

本文引用: 丁世彬, 张国富, 吴卫东. 环境内分泌干扰物与代谢综合征[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(2): 101-106.

【专题报告】

## 环境内分泌干扰物与代谢综合征

丁世彬, 张国富, 吴卫东

(新乡医学院公共卫生学院, 河南 新乡 453003)

**摘要:** 代谢综合征是一组复杂的疾病状态, 近年来发病率在全世界范围内呈上升趋势。环境内分泌干扰物是一类外源性化合物, 它们能干扰激素的调节及内分泌系统的正常功能, 进而影响人和动物健康。目前, 越来越多的证据显示代谢综合征的发病与环境内分泌干扰物的暴露密切相关。本文简要概述环境内分泌干扰物对代谢综合征的影响及可能机制, 为代谢综合征的防治提供科学依据。

**关键词:** 环境内分泌干扰物; 代谢综合征; 发病机制

**中图分类号:** X503.1; R12 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)02-0101-06

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是一组复杂的与心血管疾病和糖尿病相关的危险因素, 这些危险因素包括糖代谢障碍、高血压、高三酰甘油血症、高密度脂蛋白胆固醇水平低下及肥胖 (尤其是向心性肥胖); 此 5 个判断标准中有 3 个同时出现即可诊断为 MS<sup>[1]</sup>。MS 与心血管疾病、糖尿病、肿瘤的发生相关; 可明显增加心血管疾病的病死率及残疾和失能的发生率。目前, 越来越多的研究表明, MS 的发生与环境内分泌干扰物 (endocrine disrupting chemicals, EDCs) 的暴露关系密切<sup>[2]</sup>。世界卫生组织对 EDCs 的定义是能改变完整的有机体或其后代的内分泌系统并导致不利健康影响的外生物物质或混合物, 在环境和消费产品中广泛存在<sup>[3]</sup>。EDCs 包括润滑剂和工业溶剂及其副产品、塑料、成型剂、农药、杀菌剂、医用药物等。EDCs 大多数属于持续性有机污染物, 在环境中不易降解, 因而容易在人和动物体内蓄积。EDCs 能通过多种途径进入机体, 成人暴露于 EDCs 主要通过摄入受污染的饮用水、食物及吸入污染的空气等途径; 儿童主要通过乳汁、婴幼儿产品及吸入污染的空气等途径暴露于 EDCs。最初认为 EDCs 主要通过雌激素受体 (estrogen receptors, ERs)、雄激素受体、甲状腺素受体 (thyroxine receptors, TRs)、维 A 酸类受体以及过氧化物酶体增殖物激活受体家族 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) $\gamma$  等核激素受体发挥作用。进一步

研究发现, EDCs 还能通过非核类固醇激素受体 (如膜 ERs)、非类固醇激素受体 (如 5-羟色胺受体、多巴胺受体和去甲肾上腺素受体) 等发挥作用<sup>[3]</sup>。本文主要围绕 EDCs 对 MS 的影响及其可能机制作一综述。

### 1 双酚 A (bisphenol-a, BPA)

BPA 是一种化学增塑剂和重要的 EDCs, 目前广泛应用于工业生产, 如生产聚碳酸酯塑料、食物或饮料罐头的树脂内衬以及制造饮用水瓶和器皿<sup>[4]</sup>。BPA 能从聚碳酸酯容器中浸出, 并且已经在人体中广泛地检测出来。因此从某种程度上说, 人群已经广泛地暴露于低浓度的 BPA 环境中。

脂联素是脂肪细胞分泌的特异性激素, 其能增加对胰岛素的敏感性, 降低脂肪组织炎症反应。体外实验研究显示, BPA (0.1、1.0 nmol  $\cdot$  L<sup>-1</sup>) 能抑制人脂肪组织块和脂肪细胞中脂联素释放<sup>[5]</sup>, 这提示 BPA 能促进 MS 的发生。此外, 内脏脂肪细胞被认为是 MS 起始最重要的细胞<sup>[6]</sup>, 而 BPA 能以时间和浓度依赖的方式增加分化的 3T3-L1 和前脂肪细胞以及人肝癌细胞系中三酰甘油的蓄积, 提示 BPA 刺激可能诱发这些细胞功能紊乱, 并引起 MS<sup>[7]</sup>。Ben-Jonathan 等<sup>[8]</sup>综述了环境相关剂量 BPA 通过多个经典的和非经典的 ERs 通路抑制与 MS 相关的脂肪组织脂联素的释放、刺激炎症脂肪因子 (如白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$ ) 的释放。越来越多的动物实验研究显示 BPA 暴露可导致胰岛素耐受<sup>[9-11]</sup>; 并揭示 BPA 对胰腺  $\beta$  细胞具有直接作用<sup>[12]</sup>。Roper 等<sup>[13]</sup>曾就 BPA 干扰胰腺内分泌和血葡萄糖平衡作用进行过综述。BPA 可能通过与激素受体 (如 ERs、TRs 和糖皮质激素受体) 结合来调节脂肪

DOI: 10.7683/xyxyxb.2015.02.003

收稿日期: 2015-01-14

基金项目: 河南省高校科技创新团队项目 (编号: 14IRTSTHN017); 河南省外专局科研项目 (编号: 2013GH53, 2014GH9); 河南省科技厅国际人才合作项目 (编号: 144300510055)

作者简介: 丁世彬 (1982-), 男, 吉林通化人, 博士, 讲师, 研究方向: 营养和环境污染与慢性疾病。

通信作者: 吴卫东 (1963-), 男, 河南商丘人, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 空气污染与健康; Email: wdwu2013@126.com。

分化、体质量和胰岛素水平<sup>[14]</sup>。作者最近也观察到环境相关剂量 BPA 暴露导致普通饲料和高脂饲料喂养大鼠出现糖代谢紊乱,并且可能与胰腺的自噬水平改变有关<sup>[15]</sup>。近来,大量的人群研究也发现 BPA 水平与糖尿病前期和 2 型糖尿病相关<sup>[16-19]</sup>;但也有研究结果报道 BPA 水平与糖尿病不具有相关性<sup>[20-22]</sup>。

目前“发育起源”假说已被广泛接受,该假说认为在子宫内或出生后早期子代受到刺激或损伤能导致机体组织和结构“程序化”改变,并成为个体生长后期易患病的因素<sup>[23]</sup>。而成人 MS 则可能是早期发育对疾病易感性的影响和随后生活方式复杂作用的结果。Vom Saal 等<sup>[24]</sup>对 BPA 与肥胖进行了综述。Ryan 等<sup>[25]</sup>用 CD1 小鼠模型验证围生期暴露于生理相关剂量的 BPA (约  $0.25 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 是否能增加成年 CD1 小鼠对高脂饮食导致的肥胖和胰岛素抵抗的易感性;结果显示 BPA 干预未影响成年子代小鼠体质量和血糖等指标,甚至断奶后给予高脂饮食也未发生明显变化。随后 Wei 等<sup>[26]</sup>将怀孕 Wistar 大鼠在怀孕期和泌乳期暴露于不同浓度的 BPA ( $50$ 、 $250$ 、 $1250 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 环境中,测定断乳后给予普通饲料或高脂饲料喂养子代大鼠的体质量、糖脂代谢参数以及胰岛  $\beta$  细胞的形态和功能;结果发现普通饲料喂养的成年子代大鼠在  $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  BPA 暴露剂量下可致体质量增加、血浆胰岛素水平增高、葡萄糖耐量受损;并且高脂饲料喂养明显加重这些不利影响,导致严重的 MS;而其他 2 个 BPA 暴露剂量在 2 种饮食下均未引起明显的不良影响。这表明低剂量 BPA 有特异性的干扰作用。此外,该研究小组进一步观察到围生期  $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  BPA 暴露可加重高脂喂养子代大鼠的肝脏损害<sup>[27]</sup>。除动物实验外,人体试验也对 BPA 导致 MS 的风险进行了评估。Teppala 等<sup>[28]</sup>通过对美国国家健康和营养调查 2003 ~ 2008 年中 2 104 例具有代表性的美国成年志愿者的研究数据进行分析,结果显示尿 BPA 水平的升高与 MS 呈正相关,且这种现象独立于年龄、性别、种族、吸烟、乙醇摄入、体力活动和尿肌酐等因素。

## 2 邻苯二甲酸盐

邻苯二甲酸盐是一种人造的化学物质,是工业生产中广泛应用的成型剂。这类物质主要存在于工业涂料和溶剂,也存在于玩具、个人生活用品和医用材料(静脉输液管和血袋)。在这些产品中,邻苯二甲酸盐占产品总重量的 80% 以上。与 BPA 不同,它们不能以共价键与多聚体结合,所以更容易浸出而

造成食品污染,使人体通过应用相关的消费产品而广泛暴露于邻苯二甲酸盐<sup>[29]</sup>。

目前邻苯二甲酸盐被认为是导致心血管疾病发生的可能原因<sup>[30]</sup>。泌乳期暴露于邻苯二甲酸盐的雌性 F1 子代 Albino 大鼠的心肌胰岛素信号发生损害<sup>[31]</sup>。最近,动物实验证明邻苯二甲酸盐和代谢性疾病相关;在啮齿类动物的短期和长期干预研究中,邻苯二甲酸盐能剂量依赖地降低血清胰岛素、肝糖原和皮质醇水平,增加血糖、血清  $T_3$  和  $T_4$  水平<sup>[32-33]</sup>。Stahlhut<sup>[34]</sup>、Trasande 等<sup>[35-36]</sup>在 2003 ~ 2008 年全美营养与健康调查中发现,尿中邻苯二甲酸盐与儿童高血压和肥胖有关;对 766 例 12 ~ 19 岁青少年的调查发现,邻苯二甲酸盐可增加青少年对胰岛素的耐受<sup>[37]</sup>。最近对 560 例老年志愿者的研究还发现,老年人群暴露于邻苯二甲酸盐增加了胰岛素耐受的发生,并且与氧化应激有关<sup>[38]</sup>。

邻苯二甲酸盐被认为是 PPARs 的配体。Desvergne 等<sup>[39]</sup>对邻苯二甲酸盐与 PPARs 的关系做了分析,认为邻苯二甲酸盐能与 3 种 PPARs 相互作用,直接激活 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\beta$ ,进而促进脂肪生成<sup>[40]</sup>;其代谢产物还是 PPAR $\gamma$  的选择性调节子,而 PPAR $\gamma$  与维甲类 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 形成功能转录因子复合物后促进了前脂肪细胞的分化,影响葡萄糖摄取和三酰甘油的沉积,并对肝脏和骨骼肌等多个器官组织中的多个关键脂肪形成基因具有调节作用,这些研究结果提示邻苯二甲酸盐暴露可能促进了肥胖的发生和流行。目前已知 PPAR $\gamma$  激活剂能改变对胰岛素的敏感性,并被应用于治疗 2 型糖尿病。为了调查邻苯二甲酸盐是否能预防 2 型糖尿病,Lind 等<sup>[41]</sup>对 1 016 例 70 岁老年人进行了调查,结果表明邻苯二甲酸盐与 2 型糖尿病的发生和流行相关。

## 3 己烯雌酚 (diethylstilbestrol, DES)

DES 是一种人工合成的有效雌激素和已知的围生期致癌物。与雌二醇相比,DES 与 ER $\alpha$  有更强的亲和力,并且它与 ER $\beta$  的结合力与植物雌激素相似,此外,还能像 BPA 一样与膜结合受体结合<sup>[42]</sup>。

目前关于 DES 和 MS 关系的研究较少。动物实验结果表明,DES 暴露小鼠体质量和体脂百分数增加<sup>[42]</sup>。已经发现 DES 刺激的小鼠腹部脂肪过度增多,这可能与心血管疾病和糖尿病相关<sup>[43]</sup>。研究还发现,DES 暴露的小鼠中有 25% 的血糖水平高于对照组,并且具有较慢的血糖清除率<sup>[44]</sup>。此外,通过对出生前暴露于 DES 环境中的 5 590 例女性和 2 657 例男性志愿者的调查研究发现,出生前 DES

暴露与成年后疾病(心血管疾病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心肌梗死、高血压、高胆固醇和骨质疏松)显著相关<sup>[45]</sup>。要确证 DES 与 MS 之间的联系可能需要进一步的动物实验和人群实验以提供更多的证据。

#### 4 双对氯苯基三氯乙烷(dichloro-diphenyl-trichloroethane, DDT)

DDT 是一种应用广泛的有机氯杀虫剂。尽管有机氯杀虫剂在大多数发达国家禁止使用,并且在 1975 年被有机磷酸盐和氨基甲酸酯类所代替,但包括 DDT 在内的有机氯杀虫剂的污染仍然存在。英国的 1 项研究显示 127 种杀虫剂具有内分泌干扰性,揭示了杀虫剂与健康危害的联系<sup>[46]</sup>。

流行病学研究发现杀虫剂暴露与包括肥胖、糖尿病、胰岛素抵抗和 MS 等代谢紊乱疾病有关<sup>[47-48]</sup>。最近,Skinner 等<sup>[49]</sup>报道怀孕大鼠暴露 DDT 后,可通过表观遗传学改变代间传递和继承造成子代大鼠肥胖。他们将怀孕的大鼠短暂地暴露于 DDT,观察 DDT 对 F1 代至 F3 代的影响,结果发现,F1 代未发展为肥胖;F2 代发生了肾脏疾病、前列腺疾病、卵巢疾病及肿瘤;F3 代雌性和雄性大鼠中分别有超过 50% 的个体发展为肥胖,并且 F3 代的精子发生甲基化改变。围生期暴露于 DDT 能影响碳水化合物和脂代谢,这可能是 DDT 增加了成年雌性子代小鼠 MS 的易感性<sup>[50]</sup>。此外,DDT 的分解产物二氯二苯二氯乙烯还能增加成年女性的体质指数<sup>[51]</sup>。韩国 1 项小样本的人群调查结果显示,暴露低浓度的有机氯杀虫剂(包括 DDT)与韩国人 2 型糖尿病的发生具有很强的相关性,并认为亚洲人与其他种族相比对有机氯杀虫剂的有害作用更易感<sup>[52]</sup>。对沙特阿拉伯成人的横断面研究也发现 DDT 及其代谢物与 2 型糖尿病风险的增加相关<sup>[53]</sup>。

然而,也有研究报道 DDT 与 MS 及糖尿病的发生并不相关。例如,在 1 项研究中对 50 例 MS 患者和在年龄、性别与之相匹配的对照人群进行横断面调查,并未发现血清 DDT 水平与 MS 的发生有相关性<sup>[54]</sup>;并且另 1 项研究结果显示未观察到糖尿病的发生与血清 DDT 水平有相关性<sup>[55]</sup>。

#### 5 二噁英(tetrachlorodibenzodioxin, TCDD)

二噁辛类是一组有机氯物质,其来源于自然界中火山喷发和森林火灾,但大部分来源于人类生产活动中有机氯化物生产的副产品,以及含氯物质(如聚氯乙烯)的焚烧和漂白纸的生产。目前认为

二噁辛类是一种 EDCs,其中 TCDD 和多氯联苯(polychlorinated biphenyls, PCBs)是二噁辛类的典型代表。TCDD 和 PCBs 具有很好的脂溶性,容易通过脂肪组织生物蓄积进入食物链。

较早的研究发现血中高 TCDD 水平可能导致胰岛素耐受<sup>[56]</sup>,并且可能通过芳烃受体影响能量和脂代谢<sup>[57]</sup>。全美营养与健康调查数据库的调查结果表明,TCDD 和多氯二苯并呋喃与代谢疾病具有很弱的关联性,但 PCBs 和 2 型糖尿病具有明显的相关性<sup>[58]</sup>,该现象得到一些横断面调查研究结果的支持<sup>[59]</sup>。为了确定 TCDD 与 MS 的联系,Chang 等<sup>[60]</sup>对居住接近 TCDD 高污染地区的 1 490 例非糖尿病台湾居民进行了调查。研究发现舒张压、血糖和腰围随着血清 TCDD 水平的增加明显增高,提示高浓度的 TCDD 暴露是高血压发生的相关因素,可增加 MS 的风险;并且女性年轻时暴露于 TCDD 也会增加未来 MS 的发生<sup>[61]</sup>。

但是也有与上述研究结果相反的报道。Sugai 等<sup>[62]</sup>报道了子宫内和泌乳期暴露于  $3.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  TCDD 的子代 C57Bl/6J 小鼠在其成年后并未发生严重的肥胖相关疾病(如成年后开始的糖尿病);低剂量 TCDD 暴露反而减轻了小鼠高热量饮食引起的脂代谢紊乱。TCDD 对糖尿病模型动物和健康动物的糖代谢可能具有相反的生物学效应。TCDD 能有效对抗高脂饮食和链佐星诱导的 2 型糖尿病大鼠模型的高糖血症;然而与观察到的降血糖影响相比,TCDD 在不同的剂量范围内能诱导健康大鼠 PPAR $\gamma$  的转录活性<sup>[63]</sup>。

#### 6 重金属

重金属能干扰机体的激素合成、分泌、活性及代谢<sup>[64]</sup>,目前认为重金属也是一种 EDCs。重金属(如铅、汞和镉)在环境中广泛存在,除了职业暴露人群外,一般人群在生命过程中广泛地暴露于低剂量的重金属环境中。由于它们有较长的半衰期,往往在体内蓄积不易排出。

重金属能增加氧化应激和诱导线粒体功能紊乱<sup>[65-66]</sup>;这种对机体的氧化损伤提示它可能是导致高血压和糖尿病等代谢疾病的机制之一。有研究表明,血中高浓度的铅和镉是长期暴露重金属的受试者动脉高血压发生的独立危险因素<sup>[67]</sup>。重金属干扰胰岛素分泌报道最早可追溯到 19 世纪 70 年代,显示镉能抑制胰腺  $\beta$  细胞的分泌活性<sup>[68]</sup>。之后的研究结果陆续发现,低浓度的镉能刺激胰岛素分泌,而高浓度的镉将导致胰岛素分泌率明显降低<sup>[69]</sup>。此外,胰腺也是汞的靶点,汞能通过改变胰腺  $\beta$  细

胞内的钙离子平衡降低羞蟾鱼胰岛的胰岛素分泌<sup>[70]</sup>。此外,体内外研究也已经证明汞和镉的暴露可增加胰岛素耐受和诱发 $\beta$ 细胞功能紊乱<sup>[71]</sup>。最近对生活在沿海的韩国老年人的调查研究发现,2型糖尿病受试者的生物样本中铅和镉的浓度明显增加<sup>[72]</sup>。对2 114例韩国健康成年人血清汞水平与MS的研究中观察到,血汞水平与MS相关,并且汞暴露可能是心血管疾病的危险因素<sup>[73]</sup>。但Moon<sup>[74]</sup>的研究得出了不一致的结论。他对参加2009~2010年韩国营养和健康调查中年龄在30岁以上的1 588例男性和1 596例女性志愿者的调查分析显示,韩国人血铅、汞和镉水平与糖尿病无明显关系;对240例台湾本地居民的调查也未发现尿铅水平与高血压的发生具有相关性<sup>[75]</sup>。最近研究人员对第4、5次韩国国家健康与营养调查数据中20岁以上人体血中铅、镉和汞与MS发病的关系进行研究,发现血中的重金属与血压和三酰甘油水平升高显著相关;血铅浓度与MS的流行率显著相关;并且铅、镉和汞对MS的流行率具有累积和协同影响<sup>[76]</sup>。

综上所述,EDCs可能通过多种分子机制和信号通路对机体的胰腺、肝脏、脂肪等组织产生有害作用,但也存在一些不一致的结果。因此,进一步研究EDCs对机体产生不同生物学效应的机制及EDCs的累积或协同效应具有重要意义。这有助于预防和减轻EDCs的有害效应,降低MS、糖尿病等慢性疾病的发病率。

### 参考文献:

- [1] Alberti K G, Eckel R H, Grundy S M, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity[J]. *Circulation*, 2009, 120(16):1640-1645.
- [2] Kim M H, Kang K S, Lee Y S. The inhibitory effect of genistein on hepatic steatosis is linked to visceral adipocyte metabolism in mice with diet-induced non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Br J Nutr*, 2010, 104(9):1333-1342.
- [3] Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J P, Giudice L C, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement[J]. *Endocr Rev*, 2009, 30(4):293-342.
- [4] Vom Saal F S, Akingbemi B T, Belcher S M, et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure[J]. *Reprod Toxicol*, 2007, 24(2):131-138.
- [5] Hugo E R, Brandebourg T D, Woo J G, et al. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes[J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116(12):1642-1647.
- [6] Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(5):911-919.
- [7] Wada K, Sakamoto H, Nishikawa K, et al. Life style-related diseases of the digestive system: endocrine disruptors stimulate lipid accumulation in target cells related to metabolic syndrome[J]. *J Pharmacol Sci*, 2007, 105(2):133-137.
- [8] Ben-Jonathan N, Hugo E R, Brandebourg T D. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue; Implications for the metabolic syndrome[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 304(1/2):49-54.
- [9] Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, et al. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance[J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(1):106-112.
- [10] Batista T M, Alonso-Magdalena P, Vieira E, et al. Short-term treatment with bisphenol-A leads to metabolic abnormalities in adult male mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3):e33814.
- [11] D'cruz S C, Jubendradass R, Mathur P P. Bisphenol A induces oxidative stress and decreases levels of insulin receptor substrate 2 and glucose transporter 8 in rat testis[J]. *Reprod Sci*, 2012, 19(2):163-172.
- [12] Alonso-Magdalena P, Ropero A B, Carrera M P, et al. Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER alpha[J]. *PLoS One*, 2008, 3(4):e2069.
- [13] Ropero A B, Alonso-Magdalena P, Garcia-Garcia E, et al. Bisphenol-A disruption of the endocrine pancreas and blood glucose homeostasis[J]. *Int J Androl*, 2008, 31(2):194-200.
- [14] Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption[J]. *Annu Rev Physiol*, 2011, 73:135-162.
- [15] Ding S, Fan Y, Zhao N, et al. High-fat diet aggravates glucose homeostasis disorder caused by chronic exposure to bisphenol A[J]. *J Endocrinol*, 2014, 221(1):167-179.
- [16] Lang I A, Galloway T S, Scarlett A, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults[J]. *JAMA*, 2008, 300(11):1303-1310.
- [17] Shankar A, Teppala S. Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(12):3822-3826.
- [18] Wang T, Li M, Chen B, et al. Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(2):E223-E227.
- [19] Sabanayagam C, Teppala S, Shankar A. Relationship between urinary bisphenol A levels and prediabetes among subjects free of diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50(4):625-631.
- [20] Kim K, Park H. Association between urinary concentrations of bisphenol A and type 2 diabetes in Korean adults: a population-based cross-sectional study[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2013, 216(4):467-471.
- [21] Melzer D, Rice N E, Lewis C, et al. Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1):e8673.

- [22] Ning G, Bi Y, Wang T, *et al.* Relationship of urinary bisphenol A concentration to risk for prevalent type 2 diabetes in Chinese adults: a cross-sectional analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155 (6): 368-374.
- [23] Barker D J. In utero programming of chronic disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 1998, 95 (2): 115-128.
- [24] Vom Saal F S, Nagel S C, Coe B L, *et al.* The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 354 (1/2): 74-84.
- [25] Ryan K K, Haller A M, Sorrell J E, *et al.* Perinatal exposure to bisphenol-a and the development of metabolic syndrome in CD-1 mice [J]. *Endocrinology*, 2010, 151 (6): 2603-2612.
- [26] Wei J, Lin Y, Li Y, *et al.* Perinatal exposure to bisphenol A at reference dose predisposes offspring to metabolic syndrome in adult rats on a high-fat diet [J]. *Endocrinology*, 2011, 152 (8): 3049-3061.
- [27] Wei Y T, Xia D S, Yang W K, *et al.* Secretion of adipocytes and macrophages under conditions of inflammation and/or insulin resistance and effect of adipocytes on preadipocytes under these conditions [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2014, 79 (7): 663-671.
- [28] Teppala S, Madhavan S, Shankar A. Bisphenol A and Metabolic Syndrome: Results from NHANES [J]. *Int J Endocrinol*, 2012, 2012: 598180.
- [29] Silva M J, Barr D B, Reidy J A, *et al.* Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U. S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000 [J]. *Environ Health Perspect*, 2004, 112 (3): 331-338.
- [30] Zeliger H I. Lipophilic chemical exposure as a cause of cardiovascular disease [J]. *Interdiscip Toxicol*, 2013, 6 (2): 55-62.
- [31] Mangala Priya V, Mayilvanan C, Akilavalli N, *et al.* Lactational exposure of phthalate impairs insulin signaling in the cardiac muscle of F1 female albino rats [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2014, 14 (1): 10-20.
- [32] Gayathri N S, Dhanya C R, Indu A R, *et al.* Changes in some hormones by low doses of di (2-ethyl hexyl) phthalate (DEHP), a commonly used plasticizer in PVC blood storage bags & medical tubing [J]. *Indian J Med Res*, 2004, 119 (4): 139-144.
- [33] Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2007, 210 (5): 623-634.
- [34] Stahlhut R W, Van Wijngaarden E, Dye T D, *et al.* Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U. S. males [J]. *Environ Health Perspect*, 2007, 115 (6): 876-882.
- [35] Trasande L, Sathyanarayana S, Spanier A J, *et al.* Urinary phthalates are associated with higher blood pressure in childhood [J]. *J Pediatr*, 2013, 163 (3): 747-753.
- [36] Trasande L, Attina T M, Sathyanarayana S, *et al.* Race/ethnicity-specific associations of urinary phthalates with childhood body mass in a nationally representative sample [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121 (4): 501-506.
- [37] Trasande L, Spanier A J, Sathyanarayana S, *et al.* Urinary phthalates and increased insulin resistance in adolescents [J]. *Pediatrics*, 2013, 132 (3): e646-e655.
- [38] Kim J H, Park H Y, Bae S, *et al.* Diethylhexyl phthalates is associated with insulin resistance via oxidative stress in the elderly: a panel study [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (8): e71392.
- [39] Desvergne B, Feige J N, Casals-Casas C. PPAR-mediated activity of phthalates: A link to the obesity epidemic [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 304 (1/2): 43-48.
- [40] Feige J N, Gelman L, Rossi D, *et al.* The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator that promotes adipogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (26): 19152-19166.
- [41] Lind P M, Zethelius B, Lind L. Circulating levels of phthalate metabolites are associated with prevalent diabetes in the elderly [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (7): 1519-1524.
- [42] Welshons W V, Nagel S C, Vom Saal F S. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure [J]. *Endocrinology*, 2006, 147 (6 Suppl): S56-S69.
- [43] Gillum R F. The association of the ratio of waist to hip girth with blood pressure, serum cholesterol and serum uric acid in children and youths aged 6-17 years [J]. *J Chronic Dis*, 1987, 40 (5): 413-420.
- [44] Newbold R R, Jefferson W N, Grissom S F, *et al.* Developmental exposure to diethylstilbestrol alters uterine gene expression that may be associated with uterine neoplasia later in life [J]. *Mol Carcinog*, 2007, 46 (9): 783-796.
- [45] Troisi R, Hyer M, Hatch E E, *et al.* Medical conditions among adult offspring prenatally exposed to diethylstilbestrol [J]. *Epidemiology*, 2013, 24 (3): 430-438.
- [46] Mckinlay R, Plant J A, Bell J N, *et al.* Endocrine disrupting pesticides; implications for risk assessment [J]. *Environ Int*, 2008, 34 (2): 168-183.
- [47] Hatch E E, Nelson J W, Stahlhut R W, *et al.* Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies [J]. *Int J Androl*, 2010, 33 (2): 324-332.
- [48] Porta M, Lee D H, Puigdomènech E. Transgenerational inheritance of environmental obesogens [J]. *Occup Environ Med*, 2009, 66 (3): 141-142.
- [49] Skinner M K, Manikkam M, Tracey R, *et al.* Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 228.
- [50] La Merrill M, Karey E, Moshier E, *et al.* Perinatal exposure of mice to the pesticide DDT impairs energy expenditure and metabolism in adult female offspring [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (7): e103337.
- [51] Karmaus W, Osuch J R, Eneli I, *et al.* Maternal levels of dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE) may increase weight and body mass index in adult female offspring [J]. *Occup Environ Med*, 2009, 66 (3): 143-149.
- [52] Son H K, Kim S A, Kang J H, *et al.* Strong associations between low-dose organochlorine pesticides and type 2 diabetes in Korea [J]. *Environ Int*, 2010, 36 (5): 410-414.
- [53] Al-Othman A A, Abd-Alrahman S H, Al-Daghri N M. DDT and its metabolites are linked to increased risk of type 2 diabetes among Saudi adults: a cross-sectional study [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2015, 22 (1): 379-386.
- [54] Tomar L R, Agarwal M P, Avasthi R, *et al.* Serum organochlorine

- pesticide levels in patients with metabolic syndrome[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17(Suppl 1):S342-S344.
- [55] Wu H, Bertrand K A, CHOI A L, et al. Persistent organic pollutants and type 2 diabetes; a prospective analysis in the nurses' health study and meta-analysis [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(2):153-161.
- [56] Cramer M, Louie S, Kennedy R H, 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.
- [57] Sato S, Shirakawa H, Tomita S, et al. Low-dose dioxins alter gene expression related to cholesterol biosynthesis, lipogenesis, and glucose metabolism through the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway in mouse liver [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 229(1):10-19.
- [58] Lee D H, Lee I K, Steffes M, et al. Extended analyses of the association between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(6):1596-1598.
- [59] Turyk M, Anderson H, Knobeloch L, et al. Organochlorine exposure and incidence of diabetes in a cohort of Great Lakes sport fish consumers [J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117(7):1076-1082.
- [60] Chang J W, Ou H Y, Chen H L, et al. Interrelationship between exposure to PCDD/Fs and hypertension in metabolic syndrome in Taiwanese living near a highly contaminated area [J]. *Chemosphere*, 2010, 81(8):1027-1032.
- [61] Warner M, Mocarelli P, Brambilla P, et al. Diabetes, metabolic syndrome, and obesity in relation to serum dioxin concentrations; the Seveso women's health study [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(8):906-911.
- [62] Sugai E, Yoshioka W, Kakeyama M, et al. In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates dysregulation of the lipid metabolism in mouse offspring fed a high-calorie diet [J]. *J Appl Toxicol*, 2014, 34(3):296-306.
- [63] Fried K W, Guo G L, Esterly N, et al. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) reverses hyperglycemia in a type II diabetes mellitus rat model by a mechanism unrelated to PPAR gamma [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2010, 33(3):261-268.
- [64] Schug T T, Janesick A, Blumberg B, et al. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011, 127(3/5):204-215.
- [65] Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease [J]. *Toxicology*, 2011, 283(2/3):65-87.
- [66] Houston M C. The role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension, coronary heart disease, and myocardial infarction [J]. *Altern Ther Health Med*, 2007, 13(2):S128-S133.
- [67] Poreba R, Gac P, Poreba M, et al. Relationship between chronic exposure to lead, cadmium and manganese, blood pressure values and incidence of arterial hypertension [J]. *Med Pr*, 2010, 61(1):5-14.
- [68] Ghagghazi T, Mennear J H. The inhibitory effect of cadmium on the secretory activity of the isolated perfused rat pancreas [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1975, 31(1):134-142.
- [69] Nilsson T, Rorsman F, Berggren P O, et al. Accumulation of cadmium in pancreatic beta cells is similar to that of calcium in being stimulated by both glucose and high potassium [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1986, 888(3):270-277.
- [70] Chen Y W, Huang C F, Tsai K S, et al. Methylmercury induces pancreatic beta-cell apoptosis and dysfunction [J]. *Chem Res Toxicol*, 2006, 19(8):1080-1085.
- [71] Chen Y W, Yang C Y, Huang C F, et al. Heavy metals, islet function and diabetes development [J]. *Islets*, 2009, 1(3):169-176.
- [72] You C H, Kim B G, Kim J M, et al. Relationship between blood mercury concentration and waist-to-hip ratio in elderly Korean individuals living in coastal areas [J]. *J Prev Med Public Health*, 2011, 44(5):218-225.
- [73] Eom S Y, Choi S H, Ahn S J, et al. Reference levels of blood mercury and association with metabolic syndrome in Korean adults [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2014, 87(5):501-513.
- [74] Moon S S. Association of lead, mercury and cadmium with diabetes in the Korean population; the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010 [J]. *Diabet Med*, 2013, 30(4):e143-e148.
- [75] Chen S C, Chen C C, Kuo C Y, et al. Elevated risk of hypertension induced by arsenic exposure in Taiwanese rural residents: possible effects of manganese superoxide dismutase (MnSOD) and 8-oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) genes [J]. *Arch Toxicol*, 2012, 86(6):869-878.
- [76] Moon S S. Additive effect of heavy metals on metabolic syndrome in the Korean population; the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010 [J]. *Endocrine*, 2014, 46(2):263-271.

(本文编辑:杨 博)