

外周血端粒长度在环境铅暴露与肾小球滤过率关系中的中介作用

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

山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室, 山西 太原 030001

摘要:

[背景] 环境铅暴露可对机体肾脏产生健康损伤并引发端粒磨损。然而铅、外周血端粒长度和肾小球滤过率(eGFR)间的关系尚不清晰。

[目的] 探讨尿铅水平与外周血端粒长度和肾功能指标 eGFR 的关联性, 进一步探讨外周血端粒长度是否在尿铅水平与 eGFR 关系中发挥中介作用。

[方法] 采用病例-对照研究, 选择某市的 2 个社区居民 497 人, 其中对照组(eGFR $\geq$ 80 mL $\cdot$ min $^{-1}$) 230 人, eGFR 异常组(eGFR $<$ 80 mL $\cdot$ min $^{-1}$) 267 人。通过面对面问卷调查的方式, 收集研究对象的基本信息与健康资料; 采集研究对象空腹晨尿并检测尿铅和尿肌酐(UCr), 采集空腹外周静脉血检测外周血白细胞中的端粒长度和血肌酐(SCr), 采用公式估算 eGFR。调整年龄、性别、受教育程度、家庭人均月收入、吸烟、饮酒因素后, 通过中介作用分析尿铅水平、外周血端粒长度和肾功能指标 eGFR 三者间关系。

[结果] eGFR 异常组人群尿铅的总体水平 [$M(P_{25}, P_{75})$] 为 3.85(1.56, 7.34) $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ (Cr 校正), 高于对照组 [1.57(0.60, 3.62) $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ Cr] ($P<0.001$); 外周血端粒长度的总体水平 [$M(P_{25}, P_{75})$] 为 2.42(1.89, 3.10) Kb, 低于对照组 [2.69(2.09, 3.64) Kb] ($P<0.001$)。中介作用分析结果显示: 全人群中, 外周血端粒长度在尿铅水平和 eGFR 之间的中介效应大小为 -0.276(95% CI: -0.708~-0.001), 中介效应比例为 3.35%; 女性人群中, 外周血端粒长度在尿铅水平和 eGFR 之间的中介效应大小为 -0.484(95% CI: -1.160~-0.023), 中介效应的比例为 5.34%; 男性人群中, 尚未发现外周血端粒长度在尿铅和 eGFR 之间的中介作用。

[结论] 人群尿铅水平与肾功能指标 eGFR 和外周血端粒长度密切相关, 外周血端粒长度在女性尿铅与 eGFR 关系中发挥中介作用。

关键词: 尿铅; 外周血端粒长度; 肾小球滤过率; 中介作用

Mediating role of peripheral blood telomere length in relationship between environmental lead exposure and glomerular filtration rate LI Yuxing, GUO Jianyong, GAO Yuanyuan, KANG Hui, HAN Zhichao, ZHANG Yifan, LIU Rujie, YANG Qian, LEI Lijian (Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

Abstract:

[Background] Exposure to environmental lead can cause kidney damage and telomere wear. However, the relationship among lead, peripheral blood telomere length, and glomerular filtration rate (eGFR) are unclear.

[Objective] This study is conducted to investigate the relationships of urinary lead level with peripheral blood telomere length and renal function index eGFR, and further explore whether peripheral blood telomere length plays an intermediary role in the relationship between urinary lead level and eGFR.

[Methods] A case-control study was conducted to select 497 residents from two communities in a city, including 230 in the control group (eGFR $\geq$ 80 mL $\cdot$ min $^{-1}$) and 267 in the abnormal eGFR group (eGFR $<$ 80 mL $\cdot$ min $^{-1}$). Basic information and health information of the subjects were collected through a face-to-face questionnaire survey. Fasting morning urine was collected, and urinary lead and urinary creatinine (UCr) were detected. Fasting peripheral venous blood was collected to detect telomere length and serum creatinine (SCr) in peripheral blood leukocytes. eGFR was estimated by the Levey formula. After further adjusting for age, gender, education level, family per

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.21297

基金项目

国家自然科学基金(81872701, 81273040)

作者简介

李宇星(1995—), 女, 硕士生;

E-mail: liyuxing2018@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 2021-07-17

录用日期 2021-10-09

文章编号 2095-9982(2021)12-1327-06

中图分类号 R114

文献标志码 A

补充材料

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21297

引用

李宇星, 郭建勇, 高媛媛, 等. 外周血端粒长度在环境铅暴露与肾小球滤过率关系中的中介作用 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38(12): 1327-1332.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21297

Funding

This study was funded.

Correspondence to

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

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2021-07-17

Accepted 2021-10-09

Supplemental material

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21297

To cite

LI Yuxing, GUO Jianyong, GAO Yuanyuan, et al. Mediating role of peripheral blood telomere length in relationship between environmental lead exposure and glomerular filtration rate [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(12): 1327-1332.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21297

capita monthly income, smoking, and drinking the relationship among urinary lead level, peripheral blood telomere length, and renal function index eGFR was evaluated by mediating effect analysis.

[Results] The overall level of creatinine-adjusted urinary lead [$M(P_{25}, P_{75})$] in the abnormal eGFR group was 3.85 (1.56, 7.34) $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ which was higher than that in the control group, 1.57 (0.60, 3.62) $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ($P < 0.001$). In addition, the overall level of peripheral blood telomere length in the abnormal eGFR group was 2.42 (1.89, 3.10) Kb, lower than that in the control group, 2.69 (2.09, 3.64) Kb ($P < 0.001$). The results of mediating effect analysis showed that the magnitude of mediating effect by peripheral blood telomere length was -0.276 (95% CI: -0.708 – -0.001) and it contributed 3.35% to the relationship between urinary lead level and eGFR. In women, the magnitude of mediating effect by peripheral blood telomere length was -0.484 (95% CI: -1.160 – -0.023) between urinary lead level and eGFR, and the proportion of the mediating effect was 5.34%. In men, no mediating role of peripheral blood telomere length was found between urinary lead and eGFR.

[Conclusion] Urinary lead level is closely related to renal function index eGFR and telomere length in peripheral blood. Peripheral blood telomere length plays a mediating role in the relationship between female urinary lead and eGFR in women.

Keywords: urinary lead; peripheral blood telomere length; glomerular filtration rate; mediating effect

近年来,虽然全球范围内逐步淘汰汽油中铅添加剂和含铅涂料的使用,大气中铅含量已经逐步下降,但是随着工业化和城市化进程加快,我国铅暴露仍然存在,这主要归因于金属开采和冶炼,废物焚烧,电池回收等^[1]。由于广泛的铅暴露以及已知对人体健康的不利影响,如增加了人群患慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的风险^[2-3],2020年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将铅列为十种主要公共卫生关注的环境污染物之一。

多项研究发现较短的端粒长度可能与CKD患病率/发生率或肾功能下降有关^[4-8]。肾小球滤过率(glomerular filtration rate, eGFR)是评估总体肾脏功能的指标^[9]。研究发现与对照普通居民区居民相比,铅冶炼厂社区中职业或环境暴露的工人和居民eGFR水平下降^[10]。近年来,一些研究发现端粒长度可以可预测金属污染物对过早衰老或疾病结局的风险,如Das等^[11]的研究表明,在环境铅暴露中端粒有缩短的趋势,且暴露持续的时间也可能影响端粒长度的动态变化。早期端粒长度可作为一种生物标志物,反映染色体的稳定性和细胞的增殖能力。本研究以尿铅作为铅暴露的生物标志物,分析尿铅水平与外周血端粒长度和eGFR的关联性,探讨外周血端粒长度是否在尿铅与eGFR关系中发挥中介作用,为进一步揭示铅暴露引起肾损伤的机制提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择某市区2个自然村,其中一个自然村有污灌史,另一个为距其40 km 无污灌史的自然村,于2016年6—8月期间采用方便抽样的方法抽取调查对象。研究对象纳入标准:年龄在18周岁以上。排除标

准:①患有恶性肿瘤、肾衰竭疾病者;②信息不完整、生物样本不足者。采用病例-对照研究设计,497例研究对象纳入本次研究,其中对照组($\text{eGFR} \geq 80 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)230例,eGFR异常组($\text{eGFR} < 80 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)267例。本研究经山西医科大学伦理委员会批准(伦理审查号:2012009),所有研究对象均知情同意。

1.2 调查方式及内容

采用问卷调查的方式,收集研究对象的基本资料。问卷内容包括人口学特征(年龄、性别、受教育程度、家庭人均月收入、婚姻状况等)和生活行为习惯(吸烟、饮酒)、疾病史、职业暴露史等一般情况。体检项目:身高、体重等;体重指数(body mass index, BMI) = 体重/身高², $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。

1.3 样品收集和生化指标的检测

1.3.1 尿铅 收集研究对象空腹晨尿, -20°C 贮存。尿铅采用Agilent7700电感耦合等离子体质谱仪(Agilent, 美国)测定。尿肌酐(urinary creatinine, UCr)测定使用肌酐测定试剂盒(南京建成生物科技有限公司,中国)。所有尿样检测指标均用UCr校正,本文以 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Cr}$ 表示。

1.3.2 端粒长度和 eGFR 现场采集研究对象空腹外周静脉血,在 4°C 条件下运输至实验室后,立刻提取外周血白细胞, -80°C 储存待测,外周血白细胞采用Omega SE Blood DNA Kit(Omega 生物科技公司,美国)提取DNA。外周血端粒长度采用Bio-Rad CFX PCR仪(Bio-Rad 公司,美国)进行绝对定量PCR检测。以36B4单拷贝基因作为参照基因,端粒基因标准品和样品引物序列见补充材料表S1。标准品及待测样品均做3个复孔,通过标准曲线计算待测样品的端粒总长度和单拷贝基因的总长度^[12];平均 $\text{TL}(\text{Kb}) = (\text{T}/\text{S})/92$,其中,TL为绝对端粒长度,T为端粒总长度,S为单拷贝基因总长度。

采用苦味酸比色法测定血肌酐(serum creatinine, SCr),通过慢性肾脏病流行病学合作研究公式^[13]估算 eGFR: $R_{eGFR}=144\times(\omega_{SCr}/0.7)^c\times0.993^{V_{age}}$ 。公式中: R_{eGFR} 为肾小球滤过率, $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; ω_{SCr} 为 SCr 水平, $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$; V_{age} 为年龄值,岁; c 为常数,数值与性别和 ω_{SCr} 的大小相关。男性:当 $\omega_{SCr}\leq 0.9\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 时, $c=-0.411$; $\omega_{SCr} > 0.9\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 时, $c=-1.209$ 。女性:当 $\omega_{SCr}\leq 0.7\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 时, $c=-0.329$; $\omega_{SCr} > 0.7\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 时, $c=-1.209$ 。

1.4 统计学分析

采用 EpiData 3.1 双录入建立数据库, SPSS 26.0 进行统计分析。正态分布资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,组间比较采用成组设计资料 t 检验;偏态分布资料以中位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数检验 Kruskal Wallis 检验方法分析。计数资料用例数和百分数描述, χ^2 检验进行分析。小提琴图绘制采用 GraphPad Prism 8.0。本研究采用 SPSS 26.0 软件 PROCESS 3.4 插件进行中介作用分析,通过温忠麟等^[14]提出的三步回归中介效应检验流程分析自变量(尿铅)、中介变量(外周血端粒长度)、应变量(eGFR)之间的关联:首先分析尿铅与 eGFR 的关系,尿铅对 eGFR 的总效应;第二步分析尿铅与端粒长度的关系;第三步分析控制端粒长度后,尿铅与 eGFR 之间的直接效应,揭示端粒长度在尿铅与 eGFR 关系中中介效应,获取中介效应值的 95% 置信区间,如果该区间的上下限不包括 0,则说明中介效应有统计学意义。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象基本特征

eGFR 异常组 267 人,其中男性 143 人,女性 124 人,平均年龄(65.6±8.3)岁;对照组中 230 人,男性 32 人,女性 198 人,平均年龄(54.8±13.4)岁。eGFR 异常组与对照组在年龄、性别、受教育程度、家庭人均月收入、吸烟和饮酒情况构成上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),BMI 构成上两组差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组人群各指标间尿铅水平

对 eGFR 异常组和对照组间各指标水平进行分析比较,结果显示:与对照组相比,eGFR 异常组男性和女性尿铅水平较高($P<0.001$);eGFR 异常 50~岁组和 60~岁组与对照组相比尿铅水平较高($P<0.01$);家庭人均月收入 ≤ 1000 元组、1001~3000元组,教育程度为小学及以下组、初中组尿铅水平 eGFR 异常组高于对照组(均 $P<0.05$);不吸烟者和不饮酒者 eGFR 异常

组尿铅水平高于对照组(均 $P<0.001$);其他因素尿铅水平在两组间比较差异未见有统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 2。

表 1 研究对象基本特征 [n(%)]
Table 1 Basic information of subjects [n (%)]

变量 Variable	对照组 Control group (n=230)	eGFR异常组 eGFR abnormal group (n=267)	t/χ^2	P
年龄/岁(Age/years)				
$\bar{x}\pm s$	54.8±13.4	65.6±8.3	10.961	<0.001
<50	69(30.0)	7(2.6)	101.161	<0.001
50~	59(25.7)	36(13.5)		
60~	75(32.6)	148(55.4)		
70~	27(11.7)	76(28.5)		
性别(Gender)			85.129	<0.001
男(Male)	32(13.9)	143(53.6)		
女(Female)	198(86.1)	124(46.4)		
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)			4.299	0.229
<18.5	4(1.7)	4(1.5)		
18.5~	76(33.0)	76(28.5)		
24.0~	98(42.6)	105(39.3)		
28.0~	52(22.6)	82(30.7)		
受教育程度(Education level)			66.304	<0.001
小学及以下 Primary and below	53(23.0)	150(56.2)		
初中(Middle school)	75(32.6)	72(27.0)		
专科或高中 Junior college or high school	89(38.7)	38(14.2)		
本科及以上 Bachelor degree or above	13(5.7)	7(2.6)		
家庭人均月收入/元 Per capita monthly household income/yuan			52.974	<0.001
≤ 1000	60(26.1)	153(57.3)		
1001~	115(50.0)	84(31.5)		
3001~	47(20.4)	21(7.9)		
5001~	8(3.5)	9(3.4)		
吸烟(Smoking)			65.328	<0.001
是(Yes)	24(10.4)	115(43.1)		
否(No)	206(89.6)	152(56.9)		
饮酒(Drinking)			25.106	<0.001
是(Yes)	18(7.8)	66(24.7)		
否(No)	212(92.2)	201(75.3)		

2.3 两组人群尿铅水平与外周血端粒长度特征

通过对 eGFR 异常组和对照组间尿铅水平及外周血端粒长度的比较,结果显示: eGFR 异常组中尿铅水平 [$M(P_{25}, P_{75})$] 为 3.85(1.56, 7.34) $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Cr}$, 高于对照组 [1.57(0.60, 3.62) $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Cr}$]($Z=-6.284, P<0.001$);外

周血端粒长度总体水平 [$M(P_{25}, P_{75})$] 为 2.42(1.89, 3.10)Kb, 低于对照组 [2.69(2.09, 3.64)Kb] ($Z=-3.719$, $P<0.001$)。见图 1。

表 2 不同特征两组人群尿铅水平 ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Cr}$) 的比较
Table 2 Comparison of urinary lead ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Cr}$) between participants with different characteristics

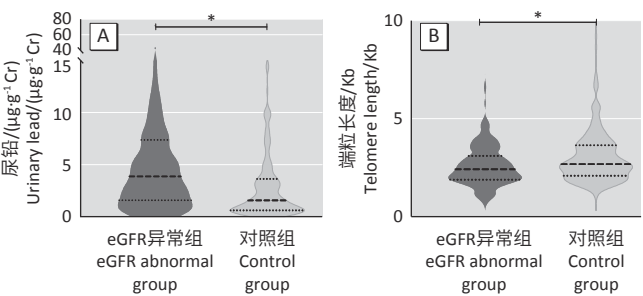
变量 Variable	对照组 Control group $[M(P_{25}, P_{75})]$	eGFR异常组 eGFR abnormal group $[M(P_{25}, P_{75})]$	Z	P
年龄/岁(Age/years)				
<50	1.42(0.46, 2.90)	6.76(1.07, 7.85)	-1.266	0.205
50~	1.36(0.71, 3.64)	4.64(2.18, 10.24)	-3.506	<0.001
60~	2.11(0.61, 4.29)	4.01(1.59, 6.99)	-3.401	0.001
70~	2.25(0.82, 3.65)	3.51(1.32, 7.52)	-1.680	0.093
性别(Gender)				
男(Male)	0.72(0.44, 2.28)	2.88(1.13, 6.42)	-4.013	<0.001
女(Female)	1.70(0.67, 3.82)	4.75(2.28, 8.19)	-6.116	<0.001
家庭人均月收入/元(Per capita monthly household income/yuan)				
≤1000	2.56(0.64, 5.33)	4.39(2.14, 8.10)	-2.991	0.003
1001~	1.27(0.53, 3.62)	3.48(1.35, 6.98)	-3.940	<0.001
3001~	1.56(0.67, 2.77)	1.46(0.52, 3.38)	-0.219	0.827
5001~	2.13(1.49, 6.26)	2.87(1.42, 6.88)	-0.577	0.564
受教育程度(Education level)				
小学及以下 Primary and below	2.87(0.83, 5.29)	4.37(2.31, 7.87)	-2.435	0.015
初中(Junior high school)	1.41(0.68, 3.77)	4.40(1.60, 6.98)	-3.410	0.001
专科或高中 Junior college or high school	1.14(0.51, 2.67)	1.39(0.53, 2.87)	-1.045	0.296
本科及以上 Bachelor degree or above	2.06(1.16, 4.77)	2.88(1.65, 6.76)	-0.911	0.362
吸烟(Smoking)				
是(Yes)	1.47(0.52, 4.08)	2.96(1.01, 7.01)	-1.694	0.090
否(No)	1.53(0.62, 3.62)	4.53(2.18, 7.84)	-6.571	<0.001
饮酒(Drinking)				
是(Yes)	1.87(0.55, 2.89)	2.78(1.12, 6.57)	-1.908	0.056
否(No)	1.56(0.61, 3.76)	4.25(1.85, 7.50)	-6.151	<0.001

以对照组尿铅、外周血端粒长度的三分位数将研究对象分为 G1(低水平)、G2(中水平)和 G3(高水平)三组, 结果显示: 与对照组相比, eGFR 异常组通过三分位数分组后, 尿铅水平最高(G3)和外周血端粒长度最短(G1)组研究对象的构成比更大; 尿铅水平和外周血端粒长度在 eGFR 异常组和对照组差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。见表 3。

2.4 外周血端粒长度在尿铅与 eGFR 关联中的中介作用

基于对尿铅和外周血端粒长度与 eGFR 关系的研

究, 进一步分析外周血端粒长度在尿铅与 eGFR 关系之间的中介效应。结果显示: 调整年龄、性别、受教育程度、家庭人均月收入、吸烟、饮酒这些因素后, 总人群尿铅水平与 eGFR 和外周血端粒长度呈负相关关系 ($P<0.05$), 见表 4。路径分析图见补充材料图 S1。外周血端粒长度在总人群尿铅水平与 eGFR 关系之间存在中介作用, 其中尿铅对 eGFR 的直接效应为 -7.835(95% CI: -10.399~-5.271), 中介效应的大小为 -0.276(95% CI: -0.708~-0.001), 中介效应的比例为 3.35%, 见表 5。



[注] *: $P<0.001$ 。
[Note] *: $P<0.001$ 。

图 1 两组间尿铅水平 (A) 及外周血端粒长度 (B) 的比较
Figure 1 Comparison of urinary lead level (A) and peripheral blood telomere length (B) between two groups

表 3 两组人群尿铅、外周血端粒长度的分布
Table 3 Distribution of urinary lead level and peripheral blood telomere length among participants with different eGFR levels

变量 Variable	对照组 Control group	eGFR异常组 eGFR abnormal group	χ^2	P
尿铅/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Cr}$)[Urinary lead/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Cr}$)]			33.518	<0.001
G1(<0.81)	76(33.0)	41(15.4)		
G2(0.81~2.92)	76(33.0)	71(26.6)		
G3(>2.92)	78(34.0)	155(58.0)		
端粒长度/Kb(Telomere length/Kb)			11.749	0.003
G1(<2.34)	76(33.0)	127(47.6)		
G2(2.34~3.23)	77(33.5)	78(29.2)		
G3(>3.23)	77(33.5)	62(23.2)		

在女性人群中, 调整年龄、受教育程度、家庭人均月收入、吸烟、饮酒因素后, 尿铅水平与 eGFR 和外周血端粒长度存在负相关关系(均 $P<0.05$), 见表 4。路径分析图见补充材料图 S2。在女性尿铅水平与 eGFR 关系模型中, 外周血端粒长度存在中介作用。尿铅对肾功能指标 eGFR 的直接效应为 -8.580(95% CI: -11.840~-5.319), 中介效应的大小为 -0.484(95% CI: -1.160~-0.023), 中介效应的比例为 5.34%, 见表 5。在

男性人群中, 尚未发现外周血端粒长度在尿铅和 eGFR 之间的中介作用。

表 4 外周血端粒长度在尿铅与 eGFR 间的中介模型检验

Table 4 Mediation model tests of peripheral blood telomere length between urinary lead and eGFR

应变量 Dependent variable	自变量 Independent variable	<i>b</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>R</i> ²	<i>F</i>	<i>P</i>
总人群 Total population							
eGFR	尿铅 Urinary lead	-8.11	-6.22	<0.01	0.67	142.04	<0.01
端粒长度 Telomere length	尿铅 Urinary lead	-0.20	-2.06	0.04	0.04	3.06	<0.01
eGFR	端粒长度 Telomere length	1.36	2.28	0.02	0.67	125.99	<0.01
	尿铅 Urinary lead	-7.83	-6.00	<0.01			
女性(Female)							
eGFR	尿铅 Urine lead	-9.06	-5.45	<0.01	0.57	71.01	<0.01
端粒长度 Telomere length	尿铅 Urine lead	-0.25	-1.93	0.06	0.05	2.87	0.01
eGFR	端粒长度 Telomere length	1.97	2.71	<0.01	0.58	63.13	<0.01
	尿铅 Urine lead	-8.58	-5.18	<0.01			

[注] 调整年龄、性别、受教育程度、家庭人均月收入、吸烟与饮酒。
[Note] Adjusted by age, gender, education level, per capita monthly household income, smoking and drinking.

表 5 外周血端粒长度的中介效应检验

Table 5 Mediating effect tests of peripheral blood telomere length

变量(Variables)	效应 Effect	Boot Se	<i>t</i>	<i>P</i>	95%置信区间 95%CI
总人群(Total population)					
总效应(Total effect)	-8.110	1.305	-6.22	<0.001	-10.674~-5.546
直接效应(Direct effect)	-7.835	1.305	-6.00	<0.001	-10.399~-5.271
间接效应(Indirect effect)	-0.276	0.183	—	—	-0.708~-0.001
女性(Female)					
总效应(Total effect)	-9.064	1.664	-5.45	<0.001	-12.337~-5.790
直接效应(Direct effect)	-8.580	1.657	-5.18	<0.001	-11.840~-5.319
间接效应(Indirect effect)	-0.484	0.301	—	—	-1.160~-0.023

3 讨论

本研究结果表明, 某市居民铅暴露与外周血端粒长度和肾功能指标 eGFR 有密切关系, 端粒长度磨损与 eGFR 下降存在关联。研究发现铅暴露相关的肾功能指标 eGFR 异常有部分可能是由外周血端粒长度介导的。

过去的几十年中, WHO 报告每年有 5 万~10 万人死于肾脏疾病^[15], 2017 年 CKD 的全球患病率为 9.1%^[16]。作为评估肾脏疾病的重要指标, eGFR 降低是 CKD 进展的预测因子^[17]。此外, 多项研究表明在监测人群铅暴露时, 尿铅可以作为铅暴露的生物标志^[18-22]。因此, 本研究以尿铅反映人群铅暴露水平。通过分析 eGFR 异常组与对照组人群中尿铅水平, 发现与对照组相比, eGFR 异常组尿铅水平更高(3.85 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Cr}$ vs 1.57 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Cr}$)。Satarug 等^[21] 在泰国曼谷对 392 名居民开展的横断面研究报道了铅暴露与肾功能指标 eGFR 下降密切相关, Buser 等^[23] 的研究也显示在 2007—2012 年美国成年人中尿铅水平升高与肾功能指标 eGFR 下降相关, 均与本研究发现一致。

本研究比较了 eGFR 异常组与对照组人群中的外周血端粒长度, 发现 eGFR 异常组外周血端粒长度总体水平(2.42 Kb) 低于对照组(2.69 Kb)。近年来也有一些关于端粒长度与肾脏疾病的研究报道。Wills 等^[24] 在缺乏端粒酶的小鼠模型中发现端粒长度缩短与肾脏损伤的发生密切相关。此外, 一项 866 例慢性心衰患者的研究显示端粒长度与 eGFR 具有弱相关, 在年龄和性别校正后, 两者之间的相关性依然存在^[25]。

目前为止, 研究发现铅暴露、端粒长度缩短会导致肾功能下降, 但是缺乏关于外周血端粒长度在尿铅与 eGFR 关系中作用的研究。本研究结果发现: 外周血端粒长度在尿铅与肾功能指标 eGFR 关系的中介作用的比例是 3.35%。众所周知, 环境或职业铅暴露会破坏体内平衡, 其毒性主要通过氧化损伤影响人体, 损害呼吸系统、造血系统、肾脏系统等。由于铅暴露诱导的氧化应激通过遗传和表观遗传改变导致端粒不稳定。大多数情况下, 端粒功能障碍是由于端粒长度的缩短造成的。因此, 我们推测外周血端粒长度可能介导铅暴露引起的肾功能指标 eGFR 的异常。

此外, 本研究发现外周血端粒长度在尿铅与 eGFR 关系中的中介作用存在性别差异, 经过分层分析后发现, 在男性中这种中介作用不显著, 但在女性中外周血端粒长度的中介作用比例是 5.34%。这可能是由于慢性压力、激素水平在研究对象中的性别差异造成的。Thomas 等^[26] 为探究健康人群中皮质醇与端粒长度之间关系的性别特异性, 对 51 名研究对象开展皮质醇反应检测, 发现皮质醇应激反应水平越高, 女性端粒长度越短。此外, Song 等^[27] 在对 289 名亚太地区妇女的研究中发现, 较高的总睾酮激素和游离睾酮激素浓度可能与较短的端粒长度有关。

本研究存在一些局限性: 首先, 研究设计为病例-对照研究, 只能确定尿铅和外周血端粒长度与肾功能指标 eGFR 相关, 但是指标之间的时间顺序不能确定, 因此因果关系无法下结论; 其次, 本研究中两组人群的年龄、受教育程度、家庭人均月收入等构成存在差异, 可能会造成偏倚, 但是在分析中对变量分层进行了比较分析, 中介效应分析过程中控制了构成不同产生的影响, 尽可能减少了这些因素对研究结果的影响; 最后, 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, 深入探讨铅暴露、端粒长度和 eGFR 间关系。

综上, 本研究显示人群尿铅水平与肾功能指标 eGFR 和外周血端粒长度密切相关, 且铅暴露与 eGFR 异常的关系部分是由外周血端粒长度来介导的。

参考文献

- [1] HAGEDOORN IJ M, GANT CM, HUIZEN SV, et al. Lifestyle-related exposure to cadmium and lead is associated with diabetic kidney disease[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2432.
- [2] HARARI F, SALLSTEN G, CHRISTENSSON A, et al. Blood lead levels and decreased kidney function in a population-based cohort[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(3): 381-389.
- [3] SHEFA ST, HÉROUX P. Both physiology and epidemiology support zero tolerable blood lead levels[J]. *Toxicol Lett*, 2017, 280: 232-237.
- [4] MAZIDI M, REZAEI P, COVIC A, et al. Telomere attrition, kidney function, and prevalent chronic kidney disease in the United States[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 80175-80181.
- [5] AMEH OI, OKPECHI IG, DANDARA C, et al. Association between telomere length, chronic kidney disease, and renal traits: a systematic review[J]. *OMICS*, 2017, 21(3): 143-155.
- [6] LI P, TIAN C, GE N, et al. Premature senescence of T cells in long-term survivors of renal transplantation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 407(3): 599-604.
- [7] KATO S, SHIELS PG, MCGUINNESS D, et al. Telomere attrition and elongation after chronic dialysis initiation in patients with end-stage renal disease[J]. *Blood Purif*, 2016, 41(1/2/3): 25-33.
- [8] VUJKOVAC AC, NOVAKOVIĆ S, VUJKOVAC B, et al. Aging in fabry disease: role of telomere length, telomerase activity, and kidney disease[J]. *Nephron*, 2020, 144(1): 5-13.
- [9] LEVEY AS, BECKER C, INKER LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review[J]. *JAMA*, 2015, 313(8): 837-846.
- [10] REILLY R, SPALDING S, WALSH B, et al. Chronic environmental and occupational lead exposure and kidney function among African Americans: Dallas lead project II[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(12): 2875.
- [11] DAS A, BHATTACHARJEE P, BHATTACHARJEE P. Role of arsenic, lead and cadmium on telomere length and the risk of carcinogenesis: a mechanistic insight[J]. *Nucleus*, 2019, 62(2): 99-107.
- [12] O'CALLAGHAN NJ, FENECH M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length[J]. *Biol Proced Online*, 2011, 13: 3.
- [13] LEVEY AS, STEVENS LA, SCHMID CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [14] 温忠麟, 张雷, 侯杰泰, 等. 中介效应检验程序及其应用[J]. *心理学报*, 2004, 36(5): 614-620.
WEN ZL, ZHANG L, HOU JT, et al. Testing and application of the mediating effects[J]. *Acta Psychol Sin*, 2004, 36(5): 614-620.
- [15] LUYCKX VA, TONELLI M, STANIFER JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals[J]. *Bull World Health Organ*, 2018, 96(6): 414-422D.
- [16] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 709-733.
- [17] ABATE KH, ABDULAH M, ABDULHAY F, et al. Consequences of exposure to prenatal famine on estimated glomerular filtration rate and risk of chronic kidney disease among survivors of the great Ethiopian famine (1983-85): a historical cohort study[J]. *Nutr J*, 2021, 20(1): 19.
- [18] FUKUI Y, MIKI M, UKAI H, et al. Urinary lead as a possible surrogate of blood lead among workers occupationally exposed to lead[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 1999, 72(8): 516-520.
- [19] BAI Y, LAENEN A, HAUFROID V, et al. Urinary lead in relation to combustion-derived air pollution in urban environments. A longitudinal study of an international panel[J]. *Environ Int*, 2019, 125: 75-81.
- [20] WANG X, JIN P, ZHOU Q, et al. Metal biomonitoring and comparative assessment in urine of workers in lead-zinc and steel-iron mining and smelting[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 189(1): 1-9.
- [21] SATARUG S, GOBE GC, UJJIN P, et al. A comparison of the nephrotoxicity of low doses of cadmium and lead[J]. *Toxics*, 2020, 8(1): 18.
- [22] LI S, WANG J, ZHANG B, et al. Urinary lead concentration is an independent predictor of cancer mortality in the U. S. general population[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 242.
- [23] 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.
- [24] WILLS LP, SCHNELLMANN RG. Telomeres and telomerase in renal health[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(1): 39-41.
- [25] WONG LS M, VAN DER HARST P, DE BOER RA, et al. Renal dysfunction is associated with shorter telomere length in heart failure[J]. *Clin Res Cardiol*, 2009, 98(10): 629-634.
- [26] THOMAS N, HUDAIB A R, ROMANO-SILVA M, et al. Influence of cortisol awakening response on telomere length: trends for males and females[J/OL]. *Eur J Neurosci*, 2020 [2021-05-03]. <https://sci-hub.ren/10.1111/ejn.14996>.
- [27] SONG Y, CHO M, BRENNAN KM, et al. Relationships of sex hormone levels with leukocyte telomere length in Black, Hispanic, and Asian/Pacific Islander postmenopausal women[J]. *J Diabetes*, 2018, 10(6): 502-511.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)