

DOI: 10.12287/j.issn.2096-8965.20250208

重金属镉暴露诱导肝细胞癌发生的分子机制研究进展

安红梅¹, 胡帅悦², 陈炯菲¹, 应士波^{2*}

(1.新疆第二医学院, 新疆 克拉玛依 834000;

2.杭州医学院, 浙江 杭州 310013)

【摘要】 镉是环境中一种常见的有毒金属, 已被证实与多种人类疾病密切相关, 特别是肝细胞癌。近年来, 环境污染加剧, 人们对重金属影响健康的关注持续增加, 因此镉的致癌机制逐渐成为研究的热点。研究表明, 镉通过氧化应激、炎症反应和基因表达调控等途径影响肝细胞, 从而促进肝细胞癌的发生。然而, 关于镉诱导肝细胞癌的具体分子机制仍未完全阐明。本文将综述镉暴露对肝细胞的影响及其诱导癌变的分子机制, 探讨镉如何通过不同途径促进肝细胞癌的发生, 并分析其致癌作用, 以期为将来的防治措施提供科学依据。

【关键词】 镉; 重金属; 肝细胞癌; 氧化应激; 炎症反应

中图分类号: R735.7, X503.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-8965 (2025) 02-0059-07

Research progress on molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma induced by heavy metal cadmium exposure

An Hongmei¹, Hu Shuaiyue², Chen Jiongfei¹, Ying Shibo^{2*}

(1. Xinjiang Second Medical College, Karamay 834000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China;

2. Hangzhou Medical College, Hangzhou 310013, Zhejiang, China)

【Abstract】 Cadmium is a common and highly toxic environmental heavy metal that has been shown to be closely associated with various human diseases, particularly hepatocellular carcinoma (HCC). In recent years, with the worsening of environmental pollution and growing public concern over the health effects of heavy metals, the carcinogenic mechanisms of cadmium have become a major focus of research. Studies have shown that cadmium can affect hepatocytes through several biological pathways, including oxidative stress, inflammatory responses, and gene expression regulation, thereby promoting the development of HCC. However, the exact molecular mechanisms underlying cadmium-induced hepatocarcinogenesis have not yet been fully elucidated. This review summarizes recent findings on the impact of cadmium exposure on hepatocytes and its role in carcinogenesis, examines how cadmium contributes to HCC development through different biological pathways, and analyzes its oncogenic effects, with the aim of providing a scientific foundation for future preventive and therapeutic strategies.

【Keywords】 Cadmium; Heavy metal; Hepatocellular carcinoma; Oxidative stress; Inflammatory response

收稿日期: 2025-04-12; 修回日期: 2025-05-21

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81973011)

通信作者: 应士波 (1982-), 男, 浙江宁波人, 研究员, 主要从事职业与环境相关疾病标志物与分子机制研究, E-mail: shiboying@hmc.edu.cn

0 引言

重金属镉是一种广泛存在于工业废弃物、矿业和农业施肥中的有毒金属, 对环境和人类健康造成了严重威胁。长期接触镉可导致多种疾病, 尤其是肝细胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC)。研究表明, 镉暴露主要通过诱导氧化应激、炎症反应和基因表达调控等途径影响肝细胞的生理功能, 导致细胞损伤和恶变, 从而引发HCC^[1]。

近年来, 关于镉诱导HCC的研究逐渐增多, 研究者们通过动物实验和细胞实验揭示了其潜在的分子机制。有研究发现, 生命早期阶段的镉暴露会增加小鼠HCC的发生率, 并伴随严重的炎症反应和脂肪代谢紊乱^[2]。此外, 镉半衰期极长, 进入体内后在肝脏、肾脏等组织中持续存在并累积, 从而引发慢性损伤和癌变^[1]。已有的研究表明, 镉暴露可以通过多种机制引起细胞损伤和恶变, 导致HCC的发生。因此, 探究镉暴露诱导HCC的分子机制对于其有效预防和治疗策略的制定具有重要意义。本文将综述镉诱导HCC的分子机制研究进展, 以期为进一步的研究和临床实践提供参考。

1 镉诱导的氧化应激

镉暴露对生物体造成了显著的毒性影响, 尤其是在肝脏细胞中。镉引发的氧化应激是导致HCC发生的重要机制之一。它导致细胞内活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 的过量生成, 引起细胞内的氧化还原失衡, 进而导致细胞凋亡和坏死。

研究发现, 镉暴露影响肝细胞的内源性抗氧化系统, 加剧细胞的氧化损伤, 从而导致肝脏功能的恶化和肝癌的发展^[3]。镉通过抑制抗氧化酶的活性 (如超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶) 来增加细胞内ROS的水平, 从而导致氧化应激的发生^[4]。此外, 镉还通过激活细胞分子通路来调节抗氧化反应, 但在高浓度镉的作用下, 这一保护机制可能被抑制, 导致细胞的氧化损伤加重^[1]。

已有的实验证据表明, 镉能够通过诱导ROS生成, 激活表皮生长因子受体和胰岛素样生长因子受体, 进而激活PI3K/AKT通路^[5]。镉暴露能够显著增加AKT的磷酸化和GSK-3 β 的磷酸化, 同时伴随时间依赖性方式^[6]。使用PI3K抑制剂LY294002预处理可完全显著阻断镉诱导的AKT激活, 证实PI3K依赖性^[7]。总之, 镉通过ROS-EGFR-PI3K/AKT轴, 驱动代谢重编程和抗凋亡。镉能够引起肝细胞内ROS的产生, 进而激活多条信号通路, 如

AKT/mTOR和Notch信号通路, 而这些通路与细胞增殖、凋亡及肝脏纤维化密切相关^[8]。

此外, 镉暴露还会严重干扰细胞的能量代谢和引发线粒体功能障碍, 导致细胞内脂质代谢异常和乳酸堆积等, 进一步加剧氧化应激的程度, 加剧肝细胞的变性和凋亡^[9]。镉可诱导肝细胞内ROS生成增加, 超出机体抗氧化防御系统的清除能力, 从而导致肝细胞发生脂质过氧化和细胞膜损伤, 干扰脂质合成、分解和转运, 导致脂质在肝细胞内积聚, 出现脂质代谢紊乱。同时脂质代谢紊乱又加重了氧化应激。脂质代谢紊乱会导致肝细胞内脂滴增多, 脂肪酸 β -氧化过程异常, 产生大量ROS, 进一步加重氧化应激^[10]。此外, 一些脂质代谢产物, 如神经酰胺, 在镉诱导的肝损伤中起重要作用。研究发现, 脂质过氧化产物 (如4-羟基壬烯酸) 进一步激活ROS生成通路 (如NADPH氧化酶), 加重氧化损伤^[11]。研究表明, 镉暴露下肝细胞的脂肪变性和纤维化现象显著加重, 进一步促进了HCC的发生^[12]。

综上所述, 镉诱导的氧化应激通过氧化还原失衡、抗氧化系统的损伤和信号通路激活等多种机制, 促进了HCC的发生。这些发现为进一步研究镉的毒理机制及其在肝癌中的作用提供了重要的理论基础和实验依据。

2 镉与肝脏炎症反应

2.1 镉所致炎症微环境

镉在体内的积累可引发一系列的炎症反应。镉暴露后, 机体会释放多种炎症介导体, 如肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 和白细胞介素-1 β (Interleukin-1 beta, IL-1 β), 这些因子在肝脏的炎症反应中起着关键作用^[13]。研究表明, 镉的累积通过肝细胞的氧化应激, 激活多条信号通路, 包括NF- κ B和MAPK通路, 这些通路的激活促进TNF- α 、IL-6等炎症介导物的释放, 从而加剧肝脏的炎症状态^[1]。此外, 镉诱导的炎症反应还可能通过改变细胞因子和趋化因子的表达, 影响免疫细胞的浸润和功能, 进一步推动HCC的发生和发展^[14]。

炎症微环境在HCC的发生和进展中也扮演着重要角色。镉暴露引起的慢性炎症会导致肝脏微环境的改变, 从而促进癌症的发展。研究发现, 镉诱导的炎症反应不仅会提高肝脏中促炎细胞因子的水平, 还会改变肝脏内的免疫细胞组成, 增加肿瘤相关巨噬细胞和调节性T细胞的比例, 这些细胞在HCC的微环境中具有免疫抑制作用, 抑制抗肿

瘤免疫反应^[3]。此外,炎症微环境中的细胞因子如IL-6和TNF- α 可通过激活STAT3等信号通路,促进肝细胞的增殖和存活,增加HCC的发生风险^[15]。

2.2 镉对免疫细胞的影响

免疫细胞在镉诱导的炎症反应及HCC的发生中起着双重作用:一方面,镉暴露会导致免疫细胞的浸润和激活,尤其是巨噬细胞和T细胞的浸润增加,这些细胞在肝脏的炎症反应中扮演着重要角色^[6];另一方面,镉诱导的炎症微环境会导致免疫细胞功能的抑制,尤其是CD8⁺T细胞的活性降低,从而使HCC细胞能够逃避免疫监视^[17]。研究表明,镉暴露会促进调节性T细胞的增殖,这些细胞通过分泌抑制性细胞因子,抑制效应T细胞的功能,进而促进HCC的进展^[15]。因此,理解镉暴露对免疫细胞的影响及其在HCC中的作用机制,对于开发新的治疗策略具有重要意义。

2.3 镉暴露中的环境多机制协同网络

镉暴露使肝细胞内ROS生成增多,激活IKK复合物,I κ B发生磷酸化,NF- κ B入核,促炎相关因子(TNF- α 、IL-6)表达增加引发炎症反应。此外,受损细胞释放DAMPs如高迁移率族蛋白B1等,激活免疫细胞和肝细胞上的模式识别受体,如Toll样受体^[18]。同样会激活NF- κ B等炎症信号通路,促使炎症细胞释放炎症因子,引发炎症反应。

氧化应激诱导炎症反应发生的同时,包括巨噬细胞在内的炎症细胞被激活,可产生大量ROS,进一步加剧氧化应激。同时,炎症因子如TNF- α 、IL-1 β 等可抑制抗氧化酶的表达降低,同时激活NADPH氧化酶,使细胞抗氧化能力下降,导致ROS积累,加重氧化损伤^[19]。

综上所述,一方面,镉暴露可诱导ROS生成过多,进而激活MAPK等信号通路,AP-1、Nrf2等磷酸化激活转录因子并调节抗氧化基因、炎症相关基因等的表达;另一方面,炎症信号通路如NF- κ B通路的激活,可促进炎症相关基因、细胞增殖相关基因等的转录^[20]。此外,氧化应激和炎症反应还可能引起DNA甲基化、组蛋白修饰等表观遗传改变,调控基因表达^[21]。镉暴露可能通过改变某些基因启动子区域的甲基化水平,影响基因的转录活性,促进癌细胞的增殖、存活和侵袭。氧化应激和细胞的炎症损伤互相促进,形成恶性循环,共同推动HCC的发生发展。

3 基因表达与调控机制

3.1 遗传毒性效应与调控

重金属镉的暴露与HCC的发生密切相关,研

究表明镉可以通过诱导遗传毒性效应促进癌症发展。镉暴露引发的基因突变主要影响与细胞增殖、凋亡和DNA修复相关的基因^[12]。研究发现,镉暴露导致DNA损伤和突变增加,这与HCC的发生有直接关系^[22]。除了直接的细胞毒性,镉暴露会导致多种与肝癌相关的基因表达上调或下调,这些基因在细胞周期调控、凋亡和炎症反应中发挥重要作用^[8]。镉的毒性作用通过影响DNA修复基因(如OGG1)和增殖相关基因(如*c-Myc*)来实现,这些基因的突变和表达失调可能导致细胞的恶性转化。此外,镉还通过影响细胞周期调控基因(如*p53*和*Rb*)促进肝细胞的增殖,从而加速肝癌发生^[23]。

3.2 表观遗传学改变

表观遗传学改变在镉诱导的HCC发生中扮演了重要角色。研究显示,镉会引起肝细胞中肿瘤抑制基因的甲基化,从而抑制其表达,促进肝细胞的恶性转化^[24]。此外,镉还可以通过改变组蛋白修饰(如组蛋白乙酰化和甲基化)来影响基因的转录活性,导致与肝癌相关的基因表达失调。镉诱导的表观遗传改变不仅影响肝细胞的增殖和凋亡,还可能通过改变细胞微环境和免疫反应来促进肝癌的进展^[13]。

4 镉与其他环境因素的交互作用

镉与其他环境因素如其他重金属、病毒感染等共同作用,会通过多种机制影响HCC的发生。

4.1 镉与其他重金属的协同作用

4.1.1 联合作用诱导细胞氧化损伤

多种重金属同时存在时,可能会协同诱导肝细胞产生更多的ROS,加剧肝细胞内的氧化应激反应。同时暴露于镉和砷的肝细胞,ROS水平较单一暴露组提升约3~5倍,丙二醛含量增加2~3倍,谷胱甘肽等抗氧化物质消耗增加,超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等活性被抑制,细胞内氧化与抗氧化平衡进一步失调,引起脂质过氧化、蛋白质和DNA损伤,从而促进HCC的发生发展^[19,25]。

4.1.2 干扰细胞代谢与信号通路

多种重金属的暴露,还会干扰肝细胞正常代谢与信号传导。研究发现,镉与铅共同作用时,会抑制肝细胞内线粒体呼吸链关键酶活性,降低ATP生成效率,破坏细胞能量代谢。同时,它们还能协同激活MAPK信号通路,使细胞外信号调节激酶、c-Jun氨基末端激酶磷酸化水平显著升高,促进细胞异常增殖^[19]。此外,铅和镉共同诱导抑癌基因(如*RASSF1A*)启动子高甲基化,同时激活促癌miRNA(如miR-21),通过STAT3通路促进肝细胞

增殖^[26]。镉与砷联合暴露于肝细胞, 砷抑制多聚ADP核糖聚合酶1活性, 而镉降低错配修复蛋白(如MSH2)表达, 协同增加突变负荷^[27]。

4.2 镉与病毒感染的协同作用

4.2.1 免疫逃逸与病毒持续感染

镉暴露可能抑制机体的免疫功能, 使免疫系统对病毒感染的清除能力下降, 从而有利于病毒在体内持续存在和复制。研究发现, 镉可以抑制自然杀伤细胞的活性, 干扰T细胞和B细胞的免疫应答, 使得感染肝细胞的肝炎病毒(如乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒)更容易逃避机体的免疫监视, 持续感染肝细胞, 引发慢性炎症, 进而增加HCC的发生风险^[28]。

4.2.2 基因表达调控紊乱

镉与病毒感染在基因表达调控层面存在协同作用。研究发现, 在丙型肝炎病毒感染基础上, 镉暴露会进一步上调原癌基因*c-Myc*、*Cyclin D1*表达, 同时下调抑癌基因*p53*、*PTEN*表达^[29-30]。乙型肝炎病毒的X蛋白与镉诱导激活的NF- κ B协同作用, 增强炎症因子(如TNF- α 、IL-6)的表达, 促进肝细胞增殖与癌变^[31]。

5 镉暴露浓度、时间与HCC发生的相关性及剂量依赖性

镉暴露浓度与时间对HCC发生具有显著影响, 呈现明显的剂量-效应关系。研究表明, 长期低剂量镉暴露同样具有致癌风险^[32]。在人群队列研究中发现, 生活在镉污染区域, 长期暴露于低浓度镉(血镉浓度0.5~2.0 μ g/L)环境中的人群, 其HCC发病风险显著高于对照人群, 且随着暴露时间的延长(超过10年), 风险进一步增加^[1, 33]。Cartularo等^[34]的研究发现, 使用0.1、0.5或1.0 μ mol/L镉急性处理24 h或长期处理3周后, 显著改变人类333和181个基因的表达。此外, 职业性镉暴露(如电池制造业)累积剂量升高可导致HCC死亡率显著上升^[35]。

6 镉的毒性作用在肝癌发生发展各阶段的机制

6.1 肝纤维化阶段

镉通过激活TGF- β 1/Smad信号通路, 促使造血干细胞转化为肌成纤维细胞样细胞, 大量分泌胶原蛋白(如I型、III型胶原蛋白)和纤维连接蛋白等。同时, ROS诱导肝细胞坏死, 释放高迁移率族蛋白B1, 激活TLR4/MyD88信号, 进一步加重肝组织炎症反应, 加速肝纤维化^[36]。韩国的一项全国

横断面研究显示, 人群血液镉水平通常与肝脂肪变性指数和纤维化指数评分呈正相关关系, 尤其是女性中的镉暴露水平与女性的肝纤维化高度相关^[37]。低浓度的镉通过激活Notch和AKT/mTOR通路, 调节HCC患者体内肝细胞中的脂肪变性以及纤维化和致癌信号^[8]。

6.2 肝硬化阶段

研究发现, 镉可抑制肝细胞线粒体功能, 减少ATP生成, 影响细胞的能量供应和修复能力^[38]。此外, 镉暴露会导致肝细胞DNA损伤和染色体畸变, 破坏细胞的遗传稳定性, 使肝细胞在修复过程中更容易发生异常增殖和转化, 为肝硬化向HCC的转变奠定基础^[39-40]。

6.3 癌变阶段

研究表明, 镉诱导肝细胞中的8-羟基脱氧鸟苷水平升高3倍, 从而诱导其发生DNA氧化损伤, 且抑制DNA修复基因(如*BRCA1*启动子高甲基化, 甲基化率增加40%), 同时镉暴露激活原癌基因, 促使*c-Myc*表达量增加2.5倍, 沉默抑癌基因, *p16*甲基化率增加35%^[41]。总之, 镉通过基因突变与表观遗传失调促使HCC发生。

7 镉在脂肪性肝病、病毒性肝炎中的促癌协同作用机制

7.1 与脂肪性肝病协同促癌

在脂肪性肝病背景下, 肝细胞内脂质代谢紊乱, 细胞对氧化应激和毒性物质更敏感。镉暴露会进一步加剧脂质代谢异常, 通过激活PPAR γ 信号通路, 促进脂肪酸合成和细胞内脂质蓄积, 加重脂肪变性^[24]。同时, 镉诱导的氧化应激和炎症反应与脂肪性肝病中的代谢性炎症相互作用, 激活MAPK和PI3K/AKT等信号通路, 促进肝细胞增殖和抗凋亡, 加速HCC的发生^[2]。

7.2 与病毒性肝炎协同促癌

镉与病毒性肝炎病毒协同作用显著增加HCC发病风险。一方面, 镉暴露可抑制机体的免疫功能, 降低免疫系统对病毒的清除能力, 使病毒持续感染肝细胞, 促进病毒的复制和整合。另一方面, 病毒感染和镉暴露共同激活NF- κ B、Wnt/ β -catenin等信号通路, 诱导炎症因子持续释放和肝细胞异常增殖。乙型肝炎病毒的X蛋白与镉诱导激活的NF- κ B协同作用, 上调原癌基因(如*c-Myc*、*Cyclin D1*)表达, 下调抑癌基因(如*p53*、*PTEN*)表达, 从而促进肝细胞的恶性转化^[33]。

8 镉诱导HCC的防治措施

由于长期暴露于镉环境会增加人群患HCC的风险。因此对于普通人群而言,可以在日常饮食中增加富含钙、铁、锌等金属离子的乳制品、绿叶蔬菜,坚果、鱼类等富含硒元素的食物以及全谷物、豆类等富含膳食纤维的食物,从而减少镉的吸收并且增加排泄,同时通过抗氧化作用减轻镉诱导的氧化损伤^[42-44]。此外,由于烟草是镉暴露的重要来源,因此减少烟草的摄入从而降低体内的镉负荷对普通人群具有重要意义。

对于暴露在镉环境中的高危人群来说,首先,应该避免居住在工业污染区,使用净水设备过滤饮用水中的重金属;其次,对于从事电池制造、焊接等行业的人员需严格使用防护设备,减少职业性镉暴露;再次,应注重定期体检筛查,包括肝功能检查、肝脏超声检查以及血液、尿液中镉含量的检测等,以便早期发现镉中毒和HCC的迹象,及时采取治疗措施;最后,如果明确已经发生镉中毒,那么患者应在医生指导下使用乙二胺四乙酸和二巯基丁二酸等金属螯合剂促进其排泄,补充N-乙酰半胱氨酸、维生素C和E以及含有姜黄素、绿茶多酚等具有抗氧化和抗炎作用的植物提取物,防止镉诱导产生HCC^[45-47]。

9 展望

镉作为一种重要的环境污染物,对肝细胞的致癌作用逐渐引起广泛关注。近年来的研究表明,镉不仅通过氧化应激、炎症反应等机制影响肝细胞的正常功能,还可能通过基因调控等多重致癌机制促进HCC的发生和发展。此外,个体对镉代谢的不同也可能是导致HCC发生机制出现差异性的原因。因此,将来的研究需要考虑多种因素对镉致癌作用的影响,以便更全面地理解其在HCC发生中的角色。

针对镉在HCC中的作用机制,今后的研究方向应集中于几个关键领域。首先,深入探讨镉如何通过氧化应激和炎症反应影响肝细胞的信号通路,尤其是与细胞增殖、凋亡和自噬相关的机制。其次,研究镉的生物标志物对于HCC早期诊断的重要性,建立有效的生物标志物检测方法,将有助于提高HCC的早期筛查率。此外,对于靶向治疗的研究应更进一步,探索针对镉诱导的特定信号通路的干预措施,有望为HCC的防治提供新的思路。

总之,镉作为一种金属环境污染物,对肝细胞的致癌作用机制复杂,涉及多个氧化应激、炎症反

应和基因表达调控等多种生物学过程。未来的研究应致力于揭示镉在HCC发生中的具体机制,为早期诊断和靶向治疗提供科学依据。

参考文献

- [1] VIJAYAKUMAR N, PRINCE S E. A comprehensive review of cadmium-induced toxicity, signalling pathways, and potential mitigation strategies[J]. *Toxicol Environ Health Sci*, 2025, 17(1): 79-94.
- [2] MEN H, YOUNG J L, ZHOU W, et al. Early-life exposure to low-dose cadmium accelerates diethylnitrosamine and diet-induced liver cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1427787.
- [3] NITURE S, GADI S, LIN M, et al. Cadmium modulates steatosis, fibrosis, and oncogenic signaling in liver cancer cells by activating notch and AKT/mTOR pathways[J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(4): 783-797.
- [4] YIN X, WU Q, SONG W, et al. Study on toxicological effect and the mechanism of cadmium in rice and inorganic cadmium on ICR mice[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2021, 10(3): 639-650.
- [5] FANG Z, LI Y, WANG J, et al. Alleviative effect of threonine on cadmium-induced liver injury in mice[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(9): 4437-4446.
- [6] WANG H, GAN X, TANG Y. Mechanisms of heavy metal cadmium (Cd)-induced malignancy[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2025, 203(2): 608-623.
- [7] NITURE S, LIN M, QI Q, et al. Role of autophagy in cadmium-induced hepatotoxicity and liver diseases[J]. *J Toxicol*, 2021, 2021: 9564297.
- [8] WANG J, ZHU H, LIU X, et al. N-acetylcysteine protects against cadmium-induced oxidative stress in rat hepatocytes [J]. *J Vet Sci*, 2014, 15(4): 485-493.
- [9] ZHU Y, ZHAO Y, CHAI X X, et al. Chronic exposure to low-dose cadmium facilitated nonalcoholic steatohepatitis in mice by suppressing fatty acid desaturation[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 233: 113306.
- [10] DONGIOVANNI P, ROMEO S, VALENTI L, et al. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver: Role of environmental and genetic factors[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(36): 12945-12955.
- [11] MEŻYŃSKA M, BRZÓSKA M M, ROGALSKA J, et al. Extract from *Aronia melanocarpa* L. berries protects against cadmium-induced lipid peroxidation and oxidative damage to proteins and DNA in the liver: A study using a rat model of environmental human exposure to this xenobiotic[J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 758.
- [12] LI Y, JIAN Y, ZHOU J, et al. Molecular regulatory networks of microplastics and cadmium mediated hepatotoxicity from NAFLD to tumorigenesis via integrated

- approaches[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 300: 118431.
- [13] SUBRAMANIAM N K, MANN K K. Mechanisms of metal-induced hepatic inflammation[J]. *Curr Environ Health Rep*, 2024, 11(4): 547-556.
- [14] ZENG T, GUO W, JIANG L, et al. Integration of omics analysis and atmospheric pressure MALDI mass spectrometry imaging reveals the cadmium toxicity on female ICR mouse[J]. *Sci Total Environ*, 2021, 801: 149803.
- [15] GALASSO L, CERRITO L, MACCAURO V, et al. Hepatocellular carcinoma and the multifaceted relationship with its microenvironment: Attacking the hepatocellular carcinoma defensive fortress[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(10): 1837.
- [16] NONG W, MA L, LAN B, et al. Comprehensive identification of bridge genes to explain the progression from chronic hepatitis B virus infection to hepatocellular carcinoma[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 1613-1624.
- [17] FOUNTZILAS C, EVANS R, ALAKLABI S, et al. Immunotherapy in hepatocellular cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2021, 149: 295-320.
- [18] BUELONI B, GARCIA FERNANDEZ DE BARRENA M, AVILA M A, et al. Epigenetic mechanisms involved in hepatocellular carcinoma development and progression[J]. *eGastroenterology*, 2025, 3(2): e100186.
- [19] RENU K, CHAKRABORTY R, MYAKALA H, et al. Molecular mechanism of heavy metals (lead, chromium, arsenic, mercury, nickel and cadmium)-induced hepatotoxicity-A review[J]. *Chemosphere*, 2021, 271: 129735.
- [20] SOUZA-ARROYO V, FABIAN J J, BUCIO-ORTIZ L, et al. The mechanism of the cadmium-induced toxicity and cellular response in the liver[J]. *Toxicology*, 2022, 480: 153339.
- [21] TINKOV A A, ASCHNER M, SANTAMARIA A, et al. Dissecting the role of cadmium, lead, arsenic, and mercury in non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Environ Res*, 2023, 238(Pt 1): 117134.
- [22] SINGH P, MITRA P, GOYAL T, et al. Blood lead and cadmium levels in occupationally exposed workers and their effect on markers of DNA damage and repair[J]. *Environ Geochem Health*, 2021, 43(1): 185-193.
- [23] ALOTHAID H, AL-ANAZI M R, AL-QAHTANI A A, et al. Exposure to cadmium telluride quantum dots and gene expression profile of Huh-7 hepatocellular carcinoma cell line[J]. *Dose Response*, 2023, 21(3): 15593258231185457.
- [24] SADIGHARA P, ABEDINI A H, IRSHAD N, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and heavy metal exposure: A systematic review[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(12): 5607-5615.
- [25] CORDIER W, YOUSAF M, NELL M J, et al. Underlying mechanisms of cytotoxicity in HepG2 hepatocarcinoma cells exposed to arsenic, cadmium and mercury individually and in combination[J]. *Toxicol In Vitro*, 2021, 72: 105101.
- [26] MARTINEZ F K, URIBE M B, SOUZA A V, et al. Hepatocytes display a compensatory survival response against cadmium toxicity by a mechanism mediated by EGFR and Src[J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(3): 1031-1042.
- [27] TANG S, CAI Q, CHIBLI H, et al. Cadmium sulfate and CdTe-quantum dots alter DNA repair in zebrafish (*Danio rerio*) liver cells[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272(2): 443-452.
- [28] LI Z, XU J, CUI H, et al. Bioinformatics analysis of key biomarkers and potential molecular mechanisms in hepatocellular carcinoma induced by hepatitis B virus[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(20): e20302.
- [29] D'SOUZA S, LAU K C, COFFIN C S, et al. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(38): 5759-5783.
- [30] BADAMI E, ROSALIA BUSÀ, DOURADINHA B, et al. Hepatocellular carcinoma, hepatitis C virus infection and miRNA involvement: Perspectives for new therapeutic approaches[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(22): 2417-2428.
- [31] NOVERATI N, BASHIR-HAMIDU R, HALEGOUA-DEMARZIO D, et al. Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma and chronic stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3917.
- [32] RAPISARDA V, LORETO C, MALAGUARNERA M, et al. Hepatocellular carcinoma and the risk of occupational exposure[J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(13): 573-590.
- [33] SATARUG S. Long-term exposure to cadmium in food and cigarette smoke, liver effects and hepatocellular carcinoma[J]. *Curr Drug Metab*, 2012, 13(3): 257-271.
- [34] CARTULARO L, LAULICHT F, SUN H, et al. Gene expression and pathway analysis of human hepatocellular carcinoma cells treated with cadmium[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 288(3): 399-408.
- [35] LEDDA C, LORETO C, ZAMMIT C, et al. Non-infective occupational risk factors for hepatocellular carcinoma: A review (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(2): 511-533.
- [36] HAN S, SUNG G H, LEE S, et al. Serum cadmium is associated with hepatic steatosis and fibrosis: Korean national health and nutrition examination survey data IV - VII[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(4): e28559.
- [37] CHUNG S M, MOON J S, YOON J S, et al. The sex-specific effects of blood lead, mercury, and cadmium levels on hepatic steatosis and fibrosis: Korean nationwide cross-sectional study[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2020, 62: 126601.
- [38] APIAMU A, AVWIOROKO O J, EVUEN U F, et al. Exposure to nickel-cadmium contamination of drinking

- water culminates in liver cirrhosis, renal azotemia, and metabolic stress in rats[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2024, 202(4): 1628-1643.
- [39] CIROVIC A, SATARUG S, JEVTIC J, et al. The overlooked impact of cadmium on the progression of chronic hepatitis and the onset of renal failure in advanced cirrhosis[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2024, 86: 127542.
- [40] BARSOUK A, THANDRA K C, SAGINALA K, et al. Chemical risk factors of primary liver cancer: An update[J]. *Hepat Med*, 2021, 12: 179-188.
- [41] CAPUTO W L, DE SOUZA M C, BASSO C R, et al. Comprehensive profiling and therapeutic insights into differentially expressed genes in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(23): 5653.
- [42] ZHAO D, LIN G B, LIU C, et al. Health risk assessment of dietary cadmium exposure based on cadmium bioavailability in food: Opportunities and challenges[J]. *J Hazard Mater*, 2025, 488: 137359.
- [43] ZWOLAK I. The role of selenium in arsenic and cadmium toxicity: An updated review of scientific literature[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 193(1): 44-63.
- [44] NAWROT T S, STAESSEN J A, ROELS H A, et al. Cadmium exposure in the population: From health risks to strategies of prevention[J]. *Biometals*, 2010, 23(5): 769-782.
- [45] BALALI-MOOD M, EIZADI-MOOD N, HASSANIAN-MOGHADDAM H, et al. Recent advances in the clinical management of intoxication by five heavy metals: Mercury, lead, chromium, cadmium and arsenic[J]. *Heliyon*, 2025, 11(4): e42696.
- [46] SHAO Y, ZHENG L, JIANG Y. Cadmium toxicity and autophagy: A review[J]. *Biometals*, 2024, 37(3): 609-629.
- [47] NAVAS-ACIEN A, SANTELLA R M, JOUBERT B R, et al. Baseline characteristics including blood and urine metal levels in the trial to assess chelation therapy 2 (TACT2) [J]. *Am Heart J*, 2024, 273: 72-82.

(上接第47页)

- confer chemoresistance in gastric cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(4): 469-490.
- [52] ZHANG K M, ZHAO D C, LI Z Y, et al. Inactivated cGAS-STING signaling facilitates endocrine resistance by forming a positive feedback loop with AKT kinase in ER+HER2- breast cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(35): e2403592.
- [53] BROSSEAU S, ABREU P, BOUCHEZ C, et al. YAP / TEAD involvement in resistance to paclitaxel chemotherapy in lung cancer[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(1): 231-248.
- [54] LIU C, LIU L, WANG X, et al. HBV X Protein induces overexpression of HERV-W env through NF-kappaB in HepG2 cells[J]. *Virus Genes*, 2017, 53(6): 797-806.
- [55] ZHOU Y, LIU L, LIU Y, et al. Implication of human endogenous retrovirus W family envelope in hepatocellular carcinoma promotes MEK / ERK-mediated metastatic invasiveness and doxorubicin resistance[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 177.
- [56] SRISUTTEE R, KOH S S, KIM S J, et al. Hepatitis B virus X (HBX) protein upregulates beta-catenin in a human hepatic cell line by sequestering SIRT1 deacetylase [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(1): 276-282.
- [57] KUO T C, CHAO C C. Hepatitis B virus X protein prevents apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by upregulating SATB1 and HURP expression[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(7): 1093-1102.
- [58] SU K J, YU Y L. Downregulation of SHIP2 by hepatitis B virus X promotes the metastasis and chemoresistance of hepatocellular carcinoma through SKP2[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8): 1065.
- [59] WANG C, WANG M D, CHENG P, et al. Hepatitis B virus X protein promotes the stem-like properties of OV6 (+) cancer cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(1): e2560.
- [60] LIU Y, LOU G, WU W, et al. Involvement of the NF-kappaB pathway in multidrug resistance induced by HBx in a hepatoma cell line[J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18(10): e439-e446.
- [61] LIN X, ZUO S, LUO R, et al. HBX-induced miR-5188 impairs FOXO1 to stimulate beta-catenin nuclear translocation and promotes tumor stemness in hepatocellular carcinoma[J]. *Theranostics*, 2019, 9(25): 7583-7598.
- [62] ZHANG C Z, ZHANG H T, CHEN G G, et al. Trichostatin A sensitizes HBx-expressing liver cancer cells to etoposide treatment[J]. *Apoptosis*, 2011, 16(7): 683-695.
- [63] HE H, ZHOU J, CHENG F, et al. MiR-3677-3p promotes development and sorafenib resistance of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma by inhibiting FOXM1 ubiquitination[J]. *Hum Cell*, 2023, 36(5): 1773-1789.
- [64] WITT-KEHATI D, FRIDKIN A, ALALUF M B, et al. Inhibition of pMAPK14 overcomes resistance to sorafenib in hepatoma cells with hepatitis B virus[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(2): 511-517.
- [65] SONG W, ZHENG C, LIU M, et al. TRERNA1 upregulation mediated by HBx promotes sorafenib resistance and cell proliferation in HCC via targeting NRAS by sponging miR-22-3p[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(8): 2601-2616.