综述
Review

大气细颗粒物暴露引起糖代谢异常的分子机制研究进展

王婉君，李周洲，徐燕意

复旦大学公共卫生学院环境卫生学教研室，上海 200032

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.19670

摘要：

近年来，空气污染对人体健康的危害日益受到众多研究学者的密切关注。大气细颗粒物（fine particulate matter，$PM_{2.5}$）是指空气动力学直径小于或等于 2.5 μm 的颗粒物，这些颗粒物由于粒径小，可被吸入下呼吸道甚至进入肺泡，进而引发众多不良健康效应。大量的流行病学研究表明 $PM_{2.5}$ 暴露是糖尿病的高危因素。糖尿病是一类在遗传因素和环境因素相互作用下，以胰岛素抵抗或胰岛素分泌不足为主要特征的慢性代谢性疾病，我国的糖尿病患病率已经从 1990 年的 3.3% 上升到 2016 年的 6.6%，目前患者人数居世界首位，形势十分严峻。基于大气 $PM_{2.5}$ 引发糖代谢异常的生物学机制尚未清楚，本综述对近几年大气细颗粒物导致糖代谢异常的发生发展分子机制进行总结，包括炎症反应、氧化应激、内质网应激、核因子 -κB（NF-κB）信号通路的激活等机制，还对肠道微生物相关的机制，特别是微生物代谢产物短链脂肪酸、胆汁酸代谢、内毒素代谢和肠黏膜通透性的改变等作用通路在糖代谢过程中的介导作用，进行详细的论述，希望能为 $PM_{2.5}$ 暴露所引发的糖代谢异常的新干预方法及措施的提出与建立提供科学依据。

关键词：大气细颗粒物；糖代谢异常；肠道微生物；分子机制

Advances on mechanisms of abnormal glucose metabolism induced by ambient fine particulate matters

WANG Wan-jun, LI Zhou-zhou, XU Yan-yi (Department of Environmental Health, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract:

Recently, the adverse health effects of air pollution have become increasingly concerned. Ambient fine particulate matters (with aerodynamic diameter ⩽ 2.5 μm, $PM_{2.5}$) can deposit in the lower airway, and even enter the pulmonary alveoli, causing multiple adverse health effects. A large number of epidemiological studies have indicated that ambient $PM_{2.5}$ exposure is a crucial risk factor for diabetes. Diabetes is a chronic metabolic disease characterized by insulin resistance and/or insufficient insulin secretion under genetic and environmental interactions. The morbidity of diabetes in China has increased dramatically from 3.3% in 1990 to 6.6% in 2016, and the situation is serious with diabetes patients ranking the first place in the world. Since the underlying biological mechanisms are not fully elucidated, this review summarized recent research on the potential mechanisms of ambient $PM_{2.5}$-induced abnormal glucose metabolism. In addition to inflammation reaction, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and activation of nuclear factor κB (NF-κB) signaling pathway, gut microbiota-related pathways, especially the mediation roles of microbial metabolic products such as short chain fatty acids, bile acid metabolism, endotoxin metabolism, and change of intestinal permeability were also discussed in detail, aiming to provide scientific evidence for the propose and establishment of novel intervention methods and measures against abnormal glucose metabolism induced by $PM_{2.5}$.

Keywords: fine particulate matter; abnormal glucose metabolism; gut microbiota; molecular mechanism

2016 年全球疾病负担研究结果表明，糖尿病位于全球前十位死亡原因的第 7 位[1]，是全球主要致死原因之一，也是目前我国所面临的严峻的公共卫生挑战。我国糖尿病的患病率从 1990 年的 3.3% 上升至 2016 年的 6.6%，目前患病人数居世界首位[2]。在遗传、生活习惯、环境等因素作用下，糖尿病是一种以

基金项目
上海市科委项目（19DZ1204600）

作者简介
共同第一作者。
王婉君（1993—），女，硕士；
E-mail：16211020017@fudan.edu.cn
李周洲（1994—），女，硕士生；
E-mail：18211020069@fudan.edu.cn

通信作者
徐燕意，E-mail：yanyi_xu@fudan.edu.cn

利益冲突 无申报
收稿日期 2019-09-27
录用日期 2020-02-11

文章编号 2095-9982(2020)04-0397-09
中图分类号 R122.7
文献标志码 A

▸引用
王婉君，李周洲，徐燕意 . 大气细颗粒物暴露引起糖代谢异常的分子机制研究进展 [J] . 环境与职业医学，2020，37（4）：397-405.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19670

Funding
This study was funded.

Correspondence to
XU Yan-yi, E-mail: yanyi_xu@fudan.edu.cn

Competing interests None declared
Received 2019-09-27
Accepted 2020-02-11

▸To cite
WANG Wan-jun, LI Zhou-zhou, XU Yan-yi. Advances on mechanisms of abnormal glucose metabolism induced by ambient fine particulate matters[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(4): 397-405.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19670

胰岛素抵抗或胰岛素分泌不足为主要特征的慢性代谢性疾病，其中95%患者为2型糖尿病[3-4]。对糖尿病发生发展机制和危险因素的研究，将为制定糖尿病的防治干预方案提供科学依据。

$PM_{2.5}$是指空气动力学直径小于或等于2.5 μm的颗粒物，其对人群健康的危害，近年来日益受到众多研究学者的关注。研究表明，$PM_{2.5}$可进入下呼吸道甚至肺泡，从而引起肺内炎症及其他各种不良健康效应[5-6]。2019年环境监测中心每月发布的《全国城市空气质量报告》表明，我国大部分地区，特别是在冬季，仍普遍存在严重的$PM_{2.5}$污染问题。因此，除采取积极有效的措施降低$PM_{2.5}$污染水平以外，探索$PM_{2.5}$暴露导致各类不良健康效应的发生发展机制，将为未来相关疾病干预提供科学依据。大量流行病学研究表明，糖尿病的主要危险因素之一是$PM_{2.5}$[5]。如Eze等[7]估算了1990—2000年间SAPALDIA队列（Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adult，SAPALDIA）中6 392名研究对象的可吸入颗粒物（inhalable particulate matter，PM_{10}）和NO_2的暴露浓度，并采用混合logistic回归模型发现，PM_{10}和NO_2的暴露与糖尿病患病率呈正相关，比值比（odds ratio，*OR*）及其95%可信区间（confidence interval，*CI*）分别为1.40（1.17，1.67）和1.19（1.03，1.38）。另一项以居住在洛杉矶的非裔美国女性为对象的研究表明[8]，$PM_{2.5}$和NO_x的联合暴露或NO_x暴露均可使2型糖尿病的发病率升高，且有统计学意义。在我国，1998—2001年间在香港建立了我国老年健康队列（Elderly Health Service，EHS），以61 477名老年人为研究对象，经logistic回归和时间依赖性COX回归分析表明$PM_{2.5}$浓度每升高3.2 $\mu g \cdot m^{-3}$，相应糖尿病发病的*OR*和风险比（hazard ratio，HR）及其95%*CI*分别为1.06（1.01~1.11）和1.15（1.05~1.25）[9]。另外，美国[10]、德国[11]、加拿大[12]等地的生态学和队列研究均表明，长期暴露于空气污染可增加糖尿病的发病风险。

在毒理学研究方面，2009年Sun等[13]观察到$PM_{2.5}$慢性暴露可引起小鼠胰岛素抵抗及一系列信号通路异常，包括内皮细胞中蛋白酶B（protein kinase B，PkB/Akt）和内皮型一氧化氮合成酶磷酸化降低、蛋白激酶C表达增加等。随后，Yan等[14]观察到$PM_{2.5}$滴注6周可明显促进高脂饮食大鼠的胰岛素抵抗，但正常饮食组大鼠则未受到$PM_{2.5}$暴露的影响。毒理学研究与流行病学研究结果的一致性，也为深入探索其内在机制提供条件。除了炎症反应、氧化应激、内质网应激、核因子-κB（NF-κB）信号通路的激活等之外，近年来越来越多的研究表明肠道菌群在糖稳态的调节中可能起着至关重要的作用[15]。人类肠道内驻扎着数千亿计的微生物，约是人体真核细胞数量的10倍左右，而其所含有的基因数目可达人体基因组数目的100倍[16-17]，大量的微生物共同协作维持人体健康。当人体内环境发生变化时，肠道微生态被破坏而出现菌群失调，进而可能导致一系列相关疾病的发生。近年来，快速发展的二代测序技术极大地推动了肠道微生物组学的研究，已发现在多种疾病的发生发展中肠道微生物起了重要作用[15]。同时，有关肠道微生物组在糖尿病的发生发展作用的研究也取得了很大的进展。肠道微生物与糖尿病之间的紧密联系，使得肠道微生物组学成为空气污染引发糖代谢机制学的新兴研究方向。

本综述将总结近年内有关$PM_{2.5}$暴露所引发的糖代谢异常的可能机制研究，希望能为未来$PM_{2.5}$暴露所引发的糖代谢异常的新干预方法及措施的提出与建立提供科学依据。

1 胰岛素敏感组织炎症

大量研究表明，胰岛素敏感组织（脂肪、肝脏、骨骼肌以及心血管内皮）炎症可能是胰岛素抵抗的病理基础[18]。根据功能和形态，哺乳动物的脂肪组织可分为白色和棕色脂肪组织，其中白色脂肪主要负责储存能量和分泌脂肪细胞因子，而棕色脂肪则主要通过脂肪酸的代谢供给机体能量[19]。脂肪组织炎症，特别是白色脂肪组织炎症与胰岛素抵抗密切相关[20]。Sun等[13]发现$PM_{2.5}$暴露可加重高脂饮食诱导的小鼠胰岛素抵抗，引起脂肪组织蓄积，使脂肪细胞中的促炎因子，如肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor，TNFα）、白介素-6（interleukin-6，IL-6）等表达升高以及抗炎因子，如白介素-10（interleukin-10，IL-10）等表达降低。此外，该研究也表明长期$PM_{2.5}$暴露可引起非高脂饮食小鼠全身胰岛素抵抗和脂肪组织炎症。最近有人群研究表明棕色脂肪可减弱胰岛素抵抗[21-22]，而$PM_{2.5}$暴露可使棕色脂肪组织炎症因子表达升高，解偶联蛋白1（uncoupling protein-1，UCP-1）蛋白水平下降并使棕色脂肪细胞“白色化”[22]。另外，研究表明$PM_{2.5}$暴露可能引起肝组织（胰岛素受体分布的主要器官）炎症，使胰岛素信号紊乱，肝糖原储备能力降

低，肝组织脂肪蓄积增多，最终发展为糖耐量异常和胰岛素抵抗[23]。此外，$PM_{2.5}$暴露可使小鼠骨骼肌中炎症因子表达水平增高，葡萄糖转运蛋白-4（glucose transporter-4，GLUT-4）表达水平降低等[24]。

NF-κB是一种能与免疫球蛋白κ链基因的增强子κB序列特异性结合的核蛋白，而促炎反应因子IKK2是NF-κB信号通路中的重要激酶。毒理学研究表明，在侧脑室注射IKK2抑制剂（IMD-0354），能明显降低$PM_{2.5}$暴露引起的脂肪组织、心肌组织和肝脏组织中炎症因子的表达，改善$PM_{2.5}$暴露引起的糖耐量异常、胰岛素抵抗和各类炎症损伤（如心肌炎症损伤、外周炎症损伤、下丘脑炎症等）[25-27]。这些结果均表明$PM_{2.5}$暴露可能通过激活IKK2/NF-κB等信号通路引发胰岛素敏感组织炎症，进而导致异常糖代谢的发生与发展。

2 氧化应激

氧化应激是一系列由机体活性氧成分和抗氧化系统之间失衡引起的适应性反应。大量毒理学研究表明，氧化应激可能是$PM_{2.5}$暴露引发糖稳态失衡和胰岛素抵抗的重要机制之一。例如，Haberzettl等[28]发现$PM_{2.5}$暴露30 d可降低心、肺和主动脉中胰岛素诱导的蛋白激酶B磷酸化水平。$PM_{2.5}$暴露可抑制高脂饮食诱导的小鼠骨骼肌中内皮型一氧化氮合成酶的磷酸化，诱导脂肪组织炎症和全身性葡萄糖不耐受；使用抗氧化剂或使肺部特异性细胞外超氧化物歧化酶表达增高后，则可缓解$PM_{2.5}$暴露引发的血管内皮胰岛素抵抗与炎症[28]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）氧化酶是体内氧化还原信号的关键酶，它可通过NADPH依赖的单电子还原作用将机体内的氧分子还原成超氧负离子，因此，是活性氧（Reactive oxygen species，ROS）的主要来源[29]。P47phox是胞膜与胞质组分间的连接蛋白，也是反映吞噬细胞NADPH氧化酶氧化活性的重要亚基[30-31]。研究发现，$PM_{2.5}$暴露可增加野生型小鼠脂肪组织中p47phox磷酸化水平，说明$PM_{2.5}$暴露可激活NADPH氧化酶。在$p47phox^{-/-}$小鼠模型中，由$PM_{2.5}$暴露引发的糖耐量异常、胰岛素抵抗和脂肪组织炎症明显减轻，进一步阐明了氧化应激可能是$PM_{2.5}$暴露引发糖代谢异常的重要机制之一[31]。

3 趋化因子介导

趋化因子是一类小分子量蛋白质（相对分子量在8 000~10 000之间），一般由67~127个氨基酸组成。通过与特定细胞上相应的趋化因子受体结合，趋化因子可参与白细胞向血管、淋巴器官或其他组织的定向迁移，从而介导炎症过程。CC趋化因子受体2（C-C chemokine receptor type 2，CCR2）可与配体直接作用，在固有免疫细胞进入组织的过程中发挥重要作用，其配体包括单核细胞趋化蛋白1（monocyte chemoattractant protein 1，MCP-1）、CCL7、CCL8和CCL12[32]。研究表明，CCR2可能参与高脂饮食引起的脂肪组织炎症和代谢性疾病的发生发展[33]。如一项分子生物学研究发现，$PM_{2.5}$暴露可扰乱野生型小鼠外周脂肪中Akt和AMP依赖的蛋白激酶（5'adenosine monophosphate（AMP）-activated protein kinase，AMPK）磷酸化水平，并加剧脂肪组织中巨噬细胞的浸润，而在CCR2-/-小鼠中未观察到这些现象。CCR2或许可通过抑制固醇调节元件结合蛋白1c（sterol-response element binding proteins 1c，SREBP1c）介导的转录过程，减少脂肪酸的吸收，抑制p38 MAPK的活性，进而改善$PM_{2.5}$暴露引起的全身胰岛素抵抗和肝脏脂质蓄积[33]。

4 内质网应激

在正常生理情况下，内质网内的未折叠蛋白通过泛素蛋白酶体降解，当内质网中未折叠或错误折叠蛋白积聚时，可引起内质网应激（endoplasmic reticulum stress，ERS），引发未折叠蛋白质应答（unfolded protein response，UPR）[34]。ERS是一种保护细胞免受未折叠蛋白或错误折叠蛋白的细胞内应激信号[35-36]。内质网对细胞内环境的稳态改变十分敏感，在各种因素作用下，蛋白质折叠负荷与内质网容量之间的失衡会导致未折叠蛋白和错误折叠蛋白蓄积。ERS的信号主要是通过内质网膜上的3种应激感受蛋白介导：肌醇酶1α（inositol-requiring 1α，IRE1α）、双链RNA依赖的蛋白激酶样内质网激酶（double-stranded RNA-activated protein kinase-like ER kinase，PERK）和活化转录因子6（activating transcription factor 6，ATF6）[37]，它们可通过不同的信号通路协同调节内质网应激。当内质网应激未被中止时，内质网将启动细胞凋亡程序清除损伤细胞[36]。除蛋白折叠过程中的错误，各种病理感染、化学刺激、炎症反应均可引起内质网应激。Laing等[38]在动物模型（肺和肝组织）以及细胞中观察到$PM_{2.5}$暴露可激活内质网应激和活化未折叠蛋

白。一方面，$PM_{2.5}$ 暴露可激活双链 RNA 依赖的 PERK，引起真核细胞蛋白质翻译起始复合体 -2α（eukaryotic translationinitiationfactor-2α，eIF-2α）磷酸化和 C/EBP 同源蛋白（C/EBP homologous protein, CHOP）/GADD153（growth arrest and DNA damage 153）的活化。其中 PERK 依赖于活性氧的生成介导激活 UPR 通路，并且在 $PM_{2.5}$ 诱导的细胞凋亡过程中起到至关重要的作用。另一方面，$PM_{2.5}$ 暴露可激活 IRE1α，并降低其在剪接编码 UPR 反式激活因子 X-box 结合蛋白 1（X-box binding protein 1，XBP1）mRNA 的活性，进而引发体内糖代谢的异常。

5 肠道微生物在 $PM_{2.5}$ 暴露引起的糖代谢异常中的介导作用

5.1 $PM_{2.5}$ 暴露可引发肠道微生物失调

目前，有关环境污染与肠道微生物组的流行病学研究相对较少。Alderete 等[39]基于南加州 META-Air 队列的研究表明，在科的分类水平上，汽车尾气污染可降低肠道微生物组中拟杆菌科的相对丰度（r=-0.48，P=0.001），并升高红椿菌科的相对丰度（r=0.48，P<0.001）。在毒理学研究方面，使用高脂饮食喂养的低密度脂蛋白受体基因敲除小鼠模型，Li 等[40]发现超细颗粒物（ultrafine particle matter，UFP）暴露组小鼠的肠黏膜出现明显的巨噬细胞和中性粒细胞浸润现象。肠道微生物组学主成分分析结果提示，UFP 暴露组和对照组的肠道微生物构成在门的分类水平上出现明显的聚类现象。其中 UFP 暴露组疣微菌相对丰度明显升高，而蓝藻菌、放线菌及厚壁菌的相对丰度则明显降低。有研究表明，PM_{10} 可影响肠道微生物组的构成。应用白介素 10 基因敲除小鼠（IL-$10^{-/-}$）模型，Kish 等[41]发现实验组和对照组的微生物构成出现明显的聚类现象。与基线值相比，PM_{10} 灌注 35 d 的 IL-$10^{-/-}$ 小鼠的肠道中拟杆菌比例显著降低，而厚壁菌比例显著升高。另外，经口灌注 PM_{10} 使野生型小鼠和 IL-$10^{-/-}$ 小鼠肠道中的疣微菌比例明显升高[41]。以上研究初步阐明了大气颗粒物暴露对肠道微生物的影响，但仍存在明显不足，如均采用经口暴露。然而大气细颗粒物的主要暴露途径是经呼吸道吸入暴露。对此，本课题组首次开展了 $PM_{2.5}$ 吸入暴露和肠道微生物的相关研究[42]。应用 $PM_{2.5}$ 动物全身暴露动态染毒系统，将雄性 C57BL/6J 小鼠分别暴露于 $PM_{2.5}$ 浓缩暴露仓（concentrated ambient $PM_{2.5}$，CAP）和过滤空气暴露仓（filtered air，FA）中 12 个月，随后应用二代测序技术检测小鼠肠道微生物群落构成。聚类分析和主成分分析结果表明两组小鼠肠道微生物群落构成均出现明显的聚类现象，线性判别效应大小（linear discriminant effect size，Lefse）分析显示两组存在 24 种差异细菌。相较于 FA 组，长期暴露于 CAP 可显著降低细菌的丰富度和构成，但对真菌群落无影响。值得注意的是，CAP 暴露可降低大多数差异细菌类群的丰度，但增加了大多数差异真菌分类群的丰度。再应用同样的暴露系统，Mutlu 等[43]发现 $PM_{2.5}$ 亚急性暴露可改变小鼠肠道系统的 β 多样性，使两组小鼠的肠道微生物构成出现明显的聚类现象。此外，$PM_{2.5}$ 暴露组的多样性显著高于 FA 组，且各个分类水平上厚壁菌减少。这两项研究提示动物品系、污染物成分、暴露方式、暴露浓度等或可影响肠道微生物构成。

5.2 肠道微生物和机体糖代谢紧密相关

Larsen 等[44]在 2010 年首次开展了有关肠道微生物与 2 型糖尿病的流行病学研究，结果表明，糖尿病病例组和对照组的总微生物群落数不具有统计学差异。但相较于对照组，病例组的厚壁菌门和梭菌纲的构成比例明显下降，β- 变形菌纲则显著升高。拟杆菌 / 厚壁菌的比例，独立于体重指数（body mass index，BMI），与患者血糖水平呈正相关。在另一项流行病学研究中，研究人员观察到病例组存在较多的乳酸杆菌，对照组则存在更多的双歧杆菌[45]。与该结果较为一致的一项欧洲队列研究[46]（由 145 名女性研究对象组成）也表明，相对于对照组，糖尿病人体内 4 种乳酸菌种的相对丰度升高而 5 种梭菌菌种的相对丰度下降。其中乳酸菌与空腹血糖、糖化血红蛋白呈正相关，而梭菌则与空腹血糖、糖化血红蛋白、胰岛素等指标呈负相关。Qin 等[47]采用宏基因组测序，检测了我国 345 名糖尿病病人的肠道微生物，发现 2 型糖尿病病例组的肠道微生物出现一定程度的失调，主要特征是产丁氨酸类细菌减少和机会致病菌升高。全基因组测序（whole genome shotgun sequencing，WGS）表明，病例组肠道的产丁氨酸细菌丰度明显下降（如氏菌属，粪杆菌属）。对代谢综合征患者进行基于健康捐赠者的粪菌转移手术后，患者的胰岛素敏感性得到明显改善，他们体内产生丁酸盐的细菌数量增加[48]。一篇 2017 年发表的综述，较好地总结了近些年间开展的有关肠道微生物与糖尿病的大型流行病学研究队列及其结果[49]，为肠道微生物与糖代谢异常的相关性提供强

有力的科学证据。

5.3 肠道微生物介导异常糖代谢的可能作用机制

5.3.1 肠道微生物代谢产物短链脂肪酸可调节机体能量平衡 人体摄入的不可吸收多糖经肠道微生物的发酵作用通常可降解为小片段的短链脂肪酸（short chain fatty acid，SCFA），如乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸等[50]。一方面，这些短链脂肪酸可每天为机体供给330~5 000 kJ的能量[51]；另一方面，它们也能协助调节机体的能量摄入与代谢[16]。大量的研究表明，SCFA能够与分布在脂肪、肠免疫和肠内膜细胞上的G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptors，GPR）41和（或）43结合[52-53]，促进肠内胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）的分泌。SCFAs与GPR41的结合诱导肠上皮细胞中肠内分泌激素肠肽YY（peptide YY，PYY）的表达[49]。PYY和GLP-1能够抑制下丘脑弓状核中促阿片-黑素细胞皮质素原（proopiomelanocortin，POMC）和神经肽Y（neuropeptide Y，NYP）的分泌，延长胃排空时间，增加饱腹感，减少食物的摄取[54-55]。研究表明，结肠和回肠内灌注混合SCFA可明显增加PYY的释放，其中乙酸和丁酸可降低小鼠体重的增量，但并不抑制食欲[56-57]。另外，也有研究发现，乙酸、丙酸和丁酸均可起到降低高脂诱导小鼠的体重和抑制胰岛素抵抗的作用，且丙酸和丁酸或可参与肠分泌肽的释放和抑制食欲[58]。

5.3.2 肠道微生物通过胆汁酸代谢调节糖代谢 肝脏产生的初级胆汁酸在排入小肠前先与牛磺酸或甘氨酸结合，到回肠后95%的初级胆汁酸会经肝肠循环回到肝脏中，而另一部分没有回到肝脏的胆汁酸会在大肠内经各类厌氧菌作用转换为次级胆汁酸[59-60]。大量的研究表明，胆汁酸可参与调节糖稳态。有研究发现，使用胆汁酸螯合剂可调控血糖和提高胰岛素敏感性[61]。人工合成胆汁酸可提高肝脏及骨骼肌的胰岛素敏感性[62]。另外，糖尿病患者体内与牛磺酸结合的去氧胆磺酸和鹅去氧胆磺酸的浓度明显高于对照组[63-64]。以上研究均提示肠道微生物或可通过胆汁酸代谢调节糖代谢。

虽然目前胆汁酸调节糖稳态的机制尚未清楚，仍有部分研究表明回肠、肝、胰表面的法尼醇X受体（farnesoid X receptor，FXR）和G蛋白偶联胆汁酸受体（G-protein-coupled bile acids receptor Gpbar1，TGR5）可能发挥重要作用。比如，垂直套管胃切除术有抗糖尿病作用，而使用肠内FXR激动剂也可发挥同样的作用[5, 65]。另外，有研究表明，与接受FXR基因敲除小鼠肠道微生物相比，接受野生型小鼠肠道微生物转移的无菌小鼠体重明显增加，提示FXR依赖的肠道微生物或可介导高脂饮食诱导的肥胖[66]。另一方面，TGR5可能通过调节GLP-1参与调控血糖稳态。研究发现，激活回肠中的G蛋白偶联胆汁酸受体TGR5可促进GLP-1的释放[67]，激活胰腺或肝脏的FXR可影响胰岛素的转运与释放[68]或降低2型糖尿病和（或）非酒精性脂肪肝病人的胰岛素敏感性[69]。目前，有研究发现部分胆汁酸可作为FXR的激动剂，如鹅去氧胆酸（chenodeoxycholic acid，CDCA）、石胆酸、脱氧胆汁酸和胆酸[67]。肠道微生物或许能改变次级胆汁酸的储量和种类构成比例，如Joyce等[70]研究发现，激活肠道微生物胆汁酸水解酶可催化初级胆汁酸转化为次级胆汁酸，进而起到控制体重和抑制血液中甘油三酯、肝组织中脂质和脂肪蓄积的作用。另外，口服万古霉素可改变糖代谢异常病人的肠道微生物，减少次级胆汁酸的生成和降低胰岛素敏感性，而次级胆汁酸和胰岛素敏感性间存在正相关[71]。以上研究结果均表明，胆汁酸在调节糖稳态中可能发挥重要作用。

5.3.3 内毒素代谢、肠黏膜通透性与糖代谢异常 研究表明，促炎细胞因子的过量释放可损伤2型糖尿病患者骨骼肌、脂肪及肝脏组织表面的胰岛素受体，进而出现胰岛素抵抗[72]。脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）是一种革兰氏阴性细菌细胞壁表面抗原物质，细菌溶解死亡时可通过释放内毒素引发内毒素血症[73]。有研究发现，相较于正常饮食，高脂饮食喂养的小鼠肠黏膜通透性明显增加，血清中LPS浓度上升（约2~3倍，最高可达5~10倍）且双歧杆菌减少[74]。越来越多的研究表明LPS可能参与2型糖尿病相关的炎症反应。如Cani等[75]发现正常饮食小鼠腹腔注射LPS 4周后体重、肝脏以及脂肪重量明显增加，同时肝脏和脂肪组织中的IL-1、IL-6、TNFα和纤溶酶原激活物抑制剂（plasminogen activator inhibitor-1，PAI-1）升高。另外，LPS还引发了实验对象空腹高血糖症和高胰岛素血症。

目前人们广泛认为肠道微生物的LPS主要是通过细胞膜表面相关的分子，如模式识别受体（pattern recognition receptor，PRR）和TOLL样受体-4（toll like receptor-4，TLR-4）等引发炎症反应、细胞因子释放以及趋化因子介导的炎症细胞聚集[76]。高脂或高糖饮食后，在健康人群和餐后高甘油三酯患者中，均发现

循环系统中LPS的增加，而LPS作为代谢内毒素具有降低胰岛素敏感性的作用[74, 77]。研究表明，糖尿病人的肠道微生物失调以缺少LPS的梭菌的减少和富含LPS的部分机会致病菌的增多为特征。给高脂饮食喂养的小鼠辅以纤维类食物，可增加双歧杆菌，降低系统LPS，同时具有改善糖耐量水平，促进胰岛素分泌，降低系统性炎症的作用[47]。

另一方面，肠道内炎症反应可增加肠道黏膜通透性，使LPS更容易穿过肠黏膜进入血液循环，参与相关疾病的发生与发展[75]。肠道微生物可通过维持肠黏膜细胞的正常生长、细胞膜间的紧密连接和黏液保护层起到保证肠黏膜屏障功能的作用。如人们所熟知的益生菌、嗜热链球菌和嗜酸乳杆菌均能中止因TNF-α或γ感染引起的肠道微生物通透性增加的发生[78]。使用抗生素或敲除LPS受体基因可在一定程度上减弱高脂饮食诱导的小鼠胰岛素抵抗、血糖不耐受、肠黏膜通透性增加、炎症反应和氧化应激等效应。敲除瘦素和瘦素受体，小鼠肠道通透性明显增加，LPS含量升高，肠黏膜上的紧密连接分布明显改变且数量减少[79]。

6 结论与展望

空气污染是目前危害人群健康的重大公共卫生问题之一，糖尿病以其严重的并发症和高致死率引起越来越多研究学者的关注。近年来，关于$PM_{2.5}$慢性暴露引发糖尿病的机制学研究也取得了较大进展。大量的研究表明，$PM_{2.5}$暴露可能通过引起外周脂肪炎症、血管内皮功能紊乱、肝组织胰岛素抵抗和内质网应激、GLUT-4表达水平降低，以及棕色脂肪中线粒体数量减少、功能障碍等引发糖代谢的异常。近年来，有一些流行病学和毒理学研究发现肠道微生物在介导$PM_{2.5}$暴露引发的糖代谢异常中可能发挥重要作用，为深入理解$PM_{2.5}$暴露的不良健康效应的发生发展机制及未来相关干预措施的提出提供了科学依据。

参考文献

[1] GBD 2016 Mortality Collaborators. Global，regional，and national under-5 mortality，adult mortality，age-specific mortality，and life expectancy，1970-2016：a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. Lancet，2017，390 (10100)：1084-1150.

[2] LIU M，LIU S W，WANG L J，et al. Burden of diabetes，hyperglycaemia in China from to 2016：Findings from the 1990 to 2016，global burden of disease study [J]. Diabetes Metab，2019，45 (3)：286-293.

[3] DONATH M Y，SHOELSON S E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease [J]. Nat Rev Immunol，2011，11 (2)：98-107.

[4] ASSOCIATION A D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care，2010，33 (S1)：S62-S69.

[5] FANG S，SUH J M，REILLY S M，et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance [J]. Nat Med，2015，21 (2)：159-165.

[6] RAJAGOPALAN S，BROOK R D. Air pollution and type 2 diabetes：mechanistic insights [J]. Diabetes，2012，61 (12)：3037-3045.

[7] EZE I C，SCHAFFNER E，FISCHER E，et al. Long-term air pollution exposure and diabetes in a population-based Swiss cohort [J]. Environ Int，2014，70：95-105.

[8] COOGAN P F，WHITE L F，JERRETT M，et al. Air pollution and incidence of hypertension and diabetes mellitus in black women living in Los Angeles [J]. Circulation，2012，125 (6)：767-772.

[9] QIU H，SCHOOLING C M，SUN S，et al. Long-term exposure to fine particulate matter air pollution and type 2 diabetes mellitus in elderly：a cohort study in Hong Kong [J]. Environ Int，2018，113：350-356.

[10] PEARSON J F，BACHIREDDY C，SHYAMPRASAD S，et al. Association between fine particulate matter and diabetes prevalence in the U.S. [J]. Diabetes Care，2010，33 (10)：2196-2201.

[11] 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.

[12] CHEN H，BURNETT R T，KWONG J C，et al. Risk of incident diabetes in relation to long-term exposure to fine particulate matter in Ontario，Canada [J]. Environ Health Perspect，2013，121 (7)：804-810.

[13] SUN Q，YUE P，DEIULIIS J A，et al. Ambient air pollution exaggerates adipose inflammation and insulin resistance in a mouse model of diet-induced obesity [J]. Circulation，2009，119 (4)：538-546.

[14] YAN Y H，CHOU C C，LEE C T，et al. Enhanced insulin

resistance in diet-induced obese rats exposed to fine particles by instillation [J]. InhalToxicol, 2011, 23 (9): 507-519.

[15] EVERARD A, CANI P D. Diabetes, obesity and gut microbiota [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2013, 27 (1): 73-83.

[16] HUR K Y, LEE M S. Gut microbiota and metabolic disorders [J]. Diabetes Metab J, 2015, 39 (3): 198-203.

[17] KIMURA I, OZAWA K, INOUE D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43 [J]. Nat Commun, 2013, 4: 1829.

[18] LUMENG C N, SALTIEL A R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease [J]. J Clin Invest, 2011, 121 (6): 2111-2117.

[19] SPIEGELMAN B M, FLIER J S. Obesity and the regulation of energy balance [J]. Cell, 2001, 104 (4): 531-543.

[20] MAURY E, BRICHARD S M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome [J]. Mol Cell Endocrinol, 2010, 314 (1): 1-16.

[21] CYPESS A M, LEHMAN S, WILLIAMS G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans [J]. N Engl J Med, 2009, 360 (15): 1509-1517.

[22] CANNON B, NEDERGAARD J. Brown adipose tissue: function and physiological significance [J]. Physiol Rev, 2004, 84 (1): 277-359.

[23] 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.

[24] 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.

[25] ZHAO J, LIU C, BAI Y, et al. IKK inhibition prevents PM2.5-exacerbated cardiac injury in mice with type 2 diabetes [J]. J Environ Sci (China), 2015, 31: 98-103.

[26] SUN Q, ZHANG G, CHEN R, et al. Central IKK2 inhibition ameliorates air pollution-mediated hepatic glucose and lipid metabolism dysfunction in mice with type II diabetes [J]. Toxicol Sci, 2018, 164 (1): 240-249.

[27] LIU C, FONKEN L K, WANG A, et al. Central IKKβ inhibition prevents air pollution mediated peripheral inflammation and exaggeration of type II diabetes [J]. Part Fibre Toxicol, 2014, 11: 53.

[28] HABERZETTL P, O'TOOLE T E, BHATNAGAR A, et al. Exposure to fine particulate air pollution causes vascular insulin resistance by inducing pulmonary oxidative stress [J]. Environ Health Perspect, 2016, 124 (12): 1830-1839.

[29] LASSÈGUE B, GRIENDLING K K. NADPH oxidases: functions and pathologies in the vasculature [J]. ArteriosclerThrombVasc Biol, 2010, 30 (4): 653-661.

[30] GRIENDLING K K, SORESCU D, USHIO-FUKAI M. NAD (P) H oxidase: role in cardiovascular biology and disease [J]. Circ Res, 2000, 86 (5): 494-501.

[31] HWANG J, SAHA A, BOO Y C, et al. Oscillatory shear stress stimulates endothelial production of O_2^--from $p47^{phox}$-dependenT NAD (P) H oxidases, leading to monocyte adhesion [J]. J Biol Chem, 2003, 278 (47): 47291-47298.

[32] CHARO I F, RANSOHOFF R M. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation [J]. N Engl J Med, 2006, 354 (6): 610-621.

[33] WEISBERG S P, HUNTER D, HUBER R, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding [J]. J Clin Invest, 2006, 116 (1): 115-124.

[34] GROOTJANS J, KASER A, KAUFMAN R J, et al. The unfolded protein response in immunity and inflammation [J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16 (8): 469-484.

[35] RON D, WALTER P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8 (7): 519-529.

[36] ZHANG K, KAUFMAN R J. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response [J]. Nature, 2008, 454 (7203): 455-462.

[37] SCHRÖDER M, KAUFMAN R J. The mammalian unfolded protein response [J]. Annu Rev Biochem, 2005, 74: 739-789.

[38] LAING S, WANG G, BRIAZOVA T, et al. Airborne particulate matter selectively activates endoplasmic reticulum stress response in the lung and liver tissues [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2010, 299 (4): C736-C749.

[39] ALDERETE T L, JONES R B, CHEN Z, et al. Exposure to traffic-related air pollution and the composition of the gut microbiota in overweight and obese adolescents [J].

Environ Res，2018，161：472-478.

[40] LI R，YANG J，SAFFARI A，et al. Ambient ultrafine particle ingestion alters gut microbiota in association with increased atherogenic lipid metabolites [J]. Sci Rep，2017，7：42906.

[41] KISH L，HOTTE N，KAPLAN G G，et al. Environmental particulate matter induces murine intestinal inflammatory responses and alters the gut microbiome [J]. PLoS One，2013，8 (4)：e62220.

[42] WANG W，ZHOU J，CHEN M，et al. Exposure to concentrated ambient PM2.5 alters the composition of gut microbiota in a murine model [J]. Part Fibre Toxicol，2018，15：17.

[43] MUTLU E A，COMBA I Y，CHO T，et al. Inhalational exposure to particulate matter air pollution alters the composition of the gut microbiome [J]. Environ Pollut，2018，240：817-830.

[44] LARSEN N，VOGENSEN F K，VAN DEN BERG F W，et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults [J]. PLoS One，2010，5 (2)：e9085.

[45] SEDIGHI M，RAZAVI S，NAVAB-MOGHADAM F，et al. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals [J]. Microb Pathog，2017，111：362-369.

[46] KARLSSON F H，TREMAROLI V，NOOKAEW I，et al. Gut metagenome in European women with normal，impaired and diabetic glucose control [J]. Nature，2013，498 (7452)：99-103.

[47] QIN J，LI Y，CAI Z，et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. Nature，2012，490 (7418)：55-60.

[48] SHARMA M，THANDASSERY R B，BHARGAVA N. Double pylorus：an optical illusion or reality? [J]. Gastroenterology，2012，143 (2)：e7-e8.

[49] TANG W W，KITAI T，HAZEN S L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease [J]. Circ Res，2017，120 (7)：1183-1196.

[50] FLINT H J，BAYER E A，RINCON M T，et al. Polysaccharide utilization by gut bacteria：potential for new insights from genomic analysis [J]. Nat Rev Microbiol，2008，6 (2)：121-131.

[51] RILEY L W，RAPHAEL E，FAERSTEIN E. Obesity in the United States–dysbiosis from exposure to low-dose antibiotics? [J]. Front Public Health，2013，1：69.

[52] KARAKI S I，TAZOE H，HAYASHI H，et al. Expression of the short-chain fatty acid receptor，GPR43，in the human colon [J]. J Mol Histol，2008，39 (2)：135-142.

[53] TAZOE H，OTOMO Y，KAJI I，et al. Roles of short-chain fatty acids receptors，GPR41 and GPR43 on colonic functions [J]. J Physiol Pharmacol，2008，59 Suppl 2：251-262.

[54] DELZENNE N，BLUNDELL J，BROUNS F，et al. Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans [J]. Obes Rev，2010，11 (3)：234-250.

[55] ALVAREZ-CASTRO P，PENA L，CORDIDO F. Ghrelin in obesity，physiological and pharmacological considerations [J]. Mini Rev Med Chem，2013，13 (4)：541-552.

[56] KONDO T，KISHI M，FUSHIMI T，et al. Acetic acid upregulates the expression of genes for fatty acid oxidation enzymes in liver to suppress body fat accumulation [J]. J Agric Food Chem，2009，57 (13)：5982-5986.

[57] GAO Z，YIN J，ZHANG J，et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice [J]. Diabetes，2009，58 (7)：1509-1517.

[58] LIN H V，FRASSETTO A，KOWALIK JR E J，et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms [J]. PLoS One，2012，7 (4)：e35240.

[59] RIDLON J M，KANG D J，HYLEMON P B. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria [J]. J Lipid Res，2006，47 (2)：241-259.

[60] DOERNER K C，TAKAMINE F，LAVOIE C P，et al. Assessment of fecal bacteria with bile acid 7 alpha-dehydroxylating activity for the presence of bai-like genes [J]. Appl Environ Microbiol，1997，63 (3)：1185-1188.

[61] KUIPERS F，BLOKS V W，GROEN A K. Beyond intestinal soap—bile acids in metabolic control [J]. Nat Rev Endocrinol，2014，10 (8)：488-498.

[62] KARS M，YANG L，GREGOR M F，et al. Tauroursodeoxycholic acid may improve liver and muscle but not adipose tissue insulin sensitivity in obese men and women [J]. Diabetes，2010，59 (8)：1899-1905.

[63] HAEUSLER R A，ASTIARRAGA B，CAMASTRA S，et al. Human insulin resistance is associated with increased plasma levels of 12α-hydroxylated bile acids [J]. Diabetes，2013，62 (12)：4184-4191.

[64] WEWALKA M，PATTI M E，BARBATO C，et al. Fasting serum

taurine-conjugated bile acids are elevated in type 2 diabetes and do not change with intensification of insulin [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (4): 1442-1451.

[65] RYAN K K, TREMAROLI V, CLEMMENSEN C, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy [J]. Nature, 2014, 509 (7499): 183-188.

[66] SAYIN S I, WAHLSTRÖM A, FELIN J, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist [J]. Cell Metab, 2013, 17 (2): 225-235.

[67] SANDOVAL D A, D'ALESSIO D A. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease [J]. Physiol Rev, 2015, 95 (2): 513-548.

[68] RENGA B, MENCARELLI A, VAVASSORI P, et al. The bile acid sensor FXR regulates insulin transcription and secretion [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1802 (3): 363-372.

[69] MUDALIAR S, HENRY R R, SANYAL A J, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease [J]. Gastroenterology, 2013, 145 (3): 574-582.e1.

[70] JOYCE S A, MACSHARRY J, CASEY P G, et al. Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111 (20): 7421-7426.

[71] VRIEZE A, OUT C, FUENTES S, et al. Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity [J]. J Hepatol, 2014, 60 (4): 824-831.

[72] DELZENNE N M, CANI P D, EVERARD A, et al. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2015, 58 (10): 2206-2217.

[73] KALLIO K A, BUHLIN K, JAUHIAINEN M, et al. Lipopolysaccharide associates with pro-atherogenic lipoproteins in periodontitis patients [J]. Innate Immun, 2008, 14 (4): 247-253.

[74] AMAR J, BURCELIN R, RUIDAVETS J B, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men [J]. Am J Clin Nutr, 2008, 87 (5): 1219-1223.

[75] CANI P D, AMAR J, IGLESIAS M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. Diabetes, 2007, 56 (7): 1761-1772.

[76] DELZENNE N M, CANI P D. Gut microbiota and the pathogenesis of insulin resistance [J]. Curr Diab Rep, 2011, 11 (3): 154-159.

[77] GHANIM H, ABUAYSHEH S, SIA C L, et al. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal: implications for insulin resistance [J]. Diabetes Care, 2009, 32 (12): 2281-2287.

[78] RESTA-LENERT S, BARRETT K E. Probiotics and commensals reverse TNF-α–and IFN-γ–induced dysfunction in human intestinal epithelial cells [J]. Gastroenterology, 2006, 130 (3): 731-746.

[79] BRUN P, CASTAGLIUOLO I, DI LEO V, et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 292 (2): G518-G525.

(英文编辑：汪源；编辑：丁瑾瑜；校对：韩凤婵)