

双酚 A 对脂代谢影响的研究进展

薛晨晨, 朱光平, 范宏亮

浙江省医学科学院卫生学研究所, 浙江 杭州 310013

摘要:

双酚 A (BPA) 是一种典型的环境内分泌干扰物, 常出现在日常生活用品及某些医疗器械中。近年来, BPA 对脂代谢产生的不良影响引起了人们的广泛关注, 相关流行病学研究的结果并不完全一致。实验研究表明, BPA 可诱发肥胖、脂代谢异常、炎症氧化应激、相关信号通路和脂代谢基因的改变。研究提示, 表观遗传改变是 BPA 发挥致肥效应的主要原因, 自噬和微核糖核酸也在其中发挥了重要的作用。本文概括了 BPA 对脂代谢所造成的不良影响, 阐述了可能涉及到的相关机制。对于 BPA 暴露所引发的脂质蓄积的毒性机制仍待深入探究, 今后应开展更为广泛的人群纵向研究, 以获取更为可靠的流行病学依据。

关键词: 环境内分泌干扰物; 双酚 A; 脂代谢; 肥胖; 代谢紊乱

Research progress on effect of bisphenol A on lipid metabolism XUE Chenchen, ZHU Guangping, FAN Hongliang (Institute of Hygiene, Zhejiang Academy of Medical Science, Hangzhou, Zhejiang 310013, China)

Abstract:

Bisphenol A (BPA), a typical environmental endocrine disruptor, is often found in daily necessities and some medical devices. In recent years, the adverse effects of BPA on lipid metabolism have aroused widespread concerns, and the results of related epidemiological studies are not completely consistent. Experimental studies have shown that BPA can induce obesity, abnormal lipid metabolism, inflammatory oxidative stress, and changes in related signal pathways and lipid metabolism genes. It is suggested that epigenetic change is the main cause of the fattening effect of BPA, and autophagy and microRNA may also play an important role. This paper summarized the reported adverse effects of BPA on lipid metabolism and expounded the related mechanisms that may be involved. The toxic mechanism of lipid accumulation caused by BPA exposure remains to be further explored in more extensive longitudinal population studies to obtain more reliable epidemiological evidence.

Keywords: environmental endocrine disruptor; bisphenol A; lipid metabolism; obesity; metabolic disorder

当下, 肥胖正作为一种流行病在世界范围内广泛存在, 同时, 肥胖也是大多数国家国民健康状况不佳的主要原因之一^[1]。在过去的几十年里, 全球肥胖患病率呈现上升的趋势。2014 年全球分别有 14.9% 的成年女性以及 10.8% 的成年男性被诊断为肥胖^[2]。2015 年全球约有 1.077 亿名儿童存在肥胖, 多数国家中儿童肥胖率的增长速度较成人更快^[3]。全球每年仅因肥胖造成的经济损失就高达 2 万亿美元^[4]。肥胖还被世界卫生组织归为对健康有不利影响的十大疾病之一。癌症、2 型糖尿病、高血压、高血脂和非酒精性脂肪性肝病的发生风险随肥胖程度的增加而升高。研究表明, 双酚 A (bisphenol A, BPA) 这种典型的环境内分泌干扰物可以干扰脂代谢的进展, 诱发脂代谢紊乱, 产生致肥效应^[5-6], 在肥胖的形成和发展中发挥作用。

因此, 本文就 BPA 对脂代谢影响的流行病学研究和实验研究这两部分进行概述, 阐述 BPA 的特性、脂代谢相关指标、信号通路、炎症与氧化应激等方面的变化, 以及 BPA 调控脂代谢的可能机制, 为揭示 BPA 的致肥效应以及预防肥

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20442

基金项目

国家自然科学基金项目 (21904118); 浙江省自然科学基金项目 (LY17B050008)

作者简介

薛晨晨 (1996—), 女, 硕士生;
E-mail: 908402989@qq.com

通信作者

范宏亮, E-mail: hlfan@zju.edu.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-09-20

录用日期 2020-12-15

文章编号 2095-9982(2021)02-0183-07

中图分类号 R12

文献标志码 A

► 引用

薛晨晨, 朱光平, 范宏亮. 双酚 A 对脂代谢影响的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (2): 183-189.

► 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20442

Funding

This study was funded.

Correspondence to

FAN Hongliang, E-mail: hlfan@zju.edu.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2020-09-20

Accepted 2020-12-15

► To cite

XUE Chenchen, ZHU Guangping, FAN Hongliang. Research progress on effect of bisphenol A on lipid metabolism[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(2): 183-189.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20442

胖提供科学依据。

1 BPA的特性

环境内分泌干扰物 (environmental endocrine disruptors, EEDs) 是指一类能够改变内分泌系统的功能, 进而对生物体整体、后代及种群造成负面影响的外源性化合物或混合物^[7]。BPA的化学名为4-二羟基二苯基丙烷, 是一种非常典型的雌激素干扰物。它由苯酚和丙酮这两种化学物合成, 是一种重要的化工原料与中间体, 主要用于制造高分子材料, 常出现在塑料、玩具、食物储存容器的包装、眼镜、香烟过滤嘴和热敏纸等日常用品以及牙齿填充物等医疗器械中。BPA是一种低毒性的物质, 具有神经毒性、免疫毒性、生殖毒性、胚胎毒性以及致畸致癌等毒性作用, 进入人体的途径为皮肤、呼吸道和消化道。BPA的大鼠经口染毒半数致死剂量 (median lethal dose, LD₅₀) 为 3 250 mg·kg⁻¹, 吸入染毒 LD₅₀ 为 0.02 mg·m⁻³, 小鼠经口染毒 LD₅₀ 为 2 400 mg·kg⁻¹^[8]。BPA在环境中广泛存在, 人群普遍暴露于BPA, 血液、尿液以及人体的其他组织, 如羊水、脐带血、母乳、卵巢卵泡液和胎盘中均可发现BPA的存在^[9-10]。

2 BPA与脂代谢关联的流行病学研究

BPA可诱发不同年龄段人群的肥胖效应。对于中老年人而言, 高水平BPA长时间间隔暴露使其脂质状况发生恶化, 在重复测量分析中, 被测者尿液中BPA浓度的倍数越高, 其血清总胆固醇与高密度脂蛋白的比值、低密度脂蛋白胆固醇、非高密度脂蛋白胆固醇水平越高, 高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯水平越低; 在纵向变化分析中, 相比于基线和随访时BPA水平较低者, BPA水平较高者的低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯 (triglyceride, TG) 的含量分别增加了 2.94% 和 6.12%, 同时也更容易出现高胆固醇血症^[11]。

我国一项前瞻性研究显示, 成年人尿液中的BPA浓度越高, 向心性肥胖的发生风险就越大^[12]。韩国一项研究提出, 尿液中较高的BPA水平与育龄妇女肥胖、胰岛素抵抗和代谢紊乱有关^[13]。对于通过实施手术减肥的人群而言, 尿中BPA的排出量与术前体重呈负相关, 术前体重越重, 尿中BPA的排出量越低, 胰岛素抵抗较严重的病人, 其脂肪组织中BPA的蓄积量更高^[14]。

产前暴露于较高浓度的BPA与儿童及青少年时期

出现的肥胖具有性别特异性的关联。一项队列研究发现, 孕妇尿样中双酚A的含量与女性后代青春期皮褶厚度的发育有关, 而与男性后代无关^[15]。据报道, 产前暴露的BPA浓度越高, 男童的体重指数 (body mass index, BMI)、肥胖指数越高, 女童的变化则与男童相反^[16]。类似地, 另一项研究提出, 在学龄儿童中, 相比女童, 男童的BPA暴露浓度与腹部肥胖具有更加明显的关联^[17]。然而, Dunder等^[18]就2003—2014年某地健康和营养调查数据所做的meta分析表明, 成年人及儿童尿液中的BPA浓度与5种不同的脂质变量之间没有任何联系。

3 BPA与脂代谢关联的实验研究

3.1 脂代谢生物标志物的变化

脂代谢包含脂肪酸的分解与脂肪酸的合成。研究认为, BPA抑制了肝脏脂肪酸的吸收以及氧化分解, 促进了脂肪酸的合成, 引起脂肪组织质量增加, 最终造成脂肪堆积^[19-20]。

斑马鱼在受精卵时期暴露于BPA, 导致TG、甘油二酯、磷脂酰胆碱和磷脂酰肌醇的含量增加, 并且BPA更倾向于调控斑马鱼甘油二酯与磷脂酰胆碱的不饱和程度以及TG与磷脂酰胆碱的脂肪酸链长度^[21]。暴露于 100 μg·L⁻¹·d⁻¹ BPA 6周后, 雄性斑马鱼游离脂肪酸的含量增加, 总胆固醇的含量呈浓度依赖性降低^[22]。暴露于 0.5 μg·kg⁻¹·d⁻¹ BPA 10个月后, 雄性小鼠的胆固醇含量增加^[20]。围产期暴露于 0.6 或 52 μg·kg⁻¹·d⁻¹ BPA后, 小鼠乳腺脂肪酸的组成、比例均发生变化, 并且乳腺泡的成熟时间后延^[23]。

围产期暴露于BPA可诱发致肥效应, 雌性和雄性子代大鼠的体重增加^[24], 出生体重增长速度加快^[25]。据报道, 暴露于 100 ng·g⁻¹·d⁻¹ BPA后, 雌性子代小鼠青春期的游离脂肪酸 C20:0 和 C20:1n9 的含量提高^[26]。

3.2 相关酶、血清指标的变化

脂联素 (adiponectin, ADPN) 是脂肪细胞所分泌的特异性激素, 具有保护机体免受代谢综合征影响的作用。研究认为, BPA可以使血清中的ADPN含量降低^[24]。而另一种与饥饿和饱腹感有关的脂肪因子瘦素, 其含量则与BPA所导致的肥胖程度呈正相关^[27-28]。

脂肪酸合成的关键酶脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS)、脂肪酸β-氧化的关键酶肉毒碱棕榈酰基转移酶 1α (carnitine palmitoyltransferase 1α, Cpt1α) 以及乙酰辅酶a羧化酶 (acetyl coA carboxylase, ACACA)

在BPA的影响下,其含量均上调^[29]。

用BPA处理雄性斑马鱼5周后,胰酶含量增加,外源脂肪的吸收及内源脂肪的合成增加,在脂肪组织数量较多的雄性斑马鱼体内,FAS、二酰甘油酰基转移酶基因表达水平上升,而脂肪含量较低的雄性斑马鱼FAS水平则降低^[30]。孕期至产后暴露于 $25\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$ BPA 5或9周,雌性子代小鼠的促脂酶含量增加^[31]。 $15\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ BPA处理28d,雄性稀有鮟鮓甘油-3-磷酸酰基转移酶表达上调^[32]。角鲨烯环氧化物是参与肝脏胆固醇生物合成的关键酶之一,己糖激酶是在糖异生和葡萄糖稳态中起关键作用的酶,相关研究报道,BPA处理后可以使己糖激酶、ACACA和角鲨烯环氧化物的表达上调^[27]。

3.3 炎症与氧化应激

BPA诱导的肥胖效应中,常出现炎症细胞浸润以及炎症因子分泌过多,表现为一种慢性低度的炎症状态,肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1β 、白细胞介素6、单核细胞趋化蛋白以及干扰素 $-\gamma$ 的含量增加^[33],而白介素17的抗体可以改善这些现象^[34]。低剂量BPA暴露的小鼠,附睾脂肪组织中的M1型(促炎型)巨噬细胞的含量增加^[35]。

BPA影响炎症的发展,通过氧化应激可以加速炎症的反应。雄性大鼠分别作用于50、500、2500及5000 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ BPA 3个月后,氧化应激生物标志物谷胱甘肽、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶的水平均迅速下降^[27]。雄性大鼠暴露于 $10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ BPA 60d,谷草转氨酶、谷丙转氨酶、乳酸脱氢酶的含量增加^[36]。

3.4 相关基因、蛋白的变化

BPA改变过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ^[37]、CCAAT/增强子结合蛋白^[38]和固醇调节元件结合蛋白等脂质代谢相关基因的表达水平^[26]。

用 $0.2\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ BPA培养3T3-L1脂肪细胞3周后,3T3-L1脂肪细胞出现分化,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 、脂肪酸结合蛋白4、脂肪细胞蛋白2和CCAAT/增强子结合蛋白的表达相应增加^[28]。BPA可以增加SREBP1、FAS的表达,减少过氧化物酶增殖物激活受体 α 、脂质分泌相关基因微粒体甘油三酯转运蛋白、脂肪甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)的表达^[34]。围产期暴露于 $1、10\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ BPA 50d,子代大鼠肝脏ATGL mRNA和内脏脂肪组织ADPN蛋白水平下调^[24]。

核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid

2-related factor 2, Nrf2)可以上调HepG2细胞中固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c)的启动子活性,从而影响脂肪酸的合成。研究发现,小鼠肝脏SREBP-1c启动子中的Nrf2含量增加,并且Nrf2与SREBP-1c启动子中的抗氧化反应元件共识序列之间的结合也相应增强^[31]。SD大鼠发育期暴露于BPA,其肝脏脂肪酸 β -氧化相关基因肉碱棕榈酰转移酶1A转录起始区上游甲基化水平增高,下游甲基化水平降低^[39]。

3.5 BPA联合暴露与脂代谢关联的实验研究

高脂饮食、三氯生、果糖和邻苯二甲酸盐及其替代物与BPA的联合暴露对脂代谢会产生更加不利的影响。

BPA与高脂饮食联合暴露的小鼠,体重呈时间剂量依赖性增加^[33],肝细胞出现微泡性脂肪变性^[39],肝脏重量、体重、血清TG、胆固醇、游离脂肪酸含量升高,肝组织FAS含量上调,靶基因乙酰辅酶A合成酶蛋白表达量下降^[40]。若母鼠持续联合暴露于 $500\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ BPA和高脂饮食直至F1代断乳,不仅使得母鼠出现葡萄糖耐量受损以及肝脏代谢紊乱,还特异性地加剧了F1代雄性小鼠、以F1代雄性为父代的F2代雌性小鼠和以F1代雌性为母代的F2代雄性小鼠的代谢紊乱^[41]。

BPA与三氯生联合暴露的斑马鱼,肝脏FAS增加, β -氧化被抑制,促炎基因和内质网应激失调,肝脏炎症的进展加快,出现非酒精性脂肪性肝病^[42]。雄性Wistar大鼠暴露于13%的果糖和 $1000\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ BPA后,催化脂肪生成的SREBP-1、ACACA和FAS的水平增加,催化脂肪分解的ATGL、激素敏感性脂肪酶和锌 α 2糖蛋白的水平下降,核因子 κ B蛋白、Toll样受体4高表达,雌激素受体 α 蛋白低表达,血清白细胞介素17、肿瘤坏死因子 α 的水平增加^[43]。

雌性大鼠在孕期联合暴露于邻苯二甲酸二乙基己酯与BPA,子代肝组织出现脂肪性空泡样变及氧化损伤,而母鼠体内的棕榈酸、草酸、乙醇酸、乳酸和3-羟基丁酸的含量发生明显的变化^[44]。

4 BPA影响脂代谢的可能机制

4.1 DNA甲基化

DNA甲基化,即在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)的参与下,于基因组CpG二核苷酸的胞嘧啶5'碳位处,共价键结合1个甲基基团的过程。哺乳动物在生命前期时便发生了DNA甲基

化,并且DNA甲基化会持续至生命过程的结束。根据现有的文献研究,DNA甲基转移酶在BPA的作用下含量降低,因此引发脂代谢相关基因的DNA去甲基化,相应地,基因的转录水平即mRNA表达量升高,最终出现脂肪组织的改变^[20]。文献报道,由于BPA的暴露,与肥胖相关的脂代谢通路、脂肪因子信号通路和生长因子信号通路分别有24、29和34个基因的甲基化发生了改变^[45]。

脂质合成基因固醇调节元件结合转录因子(sterol regulatory element binding transcriptions, SREBFs)包括SREBF-1和SREBF-2,SREBF-1转录为SREBF-1 α 和SREBF-1c,SREBF-1c主要参与脂肪酸的合成,SREBF-2主要参与胆固醇的合成。雄性成年小鼠暴露于0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ BPA 10个月后,SREBF-1、SREBF-2、脂肪酸合成酶基因和3-羟-3-甲基戊二酰-CoA还原酶的启动子发生了低甲基化,这4个基因的平均甲基化水平随着年龄的增长而降低;在Hepa1-6细胞中,BPA处理下调了DNMTs的表达,敲除DNMTs基因导致Hepa1-6细胞低甲基化,脂肪生成基因表达增加,脂质含量增加,其中DNMT1基因甲基化下调幅度最大,DNMT3a基因次之,而DNMT3b基因受到的影响最小,所以在成年早期,BPA更容易对DNA甲基化产生影响^[20]。另一项研究报告,CD-1小鼠宫内及产后均暴露于25 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ BPA后,DNA甲基化免疫沉淀-PCR、焦磷酸测序表明,小鼠肝脏中Nrf2和SREBF-1c的启动子在产后第5周时出现低甲基化的现象^[31]。Taylor等^[46]的研究结果表明,对照组F1代动物的fggy(一种编码碳水化合物激酶的肥胖相关基因)启动子表现出明显的双峰模式,即非常强(55%~95%)或非常弱(5%~30%)的DNA甲基化,发生率几乎相同,没有中间强度,BPA暴露则消除了这种自然产生的二分类情况,将fggy启动子移向低甲基化状态,以释放转录抑制。

Cpt1 α 基因参与脂肪酸 β -氧化。雌性稀有鮡鲫暴露于15 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ BPA 3周后,肝脏Cpt1 α -445、Cpt1 α -433 CpG位点的甲基化水平提高,且抑制了Cpt1 α Ser位点与SREBP-1蛋白的结合程度,6周处理后,Cpt1 α -638、Cpt1 α -433 CpG位点甲基化水平降低,而Cpt1 α Ser位点与SREBP-1蛋白的结合程度反而得到提高^[47]。

4.2 自噬

自噬是一种溶酶体参与的高度保守的细胞降解途径,目前普遍认为,BPA在抑制自噬的同时也削弱了自噬的降解,BPA破坏了自噬的平衡,从而使自噬

体蓄积,最终导致脂质沉积。

自噬蛋白LC3-II的含量能够反映自噬体的生成速率和降解速率之间的平衡关系,自噬蛋白P62是一种自噬底物,自噬被抑制时,P62的含量便会相应的增加。有文献提出,BPA暴露后,肝细胞出现自噬失调,脂滴降解减少,自噬蛋白LC3-II与P62含量增加,并且自噬体与溶酶体的融合出现了缺陷,但添加自噬诱导剂Torin2可以部分逆转由BPA暴露而引起的脂滴蓄积^[48]。类似的研究还指出,BPA处理以后,HepG2细胞也出现了自噬体聚集的现象,自噬标记物LC3与脂滴同时存在,自噬诱导剂Torin1可以使自噬通量恢复正常,并减少HepG2细胞的脂质蓄积,而添加自噬抑制剂氯喹会抑制自噬,并加剧脂质的积累^[49]。

4.3 微核糖核酸

微核糖核酸(microRNA, miRNA)是一类常见的高度保守的内源性非编码RNA分子,可以促进或抑制靶基因翻译,同时也是一类脂代谢基因的调节因子。

脂肪细胞的分化与糖皮质激素受体S220位点的磷酸化有关,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)负责调控这一过程,MAPK家族中的P38主要参与其中。有研究表明,在BPA诱导3T3-L1细胞分化的过程中,miR-21a-5p水平降低,P38/MAPK被激活,当miR-21a-5p过表达时,P38/MAPK则被抑制;此外,丝裂原活化蛋白激酶激酶3(mitogen-activated protein kinase kinase 3, MAP2K3)负责编码P38/MAPK的上游激酶丝裂原活化蛋白激酶MKK3,荧光素酶活性检测结果显示,miR-21a-5p可直接靶向结合MAP2K3的3'端;在模拟转染中,MKK3的过表达减弱了miR-21a-5p对3T3-L1分化的影响,即通过MKK3/P38/MAPK靶向结合MAP2K3后可以抑制BPA诱导的脂肪细胞分化^[50]。

类似地,雄性C57BL/6小鼠断乳后暴露于高脂饮食与50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ BPA 90 d,脂质蓄积,miR-192表达降低;进一步研究发现,miR-192可以直接作用于SREBF-1的3'端,并且,当miR-192过表达时,SREBF-1的表达被抑制,即通过miR-192/SREBF-1轴可以改善BPA诱导的肝脂肪变性^[51]。

4.4 雌激素受体

BPA与雌激素受体具有一定的亲和力,可以和雄性斑马鱼体内的雌激素受体结合,抑制腺苷酸活化蛋白激酶磷酸化蛋白的表达,从而激活脂肪合成的雷帕

霉素靶蛋白和SREBP-1c信号通路,提高雄性斑马鱼的脂肪积累^[52]。

5 总结与展望

综上所述,BPA引起脂肪酸、甘油三酯、胆固醇等脂质代谢标志物的异常,改变脂肪调节因子的分泌。BPA通过甲基化调控有关脂质代谢基因的表达,微核糖核酸也参与其中。自噬失调会加重BPA诱导的脂质蓄积。肥胖的形成过程伴随着一系列的炎症反应,免疫因子和氧化应激产物的水平增加。BPA与其他物质联合暴露后,可能会加重肥胖效应,诱发更严重的后果。关于BPA引发肥胖的流行病学研究结果目前还不完全一致,甚至是互相矛盾的,动物研究中所涉及的不同指标的含量和标志物的表达水平也并不统一,因此对于BPA暴露引起的肝脏脂质蓄积毒性的分子机制有待深入探讨。今后应进行更为广泛的人群纵向调查研究,以获得可靠一致的流行病学证据,同时有必要进一步研究表观遗传学机制,尽可能多地揭示参与其中的信号通路和调控基因。最后,未来的实验研究应考虑暴露剂量、动物性别、暴露时机的影响,从而全面细致地阐明BPA对脂代谢造成的影响。

参考文献

- [1] SWINBURN BA, KRAAK VI, ALLENDER S, et al. The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change : *The lancet commission report* [J]. *Lancet*, 2019, 393 (10173) : 791-846.
- [2] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) . Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014 : a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10026) : 1377-1396.
- [3] The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (1) : 13-27.
- [4] McKinsey Global Institute. Overcoming obesity : an initial economic analysis [EB/OL]. [2020-10-11]. https://www.mckinsey.com/~media/McKinsey/Business%20Functions/Economic%20Studies%20TEMP/Our%20Insights/How%20the%20world%20could%20better%20fight%20obesity/MGI_Overcoming_obesity_Full_report.ashx.
- [5] SAVASTANO S, TARANTINO G, D'ESPOSITO V, et al. Bisphenol-A plasma levels are related to inflammatory markers, visceral obesity and insulin-resistance : a cross-sectional study on adult male population [J]. *J Transl Med*, 2015, 13 : 169.
- [6] AMIN MM, EBRAHIM K, HASHEMI M, et al. Association of exposure to bisphenol A with obesity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents [J]. *Int J Environ Health Res*, 2019, 29 (1) : 94-106.
- [7] 周庆祥, 江桂斌. 浅谈环境内分泌干扰物质 [J]. *科技术语研究*, 2001, 3 (3) : 12-14.
ZHOU QX, JIANG GB. Talking about environmental endocrine disrupting substances [J]. *Chin Sci Technol Terms J*, 2001, 3 (3) : 12-14.
- [8] 王佳, 詹平. 双酚A对机体影响及其机制的研究进展 [J]. *预防医学情报杂志*, 2005, 21 (5) : 541-544.
WANG J, ZHAN P. Research progress on the effects of BPA on the body and its mechanism [J]. *J Prev Med Inf*, 2005, 21 (5) : 541-544.
- [9] IKEZUKI Y, TSUTSUMI O, TAKAI Y, et al. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17 (11) : 2839-2841.
- [10] DECEUNINCK Y, BICHON E, MARCHAND P, et al. Determination of bisphenol A and related substitutes/ analogues in human breast milk using gas chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407 (9) : 2485-2497.
- [11] WANG B, WANG S, ZHAO Z, et al. Bisphenol A exposure in relation to altered lipid profile and dyslipidemia among Chinese adults : a repeated measures study [J]. *Environ Res*, 2020, 184 : 109382.
- [12] HAO M, DING L, XUAN L, et al. Urinary bisphenol A concentration and the risk of central obesity in Chinese adults : a prospective study [J]. *J Diabetes*, 2018, 10 (6) : 442-448.
- [13] HONG SH, SUNG YA, HONG YS, et al. Urinary bisphenol A is associated with insulin resistance and obesity in reproductive-aged women [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 86 (4) : 506-512.
- [14] DAMBKOWSKI CL, GARCIA L, LEVA N, et al. Does urinary bisphenol-A change after bariatric surgery? [J]. *J Am Coll Surg*, 2018, 227 (2) : 232-237.
- [15] LEE YM, HONG YC, HA M, et al. Prenatal bisphenol-A

- exposure affects fetal length growth by maternal glutathione transferase polymorphisms, and neonatal exposure affects child volume growth by sex : from multiregional prospective birth cohort MOCEH study [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 612 : 1433-1441.
- [16] VAFEIADI M, ROUMELIOTAKI T, MYRIDAKIS A, et al. Association of early life exposure to bisphenol A with obesity and cardiometabolic traits in childhood [J]. *Environ Res*, 2016, 146 : 379-387.
- [17] LIU B, LEHMLER HJ, SUN Y, et al. Association of bisphenol A and its substitutes, bisphenol F and bisphenol S, with obesity in United States children and adolescents [J]. *Diabetes Metab J*, 2019, 43 (1) : 59-75.
- [18] DUNDER L, LEJONKLOU MH, LIND PM, et al. Urinary bisphenol A and serum lipids : a meta-analysis of six NHANES examination cycles (2003-2014) [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2019, 73 (11) : 1012-1019.
- [19] LV Q, GAO R, PENG C, et al. Bisphenol A promotes hepatic lipid deposition involving Kupffer cells M1 polarization in male mice [J]. *J Endocrinol*, 2017, 234 (2) : 143-154.
- [20] KE ZH, PAN JX, JIN LY, et al. Bisphenol A exposure may induce hepatic lipid accumulation via reprogramming the DNA methylation patterns of genes involved in lipid metabolism [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 31331.
- [21] MARTÍNEZ R, NAVARRO-MARTÍN L, VAN ANTRO M, et al. Changes in lipid profiles induced by bisphenol A (BPA) in zebrafish eleutheroembryos during the yolk sac absorption stage [J]. *Chemosphere*, 2020, 246 : 125704.
- [22] SUN SX, ZHANG YN, LU DL, et al. Concentration-dependent effects of 17 β -estradiol and bisphenol A on lipid deposition, inflammation and antioxidant response in male zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Chemosphere*, 2019, 237 : 124422.
- [23] ALTAMIRANO GA, MUÑOZ-DE-TORO M, LUQUE EH, et al. Milk lipid composition is modified by perinatal exposure to bisphenol A [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 411 : 258-267.
- [24] GAO L, WANG HN, ZHANG L, et al. Effect of perinatal bisphenol A exposure on serum lipids and lipid enzymes in offspring rats of different sex [J]. *Biomed Environ Sci*, 2016, 29 (9) : 686-689.
- [25] DABEER S, AFJAL MA, AHMAD S, et al. Transgenerational effect of parental obesity and chronic parental bisphenol A exposure on hormonal profile and reproductive organs of preadolescent Wistar rats of F1 generation : a one-generation study [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2020, 39 (1) : 59-76.
- [26] MENG Z, WANG D, YAN S, et al. Effects of perinatal exposure to BPA and its alternatives (BPS, BPF and BPAF) on hepatic lipid and glucose homeostasis in female mice adolescent offspring [J]. *Chemosphere*, 2018, 212 : 297-306.
- [27] HAQ ME, AKASH MS, REHMAN K, et al. Chronic exposure of bisphenol A impairs carbohydrate and lipid metabolism by altering corresponding enzymatic and metabolic pathways [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020, 78 : 103387.
- [28] ARIEMMA F, D'ESPOSITO V, LIGUORO D, et al. Low-dose bisphenol-A impairs adipogenesis and generates dysfunctional 3T3-L1 adipocytes [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (3) : e0150762.
- [29] GUAN Y, ZHANG T, HE J, et al. Bisphenol A disturbed the lipid metabolism mediated by sterol regulatory element binding protein 1 in rare minnow *Gobiocypris rarus* [J]. *Aquat Toxicol*, 2019, 207 : 179-186.
- [30] 姚亚运. 双酚A对雄性斑马鱼 (*Danio rerio*) 脂肪代谢影响的研究 [D]. 上海 : 华东师范大学, 2016.
- YAO Y Y. Effects of bisphenol A exposure on lipid metabolism in male Zebrafish (*Danio rerio*) [D]. Shanghai : East China Normal University, 2016.
- [31] SHIMPI PC, MORE VR, PARANJPE M, et al. Hepatic lipid accumulation and Nrf2 expression following perinatal and peripubertal exposure to bisphenol A in a mouse model of nonalcoholic liver disease [J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125 (8) : 087005.
- [32] GUAN Y, GAO J, ZHANG Y, et al. Effects of bisphenol A on lipid metabolism in rare minnow *Gobiocypris rarus* [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2016, 179 : 144-149.
- [33] DE FILIPPIS E, LI T, ROSEN ED. Exposure of adipocytes to bisphenol-A *in vitro* interferes with insulin action without enhancing adipogenesis [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (8) : e0201122.
- [34] 李丹婷. Kupffer细胞极化参与BPA导致的肝脏脂质沉积 [D]. 重庆 : 重庆医科大学, 2016.
- LI DT. Bisphenol A promotes hepatic lipid deposition involving Kupffer cells [D]. Chongqing : Chongqing Medical University, 2016.
- [35] 李应配, 罗时猛, 冷银芝, 等. 双酚A诱导肥胖小鼠中脂肪组织巨噬细胞聚集 [J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51 (10) : 1464-1467.
- LI YP, LUO SM, LENG YZ, et al. Accumulation of adipose

- tissue macrophages in obese mice induced by bisphenol A [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2016, 51 (10) : 1464-1467.
- [36] MAHMOUDI A, HADRICH F, FEKI I, et al. Oleuropein and hydroxytyrosol rich extracts from olive leaves attenuate liver injury and lipid metabolism disturbance in bisphenol A-treated rats [J]. *Food Funct*, 2018, 9 (6) : 3220-3234.
- [37] SHARMA S, AHMAD S, AFJAL M A, et al. Dichotomy of bisphenol A-induced expression of peroxisome proliferator-activated receptors in hepatic and testicular tissues in mice [J]. *Chemosphere*, 2019, 236 : 124264.
- [38] LEE HS, PARK Y. Identification of metabolic pathways related to the bisphenol A-induced adipogenesis in differentiated murine adipocytes by using RNA-sequencing [J]. *Environ Res*, 2019, 171 : 161-169.
- [39] STRAKOVSKY R S, WANG H, ENGESETH N J, et al. Developmental bisphenol A (BPA) exposure leads to sex-specific modification of hepatic gene expression and epigenome at birth that may exacerbate high-fat diet-induced hepatic steatosis [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 284 (2) : 101-112.
- [40] 丁雯瑾, 孙超, 桑玉尔, 等. 环境新兴污染物双酚A暴露加重非酒精性脂肪性肝病大鼠脂质代谢异常 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2017, 20 (6) : 785-787.
- DING W J, SUN C, SANG Y E, et al. Changes of lipid metabolism induced by bisphenol A in rats with NAFLD [J]. *J Pract Hepatol*, 2017, 20 (6) : 785-787.
- [41] 廖茂霖. 母代高脂饮食复合BPA暴露加剧子代代谢紊乱的性别差异性研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- LIAO M L. Maternal high-fat diet combined with BPA exposure sex-specifically exacerbates metabolic disorders F1 and F2 generation [D]. Chongqing : Chongqing Medical University, 2020.
- [42] SUN L, LING Y, JIANG J, et al. Differential mechanisms regarding triclosan vs. bisphenol A and fluorene-9-bisphenol induced zebrafish lipid-metabolism disorders by RNA-Seq [J]. *Chemosphere*, 2020, 251 : 126318.
- [43] LIN R, JIA Y, WU F, et al. Combined exposure to fructose and bisphenol A exacerbates abnormal lipid metabolism in liver of developmental male rats [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16 (21) : 4152.
- [44] 王宇. 孕期DEHP与BPA混合暴露的代谢改变及与子代肝氧化损伤关系研究 [D]. 沈阳: 沈阳医学院, 2019.
- WANG Y. Metabolic changes of di-2-ethylhexyl phosphate and bisphenol A mixed exposure during gestation and their relationship with liver oxidative damage in offspring [D]. Shenyang : Shenyang Medical College, 2019.
- [45] MIAO M, YUAN W, ZHU G, et al. *In utero* exposure to bisphenol-A and its effect on birth weight of offspring [J]. *Reprod Toxicol*, 2011, 32 (1) : 64-68.
- [46] TAYLOR J A, SHIODA K, MITSUNAGA S, et al. Prenatal exposure to bisphenol A disrupts naturally occurring bimodal DNA methylation at proximal promoter of *fggy*, an obesity-relevant gene encoding a carbohydrate kinase, in gonadal white adipose tissues of CD-1 mice [J]. *Endocrinology*, 2018, 159 (2) : 779-794.
- [47] 管永晶. 双酚A对稀有鮕鲫脂质代谢的干扰及其调控机制研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2017.
- GUAN Y J. The effects and regulatory mechanism of BPA on lipid metabolism in rare minnow *Gobiocypris rarus* [D]. Yangling : Northwest A&F University, 2017.
- [48] SONG D, CHEN Y, WANG B, et al. Bisphenol A inhibits autophagosome-lysosome fusion and lipid droplet degradation [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 183 : 109492.
- [49] YANG S, ZHANG A, LI T, et al. Dysregulated autophagy in hepatocytes promotes bisphenol A-induced hepatic lipid accumulation in male mice [J]. *Endocrinology*, 2017, 158 (9) : 2799-2812.
- [50] XIE X, SONG J, LI G. MiR-21a-5p suppresses bisphenol A-induced pre-adipocyte differentiation by targeting map2k3 through MKK3/p38/MAPK [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473 (1) : 140-146.
- [51] LIN Y, DING D, HUANG Q, et al. Downregulation of miR-192 causes hepatic steatosis and lipid accumulation by inducing SREBF1 : Novel mechanism for bisphenol A-triggered non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862 (9) : 869-882.
- [52] 孙胜香. 环境内分泌干扰物影响鱼类脂代谢的生物学机制探究及对鱼类消费人群的健康危害风险评估 [D]. 上海: 华东师范大学, 2019.
- SUN S X. Biological mechanism of EDCs on fish lipid metabolism and risk assessment of EDCs in fish on human health [D]. Shanghai : East China Normal University, 2019.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 陈姣)