

环境污染物双酚 S 通过损伤线粒体结构和功能降低 大鼠胰岛瘤细胞 Rin-m5F 的胰岛素分泌水平

巩志霖, 赵飞*, 魏朋浩, 肖宜华, 施雪卿

(青岛理工大学 环境与市政工程学院, 青岛 266525)

摘要: 环境污染物双酚 S (BPS) 已被证实能够降低模式生物的血浆胰岛素含量, 从而扰乱糖代谢, 然而 BPS 干扰胰岛细胞胰岛素分泌的毒性机制尚不清楚。采用 10^{-8} 、 10^{-6} 和 10^{-4} mol/L 的 BPS 暴露大鼠胰岛瘤细胞 Rin-m5F, 结果发现 BPS 暴露降低了前胰岛素原基因的 mRNA 水平和胰岛素分泌量以及糖酵解和 K^+ 通道 (K_{ATP}) 标志基因的表达水平; 暴露还干扰了线粒体功能和代谢相关基因的表达水平, 显著降低了线粒体数量并损伤了线粒体膜的完整性。此外, BPS 暴露虽改变了部分抗氧化酶基因的表达, 但并未引起细胞内活性氧 (ROS) 含量变化。结果表明, BPS 对胰岛 β 细胞线粒体功能和结构的破坏可能是其损伤 Rin-m5F 细胞胰岛素分泌功能的重要机制。研究结果为 BPS 健康风险评价和毒性作用机制研究提供了基础数据。

关键词: 环境污染物; 双酚 S; 胰岛素; 健康风险

中图分类号: X592 文献标志码: A 文章编号: 1673-4602(2026)02-0051-07

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4602.2026.02.007

The reduction of the insulin secretion in rat islet tumor cells Rin-m5F by the environmental pollutant bisphenol S through damaging mitochondrial structure and function

GONG Zhilin, ZHAO Fei*, WEI Penghao, XIAO Yihua, SHI Xueqing

(School of Environmental and Municipal Engineering, Qingdao University of Technology, Qingdao 266525, China)

Abstract: Previous studies have found that exposure to the environmental pollutant bisphenol S (BPS) can decrease the plasma insulin levels of model animal, thereby disrupting glucose metabolism. However, the toxicity mechanism by which BPS interferes with insulin secretion in pancreatic islet cells is not yet clear. Herein, rat islet tumor cells Rin-m5F were exposed to the BPS of 10^{-8} , 10^{-6} and 10^{-4} mol/L. The results revealed that BPS exposure reduced mRNA levels of preproinsulin genes and insulin secretion levels as well as the expression of glycolysis and K^+ channel (K_{ATP}) marker genes. Exposure also interferes with the expression levels of genes related to mitochondrial function and metabolism, significantly reducing mitochondrial quantity and impairing the integrity of mitochondrial membranes. In addition, although BPS exposure changed the expression of some antioxidant enzyme genes,

收稿日期: 2024-05-07

基金项目: 国家重点研发计划 (2021YFC3201000)

作者简介: 巩志霖 (1999—), 男, 山东青岛人。硕士, 研究方向为环境生态工程。E-mail: 1779403819@qq.com。

* 通信作者: 赵飞 (1988—), 女, 山东泰安人。博士, 副教授, 主要从事环境毒理学方面的研究。E-mail: zhaofei@qut.edu.cn。

it did not cause the change of intracellular ROS content. These results suggested that the disruption of mitochondrial function and structure of pancreatic β cells by BPS may be an important mechanism underlying the impaired insulin secretory function of Rin-m5F cells. The results provide basic data for the health risk assessment and toxicity mechanism study of BPS.

Key words: environmental pollutant; bisphenol S(BPS); insulin; health risks

双酚 A(BPA)被怀疑是导致糖尿病发生的典型环境内分泌干扰物^[1],双酚 S(BPS)作为 BPA 替代物,已被广泛应用于婴儿奶瓶、食品纸质包装和热敏纸的生产中^[2],是一种备受关注的新污染物。之前的研究发现在环境浓度的 BPS 暴露模式下,生物斑马鱼也能够升高血糖水平,且主要通过降低血浆胰岛素水平发挥糖代谢扰乱作用^[3],然而 BPS 降低血浆胰岛素水平的毒性机制尚不清楚。

胰岛 β 细胞作为体内合成和分泌胰岛素的唯一场所,其从初期的激素分泌功能受损到后期细胞逐渐凋亡,是 2 型糖尿病从发生到发展的重要原因之一^[4];而在葡萄糖刺激胰岛素分泌的过程中,线粒体不仅提供了胰岛素分泌所需的能量腺嘌呤核苷三磷酸(ATP),而且其结构和功能的稳定对维持胰岛 β 细胞存活也起着重要作用。一方面,在胰岛 β 细胞对葡萄糖的感知过程中,葡萄糖经葡萄糖转运蛋白 2(GLUT2)转运至 β 细胞内后,被葡萄糖激酶 GCK 磷酸化,生成的葡萄糖-6-磷酸进入无氧酵解和有氧酵解过程,在线粒体内代谢产生 ATP,继而升高细胞质中 ATP 与 ADP(腺嘌呤核苷二磷酸)的浓度比值,导致 ATP 依赖的 K^+ 通道(K_{ATP})关闭,细胞膜去极化、电压依赖式 Ca^{2+} 通道开放; Ca^{2+} 从膜外进入膜内,最终促进胰岛素颗粒的胞吐作用^[5]。另一方面,内、外源刺激下线粒体膜破裂会释放大量细胞色素 C,激活下游细胞凋亡通路;并且线粒体是维持细胞质 Ca^{2+} 稳态的重要细胞器,线粒体受损诱发的 Ca^{2+} 失衡也会触发 β 细胞损伤^[6]。研究发现许多污染物能通过损伤线粒体进而破坏胰岛 β 细胞胰岛素分泌功能^[7-11],然而 BPS 是否能通过此途径发挥毒性尚不清楚。

大鼠胰岛瘤细胞 Rin-m5F 是研究污染物对胰岛 β 细胞结构和功能影响的常用体外模型^[12],本研究以 Rin-m5F 为实验模型,参考人体尿液中 BPS 的最高检出浓度(21.0 ng/mL,约为 8.4×10^{-8} mol/L)^[13],设计了 10^{-8} 、 10^{-6} 和 10^{-4} mol/L 的浓度进行暴露实验。通过测定 Rin-m5F 细胞前胰岛素原基因 *Ins* 的信使核糖核酸(mRNA)水平、胰岛素分泌水平以及胰岛素分泌相关基因(包括 *Glut2*、*Gck* 以及编码 K_{ATP} 通道的两个亚基基因 *Kir6.2* 和 *Sur*)的 mRNA 表达水平,首先探明 BPS 暴露对 Rin-m5F 细胞功能的具体影响;然后通过检测线粒体功能和代谢相关基因(包括线粒体生物合成相关基因 *Tfam*、线粒体 ATP 合成酶亚基基因 *Atp6* 和柠檬酸合成酶基因 *Citrate synthase*)表达水平、线粒体 ATP 产生量、线粒体数量和膜电位,从损伤线粒体结构和功能的角度阐明 BPS 干扰胰岛 β 细胞胰岛素分泌功能的机制;最后从氧化应激的角度,分析了 BPS 损伤胰岛 β 细胞线粒体的可能途径。

1 材料与方 法

1.1 实验药品与材料

实验药品:BPS($C_{12}H_{10}O_4S$)纯度 $>99.9\%$,购自 Sigma 公司。Rin-m5F 细胞购自上海信裕生物科技有限公司,采用 RPMI-1640 培养基,于 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 、 5% CO_2 培养箱中培养。

1.2 胰岛素含量测定方法

采用 6 孔板培养细胞,细胞培养密度为 1×10^6 个/孔。采用含有 10^{-8} 、 10^{-6} 和 10^{-4} mol/L BPS 的培养基暴露 Rin-m5F 细胞 24 h,暴露期间不换液。6 孔板细胞培养液暴露液体积为 2 mL。同时设置空白对照组和溶剂对照组,每组 6 个复孔。暴露结束后参考文献^[14]的方法,分别采用低糖和高糖溶液孵育 Rin-m5F 细胞 1 h(2 mL/孔),以刺激其分泌胰岛素。收集培养基,离心取上清液,采用大鼠胰岛素测定试剂盒(Beyotime Biotechnology,中国,检测限为 1~300 mIU/L)测定培养基中胰岛素含量,操作步骤按说明书进行。

采用细胞增殖-毒性检测试剂盒(Dojindo,日本)检测细胞增殖率,实验结果发现空白对照组、溶剂对

对照组和各暴露浓度组的细胞增殖率无显著差异;各实验结果均未发现空白对照组与溶剂对照组存在显著差别,因此仅以溶剂对照组的的结果作图。

1.3 细胞暴露方法

采用 24 孔板和 6 孔板培养细胞,细胞培养密度分别为 2.5×10^5 和 1×10^6 个/孔。采用含有 10^{-8} 、 10^{-6} 和 10^{-4} mol/L BPS 的培养基暴露 Rin-m5F 细胞 24 h,暴露期间不换液。24 孔板细胞培养液或暴露液体积为 1 mL,6 孔板细胞培养液或暴露液体积为 2 mL。同时设置空白对照组和溶剂对照组(0.1% DMSO),每组 6 个复孔。

1.4 Real-time PCR(RT-PCR)检测基因表达水平方法

采用 6 孔板暴露细胞 24 h,暴露结束后每孔细胞中加入 1 mL Trizol 试剂(Invitrogen,美国)裂解细胞,提取样品中的 RNA,按说明书进行操作。RNA 质量和浓度检测、反转录、RT-PCR 方法^[15]以及 PCR 引物序列参考相关文献^[14,16]。以 *Gapdh*、*B2m* 作为双内参,mRNA 的相对丰度采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算^[17]。

1.5 ATP 含量测定方法

采用 6 孔板暴露细胞 24 h,暴露结束后吸出培养液,每孔加入 200 μ L 裂解液,细胞裂解后 4 $^{\circ}$ C、12 000g 加速度离心 5 min,取上清液,冰上保存,用于 ATP 含量测定。采用 ATP 检测试剂盒(Beyotime Biotechnology,中国,检测限为 0.1 nmol~10 μ mol)测定,根据试剂盒说明书操作,采用 CLARIOstar 全波长荧光扫描酶标仪检测相对光单位(RLU)值。

1.6 线粒体数量分析

采用 24 孔板暴露细胞 24 h,暴露结束后加入 37 $^{\circ}$ C 的 Mito-Tracker Green 染色工作液(Beyotime Biotechnology,中国),与细胞 37 $^{\circ}$ C 共孵育 15 min,去除 Mito-Tracker Green 染色工作液,加入 37 $^{\circ}$ C 预温的新鲜细胞培养液;随后用荧光显微镜进行观察,采用 Image J 软件(National Institutes of Health)分析相对荧光强度。

1.7 线粒体膜电位测定

采用 6 孔板暴露细胞 24 h,暴露结束后采用线粒体膜电位检测试剂盒(JC-1,Beyotime Biotechnology,中国)检测线粒体膜电位,使用 FACSCalibur 流式细胞仪进行统计。

1.8 ROS 含量测定方法

采用活性氧(ROS)检测试剂盒(Beyotime Biotechnology,中国)检测细胞内 ROS 水平。操作按照说明书进行,使用 CLARIOstar 全波长荧光扫描酶标仪进行检测。

1.9 统计学分析

实验数据以平均数 \pm 标准差形式表示。对实验数据进行方差齐性分析,采用单因素方差分析 LSD 或 Dunnett T3 多重检验分析显著性差异, $P < 0.05$ 认为差异显著。统计分析采用 SPSS 16.0 软件进行。图表使用 SigmaPlot 11.0 软件生成,并使用 Microsoft PowerPoint 2020 软件进行图像处理。

2 结果与分析

2.1 BPS 对 Rin-m5F 细胞胰岛素合成和分泌的影响

BPS 对 Rin-m5F 细胞胰岛素合成和分泌的影响如图 1 所示。暴露 24 h 后, 10^{-6} 和 10^{-4} mol/L 的 BPS 显著降低了 Rin-m5F 细胞前胰岛素原基因 *Ins* 转录水平($P < 0.05$),且呈现出明显的剂量-效应关系。 10^{-8} 、 10^{-6} 和 10^{-4} mol/L 的 BPS 显著降低了 Rin-m5F 细胞培养基上清液中胰岛素的含量($P < 0.05$),分别降低至对照组的 39%、29%和 25%,结果表明葡萄糖刺激的胰岛素分泌过程受到 BPS 暴露的抑制。

2.2 BPS 对 Rin-m5F 细胞胰岛素分泌相关基因表达的影响

BPS 暴露对 Rin-m5F 细胞胰岛素分泌相关基因表达的影响如图 2 所示。与对照组相比,葡萄糖转运蛋白基因 *Glut2* mRNA 水平在各个暴露浓度组均无显著变化;葡萄糖激酶基因 *Gck* mRNA 水平在 10^{-8} 和 10^{-4} mol/L 暴露浓度组显著降低($P < 0.05$);编码 K_{ATP} 通道的 2 个亚基基因 *Kir6.2* 和 *Sur* 的 mRNA 水平在最高暴露浓度组(10^{-4} mol/L)显著降低($P < 0.05$)。

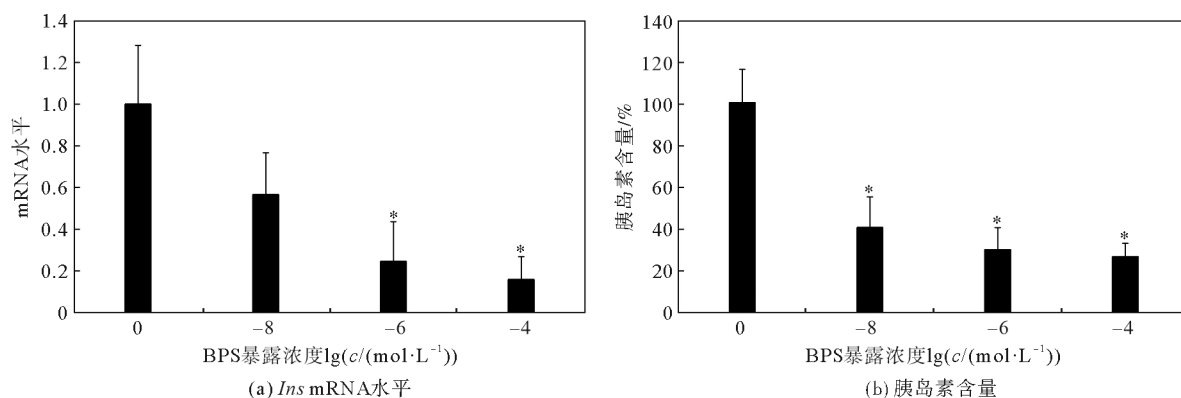


图1 BPS暴露24 h对Rin-m5F细胞 *Ins* mRNA水平和胰岛素分泌的影响

*表示差异具有显著性($P < 0.05$)。

2.3 BPS对Rin-m5F细胞线粒体功能和结构的影响

基因 *Tfam* 与线粒体生物合成相关,基因 *Atp6* 能够编码线粒体 ATP 合成酶的一个亚基,而柠檬酸合成酶基因 *Citrate synthase* 是线粒体三羧酸循环的关键酶之一。 10^{-4} mol/L BPS 暴露 24 h 后,与对照组相比,Rin-m5F 细胞内上述 3 个与线粒体功能和代谢相关的基因表达水平均显著降低(图 3(a), $P < 0.05$)。各个浓度的 BPS 暴露均显著降低了 Rin-m5F 细胞线粒体 ATP 的产生量(图 3(b), $P < 0.05$),分别降低至对照组的 67%、60% 和 56%。线粒体的数量在 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ mol/L 暴露浓度组显著降低(图 3(c), $P < 0.05$),分别降低至对照组的 84% 和 86%。线粒体膜电位在最高暴露浓度组显著降低(图 3(d), $P < 0.05$),降低至对照组的 81%。

2.4 BPS对Rin-m5F细胞抗氧化酶基因表达水平和ROS含量的影响

BPS 暴露对 Rin-m5F 细胞抗氧化酶基因表达水平和 ROS 含量的影响如图 4 所示。与对照组相比, 10^{-8} 、 10^{-6} mol/L 的 BPS 暴露均显著抑制了超氧化物歧化酶基因 *Sod2* 的 mRNA 表达($P < 0.05$),而谷胱甘肽过氧化物酶基因 *Gpx* 的 mRNA 水平仅在最低暴露浓度组显著降低($P < 0.05$),过氧化氢酶基因 (*Cat*)和谷胱甘肽还原酶基因(*Gsr*)mRNA 水平均无显著性变化。BPS 暴露并未显著改变 Rin-m5F 细胞内 ROS 含量。

3 讨论

BPS 作为双酚 A 的新型替代品,目前已经在多种环境介质中频繁检出^[18-20]。诸多研究采用检测前胰岛素原基因 *Ins* 的 mRNA 水平或检测低糖+高糖刺激后细胞胰岛素分泌量,来判断污染物对胰岛 β 细胞功能的影响^[21-23]。本研究采用 10^{-8} 、 10^{-6} 和 10^{-4} mol/L 的 BPS 进行暴露实验,结果发现 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ mol/L 的 BPS 显著降低了 *Ins* 的转录水平, $10^{-8} \sim 10^{-4}$ mol/L 的 BPS 均显著抑制了葡萄糖刺激的胰岛素分泌过程,结果证实体外暴露条件下 BPS 能够损伤胰岛 β 细胞胰岛素合成和分泌过程。胰岛 β 细胞中,葡萄糖经 GLUT2 由细胞外转运至细胞内,经 GCK 磷酸化为 6-磷酸葡萄糖,进入糖酵解过程后被转化为丙酮酸^[24]。线粒体中,丙酮酸进入三羧酸循环,产生 ATP,促进 K_{ATP} 通道的关闭和细胞膜的去极化,从而促进胰岛素的分泌^[25]。因此,葡萄糖刺激的胰岛素分泌过程受损可能与葡萄糖感知或线粒体代谢过程的异常相关。

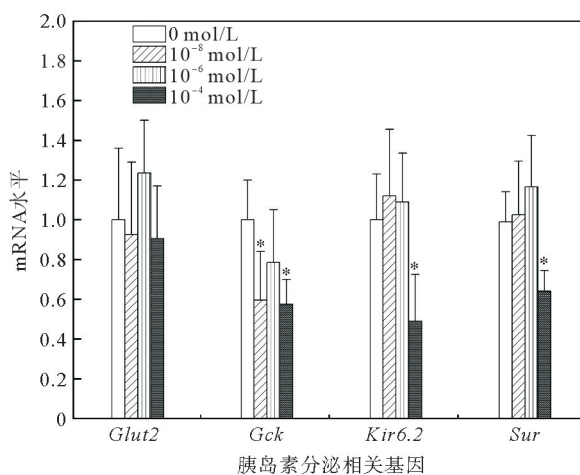


图2 BPS暴露24 h对Rin-m5F细胞胰岛素分泌相关基因表达的影响

*表示差异具有显著性($P < 0.05$)。

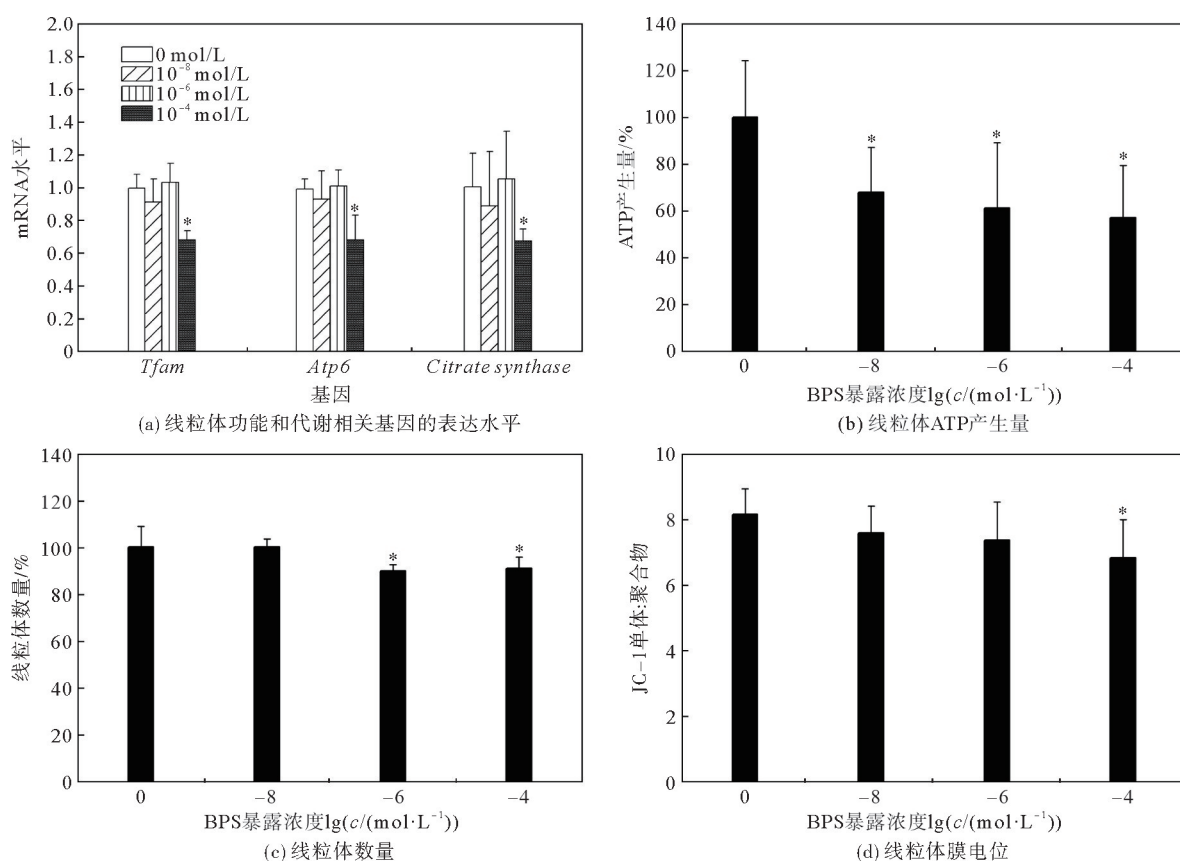


图 3 BPS 暴露 24 h 对 Rin-m5F 细胞线粒体结构和功能的影响

* 表示差异具有显著性($P < 0.05$)。

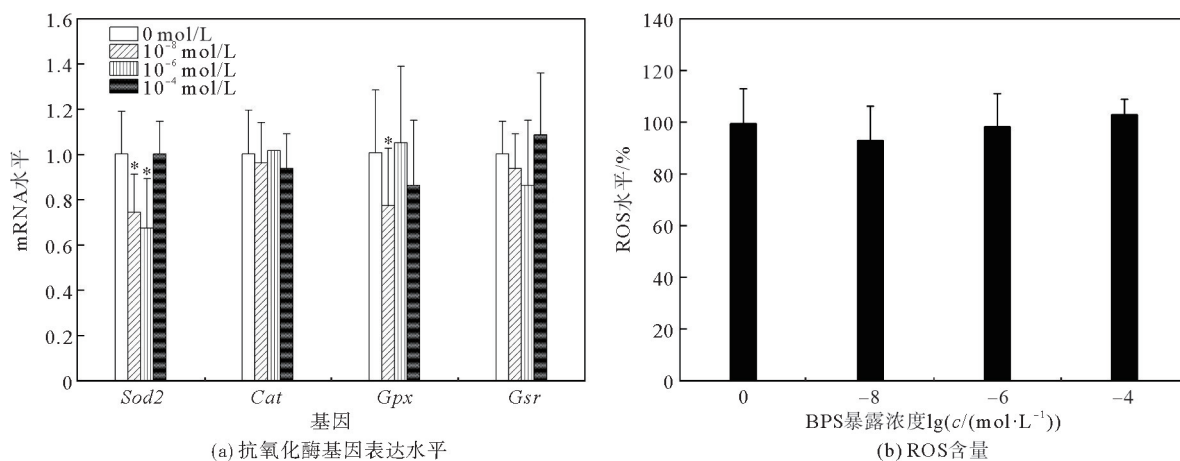


图 4 BPS 暴露 24 h 对 Rin-m5F 细胞抗氧化酶基因表达水平和 ROS 含量的影响

* 表示差异具有显著性($P < 0.05$)。

BPS 暴露并未显著改变 *Glut2* mRNA 水平,说明胰岛 β 细胞对葡萄糖的转运过程并未受到暴露的影响;相反,*Gck* mRNA 水平在最低和最高暴露浓度组均显著降低,表明 BPS 对糖酵解过程的干扰是其抑制胰岛 β 细胞胰岛素分泌的原因之一。此外,10⁻⁴ mol/L 的 BPS 暴露显著降低了 2 个编码 K_{ATP} 通道亚基 (*Kir6.2* 和 *Sur*) 基因的 mRNA 水平,高浓度 BPS 暴露可能也损伤了胰岛 β 细胞 K_{ATP} 通道的正常功能。因此,结果表明葡萄糖感知过程一定程度上受到 BPS 暴露的抑制。

线粒体对于维持胰岛 β 细胞的正常功能和细胞存活具有重要作用^[26]。本研究结果发现 BPS 暴露显著降低了细胞内 ATP 含量,由于胰岛 β 细胞中 98% 的 ATP 均来自线粒体的氧化代谢,因此结果表明

BPS 暴露显著损伤了线粒体的功能;同时,高浓度的 BPS 暴露也损伤了 Rin-m5F 细胞线粒体功能和代谢相关基因的表达水平,编码线粒体 ATP 合成酶亚基 6 的 *Atp6* 基因以及线粒体三羧酸循环关键酶柠檬酸合成酶基因 *Citrate synthase* 的 mRNA 水平均显著降低,这可能是 ATP 产生量降低的原因之一。类似的研究发现,采用 BPA 暴露孕期大鼠,子代小鼠首先出现胰岛 β 细胞线粒体损伤,然后出现糖代谢异常^[27];而辛基酚和壬基酚等多种酚类均会造成胰岛 β 细胞线粒体肿胀、嵴结构缺失等结构损伤,同时改变线粒体功能基因的表达水平^[28]。*Tfam* 是细胞核基因,其编码的产物进入线粒体后,能绑定于线粒体 DNA 的多个位点,维持线粒体 DNA 的稳定性,进而激活线粒体 DNA 基因的转录^[29],高浓度 BPS 对 *Tfam* 转录水平的抑制表明 BPS 暴露可能抑制了线粒体的生物合成过程;与此一致,暴露后线粒体数量显著降低,结果表明 BPS 暴露可以通过降低线粒体数量损伤胰岛 β 细胞胰岛素分泌功能。此外,暴露后线粒体中 JC-1 单体/聚合物比例降低,表明线粒体膜电位降低;而线粒体膜电位是膜完整性的重要表征,因此结果表明 BPS 暴露造成了线粒体膜结构的损伤。线粒体内、外膜之间分布有大量细胞色素 C,重金属镍^[9]、镉^[10]和铅^[11]暴露能通过损伤线粒体膜结构,导致细胞色素 C 大量释放进入细胞质,继而激活下游细胞凋亡通路;而二噁英类物质 TCDD 能通过损伤线粒体结构诱发细胞质中 Ca^{2+} 失衡,继而触发诸多细胞损伤^[7]。据此推测,BPS 可能通过损伤线粒体膜结构,激活细胞色素 C 或 Ca^{2+} 失衡触发的细胞凋亡过程,这可能是 BPS 损伤胰岛 β 细胞胰岛素分泌功能的另一重要机制。

研究发现,不同于机体其他组织细胞,胰岛 β 细胞内抗氧化酶含量很低,其对 ROS 的攻击极为敏感;而 ROS 过量产生也是诸多污染物损伤胰岛 β 细胞线粒体、干扰胰岛素分泌的主要机制。本研究检测了 BPS 暴露后抗氧化酶基因的表达水平,发现 10^{-8} 、 10^{-6} mol/L 的暴露显著降低了超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶基因 mRNA 水平;然而,抗氧化酶基因表达水平的变化,并未引起细胞内 ROS 含量的变化。BPS 暴露对胰岛 β 细胞内不同种类的 ROS(如超氧自由基、羟自由基)含量变化是否为 BPS 损伤线粒体的上游机制,尚需进一步探讨。

4 结论

综上所述,本研究的结果发现 $10^{-8} \sim 10^{-4}$ mol/L 的 BPS 能够损伤 Rin-m5F 细胞胰岛素合成和分泌过程。一方面,BPS 暴露影响了胰岛 β 细胞糖酵解和 K_{ATP} 通道的正常功能,一定程度上抑制了葡萄糖感知过程;另一方面,BPS 暴露干扰了线粒体功能和代谢相关基因的表达水平,降低了 ATP 产生量,同时显著降低了线粒体数量,并损伤了线粒体膜的完整性。BPS 对胰岛 β 细胞线粒体功能和结构的破坏可能是其损伤 Rin-m5F 细胞胰岛素分泌功能的重要机制。这些研究结果为 BPS 的健康风险评价提供了重要的科学依据,研究思路为双酚类污染物的致糖尿病风险和机制研究提供了参考和借鉴。

参考文献(References):

- [1] YAHYAZADEH A. The effectiveness of hesperidin on bisphenol A-induced spinal cord toxicity in a diabetic rat model[J]. *Toxicol*, 2024, 243(5):107724.
- [2] BOUSOUMAH R, LESO V, IAVICOLI I, et al. Biomonitoring of occupational exposure to bisphenol A, bisphenol S and bisphenol F: A systematic review[J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 783(8):146905.
- [3] ZHAO F, JIANG G, WEI P, et al. Bisphenol S exposure impairs glucose homeostasis in male zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2018, 147(1):794-802.
- [4] JIN T R. Current understanding on role of the Wnt signaling pathway effector TCF7L2 in glucose homeostasis [J]. *Endocrine Reviews*, 2016, 37(3):254-277.
- [5] NAUCK M A, QUAST D R, WEFERS J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes-state-of-the-art [J]. *Molecular Metabolism*, 2021, 46(4):101102.
- [6] KOPACH O, PIVNEVA T, FEDIRKO N, et al. Mitochondrial malfunction mediates impaired cholinergic Ca^{2+} signalling and submandibular salivary gland dysfunction in diabetes [J]. *Neuropharmacology*, 2023, 243(2):109789.
- [7] TATA D V. Association of dioxin and other persistent organic pollutants (POPs) with diabetes: Epidemiological evidence and new mechanisms of beta cell dysfunction [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(5):7787-7811.
- [8] 郭晓洁, 刘江正, 吴昊, 等. 双酚 A 诱导代谢性疾病的发生机制研究进展 [J]. *毒理学杂志*, 2024, 38(1):71-77.

- GUO Xiaojie, LIU Jiangzheng, WU Hao, et al. Research progress on the mechanism of bisphenol A inducing metabolic diseases[J]. *Journal of Toxicology*, 2024, 38(1): 71-77.
- [9] WU H C, YANG C Y, HUNG D Z, et al. Nickel(II) induced JNK activation-regulated mitochondria-dependent apoptotic pathway leading to cultured rat pancreatic β -cell death[J]. *Toxicology*, 2011, 289(2/3): 103-111.
- [10] CHANG K C, HSU C C, LIU S H, et al. Cadmium induces apoptosis in pancreatic β -cells through a mitochondria-dependent pathway: The role of oxidative stress-mediated C-Jun N-terminal kinase activation[J]. *Public Library of Science ONE*, 2013, 8(2): e54374.
- [11] YANG T Y, YEN C C, LEE K I, et al. Molybdenum induces pancreatic β -cell dysfunction and apoptosis via interdependent of JNK and AMPK activation-regulated mitochondria-dependent and ER stress-triggered pathways[J]. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 2016, 294(3): 54-64.
- [12] 刘丽娟, 苏恒. 胰岛 β 细胞系的研究进展及其应用[J]. *实用糖尿病杂志*, 2010, 6(5): 9-10.
LIU Lijuan, SU Heng. Research progress and application of pancreatic β -cell line[J]. *Journal of Practical Diabetology*, 2010, 6(5): 9-10.
- [13] LIAO C, LIU F, ALMIRAH H, et al. Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: Occurrence and human exposures[J]. *Environmental Science and Technology*, 2012, 46(12): 6860-6866.
- [14] MIURA A, YAMAGATA K, KAKEI M, et al. Hepatocyte nuclear factor-4 α is essential for glucose-stimulated insulin secretion by pancreatic β -Cells[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(8): 5246-5257.
- [15] 杨艳羽. 抗生素氟苯尼考对斑马鱼糖代谢的干扰及机制研究[D]. 青岛: 青岛理工大学, 2023.
YANG Yanyu. Interference of antibiotic florfenicol on glucose metabolism of zebrafish and the underlying mechanism[D]. Qingdao: Qingdao University of Technology, 2023.
- [16] 高翠翠. 三碘甲状腺原氨酸对氧化应激 RIN-m5F 细胞的保护作用及机制探究[D]. 无锡: 江南大学, 2014.
GAO Cuicui. The cytoprotective effect and mechanism of 3,5,3'-Triiodothyronine on RIN-m5F cell[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2014.
- [17] LIVAK K J, SCHMITTGEN T D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method[J]. *Methods*, 2013, 25(4): 402-408.
- [18] LI P X, GAN Z W, LI Z, et al. Occurrence and exposure evaluation of bisphenol A and its analogues in indoor and outdoor dust from China[J]. *Science of the Total Environment*, 2024, 920(4): 170833.
- [19] 张莹莹. 国家尺度土壤中双酚类物质的污染特征与健康风险研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2021.
ZHANG Yingying. Research on pollution characteristics and health risks of bisphenols in soil at national scale[D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2021.
- [20] XU Y W, HU A L, LI Y R, et al. Determination and occurrence of bisphenol A and thirteen structural analogs in soil[J]. *Chemosphere*, 2021, 277(8): 130232.
- [21] SUN X, LIN Y, HUANG Q, et al. Di(2-ethylhexyl) phthalate-induced apoptosis in rat INS-1 cells is dependent on activation of endoplasmic reticulum stress and suppression of antioxidant protection[J]. *Journal of Cellular & Molecular Medicine*, 2015, 19(3): 581-594.
- [22] VINAYAGAM R, XU B. 7,8-Dihydroxycoumarin (daphnetin) protects INS-1 pancreatic β -cells against streptozotocin-induced apoptosis[J]. *Phytomedicine International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology*, 2017, 24(1): 119-126.
- [23] ZHAO L, ZHENG J, QIN J, et al. Combined astragalus, vitamin C, and vitamin E alleviate DEHP-induced oxidative stress and the decreased of insulin synthesis and secretion in INS-1 cells[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2023, 268(12): 115675.
- [24] LASRAM MM, DHOUBI B, ANNABI A, et al. A review on the molecular mechanisms involved in insulin resistance induced by organophosphorus pesticides[J]. *Toxicology*, 2014, 322(8): 1-13.
- [25] 杨奕涛, 古雨, 陈紫嫣, 等. 雄激素受体在肝细胞癌发生发展中的作用[J]. *上海预防医学*, 2023, 35(11): 1157-1161.
YANG Yitao, GU Yu, CHEN Ziyao, et al. Role of androgen receptors in the development of hepatocellular carcinoma[J]. *Shanghai Journal of Preventive Medicine*, 2023, 35(11): 1157-1161.
- [26] 牟亚豪, 刘帼芬, 孙艺菲, 等. 内质网蛋白加工通路关键信号分子在镉致胰岛 β 细胞凋亡过程中的变化研究[J]. *现代预防医学*, 2022, 49(4): 711-714.
MOU Yahao, LIU Guofen, SUN Yifei, et al. Changes in key molecules of protein processing in endoplasmic reticulum during cadmium-induced apoptosis in pancreatic β -cells[J]. *Modern Preventive Medicine*, 2022, 49(4): 711-714.
- [27] WEI J, LIN Y, LI Y 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.
- [28] SONG L, WEI X, ZHAO Z, et al. Low-level phenolic estrogen pollutants impair islet morphology and β -cell function in isolated rat islets[J]. *Journal of Endocrinology*, 2012, 215(2): 303-311.
- [29] SHEN Q, FANG J, GUO H, et al. Astragaloside IV attenuates podocyte apoptosis through ameliorating mitochondrial dysfunction by up-regulated Nrf2-ARE/TFAM signaling in diabetic kidney disease[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2023, 203(7): 45-47.