

血浆脑源性神经营养因子水平在多环芳烃职业暴露与焦炉工人认知功能障碍关联中的中介效应

王馨, 张红梅, 宋展飞, 李阳阳, 苗慧德, 赵亭怡, 张志艳

山西医科大学公共卫生学院环境卫生学教研室, 山西 太原 030001



DOI 10.11836/JEOM21370

摘要:

[背景] 长期多环芳烃(PAHs)职业暴露是人群认知功能障碍发生的重要危险因素,同时还会引起脑源性神经营养因子(BDNF)降低,但 BDNF 在职业多环芳烃暴露致工人认知障碍中是否发挥关键作用尚未明确。

[目的] 分析焦炉工外周血浆中 PAHs 水平与认知功能障碍的关联性,以及血浆 BDNF 水平在 PAHs 与认知功能障碍关联中的中介效应。

[方法] 采用横断面调查研究,在太原市某大型企业抽取焦化厂(暴露组)和能源动力厂(对照组)工人,按年龄、教育程度、吸烟情况以 1:1 匹配获得 138 对工人为研究对象。通过问卷调查收集工人的基本资料,采用蒙特利尔认知评估(MoCA)量表评估工人的认知功能,收集空腹肘静脉血,用高效气相色谱-质谱串联法(GC-MS)检测血浆中 16 种 PAHs 的浓度,用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆 BDNF 水平。采用多重线性回归模型分析血浆中 12 种 PAHs 水平与 MoCA 得分之间的关系,采用 Bootstrap 法对 BDNF 水平在二者关联中的中介效应进行分析。

[结果] 工人年龄和工龄的均数±标准差分别为(48.46±5.05)岁和(21.45±9.78)年,以中专或高中及以上文化程度为主(58.7%)。暴露组血浆中 Σ_{12} PAHs 水平的中位数及第 25、75 百分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 为 20.937(9.454, 38.387) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,高于对照组水平 [9.997(4.952, 23.770) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$]; MoCA 总分为(22.82±2.38)分,低于对照组 [(24.60±5.67)分] (均 $P < 0.05$)。暴露组血浆 BDNF 水平为(29.99±9.80) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,与对照组的水平 [(31.48±9.09) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$] 相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。以工人血浆中 PAHs 为自变量,以 MoCA 总分为应变量,调整协变量后,多重线性回归模型分析结果表明,血浆中 Σ_{12} PAHs 每增加 1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, MoCA 得分变化及其 95%CI 为-0.020(-0.035 ~ -0.005)分。按照工人血浆中 Σ_{12} PAHs 水平的三分位数(8.31, 23.76) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 为界,设置低($< P_{33}$)、中($P_{33} \sim P_{66}$)、高($> P_{66}$)浓度 3 组哑变量。与低浓度组相比,高浓度组 MoCA 得分下降 1.167 分,其 95%CI 为-1.866 ~ -0.467 分。血浆 BDNF 水平每增加 1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, MoCA 得分增加 0.066 分,其 95%CI 为 0.012 ~ 0.119 分。二分类 logistic 回归分析显示, Σ_{12} PAHs 高浓度组出现轻度认知功能障碍(MCI)的风险及其 95%CI 是低浓度组的 2.635(1.085 ~ 6.398)倍。中介效应分析显示,血浆 BDNF 水平是 PAHs 与认知功能障碍之间的中间变量,在 PAHs 致认知功能障碍风险中,45.50%是由 BDNF 水平降低介导的。

[结论] 焦炉工血浆 PAHs 水平与 MoCA 得分呈负相关,且 PAHs 可能通过降低血浆 BDNF 水平介导认知功能障碍。

关键词: 多环芳烃; 气质联用; 认知障碍; 脑源性神经营养因子; 中介效应

Mediating effect of serum BDNF level on association of occupational PAHs exposure with cognitive impairment in coke oven workers WANG Xin, ZHANG Hongmei, SONG Zhanfei, LI Yangyang, MIAO Huide, ZHAO Tingyi, ZHANG Zhiyan (Department of Environmental Hygiene, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

Abstract:

[Background] Long-term occupational polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) exposure is an important risk factor for cognitive impairment. At the same time, it can also cause a decrease of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). However, it is not clear whether BDNF plays a key role in the cognitive impairment of workers caused by occupational PAHs exposure.

[Objective] To analyze the correlation between the levels of PAHs in the plasma of coke oven

基金项目

国家自然科学基金项目(81973093); 山西省留学人员科技活动择优资助项目(2019028); 山西省高等学校科技创新项目(201802061); 山西省回国留学人员科研资助项目(2017-059)

作者简介

王馨(1996—),男,硕士生;
E-mail: wnwx_123@163.com

通信作者

张红梅, E-mail: hm.zhang@sxmu.edu.cn

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-08-18

录用日期 2022-01-12

文章编号 2095-9982(2022)03-0315-08

中图分类号 R135

文献标志码 A

►引用

王馨, 张红梅, 宋展飞, 等. 血浆脑源性神经营养因子水平在多环芳烃职业暴露与焦炉工人认知功能障碍关联中的中介效应[J]. 环境与职业医学, 2022, 39(3): 315-322.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21370

Funding

This study was funded.

Correspondence to

ZHANG Hong-mei, E-mail: hm.zhang@sxmu.edu.cn

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2021-08-18

Accepted 2022-01-12

► To cite

WANG Xin, ZHANG Hongmei, SONG Zhanfei, et al. Mediating effect of serum BDNF level on association of occupational PAHs exposure with cognitive impairment in coke oven workers[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(3): 315-322.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21370

workers and cognitive impairment, and to explore the possible mediating effect of plasma BDNF level on the relationship between PAHs and cognitive impairment.

[Methods] A cross-sectional survey was carried out to select 138 pairs of workers from a coking plant (exposure group) and an energy plant (control group) in a large enterprise in Taiyuan, and the matching variables included age, education level and smoking status. The basic data of the workers were collected by questionnaire. The cognitive function of the workers was assessed by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale. Fasting elbow venous blood was collected, the plasma concentrations of 16 PAHs were determined by high performance gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), and the plasma concentration of BDNF was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Multiple linear regression model was used to analyze the relationship between 12 PAHs levels in plasma and MoCA scores, and Bootstrap method was used to analyze the mediating effect of BDNF in the relationship between these two indicators.

[Results] The average ($\bar{x} \pm s$) age of workers in the two groups was (48.46±5.04) years, the length of service was (21.45±9.78) years, and 58.7% of the participants reported their education level at secondary vocational school, high school, and above. The median level (25th and 75th percentiles) [$M(P_{25}, P_{75})$] of plasma Σ_{12} PAHs concentration of workers in the exposure group [20.937 (9.454, 38.387) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$] was significantly higher than that of the control group [9.997 (4.952, 23.770) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$] and the MoCA score (22.82±2.38) of the exposure group was significantly lower than that of the control group (24.60±5.67) ($P < 0.05$). The plasma BDNF showed no significant difference between the exposure group [(29.99±9.80) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$] and the control group [(31.48±9.09) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$] ($P > 0.05$). Taking plasma PAHs as independent variable and MoCA score as dependent variable, after adjusting selected covariates, the results of multiple linear regression model showed that the MoCA score changed by -0.020 (95%CI: -0.035 - -0.005) for every 1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ increase of plasma Σ_{12} PAHs. Low ($< P_{33}$), medium ($P_{33} \sim P_{66}$) and high ($> P_{66}$) dummy variables were set according to the intertertile boundaries (8.31, 23.76) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ of the plasma level of Σ_{12} PAH of the workers. The change of MoCA score in the high concentration group versus the low concentration group was -1.167 (95%CI: -1.866 - -0.467). The MoCA score changed by 0.066 (95%CI: 0.012 - 0.119) for each 1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ increase in plasma BDNF level. The results of dichotomous logistic regression analysis showed that the risk of cognitive impairment in the high concentration group was 2.635 (95% CI: 1.085 - 6.398) times higher than that in the low concentration group. The results of mediating effect analysis showed that plasma BDNF level was an intermediate variable between PAHs and cognitive impairment, and 45.50% of PAHs-induced cognitive impairment risk was mediated by reduced BDNF level.

[Conclusion] The level of plasma PAHs in coke oven workers is negatively correlated with MoCA score, and PAHs may mediate cognitive impairment by reducing plasma BDNF level.

Keywords: polycyclic aromatic hydrocarbons; gas chromatography-mass spectrometry; cognitive impairment; brain-derived neurotrophic factor; mediating effect

多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)是一类广泛存在于生活和职业环境中的持久性有机污染物,美国环保署选择了具有致癌性和致突变性的16种PAHs作为优先控制污染物。课题组前期研究发现,暴露于16种PAHs的焦炉工出现认知功能下降,其严重程度与PAHs的暴露水平密切相关,但作用机制不十分清楚^[1-3]。脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)是在中枢神经系统内含量最高的一种神经营养因子^[4-5],参与神经细胞的存活、分化发育,海马神经发生和突触可塑性等重要的生物学过程^[6],是调节认知功能的必需因子^[7]。人群研究表明,阿尔茨海默症患者血浆BDNF水平的下降与大脑神经元退化的程度呈正相关^[8-9]。研究认为,人体血浆BDNF与大脑BDNF水平呈高度的正相关^[10],一定程度上外周血中BDNF水平可以反映脑中的BDNF水平^[11]。一项出生队列研究表明,脐血中PAH-DNA加合物含量与BDNF含量呈负相关,且BDNF可能是PAHs的一个潜在重要靶点^[12]。但是目前关于BDNF在PAHs与认知功能障碍间所起的作用尚不清楚。中介效应是指自变量 X 通过中介变量 M 对应变量 Y 产生一定影响的

过程,它可以分析变量间影响的过程和作用机制,相比单纯分析自变量对应变量影响同类研究能更好地从人群研究水平探讨BDNF在PAHs与认知功能障碍关联中的可能作用机制,为预防职业PAHs暴露致人群认知功能障碍的发生提供一定的科学依据。

本研究以山西省太原市某大型企业旗下焦化厂及能源动力厂作为研究对象,该焦化厂目前拥有三座微负压焦炉,其碳化室高达7.63 m,焦炭年产量220万t。2018年实施焦炉烟道气脱硝升级改造,有效地控制了生产环境中二氧化硫、氮氧化物、颗粒物的浓度,检测结果均符合行业标准要求。因此,PAHs职业暴露仍是焦炉工面临的主要威胁。能源动力厂距离焦化厂4.6 km,且动力厂主要负责水动工程,生产过程并不接触PAHs,故选做本研究的对照组。

1 对象与方法

1.1 对象

选取能源动力厂工人(对照组)及焦化厂工人(暴露组)作为研究对象,按照1:1配对设计样本量公式计算,控制年龄、教育程度、吸烟习惯三项混杂因素, $\alpha=0.05$

(双侧), $\beta=0.10$, 根据暴露比例及估计 RR 值, 计算出暴露组样本量 102 人, 考虑到人群配合程度及现场条件等不可控因素影响, 最终确定 138 对工人为最终研究对象。

纳入标准为: 在岗职工, 年龄 23 岁以上, 工龄 1 年以上; 家庭住址在距焦化厂 2.5 km 以外的上风向区域; 经本人同意并签署知情同意书。对照组除上述标准外, 还要求至少 3 个月未到过焦化厂, 无职业性接触 PAHs。排除标准为: 1) 可能患有影响认知功能的脑部疾病者; 2) 可能患有影响认知功能的全身性疾病或异常者; 3) 可能患有影响认知功能, 与炎症有关的病痛和职业中毒史者; 4) 患有经正规医院诊断为神经精神系统疾病者; 5) 评估前 2 周内服用可能干扰免疫系统和神经系统功能药物者; 6) 评估前 2 月内出现重大生活变故者, 如亲友离世或患重病, 家庭分解或发生意外等; 7) 父母、子女或兄弟姐妹罹患神经精神系统疾病者。两工厂工人入职时认知功能无差异。本研究方案已通过山西医科大学医学伦理委员会批准(序号: 2019LL111)。

1.2 问卷调查

采用自行设计的问卷调查, 收集研究对象的社会人口学特征(性别、年龄、教育程度、婚姻史等)、个人生活习惯(吸烟、饮酒等)、职业史(工龄、接触有害物质种类、个人防护措施等)、用药史、个人疾病史和家族史等; 吸烟情况分为不吸烟、吸烟(持续吸烟半年以上, 每日至少吸烟 1 支)两类, 饮酒情况分为不饮酒、饮酒(连续饮酒半年以上, 每周至少 3 次)两类, 其他饮食习惯包括腌制食品(次·周⁻¹)及高温油炸食物的食用频率(次·周⁻¹); 另外还调查家庭炒菜或烹饪油炸食物的频率(简称: 做饭频率, 次·周⁻¹), 烹饪时使用的家用燃料(简称: 家用燃料)和家庭取暖燃料等。

1.3 认知功能评估

采用蒙特利尔认知评估(北京版)(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)量表评估人群的认知功能。测试时统一导语, 每个测试项目均由培训合格的同一个测试者完成, 以免造成调查者偏倚。量表共包含视空间执行功能、命名、注意力、语言、抽象能力、延迟回忆、定向力 7 项, MoCA 得分为 7 项加和; 问卷信度采用 Cronbach's α 系数进行信度分析, Cronbach's α 系数为 0.719 (>0.7), 可认为该问卷内部一致性较好。MoCA 得分 < 26 分者, 判定为轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)^[13]。

1.4 生物标本的采集与保存

收集工人的晨起空腹肘静脉血约 4 mL, EDTA 抗

凝, 离心分离血浆, -80 °C 冻存用于血浆 PAHs 及 BDNF 浓度的测定; 另为了测定烟草内暴露水平, 收集晨起中段尿约 50 mL, 测定尿中可替宁浓度。

1.5 血浆 PAHs 暴露检测

参照文献^[14]方法检测血中 PAHs 浓度, 采用液-液萃取的方法对血浆进行前处理, 气相色谱-质谱联用法上机检测。每 20 个样品配置 2 个溶剂对照; 每 100 个样品使用一条标准曲线, 相关系数 $r > 0.999$; 加标回收率为 72.24%~114.89%; 相对标准偏差为 2.28%~9.87%。内标法定量, 检测血浆中 16 种 PAHs 的质量浓度(后称浓度, $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), 低于检出限(limit of detection, LOD)者用 LOD/ $\sqrt{2}$ 替代。

1.6 血浆 BDNF 及尿可替宁水平检测

按照酶联免疫分析(ELISA)试剂盒说明书, 检测血浆中 BDNF 的浓度($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$); 采用分光光度法测定尿中可替宁和肌酐的水平, 可替宁的水平使用肌酐校正($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 以肌酐计)。

1.7 统计学分析

服从正态分布的连续变量使用均数±标准差表示, 否则使用中位数 M 及第 25、75 百分位数(P_{25} , P_{75})表示; 分类变量用 $n(\%)$ 表示。数据录入 Epidata 3.1 数据库, 用 SPSS 26.0 进行统计分析。服从正态分布的连续变量用配对 t 检验, 非正态分布的数据使用威尔科克森符号秩和检验; 分类变量使用卡方检验比较组间差异; 多重线性回归和 logistic 回归分析 PAHs 水平与 MoCA 总分的关联。中介效应分析采用 SPSS 26.0 中的 Process 插件分析, 执行其模型 4; 采用偏差校正重复抽样 4000 次的 Bootstrap 法进行中介作用检验回归系数并计算 95%置信区间。缺失值采用均数补缺。所有统计分析均采用双侧检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 暴露组与对照组工人基本情况

在匹配了年龄、文化程度、吸烟情况后, 两组工人间体重指数(body mass index, BMI), 工龄, 饮酒情况, 婚姻情况, 油炸、腌制食品食用情况, 做饭频率及取暖燃料使用情况的差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表 1); 两组工人尿中可替宁水平、家用燃料使用情况差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示体内烟草烟雾及燃烧产物暴露水平有差异。

2.2 暴露组与对照组工人 PAHs 暴露水平的比较

暴露组血浆中有 10 种 PAHs 检出率在 80%以上, 对照组血浆中有 2 种 PAHs 水平检出率在 80%以上。

其中苯并 (a) 蒽 (BaA)、蒽 (CHR)、二苯并 (a, h) 蒽 (DHA) 及苯并 (g,h,i) 芘 (BGP) 4 种物质检出率在两组中均低于 50%, 由于其检出率过低, 故本研究重点分析其余 12 种 PAHs。除萘 (NAP) 和茚并 (1,2,3-cd) 芘 (ICP) 外, 暴露组工人血浆中总 PAHs (Σ_{12} PAHs) 以及其余 10 种 PAHs 浓度均高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 2)。 Σ_{12} PAHs 与各种 PAHs 之间存在较好的相关性 ($r=0.231\sim 0.901$, 均 $P < 0.05$)。

2.3 暴露组与对照组工人认知功能的比较

与对照组比较, MoCA 量表总分及各项得分中, 暴露组工人总分、视空间执行功能、语言、抽象能力、延迟回忆均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 命名、注意力、定向力三项无差异 (图 1A)。

在调整了工龄、文化程度、食用腌制食品情况、做饭情况这些混杂因素后, 暴露组在总分、视空间执行功能、命名、注意力、语言、抽象能力、延迟回忆上得分均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 暴露组工人在定向力上与对照组工人无差异 ($P > 0.05$) (图 1B)。MoCA 量表总分与各项评分间也存在较好的相关关系 (r 为 $0.149\sim 0.665$, $P < 0.05$)。

2.4 血浆中 PAHs、BDNF 与 MoCA 得分间的关系

将两组数据合并, Spearman 相关分析显示, PAHs 水平与 MoCA 总分呈负相关 ($r=-0.160$, $P < 0.01$)。以 MoCA 总分为应变量, Σ_{12} PAHs 为自变量, 调整了协变量后, 多重线性回归模型分析结果表明, 血浆中 Σ_{12} PAHs 每增加 $1\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, MoCA 得分降低 0.020 分 (表 3)。按工人血浆中 Σ_{12} PAHs 水平的三分位数间距 ($8.31, 23.76$) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 为界, 设置三个哑变量, 低 ($< P_{33}$) 浓度组为参照, 中 ($P_{33}\sim P_{66}$)、高 ($> P_{66}$) 浓度组代入多重线性回归方程中, 结果表明, 相对于 Σ_{12} PAHs 低浓度组, 高浓度组 MoCA 得分下降, 其 $b(95\%CI)$ 为 $-1.167(-1.866\sim -0.467)$ 。按照 MoCA < 26 分将研究对象划分为 MCI 组和非 MCI 组, 非条件二元 logistic 回归分析结果表明, 调整了协变量后, 血浆中 Σ_{12} PAHs 高浓度组发生 MCI 的风险是低浓度组的 2.635 (95%CI: 1.085~6.398) 倍 (图 2A)。

暴露组工人 BDNF 浓度为 $(29.99\pm 9.80)\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 与对照组 BDNF 浓度 [$(31.48\pm 9.09)\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$] 相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 2B)。单因素方差分析结果表明, Σ_{12} PAHs 高浓度组工人血浆 BDNF 水平低于 Σ_{12} PAHs 低浓度组的 ($P < 0.05$) (图 2C); BDNF 高浓度组 ($> 33.43\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 工人的 MoCA 评分高于 BDNF 低浓度组 ($< 26.65\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 的 ($P < 0.05$), 而中浓度组 ($26.65\sim 33.43\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 与低浓度组的 MoCA 无差异 (图 2D)。

表 1 暴露组与对照组工人基础资料的对比

Table 1 Comparison of basic sociodemographic variables between exposure group and control group

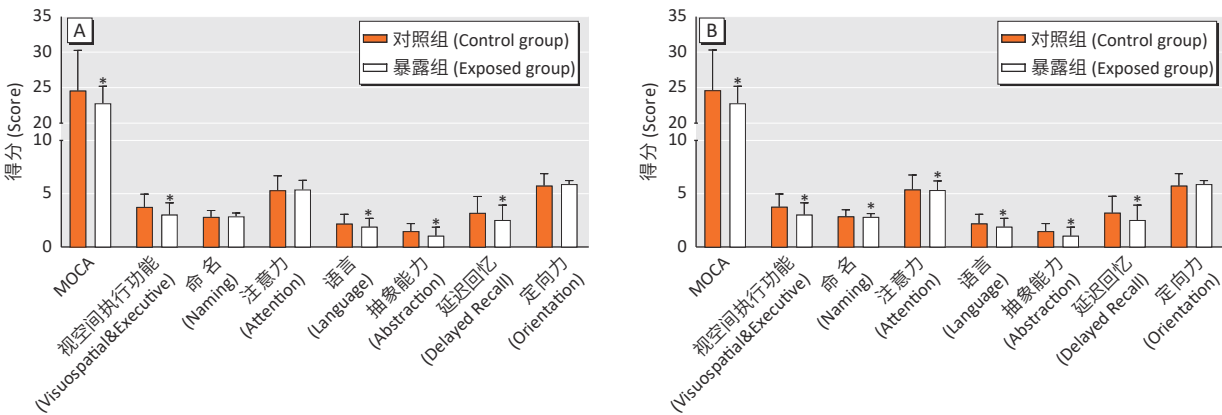
社会人口学特征 Sociodemographic characteristics	对照组 Control group (n=138)	暴露组 Exposure group (n=138)	t/ χ^2	P
年龄/岁(Age/years)($\bar{x}\pm s$)	48.50 $\pm$ 5.02	48.50 $\pm$ 5.09	0.026	0.979
BMI/(kg·m ⁻²)($\bar{x}\pm s$)	24.77 $\pm$ 3.41	24.70 $\pm$ 3.22	0.221	0.825
工龄/年 Working age/years [M(P ₂₅ , P ₇₅)]	24.00 (14.00, 28.25)	24.00 (11.00, 31.50)	0.234	0.816
文化程度(Education level)[n(%)]			0.005	0.943
初中及以下 Middle school and below	57(41.3)	57(41.3)		
中专或高中 Technical secondary school or senior high school	41(29.7)	41(29.7)		
大专以上(Junior college and above)	40(29.0)	40(29.0)		
尿可替宁水平/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 以肌酐计) Urinary cotinine/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)($\bar{x}\pm s$)	3.10 $\pm$ 7.40	5.95 $\pm$ 5.25	-3.573	0.001
吸烟(Smoking)[n(%)]			0.009	0.926
是(Yes)	97(70.3)	97(70.3)		
否(No)	41(29.7)	41(29.7)		
饮酒(Drinking)[n(%)]			3.640	0.057
是(Yes)	66(47.8)	50(36.2)		
否(No)	72(52.2)	88(63.8)		
婚姻情况(Marital status)[n(%)]			0.664	0.414
已婚(Married)	134(97.1)	135(97.8)		
未婚(Unmarried)	4(2.9)	3(2.2)		
油炸食品食用频率/(次·周 ⁻¹) Fried food/(Times·week ⁻¹)[n(%)]			1.924	0.165
1~2	123(89.1)	125(90.6)		
3~4	15(10.9)	13(9.4)		
腌制食品食用频率/(次·周 ⁻¹) Preserved food/(Times·week ⁻¹)[n(%)]			2.005	0.367
1~2	120(87.0)	117(84.8)		
3~4	18(13.0)	21(15.2)		
做饭频率/(次·周 ⁻¹) Cooking frequency/(Times·week ⁻¹)[n(%)]			1.402	0.496
<1	35(25.3)	27(19.7)		
1~3	28(20.2)	26(18.9)		
4~6	11(7.9)	18(13.1)		
>7	59(42.7)	61(44.5)		
家用燃料(Domestic fuel)[n(%)]			11.102	0.001
煤气(Gas)	21(15.1)	23(16.7)		
天然气(Natural gas)	110(79.7)	87(63.5)		
电(Electricity)	5(3.6)	22(16.0)		
取暖方式(Heating way)[n(%)]			0.166	0.706
集中供暖(Central heating)	135(97.8)	132(96.3)		
其他(Other)	3(2.2)	6(3.7)		

[注] 连续变量用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用配对 t 检验进行分析; 分类变量用 $n(\%)$ 表示, 采用卡方检验进行分析。
[Note] Continuous variables are represented as $\bar{x}\pm s$ and analyzed by paired t test; categorical variables are represented as $n(\%)$ and analyzed by chi-square test.

表 2 暴露组与对照组工人 PAHs 暴露水平的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 2 Comparison of PAHs exposure level between exposure group and control group [$M(P_{25}, P_{75})$]

PAHs	LOD/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	对照组 (Control group) (n=138)		暴露组 (Exposure group) (n=138)		χ^2	P
		检出率/%	浓度 (Concentration)/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	检出率/%	浓度 (Concentration)/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		
Σ_{12} PAHs	0.354	100.0	9.997(4.952, 23.770)	100.0	20.937(9.454, 38.387)	-4.603	<0.001
低环 (Low rings PAHs)	0.107	98.6	9.382(4.110, 22.890)	100.0	18.871(6.264, 35.580)	-3.625	<0.001
二环 (Dicyclic PAHs)	0.025	99.9	7.991(3.755, 21.380)	100.0	13.586(1.828, 27.420)	-1.291	0.197
三环 (Tricyclic PAHs)	0.082	91.3	0.589(0.186, 1.233)	98.6	3.287(1.361, 7.021)	-9.065	<0.001
高环 (High rings PAHs)	0.274	98.6	0.759(0.551, 0.920)	100.0	2.224(0.943, 4.040)	-8.176	<0.001
四环 (Tetra-cyclic PAHs)	0.041	75.4	<LOD(<LOD, 0.091)	96.4	0.193(0.054, 0.672)	-7.144	<0.001
五环 (Pentacyclic PAHs)	0.127	86.2	0.165(<LOD, 0.292)	99.3	1.248(0.416, 2.105)	-9.076	<0.001
六环 (Hexamyclic PAHs)	0.106	88.4	0.465(0.305, 0.641)	100.0	0.441(0.317, 0.676)	-0.822	0.411
萘 (NAP)	0.025	99.9	7.992(3.755, 21.380)	100.0	13.594(1.829, 27.420)	-1.291	0.197
苊烯 (ACE)	0.020	53.6	<LOD(<LOD, 0.046)	90.5	0.149(0.077, 0.243)	-9.097	<0.001
苊 (ACY)	0.022	50.0	<LOD(<LOD, 0.418)	91.3	0.978(0.397, 1.438)	-6.459	<0.001
芴 (FLU)	0.020	56.5	0.048(<LOD, 0.154)	82.6	0.392(0.070, 1.159)	-7.580	<0.001
菲 (PHE)	0.009	73.2	0.102(<LOD, 0.386)	79.0	0.829(0.062, 3.564)	-6.750	<0.001
蒽 (ANT)	0.011	74.6	0.017(<LOD, 0.036)	88.4	0.067(0.021, 0.261)	-5.397	<0.001
荧蒽 (FLT)	0.007	73.9	0.014(<LOD, 0.041)	81.9	0.095(0.014, 0.382)	-7.167	<0.001
芘 (PYR)	0.011	51.4	<LOD(<LOD, 0.021)	79.0	0.060(<LOD, 0.225)	-7.400	<0.001
苯并(a)蒽 (BaA)	0.023	15.2	<LOD	32.6	<LOD	—	—
蒽 (CHR)	0.023	7.2	<LOD	46.4	<LOD(<LOD, 0.034)	—	—
苯并(b)荧蒽 (BbF)	0.017	52.2	<LOD(<LOD, 0.053)	94.2	0.384(0.157, 0.783)	-9.358	<0.001
苯并(k)荧蒽 (BkF)	0.023	64.5	0.032(<LOD, 0.080)	93.5	0.400(0.107, 0.866)	-8.827	<0.001
苯并(a)芘 (BaP)	0.028	65.2	0.049(<LOD, 0.141)	87.7	0.226(0.057, 0.449)	-6.547	<0.001
茚并(1,2,3-cd)芘 (ICP)	0.051	88.5	0.458(0.293, 0.629)	99.3	0.411(0.282, 0.602)	-0.303	0.762
二苯并(a, h)蒽 (DHA)	0.059	9.4	<LOD	21.0	<LOD	—	—
苯并(g, h, i)芘 (BGP)	0.055	4.3	<LOD	28.3	<LOD	—	—



[注] A: 调整协变量前两组人群评分比较; B: 调整工龄、文化程度、食用腌制食品情况、做饭情况协变量后两组人群评分比较。*: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

[Note] A: Score comparison before introducing covariates between the two groups of workers; B: Score comparison between the two groups of workers after introducing length of service, education level, preserved food consumption, and cooking as covariates. *: Compared with the control group, $P < 0.05$.

图 1 对照组与暴露组工人认知功能各项评分的比较

Figure 1 Comparison of cognitive function scores between exposure group and control group

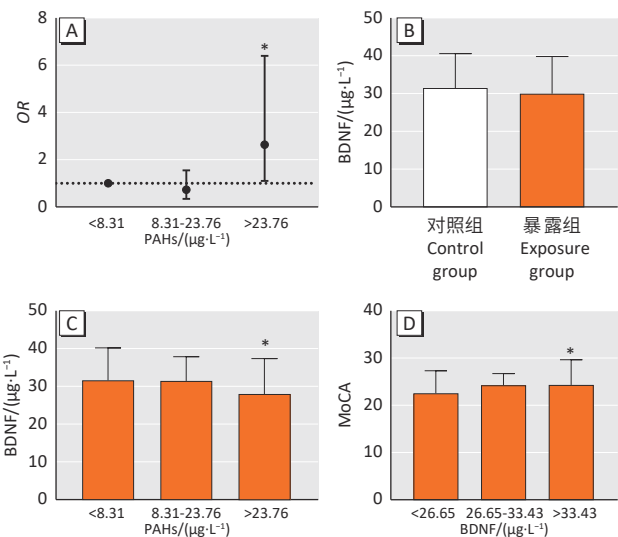
表 3 血浆中 PAHs 及 BDNF 水平与 MoCA 得分的多元线性回归 (n=276)

Table 3 Multiple linear regression of plasma Levels of PAHs or BDNF with MoCA scores (n=276)

模型 Model	应变量 Dependent variable	自变量 Independent variable	b(95% CI)	b'	t	P
1	MoCA	Σ_{12} PAHs	-0.020(-0.035 ~ -0.005)	-0.147	-2.586	0.010
2	MoCA	Σ_{12} PAHs高浓度组vs低浓度组(Σ_{12} PAHs high vs low level group)	-1.167(-1.866 ~ -0.467)	-0.179	-3.283	0.001
3	MoCA	BDNF	0.066(0.012 ~ 0.119)	0.140	3.412	0.016

[注] 模型 1 以 Σ_{12} PAHs 为自变量; 模型 2 以 Σ_{12} PAHs 三分位数为自变量, Σ_{12} PAHs 低浓度组作为对照; 模型 3 以血浆 BDNF 水平为自变量。所有模型的协变量均为工龄、文化程度、食用腌制食品情况、做饭情况、尿可替宁水平、睡眠情况。b: 偏回归系数; b': 标准化回归系数。

[Note] Model 1 takes Σ_{12} PAHs as independent variable; Model 2 takes Σ_{12} PAHs tertiles as independent variable, and the low concentration group as control; Model 3 takes plasma BDNF as independent variable. The covariates adjusted in all models are length of service, education level, consumption of preserved food, cooking, urine cotinine level and sleeping status. b: Partial regression coefficient; b': Standardized regression coefficient.



[注] A: 血浆中 Σ_{12} PAHs 低中高三组 OR 值水平; B: 两组工人 BDNF 浓度对比; C: 工人血浆 BDNF 水平随 Σ_{12} PAHs 的变化; D: 工人 MoCA 评分随血浆 BDNF 水平的变化。*: 与第一亚组比较, $P < 0.05$ 。

[Note] A: Changes in OR values of plasma Σ_{12} PAHs in the low, medium and high concentration groups; B: Comparison of plasma BDNF concentration between two groups of workers; C: Changes of plasma BDNF level with Σ_{12} PAHs in workers; D: Changes of MoCA score with plasma BDNF level in workers. *: Compared with the first subgroup, $P < 0.05$.

图 2 血浆 PAHs、BDNF 与 MoCA 得分间的关系

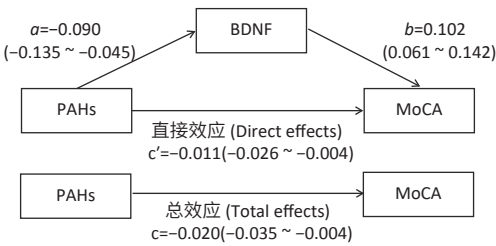
Figure 2 Relationships of plasma PAHs and BDNF with MoCA scores

相关分析显示, 血浆 BDNF 水平与 Σ_{12} PAHs 呈负相关 ($r = -0.173$, $P < 0.05$)。MoCA 评分与血浆 BDNF 水平呈正相关 ($r = 0.305$, $P < 0.05$)。将 BDNF 作为自变量纳入方程, 协变量不变, 多重线性回归模型分析结果表明, 工人血浆 BDNF 浓度与 MoCA 得分呈正相关, 工人 BDNF 水平每增加 $1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 其 MoCA 得分增加 0.066 分 ($P < 0.05$) (表 3)。

2.5 中介效应分析

基于 2.4 分析结果, 在调整工龄、吸烟、饮酒、教育程度、食用腌制食品频率、做饭频率及做饭使用的

家用燃料这 7 个混杂变量的情况下, 以血浆 Σ_{12} PAHs 水平为自变量(X), 血浆 BDNF 水平为中介变量(M), MoCA 得分为应变量(Y)进行中介效应分析。结果提示 BDNF 具有 PAHs 与 MoCA 评分关联的中介作用(见图 3)。 Σ_{12} PAHs 对 MoCA 评分的总效应为 -0.020 ($-0.035 \sim -0.004$), 中介效应为 -0.009 ($-0.019 \sim -0.002$), 中介效应占 45.50%。提示体内总 PAHs 浓度每增加 $1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, MoCA 评分降低 0.020 分, 其中 45.50% 是通过 BDNF 途径实现的。



[注] 图中 c、c'、a、b 均为方程参数, 分别代表: c 为 PAHs→MoCA 的总回归系数; c' 为 PAHs→MoCA 的直接回归系数; a 为 PAHs→BDNF 的回归系数; b 为 BDNF→MoCA 的回归系数。

[Note] c, c', a, and b are parameters of the equation; c is the total regression coefficient of PAHs→MoCA; c' is the direct regression coefficient of PAHs→MoCA; a is the regression coefficient of PAHs→BDNF; b is the regression coefficient of BDNF→MoCA.

图 3 PAHs 暴露致认知功能障碍过程中的间接与直接效应
Figure 3 Indirect and direct effects of PAHs exposure on cognitive dysfunction

3 讨论

本研究发现, 与对照组相比, 暴露组工人血浆 PAHs 水平增高, BDNF 水平下降, 认知功能评分降低, 血浆 PAHs 水平与 MoCA 总分呈负相关, 血浆 BDNF 水平与 MoCA 总分呈正相关, 且均有一定剂量效应关系。中介效应分析表明, PAHs 可能通过降低血浆 BDNF 水平介导认知功能障碍。该研究从人群研究角度为 PAHs 暴露致认知功能障碍的机制研究提供了必要的数据支持。

目前多数研究通过检测尿中 PAHs 羟基代谢产物 (polycyclic aromatic hydrocarbons hydroxyl metabolites, OH-PAHs) 的水平来反映 PAHs 的生物暴露水平, 也有对血浆 PAHs 水平的检测报道。由于血浆是评价 PAHs 暴露最直接的途径^[15], 相比于尿中 OH-PAHs 的水平而言, 血浆中 PAHs 水平能更好地反映 PAHs 长期暴露水平^[16]。本研究比较了两组工人外周血浆中检出率高于 50% 的 12 种 PAHs 的水平, 发现除萘 (NAP) 和茚并 (1,2,3-cd) 芘 (ICP) 外, 暴露组工人血浆中其余 10 种 PAHs 水平均高于对照组, 与现有研究报道一致^[17-19]。

MoCA 与简易智力状态检查量表 (Mini-mental State Examination, MMSE) 是目前应用较为广泛的认知障碍筛查量表。有文献表明 MMSE 有较好的信度, 但此量表对严重认知功能障碍及痴呆的患者较为合适, 而 MoCA 量表简单易用, 筛查非阿尔茨海默病痴呆以及认知功能障碍的敏感性更高^[20]。本研究采用 MoCA 量表来评价认知功能, 发现职业性 PAHs 暴露是该暴露组工人 MoCA 下降的影响因素 ($b = -0.020$, 95% CI: $-0.035 \sim -0.005$)。也有研究表明, 某焦化厂工人 MoCA 总分低于对照组 (25.72 vs. 26.40, $P < 0.001$), 且职业暴露 PAHs 与工人认知功能之间存在负相关关系^[21], 与本研究结果一致。课题组前期研究也提示, 职业暴露 PAHs 的焦炉工出现认知功能下降, 严重程度与 PAHs 的暴露水平密切相关^[3, 22]。以上研究报道均与本次研究得出的结果一致, 表明 PAHs 暴露是导致人群认知功能障碍的重要危险因素。

BDNF 是由脑中神经元合成和分泌, 与酪氨酸激酶受体 B 结合, 调控下游一系列信号途径, 参与神经细胞的存活、分化发育、轴突和树突生长与成熟、突触可塑性以及认知功能等重要的生物学过程^[23]。本次研究结果表明, 两组工人血浆 PAHs 水平与血浆 BDNF 水平之间存在负相关关系, 且随着 BDNF 水平降低, MoCA 得分也降低。中介效应模型能够反映变量间复杂的相关关系, 一定程度上揭示了其内在机制^[24], 为人群横断面研究中进行机制探讨提供了有力的研究工具。本研究通过中介效应分析获得 BDNF 是连接 PAHs 暴露和 MoCA 得分的中介因子, 即焦炉工人职业暴露于 PAHs, 可能引起血浆 BDNF 水平下降, 同时工人 MoCA 得分下降, 出现认知功能障碍。纽约市一项出生队列研究表明, 胎儿脐血中 PAHs 水平与脐血 BDNF 水平、婴儿智力发展指数 (Mental Development Index, MDI) 呈负相关, 脐血 BDNF 水平与 MDI 评分呈正相关, 表明 PAHs 暴露可能对胎儿早期神经发育产生

不利影响, 部分原因可能是胎儿脐血中 BDNF 水平降低^[25], 与本研究结果一致。此外, 动物实验研究也发现, 随着 BaP 染毒剂量增加, 各剂量组小鼠皮质总 BDNF mRNA 及蛋白表达逐渐降低且小鼠认知功能也随之下降^[26]。另一项研究中, 在孕期第 17 天开始给母鼠腹腔注射 BaP 染毒, 每天 1 次, 连续 3 d, 子代出生第 33 天时血浆 BDNF 水平降低, 学习记忆功能也受到严重损伤^[27]。以上结果均提示, BDNF 在 PAHs 暴露致认知功能障碍过程中起到重要的作用, 是一种关键的中介因子。

本研究通过中介效应分析, 揭示血浆 BDNF 水平是 PAHs 暴露致认知功能障碍中的中介变量, 为探究 PAHs 暴露与认知功能障碍发生间的联系提供了依据。同时本研究通过匹配的方式均衡了组间混杂因素的影响, 提高了研究效率和结果的可信性。本次研究重点关注了 PAHs 暴露对认知功能障碍的影响, 并没有考虑工作场所中其他职业性有害因素如二氧化硫、氮氧化物以及高温、噪声等因素的影响, 这将在后续研究中全面综合考虑。本研究采取横断面调查研究方法, 无法说明暴露 PAHs 与工人认知障碍之间存在因果关系, 后续需要队列研究进一步论证。

参考文献

- [1] NIU Q, ZHANG H, LI X, et al. Benzo[a]pyrene-induced neurobehavioral function and neurotransmitter alterations in coke oven workers[J]. *Occup Environ Med*, 2010, 67(7): 444-448.
- [2] SUZUKI K, YOSHINAGA J. Inhalation and dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and urinary 1-hydroxypyrene in non-smoking university students[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2007, 81(1): 115-121.
- [3] MUMTAZ MM, GEORGE JD, GOLD KW, et al. ATSDR evaluation of health effects of chemicals. IV. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): understanding a complex problem[J]. *Toxicol Ind Health*, 1996, 12(6): 742-971.
- [4] NOTARAS M, VAN DEN BUUSE M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): novel insights into regulation and genetic variation[J]. *Neuroscientist*, 2019, 25(5): 434-454.
- [5] LU Y, CHRISTIAN K, LU B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory?[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2008, 89(3): 312-323.
- [6] YANG B, DENG Q, ZHANG W, et al. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, plasma cytokines and heart rate variability[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 19272.
- [7] HAAPASALO A, SIPOLA I, LARSSON K, et al. Regulation of TRKB surface expression by brain-derived neurotrophic factor and truncated TRKB isoforms[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(45): 43160-43167.
- [8] PAN W, BANKS WA, FASOLD MB, et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier[J]. *Neuropharmacology*, 1998, 37(12): 1553-1561.
- [9] 温亚平, 刘小彩, 郑克, 等. 首发精神分裂症外周血BDNF与认知功能的相关研究[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(7): 8-11.
WEN YP, LIU XC, ZHENG K, et al. Research on the correlation of peripheral blood BDNF level and cognitive function of patients with first-episode of

- schizophrenia[J]. *China Mod Doctor*, 2016, 54(7): 8-11.
- [10] KAREGE F, SCHWALD M, CISSE M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets[J]. *Neurosci Lett*, 2002, 328(3): 261-264.
- [11] KAREGE F, BONDOLFI G, GERVASONI N, et al. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity[J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 57(9): 1068-1072.
- [12] TANG D, LEE J, MUIRHEAD L, et al. Molecular and neurodevelopmental benefits to children of closure of a coal burning power plant in China[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91966.
- [13] YU J, LI J, HUANG X. The Beijing version of the montreal cognitive assessment as a brief screening tool for mild cognitive impairment: a community-based study[J]. *BMC Psychiatry*, 2012, 12(1): 156.
- [14] PLEIL JD, STIEGEL MA, SOBUS JR, et al. Cumulative exposure assessment for trace-level polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) using human blood and plasma analysis[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2010, 878(21): 1753-1760.
- [15] 孟琪, 王艳梅, 徐宁, 等. 哈尔滨市新生儿脐血中多环芳烃水平及影响因素[J]. *环境与职业医学*, 2016, 33(5): 427-432.
- MENG Q, WANG YM, XU N, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons levels in umbilical cord blood of newborns and risk factors in Harbin[J]. *J Environ Occup Med*, 2016, 33(5): 427-432.
- [16] CAMPO L, ROSSELLA F, FUSTINONI S. Development of a gas chromatography/mass spectrometry method to quantify several urinary monohydroxy metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in occupationally exposed subjects[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2008, 875(2): 531-540.
- [17] DUAN X, YANG Y, WANG S, et al. Dose-related telomere damage associated with the genetic polymorphisms of *cGAS/STING* signaling pathway in the workers exposed by PAHs[J]. *Environ Pollut*, 2020, 260: 113995.
- [18] WANG W, WANG P, WANG S, et al. Benchmark dose assessment for coke oven emissions-induced telomere length effects in occupationally exposed workers in China[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 182: 109453.
- [19] APRAHAMIAN I, LADEIRA RB, DINIZ BS, et al. Cognitive impairment in euthymic older adults with bipolar disorder: a controlled study using cognitive screening tests[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2014, 22(4): 389-397.
- [20] 汤海艳, 王军, 魏其林, 等. MoCA和MMSE评估老年帕金森病患者认知障碍的分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(8): 719-723.
- TANG HY, WANG J, WEI QL, et al. The analysis of MoCA and MMSE assessment for cognitive impairment in elderly patients with Parkinson's disease[J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2013, 30(8): 719-723.
- [21] 杜娟娟. 职业PAHs暴露与焦化厂工人轻度认知障碍关系的研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- DU J J. PAHs exposure and mild cognitive impairment in coke oven workers[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2020.
- [22] GUAN WJ, ZHENG XY, ZHONG NS. Industrial pollutant emission and the major smog in China: from debates to action[J]. *Lancet Planet Health*, 2017, 1(2): e57.
- [23] BIALAS AR, PRESUMEY J, DAS A, et al. Microglia-dependent synapse loss in type I interferon-mediated lupus[J]. *Nature*, 2017, 546(7659): 539-543.
- [24] 杜岸政, 古纯文, 丁桂凤. 心理学研究中的中介效应分析意义及方法评述[J]. *中国心理卫生杂志*, 2014, 28(8): 578-583.
- DU AZ, GU CW, DING GF. A review of the significance and methods of mediation analysis in psychological researches[J]. *Chin Ment Health J*, 2014, 28(8): 578-583.
- [25] PERERA F, PHILLIPS DH, WANG Y, et al. Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons/aromatics, BDNF and child development[J]. *Environ Res*, 2015, 142: 602-608.
- [26] 曹晶晶. BDNF基因甲基化修饰在苯并[a]芘致小鼠认知功能障碍中的作用及阿司匹林的干预研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2018.
- CAO J J. Role of methylation of BDNF gene methylation in benzo [a] pyrene-induced cognitive impairment and its intervention of aspirin in mice [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2018.
- [27] 郭子怡, 吕胜杰, 成琳, 等. 孕期暴露苯并[a]芘对子代大鼠认知功能和脑源性神经营养因子的影响[J]. *中国药物与临床*, 2017, 17(11): 1561-1565.
- GUO ZY, LV SJ, CHENG L, et al. Effects of benzo [a]pyrene exposure on cognitive function and BDNF in offspring rats during pregnancy[J]. *Chin Remed Clin*, 2017, 17(11): 1561-1565.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 丁瑾瑜)