

“血红素氧合酶-1 在乙苯肝毒性保护效应机制中作用研究” 成果登记公示信息

成果名称:	血红素氧合酶-1 在乙苯肝毒性保护效应机制中作用研究
完成单位:	深圳市职业病防治院
完成人员:	张明,林大枫,张镠琢,刘思雨,唐俊爽
研究起止日期:	2022-01-01 至 2024-10-31
主要应用行业:	卫生和社会工作
社会经济目标:	卫生事业发展
评价单位:	广东省科学技术厅
评价日期:	2025-01-23
成果简介:	<p>1.课题来源与背景</p> <p>(1) 课题来源:</p> <p>广东省基础与应用基础研究基金(自然科学基金)项目《血红素氧合酶-1 在乙苯肝毒性保护效应机制中作用研究》(项目编号: 2022A1515010436)。</p> <p>(2) 研究背景:</p> <p>本研究所研究团队多年来一直从事外来化学物与职业人群健康的相关研究,近年来先后在国家自然科学基金面上项目等一系列课题的资助下,开展了乙苯职业危害的人群流行病学、动物及体外毒理学研究,分别从职业人群流行病学、动物实验和细胞实验角度初步阐述了乙苯对职业暴露人群健康的影响及乙苯多器官系统毒效应,在乙苯的分子毒理学研究领域以及现场流行病学研究方法等方面有良好的工作基础及实践经验。研究成果先后发表在 Cur Alzheimer Res、J Neuroinflamm、Toxicol Sci、Sci Total Environ、Environ Health Prev Med、Inhal Toxicol、J Occup Environ</p>

Med、Toxicol Ind Health、Toxicol lett、Toxicology 等杂志。此外，申请人在上述研究成果基础上制定了乙苯生物接触限值，并于2019年9月纳入GBZ2.1-2019《工作场所有害因素职业接触限值第1部分：化学有害因素》，上述研究为本研究积累了动物实验、细胞实验、基因蛋白检测等多方面的技术基础和经验。

2.研究目的与意义

(1) 研究目的：

本研究通过探讨 mTOR-P70S6K 通路介导的异常自噬在乙苯肝毒性机制中的作用及 HO-1 在乙苯诱导的肝组织损伤及异常自噬的保护作用及分子机制，为阐明乙苯肝毒性分子机制、探求乙苯肝损伤的保护因素提供科学依据。

(2) 研究内容：

本研究通过体外细胞实验观察乙苯染毒对 L02 肝细胞及其相关信号通路的影响，探讨 mTOR-p70S6K 信号通路及 HO-1 蛋白在乙苯肝毒性中的作用机制。具体包括 1) 观察在不同浓度乙苯染毒后，L02 细胞的存活率、形态及凋亡率的变化，探讨其体外细胞肝损伤的剂量-反应关系；2) 检测乙苯染毒后 L02 细胞内活性氧 (ROS)、谷胱甘肽 (GSH)、超氧化物歧化酶 (SOD) 活力和丙二醛 (MDA) 含量的变化，以评估氧化应激的程度；3) 通过 qRT-PCR 和 Western blot 检测 mTOR-p70S6K 通路中的相关蛋白 (如 mTOR、p70S6K、Beclin-1、LC3、P62 等) 及 HO-1 在基因和蛋白水平的表达，以探讨该信号通路在乙苯诱导自噬过程中的作用；4) 通过 mTOR 抑制剂雷帕霉素的干预实验，观察 mTOR-p70S6K 信号通路在乙苯诱导的自噬与凋亡中的作用，进

一步分析 HO-1 在对抗乙苯肝毒性方面的潜在保护机制。

(3) 研究成果:

成果产出方面,项目组成员在国外知名学术期刊上发表相关论文 5 篇,均为 SCI 期刊论文 5 篇,其中中科院分区 2 区期刊论文 3 篇,最高影响因子 6.2。研究负责人副主编人民卫生出版社《职业病三级预防理论与实践》专著 1 部,主持制定国家职业健康标准 1 部, 2022-3-16 颁布,在研期间共培养青年人才 5 人。

3.主要论点与论据

既往流行病学研究提示乙苯可导致职业人群肝损伤。本课题组前期动物实验研究证实肝脏是乙苯毒作用靶器官,乙苯可导致肝组织氧化损伤,但其具体毒作用机制尚不清楚。本研究结合 mTOR-P70S6K 通路引起的异常自噬作为潜在的毒效应机制通路,以 HO-1 为切入点,全面阐述异常自噬在乙苯诱导肝损伤中的病理生理学意义和 HO-1 对乙苯所致肝损伤的保护作用。上述研究内容揭示了 mTOR-P70S6K 通路介导的异常自噬在乙苯肝毒性中的作用,并进一步阐明了 HO-1 在乙苯肝损伤中的保护作用及其可能的分子机制。实验结果为乙苯肝毒性研究提供了新的视角,也为未来探求乙苯所致肝损伤的早期预警生物标志物及有机溶剂职业危害保护政策策略奠定基础。

4.创见与创新

(1) 研究理论创新:

本研究假设乙苯可通过改变自噬相关调控蛋白表达,诱导异常自噬,导致肝组织损伤;HO-1 可通过 mTOR-P70S6K 通路,保护肝细胞过氧化,减少乙苯肝损伤,这在乙苯的肝毒性机制研

究相关理论上具有一定的创新性。

(2) 研究内容创新:

目前国内外未见乙苯肝损伤相关的机理研究和肝损伤修复/保护的干预研究,本项目通过细胞模型,以自噬和 mTOR-P70S6K 信号通路作为轴线,以 HO-1 保护作用为切入点,观察自噬及相关调控通路在乙苯诱导的肝毒性机制中的作用及 HO-1 对肝损伤的保护作用,本项目中 mTOR 抑制和 HO-1 激活的干预研究也为寻找阻断乙苯肝毒性效应的靶蛋白,降低乙苯所致职业人群肝损伤提供理论线索,这在乙苯肝损伤及干预研究方面具有一定的创新性。

5.社会经济效益, 存在的问题

(1) 研究成果的应用前景:

本项目成果为探讨乙苯肝损伤分子机制提供理论基础,也为寻找改善乙苯肝毒作用的靶蛋白和保护因素,降低乙苯暴露所致职业人群健康危害提供线索;同时也为乙苯职业接触限值及职业危害预防控制相关健康标准的制修订提供科学依据。

(2) 成果推广及经济效益:

项目负责人多年来一直从事乙苯多器官多系统损伤的健康效应研究,前期在多年研究成果基础上提出了乙苯生物接触限值,并于 2019 年 9 月纳入国家职业健康标准 GBZ 2.1-2019 《工作场所有害因素职业接触限值 第 1 部分:化学有害因素》,该标准为项目职业接触人群的暴露负荷评估提供了技术准则,本项目成果可为乙苯职业接触限值及有机溶剂职业危害预防控制相关健康标准的制修订提供新的科学依据。

	<p>6.历年获奖情况</p> <p>无</p>
--	--------------------------