**2024年度华夏医学科技奖申报推荐公示**

**（科学技术奖）**

1. **项目名称**：环境重金属暴露诱发糖尿病前期的胎盘病因机制及预防研究
2. **推荐单位：**安徽医科大学
3. **主要完成单位：**安徽医科大学

**（四）主要完成人：**王华、徐德祥、朱华龙、熊永伟、许孝凤、高蓝、张程、赵玲俐、韦田、谭璐璐

**（五）项目简介：**

**研究背景：**我国糖尿病和糖尿病前期总患病率已经达到50.5%，后者也是正常糖代谢向2型糖尿病过渡的必经阶段。传统观点认为糖尿病和糖尿病前期与成年环境毒物暴露和不良生活方式密切相关。健康与疾病发育起源学说认为，生命早期环境不良因素暴露导致成年期糖尿病和糖尿病前期的患病风险增加。过去研究关注环境重金属暴露对当代糖尿病前期的影响，而孕期母体环境重金属暴露对子代糖尿病前期的影响及其机制研究尚不清楚。本课题采用动物实验、细胞研究和人群调查相结合的方法，系统探讨环境重金属暴露诱发糖尿病前期的胎盘病因机制及其预防研究。

 **研究思路：**在成功建立环境重金属诱导子代糖尿病前期小鼠模型基础上，结合细胞实验和病例对照研究方法，明确胎盘发育损伤在环境重金属暴露所致胎儿发育损害及子代糖尿病前期中的关键作用，重点阐明线粒体应激和氧化应激等细胞应激在环境重金属诱导胎盘损伤中的作用；探讨不同类型抗应激剂褪黑素和*N*-乙酰半胱氨酸对孕期环境镉暴露所致胎盘损害及成子代糖尿病前期的拮抗效应。

**主要研究发现：**孕期母体暴露环境重金属镉诱导胎儿发育受阻和升高子代糖尿病前期患病率；胎盘细胞凋亡增加、血管发生抑制和孕酮合成障碍是环境重金属镉暴露所致胎儿生长受限和子代糖尿病前期的重要诱因；线粒体应激和氧化应激等细胞应激在环境重金属镉所致胎盘发育受损和功能障碍中起关键作用；孕期补充抗应激剂褪黑素和*N*-乙酰半胱氨酸显著改善环境重金属镉暴露所致胎盘损伤和子代糖尿病前期。

**主要创新点：**①发现胎盘异常在环境源性糖尿病前期发生中的作用；②阐明过量氧化应激和线粒体应激等细胞应激参与环境重金属镉暴露所致胎盘发育受损和功能障碍；③证实孕期母体补充抗应激剂褪黑素和*N*-乙酰半胱氨酸均能有效拮抗环境重金属镉暴露所致胎盘发育异常和子代糖尿病前期。

**（六）代表性论文目录：**

1. Yi SJ, Xiong YW, Zhu HL, Dai LM, Cao XL, Liu WB, Shi XT, Zhou GX, Liu AY, Zhao LL, Zhang C, Gao L, Xu DX, **Wang H**. Environmental cadmium exposure during pregnancy causes diabetes-like phenotypes in mouse offspring: Association with oxidative stress in the fetal liver. ***Sci Total Environ***. 2021, 777:146006.
2. Xiong YW, Xu XF, Zhu HL, Cao XL, Yi SJ, Shi XT, Zhu KH, Nan Y, Zhao LL, Zhang C, Gao L, Chen YH, Xu DX, **Wang H**. Environmental exposure to cadmium impairs fetal growth and placental angiogenesis via GCN-2-mediated mitochondrial stress. ***J Hazard Mater***. 2021, 401:123438.
3. Xiong YW, Zhu HL, Nan Y, Cao XL, Shi XT, Yi SJ, Feng YJ, Zhang C, Gao L, Chen YH, Xu DX, **Wang H**. Maternal cadmium exposure during late pregnancy causes fetal growth restriction via inhibiting placental progesterone synthesis. ***Ecotoxicol Environ Saf***. 2020, 187:109879.
4. Zhu HL, Shi XT, Xu XF, Xiong YW, Yi SJ, Zhou GX, Liu WB, Huang MM, Gao L, Zhang C, Zhao LL, Xu DX, **Wang H**. Environmental cadmium exposure induces fetal growth restriction via triggering PERK-regulated mitophagy in placental trophoblasts. ***Environ Int***. 2021, 147:106319.
5. Zhu HL, Shi XT, Xu XF, Zhou GX, Xiong YW, Yi SJ, Liu WB, Dai LM, Cao XL, Xu DX, **Wang H**. Melatonin protects against environmental stress-induced fetal growth restriction via suppressing ROS-mediated GCN2/ATF4/BNIP3-dependent mitophagy in placental trophoblasts. ***Redox Biol***. 2021, 40:101854.
6. Shi XT, Zhu HL, Xiong YW, Liu WB, Zhou GX, Cao XL, Yi SJ, Dai LM, Zhang C, Gao L, Xu DX, **Wang H**. Cadmium down-regulates 11β-HSD2 expression and elevates active glucocorticoid level via PERK/p-eIF2α pathway in placental trophoblasts. ***Chemosphere***. 2020, 254:126785.
7. Shi XT, Zhu HL, Xu XF, Xiong YW, Dai LM, Zhou GX, Liu WB, Zhang YF, Xu DX, **Wang H**. Gestational cadmium exposure impairs placental angiogenesis via activating GC/GR signaling. ***Ecotoxicol Environ Saf***. 2021, 224:112632.
8. Zhu HL, Xu XF, Shi XT, Feng YJ, Xiong YW, Nan Y, Zhang C, Gao L, Chen YH, Xu DX, **Wang H**. Activation of autophagy inhibits cadmium-triggered apoptosis in human placental trophoblasts and mouse placenta. ***Environ Pollut.*** 2019, 254:112991.
9. 胡隽,朱华龙,熊永伟,等.氯化镉对体外培养的人胎盘滋养细胞增殖与凋亡的影响[J].毒理学杂志, 2018, 32: 322-326.