

二噁英暴露所致心血管损害及其机制的研究进展

张庄, 曹丽敏, 陈卫红

华中科技大学同济医学院公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系, 环境与健康教育部重点实验室, 国家环境保护环境与健康重点实验室(武汉), 湖北 武汉 430030

摘要:

多氯二苯并二噁英/呋喃(简称二噁英)是来源于人类活动和工业排放的持久性环境污染物, 可经由食物链层层富集, 在人体内蓄积, 造成多种健康损害, 包括心血管损害。近年来, 心血管疾病一直是造成我国及全球死亡的首要原因。因此, 本文着眼于二噁英的心血管系统毒性, 对相关流行病学及毒理学文献进行了综述。首先, 本文回顾了已有的流行病学报道, 归纳了二噁英暴露分别与高血压、缺血性心脏病、其他心血管不良结局的发(患)病率和死亡率的关联性研究。其次, 本文总结了二噁英致心血管毒性的毒理学研究, 提示二噁英可引起实验动物发生动脉粥样硬化性改变、血压水平改变、心肌结构及舒缩功能改变。最后, 本文简述了既往文献发现的二噁英所致心血管系统毒性的可能机制, 包括芳香烃受体介导、引起氧化损伤、激活炎症反应及造成脂质代谢紊乱等相关通路。以上归纳与综述提示, 二噁英暴露会对实验动物及人类的心血管系统造成不良影响, 增加心血管疾病的患病风险, 但其具体机制尚未明确。

关键词: 二噁英; 心血管疾病; 高血压; 缺血性心脏病; 流行病学; 毒理学

Research progress on PCDD/Fs-induced cardiovascular damage and related mechanisms

ZHANG Zhuang, CAO Li-min, CHEN Wei-hong (Department of Occupational and Environmental Health, Key Laboratory of Environment and Health, Ministry of Education, and State Key Laboratory of Environmental Health (Incubating), School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China)

Abstract:

Polychlorinated dibenzo-dioxins and polychlorinated dibenzo-furans (PCDD/Fs) are persistent organic pollutants derived from anthropogenic activities and industrial processes, and can be bio-magnified through food chain and bio-accumulate in human bodies, causing various adverse health effects, including cardiovascular impairments. Cardiovascular diseases have been the leading cause of death in China and across the world. Focusing on cardiovascular toxicity of PCDD/Fs, related epidemiological and toxicological studies were reviewed in the present paper. First, epidemiological studies showed associations between PCDD/Fs exposure and the incidence/prevalence and mortality rates of hypertension, ischemic heart disease, and other adverse cardiovascular outcomes. Second, toxicological studies showed that PCDD/Fs caused atherosclerosis formation and changes of blood pressure levels, myocardial structure, and cardiac contractility. Last, previously proposed mechanisms on the cardiovascular toxicity of PCDD/Fs included activating aryl hydrocarbon receptor, oxidative stress, or inflammation, and disturbing lipid metabolism. Above summaries indicated that PCDD/Fs exposure would induce adverse effects on the cardiovascular systems of animals and humans, and elevate the risk of cardiovascular diseases. However, the specific mechanisms remain to be elucidated.

Keywords: dioxin; cardiovascular disease; hypertension; coronary heart disease; epidemiology; toxicology

多氯代二苯并二噁英/呋喃(polychlorinated dibenzo-dioxins and polychlorinated dibenzofurans, PCDD/Fs, 简称二噁英)是一类脂溶性的卤代芳香族化合物, 主要来源于人类活动和工业生产。由于其在自然界中几乎不发生降解, 可长期存

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.19257

组稿专家

陈卫红(华中科技大学同济医学院公共卫生学院)
E-mail: wchen@mails.tjmu.edu.cn
殷浩文(上海市检测中心生物与安全实验室)
E-mail: yinhaowen@126.com

基金项目

环保公益性行业科研专项(201309046); 中央高校基本科研业务费专项资金资助(HUST2016JCTD116)

作者简介

张庄(1992—), 女, 研究生;
E-mail: doremyzz@hust.edu.cn

通信作者

陈卫红, E-mail: wchen@mails.tjmu.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-04-19

录用日期 2019-07-04

文章编号 2095-9982(2019)11-1024-07

中图分类号 R12

文献标志码 A

► 引用

张庄, 曹丽敏, 陈卫红. 二噁英暴露所致心血管损害及其机制的研究进展[J]. 环境与职业医学, 2019, 36(11): 1024-1030.

► 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19257

Funding

This study was funded.

Correspondence to

CHEN Wei-hong, E-mail: wchen@mails.tjmu.edu.cn

Competing interests None declared

Received 2019-04-19

Accepted 2019-07-04

► To cite

ZHANG Zhuang, CAO Li-min, CHEN Wei-hong. Research progress on PCDD/Fs-induced cardiovascular damage and related mechanisms[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(11): 1024-1030.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19257

在于环境中,因此也被称为持久性有机污染物。二噁英被排放入环境介质后,会经由食物链层层富集,从而在人体内蓄积,造成不容忽视的健康影响,包括皮肤毒性、神经毒性、生殖毒性、内分泌干扰毒性和免疫毒性等^[1-2]。既往研究发现,二噁英也具有心血管系统毒性,可能引起心血管疾病^[3]。

心血管疾病主要指高血压病、缺血性心脏病和风湿性心脏病等,是造成我国及全球死亡的首要原因。2015年我国心血管疾病的死亡占全部死因的40%以上^[4]。最新的全球疾病负担研究显示,2017年全球共有1779万人死于心血管疾病,较2007年上升了21.1%^[5]。随着全球工业化进程的加速,除吸烟、血脂代谢异常、肥胖等传统危险因素外,二噁英等环境污染物质在心血管疾病发生发展中的作用日益受到关注^[6]。本文通过文献检索汇总了二噁英与心血管疾病关联的流行病学研究及二噁英心血管毒性的毒理学研究,并综述了二噁英致心血管损害的可能机制。

1 二噁英所致心血管损害的研究进展

1.1 流行病学研究进展

二噁英在自然界中的本底值极低,环境中的二噁英几乎全部来自人类活动,特别是工业生产过程。其主要来源包括:化工、农药等含氯化合物生产,垃圾焚烧,冶金和铸造等工业过程中的排放^[7]。因此,二噁英健康危害的流行病学研究主要在职业暴露人群或泄露事件的受害者中开展,普通人群研究较少。已有的流行病学研究显示,二噁英与高血压、缺血性心脏病、其他心血管不良结局以及全部心血管疾病的发(患)病率和死亡率存在关联性。

1.1.1 二噁英与高血压 高血压是脑卒中和冠心病的主要危险因素。2012年中国18岁以上居民高血压患病率达25.2%^[4]。研究发现,二噁英在高暴露甚至普通人群中与高血压的发生和死亡有关。1961—1971年,超过4000万L含2,3,7,8-四氯二苯并二噁英(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, TCDD, 二噁英中毒性最强的一类)的落叶剂“橙剂”作为化学毒物用于越南战争,造成参战士兵暴露于极高剂量的“橙剂”^[8]。对这些越战老兵的研究发现,高浓度的血清TCDD是发生高血压的危险因素($RR=1.14$, $95\%CI: 1.02\sim 1.28$)^[9]。1979年的中国台湾“油症”事件中,与未摄入受PCDFs和多氯联苯(polychlorinated biphenyl, PCBs)污染米糠油的邻居对照相比,“油症”受害者发

生高血压和心血管疾病的风险有轻度升高的趋势(差异尚未呈现统计学意义),但其中患氯痤疮的女性居民发生高血压的风险是未患氯痤疮的对照的3.5倍($95\%CI: 1.7\sim 7.2$)^[10]。

二噁英的工业排放也会给工厂周边居民心血管系统健康造成不良影响。Huang等^[11]对居住在中国台湾地区某废弃五氯苯酚工厂周边的2898名居民的研究显示,血清PCDDs/PCDFs含量高的人群中高血压的患病率明显高于血清PCDDs/PCDFs含量低的人群。该团队的另一研究纳入了该人群中1490名研究对象,结果显示,校正混杂因素后,舒张压水平随血清PCDD/Fs含量升高而升高($b=0.018$, $P=0.006$)^[12]。

随着工业污染日益加重,二噁英已广泛存在于环境中,并经食物链放大,富集于生物体,导致远离排放源的普通人群体内也蓄积有一定量的二噁英。Ha等^[13]对1999—2002年间参与美国健康营养调查项目的普通居民血清中的21种环境污染物质进行了测定,其中包含3种PCDDs和3种PCDFs。以新发高血压作为结局的研究($n=524$)显示,女性中高血压发生率、收缩压水平随血清PCDDs和PCDFs升高均呈升高趋势,脉压也与血清PCDFs水平呈现一定相关性。然而在男性中未发现上述关联性,提示PCDD/Fs与高血压的关联性可能具有性别差异。

既往对二噁英暴露与高血压死亡率的关联性研究结果尚无定论。1976年发生在意大利塞维索地区的三氯苯酚工厂爆炸事故导致数千居民暴露于大量的TCDD。Pesatori等^[14]的研究显示,与未受污染的对照地区相比,TCDD污染地区女性居民高血压死亡率升高(土壤TCDD质量浓度为 $15.5\sim 580.4\mu\text{g}/\text{m}^2$ 的极高污染区: $RR=3.6$, $95\%CI: 1.2\sim 11.4$;土壤TCDD质量浓度为 $0.9\sim 1.4\mu\text{g}/\text{m}^2$ 的较轻污染地区: $RR=1.6$, $95\%CI: 1.2\sim 2.0$)。然而一项队列研究对芬兰1909名喷洒含TCDD农药的工人进行了为期18年的随访,却并未发现明显关联^[15]。研究结果的不一致性可能与有限的样本量、暴露年限及健康工人效应有关。

1.1.2 二噁英与缺血性心脏病 缺血性心脏病是一类重要的心血管疾病。全球疾病负担研究显示,2017年缺血性心脏病造成的死亡损失生存年已达全球死因之首^[5]。相关研究主要探讨二噁英与缺血性心脏病死亡率的关系。塞维索事故的研究显示,土壤TCDD质量浓度为 $0.9\sim 1.4\mu\text{g}/\text{m}^2$ 的较轻污染地区居民慢性缺血性心脏病的死亡率较对照组升高(男性 $RR=1.4$,

95% *CI* : 1.1~1.7 ; 女性 *RR*=1.3, 95% *CI* : 1.0~1.5), 而土壤 TCDD 质量浓度为 15.5~580.4 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 的极高污染区仅在男性中发现这一关联 (*RR*=3.0, 95% *CI* : 1.2~7.3)^[14]。一项综述了 1939—1992 年 12 个国家的 36 个职业 TCDD 暴露人群队列死亡率的^[15]研究显示, TCDD 暴露工人缺血性心脏病的死亡风险是非暴露工人的 1.67 倍 (95% *CI* : 1.23~2.26)^[16]。Steenland 等^[17] 分析了美国 12 个工厂 5 132 名二噁英作业工人的 TCDD 累积暴露量和缺血性心脏病的关联性, 结果显示, 与普通人群相比, 该研究人群中缺血性心脏病的标化死亡比 (standard mortality ratio, *SMR*) 随累积 TCDD 暴露量的升高显示出较弱的升高趋势 (*P*=0.14) ; 当以研究对象最低暴露分位为参照时, Cox 回归分析显示缺血性心脏病的 *SMR* 随累积 TCDD 暴露分位的升高呈现明显的升高趋势 (*P*<0.001)。但德国的一项回顾性队列研究对 243 名三氯苯酚生产车间清理工人进行了 39 年的随访, 并未发现 TCDD 暴露与缺血性心脏病死亡的关联^[18]。该研究样本量较小可能是造成与前述研究结果不一致的原因之一。

1.1.3 二噁英与其他心血管不良结局 除上述两种主要心血管疾病外, 有报道分析了二噁英与心电图异常、风湿性心脏病、弗雷明汉心血管疾病十年风险评分升高和颈动脉斑块形成等其他心血管不良结局的关联性。对“橙剂”暴露的越战士兵的研究发现, 高血清 TCDD 浓度与心电图非特异性 ST 段和 T 波改变存在关联性 (*RR*=1.20, 95% *CI* : 1.03~1.40)^[9]。塞维索事故中, 严重污染地区女性居民的慢性风湿性心肌病死亡率是对照居民的 15.8 倍 (95% *CI* : 4.9~50.4)。纳入中国台湾地区某废弃五氯苯酚工厂周边 914 名居民的横断面研究^[19] 显示, 居民弗雷明汉心血管疾病十年风险评分随血清 PCDD/Fs 浓度升高而升高, 提示中高水平的 PCDD/Fs 暴露与未来罹患心血管疾病的风险有关。Lee 等^[20] 在瑞典 70 岁以上的普通老年人队列中发现, 超声检查所得的颈动脉斑块数和颈动脉内膜中膜复合体灰度中值随血清八氯代二苯并-对-二噁英含量升高而升高。

1.1.4 二噁英与全心血管疾病 尚有一些研究未对心血管疾病的种类进行区分, 旨在探究二噁英暴露与全部心血管疾病发生和死亡的关联性。台湾“油症”事件的流行病学研究显示, “油症”受害者发生心血管疾病的风险较对照有非显著性的轻度升高, 患氯痤疮的女性居民心血管疾病发生风险是未患氯痤疮居民

的 3.0 倍 (95% *CI* : 1.5~8.6)^[10]。美国健康营养调查项目的一项研究 (*n*=889) 显示, 普通居民中自报心血管疾病的患病率随血清 PCDDs 浓度升高而升高, 和最低血清 PCDDs 分位相比, 处于第二、三、四分位者患心血管疾病的 *OR* 值分别是 1.4、1.7 和 1.9 (*P*_{趋势}=0.07)。但该研究未发现血清 PCDFs 与自报心血管疾病的关联性^[21]。

诸多研究还探讨了二噁英暴露与心血管疾病死亡的关联性。“橙剂”暴露的越战士兵^[9] 和塞维索严重 TCDD 污染地区居民^[14] 的心血管疾病死亡率较对照组均有升高。20 世纪 40 到 80 年代, 英国哥伦比亚地区曾广泛使用含有 PCDDs 的氯酚盐作为林业除真菌剂。一项纳入了哥伦比亚 26 487 名锯木工人的回顾性队列研究显示, 使用氯酚盐的工人循环系统疾病的标化死亡率是哥伦比亚一般男性人口的 1.14 倍 (95% *CI* : 1.10~1.18)^[22]。前述纳入了全球 36 个职业 TCDD 暴露人群队列的综述显示, TCDD 暴露是循环系统疾病死亡的危险因素 (*RR*=1.51, 95% *CI* : 1.17~1.96)^[16]。美国健康营养调查项目中美国普通居民研究显示, 校正混杂因素后, 心血管疾病死亡率随血清二噁英毒性当量浓度分位的升高而升高^[23]。

但一项对新西兰 1 025 名含 TCDD 除草剂生产工人和 703 名喷洒工人分别进行的 31 年和 27 年随访研究, 并未发现工人心血管疾病的 *SMR* 升高, 喷洒工人的 *SMR* 甚至有所降低 (*SMR*=0.52, 95% *CI* : 0.36~0.73)。前述对德国三氯苯酚生产车间清理工人^[18] 及芬兰农药喷洒工人^[15] 的随访均未发现 TCDD 暴露与心血管疾病死亡率的关联性。几项样本量较小的横断面研究也未发现 TCDD 暴露与心血管系统疾病患病或死亡率的关联性^[25-26]。研究结果的不一致性可能与研究设计或样本量有关。此外, 职业人群可能存在的健康工人效应, 研究对象的体力劳动强度以及吸烟、饮食情况也可干扰结果。

上述流行病学研究表明, 二噁英会对暴露人群的心血管系统造成一定损害, 升高高血压、缺血性心脏病等心血管疾病的发生风险。但不同暴露水平、不同种类二噁英可能影响不同心血管疾病, 且其关联性可能存在性别差异。

1.2 毒理学研究进展

诸多毒理学研究也发现了二噁英类物质对动物心血管系统的影响。TCDD 作为二噁英类物质中毒性最强的一种, 是研究者染毒动物及细胞的主要选择。多项研究显示, TCDD 染毒会导致实验动物心血管组

织发生动脉粥样硬化样改变。1984年, Lovati等^[27]发现单次TCDD染毒的家兔血清及主动脉组织中甘油三酯水平升高。此外, Brewster等^[28]还观察到单次腹腔注射TCDD染毒后20d的家兔主动脉出现前动脉粥样硬化形成的形态学改变:动脉内皮完整性消失,巨噬细胞及泡沫细胞样结构出现。在小鼠中也能观察到类似的改变。Dalton等^[29]的研究显示,TCDD染毒的C57BL/6J小鼠血清甘油三酯水平升高。TCDD处理的C57BL/6J小鼠血管平滑肌细胞增生及凋亡相关基因发生改变。而对*ApoE*基因敲除的*ApoE* (-/-)小鼠进行TCDD亚慢性染毒发现,染毒*ApoE* (-/-)小鼠动脉粥样硬化斑块形成的时间提前,严重程度增加。类似现象在Shan等^[30]的研究中也被证实,提示TCDD可能会加快动脉粥样硬化性疾病的进展。

有研究观察到TCDD染毒会对动物血压产生影响。Kopf等^[31]通过亚慢性染毒发现C57BL/6小鼠的血压较对照组升高。对SD大鼠进行的TCDD短期毒性作用实验也得到相似结果^[27]。Dalton等^[29]以5 μg/(kg·d)的剂量对C57BL/6小鼠进行连续3d的染毒,观察到染毒组平均尾动脉血压升高。而Hermansky^[32]以40 μg/(kg·d)的剂量对SD大鼠进行连续3d的染毒,却发现染毒组血压较对照组降低。这提示TCDD染毒会对实验动物的血压造成影响,但其影响可能与染毒剂量或受试动物种属有关。

TCDD对动物的心肌组织也会造成影响。Buu-Hoi等^[33]通过腹腔注射TCDD单次染毒Wistar大鼠,发现大鼠心脏出现心肌纤维消失、间质多核浸润和心脏瓣膜炎的病理学改变。慢性毒性试验中,Kociba等^[34]也发现TCDD经口慢性染毒的雌性SD大鼠较对照组更易出现心肌病变,Jokinen等^[35]的研究同样发现了TCDD慢性染毒会引起SD大鼠心肌病变及慢性动脉炎,且发生率与染毒剂量呈现剂量-反应关系。对心肌生理舒缩能力的研究显示,单次半数致死量剂量TCDD对豚鼠染毒20d后取其心房,观察到心房肌收缩力下降,对异丙肾上腺素的敏感性降低^[36]。而在高剂量的TCDD单次染毒7d后的SD大鼠上却并未观察到心脏机械舒缩功能的改变^[37],提示TCDD对心脏舒缩能力的影响可能与染毒剂量或受试动物种属有关。

2 二噁英心血管毒性的可能机制

二噁英导致心血管疾病的机制尚未完全探明。根

据既往毒理学研究结果,二噁英的心血管毒性可能与芳香烃受体介导、氧化损伤发生、炎症反应激活及脂质代谢异常有关。

2.1 芳香烃受体介导

目前一般认为二噁英的毒性作用主要通过激活其受体——芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)介导。二噁英进入细胞质后与AhR结合并活化AhR,受体-配体复合物进而与转录因子芳香烃受体核转移蛋白结合,该复合物转移至细胞核从而发挥作用。AhR可以调控心血管系统的发育和增殖,敲除和上调后均会影响心血管系统的正常功能^[38-39]。二噁英的心血管毒性部分与AhR有关,但AhR的具体作用和角色尚有争议。有研究发现,AhR可以介导二噁英所致的心血管系统毒性^[40],同时,AhR对二噁英引起的某些心血管不良效应的保护作用也有报道^[41]。

2.2 氧化损伤

氧化损伤是许多心血管疾病的共同表现^[42]。二噁英引起的心血管毒性与氧化损伤有关。一方面,二噁英可以诱导体内活性氧生成增多。主要途径包括以下三种。首先,二噁英通过激活AhR,上调细胞色素P450的表达,尤其是CYP1A1亚家族。血管内皮细胞中CYP1A1的过表达会引起超氧化物阴离子、过氧化氢等活性氧的形成,从而引起内皮细胞功能紊乱^[43]。其次,二噁英会影响线粒体腺苷三磷酸敏感性钾离子通道的功能^[44],引起线粒体呼吸链电子传递失能,从而诱导机体活性氧的生成增多。最后,二噁英可以通过促进内皮型一氧化氮合成酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的脱偶联,造成活性氧增多。研究表明,TCDD可以通过AhR的持续激活,降低eNOS的关键辅助因子——四氢生物蝶呤的水平,造成eNOS的脱偶联^[45],从而产生活性氧。另一方面,二噁英会造成谷胱甘肽过氧化酶和超氧化物歧化酶等抗氧化物质减少^[46]。机体氧化与抗氧化状态的失衡导致氧化损伤的发生,造成血管内皮细胞功能紊乱^[31],心脏组织发生脂质过氧化^[32]。

2.3 炎症反应

炎症反应也参与了二噁英的心血管毒性。二噁英可引起白细胞介素1β和肿瘤坏死因子α等炎症因子的释放^[47],介导炎症反应的发生,引起巨噬细胞基质金属蛋白酶和血管内皮细胞及平滑肌细胞中单核细胞趋化蛋白-1高表达^[48],促进血管重塑和血管内皮巨噬细胞浸润。高炎症水平导致的脂质代谢紊乱也会

进一步促进巨噬细胞向泡沫细胞转化。

2.4 脂质代谢紊乱

脂质代谢异常是心血管疾病的重要危险因素^[49]。二噁英引起的脂质代谢紊乱也是其心血管毒性的致病机制之一。除上述二噁英引起的氧化应激可导致脂质代谢紊乱外, TCDD还可以影响载脂蛋白C与脂蛋白脂肪酶的相互作用, 并影响低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白的二级结构, 造成脂质代谢紊乱^[50]。TCDD还可以下调巨噬细胞的C型1类尼曼匹克蛋白(Niemann-Pick disease type C1 protein, NPC1)的表达^[51]。NPC1参与胆固醇从胞内向胞膜转运的过程, 可以抑制胆固醇在胞内堆积。TCDD可能通过抑制NPC1表达, 促进巨噬细胞脂质堆积。

2.5 其他机制

二噁英还可能通过改变心肌细胞正常离子流^[52]、引起血管内皮细胞凋亡^[53]、心脏纤维化^[54]等其他途径引起心血管毒性。

3 总结

综上所述, 诸多流行病学研究显示, 二噁英暴露会对实验动物及人类的心血管系统造成不良影响, 增加心血管疾病的患病风险。其具体机制尚不明确, 可能与芳香烃受体介导、氧化损伤、炎症反应、脂质代谢紊乱等通路有关。近年来随着工业污染的加重, 二噁英的排放导致职业人群与远离暴露源的一般人群均受不同程度的污染, 降低二噁英工业排放的重要性不言而喻。此外, 二噁英致心血管疾病的具体机制亟待进一步探究。

参考文献

- [1] POHJANVIRTA R, TUOMISTO J. Short-term toxicity of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in laboratory animals: effects, mechanisms, and animal models [J]. *Pharmacol Rev*, 1994, 46 (4): 483-549.
- [2] KOGEVINAS M. Human health effects of dioxins: cancer, reproductive and endocrine system effects [J]. *Hum Reprod Update*, 2001, 7 (3): 331-339.
- [3] MOHSENZADEH MS, ZANJANI BR, KARIMI G. Mechanisms of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-induced cardiovascular toxicity: an overview [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 282: 1-6.
- [4] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2017》概要 [J]. *中国循环杂志*, 2018, 33 (1): 1-8.
- [5] GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10159): 1736-1788.
- [6] LIND L, LIND P M. Can persistent organic pollutants and plastic-associated chemicals cause cardiovascular disease? [J]. *J Intern Med*, 2012, 271 (6): 537-553.
- [7] KULKARNI PS, CRESPO JG, AFONSO CA. Dioxins sources and current remediation technologies—a review [J]. *Environ Int*, 2008, 34 (1): 139-153.
- [8] The National Academies. The air force health study assets research program [R]. Washington DC: National Academy of Sciences.
- [9] CALVERT GM, WALL DK, SWEENEY MH, et al. Evaluation of cardiovascular outcomes among U.S. workers exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin [J]. *Environ Health Perspect*, 1998, 106 Suppl 2: 635-643.
- [10] WANG SL, TSAI PC, YANG CY, et al. Increased risk of diabetes and polychlorinated biphenyls and dioxins: a 24-year follow-up study of the Yucheng cohort [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31 (8): 1574-1579.
- [11] HUANG CY, WU CL, WU JS, et al. Association between blood dioxin level and chronic kidney disease in an endemic area of exposure [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (3): e0150248.
- [12] CHANG JW, OU HY, CHEN HL, et al. Interrelationship between exposure to PCDD/Fs and hypertension in metabolic syndrome in Taiwanese living near a highly contaminated area [J]. *Chemosphere*, 2010, 81 (8): 1027-1032.
- [13] HA MH, LEE DH, SON HK, et al. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and prevalence of newly diagnosed hypertension: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002 [J]. *J Hum Hypertens*, 2009, 23 (4): 274-286.
- [14] PESATORI AC, ZOCCHETTI C, GUERCILENA S, et al. Dioxin exposure and non-malignant health effects: a mortality study [J]. *Occup Environ Med*, 1998, 55 (2): 126-131.
- [15] ASP S, RIIHIMÄKI V, HERNBERG S, et al. Mortality and cancer morbidity of Finnish chlorophenoxy herbicide applicators: an 18-year prospective follow-up [J]. *Am J Ind*

- Med, 1994, 26 (2) : 243-253.
- [16] VENA J, BOFFETTA P, BECHER H, et al. Exposure to dioxin and nonneoplastic mortality in the expanded IARC international cohort study of phenoxy herbicide and chlorophenol production workers and sprayers [J]. Environ Health Perspect, 1998, 106 Suppl 2 : 645-653.
- [17] STEENLAND K, PIACITELLI L, DEDDENS J, et al. Cancer, heart disease, and diabetes in workers exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin [J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91 (9) : 779-786.
- [18] OTT M G, ZOBEL A. Cause specific mortality and cancer incidence among employees exposed to 2, 3, 7, 8-TCDD after a 1953 reactor accident [J]. Occup Environ Med, 1996, 53 (9) : 606-612.
- [19] CHANG J W, CHEN H L, CHANG C C, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in people exposed to moderate to high levels of dioxin [J]. J Hazard Mater, 2011, 198 : 317-322.
- [20] LEE D H, LIND P M, JACOBS D R JR, et al. Background exposure to persistent organic pollutants predicts stroke in the elderly [J]. Environ Int, 2012, 47 : 115-120.
- [21] HA M H, LEE D H, JACOBS D R JR. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and self-reported cardiovascular disease prevalence : results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002 [J]. Environ Health Perspect, 2007, 115 (8) : 1204-1209.
- [22] HERTZMAN C, TESCHKE K, OSTRY A, et al. Mortality and cancer incidence among sawmill workers exposed to chlorophenolate wood preservatives [J]. Am J Public Health, 1997, 87 (1) : 71-79.
- [23] LIN Y S, CAFFREY J L, HSU P C, et al. Environmental exposure to dioxin-like compounds and the mortality risk in the U.S. population [J]. Int J Hyg Environ Health, 2012, 215 (6) : 541-546.
- [24] 't MANNETJE A, MCLEAN D, CHENG S, et al. Mortality in New Zealand workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins [J]. Occup Environ Med, 2005, 62 (1) : 34-40.
- [25] BOND G G, OTT M G, BRENNER F E, et al. Medical and morbidity surveillance findings among employees potentially exposed to TCDD [J]. Br J Ind Med, 1983, 40 (3) : 318-324.
- [26] MOSES M, LILIS R, CROW K D, et al. Health status of workers with past exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in the manufacture of 2, 4, 5-trichlorophenoxyacetic acid : comparison of findings with and without chloracne [J]. Am J Ind Med, 1984, 5 (3) : 161-182.
- [27] LOVATI M R, GALBUSSERA M, FRANCESCHINI G, et al. Increased plasma and aortic triglycerides in rabbits after acute administration of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1984, 75 (1) : 91-97.
- [28] BREWSTER D W, BOMBICK D W, MATSUMURA F. Rabbit serum hypertriglyceridemia after administration of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) [J]. J Toxicol Environ Health, 1988, 25 (4) : 495-507.
- [29] DALTON T P, KERZEE J K, WANG B, et al. Dioxin exposure is an environmental risk factor for ischemic heart disease [J]. Cardiovasc Toxicol, 2001, 1 (4) : 285-298.
- [30] SHAN Q, WANG J, HUANG F, et al. Augmented atherogenesis in ApoE-null mice co-exposed to polychlorinated biphenyls and 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 276 (2) : 136-146.
- [31] KOPF P G, HUWE J K, WALKER M K. Hypertension, cardiac hypertrophy, and impaired vascular relaxation induced by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin are associated with increased superoxide [J]. Cardiovasc Toxicol, 2008, 8 (4) : 181-193.
- [32] HERMANSKY S J, HOLCSLAW T L, MURRAY W J, et al. Biochemical and functional effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on the heart of female rats [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1988, 95 (2) : 175-184.
- [33] BUU-HOÏ N P, CHANH P H, SESQUÉ G, et al. Organs as targets of "dioxin" (2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin) intoxication [J]. Naturwissenschaften, 1972, 59 (4) : 174-175.
- [34] KOCIBA R J, KEYES D G, BEYER J E, et al. Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in rats [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1978, 46 (2) : 279-303.
- [35] JOKINEN M P, WALKER N J, BRIX A E, et al. Increase in cardiovascular pathology in female Sprague-Dawley rats following chronic treatment with 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and 3, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl [J]. Cardiovasc Toxicol, 2003, 3 (4) : 299-310.
- [36] BREWSTER D W, MATSUMURA F, AKERA T. Effects of 2, 3,

- 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on guinea pig heart muscle [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1987, 89 (3) : 408-417.
- [37] KELLING CK, MENAHAN LA, PETERSON RE. Effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin treatment on mechanical function of the rat heart [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1987, 91 (3) : 497-501.
- [38] VASQUEZ A, ATALLAH-YUNES N, SMITH FC, et al. A role for the aryl hydrocarbon receptor in cardiac physiology and function as demonstrated by AhR knockout mice [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2003, 3 (2) : 153-163.
- [39] MEHRABI M, STEINER GE, DELLINGER C, et al. The arylhydrocarbon receptor (AhR), but not the AhR-nuclear translocator (ARNT), is increased in hearts of patients with cardiomyopathy [J]. *Virchows Arch*, 2002, 441 (5) : 481-489.
- [40] PROCHÁZKOVÁ J, KABÁTKOVÁ M, ŠMERDOVÁ L, et al. Aryl hydrocarbon receptor negatively regulates expression of the plakoglobin gene (*Jup*) [J]. *Toxicol Sci*, 2013, 134 (2) : 258-270.
- [41] KURITA H, CARREIRA VS, FAN Y, et al. Ah receptor expression in cardiomyocytes protects adult female mice from heart dysfunction induced by TCDD exposure [J]. *Toxicology*, 2016, 355-356 : 9-20.
- [42] FORRESTER SJ, KIKUCHI DS, HERNANDES MS, et al. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling [J]. *Circ Res*, 2018, 122 (6) : 877-902.
- [43] KOPF PG, SCOTT JA, AGBOR LN, et al. Cytochrome P4501A1 is required for vascular dysfunction and hypertension induced by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin [J]. *Toxicol Sci*, 2010, 117 (2) : 537-546.
- [44] PEREIRA SP, PEREIRA GC, PEREIRA CV, et al. Dioxin-induced acute cardiac mitochondrial oxidative damage and increased activity of ATP-sensitive potassium channels in Wistar rats [J]. *Environ Pollut*, 2013, 180 : 281-290.
- [45] ANDREASEN EA, MATHEW LK, TANGUAY RL. Regenerative growth is impacted by TCDD : gene expression analysis reveals extracellular matrix modulation [J]. *Toxicol Sci*, 2006, 92 (1) : 254-269.
- [46] HASSOUN EA, AL-GHAFRI M, ABUSHABAN A. The role of antioxidant enzymes in TCDD-induced oxidative stress in various brain regions of rats after subchronic exposure [J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 35 (9) : 1028-1036.
- [47] YU Y, QIN J, CHEN D, et al. Chronic cardiovascular disease-associated gene network analysis in human umbilical vein endothelial cells exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2015, 15 (2) : 157-171.
- [48] VOGEL CF, NISHIMURA N, SCIULLO E, et al. Modulation of the chemokines KC and MCP-1 by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in mice [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 461 (2) : 169-175.
- [49] PENCINA MJ, NAVAR AM, WOJDYLA D, et al. Quantifying importance of major risk factors for coronary heart disease [J]. *Circulation*, 2019, 139 (13) : 1603-1611.
- [50] AREHART E, GIASSON G, WALSH MT, et al. Dioxin alters the human low-density and very low-density lipoprotein structure with evidence for specific quenching of Trp-48 in apolipoprotein C-II [J]. *Biochemistry*, 2004, 43 (26) : 8503-8509.
- [51] PODECHARD N, LE FERREC E, REBILLARD A, et al. NPC1 repression contributes to lipid accumulation in human macrophages exposed to environmental aryl hydrocarbons [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82 (2) : 361-370.
- [52] CANGA L, LEVI R, RIFKIND AB. Heart as a target organ in 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin toxicity : decreased β -adrenergic responsiveness and evidence of increased intracellular calcium [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85 (3) : 905-909.
- [53] YU Y, LIU Q, GUO S, et al. 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin promotes endothelial cell apoptosis through activation of EP3/p38MAPK/Bcl-2 pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21 (12) : 3540-3551.
- [54] RIECKE K, GRIMM D, SHAKIBAEI M, et al. Low doses of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin increase transforming growth factor β and cause myocardial fibrosis in marmosets (*Callithrix jacchus*) [J]. *Arch Toxicol*, 2002, 76 (5/6) : 360-366.

(英文编辑：汪源；编辑：王晓宇；校对：汪源)