

大鼠砷染毒与糖尿病的相关性

任冬燕¹, 徐梦伟¹, 孙高峰², 谢惠芳¹

摘要:

[目的] 利用SD大鼠探讨砷染毒与糖尿病的关联性。

[方法] 将40只SPF级SD大鼠,随机分为对照组,糖尿病模型组(糖尿病组),亚砷酸钠低、中、高剂量染毒组(低砷组、中砷组、高砷组),每组8只,雌雄各半。对染毒组大鼠连续经口染毒15周,剂量从低到高依次为0.45、2.25、11.25 mg/kg。实验期间每周测定各组大鼠体重;第5周后给糖尿病组大鼠腹腔注射四氧嘧啶建立糖尿病SD大鼠模型。每2周测定1次各组大鼠空腹血糖、尿糖。实验第15周,腹腔麻醉后摘取各组大鼠的心、肝、脾、肺、肾等脏器组织称重;用COD-PAP酶法测定大鼠血样中总胆固醇、三酰甘油,酶标仪直接检测法测定低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇,酶比色法测定糖化血红蛋白,ELISA法测定胰岛素、胰岛素样生长因子-1。

[结果] 实验第15周时,糖尿病组与高砷组大鼠体重低于对照组($P<0.05$),各染毒组与糖尿病组大鼠的体重差异无统计学意义($P>0.05$)。糖尿病组与高砷组大鼠的肝、肾脏脏系数均高于对照组($P<0.05$),高砷组与糖尿病组大鼠的肝脏脏系数差异无统计学意义($P>0.05$)。实验第11、13、15周时高砷组大鼠空腹血糖水平平均高于对照组,第15周时高砷组大鼠尿糖检测结果均为阳性($P<0.05$)。与对照组比较,糖尿病组与各染毒组大鼠总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇和糖化血红蛋白水平明显升高,胰岛素、胰岛素样生长因子-1与高密度脂蛋白胆固醇水平则下降($P<0.05$);高砷组与糖尿病组大鼠的低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、胰岛素、胰岛素样生长因子-1水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。

[结论] 砷染毒SD大鼠血脂代谢异常,血糖水平升高,高砷组大鼠的糖脂代谢指标变化倾向于糖尿病组,提示砷染毒与糖尿病的发生可能相关。

关键词: 砷; 大鼠; 糖尿病; 血糖

引用: 任冬燕, 徐梦伟, 孙高峰, 等. 大鼠砷染毒与糖尿病的相关性[J]. 环境与职业医学, 2018, 35(2): 102-107. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.17602

Association between arsenic exposure and diabetes mellitus in rats REN Dong-yan¹, XU Meng-wei¹, SUN Gao-feng², XIE Hui-fang¹ (1.Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 2.Department of Non-communicable Diseases Prevention and Control, Xinjiang Urumqi Center for Disease Control and Prevention, Urumqi, Xinjiang 830000, China). Address correspondence to XIE Hui-fang, E-mail: xhfworld@sina.com · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

[Objective] To assess the association between arsenic exposure and diabetes mellitus in SD rats.

[Methods] Forty specific-pathogen-free (SPF) SD rats were randomly divided by weight into control group, diabetes mellitus model group (diabetes mellitus group), and low, medium, and high dose arsenic groups, respectively, with eight rats in each group, half male and half female. The arsenic groups were continuously orally treated with sodium arsenite at 0.45, 2.25, and 11.25 mg/kg, respectively, for 15 weeks. During the experiment, the body weight was measured weekly. After 5 weeks of experiment, intraperitoneal injection of alloxan was given to the rats labelled as diabetes mellitus model. Fasting blood glucose and urine glucose were determined once every two weeks. After 15 weeks of experiment, the rats received intraperitoneal anesthesia to collect and weigh heart, liver,

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 新疆维吾尔自治区自然科学基金(编号: 2015211C018)

[作者简介] 任冬燕(1990—),女,硕士生;研究方向:环境与健康;E-mail: 763396646@qq.com

[通信作者] 谢惠芳, E-mail: xhfworld@sina.com

[作者单位] 1.新疆医科大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学教研室,新疆 乌鲁木齐 830011; 2.新疆乌鲁木齐市疾病预防控制中心慢性非传染性疾病防治科,新疆 乌鲁木齐 830000

spleen, lung, and kidney. Total cholesterol and triglyceride in rat blood samples were determined by COD-PAP method; low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol by direct detection using microplate reader; glycosylated hemoglobin by enzyme colorimetric assay; insulin and insulin-like growth factor-1 by ELISA.

[Results] In week 15 of the experiment, the weights of the diabetes mellitus group and the high arsenic group were lower than that of the control group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in weight between the arsenic groups and the diabetes mellitus group ($P > 0.05$). The organ coefficients of liver and kidney of the diabetes mellitus group and the high arsenic group were higher than those of the control group ($P < 0.05$), but no difference in liver's organ coefficient was observed between the high arsenic group and the diabetes mellitus group ($P > 0.05$). The average levels of fasting blood glucose of the high arsenic group in week 11, 13, and 15 were higher than those of the control group, and in week 15 positive results for urine glucose were detected in the high arsenic group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, and glycosylated hemoglobin were significantly increased, whereas insulin, insulin-like growth factor-1, and high-density lipoprotein cholesterol decreased in the diabetes mellitus group and the arsenic groups ($P < 0.05$). There were no differences in the levels of low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, insulin, and insulin-like growth factor-1 between the high arsenic group and the diabetes mellitus group ($P > 0.05$).

[Conclusion] Abnormal lipid metabolism and elevated blood glucose are observed in the SD rats exposed to arsenic. The change of glycolipid metabolism index of the high arsenic group is similar to that of the diabetes mellitus group, suggesting that arsenic exposure may be closely related to the occurrence of diabetes.

Keywords: arsenic; rat; diabetes mellitus; blood glucose

Citation: REN Dong-yan, XU Meng-wei, SUN Gao-feng, et al. Association between arsenic exposure and diabetes mellitus in rats[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2018, 35(2): 102-107. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.17602

全球有数亿人口遭受砷及其化合物的危害。研究发现,高砷地区人群糖尿病发病率明显高于正常人群,且随着砷化物暴露水平与时间的增加,糖尿病的发病率随之升高,提示砷与糖尿病关系密切^[1]。糖尿病是一种慢性代谢性疾病,严重危害人类健康,预防和控制糖尿病已成为亟待解决的问题。虽然大量的流行病学^[2-4]和体外实验^[5]资料显示砷中毒是糖尿病发病率增加的危险因素,但是二者之间的关联尚存有争议^[6-7]。本次实验模拟人群饮水性砷暴露情况,观察不同剂量亚砷酸钠染毒后,SD大鼠体重、血糖及血脂代谢水平变化情况,为进一步探索砷染毒与糖尿病的关联提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试剂及仪器 亚砷酸钠(山东西亚化学工业有限公司,中国),四氧嘧啶(Sigma,美国),水合氯醛(天津福晨化学试剂有限公司,中国),45%高脂饲料(北京华阜康生物科技有限公司,中国),尿糖试纸(高尔宝,中国),JPS-5型血糖仪及配套血糖试纸(怡成,中国),总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、糖化血

蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)试剂盒(南京建成生物工程研究所,中国),胰岛素、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、ELISA试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技有限公司,中国)。

1.1.2 实验对象 SPF级SD大鼠40只,雌雄各半,体重(78.8 ± 5.1)g(由新疆医科大学医学实验动物中心提供,许可证号SCXK(新)2011-0004)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组 经1周适应期饲养,将实验动物按体重随机分为对照组,糖尿病模型组(糖尿病组),亚砷酸钠低、中、高剂量染毒组(低砷组、中砷组、高砷组),每组8只,雌雄各半。

1.2.2 亚砷酸钠染毒 采用霍恩氏法测得大鼠经口半数致死量(LD_{50})为45 mg/kg,以 LD_{50} 的1/4、1/20和1/100确定亚砷酸钠高、中、低染毒剂量,分别为11.25、2.25、0.45 mg/kg。染毒组饮用不同剂量的含砷水(根据大鼠体重与实际饮水量进行配制,亚砷酸钠(mg)=染毒剂量(mg/kg)×体重(g)/实际饮水量(mL)×给水量(mL),自由进食;对照组自由饮水(蒸馏水)及进食。连续染毒15周,染毒期间每周记录动物体重、饮水及进食量。

1.2.3 建立SD大鼠糖尿病模型 大鼠自由饮水并食用高脂饲料。正式实验5周后,记录体重并腹腔注射四氧嘧啶水溶液(分2次给药,第一次120 mg/kg,24 h

后 100 mg/kg)。注射前测空腹血糖,注射后第 3、7 天测空腹血糖,空腹血糖维持在 11.1 mmol/L 上为造模成功。造模不成功者,再补注四氧嘧啶水溶液(给药方式和剂量同前)。

1.2.4 实验指标测定 正式实验 5 周后,每隔 2 周测定一次大鼠血糖、尿糖。用血糖仪配套的采血针于大鼠尾部刺扎出血,用血糖试纸取血测定血糖。利用代谢笼收集大鼠尿液至离心管,用尿糖试纸测定尿糖。血糖值在血糖仪上直接读取数值,尿糖根据试纸的颜色反应判断为-、±、1+、≥ 2+(包括 2+、3+、4+)。持续砷暴露 15 周后以质量浓度 10% 的水合氯醛(0.3 mL/100 g 以每 100 g 体重计)腹腔注射麻醉,采取腹主动脉血 3.0 mL,迅速摘取各组织,计算心、肝、脾、肺、肾等脏器的脏器系数,并将血样按需求离心分装于-80℃保存,用 COD-PAP 酶法测定大鼠血样中 TC、TG,酶标仪直接检测法测定 LDL-C、HDL-C,酶比色法测定 HbA1c,ELISA 法测定血清胰岛素、IGF-1。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐时采用单因素方差分析,进一步进行组间两两比较时,采用 Dunnett-*t*(LSD-*t* 检验);方差不齐及等级资料采用非参数秩和检验。各指标之间相关性分析采用 Spearman 等级相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 大鼠一般情况及体重的变化

实验期间,对照组大鼠生长良好,饮水、进食及活动均正常,毛发洁净、光亮、柔顺。同对照组比,高砷组大鼠饮水量、进食量明显减少,毛发干枯、暗沉、易脱落,精神状态不佳,行动迟缓,易激惹且伴有互相抓咬等异常,同时大鼠掌跖出现不同程度的色素沉着,皮肤角化。实验结束前 1 天,高砷组大鼠死亡 1 只。糖尿病组大鼠自注射四氧嘧啶 1 周后出现多饮、多食、多尿、体重下降等明显糖尿病症状,有 6 只大鼠空腹血糖高于 11.1 mmol/L,成模率 75%。且精神萎靡,倦怠嗜睡,反应迟钝,群体扎堆,毛发干枯无光,尾巴淤紫。

实验第 15 周时,各组大鼠体重差异有统计学意义($P<0.05$),其中糖尿病组与高砷组大鼠体重低于对照组($P<0.05$);各染毒组与糖尿病组大鼠的体重差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 不同时间点各组大鼠体重的变化($g, \bar{x} \pm s$)

Table 1 The change of weight of rats in each group at different time points

组别 Group	例数 <i>n</i>	染毒前 Before exposure	第 5 周 Week 5	第 10 周 Week 10	第 15 周 Week 15
对照组 Control	8	99.1 ± 7.4	288.8 ± 46.1	363.2 ± 77.7	429.6 ± 101.0
糖尿病组 Diabetes mellitus	6	96.1 ± 7.1	271.6 ± 42.3	331.3 ± 91.9	326.4 ± 72.6 ^a
低砷组 Low arsenic	8	100.3 ± 6.2	273.2 ± 39.4	364.9 ± 81.7	418.4 ± 104.4 ^{b,c}
中砷组 Medium arsenic	8	98.7 ± 6.2	272.6 ± 52.9	346.2 ± 91.7	373.4 ± 107.8 ^c
高砷组 High arsenic	7	98.4 ± 6.6	262.6 ± 40.3	288.5 ± 49.0	303.8 ± 63.78 ^{a,c}
<i>H</i>		1.474	1.571	4.517	10.460
<i>P</i>		0.831	0.814	0.341	0.033

[注] a: 与对照组比较, $P<0.05$; b: 与高砷组比较, $P<0.05$; c: 与糖尿病组比较, $P>0.05$ 。

[Note] a: Compared with the control group, $P<0.05$; b: Compared with the high arsenic group, $P<0.05$; c: Compared with the diabetes mellitus group, $P>0.05$.

2.2 大鼠脏器系数的变化

随着染毒剂量增加,大鼠的肝、肾脏脏器系数均呈上升趋势。糖尿病组与高砷组大鼠的肝、肾脏脏器系数高于对照组($P<0.05$);高砷组与糖尿病组大鼠的肝脏脏器系数差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠脏器系数的比较($\%, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of organ coefficients of rats in each group

组别 Group	例数 <i>n</i>	脏器系数 Organ coefficient				
		心 Heart	肺 Lung	肾 Kidney	脾 Spleen	肝 Liver
对照组 Control	8	0.36 ± 0.05	0.63 ± 0.13	0.73 ± 0.07	0.20 ± 0.02	2.66 ± 0.19
糖尿病组 Diabetes mellitus	6	0.41 ± 0.10	0.84 ± 0.18	1.04 ± 0.12 ^a	0.26 ± 0.09	3.69 ± 0.51 ^a
低砷组 Low arsenic	8	0.35 ± 0.03	0.65 ± 0.10	0.78 ± 0.08 ^b	0.20 ± 0.04	2.55 ± 0.13 ^b
中砷组 Medium arsenic	8	0.34 ± 0.04	0.68 ± 0.12	0.79 ± 0.03 ^b	0.21 ± 0.03	2.60 ± 0.23 ^b
高砷组 High arsenic	7	0.33 ± 0.03	0.76 ± 0.18	0.91 ± 0.11 ^a	0.21 ± 0.02	3.31 ± 0.53 ^{a,c}
<i>H</i>		6.040	6.679	24.063	3.738	20.826
<i>P</i>		0.196	0.154	<0.001	0.443	<0.001

[注] a: 与对照组比较, $P<0.05$; b: 与高砷组比较, $P<0.05$; c: 与糖尿病组比较, $P>0.05$ 。

[Note] a: Compared with the control group, $P<0.05$; b: Compared with the high arsenic group, $P<0.05$; c: Compared with the diabetes mellitus group, $P>0.05$.

2.3 大鼠不同时间点空腹血糖的变化

糖尿病组大鼠空腹血糖在第7、9、11、13、15周时均明显高于对照组($P<0.05$)。实验第11、13、15周时高砷组大鼠空腹血糖水平高于对照组,第15周时中砷组大鼠空腹血糖水平也高于对照组($P<0.05$)。见表3。

表3 不同时间点各组大鼠空腹血糖的变化 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
Table 3 Changes of fasting blood glucose in rats at different time points

组别 (Group)	例数 (n)	第5周 (Week 5)	第7周 (Week 7)	第9周 (Week 9)	第11周 (Week 11)	第13周 (Week 13)	第15周 (Week 15)
对照组 (Control)	8	3.98 ± 0.57	6.31 ± 0.35	4.96 ± 0.47	4.30 ± 0.65	4.80 ± 0.42	4.40 ± 0.40
糖尿病组 (Diabetes mellitus)	6	3.97 ± 0.62	17.55 ± 2.90 ^a	20.02 ± 6.72 ^a	18.95 ± 3.42 ^a	18.60 ± 8.11 ^a	17.82 ± 2.26 ^a
低砷组 (Low arsenic)	8	4.06 ± 1.03	6.43 ± 0.77	5.16 ± 0.59	4.71 ± 0.39 ^b	4.79 ± 0.49 ^b	5.38 ± 0.85 ^b
中砷组 (Medium arsenic)	8	4.98 ± 1.02	6.26 ± 0.83	4.75 ± 0.64	4.71 ± 0.44 ^b	4.44 ± 0.44 ^b	5.39 ± 0.78 ^{ab}
高砷组 (High arsenic)	7	4.77 ± 1.08	6.51 ± 0.67	5.04 ± 0.72	5.83 ± 1.13 ^a	6.01 ± 0.67 ^a	6.46 ± 0.78 ^a
H		6.346	17.062	16.446	22.719	24.892	27.045
P		0.175	0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

[注] a: 与对照组比较, $P<0.05$; b: 与高砷组比较, $P<0.05$ 。
[Note] a: Compared with the control group, $P<0.05$; b: Compared with the high arsenic group, $P<0.05$.

2.4 大鼠尿糖变化

实验第5周时, 各组大鼠尿糖检测结果均为阴性, 经秩和检验无统计学意义 ($H=0, P=1.000$); 实验第15周时, 高砷组大鼠血糖检测结果均为阳性, 经秩和检验有统计学意义 ($H=33.040, P<0.001$)。见表4。

2.5 大鼠代谢相关生化指标测定结果比较

实验第15周时, 与对照组比较, 糖尿病组与各染毒组大鼠血清TC、TG、LDL-C和HbA1c水平更高($P<0.05$), 胰岛素、IGF-1与HDL-C的水平更低($P<0.05$); 高砷组与糖尿病组大鼠的LDL-C、HDL-C、胰岛素、IGF-1水平差异无统计学意义($P>0.05$)。与糖尿病组比较, 各染毒组TC、TG、空腹血糖、HbA1c水平更低($P<0.05$); 低砷和高砷组的LDL-C水平更低、IFG-1和胰岛素水平更高($P<0.05$)。见表5。分别对糖尿病组及染砷组大鼠的空腹血糖与HbA1c、胰岛素、IGF-1进行相关性分析, 未发现存在相关性。

表4 不同时间点各组大鼠尿糖的变化 (n)
Table 4 Changes of urine glucose in rats at different time points

组别 (Group)	第5周 (Week 5)				第15周 (Week 15)			
	-	±	1+	≥2+	-	±	1+	≥2+
对照组 (Control)	8	0	0	0	8	0	0	0
糖尿病组 (Diabetes mellitus)	6	0	0	0	0	0	0	6
低砷组 (Low arsenic)	8	0	0	0	8	0	0	0
中砷组 (Medium arsenic)	8	0	0	0	4	4	0	0
高砷组 (High arsenic)	7	0	0	0	0	0	7	0
H	0				33.040			
P	1.000				<0.001			

表5 第15周时各组大鼠代谢相关生化指标测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison of biochemical indicators in rats of each group in week 15

生化指标 Biochemical indicators	对照组 (n=8) Control	糖尿病组 (n=6) Diabetes mellitus	低砷组 (n=8) Low arsenic	中砷组 (n=8) Medium arsenic	高砷组 (n=7) High arsenic	F/H	P
总胆固醇 (mmol/L) Total cholesterol	0.61 ± 0.15	1.68 ± 0.29 ^a	0.97 ± 0.23 ^{abd}	0.98 ± 0.12 ^{abd}	1.31 ± 0.14 ^{ad}	31.27	<0.001
三酰甘油 (mmol/L) Triglyceride	0.37 ± 0.03	0.54 ± 0.09 ^a	0.39 ± 0.03 ^{bd}	0.40 ± 0.02 ^{bd}	0.46 ± 0.07 ^{ad}	13.63	<0.001
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L) Low-density lipoprotein cholesterol	0.64 ± 0.16	0.85 ± 0.14 ^a	0.67 ± 0.15 ^d	0.69 ± 0.07 ^d	0.80 ± 0.13 ^{ac}	3.11	0.029
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L) High-density lipoprotein cholesterol	1.19 ± 0.39	0.77 ± 0.17 ^a	0.94 ± 0.21 ^{ac}	0.80 ± 0.21 ^{ac}	0.79 ± 0.12 ^{ac}	4.01	0.010
胰岛素样生长因子-1 (pg/mL) Insulin-like growth factor-1	636.43 ± 40.11	362.60 ± 31.87 ^a	535.31 ± 29.08 ^{abd}	494.45 ± 39.89 ^{abd}	330.12 ± 37.01 ^{ac}	88.76	<0.001
胰岛素 (ng/mL) Insulin	4.49 ± 0.20	2.92 ± 0.12 ^a	3.98 ± 0.28 ^{abd}	3.38 ± 0.19 ^{abd}	3.04 ± 0.11 ^{ac}	81.12	<0.001
空腹血糖 (mmol/L) Fasting blood glucose	4.40 ± 0.40	17.82 ± 2.26 ^a	5.38 ± 0.85 ^{bd}	5.39 ± 0.78 ^{abd}	6.46 ± 0.78 ^{ad}	27.05	<0.001
糖化血红蛋白 (%) Glycosylated hemoglobin	3.55 ± 0.01	8.50 ± 0.56 ^a	4.35 ± 0.64 ^{abd}	4.76 ± 0.37 ^{abd}	5.86 ± 0.26 ^{ad}	32.00	<0.001

[注] a: 与对照组比较, $P<0.05$; b: 与高砷组比较, $P<0.05$; c: 与糖尿病组比较, $P>0.05$; d: 与糖尿病组比较, $P<0.05$ 。
[Note] a: Compared with the control group, $P<0.05$; b: Compared with the high arsenic group, $P<0.05$; c: Compared with the diabetes mellitus group, $P>0.05$; d: Compared with the diabetes mellitus group, $P<0.05$.

3 讨论

砷是广泛分布于自然界中的有毒类金属,经饮水摄入砷是砷接触人群的主要暴露途径,饮用高砷水导致的健康问题是备受关注的公共卫生热点。一项动物实验发现,高砷暴露能够使db/db小鼠的空腹血糖水平明显高于对照组,胰岛素水平则明显降低,导致db/db小鼠胰岛 β 细胞功能障碍,认为砷是糖尿病发生的环境危险因素^[8]。孟加拉国^[4]、美国^[2]等地的流行病学资料同样显示环境砷与糖尿病的发生关联密切。对于砷能够导致糖尿病发生的研究日益受到关注,但研究结果间存在不一致性。

本实验结果发现,实验第15周时,染毒组大鼠均出现明显毒作用表现^[9],与同时期对照组相比,中、高砷组大鼠均有不同程度体重减轻现象。随着染毒剂量的升高,染毒组大鼠的肝、肾脏脏系数亦随之升高,提示大鼠的肝脏和肾脏可能发生了一定程度的损伤。表明建立砷中毒大鼠模型成功。此外,采用多次给药法^[10-11]建立的四氧嘧啶糖尿病大鼠模型出现明显的高血糖、高尿糖和“三多一少”糖尿病症状,说明建立糖尿病大鼠模型成功。

为全面判断大鼠的血糖水平及糖尿病患病或葡萄糖耐量的异常情况,本实验联合检测了大鼠的血糖、尿糖与HbA1c水平。尿糖阳性是一种初步筛查糖尿病疾病的诊断方式^[12]。血糖检测准确度高,是糖尿病诊断的“金标准”,同时血糖水平是反映胰岛素分泌和作用最简单、迅捷、可靠的指标,直接反映胰岛 β 细胞功能^[13]。但空腹血糖仅可反映血糖的即时变化,缺乏对糖尿病患者近期血糖控制的整体反映。HbA1c能反映过去1~2个月的平均血糖值^[14],2010年美国糖尿病协会认为HbA1c $\geq 6.5\%$ 即可诊断为糖尿病。本实验结果发现,在实验第15周时,高砷组大鼠尿糖检测结果为阳性,中砷、高砷组大鼠空腹血糖及各染毒组HbA1c水平均高于对照组,表明染毒组大鼠血糖、HbA1c水平随着染毒时间增加而升高,砷能够影响机体的糖代谢。但与糖尿病组相比,染毒组大鼠的空腹血糖水平更低,HbA1c水平更高,说明砷仅是促使血糖水平升高,尚无法确定砷是糖尿病发生的危险因素。

砷中毒不仅影响机体糖代谢水平,同时也会造成脂质代谢紊乱,出现血脂异常。血脂异常是糖尿病及其并发症的重要危险因素,主要表现为TC、TG、LDL-C水平上升,HDL-C水平降低。本实验结果显示,

与对照组相比,染毒组大鼠体内TC、TG、LDL-C水平不断上升,而HDL-C水平则下降,提示染毒组大鼠可能出现脂质代谢异常。高砷组LDL-C、HDL-C水平与糖尿病组相比差异无统计学意义,提示砷引起的脂代谢紊乱与糖尿病脂代谢紊乱相似。胰岛素是机体内唯一的降血糖激素,参与调节糖代谢并控制血糖水平。正常机体通过胰岛素作用,血糖会逐渐下降至正常水平,HbA1c也会相应下降。IGF-1能够促进生长发育及促进物质代谢,在与胰岛素受体结合后,刺激葡萄糖在脂肪和肌肉等细胞中的转运,抑制肝糖原输出、降低血糖。本实验结果显示,与对照组相比,染毒组大鼠胰岛素、IGF-1水平下降,高砷组大鼠胰岛素、IGF-1与糖尿病组比较差异无统计学意义,提示染毒组大鼠糖代谢水平逐渐倾向于糖尿病组糖代谢水平。

糖尿病是由于胰岛素分泌相对或绝对不足引起的一种严重慢性代谢性疾病,研究显示砷导致糖尿病的主要机制可能是通过破坏胰岛 β 细胞功能导致机体胰岛素分泌异常^[15]。本实验结果显示,染毒组大鼠胰岛素分泌相对减少,提示砷进入机体后可能导致葡萄糖的利用下降,同时血脂代谢异常又可促使糖代谢紊乱,形成恶性循环,最终导致砷染毒大鼠糖脂代谢失衡。

此次研究结果尚不能确定砷与糖尿病的因果关系。但是,随着时间与染毒剂量的增加,染毒组大鼠血糖水平逐渐升高,血脂代谢出现异常,高砷组大鼠糖脂代谢指标接近于糖尿病组大鼠,这提示砷染毒与糖尿病的发生发展可能有密切关联。建议在保证大鼠存活率的前提下延长染毒时间,以更准确地探究砷与糖尿病的关联。

参考文献

- [1] ISLAM R, KHAN I, HASSAN SN, et al. Association between type 2 diabetes and chronic arsenic exposure in drinking water: A cross sectional study in Bangladesh[J]. Environ Health, 2012, 11(1): 38.
- [2] PENG Q, HARLOW SD, PARK SK. Urinary arsenic and insulin resistance in US adolescents[J]. Int J Hyg Environ Health, 2015, 218(4): 407-413.
- [3] SUNG TC, HUANG JW, GUO HR. Association between arsenic exposure and diabetes: a meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 368087.
- [4] PAN WC, SEOW WJ, KILE ML, et al. Association of low to moderate levels of arsenic exposure with risk of type 2 diabetes

- in Bangladesh[J]. Am J Epidemiol, 2013, 178(10): 1563-1570.
- [5] 姚晓峰, 王方芳, 姜丽平, 等. 两种砷化物诱导胰岛细胞的凋亡[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(51): 8286-8291.
- [6] HUANG JW, CHENG YY, SUNG TC, et al. Association between arsenic exposure and diabetes mellitus in Cambodia[J]. Biomed Res Int. 2014, 2014: 683124.
- [7] SRIPAORAVA K, SIRIWONG W, PAVITTRANON S, et al. Environmental arsenic exposure and risk of diabetes type 2 in Ron Phibun subdistrict, Nakhon Si Thammarat Province, Thailand: unmatched and matched case-control studies[J]. Risk Manag Healthc Policy, 2017, 11(10): 41-48.
- [8] LIU S, GUO X, WU B, et al. Arsenic induces diabetic effects through beta-cell dysfunction and increased gluconeogenesis in mice[J]. Sci Rep, 2014, 4: 6894.
- [9] 周尚, 刘晓峰, 关怀, 等. 孕期/哺乳期砷暴露对子鼠心、肝、脾、肾发育的影响[J]. 环境与职业医学, 2015, 32(2): 146-150.
- [10] 梁沛余, 尹磊晶, 华欠桑多, 等. 多次给药法建立四氧嘧啶糖尿病大鼠模型的研究[J]. 青海医学院学报, 2015, 36(4): 276-279.
- [11] 庞燕. 大鼠糖尿病模型的建立[J]. 四川解剖学杂志, 2009, 17(2): 23-25, 30.
- [12] 廉玉兰. 分析血糖与尿糖检验在糖尿病诊断中的临床应用[J]. 糖尿病新世界, 2015(13): 69-70.
- [13] 袁花. 血糖检验和尿糖检验在糖尿病患者中的临床价值研究[J]. 临床医学研究与实践, 2017(3): 22, 24.
- [14] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [15] 王瑞, 张冰荫, 李莉, 等. 亚砷酸钠对NIT-1细胞胰岛素合成与分泌的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(10): 779-782.
- (收稿日期: 2017-07-19; 录用日期: 2017-12-21)
(英文编辑: 汪源; 编辑: 陶黎纳; 校对: 王晓宇)

【告知栏】

2018年《环境与职业医学》重点选题征稿启事

为了提高稿件质量, 缩短发表时滞, 更好地为广大读者、作者服务, 《环境与职业医学》杂志现就2018年重点选题征稿。所有重点选题来稿, 经评审录用后均优先发表。

重点选题:

1. 气候变化与健康;
2. 环境危害因素对妇女儿童的健康影响;
3. 环境水污染与健康危害;
4. 低剂量化学性职业或环境危害因素暴露的健康危害;
5. 物理因素(噪声、视屏、作业负荷, 等)暴露的健康危害;
6. 职业人群心理健康现状、影响因素(遗传与环境)、干预方法;
7. 粉尘致肺纤维化、尘肺的作用机制、防治措施;
8. 职业安全与伤害;
9. 饮用水的安全性及其保障;
10. 微量元素的营养与安全。

投稿邮箱: www.jeom.org。

请于稿件内注明: 2018重点选题-选题序号

欢迎投稿!