

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20150410004

吴婧, 董欣敏, 郑燕芳, 等. 镉致癌的分子机制研究进展[J]. 生态毒理学报, 2015, 10(6): 54-61

Wu J, Dong X M, Zheng Y F, et al. Recent research progress in molecular mechanisms of cadmium induced carcinogenesis [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2015, 10(6): 54-61 (in Chinese)

镉致癌的分子机制研究进展

吴婧¹, 董欣敏², 郑燕芳^{1, #}, 张积仁^{1, *}

1. 南方医科大学珠江医院肿瘤中心, 广州 510282
2. 内蒙古医科大学附属医院肿瘤科, 呼和浩特 010010

收稿日期: 2015-04-10 录用日期: 2015-07-06

摘要: 镉是一种无处不在的重金属环境污染物, 广泛用于工业环境中。普通人主要通过摄食、吸烟及饮水等方式摄入镉。1993年国际肿瘤研究机构(IARC)就已将镉及其化合物列为第1类人致癌物, 镉的致癌性被广泛研究, 大量研究发现镉会提高肺癌、前列腺癌、乳腺癌、消化道肿瘤等肿瘤的患病风险。但至目前为止, 镉的致癌分子机制尚不清楚。大量研究认为镉通过以下几方面致癌: 氧化应激、抑制DNA损伤修复、DNA异常甲基化、抑制细胞凋亡、影响细胞周期调控、致多种基因异常表达、雌激素样效应、促进肿瘤干细胞生长、慢性炎症刺激。

关键词: 镉; 重金属; 致癌; 分子机制

文章编号: 1673-5897(2015)6-054-08 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Recent Research Progress in Molecular Mechanisms of Cadmium Induced Carcinogenesis

Wu Jing¹, Dong Xinmin², Zheng Yanfang^{1, #}, Zhang Jiren^{1, *}

1. Oncology Center, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China
2. Department of Oncology, Affiliated People's Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhehaote 010010, China

Received 10 April 2015 accepted 6 July 2015

Abstract: Cadmium (Cd) is a ubiquitous environmental heavy metal pollutant which causes increasing worldwide concern. In the general population, exposure to cadmium occurs primarily through dietary sources, cigarette smoking, and drinking water. Cadmium has been classified as a human carcinogen by the international agency for research on cancer (IARC). In 1993, its carcinogenicity has been long established; most evidence is available for elevated risk for lung cancer, prostate cancer, breast cancer, gastroenteric cancer and so on. But the underlying mechanisms of cadmium carcinogenesis are still not clear. Many studies have been demonstrated that Cd induces cancer by multiple mechanisms: induction of oxidative stress, inhibition of DNA damage repair as well as apoptosis, aberrant methylation and gene expression, resulting in cell cycle arrest, as a metalloestrogen, promotion of cancer stem cell growth and induction of cancer via chronic inflammation. This review summarizes the recent advances in the

基金项目: 国家自然科学基金项目(81202073)

作者简介: 吴婧(1991-), 女, 临床医学八年制, 研究方向为重金属致肿瘤分子机制, E-mail: m15521144080@163.com

* 通讯作者 (Corresponding author), E-mail: zhangjiren@126.com

* 共同通讯作者 (Corresponding author), E-mail: zyfcn@yahoo.com

carcinogenic mechanism of cadmium on the molecular medicine level.

Keywords: cadmium; heavy metal; carcinogenicity; molecular mechanism

镉是一种常见的有毒金属及环境污染物,广泛应用于工业生产环境中,包括电镀、制造工业颜料、塑料稳定剂、镍铬电池等,与人们生活息息相关。对于普通人群,主要是通过吸入污染空气中的镉,及食用镉污染的农作物(如含镉大米)等方式摄入镉。当然,吸烟也是慢性镉吸入的另一重要来源。随着经济的飞速发展,镉污染对于人类的影响越来越大。

镉具有分子毒性作用,可引起人和动物的肺、肝、肾等多种器官^[1]以及心血管、免疫、神经等多系统功能损伤^[2],还具有较强的致癌作用。1993年国际肿瘤研究机构(IARC)已将镉及其化合物列为第1类人致癌物^[3]。各国学者进行的流行病学、动物及人的实验中,皆认为镉与肺癌、前列腺癌、肾癌、乳腺癌、消化系肿瘤等多系统肿瘤发生相关^[2,4]。之后各国学者就镉致癌的分子机制又进行大量研究,发现镉可通过诱导氧化应激、抑制DNA修复、促使DNA异常甲基化、干扰多种基因表达、影响细胞周期调控、抑制细胞凋亡、促进炎症因子产生等多种方式致肿瘤发生(详见图一),近年来多国学者又提出镉作为拟雌激素内分泌干扰物,影响雌激素作用,从而促进乳腺癌发生发展。此外,镉作用于细胞周围微环境,促进正常干细胞转化为肿瘤干细胞,也是近年来镉致癌所提出的一种新观点。本文就将对近年来关于镉致癌的可能分子机制的研究进展作一综述。

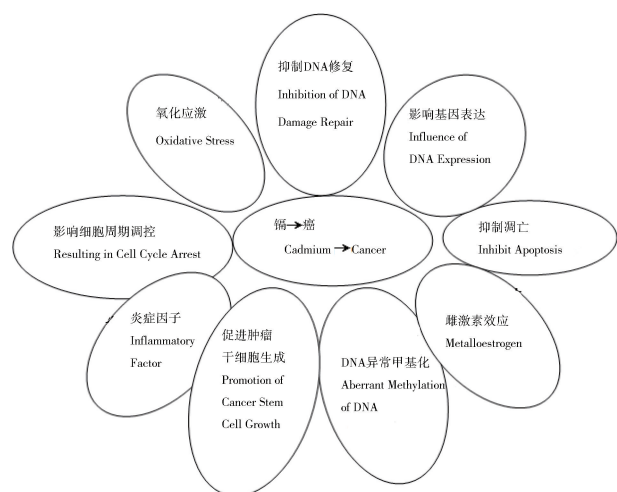


图 1 镉致癌的作用机制

Fig. 1 Molecular mechanisms of cadmium induced carcinogenesis

1 镉致癌的分子机制 (Molecular mechanisms of cadmium induced carcinogenesis)

1.1 诱导氧化应激

多项研究表明,镉能诱导细胞氧化损伤,产生活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS),这被认为是镉致癌的重要机制^[2,5-6]。和其他金属不同,镉极少通过芬顿反应(fenton-type)参与自由基形成,因其无法像其他金属离子一样接收及传递电子。镉主要通过抑制超氧歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GSSG-R)等自由基清除酶活性而增强 ROS 对细胞损伤。研究证实,镉主要通过 3 方面抑制自由基清除酶: 1)与 SOD、GSSG-R、硫氧还原蛋白等酶的巯基紧密结合,抑制这些酶的抗氧化活性^[5]; 2)替代铜和锌与 MT 蛋白结合,减少锌、铜离子运送至肝脏,抑制 CuZn-SOD 形成^[2]; 3)与谷胱甘肽过氧化物酶中的硒形成复合物,抑制其活性^[7]。此外,镉还可通过活化黄嘌呤氧化酶、血红素氧化酶 2 (heme oxygenase 2, HO-2)使机体产生过量 ROS^[2]。镉对于线粒体的侵袭及损伤也是另一产生 ROS 的重要原因。线粒体是细胞呼吸及能量产生的重要场所,也是产生大量 ROS 的场所。镉可通过钙单向通道进入细胞基质,打开线粒体通透性转换孔^[6],也可通过作用于线粒体内膜上的腺嘌呤核苷酸转运蛋白^[6],影响线粒体通透性,致线粒体肿胀、损伤,从而影响线粒体电子链传导,产生 ROS。

大量 ROS 攻击不饱和脂肪酸,形成多种形式自由基及其他终产物,攻击 DNA 致其损伤,最终致使基因突变。而原癌基因、抑癌基因等基因突变(如 ras 癌基因 GC 与 TA 易位,导致其活化;抑癌基因 p53GC 与 TA 易位,导致其灭活)则进一步诱导肿瘤的发生发展^[8]。也有研究认为,镉致氧化应激只是致肿瘤过程中的启动因子,其通过刺激细胞产生一系列反应,导致细胞功能、代谢紊乱,甚至抑制凋亡,从而促使肿瘤发生^[9-10]。

1.2 抑制 DNA 损伤修复

DNA 损伤修复在维系生物体遗传或基因组稳定性中发挥重要作用,其功能抑制与多种肿瘤的发展息息相关。多项研究皆证实镉可通过多种途径抑制 DNA 损伤修复: 1)抑制碱基切除修复(base-exci-

sion repair, BER):研究证实低剂量镉可以抑制 BER 相关修复酶人 8-羟基鸟嘌呤 DNA 糖苷酶(human 8-hydroxyguanine deoxyribonucleic acid glycosidase, hOGG1)的表达及活性,从而影响人 8 氧鸟嘌呤(7,8-dihydro-8-oxoguanine, 8-oxoG)(氧化应激常见产物)GT 易位的碱基修复,而致基因突变^[11]。而且 hOGG1 的活性抑制与镉暴露呈时间及剂量依赖性^[12]。Bravard 等^[12]认为镉是通过增加 hOGG1 对应激颗粒的亲合力,抑制 hOGG1 基因的翻译速率,从而抑制 hOGG1 的表达;2)抑制核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER):研究指出,镉可通过替代锌指蛋白中的锌而影响 DNA 修复酶 XPA、Fpg 的活性,从而抑制 NER^[13-14];3)抑制错链断裂修复(mismatch repair, MMR):镉可抑制错配修复蛋白 Msh2-Msh6 和 Msh2-Msh3 的活性,影响 ATP 结合、水解 MMR 相关作用酶以及 Msh2-Msh6 和 Msh2-Msh3 与 DNA 的结合,并且也降低它们对错配部位的分辨能力^[15-16]。

1.3 诱导 DNA 异常甲基化

DNA 异常甲基化也是镉致癌的重要机制之一。Yuan 等^[17]发现当小鼠暴露于镉会导致小鼠体内 DNA 甲基转移酶 DNMT1 及 DNMT3b 显著增加,从而使抑癌基因 p16 超甲基化,导致其表达降低,而当运用脱甲基试剂后, p16 则表达增加。Hossain 等^[18]则发现长期暴露于低剂量镉,会致使 LINE-1 基因(即长散步重复元件反转座子)低甲基化,而 LINE-1 基因的低甲基化可引起染色体断裂、缺失、扩增、转位和杂合子缺失等基因不稳定性事件发生,从而促进肿瘤进展。此外,研究发现短期暴露于镉,会致使原癌基因甲基化减少,而长期暴露于镉则会导致基因超甲基化,推测这可能与 DNMT 活性有关^[19],但具体机制尚待研究。

1.4 抑制细胞凋亡

镉还可能通过抑制细胞凋亡而诱导肿瘤发生,多项研究均显示镉会抑制多种细胞凋亡。镉抑制细胞凋亡可能是通过以下途径实现的:1)影响细胞自噬;Son 等^[10]发现经镉处理的细胞,会促使 Bcl-2 基因蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-xL 基因蛋白(B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL)等抗凋亡蛋白以及 Nrf2(NF-E2-related factor 2)、P62 等基因高表达,而这些基因、蛋白的高表达,可能会干扰细胞自噬而使细胞无法凋亡,而其中又以 Nrf2、P62 基因的高表达作用明显。敲除 Nrf2、P62 基因后,细胞的生

长速度大大降低;2)通过 AKT/GSK-3 β / β -catenin 通路作用;Son 等^[9]发现长期暴露于镉会促使 PI3Ks/AKT 及 Wnt/ β -catenin 两条信号通路中的多种物质活性大大增加,包括细胞内糖原合成酶激酶 3 β (Glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、 β -catenin、磷脂酰肌醇-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3Ks)及其下游分子丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Akt 等物质,而这两条通路都与肿瘤的发生发展关联紧密。后续研究发现,镉通过刺激细胞产生 ROS,产生大量抗氧化酶,而其中抗氧化酶 SOD1 及 SOD2 会抑制信号转导通路中的磷酸化水平,抑制 GSK-3 β 活化,从而抑制 β -catenin 降解,致细胞凋亡失控。而 AKT 也是通过 GSK-3 β 抑制 β -catenin 的降解而致癌的(详见图 2);3)影响抑癌基因表达:Urani 等^[20]发现镉可能通过两方面机制作用于抑癌基因 P53:a 通过磷脂酰肌醇-3 激酶相关激酶磷酸化作用影响 P53;b 替代锌指结构中的锌而影响 DNA 结合能力,从而抑制细胞凋亡^[21]。

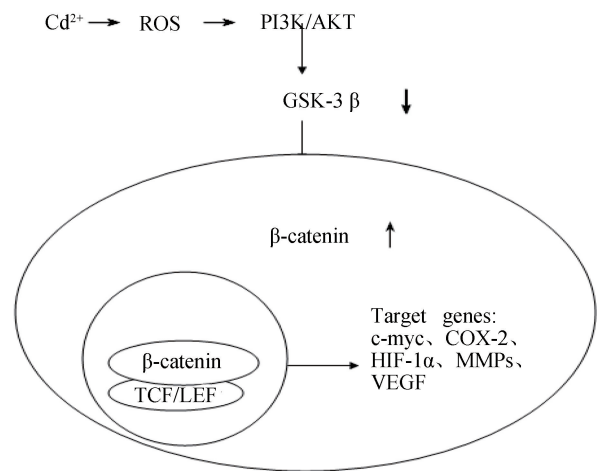


图 2 镉作用于 AKT/GSK-3 β / β -catenin 通路

Fig. 2 Cadmium-induced activating of AKT/GSK-3 β / β -catenin signaling

当然大量研究也证实镉可通过各种途径诱导细胞凋亡^[6-7,22]。镉究竟在何种情况下诱导细胞凋亡,又在何种情况下抑制细胞凋亡,尚待研究。Son 等^[9]发现用 2 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 镉处理支气管上皮细胞(BE-AS-2B)1 月后,未观察到细胞显著增殖,而将处理时间延长至 2 月后,则发现细胞显著增殖。这是否意味着,只有当机体内镉含量达到一定水平及剂量时,才会抑制细胞凋亡,而低于此剂量时则不仅不会抑制细胞凋亡,甚至会促进细胞凋亡。此外也有学者

认为,在镉致癌过程中,其可能通过启动细胞凋亡机制,促使表型接近正常的癌细胞群凋亡,而抑制恶性程度显著的癌细胞的凋亡。

1.5 影响细胞周期调控

细胞周期是细胞生命活动的基本过程,细胞在周期时相的变迁中进入增殖、分化、衰老和死亡等生理过程,若细胞周期调控异常,则细胞将进入病理状态,易致肿瘤。目前关于镉影响细胞周期调控的研究较少。Choi 等^[23]认为镉主要是通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 II (cyclin-dependent kinase 2, CDK2),增加 P21 表达,从而增加 p21-cyclin E-CDK2 复合体的合成而导致细胞 G1 期阻滞;Bork 等^[24]则认为镉可通过氧化应激及 DNA 损伤激活 ATM/ATR 通路致细胞 G2/M 期阻滞,而 G2/M 期阻滞则有利于细胞抗凋亡,当逆转镉诱导的 G2/M 期阻滞,细胞凋亡增加。

1.6 雌激素样效应

1994 年,Garcia 等^[25]首次提出镉是一种金属雌激素。之后 Johnson 等^[26]发现去除大鼠卵巢后,在大鼠腹腔内注射低浓度镉,会诱导子宫内膜增生、乳腺发育,具有早期致癌性。之后学者通过实验验证镉确实具有雌激素效应,但同时也发现镉只能在较低浓度下影响雌激素作用,浓度过高则会导致细胞损伤^[27]。后续研究发现,镉是以非竞争性抑制的方式阻止雌二醇(E2)与雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)结合,从而影响雌激素调节基因的转录和表达。研究认为,镉与 ER α 结合的 2 个机制位点可能为:1)镉与配体结合区域;2)镉取代与 DNA 结合区域的锌,增加 DNA 与 ER α 的结合力,从转录水平影响雌激素对乳腺细胞的作用^[28]。Ponce 等^[29]则发现镉是通过刺激趋化因子 SDF-1 表达,作用于 ER α 通路。此外,Liu 等^[30]发现镉具有致有丝分裂的能力,可通过与细胞膜表面相应受体 GPR30 结合,激活 Erk-1/2 及 AKT 途径而产生促增殖能力。

1.7 促进正常干细胞转化为肿瘤干细胞

近年来提出一个新观点,多项研究认为镉可作用于细胞周围微环境,促使正常干细胞转化为肿瘤干细胞^[31-33]。Xu 等^[33]认为镉可能通过遗传、渐进性改变、氧化应激或感染等机制作用于细胞周围微环境,而感染这一机制得到支持较多,因为镉可作为一个炎症刺激因子,可以刺激前列腺细胞周围微环境改变,而事实上学者们也在镉暴露下发现细胞周围环境中多种炎症因子的增加。Barrett 等^[32]也得到了

相似的结论。Qu 等^[31]也观察到在镉作用于细胞周围微环境后,OCT4(细胞分化的重要因子,在肿瘤干细胞中高度表达)、CD44(一种干细胞表面标志,在致癌细胞群中高度表达)及 CXCR4(利于肿瘤转移)等基因表达增加,而这些基因的表达增加将大大促进肿瘤干细胞的增殖、转移。

1.8 干扰多种基因的表达

大量研究发现镉可作用于多种基因,干扰多种基因表达(上调或下调),从而从多个方面影响肿瘤的增殖、分化、转移等(详见表 1)。

1.9 作用于炎症因子,影响细胞免疫功能

多年前学者就提出肿瘤的发生发展可能与炎症相关,如幽门螺杆菌感染所致的慢性萎缩性胃炎增加胃癌发生的危险性,HBV 感染致慢性肝炎、肝硬化增加肝癌发生的危险性。而近年来不少学者发现镉会刺激一系列炎症因子产生,从而促进肿瘤发生发展。Kundu 等^[34]发现镉可通过促使上皮细胞生长因子过表达,而促使下游通路炎症因子表达,最终促进细胞增殖。Freitas 等^[35]也发现镉、锌、镍可以促进 NF- κ B 通路激活,产生大量炎症因子,而这些炎症因子的产生在促进肿瘤的发展方面起到重要作用。

2 研究展望 (Future research)

总之,镉致癌的机制相当复杂,镉可通过多种分子机制从多个方面作用于细胞(详见图 3),影响细胞分化、增殖、转移、凋亡等多个方面,但目前研究表明,要完全理解这些相关因素在镉致癌过程中的相互作用,尚需大量更进一步的研究。结合目前有关镉致癌分子机制的研究情况,今后我们可以从以下几个方面展开对镉致癌的深入研究:

1)镉致癌的具体机制。如前所述,镉可以通过多种途径导致肿瘤的发生,但是各个途径尚存在很多值得探索与解决的问题。如在不同情况下,镉既可以诱导细胞凋亡,又可以促进细胞增殖,究竟是何种机制导致镉出现这 2 种不同的生物学作用,有待研究;短期暴露于镉,会致使原癌基因甲基化减少,而长期暴露于镉则会导致基因超甲基化,这其中的机制也需进一步探索;镉是通过何种机制作用于多种不同基因(表 1),从而导致癌症的发生,也是值得解决的一个课题。此外,镉可以通过众多的通路导致肿瘤的发生,这些通路之间是否会相互影响,是否会环环紧扣,最终共同导致肿瘤的发生,这也需深入研究。目前,随着生态污染的日益严重,有很多学者提出多种金属联合作用致癌的新理念,认为癌症的

表 1 镉作用于各种肿瘤相关基因
Table 1 Gene expressions of Cd-induced cancer

基因 Gene	文献 Reference	机制 Mechanism
原癌基因 Proto-oncogene		
c-fos、c-jun ↑	[29]	c-fos 及 c-jun 表达的 Fos 蛋白及 Jun 蛋白形成复合物,构成转录因子 AP-1,促进肿瘤迁移、增殖、分化,而镉可能通过几个方面刺激 c-fos 及 c-jun 过表达;1)刺激氧化应激;2)影响细胞钙稳态;3)影响细胞磷酸化模式,促进转录基因过表达
c-myc ↑	[36]	The expression of c-fos and c-jun will promote the migration, proliferation, differentiation of tumor. And cadmium can promote c-fos and c-jun expression through of activator protein-1 which will promote the migration, proliferation, differentiation of tumor. And cadmium can promote c-fos and c-jun expression through those mechanism: 1) oxidative stress; 2) calcium homeostasis; 3) activation of transcription gene through phosphorylation
N-ras、K-ras ↑	[37]	镉致 c-myc 过表达机制与 c-fos 及 c-jun 类似 The mechanism of cadmium promote c-myc expression was similar to the above 激活后的 Ras 基因通过 Ras/Raf/MAPK 和 PIK3/AKT 两条通路介导肿瘤发生.激活 Cyclin D1,促进细胞增殖失控
抑癌基因 Tumor Suppressor Gene		
P53 ↓	[21]	Through the pathways of Ras/Raf/MAPK and PIK3/AKT, Ras can promote the activation of Cyclin D1 and cause multiplying out of control 通过过磷脂酰肌醇-3 激酶相关激酶磷酸化作用或替代锌指结构中的锌而影响 DNA 结合能力,抑制 P53 表达,抑制凋亡
P16 ↓	[17]	Through the phosphorylation of P13Ks or replacing zinc in zinc finger protein, cadmium can inhibit the expression of p53 and inhibit apoptosis 镉促进 p16 基因超甲基化,抑制其表达,并使细胞顺利通过 G ₁ →S 调控点而无法完成 DNA 修复
DNA 修复相关基因 Repair Gene		
hMSH2、ERCC1、XRCC1、hOGG1 ↓	[38]	Through the supermethylation of p16 and the inhibition of the expression of p16, cadmium can inhibit DNA damage repair 抑制相关 DNA 修复基因表达,从而抑制 BER、NER、MMR Cadmium can inhibit repair gene and BER, NER, MMR
肿瘤转移相关基因 Metastatic Gene		
Msh2-Msh6 ↓	[39]	抑制 Msh2-Msh6 基因表达,从而抑制 MMR Cadmium inhibit the expression of Msh2-Msh6 and inhibit MMR
β-catenin ↑	[40]	镉可促进 β-catenin 基因异位表达增加,从而降低癌细胞黏附能力,增加肿瘤的侵袭转移性 镉可促进 β-catenin 基因异位表达增加,从而降低癌细胞黏附能力,增加肿瘤的侵袭转移性
肿瘤信号转导相关基因 Transcription Gene		
RXRγ、IL-1α、RAI3、rit4、v-ab12 ↑、NKG2D ↓	[41]	Cadmium can promote expression of β-catenin and make it easy for tumor to metastasize 促进原癌基因激活,转化相关蛋白,从而致细胞恶性转化 Cadmium can promote the progression of tumor through activation of proto-oncogene
其他 Other Gene		
HO-2 ↑	[2]	镉通过 Nrf2 通路及蛋白微管相关蛋白 2 复合物刺激 HO-2 基因反式激活,增加 HO-2 对磷酸果糖激酶 4 的作用,抑制细胞凋亡 Through the pathways of Nrf2 and the promotion of the trans-activation of HO-2 which can promote the influence of HO-2 to PFKFB4, cadmium can inhibit the apoptosis of cell
MT1、MT2、MT3 ↑	[42]	金属硫蛋白(metallothion, MT)是转运镉至细胞的重要蛋白,是镉产生细胞毒性及致癌作用不可或缺的一部分。而 MT3 可通过下调 N-myc 下游通路的相关物质达到促进前列腺癌增殖、恶化的作用 By regulating downstream pathways, MT3 can promote the progression of prostate cancer

注: ↑ 表示基因表达激活; ↓ 表示基因表达受到抑制。

Note: ↑ means activation of gene; ↓ means inhibit the expression of gene.

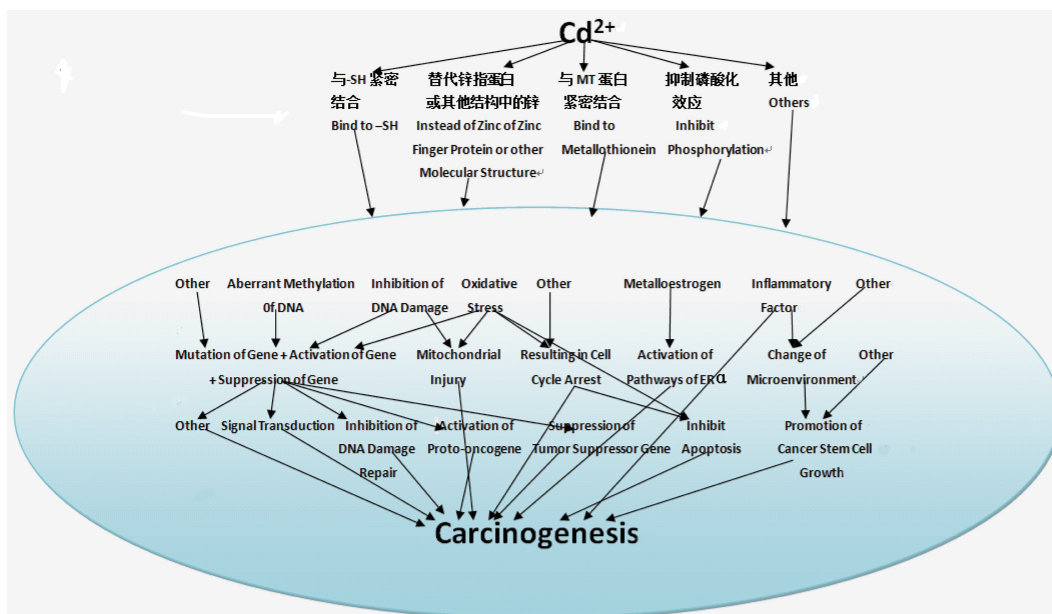


图 3 镉致癌分子机制示意图

Fig. 3 A schematic representation of the mechanisms involved in cadmium-induced carcinogenesis

发生发展和多种重金属联合作用息息相关,而镉抑制自由基清除酶系统、抑制 DNA 修复系统等作用,是否会提高其他致癌因素的作用力,也有待探索。总之,只有更加深入的去研究镉致癌的分子机理,才能使我们更加全面的了解镉致癌的原理,也才能为我们日后镉致癌的分子防治工作奠定研究基础。

2) 镉的生物毒性评价。目前,有大量文献着重于研究镉致癌的分子机制,但是如何能客观、准确、方便的评估镉对于生物个体的毒性作用,却有待研究。我们现在能通过原子吸收光谱(atomic absorption spectroscopy, AAS)定量检测法、电感耦合等离子体质谱仪(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)定量检测法等方法,测得血清、血浆、尿液、头发中的镉含量,而这仅仅只能反映镉在体内的储存含量,无法直接、客观的反映镉对于机体的生物毒性损伤作用。众所周知,铅进入红细胞后主要作用于红细胞中的 δ -氨基酮戊酸脱水酶(delta-aminolevulinic acid dehydratase, ALAD),抑制其活性,因而 ALAD 活性可以间接反映铅对于机体的生物毒性损伤。那么,参照铅,利用镉致癌的多种机理,我们能否寻找到一种合适的标志物,去反映、评估镉对于机体的生物毒性损伤,这也是值得我们研究的一大课题。

3) 镉的分子防治。既然镉会导致癌症的发生,那么如何防治、逆转镉的这种生物毒性作用,成为我

们研究的重中之重。在清楚的了解镉致癌的分子机制上,我们才能更好的进行镉的分子防治工作。在镉的众多致癌通路中,我们是否可以寻找到几个药物靶点,一方面阻断镉对于机体的致癌作用,另一方面减轻药物对于机体的毒性损伤,甚至寻找到一种可以逆转镉的致癌作用的药物,这也是我们未来的研究重点之一。

如今分子生物学、基因技术的飞速发展,相信将更有助于我们进一步了解镉致癌的机制,而这又必定推动我们镉致癌防治研究工作前进一大步。

通讯作者简介:张积仁(1955-),男,博士,主任医师,教授,主要从事肿瘤发生机制及肿瘤综合治疗的研究工作,发表学术论文 400 余篇。

共同通讯作者简介:郑燕芳(1974-),女,博士,主任医师,教授,主要从事肿瘤分子发生机制及肿瘤内科治疗的研究工作,发表国内及国外学术论文 100 余篇。

参考文献 (References):

- [1] Adams S V, Passarelli M N, Newcomb P A. Cadmium exposure and cancer mortality in the third national health and nutrition examination survey cohort [J]. *Occupational and Environmental Medicine*, 2012, 69(2): 153-156
- [2] Satarug S, Moore M R. Emerging roles of cadmium and heme oxygenase in type-2 diabetes and cancer susceptibility [J]. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*,

- 2012, 228(4): 267-288
- [3] Vainio H, Heseltine E, Partensky C, et al. Meeting of the IARC working group on beryllium, cadmium, mercury and exposures in the glass manufacturing industry [J]. Scandinavian Journal of Work Environment & Health, 1993, 19(5): 360-363
- [4] Anetor J I. Rising environmental cadmium levels in developing countries: Threat to genome stability and health [J]. Nigerian Journal of Physiological Sciences, 2012, 27(2): 103-115
- [5] Mirčić D, Blagojević D, Perić-Mataruga V, et al. Cadmium effects on the fitness-related traits and antioxidative defense of *lymantria dispar* l. Larvae [J]. Environmental Science and Pollution Research International, 2013, 20(1): 209-218
- [6] Mao W P, Zhang N N, Zhou F Y, et al. Cadmium directly induced mitochondrial dysfunction of human embryonic kidney cells [J]. Human & Experimental Toxicology, 2011, 30(8): 920-929
- [7] Liu S, Xu F P, Yang Z J, et al. Cadmium-induced injury and the ameliorative effects of selenium on chicken splenic lymphocytes: Mechanisms of oxidative stress and apoptosis [J]. Biological Trace Element Research, 2014, 160(3): 340-351
- [8] Valko M, Rhodes C J, Moncol J, et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer [J]. Chemico-Biological Interactions, 2006, 160(1): 1-40
- [9] Son Y O, Wang L, Poyil P, et al. Cadmium induces carcinogenesis in BEAS-2B cells through ROS-dependent activation of PI3K/AKT/GSK-3 β / β -catenin signaling [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2012, 264(2): 153-160
- [10] Son Y O, Poyil P, Roy R V, et al. Nrf2/p62 signaling in apoptosis resistance and its role in cadmium-induced carcinogenesis [J]. Journal of Biological Chemistry, 2014, 289(41): 28660-28675
- [11] Youn C K, Kim S H, Lee D Y, et al. Cadmium down-regulates human OGG1 through suppression of Sp1 activity [J]. Journal of Biological Chemistry, 2005, 280(26): 25185-25195
- [12] Bravard A, Campalans A, Vacher M, et al. Inactivation by oxidation and recruitment into stress granules of hOGG1 but not APE1 in human cells exposed to sub-lethal concentrations of cadmium [J]. Mutation Research, 2010, 685(1-2): 61-69
- [13] Wu J P, Chen H C. Metallothionein induction and heavy metal accumulation in white shrimp *Litopenaeus vannamei* exposed to cadmium and zinc [J]. Comparative Biochemistry and Physiology C-Toxicology & Pharmacology, 2005, 140(3-4): 383-394
- [14] Buchko G W, Hess N J, Kennedy M A. Cadmium mutagenicity and human nucleotide excision repair protein XPA: Cd, EXAFS and (1)H/(15)N-NMR spectroscopic studies on the zinc(II)- and cadmium(II)-associated minimal DNA-binding domain (M98-F219) [J]. Carcinogenesis, 2000, 21(5): 1051-1057
- [15] Clark A B, Kunkel T A. Cadmium inhibits the functions of eukaryotic muts complexes [J]. Journal of Biological Chemistry, 2004, 279(52): 53903-53906
- [16] Wieland M, Levin M K, Hingorani K S, et al. Mechanism of cadmium-mediated inhibition of Msh2-Msh6 function in DNA mismatch repair [J]. Biochemistry, 2009, 48(40): 9492-9502
- [17] Yuan D, Ye S, Pan Y, et al. Long-term cadmium exposure leads to the enhancement of lymphocyte proliferation via down-regulating p16 by DNA hypermethylation [J]. Mutation Research, 2013, 757(2): 125-131
- [18] Hossain M B, Vahter M, Concha G, et al. Low-level environmental cadmium exposure is associated with DNA hypomethylation in argentinean women [J]. Environmental Health Perspectives, 2012, 120(6): 879-884
- [19] Takiguchi M, Achanzar W, Qu W, et al. Effects of cadmium on DNA-(cytosine-5) methyltransferase activity and DNA methylation status during cadmium-induced cellular transformation [J]. Experimental Cell Research, 2003, 286(2): 355-365
- [20] Urani C, Melchiorretto P, Fabbri M, et al. Cadmium impairs p53 activity in HepG2 cells [J]. ISRN Toxicology, 2014, 2014(2014): 976428
- [21] Thevenod F, Lee W K. Toxicology of cadmium and its damage to mammalian organs [J]. Metal Ions in Life Science, 2013, 11: 415-490
- [22] 余娜, 钟志勇, 唐小江, 等. 镉引起肾脏毒性的细胞凋亡通路[J]. 生态毒理学报, 2014, 9(3): 407-412
- Yu N, Zhong Z Y, Tang X J, et al. Apoptotic pathways for cadmium induced renal toxicity [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2014, 9(3): 407-412 (in Chinese)
- [23] Bork U, Lee W K, Kuchler A, et al. Cadmium-induced DNA damage triggers G(2)/M arrest via chk1/2 and cdc2 in p53-deficient kidney proximal tubule cells [J]. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2010, 298(2): F255-F265
- [24] Choi Y J, Yin H Q, Suh H R, et al. Involvement of E2F1 transcriptional activity in cadmium-induced cell-cycle arrest at G1 in human lung fibroblasts [J]. Environmental and Molecular Mutagenesis, 2011, 52(2): 145-152

- [25] Garcia M P, Saceda M, Kenney N, et al. Effect of cadmium on estrogen receptor levels and estrogen-induced responses in human breast cancer cells [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269(24): 16896-16901
- [26] Johnson M D, Kenney N, Stoica A, et al. Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland [J]. *Nature Medicine*, 2003, 9(8): 1081-1084
- [27] 周巧巧,熊丽,刘德立,等. 镉、汞、锌 3 种重金属的雌激素样作用[J]. *生态毒理学报*, 2009, 4(5): 688-692
- Zhou Q Q, Xiong L, Liu D L, et al. Estrogenic activity of cadmium, mercury, and zinc [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2009, 4(5): 688-692 (in Chinese)
- [28] Aquino N B, Seigny M B, Sabangan J, et al. The role of cadmium and nickel in estrogen receptor signaling and breast cancer: Metalloestrogens or not? [J]. *Journal of Environmental Science and Health Part C-Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, 2012, 30(3): 189-224
- [29] Ponce E, Aquino N B, Louie M C. Chronic cadmium exposure stimulates SDF-1 expression in an ERalpha dependent manner [J]. *Plos One*, 2013, 8(8): e72639
- [30] Liu Z, Yu X, Shaikh Z A. Rapid activation of ERK1/2 and AKT in human breast cancer cells by cadmium [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2008, 228(3): 286-294
- [31] Qu W, Tokar E J, Kim A J, et al. Chronic cadmium exposure in vitro causes acquisition of multiple tumor cell characteristics in human pancreatic epithelial cells [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2012, 120(9): 1265-1271
- [32] Barrett J R. A potential window onto early pancreatic cancer development: Evidence of cancer stem cell growth after exposure to cadmium chloride in vitro [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2012, 120(9): A363
- [33] Xu Y, Tokar E J, Person R J, et al. Recruitment of normal stem cells to an oncogenic phenotype by noncontiguous carcinogen-transformed epithelia depends on the transforming carcinogen [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2013, 121(8): 944-950
- [34] Kundu S, Sengupta S, Bhattacharyya A. EGFR upregulates inflammatory and proliferative responses in human lung adenocarcinoma cell line (A549), induced by lower dose of cadmium chloride [J]. *Inhalation Toxicology*, 2011, 23(6): 339-348
- [35] Freitas M, Fernandes E. Zinc, cadmium and nickel increase the activation of NF-kappaB and the release of cytokines from thp-1 monocytic cells [J]. *Metallomics*, 2011, 3(11): 1238-1243
- [36] Siewit C L, Gengler B, Vegas E, et al. Cadmium promotes breast cancer cell proliferation by potentiating the interaction between ERalpha and c-Jun [J]. *Molecular Endocrinology*, 2010, 24(5): 981-992
- [37] Person R J, Tokar E J, Xu Y, et al. Chronic cadmium exposure in vitro induces cancer cell characteristics in human lung cells [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2013, 273(2): 281-288
- [38] Zhou Z, Wang C, Liu H, et al. Cadmium induced cell apoptosis, DNA damage, decreased DNA repair capacity, and genomic instability during malignant transformation of human bronchial epithelial cells [J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2013, 10(11): 1485-1496
- [39] Hsu T, Huang K M, Tsai H T, et al. Cadmium(Cd)-induced oxidative stress down-regulates the gene expression of DNA mismatch recognition proteins MutS homolog 2 (MSH2) and MSH6 in zebrafish (*Danio rerio*) embryos [J]. *Aquatic Toxicology*, 2013, 126: 9-16
- [40] Park C H, Lee B H, Ahn S G, et al. Serine 9 and tyrosine 216 phosphorylation of GSK-3beta differentially regulates autophagy in acquired cadmium resistance [J]. *Toxicological Sciences*, 2013, 135(2): 380-389
- [41] Koizumi S, Yamada H. DNA microarray analysis of altered gene expression in cadmium-exposed human cells [J]. *Journal of Occupational Health*, 2003, 45(6): 331-334
- [42] Juang H H, Chung L C, Sung H C, et al. Metallothionein 3: An androgen-upregulated gene enhances cell invasion and tumorigenesis of prostate carcinoma cells [J]. *The Prostate*, 2013, 73(14): 1495-1506