508残障人士无障碍阅读–本文有HTML支持代码 https://doi.org/10.1289/EHP5630-zh.

饮食中的叶酸、砷代谢和胰岛素抵抗之间的复杂关系

Silke Schmidt

https://doi.org/10.1289/EHP5630-zh

据信，全球超过 1.44 亿人饮用水中的无机砷（iAs）浓度超过了世界卫生组织 10 ppb 的标准。[1] 饮用高含量的 iAs（高于 100 ppb）水与许多人类不良健康结局有关联，[2] 包括糖尿病。[3,4] 最近发表在《环境与健康展望》（*Environmental Health Perspectives*）上的一项研究[5] 强调了 iAs 与糖尿病之间潜在的复杂性：研究人员报告说，在某些情况下，饮食中的叶酸可能会修改小鼠的iAs新陈代谢和糖尿病相关的结局。

之前的研究和已知的生化过程推动了动物实验。一些研究表明，iAs 的代谢方式可能会影响相关的健康结局，包括2型糖尿病。[6,7,8] 一些有关补充叶酸可能提高人类 iAs 代谢效率的最初证据[9] 来自孟加拉国，该国暴露于砷污染的饮用水情况比美国更为普遍。

在人类和一些动物物种中，iAs 通过多个甲基化步骤进行代谢。合成这些反应的重要甲基供体需要叶酸，这是一种必需的微量营养素。[10,11] 砷（+3氧化态）甲基转移酶 (AS3MT) 催化 iAs 甲基化。[12] “因为我们想测试叶酸对iAs代谢效率的影响是否不同，所以我们使用了野生型和*As3mt*基因敲除小鼠，以降低 iAS 的解毒能力，“国家毒理学项目 (National Toxicology Program) 博士后、本研究的第一作者 Madelyn Huang 说。“我们还比较了低脂饮食和高脂饮食的雄性和雌性动物中，同等的 iAs 暴露情况。”

在他们的研究设计中，研究人员改变了4个因素：遗传背景（野生型 vs. 敲除型）、叶酸摄入量（0.2 mg/kg vs. 10 mg/kg）、饮用水中的 iAs （0 ppb vs. 100 ppb）以及饮食脂肪含量。为了最小化饮食中的 iAs，小鼠

饮用水中潜在不安全的 iAs 暴露是全球超过 1.44 亿人需要面临的一个问题。孟加拉国、印度、美国和中国被认为是暴露在浓度超过世界卫生组织标准 10 ppb 以上人数最多的国家。[1] 在这些国家和其他国家的部分地区，饮用水 iAs 含量远远超过了这一标准。Image: © iStockphoto/Tarzan9280.

接受了纯化的低脂饮食。24 周后，所有的动物都被转换为高脂饮食，以观察增肥的代谢应激是否会改变 iAs 和叶酸的单独和联合作用。

与该团队之前的研究一致，[13] 排除iAs暴露情况下，*As3mt* 敲除小鼠比野生型小鼠更有可能变胖并产生胰岛素抵抗。这项研究还得出了2个新发现："只有肥胖和叶酸缺乏的野生型小鼠，无论雄性还是雌性，暴露在砷环境下才会产生胰岛素抵抗，"研究负责人、北卡罗来纳大学教堂山分校 (University of North Carolina at Chapel Hill) 营养学教授 Miroslav Stýblo 说。"但是在雄性和雌性小鼠中高叶酸的摄入挽救了这种表型[即逆转胰岛素抵抗]，只有雌性小鼠的 iAs 代谢被修改了。"

这些性别效应值得研究，芝加哥大学公共卫生科学副教授 Brandon Pierce（没有参与这项研究）表示。"在之前的人类研究中，我们已经观察到与砷代谢和砷相关疾病风险相关的性别差异，但这些差异的原因还不清楚，"他说。

Pierce 和他的同事正在孟加拉国进行一些人体研究。尽管这些研究只包括了一小部分肥胖个体，但他们提供的证据表明饮食可能修改砷诱发的皮肤损伤的风险。[14] Pierce 说，这一发现与本研究的结果一致，表明 iAs 暴露与饮食因素之间存在潜在的相互作用。

哥伦比亚大学环境健康科学教授 Ana Navas-Acien（没有参与这项研究）指出了该研究与其他研究的相似之处。"在我们人口中，[15] 坤暴露、低叶酸摄入和高脂饮食共同作用增加了患糖尿病的风险。"她说。"我认为[新的]研究最重要的发现之一是，几乎所有条件下，*As3mt* 基因敲除的小鼠都更肥胖。这表明人类 AS3MT 可能在脂肪积累中发挥重要作用。"

尽管叶酸可能通过 iAs 代谢影响胰岛素抵抗，但 Stýblo 指出不能排除其他机制。"叶酸可能具有更大的全身性效应，可能涉及葡萄糖代谢相关的基因在 DNA 甲基化模式中的改变。"他说。"需要更多的研究来了解 iAs 和叶酸在糖尿病和其他代谢性疾病发展中的作用。"

Silke Schmidt，博士，居住在威斯康辛州麦迪逊市，撰写关于科学、健康和环境的文章。

References

1. Ravenscroft P, Brammer H, Richards K. 2009. Synthesis, Conclusions and Recommendations. In: *Arsenic Pollution: A Global Synthesis*. West Sussex, UK: John Wiley & Sons, pp. 492–527, https://doi.org/10.1002/9781444308785.
2. Kuo CC, Moon KA, Wang SL, Silbergeld E, Navas-Acien A. 2017. The association of arsenic metabolism with cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a systematic review of the epidemiological evidence. Environ Health Perspect 125(8):087001, PMID: 28796632, https://doi.org/10.1289/EHP577.
3. Sung TC, Huang JW, Guo HR. 2015. Association between arsenic exposure and diabetes: a meta-analysis. Biomed Res Int 2015:368087, PMID: 26000288, https://doi.org/10.1155/2015/368087.
4. Maull EA, Ahsan H, Edwards J, Longnecker MP, Navas-Acien A, Pi J, et al. 2012. Evaluation of the association between arsenic and diabetes: a National Toxicology Program workshop review. Environ Health Perspect 120(12):1658–1670, PMID: 22889723, https://doi.org/10.1289/ehp.1104579.
5. Huang MC, Douillet C, Dover EN, Zhang C, Beck R, Tejan-Sie A, et al. 2018. Metabolic phenotype of wild-type and *As3mt*-knockout C57BL/6J mice exposed to inorganic arsenic: the role of dietary fat and folate intake. Environ Health Perspect 126(12):127003, PMID: 30675811, https://doi.org/10.1289/EHP3951.
6. Antonelli R, Shao K, Thomas DJ, Sams R, Cowden J. 2014. *AS3MT, GSTO*, and *PNP* polymorphisms: impact on arsenic methylation and implications for disease susceptibility. Environ Res 132:156–167, PMID: 24792412, https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.012.
7. Hall MN, Gamble MV. 2012. Nutritional manipulation of one-carbon metabolism: effects on arsenic methylation and toxicity. J Toxicol 2012:595307, PMID: 22523489, https://doi.org/10.1155/2012/595307.
8. Castriota F, Acevedo J, Ferreccio C, Smith AH, Liaw J, Smith MT, et al. 2018. Obesity and increased susceptibility to arsenic-related type 2 diabetes in Northern Chile. Environ Res 167:248–254, PMID: 30059859, https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.07.022.
9. Gamble MV, Liu X, Ahsan H, Pilsner JR, Ilievski V, Slavkovich V, et al. 2006. Folate and arsenic metabolism: a double-blind, placebo-controlled folic acid–supplementation trial in Bangladesh. Am J Clin Nutr 84(5):1093–1101, PMID: 17093162, https://doi.org/10.1093/ajcn/84.5.1093.
10. Selhub J. 1999. Homocysteine metabolism. Annu Rev Nutr 19(1):217–246, PMID: 10448523, https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.19.1.217.
11. Thomas DJ, Stýblo M, Lin S. 2001. The cellular metabolism and systemic toxicity of arsenic. Toxicol Appl Pharmacol 176(2):127–144, PMID: 11601889, https://doi.org/10.1006/taap.2001.9258.
12. Thomas DJ, Li J, Waters SB, Xing W, Adair BM, Drobna Z, et al. 2007. Arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase and the methylation of arsenicals. Exp Biol Med (Maywood) 232(1):3–13, PMID: 17202581, https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp250.
13. Douillet C, Huang MC, Saunders RJ, Dover EN, Zhang C, Stýblo M. 2017. Knockout of arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase is associated with adverse metabolic phenotype in mice: the role of sex and arsenic exposure. Arch Toxicol 7:2617–2627, PMID: 27847981, https://doi.org/10.1007/s00204-016-1890-9.
14. Pierce BL, Argos M, Chen Y, Melkonian S, Parvez F, Islam T, et al. 2011. Arsenic exposure, dietary patterns, and skin lesion risk in Bangladesh: a prospective study. Am J Epidemiol 173(3):345–354, PMID: 21178101, https://doi.org/10.1093/aje/kwq366.
15. Grau-Perez M, Kuo C-C, Gribble MO, Balakrishnan P, Jones Spratlen M, Vaidya D, et al. 2017. Association of low-moderate arsenic exposure and arsenic metabolism with incident diabetes and insulin resistance in the Strong Heart Family Study. Environ Health Perspect 125(12):127004, PMID: 29373862, https://doi.org/10.1289/EHP2566.