

二噁英类化合物暴露与人空腹血糖水平的关联

宋文静¹, 张庄¹, 史廷明^{2a}, 刘潇^{2b}, 张素坤³, 何金铜⁴, 陈卫红¹

1. 华中科技大学同济医学院公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系, 环境与健康教育部重点实验室, 国家环境保护环境与健康重点实验室(武汉), 湖北 武汉 430030

2. 湖北省预防医学科学院, 湖北省疾病预防控制中心 a. 人事科教处 b. 卫生检验检测研究所, 湖北 武汉 430079

3. 生态环境部华南环境科学研究所华南环境监测分析中心, 广东 广州 510655

4. 珠海市慢性病防治中心职业卫生科, 广东 珠海 519060

摘要:

[背景] 糖尿病是环境与机体交互作用的结果, 而空腹血糖水平是筛选糖尿病的早期指标。近年来, 研究者开始关注二噁英类化合物(PCDD/Fs)暴露与血糖水平改变及糖尿病之间的关联, 但结果并不一致。

[目的] 了解湖北省某市职业暴露环境和居住环境中PCDD/Fs暴露水平, 探讨PCDD/Fs暴露量与空腹血糖水平的关联性。

[方法] 采用横断面研究, 调查时间为2013年8月和2014年9月。选择湖北省某垃圾焚烧厂和钢铁铸造厂的一线工人共381名作为职业暴露组, 工厂周围5 km以外的居民共381名作为对照组, 对所有研究对象进行问卷资料收集以及空腹血糖的测定, 以研究对象经空气吸入和食物摄入的PCDD/Fs暴露量之和作为个体PCDD/Fs暴露量。应用广义线性回归模型分析PCDD/Fs暴露量与空腹血糖水平的相关性, 并对空腹血糖影响因素进行交互作用检验。

[结果] 职业暴露组和对照组的PCDD/Fs暴露量分别为0.22 (0.13~0.48)、0.09 (0.05~0.10) pg TEQ/(kg·d), 空腹血糖水平分别为(5.15±0.62)、(4.90±0.71) mmol/L, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。广义线性回归模型分析结果表明, 调整年龄、性别、体质指数、吸烟、饮酒、锻炼、糖尿病患病情况和糖尿病家族史后, PCDD/Fs暴露量与人群的空腹血糖水平呈现明显的正相关关系($P_{趋势}<0.05$), PCDD/Fs每升高一个自然对数单位, 空腹血糖水平升高0.10 mmol/L。锻炼或年龄与PCDD/Fs暴露量存在交互作用($P_{交互}<0.05$), 在缺乏锻炼者($b=0.178$, 95% CI: 0.096~0.260)或年龄<40岁的人群($b=0.080$, 95% CI: 0.015~0.145)中, 空腹血糖水平随PCDD/Fs暴露量升高而升高, 而在锻炼者或年龄>40岁的人中二者的关联性无统计学意义。

[结论] PCDD/Fs暴露量与人群空腹血糖水平呈正相关, 锻炼可适度减弱这一影响。

关键词: 二噁英类化合物; 暴露; 空腹血糖; 锻炼; 交互作用

Associations between PCDD/Fs exposure and fasting blood glucose levels SONG Wen-jing¹, ZHANG Zhuang¹, SHI Ting-ming², LIU Xiao³, ZHANG Su-kun⁴, HE Jin-tong⁵, CHEN Wei-hong¹ (1. Department of Occupational and Environmental Health, Key Laboratory of Environment and Health, Ministry of Education, and State Key Laboratory of Environmental Health (Incubating), School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China; 2. a. Department of Personal Science and Education b. Institute of Health Inspection and Testing, Hubei Provincial Academy of Preventive Medicine, Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Wuhan, Hubei 430079, China; 3. South China Center of Environmental Monitoring and Analysis, South China Institute of Environmental Sciences, MEE, Guangzhou, Guangdong 510655, China; 4. Department of Occupational Health, Zhuhai Center for Chronic Disease Control, Zhuhai, Guangdong 519060, China)

Abstract:

[Background] Diabetes is resulted from the interaction between environment and organism, and fasting blood glucose is an early indicator for screening diabetes. In recent years, researchers have focused on the associations of diabetes with exposure to polychlorinated dibenzo-dioxins and polychlorinated dibenzo-furans (PCDD/Fs) and blood glucose level changes, but the results are inconsistent.

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.19261

组稿专家

陈卫红 (华中科技大学同济医学院公共卫生学院)

E-mail: wchen@mails.tjmu.edu.cn

殷浩文 (上海市检测中心生物与安全实验室)

E-mail: yinhaowen@126.com

基金项目

环保公益性行业科研专项 (201309046); 中央高校基本科研业务费专项资金资助 (HUST2016JCTD116)

作者简介

宋文静 (1992—), 女, 硕士生;

E-mail: wenjs@hust.edu.cn

通信作者

陈卫红, E-mail: wchen@mails.tjmu.edu.cn

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-04-19

录用日期 2019-10-09

文章编号 2095-9982(2019)11-1010-07

中图分类号 R126.8

文献标志码 A

►引用

宋文静, 张庄, 史廷明, 等. 二噁英类化合物暴露与人空腹血糖水平的关联[J]. 环境与职业医学, 2019, 36(11): 1010-1016.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19261

Funding

This study was funded.

Correspondence to

CHEN Wei-hong, E-mail: wchen@mails.tjmu.edu.cn

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2019-04-19

Accepted 2019-10-09

►To cite

SONG Wen-jing, ZHANG Zhuang, SHI Ting-ming, et al. Associations between PCDD/Fs exposure and fasting blood glucose levels[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(11): 1010-1016.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19261

[Objective] This study measures the exposure levels of PCDD/Fs in workplaces and living environments in a city of Hubei Province, and investigates the correlation between PCDD/Fs exposure and fasting blood glucose levels.

[Methods] A cross-sectional study in Hubei Province was conducted in August 2013 and September 2014. The participants consisted of 381 incineration workers or foundry workers in a solid waste incinerator and a steel plant as the occupational exposure group, and 381 residents living 5 km away as the control group. Questionnaire data were collected and fasting blood glucose levels were measured. PCDD/Fs exposure levels through inhalation and food intake were summed up to represent individual PCDD/Fs exposure level. Generalized linear regression models were used to examine the correlation between PCDD/Fs exposure and fasting blood glucose levels, and interaction tests were performed with considering selected influencing factors of fasting blood glucose.

[Results] The PCDD/Fs exposure level [$M(P_{25}-P_{75})$] in the occupational exposure group [0.22 (0.13-0.48) pg TEQ/(kg·d)] was significantly higher than that in the control group [0.09 (0.05-0.10) pg TEQ/(kg·d)] ($P < 0.05$), and so was the fasting blood glucose level [(5.15 ± 0.62) and (4.90 ± 0.71) mmol/L, respectively, $P < 0.05$]. The results of generalized linear regression model showed that there was a significant positive correlation between PCDD/Fs exposure level and fasting glucose level ($P_{\text{trend}} < 0.05$), after adjusting for age, gender, body mass index, smoking, drinking, exercise, diabetes prevalence, and family history of diabetes. Each 1-unit increase in ln-transformed PCDD/Fs exposure level was associated with 0.10 mmol/L increase of fasting glucose level. Exercise or age had interaction with PCDD/Fs exposure level ($P_{\text{interaction}} < 0.05$), as in those without exercise ($b=0.178$, 95% CI: 0.096-0.260) or aged < 40 years ($b=0.080$, 95% CI: 0.015-0.145), fasting blood glucose level increased with higher PCDD/Fs exposure level, and in those with exercise or aged < 40 years the associations were not significant.

[Conclusion] PCDD/Fs exposure level is positively correlated with fasting blood glucose level, and exercise can moderately attenuate this effect.

Keywords: polychlorinated dibenzo-dioxins and polychlorinated dibenzo-furans; exposure; fasting blood glucose; exercise; interaction

二噁英类化合物 (polychlorinated dibenzo-dioxins and polychlorinated dibenzo-furans, PCDD/Fs) 通常指一类多氯代芳烃类化合物, 主要来源于人类生产活动, 尤其是垃圾焚烧、钢铁冶炼、造纸业等^[1]。作为广泛存在于环境中的持久性有机污染物, PCDD/Fs 可通过饮食、呼吸及皮肤暴露等途径进入人体, 并在体内蓄积, 引起癌症、氯痤疮、内分泌紊乱 (如甲状腺疾病、糖尿病) 等健康危害^[2-4]。近年来, 研究者开始关注 PCDD/Fs 暴露与血糖水平改变及糖尿病之间的关联, 但结果并不一致。动物实验证据表明, 二噁英可通过与体内芳香族化合物受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 结合, 激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptors- γ , PPAR- γ) 信号通路, 从而抑制葡萄糖转运^[5]。人群流行病学调查结果显示, PCDD/Fs 暴露与糖脂代谢紊乱和糖尿病患病率升高有关。新西兰的一项关于农药生产人群的调查发现, 高职业暴露组空腹血糖水平升高的风险更高^[6]。Henriksen 等^[7]发现, 接触橙剂的退伍军人中糖尿病患病率和血糖异常率明显高于未接触橙剂的退伍军人。Cranmer 等^[8]的研究中却没有发现 2, 3, 7, 8-四氯二苯并-对-二噁英 (2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD) 高暴露组血糖水平升高。目前国内尚无关于职业和普通人群 PCDD/Fs 暴露与血糖水平关联的研究。

2017 年我国糖尿病新增病例 3 338 131 例, 年龄标准化患病率升高到 5.04%^[9]。糖尿病是环境与机体

交互作用的结果, 而空腹血糖水平是筛选糖尿病的早期指标^[10]。为了探究中国人群中 PCDD/Fs 暴露与空腹血糖水平的相关性, 本研究对垃圾焚烧厂和钢铁铸造厂的一线工人和周围健康居民经呼吸和饮食摄入的 PCDD/Fs 暴露量进行评估, 并分析空腹血糖各影响因素与 PCDD/Fs 暴露之间的交互作用, 以期 PCDD/Fs 暴露所致糖代谢损害提供流行病学证据, 为人群健康监护提供指导依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择湖北省某垃圾焚烧厂和某钢铁铸造厂共 381 名工人作为 PCDD/Fs 职业暴露人群。对照组为年龄相近且居住在上述工厂 5 km 之外的 381 名社区居民, 社区周边没有已知的 PCDD/Fs 污染源。排除调查问卷信息不全者以及罹患肿瘤者。本研究通过华中科技大学同济医学院医学伦理委员会批准, 所有研究对象均被告知本研究的意义并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂

大流量采样器 TH-1000 (武汉天虹, 中国), 冷冻干燥机 (Labconco, 美国), 高分辨气相色谱/高分辨质谱联用仪 (Thermo, 美国), 低温高速离心机 5810R (Eppendorf, 德国), 全自动生化分析仪 BS-200 (深圳迈瑞, 中国)。含有天然和同位素标记的 PCDD/Fs 标准溶液 CS3WT (Wellington, 加拿大), 壬烷 (J&K 百灵威, 中国), 其他为农残级有机试剂, 如正己烷 (Merck, 德

国)、丙酮(TEDIA, 美国)等。

1.3 研究方法

1.3.1 资料收集 采用统一设计的健康问卷收集基本信息, 所有调查人员均经过统一严格的培训后对研究对象进行“一对一”的问答。问卷内容主要包括个人基本信息如年龄、性别、婚姻状况, 职业史如工种、劳动强度、工作时长和工作变动等, 个人和家族疾病患病史, 生活方式如吸烟、饮酒、锻炼情况等。吸烟定义为每天至少吸一支烟, 且持续半年以上。饮酒定义为每周至少饮酒一次, 持续至少半年。将每周至少锻炼一次且锻炼时间在 30 min 以上的人定义为锻炼者, 否则为缺乏锻炼者。此外, 还对每位研究对象进行健康体检, 包括测量身高、体重、腰围、臀围、血压等指标, 计算体质质量指数。

1.3.2 血样采集 嘱研究对象体检前一天晚上 20:00 之后禁食, 晨起后禁止饮水和吸烟, 收集研究对象清晨空腹静脉血 5 mL, 测定空腹血糖值。定义空腹血糖水平 <6.1 mmol/L 为血糖正常, 空腹血糖水平 ≥ 6.1 mmol/L 为血糖异常^[10]。

1.3.3 空气样本采集及测定 根据两个工厂各自的生产工序, 在每个工厂主要的作业岗位和员工宿舍设置空气采样点, 分别代表工作场所和居住场所 PCDD/Fs 的空气暴露浓度。钢铁铸造厂在浇铸区、落砂区、表面处理区和行政办公室区各设置 1 个采样点; 由于钢铁铸造厂员工宿舍区占地面积大, 故在员工宿舍区设置 3 个采样点。垃圾焚烧厂在焚烧锅炉区、布袋口区、中控室和行政办公室区各设置 1 个采样点; 由于垃圾焚烧厂的员工宿舍区占地面积较钢铁铸造厂小, 故在垃圾焚烧厂员工宿舍区设置 1 个采样点。根据对照组居民区的占地面积, 分别在钢铁铸造厂和垃圾焚烧厂周围的居民区设置了 3 个采样点和 2 个采样点, 共计 5 个采样点。2013 年 8 月份于钢铁铸造厂和居民区采样, 2014 年 9 月于垃圾焚烧厂采样。由于居住区和行政办公室区二噁英暴露量低, 为了提高检出率, 采样时间较车间内延长。每个采样点连续采样 24~72 h, 采集 2 个平行样, 同时记录空气样品采集过程的气象条件(如温度、湿度和风速等), 保证采样时气象条件的一致性, 避免空气中 PCDD/Fs 含量的不稳定。空气采样过程参照 Wang 等^[11]的方法进行。样品的提取、净化、仪器分析和质量控制等操作过程均参照 HJ 77.2—2008《环境空气和废气 二噁英类的测定 同位素稀释高分辨气相色谱-高分辨质谱法》^[12]进行。

1.3.4 食物样本采集及测定 根据湖北省 2009 年的各类食物消费量^[13], 在垃圾焚烧厂、钢铁铸造厂和对照组居民区附近的菜市场或超市分别采集五类食物: 肉类、蛋类、奶类、鱼类及蔬菜类, 用于 PCDD/Fs 食物暴露浓度的测定。每份食物样品采集 500 g 以上, 用铝箔包裹后转至 -20°C 冰箱保存, 鸡蛋样品保存在 4°C 冰箱, 供后续实验分析使用。食物样品中 17 种 PCDD/Fs 同类物的测定按照 GB 5009.205—2013《食品安全国家标准 食品中二噁英及其类似物毒性当量的测定》^[14]进行。

1.3.5 PCDD/Fs 暴露量的计算 所有样品中低于检出限(limits of detection, LOD)的组分含量按照 $1/2$ LOD 计算。按照 2005 年 WHO 规定的 17 种 PCDD/Fs 同类物的毒性当量因子(toxic equivalency factors, TEFs)^[15], 将空气和食物中各 PCDD/Fs 同类物含量折算成相当于 TCDD 的量, 即用毒性当量(toxic equivalent quantity, TEQ)表示各 PCDD/Fs 同类物含量。个体 PCDD/Fs 暴露量等于经呼吸和饮食的 PCDD/Fs 暴露量之和。经呼吸和饮食的 PCDD/Fs 暴露量来自团队前期研究结果^[16]。

1.4 统计学分析

采用 EpiData 3.1 进行数据双录入, 采用 SAS 9.4 进行数据统计分析。计数资料采用频数和百分比(%)描述, 组间比较用 χ^2 检验。符合正态分布的连续型变量采用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间比较用 t 检验。PCDD/Fs 暴露量呈非正态分布, 采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 描述, 组间比较用 Kruskal-Wallis 秩和检验, 对其进行对数转化后进行关联性分析。采用广义线性回归模型分析 PCDD/Fs 暴露量与空腹血糖水平之间的关联性, 将所有研究对象按照 PCDD/Fs 暴露水平的四分位数(P_{25} 、 P_{50} 、 P_{75})分为 Q1~Q4 4 组, 以最低水平暴露组为参照组, 其余组设置哑变量代入模型, 将 PCDD/Fs 暴露量以连续型变量纳入模型进行分析, 并计算 $P_{\text{趋势}}$, 其中, 血糖水平为个体真实测量值。采用交互效应模型分析各协变量与 PCDD/Fs 暴露量对空腹血糖水平的交互作用。上述各模型中的混杂因素包括年龄、性别、体质质量指数、吸烟状态、饮酒状态、锻炼情况、糖尿病患病情况和糖尿病家族史。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 研究人群的基本情况和 PCDD/Fs 暴露量

本次研究最终纳入 762 名研究对象, 职业暴露组和对照组人数各为 381 人, 年龄为 (37.71 ± 8.78) 岁,

男性 564 名 (占 74.02%)。两组人群的年龄、性别、体质指数、吸烟状态、糖尿病家族史分布差异无统计学意义 ($P>0.05$)。职业暴露组的 PCDD/Fs 暴露量 [$M(P_{25}\sim P_{75})$] 为 0.22 (0.13~0.48) pg TEQ/ (kg·d), 明显高于对照组的 PCDD/Fs 暴露量 0.09 (0.05~0.10) pg TEQ/ (kg·d) ($P<0.05$)。职业暴露组人群的空腹血糖平均水平为 (5.15±0.62) mmol/L, 高于对照组人群的空腹血糖平均水平 (4.90±0.71) mmol/L ($P<0.05$)。职业暴露组和对

2.2 PCDD/Fs 暴露量与空腹血糖的关联性

采用广义线性回归模型分析,在校正了调查得到的全部混杂因素后,PCDD/Fs 暴露量与空腹血糖水平呈明显的正相关 ($P<0.05$)。PCDD/Fs 暴露量每增加 1 个自然对数单位,空腹血糖水平升高 0.10 mmol/L。按照 PCDD/Fs 暴露量的四分位数将研究对象分为 Q1~Q4 4 个组, Q4 组空腹血糖水平比 Q1 组升高 0.21 mmol/L ($P_{趋势}<0.05$)。考虑到糖尿病患病情况可能会影响 PCDD/Fs 暴露与空腹血糖之间的关联,去除罹患糖尿病的研究对象后用广义线性回归模型分析,结果与前一致。见表 2。

表 1 研究对象基本情况
Table 1 General information of study subjects

特征 Characteristic	总人群 Total (n=762)	对照组 Control group (n=381)	职业暴露组 Occupational exposure group (n=381)	<i>P</i>
男性 [Male, <i>n</i> (%)]	564 (74.02)	277 (72.70)	287 (75.33)	0.409
年龄 (岁) ($\bar{x}\pm s$) Age (Years)	37.71±8.78	37.86±8.00	37.57±9.51	0.649
体质指数 (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$) Body mass index	23.27±3.05	23.43±2.98	23.10±3.11	0.142
吸烟状态 [<i>n</i> (%)] Smoking status				0.073
当前吸烟 (Current smoker)	291 (38.19)	133 (34.91)	158 (41.47)	
曾经吸烟 (Former smoker)	42 (5.51)	18 (4.72)	24 (6.30)	
从不吸烟 (Never-smoker)	429 (56.30)	230 (60.37)	199 (52.23)	
饮酒状态 [<i>n</i> (%)] Drinking status				0.035
当前饮酒 (Current drinker)	279 (36.61)	123 (32.28)	156 (40.94)	
曾经饮酒 (Former drinker)	23 (3.02)	14 (3.67)	9 (2.36)	
从不饮酒 (Never-drinker)	460 (60.37)	244 (64.04)	216 (56.69)	
锻炼 [Exercise, <i>n</i> (%)]	302 (39.63)	169 (44.36)	133 (34.94)	0.008
糖尿病家族史 [<i>n</i> (%)] Family history of diabetes	69 (9.06)	33 (8.66)	36 (9.45)	0.705
空腹血糖 (mmol/L, $\bar{x}\pm s$) Fasting blood glucose	5.03±0.68	4.90±0.71	5.15±0.62	<0.001
血糖异常率 [<i>n</i> (%)] Abnormal blood glucose rate	36 (4.72)	12 (3.15)	24 (6.30)	0.041
PCDD/Fs 暴露量 [pg TEQ/ (kg·d), $M(P_{25}\sim P_{75})$] PCDD/Fs exposure level	0.11 (0.08~0.22)	0.09 (0.05~0.10)	0.22 (0.13~0.48)	<0.001

表 2 PCDD/Fs 暴露量与空腹血糖水平的相关关系 [*b* (95%CI)]
Table 2 Correlation between PCDD/Fs exposure level and fasting blood glucose level

分析阶段 Analysis phase	模型 Model	总 PCDD/Fs ^a Total PCDD/Fs	Q1 ^b	Q2 ^b	Q3 ^b	Q4 ^b	<i>P</i> _{趋势} <i>P</i> _{trend}
A	<i>n</i>	762	194	187	190	191	—
	未调整模型 Crude model	-0.06 (-0.10, 0.01)	—	-0.18 (-0.31, -0.04)	-0.05 (-0.18, 0.09)	-0.12 (-0.25, 0.02)	0.299
	调整模型 Adjusted model	0.10 (0.04, 0.16)	—	-0.01 (-0.14, 0.12)	0.11 (-0.02, 0.25)	0.21 (0.07, 0.35)	<0.001
B	<i>n</i>	752	188	188	188	188	—
	未调整模型 Crude model	-0.03 (-0.10, 0.03)	—	-0.13 (-0.27, 0.01)	-0.10 (-0.24, 0.05)	-0.10 (-0.24, 0.04)	0.284
	调整模型 Adjusted model	0.13 (0.06, 0.19)	—	-0.02 (-0.16, 0.12)	0.09 (-0.06, 0.23)	0.23 (0.07, 0.38)	0.004

[注] A: 包括全部对象; B: 去除糖尿病患者。调整模型中校正了年龄、性别、体质指数、吸烟状态、饮酒状态、锻炼情况、糖尿病患病情况 (仅为 A 分析阶段) 和糖尿病家族史。a: PCDD/Fs 暴露量经自然对数转换; b: PCDD/Fs 暴露量取自然对数后进行四分位数划分, 以哑变量纳入模型进行分析计算。

[Note] A: Including all subjects; B: Excluding diabetic patients. The adjusted model is adjusting for age, sex, body mass index, smoking status, drinking status, exercise, diabetes prevalence (only analysis phase A), and family history of diabetes. a: Natural log transformed PCDD/Fs exposure level; b: Quartiles of natural log transformed PCDD/Fs exposure level are included in the models as dummy variables.

2.3 各协变量与 PCDD/Fs 暴露量对空腹血糖水平影响的交互作用

考虑到年龄、性别、体质指数、吸烟状况、饮酒状况、锻炼情况和糖尿病家族史均会影响体内空腹血糖的水平, 将这些协变量与 PCDD/Fs 暴露量的乘积

项纳入广义线性回归模型, 进一步分析以上各协变量与 PCDD/Fs 暴露对空腹血糖水平影响的交互作用。研究结果发现, 在校正了其他混杂因素后, 锻炼和年龄与 PCDD/Fs 暴露对空腹血糖的影响之间存在明显的交互作用 ($P<0.05$), 其他协变量与 PCDD/Fs 暴露之间不

存在交互作用 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 协变量与 PCDD/Fs 暴露对空腹血糖的交互作用
Table 3 Interaction between covariates and PCDD/Fs on fasting blood glucose

变量 Variable	n (%)	b (95%CI)	$P_{交互}$ $P_{interaction}$
年龄 (岁) (Age, years)			0.006
<40	416 (54.59)	0.08 (0.02, 0.15)	
≥ 40	346 (45.41)	0.04 (-0.08, 0.15)	
性别 (Sex)			0.514
男性 (Male)	564 (74.02)	0.11 (0.03, 0.18)	
女性 (Female)	198 (25.98)	0.13 (0.03, 0.23)	
体质指数 (kg/m ²) Body mass index			0.908
<24	463 (60.76)	0.13 (0.02, 0.24)	
≥ 24	299 (39.24)	0.07 (-0.02, 0.15)	
吸烟状况 (Smoking status)			0.872
从不吸烟 (Never)	429 (56.30)	0.12 (0.04, 0.19)	
吸烟 (Yes)	333 (43.70)	0.10 (-0.001, 0.20)	
饮酒状态 (Drinking status)			0.547
从不饮酒 (Never)	460 (60.37)	0.11 (0.04, 0.19)	
饮酒 (Yes)	302 (39.63)	0.10 (0.001, 0.19)	
锻炼 (Exercise)			0.008
锻炼 (Yes)	302 (39.63)	0.01 (-0.08, 0.10)	
缺乏锻炼 (No)	460 (60.37)	0.18 (0.10, 0.26)	
糖尿病家族史 Family history of diabetes			0.816
无 (No)	693 (90.94)	0.10 (0.03, 0.16)	
有 (Yes)	69 (9.06)	0.23 (0.03, 0.43)	

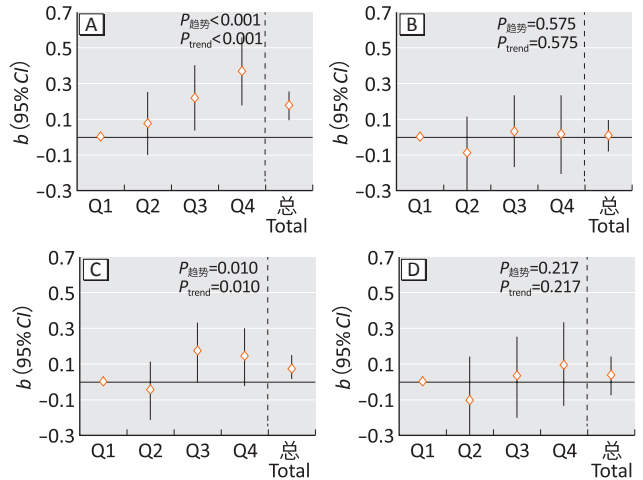
[注] PCDD/Fs 暴露量取自然对数进行计算。

[Note] Natural log transformed PCDD/Fs exposure level.

2.3.1 锻炼和 PCDD/Fs 暴露量对空腹血糖水平影响的交互作用 交互作用分析发现, 锻炼对 PCDD/Fs 暴露量和空腹血糖水平之间关联性有影响, 遂将 PCDD/Fs 暴露量按照四分位数分成 4 组后, 分别在锻炼者和缺乏锻炼者中分析 PCDD/Fs 暴露量和空腹血糖水平之间的关联性。结果发现, 调整了混杂因素后, 在缺乏锻炼者中, PCDD/Fs 暴露量与空腹血糖水平有关, 存在明显的剂量 - 反应关系, 随着 PCDD/Fs 暴露量的升高, 空腹血糖水平随之升高 ($P_{趋势}<0.001$), 回归系数 b 为 0.178 (95% $CI: 0.096\sim0.260$); 而在锻炼者中, 未发现 PCDD/Fs 暴露量与空腹血糖水平之间的关联性。见图 1 (A、B)。

2.3.2 年龄和 PCDD/Fs 暴露量对空腹血糖水平影响的交互作用 交互作用分析发现, 年龄对 PCDD/Fs 暴露量和空腹血糖水平之间关联性有影响。遂根据年龄的分布, 将研究人群分为 <40 岁和 ≥ 40 岁研究人群, 分别在两组人群中分析 PCDD/Fs 暴露量与空腹血糖水平的关联性。结果发现, 调整了混杂因素后, 年龄 <40 岁的研究人群中, PCDD/Fs 暴露量与空腹血糖水平有

关, 线性回归系数 b 为 0.080 (95% $CI: 0.015\sim0.145$), 二者呈现剂量 - 反应关系 ($P_{趋势}<0.05$); 年龄 ≥ 40 岁的研究人群中, 空腹血糖水平随 PCDD/Fs 暴露量增加呈一定升高的趋势, 但差异无统计学意义。见图 1 (C、D)。



[注] Q1~Q4 分别表示 PCDD/Fs 暴露量的四分位区间。模型均校正了性别、体质指数、吸烟状态、饮酒状态、糖尿病患病情况和糖尿病家族史。模型 A 和 B 额外校正了年龄; 模型 C 和 D 额外校正了锻炼情况。

[Note] Q1-Q4 are the quartiles of natural log transformed PCDD/Fs exposure level. The models are adjusting for sex, body mass index, smoking status, drinking status, diabetes prevalence, and family history of diabetes. Models A and B are additionally adjusting for age; models C and D are additionally adjusting for exercise.

图 1 缺乏锻炼者 (A)、锻炼者 (B)、年龄 <40 岁 (C) 和年龄 ≥ 40 岁 (D) 人群中 PCDD/Fs 暴露量与空腹血糖的关系
Figure 1 Correlation between PCDD/Fs exposure level and fasting blood glucose level in those without exercise (A), with exercise (B), aged <40 years (C) and aged ≥ 40 years (D) populations

3 讨论

糖尿病患病是环境与机体交互作用的结果, 近年来糖尿病患病率不断升高, 环境因素发挥的作用引起学者们的关注。PCDD/Fs 作为环境持久性有机污染物, 可干扰机体内分泌代谢。国内关于 PCDD/Fs 低剂量暴露所致的内分泌水平改变的研究较少 [17-18]。中国台湾一项包括 1 234 名二噁英高暴露地区附近居民的报道显示, PCDD/Fs 暴露浓度较高的组空腹血糖水平较高 [19]。日本两个样本量分别为 1 374 人和 2 264 人的普通人群研究发现, PCDD/Fs 高暴露人群患糖尿病的风险更高 [20-21]。这些研究与本研究结论一致。本研究结果表明 PCDD/Fs 暴露量与空腹血糖水平呈现正相关, 且存在剂量 - 反应关系。

本团队前期研究结果显示, 职业暴露组和对照组空气中 PCDD/Fs 的 TCDD 毒性当量质量浓度范围分别为 (0.05~3.02) pg TEQ/m³ 和 (0.03~0.13) pg TEQ/m³, 食物中

PCDD/Fs 的 TCDD 毒性当量质量浓度范围分别为 (0.002~0.047) pg TEQ/g (以湿重计) 和 (0.002~0.030) pg TEQ/g (以湿重计)^[16]。该研究^[16] 和国内外其他研究^[22-26] 仅关注 PCDD/Fs 在职业或居住环境空气或食物中的含量, 未对 PCDD/Fs 暴露与健康结局的关联进行探讨。本研究中研究对象 PCDD/Fs 暴露量 [$M(P_{25} \sim P_{75})$] 为 0.11 (0.08~0.22) pg TEQ/ (kg·d), 处于较低水平, 但仍然可以观察到 PCDD/Fs 暴露与空腹血糖之间的关联, 为 PCDD/Fs 暴露可引起机体内分泌紊乱补充了人群流行病学证据。

本次研究调整体质指数、吸烟和饮酒等血糖相关的协变量后发现, 锻炼对 PCDD/Fs 暴露量与空腹血糖水平之间的关系存在一定的修饰作用。在缺乏锻炼人群中, 空腹血糖水平随 PCDD/Fs 暴露量的升高而升高, 但在锻炼人群中未发现两者之间存在相关关系。这可能与样本量较小有关。动物和人群流行病学证据表明, 体育锻炼有助于降低血糖水平和改善胰岛素抵抗^[27-28]。但尚无关于锻炼和 PCDD/Fs 暴露之间交互作用的研究。另外, 在本研究中, 年龄与 PCDD/Fs 暴露对空腹血糖的影响存在交互作用, 在年龄 <40 岁的人群中, PCDD/Fs 暴露量与空腹血糖水平呈正相关, 而在年龄 ≥ 40 岁的人群中未观察到此关联性。这可能与年长者体质等其他因素对血糖影响更大有关^[29], 也可能与研究样本量较小有关。

本研究的不足之处在于, 研究中个体通过饮食途径的 PCDD/Fs 暴露量由研究对象住址周围菜市场销售的食物中 PCDD/Fs 含量估算得到, 尽管可以体现暴露组与对照组饮食摄入量的差异, 但与“双份饭”调查相比, 无法精确估算实际摄入量。另外, 用外暴露量估计个体的暴露水平, 虽然与内暴露相比可能更方便快捷, 不具有侵入性, 但由于个体代谢等差异, 其评估的暴露量结果不够准确。最后, 空腹血糖水平易受多种因素的干扰。PCDD/Fs 附着于空气颗粒物, 与 PM_{2.5} 等共存, 目前已有研究探讨了 PM_{2.5} 与血糖及糖尿病患病之间的关系^[30-31], 本研究仅关注 PCDD/Fs 的健康效应, 没有考虑 PM_{2.5} 与 PCDD/Fs 之间的影响, 对于 PCDD/Fs 与血糖之间的关联性只能作粗略探索, 后续研究应考虑区分 PCDD/Fs 与其他污染物的交叉影响, 对 PCDD/Fs 暴露量与空腹血糖水平之间的关联性进行更为精准的探讨。

综上所述, 本研究作为横断面研究, 初步观察到 PCDD/Fs 暴露量可能与空腹血糖水平升高有关, 同时

发现经常锻炼可能调节 PCDD/Fs 暴露与空腹血糖的关系。但由于空腹血糖水平易受多种因素的干扰, 仍需通过更大的研究人群或长期随访调查进行验证, 并对其机制的探究, 为 PCDD/Fs 暴露产生的内分泌效应提供更为明确的证据。

参考文献

- [1] 陈露露, 黄韬, 陈凯杰, 等. 我国 PCDD/Fs 网格化大气排放清单 [J]. 环境科学, 2019, doi:10.13227/j.hj.kx.201908056.
- [2] LI S, LIU G, ZHENG M, et al. Comparison of the contributions of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and other unintentionally produced persistent organic pollutants to the total toxic equivalents in air of steel plant areas [J]. Chemosphere, 2015, 126: 73-77.
- [3] GANDHI N, GEWURTZ SB, DROUILLARD KG, et al. Dioxins in Great Lakes fish: Past, present and implications for future monitoring [J]. Chemosphere, 2019, 222: 479-488.
- [4] WHITE SS, BIRNBAUM LS. An overview of the effects of dioxins and dioxin-like compounds on vertebrates, as documented in human and ecological epidemiology [J]. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 2009, 27 (4): 197-211.
- [5] Remillard RB, Bunce NJ. Linking dioxins to diabetes: epidemiology and biologic plausibility [J]. Environ Health Perspect, 2002, 110 (9): 853-858.
- [6] 't MANNETJE A, Eng A, Walls C, et al. Morbidity in New Zealand pesticide producers exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) [J]. Environ Int, 2018, 110: 22-31.
- [7] HENRIKSEN GL, KETCHUM NS, MICHALEK JE, et al. Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of Operation Ranch Hand [J]. Epidemiology, 1997, 8 (3): 252-258.
- [8] CRANMER M, LOUIE S, KENNEDY RH, et al. Exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance [J]. Toxicol Sci, 2000, 56 (2): 431-436.
- [9] JAMES SL, ABATE D, ABATE KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392 (10159): 1789-1858.

- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38 (4) : 292-344.
- [11] WANG L, WENG S, WEN S, et al. Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans and their association with cancer mortality among workers in one automobile foundry factory [J]. *Sci Total Environ*, 2013, 443 : 104-111.
- [12] 环境空气和废气 二噁英类的测定 同位素稀释高分辨气相色谱-高分辨质谱法: HJ 77.2—2008 [S]. 北京: 中国环境科学出版社, 2009.
- [13] 刘爽. 湖北居民膳食与营养变迁及糖尿病影响因素研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.
- [14] 食品安全国家标准 食品中二噁英及其类似物毒性当量的测定: GB 5009.205—2013 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2014 : 68.
- [15] VAN DEN BERG M, BIRNBAUM LS, DENISON M, et al. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds [J]. *Toxicol Sci*, 2006, 93 (2) : 223-241.
- [16] ZHANG Z, HE J, SHI T, et al. Associations between polychlorinated dibenzo-dioxins and polychlorinated dibenzo-furans exposure and oxidatively generated damage to DNA and lipid [J]. *Chemosphere*, 2019, 227 : 237-246.
- [17] 邓浩, 易松, 徐兆发, 等. 二噁英对免疫及内分泌系统的影响 [J]. 医学研究生学报, 2010, 23 (1) : 86-89.
- [18] 杨静, 俞捷, 许洁. 环境内分泌干扰物暴露与代谢综合征发病风险间关联及可能机制的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2016, 33 (8) : 791-794.
- [19] CHANG JW, CHEN HL, SU HJ, et al. Dioxin exposure and insulin resistance in Taiwanese living near a highly contaminated area [J]. *Epidemiology*, 2010, 21 (1) : 56-61.
- [20] UEMURA H, ARISAWA K, HIYOSHI M, et al. Associations of environmental exposure to dioxins with prevalent diabetes among general inhabitants in Japan [J]. *Environ Res*, 2008, 108 (1) : 63-68.
- [21] NAKAMOTO M, ARISAWA K, UEMURA H, et al. Association between blood levels of PCDDs/PCDFs/dioxin-like PCBs and history of allergic and other diseases in the Japanese population [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2013, 86 (8) : 849-859.
- [22] LI J, ZHANG Y, SUN T, et al. The health risk levels of different age groups of residents living in the vicinity of municipal solid waste incinerator posed by PCDD/Fs in atmosphere and soil [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 631-632 : 81-91.
- [23] LI Y, WANG P, DING L, et al. Atmospheric distribution of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls around a steel plant area, northeast China [J]. *Chemosphere*, 2010, 79 (3) : 253-258.
- [24] OH JE, CHOI SD, LEE SJ, et al. Influence of a municipal solid waste incinerator on ambient air and soil PCDD/Fs levels [J]. *Chemosphere*, 2006, 64 (4) : 579-587.
- [25] ZHANG L, YIN S, WANG X, et al. Assessment of dietary intake of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls from the Chinese Total Diet Study in 2011 [J]. *Chemosphere*, 2015, 137 : 178-184.
- [26] WU WL, DENG XL, ZHOU SJ, et al. Levels, congener profiles, and dietary intake assessment of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins/dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls in beef, freshwater fish, and pork marketed in Guangdong Province, China [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 615 : 412-421.
- [27] RAHMAN MM, KWON HS, KIM MJ, et al. Melatonin supplementation plus exercise behavior ameliorate insulin resistance, hypertension and fatigue in a rat model of type 2 diabetes mellitus [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92 : 606-614.
- [28] WANG C, WEI Y, ZHANG X, et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216 (4) : 340-351.
- [29] ARUGU GM, MADUKA O. Risk factors for diabetes mellitus among adult residents of a rural district in southern Nigeria : implications for prevention and control [J]. *Niger J Clin Pract*, 2017, 20 (12) : 1544-1549.
- [30] LIU F, CHEN G, HUO W, et al. Associations between long-term exposure to ambient air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis [J]. *Environ Pollut*, 2019, 252 : 1235-1245.
- [31] CURTO A, RANZANI O, MILÀ C, et al. Lack of association between particulate air pollution and blood glucose levels and diabetic status in peri-urban India [J]. *Environ Int*, 2019, 131 : 105033.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 汪源; 校对: 丁瑾瑜)