

本文引用: 柯懿珈, 徐蕊, 谭真真, 等. 典型持久性有机污染物对动脉粥样硬化的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(5): 447-454. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.05.011.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-05-0447-08

· 文献综述 ·

典型持久性有机污染物对动脉粥样硬化的影响

柯懿珈¹, 徐蕊¹, 谭真真¹, 吕俊利¹, 郭明媚¹, 苏政屹¹, 郭会彩^{1,2}

1. 河北医科大学公共卫生学院毒理学教研室, 2. 河北省环境与人群健康重点实验室, 河北省石家庄市 050017

[摘要] 心血管疾病是全球范围内严重的健康负担之一, 动脉粥样硬化是其重要的病理基础。近年来, 环境污染物对人类健康的影响逐渐受到关注。一些新的流行病学研究调查和实验表明, 持久性有机污染物可促进动脉粥样硬化的发生发展, 是心血管疾病的独立危险因素。持久性有机污染物影响动脉粥样硬化的主要作用机制与氧化应激、细胞表型转化、血脂紊乱、基因改变等有关。该文就多氯联苯、全氟及多氟烷基化学物等典型持久性有机污染物对动脉粥样硬化的最新流行病学研究调查和实验进行综合阐述, 以期为今后的相关研究提供参考。

[关键词] 持久性有机污染物; 动脉粥样硬化; 心血管疾病

[中图分类号] R1; R5

[文献标识码] A

Effects of typical persistent organic pollutants on atherosclerosis

KE Yijia¹, XU Rui¹, TAN Zhenzhen¹, LYU Junli¹, GUO Mingmei¹, SU Zhengyi¹, GUO Huicai^{1,2}

1. Department of Toxicology, School of Public Health, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China;

2. Hebei Province Key Laboratory of Environment and Human Health, Shijiazhuang, Hebei 050017, China

[ABSTRACT] Cardiovascular disease is one of the serious health burdens in the world, and atherosclerosis is its important pathological basis. In recent years, the effect of environmental pollutants on human health has been paid more and more attention. Some new epidemiological studies and experiments have reported that environmental organic pollutants, involved in the occurrence and development of atherosclerosis, is an independent risk factor of cardiovascular diseases. Evidence shows that it is related to oxidative stress response, cell phenotype transformation, dyslipidemia, genetic changes and so on. This review summarizes available studies on the latest epidemiological studies and experiments of typical persistent organic pollutants such as polychlorinated biphenyls and per- and polyfluoroalkyl substances so as to provide references for future research.

[KEY WORDS] persistent organic pollutants; atherosclerosis; cardiovascular disease

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是严重危害人类健康的重大慢性疾病, 是中国乃至全球一个亟待解决的公共卫生问题^[1]。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 作为一种常见的动脉血管壁慢性病变, 是 CVD 重要的病理基础。防治 As 已成为降低 CVD 的关键。近年来, 人们逐渐关注环境污染物对人体健康的危害, 而持久性有机污染物 (persistent organic pollution, POP) 作为主要的污染物形式之一, 广泛存在于大气、水体、土壤等环境介

质以及动植物和人类体内。越来越多的证据表明, POP 具有促进 As 的作用, 同时可以明显增加 CVD 的患病风险。目前, POP 促进 As 发生发展的具体机制仍无明确结论, 本文就多氯联苯 (polychlorinated biphenyl, PCB)、全氟及多氟烷基化学物 (per- and polyfluoroalkyl substance, PFAS)、有机氯农药 (organochlorine pesticide, OCP) 以及二噁英等典型 POP 对 As 的影响和可能机制予以综述, 从而为 As 的综合防治提供新思路。

[收稿日期] 2024-05-13

[修回日期] 2024-08-19

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (21976050); 河北省重点研发计划项目 (21377779D); 2024 年河北医科大学“大学生创新性实验计划”项目 (USIP2024112)

[作者简介] 柯懿珈, 主要研究方向为新污染物的心血管毒性, E-mail: 2964903944@qq.com。通信作者郭会彩, 博士, 博士研究生导师, 研究方向为环境心血管毒理学, E-mail: huicaiguo@hebm. edu. cn。

1 动脉粥样硬化的危害及机制

近年来,随着人们健康意识的增强以及动脉超声等检查的广泛应用,As 斑块的检出率越来越高,中国中老年健康人群约 1/3 可见动脉粥样硬化性改变^[2]。动脉壁形成粥样硬化斑块使动脉管腔变窄,管腔中血流减少,局部供血不足。冠状动脉粥样硬化导致心脏血液循环障碍,心肌缺氧、缺血,从而引起心绞痛、心肌梗死等缺血性心脏病。在一些情况下,斑块破裂形成的血栓可能会到达脑部血管,导致脑卒中发生。除此之外,As 还易出现于主动脉、肾动脉和下肢动脉,从而引发腹主动脉瘤、慢性肾病和间歇性跛行等临床并发症。以 As 为基础的 CVD 分别占中国农村和城市疾病死因的 48.98% 和 47.35%,为各种疾病之首^[3]。

As 早期病变主要涉及血管内皮细胞(endothelial cell, EC)功能受损、内皮下脂质沉积以及巨噬细胞的募集,而病变发展形成复杂斑块则需要平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)的参与。血管 EC 是介于血液和血管组织之间的一层扁平细胞,正常情况下,通过感受化学信号和血流动力学改变等刺激,合成和释放血管活性因子以维持血管稳态。巨噬细胞是一种广泛分布于全身血液、组织中重要的免疫细胞,在 As 形成过程中,巨噬细胞可在黏附分子作用下,黏附于血管 EC 表面,并在趋化因子的作用下进入内皮下吞噬脂质,形成巨噬细胞源性泡沫细胞,分泌多种促炎因子和生长因子参与 As 病变的进展。SMC 是血管壁中膜的主要组成成分,在病变发展期间,SMC 转化为增殖表型向内膜层迁移,分泌细胞外基质,形成保护性纤维帽,通过脂蛋白受体结合摄取脂质,形成肌源性泡沫细胞,促进 As 斑块脂质核心增大。

2 持久性有机污染物污染现状

POP 是指能持久存在于环境中,并能通过生物网进行富集,通过环境介质进行远距离迁移,对人类健康及生态环境造成有害影响的天然或人工合成的一类有机化合物。

POP 所引起的污染问题是影响全球环境与人类健康的重大问题,由于具有持久性、生物蓄积性和远距离环境迁移的潜力,其造成污染问题的严重性、复杂性和长期性以及科学研究的难度与深度,远远超过常规污染物。世界范围的环境基质中普遍存在一定浓度的 POP,以 PFAS 中的全氟辛酸磺

酸(perfluorooctane sulphonate, PFOS)为例,研究表明,瑞典的原水^[4]、韩国那东河三角洲的农业土壤^[5]、南非河口的鱼类样本^[6]均可检测到 PFOS。我国 POP 严重污染的地方主要为东南沿海地区,其中,PCB、PFAS、OCP 等的浓度常超过国内和国际的浓度限值^[7-8]。环境中的 POP 通过饮水、饮食和呼吸等途径进入人体内,能长时间在人体各类器官内积累。据估计,POP 在人体内的半衰期长达几年至几十年,因此全球各地人类血液中均能检测到 POP^[9]。进入体内的 POP 可对机体造成包括生殖、发育、神经、免疫等多方面的健康危害^[10-11],POP 越来越被认为是各种疾病的独立危险因素。

3 持久性有机污染物对动脉粥样硬化的影响

As 的发病机制极其复杂^[12],涉及多种因素,如高血脂、高血压、糖尿病、遗传、肥胖、吸烟和环境因素等。近年来,大量研究表明环境中的 POP 能通过多种途径影响 As 的发生发展,是 As 发病的危险因素之一。因此探究 POP 对 As 的影响和可能机制对 As 的综合防治具有重要意义。

3.1 多氯联苯对动脉粥样硬化的影响

3.1.1 多氯联苯与动脉粥样硬化的流行病学研究

PCB 是一类含氯联苯有机化合物,包含 209 种同系物,PCB153、PCB180、PCB138 和 PCB170 是最丰富的同系物,约占 PCB 总量的 78%。PCB 具有良好的耐热性和绝缘性,在工业上常被用作热载体、绝缘油和润滑油等,现虽已被禁用,但据估计仍有约 150 万吨散布在全球环境中^[13]。

PCB 难溶于水而易溶于有机溶剂,暴露后容易在生物体脂肪中富集,使用气相色谱-质谱(gas chromatograph-mass spectrometry, GC-MS)检测脂肪 PCB 水平是常用的反映人体 PCB 暴露的方式。有研究显示,脂肪组织中各 PCB 含量从 27 ng/g 脂质至 204 ng/g 脂质不等^[14],居住于生产 PCB 地区的人群血清中总 PCB 含量为 3.12 $\mu\text{g/L}$,而一些高污染地区人群血清中总 PCB 含量甚至可达 17.28 $\mu\text{g/L}$ ^[15]。

PCB 与 As 之间的联系较早就得到了许多关注。研究显示,PCB 对 As 的影响可能与促进动脉斑块钙化有关。Donat-Vargas 等^[16]针对 1 844 名无 CVD 的男性横断面研究发现,与暴露于 PCB 较少[(449 $\pm$ 139) ng/d]者相比,暴露较多者[(1 641 $\pm$ 379) ng/d]冠状动脉钙化患病率更高,亚临床冠状动脉粥样硬化更严重。近年来,PCB 暴露与 CVD 的

相关性逐渐被证实。Raffetti 等^[17]针对意大利北部高污染地区的前瞻性队列研究发现,暴露于包括 PCB28、PCB31、PCB52 在内的 24 种 PCB 可能与高血压和 CVD 有关。Berghuis 等^[18]针对荷兰 194 对母婴的前瞻性队列研究也表明,母亲产前暴露于 PCB 与青少年子女肥胖和 CVD 有关,提示在胎儿时期接触 PCB 就可能影响 CVD 的发生。从有机氯的角度出发,PCB 和 OCP 的联合暴露与 CVD 的关联也得到了关注。Donat-Vargas 等^[19]和 Peng 等^[20]分别检测了不同人群血液和头发 PCB 和 OCP 的内暴露水平,其中,约 40% 的头发样本中可以检测到 PCB138、PCB153 和 PCB180,平均水平从比利时男性 PCB138 的 0.33 ng/g 到卢森堡女性 PCB180 的 2.1 ng/g,两项研究结果都显示 CVD 与长期暴露于 PCB 和 OCP 存在关联。Pérez-Carrascosa 等^[11]审查了卫生系统数据库中西班牙南部两所医院 387 例患者的临床记录,分析患者脂肪组织中 3 种 PCB 和 5 种 OCP 的历史暴露情况,通过对参与者随访期间 CVD 药物消耗进行量化,观察到长期暴露与 CVD 患病率具有显著相关性。然而,也有研究者持有不同的观点。Deen 等^[21]检测了丹麦哥本哈根附近受 PCB 污染的住宅区室内空气,检测到总 PCB 中位数为 871 ng/m³,同时,对照公寓中为 20 ng/m³,选取住宅区 51 921 名居民作为参与者,发现暴露于污染地区室内空气中的 PCB($\geq 3\ 300$ ng/m³ PCB×年)与较高的 CVD 风险并没有联系,考虑到这是目前第一项关注住宅内空气中 PCB 与 CVD 关系的研究,这个发现需要在接下来的其他研究中继续验证。

3.1.2 多氯联苯与动脉粥样硬化的实验研究

目前,相比于其他 POP,针对 PCB 的 As 致病性实验研究较多,PCB 同系物的结构多样性导致其毒性机制多样,主要与氧化应激有关的血管 EC 功能障碍或凋亡、巨噬细胞表型转化诱导的炎症形成、As 有关基因表达改变等有关(图 1)。

血管 EC 经常暴露于血液中各种环境污染物成分中,极易受到化学损伤造成功能障碍或凋亡。暴露于 PCB 可诱导包括内皮屏障功能受损、内皮细胞活力下降和内皮依赖性舒张能力不足在内的血管内皮功能障碍甚至凋亡,进而导致 As。活性氧簇(reactive oxygen species,ROS)过量生成和一氧化氮(nitric oxide,NO)利用度降低是 PCB 介导的血管 EC 功能障碍的重要事件。Long 等^[22]发现 PCB118 暴露可能通过促进人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)产生过量的 ROS,使内皮型一氧化氮合酶(endothelin nitric

oxide synthase,eNOS)活性改变,影响 NO 的生成,从而引发血管 EC 功能障碍。Tang 等^[23]在 PCB118 处理的 HUVEC 中观察到细胞凋亡增加,同时观察到调节细胞凋亡的 Bcl-2 蛋白家族中促凋亡成员 Bax 表达增加,抗凋亡成员 Bcl-2 表达减少。而使用 ROS 清除剂则降低了细胞凋亡比率,证明 PCB118 诱导的内皮细胞凋亡是由过量 ROS 产生引起的。抑制 ROS 反应,提高 NO 生物利用度可作为防治 PCB 诱导的血管疾病的思路。

As 作为一种慢性炎症性病变,其发生发展与炎症形成密切相关。Petriello 等^[24]研究发现,PCB126 暴露可显著增加血浆炎症细胞因子和 CVD 循环生物标志物,加速小鼠主动脉根部 As 病变形成。巨噬细胞的表型转化在整体炎症反应中起着关键作用,根据特定的环境刺激,巨噬细胞可以被极化为促炎(如 M1)或抗炎(如 M2)表型。Wang 等^[25]发现 PCB126 诱导巨噬细胞极化为 M1 促炎表型,显著增加肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素 1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)等炎症细胞因子的表达,可能涉及芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)和核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)信号通路。与此相似,Yang 等^[26]评估了 PCB29-pQ 对巨噬细胞源性泡沫细胞形成的影响,发现 PCB29-pQ 暴露通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/NF- κ B 炎症途径诱导 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等炎症细胞因子的释放。此后,他们又使用了载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠、窖蛋白 1(caveolin 1, CAV1)基因敲除(CAV1^{-/-})小鼠模型和 HUVEC 模型,发现醌基官能团的氧化还原反应性是 PCB29-pQ 诱导促炎反应的主要因素,这非常依赖于 CAV1 磷酸化的状态。PCB29-pQ 介导的 CAV1 磷酸化破坏自身的 eNOS、Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4),并减少白细胞介素 1 受体相关激酶 1(interleukin-1 receptor associated kinase 1, IRAK1)与 CAV1 的结合,进而激活 NF- κ B 炎症信号通路,揭示了 PCB29-pQ 诱导 As 的具体机制^[27]。此外,PCB29-pQ 可以通过激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)刺激巨噬细胞向 CD163⁺细胞转化。尽管 CD163⁺细胞通常被认为是稳定动脉斑块的抗炎表型,Liu 等^[28]却认为 CD163⁺细胞中血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)和缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的高表达能导致斑块内血管生成,最终加重 As。

另外,miRNA 是一类小的内源性非编码 RNA,研究显示特定的 miRNA 可以通过调节 As 易感基因的表达在 As 发生发展中发挥作用^[29]。Wahlang 等^[30]将原代人源 EC 暴露于商业 PCB 混合物 Aroclor1260 中,发现 98 个与 CVD 相关的 miRNA 中有 21 个改变了表达水平。同时暴露于 PCB 和 2,3,7,8-四氯二苯并对二噁英(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin,TCDD)也改变了肝脏中与 As 相关的 miRNA 的表达谱^[31]。这些研究提示 PCB 暴露可能通过改变 miRNA 表达谱,影响血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule,VCAM)和细胞因子(cytokine,CK)等下游蛋白的生成,从而对 As 的发生发展产生影响。

3.2 PFAS 对动脉粥样硬化的影响

3.2.1 PFAS 与动脉粥样硬化的流行病学研究

迄今为止,全世界已经开发和生产了超过 4 700 种 PFAS。PFAS 被广泛应用于工业和商业中,可通过工业排放和垃圾渗滤等途径直接或间接进入环境,再通过呼吸、饮食等途径进入人体。美国一项对饮用水的研究显示,样品中 PFOS 和全氟辛酸(perfluorooctanoic acid,PFOA)可高达 349 ng/L 和 1 800 ng/L^[32]。而人体血清中检出率达到 90% 以上的 PFAS 就有 4 种,分别为 PFOS (1.47 ~ 32.0 μg/L)、PFOA (1.32 ~ 5.05 μg/L)、全氟己烷磺酸(perfluorohexane sulfonic acid,PFHxS) (0.44 ~ 8.38 μg/L)、全氟壬酸(perfluorononanoic acid,PFNA) (0.33 ~ 2.09 μg/L)^[33]。

颈动脉内膜中膜厚度(carotid intima-media thickness,CIMT)是衡量 As 的经典指标之一。Lind 等^[34]的纵向研究显示,在老年队列的 10 年随访期间,CIMT 的增加与同期几种 PFAS 血浆水平的变化呈正相关,这为 PFAS 促进 As 发展提供了前瞻性证据。冠状动脉钙化通常被认为是 As 的自然进程,选取美国参加糖尿病预防计划试验的 666 名糖尿病前期成年人作为参与者,研究发现 PFOS 血浆水平较高的糖尿病前期成人患冠状动脉和胸主动脉钙化的风险较高^[35],提示 PFAS 暴露可能是高危人群中不良心血管健康的一个危险因素。急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)是冠心病的一种严重类型。Li 等^[36]针对中国 355 例新诊断的 ACS 病例对照研究调查表明,较高水平的 PFOA 和 PFOS 可能会增加 ACS 患病的风险。此外,与 PFAS 有关的特定污染物组合与 CVD 的相关性也得到了重视。Boafo 等^[37]研究了 2007—2014 年美国国家健康和营养调查(national health and nutrition examination

survey,NHANES)的数据,发现同时暴露于金属和 PFAS 显著增加个体 CVD 风险。通常认为,PFAS 暴露水平的增加与总 CVD 呈正相关,是独立于高血压、糖尿病和吸烟状况等传统 CVD 危险因素的新危险因素。但是,近年美国和瑞典多个独立的人群队列研究却显示,PFAS 暴露与 CVD 事件之间没有总体统计学上的显著关联^[38-39],甚至存在负相关^[40-41],结果存在不一致性。

血脂异常被认为是 As 发生发展的危险因素之一。目前,已有较多流行病学研究调查显示,PFAS 可能通过改变血脂代谢影响职业暴露的特定人群和普通人群 As 的发生发展。Li 等^[42]调查了被水性泡沫灭火剂严重污染的自来水厂附近地区人群的血脂水平与血清 PFAS 水平,发现某些 PFAS 暴露与血清脂质改变密切相关。Morgan 等^[43]在临床降脂干预试验中检查这种关联,发现干预后总胆固醇(total cholesterol,TC)水平下降,同时 PFOS 也相应下降,提供了将 PFAS 与血脂紊乱联系起来的额外证据。乌普萨拉老年人血管系统前瞻性调查(prospective investigation of vasculature in Uppsala senior,PIVUS)长达 10 年的纵向研究也显示^[44],在所研究的 8 种 PFAS 中,有 6 种 PFAS 的变化与血浆脂质的变化呈正相关,这进一步支持了 PFAS 暴露在人类脂质代谢中的作用。总的来说,PFOA、PFOS 与 TC 和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDLC)水平显著相关,与高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDLC)水平基本无相关性,而其他的 PFAS 与血脂蛋白的关系存在正相关或负相关关系。尽管 PFAS 血清水平与血脂异常存在一定的关联性,但是其中的因果关系仍然未知,这些发现是否可能转化为与 PFAS 暴露相关的 CVD 佐证,值得进一步研究^[45]。

3.2.2 PFAS 与动脉粥样硬化的实验研究

Wang 等^[46]的动物实验发现,PFOS 暴露加速 ApoE^{-/-}小鼠 As 病变并增加斑块易损性。机制研究表明,PFOS 可能通过 NF-κB 信号通路调节巨噬细胞 M1 促炎表型极化,从而增强炎症反应,促进 As 的发展,这与 PCB 促进 As 的机制相似。然而,PFOS 激活 NF-κB 信号通路的机制尚不清楚,具体的分子机制有待进一步研究。

此外,形态学上,PFOS 暴露以浓度依赖的方式诱导 EC 通透性改变和肌动蛋白丝重构,PFOS 诱导产生的 ROS 似乎在其中起调节作用^[47]。暴露于 PFOS 时,人微血管 EC 单层中出现了较多间隙,网络结构和肌动蛋白密集外周带均被破坏。加入特

异性 ROS 清除剂过氧化氢酶后破坏程度减轻。动物实验^[48]也证明母鼠孕期接触 PFOS 通过降低 eNOS 的表达或活性导致血管内皮依赖性舒张能力不足等血管 EC 功能障碍,并能观察到结果具有明显的性别二态性效应。

目前针对 PFAS 与 As 相关性的离体实验和动物实验还比较匮乏,需要进一步拓展研究,以充分了解 PFAS 在 As 发病机制中所起的作用。

3.3 其他持久性有机污染物对动脉粥样硬化的影响

除 PCB、PFAS 外,OCP、TCDD 也被认为能够影响 As 的发生发展过程。Ghosh 等^[49]用人体血液中的四种 OCP (0.1 $\mu\text{mol/L}$) 处理 HUVEC,发现四组 OCP 均通过增强还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷

酸 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶的表达产生 ROS, ROS 与 NO 反应形成过氧化物,从而降低 NO 的生物利用度,诱导 EC 功能障碍。SMC 从收缩表型向合成表型的转化是血管对损伤反应的一个标志。Guo 等^[50]发现 TCDD 通过激活二噁英受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) 上调 SMC 中 c-Jun 基因的表达,从而导致体外 SMC 增殖和合成表型的增加,加剧了损伤诱导的血管重塑。Bey 等^[51]也证实暴露于 TCDD 可导致 SMC 从收缩表型转化为合成表型,SMC 迁移和分泌能力显著增加,加速了 ApoE^{-/-} 雌性小鼠 As 病变的形成。

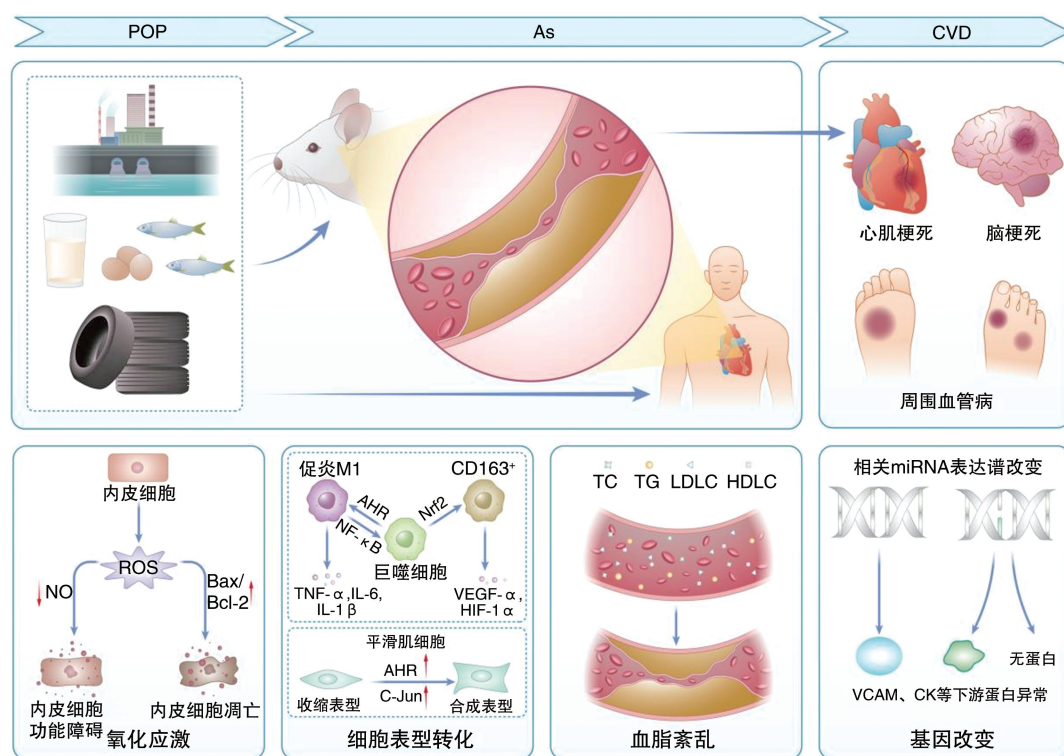


图 1. POP 影响动脉粥样硬化的机制

Figure 1. Mechanism of POP affecting atherosclerosis

4 总结与展望

目前国内外 POP 与亚临床 As 的研究已经取得了一定进展,但仍有可以改进之处。首先,尽管目前流行病学研究种类丰富,但大多集中于欧美发达国家,种族以及污染物的基础暴露水平不同是否会影

响研究结果尚不清楚,部分研究结果也存在不一致性。同时,离体实验和动物实验还比较匮乏,且多为表型分析与简单的代谢组学或蛋白组学结合,未深入探讨具体分子机制,有必要开展进一步的研究以确定这些污染物与 As 的因果关系与可能机制。其次,机体可能同时暴露于多种 POP,有研究观察到 PCB126 和 PFOS 共暴露后产生明显的、与单独暴露于任一化学品不同的毒性效应^[52],提示两种或多种 POP 可能产生联合效应,形成一个独特的毒性模式,未来可进一步从此层面揭示 POP 对 As 的影响。另外,随着近年国内与国际逐渐禁用一些应用广泛的 POP,新的替代品层出不穷,替代品可能与原

POP 存在相似的化学结构,从而具有类似的毒性,如 PFOS 的新兴替代品 F-53B,就可能存在与 PFOS 相似的心血管毒性^[53]。因此,对新出现的 POP 替代物的毒理学研究也尤为重要。除了 As,还有较多流行病学研究探究了 POP 暴露与高血压^[54]、糖尿病^[55]、肥胖等 CVD 危险因素的关联,这些领域也同样值得研究。

[参考文献]

- [1] 杨继, 张垚, 马腾, 等. 1990—2019 年中国心血管疾病流行现状、疾病负担及发病预测分析[J]. 中国全科医学, 2024, 27(2): 233-244, 252.
- YANG J, ZHANG Y, MA T, et al. Epidemic status, disease burden and prediction of cardiovascular diseases in China, 1990—2019[J]. Chin Gen Pract, 2024, 27(2): 233-244, 252.
- [2] FU J, DENG Y, MA Y, et al. National and provincial-level prevalence and risk factors of carotid atherosclerosis in Chinese adults[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(1): e2351225.
- [3] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告 2023[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2024.
- National Center for Cardiovascular Diseases. Annual report on cardiovascular health and diseases in China (2023) [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2024.
- [4] BANZHAF S, FILIPOVIC M, LEWIS J, et al. A review of contamination of surface-, ground-, and drinking water in Sweden by perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs) [J]. Ambio, 2017, 46(3): 335-346.
- [5] CHOI G H, LEE D Y, BRUCE-VANDERPUJIE P, et al. Environmental and dietary exposure of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid in the Nakdong River, Korea [J]. Environ Geochem Health, 2021, 43(1): 347-360.
- [6] FAUCONIER G, GROFFEN T, WEPENER V, et al. Perfluorinated compounds in the aquatic food chains of two subtropical estuaries [J]. Sci Total Environ, 2020, 719: 135047.
- [7] HAN D, CURRELL M J. Persistent organic pollutants in China's surface water systems[J]. Sci Total Environ, 2017, 580: 602-625.
- [8] LI Y, LI J, ZHANG L, et al. Perfluoroalkyl acids in drinking water of China in 2017: distribution characteristics, influencing factors and potential risks[J]. Environ Int, 2019, 123: 87-95.
- [9] SUN Z, WEN Y, WANG B, et al. Toxic effects of per- and polyfluoroalkyl substances on sperm: epidemiological and experimental evidence[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1114463.
- [10] JIAN J M, CHEN D, HAN F J, et al. A short review on human exposure to and tissue distribution of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) [J]. Sci Total Environ, 2018, 636: 1058-1069.
- [11] PÉREZ-CARRASCOSA F M, GÓMEZ-PEÑA C, ECHEVERRÍA R, et al. Historical exposure to persistent organic pollutants and cardiovascular disease: a 15-year longitudinal analysis focused on pharmaceutical consumption in primary care [J]. Environ Int, 2021, 156: 106734.
- [12] 徐倩, 姜志胜. 动脉粥样硬化机制研究的新认识[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(1): 921-931.
- XU Q, JIANG Z S. New insights into the mechanisms of atherosclerosis [J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(1): 921-931.
- [13] QIN Q, YANG B, LIU Z, et al. Polychlorinated biphenyl quinone induced the acquisition of cancer stem cells properties and epithelial-mesenchymal transition through Wnt/ β -catenin [J]. Chemosphere, 2021, 263: 128125.
- [14] ACHOUR A, DEROUCHE A, DRISS M R, et al. Organochlorine pesticides (OCPs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in adipose tissue of women from Grand Tunis and their association with demographic factors and dietary habits [J]. Chemosphere, 2023, 338: 139600.
- [15] MEYER H W, FREDERIKSEN M, GÖEN T, et al. Plasma polychlorinated biphenyls in residents of 91 PCB-contaminated and 108 non-contaminated dwellings—an exposure study [J]. Int J Hyg Environ Health, 2013, 216(6): 755-762.
- [16] DONAT-VARGAS C, MORENO-FRANCO B, LACLAUSTRA M, et al. Exposure to dietary polychlorinated biphenyls and dioxins, and its relationship with subclinical coronary atherosclerosis: the Aragon workers' health study [J]. Environ Int, 2020, 136: 105433.
- [17] RAFFETTI E, DONATO F, SPEZIANI F, et al. Polychlorinated biphenyls (PCBs) exposure and cardiovascular, endocrine and metabolic diseases: a population-based cohort study in a North Italian highly polluted area [J]. Environ Int, 2018, 120: 215-222.
- [18] BERGHUIS S A, BOS A F, SAUER P J J, et al. Prenatal environmental exposure to persistent organic pollutants and indices of overweight and cardiovascular risk in Dutch adolescents [J]. Nutrients, 2022, 14(11): 2269.
- [19] DONAT-VARGAS C, SCHILLEMANS T, KIVIRANTA H, et al. Blood levels of organochlorine contaminants mixtures and cardiovascular disease [J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(9): e2333347.
- [20] PENG F J, LIN C A, WADA R, et al. Association of hair polychlorinated biphenyls and multiclass pesticides with obesity, diabetes, hypertension and dyslipidemia in NESCAV study [J]. J Hazard Mater, 2024, 461: 132637.
- [21] DEEN L, CLARK A, HOUGAARD K S, et al. Risk of cardiovascular diseases following residential exposure to airborne polychlorinated biphenyls: a register-based cohort study [J]. Environ Res, 2023, 222: 115354.
- [22] LONG Y, HUANG C, WU J, et al. 2,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl impairs insulin-induced NO production partly through excessive ROS production in endothelial cells [J]. Toxicol Mech Methods, 2017, 27(8): 592-597.
- [23] TANG L, CHENG J N, LONG Y, et al. PCB 118-induced endothelial cell apoptosis is partially mediated by excessive ROS production [J]. Toxicol Mech Methods, 2017, 27(5): 394-399.
- [24] PETRIELLO M C, BRANDON J A, HOFFMAN J, et al. Dioxin-like PCB 126 increases systemic inflammation and accelerates atherosclerosis in lean LDL receptor-deficient mice [J]. Toxicol Sci, 2018, 162(2): 548-558.
- [25] WANG C, PETRIELLO M C, ZHU B, et al. PCB 126 induces monocyte/macrophage polarization and inflammation through AhR

- and NF- κ B pathways[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 367: 71-81.
- [26] YANG B, WANG Y, QIN Q, et al. Polychlorinated biphenyl quinone promotes macrophage-derived foam cell formation[J]. *Chem Res Toxicol*, 2019, 32(12): 2422-2432.
- [27] YANG B, YE Z, ZHU X, et al. The redox activity of polychlorinated biphenyl quinone metabolite orchestrates its pro-atherosclerosis effect via CAV1 phosphorylation[J]. *J Hazard Mater*, 2023, 457: 131697.
- [28] LIU J, YANG B, WANG Y, et al. Polychlorinated biphenyl quinone promotes macrophage polarization to CD163⁺ cells through Nr2 signaling pathway[J]. *Environ Pollut*, 2020, 257: 113587.
- [29] PIECZYNSKA M D, YANG Y, PETRYKOWSKI S, et al. Gut microbiota and its metabolites in atherosclerosis development[J]. *Molecules*, 2020, 25(3): 594.
- [30] WAHLANG B, PETRIELLO M C, PERKINS J T, et al. Polychlorinated biphenyl exposure alters the expression profile of microRNAs associated with vascular diseases[J]. *Toxicol In Vitro*, 2016, 35: 180-187.
- [31] SHAN Q, QU F, CHEN N. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and polychlorinated biphenyl coexposure alters the expression profile of microRNAs in the liver associated with atherosclerosis[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2652756.
- [32] HU X C, ANDREWS D Q, LINDSTROM A B, et al. Detection of poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) in U. S. drinking water linked to industrial sites, military fire training areas, and wastewater treatment plants[J]. *Environ Sci Technol Lett*, 2016, 3(10): 344-350.
- [33] 侯沙沙, 朱会卷, 谢琳娜, 等. 人体内全氟化合物的暴露水平研究进展[J]. *环境卫生学杂志*, 2020, 10(2): 218-225.
- HOU S S, ZHU H J, XIE L N, et al. Research advances in exposure level of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in human body[J]. *J Environ Hyg*, 2020, 10(2): 218-225.
- [34] LIND P M, SALIHOVIC S, STUBLESKI J, et al. Changes in plasma levels of perfluoroalkyl substances (PFASs) are related to increase in carotid intima-media thickness over 10 years: a longitudinal study[J]. *Environ Health*, 2018, 17(1): 59.
- [35] OSORIO-YÁÑEZ C, SANCHEZ-GUERRA M, CARDENAS A, et al. Per- and polyfluoroalkyl substances and calcifications of the coronary and aortic arteries in adults with prediabetes: results from the diabetes prevention program outcomes study[J]. *Environ Int*, 2021, 151: 106446.
- [36] LI H, CHEN J, LU J C, et al. Association of exposure to perfluoroalkyl substances and risk of the acute coronary syndrome: a case-control study in Shijiazhuang Hebei Province[J]. *Chemosphere*, 2023, 313: 137464.
- [37] BOAFO Y S, MOSTAFA S, OBENG-GYASI E. Association of combined metals and PFAS with cardiovascular disease risk[J]. *Toxics*, 2023, 11(12): 979.
- [38] SCHILLEMANS T, DONAT-VARGAS C, LINDH C H, et al. Per- and polyfluoroalkyl substances and risk of myocardial infarction and stroke: a nested case-control study in Sweden[J]. *Environ Health Perspect*, 2022, 130(3): 37007.
- [39] DUNDER L, SALIHOVIC S, VAROTSIS G, et al. Plasma levels of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and cardiovascular disease - results from two independent population-based cohorts and a Meta-analysis[J]. *Environ Int*, 2023, 181: 108250.
- [40] HONDA-KOHMO K, HUTCHESON R, INNES K E, et al. Perfluoroalkyl substances are inversely associated with coronary heart disease in adults with diabetes[J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(6): 407-412.
- [41] SCHILLEMANS T, YAN Y, RIBBENSTEDT A, et al. OMICs signatures linking persistent organic pollutants to cardiovascular disease in the Swedish mammography cohort[J]. *Environ Sci Technol*, 2024, 58(2): 1036-1047.
- [42] LI Y, BARREGARD L, XU Y, et al. Associations between perfluoroalkyl substances and serum lipids in a Swedish adult population with contaminated drinking water[J]. *Environ Health*, 2020, 19(1): 33.
- [43] MORGAN S, MOTTALEB M A, KRAEMER M P, et al. Effect of lifestyle-based lipid lowering interventions on the relationship between circulating levels of per-and polyfluoroalkyl substances and serum cholesterol[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2023, 98: 104062.
- [44] DUNDER L, LIND P M, SALIHOVIC S, et al. Changes in plasma levels of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) are associated with changes in plasma lipids: a longitudinal study over 10 years[J]. *Environ Res*, 2022, 211: 112903.
- [45] LIU B, ZHU L, WANG M, et al. Associations between per- and polyfluoroalkyl substances exposures and blood lipid levels among adults: a Meta-analysis[J]. *Environ Health Perspect*, 2023, 131(5): 56001.
- [46] WANG D, TAN Z, YANG J, et al. Perfluorooctane sulfonate promotes atherosclerosis by modulating M1 polarization of macrophages through the NF- κ B pathway[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 249: 114384.
- [47] QIAN Y, DUCATMAN A, WARD R, et al. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) induces reactive oxygen species (ROS) production in human microvascular endothelial cells: role in endothelial permeability[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2010, 73(12): 819-836.
- [48] DANGUDUBIYAM S V, MISHRA J S, ZHAO H, et al. Perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) exposure during pregnancy increases blood pressure and impairs vascular relaxation mechanisms in the adult offspring[J]. *Reprod Toxicol*, 2020, 98: 165-173.
- [49] GHOSH R, SIDDHARTH M, SINGH N, et al. Organochlorine pesticide-mediated induction of NADPH oxidase and nitric-oxide synthase in endothelial cell[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(1): BC09-BC12.
- [50] GUO S, ZHANG R, LIU Q, et al. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin promotes injury-induced vascular neointima formation in mice[J]. *FASEB J*, 2019, 33(9): 10207-10217.
- [51] BEY L, COUMOUL X, KIM M J. TCDD aggravates the formation of the atherosclerotic plaque in ApoE KO mice with a sexual dimorphic pattern[J]. *Biochimie*, 2022, 195: 54-58.
- [52] DENG P, WANG C, WAHLANG B, et al. Co-exposure to

- PCB126 and PFOS increases biomarkers associated with cardiovascular disease risk and liver injury in mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 409: 115301.
- [53] TAN Z, LV J, LI H, et al. Angiotoxic effects of chlorinated poly-fluorinated ether sulfonate, a novel perfluorooctane sulfonate substitute, *in vivo* and *in vitro*[J]. *J Hazard Mater*, 2024, 469: 133919.
- [54] HERNÁNDEZ-MARIANO J Á, BALTAZAR-REYES M C, SALAZAR-MARTÍNEZ E, et al. Exposure to the pesticide DDT and risk of diabetes and hypertension: systematic review and Meta-analysis of prospective studies[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2022, 239: 113865.
- [55] YIPEI Y, ZHILIN L, YUHONG L, et al. Assessing the risk of diabetes in participants with DDT DDE exposure: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Environ Res*, 2022, 210: 113018.
- (此文编辑 许雪梅)
-
- (上接第 439 页)
- [13] 陈 静, 尹德录, 赵新华, 等. 术前血清 Lp-PLA2, sST2 水平与急性冠状动脉综合征患者 PCI 术后冠状动脉慢血流/无复流的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(20): 3989-3994.
- CHEN J, YIN D L, ZHAO X H, et al. Study on the relationship between serum Lp-PLA2, sST2 levels before operation and coronary slow flow/non reflow in patients with acute coronary syndrome after PCI[J]. *Prog Mod Biomed*, 2023, 23(20): 3989-3994.
- [14] SALLAM M, HASSAN H, CONNOLLY D, et al. Commencement of atorvastatin and ezetimibe immediately in patients presenting with acute coronary syndrome[J]. *Eur Cardiol*, 2024, 19: e22.
- [15] 张 勇, 蔡 翔, 钟 钟, 等. 甘油三酯葡萄糖乘积指数对急性冠状动脉综合征患者行急诊 PCI 术远期预后的预测价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(8): 687-696.
- ZHANG Y, CAI X, ZHONG Z, et al. The predictive value of the triglyceride-glucose index for cardiovascular and cerebro-vascular outcomes in patients with acute coronary syndrome underwent emergency percutaneous coronary intervention[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(8): 687-696.
- [16] AMINUDDIN A, CHEONG S S, ROOS N A C, et al. Smoking and unstable plaque in acute coronary syndrome: a systematic review of the role of matrix metalloproteinases[J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(4): 482-492.
- [17] OZAKI Y, TOBE A, ONUMA Y, et al. CVIT expert consensus document on primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute coronary syndromes (ACS) in 2024[J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2024, 39(4): 335-375.
- [18] YANG Z, SHAO Q, LI Q, et al. Comparison of percutaneous coronary intervention of native coronary artery versus bypass graft in patients with prior coronary artery bypass grafting[J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15(10): 5371-5385.
- [19] SHAH G A, MALIK T, FAROOQI S, et al. Frequency and impact of slow flow/no flow in primary percutaneous coronary intervention[J]. *J Pak Med Assoc*, 2021, 71(11): 2548-2553.
- [20] HUANG X, ZHENG W, ZHAO X D, et al. CHA2DS2-VASc score predicts the slow flow/no-reflow phenomenon in ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(21): e26162.
- [21] TANASE D M, GOSAV E M, OUATU A, et al. Current knowledge of microRNAs (miRNAs) in acute coronary syndrome (ACS): ST-elevation myocardial infarction (STEMI)[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(10): 1057.
- [22] PARIKH M, PIERCE G N. A brief review on the biology and effects of cellular and circulating microRNAs on cardiac remodeling after infarction[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4995.
- [23] THOMAS S, MANIVANNAN S, SAWANT D, et al. miR-145 transgenic mice develop cardiopulmonary complications leading to postnatal death[J]. *Physiol Rep*, 2021, 9(17): e15013.
- [24] ZHELANKIN A V, STONOGINA D A, VASILIEV S V, et al. Circulating extracellular miRNA analysis in patients with stable CAD and acute coronary syndromes[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 962.
- [25] XUE S, ZHU W, LIU D, et al. Circulating miR-26a-1, miR-146a and miR-199a-1 are potential candidate biomarkers for acute myocardial infarction[J]. *Mol Med*, 2019, 25(1): 18.
- [26] DE LOS REYES-GARCÍA A M, RIVERA-CARAVACA J M, ZAPATA-MARTÍNEZ L, et al. MiR-146a contributes to thromboinflammation and recurrence in young patients with acute myocardial infarction[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(7): 1185.
- [27] BUKAUSKAS T, MICKUS R, CERESKEVICIUS D, et al. Value of serum miR-23a, miR-30d, and miR-146a biomarkers in ST-elevation myocardial infarction[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 3925-3932.
- (此文编辑 许雪梅)