

持久性有机污染物与糖尿病

倪 青 闫秀峰 姜 山

〔作者简介〕倪青,中医内分泌病学教授,主任医师,硕士生导师,医学博士。现任中国中医科学院广安门医院内分泌科主任。国家中医药管理局“全国中医糖尿病专病医疗中心”及北京市中医药管理局中医糖尿病诊疗中心执行主任。主要从事环境内分泌干扰物与内分泌代谢病的关系和中医药干预研究。获 2002 年“北京市科技新星”、2011 年“中华中医药学会科技之星”称号。主要社会兼职有中国中西医结合学会青年工作委员会副主任委员、中华中医药学会学术流派专家委员会副主任委员、中国中西医结合学会内分泌专业委员会常务委员兼秘书。目前牵头和承担国家“十一五”科技支撑项目等课题 16 项,组织和参与编写糖尿病相关共识、指南、标准 20 余种,在国内核心期刊发表学术论文 130 余篇,SCI 收录 3 篇。获“国家科技进步奖”1 项、“北京市科技进步奖”二、三等奖各 1 项、“中国中西医结合学会科技成果奖”、学会和政府奖 9 项。

持久性有机污染物(persistent organic pollutants, POPs)是指能够通过各种环境介质(大气、水、生物体等)长距离迁移并长期存在于环境中,具有生物蓄积性和高毒性,严重危害环境和人类健康的天然或人工合成的有机污染物质。2001 年 5 月 22 日,在联合国规划署(UNEP)的组织 and 倡导下,多国政府派代表在瑞典斯德哥尔摩签署了关于研究和控制 POPs 的斯德哥尔摩公约,从此拉开了人类向 POPs 宣战的序幕。截至 2008 年底,已有 180 多个国家成为该项公约的参与者^[1]。早已有研究证实,POPs 中有多种物质都是潜在的内分泌干扰物质(endocrine disrupting chemicals, EDC),有些能够模拟雌激素与雌激素受体结合,发挥类雌激素样作用,有些则表现为对雄激素的破坏作用,从而造成生殖和发育障碍。

而近些年来,随着以糖尿病为代表的代谢紊乱性疾病发病率的急剧上升,人们开始更多地关注 POPs 在代谢方面的生态毒性^[2]。POPs 现已被认为是儿童 1 型糖尿病的诱发因素之一,多个横向研究结果已显示出 POPs 与 2 型糖尿病之间的相关性^[3,4]。大多数学者认为,POPs 可引发糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗、高脂血症、代谢综合征等疾病。防治 POPs 污染至关重要,刻不容缓。现结合近年来相关文献,对 POPs 对糖尿病发病影响综述如下。

POPs 是能够抵抗环境对其通过化学、生物和光降解过程的有机物。正由于这个原因,POPs 得以持

续存在于环境中,能够远距离迁移,蓄积在人体和动物组织,在食物链中传播,并有对人类健康和环境产生重大影响。POPs 的来源主要是人类制造的杀虫剂和工业化学产品,自然界中固有的 POPs 是很少的^[5]。经典的 POPs 有 12 种,即 1995 年联合国环境规划理事会所谓的“dirty dozen(肮脏的一打)”,包括 aldrin(艾氏剂), chlordane(氯丹), DDT(滴滴涕), dieldrin(狄氏剂), endrin(异狄氏剂), heptachlor(七氯), hexachlorobenzene(六氯代苯), mirex(灭蚁灵), polychlorinated biphenyls(多氯联苯), polychlorinated dibenzo-p-dioxins(多氯二苯并-p-二萜英), polychlorinated dibenzofurans(多氯代二苯并呋喃),和 toxaphene(毒杀芬)等^[6]。随后,在近年的更新中纳入了更多种类,包括致癌多环芳烃(carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)、及某些溴化阻燃剂(brominated flame-retardants),以及一些如三丁基锡(tributyltin, TBT)的有机金属化合物(organometallic compounds),目前已达 26 类,其中,杀虫剂 14 类,农业化学或副产品 12 类^[7]。

一、POPs 的特性及分类

国际持久性有机污染物审查委员会(POPPC)在考虑将一种化学品列入斯德哥尔摩公约的 POPs 控制名单时,要求其必须具备以下特性:持久性,生物富集性,远程传播性高毒性。

首批列入斯德哥尔摩公约控制名单的 POPs 包括 3 大类 12 种化学物质:第 1 类是有机氯农药,它们分别是艾氏剂(aldrin)、氯丹(chlordane)、滴滴涕(DDT)、狄氏剂(dieldrin)、异狄氏剂(endrin)、七氯(heptachlor)、六氯苯(HCB)、灭蚁灵(mirex)、毒杀芬

基金资助:国家“十一五”支撑计划课题(07H70120SR)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院

通讯作者:倪青,电子信箱:nqing669@163.com

(toxaphene)等;第2类是工业化学品,主要是多氯联苯(polychlorinated biphenyls, PCBs);第3类是副产物,主要是二噁英(polychlorinated dibenzo-p-dioxins, PCDDs)、呋喃(polychlorinated dibenzofurans, PCDFs),它们是化工产品的杂质衍生物和含氯废物焚烧所产生的次生污染物。随着 POPs 相关研究的深

入,近年来不断有新物质增列入公约名单当中^[1]。

二、POPs 与糖尿病发病

目前,多项研究表明,POPs 对糖尿病及其相关问题(如代谢综合征、高血压等)或 pre-diabetes 的发生和发展具有一定的影响(图 1)。

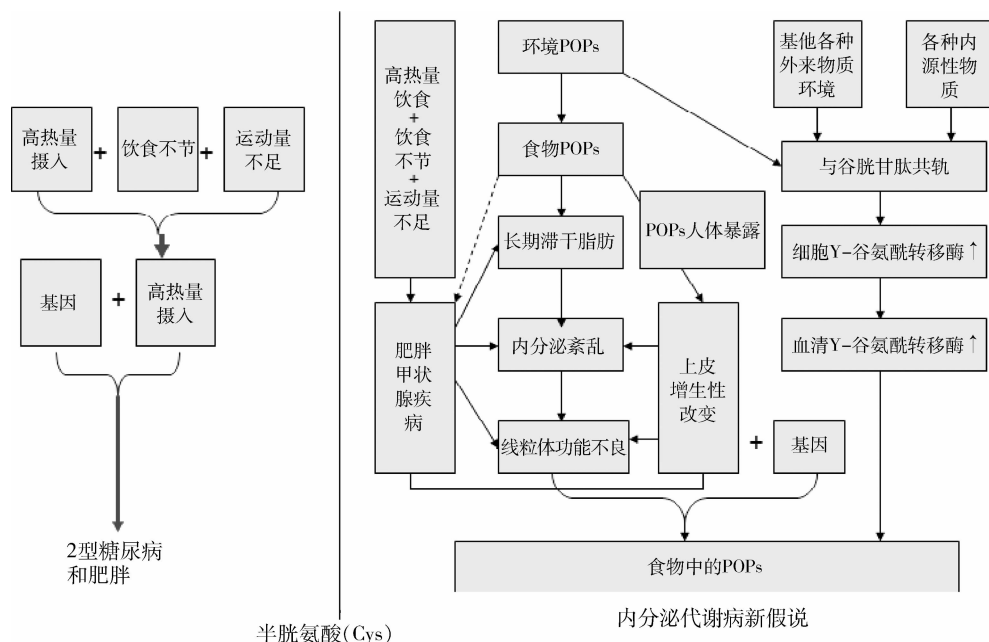


图 1 糖尿病发病新学说

1. POPs 通过影响体重调节和胰岛素信号转导有关基因的转录,引起体重增加和肥胖从而诱发糖尿病:Jan 等^[8]研究发现,POPs 暴露组可以明显观察到:①较早出现的青春期;②升高男/女性别比例;③在5个月年龄增加体重。这均提示 POPs 对基因调控有一定的不良作用。全基因组转录基因功能分析确定的基因网络,其中的体重稳态的关键调节者雌二醇 (PPARs, glucocorticoids, CEBPs),类固醇激素雌二醇 (glucocorticoids, NCOA3) 的功能和胰岛素信号 (HNF4A, CEBPs, PPARG) 占据中心位置。研究中观察到的体重增加与胰岛素信号相关的基因表达调控并存。这一结果表明,环境污染影响内分泌代谢调控,可能导致体重增加和肥胖。Lee 等^[9]研究了8种有机氯农药,多氯联苯 22(多氯联苯)联苯同类物,1多溴联苯(PBB)等 POPs 是否能够在年轻人冠状动脉风险研究 [the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) cohort] 的队列人群中可预示2型糖尿病发病。POPs 暴露可能会增加患糖尿病的风险,其机制是通过引起内分泌紊乱和肥胖进而导致

糖尿病的发生。

2. POPs 通过多种细胞因子途径引起糖尿病和高血压;Charles 等^[10]研究发现,糖尿病和高血压的发病率和病死率与包括暴露于诸如聚氯联苯 (PCB) 等 POPs 有关。研究表明血清的多氯联苯水平与代谢综合征、胰岛素敏感性及胰岛素分泌的关联。其发生机制为:在动物和人类细胞的研究,各种多氯联苯和二'ô 英出现改变了血糖和胰岛素的代谢。这些研究明确显示在葡萄糖转运体 (GLUT - 4) 基因和蛋白质水平上进行影响,以及在胰岛素样生长因子结合蛋白 - 1 (IGFBP - 1),核转录因子 κ B (NF - κ B),肿瘤坏死因子 - α (TNF - α);和胰岛素的生产方面造成影响。Shu 等^[11]研究也表明,负担了多氯联苯和二'ô 英的禹城妇女,糖尿病的发病率增加。

3. POPs 导致的肥胖、血脂异常和胰岛素抵抗,是 2 型糖尿病和心血管疾病共同发病基础:Lee 等^[12]对 90 例糖尿病和对照组做了 20 年随访。他们是一对分层随机抽样,超重和肥胖者较多。在 1987~1988 年度(第 2 年)血清检测出 POPs 包括 8 种有机氯(超

频) 农药, 22 多氯化联苯 (PCB), 1 多溴联苯 (PBB)。在 2005 ~ 2006 年度 (第 20 年) 对这些人的身体质量指数 (BMI), 甘油三酯, 高密度脂蛋白胆固醇, 低密度脂蛋白胆固醇和胰岛素抵抗指数 (HOMA - IR 稳态模型) 等结果进行评估。发现同时暴露在总人口中的各种 POPs 可能会导致肥胖, 血脂异常及胰岛素抵抗, 2 型糖尿病和心血管疾病的共同前体的发展。

三、POPs 与糖尿病发病机制

各种 POPs 对糖尿病发病的影响机制十分复杂, 目前尚不完全明确。一般而言, POPs 物质对人体造成的伤害, 多不是某一种或某一族 POPs 单独作用的结果, 而是某几族 POPs 相互协同作用的结果^[5]。糖尿病是一组由遗传和环境因素相互作用所致的临床综合征。胰岛素分泌绝对或相对不足、组织或细胞对胰岛素敏感性降低是导致糖尿病发病的关键环节。因此, 任何导致胰岛 β 细胞分泌功能障碍或胰岛素抵抗的 POPs 都会促进糖尿病的发生和发展。

1. POPs 干扰胰岛细胞分泌胰岛素: 已有分子生物学及病理学研究证据证明, 双酚 A (BPA), 邻苯二甲酸盐和二'6 英等 POPs 可对胰岛细胞功能造成干扰, 从而导致胰岛素的产生减少^[6]。Jørgensen 等^[13]通过对格陵兰岛的因纽特人成年生活的研究表明, POPs 与胰岛素浓度和 β 细胞功能稳态模型评估有显著的负相关, 但没有发现与胰岛素抵抗指标的改变。作者认为, POPs 可能主要时通过影响胰岛素的分泌, 而不是在胰岛素抵抗发病机制影响血糖。

2. POPs 引起胰岛素抵抗: Jérôme Ruzzin 等^[14]通过研究认为, POPs, 特别是有机氯农药, 导致胰岛素功能的障碍。此外, POPs 引起两个主要调节脂质平衡的胰岛素诱导基因 1 (Insig - 1) 和 Lpin1 基因下调。暴露于 POPs 在食物链中目前常见的导致胰岛素抵抗和相关的代谢紊乱。持久性有机污染物可能激活核受体, 包括芳香烃受体 (AhR), 孕烷 X 受体 (PXR 的), 雄甾构受体 (CAR) 的, 或未知的受体。POPs 暴露可诱导的炎症途径, 线粒体功能, 脂质氧化, 脂肪生成有关的基因调控, 从而促进胰岛素抵抗综合征的发展, 是胰岛素抵抗综合征的 POPs 暴露诱导发展的可能机制。

(1) POPs 细胞核受体途径与基因调控: POPs 的内分泌毒性作用大多通过与细胞核受体结合, 通过对核受体后通路的基因表达调控, 模拟或干扰体内各种激素的生理作用, 对内分泌和代谢过程造成影响。有

研究表明, POPs 可通过与芳香烃受体 (AhR)、结构性雄烷受体 (CAR) 及孕烷受体 (PXR) 等核受体结合, 上调 TLR5, ROCK2, CD14 以及 YWHAZ 等基因的表达, 导致慢性低度炎症的发生; 下调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 - 1 α (PGC1 α) 基因的表达, 从而使 Lpin1 基因表达下调, 间接导致线粒体功能减退, 脂肪酸氧化受抑制; 下调胰岛素诱导基因 - 1 (Insig - 1), 继而增加固醇调节元件结合蛋白 - 1c (SREBP - 1c) 及脂肪酸合成酶 (FAS) 的表达, 间接导致脂肪生成增多。而以上过程的共同结果正是胰岛素抵抗的产生 (图 2)^[7]。

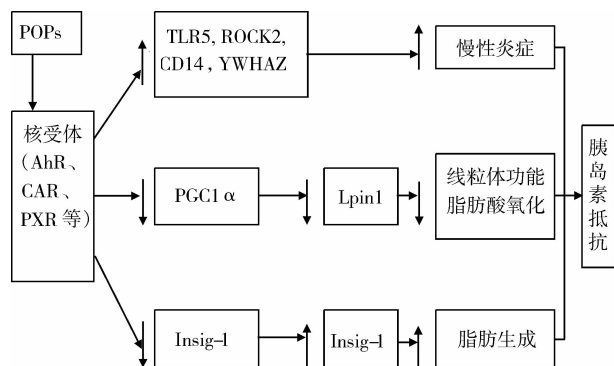


图 2 POPs 导致胰岛素抵抗的核受体途径

核受体 AhR 是一种细胞内的配体激活性转录因子, 在哺乳动物的大多数组织中均有其表达的存在^[8]。有研究表明, 四氯二苯并 - p - 二'6 英 (TCDD) 与 AhR 受体结合后, 可上调 TNF - α 的表达, 进一步激活 NF - κ B, 使葡萄糖转运蛋白 - 4 (GLUT - 4) 的表达下调。GLUT - 4 是血糖调节中的重要蛋白质, 它存在与肌肉和脂肪细胞中, 在胰岛素介导下, 将葡萄糖转运至细胞内部加以利用和贮存, 其缺失和减损可导致血糖调节障碍和胰岛素抵抗^[4]。

(2) POPs 使胰岛素释放增多: 实验研究发现, 多氯联苯类化合物 PCB47 及 PCB53 可诱发大鼠胰岛瘤细胞中胰岛素的释放, 其部分机制为 PCB 导致的细胞内游离钙的增多。这种 PCB 刺激下的引起高胰岛素血症, 可能是造成胰岛素抵抗的原因之一^[4]。

四、检测方法

如何判断一个人是否被 POPs 所侵害呢? 临床上, 各种 POPs 可依据不同的化学成分可以采用不同的规范方法来进行毒物检测, 但均较复杂, 尚无简单便捷的检测方法, 这里不罗列赘述。气相色谱分析 (gas chromatography, GC) 是用气体作为流动相的色谱法分析方法, 是检测 POPs 的最常用方法, 具有高

选择性、高分辨率、高灵敏度、良好的准确度和精密等优点。气相色谱-质谱联用仪(GC-MS)是一种既可以定性确证又可以定量分析的简便测定方法,现已成为检测痕量 POPs 的重要手段。近年来,通过串联放射性核素稀释(ID)、高分辨率质谱(HRMS)等技术可以进一步改善 GC-MS 的选择性和灵敏度,更有利于分析各种环境样品中的 POPs^[15]。GC 系统中的检测器对 POPs 分析对象具有一定的选择性,如电子捕获检测器(ECD)适用于分析 PCBs^[16]。国际上目前已制定了相应规范,可以参阅相关网站^[16,17]。文献中有一些方法值得进一步探讨。

1. 使用高敏感气体传感器:有文献报道使用持久性有机污染物气体传感器进行检测,认为较为简便。主要方法是采用多孔氧化锡纳米结构与特殊的三壁通过水热法和退火工艺制备结构作为气敏材料。认为能够对包括甲氧滴滴涕、灭蚊灵、磷的性能、p'-DDT 和艾氏剂具有较好的监测效果。此外,还发现能够通过目标 POPs 利用气体吸附和解吸动力学曲线的影响加以鉴别。由于所提出的检测方法是没有任何复杂的操作简便,价格昂贵和笨重的文书的要求,预计这将是发展成为一个有前途的持久性有机污染物的检测方法,从而显示出其对环境监测的意义^[18]。

2. 利用半透膜装置对河流进行检测:当放在水生环境中时,半透膜(aemipermeable membrane devices, SPMDs)疏水膜装置被动积累有机物。它们包括低密度聚乙烯(LDPE)膜与分子质量脂质,三油酸甘油酯,不能透过膜扩散。在低密度聚乙烯膜的模仿能力,使有机物选择性渗透膜生物。部署期结束后,SPMDs 是从流中检索,透析,清理与凝胶渗透色谱和硅胶,并分析了用气相色谱/质谱法(GC/MS)或气相色谱/电子捕获(气相色谱/ECD)的技术^[19]。

五、干预方法

由于本问题带有全球的色彩,故而在具体的干预方法干预方法上,国际上目前主要是通过制定国际规范来推动预防,理论上应该是如何减少相关物质的排放,可参考网站“处理技术报告”,毕竟作为清除毒物的治疗有时显得势单力薄,防不胜防^[20]。但目前医学上有一些解毒剂,可以试用,国外有解毒食品添加剂(detox supplements)的做法,但目前仅限于临床急性中毒时的解救,而尚无对这种情况的报道。文献中并未直接提及药物治疗。

六、研究前景

目前,国际上对 POPs 的研究非常重视^[21,22]。国

际上有一些专门的组织,如 Persistent Organic Pollutants Review Committee (POPRC),是 POPs 的审查委员会。还有一些国际共识和准则,如美国 International Environmental Law (CIEL)、国际 POP Air Pollution Protocol、和 Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants 等。中国也做出了很大的努力,如中国资助的 Partnership on persistent organic pollutants pesticides management for agricultural production in central asian countries (financed by the government of the people's republic of china)项目。另外,还有一些网站: <http://www.epa.gov/oia/toxics/pop.html>, 美国环境保护机构(The U. S. Environmental Protection Agency),以及 IPEN 机构(The International POPs Elimination Network)。目前这方面仍是一个较新的领域,无论哪些方面,均有一定的探讨价值。中药解毒剂较多,如绿豆、甘草等,既可以广泛种植,又可以个体化服用,但遗憾的是尚无在防治 POPs 方面研究的报道,有必要在此领域进行研究,尤其是针对糖尿病的预防,具有较好的前景^[23-25]。

参考文献

- 1 Harrad S. Beyond the stockholm convention: an introduction to current issues and future challenges in POPs research, in Persistent Organic Pollutants (ed S. Harrad) [M]. John Wiley & Sons. UK: Chichester, 2009
- 2 Lychea JL, Nourizadeh - Lillabadi R, Karlssona, *et al.* Natural mixtures of POPs affected body weight gain and induced transcription of genes involved in weight regulation and insulin signaling [J]. Aquatic Toxicology, 2011, 102: 197 - 204
- 3 Rignell - Hydbom A, Elfving M, Ivarsson SA, *et al.* A nested case - control study of intrauterine exposure to persistent organochlorine pollutants in relation to risk of type 1 diabetes [J]. PLoS ONE 5, 2010, (6): e11281
- 4 Everett CJ, Frithsen I, Player M. Relationship of polychlorinated biphenyls with type 2 diabetes and hypertension [J]. J Environ Monit, 2011, 13: 241 - 251
- 5 Ritter L, Solomon KR, Forget J, *et al.* Persistent organic pollutants. United Nations Environment Programme [EB/OL]. <http://www.chem.unep.ch/pops/ritter/en/ritteren.pdf>. Retrieved, 2007 - 09 - 16
- 6 The United Nations Environment Programme Governing Council (1995). Dirty dozen [EB/OL]. <http://www.epa.gov/oia/toxics/pop.html#address>
- 7 Chemicals identified under the stockholm convention on POPs and the LRTAP's protocol on POPs: reference guide to non - combustion technologies for remediation of persistent organic pollutants in soil, Second Edition - 2010. http://www.clu-in.org/download/remed/POPs_Report_FinalEPA_Sept2010.pdf

(转第2页)