·环境与职业卫生·

# 镉致肾脏损伤的毒性机制研究进展

朱文，张洛宁，谢林伸
四川大学华西公共卫生学院 / 华西第四医院，四川 成都 610041

**摘要**：职业生产和环境污染使重金属镉暴露成为一个全球性健康挑战。作为分布最广、危害最强的重金属污染物之一，镉可经食物链、呼吸道等途径在人体富集，尤其对肾脏器官造成损害，引发蛋白尿、炎症，甚至进展为肾纤维化、慢性肾病与终末期肾病。目前，镉肾毒性的机制尚未完全阐明，亦缺乏特效疗法。为此，本文系统综述镉致肾损伤的核心机制，包括氧化应激、细胞凋亡、自噬、炎症及表观遗传修饰等，以期为肾损伤的临床防治提供理论依据。

**关键词**：镉；肾毒性；重金属
**中图分类号**：R944.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1003-8507(2026)03-442-06
**DOI**：10.20043/j.cnki.MPM.202510278

## Advances in the toxic mechanisms of cadmium-induced kidney injury

ZHU Wen, ZHANG Luo-ning, XIE Lin-shen
*West China School of Public Health/West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China*

**Abstract:** Occupational production and environmental pollution have made heavy metal cadmium exposure a global health challenge. As one of the most widespread and hazardous heavy metal pollutants, cadmium can accumulate in the human body through pathways such as the food chain and respiratory tract, causing particular damage to the kidneys. This leads to proteinuria, inflammation, and can even progress to renal fibrosis, chronic kidney disease, and end-stage renal disease. Currently, the mechanisms underlying cadmium-induced nephrotoxicity are not fully elucidated, and specific effective therapies are still lacking. Therefore, this article systematically reviews recent advances in the core mechanisms of cadmium-induced kidney injury, including oxidative stress, apoptosis, autophagy, inflammation, and epigenetic modifications, aiming to provide a theoretical basis for the clinical prevention and treatment of cadmium-induced kidney injury.

**Keywords**: Cadmium; Nephrotoxicity; Heavy metals

全球疾病负担数据库（Global Burden of Disease Study，GBD）分析显示，2021 年因环境和职业风险因素死亡人数占全球死亡人数的18.9%（约 1 280 万人），占所有伤残调整生命年（disability-adjusted life years，DALYs）的 14.4%[1]。镉（Cd）作为高环境风险因素，其潜在的健康影响是一个世界性的公共卫生问题。据美国国家地质局公布的全球矿产统计数据显示，全球镉产量在 2012 年达到 2.3 万吨，其中中国产量为8 600 吨，占全球总产量的 38%。中国自 2003 年起便是全球最大的镉生产国与消费国，2018 年产量最高达到 1 0349 吨；至 2021 年，中国与印度的镉表观消费量合计占全球总量的 91%，其中中国约占 54%[2]。

肾脏是镉慢性暴露后的主要靶器官和蓄积部位。大量研究证实，人群的镉内暴露水平与肾功能损伤的生物标志物变化之间存在正相关关系[3-4]。在长期接触镉的工人中，患有肾结石、慢性肾病的几率比不接触镉的工人更高[5]。由于镉优先损伤肾小管细胞与足细胞，导致肾脏滤过功能下降；这会进一步加剧慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）相关的肾小球滤过率降低，升高 CKD 发病风险。多项研究表明，接触镉与 CKD 的发展有关，CKD 患者暴露镉又可能加速肾功能不全的进展[6]。据《柳叶刀》发布的全球疾病负担分析显示，2017 年全球 CKD 患者约 6.975 亿，中国患者约 1.323 亿[7]。我国第六次中国居民慢性病及危险因素监测（China chronic disease and risk factors surveillance，CCDRFS）全国调查也显示，2018—2019 年我国约有 8 200 万 CKD 成年患者，CKD、肾功能受损和蛋白尿的估计患病率分别为 8.2%、2.2%和 6.7%[8]。因此，本文旨在综述镉致肾损伤机制的目前研究进展，以期为制定防治镉毒性肾损害的关键策略提供理论基础。

## 1 氧化应激

氧化应激是镉致肾损伤的一个关键机制。镉不是芬顿金属，本身不能产生自由基，但可以间接通过取代体内的其他二价金属离子如铁蛋白中的亚铁离子

**基金项目**：四川省中医药管理局科学技术研究专项课题面上项目（2024MS084）
**作者简介**：朱文(2000—)，男，硕士在读，研究方向：职业中毒
**通信作者**：谢林伸，E-mail：linshenxie@163.com

或铜离子，释放并增加可进行芬顿反应的游离离子，将非自由基过氧化氢转变为羟基自由基和超氧自由基等[9]，促进活性氧的产生并破坏细胞氧化还原平衡。小鼠肾细胞的活性氧水平可随着镉浓度的增加而增加，特别是线粒体内的活性氧水平[10]。线粒体作为活性氧产生的主要场所，是镉作用的关键靶点。$Cd^{2+}$进入细胞后会首先靶向线粒体，与电子传递链中的复合物I（NADH 脱氢酶）和复合物 III（细胞色素 C 氧化还原酶）的巯基结合，干扰电子传递，增加超氧阴离子等活性物质的生成风险[11]。此外，镉还会通过 SIRT1、SIRT3、Nrf1、PGC-1α 等相关因子干扰线粒体的未折叠蛋白反应；并通过 MFN1、OPA1 和 MFF 等相关因子破坏线粒体稳态，加剧其结构损伤和功能障碍[12]。在慢性镉中毒的小鼠模型中，近端肾小管细胞常出现线粒体基质密度降低、结构破坏等现象，导致活性氧增加、线粒体膜电位下降、膜通透性增加，最终启动线粒体介导的凋亡、自噬及脂质过氧化等过程[13]。

镉还能通过多种方式削弱细胞的抗氧化防御体系。它可取代抗氧化酶（如 GPX、SOD 和 CAT）活性中心的必需微量元素（如锌、硒），从而抑制这些酶的活性[14]；也可以和含巯基基团的半胱氨酸、谷胱甘肽、抗氧化酶等结合导致其功能紊乱，抑制细胞内重要抗氧化分子特别是谷胱甘肽的合成并促进其消耗[15]；此外，镉还能靶向激活 NADPH 氧化酶（NOX）：既可直接与 NOX 亚基相互作用增强其活性，也可通过调节 PKC、MAPK 等信号通路间接激活 NOX；还能通过影响 NF-κB、AP-1 等转录因子，上调 NOX 的基因表达，从而全面增强其合成与活性[16-17]。

镉可诱导活性氧生成增加，并削弱细胞抗氧化能力；当活性氧积累超出机体清除阈值时，便会攻击脂质、蛋白质和 DNA 等关键生物分子。脂质过氧化是镉诱导氧化应激的重要标志。活性氧可以与细胞膜内的不饱和脂肪酸发生过氧化反应，损害其结构完整性从而导致细胞功能障碍[18]，还在此过程产生毒性产物如丙二醛和 4- 羟基壬烯醛，这些产物又可以与蛋白质、核酸等细胞大分子形成稳定加合物进一步影响细胞功能[19]；同时，活性氧可直接氧化蛋白质的氨基酸残基，导致蛋白质错误折叠、酶活性丧失、信号转导中断及细胞骨架损伤[20]。这一系列的氧化损伤事件，最终共同破坏了细胞的稳态，并激活炎症、凋亡、自噬等下游反应，加剧组织损伤，导致镉诱发的肾脏毒性。

氧化应激在镉致肾损伤中不仅作为直接的毒性效应机制，更充当着启动并串联其他病理过程的“信号枢纽”。镉通过破坏线粒体功能与抗氧化防御体系，诱发的活性氧构成了一个自我放大的损伤循环。这一过程不仅造成脂质、蛋白质和 DNA 等生物大分子的直接氧化损伤，更重要的是，活性氧作为关键的信号分子，通过调控诸如 Nrf2、NF-κB、MAPK 等信号通路，广泛地激活并交织了后续的炎症反应、细胞凋亡与自噬等下游事件。因此，深入阐明氧化应激作为上游触发因子与各下游通路之间的精确分子对话，是完整理解镉肾毒性网络化机制的核心。

## 2　细胞凋亡

不同浓度的镉暴露都可以激活多种通路并诱导细胞凋亡[21]。如采用 $CdCl_2$ 处理人肾近曲小管上皮细胞后，细胞凋亡率呈现剂量依赖性升高[22]；使用灌胃或注射等方式进行镉暴露的动物模型中，也能观察到细胞凋亡增强的情况[23]。镉主要通过诱导线粒体途径（内源性途径）启动细胞凋亡。其核心机制在于，镉通过增加细胞内活性氧，导致线粒体膜电位、通透性的改变，引发线粒体功能紊乱和结构损伤。这一过程受到 Bcl-2 蛋白家族的精密调控：促凋亡蛋白（如 Bax、Bad）表达上调，而抗凋亡蛋白（如 Bcl-2、Bcl-XL）表达受到抑制。二者的平衡被打破后，导致线粒体膜通透性进一步增强，促使细胞色素 c（Cyt c）等蛋白从线粒体释放到胞质中。随后，细胞色素 c 与 Apaf-1 结合形成凋亡小体，激活 caspase-9，进而引发 caspase 级联反应，最终通过切割 DNA 和破坏细胞骨架导致细胞凋亡[24]。除直接作用于线粒体外，镉还可通过调控多条信号通路影响凋亡相关蛋白的表达。如，镉可通过抑制转录因子 YY1 和 FOXF1，下调 UBE2D 家族基因的表达，导致 p53 蛋白积累。积累的 p53 通过其依赖途径调控 Bax 上调和 Bcl-2 下调，加速细胞凋亡[25]；此外，镉还能通过诱导 JNK 信号通路[26]、激活 p38-MAPK 信号通路[27]等途径促进细胞凋亡。

另一方面，镉还可干扰细胞内钙稳态，间接诱导凋亡。$Cd^{2+}$ 因与 $Ca^{2+}$ 性质相似，可取代某些蛋白（如线粒体钙单向转运蛋白）中的 $Ca^{2+}$，同时抑制 $Cd^{2+}$-ATP 酶活性以阻碍其出胞，导致胞内 $Cd^{2+}$ 浓度升高，与钙调蛋白结合并激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶，最终干扰细胞内钙信号通路且促进细胞凋亡[28]。除了内源性途径，镉也能激活死亡受体途径（外源性途径）。镉可作为配体激活质膜上相应死亡受体，如 FasL/Fas、TNF-α/TNFR1、Apo3L/DR3，进而激活 caspase-8 或 caspase-10，引起细胞凋亡。如 Wen 等人[29]发现镉处理后 Fas 可激活 caspase-8 和 JNK 信号通路，最终诱导大鼠大脑皮层神经元线粒体凋亡途径；多项研究也证实，镉暴露能使大鼠肾脏的 caspase-8 水平增加，为镉诱导凋亡的外源性途径提供了证据[30-31]。

镉诱导的细胞凋亡呈现出多重模式，其机制网络具有显著的复杂性和协同性。从系统毒理学视角看，

这种多通路并行不仅是简单的机制叠加，更反映了细胞死亡决策网络的系统性崩溃。各凋亡通路间存在精密的交叉对话：死亡受体途径激活的 Caspase-8 能通过切割 Bid 蛋白放大线粒体途径；JNK 信号既能调控 Bcl-2 家族成员，又能增强死亡受体表达，形成正向反馈环路。在不同暴露阶段，可能存在通路激活的时序性——早期以死亡受体和钙信号为主，随着损伤积累，线粒体途径和 p53 通路逐渐占据主导。

## 3 自噬

自噬在镉诱导的肾毒性中扮演着复杂而关键的角色，其效应取决于镉的暴露剂量、时间及途径，在不同细胞中可引发不同的生物学后果[32]。低浓度的镉会诱导细胞自噬，自噬蛋白 LC3BⅡ的水平随着 $CdCl_2$ 浓度的增加而增加[33]；大鼠肾脏组织 Beclin1 和 LC3B 的表达水平与镉暴露呈现正向剂量－效应关系[34]；镉可通过产生过量的活性氧激活 AKT/mTOR[35]、FoxO3a/Bnip3[36]等信号通路启动自噬。在亚毒性浓度下，自噬的上调被认为是一种适应性反应，有助于保护肾小管细胞免受镉的进一步损伤，此时仅造成轻微的超微结构改变，且不伴随明显的细胞凋亡或肾功能指标异常[37]。但也有研究显示，镉可诱导溶酶体功能障碍，使溶酶体生物合成和降解能力受损从而阻断自噬过程，加重原代大鼠近端小管细胞的氧化应激和急性肾损伤[38]；镉通过乙酰化 H4K16 诱导 BRD4 蛋白募集到溶酶体基因启动子从而介导镉暴露时的溶酶体功能障碍和自噬抑制。值得注意的是，抑制 BRD4 可有效减轻镉诱导的急性肾损伤[39]。

内质网应激是连接镉暴露与自噬调控的另一重要桥梁。镉引起的活性氧积累可激活蛋白质二硫键异构酶与 NADPH 氧化酶干扰线粒体呼吸链，并诱导线粒体和内质网中的 $Ca^{2+}$ 释放，同时抑制 SERCA 泵对胞质 $Ca^{2+}$ 的回摄，导致未折叠蛋白反应等引起内质网应激，并进一步激活自噬信号通路中的各种激酶如 mTOR 和 AMPK 等影响自噬[40]。内质网应激在镉毒性反应中也可发挥两重作用[41]，适度的内质网应激可激活 AMPK 等激酶并抑制 mTOR，从而诱导保护性自噬；而过度的、持续的内质网应激则会转向促凋亡信号，加剧细胞损伤[42]。

自噬在镉肾毒性中呈现出双重作用：低剂量时作为保护性机制被诱导，而在高剂量时，则因溶酶体功能障碍和自噬流受阻而转为损伤性过程。这种功能转换的关键节点在于溶酶体功能的完整性，其中 BRD4 的介入为理解镉毒性提供了新视角。同时，内质网应激作为另一调控枢纽，其强度差异决定了自噬的命运走向：适度激活增强细胞耐受，过度激活则推动凋亡。

## 4 炎症反应

炎症反应是镉诱发肾损伤的核心环节。有研究表明，镉暴露能够增加 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 等促炎细胞因子的表达水平[43]，这些因子通过上调趋化因子和内皮细胞粘附分子等进一步促进免疫细胞浸润，从而在肾脏疾病的发病机制中发挥主要作用，并持续推动组织损伤向肾纤维化进展[44]。核因子 κB（NF-κB）在此过程中也有重要作用，在肾小球肾炎、糖尿病肾病等多种肾脏疾病中均有增加[45]，可被氧化应激敏感的炎症细胞因子激活并易位到细胞核与特定的 DNA 序列结合，引发炎症反应，促进促炎表型[46]。

除 NF-κB 通路外，炎症小体 NLRP3 也与镉诱导的肾脏炎症反应密切相关[47]。NLRP3 可被 IL-18、IL-1β、MAPK 和 NF-κB 等激活[48]，抑制 NF-κB 和 MAPK 通路后即可显著降低 NLRP3 表达，敲低 NLRP3 后，细胞中 Caspase-1、IL-18 和 IL-1β 也显著减少，证明了 NLRP3 炎症小体在镉致肾损伤过程中的中心作用[49]；NLRP3 的活化还与活性氧等多种刺激相关，如过量的活性氧可激活 NLRP3 与 ASC 结合进一步活化 Caspase-1 蛋白，并反之将促炎因子 IL-1β 切割为成熟形式从而引起炎症反应和细胞毒性[50]。

炎症反应在镉致肾损伤中构成了一个自我放大的损害循环。NF-κB 通路的激活促进了大量促炎因子的表达，而这些因子又能进一步激活 NLRP3 炎症小体，后者通过切割 IL-1β 和 IL-18，加剧局部炎症并招募免疫细胞浸润。

## 5 表观遗传修饰

表观遗传修饰在镉诱导的肾毒性中发挥着重要的调控作用。在各种细胞类型和动物模型中都可观察到慢性镉暴露导致的 DNA 甲基化，其影响程度高度依赖于暴露剂量、时间和细胞类型等。例如，用不同剂量的 $CdCl_2$ 对小鼠染毒 4 周后发现小鼠肾脏的 DNA 甲基化水平随剂量的增加先升高后降低，HEK293 细胞的全基因组 DNA 甲基化水平则随 $CdCl_2$ 剂量的增加而降低[51]。镉可通过甲基化影响肿瘤相关基因、细胞信号转导相关基因等，从而造成肾损伤及细胞癌变，同时也可造成细胞 DNA 损伤、断裂[52]。尽管镉并无直接的遗传毒性，不能与 DNA 结合，但可通过氧化应激间接造成 DNA 损伤、蛋白质的异常或错误折叠，发挥其遗传毒性[53]。

在组蛋白修饰层面，镉可通过组蛋白的翻译后修饰（如乙酰化、甲基化和磷酸化等）影响染色质结构和基因表达，从而调节基因转录活性[1]。研究表明，镉能够增加特定组蛋白位点的甲基化水平使染色质结构

更紧密并抑制基因表达;同时,还可以降低组蛋白乙酰转移酶的表达或活性，导致组蛋白乙酰化降低,进而影响基因活性[54]。镉处理可促进促炎转录因子 NF-κB 的乙酰化及核定位，并增强其与 BRD4 的结合，从而放大炎症反应。而使用 BET 抑制剂 JQ1 或 siRNA 干扰 BRD4 则可有效缓解此类肾损伤[39,55]。此外，镉还可调节非编码 RNA 如 lncRNAs、miRNAs 的表达和功能,从而控制靶基因的表达,沉默肿瘤抑制基因、激活致癌基因或干扰激素信号传导[32]。

表观遗传修饰为镉的长期肾毒性提供了关键的分子解释。其核心在于镉通过改变 DNA 甲基化模式、组蛋白修饰状态和非编码 RNA 表达,在不改变 DNA 序列的前提下实现对基因表达程序的持久重塑。这些表观遗传改变不仅直接调控抗氧化、促炎和促纤维化等相关基因的表达,还与氧化应激、炎症反应等通路形成交互对话。

## 6　细胞焦亡

细胞焦亡是一种由 Gasdermin 家族蛋白介导的程序性细胞死亡方式，其特征为细胞膜形成孔洞、细胞肿胀破裂,并伴随大量促炎因子的释放,从而激活强烈的炎症反应。研究表明,镉与钼的共暴露可诱导鸭肾小管上皮细胞的焦亡和自噬[56-57]。焦亡与自噬之间存在复杂的相互作用：抑制焦亡可能减弱自噬,而抑制自噬则可能促进焦亡[57]。这种相互作用表明,在镉暴露下,细胞死亡通路间存在精细的调控网络。焦亡通过 GSDMD(Gasdermin D)介导的膜孔洞形成直接导致肾小管上皮细胞溶解，同时释放大量 IL-1β 和 IL-18 等促炎因子，急剧放大肾脏局部炎症反应,这可能与镉肾毒性中观察到的急性损伤和慢性炎症状态密切相关。然而,镉单独暴露下肾自噬与焦亡之间的确切相互作用机制仍需进一步阐明。

## 7　讨　论

本文系统阐述了氧化应激、细胞凋亡、自噬、炎症反应及表观遗传修饰在镉致肾损伤中的核心作用。这些机制并非孤立存在,而是相互交织、协同作用,共同构成了镉致肾脏毒性的复杂网络,最终导致肾功能障碍与不可逆的组织损伤。然而,当前研究仍面临诸多挑战:一方面,用于早期评估镉肾毒性的敏感生物标志物与有效工具依然匮乏;另一方面,上述各机制间的具体交互作用与精细调控网络尚未完全阐明。正因机制研究的不足,目前临床上仍缺乏能够有效拮抗镉毒性、延缓疾病进展的特异性疗法。

未来研究应进一步聚焦于上述通路间的交互作用网络及其在细胞命运决定中的动态调控过程,以全面揭示镉致肾毒性本质。相关机制的深入阐明,将为开发防治镉性肾损伤及其他靶器官毒性的有效策略提供重要理论支撑,对减轻相关疾病负担具有积极意义。

**利益冲突声明**　本研究不存在任何利益冲突

## 参考文献

[1] Clark SN, Anenberg SC, Brauer M. Global burden of disease from environmental factors [J]. Annual Review of Public Health, 2025, 46 (1): 233-251.

[2] 刘超,赵汀,刘胜前. 全球镉资源现状与贸易格局分析[J]. 中国矿业,2024,33(4):89-98.
Liu C, Zhao T, Liu SQ. Analysis of Cadmium resources status and trade pattern in global [J]. China Mining Magazine, 2024, 33 (4): 89-98.(In Chinese)

[3] 吕跃斌,赵峰,裘一丹,等. 中国成年人镉内暴露水平与慢性肾脏病的关联关系[J]. 中华医学杂志,2021,101(24):1921-1928.
Lv YB, Zhao F, Qiu YD, et al. Association of Cadmium internal exposure with chronic kidney disease in Chinese adults [J]. National Medical Journal of China, 2021, 101(24): 1921-1928.(In Chinese)

[4] Wang XR, Cui WJ, Wang MM, et al. The association between life-time dietary Cadmium intake from rice and chronic kidney disease[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2021, 211: 111933.

[5] 黄伊琪,周家圳,邓耀棠,等. 金属冶炼厂工人尿金属水平与肾结石发病的关联[J]. 环境与职业医学,2024,41(7):735-743.
Huang YQ, Zhou JZ, Deng YT, et al. Association between urinary metal levels and kidney stones occurrence in metal smelter workers [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2024, 41 (7): 735-743.(In Chinese)

[6] Doccioli C, Sera F, Francavilla A, et al. Association of Cadmium environmental exposure with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis [J]. Science of the Total Environment, 2024, 906: 167165.

[7] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and National burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2020, 395(10225): 709-733.

[8] Wang LM, Xu X, Zhang M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance [J]. JAMA Internal Medicine, 2023, 183(4): 298-310.

[9] Cuypers A, Plusquin M, Remans T, et al. Cadmium stress: an oxidative challenge[J]. BioMetals, 2010, 23(5): 927-940.

[10] Dzugan M, Trybus W, Lis M, et al. Cadmium-induced ultrastructural changes in primary target organs of developing chicken embryos (Gallus domesticus)[J]. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2018, 50: 167-174.

[11] Hanana H, Kleinert C, André C, et al. Influence of Cadmium on oxidative stress and NADH oscillations in mussel mitochondria[J]. Comparative Biochemistry and Physiology. Toxicology & Pharmacology : CBP, 2019, 216: 60-66.

[12] Ge J, Zhang C, Sun YC, et al. Cadmium exposure triggers mitochondrial dysfunction and oxidative stress in chicken (Gallus gallus) kidney via mitochondrial UPR inhibition and Nrf2-mediated antioxidant defense activation [J]. Science of the Total Environment,

2019, 689: 1160–1171.

[13] Hernández–Cruz EY, Amador–Martínez I, Aranda–Rivera AK, et al. Renal damage induced by Cadmium and its possible therapy by mitochondrial transplantation [J]. Chemico–Biological Interactions, 2022, 361: 109961.

[14] Joardar S, Dewanjee S, Bhowmick S, et al.Rosmarinic acid attenuates Cadmium–Induced nephrotoxicity via inhibition of oxidative stress, apoptosis, inflammation and fibrosis [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(8): 2027.

[15] Hernández–Cruz EY, Arancibia–Hernández YL, Loyola–Mondragón DY, et al. Oxidative stress and its role in Cd–induced epigenetic modifications: use of antioxidants as a possible preventive strategy[J]. Oxygen, 2022, 2: 177–210.

[16] Pinheiro júnior JEG, Moraes PZ, Rodriguez MD, et al. Cadmium exposure activates NADPH oxidase, renin–angiotensin system and cyclooxygenase 2 pathways in arteries, inducing hypertension and vascular damage[J]. Toxicology Letters, 2020, 333: 80–89.

[17] Rastogi R, Geng XK, Li FW, et al. NOX activation by subunit interaction and underlying mechanisms in disease [J]. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2016, 10: 301.

[18] Mishra M, Nichols L, Dave AA, et al. Molecular mechanisms of cellular injury and role of toxic heavy metals in chronic kidney disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(19): 11105.

[19] Ayala A, Mu?oz MF, Arg ü elles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4–hydroxy–2–nonenal [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014, 2014: 360438.

[20] Yi LN, Shang XJ, Lv LL, et al. Cadmium–induced apoptosis of Leydig cells is mediated by excessive mitochondrial fission and inhibition of mitophagy[J]. Cell Death & Disease, 2022, 13(11): 928.

[21] Wang SS, Ren XM, Hu XD, et al. Cadmium–induced apoptosis through reactive Oxygen species–mediated mitochondrial oxidative stress and the JNK signaling pathway in TM3 cells, a model of mouse Leydig cells[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2019, 368(8): 37–48.

[22] 马静,易建华,李鑫,等. 镉致人肾近曲小管上皮细胞氧化损伤及凋亡的实验研究[J]. 现代预防医学,2010,37(1):96–98.
Ma J, Yi JH, Li X, et al. Experimental study on the effect of cadmium on lipid peroxidation damage and cell apoptosis in human renal proximal tubular epithelial cells [J]. Modern Preventive Medicine, 2010, 37(1): 96–98.(In Chinese)

[23] Fan RF, Li ZF, Zhang D, et al.Involvement of Nrf2 and mitochondrial apoptotic signaling in trehalose protection against cadmium–induced kidney injury[J]. Metallomics, 2020, 12(12): 2098–2107.

[24] Ye J, Qiu W, Pang X, et al. Polystyrene nanoplastics and Cadmium co–exposure aggravated cardiomyocyte damage in mice by regulating PANoptosis pathway [J]. Environmental Pollution, 2024, 347: 123713.

[25] Lee JY, Tokumoto M, Fujiwara Y, et al. Accumulation of p53 via down–regulation of UBE2D family genes is a critical pathway for cadmium–induced renal toxicity [J]. Scientific Reports, 2016, 6: 21968.

[26] Shi QX, Jin X, Fan RF, et al. Cadmium–mediated miR–30a–GRP78 leads to JNK–dependent autophagy in chicken kidney [J]. Chemosphere, 2019, 21(5): 710–715.

[27] Zhu MK, Miao SS, Zhou WT, et al. MAPK, AKT/FoxO3a and mTOR pathways are involved in Cadmium regulating the cell cycle, proliferation and apoptosis of chicken follicular granulosa cells[J]. Ecotoxicology and Environment Safety, 2021, 214: 112091.

[28] Choong G, Liu Y, Templeton DM.Interplay of Calcium and Cadmium in mediating Cadmium toxicity [J]. Chemico–Biological Interactions, 2014, 211: 54–65.

[29] Wen SQ, Wang L, Zhang WH, et al. Induction of mitochondrial apoptosis pathway mediated through caspase–8 and c–Jun N–terminal kinase by cadmium–activated Fas in rat cortical neurons [J]. Metallomics, 2021, 13(7): mfab042.

[30] Fang J, Xie SL, Chen Z, et al. Protective effect of vitamin E on Cadmium–Induced renal oxidative damage and apoptosis in rats[J]. Biological Trace Element Research, 2021, 199(12): 4675–4687.

[31] Yang HY, Xing RE, Liu S, et al. Role of fucoxanthin towards cadmium–induced renal impairment with the antioxidant and anti–lipid peroxide activities [J]. Bioengineered, 2021, 12 (1): 7235–7247.

[32] Guo AH, Kumar S, Lombard DB. Epigenetic mechanisms of cadmium–induced nephrotoxicity[J]. Current Opinion in Toxicology, 2022, 32: 100372.

[33] 刘宣宣, 王文倩, 毛伟平. 镉诱导 HEK293 细胞自噬和凋亡[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2016,30(5):569–575.
Liu XX, Wang WQ, Mao WP. CdCl2 induces autophagy and apoptosis in HEK293 cells [J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2016, 30(5): 569–575.(In Chinese)

[34] 秦永刚,李晨旭,李雷,等. 自噬在镉致大鼠肾脏损伤中的作用[J]. 吉林大学学报:医学版,2015,41(2):213–217, 后插 1.
Qin YG, Li CX, Li L, et al. Role of autophagy in kidney damage of rats caused by Cadmium [J]. Journal of Jilin University (Medicine Edition), 2015, 41(2): 213–217, 后插 1.(In Chinese)

[35] Arab HH, Ashour AM, Eid AH, et al. Targeting oxidative stress, apoptosis, and autophagy by galangin mitigates cadmium–induced renal damage: Role of SIRT1/Nrf2 and AMPK/mTOR pathways[J]. Life Sciences, 2022, 29(1): 120300.

[36] Li JR, Ou YC, Wu CC, et al. Endoplasmic reticulum stress and autophagy contributed to Cadmium nephrotoxicity in HK–2 cells and Sprague–Dawley rats [J]. Food and Chemical Toxicology, 2020, 146: 111828.

[37] Chargui A, Zekri S, Jacquillet G, et al. Cadmium–induced autophagy in rat kidney: an early biomarker of subtoxic exposure [J]. Toxicological Sciences, 2011, 121(1): 31–42.

[38] Fan RF, Tang KK, Wang ZY, et al. Persistent activation of Nrf2 promotes a vicious cycle of oxidative stress and autophagy inhibition in cadmium–induced kidney injury [J]. Toxicology, 2021, 464: 152999.

[39] Gong ZG, Zhao Y, Wang ZY, et al. Epigenetic regulator BRD4 is involved in cadmium–induced acute kidney injury via contributing to lysosomal dysfunction, autophagy blockade and oxidative stress[J]. Journal of Hazardous Materials, 2022, 423(Pt A): 127110.

[40] Görlach A, Bertram K, Hudecova S, et al. Calcium and ROS: A mutual interplay[J]. Redox Biology, 2015, 6: 260–271.

[41] Zheng QX, Chen Y, Chen D, et al. Calcium transients on the ER surface trigger liquid–liquid phase separation of FIP200 to specify

(下转第 459 页)

and baked foods [J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2008, 20(1): 41–43.(In Chinese)

[20] 秦璐昕,刘弘,罗宝章,等. 2009–2016 年上海市居民油炸焙烤类食品中丙烯酰胺暴露的健康风险评估[J]. 环境与职业医学,2021,38(5):467–472.
Qin LX, Liu H, Luo BZ, et al. Health risk assessment of acrylamide contamination in fried and baked foods from 2009 to 2016 in Shanghai residents [J]. Journal of Environmental & Occupational Medicine, 2021, 38(5): 467–472.(In Chinese)

[21] 李佳洁,罗浪,崔艳艳,等. 北京地区儿童零食安全风险预测研究及风险监测建议 [J]. 中国食品卫生杂志,2015,27(2):175–179.
Li JJ, Luo L, Cui YY, et al. Suggestions on risk monitoring plan of the safety of children's snacks based on the risk prediction of current safety status in Beijing area [J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2015, 27(2): 175–179.(In Chinese)

[22] 王艳莉,李成国,郭宝福,等. 南京市居民膳食中甜蜜素暴露的风险评估[J]. 现代预防医学,2020,47(18):3322–3325.
Wang YL, Li CG, Guo BF, et al. Risk assessment of saccharin exposure in the dietary intake of Nanjing residents [J]. Modern Preventive Medicine, 2020, 47(18): 3322–3325.(In Chinese)

[23] Wang YL, Li CG, Li DK, et al. Estimated assessment of dietary exposure to artificial sweeteners from processed food in Nanjing, China [J]. Food Additives & Contaminants. Part a, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment, 2021, 38 (7): 1105–1117.

[24] 冯哲伟,王峥,杨海斌,等. 杭州市下城区市售食品中含铝添加剂监测结果分析 [J]. 中国卫生检验杂志,2021,31(15):1900–1902.
Feng ZW, Wang Z, Yang HB, et al. Analysis of monitoring results of Aluminum additives in food sold in Xiacheng District of Hangzhou City [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2021, 31 (15): 1900–1902.(In Chinese)

**收稿日期**:2025–09–02

(上接第 446 页)

autophagosome initiation sites[J]. Cell, 2022, 185(22): 4082–4098. e22.

[42] Chou X, Ding F, Zhang XY, et al. Sirtuin–1 ameliorates cadmium–induced endoplasmic reticulum stress and pyroptosis through XBP–1s deacetylation in human renal tubular epithelial cells [J]. Archives of Toxicology, 2019, 93(4): 965–986.

[43] Hao RL, Song XY, Sun–Waterhouse D, et al. MiR–34a/Sirt1/p53 signaling pathway contributes to cadmium–induced nephrotoxicity: A preclinical study in mice [J]. Environmental Pollution, 2021, 282: 117029.

[44] Pan H, Wang HD, Wang XL, et al. The absence of Nrf2 enhances NF–κB–dependent inflammation following scratch injury in mouse primary cultured astrocytes [J]. Mediators of Inflammation, 2012, 2012: 217580.

[45] Hassanein EHM, Mohamed WR, Shalkami AGS, et al.Renoprotective effects of umbelliferone on methotrexate–induced renal injury through regulation of Nrf–2/Keap–1, P38MAPK/NF–κB, and apoptosis signaling pathways [J]. Food and Chemical Toxicology, 2018, 116(Pt B): 152–160.

[46] Liu T, Zhang LY, Joo D, et al. NF–κB signaling in inflammation[J]. Signal Transduct Target Ther, 2017, 2: 17023.

[47] Wei ZJ, Nie GH, Yang F, et al. Inhibition of ROS/NLRP3/caspase–1 mediated pyroptosis attenuates cadmium–induced apoptosis in duck renal tubular epithelial cells[J]. Environmental Pollution, 2021, 273: 115919.

[48] Wang W, Mao SH, Yu HL, et al. Pinellia pedatisecta lectin exerts a proinflammatory activity correlated with ROS–MAPKs/NF–κB pathways and the NLRP3 inflammasome in RAW264.7 cells accompanied by cell pyroptosis [J]. International Immunopharmacology, 2019, 66: 1–12.

[49] Li ZY, Chi HQ, Zhu W, et al. Cadmium induces renal inflammation by activating the NLRP3 inflammasome through ROS/MAPK/NF–κB pathway in vitro and in vivo[J]. Archives of Toxicology, 2021, 95(11): 3497–3513.

[50] Wu Z, Liu Q, Zhu K, et al. Cigarette smoke induces the pyroptosis of urothelial cells through ROS/NLRP3/caspase–1 signaling pathway[J]. Neurourology and Urodynamics, 2020, 39(2): 613–624.

[51] 李金慧,李文学,李军涛,等. 镉亚急性暴露对小鼠肝肾功能及甲基化水平的影响[J]. 环境与职业医学,2015,32(5):460–466.
Li JH, Li WX, Li JT, et al. Effect of subacute cadmium exposure on liver and kidney functions and methylation level in mice [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2015, 32 (5): 460–466.(In Chinese)

[52] Elkin ER, Higgins C, Aung MT, et al. Metals exposures and DNA methylation: current evidence and future directions [J]. Curr Environ Health Rep, 2022, 9(4): 673–696.

[53] Ma YG, Su QC, Yue CG, et al. The effect of oxidative Stress–Induced autophagy by Cadmium exposure in kidney, liver, and bone damage, and neurotoxicity [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(21): 13491.

[54] Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, et al. The effects of Cadmium toxicity [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, 17(11): 3782.

[55] Gong ZG, Liu G, Liu WJ, et al. The epigenetic regulator BRD4 is involved in cadmium–triggered inflammatory response in rat kidney [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2021, 224: 112620.

[56] Zhang CY, Lin TJ, Nie GH, et al. Cadmium and Molybdenum co–induce pyroptosis via ROS/PTEN/PI3K/AKT axis in duck renal tubular epithelial cells [J]. Environmental Pollution, 2021, 272: 116403.

[57] Zhang CY, Wang XR, Pi SX, et al. Cadmium and Molybdenum co–exposure triggers autophagy via CYP450s/ROS pathway in duck renal tubular epithelial cells [J]. Science of the Total Environment, 2021, 759: 143570.

**收稿日期**:2025–10–14