

國家原子能科技研究院

委託研究計畫研究報告

乾燥潔淨轉輪系統運作對皮膚及眼睛危害風險評估

Assessment of the skin and eye health risk of dehumidification rotor
system

計畫編號：112A007

受委託機關(構)：國立虎尾科技大學

計畫主持人：林家驊

研究期程：中華民國 112 年 2 月至 112 年 12 月

研究經費：新臺幣 66.5 萬元

國原院聯絡人員：梁智超

報告日期： 112 年 12 月 8 日

目 錄

目 錄.....	I
中文摘要.....	1
Abstract.....	2
壹、計畫緣起與目的	4
貳、研究方法與過程	8
一、乾燥潔淨轉輪系統尾氣 PMs 採樣及成份分析	8
二、乾燥潔淨轉輪系統尾氣 PMs 誘發氧化損害檢測	9
三、乾燥潔淨轉輪系統尾氣 PMs 誘發細胞發炎反應檢測	10
四、乾燥潔淨轉輪系統尾氣 PMs 誘發皮膚及眼睛屏障損害及疾 病風險檢測	10
參、主要發現及結論	11
一、乾燥潔淨轉輪系統運轉空間規劃	11
二、乾燥潔淨轉輪系統運轉之即時空氣檢測	11
三、乾燥潔淨轉輪系統運轉之懸浮顆粒物採集與細胞毒性檢測	17
四、乾燥潔淨轉輪系統運轉懸浮顆粒物之氧化壓力檢測	17
五、乾燥潔淨轉輪系統運轉懸浮顆粒物之發炎效應檢測	21
六、乾燥潔淨轉輪系統運轉懸浮顆粒物之屏障及眼睛與皮膚疾病 風險檢測.....	24

肆、結論.....	27
-----------	----

伍、參考文獻	28
--------------	----

中文摘要

為了未來乾燥潔淨轉輪系統之應用及推廣，進行乾燥潔淨轉輪系統排放氣體之毒性風險評估將為該系統發展所必須迫切執行之任務。本研究利用體外(in vitro) 細胞毒性檢測方法來進行節能除濕轉輪系統排放氣體之人體皮膚及眼睛危害性之檢測，並釐清其生物作用機制。具體研究成果包括：1)完成節能除濕轉輪系統排放氣體之成分分析；2)完成節能除濕轉輪系統排放 PM_{2.5} 之細胞毒性檢測；3)完成節能除濕轉輪系統排放 PM_{2.5} 之氧化壓力檢測；4)完成節能除濕轉輪系統排放 PM_{2.5} 之發炎效應檢測；5)完成節能除濕轉輪系統排放 PM_{2.5} 之皮膚及眼睛疾病罹患風險。由監測數據看來，乾燥潔淨轉輪系統運轉時排放至採樣空間之 PMs 均略低於平時，此顯示乾燥潔淨轉輪系統可能具備降低環境中 PMs 之能力。此外，除濕輪乾燥系統運轉時排放之 VOCs、SO₂、NO₂ 和 O₃+NO₂ 與空白條件沒有顯著差異，初步研判除濕輪乾燥系統運轉並不會顯著造成操作空間空氣品質之惡化。除濕輪乾燥系統運轉產生之 PM_{2.5} 懸浮顆粒物對正常人類視網膜色素上皮(ARPE-19)細胞及皮膚成纖維(CG1629)細胞亦無顯著之細胞毒性、氧化壓力、發炎效應、屏障損害及皮膚及眼睛疾病罹患風險。綜合本研究所得之實驗結果顯示，除濕輪乾燥系統運作並不會對人體眼睛及皮膚健康產生顯著之危害風險。本研究之成果可供未來節能除濕轉輪系統發展之參考，藉以協助該節能除濕轉輪系統在考量安全的條件下持續成長。

Abstract

In anticipation of the future application and promotion of the dehumidification rotor system, conducting a toxicity risk assessment of the system's emitted gases is an imperative task for the development of this system. This study utilized in vitro cytotoxicity testing methods to assess the hazards posed by the emitted gases of the energy-saving dehumidification rotor system to human skin and eyes, clarifying its biological mechanisms. The concrete findings include: 1) Completion of the compositional analysis of gases emitted by the energy-saving dehumidification rotor system; 2) Completion of cytotoxicity testing of PM_{2.5} emitted by the energy-saving DWS; 3) Completion of oxidative stress testing of PM_{2.5} emitted by the system; 4) Completion of inflammatory effect testing of PM_{2.5} emitted by the system; 5) Assessment of the risk of skin and eye diseases due to PM_{2.5} emissions from the system. Monitoring data indicates that the PMs emitted into the sampling space during the operation of the drying and cleaning wheel system are slightly lower than usual, suggesting the system's potential ability to reduce PMs in the environment. Additionally, the VOCs, SO₂, NO₂, and O₃+NO₂ emitted during the operation of the dehumidification rotor system showed no significant difference compared to the control conditions, preliminarily indicating that the operation does not significantly deteriorate the air quality of the operating space. The PM_{2.5} particulate matter produced by the operation of the dehumidification

rotor system also showed no significant cytotoxicity, oxidative stress, inflammatory effects, barrier damage, or increased risk of skin and eye diseases in ARPE-19 (human retinal pigment epithelial cells) and CG1629 (human skin fibroblasts) cells. The experimental results of this study suggest that the operation of the dehumidification rotor system does not pose a significant health risk to human eyes and skin. The findings of this study can serve as a reference for the future development of the energy-saving dehumidification rotor system, aiding its continued growth under safe conditions.

壹、計畫緣起與目的

利用柴油燃燒機系統進行特定產品之乾燥，為目前相關產業應用之主流應用設備。然而研究已經證明柴油引擎之使用過程可能會有各種空氣汙染物，例如懸浮微粒、氮氧化物及硫氧化物之排放及其對健康危害的問題發生。乾燥潔淨轉輪系統應用低溫乾燥之設計原理，使其成為在此領域較環保友善之應用技術。近年由核能所主導研發之乾燥潔淨轉輪系統，已經解決該類系統關鍵專利技術均由國外掌握所導致之購置及維護價格過高的問題，大幅降低除溼輪應用之成本。為了強化乾燥潔淨轉輪系統未來的發展性，2022 年核能所已經針對其所開發之乾燥潔淨轉輪系統進行操作肺毒性風險評估。研究結果顯示核能所開發之乾燥潔淨轉輪系統在排放過程中所排放之空氣懸浮微粒(Particulate Matters, PMs)，並不會對人體肺細胞產生顯著之細胞毒亡、氧化壓力及發炎效應。此外，該系統排放之 PMs 亦不會對人體肺疾病健康產生顯著之危害風險。為了進一步評估本套乾燥潔淨轉輪系統未來之應用潛力，本研究計畫將進一步針對該系統操作過程所排放之 PMs 是否可能對皮膚及眼睛產生健康危害進行研究。實驗主要將運用環境汙染及生物毒性效應檢測，來釐清乾燥潔淨轉輪系統排放尾氣 PMs 之人體皮膚及眼睛健康危害風險及相關生物作用機制。為了更完整揭示乾燥潔淨轉輪系統操作可能對人體健康造成之影響，本研究將利用人角膜細胞和人表皮細胞來進行乾燥潔淨轉輪系統排放尾氣可能誘發的皮膚及眼睛危害效應和機制。

空氣污染是全球疾病的主要原因之一，已成為全球嚴重關注

的問題[1]。空氣污染與肺部和心血管疾病以及阿滋海默症(Alzheimer's disease, AD)、帕金森氏症(Parkinson's disease)和中風等中樞神經系統疾病有關[2, 3]。在所有空氣污染物中，長期接觸空氣動力學直徑小於等於 2.5 μm 的顆粒物($\text{PM}_{2.5}$)是具有極高死亡率預測因素之一[3]。眼睛是人體為數不多的經常暴露在外界環境中的器官之一，眼角膜上皮細胞就作為對環境因素的屏障[4]。研究表明， $\text{PM}_{2.5}$ 會導致人角膜上皮細胞(Human corneal epithelial cells, HCEC)存活率下降，此效應與氧化壓力和自噬有極大關聯性[5, 6]。Fu 等人對於人角膜上皮細胞與空氣中 $\text{PM}_{2.5}$ 進行研究，研究表示在暴露於 $\text{PM}_{2.5}$ 二十四小時後，在 HCEC 細胞中觀察到細胞存活率下降、細胞凋亡增加以及細胞自噬增加，表示 $\text{PM}_{2.5}$ 會誘導 HCEC 細胞發生凋亡及自噬之現象 [7]。Niu 等人對於 HCEC 細胞暴露於 $\text{PM}_{2.5}$ 中進行毒性評估，其結果顯示 $\text{PM}_{2.5}$ 會使 HCEC 細胞存活率下降，並且誘發 ROS (Reactive oxygen species) 累積量及 Nucleotide-binding oligomerization domain leucine-rich repeat and pyrin domain containing 3 (NLRP3) 發炎體(Inflammasome)表現量增加，最終導致細胞焦亡(Pyroptosis)。此現象顯示細胞焦亡在 $\text{PM}_{2.5}$ 所誘發之眼睛表皮細胞毒性反應中扮演重要之關鍵角色[8]。文獻指出人類小梁網(Human trabecular meshwork, HTM)細胞受到 $\text{PM}_{2.5}$ 刺激後會導致炎症和細胞死亡，從而導致眼壓(Intraocular pressure, IOP)升高，並最終導致青光眼[9, 10]。Li 等人對於 $\text{PM}_{2.5}$ 引發青光眼(Glaucoma)進行研究，結果發現實驗小鼠眼睛暴露於 $\text{PM}_{2.5}$ 後眼壓逐漸升高，流出組織中 NLRP3 發炎體、caspase-1、

interleukin-1 beta (IL-1 β)和 gasdermin D (GSDMD)蛋白表達增加。HTM 細胞暴露於 PM_{2.5} 後除了其存活率會降低外，HTM 細胞內之 ROS 累積量與 NLRP3 發炎體和下游炎症因子 caspase-1 和 IL-1 β 表現量亦顯著提升。此顯示 PM_{2.5} 對眼內組織有直接的毒性作用，並可能導致高眼壓症和青光眼。主要原因係由於氧化壓力增加以及在小梁網細胞中誘導 NLRP3 發炎體介導的細胞焦亡所導致 [11]。

在受影響的器官中，皮膚是暴露於環境污染物的主要組織，與呼吸道類似，是身體與周圍大氣之間的界面[12]。Kim 等人透 PM_{2.5} 與人表皮角質形成細胞(Human epidermal keratinocytes, HEK) 進行研究，結果顯示 PM_{2.5} 誘導的 Tumor necrosis factor- α (TNF- α) 會導致皮膚中纖聚蛋白(Filaggrin, FLG)缺陷，進而使皮膚屏障功能下降，進而導致皮膚屏障滲透性增強[13]。Bae 等人發現 PM_{2.5} 與視網膜色素上皮(Retinal pigmented epithelial, RPE)細胞和 HEK 細胞培養後會藉由 c-Jun 來增加 Small proline rich protein 3 (SPRR3) 之表現量，進而抑制纖毛生長[14]。Piao 等人使用 HaCaT 細胞與 PM_{2.5} 反應評估細胞毒性，結果顯示 PM_{2.5} 通過誘導氧化壓力之累積來引起皮膚損傷，並導致大分子和細胞器的破壞，最終導致細胞凋亡之現象產生[15]。Suo 等人將 PM_{2.5} 分別與 HaCaT 細胞、人表皮黑素 PIG1 細胞和白斑黑素 PIG3V 細胞反應後發現，PM_{2.5} 暴露可抑制角質形成細胞的幹細胞因子(Stem cell factor, SCF)和成纖維細胞生長因子(basic Fibroblast growth factor, bFGF)的分泌，並引起黑素細胞氧化應激損傷和黑色素代謝紊亂。因此，PM_{2.5} 可能是

白斑病的新危險因素[16]。

當前 PM_{2.5} 對於人體健康影響極大，Wang 等人對於 PM_{2.5} 與細胞反應後，細胞死亡方式做出總結。細胞存活和死亡的動態平衡對於正常發育和體內平衡以及預防疾病至關重要。傳統的新型細胞死亡途徑包括細胞凋亡(Apoptosis)和壞死(Necrosis)，而新型受調節的細胞死亡包括壞死性凋亡(Necroptosis)、細胞焦亡(Pyroptosis)和鐵依賴型細胞死亡(Ferroptosis)。而 PM_{2.5} 通過上述細胞死亡途徑參與生物體不同系統相關之各種疾病，尤其是呼吸系統、循環系統、中樞神經系統和生殖系統。然而，如何預防 PM_{2.5} 對生物體主要系統的危害，以及如何逆轉 PM_{2.5} 誘導的多種細胞死亡方式，都值得我們進一步探索[17]。

貳、研究方法與過程

實驗將先進行乾燥潔淨轉輪系統操作尾氣之 PMs 採集、成份分析及其誘發人類眼睛及皮膚氧化損害能力之檢測。PMs 之採集將規畫於利用乾燥潔淨轉輪系統運轉過程中進行，並針對尾氣中主要成分進行分析。在釐清乾燥潔淨轉輪系統操作過程之排放狀況後，實驗將利用尾氣採集之 PMs 樣品來進行乾燥潔淨轉輪系統排放尾氣誘發皮膚及眼睛氧化損害能力之評估，並更將進一步探討其導致人類皮膚及眼睛發炎效應和相關氧化損害之能力。氧化損害效應之檢測主要將觀察乾燥潔淨轉輪系統尾氣 PMs 在皮膚及眼睛細胞誘發氧化壓力損害及細胞死亡之程度。發炎效應之檢測主要將觀察乾燥潔淨轉輪系統尾氣 PMs 在皮膚及眼睛細胞誘發各種發炎細胞因子及轉錄因子之表達變化。皮膚及眼睛屏障損害之檢測主要將觀察乾燥潔淨轉輪系統尾氣 PMs 對皮膚及眼睛細胞屏障緊密連接蛋白表現量之影響。本研究將可以釐清乾燥潔淨轉輪系統操作所排放之尾氣 PMs 是否對人體皮膚及眼睛健康產生危害。

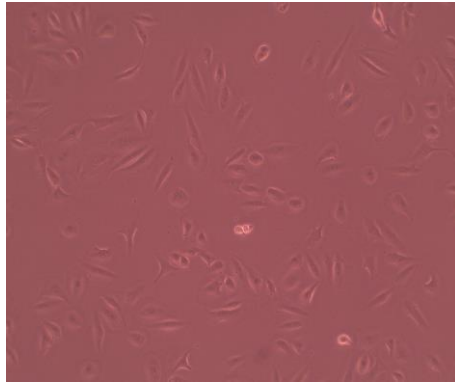
本研究相關實驗方法如下：

一、乾燥潔淨轉輪系統尾氣 PMs 採樣及成份分析

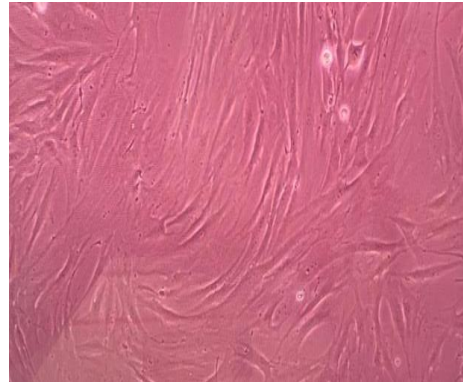
本計畫將於乾燥潔淨轉輪系統操作過程中進行尾氣 PMs 之分析及採集。尾氣之成分主要利用即時空氣檢測系統進行分析。研究將以微孔均勻沉積衝擊器於乾燥潔淨轉輪系統連續操作過程中進行 PMs 之採集。

二、乾燥潔淨轉輪系統尾氣 PMs 誘發氧化損害檢測

將乾燥潔淨轉輪系統尾氣 PMs 暴露於人類視網膜色素上皮 (ARPE-19)細胞及人類正常皮膚成纖維(CG1629)細胞，並進行細胞氧化損害的檢測：



人類視網膜色素上皮
(ARPE-19)細胞



人類正常皮膚成纖維
(CG1629)細胞

(一) 細胞氧化壓力檢測：將反應後的細胞與螢光探針 2',7'-Dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH-DA)處理，最後利用螢光顯微鏡或螢光儀進行氧化壓力分析。

(二) 細胞毒性檢測：將反應後的細胞利用 methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide (MTT) 或 cell counting kit-8 (CCK-8)進行細胞存活率之分析。

(三) 細胞毒性檢測：細胞活性檢測：將反應後的細胞利用 Annexin V 螢光試劑處理，最後利用螢光顯微鏡或進行分析。

三、乾燥潔淨轉輪系統尾氣 PMs 誘發細胞發炎反應檢測

將乾燥潔淨轉輪系統尾氣PMs暴露於人類正常皮膚及眼睛細胞，並進行後續細胞發炎反應的檢測：

(一) 細胞發炎因子檢測：收集反應後的細胞或細胞培養液，最後利用ELISA或Western Blot對相關發炎因子進行分析。

(二) 細胞轉錄因子檢測：收集反應後的細胞或細胞培養液，最後利用ELISA或Western Blot對相關轉錄因子進行分析。

四、乾燥潔淨轉輪系統尾氣 PMs 誘發皮膚及眼睛屏障損害及疾病風險檢測

皮膚及眼睛屏障損害檢測：乾燥潔淨轉輪系統尾氣PMs採集物暴露於人類正常皮膚及眼睛細胞，並收集反應後的細胞或細胞培養液，並利用ELISA對緊密連結蛋白及Alpha-1 Antitrypsin (AAT)進行分析。

參、主要發現及結論

一、乾燥潔淨轉輪系統運轉空間規劃

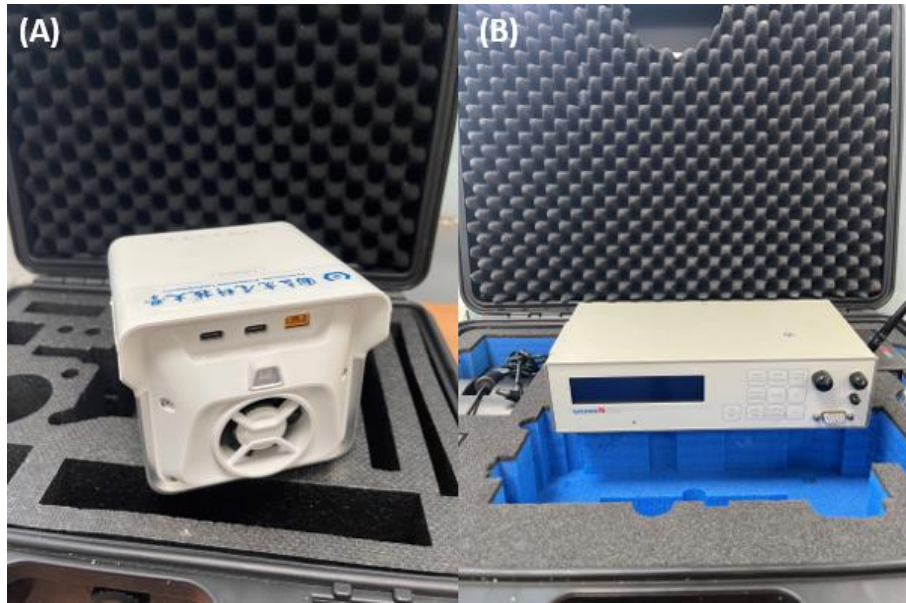
將潔淨輪安裝至乾燥潔淨轉輪系統，並持續進行每次24小時的連續運轉。為模擬一般狀況下乾燥潔淨轉輪系統之操作環境，研究將在乾燥潔淨轉輪系統運轉時於8坪大的實驗空間內進行空氣品質監測及採樣(圖一)。



圖一、乾燥潔淨轉輪系統運轉空間

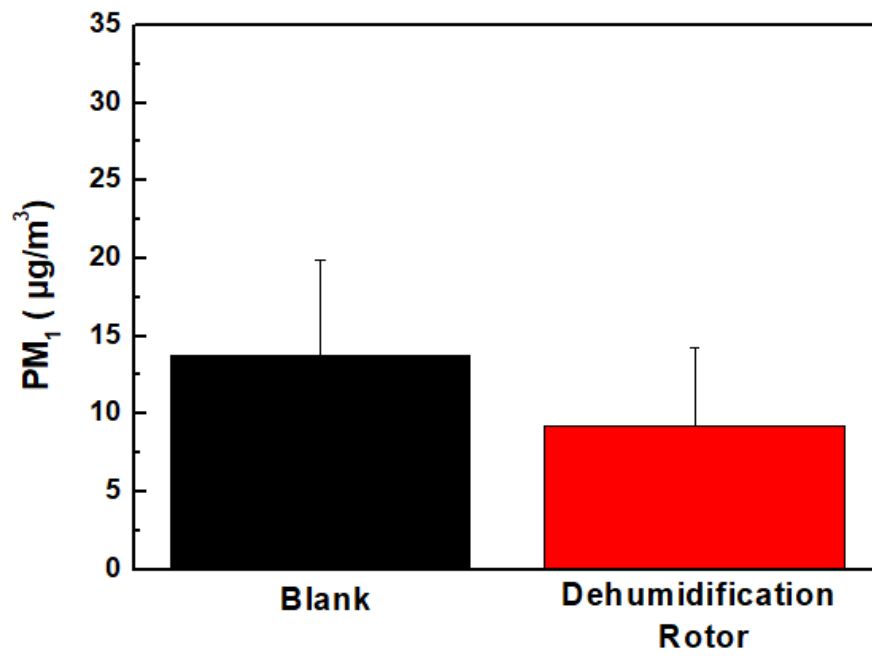
二、乾燥潔淨轉輪系統運轉之即時空氣檢測

本研究於乾燥潔淨轉輪系統運轉同時利用多功能即時空氣檢測系統與即時空氣檢測系統 (圖二)進行操作環境，相關之空氣檢測數據包括 PM_1 、 $PM_{2.5}$ 、 PM_4 、 PM_{10} 、VOCs、 SO_2 、 NO_2 和 O_3+NO_2 。

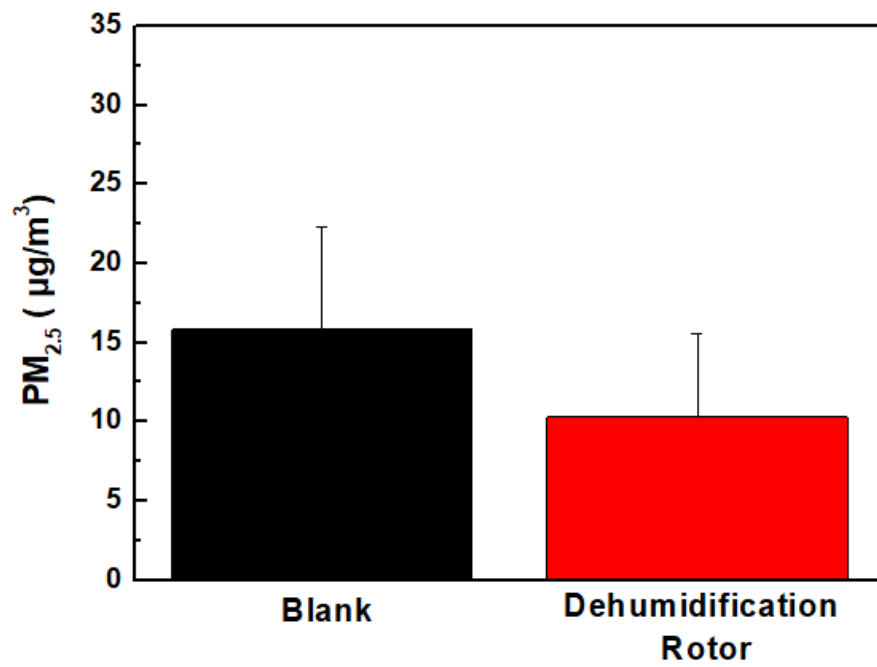


圖二、(A) 多功能即時空氣檢測系統; (B)即時空氣檢測系統

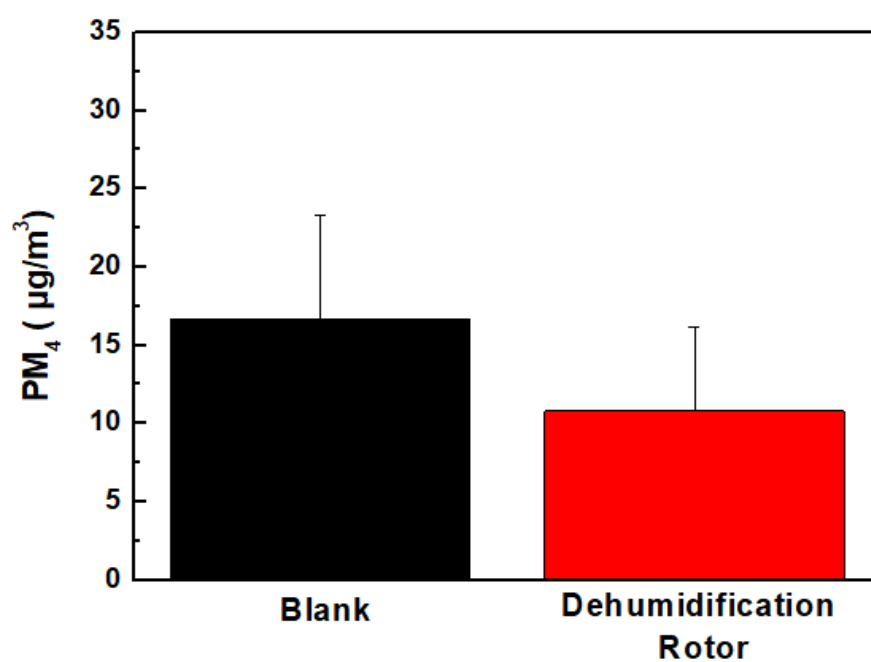
由PMs監測數據看來，乾燥潔淨轉輪系統運轉時排放至採樣空間之 PM_1 、 $PM_{2.5}$ 、 PM_4 和 PM_{10} 均略低於空白條件之PMs數值(圖三至圖六)。此是否顯示乾燥潔淨轉輪系統有降低環境中PMs之能力，仍有待更進一步實驗來證明。



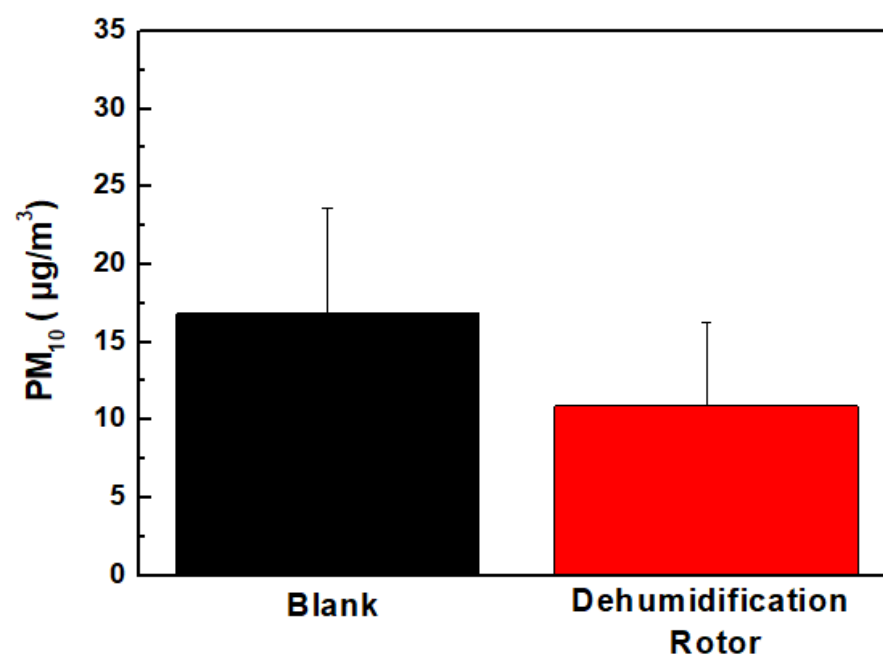
圖三、採樣空間中 PM₁ 濃度之狀況



圖四、採樣空間中 PM_{2.5} 濃度之狀況

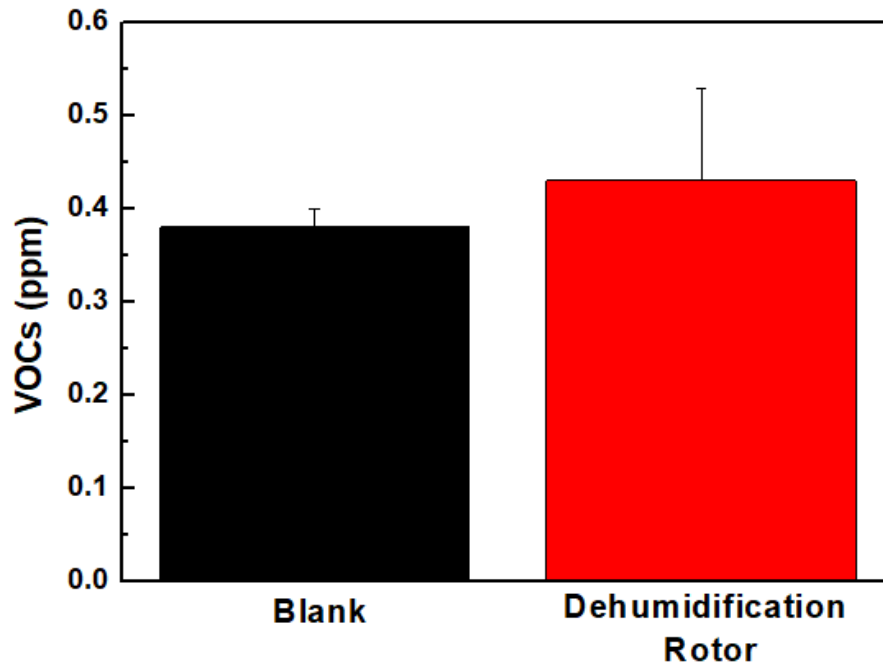


圖五、採樣空間中 PM_4 濃度之狀況

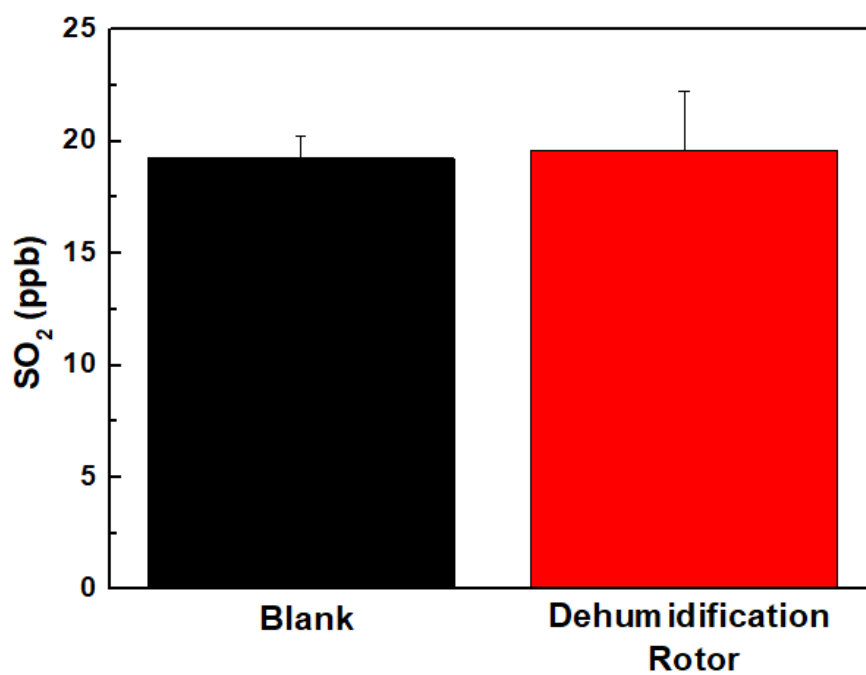


圖六、採樣空間中 PM_{10} 濃度之狀況

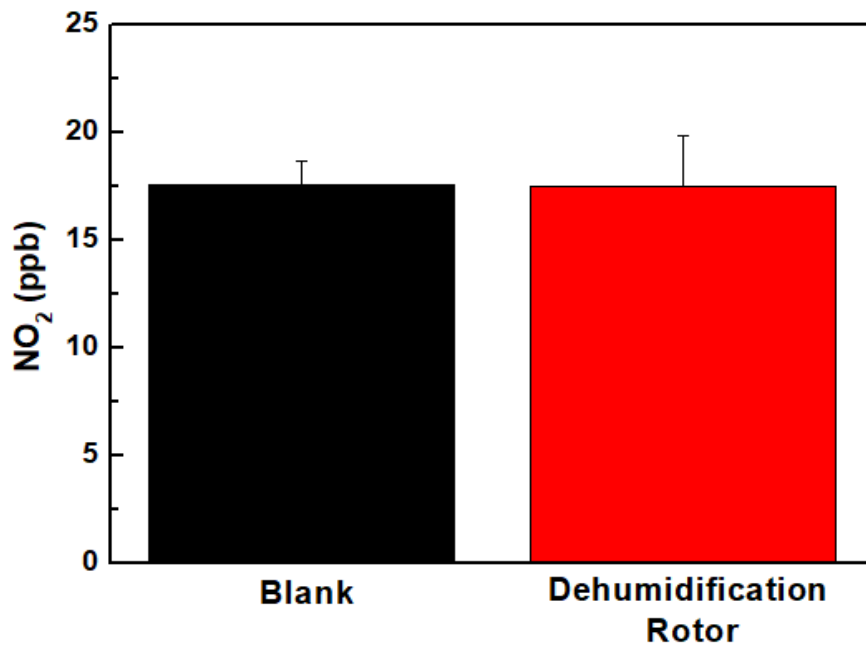
由環境氣體污染物監測數據看來，乾燥潔淨轉輪系統運轉時排放至 VOCs、SO₂、NO₂和 O₃+NO₂與空白條件沒有顯著差異(圖七至圖十)，研判乾燥潔淨轉輪系統運轉並不會影響操作空間之空氣品質。



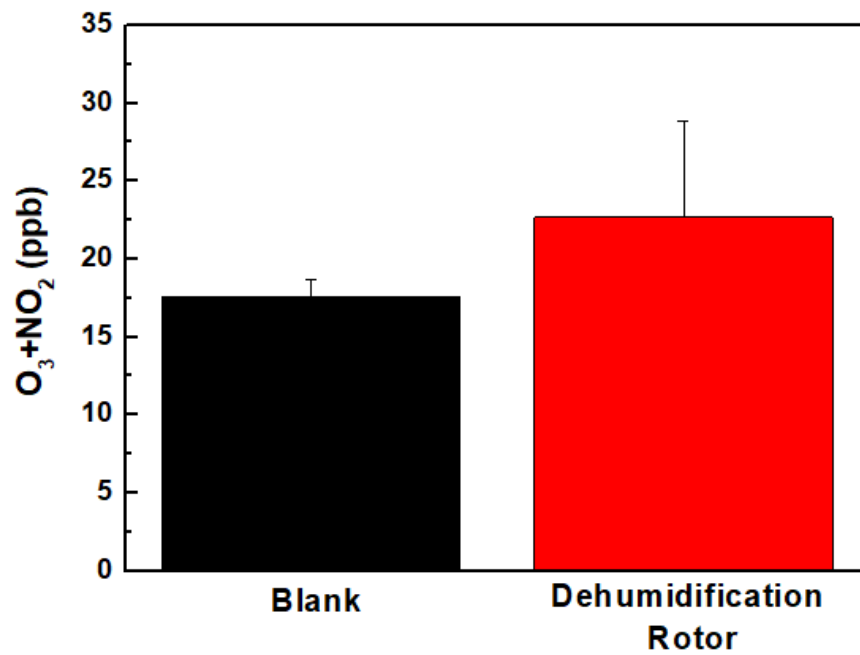
圖七、採樣空間中 VOCs 濃度之狀況



圖八、採樣空間中 SO_2 濃度之狀況



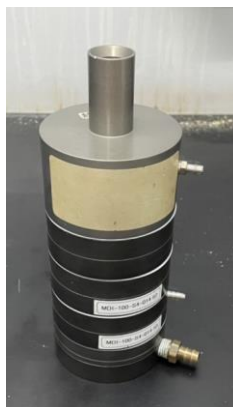
圖九、採樣空間中 NO_2 濃度之狀況



圖十、採樣空間中 O_3+NO_2 濃度之狀況

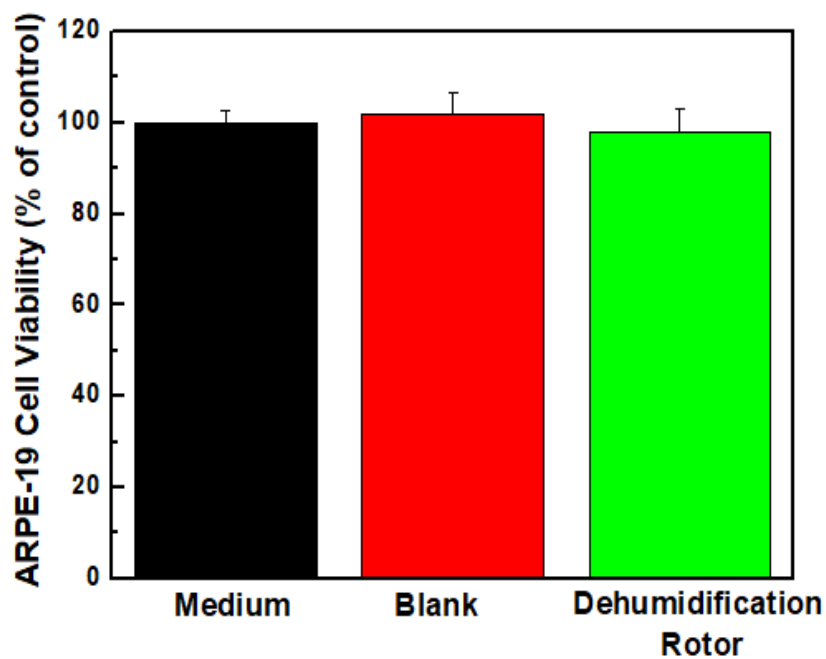
三、乾燥潔淨轉輪系統運轉之懸浮顆粒物採集與細胞毒性檢測

本研究於乾燥潔淨轉輪系統運轉同時利用微孔均勻沉積衝擊器(圖十一)進行懸浮顆粒物之採集，並進行懸浮顆粒物之人類視網膜色素上皮(ARPE-19)細胞及人類正常皮膚成纖維(CG1629)細胞毒性評估。

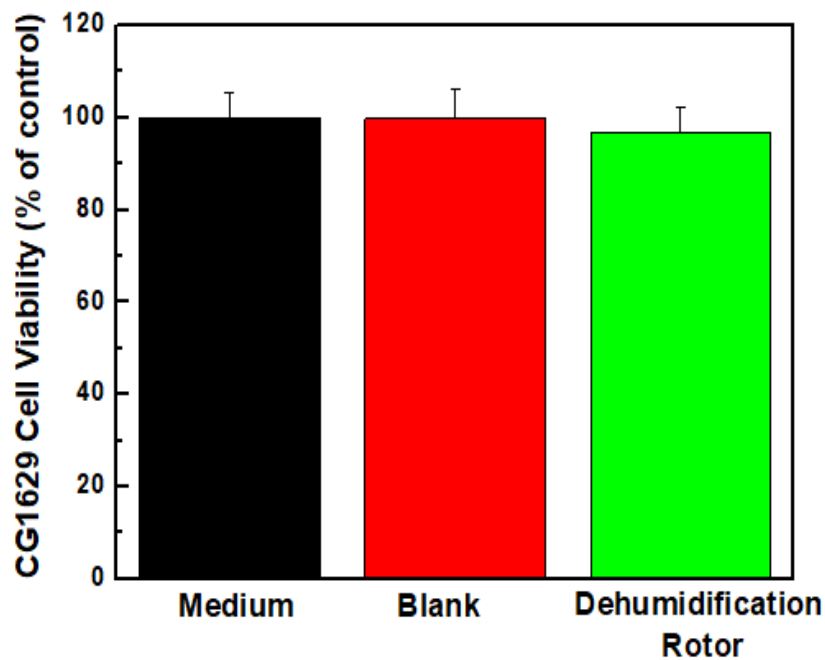


圖十一、微孔均勻沉積衝擊器

由實驗之結果看來，乾燥潔淨轉輪系統運轉前後收集之PM_{2.5}懸浮顆粒物對人類ARPE-19細胞(圖十二)及CG1629細胞所產生之細胞存活率與控制組並無差異(圖十三)。初步看來乾燥潔淨轉輪系統運轉對人類眼睛及皮膚細胞的細胞毒性效應並不顯著，後續將進一步針對其他生物毒性指標進行檢測。



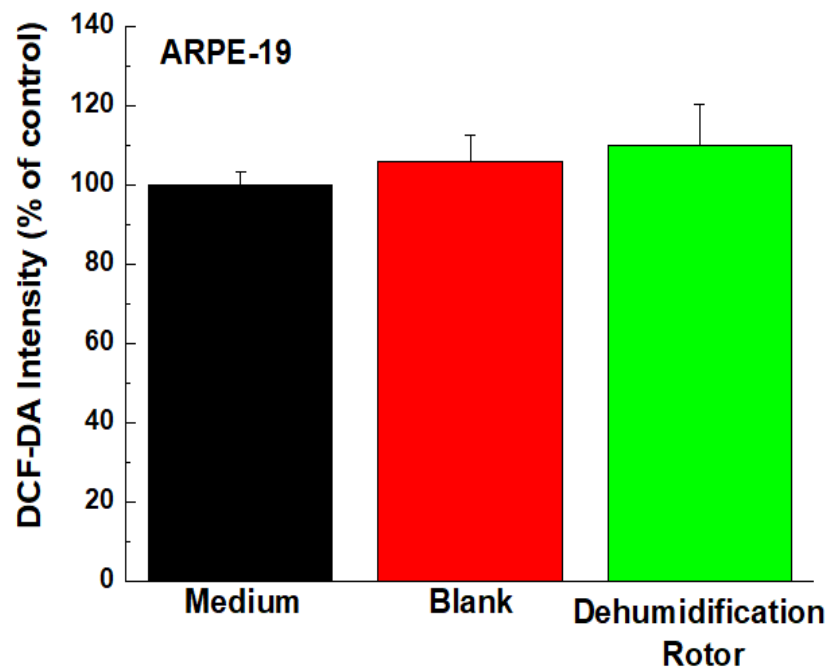
圖十二、PM_{2.5} 懸浮顆粒之 ARPE-19 細胞毒性



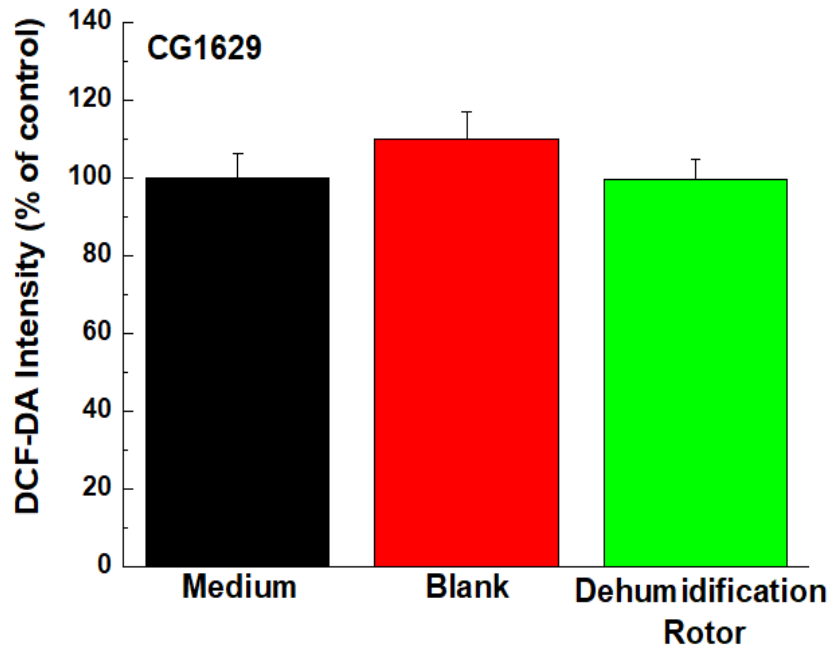
圖十三、PM_{2.5} 懸浮顆粒之 CG1629 細胞毒性

四、乾燥潔淨轉輪系統運轉懸浮顆粒物之氧化壓力檢測

由實驗之結果看來，乾燥潔淨轉輪系統運轉前後收集之 PM_{2.5} 懸浮顆粒物對人類 ARPE-19 細胞(圖十四)及 CG1629 細胞(圖十五)所產生之活性氧分子(reactive oxygen species, ROS)量與控制組並無差異。此顯示乾燥潔淨轉輪系統操作工作人員在短期操作期間其所暴露之 PM_{2.5} 並不會對眼睛及皮膚產生明顯之氧化壓力累積效應。



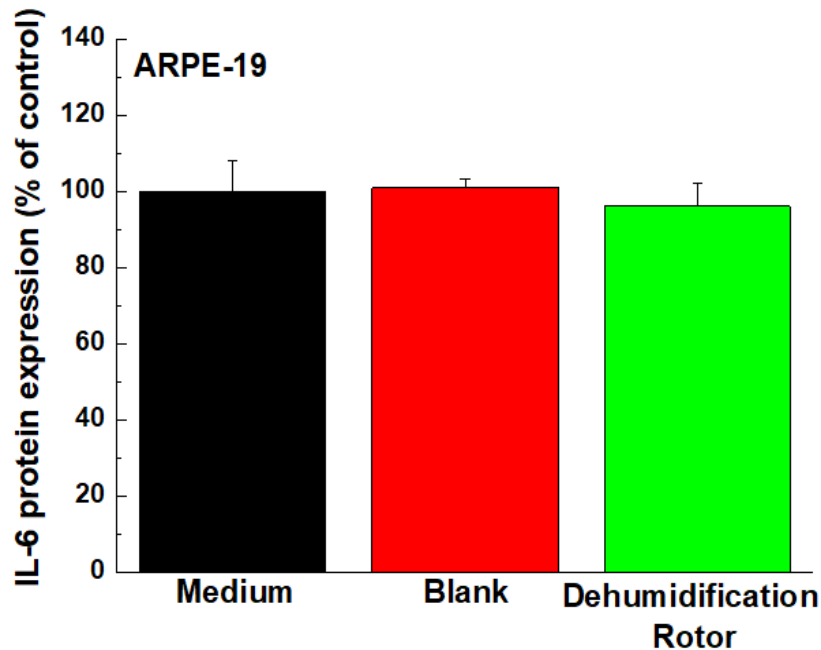
圖十四、PM_{2.5} 懸浮顆粒誘發 ARPE-19 細胞氧化壓力累積效應



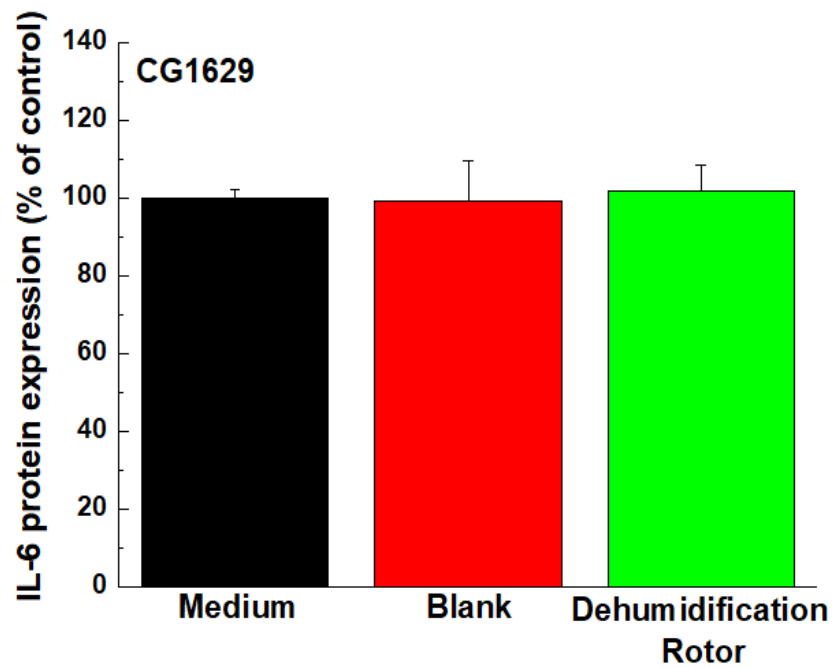
圖十五、PM_{2.5} 懸浮顆粒誘發 CG1629 細胞氧化壓力累積效應

五、乾燥潔淨轉輪系統運轉懸浮顆粒物之發炎效應檢測

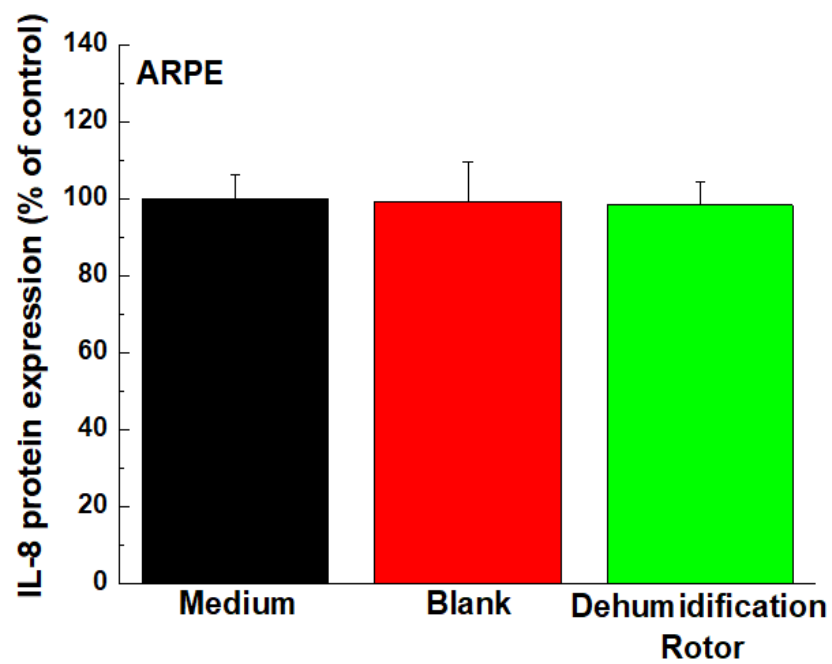
由實驗之結果看來，乾燥潔淨轉輪系統運轉前後收集之 PM_{2.5} 懸浮顆粒物對人類 ARPE-19 細胞及 CG1629 細胞所產生之 IL-6、IL-8 和 NF- κ B 發炎因子蛋白表現量與控制組雖略有上升或下降之現象，但均統計之顯著差異(圖十六至二十一)。此顯示乾燥潔淨轉輪系統工作人員在短期操作期間其所暴露之 PM_{2.5} 並不會對眼睛及皮膚細胞產生明顯之發炎效應。



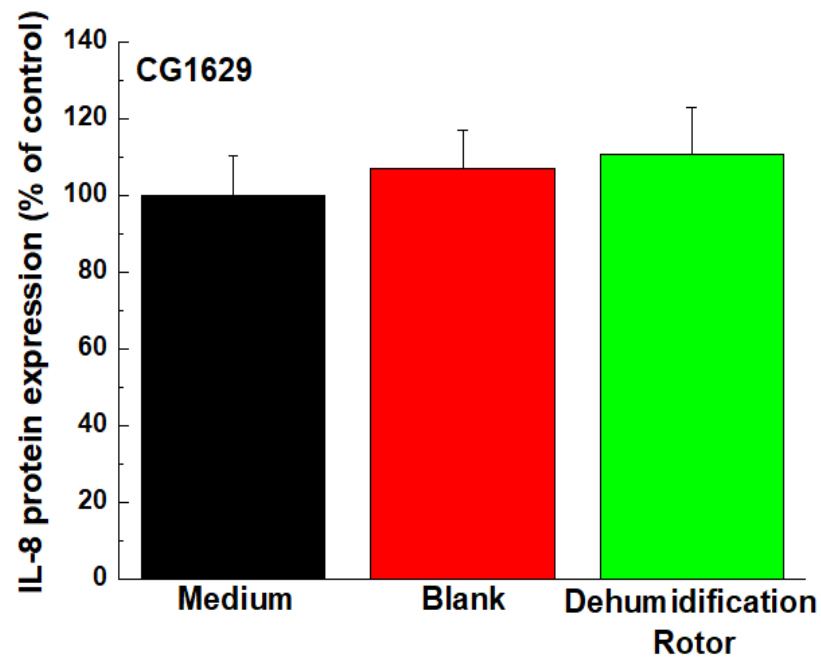
圖十六、PM_{2.5} 懸浮顆粒誘發 ARPE-19 之細胞 IL-6 表現量



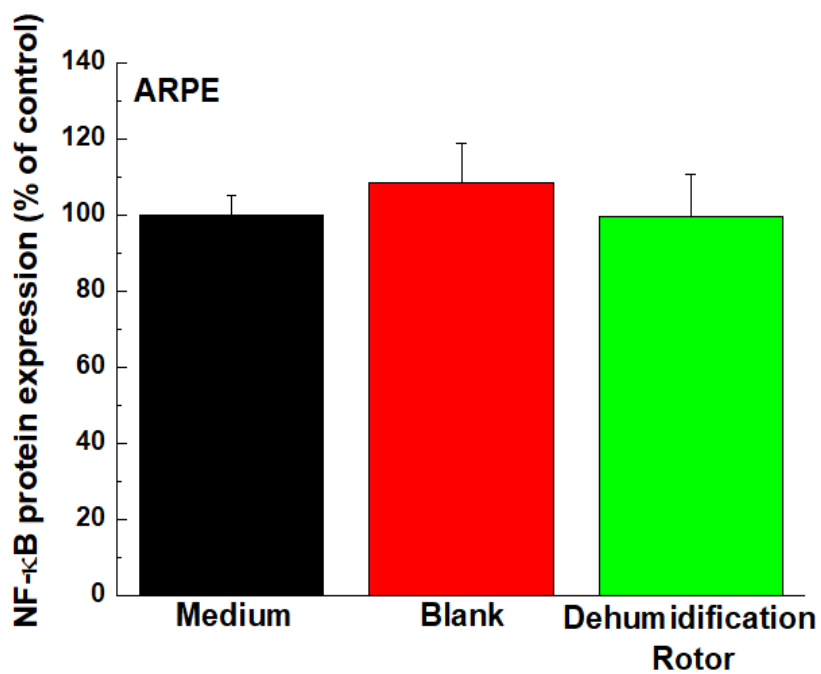
圖十七、PM_{2.5} 懸浮顆粒誘發 CG1629 之細胞 IL-6 表現量



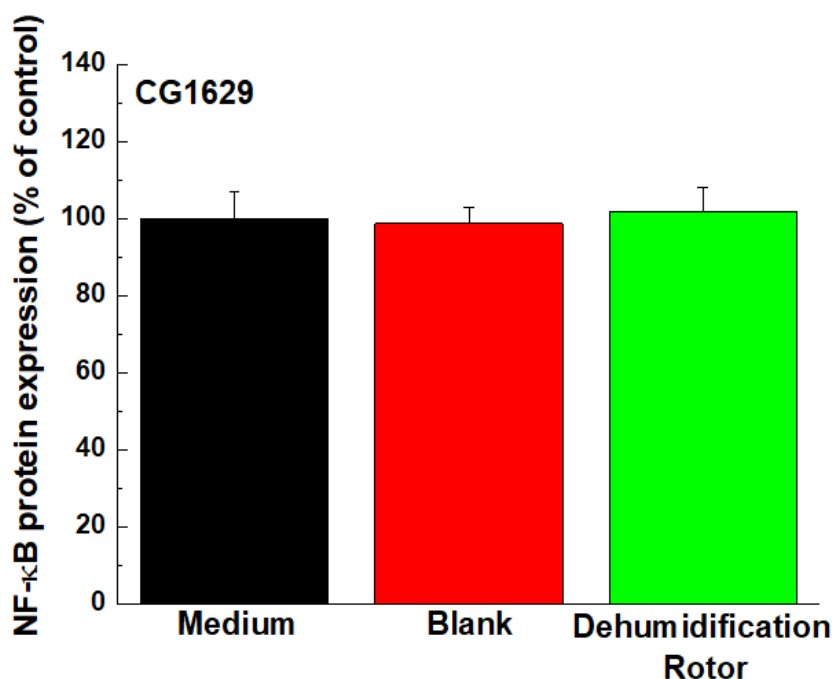
圖十八、PM_{2.5} 懸浮顆粒誘發 ARPE-19 之細胞 IL-8 表現量



圖十九、PM_{2.5} 懸浮顆粒誘發 CG1629 之細胞 IL-8 表現量



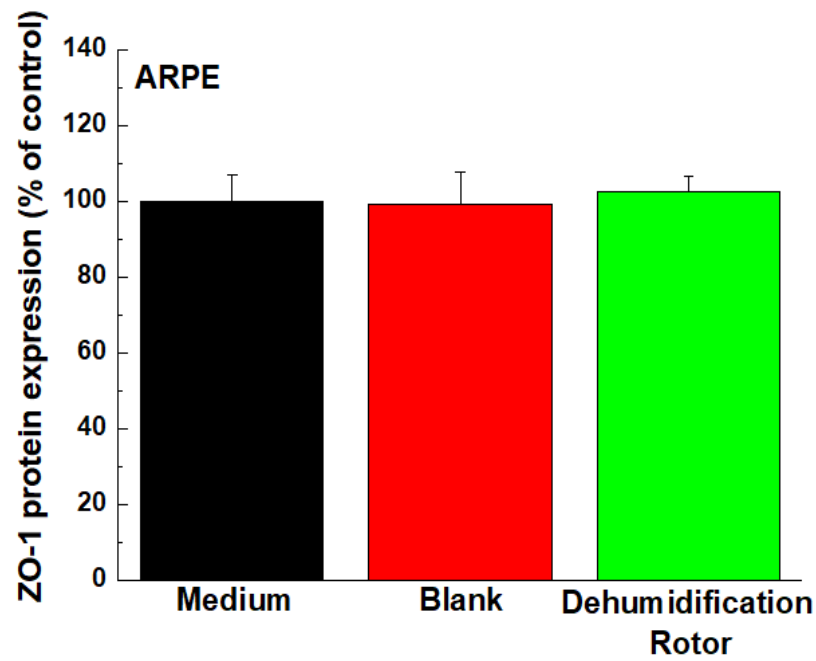
圖二十、PM_{2.5} 懸浮顆粒誘發 ARPE-19 之細胞 NF-κB 表現量



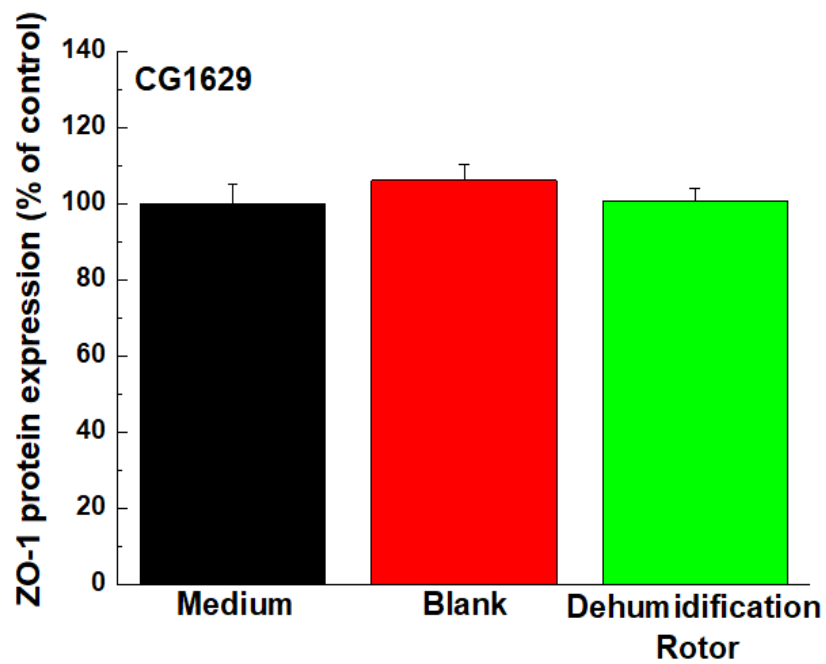
圖二十一、PM_{2.5} 懸浮顆粒誘發 CG1629 之細胞 NF-κB 表現量

六、乾燥潔淨轉輪系統運轉懸浮顆粒物之肺部屏障及眼睛與皮膚疾病風險檢測

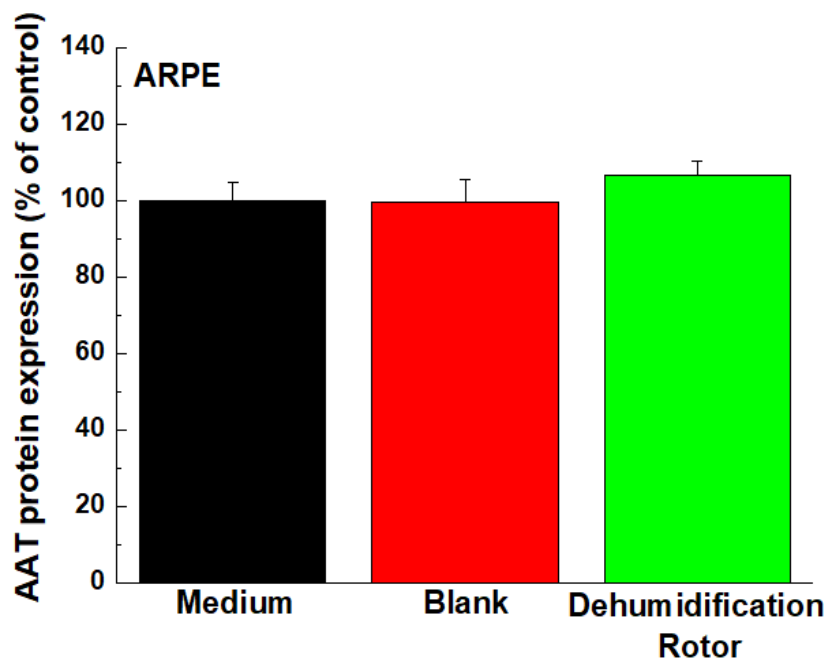
由實驗之結果看來，乾燥潔淨轉輪系統運轉前後收集之 PM_{2.5} 懸浮顆粒物對正常 BEAS-2B 細胞所產生之 ZO-2 和 AAT 發炎因子蛋白表現量與控制組雖略有上升或下降之現象，但均統計之顯著差異(圖二十二至二十四)。此顯示乾燥潔淨轉輪系統工作人員在短期操作期間其所暴露之 PM_{2.5} 並不會對眼睛及皮膚緊密連接蛋白產生影響，因此其對屏障之破壞風險並不高。此外，乾燥潔淨轉輪系統工作人員在短期操作期間其所暴露之 PM_{2.5} 亦不會對眼睛及皮膚 AAT 蛋白產生影響，因此其對眼睛及皮膚疾病之誘發風險並不高。



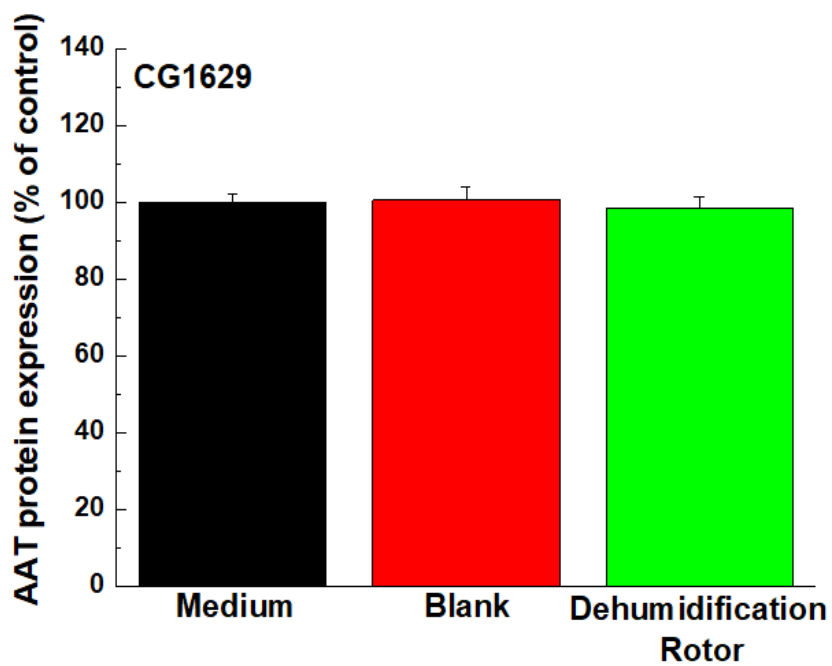
圖二十二、PM_{2.5} 懸浮顆粒誘發 ARPE-19 之細胞 ZO-1 表現量



圖二十三、PM_{2.5} 懸浮顆粒誘發 CG1629 之細胞 ZO-1 表現量



圖二十四、PM_{2.5} 懸浮顆粒誘發 ARPE-19 之細胞 AAT 表現量



圖二十五、PM_{2.5} 懸浮顆粒誘發 CG1629 之細胞 AAT 表現量

肆、結論

本期工作內容為進行乾燥潔淨轉輪系統操作之氣體排放監測及排放懸浮顆粒物之生物體外(in vitro)毒性檢測。由環境實驗數據看來，乾燥潔淨轉輪系統操作並未對施作環境產生顯著之空氣品質影響。由 in vitro 眼睛及皮膚細胞毒性檢測數據看來，除濕輪乾燥系統操作並未對正常眼睛及皮膚細胞產生細胞死亡、氧化壓力、發炎效應、屏障損害及眼睛及皮膚疾病風險提升之影響。綜合上述結果顯示除濕輪乾燥系統運作並不會對人體眼睛及皮膚健康產生顯著之危害風險。

伍、參考文獻

1. Collaborators, G., et al., *Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. The Lancet, 2015. **386**(10010): p. 2287-2323.
2. Block, M.L. and L. Calderón-Garcidueñas, *Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease*. Trends in neurosciences, 2009. **32**(9): p. 506-516.
3. Cohen, A.J., et al., *Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015*. The Lancet, 2017. **389**(10082): p. 1907-1918.
4. Leong, Y.-Y. and L. Tong, *Barrier function in the ocular surface: from conventional paradigms to new opportunities*. The ocular surface, 2015. **13**(2): p. 103-109.
5. Fu, Q., et al., *Airborne particulate matter (PM_{2.5}) triggers autophagy in human corneal epithelial cell line*. Environmental Pollution, 2017. **227**: p. 314-322.
6. Tan, G., et al., *Air pollutant particulate matter 2.5 induces dry eye syndrome in mice*. Scientific Reports, 2018. **8**(1): p. 1-13.
7. Fu, Q., et al., *Airborne particulate matter (PM_{2.5}) triggers autophagy in human corneal epithelial cell line*. Environmental Pollution,

2017. **227**: p. 314-322.

8. Niu, L., et al., *Airborne particulate matter (PM_{2.5}) triggers cornea inflammation and pyroptosis via NLRP3 activation*. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2021. **207**: p. 111306.

9. Chua, S.Y.L., et al., *The Relationship Between Ambient Atmospheric Fine Particulate Matter (PM_{2.5}) and Glaucoma in a Large Community Cohort*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2019. **60**(14): p. 4915-4923.

10. Saccà, S.C., et al., *From DNA damage to functional changes of the trabecular meshwork in aging and glaucoma*. Ageing Research Reviews, 2016. **29**: p. 26-41.

11. Li, L., et al., *Airborne particulate matter (PM_{2.5}) triggers ocular hypertension and glaucoma through pyroptosis*. Particle and Fibre Toxicology, 2021. **18**(1): p. 10.

12. Liao, Z., J. Nie, and P. Sun, *The impact of particulate matter (PM_{2.5}) on skin barrier revealed by transcriptome analysis: Focusing on cholesterol metabolism*. Toxicology Reports, 2020. **7**: p. 1-9.

13. Kim, B.E., et al., *Particulate matter causes skin barrier dysfunction*. JCI Insight, 2021. **6**(5).

14. Bae, J.-E., et al., *Fine particulate matter (PM_{2.5}) inhibits ciliogenesis by increasing SPRR3 expression via c-Jun activation in RPE cells and skin keratinocytes*. Scientific Reports, 2019. **9**(1): p. 3994.

15. Piao, M.J., et al., *Particulate matter 2.5 damages skin cells by*

inducing oxidative stress, subcellular organelle dysfunction, and apoptosis. Archives of Toxicology, 2018. **92**(6): p. 2077-2091.

16. Suo, D., et al., *PM2.5 induces apoptosis, oxidative stress injury and melanin metabolic disorder in human melanocytes.* Exp Ther Med, 2020. **19**(5): p. 3227-3238.

17. Wang, Y., et al., *PM2.5-related cell death patterns.* International Journal of Medical Sciences, 2021. **18**(4): p. 1024-1029.