

营养成分改善环境污染物暴露所致不良健康效应的可能作用机制

夏转宁¹, 田英^{1,2}, 高宇¹

1. 上海交通大学医学院公共卫生学院, 上海 200025

2. 上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康教育部和上海市重点实验室, 上海 200092

摘要:

环境污染物暴露是影响人类健康的重要危险因素。近年来,有研究证据表明一些营养成分能够改善环境污染物暴露造成的不良健康效应。因此,考虑如何利用这些营养成分进行有效的营养干预,从而减轻环境污染物暴露导致的健康危害,具有重要的公共卫生学意义。本文结合体内、体外实验证据以及人群流行病学相关研究,综述了营养成分改善环境污染物暴露导致的不良健康效应的可能作用机制,为今后深入探讨与环境污染物暴露有关的健康风险评估和营养干预提供方向。

关键词: 环境污染物; 营养; 健康效应; 作用机制

Possible mechanisms of nutritional components ameliorating adverse health effects caused by environmental pollutants XIA Zhuanning¹, TIAN Ying^{1,2}, GAO Yu¹ (1. School of Public Health, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. MOE-Shanghai Key Laboratory of Children's Environmental Health, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract:

Exposure to environmental pollutants imposes important health risks to human beings. In recent years, emerging evidence has suggested that nutritional components may ameliorate the adverse health effects of environmental pollutants. Therefore, it raises great public health interests in protecting human health from environmental pollutants by nutrition interventions. Considering *in vivo* and *in vitro* experimental evidence, as well as epidemiological studies, this paper reviewed the possible mechanisms underlying how nutritional components counteract the adverse health impacts of environmental pollutants, which can provide directions for further studies on health risk assessment and nutrition intervention associated with environmental pollutant exposure.

Keywords: environmental pollutant; nutrition; health effect; mechanism

环境污染物暴露是影响人类健康的重要危险因素,流行病学研究表明其与许多慢性非传染性疾病的发生发展有关,包括心血管疾病、糖尿病和代谢综合征等^[1-3]。近年来,越来越多的研究提示,在环境污染物暴露对人体健康造成不良影响的过程中,一些营养成分能够发挥有益的调节作用,改善环境污染物暴露导致的不良健康效应,这将为人健康干预性研究提供新的途径^[4]。本文针对营养成分改善环境污染物暴露导致的不良健康效应的主要机制及其意义进行综述。

1 营养成分能够改善环境污染物暴露导致的不良健康效应

食物中含有丰富的营养素,主要包括蛋白质、脂质、碳水化合物、维生素、矿物质,它们是维持机体正常生命活动所必需的物质。除了营养素,食物中还存在着其他对人体健康有益的营养成分,例如黄酮类、多酚类、有机硫化物等植物化学物。关于营养成分和环境污染物在人体内的相互作用比较复杂,有研究指



DOI 10.11836/JEOM22078

基金项目

国家自然科学基金(81872629);上海市公共卫生体系建设三年行动计划重点学科建设(GWV-10.1-XK11)

作者简介

夏转宁(1997—),女,硕士生;

E-mail: Charlotte1997@sjtu.edu.cn

通信作者

高宇, E-mail: gaoyu_ciel@sjtu.edu.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2022-03-07

录用日期 2022-06-05

文章编号 2095-9982(2022)09-1057-07

中图分类号 R12

文献标志码 A

引用

夏转宁, 田英, 高宇. 营养成分改善环境污染物暴露所致不良健康效应的可能作用机制[J]. 环境与职业医学, 2022, 39(9): 1057-1063.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22078

Funding

This study was funded.

Correspondence to

GAO Yu, E-mail: gaoyu_ciel@sjtu.edu.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2022-03-07

Accepted 2022-06-05

To cite

XIA Zhuanning, TIAN Ying, GAO Yu. Possible mechanisms of nutritional components ameliorating adverse health effects caused by environmental pollutants[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(9): 1057-1063.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22078

出健康的营养成分对环境污染物的不良健康效应可能具有保护作用,并且能够降低与这些有毒污染物相关的疾病风险,例如维生素 C、维生素 E 的抗氧化作用可以抵御污染物引起的氧化应激反应,ω-3 多不饱和脂肪酸(omega-3 polyunsaturated fatty acid, ω-3 PUFA)的抗炎作用可以减少污染物对血管内皮的炎症损伤,一些必需的微量元素可以置换摄入体内的有毒金属,茶多酚、白藜芦醇对与环境污染物相关的癌症可能起到化学预防作用等^[5-7]。

2 营养成分改善环境污染物不良健康效应的主要作用机制

目前,已经开展了一系列有关营养与环境污染物相互作用的研究,根据当前的研究进展,可将营养成分改善环境污染物不良健康效应的主要作用机制总结如下(表 1)。

2.1 调节环境污染物的生物转运过程

营养成分可以通过调节环境污染物在人体内的生物转运过程,减少污染物的胃肠道吸收,增加其排泄水平,从而降低污染物在人体内的负荷水平,减轻其对人体健康的不良影响。这一作用机制常应用于有毒金属中毒的饮食防治策略中,主要是使用人体必需金属竞争有毒金属在肠道内的结合位点,减少人体对有毒金属的吸收^[40]。铁是研究最为深入的必需金属之一,已在动物实验研究中发现,雄性大鼠分别在补充铁和未补充铁的营养环境下单次口服 100 μg·kg⁻¹ 的氯化镉,缺铁环境可致大鼠十二指肠二价金属离子转运蛋白 1(divalent metal transporter 1, DMT1)和金属转运蛋白 1(metal transporter protein 1, MTP1)表达上调,其体内镉的负荷水平也显著高于补充铁剂的大鼠^[8]。在动物实验研究基础上,基于孟加拉国妊娠期女性的前瞻性队列研究也表明血液镉的浓度与铁状态高度相关,镉的浓度随着铁水平的降低而显著增加^[9]。在韩国首尔完成的一项儿童营养与生长状况横断面研究同样发现正常儿童血液中镉的水平明显低于被诊断为缺铁的儿童^[10]。目前,研究认为铁与镉竞争肠道的金属转运蛋白,包括 DMT1 和 MTP1,可能是补铁后肠道对镉吸收减少的重要原因^[41]。

除了必需金属元素,一些植物化学物质也能够减少人体对有毒金属的吸收。有研究对雄性小鼠进行硝酸铅 50 mg·kg⁻¹ 灌胃染毒 40 d,并在第 11 天开始分别用大蒜水提取物 250、500 mg·kg⁻¹ 和大蒜乙醇提取物 100、250 mg·kg⁻¹ 进行 30 d 的饮食干预,发现大蒜

提取物干预的小鼠血液和组织中铅的负荷显著降低,这可能是大蒜通过其含硫氨基酸的作用阻止了铅的胃肠道吸收^[11]。此外,随机对照试验结果也显示可以利用大蒜治疗铅中毒患者,降低患者的血铅浓度^[12]。

表 1 营养成分改善环境污染物不良健康效应的主要作用机制
Table 1 Main mechanisms of nutritional components ameliorating the adverse health effects caused by environmental pollutants

调节机制	污染物	营养成分	研究类型
调节环境污染物的生物转运过程			
	镉	铁	雄性大鼠实验研究 ^[8]
	镉	铁	队列研究 ^[9]
	镉	铁	横断面研究 ^[10]
	铅	含硫氨基酸	雄性小鼠实验研究 ^[11]
	铅	含硫氨基酸	随机对照试验 ^[12]
调节环境污染物的生物转化过程			
	苯并[a]芘	白藜芦醇	雄性小鼠实验研究 ^[13]
	苯并[a]芘	多甲氧基黄酮	雄性小鼠实验研究 ^[14]
	苯并[a]芘	5-去甲川陈皮素	雄性小鼠实验研究 ^[15]
	砷	叶酸	随机对照试验 ^[16-19]
	砷	叶酸	小鼠实验研究 ^[20]
调节氧化应激			
	多氯联苯	维生素E	体外细胞实验 ^[21]
	多氯联苯	维生素E	横断面研究 ^[22]
	乐果	维生素C	体外细胞实验 ^[23]
	二嗪农	维生素C	雄性大鼠实验研究 ^[24]
	杀螟松	维生素C	雄性大鼠实验研究 ^[25]
	吡虫啉	维生素C	雄性小鼠实验研究 ^[26]
	双酚类物质	硒	队列研究 ^[27]
	双酚A	硒	雄性大鼠实验研究 ^[28]
调节炎症反应			
	多氯联苯	ω-3多不饱和脂肪酸	体外细胞实验 ^[29]
	多氯联苯	ω-3多不饱和脂肪酸	队列研究 ^[30]
	铅	维生素D3	雄性大鼠实验研究 ^[31]
	镉	维生素D3联合钙	雄性大鼠实验研究 ^[32]
调节癌症相关基因的表达			
	苯并[a]芘	茶多酚	雌性大鼠实验研究 ^[33]
	二乙基亚硝胺	白藜芦醇	雄性大鼠实验研究 ^[34]
调节酶的活性			
	呋喃丹	姜黄素	雄性大鼠实验研究 ^[35-36]
	二嗪农	姜黄素联合槲皮素	雄性大鼠实验研究 ^[37]
调节激素水平			
	双酚A	橄榄苦苷、羟基酪醇	大鼠实验研究 ^[38]
	溴氰菊酯	橄榄油	雌性大鼠实验研究 ^[39]

2.2 调节环境污染物的生物转化过程

环境污染物在人体内经过生物转化过程多转变为有利于人体排泄的无毒或低毒的代谢产物,从而降低有毒污染物对人体的损伤。然而,一些污染物也可

能经代谢活化而毒性增强,从而对人体健康造成更大的伤害。一些营养成分在环境污染物的生物转化过程中可以发挥有益的调节作用,主要是减少污染物的代谢活化,诱导其代谢解毒,从而降低环境污染物的毒性对人体健康的危害。近年来,一些研究发现植物化学物如白藜芦醇、多甲氧基黄酮等,能够调节苯并[a]芘(benzo[a]pyrene, BaP)的生物转化过程从而抑制其毒性作用。在一项结直肠癌小鼠模型的动物实验研究中,以 $100 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ BaP、 $45 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 白藜芦醇对雄性小鼠口服给药,发现白藜芦醇影响了 BaP 诱导的药物代谢酶的活性及水平,使得二氢二醇环氧苯并[a]芘(benzo[a]pyrene dihydrodiol epoxide, BPDE)的 DNA 加合物(BPDE-DNA)形成减少并促进其 II 相反应,诱导 BaP 代谢解毒^[13]。多甲氧基黄酮是一类具有强烈生物活性的黄酮类化合物,被认为具有抗癌特性。Wu 等^[14]利用 BaP 与葡聚糖硫酸钠诱导雄性小鼠结直肠肿瘤,同时使用含有质量分数为 0.5%和 1.0%的多甲氧基黄酮进行了 8 周的饮食干预,结果显示多甲氧基黄酮通过调节 BaP 代谢,减少了结肠组织中 BPDE-DNA 加合物的形成,进而起到了化学预防 BaP 诱导的结直肠癌的作用。5-去甲川陈皮素作为一种从天然植物中分离出的多甲氧基黄酮,也在类似的动物模型中发现了 BaP 代谢具有有益的调节作用^[15]。

砷暴露引发的人群健康危害仍是世界范围内的公共卫生问题。砷在体内最重要的解毒途径是通过甲基化反应形成一系列甲基化产物,主要经尿液排出体外。在砷的甲基化过程中,甲基供体 S-腺苷甲硫氨酸的产生依赖于叶酸等营养物质的单碳代谢反应^[42]。故而,叶酸补充可能会影响砷的甲基化能力,增强砷的消除从而降低血液中砷的浓度,减轻砷对人体的健康损害^[43]。目前,多项人群随机对照试验证据表明,补充叶酸能够明显降低血砷浓度,促进无机砷的甲基化过程^[16-19]。但有学者提出叶酸补充的效应可能存在性别差异^[44-45]。Huang 等^[20]将野生型和 *As3mt* 基因敲除小鼠以 $100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 无机砷的饮用水喂养,给小鼠喂食低脂或高脂饮食并补充 0.2、10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的叶酸,仅在野生型雌性小鼠中发现补充高剂量叶酸对无机砷代谢具有促进作用。除此之外,既往的人群研究中,也观察到了砷代谢和砷相关疾病风险的性别差异^[46]。这些性别差异产生的原因尚不能完全阐明,仍有待今后进一步的研究。

2.3 调节氧化应激

氧化应激是指机体在内外环境刺激下,体内产生

活性氧自由基和活性氮自由基所引起的细胞和组织的生理病理反应,是体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态,环境污染物可以通过氧化应激作用对机体造成损伤。有研究表明,多氯联苯(polychlorinated biphenyls, PCBs)及其代谢产物不仅可以直接诱导机体产生氧化应激,而且还能够干扰抗氧化防御系统的相关酶和信号通路,导致继发性氧化应激^[47],进而造成包括心血管系统疾病在内的相关疾病发生。氧化应激更是大多数农药的主要毒作用机制之一,包括有机磷农药^[48]、菊酯类农药^[49]、新烟碱类农药^[50]等。除此之外,环境中常见的有毒金属及元素,如铅、汞、镉、砷等,也存在不同程度的诱导机体氧化损伤的危害^[51]。

抗氧化营养成分可以调节上述环境污染造成的氧化损伤,从而减轻其对人体健康的危害。Hennig 等^[52]研究指出,维生素 E 具有抗氧化作用,可以防止 PCBs 介导的氧化应激对血管内皮细胞造成的损伤。Murati 等^[21]在中国仓鼠卵巢细胞系的体外实验中,也发现了维生素 E 对 PCBs 诱导的细胞毒性和氧化应激具有保护作用,并且当卵巢细胞暴露于邻位取代的 PCBs 同源物时,维生素 E 的保护作用更为显著。然而,目前有关维生素 E 与 PCBs 的流行病学研究证据有限,仅在加拿大因纽特人的横断面研究中发现两者可能存在关联^[22]。维生素 C 作为最常见的抗氧化维生素,在体外细胞实验和雄性大鼠实验研究中均被发现能够防止或减轻多种有机磷农药产生的氧化应激反应,如乐果^[23]、二嗪农^[24]、杀螟松^[25]等。除了有机磷农药,维生素 C 可能通过降低脂质过氧化水平和改善抗氧化防御系统来降低新烟碱类农药引起的氧化损伤。在一项关于吡虫啉杀虫剂的雄性小鼠实验中,研究人员使用 1/10 半数致死量的吡虫啉对小鼠进行灌胃染毒,并使用 200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的维生素 C 在吡虫啉暴露前后分别进行干预,结果显示维生素 C 能够降低小鼠体内的氧化应激水平,并且在吡虫啉暴露前进行干预效果更优^[26]。食物中的某些微量元素,例如硒,也可能起到调节污染物氧化应激的作用。目前,一项加拿大的队列研究已经发现硒对双酚类物质的神经发育毒性可能具有保护作用,并提出了其可能的生物学机制,硒作为谷胱甘肽过氧化物酶的辅助因子,有助于增强体内抗氧化防御系统,减少双酚类物质诱导的氧化应激^[27]。在动物实验中,对暴露于双酚 A(bisphenol A, BPA) 150 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的雄性大鼠分别进行硒 3 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和纳米硒 2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 营养干预,结果证实了硒和纳米硒对 BPA 造成的肝脏和生殖系统氧化应激损伤具有保护

作用^[28]。

2.4 调节炎症反应

许多慢性非传染性疾病,如动脉粥样硬化等心血管疾病,其病情恶化常是促炎的化学应激源和非化学应激源相互作用的病理过程,因此这些疾病也常被定义为炎症性疾病。环境中存在许多具有促炎作用的化学应激源,其引发了一系列健康相关问题。例如,PCBs可以在体内积聚并产生自由基,激活核因子 κ B 促炎信号通路从而引发血管内皮损伤^[53];有毒金属铅和镉都表现出了一定程度的肝脏毒性,铅主要通过消耗抗氧化系统,增强细胞氧化应激和刺激促炎细胞因子来诱导肝损伤^[54];镉可能激活免疫细胞中多种细胞内信号通路,引起炎症标志物和炎症介质水平的上调,导致肝脏组织损伤^[55]。在环境污染物诱发人体炎症反应的同时,许多营养成分表现出了明显的抗炎作用,可以改善污染物诱导的炎症损伤。

近年来,大量流行病学研究表明鱼源性 ω -3 PUFA 具有抗炎特性,可以降低心血管疾病的发病率和死亡率^[56-57]。研究人员据此在体外开展了 ω -3 PUFA 对 PCBs 介导的血管内皮损伤的保护作用机制研究,结果显示 ω -3 PUFA 的氧化产物可以通过激活核因子 E2 相关因子 2 信号来减少 PCBs 引发的炎症反应,防止血管内皮细胞活化^[29]。瑞典的一项关于脑卒中发病风险的前瞻性队列研究进一步提供了流行病学证据,该队列研究结果显示膳食 PCBs 暴露与出血性卒中的发病风险增加有关,而 ω -3 PUFA 的摄入则对其具有保护作用^[30]。通过补充抗炎营养素,减轻肝脏炎症反应,是探索防治铅、镉导致的肝脏损伤的重要方向。目前,已经发现维生素 D₃ 可以通过调节炎症反应从而减轻铅、镉的肝脏毒性。Alasmoum 等^[31]通过含 1000 mg·L⁻¹ 醋酸铅的饮用水喂养 4 周来诱导雄性大鼠铅中毒,并以每周 3 d 的频率肌内注射 1000 IU·kg⁻¹ 的维生素 D₃ 进行干预,结果显示维生素 D₃ 可以抑制促炎因子,上调抗炎水平并调节肝细胞的钙稳态,从而起到对铅肝脏毒性的保护作用。在维生素 D₃ 对镉肝脏毒性的保护作用研究中,研究人员通过含 44 mg·L⁻¹ 氯化镉的饮用水喂养 4 周来诱导雄性大鼠镉中毒,除了使用单一的 600 IU·kg⁻¹ 维生素 D₃ 或 100 mg·kg⁻¹ 钙进行营养补充,研究人员还设置了与上述同剂量的维生素 D₃ 和钙进行联合补充,结果发现与单一的维生素 D₃ 方案相比,将维生素 D₃ 和钙进行联合补充能够更有效地对抗镉诱导的肝毒性,这可能是由于维生素 D₃ 和钙能够重塑细胞钙通路从而减轻炎症反应^[32]。

2.5 调节癌症相关的基因表达

基因表达是指将来自基因的遗传信息合成功能性基因产物,主要包括转录和翻译两个过程,改变基因表达也是营养成分调节污染物毒性的机制之一。在环境污染物致癌的相关研究中,基因表达的改变是污染物致癌的重要机制,其中,抑癌基因的失活和原癌基因的激活是肿瘤基因表达改变的主要方面。*p53* 基因是人类癌症发生发展过程中重要的肿瘤抑制因子,在细胞生长、凋亡和 DNA 修复过程中发挥重要的调控作用,*p53* 基因的失活将对肿瘤的防治造成不利影响。*bcl-2* 基因是一种癌基因,它具有明显的抑制细胞凋亡的作用,*bcl-2* 的过度表达会增加细胞恶变的风险。营养成分可以通过调控这些癌症相关基因的表达,从而起到对环境污染物致癌的防治作用。

茶多酚是茶叶中的多羟基酚类化合物的复合物,其主体成分是儿茶素及其衍生物,具有明显的生物活性作用。有研究利用雌性大鼠建立肺癌动物模型,制备每 100 mL 含 200 mg 表没食子儿茶素没食子酸酯、27 mg 表儿茶素、16 mg 表没食子儿茶素和 19 mg 表儿茶素没食子酸酯的茶多酚溶液,使用质量分数为 0.3% 的茶多酚溶液对 BaP 染毒的大鼠进行干预,研究结果表明茶多酚可以增强 *p53* 基因的表达并降低 *bcl-2* 基因的表达,从而对肺癌癌前病变起到预防作用^[33]。白藜芦醇被认为是一种具有应用前景的抗肿瘤剂,其抗肿瘤的机制也与调控 *p53* 基因密切相关^[58-60]。二乙基亚硝胺是一种重要的环境致癌物质,主要存在于烟草烟雾、化妆品、汽油、牛奶、肉制品、炸鱼和酒精饮料中。在二乙基亚硝胺诱导肝癌的雄性大鼠实验中,使用白藜芦醇分别以 50、75、100 mg·kg⁻¹ 的剂量进行干预,结果显示剂量为 100 mg·kg⁻¹ 的白藜芦醇可以通过调控 *p53* 等基因的表达,增加癌细胞的凋亡,抑制二乙基亚硝胺诱导的肝细胞癌^[34]。

2.6 调节酶的活性

生物体内的酶不仅是环境污染物代谢解毒过程中重要的催化剂,有时还可能是污染物毒作用的靶点,例如有机磷农药和氨基甲酸酯类农药的主要毒作用机制就是抑制人体内乙酰胆碱酯酶活性,出现以神经系统为主的全身性中毒症状。营养成分可以通过恢复环境污染物造成的酶活性改变,减轻污染物对人体健康的危害。

姜黄素是食物中天然的多酚类黄酮化合物,具有多种生物活性。在一项雄性大鼠实验研究中,通过持续 90 d 口服灌胃 5 mg·kg⁻¹ 的姜黄素建立慢性中毒模

型,使用姜黄素 $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或姜黄素-半乳甘露聚糖复合物 $250 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 进行为期 30 d 的营养干预,结果显示姜黄素可以恢复呋喃丹对乙酰胆碱酯酶活性的抑制,改善呋喃丹引起的神经行为损害^[35]。在另一项大鼠实验研究中,也获得了相似的结果^[36]。除了氨基甲酸酯类农药,姜黄素还被认为对有机磷农药的乙酰胆碱酯酶活性抑制具有保护作用。Abdel-Diam 等^[37]利用雄性大鼠研究了姜黄素和槲皮素对有机磷农药二嗪农的损伤保护机制,研究人员在进行 $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 二嗪农给药前 1 h,分别进行了 $5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 姜黄素、 $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 槲皮素以及姜黄素和槲皮素联合干预,结果表明姜黄素和槲皮素能够改善二嗪农对乙酰胆碱酯酶活性的抑制,且二者联合使用可能更有利于恢复乙酰胆碱酯酶活性。

2.7 调节激素水平

一些环境污染物可以干扰人体内天然激素的合成、分泌、运输、结合、反应和代谢等过程,从而对人体的生殖、神经和免疫系统等的功能产生不良影响,这类环境污染物被称之为环境内分泌干扰物(environmental endocrine disruptors, EEDs)。面对 EEDs 的健康威胁,可以利用营养成分对人体激素水平的调节作用,减轻其对健康造成的危害。

BPA 是一种常见的 EEDs,它能够与多种激素的受体结合,如雌激素受体和甲状腺激素受体,从而干扰人体内正常的激素水平,对生殖系统健康和生长发育造成不良影响。在不同地区的饮食模式中,地中海饮食模式被认为是一种健康的饮食模式,而橄榄是地中海地区常见的一种植物,橄榄油更是地中海饮食的重要组成部分。目前,已在动物实验和人群流行病学研究中发现橄榄叶提取物和橄榄油中的酚类物质可能具有激素调节作用^[61-63]。橄榄苦苷是橄榄叶提取物中的主要裂环烯醚萜苷,羟基酪醇是橄榄油中含量最丰富的酚类醇,进一步的研究发现二者对甲状腺功能具有有益的调节作用^[64]。根据上述研究证据,研究人员设计了动物实验,探索橄榄苦苷和羟基酪醇对 BPA 所致甲状腺功能紊乱的调节作用。实验首先对哺乳期母鼠肌肉注射 $250 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 BPA,随后将 $500 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 橄榄苦苷提取物、 $150 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 羟基酪醇加入饮水中使母鼠摄入,子代幼鼠由母鼠进行母乳喂养,结果显示橄榄苦苷和羟基酪醇均可以通过母乳喂养调节 BPA 导致的子代甲状腺功能减退,恢复子代体内甲状腺激素水平^[38]。溴氰菊酯是一种菊酯类广谱杀虫剂,对人类的健康亦可能造成威胁,既往研究报道溴氰菊

酯可能通过降低激素水平,诱导组织病理学变化来影响甲状腺健康^[65]。针对溴氰菊酯的甲状腺毒性,有研究使用 $600 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的橄榄油对暴露于 $2.56 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 溴氰菊酯的雌性大鼠进行干预,发现橄榄油的干预能够明显改善溴氰菊酯导致的甲状腺激素水平降低^[39]。虽然这些研究结论尚未在人群中获得足够的流行病学证据验证,但是这仍然为未来利用营养成分改善 EEDs 造成的激素水平紊乱提供了新的思路。

3 总结与展望

营养成分可以通过多种作用机制改善环境污染物对人体的有害效应,降低人群健康风险,主要包括调节环境污染物的生物转运与转化过程,调节氧化应激,调节炎症反应,调节癌症相关基因的表达,调节酶的活性,调节激素水平等。然而,目前的机制研究多集中于体外实验或动物实验研究,缺少大规模前瞻性的人群流行病学研究对其真实效用加以验证。

环境污染物的暴露可能贯穿人的全生命周期,利用营养干预降低与环境污染物有关的健康风险,将是一项低成本的健康投资。未来亟须开展更多营养与环境相互作用的前瞻性流行病学研究,明确能够改善环境污染物不良健康效应的相关营养成分和实施干预的营养成分剂量。在环境污染物高暴露人群中,使用针对性的营养成分及其有效剂量进行营养干预,科学地评估营养成分对于降低环境污染物相关疾病风险的健康效益和转化价值,从而为人群疾病预防与健康促进提供新的可行性方案,并为国家制定居民营养指南,完善健康风险评估提供重要的依据。

参考文献

- [1] COSSELMAN KE, NAVAS-ACIEN A, KAUFMAN JD. Environmental factors in cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(11): 627-642.
- [2] LIND PM, LIND L. Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes: an evidence-based review[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(7): 1495-1502.
- [3] BRAUN JM. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(3): 161-173.
- [4] HOFFMAN JB, PETRIELLO MC, HENNIG B. Impact of nutrition on pollutant toxicity: an update with new insights into epigenetic regulation[J]. *Rev Environ Health*, 2017, 32(1/2): 65-72.
- [5] HENNIG B, ORMSBEE L, MCCLAIN CJ, et al. Nutrition can modulate the toxicity of environmental pollutants: implications in risk assessment and human health[J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(6): 771-774.
- [6] HOFFMAN JB, HENNIG B. Protective influence of healthful nutrition on mechanisms of environmental pollutant toxicity and disease risks[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1398(1): 99-107.
- [7] HENNIG B, PETRIELLO MC, GAMBLE MV, et al. The role of nutrition in influencing mechanisms involved in environmentally mediated diseases[J].

- Rev Environ Health, 2018, 33(1): 87-97.
- [8] RYU DY, LEE SJ, PARK DW, et al. Dietary iron regulates intestinal cadmium absorption through iron transporters in rats[J]. *Toxicol Lett*, 2004, 152(1): 19-25.
- [9] KIPPLER M, GOESSLER W, NERMELL B, et al. Factors influencing intestinal cadmium uptake in pregnant Bangladeshi women-a prospective cohort study[J]. *Environ Res*, 2009, 109(7): 914-921.
- [10] CHOI J, CHANG JY, HONG J, et al. Low-level toxic metal exposure in healthy weaning-age infants: association with growth, dietary intake, and iron deficiency[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(4): 388.
- [11] SHARMA V, SHARMA A, KANSAL L. The effect of oral administration of *Allium sativum* extracts on lead nitrate induced toxicity in male mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(3): 928-936.
- [12] KIANOUSH S, BALALI-MOOD M, MOUSAVI SR, et al. Comparison of therapeutic effects of garlic and D-penicillamine in patients with chronic occupational lead poisoning[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012, 110(5): 476-481.
- [13] HUDERSON AC, REKHA DEVI PV, NIAZ MS, et al. Alteration of benzo(a)pyrene biotransformation by resveratrol in $Apc^{Min/+}$ mouse model of colon carcinogenesis[J]. *Invest New Drugs*, 2019, 37(2): 238-251.
- [14] WU JC, TSAI ML, LAI CS, et al. Polymethoxyflavones prevent benzo(a)pyrene/dextran sodium sulfate-induced colorectal carcinogenesis through modulating xenobiotic metabolism and ameliorate autophagic defect in ICR mice[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(8): 1689-1701.
- [15] CHOU YC, LIN YH, LIN PH, et al. Dietary 5-demethylcobalamin modulates xenobiotic-metabolizing enzymes and ameliorates colon carcinogenesis in benzo(a)pyrene-induced mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 155: 112380.
- [16] GAMBLE MV, LIU X, AHSAN H, et al. Folate and arsenic metabolism: a double-blind, placebo-controlled folic acid-supplementation trial in Bangladesh[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84(5): 1093-1101.
- [17] GAMBLE MV, LIU X, SLAVKOVICH V, et al. Folic acid supplementation lowers blood arsenic[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(4): 1202-1209.
- [18] PETERS BA, HALL MN, LIU X, et al. Folic acid and creatine as therapeutic approaches to lower blood arsenic: a randomized controlled trial[J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123(12): 1294-1301.
- [19] BOZACK AK, HALL MN, LIU X, et al. Folic acid supplementation enhances arsenic methylation: results from a folic acid and creatine supplementation randomized controlled trial in Bangladesh[J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 109(2): 380-391.
- [20] HUANG MC, DOUILLET C, DOVER EN, et al. Metabolic phenotype of wild-type and *As3mt*-knockout C57BL/6J mice exposed to inorganic arsenic: the role of dietary fat and folate intake[J]. *Environ Health Perspect*, 2018, 126(12): 127003.
- [21] MURATI T, ŠIMIĆ B, PLEADIN J, et al. Reduced cytotoxicity in PCB-exposed Chinese Hamster Ovary (CHO) cells pretreated with vitamin E[J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 99: 17-23.
- [22] BÉLANGER MC, MIRAULT M É, DEWAILLY E, et al. Environmental contaminants and redox status of coenzyme Q10 and vitamin E in Inuit from Nunavik[J]. *Metabolism*, 2008, 57(7): 927-933.
- [23] ABDALLAH FB, GARGOURI B, BEJAOUH I, et al. Dimethoate-induced oxidative stress in human erythrocytes and the protective effect of vitamins C and E *in vitro* [J]. *Environ Toxicol*, 2011, 26(3): 287-291.
- [24] KHAZAEI S, JAFARI M, HEYDARI J, et al. Modulatory effects of vitamin C on biochemical and oxidative changes induced by acute exposure to diazinon in rat various tissues: Prophylactic and therapeutic roles [J]. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2019, 103(5): 1619-1628.
- [25] MILOŠEVIĆ MD, PAUNOVIĆ MG, MATIĆ MM, et al. The ameliorating effects of selenium and vitamin C against fenitrothion-induced blood toxicity in Wistar rats[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 56: 204-209.
- [26] EL-GENDY KS, ALY NM, MAHMOUD FH, et al. The role of vitamin C as antioxidant in protection of oxidative stress induced by imidacloprid[J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(1): 215-221.
- [27] LIU J, MARTIN LJ, DINU I, et al. Interaction of prenatal bisphenols, maternal nutrients, and toxic metal exposures on neurodevelopment of 2-year-olds in the AprON cohort [J]. *Environ Int*, 2021, 155: 106601.
- [28] KHALAF AA, AHMED WM S, MOSELHY WA, et al. Protective effects of selenium and nano-selenium on bisphenol-induced reproductive toxicity in male rats[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(4): 398-408.
- [29] MAJKOVA Z, LAYNE J, SUNKARA M, et al. Omega-3 fatty acid oxidation products prevent vascular endothelial cell activation by coplanar polychlorinated biphenyls [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011, 251(1): 41-49.
- [30] KIPPLER M, LARSSON SC, BERGLUND M, et al. Associations of dietary polychlorinated biphenyls and long-chain omega-3 fatty acids with stroke risk [J]. *Environ Int*, 2016, 94: 706-11.
- [31] ALMASMOUM H, REFAAT B, GHAITH MM, et al. Protective effect of Vitamin D3 against lead induced hepatotoxicity, oxidative stress, immunosuppressive and calcium homeostasis disorders in rat [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2019, 72: 103246.
- [32] EL-BOSHY M, REFAAT B, ALMAIMANI RA, et al. Vitamin D3 and calcium co-supplementation alleviates cadmium hepatotoxicity in the rat: Enhanced antioxidative and anti-inflammatory actions by remodeling cellular calcium pathways [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(3): e22440.
- [33] GU Q, HU C, CHEN Q, et al. Tea polyphenols prevent lung from preneoplastic lesions and effect p53 and bcl-2 gene expression in rat lung tissues [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(8): 1523-1531.
- [34] KARABEKIR SC, ÖZGÖRGÜLÜ A. Possible protective effects of resveratrol in hepatocellular carcinoma [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(1): 71-78.
- [35] SINDHU ER, BINITHA PP, NAIR SS, et al. Comparative neuroprotective effects of native curcumin and its galactomannoside formulation in carbofuran-induced neurotoxicity model [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(10): 1456-1460.
- [36] PURUSHOTHAMAN BP, KUTTAN R. Protective effect of curcumin against carbofuran-induced toxicity in wistar Rats [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2017, 36(1): 73-86.
- [37] ABDEL-DIAM MM, SAMAK DH, EL-SAYED YS, et al. Curcumin and quercetin synergistically attenuate subacute diazinon-induced inflammation and oxidative neurohepatic damage, and acetylcholinesterase inhibition in albino rats [J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2019, 26(4): 3659-3665.
- [38] MAHMOUDI A, GHORBEL H, FEKI I, et al. Oleuropein and hydroxytyrosol protect rats' pups against bisphenol A induced hypothyroidism [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1115-1126.
- [39] MEKIRCHA F, CHEBAB S, GABBIANELLI R, et al. The possible ameliorative effect of *Olea europaea* L. oil against deltamethrin-induced oxidative stress and alterations of serum concentrations of thyroid and reproductive hormones in adult female rats [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018, 161: 374-382.
- [40] ZHAI Q, NARBAD A, CHEN W. Dietary strategies for the treatment of cadmium and lead toxicity [J]. *Nutrients*, 2015, 7(1): 552-571.
- [41] BRIDGES CC, ZALUPS RK. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 204(3): 274-308.
- [42] ABUAWAD A, BOZACK AK, SAXENA R, et al. Nutrition, one-carbon metabolism and arsenic methylation [J]. *Toxicology*, 2021, 457: 152803.

- [43] BOZACK A K, SAXENA R, GAMBLE M V. Nutritional influences on one-carbon metabolism: effects on arsenic methylation and toxicity[J]. *Annu Rev Nutr*, 2018, 38: 401-429.
- [44] WINKELS R M, BROUWER I A, VERHOEF P, et al. Gender and body size affect the response of erythrocyte folate to folic acid treatment[J]. *J Nutr*, 2008, 138(8): 1456-1461.
- [45] NILSSON T K, BÖTTIGER A K, HENRÍQUEZ P, et al. MTHFR polymorphisms and serum cobalamin affect plasma homocysteine concentrations differentially in females and males[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(5): 2706-2712.
- [46] SCHMIDT S. A complex relationship: dietary folate, arsenic metabolism, and insulin resistance in mice[J]. *Environ Health Perspect*, 2019, 127(10): 104002.
- [47] LIU J, TAN Y, SONG E, et al. A critical review of polychlorinated biphenyls metabolism, metabolites, and their correlation with oxidative stress[J]. *Chem Res Toxicol*, 2020, 33(8): 2022-2042.
- [48] FREYRE E O, VALENCIA A T, GUZMÁN D D, et al. Oxidative stress as a molecular mechanism of exposure to organophosphorus pesticides: a review[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2021, 22(12): 890-897.
- [49] LU Q, SUN Y, ARES I, et al. Deltamethrin toxicity: a review of oxidative stress and metabolism[J]. *Environ Res*, 2019, 170: 260-281.
- [50] WANG X, ANADÓN A, WU Q, et al. Mechanism of neonicotinoid toxicity: impact on oxidative stress and metabolism[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58: 471-507.
- [51] BALALI-MOOD M, NASERI K, TAHERGORABI Z, et al. Toxic mechanisms of five heavy metals: mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 643972.
- [52] HENNIG B, REITERER G, MAJKOVA Z, et al. Modification of environmental toxicity by nutrients: implications in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2005, 5(2): 153-160.
- [53] HENNIG B, DENG P. Healthful nutrition as a prevention and intervention paradigm to decrease the vulnerability to environmental toxicity or stressors and associated inflammatory disease risks[J]. *Food Front*, 2020, 1(1): 13-14.
- [54] ABDEL-ZAHER A O, ABD-ELLATIEF R B, ABOULHAGAG N A, et al. The potential relationship between gasotransmitters and oxidative stress, inflammation and apoptosis in lead-induced hepatotoxicity in rats[J]. *Tissue Cell*, 2021, 71: 101511.
- [55] HOSSEIN-KHANNAZER N, AZIZI G, ESLAMI S, et al. The effects of cadmium exposure in the induction of inflammation[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2020, 42(1): 1-8.
- [56] INNES J K, CALDER P C. Marine Omega-3 (N-3) fatty acids for cardiovascular health: an update for 2020[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1362.
- [57] ABDELHAMID A S, BROWN T J, BRAINARD J S, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11(11): CD003177.
- [58] AKTER R, RAHMAN M H, KAUSHIK D, et al. Chemo-preventive action of resveratrol: suppression of p53-a molecular targeting approach[J]. *Molecules*, 2021, 26(17): 5325.
- [59] FERRAZ DA COSTA D C, FIALHO E, SILVA J L. Cancer chemoprevention by resveratrol: the p53 tumor suppressor protein as a promising molecular target[J]. *Molecules*, 2017, 22(6): 1014.
- [60] MERLIN J P J, RUPASINGHE H P V, DELLAIRE G, et al. Role of dietary antioxidants in p53-mediated cancer chemoprevention and tumor suppression[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9924328.
- [61] OI-KANO Y, KAWADA T, WATANABE T, et al. Oleuropein supplementation increases urinary noradrenaline and testicular testosterone levels and decreases plasma corticosterone level in rats fed high-protein diet[J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(5): 887-893.
- [62] DEROUCHE A, JAFRI A, DRIOUCH I, et al. Effect of argan and olive oil consumption on the hormonal profile of androgens among healthy adult Moroccan men[J]. *Nat Prod Commun*, 2013, 8(1): 51-53.
- [63] SEGARRA A B, DOMÍNGUEZ-VÍAS G, REDONDO J, et al. Hypothalamic renin-angiotensin system and lipid metabolism: effects of virgin olive oil versus butter in the diet[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 480.
- [64] PANG K L, LUMINTANG J N, CHIN K Y. Thyroid-modulating activities of olive and its polyphenols: a systematic review[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 529.
- [65] ZHANG J, LIU H, LI J, et al. Exposure to deltamethrin in adolescent mice induced thyroid dysfunction and behavioral disorders[J]. *Chemosphere*, 2020, 241: 125118.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)