重金属镉致心血管疾病的潜在机制及治疗对策

李沛轩¹, 钟理^{1,2}, 郭蕊^{1,2*}

1. 河北大学生命科学学院干细胞与生物医学研究实验室, 保定 071002;

2. 河北大学生命科学与绿色发展研究院, 保定 071002

* 联系人, E-mail: rguo@hbu.edu.cn

收稿日期: 2021-06-20; 接受日期: 2021-07-12; 网络版发表日期: 2021-09-14

国家自然科学基金(批准号: 31900534)、河北省自然科学基金(批准号: C2019201349)、河北省百人计划资助项目(批准号: E2019050010)和河北大学高层次人才培养计划专项(批准号: 801260201282)资助

摘要 重金属是环境中常见的污染源, 由于其结合能力强, 对人体危害极大, 成为环境污染物研究领域热点之一. 心血管疾病是当今世界上发病率和致死率最高的疾病, 严重影响着人类健康. 长时间暴露于重金属环境下, 发生心血管疾病的概率会显著增加. 本文以重金属中对心脏影响最为明显的镉为代表, 介绍了镉中毒导致的心血管疾病的相关机制, 并对当下存在的可行性治疗对策进行了总结与展望.

关键词 心血管疾病, 镉毒性, 药物治疗, 机制

心血管疾病(cardiovascular disease)是包括高血压、高血脂、动脉斑块形成、心肌损伤等危险因素在内所导致的一系列发生于心脏与血管中的疾病的统称, 是世界范围内对人类影响最为严重的疾病之一. 全世界每年死于心血管疾病的人数高达数千万, 成为致死人数最高的疾病^[1-3].

心血管疾病的危害人群极其广泛. 常发生于中老年人群体中的冠心病、心肌梗死, 以及青少年患者群体中危害极大的先天性心脏病, 都具有较高的死亡率, 即使经过治疗, 仍有50%以上的患者生活无法完全自理, 严重影响生活质量, 重症患者甚至需要终身陪护^[4]. 如何更为安全妥善地治疗心血管疾病, 以及如何彻底有效避免此类疾病的发生, 是当今心血管疾病研究的重要命题.

心血管疾病的发病机制十分复杂. 外因方面, 与污染环境的直接接触和不良的生活习惯都会给心血管健康埋下“定时炸弹”. 据报道, 有吸烟、酗酒^[5]等不良习惯的人群, 罹患心血管疾病的概率远高于无不良嗜好人群. 近期, 有研究认为, 睡眠不足^[6]以及高强度、重复的工作^[7]也是心血管疾病发作的诱因. 内因方面, 肿瘤患者、肥胖人群和糖尿病患者是心血管疾病的高发人群.

《中国心血管健康与疾病报告2019》指出^[8], 在心血管危险因素中, 吸烟(54.4%)、超重/肥胖(53.9%)和高血压(51.2%)位居前三位, 其次为糖尿病(19.5%)和血脂异常(7.7%). 关于环境污染因素对心血管的影响却往往被忽视. 重金属是常见的环境污染物, 广泛分布于土壤^[9,10]、河水中^[11]. 除与环境中的重金属相

引用格式: 李沛轩, 钟理, 郭蕊. 重金属镉致心血管疾病的潜在机制及治疗对策. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1241–1253

Li P X, Zhong L, Guo R. Potential mechanism and treatment of heavy metal cadmium-induced cardiovascular disease (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1241–1253, doi: 10.1360/SSV-2021-0226

接触外,最为常见的来源是烟草燃烧烟雾。重金属对人体的危害极大,如引发氧自由基的增加,降低抗氧化物的活性,导致机体出现氧化应激;出现脂质过氧化,引起细胞膜稳定性下降,引发溶血性贫血;通过影响 Ca^{2+} 转运,导致骨质疏松;导致肾小管细胞通透性改变,引发肾病等。

关于镉中毒的检验指标,临床常以血镉浓度大于 $15\text{ }\mu\text{g/L}$,尿镉浓度大于 $5\text{ }\mu\text{mol/mol}$ 肌酐作为镉中毒的判断依据^[12](由于尿中的镉含量易被稀释,需要以尿中的肌酐指标作为参照)。由于血镉浓度存在“在人体接触含镉气体后短时间内会升高,停止接触后会很快降低”的特性,因此一般以变动较小的尿镉含量作为主要判断依据,在判断急性镉中毒患者时,再采取血镉含量作为判断指标。我国相关标准《职业性镉中毒的诊断》中指出,吸入高于 0.02 mg/m^3 (以Cd计)的含镉气体15分钟以上即认为有中毒风险^[13]。镉金属在人体中的各器官浓度不同。相比其余器官,心脏对镉的敏感程度最高^[14,15]。因此,关于如何抵抗镉金属对心脏的影响,学界开始了诸多研究。本文旨在通过对镉的介绍,重点论述镉对心血管系统的影响和损伤机制,从而为疾病的早期预防和治疗提供新的思路 and 对策。

1 镉

1.1 镉的理化性质

镉(cadmium),化学符号Cd,原子序数48,发现于1817年。单质为银白,略带淡蓝光泽,质软,富有延展性的固态金属。镉在空气中迅速氧化,失去金属光泽。熔点 320.9°C ,沸点 765°C ,相对密度 8.642 ^[16]。溶于热硫酸、稀硝酸、硝酸铵溶液,在热盐酸中溶解缓慢,不溶于水。因其能吸收中子,常用于核反应装置中起减速作用,降低链式反应速率。高温下镉与卤素反应激烈,形成卤化镉。可与硫直接化合,生成硫化镉。氧化镉和氢氧化镉的溶解度都很小,它们溶于酸,但不溶于碱。镉可形成多种配离子,如 $[\text{Cd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ 、 $[\text{Cd}(\text{CN})_4]^{2-}$ 、 $[\text{CdCl}]^+$ 等。镉的毒性较大,对人体和环境都有一定负担^[17-21]。

1.2 镉的生物与环境危害性

由于镉金属在自然环境中的分布常与铅、锌金属联合,所以相关的冶金工业常伴随着镉的排放。由于生

产规模的参差不一,许多企业在排污之前,不能很好地除去废料中的镉,从而随着冷却水、烟雾、废料的排放一同进入环境,对环境造成了较大危害。受工业排放污染形成的镉污染土壤,成为重金属进入农作物的温床。随着农作物的生长,较高浓度的镉富集进入果实和种子中,随着食用最终进入人体。其他饮食来源还有如贝类、鱼类等海产品和畜牧动物的器官^[22](肝脏和肾脏)。相较于对镉敏感的心脏,肝脏和肾脏对于镉的敏感程度较低,也是镉积累最高的两个器官。镉除了通过日常饮食进入人体,还主要通过吸烟的途径进入人体,无论是主动吸烟者还是被迫吸二手烟的人^[19,23-25],具有相近的危害性^[26]。居于工厂附近的居民还会遭受来自空气的污染^[27]。

尽管通过重重屏障进入人体的只有1%~5%的摄入镉和25%~50%的吸入镉最终被吸收,但由于镉在人体内的半衰期异常长(15~45年)^[16],因此其危害性不容忽视。镉广泛分布于全身,逐渐累积在肾脏(体内镉含量约为一半)、肝脏、胰腺、心脏和血管中。根据中毒症状发病的快慢,单次接触镉剂量的多少,一般分为急性和慢性两种形式。镉中毒的主要诊断指标是血液和尿液中的镉水平,常以此作为生物标志物进行流行病学研究^[28,29]。

2014年,Guerrero-Castilla等人^[30]对哥伦比亚北部La Loma和La Jagua两座煤矿附近生活的野生老鼠进行研究,发现生活在煤矿附近的野生鼠的肝脏中积累的镉金属含量显著高于城市中野生小鼠肝脏中积累的镉金属含量,而且在煤矿附近小鼠体内有关氧化应激的基因*Nqo1*, *Mt1*, *Sod1*, *Mt2*和*Ddit3*的表达量分别是城市中野生小鼠体内表达量的4.2, 7.3, 2.5, 4.6和3.4倍,可见采矿活动对煤矿附近生物体内重金属积累存在影响。类似的中毒现象在斑马鱼中也有表现^[31,32]。

重金属中毒的病患,常出现心血管、肺功能、骨骼结构和肾功能损伤等方面的症状^[33,34],有结果显示,镉对神经系统同样存在损伤^[35]。根据不同的接触形式,首先出现病情的组织也有不同。由于肝脏和肾脏^[36,37]是镉在人体中的主要积聚场所,目前对镉毒性的研究主要集中在肝肾组织中,但其对心脏影响更不容忽视^[22]。心脏对镉毒性最为敏感,较低剂量的氯化镉(CdCl_2)进入体内后,会诱导心脏、血管、肝脏和肾脏的金属硫蛋白(metallothionein, MT)合成增加,该机制被认为是机体的一种保护机制,并具有一定的临床意

义^[22]。Bobillier-Chaumont等人^[38]在关于检验CdCl₂对不同器官差异影响的实验中也指出, 心脏在极低镉暴露剂量下就会出现MT合成上调的现象, 与肝脏、肾脏产生相同反应所需的镉盐剂量相比, 有数倍的差距, 这进一步验证了心脏对镉的耐受性差的观点。对环境而言, 镉是一种不可降解的环境毒物; 对生物体而言, 镉对各种细胞的代谢、稳态和修复机制有着或多或少的毒害作用, 包括活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生、钙离子通道兴奋、内皮屏障障碍和细胞凋亡等^[14,39~41]。镉中毒对人体的危害与相关机制见图1。

2 镉对心血管的致病性

流行病学和临床研究表明, 心肌细胞对镉金属的耐受能力远小于其他器官。目前已有充分的实验数据支持镉暴露与心血管疾病的发生存在联系。血液或尿液中的镉水平与心血管疾病、冠心病、中风和心衰的发病率和死亡率呈正相关^[15,25,42]。在对奥地利年轻女性颈动脉中膜增厚(carotid intima-media thickening, CIMT)的研究中^[21]、瑞典中年男女的颈动脉斑块形成成因分析中^[43]以及美国人群中流行的和偶发的外周

动脉疾病的研究中^[23]均发现这些疾病与镉暴露有关。镉中毒导致出现氧化应激现象被认为是多种心血管疾病的源头。

心血管疾病的危险因素^[44]包括内因如年龄、性别、糖尿病、高血压、胆固醇水平、单纯的遗传因素和个体的行为等, 以及外因的环境因素^[45~48]。在相关实验的受访人群中, 除了极少数病患是由单一危险因素而导致引起的心血管疾病外, 多数患者的心血管疾病是由不同危险因素的共同影响引起的。诸多研究表明, 行为和环境(包括营养成分)在大多数心血管疾病中起着至关重要的作用。目前, 越来越多的证据表明, 即使是在一般人群中所观察到的镉暴露水平, 也会对其他健康结果产生不利影响。当比较病人个体差异时, 常观察到病灶会发生在血管的不同部位, 这表明心血管疾病的病理学存在复杂性。最近一项按吸烟状况分层结果的Meta分析^[49]发现, 在从不吸烟的人群中, 与低镉暴露组比, 高镉暴露组发生心血管疾病的总相对风险为1.27(95%可信区间0.97~1.67)。血液和尿液中的镉水平也与血压^[23]和肾功能^[33]有关, 这可能是未来发展为心血管疾病的不容忽视的重要危险因素。血、尿常规分析技术^[50], 代谢物分析技术在内的生物技术手段为心血管疾病的研究提供了必要而有

图1 镉对人体的影响与相关机制

Figure 1 Effects and related mechanisms of cadmium on the human body

效的帮助。

镉对心血管造成危害的主要途径有破坏氧化物与抗氧化剂之间的平衡, 引起氧化应激; 引起脂质代谢异常; 钙离子进出细胞受限; 影响一氧化氮的合成等。镉中毒导致心血管疾病发病的一般流程见图2。镉中毒发生后, 人体的各个器官均会出现反应, 在心血管方面的反应大致有三种类型: 心肌受损、动脉粥样硬化斑块形成和高血压症状, 根据接触剂量和接触时间, 在病情严重程度上有差异, 严重者可致急性心衰, 危及生命。

2.1 镉与动脉粥样硬化的联系及机制

研究人员在小鼠实验中发现, 内皮细胞中的B类1型清道夫受体(scavenger receptor, class B type 1, SR-B1)介导低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)进入动脉并被动脉壁巨噬细胞聚集, 从而促进动脉粥样硬化。LDL颗粒在体内与内皮细胞囊泡中的SR-B1共定位, 低密度脂蛋白跨内皮细胞单层的胞质转运需要它与SR-B1和受体的8个氨基酸胞质域直接结合。胞质分裂因子(dedicator of cytokinesis 4, DOCK4)通过将LDL与SR-B1的结合与RAC1的激活相偶联, 促进SR-B1的内化和LDL的转运。与正常动脉相比, SR-B1和DOCK4在病变形成前小鼠动脉粥样硬化易发区 and 人动脉粥样硬化动脉中的表达增加^[51]。这为动脉粥样硬化的形成提出了新的观点。

虽然关于动脉粥样硬化发展的起源方面存在一些争议, 但血管内皮细胞在疾病的发生中起着关键作用。这一理论已被普遍接受, 即血管内皮在生理上起着调节血管张力、功能和内环境稳定、抗血栓形成的主要

作用^[52], 是一种选择性屏障, 控制血流和血管壁之间的化合物和细胞交换。

镉损伤血管组织, 诱导内皮功能障碍, 并通过氧化机制促进动脉粥样硬化形成。镉致动脉粥样硬化的机制涉及氧化应激、炎症、内皮功能障碍、脂质合成增强、黏附分子上调、前列腺素失衡以及糖胺聚糖合成改变等各种因素。镉可刺激血管组织中相关细胞因子的分泌, 如白细胞介素IL-6与肿瘤坏死因子TNF- α 的释放, 自噬标志物LC3上调, 以及p53的激活, 从而引发血管壁的慢性炎症状态^[14]。在血管重塑过程中, 血管壁内膜、中层的增殖和细胞迁移, 会导致血管内壁增厚以及细胞外基质的沉积^[19]。此外, 由于缺氧和细胞死亡, 还会产生游离脂质池。2006年, Bernhard等人^[19]在一项关于年轻吸烟者血清中镉含量提高的调查中发现, 低剂量镉水平(远低于毒性浓度)也会改变内皮基因的表达, 从而可能导致血管壁的病理生理学改变。2010年, Messner和Bernhard^[14]提出了镉引起动脉粥样硬化的病理生理学概念, 并提供了表明镉作为心血管疾病危险因素的流行病学相关性的数据。文章指出, 血管内皮功能和形态的改变使脂质通过内皮细胞的能力增加, 巨噬细胞对血管壁的透过能力增加。由于氧化血管壁中的低密度脂蛋白的存在, 巨噬细胞以一种不受控制的方式通过清道夫受体吸收胆固醇, 导致巨噬细胞转分化为泡沫细胞。胆固醇和泡沫细胞在内皮下空间的沉积, 形成被称为脂质条纹(fatty streak)的结构, 这是健康血管壁病变成动脉粥样硬化结构过程中第一个肉眼可见的血管壁变化。巨噬细胞和泡沫细胞释放细胞因子和胆固醇超载导致细胞破裂, 为血管壁炎症状态奠定了基础。这是一种

图2 镉中毒导致心血管疾病发病的一般流程

Figure 2 General processes of cardiovascular disease caused by cadmium poisoning

持久的炎症状态, 被认为是病症发展的驱动力. 斑块可能导致血管腔缩小^[25], 在晚期状态下容易破裂. 破裂的斑块本质上是血管系统中的“开放性伤口”, 可导致血栓形成. 血栓松动可能进而导致下游血管和毛细血管栓塞. 闭塞下游组织和器官缺氧是心血管疾病严重临床症状的核心因素^[14,21], 导致如中风和外周动脉疾病在内的各种疾病.

2.2 镉与心肌病的联系及机制

环境污染物镉会诱导心肌细胞凋亡^[39,53~55], 从暴露于镉环境下的一系列病例与相关动物实验中的心肌细胞测试结果均可观察到镉中毒会导致心脏组织出现病变^[53,56~58], 镉对心肌具有破坏性已经被证实. 居住于矿脉(含镉)附近的居民是镉污染的主要受害人群, 数据表明, 由于镉污染出现心肌病的患者, 会出现心肌炎症和组织结构变化. 动物实验中, 对模型鼠提取心肌细胞检测心肌细胞功能发现, 炎症相关蛋白分泌增加, 活细胞数较正常心脏的心肌细胞有所下降, 受损DNA量增加, 表现在电泳中拖尾现象增加, 在人体和其他动物的相关测试中也出现了类似现象. 低剂量镉处理后, 心肌组织超微结构显示心肌肿胀^[59], 心肌纤维化增多, 闰盘损伤^[60]. 这种作用是时间和剂量依赖性的, 如两个心肌细胞间距离的增大和细胞间连接复合体(夹层盘)的破坏. 这表明镉对心肌组织形态的损伤可引起心脏电传导功能的紊乱, 损害心脏组织结构的稳定性, 影响心肌的收缩力. 用透射电子显微镜观察镉对心肌细胞的损伤作用^[61]. 结果表明, 心肌细胞核膜肿胀扩散, 最后解体; 线粒体嵴部分甚至完全解体, 内室肿胀; 溶酶体数量增多; 肌原纤维断裂, 随时间变化逐渐增多.

镉通过干扰心肌细胞膜上现有的转运机制, 抑制各种离子的转运, 从而打破平衡, 产生镉的心脏毒性. 镉能与 Ca^{2+} 竞争细胞膜上的钙通道进入细胞, 导致细胞内钙浓度降低^[39], 镉还干扰细胞膜 $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}\text{-ATP酶}$ 、 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP酶}$ 和 $\text{Mg}^{2+}\text{-ATP酶}$ 的活性, 影响离子的跨膜转运, 破坏细胞膜的跨膜梯度. 这些离子干扰心肌静息电位和动作电位的形成, 阻断心脏神经冲动的传导, 直接引起心电图改变.

2.3 镉与高血压的联系及机制

镉能导致高血压已被广泛验证, 关于其机制方面

主要有三种类型, 分别是经Fenton反应促进ROS增加导致LDL氧化, 进而引起动脉粥样硬化, 导致血压上升^[62]; 通过抑制多巴胺的合成, 进而抑制 $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ 泵的功能, 导致 Na^{+} 的运输受限, Ca^{2+} 、 Na^{+} 交换受阻, 血管平滑肌细胞伸缩性增加, 从而产生高血压^[63]; 通过影响血清中脂类物质的代谢过程引发心脑血管疾病, 出现高血压表现^[58].

此外, 镉还可以抑制血管舒张物质如NO的释放^[64], 通过削弱内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的磷酸化进而降低NO的产生, 进一步加重高血压的症状.

2.4 镉与心衰的联系

心力衰竭在临床上分为慢性和急性两种发病形式, 其中慢性心力衰竭几乎发生在所有类型的心血管疾病的终末期. 当遇到如细菌感染, 超出身体耐受的体力劳动导致的心脏负荷陡然增加, 不当情绪和不当用药等诱因时, 原本患有相关心血管疾病的患者可能会出现心衰的症状^[65]. 据报道, 暴露于镉环境下, 人患心衰的概率会显著上升. 相关研究数据指出^[42], 以体检结果中的尿镉含量和血镉含量作为生化指标, 当尿镉含量提高50%时, 患心衰的概率提高12%, 当血镉含量提高50%时, 患心衰的概率提高48%.

2.5 镉与凝血功能异常的联系

除以上损伤外, 镉还能通过影响纤维蛋白原水平和凝血酶时间导致凝血功能异常. 有研究指出^[66,67], 在患有子宫肌瘤、子宫内膜癌的女性以及健康女性中, 血镉浓度与纤维蛋白原水平和凝血酶时间之间均存在显著关联, 血镉浓度与所有受检患者的纤维蛋白原水平呈正相关, 纤维蛋白原血浆水平升高可导致出现高凝状态和缺氧. 此外, 在对照组和子宫内膜癌女性中均发现, 血镉浓度和凝血酶时间之间存在显著负相关, 凝血酶时间的缩短可能是由纤维蛋白原水平升高引起的高凝状态的标志, 以及内在和外凝系统内因子的活性增加. 凝血功能障碍又是促进动脉粥样硬化斑块的形成以及增加血栓发生率的重要因素. 镉中毒造成心血管危害的分子机制见图3. 镉通过促进活性氧生成、与抗氧化剂结合降低抗氧化剂活性使机体出现氧化损伤, 进而导致脂质过氧化, 诱发动脉粥样硬化. 镉能降低一氧化氮的合成, 进一步导致血管舒张

功能下降, 干扰钠钾泵功能, 使血管各部分细胞产生钙离子浓度异常, 进而导致高血压. 类似机制被发现可在心肌组织中导致其他损伤.

3 关于镉中毒的解毒方式及机制

对治疗镉金属中毒的研究开始于20世纪中叶, 采用的措施种类繁多. 随着研究的不断深入, 包括但不限于金属离子补剂、天然产物、抗氧化剂等药物成为镉金属中毒解毒剂探索中的热点, 不断有新的实验进展. 还有近些年的研究热点——肠道微生物, 为重金属的解毒、排出以及预防提供了新思路.

3.1 通过补充离子增强心脏对镉的抵抗能力

在对镉的研究中发现, 镉有抢夺锌离子在生物体代谢过程中位置的作用, 二者存在竞争关系. 研究表明^[21], 镉会提高内皮细胞通透性, 继续添加锌离子补剂的內皮细胞通透性明显下调, 证明锌对镉中毒造成

的血管损伤有保护作用. 吉林大学附属医院研究团队在对工程心脏组织(engineered cardiac tissue, ECT)的研究中验证了锌介导的金属硫蛋白机制保护心脏组织免受镉诱导的毒性^[53], 据报道, 小鼠来源的ECT可以作为模型来研究体外环境中Cd对ECT功能造成障碍和对心肌细胞(cardiomyocytes, CM)造成损伤的相关实验, 并且MT过度表达小鼠来源的ECT显示出对Cd毒性的耐受性增加, 与验证MT对心脏存在保护机制的实验结果相符.

3.2 通过天然产物有效成分缓解镉的心脏毒性

在中外医学的相关研究中, 生物天然代谢产物常用于新药开发. 据报道, 维生素C^[56]、红景天提取物^[61]、大蒜素^[68]都能对于镉金属中毒导致的心肌损伤产生保护作用.

Ali等人^[56]在2020年的一项关于镉汞联合毒性的实验中, 对实验所用的兔子每天用氯化镉1.5 $\mu\text{g/g}$ (体重)、氯化汞1.2 $\mu\text{g/g}$ (体重)及其混合溶液配合150

图3 镉中毒造成心血管危害的分子机制

Figure 3 Molecular mechanisms of cardiovascular injury caused by cadmium poisoning

$\mu\text{g/g}$ (体重)维生素C分组进行灌胃一次, 并做空白对照. 持续14天. 结果显示, 维生素C对于镉汞造成的心肌损伤有明显的保护作用. 小鼠体内的类似实验同样验证了维生素C的这一作用^[69].

山茱萸茎甲醇提取物TCME是一种提取自红景天中的有效成分. TCME能显著降低Cd诱导的脂质过氧化和蛋白质羰基化; 还能减少Cd引起的心肌组织的组织学改变; 可有效防止血清标记酶(肌酸激酶和乳酸脱氢酶)、抗氧化剂(如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽)和糖蛋白(如己糖、己糖胺、岩藻糖)水平的改变; 还对 Na^+/K^+ -ATP酶、 Mg^{2+} -ATP酶和 Ca^{2+} -ATP酶活性的变化具有保护作用^[61].

大蒜素主要通过激活*eNos*, *Sod-1*, *Sod-2*和*Bcl-2*基因的表达, 降低*NF- κ B*, *IL-17A*, *Bax*, *caspases-3*和*caspases-9*基因的表达, 有效减轻代谢综合征模型大鼠的心肌缺血再灌注损伤, 对离体心肌缺血再灌注损伤具有保护作用, 产生有助于心肌修复的蛋白MT^[68,70].

此外, 还有像维生素E^[71]、芝麻种子提取物^[72]、牛磺酸镁^[73]、人工合成药物罗氟司特^[74]、卡维地洛^[64]、褪黑素^[75]的使用, 都能一定程度上治疗镉中毒导致的病症.

3.3 通过调节改善肠道微生物菌群增强机体对镉的抗性

研究表明, 肠道微生物的组成及多样性与肠道内稳态息息相关. Breton等人^[76]在一项关于改变小鼠肠道菌群的实验中证明, 具有不同肠道微生物菌群的小鼠的基因表达存在显著差异, 对于重金属的应激反应也存在很大不同. 在无菌小鼠中, 20 和 $100\text{ mg L}^{-1}\text{ d}^{-1}$ 的氯化镉溶液6周累积, 导致这些金属在主要靶器官中的浓度比无特定病原体级(specific pathogen free, SPF)小鼠高近5~10倍, 这表明肠道微生物群落显著降低了肠道对重金属的吸收作用. 这项发现或许可以为一系列包括由重金属导致的中毒提供新思路.

早期低剂量镉暴露(100 nmol/L)导致成年雄性小鼠脂肪积聚. 肝脏基因分析显示, 脂肪酸和脂质代谢过程升高. 肠道微生物群受到低剂量镉暴露的干扰, 导致多样性减少和组成改变. 时间序列研究表明, 在生命早期, 尤其是8周时, 肠道菌群易受低剂量镉暴露的影响, 这一时期的改变可能导致成年后出现肥胖, 即使微生物群在以后恢复也难以缓解. 肠道细菌在低剂量镉暴

露诱导脂肪积聚中的重要性通过微生物群移植和去除实验得到进一步证实^[77].

3.4 干细胞在镉致血管损伤中的潜在价值

由于干细胞具有在一定条件下无限自我更新, 并能分化为其他细胞的能力, 利用干细胞治疗各种疾病的研究与应用成为生物医学界研究的一大热点. 随之诞生的还有再生医学的学科. 干细胞治疗技术在一些国家已投入临床应用, 在心血管疾病的治疗方面颇具成效. 据报道, 在心血管疾病的治疗中, 通过对干细胞的诱导分化, 治疗受损组织, 替换心肌细胞、平滑肌细胞和内皮细胞, 达到治疗效果. 关于各种干细胞能否稳定分化成治疗所需的细胞, 如何成功移植, 能否实现对受损部位的有效修复^[78,79], 仍待进一步研究.

4 总结与展望

现有研究内容揭示了镉中毒可增加心血管系统的负担, 但关于损伤程度和机制尚不明确. 主要的限制原因在于不能确定所观察到的相关性是否源于镉本身的独立影响. 虽然学术界对于心血管疾病的基因、蛋白质、信号途径、细胞与细胞间的相互作用以及镉中毒的系统性过程(发病、进展和结局)的了解日益加深, 在技术层面, 关于镉如何进入人体代谢, 如何影响器官功能也有较为明确的研究进展. 但在机体中, 原有的一些特定物质如何受镉影响(如LDL), 在具体方式和关键分子机制方面的研究仍不明确, 需要进一步探究.

研究表明, 镉能通过直接影响血清中脂类物质的代谢过程引发疾病^[34], 然而其分子机制尚未明确, 因此镉如何导致血清中脂类物质代谢异常还有待解决. 目前关于血液循环中的低密度脂蛋白是如何进入动脉壁而引发动脉粥样硬化^[51]在机制上还不明确. 抑制内皮细胞向动脉壁输送低密度脂蛋白的干预可能是对抗心血管疾病的一个新的治疗策略. 同时, 降低动脉粥样硬化程度的研究还有抑制相关脂代谢蛋白的降解^[80], 提高或降低相关基因的表达^[81]等方式. 关于镉在凝血功能方面的危害, 有观点认为, 镉能通过影响纤维蛋白原水平和凝血酶时间导致凝血功能异常. 但在有些报道中指出, 镉中毒的大鼠血液中血小板明显下降, 凝血时间延长, 伴随纤维蛋白原降低的现象^[82], 其中的原因有待进一步研究.

环境污染的生物治理以微生物的筛选为研究中心^[83], 因为微生物与其生活的环境有着重要的相关性。有关于肠道微生物与人体健康相关性的研究指出, 有益的肠道微生物可产生抗炎因子、缓解疼痛的化合物、抗氧化剂和维生素, 为机体供给营养并提供保护。有害的肠道微生物可能会使介导能量代谢的基因失控, 产生毒素致使DNA突变, 进而影响神经和免疫系统。据报道, 多种形式的慢性病(包括肥胖、糖尿病), 与肠道稳态的破坏有直接关系^[84]。重金属导致的疾病多为慢性病, 是否可以通过移植菌群达到改变肠道环境, 进而降低慢性病的危害, 值得进一步探讨。

镉暴露对不同性别间的危害可能存在差异。有实验指出, 在低剂量镉暴露的条件下, 脂代谢的变化只能在雄性小鼠中观测到, 而非雌性小鼠中^[77]。这可能是由于雌性小鼠的非核雌激素受体激活, 从而改善了其体内的肝脏脂肪变性情况^[85]。

对于孕妇群体, 如何识别环境对胎儿的影响, 又如何安全有效治疗孕妇和胎儿因环境刺激而产生的疾病, 非常值得关注。据报道, 怀孕小鼠接触镉, 会从脐带进入后代体内导致镉中毒现象^[86]; 怀孕小鼠吸烟, 后

代也会出现肺损伤^[87], 这提示保护孕妇远离类似污染源的必要性。

研究进展主要受限于联系环境因素的相关实验难以设计, 实验的开展主要受限于时间、人员以及伦理道德限制。综合看来, 在环境因素的相关性研究方向上存在较大难度。除实验样本较广的吸烟人群外, 饮用不洁净、含有重金属水源的人群也是镉中毒的受害者, 现阶段最好的避免重金属中毒的方式还是切断接触而非药物治疗。

由于实际生活中并不像实验室中仅有一种设计污染源, 因此, 关于联合毒性的研究^[11,88-90]十分必要且具有现实意义, 相关实验包括关于水体污染物对水产品的影响^[91], 空气污染物对各种生物体的影响, 这类实验更加贴近实际生产生活。研究关于环境污染对人类健康的影响, 并投入行之有效的解决方案是关键, 相关思路见图4。包括重金属在内的诸多环境污染物严重影响了人类的身心健康, 尤其对于某些易感人群而言, 暴露于污染环境下, 危险性不言而喻。如何有针对性地保护这些易感人群, 对于科学研究而言具有重要意义。

图4 环境污染与人类健康的研究展望

Figure 4 Research prospect on environmental pollution and human health

参考文献

- 1 Yusuf S, Wood D, Ralston J, et al. The World Heart Federation's vision for worldwide cardiovascular disease prevention. *Lancet*, 2015, 386: 399–402
- 2 Roger V L. Epidemiology of myocardial infarction. *Med Clin North Am*, 2007, 91: 537–552; ix
- 3 Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*, 2016, 4: 256
- 4 Zhao Y, Wu A D, Liao L Y, et al. Vascular aging and cardiovascular diseases (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2021, 51: 1–13 [赵雅, 吴安东, 廖立勇, 等. 血管衰老及心血管疾病. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1–13]
- 5 Csengeri D, Sprünker N A, Di Castelnuovo A, et al. Alcohol consumption, cardiac biomarkers, and risk of atrial fibrillation and adverse outcomes. *Eur Heart J*, 2021, 42: 1170–1177
- 6 Spiesshoefer J, Linz D, Skobel E, et al. Sleep—the yet underappreciated player in cardiovascular diseases: a clinical review from the German Cardiac Society Working Group on Sleep Disordered Breathing. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28: 189–200
- 7 Holtermann A, Schnohr P, Nordestgaard B G, et al. The physical activity paradox in cardiovascular disease and all-cause mortality: the contemporary Copenhagen General Population Study with 104 046 adults. *Eur Heart J*, 2021, 42: 1499–1511
- 8 National Center for Cardiovascular Diseases. Annual report on cardiovascular health and diseases in China 2019 (in Chinese). *J Cardiovasc Pulmon Dis*, 2020, 39: 1157–1162 [国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告(2019). 心肺血管病杂志, 2020, 39: 1157–1162]
- 9 Li K K, Liu H C, Hu L B. A case study on the remediation of fly ash farmland polluted by heavy metals of cadmium, lead and mercury in Hebei Province (in Chinese). *Environ Dev*, 2020, 32: 56–59 [李宽宽, 刘洪超, 胡龙兵. 河北某地镉、铅、汞粉煤灰农用地重金属污染修复工程实例. 环境与发展, 2020, 32: 56–59]
- 10 Wu Q, Leung J Y S, Geng X, et al. Heavy metal contamination of soil and water in the vicinity of an abandoned e-waste recycling site: implications for dissemination of heavy metals. *Sci Total Environ*, 2015, 506-507: 217–225
- 11 Wang Y, Tang Y, Li Z, et al. Joint toxicity of a multi-heavy metal mixture and chemoprevention in sprague dawley rats. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17: 1451
- 12 National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Diagnosis of occupational cadmium poisoning: GBZ 17-2015 (in Chinese). Beijing. 2016.5 [中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 职业性镉中毒的诊断: GBZ 17-2015. 北京. 2016.5]
- 13 National Health Commission of the People's Republic of China. Occupational Exposure Limits for Hazardous Factors in the Workplace: Part 1: Chemical Hazardous Factors: GBZ 2.1-2019 (in Chinese). Beijing. 2020.4 [中华人民共和国国家卫生健康委员会. 工作场所有害因素职业接触限值: 第1部分: 化学有害因素: GBZ 2.1-2019. 北京. 2020.4]
- 14 Messner B, Bernhard D. Cadmium and cardiovascular diseases: cell biology, pathophysiology, and epidemiological relevance. *Biometals*, 2010, 23: 811–822
- 15 Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Menke A, et al. Cadmium exposure and all-cause and cardiovascular mortality in the U.S. general population. *Environ Health Perspect*, 2012, 120: 1017–1022
- 16 Nordberg G F, Nogawa K, Nordberg M, et al. Cadmium. In: *Handbook on the Toxicology of Metals*. Burlington: Academic Press, 2015. 667–716
- 17 Hellström L, Elinder C G, Dahlberg B, et al. Cadmium exposure and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38: 1001–1008
- 18 Akesson A, Lundh T, Vahter M, et al. Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect*, 2005, 113: 1627–1631
- 19 Bernhard D, Rossmann A, Henderson B, et al. Increased serum cadmium and strontium levels in young smokers: effects on arterial endothelial cell gene transcription. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 833–838
- 20 Godt J, Scheidig F, Grosse-Siestrup C, et al. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. *J Occup Med Toxicol*, 2006, 1: 22
- 21 Messner B, Knoflach M, Seubert A, et al. Cadmium is a novel and independent risk factor for early atherosclerosis mechanisms and *in vivo* relevance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29: 1392–1398
- 22 Shen X, Liu W, Chen Y, et al. Diagnostic significance of metallothionein members in recognizing cadmium exposure in various organs under low-dose exposure. *Chemosphere*, 2019, 229: 32–40
- 23 Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Crainiceanu C M, et al. Cadmium and peripheral arterial disease: gender differences in the 1999–2004 US National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*, 2010, 172: 671–681

- 24 Jamall I S, Naik M, Sprowls J J, et al. A comparison of the effects of dietary cadmium on heart and kidney antioxidant enzymes: evidence for the greater vulnerability of the heart to cadmium toxicity. *J Appl Toxicol*, 1989, 9: 339–345
- 25 Borné Y, Fagerberg B, Persson M, et al. Cadmium, carotid atherosclerosis, and incidence of ischemic stroke. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6
- 26 Deering K E, Callan A C, Prince R L, et al. Low-level cadmium exposure and cardiovascular outcomes in elderly Australian women: a cohort study. *Int J Hygiene Environ Health*, 2018, 221: 347–354
- 27 Quina A S, Durão A F, Muñoz-Muñoz F, et al. Population effects of heavy metal pollution in wild Algerian mice (*Mus spretus*). *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 171: 414–424
- 28 Suvagandha D, Nishijo M, Swaddiwudhipong W, et al. A biomarker found in cadmium exposed residents of thailand by metabolome analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 2014, 11: 3661–3677
- 29 Agarwal S, Zaman T, Murat Tuzcu E, et al. Heavy metals and cardiovascular disease: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2006. *Angiology*, 2011, 62: 422–429
- 30 Guerrero-Castilla A, Olivero-Verbel J, Marrugo-Negrete J. Heavy metals in wild house mice from coal-mining areas of Colombia and expression of genes related to oxidative stress, DNA damage and exposure to metals. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2014, 762: 24–29
- 31 Gao Y, Zhang Y, Feng J, et al. Toxicokinetic-toxicodynamic modeling of cadmium and lead toxicity to larvae and adult zebrafish. *Environ Pollut*, 2019, 251: 221–229
- 32 Nabinger D D, Altenhofen S, Bitencourt P E R, et al. Nickel exposure alters behavioral parameters in larval and adult zebrafish. *Sci Total Environ*, 2018, 624: 1623–1633
- 33 Chung S, Chung J H, Kim S J, et al. Blood lead and cadmium levels and renal function in Korean adults. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18: 726–734
- 34 Kim J, Garcia-Esquinas E, Navas-Acien A, et al. Blood and urine cadmium concentrations and walking speed in middle-aged and older U.S. adults. *Environ Pollut*, 2018, 232: 97–104
- 35 Che L, Yang C L, Chen Y, et al. Mitochondrial redox-driven mitofusin 2 S-glutathionylation promotes neuronal necroptosis via disrupting ER-mitochondria crosstalk in cadmium-induced neurotoxicity. *Chemosphere*, 2021, 262: 127878
- 36 Fransson M N, Barregard L, Sallsten G, et al. Physiologically-based toxicokinetic model for cadmium using Markov-chain Monte Carlo analysis of concentrations in blood, urine, and kidney cortex from living kidney donors. *Toxicol Sci*, 2014, 141: 365–376
- 37 Hiramatsu N, Kasai A, Du S, et al. Rapid, transient induction of ER stress in the liver and kidney after acute exposure to heavy metal: evidence from transgenic sensor mice. *FEBS Lett*, 2007, 581: 2055–2059
- 38 Bobillier-Chaumont S, Maupoil V, Berthelot A. Metallothionein induction in the liver, kidney, heart and aorta of cadmium and isoproterenol treated rats. *J Appl Toxicol*, 2006, 26: 47–55
- 39 Choong G, Liu Y, Templeton D M. Interplay of calcium and cadmium in mediating cadmium toxicity. *Chem Biol Interact*, 2014, 211: 54–65
- 40 Almenara C C P, Broseghini-Filho G B, Vescovi M V A, et al. Chronic cadmium treatment promotes oxidative stress and endothelial damage in isolated rat aorta. *PLoS ONE*, 2013, 8: e68418
- 41 Limaye D A, Shaikh Z A. Cytotoxicity of cadmium and characteristics of its transport in cardiomyocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1999, 154: 59–66
- 42 Peters J L, Perlstein T S, Perry M J, et al. Cadmium exposure in association with history of stroke and heart failure. *Environ Res*, 2010, 110: 199–206
- 43 Fagerberg B, Barregard L, Sallsten G, et al. Cadmium exposure and atherosclerotic carotid plaques—results from the Malmö diet and Cancer study. *Environ Res*, 2015, 136: 67–74
- 44 Bidulescu A, Stein-Alexandrescu A D, Horbal S R. Cardiotoxicity. In: Encyclopedia of Environmental Health. Amsterdam: Elsevier Science, 2019. 535–542
- 45 Zhang Q, Sun S, Sui X, et al. Associations between weekly air pollution exposure and congenital heart disease. *Sci Total Environ*, 2021, 757: 143821
- 46 Wang L, Wu X, Du J, et al. Global burden of ischemic heart disease attributable to ambient PM2.5 pollution from 1990 to 2017. *Chemosphere*, 2021, 263: 128134
- 47 Liu H, Tian Y, Song J, et al. Effect of ambient air pollution on hospitalization for heart failure in 26 of China's largest cities. *Am J Cardiol*, 2018, 121: 628–633
- 48 Pang Y, Liu S, Yan L, et al. Associations of long-term exposure to traffic-related air pollution with risk of valvular heart disease based on a cross-

- sectional study. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 209: 111753
- 49 Tellez-Plaza M, Jones M R, Dominguez-Lucas A, et al. Cadmium exposure and clinical cardiovascular disease: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15: 356
 - 50 Chang D R, Yeh H C, Ting I W, et al. The ratio and difference of urine protein-to-creatinine ratio and albumin-to-creatinine ratio facilitate risk prediction of all-cause mortality. *Sci Rep*, 2021, 11: 7851
 - 51 Huang L, Chambliss K L, Gao X, et al. SR-B1 drives endothelial cell LDL transcytosis via DOCK4 to promote atherosclerosis. *Nature*, 2019, 569: 565–569
 - 52 Ngo D T M, Farb M G, Kikuchi R, et al. Antiangiogenic actions of vascular endothelial growth factor- α_{165} b, an inhibitory isoform of vascular endothelial growth factor-A, in human obesity. *Circulation*, 2014, 130: 1072–1080
 - 53 Yu H T, Zhen J, Xu J X, et al. Zinc protects against cadmium-induced toxicity in neonatal murine engineered cardiac tissues via metallothionein-dependent and independent mechanisms. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41: 638–649
 - 54 Cosselman K E, Navas-Acien A, Kaufman J D. Environmental factors in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12: 627–642
 - 55 Huang C, Tang M, Li H, et al. Particulate matter air pollution and reduced heart rate variability: How the associations vary by particle size in Shanghai, China. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 208: 111726
 - 56 Ali S, Awan Z, Mumtaz S, et al. Cardiac toxicity of heavy metals (cadmium and mercury) and pharmacological intervention by vitamin C in rabbits. *Environ Sci Pollut Res*, 2020, 27: 29266–29279
 - 57 Guo K, Ge J, Zhang C, et al. Cadmium induced cardiac inflammation in chicken (*Gallus gallus*) via modulating cytochrome P450 systems and Nrf2 mediated antioxidant defense. *Chemosphere*, 2020, 249: 125858
 - 58 Young J L, Yan X, Xu J, et al. Cadmium and high-fat diet disrupt renal, cardiac and hepatic essential metals. *Sci Rep*, 2019, 9: 14675
 - 59 Liu J, Lu Y F, Li W K, et al. Mercury sulfides are much less nephrotoxic than mercury chloride and methylmercury in mice. *Toxicol Lett*, 2016, 262: 153–160
 - 60 Bernhoft R A. Cadmium toxicity and treatment. *Sci World J*, 2013, 2013: 1–7
 - 61 Priya L B, Baskaran R, Elangovan P, et al. *Tinospora cordifolia* extract attenuates cadmium-induced biochemical and histological alterations in the heart of male Wistar rats. *Biomed Pharmacother*, 2017, 87: 280–287
 - 62 Tinkov A A, Filippini T, Ajsuvakova O P, et al. Cadmium and atherosclerosis: a review of toxicological mechanisms and a meta-analysis of epidemiologic studies. *Environ Res*, 2018, 162: 240–260
 - 63 Roushani M, Shamsipur M, Rajabi H R. Highly selective detection of dopamine in the presence of ascorbic acid and uric acid using thioglycolic acid capped CdTe quantum dots modified electrode. *J Electroanal Chem*, 2014, 712: 19–24
 - 64 Refaie M M M, El-Hussieny M, Bayoumi A M A, et al. Mechanisms mediating the cardioprotective effect of carvedilol in cadmium induced cardiotoxicity. Role of eNOS and HO1/Nrf2 pathway. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2019, 70: 103198
 - 65 Blaire T, Bailliez A, Ben Bouallegue F, et al. Determination of the heart-to-mediastinum ratio of ^{123}I -MIBG uptake using dual-isotope (^{123}I -MIBG/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin) multipinhole cadmium-zinc-telluride SPECT in patients with heart failure. *J Nucl Med*, 2018, 59: 251–258
 - 66 Prozialeck W C, Edwards J R, Woods J M. The vascular endothelium as a target of cadmium toxicity. *Life Sci*, 2006, 79: 1493–1506
 - 67 Nasiadek M, Kilanowicz A, Darago A, et al. The effect of cadmium on the coagulation and fibrinolytic system in women with uterine endometrial cancer and myoma. *Int J Occup Med Environ Health*, 2013, 26: 291–301
 - 68 Jeremic J N, Jakovljevic V L, Zivkovic V I, et al. Garlic derived diallyl trisulfide in experimental metabolic syndrome: metabolic effects and cardioprotective role. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 9100
 - 69 Donpunha W, Kukongviriyapan U, Sompamit K, et al. Protective effect of ascorbic acid on cadmium-induced hypertension and vascular dysfunction in mice. *Biometals*, 2011, 24: 105–115
 - 70 Mosbah A, Dhaouadi R, Abdeljelil N B, et al. Multifactorial screening reveals new insight into early cadmium exposure and garlic interactions in *Dicentrarchus labrax*. *Biol Trace Elem Res*, 2021, doi: 10.1007/s12011-021-02592-7
 - 71 Al-Attar A M. Antioxidant effect of vitamin E treatment on some heavy metals-induced renal and testicular injuries in male mice. *Saudi J Biol Sci*, 2011, 18: 63–72
 - 72 Oyinloye B E, Ajiboye B O, Ojo O A, et al. Cardioprotective and antioxidant influence of aqueous extracts from *Sesamum indicum* seeds on oxidative stress induced by cadmium in Wistar rats. *Phcog Mag*, 2016, 12: S170–S174
 - 73 Shrivastava P, Choudhary R, Nirmalkar U, et al. Magnesium taurate attenuates progression of hypertension and cardiotoxicity against cadmium

- chloride-induced hypertensive albino rats. *J Tradit Complement Med*, 2019, 9: 119–123
- 74 Ansari M N, Ganaie M A, Rehman N U, et al. Protective role of Roflumilast against cadmium-induced cardiotoxicity through inhibition of oxidative stress and NF- κ B signaling in rats. *Saudi Pharm J*, 2019, 27: 673–681
- 75 Mukherjee R, Banerjee S, Joshi N, et al. A combination of melatonin and alpha lipoic acid has greater cardioprotective effect than either of them singly against cadmium-induced oxidative damage. *Cardiovasc Toxicol*, 2011, 11: 78–88
- 76 Breton J, Daniel C, Dewulf J, et al. Gut microbiota limits heavy metals burden caused by chronic oral exposure. *Toxicol Lett*, 2013, 222: 132–138
- 77 Ba Q, Li M, Chen P, et al. Sex-dependent effects of cadmium exposure in early life on gut microbiota and fat accumulation in mice. *Environ Health Perspect*, 2017, 125: 437–446
- 78 Demurtas J, Fanelli G N, Romano S L, et al. Stem cells for treatment of cardiovascular diseases: An umbrella review of randomized controlled trials. *Ageing Res Rev*, 2021, 67: 101257
- 79 Jiang L J, XU Q B. Current status and prospects of cardiovascular stem/progenitor cells in cardiovascular regenerative medicine (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2019, 49: 965–976 [蒋蓁骏, 徐清波. 心血管干细胞在心血管再生医学研究中的现状与展望. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 965–976]
- 80 Huang L Z, Fan B Y, Ma A, et al. Inhibition of ABCA1 protein degradation promotes HDL cholesterol efflux capacity and RCT and reduces atherosclerosis in mice. *J Lipid Res*, 2015, 56: 986–997
- 81 Huang S, Zeng Z, Sun Y, et al. Association study of hsa_circ_0001946, hsa-miR-7-5p and PARP1 in coronary atherosclerotic heart disease. *Int J Cardiol*, 2021, 328: 1–7
- 82 Ashour T H. Preventative effects of caffeic acid phenyl ester on cadmium intoxication induced hematological and blood coagulation disturbances and hepatorenal damage in rats. *ISRN Hematol*, 2014, 2014: 1–7
- 83 Vig K. Bioavailability and toxicity of cadmium to microorganisms and their activities in soil: a review. *Adv Environ Res*, 2003, 8: 121–135
- 84 Zhao L, Shen J. Whole-body systems approaches for gut microbiota-targeted, preventive healthcare. *J Biotech*, 2010, 149: 183–190
- 85 Chambliss K L, Barrera J, Umetani M, et al. Nonnuclear estrogen receptor activation improves hepatic steatosis in female mice. *Endocrinology*, 2016, 157: 3731–3741
- 86 Espart A, Artime S, Tort-Nasarre G, et al. Cadmium exposure during pregnancy and lactation: materno-fetal and newborn repercussions of Cd⁽ⁱⁱ⁾, and Cd-metallothionein complexes. *Metallomics*, 2018, 10: 1359–1367
- 87 Guzel E E, Kaya N, Ozan G, et al. The investigation of effect of alpha lipoic acid against damage on neonatal rat lung to maternal tobacco smoke exposure. *Toxicol Rep*, 2018, 5: 714–722
- 88 Klinova S V, Minigalieva I A, Privalova L I, et al. Further verification of some postulates of the combined toxicity theory: new animal experimental data on separate and joint adverse effects of lead and cadmium. *Food Chem Toxicol*, 2020, 136: 110971
- 89 Peters J L, Patricia Fabian M, Levy J I. Combined impact of lead, cadmium, polychlorinated biphenyls and non-chemical risk factors on blood pressure in NHANES. *Environ Res*, 2014, 132: 93–99
- 90 Protsenko Y L, Klinova S V, Gerzen O P, et al. Changes in rat myocardium contractility under subchronic intoxication with lead and cadmium salts administered alone or in combination. *Toxicol Rep*, 2020, 7: 433–442
- 91 Kmecick M, Vieira da Costa M C, Oliveira Ribeiro C A, et al. Morphological evidence of neurotoxic effects in chicken embryos after exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) and inorganic cadmium. *Toxicology*, 2019, 427: 152286

Potential mechanism and treatment of heavy metal cadmium-induced cardiovascular disease

LI PeiXuan¹, ZHONG Li^{1,2} & GUO Rui^{1,2}

1 Stem Cell and Biomedical Research Laboratory, School of Life Sciences, Hebei University, Baoding 071002, China;

2 Institute of Life Science and Green Development, Hebei University, Baoding 071002, China

Heavy metals are common environmental pollutants. Owing to their strong binding ability, they are extremely harmful to the human body and have become a research topic garnering extensive interest in the study of environmental pollutants. Nowadays, cardiovascular diseases have the highest morbidity and mortality worldwide, which severely affect human health. Long-term exposure to heavy metal-containing environments greatly increases the incidence rate of cardiovascular diseases. This article aims to discuss the toxicity of cadmium, which exhibits the most obvious effect on the heart, and present the relevant mechanisms of cadmium poisoning-induced cardiovascular diseases. Current and future feasible treatment strategies have also been prospected and summarized.

cardiovascular disease, cadmium toxicity, drug therapy, mechanism

doi: [10.1360/SSV-2021-0226](https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2021-0226)