

可吸入颗粒物生物活性及其微观特征分析

李金娟^{1,2}, 邵龙义^{1,2*}, 杨书申^{1,2}, 李卫军^{1,2}, 李慧^{1,2}

(1. 中国矿业大学(北京)煤炭资源教育部重点实验室, 北京 100083; 2. 中国矿业大学(北京)资源与地球科学系, 北京 100083)

摘要: 采用质粒 DNA 评价法研究了 2004 年春季北京市区和郊区上甸子(本底区)PM₁₀的生物活性。结果表明, 郊区上甸子 2 个 PM₁₀ 的 TD20 值(引起 20% 质粒 DNA 损伤所需要的颗粒物剂量)分别为 53 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 < 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 市区 2 个 PM₁₀ 的 TD20 值分别为 125 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 说明郊区 PM₁₀ 的生物活性明显高于市区。同时利用高分辨率场发射扫描电镜(FESEM)和图像分析技术, 从 PM₁₀ 微观特征上进行了生物活性差异的原因分析, 认为其原因有: ①上甸子 PM₁₀ 中以细颗粒物为主, 在 0~ 0.7 μm 粒度范围内的细颗粒物的数量百分含量明显高于市区 PM₁₀, 而表面积则在 0~ 1.0 μm 的范围内高于市区; ②市区 PM₁₀ 中以粒度较大的矿物颗粒物为主, 而上甸子 PM₁₀ 则以生物活性较大的烟尘为主, 数量百分含量高达 58.8%。因此 PM₁₀ 质量浓度并非评价可吸入颗粒物健康效应的唯一指标, 颗粒物的粒度分布和类型可能在其生物活性中起重要作用。

关键词: PM₁₀; 质粒 DNA 实验; 烟尘; 氧化性损伤; 粒度分布

中图分类号: X171.5 文献标识码: A 文章编号: 0250-3301(2006)03-0572-06

Bioreactivity of Inhalable Particles and Analysis from Its Microscopic Characteristics

LI Jinjuan^{1,2}, SHAO Long-yi^{1,2}, YANG Shushen^{1,2}, LI Weijun^{1,2}, LI Hui^{1,2}

(1. Key Laboratory of Coal Resources, Ministry of Education, China University of Mining & Technology, Beijing 100083, China; 2. Department of Resources and Earth Sciences, China University of Mining & Technology, Beijing 100083, China)

Abstract Plasmid DNA assay was employed to investigate the bioreactivity of PM₁₀ collected at urban site and suburban site Shangdianzi in Beijing in spring, 2004. The results showed that the values of TD20 (the dosage of PM₁₀ that caused 20% DNA damage) of the two PM₁₀ samples collected at Shangdianzi site were 53 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and less than 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ respectively and that of the two PM₁₀ collected at urban site were 125 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ respectively, showing that the bioreactivity of suburban PM₁₀ samples was distinctly higher than that of urban PM₁₀. Using high resolution Field Emission Scanning Electron Microscopy (FESEM) and image analysis technology, analysis on the bioreactivity of PM₁₀ from its microscopic characteristics was investigated and it seemed that there might two impossible reasons for the differences of bioreactivity: one was that finer particles which had relatively large surface area were the main parts in PM₁₀ at Shangdianzi site, the number concentration in 0~ 0.7 μm scale and the surface area in 0~ 1.0 μm scale were much higher than that of urban PM₁₀. The other reason was that the main component of PM₁₀ at urban site was coarser mineral particles, otherwise, the main type of particle in PM₁₀ at Shangdianzi site was soot which was considered to be more bioreactive, accounting for as high as 58.8%. Therefore, mass concentration is not the only index to assess the health effect of PM₁₀, size distribution and particle type might play an important role in its bioreactivity.

Key words: PM₁₀; plasmid DNA assay; soot; bioreactivity; size distribution

流行病学研究成果证实城市可吸入颗粒物浓度水平的增加与心血管、肺部疾病和其它呼吸道疾病的发病率、住院率和死亡率之间具正相关关系, 尤其是对于易感人群、老人和儿童^[1~10], 还可引起妇女怀孕期间不良的健康效应, 缩短人群的平均寿命^[11]。

可吸入颗粒物的物理化学性质十分复杂, 因此, 对于大气颗粒物的毒理学主要机制与引起肺炎的成分之间存在着矛盾^[12], 到目前为止, 大气颗粒物对人体健康的影响机制尚不清楚^[13,14]。以物理特征为基础的假说认为颗粒物的物理性质, 主要是大小和表面积可能是氧化性损伤机制之一, 在颗粒物表

面可通过自由基直接进行氧化性损伤^[15]。可吸入颗粒物粒径越小, 可能进入肺内的数量越多, 沉淀的部位越深, 而且比粒径较大的颗粒物具更大的比表面积, 因此与生物学目标相互作用的潜力越大, 可能引起更大的炎症反应^[16]。颗粒物的粒径越小, 携带有害物质, 如金属元素、PAHS 等的机会越大。不同

收稿日期: 2005-05-12; 修订日期: 2005-06-30

基金项目: 国家自然科学基金委与英国皇家学会资助项目; 国家自然科学基金项目(40575065); 教育部新世纪优秀人才资助计划。

作者简介: 李金娟(1976~), 女, 博士研究生, 主要从事大气环境监测与可吸入颗粒物健康效应评价, E-mail: summy_lee@163.com.

* 通讯联系人, E-mail: shaol@cumt.edu.cn

来源的颗粒物对人体健康的影响也存在差异, 时宗波等^[17]对以矿物为主的沙尘暴样品进行研究认为, 沙尘样品对 DNA 的生物活性小于非沙尘暴样品. 而烟尘(黑碳)和飞灰主要来自于化石燃料的燃烧过程(包括燃煤、燃油和机动车尾气), 被怀疑是可吸入颗粒物不良健康效应的主要贡献者^[18]. 而目前对大气颗粒物生物活性评价的研究多以整体 PM₁₀ 或 PM_{2.5} 为对象, 未见过从微观特征上进行生物活性原因分析的报道.

本文采用质粒 DNA 评价法对北京市区、郊区上甸子(本底区)的春季 PM₁₀ 进行氧化性损伤研究, 并对同步采集的样品, 用高分辨率场发射电镜(FESEM)获取清晰图像, 利用专业软件进行粒径分布、表面积分布和颗粒物类型的研究, 从 PM₁₀ 微观特征上进行氧化性损伤原因分析.

1 材料与方法

1.1 样品采集

本研究中市区采样点设在北京市学院路中国矿业大学综合楼 5 层平台, 位于海淀区中关村高新技术园区东北, 经纬度为: N39°59′37.1″, E116°20′45.6″, 距地面高度 18m; 郊区采样点选择在密云县东北部高岭镇不老屯村上甸子大气本底站(即上甸子气象站)气象观测场内, 经度为 117°17′, 纬度为 40°39′, 海拔高度为 293.3m, 是我国华北的经济发达和人口稠密地区的大气本底区. 用 Negretti(UK)采样头和青岛崂山泵以 30 L/min 流量采集 PM₁₀, 连续采样 12h, 用于质粒 DNA 评价实验; 同时用美国 AirMetrics 公司 MiniVol PM_{2.5}/PM₁₀/TSP 便携式采样仪, 以 5L/min 采集 PM₁₀, 用于场发射扫描电镜(流量小适于获取高清晰的微观形貌照片). 采样所使用的滤膜为聚碳酸酯滤膜(Millipore, U.S.A), 孔径为 0.6μm, 其优点为表面光滑, 易于颗粒物分离, 且本底值低. 采样时间为 2004-04, 采样时记录风速、温度、湿度、天气情况等气象要素, 样品参数如表 1.

表 1 样品参数
Table 1 Parameters of samples

采样地点	样品编号	采样时间	质量浓度 /μg·m ⁻³	TD20 /μg·mL ⁻¹
市区	1	2004-04-15	293.2	125
	2	2004-04-16	248.5	100
上甸子	3	2004-04-21	60.7	53
	4	2004-04-22	92.6	< 50

1.2 质粒 DNA 评价法(Plasmid DNA assay)

质粒 DNA 实验法是一种评价大气颗粒物对超螺旋 DNA 产生氧化性损伤的体外方法, 其基本原理是颗粒物表面携带的自由基会对超螺旋 DNA(Supercoiled DNA)产生损伤^[19], 最初的损伤是引起超螺旋 DNA 的松弛, 进一步的损伤导致 DNA 线化, 3 种状态的 DNA 在电泳仪中的电泳淌度(Electrophoretic mobility)是不同的, 利用这一原理可将不同形态的 DNA 在琼脂糖凝胶中分开, 利用紫外凝胶成像系统和专门的分析软件对不同形态的 DNA 进行半定量分析, 以 TD20 (20% DNA 损伤时的大气颗粒物的剂量)为指标, 评价大气颗粒物的氧化性损伤能力. 同时实验中以超纯 H₂O(电导率 18.2MΩ, Millipore)和 ZnSO₄ 为对照组样品, 并在统计分析时扣除对照组超纯 H₂O 对 DNA 的影响. 质粒 DNA 评价法的原理与具体步骤参见文献[17].

1.3 场发射扫描电镜(FESEM)及图像分析

场发射扫描电镜是可以获得颗粒物高分辨率微观图像的一种技术. 将制好的样品采用 Au 离子溅射法真空镀金后, 放入样品室. 本研究中使用的是日本岛津公司生产的 JOEL-6700F 型 FESEM(JSM), 调节工作电压为 20keV, 每个样品获得 10 张放大倍数为 10 000 的图像. 将 FESEM 的照片导入到显微数字图像粒度分析软件进行粒度分析, 使用北京桂光仪器公司、清华大学等单位开发的 MV2000 显微数字分析工作站的标准版, 最后将 10 张图片的分析结果进行综合, 获取数量-粒度、表面积-粒度和颗粒物类型等参数. 质粒 DNA 实验和场发射扫描电镜均是在英国 Cardiff 大学完成的.

2 结果与讨论

2.1 北京市区与郊区上甸子 PM₁₀ 生物活性研究

本研究采用质粒 DNA 评价法对 2004-04 北京市区和上甸子本底区采集的 4 组样品进行了氧化性损伤研究. 4 组样品对超螺旋 DNA 氧化性损伤凝胶图如图 1. 2 个市区春季 PM₁₀ 的质量浓度分别为 293.2μg·m⁻³ 和 248.5μg·m⁻³, 远高于上甸子本底区的质量浓度. 利用专门软件 Gene Tools 对上述凝胶图进行统计分析的结果表明, 北京市区 PM₁₀ TD20 值分别为 125μg·mL⁻¹ 和 100μg·mL⁻¹, 而上甸子本底区虽然大气 PM₁₀ 的质量浓度较低, 但其氧化性损伤很强, 其 TD20 值一个为 53μg·mL⁻¹, 而另一个则低于 50μg·mL⁻¹, 表明上甸子地区春季 PM₁₀ 样品的氧化性损伤较市区高, 说明它的生物活性比市

区高. 这一结论与时宗波等^[20]对北京市区和十三陵 水库大气中 PM_{10} 的氧化性损伤研究结果一致.

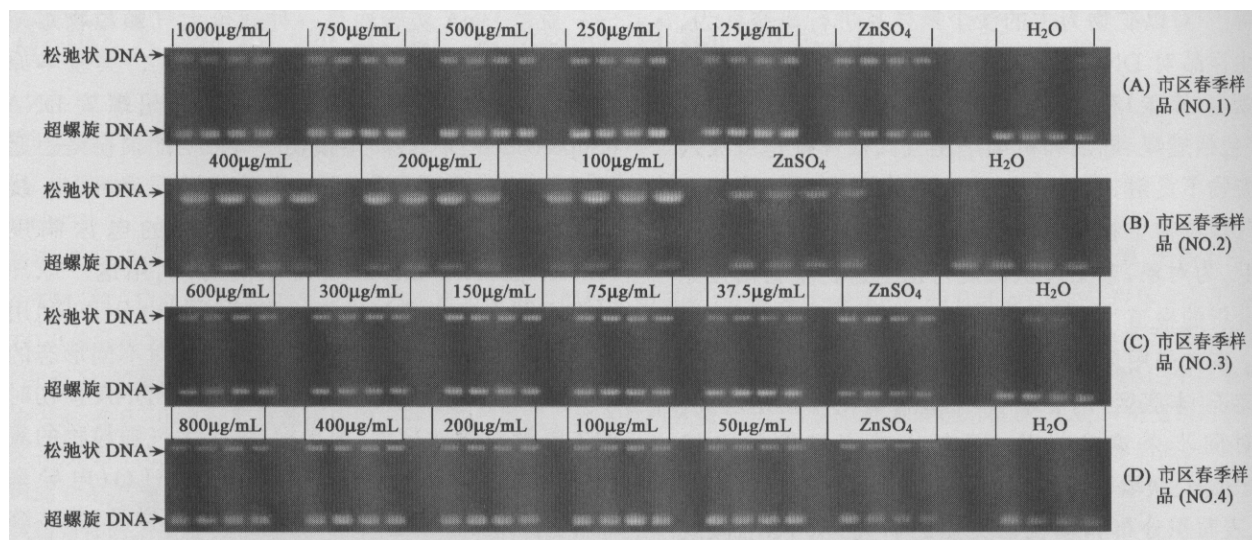


图 1 2004 年北京市区与上甸子春季 PM_{10} 氧化性损伤凝胶图

Fig. 1 Gel images of PM_{10} oxidative stress in urban and Shangdianzi sites in Beijing in spring, 2004

2.2 北京市区和郊区上甸子 PM_{10} 微观特征 使用高分辨率场发射扫描电镜 (FESEM) 对北

京市区与郊区上甸子春季 PM_{10} 微观形貌进行研究, 其 FESEM 图像如图 2.

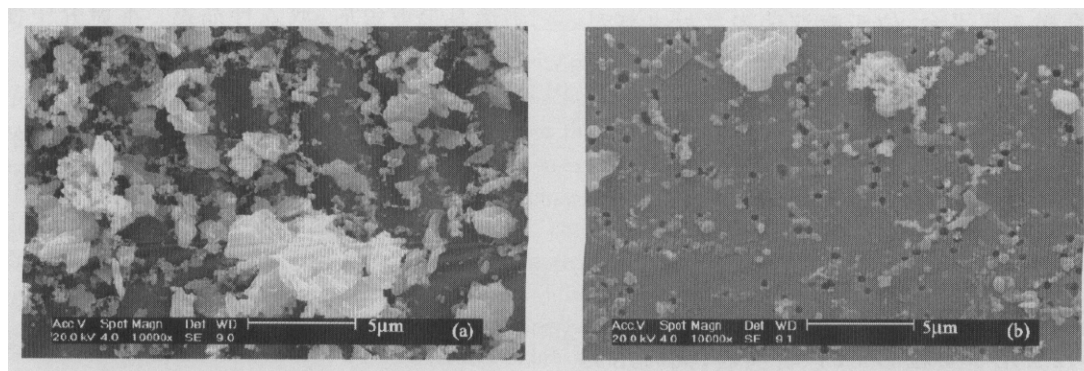


图 2 2004 年春季北京市区 (a) 与上甸子 (b) PM_{10} 的 FESEM 图像

Fig. 2 FESEM images of PM_{10} collected at urban (a) and Shangdianzi (b) sites in Beijing in spring, 2004

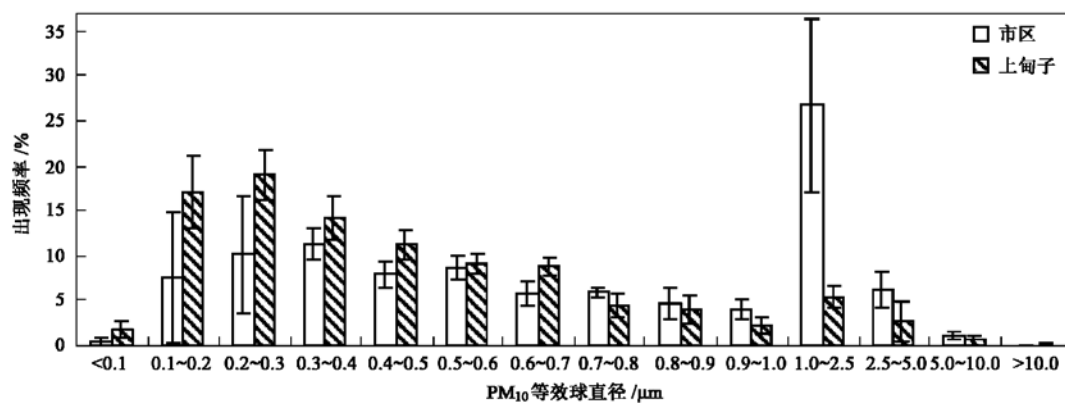
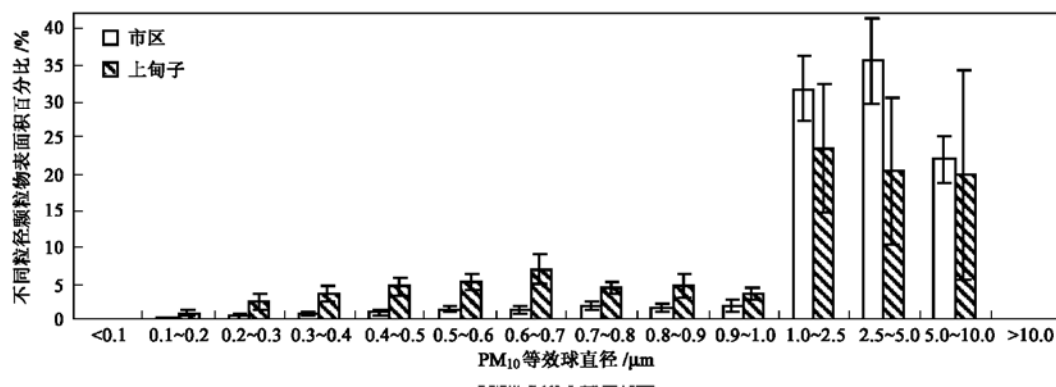
2.3 市区与郊区 PM_{10} 的数量-粒度 和表面积-粒度 分布

利用图像分析软件对 10 张 10 000 倍照片进行数量-粒度分析 (如图 3), 可以看出, 市区与郊区上甸子 PM_{10} 均呈现出双峰分布, 市区 PM_{10} 的主峰出现在 $0.3 \sim 0.4 \mu m$, 上甸子 PM_{10} 的主峰则出现在粒度更小的 $0.2 \sim 0.3 \mu m$ 之间, 次峰均出现在 $1 \sim 2.5 \mu m$ 之间. 从数量-粒度分布上看, 在 $0 \sim 0.7 \mu m$ 的粒度范围内, 上甸子 PM_{10} 数量百分含量均高于市区 PM_{10} , 占总数量的 80.8%, 而市区样品仅占 51.6%. 而在 $0.7 \mu m$ 以上的粒径范围内, 呈现出与前者相反的趋势, 市区 PM_{10} 在各粒径上的颗粒物的数量百分含量明显高于上甸子区, 在 $1 \sim 2.5 \mu m$ 竟

高达 26.7%, 因此上甸子较市区 PM_{10} 具更多的细颗粒物. 从表面积-粒度分布 (图 4) 可以看出, 市区与上甸子区的 PM_{10} 基本上也呈现出双峰分布, 但在 $0 \sim 1.0 \mu m$ 的较小粒径上, 上甸子 PM_{10} 的表面积百分含量明显高于相应的市区 PM_{10} 样品. 与数量-粒度分布一致, 市区 PM_{10} 的表面积百分含量在 $> 1.0 \mu m$ 范围上明显高于上甸子 PM_{10} .

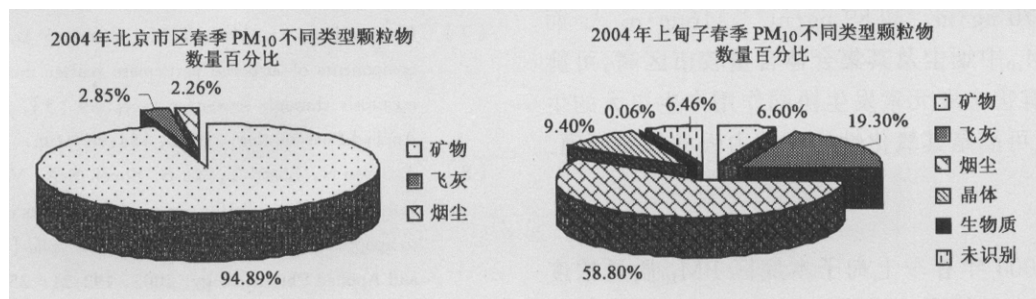
2.4 市区与郊区 PM_{10} 中不同类型颗粒物组成特征

从图 2 可以看出, 市区与郊区上甸子 PM_{10} 微观特征明显不同. 市区 PM_{10} 中以粒径较大的矿物为主, 而上甸子 PM_{10} 中以粒度很小的烟尘和飞灰为主. PM_{10} 中的矿物多以粗颗粒物存在, 主要来自于自然源, 如沙尘、道路扬尘等; 而烟尘和烟尘集合体

图 3 2004 年春季北京市区与上甸子 PM₁₀数量-粒度分布Fig. 3 Number-size distribution of PM₁₀ collected at urban and Shangdianzi sites in Beijing in spring, 2004图 4 2004 年春季北京市区与上甸子 PM₁₀表面积-粒度分布Fig. 4 Surface area-size distribution of PM₁₀ collected at urban and Shangdianzi sites in Beijing in spring, 2004

是由超细颗粒物组成,基本上呈球形和椭球形,粒度为 50~100nm 左右,有资料报道,柴油机车(DEP)的粒度为 10~50nm. 对市区与上甸子 PM₁₀中不同类型的颗粒物进行了分析(图 5),市区春季 PM₁₀中以矿物为主,数量百分比达到 94.9%,而烟尘和飞

灰分别仅占 2.3%和 2.9%;而在上甸子 PM₁₀中以烟尘和飞灰为主要成分,其百分含量分别是 58.8%和 19.3%,矿物仅占 6.6%. 上甸子的 PM₁₀中成分较市区复杂,还有较多的晶体,偶见生物质颗粒物,另外还有一部分未识别颗粒,主要是超细颗粒物.

图 5 2004 年春季北京市区与上甸子 PM₁₀不同类型颗粒物数量百分比Fig. 5 Percentage of number distribution of different type of particles of PM₁₀ collected at urban and Shangdianzi sites in Beijing in Spring, 2004

2.5 PM₁₀生物活性强弱的原因分析

研究表明,PM₁₀中的细颗粒和超细颗粒可以进

入深部呼吸系统和肺泡甚至血液中,并可在其中停留数周、数月或更长时间. PM₁₀中,粗颗粒物虽占很

高的质量浓度,但细颗粒和超细颗粒物占很大的数量浓度和较大的生物活性表面积^[21],可能在PM₁₀的氧化性损伤中起主要作用.研究者使用化学替代品作为超细颗粒物,如炭黑^[22]、聚苯乙烯^[23]、TiO₂^[24]等研究证实,即使表面没有活性物质,超细颗粒物也可通过大的比表面积产生较大的氧化性损伤,而且粒径越小,氧化性损伤能力越强.因而与市区相比,上甸子PM₁₀样品中具有更多的细颗粒物,具有更大的比表面积,这可能是其氧化性损伤能力比市区PM₁₀强的一个主要原因.

时宗波等^[17]对以矿物为主的沙尘暴样品进行研究认为,沙尘样品对DNA的生物活性小于非沙尘暴样品.而烟尘和飞灰主要来自于化石燃料的燃烧过程(包括燃煤、燃油和机动车尾气),被怀疑是可吸入颗粒物不良健康效应的主要贡献者^[18].Baulig^[25]等的研究证实,柴油燃烧产生的颗粒物(DEP)比PM具有更强的生物活性,说明DEP在PM的健康效应中的作用.由于烟尘及其集合体粒径较小,具有很大的比表面,更容易携带有害物质,且与金属元素产生协同作用.Zhou等^[26]对烟尘、Fe离子及其它们的混合物进行氧化性损伤研究证明,其混合物具有更强的氧化损伤能力,证实了烟尘和金属元素的协同作用.同时笔者等采用ICP-MS技术测定了样品中Al、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Sn、Ba、Ce和Pb等金属元素含量,结果表明,上述14种元素在市区和上甸子样品中质量浓度无明显差异,但Fe、Zn、Pb等被认为最有害的元素含量在2个采样点中均较高,Fe在市区和上甸子2个样品中分别为8906 ng·m⁻³、3641 ng·m⁻³和2566 ng·m⁻³、3877 ng·m⁻³;Zn分别为250 ng·m⁻³、478 ng·m⁻³和274 ng·m⁻³、326 ng·m⁻³;Pb分别为74 ng·m⁻³、170 ng·m⁻³和89 ng·m⁻³、116 ng·m⁻³.而上甸子PM₁₀中烟尘及其集合体含量较市区高,可能与其中的有害金属元素发生协同作用产生更大的生物活性,这可能是其氧化性损伤能力强的另一原因.

3 结论

(1) 2004年春季上甸子本底区PM₁₀质量浓度远低于市区,但其颗粒物的氧化性损伤能力却很高,2个样品TD20值分别为53μg·mL⁻¹和低于50μg·mL⁻¹.

(2) 微观特征上造成市区与上甸子本底区氧化性损伤能力差异的原因有:①上甸子本底区PM₁₀中0~0.7μm粒度范围内的细颗粒物的数量百分含量

明显高于市区PM₁₀样品,细粒部分具有很大的比表面积,而在粗粒部分,则市区含量高于上甸子本底区;②上甸子PM₁₀中颗粒物类型以氧化性损伤较强的烟尘为主要成分,而市区春季样品中则以较粗的矿物颗粒为主.

(3) 质量浓度并非评价可吸入颗粒物健康效应的唯一指标,颗粒物的粒度分布和类型可能在其生物活性中起重要作用.

致谢:衷心感谢英国Cardiff大学Tim Jones教授和Luciano Merolla博士在FESEM和质粒DNA实验中的精心指导,同时感谢上甸子气象站周怀刚站长、王振发科长和王文彦老师在上甸子采样工作中给予的大力支持与帮助.

参考文献:

- [1] Dockery D W, Pope A C, Xu X, *et al.* An association between air pollution and mortality in six U.S. cities [J]. *N. Engl. J. Med.*, 1993, **329**: 1753~ 1759.
- [2] Burnett R T, Dewanj A, Dominici F, *et al.* On the relationship between time-series studies, dynamic population studies, and estimating loss of life due to short-time exposure to environmental risks [J]. *Environment Health Perspective*, 2003, **111**: 1170~ 1174.
- [3] McConnell R, Berthane K, Gilliland F, *et al.* Air pollution and bronchitic symptoms in southern California children with asthma. *Environ [J]. Environment Health Perspective*, 1999, **107**: 757~ 760.
- [4] Pope A C, Hill R W, Villegas G M. Particulate air pollution and daily mortality on Utah's Wasatch Front [J]. *Environment Health Perspective*, 1999, **107**: 567~ 573.
- [5] Moolgavkar S H. Air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in three metropolitan areas in the United States [J]. *Inhal. Toxicol.*, 2000, **12**: 75~ 90.
- [6] Neas L M. Fine particulate matter and cardiovascular disease [J]. *Fuel Processing Technology*, 2000, **65-66**: 55~ 67.
- [7] Chrysanthos J O, Maria T M, Thomas P B, *et al.* Surface components of airborne particulate matter induce macrophage apoptosis through scavenger receptors [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2002, **184**: 98~ 106.
- [8] Agopyan N, Bhatti T, Yu S, Simon S A. Vanilloid receptor activation by 2- and 10- μm particles induces responses leading to apoptosis in human airway epithelial cells [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2003, **192**: 21~ 35.
- [9] Auana K, Pan X C. Exposure-response functions for health effects of ambient air pollution applicable for China: a meta-analysis [J]. *Science of the Total Environment*, 2004, **329**: 3~ 16.
- [10] 戴海夏, 宋伟民, 高翔, 等. 上海市A城区大气PM₁₀、PM_{2.5}污染与居民日死亡数的相关分析[J]. *卫生研究*, 2004, **33** (3): 293~ 297.

- [11] Pope A C, Thun M J, Namboodiri M M, *et al.* Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U. S. adults [J]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, **151**: 669~ 674.
- [12] Schins R P F, Lightbody J H, Borm P J A, *et al.* Inflammatory effects of coarse and fine particulate matter in relation to chemical and biological constituents [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2004, **195**: 1~ 11.
- [13] Hsiao W L W, Mo Z Y, Fang M, *et al.* Cytotoxicity of PM_{2.5} and PM_{2.5-10} ambient air pollutants assessed by the MTT and the comet assays [J]. *Mutation Research*, 2000, **471**: 45~ 55.
- [14] Tao F, Gonzalez-Flencha B, Kobzik L. Reactive oxygen species in pulmonary inflammation by ambient particulates [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2003, **35**(4): 327~ 340.
- [15] Wilson M R, Lightbody J H, Donaldson K, *et al.* Interactions between ultrafine particles and transition metals in vivo and in vitro [J]. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2002, **184**: 172~ 179.
- [16] Nemmar A, Delaunois A, Nemery B, *et al.* Inflammatory effect of intratracheal instillation of ultrafine particles in the rabbit: role of C-fiber and mast cells [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1999, **160**: 250~ 261.
- [17] 时宗波, 邵龙义, Jones T P, 等. 城市大气可吸入颗粒物对质粒 DNA 的氧化性损伤 [J]. *科学通报*, 2004, **49**(7): 673~ 678.
- [18] Obot C J, Morandi M T, Beebe T P, *et al.* Surface components of airborne particulate matter induce macrophage apoptosis through scavenger receptors [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2002, **184**: 98~ 106.
- [19] Donaldson K, Beswick P H, Gilmour P S. Free radical activity associated with the surface of the particles: a unifying factor in determining biological activity [J]. *Toxicology Letter*, 1996, **88**: 293~ 298.
- [20] 时宗波. 北京市大气 PM₁₀ 和 PM_{2.5} 的物理和化学特征及生物活性研究 [D]. 北京: 中国矿业大学(北京校区), 2003.
- [21] Oberdorster G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles [J]. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2001, **74**: 1~ 8.
- [22] Stone V, Shaw J, Brown D M, Macnee W, *et al.* The role of oxidative stress in the prolonged inhibitory effect of ultrafine carbon black on epithelial cell function [J]. *Toxicology in vitro*, 1998, **12**: 649~ 659.
- [23] Brown D M, Wilson M R, MacNee W, *et al.* Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine polystyrene particles: a role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2001, **175**: 191~ 199.
- [24] Renwick LC, Donaldson K, Clouter A. Impairment of alveolar macrophage phagocytosis by ultrafine particles [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2001, **172**: 119~ 127.
- [25] Baulig A, Sourdeval M, Meyer M, *et al.* Biological effects of atmospheric particles on human bronchial epithelial cells. Comparison with diesel exhaust particles [J]. *Toxicology in vitro*, 2003, **17**: 567~ 573.
- [26] Zhou Y M, Zhong C Y, Kennedy I M, *et al.* Oxidative stress and NF κ B activation in the lungs of rats: a synergistic interaction between soot and iron particles [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2003, **190**: 157~ 169.