

环境内分泌干扰物对糖尿病发病的影响

倪 青 姜 山

〔作者简介〕 倪青,中国中医科学院广安门医院内分泌科主任、医学博士(后)、主任医师、第10批北京市科技新星。主要从事中西医结合糖尿病及其并发症的临床与基础研究。先后承担国家“九五”、“十五”、“十一五”攻关、国家自然科学基金、国家中医药管理局、首都医学发展基金和北京市重大项目等课题18项。已在国内核心期刊发表论文120余篇,主编与参编论著38部。获国家科技进步二等奖1项,北京市科技进步二等奖、三等奖各1项,中华中医药学会科技成果奖一等奖2项,中国中西医结合学会科技成果一等奖、二等奖、三等奖各1项,中国中医科学院科技成果二等奖2项。主要社会兼职有中国中西医结合学会内分泌专业委员会委员、秘书。中国中西医结合学会青年工作委员会副主任委员、中国中华中医药学会学术流派专家委员会副主任委员、北京市中医药学会糖尿病专业委员会副主任委员。中华中医药学会甲状腺专业委员会委员,中华中医药学会糖尿病专业委员会常委等。

环境内分泌干扰物(environmental endocrine disruptors, EEDs)是指干扰体内正常分泌物质的合成、释放、运转、代谢、结合等过程,激活或抑制内分泌系统功能,从而破坏其维持机体稳定性和调控作用的一类外源性化学物质^[1,2]。20世纪90年代以来,大量的流行病学资料表明,EEDs与人类生殖障碍、发育异常、代谢紊乱及某些癌症的发生关系密切,严重影响人类健康,从而引起了学术界和公众的极大关注。糖尿病是一种严重危害人类健康的慢性代谢性疾病,传统认为其发病主要与遗传、肥胖、运动不足、饮食结构不合理等因素有关,而EEDs也被认为是其不可忽视的危险因素。于是,EEDs对糖尿病发病的影响成为探索EEDs与人类生殖障碍、发育异常及肿瘤等的关系之后,又一研究的热点问题。

一、EEDs的来源和分类

环境内分泌干扰物主要来源于除草剂、杀虫剂、防腐剂、杀菌剂、塑料增塑剂、洗涤剂、阻燃剂、化工副产品等人类活动释放到环境中的各种化学制品。目前已掌握的具有内分泌干扰活性的化学物质有70余种,按化学结构可分为多氯联苯类、邻苯二甲酸酯类、氯代烃类、芳香族碳氢类、双酚类、烷基酚类、联苯酚类、氯酚类、硝基苯类、呋喃类、有机锡类、重金属类等^[3]。可见,EEDs包含化学物质种类繁多,分布甚广,极易被人或动物摄入体内,从而造成危害。

二、EEDs的特性和作用方式

如前所述,环境内分泌干扰物彼此之间的化学结构虽然差异很大,但化学性质却都非常稳定,在体内和体外都不易被分解,残留期长;其大多为亲脂性化合物,摄入后在脂肪组织中累积浓聚,不易排出或不排出,并可通过食物链的放大作用在动物和人体内富集,属持续性有机污染物(persistent organic pollutants, POPs)^[4,5]。环境内分泌干扰物可通过多种途径影响体内激素的动态平衡,其可能的作用方式有:①模拟内生激素的效果;②拮抗内生激素;③影响内生激素合成与代谢;④干扰内生激素受体的合成^[3]。

三、EEDs导致糖尿病的流行病学研究证据

相比认为糖尿病主要受遗传和生活方式影响,而环境内分泌干扰物造成的危害主要是生殖障碍、发育异常和肿瘤的传统认识,发现EEDs也是导致糖尿病发病的原因之一无疑是一个重大的突破。这一发现,得益于流行病学研究所提供的证据。美国健康与营养调查(NHANEs)在1999~2002年间对2016名成年人就糖尿病发病率与受检者血液中的POPs浓度之间的关系进行了研究。研究者选择了存在于80%以上受检者体内的6种POPs作为代表,包括六氯联苯、七氯二苯并-对-二■英,八氯二苯并-对-二■英,氧化氯丹,DDT,反式九氯。研究结果发现,在对年龄、性别、种族、经济条件、身高体重指数、腰围等影响因素进行了校正之后,糖尿病发病率仍然与这6种污染物的血清浓度存在着非常密切的关系。污染物暴露程度最高的人群,糖尿病发病风险要比暴露程度最低的人群高出38倍。不仅如此,研究还发现,在

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划资助课题(2007BAC03A11,2007BAC03A11-07)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院

未达到污染物检测标准的人群中,肥胖并不是糖尿病的危险因素;只有在那些污染物暴露已达到一定程度的人群中,肥胖才与糖尿病发生关联。这一发现有着崭新的启示,即 POPs 可能比肥胖更容易成为糖尿病的一个基础因子^[6]。

四、导致糖尿病发病的 EEDs 及其作用机制

近年来,文献报道具有致糖尿病作用的 EEDs 主要有以下几类:多卤芳香烃类、烷基酚类、有机磷农药、二■英类和重金属。

1. 多卤芳香烃:多卤芳烃类化合物凭借其优良的化学稳定性、阻燃性和增塑性等特性被广泛应用于多种生产领域。与此同时,其亲脂性、易蓄积而难降解等特性使其能够沿食物链逐级放大并可在环境中远距离迁移,对生态环境构成持久性的污染与危害,多氯联苯(PCBs)和多溴联苯醚(PBDEs)是此类环境内分泌干扰物的代表。他们具有拟雌激素活性,可以通过与胰岛β细胞上的ER-α、ER-β及ncmER等雌激素受体结合发挥干扰作用。实验证明,多卤芳烃类化合物可使小鼠胰岛β细胞内胰岛素容量增高,诱发高胰岛素血症和胰岛素抵抗^[7-10]。

2. 烷基酚:烷基酚类化合物是一类非离子表面活性剂,双酚A(BPA)是此类化合物的代表性物质之一。BPA是生产聚碳酸酯和环氧树脂的重要原料,在许多食品饮料的包装材料、婴儿奶瓶及牙科修补牙齿时使用的树脂密封剂中都存在该物质^[11]。该类化合物可以通过与机体内雌激素受体结合的方式,发挥拟雌激素作用,诱发胰岛素抵抗,干扰胰岛β细胞的分泌功能^[12]。另有研究发现,BPA对脂联素这一能够调节胰岛素敏感性的激素具有抑制作用,故可加重患糖尿病的倾向^[5]。

3. 有机磷农药:近年来的动物实验研究表明,有机磷农药(马拉硫磷、乐果、敌敌畏、二嗪农、乙酰甲胺磷等)暴露后,实验动物的大脑、肝脏、骨骼肌及胰岛正常糖代谢功能受到干扰,诱发高血糖症。同时,流行病学研究也显示,健康人群有机磷农药暴露与糖尿病可能存在密切关系。胰岛细胞功能受损后导致的胰岛素绝对或相对不足是导致糖尿病的最根本原因,而哺乳动物体内外实验研究表明:有机磷农药不但可以诱发胰岛细胞脂质过氧化,产生氧自由基直接破坏胰岛细胞,还可以通过改变影响胰岛素分泌的关键酶谷氨酸脱氢酶(GDH)和葡萄糖激酶(GK)的活性,造成胰岛素分泌的绝对或相对不足^[13]。

4. 二■英:二■英类共包含有210种化合物,是

含氯有机化学工业和含氯燃料燃烧的副产物,四氯二苯并-对-二■英(TCDD)是其代表性物质。TCDD等二■英类化合物主要通过芳香烃受体(AhR)介导相应基因的表达,从而改变酶活性和蛋白质的功能,发挥毒性作用。AhR是一种配体激活性转录因子。TCDD在胞质内作为配体与作为转录因子的芳香烃受体结合后,下调脂肪和肝脏等胰岛素敏感性组织的胰岛素受体及葡萄糖转运蛋白-4(GLUT-4)的数量与活性,诱发胰岛素抵抗;还可以使氧自由基、炎症因子、肿瘤坏死因子等破坏性物质产生增多,直接破坏胰腺组织,干扰胰岛β细胞功能,引起糖代谢紊乱^[6]。

5. 重金属:环境污染方面所指的重金属主要指生物毒性显著的汞、镉、铅以及类金属砷等。新近研究表明,长期砷接触与糖尿病的发病有关。实验研究表明,甲基汞(MeHg)会对胰腺功能造成损伤,暴露于低剂量甲基汞会使脂质过氧化作用加强,同时降低血浆胰岛素水平和糖耐量,升高血糖。

五、结语与展望

EEDs是近些年科学领域研究的热点和前沿课题之一,然而其对糖尿病发病影响的研究尚处在起步阶段,亟待解决的问题包括:①确立致糖尿病性EEDs的种类,建立快捷、经济、有效的筛查方法;②建立动物染毒模型,系统研究致糖尿病性EEDs的具体作用机制;③开展流行病学调查,进一步明确EEDs与糖尿病发病的关系,确定污染区域和暴露人群,避免再次污染;④研发EEDs所致糖尿病的针对性治疗措施。

遗传因素和环境因素是糖尿病发生的两个方面。环境内分泌干扰物能通过各种途径影响正常的内分泌系统信号转导,从而打乱机体内环境稳态,产生一系列病理变化。2型糖尿病是一种慢性非传染性终身性疾病,具有明显的遗传倾向,这种遗传易感性必须通过环境因素的作用而致个体发病。遗传因素决定了糖尿病发病的个体易感性,而多种环境因素是触发糖尿病发生的外部原因。既往对糖尿病病因的研究,注重异常易感性基础上的后天环境因素如年龄、肥胖、饮食和体力活动等诱发因素,而对环境内分泌干扰物的诱发因素重视不足。近年来,在环境内分泌干扰物研究领域,建立了毒理学、细胞生物学、基因组学、蛋白质组学、代谢组学等多学科交叉研究方法,对环境内分泌干扰物与肥胖、男性不育、甲状腺疾病、乳腺癌等研究甚多,而对糖尿病发病的研究较少,其实

这是糖尿病病因学的关键内容之一。今后,如何借鉴环境内分泌干扰物与人类疾病发病研究的新成果与方法,阐明环境内分泌干扰物与糖尿病病因的关系,这是制定糖尿病防治计划乃至糖尿病预防疫苗问世的关键问题。就糖尿病的防治措施而言,除了对于具有糖尿病家族史、肥胖、中老年人群应控制各种危险因素以外,环境内分泌干扰物对机体的干扰更值得重视。

参考文献

- 1 潘尚霞,张建鹏,戴昌芳. 环境内分泌干扰物研究进展[J]. 中国环境卫生,2006,9(1-2):29-32
- 2 谢观体,张臣,刘辉. 环境内分泌干扰物的研究进展[J]. 广东化工,2007,34(10):69-72
- 3 张信连,杨维东,刘洁生. 环境内分泌干扰物对生物和人体健康的影响[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册,2005,26(6):349-351
- 4 曹巧玲,张俊明,高志贤,等. 环境内分泌干扰物研究的进展[J]. 中华预防医学杂志,2007,41(3):224-226
- 5 吕静. 环境污染导致糖尿病? [J]. 糖尿病之友,2008,(12):12-15
- 6 Lee DH, Lee IK, Song K, *et al.* A strong dose-response relation be-

- tween serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002 [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(7):1638-1644
- 7 Mullerova D, Kopecky J. white adipose tissue: storage and effector site for environmental pollutants [J]. *Physiol. Res*, 2007, 56:375-381
 - 8 Lim JS, Lee DH, David RJ. association of arominated flame retardants with diabetes and metabolic syndrome in the U. S. Population, 2003-2004 [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(9):1802-1807
 - 9 王科,刘翠萍,茅晓东,等. 四溴二苯醚对小鼠胰岛素敏感性及胰岛形态与功能的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2008, 28(11):1415-1420
 - 10 Elin S, Joelle R, Sari M. Endocrine disruptive chemicals: mechanisms of action and involvement in metabolic disorders [J]. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2009, 43:1-10
 - 11 FS vom Saal, JP Myers. bisphenol A and risk of metabolic disorders [J]. *JAMA*, 2008, 300(11):1353-1355
 - 12 王科,刘超. 环境内分泌干扰物与糖尿病关系的研究进展[J]. 国际内科学杂志, 2007, 34(10):589-592
 - 13 金勇,于仲波,吴南翔. 有机磷农药与糖尿病[J]. 国外医学卫生学分册, 2008, 35(1):20-23

(收稿:2010-07-06)

HbA1c 将作为糖尿病诊断新标准

肖新华

【作者简介】肖新华,医学博士,主任医师,博士研究生导师。北京协和医院内分泌科糖尿病中心副主任,中华医学会糖尿病学分会委员,美国糖尿病学会专业委员会会员,中华中医药学会糖尿病分会常务委员,北京市政府“社区常见慢性病管理及费用控制”项目百名专家团专家,卫生部“十年百项”冠心病血脂干预技术推广项目专家。1997年获博士学位,参与多部学术专著编写,为《糖尿病现代治疗学》副主编,发表论文及综述80余篇,其中发表在 *Diabetes Care* 和 *Metabolism* 等在内的 *Sci* 文章8篇。主持申请多项国家级科研课题。

糖尿病已成为影响大众健康的主要公共卫生问题之一。HbA1c 可以准确反映较长期血糖控制的程度,它与糖尿病慢性并发症(尤其是微血管并发症)密切相关,在血糖监控中发挥着重要作用。可以说,没有其他任何一个血糖控制指标(包括空腹血糖、负荷后血糖、血糖波动等)像 HbA1c 这样稳定,且对并发症的预测具有如此重大的意义,因此,所有的糖尿病权威指南都将 HbA1c 作为糖尿病患者血糖控制的金标准。然而,由于 HbA1c 检测方法尚不统一,且价格相对昂贵,使其一直未走上糖尿病诊断的舞台。随

着 HbA1c 检测标准化的推广,该指标是否将用于糖尿病的筛查和诊断成为近期糖尿病领域研究和讨论的热点。

一、现有诊断方式的争议

空腹血糖(FPG)和口服糖耐量试验(OGTT)是目前糖尿病的诊断指标。但我们知道,糖尿病是一种慢性高血糖状态,长期高血糖状态与慢性并发症的发生发展密切相关。糖尿病的诊断指标必须符合糖尿病的定义,体现高血糖与并发症之间的关系。显然采用急性血糖检测并不能客观反映这种状态。

另外,现行糖尿病诊断标准(单纯使用次血糖测定)具有一定的局限性。首先,单纯空腹血糖测定敏