

DOI:10.11918/202405003

# 石化工人多环芳烃暴露促进高血压中介机制分析

孙瑜<sup>1,2</sup>, 宋莉<sup>3</sup>, 马万里<sup>1,2</sup>, 张子峰<sup>1,2</sup>, 王立<sup>1</sup>, 刘丽艳<sup>1,2</sup>

(1. 哈尔滨工业大学 环境学院, 哈尔滨 150090; 2. 城市水资源与水环境国家重点实验室(哈尔滨工业大学), 国际持久性有毒物质联合研究中心, 哈尔滨 150090; 3. 黑龙江省劳动卫生职业病研究所/黑龙江省第二医院, 哈尔滨 150028)

**摘要:** 为探究氧化应激和炎症在多环芳烃暴露和血压升高风险关系中的中介作用, 筛选 746 名石化工人为对象, 基于血压水平将其分为正常血压组和高血压组, 同时测定尿液中 10 种羟基多环芳烃(OH-PAHs) 和 6 种氧化应激生物标志物(OSBs), 结合外周血白细胞计数(WBC), 利用回归模型分析 OH-PAHs、OSBs、WBC 与血压之间的关联, 并采用中介效应模型评估 OSBs 和 WBC 在 OH-PAHs 与血压关联中的作用。结果表明: 高血压组尿液中 2-羟基萘(2-OH-Nap) 和 2&3-羟基芴(2&3-OH-Flu) 水平显著高于正常血压组( $P < 0.05$ ); OH-PAHs 与 6 种 OSBs 均显著相关( $P < 0.001$ ); 2-OH-Nap 和 2&3-OH-Flu 质量分数每增加一个 lg 单位, 外周血 WBC 分别升高 17.0% ( $\beta = 0.170, P = 0.002$ ) 和 23.3% ( $\beta = 0.233, P < 0.001$ ); 尿液 8-异前列腺素 F<sub>2α</sub>(8-PGF<sub>2α</sub>) 和外周血 WBC 质量分数每增加一个 lg 单位, 高血压发生风险分别增加 6.16 倍( $R_0 = 6.16, P = 0.031$ ) 和 27.8 倍( $R_0 = 27.8, P = 0.018$ ); 8-PGF<sub>2α</sub> 和 WBC 在 2-OH-Nap 与舒张压的关系中起中介作用, 中介比例分别为 21.0% 和 37.0%, 仅 WBC 在 2&3-OH-Flu 引起血压升高中起中介作用。石化工人多环芳烃暴露主要通过诱导炎症反应而增加患高血压风险。

**关键词:** 羟基多环芳烃; 高血压; 氧化应激; 炎症; 中介作用

中图分类号: R135 文献标志码: A 文章编号: 0367-6234(2025)05-0022-08

## Analysis of mediating mechanisms of polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in hypertension among petrochemical workers

SUN Yu<sup>1,2</sup>, SONG Li<sup>3</sup>, MA Wanli<sup>1,2</sup>, ZHANG Zifeng<sup>1,2</sup>, WANG Li<sup>1</sup>, LIU Liyan<sup>1,2</sup>

(1. School of Environment, Harbin Institute of Technology, Harbin 150090, China; 2. International Joint Research Center for Persistent Toxic Substances, State Key Laboratory of Urban Water Resources and Environment(Harbin Institute of Technology), Harbin 150090, China; 3. Heilongjiang Institute of Labor Hygiene and Occupational Diseases/The Second Hospital of Heilongjiang Province, Harbin 150028, China)

**Abstract:** To investigate the mediating role of oxidative stress and inflammation in the relationship between polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and increased blood pressure, a study was conducted involving 746 petrochemical workers. Participants were selected and divided into normal blood pressure group and hypertension group based on their blood pressure values. Ten mono-hydroxylated polycyclic aromatic hydrocarbons(OH-PAHs) and six oxidative stress biomarkers(OSBs) in urine were determined. White blood cell count(WBC) was derived from workers' blood routine examination results. The associations between urinary OH-PAHs, urinary OSBs, peripheral WBC and blood pressure were analyzed by regression models, the roles of OSBs and WBC in the relationship between OH-PAHs and blood pressure were evaluated by mediating effect model. The results indicated that 2-hydroxynaphthalene(2-OH-Nap) and 2&3-hydroxyfluorene(2&3-OH-Flu) levels in hypertension group were significantly higher than those in normal blood pressure group( $P < 0.05$ ). OH-PAHs were significantly correlated with 6 OSBs( $P < 0.001$ ). For each unit increase in concentrations of 2-OH-Nap and 2&3-OH-Flu, the peripheral blood WBC increased by 17.0% ( $\beta = 0.170, P = 0.002$ ) and 23.3% ( $\beta = 0.233, P < 0.001$ ), respectively. Additionally, for each unit increase in urinary 8-iso-prostaglandin F<sub>2α</sub>(8-PGF<sub>2α</sub>) and peripheral WBC, the risk of developing hypertension increased by 6.16 times( $R_0 = 6.16, P = 0.031$ ) and 27.8 times( $R_0 = 27.8, P = 0.018$ ), respectively. The relationship between urinary 2-OH-Nap and diastolic blood pressure was partially mediated by 8-PGF<sub>2α</sub> and WBC, with a mediation ratio of 21.0% and 37.0%, respectively. Only WBC partially mediated the effect of 2&3-OH-Flu on blood pressure elevation. In conclusion, polycyclic aromatic hydrocarbon exposure among petrochemical workers primarily increases the risk of hypertension through the induction of inflammatory responses.

**Keywords:** mono-hydroxyl PAHs; hypertension; oxidative stress; inflammation; mediation effect

收稿日期: 2024-05-04; 录用日期: 2024-07-10; 网络首发日期: 2024-09-06

网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/23.1235.T.20240806.0921.002>

基金项目: 黑龙江省省属科研院所科研业务费项目(CZKYF2020C024, CZKYF2023-1-B043)

作者简介: 孙瑜(1992—), 女, 博士研究生

通信作者: 刘丽艳, llyan7664@163.com

随着石油精深加工的推进,原油加工量大幅提高,导致石油化工生产副产物多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)的排放量增加<sup>[1]</sup>。人体内大部分PAHs被肝细胞色素P450等酶代谢为羟基PAHs(mono-hydroxylated PAHs, OH-PAHs),经肾脏随尿液排出<sup>[2]</sup>。而通过肺泡吸收的苯并[a]芘(BaP)以母体形式到达心脏和血管系统,通过反复和长期暴露导致心血管疾病<sup>[3]</sup>。流行病学研究表明,PAHs的心血管毒性会导致普通成年人群和烟囱清洁工人、消防员、焦炉工人等职业暴露人群血压升高<sup>[4-7]</sup>。与普通人群相比,石化人群PAHs内暴露水平较高,但针对这一特殊职业人群尿液中OH-PAHs水平与血压的关联性研究较少<sup>[8]</sup>。之前的研究发现,尿液中2&3-OH-Flu水平升高可能是诱发石化工人高血压的危险因素之一,但PAHs暴露引起血压升高风险增加的潜在机制仍不清楚<sup>[9]</sup>。

研究发现,PAHs暴露会引起人体的氧化应激和炎症<sup>[10]</sup>。PAHs在体内代谢为OH-PAHs的过程中会产生过量活性氧自由基,对DNA、脂质和蛋白质等生物分子造成氧化损伤,诱导炎症反应<sup>[10]</sup>,而氧化应激和炎症反应与心血管疾病发展过程密切相关<sup>[11-12]</sup>,因此,有必要研究PAHs暴露是否通过氧化应激和炎症反应途径引起血压水平变化。DNA损伤标志物8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHDG)和脂质过氧化标志物8-异前列腺素F<sub>2α</sub>(8-iso-prostaglandin F<sub>2α</sub>, 8-PGF<sub>2α</sub>)常作为氧化损伤的早期预测因子,但这两种因子无法全面反映机体氧化损伤水平<sup>[13]</sup>。本研究以黑龙江省某石化厂的工人为对象,分析尿液中6种氧化应激生物标志物(oxidative stress biomarkers, OSBs)和外周血白细胞计数(white blood cell count, WBC)水平,探究氧化应激和炎症是否在PAHs暴露与血压关系中发挥中介作用,为石化人心血管疾病的早期预防提供流行病学依据。

## 1 实验

### 1.1 研究对象

以黑龙江省某石化厂的石化人为研究对象,选择在所属生产车间工作3 a以上的746名车间操作人员开展研究,其中,80.6%为男性,平均年龄( $46.6 \pm 7.9$ )岁。本研究经黑龙江省第二医院医学伦理委员会审核批准(审批号:HLJ2H-2020-15),样品采用匿名分析。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 基于问卷调查和健康体检分组

石化工人需填写基本信息调查表,收集研究对

象基本情况(姓名、性别和年龄)和职业暴露史(工作车间、工种、工龄和接触污染物的种类)。按照GBZ 188—2014《职业健康监护技术规范》的要求,由专业技术人员测量石化工人身高、体重和血压,检测外周血WBC。将研究对象分组,其中收缩压(systolic pressure, SBP) < 140 mmHg(1 mmHg = 133.322 Pa)和舒张压(diastolic pressure, DBP) < 90 mmHg的工人为正常血压组;SBP ≥ 140 mmHg 和(或)DBP ≥ 90 mmHg的工人为高血压组<sup>[14]</sup>。高血压组共270人,其中,72人经临床医生诊断患高血压病并接受高血压治疗。

#### 1.2.2 尿液中OH-PAHs和OSBs测定

采用50 mL无菌尿杯采集在岗石化工人清晨空腹状态下尿液样品,及时送往实验室,-20 ℃保存。OH-PAHs预处理方法和仪器分析方法具体操作参考文献[15],解冻尿液样品,经酶解、萃取、离心、浓缩、溶剂置换为甲醇等预处理过程后,定容至0.5 mL,采用高效液相色谱-三重四级杆质谱联用仪测定尿液中10种OH-PAHs,目标物质包括1-羟基萘(1-hydroxynaphthalene, 1-OH-Nap)、2-羟基萘(2-hydroxynaphthalene, 2-OH-Nap)、2-羟基芴(2-hydroxyfluorene, 2-OH-Flu)、3-羟基芴(3-hydroxyfluorene, 3-OH-Flu)、1-羟基菲(1-hydroxyphenanthrene, 1-OH-Phe)、2-羟基菲(2-hydroxyphenanthrene, 2-OH-Phe)、3-羟基菲(3-hydroxyphenanthrene, 3-OH-Phe)、4-羟基菲(4-hydroxyphenanthrene, 4-OH-Phe)、9-羟基菲(9-hydroxyphenanthrene, 9-OH-Phe)和1-羟基芘(1-hydroxypyrene, 1-OH-Pyr)。由于共洗脱,2&3-OH-Flu代表2-OH-Flu和3-OH-Flu质量分数之和,1&9-OH-Phe代表1-OH-Phe和9-OH-Phe质量分数之和。

OSBs预处理方法和仪器分析方法参考Martinez和Kannan建立的固相萃取-高效液相色谱串联质谱法<sup>[16]</sup>,解冻尿液样品经萃取、淋洗、洗脱、浓缩等处理过程后,定容至0.5 mL甲醇/水(体积比为1:4)中,检测6种OSBs,目标物质包括o,o'-二酰酪氨酸(o,o'-dityrosine, diY)、8-OHDG、8-PGF<sub>2α</sub>、11β-前列腺素F<sub>2α</sub>(11β-prostaglandin F<sub>2α</sub>, 11-PGF<sub>2α</sub>)、15(R)-前列腺素F<sub>2α</sub>(15(R)-prostaglandin F<sub>2α</sub>, 15-PGF<sub>2α</sub>)和8-异,15(R)-前列腺素F<sub>2α</sub>(8-iso, 15(R)-prostaglandin F<sub>2α</sub>, 8,15-PGF<sub>2α</sub>)。

#### 1.2.3 质量控制

尿液样品预处理时,每24个尿液样品为一组,加入一个空白对照样品和一个空白加标样品,萃取前添加混合外标以监测回收率。空白对照样品和实际尿液样品中,OH-PAHs代标(<sup>13</sup>C<sub>6</sub>-1-OH-Nap、<sup>13</sup>C<sub>6</sub>-3-OH-Flu、<sup>13</sup>C<sub>6</sub>-3-OH-Phe、<sup>13</sup>C<sub>6</sub>-1-OH-Pyr)和<sup>13</sup>C<sub>6</sub>-6-

OH-Chr) 的平均回收率范围分别为 76.3% ~ 80.2% 和 66.2% ~ 84.0%，3 种 OSBs 代标 ( $^{15}\text{N}_5\text{-}8\text{-OHdG}$ 、 $^{13}\text{C}_{12}\text{-diY}$  和  $\text{D}_4\text{-8-PGF}_{2\alpha}$ ) 的平均回收率范围分别为 82.5% ~ 94.1% 和 62.9% ~ 73.6%。空白加标样品中 OH-PAHs 平均回收率范围为 78.1% ~ 134%，OSBs 平均回收率范围为 68.3% ~ 105%。OH-PAHs 和 OSBs 的检测限 (limit of detection, LOD) 分别为 0.0875 ~ 3.4300 ng/mL 和 0.0920 ~ 1.4600 ng/mL。尿液中 OH-PAHs 和 OSBs 质量浓度值 ( $\mu\text{g/L}$ ) 经尿肌酐 (creatinine, Cre) 校正, 以  $\mu\text{g/g Cre}$  表示。

#### 1.2.4 中介效应模型

采用中介效应模型分析 PAHs 暴露是否通过氧化应激和炎症反应的介导引起血压水平变化。该模型通过建立暴露变量 (OH-PAHs) - 中间变量 (OSBs 及 WBC) 模型和暴露变量 (OH-PAHs) - 结果 (高血压) 模型, 计算直接效应、中介效应和总效应, 分析流程如图 1 所示<sup>[17]</sup>。中介效应模型分析需满足以下 4 个前提条件:①暴露变量与中间变量之间的关联 (a) 具有统计学意义;②中间变量与结果之间的关联 (b) 具有统计学意义;③暴露变量与结果之间的关联 (c) 具有统计学意义;④所研究的生物机制具有生物学合理性。当满足上述前提条件时, 则按中介效应理论检验暴露变量对结果的直接效应 (c')。若 c' 无统计学意义, 表示仅有中介效应;若 c' 有统计学意义, 表示同时具有直接效应和中介效应, 需进一步比较 ab 与 c' 是否同号。若 ab 与 c' 异号, 表示具有遮掩效应; ab 与 c' 同号, 则为部分中介效应<sup>[18]</sup>。

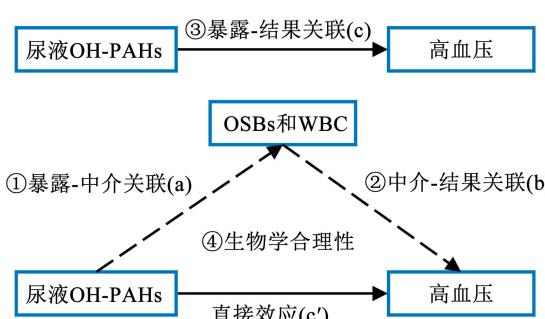


图 1 中介效应分析流程

Fig. 1 Flow of mediation effect analysis

#### 1.2.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验方法对年龄、身体质量指数 (body mass index, BMI) 和尿液中 OH-PAHs 进行正

态性检验, 符合正态分布的变量用平均值和标准偏差表示 ( $\bar{x} \pm s$ ), 非正态分布变量用中位数和第 25、75 百分位数表示 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]。基于 Mann-Whitney U 检验比较两组工人变量间的差异。对呈偏态分布的 OH-PAHs 和 OSBs 数据, 采用其对数转换值 ( $\lg$ ) 进行回归分析。将性别、年龄和 BMI 以连续或分类变量形式纳入二元 logistic 回归模型, 分析 OSBs 及 WBC 与血压升高风险之间的关联。采用多元线性回归模型分析 OH-PAHs 与 OSBs 及 WBC 之间的关系, 对性别、年龄和 BMI 等混杂因素进行了调整。利用 PROCESS 插件评估 OSBs 和 WBC 在 OH-PAHs 与血压关联中的中介作用 (model = 4, bootstrap = 5 000), 置信区间内不包含 0 时, 中介效应具有统计学意义。检验水准为双侧  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 实验结果

### 2.1 高血压组和正常血压组人群的基线特征及各生物标志物水平比较

石化工人基线特征和各生物标志物分布情况见表 1。746 名工人中, 高血压组 270 人 (占比 36.2%), 正常血压组 476 人 (占比 63.8%)。高血压组和正常血压组人群在性别、年龄、工龄和 BMI 上的差异具有显著性 ( $P < 0.001$ )。

高血压组和正常血压组人群尿液中  $\Sigma_{10}$  OH-PAHs 中位数质量分数分别为 23.5、20.5  $\mu\text{g/g Cre}$ , 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。高血压组人群尿液中 2-OH-Nap、2&3-OH-Flu 和 2-OH-Phe 水平显著高于正常血压组 ( $P < 0.05$ )。两组人群尿液中其他 6 种 OH-PAHs, 包括 1-OH-Nap、1&9-OH-Phe、3-OH-Phe、4-OH-Phe 和 1-OH-Pyr, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

石化工人尿液中  $\Sigma_6$  OSBs 质量分数范围为 2.09 ~ 211  $\mu\text{g/g Cre}$ 。8-OHdG 是最主要的 OSBs, 中位数质量分数为 15.8  $\mu\text{g/g Cre}$ 。高血压组人群尿液中 8-PGF<sub>2α</sub> 水平显著高于正常血压组 ( $P < 0.05$ ), 其他 5 种 OSBs (diY、8-OHdG、11-PGF<sub>2α</sub>、15-PGF<sub>2α</sub> 和 8,15-PGF<sub>2α</sub>) 水平在两组人群间的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。外周血 WBC 中位数为  $6.50 \times 10^9/\text{L}$ 。高血压组人群 WBC 显著高于正常血压组 ( $P < 0.001$ )。

### 2.2 尿液羟基多环芳烃与氧化应激及炎症的关系

表 2 展示了石化工人尿液 6 种 OSBs 和外周血 WBC 水平分别以连续变量纳入多元线性回归模型分析其与尿液中  $\Sigma_{10}$  OH-PAHs 之间的关系。

表1 高血压组和正常血压组人群的基线特征及各生物标志物水平

Tab. 1 Baseline characteristics and levels of biomarkers in hypertension and normal blood pressure groups

变量	总体(N=746)	高血压		P
		否(N=476)	是(N=270)	
性别(N)	男性	601	358	<0.001
	女性	145	118	
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	46.6 ± 7.9	45.0 ± 8.5	49.4 ± 5.5	<0.001
工龄( $\bar{x} \pm s$ , a)	25.4 ± 8.4	23.7 ± 9.1	28.4 ± 5.8	<0.001
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	24.9 ± 3.1	24.2 ± 3.0	26.1 ± 3.0	<0.001
OH-PAHs[ M( $P_{25}, P_{75}$ ), μg/g Cre ]	1-OH-Nap	5.59(3.18,10.2)	5.59(3.11,10.5)	5.57(3.35,9.53) 0.996
	2-OH-Nap	12.9(6.96,24.1)	11.9(6.75,23.7)	14.5(7.45,25.1) 0.040
	2&3-OH-Flu	1.30(0.829,2.46)	1.19(0.796,2.27)	1.67(0.872,2.80) <0.001
	1&9-OH-Phe	0.237(0.153,0.357)	0.229(0.148,0.337)	0.249(0.165,0.389) 0.078
	2-OH-Phe	0.100(0.067,0.150)	0.096(0.063,0.148)	0.111(0.075,0.154) 0.020
	3-OH-Phe	0.258(0.165,0.401)	0.246(0.161,0.398)	0.279(0.178,0.406) 0.190
	4-OH-Phe	0.058(0.034,0.094)	0.056(0.034,0.091)	0.062(0.035,0.100) 0.110
	1-OH-Pyr	0.201(0.128,0.317)	0.188(0.126,0.316)	0.220(0.130,0.329) 0.200
	Σ <sub>10</sub> OH-PAHs	21.4(12.6,37.7)	20.5(12.4,36.7)	23.5(13.0,39.0) 0.083
	diY	1.59(0.954,2.56)	1.57(0.949,2.55)	1.65(0.957,2.71) 0.633
OSBs[ M( $P_{25}, P_{75}$ ), μg/g Cre ]	8-OHdG	12.2(8.15,18.2)	12.1(7.97,18.2)	12.8(8.18,18.1) 0.455
	8-PGF <sub>2α</sub>	0.229(n.d.,0.349)	0.219(0.062,0.317)	0.260(n.d.,0.403) 0.021
	11-PGF <sub>2α</sub>	n.d.(n.d.,0.200)	n.d.(n.d.,0.199)	n.d.(n.d.,0.220) 0.767
	15-PGF <sub>2α</sub>	0.773(0.530,1.10)	0.768(0.514,1.08)	0.782(0.539,1.16) 0.561
	8,15-PGF <sub>2α</sub>	0.503(0.357,0.737)	0.484(0.347,0.705)	0.524(0.383,0.767) 0.060
	Σ <sub>6</sub> OSBs	15.8(11.4,22.8)	15.5(11.1,23.3)	16.3(11.7,22.5) 0.415
炎症因子[ M( $P_{25}, P_{75}$ ), 10 <sup>9</sup> /L ]	WBC	6.50(5.50,7.70)	6.40(5.30,7.40)	6.85(5.80,8.00) <0.001

注:P值由Mann-Whitney U检验得到,n.d.表示未检出。

表2 石化工人尿液中Σ<sub>10</sub> OH-PAHs 水平对尿液OSBs 及外周血WBC 影响的多元线性回归分析结果Tab. 2 Multiple linear regression analysis of urinary Σ<sub>10</sub> OH-PAHs, urinary OSBs and peripheral WBC in petrochemical workers

OSBs 或 WBC	B	95% I <sub>C</sub>	β	P
diY	0.143	0.073 ~ 0.213	0.146	<0.001
8-OHDG	0.136	0.077 ~ 0.196	0.161	<0.001
8-PGF <sub>2α</sub>	0.194	0.135 ~ 0.252	0.266	<0.001
11-PGF <sub>2α</sub>	0.184	0.089 ~ 0.279	0.201	<0.001
15-PGF <sub>2α</sub>	0.235	0.186 ~ 0.284	0.332	<0.001
8,15-PGF <sub>2α</sub>	0.208	0.161 ~ 0.256	0.308	<0.001
WBC	0.043	0.021 ~ 0.065	0.135	<0.001

注:B为未标准化回归系数,β为标准化回归系数,95% I<sub>C</sub>为95%置信区间。

在调整相关混杂因素后发现尿液中Σ<sub>10</sub> OH-PAHs与6种OSBs及WBC均呈极显著正相关( $P < 0.001$ )。标准化回归系数β越大,代表OH-PAHs的氧化损伤潜力越大,6种OSBs的β值的排列顺序为15-PGF<sub>2α</sub> > 8,15-PGF<sub>2α</sub> > 8-PGF<sub>2α</sub> > 11-PGF<sub>2α</sub> > 8-OHDG > diY。

6种OSBs和10种OH-PAHs之间的多元线性回归分析结果见图2。OH-PAHs个体对OSBs具有正面效应或负面效应,PAHs混合暴露对6种OSBs产生的正面效应之和均高于负面效应之和。4-OH-Phe、1&9-OH-Phe和1-OH-Nap是对diY产生正面效应的主要成分。类似地,1&9-OH-Phe、3-OH-Phe和2-OH-Phe在对8-OHDG的正面效应中起主导作用,3-OH-Phe、4-OH-Phe和1-OH-Pyr在对8-PGF<sub>2α</sub>的正面效应中起主导作用,3-OH-Phe、4-OH-Phe和1&9-OH-Phe在对11-PGF<sub>2α</sub>的正面效应中起主导作用,1&9-OH-Phe、3-OH-Phe和1-OH-Nap在对15-PGF<sub>2α</sub>的正面效应中起主导作用,3-OH-Phe、4-OH-Phe、1&9-OH-Phe和1-OH-Pyr在对8,15-PGF<sub>2α</sub>的正面效应中起主导作用。值得注意的是,2-OH-Nap在对diY产生的负面效应中发挥主要作用,2&3-OH-Flu在对11-PGF<sub>2α</sub>产生的负面效应中起主导作用。10种OH-PAHs中,主要是Phe的代谢产物显著提高了DNA损伤、脂质过氧化损伤和蛋白质过氧化损伤。

石化工人尿液中 10 种 OH-PAHs 和外周血 WBC 水平的多元线性回归分析结果见表 3。调整了相关混杂因素后,发现尿液中 2-OH-Nap 和 2&3-OH-Flu 质量分数每增加一个 lg 单位,外周血 WBC 水平分别升高 17.0% ( $\beta = 0.170, P = 0.002$ ) 和 23.3% ( $\beta = 0.233, P < 0.001$ );而 1-OH-Nap 和 1-OH-Pyr 质量分数每增加一个 lg 单位,外周血 WBC 水平分别下降 12.2% ( $\beta = -0.122, P = 0.013$ ) 和

13.6% ( $\beta = -0.136, P = 0.035$ ),几乎抵消了 2-OH-Nap 和 2&3-OH-Flu 导致的 WBC 水平升高。该结果与 Wang 等<sup>[19]</sup>报道的焦炉工人尿液中 1-OH-Pyr 与 WBC 水平显著负相关的研究结果一致 ( $\beta = -0.025, P = 0.039$ )。综上,总负面影响弱于正面作用效果 ( $\beta_{2\&3-OH-Flu} > \beta_{2-OH-Nap} > \beta_{1-OH-Nap} > \beta_{1-OH-Pyr}$ ),表明多环芳烃接触会引起石化工人 WBC 升高,诱导炎症反应。

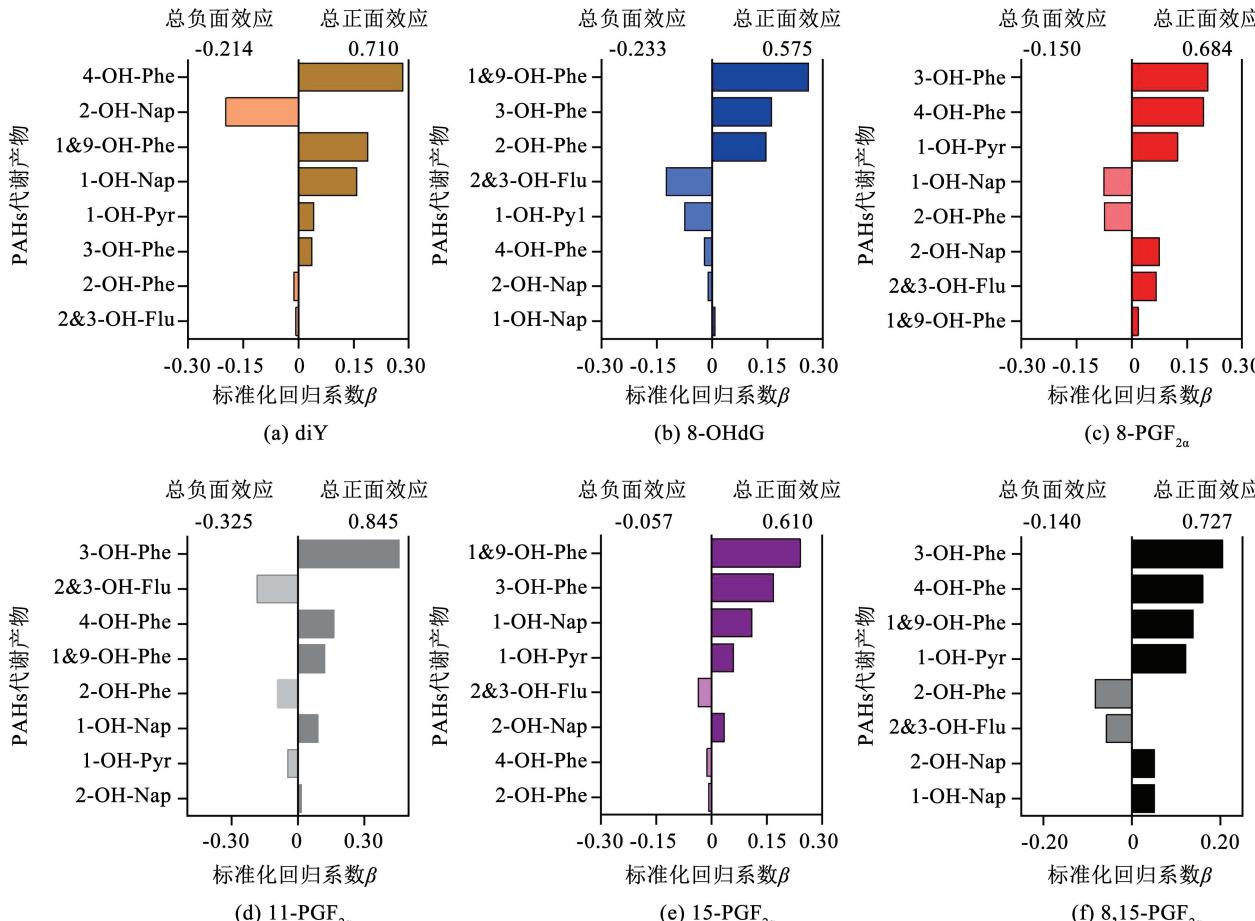


图 2 石化工人尿液中 PAHs 代谢产物与 OSBs 水平的多元线性回归分析结果

Fig. 2 Multiple linear regression analysis of urinary PAHs metabolites and oxidative stress biomarkers in petrochemical workers

表 3 石化工人尿液中 OH-PAHs 水平对外周血 WBC 影响的多元线性回归分析结果

Tab. 3 Multiple linear regression analysis of urinary OH-PAHs and peripheral WBC in petrochemical workers

影响因素	B	95% I <sub>C</sub>	β	P
1-OH-Nap	-0.538	-0.960 ~ -0.115	-0.122	0.013
2-OH-Nap	0.719	0.262 ~ 1.180	0.170	0.002
2&3-OH-Flu	1.100	0.600 ~ 1.600	0.233	< 0.001
1&9-OH-Phe	-0.130	-0.785 ~ 0.525	-0.023	0.697
2-OH-Phe	-0.216	-0.924 ~ 0.492	-0.038	0.549
3-OH-Phe	0.368	-0.431 ~ 1.170	0.065	0.366
4-OH-Phe	0.086	-0.363 ~ 0.535	0.017	0.706
1-OH-Pyr	-0.697	-1.350 ~ -0.048	-0.136	0.035

### 2.3 氧化应激和炎症在尿液羟基多环芳烃水平与高血压关系中的作用

将尿液中 OSBs 和外周血 WBC 水平以连续变量纳入二元 logistic 回归模型分析其与高血压发生风险之间的关系,结果见表 4。在调整了性别、年龄和 BMI 等混杂因素后,发现尿液中 8-PGF<sub>2α</sub> 质量分数每增加一个 lg 单位,高血压发生风险增加 6.16 倍 ( $R_0 = 6.16, 95\% \text{置信区间 } I_C = 1.19 \sim 32.00, P = 0.031$ ),而其他 OSBs 与高血压发生风险之间的关联无统计学意义 ( $P > 0.05$ );外周血 WBC 水平每增加一个 lg 单位,高血压发生风险增加 27.8 倍 ( $R_0 = 27.8, 95\% \text{置信区间 } I_C = 1.75 \sim 440, P = 0.018$ )。

**表4 石化工人尿液 OSBs 及外周血 WBC 水平对高血压影响的二元 logistic 回归分析结果**

Tab. 4 Binary logistic regression analysis of oxidative stress biomarkers and WBC with hypertension in petrochemical workers

影响因素	R <sub>0</sub>	95% I <sub>C</sub>	P
diY	0.920	0.311~2.730	0.880
8-OHdG	0.371	0.110~1.250	0.110
8-PGF <sub>2α</sub>	6.160	1.19~32.00	0.031
11-PGF <sub>2α</sub>	1.540	0.477~4.960	0.472
15-PGF <sub>2α</sub>	0.684	0.127~3.700	0.660
8,15-PGF <sub>2α</sub>	1.240	0.226~6.790	0.805
WBC	27.800	1.75~440	0.018

**表5 8-PGF<sub>2α</sub>和 WBC 在尿液中 OH-PAHs 与血压关系中的介导作用**

Tab. 5 Mediating effects of 8-PGF<sub>2α</sub> and WBC in the relationship between urinary OH-PAHs and blood pressure

OH-PAHs	中介变量	血压	总效应	直接效应	中介效应	中介比例/%
2-OH-Nap	8-PGF <sub>2α</sub>	SBP	4.32(0.322, 8.31)	3.40(-0.483, 7.35)	0.921(-0.138, 2.12)	—
	8-PGF <sub>2α</sub>	DBP	3.57(0.937, 6.20)	2.82(0.258, 5.43)	0.749(0.015, 1.62)	21.0
	WBC	SBP	2.11(-1.25, 5.47)	1.04(-2.35, 4.36)	1.06(0.369, 1.93)	—
	WBC	DBP	2.25(0.066, 4.43)	1.42(-0.727, 3.48)	0.834(0.361, 1.43)	37.0
2&3-OH-Flu	8-PGF <sub>2α</sub>	SBP	8.98(4.78, 13.2)	8.30(3.80, 12.8)	0.678(-0.776, 2.20)	—
	8-PGF <sub>2α</sub>	DBP	5.18(2.40, 7.97)	4.35(1.46, 7.22)	0.829(-0.189, 1.94)	—
	WBC	SBP	7.25(3.56, 10.9)	6.02(2.24, 9.83)	1.22(0.389, 2.24)	16.9
	WBC	DBP	4.69(2.29, 7.10)	3.67(1.39, 6.03)	1.02(0.449, 1.71)	21.8

注:效应值以 Bootstrap 法估计的系数及 95% 置信区间的下限(Boot LL I<sub>C</sub>)和上限(Boot UL I<sub>C</sub>)表示;模型校正了性别、年龄和 BMI。

### 3 讨论

以 10 种 OH-PAHs 作为评估石化工人多环芳烃接触情况的生物标志物, 分析了石化工人多环芳烃内暴露水平。前期研究发现, 与非职业暴露人群相比, 石化工人多环芳烃内暴露水平较高<sup>[9]</sup>。2-OH-Nap 是石化工人尿液中最主要的 OH-PAHs, 与相关报道发现 Nap 是石化行业最典型的特征污染物之一的结果一致<sup>[20]</sup>。

石化工人高血压比率为 36.2%, 高于黑龙江省普通成年人群(26.4%)<sup>[21]</sup>。Trasande 等<sup>[22]</sup>研究发现炼油厂附近学校在校儿童的收缩压和舒张压显著高于远离炼油厂学校的儿童( $P < 0.01$ ), 儿童血压水平与空气中 PAHs 污染水平显著正相关。综上, 石化厂多环芳烃接触可能会增加石化人群患高血压的风险。

高血压组石化人群尿液中 2-OH-Nap 和 2&3-OH-Flu 水平显著高于正常血压组。在本人前期研究中发现尿液中 2&3-OH-Flu 是诱发石化工人血压升高的危险因素之一( $R_0 = 1.96$ , 95% I<sub>C</sub> = 1.20~3.18,  $P = 0.007$ )<sup>[9]</sup>。Shiue 等<sup>[23]</sup>研究发现美国成年人群尿液中 4-OH-Phe 水平与高血压的发生显著相关。Lee 等<sup>[24]</sup>研究发现韩国成年人群高血压组尿液中 1-OH-Phe 水平显著高于非高血压对照组。Yin 等<sup>[4]</sup>研究发现尿液中 2-OH-Nap、2&3-OH-Flu、2&3-

基于 OH-PAHs 与 OSBs、WBC 及高血压发生风险之间的显著性关系, 分别以 2-OH-Nap 和 2&3-OH-Flu 为自变量, 8-PGF<sub>2α</sub> 和 WBC 为中介变量, 血压为因变量进行中介分析, 结果见表 5。调整了相关混杂因素后, 发现 8-PGF<sub>2α</sub> 和 WBC 在 2-OH-Nap 和舒张压的关系中有中介效应, 中介比例为 21.0% 和 37.0%。WBC 在 2&3-OH-Flu 引发收缩压和舒张压升高中起中介作用, 中介比例分别为 16.9% 和 21.8%, 8-PGF<sub>2α</sub> 在 2&3-OH-Flu 与血压之间无中介作用。

OH-Phe、4-OH-Phe、9-OH-Phe 和 1-OH-Pyr 是引起武汉市居民收缩压升高的主要危险因素, 2&3-OH-Flu、4-OH-Phe 和 9-OH-Phe 是引起舒张压升高的危险因素, 该研究结果与本研究 2-OH-Nap 和 2&3-OH-Flu 水平升高可能增加石化工人高血压发生风险的结果部分一致。非职业暴露人群高血压发生风险与大气中 PAHs 污染水平正相关<sup>[25]</sup>。Phe 是大气中最主要的 PAHs<sup>[26]</sup>, 这可能是尿液中其代谢产物成为引起普通成年群体血压升高危险因素的原因。

相对普通成年群体, 职业暴露人群 PAHs 内暴露水平对血压的影响较大。Alhamdow 等<sup>[5]</sup>研究发现瑞典南部烟囱清洁工人尿液中 2-OH-Phe、3-羟基苯并[a]芘和 3-羟基苯并[a]蒽水平与舒张压升高显著正相关。马一飞等<sup>[7]</sup>研究发现山西焦炉工人尿液中 1-OH-Nap 和 2-OH-Phe 是导致工人正常高值血压的危险因素。对于不同职业的人群, 导致血压升高的 PAHs 代谢产物的差异可能与生活习惯、工作场所多环芳烃暴露来源和接触方式等有关, 例如, Phe 作为煤炭等化石燃料燃烧的典型示踪物, 除了逸散到气相中, 也会大量附着在焦炉逸散物中的颗粒物上或烟囱飞灰中<sup>[27]</sup>, 而 Nap 和 Flu 作为石油产品泄露和挥发的典型指示剂, 主要存在于气相中<sup>[28~29]</sup>。本研究结果为加快生产工艺改革、优化作业防护措施提供了新的思路, 以降低 PAHs 呼吸暴露引发工人血压升高的风险。

为了解石化工人氧化损伤的类型和水平,测定了尿液中 6 种 OSBs 水平,其中,8-OHdG、4 种前列腺素 F<sub>2α</sub> 异构体和 diY 可分别用于评估 DNA 氧化损伤、脂质过氧化和蛋白质过氧化水平。分析 OH-PAHs 和 OSBs 之间的关系发现,相较于蛋白质氧化损伤,PAHs 暴露更易对石化工人造成脂质过氧化和 DNA 损伤。多环芳烃与芳香烃受体结合会导致氧化应激,大量流行病学研究均已证明多环芳烃暴露会引起 8-OHdG 和 8-PGF<sub>2α</sub> 水平升高<sup>[13,30-33]</sup>。在本研究中,Phe 的代谢产物显著提高了 DNA 损伤、脂质和蛋白质过氧化损伤。然而,尿液中 Phe 的代谢产物不是诱发石化工人血压升高的危险因素,说明氧化应激可能不是 PAHs 暴露诱导石化工人血压升高的主要途径。

多环芳烃暴露会诱导炎症反应,引起炎症指标水平升高,主要包括白细胞计数和 C 反应蛋白<sup>[34]</sup>。本研究石化工人尿液中 2-OH-Nap 和 2&3-OH-Flu 水平与外周血 WBC 升高显著正相关,与 Xu 等<sup>[35]</sup>报道的青少年尿液中 2-OH-Flu 与外周血 WBC 水平显著正相关的研究结果一致。此外,Everett 等<sup>[36]</sup>也发现 9-OH-Flu 与血清 C-反应蛋白升高有关。如前文所述,尿液中 2-OH-Nap 和 2&3-OH-Flu 是诱发石化工人血压升高的危险因素,说明炎症可能参与了 PAHs 暴露诱导的石化工人血压升高。

氧化应激和炎症反应在心血管疾病发展过程中发挥着重要的作用<sup>[11-12]</sup>。本研究发现尿液中仅脂质过氧化生物标志物 8-PGF<sub>2α</sub> 和外周血 WBC 与高血压发生风险之间显著正相关。进一步探讨 8-PGF<sub>2α</sub> 及 WBC 在 PAHs 暴露和血压升高风险关系发现,8-PGF<sub>2α</sub> 和 WBC 均在 2-OH-Nap 导致舒张压升高中起中介作用。Morales-Rubio 等<sup>[37]</sup>研究发现,怀孕小鼠子宫内含 PAHs 的超细颗粒暴露会引起胎盘和胎儿氧化应激和炎症,增加糖皮质激素皮质醇的水平,从而诱导肾素-血管紧张素系统的过度激活及相关蛋白的过度表达,最终引发雄性后代血压升高。糖皮质激素诱导的肾素-血管紧张素系统过度激活可能是 PAHs 暴露通过氧化应激和炎症引起石化工人血压升高的潜在机制。此外,仅 WBC 在 2&3-OH-Flu 导致血压升高中起中介作用,表明石化工人 PAHs 暴露与血压升高的关系可能主要是由炎症介导。炎症的主导作用可能是脂质的氧化也会导致炎症反应<sup>[38]</sup>。

## 4 结 论

1) 受工作场所多环芳烃暴露来源和接触方式的影响,尿液中 2-OH-Nap 和 2&3-OH-Flu 水平升高是引起石化工人血压升高的主要危险因素。

2) Phe 的代谢产物,主要是 1&9-OH-Phe、3-OH-Phe 和 4-OH-Phe 显著提高了 DNA 损伤、脂质和蛋

白质过氧化损伤。相较于蛋白质氧化损伤,PAHs 暴露更易对石化工人造成脂质过氧化和 DNA 损伤。

3) 尿液 8-PGF<sub>2α</sub> 和外周血 WBC 在石化工人尿液中 PAHs 代谢产物与血压的关系中具有中介作用,且 PAHs 暴露诱发石化工人血压升高主要由炎症介导。

## 参 考 文 献

- [1] WANG H, LIU D, LV Y, et al. Ecological and health risk assessments of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in soils around a petroleum refining plant in China: a quantitative method based on the improved hybrid model [J]. Journal of Hazardous Materials, 2024, 461: 132476. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2023.132476
- [2] LI Z, SANDAU C D, ROMANOFF L C, et al. Concentration and profile of 22 urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites in the US population [J]. Environmental Research, 2008, 107: 320. DOI: 10.1016/j.envres.2008.01.013
- [3] CUNHA V, VOOGS C, BIHANIC F L, et al. Mixture effects of oxygenated PAHs and benzo [a] pyrene on cardiovascular development and function in zebrafish embryos [J]. Environment International, 2020, 143: 105913. DOI: 10.1016/j.envint.2020.105913
- [4] YIN W, HOU J, XU T, et al. Obesity mediated the association of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbon with risk of cardiovascular events [J]. Science of the Total Environment, 2018, 616: 841. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.10.238
- [5] ALHAMDOW A, LINDH C, ALBIN M, et al. Early markers of cardiovascular disease are associated with occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons [J]. Scientific Reports, 2017, 7: 9426. DOI: 10.1038/s41598-017-09956-x
- [6] BARROS B, PAIVA A M, OLIVEIRA M, et al. Baseline data and associations between urinary biomarkers of polycyclic aromatic hydrocarbons, blood pressure, hemogram, and lifestyle among wildland firefighters [J]. Frontiers in Public Health, 2024, 12: 1338435. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1338435
- [7] 马一飞,姚喜元,王慧敏,等.焦炉工尿中多环芳烃代谢物和正常高值血压的关系[J].中国职业医学,2022,49(6):621  
MA Yifei, YAO Xiyuan, WANG Huimin, et al. Association between urinary polycyclic aromatic hydrocarbons metabolites and high-normal blood pressure in coke oven workers [J]. China Occupational Medicine, 2022, 49 (6): 621. DOI: 10.20001/j.issn.2095 - 2619.20221204
- [8] LIN X Y, LIU Y X, ZHANG Y J, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and DNA oxidative damage of workers in workshops of a petrochemical group [J]. Chemosphere, 2022, 303: 135076. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2022.135076
- [9] SUN Yu, KAN Ze, ZHANG Zifeng, et al. Association of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in workers with hypertension from a northeastern Chinese petrochemical industrial area [J]. Environmental Pollution, 2023, 323: 121266. DOI: 10.1016/j.envpol.2023.121266
- [10] WU X, CAO X, LINTELMANN J, et al. Assessment of the association of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, oxidative stress, and inflammation: a cross-sectional study in Augsburg, Germany [J]. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2022, 244: 113993. DOI: 10.1016/j.ijeh.2022.113993
- [11] PANDA P, VERMA H K, LAKKAKULA S, et al. Biomarkers of oxidative stress tethered to cardiovascular diseases [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, 2022: 9154295. DOI: 10.1155/2022/9154295
- [12] ZHANG Zengllei, ZHAO Lin, ZHOU Xingyu, et al. Role of

- inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: new insights and potential therapeutic targets [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 13: 1098725. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1098725
- [13] KUANG Dan, ZHANG Wangxhen, DENG Qifei, et al. Dose-response relationships of polycyclic aromatic hydrocarbons exposure and oxidative damage to DNA and lipid in coke oven workers [J]. *Environmental Science & Technology*, 2013, 47: 7446. DOI: 10.1021/es401639x
- [14] SUN Huižhen, HOU Jian, ZHOU Yun, et al. Dose-response relationship between urinary polycyclic aromatic hydrocarbons metabolites and urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in a Chinese general population [J]. *Chemosphere*, 2017, 174: 506. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.01.104
- [15] GUO Y, SENTHILKUMAR K, ALOMIRAH H, et al. Concentrations and profiles of urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites (OH-PAHs) in several Asian countries [J]. *Environmental Science & Technology*, 2013, 47: 2932. DOI: 10.1021/es305226
- [16] MARTINEZ M P, KANNAN K. Simultaneous analysis of seven biomarkers of oxidative damage to lipids, proteins, and DNA in urine [J]. *Environmental Science & Technology*, 2018, 52: 6647. DOI: 10.1021/acs.est.8b00883
- [17] VALERI L, VANDERWEELE T J. Mediation analysis allowing for exposure-mediator interactions and causal interpretation: theoretical assumptions and implementation with SAS and SPSS macros [J]. *Psychological Methods*, 2013, 18(2): 137. DOI: 10.1037/a0031034
- [18] 温忠麟, 叶宝娟. 中介效应分析: 方法和模型发展 [J]. 心理科学进展, 2014, 22(5): 731
- WEN Zhonglin, YE Baojuan. Analyses of mediating effects: the development of methods and models [J]. *Advances in Psychological Science*, 2014, 22(5): 731. DOI: 10.3724/SP.J.1042.2014.00731
- [19] WANG Yanhua, ZHAO Hongwei, WANG Ting, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons exposure and hematotoxicity in occupational population: a two-year follow-up study [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2019, 378: 114622. DOI: 10.1016/j.taap.2019.114622
- [20] RAVINDRA K, SOKHI R, VAN GRIEKEN R. Atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons: source attribution, emission factors and regulation [J]. *Atmospheric Environment*, 2008, 42: 2895. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2007.12.010
- [21] WANG Zengwu, CHEN Zuo, ZHANG Linfeng, et al. Status of hypertension in China results from the China hypertension survey, 2012—2015 [J]. *Circulation*, 2018, 137: 2344. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032380
- [22] TRASANDE L, URBINA E M, KHODER M, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons, brachial artery distensibility and blood pressure among children residing near an oil refinery [J]. *Environmental Research*, 2015, 136: 133. DOI: 10.1016/j.envres.2014.08.038
- [23] SHIUE I. Are urinary polycyclic aromatic hydrocarbons associated with adult hypertension, heart attack, and cancer? USA NHANES, 2011—2012 [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2015, 22: 16962. DOI: 10.1007/s11356-015-4922-8
- [24] LEE T W, KIM D H, RYU J Y. Association between urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and hypertension in the Korean population: data from the Second Korean National Environmental Health Survey (2012—2014) [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10: 17142. DOI: 10.1038/s41598-020-74353-w
- [25] LI C K, LI Y Y, LIU H Y, et al. Long-term exposure to high particulate matter pollution and incident hypertension: a 12-year cohort study in northern China [J]. *Journal of Human Hypertension*, 2021, 35: 1129. DOI: 10.1038/s41371-020-00443-x
- [26] ZHU Fujie, MA Wanli, HU Pengtuan, et al. Temporal trends of atmospheric PAHs: implications for the influence of the clean air action [J]. *Journal of Cleaner Production*, 2021, 296: 126494. DOI: 10.1016/j.jclepro.2021.126494
- [27] WANG X T, MIAO Y, ZHANG Y, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in urban soils of the megacity Shanghai: occurrence, source apportionment and potential human health risk [J]. *Science of the Total Environment*, 2013, 447: 80. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.12.086
- [28] WANG Qing, LIU Min, YU Yingpeng, et al. Characterization and source apportionment of PM2.5-bound polycyclic aromatic hydrocarbons from Shanghai city, China [J]. *Environmental Pollution*, 2016, 218: 118. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.08.037
- [29] ZHENG Liugen, OU Jinping, LIU Meng, et al. Seasonal and spatial variations of PM10-bounded PAHs in a coal mining city, China: distributions, sources, and health risks [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2019, 169: 470. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.11.063
- [30] ZHENG Jianheng, ZHENG Weiwei, ZHOU Ying, et al. Heavy exposure of waste collectors to polycyclic aromatic hydrocarbons in a poor rural area of Middle China [J]. *Environmental Science & Technology*, 2018, 52: 8866. DOI: 10.1021/acs.est.8b02024
- [31] LU Shaoyou, LI Yanxi, ZHANG Jianqing, et al. Associations between polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and oxidative stress in people living near e-waste recycling facilities in China [J]. *Environment International*, 2016, 94: 161. DOI: 10.1016/j.envint.2016.05.021
- [32] YANG Qiaoyun, QIU Xinghua, LI Ran, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and oxidative stress for a rural population from the North China plain [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2015, 22: 1760. DOI: 10.1007/s11356-014-3284-y
- [33] LI Hailing, YAO Chunyang, HE Chang, et al. Coking-produced aromatic compounds in urine of exposed and nonexposed populations: exposure levels, source identification, and model-based health implications [J]. *Environmental Science & Technology*, 2023, 57: 15379. DOI: 10.1021/acs.est.3c04906
- [34] HENNIG F, FUKS K, MOEBUS S, et al. Association between source-specific particulate matter air pollution and hs-CRP: local traffic and industrial emissions [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2014, 122: 703. DOI: 10.1289/ehp.1307081
- [35] XU Cheng, LIU Qian, LIANG Jingjia, et al. Urinary biomarkers of polycyclic aromatic hydrocarbons and their associations with liver function in adolescents [J]. *Environmental Pollution*, 2021, 278: 116842. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.116842
- [36] EVERETT C J, KING D E, PLAYER M S, et al. Association of urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and serum C-reactive protein [J]. *Environmental Research*, 2010, 110: 79. DOI: 10.1016/j.envres.2009.09.010
- [37] MORALES-RUBIO R A, ALVARADO-CRUZ I, MANZANO-LEÓN N, et al. In utero exposure to ultrafine particles promotes placental stress-induced programming of renin-angiotensin system-related elements in the offspring results in altered blood pressure in adult mice [J]. *Particle and Fibre Toxicology*, 2019, 16(1): 7. DOI: 10.1186/s12989-019-0289-1
- [38] ARAUJO J A, BARAJAS B, KLEINMAN M, et al. Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress [J]. *Circulation Research*, 2008, 102: 589. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.164970