

DOI:10.7524/AJE.1673-5897.20190903002

唐兰, 俞捷, 许洁. 环境内分泌干扰物暴露致心肌线粒体损伤的研究进展[J]. 生态毒理学报, 2020, 15(4): 123-128

Tang L, Yu J, Xu J. The effects of environmental endocrine disruptors on myocardial mitochondrial: A review [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2020, 15(4): 123-128 (in Chinese)

环境内分泌干扰物暴露致心肌线粒体损伤的研究进展

唐兰, 俞捷, 许洁*

遵义医科大学公共卫生学院, 遵义 563000

收稿日期: 2019-09-03 录用日期: 2019-10-31

摘要: 心脏疾病(冠心病、心肌炎及心肌梗死等)发病率持续增高, 病因不明。线粒体是心脏进行生命活动时所需能量的供给场所, 当受损时会引发心脏疾病。研究表明, 环境内分泌干扰物(environmental endocrine disruptors, EEDs)暴露可导致心肌线粒体损伤, 其机制包括呼吸链受损、呼吸酶活性降低、线粒体膜损害、Ca²⁺稳态紊乱、氧化应激增加、抗氧化能力降低、线粒体能量代谢调控基因表达改变和线粒体融合与分裂改变等。本文综述了几种有代表性的 EEDs(双酚 A、壬基酚、邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯、磷化铝、马拉硫磷、镉和汞)及 EEDs 混合物对心肌线粒体的损伤及其机制。以期线粒体作为治疗心脏疾病的靶点提供理论依据。

关键词: 环境内分泌干扰物; 心脏毒性; 线粒体损伤; PGC-1 α ; 氧化应激

文章编号: 1673-5897(2020)4-123-06 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

The Effects of Environmental Endocrine Disruptors on Myocardial Mitochondrial: A Review

Tang Lan, Yu Jie, Xu Jie*

School of Public Health, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Received 3 September 2019 accepted 31 October 2019

Abstract: The incidence of cardiac disease (e.g., coronary heart disease, myocarditis, myocardial infarction, etc.) continues to rise, and its etiology remains to be unknown. Mitochondrion is the energy producing organelle in the myocardial cell. The findings from the recent scientific literature show that exposure to environmental endocrine disruptors (EEDs) could induce myocardial mitochondrial dysfunction, which involved impaired respiratory chain, damaged mitochondrial membrane, decreased respiratory enzyme activity and antioxidant capacity, Ca²⁺ homeostasis disorder, increased oxidative stress, alterations in the expressions of regulatory genes which is related to mitochondrial energy metabolism, and mitochondrial fusion and division, etc. We reviewed the literature on the effects of EEDs (bisphenol A, nonylphenol, di (2-ethylhexyl) phthalate, aluminum phosphide, malathion, cadmium and mercury) and EEDs mixtures on myocardial mitochondria and its mechanism for the purpose of providing a potential target of cardiac disease treatment.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81760580); 贵州省科技厅基金重点项目(黔科合基础 2018-1429, 2019-1466); 贵州省高层次创新型“百层次”人才项目(黔科合平台人才[2020]6014); 普通高等学校科技拔尖人才支持计划项目(黔教合 KY2018054); 遵义市“15851 人才项目经费(2019-E262)

第一作者: 唐兰(1995—), 女, 硕士, 研究方向为环境与健康, E-mail: 1247822009@qq.com

* **通讯作者** (Corresponding author), E-mail: 649904039@qq.com

Keywords: environmental endocrine disruptors; cardiac toxicity; mitochondrial dysfunction; PGC-1 α ; oxidative stress

近年来,心脏疾病(如冠心病、心衰等)在中国的发病率及死亡率持续增加并呈年轻化趋势,已成为严重的公共卫生问题^[1]。大量研究已证明,引起心脏疾病的主要危险因素有高血压、高血脂、吸烟、肥胖及糖尿病等,除此以外,越来越多的研究表明,心脏疾病的发生与环境化学污染物有关。环境内分泌干扰物(environmental endocrine disruptors, EEDs 或 endocrine disrupting chemicals, EDCs),指可通过干扰生物体内天然激素的合成、分泌、结合、反应和代谢等,而对生物体的神经、内分泌、生殖和免疫系统等的功能产生影响的外源性化学物质^[2]。目前,大量流行病学与动物实验研究结果均表明,EEDs 暴露与心绞痛、高血压、冠心病、心力衰竭、心肌梗死及动脉粥样硬化等的发生有关^[3-5]。

线粒体是细胞内氧化磷酸化和形成三磷酸腺苷(ATP)的主要场所,有细胞“动力工厂(power plant)”之称。成人心中线粒体占心肌细胞体积的1/3,在供氧充足的条件下,95%以上的ATP产生来自线粒体的氧化代谢。心脏的高能量需求必须紧密伴随着线粒体能量生成,当能量的产生、储存和利用发生障碍,心脏各项生命活动必将受到损害。研究表明,心肌线粒体结构\功能异常可导致心肌病、心力衰竭、缺血性心脏病和动脉粥样硬化等心脏疾病的发生^[6-9]。因此,本文综述了部分EEDs(双酚A、壬基酚、邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯(DEHP)、马拉硫磷、磷化铝、镉和汞)以及部分主要含EEDs的混合物(SO₂与苯并芘复合物、PM_{2.5})对心肌线粒体的毒性及损伤机制,为今后心脏疾病治疗方案的研究提供了新方向。

1 EEDs的心肌线粒体毒性及其机制(Myocardial mitochondrial toxicity and its mechanism of EEDs)

1.1 双酚A

双酚A(bisphenol A, BPA),用于生产聚碳酸酯和环氧树脂塑料,广泛应用于日常产品,如食品与饮料容器、玩具和医疗设备等。动物实验研究表明,心脏BPA(100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)急性暴露(≤ 15 min)后可导致QRS间期延长和心室搏动减少,并最终导致完全心脏阻滞^[10];BPA暴露48周后,可致小鼠心肌梗大^[11];长期接触双酚A会增加心肌梗死后的炎症反应,降低肌成纤维细胞的修复功能,从而降低心肌梗

死后的重建能力^[12]。

1.1.1 与线粒体功能有关基因表达的改变

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α (PGC-1 α)是心脏中调控线粒体能量代谢的重要基因,PGC-1 α 的甲基化与心肌病合并心肌能量代谢改变有关^[13]。在BPA暴露所致的心脏疾病中,同样也涉及PGC-1 α 的改变。如BPA长期暴露能诱发雄性大鼠心肌梗大,其机制可能与PGC-1 α mRNA表达水平下降有关^[14]。同时,BPA暴露也会导致与大鼠心肌线粒体活性有关的基因(*Tfam*、*Nrf-1*和*Nrf-2*)的mRNA表达下降及调节线粒体ATP产生和线粒体呼吸酶复合物(MRC)活性的关键基因(*Atp5e*、*Atp5o*、*Uqcrc2*和*Uqcrc1*)的表达下降。此外,在BPA暴露的大鼠心脏中,参与线粒体能量代谢调控的基因*ERR α* 、*ERR γ* 和*PPAR α* 的表达均下调,以及参与线粒体脂肪酸氧化(FAO)的重要基因*ACADM*、*FABP3*和*LPI*表达显著性下调^[11]。

与线粒体功能有关的其他基因,如长期暴露于BPA的小鼠会导致DNMT3 α 表达增加、DNA甲基化改变及蛋白表达模式改变,进而导致心脏结构和功能改变^[15];长期BPA暴露的大鼠,与对照组相比,DNMT1和DNMT3B的mRNA和蛋白表达均显著性升高^[11]。

1.1.2 氧化应激增加

活性氧(ROS)能影响线粒体基因表达所必需的线粒体转录因子A^[16]。BPA暴露可导致大鼠心脏脂质过氧化增加、还原型谷胱甘肽(GSH)水平减少和过氧化氢酶的活性降低,表明BPA暴露能够诱导ROS的产生而损害大鼠心肌线粒体功能^[17]。

1.1.3 Ca²⁺稳态紊乱

邻近细胞器之间的Ca²⁺通量控制着许多细胞活动过程,如新陈代谢和细胞存活,钙离子通量从细胞内存储到线粒体是细胞代谢所必需的^[18]。线粒体钙稳态异常(如Ca²⁺超载)可通过Ca²⁺刺激NO产生、Ca²⁺诱导的心磷脂过氧化、Ca²⁺诱导的线粒体通透性孔打开以及随后释放的细胞色素c和GSH抗氧化酶,而导致氧化应激升高^[19]。BPA暴露也会损害细胞内钙处理,导致钙瞬态振幅降低和持续时间延长^[20],以及大鼠心律失常^[21-22]。

1.1.4 心肌线粒体呼吸酶活性降低

研究表明,BPA暴露第48周时,暴露组心肌线

粒体呼吸酶 CI、C II、C III 和 C IV 活性均显著性降低^[1]。此外,BPA 还可致心肌线粒体膜电位降低。

1.1.5 影响线粒体的分裂/融合

正常分裂和融合周期有助于线粒体网络适应细胞不断变化的代谢需求,并允许代谢物、酶和线粒体 DNA 在整个线粒体网络中混合和扩散。相反,异常分裂和融合周期则会影响线粒体结构与功能。ERK1/2 信号通路影响着细胞存活和线粒体动力学,当 ERK1/2 信号通路被激活时可促进线粒体的分裂/破碎^[23]。研究发现,BPA 可通过激活 ERK1/2 显著地促进心脏成纤维细胞增殖及胶原产生,增加间质纤维化,削弱心功能^[24]。

1.2 壬基酚类

壬基酚(nonylphenol, NP),常作塑化剂而被大量应用于食品塑料包装中,具有疏水性和较长的半衰期,易在包括人类在内的生物体内积累,并表现出一系列的毒性作用。研究者将离体的豚鼠心脏暴露于 NP 时,发现 NP 暴露组的心率与冠脉流量明显降低且乳酸脱氢酶显著增加^[25]。另一研究中,离体大鼠心脏暴露于 NP($10^{-8} \sim 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)后,钙通道可被直接阻断,电流幅值下降,心肌收缩力随之下降^[26]。除心脏外,有研究发现,NP 暴露组大鼠胰岛中 ROS 和细胞内钙离子水平上升,线粒体膜电位(MMP)水平下调,进而导致大鼠胰腺损伤、糖耐量破坏和胰岛素分泌减少^[27]。低剂量的 NP 通过线粒体依赖和 Fas-fas-L 通路引起大鼠肝脏损伤,诱导肝细胞凋亡^[27]。

壬基酚乙氧基酯(NPEs),是一种表面活性剂,通常用于清洁产品、工业过程、农业配方和油漆中。研究发现,两栖动物的心脏易受 NPEs 的影响,NPEs 暴露会引起心肌细胞线粒体和膜组件的超微结构改变,表现为线粒体肿胀和嵴断裂以及粗面内质网扩张,其原因可能是具有亲脂性的 NPEs 直接扰乱细胞膜的脂质环境^[28]。

1.3 邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯

邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯(di (2-ethylhexyl) phthalate, DEHP),是一种广泛应用于聚氯乙烯医药产品的增塑剂,具有高度疏水性,会从与血液、血清和其他亲脂性液体接触的塑料中渗出。新生大鼠心肌细胞暴露于 DEHP ($50 \sim 100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 72 h)时,DEHP 可使心肌细胞脂肪酸产能增加而导致心肌细胞代谢重构^[29]。其机制可能包括脂肪酸代谢相关基因(*PPAR α* 、*PGC-1 α* 和 *PGC-1 β*)上调;编码脂肪酸代谢酶的基因(*ACSL1*、*ACAA2*、*ACADL*、*ACADVL* 和

HADHA)上调;以及与脂肪酸氧化通路有关的线粒体导入基因(*CPT1A*、*CPT1B* 和 *SLC25A20*)上调。这些基因上调将导致脂肪酸底物利用率、耗氧量及线粒体数量增加。另有研究发现,DEHP 可引起血管周围的淋巴样浸润、心肌细胞核周空泡化,纤维间出血和心肌束紊乱^[3]。其机制包括:DEHP 使心脏组织中活性氧的生成增加;DEHP 使心脏脂质过氧化增加,蛋白质羰基水平和 DNA 碎片增加。此外,DEHP 可使过氧化氢酶(CAT)和超氧化物歧化酶(SOD)活性增加,以及使蛋白结合的巯基浓度降低,从而使心脏组织抗氧化能力降低。在 Posnack 等^[30]研究发现,用 DEHP 处理新生大鼠的心肌细胞后,细胞电活动、钙处理、黏附和微管运输相关的基因修饰表达改变,进而导致细胞心律失常。

1.4 磷化铝

磷化铝(aluminum phosphide, AIP),是世界上最常用的农药之一,在许多亚洲国家已成为导致自体中毒死亡的主要原因,心脏是 AIP 发病的主要器官。研究发现,AIP 中毒后观察到心电图异常和线粒体功能障碍,包括氧化应激增加、ATP 耗竭和凋亡^[31]。此外,当磷化铝与水分接触时,释放出磷酸盐,后者引起氧化应激标志物活性氧与谷胱甘肽水平升高及髓过氧化物酶(MPO)活性升高,而超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和 6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G6PD)活性降低,同时 SOD1 与过氧化氢酶表达降低,从而导致心肌线粒体损害^[32]。

1.5 马拉硫磷

马拉硫磷(malathion),一种有机磷杀虫剂,广泛应用于农业、住宅园林绿化、公共娱乐场所和灭蚊等领域。研究发现,马拉硫磷可引起心脏氧化损伤,增加丙二醛(MDA)水平,消耗 GSH,降低超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等抗氧化酶的活性^[33-34]。此外,马拉硫磷可通过抑制线粒体呼吸链中复合物 I 至 IV 的活性,降低线粒体跨膜电位,消耗细胞内 ATP 含量,提高二磷酸腺苷/三磷酸腺苷(ADP/ATP)比值,增加乳酸脱氢酶的释放,破坏细胞膜完整性,诱导细胞死亡^[35]。

1.6 镉

在离体大鼠心脏中,镉通过阻断钙通道来降低心肌收缩力,在等渗和低渗介质中会导致线粒体肿胀及无能量生成^[36]。Oyinloye 等^[37]发现,每日给予 Cd ($200 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \text{ CdCl}_2$)连续 21 d,可引起明显的氧化应激和心肌组织损伤,表现为心肌纤维变性、过度

水肿和炎性细胞浸润。在淡水蟹类研究中发现,随着镉暴露时间延长,依次出现心肌水肿、空泡、玻璃体变性、炎性细胞浸润,以及线粒体膜肿胀、溶解、变形及嵴分化不良、崩溃甚至大量线粒体完全空泡化^[38]。其机制可能与镉影响防御酶包括 SOD、CAT 和谷胱甘肽过氧化物酶的活性及增加心脏中 MDA 的浓度有关。此外,镉也可损害扇贝的心肌线粒体^[39]。

1.7 汞

汞对心血管的影响包括动脉高血压、冠心病、心肌梗死、心律失常、心率变异性降低、动脉粥样硬化和血管平滑肌功能障碍^[5,40]。其机制包括:有毒汞暴露会增加自由基、活性氧和超氧阴离子的产生,降低 ATP 合成,消耗谷胱甘肽,还会增加磷脂、蛋白质和 DNA 过氧化;汞还会降低硒的利用率,降低谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,在此过程中产生超活性氧,从而促进脂质过氧化和氧化应激,诱导细胞凋亡和细胞自燃^[5,41]。此外,研究发现,HgCl₂ 暴露会使心肌组织损伤明显,出血、炎性细胞浸润明显,其机制包括使心肌组织中 MDA 浓度明显升高,还原性/氧化性谷胱甘肽(GSH/GSSG)比值明显降低;心肌组织细胞核中的 Nrf2 积累明显减少^[42]。其中,Nrf2 的激活可协调抗氧化剂和抗炎反应^[19]。

2 EEDs 混合物对心肌线粒体的毒性及其机制 (Myocardial mitochondrial toxicity and its mechanism of EEDs mixtures)

SO₂ 和苯并芘复合物暴露后,小鼠心肌线粒体氧化磷酸化复合体亚基 CO4 和 ATP6 的 mRNA 表达水平显著降低,调控基因 PGC1- α 、NRF1 和 mtTFA 的 mRNA 和蛋白水平也显著降低^[43]。这提示小鼠暴

露于 SO₂ 和苯并芘复合物后,可能通过降低心肌中 NRF1 表达,影响其对 mtTFA 的调控,进一步抑制相关基因组的转录和翻译,最终导致小鼠心肌线粒体的氧化磷酸化功能受损,进而引发心血管疾病。

PM_{2.5} 主要来源于燃料燃烧、机动车尾气和道路扬尘等,其成分基本上包括有机物(如多环芳烃、苯并芘等)和无机成分(如金属元素、硝酸盐和硫酸盐等)^[44]。动物实验研究发现,随着 PM_{2.5} 浓度不断加大,心肌线粒体的超微结构逐步出现损伤效应,如线粒体肿胀、嵴紊乱、分解和消失^[45]。此外,PM_{2.5} 上调了大鼠线粒体蛋白融合基因 OPA1、Mfn1 的 mRNA 和蛋白表达,进而促进了线粒体融合,PM_{2.5} 上调了大鼠心脏线粒体蛋白分裂基因 Drp1 和 Fis1 mRNA 和蛋白表达,进而促进了线粒体分裂。

3 小结与展望 (Summary and prospect)

综上所述,引起线粒体损伤的 EEDs 及 EEDs 混合物包括:双酚 A、壬基酚、DEHP、马拉硫磷、磷化铝、镉、汞、SO₂ 和苯并芘复合物以及 PM_{2.5}。这些物质对心肌线粒体毒性作用机制包括:(1)使呼吸链受损、呼吸酶活性降低、膜电位降低、线粒体膜损害、Ca²⁺ 稳态紊乱、氧化应激增加及抗氧化能力降低;(2)线粒体能量代谢调控基因表达改变,如 PGC-1 α 、ERR α 、ERR γ 和 PGC-1 β ;(3)影响线粒体融合与分裂等。通过这些机制引起心肌线粒体损伤后所导致的心脏疾病包括心肌炎、冠心病、心律失常和心肌梗死等(图 1)。

综上,线粒体可能是一个被低估的环境污染物检测目标,未来关于心脏疾病的病因可从环境毒理学的角度出发,关注线粒体损伤在心脏疾病中的作用,为心脏疾病靶标治疗提供一定的依据。

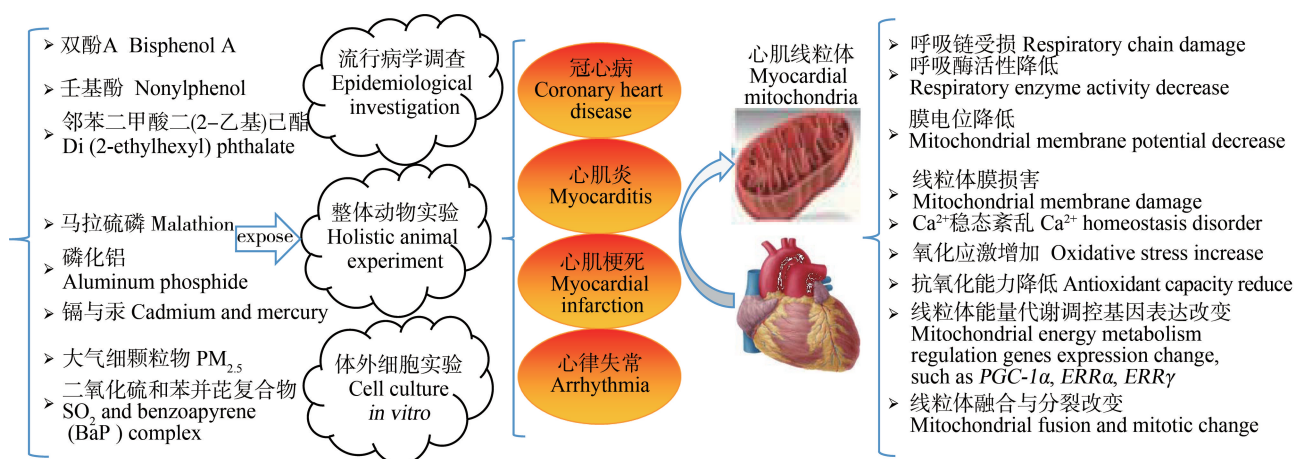


图 1 环境内分泌干扰物暴露致心肌线粒体损伤的机制

Fig. 1 The mechanism of myocardial mitochondrial damage caused by environmental endocrine disruptors

通讯作者简介:许洁(1979—),女,博士,教授,硕士生导师,主要研究方向为环境与健康。

参考文献 (References):

- [1] 马丽媛, 吴亚哲, 王文, 等. 《中国心血管病报告 2017》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2018, 23(1): 3-6
Ma L Y, Wu Y Z, Wang W, et al. Key points of China Cardiovascular Disease Report 2017 [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Sciences, 2018, 23(1): 3-6 (in Chinese)
- [2] Kabir E R, Rahman M S, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health [J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2015, 40(1): 241-258
- [3] Amara I, Timoumi R, Annabi E, et al. Di (2-ethylhexyl) phthalate induces cardiac disorders in BALB/c mice [J]. Environmental Science and Pollution Research, 2019, 26(8): 7540-7549
- [4] Su T, Hwang U, Sun C, et al. Urinary phthalate metabolites, coronary heart disease, and atherothrombotic markers [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2019, 173: 37-44
- [5] Genchi G, Sinicropi M, Carocci A, et al. Mercury exposure and heart diseases [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2017, 14(1): 74
- [6] Dominic A, Ramezani A, Anker S, et al. Mitochondrial cytopathies and cardiovascular disease [J]. Heart, 2014, 100(8): 611-618
- [7] Mohsin A, Chen Q, Quan N H, et al. Mitochondrial complex I inhibition by metformin limits reperfusion injury [J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2019, 369(2): 282-290
- [8] Boengler K, Lochnit G, Schulz R. Mitochondria “THE” target of myocardial conditioning [J]. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2018, 315(5): H1215-H1231
- [9] Brown D A, Perry J B, Allen M E, et al. Expert consensus document: Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure [J]. Nature Reviews Cardiology, 2017, 14(4): 238-250
- [10] Posnack N G, Jaimes R, Asfour H, et al. Bisphenol A exposure and cardiac electrical conduction in excised rat hearts [J]. Environmental Health Perspectives, 2014, 122(4): 384-390
- [11] 姜颖. 双酚 A 暴露对大鼠的心脏毒性及其表观遗传学机制的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2015: 84-89
Jiang Y. Cardiac effects of bisphenol A exposure in rats and its epigenetic mechanism [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2015: 84-89 (in Chinese)
- [12] Patel B B, Kasneci A, Bolt A M, et al. Chronic exposure to bisphenol A reduces successful cardiac remodeling after an experimental myocardial infarction in male C57bl/6n mice [J]. Toxicological Sciences, 2015, 146(1): 101-115
- [13] Garcia M, Guéant-Rodriguez R, Pooya S, et al. Methyl donor deficiency induces cardiomyopathy through altered methylation/acetylation of PGC-1 α by PRMT1 and SIRT1 [J]. The Journal of Pathology, 2011, 225(3): 324-335
- [14] Jiang Y, Xia W, Yang J, et al. BPA-induced DNA hypermethylation of the master mitochondrial gene PGC-1 α contributes to cardiomyopathy in male rats [J]. Toxicology, 2015, 329: 21-31
- [15] Patel B, Raad M, Sebag I A, et al. Lifelong exposure to bisphenol A alters cardiac structure/function, protein expression, and DNA methylation in adult mice [J]. Toxicological Sciences, 2013, 133(1): 174-185
- [16] Yue R C, Xia X W, Jiang J H, et al. Mitochondrial DNA oxidative damage contributes to cardiomyocyte ischemia/reperfusion-injury in rats: Cardioprotective role of lycopene [J]. Journal of Cellular Physiology, 2015, 230(9): 2128-2141
- [17] Aboul Ezz H S, Khadrawy Y A, Mourad I M. The effect of bisphenol A on some oxidative stress parameters and acetylcholinesterase activity in the heart of male albino rats [J]. Cytotechnology, 2015, 67(1): 145-155
- [18] Bround M J, Wambolt R, Luciani D S, et al. Cardiomyocyte ATP production, metabolic flexibility, and survival require calcium flux through cardiac ryanodine receptors *in vivo* [J]. Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(26): 18975-18986
- [19] Pace C, Dagda R, Angermann J. Antioxidants protect against arsenic induced mitochondrial cardio-toxicity [J]. Toxics, 2017, 5(4): 38-41
- [20] Ramadan M, Sherman M, Jaimes R, et al. Disruption of neonatal cardiomyocyte physiology following exposure to bisphenol-A [J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 7356
- [21] Gao X Q, Liang Q, Chen Y M, et al. Molecular mechanisms underlying the rapid arrhythmogenic action of bisphenol A in female rat hearts [J]. Endocrinology, 2013, 154(12): 4607-4617
- [22] Yan S J, Chen Y M, Dong M, et al. Bisphenol A and 17 β -estradiol promote arrhythmia in the female heart via alteration of calcium handling [J]. PLOS ONE, 2011, 6(9): e25455
- [23] Cook S J, Stuart K, Gilley R, et al. Control of cell death and mitochondrial fission by ERK1/2 MAP kinase signaling [J]. FEBS Journal, 2017, 284(24): 4177-4195
- [24] Hu Y Y, Zhang L, Wu X X, et al. Bisphenol A, an envi-

- ronmental estrogen-like toxic chemical, induces cardiac fibrosis by activating the ERK1/2 pathway [J]. *Toxicology Letters*, 2016, 250:1-9
- [25] Wang Y, Hu H Y, Zhao M M, et al. Nonylphenol disrupts the cardio-protective effects of 17 β -estradiol on ischemia/reperfusion injury in isolated hearts of guinea pig [J]. *Journal of Toxicological Sciences*, 2013, 38(5): 731-740
- [26] Gao Q H, Liu S Y, Guo F, et al. Nonylphenol affects myocardial contractility and L-type Ca²⁺ channel currents in a non-monotonic manner via G protein-coupled receptor 30 [J]. *Toxicology*, 2015, 334: 122-129
- [27] Li X J, Zhou L T, Ni Y P, et al. Nonylphenol induces pancreatic damage in rats through mitochondrial dysfunction and oxidative stress [J]. *Toxicology Research*, 2017, 6(3): 353-360
- [28] Perrotta I, Tripepi S. Ultrastructural alterations in the ventricular myocardium of the adult Italian newt (*Lissotriton italicus*) following exposure to nonylphenol ethoxylate [J]. *Micron*, 2012, 43(2): 183-191
- [29] Posnack N G, Swift L M, Kay M W, et al. Phthalate exposure changes the metabolic profile of cardiac muscle cells [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2012, 120(9): 1243-1251
- [30] Posnack N G, Lee N H, Brown R, et al. Gene expression profiling of DEHP-treated cardiomyocytes reveals potential causes of phthalate arrhythmogenicity [J]. *Toxicology*, 2011, 279(1): 54-64
- [31] Asghari M H, Moloudizargari M, Baeri M, et al. On the mechanisms of melatonin in protection of aluminum phosphide cardiotoxicity [J]. *Archives of Toxicology*, 2017, 91(9): 3109-3120
- [32] Aminjan H H, Abtahi S R, Hazrati E, et al. Targeting of oxidative stress and inflammation through ROS/NF-kappaB pathway in phosphine-induced hepatotoxicity mitigation [J]. *Life Sciences*, 2019, 232: 116607
- [33] Akbel E, Arslan-Acaroz D, Demirel H H, et al. The sub-chronic exposure to malathion, an organophosphate pesticide, causes lipid peroxidation, oxidative stress, and tissue damage in rats: The protective role of resveratrol [J]. *Toxicology Research*, 2018, 7(3): 503-512
- [34] Turkmen R, Birdane Y O, Demirel H H, et al. Protective effects of resveratrol on biomarkers of oxidative stress, biochemical and histopathological changes induced by sub-chronic oral glyphosate-based herbicide in rats [J]. *Toxicology Research*, 2019, 8(2): 238-245
- [35] Mohammadi H, Karimi G, Rezayat S M, et al. Benefit of nanocarrier of magnetic magnesium in rat malathion-induced toxicity and cardiac failure using non-invasive monitoring of electrocardiogram and blood pressure [J]. *Toxicology and Industrial Health*, 2011, 27(5): 417-429
- [36] Shemarova I V, Korotkov S M, Nesterov V P. Influence of oxidative processes in mitochondria on contractility of the frog *Rana temporaria* heart muscle. Effects of cadmium [J]. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 2011, 47(4): 306-310
- [37] Oyinloye B E, Ajiboye B O, Adeleke Ojo O, et al. Cardioprotective and antioxidant influence of aqueous extracts from sesamum indicum seeds on oxidative stress induced by cadmium in Wistar rats [J]. *Pharmacognosy Magazine*, 2016, 12(46): 170-174
- [38] Lei W W, Wang L, Liu D M, et al. Histopathological and biochemical alternations of the heart induced by acute cadmium exposure in the freshwater crab *Sinopotamon yangtsekiense* [J]. *Chemosphere*, 2011, 84(5): 689-694
- [39] Huang Q Y, Fang C W, Huang H Q. Alteration of heart tissue protein profiles in acute cadmium-treated scallops *Patinopecten yessoensis* [J]. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2011, 60(1): 90-98
- [40] Houston M C. Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke [J]. *Journal of Clinical Hypertension*, 2011, 13(8): 621-627
- [41] Azevedo B F, Furieri L B, Peçanha F M, et al. Toxic effects of mercury on the cardiovascular and central nervous systems [J]. *BioMed Research International*, 2012, 2012: 949048
- [42] Baiyun R Q, Li S Y, Liu B Y, et al. Luteolin-mediated PI3K/AKT/Nrf2 signaling pathway ameliorates inorganic mercury-induced cardiac injury [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2018, 161: 655-661
- [43] 秦国华, 武美琼, 桑楠. SO₂ 和 BaP 复合暴露诱导小鼠心脏线粒体损伤的分子机制初探 [J]. *环境科学学报*, 2015, 35(8): 2620-2625
- Qin G H, Wu M Q, Sang N. Molecular mechanism of co-exposure of sulfur dioxide and benzo(a) pyrene on mouse myocardial cell mitochondria damage [J]. *Acta Scientiae Circumstantiae*, 2015, 35(8): 2620-2625 (in Chinese)
- [44] 李振青. 关于 PM_{2.5} 监测与烟花爆竹燃放的研究 [J]. *中国化工贸易*, 2013, 5(5): 268
- [45] 寇晓晶. PM_{2.5} 暴露对大鼠心脏线粒体损伤效应及分子机制研究 [D]. 太原: 山西大学, 2015: 20-26
- Kou X J. Effects of PM_{2.5} on mitochondrial damage in hearts of rats and their molecular mechanisms [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2015: 20-26 (in Chinese) ◆