



编者按

大气细颗粒物(PM<sub>2.5</sub>)污染是一个全球性的环境问题。尽管我国PM<sub>2.5</sub>治理已经取得了显著进展,但当前全球范围内PM<sub>2.5</sub>的健康危害风险却仍居高不下。那么,这些细颗粒物会对健康造成什么危害?引发这些不良健康结

局的关键毒性机制是什么?触发这些毒性机制的具体毒性组分是什么?为解答这些关键科学问题,国家自然科学基金重大项目“大气细颗粒物的毒理与健康效应”(以下简称重大项目)应运而生。

自2015年起,在重大项目支持下,科学家们致力于研究PM<sub>2.5</sub>的溯源技术、毒性组分与机理,系统总结PM<sub>2.5</sub>污染的健康影响理论和应对方法,并面向社会公众开展PM<sub>2.5</sub>危害和防护的科普工作,取得跨越式发展。

# 见“微”知著,护航健康

——记国家自然科学基金重大项目“大气细颗粒物的毒理与健康效应”

■本报记者 甘晓 实习生 李嘉茵



开发效应导向的PM<sub>2.5</sub>毒性组分识别平台的科研团队合影。

受访者供图

细如微尘,大气细颗粒物(PM<sub>2.5</sub>)悄然无声地穿越空气的每一寸空间。它们小到足以溜过人体自身防线进入鼻腔,穿过呼吸道黏膜直抵肺部深处。它们携带着有害的化学物质,侵入人体各个器官,施展破坏的魔法。

这些微小颗粒究竟如何影响人类健康?为系统、全面地回答这个问题,2015年,国家自然科学基金委员会(以下简称自然科学基金委)启动国家自然科学基金重大项目“大气细颗粒物的毒理与健康效应”。

在重大项目实施的10年时间里,中国科学家见“微”知著,针对PM<sub>2.5</sub>这一全球性环境问题,瞄准其健康危害机制这一国际性科学难题取得多项突破。“我们探索出PM<sub>2.5</sub>健康危害的全链条研究路线,系统揭示了PM<sub>2.5</sub>对不同疾病终点的影响及毒性机制。”重大项目专家组组长、中国科学院院士江桂斌告诉《中国科学报》。“我们的研究紧密围绕PM<sub>2.5</sub>毒理与健康研究中的关键科学问题,若干新的发现发表在《新英格兰医学杂志》《柳叶刀》《自然》等世界著名学术期刊。在此基础上,我们提出了健康导向的PM<sub>2.5</sub>精准防控新范式,为未来大气污染的高质量管控提供了科学支撑。”

近期,重大项目顺利完成结题评估。

## 揭开PM<sub>2.5</sub>的毒理“黑箱”

早在10多年前,“PM<sub>2.5</sub>”这个原本晦涩的科学术语,在冬季频繁出现的雾霾天里逐渐具象化,进入了公众视野并广为人知,成为一个全民关注的环境问题。

PM<sub>2.5</sub>指的是空气中直径小于或等于2.5微米的颗粒物,这一尺寸大约是人类头发直径的1/20到1/30。这些微小的颗粒物可以随着呼吸进入肺部,甚至通过血液到达全身。由于其本身含有毒性组分,能与体内分子相互作用干扰正常生命过程,从而引发不同疾病。

2013年,国际癌症研究机构(IARC)发布报告称:“大气污染是引起肺癌的主导性环境因素。”在《柳叶刀》上发表的一项研究对比了不同污染场景对健康的影响,同样揭示由空气污染造成的危害要远超过水体污染、土壤污染、重金属污染等。

长期从事毒理学研究的江桂斌解释说:“毒理学是研究‘毒物’对生命影响的一门科学。这里的‘毒物’不一定是剧毒药物,也可能是环境中的污染物,比如PM<sub>2.5</sub>。”

站在毒理学的视角,他们向这些问题进行了深入思考:PM<sub>2.5</sub>包含什么?它如何通过呼吸、皮肤和食物进入人体?它会造成哪些短期或者长期的健康危害?多少剂量是安全的?

科研人员介绍,自20世纪30年代以来,

大气污染对人体健康的影响逐渐引发全球关注。而早期研究主要聚焦于二氧化硫和氮氧化物为主的污染物引发的呼吸系统疾病与心血管系统疾病。同时,科研人员还发现,PM<sub>2.5</sub>具有显著区别于经典大气污染物的特性,沿用原有的研究框架难以获得PM<sub>2.5</sub>与健康之间因果关系的科学证据。

当前PM<sub>2.5</sub>污染的形成机理已基本被摸清,监测数据、行业清单、控制技术等领域也有国际经验可以借鉴,但唯独在毒理和健康效应领域的认识较为有限。“大气细颗粒物的毒性组分不清、毒性机制不清、健康危害不清,让我们无法实现对大气污染的精准控制,从而有效保障人民健康。”江桂斌表示。

为揭开PM<sub>2.5</sub>如何影响健康的“黑箱”,2015年,重大项目正式启动。

经过深入调研,科研人员凝练出三个核心科学问题,包括“典型区域大气细颗粒物的毒性组分及暴露研究方法学”“大气细颗粒物毒性组分的生物学效应与毒理学机制”,以及“大气细颗粒物的人群健康危害评估”。

他们相信,对这些科学问题的研究有望厘清大气细颗粒物的毒理与健康效应,建立起“疾病响应—毒理学机制—毒性组分识别—源头精准控制”的全链条研究路线。

## 走向全球的新范式

在刚刚过去的2024年,蓝天持续“霸屏”是许多人的切身感受。近年来,我国“蓝天保卫战”取得的成效有目共睹,PM<sub>2.5</sub>污染水平呈现逐年下降的趋势,但随之产生的健康收益却相对有限。

江桂斌和同行们认为,在高水平环境保护支撑高质量发展的新阶段,PM<sub>2.5</sub>防控应当从“质量达标导向”转向“健康导向”。他表示:“由于我们过去对PM<sub>2.5</sub>的健康危害认识不系统、不全面,只能‘眉毛胡子一把抓’,以期降低PM<sub>2.5</sub>的整体污染水平。”

在重大项目支持下,中国科学家不懈努力,取得了跨越式发展。

首先,研究方法学上取得显著进展。真实环境中PM<sub>2.5</sub>组分识别、微生物分析、溯源、毒理模型构建、示踪、流行病学以及效应导向的识别等新技术、新方法得到长足发展。江桂斌指出:“这些方法虽然开发难度大,但适用于真实环境PM<sub>2.5</sub>和生物基质,克服了许多传统方法难以解决的技术难题。”

在重大项目支持下,相关研究成果为全球大气污染防治贡献了“中国智慧”。中国科学家主导的一项多中心研究首次获得了“PM<sub>2.5</sub>污染暴露的剂量效应曲线”,直接促成世界卫生组织(WHO)将《2021版全球空气质量指南》中PM<sub>2.5</sub>日均基准值从25微克/立方米降到15微克/立方米。

与此同时,“全球空气污染与健康合作研究网络”随之建立起来。这项由复旦大学公共卫生学院教授闵海东领衔的研究吸引了来自全球40个国家和地区的77个研究团队加盟。对此,《新英格兰医学杂志》发表评论称:“这是较为少见的由中国学者主导、多国研究人员合作、具有全球视野的研究”。

在公共健康效应方面,一系列研究成果让科学家对于PM<sub>2.5</sub>对不同疾病影响的认识更加系统。

2020年,科研人员首次在普通人群血液和

胸腔积液中发现外源性超细颗粒物,为颗粒物对健康危害提供了重要科学证据,相关研究成果在《自然-通讯》上发表。知名毒理学家、美国纽约罗切斯特大学教授冈特·奥伯多斯特评价,该研究成果回答了“一个科学界长期讨论但悬而未决的问题”。

“10年前,大家主要关注PM<sub>2.5</sub>与上呼吸道疾病的关系。如今,我们已经系统梳理了PM<sub>2.5</sub>暴露与急性冠状综合征、冠心病、心房颤动、认知功能损伤、儿童睡眠障碍、早产、抑郁等不良结局的剂量效应曲线。”江桂斌介绍,“基于剂量效应曲线,我们提出了针对不同区域和人群的PM<sub>2.5</sub>管控推荐值,形成了健康导向的防控方案。”

当前,在重大项目支持的研究中,通过效应导向分析策略揭示部分不良健康结局的毒性机制和关键毒性组分,并提出“毒性组分引导的PM<sub>2.5</sub>精准防控”已成为国际大气健康研究的共识。

## 跨学科交叉合作与攻关

在指导专家组看来,重大项目取得诸多科学突破,离不开多个领域专家学者的交叉合作。

据了解,在重大项目执行期间共发布7次指南,受理超过500项申请。这些申请覆盖了化学、地学、公共卫生、医学、大气科学、毒理学、生命科学等领域的专家学者,形成了跨学科交叉合作与攻关的科研模式。

从资助学科分布看,地学、医学、数理、信息和工材等领域的项目数超过了全部项目的1/3。

江桂斌指出,多学科交叉融合推动了“大气细颗粒物毒理与健康效应”研究的深入发展,跨学科团队的组建与合作促进了新思路、新技术的产生与应用,提高了研究效率和成果质量。

例如,科研人员借助自主研发的全球首套“高通量多功能基因组毒理学系统”,开发出专门的靶点测试方法,从效应出发,在毒性机制指导下识别出触发关键疾病表型的毒性组分。

这项研究离不开生物信息、分子作用以及效应导向等多学科方法的交叉。例如,针对PM<sub>2.5</sub>引发的焦虑抑郁等认知障碍,科研人员首先建立PM<sub>2.5</sub>实时暴露小鼠模型,进一步采取生物信息手段揭示“多巴胺相关通路异常”可能是焦虑抑郁行为发生的重要生物过程。进一步研究表明,苯基化合物是PM<sub>2.5</sub>中引发抑郁的关键毒性组分。

最后,再结合化学指纹分析和大数据分析,科研人员对这些化合物的具体工业源排放进行了详细解析,为未来实现健康导向下的精

准源头管控提供了依据。

此外,个体暴露监测与公共卫生人群队列的学科交叉应用于PM<sub>2.5</sub>组分剂量效应曲线研究;基于地学和环境领域的“同位素大数据”与公共卫生领域的“健康大数据”交叉,能够应用于综合解析大气细颗粒物的健康贡献。

重大项目在学术自由的前提下,充分强调开展“有组织的科研”,并进行了诸多有益实践。

例如,2021年,我国曾遭遇一次较大沙尘天气。当年8月,重大项目发布指南,设立重点支持项目,引导科研人员“针对最新出现的环境问题,探索极端天气(如沙尘等)下细颗粒物毒性效应的演变”。

## 普及健康知识

在重大项目支持下,项目科学家在科普普及方面开展了颇有成效的工作。

项目执行期间,他们多次组织专场或分会场学术交流,开展主题科普,不断吸引更多青年人才加入研究队伍。以全国环境化学大会为例,参加人数从2017年的5000余人增加到2023年的逾万人。

面对面的交流还有各类科普讲座:《新污染物环境与健康风险和治理对策》《推动高质量发展,实现人与自然和谐共生》《新污染物治理所面临的挑战》……科学家们走进了相关部门、地方政府、中小学等场所,用一场场生动的讲座将PM<sub>2.5</sub>领域的知识带给了决策者和老百姓。

2021年,江桂斌曾作了题为《环境污染与健康》的科普报告,线上听众超过242万人次。这令江桂斌感到惊讶,同时,他更感受到作为科学家的责任。

江桂斌指出:“PM<sub>2.5</sub>引发的健康威胁,是全人类共同面临的严峻挑战,不分国界、种族和地域。”因此,让更多老百姓了解这一问题的前沿科研成果,成为参与该重大项目科学家的共识。

此外,科普图书《大气细颗粒物与健康》于2024年3月出版。该书以通俗易懂的语言介绍了PM<sub>2.5</sub>污染与健康的关系,包括PM<sub>2.5</sub>也会使血管“交通堵塞”“大气细颗粒物喜欢在哪儿‘作妖’”“怎么打跑‘烟雾怪兽’”等章节。

从中国的“质量达标”到世界的“健康导向”,在重大项目支持下,中国科学家们行稳致远,大力推动着中国和世界大气治理的进程。

面向未来,指导专家组认为,PM<sub>2.5</sub>的研究仍需进一步深化,不仅要推动暴露评估等技术升级,推动健康导向的毒性组分控制技术升级,更要继续加强研究成果的政策转化,让科学研究真正服务于大气污染防治和人类健康。

## 全球PM<sub>2.5</sub>流行病学研究 助力健康政策调整

大气细颗粒物(PM<sub>2.5</sub>)被认为是影响全球公共健康的主要污染物之一。在国家自然科学基金重大项目“大气细颗粒物的毒理与健康效应”(以下简称重大项目)支持下,研究团队开展了一项基于全球六大洲、24个国家的652个城市12亿人口的多中心流行病学研究,揭示了PM<sub>2.5</sub>的剂量效应曲线。

复旦大学公共卫生学院教授闵海东告诉《中国科学报》,这项研究首次系统性分析了PM<sub>2.5</sub>暴露与居民死亡率的关系,提供了全球视角的科学证据。研究也发现了不同国家间PM<sub>2.5</sub>健康影响差异显著,强调了地区特异性解决方案的必要性。令研究团队感到自豪的是,放眼全球,这项研究为世界卫生组织(WHO)修订全球空气质量基准值提供了关键支撑,使其将PM<sub>2.5</sub>的日均基准值从25微克/立方米降低至15微克/立方米。相关研究数据多次被引用于WHO全球空气质量指南的修订工作中。

据了解,在重大项目计划的支持下,研究团队基于我国272个城市4亿居民的人群队列系统表征了我国PM<sub>2.5</sub>污染健康危害特征,首次在高时空分辨率下解析了我国本土化的PM<sub>2.5</sub>剂量效应曲线。由该曲线可知,随着PM<sub>2.5</sub>污染水平降低,健康效益增加,但是在PM<sub>2.5</sub>浓度低于50微克每立方米之后其

变化的斜率逐渐变陡峭,意味着进一步降低其污染水平,收获的健康效益将进一步增加。

此外,中日友好医院王辰院士、中国医学科学院阜外医院顾东风院士、南京医科大学沈洪兵院士等团队通过我国大人群队列系统研究了PM<sub>2.5</sub>与多种疾病不良健康结局(如慢阻肺、早产)之间的具体暴露反应关系。

闵海东介绍,在人群水平厘清PM<sub>2.5</sub>的健康危害,可以指导我们提出健康导向的PM<sub>2.5</sub>污染防治策略,而下一阶段我国的PM<sub>2.5</sub>防控也将从质量达标向健康导向转变。比如,2022年,我国修订了室内空气质量标准,将PM<sub>2.5</sub>标准由75微克/立方米降至50微克/立方米,显著提升空气质量管理目标。上述研究成果为此提供了坚实的科学依据。

此外,研究团队也从人群队列研究视角开展了不同健康干预的研究,比如系统解析了城市和农村人群等PM<sub>2.5</sub>暴露反应关系的变化情况。

面向未来,研究团队期待持续制定更精准的地区特定策略和健康防护措施,加强对PM<sub>2.5</sub>长期慢性影响的应对能力,助力全球实现健康导向的污染防治目标,为公众健康保护和生态文明建设贡献力量。

## PM<sub>2.5</sub>毒理学机制研究 获重要进展

在国家自然科学基金重大项目“大气细颗粒物的毒理与健康效应”(以下简称重大项目)支持下,我国科学家在PM<sub>2.5</sub>毒理学机制研究方面取得了重要突破,全面揭示了大气细颗粒物对健康的核心危害机制。

重大项目集成项目“大气细颗粒物的生物学效应与毒理学机制”由南京医科大学科研团队承担。科研人员向《中国科学报》介绍,围绕PM<sub>2.5</sub>流行病学研究提供的不良健康结局终点,他们聚焦PM<sub>2.5</sub>毒性机制,在方法学上实现了突破。

研究团队开发了一系列创新技术和模型。比如,首次构建了基于真实环境颗粒暴露的生物学早期模型,搭配体内暴露模型,形成了早期生命效应评估的新方法;同步研发了针对PM<sub>2.5</sub>毒性效应的体内原位检测技术,破解了全球在氧化应激和呼吸毒理学毒性表征领域的核心科学难题;开发了解析PM<sub>2.5</sub>对病毒影响的动态成像方法;通过生物3D打印、干细胞毒理学、大数据、机器学习等新技术开发PM<sub>2.5</sub>毒性筛查与毒性分类的新模型,为高效分析复杂环境毒性奠定了基础。

利用这些新技术、新模型,科学家揭示了PM<sub>2.5</sub>毒性新靶点,深化了对细颗粒物毒性机制的理解。比如,在炎症与纤维化通路方面,科研团队发现了肺部炎症相关的

NADH脱氢酶以及心肌纤维化相关的重要通路。在慢性阻塞性肺疾病方面,研究发现PM<sub>2.5</sub>暴露会显著上调外泌体中的特定环状RNA,这一标志物是慢性阻塞性肺疾病的重要特征。

在心脑血管方面,研究揭示PM<sub>2.5</sub>暴露可通过心肌能量重塑和线粒体自噬作用,导致心肌纤维化;发现PM<sub>2.5</sub>可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,改变神经内分泌活动基础通路,这是PM<sub>2.5</sub>健康危害的新机制之一;发现PM<sub>2.5</sub>通过气血屏障进入血液系统后,能够影响血浆、红细胞及血小板的形成和功能。科研人员还通过基因组、蛋白质组、代谢组等多组学研究方法探索了PM<sub>2.5</sub>导致心脑血管疾病的全面机制。

同时,研究整合了医学与生命科学成果,为PM<sub>2.5</sub>研究提供了更多机制创新。例如,山西大学教授桑楠团队确定了多巴胺相关通路在PM<sub>2.5</sub>影响中的关键作用,尤其是在识别行为变化相关化合物方面。科研人员在经典毒理学AOP(不良结局通路)框架基础上,创新性地从效应直接出发设计毒理评估模型,揭示抑郁行为与PM<sub>2.5</sub>毒性机制精准关联。

重大项目支持的一系列研究成果为慢性疾病的预防提供了科学依据,有望推动环境污染与医学研究深度融合。

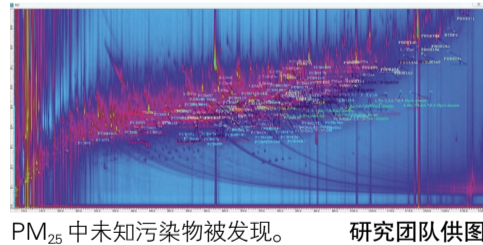
## 新研究揭示 PM<sub>2.5</sub>中关键毒性组分

在国家自然科学基金重大项目“大气细颗粒物的毒理与健康效应”(以下简称重大项目)支持下,研究团队开展的一系列研究,系统揭示了大气细颗粒物(PM<sub>2.5</sub>)的关键毒性组分、来源及人体内暴露情况,为未来毒性组分引导的源头精准防控提供了支撑。

中国科学院生态环境研究中心研究员刘倩向《中国科学报》介绍,准确识别PM<sub>2.5</sub>中的关键毒性组分被认为是找到健康导向下精准防控的“牛鼻子”,然而该领域一直面临重大挑战。

为破解这一难题,在重大项目计划支持下,科学家从两个维度设计研究路线。一方面,从不良健康结局出发,在毒性机制驱动下提出效应导向分析策略,山西大学教授桑楠团队和中国科学院生态环境研究中心研究员曲广波等基于自主研发的高通量多功能基因组毒理学平台等开展了系列研究。比如,揭示了PM<sub>2.5</sub>中苯基化合物是导致抑郁行为的关键毒性组分。另一方面,中国科学院生态环境研究中心研究员阮挺、高丽荣等直接对PM<sub>2.5</sub>出发,基于色谱-高分辨质谱的高通量非靶向筛查方法识别出18类359种未知的关键毒性组分,实现了对北京PM<sub>2.5</sub>中大于10000种有机物的同时监测。

此外,重大项目计划科研团队基于同位素示踪技术、分子指纹特征、



PM<sub>2.5</sub>中未知污染物被发现。 研究团队供图

大数据和机器学习等开发了PM<sub>2.5</sub>中关键毒性组分的精准溯源方法,并系统研究了PM<sub>2.5</sub>中六氯丁二烯、多氯苯、卤代吡啶、苯基化合物等关键毒性组分的工业来源与排放特征,为未来毒性组分引导PM<sub>2.5</sub>精准防控提供了重要科学支撑。

在PM<sub>2.5</sub>体内暴露方面,传统关于PM<sub>2.5</sub>进入生物体的认识主要基于模式动物得出。在重大项目计划的支持下,研究团队揭示PM<sub>2.5</sub>人体暴露的“黑箱”,首次在人体内发现了形貌和组成复杂的外源超细颗粒物,如含汞、含钛、含铁颗粒,并通过同位素技术追踪,确认其主要来源于外部高温燃烧源。

更为重要的是,研究揭示了颗粒物对生物屏障的破坏作用。特别是在血脑屏障受损时,细颗粒物可能进入大脑,进一步加剧神经系统疾病的发展。除此之外,颗粒物在血液、胎盘、眼表等多种人体部位的高丰度分布,提示其对健康风险具有全身性和系统性影响。