·综 述·

臭氧对气道炎症性疾病影响的研究进展

蒋宛平，谷 伟*
（南京医科大学附属南京医院（南京市第一医院）呼吸科，江苏南京 210006）

摘要：地表臭氧污染对人类呼吸系统的健康产生严重威胁，吸入臭氧在气道炎症性疾病发生、发展中的作用及其机制是当前研究热点。吸入的臭氧主要与气道表面的衬液成分发生反应而降解，同时产生活性氧、脂质过氧化物及其他产物，从而刺激肺泡巨噬细胞及气道上皮细胞等，激活与炎症相关的细胞信号通路及促炎症消退脂质介质改变，进而促进气道炎症的发生、发展。该文就臭氧吸入后呼吸道损伤过程中的炎症表型及炎症产生的相关机制作一综述。

关键词：臭氧；气道炎症；氧化应激；脂质过氧化物；支气管哮喘；慢性阻塞性肺炎
中图分类号：R562；R563.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）11-1192-007
引用：蒋宛平，谷伟. 臭氧对气道炎症性疾病影响的研究进展[J]. 世界临床药物，2024，45（11）：1192-1198. DOI：10.13683/j.wph.2024.11.013

Research progress about effects and mechanisms of ozone on airway inflammation diseases

JIANG Wanping, GU Wei*
（*Department of Respiratory, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China*）

Abstract: Ground-level ozone pollution poses an existential threat to the health of the human respiratory system, and the role and mechanism of ozone inhalation in the occurrence and development of airway inflammatory diseases are research hotspots. Inhaled ozone mainly reacts with the components of the airway surface liquid and then degrades, while producing reactive oxygen species, lipid oxidation products and other products, thereby stimulating alveolar macrophages and airway epithelial cells, activating cell signaling pathways related to inflammation and changing in pro-inflammatory lipid mediators. All these changes promote the occurrence and development of airway inflammation. This article reviewed the inflammatory phenotypes and related mechanisms of inflammation during the process of ozone-inhalation injury.

Key words: ozone; airway inflammatory; oxidative stress; lipid oxidation products; asthma; chronic obstructive pulmonary disease

臭氧是一种具有强氧化性的气体，是光化学烟雾中的代表性污染物。地表环境中的臭氧由多种化学前体通过光化学反应产生，并受环境中的前体物浓度、地表温度及太阳辐射等因素影响[1]。人体吸入臭氧后会引起呼吸系统损伤，影响多种气道炎症性疾病的发生、发展。一项基于全球疾病负担2017基本框架进行估算的研究显示，2017年臭氧污染导致我国178 187人［95%不确定区间（uncertainty interval，UI）：67 650～286 229］死亡，同时也导致每10万人中伤残调整生命年为138.1人年（95%UI：52.4～222.0）[2]。根据世界卫生组织（World Health Organization，WHO）全球空气质量标准指南（Air Quality Guidelines，AQG）2021的数据，我国人口的臭氧暴露加权水平在全球203个国家中处于

收稿日期：2024-06-14
作者简介：蒋宛平，硕士研究生，研究方向：慢性气道炎症性疾病。
通信作者：谷伟，主任医师，科主任，硕士生导师，研究方向：慢性气道炎症性疾病。

中后水平[3]，臭氧污染防治仍然任重道远。本文将重点阐述吸入臭氧后，呼吸道损伤过程中的气道炎症表型变化及炎症产生的相关机制。

1 吸入臭氧引起呼吸道损伤

1.1 臭氧的理化特性

臭氧是氧气的同素异形体，常温下呈淡蓝色，具有刺激性臭味，是一种化学性质极其不稳定的强氧化性气体。环境中的臭氧主要通过呼吸的方式进入人体。在人体气道、肺泡腔表面覆有一层气道表面衬液，能够抵御包括臭氧在内的刺激性气体或病原体对气道上皮细胞的直接损伤[4]。气道表面衬液主要由水和电解质组成，还含有磷脂、胆固醇、蛋白质及小分子抗氧化剂（尿酸盐、抗坏血酸盐、谷胱甘肽等）。一般认为，臭氧在体内的吸收主要是反应性吸收[5]，即体内吸入的臭氧主要在与气道表面衬液成分的反应过程中降解，并在降解过程中产生活性氧（reactive oxygen species，ROS）和二次氧化产物［脂质过氧化物（lipid oxidation products，LOP）］，从而刺激肺泡巨噬细胞及气道上皮细胞等，并诱导多种促炎和免疫因子产生，激活炎症相关信号通路[6]。

1.2 ROS 形成与氧化应激

臭氧生成的 ROS 主要包括过氧化氢和各种自由基（如羟基自由基和超氧物自由基等）[7]。内源性 ROS 在正常生理功能中必不可少，例如其能在细胞信号转导过程中作为第二信使发挥重要功能[8]。但当吸入臭氧等毒性物并在体内生成过多 ROS，引起机体中氧化 / 抗氧化系统失衡，氧化应激就会产生负面影响，表现为对核酸、脂质和蛋白质的破坏，并进一步导致细胞代谢改变及功能障碍[9]。这是臭氧诱导炎症反应的基本机制，其中包括多种固有免疫细胞在臭氧暴露条件下的氧化应激反应，如慢性臭氧暴露下自然杀伤细胞（natural killer cell，NK）的干扰素（interferon，IFN）-γ 表达下降，抑制 IFN-γ/ 白介素（interleukin，IL）-12 信号通路，从而影响树突状细胞（dendritic cells，DC）向纵隔淋巴结归巢[10]。持续臭氧暴露下小鼠鼻黏膜出现从中性粒细胞炎症到嗜酸性细胞炎症的转化，同时伴有辅助型 T 细胞 2 细胞因子的过度表达[11]。正因为如此，高剂量抗氧化剂 *N*- 乙酰半胱氨酸（*N*-acetylcysteine，NAC）可预防并逆转臭氧诱导的气道炎症。动物试验显示，NAC 不仅可减轻臭氧诱导的模型小鼠的支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）中炎症细胞聚集及气道平滑肌增生，还能逆转气道高反应性（airway hyperresponsiveness，AHR）[12]。

1.3 脂质过氧化与气道炎症

臭氧吸入后与气道表面衬液中的脂质成分发生氧化反应，生成具有更高亲水性、可溶性和扩散性的 LOP，包括 4- 羟壬烯醛、丙二醛及异前列烷等[13]，这类物质能作为臭氧信号的第二信使。LOP 具有细胞毒性作用，可破坏蛋白质、核酸及脂质，在分解过程中产生新的自由基，还能通过调节促炎细胞因子和转录因子表达，增强局部炎症反应[14—15]。臭氧能增强小鼠 BALF 中多种类二十烷酸和氧化脂质（即 LOP）的表达，包括 20- 羟基二十烷四烯酸（20-hydroxyeicosatetraenoic acid，20-HETE），并促进趋化因子 IL-8 水平升高。既往研究表明，20-HETE 与臭氧诱导的 AHR 密切相关[16]。臭氧还能作用于胆固醇中的不饱和双键，将其转化为氧化固醇。目前诸多研究证实臭氧暴露过程中氧化固醇的促炎效应[17—19]，其在气道衬液中形成，与肝 X 受体（liver X receptor，LXR）-α 及 LXR-β 形成脂蛋白加合物，LXR 则能调节胆固醇转运蛋白（如三磷酸腺苷结合盒式转运蛋白 A1）的合成，维持胆固醇稳态，并会影响核因子（nuclear factor，NF）-κB 及炎症信号转导[20]。氧化甾醇与 LXR 信号通路相互作用，影响调节胆固醇流出和脂肪酸合成的基因表达，并增强与臭氧暴露相关促炎信号通路的活性[21]。此外，还有一类脂质介质的表达改变被认为可能在臭

氧诱导炎症的过程中发挥作用，这类脂质统称促炎症消退脂质介质（specialized pro-resolving mediators，SPM），主要包括脂氧素、消退素及保护素等。SPM具有细胞类型特异性和免疫消退作用，参与调节不同阶段的炎症反应，如中性粒细胞的迁移聚集、活化，以及清除凋亡的粒细胞、巨噬细胞的摄取[22—23]。

2 臭氧对气道炎症性疾病发生发展的影响

空气中常见污染物包括臭氧及可吸入颗粒物（particulate matter，PM），二者对人体的损害一般取决于环境条件、暴露剂量及个人易感性。臭氧作为一种光化学污染物，受地表温度和太阳辐射等多种因素影响，太阳辐射强度越强、地表温度越高，光化学反应速度越快，所生成的臭氧浓度越高。环境中的前体物浓度也对臭氧浓度有影响。研究显示，近年来中国人口密集、工业发达的华东、华中及华北地区的臭氧增长速度较西南和华南地区更高[24]。此外，青少年、老年人及有呼吸系统基础疾病者是臭氧污染的高危人群。

2.1 支气管哮喘（bronchial asthma）

臭氧暴露可诱导支气管哮喘的发生、发展。Zhao等[25]发现，臭氧短期暴露与青少年群体呼出气一氧化氮升高及外周血C反应蛋白水平升高有关。2021年北欧地区的一项临床研究表明，空气污染暴露（二氧化氮、PM_{10}及臭氧）与全年龄段人群的支气管哮喘发作风险增加有关，尤其是青少年人群，暴露于$PM_{2.5}$和臭氧不仅会诱发支气管哮喘发作，还会增加肺功能损伤的风险[26]。美国一项研究显示，臭氧浓度增加10 ppb，5～14岁及15～64岁支气管哮喘患者的入院率分别增加4.7%和1.8%，而65岁以上支气管哮喘患者住院率变化不大[27]。表明环境臭氧浓度与支气管哮喘患者入院率显著相关，支气管哮喘患者对臭氧暴露的易感性呈年龄依赖性，其中青少年人群的易感性较高，这可能与青少年人群呼吸系统、免疫系统发育相对不成熟以及更多的户外运动时间相关。

2.2 慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）

长期臭氧暴露是COPD危险因素之一，而短期的臭氧浓度变化也与COPD急性加重具有明显相关性。Medina-Ramon等[28]的研究表明，在美国的36个城市，环境臭氧浓度每增加5 ppb，COPD患者住院率将增加0.27%。Ko等[29]的回顾性分析表明，臭氧暴露与COPD急性加重显著相关，臭氧浓度每增加10 μg/m^3，患者急性加重住院的相对危险度增加0.034。Yao等[30]的研究显示，中国城市2019年季节性臭氧浓度最高时是WHO 2021年AQG的2.1倍，差距为68.5 μg/m^3；2019年因臭氧导致的COPD死亡人数为77 737人，若室外臭氧浓度降至WHO 2021年AQG水平，其中98%应可避免。在当前中国城市人口老龄化的大背景下，采取更严格的臭氧控制措施对于COPD的防治具有重要意义。

3 臭氧诱导气道炎症的机制及干预措施

3.1 针对ROS及氧化应激相关通路的干预

在呼吸道暴露于环境臭氧并产生有害氧化应激的过程中，高水平ROS引起的氧化还原失衡起核心作用，因而直接针对氧化还原反应，抑制过量ROS、炎症也是当前富有潜力的一种治疗策略[31—32]。硫氧还蛋白（thioredoxin，TRX）是一种氧化还原作用蛋白，可通过二硫键-硫醇交换来维持各种分子的还原状态。在细胞质中，TRX可单独或与过氧化物酶协同作用，清除自由基[33]。目前已有小鼠模型证实TRX对香烟烟雾诱导的肺气肿具有改善作用[34]。TRX通过抑制关键的炎症相关转录因子［如p38丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）和NF-κB］来阻断氧化应激，并直接清除氧自由基，从而抑制气道炎症的产生，改善COPD中的进行性肺损伤。NAC是一种硫醇化合物，通过直接或间接清除自由基而发挥强大的抗氧化作用[35]。在暴露于臭氧的小鼠模型中，NAC已被证实可抑制小气道炎症和肺气肿的产生，并在一定程度上逆转

臭氧诱导的黏液细胞增生及肺损伤[36]。此外，NAC 可独立于核转录因子红系 2 相关因子 2 减弱小鼠 II 型肺泡上皮细胞中香烟烟雾诱导的氧化损伤[37]，II 型肺泡上皮细胞是肺泡中的干细胞群，与 COPD 模型小鼠肺气肿的形成相关。因此，上述针对氧化应激相关途径的药物能够通过对氧化还原系统的精准调节，改善臭氧诱导的高水平 ROS 所致的肺损伤。

3.2 针对介导臭氧作用的细胞表面受体的干预

现有研究表明，暴露于空气污染物引起的免疫反应由特定的 Toll 样受体（Toll-like receptors，TLR）依赖机制介导，TLR2 和 TLR4 被认为是臭氧效应中起关键作用的两种主要受体[38]。臭氧对固有免疫反应具有启动效应，如增强巨噬细胞上 TLR2 和 TLR4 表达以及对各自激动剂的功能反应[39—40]。暴露于 0.4 ppm 臭氧会增加特应性哮喘患者痰液中肺巨噬细胞 TLR4 的表达[41]。透明质酸（hualuronic acid，HA）与臭氧暴露诱导的 TLR4 介导的肺部炎症有关，臭氧暴露可诱导 HA 生成，HA 的主要受体是 CD44。动物试验证实，CD44 缺陷小鼠暴露于臭氧后未出现 AHR，且肺部炎症减轻[38]。

3.3 针对介导臭氧作用的细胞内信号通路的干预

有证据表明，在哮喘模型小鼠中 p38MAPK 信号通路参与介导臭氧诱发的气道炎症、气道重塑及 AHR[42]。在卵清蛋白激发小鼠哮喘的情况下，单独使用 p38MAPK 抑制剂 SB239063 可预防臭氧诱导的小鼠气道阻力升高、肺顺应性降低和肺泡灌洗液 IL-13 水平升高[43]。而单独使用抗氧化剂 α- 生育酚能减轻支气管周围炎症，降低肺组织中肿瘤坏死因子 -α 及 IL-5 表达水平，减少肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞和肺巨噬细胞的数量，p38MAPK 抑制剂和抗氧化剂的联合使用可增强这种效应，表明 p38MAPK 信号通路和氧化应激在臭氧诱导的哮喘进展中均具有一定作用[44]。此外，还有其他信号通路与臭氧诱导的炎症、组织损伤及 AHR 有关。IL-10 过表达对 NF-κB 介导的臭氧所诱导的小鼠气道炎症起保护作用[45—46]。在小鼠试验中，预防性给予表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）激酶抑制剂 PD153035 可防止臭氧诱导的 EGFR 在 Y1068（自磷酸化）位点磷酸化，并显著减轻肺部炎症[47]。

3.4 SPM 调节臭氧诱导肺部炎症

组织炎症是一个活跃的动态过程，由促炎症和促炎症消退的特异性信号介质介导。在炎症消退过程中，肺脂质代谢转变为产生 SPM[48]。SPM 或其下游信号通路表达水平降低可能是臭氧诱导炎症效应的驱动因素之一[49]。SPM 是由二十碳五烯酸等前体脂肪酸在肺内通过 5/12/15- 脂肪氧化酶代谢内源性合成。研究显示，臭氧暴露会降低 SPM 及其前体脂肪酸水平，而在臭氧暴露前外源性给予 SPM 前体脂肪酸 14- 羟基二十二碳六烯酸和 17- 羟基二十二碳六烯酸，可减轻 SPM 及 SPM 前体水平下降，从而降低趋化因子 IL-1β、IL-6 和 CXCL1 的表达，并减少肺泡灌洗液中炎症细胞[50]。SPM 通过 G 蛋白偶联白三烯 B4 受体 1、脂氧素 A4（lipoxin A4，ALX）/ 甲酰肽受体 2（formyl peptide receptor，FPR2）和趋化因子样受体（chemokine-like receptor，CMKLR）-1 调节促分解分子途径[51]。在臭氧暴露后的炎症过程中会出现上述功能的丧失[52]，而 CMKLR-1 和 ALX/FPR2 信号可增强巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬功能，减少促炎细胞因子的产生，并促进抗炎细胞因子的产生[51]。

4 结语

臭氧暴露会增加肺内 ROS 的生成，进而激活肺巨噬细胞和气道上皮细胞内与 ROS 相关的细胞表面受体及细胞内信号通路，从而增强炎症及细胞因子的表达；同时也能降低肺内 SPM 的表达水平。上述机制影响臭氧诱导的肺部炎症过程，并参与气道炎症性疾病如支气管哮喘、COPD 的发生、发展，而相应的防治重点不仅在于对易感人群进行早期干预和污染防护，也需要采取更严格的臭氧控制措施。

臭氧对气道炎症性疾病的影响可能通过多种互相协同的分子机制及信号通路来实现，针对 ROS 及氧化应激相关通路，TRX 及 NAC 等抗氧化剂被证明能够减轻肺部损伤；针对 TLR、p38MAPK 及 EGFR 等信号转导通路的干预被证明能够改善臭氧诱导的肺部炎症；针对肺脂质代谢，SPM 水平被证明与臭氧诱导的肺部炎症相关。上述通路及相关药物的研发目前方初见端倪，未来为臭氧暴露治疗开发准确、有效的干预靶点，针对易感人群建立切实、精确的预防体系，这些都任重而道远，期望本文能为相关研究提供参考，促进未来研究发展。

参考文献：

[1] Li A, Zhou Q, Xu Q. Prospects for ozone pollution control in China: an epidemiological perspective[J]. Environ Pollut, 2021, 285:117670.

[2] Yin P, Brauer M, Cohen AJ, *et al*. The effect of air pollution on deaths, disease burden, and life expectancy across China and its provinces, 1990–2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet Planet Health, 2020, 4(9): e386-e398.

[3] Liu JH, He C, Si YJ, *et al*. Toward better and healthier air quality: global $PM_{2.5}$ and O_3 pollution status and risk assessment based on the New WHO Air Quality Guidelines for 2021[J]. Glob Chall, 2024, 8(4): 2300258.

[4] Smith GJ, Tovar A, Kanke M, *et al*. Ozone-induced changes in the murine lung extracellular vesicle small RNA landscape[J]. Physiol Rep, 2021, 9(18): e15054.

[5] Smyth T, Georas SN. Effects of ozone and particulate matter on airway epithelial barrier structure and function: a review of *in vitro* and *in vivo* studies[J]. Inhal Toxicol, 2021, 33(5): 177-192.

[6] Choudhary I, Vo T, Paudel K, *et al*. Compartment-specific transcriptomics of ozone-exposed murine lungs reveals sex- and cell type-associated perturbations relevant to mucoinflammatory lung diseases[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2021, 320(1): L99-L125.

[7] Lelieveld S, Wilson J, Dovrou E, *et al*. Hydroxyl radical production by air pollutants in epithelial lining fluid governed by interconversion and scavenging of reactive oxygen species[J]. Environ Sci Technol, 2021, 55(20): 14069-14079.

[8] Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress[J]. Curr Biol, 2014, 24(10): R453-462.

[9] Rivas-Arancibia S, Hernandez-Orozco E, Rodriguez-Martinez E, *et al*. Ozone pollution, oxidative stress, regulatory T cells and antioxidants[J]. Antioxidants(Basel), 2022, 11(8): 1553.

[10] Ge MQ, Kokalari B, Flayer CH, *et al*. Cutting edge: Role of NK cells and surfactant protein d in dendritic cell lymph node homing: effects of ozone exposure[J]. J Immunol, 2016, 196(2): 553-557.

[11] Kumagai K, Lewandowski R, Jackson-Humbles DN, *et al*. Ozone-induced nasal type 2 immunity in mice is dependent on innate lymphoid cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, 54(6): 782-791.

[12] Li F, Wiegman C, Seiffert JM, *et al*. Effects of *N*-acetylcysteine in ozone-induced chronic obstructive pulmonary disease model[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80782.

[13] Qiao L, Chen Z, Takada C, *et al*. Quantitative evaluation on the degradation process of the pulmonary surfactant monolayer when exposed to low-level ozone of ambient environment[J]. Anal Chem, 2022, 94(24): 8651-8658.

[14] Kadiiska MB, Basu S, Brot N, *et al*. Biomarkers of oxidative stress study V: ozone exposure of rats and its effect on lipids, proteins, and DNA in plasma and urine[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 61: 408-415.

[15] Leroy P, Tham A, Wong H, *et al*. Inflammatory and repair pathways induced in human bronchoalveolar lavage cells with ozone inhalation[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0127283.

[16] Cooper PR, Mesaros AC, Zhang J, *et al*. 20-HETE mediates ozone-induced, neutrophil-independent airway hyper-responsiveness in mice[J]. PLoS One, 2010, 5(4): e10235.

[17] Perryman A, Speen AM, Kim HYH, *et al*. Oxysterols modify NLRP2 in epithelial cells, identifying a mediator of ozone-induced inflammation[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2021, 65(5): 500-512.

[18] Guillemot-Legris O, Muccioli GG. The oxysterome and its receptors as pharmacological targets in inflammatory diseases[J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(21): 4917-4940.

[19] Kim D, Lee KM, Lee C, *et al*. Pathophysiological role of

27-hydroxycholesterol in human diseases[J]. Adv Biol Regul, 2022, 83: 100837.

[20] Zhao L, Lei WR, Deng C, *et al*. The roles of liver X receptor α in inflammation and inflammation-associated diseases[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(7): 4807-4828.

[21] Speen AM, Kim HH, Bauer RN, *et al*. Ozone-derived oxysterols affect liver X receptor (LXR) signaling: a potential role for lipid-protein adducts[J]. J Biol Chem, 2016, 291(48): 25192-25206.

[22] 王静旭, 夏海发, 姚尚龙. 促炎症消退介质通过调节免疫细胞促进炎症消退的机制研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(7): 873-876.

[23] Yang AL, Wu YJ, Yu GG, *et al*. Role of specialized pro-resolving lipid mediators in pulmonary inflammation diseases: mechanisms and development[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 204.

[24] He C, Wu Q, Li B, *et al*. Surface ozone pollution in China: trends, exposure risks, and drivers[J]. Front Public Health, 2023, 11: 1131753.

[25] Zhao TY, Markevych I, Standl M, *et al*. Short-term exposure to ambient ozone and inflammatory biomarkers in cross-sectional studies of children and adolescents: results of the GINIplus and LISA birth cohorts[J]. Environ Pollut, 2019, 255(Pt 2): 113264.

[26] Nordeide Kuiper I, Svanes C, Markevych I, *et al*. Lifelong exposure to air pollution and greenness in relation to asthma, rhinitis and lung function in adulthood[J]. Environ Int, 2021, 146: 106219.

[27] Zu K, Liu XB, Shi LH, *et al*. Concentration-response of short-term ozone exposure and hospital admissions for asthma in Texas[J]. Environ Int, 2017, 104: 139-145.

[28] Medina-Ramon M, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of ozone and PM_{10} on hospital admissions for pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease: a national multicity study[J]. Am J Epidemiol, 2006, 163(6): 579-588.

[29] Ko FWS, Tam W, Wong TW, *et al*. Temporal relationship between air pollutants and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong[J]. Thorax, 2007, 62(9): 780-785.

[30] Yao MY, Hu Y, Zhang A, *et al*. COPD deaths attributable to ozone in 2019 and future projections using the WHO AQG 2021 in urban China[J]. Eco Environ Health, 2022, 1(4): 251-258.

[31] Checa J, Aran JM. Airway redox homeostasis and inflammation gone awry: from molecular pathogenesis to emerging therapeutics in respiratory pathology[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9317.

[32] Barnes PJ. Oxidative stress-based therapeutics in COPD[J]. Redox Biol, 2020, 33: 101544.

[33] Yang B, Lin YM, Huang YB, *et al*. Thioredoxin (TRX): A redox target and modulator of cellular senescence and aging-related diseases[J]. Redox Biol, 2024, 70: 103032.

[34] Sato A, Hoshino Y, Hara T, *et al*. Thioredoxin-1 ameliorates cigarette smoke-induced lung inflammation and emphysema in mice[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 325(2): 380-388.

[35] Pedre B, Barayeu U, Ezerina D, *et al*. The mechanism of action of *N*-acetylcysteine (NAC): the emerging role of H_2S and sulfane sulfur species[J]. Pharmacol Ther, 2021, 228: 107916.

[36] Balansky RB, D'Agostini F, Zanacchi P, *et al*. Protection by *N*-acetylcysteine of the histopathological and cytogenetical damage produced by exposure of rats to cigarette smoke[J]. Cancer Lett, 1992, 64(2): 123-131.

[37] Messier EM, Day BJ, Bahmed K, *et al*. *N*-acetylcysteine protects murine alveolar type Ⅱ cells from cigarette smoke injury in a nuclear erythroid 2-related factor-2-independent manner[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 48(5): 559-567.

[38] Bauer RN, Diaz-Sanchez D, Jaspers I. Effects of air pollutants on innate immunity: the role of Toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(1): 14-24.

[39] Zhao C, Liao JP, Chu WL, *et al*. Involvement of TLR2 and TLR4 and Th1/Th2 shift in inflammatory responses induced by fine ambient particulate matter in mice[J]. Inhal Toxicol, 2012, 24(13): 918-927.

[40] Patial S, Saini Y. Lung macrophages: current understanding of their roles in ozone-induced lung diseases[J]. Crit Rev Toxicol, 2020, 50(4): 310-323.

[41] Hernandez ML, Lay JC, Harris B, *et al*. Atopic asthmatic subjects but not atopic subjects without asthma have enhanced inflammatory response to ozone[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(3): 537-544.

[42] Zhou R, Chen XY. Dexmedetomidine represses TGF-β_1-

induced extracellular matrix production and proliferation of airway smooth muscle cells by inhibiting MAPK signaling pathway[J]. Allergol Immunopathol(Madr), 2022, 50(2): 16-22.

[43] Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K, *et al*. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms[J]. Int J Environ Res Public Health, 2013, 10(9): 3886-3907.

[44] Bao AH, Yang H, Ji J, *et al*. Involvements of p38MAPK and oxidative stress in the ozone-induced enhancement of AHR and pulmonary inflammation in an allergic asthma model[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 216.

[45] Backus GS, Howden R, Fostel J, *et al*. Protective role of interleukin-10 in ozone-induced pulmonary inflammation[J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(12): 1721-1727.

[46] Zhang YY, Fei X, Zhang X, *et al*. Adipose-derived mesenchymal stem cells suppress ozone-mediated airway inflammation in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Mol Immunol, 2022, 151: 95-102.

[47] Feng FF, Jin YF, Duan LJ, *et al*. Regulation of ozone-induced lung inflammation by the epidermal growth factor receptor in mice[J]. Environ Toxicol, 2016, 31(12): 2016-2027.

[48] Aubeux D, Peters OA, Hosseinpour S, *et al*. Specialized pro-resolving lipid mediators in endodontics: a narrative review[J]. Bio Med Central Oral Health, 2021, 21(1): 276.

[49] Leuti A, Fazio D, Fava M, *et al*. Bioactive lipids, inflammation and chronic diseases[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2020, 159: 133-169.

[50] Kilburg-Basnyat B, Reece SW, Crouch MJ, *et al*. Specialized pro-resolving lipid mediators regulate ozone-induced pulmonary and systemic inflammation[J]. Toxicol Sci, 2018, 163(2): 466-477.

[51] Serhan CN, Chiang N. Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution[J]. Curr Opin Pharmacol, 2013, 13(4): 632-640.

[52] Cabello N, Mishra V, Sinha U, *et al*. Sex differences in the expression of lung inflammatory mediators in response to ozone[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 309(10): L1150-L1163.

（编辑：王　佳）