

2021 年中华预防医学会科学技术奖推荐项目公示

一、项目名称：镉致骨骼和肾脏损害易感性及预后

二、推荐单位：上海市预防医学会

三、推荐意见

我国是重金属丰产国家，镉环境污染已成为危害广大人民群众身体健康的公共卫生问题。本项目历时 10 余年，基于我国多个主要镉污染地区人群开展研究，取得了一系列重要创新性发现：1) 从基因-环境交互作用研究镉肾骨损害易感性，发现 MT1A 基因多态性、RASAL1 及 KLOTHO 甲基化与镉诱导肾小管损伤有关；2) 发现镉毒作用协同因素，与铅、氟等微量元素混合暴露增强镉损害易感性；3) 建立镉暴露人群随访队列及动物模型，发现镉暴露引起肾小管损害和骨骼损害短期内难以完全逆转；4) 发现 OPG/RANKL 途径相关破骨细胞形成是低剂量镉骨损害重要靶点。本研究对揭示镉肾脏和骨损害特性及机理、预防及治疗具有最重要意义。

本研究多项成果写入 FAO/WHO、ATSDR、EFSA 及 IUPAC 等国际组织技术报告。研究被 BMJ、Immunity、Nature Reviews Urol 等领域内顶级期刊引用。主编第 5、6 版全国统编教材《职业卫生与职业医学》及毒理学等著作 7 部。培养了从事毒理学及环境医学研究的博士、硕士 13 名。注重基层协作单位人员的培训，带动了当地镉污染的防治工作。我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，同意推荐其申报中华预防医学会科学技术奖。

四、项目简介

本项目属于医药卫生领域的卫生毒理学专业。我国是重金属丰产国家，镉环境污染已成为危害广大人民群众身体健康的公共卫生问题。肾脏和骨骼是镉的主要蓄积器官和/或靶器官，但是镉肾脏和骨损害特征还未完全阐明，尤其是对于易感人群肾脏损害及暴露减少后的肾脏和骨骼预后状况还知之甚少。本项目对我国多个镉主要污染区(江西大余、浙江温州及贵州赫章)开展人群流行病学调查，结合动物及细胞实验，研究了镉的肾脏和骨损害易感性及预后，并探索相关机制。

主要内容及创新包括：1) 从基因-环境交互作用研究了镉肾骨损害易感性，在国际上率先报道 MT1A 基因多态性、RASAL1 及 KLOTHO 甲基化与血镉水

平及镉诱导肾小管损伤有关; 2) 研究影响镉毒作用协同因素, 发现与铅、氟等微量元素混合暴露增强镉损害易感性; 3) 建立镉暴露人群随访队列及动物模型, 开展镉暴露后肾骨损害的预后研究, 发现镉暴露引起肾小管损害和骨骼损害难以完全逆转, 提示需要重视环境相关疾病的长期干预; 4) 发现低剂量镉暴露导致骨质疏松与其促进破骨细胞形成有关, 并证实 OPG/RANKL 途径作用; 从 Sirtuin-1/ XBP-1s 途径揭示镉诱导肾小管损伤新机制。本研究对揭示镉肾脏和骨损害特性及机理、镉损害的预防及治疗具有最重要意义。

本研究 20 篇代表性论文发表于毒理学及环境医学主流期刊, 其中 6 篇发表于中科院一区期刊, 包括 *Environ Health Perspect*、*Environ Res*、*Arch Toxicol*、*Food Chem Toxicol* 及 *Ecotoxicol Environ Safety*。内容写入 FAO/WHO、欧洲食品安全局(ESFA)、欧洲化学品管理局(ECHA)、美国毒物与疾病登记署(ATSDR)、欧洲辐射风险委员会(ECRR) 及国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC) 等国际组织技术报告。论文被 *BMJ*、*Immunity*、*Nature Rev Urol*、*JASN*、*Environ Health Perspect* 等顶级期刊引用。主编第 5、6 版全国统编教材《职业卫生与职业医学》及毒理学等著作 7 部。多次在国内外学术会议交流本研究成果, 获得广泛好评。培养从事毒理学研究的博士、硕士 13 名。注重基层协作单位人员培训, 带动了当地镉、铅等重金属的防治工作。

五、代表性论文及作者

1. Wu X, Liang Y, Jin T, Ye T, Kong Q, Wang Z, Lei L, Bergdahl IA, Nordberg GF. Renal effects evolution in a Chinese population after reduction of cadmium exposure in rice. *Environ Res*. 2008;108(2):233-8.
2. Liang Y, Li H, Xiang C, Lei L, Jin T, Nordberg M, Nordberg GF. Increased hepatic and decreased urinary metallothionein in rats after cessation of oral cadmium exposure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;106(4):348-55.
3. Liang Y, Lei L, Nilsson J, Li H, Nordberg M, Bernard A, Nordberg GF, Bergdahl IA, Jin T. Renal function after reduction in cadmium exposure: an 8-year follow-up of residents in cadmium-polluted areas. *Environ Health Perspect*. 2012;120(2):223-8.
4. Tian L, Zheng G, Sommar JN, Liang Y, Lundh T, Broberg K, Lei L, Guo W, Li Y, Tan M, Skerfving S, Jin T, Bergdahl IA. Lead concentration in plasma as a biomarker

of exposure and risk, and modification of toxicity by δ -aminolevulinic acid dehydratase gene polymorphism. *Toxicol Lett.* 2013;221(2):102-9.

5. Lei Lijian, Chang Xiuli, Rentschler G, Tian Liting, Zhu Guoying, Chen Xiao, Jin Taiyi, Broberg K. A Polymorphism in Metallothionein 1A (MT1A) is associated with Cadmium-related excretion of urinary Beta-2 microglobulin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2012, 265(3): 373-379.

6. Chen Xiao, Gan Caohui, Zhu Guoying, Jin Taiyi. Benchmark dose for estimation of cadmium reference level for osteoporosis in a Chinese female population. *Food and Chemical Toxicology*, 2013, 55: 592-595.

7. Xiao Chen, Guoying Zhu, Taiyi Jin, Zhongqiu Wang. Effects of cadmium on bone mineral density in distal and proximal forearm: two female population studies in China. *Biological Trace Element Research*, 2013, 156: 45-48.

8. Xiao Chen, Guofu Wang, Xufang Li, Caohui Gan, Guoying Zhu, Taiyi Jin, Zhongqiu Wang. Environmental level of cadmium exposure stimulates osteoclast formation in male rats. *Food and Chemical Toxicology*, 2013;60: 530-535.

9. Zhang C, Liang Y, Lei L, Zhu G, Chen X, Jin T, Wu Q. Hypermethylations of RASAL1 and KLOTHO is associated with renal dysfunction in a Chinese population environmentally exposed to cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013, 9; 271(1):78-85.

10. Chen Xiao, Qin Boyin, Li Xufang, Zhu Guoying, Jin Taiyi, Zhou Wenjiang, Wang Zhongqiu. Effects of fluoride and cadmium co-exposure on bone in male rats. *Biological Trace Element Research*, 2013, 154: 396-402.

11. Xiao Chen, Keyue Wang, Zhongqiu Wang, Caohui Gan, Ping He, Yihuai Liang, Taiyi Jin, Guoying Zhu. Effects of cadmium and lead co-exposure on bone mineral density in a Chinese population. *Bone*, 2014; 63:76-80.

12. Xiao Chen, Hao Zhou, Xiaosuang Li, Zhongqiu Wang, Guoying Zhu, Taiyi Jin. Effects of lead and cadmium co-exposure on hemoglobin in a Chinese population. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015;39(2):758-63.

13. Xiao Chen, Shuai Ren, Guoying Zhu, Zhongqiu Wang, Xiaolin Wen. Emodin suppresses cadmium-induced osteoporosis by inhibiting osteoclast formation. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017;54:162-168.

14. Xiao Chen, Zhongqiu Wang, Na Duan, Guoying Zhu, Edward M. Schwarz, Chao Xie. Osteoblasts-Osteoclasts interactions. *Connective Tissue Research* 2018;59(2):99-107.

15. Chen X, Wang Z, Zhu G, Nordberg GF, Jin T, Ding X. The association between cumulative cadmium intake and osteoporosis and risk of fracture in a Chinese population. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology. 2019; 29(3):435-443.
16. Chen X, Zhu G, Wang Z, Liang Y, Chen B, He P, Nordberg M, Nordberg GF, Ding X, Jin T. The association between dietary cadmium exposure and renal dysfunction - the benchmark dose estimation of references level: the ChinaCad study. Journal of Applied Toxicology, 2018; 8(10):1365-73.
17. Chen X, Wang Z, Zhu G, Nordberg GF, Ding XQ, Jin T. The association between body zinc level and renal tubular dysfunction in a Chinese population exposed to cadmium. Biological Trace Element Research, 2018; 186(1):114-121.
18. Ge Z, Diao H, Ji X, Liu Q, Zhang X, Wu Q. Gap junctional intercellular communication and endoplasmic reticulum stress regulate chronic cadmium exposure induced apoptosis in HK-2 cells. Toxicol Lett. 2018 May 15;288:35-43.
19. Xiao Chen, Guoying Zhu, Zhongqiu Wang, Hao Zhou, Ping He, Yongkang Liu, Taiyi Jin. The association between lead and cadmium co-exposure and renal dysfunction. Ecotoxicology and Environmental Safety. 2019; 173: 429-435.
20. Chou X, Ding F, Zhang X, Ding X, Gao H, Wu Q. Sirtuin-1 ameliorates cadmium-induced endoplasmic reticulum stress and pyroptosis through XBP-1s deacetylation in human renal tubular epithelial cells. Arch Toxicol. 2019;93(4):965-986.

六、主要完成人

排名	姓名	单位
1	朱国英	复旦大学
2	陈晓	江苏省中医院
3	金泰虞	复旦大学
4	吴庆	复旦大学
5	雷立健	山西医科大学
6	梁艺怀	复旦大学

七、主要完成单位

排名	单位名称
1	复旦大学
2	江苏省中医院
3	山西医科大学

公示单位：上海市预防医学会（盖章）

2021年4月21日