Recent Advance

มลภาวะทางอากาศกับโรคหลอดเลือดสมอง

สมศักดิ์ เทียมเก่า[1,2,3], กรรณิการ์ คงบุญเกียรติ[1,3]

[1]สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

[2]ประธาน service plan โรคหลอดเลือดสมองเขตบริการสุขภาพที่ 7

[3]กลุ่มวิจัยโรคหลอดเลือดสมอง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) เป็นโรคทางระบบประสาทที่พบบ่อย และส่งผลต่อการดำรงชีวิต ก่อให้เกิดความพิการและเสียชีวิต เป็นสาเหตุอันดับต้นๆ ของประเทศไทย ปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดสมอง ได้แก่ กลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (non-communicable diseases: NCDs) เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง ภาวะอ้วน รวมถึงโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ การสูบบุหรี่ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับมลภาวะทางอากาศ (air pollution) จำนวนมากว่าส่งผลเสียต่อร่างกาย และเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งเรื่องนี้ได้รับความสนใจอย่างมากในประเทศไทย เนื่องจากมีภาวะมลภาวะทางอากาศเกิดขึ้นในประเทศไทยทั้งในกรุงเทพ และเมืองใหญ่ๆ ทั่วทุกภูมิภาค เกิดภาวะฝุ่นปกคลุมจนทำให้คนไทยสนใจอันตรายของของฝุ่น PM2.5 ต่อสุขภาพ ทั้งระบบโรคทางเดินหายใจและโรคหลอดเลือดสมอง[1] ทีมนักวิจัยไทยได้ให้ความตระหนักถึงปัญหามลภาวะทางอากาศในกรุงเทพ ได้เผยแพร่ข้อมูลในวารสารระดับนานาชาติ[2] โดยศึกษาผลของ PM2.5 ต่ออัตราการเสียชีวิตจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด และโรคมะเร็งปอด โดยวิธี Environmental Benefits Mapping and Analysis Program (BenMAP) พบว่า PM2.5 ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตด้วยโรคดังกล่าว และถ้าสามารถลดความรุนแรงของมลภาวะทางอากาศให้ได้ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก พบว่าจะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคดังกล่าวลงได้ร้อยละ 33 และ 75 ตามลำดับ

มลภาวะทางอากาศ ประกอบไปด้วยสารต่างๆ จำนวนมาก โดยสารพิษที่ปัจจุบันระบุอยู่ในดัชนีคุณภาพอากาศ (Air Quality Index: AQI) ได้แก่ ฝุ่นละออง (particulate matter; PM) ก๊าซชนิดต่างๆ ได้แก่ ก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ (CO) ก๊าซไนโตรเจนไดออกไซด์ (NO2) ก๊าซซัลเฟอร์ไดออกไซด์ (SO2) และก๊าซโอโซน (O3)[3] ฝุ่นละออง PM เป็นปัจจัยเสี่ยงของโรครวมถึงการเสียชีวิตด้วยโรคหลายชนิด ได้แก่ โรคระบบทางเดินหายใจ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง และโรคมะเร็งเป็นต้น[4-7] โดย PM ขนาดเล็กจะ

รับต้นฉบับ 1 ธันวาคม 2563, ปรับปรุงต้นฉบับ 18 ธันวาคม 2563, ตอบรับต้นฉบับตีพิมพ์ 20 ธันวาคม 2563

เข้าไปตามการหายใจ ผ่านไปตามหลอดลม ไปที่ปอด เข้าไปที่ถุงลม และแทรกซึมเข้าไปยังหลอดเลือด capillaries เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดและก่อให้เกิดโรคในที่สุด โดย PM ขนาดต่างๆ นั้นก่อให้เกิดกระบวนการ oxidative stress, activated immune cells และ neurohormonal activation จนก่อให้เกิดโรคทางระบบประสาทและจิตประสาท (neurological and mental disorder)[8]

PM ถูกแบ่งเป็นชนิดตามขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง (aerodynamic diameter) ขนาดของ PM ที่มีการศึกษาทางระบาดวิทยาอย่างกว้างขวางว่ามีผลต่อโรคหลอดเลือดสมอง ได้แก่ coarse particles หรือ PM 10 (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

สำหรับโรคหลอดเลือดสมอง จากการศึกษา systematic review และ meta-analysis พบว่า PM 2.5 มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคและอัตราการเสียชีวิตมากกว่า PM 10[4] โดยทุกๆ ปริมาณที่เพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร ของ PM 2.5 จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ร้อยละ 3.49-35[4,8-11] จากสมมติฐานเชื่อว่า PM ที่มีขนาดเล็กจะมีความสัมพันธ์กับการป่วยและการเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดสมองมากกว่า PM ขนาดใหญ่ เนื่องจาก PM ยิ่งมีขนาดเล็ก จะยิ่งสามารถแทรกซึมผ่านผนังถุงลมเข้าสู่กระแสเลือดและมีผลต่อระบบหลอดเลือดได้มากยิ่งขึ้น[12] การศึกษา systematic review และ meta-analysis พบว่า PM ขนาดต่างๆ และสารอื่นที่พบในมลภาวะทางอากาศส่งผลให้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองมีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้นกว่าในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีมลภาวะทางอากาศต่ำกว่า[13]

ค่า PM 2.5 ได้รับการวัดอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ปี พ.ศ. 2554 โดยมีจำนวนสถานีภาคพื้นดิน 12 สถานีกระจายใน 10 จังหวัดทั่วประเทศ[14] ในปี พ.ศ. 2558 ประเทศไทยมีเครื่องวัดคุณภาพอากาศรวมทั้งหมด 61 สถานี กระจายอยู่ใน 29 จังหวัดตามภูมิภาคต่างๆ ทั่วประเทศไทย และมีการรายงานคุณภาพอากาศเป็นรายชั่วโมงที่ www.Air4thai.pcd.go.th รวมถึงสามารถดูได้จากแอพลิเคชั่นในโทรศัพท์เคลื่อนที่แบบสมาร์ทโฟน (แอพลิเคชั่น Air4Thai ทั้งระบบ iOS และ Android) เนื่องจากสถานีภาคพื้นดินสำหรับวัดคุณภาพอากาศมีเพียงบางจังหวัดเท่านั้น ทำให้การวิเคราะห์มลภาวะทางอากาศในภาพรวมของทั้งประเทศไทยยังทำได้ในพื้นที่จำกัด การศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้านี้เรื่อง PM 2.5 เป็นการศึกษาอัตราการเสียชีวิตของโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงโรคหลอดเลือดสมองโดยใช้เฉพาะข้อมูลจากสถานีภาคพื้นดิน ยังไม่ได้ใช้ข้อมูลจากดาวเทียมให้ครอบคลุมพื้นที่ทั้งประเทศ[15]

การใช้ข้อมูลจากดาวเทียมเพื่อจะหาค่า PM 2.5 ให้ครอบคลุมพื้นที่ที่ต้องการ พบว่าได้ค่า PM 2.5 ที่น่าเชื่อถือเมื่อเปรียบเทียบกับการวัดค่า PM 2.5 จากสถานีภาคพื้นดิน[16,17] ดังนั้นกลุ่มวิจัย

โรคหลอดเลือดสมอง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือร่วมกับโครงการชะลอไตเรื้อรังในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (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)[18] โดยได้นำข้อมูลมลภาวะทางอากาศทั้ง PM และสารอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น ก๊าซต่างๆ รวมทั้งชนิดของฝุ่น โดยศึกษาความสัมพันธ์ของมลภาวะทางอากาศกับโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทย

การศึกษาในประเทศอังกฤษพบว่าทุกๆ การเพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตรของ PM 2.5 จะเพิ่มความเสี่ยงของการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 3.49 (95% CI 0.09-5.18)[12] มีการศึกษาที่ติดตามผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อนในสหรัฐอเมริกาเป็นเวลา 6 ปี พบว่าการเพิ่มขึ้นของ PM 2.5 สัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดสมองอย่างมีนัยสำคัญ (hazard ratio 1.35; 95% CI 1.08-1.68)[11] การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าประชากรที่อาศัยอยู่ใกล้ถนนหลักหรือบริเวณที่มีการเพิ่มขึ้นของมลภาวะทางอากาศ จะมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น[19-21] รวมทั้งการได้รับมลภาวะทางอากาศระยะสั้น ก็มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองด้วย[22]

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)[23]

สำหรับการศึกษาในเอเชีย มีการศึกษาในไต้หวันและจีนเป็นการศึกษาผลกระทบระยะสั้นของการมานอนโรงพยาบาลฉุกเฉินของโรคหลอดเลือดสมองพบว่า PM 2.5 มีทั้งเพิ่มและไม่ได้เพิ่มอัตราการเกิด stroke[6,24,25] นอกจากนี้การศึกษาในประเทศจีนพบว่า PM 2.5 สัมพันธ์กับการเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดสมอง[26]

มีหลักฐานที่สนับสนุนว่า PM ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดยมีการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ ได้แก่ การศึกษาในหนู mice ที่ได้รับการสูดดมไอเสียดีเซล พบว่ามีการหลั่งสาร Interleukin-6 รวมถึง pro-inflammatory โมเลกุลอื่นๆ ซึ่งสัมพันธ์กับการกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด มีการเพิ่มระดับของสารที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดจับตัว ได้แก่ fibrinogen, factor VIII และ tissue factor[27] การศึกษาในผู้ใหญ่สุขภาพปกติพบว่าการสูดดมไอเสียดีเซล เพิ่มการจับตัวของลิ่มเลือดในหลอดทดลอง และกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือดในร่างกาย[28] การศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้สูงอายุ พบว่าการเพิ่มขึ้นของ PM 2.5 สัมพันธ์กับการเพิ่มแรงดันในหลอดเลือดสมองขณะพักและลดความเร็วของเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง

ซึ่งวัดได้จากเครื่องอัลตราซาวน์หลอดเลือดสมอง[29] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่า PM 2.5 ทำให้ความดันเลือดเพิ่มขึ้นอีกด้วย ซึ่งอาจเป็นเหตุของการเกิดทั้งโรคหลอดเลือดสมองแตก และโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดได้[30]

กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดสมองจาก PM 2.5 อธิบายได้จากหลายกลไก ได้แก่ การเกิดกระบวนการอักเสบ การเกิด oxidative stress และ lipid modification โดย PM กระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบเฉพาะที่ภายในปอด และกระตุ้นให้เกิดสารเคมีของการอักเสบ (inflammatory mediators) เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดของร่างกายตามมา ซึ่งส่งผลกระทบทางอ้อมต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในที่สุด[31] การค้นพบ PM ที่มีขนาดเล็กมากระดับ nanoparticle ทำให้เกิดสมมติฐานว่า PM ขนาด nanoparticle นี้สามารถผ่าน alveolar-capillary barrier เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดและมีผลกระทบโดยตรงกับหลอดเลือดและเม็ดเลือด[32] ได้แก่ endothelial function การกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด และส่งผลต่อระดับความดันเลือดอีกด้วย[33-35] การศึกษาโดย Shao Q และคณะ[36] พบว่ามลภาวะทางอากาศนั้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Rhinehart ZJ และคณะ[37] ก็ให้ผลการศึกษาสอดคล้องกัน ซึ่งส่งผลให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มมากขึ้น และเสียชีวิตสูงขึ้น

แม้ว่าการศึกษาทางระบาดวิทยามีข้อจำกัดในการพิสูจน์ว่าการสัมผัสมลภาวะทางอากาศชนิดต่างๆ เป็นสาเหตุของโรคหลอดเลือดสมอง อย่างไรก็ตาม การศึกษาในระดับเซลล์ สัตว์ทดลองและการศึกษาทางคลินิกระยะยาว สามารถช่วยอธิบายและพอจะเป็นหลักฐานสำหรับความน่าเชื่อถือเชิงชีวภาพ (biological plausibility) ของมลภาวะทางอากาศกับโรคหลอดเลือดสมองได้[38] มีการศึกษาที่น่าสนใจอย่างยิ่งในประเทศออสเตรเลีย พบว่าผู้สูงอายุถ้ามีการพักอาศัยในเขตพื้นที่ที่มีมลภาวะทางอากาศต่ำๆ เป็นเวลานานจะมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมอง และทุกสาเหตุต่ำกว่าผู้สูงอายุที่พักอาศัยในพื้นที่ที่มีมลภาวะทางอากาศอย่างชัดเจน[39] ซึ่งการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Nzwalo H และคณะ[40] พบว่าในพื้นที่ที่มีมลภาวะทางอากาศต่ำก็จะพบการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในเนื้อสมอง (hemorrhagic stroke) ต่ำ และยังพบว่าถ้าผู้สูงอายุที่อ้วนพักอาศัยในพื้นที่ที่มีมลภาวะทางอากาศสูงก็มีโอกาสการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในเนื้อสมอง (hemorrhagic stroke) สูงกว่า[41]

จากผลการศึกษาในประเทศไทยพบว่าทุกๆ การเพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตรของ PM 2.5 ในระยะยาวจะเพิ่มความเสี่ยงของการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคหลอดเลือดสมองอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันเพิ่มขึ้นร้อยละ 31 และโรคหลอดเลือดสมองแตกเพิ่มขึ้นร้อยละ 39 โดยข้อมูลอยู่ในระหว่างรอการตีพิมพ์

มลภาวะทางอากาศควรได้รับการตระหนักถึงว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองที่สามารถป้องกันได้ บุคลากรทางสาธารณสุขจะมีบทบาทสำคัญในการให้ความรู้ประชาชน ไปจนถึงเป็นส่วนหนึ่งในการผลักดันนโยบายระดับประเทศ

จากหลักฐานที่มี โดยเฉพาะพื้นที่ที่มีมลภาวะทางอากาศสูง เพื่อหาแนวทางในการป้องกันและแก้ปัญหาดังกล่าวต่อไป

สรุป

การเพิ่มขึ้นของฝุ่น PM 2.5 สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของโรคหลอดเลือดสมองอย่างมีนัยสำคัญการศึกษาที่จะทำเพิ่มต่อไปคือ การศึกษาถึงส่วนประกอบของ PM 2.5 เพื่อหาแหล่งกำเนิดของฝุ่นที่มีผลต่อโรคหลอดเลือดสมอง และสารอื่นที่จัดเป็นมลภาวะทางอากาศ ว่ามีความสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดสมองแบบใด รวมทั้งประชากรกลุ่มเสี่ยงที่จะได้รับผลกระทบ เพื่อจะได้วางแผนในการแก้ปัญหามลภาวะทางอากาศได้ดียิ่งขึ้น 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. Fold NR, Allison MR, Wood BC, Thao TB, Bonnet S, Garivait S, et al. An assessment of annual mortality attributable to ambient PM2.5 in Bangkok, Thailand. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 7298; doi:10.3390/ijerph17197298.
3. Lee KK, Miller MR, Shah AS V. Air pollution and stroke. J stroke 2018; 20:2-11.
4. 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;350:1295.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Hahad O, Lelieveld J, Berklein F, Lieb K, Daiber A, Munzel T. Ambient air pollution increases the risk of cerebro-

vascular and neuropsychiatric disorders through induction of inflammation and oxidative stress. International Journal of Molecular Sciences 2020;21:4306.

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Orellano P, Reynoso J, Quaranta N, Bardach A, Ciapponi A. Short-term exposure to particulate matter (PM10 and PM2.5), nitrogen dioxide (NO2), and ozone (O3) and all-cause and cause-specific mortality: Systematic review and meta-analysis. Environment International 2020;142:105876.
14. Pollution Control Department Ministry of Natural Resources and Environment. State of Air Quality and Noise Level. Thailand State of Pollution. 2015.
15. Pinichka C, Makka N, Sukkumnoed D, Chariyalertsak S, Inchai P, Bundham-charoen K. Burden of disease attributed to ambient air pollution in Thailand: A GIS-based approach. Cormier SA, editor. PLoS One 2017;12:e0189909.
16. Liu Y, Sarnat JA, Kilaru V, Jacob DJ, Koutrakis P. Estimating ground-level PM2.5 in the eastern United States using satellite remote sensing. Environ Sci Technol 2005;39:3269-78.
17. van Donkelaar A, Martin RV, Park RJ. Estimating ground-level PM<inf>2.5</inf> using aerosol optical depth determined from satellite remote sensing. J Geophys Res Atmos 2006;111:1-10.
18. 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.
19. 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.

20. 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.
21. Maheswaran R, Elliott P. Stroke mortality associated with living near main roads in England and wales: a geographical study. Stroke 2003;34:2776-80.
22. Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. Air pollution and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic stroke among medicare beneficiaries. Stroke 2005;36: 2549-53.
23. Lin H, Guo Y, Di Q, Zheng Y, Kowal P, Xiao J, et al. Ambient PM2.5 and stroke: effect modifiers and population attributable risk in six low- and middle-income countries. Stroke 2017;48:1191-7.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. Lancet 1995;345: 176-8.

32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Shao Q, Liu T, Korantzopoulos, Zhang Z, Zhao J, Li G. Association between air pollution and development of atrial fibrillation: A meta-analysis of observational studies. Heart & Lung 2016;45:557-62.
37. Rhinehart ZJ, Kinnee E, Essien UR, Saul M, Guhl E, Clougherty JE, et al. Association of fine particulate matter and risk of stroke in patients with atrial fibrillation. JAMA Network Open 2020;3:e2011760. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11760.
38. Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW, Boon NA, MacNee W, Cassee FR, et al. Adverse cardiovascular effects of air pollution. Nat Clin Pract Cardiovasc Med2009;6:36-44.
39. Dirgawati M, Hinwood A, Nedkoff L, Hankey GJ, Yeap BB, Flicker L, et al. Long-term exposure to low air pollutant concentrations and the relationship with all-cause mortalityand stroke in older men. Epidemiology 2019;30:S82-S89.
40. Nzwalo H, Guilherme P, Nogueira J, Fêlix C, Andrê A, Teles J, et al. Fine particulate air pollution and occurrence of spontaneous intracerebral hemorrhage in an area of low air pollution. Clinical Neurology and Neurosurgery 2019;176:67-72.
41. Noh J, Sohn J, Han M, Kang DR, Choi J, Kim HC, et al. Long-term effects of Cumulative average PM2.5 exposure on the risk of hemorrhagic stroke. Epidemiology 2019;30:S90-S98.