

血浆铀浓度与肝损伤关联性的病例-对照研究

王阳灿^{1a}, 唐艳^{1a}, 周盛祥^{1a}, 邓蜀湘^{1a}, 陈立谋^{1a}, 沈敏学², 杨飞^{1a,1b,2}

1. 南华大学衡阳医学院 a. 公共卫生学院/湖南省典型环境污染与健康危害重点实验室 b. 基础医学院/生态健康与人类重要疾病防控湖南省高校重点实验室, 湖南 衡阳 421001
2. 中南大学湘雅公共卫生学院社会医学与卫生事业管理学系, 湖南 长沙 410078



DOI 10.11836/JEOM22117

摘要:

[背景] 铀暴露对人体具有多器官毒性, 已有实验研究表明铀对肝脏具有损伤作用, 但相关的人群研究未见报道。

[目的] 本研究旨在探讨铀内暴露与肝损伤的关联。

[方法] 选择湖南北部和南部的 2 个重金属污染代表性区域的常住居民为研究对象, 采用 1:1 配对病例-对照设计, 根据肝损伤的诊断标准(在此次健康检查中丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆红素三个指标中两个或者两个以上的指标出现异常)以及病例和对照可比性的原则, 各招募 370 名参与者。通过问卷调查、体格检查收集研究对象一般人口学特征和患病情况等信息。通过实验室检测的方法, 测定血浆铀浓度及肝功能水平。采用 Spearman 相关分析血浆铀浓度与肝损伤指标的相关性, 采用限制性立方样条分析血浆铀浓度与肝损伤的剂量-反应关系。根据自然对数(ln)转换后的对照组血浆铀浓度的四分位数, 将研究对象分为 Q1~Q4 四组(以 Q1 组为参照组), 采用条件 logistic 回归分析血浆铀浓度与肝损伤之间的关联。

[结果] 病例组血浆铀浓度 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 10.89(6.78, 18.53) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$, 高于对照组的 9.26(5.01, 14.38) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ($P < 0.001$)。Spearman 相关分析结果表明, 丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶与血浆铀浓度呈正相关关系($r_s=0.138, r_s=0.167; P < 0.001$)。限制性立方样条模型显示随着血浆铀浓度的升高, 肝损伤的发生风险也逐渐增大(总体效应 $P < 0.001$)。在调整了性别、年龄、吸烟情况、饮酒情况、高血压和高血脂患病情况等混杂因素后, 条件 logistic 回归分析结果显示, 血浆铀暴露水平 Q2 组、Q3 组发生肝损伤的风险分别为 Q1 组的 2.043 倍(95%CI: 1.135~3.680 倍)和 2.246 倍(95%CI: 1.238~4.075 倍), Q4 组发生肝损伤的风险为 Q1 组的 3.536 倍(95%CI: 1.955~6.397 倍)。

[结论] 血浆铀暴露与肝损伤有关联。该研究率先为铀内暴露和肝损伤可能存在的联系提供了一些人群层面的证据。

关键词: 铀; 肝损伤; 重金属; 病例-对照研究

Case-control study of correlation between plasma uranium level and liver injury WANG Yangcan^{1a}, TANG Yan^{1a}, ZHOU Shengxiang^{1a}, DENG Shuxiang^{1a}, CHEN Limou^{1a}, SHEN Minxue², YANG Fei^{1a,1b,2} (1.a. School of Public Health/Province Key Laboratory of Typical Environmental Pollution and Health Hazards b. The Key Laboratory of Ecological Environment and Critical Human Diseases Prevention of Hunan Province Department of Education/School of Basic Medical Sciences, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Department of Social Medicine and Health Management, Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China)

Abstract:

[Background] Exposure to uranium can result in multi-organ toxicity in humans. Some experimental studies have shown that uranium presents a damaging effect on liver, but no relevant population studies have been reported.

[Objective] To investigate a potential association of plasma uranium exposure with liver injury.

[Methods] The inhabitants of two representative areas of heavy metal pollution in northern and southern Hunan were selected as the research subjects. A total of 740 participants were recruited

基金项目

国家自然科学基金项目(81773393, 81502787); 湖南省重点研发项目(2022SK2089); 湖湘青年人才计划项目(2021RC3107); 湖南省优秀青年基金项目(2020JJ3053)

作者简介

王阳灿(1997—), 女, 硕士生;
E-mail: 871226236@qq.com

通信作者

沈敏学, E-mail: shenmx1988@csu.edu.cn
杨飞, E-mail: yangfeilong@126.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2022-04-04

录用日期 2022-08-16

文章编号 2095-9982(2022)10-1077-06

中图分类号 R122.7

文献标志码 A

引用

王阳灿, 唐艳, 周盛祥, 等. 血浆铀浓度与肝损伤关联性的病例-对照研究[J]. 环境与职业医学, 2022, 39(10): 1077-1082.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22117

Funding

This study was funded.

Correspondence to

SHEN Minxue, E-mail: shenmx1988@csu.edu.cn
YANG Fei, E-mail: yangfeilong@126.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2022-04-04

Accepted 2022-08-16

To cite

WANG Yangcan, TANG Yan, ZHOU Shengxiang, et al. Case-control study of correlation between plasma uranium level and liver injury[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(10): 1077-1082.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22117

through 1:1 paired case-control design based on a pre-determined diagnostic criterion for liver injury (defined as two or more anomalies among alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and total bilirubin in the health examination) and the principle of case-control comparability. Information such as general demographic characteristics and medical history were collected through questionnaires and physical examination. Plasma uranium and liver function were determined by laboratory tests. Spearman correlation was applied to assess the association between plasma uranium concentration and liver injury indexes, and restricted cubic spline model was used to evaluate the dose-response relationship between plasma uranium concentration and liver injury. The participants were divided into four groups from Q1 to Q4 according to the quartile values of plasma uranium concentration of the control group after natural logarithmic transformation (with the Q1 group as the reference group), and the association between plasma uranium concentration and liver injury was evaluated by conditional logistic regression.

[Results] The plasma uranium level in $M (P_{25}, P_{75})$ of the case group was 10.89 (6.78-18.53) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$, higher than that in the control group, 9.26 (5.01-14.38) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ($P < 0.001$). The results of Spearman correlation analysis showed that alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase were positively correlated with plasma uranium level ($r_s=0.138$, $r_s=0.167$; $P < 0.001$). The restricted cubic spline model showed that the risk of liver injury increased with the increase of plasma uranium concentration (overall effect $P < 0.001$). After adjusting for confounding factors such as gender, age, smoking, alcohol consumption, and prevalence of hypertension and hyperlipidemia, the results of conditional logistic regression analysis showed that the risks of liver injury in the Q2 group, the Q3 group, and the Q4 group were 2.043 (95%CI: 1.135-3.680), 2.246 (95%CI: 1.238-4.075), and 3.536 (95%CI: 1.955-6.397) times higher than that of the Q1 group respectively.

[Conclusion] Plasma uranium exposure is associated with liver injury. This study is the first to provide population-level evidence of such an association.

Keywords: uranium; liver injury; heavy metal; case-control study

采矿等工业活动产生的有毒重金属污染物在全球大多数国家造成严重的生态污染^[1]。随着经济需求的增加和工业的发展,大量的重金属物质被开采。被重金属污染的空气、水和土壤通过各种途径进入人体,导致各种疾病^[2]。

铀(uranium)广泛存在于地壳中,是一种重要的重金属资源。作为一种锕系元素,铀同时具有放射毒性与化学毒性。铀的天然同位素均具有较长的半衰期,且自然环境中铀的人体暴露具有低剂量、长周期的特点^[3]。人类活动,例如采矿和农业,可能会改变铀的地质分布,导致铀释放到环境中。湖南省铀矿资源丰富,是我国铀矿资源大省之一,铀污染的问题一直存在。无论是现在还在开采的铀矿还是退役之后的铀矿给环境可能带来的污染和对附近居民造成的健康影响不可忽视^[4]。世界卫生组织和美国环境保护局建议,饮用水中的铀浓度(质量浓度)不应超过 $30 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,这主要是基于化学毒性而不是辐射毒性^[5]。铀进入体内之后,95%通过肾脏排出,部分铀以六价铀离子(UO_2^{2+})的形式保留,留存的铀主要结合在骨骼、肾脏和肝脏中^[6]。因此,由于环境或职业性铀暴露,铀引起的潜在健康风险令人担忧。

肝脏是易受到重金属毒性影响的器官之一。有研究发现成人血镉浓度与总胆红素(total bilirubin, TBIL)及天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)等肝功能效应指标存在明显剂量-反应关系^[7],

美国一项在成年人中进行的研究表明镉暴露患者的肝脏相关死亡风险增加^[8]。细胞和动物实验以及流行病学研究表明肝脏是砷致癌作用的潜在靶点^[9]。事实上,肝脏是暴露后积累大部分金属的主要靶器官之一^[10]。实验研究表明铀能引起肝脏组织病理学改变以及肝功能障碍,如局灶性坏死和脂肪肝^[11-12],急性和慢性铀暴露都可能影响肝脏的正常代谢过程,如胆汁酸、胆固醇代谢^[13-15]。目前对铀与人体健康状况的研究多聚焦在铀矿工人的癌症发病率、死亡率以及心理健康状况^[16-18],以及与铀衰变中间产物氡的关系,例如一项国外的病例-对照研究表明氡子体与铀矿工人患肺癌和胸外癌存在关联^[19]。有人群研究表明产前铀暴露与胎儿神经管缺陷风险存在关联^[20],但是据我们所知在人群中血铀内暴露和肝损伤之间关系的研究未见报道。因此,本研究把重点放在肝损伤上,探究铀内暴露和肝损伤之间是否具有关联。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2016年8月—2017年7月,以湖南北部和南部两个研究区域作为研究现场,选定的地区有丰富的有色金属资源^[21]。湖南北部研究区域有铅锌探明储量居全国第三的矿区,南部研究区域矿田中铀矿储量至少有200~250 t(已达小型铀矿规模),矿石中铀平均品位为

0.12%(超过硬岩型铀矿的工业品位 0.05%),局部可达 0.6%^[22],区域内香花岭岩体平均铀含量达 40×10^{-6} ^[23]。本次调查经中南大学湘雅医院伦理委员会批准(伦理审查号: 2018081028),所有研究对象均知情并签署知情同意书。如果参与者不同意回答问卷或提供血液样本,患有心血管疾病或癌症,年龄在 18 岁以下或 80 岁以上,或年龄数据缺失的则被排除,共有 1489 人被纳入研究。

1.2 纳入排除标准

病例组纳入标准: (1) 健康检查结果显示存在肝损伤,本次研究中肝损伤定义为在此次健康检查中丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、AST、TBIL 三个指标中两个或者两个以上的指标出现异常^[24-25]; (2) 近 5 年居住于该地区的农村或乡镇的居民。病例组排除标准: 患有肝纤维化、肝炎病毒感染等相关肝病病史,在调查前两周内服用过中药或使用过抗生素。对照组来自同时期参加健康体检的居民,其纳入标准为: (1) 无肝脏相关疾病史; (2) 以同性别、年龄(± 2 岁)为匹配因素与病例组进行近似 1:1 配对; (3) 近 5 年与病例组居住于同一研究地区。最后,体检结果显示肝损伤病例为 370 人,匹配对照组 370 人,研究对象共 740 人。

1.3 问卷调查

调查问卷由流行病学专家设计,调查员经过标准化培训合格后进行问卷调查,调查内容包括基本信息(年龄、性别、民族、受教育水平、职业等)、生活方式(吸烟、饮酒情况等)、慢性病既往史与家族史(高血脂、高血压患病情况)等。

1.4 临床资料获取

对研究对象进行健康检查,包括一般测量和内科检查以及血液指标的检测。一般测量包括身高、体重等指标;内科检查包括症状主诉、营养发育、心脏与血管、肺及呼吸道、肝肾脾以及神经系统的检查。体重指数(body mass index, BMI)=体重(kg)/身高(m)²。高血脂的诊断依据是健康检查中总胆固醇浓度 $> 5.72 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或甘油三酯浓度 $> 1.70 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,或使用降脂药物。高血压的诊断依据是医生诊断的高血压(收缩压 $> 140 \text{ mmHg}$,舒张压 $> 90 \text{ mmHg}$),或接受降压药治疗。清晨采集参与者的血液样本,使用生化自动检测仪(7600-020,日本 HITACHI),根据说明书检测肝功能指标 TBIL、ALT、AST 的水平。样品在实验室分析过程中,采用重复测定、加标准物质校准等方法,确保检测数据的质量。根据

《全国临床检验操作规程(第四版)》^[26], TBIL、ALT、AST 参考值范围分别为 $2 \sim 20 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $0 \sim 40 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $5 \sim 34 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

1.5 血浆铀、镉、砷的检测

血浆样品在室温下冻融后,抽取 $200 \text{ } \mu\text{L}$ 于 5 mL 聚丙烯离心管中,加入含 1.0% 的硝酸定容后放入超声仪震荡 15 min,充分混匀后待测。采用电感耦合等离子体质谱仪(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS; 7700X, 美国 Agilent)检测样品中铀、镉、砷的含量。该系统在射频功率为 1550 W,载气流量为 $0.95 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ 条件下工作。所有元素在动能鉴别模式下测量,使用氦气体,流速为 $4.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。ICP-MS 分析采用多元素混合标准溶液(美国 Inorganic Ventures)。实验过程中采用 3 次重复测定和 ClinChek[®] 质控品(编号 8883 和 8884)提供的参考范围对检测方法进行质量控制。血浆样本金属检测结果低于检出限的样本浓度用“检出限/2”表示。

1.6 统计学分析

实验数据选用 SPSS 26.0 软件和 R(4.0.2 版本)进行统计分析。根据数据类型,采用两独立样本 t 检验或卡方检验分析一般人口学特征、生活方式和慢性病在病例和对照组间的分布差异;采用 Mann-Whitney U 检验分析血浆铀浓度在病例和对照组间的分布差异;采用 Spearman 相关分析血浆铀浓度与肝功能指标的相关性。

由于血浆铀浓度呈偏态分布,使用自然对数(ln)变换使原数据转呈正态分布。采用限制性立方样条分析评估铀内暴露水平与肝损伤之间的剂量-反应关系;随后按 ln 变换后对照组血浆铀浓度的四分位数,将全部研究对象分为 Q1~Q4 四组,采用条件 logistic 回归分析不同血浆铀水平与肝损伤的发生风险,计算 OR 值及 95%CI。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧检验)。

2 结果

2.1 研究对象的基本信息

研究对象的年龄范围为 21~81 岁,病例组和对照组年龄均为 (48.35 ± 11.70) 岁,男女性别比为 2.3。两组人群在民族、吸烟/饮酒情况、高血脂/高血压患病情况分布以及血砷/血镉浓度差异均无统计学意义($P>0.05$)。但两组人群受教育水平、职业、BMI 的分布差异存在统计学意义($P<0.05$),病例组 ALT、AST、TBIL 水平高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 肝损伤病例-对照的人群基本信息比较
Table 1 Basic information of liver injury cases and controls

变量(Variable)	对照组 (Control) (n=370)	病例组 (Case) (n=370)	P
年龄(Age), $\bar{x} \pm s$	48.35±11.70	48.35±11.70	1.000
性别(Gender), n(%)			1.000
男(Male)	259(70.0)	259(70.0)	
女(Female)	111(30.0)	111(30.0)	
民族(Ethnic group), n(%)			0.262
汉族(Han)	275(74.3)	289(78.1)	
其他民族(Others)	95(25.7)	81(28.9)	
受教育水平(Education), n(%)			0.029
初中及以下(Junior middle school and below)	240(64.9)	210(56.8)	
高中及以上(High school and above)	130(35.1)	160(41.2)	
职业(Occupation), n(%)			<0.001
农民(Farmer)	132(35.7)	92(24.9)	
工人(Worker)	143(38.6)	178(48.1)	
其他(Other)	95(25.7)	100(27.0)	
BMI, n(%)			0.021
偏轻(Underweight) (<18.5 kg·m ⁻²)	13(3.5)	10(2.7)	
正常(Normal) (18.5~23.9 kg·m ⁻²)	155(41.9)	122(33.0)	
超重(Overweight) (24.0~27.9 kg·m ⁻²)	148(40.0)	158(42.7)	
肥胖(Obesity) (≥28.0 kg·m ⁻²)	54(14.6)	80(21.6)	
吸烟情况(Smoking), n(%)			0.099
否(No)	209(56.5)	232(62.7)	
是(Yes)	161(43.5)	138(37.3)	
饮酒情况(Drinking), n(%)			0.596
否(No)	284(76.8)	291(78.6)	
是(Yes)	86(23.2)	79(21.4)	
高血脂(Hyperlipidemia), n(%)			0.641
否(No)	331(89.5)	326(88.1)	
是(Yes)	39(10.5)	44(11.9)	
高血压(Hypertension), n(%)			0.681
否(No)	339(91.6)	343(92.7)	
是(Yes)	31(8.4)	27(7.3)	
血砷(Plasma arsenic)/(ng·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	929.2±589.9	923.2±576.5	0.737
血镉(Plasma cadmium)/(ng·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	104.30±124.3	102.7±128.7	0.803
ALT/(U·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	27.29±12.25	73.88±44.09	<0.001
AST/(U·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	24.73±5.85	56.73±41.01	<0.001
TBIL/(μmol·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	13.915±6.49	16.68±12.86	<0.001

2.2 血浆铀浓度的比较

研究对象血浆铀浓度呈偏态分布(正态性检验

$P < 0.05$), 研究对象血浆铀浓度的中位数为 10.09 ng·L⁻¹, 范围为 0.20~381.32 ng·L⁻¹。血浆铀在病例组和对照组中的中位浓度分别为 10.89、9.26 ng·L⁻¹。非参数检验结果显示, 病例组血浆铀浓度高于对照组($P < 0.001$), 见表 2。

表 2 血浆铀在肝损伤病例组和对照组中的分布
Table 2 Plasma uranium distribution in the case group and the control group

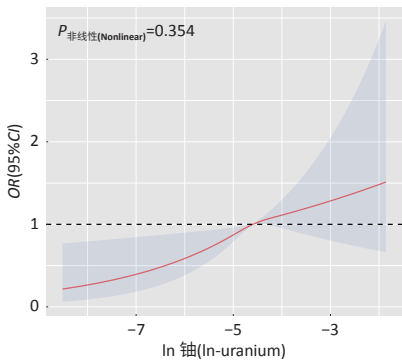
组别(Group)	n	浓度(Concentration)/(ng·L ⁻¹)				P
		范围(Range)	P ₂₅	M	P ₇₅	
对照组(Control)	370	0.20~327.11	5.01	9.26	14.38	<0.001
病例组(Case)	370	0.20~381.32	6.78	10.89	18.53	
合计(Total)	740	0.20~381.32	5.93	10.09	16.54	

2.3 血浆铀浓度与肝功能指标的相关性

相关分析结果显示, 肝功能指标 ALT、AST 与血浆铀暴露浓度呈正相关关系, 秩相关系数 r_s 分别为 0.138 和 0.167, 且均具有统计学意义($P < 0.001$), TBIL 与血浆铀暴露浓度未呈现相关关系($r_s=0.093$, $P=0.818$)。

2.4 血浆铀浓度与肝损伤的关联分析

限制性立方样条模型显示, 血浆铀浓度和肝损伤之间没有显著的非线性关系($P > 0.05$), 但总效应具统计学意义($P < 0.001$)。随着血浆铀浓度的升高, 发生肝损伤的风险也逐渐增大, 如图 1 所示。校正相关混杂因素后, Q2、Q3、Q4 组人群肝损伤的发生风险均高于 Q1 组人群, Q4 组人群发生肝损伤的风险是 Q1 组人群的 3.536 倍, 如表 3 所示。



[注] 校正了年龄、性别、饮酒/吸烟情况、BMI、受教育程度、职业、高血压/高血脂患病情况、血砷/血镉浓度。

[Note] Adjusted for age, gender, drinking, smoking, BMI, education, occupation, hypertension, hyperlipidemia, plasma arsenic concentration, and plasma cadmium concentration.

图 1 血浆铀浓度与肝损伤关系的限制性立方样条曲线

Figure 1 Restricted cubic spline curve of plasma uranium level and liver injury

表3 条件 logistic 回归分析血浆铀水平与肝损伤关联
Table 3 Conditional logistic regression analysis of the correlation between plasma uranium level and liver injury

铀水平 (Uranium level)	对照组(Control) n(%)	病例组(Case) n(%)	肝损伤率 (Liver injury rate)/%	粗(Crude) OR ^a (95%CI)	P	调整(Adjusted) OR ^b (95%CI)	P
Q1	92(24.9)	49(13.2)	34.8	参照(Ref.)		参照(Ref.)	
Q2	93(25.1)	94(25.4)	50.3	1.977(1.259-3.106)	0.003	2.043(1.135-3.680)	0.017
Q3	93(25.1)	99(26.8)	51.6	2.095(1.325-3.314)	0.002	2.246(1.238-4.075)	0.008
Q4	92(24.9)	128(34.6)	58.2	2.798(1.757-4.457)	<0.001	3.536(1.955-6.397)	<0.001

[注] a: 未校正混杂因素; b: 校正年龄、性别/饮酒情况、吸烟、BMI、教育程度、职业、高血压、高血脂、血砷/血镉浓度。按 ln 变换后对照组血浆铀浓度四分位数值, 将全部研究对象分为 Q1~Q4 四组。

[Note] a: No confounding factor included; b: Adjusted for age, sex, drinking, smoking, BMI, education, occupation, hypertension, hyperlipidemia, plasma arsenic concentration, and plasma cadmium concentration. According to the quartile values of plasma uranium concentration in the control group after ln transformation, the participants are divided into groups Q1-Q4.

3 讨论

本研究结果表明铀暴露可能会增加肝损伤的发生风险。在该研究中, 病例组和对照组血浆铀中位浓度分别为 10.89、9.26 ng·L⁻¹, 高于湖南省人群血液中铀浓度的正常值范围(<0.001 ng·mL⁻¹)^[27], 略低于湖北十堰一项研究中糖尿病患者的血浆铀浓度(0.02 μg·L⁻¹)。大连进行的一项研究中 86 对母婴全血铀浓度中位数分别为 0.042、0.057 μg·L⁻¹^[28], 另一项研究显示普通居民肺部铀水平为 0.5~1.17 ng·g⁻¹, 肾脏中范围为 0.39~1.00 ng·g⁻¹, 骨骼中范围为 0.25~1.9 ng·g⁻¹^[29]。说明不同地区人群血浆铀浓度存在较大差异。本研究显示血浆铀浓度与肝功能指标(ALT、AST)呈现出正相关性, 这与先前的实验研究结果一致^[30]。氧化应激和线粒体功能障碍可能是动物实验中铀导致肝毒性的原因^[31], 但其致病过程和机制仍存在许多不确定因素^[32], 未来需要联合动物和细胞实验来探索观察到的流行病学关联的机制。本研究中限制立方样条分析和条件 lo-gistics 回归分析的结果都表明铀的内暴露水平可能是肝损伤的危险因素, 这与血浆铀浓度与肝功能指标之间存在正相关的研究结果一致。随着血浆铀浓度的增加, 发生肝损伤的危险也逐渐增加, 因此对环境铀暴露进行评估具有一定的公共卫生学意义。铀一旦摄入过量, 也会损害人体其他脏器的正常生理功能。动物实验表明铀还可能引起肾毒性、骨毒性、生殖毒性、肝毒性、神经毒性、肺毒性等多种健康风险^[33]。

本研究有几个优点: 首先, 据我们所知, 这是第一次在人群中研究血浆铀暴露与肝损伤风险之间的关系; 其次, 湖南铀矿资源丰富, 是我国铀矿资源大省之一^[34], 探讨铀对居民的健康影响具有实际意义。肝脏是重金属积累和代谢的主要器官之一^[35], 该研究可以为之后进一步探讨铀在人体内的毒性积累和解毒机制提供线索。本研究也有局限性需要解决, 此次调查

的样本量较少, 未来我们将扩大样本量, 进一步开展大规模、多中心的前瞻性队列研究验证铀暴露与肝损伤的关联, 并且与其他的一些导致肝损伤的常见因素, 如乙肝病毒、黄曲霉毒素、微囊藻毒素等进行联合分析。

综上所述, 本研究通过病例-对照研究设计, 发现血浆铀浓度可能和人群肝损伤有关, 随着血浆铀浓度的升高可能会导致人群肝损伤的发生风险增加。然而, 鉴于本研究可能存在的局限性, 还需要扩大人群样本规模以及开展动物实验, 进一步探讨血浆铀浓度和肝损伤的关系, 并阐明其中的生物学机制。

(志谢: 感谢为实地调查做出贡献的所有协调员和调查人员。)

参考文献

[1] BILAL M, RASHEED T, MEHMOOD S, et al. Mitigation of environmentally-related hazardous pollutants from water matrices using nanostructured materials – A review[J]. *Chemosphere*, 2020, 253: 126770.

[2] KHAN A H A, KIYANI A, MIRZA CR, et al. Ornamental plants for the phytoremediation of heavy metals: present knowledge and future perspectives [J]. *Environ Res*, 2021, 195: 110780.

[3] MA M, WANG R, XU L, et al. Emerging health risks and underlying toxicological mechanisms of uranium contamination: lessons from the past two decades[J]. *Environ Int*, 2020, 145: 106107.

[4] 王长城, 高翔, 姚勇, 等. 湖南某铀矿山退役治理环境保护监测与分析[J]. *能源研究与管理*, 2022(1): 99-102.

WANG C C, GAO X, YAO Y, et al. Investigation and analysis of environmental radioactivity for a decommissioned uranium mine in Hunan province[J]. *Energy Res Manage*, 2022(1): 99-102.

[5] World Health Organization. Depleted uranium: sources, exposure and health effects[R]. Geneva: WHO, 2001.

[6] WANG X, DAI X, SHI C, et al. A 3, 2-hydroxypyridinone-based decorporation agent that removes uranium from bones in vivo[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2570.

[7] 曲英莉, 蔡嘉旖, 陈曦, 等. 广西某有色金属矿区血镉与人群肝功能的相关性研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(8): 839-843.

- QU Y L, CAI J Y, CHEN X, et al. Association of cadmium pollution with liver function of population in mineral polluted areas of Guangxi [J]. *Chin J Prev Med*, 2020, 54(8): 839-843.
- [8] HYDER O, CHUNG M, COSGROVE D, et al. Cadmium exposure and liver disease among US adults [J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(7): 1265-1273.
- [9] LIU J, WAALKES M P. Liver is a target of arsenic carcinogenesis [J]. *Toxicol Sci*, 2008, 105(1): 24-32.
- [10] FANG J, YIN H, YANG Z, et al. Vitamin E protects against cadmium-induced sub-chronic liver injury associated with the inhibition of oxidative stress and activation of Nrf2 pathway [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 208: 111610.
- [11] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for uranium [EB/OL]. [2022-04-01]. <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=440&tid=77>.
- [12] YAPAR K, CAVUŞOĞLU K, ORUÇ E, et al. Protective role of *Ginkgo biloba* against hepatotoxicity and nephrotoxicity in uranium-treated mice [J]. *J Med Food*, 2010, 13(1): 179-188.
- [13] RACINE R, GRANDCOLAS L, GRISON S, et al. Cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) activity is modified after chronic ingestion of depleted uranium in the rat [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 120(1): 60-66.
- [14] GUÉGUEN Y, SOUIDI M, BAUDELIN C, et al. Short-term hepatic effects of depleted uranium on xenobiotic and bile acid metabolizing cytochrome P450 enzymes in the rat [J]. *Arch Toxicol*, 2006, 80(4): 187-195.
- [15] SOUIDI M, GUEGUEN Y, LINARD C, et al. In vivo effects of chronic contamination with depleted uranium on CYP3A and associated nuclear receptors PXR and CAR in the rat [J]. *Toxicology*, 2005, 214(1/2): 113-122.
- [16] KELLY-REIF K, SANDLER D P, SHORE D, et al. Mortality and cancer incidence among underground uranium miners in the Czech Republic 1977-1992 [J]. *Occup Environ Med*, 2019, 76(8): 511-518.
- [17] RICHARDSON D B, RAGE E, DEMERS P A, et al. Mortality among uranium miners in North America and Europe: the Pooled Uranium Miners Analysis (PUMA) [J]. *Int J Epidemiol*, 2021, 50(2): 633-643.
- [18] DAWSON S E, MADSEN G E. Psychosocial and health impacts of uranium mining and milling on Navajo lands [J]. *Health Phys*, 2011, 101(5): 618-625.
- [19] MONLEAU M, BUSSY C, LESTAEVEL P, et al. Bioaccumulation and behavioural effects of depleted uranium in rats exposed to repeated inhalations [J]. *Neurosci Lett*, 2005, 390(1): 31-36.
- [20] YIN S, TIAN T, WANG C, et al. Prenatal uranium exposure and risk for fetal neural tube defects: a case-control study in women living in a rural area of northern China [J]. *J Hazard Mater*, 2022, 424: 127466.
- [21] YANG F, YI X, GUO J, et al. Association of plasma and urine metals levels with kidney function: a population-based cross-sectional study in China [J]. *Chemosphere*, 2019, 226: 321-328.
- [22] 刘畅, 田建吉, 何德宝, 等. 湖南水口山铅锌多金属矿田中铀的赋存状态及其共生矿物组合 [J]. *地质与勘探*, 2022, 58(1): 1-11.
- LIU C, TIAN J J, HE D B, et al. The uranium occurrence and paragenetic association of minerals in the Shuikoushan Pb-Zn polymetallic orefield, Hunan Province [J]. *Geol Explor*, 2022, 58(1): 1-11.
- [23] 何友宇, 姜必广, 覃金宁, 等. 水口山-临武南北带铀成矿特征及成矿规律 [J]. *铀矿地质*, 2016, 32(2): 65-71, 78.
- HE Y Y, JIANG B G, QIN J N, ET AL. Uranium metallogenic characteristics and pattern in south-north Shuikoushan-Linwu Belt [J]. *Uranium Geol*, 2016, 32(2): 65-71, 78.
- [24] LI Y, CHEN J A, ZHAO Q, et al. A cross-sectional investigation of chronic exposure to microcystin in relationship to childhood liver damage in the Three Gorges Reservoir Region, China [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119(10): 1483-1488.
- [25] 吕晨. 三峡库区微囊藻毒素、乙肝病毒与肝损伤关联的乡镇人群队列研究 [D]. 重庆: 陆军军医大学, 2019.
- LYU C. Cohort study of microcystins, hepatitis B virus and liver injury of township population in Three Gorges Region [D]. Chongqing: Army Medical University, 2019.
- [26] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- SHANG H, WANG Y S, SHEN Z Y. National guide to clinical laboratory procedures [M]. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
- [27] 王瑶, 张素静, 王跃进, 等. 湖南省人群血液中33种元素的正常值范围 [J]. *法医学杂志*, 2015, 31(2): 117-122.
- WANG Y, ZHANG S J, WANG Y J, et al. Normal range of 33 elements in blood samples from general population in Hunan province [J]. *J Forensic Med*, 2015, 31(2): 117-122.
- [28] 李小薇, 关怀, 朴丰源, 等. 大连地区母胎铀暴露水平及其对胎儿发育的影响 [J]. *大连医科大学学报*, 2013, 35(3): 244-247.
- LI X W, GUAN H, PIAO F Y, et al. Prenatal exposure to uranium and its effect on fetal development in Dalian, China [J]. *J Dalian Med Univ*, 2013, 35(3): 244-247.
- [29] KEITH S, FAROON O, RONEY N, et al. Toxicological profile for uranium [M]. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2013.
- [30] MITROVIĆ B, STOJANOVIĆ M, SEKULIĆ Ž, et al. Toxicity of high uranium doses in broilers and protection with mineral adsorbents [J]. *Radiat Environ Biophys*, 2019, 58(3): 385-391.
- [31] SHAKI F, HOSSEINI M J, SHAHRAKI J, et al. Toxicity of depleted uranium on isolated liver mitochondria: a revised mechanistic vision for justification of clinical complication of depleted uranium (DU) on liver [J]. *Toxicol Environ Chem*, 2013, 95(7): 1221-1234.
- [32] KELLY-REIF K, SANDLER D P, SHORE D, et al. Lung and extrathoracic cancer incidence among underground uranium miners exposed to radon progeny in the Příbram region of the Czech Republic: a case-cohort study [J]. *Occup Environ Med*, 2022, 79(2): 102-108.
- [33] 尉梦瑶, 陈华国, 赵超, 等. 环境中常见重金属致肝毒性的研究进展 [J]. *环境与职业医学*, 2021, 38(4): 425-430.
- WEI M Y, CHEN H G, ZHAO C, et al. Research progress on hepatotoxicity induced by common heavy metals in environment [J]. *J Environ Occup Med*, 2021, 38(4): 425-430.
- [34] 刘翔, 陈小东, 邓志强, 等. 湖南省铀矿床类型、成矿系列成矿谱系与找矿新进展 [J]. *地质学报*, 2020, 94(1): 127-148.
- LIU X, CHEN X D, DENG Z Q, et al. A study of different types of uranium deposits, metallogenic series, metallogenic pedigree and a new prospecting outlook in Hunan province [J]. *Acta Geol Sin*, 2020, 94(1): 127-148.
- [35] WANG X, WANG B, ZHOU M, et al. Systemic inflammation mediates the association of heavy metal exposures with liver injury: a study in general Chinese urban adults [J]. *J Hazard Mater*, 2021, 419: 126497.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)