

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.24.037

# 肥胖与环境内分泌干扰物暴露的关系及机制\*

李文梅,俞捷,杨静综述,许洁<sup>△</sup>审校  
(遵义医学院公共卫生学院,贵州遵义 563099)

[关键词] 内分泌干扰物;雌激素;肥胖;脂肪细胞

[中图分类号] R994.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)24-3425-03

肥胖是机体能量失衡导致脂肪过度积聚为重要特征的一种代谢异常,主要表现为脂肪细胞数量异常增加和体积异常增大。世界卫生组织(WHO)认为遗传因素、不合理的饮食和生活方式是导致肥胖的主要病因,肥胖症病由遗传和环境因素共同影响的复杂性疾病,其机制和确切原因并未阐明。环境内分泌干扰物(endocrine disrupting chemicals, EDCs)是指干扰体内稳态调节、繁殖、发育行为及相关激素的合成、分泌、转运、结合、作用或消除的外源化学物质<sup>[1]</sup>,具有亲脂性、不易降解、残留期长等特点,可通过生物富集和食物链放大作用造成体内富集致毒性。近年来 EDCs 导致肥胖的现象引起人们的关注,提出了“环境致肥因子”假说解释这一现象。国内外研究得到证实,EDCs 与肥胖有密不可分的关系,目前研究较多的是双酚 A(bisphenol A, BPA)、二噁英(tetrachlordibenzo-p-dioxin, TCDD)、壬基酚(nonylphenol, NP)、三丁基锡(TBT)。本文就 EDCs 对肥胖发病可能存在潜在机制进行综述,为肥胖病的预防控制和治疗提供有价值的医学参考。

## 1 EDCs 来源、分类及暴露特性

EDCs 种类多且复杂,按其来源可分为天然和人工合成化合物两大类。EDCs 表现出拟雌激素作用又称为环境雌激素(EEDs),能够影响正常机体内分泌系统,使脂代谢和糖代谢功能异常导致肥胖。EDCs 应用范围相当广泛,主要作为乳化剂应用于工业日用洗涤剂、农药、医药、化妆品、造纸、石油开采等数十个行业中<sup>[2]</sup>。主要包括 BPA、NP、邻苯二甲酸酯(phthalates, PAEs)、二噁英 TCDD 及类似物、多氯联苯(polychlorinated biphenyls, PCB)、己烯雌酚(diethylstilbestrol, DES)、三丁基锡(TBT)、重金属等。EDCs 分布广泛且具有亲脂性特性,易通过消化道、呼吸道及皮肤等方式进入体内,在人体内蓄积致毒性。

## 2 EDCs 暴露与肥胖病发病人群流行病学资料

低剂量暴露即可干扰内分泌系统,进而诱导超重和肥胖的发生<sup>[3]</sup>。BPA、PAEs 和持久性有机污染物可以在美国几乎所有年龄组人群的脂肪、血液和尿液中被检测到<sup>[4]</sup>。在生长发育窗口关键阶段,由于正在发育的机体内分泌系统尚缺乏反馈机制,或因为幼体的激素受体分辨能力低,靶器官对 EDCs 的作用敏感,持续到成年期均表现为体质量超重<sup>[5]</sup>,特别是宫内和哺乳期两个时期联合暴露更易诱导肥胖的产生<sup>[6]</sup>;产前暴露于 EDCs 可增加儿童肥胖风险<sup>[7]</sup>;妊娠早期多溴联苯醚的母体血清浓度可能会改变孩子腰围和身体脂肪百分比等人体测量<sup>[7]</sup>。Trasande 等<sup>[8]</sup>研究结果发现,尿中 BPA 浓度与儿童青少年肥

胖密切相关,尿中 BPA 浓度大于或等于 1.5 ng/mL 的儿童青少年肥胖风险比 BPA 浓度小于 1.5 ng/mL 的儿童青少年增大 2.57 倍。近年来,肥胖人数一直居于高位,肥胖率也在大幅度增加。2015 年,WHO 年发布自 1980 年以来,世界肥胖症人数增长了近一倍;2014 年 18 岁及以上的成年人中有超过 19 亿人超体质量,占总人数的 39%,其中有 6 亿人肥胖,占总人数的 13%;2013 年 4 200 万 5 岁以下儿童超体质量或者肥胖。

## 3 EDCs 致肥胖的动物实验

郭素珍等对将幼龄非洲爪蟾置于浓度分别为 50、100 ng/L 的氯化 TBT 溶液中,实验组体质量、体长、躯体面积和脂肪质量均高于对照组,在暴露 3 个月时,对 100 ng/L 组肝脏做冰冻切片的脂质染色发现脂肪积累面积比对照组增加了 1.7 倍。在子宫内的小鼠低剂量的 BPA 的暴露与体质量增加和体质量出生后增加相关。孕小鼠用 4-NP(0.05、0.25、0.50 mg/kg)灌胃从妊娠后第 12 天给药,直到泌乳的第 7 天。在 60 d 称其体质量和肝质量、脂肪量并测量血脂水平,结果显示围产期暴露于 4-NP 不但导致脂肪质量和体质量增加,并在子代血清总胆固醇水平上升<sup>[9]</sup>。郝婵娟等<sup>[10]</sup>针对舒苯二甲酸单-2-乙基己酯(MEHP)做了一项的实验,结果发现 3 组剂量 MEHP 宫内暴露均引起新生仔鼠体质量增加,附睾和肾周脂肪垫质量明显增加,血清总胆固醇、三酰甘油和血糖水平明显上升,低剂量组成年雄性仔鼠体质量明显高于对照组。研究怀孕至产后 6 d 的哺乳周期里 BPA 暴露可增加雌性幼仔的体质量,在低剂量(0.1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)与高剂量组(1.2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)之间存在差异;小鼠孕中及产后暴露 1.0 mg/mL BPA(低剂量组)的饮用水,10.0 mg/mL BPA(高剂量组),观察到雌鼠低剂量组平均体质量增长 13%,高剂量组增长 11%;在雄鼠中高剂量组比对照组增长了 22%;不同剂量的 BPA 会影响小鼠对食物的摄取,影响体质量增加差异。

## 4 EDCs 导致肥胖的可能机制

EDCs 可能通过改变体质量和脂质平衡相关的细胞信号通路<sup>[11]</sup>,干扰脂肪代谢和内分泌系统,破坏控制体质量的稳态机制导致肥胖<sup>[12]</sup>。EDCs 进入人体后一旦接触靶细胞,即与内源性激素竞争结合激素受体,形成 EEDs-受体复合物,改变细胞功能<sup>[13]</sup>,促进细胞分化,通过干扰人体正常激素的合成及代谢,影响内分泌激素的动态平衡<sup>[14]</sup>;综合文献结论,推测 EDCs 导致肥胖的可能机制为:(1)调控脂代谢改变基础代谢率和能量平衡并通过改变激素控制食欲,间接作用于脂肪细胞,最终促进肥胖的发生<sup>[15]</sup>。(2)直接作用于脂肪细胞,促进脂肪细胞

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81360439;81560527);贵州省教育厅青年基金(黔教合 KY 字[2013]198);贵州省科技厅遵义医学院联合基金重点项目(黔科合 LH[2014]7543);遵义医学院招标课题(2013F-68;2016F-750);遵义医学院重点学科建设经费(2015);教育部 2016 年留学人员基金。△ 通信作者,E-mail:xujie360@sina.com。

发育分化,增加脂肪细胞数量。(3)干扰雌激素的信号通路,影响脂肪因子的代谢,从而促进脂肪形成和脂质积累<sup>[16]</sup>。(4)EDCs 可通过基因调控改变能量代谢形成肥胖<sup>[17]</sup>;促进 N2A 细胞 DNA 甲基化抑制其 mRNA 表达导致糖脂代谢紊乱,促进肥胖发展导致肥胖<sup>[17-18]</sup>。(5)EDCs 作为核受体配体,模拟内分泌激素或作为内分泌激素的抑制剂,或直接作为活性摄食信号代谢物来调节食欲和饱腹感,扰乱脂质代谢,诱发肥胖<sup>[19]</sup>。现在针对 BPA、TBT 等常见研究较多的 EDCs 的作用可能机制做详细的描述。

**4.1 BPA 暴露与肥胖发病的作用机制** BPA 是合成聚碳酸酯塑料和环氧树脂的单体,作为增塑剂广泛用于工业生产中,可从容器中浸出,污染食物通过消化道使人类广泛的暴露于低浓度的 BPA 中,在人体各组织和分泌物内可检测出来。BPA 可直接参与机内脂代谢平衡和肥胖症的基因表达增加脂肪细胞数目或尺寸,主要引起内脏脂肪库脂肪细胞肥大而不是在皮下脂肪库<sup>[20]</sup>;BPA 可与雌激素受体结合,从而激活雌激素受体下游的信号转导通路,促进脂质聚积、促使胰岛素分泌,导致高胰岛素血症和胰岛素抵抗,从而导致肥胖。BPA 可促进 3T3-L1 前脂肪细胞分化及脂质聚积,从而增加脂肪含量促进体质量增加;BPA 可增加脂质代谢 FABP4 和 CD36 基因的表达,还可以减少 PCSK1 基因,参与胰岛素生产基因的表达<sup>[21]</sup>。在人群中 PCSK1 基因的多态性和肥胖的风险增加相关,PCSK1 是连接于单基因早发性肥胖的第一个基因,其编码激素原转化酶 1/3(PC1/3),PC1/3 缺乏会导致是肥胖和显示复杂的内分泌疾病。另外 PCSK1 基因缺陷的婴儿会因为严重肠道吸收不良而控制饮食,后期不加控制变得暴饮暴食,进而长胖<sup>[22]</sup>。Veiga-Lopez 等<sup>[20]</sup>在羊产前暴露 BPA,发现基因排序暗示在成年后有遗传易感性的电位差。在 Bastos 等<sup>[17]</sup>的实验中发现,EDCs 暴露可在 N2A 细胞中观察到 DNA 甲基化,DNA 甲基化可抑制 mRNA 表达导致糖、脂代谢紊乱,促进肥胖发展导致肥胖<sup>[18]</sup>。

**4.2 TBT 暴露与肥胖的作用机制** TBT 广泛用于农业和工业,可作杀菌剂和杀螨剂应用于日常生活当中,在食品包装和水管系统中均有发现。胎盘 TBT 水平和 3 个月的男婴的体质量具有相关性,宫内 TBT 暴露导致新生小鼠脂质肝脏脂肪库快速堆积,成年小鼠睾丸周围脂肪垫质量增长<sup>[23]</sup>;青少年和成年小鼠暴露 TBT 导致肝脏和胰岛素抗性的脂质积累增加脂肪量<sup>[24]</sup>;TBT 在间充质基质细胞中通过 PPAR $\gamma$  依赖性途径促进 3T3-L1 前脂肪细胞生成脂肪细胞<sup>[25]</sup>;在体内外 TBT 和三苯基锡(TPT)与 9-顺-视黄酸受体(RXR)和过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )两个核受体高亲和配体促进脂肪细胞发育以增加脂肪质量。

**4.3 其他 EDCs 与肥胖的作用机制** 围产期暴露 NP 可致子代体质量和血脂水平上升,NP 下调脂肪组织中 mRNA 水平和 ER $\alpha$  的蛋白质表达,能够遗传给子代(F1)。另外雌性 F1 在不暴露 NP 的情况与对照组 F1 雄性子代,进行交配生子(F2),在 F2 中的体质量和血脂水平相对于对照组显著增加<sup>[26]</sup>。NP 可通过与甲状腺激素受体结合产生内分泌干扰效应,NP 通过剂量效应关系促进前脂肪细胞系和已分化的脂肪细胞增殖<sup>[9]</sup>,增加脂肪质量,致使肥胖症的发病率增加。BPA 和 4-叔辛基苯酚(OP)都可以通过调节目标基因对小鼠产生内分泌干扰效应<sup>[24]</sup>。Hao 等<sup>[9]</sup>体内实验显示,NP 可扰乱脂肪形成和脂肪合成途径,低剂量 NP 可通过激活甘油-3-磷酸脱氢酶活性和激活  $\gamma$  过氧化物酶受体增加脂肪形成靶基因引起脂肪

细胞分化。DES、BPA、TBT 等环境污染物能够通过促进前脂肪细胞分化、加强葡萄糖摄取、激活脂肪生成相关受体而导致肥胖。

## 5 EDCs 暴露与肥胖关系的展望

肥胖是多种慢性内分泌性疾病的危险因素。近些年来,越来越多的人关注和重视环境因素对肥胖的影响,将关注生活方式和遗传因素对肥胖影响的重心转移到环境因素对肥胖的影响。虽然现在实验研究和流行病学研究都表明 EDCs 与肥胖有相关性,但是,一些机制研究存在片面性,暴露的剂量远高于人体实际接触水平,且流行病学调查的样本有限,众多原因导致不能肯定肥胖和 EDCs 暴露的因果关系。这种相关关系有待在未来实行大量的实验室和流行病学调查研究探讨 EDCs 对肥胖发病的影响加以明确,为肥胖病预防控制和治疗提供具体针对性价值医学参考和建议。

## 参考文献

- [1] Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement [J]. *Endocr Rev*, 2009, 30(4): 293-342.
- [2] Jie X, Jianmei L, Zheng F, et al. Neurotoxic effects of nonylphenol: a review [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2013, 125(3/4): 61-70.
- [3] Arsenescu V, Arsenescu RI, King V, et al. Polychlorinated biphenyl-77 induces adipocyte differentiation and proinflammatory adipokines and promotes obesity and atherosclerosis [J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116(6): 761-768.
- [4] Nadal A. Obesity: Fat from plastics? Linking bisphenol A exposure and obesity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(1): 9-10.
- [5] 秦锐. 早期生长环境内分泌干扰物暴露对健康的近、远期影响 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 23(10): 1011-1014.
- [6] 孙霞, 林怡, 董四君. 低剂量双酚 A 暴露与代谢综合征相关性的研究进展 [J]. *环境与健康杂志*, 2012, 29(9): 853-857.
- [7] Vuong AM, Braun JM, Sjodin A, et al. Prenatal polybrominated diphenyl ether exposure and body mass index in children up to 8 years of age [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(12): 1891-1897.
- [8] Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol a concentration and obesity prevalence in children and adolescents [J]. *JAMA*, 2012, 308(11): 1113-1121.
- [9] Hao CJ, Cheng XJ, Xia HF, et al. The endocrine disruptor 4-nonylphenol promotes adipocyte differentiation and induces obesity in mice [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(2): 382-394.
- [10] 郝娟娟, 程雪佳, 夏红飞, 等. 邻苯二甲酸酯宫内暴露对子代小鼠致肥作用的研究 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2013, 21(1): 8-12.
- [11] Hatch EE, Nelson JW, Stahlhut RW, et al. Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies [J]. *Int J Androl*, 2010, 33(2): 324-332.

- [12] Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity; a National toxicology program workshop review[J]. Environ Health Perspect, 2012, 120(6):779-789.
- [13] 王天歌, 宁光, 毕宇芳. 环境内分泌干扰物双酚 A 与糖尿病及肥胖相关性的流行病学研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(1):4-6.
- [14] Brown LM, Gent L, Davis K, et al. Metabolic impact of sex hormones on obesity[J]. Brain Res, 2010, 1350(SI):77-85.
- [15] 王强, 蔡玉娇, 郑月萍, 等. 双酚 A 对脂代谢和肥胖的影响及其机制的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(4):632-636.
- [16] Janesick A, Blumberg B. Obesogens, stem cells and the developmental programming of obesity[J]. Int J Androl, 2012, 35(3):437-448.
- [17] Bastos SL, Kamstra JH, Ceniñ PH, et al. Effects of endocrine disrupting chemicals on in vitro global DNA methylation and adipocyte differentiation[J]. Toxicol In Vitro, 2013, 27(6):1634-1643.
- [18] 张君, 张望强, 丁毓磊, 等. 腹部脂肪组织 APN 基因 DNA 甲基化及 mRNA 表达与维吾尔族 T2DM 的相关性[J]. 遗传, 2015, 37(3):269-275.
- [19] Grun F. Theobesogen tributyltin[J]. Vitam Horm, 2014, 94(3):277-325.
- [20] Veiga-Lopez A, Moeller J, Sreedharan RA, et al. Developmental programming: interaction between prenatal BPA exposure and postnatal adiposity on metabolic variables in female sheep[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016, 310(3):E238-E247.
- [21] Menale C, Piccolo MT, Cirillo G, et al. Bisphenol a effects on gene expression in adipocytes from children: association with metabolic disorders[J]. J Mol Endocrinol, 2015, 54(3):289-303.
- [22] Chamorro-Garcia R, Sahu M, Abbey RJ, et al. Transgenerational inheritance of increased fat depot size, stem cell reprogramming, and hepatic steatosis elicited by prenatal exposure to the obesogen tributyltin in mice[J]. Environ Health Perspect, 2013, 121(4):359-366.
- [23] Zuo ZH, Wu T, Lin MD, et al. Chronic exposure to tributyltin chloride induces pancreatic islet cell apoptosis and disrupts glucose homeostasis in male mice[J]. Environ Sci Technol, 2014, 48(9):5179-5186.
- [24] Li X, Ycaza J, Blumberg B. The environmental obesogen tributyltin chloride acts via peroxisome proliferator activated receptor gamma to induce adipogenesis in murine 3T3-L1 preadipocytes[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2011, 127(1/2):9-15.
- [25] Zhang HY, Xue WY, Li YY, et al. Perinatal exposure to 4-nonylphenol affects adipogenesis in first and second generation rats offspring[J]. Toxicol Lett, 2014, 225(2):325-332.

(收稿日期:2017-02-25 修回日期:2017-04-13)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.24.038

## 瘦素与结直肠癌发生的相关性研究进展\*

向德森<sup>1</sup>综述, 黄俊<sup>2△</sup>, 熊亚立<sup>1</sup>审校

(重庆市黔江中心医院:1. 普外科, 2. 检验科 409000)

[关键词] 结直肠恶性肿瘤; 瘦素; 瘦素受体; 肥胖; 信号通路

[中图法分类号] R604

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)24-3427-04

随着人们饮食习惯改变, 加上环境污染, 近年来, 结直肠癌发病率呈现逐年增加的趋势<sup>[1]</sup>, 发病率及病死率高居恶性肿瘤前 4 位。肥胖是许多疾病的危险因素, 包括恶性肿瘤。大多数结直肠癌的发生和发展从腺瘤、息肉开始, 肥胖患者脂肪细胞分泌的脂肪因子如脂联素、瘦素与结直肠腺瘤存在密切关系<sup>[2]</sup>。脂肪细胞不仅能储存能量, 同时也能分泌多种激素类蛋白。其中脂肪细胞分泌的瘦素、脂联素为胰岛素敏感因子, 在能量平衡、葡萄糖和脂质代谢等方面发挥着重要的作用<sup>[3]</sup>。有研究表明, 脂联素、瘦素与结直肠癌有一定相关性<sup>[4-5]</sup>。本文综述了瘦素与结直肠癌发生的关系及新近的临床研究进展。

### 1 瘦素及瘦素受体

瘦素为肥胖基因编码的产物, 是由 167 个氨基酸组成的激酶蛋白质, 瘦素通过与瘦素受体结合而发挥作用。瘦素为脂肪

细胞因子家族中的一员, 在脂肪组织新陈代谢及能量消耗方面起着重要的作用<sup>[6-7]</sup>。由于生活水平的提高及饮食结构的改变, 肥胖人群有上升趋势, 而瘦素是肥胖症发生的关键因素<sup>[8]</sup>。有研究认为肥胖为结直肠癌患病的主要风险<sup>[9]</sup>。

瘦素通过与 db 基因编码的特异性受体结合而发挥作用<sup>[8]</sup>, 瘦素或瘦素受体基因的缺乏会导致严重的肥胖症和肥胖相关性糖尿病<sup>[10]</sup>。细胞因子受体家族成员众多, 其中包括白介素受体、 $\gamma$ -干扰素受体、促红细胞生成素受体、催乳素受体等, 而瘦素受体是细胞因子受体家族成员之一。瘦素受体(ob-R)存在多种异构体, 通过选择性剪接可将 ob-Rf 异构成 ob-Ra。这些异构体细胞外结构相同, 跨膜长度及细胞内的结构存在不同。长臂瘦素受体亚型(ob-RL)为信号传输的功能区域, 与瘦素结合发生作用。短臂瘦素受体(ob-RS)的功能仍有

\* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会 2015 年医学科研计划项目(2015MSXM133)。 作者简介:向德森(1981-), 副主任医师, 本科, 主要从事普外科胃肠、肝胆胰研究及临床工作。 △ 通信作者, E-mail:425050668@qq.com。