

镉造成心血管损害毒性机制的研究进展

詹杰^{1,2}, 周启星², 魏树和^{2*}

1. 辽宁省基础医学研究所, 沈阳 110101
2. 中国科学院沈阳应用生态研究所陆地生态过程重点实验室, 沈阳 110016

摘要: 镉是一种极易在人体内蓄积的有毒元素, 长期的生物蓄积和生物放大, 会对机体产生一系列的损伤, 其中, 对心血管系统的损伤包括易造成动脉硬化、高血压和心肌病等。本文将镉在心血管损伤方面的毒作用的研究进展进行了总结, 包括镉对心血管的氧化损伤, 对心血管粘附因子的破坏, 对心血管内皮细胞的功能和 DNA 损伤修复机制的破坏, 以及对心血管内皮细胞凋亡的促进等, 指出全面系统地研究镉对心血管损伤的毒作用的主要机制是未来研究的重要方向。

关键词: 镉; 心血管损害; 毒理机制

文章编号: 1673 5897(2011) 6 466 05 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Research Advances in Mechanism for Cardiovascular Toxicity of Cadmium

Zhan Jie^{1,2}, Zhou Qixing², Wei Shuhe^{2*}

1. Institute of Basic Medicine of Liaoning Province, Shenyang 110101, China
2. Key Laboratory of Terrestrial Ecological Process, Institute of Applied Ecology, Chinese Academy of Sciences, Shenyang 110016, China

Received 15 October 2010 accepted 4 July 2011

Abstract: Cadmium (Cd) is a cumulative heavy metal poison which may exert a wide variety of adverse effects on humans through bioconcentration and biomagnification processes. The cardiovascular injuries caused by Cd include atherosclerosis, hypertension and cardiomyopathy. This review aims to summarize the toxicological mechanism of Cd on cardiovascular system, including oxidative damage, adhesion molecules damage, damage to functions of vascular endothelial cells, damage to DNA repairing system, and promotion of apoptosis of vascular endothelial cells. Conducting a systematic research on the toxicological mechanism of Cd induced cardiovascular disease is suggested as one of the focuses of the future study in this area.

Keywords: cadmium; cardiovascular damage; toxicological mechanism

镉是工业上常用的一种二价重金属。自然界中天然存在的镉的丰度并不高, 但随着现代工业的发展, 镉污染日益严重, 已成为威胁人类健康和生态环境的重要因素^[1]。环境中镉污染的最主要来源是有色金属的矿产开发和冶炼所排放的废气、废水和废渣; 此外, 煤和石油燃烧排出的烟气, 电镀、汽车、航

空、颜料、油漆、电池、印刷和塑料等行业生产过程中排放的含镉废物, 含镉肥料和农药, 以及餐饮具、食品包装和烟草均是镉的污染来源^[1]。WHO 将镉定为优先研究的食品污染物, 而日本和中国是全球范围内镉污染暴露的主要国家^[1]。

镉主要通过消化道和呼吸道吸收, 进入人体后

收稿日期: 2010 10 15 录用日期: 2011 07 04

基金项目: 国家自然科学基金(31070455; 40971184; 40930739); 国家“863”计划(2009AA06Z316); 中国博士后基金(20090461195; 20103626)

作者简介: 詹杰(1972), 女, 博士, 研究方向为预防医学, E-mail: yaoshanyuan@yahoo.com.cn;

*通讯作者(Corresponding author), E-mail: shuhewei@yahoo.com.cn

通过血液循环释放到全身各组织器官中, 其中, 肝和肾等内脏器官中含量较高^[2]。进入人体内的镉虽有小部分可通过排泄等生理活动排出体外, 但大部分存留在体内, 具有很强的蓄积性^[2]。长期摄入低剂量的镉会引起镉慢性中毒, 生物体的肝脏、肾脏、骨骼、生殖和免疫系统都将受到不同程度的伤害^[2]。肝脏虽可通过诱导产生金属硫蛋白与镉形成络合物的方式进行解毒, 但随着镉含量的增高, 这种络合物中的镉会释放出来, 从而首先对肝脏产生毒作用, 损害肝功能^[2]。同时, 镉是一种 IA 级致癌物(人体的确定致癌毒物), 对原癌基因 *c myc*、*c fos* 和 *c jun* 的表达具有明显的诱导作用^[3]。近年来, 有研究表明, 镉在体内过量蓄积也可能是引起动脉硬化、高血压等心脑血管疾病的原因之一^[4], 并逐渐为环境医学领域的研究者所重视, 故探索镉对心血管的毒作用机制具有重要的科学意义和应用价值。

1 镉对心血管内皮细胞功能的毒性作用

心血管内皮细胞不只是血流的屏障, 更是一个十分活跃的代谢及内分泌组织, 可以在感受血流压力、炎症信号和血液循环中激素水平的同时, 通过旁分泌和自分泌作用产生多种血管活性物质, 参与调节血管生长、舒缩、通透性、凝血、纤溶、血栓形成、脂质氧化、炎症和免疫反应等多种血管生理功能, 因此, 内皮细胞功能障碍是许多心血管疾病的始动因素^[4]。一些学者对镉染毒引起血管内皮功能障碍的主要机制进行了探讨, 但研究范围较少且结果比较零散。Woods 等^[5]的研究表明, 镉即使在 $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下, 也能通过改变 VE-cadherin 蛋白(血管生成的必需分子)的功能实现对血管生长的抑制。Dong 等^[6]利用镉离子探针传感器技术研究了低浓度镉对人静脉血管内皮细胞的细胞自噬和凋亡的影响, 结果表明, 低浓度的镉促进了细胞自噬与 integrin b4(整合素 b4)、caveolin 1(小窝蛋白 1)和 PG-PLC(磷脂酰胆碱特异性磷脂酶 C)的活性, 这些指标可能是镉作用于血管内皮细胞的靶标。Tem-

pleton 和 Liu^[2] 研究发现, 镉能够降低内皮细胞间的粘附能力, 导致血管壁的渗透能力增强, 进而引发水肿、出血、缺氧和炎症等一系列病理变化。总体上, 镉经心血管转运时, 首先会导致血管内皮细胞的功能受到损伤, 进而诱发各种功能障碍, 详见表 1^[4]。

2 镉对心血管粘附因子的破坏作用

细胞粘附分子是参与细胞与细胞间以及细胞与细胞外基质间相互作用的一类独立的生物分子, 这类分子通过识别与其粘附的特异性受体来实现相互间的粘附, 大致分为钙粘素(cadherin)、选择素(selectin)、免疫球蛋白超家族(Ig superfamily, IgSF)、整合素(integrin)和透明质酸粘素(hyaladherin)5 大类。

很多研究表明, 镉染毒引起心血管内皮功能障碍的一个重要机制可能是镉破坏了细胞间的粘附功能。Prozialeck^[7] 研究发现, 体外培养肾小管上皮细胞暴露在 $10 \sim 20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 镉 1~4 h 后, 上皮细胞出现缺失现象, 进一步研究发现细胞粘附分子数量减少, 肌动蛋白结构遭到破坏, 而细胞膜的完整性、细胞内 ATP 和谷胱甘肽含量未见改变, 表明镉染毒的损害主要在细胞间的连接部分。Pearson 等^[8] 以大鼠为对象研究了镉染毒导致的肺损害, 结果显示, 损害早期出现的肺水肿与肺泡上皮细胞间内皮粘附因子以及血管内皮细胞间内皮粘附因子的减少有关。然而, Prozialeck^[7] 认为, 上皮细胞钙粘蛋白(E-cadherin)是一类钙依赖性粘附分子, 当 E-cadherin 与细胞外的 Ca^{2+} 结合, 其分子结构会发生改变, 从而启动粘附区域, 发挥出细胞间的粘附作用; 当游离镉浓度

表 1 血管内皮细胞的组成和镉相应诱发的功能障碍

Table 1 Vascular endothelial cell compositions and the corresponding functional impediments induced by Cd

活性物质	组 成	障碍表现
血管舒张因子	一氧化氮(NO)、前列环素(PG12)、内皮源性超极化因子(EDHF)等	管舒缩异常, 张力增加
血管收缩因子	内皮素(ET)、血管紧张素 II(Ang II)、血栓素 A2(TXA2)等	
粘附分子	血管细胞粘附分子 1(VCAM-1)、细胞间粘附分子(ICAM)、E-选择素(E-selectin)等	血小板粘附和聚集, 凝血活性
凝血纤溶物质	组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、纤溶酶原激活物抑制物 1(PAI 1)、Von Willebrand 因子(VWF)等	增加和血栓形成
生长因子	血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、转化生长因子(TGF)等	动脉中膜平滑, 肌细胞增殖

达到 $10 \sim 100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 镉将与钙竞争 E cadherin 上的结合位, 选择性地破坏依赖于 E cadherin 的细胞间的连接, 降低细胞内 E cadherin 的含量, 破坏细胞连接的结构和功能, 增加细胞间的通透性; 但在机体内镉主要以 Cd MT (镉金属硫蛋白) 等结合态存在, 因此推测镉可能通过介导一条或数条信号通路影响细胞间的连接与信息传递。

3 镉对心血管的氧化损伤作用

研究表明, 镉的毒性与氧化损伤密切相关。镉能引起肝、肾、睾丸、心、肺、神经、胃粘膜、血液和血管等器官和组织的脂质过氧化, $1 \sim 20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的镉即可引起超氧阴离子自由基 (O_2^-)、羟自由基 ($\cdot\text{OH}$) 和过氧化氢 (H_2O_2) 等活性氧族 (ROS) 生成量的增大^[9]。但镉本身并不具有氧化性, 不直接引起氧化反应造成 DNA 的损伤, 而是间接地造成氧化应激^[10]。陈珏等^[11] 利用人脐静脉内皮细胞体外培养实验观察镉对血管内皮细胞的损伤时发现, 镉能通过抑制结构型一氧化氮合酶 (cNOS) 的活性而减少内皮细胞分泌一氧化氮 (NO)。之后, 有人用类似的试验推测相关机制可能在于镉通过影响细胞膜钙通道、钙离子 ATP 酶和钙调蛋白等途径, 调节了细胞内钙离子的浓度, 进而抑制了 cNOS 的活性, 造成在镉染毒 12 h 内 NO 的减少^[12]。对免疫系统的研究发现, 镉能增强淋巴细胞的诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 活性, 诱导大量 NO 产生, 从而诱发免疫应激, 引起氧化损伤^[13]。镉引起的氧化应激可使细胞膜的结构和功能受到损害, 还可导致细胞成分的损害、DNA 的损伤、基因表达的改变和细胞的凋亡, 并影响细胞信号的转导等^[14-15]。此外, 镉也可以削弱机体抗氧化损伤的能力, 镉与超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽还原酶 (GR) 的巯基结合, 与谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH Px) 中的硒形成镉复合物, 或取代铜锌超氧化物歧化酶 (Cu/Zn SOD) 中的锌形成 Cu/Cd SOD, 使这些酶的抗氧化活性降低或丧失^[16]。

4 镉对心血管内皮细胞 DNA 的损伤及 DNA 修复的破坏

Mikhailova 等^[17] 和 Liu 等^[18] 研究表明, 镉可直接与 DNA 分子中的磷酸、碱基等作用引起 DNA 损伤, 使 DNA 单链断裂, 并形成碱基修饰物 8 羟基脱氧鸟苷 (8 OHdG), 8 OHdG 的含量和 DNA 单链断裂均与镉浓度呈正相关关系, 而 DNA 单链断裂被认为是镉在致癌作用中细胞氧化应激的标志物。但这种 DNA 损伤可被一些抗氧化酶系统所减弱。

镉也可以抑制 DNA 损伤的修复, 其抑制作用机制目前还不完全清楚, 可能与以下 DNA 修复途径有关: ①错配修复 (MMR), 是使含有错配碱基的 DNA 分子恢复正常的核苷酸序列的修复方法。错误的 DNA 复制会导致新合成的链与模板链之间产生错误的碱基配对, 这些配对可以通过肠埃希氏菌 (*E. coli*) 中的 3 个蛋白质 (MutS、MutH 和 MutL) 校正。低浓度的镉 ($5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 即可抑制 ATP 水解, 并抑制 Msh2 Msh3 (MutS β) 和 Msh2 Msh6 (MutS α) 活性, 从而抑制 MMR^[19]; ②核苷酸切除修复 (NER), 是通过切除修复内切酶使 DNA 损伤消除的修复方法。镉暴露可通过影响着色性干皮症 (XPA) 蛋白、切除修复蛋白 I (ERCC1)、转移因子 II H (TF II H) 和复制蛋白 A (RPA) 等的酶活性而干扰 DNA 损伤的识别、切除、填充和连接^[20-22]; ③碱基切除修复 (BER), 是将 DNA 中不正确的碱基切除, 并以正确配对的、完好的碱基来代替的修复方法。糖基化酶 (DNA glycosylases) 是识别和切除 DNA 中不正确的碱基并形成脱嘌呤或脱嘧啶部位 (AP 位点) 的关键酶。每种类型的碱基损伤特异通常对应一种 DNA 糖基化酶。镉暴露可抑制糖基化酶活性或减少糖基化酶数量^[23], 镉通过影响 p53 和 AIF 基因的表达而影响 BER。镉也可影响其他 BER 酶, 如 Sp1、Ape1 等^[24]。

镉对转录因子的影响也是镉抑制 DNA 修复的作用机制之一, 镉可影响信号通路, 抑制 DNA 修复酶或氧化还原稳态。Bertin 和 Averbeck^[25] 研究表明, 镉可诱导一些特殊的激酶或磷脂酶使转录因子 Sp1 失活, OGG1 的表达下调, 从而使 DNA 修复活性降低, 导致突变的发生。镉可影响无嘌呤/无嘧啶核酸内切酶的氧化还原敏感域, 调节 DNA 结合蛋白转录因子, 导致细胞内氧化还原稳态的失衡^[9]。

5 镉对心血管内皮细胞凋亡的促进作用

细胞凋亡 (apoptosis) 是细胞在分化与发育过程中受一系列基因调控的、自发性的细胞程序性死亡, 是机体的一种自我调节过程。但在不利条件下, 过早、过晚以及过多的凋亡都属异常。细胞凋亡是在基因的调控下进行的, 相关基因很多^[25-26]。导致细胞凋亡的相关因子主要有细胞色素 c (Cyt c)、凋亡诱导因子 (apoptosis induced factor, AIF) 和聚 ADP 核糖聚合酶 (poly (ADP ribose) polymerase, PARP)。其中, ①细胞色素 c 是呼吸链中的基本成分, 当胞液或细胞核内存在外源性 Cyt c 和 ATP 时

细胞凋亡就会受到诱导, 这可能与 Cyt c 的释放导致线粒体功能障碍有关^[27]; ②凋亡诱导因子分布于线粒体内膜, 可通过改变线粒体外膜的通透性, 或促进 Cyt c 和凋亡促进因子(Apaf 1)的释放等途径引发细胞凋亡; ③聚 ADP 核糖聚合酶通过 AIF 介导激活引发细胞凋亡, Potts 等^[23]提出, PARP 裂解是细胞凋亡最有价值的标志物, PARP 和 p53 都能被 DNA 损伤激活, 二者都有“DNA 损伤感受器”之称, 且存在交互作用, 有研究报道, 镉可使 Cyt c 从受损的线粒体中释放出来, 从而导致天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)激活, 同时伴随着 PARP 的裂解^[28]。

6 结 语

镉虽可引起机体的急、慢性中毒, 但除了职业性镉中毒外, 对于大多数人来说, 镉的威胁主要源于工业“三废”导致的食物镉污染, 通过饮食和吸烟摄入镉是非职业人群镉暴露的主要途径。但镉是已知的最易蓄积的毒物, 很少量的镉进入体内就可因生物蓄积和生物放大的作用对机体产生一系列的损伤, 如慢性镉中毒可导致肾脏、肝脏、骨质、神经、血液和睾丸等多器官损伤。对于心血管系统, 镉染毒也可以引起包括动脉硬化、高血压和心肌病等一系列病理变化^[29-30]。然而, 目前关于镉对心血管的致病机制尚不十分清楚, 相关的研究报道也不多, 且大多数研究比较分散, 缺乏系统性。因此, 对于镉对心血管损害机制的研究应注重全面性和系统性, 综合理解血管生成在镉染毒导致的心血管损害的病理机制中的作用, 可能为镉导致的心血管疾病的预防性和治疗性干预措施的选择提供新的依据。

通讯作者简介: 魏树和(1970—), 男, 研究员, 从事生态毒理学研究, 《International Research Journal of Geology and Mining》编辑, 《Acta Ecologica Sinica》客座编辑, 《Journal of Environmental Studies》、《Global Journal of Environmental Science and Technology》和《农业环境科学学报》编委。

参考文献:

- [1] 骆永明. 中国主要土壤环境问题与对策[M]. 南京: 河海大学出版社, 2008: 36-48
- [2] Templeton DM, Liu Y. Multiple roles of cadmium in cell death and survival[J]. *Chemico Biological Interactions* 2010, 188(2): 267-275
- [3] 余日安. 镉与 DNA 损伤、癌基因表达、细胞凋亡[J]. 国外医学卫生学分册, 2000, 27(6): 359-363
- [4] 吴立玲. 心血管病理生理学[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 81-83
- [5] Woods JM, Leone M, Klosowska K, et al. Direct antiangiogenic actions of cadmium on human vascular endothelial cells[J]. *Toxicology in Vitro*, 2008, 22(3): 643-651
- [6] Dong Z, Wang L, Xu J P, et al. Promotion of autophagy and inhibition of apoptosis by low concentrations of cadmium in vascular endothelial cells[J]. *Toxicology in Vitro*, 2009, 23(1): 105-110
- [7] Prozialeck W C. Evidence that E cadherin may be a target for cadmium toxicity in epithelial cells[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2000, 164(3): 231-249
- [8] Pearson L P, Lamar P C, Prozialeck W C. Effects of cadmium on E cadherin and VE cadherin in mouse lung[J]. *Life Sciences* 2003, 72(11): 1303-1320
- [9] Szuster Ciesielska A, Stachura A, S? otwińska M, et al. The inhibitory effect of zinc on cadmium induced cell apoptosis and reactive oxygen species (ROS) production in cell cultures[J]. *Toxicology*, 2000, 145(2-3): 159-171
- [10] Sompamit K, Kukongviriyapan U, Donpunha W, et al. Reversal of cadmium-induced vascular dysfunction and oxidative stress by meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid in mice[J]. *Toxicology Letters* 2010, 198(1): 77-82
- [11] 陈珏, 金泰虞, 李凭建. 镉对人脐静脉内皮细胞的不良效应[J]. *环境与职业医学*, 2004, 21(3): 165-169
- [12] Chen Y, Jin T G, Li P J. Adverse effect of cadmium on HUVEC[J]. *Journal of Environmental and Occupational Medicine*. 2004, 21(3): 165-169 (in Chinese)
- [13] Fowler B A. Monitoring of human populations for early markers of cadmium toxicity: A review[J]. *Toxicology and Application Pharmacology*, 2009, 238(3): 294-300.
- [14] Yoopan N, Watcharasit P, Wongsawatkul O, et al. Attenuation of eNOS expression in cadmium induced hypertensive rats[J]. *Toxicology Letters*, 2008, 176(2): 157-161
- [15] Fatur, T. Lah T T, Filipic M. Cadmium inhibits repair of UV, methyl methanesulfonate and N methyl N nitrosourea induced DNA damage in Chinese hamster ovary cells[J]. *Mutation Research*, 2003, 529(4): 109-116
- [16] Mukherjee J J, Gupta S K, Kumar S et al. Effects of cadmium(II) on (±) anti benzo[a] pyrene 7, 8 diol 9, 10 epoxide induced DNA damage response in human fibroblasts and DNA repair: A possible mechanism of cadmium's cogenotoxicity[J]. *Chemical Research Toxicology*, 2004, 17(3): 287-293
- [17] Waisberg M, Joseph P, Hale B et al. Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis[J]. *Toxicology*, 2003, 192(2-3): 95-117
- [18] Mikhailova M V, Littlefield N A, Hass B S, et al. Cadmium induced 8 hydroxydeoxyguanosine forma

- tion, DNA strand breaks and antioxidant enzyme activities in lymphoblastoid cells [J] . *Cancer Letters*, 1997, 115(2): 141 – 148
- [18] Liu F, Ja K Y. DNA damage in arsenic and cadmium – treated bovine aortic endothelial cells [J] . *Free Radical Biology & Medicine*, 2000, 28(1): 55 – 63
- [19] Jin Y H, Clark A B, Slebos R J, et al. Cadmium is a mutagen that acts by inhibiting mismatch repair [J] . *Natural Genetics*, 2003, 34(3): 326 – 329
- [20] Hartwig A. Carcinogenicity of metal compounds: Possible role of DNA repair inhibition [J] . *Toxicology Letters* 1998, 102 – 103: 235 – 239
- [21] Li G Y, Kim M, Kim J H, et al. Gene expression profiling in human lung fibroblast following cadmium exposure [J] . *Food Chemical Toxicology*, 2008, 46 (3): 1131 – 1142.
- [22] Bodo M, Balloni S, Lumare E, et al. Effects of sub toxic cadmium concentrations on bone gene expression program: Results of an in vitro study [J] . *Toxicology in Vitro*, 2010, 24(6): 1670 – 1680
- [23] Potts R J, Watkin R D, Hart B A. Cadmium exposure down regulates 8 – oxoguanine DNA glycosylase expression in rat lung and alveolar epithelial cells [J] . *Toxicology*, 2003, 18(2 – 3): 189 – 202
- [24] Youn C K, Kim S H, Leedo Y, et al. Cadmium down regulates human OGG1 through suppression of Sp1 activity [J] . *Journal of Biology Chemistry*, 2005, 280(26): 25185 – 25195
- [25] Bertin G, Averbeck D. Cadmium: Cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair and genotoxic consequences (a review) [J] . *Biochemistry*, 2006, 88(11): 1549 – 1559
- [26] Yamada H, Uenishi I R, Suzuki K, et al. Cadmium induced alterations of gene expression in human cells [J] . *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2009, 28(1): 61 – 69
- [27] Franco R, Sánchez Olea R, Reyes Reyes E M, et al. Environmental toxicity, oxidative stress and apoptosis: Ménage à Trois [J] . *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2009, 674(1 – 2): 3 – 22
- [28] Shih C M, Ko W C, Wu J S, et al. Mediating of caspase independent apoptosis by cadmium through the mitochondria ROS pathway in MRC 5 fibroblasts [J] . *Journal of Cell Biochemistry*, 2004, 91(2): 384 – 397
- [29] Navas A cien A, Silbergeld E K, Sharrett R, et al. Metals in urine and peripheral arterial disease [J] . *Environmental Health Perspectives* 2005, 113(2): 164 – 169
- [30] Prozialeck W C, Edwards J R, Woods J M. The vascular endothelium as a target of cadmium toxicity [J] . *Life Sciences*, 2006, 79(16): 1493 – 1506 ◆