

细颗粒物对2型糖尿病的影响及其发生机制的研究进展

张国庆^{1,2}, 沈骞慧¹, 孙庆华^{2,3}, 刘翠清¹

摘要: 空气污染与2型糖尿病发病密切相关,其中以细颗粒物(particulate matter 2.5, PM_{2.5})的影响最受关注。此文首先阐述PM_{2.5}对2型糖尿病和胰岛素敏感性的影响;其次就胰岛素作用的靶组织,对参与调控糖尿病发病生物学机制的国内外研究成果展开综述,包括炎症反应、氧化应激、内质网应激和线粒体功能失调等多种机制相互作用,出现脂肪组织蓄积、产热减少、肝脏脂肪沉积、骨骼肌葡萄糖摄取障碍等多器官糖代谢、脂代谢异常,从而促进糖尿病的发生。

关键词: 细颗粒物; 糖尿病; 胰岛素抵抗; 生物学机制

Research Advance on Effects and Mechanisms of Fine Particulate Matters on Type 2 Diabetes Mellitus
ZHANG Guo-qing^{1,2}, QIU Qian-hui¹, SUN Qing-hua^{2,3}, LIU Cui-qing¹ (1. Medical College, Hangzhou Normal University, Zhejiang 310036, China; 2. College of Public Health, Dalian Medical University, Liaoning 116044, China; 3. College of Public Health, The Ohio State University, Columbus 43210, USA). Address correspondence to LIU Cui-qing, E-mail: liucuiqing@hznu.edu.cn · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: Emerging studies demonstrate that air pollution is associated with incidents of type 2 diabetes mellitus (T2DM), in which attentions are drawn towards fine particulate matter 2.5 (PM_{2.5}). In the present review, we summarize the domestic and international evidence on the effects of PM_{2.5} on T2DM and insulin sensitivity, as well as related underlying biological mechanisms in which PM_{2.5} mediates T2DM development with focusing on the target organs of insulin. The mechanisms include inflammatory response, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and mitochondrial dysfunction, leading to glycolipid metabolism disorders in multiple organs such as visceral adiposity, decreased heat production, lipid accumulation in liver, and reduction of glucose uptake in skeletal muscle.

Key Words: fine particulate matter; diabetes mellitus; insulin resistance; biological mechanism

随着交通运输业和工业的发展,空气污染日益严重,已经成为危及健康的主要因素。根据空气动力学当量直径的大小,可将污染空气中的颗粒物(particulate matter, PM)分成PM₁₀、PM_{2.5}和PM_{0.1}。PM_{2.5}又叫细颗粒物,指空气动力学当量直径小于或等于2.5 μm的颗粒物^[1]。因为其在颗粒物中占相当大的比例,且具有颗粒小、吸入肺脏后可沉积于肺泡组织、易进入血

液和淋巴系统等特点,而引起上皮细胞和肺泡巨噬细胞释放系列细胞因子和炎症因子,如肿瘤坏死因子(TNFα)、单核细胞趋化蛋白1(MCP1)、白介素8(IL-8)、白介素6(IL-6)及巨噬细胞炎性蛋白2(MIP2),进而导致全身炎症,介导多系统的病变和损伤^[2-4]。

近年来糖尿病发病率及死亡率均不断升高。根据《美国医学会杂志(JAMA)》发布的最新调查结果,我国成人糖尿病患病率为11.6%,前期糖尿病患病率为50.1%^[5]。考虑到近来日益严重的空气污染现状和迅速升高的糖尿病发病率,空气中细颗粒物对糖尿病发病的影响已经引起了诸多学者的关注^[6-8],但对其研究的深度和广度却远远不够。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是2型糖尿病发病的独立危险因素,表现为胰岛素的外周靶组织(主要为脂肪、肝脏和骨骼肌组织)对胰岛素的敏感性下降,因而胰岛素靶组织的病理改变在糖尿病机制研究中显得尤为重要。越来

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2015.14712

[基金项目] 浙江省自然科学基金项目(编号: LQ13H070002); 国家自然科学基金(编号: 81402646); 浙江省钱江人才项目(编号: QJD1402004)

[作者简介] 张国庆(1989—),男,本科,硕士生;研究方向:环境和饮食因素在糖尿病中的作用研究;E-mail: 519200046@qq.com

[通信作者] 刘翠清, E-mail: liucuiqing@hznu.edu.cn

[作者单位] 1. 杭州师范大学医学院, 浙江 310036; 2. 大连医科大学公共卫生学院, 辽宁 116044; 3. 俄亥俄州立大学公共卫生学院, 美国 43210

越多的研究表明, $PM_{2.5}$ 可以诱发和/或促发胰岛素抵抗的发生^[9-13]。因此, 本文就胰岛素的几类靶组织与 $PM_{2.5}$ 和 2 型糖尿病发病因素的实验室研究, 及其相关机制研究进行综述。

1 $PM_{2.5}$ 与 2 型糖尿病的关系

2 型糖尿病主要表现为肥胖、血糖异常、尿糖阳性、糖基化血红蛋白产物增加等。此外, 胰岛素敏感性降低是 2 型糖尿病的独立发病因素, 出现外周组织对葡萄糖的利用障碍以及胰岛素信号通路下调。有诸多学者对胰岛素的靶组织包括肝脏、脂肪(白色脂肪和棕色脂肪)、肌肉和主动脉进行研究, 结果表明 $PM_{2.5}$ 吸入可以引起这些组织 AKT 磷酸化水平降低, 使胰岛素信号通路弱化, 表明多器官组织有胰岛素抵抗的发生^[9, 11-13]。此外, 无论是正常饮食还是高脂饮食小鼠, $PM_{2.5}$ 暴露均引起血糖水平升高、糖耐量异常、胰岛素抵抗指数增加、血液中胰岛素水平升高和胰岛素敏感性降低^[10-11, 13]。上述结果在整体和组织水平研究中均表明, 颗粒物吸入可引起葡萄糖代谢异常、胰岛素敏感性降低, 从而诱发和/或加重 2 型糖尿病发病。

2 $PM_{2.5}$ 对胰岛素外周靶组织的影响

2.1 脂肪组织

根据脂肪细胞的结构和功能, 脂肪组织分为白色脂肪和棕色脂肪。白色脂肪具有贮存脂肪、保持体温、缓冲保护和参与脂肪代谢的功能。棕色脂肪的主要功能是氧化分解脂类物质并产生大量热量。大量研究表明 $PM_{2.5}$ 吸入后机体两种脂肪组织均出现炎症改变, 并伴有形态和功能的异常。

2.1.1 白色脂肪组织

2.1.1.1 炎症反应增强

白色脂肪包括环绕在脏器四周的脏器脂肪和分布在皮肤下面的皮下脂肪。脏器脂肪招募和活化免疫细胞是 2 型糖尿病的一个显著特征。与此相一致, $PM_{2.5}$ 暴露引起脏器脂肪 F4/80 阳性巨噬细胞浸润, 促炎的“M1 表型”基因包括 *TNF- α* 、*IL-6* 表达增加, 抗炎“M2 表型”基因包括 *IL-10*、唾液黏蛋白 1 (*MgII*) 表达降低, 表现为巨噬细胞活化向促炎表型改变^[9]。为了进一步验证 $PM_{2.5}$ 暴露可引起巨噬细胞向脏器脂肪浸润, SUN 等^[9]借助单核细胞特异性表达黄色荧光蛋白

转基因(YFP)小鼠展开进一步研究, 将 $PM_{2.5}$ 从 YFP 小鼠气管内滴入, 观察到 $PM_{2.5}$ 滴入导致肠系膜脂肪内皮细胞粘附黄色荧光蛋白阳性的单核细胞增加了一倍, 同时脂肪组织中单核细胞增加了 6 倍。因此, $PM_{2.5}$ 吸入可以促进免疫细胞迁移和向脂肪组织浸润。最新研究结果显示, $PM_{2.5}$ 吸入引起脏器脂肪的这些改变是 CCR2 依赖性的, 因为 CC 趋化因子受体 2 (CCR2) 功能缺失完全阻断了巨噬细胞向脏器脂肪组织浸润和极性的改变^[13]。

2.1.1.2 脂肪组织蓄积和形态改变

XU 等^[10]将幼鼠(3 周龄)暴露于 $PM_{2.5}$, 研究早期暴露对胰岛素抵抗的影响。在观察到 $PM_{2.5}$ 暴露引起葡萄糖耐量异常和血浆中 *TNF- α* 升高的同时, 还对脂肪进行检测, 结果表明 $PM_{2.5}$ 吸入导致小鼠脏器脂肪和皮下脂肪重量均显著上升, 并伴有脂肪细胞面积增大, 脏器脂肪细胞面积 [FA, (2 137+45) μm^2 ; $PM_{2.5}$, (2 698+80) μm^2 ; $P < 0.01$] 和皮下脂肪细胞面积 [FA, (1 039+27) μm^2 ; $PM_{2.5}$, (1 355+30) μm^2 ; $P < 0.05$]。这些数据表明, $PM_{2.5}$ 暴露本身就会加重肥胖, 促进炎症反应的发生。鉴于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)氧化酶在调节代谢反应和胰岛素抵抗中的重要作用, 该研究小组还将年龄相匹配的雄性 *p47* 基因敲除小鼠饲以不同饮食, 也进行 $PM_{2.5}$ 暴露。结果观察到 *p47* 基因敲除小鼠的稳态胰岛素评价指数 (HOMA-IR) 指数和和血浆中 *TNF- α* 水平均与野生型 C57BL/6 小鼠相近。另外, NADPH 氧化酶功能缺失情况下, $PM_{2.5}$ 暴露并未引起脂肪细胞形态改变, 细胞面积也未出现进一步增加^[10]。这些结果表明, $PM_{2.5}$ 吸入引起白色脂肪的改变与激活 NADPH 氧化酶增强氧化应激反应有关。

2.1.1.3 内质网应激

Mendez 等^[14]最近发现, 长期吸入 $PM_{2.5}$ (10 个月)还可以导致白色脂肪组织中未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)相关的蛋白质 BiP 增加, 进而通过肌醇需求酶-1 α (inositol-requiring enzyme-1 α , IRE-1 α)引起 UPR 的两种信号途径激活, 包括内质网应激相关的未折叠或错误折叠的蛋白质降解和调节 IRE-1 依赖型 mRNAs 的衰减。UPR 可能与多种不同的炎症和应激信号通路相交叉, 诸如细胞核因子 κB (nuclear factor kappa B, NF- κB)、c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 途径和氧化应激反应

等,引起脂质和糖代谢障碍的发生,从而参与糖尿病的发病过程。

2.1.2 棕色脂肪

2.1.2.1 线粒体功能障碍和氧化应激

棕色脂肪是参与能量代谢的一个重要组织。已有研究证明线粒体功能障碍和氧化应激是2型糖尿病发病的一个重要因素。线粒体内脂肪酸 β -氧化功能异常,导致脂肪酰辅酶A二酰基甘油和神经酰胺等胞内代谢物在骨骼肌和肝脏累积^[15]。有研究发现,C57BL/6小鼠进行PM_{2.5}暴露长达10个月,或者ApoE^{-/-}小鼠进行PM_{2.5}暴露2个月后,均出现棕色脂肪功能失调^[11, 16]。长期暴露于PM_{2.5}的C57BL/6小鼠,棕色脂肪重量减少,线粒体体积变小。这些变化伴随着棕色脂肪的氧化反应和亚硝化应激反应增强,同时伴有二相抗氧化基因表达增加,包括NF-E2相关因子2(NF-E2-related factor 2, Nrf2), NAD(P)H: 醌氧化还原酶1[NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1, NQO1]和谷氨酸-半胱氨酸连接酶修饰亚基(Glutamate cysteine ligase, modifier subunit, GCLM)^[11]。

2.1.2.2 解偶联蛋白表达降低和炎症反应增强

为了进一步研究棕色脂肪功能障碍的原因, XU等^[11]对棕色脂肪的特异性基因进行检测。结果观察到PM_{2.5}暴露后,棕色脂肪组织内解偶联蛋白-1(Uncoupling Protein 1, UCP1)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1, PGC1 α)的mRNA水平显著降低,UCP1蛋白表达也明显减少。UCP1在非战栗性产热中起着不可或缺的作用。对此,新近有研究还用基因突变型KKay糖尿病小鼠进行验证,也观察到PM_{2.5}吸入引起UCP1表达水平降低,伴随着产热减少,耗氧量、二氧化碳产生量降低和炎症反应增强,表现为TNF α 、IL-6表达增高^[12]。

2.2 肝脏

2.2.1 脂质沉积和糖异生异常

研究表明,在高脂饮食的小鼠,PM_{2.5}长期暴露引起肝脏体积增大,重量增加。形态学检验显示,明显脂肪沉积并伴有肝脏和血浆内三酰甘油水平显著升高^[13]。为了探讨糖脂代谢紊乱的机制,有学者对脂肪合成、脂肪分解、糖异生、糖氧化和糖原合成等信号通路分子进行检测。观察到PM_{2.5}吸入小鼠肝脏内脂质合成转录因子固醇调节元件结合蛋白1(SREBP1)

表达水平增高、SREBP1c活性增强,这也就解释了脂质合成的限速酶乙酰辅酶A羧化酶2(ACC2)、脂肪酰合酶(FAS)、二酰基甘油转移酶2(DGAT2)表达水平明显上调的现象^[13]。在参与脂肪酸氧化过程的诸多因子中,PM_{2.5}吸入仅抑制了脂肪酸结合蛋白1(FABP1)的表达,这可能与肝脏脂质沉积有关。关于糖代谢的改变,虽然糖原合成酶(GSK3 β)的活性并未发生改变,但肝脏GLUT-2和L型丙酮酸激酶表达降低,这可能与葡萄糖氧化减少,血糖升高有关。有趣的是,在对糖异生限速酶进行检测发现,PM_{2.5}吸入并未引起磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)表达出现显著变化,但是,葡萄糖6磷酸酶(G6pase)、果糖二磷酸酶(FBPase)和丙酮酸羧化酶(PC)表达水平却明显受抑^[13]。这一结果与PM_{2.5}吸入引起血糖升高的结果相矛盾,其是否与在高脂饮食状态下机体出现的代偿性自身调节有关尚有待于进一步研究。

2.3.2 炎症反应和氧化应激

为了探讨PM_{2.5}引起胰岛素抵抗的机制,Zheng等^[17]对肝脏炎症水平进行检测。结果观察到,在正常饮食的小鼠肝脏组织,PM_{2.5}吸入组小鼠出现F4/80阳性巨噬细胞(枯否氏细胞)浸润增加,IL-1 β 、TNF α 和IL-6表达增加等炎症反应增强的改变;在高脂饮食诱发肥胖的小鼠肝脏组织或基因突变型糖尿病小鼠肝脏组织,除了M2型巨噬细胞因子(Mgl1)表达降低外,PM_{2.5}吸入并未引起肝脏巨噬细胞进一步浸润和炎症因子表达增强的改变^[12-13],这可能与肝脏本身已经含有大量枯否氏细胞有关^[13]。在肝脏炎症发生机制探讨中发现,PM_{2.5}吸入组小鼠肝脏p38^[13]和JNK的p54位点^[17]磷酸化水平显著升高,提示PM_{2.5}吸入引起MAPK通路激活。活化的JNK激活转录因子AP-1,从而上调促炎因子的表达。这一结果被离体水平(Raw264.7巨噬细胞)实验研究所证实^[17]。然而,JNK抑制剂SP600125并不能降低炎症因子IL-6的表达水平,提示除了AP-1外,PM_{2.5}诱发炎症反应还与NF κ B激活有关^[17]。此外,PM_{2.5}吸入可以引起肝脏氧化应激。研究显示,灌注PM_{2.5}可以引起肝脏的超氧化物歧化酶(SOD)活力降低以及过氧化物脂质水平(TBARS)降低。有趣的是,低浓度PM_{2.5}灌注引起谷胱甘肽(GSH)含量升高,高浓度PM_{2.5}灌注则结果相反^[18],产生双相变化的原因尚有待于进一步研究。

2.3.3 内质网应激

除氧化应激外,将小鼠进行为期10周的PM_{2.5}暴露还可以引起内质网应激,可能介导了PM_{2.5}诱发的肝脏胰岛素抵抗的发生^[19]。在PM_{2.5}暴露小鼠的肝脏组织,与UPR相关的蛋白质活性转录因子4(ATF-4)、热休克蛋白70(Hsp70)、Hsp90显著增加。此外,肝脏组织的葡萄糖调节蛋白94(GRP94)和分子伴侣结合免疫球蛋白(BiP)增加,活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)途径激活^[19]。事实上,内质网应激有三条主要的信号通路,ATF6是其中之一,另外两个分别是(IRE-1 α)和双链激活的蛋白激酶样内质网激酶(double-stranded RNA-activated protein kinase-like ER kinase, PERK)。随着C/EBP同源转录因子CHOP/GADD153的增加,肝脏中PERK的磷酸化水平和eIF2 α 表达水平也随之升高^[19]。Zheng等^[17]研究还发现,PM_{2.5}暴露还会导致肝脏出现非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)样改变,伴有肝糖原储存减少,表明糖代谢障碍的发生。这一作用可能与激活JNK,下调IRS1介导的信号通路有关。

2.4 骨骼肌

骨骼肌是利用能量的一个最主要的组织,也是胰岛素调节外周组织葡萄糖摄取和利用葡萄糖最主要的部位。迄今,关于PM_{2.5}吸入对骨骼肌影响的研究较少。有报道观察到长期吸入PM_{2.5}的小鼠血糖升高,伴有骨骼肌AKT磷酸化水平降低,表明骨骼肌组织出现胰岛素抵抗和葡萄糖利用障碍^[11]。在对葡萄糖利用障碍的机制探讨中,研究人员对PM_{2.5}吸入小鼠骨骼肌葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)的蛋白水平和mRNA水平进行检测,结果表明,PM_{2.5}吸入引起GLUT4的蛋白水平显著降低。这一结果表明,PM_{2.5}抑制了骨骼肌细胞葡萄糖的转运,进而出现葡萄糖利用减少^[13]。因为CCR2基因缺失并未使吸入PM_{2.5}的小鼠骨骼肌GLUT4表达水平有所回升,所以,这一改变至少与CCR2介导的炎症反应无关^[13]。关于PM_{2.5}引起骨骼肌胰岛素抵抗和功能改变的机制尚需大量研究予以探讨和阐释。

综上所述,空气污染影响胰岛素抵抗和糖尿病发病的机制总结下:PM_{2.5}吸入肺部后侵入机体,通过激活某些信号途径引起胰岛素靶组织的炎症反应、氧化应激、内质网应激和线粒体功能失调等,进而机体出现脂肪组织蓄积、产热减少、肝脏脂肪沉积,骨骼肌

葡萄糖摄取障碍等多器官糖代谢、脂代谢异常,从而促进糖尿病的发生(图1)。细颗粒物无处不在,并与其他危险因素起协同作用,加重2型糖尿病的发展。应进一步深入研究颗粒物在代谢性疾病中的分子生物学作用机制。

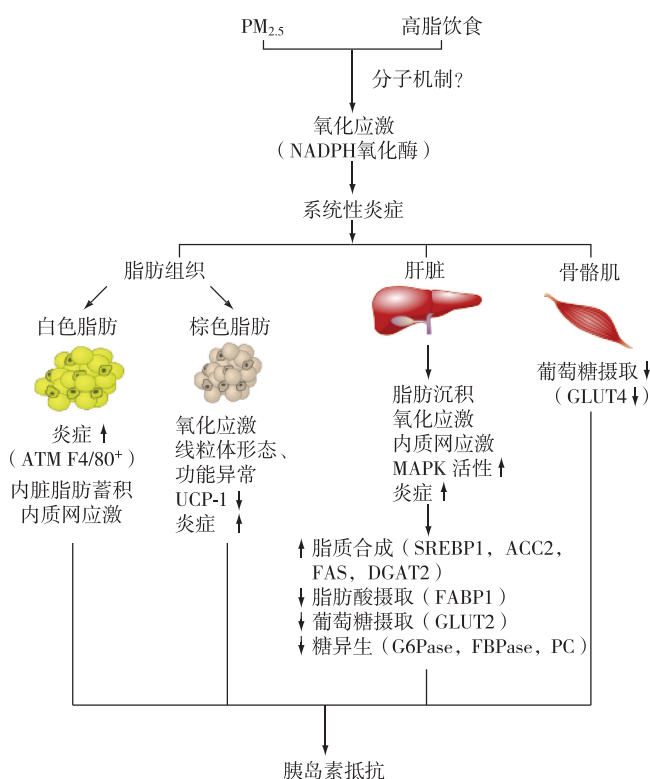


图1 PM_{2.5}诱发/加重胰岛素抵抗的机制

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] Sun Q, Hong X, Wold LE. Cardiovascular effects of ambient particulate air pollution exposure[J]. Circulation, 2010, 121(25): 2755-2765.
- [2] Ishii H, Hayashi S, Hogg JC, et al. Alveolar macrophage-epithelial cell interaction following exposure to atmospheric particles induces the release of mediators involved in monocyte mobilization and recruitment[J]. Respir Res, 2005, 6: 87.
- [3] Chen H, Goldberg MS, Villeneuve PJ. A systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic diseases[J]. Rev Environ Health, 2008, 23(4): 243-297.
- [4] Hogg JC, van Eeden S. Pulmonary and systemic response to atmospheric pollution[J]. Respiratory, 2009, 14(3): 336-346.

- [5] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [6] Rajagopalan S, Brook R D. Air pollution and type 2 diabetes: mechanistic insights[J]. Diabetes, 2012, 61(12): 3037-3045.
- [7] 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.
- [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] Sun Q, Yue P, Deiluiis 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.
- [10] Xu X, Yavar Z, Verdin M, et al. Effect of early particulate air pollution exposure on obesity in mice: role of p47phox[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(12): 2518-2527.
- [11] Xu X, Liu C, Xu Z, et al. Long-term exposure to ambient fine particulate pollution induces insulin resistance and mitochondrial alteration in adipose tissue[J]. Toxicol Sci, 2011, 124(1): 88-98.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Lowell B B, Shulman G I. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes[J]. Science, 2005, 307(5708): 384-387.
- [16] Xu Z, Xu X, Zhong M, et al. Ambient particulate air pollution induces oxidative stress and alterations of mitochondria and gene expression in brown and white adipose tissues[J]. Part Fibre Toxicol, 2011, 8: 20.
- [17] 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, 2012, 58(1): 148-154.
- [18] Meng Z, Zhang Q. Oxidative damage of dust storm fine particles instillation on lungs, hearts and livers of rats[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2006, 22(3): 277-282.
- [19] 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): C736-749.

(收稿日期: 2014-11-06)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 洪琪; 校对: 洪琪)

【告知栏】

《环境与职业医学》杂志郑重声明

近来,本刊陆续收到作者反映,有多家网站冒用本刊名义收稿并收取高额审稿费。对此,本刊郑重声明如下:我们从未委托任何机构或个人征文或代为修改稿件,本刊唯一投稿方式是通过登录《环境与职业医学》主页 <http://jeom.scdc.sh.cn:8081>, 请广大作者特别留意,提高警惕,谨防上当。

本刊联系电话: 021-62084529(Fax); E-mail: jeom@scdc.sh.cn

《环境与职业医学》编辑部

2015年6月18日