

广西某地区老年男性尿液中微量元素钒、钴、铜、锶、钼水平与认知功能受损的关联

唐川乔^{a, b}, 彭阳^{b, c}, 张丽娥^{b, c}, 李志颖^{a, b}, 邹云锋^{a, b}

广西医科大学 a. 公共卫生学院卫生毒理学教研室 b. 广西环境与健康研究重点实验室

c. 公共卫生学院环境卫生学教研室, 广西 南宁 530021

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.21229

摘要：

[背景] 已有研究表明，钒、钴、锶、钼等微量元素稳态失衡可能会导致人体的生理异常甚至引发疾病，但目前关于其对老年人认知功能影响的研究还鲜有报道。

[目的] 探讨广西某地区老年男性尿液中钒、钴、铜、锶、钼 5 种微量元素水平与认知功能的相关性。

[方法] 于 2016 年 8 月—2017 年 7 月在广西某地区共招募了 375 名符合标准的 60 岁及以上老年男性，通过问卷调查收集基本信息，采用中文版简易精神状态检查量表 (MMSE) 评估研究对象的认知功能；同时收集尿液，采用电感耦合等离子体质谱检测 5 种微量元素浓度。采用 Wilcoxon 秩和检验比较不同认知功能水平研究对象尿中微量元素浓度差异；使用一般线性模型探索尿液微量元素与 MMSE 分值的关系；根据各微量元素浓度的三分位数，将研究对象分为 T₁~T₃ 3 组，采用二元 logistic 回归模型分析微量元素水平与认知功能受损的关系。

[结果] 在本研究调查的 375 名老年男性中，共有 109 名 (29.1%) 存在认知功能受损。认知功能受损者和认知功能正常者尿钒、钴、铜、锶和钼的中位数浓度 (肌酐校正) 分别为 1.31、0.15、8.96、62.15、73.75 μg·g⁻¹ 和 1.04、0.12、7.68、49.32、62.60 μg·g⁻¹，认知功能受损者尿钒、钴、铜和锶的浓度均高于认知功能正常者 (均 $P < 0.05$)。一般线性模型结果显示：校正混杂因素后，lg 铜和 lg 锶每增加一个单位，MMSE 分值分别变化 -0.91 (95% CI: -1.76~-0.07)、-1.56 (95% CI: -2.92~-0.20)。logistic 回归模型结果显示：在校正混杂因素前，5 种微量元素均为认知功能受损的危险因素 (均 $P_{趋势} < 0.05$)；校正混杂因素后，钒、铜和锶仍为认知功能受损的危险因素 (均 $P_{趋势} < 0.05$)，与 T₁ 浓度组的老年人相比，钒、铜和锶的 T₃ 浓度组老年人认知功能受损的风险 OR (95% CI) 值分别为 2.08 (1.15~3.76)、2.04 (1.15~3.63) 和 1.94 (1.10~3.43)。5 种微量元素同时纳入 logistic 回归模型结果显示：与铜的 T₁ 浓度组相比，T₃ 浓度组老年人认知功能受损的风险增加 (OR=1.96；95% CI: 1.07~3.58)。

[结论] 尿中钒、铜和锶水平较高可能与广西某地区老年男性认知功能受损相关。

关键词：老年男性；尿液；微量元素；认知功能受损；横断面研究

Relationships between trace elements vanadium, cobalt, copper, strontium, and molybdenum levels in urine and cognitive impairment in elderly men in an area of Guangxi TANG Chuanqiao^{a, b}, PENG Yang^{b, c}, ZHANG Li'e^{b, c}, LI Zhiying^{a, b}, ZOU Yunfeng^{a, b} (a. Department of Toxicology, School of Public Health b. Guangxi Key Laboratory of Environment and Health Research c. Department of Environmental Health, School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract:

[Background] Previous studies have shown that the homeostasis imbalance of trace elements vanadium (V), cobalt (Co), strontium (Sr), and molybdenum (Mo) may lead to physiological abnormalities and even diseases in human body, but there are few studies about their effects on the cognitive function of the elderly so far.

[Objective] The study aims to explore the relationships of urinary levels of V, Co, Copper (Cu), Sr, and Mo with cognitive impairment among elderly men in an area of Guangxi.

[Methods] From August 2016 to July 2017, a total of 375 elderly men aged 60 years and above were recruited from an area of Guangxi. Basic information was collected by questionnaire, and

组稿专家

施小明 (中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所), E-mail: shixm@chinacdc.cn

基金项目

广西自然科学基金创新研究团队项目 (2019GXNSFGA245002)；国家自然科学基金面上项目 (81872658)

作者简介

唐川乔 (1996—)，女，硕士生；
E-mail: clearpast@163.com

通信作者

邹云锋, E-mail: zouyunfeng@gxmu.edu.cn

伦理审批

已获取

利益冲突

无申报

收稿日期

2021-05-23

录用日期

2021-08-10

►引用

唐川乔, 彭阳, 张丽娥, 等. 广西某地区老年男性尿液中微量元素钒、钴、铜、锶、钼水平与认知功能受损的关联 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (10): 1083-1089.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21229

Funding

This study was funded.

Correspondence to

ZOU Yunfeng, E-mail: zouyunfeng@gxmu.edu.cn

Ethics approval

Obtained

Competing interests

None declared

Received

2021-05-23

Accepted

2021-08-10

►To cite

TANG Chuanqiao, PENG Yang, ZHANG Li'e, et al. Relationships between trace elements vanadium, cobalt, copper, strontium, and molybdenum levels in urine and cognitive impairment in elderly men in an area of Guangxi [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(10): 1083-1089.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21229

cognitive function was evaluated by the Chinese version of Mini-Mental State Examination (MMSE). At the same time, their urine samples were collected, and urinary concentrations of V, Co, Cu, Sr, and Mo were detected by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). Wilcoxon rank sum test was used to compare urinary trace elements levels of participants with different cognitive levels. A general linear model was utilized to evaluate the relationship between urinary trace elements levels and MMSE scores. The participants were divided into T₁, T₂, and T₃ groups according to each trace element's tertile concentrations, and then a binary logistic regression model was conducted to analyze the relationships between trace element levels and cognitive impairment.

[Results] In this study, 109 out of 375 (29.1%) elderly men were identified as cognitive impairment. The median urinary concentrations (creatinine adjusted) of V, Co, Cu, Sr, and Mo in the participants with and without cognitive impairment were 1.31, 0.15, 8.96, 62.15, 73.75 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ and 1.04, 0.12, 7.68, 49.32, 62.60 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, respectively, and the concentrations of V, Co, Cu, and Sr in those with cognitive impairment were higher than those without (all $P<0.05$). After confounder adjustment, for each unit increase of lgCu and lgSr, MMSE scores changed by -0.91 (95% CI: -1.76--0.07) and -1.56 (95% CI: -2.92--0.20), respectively. In the crude logistic regression model, higher urinary concentrations of selected five trace elements were all associated with increased risks of cognitive impairment across tertiles of each trace element's concentrations (all $P_{\text{trend}}<0.05$). After adjusting for confounding factors, higher urinary concentrations of V ($OR=2.08$, 95% CI: 1.15-3.76 for T₃ vs. T₁), Cu ($OR=2.04$, 95% CI: 1.15-3.63 for T₃ vs. T₁), and Sr ($OR=1.94$, 95% CI: 1.10-3.43 for T₃ vs. T₁) were still associated with increased risks of cognitive impairment in a dose-response manner. When the five trace elements were included in the logistic regression model simultaneously, the results showed that urinary Cu concentration was positively associated with the risk of cognitive impairment ($OR=1.96$, 95% CI: 1.07-3.58 for T₃ vs. T₁).

[Conclusion] Higher levels of V, Cu, and Sr in urine may be associated with increased risks of cognitive impairment in elderly men in the selected area of Guangxi.

Keywords: elderly man; urine; trace element; cognitive impairment; cross-sectional study

目前,我国人口老龄化程度不断加深。认知功能受损作为老龄化社会最常见的疾病之一而备受关注,其不仅严重影响老年人的生活质量,也给家庭和社会带来了沉重的经济负担。因此,识别认知功能受损的可干预危险因素,对于预防或延迟认知障碍的发生具有重要意义。微量元素是维持机体正常代谢和生理功能的必要成分,但当其稳态失衡时可能导致人体的生理异常甚至引起疾病。已有多项研究表明,部分微量元素与老年人的认知功能受损有关,如高水平的铜可导致氧化应激水平升高,导致机体DNA损伤,最终可能与老年人认知能力下降相关^[1]。钒、钴、镉和钼为人体必需的微量元素,已有研究表明这些微量元素的稳态失调可引起神经系统损伤,如:钒暴露会导致工人认知功能下降^[2];钴中毒的病例可出现周围神经病变和认知障碍^[3];镉与儿童智力发育相关^[4];在自闭症谱系障碍患者中,发钼含量与认知水平呈负相关^[5]。然而目前,关于这些微量元素与老年人认知功能关系的报道尚不多见。因此,本研究以广西某地区老年人群为研究对象,检测其尿液中钒、钴、铜、镉、钼5种微量元素水平,分析这些微量元素与认知功能的相关性,为老年人认知功能受损的早期干预提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究采用横断面的研究设计,于2016年8

月—2017年7月,在广西某地区开展调查。查询当地乡镇卫生院的电子病历系统中居民的人口和医疗记录,采用随机抽样方式,筛选符合以下标准的老年男性:①当地常住居民;②年龄在60岁及以上;③无精神疾病、老年痴呆或严重认知功能障碍;④无严重视觉或听觉障碍。在当地村医和村干部的帮助下,邀请符合标准的老人到乡镇卫生院,在征得老人知情同意后,由调查员和体检医生分别对其进行问卷调查和健康体检。本研究最终共纳入了375名老年男性。研究方案经广西医科大学医学伦理委员会批准(批准号:201603010-2),所有研究对象均知晓研究内容并签署了书面知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 问卷调查 经统一技术培训后,调查员根据自行设计的调查问卷,按照统一标准,通过面对面访谈方式进行问卷调查。调查内容包括一般人口学资料、生活方式资料、职业史、疾病史、家族遗传史、用药史、既往感染史、手术史等。采用中文版的简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)^[6]评估研究对象的认知功能。MMSE可评估受试对象的定向能力、记忆力、注意力、计算能力和语言能力^[7],分值范围为0~30分,分值越高代表认知功能越好。中文版的MMSE为文化适应版本^[8],并被证明具有良好的效度和信度^[9]。由于认知功能水平受教育程度影响,故对认知功能受损的检出采用了与教育程度相关的界值点:未受过正规教育者为17分以下;

受教育年限 ≤ 6 年者为20分以下；受教育年限 >6 年者为24分以下^[10]。

1.2.2 体格检查 身高、体重、血压、心电图等项目由当地卫生院相关专业人员按照标准的方法测量。使用身高体重秤测量研究对象的身高及体重，使用电子血压计测量研究对象的血压，使用心电图仪测量研究对象的心电图。体重指数 (body mass index, BMI) = 体重 / 身高² (kg·m⁻²)。

1.2.3 实验室检测 采集研究对象的空腹血样和晨尿后进行分装，由当地卫生院进行血常规、尿常规检测后，剩余样本在低温条件下运送至广西医科大学公共卫生学院中心实验室，并保存于-80℃。采用电感耦合等离子体质谱 (350X, 美国PerkinElmer) 检测研究对象尿液微量元素含量：将尿液样本从-80℃拿出至室温融化，用旋转振荡器充分混匀后取1 mL尿液至15 mL离心管中，加入5 μ L体积分数65%的硝酸，于4℃冰箱中酸化过夜，第二天早上用9 mL体积分数1%的硝酸将尿液稀释至10 mL，于40℃条件下超声1 h，拿出置于室温平衡温度，上机检测钒、钴、铜、镉和钼。同时，参照尿肌酐试剂盒 (C011-2, 中国南京建成) 的说明书测定研究对象尿肌酐含量，以校正尿液稀释的可变性。

1.3 质量控制

由广西医科大学研究生、该地医疗工作人员组成调查团队，调查员均经过统一、严格的培训。问卷填写完毕后及时检查错漏项和逻辑错误，问卷录入采用双录入模式。采用美国国家标准与技术研究院标准参照物质SRM2670a和加标样本进行质量控制。仪器的日间变异系数范围为1.73%~2.91%，日内变异系数范围为0.24%~0.74%。钒、钴、铜、镉和钼的检出限 (limits of detection, LODs) 分别为0.010、0.006、0.035、0.057和0.133 μ g·L⁻¹，检出率分别为100.00%、91.20%、96.00%、99.73%和100.00%，加标回收率分别为104.00%、95.84%、89.69%、107.59%和111.09%。

1.4 统计学分析

采用EpiData 3.1软件进行问卷双录入和校验，并导出至Microsoft Excel 2010中建立数据库。尿液微量元素浓度低于LOD者用LOD/2进行替换。直接测得的尿液微量元素质量浓度 (μ g·L⁻¹) 用尿肌酐进行校正，校正后的单位为 μ g·g⁻¹肌酐，本文中以 μ g·g⁻¹表示。运用SPSS 19.0和SAS 9.4软件进行数据分析。对不同认

知功能水平研究对象的一般人口学特征进行描述性统计学分析，并采用 χ^2 检验对构成比进行比较分析。由于研究对象的尿液微量元素浓度均呈非正态分布，故以中位数、 P_{25} 、 P_{75} 表示，并采用Wilcoxon秩和检验比较不同认知功能水平的研究对象的尿微量元素浓度差异。将研究对象的尿液5种微量元素尿肌酐校正后浓度进行常用对数转换 (lg钒、lg钴、lg铜、lg镉、lg钼)，以增加数据正态性，并使用一般线性模型探索其与MMSE分值的的关系，模型分为未校正和校正混杂因素模型。根据研究对象尿肌酐校正后尿中微量元素浓度三分位数，将研究对象分为 $T_1 \sim T_3$ 三组，以 T_1 为参照组，将认知功能正常赋值为0、认知功能受损赋值为1，采用二元logistic回归模型分析各微量元素对认知功能的影响，模型分为单一微量元素模型和5种微量元素联合作用模型，并且分为未校正和校正混杂因素模型；此外，用每个分组浓度的中位数替换该组所有数值后纳入logistic回归模型中，以计算趋势性 P 值；运用R 4.0.5对联合作模型的趋势性 P 值进行错误发现率校正。一般线性模型与logistic回归模型的校正模型中，以年龄、BMI、家庭年收入、吸烟史、饮酒史和受教育年限作为混杂因素进行校正。模型中混杂因素的选择基于对认知功能水平影响的先验知识，或差异性分析中对尿液微量元素的影响超过10%。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 一般人口学特征

在本研究纳入的375名研究对象中，根据与教育程度相关的MMSE分值界值点，266名认知功能正常，109名认知功能受损。不同认知功能水平研究对象的职业分布和家庭年收入水平差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)，其他变量两组间比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。见表1。

2.2 尿中5种微量元素水平

尿肌酐校正前，认知功能受损组研究对象的尿钒浓度高于认知功能正常组 ($P=0.033$)，而两组尿钴、铜、镉和钼浓度的差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。经尿肌酐校正后，认知功能受损组研究对象的尿钒、钴、铜和镉浓度均高于认知功能正常组 (均 $P<0.05$)。见表2。

2.3 尿中5种微量元素水平与MMSE的关系

一般线性模型结果显示：未校正混杂因素前，

Ig 钒、Ig 铜、Ig 锶和 Ig 钼与 MMSE 分值呈负相关关系；校正相关混杂因素后，Ig 铜和 Ig 锶依旧与 MMSE 分值呈负相关，Ig 铜和 Ig 锶每增加一个单位，MMSE 分值分别变化 -0.91 (95%CI：-1.76~-0.07)、-1.56 (95%CI：-2.92~-0.20)。见表 3。

表 1 2016—2017 年广西某地区 375 名老年男性的一般人口学特征 [n (%)]

Table 1 Demographic characteristics of 375 elderly men in an area of Guangxi from 2016 to 2017 [n (%)]

人口学特征 Characteristics	n	认知功能 正常 (n=266) Normal cognition	认知功能 受损 (n=109) Impaired cognition	χ^2	P
年龄 / 岁 (Age/years)				0.50	0.779
60~	156	109 (40.98)	47 (43.12)		
65~	138	97 (36.47)	41 (37.61)		
70~	81	60 (22.56)	21 (19.27)		
BMI/ (kg·m ⁻²)				1.07	0.586
<18.5	44	30 (11.28)	14 (12.84)		
18.5~	257	180 (67.67)	77 (70.64)		
24.0~	74	56 (21.05)	18 (16.51)		
民族 (Ethnic group)				0.14	0.933
汉族 (Han)	28	19 (7.14)	9 (8.26)		
壮族 (Zhuang)	340	242 (90.98)	98 (89.91)		
其他 (Others)	7	5 (1.88)	2 (1.83)		
婚姻状况 (Marital status)				3.39	0.066
已婚 (Married)	331	240 (90.22)	91 (83.49)		
单身 / 丧偶 / 离异 Single/widowed/divorced	44	26 (9.78)	18 (16.51)		
职业 (Occupation)				4.99	0.026
非农民 (Non-farmer)	59	49 (18.42)	10 (9.17)		
农民 (Farmer)	316	217 (81.58)	99 (90.83)		
受教育年限 / 年 Education/years				0.12	0.940
0	36	26 (9.78)	10 (9.17)		
1~	155	111 (41.73)	44 (40.37)		
7~	184	129 (48.50)	55 (50.46)		
家庭年收入 / 元 Family annual income/yuan				8.71	0.013
<10000	147	92 (34.59)	55 (50.46)		
10000~	82	65 (24.44)	17 (15.60)		
30000~	146	109 (40.98)	37 (33.94)		
吸烟史 (Smoking history)				0.52	0.472
无 (No)	199	138 (51.88)	61 (55.96)		
有 (Yes)	176	128 (48.12)	48 (44.04)		
饮酒史 (Drinking history)				0.25	0.620
无 (No)	168	117 (43.98)	51 (46.79)		
有 (Yes)	207	149 (56.02)	58 (53.21)		

表 2 2016—2017 年广西某地区 375 名老年男性尿中 5 种微量元素水平

Table 2 Urinary levels of five trace elements in 375 elderly men in an area of Guangxi from 2016 to 2017

尿微量元素 Urinary trace element	认知功能正常 (n=266) Normal cognition			认知功能受损 (n=109) Impaired cognition			秩和检验 Wilcoxon rank sum test	
	M	P ₂₅	P ₇₅	M	P ₂₅	P ₇₅	Z	P
校正前 / (μg·L ⁻¹) Unadjusted/ (μg·L ⁻¹)								
V	1.07	0.70	1.50	1.21	0.87	1.69	2.127	0.033
Co	0.13	0.05	0.23	0.15	0.07	0.28	1.202	0.229
Cu	8.19	4.13	14.03	8.00	5.43	12.39	0.381	0.703
Sr	48.70	33.72	79.66	52.79	34.92	87.93	1.469	0.142
Mo	66.68	41.05	108.60	66.13	41.50	131.18	0.453	0.651
校正后 / (μg·g ⁻¹) Adjusted/ (μg·g ⁻¹)								
V	1.04	0.62	1.68	1.31	0.82	1.99	2.524	0.012
Co	0.12	0.06	0.20	0.15	0.07	0.30	2.029	0.043
Cu	7.68	4.35	11.37	8.96	5.11	13.12	2.012	0.044
Sr	49.32	30.06	80.58	62.15	35.46	95.73	2.249	0.025
Mo	62.60	40.89	104.80	73.75	41.03	133.09	1.761	0.078

[注] V, 钒; Co, 钴; Cu, 铜; Sr, 锶; Mo, 钼。
[Note] V, vanadium; Co, cobalt; Cu, copper; Sr, strontium; Mo, molybdenum.

表 3 2016—2017 年广西某地区 375 名老年男性尿中 5 种微量元素水平与 MMSE 分值关系的一般线性模型分析

Table 3 General linear model analysis on the relationships between five urinary trace elements and MMSE scores in 375 elderly men in an area of Guangxi from 2016 to 2017

尿微量元素 Urinary trace element	b (95%CI) ^a	b (95%CI) ^b
IgV	-1.68 (-3.42~-0.06)	-1.26 (-2.96~-0.44)
IgCo	-1.19 (-2.10~-0.28) *	-0.88 (-1.76~-0.01)
IgCu	-0.98 (-1.85~-0.11) *	-0.91 (-1.76~-0.07) *
IgSr	-1.70 (-3.11~-0.30) *	-1.56 (-2.92~-0.20) *
IgMo	-2.17 (-3.85~-0.48) *	-1.12 (-2.87~0.63)

[注] V, 钒; Co, 钴; Cu, 铜; Sr, 锶; Mo, 钼。*: P<0.05。a: 未校正任何混杂因素。b: 校正年龄分组、BMI 分组、家庭年收入、吸烟史、饮酒史、受教育年限。

[Note] V, vanadium; Co, cobalt; Cu, copper; Sr, strontium; Mo, molybdenum. *: P<0.05. a: Crude model. b: The model is adjusted for age, BMI, family annual income, smoking history, drinking history, and education level.

2.4 尿中 5 种微量元素水平与认知功能的关系

logistic 回归模型结果显示：在单一微量元素模型中，校正混杂因素前，5 种微量元素均为认知功能受损的危险因素 (均 $P_{趋势} < 0.05$)；校正混杂因素后，钒、铜和锶与认知功能受损的关联仍具有统计学意义 (均 $P_{趋势} < 0.05$)，与 T_1 浓度组老年人相比，钒、铜和锶的 T_3 浓度组老年人认知功能受损的风险 OR (95%CI) 值分别为 2.08 (1.15~3.76)、2.04 (1.15~3.63) 和 1.94 (1.10~3.43)。而在 5 种微量元素联合作用模型中，经过其余 4 种微量元素以及混杂因素的校正，铜依旧为

老年人认知功能受损的危险因素,与 T_1 浓度组的老年人相比, T_3 浓度组的老年人患认知功能损伤的风险增加,其 OR (95% CI) 值为1.96 (1.07~3.58)。见表4。

表4 2016—2017年广西某地区375名老年男性尿中5种微量元素水平对认知功能影响的logistic回归模型分析

Table 4 Logistic regression model analysis of the effects of five urinary trace elements on cognitive function in 375 elderly men in an area of Guangxi from 2016 to 2017

尿微量元素 Urinary trace element	认知功能受 损/总人数 Impaired cognition/ Total	OR (95% CI) ^a	OR (95% CI) ^b	OR (95% CI) ^c
V				
T_1 (<0.81 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	26/125	1.00	1.00	1.00
T_2 (0.81~<1.50 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	40/125	1.79 (1.01~3.18) *	1.80 (1.00~3.25) *	1.66 (0.87~3.17)
T_3 ($\geq$ 1.50 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	43/125	2.00 (1.13~3.52) *	2.08 (1.15~3.76) *	1.71 (0.86~3.39)
$P_{\text{趋势}} (P_{\text{trend}})$		0.026	0.022	0.300 ^d
Co				
T_1 (<0.08 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	33/125	1.00	1.00	1.00
T_2 (0.08~<0.18 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	30/125	0.88 (0.50~1.56)	0.87 (0.49~1.57)	0.91 (0.49~1.66)
T_3 ($\geq$ 0.18 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	46/125	1.62 (0.95~2.78)	1.53 (0.88~2.66)	1.29 (0.72~2.30)
$P_{\text{趋势}} (P_{\text{trend}})$		0.033	0.065	0.300 ^d
Cu				
T_1 (<5.75 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	31/125	1.00	1.00	1.00
T_2 (5.75~<10.63 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	33/125	1.09 (0.62~1.92)	1.15 (0.64~2.07)	1.26 (0.69~2.32)
T_3 ($\geq$ 10.63 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	45/125	1.71 (0.99~2.95)	2.04 (1.15~3.63) *	1.96 (1.07~3.58) *
$P_{\text{趋势}} (P_{\text{trend}})$		0.044	0.012	0.165 ^d
Sr				
T_1 (<37.96 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	31/125	1.00	1.00	1.00
T_2 (37.96~<73.26 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	32/125	1.04 (0.59~1.85)	0.95 (0.52~1.71)	0.85 (0.46~1.58)
T_3 ($\geq$ 73.26 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	46/125	1.77 (1.02~3.05) *	1.94 (1.10~3.43) *	1.33 (0.70~2.54)
$P_{\text{趋势}} (P_{\text{trend}})$		0.026	0.011	0.300 ^d
Mo				
T_1 (<49.54 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	32/125	1.00	1.00	1.00
T_2 (49.54~<93.40 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	31/125	0.96 (0.54~1.70)	0.90 (0.50~1.62)	0.81 (0.44~1.49)
T_3 ($\geq$ 93.40 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	46/125	1.69 (0.98~2.91)	1.55 (0.87~2.77)	1.17 (0.63~2.19)
$P_{\text{趋势}} (P_{\text{trend}})$		0.030	0.079	0.425 ^d

[注] V, 钒; Co, 钴; Cu, 铜; Sr, 锶; Mo, 钼。*: $P < 0.05$ 。OR, 风险比; CI, 置信区间; T, 三分位数。a: 未校正任何混杂因素。b: 校正年龄分组、BMI 分组、家庭年收入、吸烟史、饮酒史、受教育年限。c: 在b基础上, 5种微量元素同时纳入logistic回归模型。d: $P_{\text{趋势}}$ 值经错误发现率校正。

[Note] V, vanadium; Co, cobalt; Cu, copper; Sr, strontium; Mo, molybdenum. *: $P < 0.05$. OR, odds ratio; CI, confidence interval; T, tertile. a: Crude model. b: The model is adjusted for age, BMI, family annual income, smoking history, drinking history, and education level. c: The five trace elements are included in the logistic regression model simultaneously based on b. d: The P_{trend} values are corrected by false discovery rate.

3 讨论

本研究对375名广西某地区老年男性的认知功能进行评估,检测其尿液中钒、钴、铜、锶、钼5种微量元素水平,发现尿中钒、铜和锶的水平较高可能与广西老年男性认知功能受损相关。

钒是正常细胞生长所必需的元素,但当其浓度较高时会对多系统产生毒性效应^[11],如神经系统、呼吸系统、心血管系统、泌尿系统、血液系统和消化系统^[12-13]。国内外均有研究探讨钒与认知功能之间的关系。人群流行病学调查显示,职业钒暴露会影响工人认知功能和神经行为学结果^[2, 14];与正常人群相比,轻度认知功能障碍者和阿尔茨海默病患者血清钒浓度更高($P < 0.001$)^[15]。此外,动物实验数据表明,钒暴露会降低动物的学习能力,钒会在纹状体蓄积并导致纹状体退行性损伤,纹状体中的神经递质乙酰胆碱、5-羟色胺和 γ -氨基丁酸增加,而突触蛋白I减少^[13]。这些研究结果均能支持本研究的结论。然而,本研究的结论也与现有的一些研究结论相左,如Gu等^[16]开展的一项中国老年人全血微量元素暴露与认知功能关系的研究发现,钒可能是老年人认知功能受损的保护因素,这可能与样本含量、生物样本类型、人群类型不同等有关。由于目前国内外关于钒与老年人认知功能障碍的关联研究较少且样本量相对较小,还需在更大样本量的老年人群中进行验证,同时也需在动物模型和细胞模型中加以证明。

铜是生物系统中最丰富的3种过渡金属之一,也是所有活细胞代谢所必需的微量元素,在一系列生理过程发挥不可或缺的作用^[17]。已有许多流行病学研究结果显示,人体内铜稳态失调是阿尔茨海默病和认知功能障碍的危险因素^[18-20]。我国开展的一项调查发现,血浆铜含量高与中国农村老年人认知功能评分呈负相关关系^[21],进一步支持了本研究的结论。铜稳态失调影响认知功能的潜在机制包括:铜参与胶质细胞凋亡,突触的失调促使记忆和学习功能发生障碍;细胞中铜超载导致铜在线粒体中积累,而线粒体中铜的改变参与神经退行性过程和凋亡信号传导;在溶酶体也可观察到铜含量增加,而溶酶体是参与自噬的细胞器,这是阿尔茨海默病发病的一个关键的机制^[22];高水平的铜会导致氧化应激水平升高,导致DNA损伤,最终可能与认知能力下降有关^[1]。

锶与钙的物理性质相似,故其在老年人骨质疏松的缓解和防治方面可发挥作用^[4, 23]。然而,锶作用

于神经系统或认知功能的研究仍存在大量空白。Gu 等^[16]发现, 认知功能正常的老年人全血镉含量高于认知功能受损的老年人 ($P=0.044$), 与本研究中和检验结果相反; 但该研究进一步的单一金属 logistic 回归模型结果显示, 镉对认知功能的影响无统计学意义 ($P_{趋势}=0.050$), 而本研究镉的校正 logistic 回归模型分析结果提示镉为认知功能受损的危险因素 ($P_{趋势}=0.011$)。除该研究外, 尚有 Li 等^[4]研究孕妇产前低水平暴露于微量元素与 2 岁儿童的神经认知发育的关系, 在其单一金属模型中, 所有性别的儿童智力发育指数 (mental development index, MDI) 评分与尿镉水平呈正相关, 且在多金属模型中, 镉与 MDI 也呈正相关关系, 提示镉在改善儿童心智发展中可能发挥积极作用。这些研究的结果以及本研究的结果由于人群类型、样本量、样本类型等不同, 均需要进一步在其他人群中加以验证, 且其潜在作用机制也有待研究。

钴是人体不可或缺的钴胺素 (维生素 B12) 的组成部分, 但体内钴水平过高会产生全身毒性, 其中包括认知功能障碍^[24-25]。钼是一种过渡元素, 存在于多种人体酶中, 其中包括亚硫酸盐氧化酶, 而亚硫酸盐氧化酶缺乏可能会引起神经系统症状^[26]。Paglia 等^[15]检测了正常对照人群、主观记忆障碍患者、轻度认知功能障碍患者和阿尔茨海默病患者血清中微量元素含量, 发现钼的水平依次升高, 其中正常对照人群与阿尔茨海默病患者的差异有统计学意义, 提示人体内钼水平较高可能与阿尔茨海默病的发展相关。在本研究中, 校正相关混杂因素前, 单一微量元素 logistic 回归模型的结果显示, 钴和钼均为认知功能受损的危险因素 ($P_{趋势}<0.05$), 但校正混杂因素后趋势均消失, 可能与样本量不足有关。

本研究未能纳入其他已知与认知功能障碍相关的金属元素, 故可能导致一定的混杂偏倚。例如, 已有流行病学证据表明, 成人尿镉含量较高与注意力和感知任务的表现略有下降相关^[27], 且尿镉含量的增加还与阿尔茨海默病死亡率升高呈正相关关系^[28]。汞暴露工人的记忆力下降和认知功能损害等症状也更为突出^[29]。终生暴露于锰的老年人, 其尿锰水平与认知功能呈负相关关系, 如存在铅的共同暴露, 即使是非常低的水平, 也会进一步增强锰的神经毒性^[30]。此外, 还有研究报道尿砷含量与阿尔茨海默病风险增加有关^[31]。

本研究还存在以下不足之处: 第一, 本研究为横

断面研究, 并且存在样本量不足、研究对象只有老年男性等局限性, 亟须在更全面的流行病学调查研究中验证, 且本研究只能得出相关关系结论, 是否存在因果关系还有待动物实验和分子生物实验证实; 第二, 统计学分析模型中尚可能存在部分混杂因素未调整, 如其他已知的对认知功能有影响的因素, 包括其他环境污染物, 以及生活资料如膳食结构、睡眠情况等。因此, 开展纵向研究、扩大样本量、进行多地区采样并同时选择老年女性作为研究对象、改进调查问卷、检测其他与认知功能有关的环境污染物等, 将是后期研究中完善的方向。

综上, 本研究结果提示, 广西老年男性尿液中微量元素钒、铜和镉水平较高可能与认知功能受损存在相关关系。

参考文献

- [1] MERAMAT A, RAJAB NF, SHAHAR S, et al. DNA damage, copper and lead associates with cognitive function among older adults [J]. J Nutr Health Aging, 2017, 21 (5): 539-545.
- [2] BARTH A, SCHAFFER AW, KONNARIS C, et al. Neurobehavioral effects of vanadium [J]. J Toxicol Environ Health A, 2002, 65 (9): 677-683.
- [3] GARCIA MD, HUR M, CHEN JJ, et al. Cobalt toxic optic neuropathy and retinopathy: Case report and review of the literature [J]. Am J Ophthalmol Case Rep, 2020, 17: 100606.
- [4] LI C, XIA W, JIANG Y, et al. Low level prenatal exposure to a mixture of Sr, Se and Mn and neurocognitive development of 2-year-old children [J]. Sci Total Environ, 2020, 735: 139403.
- [5] FIORE M, BARONE R, COPAT C, et al. Metal and essential element levels in hair and association with autism severity [J]. J Trace Elem Med Biol, 2020, 57: 126409.
- [6] AREVALO-RODRIGUEZ I, SMAILAGIC N, ROQUÉ-FIGULS M, et al. Mini-mental state examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI) [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015 (3): CD010783.
- [7] FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. J Psychiatr Res, 1975, 12 (3): 189-198.

- [8] KATZMAN R, ZHANG MY, OUANG-YA-QU, et al. A Chinese version of the mini-mental state examination; impact of illiteracy in a Shanghai dementia survey [J] . J Clin Epidemiol, 1988, 41 (10) : 971-978.
- [9] ZHANG MY, KATZMAN R, SALMON D, et al. The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China : impact of age, gender, and education [J] . Ann Neurol, 1990, 27 (4) : 428-437.
- [10] LI H, JIA J, YANG Z. Mini-mental state examination in elderly Chinese : A population-based normative study [J] . J Alzheimers Dis, 2016, 53 (2) : 487-496.
- [11] PYRZYŃSKA K, WIERZBICKI T. Determination of vanadium species in environmental samples [J] . Talanta, 2004, 64 (4) : 823-829.
- [12] NGWA HA, KANTHASAMY A, JIN H, et al. Vanadium exposure induces olfactory dysfunction in an animal model of metal neurotoxicity [J] . NeuroToxicology, 2014, 43 : 73-81.
- [13] SUN L, WANG K, LI Y, et al. Vanadium exposure-induced striatal learning and memory alterations in rats [J] . NeuroToxicology, 2017, 62 : 124-129.
- [14] LI H, ZHOU D, ZHANG Q, et al. Vanadium exposure-induced neurobehavioral alterations among Chinese workers [J] . NeuroToxicology, 2013, 36 : 49-54.
- [15] PAGLIA G, MIEDICO O, CRISTOFANO A, et al. Distinctive pattern of serum elements during the progression of Alzheimer's Disease [J] . Sci Rep, 2016, 6 : 22769.
- [16] GU L, YU J, FAN Y, et al. The association between trace elements exposure and the cognition in the elderly in China [J] . Biol Trace Elem Res, 2021, 199 (2) : 403-412.
- [17] LIVINGSTONE C. Review of copper provision in the parenteral nutrition of adults [J] . Nutr Clin Pract, 2017, 32 (2) : 153-165.
- [18] MUELLER C, SCHRAG M, CROFTON A, et al. Altered serum iron and copper homeostasis predicts cognitive decline in mild cognitive impairment [J] . J Alzheimers Dis, 2012, 29 (2) : 341-350.
- [19] LI S, SUN W, ZHANG D. Association of zinc, iron, copper, and selenium intakes with low cognitive performance in older adults : A cross-sectional study from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [J] . J Alzheimers Dis, 2019, 72 (4) : 1145-1157.
- [20] VAZ FN, FERMINO BL, HASKEL MV, et al. The relationship between copper, iron, and selenium levels and Alzheimer disease [J] . Biol Trace Elem Res, 2018, 181 (2) : 185-191.
- [21] GAO S, JIN Y, UNVERZAGT FW, et al. Trace element levels and cognitive function in rural elderly Chinese [J] . J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2008, 63 (6) : 635-641.
- [22] SENSI SL, GRANZOTTO A, SIOTTO M, et al. Copper and zinc dysregulation in Alzheimer's Disease [J] . Trends Pharmacol Sci, 2018, 39 (12) : 1049-1063.
- [23] NIELSEN SP. The biological role of strontium [J] . Bone, 2004, 35 (3) : 583-588.
- [24] PAUSTENBACH DJ, TVERMOES BE, UNICE KM, et al. A review of the health hazards posed by cobalt [J] . Crit Rev Toxicol, 2013, 43 (4) : 316-362.
- [25] CATALANI S, RIZZETTI MC, PADOVANI A, et al. Neurotoxicity of cobalt [J] . Hum Exp Toxicol, 2012, 31 (5) : 421-437.
- [26] BAJ J, FORMA A, SITARZ E, et al. Beyond the mind-serum trace element levels in schizophrenic patients : A systematic review [J] . Int J Mol Sci, 2020, 21 (24) : 9566.
- [27] CIESIELSKI T, BELLINGER DC, SCHWARTZ J, et al. Associations between cadmium exposure and neurocognitive test scores in a cross-sectional study of US adults [J] . Environ Health, 2013, 12 : 13.
- [28] PENG Q, BAKULSKI KM, NAN B, et al. Cadmium and Alzheimer's disease mortality in U.S. adults : Updated evidence with a urinary biomarker and extended follow-up time [J] . Environ Res, 2017, 157 : 44-51.
- [29] AL-BATANONY MA, ABDEL-RASUL GM, ABU-SALEM MA, et al. Occupational exposure to mercury among workers in a fluorescent lamp factory, Quisna Industrial Zone, Egypt [J] . Int J Occup Environ Med, 2013, 4 (3) : 149-156.
- [30] LUCCHINI RG, GUAZZETTI S, ZONI S, et al. Neurofunctional dopaminergic impairment in elderly after lifetime exposure to manganese [J] . NeuroToxicology, 2014, 45 : 309-317.
- [31] YANG YW, LIOU SH, HSUEH YM, et al. Risk of Alzheimer's disease with metal concentrations in whole blood and urine : A case-control study using propensity score matching [J] . Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 356 : 8-14.

(英文编辑：汪源；责任编辑：王晓宇)