

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20220721002

刘锦花, 苏向辉, 鲁建江, 等. PM_{2.5} 协同不同饮食对大鼠糖脂代谢的影响[J]. 生态毒理学报, 2023, 18(4): 469-477

Liu J H, Su X H, Lu J J, et al. Effects of PM_{2.5} on glucose and lipid metabolism of rats with different diets [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2023, 18(4): 469-477 (in Chinese)

PM_{2.5} 协同不同饮食对大鼠糖脂代谢的影响

刘锦花², 苏向辉^{1,*}, 鲁建江^{2,#}, 任慧清²

1. 新疆医科大学第一附属医院昌吉分院内分泌科, 昌吉州 831100

2. 石河子大学化学化工学院/环境监测与污染物控制兵团重点实验室, 石河子 832003

收稿日期: 2022-07-21 录用日期: 2022-10-10

摘要: 旨在研究细颗粒物(fine particulate matter, PM_{2.5})与多种饮食联合作用对机体糖脂代谢的影响。使用正常饮食(ND)、高脂肪饮食(HFD)、高碳水化合物饮食(HCD)喂养大鼠2个月,经气管内灌注暴露PM_{2.5}(7 mg·kg⁻¹),观察PM_{2.5}暴露是否会引发糖脂代谢异常、肝损伤从而促进2型糖尿病的发展。结果表明,短期的PM_{2.5}暴露虽然不足以引起大鼠的糖耐量异常和胰岛素抵抗,但对氨基糖和核苷酸糖代谢途径有重要影响。结合病理学观察,发现PM_{2.5}造成ND组和HFD组的大鼠肝脏组织出现脂质空泡,血脂指标总胆固醇(TC)和甘油三脂(TG)显著升高;HCD组的大鼠肝脏细胞坏死,C-反应蛋白(CRP)水平升高。本研究考虑了饮食因素,进一步补充了PM_{2.5}健康效应的实验证据。

关键词: PM_{2.5}; 饮食; 大鼠; 糖脂代谢; 肝脏; 代谢物

文章编号: 1673-5897(2023)4-469-09 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Effects of PM_{2.5} on Glucose and Lipid Metabolism of Rats with Different Diets

Liu Jinhua², Su Xianghui^{1,*}, Lu Jianjiang^{2,#}, Ren Huiqing²

1. Department of Endocrinology, Changji Branch, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Changji 831100, China

2. Key Laboratory of Environmental Monitoring and Pollutant Control of Xinjiang Bingtuan/School of Chemistry and Chemical Engineering, Shihezi University, Shihezi 832003, China

Received 21 July 2022 accepted 10 October 2022

Abstract: The purpose of this study was to investigate the effects of fine particulate matter (PM_{2.5}) combined with multi-diet on glucose and lipid metabolism. Rats were fed with normal diet (ND), high-fat diet (HFD) and high-carbohydrate diet (HCD) for 2 months, and then exposed to PM_{2.5} (7 mg·kg⁻¹) through intratracheal instillation to observe whether PM_{2.5} exposure can cause abnormal glucose and lipid metabolism, liver damage and promote the development of type 2 diabetes. The results showed that although short-term PM_{2.5} exposure was not sufficient to cause abnormal glucose tolerance and insulin resistance in rats, it had important effects on amino and nucleotide glucose metabolic pathways. Combined with pathological observation, it was found that PM_{2.5} caused lipid vacuole

基金项目: 新疆维吾尔自治区科技计划项目(2021D01A178)

第一作者: 刘锦花(1996—), 女, 硕士, 研究方向为环境健康, E-mail: liujinhua_xj@163.com

* 通信作者 (Corresponding author), E-mail: sxh-wif@163.com

共同通信作者 (Co-corresponding author), E-mail: lujianjiang2021@163.com

in liver tissues of rats in ND and HFD groups, and the levels of total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) were significantly increased. In HCD group, liver cells were necrotic and C-reactive protein (CRP) level increased. This study takes dietary factors into account and adds to the experimental evidence for the health effects of PM_{2.5}.

Keywords: PM_{2.5}; diet; rat; glucolipid metabolism; liver; metabolite

人类 70% ~ 90% 的慢性疾病风险来自环境因素而非基因差异^[1]。随着城市工业化进程加快,大气污染问题突出,细颗粒物(fine particulate matter,以 PM_{2.5} 为代表)是危害人体健康的主要环境风险之一^[2]。流行病学研究发现 PM_{2.5} 与糖尿病的发生密切相关,PM_{2.5} 日平均浓度每增加 10 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$,2 型糖尿病发病率增加 1%^[3]。毒理学证据显示,吸入的 PM_{2.5} 可深入肺泡进入血液循环,引起胰岛素靶组织的炎症反应、氧化应激和线粒体功能失调等^[4],机体进而出现脂肪组织蓄积、产热减少、肝脏脂肪沉积,骨骼肌摄取葡萄糖障碍,引发糖代谢及脂代谢异常^[5]。因此,血脂代谢异常可能在 PM_{2.5} 诱发糖尿病中发挥重要作用。

除遗传和环境污染因素外,不良的饮食习惯亦会造成多种疾病的患病风险增加。动物实验结果表明,PM_{2.5} 和高脂饮食联合作用会导致氧化应激、胰岛素抵抗和内脏炎症/肥胖^[6],相关的疾病发病率显著上升,如心血管疾病^[7]、2 型糖尿病^[8]和中风^[9]。长期摄入高碳水化合物同样会引起大鼠血脂异常和肥胖等问题^[10]。近期有研究指出,饮食调节可能会改善空气污染导致的血压升高^[11]和脑损伤^[12],相关机制有待进一步研究。因此,有必要探究 PM_{2.5} 与高脂和高碳水化合物 2 种饮食协同是否对机体产生类似的毒理效应。

肝脏作为人体最大的消化腺和代谢中心,直接影响代谢的过程和途径。肝脏中氧化应激与机体代谢环境密切相关,PM_{2.5} 暴露肝脏可能是最易受攻击的靶器官^[13]。非靶标代谢组学能够识别宿主代谢产物的特征变化模式,发现深层的生物学信息^[14]。为进一步揭示环境污染与相关疾病的内在关联,本研究结合不同饮食(正常、高脂、高碳水化合物),探讨 PM_{2.5} 暴露对大鼠糖脂代谢及肝损伤的影响。

1 材料与方法 (Materials and methods)

1.1 PM_{2.5} 组分表征

于 2019 年 1 月—12 月,使用泵流速为 6 L·min⁻¹ 的 PM_{2.5} 采样器(BGI, USA)收集大气中 PM_{2.5} 于 47 mm QMA 石英滤膜(Whatman, UK)上。参照

国家标准(HJ 799—2016、HJ 800—2016、HJ 830—2017),分别使用离子色谱法和波长色散荧光光谱检测了 PM_{2.5} 中水溶性离子及无机元素的浓度。对 PM_{2.5} 的形态结构进行表征^[15],包括 PM_{2.5} 的 SEM 图像、动力学直径和 Zeta 电位,详细 PM_{2.5} 采样及制备方法见课题组的前期研究^[16]。

1.2 PM_{2.5} 悬液制备

石河子市 2019 年 PM_{2.5} 的年均浓度为 0.064 mg·m⁻³,数据来自当地环境监测站。参考 Curbani 等^[17]建立的大气颗粒物模型计算 PM_{2.5} 暴露剂量。成年 SD(Sprague-Dawley)大鼠的体质量为 0.250 kg,呼吸容量(V_t)为 2.100 mL,通气量(V_m)为 252.0 mL·min⁻¹,呼吸频率(f)为 120 min⁻¹,由于在实际暴露环境中,部分大气颗粒物会沉积于上呼吸道,因此定义 PM_{2.5} 的实际吸入率为 75%^[17]。此外,考虑 100 倍不确定因子,最终动物染毒剂量为 7 mg·kg⁻¹^[18]。由于操作过程中石英纤维滤膜所含物质可能混入 PM_{2.5} 样品中,为排除滤膜中物质带来的干扰,对照组大鼠气管滴注滤膜过滤水溶液。

1.3 动物处理

实验方案及所有实验操作均通过石河子大学医学院第一附属医院实验动物伦理委员会审查(批文号 A2019-107-01)。雄性 SD 大鼠($n=72$,体质量为 180 ~ 200 g,6 ~ 7 周龄)购自新疆医科大学实验动物中心。实验动物随机分为 6 组每组 12 只:正常饮食+对照(ND-CON);正常饮食+PM_{2.5}(ND-PM);高脂饮食+对照(HFD-CON);高脂饮食+PM_{2.5}(HFD-PM);高碳水化合物饮食+对照(HCD-CON);高碳水化合物饮食+PM_{2.5}(HCD-PM)。动物饲养于 12 h 昼夜循环的环境中,室内温度为(24±2)℃、湿度为(50±5)%。适应性饲养 7 d 后,按照实验分组提供基础、高脂和高碳水化合物饲料,大鼠饲料的组成信息见表 1。实验期间不限制大鼠饮水量,各组饲料供给量相同,同时记录体质量变化。喂养 8 周后,使用气管滴注法染毒,每 3 天一次,共 8 次。末次染毒后进行糖耐量实验,然后处死大鼠收集血液、肝脏及粪便样品。

1.4 糖代谢相关指标

大鼠禁食不禁水 14 h 后,以 50% 葡萄糖注射液

灌胃(生理盐水配制,剂量为 2 g·kg⁻¹)。选取大鼠灌胃前和灌胃后 30、60、120 min,使用罗氏(ROCHE)卓越金采型血糖仪和血糖试纸,经鼠尾采血测定血糖值。根据大鼠空腹血浆胰岛素水平,计算胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI)和稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment resistance index, HOMA-IR)^[19-20],计算公式如下:

$$ISI = -\ln (FBG \times FINS) \tag{1}$$

$$HOMA-IR = (FBG \times FINS) / 22.5 \tag{2}$$

式中:FBG 为空腹血糖水平(mmol·L⁻¹);FINS 为空腹胰岛素水平(mU·L⁻¹)。

1.5 代谢组学分析

粪便样品经前处理后,采用超高效液相色谱系统(型号:Agilent 1290 Infinity LC)进行分析。流动相组成:A 为水+25 mmol·L⁻¹氨水+25 mmol·L⁻¹乙酸铵;B 为乙腈。色谱柱的温度为 25 ℃,流速为 0.3 mL·min⁻¹。梯度洗脱程序如下:0 ~ 0.5 min,95% B;0.5 ~ 7 min,B 从 95% 线性变化至 65%;7 ~ 8 min,B 从 65% 线性变化至 40%;8 ~ 9 min,B 维持在 40%;9 ~ 9.1 min,B 从 40% 线性变化至 95%;9.1 ~ 12 min,B 维持在 95%。随后在安捷伦 6550 质谱仪的电喷雾电离源的正/负离子模式下检测。采用质谱仪(型号:AB Triple TOF 6600)鉴定代谢物碎片,采集一级、二级谱图。获得的数据使用自建库方法(MetDDA 和 LipDDA)鉴定代谢物的分子结构。

表 1 大鼠饲料成分信息
Table 1 Composition of rat feed

原料 Ingredients	HFD/% ^a	HCD/%
大豆油 Soybean oil	5	-
猪油 Lard	20	-
玉米淀粉 Corn starch	-	15
蔗糖 Sucrose	-	10
蛋黄粉 Yolk powder	15	15
酪蛋白 Casein	5	5
胆固醇 Cholesterol	1.2	1.2
胆酸钠 Sodium cholate	0.2	0.2
碳酸氢钙 Calcium bicarbonate	0.6	0.6
鼠维持饲料 Rat maintenance feed	53	53

注:^a表示每 100 g 饲料中含有原料的质量(g);HFD 表示高脂饮食;HCD 表示高碳水化合物饮食。
Note: ^a represents grams of materials per 100 g of feed; HFD represents high fat diet; HCD represents high carbohydrate diet.

1.6 肝脏组织病理学观察

将大鼠肝组织经 4% 多聚甲醛固定、脱水后,取出进行石蜡包埋,随后样品被切成 5 mm 厚的截面,使用苏木精-伊红(H&E)染色。在光学显微镜下对组织结构特征进行评估。

1.7 生化指标测定

室温下将大鼠血液静置 20 min,于 4 ℃、8 000 r·min⁻¹ 离心 15 min 取上清液获得血浆,然后按照大鼠 ELISA 检测试剂盒(南京建成生物工程研究所)的说明测定胰岛素(INS)和 C-反应蛋白(CRP)的水平。大鼠肝脏组织与 4 ℃ 预冷的磷酸盐缓冲溶液按照固液比 1 : 10 (g·mL⁻¹)制成组织匀浆液,离心取上清液用于检测甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC),评估肝功能。

1.8 统计分析

利用柏拉图标准化(Pareto-scaling)对代谢物数据进行处理,然后使用偏最小二乘鉴别分析法(PLS-DA)分析。随后将代谢物数据输入 KEGG 数据库,并使用 Fisher's Exact Test 筛选潜在的靶向通路。使用 IBM SPSS Statistics 24 (Chicago, USA)进行统计分析。数据均使用平均数±标准差的方式表示。2 组数据间的比较使用单因素方差法,使用 Tukey 事后检验。* P<0.05 和 ** P<0.01 代表组间差异具有统计学意义。

2 结果(Results)

2.1 PM_{2.5} 化学组分表征

根据前期研究,石河子市 2018 年 PM_{2.5} 中水溶性离子的浓度呈现冬季>秋季>春季>夏季的规律。PM_{2.5} 中重金属 Cu、Pb、Ni 和 Sb 处于较高浓度水平,Co、Cd、Bi 和 Sn 处于较低水平^[21]。鉴于先前研究多关注采暖期间的 PM_{2.5} 组分^[16],本研究选取石河子市 2019 年 4 月的 PM_{2.5} 样品,对主要的无机元素和水溶性离子浓度进行测定。如图 1 所示,无机离子的平均浓度为 Ca (4.21 μg·m⁻³) > Si (3.15 μg·m⁻³) > Na (2.50 μg·m⁻³) > Al (0.71 μg·m⁻³) > K (0.48 μg·m⁻³) > Zn (0.43 μg·m⁻³) > Cl (0.36 μg·m⁻³) > As (0.15 μg·m⁻³) > Se (0.12 μg·m⁻³)。水溶性离子的平均浓度为 Na⁺(16.2 μg·m⁻³) > Cl⁻(6.25 μg·m⁻³) > SO₄²⁻(5.77 μg·m⁻³) > NO₃⁻(5.11 μg·m⁻³) > Ca²⁺(2.74 μg·m⁻³) > K⁺(2.33 μg·m⁻³) > NH₄⁺(1.74 μg·m⁻³) > F⁻(1.165 μg·m⁻³)。

2.2 PM_{2.5} 对不同饮食大鼠体质量及血糖的影响
PM_{2.5} 协同不同饮食对大鼠体质量及血糖的影

响如图 2 所示。如图 2(a)所示,高脂饮食组大鼠(HFD-CON 和 HFD-PM)的体质量远高于其他 2 组,高碳水化合物饮食组(HCD-CON 和 HCD-PM)略高于正常饮食组(ND-CON 和 ND-PM),说明饮食对于体质量有明显的影响。随着实验的进行,PM_{2.5} 暴露对大鼠的体质量也有一定影响,第 5 周时,正常饮食组和高脂饮食组中,对照组大鼠的体质量高于 PM_{2.5} 暴露组,而高碳水化合物组中对照组呈现下降趋势。口服糖耐量实验结果如图 2(b)所示,可知血糖随时间的变化曲线,曲线呈先上升后下降趋势,且在 30 min 时,各组血糖值达到最高点。从整体来看,3 种饮食对照组(ND-CON、HFD-CON 和 HCD-CON)的血糖值均高于 PM_{2.5} 暴露组(ND-PM、HFD-PM 和 HCD-PM)。上述现象表明,PM_{2.5}

暴露会导致大鼠体质量下降,同时造成大鼠糖耐量水平降低。

2.3 PM_{2.5} 对不同饮食大鼠胰岛素敏感指数的影响

如表 2 所示,对各饮食组大鼠进行组内比较,发现空腹血糖无显著差异;PM_{2.5} 暴露导致 ND 组和 HFD 组的空腹胰岛素水平显著下降;ND 组大鼠的 HOME-IR 和 ISI 指标受 PM_{2.5} 影响差异具有统计学意义。

2.4 PM_{2.5} 对不同饮食大鼠代谢物的影响

为深入探究 PM_{2.5} 对糖脂代谢造成的可能影响,采用非靶标代谢组学技术筛选显著差异代谢物,进而确定靶向通路。采用偏最小二乘鉴别分析(PLS-DA)对各组的代谢物进行鉴别,PM_{2.5} 暴露组与对照组均有明显的区分(图 3)。

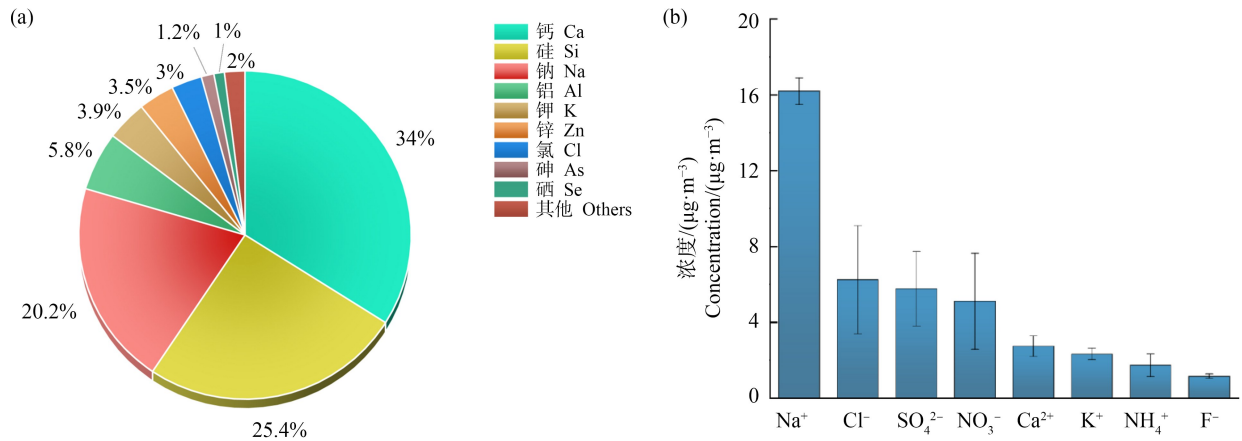


图 1 PM_{2.5} 中无机金属及水溶性离子

Fig. 1 Inorganic metals and water-soluble ions in PM_{2.5}

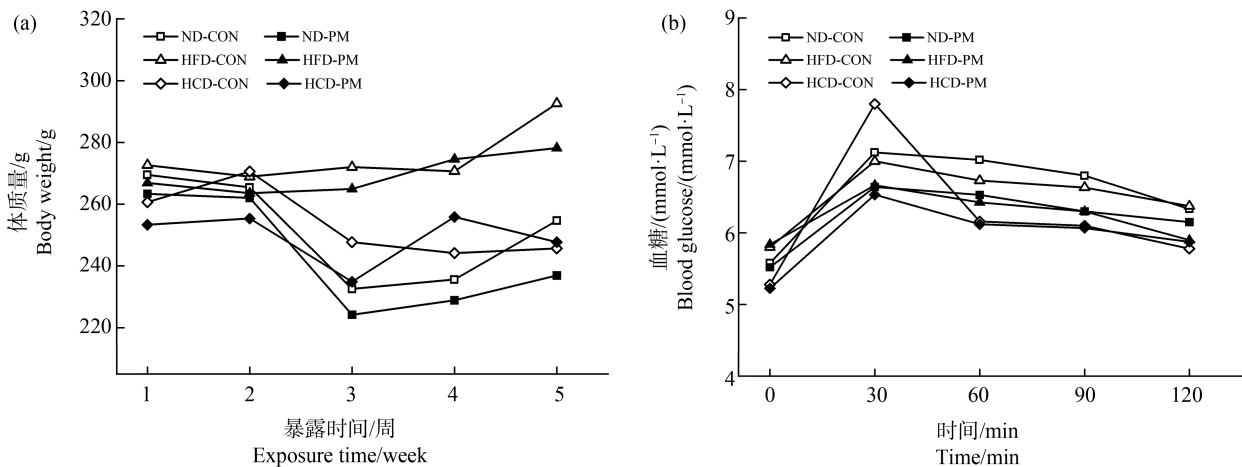


图 2 体质量、糖耐量变化趋势图

Fig. 2 Trend chart of body weight and glucose tolerance

表 2 PM_{2.5} 对不同饮食大鼠 FBG、FINS、HOME-IR、ISI 的影响
Table 2 Effects of PM_{2.5} on FBG, FINS, HOME-IR and ISI in rats with different diets

组别 Groups	FBG	FINS	HOMA-IR	ISI
ND-CON	8.04±1.56	13.84±1.33	4.91±0.86	-4.69±0.18
ND-PM	8.75±1.56	9.59±1.66 [*]	3.73±0.87 [*]	-4.40±0.27 [*]
HFD-CON	8.35±0.93	12.23±0.63	4.56±0.73	-4.62±0.15
HFD-PM	7.99±0.58	10.14±1.53 [*]	3.62±0.72	-4.38±0.19
HCD-CON	6.57±0.75	11.26±0.49	3.29±0.41	-4.30±0.13
HCD-PM	8.20±0.83	11.01±1.64	3.95±0.22	-4.49±0.06

注:FBG 代表空腹血糖,单位为 mmol·L⁻¹,FINS 代表空腹胰岛素,单位为 mU·L⁻¹,HOME-IR 代表稳态模型胰岛素抵抗指数,ISI 代表胰岛素敏感指数;各组数值均为平均值±标准差,n = 5 ~ 8;进行组内比较(ND-CON vs. ND-PM;HFD-CON vs. HFD-PM;HCD-CON vs. HCD-PM);^{*}、^{**} 分别代表 P<0.05、P<0.01。

Note: FBG represents fasting blood glucose, and the unit is mmol·L⁻¹; FINS represents fasting insulin, and the unit is mU·L⁻¹; HOME-IR represents homeostasis model assessment resistance index, and ISI represents insulin sensitivity index; the values of each group are mean±standard deviation, n = 5 ~ 8; within-group comparisons were performed (ND-CON vs. ND-PM; HFD-CON vs. HFD-PM; HCD-CON vs. HCD-PM); ^{*}, ^{**} mean P<0.05, P<0.01 respectively.

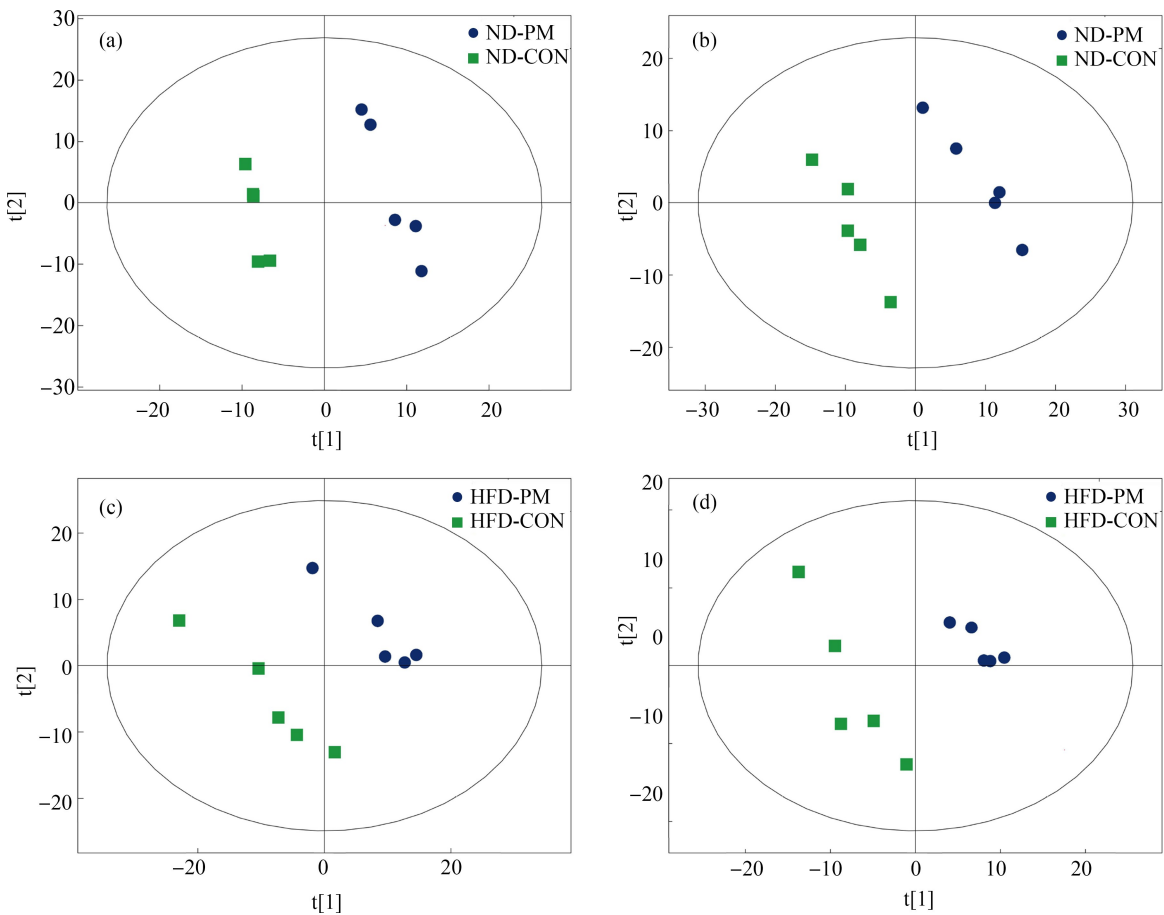


图 3 代谢物的统计检验

注:(a)~(b)正/负离子模式下 ND 组代谢物 PCA-DA 得分图;(c)~(d)正/负离子模式下 HFD 组代谢物 PCA-DA 得分图。

Fig. 3 Statistical test of metabolites

Note: (a)~(b) PCA-DA score plot of ND group metabolites in positive and negative mode; (c)~(d) PCA-DA score plot of HFD group metabolites in positive and negative mode.

PM_{2.5} 诱导 ND 组和 HFD 组大鼠代谢通路的改变如图 4 所示。在正负离子模式下发现 ND 组有 37 个显著差异代谢物,其中 7 个代谢物含量上升,30 个代谢物含量下降;HFD 组共有 20 个显著差异代谢物,19 个代谢物上升,1 个代谢物下降;HCD 组发现了 81 种,其中 67 个代谢物上升,14 个代谢物下降^[15]。基于上述差异代谢物,KEGG 通路富集结果如图 4 所示。ND 组和 HFD 组的富集差异代谢物较多的通路均为氨基糖和核苷酸糖代谢通路;HCD 组的 ABC 转运蛋白通路最为显著,详见笔者所在课题组的前期研究^[15]。

2.5 PM_{2.5} 对不同饮食大鼠肝脏病理变化的影响

肝脏在糖脂代谢过程中发挥重要作用,进一步探究 PM_{2.5} 对肝脏的影响。大鼠的肝脏组织结构改变 HE 染色图如图 5 所示。ND-CON 组结果如图 5(a)所示,肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列,肝细胞索网眼间窦状隙和血窦组织结构基本正常。而 ND-PM 组(图 5(b))与 HFD-CON 组(图 5(c)),部分肝细胞中出现脂质空泡,同时伴有细胞核碎裂、核膜消失等细胞坏死现象。与 HFD-CON 组对应的 HFD-PM 组(图 5(d)),肝细胞内脂质空泡显著增大,出现大量脂质变性特征。高碳水饮食组结果如图 5(e)和图 5(f)所示,HCD-CON 组气管滴注滤膜过滤水溶液,从图 5 中发现少量肝细胞坏死,存在细胞核固缩和细胞核碎裂的现象,HCD-PM 组气管滴注 PM_{2.5},发现肝窦变宽且间隙中充满红细胞,肝组织中出现淤血。

2.6 PM_{2.5} 对不同饮食大鼠生化指标的影响

根据大鼠肝脏组织病理情况,选取 TG、TC 和 CRP 进一步评估相关变化(图 6)。结果表明 ND 和 HFD 饮食组的变化情况类似,PM_{2.5} 暴露组 TG 和 TC 水平均显著高于对照组。然而 PM_{2.5} 与高碳水化合物饮食协同作用时,血脂指标并未升高。CRP 为非特异性炎症标志物,可以反映系统炎症的水平。可以发现正常饮食组内差异不显著性;HFD-PM 组低于 HFD-CON 组;HCD-PM 组显著高于 HCD-CON 组。

3 讨论(Discussion)

PM_{2.5} 暴露导致大鼠体质量先升高后降低,可能是 PM_{2.5} 对大鼠机体的损伤具有累积和滞后效应^[21]。现有研究认为 PM_{2.5} 增强胰岛素抵抗和内脏炎症水平^[23],并且 PM_{2.5} 和 HFD 联合作用可导致糖

耐量异常^[24]。本研究中,PM_{2.5} 暴露导致大鼠的糖耐量有不同程度降低;空腹血糖无显著性差异。可能与 PM_{2.5} 暴露时长有关,8 周的暴露周期不足以对血糖产生显著影响^[25]。此外,ND 组和 HFD 组胰岛素水平显著下降($P<0.05$),Long 等^[26]发现 PM_{2.5} 暴露会导致血浆中胰岛素水平下降,与本文一致。虽然 PM_{2.5} 暴露并未造成血糖出现明显异常,但 KEGG 富集分析显示,氨基糖和核苷酸糖代谢途径中富集的显著差异代谢物最多。在糖代谢的一系列复杂的化学反应中,氨基糖是血糖的转变去路之一,由单糖分子中一个羟基被氨基取代形成。核苷酸糖为核苷二磷酸或核苷一磷酸与不同单糖异头体羟基形成的衍生物,是糖类合成或相互转换时的活化形式。由此说明,PM_{2.5} 暴露对 ND 组和 HFD 组大鼠糖代谢通路有重要的影响。

肝脏作为生物体代谢的主要场所,肝功能直接影响代谢的过程和途径。PM_{2.5} 暴露与肝脏密切相关,引起肝细胞凋亡和巨噬细胞浸润^[27]。Qin 等^[9]认为 HFD 和 PM_{2.5} 暴露的联合干预可导致脂肪酸的积累,进而触发脂类的形成。本文的结果显示,PM_{2.5} 可导致 ND 组和 HFD 组的大鼠肝脏出现脂质空泡,且 HFD 组出现明显的脂质变性。血脂指标进一步证实,TG 和 TC 在 ND 组和 HFD 组显著升高,这一结果表明 PM_{2.5} 能够诱导正常饮食和高脂饮食大鼠肝脏出现脂质变性,且高脂饮食加剧了血脂异常。对于 HCD 组,PM_{2.5} 暴露更倾向于导致大鼠肝脏细胞坏死,甚至出现淤血。为进一步探究该病理改变,选取 CRP 作为炎症标志物,观察 PM_{2.5} 暴露对大鼠机体炎症因子水平的影响。与各组的对照组相比,HCD-PM 组的 CRP 水平显著上升($P<0.01$),而 HFD-PM 组 CRP 显著下降($P<0.05$)。PM_{2.5} 结合高碳水饮食促进了 CRP 的表达,而高脂饮食导致的肥胖可能减轻了机体炎症损伤。综上,PM_{2.5} 暴露对不同饮食大鼠肝脏的影响不同。肝脏作为糖脂代谢的重要器官,PM_{2.5} 诱导糖脂代谢的相关机制仍需进一步研究。

在本研究考虑了多种饮食因素(正常、高脂和高碳水化合物饮食),探究 PM_{2.5} 暴露对糖脂代谢的影响。结果表明,短期的 PM_{2.5} 暴露不足以引起大鼠出现明显的糖耐量异常和胰岛素抵抗,但是对 ND 组和 HFD 组大鼠糖代谢通路有重要影响。ND 和 HFD 的大鼠肝脏血脂指标 TG 和 TC 水平升高,HCD 大鼠机体炎症标志物 CRP 水平升高,PM_{2.5} 对

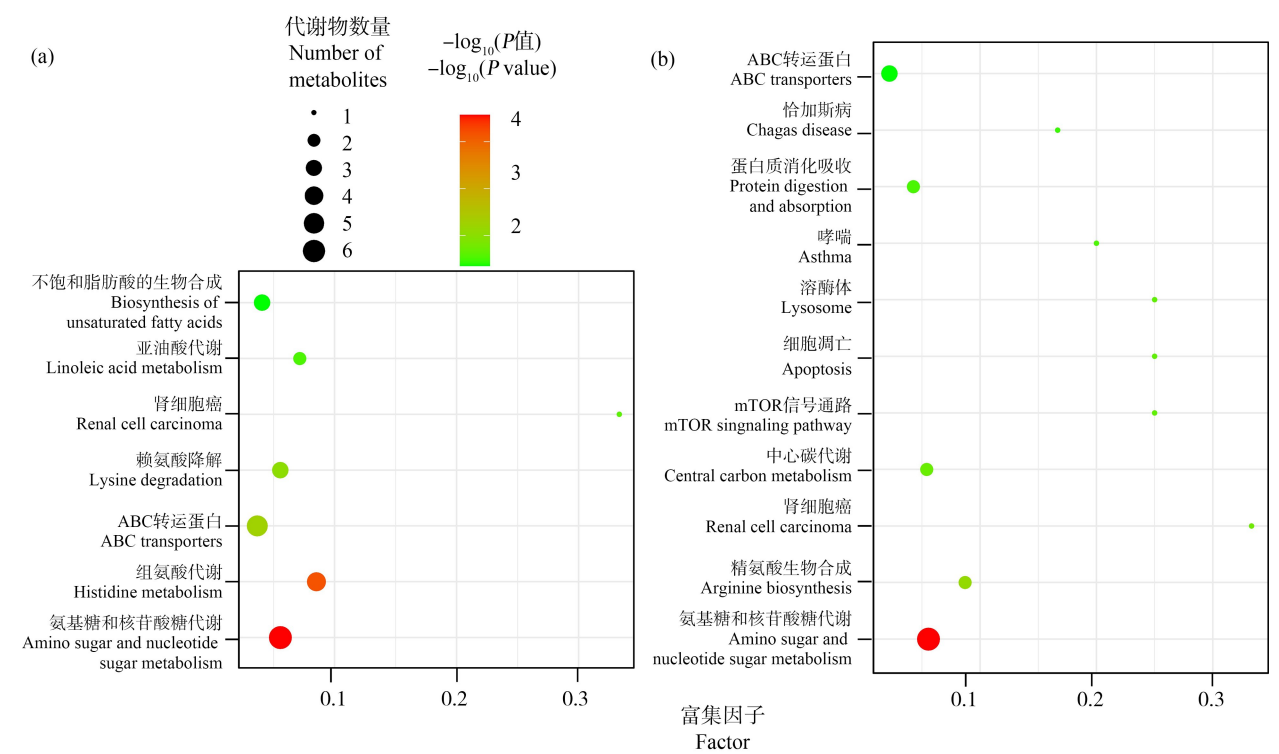


图 4 PM_{2.5} 诱导 ND 组和 HFD 组大鼠代谢通路的改变

Fig. 4 PM_{2.5}-induced changes in metabolic pathways in rats with ND and HFD diets

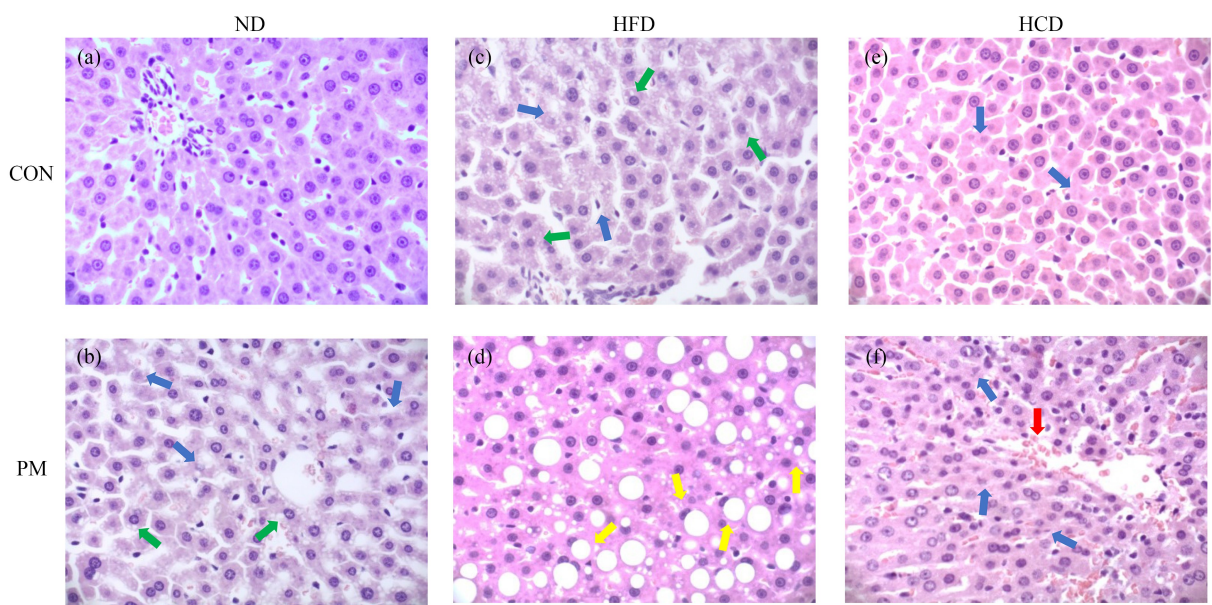


图 5 大鼠肝脏的 HE 染色图片 (×400)

注:(a)~(f)分别代表 ND-CON、ND-PM、HFD-CON、HFD-PM、HCD-CON、HCD-PM 组;蓝色箭头指向细胞核碎裂,肝细胞坏死;
绿色箭头指向脂质空泡,疑似脂肪变性位点;黄色箭头指向脂质变性;红色箭头指向淤血点。

Fig. 5 HE staining of rat liver (×400)

Note: (a) ~ (f) represent ND-CON, ND-PM, HFD-CON, HFD-PM, HCD-CON and HCD-PM groups respectively; the blue arrow points to nuclear fragmentation and necrosis of liver cells; the green arrow points to the lipid vacuole, which is suspected to be the site of steatosis; the yellow arrow points to lipid denaturation; the red arrow points to the congestion point.

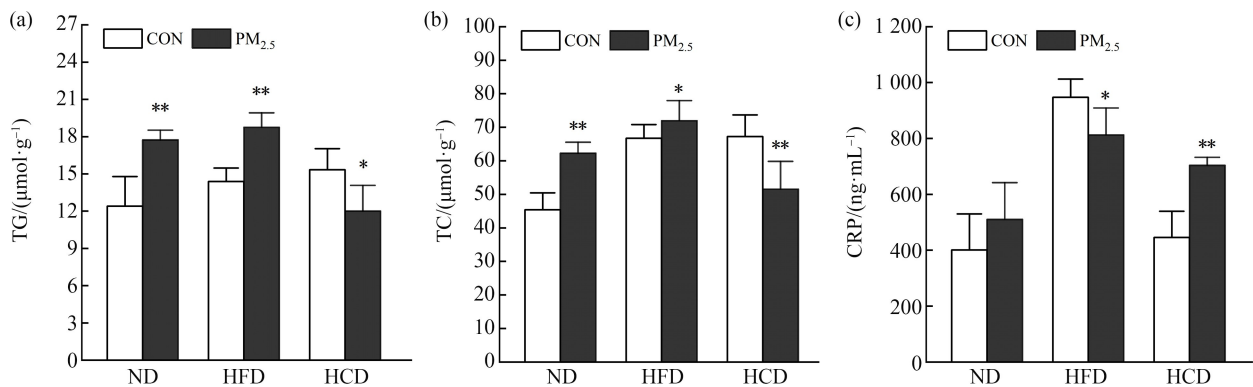


图6 PM_{2.5} 对不同饮食大鼠 TG、TC、CRP 的影响

注: TG 代表甘油三酯, TC 代表总胆固醇, CRP 代表 C-反应蛋白; 与对照组相比, *, ** 分别代表 $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 。

Fig. 6 Effects of PM_{2.5} on TG, TC and CRP in rats with different diets

Note: TG stands for triglyceride, TC stands for total cholesterol, and CRP stands for C-reactive protein; compared with the control group, *, ** represent $P < 0.05$, $P < 0.01$, respectively.

不同饮食大鼠糖脂代谢的影响不同。对于普通民众,在 PM_{2.5} 污染的环境下,个人也许能够通过调节饮食结构来避免一定的健康风险。本研究进一步补充了 PM_{2.5} 健康效应的实验证据,希望能为保护人群健康提供参考。

通信作者简介:苏向辉(1972—),女,博士,主任医师,主要研究方向为环境与健康。

共同通信作者简介:鲁建江(1967—),男,硕士,教授,主要研究方向为环境与健康。

参考文献 (References):

- [1] Rappaport S M, Smith M T. Epidemiology. Environment and disease risks [J]. Science, 2010, 330(6003): 460-461
- [2] 路曼曼, 宋静, 鲁娴娟, 等. PM_{2.5} 经皮肤暴露和气道滴注对小鼠肝脏的不同影响[J]. 化学与生物工程, 2018, 35(12): 14-19
- Lu M M, Song J, Lu X X, et al. Different influences of PM_{2.5} on mouse liver through dermal exposure and intra-tracheal instillation [J]. Chemistry & Bioengineering, 2018, 35(12): 14-19 (in Chinese)
- [3] Liu F F, Chen G B, Huo W Q, et al. Associations between long-term exposure to ambient air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [J]. Environmental Pollution, 2019, 252 (Pt B): 1235-1245
- [4] 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
- Shi W M, Zhao Z H. Review on associations between am-

- bient fine particulate matters and type 2 diabetes mellitus [J]. Journal of Environmental & Occupational Medicine, 2017, 34(7): 653-656 (in Chinese)
- [5] Hao J, Huang K P, Chen C, et al. Polydatin improves glucose and lipid metabolisms in insulin-resistant HepG2 cells through the AMPK pathway [J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2018, 41(6): 891-898
- [6] Sun Q H, Yue P B, Deiliis J A, 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
- [7] Hasslöf H, Molnár P, Andersson E M, et al. Long-term exposure to air pollution and atherosclerosis in the carotid arteries in the Malmö diet and cancer cohort [J]. Environmental Research, 2020, 191: 110095
- [8] Liu F F, Chen G B, Huo W Q, et al. Associations between long-term exposure to ambient air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [J]. Environmental Pollution, 2019, 252 (Pt B): 1235-1245
- [9] Qin X D, Qian Z M, Vaughn M G, et al. Gender-specific differences of interaction between obesity and air pollution on stroke and cardiovascular diseases in Chinese adults from a high pollution range area: A large population based cross sectional study [J]. The Science of the Total Environment, 2015, 529: 243-248
- [10] 杨莹, 王薇薇, 李爱科, 等. 高脂饲料和高碳水化合物饲料对大鼠脂肪代谢的影响[J]. 动物营养学报, 2017, 29(7): 2603-2612
- Yang Y, Wang W W, Li A K, et al. Effects of high fat diet and high carbohydrate diet on fat metabolism of rats [J].

- Chinese Journal of Animal Nutrition, 2017, 29(7): 2603-2612 (in Chinese)
- [11] Zhang J S, Cai L, Gui Z H, et al. Air pollution-associated blood pressure may be modified by diet among children in Guangzhou, China [J]. Journal of Hypertension, 2020, 38(11): 2215-2222
- [12] Chen C, Hayden K M, Kaufman J D, et al. Adherence to a MIND-like dietary pattern, long-term exposure to fine particulate matter air pollution, and MRI-based measures of brain volume: The women's health initiative memory study-MRI [J]. Environmental Health Perspectives, 2021, 129(12): 127008
- [13] Li R, Wang Y X, Chen R C, et al. Ambient fine particulate matter disrupts hepatic circadian oscillation and lipid metabolism in a mouse model [J]. Environmental Pollution, 2020, 262: 114179
- [14] 刘月涛, 胡英还, 秦雪梅. 非靶标代谢组学研究的影响因素分析[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(1): 86-93
Liu Y T, Hu Y H, Qin X M. Analysis of influencing factors in untargeted metabolomics study [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2019, 39(1): 86-93 (in Chinese)
- [15] Liu J H, Su X H, Lu J J, et al. PM_{2.5} induces intestinal damage by affecting gut microbiota and metabolites of rats fed a high-carbohydrate diet [J]. Environmental Pollution, 2021, 279: 116849
- [16] 任慧清, 鲁建江, 宁建英, 等. 石河子市 PM_{2.5} 中重金属污染及健康风险评价[J]. 环境化学, 2020, 39(6): 1716-1725
Ren H Q, Lu J J, Ning J Y, et al. Pollution and health risk assessment of heavy metals in PM_{2.5} of Shihezi City [J]. Environmental Chemistry, 2020, 39(6): 1716-1725 (in Chinese)
- [17] Curbani F, de Oliveira Busato F, do Nascimento M M, et al. Inhale, exhale: Why particulate matter exposure in animal models are so acute? [J]. Environmental Pollution, 2019, 251: 230-237
- [18] Jin X T, Su H L, Ding G B, et al. Exposure to ambient fine particles causes abnormal energy metabolism and ATP decrease in lung tissues [J]. Chemosphere, 2019, 224: 29-38
- [19] Niu J M, Xu G Y, Jiang S, et al. *In vitro* antioxidant activities and anti-diabetic effect of a polysaccharide from *Schisandra sphenanthera* in rats with type 2 diabetes [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2017, 94(Pt A): 154-160
- [20] Rostamkhani F, Zardooz H, Zahediasl S, et al. Comparison of the effects of acute and chronic psychological stress on metabolic features in rats [J]. Journal of Zhejiang University Science B, 2012, 13(11): 904-912
- [21] Chen J D, Lu J J, Ning J Y, et al. Pollution characteristics, sources, and risk assessment of heavy metals and perfluorinated compounds in PM_{2.5} in the major industrial city of northern Xinjiang, China [J]. Air Quality, Atmosphere & Health, 2019, 12(8): 909-918
- [22] Longhin E, Holme J A, Gutzkow K B, et al. Cell cycle alterations induced by urban PM_{2.5} in bronchial epithelial cells: Characterization of the process and possible mechanisms involved [J]. Particle and Fibre Toxicology, 2013, 10: 63
- [23] Goettems-Fiorin P B, Grochanke B S, Baldissera F G, et al. Fine particulate matter potentiates type 2 diabetes development in high-fat diet-treated mice: Stress response and extracellular to intracellular HSP70 ratio analysis [J]. Journal of Physiology and Biochemistry, 2016, 72(4): 643-656
- [24] 刘超, 王新茹, 卞晶晶, 等. 高脂饮食及实时 PM_{2.5} 联合暴露对孕哺期大鼠糖脂代谢的影响[J]. 环境与健康杂志, 2020, 37(3): 222-227, 283
Liu C, Wang X R, Bian J J, et al. Effects of high-fat diet and real-time PM_{2.5} inhalation in combination on glucose and lipid metabolism in rats in pregnancy and lactation [J]. Journal of Environment and Health, 2020, 37(3): 222-227, 283 (in Chinese)
- [25] Costa Beber L C, da Silva M O A F, dos Santos A B, et al. The association of subchronic exposure to low concentration of PM_{2.5} and high-fat diet potentiates glucose intolerance development, by impairing adipose tissue antioxidant defense and eHSP72 levels [J]. Environmental Science and Pollution Research International, 2020, 27(25): 32006-32016
- [26] Long M H, Zhang C, Xu D Q, et al. PM_{2.5} aggravates diabetes via the systemically activated IL-6-mediated STAT3/SOCS3 pathway in rats' liver [J]. Environmental Pollution, 2020, 256: 113342
- [27] Li W Y, Dorans K S, Wilker E H, et al. Residential proximity to major roadways, fine particulate matter, and hepatic steatosis: The framingham heart study [J]. American Journal of Epidemiology, 2017, 186(7): 857-865 ◆