

肥胖因子三丁基锡影响细胞代谢功能的研究进展

赵啸宇¹ 朱琼² 恽朝晖¹ 王晓蓉¹ 季林丹^{3,4*} 徐进^{1,4*}

(¹宁波大学医学院预防医学系, 宁波 315211; ²宁波大学医学院附属鄞州医院, 宁波 315040;

³宁波大学医学院生物化学与分子生物学系, 宁波 315211; ⁴浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211)

摘要 肥胖是诸多心、脑血管疾病和代谢性疾病的危险因素。近年来随着全球肥胖人数的快速增加, 肥胖现已成为重要的公共卫生问题之一。肥胖除了与遗传、能量摄入过量、缺乏运动等因素有关外, 许多环境内分泌干扰物在肥胖发生的过程中也起了重要的作用。在诸多的内分泌干扰物中, 三丁基锡是最早被认定为属于肥胖因子(obesogen)范畴的一种化合物, 它能够通过促进脂肪堆积、干扰激素分泌等途径导致肥胖的发生。该文对三丁基锡干扰细胞代谢, 促进肥胖发生的主要方式及机制进行综述。

关键词 三丁基锡; 内分泌干扰物; 代谢异常; 肥胖

Research Progress on the Effect of Tributyltin on Cell Metabolism

ZHAO Xiaoyu¹, ZHU Qiong², YUN Zhaohui¹, WANG Xiaorong¹, JI Lindan^{3,4*}, XU Jin^{1,4*}

(¹Department of Preventive Medicine, Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China;

²Department of Pediatrics, Yinzhou Hospital, Medical School of Ningbo University, Ningbo 315040, China;

³Department of Biochemistry and Molecular Biology, Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China;

⁴Zhejiang Key Laboratory of Pathophysiology, Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract Obesity is a risk factor for many cardiovascular, cerebrovascular, and metabolic diseases. With the rapid increase of obesity in recent years it has been one of the critical public health issues in the world. In addition to genetic factors, excessive energy intake, lack of exercise and other factors, many environmental endocrine disruptors may also play important roles in obesity. Among these environmental endocrine disruptors, tributyltin is one of the earliest known compounds belonging to the category of obesogen, since it can cause obesity by promoting fat accumulation and interfering with hormone secretion. This review summarizes the recent studies on the mechanisms of tributyltin interferes with cellular metabolism and promotes obesity.

Keywords tributyltin; endocrine disruptor; metabolic abnormality; obesity

肥胖已经成为当今全球主要的公共卫生问题之一, 世界卫生组织的数据显示, 在2016年, 全球18岁及以上的成年人中逾19亿人超重, 其中超过6.5亿人为肥胖, 分别占世界总人口的39%和13%, 而且自1975年以来, 世界肥胖人数已增长近3倍^[1-2]。肥胖不

仅会危害个人健康, 也增加了整个社会的疾病负担, 因此, 展开对肥胖的病因学研究刻不容缓。

1 肥胖因子

肥胖的发生是多种因素共同作用的结果, 遗传、

收稿日期: 2019-11-26 接受日期: 2020-07-06

浙江省公益技术应用研究项目(批准号: 2017C33151、LGF20H260009)和浙江省医药卫生科技计划(批准号: 2019KY648)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0574-87609951, E-mail: jilindan@nbu.edu.cn; Tel: 0574-87609603, E-mail: xujin1@nbu.edu.cn

Received: November 26, 2019 Accepted: July 6, 2020

This work was supported by the Applied Research Project on Nonprofit Technology of Zhejiang Province (Grant No.2017C33151, LGF20H260009), and Zhejiang Medical and Health Science and Technology Program (Grant No.2019KY648)

*Corresponding authors. Tel: +86-574-87609951, E-mail: jilindan@nbu.edu.cn; Tel: +86-574-87609603, E-mail: xujin1@nbu.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5343>

过量碳水化合物和脂肪摄入、缺乏运动、激素和药物的使用以及环境污染等都会导致肥胖的发生。近年来, 研究者们发现, 许多自然存在或是人为合成的化学物与肥胖发生之间存在关联, 因此有学者提出肥胖因子(obesogen)的概念^[3]。肥胖因子是一类能够影响机体正常脂代谢, 导致脂肪细胞异常分化, 脂肪异常积聚的环境内分泌干扰物(endocrine disrupting chemicals, EDCs)^[1]。许多人造的化学污染物, 如双酚A(bisphenol A, BPA)、邻苯二甲酸盐(phthalates)、多氯联苯(polychlorinated biphenyls, PCBs)、除草剂阿特拉津(atrazine)、合成雌激素己烯雌酚(diethylstilbestrol)、有机磷和多氯和多溴农药、阻燃剂和抗生素及香烟燃烧产生的一些化学物等都被认为具有肥胖因子的活性^[1,4]。

最早肥胖因子假说的提出是为了描述当时研究者发现的环境污染物与肥胖及代谢综合征之间的联系^[4]。根据对多种肥胖因子展开的研究发现, 其致肥胖作用的机制与其破坏机体内分泌功能和代谢平衡的能力是分不开的, 肥胖因子可通过激活核受体通路、表观遗传调控、组蛋白修饰等机制来发挥作用^[1]。例如同时给予过量的食物和邻苯二甲酸二乙酯(diethylhexyl phthalate, DEHP)的斑马鱼与正常喂养的斑马鱼相比, 其体质量及肝脏、性腺指数均有上升, 胃肠道上皮细胞中与许多脂质代谢、肠道功能和免疫系统功能相关的基因表达发生变化, 其中多条信号通路都受过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α)的转录调控, 这表明DEHP致肥胖的作用可能与其有关^[5], 另有研究发现, DEHP的代谢产物邻苯二甲酸单乙基己酯(monoethylhexyl phthalate, MEHP)能够与所有3种PPAR相互作用^[6]。同时, 给予高脂食物和多氯联苯153的雄性C57BL6/J小鼠相比于单纯高脂喂养的小鼠, 可以观察到其内脏脂肪重量的增加、肝脂肪变性的发生, 肝细胞中与脂质合成相关的基因表达上升, 脂质 β -氧化相关基因表达下降, 但在正常饮食的小鼠中, 多氯联苯153基本没有表现出作用, 说明其致肥胖作用与高脂摄入有关^[7]。肥胖因子可以通过增加脂肪的合成、促进脂肪的蓄积及降低脂肪代谢等作用发挥其致肥胖作用, 有的肥胖因子的作用还与饮食有关, 可见肥胖因子的具体作用机制还是很复杂的。

2 三丁基锡

三丁基锡(tributyltin, TBT)是一类重要的有机

锡类化合物, 因其独特的理化性质, 曾被广泛应用于工业领域, 如船体涂料、木材防腐剂、造纸业和酿酒业的杀菌剂等^[8-9]。随着三丁基锡的广泛使用, 其对于海洋生物的危害逐渐显现出来, 其对肝脏、神经系统、生殖系统、免疫系统等均有毒性作用^[10-13]。三丁基锡可能是人为释放进入环境中的毒性最强的化合物之一, 在水中浓度达到微克每升的水平时就会导致许多海洋生物的死亡^[8]。三丁基锡进入水体后, 能够在水生生物体内富集, 当组织中浓度达到10~100 ng/g时便会引起贝类等内分泌紊乱, 甚至导致性畸变^[8]。*Hexaplex trunculus*和*Bolinus brandaris* 2种腹足类生物在暴露于浓度为50 ng/L的三丁基锡两个月后, 出现了睾酮、雌二酮水平的变化和性畸变^[14]。三丁基锡对哺乳动物同样具有生殖毒性, 能够引起雌性大鼠生殖道损伤、卵泡发育异常和发情周期的改变^[15]。三丁基锡进入水环境后, 可通过食物链逐级富集, 最后进入人体, 进而对人体造成危害。三丁基锡具有视黄素X受体(retinoid X receptors, RXRs)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的受体激动活性^[3,16]。三丁基锡也可以通过引起正常细胞的凋亡来发挥其毒性作用^[17-18]。因此, 自上世纪80年代开始, 许多国家开始陆续限制或禁止三丁基锡的使用。国际海事组织于2008年1月1日开始在全球范围内禁止在船体涂料中使用三丁基锡^[8]。三丁基锡在进入水体环境后, 降解缓慢, 而在水底沉积物中的半衰期更长, 可达数十年之久^[19], 其降解产物二丁基锡和一丁基锡也同样具有明显的毒性效应。

近期的许多研究发现, 三丁基锡除了具有上述的广泛毒性作用外, 还能引起机体内脂肪的积聚, 导致肥胖的发生, 因此, 三丁基锡是最早被定义为肥胖因子的化合物。BLUMBERG和GRUN^[20]在研究中发现, 三丁基锡能够通过其作为RXRs-PPAR γ 配体的作用干扰小鼠的脂代谢过程, 引起肝脏、睾丸和脂肪组织中脂肪的积聚。在三丁基锡对腹足类生物和大鼠的生殖毒性研究中, 除了性畸变和生殖功能的损伤外, 也可以观察到卵巢等器官周围脂肪组织的增加^[14,15]。因此, 对三丁基锡诱导脂肪积聚的机制研究具有重要的意义。

3 三丁基锡影响细胞脂代谢

三丁基锡作为典型的环境肥胖因子, 许多体内外研究均发现, 长期低剂量的三丁基锡暴露能够引

起细胞内脂肪蓄积和脂肪细胞数量增加,导致个体质量上升^[21-24]。

3.1 三丁基锡通过RXR-PPAR γ 受体通路影响细胞脂代谢

三丁基锡作为RXRs和PPAR γ 的异源二聚体的配体,可以通过其受体激动活性发挥致肥胖作用。PPARs是机体内调节脂肪细胞分化和脂肪生成的重要转录因子,存在 α 、 β 、 γ 这3种亚型^[25]。PPAR γ 在机体各类细胞中广泛存在,其对脂肪细胞的分化和脂肪的生成起正调控作用。在脂肪细胞中,PPAR γ 主要通过与RXR结合形成二聚体复合物发挥调控作用。在对海洋动物*Brachionus koreanus*的研究中发现,*B. koreanus*暴露于1 ng/L的TBT后出现了中性脂质蓄积,饱和脂肪酸含量显著增加,同时RXR和脂质代谢相关基因的转录水平也显著上升,RXR对三丁基锡的反向激活分析也表明,三丁基锡具有对RXR的激动活性^[26]。在一项应用多终点分析方法评价60种具有PPAR γ 配体活性的化合物对人源脂肪干细胞分化和脂肪生成的影响的研究中,三丁基锡得到7分(最高为8分),这一研究结果也说明,其能够诱导机体的脂肪生成过程,诱发肥胖^[27]。在三丁基锡暴露的雌性大鼠和脂肪前体3T3-L1细胞中,脂肪细胞的分化和脂肪的合成蓄积也都伴随着PPAR γ 表达量的增加而增加^[28-29]。

3.2 三丁基锡通过干扰激素分泌影响细胞脂代谢

在雌性动物中,卵巢颗粒细胞分泌的雌激素,通过雌激素核受体(estrogen receptor, ER)介导其在机体的脂代谢中起着重要的调节作用。在*FSH-R*敲除的小鼠模型(*FSH-R*缺乏会导致严重的卵巢发育不全,进而导致慢性雌激素缺乏)中,雌激素缺乏所导致的脂肪的堆积可以通过补充雌激素得到逆转^[30],这证明雌激素具有调控脂肪合成和代谢的能力。成年雌性大鼠暴露于三丁基锡后,可以观察到其体质量的增加,肝脏、卵巢、乳腺等器官和组织中出现脂肪的蓄积,同时表现出发情周期和卵巢卵泡发育、性激素水平、类固醇酶调节的异常^[28,31-32]。另有研究显示,雌性大鼠在三丁基锡暴露后,器官中都出现了脂质的蓄积,肝脏和卵巢中ER α 的表达量也均有下降^[26-27]。

甲状腺激素在哺乳动物的生长发育和物质代谢等方面起着至关重要的作用^[33-34]。幼年期大鼠长期暴露于0.025 mg/kg/天剂量的三丁基锡后,可以观

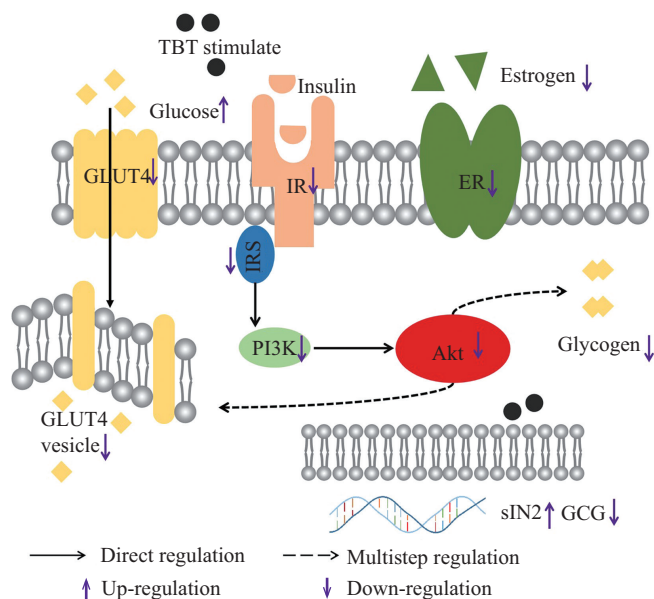
察到大鼠的食物消耗和体质量均有增加,同时在高浓度组中,血清甲状腺激素水平降低^[35]。成年雌性大鼠在暴露于三丁基锡40天后,与对照组相比,血清中T4水平下降,其甲状腺滤泡细胞呈空泡状,滤泡增生肥大^[36]。1 000 ng/kg/天的TBT染毒组大鼠甲状腺上皮高度增生,甲状腺滤泡和胶体面积减少^[36]。以上研究证实了三丁基锡能够干扰甲状腺激素的分泌,并由此发挥促肥胖作用。三丁基锡能够通过下丘脑-垂体-甲状腺轴(hypothalamus-pituitary-thyroid axis, HPT)发挥干扰甲状腺素的正常分泌的作用,大鼠暴露于三丁基锡后,在高浓度组大鼠的甲状腺中观察到1型脱碘酶(type 1 iodothyronine deiodinase, Dio1)的mRNA表达水平增加,低浓度组中大鼠血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平升高,大鼠下丘脑中促甲状腺素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH)的mRNA表达降低,说明三丁基锡的暴露能够破坏HPT轴对甲状腺的分泌和代谢的调节功能^[36]。

4 三丁基锡影响细胞糖代谢

三丁基锡除了能够干扰正常的脂代谢,促进肥胖发生,也有研究显示其同样能够通过影响机体的糖代谢能力(图1),诱发肥胖,并导致机体糖耐量下降,最终引起II型糖尿病^[37-38]。

4.1 三丁基锡影响糖代谢相关激素的分泌

胰岛分泌的胰岛素、胰高血糖素是机体糖代谢调节的最重要方式。此外,脂肪组织分泌的脂联素也能在糖代谢调控中发挥作用。有研究显示,小鼠长期暴露于三丁基锡下,其血清胰岛素和脂联素水平上升,胰高血糖素水平下降,胰岛 α 和 β 细胞均受损伤^[21,39-40]。在其中一项研究中,脱离三丁基锡暴露一段时间后,小鼠胰岛素水平有一定程度的恢复,但胰高血糖素依然下降明显,脂联素水平则出现了下降^[21]。在另一项研究中,胰岛 β 细胞在暴露于三丁基锡时,细胞出现了氧化应激反应,胰岛素分泌也有增加^[40]。在这两项研究中,均观察到了实验动物血糖水平的上升^[21,40],这说明三丁基锡暴露导致了机体外周组织出现胰岛素抵抗,机体为了维持葡萄糖稳态,激素分泌发生代偿性的改变。在胰岛 β 细胞暴露于三丁基锡的同时,给予抗雌激素化合物ICI182780、抗氧化剂*N*-乙酰半胱氨酸能够逆转胰岛素分泌的增加^[40],说明三丁基锡也能直接作用于胰岛 β 细胞。在



TBT能够通过影响细胞摄入葡萄糖、分泌激素和受体蛋白等多条途径引起糖耐量改变最终引起糖尿病。胰岛 β 细胞在TBT的刺激下会代偿性分泌更多的胰岛素,但如果刺激长期存在,最终因胰岛 β 细胞损伤,胰岛素的分泌也会减少。

TBT can cause glucose tolerance and diabetes by influencing glucose intake, hormone secretion and receptor protein. The pancreatic β cells secrete more insulin competitively under the stimulation of TBT, but if the stimulation exists for a long time, the insulin secretion will reduce finally due to the damage of pancreatic β cells.

图1 TBT影响细胞糖代谢机制图

Fig.1 Effect of TBT on cellular glucose metabolism

对胰岛细胞基因表达水平的研究中发现,胰腺胰岛素基因(*sIN2*)转录上调,胰高血糖素(glucagon, *GCG*)基因转录下调,这也与血清中激素水平变化的趋势一致^[39]。实验小鼠在脱离了暴露环境后,激素水平未能恢复至正常水平^[21],说明三丁基锡的暴露能够对机体正常的激素分泌造成不可逆的损害,会增加个体患糖尿病的风险。

有研究认为,雌激素在血糖稳态中也起着重要作用,17 β -雌二醇(17 β -estradiol, E2)与维持正常的胰岛素敏感性有关,并通过调节膜去极化、Ca²⁺流入和胰岛素分泌发挥对胰岛 β 细胞的调控功能,高于或低于生理范围的E2水平可促进胰岛素抵抗和II型糖尿病的发生^[28,41-42]。同时,雌激素受体ER α 也是调控细胞糖代谢的关键分子^[41]。上述研究中抗雌激素化合物能够拮抗三丁基锡刺激胰岛素的分泌,证明了雌激素对于胰岛细胞的保护作用^[40]。而在另一项研究中,研究者发现,胰岛细胞和多个外周组织细胞中存在ER α 。在长时间的三丁基锡暴露下,细胞中ER α 的表达量下降,同时观察到了胰岛细胞的凋亡和胰岛素分泌的减少^[42]。

4.2 三丁基锡干扰膜蛋白转运葡萄糖

机体对葡萄糖的代谢能力主要取决于细胞摄

取葡萄糖的能力。大多数哺乳动物细胞通过葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)家族成员所介导的异化扩散过程摄取葡萄糖。目前,已发现可在人体内表达的GLUT蛋白有14种,除转运葡萄糖的功能以外,转运蛋白的底物还包括果糖、肌醇和尿酸盐等^[43]。在已知的GLUT蛋白中, GLUT1、GLUT2、GLUT3和GLUT4主要参与细胞摄取葡萄糖的过程,参与维持细胞和机体的葡萄糖稳态^[21,43]。有研究发现,小鼠长期、低剂量暴露于三丁基锡即可引起骨骼肌细胞GLUT4蛋白表达量的明显下降^[21]。GLUT4是一种独特的葡萄糖转运蛋白亚型,大多分布在细胞内,在胰岛素和细胞运动刺激下通过结合到细胞膜上,膜内翻形成囊泡将葡萄糖运输至胞内。GLUT4的表达和作用背后的调控机制非常复杂,同时它和外周细胞发生的胰岛素抵抗也有关联^[21,43]。在另一项研究中,也观察到三丁基锡的暴露会导致睾丸支持细胞中GLUT1表达量的降低,细胞葡萄糖摄入量减少^[44]。GLUTs表达量的下降说明, TBT暴露能够影响外周细胞摄取葡萄糖的能力,也提示了TBT对细胞胰岛素信号通路的损伤作用。

在细胞摄取葡萄糖的过程中,胰岛素分子通过结合细胞膜上的胰岛素受体(insulin receptor, IR)来

发挥调控功能。细胞无法在胰岛素的调控作用下正常摄取葡萄糖,则说明细胞糖代谢功能受损,出现了胰岛素抵抗的现象。胰岛素抵抗的出现表明个体患糖尿病的风险上升,也是糖尿病发生的必经途径^[45]。小鼠在经过长期的TBT暴露后,肝脏和骨骼肌细胞中IR,具有调控活性的p-IR以及其下游的胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, IRS1)、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, 又被称作Akt)的表达量均有下降,IR-IRS-PI3K-Akt-GLUT4是胰岛素调控细胞糖代谢的重要通路^[46-47]。在恢复到非暴露的条件之后,小鼠骨骼肌中IR的表达量无法恢复至正常的表达水平,这说明对IR及其下游信号通路的作用也是三丁基锡干扰细胞正常糖代谢,诱发胰岛素抵抗和糖尿病发生的一条重要途径^[21]。

5 展望

尽管三丁基锡已被禁止在船体涂料中使用,但其在工业领域依旧使用量巨大,此外由于三丁基锡在环境中不易被完全降解,且其降解产物也有类似毒性,因此,会长期对水体生态和人类健康构成巨大的威胁。三丁基锡作为最具代表性的肥胖因子之一,仅需纳克级的浓度即可发挥内分泌干扰作用。因此,对三丁基锡致肥胖作用及其机制的研究能够为其污染和危害的防治提供重要依据。本文对近些年对三丁基锡致肥胖作用的研究进展进行了综述,具体的机制包括三丁基锡的RXR-PPAR γ 激动活性、干扰多种激素的分泌和膜蛋白转运葡萄糖等方面的作用。但是三丁基锡的毒性作用机制非常复杂,诱导脂肪堆积和代谢紊乱的信号通路远远不止这些,因此,对三丁基锡的内分泌和代谢干扰作用的研究仍有待深入进行。

参考文献 (References)

- [1] HEINDEL J J, NEWBOLD R, SCHUG T T. Endocrine disruptors and obesity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(11): 653-61.
- [2] World Health Organization 2019. Available from: <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- [3] GRÜN F, BLUMBERG B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling [J]. *Endocrinol*, 2006, 147(6): s50-5.
- [4] GRÜN F. The obesogen tributyltin [J]. *Vitam Horm*, 2014, 94: 277-325.
- [5] BUERGER A N, SCHMIDT J, CHASE A, et al. Examining the responses of the zebrafish (*Danio rerio*) gastrointestinal system to the suspected obesogen diethylhexyl phthalate [J]. *Environ Pollut*, 2019, 245: 1086-94.
- [6] 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): 43-8.
- [7] WAHLANG B, FALKNER K C, GREGORY B, et al. Polychlorinated biphenyl 153 is a diet-dependent obesogen that worsens nonalcoholic fatty liver disease in male C57BL/6J mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(9): 1587-95.
- [8] LAGADIC L, KATSIADAKI I, BIEVER R, et al. Tributyltin: advancing the science on assessing endocrine disruption with an unconventional endocrine-disrupting compound [J]. *Rev Environ Contam Toxicol*, 2018, doi: 10.1007/398_2017_8.
- [9] FERREIRA M, BLANCO L, GARRIDO A, et al. *In vitro* approaches to evaluate toxicity induced by organotin compounds tributyltin (TBT), dibutyltin (DBT), and monobutyltin (MBT) in neuroblastoma cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(17): 4195-203.
- [10] DE ARAUJO J F P, PODRATZ P L, MERLO E, et al. Organotin exposure and vertebrate reproduction: a review [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 64.
- [11] FERREIRA DA SILVA I, FREITAS-LIMA L C, GRACELI J B, et al. Organotins in neuronal damage, brain function, and behavior: a short review [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 366.
- [12] ZHANG Y, CHEN Y, SUN L, et al. Protein phosphatases 2A as well as reactive oxygen species involved in tributyltin-induced apoptosis in mouse livers [J]. *Environ Toxicol*, 2014, 29(2): 234-42.
- [13] NAKATSU Y, KOTAKE Y, HINO A, et al. Activation of AMP-activated protein kinase by tributyltin induces neuronal cell death [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 230(3): 358-63.
- [14] ABIDLI S, SANTOS M M, LAHBIB Y, et al. Tributyltin (TBT) effects on hexaplex trunculus and bolinus brandaris (gastropoda: muricidae): imposex induction and sex hormone levels insights [J]. *Ecol Indic*, 2012, 13(1): 13-21.
- [15] PODRATZ P L, MERLO E, SENA G C, et al. Accumulation of organotins in seafood leads to reproductive tract abnormalities in female rats [J]. *Reprod Toxicol*, 2015, 57: 29-42.
- [16] KOTAKE Y. Molecular mechanisms of environmental organotin toxicity in mammals [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(11): 1876-80.
- [17] ZHOU M, FENG M, FU L L, et al. Toxicogenomic analysis identifies the apoptotic pathway as the main cause of hepatotoxicity induced by tributyltin [J]. *Food Chem Toxicol*, 2016, 97: 316-26.
- [18] ZHANG Y, LIANG J, SUN L, et al. Inhibition of PP2A and the consequent activation of JNK/c-Jun are involved in tributyltin-induced apoptosis in human amnionic cells [J]. *Environ Toxicol*, 2013, 28(7): 390-400.
- [19] ANTIZAR-LADISLAO B. Environmental levels, toxicity and human exposure to tributyltin (TBT)-contaminated marine environment. a review [J]. *Environ Int*, 2008, 34(2): 292-308.
- [20] GRÜN F, WATANABE H, ZAMANIAN Z, et al. Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates [J]. *Mol Endocrinol*, 2006, 20(9): 2141-55.
- [21] LI B, GUO J, XI Z, et al. Tributyltin in male mice disrupts glucose homeostasis as well as recovery after exposure: mechanism analysis [J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(10): 3261-9.

- [22] KANIMOZHI V, PALANIVEL K, AKBARSHA M A, et al. Molecular mechanisms of tributyltin-induced alterations in cholesterol homeostasis and steroidogenesis in hamster testis: *in vivo* and *in vitro* studies [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5): 4021-37.
- [23] LYSSIMACHOU A, SANTOS J G, ANDRE A, et al. The mammalian “obesogen” tributyltin targets hepatic triglyceride accumulation and the transcriptional regulation of lipid metabolism in the liver and brain of zebrafish [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0143911.
- [24] ZHANG J, SUN P, KONG T, et al. Tributyltin promoted hepatic steatosis in zebrafish (*danio rerio*) and the molecular pathogenesis involved [J]. *Aquat Toxicol*, 2016, 170: 208-15.
- [25] YAN H, GUO H, CHENG D, et al. Tributyltin reduces the levels of serum adiponectin and activity of AKT and induces metabolic syndrome in male mice [J]. *Environ Toxicol*, 2018, 33(7): 752-8.
- [26] LEE M, FONSECA E, PARK J C, et al. Tributyltin affects retinoid x receptor-mediated lipid metabolism in the marine rotifer *brachionus koreanus* [J]. *Environ Sci Technol*, 2019, 53(13): 7830-9.
- [27] FOLEY B, DOHENY D L, BLACK M B, et al. Editor’s highlight: screening toxcast prioritized chemicals for ppar γ function in a human adipose-derived stem cell model of adipogenesis [J]. *Toxicol Sci*, 2017, 155(1): 85-100.
- [28] BERTULOSO B D, PODRATZ P L, MERLO E, et al. Tributyltin chloride leads to adiposity and impairs metabolic functions in the rat liver and pancreas [J]. *Toxicol Lett*, 2015, 235(1): 45-59.
- [29] 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.
- [30] DANILOVICH N, BABU P S, XING W, et al. Estrogen deficiency, obesity, and skeletal abnormalities in follicle-stimulating hormone receptor knockout (FORKO) female mice [J]. *Endocrinology*, 2000, 141(11): 4295-308.
- [31] DE ARAUJO J F P, PODRATZ P L, SENA G C, et al. The obesogen tributyltin induces abnormal ovarian adipogenesis in adult female rats [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 295: 99-114.
- [32] DA COSTA C S, MIRANDA-ALVES L, LA MERRILL M A, et al. The tributyltin leads to obesogenic mammary gland abnormalities in adult female rats [J]. *Toxicol Lett*, 2019, 307: 59-71.
- [33] ZHANG Z, BOELEN A, BISSCHOP P H, et al. Hypothalamic effects of thyroid hormone [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 458: 143-8.
- [34] IWEN K. A, OELKRUG R, BRABANT G. Effects of thyroid hormones on thermogenesis and energy partitioning [J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, doi: 10.1530/JME-17-0319.
- [35] COOKE G M, TRYPHONAS H, PULIDO O, et al. Oral (gavage), in utero and postnatal exposure of sprague-dawley rats to low doses of tributyltin chloride. part 1: toxicology, histopathology and clinical chemistry [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(2): 211-20.
- [36] ANDRADE M N, SANTOS-SILVA A P, RODRIGUES-PEREIRA P, et al. The environmental contaminant tributyltin leads to abnormalities in different levels of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in female rats [J]. *Environ Pollut*, 2018, 241: 636-45.
- [37] VERMA S, HUSSAIN M E. Obesity and diabetes: an update [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(1): 73-9.
- [38] MANDALIYA D K, SESHADRI S. Short chain fatty acids, pancreatic dysfunction and type 2 diabetes [J]. *Pancreatology*, 2019, 19(2): 280-4.
- [39] XU J, OU K, CHEN C, et al. Tributyltin exposure disturbs hepatic glucose metabolism in male mice [J]. *Toxicology*, 2019, doi: 10.1016/j.tox.2019.152242.
- [40] CHEN Y, LAN K, TSAI J, et al. Tributyltin exposure at noncytotoxic doses dysregulates pancreatic β -cell function *in vitro* and *in vivo* [J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(9): 3135-44.
- [41] NADAL A, ALONSO-MAGDALENA P, SORIANO S, et al. The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 304(1/2): 63-8.
- [42] ZUO Z, WU T, LIN M, 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): 5179-86.
- [43] THORENS B, MUECKLER M. Glucose transporters in the 21st century [J]. *Am J Physiol Endoc M*, 2010, doi: 10.1152/ajpendo.00712.2009.
- [44] CARDOSO A M, ALVES M G, SOUSA ANA C, et al. The effects of the obesogen tributyltin on the metabolism of Sertoli cells cultured *ex vivo* [J]. *Arch Toxicol*, 2018, 92(2): 601-10.
- [45] DEFRONZO R A, TRIPATHY D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, doi: 10.2337/dc09-S302.
- [46] HEMMINGS B A, RESTUCCIA D F. PI3K-PKB/Akt pathway [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(9): a011189.
- [47] MACKENZIE R W, ELLIOTT B T. Akt/PKB activation and insulin signaling: a novel insulin signaling pathway in the treatment of type 2 diabetes [J]. *Diabet Metab Syndr Ob*, 2014, 7: 55-64.