

论著 DOI: 10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2025.240619

· 实验研究 ·

铅诱导小鼠主动脉内皮细胞向间充质细胞转化

刘苏慧^{1,2}, 洪嘉颖^{2,3}, 梁文熙⁴, 农骐郢², 黄永顺^{1,2}

1. 中山大学公共卫生学院, 广东 广州 510080; 2. 广东省职业病防治院, 广东 广州 510300; 3. 广东药科大学公共卫生学院, 广东 广州 510006; 4. 广州医科大学-中国科学院广州生物医药与健康研究院联合生命科学学院, 广东 广州 510623

摘要: **目的** 探讨铅对小鼠主动脉内皮细胞的活力、形态、功能的影响以及是否诱导细胞发生内皮间充质转化 (EndMT)。**方法** 选择小鼠主动脉内皮细胞 (MAEC) 进行体外培养, 实验设对照组和铅暴露组。铅暴露组加入等体积不同浓度的乙酸铅 [Pb(Ac)₂] 溶液, 使终浓度为 0 ~ 160 μmol/L, 置于细胞培养箱内培养 24、48 h 后, 噻唑蓝 (MTT) 法检测细胞活力, 倒置显微镜观察细胞排列及形态, 硝酸还原酶法检测细胞培养上清一氧化氮 (NO) 浓度, 免疫印迹法 (Western blot) 测定细胞中 EndMT 相关蛋白表达情况 [包括内皮细胞标志物血小板内皮细胞黏附分子 1 (CD31) 和血管内皮钙黏蛋白 (VE-cadherin) 以及间质细胞标志物波形蛋白 (vimentin)、神经钙黏蛋白 (N-cadherin) 和 α-平滑肌肌动蛋白 (α-SMA)], 实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 检测细胞中 EndMT 相关 mRNA 表达情况。**结果** 与对照组相比, 铅暴露组细胞活力明显降低 (均 $P < 0.05$), 细胞培养上清液中 NO 浓度上升 ($P < 0.05$)。显微镜下观察, 铅暴露组细胞整体排列紊乱, 形态由卵圆形向梭形和不规则形转变、“老化”明显。Western blot 和 RT-qPCR 结果均显示, 铅暴露组内皮细胞标志物 CD31、VE-cadherin 的表达水平与对照组相比降低 (均 $P < 0.05$), 而间充质细胞标志物 α-SMA、N-cadherin、vimentin 的表达水平与对照组相比升高 (均 $P < 0.05$)。**结论** 铅能降低小鼠主动脉内皮细胞活力并改变细胞形态, 能诱导内皮细胞向间充质细胞转化。

关键词: 心血管疾病; 铅; 内皮细胞; 内皮间充质转化

中图分类号: R114; R135 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-1326(2025)02-0246-06

引用: 刘苏慧, 洪嘉颖, 梁文熙, 等. 铅诱导小鼠主动脉内皮细胞向间充质细胞转化[J]. 职业卫生与应急救援, 2025, 43(2): 246-251.

Lead-induced transformation of mouse aortic endothelial cells into mesenchymal cells

LIU Suhui^{1,2}, HONG Jiaying^{2,3}, LIANG Wenxi⁴, NONG Qiying², HUANG Yongshun^{1,2} (1. School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 2. Guangdong Province Hospital for Occupational Disease Prevention and Treatment, Guangzhou, Guangdong 510300, China; 3. School of Public Health, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong 510006, China; 4. GMU-GIBH Joint School of Life Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510623, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of lead on the viability, morphology, and function of mouse aortic endothelial cells, as well as whether it induces endothelial-mesenchymal transition (EndMT). **Methods** Mouse aortic endothelial cells (MAEC) were cultured in vitro and divided into a control group and a lead exposure group. The lead exposure group was treated with lead acetate [Pb(Ac)₂] solutions at varying concentrations, with final concentrations of 0 to 160 μmol/L. The cells were incubated for 24 or 48 hours in a cell culture incubator. Cell viability was assessed using the MTT assay, while an inverted microscope was used to observe cell arrangement and morphology. The concentration of nitric oxide (NO) in the cell culture supernatant was determined using the nitrate reductase method. Western blot analysis was conducted to measure the expression of EndMT-related proteins, including endothelial markers [platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31) and vascular endothelial cadherin (VE-cadherin)] and mesenchymal markers [vimentin, neural cadherin (N-cadherin), and alpha-smooth muscle actin (α-SMA)]. Furthermore, real-time quantitative PCR (RT-qPCR) was employed to assess the expression of EndMT-related mRNA. **Results** Compared with the control group, the lead exposure group showed significantly reduced cell viability (all $P < 0.05$) and an increased concentration of NO in the culture supernatant (all $P < 0.05$). Under the inverted microscope, disordered cell arrangement, morphological changes from oval to spindle-shaped and irregular forms, and apparent “aging” were observed in the MAEC of lead-treated groups.

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (22106022); 广东省自然科学基金面上项目 (2023A1515012756)

作者简介: 刘苏慧 (1999—), 女, 硕士在读

通信作者: 黄永顺, E-mail: ysh_huang@126.com

Western blot and RT-qPCR results indicated that the expression levels of endothelial markers (CD31 and VE-cadherin) were significantly decreased(all $P < 0.05$), while those of mesenchymal markers (α -SMA, N-cadherin, and vimentin) were significantly increased(all $P < 0.05$) in the lead exposure group compared with the control group. **Conclusions** Lead could reduce the viability of mouse aortic endothelial cells, alter their morphology, and induce their transformation from endothelial to mesenchymal cells.

Keywords: cardiovascular disease; lead; endothelial cells; endothelial-mesenchymal transition (EndMT)

铅是一种严重危害人体健康的重金属元素,被列为三大重金属污染物之一。职业人群和普通人群均可能通过各种途径接触到铅^[1],对其生殖系统、消化系统、内分泌系统、免疫系统等多个系统产生不良影响^[2]。铅对心血管系统的影响也被广泛关注,大量流行病学和动物实验研究都证实了铅与心血管不良结局的关系^[3-6]。一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种血管舒张剂,内皮细胞功能受损时其分泌会失衡。内皮间充质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndMT)是指内皮细胞失去部分内皮细胞特征并获得间充质细胞某些特征的过程^[7],表现为内皮细胞标志物[血小板内皮细胞黏附分子(CD31)、血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)等]表达水平的降低以及间充质细胞标志物[神经钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(vimentin)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)等]表达水平的增加。EndMT广泛存在于各种器官纤维化过程^[8]和癌症^[7,9]的发生、发展过程中。近年来,在血管中也观察到由 EndMT 导致的纤维化,并可能参与一系列心血管疾病的发生、发展,例如动脉粥样硬化^[10]和肺动脉高压^[11]等。但 EndMT 是否参与铅诱导的心血管不良结局发生、发展过程尚未明确,故本研究拟探讨铅对血管内皮细胞活性及功能的影响,以及铅是否诱导小鼠主动脉内皮细胞(mouse aortic endothelial cells, MAEC)发生内皮间充质转化,以期阐明铅参与心血管疾病的机制研究提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

试剂:小鼠主动脉内皮细胞(MAEC,湖南丰晖生物科技有限公司),乙酸铅(美国 Sigma 公司),标准胎牛血清(FBS)(新西兰 Newzerum 公司),质量分数 0.25% 的 Trypsin-EDTA (美国 gibco 公司),DMEM 高糖培养基(美国 gibco 公司),NO 测定试剂盒(酶法)(南京建成生物工程研究所),全蛋白提取试剂盒(江苏凯基生物技术股份有限公司),5×蛋白上样缓冲液(北京索莱宝科技有限公司),二喹啉甲酸(BCA)蛋白定量测定试剂盒(北京索莱宝科技

有限公司),超敏增强化学发光(ECL)检测试剂盒(江苏凯基生物技术股份有限公司),总 RNA 抽提试剂 TRIzol(美国 Introgen 公司),引物(深圳华大基因股份有限公司),One-Step 反转录试剂盒、qPCR SuperMix 试剂盒(北京全式金生物技术有限公司),鼠抗 CD31、鼠抗 vimentin、鼠抗 VE-cadherin、鼠抗 N-cadherin、兔抗 α -Smooth Muscle Actin、鼠抗 GAPDH(武汉三鹰技术有限公司),噻唑蓝(MTT)细胞增殖及细胞毒性检测试剂盒(合肥白鲨生物科技有限公司),细胞培养基二甲亚砜(DMSO)(北京索莱宝科技有限公司)。

仪器:二氧化碳培养箱(苏州捷美电子有限公司),倒置荧光显微镜(日本 Nikon 公司),全自动酶标仪(广州月利科技有限公司),化学发光成像分析仪(上海天能科技有限公司),LightCycle 96 型实时荧光定量聚合酶链式反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)仪(美国 Roche 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

使用含有质量分数 10% 的胎牛血清、1% 的青霉素-链霉素双抗溶液(100×)的 DMEM 培养基培养 MAEC 细胞,置于 37℃、体积分数 5% 的二氧化碳的细胞培养箱中。待细胞汇合度为 80% 时,进行细胞传代,后续实验均使用第 8~11 代细胞进行。实验期间对照组细胞使用含质量分数 0.5% 的胎牛血清、不含双抗的 DMEM 培养基进行培养,实验组使用含质量分数 0.5% 的胎牛血清、不同浓度的乙酸铅、不含双抗的 DMEM 培养基进行培养。

1.2.2 MTT 法检测药物对 MAEC 细胞增殖的影响

将 MAEC 均匀种植在 96 孔板内,控制每孔细胞数为 1×10^4 个,放入细胞培养箱内培养过夜。待细胞贴壁后,将孔内培养基换成不同浓度的含乙酸铅的培养基,使 96 孔板内细胞暴露 24 h 后的最终铅浓度为 0、5、10、20、40、80、160 $\mu\text{mol/L}$,细胞暴露 48 h 后的最终铅浓度为 0、5、10、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$,终体积均为 200 μL ,每个浓度设置 6 个复孔。在细胞培养箱分别培养 24、48 h 后,每孔加入 10 μL MTT($1 \times$)

溶液,继续培养 4 h,小心吸弃上清液,每孔加入 150 μL DMSO,摇床中低速振荡 10 min 使结晶充分溶解。全自动酶标仪于 490 nm 处测量吸光值(optical density, OD)。细胞存活率计算公式:细胞存活率=[(实验孔 OD 值-空白孔 OD 值)/(阴性对照孔 OD 值-空白孔 OD 值)] $\times 100\%$ 。

1.2.3 倒置显微镜观察细胞形态学变化

将 MAEC 细胞铺于 6 孔细胞培养板中,每孔细胞数为 5×10^5 个,培养过夜。待细胞贴壁后,各孔分别加入 2.5 mL 终浓度为 0、5、10 $\mu\text{mol/L}$ 的含乙酸铅的培养基培养,分别处理细胞 24、48 h,置于倒置显微镜下观察细胞生长状况、细胞形态等指标。

1.2.4 硝酸还原酶法检测细胞培养基上清 NO 含量

收取上述 6 孔细胞培养板中用乙酸铅处理 MAEC 细胞 24、48 h 后的培养基上清,使用 NO 测定试剂盒(酶法)检测细胞培养上清中 NO 浓度,具体操作严格按照说明书进行。

1.2.5 蛋白免疫印迹检测 EndMT 相关蛋白表达水平

使用全蛋白提取试剂盒裂解按上述方法处理 24、48 h 后的细胞,严格按照说明书操作提取总蛋白,使用 BCA 法检测总蛋白浓度,随后使用 $5 \times$ 蛋白上样缓冲液和磷酸盐缓冲液调整各组总蛋白质量浓度至 2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$,70 $^{\circ}\text{C}$ 金属浴 15 min 使蛋白质彻底变性。各组统一上样量为 40 μg ,经浓缩胶、分离胶(含体积分数分别为 5%和 8%的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶)电泳分离蛋白,浓缩胶阶段恒压 80 V 电泳 20 min,分离胶阶段恒压 120 V 电泳 80 min。随后使用湿转法将凝胶上的蛋白转移至聚偏二氟乙烯膜(PVDF 膜),相对分子质量 > 70 kD 的蛋白恒压 100 V 转膜 60 min,相对分子质量 < 70 kD 的蛋白恒流 350 mA 转膜 75 min。PVDF 膜于室温条件下以质量分数 5%的脱脂牛奶封闭 2~3 h,封闭结束后用 TBST 缓冲液漂洗 5 min,加入 VE-cadherin (1:1 000)、CD31 (1:1 000)、N-cadherin (1:1 000)、 α -SMA (1:1 000)、vimentin (1:1 000)、 β -actin (1:3 000) 一抗抗体,4 $^{\circ}\text{C}$ 低温摇床温育过夜。次日回收抗体, TBST 缓冲液漂洗 4 次,每次 5 min,加入与一抗对应的山羊抗兔或山羊抗鼠二抗,室温摇床温育 2 h,再以 TBST 缓冲液漂洗 4 次,每次 5 min。PVDF 膜上加入 A 液、B 液 1:1 混匀的 ECL 发光液,以化学发光成像法分析仪检测目的蛋白条带,Image J 软件对蛋白条带灰度值进行分析,以 β -actin 为内参,计算上述内皮间充质转化相关蛋白的相对表达水平。

1.2.6 实时荧光定量 PCR 检测 EndMT 相关基因表达量

使用 TRIzol 法提取各组细胞总 RNA, NanoDrop 微量定量仪测量 RNA 浓度, One-Step 反转录试剂盒将 RNA 反转录为 1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 的 cDNA, 使用 qPCR SuperMix 试剂盒进行 PCR 扩增反应, 两步法反应条件: 94 $^{\circ}\text{C}$ 、30 s 预变性, 扩增 94 $^{\circ}\text{C}$ 、5 s, 退火 60 $^{\circ}\text{C}$ 、30 s, 扩增和退火步骤进行 40~45 个循环。以 GAPDH 为内参, 根据 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算目的基因相对表达水平。引物由深圳华大基因公司合成, 引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	碱基序列(5'-3')
CD31 上游引物	ACGCTGGTGCTCTATGCAAG
CD31 下游引物	TCAGTTGCTGCCCATTCATCA
VE-cadherin 上游引物	CCACTGCTTTGGGAGCCTT
VE-cadherin 下游引物	GCGAGGTAGCATGTTGGGG
N-cadherin 上游引物	CGCCATCATCGCTATCCTTCTGTG
N-cadherin 下游引物	TTTATCCCGCCGTTTCATCCATACC
α -SMA 上游引物	GTACCACCATGTACCCAGGC
α -SMA 下游引物	GCTGGAAGGTAGACACGGAA
vimentin 上游引物	CGTCCACACGCACCTACAG
vimentin 下游引物	GGGGGATGAGGAATAGAGGCT

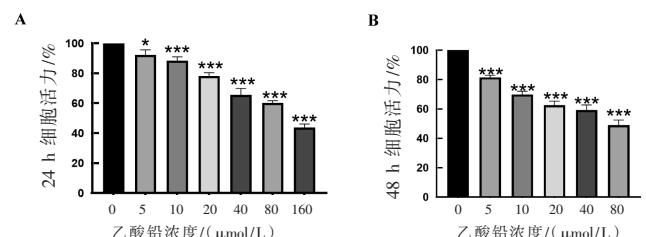
1.2.7 统计学分析

对本研究观察指标均进行 3 次独立重复实验, 使用 GraphPad Prism 软件进行数据分析及绘图。多组间数据的比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 铅对 MAEC 细胞活力的影响

如图 1 所示, MTT 法结果显示, 与对照组相比, 5~160 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的乙酸铅对 MAEC 细胞增殖均有抑制作用($P < 0.05$)。乙酸铅作用于 MAEC 细胞 24 h 的半抑制浓度(IC_{50})为 116.6 $\mu\text{mol/L}$, 48 h 的 IC_{50} 为 73.17 $\mu\text{mol/L}$ 。为了将对实验结果的影响降低到尽可能小, 选用对细胞活力影响较小的低剂量乙酸铅进行后续实验, 即 0、5、10 $\mu\text{mol/L}$ 。



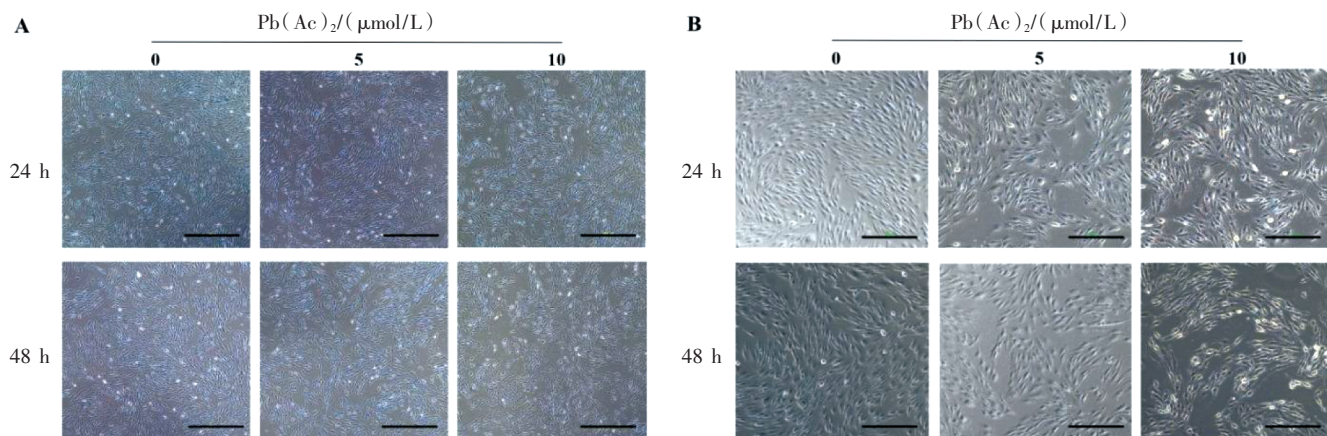
注: A 为乙酸铅暴露 24 h 细胞活力柱状图, B 为乙酸铅暴露 48 h 细胞活力柱状图。与对照组相比, $*P < 0.05$, $***P < 0.001$; $n = 3$ 。

图 1 乙酸铅对 MAEC 细胞活力的影响

2.2 铅对细胞形态的影响

如图 2 所示,正常内皮细胞排列呈现规则铺路石样,加入乙酸铅处理后,在倒置显微镜下观察(放大倍数 100 ×),发现随着铅浓度升高,同一视野下细胞数量减少、排列紊乱(图 2A)。进一步放大视

野(放大倍数 200 ×),观察到随着铅浓度升高,同一视野下细胞数量减少、形态更细长,背景中细胞碎片增多,细胞“老化”形态明显,立体感消失、折光性变差,呈现为更薄的扁平状,细胞开始长角分化,从而成为梭形及其他各种不规则形状(图 2B)。

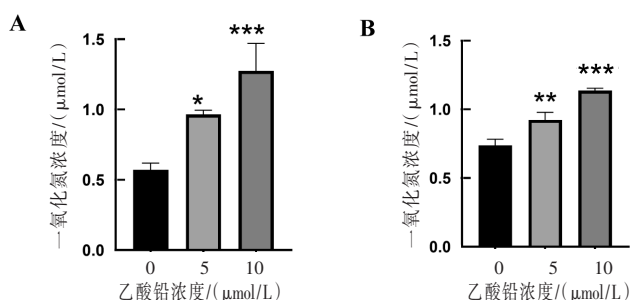


注:A:放大倍数 100 ×,比例尺大小为 500 μm; B:放大倍数 200 ×,比例尺大小为 250 μm。

图 2 乙酸铅对 MAEC 形态的影响

2.3 铅对细胞分泌 NO 的影响

如图 3 所示,与对照组相比,乙酸铅处理细胞 24、48 h 后,细胞培养上清中 NO 浓度升高(均 $P < 0.05$),且与乙酸铅浓度成正比。说明乙酸铅处理 24、48 h 使细胞处于早期炎症应激状态。

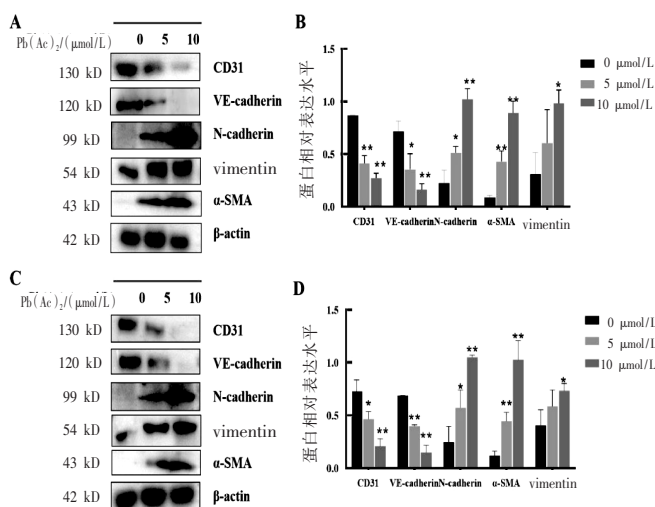


注:A 为乙酸铅暴露 24 h NO 浓度柱状图,B 为乙酸铅暴露 48 h NO 浓度柱状图。与对照组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$; $n = 3$ 。

图 3 乙酸铅处理细胞 24、48 h 后细胞上清 NO 浓度的变化

2.4 铅暴露对 EndMT 相关蛋白表达水平的影响

免疫印迹结果显示,与对照组相比,24、48 h 铅处理组的内皮细胞标志蛋白 VE-cadherin、CD31 表达量减少(均 $P < 0.05$);间充质细胞标志蛋白 N-cadherin、 α -SMA 表达水平升高(均 $P < 0.05$),且与乙酸铅浓度成正比;虽然 5 $\mu\text{mol/L}$ 组的 vimentin 蛋白表达水平与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$),但 10 $\mu\text{mol/L}$ 组的 vimentin 蛋白表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示铅可诱导 MAEC 细胞发生内皮间充质转化。见图 4。



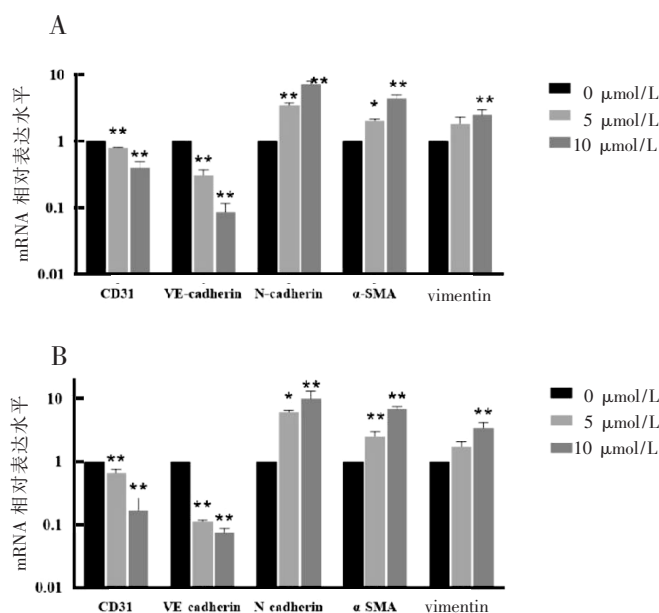
注:A、B 为乙酸铅暴露 24 h EndMT 相关蛋白条带及相对表达量柱状图,C、D 为乙酸铅暴露 48 h EndMT 相关蛋白条带及相对表达量柱状图。与对照组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$; $n = 3$ 。

图 4 不同浓度和时间乙酸铅暴露后细胞 EndMT 相关蛋白表达水平

2.5 铅暴露对 EndMT 相关基因表达水平的影响

如图 5 所示,RT-qPCR 结果显示,内皮间充质转化相关 mRNA 表达水平变化趋势与蛋白表达量变化趋势相同,与对照组相比,除 5 $\mu\text{mol/L}$ 组 vimentin 的 mRNA 表达水平与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)外,其他铅处理组 VE-cadherin、CD31 的 mRNA 表达水平减少(均 $P < 0.01$),而 N-cadherin、 α -SMA、vimentin 的 mRNA 表达水平增多(均 $P < 0.05$),且不同暴露时间下

mRNA 表达水平的升高、降低趋势与乙酸铅浓度成正比。提示乙酸铅暴露可诱导 MAEC 细胞发生内皮间充质转化。



注:A 为乙酸铅暴露 24 h EndMT 相关 mRNA 相对表达水平柱状图,B 为乙酸铅暴露 48 h EndMT 相关 mRNA 相对表达水平柱状图。与对照组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$; $n = 3$ 。

图 5 不同浓度、不同时间乙酸铅暴露后细胞 EndMT 相关基因表达水平

3 讨论

环境中铅主要通过呼吸道和消化道进入血液循环^[12-13],经血液循环传输至各个组织。血管内皮细胞是指覆盖于血管内腔表面,构成血管内膜的一层连续单层扁平细胞,内皮细胞存在于整个脉管系统中,其表面直接与体内的几乎每个系统相互作用,调节血管发育、稳态和发病机制^[14],在血管功能中发挥关键作用。

血管内皮细胞作为血管屏障的第一道防线,与血液中的铅离子直接接触,因此目前关于铅诱导心血管疾病的机制研究大多数关注铅对内皮细胞的损伤^[15]。铅可通过抑制内皮细胞增殖,破坏内皮稳态并促进血管平滑肌细胞增殖,从而影响血管正常功能^[16]。本研究结果表明,不同浓度的乙酸铅溶液分别处理 MAEC 细胞 24、48 h 后均能抑制内皮细胞增殖($P < 0.05$),实验结果与国内相关研究一致^[17]。

NO 是一种小分子气体,在体内由 NO 合酶(NOS)的 3 个不同亚型[神经元 NOS(nNOS)、诱导型 NOS(iNOS)和内皮 NOS(eNOS)]合成,每种亚型都发挥不同的功能。血管内的 NO 主要是由血管内

皮细胞的 eNOS 合成。NO 的正常分泌对于血管收缩功能至关重要,它能够维持基底血管扩张剂的张力,抑制血小板聚集,并减弱白细胞与内皮细胞的黏附。NO 产生的减少是内皮功能损伤的标志之一,并与许多心血管不良事件相关^[18-19]。一些研究^[20]表明,铅暴露会通过调节 NOS 合酶活性降低 NO 的浓度,但本研究发现,与对照组相比,乙酸铅暴露组细胞培养上清 NO 浓度升高,这可能是由于低剂量短时间铅暴露促进了 NOS 合酶的代偿性上调^[21],应属于一种保护机制^[22]。同时,NO 的产生显著增加,会与其他炎症因子一起诱导氧化应激,从侧面反映炎症的存在^[23]。血管炎性微环境是血管炎症疾病链的病理基础,是向亚临床和临床心血管疾病发展的关键转折点^[24]。

本研究发现,低剂量铅促进内皮细胞发生 EndMT。EndMT 是胚胎时期心脏、血管正常发育所需的生理过程^[25],但病理条件下这一过程可能会导致心血管疾病^[26]。EndMT 广泛参与动脉粥样硬化的发生和发展,包括斑块的形成和破裂等。有研究^[27]表明,EndMT 并不是一个永久性的转化结局,而是一个动态可逆性的过程,当细胞表达间充质标志物,但仍包含一些上皮细胞特征时,称为部分 EndMT,这是内皮细胞和间充质细胞标志物表达动态变化的阶段,这提示了对于有 EndMT 参与的疾病,逆转 EndMT 状态可能是一个具有广阔前景的治疗方向。不同性质和强度的刺激因素,可能会在 EndMT 期间产生不同的间充质表型^[28]。已有研究表明,持续的刺激如血管剪切应力^[29]、脂质^[30]、血管紧张素、炎症细胞因子^[31]等都可能触发 EndMT。本研究通过免疫印迹与 RT-qPCR 实验证明,以 5、10 μmol/L 的乙酸铅溶液分别处理 MAEC 细胞后,内皮细胞标志物 VE-cadherin、CD31 的 mRNA 和蛋白表达水平下降,间充质细胞标志物 N-cadherin、α-SMA、vimentin 的 mRNA 和蛋白表达水平上升,表明内皮细胞正在经历 EndMT。

综上所述,本研究发现铅能抑制小鼠主动脉内皮细胞增殖、引起内皮细胞损伤,并诱导小鼠主动脉内皮细胞发生内皮间充质转化,为铅参与心血管疾病的机制研究提供了实验和理论基础,但铅诱导 EndMT 的机制通路有待进一步研究。

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

参考文献

- [1] CHARKIEWICZ A E, BACKSTRAND J R. Lead toxicity and

- pollution in Poland [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(12):4385.
- [2] KLOTZ K, GÖEN T. Human biomonitoring of lead exposure[J]. *Met Ions Life Sci*, 2017, 17:/books/9783110434330/9783110434330-006/9783110434330-006.xml.
- [3] FERREIRA G, SANTANDER A, CHAVARRÍA L, et al. Functional consequences of lead and mercury exposomes in the heart [J]. *Mol Aspects Med*, 2022, 87: 101048.
- [4] VAZIRI N D, GONICK H C. Cardiovascular effects of lead exposure [J]. *Indian J Med Res*, 2008, 128(4): 426-435.
- [5] LANPHEAR B P, RAUCH S, AUINGER P, et al. Low-level lead exposure and mortality in US adults: a population-based cohort study [J]. *Lancet Public Health*, 2018, 3(4): e177-e184.
- [6] PARK Y, HAN J. Blood lead levels and cardiovascular disease risk: results from the Korean national health and nutrition examination survey [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(19): 10315.
- [7] HONG L, DU X, LI W, et al. EndMT: a promising and controversial field [J]. *Eur J Cell Biol*, 2018, 97(7): 493-500.
- [8] TIAN J, ZHANG M, SUO M, et al. Dapagliflozin alleviates cardiac fibrosis through suppressing EndMT and fibroblast activation via AMPK α /TGF- β /Smad signalling in type 2 diabetic rats [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(16): 7642-7659.
- [9] FRANCES J W, BAKER A B, CHITALIA V C, EDELMAN E R. Stromal endothelial cells directly influence cancer progression [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(66): 66ra5.
- [10] ZHANG X, REN Z, JIANG Z. EndMT-derived mesenchymal stem cells: a new therapeutic target to atherosclerosis treatment [J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(4): 755-765.
- [11] BERSI M R, KHOSRAVI R, WUJCIAK A J, et al. Differential cell-matrix mechanoadaptations and inflammation drive regional propensities to aortic fibrosis, aneurysm or dissection in hypertension [J]. *J R Soc Interface*, 2017, 14(136): 20170327.
- [12] JANNETTO P J, COWL C T. Elementary overview of heavy metals [J]. *Clin Chem*, 2023, 69(4): 336-349.
- [13] BEDI N. Lead toxicity: the unbeaten menace [J]. *Indian Pediatr*, 2023, 60(1): 67-69.
- [14] MONTEIRO J P, BENNETT M, RODOR J, et al. Endothelial function and dysfunction in the cardiovascular system: the long non-coding road [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(12): 1692-1704.
- [15] 胡文秀, 付世睿, 许丽辉, 等. 铅对心血管系统的影响及机制研究进展 [J/OL]. (2024-04-20) [2025-01-02]. 环境与健康杂志: 1-5. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1095.R.20240419.1338.002.html>.
- [16] 张逸, 顾爱华. 镉、铅、汞对血管的损伤及其机制研究进展 [J]. *环境与职业医学*, 2020, 37(7): 727-733.
- [17] LI Y, LIU Y, LIU K, et al. Study on the role of CCM3 gene and lead exposure induced neurotoxicity through neurovascular units [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 277: 116269.
- [18] VAZIRI N D, KHAN M. Interplay of reactive oxygen species and nitric oxide in the pathogenesis of experimental lead-induced hypertension [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34(9): 920-925.
- [19] BRYAN N S. Nitric oxide deficiency is a primary driver of hypertension [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 206: 115325.
- [20] METRYKA E, CHIBOWSKA K, GUTOWSKA I, et al. Lead (Pb) exposure enhances expression of factors associated with inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1813.
- [21] VAZIRI N D. Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(2): H454-465.
- [22] ENOGERU A B, IYOH A E N. Role of nitric oxide, TNF- α and caspase-3 in lead acetate-exposed rats pretreated with aqueous rosmarinus officinalis leaf extract [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2024, 202(9): 4021-4031.
- [23] FIORIM J, SIMOES M R, DE AZEVEDO B F, et al. Increased endothelial nitric oxide production after low level lead exposure in rats involves activation of angiotensin II receptors and PI3K/Akt pathway [J]. *Toxicology*, 2020, 443: 152557.
- [24] GOMEZ-MORENO D, ADROVER J M, HIDALGO A. Neutrophils as effectors of vascular inflammation [J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48: 12940.
- [25] 王彩霞, 汪英男. 内皮间质转化在心肌纤维化中的作用及机制研究进展 [J]. *河南医学研究*, 2023, 32(10): 1916-1920.
- [26] ZHANG L, HE J, WANG J, et al. Knockout RAGE alleviates cardiac fibrosis through repressing endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) mediated by autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 470.
- [27] SHU D Y, BUTCHER E, SAINT-GENIEZ M. EMT and EndMT: emerging roles in age-related macular degeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4271.
- [28] EVRARD S M, LECCE L, MICHELIS K C, et al. Endothelial to mesenchymal transition is common in atherosclerotic lesions and is associated with plaque instability [J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 11853.
- [29] MOONEN J R, LEE E S, SCHMIDT M, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to fibro-proliferative vascular disease and is modulated by fluid shear stress [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 108(3): 377-386.
- [30] 刘炎东, 杨复唐, 邹思力, 等. 一种改良的小鼠颈动脉不稳定粥样硬化斑块模型构建方法 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(4): 272-278.
- [31] TESTAI L, BRANCALEONE V, FLORI L, et al. Modulation of EndMT by hydrogen sulfide in the prevention of cardiovascular fibrosis [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(6): 910.

收稿日期: 2025-01-02