

摘 要

随着经济的快速发展和人口数量的不断增长,人类在交通运输、建筑装修、电子器件、纺织品和航空等领域内对高分子材料的需求也随之增加,阻燃剂被添加到高分子材料中以提高产品的安全性。短链氯化石蜡(SCCPs)、新型溴代阻燃剂(NBFRs)和有机磷阻燃剂(OPFRs)作为常用的阻燃材料,在生产使用过程中大量进入环境中,对环境和生态系统造成了污染,危害人类健康。近些年,2型糖尿病的患病率在全球范围内持续上升,中国成为患病人数最多的国家。动物暴露研究表明,环境污染是2型糖尿病发生的重要影响因素。目前,阻燃剂材料的大量使用所引起的环境污染与2型糖尿病的流行病学研究非常缺乏。鉴于此,本研究通过设计病例-对照研究,探究了SCCPs、NBFRs和OPFRs三类典型阻燃剂内暴露与2型糖尿病患病风险的关联关系,主要研究结果如下:

1. 本研究在山东医科大学第一附属医院采集了172例糖尿病患者和172例健康志愿者的血清样本。首先建立了人体血清样本中3类典型阻燃剂的分析方法,使用气相色谱飞行时间质谱联用仪测定人体血清中SCCPs的浓度,气相色谱三重四极杆质谱联用仪测定人体血清中NBFRs和OPFRs的浓度。

2. 条件logistic回归探究了SCCPs内暴露与2型糖尿病风险的关联关系,结果显示,血清C₁₀-CPs、C₁₁-CPs和 Σ SCCPs浓度与2型糖尿病患病风险呈显著的正相关关系。将血清SCCPs浓度按照对照组中的浓度分布的四分位数进行分组,并校正了混杂因素后,与C₁₀-CPs、C₁₁-CPs和 Σ SCCPs浓度的最低四分位组相比,2型糖尿病的风险在最高分位数组分别增加了7.09、31.5和10.1倍。此外,C₁₀-CPs、C₁₁-CPs和 Σ SCCPs浓度与2型糖尿病之间呈非线性的剂量-响应关系($p < 0.001$)。男性中血清SCCPs浓度与2型糖尿病风险之间的关联性强于女性。在BMI分层分析中,观察到肥胖个体($BMI \geq 25 \text{ kg m}^{-2}$)暴露于SCCPs患2型糖尿病的风险约为正常体重个体($BMI < 25 \text{ kg m}^{-2}$)的1.2至7.9倍,表明SCCPs内暴露和肥胖对2型糖尿病的影响具有显著的协同作用。在对照组人群中未观察到SCCPs内暴露与空腹血糖(FPG)之间存在显著的相关性。对照组人群暴露于SCCPs与总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)和总脂质水平呈显著的正相关关系,表明SCCPs内暴露可能通过扰乱体内脂质代谢稳态来诱导2型糖尿病的发生。

3. 在NBFRs和OPFRs内暴露和2型糖尿病风险的关联研究中,血清2,3-二溴丙基-2,4,6-三溴苯基醚(DPTE)、磷酸三丙酯(TPrP)、磷酸三苯酯(TPP)、

磷酸三异辛酯（TEHP）和 Σ_4 OPFRs 浓度与 2 型糖尿病患病风险的升高显著相关。性别分层中，TPrP 和 TEHP 内暴露与 2 型糖尿病患病风险的关联关系在男性中稍强于女性，女性暴露于 DPTE、TPP 和 Σ_4 OPFRs 患 2 型糖尿病的风险高于男性。对照组人群中，血清 NBFRs 浓度与 FPG 水平显著降低相关，TPrP 浓度与 FPG 水平呈显著的正相关关系。血清 NBFRs 和 OPFRs 浓度与 TC 和高密度脂蛋白水平呈显著的正相关关系，而并未发现任何 NBFRs 和 OPFRs 化合物与甘油三酯和 LDL-C 之间存在显著的相关性关系。本研究表明血清 NBFRs 和 OPFRs 水平可能会诱导体内血糖和血脂组分代谢异常，从而促进 2 型糖尿病的发生。

关键词：短链氯化石蜡；新型溴代阻燃剂；有机磷阻燃剂；2型糖尿病；脂质组分

Abstract

With the rapid development of economy and the continuous growth of social population, the demand for polymer materials in the fields of transportation, building decoration, electronic devices, textiles, and aviation also increases. Flame retardants are added to polymer materials to improve the safety of products. As commonly used flame retardant materials, short-chain chlorinated paraffins (SCCPs), novel brominated flame retardants (NBFRs), and organophosphate flame retardants (OPFRs) enter the environment in large quantities during production and use, causing pollution to the environment and ecosystem, and endangering human health. Recent years, the prevalence of type 2 diabetes has continued to rise worldwide, with the highest number in China. Animal exposure studies have shown that environmental pollutants are important factors in the development of type 2 diabetes. Currently, there is a lack of epidemiological studies on environmental pollutants and type 2 diabetes caused by the slather of flame retardants. Therefore, a case-control study was designed to investigate the association between SCCPs, NBFRs, and OPFRs exposure and type 2 diabetes risk. The main research results are as follows:

1. Serum samples provided by diabetics ($n = 172$) and non-diabetics ($n = 172$) were collected from the First Affiliated Hospital of Shandong Medical University. Initially, the analysis method of three typical flame retardants in human serum was established. The concentrations of SCCPs in serum were determined by gas chromatography time-of-flight mass spectrometry, and the levels of NBFRs and OPFRs in serum were determined by gas chromatography triple quadrupole mass spectrometry.

2. The association between SCCPs exposure and type 2 diabetes risk was researched by conditional logistic regression, and results showed that serum concentrations of C_{10} -CPs, C_{11} -CPs, and Σ SCCPs were significantly positively correlated with type 2 diabetes risk. Serum SCCP concentrations were divided into quartiles according to the concentration distribution of the control group. Compared to the lowest quartile of C_{10} -CPs, C_{11} -CPs, and Σ SCCPs, the highest quartiles had 7.09, 31.5, and 10.1 times significantly increased risk for type 2 diabetes after adjusting for potential confounders, and exhibiting a nonlinear dose-response correlation ($p < 0.001$). This study also observed a stronger association between serum SCCP concentrations and type 2

diabetes risk in males than in females. In a stratified BMI analysis, obese individuals ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg m}^{-2}$) exposed to SCCPs had approximately 1.2 to 7.9-folds risk of developing type 2 diabetes as normal-weight individuals ($\text{BMI} < 25 \text{ kg m}^{-2}$), suggesting a synergistic effect of SCCP exposure and obesity on effects of type 2 diabetes. In the control group, no significant association was observed between SCCP exposure and fasting plasma glucose (FPG) after adjusting for confounding factors. SCCP exposure was positively correlated with total cholesterol (TC), low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), and total lipid levels, which indicated that SCCPs may induce type 2 diabetes by disrupting with lipid metabolic homeostasis *in vivo*.

3. In the study of NBFRs and OPFRs exposure and type 2 diabetes risk, serum concentrations of 2,3-dibromopropyl-2,4,6-tribromophenyl ether (DPTE), 2,3-dibromopropyl-2,4,6-tribromophenyl ether (TPrP), triphenyl phosphate (TPP), tris (2-ethylhexyl) phosphate (TEHP), and Σ_4 OPFRs were significantly associated with an increased risk of type 2 diabetes. In sex stratification, the associations between TPrP and TEHP exposure and type 2 diabetes risk were slightly stronger in males, but stronger for DPTE, TPP, and Σ_4 OPFRs in females. Among participants in controls, serum NBFR concentrations were significantly negatively associated with FPG, and TPrP concentration was significantly positively associated with FPG. Serum concentrations of NBFRs and OPFRs were significantly positively correlated with TC and HDL levels, while no significant correlation was found between any NBFR and OPFR compounds and triglycerides and LDL-C. Those results indicated that serum concentrations of NBFRs and OPFRs may promote the development of type 2 diabetes by disrupting metabolism of glucose and lipid fractions.

Key Words: Short-chain chlorinated paraffins; Novel brominated flame retardants; Organophosphate flame retardants; Type 2 diabetes; Lipid fractions

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 阻燃剂	1
1.1.1 短链氯化石蜡	1
1.1.2 新型溴代阻燃剂	2
1.1.3 有机磷阻燃剂	4
1.2 糖尿病概述	5
1.2.1 2 型糖尿病	7
1.2.2 2 型糖尿病风险因素	7
1.2.3 2 型糖尿病发病机制	7
1.3 典型阻燃剂暴露水平与 2 型糖尿病风险的流行病学研究	9
1.3.1 短链氯化石蜡与 2 型糖尿病	9
1.3.2 新型溴代和有机磷阻燃剂与 2 型糖尿病	10
1.4 研究意义、目的与内容	11
1.4.1 研究意义	11
1.4.2 研究目的及内容	12
1.5 技术路线	12
第 2 章 研究对象与方法	15
2.1 引言	15
2.2 研究对象	15
2.2.1 研究人群招募	15
2.2.2 流行病学信息	15
2.2.3 血液样本的采集及储存	15
2.3 临床指标的测定	16
2.4 实验材料与标准溶液	16
2.4.1 实验材料	16
2.4.2 标准溶液	16
2.5 样品前处理方法	17
2.6 仪器分析	18
2.7 质量保证与质量控制 (QA/QC)	20
2.8 统计分析方法	21
第 3 章 人体血清中 SCCPs 浓度与 2 型糖尿病患病风险	23

3.1 引言	23
3.2 研究对象的人口学和临床指标特征	24
3.3 血清 SCCPs 浓度水平	24
3.3.1 人体血清中 SCCPs 的浓度水平及分布特征	25
3.3.2 血清 SCCPs 浓度与人口学特征的相关性分析	29
3.4 人体血清中 SCCPs 浓度与 2 型糖尿病	30
3.4.1 血清 SCCPs 水平与 2 型糖尿病患病风险的相关性分析	30
3.4.2 人体血清中 SCCPs 浓度与 2 型糖尿病的性别分层分析	34
3.4.3 人体血清中 SCCPs 浓度与 2 型糖尿病的 BMI 分层分析	36
3.5 人体血清中 SCCPs 浓度与血糖标志物	37
3.6 人体血清中 SCCPs 内暴露与脂质组分	40
3.7 本章小结	43
第 4 章 人体血清中 NBFRs 和 OPFRs 浓度与 2 型糖尿病患病风险	44
4.1 引言	44
4.2 研究对象的人口学和临床指标特征	44
4.3 人体血清中 NBFRs 和 OPFRs 的赋存特征	44
4.4 人体血清中 NBFRs 和 OPFRs 浓度与 2 型糖尿病	48
4.4.1 人体血清中 NBFRs 和 OPFRs 浓度与 2 型糖尿病的关联关系	48
4.4.2 人体血清中 NBFRs 和 OPFRs 浓度与 2 型糖尿病的性别分层分析	49
4.4.3 人体血清中 NBFRs 和 OPFRs 浓度与 2 型糖尿病的 BMI 分层分析	54
4.5 人体血清中 NBFRs 和 OPFRs 内暴露与空腹血糖值	57
4.6 人体血清中 NBFRs 和 OPFRs 浓度与脂质组分	59
4.7 本章小结	64
第 5 章 总结与展望	65
5.1 总结	65
5.2 展望	66
参考文献	67
致 谢	87
作者简历、在学期间发表的学术论文与研究成果	89

第 1 章 绪论

1.1 阻燃剂

阻燃剂是人工合成化学品,被广泛添加到消费品和高分子材料中,如建筑材料、塑料、家具、纺织品、电子产品和玩具等,以提高材料的阻燃能力和耐用性^[1, 2]。由于这些阻燃剂是添加剂,与高分子材料没有以共价键的方式结合,因此,在生产、使用过程中更容易浸出、迁移和释放到环境中并通过空气传播,造成化学品污染,在区域或全球层面对人类和生态系统造成不利的健康影响^[3]。

传统的阻燃剂,如多溴联苯醚(polybrominated diphenyl ethers, PBDEs)和短链氯化石蜡(short chain chlorinated paraffins, SCCPs)因其阻燃效率高、热稳定性好、添加量少、价格低廉等特点被广泛使用^[4],由于 SCCPs 和 PBDEs 具有持久性、生物蓄积性、长距离传输性和生物毒性等特性^[5],五溴二苯醚和八溴二苯醚(octa-BDE)于 2009 年 5 月被列入《斯德哥尔摩公约》名单中,十溴二苯醚^[6]和 SCCPs^[3]也于 2017 年被列入《斯德哥尔摩公约》名单中,限制其生产和使用。虽然 PBDEs 和 SCCPs 被禁止生产和使用,但对阻燃剂的市场需求仍持续增加。因此,新型溴代阻燃剂(novel brominated flame retardants, NBFRs)和有机磷阻燃剂(organophosphate flame retardants, OPFRs)等替代品被大量的生产和使用。考虑到这些替代品具有与 PBDEs 等持久性有机污染物(persistent organic pollutants, POPs)相似的物理化学性质和毒性,可能对环境 and 公共健康造成威胁,因此人们对这些替代品的安全性的担忧正在逐渐增加。

1.1.1 短链氯化石蜡

氯化石蜡(chlorinated paraffins, CPs)是一类由正构烷烃衍生的工业混合化学品,其化学通式为 $C_xH_{2x+2-y}Cl_y$,氯化度为 30 – 70% (质量分数) 不等。由于碳链长度和氯原子数目及取代位置的不同,CPs 的同系物、同分异构体和对映异构体的种类有上千万种。根据碳链的长度,CPs 被分为含有 10 – 13 个碳原子的 SCCPs (C_{10-13} -CPs)、14 – 17 个碳原子的中链氯化石蜡(medium chain chlorinated paraffins, MCCPs, C_{14-17} -CPs) 和 18 – 30 个碳原子的长链氯化石蜡(long chain chlorinated paraffins, LCCPs, C_{18-30} -CPs)^[7]。自 20 世纪 30 年代以来,CPs 在全球范围内商业化生产,因其良好的阻燃性和绝缘性而广泛应用于工业产品和消费品,主要作为聚氯乙烯、橡胶、润滑剂、密封剂和消费产品中的增塑剂和阻燃剂^[8]。与 MCCPs 和 LCCPs 相比较,SCCPs 具有更强的长距离传输能力和更高的生物毒性,因此,

SCCPs 在国际上受到的关注度更高。在 SCCPs 产品中典型的两种同系物的结构式如图 1-1 所示。

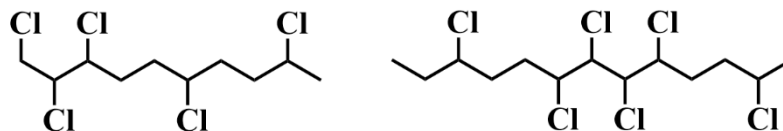


图 1-1 短链氯化石蜡 $C_{10}H_{17}Cl_5$ 和 $C_{13}H_{22}Cl_6$ 的结构式

Figure 1-1 Structural formulas of the short-chain chlorinated paraffins $C_{10}H_{17}Cl_5$ and $C_{13}H_{22}Cl_6$

在过去的 20 年中, SCCPs 因具有环境持久性、生物蓄积性、长距离迁移性和高毒性等特性而受到国际社会的特别关注。欧盟在 2006 年首次提出将 SCCPs 列入《斯德哥尔摩公约》的名单中。接下来持久性有机污染物审查委员 (POPRC) 对 SCCPs 的毒性和环境数据进行了严格的审查, 于 2017 年 5 月将 SCCPs 正式列入《斯德哥尔摩公约》的 POPs 受控名单 A 中^[9], 2022 年 12 月 SCCPs 被我国生态环境部作为新污染物加入到重点管控新污染物清单 (2023 版) 中, 对其采取禁止生产和加工使用的管控措施^[10]。

越来越多的证据表明, SCCPs 在全球范围内的环境系统及生物体内广泛存在, 包括空气、灰尘、土壤、底泥、血液、母乳和脐带血清等^[11-13]。值得注意的是, 2012 年南极大气中 SCCPs 的总含量为 $9.6 - 20.8 \text{ pg m}^{-3}$ (平均值为 14.9 pg m^{-3})^[14], 北极水生和陆生样品中 SCCPs 的平均浓度分别为 $178.9 \text{ ng g}^{-1} \text{ dw}$ 和 $157.2 \text{ ng g}^{-1} \text{ dw}$ ^[11], 表明 SCCPs 具有长距离传输的能力。最近, 在来自五大洲的 50 多个国家的母乳中检测到了 SCCPs, 并且 SCCPs 占样本中 POPs 总浓度的 $18 - 46\%$ ^[12]。毒理学研究发现 SCCPs 的毒性与致畸性、肝毒性、发育毒性、致癌性、内分泌和代谢干扰作用以及免疫调节作用有关^[15]。SCCPs 已被证明能够破坏甲状腺激素稳态, 显著降低血浆甲状腺激素和游离甲状腺素水平, 以及增加血浆促甲状腺激素水平^[16, 17]。此外, SCCPs 的代谢可导致活性氧的产生, 引起体内氧化应激^[18], 给体内细胞带来许多不利影响, 破坏细胞成分, 造成 DNA 损伤和基因突变, 并导致各种毒性作用^[19], 通过干扰氧化还原稳态来影响各种信号通路^[20], 对人体健康造成不利的影响。

1.1.2 新型溴代阻燃剂

NBFRs 作为传统溴代阻燃剂 (如 PBDEs、六溴环十二烷和四溴双酚 A) 的替代品, 具有阻燃效果优异、添加量少和热稳定性好等优点, 目前已在全球范围内广

泛生产和使用。在聚合物合成过程中 NBFRs 被直接混合到产品中，并应用于许多消费产品，如电气设备、塑料、绝缘材料和纺织品^[21]。NBFRs 在高温条件下进行快速分解产生 Br·，Br·与·OH 和·O·迅速结合，从而达到阻燃的目的^[22]。具有代表性的 NBFRs 包括 1,2,3,4,5-五溴苯（1,2,3,4,5-pentabromobenzene, PBBz）、2,3,4,5,6-五溴甲苯（2,3,4,5,6-pentabromotoluene, PBT）、2,3,4,5,6-五溴乙苯（2,3,4,5,6-pentabromoethylbenzene, PBEB）、2,4,6-三溴苯-2,3-二溴丙基醚（2,4,6-tribromophenyl-2,3-dibromopropyl ether, DPTE）、六溴苯（hexabromobenzene, HBB）、2-乙基己酯-2,3,4,5-四溴苯甲酸（2-ethylhexyl 2,3,4,5-tetrabromobenzoate, EHTBB）、1,2-双（2,4,6-三溴苯氧基）乙烷（1,2-bis（2,4,6-tribromophenoxy）ethane, BTBPE）、四溴邻苯二甲酸双（2-乙基己基）酯（bis（2-ethylhexyl）tetrabromophthalate, BEHTEBP）和十溴二苯乙烷（decabromodiphenyl ethane, DBDPE），其结构式如图 1-2 所示。在过去几年中，由于传统阻燃剂的使用被限制，为了满足消费品的可燃性标准，NBFRs 在全球的产量急剧增加，每年的产量约为 100 至 18 000 吨^[23]。在中国，DBDPE 是最主要的 NBFRs，自 2005 年开始生产以来，产量以每年 80% 的速度增长，2012 年年产量占全球总产量的 50% 以上^[24]。从 2006 年至 2016 年共计生产 DBDPE 约 23 万吨^[25]。BTBPE 主要用作 octa-BDEs 的替代品，在全球的年产量从 1997 年的 0.5 万吨增长到 2001 年的 1.6 万吨^[26]。

NBFRs 的化学结构与已经淘汰了的 PBDEs 结构类似，例如，DBDPE 的结构与 BDE-209 相似^[27]，这表明 NBFRs 可能与 POPs 具有相同的环境行为和生物毒性。尽管关于 NBFRs 生产和使用的信息非常有限，但是最近的研究表明 NBFRs 在不同的环境介质中和生物体内被广泛检出，包括空气^[28]、灰尘^[29]、沉积物^[30]、鱼类^[23]和人体血清^[31]。值得注意的是在偏远的北极^[32]和南极^[33]地区也发现了 NBFRs 的存在，并且浓度水平呈增加趋势，这表明 NBFRs 具有较强的长距离大气输送潜力。此外，多项研究表明 NBFRs 在水生和陆地食物链中均具有生物蓄积性^[34, 35]，并已观察到对人类的不良健康影响^[36]，如神经毒性^[37]、发育毒性^[38]和内分泌紊乱^[39, 40]等。2019 年，DBDPE 被加拿大政府列入到有毒物质清单中，而中国目前没有颁发对 NBFRs 的有效管控措施。综上所述，NBFRs 引起的环境安全和健康风险值得关注。

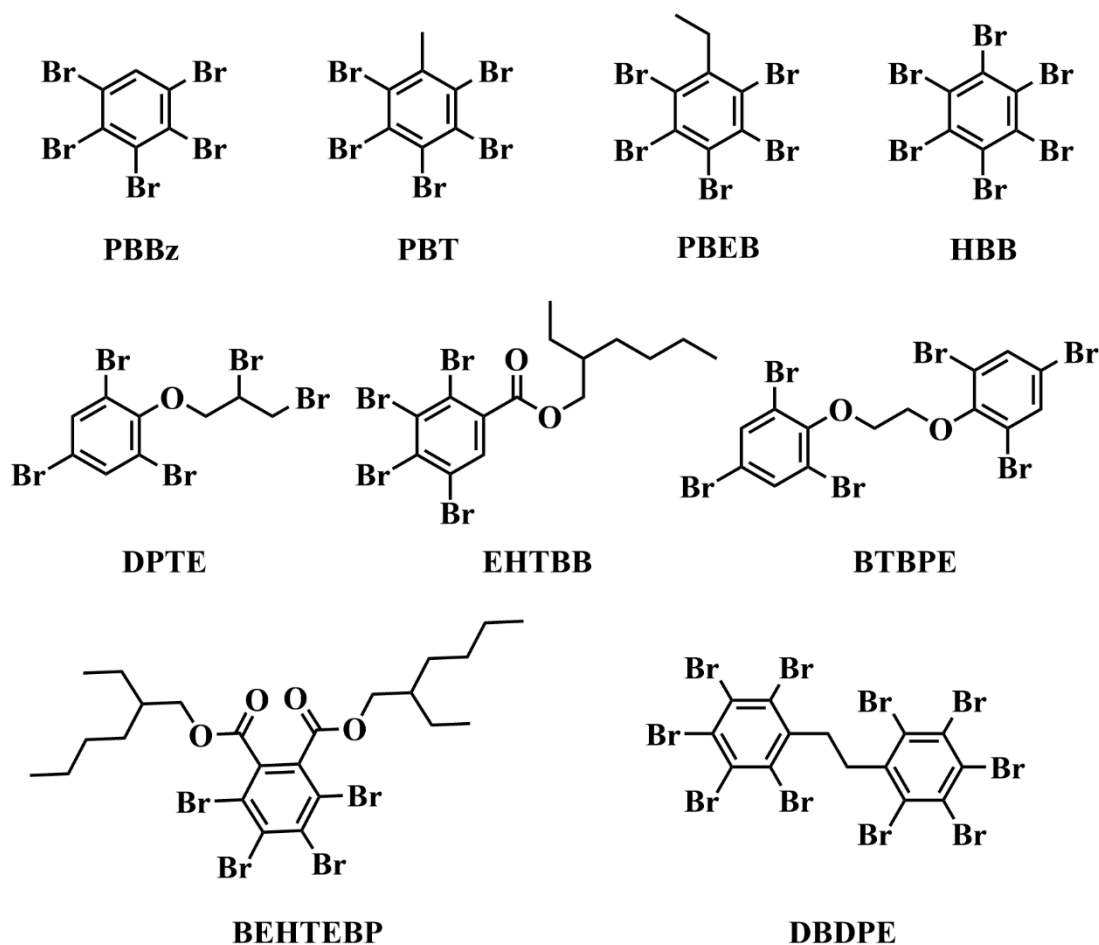


图 1-2 9 种常见 NBFRs 的化学结构式

Figure 1-2 Chemical structural formulas of nine NBFRs

1.1.3 有机磷阻燃剂

OPFRs 是一类人工合成的磷酸衍生物，受热后产生结构更趋稳定的交联状固体物质或碳化层。形成的碳化层既能阻止聚合物发生热解，又能阻止其内部的热分解产物进入气相参与燃烧过程^[41]。OPFRs 由于性能稳定、腐蚀性低、容易分解且对材料的物理性能和其他性能影响较小，被认为是传统卤代阻燃剂的理想替代品之一，主要用于电子产品、纺织品、聚氨酯泡沫、地板蜡、泡沫剂和家具中^[42]。近些年，OPFRs 在全球范围内的生产和使用量以每年 5.2% 的速度增长^[43]。据统计，OPFRs 在 2018 年的全球消费量超过了 100 万吨^[44]。在中国，OPFRs 的年消耗量大约占全球总消耗量的 30%^[45, 46]。

OPFRs 的分子结构由 1 个磷酸根和 3 个取代基团构成，根据取代基的不同，将 OPFRs 分为三类：烷基 OPFRs、氯代烷基 OPFRs 和芳基 OPFRs^[47]。本论文研

究的 9 种 OPFRs 为磷酸三丙酯 (Tri-n-propyl phosphate, TPrP)、磷酸三丁酯 (Tri-n-butyl phosphate, TBP)、磷酸三 (2-氯乙基) 酯 (Tris (2-chloroethyl) phosphate, TCEP)、磷酸三 (2-氯异丙基) 酯 (Tris (2-chloroisopropyl) phosphate, TCIPP)、磷酸三 (1,3-二氯丙基) 酯 (Tris (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate, TDCIPP)、三 (2-丁氧乙基) 磷酸酯 (Tris (2-butoxyethyl) phosphate, TBEP)、磷酸三苯酯 (Triphenyl phosphate, TPP)、2-乙基己基二苯基磷酸酯 (2-Ethylhexyl diphenyl phosphate, EHDP)、磷酸三异辛酯 (Tris (2-ethylhexyl) phosphate, TEHP), 其化学结构式如图 1-3 所示。

随着 OPFRs 的使用越来越多, 已在不同的环境基质中普遍检测到了 OPFRs, 如水、沉积物、土壤和灰尘^[48]。越来越多的证据表明, OPFRs 可以通过食物网在生物样本中积累, 包括鸟类、鱼类、母乳和人类血清^[49]。呼吸是人类接触 OPFRs 最关键和最危险的途径之一, 目前的毒理学和流行病学研究表明长期暴露于 OPFRs 可导致心脏毒性、神经毒性、内分泌紊乱、生殖和免疫系统毒性^[42, 50]。TCPP 和 TCEP 能抑制体外培养的人外周血单个核细胞的活力^[51]。TCEP 和 TDCPP 能够使 PC12 细胞活力下降, 细胞凋亡增加, 细胞形态改变, 具有神经毒性作用^[52]。TCEP 暴露对大鼠和小鼠都具有致癌性^[53], 对雌性大鼠产生神经毒性^[54], 使雄性小鼠的体重显著降低^[55], 被欧盟列为 2 类致癌物^[53]。TDCPP 在水中不容易降解, 倾向于在环境中持续和积累, 研究发现 TDCPP 可引起胚胎斑马鱼发育异常和神经毒性^[56]。TPP、TBP、TBEP 和 TCPP 能够显著影响人肝癌细胞 (HepG2)、肺癌细胞 (A549) 和结肠癌细胞 (Caco-2) 中的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平^[57]。EHDP 能够与胰岛素样生长因子 1 受体相互作用, 在人滋养层类器官模型中诱导胎盘破坏, 并诱导小鼠体内未成熟和成熟胎盘病变, 进而导致胎儿生长受限、着床失败和糖耐量受损^[58]。因此, OPFRs 的大量排放对环境 and 人体健康所造成的威胁也应引起关注。

1.2 糖尿病概述

糖尿病是一种由遗传因素、环境因素、生活方式和免疫系统紊乱等因素共同作用于人体, 导致胰岛素不能正常分泌或胰岛素抵抗, 出现血糖水平持续升高的内分泌代谢性疾病。糖尿病的患病率呈现逐年快速增高的趋势, 已成为 21 世纪继肿瘤、心血管疾病之后全球面临的一项严重危害人类健康的公共卫生问题^[59]。据国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 发布的《2021 年 IDF 全球糖尿病地图 (第 10 版)》显示, 截至 2021 年, 全球 20 - 79 岁糖尿病患者总数为 5.37 亿, 占该年龄段人口总数的 10.5%, 预计到 2045 年将上升至 7.83 亿。中国已成为

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/698116035134006116>