

· 综述 ·

细颗粒物对糖尿病的影响

蔡思嘉 徐晓蒙 邱轩 刘宽芝

【摘要】 日趋严重的空气污染已经成为危害健康的主要因素之一,近年来,细颗粒物被广泛关注。研究表明,空气污染与 2 型糖尿病发病的关系十分密切,其中以细颗粒物(PM_{2.5})的影响最为显著。PM_{2.5} 颗粒小,吸附性强,不仅可以诱发呼吸系统疾病,还可以诱发或加重糖尿病及心血管疾病。PM_{2.5} 可通过引起胰岛素抵抗、内皮细胞损伤、氧化应激、炎症反应等机制促进糖尿病的发生和病情的加重。对两者间关联的研究有助于防治糖尿病。

【关键词】 空气污染;胰岛素抵抗;氧化应激;内皮功能紊乱;糖尿病

Effects of fine particulate matter on diabetes mellitus Cai Sijia, Xu Xiaomeng, Qiu Xuan, Liu Kuanzhi. Department of Endocrinology, The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding author: Liu Kuanzhi, Email: liu-kuanzhi@163.com

【Abstract】 The increasingly serious air pollution has become one of the major health hazards. In recent years, fine particulate matters have become widely concerned. Studies showed that the relationship between air pollution and incidence of type 2 diabetes mellitus was very strong. The effect of fine particulate matters (PM_{2.5}) is the most significant. PM_{2.5} are small, strong absorption. They can not only induce respiratory diseases, but also induce or aggravate diabetes and cardiovascular diseases. PM_{2.5} can promote the development of diabetes and increase the severity of the disease by inducing insulin resistance, endothelial cell injury, oxidative stress and inflammatory reaction. The study of their relationships is helpful for the prevention and treatment of diabetes.

【Key words】 Air pollution; Insulin resistance; Oxidative stress; Endothelial cell injury; Diabetes mellitus

糖尿病是以一种慢性血糖升高为特征的代谢性疾病,据统计全球成人糖尿病数量从 1980 年的 1.08 亿增加到 2014 年的 4.22 亿,我国位居榜首^[1]。随着工业化的不断发展,我国环境污染日益严重,并影响着人们的身心健康,空气中的颗粒物对人体造成的危害逐渐被大家所重视,其中影响最大者是 PM_{2.5}。本文就细颗粒物对糖尿病的影响机制综述如下。

1 颗粒物的概念

颗粒物是指悬浮于大气中、来源于不同固态和液态颗粒的混合物,其成份复杂。在颗粒物中可以检测出的化学成份包括硫酸盐、硝酸盐、氨、氯化物、微量金属、晶体材料、有机化合物等,可检测出的生物组分包括病毒、细菌、孢子、花粉等。空气中的颗粒污染物按其空气动力学直径可分为粗颗粒物

(PM₁₀)、细颗粒物(PM_{2.5})和超细颗粒物,其中以 PM_{2.5} 对人体的伤害最为严重。PM_{2.5} 主要来源于机动车尾气、工业废气,它不仅能经呼吸道进入肺泡并沉积于肺泡,而且可以经血液循环到达全身各个器官,对人体产生危害。

2 细颗粒物与糖尿病的关系

研究发现,长期暴露于高浓度的 PM_{2.5} 会显著增加 2 型糖尿病的发病风险^[2]。Liu 等^[3]研究表明,大气 PM_{2.5} 暴露增加了我国成人空腹血糖和 HbA_{1c} 的水平。一项对 PM_{2.5} 与糖尿病、哮喘、高血压相关性的研究表明,2 年中 PM_{2.5} 增加 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,糖尿病的发生率增加了 5.34% (95% CI: 2.28% ~ 12.53%),仅考虑糖尿病的发生率,清洁能源使用率低的地区大约为清洁能源使用率高的地区的 7 倍^[4]。一项有关 2 型糖尿病和 PM_{2.5} 关系的队列研究的荟萃分析表明,长期暴露于污染的空气时,空气中的 PM_{2.5} 浓度每增加 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,2 型

糖尿病的发病风险就会增加25%。女性在整个妊娠阶段暴露于污染的空气中,与仅在妊娠早期、妊娠中期暴露于污染的空气中相比更易患妊娠糖尿病^[5]。PM2.5 可能会导致糖尿病并发症。有研究表明,急性颗粒物暴露可诱发酮症酸中毒等急性糖尿病并发症^[6]。寇璐璐等^[7]发现,PM2.5 对2型糖尿病大鼠纤溶系统的影响更为明显,随着PM2.5的浓度增加,血液出现高凝状态,有血栓形成的风险,可能加速糖尿病血管并发症的进程。除此之外,长期暴露于PM2.5中,即使低浓度也会增加糖尿病患者的死亡率^[8]。由此可见空气污染与糖尿病的关系密切。

3 PM2.5 影响糖尿病的机制

3.1 胰岛素抵抗 将KK^{Ay}小鼠暴露于PM2.5,可引起白细胞介素(IL)-6表达显著增加,脂肪组织解耦联蛋白1在棕色脂肪组织表达减少,p38丝裂原活化蛋白激酶信号通路激活,导致脂肪组织的功能异常,伴随着能量代谢降低、氧气消耗及二氧化碳产生减少等,这些改变可能和胰岛素抵抗有关^[9]。Liu等^[10]研究小鼠模型发现,PM2.5暴露导致全身胰岛素抵抗和肝脂质积累,PM2.5通过CC趋化因子受体依赖和非依赖途径调节内脏脂肪组织炎症反应、肝脏脂代谢和骨骼肌葡萄糖的利用,进一步诱导胰岛素抵抗。PM2.5可以减少脂联素和瘦素的分泌,以及脂肪组织中线粒体体积与数量^[11]。脂联素水平降低可以使胰岛素的敏感性降低,增加糖尿病的患病风险。PM2.5还可以引起小鼠白色脂肪组织的沉积和内脏脂肪增多^[12]。

妊娠期PM2.5暴露可以抑制肝细胞增殖以及新生小鼠肝细胞增殖细胞核抗原(PNCA)蛋白的表达,从而影响新生小鼠肝脏发育^[13]。肝脏发育不良直接影响糖原分解与糖异生等糖代谢作用,也会影响胰岛素的作用。

3.2 内皮细胞损伤 暴露于空气污染可使内皮细胞受到损伤,后者是心血管疾病的重要病理基础。阮燕萍等^[14]在评估代谢综合征患者空气污染与内皮功能相关性的研究发现,前15 d PM2.5和PM10每增加10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,充血反应指数分别下降0.87和0.72(P 均 <0.05),然而气体污染物与充血反应指数的相关性,提示颗粒物污染与代谢综合征患者亚急性内皮功能受损相关,后者可能部分解释空气污染所致心血管疾病发生和死亡风险的增加。Schneider等^[15]对22例糖尿病患者进行PM2.5暴露,在最初的24 h内,血管扩张与PM2.5同时减少,

小动脉弹性指数在随后的1 d和3 d降低。这些糖尿病患者内皮功能的下降在有高体重指数、高糖化血红蛋白、低脂联素水平的参与者中更为显著。这些数据表明PM2.5暴露可能会立即引起内皮功能障碍。研究发现,将小鼠暴露于浓缩环境PM2.5中,可诱发小鼠胰岛素抵抗和循环内皮祖细胞数量的减少^[16]。

3.3 氧化应激 PM2.5可导致大量的氧自由基生产,PM2.5可通过肝X受体 α 和固醇调节元件结合蛋白-1c诱导肝细胞脂质堆积,并诱发肝细胞氧化应激^[17]。经PM2.5染毒后细胞内活性氧簇水平升高,活性氧簇可以调控Janus蛋白酪氨酸激酶2、信号转导与转录激活因子3基因表达,介导Janus蛋白酪氨酸激酶/信号转导与转录激活因子信号通路和IL-6等相关细胞因子的产生^[18]。郝明媚等^[19]对大鼠用不同浓度PM2.5进行连续12周的染毒,与对照组比较,仅20 mg/kg PM2.5染毒组大鼠心肌组织谷胱甘肽含量和谷胱甘肽过氧化物酶活力降低,而10和20 mg/kg PM2.5染毒组大鼠心肌组织肿瘤坏死因子- α 蛋白的表达水平及20 mg/kg PM2.5染毒组大鼠心肌组织IL-6蛋白的表达水平均升高,说明大气PM2.5可导致大鼠心肌组织发生氧化应激损伤,其作用机制可能与IL-6和肿瘤坏死因子- α 蛋白表达水平升高有关。另有研究表明,PM2.5造成的血糖升高和脂质沉积会进一步诱导氧化应激^[17, 20]。长期高血糖可使活性氧簇在体内过度表达,活性氧簇可直接损伤 β 细胞,并促进 β 细胞凋亡;活性氧簇还可以诱导解耦联蛋白2表达上调,降低葡萄糖刺激的胰岛素分泌,最终可导致 β 细胞的功能损伤,从而诱发或者加重糖尿病。

3.4 炎症反应 PM2.5对机体造成的毒性已经不仅仅局限于肺,还可以通过炎症反应介导糖尿病的发生与发展。有研究证明,长期生存在PM2.5的环境中,人体内的肿瘤坏死因子- α 、IL-6水平升高^[9]。长期暴露于高浓度PM2.5的交通警察的血液中高敏C反应蛋白及IgG含量增加^[21]。C反应蛋白是全身炎症反应的重要标志物,可以激活核因子- κB ,继而诱导胰岛素抵抗。血液补体C3c与细颗粒物污染密切相关,是糖尿病的独立预测因子,有分析表明,C3c水平较高的女性比C3c水平较低的女性更容易患与颗粒物相关的糖尿病^[22]。研究发现,9 d的PM2.5浓缩环境暴露,使维持控制饮食小鼠的主动脉内皮细胞胰岛素刺激的蛋白激酶B磷酸化水平

降低。这种变化伴随着IL-1 β 的诱导和caspase-1裂解的IL-18和P10亚基的丰度增加,这与炎症途径的激活一致^[16]。此外,在慢性炎症状态下,IL-6、肿瘤坏死因子- α 、C反应蛋白等炎症因子分泌增多,抑制胰岛素受体酪氨酸磷酸化,减弱胰岛素的作用。

4 总结与展望

空气污染对人体健康的影响已经不仅仅局限于肺部疾病,可以对全身造成危害,其中PM_{2.5}的致病机制已经被广泛研究,但是仍有许多毒性通路尚未阐明,尤其针对儿童及妊娠糖尿病的研究更少。目前针对防治空气污染的相关研究很少,对抵御大气细颗粒物危害的研究,将是未来的研究热点。

参 考 文 献

- [1] Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, et al. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants[J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1513-1530. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00618-8.
- [2] Wang B, Xu D, Jing Z, et al. Effect of long-term exposure to air pollution on type 2 diabetes mellitus risk: a systemic review and meta-analysis of cohort studies[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171(5): R173-R182. DOI: 10.1530/EJE-14-0365.
- [3] Liu C, Yang C, Zhao Y, et al. Associations between long-term exposure to ambient particulate air pollution and type 2 diabetes prevalence, blood glucose and glycosylated hemoglobin levels in China[J]. Environ Int, 2016, 92-93: 416-421. DOI: 10.1016/j.envint.2016.03.028.
- [4] Requia WJ, Adams MD, Koutrakis P. Association of PM_{2.5} with diabetes, asthma, and high blood pressure incidence in Canada: a spatiotemporal analysis of the impacts of the energy generation and fuel sales[J]. Sci Total Environ, 2017, 584-585: 1077-1083. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.01.166.
- [5] He D, Wu S, Zhao H, et al. Association between particulate matter 2.5 and diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies[J]. J Diabetes Investig, 2017, 8(5): 687-696. DOI: 10.1111/jdi.12631.
- [6] Dales RE, Cakmak S, Vidal CB, et al. Air pollution and hospitalization for acute complications of diabetes in Chile[J]. Environ Int, 2012, 46: 1-5. DOI: 10.1016/j.envint.2012.05.002.
- [7] 寇璐璐, 康少伟, 刘兰博, 等. 不同浓度可吸入颗粒物对2型糖尿病大鼠凝血纤溶因子的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2015(7): 647-649. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2015.07.017.
- [8] Brook RD, Cakmak S, Turner MC, et al. Long-term fine particulate matter exposure and mortality from diabetes in Canada[J]. Diabetes Care, 2013, 36(10): 3313-3320. DOI: 10.2337/dc12-2189.
- [9] Liu C, Bai Y, Xu X, et al. Exaggerated effects of particulate matter air pollution in genetic type II diabetes mellitus[J]. Part Fibre Toxicol, 2014, 11: 27. DOI: 10.1186/1743-8977-11-27.
- [10] Liu C, Xu X, Bai Y, et al. Air pollution-mediated susceptibility to inflammation and insulin resistance: influence of CCR2 pathways in mice[J]. Environ Health Perspect, 2014, 122(1): 17-26. DOI: 10.1289/ehp.1306841.
- [11] Zheng Z, Xu X, Zhang X, et al. Exposure to ambient particulate matter induces a NASH-like phenotype and impairs hepatic glucose metabolism in an animal model[J]. J Hepatol, 2013, 58(1): 148-154. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.009.
- [12] Mendez R, Zheng Z, Fan Z, et al. Exposure to fine airborne particulate matter induces macrophage infiltration, unfolded protein response, and lipid deposition in white adipose tissue[J]. Am J Transl Res, 2013, 5(2): 224-234.
- [13] 巩艳, 李文燕, 郑昕蕊, 等. 妊娠期大气细颗粒物暴露对新生小鼠肝脏发育的影响[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2016, 25(5): 406-410. DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2016.05.005.
- [14] 阮燕萍, 张磊, 廉慧, 等. 短期空气污染物暴露与代谢综合征患者内皮功能相关性分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(7): 792-796. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2016.07.06.
- [15] Schneider A, Neas L, Herbst MC, et al. Endothelial dysfunction: associations with exposure to ambient fine particles in diabetic individuals[J]. Environ Health Perspect, 2008, 116(12): 1666-1674. DOI: 10.1289/ehp.11666.
- [16] Haberzettl P, McCracken JP, Bhatnagar A, et al. Insulin sensitizers prevent fine particulate matter-induced vascular insulin resistance and changes in endothelial progenitor cell homeostasis[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 310(11): H1423-H1438. DOI: 10.1152/ajpheart.00369.2015.
- [17] 李明, 谢菁菁, 吴彤, 等. PM_{2.5}对肝细胞脂质代谢和氧化应激的影响[J]. 中国当代医药, 2016, 23(9): 9-11.
- [18] 徐贞贞, 张志红, 马晓燕, 等. PM_{2.5}通过氧化应激对人支气管上皮细胞 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 卫生研究, 2015, 44(3): 451-455.
- [19] 郝明媚, 杨娜, 李清钊, 等. 大气颗粒物 PM_{2.5}对大鼠心肌组织氧化损伤及炎症因子蛋白表达的影响[J]. 环境与健康杂志, 2016, 33(7): 569-572. DOI: 10.16241/j.cnki.1001-5914.2016.07.002.
- [20] Chen Z, Salam MT, Toledo-Corral C, et al. Ambient air pollutants have adverse effects on insulin and glucose homeostasis in Mexican Americans[J]. Diabetes Care, 2016, 39(4): 547-554. DOI: 10.2337/dc15-1795.
- [21] Zhao J, Gao Z, Tian Z, et al. The biological effects of individual-level PM_{2.5} exposure on systemic immunity and inflammatory response in traffic policemen[J]. Occup Environ Med, 2013, 70(6): 426-431. DOI: 10.1136/oemed-2012-100864.
- [22] Krämer U, Herder C, Sugiri D, et al. Traffic-related air pollution and incident type 2 diabetes: results from the SALIA cohort study[J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(9): 1273-1279. DOI: 10.1289/ehp.0901689.

(收稿日期: 2017-11-15)