

大气PM_{2.5}与2型糖尿病关系的研究进展

时文明, 赵卓慧

摘要:

近年来, 细颗粒物(PM_{2.5})已成为我国城市大气环境中被广泛关注的污染物。2型糖尿病是一种慢性代谢性疾病, 其患病率在我国和全球呈上升趋势, 给个人和社会都带来沉重负担。本综述搜集并分析了近年来国内外针对大气PM_{2.5}和糖尿病开展的流行病学和毒理学研究。结果表明, 大气PM_{2.5}暴露可增加人群患2型糖尿病的风险。PM_{2.5}粒径小, 活性大, 易吸附多种有害物质, 通过激活某些信号途径引起胰岛素靶组织的氧化应激和炎症反应, 线粒体功能失调, 进一步使机体出现糖代谢紊乱, 促进糖尿病的发生或病情加重。

关键词: PM_{2.5}; 2型糖尿病; 空气污染; 可持续发展

引用: 时文明, 赵卓慧. 大气PM_{2.5}与2型糖尿病关系的研究进展[J]. 环境与职业医学, 2017, 34(7): 653-656. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17163

Review on associations between ambient fine particulate matters and type 2 diabetes mellitus SHI Wen-ming, ZHAO Zhuo-hui (School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China). Address correspondence to ZHAO Zhuo-hui, E-mail: zhzhao@fudan.edu.cn · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

In recent years, fine particulate matters (PM_{2.5}) have become a major concern in many cities in China. Type 2 diabetes mellitus, a typical chronic metabolic disorder, has shown an increasing prevalence in China and across the world, posing heavy burdens to both patients and society. In this review, we analyzed recent population-based epidemiological and toxicological studies on PM_{2.5} and type 2 diabetes, and drew following conclusions. Exposure to ambient PM_{2.5} could increase the risk of having type 2 diabetes mellitus. The potential mechanisms attributed to the adverse health effect were oxidative stress and inflammatory response in insulin target tissues or the mitochondrial dysfunction in specific signal pathways intrigued by toxic substances carried by PM_{2.5} which are prone to absorb hazardous substances, leading to glucose metabolism disorders and finally inducing or aggravating diabetes.

Keywords: fine particulate matter; type 2 diabetes mellitus; air pollution; sustainable development

Citation: SHI Wen-ming, ZHAO Zhuo-hui. Review on associations between ambient fine particulate matters and type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(7): 653-656. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17163

随着工业化、城市化进程的加速, 全世界面临着气候变化, 环境恶化等诸多挑战, 人们的生活方式发生深刻改变。WHO预测, 2020年全球慢性病死亡人数将达到3900万, 2030年将达5500万人^[1]。其中, 全球糖尿病的患病率快速上升, 据估计到2035

年2型糖尿病患者将达5.92亿^[2]。国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)数据显示, 在高等收入国家中2型糖尿病患者占全部糖尿病患者的85%~95%, 在中低等收入国家这个比例可能更高^[3]。《美国医学会杂志》调查结果显示, 我国成年人糖尿病患病率为11.6%^[4], 其中90%以上是2型糖尿病。近年来, 空气污染日益严重, 其中细颗粒物对健康的影响受到公众和政府的重视。2006年, WHO的《空气质量指南》推荐将PM_{2.5}作为大气污染物的监测指标, 2012年我国正式启动室外大气PM_{2.5}常规监测。尽管人口老龄化、肥胖、饮食不平衡、运动缺乏等因素与糖尿病的发生有密切的关联, 但有研究表明, 空气污染可以诱发胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的

· 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 国家重点研发计划重点专项资助(编号: 2016YFC0207400); 上海市三年公共卫生行动计划海外高端研究项目(编号: GWTD2015S04); 国家重点基础研究发展计划(973计划)(编号: 2015CB553404); 唐仲英基金(编号: ctF2013001)

[作者简介] 时文明(1993—), 男, 硕士生, 研究方向: 环境流行病学; E-mail: wmsi16@fudan.edu.cn

[通信作者] 赵卓慧, E-mail: zhzhao@fudan.edu.cn

[作者单位] 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032

发生^[5],与糖尿病的发病和病情加重有关^[6]。本文就PM_{2.5}暴露与2型糖尿病关系的流行病学研究及可能机制进行综述报道,为了解PM_{2.5}对糖尿病的不良健康效应并为进一步加强糖尿病早期防控提供科学资料。

1 PM_{2.5}的来源、理化性质和危害

细颗粒物(PM_{2.5}),指空气动力学直径 $\leq 2.5\mu\text{m}$ 的颗粒物。主要来源于化石燃料的燃烧,如燃煤、金属冶炼及机动车尾气的排放等,自然界的活动如火山喷发等也会产生PM_{2.5}。在室内,燃料燃烧、烹饪、吸烟、儿童玩耍和打扫等是PM_{2.5}的主要来源。PM_{2.5}是固态和液态物质的混合物,其化学组成因不同地区和污染源差异较大,通常包括无机成分(如金属和无机盐),有机成分(如含碳化合物、挥发性有机化合物、多环芳烃类)以及生物成分(如真菌、花粉、内毒素、细菌、病毒等)。PM_{2.5}是雾霾发生时常见的首要污染物,因颗粒物表面的光散射效应,以及细颗粒物吸附的炭黑对光的吸收效应,PM_{2.5}使大气能见度降低,在某些地方可以减少一半以上的能见度^[7]。大量研究表明,PM_{2.5}严重危害人体健康,可以导致机体呼吸、心血管以及内分泌等多器官系统的发病率上升^[8]。Dales等^[9]研究发现,颗粒物污染与糖尿病并发症的发生呈正相

关,给个人和社会带来了沉重的负担。

2 PM_{2.5}与2型糖尿病的流行病学研究

流行病学研究显示,大气PM_{2.5}的日常暴露可能是当今2型糖尿病高患病率的环境危险因素之一。2013年Chen等^[10]和Brook等^[11]在加拿大开展的队列研究表明,长期暴露于PM_{2.5}可诱发并加重糖尿病的病情。自此以后,相继出现了一系列针对PM_{2.5}和糖尿病关系的流行病学研究。Zanobetti等^[12]对人群短期暴露于PM_{2.5}的研究发现,PM_{2.5}暴露与糖尿病住院率的风险升高相关。Solimini等^[13]开展的生态学研究也表明,PM_{2.5}年均暴露值与糖尿病的住院率呈正相关。Coogan等^[14]在美国开展的大型队列表明,PM_{2.5}暴露与糖尿病的发生呈正相关,这与Liu等^[15]针对中国150个城市的研究结果相符,其研究显示大气PM_{2.5}暴露增加了我国成人空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)和糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)的水平。Hansen等^[16]开展的丹麦护士队列研究表明,PM_{2.5}可能是女性和非吸烟者糖尿病病情发展关联最密切的污染物,而且心脏病病人对其更加易感。Toledo-Corral等^[17]研究显示,生活在空气污染水平较高的拉丁裔和非洲裔儿童患2型糖尿病的风险更高。以上各项研究的详细数据见表1。

表1 大气PM_{2.5}与2型糖尿病的流行病学代表性研究

年份	作者	研究设计	研究地区/时间	研究人群	研究结果	研究结论
2013	Chen等 ^[10]	队列研究	加拿大安大略/1996—2010	生活在安大略的62 012名35岁以上的非糖尿病成人	长期暴露于PM _{2.5} 的对象中,PM _{2.5} 每增加10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,糖尿病发病的危险度增加1.11倍(1.02~1.21)	长期暴露于PM _{2.5} 会诱导糖尿病病情的发展
2013	Brook等 ^[11]	队列研究	加拿大/1991—2001	在加拿大普查的210万名25岁以上的成年人	PM _{2.5} 暴露与糖尿病相关的死亡风险增加有关。PM _{2.5} 每增加10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,糖尿病的发病风险增加1.49倍(1.37~01.62)	长期暴露于PM _{2.5} ,甚至是较低水平,与糖尿病归因死亡风险的增加相关
2014	Zanobetti等 ^[12]	多中心的病例交叉设计	美国/1999—2010	美国医保和医疗补助服务中心登记的121个社区中65岁以上医保注册者	短期暴露于PM _{2.5} 与糖尿病住院率的风险相关(PM _{2.5} 日均水平每增加10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,住院率风险增加1.14倍(0.56~1.73))	短期暴露于PM _{2.5} 增加了糖尿病住院率风险和全死因死亡率
2015	Solimini等 ^[13]	生态学研究	意大利/2008—2010	意大利官方数据库中基于各省的公立和私立医院糖尿病患者出院人数	PM _{2.5} 年均浓度与糖尿病的住院率正相关,PM _{2.5} 浓度每增加一个单位,男性入院率增加3.5%(1.3%~5.6%),女性入院率增加4.0%(1.5%~6.4%)	经性别和年龄因素标准化后,PM _{2.5} 的年均浓度与糖尿病的住院率呈现生态学相关
2016	Coogan等 ^[14]	队列研究	美国/1995—2011	美国56个州的59 000名21~59岁的非洲黑人女性	PM _{2.5} 水平与糖尿病的发生呈现正相关。IQR每增加2.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,HR=1.13,95%CI:1.04~1.24	研究为PM _{2.5} 和糖尿病的发病率提供有限的支持
2016	Liu等 ^[15]	横断面研究	中国/2011—2012	中国健康和退休人群纵向研究基线调查入选的11 847名成人	PM _{2.5} 浓度的IQR与糖尿病患病率的升高相关(P _R =1.14);同时PM _{2.5} 增加了成人FBG和HbA1c(0.08%)的水平	在中国,长期暴露于PM _{2.5} 增加了患2型糖尿病的风险。空气颗粒物污染是糖尿病流行的重要环境修饰因素
2016	Hansen等 ^[16]	队列研究	丹麦/1993/1999—2013	丹麦护士队列纳入的28 731名女护士	PM _{2.5} 水平和糖尿病的发病风险呈正相关,其IQR每增加3.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,HR=1.11,95%CI:1.02~1.22;且这相关性在非烟民和肥胖及心肌梗死人群中更明显	PM _{2.5} 可能是女性糖尿病病情发展的最相关的空气污染物,且肥胖妇女及心脏病病人更加易感
2016	Toledo-Corral等 ^[17]	横断面研究	美国洛杉矶/2001—2012	429名8~18岁的超重或肥胖的非洲裔和拉丁裔美国少数民族儿童	室外和交通相关的空气污染暴露对糖代谢具有不良效应,PM _{2.5} 暴露使空腹血糖升高25%,胰岛素敏感性降低8.3%(P<0.001)	空气污染与2型糖尿病风险增加相关,在超重和肥胖儿童中,会严重影响糖尿病相关的病理生理

3 PM_{2.5}影响2型糖尿病的可能机制

近年来,国内外对PM_{2.5}和2型糖尿病的效应开展了许多研究,但具体分子机制尚未明确。研究显示,PM_{2.5}可通过某些信号途径引起机体炎症反应和氧化应激,发生胰岛素抵抗,机体出现糖、脂代谢紊乱,从而引起或促进糖尿病的发生。

3.1 氧化应激和损伤

诱导氧化应激和损伤被认为是PM_{2.5}的重要毒理机制^[18],胰岛β细胞是氧化应激损伤的靶组织之一。PM_{2.5}可吸附一定的自由基,通过非酶糖化反应,线粒体的电子传递链等使机体内活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生过多^[8],从而加重氧化应激,使机体组织细胞和蛋白核酸等生物大分子发生损伤。ROS可以激活c-Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路,引起细胞功能紊乱和细胞凋亡。研究发现^[19]暴露于浓缩环境PM_{2.5}(concentrated ambient PM_{2.5},CAP),可诱发小鼠胰岛素抵抗和循环内皮祖细胞减少。CAP暴露使超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2, SOD2),谷胱甘肽S转移酶(glutathione S-transferase-P, GST-P)的mRNA水平升高,蛋白·HNE加合物增多,进而诱导血管发生氧化应激。Kaneto等^[20]研究表明,氧化应激可激活β细胞的P38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和蛋白激酶C, p38 MAPK通过蛋白激酶D(protein kinase D, PKD)抑制PKD1磷酸化,使胰岛素分泌减少,进而调控胰岛β细胞的存活率。此外,PM_{2.5}可引起肝脏的氧化应激,Meng等^[21]研究显示,小鼠经灌注PM_{2.5},肝脏超氧化物歧化酶活性和过氧化脂质水平都降低。

3.2 炎症反应

炎症反应是诱导胰岛素抵抗的原因之一^[22]。Xu等^[23]对小鼠长时间暴露于PM_{2.5}进行研究,发现各时间点暴露组小鼠的血糖均明显增高,肝脏和脂肪组织胰岛素抵抗,葡萄糖耐量受损。研究报道用血液补体C3c的水平来评价颗粒物所致炎症与糖尿病的关系,显示颗粒物暴露与糖尿病发生呈正相关^[24]。在肝脏炎症发生机制的探讨中发现,PM_{2.5}吸入组小鼠肝脏p38和JNK的p54位点磷酸化水平升高,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。Sun等^[25]实验表明,小鼠暴露PM_{2.5}几周后,内脏脂肪组织细胞发生炎症反应,进而降低胰岛素敏感性。研究发现,在暴露于CAP 9d后,对照组膳食小鼠主动脉瓣的胰岛素累积

的蛋白激酶磷酸化,白介素-1(interleukin-1, IL-1)增多, Caspase-1和Toll-like receptor 4(TLR4)激活和Pro-IL-18的分裂,提示NF-KB路径和炎症通路激活,引发炎症反应^[19]。

4 糖尿病的防控和环境可持续发展

糖尿病是典型的慢性非传染性疾病,大气细颗粒物污染对糖尿病的健康风险不容忽视。第66届联合国大会召开的慢性非传染病防控的高级别会议指出,预防工作必须是全球防治慢性病对策的基石^[26]。疾病负担变化和环境压力带来的健康后果影响到的不只是卫生部门,已触及全世界任何的经济体。在一些国家中,仅糖尿病的花费就占到了卫生总预算的15%^[1]。随着全球从“千年发展目标”过渡为2015年的“可持续发展目标”(Sustainable Development Goals, SDGs),健康中国2030中将慢性病的死亡率降低1/3^[27]等各项计划的提出,个人和社会应倡导采取更健康的生活方式,创造绿色健康的环境,减少大气污染,降低糖尿病的患病率,以尽可能实现可持续发展目标。

综述当前研究,国内外多项流行病学研究已经表明,大气PM_{2.5}暴露会增加人群患2型糖尿病的风险。此外,PM_{2.5}粒径小,活性大,易吸附多种有害物质,通过激活某些信号途径引起胰岛素靶组织的氧化应激和炎症反应,线粒体功能失调等,进而使机体出现糖代谢紊乱,促进糖尿病的发生和发展^[28]。由于机体的易感性差异,PM_{2.5}对个体糖尿病易感性的分子作用机制有待深入研究。此外,PM_{2.5}因组分差异和污染物的混合暴露对糖尿病的影响有待进一步研究。

参考文献

- [1] 卢永, 李长宁. 健康促进与可持续发展[J]. 中国健康教育, 2016, 32(7): 662-666.
- [2] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 103(2): 137-149.
- [3] 汪会琴, 胡如英, 武海滨, 等. 2型糖尿病报告发病率研究进展[J]. 浙江预防医学, 2016, 28(1): 37-39, 57.
- [4] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [5] 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.
- [6] Esposito K, Petrizzo M, Maiorino MI, et al. Particulate matter pollutants and risk of type 2 diabetes: a time for concern? [J]. Endocrine, 2016, 51(1): 32-37.
- [7] 张少红, 于少华. PM_{2.5}的来源、危害及防治措施研究[J]. 环境科学与管理, 2014, 39(7): 92-94.
- [8] 谭明典, 邓晓蓓, 张芳, 等. 大气细颗粒物与糖尿病[J]. 生态毒理学报, 2014, 9(3): 421-429.
- [9] Dales RE, Cakmak S, Vidal CB, et al. Air pollution and hospitalization for acute complications of diabetes in Chile [J]. Environ Int, 2012, 46: 1-5.
- [10] Chen H, Burnett RT, Kwong JC, et al. Risk of incident diabetes in relation to long-term exposure to fine particulate matter in Ontario, Canada [J]. Environ Health Perspect, 2013, 121(7): 804-810.
- [11] Brook RD, Cakmak S, Turner MC, et al. Long-term fine particulate matter exposure and mortality from diabetes in Canada [J]. Diabetes Care, 2013, 36(10): 3313-3320.
- [12] Zanobetti A, Dominici F, Wang Y, et al. A national case-crossover analysis of the short-term effect of PM_{2.5} on hospitalizations and mortality in subjects with diabetes and neurological disorders [J]. Environ Health, 2014, 13: 38.
- [13] Solimini AG, D'Addario M, Villari P, et al. Ecological correlation between diabetes hospitalizations and fine particulate matter in Italian provinces [J]. BMC Public Health, 2015, 15: 708.
- [14] Coogan PF, White LF, Yu J, et al. PM_{2.5} and diabetes and hypertension incidence in the black women's health study [J]. Epidemiology, 2016, 27(2): 202-210.
- [15] Liu C, Yang C, Zhao Y, et al. Associations between long-term exposure to ambient particulate air pollution and type 2 diabetes prevalence, blood glucose and glycosylated hemoglobin levels in China [J]. Environ Int, 2016, 92-93: 416-421.
- [16] Hansen AB, Ravnskjaer L, Loft S, et al. Long-term exposure to fine particulate matter and incidence of diabetes in the Danish Nurse Cohort [J]. Environ Int, 2016, 91: 243-250.
- [17] Toledo-Corral CM, Alderete TL, Habre R, et al. Effects of air pollution exposure on glucose metabolism in Los Angeles minority children [J]. Pediatr Obes, 2016. DOI: 10.1111/ijpo.12188.(in Press)
- [18] 曹朝晖, 邓自勇, 高丹, 等. 大气PM_{2.5}对心肺系统和糖尿病的影响及机制[J]. 生命的化学, 2015, 35(3): 325-330.
- [19] Haberzettl P, McCracken JP, Bhatnagar A, et al. Insulin sensitizers prevent fine particulate matter-induced vascular insulin resistance and changes in endothelial progenitor cell homeostasis [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 310(11): H1423-H1438.
- [20] Kaneto H, Xu G, Fujii N, et al. Involvement of c-jun N-terminal kinase in oxidative stress-mediated suppression of insulin gene expression [J]. J Biol Chem, 2002, 277(33): 30010-30018.
- [21] 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.
- [22] Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance [J]. Cell, 2013, 152(4): 673-684.
- [23] 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.
- [24] Krämer U, Herder C, Sugiri D, et al. Traffic-related air pollution and incident type 2 diabetes: results from the SALIA cohort study [J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(9): 1273-1279.
- [25] Sun Q, Yue P, Deiuliis JA, 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.
- [26] 世界卫生组织. 预防和控制非传染性疾病问题 联合国大会高级别会议的政治宣言的后续行动(第66届世界卫生大会10号决议) [R]. 日内瓦: 世界卫生组织, 2013.
- [27] Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China [J]. JAMA, 2017, 317(3): 280-289.
- [28] 张国庆, 沈骞慧, 孙庆华, 等. 细颗粒物对2型糖尿病的影响及其发生机制的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2015, 32(6): 606-610.

收稿日期: 2017-02-17; 录用日期: 2017-05-23

(英文编辑: 汪源; 编辑: 洪琪, 丁瑾瑜; 校对: 陶黎纳)