

# 端粒长度在铅镉暴露与血糖关系中的中介效应

张祎凡，郭建勇，康辉，韩致超，李宇星，刘如洁，杨倩，雷立健

山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室，山西 太原 030001

## 摘要：

**[背景]**单独铅、镉暴露可造成血糖浓度异常及端粒长度变化，端粒长度在重金属联合暴露与空腹血糖之间的作用目前尚不清楚。

**[目的]**探讨端粒长度在铅镉暴露与血糖浓度之间的作用。

**[方法]**本研究为横断面研究，采用方便抽样的方法，选取2016年4—6月居住于华北某市两个社区的600名居民作为研究对象。通过面对面问卷调查方式，收集研究对象的一般人口学特征、生活行为习惯等信息。采集研究对象的外周血检测血糖及端粒长度，采集尿液检测尿镉、尿铅及尿肌酐，利用尿肌酐对尿镉、尿铅水平进行校正。将纳入的研究对象按照尿镉和尿铅中位水平分为对照组、高镉低铅组、高铅低镉与高铅高镉组。构建限制性立方样条模型，分析四组人群尿铅、尿镉水平与血糖浓度之间的关系，以及高铅高镉组人群镉暴露与端粒长度之间的关系。采用中介效应模型分析端粒长度在铅镉暴露与血糖浓度关系中的作用。

**[结果]**纳入对照组99人，高镉低铅组91人，高铅低镉组145人，高铅高镉组265人。四组人群在年龄、教育程度、家庭人均月收入、吸烟情况、血糖浓度及端粒长度之间的差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。高铅高镉组人群的血糖浓度最高，为 $(5.63 \pm 1.68) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，端粒长度最短，为 $(2.63 \pm 1.05) \text{ Kb}$ 。限制性立方样条结果显示：高铅高镉组人群尿镉水平与血糖浓度相关( $F=3.45, P=0.037$ )，且呈非线性关联( $F=6.91, P=0.002$ )；尿镉水平与端粒长度之间呈非线性关联( $F=5.93, P=0.043$ )。中介效应分析结果显示，端粒长度是高铅高镉组人群尿镉水平与血糖浓度关系之间的中介变量，中介效应大小为 $0.0192$ (95%CI: 0.0007~0.0563)，中介比例为15.57%。

**[结论]**高铅高镉暴露人群尿镉水平与血糖浓度、端粒长度密切相关，且端粒长度在二者关系中可能起中介作用。

**关键词：**铅镉暴露；铅；镉；血糖；端粒长度；中介效应

**Mediating effect of telomere length on relationship between lead and cadmium coexposure and blood glucose** ZHANG Yifan, GUO Jianyong, KANG Hui, HAN Zhichao, LI Yuxing, LIU Rujie, YANG Qian, LEI Lijian (Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

## Abstract:

**[Background]** Individual lead or cadmium exposure can cause abnormal blood glucose level and changes in telomere length, and the role of telomere length in the relationship between heavy metal joint exposure and blood glucose level is still unclear.

**[Objective]** To explore the role of telomere length in the relationship between lead and cadmium coexposure and blood glucose.

**[Methods]** A cross-sectional study was conducted. By convenient sampling method, 600 residents living in two communities in a city in North China were selected as participants from April to June 2016. Face-to-face interviews were performed to collect general demographics and lifestyles of the participants. The peripheral blood samples of the participants were collected for blood glucose and telomere length detection, the urine samples were collected for urinary cadmium, urinary lead, and urinary creatinine measurement, and both urinary cadmium and urinary lead were corrected by urinary creatinine. The included participants were divided into a control group, a high-cadmium and low-lead group, a high-lead and low-cadmium group, and a high-lead



DOI [10.11836/JEOM21577](https://doi.org/10.11836/JEOM21577)

## 基金项目

国家自然科学基金(81872701, 81273040)

## 作者简介

张祎凡(1995—)，女，硕士生；  
E-mail: [fan950718@163.com](mailto:fan950718@163.com)

## 通信作者

雷立健，E-mail: [wwdljian@sxmu.edu.cn](mailto:wwdljian@sxmu.edu.cn)

## 伦理审批

已获取

## 利益冲突

无申报

## 收稿日期

2021-12-06

## 录用日期

2022-06-15

文章编号 2095-9982(2022)08-0841-08

中图分类号 R12

文献标志码 A

## ▶引用

张祎凡，郭建勇，康辉，等. 端粒长度在铅镉暴露与血糖关系中的中介效应[J]. 环境与职业医学，2022, 39(8): 841-848.

## ▶本文链接

[www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21577](https://www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21577)

## Funding

This study was funded.

## Correspondence to

LEI Lijian, E-mail: [wwdljian@sxmu.edu.cn](mailto:wwdljian@sxmu.edu.cn)

## Ethics approval

Obtained

## Competing interests

None declared

## Received

2021-12-06

## Accepted

2022-06-15

## ▶To cite

ZHANG Yifan, GUO Jianyong, KANG Hui, et al. Mediating effect of telomere length on relationship between lead and cadmium coexposure and blood glucose[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(8): 841-848.

## ▶Link to this article

[www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21577](https://www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21577)

and high-cadmium group, according to the median levels of urinary cadmium and urinary lead. A restricted cubic spline model was constructed to analyze the relationship between urinary lead/cadmium levels and blood glucose concentrations in the four groups and the relationship between cadmium exposure and telomere length in the high-lead and high-cadmium group. Intermediary model test was conducted to analyze the effect of telomere length on the relationship between exposures to lead and cadmium and blood glucose.

**[Results]** The included participants were divided into the control group ( $n=99$ ), the high-cadmium and low-lead group ( $n=91$ ), the high-lead and low-cadmium group ( $n=145$ ), and the high-lead and high-cadmium group ( $n=265$ ). The differences in age, education level, per capita monthly household income, smoking, blood glucose, and telomere length were statistically significant among the four groups ( $P<0.05$ ). The high-lead and high-cadmium group had the highest blood glucose concentration, ( $5.63\pm1.68$ ) mmol·L<sup>-1</sup>, and the shortest telomere length, ( $2.63\pm1.05$ ) Kb. The restricted cubic spline results showed that urinary cadmium level was correlated with blood glucose concentration in the high-lead and high-cadmium group ( $F=3.45$ ,  $P=0.037$ ), and there was a non-linear association ( $F=6.91$ ,  $P=0.002$ ); the association between urinary cadmium level and telomere length was also non-linear ( $F=5.93$ ,  $P=0.043$ ). The intermediary model test results showed that telomere length was a mediating variable between urinary cadmium level and blood glucose concentration, and the mediating effect size was 0.0192 (95%CI: 0.0007-0.0563), with a mediation ratio of 15.57%.

**[Conclusion]** Correlations between urinary cadmium and blood glucose and between urinary cadmium and telomere length were observed in the high-lead and high-cadmium coexposure group, and telomere length may play a mediating role in the relationship between them.

**Keywords:** exposures to lead and cadmium; lead; cadmium; blood glucose; telomere length; mediating effect

糖尿病因其高患病率、高致残率与高致死率,是影响人类健康的重要慢性疾病之一。据国际糖尿病联合会报道,至2019年,全球糖尿病患者约有4.63亿,预计2045年会达到7亿。其中,2019年中国20~70岁成年人糖尿病患病人数为1.164亿,患病率为10.9%,患病人数位居世界第一。糖尿病受环境因素和遗传因素的共同作用。有研究显示,重金属暴露和糖尿病的发生发展有关<sup>[1]</sup>。重金属是重要的环境污染物之一,其在水体或农作物中蓄积,通过食物链进入人体,并在人体内蓄积<sup>[2-3]</sup>。除环境因素外,糖尿病的发生发展还受遗传因素的影响<sup>[4]</sup>。有研究表明,包括糖尿病在内的许多慢性疾病可能受到端粒长度改变的影响<sup>[5-6]</sup>。端粒长度易受氧化应激的影响。铅、镉等重金属暴露会造成氧化损伤<sup>[7]</sup>,进而诱导端粒长度的改变。由此可见,端粒长度的改变既受铅镉暴露的影响,又与糖尿病有关。但是,端粒长度在重金属联合暴露与空腹血糖浓度之间的作用目前尚不清楚。因此,本研究选取华北某市两个社区,对其常住居民开展横断面研究,探索两社区人群尿铅、尿镉水平和血糖浓度及其与端粒长度之间的关系,并分析端粒长度在铅镉暴露与血糖浓度之间的作用,从而探讨血糖改变的可能机制,进一步为糖尿病的防治提供科学依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本次研究采用方便抽样的方法,经纳入、排除标准筛选后,选取2016年4—6月居住于华北某市两个社区的600名居民作为研究对象,包括居住于有污染

灌溉史的A村居民300人和无污染灌溉史的B村居民300人,前期研究显示两自然村在经济水平、生活方式等方面情况相似<sup>[8]</sup>。纳入标准:①年龄在18岁以上者;②居住于该地区5年及以上者;③自愿参与本次调查并签署知情同意书者。排除标准:①患有继发性糖尿病者;②孕妇、信息或生物样品缺失者;③不愿参加调查者。本研究经山西医科大学伦理委员会批准(伦理审查号:2012009),所有研究对象均知情同意。按照B村居民的尿镉、尿铅水平中位数,将全部研究对象分为对照(低铅低镉)、高镉低铅、高铅低镉及高铅高镉四组。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 问卷调查** 通过面对面问卷调查的方式,收集研究对象的基本信息,包括一般人口学信息(年龄、性别、教育程度、婚姻状况、家庭人均月收入等)和生活行为习惯(吸烟、饮酒情况等)、疾病史、职业暴露史。将连续或累计6个月以上每天吸烟至少1支,定义为吸烟。将连续半年以上每周至少饮酒1次,定义为饮酒。现场体检包括测量研究对象身高、体重等。根据身高、体重计算体重指数(body mass index, BMI), $BMI=\text{体重(kg)} / \text{身高(m)}^2$ 。

**1.2.2 样品采集与检测** 采集研究对象空腹晨尿5mL,并收集研究对象空腹外周静脉血5mL后分离血浆、血清,均置于-80°C储存待测。使用全自动生化分析仪测定研究对象的空腹血糖浓度。采用电感耦合等离子体质谱法检测尿样中的镉、铅水平,采用肌氨酸氧化酶法测定尿肌酐,尿镉、尿铅水平的结果使用尿肌酐进行校正(本文均以 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 表示)。使用美国Omega

公司的 SE Blood DNA Kit 提取外周血白细胞中的 DNA，采用实时荧光定量 PCR 法检测端粒长度。目的基因引物：端粒正向引物，5'-CGGTTGTTGGGTTGGGTTGGGTTGGG TTTGGGTTGGGTT-3'；端粒反向引物，5'-GGCTTGCCTT ACCCTTACCCCTTACCCCTTACCCCTTACCCCT-3'。单拷贝基因引物：36B4 正向引物，5'-CAGCAAGTGGGAAGGTGTAA TCC-3'；36B4 反向引物，5'-CCCATTCTATCATCACGGGTA CAA-3'。目的基因 PCR 程序设置如下：95 °C 预变性 3 min；95 °C 变性 15 s, 62.6 °C 退火 20 s, 72 °C 延伸 25 s, 共 40 个循环。单拷贝基因 PCR 程序设置如下：95 °C 预变性 3 min；95 °C 变性 15 s, 63.2 °C 退火 20 s, 72 °C 延伸 25 s, 共 40 个循环。平均端粒长度=端粒总长度/(92×单拷贝基因总长度)。

### 1.3 统计分析方法

采用 EpiData 3.0 进行平行双录入建立数据库，SPSS 23.0 进行统计分析。正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示，非正态分布的计量资料采用  $P_{50}$  ( $P_{25}, P_{75}$ ) 表示。组间比较使用方差分析及 LSD-t 检验，不符合方差分析条件的进行 Kruskal-Wallis 检验。计数资料采用例数和构成比表示，各组之间率的比较使用  $\chi^2$  检验，理论频数小于 5 时采用 Fisher 确切概率法进行检验。在 R Studio 1.3.1056 软件中以各组人群尿铅、尿镉水平的  $P_5$ 、 $P_{50}$ 、 $P_{95}$  为节点，建立限制性立方样条模型，利用样条函数与线性回归相结合的方法分别分析尿铅、尿镉

水平与血糖浓度之间的关系。

本次调查中，仅高铅高镉组人群尿镉水平与血糖浓度之间的关系具有统计学意义，选择高铅高镉组对铅镉暴露与端粒长度之间的关系进行进一步分析。按照端粒长度的三分位数将高铅高镉组人群分为端粒长度较短(T1)、端粒长度中等(T2)和端粒长度较长(T3)三个亚组，分析不同亚组人群端粒长度与血糖浓度之间的关系。基于高铅高镉组人群尿镉水平与血糖浓度和端粒长度的关系，以及在不同端粒长度下尿镉水平与血糖浓度的关系，采用 SPSS process 3.2 进一步分析端粒长度的中介效应。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 研究对象的基本信息和生物样本检测结果

B 村居民的尿镉、尿铅水平中位数分别为 0.71、1.29  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ，根据该水平，对照、高镉低铅、高铅低镉、高铅高镉组分别有 99、91、145、265 人。单因素分析结果显示，四组人群年龄、教育程度、家庭人均月收入、吸烟情况、血糖浓度和端粒长度之间的差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )，性别、BMI、婚姻状况之间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。进一步通过 LSD-t 检验发现，高铅高镉组人群的血糖浓度最高，端粒长度最短，与各组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表 1。

表 1 研究对象的基本情况、生物样本检测结果

Table 1 Basic information and biological sample detection results of participants

变量 (Variable)	n	对照组 (Control group) (n=99)	高镉低铅组 (High-cadmium and low-lead group) (n=91)	高铅低镉组 (High-lead and low-cadmium group) (n=145)	高铅高镉组 (High-lead and high-cadmium group) (n=265)	$\chi^2/F$	P
年龄/岁(Age/years), n(%)							
$\bar{x} \pm s$	600	59.89±15.43	64.26±10.26	61.75±11.62	63.24±12.09	12.61	<b>0.006</b>
<50	88	29(29.29)	10(10.99)	23(15.86)	26(9.81)	27.91	<b>0.001</b>
50~	122	22(22.22)	20(21.98)	29(20.00)	51(19.25)		
60~	253	30(30.30)	41(45.05)	67(46.21)	115(43.40)		
70~	137	18(18.18)	20(21.98)	26(17.93)	73(27.55)		
性别(Gender), n(%)							
男(Male)	225	36(36.40)	35(38.46)	49(33.79)	105(39.62)	1.45	0.694
女(Female)	375	63(63.60)	56(61.54)	96(66.21)	160(60.38)		
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> ), n(%)							
<18.5	8	2(2.02)	2(2.20)	1(0.69)	3(1.13)	6.68	0.083
18.5~	179	28(28.28)	28(30.77)	35(24.14)	88(33.21)		
24.0~	234	40(40.40)	38(41.76)	59(40.69)	97(36.60)		
28.0~	179	29(29.30)	23(25.27)	50(34.48)	77(29.06)		

续表 1

变量 (Variable)	n	对照组 (Control group) (n=99)	高镉低铅组 (High-cadmium and low-lead group) (n=91)	高铅低镉组 (High-lead and low-cadmium group) (n=145)	高铅高镉组 (High-lead and high-cadmium group) (n=265)	$\chi^2/F$	P
教育程度(Education level), n(%)							
小学及以下(Primary school and below)	240	25(25.30)	24(26.37)	67(46.21)	124(46.79)	35.63	<b>&lt;0.001</b>
初中(Middle school)	184	26(26.30)	30(32.97)	31(21.38)	97(36.60)		
专科或高中(Junior college or high school)	153	43(43.40)	35(38.46)	42(28.96)	33(12.45)		
本科及以上(Bachelor degree or above)	23	5(5.10)	2(2.20)	5(3.45)	11(4.15)		
家庭人均月收入/元(Per capita monthly household income/yuan), n(%)							
≤1000	246	29(29.30)	32(35.16)	65(44.83)	120(45.28)	9.79	<b>0.020</b>
1001~	243	53(53.53)	33(36.26)	49(33.79)	108(40.75)		
3001~	111	17(17.17)	26(28.57)	31(21.38)	37(13.96)		
婚姻状况(Marital status), n(%)							
非在婚(Single)	16	5(5.05)	3(3.30)	3(2.07)	5(1.89)	3.43	0.329*
在婚(Married)	584	94(94.95)	88(96.70)	142(97.93)	260(98.11)		
吸烟情况(Smoking), n(%)							
是(Yes)	178	24(24.20)	29(31.87)	30(20.69)	95(35.85)	9.28	<b>0.026</b>
否(No)	422	75(75.80)	62(68.13)	115(79.31)	170(64.15)		
饮酒(Drinking), n(%)							
是(Yes)	272	18(18.18)	15(16.48)	28(19.31)	211(79.62)	0.29	0.961
否(No)	328	81(81.82)	76(83.52)	117(80.69)	54(20.38)		
血糖(Blood glucose)/(mmol·L <sup>-1</sup> ), $\bar{x} \pm s$	600	5.39±1.34	5.60±1.67	5.33±1.14	5.63±1.68	9.88	<b>0.019</b>
端粒长度(Telomere length)/Kb, $\bar{x} \pm s$	600	3.23±1.18	2.80±1.32	2.85±1.27	2.63±1.05	19.50	<b>&lt;0.001</b>
尿镉(Urinary cadmium)/(μg·g <sup>-1</sup> )	600	0.33±0.18	2.46±3.22	0.44±0.17	3.63±6.44	22.39	<b>&lt;0.001</b>
尿铅(Urinary lead)/(μg·g <sup>-1</sup> )	600	0.59±0.32	0.64±0.30	5.56±5.98	8.35±12.65	27.91	<b>&lt;0.001</b>

[注]\*: 采用 Fisher 确切概率法。

[Note] \*: By Fisher's precision probability test.

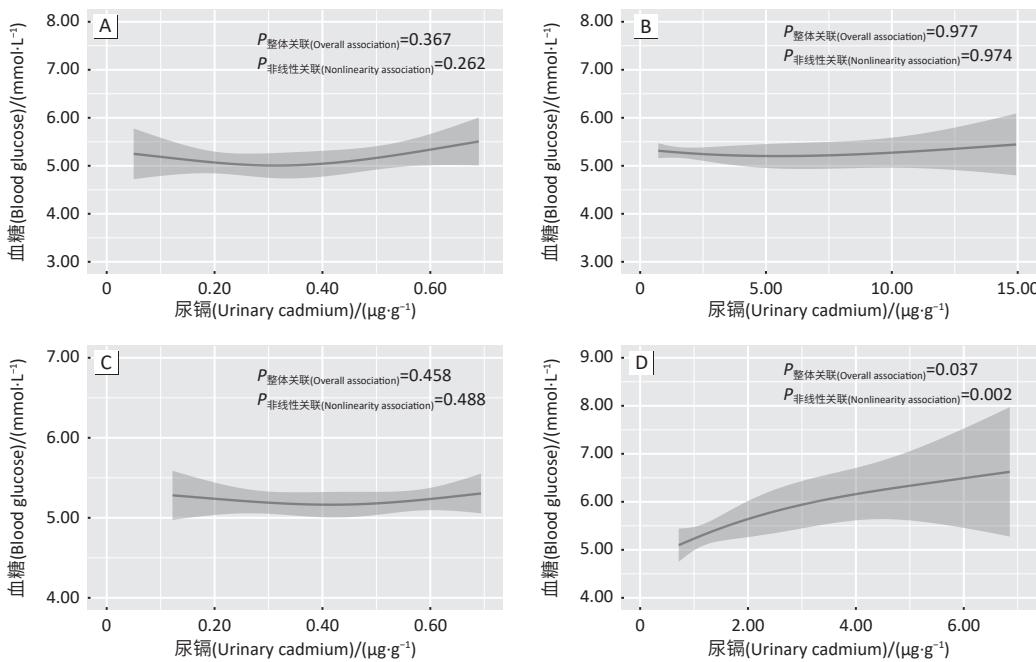
## 2.2 不同组人群尿镉、尿铅水平与血糖浓度的关系

采用限制性立方样条模型对研究对象各变量之间的关系进行分析,以各组人群  $P_5$ 、 $P_{50}$ 、 $P_{95}$  尿铅、尿镉水平为节点(表 2)。以尿镉、尿铅水平作为自变量,血糖浓度为应变量,并调整年龄、教育程度、家庭人均月收入、吸烟情况,分析四组人群的尿镉、尿铅水平与

血糖浓度的关系。结果显示,高铅高镉组人群尿镉水平与血糖浓度相关( $F=3.45$ ,  $P=0.037$ ),且呈非线性关联( $F=6.91$ ,  $P=0.002$ )。其他三组中尿镉、尿铅水平与血糖浓度之间及高铅高镉组人群尿铅水平与血糖浓度之间的关联未见统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 1、图 2。

表 2 限制性立方样条节点  
Table 2 Cutoff values of restricted cubic splines

组别(Group)	尿镉(Urinary cadmium)			尿铅(Urinary lead)			单位 (Unit): μg·g <sup>-1</sup>
	$P_5$	$P_{50}$	$P_{95}$	$P_5$	$P_{50}$	$P_{95}$	
对照组(Control group)	0.09	0.31	0.66	0.18	0.50	1.20	
高镉低铅组(High-cadmium and low-lead group)	0.77	1.43	14.32	0.25	0.57	1.21	
高铅低镉组(High-lead and low-cadmium group)	0.17	0.45	0.69	1.36	3.67	20.54	
高铅高镉组(High-lead and high-cadmium group)	0.77	1.43	7.26	1.48	5.15	27.16	

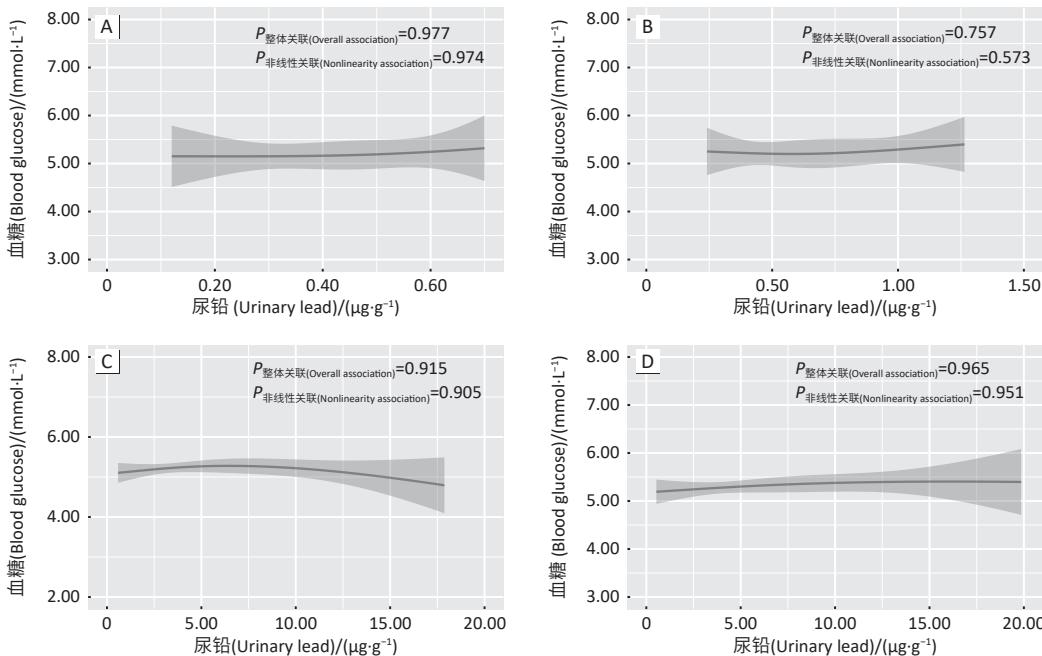


[注] A: 对照组( $n=99$ )；B: 高镉低铅组( $n=91$ )；C: 高铅低镉组( $n=145$ )；D: 高铅高镉组( $n=265$ )。调整年龄、教育程度、家庭人均月收入、吸烟情况。  
图中的实线表示拟合的光滑曲线，阴影部分表示拟合的标准误差带。

[Note] A: Control group ( $n=99$ ); B: High-cadmium and low-lead group ( $n=91$ ); C: High-lead and low-cadmium group ( $n=145$ ); D: High-lead and high-cadmium group ( $n=265$ ). Adjusted by age, education level, per capita monthly household income, and smoking status. The solid line represents the smooth curve fit, and the shaded part represents the standard error band from the fit.

图1 基于限制性立方样条模型分析四组人群尿镉水平与血糖浓度的关系

Figure 1 Relationship between urinary cadmium and blood glucose in four groups based on the restricted cubic spline model



[注] A: 对照组( $n=99$ )；B: 高镉低铅组( $n=91$ )；C: 高铅低镉组( $n=145$ )；D: 高铅高镉组( $n=265$ )。调整年龄、教育程度、家庭人均月收入、吸烟情况。  
图中的实线表示拟合的光滑曲线，阴影部分表示拟合的标准误差带。

[Note] A: Control group ( $n=99$ ); B: High-cadmium and low-lead group ( $n=91$ ); C: High-lead and low-cadmium group ( $n=145$ ); D: High-lead and high-cadmium group ( $n=265$ ). Adjusted by age, education level, per capita monthly household income, and smoking status. The solid line in the figure represents the smooth curve fit, and the shaded part represents the standard error band from the fit.

图2 基于限制性立方样条模型分析四组人群尿铅水平与血糖浓度的关系

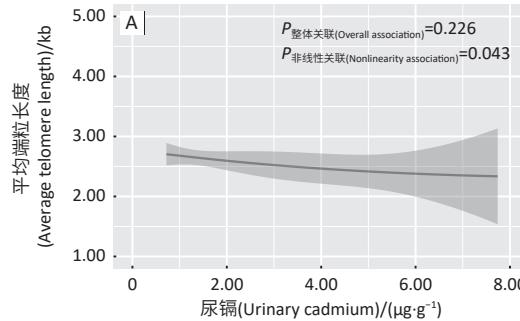
Figure 2 Relationship between urinary lead and blood glucose in four groups based on the restricted cubic spline model

### 2.3 高铅高镉组人群尿镉、尿铅水平与端粒长度的关系

本研究选择高铅高镉组人群对铅镉暴露与端粒

之间的关系进行进一步分析。对研究对象采用限制性立方样条模型，以端粒长度作为应变量，分别以尿镉、

尿铅水平作为自变量，并调整年龄、教育程度、家庭人均月收入、吸烟情况，分析高铅高镉组人群尿镉、尿铅水平与端粒长度之间的剂量-反应关系。将尿镉水平分为 $P_5$ ( $0.77 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )、 $P_{50}$ ( $1.43 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )和 $P_{95}$ ( $7.26 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )3个节点，结果显示，尿镉水平与端粒长度之间呈非线性



[注] 调整年龄、教育程度、家庭人均月收入、吸烟情况。图中的实线表示拟合的光滑曲线，阴影部分表示拟合的标准误差带。

[Note] Adjusted by age, education level, per capita monthly household income, and smoking status. The solid line in the figure represents the smooth curve fit, and the shaded part represents the standard error band from the fit.

图3 基于限制性立方样条模型分析高铅高镉组人群尿镉水平(A)、尿铅水平(B)与端粒长度的关系

Figure 3 Relationships of urinary cadmium (A) and urinary lead (B) with telomere length in the high-lead and high-cadmium group based on the restricted cubic spline model

#### 2.4 高铅高镉组人群端粒长度与血糖浓度的关系

高铅高镉组中不同端粒长度人群血糖浓度之间的差异未见统计学意义( $P=0.778$ )，见表3。线性回归分析结果显示，在T3( $> 2.86 \text{ Kb}$ )组中，调整年龄、教育程度、家庭人均月收入、吸烟情况后，尿镉水平与血糖浓度之间的关联有统计学意义( $P=0.005$ )，见表4。

表3 高铅高镉组不同端粒长度人群血糖浓度的比较( $n=265$ )

Table 3 Comparison of blood glucose among different telomere length levels in the high-lead and high-cadmium group ( $n=265$ )

组别 (Group)	$n$	血糖 (Blood glucose)/(mmol·L <sup>-1</sup> ) $P_{50}(P_{25}, P_{75})$
T1(<2.00 Kb)	87	5.28(4.76, 5.87)
T2(2.00~2.86 Kb)	90	5.20(4.71, 5.97)
T3(>2.86 Kb)	88	5.23(4.74, 5.90)
$\chi^2$		0.500
$P$		0.778

[注]\*：采用Kruskal-Wallis检验。

[Note]\*: By Kruskal-Wallis test.

表4 高铅高镉组不同端粒长度人群铅镉暴露与血糖浓度的线性回归分析

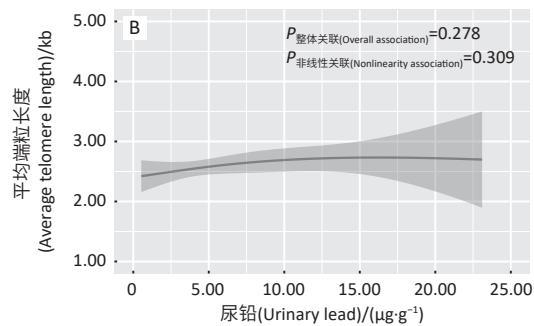
Table 4 Linear regression analysis of the relationship of lead or cadmium exposure and blood glucose among different telomere length levels in the high-lead and high-cadmium group

变量(Variable)	T1(<2.00 Kb)		T2(2.00~2.86 Kb)		T3(>2.86 Kb)	
	b	P	b	P	b	P
尿镉(Urinary cadmium)	-0.030	0.507	-0.030	0.657	0.060	<b>0.005</b>
尿铅(Urinary lead)	0.030	0.471	-0.016	0.388	0.020	0.164

[注] 调整年龄、教育程度、家庭人均月收入、吸烟情况。

[Note] Adjusted by age, education level, per capita monthly household income, and smoking status.

关联( $F=5.93, P=0.043$ )。将尿铅水平分为 $P_5$ ( $1.48 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )、 $P_{50}$ ( $5.15 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )和 $P_{95}$ ( $27.16 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )3个节点，结果显示，尿铅水平与端粒长度之间的关联未见有统计学意义( $F=1.29, P=0.278$ )，见图3。



[注] 调整年龄、教育程度、家庭人均月收入、吸烟情况。图中的实线表示拟合的光滑曲线，阴影部分表示拟合的标准误差带。

[Note] Adjusted by age, education level, per capita monthly household income, and smoking status. The solid line in the figure represents the smooth curve fit, and the shaded part represents the standard error band from the fit.

#### 2.5 高铅高镉暴露情况下端粒长度的中介效应

在调整年龄、教育程度、家庭人均月收入、吸烟情况后，结果显示，端粒长度是尿镉水平与血糖浓度关系之间的中介变量，中介效应大小为0.0192(95%CI: 0.0007~0.0563)，中介比例为15.57%(0.0192/0.1233)，见表5和表6。

表5 高铅高镉暴露情况下端粒长度在铅镉暴露与血糖关系中的中介模型检验

Table 5 Intermediary model test of telomere length on relationship between exposures to lead and cadmium and blood glucose under high-lead and high-cadmium circumstances

应变量 (Dependent variable)	自变量 (Independent variable)	b	t	P	R <sup>2</sup>	F	P
血糖 (Blood glucose)	尿镉 (Urinary cadmium)	0.1041	2.7742	<b>0.0074</b>	0.4172	10.6359	<b>0.0058</b>
端粒长度 (Telomere length)	尿镉 (Urinary cadmium)	-0.0589	-2.0471	<b>0.0452</b>	0.1586	2.1873	<b>0.0479</b>
血糖 (Blood glucose)	端粒长度 (Telomere length)	-0.4769	-1.9549	<b>0.0469</b>	0.2115	2.5484	<b>0.0296</b>
	尿镉 (Urinary cadmium)	0.1233	3.2509	<b>0.0019</b>			

[注] 调整年龄、教育程度、家庭人均月收入、吸烟情况。

[Note] Adjusted by age, education level, per capita monthly household income, and smoking status.

**表 6 高铅高镉暴露情况下端粒长度在铅镉暴露与血糖关系中的中介效应检验**

Table 6 Mediation effect test of telomere length on relationship between lead and cadmium coexposure and blood glucose under high-lead and high-cadmium circumstances

效应类别 (Class of effect)	效应值 (Effect)	Boot SE	t	P	95%CI
总效应(Total effect)	0.123 3	0.037 9	3.250 9	<b>0.001 9</b>	0.047 4~0.199 3
直接效应(Direct effect)	0.104 1	0.037 5	2.774 2	<b>0.007 4</b>	0.029 0~0.179 1
间接效应(Indirect effect)	0.019 2	0.014 7			0.000 7~0.056 3
效应占比(Effect ratio)	15.57%				

### 3 讨论

本研究通过对不同镉暴露水平研究对象的比较分析,发现高铅高镉组人群尿镉水平与血糖浓度相关,且呈非线性关联,尿镉水平与端粒长度之间呈非线性关联,且发现端粒长度可能在镉暴露与血糖浓度关系中起中介作用。

重金属污染是糖尿病发生的危险因素之一。一方面,镉暴露可以通过引起细胞毒性、增加脂质过氧化、减少胰岛素释放和胰岛素受体减少等造成血糖异常;另一方面,镉暴露还可造成胰腺  $\beta$  细胞脱颗粒,诱导其变性坏死<sup>[9~11]</sup>。在本次研究中,高铅高镉组人群的血糖浓度最高,端粒长度最短,这与 Xu 等<sup>[12]</sup>利用美国国家健康与营养调查数据进行的回顾性横断面研究中铅镉暴露与血糖浓度关系的研究结果一致。本研究并未发现研究对象 BMI、饮酒情况等之间存在统计学差异,提示这些因素与铅镉暴露水平可能不相关。本研究结果显示,高铅高镉组人群的尿镉水平与血糖浓度之间存在相关关系,空腹血糖浓度随着尿镉水平的增加而上升。Hagedoorn 等<sup>[13]</sup>关于铅、镉浓度与糖尿病肾病患病率关系的研究也发现,这两种金属可能以相互作用的方式干扰糖尿病患者的肾脏代谢作用,与血糖浓度的改变有关。铅镉暴露引起空腹血糖浓度升高的机制可能是由于铅镉暴露导致机体产生氧化应激<sup>[14~15]</sup>,而氧化应激又在糖尿病的发生和发展中起着重要作用<sup>[16]</sup>,同时,氧化应激又与胰岛素抵抗和胰岛素分泌减少相关<sup>[17]</sup>,共同作用造成血糖浓度发生改变。本研究高铅高镉组人群的尿铅水平与空腹血糖浓度之间的关系无统计学意义,这与王俊等<sup>[18]</sup>的关于糖尿病患者体内重金属铅水平的研究结果一致。尿铅和尿镉造成血糖浓度改变的机制尚不明确,仍需进一步研究。

本研究结果显示,在高铅高镉组人群中,尿镉水平与端粒长度之间可能存在剂量-反应关系。通过限制性立方样条模型分析后发现,尿镉水平与端粒长度

之间存在非线性关联,端粒长度与尿镉水平有关。Ko 等<sup>[19]</sup>的研究结果显示,有职业镉暴露的焊工端粒长度明显比行政人员短。长期暴露于镉与铅等重金属污染环境中,会干扰染色质组织并破坏维持端粒完整性的细胞核膜,或者造成机体的氧化损伤,最终造成端粒长度缩短<sup>[20~21]</sup>。

除铅镉暴露与血糖浓度有关以外,血糖升高还会造成机体氧化应激,进而可能干扰端粒的功能并导致端粒缩短<sup>[22]</sup>。Elks 等<sup>[23]</sup>的研究也发现,衰老是 2 型糖尿病的主要危险因素,而与年龄相关的疾病风险增加则与端粒长度有关,端粒或可作为衰老的生物标志物<sup>[24]</sup>。本研究将端粒长度分为较短( $< 2.00$  Kb)、中等( $2.00\sim 2.86$  Kb)和较长( $> 2.86$  Kb)三组后,虽然未发现端粒长度与空腹血糖浓度之间的相关性,但是进一步分析后发现,在端粒长度较长组中,尿镉水平与空腹血糖浓度之间可能存在剂量-反应关系。Zhao 等<sup>[25]</sup>通过一项 meta 分析发现,端粒长度的缩短与 2 型糖尿病的患病之间存在显著关联。但有关端粒长度与糖尿病或血糖浓度的关系,尚需进一步研究证实。

基于铅镉暴露、端粒长度和空腹血糖浓度三者之间的关系,本研究采用中介分析后发现,四组人群中仅高铅高镉组中端粒长度在镉暴露与血糖浓度关系中起中介作用(作用比例为 15.57%),而其他三组中并未见铅镉暴露与血糖浓度之间的关系。这可能是由于与仅仅铅或镉高暴露相比,高铅且高镉会引起更明显的氧化损伤。陈洁等<sup>[26]</sup>的研究显示,与单独铅、镉染毒组相比,铅、镉联合染毒组大鼠体内超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等活性降低,且丙二醛含量增加,铅镉暴露会导致脂质过氧化作用明显增强,显示铅镉暴露之间的协同作用。王林等<sup>[27]</sup>的研究结果也显示,与铅、镉单独染毒组相比,铅、镉联合染毒组大鼠肾功能损伤显示出毒性增强效应。

本研究的不足之处:①本次研究采用横断面调查,只能作为病因假设,为镉暴露、端粒长度改变与血糖浓度改变之间的关系提供假设依据,并不能证明三者的因果关系,仍需进行进一步的队列研究以明确三者间的因果关联。②本研究选取的研究对象来源于华北某市,铅镉暴露水平属于低剂量水平的暴露,与高水平的暴露产生的效应可能不同。但本研究仍发现了铅镉暴露与血糖浓度之间的关系。③选择研究对象时仅排除了继发性糖尿病患者而未排除原发性糖尿病等会影响血糖及端粒长度的慢性疾病,且未考虑研究对象服用降糖药及膳食因素对空腹血糖浓度的影响,应

在后续的研究中进一步完善。④由于受尿流率及昼夜节律的影响, 尿镉的排泄在每一天及各时段都不同<sup>[28]</sup>, 所以一次尿镉水平的检测并不能准确反映身体负担<sup>[29]</sup>。本次研究尽可能使用晨尿进行检测, 尽可能保证样品的可用性。

综上, 本研究显示高铅高镉组人群尿镉水平与血糖浓度及端粒长度之间密切相关, 且端粒长度在二者关系中可能起中介作用。研究结果为重金属污染与空腹血糖之间关系的可能机制提供了思路。

## 参考文献

- [1] LI XT, YU PF, GAO Y, et al. Association between plasma metal levels and diabetes risk: a case-control study in China[J]. *Biomed Environ Sci*, 2017, 30(7): 482-491.
- [2] VERZOLA D, GANDOLFO MT, GAETANI G, et al. Accelerated senescence in the kidneys of patients with type 2 diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(5): F1563-F1573.
- [3] TENTOLOURIS N, NZIETCHUENG R, CATTAN V, et al. White blood cells telomere length is shorter in males with type 2 diabetes and microalbuminuria[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(11): 2909-2915.
- [4] SAMPSON MJ, HUGHES DA. Chromosomal telomere attrition as a mechanism for the increased risk of epithelial cancers and senescent phenotypes in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(8): 1726-1731.
- [5] BROBERG K, BJÖRK J, PAULSSON K, et al. Constitutional short telomeres are strong genetic susceptibility markers for bladder cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(7): 1263-1271.
- [6] WRIGHT WE, SHAY JW. Telomere biology in aging and cancer[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(S9): S292-S294.
- [7] ERCAL N, GURER-ORHAN H, AYKIN-BURNS N. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage[J]. *Curr Top Med Chem*, 2001, 1(6): 529-539.
- [8] 雷立健, 康辉, 郭建勇, 等. 环境镉暴露致肾功能损伤: TGF-β1/Smad3及其相关微小RNA的作用[J]. 环境与职业医学, 2019, 36(6): 511-518.  
LEI LJ, KANG H, GUO JY, et al. Renal impairment induced by environmental cadmium exposure: role of TGF-β1/Smad3 and related microRNAs[J]. *J Environ Occup Med*, 2019, 36(6): 511-518.
- [9] KURATA Y, KATSUTA O, DOI T, et al. Chronic cadmium treatment induces islet B cell injury in ovariectomized cynomolgus monkeys[J]. *Jpn J Vet Res*, 2003, 50(4): 175-183.
- [10] DEMIR H, KANTER M, COSKUN O, et al. Effect of black cumin (*Nigella sativa*) on heart rate, some hematological values, and pancreatic β-cell damage in cadmium-treated rats[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2006, 110(2): 151-162.
- [11] HAN JC, PARK SY, HAH BG, et al. Cadmium induces impaired glucose tolerance in rat by down-regulating GLUT4 expression in adipocytes[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2003, 413(2): 213-220.
- [12] XU H, MAO Y, XU B, et al. Low-level environmental lead and cadmium exposures and dyslipidemia in adults: Findings from the NHANES 2005-2016[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2021, 63: 126651.
- [13] HAGEDOORN IJ M, GANT CM, HUIZEN SV, et al. Lifestyle-related exposure to cadmium and lead is associated with diabetic kidney disease[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2432.
- [14] LIU X, CHEN Q, ALI N, et al. Single and joint oxidative stress-related toxicity of sediment-associated cadmium and lead on *Bellamya aeruginosa*[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26(24): 24695-24706.
- [15] CUYPERS A, PLUSQUIN M, REMANS T, et al. Cadmium stress: an oxidative challenge[J]. *BioMetals*, 2010, 23(5): 927-940.
- [16] OGUNTIBEJU O O. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links[J]. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2019, 11(3): 45-63.
- [17] EVANS JL, GOLDFINE ID, MADDUX BA, et al. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β-cell dysfunction? [J]. *Diabetes*, 2003, 52(1): 1-8.
- [18] 王俊, 谢尉, 谭洪兴, 等. 糖尿病患者尿液中13种微量元素含量及其与血糖的相关性[J]. *中国热带医学*, 2015, 15(2): 193-196.  
WANG J, XIE W, TAN HX, et al. Determination of 13 trace elements concentration in urine of diabetic patient and its relation with plasma glucose [J]. *China Trop Med*, 2015, 15(2): 193-196.
- [19] KO JL, CHENG YJ, LIU GC, et al. The association of occupational metals exposure and oxidative damage, telomere shortening in fitness equipments manufacturing workers[J]. *Ind Health*, 2017, 55(4): 345-353.
- [20] HUANG J, OKUKA M, LU W, et al. Telomere shortening and DNA damage of embryonic stem cells induced by cigarette smoke[J]. *Reprod Toxicol*, 2013, 35: 89-95.
- [21] SATARUG S, VESEY DA, GOBE GC. Kidney cadmium toxicity, diabetes and high blood pressure: the perfect storm[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2017, 241(1): 65-87.
- [22] SERRA V, GRUNE T, SITTE N, et al. Telomere length as a marker of oxidative stress in primary human fibroblast cultures[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 908(1): 327-330.
- [23] ELKS CE, SCOTT RA. The long and short of telomere length and diabetes[J]. *Diabetes*, 2014, 63(1): 65-67.
- [24] VON ZGLINICKI T, MARTIN-RUIZ CM. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases[J]. *Curr Mol Med*, 2005, 5(2): 197-203.
- [25] ZHAO J, MIAO K, WANG H, et al. Association between telomere length and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79993.
- [26] 陈洁, 赵世文, 杨金龙, 等. 亚慢性铅与镉单独或联合暴露致大鼠氧化损伤作用及α-硫辛酸的保护效应[J]. *中国兽医科学*, 2018, 48(6): 790-796.  
CHEN J, ZHAO SW, YANG JL, et al. Oxidative damage of sub-chronic exposure to lead and/or cadmium in rats and the protection of α-lipoic acid[J]. *Chin Vet Sci*, 2018, 48(6): 790-796.
- [27] 王林, 陈大伟, 曹瑾, 等. 铅镉联合暴露对大鼠肾脏功能损伤的研究[J]. *毒理学杂志*, 2008, 22(5): 345-348.  
WANG L, CHEN DW, CAO J, et al. Effects of combined exposure to lead and cadmium on nephrotoxicity in rats[J]. *J Toxicol*, 2008, 22(5): 345-348.
- [28] AKERSTROM M, BARREGARD L, LUNDH T, et al. Variability of urinary cadmium excretion in spot urine samples, first morning voids, and 24 h urine in a healthy non-smoking population: Implications for study design[J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2014, 24(2): 171-179.
- [29] AKERSTROM M, SALLSTEN G, LUNDH T, et al. Associations between urinary excretion of cadmium and proteins in a nonsmoking population: renal toxicity or normal physiology? [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(2): 187-191.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)