

邻苯二甲酸酯类化合物对大鼠脂代谢的影响及潜在机制

张瑞^{1,2}, 陈晓珍³, 李丽萍¹, 朱粤¹, 李玲¹, 刘贺荣¹, 德小明¹

1. 宁夏医科大学, 宁夏 银川 750004
2. 东南大学, 江苏 南京 210000
3. 宁夏医科大学总医院肿瘤病理科, 宁夏 银川 750004

摘要:

[背景] 邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)和邻苯二甲酸二丁酯(DBP)是代表性的邻苯二甲酸酯类(PAEs)环境内分泌干扰物, 研究表明 PAEs 暴露对机体脂代谢可能产生影响。

[目的] 观察 DEHP 和/或 DBP 对大鼠脂代谢的影响, 探讨其可能的作用机制。

[方法] 初断乳健康的 SD 雄性 3 周龄大鼠 36 只, 体重 50~70g, 分为玉米油对照、DEHP(750 mg·kg⁻¹)、DBP(500 mg·kg⁻¹)、DEHP+DBP(750 mg·kg⁻¹+500 mg·kg⁻¹) 四组, 经口灌胃染毒 8 周, 每周称量大鼠体重一次。末次染毒 24 h 后心尖取血处死大鼠。大鼠血液样本用于高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)四种脂代谢相关生化指标检测。采集大鼠肝脏组织、生殖器周围脂肪组织, 称重后部分置于 10%中性福尔马林中固定用于病理形态学观察。部分肝脏组织用于脂代谢相关基因 [酪氨酸蛋白激酶 3(JAK3)、转录激活因子 5b(STAT5b)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(PPARγ)] mRNA 水平检测。

[结果] 在染毒期间, 各组大鼠无死亡、受伤情况, 自由进食饮水。与对照组相比: 从第 2 周开始各个时间点 DEHP+DBP 组大鼠体重增长量均降低($P < 0.05$), DEHP、DEHP+DBP 组大鼠的肝脏脏系数升高($P < 0.05$), DEHP、DBP 组大鼠血清 LDL-C 浓度升高($P < 0.05$)。与 DEHP+DBP 组相比: DEHP 组大鼠体重增长量在第 2、4、5、8 周均升高($P < 0.05$), 除第 1 周外其余各个时间点 DBP 组大鼠体重增长量均升高($P < 0.05$), DEHP、DBP 组大鼠肝脏脏系数均降低($P < 0.05$), DEHP 组大鼠血清 TG 浓度升高($P < 0.05$), DEHP、DBP 组大鼠血清 LDL-C 浓度升高($P < 0.05$)。肝组织的病理形态结果显示: DEHP、DBP 和 DEHP+DBP 组大鼠肝细胞排列紊乱, 条索状排列不明显, 肝细胞增大, 表现为细胞增殖的改变, 另外可见肝细胞内胆色素颗粒沉着。生殖器周围脂肪组织的病理形态结果显示: DEHP、DBP 和 DEHP+DBP 组大鼠生殖器周围脂肪组织脂肪细胞排列不整齐, 形态呈现不规则状, 大小不一。肝脏脂代谢相关基因 mRNA 水平检测结果显示: DEHP、DBP 和 DEHP+DBP 组大鼠肝脏组织 JAK3、STAT5b、PPARγ mRNA 水平均低于对照组($P < 0.05$); 且 DEHP、DBP 组大鼠肝脏组织 PPARγ mRNA 水平均低于 DEHP+DBP 组($P < 0.05$)。

[结论] DEHP 和/或 DBP 染毒可不同程度抑制大鼠体重的增长, 对大鼠肝脏组织具有炎症损伤作用, 可引起大鼠脂代谢异常, 其机制可能与抑制大鼠肝脏组织中 JAK3/STAT5b/PPARγ 信号通路的活化有关。

关键词: 脂代谢; 邻苯二甲酸酯; 邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯; 邻苯二甲酸二丁酯; 大鼠; 酪氨酸蛋白激酶/转录激活因子信号通路

Effects of typical phthalate esters on lipid metabolism in rats and its potential mechanism

ZHANG Rui^{1,2}, CHEN Xiaozhen³, LI Liping¹, ZHU Yue¹, LI Ling¹, LIU Herong¹, DE Xiaoming¹ (1. Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 2. Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210000, China; 3. Tumor Pathology Department, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

Abstract:

[Background] Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and dibutyl phthalate (DBP) are representative environmental endocrine disruptors of phthalate esters (PAEs). Some studies have shown that PAEs exposure may have an impact on lipid metabolism.



DOI 10.11836/JEOM21497

基金项目

国家自然科学基金项目(81760579)

作者简介

张瑞(1998—)女, 硕士生;
E-mail: zr19995374907@126.com

通信作者

李丽萍, E-mail: coco1809@163.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-10-17

录用日期 2022-05-19

文章编号 2095-9982(2022)07-0799-06

中图分类号 R114

文献标志码 A

引用

张瑞, 陈晓珍, 李丽萍, 等. 邻苯二甲酸酯类化合物对大鼠脂代谢的影响及潜在机制 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(7): 799-803, 814.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21497

Funding

This study was funded.

Correspondence to

LI Liping, E-mail: coco1809@163.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2021-10-17

Accepted 2022-05-19

To cite

ZHANG Rui, CHEN Xiaozhen, LI Liping, et al. Effects of typical phthalate esters on lipid metabolism in rats and its potential mechanism [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(7): 799-803, 814.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21497

[Objective] To investigate the effects of DEHP and/or DBP on lipid metabolism in rats and their possible mechanisms of action.

[Methods] Thirty-six weaned healthy SD male rats, 3 weeks old, weighing 50-70 g, were divided into four groups, i.e., a corn oil control group, a DEHP (750 mg·kg⁻¹) group, a DBP (500 mg·kg⁻¹) group, and a DEHP+DBP (750 mg·kg⁻¹+500 mg·kg⁻¹) group. The rats were exposed to DEHP and/or DBP by oral gavage for 8 weeks, and weighed once a week. The rats were anesthetized 24 h after the last dose, and blood was taken from the apical part of the heart. Serum high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), and triglyceride (TG) were detected. Liver tissues and perigenital adipose tissues were collected, weighed, and one portion of the tissues was fixed in 10% neutral formalin for pathomorphological observation, and another portion was used for mRNA detection of lipid metabolism-related genes such as Janus kinase 3 (*JAK3*), signal transducer and activator of transcription 5b (*STAT5b*), and peroxisome proliferator-activated receptor γ (*PPAR γ*).

[Results] During the DEHP and/or DBP exposure period, the rats in all groups were free to eat and drink without death or injury observed. Compared with the control group: The body weight gain in the DEHP+DBP group was lower at all time points from the 2nd week onwards ($P < 0.05$); the liver organ coefficients of the DEHP and the DEHP+DBP groups were higher ($P < 0.05$); the serum LDL-C levels in the DEHP and the DBP groups were higher ($P < 0.05$). Compared with the DEHP+DBP group: The body weight gains in the DEHP group at the 2nd, 4th, 5th, and 8th weeks were higher ($P < 0.05$), and the body weight gains in the DBP group were higher at all time points except the 1st week ($P < 0.05$); the liver organ coefficients in the DEHP group and the DBP group were lower ($P < 0.05$); the serum TG level in the DEHP group was higher ($P < 0.05$), and the serum LDL-C levels in the DEHP and the DBP groups were higher ($P < 0.05$). The pathomorphological results of liver tissues showed that the hepatocytes in the DEHP, DBP, and DEHP+DBP groups were disordered with loss of cord-like arrangement, swelling (suggesting change of cell proliferation), and presented bilirubin pigmentation. The pathomorphological results of rat perigenital adipose tissues showed had irregular alignment, sizes, and arrangement of adipocyte in the DEHP, DBP, and DEHP+DBP groups. The results of rat liver lipid metabolism-related gene mRNA levels showed that the liver *JAK3*, *STAT5b*, and *PPAR γ* mRNA levels in the DEHP, DBP, and DEHP+DBP groups were lower than those in the control group ($P < 0.05$); the rat liver *PPAR γ* mRNA levels in the DEHP and DBP groups were lower than those in the DEHP+DBP group ($P < 0.05$).

[Conclusion] DEHP and/or DBP can inhibit the increase of body weight to varying degrees, induce inflammatory damage to liver tissues, and cause abnormal lipid metabolism in rats, and the associated mechanism may be related to inhibiting the activation of *JAK3/STAT5b/PPAR γ* signaling pathway in rat liver tissues.

Keywords: lipid metabolism; phthalate esters; di (2-ethylhexyl) phthalate; dibutyl phthalate; rats; tyrosine protein kinase/ activator of transcription signaling pathway

邻苯二甲酸酯类(phthalic acid ester, PAEs)化合物是一种具有代表性的环境内分泌干扰物,作为增塑剂被广泛应用于儿童玩具、医用材料、生活用品、食品包装材料的生产和加工。邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯[di(2-ethylhexyl)phthalate, DEHP]和邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, DBP)是最常见的PAEs,其在塑料制品中稳定性较差,易转移到环境介质中,通过呼吸道、消化道、室内灰尘和皮肤接触等多种途径或介质进入机体^[1]。已有研究表明PAEs对机体具有生殖发育毒性作用、免疫毒性作用和神经毒性作用等^[2]。另有研究显示DEHP会影响大鼠脂肪细胞的分化和肥胖的发生,导致脂质代谢紊乱^[3]。美国国家健康和营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)数据发现人尿液中PAEs代谢产物水平增高与腰围增大相关,提示腹部肥胖与PAEs暴露有关^[4]。另有流行病学研究发现,尿液中DEHP代谢产物的水平与儿童和青少年的体重指数和腰围具有显著关联,提示DEHP可能与儿童青少年肥胖的发生有关^[5]。动物实验表明DEHP可以导致大鼠体重增加,血清和肝脏脂质水平升高^[6]。酪氨酸蛋白激酶(Janus kinase, JAK)/

信号转导子和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路是机体内最重要的信号转导通路之一^[7],研究发现JAK/STAT信号通路在脂代谢过程中发挥着重要的作用^[8]。抑制JAK/STAT活性的小鼠实验研究表明,脂肪组织中的JAK/STAT信号传导在脂肪细胞和免疫细胞之间的旁分泌通讯中起着重要作用,这可能是影响肥胖的发病机制之一^[9]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)作为一种抗炎因子^[10],参与调节脂代谢、脂肪变性和炎症反应^[11],JAK/STAT途径通过调节PPAR γ 参与机体内脂代谢反应^[12]。在脂代谢过程中,脂肪细胞分泌的细胞因子与受体结合之后引起受体交联寡聚化,使得受体上的JAK通过磷酸化发生活化^[13],活化之后的JAK彼此之间发生反式磷酸化,并使酪氨酸残基上受体发生反式磷酸化,酪氨酸磷酸化受体亚基为STAT蛋白的Src同源2(src-homology 2, SH2)结构域提供锚定点,STAT在酪氨酸残基上被磷酸化,磷酸化的STAT蛋白发生构象变化,转移到细胞核结合到PPAR的启动子区域,启动PPAR γ 的合成^[14],PPAR γ 激活之后能够快速参与脂

代谢, 加快脂肪组织中脂质和脂肪酸的去除^[15]。基于以上研究背景, 本次实验通过建立亚慢性动物染毒模型, 以大鼠为研究对象, 通过观察两种典型 PAEs 对大鼠脂代谢的影响, 探讨 DEHP、DBP 是否通过 JAK/STAT/PPAR γ 途径对大鼠脂代谢产生影响。

1 对象与方法

1.1 实验试剂与仪器

10%中性福尔马林(中国北京雷根), 苏木精、伊红(中国索莱宝), 二甲苯、无水乙醇(中国上海阿拉丁), 高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)试剂盒(南京建成), RNA 反转录试剂盒、PCR 试剂盒(日本宝日), 光学显微镜(德国徕卡), 全波长多功能酶标仪(美国 Thermo Fisher), 梯度 PCR 仪(美国 Bio-Rad)。

1.2 实验动物

1.2.1 动物选择和分组 选择初断乳的健康 SD 雄性大鼠 36 只, 3 周龄, 体重 50~70 g, 由宁夏医科大学的实验动物中心提供, 于标准实验动物饲养房喂养, 自由摄食饮水。依据本课题组前期实验研究和文献参考, 选择用 1/40 半数致死剂量(median lethal dose, LD₅₀)作为染毒剂量, 将实验动物按照体重随机化分为四组, 即: 玉米油对照组、DEHP(750 mg·kg⁻¹, 1/40 LD₅₀)组、DBP(500 mg·kg⁻¹, 1/40 LD₅₀)组、DEHP+DBP(750 mg·kg⁻¹+500 mg·kg⁻¹)组。所有动物均依照“关于善待实验动物的指导性意见”的相关要求进行处理, 研究设计经宁夏医科大学伦理委员会审查通过(宁医大伦理第 2020-640 号)。

1.2.2 动物染毒与处理 采用经口灌胃的方式染毒 8 周, 每周染毒 5 d, 休息 2 d, 每天于固定时间(早上 8:00—10:00)染毒。于末次染毒 24 h 后, 使用 10%水合氯醛(4 mL·kg⁻¹)麻醉大鼠, 然后心尖取血处死大鼠。大鼠血液样本于 1 23×g 离心 10 min, 吸取上清置于 -80°C 冰箱保存, 用于脂代谢相关生化指标检测。采集大鼠肝脏组织、生殖器周围脂肪组织, 称重后取部分组织置于 10%中性福尔马林中固定用于病理形态学观察, 部分肝组织置于 RNA 保存液中保存, 用于 mRNA 水平检测。

1.3 检测指标和方法

1.3.1 一般毒性作用表现观察 观察大鼠染毒期间的精神状态、行为活动、被毛光泽、饮食及饮水情况。

1.3.2 体重增长量的计算 大鼠在染毒期间每周称量记录体重一次。

1.3.3 肝脏、生殖器周围脂肪组织脏器系数计算 利用下列公式计算各组大鼠肝脏、生殖器周围脂肪组织脏器系数: 脏器系数(%)=[脏器湿重(g)/体重(g)]×100%^[14]。

1.3.4 血清中血脂相关生化指标的测定 使用双试剂直接法检测大鼠血清中 HDL-C、LDL-C 的含量, 采用单试剂比色法测定大鼠血清中 TC、TG 的含量。操作方法见试剂盒说明。

1.3.5 肝脏、生殖器周围脂肪组织病理形态学观察 取大鼠肝脏组织、生殖器周围脂肪组织于 10%中性福尔马林中固定, 依次进行梯度脱水→石蜡包埋→切片(4 μ m)→HE 染色→中性树胶封片, 最后于光镜下观察组织形态结构并拍照。

1.3.6 肝脏中脂代谢相关基因 mRNA 水平检测 采用实时荧光定量 PCR 法测定大鼠肝脏中脂代谢相关基因 JAK3、STAT5b、PPAR γ mRNA 水平。具体方法如下: 按照 RNA 提取试剂盒操作方法提取大鼠肝脏组织总 RNA, 并测定 RNA 浓度与纯度; 按照 RNA 反转录试剂盒操作方法将提取的肝脏总 RNA 反转录为 cDNA, 以 25 μ L 体系进行实时荧光定量 PCR, 反应条件: 95°C 30 s, 95°C 5 s, 60°C 30 s, 40 个循环, 每组 3 个复孔, 重复 3 次, GAPDH 作为内参基因, 采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算各组基因 mRNA 表达水平^[14]。引物设计合成由上海生工完成, 见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

引物名称	正向(5'→3')	反向(5'→3')
JAK3	TGTAGCCTCTCATCTCAGAAGCAG	ACACAGGTCCTCAGCCAAGTAGTC
STAT5b	GGAGAATCTGCCAGGACGGAATTAC	CCATCGTTCCAGTGAGGCTTGAG
PPAR γ	CGCCAAGGTGCTCCAGAAGATG	AGGGTGAAGGCTCATATCTGTCTCC
GAPDH	AGGTCGGTGTGAACGGATTTG	GGGGTCGTTGATGGCAACA

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件做统计学分析, 计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间的比较选用两因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-t 法, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

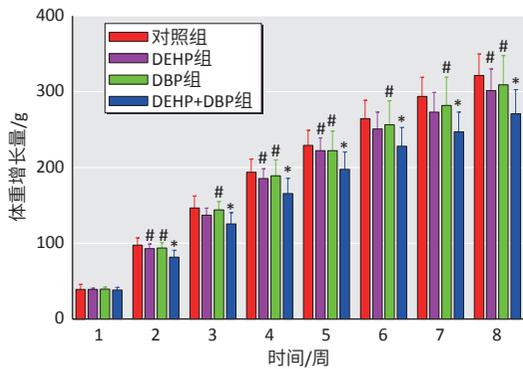
2 结果

2.1 大鼠一般毒性作用表现

各组大鼠染毒期间均无明显的毒性作用表现, 无死亡, 无受伤, 大鼠自由进食、自由饮水。

2.2 对大鼠体重的影响

在染毒期间,随着染毒时间的延长,各组大鼠体重均有不同程度的增长。DEHP+DBP 组大鼠体重增长量从第 2 周开始均低于同时间对照组($P<0.05$)。DEHP 组大鼠体重增长量在第 2、4、5、8 周均高于 DEHP+DBP 组($P<0.05$)。除第 1 周外,其余各个时间点 DBP 组大鼠体重增长量均高于 DEHP+DBP 组($P<0.05$)。结果如图 1 所示。



[注]*: 与对照组比较, $P<0.05$; #: 与 DEHP+DBP 组比较, $P<0.05$ 。

图 1 DEHP 和/或 DBP 染毒对大鼠体重增长量的影响 ($n=9$)

Figure 1 Effects of DEHP and/or DBP exposure on weight gain of rats ($n=9$)

2.3 对大鼠肝脏、生殖器周围脂肪组织脏器系数的影响

DEHP、DEHP+DBP 组大鼠的肝脏脏器系数皆高于对照组($P<0.05$)。DEHP+DBP 组大鼠肝脏脏器系数皆高于 DEHP、DBP 组($P<0.05$),大鼠生殖器周围脂肪组织脏器系数组间比较差异均未见统计学意义($P>0.05$)。结果如表 2 所示。

表 2 DEHP 和/或 DBP 染毒对大鼠肝脏、生殖器周围脂肪组织脏器的影响 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 2 Effects of DEHP and/or DBP on organ coefficients of liver and perigenital adipose tissues in rats ($\bar{x} \pm s, n=9$)

分组	肝脏脏器系数/%	生殖器周围脂肪组织脏器系数/%
对照	2.62±0.19	0.64±0.12
DEHP	2.99±0.24 [*]	0.57±0.10
DBP	2.68±0.26 [#]	0.51±0.09
DEHP+DBP	3.21±0.08 [*]	0.50±0.15

[注]*: 与对照组比较, $P<0.05$; #: 与 DEHP+DBP 组比较, $P<0.05$ 。

2.4 对大鼠血清中血脂相关生化指标的影响

DEHP、DBP 组大鼠血清 LDL-C 浓度均高于对照组和 DEHP+DBP 组($P<0.05$); DEHP 组大鼠血清 TG 浓度高于 DEHP+DBP 组($P<0.05$); 而 TC、HDL-C 浓度进行组间比较皆未见统计学差异($P>0.05$)。结果如表 3 所示。

表 3 DEHP 和/或 DBP 染毒对大鼠血脂相关生化指标浓度的影响 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 3 Effects of DEHP and/or DBP on blood lipid-related indicator levels in rats ($\bar{x} \pm s, n=9$)

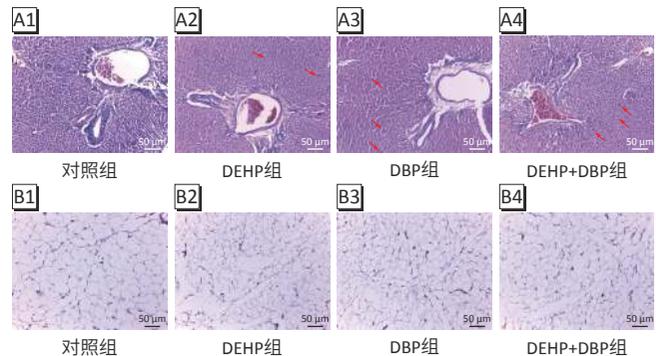
单位(Unit): mmol·L⁻¹

分组	TC	TG	HDL-C	LDL-C
对照	2.43±0.61	0.55±0.16	1.29±0.39	1.62±0.30
DEHP	2.95±0.86	0.77±0.32 [#]	1.55±0.29	2.25±0.35 [*] #
DBP	2.58±0.95	0.64±0.29	1.53±0.52	2.45±0.54 [*] #
DEHP+DBP	2.33±0.45	0.50±0.20	1.90±0.45	1.57±0.18

[注]*: 与对照组比较, $P<0.05$; #: 与 DEHP+DBP 组比较, $P<0.05$ 。

2.5 对大鼠肝脏、生殖器周围脂肪组织病理形态学观察

肝组织的病理形态结果显示: 对照组大鼠肝细胞围绕中央静脉呈放射状排列, 排列整齐, 胞核大小均匀; DEHP、DBP 和 DEHP+DBP 组大鼠肝细胞排列紊乱, 条索状排列不明显, 肝细胞增大, 表现为细胞增殖的改变, 另外可见肝细胞内胆色素颗粒沉着, 见图 2A。生殖器周围脂肪组织的病理形态结果显示: 对照组大鼠脂肪细胞形态规则, 排列整齐, 呈五边形或六边形; DEHP、DBP 和 DEHP+DBP 组大鼠脂肪细胞排列紊乱, 形态呈现不规则状, 大小不一, 见图 2B。



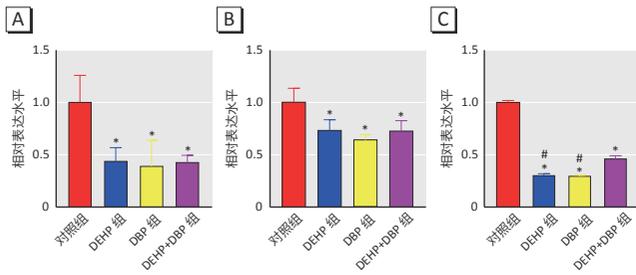
[注] 1: 对照组; 2: DEHP 组; 3: DBP 组; 4: DEHP+DBP 组。上行箭头所示为肝细胞内胆色素颗粒沉着。

图 2 DEHP 和/或 DBP 染毒对大鼠肝脏(A)、生殖器周围脂肪组织(B)病理形态的影响(HE 染色)

Figure 2 Effects of DEHP and/or DBP on the histopathological morphology of liver (A) and perigenital adipose tissue (B) in rats (HE staining)

2.6 对大鼠肝脏脂代谢相关基因 mRNA 水平的影响

DEHP、DBP 和 DEHP+DBP 组大鼠肝脏组织 JAK3、STAT5b、PPAR γ mRNA 水平皆低于对照组($P<0.05$); DEHP、DBP 组大鼠肝脏组织 PPAR γ mRNA 水平皆低于 DEHP+DBP 组($P<0.05$)。结果如图 3 所示。



[注] *: 与对照组比较, $P < 0.05$; #: 与 DEHP+DBP 组比较, $P < 0.05$ 。

图3 DEHP 和/或 DBP 组染毒对大鼠肝脏 JAK3(A)、STAT5b(B)、PPARγ(C) mRNA 水平的影响

Figure 3 Effects of DEHP and/or DBP on JAK3 (A), STAT5b (B), and PPARγ (C) mRNA in rat liver

3 讨论

本次研究选取健康雄性大鼠,连续染毒8周,观察DEHP和DBP对大鼠脂代谢的影响。染毒期间发现随着染毒时间的延长,虽然各组大鼠体重均表现出不同程度的增长,但与对照组相比,染毒组大鼠体重增长量受到抑制,且混合染毒组的抑制作用更为明显,说明DEHP和/或DBP染毒可抑制大鼠体重的增长,对大鼠具有一定的毒性作用。分析各组大鼠的脏器系数,结果显示,与对照组比较,DEHP、DEHP+DBP组大鼠肝脏脏器系数皆增高,提示肝脏组织可能出现充血水肿、增生^[16],进一步表明DEHP和/或DBP染毒可能对大鼠肝脏组织具有损伤作用,引起肝脏炎性反应。TC、TG、HDL-C和LDL-C是衡量体内血脂浓度的常用指标。本次研究结果显示,单独染毒组的大鼠血清中LDL-C浓度较对照组增高,提示DEHP或DBP染毒可能引起大鼠脂代谢异常;但混合染毒组却未表现出明显增高的现象,其原因有待进一步探索。肝脏和肠道是参与脂代谢的重要组织,肝脏不能储存脂肪,但却是合成脂肪的重要场所,参与机体脂类物质的重要代谢^[17]。本研究进一步观察DEHP和/或DBP染毒对大鼠肝脏组织病理形态的影响,发现与对照组相比,染毒组的大鼠肝脏组织出现了明显的改变,肝细胞排列不整齐,有增殖旺盛的改变,而且在肝细胞内有胆色素颗粒沉着,表明DEHP和/或DBP染毒可引起大鼠肝脏组织病理形态发生改变,可能引起了肝细胞功能障碍。脂肪组织不仅是储存能量的器官,而且参与机体内多种重要病理生理过程,比如贮存脂肪、保持体温和参与脂肪代谢等,具有重要的生理学意义。本次对大鼠脂肪组织病理形态观察显示,染毒组大鼠脂肪细胞排列不整齐,形态呈现不规则状,大小不一^[18],提示DEHP和/或DBP染毒导致大鼠体内脂代谢紊乱。综合以上结果,提示DEHP和/或DBP染毒可能对大鼠的脂代谢产生

影响,引起大鼠脂代谢异常。本研究进一步检测了与脂代谢相关的基因水平的变化,发现与对照组相比,染毒组的JAK3、STAT5b、PPARγ mRNA水平均降低,表明DEHP和/或DBP染毒可引起大鼠肝脏组织JAK3、STAT5b mRNA水平降低,抑制大鼠肝脏组织PPARγ mRNA水平的活化,进而可能导致其参与的脂代谢和脂肪酸氧化的反应受到抑制,从而导致甘油三酯分解能力减弱,引起血脂异常。

本研究不足之处在于仅从基因水平探讨了DEHP和/或DBP染毒对大鼠脂代谢的影响,其蛋白水平发生何种改变尚不明确;另外,除了通过抑制大鼠肝脏组织中JAK3/STAT5b/PPARγ信号通路的活化来发挥作用,还有哪些其他调控机制,是今后需要进一步探讨的问题。

综上,本研究显示:DEHP和/或DBP染毒对大鼠肝脏具有炎性损伤作用,可引起大鼠脂代谢异常,其作用机制可能与抑制大鼠肝脏组织中JAK3/STAT5b/PPARγ信号通路的活化有关。

参考文献

- [1] SEYOUM A, PRADHAN A. Effect of phthalates on development, reproduction, fat metabolism and lifespan in *Daphnia magna*[J]. *Sci Total Environ*, 2019, 654: 969-977.
- [2] 陈怀基. 炎症和自噬在DEHP致青春期大鼠脂代谢紊乱中的作用[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
CHEN H J. Role of inflammation and autophagy in lipid metabolism disorder induced by DEHP in adolescent rats[D]. Changchun: Jilin University, 2018.
- [3] ZHOU L, CHEN H, XU Q, et al. The effect of di-2-ethylhexyl phthalate on inflammation and lipid metabolic disorder in rats[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 170: 391-398.
- [4] 齐雯. MEHP对3T3-L1小鼠前脂肪细胞分化和脂代谢的影响及机制[D]. 长春: 吉林大学, 2019.
QI W. Effects of MEHP on the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes and the lipid metabolism as well as their underlying mechanisms[D]. Changchun: Jilin University, 2019.
- [5] 丁爽. 邻苯二甲酸酯对青春期学生和青春期大鼠脂质代谢的影响及其机制[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
DING S. Effect of phthalates on lipid metabolism in adolescent students and adolescent rats as well as its mechanisms[D]. Changchun: Jilin University, 2020.
- [6] 王琪. DEHP对青春期大鼠脂代谢的影响[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
WANG Q. Effects of DEHP on the lipid metabolism in pubertal rats[D]. Changchun: Jilin University, 2018.
- [7] ZHANG Y, ZHOU L, ZHANG Z, et al. Correction to: effects of di (2-ethylhexyl) phthalate and high-fat diet on lipid metabolism in rats by JAK2/STAT5[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, 27(4): 3849.
- [8] XU D, YIN C, WANG S, et al. JAK-STAT in lipid metabolism of adipocytes[J]. *JAK-STAT*, 2013, 2(4): e27203.

(下转第 814 页)