

Review on Effects of Air Pollution on Cardiovascular System

Xiaochen Su¹, Zhaoting Chen¹, Kaiwei Yao¹, Yifeng Zhang², Xiaochen Yang¹,
Chunjie Lan¹, Hongyu Wang¹

¹Shanxi Medical University, Taiyuan Shanxi

²Hubei University of Medicine, Shiyan Hubei

Email: 15735012346@163.com

Received: Oct. 16th, 2018; accepted: Oct. 31st, 2018; published: Nov. 7th, 2018

Abstract

Air pollution is an important factor hurting human health, which can severely injury the Respiratory, Circulatory, Nervous and Immune System. While cardiovascular disease is the first cause of people death all over the world. Recently, researches have found that breathing in particulate matter, sulfur oxide, oxynitride, ozone and other pollutants in the air would harm the Cardiovascular System and increase the morbidity and mortality of cardiovascular disease. The major mechanism may involve inflammation, oxidative stress, autonomic imbalance, myocardial damage, hemodynamics and vascular structure changes. This article summarizes the research progress in effects of air pollution on Cardiovascular System at home and aboard.

Keywords

Air Pollution, Cardiovascular Disease, Particulate Matter, Sulfur Oxide, Oxynitride, Ozone

空气污染致心血管系统损伤的研究进展

苏晓晨¹, 陈朝婷¹, 姚凯魏¹, 张益丰², 杨晓晨¹, 兰春杰¹, 王红宇¹

¹山西医科大学, 山西 太原

²湖北医药学院, 湖北 十堰

Email: 15735012346@163.com

收稿日期: 2018年10月16日; 录用日期: 2018年10月31日; 发布日期: 2018年11月7日

摘要

空气污染是威胁人类健康的重要因素, 对人体呼吸、循环、神经、免疫系统都有极大的损伤, 而心血管

文章引用: 苏晓晨, 陈朝婷, 姚凯魏, 张益丰, 杨晓晨, 兰春杰, 王红宇. 空气污染致心血管系统损伤的研究进展[J]. 临床医学进展, 2018, 8(9): 807-812. DOI: 10.12677/acm.2018.89135

疾病是全球居民各种死亡原因中的第一位。近年来研究显示吸入空气中的大气颗粒物(PM)、二氧化硫(SO₂)、氮氧化物(NO_x)、臭氧(O₃)等污染物,都会引发心血管系统的损伤,导致心血管疾病发病率和死亡率的升高,炎症反应、氧化应激损伤、自主神经调节异常、心肌损伤、血流动力学和血管结构改变等可能是空气污染物致心血管系统损伤的主要机制。本文就目前国内外空气污染致心血管系统损伤的研究进展做一综述。

关键词

空气污染, 心血管疾病, 大气颗粒物(PM), 二氧化硫(SO₂), 氮氧化物(NO_x), 臭氧(O₃)

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着科学技术和经济的飞速发展,工业化和城市化进程不断加快,与此同时产生的一系列环境问题,尤其是空气污染问题,对人类健康和社会的可持续发展造成了巨大的威胁。空气污染会引发呼吸系统疾病进而损害健康,这一点毋庸置疑,然而近年来,越来越多的证据表明,吸入空气污染物与心血管疾病的发病率和死亡率也存在因果关系[1],流行病学调查发现,吸入空气污染物会促进心力衰竭、心律失常、缺血性心脏病和心脏骤停等疾病的发生,增加心血管疾病的发病率和死亡率[2]。随着研究的不断深入,人们对空气污染导致心血管系统的损伤及其相关机制的认识已有了很大的进展。

空气污染可以用使空气受到污染的若干污染物的浓度来评价,主要包括颗粒物(Particulate Matter, PM)、二氧化硫(SO₂)、臭氧(O₃)、氮氧化物(NO_x)、一氧化碳(CO)等。吸入人体内的空气污染物不仅会损伤肺脏和呼吸系统,而且会进入血液循环,到达人体其它部位,对心血管[3]、神经[4]等重要系统造成损伤。空气污染物的成分复杂,不同污染物引起的损伤也是不同的,因此探讨空气污染物对健康的损害是非常复杂的。本文对各种空气污染物引起心血管系统的损伤及其可能机制做一综述,为系统阐明空气污染的致病机制和实施相应的健康预防措施提供科学依据。

2. 大气颗粒物(PM)与心血管系统

大气颗粒物(Particulate Matter, PM)是目前影响我国空气质量的主要污染物,根据空气动力学等效直径可分为以下四种:直径 < 0.1 μm 的超细颗粒物(UFP)、直径 < 2.5 μm 的细颗粒物(PM_{2.5})、直径在 2.5 μm 和 10 μm 之间的粗颗粒物(PM_{10~2.5})和直径 < 10 μm 的可吸入颗粒物(PM₁₀)。大量国内外流行病学调查已证实大气颗粒物 PM,尤其是 PM₁₀ 和 PM_{2.5} 与心血管疾病的发生具有相关性,董凤鸣等[5]在北京的研究指出大气中 PM₁₀ 的浓度每升高 10 μg/m³,所关联的心血管疾病超额危险度为 0.63% (95% CI: 0.02%~1.28%); Neophytou 等[6]的研究指出空气中 PM₁₀ 的浓度每升高 10 μg/m³,心血管系统的死亡率增加 2.43%;董莹等[7]的研究显示 2014~2016 年大气 PM_{2.5} 污染引起某市城区 6105 名居民过早死亡以及 7972 例心血管疾病住院; Lee 等[8]在国外进行的一项对 50 万成年人 16 年的随访研究发现: PM_{2.5} 每升高 10.5 μg/m³,缺血性心肌病、心律失常及心脏性猝死的发病风险增加 8%~18%。同时,近年来的一些动物实验也证实了颗粒物对心血管系统的损伤作用,如袁凌珂等[9]通过动物实验表明吸入颗粒污染物会损伤大鼠心脏组织,引发心血管系统的炎症反应; Gao 等[10]对心肌梗死模型大鼠气管滴注 PM_{2.5} 溶液

后发现模型鼠心功能恶化加剧, 短期死亡率增加。

大气颗粒物(PM)导致心血管系统的损伤机制可能涉及以下几点: 1)炎症和氧化应激: PM通过呼吸作用进入肺部, 引起局部细胞损伤、炎症反应和系统氧化应激反应, 造成CRP、IL-6、TNF等[11]和活性氧、自由基等[12]含量增加, 这些炎症因子和氧化应激产物进入血液, 会损害心血管系统的正常结构和功能, 继而增加心血管疾病的发生率; 2)自主神经调节异常: 正常心脏活动受窦房结的自律性控制, 而窦房结自律细胞的活动由交感神经和迷走神经共同支配, 吸入颗粒物可刺激自主神经系统, 改变心脏自主神经的自律性、传导性和复极化过程[2], 这种心脏神经调节失衡易引发致死性心律失常和急性心血管事件的发生; 3)心脏直接损伤: 直径 $<0.1\ \mu\text{m}$ 的超微颗粒物能够穿过肺上皮细胞直接进入血液循环, 作用于心脏的颗粒物会通过直接阻断心肌离子通道、中断细胞的信号通路改变通道的调节、增加T型钙离子通道活性等途径影响心肌离子通道[13]; 4)血液系统及血管结构损伤: 颗粒物的吸入通过上述机制可致心率、心律、血压、血管功能以及血流动力学的改变, 并加速血栓形成和血管重建, 促使类脂沉积[14], 导致动脉粥样硬化的发生和加速进展。

3. 二氧化硫(SO₂)与心血管系统

二氧化硫是目前最主要的大气污染物之一, 其引起的广泛性、全球性空气污染, 已受到了全球各个国家的高度重视。煤、天然气的燃烧, 硫化矿石的熔炼以及含硫原料的加工生产等均能产生SO₂, 中国是燃煤大国, 由燃煤产生的SO₂占其排放总量的80%以上, 虽然我国针对空气污染现象进行了相关治理, 也取得了一定的成效, 但目前我国的SO₂污染形势仍不容乐观。SO₂是一种无色有刺激气味的气体, 被人和动物吸入后, 经呼吸道进入血液循环, 不仅能引起呼吸系统损伤和疾病, 而且对心、脑、肝、肾、脾等多种器官都可产生损伤作用, 是一种全身性毒物[15]。崔亮亮等[16]在济南市的研究指出, SO₂浓度每升高 $10\ \mu\text{g}/\text{m}^3$, 可使当天居民心血管疾病应急呼叫事件增加0.41% (95% CI: 0.10%~0.72%), SO₂浓度升高会增加高血压、冠心病、中风等疾病的急诊风险; Sunyer等[17]在欧洲的研究也证明了环境污染与人群心血管疾病的关系: SO₂可独立引起心血管疾病的发生, 空气中SO₂浓度每增加 $100\ \mu\text{g}/\text{m}^3$, 缺血性心脏病的发生率增加0.7%。SO₂在血液和其他组织中的含量会随吸入空气中SO₂浓度的增加而成比例增加, 长期接触SO₂气体可增加心律失常、缺血性心脏病、肺心病等心血管疾病的发病率和死亡率。

二氧化硫对心血管系统的作用机制主要有: 1)氧化损伤: 心脏的膜性结构发达, 脂质分子含量丰富, 易受脂质过氧化作用, 吸入的SO₂不仅会产生自由基使心脏脂质过氧化作用增加, 而且会使GSH、GSH-Px及SOD等抗氧化物质水平下降[18], 扰乱氧化与抗氧化平衡状态, 导致脂质过氧化的发生, 严重损害心血管系统的正常结构和功能, SO₂自由基损伤学说是目前学界认可最为广泛的一种毒性机制; 2)气体信号分子作用: 研究发现, 内源性的H₂S和SO₂是继一氧化氮(NO)和一氧化碳(CO)之后的气体信号分子家族新成员, 在高血压、动脉粥样硬化、肺动脉高压、缺血再灌注损伤和心肌损伤等许多心血管疾病中具有重要的病理生理学意义[19], 生理浓度的内源性SO₂对心血管系统具有一定的保护作用, 吸入的外源性SO₂进入血液循环, 会影响心血管系统的这种调节作用, 导致心血管疾病的发生; 3)离子通道功能改变: 高浓度SO₂及其衍生物可以引起大鼠血压下降、血管环舒张、心脏收缩力下降, 这些心血管功能的改变与L-型钙通道、ATP敏感的钾通道等离子通道有关[20]; 同时, SO₂衍生物可剂量依赖性的增大心肌细胞钠、钾、L-型钙电流, 增大心肌细胞的传导性和兴奋性[21], SO₂及其衍生物改变离子通道功能, 易导致心律失常等严重心血管疾病的发生。

4. 氮氧化物(NO_x)与心血管系统

氮氧化物(NO_x)包括很多种, 主要有一氧化氮(NO)、二氧化氮(NO₂)、一氧化二氮(N₂O)、三氧化二

氮(N_2O_3)等, 这些化合物在光、热或湿等条件下极其不稳定, 易转化为稳定的 NO 及 NO_2 , NO 也能被强氧化成 NO_2 , 故一般将 NO_2 作为检测氮氧化物的指标, NO_2 是一种高度不溶、具有活性自由基的气体, 其排放量随着目前全球汽车数量的增加而呈快速增长的趋势。马洪群等[22]的 meta 分析结果显示: NO_2 浓度平均每增加 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 短期内居民每日死亡率风险平均增加 1.4%, 心脑血管疾病死亡率风险增加 1.3%; 欧洲的一项研究[23]显示长期暴露于 NO_2 会增加心肌梗死疾病的发病率, 并且呈一定的剂量效应; 崔亮亮等[16]的研究发现, NO_2 浓度每升高 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 会使当天居民心血管疾病应急呼叫事件增加 0.99% (95% CI: 0.27%~1.71%), NO_2 与心脏病、心房颤动、高血压、冠心病以及缺血性心脏病等心血管单病种疾病风险存在相关性。

氮氧化物(NO_x)导致心血管系统损伤的机制主要有: 1)系统炎症反应: 氮氧化物吸入人体后, 能形成亚硝酸和硝酸, 对组织产生强烈的刺激作用, 引起机体的炎症反应, 影响血液成分和血流状态, 增加心血管疾病的发病率; 2)缺氧: 氮氧化物形成的亚硝酸进入血液后, 能与血红蛋白结合生成高铁血红蛋白, 导致组织或器官缺氧, 同时继发于呼吸系统疾病的呼吸功能障碍也会加重机体的缺氧, 诱发心血管系统疾病; 3)心肌损伤: 动物实验显示, NO_2 长时间暴露会损伤大鼠心肌细胞线粒体, 使线粒体膜电位和活性下降, 氧化磷酸化能力减弱, 自身合成能力下降, 破坏了心肌线粒体的正常功能[24]。心肌线粒体功能障碍是心血管疾病发生的重要原因, 心肌的损伤极易导致严重心血管疾病的发生。

5. 臭氧(O_3)与心血管系统

O_3 是大气中的一种微量气体, 天然来源的 O_3 是地球的保护伞, 可以保护地球表面生物抵抗太阳紫外线的照射, 而由燃煤、机动车尾气及石油化工等排放的挥发性有机化合物和氮氧化物在阳光下发生反应产生的 O_3 属于人为污染, 目前我国 O_3 超标现象相对广泛。 O_3 的化学活性极高, 可参与许多大气光化学反应, 引起酸雨、光化学烟雾、大气能见度降低等污染现象, 直接或间接对人体健康造成损伤。陈琦等[25]的研究表明, 大气中 O_3 质量浓度每增加 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 人群非意外死亡风险增加 0.79%, 心血管系统疾病死亡率增加 1.25%; Atkinson 等[26]的研究也显示空气中 O_3 的质量浓度每升高 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 心血管疾病死亡率增加 1.01%; O_3 浓度升高还会使心肌梗死、高血压以及妊娠高血压的发病风险增加[27] [28] [29], O_3 暴露致心血管系统损伤也是空气污染威胁人类健康的重要因素。

O_3 导致心血管系统损伤的可能机制主要有: 1)氧化损伤: 臭氧吸入体内后, 迅速转化为活性很强的反应性活性氧种类(ROS), 氧化不饱和脂肪酸, 形成脂质过氧化产物(LOPs), 对心血管系统, 特别是心脏组织, 造成严重的氧化损伤; 2)调节转录: 动物实验显示臭氧的暴露可以上调心脏组织 eNOS 基因和动脉中 MMP-2、ICAM-1mRNA 基因的表达[30], 影响血管结构和内皮功能, 从而破坏心血管系统的正常调节; 3)炎症及凝血功能异常: 臭氧暴露也会引起系统炎症反应, 使 CRP、TNF- α 、IL-6 等炎症因子以及可溶性 P 选择素(sP-selectin)、凝血因子 VIIc 等凝血反应相关因子升高, 容易改变正常血流状态, 导致血栓和动脉粥样硬化的发生。

6. 总结与展望

空气污染物可分为颗粒物和气态污染物, 目前学界对大气颗粒物(PM)致心血管损伤的研究最多, 而近年来气态污染物如二氧化硫(SO_2)、氮氧化物(NO_x)、臭氧(O_3)等损伤心血管系统的研究报道也在不断增加。不同的空气污染物损害心血管系统存在一些相似的致病机制, 如吸入各种污染物均会引发机体的炎症反应和刺激肺部迷走神经导致自主神经调节异常等, 而同时这些污染物又各有其独特的损伤机制, 如 SO_2 和 O_3 具有较强的氧化损伤作用、 NO_x 可形成亚硝酸, 与血红蛋白结合生成高铁血红蛋白引起缺氧等, 从整体来看, 吸入空气污染物导致心血管系统损伤主要集中在炎症反应、氧化应激损伤、自主神经

调节异常、心肌损伤、血流动力学和血管结构改变等方面。然而, 空气污染物是成分复杂的复合物, 对心血管系统的毒性作用是由多种机制共同联系作用的结果, 不是单一的作用机制就可以独立解释的, 虽然既往的研究对各种空气污染物成分及其与心血管疾病的关系都进行了较为深入的研究, 但目前学界仍需要尽早建立学说对空气污染物致心血管系统损伤的机制进行完整系统的解释, 以便在未来针对污染物的致病机制进一步研究相应的防治措施, 以降低空气污染对人体健康的损害。

空气污染导致心血管系统损伤已是不争的事实, 而心血管疾病是全球居民死亡的首要原因, 而且随着生活压力的增大和人口老龄化的进一步加剧, 心血管疾病的发病率和死亡率呈逐年上升的趋势[31]。如何预防心血管疾病, 降低心血管疾病的发生率与死亡率也已成为相关学者研究的热点, Yorifuji 等[32]的研究显示, 采取管制行动减少空气污染使东京地区居民的三年总死亡率降低了 6.0%, 心血管疾病死亡率降低了 1.1%。因此, 只有尽早通过科学证据使广大群众了解相关知识, 对心血管疾病高危人群采取相应的防护措施, 同时落实行动加大对空气污染的治理, 才能降低心血管疾病的发病率和死亡率, 提高人们的健康水平和生活质量。

参考文献

- [1] Brook, R.D., Rajagopalan, S., Pope 3rd, C.A., *et al.* (2010) Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease: An Update to the Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **121**, 2331-2378. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d8e3e1>
- [2] 李彦, 李一石. 空气污染与心律失常的相关性研究[J]. 心血管病学进展, 2014, 35(3): 305-308.
- [3] Mannucci, P.M. (2013) Airborne Pollution and Cardiovascular Disease: Burden and Causes of an Epidemic. *European Heart Journal*, **34**, 1251-1253. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf045>
- [4] Calderón-Garcidueñas, L., Engle, R., Mora-Tiscareño, A., *et al.* (2011) Exposure to Severe Urban Air Pollution Influences Cognitive Outcomes, Brain Volume and Systemic Inflammation in Clinically Healthy Children. *Brain and Cognition*, **77**, 345-355. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2011.09.006>
- [5] 董凤鸣, 莫运政, 李国星, 等. 大气颗粒物(PM10/PM2.5)与人群循环系统疾病死亡关系的病例交叉研究[J]. 北京大学学报(医学版), 2013, 45(3): 398-404.
- [6] Neophytou, A.M., Yiallourous, P., Coull, B.A., *et al.* (2013) Particulate Matter Concentrations During Desert Dust Outbreaks and Daily Mortality in Nicosia, Cyprus. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, **23**, 275-280. <https://doi.org/10.1038/jes.2013.10>
- [7] 董莹, 许国章, 王爱红, 等. 2014-2016 年某市城区 PM2.5 污染对居民健康危害及经济损失评估[J]. 中国预防医学杂志, 2018, 19(8): 579-582.
- [8] Lee, B.J., Kim, B. and Lee, K. (2014) Air Pollution Exposure and Cardiovascular Disease. *Toxicological Research*, **30**, 71-75. <https://doi.org/10.5487/TR.2014.30.2.071>
- [9] 袁凌珂, 章明徐, 朱娉, 等. 不同浓度大气细颗粒污染物 PM2.5 对心脏组织功能的影响[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(19): 2942-2944.
- [10] Gao, Y., Lv, J., Lin, Y., *et al.* (2014) Effects of β Adrenoceptor Subtypes on Cardiac Function in Myocardial Infarction Rats Exposed to Fine Particulate Matter (PM 2.5). *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 308295. <https://doi.org/10.1155/2014/308295>
- [11] Ruckerl, R., Greven, S., Ljungman, P., *et al.* (2007) Air Pollution and Inflammation (Interleukin-6, C-Reactive Protein, Fibrinogen) in Myocardial Infarction Survivors. *Environmental Health Perspectives*, **115**, 1072-1080. <https://doi.org/10.1289/ehp.10021>
- [12] Tao, F., Gonzalez-Flecha, B. and Kobzik, L. (2003) Reactive Oxygen Species in Pulmonary Inflammation by Ambient Particulates. *Free Radical Biology and Medicine*, **35**, 327-340. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(03\)00280-6](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(03)00280-6)
- [13] 药红梅, 吕吉元. 大气颗粒物致心血管疾病的可能机制[J]. 环境与职业医学, 2008, 25(6): 611-614.
- [14] Kaiser, J. (2005) How Dirty Air Hurts the Heart. *Science*, **307**, 1858-1859. <https://doi.org/10.1126/science.307.5717.1858b>
- [15] 孟紫强, 张波, 秦国华. 二氧化硫对小鼠不同组织器官的氧化损伤作用[J]. 环境科学学报, 2001, 21(6): 769-773.
- [16] 崔亮亮, 牛纪伦, 于坤坤, 等. 2013-2015 年济南市大气污染物 SO₂ 和 NO₂ 对居民心血管疾病应急呼叫事件影响

- 的急性效应[J]. 山东大学学报, 2018, 56(10).
- [17] Sunyer, J., Ballester, F., Tertre, A.L., *et al.* (2003) The Association of Daily Sulfur Dioxide Air Pollution Levels with Hospital Admissions for Cardiovascular Diseases in Europe (The Aphea-II Study). *European Heart Journal*, **24**, 752-760. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(02\)00808-4](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(02)00808-4)
- [18] Yargicoglu, P., Sahin, E., Gümüşlü, S., *et al.* (2007) The Effect of Sulfur Dioxide Inhalation on Active Avoidance Learning, Antioxidant Status and Lipid Peroxidation during Aging. *Neurotoxicology and Teratology*, **29**, 211-218. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.11.002>
- [19] 黄娅茜, 唐朝枢, 杜军保, 等. 含硫气体信号分子对心血管调节的效应及机制研究进展[J]. 生理科学进展, 2017, 48(1): 4-11.
- [20] Zhang, Q. and Meng, Z. (2009) The Vasodilator Mechanism of Sulfur Dioxide on Isolated Aortic Rings of Rats: Involvement of the K⁺ and Ca²⁺ Channels. *European Journal of Pharmacology*, **602**, 117-123. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.11.030>
- [21] Nie, A. and Meng, Z. (2007) Sulfur Dioxide Derivatives Modulate Na/Ca Exchange Currents and Cytosolic [Ca²⁺]_i in Rat Myocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **358**, 879-884. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.05.008>
- [22] 马洪群, 崔莲花. 大气污染物(SO₂、NO₂)对中国居民健康效应影响的 meta 分析[J]. 职业与健康, 2016, 32(8): 1038-1044.
- [23] Grazuleviciene, R., Maroziene, L., Dulskiene, V., *et al.* (2004) Exposure to Urban Nitrogen Dioxide Pollution and the Risk of Myocardial Infarction. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, **30**, 293-298. <https://doi.org/10.5271/sjweh.797>
- [24] 侯美伊, 桑楠. 二氧化氮(NO₂)吸入暴露对大鼠心肌线粒体的损伤作用[J]. 应用与环境生物学报, 2014, 20(6): 1033-1038.
- [25] 陈琦, 孙宏, 陈晓东. 南京市臭氧短期暴露人群急性健康效应研究[J]. 江苏预防医学, 2017, 28(4): 366-368.
- [26] Atkinson, R.W., Butland, B.K., Dimitroulopoulou, C., *et al.* (2016) Long-Term Exposure to Ambient Ozone and Mortality: A Quantitative Systematic Review and Meta-Analysis of Evidence from Cohort Studies. *BMJ Open*, **6**, 1-11. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009493>
- [27] Chiu, H.F., Weng, Y.H., Chiu, Y.W., *et al.* (2017) Short-Term Effects of Ozone Air Pollution on Hospital Admissions for Myocardial Infarction: A Time-Stratified Case-Crossover Study in Taipei. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, **80**, 251-257. <https://doi.org/10.1080/15287394.2017.1321092>
- [28] Coogan, P.F., White, L.F., Yu, J., *et al.* (2017) Long-Term Exposure to NO₂ and Ozone and Hypertension Incidence in the Black Women's Health Study. *American Journal of Hypertension*, **30**, 367-372.
- [29] Hu, H., Ha, S. and Xu, X. (2017) Ozone and Hypertensive Disorders of Pregnancy in Florida: Identifying Critical Windows of Exposure. *Environmental Research*, **153**, 120-125. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.12.002>
- [30] Zhou, H.H., Chen, S.D., Xu, Y., *et al.* (2013) Multiple Pharmacological Actions of Yiqi Huatan Decoction in a Model of Depression in Rats. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **19**, 200-205. <https://doi.org/10.1007/s11655-012-1024-z>
- [31] 张干深, 罗丽莎, 崔芳芳, 等. 1990 年与 2015 年中国心血管病危险因素疾病负担分析[J]. 中国卫生统计, 2018, 35(3): 375-379.
- [32] Yorifuji, T., Kashima, S. and Doi, H. (2016) Fine-Particulate Air Pollution from Diesel Emission Control and Mortality Rates in Tokyo: A Quasi-Experimental Study. *Epidemiology*, **27**, 769-778. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000546>

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：acm@hanspub.org