

## • 综 述 •

## 臭氧暴露对肺疾病的影响及机制研究进展\*

冯 颖,仇亚莉<sup>△</sup>

(南京医科大学常州医学中心/常州市第三人民医院呼吸与危重症医学科,江苏常州 213001)

**[摘要]** 在当前中国大气污染问题日益严峻的背景下,对流层中臭氧浓度的持续上升已成为对人类健康构成严重威胁的关键因素。特别值得注意的是,臭氧暴露引发的慢性呼吸系统疾病,尤其是慢性阻塞性肺疾病已成为常见疾病,引起了社会广泛关注。流行病学研究和实验室研究均表明,臭氧暴露损害肺功能的主要机制,包括自噬失调、氧化应激、炎症反应和神经损伤,这些因素共同影响肺泡和气道的结构及功能。该文对这一领域的研究成果进行了简要综述,旨在提高对这一重要健康问题的认识,并促进进一步的研究和政策制定。

**[关键词]** 臭氧; 大气污染; 慢性阻塞性肺疾病; 影响因素分析; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2025.03.041 **中图法分类号:**P421.33;R563

**文章编号:**1009-5519(2025)03-0762-04 **文献标识码:**A

**Research progress on the effect and mechanism of ozone exposure on lung diseases\***FENG Ying, QIU Yali<sup>△</sup>

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Changzhou Third People's Hospital/Changzhou Medical Center, Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu 213001, China)

**[Abstract]** In the context of the increasingly serious air pollution problems in China, the continuous rise in tropospheric ozone concentration has become a key factor posing a serious threat to human health. It is particularly noteworthy that chronic respiratory diseases caused by ozone exposure, especially chronic obstructive pulmonary disease, have become common diseases and attracted wide attention from society. Epidemiological studies and laboratory research have shown that the primary mechanisms by which ozone exposure damages lung function include autophagy dysregulation, oxidative stress, inflammatory responses, and neurological damage, collectively impacting the structural and functional integrity of the alveoli and airways. This article aims to provide a brief overview of the research findings in this field, with the goal of enhancing public awareness of this important health issue and promoting further research and policy development.

**[Key words]** Ozone; Air pollution; Chronic obstructive pulmonary disease; Analysis of influencing factors; Review

慢性呼吸道疾病主要表现为气道或肺结构的病变,被世界卫生组织(WHO)列为“四大慢性病”之一。该类疾病的发病率和死亡率因大气污染、吸烟及人口老龄化等因素的影响而居高不下。其中慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)和哮喘是最主要的2种表现形式。全球慢阻肺倡议将慢阻肺定义为“一种常见的、可预防和治疗的疾病,以持续的呼吸道症状和气流受限为特征,通常由有害颗粒或气体的显著暴露引起,并受包括肺发育异常在内的宿主因素的影响<sup>[1]</sup>。”该定义也明确了早期生活事件,如空气污染和化学物质暴露在疾病的发生、发展过程中的相关性。现将臭氧暴露通过炎症反应、自噬失调、氧化应激、神经损伤等机制

影响肺泡和气道结构功能进而导致肺功能下降的过程综述如下。

**1 概 述**

**1.1 臭氧的生成** 长期暴露于臭氧被认为是导致慢阻肺的一个重要危险因素。臭氧是氧气的一种同素异形体,具有吸收对人体有害的短波紫外线的的能力,从而防止这些紫外线到达地球表面。因此,臭氧主要在距地面10~50 km高度的平流层中形成臭氧层<sup>[2]</sup>。然而,对流层中的臭氧与人类活动有着密切的联系。各种氮氧化物和挥发性有机物在紫外线照射下发生光化学反应<sup>[3]</sup>,从而产生臭氧,这种臭氧是光化学烟雾和酸雨的重要组成部分<sup>[4]</sup>。

\* 基金项目:南京医科大学常州医学中心基金项目(CMCB202323)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: qiuyali2002@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250221.1407.028\(2025-02-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250221.1407.028(2025-02-21))

**1.2 臭氧的现状** 在全球臭氧暴露最严重的 11 个人口大国中,中国的臭氧浓度位居首位<sup>[5]</sup>。根据中华人民共和国生态环境部发布的全国环境空气质量报告显示,2023 年 1—3 月臭氧平均浓度为  $118 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ,较 2022 年 1—3 月上升 7.3%。这一增加趋势主要归因于近地层中的汽车尾气、挥发性化学物质、化学燃料排放导致的氮氧化物和挥发性有机物的增加。臭氧的增加不仅导致农作物减产和温室效应加剧,还对生态环境和人类健康造成了严重的不利影响<sup>[6]</sup>。2020 年大气臭氧暴露造成的慢阻肺死亡人数估计达到 0.12 万例。同时,由此引起的健康经济损失高达 2 131 亿元人民币,占国内生产总值的 0.21%<sup>[7]</sup>。这些数据凸显了大气臭氧污染对公共健康和经济的深远影响,以及采取有效措施控制大气臭氧污染的迫切性。

## 2 儿童期的臭氧暴露

**2.1 发育期肺部对臭氧暴露的易感性** 与成人比较,儿童的免疫系统和肺部发育并不完善<sup>[8]</sup>。儿童每公斤体重的肺泡表面积相对更大<sup>[9]</sup>,且静息时的呼吸频率更高。特别是在温暖的季节,儿童更频繁地外出,增加了整体环境暴露。这些生理和行为特征使儿童对长期臭氧暴露特别敏感<sup>[10]</sup>。生命早期的环境危险因素暴露,如臭氧和  $\text{PM}_{2.5}$  会干扰和改变呼吸系统的正常发育过程,包括影响肺泡的发育、免疫系统的形成、氧化应激反应和炎症反应的触发。这些早期暴露是导致成年后早期肺功能下降的主要原因,并是未来慢性呼吸系统疾病发生的潜在危险因素,如慢阻肺或哮喘<sup>[11]</sup>。因此,探究儿童对臭氧等环境污染物的高敏感性对预防和减少呼吸系统疾病的发生具有重要意义。

**2.2 臭氧暴露可导致儿童期肺通气功能指标降低** 由于周期较长,关于臭氧暴露导致儿童肺功能下降进而影响成年后呼吸系统发育的研究仍较为罕见。一项分析了 30 项研究的结果显示,早期的不良环境暴露可能对肺部发育和肺功能产生长期影响,增加了成年后患慢阻肺的可能性,虽然其显示儿童烟草烟雾暴露和早产与慢阻肺无关,但有研究表明,臭氧暴露对儿童肺功能的影响是明显的<sup>[12]</sup>。以江苏省为例,一项针对大气污染对儿童肺通气功能的短期效应的研究发现,臭氧的短期暴露会明显降低儿童的肺通气功能指标,特别是在臭氧暴露累计滞后 7 d 时对肺通气功能指标用力肺活量的影响最为明显,臭氧浓度每增加  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  用力肺活量降低  $30.2 \text{ mL}/\text{min}$ <sup>[13]</sup>。此外,来自日本的一项关于学童短期臭氧暴露与肺功能的队列研究结果显示,日均臭氧水平与呼气流量峰值呈明显负相关,臭氧日均浓度每增加  $13.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  呼气流量峰值降低  $3.67 \text{ L}/\text{min}$ <sup>[14]</sup>。希腊的一项研究调

查了学龄期儿童每周臭氧暴露与呼吸系统健康的关系,结果显示,随着学龄儿童每周臭氧暴露的增加,气道炎症和呼吸道症状的频率有所上升,肺功能相应下降<sup>[15]</sup>。这些研究结果共同指出了臭氧暴露对儿童呼吸健康的潜在风险,强调了减少空气污染,尤其是降低臭氧浓度的重要性,以保护儿童的肺部健康。

## 3 发病机制

**3.1 自噬失调** 自噬是真核细胞在自噬相关基因的调控下,通过溶酶体降解受损蛋白质和细胞器的过程<sup>[16]</sup>,对维持免疫功能和内环境稳态具有重要作用。一项研究对 I 型肺泡上皮细胞观察发现,臭氧暴露导致了细胞内腺苷三磷酸水平和线粒体膜电位明显降低,同时,线粒体自噬相关标志物和假定蛋白激酶 1/E3 泛素连接酶信号通路相关蛋白表达增加,表明臭氧暴露会导致线粒体自噬的增加<sup>[17]</sup>。进一步的研究发现,使用抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸可减轻上皮细胞中的线粒体自噬,在使用线粒体自噬抑制剂线粒体分裂抑制剂-1 处理后,细胞中核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体、裂解的半胱天冬酶-1、N-气雾剂 D 水平明显降低,证实了臭氧暴露可通过 NLRP3 介导的线粒体自噬引发细胞死亡<sup>[18]</sup>。有研究表明,靶向自噬比抗氧化治疗可能对慢阻肺患者更有效,靶向自噬可调控慢阻肺上皮细胞气道黏液分泌,延缓慢阻肺患者的气流受限<sup>[19]</sup>。因此,深入研究自噬调控和自噬失衡,以此作为环境暴露引起的呼吸道疾病治疗的新靶点具有重要的临床意义。

**3.2 氧化应激** 臭氧是一种具有高氧化性和低水溶性的气体,可迅速弥散至人体气道远端。当人们吸入臭氧时会直接接触到气道表层细胞造成氧化损伤,受损的上皮细胞释放的产物会激活肺巨噬细胞,这些细胞随后释放促炎介质,如活性氧(ROS)<sup>[20]</sup>和肿瘤坏死因子- $\alpha$ <sup>[21]</sup>,从而导致气道黏液分泌及气流受限<sup>[22]</sup>。臭氧暴露下过量的 ROS 通过氧化应激激活 NLRP3 炎症小体,使 8-羟基脱氧鸟苷表达增加,造成线粒体损伤,引起气道高反应性、气流阻塞和肺气肿<sup>[23]</sup>。因此,ROS 的过量产生和机体氧化-抗氧化失衡被认为是慢阻肺发生的主要机制之一<sup>[24]</sup>。除直接对线粒体产生损害外,ROS 还可促进炎症细胞的募集,通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路,促进白细胞介素-8(IL-8)、IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等炎症介质的释放,造成线粒体的间接损伤。线粒体的直接或间接损伤是肺部疾病进展的始发条件,研究臭氧对线粒体的影响及相关的细胞信号通路,对深入理解臭氧诱导的氧化应激导致慢阻肺的发病机制极为重要。有研究发现,暴露于臭氧后支气管上皮细胞中的瞬时受体电位阳离子通道 6(TRPC6)会充当氧化应激传感器,TRPC6 通过依赖钙级联反应激活细胞外信号调节激

酶通路<sup>[25]</sup>,诱导细胞内黏附分子 1 表达,引起中性粒细胞黏附,影响免疫细胞在炎症反应中的作用<sup>[25]</sup>。对治疗臭氧诱导的肺疾病而言,对 TRPC6 的研究提供了新思路。

**3.3 炎症反应** 目前,有研究认为,NLRP3 炎性小体在慢阻肺的发生、发展中扮演着重要角色<sup>[26]</sup>。NLRP3 炎性小体是一种重要的细胞内多蛋白复合物,能感知细胞内的内源性和外源性危险信号,如感染、细胞损伤、氧化应激等。一旦 NLRP3 炎性小体被激活,促使半胱氨酸蛋白酶-1(caspase-1)活化,引发炎症反应和促炎细胞因子释放。NLRP3 炎性小体的活化受多种信号通路的调控,其中 ROS 是一种重要的调控信号<sup>[27]</sup>。首先,ROS 能直接氧化 NLRP3 炎性小体的结构域,改变其构象和活性。其次,ROS 可通过氧化修饰其他蛋白质,如丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶和核因子- $\kappa$ B 等,影响 NLRP3 炎性小体的活化<sup>[28]</sup>。除 ROS 的作用外,细胞内 ROS 触发的硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)分裂也能激活 NLRP3 炎性小体<sup>[29]</sup>。当 ROS 水平升高时,TXNIP 与硫氧还蛋白解离,导致 TXNIP 的积聚和激活 NLRP3 炎性小体的形成<sup>[30]</sup>。使用线粒体活性氧(mtROS)抑制剂 Mito-TEMPO 和 caspase-1 活性抑制剂 VX765 后,肺部炎症评分、细胞因子水平、氧化应激状态均有所降低,表明 NLRP3 和 mtROS 在臭氧诱导的肺部炎症中起作用<sup>[31]</sup>。在以臭氧诱导的小鼠模型中建立的气道高反应模型中 IL-17A 水平明显升高。具体来说,臭氧诱导的炎症是由 caspase-1 和 IL-1 $\beta$  级联反应调控的。臭氧暴露导致肺巨噬细胞中 mtROS 增加、线粒体 DNA 释放,以及 caspase-1 活化,促使 IL-1 $\beta$  的产生和释放,IL-1 $\beta$  刺激肺部  $\gamma\delta$  T 淋巴细胞产生 IL-17A,并诱导中性粒细胞增多和气道炎症反应<sup>[32]</sup>,说明臭氧能诱导 IL-17A 水平升高,促进气道的炎症反应。此外,IL-17A 能促进粒细胞集落刺激因子的分泌<sup>[33]</sup>,导致大量胶原蛋白的沉积,使成纤维细胞增生,加重气道纤维化,加剧气道重塑和气道高反应<sup>[34]</sup>。因此,IL-17A 不仅在慢阻肺的炎症过程中发挥关键作用,还可能是慢阻肺气道重塑和肺功能下降的重要驱动因素。因此,阻断 NLRP3 通路、减少 ROS 的产生,以及抑制 IL-17A 的活性是治疗慢阻肺、改善患者预后的重要方向。

**3.4 神经损伤** 肺部的发育是一个复杂的过程,需神经连接、神经支配和神经递质的协同作用<sup>[35]</sup>。此外,肺部组织在发育期间极易受刺激物和毒物的影响,可能会干扰肺部的正常发育过程<sup>[36]</sup>。一项针对恒河猴的研究发现,早期暴露于臭氧会导致肺内气道上皮神经的减少及肺部结构的改变。尽管在暴露结束后这些动物的肺部可能会出现一些适应性变化,但与

对照组动物比较,仍存在一定的差异,可能与臭氧对肺部神经元的损伤及神经细胞的凋亡有关。意味着儿童在暴露于臭氧后即使远离暴露源气道疾病可能仍然存在,可能成为慢阻肺的持续危险因素之一<sup>[37]</sup>。此外,有研究观察到将雄性恒河猴幼崽暴露于臭氧环境中会明显增加传导气道中神经激肽通路的表达。神经激肽通路的高表达,使雄性恒河猴幼崽肺部神经组织中一种称为神经肽的化学物质的表达明显增加。神经肽通常参与调节炎症反应、血管舒缩及细胞生长等生理过程<sup>[38]</sup>。神经肽的过表达可能是臭氧对肺部神经发育的潜在威胁。尽管目前对臭氧如何影响肺部神经发育的机制尚不明确,但肺部神经连接的不正常形成和发育可能会影响肺部通气和气道的功能,导致气流受限。

#### 4 小结与展望

臭氧暴露对慢阻肺构成了重大威胁,其高氧化性和低水溶性特性决定了臭氧对生命体的潜在危害性。臭氧通过引发一系列自噬失调、氧化应激、炎症反应、神经损伤等过程造成肺泡和气道结构功能受损,明显降低肺功能,影响呼吸系统的正常发育,最终导致慢阻肺的发生、发展。了解臭氧暴露导致慢阻肺的发病机制有利于在空气污染日益严重的今天寻找新的靶点,延缓慢阻肺的发生、发展。关注空气污染,尤其是臭氧暴露对健康的影响,并对此进行深入研究是保护易受影响群体及整个社会大众健康的关键步骤。

#### 参考文献

- [1] RABE K F, HURD S, ANZUETO A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; GOLD executive summary[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(6): 532-555.
- [2] WANG T, XUE L, FENG Z, et al. Ground-level ozone pollution in China: a synthesis of recent findings on influencing factors and impacts[J]. *Environ Res Lett*, 2022, 17(6): 063003.
- [3] LU X, HONG J Y, ZHANG L, et al. Severe surface ozone pollution in China: a global perspective[J]. *Environ Sci Technol Lett*, 2018, 5(8): 487-494.
- [4] ZHANG J J, WEI Y J, FANG Z F. Ozone pollution: a major health hazard worldwide[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2518.
- [5] WIEGMAN C H, LI F, RYFFEL B, et al. Oxidative stress in ozone-induced chronic lung inflammation and emphysema: a facet of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1957.
- [6] CHEN Y, LI H, KARIMIAN H, et al. Spatio-temporal variation of ozone pollution risk and its influencing factors in China based on geodetector and geospatial models



- [J]. *Chemosphere*, 2022, 302:134843.
- [7] 夏永杰, 周璐, 牛越, 等. 2020 年中国大气臭氧对慢性阻塞性肺病死亡影响的疾病负担分析和健康经济学评价[J]. *环境科学研究*, 2023, 36(2):237-245.
- [8] GARCIA E, RICE M B, GOLD D R. Air pollution and lung function in children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(1):1-14.
- [9] DIETERT R R, ETZEL R A, CHEN D, et al. Workshop to identify critical windows of exposure for children's health: immune and respiratory systems work group summary[J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108(Suppl 3): S483-S490.
- [10] ATKINSON C E, KESIC M J, HERNANDEZ M L. Ozone in the development of pediatric asthma and atopic disease[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2022, 42(4):701-713.
- [11] BISGAARD H, NØRGAARD S, SEVELSTED A, et al. Asthma-like symptoms in young children increase the risk of COPD[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(2): 569-576. e9.
- [12] DUAN P, WANG Y, LIN R, et al. Impact of early life exposures on COPD in adulthood: a systematic review and meta-analysis[J]. *Respirology*, 2021, 26(12):1131-1151.
- [13] ZHANG W J, WANG Y W, DU P, et al. Study on the short-term effect of air pollution on children's pulmonary ventilation function in Jiangsu province[J]. *Meteorol J*, 2022, 80(3):385-391
- [14] KURAI J, NOMA H, SANO H, et al. Association of short-term ozone exposure with pulmonary function and respiratory symptoms in schoolchildren: a panel study in a western Japanese city[J]. *J Med Invest*, 2018, 65(3/4):236-241.
- [15] KARAKATSANI A, SAMOLI E, RODOPOULOU S, et al. Weekly personal ozone exposure and respiratory health in a panel of greek schoolchildren[J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(7):077016.
- [16] LIAO S X, SUN P P, GU Y H, et al. Autophagy and pulmonary disease [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2019, 13: 1753466619890538.
- [17] ORNATOWSKI W, LU Q, YEGAMBARAM M, et al. Complex interplay between autophagy and oxidative stress in the development of pulmonary disease[J]. *Redox Biol*, 2020, 36:101679.
- [18] TIAN L, LI N, LI K, et al. Ambient ozone exposure induces ROS related-mitophagy and pyroptosis via NLRP3 inflammasome activation in rat lung cells[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 240:113663.
- [19] ZHOU J S, ZHAO Y, ZHOU H B, et al. Autophagy plays an essential role in cigarette smoke-induced expression of MUC5AC in airway epithelium[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 310(11):L1042-L1052.
- [20] PENDINO K J, MEIDHOF T M, HECK D E, et al. Inhibition of macrophages with gadolinium chloride abrogates ozone-induced pulmonary injury and inflammatory mediator production[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1995, 13(2):125-132.
- [21] BROMBERG P A. Mechanisms of the acute effects of inhaled ozone in humans[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(12):2771-2781.
- [22] FAKHRZADEH L, LASKIN J D, GARDNER C R, et al. Superoxide dismutase-overexpressing mice are resistant to ozone-induced tissue injury and increases in nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004, 30(3):280-287.
- [23] CHUANG K J, CHAN C C, SU T C, et al. The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(4):370-376.
- [24] KIRKHAM P A, BARNES P J. Oxidative stress in COPD [J]. *Chest*, 2013, 144(1):266-273.
- [25] CHEN Q, ZHOU Y, ZHOU L, et al. TRPC6-dependent  $Ca^{2+}$  signaling mediates airway inflammation in response to oxidative stress via ERK pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(3):170.
- [26] LEE S, SUH G Y, RYTER S W, et al. Regulation and function of the nucleotide binding domain leucine-rich repeat-containing receptor, pyrin domain-containing-3 inflammasome in lung disease[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 54(2):151-160.
- [27] JO E K, KIM J K, SHIN D M, et al. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(2):148-159.
- [28] 陈晨, 殷园园, 武夏芳, 等. 活性氧通过 MAPKs 和 PI3K/AKT 通路激活 Nrf2 研究进展[J]. *中国公共卫生*, 2016, 32(6):870-873.
- [29] DAI Y Q, ZHANG J, XIANG J, et al. Calcitriol inhibits ROS-NLRP3-IL-1 $\beta$  signaling axis via activation of Nrf2-antioxidant signaling in hyperosmotic stress stimulated human corneal epithelial cells[J]. *Redox Biol*, 2019, 21: 101093.
- [30] ZHOU R B, YAZDI A S, MENU P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nature*, 2011, 469(7329):221-225.
- [31] LI F, XU M M, WANG M Y, et al. Roles of mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome in multiple ozone-induced lung inflammation and emphysema[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):230.
- [32] CHE L Q, JIN Y, ZHANG C, et al. Ozone-induced IL-17A and neutrophilic airway inflammation is orchestrated by the caspase-1-IL-1 cascade [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 18680.
- [33] LAI T W, TIAN B P, CAO C, et al. HDAC2 suppresses IL17A-mediated airway remodeling in human and experimental modeling of COPD[J]. *Chest*, 2018, 153(4):863-875.