综述
Review

# 典型持久性有机污染物参与糖尿病发生的机制研究进展

郭晓晨[1,2]，高明[1,2]，吴南翔[1,2]

1. 杭州医学院，浙江 杭州 310053
2. 浙江省医学科学院，浙江 杭州 310013

**摘要：**

环境污染一直被认为是糖尿病发生的诱因之一，近年来众多研究表明环境持久性有机污染物（POPs）可能与糖尿病发生发展密切相关。本文依据POPs常规分类，以有机氯农药对双氯苯基双氯乙烷（DDT）、工业化学品多氯联苯（PCB）以及工业副产物四氯二苯并-*p*-二噁英（TCDD）为典型代表，归纳了其在糖尿病发病过程中的最新分子机制，指出除氧化应激作为各类POPs诱发糖尿病的普遍通路外，PCB、TCDD等对炎症反应以及胰腺发育缺陷等主要环节中相关靶点如肝细胞核因子1b（HNF1b）、细胞色素氧化酶P450 1A1（CYP1A1）以及相关基因DNA甲基化模式的调控成为新的研究方向，为进一步开展对POPs与糖尿病相关发病机制研究及糖尿病的防治提供科学依据。

**关键词：**持久性有机污染物；糖尿病；分子机制；糖脂代谢；胰岛功能

**Research progress on mechanisms of typical persistent organic pollutants involved in development of diabetes mellitus**

GUO Xiaochen[1,2], GAO Ming[1,2], WU Nanxiang[1,2] (1.Hangzhou Medical College, Hangzhou, Zhejiang 310053, China; 2.Zhejiang Academy of Medical Science, Hangzhou, Zhejiang 310013, China)

**Abstract:**

Environmental pollution has always been considered as one of the causes of diabetes. In recent years, many studies have shown that environmental persistent organic pollutants (POPs) may be closely related to the occurrence and development of diabetes. According to conventional classification of POPs, taking organochlorine pesticides (dichlorodiphenyltrichloroethane, DDT), industrial chemicals (polychlorinated biphenyl, PCB), and industrial by-products (tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, TCDD) as representatives, this paper summarized the latest molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetes, and pointed out that in addition to oxidative stress as a common pathway for various POPs to induce diabetes, the regulations of PCB and TCDD to other related targets such as hepatocyte nuclear factor 1b (HNF1b), cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) in major links of inflammatory response and pancreatic developmental defects and the DNA methylation patterns of related genes have become new research directions. The paper aimed to provide a scientific basis for further research on POPs in association with pathogenesis of diabetes, and the prevention and treatment of diabetes.

**Keywords:** persistent organic pollutant; diabetes mellitus; molecular mechanism; glucose and lipid metabolism; islet function

随着生活水平的提高以及生活方式和饮食营养模式的改变，糖尿病成为当前社会严重威胁人类健康的慢性疾病之一。糖尿病发生的诱因较为复杂，为遗传与环境因素多重作用，近年来环境污染在糖尿病发病中的作用得到证实，大量流行病学和实验研究表明环境持久性有机污染物（persistent organic pollutant，POPs）的长期低剂量暴露会增加胰岛素抵抗和代谢紊乱的风险，有可能是糖尿病诱因之一，导致2型糖尿病发生[1-3]。随着研究的不断深入，越来越多的POPs被纳入其中，所涉及的分子机制也不尽相同。本文按POPs来源进行分类，对有机氯农药中的对双氯苯基双氯乙烷（dichlorodiphenyltrichloroe-

**DOI** 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20527

**基金项目**
浙江省自然科学基金（LQ20H260001）

**作者简介**
郭晓晨（1996—），女，硕士生；
E-mail：gxc872025310@163.com

**通信作者**
吴南翔，E-mail：zamewu@163.com

**伦理审批** 不需要
**利益冲突** 无申报
**收稿日期** 2020-11-15
**录用日期** 2021-01-06

**文章编号** 2095-9982(2021)05-0553-05
**中图分类号** R12
**文献标志码** A

**▸引用**
郭晓晨，高明，吴南翔.典型持久性有机污染物参与糖尿病发生的机制研究进展[J].环境与职业医学，2021，38（5）：553-557.

**▸本文链接**
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20527

**Funding**
This study was funded.

**Correspondence to**
WU Nanxiang, E-mail: zamewu@163.com

**Ethics approval** Not required
**Competing interests** None declared
**Received** 2020-11-15
**Accepted** 2021-01-06

**▸To cite**
GUO Xiaochen, GAO Ming, WU Nanxiang. Research progress on mechanisms of typical persistent organic pollutants involved in development of diabetes mellitus[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(5): 553-557.

**▸Link to this article**
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20527

thane，DDT）及其代谢产物，工业化学品中的多氯联苯（polychlorinated biphenyl，PCB）以及工业副产物中的四氯二苯并-*p*-二噁英（tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin，TCDD）等典型POPs在糖尿病发生发展过程中的潜在分子机制进行综述。除了探讨氧化应激这一广泛研究的通路外，也就不同种类POPs诱发糖尿病的新机制进行总结，从而为当前POPs糖尿病致病机理的进一步研究以及糖尿病的综合防治提供新思路。

## 1 DDT及其代谢产物

DDT是一种高效的有机氯类杀虫剂，在减轻病虫害方面发挥重要作用，但由于DDT及其代谢产物具有难降解、难挥发、生物蓄积、内分泌干扰等特性，造成了极其严重的生态环境问题，并带来了全球性的健康危害，已被很多国家和地区禁止使用。已有大量流行病学和动物实验表明，DDT及其代谢产物2，2-双-（对氯苯基）-1，1-二氯乙烯（*p*，*p*′-dichlorodiphenyldichloroethylene，*p*，*p*′-DDE）与糖尿病的发生之间存在关系[4]，*p*，*p*′-DDE亚急性暴露会引起机体葡萄糖稳态的失调，导致2型糖尿病的发生[5]。

氧化应激和线粒体损伤被认为是DDT及其代谢产物参与糖尿病发生发展的主要环节，DDT及其代谢产物可通过诱导氧化应激或氧化磷酸化过程参与机体糖脂代谢，相关分子机制的研究成为近年研究热点。Singh等[6]通过将96孔板中培养的大鼠L6肌管暴露于质量浓度（后称“浓度”）为30 mg·L$^{-1}$和60 mg·L$^{-1}$的DDT 18 h后，发现其葡萄糖摄取和抗氧化物质含量呈依赖性降低，丙二醛水平呈上升趋势，诱发实验动物的氧化应激，激活核糖体S6蛋白激酶，导致肌管中胰岛素受体底物1的酪氨酸磷酸化水平和胰岛素刺激下的蛋白激酶B的丝氨酸磷酸化下降，但胰岛素受体酪氨酸水平无变化。这表明该浓度DDT暴露可通过氧化应激诱导大鼠肌肉产生胰岛素抵抗，从而减弱胰岛素信号，减少葡萄糖在肌管中的摄取。同时，有研究指出DDT和*p*，*p*′-DDE可作用于线粒体内的特定复合物及相应过程，损害电子传递链和氧化磷酸化，主要表现在其一方面可以通过抑制琥珀酸转运从而抑制线粒体呼吸链复合物Ⅱ，导致腺苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP）生产能力有限；另一方面可以通过抑制线粒体ATP酶活性，影响氧化磷酸化过程，产生线粒体呼吸和膜电位相关的缺陷，从而导致或参与2型糖尿病的发生[7]。线粒体在ATP的产生和能量消耗中起核心作用，线粒体功能障碍是能量代谢障碍的一个重要原因，直接影响机体脂质和葡萄糖的代谢。暴露于DDT和*p*，*p*′-DDE后，不仅会影响哺乳动物肝脏组织代谢谱，改变肝脏脂肪酸组成和几种三羧酸循环产物的水平，而且会引起细胞呼吸和线粒体膜电位受损，降低脂肪酸β氧化，进而影响ATP水平和耗氧率，加重机体脂肪酸代谢紊乱[8]。研究发现*p*，*p*′-DDE可以损伤线粒体膜，使其无法维持呼吸链的功能，也无法维持细胞膜内部质子浓度的巨大差异，导致氧化磷酸化与线粒体电子传递解耦，扰乱细胞内糖酵解，使产生的ATP无法维持细胞内能量稳态的代谢转变，扰乱小鼠肝脏的氧化还原状态，并下调线粒体氧化磷酸化所需酶的基因表达，导致线粒体功能障碍和葡萄糖利用的改变[9]。

在DDT对线粒体呼吸链复合物的抑制作用中，DDT对ATP酶活性的破坏可能导致线粒体呼吸障碍和膜电位的改变。ATP酶参与全身能量代谢，其功能与肥胖、糖尿病等代谢性疾病密切相关[10-11]，DDT影响ATP酶作用的分子机制可能成为DDT诱发糖尿病研究的新方向。然而DDT对ATP酶影响的作用方向似乎存在不一致性[12-13]，可能是由于ATP酶对DDT的敏感性因温度而异造成。

此外，DDT暴露引起的基因印记等表观遗传修饰的改变，也逐渐进入糖尿病研究者的视野。Song等[14]通过灌胃给药给予孕F0代SD大鼠剂量为100 mg·kg$^{-1}$（按体重计）的*p*，*p*′-DDE以建立跨代动物模型，发现后代胰腺胰岛素样生长因子2和lncRNA H19印记控制区代际低甲基化，并表现出糖耐量受损和胰岛素分泌异常。但DDT及其代谢产物如何通过表观遗传途径调控糖尿病的具体分子机制尚不清楚，是糖尿病病因学研究中值得深入的一个课题。

## 2 PCB

PCB因具有良好的耐热性和绝缘性，可以作为热载体、绝缘油和润滑油等，在工业上用途广泛。PCB难溶于水但易溶于脂肪，且不容易分解，因此暴露后容易在生物体内蓄积。近年来发现PCB暴露与糖尿病的发生发展之间存在相关性，有研究表明在PCB的影响下，1型糖尿病和2型糖尿病的患病率增加[15]。联苯上被氯取代个数低于5的PCB与2型糖尿病或胰岛素抵抗呈正相关，氧化应激、炎症反应是PCB参与糖尿病胰岛素抵抗的重要过程，其中炎症反应被认

为是PCB与糖尿病相关最为主要的因素。Wu等[16]按1 mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$剂量的PCB153对小鼠进行染毒后，发现PCB153除了引起糖代谢紊乱，导致葡萄糖和胰岛素耐受性受损外，还可通过下调肝细胞核因子1b（hepatocyte nuclear factor 1b，HNF1b）和重组谷胱甘肽过氧化物酶1的表达，诱导代谢功能障碍。HNF1b在调节肝脂肪合成、脂肪细胞分化、葡萄糖平衡和胰岛素抵抗中具有重要作用，其下调是PCB153诱导氧化应激、炎症和代谢功能障碍的关键步骤[17]，可增加活性氧水平，并激活巨噬细胞核转录因子κB（nuclear transcription factor-κB，NF-κB）通路，导致p65 NF-κB核蛋白表达增加以及肝脏中白细胞介素-1α、白细胞介素-6等炎症因子的表达增加，诱发机体炎症反应，导致葡萄糖代谢异常。同样，PCB77可以通过芳香烃受体依赖机制，特异性促进肿瘤坏死因子在3T3-L1脂肪细胞的表达[18]，肿瘤坏死因子作为一种炎细胞因子，可以使小鼠脂肪细胞诱导胰岛素信号传递的重要介质胰岛素受体底物1的丝氨酸磷酸化，并将胰岛素受体底物1转化为胰岛素受体酪氨酸激酶活性的抑制剂[19]，诱发胰岛素抵抗，同时可以促进脂肪分解，间接促进脂肪细胞胰岛素抵抗，成为公认的胰岛素抵抗因素。

PCB153还被发现可以通过表观遗传机制调控NF-κB亚基p56诱导内皮细胞炎症[20]，探讨PCB153激活NF-κB诱导炎症反应的表观遗传途径，对PCB通过引起机体炎症反应参与糖脂代谢调节的深入研究具有重要意义。同样，在之前一项研究中发现HNF1b可以促进卵巢透明细胞癌的葡萄糖摄取和糖酵解活性，参与机体胰岛素抵抗过程[21]，因此还需进一步的研究来阐明PCB153诱导的HNF1b的调节机制，并探索HNF1b表达是否会受到PCB其他同系物的影响。

## 3 TCDD

TCDD全称为四氯二苯并-*p*-二噁英，为燃烧和工业生产的副产物，环境中的TCDD通过食物链进入动物体内并在脂肪组织中蓄积，已有基于人群的流行病学研究表明TCDD暴露为糖尿病的危险因素[22]。同其他POPs一样，TCDD也可引起氧化应激[23]或靶细胞代谢障碍[24]，诱发机体胰岛素抵抗，与糖尿病的发生相关。但目前在TCDD与糖尿病相关分子机制研究中的主要方向和热点是其对胰岛细胞的发育、分化和功能的损害，以2，3，7，8-四氯二苯并-*p*-二噁英（2，3，7，8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin，2，3，7，8-TCDD）为主要代表，已有体内外动物实验证明其能够直接或间接损害胰腺发育或胰岛细胞功能，进而影响胰岛素分泌，最终导致糖尿病的发生。Kubi等[25]用与人类暴露浓度相似的TCDD预处理的人胚胎干细胞（human embryonic stem cells，hESCs）向胰腺系细胞分化，并确定其整体DNA甲基化模式，发现低剂量TCDD诱导了hESCs的DNA甲基化改变，并损伤了早期胰腺谱系细胞分化潜能，胰十二指肠同源异形盒基因1的表达被显著抑制，证实胚胎发育早期的TCDD暴露可能会潜在地损害早期胰腺发育和功能。Ibrahim等[26]通过测量小鼠TCDD注射给药后各组织中TCDD浓度发现，给药7 d后肝脏和脂肪中TCDD浓度分别比胰腺中的高72倍和23倍，但胰腺中TCDD浓度高于其他非经典靶组织；给药第7天至第35天，肝脏中TCDD的浓度下降了91%~94%，而胰腺中TCDD的浓度仅下降了50%~70%，这些数据表明TCDD在胰腺中可能比经典靶组织更稳定。除此之外，体内单次大剂量或多次低剂量TCDD暴露，可有效诱导小鼠胰岛细胞色素氧化酶P450 1A1（cytochrome P450 1A1，*CYP1A1*）基因表达并适度增加CYP1A1酶活性，表明胰岛作为内分泌腺在体内直接暴露于TCDD会抑制胰岛素分泌。同样体外直接接触TCDD小鼠胰岛细胞也可导致葡萄糖诱导的胰岛素分泌受到抑制，β细胞死亡增多。Kim等[27]发现TCDD可以通过T型通道诱导的钙内流调节囊泡转运，如溶酶体和分泌颗粒胞吐，对大鼠胰岛细胞瘤细胞产生直接的细胞毒性作用，并且持续释放胰岛素导致β细胞衰竭，增加糖尿病发生的可能性。

CYP1A1在体内参与异生物质代谢[28]，可以作为胰腺在体内直接暴露于POPs的有效生物标志物，但在胰腺和胰岛β细胞中的作用仍有待确定，深入探索CYP1A1在胰岛中的作用，对完善TCDD致胰腺及胰岛细胞分泌胰岛素影响的分子机制具有实际意义。

## 4 其他

除上述DDT及其代谢产物、PCB和TCDD外，还有很多POPs参与到糖尿病的发生过程，如多溴联苯醚[29]、全氟烷基和多氟烷基物质（perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances，PFAS[30]）等。其中在PFAS与糖尿病相关的病因学研究中发现，PFAS对胰腺的毒性作用成为其在糖尿病发生过程中的主要环节，之前有研究发现胚胎暴露于全氟辛烷磺酰基化

合物可能会破坏斑马鱼的胰腺生成[31]。为进一步了解PFAS的毒性机制，2020年Liu等[32]通过毒性试验用50 nmol·L$^{-1}$的PFAS处理细胞，发现PFAS可能在胰腺结构域从肠管中出现后，改变胰腺的发育，诱导胰腺发育毒性。Suh等[33]研究0~500 nmol·L$^{-1}$的全氟辛酸（pentadecafluorooctanoic acid，PFOA）对大鼠胰腺细胞的毒性作用，发现PFOA暴露会以浓度依赖的方式增加活性氧、线粒体超氧化物和促炎细胞因子的形成，并降低大鼠胰岛β细胞瘤细胞存活率，增加细胞凋亡，这些变化表明PFOA可以通过增加氧化应激和线粒体功能障碍对胰腺细胞产生直接的细胞毒性作用。

## 5 小结与展望

随着POPs与糖尿病关系成为环境毒理学研究的热点，POPs与糖尿病相关的潜在分子机制和信号通路研究取得了显著进展。氧化应激作为各类POPs诱发糖尿病的重要途径，成为当前POPs糖尿病致病机理研究的普遍通路。与此同时，新的研究方向也在不断发掘：以DDT为代表的有机氯农药主要通过线粒体损伤影响氧化磷酸化过程参与机体糖脂代谢；以PCB为代表的工业化学品与糖尿病相关的病因学研究中，炎症反应诱导的胰岛素抵抗是当前研究的主要方向；而以TCDD为代表的工业副产物则主要通过损害胰腺发育和胰岛细胞功能，影响胰岛素分泌，参与诱导糖尿病。尽管如此，DDT、PCB和TCDD等POPs与糖尿病发生之间的过程依然复杂，有待进一步研究证实。例如，HNF1b、CYP1A1等相关靶点与糖脂代谢相关的分子机制研究尚不明确；即使是相同的POPs暴露，不同的时间和剂量，也可能通过不同的分子机制对细胞产生影响；POPs引起的表观遗传改变以及跨代遗传效应也是糖尿病发病早龄化的关注焦点。对这些机制进行深入研究，有助于探索糖尿病的发病机制，并为糖尿病的诊断和治疗提供新的思路。另外，机体的环境暴露以低剂量长期暴露、多污染物暴露为特点，并产生机体的联合效应。因此，在探讨POPs的致病机制时，相关通路的研究对今后揭示糖尿病多发和高发的环境因素及致病机制以及探讨糖尿病的成因有很大的科学意义。

## 参考文献


[1] JAACKS L M，STAIMEZ L R. Association of persistent organic pollutants and non-persistent pesticides with diabetes and diabetes-related health outcomes in Asia：A systematic review [J]. Environ Int，2015，76：57-70.

[2] MAGLIANOD J，LOH V H，HARDING J L，et al. Persistent organic pollutants and diabetes：a review of the epidemiological evidence [J]. Diabetes Metab，2014，40 (1)：1-14.

[3] KIM Y A，PARK J B，WOO M S，et al. Persistent organic pollutant-mediated insulin resistance [J]. Int J Environ Res Public Health，2019，16 (3)：448.

[4] LIND P M，LIND L. Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes：an evidence-based review [J]. Diabetologia，2018，61 (7)：1495-1502.

[5] HOWELL III G E，MEEK E，KILIC J，et al. Exposure to *p*，*p′*-dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) induces fasting hyperglycemia without insulin resistance in male C57BL/6H mice [J]. Toxicology，2014，320：6-14.

[6] SINGH V K，SARKAR S K，SAXENA A，et al. Effect of subtoxic DDT exposure on glucose uptake and insulin signaling in Rat L6 myoblast-derived myotubes [J]. Int J Toxicol，2019，38 (4)：303-311.

[7] ELMORE S E，LA MERRILL M A. Oxidative phosphorylation impairment by DDT and DDE [J]. Front Endocrinol，2019，10：122.

[8] LIU Q，WANG Q，XU C，et al. Organochloride pesticides impaired mitochondrial function in hepatocytes and aggravated disorders of fatty acid metabolism [J]. Sci Rep，2017，7：46339.

[9] MORALES-PRIETO N，RUIZ-LAGUNAJ，SHEEHAN D，et al. Transcriptome signatures of *p*，*p′*-DDE-induced liver damage in *Mus spretus* mice [J]. Environ Pollut，2018，238：150-167.

[10] GIANFRANCESCO M A，PAQUOT N，PIETTE J，et al. Lipid bilayer stress in obesity-linked inflammatory and metabolic disorders [J]. BiochemPharmacol，2018，153：168-183.

[11] PERIASAMY M，HERRERA J L，REIS F C. Skeletal muscle thermogenesis and its role in whole body energy metabolism [J]. Diabetes Metab J，2017，41 (5)：327-336.

[12] MORENO A J，MADEIRA V M. Mitochondrial bioenergetics as affected by DDT [J]. BiochimBiophys ActaBioenerg，1991，1060 (2)：166-174.

[13] OHYAMA T，TAKAHASHI T，OGAWA H. Effects of dichlorodiphenyltrichloroethane and its analogues on rat liver mitochondria [J]. Biochem Pharmacol，1982，31 (3)：397-404.

[14] SONG Y，YANG L. Transgenerational pancreatic impairment

with *Igf2*/*H19* epigenetic alteration induced by *p*，*p'*-DDE exposure in early life [J]. Toxicol Lett，2017，280：222-231.

[15] ESSER A，SCHETTGEN T，GUBE M，et al. Association between polychlorinated biphenyls and Diabetes mellitus in the German HELPcB cohort [J]. Int J Hyg Environ Health，2016，219 (6)：557-565.

[16] WU H，YU W，MENG F，et al. Polychlorinated biphenyls-153 induces metabolic dysfunction through activation of ROS/NF-κB signaling via downregulation of HNF1b [J]. Redox Biol，2017，12：300-310.

[17] SU S，WU G，CHENG X，et al. Oleanolic acid attenuates PCBs-induced adiposity and insulin resistance via HNF1b-mediated regulation of redox and PPARγ signaling [J]. Free Radic Biol Med，2018，124：122-134.

[18] BAKER N A，KAROUNOS M，ENGLISH V，et al. Coplanar polychlorinated biphenyls impair glucose homeostasis in lean C57BL/6 mice and mitigate beneficial effects of weight loss on glucose homeostasis in obese mice [J]. Environ Health Perspect，2013，121 (1)：105-110.

[19] 周咏梅，舒燕. 原发性高血压合并非糖尿病患者血浆肿瘤坏死因子-α水平变化与胰岛素抵抗的关系 [J]. 实用医院临床杂志，2018，15 (5)：76-78.
ZHOU Y M，SHU Y. The association of changes of plasma TNF-α levels with insulin resistance in patients with non-diabetic primary hypertensive [J]. Pract J Clin Med，2018，15 (5)：76-78.

[20] LIU D，PERKINS J T，PETRIELLO M C，et al. Exposure to coplanar PCBs induces endothelial cell inflammation through epigenetic regulation of NF-κB subunit p65 [J]. Toxicol Appl Pharmacol，2015，289 (3)：457-465.

[21] OKAMOTO T，MANDAI M，MATSUMURA N，et al. Hepatocyte nuclear factor-1β (HNF-1β) promotes glucose uptake and glycolytic activity in ovarian clear cell carcinoma [J]. Mol Carcinog，2015，54 (1)：35-49.

[22] HUANG C Y，WU C L，YANG Y C，et al. Association between dioxin and diabetes mellitus in an endemic area of exposure in Taiwan：a population-based study [J]. Medicine，2015，94 (42)：e1730.

[23] KERN P A，FISHMAN R B，SONG W，et al. The effect of 2，3，7，8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on oxidative enzymes in adipocytes and liver [J]. Toxicology，2002，171 (2/3)：117-125.

[24] CHOI E M，SUH K S，PARK S Y，et al. Orientin reduces the inhibitory effects of 2，3，7，8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on adipogenic differentiation and insulin signaling pathway in murine 3T3-L1 adipocytes [J]. ChemBiol Int，2020，318：108978.

[25] KUBI J A，CHEN A C，FONG S W，et al. Effects of 2，3，7，8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on the differentiation of embryonic stem cells towards pancreatic lineage and pancreatic beta cell function [J]. Environ Int，2019，130：104885.

[26] IBRAHIM M，MACFARLANE E M，MATTEO G，et al. Functional cytochrome P4501A enzymes are induced in mouse and human islets following pollutant exposure [J]. Diabetologia，2020，63 (1)：162-178.

[27] KIM Y H，SHIM Y J，SHIN Y J，et al. 2，3，7，8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) induces calcium influx through T-type calcium channel and enhances lysosomal exocytosis and insulin secretion in INS-1 cells [J]. Int J Toxicol，2009，28 (3)：151-161.

[28] RANNUG A. How the AHR became important in intestinal homeostasis—A diurnal FICZ/AHR/CYP1A1 feedback controls both immunity and immunopathology [J]. Int J Mol Sci，2020，21 (16)：5681.

[29] KOZLOVA E V，CHINTHIRLA B D，PÉREZ P A，et al. Maternal transfer of environmentally relevant polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) produces a diabetic phenotype and disrupts glucoregulatory hormones and hepatic endocannabinoids in adult mouse female offspring [J]. Sci Rep，2020，10 (1)：18102.

[30] SUN Q，ZONG G，VALVI D，et al. Plasma concentrations of perfluoroalkyl substances and risk of type 2 diabetes：a prospective investigation among U.S. women [J]. Environ Health Perspect，2018，126 (3)：037001.

[31] SANT K E，JACOBS H M，BOROFSKI K A，et al. Embryonic exposures to perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) disrupt pancreatic organogenesis in the zebrafish，*Danio rerio* [J]. Environ Pollut，2017，220：807-817.

[32] LIU S，YANG R，YIN N，et al. Effects of per-and poly-fluorinated alkyl substances on pancreatic and endocrine differentiation of human pluripotent stem cells [J]. Chemosphere，2020，254：126709.

[33] SUH K S，CHOI E M，KIM Y J，et al. Perfluorooctanoic acid induces oxidative damage and mitochondrial dysfunction in pancreatic β-cells [J]. Mol Med Rep，2017，15 (6)：3871-3878.

（英文编辑：汪源；责任编辑：王晓宇）