

اثرات قلبی عروقی الودگی هوا

خلاصه

الودگی هوا متشکل از الاینده های گازی و ذرات معلق نظیر دی اکسید نیتروژن و اوزون است. ذرات معلق بر اساس اندازه خود به ذرات دانه درشت و ذرات ریز و فوق ریز طبقه بندی می شوند. هدف ما مرور منابعی در خصوص مطالعات آزمایشی و اپیدمیولوژیک بر روی اثرات قلبی عروقی الودگی هوای فضای باز است. مطالعات نشان داد که افزایش $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ در مواجهه بلند مدت در برابر $\text{PM}_{2.5}$ با افزایش 11 درصدی در مرگ و میر قلبی عروقی مرتبط بود. افزایش مرگ و میر قلبی عروقی مربوط به مواجهه بلند و کوتاه مدت به دی اکسید نیتروژن بود. مواجهه در برابر ترافیک جاده و الودگی هوا مربوط به افزایش خطر اتراسکلروز می باشد. این خطر حتی زمانی که غلظت کم تر از استاندارد های محیطی بود افزایش یافت. گونه اکسیژن رادیکال منجر به اختلال اندوتلیال، فعال سازی مونوسیت و برخی تغییرات پروتئینیک در لیپوپروتئین می شود که موجب شروع تشکیل پلاک می شود.

مقدمه

آلودگی هوا، یک مسئله سلامت عمومی مهم می باشد که منجر به مرگ نابهنگام میلیون ها نفر در سرتاسر دنیا می شود. بیماری های قلبی عروقی عامل 60 تا 80 درصد مرگ و میر های مرتبط با آلودگی می باشد (1). بر اساس کمپین راه اندازی شده در سال 2015 توسط انجمن کاردیولوژی اروپا، که هدف آن افزایش آگاهی در خصوص اثرات نامطلوب محیط بر روی قلب می باشد، ما یک مرور منابعی را در خصوص اثرات قلبی عروقی آلودگی هوا انجام دادیم. اگرچه مواجهه با هر دو آلودگی هوای فضای باز و بسته، اثر قوی بر روی بیماری های قلبی عروقی دارد، ما به مرور منابع در خصوص آلودگی هوای فضای باز می پردازیم. ما سپس برخی شواهد پاتوفیزیولوژیکی را ارائه کرده و یک ارزیابی شماتیک بر مسیرهای مکانیستی مرتبط کننده مواجهه آلودگی هوا با رویدادهای بالینی خواهیم داشت. ما هم چنین داده های اخیر در خصوص اثرات سودمند اقدامات پیشگیرانه و نیز مسیرهای آینده را برای غلبه بر محدودیت ها در تحقیقات محیطی ارائه می کنیم.

اصول و مبانی آلودگی هوا

تعریف کلی

آلودگی هوا متشکل از اجزای ذرات معلق (PM) و گاز می‌باشد. ذرات معلق به صورت ذرات دانه درشت (قطر کم‌تر از 10 میکرومتر، بزرگ‌تر از 2.5 میکرومتر)، ذرات ریز (کم‌تر از 2.5 میکرومتر، بزرگ‌تر از 0.1 میکرومتر) و ذرات فوق ریز (نانوذرات، قطر کم‌تر از 0.1 میکرومتر) طبقه بندیمی شوند. ذرات معلق دارای یک ترکیب متفاوت بر اساس منبع و منشأ خود می‌باشند. ذرات کربناته حاصل منابع احتراق نظیر دود خودروها یا گرمایش منازل مسکونی می‌باشند، در حالی که ذرات معدنی مربوط به گرد و غبارهای بیابانی و گرد و غبارهای معدنی حاصل از کشاورزی می‌باشند. ذرات کربنه دارای بنیان کربنی هستند با این حال در سطح خود حامل مقداری مواد شیمیایی آلی نظیر هیدروکربن‌های آروماتیک پلی سایکلیک و فلزات واکنش پذیر (2) می‌باشند. آلاینده‌های گازی، اکسیدهای نیتروژن از جمله دی اکسید نیتروژن (NO_2) و نیتریک اکسید (NO)، ازن، دی اکسید گوگرد (SO_2)، ترکیبات آلی فرار و مونوکسید کربن (CO) می‌باشند. دی اکسید گوگرد و نیتروژن اکسید علاوه بر سمیت خود، منجر به تشکیل ذرات از طریق واکنش‌های فتوشیمیایی اتمسفری پیچیده نظیر آمونیاک از فعالیت‌های کشاورزی می‌شوند. چون آن‌ها حاصل تبدیلات گازی هستند، این ذرات موسوم به ذرات ثانویه بوده و اساساً متشکل از ترکیبات معدنی نظیر آمونیاک، سولفات و نیترات می‌باشند. اوزون، یک آلاینده گازی ثانویه می‌باشد که از طریق یک واکنش فتوشیمیایی شامل نور خورشید و پیش سازهای گازی نظیر اکسید نیتروژن یا ترکیبات آلی فرار ایجاد می‌شود.

منابع آلودگی هوای فضای باز

در اروپا، عملیات کشاورزی به عنوان منبع اصلی ذرات معلق $\text{PM}_{2.5}$ مطرح می‌باشد. با این وجود، ذرات حاصل از فعالیت‌های کشاورزی، ذرات حاصل از کشاورزی عمدتاً ذرات معدنی هستند که معمولاً سمیت کمتری از ذرات کربناته و آلی حاصل از منابع احتراقی نظیر ترافیک جاده‌ای دارند. با فرض این تفاوت در سمیت ترافیک جاده‌ای و گرمایش مسکونی دارای بیشترین اثر بر روی مرگ و میر مرتبط با آلودگی هوای فضای باز در اروپا می‌باشد (1). در آمریکای شمالی، صنعت و تولید برق با استفاده از سوخت‌های فسیلی نیز منابع مهم ذرات معلق هستند. در آفریقا، منابع طبیعی نظیر گرد و غبارهای بیابانی و اشتعال بیوماس (آتش سوزی‌های طبیعی یا انسانی)، سهم زیادی در غلظت آلودگی هوای محیط دارند. در آسیا، گرمایش منازل و پخت و پز، منبع اصلی

آلودگی فضای باز و فضای بسته می‌باشند (1). علاوه بر تفاوت‌ها بین کشورها و قاره‌ها، تفاوت‌های قوی بین منابع اصلی آلاینده‌ها در یک کشور بسته به منابع محلی وجود دارد. در شهرهای بزرگ، ترافیک جاده‌ای عامل اصلی انتشار آلاینده‌ها و نیز منبع اصلی نیتروز اکسید می‌باشد که عمدتاً از آگزوز خودروهای دیزلی منتشر می‌شود. برای مثال در پاریس، ترافیک جاده‌ای عامل 30 درصد انتشار ذرات معلق (به اندازه بخش مسکونی) و تقریباً 60 درصد انتشار اکسیدهای نیتروژن می‌باشد (3). دی اکسید گوگرد، عمدتاً حاصل آلاینده‌های صنعتی و حمل و نقل دریایی می‌باشد با این حال در طی سال‌های اخیر، سهم آن در آلودگی هوا کاهش یافته است.

آلودگی هوای فضای بسته

در سال 2010، آلودگی هوا منجر به 7 میلیون مرگ نابهنگام در سرتاسر دنیا شد که سهم آلودگی هوای فضای بسته و فضای باز در این رابطه برابر بود (1). با این حال، آلودگی هوای فضای بسته، نامتجانس‌تر و ناهمگن‌تر بوده و تغییرات گسترده‌ای از نظر آلاینده‌ها و منابع آلاینده‌ها بین کشورها دارد. در سرتاسر دنیا، دودسیگار، (دود دست دوم) منشأ اصلی آلودگی هوای فضای بسته است. در آسیا، پخت و پز و گرمایش با سوخت‌های جامد، منابع اصلی آلودگی هوای فضای بسته می‌باشند، در حالی که در اروپا، چندین منبع عامل آلودگی هوای فضای بسته می‌باشند نظیر ترکیبات آلی فرار از حلال‌های آلی، محصولات خانگی و ذرات معلق حاصل از پخت و پز و سوخت هیزم و چوب. با این وجود، مطالعه اخیر در اروپا اثبات کرده است که 60 درصد بیماری‌های مرتبط با آلودگی هوای فضای بسته مربوط به $PM_{2.5}$ فضای باز می‌باشد که از طریق مبادله هوا وارد فضای درونی ساختمان می‌شود (4). در نتیجه، کاهش بار بیماری از آلودگی هوای فضای بسته (درون ساختمان) نیازمند اقدامات مؤثر بر منابع آلودگی هوای فضای بسته، تهویه و فیلتراسیون هوای باز (4) می‌باشد.

شواهد اپیدمیولوژیک

مطالعات مواجهه بلند مدت در برابر آلودگی به بررسی اثرات قلبی عروقی آلودگی هوا پس از تغییرات سالانه در غلظت آلاینده پرداخته‌اند، در حالی که مطالعات مواجهه کوتاه مدت عمدتاً بر تغییرات روزانه یا ساعتی در غلظت‌های آلاینده متمرکز است. بیشتر مطالعات سطح مواجهه افراد با آلودگی هوا را با در نظر گرفتن غلظت اولیه آلاینده یا مواجهه ترافیک جاده‌ای در مناطق مسکونی مورد توجه قرار داده‌اند.

آلودگی هوا و مرگ و میر مرتبط با بیماری قلبی عروقی

یک فراتحلیل در سال 2013 نشان داد که افزایش متوسط 11 درصدی در مرگ و میر قلبی عروقی مرتبط با افزایش $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ در غلظت $\text{PM}_{2.5}$ سالانه می‌باشد (5). قوی‌ترین ارتباطات برای مرگ و میر مرتبط با بیماری عروق کرونر (6) مشاهده شده است و حتی پس از تعدیل عوامل قلبی عروقی و وضعیت اجتماعی اقتصادی، پایدار بوده است. با این حال اثرات نامطلوب ذرات معلق برای افراد با کم‌ترین سطح تحصیلات در برخی از مطالعات بالاتر بود که احتمالاً مربوط به مصرف کم آنتی‌اکسیدان‌ها به دلیل مصرف میوه پایین است. به علاوه، ترکیب ذرات معلق یک مسئله مهم می‌باشد که یافته‌ها، سمیت قلبی عروقی ذرات کربناته را از منابع حاصل از احتراق نظیر ترافیک جاده، سوخت‌های فسیلی و سوخت چوب (7) نشان می‌دهند. منابع احتراقی نیز یک منبع اصلی نیتروز اکسید می‌باشند. فراتحلیل اثرات قلبی عروقی مواجهه بلند مدت به NO_2 ، یک افزایش 13 درصد را در مرگ و میر قلبی عروقی پس از افزایش $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ در غلظت‌های NO_2 سالانه (8) نشان داد. اثر اوزون کمتر بود و مطالعات مواجهه بلند مدت، یک افزایش کوچک را در علت قلبی عروقی مرگ و میر نشان داده است، با این حال این تنها در طی فصل گرم مشاهده شد و در طول کل سال وجود نداشت. دلیل این است که بر خلاف NO_2 ، آلودگی اوزون در طی روزهای گرم و افتابی رخ می‌دهد زیرا تشکیل آن مستلزم واکنش‌های فوتوشیمیایی شامل نور خورشید است. مواجهه بلند مدت به دی‌اکسید گوگرد قویاً ارتباط نزدیکی با مرگ و میر تنفسی دارد، در حالی که اثرات آن بر روی مرگ و میر قلبی عروقی هنوز نامشخص است (9).

جدا از غلظت اولیه‌ی آینده هوا، مواجهه بلند مدت به ترافیک جاده‌ای قویاً با مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی ارتباط داشت (10). در مطالعه بزرگ مقیاس در زنان، زندگی در 50 متری یک جاده موجب افزایش ریسک مرگ و میر قلبی تا 38 درصد در مقایسه با افرادی که در فاصله بیش‌تر از 500 دورتر زندگی می‌کنند می‌شود و این اثر حتی پس از تعدیل عوامل مداخله‌گر بالقوه و عوامل خطر قلبی عروقی، ثابت باقی ماند (11).

مواجهه کوتاه مدت

در یک فراتحلیل اخیر، مقدار $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ در مواجهه با ذرات معلق با افزایش در مرگ و میر قلبی عروقی 0.84 درصد (12) مرتبط بود. مطالعه تغییرات کوتاه مدت در دی‌اکسید نیتروژن، یک افزایش در مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی 0.4-0.88 درصد را برای افزایش روزانه $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ در دی‌اکسید نیتروژن

(13) نشان دادند. تحلیل اثر تغییرات کوتاه مدت در اوزون بر روی مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی، بحث انگیز بوده است (14).

آلودگی هوا و بیماری‌های عروق کرونر

مواجهه بلند مدت

چندین مطالعه، یک رابطه قوی را بین مواجهه بلند مدت به آلودگی هوا و انفارکتوس میوکاردیال حاد گزارش کرده‌اند. در یک مطالعه اروپایی بزرگ مقیاس، افزایش سالانه $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ در PM_{10} و $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ در $\text{PM}_{2.5}$ با افزایش ریسک انفارکتوس میوکاردیال 12 و 13 درصد مرتبط بود (15). با این همه، این همبستگی‌های مثبت علی رغم غلظت آلاینده هوای پایین‌تر از استانه توصیه شده توسط اروپا مشاهده شده‌اند. چندین مطالعه نشان داده است که مواجهه بلند مدت به $\text{PM}_{2.5}$ موجب افزایش آترواسکلروز نابهنگام می‌شود. در یک مطالعه همگروهی آینده نگرانه، مواجهه با $\text{PM}_{2.5}$ و آلودگی هوای مرتبط با ترافیک همبستگی معنی داری با افزایش نمره کلسیم عروق کرونر (16) داشت. یک مشاهده مشابه نیز در مواجهه با ترافیک جاده‌ای وجود داشت که در آن ریسک افزایش نمره کلسیم عروق کرونر به میزان 63 و 34 درصد برای افرادی که در 50 و 100-50 متری جاده زندگی می‌کنند در مقایسه با افرادی که در 200 متری زندگی می‌کنند گزارش شد (17).

مواجهه کوتاه مدت

یک افزایش کوتاه مدت در آلودگی موجب تحریک سندرم‌های کرونر حاد می‌شود (18) و قوی‌ترین همبستگی‌ها با مواجهه دو روزه در برابر آلودگی هوا مشاهده شد (19). در یک فراتحلیل که به مرور عوامل مؤثر بر انفارکتوس میوکاردیال غیر کشنده پرداختند، مواجهه با آلودگی هوا و ترافیک جاده مهم‌ترین عوامل در سطح آلودگی با در نظر گرفتن این که تعداد زیادی از افراد با آلودگی مواجه بوده‌اند، تلقی شدند (20). در خصوص خطر انفارکتوس قلب با بالارفتن قطعه ST، یک مطالعه اخیر نشان داده است که هر افزایش $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ در $\text{PM}_{2.5}$ در طی 24 ساعت قبل از رویداد، با افزایش خطر 2.8 درصد ارتباط داشت، در حالی که افزایش مشابه در دی اکسید نیتروژن با افزایش خطر 5.1 درصدی مرتبط بود. خطر مربوط به ذرات معلق در میان افراد مسن بیشتر می‌باشد در حالی که بیماران جوان به دی اکسید نیتروژن حساس‌تر هستند (21). یک افزایش کوتاه مدت در اوزون

مرتبط با رویدادهای عروق کرونر در بزرگ سالان میان سال بدون سابقه بیماری قلبی عروقی در نظر گرفته شده است (22).

آلودگی هوا و سایر پیامدهای بیماری قلبی عروقی

آریتمی و مرگ و میر ناگهانی

همبستگی‌های بین آلودگی هوا و آریتمی هنوز هم بحث انگیز می‌باشند. با این حال، در چندین مطالعه، تغییرات روزانه در PM2.5 یا غلظت‌های دی اکسید نیتروژن با افزایش خطر آریتمی (23) مرتبط بود. چندین مطالعه، همبستگی‌های بین مواجهه کوتاه و بلند مدت را به آلودگی ذرات معلق و کاهش تغییرات ضربان قلب گزارش کرده‌اند که به عنوان یک نشانگر عدم تعادل سیستم عصبی خود مختار و یک عامل خطر برای مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی (24) می‌باشد. مطالعات در بیماران بدون بیماری‌های قلبی عروقی نیز رابطه‌ای را بین مواجهه بلند مدت به ذرات معلق و طولانی شدن QT گزارش کرده‌اند (25). همبستگی‌های بین آلودگی هوا و آریتمی بدخیم توسط مطالعات بر روی بیماران با دفیبریلاتورهای غیر قابل کاشت (26) گزارش شده‌اند و تغییرات کوتاه مدت در PM2.5 و اوزون مرتبط با سکته قلبی بوده است (27).

نارسایی قلبی

یک فراتحلیل نشان داد که یک رابطه مثبت بین افزایش کوتاه مدت در ذرات معلق و ترکیبات گازی (NO₂, SO₂, CO) و افزایش خطر بستری شدن یا مرگ و میر ناشی از نارسایی قلبی با قوی‌ترین همبستگی با روز مواجهه و اثرات بلند مدت PM2.5 (28) وجود دارد.

سکته

داده‌های مربوط به بار بیماری جهانی 2013، که در 188 کشور بین 1990 و 2013 جمع‌آوری شدند، نشان داده‌اند که آلودگی هوا عامل 29 درصد بروز سکته‌هاست (29). مطالعات متعدد همبستگی‌های مثبت را بین مواجهه کوتاه و بلند مدت به آلودگی هوا و وقوع سکته و مرگ و میر نشان داده‌اند (30-31). مطالعه آینده نگرانه در اروپا افزایش خطر 10 درصدی سکته مرتبط با افزایش 5 میکرو گرم بر متر مکعب در PM2.5 سالانه را نشان داد که قوی‌ترین همبستگی میان افرادی بود که هرگز سیگار نکشیده بودند. همان طور که قبلاً در خصوص انفارکتوس قلبی گفته شد، این خطر در سطوح آلودگی پایین‌تر از استانداردهای کیفیت هوای اروپا افزایش یافت

(32). مواجهه با ترافیک جاده‌ای نیز موجب افزایش خطر سکته شده و همبستگی قوی با سکته ایسکمی مشاهده شده در افراد در 75 متری جاده اصلی داشت (33). تغییرات ساعتی یا روزانه در غلظت‌های آلاینده نیز مربوط به ریسک بالای مرگو میر ناشی از سکته بوده و همبستگی قوی بین ذرات فوق ریز و مرگ و میر ناشی از سکته وجود داشت (34). افزایش کوتاه مدت در ترکیبات گازی نظیر دی اکسید نیتروژن، دی اکسید گوگرد و مونواکسید کربن موجب افزایش خطر سکته شد. در رابطه با اوزون، برخی مطالعات، افزایش خطر سکته را پس از افزایش کوتاه مدت در اوزون (35) گزارش کرده‌اند، در حالی که برخی مطالعات هیچ گونه روابطی را مشاهده نکرده‌اند (36).

فشار خون

مطالعات متعدد اخیراً اثبات کرده‌اند که خطر فشار خون با مواجهه در برابر آلودگی هوا، به خصوص آلاینده‌های مرتبط با ترافیک، افزایش یافت.

همبستگی بین آلاینده‌های هوا و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو و التهاب

مواجهه بلند مدت به $PM_{2.5}$ به خصوص مواجهه با هیدروکربن‌های اروماتیک پلی سایکلیک در سطح ذرات معلق، همبستگی نزدیکی با افزایش سطح 8-هیدروکسی-2-دزوکسی گوانوزین، که یک بیومارکر پایدار و مطمئن آسیب DNA اکسیداتیو در افراد در معرض آلودگی نظیر پلیس، راننده اتوبوس و کارگران گراز (39) می‌باشد دارد. به طور مشابه، حضور ترکیبات DNA دو برابر کارکنان موتورهای دیزلی در مقایسه با کارکنان و کارگرانی که در معرض سوخت دیزلی نبودند بود (40). مطالعات مختلف یک همبستگی را بین مواجهه آلودگی هوا و افزایش غلظت لیپوپروتئین اکسید، هموسیستئین، نشانگرهای التهابی (اینترلوکین-1، اینترلوکین-6، عامل نکروز تومور، پروتئین واکنش پذیر C) و فیبرینوژن گزارش کرده‌اند (41). اخیراً، غلظت‌های بالای مولکول 1 ادھیژن بین سلولی و مولکول 1 ادھیژن سلول‌های عروقی با مواجهه آلودگی هوا مرتبط بوده است (42). مواجهه با آلودگی هوا موجب تسهیل بیان ژن‌های التهابی می‌شود که در مطالعاتی که تنظیم افزایشی ژن‌های انتی اکسیدانی و کاهش در متیلاسیون DNA جهانی را گزارش کرده‌اند نشان داده شده است (42).

اثرات شیوه‌های پیشگیری

توکيو، دستور العمل کنترل انتشار الاینده های دیزلی در 2003 را برای بهبود کیفیت هوا معرفی کرده است. این قانون منجر به کاهش 44 درصدی ذرات معلق از ترافیک بین 2003 و 2012 شد. در طی همین دوره، نرخ مرگ و میر در توکیو با اوزاکا مقایسه شد (اوزاکا این قانون را بعدها معرفی کرد). پس از تعدیل، نرخ مرگ و میر در اوزاکا، مرگو میر قلبی عروقی کل در توکیو تا 11 درصد کاهش یافت که ناشی از کاهش 10 درصدی در بیماری قلبی ایسکمی بود (43). اثر بخشی راهبردها برای حذف یا کاهش مواجهه با ذرات نظیر ماسک صورت، هنوز در دست بررسی است. در وهله اول، کارایی یک ماسک صورت به عنوان عامل حفاظت فردی در برابر مواجهه با ذرات محدود است با توجه به این که ذرات فوق ریز از این ماسکها عبور می کنند. با این حال، برخی مطالعات بر روی بیماران با بیماری عروق کرونر که در مناطق بسیار آلوده زندگی می کنند گزارش کرده اند که ماسک های با کارایی بالا، موجب کاهش اثرات قلبی عروقی مرتبط با آلودگی هوا می شوند (44).

محدودیت های این مطالعه و مسیرهای تحقیقاتی آینده

در بیشتر مطالعات اپیدمیولوژیکی موجود ارزیابی مواجهه افراد از غلظت میانگین الاینده در فضای باز در سطح منطقه ای یا غلظت برون یابی شده در افراد که از غلظت ثبت شده در نزدیک ترین ایستگاه هواشناسی برآورد شده است استفاده می کند. هم چنین، این رویکرد زمان صرف شده در داخل را در نظر نگرفته و می تواند منجر به سوء طبقه بندی مواجهه شود. ارزیابی بهتر مواجهه آلودگی هوا از طریق توسعه سیستم پایش مواجهه افراد و یا استفاده از مدل سازی زمان واقعی غلظت الاینده هوا لازم است (2-1). محدودیت دیگر مربوط به برآورد کم تر از حد واقعی ذرات ریز و فوق ریز در اندازه گیری های ذرات هوای محیط می باشد. در واقع، استانداردهای واقعی برای اندازه گیری ذرات تنها جرم ذرات معلق را در نظر می گیرد که برای اندازه گیری ذرات دانه درشت نظیر PM 10 و نه ذرات فوق ریز، ایده آل است (45). به علاوه ذرات فوق ریز، شامل بیش از 90 درصد ذرات منتشر شده توسط ترافیک جاده ای است. از این روی نیاز مبرمی به مطالعاتی وجود دارد که مواجهه جمعیت را با در نظر گرفتن تعداد ذرات و نه جرم آنها با استفاده از ذرات شمارهایی که قادر به تشخیص هر ذره هستند ارزیابی کنند.

علاوه بر ارزیابی مواجهه، مسائل روش شناختی دیگر شامل روش های تشخیص موردی (نتایج بیمارستانی یا مبتنی بر جمعیت، سوء طبقه بندی زمان شروع رویداد)، طرح مطالعه (طرح متقاطع، مطالعه سری های زمانی) و

برایند ارزیابی شده (پذیرش بیمارستانی، مرگ و میر) می‌باشند. به علاوه، مطالعات در خصوص ارزیابی اثر متقابل بین الاینده‌ها به دلیل همبستگی آماری بالا محدودیت دارند. برآورد اثرات مشترک مواجهه با ذرات معلق، گاز و صدا چالش برانگیز بوده و نشان دهنده نیاز به مدل سازی چند الاینده جدید است.

شواهد پاتوفیزیولوژیک

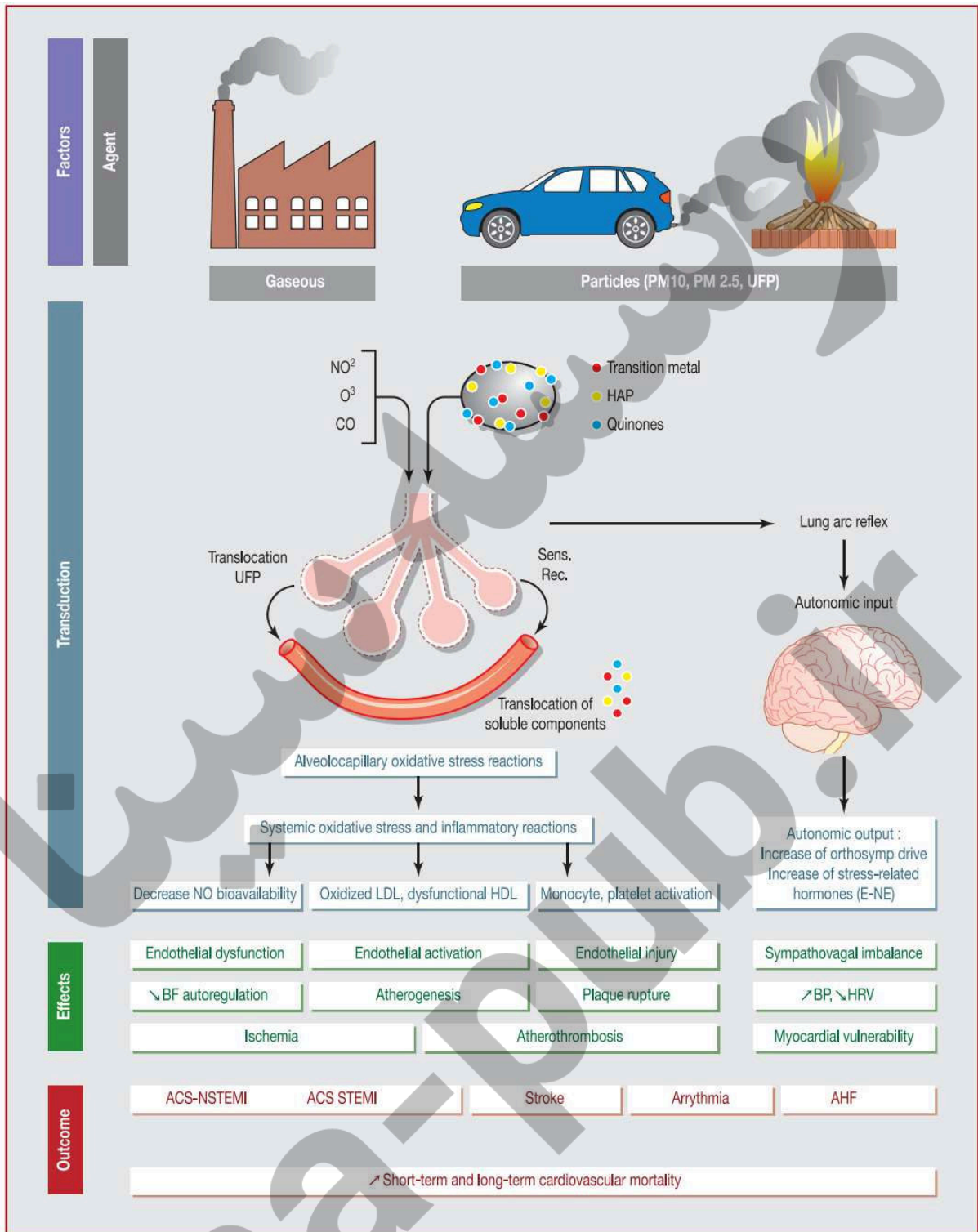
تحقیقات زیست محیطی در خصوص آلودگی هوا، نتایج مطالعات حیوانی مختلف و مطالعات مداخله‌ای انسان را مطرح کرده‌اند. در انسانها، این مطالعات عمدتاً متشکل از مطالعات متقاطع دوسوکور تصادفی در اتاقک‌های اختصاصی می‌باشند که امکان استاندارد سازی کامل مواجهه با آلاینده‌های هوا را می‌دهد. در این اتاقک‌ها، داوطلبان سالم و نیز بیماران مبتلا به عروق کرونر، در معرض مقادیر کنترل شده ذرات دیزلی رقیق یا هوای فیلتر شده قرار گرفته و تمرینی را بر روی یک ارگونومتر دوچرخه انجام دادند. مدت زمان مواجهه عموماً محدود به 1 یا 2 ساعت می‌باشد و غلظت‌های ذرات معلق نزدیک به غلظت مشاهده شده در طی آلودگی هواپاشید بود. به دلیل محدودیت‌های قبلی مطالعات اپیدمیولوژیکی، این مطالعات شواهدی را در خصوص سمیت قلبی عروقی مربوط به آلودگی هوا ارائه کرده‌اند. به علاوه، این طرح‌های آزمایشی، مسیرهای پاتوفیزیولوژیکی دخیل در بیماری قلبی عروقی مرتبط با آلودگی هوا را توصیف کرده‌اند (شکل 1).

از استرس اکسیداتیو تا اختلال اندوتلیال

مطالعات متعدد این موضوع را تأیید کرده‌اند که مواجهه در برابر آلودگی هوا با واکنش استرس اکسیداتیو ناشی از ورود ذرات معلق به ریه می‌باشد. با این حال، این واکنش اکسیداتیو ریه از طریق تحریک مسیرهای انزیمی مختلف تقویت شده و در نهایت منجر به واکنش استرس اکسیداتیو عروقی سیستماتیک می‌شود. مطالعه اخیر ظرفیت اکسیداتیو سرورم را از افراد در معرض ذرات دیزلی اثبات کرده است. پس از انکوباسیون محیط کشت سلولی اندوتلیال با خون از افراد در معرض آلودگی هوا، تولید سوپر اکسید آنیون مشاهده شد که از یک الگوی پاسخ دوز مرتبط با مقدار PM_{2.5} استنشاق شده پیروی می‌کرد (46). نقش اصلی تولید ROS با مطالعات برون تنی تأیید شده است که گزارش کرده‌اند دیسمیوتاز سوپر اکسید موجب معکوس شدن اثر عروقی پس از مواجهه با ذرات دیزلی می‌شود (47). چندین مطالعه اثبات کرده‌اند که واکنش استرس اکسیداتیو مرتبط با ذرات دیزلی پوشش ترکیبات سطحی نظیر فلزات واسطه، هیدروکربن‌های پلی سایکلیک و کوئین‌ها بود (47). اگرچه استرس

اکسیداتیو عمدتاً مربوط به ذرات است، ترکیبات گازی نظیر دی اکسید نیتروژن نیز در تولید ROS به عنوان پروکسی نیتريت نقش دارند.

تنها شیوه نهایی استرس اکسیداتیو اندوتلیال، کاهش در قابلیت دسترسی به نیترواکسید است که یک تنظیم کننده کلیدی تون عروق است. مواجهه در برابر دود آگروز موتورهای دیزلی در مقایسه با هوای فیلتر شده منجر به اختلال در اتساع عروق وایسته به اندوتلیوم و کاهش زیست فراهمی NO اندوتلیال شد (48). اختلال اندوتلیال یک نشانگر اولیه اترواسکروز (2-49) بوده و نتایج کارکردی اولیه بر روی بسترهای عروقی مختلف مشاهده شده‌اند. وقتی که بیماران با بیماری قلبی عروقی پایدار در معرض ذرات دیزلی قرار گرفتند، کاهش در استانه ایسکمی مشاهده شد که نشان دهنده اثر نامطلوب آلودگی هوا بر روی تنظیم جریان خون قلبی است (50). مواجهه حاد به ذرات آگروز دیزلی، با افزایش در مقاومت عروقی کلیوی و کاهش در انعطاف پذیری عروق کلیوی همراه بود که در تأثیر گذاری الودکی هوا بر روی نارسایی قلبی حاد نقش دارد (51). انقباض عروق خونی حاد نیز در گردش خون در افراد سالم در معرض ذرات دیزلی مشاهده شد (52).



برایندها، اثر، انتقال، عوامل، گازی، ذرات، فلز واسطه، HAP، کوئین ها، انتقال UFP، رفلکس ریه، ورودی
 آناتومیکی، جا به جای یا جزای محلول، واکنش های استرس اکسیداتیو الوئولی، استرس اکسیداتیو سیستمی و
 واکنش های التهابی، خروجی آناتومیکی: افزایش محرک ارتوسیمپ، افزایش هورمون های مرتبط با استرس
 افزایش زیست فراهمی اکسید نیتروژن، LDL اکسید شده، HDL اختلالی، مونوسیت، فعال سازی پلاتت،

اختلال اندوتلیال، فعال سازی اندوتلیال، آسیب اندوتلیال
خود تنظیمی BF، اتروژنز، شکستگی پلاک، ایسکمی، ارتروترومبوز، آسیب پذیری میوکاردیال،
مرگ ومیر کوتاه و بلند مدت ناشی از بیماری قلب و عروق
عدم تعادل سمپاتیک و واگ، آسیب پذیری میوکاردیال

شکل 1: مکانیسم فیزیوپاتولوژیکی انتقالی بین مواجهه آلودگی هوا و رویدادهای قلبی عروقی، ACS: سندرم حاد کرونری؛ AHF: نارسایی حاد قلبی؛ BF: جریان خون؛ BP: فشار خون؛ CO: مونوکسید کربن؛ E: اپی نفرین؛ PAH: هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای اروماتیک؛ HDL: لیپوپروتئین با چگالی بالا؛ HRV: متغیر ضربان قلب؛ LDL: لیپوپروتئین با چگالی کم؛ NE: نوراپی نفرین؛ NO: نیتریک اکسید، NO₂: دی اکسید نیتروژن؛ NSTEMI: انفارکتوس میوکارد ST؛ O₃: ازن؛ PM: ذرات معلق، Sens. Rec: گیرنده حساسیت، STEMI: انفارکتوس میوکاردیال با افزایش قطعه ST، UFP: ذرات فوق ریز

از اختلال اندوتلیال تا اتروژنز

علاوه بر اختلال اندوتلیال، آلودگی هوا منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود که با تغییر در لیپید گردش خون همراه است. آلودگی‌ها موجب تولید لیپوپروتئین اکسید شده و آزاد سازی سایر فسفولیپید های اکسید می‌شود (49). این مولکول‌های پروترژنیک به فضای اندوتلیال منتشر شده و موجب فعال سازی سلول‌های اندوتلیال می‌شود. فعال سازی سلول‌های اندوتلیال پس از مواجهه با آلودگی هوا با آزاد سازی مولکول‌های التهابی نظیر مولکول 1 سلول عروقی و پروتین 1 مونوسیت انجام شد که موجب اطمینان از استفاده از مونوسیت ها و تمایز آن‌ها به ماکروفاژ ها در فضای زیر اندوتلیال می‌شود (2-49). به علاوه، آلودگی هوا مرتبط با اختلال در مولکول‌های انتی اتروژنیک نظیر لیپوپروتئین با تراکم بالا (53) می‌باشد. کاهش ظرفیت انتی اکسیدان لیپوپروتئین در مطالعه حیوانی مشاهده شد که در آن‌ها ذرات فوق ریز دارای اثر بزرگ‌تر در مقایسه با PM 2.5 می‌باشد. در نتیجه، مواجهه در برابر آلودگی موجب افزایش التهاب عروق، انباشت لیپید در سلول‌های فوم (54) و پیشرفت پلاک می‌شود (55).

از اتروژنز تا آترومبوزیس

در افراد سالم در معرض الاینده ناشی از خودروها، فعال سازی پلاکت و افزایش تشکیل ترومبوز گزارش شد (56). یافته‌های مشابه در بیماران با بیماری عروق کرونر در معرض الاینده های دیزلی و نیز بازدارندگی ظرفیت فیبرینولیتیک اندوژن و کاهش در آزاد سازی پلاسمینوژن فعال سازی بافت (50) مشاهده شده است. مواجهه در برابر آلودگی هوا موجب افزایش اپوپتوزیس سلول‌های اندوتلیال (57)، کاهش سطح سلول‌های اندوتلیال (58) و تخریب پروتین (49-59) می‌شود. افزایش در اینترلوکین 6 مشاهده شده پس از استنشاق PM منجر به افزایش فیبرینوژن، فاکتور VIII و آزاد سازی فاکتور بافتی (2-52) می‌شود. به علاوه، اینترلوکین 6 و مولکول‌های التهابی موجب تحریک فعال سازی پلاکت می‌شود. در عین حال، یک مانع سلولی اندوتلیال، افزایش در فاکتورهای انعقاد، و کاهش در ظرفیت فیبرینولیتیک و فعال سازی پلاکت، آلودگی هوا همه شرایط لازم را برای بهبود تشکیل ترومبوز فراهم می‌کند.

محدودیت‌های مطالعه و مسیرهای آینده

اثرات مواجهه بلند مدت نیز در حیوانات به خصوص موش‌ها بررسی شده و افزایش در ارتروکلروز (60) را تأیید کرده‌اند همه این مطالعات آزمایشی، اطلاعات قوی در خصوص اثرات حاد مواجهه آلودگی هوا ارائه کرده و شواهد قوی در خصوص سمیت ذرات دیزلی در اختیار می‌گذارد. اگرچه گازهای انتشار شده مطالعه شده‌اند، مواجهه در برابر ذرات حاصل از بنزین در اتاقک‌ها تست نشده‌اند. ماشین‌های با موتورهای گازویلی، تولید ذرات ریز و فوق ریز کرده و ترکیب و اثرات سلامتی آن‌ها هنوز مطالعه نشده و به آسانی از سمیت گازهای دیزلی قابل استناد نیست. گازهای الاینده ترافیکی نیز دارای آلودگی‌های غیر آگزوزی نظیر فلزات ناشی از ذرات منتشر شده در زمان ساییده شدن لنت ترمز، می‌باشند که منجر به بروز واکنش‌های استرس اکسیداتیو می‌شود با این حال اثرات خاص آن‌ها به طور گسترده مطالعه نشده است (61). در مقایسه با طیف وسیعی از مطالعات در خصوص اثرات اثرژنیک آلودگی هوای درک شیوه ایجاد شکستگی پلاک کرونر به واسطه آلودگی هوا برای مطالعات آینده نیاز است. حداقل، مدل آزمایشی مواجهه با آلودگی برای مطالعه فعل و انفعال الاینده های ذراتو نیز سایر الاینده ها نظیر آلودگی صورتی استفاده می‌شود.

اثرات عملیات پیشگیرنده

مواجهه در برابر گازهای ناشی از الاینده های دیزلی با فیلترهای ذرات معلق در ماشین های دیزلی، در مطالعات مداخله گرایانه شامل انسان مطالعه نشده است. یک مطالعه، کاهش واکنش عروقی نامطلوب را با الاینده های دیزلی فیلتر شده گزارش کرده است ولی فیلتر مورد استفاده در این مطالعه بسیار کارآمد بوده و قابل کاربرد برای کنترل آلودگی وسایل نقلیه در این مرحله نیست (47). با این حال، یک مطالعه انجام شده بر روی سلول های اندوتلیال انسان در معرض آلودگی خودرو با فیلتر ذرات معلق دیزلی، واکنش ها و اثرات تومورزایی ناشی از الاینده های گازی را نشان داد و کوچک ترین نانوذرات نیز از فیلتر عبور کردند (62). چندین مطالعه گزارش کرده اند که مصرف انتی اکسیدان ها و عناصر مغذی ضد التهابی نظیر ویتامین B-C-E و اسید چرب امگا 3، موجب کاهش اثرات اکسیداتیو آلودگی هوا می شود (63). برای مثال، مصرف بالای ویتامین B6, B12 و فولات موجب کاهش اثر آلودگی هوا بر تغییرات ضربان قلب شد.