model group and the PM2.5 exposure group, and the

收稿日期: 2025-04-10

基金项目: 国家环境保护环境感官应激与健康重点实验室开放基金(19ZX84)

第一作者: 张宇, 本科. Email: 13439007792@163.com

通信作者: 宫玉波, 博士, 副主任医师. Email: gongyb16@126.com

onset time of nasal and eye allergy in the PM2.5 exposure group was significantly earlier than that in the model group ( $P<0.05$ ). The expression levels of OVA-sIgE, IL-4, IL-17 and IL-18 in the model group and the PM2.5 exposure group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ), and the expression of OVA-sIgE in the PM2.5 exposure group was significantly higher than that in the model group ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the expression levels of NLRP3 and TNF $\alpha$  in the eyelid conjunctiva and nasal mucosa of the model group and the PM2.5 exposure group were significantly increased ( $P<0.05$ ). The expression levels of NLRP3 and TNF $\alpha$  in eyelid conjunctiva and nasal mucosa of the PM2.5 exposure group were significantly increased compared with the model group ( $P<0.05$ ). The expression of NLRP3 in the eyelid conjunctiva and nasal mucosa of the model group and the PM2.5 exposure group were significantly increased by immunohistochemistry. **Conclusion** PM2.5 obviously accelerates the occurrence and aggravation of allergic rhinoconjunctivitis, and it may play a certain role in promoting the onset of allergic rhinoconjunctivitis through the NLRP3 signaling pathway.

**Keywords:** PM2.5; allergic rhinoconjunctivitis; IgE; NLRP3

**Cited as:** Zhang Y, Shi YY, Lu WJ, et al. Effect of PM2.5 on allergic rhinoconjunctivitis in mice [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(9): 897-902.

变应性鼻结膜炎 (allergic rhinoconjunctivitis, ARC) 是一种临床上常见的免疫性疾病, 其特征为变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 与变应性结膜炎 (allergic conjunctivitis, AC) 的症状合并出现, 属于由 IgE 介导的典型过敏反应。空气污染被视为引发 ARC 的一项重要风险因素。大气中的污染物主要包括气体与颗粒物 (particulate matter, PM) 两大类, 其中颗粒物又可依据其粒径大小划分为粗颗粒物、细颗粒物和超细颗粒物, 通常以气溶胶形态广泛悬浮于空气中。在这些污染物中, 大气细颗粒物尤其受到关注。大气细颗粒物 (fine particulate matter, PM2.5) 是指环境空气中的空气动力学当量直径  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  的颗粒物, 也称可入肺颗粒物, 是成分复杂的多相混合物, PM2.5 暴露会加剧 AR 症状<sup>[1]</sup>。前期研究表明 NLRP3 信号通路在 ARC 发病过程中的促进作用<sup>[2]</sup>, 本研究通过构建 ARC 小鼠模型, 研究 PM2.5 对 ARC 的影响及其是否通过 NLRP3 信号通路影响 ARC 发病过程。与既往单独研究 AC 或 AR 不同, 本研究在 ARC 整体模型中探讨 PM2.5 的作用及 NLRP3 信号通路。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

本研究所用动物为 SPF 级雌性 C57 小鼠, 体重约 30 g, 购自斯贝福 (北京) 生物技术有限公司 [许可证号: SCXK(京)2019-0010]。所有动物实验操作均遵循国家科学技术部《实验动物管理条例》的相关要求, 并经原战略支援部队特色医学中心动物实验伦理委员会审批通过 [批号: 伦审第 (K202012) 号]。

### 1.2 主要药品、试剂

卵清蛋白 (ovalbumin, OVA) 和氢氧化铝 [Al(OH)<sub>3</sub>] (Sigma); 磷酸盐缓冲液 (PBS, 1 $\times$ , pH 7.2 ~

7.4) (Biosharp); 小鼠 OVA 特异性 IgE (OVA specific IgE, OVA-sIgE)、IL-4、IL-17 及 IL-18 ELISA 检测试剂盒 (BIOFINE)。PM2.5 (Sigma-Aldrich)。Western blot 试剂: 兔单抗 NLRP3 (Affinity), 兔多抗肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) (Affinity), 小鼠单抗  $\beta$ -actin (武汉博士德生物工程有限公司), HRP 标记羊抗小鼠二抗 (武汉博士德生物工程有限公司), HRP 标记羊抗兔二抗 (武汉博士德生物工程有限公司), BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司)。免疫组织化学试剂为兔单抗 NLRP3 (Affinity); 兔二步法检测试剂盒 (中杉金桥)。

### 1.3 实验方法

**1.3.1 实验分组** 选取健康 C57 小鼠 36 只, 按随机数字表法分为 3 组, A 组为对照组 (PBS), B 组为模型组 [OVA+Al(OH)<sub>3</sub>], C 组为 PM2.5 暴露组 [OVA+Al(OH)<sub>3</sub>+PM2.5]。其中, PM2.5 暴露组局部点眼时, 先用 0.05% PM2.5<sup>[3]</sup> 点每眼每鼻各 10  $\mu\text{L}$ , 10 ~ 20 min 后用 OVA 溶液点每眼每鼻各 10  $\mu\text{L}$ 。3 组腹腔注射及点眼点鼻均等量。

**1.3.2 变应性鼻结膜炎小鼠模型建立** 本研究用 C57 小鼠建立 ARC, 具体实验方案同参考文献 [4]。(1) 致敏阶段: B、C 组药物配制——将 5 mg OVA 溶于 1 mL PBS 制成混悬液; 将 200 mg Al(OH)<sub>3</sub> 溶于 9 mL PBS 制成混悬液; 将前述混悬液缓慢加入后者, 轻轻搅拌均匀, 制成 10 mL 混悬液。A 组药物配制——PBS。各组分别于实验 0 d、4 d、7 d、14 d、21 d 时行腹腔注射相应药物, 0.2 mL/只。(2) 局部加强致敏, 药物点眼点鼻激发: 基础致敏间隔 3 d 后, 每周连续 5 d 点眼点鼻诱发过敏症状; B、C 组每只小鼠每天用 5% OVA 分别点每眼每鼻各 10  $\mu\text{L}$ ; 直至出现眼、鼻过敏症状。A 组等量 PBS 点眼、点鼻方法同上。C 组: 0.05% PM2.5 点

每眼每鼻各 10  $\mu$ L, 10 ~ 20 min 后 5% OVA 点每眼每鼻各 10  $\mu$ L。

#### 1.4 记录鼻部与眼部过敏症状的出现时间

鼻部及眼部过敏症状的具体观察指标参照文献[4]执行。在滴眼和滴鼻操作后的 10 ~ 15min, 对小鼠的鼻部和眼部过敏反应进行持续 10 min 的观察。若鼻部和眼部的过敏症状评分均较基线显著升高, 则表明变应性鼻结膜炎小鼠模型诱导成功, 同时记录相应症状出现的时间。

#### 1.5 血清 OVA-sIgE、IL-4、IL-17 及 IL-18 表达

当 C57 小鼠表现出鼻部和眼部的过敏症状后, 进行样本采集。通过摘除小鼠右眼球采集血液, 收集于离心管内。采集样本在 4 $^{\circ}$ C 条件下以 3 000 r/min 离心 15 min, 分离得到血清, 分装后保存于 -80 $^{\circ}$ C 超低温冰箱。在检测前, 将血清样本置于冰水混合物中缓慢复融。采用 ELISA 方法测定血清中 OVA-sIgE、IL-4、IL-17 及 IL-18 的表达水平, 所有操作均严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行。

#### 1.6 睑结膜及鼻黏膜组织 NLRP3 和 TNF- $\alpha$ 蛋白水平

于 C57 小鼠出现鼻部及眼部过敏反应后, 进行组织样本采集。睑结膜取材方法: 剪取上下眼睑组织, 于显微镜下精细分离出睑结膜, 迅速保存于 -80 $^{\circ}$ C 超低温环境。鼻黏膜取材方法: 剥离鼻部表面皮肤, 去除鼻骨, 取出双侧鼻黏膜组织, 同样置于 -80 $^{\circ}$ C 冷冻保存。采用 RIPA 裂解液提取总蛋白并进行定量, 取各组等量总蛋白(40  $\mu$ g)通过 SDS-PAGE 进行电泳分离, 之后转印至 PVDF 膜。使用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 封闭液在室温摇床封闭 2 h。随后加入一抗 NLRP3(1 : 1 000)、TNF- $\alpha$ (1 : 1 000)及  $\beta$ -actin(1 : 1 000), 4 $^{\circ}$ C 条件下孵育过夜。再用 TBST 配制相应的 HRP 标记二抗(1 : 10 000), 将膜浸入二抗液中, 室温摇床孵育 2 h。显色曝光胶片, 利用 IPP 软件分析胶片灰度值, 以测定目标蛋白的相对表达水平。

#### 1.7 睑结膜及鼻黏膜组织 NLRP3 表达

于 C57 小鼠出现鼻部及眼部过敏反应后, 进行组织样本采集。睑结膜与鼻黏膜的获取方法同前, 所取组织分别放置于 4% 多聚甲醛溶液中予以固定。之后按常规方法进行石蜡包埋并制备切片, 用于组织病理学观察。同时开展免疫组织化学实验, 以检测组织中 NLRP3 蛋白的表达情况。实验操作严格依照试剂盒说明书执行, 完成抗体标记及 DAB 显色步骤, 最后使用苏木素进行复染。

#### 1.8 统计学分析

所有统计数据均使用 SPSS 17.0 软件进行处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示; 两组间比较采用独立样本 *t* 检验; 多组均数比较则使用重复测量方差分析, 若存在显著性差异, 进一步采用 LSD 法或 Dunnett's 法进行两两比较。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 鼻部过敏出现时间及眼部过敏出现时间

鼻部、眼部过敏出现时间对比结果显示, 与模型组比较, PM2.5 暴露组鼻部和眼部过敏出现时间均显著提前, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 鼻部过敏出现时间及眼部过敏出现时间比较

Tab. 1 Comparison of the occurrence time of nasal allergy and ocular allergy

指标	模型组	PM2.5 暴露组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
鼻部过敏出现时间/d	21.800 $\pm$ 1.398	19.300 $\pm$ 1.418 <sup>a</sup>	3.969	0.001
眼部过敏出现时间/d	32.700 $\pm$ 1.059	28.700 $\pm$ 1.160 <sup>a</sup>	8.054	0.000

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , vs 模型组。

### 2.2 血清 OVA-sIgE、IL-4、IL-17 和 IL-18 表达

与对照组比较, 模型组及 PM2.5 暴露组小鼠血清 OVA-sIgE、IL-4、IL-17 及 IL-18 表达均显著升高, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 与模型组比较, PM2.5 暴露组小鼠血清 OVA-sIgE 表达显著升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 血清 OVA-sIgE、IL-4、IL-17 及 IL-18 表达比较

Tab. 2 Comparison of the contents of OVA-sIgE, IL-4, IL-17 and IL-18 in serum

指标	对照组	模型组	PM2.5 暴露组	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
OVA-sIgE/(ng/mL)	359.355 $\pm$ 16.888	569.788 $\pm$ 23.652 <sup>a</sup>	600.938 $\pm$ 17.383 <sup>ab</sup>	271.058	0.000
IL-4/(pg/mL)	71.325 $\pm$ 2.353	94.407 $\pm$ 11.552 <sup>a</sup>	96.965 $\pm$ 12.431 <sup>a</sup>	8.033	0.007
IL-17/(pg/mL)	25.853 $\pm$ 0.995	38.405 $\pm$ 3.806 <sup>a</sup>	34.383 $\pm$ 0.591 <sup>a</sup>	158.338	0.000
IL-18/(pg/mL)	37.225 $\pm$ 7.496	85.063 $\pm$ 17.608 <sup>a</sup>	76.468 $\pm$ 12.579 <sup>a</sup>	29.165	0.000

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , vs 对照组; <sup>b</sup> $P < 0.05$ , vs 模型组。

### 2.3 Western blot 检测睑结膜及鼻黏膜组织 NLRP3 和 TNF- $\alpha$ 蛋白表达

与对照组比较, 模型组及 PM2.5 暴露组小鼠睑结膜 NLRP3、TNF- $\alpha$  表达及鼻黏膜 NLRP3、TNF- $\alpha$  表达均显著增加, 差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ); 与模型组比较, PM2.5 暴露组小鼠睑结膜 NLRP3、TNF- $\alpha$  表达及鼻黏膜 NLRP3、TNF- $\alpha$  表达显著增加, 差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。见图 1, 表 3。

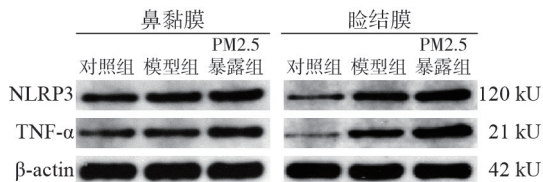


图 1 不同组睑结膜、鼻黏膜组织 Western blot NLRP3 和 TNF- $\alpha$  蛋白

Fig. 1 Western blot analysis of NLRP3 and TNF- $\alpha$  protein in conjunctiva and nasal mucosa of different groups

表 3 Western blot 检测睑结膜及鼻黏膜组织 NLRP3 和 TNF- $\alpha$  蛋白表达比较

Tab. 3 Comparison of the contents of NLRP3 and TNF- $\alpha$  in conjunctiva and nasal mucosa by Western Blot

指标	对照组	模型组	PM2.5 暴露组	F 值	P 值
睑结膜 NLRP3	0.213±0.055	0.613±0.032 <sup>a</sup>	0.760±0.022 <sup>ab</sup>	107.043	<0.001
睑结膜 TNF $\alpha$	0.171±0.046	0.461±0.052 <sup>a</sup>	0.748±0.079 <sup>ab</sup>	61.665	0.001
鼻黏膜 NLRP3	0.468±0.030	0.621±0.012 <sup>a</sup>	0.709±0.012 <sup>ab</sup>	72.380	0.001
鼻黏膜 TNF $\alpha$	0.314±0.019	0.428±0.009 <sup>a</sup>	0.624±0.028 <sup>ab</sup>	147.117	<0.001

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , vs 对照组; <sup>b</sup> $P < 0.05$ , vs 模型组。

### 2.4 免疫组化检测睑结膜及鼻黏膜组织 NLRP3 表达

(1)鼻黏膜 NLRP3 表达: 对照组鼻黏膜结构完整, 上皮细胞可见少量 NLRP3 表达; 模型组上皮细胞增生肥厚, 上皮细胞、固有层大量 NLRP3 表达; PM2.5 暴露组上皮细胞增生肥厚, 上皮细胞、固有层大量 NLRP3 表达。

(2)睑结膜 NLRP3 表达: 对照组睑结膜结构完整, 上皮细胞可见少量 NLRP3 表达; 模型组上皮细胞增生肥厚, 上皮细胞、固有层大量 NLRP3 表达; PM2.5 暴露组: 上皮层变薄, 上皮细胞、固有层大量 NLRP3 表达。见图 2。

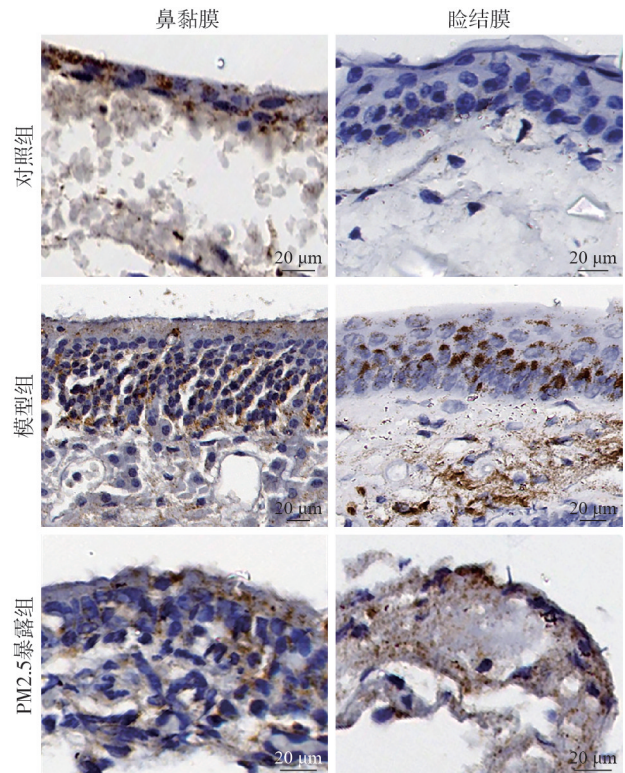


图 2 鼻黏膜组织和睑结膜组织免疫组化检测 NLRP3 表达(400 ×)

Fig. 2 Immunohistochemical detection of NLRP3 in nasal mucosa and conjunctival tissues of different groups (400 ×)

## 3 讨论

空气污染是 ARC 的主要危险因素, 接触空气污染物者发生 AR 的概率相比未接触污染物者高 43%<sup>[5]</sup>。但 PM2.5 致 ARC 发病的机制尚不明确。

本研究中, 我们通过 OVA 成功建立了 ARC 小鼠模型, 模型组小鼠血清中 OVA 特异性 IgE 及 IL-4 表达显著增加; 其中 PM2.5 暴露组小鼠鼻部及眼部过敏症状出现显著早于模型组; 实验结果表明 PM2.5 促进了小鼠 ARC 发生。有研究表明, PM2.5 可通过 Gadd45b/MEKK4/JNK 信号通路介导, 调节活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成, 进而增强 IgE 所介导的肥大细胞活化<sup>[6]</sup>。此外, PM2.5 的浓度水平与 AR 患者的生活质量呈负相关, 浓度升高可导致患者生活质量下降<sup>[7]</sup>。AR 和 AC 发病率与空气中 PM2.5 浓度呈正相关; 改善空气质量, 降低空气中 PM2.5 的浓度, 能够有效降低 AR 和 AC 发病率<sup>[8-11]</sup>。也有研究表明, PM2.5 可以诱发与临床 AC 相似的症状, 并且直接暴露于 PM2.5 可以诱发小鼠急性 AC<sup>[12]</sup>。PM2.5 暴露诱导小鼠 AC 致敏与激发阶段中, 能够促使 Th2 型免疫反应发生并促进血清 IgE 生成。该过程通过激活巨

噬细胞,使其分泌胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP),进一步经由体内 TSLP-TSLPR 及 TSLP-OX40L 信号通路介导,从而加剧过敏性炎症反应<sup>[13]</sup>。

本研究发现,ARC 小鼠血清中 IL-17、IL-18 含量显著增加,睑结膜及鼻黏膜组织中 NLRP3、TNF- $\alpha$  表达增加,其中 PM2.5 暴露组鼻黏膜及睑结膜组织中 NLRP3、TNF- $\alpha$  表达较模型组显著增加。PM2.5 促进了 NLRP3 及 IL-18 表达,提示其可能通过 NLRP3 信号通路促进并加重了 ARC 发生发展。近年来的研究显示, NLRP3-Caspase-1-IL-1 $\beta$ /IL-18 信号通路在多种炎症性疾病的发生与发展中扮演关键角色。该通路的激活起始于 NLRP3 炎症小体的活化,进而促使 IL-1 $\beta$  和 IL-18 等炎症因子释放,最终诱发机体的炎症反应。研究表明, NLRP3 炎症小体及其下游效应因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 参与 AR 的发病过程,并可能与炎症的严重程度相关<sup>[14]</sup>。NLRP3 炎症小体在结构上主要由 3 部分组成:核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)、含 CARD 结构域的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis associated speck-like protein containing a CARD, ASC)以及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 前体(pro-caspase-1),共同构成 NLRP3-ASC-pro-caspase-1 复合体<sup>[15]</sup>。有研究表明,大气颗粒物(直径 5.85  $\mu\text{m}$ )通过 TLR2/NF- $\kappa\text{B}$ /NLRP3 信号通路加剧了变应性气道炎症<sup>[16]</sup>。PM2.5 可诱导对螨变应原高度敏感的小鼠气道高反应性,主要是通过 NLRP3 炎症小体相关机制以及不溶性颗粒和可溶性组分的协同作用<sup>[17]</sup>。最近研究表明,PM2.5 通过损害免疫细胞对微生物感染的反应,可能导致呼吸道严重疾病的发展<sup>[18]</sup>。暴露于 PM2.5 中的流感病毒感染,PM2.5 通过抑制 NLRP3 炎症小体和 IFN- $\beta$  的表达降低了巨噬细胞对流感病毒的免疫功能,导致流感感染加重及增加了肺炎的严重程度<sup>[19]</sup>。PM2.5 暴露后,IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子水平升高加重了 AR 大鼠鼻黏膜的病理损伤<sup>[20]</sup>。在 OVA 诱导的 AR 小鼠模型中,PM2.5 通过 Nrf2/NF- $\kappa\text{B}$  信号通路加重氧化应激和炎症反应,增加炎症细胞因子表达和减少 Treg 细胞因子释放,增强了鼻黏膜变应性炎症细胞表达,导致过敏反应加剧<sup>[21]</sup>。有研究表明,当人角膜上皮细胞处于 PM2.5 暴露条件下,可激活 NLRP3 炎症小体,从而导致细胞活性下降;这一结果提示 PM2.5 可能通过促使 NLRP3 炎症小体活化,进而诱发角膜炎症反应<sup>[22]</sup>。

以上重点讨论了 PM2.5 暴露对 AR、AC 的影响。临床数据表明,AC 患者有一部分合并 AR,同样 AR 患者有一部分合并 AC,提示鼻眼之间有一定的联系或鼻黏膜与眼结膜之间存在共同的发病机制<sup>[23]</sup>。(1)解剖生理联系:鼻眼通过鼻泪管连接;(2)黏膜免疫系统的共性:鼻黏膜和眼结膜均属于黏膜上皮,属于黏膜免疫系统的一部分,影响鼻黏膜的过敏性炎症也会出现在眼结膜;(3)鼻眼反射的存在:炎症因子组胺等对鼻黏膜产生刺激,刺激副交感系统,引起副交感神经系统介导的反应在结膜水平发生,从而产生过敏症状。但 ARC 的鼻眼相互作用具体机制尚不清楚。为此,我们构建 ARC 模型,研究 PM2.5 对眼结膜及鼻黏膜共同作用。本研究的关键发现是 PM2.5 暴露同步加速了鼻部和眼部的过敏症状,同步上调了鼻黏膜和睑结膜中 NLRP3 炎症小体核心组分及其下游炎症因子(TNF- $\alpha$ , IL-18)的表达,这提示 ARC 发病过程中眼结膜及鼻黏膜具有相同的病理生理过程。PM2.5 可能通过 NLRP3 信号通路激活影响 ARC 的鼻眼两个靶器官,成为加剧 ARC 鼻部和眼部共同炎症反应的关键环境因素。有研究揭示了 PM2.5 通过 AhR/CYP1A1/ROS 信号通路促进 NLRP3 介导的细胞焦亡,最终导致上皮屏障破坏和 AR 恶化的新机制<sup>[24]</sup>。

临床发现,相当比例的 AC 患者会出现眼部瘙痒和眼痛。有研究认为,过敏原复合物 IgE 能够直接结合外周神经元上表达的 Fc $\epsilon$ RI;环境气源性过敏原也可以直接刺激神经元伤害感受器释放炎症物质<sup>[25]</sup>。过敏性炎症刺激神经末梢释放血管活性和炎性神经肽,导致外周与中枢敏化以及神经元可塑性,从而降低瘙痒/疼痛阈值并增强瘙痒/疼痛反应。炎症反应与神经肽之间的相互作用在 ARC 的发病机制中起着重要作用。有研究表明,大鼠鼻部致敏后,鼻黏膜及结膜组织中 P 物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)水平均升高,而经过辣椒素对鼻感觉神经损伤后,鼻黏膜及眼结膜组织中 SP、VIP 和 NGF 表达水平均降低;提示神经源性炎症通过相同的神经源性因素影响眼结膜和鼻黏膜,而鼻部神经感觉似乎起主导作用<sup>[26]</sup>。另有研究认为,SP、VIP 与降钙素基因相关肽在 ARC 的发病过程中具有重要调节作用,且相较于眼部,鼻部中的神经递质及神经肽可能扮演更为关键的角

色<sup>[27]</sup>。以上研究表明了ARC发病过程中炎症信号可能主要起源于鼻部并影响眼部,可能存在一个由鼻向眼传导的神经源性炎症通路,即“鼻-眼轴”。同时本研究发现ARC发病过程中眼结膜及鼻黏膜同步发生病理性炎症反应,这进一步揭示了ARC是鼻眼紧密关联的共患疾病。因此,对于同时患有AC和AR的ARC患者,单一治疗眼或鼻均不充分,必须采取“眼鼻同治”的综合策略,以有效阻断炎症信号在鼻眼间的传导,实现更好的整体治疗效果。

神经免疫相互作用与神经肽之间的相互作用和相互调节在ARC的发病机制中起着重要作用,但空气污染仍是ARC的主要危险因素。实施环境控制和公共卫生战略,如对空气过敏原(花粉、空气污染)进行特异性检测,指导患者采取适当防护措施、早期干预和特异性免疫治疗,对ARC的防控有重要指导意义<sup>[28-29]</sup>。本研究的局限性在于未设置PM2.5单独处理组,因此无法排除PM2.5本身可能具有的致敏或促炎作用,本研究结果主要反映PM2.5对OVA诱导的ARC模型的加剧效应。仅使用单一PM2.5浓度,无法阐明剂量效应关系,难以判断其作用的阈值或饱和浓度。未来研究需要包含不同浓度梯度以更全面评估PM2.5暴露的风险,这具有更重要的公共卫生指导意义。

综上所述,本研究表明空气污染是ARC的主要危险因素,在ARC诱导中,PM2.5暴露同步加速了鼻部和眼部的过敏症状,同步上调了鼻黏膜和睑结膜中NLRP3炎症小体核心组分及其下游炎症因子(TNF- $\alpha$ , IL-18)的表达。PM2.5暴露显著加快了ARC发生并加重其病情,其可能通过NLRP3信号通路激活影响ARC的鼻眼两个靶器官,成为加剧ARC鼻部和眼部共同炎症反应的关键环境因素。实施环境控制和公共卫生战略,如对空气过敏原(花粉、空气污染)进行特异性检测,指导患者采取适当防护措施、早期干预和特异性免疫治疗,对ARC的防控具有重要指导意义。

**作者贡献** 张宇、石圆圆: 查阅文献, 实验参与, 论文撰写; 芦文俊、聂闯、夏丽萍、郭小华、石琳: 实验参与, 数据整理; 罗灵、吴玮: 实验设计, 监督指导; 宫玉波: 实验设计分工, 实验参与, 数据分析, 撰写论文, 审读和修订。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突。

**数据共享声明** 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取, Email: gongyb16@126.com。

#### 参考文献

- Huang Y, Guo ZQ, Zhang RX, et al. Effect of PM2.5 on microRNA expression and function in nasal mucosa of rats with allergic rhinitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2020, 34 (4): 543-553.
- 宫玉波, 郭小华, 芦文俊, 等. NOD样受体蛋白3信号通路在变应性鼻结膜炎中的作用 [J]. *实用医学杂志*, 2024, 40 (14): 1922-1927.
- 任素会. 不同浓度PM2.5对变应性鼻炎小鼠鼻黏膜黏附分子和细胞因子的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- 宫玉波, 石圆圆, 李元超, 等. 变应性鼻结膜炎模型小鼠的建立 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26 (32): 5143-5147.
- Rosario Filho NA, Satoris RA, Scala WR. Allergic rhinitis aggravated by air pollutants in Latin America: a systematic review [J]. *World Allergy Organ J*, 2021, 14 (8): 100574.
- Wang Y, Tang N, Mao MY, et al. Fine particulate matter (PM2.5) promotes IgE-mediated mast cell activation through ROS/Gadd45b/JNK axis [J]. *J Dermatol Sci*, 2021, 102 (1): 47-57.
- 罗嘉莹, 胡佳晴, 陈钊, 等. PM2.5与变应性鼻炎患者生活质量相关性研究 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32 (4): 295-297.
- 牟敬锋, 曾丹, 余淑苑, 等. 深圳地区儿童过敏性结膜炎与大气细颗粒物浓度的时间序列研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2020 (8): 608-614.
- 黄坤平, 曹焕光, 韦明壮, 等. 佛山市南海区大气PM2.5水平与过敏性鼻炎数量及患者IgE抗体的相关性研究 [J]. *中国国境卫生检疫杂志*, 2021, 44 (4): 272-274.
- Chen FE, Lin ZJ, Chen RJ, et al. The effects of PM2.5 on asthmatic and allergic diseases or symptoms in preschool children of six Chinese cities, based on China, Children, Homes and Health (CCHH) project [J]. *Environ Pollut*, 2018, 232: 329-337.
- Alenezi A, Qureshi H, Ahmed OG, et al. Air quality, allergic rhinitis, and asthma [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2024, 57 (2): 293-307.
- Tang YJ, Chang HH, Chiang CY, et al. A murine model of acute allergic conjunctivitis induced by continuous exposure to particulate matter 2.5 [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60 (6): 2118-2126.
- Qin YZ, Bian Y, Hu JB, et al. PM2.5 stimulates macrophage-derived thymic stromal lymphopoietin (TSLP) to induce a mouse model of allergic conjunctivitis [J/OL]. <https://doi.org/10.1080/02713683.2025.2487066>.
- 万慧娟, 苏红霞, 吴玉瑛, 等. NLRP3炎症小体及下游因子IL-1 $\beta$ /IL-18在变应性鼻炎大鼠模型中的表达及意义 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50 (2): 145-150.
- Rathinam VAK, Fitzgerald KA. Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions [J]. *Cell*, 2016, 165 (4): 792-800.
- Dai MY, Chen FF, Wang Y, et al. Particulate matters induce acute exacerbation of allergic airway inflammation via the TLR2/NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway [J]. *Toxicol Lett*, 2020, 321: 146-154.