

doi:10.3969/j.issn.2095-1035.2024.01.001

重金属暴露与肾功能的关联性研究： 基于代谢综合征人群的横断面研究证据

张皓文¹ 王家林² 朱劲刚² 李彦君² 钟旭² 龙刚² 孙广东² 张敏^{2*}

(1. 天津医科大学 人民临床学院, 天津 300121; 2. 天津市人民医院 肾内科, 天津 300121)

摘要 探索代谢综合征人群中重金属暴露与肾功能的相关性, 为特定人群中慢性肾脏病的诊治提供新思路。基于 2011—2018 年美国健康与营养调查数据, 纳入 2 474 名代谢综合征患者作为研究对象; 探讨四种血液金属元素(包括镉、铅、硒、锰)对肾功能的影响。肾功能主要通过慢性肾病(CKD)、估计的肾小球滤过率(eGFR), 尿微量白蛋白肌酐比(UACR)和尿酸(UA)评估。通过加权多因素 Logistic 回归模型及线性回归模型分析血液中金属元素水平与肾功能的关系。进一步按照年龄、性别、体质量指数(BMI)、是否患高血压、糖尿病及血脂异常进行亚组分析。研究发现血液中镉、铅水平与 CKD 的发生呈正相关, 与 eGFR 呈现负相关。血硒与 CKD 的发生存在负向关联, 而血锰与 eGFR 水平存在正相关($P < 0.05$)。而亚组分析结果显示, 女性及老年代谢综合征患者对于金属暴露的效应更为敏感。代谢综合征人群中重金属暴露与肾功能存在关联, 铅、镉暴露可能会导致肾功能受损, 而硒、锰暴露则可能会起到一定的保护作用。

关键词 重金属; 代谢综合征; 慢性肾病; 营养与健康调查

中图分类号: O657 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-1035(2024)01-0001-08

Association between Heavy Metal Exposure and Renal Function: Evidence from a Cross-sectional Study of Metabolic Syndrome Population

ZHANG Haowen¹, WANG Jialin², ZHU Jingang², LI Yanjun²,
ZHONG Xu², LONG Gang², SUN Guangdong², ZHANG Min^{2*}

(1. Tianjin Union Medical Center, Tianjin Medical University, Tianjin 300121, China;

2. Department of Nephrology, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China)

Abstract This research delves into the relationship between heavy metal exposure and kidney function among individuals with metabolic syndrome, offering novel perspectives for diagnosing and treating chronic kidney diseases in targeted populations. Utilizing data from the U. S. National Health and Nutrition Examination Survey spanning 2011 to 2018, the study encompasses 2 474 subjects diagnosed with metabolic

收稿日期: 2023-11-29 修回日期: 2023-12-10

基金项目: 中国博士后科学基金资助项目(2023M730317)

作者简介: 张皓文, 男, 硕士研究生, 主要从事慢性肾脏病的防治研究。E-mail: 13623933621@163.com

* 通信作者: 张敏, 女, 副主任医师, 主要从事肾脏病学研究。E-mail: zhangsarah@163.com

引用格式: 张皓文, 王家林, 朱劲刚, 等. 重金属暴露与肾功能的关联性研究: 基于代谢综合征人群的横断面研究证据[J]. 中国无机分析化学, 2024, 14(1): 001-008.

ZHANG Haowen, WANG Jialin, ZHU Jingang, et al. Association between Heavy Metal Exposure and Renal Function: Evidence from a Cross-sectional Study of Metabolic Syndrome Population[J]. Chinese Journal of Inorganic Analytical Chemistry, 2024, 14(1): 001-008.

syndrome. It focuses on the influence of four key blood metal elements-cadmium, lead, selenium and manganese-on kidney function. Kidney function assessment primarily revolves around indicators such as chronic kidney disease (CKD), estimated glomerular filtration rate (eGFR), urine microalbumin-creatinine ratio (UACR), and uric acid (UA). The study employs weighted multifactorial logistic and linear regression models to dissect the interplay between blood metal concentrations and kidney functionality. Additionally, it conducts nuanced subgroup analyses, considering variables like age, gender, body mass index (BMI), and the presence of hypertension, diabetes, or dyslipidemia. Notably, the findings indicate a direct, positive correlation between blood levels of cadmium and lead and the onset of CKD, inversely affecting eGFR. Conversely, blood selenium is inversely associated with CKD development, while manganese shows a positive correlation with eGFR levels ($P < 0.05$). The subgroup analysis underscores a heightened sensitivity to metal exposure effects in female and elderly metabolic syndrome patients. The study establishes a significant connection between heavy metal exposure and kidney function in metabolic syndrome populations. Notably, exposure to lead and cadmium may impair kidney function, whereas selenium and manganese exposure might confer protective benefits.

Keywords heavy metals; metabolic syndrome; chronic kidney disease; nutrition and health survey

代谢综合征 (Metabolic syndrome, Mets) 是一种以腹部肥胖、胰岛素抵抗、高血压和高脂血症为特征的病理状况。据统计,其患者约占世界人口的四分之一^[1]。慢性肾脏病 (Chronic kidney disease, CKD) 同样是一个日益严重的公共健康问题,因为其高发病率以及复杂繁多的相关并发症,造成了庞大的医疗负担。根据全球疾病负担最新的研究显示,2017 年全球约有 6.975 亿 CKD 患者^[2]。由于两种疾病如此高的发病几率,近年来越来越多的目光聚焦于两种疾病的合并人群,近期,由美国心脏协会提出了关于心血管肾脏代谢综合征的新概念^[3],指出了代谢危险因素与心血管疾病及 CKD 之间的多维联系,更是使得研究者们进一步关注 Mets 与 CKD 之间的共同联系。有研究指出^[4],在存在代谢功能障碍的人群中,脂肪组织功能紊乱通过释放促炎和促氧化物质而造成肾脏炎症及纤维化,进而损害肾功能。

重金属普遍存在于自然环境中,可经过皮肤接触、呼吸道吸入或者口服等途径进入人体,并对机体产生健康影响^[5]。肾脏是一个可以滤过、重吸收和浓缩金属离子的代谢器官。因此,它是一个对金属高度敏感的器官。多项流行病学研究及动物实验针对重金属的肾毒性作用进行深入探索^[6-7],但上述研究结果仍存在争议。且由于血液中金属的浓度受到多种因素(如性别、肥胖、吸烟、生活习惯等)的影响^[8-10],而 Mets 患者自身的代谢紊乱状态无疑是一种不可忽视的因素。作为一个高发的疾病人群,目前尚未有研究针对 Mets 患者开展重金属暴露对肾

功能的影响研究。因此,本研究拟基于美国营养与健康调查 (National health and nutrition examination survey, NHANES) 中 2011—2018 年的数据,通过评估血液中镉 (Cd)、铅 (Pb)、硒 (Se) 以及锰 (Mn) 的水平,研究 Mets 人群中重金属暴露与 CKD 发生以及肾功能指标的相关性,从而为在 Mets 人群中精准防治肾脏并发症寻求更好的科学依据。

1 实验部分

1.1 研究人群和数据来源

本研究的数据来源于 NHANES (2011—2018 年)。NHANES 由美国疾病预防控制中心牵头开展,通过问卷调查,身体测量和实验室检查来评估参与者的健康和营养状况,其相关数据和伦理批准可在美国卫生统计中心公开获得^[11]。2011—2018 年 4 个周期中共纳入研究参与者 35 196 人,其中代谢综合征患者 5 510 人。在排除了年龄小于 18 岁 (92 人)、血肌酐及尿白蛋白肌酐比值、血尿酸,以及血液金属数据测量数据缺失 (1 571 人)、怀孕,协变量缺失及无有效权重 (1 373 人) 后,本研究共纳入 2 474 人进行分析。

1.2 暴露测量

本研究检测了血液中的 4 种重金属(包括铅、镉、硒、锰)浓度。全血样本依照实验室程序手册进行制备、储存及分析,采用电感耦合等离子体质谱仪 (ICP-MS) 定量评估血液样品中重金属的浓度^[12]。当重金属浓度低于检出限 (Limit of detection, LOD) 时,采用将 LOD 除以 2 的平方根进行处理^[13]。

1.3 代谢综合征的定义

本研究仅纳入患有代谢综合征的人群进行分析。根据 NCEP ATP III 标准诊断代谢综合征,当存在以下 3 项或更多时,定义为代谢综合征:向心性肥胖、高空腹血糖、高血清甘油三酯、高血清高密度脂蛋白、高胆固醇和高血压^[14]。

1.4 结局测量

估计的肾小球滤过率(Estimated glomerular filtration rate, eGFR)的计算根据 CKD-EPI 方程得出^[15],CKD 的定义为尿白蛋白肌酐比值(Urinary albumin to creatinine ratio, UACR) > 30 mg/g 或 $eGFR < 60$ mL/min(1.73 m^2 过滤面积)。本研究的主要结果指标包括 CKD、eGFR、UACR 和尿酸(Uric acid, UA)。

1.5 协变量

为了得到更为可靠的结果,通过参照既往的研究及临床实践,将以下因素纳入协变量构建调整模型,包括:年龄(≥ 60 、 < 60 岁)、性别、种族(包括墨西哥裔美国人、其他西班牙裔、非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人及其他种族)、受教育程度(高中以下、高中及同等学历、高中以上)、家庭贫困收入比(Poverty-income ratio, PIR)、BMI($< 25\text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 25\text{ kg/m}^2$)、吸烟、饮酒、运动情况。PIR 划分为低(≤ 1.3)、中($1.3 \sim 3.5$)、高(> 3.5)。吸烟情况依据血清可替宁的水平分为低($< 0.015\text{ ng/mL}$)、中($0.015 \sim 3\text{ ng/mL}$)、高($> 3\text{ ng/mL}$)三个水平。依据美国国立卫生院国家酒精滥用和酒精中毒研究所的定义,依据性别差异分为不饮酒、中度饮酒、重度饮酒(包含酗酒)^[16]。体力活动则根据体力活动指南的建议,使用全球身体活动问卷对参与者进行访问,并根据问卷结果将其划分为低强度、中等强度、高强度三组^[17]。

共患病的诊断标准中,糖尿病定义为:服用糖尿病药物、空腹血糖 $\geq 7.0\text{ mmol/L}$ 或糖化血红蛋白 $\geq 6.5\text{ mmol/L}$ 以及问卷调查回答曾经确诊有糖尿病^[18];高血压则定义为:收缩压 $\geq 140\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg} = 133.322\text{ Pa}$)或舒张压 $\geq 90\text{ mmHg}$ 、服用降压药物及

问卷回答曾经确诊有高血压病史^[19]。而血脂异常则定义为总胆固醇 $\geq 5.18\text{ mmol/L}$ 、或甘油三酯 $\geq 150\text{ mg/dL}$ 、或男性高密度脂蛋白胆固醇 $< 1.04\text{ mmol/L}$ 、女性 $< 1.30\text{ mmol/L}$ 、或低密度脂蛋白胆固醇 $\geq 3.37\text{ mmol/L}$ 、或使用任何降脂药物^[20]。

1.6 统计学方法

在本研究中,严格参照 NHANES 指南,考虑其多阶段的抽样设计,使用合适的权重进行加权后分析。在统计学描述中,连续性变量计算加权平均值,分类变量计算其构成比。对于连续性变量及分类变量分别使用加权 Student *t* 检验及加权卡方检验差异性检验。由于血液中金属值呈的偏态分布,本研究对其进行了对数转换以更好地拟合模型。使用加权 Logistics 回归以及线性回归探讨 Mets 人群中血液重金属暴露对 CKD 发生风险及肾功能指标的影响。模型 1:粗模型,即仅纳入血液重金属浓度进行分析。模型 2:在模型 1 的基础上,进一步校正年龄、性别、种族、受教育程度、PIR、BMI、吸烟状况、饮酒状况和运动情况。根据年龄分组、性别、BMI 分组、是否患有高血压、是否患有糖尿病以及是否患有血脂异常进行亚组分析。双侧 $P < 0.05$ 被视为具有统计学意义。在本研究中,所有统计学分析均使用 Empower Stats 4.1.0 软件及 R 4.3.0 软件进行分析。

2 结果

2.1 参与者基线特征

本研究最终纳入代谢综合征患者 2 474 例,其中女性占比 51.59%,平均年龄(54.36 ± 0.45)岁,平均 BMI 为(33.41 ± 0.26) kg/m^2 。在本研究中大多数纳入患者为非西班牙裔白人(67.23%)、收入水平中等(37.67%)、中度吸烟(38.05%)、重度以上饮酒(39.70%)、教育程度较高(55.89%)、每日运动强度较低(52.73%)。

此外,发现在 CKD 组中,年龄、血 Pb、UACR、UA 及 eGFR 均高于无 CKD 组,而血 Se 则低于无 CKD 组,且差异有统计学意义($P < 0.05$),有关血液中肾功能指标与重金属水平详见表 1。

表 1 人群基线资料表(依据是否患有 CKD 分组)

Table 1 Baseline data of the population (grouped according to whether they have CKD)

Characteristics	Tota(<i>n</i> =2 474)	No CKD(<i>n</i> =671)	With CKD(<i>n</i> =1 803)	<i>P</i>
Age(years)	54.36(0.45)	51.63(0.49)	63.92 (0.59)	<0.001
BMI/(kg · m ⁻²)	33.41(0.26)	33.56(0.29)	32.85(0.40)	0.12
UACR/(mg · g ⁻¹)	56.67(6.77)	8.82(0.15)	224.72(29.28)	<0.001
UA/(μmol · L ⁻¹)	351.71(2.31)	344.34(2.43)	377.61(4.60)	<0.001
eGFR/(mL · min ⁻¹)	89.25(0.68)	94.27(0.62)	71.60(1.39)	<0.001
Lead/(μmol · L ⁻¹)	0.07(0.00)	0.06(0.00)	0.08(0.00)	0.01
Cadmium/(nmol · L ⁻¹)	4.41(0.13)	4.37(0.16)	4.54(0.19)	0.52
Selenium/(μmol · L ⁻¹)	2.52(0.02)	2.54(0.02)	2.46(0.02)	<0.001
Manganese/(nmol · L ⁻¹)	177.70(1.48)	178.81(2.02)	173.81(3.16)	0.25
Gender/%	Male	1 141(48.41)	823(49.51)	0.15
	Female	1 333(51.59)	980(50.49)	
Race/%	Mexican American	371(9.13)	273(9.09)	0.22
	Other hispanic	264(5.39)	207(5.70)	
	Non-hispanic white	991(67.23)	704(67.43)	
	Non-hispanic black	523(10.39)	374(9.82)	
	Other race	325(7.87)	245(7.97)	
PIR/%	<1.3	724(20.32)	510(19.55)	<0.001
	1.3—3.5	928(37.67)	661(36.00)	
	>3.5	588(34.82)	462(37.20)	
	Not record	234(7.19)	170(7.25)	
Smoking status/%	Low	823(35.23)	593(35.0)	0.89
	Moderate	1 048(38.05)	761(38.01)	
	High	603(26.72)	449(26.99)	
	Non-drinkers	337(9.89)	229(8.37)	
Daily alcohol drinking status/%	Moderate-drinkers	670(31.29)	493(31.94)	<0.001
	Heavy-drinkers	894(39.70)	689(41.87)	
	Non-drinkers	573(19.12)	392(17.83)	
	Less than high school	644(17.12)	435(15.88)	
Education status/%	High school or equivalent	583(26.45)	415(25.96)	0.06
	More than high school	1 225(55.89)	933(57.58)	
	Not recorded	22(0.54)	20(0.59)	
Physical activitystatus/%	Low	1 468(52.73)	1 041(50.78)	0.01
	Moderate	203(9.09)	146(8.70)	
	High	797(38.05)	611(40.43)	
	Not recorded	6(0.13)	5(0.09)	
Hypertension/%	No	778(33.75)	675(39.17)	<0.001
	Yes	1 696(66.25)	1 128(60.83)	
Diabetes/%	No	1 392(64.33)	1 141(70.20)	<0.001
	Yes	1 082(35.68)	662(29.80)	
Hyperuricemia/%	No	190(7.91)	136(7.34)	0.25
	Yes	2 284(92.09)	1 667(92.67)	

Note; BMI, body mass index; PIR, poverty-income ratio; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate(Filter area: 1.73 m²); UACR, urinary albumin creatinine ratio; UA, uric acid.

2.2 Mets 患者血液重金属暴露与肾功能的关联

根据回归分析结果显示,在未进行任何调整的模型中,血 Pb 及 Cd 与 CKD 发生、UACR、UA 呈正向关联,与 eGFR 则呈负向关联;而 Se 与 CKD 发生呈现负向关联,Mn 则与 eGFR 层正向关联,与 UA 呈现负向关联($P<0.05$)。在调整了年龄、性别、种族、PIR、教育程度、BMI、吸烟状况、饮酒状况、运动状况后,血液中 Pb 与 CKD 发生($OR=1.32, 95\%CI: 1.08\sim 1.63$)及血

尿酸水平($\beta=0.03, 95\%CI: 0.01\sim 0.04$)呈现正向关联,而与 eGFR 水平($\beta=-0.06, 95\%CI: -0.07\sim -0.05$)呈负向关联;Cd 与 CKD 患病呈正向关联($OR=1.34, 95\%CI: 1.07\sim 1.67$)而与 eGFR 呈负向关联($\beta=-0.05, 95\%CI: -0.07\sim -0.04$);Se 水平与 CKD 发病($OR=0.33, 95\%CI: 0.14\sim 0.74$)呈负向关联;Mn 与 eGFR($\beta=0.11, 95\%CI: 0.06\sim 0.15$)存在正向关联($P<0.05$),见表 2。

表 2 单一重金属与代谢综合征人群中肾功能标志物的关联

Table 2 Association between single heavy metal and renal function markers in metabolic syndrome population

		Pb		Cd		Se		Mn	
		OR/ β (95% CI)	P	OR/ β (95% CI)	P	OR/ β (95% CI)	P	OR/ β (95% CI)	P
Model 1	CKD	1.62 (1.34,1.95)	0.00*	1.35 (1.18,1.54)	0.00*	0.22(0.11,0.46)	0.00*	0.77(0.51,1.19)	0.25
	eGFR	-0.10 (-0.12,-0.07)	0.00*	-0.03 (-0.04,-0.01)	0.00*	0.08 (-0.01,0.17)	0.07	0.16(0.12,0.20)	0.00*
	UACR	0.14 (0.05,0.22)	0.00*	0.12 (0.06,0.19)	0.00*	-0.33 (-0.65,0.00)	0.05	0.00 (-0.22,0.21)	0.98
	UA	0.04 (0.02,0.06)	0.00*	-0.03 (-0.04,-0.01)	0.00*	0.02 (-0.09,0.13)	0.69	-0.08 (-0.12,-0.05)	0.00*
Model 2	CKD	1.32 (1.08,1.63)	0.01*	1.34 (1.07,1.67)	0.01*	0.33 (0.14,0.74)	0.01*	0.90(0.56 1.44)	0.67
	eGFR	-0.06 (-0.07,-0.05)	0.00*	-0.05(-0.07,-0.04)	0.00*	0.08 (0.00,0.17)	0.05	0.11(0.06,0.15)	0.00*
	UACR	0.04 (-0.05,0.13)	0.41	-0.01(-0.09,0.06)	0.72	-0.04 (-0.39,0.31)	0.82	-0.05(-0.26,0.15)	0.61
	UA	0.03 (0.01,0.04)	0.01*	-0.01 (-0.03,0.01)	0.26	-0.04 (-0.15,0.07)	0.46	-0.03 (-0.07,0.01)	0.10

Note;CKD,chronic kidney disease;eGFR,estimated glomerular filtration rate;UACR,urinary albumin creatinine ratio;UA,uric acid;CI,confidence interval; * $P<0.05$;Model 1,no adjustment;Model 2,adjusted for age,gender,race,poverity-income ratio,education status,physical activity,smoking status,alcohol drinking and body mass index.

2.3 亚组分析

在按照年龄、性别、BMI、CKD 分期、高血压、糖尿病及血脂异常病史分层的亚组分析中,发现在绝大多数亚组中,血液重金属对于肾功能的影响与主模型的结果保持一致。Pb 及 Cd 对 CKD 发生的影响在 BMI<25 kg/m²的人群中尤为明显(OR 分别为 2.79 和 2.49)。血 Se 对于肾功能的影响,在女性、年龄≥60、BMI≥25 kg/m²以及患有高血压的人群中更为显著。在各亚组中,血 Mn 对 eGFR 的正向关联稳定存在,且未发现与其他肾功能标志物及 CKD 的显著关联,见表 3。

3 讨论

本研究通过使用 NHANES 数据库 2011—2018 年的数据,基于代谢综合征人群,探讨了血液 4 种重金属(Pb、Cd、Se、Mn)暴露与 CKD 及肾功能标志物(eGFR、UACR、UA)之间的关联性。结果表明,在代谢综合征人群中,Pb、Cd 可能会造成肾脏损害,而 Se 及 Mn 的暴露可能对肾功能有保护作用。本研究为在特定人群之中血金属与肾功能之间的相关性提供了参考,具有一定的公共卫生学价值和意义。

在既往的研究中已经证实了 CKD 的发生受到氧化应激作用的调控,而在代谢综合征的人群之中,由于肥胖、血脂异常等多种因素的调控,使得氧化应激反应更为活跃。在本研究中,CKD 的发病率达 27.1%,远高于普通人群^[2]。Cd 和 Pb 是人体内两种非必需金属,当血液中 Cd 以及 Pb 浓度升高时,Cd 可以通过破坏抗氧化酶系统、诱导线粒体损伤以及减少活性氧(Reactive oxygen species,ROS)的清除从而间接使机体内 ROS 水平上升,介导氧化应激反应的加重;而 Pb 则通过抑制抗氧化酶(诸如超氧化物歧化酶、葡萄糖-6 磷酸脱氢酶等)的活性,直接增加 ROS 的水平^[21]。此外

由于 Pb 以及 Cd 的暴露可能会导致代谢综合征人群中原有的胰岛素抵抗的加重以及脂肪组织功能紊乱^[22],从而增加炎症因子(如肿瘤坏死因子 α 、白介素 6、血管内皮生长因子等)的释放^[23],进一步损害肾功能。在一项针对亚洲一般人群的横断面研究中发现,血液中的 Cd 与 Pb 水平与 eGFR 存在负相关^[24],同时 KIM 等^[25]的研究中也证实,即使在低水平暴露时,血液中的 Cd 也与 CKD 的发生风险存在显著正相关,这与本研究的结果相一致。然而 LU 等^[26]在中国铅污染地区的研究发现,成人的肾功能降低与血铅水平并不存在显著相关性,这与我们的研究结果有所差异。产生这种差异的原因可能是由于本研究基于代谢综合征人群开展研究,该人群本身可能更易受到金属毒性的影响;其次上述研究中人群来自铅污染地区,环境中铅浓度的不同以及个体差异同样也会对研究结果造成差异。此外在亚组分析中发现,非超重或肥胖的代谢综合征人群,Cd 及 Pb 对其 CKD 发病的影响相对较大。考虑到由于在本研究中 BMI<25 kg/m²的人群样本量相对较少,对此结果仍需大规模人群研究验证。

而目前对于血 Se 暴露与肾脏损害之间的关系尚存在一定争议,部分研究认为 CKD 的发生与血 Se 水平并无关联性,甚至存在正相关^[27]。XIE 等^[28]一项基于中国健康与营养调查数据的研究中发现,在普通人群中(特别是女性和中老年人群),高水平的 Se 摄入能在一定程度上降低 CKD 的发生风险,这与我们的研究结果相一致。由于我们的研究人群更为特殊,造成这种现象的原因可能与 Se 对于肾脏的保护作用受到多种代谢因素的影响^[28],而在代谢综合征的人群之中无疑会增加对于这种作用的敏感性。同样,对于血 Mn,发现其 eGFR 的降低存在负向关联。Mn 参与多种与氧化应激相关的金属酶合成。当体内 Mn 缺乏时,会导致 Mn-SOD 功能障碍,从而导致肾功能

损害^[29]。目前有关血 Mn 对肾脏影响的报道较少,在 TSAI 等^[30]所进行的研究中发现,尿液中 Mn 含量与尿白蛋白水平升高有关,这与我们的研究结果相异。

结果的差异性可能归因于两项研究所用生物样本不同,且存在人群差异,因此,Mn 对健康人群以及代谢综合征人群肾功能的影响仍需前瞻性研究验证。

表 3 在代谢综合征人群中血铅(镉、硒、锰)与肾功能指标相关性的亚组分析
Table 3 Subgroup analysis of the correlation between blood lead(cadmium,selenium,manganese) and renal function indicators in metabolic syndrome population

Elements	Subgroup		CKD,OR (95% CI)	eGFR, β (95% CI)	UACR, β (95% CI)	UA, β (95% CI)
Pb	Gender	Male	1.22 (0.89,1.69)	-0.05 (-0.08,-0.03) *	-0.08 (-0.22,0.06)	0.02 (0.00,0.05) *
		Female	1.36 (1.05,1.78) *	-0.06 (-0.08,-0.04) *	0.13 (0.01,0.24) *	0.03 (0.01,0.06) *
	Age	≥ 60	1.52 (1.16,1.99) *	-0.10 (-0.14,-0.06) *	0.17 (0.01,0.32) *	0.03 (0.00,0.06) *
		< 60	1.37 (1.02,1.84) *	-0.06 (-0.08,-0.04) *	0.02 (-0.09,0.12)	0.02 (0.00,0.04) *
	BMI	≤ 25	2.79 (1.24,6.27) *	-0.13 (-0.26,0.00)	0.34 (-0.01,0.69)	0.05 (-0.01,0.11)
		≥ 25	1.29 (1.05,1.58) *	-0.05 (-0.07,-0.04) *	0.02 (-0.07,0.11)	0.02 (0.01,0.04) *
	Hypertension	No	1.57 (1.07,2.30) *	-0.06 (-0.08,-0.04) *	0.04 (-0.08,0.17)	0.01 (-0.02,0.04)
		Yes	1.26 (0.97,1.63)	-0.05 (-0.08,-0.03) *	0.03 (-0.11,0.16)	0.03 (0.01,0.06) *
	Diabetes	No	1.48 (1.03,2.12) *	-0.05 (-0.07,-0.03) *	0.07 (-0.02,0.17)	0.02 (0.00,0.04)
		Yes	1.32 (0.99,1.77)	-0.08 (-0.12,-0.05) *	0.08 (-0.11,0.27)	0.03 (-0.01,0.06)
	Hyperuricemia	No	3.05 (0.92,10.15)	-0.06 (-0.11,0.00)	0.38 (0.04,0.73) *	0.00 (-0.08,0.07)
		Yes	1.25 (1.01,1.54) *	-0.06 (-0.08,-0.05) *	0.02 (-0.08,0.12)	0.03 (0.01,0.05) *
Cd	Gender	Male	1.22 (0.91,1.65)	-0.03 (-0.06,-0.01) *	-0.07 (-0.20,0.07)	-0.01 (-0.03,0.02)
		Female	1.58 (1.20,2.09) *	-0.07 (-0.10,-0.05) *	0.06 (-0.04,0.17)	-0.01 (-0.03,0.02)
	Age	≥ 60	1.59 (1.18,2.13) *	-0.09 (-0.12,-0.05) *	0.08 (-0.06,0.21)	0.04 (0.01,0.07) *
		< 60	1.06 (0.75,1.50)	-0.03 (-0.05,-0.01) *	-0.07 (-0.16,0.03)	-0.03 (-0.06,-0.01) *
	BMI	≤ 25	2.49(1.23,5.07) *	-0.14 (-0.30,0.02)	0.22 (-0.20,0.65)	0.08 (0.01,0.15) *
		≥ 25	1.31(1.04,1.66) *	-0.05 (-0.07,-0.03) *	-0.02 (-0.10,0.06)	-0.01 (-0.03,0.00)
	Hypertension	No	1.48 (0.89,2.46)	-0.03 (-0.06,0.00) *	-0.02 (-0.13,0.09)	-0.04 (0.07,-0.01) *
		Yes	1.32 (1.03,1.69) *	-0.06 (-0.08,-0.04) *	-0.01 (-0.10,0.09)	0.00 (-0.02,0.03)
	Diabetes	No	1.40 (0.99,1.96)	-0.04 (-0.06,-0.02) *	0.04 (-0.05,0.14)	-0.03 (-0.05,0.00) *
		Yes	1.34 (1.02,1.77) *	-0.07 (-0.10,-0.04) *	-0.07 (-0.22,0.08)	0.01 (-0.02,0.04)
	Hyperuricemia	No	2.01 (0.92,4.38)	-0.02 (-0.10,0.06)	0.21 (-0.06,0.48)	-0.03 (-0.09,0.03)
		Yes	1.32 (1.03,1.70) *	-0.05 (-0.07,-0.04) *	-0.03 (-0.11,0.06)	-0.01 (-0.03,0.01)
Se	Gender	Male	0.36 (0.08,1.63)	0.07 (-0.07,0.22)	-0.01 (-0.68,0.65)	-0.13 (-0.28,0.02)
		Female	0.27 (1.10,0.70) *	0.11 (0.02,0.19) *	-0.06 (-0.50,0.37)	0.01 (-0.08,0.11)
	Age	≥ 60	0.22 (0.07,0.68) *	0.19 (0.08,0.30) *	0.10 (-0.50,0.69)	-0.07 (-0.19,0.06)
		< 60	0.58 (0.19,1.76)	-0.04 (-0.16,0.07)	-0.167 (-0.67,0.34)	0.02 (-0.14,0.17)
	BMI	≤ 25	0.13 (0.01,2.34)	0.11 (-0.29,0.51)	-0.73 (-2.17,0.71)	-0.17 (-0.47,0.13)
		≥ 25	0.34 (0.14,0.86) *	0.08 (-0.01,0.17)	0.02 (-0.36,0.40)	-0.04(-0.16,0.07)
	Hypertension	No	0.21 (0.02,2.53)	0.01 (-0.09,0.12)	0.20 (-0.45,0.85)	-0.08 (-0.24,0.08)
		Yes	0.32 (0.13,0.76) *	0.13 (0.03,0.23) *	-0.13 (-0.59,0.33)	-0.04(-0.15,0.08)
	Diabetes	No	0.29 (0.09,0.95) *	0.05 (-0.06,0.15)	0.00 (-0.40,0.39)	0.00 (-0.12,0.12)
		Yes	0.29 (0.07,1.20)	0.15 (0.00,0.31)	-0.32 (-1.22,0.59)	-0.09 (-0.25,0.08)
	Hyperuricemia	No	0.07 (0.00,2.33)	-0.06 (-0.34,0.22)	-0.70 (-1.63,0.23)	-0.18 (-0.46,0.11)
		Yes	0.52 (0.21,1.33)	0.09 (0.00,0.17) *	0.11 (-0.28,0.51)	-0.02 (-0.13,0.09)
Mn	Gender	Male	1.07 (0.57,2.00)	0.06 (-0.01,0.13)	-0.10 (-0.37,0.16)	-0.02 (-0.07,0.03)
		Female	0.82 (0.45,1.49)	0.14(0.09,0.19) *	-0.03 (-0.27,0.22)	-0.02 (-0.07,0.02)
	Age	≥ 60	0.74 (0.36,1.51)	0.12 (0.04,0.19) *	-0.18 (-0.60,0.25)	-0.03 (-0.09,0.03)
		< 60	1.21 (0.79,1.85)	0.08 (0.03,0.13) *	0.03 (-0.14,0.20)	-0.02 (-0.06,0.02)
	BMI	≤ 25	1.19 (0.33,4.20)	-0.04 (-0.19,0.11)	0.06 (-0.61,0.73)	-0.08 (-0.20,0.04)
		≥ 25	0.88 (0.54,1.42)	0.11 (0.07,0.16) *	-0.06 (-0.28,0.15)	-0.03 (-0.07,0.01)
	Hypertension	No	1.17 (0.55,2.49)	0.06 (0.01,0.10) *	0.00 (-0.23,0.23)	-0.02 (-0.08,0.03)
		Yes	0.80 (0.47,1.37)	0.12 (0.06,0.19) *	-0.09 (-0.40,0.22)	-0.02 (-0.06,0.01)
	Diabetes	No	1.66 (0.92,3.01)	0.08 (0.03,0.12) *	0.22 (0.07,0.38) *	-0.02 (-0.06,0.03)
		Yes	0.63 (0.33,1.18)	0.15 (0.05,0.24) *	-0.40 (-0.77,-0.03) *	-0.05 (-0.12,0.01)
	Hyperuricemia	No	0.52 (0.12,2.24)	0.21 (0.05,0.38) *	0.02 (-0.53,0.57)	-0.13 (-0.29,0.03)
		Yes	0.90 (0.58,1.38)	0.10 (0.06,0.15) *	-0.05 (-0.27,0.17)	-0.02 (-0.06,0.02)

Note: * $P<0.05$,CI:confidence interval.

4 结论

1)本研究使用了 NAHNES 数据库,该数据库具有全国代表性。这在一定程度上扩大了代谢综合征人群的样本量,有利于结果的可靠性;2)在研究中对4中血液重金属物质进行分析,并进行了人口学因素、生活习惯等混杂因素的调整,结果仍然稳健;3)最后在不同人群中进行了亚组分析,以验证结果的稳定性,同时为进一步的研究提供了参考。同样的,与其他的 NHANES 研究相似,这项研究也具有如下缺点:1)由于这项研究是基于横断面数据所构建,所以无法深入探究其中的因果关系;2)由于许多混杂因素的收集是通过问卷调查完成的,可能会存在一定的回忆偏倚;3)由于删除了重要数据缺失的患者,因此可能存在一定的选择偏倚。

综上所述,本研究为重金属与代谢综合征患者的肾功能之间的关系提供了证据,后续需进一步开展纵向研究来证明此种关联,这可能对进一步探究肾脏代谢综合征之间的关系具有重要意义。

参考文献

- [1] SAKLAYEN M G. The global epidemic of the metabolic syndrome[J]. *Current Hypertension Reports*, 2018, 20(2): 12. DOI:10.1007/s11906-018-0812-z.
- [2] 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 (London, England)*, 2020, 395(10225): 709-733.
- [3] NDUMELE C E, RANGASWAMI J, CHOW S L, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American heart association [J]. *Circulation*, 2023, 148(20): 1606-1635.
- [4] NDUMELE C E, NEELAND I J, TUTTLE K R, et al. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome; a scientific statement from the American heart association[J]. *Circulation*, 2023, 148(20): 1636-1664.
- [5] GIANI F, MASTO R, TROVATO M A, et al. Heavy metals in the environment and thyroid cancer[J]. *Cancers*, 2021, 13(16). DOI:10.3390/cancers13164052.
- [6] DU G H, SONG X G, ZHOU F K, et al. Association between multiple metal (loid) s exposure and renal function: a cross-sectional study from southeastern China[J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2023, 30(41): 94552-94564.
- [7] LIU Y Y, YUAN Y, XIAO Y, et al. Associations of plasma metal concentrations with the decline in kidney function; a longitudinal study of Chinese adults [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 189110006. DOI:10.1016/j.ecoenv.2019.110006.
- [8] ZHANG Y, LIU M J, XIE R J. Associations between cadmium exposure and whole-body aging: mediation analysis in the NHANES [J]. *BMC Public Health*, 2023, 23(1): 1675. DOI:10.1186/s12889-023-16643-2.
- [9] FAN G J, LIU Q, WU M Y, et al. Exposure to metal mixtures and overweight or obesity among Chinese adults [J]. *Biological Trace Element Research*, 2023, 201(8): 3697-3705.
- [10] TCHOUNWOU P B, YEDJOU C G, PATLOLLA A K, et al. Heavy metal toxicity and the environment [J]. *Experientia Supplementum*, 2012, 101: 133-164.
- [11] CHEN T C, CLARK J, RIDDLES M K, et al. National health and nutrition examination survey, 2015-2018: sample design and estimation procedures [J]. *Vital and Health Statistics. Series 2, Data Evaluation and Methods Research*, 2020, 184: 1-35.
- [12] YANG H S, LAFRANCE D R, HAO Y. Elemental testing using inductively coupled plasma mass spectrometry in clinical laboratories [J]. *American Journal of Clinical Pathology*, 2021, 156(2): 167-175.
- [13] YAN Z Q, XU Y F, LI K K, et al. Heavy metal levels and flavonoid intakes are associated with chronic obstructive pulmonary disease: an NHANES analysis (2007-2010 to 2017-2018) [J]. *BMC Public Health*, 2023, 23(1): 2335. DOI:10.1186/s12889-023-17250-x.
- [14] SMILEY A, KING D, BIDULESCU A. The association between sleep duration and metabolic syndrome: the NHANES 2013/2014 [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (11). DOI:10.3390/nu11112582.
- [15] CONNELL A W, SOWERS J R, LESLEY S A, et al. CKD in the United States: kidney early evaluation program (KEEP) and national health and nutrition examination survey (NHANES) 1999-2004 [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2008, 51(4): S13-S20.
- [16] XIE Z Q, LI H X, TAN W L, et al. Association of serum vitamin C with NAFLD and MAFLD among adults in the United States [J]. *Frontiers in Nutrition*, 2021, 8795391. DOI:10.3389/fnut.2021.795391.
- [17] PIERCY K L, TROIANO R P, BALLARD R M, et al. The physical activity guidelines for Americans [J]. *JAMA*, 2018, 320(19): 2020-2028.
- [18] GUO W C, SONG Y C, SUN Y, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic

- kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients; Evidence from NHANES 2011—2018[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 131071465, 10. 3389/fendo. 2022. 1071465.
- [19] XIU J M, LIN X Q, CHEN Q S, et al. The aggregate index of systemic inflammation (AISI): a novel predictor for hypertension[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2023. DOI:101163900, 10. 3389/fcvm. 2023. 1163900.
- [20] WU C L, REN C X, SONG Y D, et al. Gender-specific effects of oxidative balance score on the prevalence of diabetes in the US population from NHANES[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 141148417, 10. 3389/fendo. 2023. 1148417.
- [21] PAITHANKAR J G, SAINI S, DWIVEDI S, et al. Heavy metal associated health hazards; an interplay of oxidative stress and signal transduction. [J]. *Chemosphere*, 2021, 262128350. DOI:10. 1016/j. chemosphere. 2020. 128350.
- [22] MOSTAFALOU S, BAEERI M, BAHADAR H, et al. Molecular mechanisms involved in lead induced disruption of hepatic and pancreatic glucose metabolism [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2015, 39(1):16-26.
- [23] CHEN Y, DABBAS W, GANGEMI A, et al. Obesity management and chronic kidney disease[J]. *Seminars in Nephrology*, 2021, 41(4):392-402.
- [24] PARK Y, LEE S J. Association of blood heavy metal levels and renal function in Korean adults[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19 (11). DOI: 10. 3390/ijerph19116646.
- [25] KIM N H, HYUN Y Y, LEE K B, et al. Environmental heavy metal exposure and chronic kidney disease in the general population[J]. *Journal of Korean Medical Science*, 2015, 30(3):272-277.
- [26] LU Y, LIU X, DENG Q H, et al. Continuous lead exposure increases blood pressure but does not alter kidney function in adults 20—44 years of age in a lead-polluted region of China[J]. *Kidney & Blood Pressure Research*, 2015, 40(3):207-214.
- [27] FU S J, ZHANG L, MA F, et al. Effects of selenium on chronic kidney disease: a mendelian randomization study[J]. *Nutrients*, 2022, 14 (21). DOI: 10. 3390/nu14214458.
- [28] XIE C X, ZENG M, SHI Z M, et al. Association between selenium status and chronic kidney disease in middle-aged and older Chinese based on CHNS data[J]. *Nutrients*, 2022. DOI:10. 3390/nu14132695.
- [29] XIE Y, LIU F, ZHANG X J, et al. Benefits and risks of essential trace elements in chronic kidney disease: a narrative review[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2022, 10(24):1400. DOI:10. 21037/atm-22-5969.
- [30] TSAI H J, HUNG C H, WANG C W, et al. Associations among heavy metals and proteinuria and chronic kidney disease[J]. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 2021, 11(2). DOI:10. 3390/diagnostics11020282.