

- stage renal failure patients. *Yonsei Med J*, 2005, 46(6): 779 - 787
- 16 徐浣白, 张晓梅, 孙卫华, 等. AT1R 1166A/C 基因多态性与糖尿病肾病的关系研究. *山东医药*, 2007, 47(28): 10 - 12
- 17 郭宝强, 曹运长, 张秋菊, 等. 血管内皮细胞生长因子基因多态性与糖尿病肾病的相关性. *中国糖尿病杂志*, 2008, 16(8): 465 - 468
- 18 McKnight AJ, Maxwell AP, Patterson CC, *et al.* Association of VEGF - 1499C - - > T polymorphism with diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 2007, 21(4): 242 - 245
- 19 马金荣, 于德民, 刘德敏. 内皮细胞固有无型一氧化氮合成酶基因 G894T 变异与糖尿病肾病的关系. *天津医药*, 2006, 34(8): 527 - 530
- 20 N. M PANDURU, D. CIMPONERIU, M. CRUCE, *et al.* Association of + 35A/C (intron3/exon3) polymorphism in SOD1 - gene with diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 2010, 51(1): 37 - 41
- 21 Wang B, Carter RE, Jaffa MA, *et al.* Genetic variant in the promoter of connective tissue growth factor gene confers susceptibility to nephropathy in type 1 diabetes. *J Med Genet*, 2010, 47(6): 391 - 397
- 22 Datta SK, Kumar V, Ahmed RS, *et al.* Effect of GSTM1 and GSTT1 double deletions in the development of oxidative stress in diabetic nephropathy patients. *Indian J Biochem Biophys*, 2010, 47(2): 100 - 103
- 23 肖厚勤, 史伟, 张永, 等. 骨形态蛋白 - 7 对糖尿病大鼠 nephrin 表达和分布的影响. *南方医科大学学报*, 2009, 29(4): 671 - 679
- 24 Wang S, de Caestecker M, Kopp J, *et al.* Renal bone morphogenetic protein - 7 protects against diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(9): 2504 - 2512
- 25 Kim JJ, Li JJ, Jung DS, *et al.* Differential expression of nephrin according to glomerular size in early diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(8): 2303 - 2310
- 26 Shcherbak NS, Shutskaya ZV, Sheidina AM, *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in IDDM patients. *Mol Genet Metab*, 1999, 68(3): 375 - 378
- 27 Ukinc K, Ersoz HO, Karahan C, *et al.* Methyltetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia as a novel risk factor for diabetic nephropathy. *Endocrine*, 2009, 36(2): 255 - 261
- 28 Hasegawa G, Obayashi H, Kamiuchi K, *et al.* The association between end - stage diabetic nephropathy and methylenetetrahydrofolate reductase genotype with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2003, 111(3): 132 - 138
- 29 Kiseljaković E, Resić H, Kapur L, *et al.* Methylenetetrahydrofolate Reductase gene polymorphism in patients receiving hemodialysis. *Bosn J Basic Med Sci*, 2010, 10(Suppl1): S91 - 95
- 30 Mtraoui N, Ezzidi I, Chaieb M, *et al.* MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia as risk factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 75(1): 99 - 106
- 31 Moczulski D, Fojeik H, Zukowska - Szczechowska E, *et al.* Effects of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene on the genetic predisposition for diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(8): 1535 - 1540
- 32 McKnight AJ, Patterson CC, Pettigrew KA, *et al.* A GREM1 gene variant associates with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(5): 773 - 781
- 33 Jahromi MM, Millward BA, Demaine AG. Significant correlation between association of polymorphism in codon 10 of transforming growth factor - beta1 T(29)C with type 1 diabetes and patients with nephropathy disorder. *J Interferon Cytokine Res*, 2010, 30(2): 59 - 66

(收稿: 2010 - 07 - 23)

环境内分泌干扰物对肥胖症发病的影响

倪 青 姜 山

肥胖症是当今最严重的世界性公共卫生问题之一。超重和肥胖症的患病情况在一些发达国家和地区的人群中已达到流行程度。而在我国, 随着人民生活水平的迅速提高, 肥胖症的发病率也呈快速上升趋势^[1]。肥胖症作为代谢综合征的主要组分之一, 是高血压、2 型糖尿病、冠心病、心肌梗死等多种疾病的主要危险因素, 且与多种肿瘤(如子宫内膜癌、甲

状腺癌、结肠癌、膀胱癌、乳腺癌、胰腺癌等) 的发生有关, 另外, 还可引发患者产生自卑、焦虑和抑郁等精神、心理问题^[2]。总之, 肥胖症的流行会给人类的身心健康造成严重的危害, 同时也会给社会经济发展带来巨大的负担, 肥胖症的防治工作已迫在眉睫。对肥胖症病因的认识是肥胖症防治措施提出的重要依据。现阶段已普遍被接受的观点认为, 肥胖症的发病是包括遗传和环境因素在内的多种因素相互作用的结果。然而, 肥胖症的确切病因和具体发病机制尚未被阐明, 在对诸多环境因素的认识中, 也多局限于饮食结构的不合理与运动量的不足等方面。晚近, 随着

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

对环境内分泌干扰物研究的增多,有关于其对肥胖症发病的影响也开始受到人们的关注,日渐成为研究的热点。

一、肥胖症的定义及诊断标准

肥胖症 (obesity) 是指体内脂肪堆积过多和 (或) 分布异常、体重增加,是包括遗传和环境因素在内的多种因素相互作用所引起的慢性代谢性疾病^[3]。其诊断标准是根据所测指标与危险因素和病死率的相关程度,参照人群统计数据而建议的。体重指数 (body mass index, BMI) 是诊断肥胖症最重要的指标, $BMI(kg/m^2) = \text{体重}(kg) / [\text{身高}(m)]^2$ 。世界卫生组织 (WHO) 规定成年人 BMI 在 20 ~ 25 为正常, > 25 为超重, > 30 为肥胖, > 40 为重度肥胖^[1]。但由于东、西方人在饮食、身高、体型和肥胖类型等方面存在差异,所以判定肥胖的标准也不尽相同。2003 年《中国成人超重和肥胖症预防控制指南 (试用)》以 BMI 值 ≥ 24 为超重, ≥ 28 为肥胖; 男性腰围 $\geq 85\text{cm}$ 和女性腰围 $\geq 80\text{cm}$ 为腹型肥胖。2004 年中华医学会糖尿病分会建议代谢综合征中肥胖的标准定义为 BMI ≥ 25 。用 CT 或 MRI 扫描腹部第 4 ~ 5 腰椎水平面计算内脏脂肪面积时,以腹内脂肪面积 $\geq 100\text{cm}^2$ 作为判断腹内脂肪增多的切点^[3]。

二、对肥胖症成因的一般认识

肥胖症发生的确切原因和具体机制至今未明。脂肪的积聚总是由于摄入的能量超过消耗的能量,但这一能量平衡紊乱的原因却尚待进一步阐明。目前普遍认为肥胖症是包括遗传和环境因素在内的多种因素相互作用的结果。

1. 遗传因素: 同样饮食和运动的不同个体,肥胖发生与否及肥胖程度都可能有很大差异,这主要是因为肥胖的发生不仅取决于饮食、运动等外在因素,更与其内因——遗传因素密切相关。流行病学资料显示,肥胖症具有高度的遗传性,肥胖双亲的后代肥胖症发病率高达 70% ~ 80%, 双亲之一肥胖的,其后代肥胖症发病率为 40% ~ 50%, 均明显高于正常双亲后代的肥胖症发病率。遗传因素可以通过造成体重指数、脂肪分布类型、饮食引发体重增加的敏感性、能量支出及体力活动的多少等多方面的个体差异而对肥胖的发生造成影响^[4]。然而,肥胖症的遗传基础并未阐明,近年来发现了多种单基因突变引发的肥胖症,如瘦素基因、瘦素受体基因、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR - γ) 基因、黑皮素受体基因 (MC4R) 突变肥胖症^[1]。但这些类型的肥胖症较为

少见,绝大多数人类肥胖症是复杂的多基因系统与环境因素综合作用的结果。

2. 环境因素: 目前对引起肥胖症的环境因素的认识主要集中在饮食和运动两大方面。饮食习惯不良,如进食过多、嗜食甜食或油腻食物造成摄入的能量过剩; 体育运动少、体力活动不足以及坐位生活方式等使能量消耗减少。而地域和民族文化差异、受教育水平和社会经济地位等因素则通过饮食习惯和生活方式而对肥胖症的发病产生影响。环境因素的影响是从胎儿期开始的。胎儿期母体营养不良,可使其成年期肥胖的发病率升高。孕妇进食过多,特别是孕期后 3 个月,易导致胎儿过重,出生时超重为日后肥胖奠定了物质基础,易导致小儿肥胖。

3. 肥胖发生机制假说: 遗传和环境因素如何引起脂肪积聚的机制尚未明确,在众多假说中较为流行的是由 Neel 于 1962 年由提出并于 1982 年重新修正的“节俭基因假说”。该假说认为“节俭基因”是人类在进化过程中为适应反复发生的饥荒而形成的基因群,此类基因能有效地将能量集中于人类腹部贮存,使人类在食物短缺的情况下能有效利用食物能源而生存下来。而这类基因在现代社会食物供应极为丰富的环境下却引起了 (腹型) 肥胖和胰岛素抵抗^[5]。方忠宏^[6]提出“营养不良假说”,认为肥胖是由于人体缺乏必需的微量营养素 (主要从食物外源获得或在外源基础上合成) 及正常人体不需要的成分存在于机体内而引起的“不良营养状态”使中枢发出摄食指令以改善营养状况,当某些原因使微量营养素在食物源上的浓度降低时,那么即使摄入很多食物,微量营养素在体内浓度也未增加,其有效浓度随体重增加反而降低,这时中枢就会继续发出摄食信号,使摄食量超常,从而引起肥胖。

三、环境内分泌干扰物促进肥胖症的发生

环境内分泌干扰物 (enviromental endocrine disruptors, EEDs) 是指干扰生物体内维持内稳态及调节生殖、发育过程的天然激素的合成、释放、运输、代谢、结合、以及消除等作用的外源性物质^[7]。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、化妆品以及化工副产品等人类生产生活当中接触到的多种化学制品。20 世纪 90 年代以来,越来越多的研究资料表明,环境内分泌干扰物与人类生殖障碍、发育异常、代谢紊乱及某些癌症 (如乳腺癌、睾丸癌、前列腺癌等) 的发生相关,严重影响人类健康,引起了学术界和公众的广泛关注,已成为生物

学、医学、环境科学、毒理学等多领域研究的热点和前沿课题之一。如前所述,目前对引起肥胖症的环境因素的认识仍然集中在饮食摄入热量过多和运动消耗热量过少两大方面。然而近二三十年来全球肥胖人口的急剧增加,仅仅从这两个方面似乎越来越难以得到满意的解释。在许多发达国家,民众的饮食结构和生活习惯已随着民众健康意识的提高而较二三十年前有了较为明显的改善,但却并未有效控制肥胖症发病率的持续攀升。而随着对环境内分泌干扰物研究的逐步深入,一种有关于肥胖症发病原因的新观点也应运而生,即认为环境内分泌干扰物能够促进肥胖症的发生。国外有学者将能够引起肥胖症发生的环境内分泌干扰物称为“environmental obesogens (EOs)”,即环境肥胖激素^[8,9]。

四、促进肥胖症发生的环境内分泌干扰物及其作用机制

近年来,文献报道有促进肥胖症发病作用的环境内分泌干扰物主要有以下几种:己烯雌酚、烷基酚类化合物、多氯联苯、邻苯二甲酸酯、三丁基锡、重金属等。

1. 己烯雌酚:己烯雌酚是人工合成的非甾体雌激素物质,能产生与天然雌二醇相同的所有药理与治疗作用,作为药物主要用于雌激素低下症及激素平衡失调引起的功能性出血或闭经,还可用于死胎引产前,以提高子宫肌层对催宫素的敏感性。然而,在日常生活中,己烯雌酚还可作为添加成分存在于一些女性保健品、化妆品中,或作为禽畜饲料的添加成分而残留于禽蛋、肉类食品中,在不为人知的情况下被人体摄入。己烯雌酚能扰乱细胞核受体信号,改变脂肪细胞的增生、分化,影响全身性脂肪自稳调节和脂肪的分布,导致肥胖。这种破坏作用如发生在胎儿或婴幼儿发育早期,其后果还可能被放大^[10]。

2. 烷基酚类化合物:烷基酚类化合物(alkylphenols, Aps)是一类非离子表面活性剂,广泛存在于环境中。4-壬基酚(4-nonylphenol, 4-NP)和双酚 A(bisphenol A, BPA)均是烷基酚类化合物中具有代表性的环境污染物。有研究结果表明 BPA 可加快 3T3-L1 细胞分化为脂肪细胞,4-NP 可刺激已分化的脂肪细胞增生,从而均可导致肥胖的发生^[9]。

3. 多氯联苯:多氯联苯(polychlorinated biphenyls, PCBs)是一组氯代烃类化合物,凭借其优良的化学稳定性、阻燃性和增塑性等特性而被广泛应用于绝缘油、增塑剂、润滑剂、密封剂、油漆涂料的添加剂等

的生产。PCBs 是高亲脂性物质,具有生物蓄积性和放大作用,空气、水、土壤、各种沉淀物以及野生动物、家禽、人类的机体组织中都有 PCBs 存在。有学者利用美国 1999~2002 年进行的全国健康和营养普查的数据进行研究后表明,血清中 PCBs 浓度与被调查人群的腰围呈线性正相关^[11]。同时有实验结果表明,PCB-77 具有促进脂肪细胞的分化,增加促炎脂肪因子的表达,促进脂肪的摄取,导致脂肪细胞肥大等作用^[12]。

4. 邻苯二甲酸酯:邻苯二甲酸酯类物质一般呈无色油状黏稠液体,主要用于塑料的改性添加剂,其目的是增大塑料的可塑性和提高塑料的强度,少量用于农药、涂料、印染、化妆品、油漆和香料的生产,是环境中常见的有机污染物之一^[13]。其中的邻苯二甲酸二丁酯(DBP)和邻苯二甲酸二异辛酯(DEHP)是目前国内使用最广泛的塑料增塑剂并大量用于食品包装及塑料玩具的生产,溶出率较高。有流行病学调查结果表明,男性尿液中邻苯二甲酸酯的浓度越高时,发生腹部肥胖和(或)胰岛素抵抗的可能性也越大^[14]。肥胖儿童血清中 DBP、DEHP 含量均高于正常体重儿童^[15]。实验研究发现,单乙基-己基-邻苯二甲酸酯(monoethyl-hexyl-phthalate, MEHP)能直接激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ),并诱导选择性的 PPAR- γ 靶基因的活化,调节 PPAR- γ 的信号传导,促进 PPAR- γ 依赖的脂肪形成^[16]。

5. 三丁基锡:用于生产船舶防污漆、杀菌剂和防腐剂等的三丁基锡(TBT)被认为是一种典型的环境内分泌干扰物。实验研究发现,TBT 具有明显的肥胖激素效应,TBT 暴露过程中,脂肪的积累可能首先发生在 TBT 直接作用的靶器官,进而促进脂肪体的形成,并最终导致个体体重的增加^[17]。

6. 重金属:有研究表明,无论在中国大陆还是在美国,农业生产集约化和饲、植工业模式化水平都与成人超重率同步上升,它们之间这种正相关大致反映了农业生产中所使用的包扩重金属类饲料添加剂在内的工业化产品对人类发生超重和肥胖的促进作用^[18]。重金属镉可能存在于陶瓷餐具的釉彩中,在盛装酸性食物时会被溶解出来。实验研究证明,镉能诱导 Wistar 大鼠脂肪细胞的脂肪生成^[14]。铜则是许多禽畜生长的必需元素,在动物幼年期饲喂高铜饲料可明显提高生长速度,摄入的铜大部分最终随粪便排出,少量蓄积在动物体内,通过生物富集作用而对人体产生影响,已有研究发现肥胖者血铜水平高于正常

值^[18]。

对环境内分泌干扰物影响肥胖症发病的认识无疑是对以往肥胖症病因学认识的一次重大突破,为有效防治肥胖症,遏制肥胖症的流行提供了新的思路。目前来看,关于环境内分泌干扰物对肥胖症发病的影响的研究开展较晚,所取得的成果多集中在动物实验研究,人体试验和流行病学研究还十分欠缺。环境内分泌干扰物到底在多大程度上影响着肥胖症的流行?是否可以通过减少环境内分泌干扰物的暴露来控制肥胖症的流行?环境内分泌干扰物促进肥胖症发生的具体机制是什么?动物实验研究的结论能否外推及人类?这些问题都需要通过进一步研究才能得出答案。

参考文献

- 1 冯勤,李志.肥胖的成因、相关疾病及减肥[J].医学与哲学(临床决策论坛版),2006,27(5):65-69
- 2 Renehan AG, Tyson M, Egger M, *et al.* Body - mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta - analysis of prospective observational studies[J]. Lancet, 2008, 371(16):569-578
- 3 陆再英,钟南山.内科学[M].7版,北京:人民卫生出版社,2008:807,809
- 4 许榕仙.肥胖的病因与防治[J].海峡预防医学杂志,2002,8(5):31-33
- 5 毛斌,史玲,李晨曦.肥胖与2型糖尿病[J].实用全科医学,2006,4(1):91-92
- 6 方宏忠.肥胖治疗现状与肥胖发生机理假说[J].上海医药,2003,24(9):402-406
- 7 Diamanti - Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, *et al.* Endocrine - disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement [J]. Endocr Rev, 2009, 30:293-342

- 8 Grün F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2007, 8:161-171
- 9 Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling [J]. Endocrinology, 2006, 147(6):50-55
- 10 Newbold RR, Padilla - Banks E, Snyder RJ, *et al.* Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic[J]. Reprod Toxicol, 2007, 23(3):290-296
- 11 Lee DH, Lee IK, Porta M, *et al.* Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome among non - diabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999 - 2002 [J]. Diabetologia, 2007, 50:1841-1851
- 12 Arsenescu V, Arsenescu RI, King V. Polychlorinated biphenyl - 77 induces adipocyte differentiation and proinflammatory adipokines and promotes obesity and atherosclerosis [J]. Environ Health Perspect, 2008, 116(6):761-768
- 13 何惠.住宅中的环境激素[J].住宅科技,2009,2:34-38
- 14 李岚,施卫星,陈枢青.环境污染物内暴露与儿童肥胖发生发展的关系[J].国外医学卫生学分册,2009,36(1):41-46
- 15 李平,代兴碧,但洪.肥胖儿童血清中三种 PAEs 的检测和分析[J].卫生研究,2008,37(5):581-583
- 16 Feige JN, Gelman L, Rossi D, *et al.* The endocrine disruptor monoethyl - hexyl - phthalate is a selective peroxisome proliferator - activated receptor γ modulator that promotes adipogenesis [J]. J Biol Chem, 2007, 282(26):191522-191661
- 17 郭素珍,钱丽娟,刘青坡,等.三丁基锡对非洲爪蟾的肥胖激素效应[J].环境与健康杂志,2009,26(2):98-100
- 18 汪轶颖,傅华.农业现代化进程中的成人超重问题探讨[J].环境与职业医学,2009,26(1):34-39

(收稿:2010-07-06)

《心血管病防治知识》杂志约稿

《心血管病防治知识》(半月刊)是由国家新闻出版总署批准,中华人民共和国卫生部、中国科学技术协会、中华医学会心血管病学会、卫生部心血管病防治研究中心指导,广东科学技术协会主管主办的国家一级专业性学术刊物。

《心血管病防治知识》创刊于2002年,2010年7月5日经广东省新闻出版局批准为半月刊,每月出版两期,上半月为科普,下半月为专业学术,本刊以广大心脑血管疾病的预防与临床工作者为主要读者对象,报道最新专业领域资讯及临床领先的科研成果和经验,以及对临床有指导作用且与临床紧密结合的基础理论研究。本刊国际刊号:ISSN1672-3015,国内刊号:CN44-1581/R,邮发代号:46-192,定价:8元,月刊。全国各大邮局均可订阅。

办刊宗旨:贯彻党和国家的卫生工作方针政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针,反映我国疾病预防及临床与科研工作的重大进展,促进国内外的学术交流。本刊栏目为论著、临床观察/研究、综述与进展、专题报告、理论探讨、经验交流、病例讨论、临床护理等栏目的稿件,欢迎投稿。投稿邮箱:北京市北京大学100871-009信箱(邮编:100871)。投稿邮箱:xxgbfz@163.com。咨询电话:010-52580688。网址: <http://www.hao910.com/xxgbfz>。