dr hab. n. med. Michał Krzyżanowski
profesor wizytujący w Imperial College London

WPŁYW ZANIECZYSZCZENIA POWIETRZA ATMOSFERYCZNEGO DWUTLENKIEM AZOTU NA ZDROWIE

Przegląd naukowy dla Health and Environment Alliance (HEAL)

SPIS TREŚCI

01.

WSTĘP | 4

Co to jest dwutlenek azotu w powietrzu atmosferycznym i jakie są jego źródła | 5
Źródła wiedzy o wpływie narażenia na NO_2 na zdrowie | 8

02.

SKUTKI DŁUGOOKRESOWEGO NARAŻENIA NA ZANIECZYSZCZENIE POWIETRZA NO_2 | 11

Dzieci | 12

Zachorowania na astmę | 12
Ostre infekcje dolnych dróg oddechowych | 12
Zaburzenia rozwoju układu nerwowego | 12

Dorośli | 13

Zachorowania na astmę | 13
Zachorowania na Przewlekłe Obturacyjne Choroby Płuc (POChP) | 13
Zachorowania na cukrzycę | 14
Zgony | 14
Pojawianie się i postęp chorób oddechowych i krążeniowych | 15

03.

SKUTKI KRÓTKOOKRESOWEGO NARAŻENIA NA ZANIECZYSZCZENIE POWIETRZA NO_2 | 17

Przyjęcia do lekarza i hospitalizacje | 18

Zgony | 19

04.

WYTYCZNE WHO DLA NO_2 – PODSTAWY NAUKOWE | 20

05.

POZIOMY NO_2 W POLSCE I SZACOWANE SKUTKI ZDROWOTNE NARAŻENIA | 23

06.

PODSUMOWANIE | 27

07.

PIŚMIENNICTWO | 29

01. WSTĘP

CO TO JEST DWUTLENEK AZOTU W POWIETRZU ATMOSFERYCZNYM I JAKIE SĄ JEGO ŹRÓDŁA

DWUTLENEK AZOTU (NO_2) JEST CZERWONO-BRĄZOWYM GAZEM Z CHARAKTERYSTYCZNYM OSTRYM ZAPACHEM.

NO_2 w powietrzu atmosferycznym stanowi zagrożenie nie tylko dla zdrowia, lecz ma także niekorzystny wpływ na środowisko, gdyż:

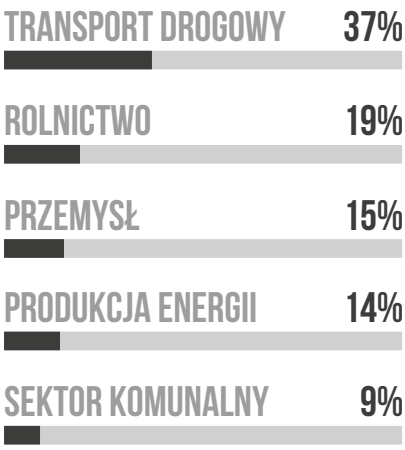
- pochłania widoczne promieniowanie słoneczne, zmniejszając przejrzystość powietrza i przyczyniając się do ocieplania atmosfery,
- jako silnie reaktywny gaz, uczestniczy w produkcji gazów utleniających w atmosferze,
- decyduje o stężeniu ozonu w troposferze jako kluczowy czynnik przy fotochemicznych reakcjach tworzących ozon.

Reakcje chemiczne w atmosferze, odbywające się z udziałem NO_2 prowadzą do tworzenia się kwasu azotowego i innych substancji wtórnych, w tym cząstek azotanów, będących częścią drobnych pyłów zawieszonych (PM2.5).

NO_2 w troposferze pochodzi zarówno ze źródeł naturalnych (przepływ ze stratosfery, emisje z bakterii i wulkanów oraz z wyładowań atmosferycznych) jak i z działalności ludzi. Jednak emisje naturalne rozłożone są na całej powierzchni Ziemi i wynikające z nich stężenie tła jest bardzo małe. Dominujący wpływ na narażenie ludzi mają więc emisje związane z działalnością ludzką i są ściśle związane z obecnością ludzi na danym terenie. Głównym źródłem tych emisji są różne procesy spalania (dla produkcji ciepła lub energii elektrycznej, lub w silnikach spalinowych), w których azot z atmosfery łączy się z tlenem, tworząc tlenek azotu szybko utleniany do NO_2.

ZA EMISJĘ TLENKÓW AZOTU W KRAJACH UNII EUROPEJSKIEJ ODPOWIEDZIALNE SĄ:

(EEA 2022a)



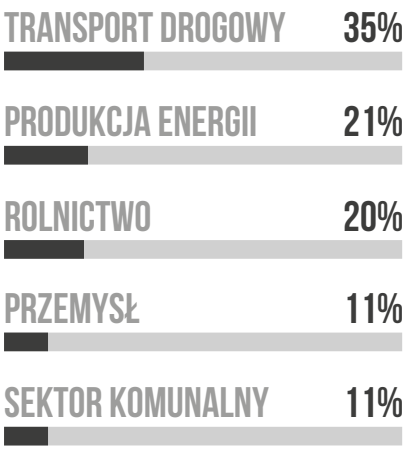
Emisje tlenków azotu w 27 krajach UE w 2019 roku stanowiły tylko

58%

(w pandemicznym roku 2020 52%) tych z 2005 roku.

W POLSCE GŁÓWNYMI ŹRÓDŁAMI TLENKÓW AZOTU SĄ:

(EEA 2021)



W Polsce emisja w 2019 roku wynosiła

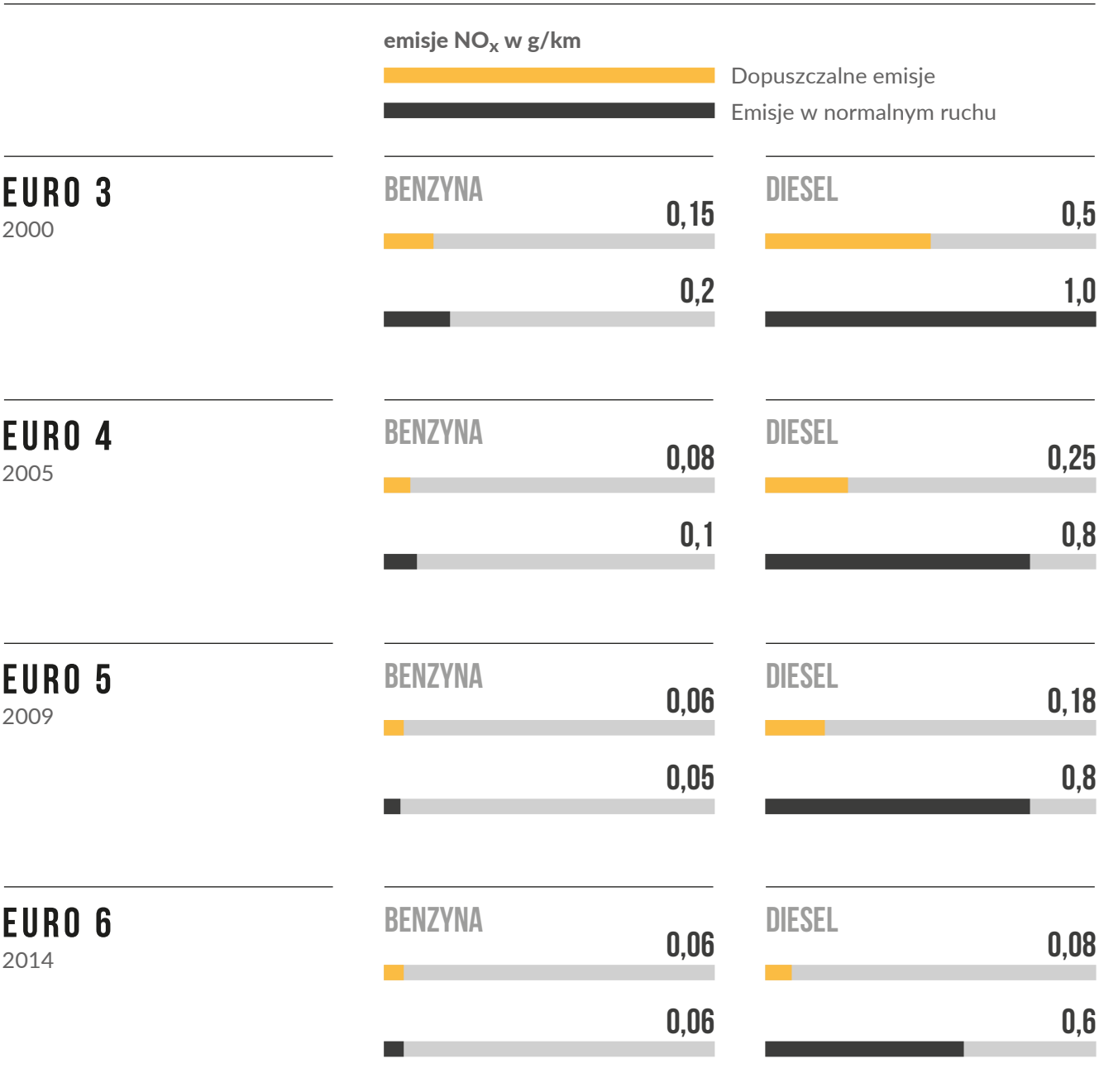
78%

tej z 2010 roku i obniżyła się do 68% w roku 2020.

Na emisje tlenków azotu z transportu, poza liczbą pojazdów i intensywnością ruchu, ważny wpływ ma rodzaj silnika, jakość i wiek pojazdów poruszających się po drogach. Zaostrzające się europejskie normy wymusiły znaczne ograniczenie emisji z pojazdów w ostatnich dekadach. W stosunku do normy EURO 3, obowiązującej od 2000 roku, norma EURO 6, obowiązująca od 2014 roku przewiduje 2,5 krotne zmniejszenie emisji tlenków azotu z silników benzynowych i 7,5 krotne dla silników wysokoprężnych w nowo rejestrowanych pojazdach (Ryc. 1). Dozwolone emisje z silników wysokoprężnych mogą być, według norm EURO 3–EURO 5, ponad 3 razy wyższe niż z silników benzynowych, dopiero norma EURO 6 zmniejsza tę różnicę do 25%. Jednak pomiary emisji z silników wyso-

koprężnych w warunkach rzeczywistej eksploatacji wskazują, że są one, dla silników EURO 3–EURO 5, 2-3 krotnie, a dla najnowszych EURO 6 – nawet 7,5 krotnie wyższe niż przewidziane normą. Takie obserwowane odchylenie od normy jest znacznie mniejsze dla silników benzynowych.

Rycina 1. Porównanie norm emisji tlenków azotu dla różnych norm EURO (https://www.eea.europa.eu/media/infographics/comparison-of-nox-emission-standards/view)



ŹRÓDŁA WIEDZY O WPŁYWIE NARAŻENIA NA NO_2 NA ZDROWIE

B

Badania nad skutkami zdrowotnymi narażenia na NO_2 są prowadzone od lat 70. XX wieku. Były to zarówno badania kliniczne, zazwyczaj małych grup osób, u których obserwowane są zmiany wskaźników fizjologicznych (np. sprawności wentylacyjnej płuc) przy ściśle kontrolowanej zmianie poziomu narażenia, jak również badania epidemiologiczne, obejmujące duże grupy różniące się poziomem narażenia, w których szuka się związku wybranych parametrów zdrowotnych (takich jak częstość występowania chorób czy umieralność) z narażeniem. Szczególnie ważne okazały się wtedy wyniki badań wykazujących częstsze występowanie chorób oddechowych wśród dzieci narażonych na podwyższone stężenie NO_2 wewnątrz mieszkań. Głównym źródłem NO_2 w tych badaniach były piecyki gazowe do podgrzewania wody. W badaniach klinicznych wykazano m.in. zwiększenie reakcji oskrzelowych nawet przy krótkotrwałym narażeniu na podwyższone stężenia NO_2, zwłaszcza wśród osób z astmą. W latach 90. zaczęły pojawiać się badania wiążące dzienną liczbę zgonów ogółem oraz z powodu chorób oddechowych i krążenia z dobowymi stężeniami NO_2 w powietrzu atmosferycznym. Jednak dostępne wówczas dane nie pozwalały na wykluczenie wpływu innych niż NO_2, rodzajów zanieczyszczeń powietrza, silnie skorelowanych z NO_2, na tę zależność. Publikowano też wyniki badań wskazujących na związek dziennej liczby wizyt u lekarza lub przyjęć do szpitali z powodu astmy i innych chorób oddechowych, zarówno wśród dzieci jak i dorosłych, z dziennymi poziomami NO_2. Ogół dostępnych wyników badań naukowych pozwolił w 2005 roku na ustalenie przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wytycznych jakości powietrza dla NO_2 jak również wartości dopuszczalnych stężeń NO_2 w normach jakości powietrza Unii Europejskiej obowiązujących dotychczas.

W BADANIACH KLINICZNYCH WYKAZANO M.IN. ZWIĘKSZENIE REAKCJI OSKRZELOWYCH NAWET PRZY KRÓTKOTRWAŁYM NARAŻENIU NA PODWYŻSZONE STĘŻENIA NO_2.

Coraz liczniejsze i bardziej precyzyjne badania naukowe publikowane w następnej dekadzie pozwoliły na wzmocnienie konkluzji dotyczących wpływu NO_2 na zdrowie. Ich podsumowanie jest zawarte w „Zintegrowanej ocenie wiedzy o skutkach zdrowotnych tlenków azotu" opublikowanej przez Agencję Ochrony Środowiska Stanów Zjednoczonych w 2016 roku (USEPA 2016). Konkluzje oparte są na całościowym, systematycznym i krytycznym przeglądzie badań toksykologicznych,

klinicznych i epidemiologicznych, oraz ściśle określonych zasadach oceny dostępnych dowodów naukowych. Według tej oceny, krótkotrwałe (od minut do miesiąca) narażenie na NO_2 wpływa negatywnie na układ oddechowy. Źródłem wiedzy o tym oddziaływaniu są przede wszystkim badania epidemiologiczne oceniające zmiany wskaźników zdrowia populacji, takich jak dzienna liczba przyjęć do szpitali lub dzienna liczba zgonów, z poziomem narażenia tej populacji na NO_2, przy jednoczesnej kontroli wpływu innych, zmiennych w czasie, czynników ryzyka. Jest również prawdopodobny negatywny wpływ długotrwałego (miesiące lub lata) narażenia na układ oddechowy. Dostępne dane sugerowały również wpływ na układ krążenia oraz szereg innych skutków zdrowotnych, w tym umieralność (Tabela 1). Dla większości rozpatrywanych skutków zdrowotnych, dowody naukowe dostępne do oceny z 2016 roku były silniejsze niż dla podobnej oceny z 2008 roku.

Tabela 1. Podsumowanie oceny przyczynowości związku zdrowia z narażeniem na NO_2 przez US EPA (US EPA 2016)

WPŁYW NA ZDROWIE	ZWIĄZEK*	ZMIANA OCENY OD 2008 R.**
NARAŻENIE KRÓTKOOKRESOWE		
Choroby oddechowe	Przyczynowy	+
Choroby krążeniowe	Sugerowany	+
Zgony ogółem	Sugerowany	0
NARAŻENIE DŁUGOOKRESOWE		
Choroby oddechowe	Prawdopodobny	+
Choroby krążeniowe i cukrzyca	Sugerowany	+
Urodzenia i rozrodczość:		
płodność i ciąża	Niedostateczny	0
zdrowie noworodka	Sugerowany	+
rozwój dziecka	Niedostateczny	0
Zgony ogółem	Sugerowany	+
Nowotwory	Sugerowany	+

* Kategorie siły związku:
» przyczynowy – dowody naukowe są wystarczające dla stwierdzenia związku przyczynowego,

» prawdopodobny – dowody naukowe wskazują na prawdopodobieństwo związku przyczynowego,

» sugerowany – dowody naukowe wskazują na możliwość związku przyczynowego, lecz nie są wystarczające do jego wykazania,

» niedostateczny – dowody naukowe są niedostateczne dla wnioskowania związku przyczynowego.

**
\+ – mocniejsze dowody,
0 – brak zmiany oceny siły związku.

W niniejszym opracowaniu będą przede wszystkim podsumowane wnioski z badań nad skutkami zdrowotnymi narażenia na NO_2 na układ oddechowy. Opisany będzie lepiej poznany wpływ narażenia na poszczególne choroby z tej grupy. Jednak dalszy postęp badań wskazuje na silniejszy, niż prezentowane w ocenie US EPA, wpływ narażenia na NO_2 na niektóre inne choroby, więc będą one również omówione poniżej. Podstawą tych podsumowań będą przede wszystkim wyniki ostatnio prowadzonych systematycznych przeglądów piśmiennictwa i analiz zbiorczych wyników dostępnych danych. Wpływ zanieczyszczeń powietrza, w tym NO_2, na szereg dalszych chorób lub zaburzeń zdrowia nieomawianych w tym opracowaniu, jest przedmiotem rozlicznych badań lecz ich dotychczasowe wyniki nie pozwalają na jednoznaczne konkluzje o istnieniu i sile badanych związków.

02. SKUTKI DŁUGOOKRESOWEGO NARAŻENIA NA ZANIECZYSZCZENIE POWIETRZA DWUTLENKIEM AZOTU

Z DOTYCHCZASOWYCH BADAŃ WYNIKA, ŻE DŁUGOOKRESOWE (TRWAJĄCE MIESIĄCE I LATA) NARAŻENIE NA NO_2 MA WIĘKSZE ZNACZENIE DLA ZDROWIA NIŻ NARAŻENIA W KRÓTSZYCH OKRESACH. NAJLEPIEJ POZNANE SKUTKI TAKIEGO NARAŻENIA OPISANE SĄ W TEJ SEKCJI.

DZIECI

ZACHOROWANIA NA ASTMĘ

Związek prawdopodobieństwa zachorowania dzieci na astmę z długotrwałym narażeniem na NO_2 był przedmiotem wielu, głównie kohortowych, badań prowadzonych w różnych częściach świata. Badano wpływ narażenia w różnych okresach życia dziecka, od urodzenia do 20 roku życia. Dwie ostatnio prowadzone systematyczne oceny piśmiennictwa i meta-analizy wyników wszystkich dostępnych wyników badań wskazują na ok. 5–10% wzrost ryzyka wystąpienia astmy w populacjach z o 10 $\mu g/m^3$ wyższym długookresowym narażeniem na NO_2 (Khreis et al., 2017; HEI 2022). Ryzyko względne, obliczone w analizie Kheris et al. 2017, obejmującej siedem badań kohortowych, wynosiło 1.10 (95% CI: 1.01–1.21) na 10 $\mu g/m^3$, a w późniejszej analizie HEI, obejmującej 12 badań, 1.05 (95% CI: 0.99–1.12). Obserwowano dużą zmienność między wynikami poszczególnych badań. Według analizy HEI, większe znaczenie miało narażenie we wczesnym okresie życia dziecka.

OSTRE INFEKCJE DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH

Kilkanaście badań epidemiologicznych dotyczyło związku częstości występowania ostrych infekcji dolnych dróg oddechowych (zapalenia oskrzeli, oskrzelików lub płuc) wśród dzieci ze stopniem długookresowego narażenia na NO_2 (HEI 2022). Badania, głównie kohortowe, były prowadzone w krajach Ameryki Północnej, Europy i Azji. Systematyczna ocena wyników dostępnych z 11 badań wskazuje na statystycznie istotne, o ok. 9%, podwyższenie zapadalności związane z wyższym o 10 $\mu g/m^3$ długookresowym narażeniem na NO_2 (RR = 1,09, 95% CI: 1,03–1,16). Ten wzrost ryzyka infekcji oddechowych nie zależał od wieku, w którym dzieci były narażone.

ZABURZENIA ROZWOJU UKŁADU NERWOWEGO

Związek zaburzeń rozwoju poznawczego lub psychomotorycznego dzieci z narażeniem na zanieczyszczenia powietrza stał się przedmiotem badań dopiero w ostatnich 10 latach. Większość z nich oceniała wpływ narażenia na drobne pyły, wskazując na istotny na związek ryzyka autyzmu z narażeniem na PM2.5 we wczesnych stadiach życia (Lin LZ i in. 2022). Jednak badania uwzględniające narażenie na NO_2 są rzadsze i mniej jednoznaczne. Systematyczny przegląd tych badań zidentyfikował 10 publikacji, które mogły być włączone do metaanalizy (Shang i in. 2020). Pięć z nich pochodziło z Europy, a pozostałe z Azji. Analiza ta wskazuje na istnienie związku gorszego rozwoju psychomotorycznego dziecka z prenatalnym narażeniem na NO_2. Nie stwierdzono jednak związku rozwoju poznawczego i mowy dziecka od stopnia narażenia. Wyniki dotyczące związku uwagi, zachowania, emocjonalności i IQ dziecka z narażeniem na NO_2 są niejednoznaczne i wskazują na potrzebę dalszych badań.

DOROŚLI

ZACHOROWANIA NA ASTMĘ

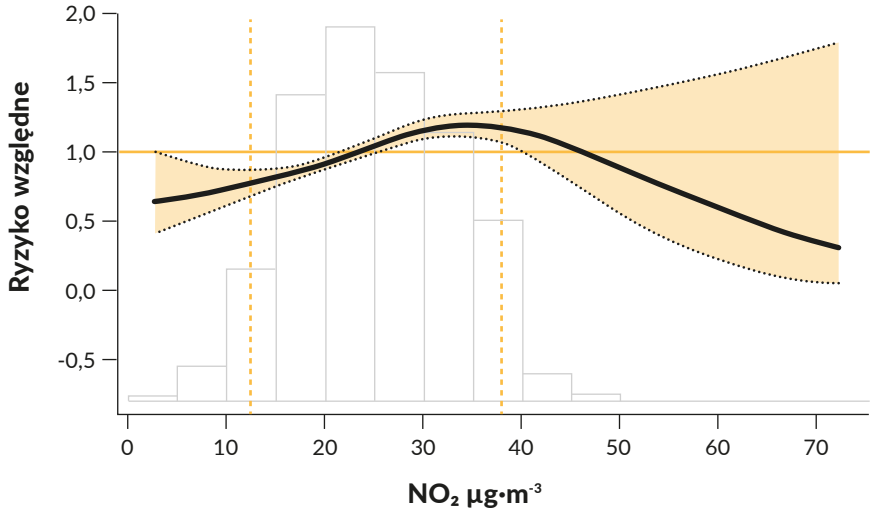
Związek prawdopodobieństwa zachorowania na astmę ze stopniem narażenia na NO_2 był przedmiotem szeregu badań kohortowych prowadzonych w Europie, Australii i Kanadzie. Systematyczny przegląd tych badań oraz metaanaliza wyników dostępnych w siedmiu z nich, wskazuje na ok. 10% wzrost ryzyka wystąpienia astmy przy 10 µg/m³ wzroście długookresowego narażenia populacji na NO_2 (RR = 1,10, 95% CI: 1,01–1,21) (HEI 2022). Wyniki nowszego, dużego badania europejskiego ELAPSE, opublikowanego już po przygotowaniu analizy HEI (2022), są zgodne z jego wnioskami (Liu i in. 2021a). W trzech kohortach obejmujących ponad 98 tysięcy dorosłych mieszkańców Danii i Szwecji, obserwowanych przez, średnio, ponad 16 lat, ryzyko zachorowania na astmę rosło o ok. 17% przy 10 µg/m³ wzrostu narażenia na NO_2 (RR = 1,17, 95% CI: 1,10–1,25). Ten przyrost ryzyka odnotowano w niemal całym zakresie stężeń NO_2 obserwowanych w badaniu, choć był on wolniejszy przy najwyższym narażeniu (gdzie mała, stosunkowo, liczba badanych redukowała precyzję oszacowanego ryzyka) (Ryc. 2). Należy zwrócić uwagę na fakt, że prawie wszyscy badani mieszkali na obszarach, na których stężenia NO_2 nie przekraczały wartości dopuszczalnych obecnie obowiązującymi w UE normami zanieczyszczeń (40 µg/m³), choć dla ponad 80% osób narażenie przekraczało wytyczne WHO z 2021 roku (10 µg/m³).

Rycina 2. Ryzyko zachorowania na astmę przy wzroście narażenia na NO_2 (Liu i in. 2021)

czarna linia – oszacowana wartość ryzyka,

kropkowane linie – granice 95% CI oszacowania,

histogram – rozkład narażenia na NO_2 w grupie badanych



ZACHOROWANIA NA PRZEWLEKŁE OBTURACYJNE CHOROBY PŁUC (POCHP)

Najnowszy systematyczny przegląd badań nad związkiem zapadalności na POChP ze stopniem narażenia na NO_2 zawiera raport HEI (2022). Przegląd piśmiennictwa zidentyfikował siedem badań na ten temat opublikowanych do 2019 roku. Były one prowadzone w Europie, Kanadzie i Australii.

Ich wyniki dość wyraźnie różniły się między sobą, a oszacowany w metaanalizie wzrost ryzyka wynosił ok. 3% na 10 µg/m³ NO_2 i nie był statystycznie istotny (RR = 1,03, 95% CI: 0,94–1,13). W metaanalizie pięciu z badań, w których można było uwzględnić wpływ palenia tytoniu, nie wykazano żadnego związku zapadalności na POChP z narażeniem na NO_2.

Wspomniane wcześniej badanie ELAPSE dotyczyło również zapadalności na POChP w kohortach mieszkańców z Danii i Szwecji (Liu i in. 2021b). W badaniu tym obserwowano 11%, statystycznie istotny, wzrost ryzyka zachorowania z 10 µg/m³ wyższym narażeniem na NO_2 (RR = 1,11, 95% CI: 1,06–1,16). Autorzy uważają, że jednym z powodów różnicy wyników ich analizy od wcześniejszych obserwacji może być definicja przypadku POChP jako zapis o pierwszej hospitalizacji z tym rozpoznaniem i dane wskazujące na zaawansowane stadium choroby w czasie tej hospitalizacji. Jednak różnice między wynikami badań nad związkiem zapadalności na POChP z narażeniem na NO_2 wskazują na słabość dowodów naukowych o tym związku.

ZACHOROWANIA NA CUKRZYCĘ

Dowody naukowe o związku chorobowości i zapadalności na cukrzycę (typu 2) z narażeniem na NO_2 są, zgodnie z oceną przeglądu HEI (2022) umiarkowanie silne. Połączone wyniki siedmiu badań opublikowanych od 2014 do 2019 roku wskazują na ok. 9% wyższą chorobowością cukrzycy w populacji z o 10 µg/m³ wyższym narażeniem na NO_2 (RR = 1,09, 95% CI: 1,02–1,17). Jednak zbiorcza analiza siedmiu badań nad pojawianiem się cukrzycy (zapadalnością) wskazuje na statystycznie nieistotny, ok. 4% wzrost zapadalności przy 10 µg/m³ wyższym narażeniu (RR = 1.04, 95% CI: 0,96–1,13). Za istnieniem pozytywnego związku zapadalności z narażeniem przemawiają jednak wyniki dużych badań kohortowych z Danii (Andersen i in. 2012) i Kanady (Bai i in. 2018), pokazujące monotoniczny wzrost zapadalności ze stopniem narażenia. Również opublikowane ostatnio duże badanie, wykorzystujące dane o ponad 41 milionach amerykanów w wieku ponad 65 lat, potwierdza związek zapadalności na cukrzycę z narażeniem na zanieczyszczenie powietrza (Sade i in. 2023). Wskazuje ono na ok. 6% wzrost ryzyka przy wzroście narażenia o 10 µg/m³ (RR = 1,059, 95% CI: 1,053–1,064). Ten wzrost obserwowano od najniższych stężeń NO_2 (poniżej 5 µg/m³) do ok. 68 µg/m³, lecz zależność ta znikała w stosunkowo małej grupie osób narażonych na wyższe stężenia. Te najnowsze badania, opublikowane po uznaniu przez USEPA dowodów naukowych wiążących ryzyko wystąpienia cukrzycy z narażeniem na NO_2 jako „sugestywne", przemawiają za silniejszą konkluzją o tym związku.

ZGONY

Systematyczny przegląd piśmiennictwa dotyczący związku umieralności z ogółu przyczyn oraz umieralności oddechowej z długookresowym narażeniem na NO_2, wykorzystany przy przygotowaniu wytycznych WHO, zidentyfikował 41 badań kohortowych z wynikami opublikowanymi do

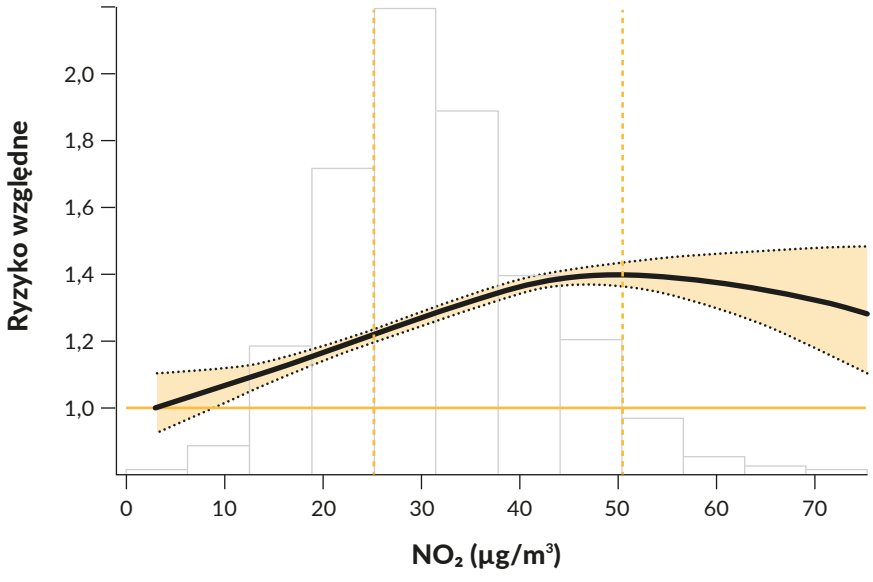
września 2018 roku (Huangfu i Atkinson, 2020). Zbiorcza analiza wyników z tych badań wskazuje, że wyższe o 10 µg/m³ długookresowe narażenie na NO_2 jest związane z ok. 2% wzrostem ryzyka zgonu z ogółu przyczyn, 3% wzrostem ryzyka zgonu z powodu chorób oddechowych, również z powodu POChP, oraz 6% wzrostem zgonów z powodu zapalenia oskrzeli lub płuc (odpowiednio, RR = 1,02 (95% CI: 1,01–1,04); 1,03 (1,01–1,05); 1,03 (1,01–1,04); 1,06 (1,02–1,10)). Wyniki szeregu badań opublikowanych po 2018 roku są spójne z rezultatami metaanalizy.

Wśród najnowszych badań szczególnie istotne są wyniki europejskiego badania ELAPSE. Jego część wykorzystująca dane o ponad 325 tysiącach osób z sześciu krajów (Szwecja, Dania, Francja, Holandia, Niemcy, Austria), obserwowanych przez średnio 19,5 lat, wskazuje na istotny wzrost ryzyka zgonów z ogółu przyczyn, a także zgonów oddechowych i krążeniowych, przy wzroście narażenia na NO_2 już od jego stężeń niższych niż 10 µg/m³ (Strak i in. 2021) (Ryc. 3). Wskaźniki ryzyka były przy tym wyższe niż te z analizy Huangfu i Atkinson (2020). Dla umieralności ogółem, oddechowej i krążeniowej wynosiły one, odpowiednio, 1,09 (95% CI: 1,07–1,10); 1,10 (1,04–1,17) i 1,09 (1,05–1,15). Współczynniki te nie zmieniły się istotnie w analizie uwzględniającej inne rodzaje zanieczyszczeń powietrza, w tym PM2.5, wskazując na znaczenie NO_2 jako czynnika ryzyka niezależnego od innych zanieczyszczeń. Również w analizie danych zapisanych w bankach danych administracyjnych o ponad 29 milionach osób z sześciu krajów (z Norwegii, Danii, Anglii, Holandii, Belgii, Szwajcarii) i z Rzymu objętych badaniem ELAPSE obserwowano podobne zależności i wzrost ryzyka już od najniższych obserwowanych poziomów NO_2 (Stafoggia i in. 2022). W innych bardzo dużych, opublikowanych ostatnio badaniach amerykańskich opartych na ponad 13-sto milionowej kohorcie osób w wieku ponad 65 lat (Qian i in. 2021) oraz badaniach obejmujące wszystkich mieszkańców Nowej Zelandii w wieku ponad 30 lat (Hales i in. 2021) stwierdzono podobne zależności umieralności od narażenia na NO_2. Podobnie jak w badaniu ELAPSE były one niezależne od zakłócającego wpływu PM2.5 na ten związek, a wzrost ryzyka obserwowano już przy bardzo niskim (poniżej 10 µg/m³) stężeniu NO_2. W innym badaniu amerykańskim, obejmującym blisko 50 milionów osób w wieku ponad 65 lat, obserwowano podobne zależności umieralności z ogółu przyczyn, chorób oddechowych i krążeniowych od NO_2, również przy uwzględnieniu narażenia na drobne pyły i sadzę (BC: black carbon, będący wskaźnikiem zanieczyszczeń pochodzących ze spalania, podobnie jak NO_2) (Eum i in. 2021).

Rycina 3. Ryzyko zgonów przy wzroście narażenia na NO_2 (Strak i in. 2021)

czarna linia – oszacowana wartość ryzyka,

histogram – rozkład narażenia na NO_2 w grupie badanych



POJAWIANIE SIĘ I POSTĘP CHORÓB ODDECHOWYCH I KRĄŻENIOWYCH

Dane gromadzone przez badanie kohortowe UK Biobank zebrane od ok. 500 tysięcy osób dorosłych w 22 ośrodkach zdrowia w Anglii, Szkocji i Walii w latach 2006–2010 było wykorzystane do szeregu interesujących analiz opublikowanych o pojawianiu się i postępie chorób przewlekłych, oraz wpływu na ten proces różnych czynników ryzyka, w tym stopnia narażenia na zanieczyszczenia powietrza. W grupie ponad 265 tysięcy osób bez chorób oddechowych w badaniu wejściowym, zbadano częstość pojawiania się jednej, lub wielu, przewlekłych chorób oddechowych (astmy, POChP lub raka płuc), oraz zgonów spowodowanych tymi, i wszystkimi innymi, chorobami (Wang i in., 2023). Ryzyko wszystkich pogorszeń się stanu zdrowia oddechowego było podwyższone przez większe narażenie na NO_2 (Tabela 2). Wśród osób, które zachorowały na przewlekłą chorobę oddechową, narażenie na NO_2 silniej wpływało na powiększenie ryzyka dalszego pogorszenia się zdrowia, a także zgonu. Podobne, a nawet silniejsze, zależności obserwowano dla narażenia na zanieczyszczenia pyłowe (zwłaszcza PM2.5).

Tabela 2. Ryzyko zachorowania na przewlekłe choroby oddechowe i zgonu w zależności od długookresowego narażenia na NO_2 w kohorcie Biobank UK. (wg Wang i in, 2023)

ZMIANA STANU ZDROWIA	RYZYKO WZGL.*	95% CI*
Zdrowy → zachorowanie na przewlekłą chorobę oddechową	1,04	1,02–1,06
Nowa przewlekła choroba oddechowa → wiele przewlekłych chorób oddechowych	1,10	1,02–1,17
Zdrowy → zgon	1,04	1,02–1,06
Nowa przewlekła choroba oddechowa → zgon	1,06	1,00–1,06
Wiele przewlekłych chorób oddechowych → zgon	1,23	1,08–1,39

* na 10 µg/m³ NO_2. RR obliczono z uwzględnieniem potencjalnych czynników zakłócających.

Podobna analiza danych z UK Biobank w grupie ponad 168 tysięcy osób bez nadciśnienia tętniczego na początku badania wykazała również istotną zależność pojawiania się nadciśnienia, zapadalności na choroby krążeniowe, ryzyka stopniowego przechodzenia do poważniejszych stadiów chorób krążeniowych oraz zgonów od stopnia narażenia na NO_2 i zanieczyszczenia pyłowe (Zhang i in. 2023).

03. SKUTKI KRÓTKO-OKRESOWEGO NARAŻENIA NA ZANIECZYSZCZENIE POWIETRZA DWUTLENKIEM AZOTU

PRZYJĘCIA DO LEKARZA I HOSPITALIZACJE

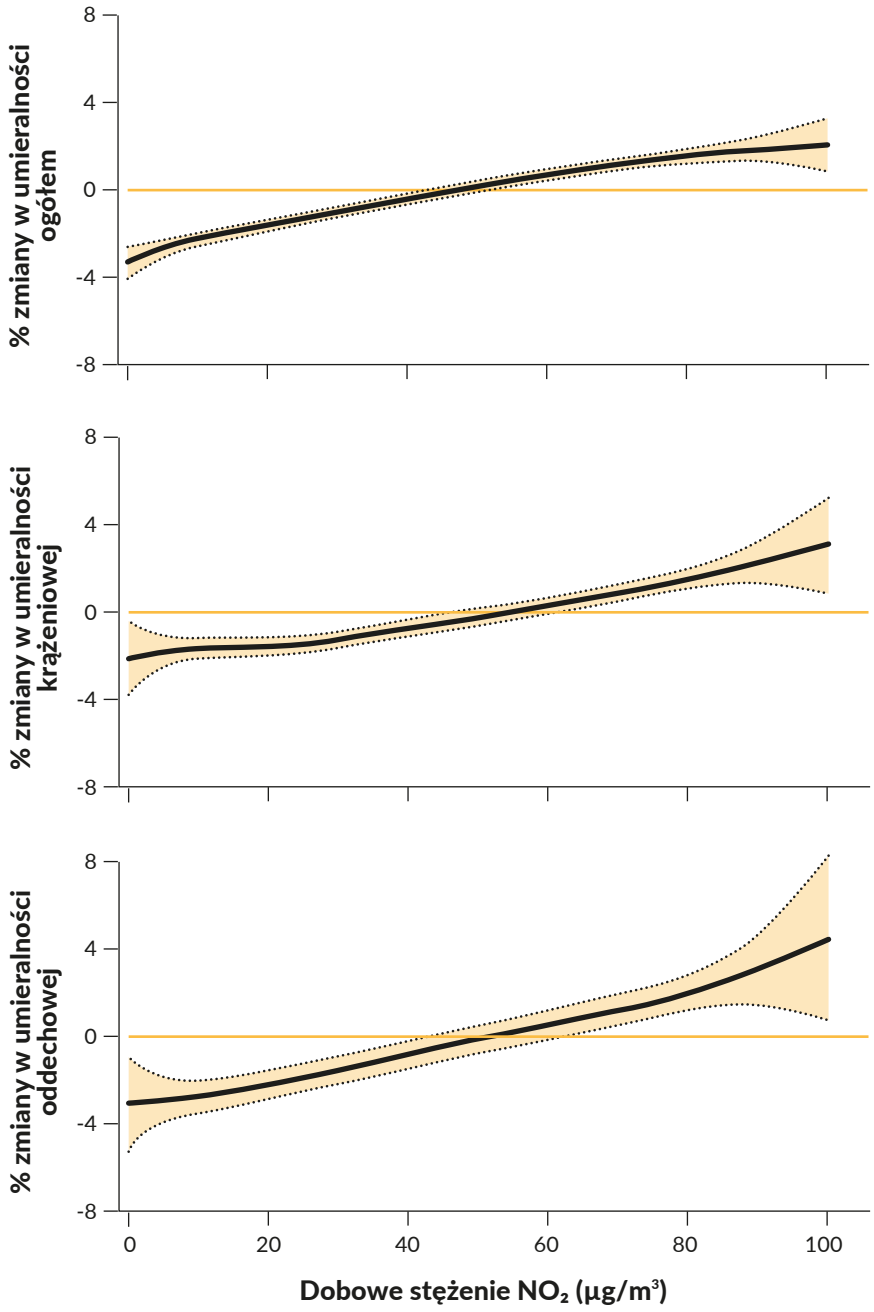
Badania zależności dziennej liczby wizyt w izbach przyjęć i hospitalizacji z powodu zaostrzenia ogółu chorób oddechowych od dobowego poziomu zanieczyszczeń powietrza, w tym NO_2, prowadzone są od lat 1990-tych. Już na początku ubiegłej dekady dostępne były wyniki z 15 badań prowadzonych w 32 miastach z różnych regionów świata o dostatecznie dobrej jakości, aby włączyć je do analizy zbiorczej (metaanalizy) (Mills i in. 2015). Średni wzrost ryzyka takich zaostrzeń wynosi, według tej metaanalizy, ok. 0,6% na każde 10 $\mu g/m^3$ dobowego stężenia NO_2 (RR = 1,0057, 95% CI: 1,0033–1,0082).

Nowszy przegląd literatury, skupiający się na wizytach w izbach przyjęć i hospitalizacjach z powodu zaostrzeń astmy, zidentyfikował 21 publikacji dotyczących związku zaostrzeń astmy z dobowymi stężeniami NO_2 (Zheng i in., 2021). Większość badań pochodziła z Europy, USA i Kanady, lecz prowadzono je również w Azji, Australii i Ameryce Łacińskiej. Ogólny współczynnik ryzyka, obliczony dla wszystkich tych badań, wzrasta o ok. 1,4% na każde 10 $\mu g/m^3$ dobowego stężenia NO_2 (RR = 1,014, 95% CI: 1,008–1,020). Taki wzrost ryzyka występował we wszystkich grupach wiekowych, choć zależności były najwyraźniejsze wśród dzieci i osób starszych. Oceniono, że jakość dowodów naukowych o związku zaostrzeń astmy wymagających wizyty na izbie przyjęć lub hospitalizacji z narażeniem na NO_2 jest wysoka.

ZGONY

Systematyczny przegląd piśmiennictwa, dotyczący badań nad związkiem dobowej liczby zgonów z 24-godzinnym średnim stężeniem NO_2, objął 54 wyniki analiz prowadzonych w różnych częściach świata, w tym wiele wykorzystujących dane z dużej liczby obszarów (Orellano i in. 2020). Wskazuje on na 0,7% wzrost ryzyka zgonu w (lub po) dniu ze stężeniem NO_2 wyższym o 10 $\mu g/m^3$ (RR = 1,0072; 95% CI: 1,0059–1,0085). Wyniki te potwierdza zbiorcza analiza danych z 398 miast w 22 krajach o różnym poziomie rozwoju ekonomicznego, obejmująca ponad 62 miliony zgonów w latach 1973–2018 (Meng i in. 2021). Wzrost dziennego stężenia NO_2 o 10 $\mu g/m^3$ był, według tej analizy, związany z ok. 0,5%, 0,4% i 0,5% wzrostem umieralności w następnym dniu, odpowiednio, z ogółu przyczyn, umieralności krążeniowej i oddechowej. Zależności te nie zmieniły się po uwzględnieniu jednoczesnego oddziaływania zanieczyszczeń pyłowych, ozonu, dwutlenku siarki i tlenku węgla. Ryzyko zgonu rosło niemal liniowo wraz ze wzrostem narażenia już od najniższych obserwowanych stężeń NO_2 (Ryc. 4).

Rycina 4. Dobowa umieralność a krótkookresowe narażenie na NO_2 – wyniki zbiorczej analizy danych z 398 miast w 22 krajach (Meng i in. 2021)



04. WYTYCZNE WHO DLA NO_2 – PODSTAWY NAUKOWE

W –

Wytyczne WHO dla stężenia NO_2 w powietrzu opublikowane 2006 roku zalecały utrzymanie średniego rocznego narażenia na poziomie nie przekraczającym 40 µg/m³, a narażenia krótkookresowego przy średniej 1-godzinowej nie przekraczającej 200 µg/m³ (WHO 2006). O ile do wyznaczenia wytycznych dla krótkookresowego narażenia można było wykorzystać wyniki z klinicznych badań doświadczalnych, ze ściśle kontrolowanymi warunkami i poziomami narażenia na NO_2, podstawy naukowe dla wyznaczenia wytycznej długookresowej były raczej niepewne. Głównym powodem tej niepewności była duża korelacja narażenia na NO_2 z innymi rodzajami zanieczyszczeń powietrza, zwłaszcza drobnymi pyłami, oraz brak dostatecznie dokładnych badań długookresowych mogących odseparować wpływ NO_2 od zakłócającego oddziaływania innych zanieczyszczeń. Wytyczne dla długookresowego narażenia na NO_2 wyznaczono więc wykorzystując badania wskazujące na wzrost częstości objawów oddechowych wśród dzieci narażonych na NO_2 z piecyków gazowych w mieszkaniach, będące już podstawą wytycznych WHO dla Europy z 2000 roku (WHO 2000). Obecnie prawnie obowiązujące w Polsce (i innych krajach UE) stężenie dopuszczalne (średnia roczna 40 µg/m³) oparta jest na tych zaleceniach WHO z 2000 roku.

OBECNIE PRAWNIE OBOWIĄZUJĄCE W POLSCE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE NO_2 (ŚREDNIA ROCZNA 40 µG/M³) OPARTE JEST NA ZALECENIACH WHO Z 2000 R.

Znaczny postęp badań epidemiologicznych nad skutkami zdrowotnymi zanieczyszczeń powietrza, w tym NO_2, w ciągu ponad dekady po ogłoszeniu wytycznych w 2006 roku (WHO 2006) pozwolił na ich wykorzystanie przy formułowaniu wytycznych WHO z 2021 roku. Głównym źródłem danych były wyniki badań nad związkiem umieralności z długookresowym narażeniem, w tym systematyczny przegląd piśmiennictwa przygotowany specjalnie dla WHO przez Huangfu i Atkinson (2020), którego wyniki opisano w poprzedniej sekcji tego raportu. Ponieważ zebrane dane nie wskazywały na istnienie „progu" efektów zdrowotnych, tzn. stężenia NO_2 poniżej którego nie obserwowano wzrostu ryzyka zgonu wraz ze wzrostem narażenia, przyjęto

zasadę, że zalecany poziom wytycznych wyznaczać będzie średnia najniższych stężeń NO_2 (określonych przez 5-ty centyl rozkładu) z pięciu badań z najniższymi poziomami NO_2. Po odrzuceniu dwóch badań z najniższymi wartościami NO_2 lecz z niepewnymi wynikami ze względu na metody zastosowane w analizie, średnia z następnych pięciu „najniższych" badań wyniosła 8,8 µg/m³. We wszystkich z tych pięciu badań obserwowano pozytywny związek umieralności z ogółu przyczyn ze stopniem narażenia na NO_2, co wskazywało na poziom wytycznej nie wyższy niż 10 µg/m³. Analiza wyników dotyczących umieralności z powodu POChP i ostrych infekcji dróg oddechowych jak również nowsze badania, niewłączone do analizy zbiorczej (wspomniane we poprzedniej sekcji tego raportu), również potwierdzały ten wybór poziomu wytycznej.

Poza zaleceniem poziomu wytycznej dla NO_2, WHO zdefiniowało też trzy „cele przejściowe" na poziomach 40 µg/m³ (poziom wytycznych z 2006 r.), 30 i 20 µg/m³ jako wartości średniej rocznej narażenia na NO_2, których osiągnięcie w określonym czasie przyniesie wymierne korzyści dla zdrowia.

Liczne badania szeregów czasowych opublikowane po 2006 roku, jak również stwierdzenie związku stanu zdrowia z dobowymi poziomami NO_2, także przy uwzględnieniu oddziaływania innych zanieczyszczeń, wskazywały na konieczność ustalenia nowych wytycznych dla dobowych stężeń NO_2. Biorąc pod uwagę, że, podobnie jak przy narażeniu długookresowym, nie obserwowano „progu" efektów zdrowotnych, oraz że narażenie w długim okresie czasu ma dominujące znaczenie dla zdrowia, zdefiniowano krótkookresowe wytyczne w powiązaniu z wytycznymi dla rocznych średnich stężeń NO_2. Dane o rozkładzie dobowych stężeniach NO_2 w ciągu roku z wielu miast świata wskazują, że wartości dobowe przekraczające 25 µg/m³ występują nie częściej niż kilka dni w roku w miejscach, w których roczne średnie stężenie NO_2 wynosi 10 µg/m³ (a więc jest na poziomie wytycznych dla średniej rocznej). Uznano, że chociaż wpływ krótkookresowego narażenia na NO_2 na zdrowie w takich miejscach będzie występował, będzie stosunkowo niewielki i akceptowalny. Ustalono więc poziom wytycznej dla dobowego średniego stężenia NO_2 jako 25 µg/m³, przy czym nie powinien on być przekraczany częściej niż trzy dni w roku (co jest równoważne z 99-tym centylem rozkładu dobowych średnich w ciągu roku). Jako najwyższy cel pośredni przyjęto stężenie 120 µg/m³, odpowiadające w przybliżeniu 1-godzinnej średniej NO_2 równej 200 µg/m³, zalecanej jako poziom wytycznej krótkookresowej w 2006 r. Podsumowanie poziomów wytycznych i celów pośrednich dla NO_2, zalecanych przez WHO w 2021 roku, przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Poziomy wytycznych i celi przejściowych dla NO_2 zalecane przez WHO (2021) w µg/m³

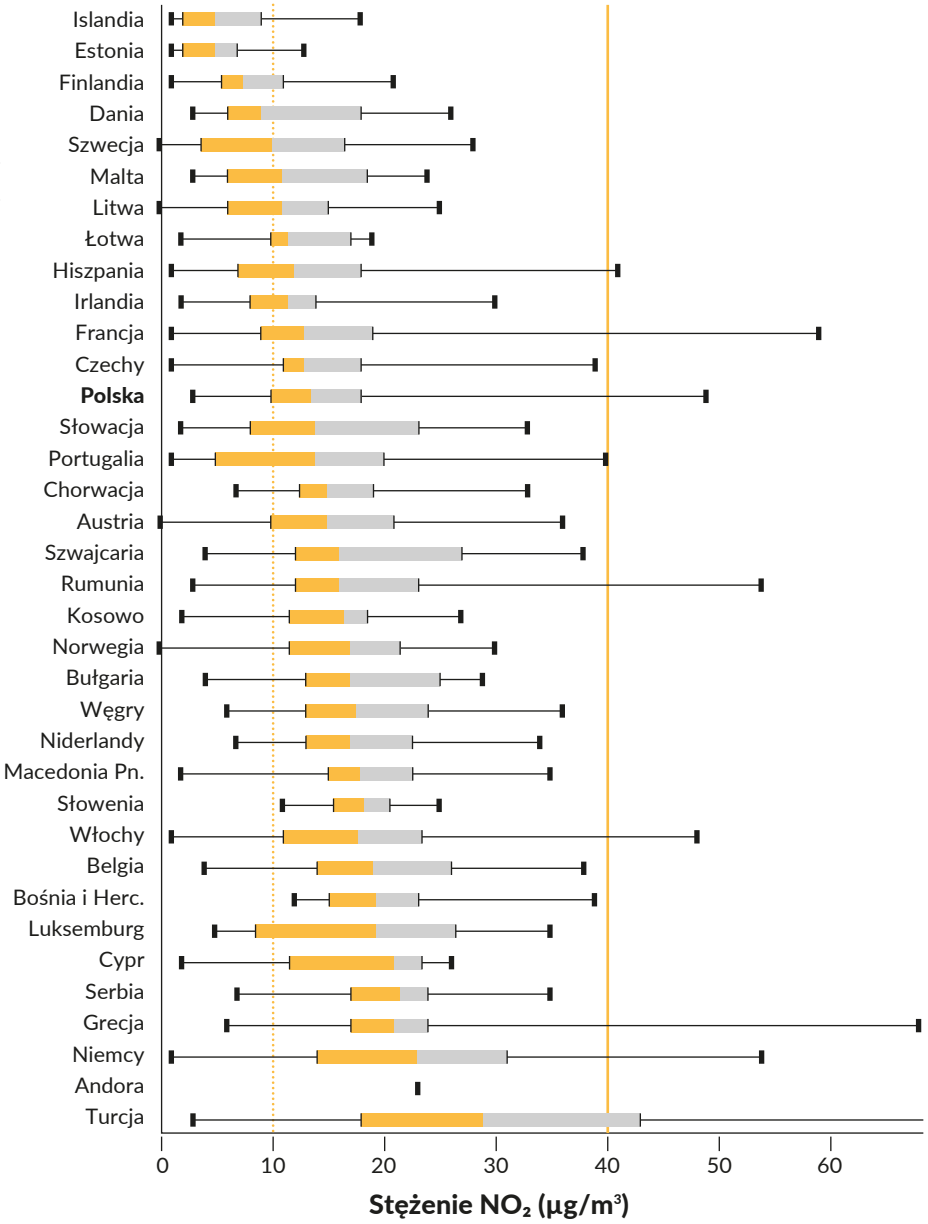
REKOMENDACJA	ŚREDNIA ROCZNA	ŚREDNIA 24-GODZ.*
Cel pośredni 1	40	120
Cel pośredni 2	30	50
Cel pośredni 3	20	–
Poziom wytycznej WHO	**10**	**25**

* przekroczenia maks. 3 dni w roku

05. POZIOMY NO_2 W POLSCE I SZACOWANE SKUTKI ZDROWOTNE NARAŻENIA

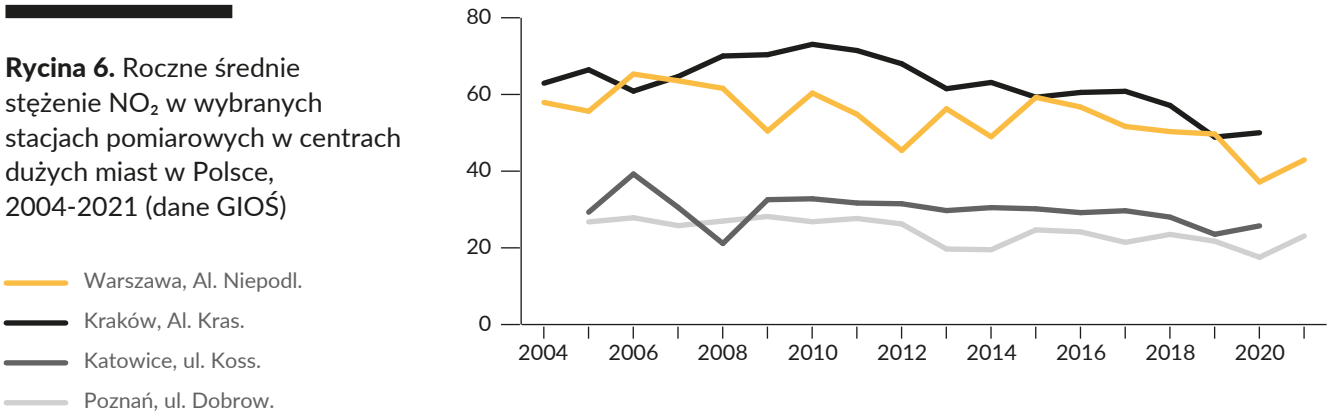
W 2020 roku średnie roczne stężenie NO_2 było mniejsze niż 14 µg/m³ w połowie punktów pomiarowych w Polsce, w ¼ punktów było poniżej 10 µg/m³ (a więc poniżej poziomu wytycznych WHO) i w ¼ powyżej 18 µg/m³ (Ryc. 5). Najwyższe stężenia (49 µg/m³) mierzono w Krakowie. Mediana poziomów NO_2 w Polsce była wyższa niż w 12 innych krajach europejskich, dla których dane są dostępne w Europejskiej Agencji Środowiska.

Rycina 5. Średnie roczne stężenia NO_2 mierzone w krajach europejskich w roku 2020 (https://www.eea.europa.eu/publications/status-of-air-quality--in-Europe-2022/europes-air-quality-status-2022)



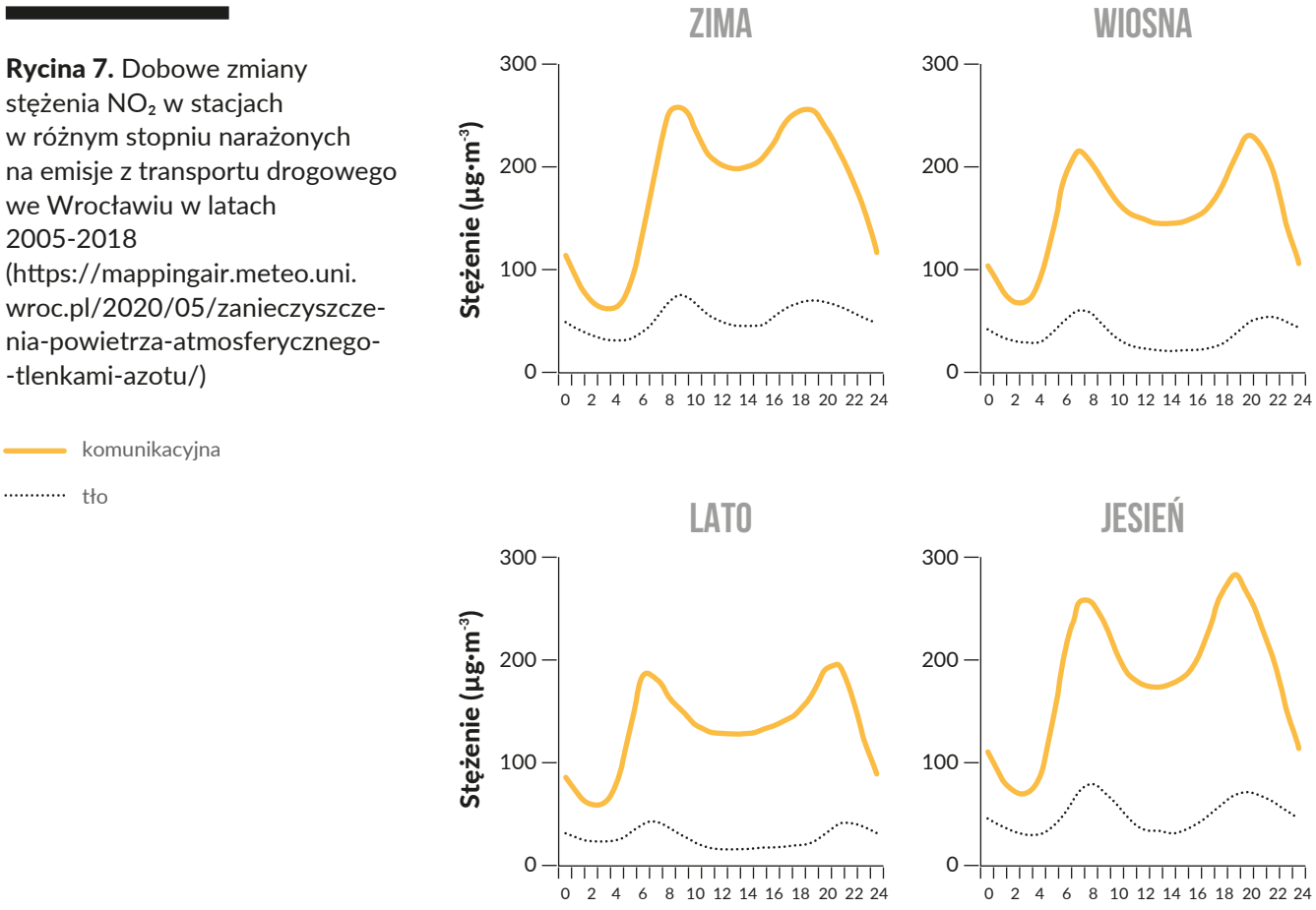
W stacjach pomiarowych w centrach dużych miast Polski (w tym w tych z najwyższymi stężeniami NO_2) obserwowano ich lekki spadek w okresie 2004-2021 (Ryc. 6).

Rycina 6. Roczne średnie stężenie NO_2 w wybranych stacjach pomiarowych w centrach dużych miast w Polsce, 2004-2021 (dane GIOŚ)



Wewnątrz miast, kluczowe znaczenie dla mierzonych poziomów NO_2 ma lokalizacja stacji pomiarowej. Ponieważ stężenie NO_2 spada dość szybko wraz z odległością od źródła emisji tlenków azotu, największe stężenia obserwuje się w stacjach położonych blisko ulic z intensywnym ruchem pojazdów. Ilustrują to dane z Wrocławia, gdzie stężenie NO_2 w stacji narażonej na bliskie emisje z transportu obserwowano kilkukrotnie wyższe stężenie niż w stacji oddalonej od arterii komunikacyjnych (Ryc. 7). Obserwowano też znaczny wzrost stężenia NO_2 w godzinach z natężonym ruchem samochodowym, zwłaszcza w stacji „komunikacyjnej".

Rycina 7. Dobowe zmiany stężenia NO_2 w stacjach w różnym stopniu narażonych na emisje z transportu drogowego we Wrocławiu w latach 2005-2018 (https://mappingair.meteo.uni.wroc.pl/2020/05/zanieczyszczenia-powietrza-atmosferycznego--tlenkami-azotu/)



Na podstawie rozkładu narażenia na NO_2 w populacji, danych o jej umieralność i biorąc pod uwagę zależność umieralności ze stopniem narażenia wskazaną przez badania epidemiologiczne, można obliczyć straty zdrowotne powodowane w danej populacji przez narażenie. Takie obliczenia prowadzone przez Europejską Agencję Środowiska wskazują, że 3400 zgonów oraz 38500 utraconych lat życia można było przypisać w 2020 roku narażeniu na NO_2 przewyższającym poziom wytycznych WHO w Polsce (EEA 2022b). Na podstawie średniego poziomu narażenia na NO_2 w Polsce (wg EEA 2022b: 13,1 µg/m^3) i współczynników ryzyka przedstawionych w poprzednich sekcjach tego raportu można też obliczyć odsetek zachorowań, które można przypisać narażeniu przewyższającemu poziom wytycznych WHO w całej Polsce (Tabela 4). Te odsetki są stosunkowo niskie (2–5%). Jednak nierówności poziomu narażenia sprawiają, że w ¼ populacji Polski narażonej na najwyższe stężenia NO_2 (powyżej 18 µg/m^3) ten odsetek jest znacznie większy i np. dla astmy przekracza 7,3% (dzieci) i 11,8% (dorośli).

Tabela 4. Odsetek zachorowań na wybrane choroby związany z narażeniem na NO_2 przekraczającym poziom wytycznej WHO w Polsce

ZACHOROWANIA NA:	% ZWIĄZANY Z NO_2 (ŚREDNIO W POLSCE)	MINIMALNY % ZWIĄZANY Z NO_2 WŚRÓD ¼ MIESZKAŃCÓW Z NAJWYŻSZYM NO_2
Astmę (dzieci)	2,9 (0,3–5,7)	7,3 (0,8–14,1)
Ostre infekcje dróg oddechowych (dzieci)	2,6 (0,9–5,5)	6,7 (2,3–11,2)
Astmę (dorośli) (wg Liu i in. 2021a)	4,8 (2,9–6,7)	11,8 (7,3–16,4)
Przewlekłe obturacyjne choroby płuc (wg Liu i in. 2021b)	3,2 (1,8–4,5)	8,0 (4,6–11,2)
Cukrzyca (wiek 65+) (wg Sade i in. 2023)	1,8 (1,6–1,9)	4,5 (4,1–4,8)

06. PODSUMOWANIE

W –

Wiedza o skutkach zdrowotnych zanieczyszczenia powietrza dwutlenkiem azotu znacznie się powiększyła w ostatnich 10-15 latach. Potwierdziła ona wcześniejsze obserwacje o szkodliwym wpływie narażenia na układ oddechowy i wskazała na możliwość związku zachorowalności na cukrzycę z tym narażeniem. Duże, obejmujące miliony osób, badania potwierdziły związek umieralności – zarówno oddechowej jak i krążeniowej – z narażeniem oraz wykazały, że szkodliwe oddziaływanie na zdrowie występuje nawet przy bardzo niskich stężeniach NO_2. Ważnym wnioskiem z nowych badań jest stwierdzenie niezależności tych związków od wpływu innych zanieczyszczeń powietrza (w tym zwłaszcza PM2.5). Ta nowa wiedza wskazała na konieczność znacznego obniżenia wytycznych WHO dotyczących zalecanych poziomów NO_2 w powietrzu atmosferycznym. Blisko ¾ populacji Polski zamieszkuje na terenach, na których te wytyczne są przekraczane. Mieszkańcy centralnych dzielnic dużych miast, zwłaszcza ci mieszkający blisko dużych arterii komunikacyjnych, narażeni są na NO_2 w poziomach ponad dwukrotnie wyższych niż te zalecane przez WHO. Znaczną część chorób oddechowych w tych grupach osób można przypisać narażeniu na NO_2, a ponieważ to narażenie jest, w dominującej części, skutkiem emisji z silników samochodowych, również ruchowi drogowemu w miastach.

ZNACZNĄ CZĘŚĆ CHORÓB ODDECHOWYCH MOŻNA PRZYPISAĆ NARAŻENIU NA NO_2, BĘDĄCEMU W DOMINUJĄCEJ CZĘŚCI SKUTKIEM EMISJI Z SILNIKÓW SAMOCHODOWYCH.

07. PIŚMIENNICTWO

Andersen ZJ, Raaschou-Nielsen O, Ketzel M, Jensen SS, Hvidberg M, Loft S, i in. 2012b. Diabetes incidence and long-term exposure to air pollution: A cohort study. Diabetes Care; 2012 Jan;35(1):92-8. doi:10.2337/dc11–1155.

Bai L i in. Exposure to Ambient Ultrafine Particles and Nitrogen Dioxide and Incident Hypertension and Diabetes. Epidemiology 2018;29: 323–332 DOI: 10.1097/EDE.0000000000000798.

EEA 2021 European Environment Agency. https://www.eea.europa.eu/themes/air/country-fact-sheets/2021-country-fact-sheets/poland.

EEA 2022a https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2022/sources-and-emissions-of-air.

EEA 2022b https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2022/health-impacts-of-air-pollution.

Eum K-D i in. Long-term nitrogen dioxide exposure and cause-specific mortality in the U. S. Medicare population. Environ Res 2021. doi.org/10.1016/j.envres.2021.112154.

Hales i in. Long term exposure to air pollution, mortality and morbidity in New Zealand: Cohort study. Sc Tot Environ 2021 doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149660.

HEI Panel on the Health Effects of Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution. 2022. Systematic Review and Meta-analysis of Selected Health Effects of Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution. Special Report 23. Boston, MA: Health Effects Institute.

Hungfu P, Atkinson R. Long-term exposure to NO_2 and O_3 and all-cause and respiratory mortality: A systematic review and meta-analysis. Environ Int 2020 doi.org/10.1016/j.envint.2020.105998.

Khreis H i in. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. Environ Int 2017 http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.11.012.

Lin L-Z i in. The epidemiological evidence linking exposure to ambient particulate matter with neurodevelopmental disorders: A systematic review and meta-analysis. Environ Res 2022 doi.org/10.1016/j.envres.2022.112876.

Liu S, Jørgensen JT, Ljungman P, i in. Long-term exposure to low-level air pollution and incidence of asthma: the ELAPSE project. Eur Respir J 2021a; 57: 2003099 doi.org/10.1183/13993003.030992020.

Liu S i in. Long-term exposure to low-level air pollution and incidence of chronic obstructive pulmonary disease: The ELAPSE project (2021b) https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106267.

Meng X i in. Short term associations of ambient nitrogen dioxide with daily total, cardiovascular, and respiratory mortality: multilocation analysis in 398 cities. BMJ 2021:372:n534. doi.org/10.1136/bmj.n534.

Mills IC, Atkinson RW, Kang S, i in. Quantitative systematic review of the associations between short--term exposure to nitrogen dioxide and mortality and hospital admissions. BMJ Open 2015;5:e006946. doi:10.1136/bmjopen-2014-006946.

Orellano i in. Short-term exposure to particulate matter (PM10 and PM2.5), nitrogen dioxide (NO_2), and ozone (O_3) and all-cause and cause-specific mortality: Systematic review and meta-analysis. Environ Internat 2020. doi.org/10.1016/j.envint.2020.105876.

Qian i in. Long-Term Exposure to Low-Level NO_2 and Mortality amongthe Elderly Population in the Southeastern United States. Env Health Perspect 2021 doi.org/10.1289/EHP9044.

Sade MY i in. Long-term air pollution exposure and diabetes risk in American older adults: A national secondary data-based cohort study. Environ Poll 2023 doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121056.

Sheng L i in. Effects of prenatal exposure to NO_2 on children's neurodevelopment: a systematic review and meta-analysis. Env Science and Poll Res 2020 https://doi.org/10.1007/s11356-020-08832-y.

Stafoggia M i in. Long-term exposure to low ambient air pollution concentrations and mortality among 28 million people: results from seven large European cohorts within the ELAPSE project. Lancet Planet Health 2022: 6: e9-18.

Strak i in. Long term exposure to low level air pollution and mortality in eight European cohorts within the ELAPSE project: pooled analysis BMJ 2021;374:n1904 http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1904.

USEPA 2016 https://www.epa.gov/isa/integrated-science-assessment-isa-oxides-nitrogen-health-criteria.

Wang X i in. Air pollution associated with incidence and progression trajectory of chronic lung diseases: a population-based cohort study. Thorax 2023. Doi:10.1136/thorax-2022-219489.

WHO 2000 Air quality guidelines for Europe, 2nd ed. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2000 (WHO Regional Publications, European Series, No. 91).

WHO 2006 Air Quality Guidelines. Global Update 2005. World Health Organization 2006.

WHO 2021 WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Zhang S i in. Exposure to air pollution during pre-hypertension and subsequent hypertension, cardiovascular disease and death: a trajectory analysis of the UK Biobank Cohort. Environ Health Perspect 2023. DOI.org/10.1289/EHP10967.

Zheng X-y i in. Short-term exposure to ozone, nitrogen dioxide, and sulphur dioxide and emergency department visits and hospital admissions due to asthma: A systematic review and meta-analysis. Environ Internat 2021. doi.org/10.1016/j.envint.2021.106435.