

多氯联苯与糖尿病关联的研究进展

李泽慧¹ 何言²

1 山东大学公共卫生学院 2 安徽省芜湖市鸠江区妇幼保健计划生育服务中心

DOI:10.12238/bmtr.v6i2.6959

[摘要] 多氯联苯是一种持久性有机污染物,广泛存在于环境中。糖尿病近年来广泛流行,成为危害人体健康的慢性病之一。大量的动物实验和机制研究表明多氯联苯和糖尿病存在关联性,研究结果为预防糖尿病提供更多循证医学参考。

[关键词] 多氯联苯; 糖尿病; 综述

中图分类号: R587.1 文献标识码: A

Research progress of the association between polychlorinated biphenyls and diabetes

Zehui Li¹ Yan He²

1 School of Public Health, Shandong University

2 Maternal and Child Health and Family Planning Service Center in Jiujiang District, Wuhu City, Anhui Province

[Abstract] Polychlorinated biphenyls are a persistent organic pollutant widely present in the environment. Diabetes has become one of the chronic diseases endangering human health. A large number of animal experiments and mechanism studies have shown that polychlorinated biphenyls are associated with diabetes, and the research results provide more evidence based medical references for the prevention of diabetes.

[Key words] Polychlorinated biphenyls; Diabetes; Review

持久性有机污染物(POPs)是研究最普遍的环境暴露物,其特点包含高毒性、降解缓慢、脂溶性和在食物链中积累等,引起人们的广泛的重视。根据《斯德哥尔摩公约》,其中包括多氯联苯在内的持久性有机污染物的生产和使用目前已被禁止或限制^[1],但是多氯联苯仍然存在于环境中,对人类的生命健康造成广泛危害。随着糖尿病(DM)的患病率不断上升,糖尿病逐渐成为危害社会安全的重大医疗问题。糖尿病受环境因素、生活方式、肥胖、遗传、缺乏运动、饮食习惯等影响较大,是一种多因素影响的慢性病。过去的十年中,较多研究关于持久性有机污染物(POPs)与糖尿病之间的联系,包括多氯联苯(PCBs)等^[2]。国内关于PCBs与糖尿病的相关性研究刚刚开始,相关实验与机制研究较少,研究暴露于PCBs与糖尿病的关系显得十分重要。因此,本文就PCBs与糖尿病相关的动物实验与机制研究进行综述撰写,有较多的文献支撑多氯联苯与糖尿病之间的关联,综述如下。

1 动物实验

Kuiper等评估了暴露于PCB153对非肥胖糖尿病(NOD)小鼠模型中1型糖尿病(T1D)发展的影响,结果发现,短期和长期暴露于PCB153都会引起显著免疫抑制。使用低剂量和高剂量PCB153后,PCB153诱导的免疫抑制导致辅助性T细胞(TH)功能降低。与此一致的是,TH细胞水平的降低、增殖和IL-2分泌的减少似乎是

PCB153在亚慢性暴露小鼠T1D发展中的作用机制^[3]。Loiola等研究长期暴露于大鼠体内的PCB126,探讨代谢、细胞和蛋白质组学参数,研究暴露于多氯联苯是否为2型糖尿病(DM2)的危险因素。研究发现体内PCB126暴露增加,大鼠体重增加,胰岛素敏感性受损,脂肪组织沉积减少,血清甘油三酯,胆固醇和胰岛素水平升高。体内PCB126的暴露增加了大鼠体内自由基的产生,并改变了朗格汉斯胰岛氧化应激相关蛋白的表达,这说明早期β细胞衰竭。结果表明,长期暴露于体内PCB126可诱导朗格汉斯胰岛发生与DM2早期终点相关的改变^[4]。Timme-Laragy等为评估β细胞的发育,将转基因斑马鱼胚胎在受精后24-48小时暴露于PCB126中,结果发现的负面影响包括半形性胰岛、改变的胰岛迁移、胰岛碎片和异位β细胞的形成。随后评估了野生型和Nrf2a突变胚胎中胰岛的转录功能。在PCB处理的野生型胚胎中,胰岛素前原的表达增加,而所有胰腺基因的表达都被Nrf2a突变基因型改变,提示Nrf2a在发育过程中调节葡萄糖稳态中发挥作用^[5]。Zhang等以雄性C57BL/6小鼠为研究对象,发现长期暴露于多氯联苯会破坏葡萄糖稳态并诱导高胰岛素血症。血清抵抗素、TNF-α和IL-6的显著升高表明多氯联苯引起胰岛素抵抗。血糖水平的升高可能主要是由于骨骼肌和肝脏中胰岛素受体信号通路的抑制,胰腺α细胞的减少,伴随着血清胰高血糖素水平的降低,这可能在2型糖尿病的发展中起重要作用^[6]。Mesnier等研究评

估了亚慢性暴露于(在第0天和第15天以10或100 $\mu\text{mol/Kgbw}$ 灌胃)PCB118、PCB153、PCB118和PCB153的等摩尔混合物对小鼠各种组织(肝脏、内脏脂肪组织、肌肉和结肠)的转录影响,结果发现Agpat2、Slc25a1和Fasn与胰岛素抵抗有关的基因下调^[7]。Xi等给21日龄C57BL/6雄性小鼠每3天口服1次Aroclor 1254(PCBs)。暴露66天后,1组小鼠葡萄糖耐量下降,空腹血清胰岛素水平(FSIL)增加,胰腺B细胞质量增加。胰腺胰岛素基因(Ins2)的转录显著下调,而在暴露、恢复和再暴露过程中,Ins2启动子的DNA甲基化水平同时升高。胰岛素水平的降低最初是通过B细胞质量的代偿性增加来恢复的。然而,B细胞团最终不能产生足够水平的胰岛素,导致空腹血糖显著升高,提示2型糖尿病的发展^[8]。Shi等通过小鼠实验发现NDL/DL PCB混合物对胰腺组织的影响较大,影响包括腺泡细胞萎缩,轻度脂肪变性和纤维化,无导管改变或免疫细胞浸润,它降低了胰岛素的表达,改变了调节胰岛身份的基因表达,多氯联苯诱导的内分泌代谢紊乱的新机制与胰岛身份因子表达改变相关的“多氯联苯胰腺病”有关^[9]。Chen等从C57BL/6小鼠中分离胰岛细胞,并在96孔细胞培养板中培养胰岛细胞,给胰岛细胞注入化学物质,用DCFH-DA荧光染料检测活性氧(ROS)的生成。结果发现多氯联苯(PCBs)可以诱导高水平的ROS,这表明它们可能会导致胰岛细胞损伤^[10]。Su等发现肝细胞核因子1b(HNF1b)是葡萄糖和脂质代谢的重要调节因子,PCBs可降低小鼠脂肪和脂肪细胞中HNF1b的表达^[11]。Baker发现,多氯联苯对低脂饮食小鼠的葡萄糖耐量和胰岛素耐量造成持续损害。在PCB77处理的小鼠中,TNF- α 在脂肪组织中的表达增加,AhR的拮抗作用消除了PCB77在体内和体外的作用。在体重减轻后小鼠中,葡萄糖稳态受损。结果表明多氯联苯在小鼠体重减轻后会损害葡萄糖稳态,多氯联苯引起的脂肪特异性TNF- α 表达升高可能导致葡萄糖稳态受损^[12]。Christensen研究发现PCB暴露会使瘦小鼠和饮食诱导的肥胖小鼠中产生高胰岛素血症,并加剧肥胖小鼠的全身胰岛素抵抗。结果表明,多氯联苯暴露与肥胖诱导的胰岛素抵抗和高胰岛素血症之间存在因果关系^[13]。Baker发现PCB77对低脂饮食对照组(AhRf1/f1)小鼠的葡萄糖和胰岛素耐量有影响,结果表明脂肪细胞AhR介导多氯联苯诱导的小鼠脂肪炎症和葡萄糖稳态损害^[14]。

2 机制研究

Gourronc等发现PCB126在前脂肪细胞中激活了一个强大的促炎状态,该反应依赖于芳烃受体(AhR)的激活,尽管与CYP1A1(一个经典的AhR应答基因)的上调相比,该反应的诱导被延迟。用活化B细胞的核因子kappa轻链增强子(NF- κ B)抑制剂治疗前脂肪细胞部分减弱了PCB126诱导的炎症反应,部分改善了PCB126引起的脂肪生成破坏。研究结果表明PCB126通过干扰脂肪生成的前脂肪细胞AhR介导炎症反应,而脂肪组织炎症被认为是2型糖尿病发生的一个致病因素^[15]。Chen等通过全基因组学研究发现,AKT1介导的AOP框架表明,PCB126可能通过cGMP-PKG途径降低AKT1磷酸化并促进异常葡萄糖稳态,从而增加2型糖尿病的风险^[16]。Tan等发现脂质过氧化物生物标志物尿

8-异前列腺素(尿8-iso-PGF2 α)部分介导多氯联苯和空腹血糖(FPG)值之间的关系,介导比例为3.20%至12.93%^[17]。Bresson等发现,在 1×10^{-15} M到 5×10^{-6} M的浓度范围内,PCB153会损害胰腺 β 细胞对葡萄糖产生和分泌胰岛素的能力,这与Ins1和Ins2 mRNA表达受损有关。在不同的靶基因中,PCB153显著降低了Slc2a2和Gck mRNA的表达,虽然使用PCB153两天不影响胰腺 β 细胞活力,但更长时间的使用会逐渐杀死胰腺 β 细胞^[18]。Gourronc等发现,皮下白色脂肪组织能够产热的这个过程与解偶联蛋白UCP1的激活有关,并且对防止脂肪肥大和胰岛素抵抗的发展很重要。将前脂肪细胞暴露于外源性(PCB126),AhR激动剂可以有效阻止它们成为与解偶联蛋白UCP1的激活的反应能力有关的功能性脂肪细胞。这一发现表明,类似二噁英的多氯联苯(如PCB126)可能会导致能量稳态的破坏,从而可能导致糖尿病^[19]。Gadupudi等发现前脂肪细胞对PCB126的影响特别敏感,芳烃受体AhR激活抑制PPAR γ 转录和随后的脂肪形成,而功能失调的脂肪细胞在胰岛素抵抗中起重要作用^[20]。Jensen等的研究表明,多氯联苯可能不是通过降低外周胰岛素敏感性发挥作用,而是通过对 β 细胞的毒性发挥作用^[21]。Mullerova等每天暴露于PCB 153(0.1,1和10 μM 三种浓度),整个分化过程中脂肪形成的关键主控基因PPAR γ 、SREBP-1、PPARGC1B、PLIN2下调,第21天Akt升高,Phospho-Akt蛋白水平降低。浓度为0.1 μM 的PCB153在富脂环境中具有调节脂肪细胞分化的潜力。PCB153可能影响人类胰岛素敏感性^[22]。谷氨酰转氨酶(GGT)是一种与氧化应激相关的肝酶,是可能涉及潜在机制途径的已建立的糖尿病生物标志物。研究发现GGT与PCB118呈正相关,在GGT较高的人群中,PCB118与HA1c的相关性更强^[23]。Lim等发现,PCB28、PCB138和PCB153与脂联素水平呈显著负相关,按性别划分受试者时,PCB28和PCB153在女性中与脂联素呈负相关。高BMI组(\geq 中位数)PCB153与脂联素水平呈显著负相关($P < 0.05$),脂联素的表达在胰岛素抵抗和2型糖尿病的人群中降低,这项研究可以为多氯联苯暴露可能导致2型糖尿病假设提供支持^[24]。

3 小结与展望

综上所述,各种实验室证据表明PCBs与糖尿病可能存在相关关系。多氯联苯残留在环境中,可能进入人体,对人类健康造成负面影响。应着重于完善食品,大气卫生等方面的规范,提高检测标准,减少人体摄入量,控制对人体健康的危害。未来科研中应对多氯联苯和糖尿病的关联进行广泛公共卫生学研究,提供更多循证医学参考。

文献检索策略:在知网、维普、万方与PubMed网站进行文献检索,检索数据库,polychlorinated biphenyls(PCBs)、diabetes是英文检索关键词,多氯联苯、糖尿病是中文检索关键词;检索时间为2013年1月至2023年10月。检索方法为各自根据中英文关键词进行检索,根据纳入及排除标准阅读文献进行综述撰写。纳入标准为近10年内与多氯联苯有关的研究文献。排除标准为年代较为久远的文献与无关文献。

[参考文献]

- [1]Karlaganis, G., Marioni, R., Sieber, I., & Weber, A. (2001). The elaboration of the 'Stockholm convention' on persistent organic pollutants (POPs): a negotiation process fraught with obstacles and opportunities. *Environmental science and pollution research international*,8(3),216–221.<https://doi.org/10.1007/BF02987393>.
- [2]Airaksinen, R., Rantakokko, P., Eriksson, J. G., Blomstedt, P., Kajantie, E., & Kiviranta, H. (2011). Association between type 2 diabetes and exposure to persistent organic pollutants. *Diabetes care*, 34(9), 1972–1979. <https://doi.org/10.2337/dc10-2303>.
- [3]Kuiper, J., Moran, M., & Cetkovic-Cvr̃lje, M. (2016). Exposure to polychlorinated biphenyl-153 decreases incidence of autoimmune Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Journal of immunotoxicology*, 13(6), 850 – 860. <https://doi.org/10.1080/1547691X.2016.1213333>.
- [4]Loiola, R.A., Dos Anjos, F. M., Shimada, A. L., Cruz, W. S., Drewes,C.C., Rodrigues, S.F., Cardozo, K. H., Carvalho, V. M., Pinto, E., & Farsky, S. H. (2016). Long-term in vivo polychlorinated biphenyl 126 exposure induces oxidative stress and alters proteomic profile on islets of Langerhans. *Scientific reports*, 6, 27882. <https://doi.org/10.1038/srep27882>.
- [5]Timme-Laragy,A.R.,Sant, K. E., Rousseau, M. E., & diIorio, P. J. (2015).Deviant development of pancreatic beta cells from embryonic exposure to PCB126 in zebrafish. *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology:CBP*,178, 25–32.<https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2015.08.012>.
- [6]Zhang,S., Wu, T., Chen, M., Guo, Z., Yang, Z., Zuo, Z., & Wang, C. (2015). Chronic Exposure to Aroclor 1254 Disrupts Glucose Homeostasis in Male Mice via Inhibition of the Insulin Receptor Signal Pathway. *Environmental science & technology*,49(16),10084–10092. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b01597>.
- [7]Mesnier,A.,Champion,S.,Louis,L.,Sauzet,C.,May,P.,Portugal, H., Benbrahim, K., Abraides, J., Alessi, M. C., Amiot-Carlin, M. J., Peiretti, F., Piccerelle, P., Nalbone, G., & Villard, P. H. (2015). The Transcriptional Effects of PCB118 and PCB153 on the Liver, Adipose Tissue, Muscle and Colon of Mice: Highlighting of Glut4 and Lipin1 as Main Target Genes for PCB Induced Metabolic Disorders.*PLoS one*,10(6),e0128847.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128847>.
- [8]Xi,Z.,Fang,L.,Xu, J.,Li, B., Zuo, Z.,Lv, L., & Wang, C. (2019). Exposure to Aroclor 1254 persistently suppresses the functions of pancreatic β -cells and deteriorates glucose homeostasis in male mice. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*, 249, 822 – 830. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.03.101>.
- [9]Shi, H., Jan, J., Hardesty, J. E., Falkner, K. C., Prough, R.A., Balamurugan, A. N., Mokshagundam, S. P., Chari, S. T., & Cave, M.C.(2019). Polychlorinated biphenyl exposures differentially regulate hepatic metabolism and pancreatic function: Implications for nonalcoholic steatohepatitis and diabetes. *Toxicology and applied pharmacology*,363,22 – 33.<https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.10.011>.
- [10]Chen,J.,Zhong,L.,Wu, J.,Ke, S.,Morpurgo, B., Golovko, A., Ouyang, N.,Sun, Y., Guo, S., & Tian, Y. (2018). A Murine Pancreatic Islet Cell-based Screening for Diabetogenic Environmental Chemicals. *Journal of visualized experiments:JoVE*,(136),57327. <https://doi.org/10.3791/57327>.
- [11]Su, S., Wu, G., Cheng, X., Fan, J., Peng, J., Su, H., Xu, Z., Cao,M.,Long,Z.,Hao,Y.,Li,G.,Li,S.,Hai,C.,& Wang,X. (2018). Oleoic acid attenuates PCBs-induced adiposity and insulin resistance via HNF1b-mediated regulation of redox and PPAR γ signaling.*Free radical biology & medicine*,124,122–134. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.003>.
- [12]Baker, N. A., Karounos, M., English, V., Fang, J., Wei, Y., Stromberg, A., Sunkara, M., Morris, A. J., Swanson, H. I., & Cassis, L.A.(2013). Coplanar polychlorinated biphenyls impair glucose homeostasis in lean C57BL/6 mice and mitigate beneficial effects of weight loss on glucose homeostasis in obese mice. *Environmental health perspectives*,121(1),105 – 110.<https://doi.org/10.1289/ehp.1205421>.
- [13]Christensen, K. Y., Raymond, M. R., Thompson, B. A., & Anderson, H. A. (2016). Fish Consumption, Levels of Nutrients and Contaminants, and Endocrine-Related Health Outcomes Among Older Male Anglers in Wisconsin. *Journal of occupational and environmental medicine*, 58(7), 668 – 675. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000758>.
- [14]Baker, N. A., Shoemaker, R., English, V., Larian, N., Sunkara, M., Morris, A. J., Walker, M., Yiannikouris, F., & Cassis, L. A. (2015). Effects of Adipocyte Aryl Hydrocarbon Receptor Deficiency on PCBInduced Disruption of Glucose Homeostasis in Lean and Obese Mice. *Environmental health perspectives*, 123(10),944 – 950.<https://doi.org/10.1289/ehp.1408594>.
- [15]Gourronc, F. A., Robertson, L. W., & Klingelutz, A. J. (2018).A delayed proinflammatory response of human preadipocytes to PCB126 is dependent on the aryl hydrocarbon receptor. *Environmental science and pollution research international*,25(17),16481 – 16492. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9676-z>.
- [16]Chen,S.,Xin, J., Ding, Z., Zhao, L., Ben, S., Zheng, R., Li, S., Li, H., Shao, W., Cheng, Y., Zhang, Z., Du, M., & Wang, M. (2023).

Construction, evaluation, and AOP framework-based application of the EpPRS as a genetic surrogate for assessing environmental pollutants. *Environment international*, 180, 108202. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.108202>.

[17] Tan, Q., Wang, M., Yu, L., Liang, R., Liu, W., Dong, C., Zhang, Y., Li, M., Ye, Z., Wang, B., Zhou, M., & Chen, W. (2022). Associations of polychlorinated biphenyls exposure with plasma glucose and diabetes in general Chinese population: The mediating effect of lipid peroxidation. *Environmental pollution (Barking, Essex: 1987)*, 308, 119660. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119660>.

[18] Bresson, S. E., Isom, S., Jensen, E. T., Huber, S., Oulhote, Y., Rigdon, J., Lovato, J., Liese, A. D., Pihoker, C., Dabelea, D., Ehrlich, S., & Ruzzin, J. (2022). Associations between persistent organic pollutants and type 1 diabetes in youth. *Environment international*, 163, 107175. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107175>.

[19] Gourronc, F. A., Perdew, G. H., Robertson, L. W., & Klinge lutz, A. J. (2020). PCB126 blocks the thermogenic beiging response of adipocytes. *Environmental science and pollution research international*, 27(9), 8897 - 8904. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06663-0>.

[20] Gadupudi, G., Gourronc, F. A., Ludewig, G., Robertson, L. W., & Klinge lutz, A. J. (2015). PCB126 inhibits adipogenesis of human preadipocytes. *Toxicology in vitro: an international journal published in association with BIBRA*, 29(1), 132-141. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2014.09.015>.

[21] Jensen, T. K., Timmermann, A. G., Rossing, L. I., Ried-Larsen,

M., Grøntved, A., Andersen, L. B., Dalgaard, C., Hansen, O. H., Scheike, T., Nielsen, F., & Grandjean, P. (2014). Polychlorinated biphenyl exposure and glucose metabolism in 9-year-old Danish children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(12), E2643 - E2651. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1683>.

[22] Müllerova, D., Pesta, M., Dvorakova, J., Cedikova, M., Kulda, V., Dvorak, P., Bouchalová, V., Kralickova, M., Babuska, V., Kuncova, J., Langmajerova, J., & Müller, L. (2017). Polychlorinated biphenyl 153 in lipid medium modulates differentiation of human adipocytes. *Physiological research*, 66(4), 653 - 662. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933280>.

[23] Turyk, M., Fantuzzi, G., Persky, V., Freels, S., Lambertino, A., Pini, M., Rhodes, D. H., & Anderson, H. A. (2015). Persistent organic pollutants and biomarkers of diabetes risk in a cohort of Great Lakes sport caught fish consumers. *Environmental research*, 140, 335-344. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.03.037>.

[24] Lim, J. E., & Jee, S. H. (2015). Association between serum levels of adiponectin and polychlorinated biphenyls in Korean men and women. *Endocrine*, 48(1), 211 - 217. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0231-0>.

作者简介：

李泽慧(1998--),女,汉族,安徽阜阳人,硕士研究生在读,研究方向: 流行病学。

通讯作者：

何言(1998--),女,汉族,安徽芜湖人,本科,初级,研究方向: 妇幼保健。