

环境镉暴露与相关肾功能改变及尿转化生长因子- β 1的关系

韩致超, 康辉, 张真, 高媛媛, 杨倩, 张祎凡, 刘如洁, 李宇星, 雷立健

山西医科大学公共卫生学院, 山西 太原 030001

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20410

摘要:

[背景] 镉的慢性毒性作用远远超过其他重金属, 肾脏是机体镉蓄积的主要器官, 镉暴露对肾功能的毒性作用及其剂量反应关系有待进一步研究。

[目的] 探讨环境镉暴露与肾功能改变及尿转化生长因子(TGF)- β 1水平的关系。

[方法] 采用横断面研究, 选择华北某市镉污染灌溉区[后称: 镉污染区; 其土壤镉水平为 $0.238\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 略低于我国土壤镉环境质量标准($0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), 属低水平环境镉暴露区]的居民和非污染区(土壤镉水平为 $0.077\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)的居民为研究对象, 研究对象在相应地区的居住年限均大于10年。其中镉污染区229人, 非污染区212人。收集研究对象的外周血与尿样, 测定其尿镉、尿TGF- β 1、尿微量白蛋白(UALB)、尿N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(UNAG)以及血肌酐(Scr)、尿肌酐(UCr)水平, 估算肾小球滤过率(eGFR)。以中位数(M)和第25、75百分位数(P_{25} , P_{75})表示上述指标的平均水平及分布; 采用Kruskal-Wallis检验比较不同尿镉水平者的肾功能指标及尿TGF- β 1水平, 尿镉与肾功能指标和尿TGF- β 1的相关性分析采用Spearman秩相关分析。调整性别与年龄因素后, 通过限制性立方样条分析尿TGF- β 1、UALB、UNAG和eGFR与尿镉的关系。

[结果] 镉污染区人群尿镉水平 [$M(P_{25}, P_{75})$] 为 $1.07(0.57, 2.61)\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ (以UCr计, 后同), 高于非污染区人群水平 [$0.75(0.43, 1.21)\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, $P<0.001$]。镉污染区人群UNAG、UALB水平分别为 $17.26(12.29, 26.11)\text{ U}\cdot\text{g}^{-1}$ 和 $12.97(8.59, 20.88)\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$, 均高于非污染区人群; eGFR、尿TGF- β 1水平分别为 $56.38(48.63, 63.90)\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 和 $21.22(12.01, 36.26)\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, 均低于非污染区人群(均 $P<0.05$)。将所有研究对象以内暴露尿镉水平的四分位数分组后, 不同尿镉水平人群之间肾功能指标的差异均存在统计学意义(均 $P<0.05$), 其中UNAG、UALB、尿TGF- β 1随着尿镉水平的升高而升高, eGFR随着尿镉水平的升高而降低。限制性立方样条分析结果显示, UNAG、尿TGF- β 1与尿镉的关联强度有统计学意义($\chi^2=8.24$, $P=0.0162$; $\chi^2=17.90$, $P<0.001$), 且呈非线性($\chi^2_{\text{非线性}}=3.93$, $P_{\text{非线性}}=0.0476$; $\chi^2_{\text{非线性}}=8.60$, $P_{\text{非线性}}=0.0034$)。在尿镉水平高于 $0.750\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 后, UNAG、尿TGF- β 1水平随尿镉增加呈增加趋势。

[结论] 长期低水平镉暴露可能对肾功能和尿TGF- β 1水平造成不良影响。

关键词: 尿镉; 尿转化生长因子- β 1; 肾功能; 限制性立方样条模型; 镉暴露

Relationships of environmental cadmium exposure with changes of renal function and urinary transforming growth factor- β 1 HAN Zhichao, KANG Hui, ZHANG Zhen, GAO Yuanyuan, YANG Qian, ZHANG Yifan, LIU Rujie, LI Yuxing, LEI Lijian (School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

Abstract:

[Background] The chronic toxicity of cadmium far exceeds that of other heavy metals. Cadmium mainly accumulates in the kidney, and its toxic effects on renal function and related dose-response relationship need to be further studied.

[Objective] This experiment evaluates the relationships of environmental cadmium exposure with the changes of renal function and urinary transforming growth factor (TGF)- β 1 levels.

[Methods] A cross-sectional study was used to recruit 229 residents of a cadmium-polluted irrigation area (a low-level environmental cadmium exposure area where soil cadmium level was $0.238\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, slightly lower than the national environmental quality standard limit for soil cadmium of $0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) and 212 residents of a non-cadmium-polluted area (where soil

基金项目

国家自然科学基金项目(81872701, 81273040)

作者简介

韩致超(1996—), 男, 硕士;
E-mail: hzc199608@163.com

通信作者

雷立健, E-mail: wwdlijian@sxmu.edu.cn

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-09-01

录用日期 2021-01-08

文章编号 2095-9982(2021)03-0210-07

中图分类号 R12

文献标志码 A

►引用

韩致超, 康辉, 张真, 等. 环境镉暴露与相关肾功能改变及尿转化生长因子- β 1的关系[J]. 环境与职业医学, 2021, 38(3): 210-216.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20410

Funding

This study was funded.

Correspondence to

LEI Lijian, E-mail: wwdlijian@sxmu.edu.cn

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2020-09-01

Accepted 2021-01-08

►To cite

HAN Zhichao, KANG Hui, ZHANG Zhen, et al. Relationships of environmental cadmium exposure with changes of renal function and urinary transforming growth factor- β 1[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(3): 210-216.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20410

cadmium level was $0.077 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ in North China. The participants had lived there for more than 10 years. Their peripheral blood and urine samples were collected, the urinary cadmium (UCd), urinary transforming growth factor- $\beta 1$ (UTGF- $\beta 1$), urinary micro-albumin (UALB), urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (UNAG), and serum and urinary creatinine levels were measured, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated. The indicators were expressed as median (M) and the 25th and 75th percentages (P_{25} , P_{75}). Kruskal-Wallis test was used to compare the renal function indexes and urinary TGF- $\beta 1$ levels at different UCd levels. Spearman rank correlation analysis was adopted to assess the correlations of UCd with renal function indexes and urinary TGF- $\beta 1$. The relationships of UCd with urinary TGF- $\beta 1$, UALB, UNAG, and eGFR were analyzed by restricted cubic spline after adjusting for gender and age.

[Results] The UCd level of residents in the cadmium-polluted area was 1.07 (0.57 , 2.61) $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ (adjusted for UCr, thereafter), which was higher than that in the non-cadmium-polluted area [0.75 (0.43 , 1.21) $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, $P < 0.001$]. The levels of UNAG and UALB of residents in the cadmium-polluted area were 17.26 (12.29 , 26.11) $\text{U} \cdot \text{g}^{-1}$ and 12.97 (8.59 , 20.88) $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$, which were higher than those in the non-cadmium-polluted area; the eGFR and urinary TGF- $\beta 1$ levels were 56.38 (48.63 , 63.90) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ and 21.22 (12.01 , 36.26) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, lower than those in the non-cadmium-polluted area (all $P < 0.05$). There were significant differences in renal function indexes among the residents grouped by quartiles of UCd levels; specifically, with the increase of UCd levels, UNAG, UALB, and urinary TGF- $\beta 1$ increased, while eGFR decreased. The results of restricted cubic spline analysis revealed that the correlations of UCd with UNAG and urinary TGF- $\beta 1$ ($\chi^2=8.24$, $P=0.0162$; $\chi^2=17.90$, $P < 0.001$) were significant and non-linear ($\chi^2_{\text{non-linear}}=3.93$, $P_{\text{non-linear}}=0.0476$; $\chi^2_{\text{non-linear}}=8.60$, $P_{\text{non-linear}}=0.0034$). When UCd was higher than $0.750 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, UNAG and TGF- $\beta 1$ showed an increasing trend.

[Conclusion] Long-term low-dose cadmium exposure may cause adverse effects on renal function and urinary TGF- $\beta 1$ levels.

Keywords: urinary cadmium; urinary transforming growth factor- $\beta 1$; renal function; restricted cubic spline model; cadmium exposure

镉是一种有毒且生物蓄积性强的重金属, 广泛用于工业生产中^[1], 在当前或者历史工业污染地区, 镉的环境暴露水平远远高于本底值。工业生产导致的环境污染使镉蓄积在土壤中, 土壤中镉含量高不仅会导致农作物减产和品质下降, 还会通过土壤-植物系统, 经食物链进入人体, 导致骨骼、泌尿、生殖、心血管、神经系统以及呼吸系统功能障碍等, 甚至癌症^[2-5], 危害人体健康和生命安全。肾脏是镉作用的主要靶器官, 也是镉在机体中主要的蓄积器官。镉引起的早期肾脏损伤主要发生在近端小管中^[6], 引起蛋白尿, 随着镉在肾脏的蓄积, 会进一步影响肾小球与肾间质的结构和功能, 进而引起肾纤维化。肾纤维化以肾小球硬化和肾小管间质纤维化为特征, 是多种慢性肾脏病的最终共同表现。在调节肾纤维化过程的许多纤维化因子中, 转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 是起核心作用的一种^[7]。TGF- $\beta 1$ 作为一种有效的促纤维化趋化因子, 可以诱导与细胞生长和功能密切相关的细胞凋亡^[8]。Vasconcelos 等^[9] 研究发现, 尿 TGF- $\beta 1$ 可以作为肾脏损害的生物标志物之一, 尿 TGF- $\beta 1$ 浓度的升高能反映肾组织纤维化, 但目前尚少有研究报道镉暴露与尿 TGF- $\beta 1$ 的关系。因此, 本研究采用尿 TGF- $\beta 1$ 作为肾纤维化的效应标志之一, 通过分析不同镉暴露人群中尿 TGF- $\beta 1$ 水平, 探讨低水平环境镉暴露与肾功能指标和尿 TGF- $\beta 1$ 水平的关系, 并通过限制性立方样条分析肾功能及尿 TGF- $\beta 1$ 与镉暴露的关系, 为进一步探讨镉暴露致肾纤维化的机制

提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取华北某市污染灌溉较严重, 土壤镉含量相对较高的 A 村居民为镉污染区人群, 该地区从 20 世纪 60 年代开始污水灌溉, 持续了 30 多年, 2015 年检测土壤镉水平为 $0.238 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 低于我国土壤镉环境质量标准 ($0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 属低水平环境镉暴露区。另选择该市无污染灌溉史, 土壤镉水平相对较低 (2015 年检测土壤镉水平为 $0.077 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)^[10] 的 B 村居民为非污染区人群。纳入居住于该两地区 10 年以上, 年龄大于 40 岁, 自愿参加本次调查并签署知情同意书的居民; 并排除患有原发性肾功能相关疾病者, 孕妇、信息缺失或生物样品不足者, 所有研究对象均无职业镉暴露。共获得 441 名研究对象, 其中镉污染区 229 人, 非污染区 212 人。本研究获山西医科大学伦理委员会批准 (伦理审查号: 2012009)。

1.2 方法

1.2.1 调查方式和内容 采用横断面研究, 调查时间为 2016 年 4—6 月, 通过面对面问卷调查和现场体检的方式, 收集研究对象的基本情况和健康状况信息。问卷内容包括性别、年龄和吸烟、饮酒状况; 现场体检包括测量身高、体重等, 计算体重指数 (body mass index, BMI), $I_{\text{BMI}} = \text{体重} / \text{身高}^2$ ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$); 饮酒: 指平均每周至少饮酒一次且连续或累计饮酒 6 个月; 吸

烟：指每天吸烟1支以上且连续或累计吸烟6个月。并采集研究对象空腹晨尿和外周静脉血，-20℃贮存待测。

1.2.2 尿镉、肾功能指标和肾纤维化指标的检测 采用电感耦合等离子体质谱仪 (Thermo, 美国) 测定尿镉 (urinary cadmium, UCd) 水平；比色法测定尿液 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶活性 (urinary N-Acetyl-β-D-glucosaminidase, UNAG)，ELISA 测定尿中 TGF-β1 和尿微量白蛋白 (urinary micro-albumin, UALB) 水平，苦味酸比色法测定尿肌酐 (urine creatinine, UCr) 质量浓度 (后称浓度)，上述检测均采用中国南京建成生物科技生产的试剂盒进行。所有尿检测指标均用 UCr 校正。

采用苦味酸比色法测定血肌酐 (serum creatinine, SCr) 浓度，采用慢性肾脏流行病学协作组公式估算肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, eGFR)。

男性： $R_{eGFR}=141\times(\omega_{SCr}/0.9) c_{男}\times(0.993) v_{age}$ ；

女性： $R_{eGFR}=144\times(\omega_{SCr}/0.7) c_{女}\times(0.993) v_{age}$ 。

上二式中： R_{eGFR} —肾小球滤过率， $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ； ω_{SCr} —SCr 浓度， $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ； v_{age} —年龄值，岁； c —常数，数值与性别和 ω_{SCr} 的大小相关，当 $\omega_{SCr}\leq 0.7\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时， $c_{男}=-0.411$ ， $c_{女}=-0.329$ ，当 $\omega_{SCr}>0.7\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时， $c_{男}=c_{女}=-1.209$ 。

1.3 统计学分析

采用 EpiData 3.0 平行双录入建立数据库，SPSS 23.0 进行统计分析。对于正态分布的数据，采用 $\bar{x}\pm s$ 描述，组间比较采用成组设计资料的 t 检验。偏态分布的计量资料以中位数 (M) 和第 25、75 百分位数 (P_{25} , P_{75}) 表示，采用非参数检验 (Mann-Whitney 检验和 Kruskal-Wallis 检验方法) 进行比较。计数资料采用例数和构成比描述， χ^2 检验进行比较。指标之间的相关性采用 Pearson 相关分析或 Spearman 秩相关分析；在 RStudio 1.3.1056 中建立限制性立方样条模型，应用样条函数与 logistic 回归相结合的限制性立方样条法分析尿镉与肾功能指标和尿 TGF-β1 的关系。双侧检验，检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况

共纳入研究对象 441 人，其中镉污染区 229 人，非污染区 212 人。两组研究对象的吸烟、饮酒状况及 BMI 的差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)，年龄和性别的差异有统计学意义 (分别 $P<0.001$, $P=0.014$)。见

表 1。

表 1 2016 年某市不同水平环境镉暴露区调查对象基本情况比较 [例 (%)]

Table 1 Comparison of basic characteristics between two cadmium exposure groups in 2016 [n (%)]

变量 Variable	镉污染区 Cadmium-polluted area ($n=229$)	非污染区 Non-cadmium-polluted area ($n=212$)	χ^2/Z	P
年龄 / 岁 (Age/years)				
$\bar{x}\pm s$	65.67±7.96	60.15±10.16	6.38	<0.001
40~	7 (3.06)	36 (16.98)	56.21	<0.001
50~	24 (10.48)	60 (28.30)		
60~	135 (58.95)	75 (35.38)		
70~	63 (27.51)	41 (19.34)		
性别 (Gender)				
男 (Male)	95 (41.48)	64 (30.19)		
女 (Female)	134 (58.52)	148 (69.81)		
吸烟 (Smoking)				
是 (Yes)	75 (32.75)	53 (25.00)	3.21	0.073
否 (No)	154 (67.25)	159 (75.00)		
饮酒 (Drinking)				
是 (Yes)	40 (17.47)	39 (18.40)	0.12	0.720
否 (No)	189 (82.53)	173 (81.60)		
BMI / ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)				
0~	4 (1.75)	3 (1.42)	2.99	0.396
18.5~	72 (31.44)	72 (33.96)		
24~	84 (36.68)	88 (41.51)		
≥ 28	69 (30.13)	49 (23.11)		

2.2 不同水平环境镉暴露区人群尿镉水平的比较

非污染区人群尿镉中位数为 $0.75\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ，镉污染区人群尿镉中位数为 $1.07\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ，两组人群的尿镉水平差异具有统计学意义 ($P<0.001$)。镉污染区人群中男性与女性尿镉水平均高于非污染区人群 ($P=0.003$, $P<0.001$)；40~岁组与 70~岁组中，镉污染区人群尿镉水平高于非污染区人群 ($P=0.002$, $P<0.001$)。镉污染区人群中 BMI 在 $18.5\sim 24\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 组与 $24\sim 28\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 组的尿镉水平均高于非污染区人群 ($P=0.002$, $P<0.001$)；且无论是否吸烟与饮酒，镉污染区人群尿镉水平均高于非污染区人群 ($P<0.05$)；其他组间尿镉水平差异未见有统计学意义。结果见表 2。

2.3 不同水平环境镉暴露区人群肾功能指标及尿 TGF-β1 水平比较

镉污染区人群中 UNAG 和 UALB 水平均高于非污染区人群 ($P=0.032$, $P<0.001$)，eGFR 和 TGF-β1 水平均低于非污染区人群，差异有统计学意义 (均 $P<0.001$)。见表 3。

表2 2016年某市不同水平环境镉暴露区人群尿镉水平的比较

Table 2 Comparison of urinary cadmium levels between two cadmium exposure groups in 2016

单位 (Unit) : $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$

指标 (Variable)	镉污染区 (Cadmium-polluted area)			非污染区 (Non-cadmium-polluted area)			Z	P
	n	M	P_{25}, P_{75}	n	M	P_{25}, P_{75}		
全体 (Total)	229	1.07	0.57, 2.61	212	0.75	0.43, 1.21	4.86	<0.001
性别 (Gender)								
男 (Male)	95	1.10	0.56, 2.38	64	0.76	0.39, 1.34	3.02	0.003
女 (Female)	134	1.02	0.58, 2.96	148	0.75	0.44, 1.20	3.74	<0.001
年龄 / 岁 (Age/years)								
40~	7	1.31	1.09, 1.79	36	0.48	0.19, 0.96	2.93	0.002
50~	24	0.77	0.43, 1.57	60	0.98	0.45, 1.38	-0.23	0.817
60~	135	0.86	0.55, 2.04	75	0.79	0.54, 1.07	1.74	0.083
70~	63	1.90	0.80, 7.47	41	0.71	0.42, 1.17	4.39	<0.001
BMI/ ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)								
0~	4	2.69	0.94, 17.48	3	0.12	0.10, 0.15	1.77	0.114
18.5~	72	1.71	0.73, 4.00	72	1.00	0.61, 1.57	3.15	0.002
24~	84	0.98	0.55, 1.99	88	0.60	0.33, 0.99	3.70	<0.001
28~	69	0.84	0.45, 1.84	49	0.68	0.46, 1.07	1.56	0.119
吸烟 (Smoking)								
是 (Yes)	75	1.26	0.72, 2.38	53	0.84	0.43, 1.42	2.89	0.004
否 (No)	154	0.96	0.54, 2.96	159	0.72	0.43, 1.11	3.67	<0.001
饮酒 (Drinking)								
是 (Yes)	40	1.33	0.59, 2.33	39	0.75	0.40, 1.07	2.59	0.009
否 (No)	189	1.02	0.57, 2.90	173	0.75	0.43, 1.21	4.11	<0.001

表3 2016年某市不同水平环境镉暴露区人群肾功能指标及尿 TGF- β 1 水平的比较Table 3 Comparison of renal function indexes and urinary TGF- β 1 between two cadmium exposure areas in 2016

指标 Variable	镉污染区 (Cadmium-polluted area) (n=229)		非污染区 (Non-cadmium-polluted area) (n=212)		Z	P
	M	P_{25}, P_{75}	M	P_{25}, P_{75}		
尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶活性 (UNAG) / ($\text{U}\cdot\text{g}^{-1}$)	17.26	12.29, 26.11	15.26	10.39, 23.62	2.14	0.032
尿微量白蛋白水平 (UALB) / ($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)	12.97	8.59, 20.88	11.89	7.90, 17.37	6.11	<0.001
肾小球滤过率 (eGFR) / ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)	56.38	48.63, 63.90	94.20	85.78, 100.61	-16.30	<0.001
尿转化生长因子- β 1 浓度 (Urinary TGF- β 1) / ($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	21.22	12.01, 36.26	34.92	21.11, 72.04	-6.54	<0.001

2.4 不同尿镉水平组间肾功能指标及尿 TGF- β 1 水平的比较

以所有研究对象尿镉的四分位数分组, 从小到大以 Q1、Q2、Q3、Q4 且命名。采用 Kruskal-Wallis 检验, 比较各组肾功能指标及尿 TGF- β 1 水平。结果显示, 不同尿镉水平人群的 UNAG、UALB、eGFR、尿 TGF- β 1 水

平之间差异均存在统计学意义 ($P=0.002$ 和 $P<0.001$)。根据趋势卡方检验结果可知: UNAG、UALB、TGF- β 1 随着尿镉水平的升高而升高 (分别 $\chi^2_{\text{趋势}}=9.85$ 、10.11、21.79); eGFR 随着尿镉水平的升高而降低 ($\chi^2=26.96$), 且均 $P<0.05$ 。见表 4。

表4 2016年某市不同尿镉水平人群肾功能指标及尿 TGF- β 1 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]Table 4 Comparison of renal function indexes and urinary TGF- β 1 of residents at different urinary cadmium levels in 2016 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别 [尿镉 / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)] Group [Urinary cadmium / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)]	n	尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶 (UNAG) 活性 / ($\text{U}\cdot\text{g}^{-1}$)	尿微量白蛋白 (UALB) 水平 / ($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)	肾小球滤过率 (eGFR) / ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)	转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 浓度 / ($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)
Q1 (≤ 0.481)	111	15.03 (10.28, 22.12)	11.15 (7.39, 17.29)	77.78 (58.11, 94.06)	22.11 (13.37, 36.48)
Q2 (~ 0.873)	109	15.59 (10.53, 22.49)	11.43 (7.98, 17.29)	72.51 (56.92, 93.98)	23.06 (12.45, 38.17)
Q3 (~ 1.664)	110	16.34 (11.84, 24.04)	14.11 (8.46, 23.99) ^a	79.21 (57.43, 98.09)	34.48 (14.99, 73.89) ^{ab}
Q4 (> 1.664)	111	19.15 (14.72, 28.31) ^{ab}	14.51 (8.80, 27.94) ^{ab}	61.40 (49.40, 84.83) ^{abc}	32.33 (18.10, 75.11) ^{ab}
χ^2		15.16	16.22	19.92	27.25
P		0.002	<0.001	<0.001	<0.001
$\chi^2_{\text{趋势}}$ (trend)		9.85	10.11	26.96	21.79
P _{趋势} (trend)		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

[注] a: 与 Q1 组比较, $P<0.05$; b: 与 Q2 组比较, $P<0.05$; c: 与 Q3 组比较, $P<0.05$ 。

[Note] a: Compared with Q1, $P<0.05$; b: Compared with Q2, $P<0.05$; c: Compared with Q3, $P<0.05$.

2.5 各指标间相关性分析

采用秩相关分析尿镉与肾功能指标、尿 TGF-β1 水平的相关性。结果显示，尿镉与 UNAG、UALB、TGF-β1 呈正相关，与 eGFR 呈负相关。尿 TGF-β1 与 UNAG、UALB、eGFR 呈正相关。相关系数见表 5。

2.6 应用限制性立方样条模型分析尿镉与肾功能发生改变的关系

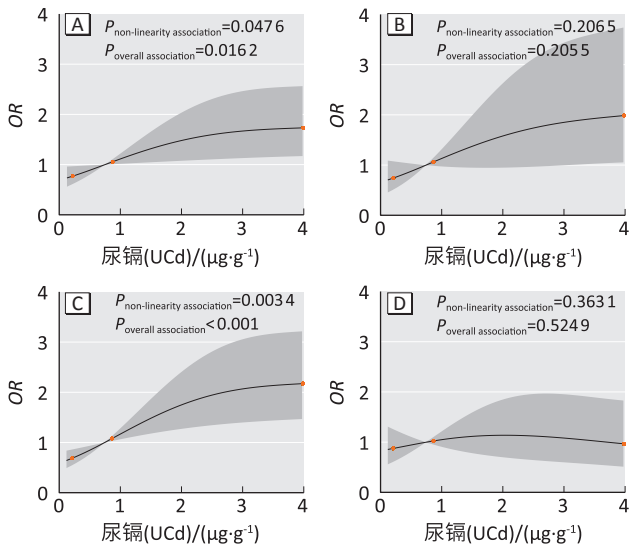
以尿镉为自变量，肾功能指标为应变量，并调整年龄与性别因素，采用限制性立方样条模型分析尿镉与肾功能指标之间的剂量反应关系。分别以非污染区人群 UNAG、UALB、TGF-β1 和 eGFR 的中位数水平为参照，将高于参照值的指标定义为肾功能发生改变，尿镉取 3 个节点 (P_{10} 、 P_{50} 、 P_{90})，对应的尿镉水平分别为 0.22、0.87、 $3.99\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ，3 个尿镉水平对 UNAG 改变的

OR (95%CI) 分别为 0.77 (0.61~0.97)、1.06 (1.01~1.11)、1.73 (1.17~2.56)，对 UALB 改变的 OR (95%CI) 分别为 0.74 (0.51~1.08)、1.06 (0.99~1.15)、1.99 (1.06~3.74)，对 TGF-β1 改变的 OR (95%CI) 分别为 0.69 (0.55~0.86)、1.08 (1.03~1.13)、2.17 (1.47~3.22)，对 eGFR 改变的 OR (95%CI) 分别为 0.88 (0.61~1.26)、1.03 (0.95~1.10)、0.97 (0.51~1.83)。结果显示，尿镉与 UNAG、TGF-β1 改变的关联均有统计学意义 ($\chi^2=8.24$, $P=0.0162$; $\chi^2=17.90$, $P<0.001$)，且尿镉与 UNAG、TGF-β1 的改变呈非线性关联 ($\chi^2_{\text{非线性}}=3.93$, $P_{\text{非线性}}=0.0476$; $\chi^2_{\text{非线性}}=8.60$, $P_{\text{非线性}}=0.0034$)；结果还显示在尿镉大于 $0.750\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 后，UNAG 和 TGF-β1 呈增加趋势。尿镉与 UALB、eGFR 改变的关联无统计学意义 ($\chi^2=4.81$, $P=0.2055$; $\chi^2=1.29$, $P=0.5249$)。结果见图 1。

表 5 2016 年某市人群尿镉与肾功能指标和尿 TGF-β1 的相关性分析 (r)
Table 5 Correlation analysis of urinary cadmium, renal function indexes, and urinary TGF-β1 of residents in 2016 (r)

指标 (Variable)	尿镉 (Urinary cadmium)	尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶 (UNAG)	尿微量白蛋白 (UALB)	肾小球滤过率 (eGFR)
尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶 (UNAG)	0.1985**			
尿微量白蛋白 (UALB)	0.2341**	0.1814**		
肾小球滤过率 (eGFR)	-0.1737**	-0.1817**	0.0295	
尿转化生长因子-β1 (TGF-β1)	0.2388**	0.1684**	0.7619**	0.2204**

[注 (Note)] **: $P<0.01$ 。



[注] 调整变量为年龄和性别；红点为模型中的节点，阴影部分为可信区间。A. 尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶，B. 尿微量白蛋白，C. 尿转化生长因子-β1，D. 肾小球滤过率。

[Note] Adjusting for age and gender; red dots are knots in the model, and the shadow is confidence intervals. A. UNAG, B. UALB, C. TGF-β1, D. eGFR.

图 1 基于限制性立方样条模型分析尿镉与 UNAG (A)、UNAB (B)、TGF-β1 (C) 和 eGFR (D) 的关系
Figure 1 Relationships of urinary cadmium with UNAG (A), UNAB (B), TGF-β1 (C), and eGFR (D) by restricted cubic spline model

3 讨论

尿镉水平反映了长期镉暴露所致肾脏的镉负荷^[11-12]。本研究采用尿镉水平反映机体长期镉暴露水平。研究显示尿镉水平越高，肾功能的损伤越严重，其中尿镉与 UNAG、TGF-β1 呈非线性关联。且本研究中镉污染区人群尿镉中位数为 $1.07\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ，低于重金属污染诊疗指南 (试行) 中所规定的潜在高风险人群中镉的判定标准 ($5\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)，但仍发现肾功能改变与尿镉有相关关系，提示即使是低剂量环境镉暴露也可能导致肾功能改变。且这种低水平的镉暴露不仅能引起肾小管的损伤，还可能造成肾小球的损伤。与以往的低剂量镉暴露的研究结果一致^[13-14]。

NAG 是肾小管受毒性影响的敏感指标^[15-16]，主要存在于近端小管。肾小球功能的关键指标 eGFR 和 UALB 被认为是反映健康个体和肾脏疾病患者肾功能较好的指标^[17]。本研究结果显示，镉污染区人群 UNAG、UALB 水平均高于非污染人群，镉污染区人群 eGFR 水平低于非污染区人群，且 UNAG 和 UALB 与尿镉水平呈正相关，eGFR 与尿镉水平呈负相关。这与 Nordberg^[18] 和 Åkesson^[16] 等的研究结果一致，说明镉

在体内的蓄积,不仅造成了肾小管的损伤,同时也对肾小球功能造成一定的影响。由于尿镉作为内暴露指标,可以更好地反映镉在机体内的蓄积水平,真实反映机体组织实际的镉吸收量,因此根据不同尿镉水平分组进行比较,发现在尿镉 $>1.664\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 组中,eGFR水平均小于尿镉 $\leq 1.664\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 组,且eGFR随着尿镉水平的升高而降低,说明尿镉的水平越高,对肾小球功能的损伤也越大。

长期接触镉可以改变纤维化标志物的表达,激活上皮-间充质转化并刺激纤维化组织病理学改变^[19-21]。有研究显示严重肾纤维化的肾脏中,TGF- β 1水平高度上调。TGF- β 1还可通过刺激细胞外基质的产生并抑制其降解来介导进行性肾纤维化^[22-24]。另外,前期的生物信息学分析结果显示TGF- β 1信号通路与镉致肾损伤的过程有关^[25-26]。在其他的研究中也发现TGF- β 1的过度表达会促进肾纤维化的发生发展^[27]。本研究结果显示非污染区居民TGF- β 1水平高于镉污染区居民,这可能是由于按照镉污染区和非污染区划分仅仅能反映外暴露水平,并不能反映人群实际的暴露和蓄积水平。在进一步按照尿镉水平进行分组后,发现不同尿镉水平组尿TGF- β 1水平差异有统计学意义,且随着尿镉浓度的升高而升高。提示随着体内镉的蓄积,肾纤维化程度可能也加剧。进行相关性分析发现尿TGF- β 1水平与尿镉、肾功能指标呈正相关关系。

通过限制性立方样条模型可以分析自变量与应变量之间的非线性关系,可以减少将连续变量主观分类所带来的偏倚,因此,本研究进一步通过限制性立方样条模型分析,探讨尿镉与肾功能指标之间可能存在剂量反应关系^[28]。本研究选取了3个节点,分别是 P_{10} 、 P_{50} 、 P_{90} ,因为当节点数是3个时模型的赤池信息准则值最小,即此时模型的拟合效果最优。发现尿镉与UNAG、尿TGF- β 1呈非线性关系,在尿镉大于 $0.750\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 时,UNAG和尿TGF- β 1呈现随尿镉增加而增加的趋势,提示尿镉与尿TGF- β 1可能存在剂量反应关系,且相较于UNAG来说,在尿镉达到一定程度后尿TGF- β 1改变率更高。

综上所述,本研究发现长期低剂量镉暴露与肾小管和肾小球相关,而且尿镉水平越高,肾功能可能受损越严重。此外,长期低水平镉暴露可能与肾纤维化有关,但是仍需要进一步的研究验证。因此对于低水平的镉暴露所产生的健康危害不容忽视。本研究存在一些局限性:首先,研究设计为横断面研究,只能确

定尿镉和肾功能指标及尿TGF- β 1水平改变相关,但是各指标之间的时间顺序不能确定,两者之间的因果关系无法下结论;其次,本研究中两组人群的年龄构成存在差异,可能会造成偏倚,但是在使用限制性立方样条回归模型中控制了年龄构成不同产生的影响;第三,镉暴露致肾功能改变也可能存在其他环境因素的影响,尚需进一步研究;第四,本研究的样本量偏小,因此需要进一步开展大样本的前瞻性队列研究,结合动物实验干预,深入探讨镉暴露对肾功能及尿TGF- β 1的影响及其作用机制。

参考文献

- [1] SHERIEF LM, ABDELKHALEK ER, GHARIEB AF, et al. Cadmium status among pediatric cancer patients in Egypt [J]. *Medicine*, 2015, 94 (20): e740.
- [2] NAWROT TS, STAESSEN JA, ROELS HA, et al. Cadmium exposure in the population: from health risks to strategies of prevention [J]. *Biomaterials*, 2010, 23 (5): 769-782.
- [3] ZHANG H, CHEN J, ZHU L, et al. Transfer of cadmium from soil to vegetable in the Pearl River Delta area, South China [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e108572.
- [4] RAHIMZADEH MR, RAHIMZADEH MR, KAZEMI S, et al. Cadmium toxicity and treatment: an update [J]. *Caspian J Intern Med*, 2017, 8 (3): 135-145.
- [5] BERNHOFT RA. Cadmium toxicity and treatment [J]. *Sci World J*, 2013, 2013: 394652.
- [6] LIANG Y, LEI L, NILSSON J, et al. Renal function after reduction in cadmium exposure: an 8-year follow-up of residents in cadmium-polluted areas [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120 (2): 223-228.
- [7] KIM KK, SHEPPARD D, CHAPMAN HA. TGF- β 1 signaling and tissue fibrosis [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10 (4): a022293.
- [8] HUANG M, SU L, YANG L, et al. Effect of exogenous TGF- β 1 on the cadmium-induced nephrotoxicity by inhibiting apoptosis of proximal tubular cells through PI3K-AKT-mTOR signaling pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 269: 25-32.
- [9] VASCONCELOS MA, BOUZADA MC, SILVEIRA KD, et al. Urinary levels of TGF- β 1 and of cytokines in patients with prenatally detected nephrouropathies [J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26 (5): 739-747.
- [10] 张萌, 毋燕妮, 解静芳, 等. 太原市污灌区土壤镉存在

- 形态与生物可利用性研究 [J]. 环境科学学报, 2015, 35 (10) : 3276-3283.
- ZHANG M, WU YN, XIE JF, et al. Chemical speciation and bioavailability of cadmium in sewage-irrigated farm soils in Taiyuan [J]. *Acta Sci Circumst*, 2015, 35 (10) : 3276-3283.
- [11] SATARUG S, GARRETT SH, SENS MA, et al. Cadmium, environmental exposure, and health outcomes [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118 (2) : 182-190.
- [12] BUSER MC, INGBER SZ, RAINES N, et al. Urinary and blood cadmium and lead and kidney function : NHANES 2007-2012 [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2016, 219 (3) : 261-267.
- [13] ADAMS SV, NEWCOMB PA. Cadmium blood and urine concentrations as measures of exposure : NHANES 1999-2010 [J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2014, 24 (2) : 163-170.
- [14] D'AMICO G, BAZZI C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2003, 12 (6) : 639-643.
- [15] HAMBACH R, LISON D, D'HAESE PC, et al. Co-exposure to lead increases the renal response to low levels of cadmium in metallurgy workers [J]. *Toxicol Lett*, 2013, 222 (2) : 233-238.
- [16] ÅKESSON A, LUNDH T, VAHTER M, et al. Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure [J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113 (11) : 1627-1631.
- [17] GLASSOCK RJ, WINEARLS C. Screening for CKD with eGFR : doubts and dangers [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3 (5) : 1563-1568.
- [18] NORDBERG GF, JIN T, HONG F, et al. Biomarkers of cadmium and arsenic interactions [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 206 (2) : 191-197.
- [19] CHEN J, DU L, LI J, et al. Epigallocatechin-3-gallate attenuates cadmium-induced chronic renal injury and fibrosis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2016, 96 : 70-78.
- [20] CHAKRABORTY PK, SCHARNER B, JURASOVIC J, et al. Chronic cadmium exposure induces transcriptional activation of the Wnt pathway and upregulation of epithelial-to-mesenchymal transition markers in mouse kidney [J]. *Toxicol Lett*, 2010, 198 (1) : 69-76.
- [21] SHAN Z, WEI Z, SHAIKH ZA. Suppression of ferroportin expression by cadmium stimulates proliferation, EMT, and migration in triple-negative breast cancer cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 356 : 36-43.
- [22] LAN HY. Diverse roles of TGF- β /Smads in renal fibrosis and inflammation [J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7 (7) : 1056-1067.
- [23] LOBODA A, SOBCZAK M, JOZKOWICZ A, et al. TGF- β 1/Smads and miR-21 in renal fibrosis and inflammation [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016 : 8319283.
- [24] LAN HY, CHUNG AC. TGF- β /Smad signaling in kidney disease [J]. *Semin Nephrol*, 2012, 32 (3) : 236-243.
- [25] 郭建勇. 镉致肾功能损伤与 miRNA-21 表达变化的关系研究 [D]. 太原 : 山西医科大学, 2017.
- GUO JY. Study on the association between cadmium-induced renal injury and miRNA-21 expression [D]. Taiyuan : Shanxi Medical University, 2017.
- [26] 史秀京, 雷立健, 郭建勇, 等. 镉致大鼠肾脏微小 RNA-21 表达的生物信息学分析 [J]. *环境与职业医学*, 2016, 33 (2) : 113-118.
- SHI XJ, LEI LJ, GUO JY, et al. Bioinformatics analysis of miRNA-21 expression in kidney from rat exposed to cadmium [J]. *J Environ Occup Med*, 2016, 33 (2) : 113-118.
- [27] LÓPEZ-HERNÁNDEZ FJ, LÓPEZ-NOVOA JM. Role of TGF- β in chronic kidney disease : an integration of tubular, glomerular and vascular effects [J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 347 (1) : 141-154.
- [28] NORDBERG GF, JIN T, WU X, et al. Prevalence of kidney dysfunction in humans - relationship to cadmium dose, metallothionein, immunological and metabolic factors [J]. *Biochimie*, 2009, 91 (10) : 1282-1285.

(英文编辑 : 汪源 ; 责任编辑 : 丁瑾瑜)