

下丘脑-垂体-肾上腺轴在空气污染引发糖代谢异常中的机制研究进展

潘滨¹, 杨文慧², 徐燕意²

1. 复旦大学上海市生物医药技术研究院, 国家卫生健康委员会计划生育药具重点实验室, 上海 200032

2. 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032

摘要:

近年来, 空气污染对人体的不良健康效应引起越来越多学者的关注。颗粒物(如 PM_{2.5} 和 PM₁₀, 空气动力学直径分别小于或等于 2.5 和 10 μm 的颗粒物)和臭氧是我国大气的主要污染物。大量研究表明, 颗粒物或臭氧暴露会引起机体代谢异常, 如 II 型糖尿病等, 然而具体机制尚不清楚。本文详细介绍了大气污染物影响下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的流行病学和毒理学研究进展。基于 HPA 轴在机体应激反应中的重要作用, 重点归纳了其调控脂肪、肝脏、肌肉等组织中糖代谢稳态的分子机制。通过整合相关文献资料, 提出 HPA 轴在介导大气污染致糖代谢异常中可能起重要作用, 为今后空气污染致不良健康效应的研究和干预方法的提出提供科学依据。

关键词: 空气污染; 下丘脑-垂体-肾上腺轴; 糖代谢; 分子机制

Advances on mechanisms of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in abnormal glucose metabolism induced by air pollution PAN Bin¹, YANG Wenhui², XU Yanyi² (1. NHC Key Lab of Reproduction Regulation (Shanghai Institute for Biomedical and Pharmaceutical Technologies), Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract:

Recently, the adverse health effects of air pollution on human have attracted more and more attentions. Particulate matters (such as PM_{2.5} and PM₁₀, with aerodynamic diameters ≤2.5 and ≤10 μm, respectively) and ozone are the major ambient pollutants in China. A large number of studies have shown that exposure to particulate matters or ozone induces metabolic abnormalities, such as type 2 diabetes. However, the underlying biological mechanisms are not clear. In this review, we introduced the epidemiological and toxicological research progress of the effects of air pollutants on hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis. Considering the critical role of HPA axis in stress response, the molecular mechanisms of HPA axis-mediated glucose metabolism in fat, liver, muscle, and other tissues were also summarized. By integrating relevant literature and references, we proposed that HPA axis may play an important role in the abnormal glucose metabolism caused by air pollution, providing a scientific basis for future studies on the intervention methods of adverse health effects induced by air pollution.

Keywords: air pollution; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; glucose metabolism; molecular mechanism

众所周知, 空气污染会引发机体的各种不良健康效应, 大大加重了全球疾病负担, 其中大气颗粒物和臭氧是 2015 年全球人口死亡的主要环境因素^[1]。颗粒物(如 PM_{2.5} 和 PM₁₀, 空气动力学直径分别小于或等于 2.5 和 10 μm 的颗粒物)和臭氧是我国大气的主要污染物, 同时也是糖尿病的危险因素^[2-3], 其中 II 型糖尿病会导致人口的早期死亡^[4], 而中国是世界上糖尿病患者数量最多的国家^[5]。

尽管 II 型糖尿病的主要决定因素是个体遗传背景和生活方式(如长期静坐等), 但是空气污染对糖代谢的影响仍不容小觑。空气污染对全因死亡率影响的



DOI 10.11836/JEOM21488

基金项目

国家自然科学基金(82003414)

作者简介

并列第一作者。

潘滨(1992—), 男, 博士生;

E-mail: 18211020079@fudan.edu.cn

杨文慧(1996—), 女, 硕士生;

E-mail: 20211020045@fudan.edu.cn

通信作者

徐燕意, E-mail: yanyi_xu@fudan.edu.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-10-10

录用日期 2021-12-09

文章编号 2095-9982(2022)07-0827-06

中图分类号 R122

文献标志码 A

►引用

潘滨, 杨文慧, 徐燕意. 下丘脑-垂体-肾上腺轴在空气污染引发糖代谢异常中的机制研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(7): 827-832.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21488

Funding

This study was funded.

Correspondence to

XU Yanyi, E-mail: yanyi_xu@fudan.edu.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2021-10-10

Accepted 2021-12-09

► To cite

PAN Bin, YANG Wenhui, XU Yanyi. Advances on mechanisms of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in abnormal glucose metabolism induced by air pollution[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(7): 827-832.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21488

研究发现^[2],与非糖尿病患者暴露于大气污染物相比,糖尿病患者暴露于大气污染物的死亡率明显较高,这表明糖尿病病人可能对空气污染更加敏感。关于空气污染是否会直接导致糖尿病的发生和发展,目前一些 meta 分析的结果显示,长期暴露于空气污染与 II 型糖尿病的发生存在明显的关联^[3,6-8]。通过对糖尿病患者的相关特征,如糖化血红蛋白(haemoglobin A1c, HbA1c^[9])和稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR^[10])等进行研究,发现在糖尿病患者中,HbA1c 和 HOMA-IR 的升高与大气污染物的增加有关,这一结果为进一步深入了解空气污染与糖尿病之间的关联以及潜在的生物学机制提供依据。但是,这些研究仍然存在局限性,特别是无法排除生活方式(饮食和体育活动等)、其他暴露(室内油烟、职业暴露和吸烟等)和其他疾病(心血管疾病等)等不可控的混杂因素干扰。此外,由于站点监测数据与实际暴露之间的差异,对于个体暴露水平的估计也往往具有不准确性。

许多动物实验表明,空气污染会导致糖代谢异常^[11-12],主要表现为葡萄糖不耐受和胰岛素抵抗等,而胰岛素抵抗是 II 型糖尿病的主要特征之一。人们普遍认为肺部炎症在胰岛素抵抗的发生发展中起重要作用^[13],并且空气污染可以通过激活特定的炎症信号通路,如核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、c-Jun N 末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)等信号通路^[12,14-15],进而导致胰岛素抵抗。肝脏作为调节胰岛素敏感性的主要器官之一,会通过多种机制参与空气污染引起的胰岛素抵抗,如葡萄糖转运、糖异生和肝脏炎症等^[11]。此外,中枢神经系统在调控空气污染对机体代谢稳态中起着重要作用,其中下丘脑炎症可能会介导空气污染引起的胰岛素抵抗^[16-17]。

除以上作用通路以外,研究表明,颗粒物和臭氧等可吸入大气污染物还可能作为一种应激源,激活机体的下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴,进而引起各种应激激素水平的增加^[18-19]。HPA 轴是中枢应激反应系统,会参与调节机体的代谢稳态,可能与大气污染物暴露引起的机体代谢异常的发生与发展密切相关。为此,本文重点综述了大气污染物对 HPA 轴的流行病学和毒理学研究进展,并深入阐述了 HPA 轴调控糖代谢异常的相关分子机制,希望可以为空气污染所引起糖代谢异常的防治与干预提供一定的理论依据。

1 HPA 轴

1.1 HPA 轴的组成

HPA 轴由三部分组成,即下丘脑、垂体和肾上腺。下丘脑的侧脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN)分泌促肾上腺激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)作用于垂体,垂体分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)作用于肾上腺皮质,进而促进皮质醇激素的分泌,反过来,皮质醇激素会对下丘脑和垂体产生负反馈调节^[20]。

肾上腺由两部分组成,一个是外部区域,即皮质,它的主要作用是合成维持生命的类固醇;另一个是内部区域,即髓质,其中含有产生儿茶酚胺的嗜铬细胞。皮质可分为三个区域:网状带(占腺体的 7%)、肾小球带状(15%)和束状带(50%),每个区域分泌不同的激素。所有的肾上腺皮质细胞都含有过量的脂质,主要在束状带的外部,两个内部区域(束状带和网状带)产生皮质醇和性激素,包括脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)。研究表明,皮质醇及其衍生物具有刺激糖异生、升高血压和调节炎症的功能^[21-23],故而被称为糖皮质激素。由于皮质醇具有抗炎功能,通常被用来治疗系统性炎性疾病(如自身免疫性疾病等)。另外,外层皮质区和肾小球带会产生醛固酮,以响应肾素-血管紧张素系统,进而调节机体水盐平衡^[24]。髓质位于中央,占腺体的 28%,被肾上腺皮质包围,由密集分布的颗粒状细胞交织而成,与静脉窦相邻。髓质会产生儿茶酚胺(肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺),被认为是交感神经系统的重要组成部分,有两种主要细胞类型,肾上腺素分泌型(占细胞的 90%)和去甲肾上腺素分泌型(占细胞的 10%)^[25-26],以及少量交感神经节细胞。髓质虽然不是生命所必需的,但它会分泌肾上腺素和去甲肾上腺素,帮助机体应对压力。同时,肾上腺素和去甲肾上腺素会增加心率,在肝脏中将糖原转化为葡萄糖^[27]。

1.2 HPA 轴的生理功能

一方面,HPA 轴参与调控机体的基础活动,主要是指机体在未受环境因素等刺激情况下的内在活动,如机体的昼夜节律等。另一方面,当机体受到外源性刺激时,HPA 轴会激活,引起机体内应激激素的增加,通过正负反馈调节来维持机体的稳态。此外,HPA 轴还有可能参与调控机体的衰老,有研究发现,与年轻大鼠相比,老年大鼠体内的皮质酮激素水平升高^[28]。

糖皮质激素是由 HPA 轴调控分泌的主要效应激素,也是哺乳动物中包括中枢神经系统在内的所有生

理系统的主要调节因子^[29-31],其调节作用具有全身动态复杂性、昼夜节律性和应激反应性^[32-33]。研究表明,许多病理性的生物医学状态与HPA轴活性的改变有关,如HPA轴活性失调与代谢性疾病(如II型糖尿病^[34])和其他疾病(如抑郁症^[35])密切相关。糖皮质激素水平的改变会导致持续的心理或生理压力,对健康产生不利影响^[36-38],这些改变可能表现为基础糖皮质激素分泌模式的改变和/或急性应激反应的改变^[35,39]。HPA轴失调主要表现是糖皮质激素水平的变化,而糖皮质激素作为临床上一些疾病的标志物,对生命至关重要,具有广泛的研究前景,因此,HPA轴一直以来都是基础和临床研究的重点。

2 空气污染与HPA轴

大气污染物作为一种环境外源性应激源,被人和动物吸入后会激活机体HPA轴,进而引起全身应激激素水平的升高^[40]。同时,HPA轴的激活和应激激素的释放可能会加重由空气污染物引起的早期生物反应^[40]。研究表明,HPA轴在调控空气污染引发的不良健康效应中可能起关键作用^[40]。因此,HPA轴是研究空气污染物作用机制的重要新方向之一。

2.1 大气污染可激活人体HPA轴

HPA轴是人体神经内分泌系统的重要组成部分,当机体吸入颗粒物或臭氧等大气污染物时,HPA轴会被激活,通过产生应激激素来应对污染物暴露对机体产生的应激。在流行病学研究中,国内外的一些横断面研究、队列研究、定群研究和随机交叉研究都表明,暴露于大气污染物会激活人体HPA轴。

有研究显示,短期的大气污染物暴露即可激活HPA轴。例如,国外学者基于队列数据,通过单污染物/多污染物线性效应模型^[41]和多元线性回归模型^[42],评估了特殊人群(青少年和妊娠期孕妇等)血中皮质醇激素水平,结果发现,短期暴露于大气颗粒物或臭氧与血清中的高皮质醇激素水平呈正相关。另外,来自国内复旦大学阚海东教授课题组的固定群组研究和随机交叉研究也发现,健康大学生短期暴露于大气颗粒物即可引起全身CRH、ACTH和皮质醇激素水平的升高^[19,43]。Miller等^[44]通过一项随机交叉研究,将24名健康的志愿者随机分为两组暴露于清洁空气和臭氧中,通过评估其血清中应激激素水平发现,短期暴露于臭氧会引起志愿者全身皮质醇激素水平的升高。此外,也有一些研究提示,HPA轴的激活状态也存在于长期暴露在大气污染物中的人群。在国外几项队列研究

中,通过评估14~15岁男孩^[45]和妊娠晚期妇女^[46]头发中皮质醇激素的水平,并与从监测站收集到的污染物数据进行分析,结果发现空气污染物(如二氧化氮、PM₁₀)的长期暴露与发中皮质醇激素水平呈正相关。在另一项队列研究中,研究者通过评估2004—2006年及2010—2012年人体唾液中皮质醇激素的水平发现,交通相关的空气污染物(如二氧化氮)浓度的升高和皮质醇激素的水平存在显著的正相关^[47]。综上,这些结果都表明,短期或长期暴露于大气污染物都可能会激活人体HPA轴。

2.2 大气污染可激活不同动物模型的HPA轴

毒理学研究发现,在不同的动物模型中,当动物吸入颗粒物或/和臭氧等大气污染物时,会激活其HPA轴,从而引起全身应激激素的增加,同时,也会加重由空气污染引起的不良健康效应的发展和发生,如过敏性气道疾病^[48]等,这些效应可能是应激激素通过特异性的肾上腺素能受体和糖皮质激素受体调节的^[49]。本团队前期在研究颗粒物短期暴露对小鼠HPA轴活性的影响中发现,应激激素的增加与颗粒物的吸入呈现一定的剂量-反应关系和时间-效应关系^[18]。国内外其他团队的研究表明,通过抑制HPA轴活性来降低皮质酮激素的分泌,可以改善由空气污染引起的肺部炎症和糖代谢异常^[18,50],这些结果都说明HPA轴可能介导空气污染引起的不良健康效应。此外,也有研究发现,大鼠长期暴露于PM_{2.5}会引起下丘脑、垂体和肾上腺炎症,同时升高全身CRH、ACTH和皮质酮激素水平^[51],这一结果表明PM_{2.5}长期暴露会激活HPA轴。

3 HPA轴调控糖代谢的分子机制

3.1 HPA轴调控脂肪糖代谢的分子机制

脂肪组织是由大量的脂肪细胞构成的内分泌器官,可通过分泌多种细胞因子影响机体代谢^[52]。在慢性应激的环境中,HPA轴被激活产生过量的糖皮质激素,进而损伤脂肪组织功能,最终可能导致高血糖和/或血脂异常。一方面,糖皮质激素可拮抗脂肪组织中的胰岛素信号,从而降低葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)4的转运,促进葡萄糖的吸收,引发机体糖代谢异常^[53]。另一方面,糖皮质激素可通过影响过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)和前脂肪生成因子1(preadipocyte factor 1, Pref1)^[54]等信号通路影响脂肪生成。此外,有研究发现,糖皮质激素短期处理可增强胰岛素受体底物蛋白1(insulin receptor

substrate protein 1, IRS1) 的酪氨酸磷酸化和皮下脂肪组织中蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 磷酸化^[55], 这一结果说明糖皮质激素还会特异性的调节脂肪组织胰岛素信号。

3.2 HPA 轴调控肝脏糖代谢的分子机制

葡萄糖是机体的主要能量来源, 而肝脏是禁食条件下葡萄糖从头合成的主要器官。HPA 轴调控肝脏糖代谢的主要分子机制包括: (1) 糖皮质激素可促进肝脏脂肪生成, 进而导致糖代谢异常。有研究发现, 糖皮质激素可通过上调乙酰辅酶 A 羧化酶和脂肪酸合酶, 增加胰岛素刺激的肝脏脂肪生成^[56-57]。(2) 糖皮质激素可促进肝脏糖异生。研究表明, 糖皮质激素与糖皮质激素受体结合, 可以直接激活参与糖异生的两个关键酶: 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 和葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6Pc), 刺激肝脏糖异生, 进而引起肝脏胰岛素抵抗^[58-59]。(3) 糖皮质激素可抑制肝脏的 AKT 磷酸化, 从而促进胰岛素抵抗, 这主要是通过增加伪激酶 Tribbles 同源蛋白 3 (Tribbles homolog 3, TrB3) 的表达引起的^[60]。

3.3 HPA 轴调控肌肉糖代谢的分子机制

肌肉是人体内对葡萄糖利用最多的器官, 80% 以上的葡萄糖以胰岛素依赖的方式被肌肉吸收。研究发现糖皮质激素会抑制 GLUT4 向质膜的转运^[61-63], 降低肌肉对葡萄糖的摄取, 从而引起糖代谢异常。其次, 糖皮质激素可抑制肌肉内的糖原合成, 其主要是通过降低糖原合酶激酶-3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3) 的磷酸化来介导的^[64]。除此之外, 糖皮质激素还可能抑制葡萄糖氧化。有研究发现糖皮质激素会增加丙酮酸脱氢酶激酶 4 (pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4) 的表达, PDK4 抑制丙酮酸脱氢酶复合物的活性, 从而抑制葡萄糖氧化为乙酰辅酶 A, 导致葡萄糖利用率降低^[65]。综上, 糖皮质激素主要通过降低肌肉对葡萄糖的摄取、抑制糖原合成和抑制葡萄糖氧化, 进而引起糖代谢异常。

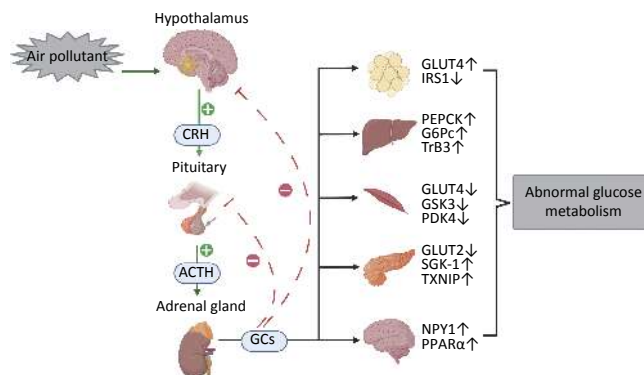
3.4 HPA 轴调控其他组织糖代谢的分子机制

胰腺是全身葡萄糖水平的主要传感器, 胰腺 β 细胞通过分泌胰岛素来促进外周组织吸收和利用葡萄糖, 从而调控全身血糖。过量的糖皮质激素会导致胰岛素分泌受损, 引起胰岛素水平的下降, 进而引起糖尿病的发展。有研究发现, 糖皮质激素会通过降低 GLUT2 的水平, 刺激血清/糖皮质激素调节激酶 1 (serum/glucocorticoid regulated kinase 1, SGK-1) 的增

加, 导致胰岛素分泌减少^[66-67]。此外, 糖皮质激素还会通过引起胰岛 β 细胞的凋亡, 引发糖代谢异常。Reich 等^[68]发现, 糖皮质激素类药物 (地塞米松) 会诱导小鼠和人胰岛 β 细胞中硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 的表达, TXNIP 依赖于 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 的活化, 最终导致胰岛 β 细胞凋亡。

此外, 研究发现, 在大脑中, 糖皮质激素会通过肝脏交感神经和肝迷走神经调节机体葡萄糖稳态。在大鼠弓状核内注射地塞米松会引起肝脏胰岛素抵抗, 在脑室内注射神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 1 受体拮抗剂 BIBP3226, 可以阻断肝脏交感神经的传递, 提高肝脏胰岛素的敏感性, 表明糖皮质激素通过脑室内 NPY 和交感神经系统调节肝脏胰岛素的反应^[69]。Bernal-Mizrachi 等^[70]的研究表明, 将肝迷走神经切断, 或者将传入迷走神经切断, 可降低过氧化物酶体增殖剂激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 和 PEPCK 的表达水平, 改善小鼠的胰岛素敏感。

HPA 轴在大气污染引发的糖代谢异常中的分子机制见图 1。



[注] Air pollutant, 空气污染物; Hypothalamus, 下丘脑; CRH, 促肾上腺激素释放激素; Pituitary, 垂体; ACTH, 促肾上腺皮质激素; Adrenal gland, 肾上腺; GCs, 糖皮质激素; GLUT4, 葡萄糖转运蛋白 4; IRS1, 胰岛素受体底物蛋白 1; PEPCK, 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶; G6Pc, 葡萄糖-6-磷酸酶; TrB3, Tribbles 同源蛋白 3; GSK3, 糖原合酶激酶-3; PDK4, 丙酮酸脱氢酶激酶 4; GLUT2, 葡萄糖转运蛋白 2; SGK-1, 血清/糖皮质激素调节激酶 1; TXNIP, 硫氧还蛋白互作蛋白; NPY1, 神经肽 Y1; PPAR α , 过氧化物酶体增殖剂激活受体 α ; Abnormal glucose metabolism, 糖代谢异常。

图 1 HPA 轴在大气污染引发的糖代谢异常中的分子机制
Figure 1 Molecular mechanisms of HPA axis in abnormal glucose metabolism caused by air pollution

4 结论与展望

空气污染是我国乃至全球面临的重大环境问题, 大量流行病学和毒理学研究已表明, 空气污染会对机体产生各种急慢性不良健康效应, 如糖代谢异常等。

除炎症、氧化应激等通路外,大气污染还可能通过HPA轴介导各种不良健康效应的发生与发展。本综述深入阐述了空气污染对HPA轴的影响,以及HPA轴通过GLUT4、PEPCK、PDK4、TXNIP、PPAR α 等信号通路调控糖代谢的分子机制。希望本文可以为研究空气污染引起糖代谢异常的分子机制提供一定的见解,为未来干预防治大气污染引发糖代谢异常的相关方法的提出提供科学依据。

参考文献

- [1] COHEN AJ, BRAUER M, BURNETT R, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015[J]. *Lancet*, 2017, 389(10082): 1907-1918.
- [2] THIERING E, HEINRICH J. Epidemiology of air pollution and diabetes[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(7): 384-394.
- [3] EZE IC, HEMKENS LG, BUCHER HC, et al. Association between ambient air pollution and diabetes mellitus in Europe and North America: systematic review and meta-analysis[J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123(5): 381-389.
- [4] LIM CC, HAYES RB, AHN J, et al. Association between long-term exposure to ambient air pollution and diabetes mortality in the US[J]. *Environ Res*, 2018, 165: 330-336.
- [5] OGURTSOVA K, DA ROCHA FERNANDES JD, HUANG Y, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 40-50.
- [6] 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.
- [7] BALTI EV, ECHOUFFO-TCHEUGUI JB, YAKO YY, et al. Air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106(2): 161-172.
- [8] JANGHORBANI M, MOMENI F, MANSOURIAN M. Systematic review and metaanalysis of air pollution exposure and risk of diabetes[J]. *Eur J Epidemiol*, 2014, 29(4): 231-242.
- [9] CHUANG KJ, YAN YH, CHIU SY, et al. Long-term air pollution exposure and risk factors for cardiovascular diseases among the elderly in Taiwan[J]. *Occup Environ Med*, 2011, 68(1): 64-68.
- [10] THIERING E, CYRYS J, KRATZSCH J, et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and insulin resistance in children: results from the GINIplus and LISAplus birth cohorts[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(8): 1696-1704.
- [11] RAO X, PATEL P, PUETT R, et al. Air pollution as a risk factor for type 2 diabetes[J]. *Toxicol Sci*, 2015, 143(2): 231-241.
- [12] LIU C, YING Z, HARKEMA J, et al. Epidemiological and experimental links between air pollution and type 2 diabetes[J]. *Toxicol Pathol*, 2013, 41(2): 361-373.
- [13] HOTAMISLIGIL GS. Inflammation and metabolic disorders[J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 860-867.
- [14] XU MX, ZHU YF, CHANG HF, et al. Nanoceria restrains PM_{2.5}-induced metabolic disorder and hypothalamus inflammation by inhibition of astrocytes activation related NF- κ B pathway in Nrf2 deficient mice[J]. *Free Rad Biol Med*, 2016, 99: 259-272.
- [15] VELLA RE, PILLON NJ, ZARROUKI B, et al. Ozone exposure triggers insulin resistance through muscle c-Jun N-terminal kinase activation[J]. *Diabetes*, 2015, 64(3): 1011-1024.
- [16] 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.
- [17] LIU C, FONKEN LK, WANG A, et al. Central IKK β inhibition prevents air pollution mediated peripheral inflammation and exaggeration of type II diabetes[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2014, 11: 53.
- [18] PAN B, CHEN M, ZHANG X, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis mediates ambient PM_{2.5} exposure-induced pulmonary inflammation[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 208: 111464.
- [19] NIU Y, CHEN R, XIA Y, et al. Fine particulate matter constituents and stress hormones in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis[J]. *Environ Int*, 2018, 119: 186-192.
- [20] JOHNSON EO, KAMILARIS TC, CHROUSOS GP, et al. Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1992, 16(2): 115-130.
- [21] SEAL SV, TURNER JD. The 'Jekyll and Hyde' of gluconeogenesis: early life adversity, later life stress, and metabolic disturbances[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3344.
- [22] GOODWIN JE, GELLER DS. Glucocorticoid-induced hypertension[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(7): 1059-1066.
- [23] CAIN DW, CIDLOWSKI JA. Immune regulation by glucocorticoids[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(4): 233-247.
- [24] YIALLOURIS A, TSIOUITIS C, AGAPIDAKI E, et al. Adrenal aging and its implications on stress responsiveness in humans[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 54.
- [25] GONCHAROVA ND, MARENIN VY, OGANYAN TE. Aging of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nonhuman primates with depression-like and aggressive behavior[J]. *Aging*, 2010, 2(11): 854-866.
- [26] GOLDSTEIN DS. Adrenal responses to stress[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2010, 30(8): 1433-1440.
- [27] AYADA C, TORU Ü, KORKUT Y. The relationship of stress and blood pressure effectors[J]. *Hippokratia*, 2015, 19(2): 99-108.
- [28] GARRIDO P, DE BLAS M, DEL ARCO A, et al. Aging increases basal but not stress-induced levels of corticosterone in the brain of the awake rat[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(2): 375-382.
- [29] JOËLS M, BARAM TZ. The neuro-symphony of stress[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(6): 459-466.
- [30] MUNCK A, GUYRE PM, HOLBROOK NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions[J]. *Endocr Rev*, 1984, 5(1): 25-44.
- [31] SAPOLSKY RM, ROMERO LM, MUNCK AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions[J]. *Endocr Rev*, 2000, 21(1): 55-89.
- [32] DALLMAN MF, AKANA SF, CASCIO CS, et al. Regulation of ACTH secretion: variations on a theme of B[J]. *Recent Prog Horm Res*, 1987, 43: 113-173.
- [33] SPIGA F, WALKER JJ, TERRY JR, et al. HPA axis-rhythms[J]. *Compr Physiol*, 2014, 4(3): 1273-1298.
- [34] BRUEHL H, RUEGER M, DZIOBEK I, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7): 2439-2445.
- [35] HOLSBOER F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23(5): 477-501.
- [36] HAMMEN C. Stress and depression[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2005, 1:

- 293-319.
- [37] MCEWEN BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 583(2/3): 174-185.
- [38] REAGAN LP, GRILLO CA, PIROLI GG. The As and Ds of stress: metabolic, morphological and behavioral consequences[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 585(1): 64-75.
- [39] ABELSON JL, KHAN S, LIBERZON I, et al. HPA axis activity in patients with panic disorder: review and synthesis of four studies[J]. *Depress Anxiety*, 2007, 24(1): 66-76.
- [40] THOMSON EM. Air pollution, stress, and allostatic load: linking systemic and central nervous system impacts[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 69(3): 597-614.
- [41] TOLEDO-CORRAL CM, ALDERETE TL, HERTING MM, et al. Ambient air pollutants are associated with morning serum cortisol in overweight and obese Latino youth in Los Angeles[J]. *Environ Health*, 2021, 20(1): 39.
- [42] KHAMIRCHI R, MOSLEM A, AGAH J, et al. Maternal exposure to air pollution during pregnancy and cortisol level in cord blood[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 713: 136622.
- [43] LI H, CAI J, CHEN R, et al. Particulate matter exposure and stress hormone levels: a randomized, double-blind, crossover trial of air purification[J]. *Circulation*, 2017, 136(7): 618-627.
- [44] MILLER DB, GHIO AJ, KAROLY ED, et al. Ozone exposure increases circulating stress hormones and lipid metabolites in humans[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(12): 1382-1391.
- [45] VERHEYEN VJ, REMY S, BIJNENS EM, et al. Long-term residential exposure to air pollution is associated with hair cortisol concentration and differential leucocyte count in Flemish adolescent boys[J]. *Environ Res*, 2021, 201: 111595.
- [46] VERHEYEN VJ, REMY S, LAMBRECHTS N, et al. Residential exposure to air pollution and access to neighborhood greenspace in relation to hair cortisol concentrations during the second and third trimester of pregnancy[J]. *Environ Health*, 2021, 20(1): 11.
- [47] HAJAT A, HAZLEHURST MF, GOLDEN SH, et al. The cross-sectional and longitudinal association between air pollution and salivary cortisol: evidence from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. *Environ Int*, 2019, 131: 105062.
- [48] SIRIVELU MP, MOHANKUMAR SM J, WAGNER JG, et al. Activation of the stress axis and neurochemical alterations in specific brain areas by concentrated ambient particle exposure with concomitant allergic airway disease[J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(6): 870-874.
- [49] HENRIQUEZ AR, SNOW SJ, SCHLADWEILER MC, et al. Adrenergic and glucocorticoid receptor antagonists reduce ozone-induced lung injury and inflammation[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 339: 161-171.
- [50] MILLER DB, SNOW SJ, SCHLADWEILER MC, et al. Acute ozone-induced pulmonary and systemic metabolic effects are diminished in adrenalectomized rats[J]. *Toxicol Sci*, 2016, 150(2): 312-322.
- [51] LIU C, YANG J, GUAN L, et al. Filtered air intervention reduces inflammation and hypothalamus-pituitary-adrenal axis activation in adult male and female rats after PM_{2.5} exposure[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, 27(28): 35341-35348.
- [52] KERSHAW EE, FLIER JS. Adipose tissue as an endocrine organ[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6): 2548-2556.
- [53] SAKODA H, OGIHARA T, ANAI M, et al. Dexamethasone-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is due to inhibition of glucose transport rather than insulin signal transduction[J]. *Diabetes*, 2000, 49(10): 1700-1708.
- [54] STEGER DJ, GRANT GR, SCHUPP M, et al. Propagation of adipogenic signals through an epigenomic transition state[J]. *Genes Dev*, 2010, 24(10): 1035-1044.
- [55] GATHERCOLE LL, BUJALSKA IJ, STEWART PM, et al. Glucocorticoid modulation of insulin signaling in human subcutaneous adipose tissue[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(11): 4332-4339.
- [56] AMATRUDA JM, DANAHY SA, CHANG CL. The effects of glucocorticoids on insulin-stimulated lipogenesis in primary cultures of rat hepatocytes[J]. *Biochem J*, 1983, 212(1): 135-141.
- [57] ZHAO LF, IWASAKI Y, ZHE W, et al. Hormonal regulation of acetyl-CoA carboxylase isoenzyme gene transcription[J]. *Endocr J*, 2010, 57(4): 317-324.
- [58] GEER EB, ISLAM J, BUETTNER C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43(1): 75-102.
- [59] MAGOMEDOVA L, CUMMINS C L. Glucocorticoids and metabolic control [M]//HERZIG S. *Metabolic Control*. Cham: Springer, 2016: 73-93.
- [60] DU K, HERZIG S, KULKARNI RN, et al. TRB3: a *tribbles* homolog that inhibits Akt/PKB activation by insulin in liver[J]. *Science*, 2003, 300(5625): 1574-1577.
- [61] HABER RS, WEINSTEIN SP. Role of glucose transporters in glucocorticoid-induced insulin resistance: GLUT4 isoform in rat skeletal muscle is not decreased by dexamethasone[J]. *Diabetes*, 1992, 41(6): 728-735.
- [62] WEINSTEIN SP, PAQUIN T, PRITSKER A, et al. Glucocorticoid-induced insulin resistance: dexamethasone inhibits the activation of glucose transport in rat skeletal muscle by both insulin- and non-insulin-related stimuli[J]. *Diabetes*, 1995, 44(4): 441-445.
- [63] WEINSTEIN SP, WILSON CM, PRITSKER A, et al. Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle[J]. *Metabolism*, 1998, 47(1): 3-6.
- [64] RUZZIN J, WAGMAN AS, JENSEN J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(10): 2119-2130.
- [65] SUGDEN MC, HOLNESS MJ. Recent advances in mechanisms regulating glucose oxidation at the level of the pyruvate dehydrogenase complex by PDKs[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284(5): E855-E862.
- [66] GREMLICH S, RODUIT R, THORENS B. Dexamethasone induces posttranslational degradation of GLUT2 and inhibition of insulin secretion in isolated pancreatic beta cells. Comparison with the effects of fatty acids[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(6): 3216-3222.
- [67] ULLRICH S, BERCHTOLD S, RANTA F, et al. Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid-induced inhibition of insulin secretion[J]. *Diabetes*, 2005, 54(4): 1090-1099.
- [68] REICH E, TAMARY A, SIONOV RV, et al. Involvement of thioredoxin-interacting protein (TXNIP) in glucocorticoid-mediated beta cell death[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(4): 1048-1057.
- [69] YI CX, FOPPEN E, ABPLANALP W, et al. Glucocorticoid signaling in the arcuate nucleus modulates hepatic insulin sensitivity[J]. *Diabetes*, 2012, 61(2): 339-345.
- [70] BERNAL-MIZRACHI C, XIAOZHONG L, YIN L, et al. An afferent vagal nerve pathway links hepatic PPAR α activation to glucocorticoid-induced insulin resistance and hypertension[J]. *Cell Metab*, 2007, 5(2): 91-102.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)