**公示内容**

**2024年安徽省科学技术奖提名项目公示**

**（自然科学奖）**

（一）项目名称

职业性三氯乙烯药疹样皮炎肝肾损伤的细胞与分子机制

（二）提名者：安徽医科大学

（三）提名意见

职业性三氯乙烯药疹样皮炎（OMDT）是主要发生在我国的职业性皮肤病，严重威胁职业人群的生命健康，给相关企业和社会带来沉重经济负担。OMDT发病急骤、病情凶险、并发症多、病死率高，且缺乏特异性治疗手段，OMDT防治已经成为我国职业卫生和职业医学领域的重点和难点问题之一。我校朱启星教授领衔的科研团队长期致力于三氯乙烯免疫毒理学研究，聚焦OMDT潜在的临床治疗靶点。经过20余年的刻苦专研，在国际上首次提出了 “OMDT是一种以IV型变态反应为主，补体和体液免疫共同参与的免疫性疾病。” 这一重要科学论点，极大地拓展了职业卫生与职业医学领域关于OMDT发病机制的认识。该团队就该学科领域该热点问题近十年发表专题学术论文数量占全球相关论文总数的三分之一，在国内外产生了较大学术影响。其发现的多个TNF-α下游的关键分子靶标，为优化OMDT的临床治疗方案提供了重要的理论依据。

（四）项目简介

职业性三氯乙烯药疹样皮炎（OMDT）是由于工人在职业活动中暴露于三氯乙烯（TCE）所引起的一种急性皮肤黏膜免疫性炎症反应，并伴有严重脏器损伤等临床表现的我国法定职业病。目前全球95%以上的OMDT患者集中在我国，其防治是我国当前职业卫生领域亟需攻克的重点难题之一。严重的肝脏损害是OMDT常见临床表现，部分患者可出现肝肾联合损伤。OMDT肝肾损伤是患者致死和疾病负担的主要原因，但其机制不清，目前临床上常用大剂量糖皮质激素冲击治疗，但大剂量长期使用激素所产生的一系列不良反应严重影响患者预后。近年来，肿瘤坏死因子TNF-α抑制剂在OMDT治疗中展现一定潜力，但患者就诊时往往处在炎症因子风暴期，单一靶向TNF-α的治疗效果有限。因此，进一步聚焦TNF-α下游免疫信号被放大的细胞和分子机制，发掘TNF-α下游治疗靶点，对于优化OMDT治疗策略具有重大职业病学临床意义。

本项目采用职业卫生、毒理学、免疫学和皮肤病学多学科交叉研究策略，在国家和省自然科学基金等连续资助下，与英国萨里大学Changhao Wu教授团队以及OMDT发病聚集地区卫生机构的职业病临床和职业卫生专家团队密切合作，联合聚焦于OMDT肝肾损害，通过收集OMDT患者临床资料和生物标本，利用本课题组原创的TCE致敏小鼠模型结合体外实验，在国际上首次提出“OMDT是一种以IV型变态反应为主，补体和体液免疫共同参与的免疫性疾病”，这一学术观点被写入国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材。

本项目组近十年就OMDT肝肾损伤的细胞和分子学机制科学发现主要包括：1）TNF-α及其下游多种炎症因子信号被激活或放大，促发炎症级联反应。2）肝脏Kupffer细胞极化异常是TCE致敏肝脏损害的细胞学基础；3）细胞内和循环补体激活分别参与TCE免疫性肾小管和肾小球损害，造成肾脏靶细胞泛凋亡（PANoptosis）；4）肾脏内皮细胞被激活，一方面直接破坏肾小球滤过膜结构基础，另一方面与受损足细胞发生交互作用介导肾小球损害；5）线粒体受损不仅是OMDT肝肾损害的共同环节，还是其肝肾串扰损伤的分子基础。

本课题组在国际上首次系统探究了TCE免疫性肝肾损害的具体分子机制，填补了OMDT肝肾损害机制不清的空白，为TNF-α下游临床治疗药物的开发提供了新的候选靶点。上述重要发现累计在Ecotoxicology and Environmental Safety、中华劳动卫生职业病杂志等本研究领域重要期刊发表学术论文48篇，累计影响因子超过140分。本团队在OMDT肝肾损伤热点问题研究领域，近十年发表专题学术论文数量占全球相关论文总发文量的三分之一，研究成果受到业内专家和学者的高度关注。鉴于全球95%以上OMDT患者在我国的现实，课题组选择研究这一“中国职业卫生重要问题”，不仅具有重大职业卫生与职业医学意义，也是响应“把论文写在祖国大地上”的切实行动。

（五）代表性论文专著目录

1.TNF-α/TNFR1抑制M1型Kupffer细胞自噬在三氯乙烯致敏小鼠肝损伤中的作用/中华劳动卫生职业病杂志/丁百旺,黄华,杨呓,丁雅妮,朱启星,张家祥

2.TNF-α/TNFR1 regulates the polarization of Kupffer cells to mediate trichloroethylene- induced liver injury./ Ecotoxicol Environ Saf./ Zhang JX, Yang Y, Huang H, Xie HB, Huang M, Jiang W, Ding BW, Zhu QX. 2022 Jan 15;230:113141.

3.Inflammatory kidney injury in trichloroethylene hypersensitivity syndrome mice: Possible role of C3a receptor in the accumulation of Th17 phenotype./ Ecotoxicol Environ Saf. /Wang F, Huang LP, Yang P, Ye LP, Wu C, Zhu QX.

4.Endothelin-1/Endothelin Receptor Type A-Angiopoietins/Tie-2 Pathway in Regulating the Cross Talk Between Glomerular Endothelial Cells and Podocytes in Trichloroethylene-Induced Renal Immune Injury./ J Inflamm Res./ Xie HB, Wang H, Wu QF, Peng JL, Huang H, Wang YC, Huang M, Jiang W, Yang Y, Zhang XS, Zhang JX, Zhu QX.

5.Hepatocyte mitochondrial DNA mediates macrophage immune response in liver injury induced by trichloroethylene./ Ecotoxicol Environ Saf./ Gao L, Zuo XL, Dong LL, Zhou SF, Wang ZJ, Duan YS, Chen MY, Zhu QX, Zhang JX.

（六）主要完成人

朱启星、王峰、张家祥、谢海波、王慧

（七）主要完成单位

安徽医科大学

（八）论证专家：（专家按姓氏笔画排序)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 工作单位 | 职称 | 学科专业 |
| 陶芳标 | 安徽医科大学 | 教授 | 公共卫生与预防医学 |
| 李俊 | 安徽医科大学 | 教授 | 药理学 |
| 沈继龙 | 安徽医科大学 | 教授 | 基础医学（感染与免疫） |
| 徐德祥 | 安徽医科大学 | 教授 | 生物医学 |
| 周洪 | 安徽医科大学 | 教授 | 免疫学 |