

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.04.006
文章编号: 1005-8982 (2024) 04-0039-06

实验研究·论著

低浓度镉在kdrl:EGFP转基因斑马鱼血管 粥样硬化中的作用及其机制研究*

肖骏琦¹, 侯庆丰², 江志强², 罗会霖², 谢洋³, 张雷英³, 曾祥泰⁴

(1. 赣南医学院第一附属医院 血管外科, 江西 赣州 341000; 2. 赣南医学院, 江西 赣州 341000; 3. 赣州市甲状腺肿瘤重点实验室, 江西 赣州 341000; 4. 赣南医学院第一附属医院 甲状腺外科, 江西 赣州 341000)

摘要: **目的** 探究低浓度镉在kdrl:EGFP转基因斑马鱼血管粥样硬化中的作用及其机制。**方法** 选取18只健康转基因品系内皮细胞特异性绿色荧光[Tg(kdrl:EGFP)]成年斑马鱼复制动脉粥样硬化斑马鱼模型,按照不同处理方式分为A组(空白对照组)、B组(30 μmol/L 镉)、C组(30 μmol/L 镉+阿托伐他汀),每组6只。手术切取各组斑马鱼血管和斑块组织标本,采用荧光显微镜观察各组荧光斑马鱼血管胆固醇累积情况并测量血管内皮层厚度,苏木精-伊红(HE)染色观察各组斑马鱼血管斑块的病理学变化。分别采用实时荧光定量聚合酶链反应和Western blotting检测各组斑马鱼血管斑块组织HIF-1α、p-Akt、p-P70、VEGF mRNA和蛋白的表达。**结果** B、C组血清镉浓度高于A组($P < 0.05$)。B组斑马鱼血管内皮层厚度较A、C组增厚($P < 0.05$),且血管中胆固醇累积明显。HE染色结果显示,与A、C组比较,B组炎症细胞浸润的脂肪变性更明显,且细胞核悬挂在中心或挤压到侧面。B组斑马鱼血管斑块组织HIF-1α、p-Akt、p-P70、VEGF mRNA和蛋白相对表达量均高于A、C组($P < 0.05$)。**结论** 低浓度镉可促进kdrl:EGFP转基因斑马鱼的动脉粥样硬化进程,相关机制与HIF-1α、p-Akt、p-P70、VEGF有关,阿托伐他汀可逆转镉的促AS进程。

关键词: 血管粥样硬化; 低浓度镉; kdrl:EGFP转基因; 缺氧诱导因子-1α; 阿托伐他汀
中图分类号: R541.4 **文献标识码:** A

Role and mechanism of low concentration of cadmium in promoting atherosclerosis in kdrl:EGFP transgenic zebrafish*

Xiao Jun-qi¹, Hou Qing-feng², Jiang Zhi-qiang², Luo Hui-lin², Xie Yang³, Zhang Lei-ying³, Zeng Xiang-tai⁴
(1. Department of Vascular Surgery, First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou, Jiangxi 341000, China; 2. Gannan Medical College, Ganzhou, Jiangxi 341000, China; 3. Key Experiment on Thyroid Tumor in Ganzhou City, Ganzhou, Jiangxi 341000, China; 4. Department of Thyroid Surgery, First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou, Jiangxi 341000, China)

Abstract: Objective To investigate the role and mechanism of low concentration of cadmium in promoting atherosclerosis in kdrl:EGFP transgenic zebrafish. **Methods** Eighteen healthy adult zebrafish with endothelial cell-specific expression of enhanced green fluorescent protein [Tg (kdrl:EGFP)] were selected to establish zebrafish models of atherosclerosis. According to different treatment methods, they were divided into group A (blank control group), group B (30 μmol/L of cadmium) and group C (30 μmol/L of cadmium + atorvastatin), with six zebrafish in each group. Surgical removal of blood vessels and plaque tissues from each group of zebrafish was performed. The

收稿日期: 2023-09-28

* 基金项目: 江西省卫生健康委员会科技计划项目(No:202410051)

[通信作者] 曾祥泰, E-mail: xiangtai.zeng@gmu.edu.cn; Tel: 13767764968

accumulation of cholesterol in the blood vessels of each group of zebrafish was observed using a fluorescence microscope, and the thickness of the vascular endothelium was measured. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to detect the pathological changes of plaques in the blood vessels of each group of zebrafish. The quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) and Western blotting were applied to detect the mRNA and protein expression levels of HIF-1 α , p-Akt, p-P70 and VEGF in the plaques in the blood vessels of each group, respectively. **Results** Compared with the group A, the serum concentration of cadmium was higher in the group B and the group C ($P < 0.05$). Compared with the group A and the group C, the thickness of the vascular endothelium was significantly increased and there was a significant accumulation of cholesterol in the blood vessels of zebrafish ($P < 0.05$). The HE staining revealed that the group B exhibited more significant infiltration of inflammatory cells and steatosis, with the cell nucleus suspended in the center or squeezed to the side compared with the group A and the group C. The relative mRNA and protein expressions of HIF-1 α , p-Akt, p-P70 and VEGF in plaques in the blood vessels of the group B were higher than those in the group A and the group C ($P < 0.05$). **Conclusions** Low concentrations of cadmium facilitates atherosclerosis in kdrl:EGFP transgenic zebrafish, and the underlying mechanisms are related to HIF-1 α , p-Akt, p-P70 and VEGF. Atorvastatin could reverse the atherosclerosis promoted by the cadmium.

Keywords: atherosclerosis; low concentration of cadmium; kdrl:EGFP transgenic; hypoxia-inducible factor 1-alpha; atorvastatin

动脉粥样硬化性心血管疾病包括冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)、缺血性脑卒中、主动脉瘤和下肢缺血。最近研究表明环境污染在心血管疾病,尤其是动脉粥样硬化中起着重要作用^[1]。环境污染通过氧化应激、炎症、血小板活化及其他途径导致动脉粥样硬化。作为主要无机污染物的重金属离子也会促进心血管疾病和动脉粥样硬化^[2]。研究发现,镉是动脉粥样硬化发展的潜在因素之一^[3]。镉与金属硫蛋白结合,释放到循环血液中,然后输送到靶细胞和组织,可导致线粒体损伤、细胞死亡、炎症和纤维化^[4]。此外,低剂量镉暴露也会提高病死率^[5]。因此,评估镉暴露的总体毒理学影响,包括其在动脉粥样硬化发展中的作用,这也是近年来研究的热点。本研究通过复制动脉粥样硬化斑马鱼模型,并用不同浓度的镉进行处理,探索镉在促动脉粥样硬化中的作用及其相关作用机制,为后续动脉粥样硬化镉暴露的预防提供一定的理论参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物

18 只 Tg(kdrl:EGFP)系幼年斑马鱼(武汉国家斑马鱼资源中心),培育繁殖斑马鱼子代,用于复制动脉粥样硬化斑马鱼模型。本研究主要在赣南医学院实验室和赣南师范大学斑马鱼实验室进行。成年斑马鱼饲养条件按照标准实验室条件饲养,本研究程

序及动物使用方案已通过动物伦理委员会批准。

1.2 主要试剂

脂多糖(美国 Sigma 公司,货号:L2880),阿托伐他汀(美国辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051408,规格:20 mg),实验室用标准溶液镉 Cd 单元素标准品(上海希言科学仪器有限公司,货号:N9300176r),苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色(上海沪震生物公司,货号:HZ7070),免疫组织化学试剂盒(上海凯基生物公司,货号:KGOS60),免疫组织化学 CD31、CD68、HIF-1 α 、p-Akt、p-P70、VEGF 一抗(美国 Abcam 公司产品)。

1.3 脂多糖及镉溶液的配制

将 1 mg 脂多糖重悬于 1 mL 无菌平衡盐溶液,轻轻旋涡振荡直至粉末完全溶解得到 1 mg/mL 储存液,分装后置于 -20 °C 冰箱冷冻保存备用。将购买的标准溶液镉进行稀释后备用^[6-7]。

1.4 Tg(kdrl:EGFP)成年动脉粥样硬化斑马鱼的复制

将 18 只 Tg(kdrl:EGFP)幼年斑马鱼(雄雌各半)在含有 10 μ g/mL 脂多糖的 Egg water 中饲养,并用含 8% 胆固醇的高脂饮食喂养 45 d,少量多餐,复制 Tg(kdrl:EGFP)成年动脉粥样硬化斑马鱼模型^[8]。

1.5 实验分组

将复制成功的成年动脉粥样硬化斑马鱼分为 3 组,每组 6 只:A 组不做处理;B 组添加 30 μ mol/L 镉,镉浓度通过系统水达到此浓度;C 组添加 30 μ mol/L

镉+阿托伐他汀,阿托伐他汀通过浸泡给药。

1.6 实验方法

1.6.1 血清镉浓度检测 镉处理后,用5号针头在各组斑马鱼尾静脉取血约200 μL ,离心后收集血清,分装标记后置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待测^[9]。

1.6.2 荧光显微镜观察斑马鱼血管中的胆固醇积累和血管内皮厚度 模型复制并镉处理后,禁食24 h,使用Tg(kdrl:EGFP)动脉粥样硬化斑马鱼模型,在饲料中添加10 $\mu\text{g/g}$ 荧光胆固醇,C组加入阿托伐他汀200 $\mu\text{g/L}$,浸泡给药。模型复制5 d后,将斑马鱼浸入0.03% 3-氨基苯甲酸乙酯溶液中 $\leq 3\text{ min}$ 以诱导麻醉,在荧光显微镜下观察,使用Imaris[®]软件对图像进行3D分析,用于量化胆固醇积累和血管内皮细胞^[10]。

1.6.3 HE染色 模型复制并镉处理后,禁食24 h,将所有斑马鱼浸泡在过量的3-氨基苯甲酸乙酯甲磺酸(1.33 g/L)中安乐死,并用多聚甲醛完全固定,手术切取各组斑马鱼血管斑块组织标本,切片后冷冻保存待测。依次将切片放入二甲苯、酒精中脱蜡后蒸馏水洗,放入Harris苏木精染色5 min,自来水冲洗,1%盐酸酒精分化5 s,自来水冲洗2 min,0.6%氨水返蓝,流水冲洗2 min,伊红染色2 min,酒精和二甲苯脱水,中性树胶封片,在显微镜镜下观察并收集图像进行分析。

1.6.4 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测斑马鱼血管斑块组织 HIF-1 α 、p-Akt、p-P70、VEGF mRNA表达 采用TRIzol法提取各组斑马鱼血管斑块组织总RNA,逆转录试剂盒合成cDNA,以其为模板,用qRT-PCR试剂盒扩增,反应条件:94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性3 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性30 s,58 $^{\circ}\text{C}$ 退火20 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸10 s,共40个循环。以U6为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算HIF-1 α 、p-Akt、p-P70、VEGF mRNA相对表达量。qRT-PCR引物序列见表1。

1.6.5 Western blotting检测斑马鱼血管斑块组织 HIF-1 α 、p-Akt、p-P70、VEGF 蛋白表达 取各组斑马鱼血管斑块组织加入适量RIPA裂解液于冰上裂解30 min,4 $^{\circ}\text{C}$ 、12 000 r/min离心30 min,取上清液,加入等量总蛋白上样,以10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,蛋白分离后电转至PVDF膜上,置入含5%脱脂奶粉的封闭液内封阻1 h,分别加入一抗(1:500)后置于4 $^{\circ}\text{C}$ 中过夜,PBST洗涤3次,

表1 qRT-PCR引物序列

基因	引物序列	长度/bp
HIF-1 α	正向: 5'-CCGATGGAAGCACTAGACA-3'	120
	反向: 5'-CAAAGCGACAGATAACACG-3'	
p-Akt	正向: 5'-AGCATGGAGTGTGTGGACAG-3'	108
	反向: 5'-TACAGATGATCCATGCGGGG-3'	
p-P70	正向: 5'-CAGTTGCTACTGCCTGCTGTGTT-3'	92
	反向: 5'-GCTAGATTAAGACGTGCCACCA-3'	
VEGF	正向: 5'-GGCGTCCGACTGAAACT-3'	86
	反向: 5'-CACCCAAGACAGCAGAAAG-3'	
U6	正向: 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'	96
	反向: 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGCAT-3'	

10 min/次,加入HRP标记的二抗(1:2 000),室温下孵育2 h,PBST洗涤3次,10 min/次,加入ECL试剂显影,以 β -actin为内参,使用Image J软件分析各蛋白相对表达量,实验重复3次。

1.7 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用方差分析,两两比较用LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组斑马鱼血清镉浓度比较

A、B、C组斑马鱼血清镉浓度分别为(10.32 ± 0.46)、(25.54 ± 1.21)、(26.61 ± 1.32) $\mu\text{mol/L}$,经方差分析,差异有统计学意义($F = 849.200, P = 0.000$);B、C组血清镉浓度高于A组($P < 0.05$);B组与C组血清镉浓度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 各组斑马鱼血管内皮厚度和血管中胆固醇积累情况

A、B、C组斑马鱼血管内皮厚度分别为(3.32 ± 0.28)、(5.61 ± 0.32)、(3.41 ± 0.29) μm ,经方差分析,差异有统计学意义($F = 114.300, P = 0.000$);B组斑马鱼血管内皮层厚度较A、C组增厚($P < 0.05$),且血管中胆固醇积累明显;A组与C组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图1。

2.3 各组斑马鱼血管斑块组织的HE染色情况

与A、C组比较,B组炎症细胞浸润的脂肪变性更明显,且细胞核悬挂在中心或挤压到侧面。见图2。

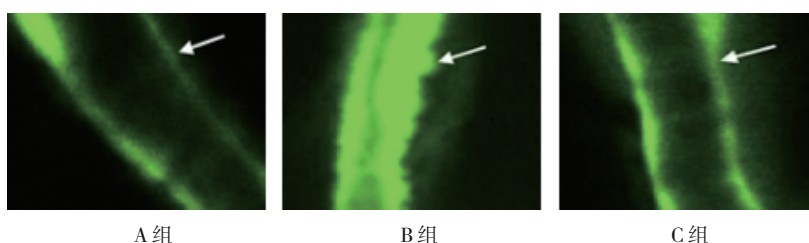


图 1 3组斑马鱼血管中胆固醇积累情况

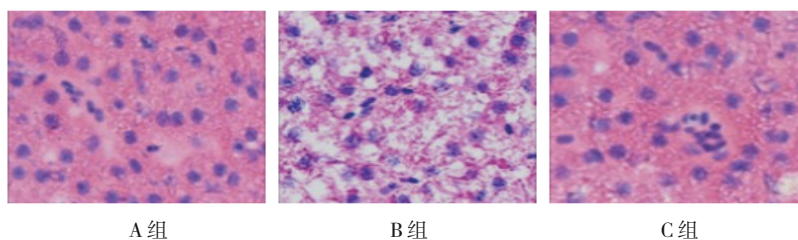


图 2 3组斑马鱼血管斑块组织 (HE染色×400)

2.4 各组斑马鱼血管斑块组织 HIF-1 α 、p-Akt、p-P70、VEGF mRNA 相对表达量比较

A、B、C组斑马鱼血管斑块组织 HIF-1 α 、p-Akt、p-P70、VEGF mRNA 相对表达量比较,经方差分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$);B组斑马鱼血管斑块组织 HIF-1 α 、p-Akt、p-P70、VEGF mRNA 相对表达量均高于 A、C组($P < 0.05$);A组与C组斑马鱼血管斑块组织 HIF-1 α 、p-Akt、p-P70、VEGF mRNA 相对表达量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 3组斑马鱼血管斑块组织 HIF-1 α 、p-Akt、p-P70、VEGF mRNA 相对表达量比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	HIF-1 α mRNA	p-Akt mRNA	p-P70 mRNA	VEGF mRNA
A组	8.43 \pm 1.41	5.21 \pm 1.13	3.22 \pm 0.61	6.21 \pm 1.54
B组	15.26 \pm 2.54 [†]	13.36 \pm 3.21 [†]	7.62 \pm 1.11 [†]	16.76 \pm 4.26 [†]
C组	8.61 \pm 1.67	5.47 \pm 1.29	3.37 \pm 0.68	5.97 \pm 1.49
F值	265.320	287.612	143.165	254.816
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

注:†与A、C组比较, $P < 0.05$ 。

2.5 各组斑马鱼血管斑块组织 HIF-1 α 、p-Akt、p-P70、VEGF 蛋白相对表达量比较

A、B、C组斑马鱼血管斑块组织 HIF-1 α 、p-Akt、p-P70、VEGF 蛋白相对表达量比较,经方差分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$);B组斑马鱼血管斑块组织 HIF-1 α 、p-Akt、p-P70、VEGF 蛋白相对表达量均高于 A、C组($P < 0.05$);A组与C组斑马鱼血管斑

块组织差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3 和图 3。

表 3 各组斑马鱼血管斑块组织 HIF-1 α 、p-Akt、p-P70、VEGF 蛋白相对表达量比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	HIF-1 α 蛋白	p-Akt 蛋白	p-P70 蛋白	VEGF 蛋白
A组	0.32 \pm 0.06	0.29 \pm 0.05	0.24 \pm 0.04	0.25 \pm 0.05
B组	0.51 \pm 0.08 [†]	0.57 \pm 0.09 [†]	0.42 \pm 0.06 [†]	0.41 \pm 0.07 [†]
C组	0.31 \pm 0.06	0.28 \pm 0.05	0.25 \pm 0.05	0.27 \pm 0.06
F值	17.652	14.432	12.165	12.472
P值	0.021	0.023	0.031	0.029

注:†与A、C组比较, $P < 0.05$ 。

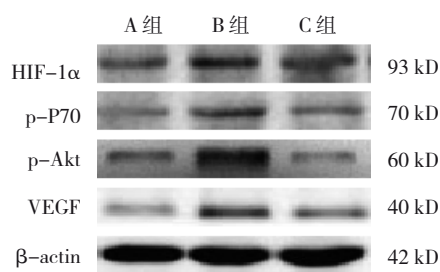


图 3 各组斑马鱼血管斑块组织 HIF-1 α 、p-Akt、p-P70、VEGF 蛋白的表达

3 讨论

镉是一种持久性的非必需有毒金属,在职业和环境暴露水平上都会对健康产生不利影响,最显著的毒性作用是肾脏损伤和骨质疏松/骨软化。此外,镉具有致癌作用,在职业暴露时会导致肺气肿^[11]。人类对镉的接触普遍存在,主要的接触来源是食物

和烟草烟雾。镉存在于农业土壤中,既作为自然背景,也因磷肥而增加。对非吸烟者,水稻、小麦、蔬菜和土豆通常等农产品占摄入量的主要部分。在欧洲和北美,镉摄入量为 $10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{d}$ ^[12],镉主要积聚在肾脏(约50%)、肝脏和肌肉中。红细胞中也发现有高浓度镉,而其在血浆中的浓度非常低。镉没有有效的排泄机制,只有少量的镉通过尿液排泄,因此消除非常缓慢,半衰期为 $10 \sim 40$ 年。

在对普通人群的镉和心血管疾病综述中,有9项研究报告了镉暴露与冠心病的关系。先前的综述和荟萃分析还包括对动脉粥样硬化性心血管疾病这一更广泛疾病概念的研究,包括高血压、心力衰竭或心律失常^[13-16]。3项横断面研究发现,血液或尿液镉与动脉粥样硬化性心血管疾病呈正相关^[17-19],这与最近的研究一致^[20-22],但其相关分子机制目前尚不明确。本研究通过复制斑马鱼动脉粥样硬化模型,从组织、分子水平研究相关可能的作用机制。组织水平上通过对斑马鱼血管斑块中胆固醇的积累情况进行分析,证实镉可促进胆固醇积累,这与既往镉能够促进动脉粥样硬化形成的研究结果一致,同时HE染色证实镉可促进气球样变等动脉粥样硬化病理过程的发生。阿托伐他汀作为甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,可显著降低血清低密度脂蛋白胆固醇,中度降低甘油三酯,轻度升高高密度脂蛋白胆固醇,临床上常用于治疗高胆固醇血症。本研究中在镉处理的基础上增加阿托伐他汀,斑马鱼斑块组织中的胆固醇积累及气球样变明显改善,再次证实其降胆固醇的作用。

PERSON等^[23]报道镉可使肺癌细胞HIF-1 α 水平升高,从而增强肺癌细胞的增殖、侵袭能力,因此认为镉与HIF-1 α 呈正相关。WANG等^[24]研究发现,PI3K/Akt/mTOR信号通路激活可促进动脉粥样硬化的发生,p-Akt是PI3K/Akt/mTOR信号活化的关键步骤,由此可见p-Akt在动脉粥样硬化发生中发挥重要作用。同时,CHEN等^[25]发现镉可促进Akt和P70的磷酸化水平,介导神经细胞凋亡;此外,WEI等^[26]发现低浓度镉可通过对内皮细胞的氧化应激,介导血管增生。以上研究均认为镉与HIF-1 α 、p-Akt、p-P70与VEGF密切相关。本研究结果显示,镉可促进HIF-1 α 、p-Akt、p-P70、VEGF mRNA和蛋白表达,与上述研究结果相符。在镉的基础上增加阿托伐他

汀后,HIF-1 α 、p-Akt、p-P70、VEGF mRNA和蛋白相对表达量明显降低,再次证实阿托伐他汀的降脂作用。

综上所述,低浓度镉可促进kdr1:EGFP转基因斑马鱼的动脉粥样硬化进程,相关分子机制与HIF-1 α 、p-Akt、p-P70、VEGF有关,阿托伐他汀可逆转镉的促动脉粥样硬化进程。考虑到本研究目前仅在斑马鱼中进行,可能存在一定的局限性,后续还需要进一步研究是否涉及其他相关分子机制。

参 考 文 献 :

- [1] 庞慧芳,陈伯望,吴超群,等. DNA甲基化在长期空气污染暴露与心血管疾病高危人群血脂水平关系中的中介效应[J]. 环境与职业医学, 2021, 38(1): 10-16.
- [2] 黄素丽,王甜,温莹,等. 深圳某医院中老年体检人群血浆金属浓度与动脉粥样硬化的关联[J]. 环境与职业医学, 2021, 38(10): 1090-1098.
- [3] DIAZ D, UJUETA F, MANSUR G, et al. Low-level cadmium exposure and atherosclerosis[J]. *Curr Environ Health Rep*, 2021, 8(1): 42-53.
- [4] 李柯桦,黄东萍,仇小强,等. 孕妇铅镉锰暴露及金属硫蛋白基因多态性与新生儿出生缺陷的关系[J]. 现代预防医学, 2020, 47(12): 2170-2173.
- [5] MA Y G, SU Q C, YUE C G, et al. The effect of oxidative stress-induced autophagy by cadmium exposure in kidney, liver, and bone damage, and neurotoxicity[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13491.
- [6] 尹云玉,刘奎,汤露,等. 骨髓间充质干细胞可减轻脂多糖所致肾损伤大鼠的细胞焦亡[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(3): 284-288.
- [7] 张璐,李响,冯美卿,等. 替加环素对脂多糖诱导的脓毒症的免疫调节作用[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(2): 149-155.
- [8] HAN J C, ZHANG R, ZHANG X F, et al. Zebrafish model for screening antiatherosclerosis drugs[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9995401.
- [9] 张瑞仙,杨建斌,李建云,等. 2017年云南省720名常住居民血和尿中镉铬水平分析[J]. 现代预防医学, 2021, 48(23): 4392-4396.
- [10] 刘文凤,雷小灿,向琼,等. 烟酰胺单核苷酸对Huh7细胞胆固醇代谢调节作用的研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(8): 668-674.
- [11] International Agency for Research on Cancer. Arsenic, metals, fibres, and dusts: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans (volume 100C)[C]. [2023-09-18]. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C-8.pdf>.
- [12] 贺娜娜,孙金芳,何杰宇,等. 基于贝叶斯模型平均的基准剂量估计及其在白银市人群镉暴露评估中的应用[J]. 环境与职业

- 医学, 2022, 39(9): 1004-1010.
- [13] EFSA. EFSA panel on contaminants in the food chain(CON-TAM); scientific opinion on lead in food[J]. EFSA J, 2010, 8: 151.
- [14] LI S M, WANG Q B, LUO W T, et al. Relationship between maternal heavy metal exposure and congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29(37): 55348-55366.
- [15] LI Q, NISHIJO M, NAKAGAWA H, et al. Relationship between urinary cadmium and mortality in habitants of a cadmium-polluted area: a 22-year follow-up study in Japan[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(21): 3504-3509.
- [16] WANG Z Y, XUE K B, WANG Z S, et al. Effects of e-waste exposure on biomarkers of coronary heart disease (CHD) and their associations with level of heavy metals in blood[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29(33): 49850-49857.
- [17] LIU X, ZHANG D, WU X L, et al. Urinary metals as influencing factors of coronary heart disease among a population in Guangzhou, China[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 241: 113746.
- [18] SEARS C G, POULSEN A H, ELIOT M, et al. Urine cadmium and acute myocardial infarction among never smokers in the Danish diet, cancer and health cohort[J]. Environ Int, 2021, 150: 106428.
- [19] ZHU K, ZHANG Y G, LU Q, et al. Associations of exposure to lead and cadmium with risk of all-cause and cardiovascular disease mortality among patients with type 2 diabetes[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29(51): 76805-76815.
- [20] ZHANG J, WANG X, MA Z B, et al. Associations of urinary and blood cadmium concentrations with all-cause mortality in US adults with chronic kidney disease: a prospective cohort study[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2023, 30(22): 61659-61671.
- [21] LI X, ZHANG D D, ZHAO Y, et al. Correlation of heavy metals' exposure with the prevalence of coronary heart disease among US adults: findings of the US NHANES from 2003 to 2018[J]. Environ Geochem Health, 2023, 45(8): 6745-6759.
- [22] ZHANG J X, OU C W, CHEN M S. Curcumin attenuates cadmium-induced atherosclerosis by regulating trimethylamine-N-oxide synthesis and macrophage polarization through remodeling the gut microbiota[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 244: 114057.
- [23] PERSON R J, TOKAR E J, XU Y Y, et al. Chronic cadmium exposure in vitro induces cancer cell characteristics in human lung cells[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 273(2): 281-288.
- [24] WANG Y, LI Y J, LIU D X. Erythropoietin promoted intraplaque angiogenesis by PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in atherosclerosis[J]. Tissue Cell, 2023, 82: 102084.
- [25] CHEN L, XU B S, LIU L, et al. Cadmium induction of reactive oxygen species activates the mTOR pathway, leading to neuronal cell death[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 50(5): 624-632.
- [26] WEI T S, JIA J, WADA Y, et al. Dose dependent effects of cadmium on tumor angiogenesis[J]. Oncotarget, 2017, 8(27): 44944-44959.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 肖骏琦, 侯庆丰, 江志强, 等. 低浓度镉在 kdrl:EGFP 转基因斑马鱼血管粥样硬化中的作用及其机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(4): 39-44.

Cite this article as: XIAO J Q, HOU Q F, JIANG Z Q, et al. Role and mechanism of low concentration of cadmium in promoting atherosclerosis in kdrl:EGFP transgenic zebrafish[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(4): 39-44.