

PM 2.5 มลภาวะทางอากาศกับโรคหลอดเลือดสมอง

พศ.พญ.กฤษฎนิการ์ กงบุญเกียรติ^{1,2}, ศก.นพ.สมศักดิ์ เกียมเก่า^{1,2}

สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

กลุ่มวิจัยโรคหลอดเลือดสมองจากตะวันตกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เป็นที่ทราบกันมานานว่ามลภาวะทางอากาศ มีผลกระทบต่อสุขภาพ แต่การตระหนักถึงผลดังกล่าวยังมีไม่มาก จนในช่วงต้นปี พ.ศ. 2561 เกิดฝุ่นปกคลุมในกรุงเทพมหานครและหลายพื้นที่ในประเทศไทย จนทำให้เกิดความตื่นตระหนกต่ออันตรายของฝุ่น PM 2.5 อย่างกว้างขวาง รวมถึงมีรายงานข่าวที่มีประชาชนเจ็บป่วยด้วยโรคระบบทางเดินหายใจเฉียบพลันออกมาเป็นระยะ

สถานการณ์ของมลภาวะทางอากาศมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ทั้งจากแหล่งที่มนุษย์สร้างขึ้น เช่น จากการเติบโตของเขตอุตสาหกรรม การเผาไหม้ทางการเกษตร การขยายชุมชนเมือง การเผาป่า และมลพิษจากแหล่งธรรมชาติต่างๆ ซึ่งการได้รับมลภาวะทางอากาศมีผลเสียต่อสุขภาพ และเป็นปัญหาใหญ่ต่อระบบสุขภาพ โดยจะเพิ่มความเสี่ยงทั้งต่อการเกิดโรคและการเสียชีวิต¹

มลภาวะทางอากาศประกอบไปด้วยสารต่างๆ จำนวนมาก โดยสารพิษที่ปัจจุบันระบุอยู่ในดัชนีคุณภาพอากาศ (Air Quality Index: AQI) ได้แก่ ฝุ่นละออง (particulate matter; PM) ก๊าซชนิดต่างๆ ได้แก่ ก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ (CO) ก๊าซไนโตรเจนไดออกไซด์ (NO₂) ก๊าซซัลเฟอร์ได

ออกไซด์ (SO₂) และก๊าซโอโซน (O₃)² ฝุ่นละออง PM เป็นปัจจัยเสี่ยงของโรครวมถึงการเสียชีวิตด้วยโรคหลายชนิด ได้แก่ โรคระบบทางเดินหายใจ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง และโรคมะเร็งเป็นต้น³⁻⁶ โดย PM ขนาดเล็กจะเข้าไปตามการหายใจผ่านไปตามหลอดลมไปที่ปอด เข้าไปที่ถุงลมและแทรกซึมเข้าไปยังหลอดเลือด capillaries เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดและก่อให้เกิดโรคในที่สุด

PM ถูกแบ่งเป็นชนิดตามขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง (aerodynamic diameter) ขนาดของ PM ที่มีการศึกษาทางระบาดวิทยาอย่างกว้างขวางว่ามีผลต่อโรคหลอดเลือดสมองได้แก่ coarse particles หรือ PM₁₀ (ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 10 ไมครอนหรือน้อยกว่า) fine particles หรือ PM_{2.5} (ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2.5 ไมครอนหรือน้อยกว่า) แต่สำหรับ ultrafine particle หรือ PM_{0.1} (ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.1 ไมครอนหรือน้อยกว่า) ยังไม่ค่อยมีข้อมูลในการศึกษามากนัก เนื่องจากมีข้อจำกัดของอุปกรณ์ในการวัดอนุภาคขนาดเล็กมากนี้ในพื้นที่ใหญ่ๆ ในภาพรวม

สำหรับโรคหลอดเลือดสมองจากการศึกษาพบว่า PM 2.5 มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคและอัตราการเสียชีวิตมากกว่า PM 10³ โดยทุกๆ ปริมาณที่เพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตรของ PM 2.5 จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 3.49-35^{3,7-9} จากสมมติฐานเชื่อว่า PM ที่มีขนาดเล็กจะมีความสัมพันธ์กับการป่วยและการเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดสมองมากกว่า PM ขนาดใหญ่ เนื่องจาก PM ยี่งมีขนาดเล็กจะยังสามารถแทรกซึมผ่านผนังถุงลมเข้าสู่กระแสเลือดและมีผลต่อระบบหลอดเลือดได้มากยิ่งขึ้น¹⁰

ค่า PM 2.5 ได้รับการวัดอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ปี พ.ศ. 2554 โดยมีจำนวนสถานีภาคพื้นดิน 12 สถานีกระจายใน 10 จังหวัดทั่วประเทศ¹¹ ในปี พ.ศ. 2558 ประเทศไทยมีเครื่องวัดคุณภาพอากาศรวมทั้ง 61 สถานี กระจายอยู่ใน 29 จังหวัดตามภูมิภาคต่างๆ ทั่วประเทศไทย และมีการรายงานคุณภาพอากาศเป็นรายชั่วโมงที่ www.Air4thai.pcd.go.th รวมถึงสามารถดูได้จากแอปพลิเคชันในโทรศัพท์เคลื่อนที่แบบสมาร์ตโฟน (แอปพลิเคชัน Air4Thai ทั้งระบบ iOS และ Android) เนื่องจากสถานีภาคพื้นดินสำหรับวัดคุณภาพอากาศมีเพียงบางจังหวัดเท่านั้น ทำให้การวิเคราะห์มลภาวะทางอากาศในภาพรวมของทั้งประเทศไทยยังทำได้ในพื้นที่จำกัด

การศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้านี้เรื่อง PM 2.5 เป็นการศึกษาอัตราการเสียชีวิตของโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงโรคหลอดเลือดสมองโดยใช้เฉพาะข้อมูลจากสถานีภาคพื้นดิน ยังไม่ได้

ใช้ข้อมูลจากดาวเทียมให้ครอบคลุมพื้นที่ทั้งประเทศ¹²

การใช้ข้อมูลจากดาวเทียมเพื่อจะหาค่า PM 2.5 ให้ครอบคลุมพื้นที่ที่ต้องการ พบว่าได้ค่า PM 2.5 ที่น่าเชื่อถือเมื่อเปรียบเทียบกับการวัดค่า PM 2.5 จากสถานีภาคพื้นดิน^{13,14} ดังนั้นกลุ่มวิจัยโรคหลอดเลือดสมองภาคตะวันออกเฉียงเหนือร่วมกับโครงการชะลอไตเรื้อรังในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (Chronic Kidney Disease Prevention in the Northeast of Thailand; CKDNET) จึงได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับมลภาวะทางอากาศและโรคหลอดเลือดสมองโดยเลือกใช้ข้อมูลจาก The Modern-Era Retrospective Analysis for Research and Applications, version 2 (MERRA-2) atmospheric reanalysis of the modern satellite era ขององค์การนาซ่า (NASA's Global Modeling and Assimilation Office; GMAO)¹⁵ โดยได้นำข้อมูลมลภาวะทางอากาศ ทั้ง PM และสารอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น ก๊าซต่างๆ รวมทั้งชนิดของฝุ่น มาทำการศึกษาความสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทย

จากผลการศึกษาพบว่าทุกๆ การเพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตรของ PM2.5 ในระยะยาวจะเพิ่มความเสี่ยงของการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคหลอดเลือดสมองอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันเพิ่มขึ้นร้อยละ 31 และโรคหลอดเลือดสมองแตกเพิ่มขึ้นร้อยละ 39 โดยข้อมูลอยู่ในระหว่างรอการตีพิมพ์ นอกจากนี้ทางกลุ่มวิจัยโรคหลอดเลือดสมองยังทำการศึกษาผลกระทบและความสัมพันธ์

ของ PM 2.5 แยกตามชนิดองค์ประกอบของฝุ่นรวมถึงสารอื่นๆ ที่จัดเป็นมลภาวะทางอากาศกับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองกลุ่มต่างๆ อย่างต่อเนื่อง เพื่อเป็นข้อมูลของประเทศไทยต่อไป

จำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองและอัตราป่วยต่อแสนประชากรในประเทศไทยพบว่ามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในทุกๆ ปี ดังนั้นโรคหลอดเลือดสมองจึงนับเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญสาเหตุหนึ่งที่มีข้อมูลเพิ่มขึ้นทุกปีนอกจากจำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นแล้ว คือ ระบบการดูแลโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทยมีการพัฒนาเพิ่มมากขึ้นด้วย

PM 2.5 ส่วนหนึ่งมาจากแหล่งธรรมชาติได้ เช่น ฝุ่นภูเขาไฟ ไฟไหม้ป่า พายุฝุ่นละออง ละอองเกลือทะเล¹⁶ อย่างไรก็ตาม PM 2.5 ส่วนใหญ่มาจากฝีมือของมนุษย์ได้แก่ การเผาไหม้เชื้อเพลิงฟอสซิล การจราจรบนท้องถนนด้วยเครื่องยนต์ คิวบิคเมตรมลพิษจากโรงไฟฟ้า ความร้อนจากอุตสาหกรรมและที่อยู่อาศัยโดยใช้น้ำมัน ถ่านหิน ไม้ ไอเสียเครื่องยนต์ของยานพาหนะ โดยเฉพาะไอเสียดีเซลนั้นเต็มไปด้วยฝุ่นละอองขนาดเล็กมาก (nanoparticles)²

การศึกษาในประเทศอังกฤษพบว่าทุกๆ การเพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตรของ PM 2.5 จะเพิ่มความเสี่ยงของการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 3.49 (95% CI 0.09-5.18)⁹ มีการศึกษาที่ติดตามผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อนในสหรัฐอเมริกาเป็นเวลา 6 ปีพบว่า การเพิ่มขึ้นของ PM 2.5 สัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอย่างมีนัยสำคัญ (hazard ratio 1.35; 95% CI 1.08-

1.68)⁹ การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าประชากรที่อาศัยอยู่ใกล้ถนนหลักหรือบริเวณที่มีการเพิ่มขึ้นของมลภาวะทางอากาศ จะมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น^{17,18} รวมทั้งการได้รับมลภาวะทางอากาศระยะสั้น ก็มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองด้วย¹⁹

การศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) ในประเทศที่มีรายได้ต่ำถึงปานกลางจำนวน 6 ประเทศ ได้แก่ จีน กาน่า อินเดีย เม็กซิโก รัสเซีย และแอฟริกาใต้ พบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น 1.12 เท่าในทุกๆ การเพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตรของ PM 2.5 โดยได้ทำการควบคุมอายุ เพศ การสูบบุหรี่ และอื่นๆ (adjusted odds ratio 1.12; 95% CI 1.04-1.21)²⁰

สำหรับการศึกษาในเอเชีย มีการศึกษาในไต้หวันและจีนเป็นการศึกษาผลกระทบบระยะสั้นของการนอนโรงพยาบาลฉุกเฉินของโรคหลอดเลือดสมองพบว่า PM2.5 มีทั้งเพิ่มและไม่ได้เพิ่มอัตราการเกิด stroke^{5,21,22} นอกจากนี้การศึกษาในประเทศจีนพบว่า PM2.5 สัมพันธ์กับการเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดสมอง²³

มีหลักฐานที่สนับสนุนว่า PM ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองโดยมีการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ได้แก่ การศึกษาในหนู mice ที่ได้รับการสูดดมไอเสียดีเซลพบว่ามีสารหลังสาร Interleukin-6 รวมถึง pro-inflammatory โมเลกุลอื่นๆ ซึ่งสัมพันธ์กับการกระตุ้นการทำงานของเอนโดเธลียม มีการเพิ่มระดับของสารที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดจับตัวได้แก่ fibrinogen, factor VIII และ tissue factor²⁴

การศึกษาในผู้ใหญ่สุขภาพปกติพบว่า การสูดดมไอเสียดีเซลเพิ่มการจับตัวของลิ่มเลือดในหลอดเลือด และกระตุ้นการทำงานของเกร็ดเลือดในร่างกาย²⁵ การศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้สูงอายุพบว่า การเพิ่มขึ้นของ PM 2.5 สัมพันธ์กับการเพิ่มแรงดันในหลอดเลือดสมองขณะพักและลดความเร็วของเลือดที่ไปเลี้ยงสมองซึ่งวัดได้จากเครื่องอัลตราซาวด์หลอดเลือดสมอง²⁶ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่า PM 2.5 ทำให้ความดันเลือดเพิ่มขึ้นอีกด้วย ซึ่งอาจเป็นเหตุของการเกิดทั้งโรคหลอดเลือดสมองแตก และโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดได้²⁷

กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดสมองจาก PM 2.5 อธิบายได้จากหลายกลไก ได้แก่ การเกิดกระบวนการอักเสบ การเกิด oxidative stress และ lipid modification โดย PM กระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบเฉพาะที่ภายในปอด และกระตุ้นให้เกิดสารเคมีของการอักเสบ (inflammatory mediators) เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดของร่างกายตามมาซึ่งส่งผลกระทบต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในที่สุด²⁸ การค้นพบ PM ที่มีขนาดเล็กมากในระดับ nanoparticle ทำให้เกิดสมมติฐานว่า PM ขนาด nanoparticle นี้สามารถผ่าน alveolar-capillary barrier เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดและมีผลกระทบต่อหลอดเลือดและเม็ดเลือด²⁹ ได้แก่ endothelial function การกระตุ้นการทำงานของเกร็ดเลือดและส่งผลต่อระดับความดันเลือดอีกด้วย³⁰⁻³²

แม้ว่าการศึกษาทางระบาดวิทยามีข้อจำกัดในการพิสูจน์ว่าการสัมผัสมลภาวะทางอากาศชนิด

ต่างๆ เป็นสาเหตุของโรคหลอดเลือดสมองอย่างไรก็ตาม การศึกษาในระดับเซลล์ สัตว์ทดลอง และการศึกษาทางคลินิกระยะยาว สามารถช่วยอธิบายและพอจะเป็นหลักฐานสำหรับความน่าเชื่อถือเชิงชีวภาพ (biological plausibility) ของมลภาวะทางอากาศกับโรคหลอดเลือดสมองได้³³

มลภาวะทางอากาศควรได้รับการตระหนักถึงว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองที่สามารถป้องกันได้บุคลากรทางสาธารณสุขจะมีบทบาทสำคัญในการให้ความรู้ประชาชน ไปจนถึงเป็นส่วนหนึ่งในการผลักดันนโยบายระดับประเทศจากหลักฐานที่มี โดยเฉพาะพื้นที่ที่มีมลภาวะทางอากาศสูง เพื่อหาแนวทางในการป้องกันและแก้ปัญหาดังกล่าวต่อไป

สรุป

การเพิ่มขึ้นของฝุ่น PM 2.5 สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของโรคหลอดเลือดสมองอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาที่จะทำเพิ่มต่อไปคือ การศึกษาถึงส่วนประกอบของ PM 2.5 เพื่อหาแหล่งกำเนิดของฝุ่นที่มีผลต่อโรคหลอดเลือดสมองและสารอื่นที่จัดเป็นมลภาวะทางอากาศที่มีความสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดสมองแบบใด รวมทั้งประชากรกลุ่มเสี่ยงที่จะได้รับผลกระทบเพื่อจะได้วางแผนในการแก้ปัญหามลภาวะทางอากาศได้ดียิ่งขึ้น เพราะ PM 2.5 จัดเป็นปัจจัยที่สามารถป้องกันและแก้ไขได้ ดังนั้นทุกฝ่ายทั้งภาครัฐและประชาชนควรมีส่วนร่วมในการจัดการปัญหานี้ร่วมกัน

References

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459-544.
2. Lee KK, Miller MR, Shah AS V. Air pollution and stroke. *J Stroke* 2018;20:2-11.
3. Shah AS V, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h1295.
4. Pope III CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002;287:1132.
5. Chan CC, Chuang KJ, Chien LC, Chen WJ, Chang WT. Urban air pollution and emergency admissions for cerebrovascular diseases in Taipei, Taiwan. *Eur Heart J* 2006;27:1238-44.
6. Fischer PH, Marra M, Ameling CB, Hoek G, Beelen R, de Hoogh K, et al. Air pollution and mortality in seven million adults: The Dutch Environmental Longitudinal Study (DUELS). *Environ Health Perspect* 2015;123:697-704.
7. Lipsett MJ, Ostro BD, Reynolds P, Goldberg D, Hertz A, Jerrett M, et al. Long-term exposure to air pollution and cardiorespiratory disease in the California teachers study cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:828-35.
8. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2007;356:447-58.
9. Kloog I, Coull BA, Zanobetti A, Koutrakis P, Schwartz JD. Acute and chronic effects of particles on hospital admissions in New-England. Gravenor MB, editor. *PLoS One* 2012;7:e34664.
10. Miller MR, Raftis JB, Langrish JP, McLean SG, Samutrtai P, Connell SP, et al. Inhaled nanoparticles accumulate at sites of vascular disease. *ACS Nano* 2017;11:4542-52.
11. Pollution Control Department Ministry of Natural Resources and Environment. State of Air Quality and Noise Level. Thailand State of Pollution. 2015.

12. Pinichka C, Makka N, Sukkumnoed D, Chariyalertsak S, Inchai P, Bundhamcharoen K. Burden of disease attributed to ambient air pollution in Thailand: A GIS-based approach. Cormier SA, editor. *PLoS One* 2017;12:e0189909.
13. Liu Y, Sarnat JA, Kilaru V, Jacob DJ, Koutrakis P. Estimating ground-level PM_{2.5} in the eastern United States using satellite remote sensing. *Environ Sci Technol* 2005;39:3269-78.
14. van Donkelaar A, Martin R V, Park RJ. Estimating ground-level PM_{2.5} using aerosol optical depth determined from satellite remote sensing. *J Geophys Res Atmos* 2006;111:1-10.
15. Randles CA, da Silva AM, Buchard V, Colarco PR, Darmenov A, Govindaraju R, et al. The MERRA-2 aerosol reanalysis, 1980 onward. Part I: System description and data assimilation evaluation. *J Clim* 2017;30:6823-50.
16. Anderson JO, Thundiyil JG, Stolbach A. Clearing the air: a review of the effects of particulate matter air pollution on human health. *J Med Toxicol* 2012;8:166-75.
17. Maheswaran R, Haining RP, Brindley P, Law J, Pearson T, Fryers PR, et al. Outdoor air pollution and stroke in Sheffield, United Kingdom: a small-area level geographical study. *Stroke* 2005;36:239-43.
18. Maheswaran R, Elliott P. Stroke mortality associated with living near main roads in England and Wales: a geographical study. *Stroke* 2003;34:2776-80.
19. Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. Air pollution and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic stroke among Medicare beneficiaries. *Stroke* 2005;36:2549-53.
20. Lin H, Guo Y, Di Q, Zheng Y, Kowal P, Xiao J, et al. Ambient PM_{2.5} and stroke: effect modifiers and population attributable risk in six low- and middle-income countries. *Stroke* 2017;48:1191-7.
21. Guo P, Wang Y, Feng W, Wu J, Fu C, Deng H, et al. Ambient air pollution and risk for ischemic stroke: A short-term exposure assessment in South China. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:6-8.
22. Yang HC, Chang SH, Lu R, Liou DM. The effect of particulate matter size on cardiovascular health in Taipei Basin, Taiwan. *Comput Methods Programs Biomed* 2016;137:261-8.

23. Feng L, Ye B, Feng H, Ren F, Huang S, Zhang X, et al. Spatiotemporal changes in fine particulate matter pollution and the associated mortality burden in China between 2015 and 2016. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:1-15.
24. Fujimaki H, Kurokawa Y, Yamamoto S, Satoh M. Distinct requirements for interleukin-6 in airway inflammation induced by diesel exhaust in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2006;28:703-14.
25. Lucking AJ, Lundback M, Mills NL, Faratian D, Barath SL, Pourazar J, et al. Diesel exhaust inhalation increases thrombus formation in man. *Eur Heart J* 2008;29:3043-51.
26. Wellenius GA, Boyle LD, Wilker EH, Sorond FA, Coull BA, Koutrakis P, et al. Ambient fine particulate matter alters cerebral hemodynamics in the elderly. *Stroke* 2013;44:1532-6.
27. Chan SH, Van Hee VC, Bergen S, Szpiro AA, DeRoo LA, London SJ, et al. Long-term air pollution exposure and blood pressure in the Sister Study. *Environ Health Perspect* 2015;123:951-8.
28. Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995;345:176-8.
29. Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Lunts A, et al. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health A* 2002;65:1531-43.
30. Delfino RJ, Staimer N, Tjoa T, Polidori A, Arhami M, Gillen DL, et al. Circulating biomarkers of inflammation, antioxidant activity, and platelet activation are associated with primary combustion aerosols in subjects with coronary artery disease. *Environ Health Perspect* 2008;116:898-906.
31. Zanobetti A, Canner MJ, Stone PH, Schwartz J, Sher D, Eagan-Bengston E, et al. Ambient pollution and blood pressure in cardiac rehabilitation patients. *Circulation* 2004;110:2184-9.
32. O'Neill MS, Veves A, Zanobetti A, Sarnat JA, Gold DR, Economides PA, et al. Diabetes enhances vulnerability to particulate air pollution-associated impairment in vascular reactivity and endothelial function. *Circulation* 2005;111:2913-20.
33. Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW, Boon NA, MacNee W, Cassee FR, et al. Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:36-44.