

# 美国成年人血汞和肝功能的关联：2015~2016年 NHANES横断面研究

黄 玥, 高洁莹\*

重庆医科大学公共卫生学院, 重庆

收稿日期: 2024年3月1日; 录用日期: 2024年3月25日; 发布日期: 2024年4月3日

## 摘 要

目的: 研究2015年~2016年美国成年人血液中总汞含量与肝功能之间的关系。方法: NHANES公用数据库下载人口学资料、饮食资料、调查问卷和实验室资料, 从中选取美国1638名20岁及以上的成年人作为研究对象, 采用卡方检验和t检验进行统计分析, 对人口统计学和生活方式因素进行多变量线性回归分析, 以分析血汞浓度升高时肝功能指标的变化。结果: 血液总汞为 $1.3771 \pm 2.05657 \mu\text{g/L}$ , 性别影响血汞和肝功能指标( $p < 0.01$ )。BMI < 24的人群血汞浓度最高。血汞与肝功能指标中的ALT、ALT/AST有着显著正相关( $p < 0.001$ ), 与ALP存在显著负相关( $p < 0.001$ )。女性和超重肥胖人群的血汞与多种肝功能指标存在显著相关性。糖尿病对于血汞和肝功能影响程度小。结论: 血清汞浓度与肝功能指标存在相关性, 但这一结果因性别、肥胖而异。

## 关键词

血汞, 肝功能, 横断面研究

# Association of Blood Mercury and Liver Function in US Adults: A 2015~2016 NHANES Cross-Sectional Study

Yue Huang, Jieying Gao\*

College of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 1<sup>st</sup>, 2024; accepted: Mar. 25<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 3<sup>rd</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** To investigate the relationship between total mercury content in blood and liver func-

\*通讯作者。

文章引用: 黄玥, 高洁莹. 美国成年人血汞和肝功能的关联: 2015~2016年 NHANES 横断面研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 59-68. DOI: 10.12677/acm.2024.144988

tion in American adults from 2015 to 2016. Method: Demographic, diet, questionnaire and laboratory data from the NHANES public database were selected from 1638 adults aged 20 years and older in the United States as research objects. Chi-square test and t-test were used for statistical analysis, and multivariate linear regression analysis was performed for demographic and lifestyle factors to analyze the changes of liver function indexes when blood mercury concentration increased. Results: Blood mercury was  $1.3771 \pm 2.05657 \mu\text{g/L}$ , and gender affected blood mercury and liver function indexes ( $p < 0.01$ ). People with a BMI  $< 24$  have the highest blood mercury concentration. Serum mercury was positively correlated with ALT, ALT/AST in liver function ( $p < 0.001$ ), and negatively correlated with ALP ( $p < 0.001$ ). There was significant correlation between blood mercury and various liver function indexes in women and overweight and obese people. Diabetes has little effect on blood mercury and liver function. Conclusion: There is a correlation between serum mercury concentration and liver function index, but this result varies according to gender and obesity.

## Keywords

Blood Mercury, Liver Function, Cross-Sectional Study

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

汞无处不在, 绝大多数人都是长期接触低浓度的汞, 比如食用甲基汞含量高的鱼和贝类、中药朱砂, 用汞合金补牙, 皮肤接触农药和含汞的化妆产品等。汞蓄积在体内会使神经系统异常, 引起震颤[1], 癫痫、抽搐、焦虑抑郁、记忆力减退等, 也会影响肝[2]、肾、心血管[3]系统和生殖系统[4]。

肝脏是人体最大的内脏器官, 是体内各种营养物质合成代谢的场所, 并且在分泌胆汁、排泄、解毒、免疫防御等方面发挥重要作用[5]。常见的肝脏疾病包括肝硬化、病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病和肝癌等, 全球每年因肝病死亡人数超过 200 万人, 占全球所有死亡人数的 4% [6]。目前临床上常用血清生物化学指标评价肝功能[7], 包括冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酸氨基转移酶(ALT)、AST/ALT、碱性磷酸酶(ALP)、 $\gamma$  谷氨酰转移酶(GGT)等, 判断或了解肝损伤程度[5], 肝功能检查有助于通过早期发现肝病来预防疾病进展。

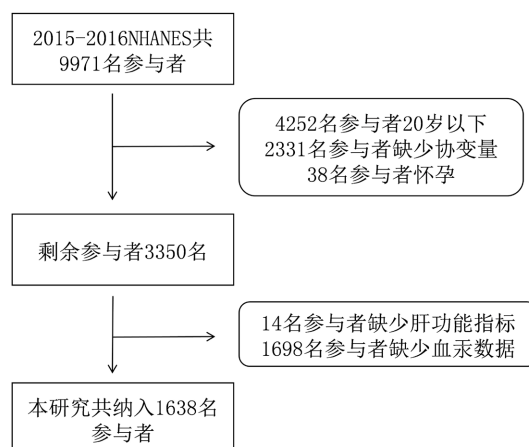
一些动物实验证明汞暴露会对小鼠的大脑、肝脏、肾脏产生毒性, 并伴随着 AST、ALT 的升高, 短期暴露汞体内的 ALP 浓度升高, 超过一个月后 ALP 浓度下降[8]。给大鼠灌胃含汞化合物一个月, 指示肝损伤的 ALP 和 AST 显著增加[9]。但是 Poursafa 等[10]。表明, AST、ALT 不会随着血汞水平四分位数的增加而显著增加。在一项对生活在甲基汞污染地区的人群进行肝病风险分析的横断面研究中, 发现肝病患病率与甲基汞污染程度没有显著差异[11]。对于汞与肝功能之间的关系还存在着一些争议, 因此, 本研究分析了 2015~2016 年美国成年人血液总汞含量与肝功能指标的关系, 了解汞暴露对人体肝功能的影响, 重视汞暴露对人群健康的危害。

## 2. 方法

### 2.1. 研究人群

所有数据库都可以从 NHANES 网站(<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/Default.aspx>)获得, 该网站是美

国营养和健康状况的全国代表性调查。本次分析了 2015~2016 年的数据, 共有 9971 名受试者被纳入, 排除了没有血汞和肝功能指标的参与者, 年龄在 20 岁以下或缺失贫困率、BMI、EPA 和 DHA 摄入情况、血清可替宁的参与者排除, 缺失饮酒和糖尿病资料以及怀孕的参与者也排除在外。最终研究人群为 1638 人, 参与者筛选过程的流程图见图 1。



**Figure 1.** Flowchart of the participant selection process  
**图 1.** 参与者筛选过程的流程图

## 2.2. 血汞的测量

将收集到的血液储存在 $-20^{\circ}\text{C}$ 条件下, 并送往实验室分析, 使用电感耦合等离子体动态反应质谱(ICP-DRC-MS)测量总汞的含量, 详情可参考美国疾病控制与预防中心的实验室手册。总汞检测下限(LLOD)为 $0.28\ \mu\text{g/L}$ , 对于结果低于LLOD的分析物, 使用插补填充值, 计算方法为LLOD除以2的平方根(LLOD/sqrt [2])。

## 2.3. 肝功能检测

肝脏富含天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酸氨基转移酶(ALT), 当肝细胞坏死或肝细胞膜损伤时, 这两种酶的血清水平升高[12], 其中ALT对肝细胞肝损伤和肝病更具特异性[13], AST是全因死亡率和肝脏相关死亡率的重要预测因子[14]。AST/ALT用于急慢性肝病的鉴别诊断。肝脏是合成白蛋白(ALB)的唯一地方, 当肝功能受损时, 血清白蛋白(ALB)水平降低, 也常用于评价营养状况。碱性磷酸酶(ALP)可用于肝脏、骨骼和甲状旁腺疾病的诊断, ALP和 $\gamma$ 谷氨酰转氨酶(GGT)是胆汁淤积的标志物。肝脏具有胆红素代谢的摄取、结合和排泄功能, 肝脏的功能紊乱可导致总胆红素(TBIL)升高[15]。

在移动检查中心收集的血液样本经冷藏后运至中心实验室, 使用Beckman UniCel<sup>®</sup> DxH 800临床系统分析血清肝功能指标。ALT、ALP、AST、GGT的检测限均为 $5\ \text{U/L}$ , 白蛋白ALB检测线为 $1\ \text{g/dL}$ , 总胆红素TBIL为 $0.1\ \text{mg/dL}$ 。

## 2.4. 潜在的混杂因素

我们认为以下指标是确定血清总汞浓度与肝功能指标关联的潜在混杂因素, 包括年龄、性别、种族、教育水平、婚姻情况、收入与贫困比(PIR)、体重指数(BMI)、DHA和EPA摄入情况、吸烟状况、饮酒情况和是否患有糖尿病。

BMI的计算方法是将体重(kg)除以身高的平方, 并分为体重不足( $<18.5$ )、正常( $18.5\sim 24$ )、超重( $24\sim 28$ )

和肥胖(>28)四个类别。人体内的汞含量与摄入海鲜有关[16], 遂将  $\Omega$ -3 系列不饱和脂肪酸中的二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)纳入进来,EPA 和 DHA 摄入情况则是通过两天膳食摄入量计算而来。吸烟状况通过血清可替宁的浓度分为“非吸烟者”和“吸烟者”。对于回答“一年至少喝过 12 杯酒”为“是”的归为“饮酒者”,“否”的归为“不饮酒者”。对于回答“医生告知有糖尿病?”为“是”的归为“糖尿病患者”,“否”的归为“非糖尿病患者”。

## 2.5. 统计分析

确定了研究对象的一般特征, 连续变量用均数  $\pm$  标准差( $X \pm SD$ )表示, 分类变量以数量(百分比)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 t 检验。根据研究对象的特征, 显示了肝功能指标和血汞的中位数和 IQR 值。由于总汞和肝功能指标均成偏态分布, 因此使用自然对数进行转换以提高数据的正态性。进行了线性回归分析, 以研究血汞与肝功能指标之间的相关性。在回归分析中, 进行了以下两项分析: 不校正混杂因素的简单线性回归和多变量线性回归, 并根据性别和糖尿病、BMI 进行分层。线性回归分析的结果用  $\beta$  系数表示。本研究中使用的所有统计分析均使用 SPSS25 版本。 $p < 0.05$  被认为具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 研究对象的基本情况

研究对象年龄的平均值  $\pm$  标准差(SD)为  $50.45 \pm 17.4$  岁; 男性的平均年龄为  $51.11 \pm 7.55$  岁, 而女性的平均年龄为  $49.8 \pm 17.24$  岁。其中非西班牙裔白人的参与者所占比例最高, 男女种族之间有差异。学历在高中以上的较多, 近一半人数已婚, 男女婚姻状况差异明显, 收入和贫困比处于中等的人数最多, 超一半人数肥胖, 男性超重较女性人数多, 女性肥胖人数较男性多, EPA 和 DHA 的摄入量为  $0.0945 \pm 0.0681$  gm/天和  $0.0448 \pm 0.0801$  gm/天, 男女摄入 EPA 差异明显, 男性摄入较多。饮酒和不吸烟的人占大多数, 男性吸烟和饮酒人数更多。本样本中, 总糖尿病患者占 17%, 其中男性人多较女性多。血液总汞为  $1.3771 \pm 2.05657$   $\mu\text{g/L}$ , 性别影响血汞和肝功能( $p < 0.01$ )。表 1 显示了研究对象的一般特征。

**Table 1.** General characteristics of participants

**表 1.** 被调查者的一般特征

变量	总	男	女	p 值	
N	1638	815	823		
年龄	$50.45 \pm 17.4$	$51.1 \pm 17.55$	$49.8 \pm 17.24$	0.13	
种族	墨西哥裔美国人	260 (15.9)	111 (13.6)	149 (18.1)	0.039*
	其他西班牙裔	221 (13.5)	103 (12.6)	118 (14.3)	
	非西班牙裔白人	632 (38.6)	336 (41.2)	296 (36)	
	非西班牙裔黑人	320 (19.5)	156 (19.1)	164 (19.9)	
	其他种族	205 (12.5)	109 (13.4)	96 (11.7)	
教育水平	9 年级以下	153 (9.3)	72 (8.8)	81 (9.8)	0.091
	9~11 年级	161 (9.8)	78 (9.6)	83 (10.1)	
	高中毕业生/GED 或同等学历	384 (23.4)	208 (25.5)	176 (21.4)	
	一些大学或 AA 学位	484 (29.5)	220 (27)	264 (32.1)	
	大学毕业或以上	456 (27.8)	237 (29.1)	219 (26.6)	

续表

婚姻状况	已婚	848 (51.8)	470 (57.7)	378 (45.9)	<0.001***
	寡妇/鳏夫	108 (6.6)	30 (3.7)	78 (9.5)	
	离异	177 (10.8)	71 (8.7)	106 (12.9)	
	分居	43 (2.6)	17 (2.1)	26 (3.2)	
	未婚	297 (18.1)	142 (17.4)	155 (18.8)	
	未分居	165 (10.1)	85 (10.4)	80 (9.7)	
收入和贫困比	<1	335 (20.5)	152 (18.7)	183 (22.2)	0.186
	1~4	904 (55.2)	457 (56.1)	447 (54.3)	
	4+	399 (24.4)	206 (25.3)	193 (23.5)	
BMI	体重不足	23 (1.4)	9 (1.1)	14 (1.7)	<0.001***
	正常	292 (17.8)	136 (16.7)	156 (19)	
	超重	421 (25.7)	245 (30.1)	176 (21.4)	
	肥胖	902 (55.1)	425 (52.1)	477 (58)	
EPA 摄入量(gm/天)		0.0945 ± 0.0681	0.1079 ± 0.0747	0.0812 ± 0.0580	<0.001***
	DHA 摄入量(gm/天)	0.0448 ± 0.0801	0.0482 ± 0.0800	0.0414 ± 0.0802	0.88
吸烟状况	吸烟	357 (21.8)	221 (27.1)	136 (16.5)	<0.001***
	不吸烟	1281 (78.2)	594 (72.9)	687 (83.5)	
饮酒	饮酒	1174 (71.7)	669 (82.1)	505 (61.4)	<0.001***
	不饮酒	464 (28.3)	146 (17.9)	318 (38.6)	
糖尿病患病情况	糖尿病患者	279 (17)	166 (20.4)	113 (13.7)	<0.001***
	非糖尿病患者	1359 (83)	649 (79.6)	710 (86.3)	
	血液总汞( $\mu\text{g/L}$ )	1.3771 ± 2.05657	1.5378 ± 2.38848	1.2181 ± 1.65005	0.002**
	天冬氨酸氨基转移酶(AST) (U/L)	25.89 ± 23.225	27.53 ± 14.036	24.26 ± 29.559	0.004**
	谷氨酸氨基转移酶(ALT) (U/L)	24.96 ± 16.659	28.49 ± 17.635	21.46 ± 14.833	<0.001***
	ALT/AST	0.9619 ± 0.30088	1.026 ± 0.329	0.8984 ± 0.25493	<0.001***
	$\gamma$ 谷氨酰转移酶(GGT) (U/L)	27.27 ± 34.134	29.54 ± 24.757	25.04 ± 41.272	0.008**
	碱性磷酸酶(ALP) (IU/L)	69.15 ± 23.161	67.61 ± 19.105	70.68 ± 26.499	0.007**
	总胆红素(TBIL) (mg/dL)	0.5485 ± 0.27622	0.6202 ± 0.28523	0.4775 ± 0.24749	<0.001
	白蛋白(ALB) (g/L)	43.24 ± 3.338	44.08 ± 3.337	42.42 ± 3.129	<0.001

数据为 n (%)或平均值  $\pm$  SD, EPA: 二十碳五烯酸, DHA: 二十二碳六烯酸,  $p$  值是基于设计的  $t$  检验或  $\chi^2$  检验, \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ 。

### 3.2. 血汞与肝功能指标浓度中位数

表 2 显示了汞的血液浓度和七种肝功能指标的中位数和 IQR 测量结果, 按性别、糖尿病患病情况、BMI 分类。总人群血汞浓度中位数为 0.73  $\mu\text{g/L}$ , AST、ALT、ALT/AST、GGT、ALP、TBIL、ALB 的血液浓度中位数分别是 23 U/L、21 U/L、0.9091、19.5 U/L、66 IU/L、0.5 mg/dL、43 g/L。除了 ALP, 男性中位数都高于女性, 男性和女性的血汞和肝功能指标有显著的差异( $p < 0.01$ )。是否患有糖尿病影响白蛋

白、ALP、GGT ( $p < 0.01$ ), 糖尿病患者的 GGT 和 ALP 的中位数均高于对照。因为肝功能与肥胖关系密切, 因此将 BMI 以 24 为分界线, BMI  $\geq 24$  为超重和肥胖组。正常和体重不足组血汞含量高于肥胖和超重组 ( $p < 0.01$ ), 远大于总人群总汞的中位数。超重和肥胖组的 ALT、ALT/AST、GGT、ALP 均显著高于正常组 ( $p < 0.01$ ), 但 TBIL、ALB 显著低于正常组 ( $p < 0.001$ )。饮酒和吸烟状况对于汞和肝功能指标影响较小, 饮酒只对 ALB 产生影响 ( $p < 0.001$ ), 吸烟对 GGT、ALP、TBIL、ALB 产生影响 ( $p < 0.05$ )。

**Table 2.** Median (IQR) values for serum mercury concentration and measures of liver function in the study population  
**表 2.** 研究人群中血清汞浓度和肝功能指标的中位数(IQR)值

变量	血液总汞 ( $\mu\text{g/L}$ )	天冬氨酸氨基 转移酶 (AST) (U/L)	谷氨酸氨基转 移酶 (ALT) (U/L)	ALT/AST	$\gamma$ 谷氨酰 转移酶 (GGT) (U/L)	碱性磷酸酶 (ALP) (IU/L)	总胆红素 (TBIL) (mg/dL)	白蛋白 (ALB) (g/L)	
总	0.73 (0.42, 1.41)	23 (20, 28)	21 (16, 28)	0.9091 (0.7586, 1.1053)	19.5 (14, 29)	66 (54, 80)	0.5 (0.4, 0.7)	43 (41, 46)	
性别	男	0.76 (0.42, 1.48)	25 (21, 29)	25 (19, 32)	0.9697 (0.8, 1.1905)	23 (16, 34)	65 (54, 79)	0.6 (0.4, 0.8)	44 (42, 46)
	女	0.72 (0.42, 1.32)	22 (19, 26)	18 (15, 23)	0.8571 (0.7273, 1)	17 (13, 25)	67 (54, 82)	0.4 (0.3, 0.6)	42 (40, 45)
$p$ 值	0.002**	<0.004**	<0.001***	<0.001***	<0.008**	0.007**	<0.001***	<0.001***	
糖尿病患病	糖尿病	0.7 (0.41, 1.28)	23 (19, 28)	22 (17, 30)	0.9474 (0.8056, 1.1739)	23 (16, 35)	69 (56, 88)	0.5 (0.4, 0.7)	43 (40, 44)
	非糖尿病	0.74 (0.42, 1.42)	23 (20, 27)	21 (16, 28)	0.8947 (0.75, 1.087)	19 (14, 28)	65 (54, 79)	0.5 (0.4, 0.7)	44 (41, 46)
$p$ 值	0.313	0.293	0.098	0.084	0.002**	<0.001***	0.837	<0.001***	
BMI 值	BMI < 24	0.89 (0.43, 1.69)	23 (19, 27)	18 (14, 25)	0.8125 (0.68, 1)	16 (13, 22)	60 (49, 73)	0.6 (0.4, 0.8)	45 (42, 46)
	BMI $\geq 24$	0.71 (0.41, 1.33)	23 (20, 28)	21 (17, 29)	0.9286 (0.7826, 1.1333)	21 (15, 31)	68 (56, 81)	0.5 (0.4, 0.7)	43 (41, 45)
$p$ 值	0.001**	0.664	<0.001***	<0.001***	0.003**	<0.001***	<0.001***	<0.001***	
饮酒状况	饮酒者	0.755 (0.43, 1.47)	23 (20, 28)	21 (16, 28.25)	0.913 (0.7647, 1.1111)	20 (15, 29)	65 (54, 79)	0.5 (0.4, 0.7)	44 (41, 46)
	非饮酒者	0.68 (0.38, 1.31)	23 (19.25, 27)	20 (16, 26)	0.8889 (0.7333, 1.0899)	18.5 (13.25, 27)	68 (55, 83.75)	0.5 (0.3, 0.7)	43 (41, 45)
$p$ 值	0.39	0.329	0.326	0.052	0.071	0.104	0.438	<0.001***	
吸烟状况	吸烟	0.77 (0.45, 1.47)	23 (20, 28)	21 (16, 28)	0.9091 (0.76, 1.1044)	19 (14, 28)	66 (53, 79.5)	0.5 (0.4, 0.7)	43 (41, 46)
	不吸烟	0.59 (0.36, 1.215)	22 (19, 27.5)	21 (16, 27)	0.9 (0.7524, 1.1111)	22 (16, 34)	67 (56, 84)	0.5 (0.3, 0.6)	44 (41, 46)
$p$ 值	0.088	0.617	0.426	0.838	0.038*	0.030*	0.008**	0.547	

\* $p$  值是基于设计的  $t$  检验, \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$ 。

### 3.3. 血汞与肝功能指标的关系

线性回归结果如表 3, 简单线性回归表明血汞和 ALT、ALB 存在显著的正相关 ( $p < 0.001$ ), 与 ALP 呈显著的负相关 ( $p < 0.001$ )。在对所有混杂因素调整后, 血汞与 ALT、ALT/AST、ALP、AST、GGT 存在正相关 ( $p < 0.01$ ), 与 ALP 依旧呈显著负相关 ( $p < 0.001$ )。

对性别进行分层分析, 女性的血汞和除 GGT 外的肝功能指标都有相关性, 而男性仅与 ALP 呈显著负相关 ( $p < 0.001$ )。在对除性别外的混杂因素进行调整后, 男性与 AST、ALT、ALT/AST 呈正相关 ( $p < 0.05$ ), 女性与 ALT、ALT/AST 存在非常显著的正相关 ( $p < 0.001$ ), 与男性相比, 女性对 ALT、ALT/AST 的影响更大, ALP 与男性女性都成负相关 ( $p < 0.01$ )。对糖尿病进行分层分析, 排除其他混杂因素后的糖尿病患者仅与 ALT/AST 存在统计学差异 ( $p < 0.05$ ), 未患糖尿病的人群的血汞值与大多数肝功能指标有显著相关性。对 BMI 进行分层分析后, 发现超重和肥胖组的血汞值与多数肝功能指标存在统计差异, 其中 ALT、



ALT/AST、ALP 最为明显( $p < 0.001$ )。将性别、糖尿病、BMI 分层分析的  $\beta$  系数及 95% CI 以图 2 的形式展示, 能够更方便清晰分析差异。

**Table 3.** Results of linear regression analysis of the change in the  $\beta$  coefficient of the natural logarithm conversion concentration for each liver function marker stratified by sex, diabetes, and BMI based on the increase in the natural logarithm conversion concentration of blood mercury in the entire study population

**表 3.** 根据整个研究人群中血汞的自然对数转换浓度的增加, 按照性别、糖尿病患者和 BMI 分层, 每个肝功能标志物的自然对数转换浓度的  $\beta$  系数变化的线性回归分析结果

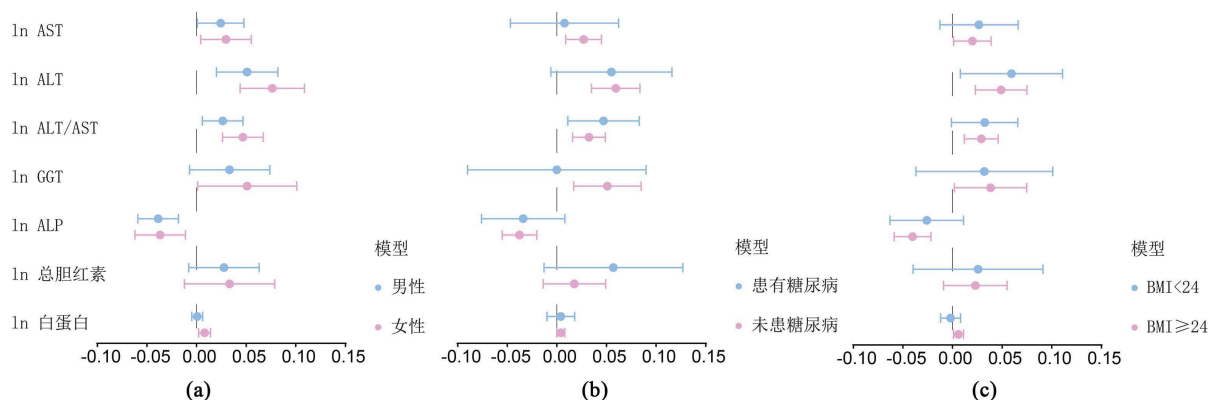
	总		男		女		糖尿病		BMI	
	原始	模型 <sup>a</sup>	原始	模型 <sup>b</sup>	原始	模型 <sup>b</sup>	糖尿病 <sup>c</sup>	非糖尿病 <sup>c</sup>	BM < 24 <sup>d</sup>	BMI ≥ 24 <sup>d</sup>
In AST	0.022 (0.005, 0.038)**	0.026 (0.008, 0.043)**	0.013 (-0.009, 0.035)	0.024 (0.001, 0.048)*	0.024 (0, 0.047)*	0.03 (0.004, 0.055)*	0.008 (-0.047, 0.062)	0.027 (0.009, 0.045)**	0.027 (-0.013, 0.066)	0.02 (0.001, 0.039)*
In ALT	<b>0.041</b> <b>(0.018,</b> <b>0.064)***</b>	<b>0.06</b> <b>(0.038,</b> <b>0.083)***</b>	0.024 (-0.007, 0.055)	<b>0.051</b> <b>(0.02,</b> <b>0.082)***</b>	0.047 (0.016, 0.078)**	<b>0.076</b> <b>(0.044,</b> <b>0.109)***</b>	0.055 (-0.006, 0.116)	<b>0.059</b> <b>(0.035,</b> <b>0.084)***</b>	0.059 (0.008, 0.111)*	<b>0.049</b> <b>(0.023,</b> <b>0.075)***</b>
In ALT/AST	0.019 (0.004, 0.034)*	<b>0.035</b> <b>(0.02,</b> <b>0.049)***</b>	0.011 (-0.01, 0.032)	0.026 (0.006, 0.047)*	0.023 (0.002, 0.044)*	<b>0.047</b> <b>(0.026,</b> <b>0.067)***</b>	0.047 (0.011, 0.083)*	<b>0.032</b> <b>(0.016,</b> <b>0.049)***</b>	0.032 (-0.001, 0.066)	<b>0.029</b> <b>(0.012,</b> <b>0.046)***</b>
In GGT	0.026 (-0.005, 0.057)	0.046 (0.014, 0.078)**	0.011 (-0.028, 0.051)	0.033 (-0.007, 0.074)	0.03 (-0.018, 0.077)	0.051 (0.001, 0.101)*	0 (-0.09, 0.09)	0.051 (0.017, 0.085)**	0.032 (-0.037, 0.101)	0.038 (0.002, 0.075)*
In ALP	<b>-0.053</b> <b>(-0.068,</b> <b>-0.038)***</b>	<b>-0.037</b> <b>(-0.053,</b> <b>0.021)***</b>	<b>-0.046</b> <b>(-0.065,</b> <b>-0.027)***</b>	<b>-0.039</b> <b>(-0.059,</b> <b>0.018)***</b>	<b>-0.06</b> <b>(-0.085,</b> <b>0.036)***</b>	-0.037 (-0.062, -0.011)**	-0.034 (-0.076, 0.008)	<b>-0.038</b> <b>(-0.055,</b> <b>0.02)***</b>	-0.026 (-0.063, 0.011)	<b>-0.04</b> <b>(-0.059,</b> <b>0.022)***</b>
In TBIL	0.041 (0.013, 0.068)**	0.026 (-0.003, 0.054)	0.024 (-0.009, 0.057)	0.028 (-0.008, 0.063)	0.046 (0.004, 0.089)*	0.033 (-0.012, 0.079)	0.057 (-0.013, 0.127)	0.018 (-0.014, 0.049)	0.026 (-0.04, 0.091)	0.023 (-0.009, 0.055)
In ALB	<b>0.007</b> <b>(0.003,</b> <b>0.011)***</b>	0.004 (0, 0.008)	0.002 (-0.004, 0.007)	0.001 (-0.005, 0.006)	<b>0.011</b> <b>(0.006,</b> <b>0.017)***</b>	0.008 (0.002, 0.014)**	0.004 (-0.01, 0.018)	0.004 (0, 0.008)*	-0.002 (-0.012, 0.008)	0.006 (0.001, 0.011)*

值以数字(95% CI)表示。a: 根据性别、BMI、糖尿病、年龄、种族、教育水平、婚姻状况、收入与贫困比、EPA 和 DHA 摄入量、吸烟状况和饮酒状况进行调整。b: 根据 BMI、糖尿病、年龄、种族、教育水平、婚姻状况、收入与贫困比、EPA 和 DHA 摄入量、吸烟状况和饮酒状况进行调整。c: 根据性别、BMI、年龄、种族、教育水平、婚姻状况、收入与贫困比、EPA 和 DHA 摄入量、吸烟状况和饮酒状况进行调整。d: 根据性别、糖尿病、年龄、种族、教育水平、婚姻状况、收入与贫困比、EPA 和 DHA 摄入量、吸烟状况和饮酒状况进行调整。\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ 。

#### 4. 讨论

当下研究最多的是混合金属物对于肝的影响, 而对于单个金属汞对肝的研究较少, 虽然人们日常接触汞的剂量非常低, 但通过体内蓄积, 会对人体器官造成重大危害, 肝是重要的解毒器官, 因此很有必要研究汞对肝的影响以及肝功能指标变化, 重视汞的危害, 对于职业性接触汞应加强防护, 减少受汞污染的食品的摄入, 预防汞对人体产生重大危害。

我们发现, 性别对血汞和肝功能指标有差异, 男性比女性浓度更高, 糖尿病对血汞浓度没有影响, 体内只有 GGT、ALP、白蛋白有差异。肥胖和超重人群的血汞值低, 而 BMI < 24 的人群血汞值非常高, 肥胖和超重对肝功能指标影响大。血汞与肝功能指标有着显著的关联, 血汞浓度与 ALP 存在显著负相关, 与 ALT、ALT/AST、ALP、AST、GGT 存在显著正相关。女性和超重肥胖人群的血汞与多种肝功能指标



**Figure 2.** Stratified by (a) sex, (b) diabetes, and (c) BMI based on changes in  $\beta$  coefficients of mercury and each liver enzyme obtained using multivariate linear regression

**图 2.** 根据使用多变量线性回归获得的汞和每种肝酶的  $\beta$  系数变化, 按(a) 性别、(b) 糖尿病和(c) BMI 分层

存在显著相关性。此外, 大多数  $\beta$  系数值在女性中高于男性。

目前的研究结果也支持了以前的一些流行病学研究。本研究发现男性血汞和肝功能指标存在显著差异, 且男性高于女性, 在对贵州非职业性接触汞的人群中分析男性血汞浓度大于女性( $p < 0.05$ ) [17], 对广西人群进行前瞻性队列研究时, 发现性别显著影响肝功能异常率、ALT、AST、TBIL ( $p < 0.001$ ) [18]。普通人群中男性的 AST、ALT 这两种酶的表达量高于女性, 与本研究结果一致。有研究发现 2 型糖尿病患者的肝功能指标与正常人存在差异[19], 因此本次研究也将糖尿病纳入进来, 但糖尿病与血汞和肝功能指标影响甚小, 与 Moon [20]等研究结果一致, 成年人的汞暴露与肥胖、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)风险增加有关, 与糖尿病无关。Lee [21]等人观察到老年人的血汞浓度与肝酶水平之间存在显著关系, 包括天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT) ( $p < 0.05$ )。Chung [22]等使用了韩国环境健康调查, 发现随着血汞水平的增加, 肝酶和汞引起的肝毒性增加。汞引起的肝酶升高在低汞浓度范围内更为明显。Nguyen [23]等在对化学混合物对肝功能生物标志物和非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)指数影响的研究时, 发现血液或尿液汞水平是与 AST、ALT、GGT 和 NAFLD 指数相关的重要因素。本研究发现汞与 ALP 呈负相关, 与动物实验结果一致[8]。

Lin [24]等人对 2003~2008 年的 NHANES 进行分析, 以 AST、ALT、GGT 是否升高分为两组, 发现血汞和肝功能没有显著差异, 肝酶的升高与尿汞的减少有关。但是同年 Lee 等[25]通过多变量线性回归分析显示, 血汞每增加一倍, 血清天冬氨酸转氨酶(AST)增加 0.676 U/L, 血清丙氨酸转氨酶增加(ALT) 降低 1.067 U/L。血汞最高四分位数的受试者血清 AST 和 ALT 水平高于中位数的 OR 分别为 1.53 (1.26~1.85) 和 1.95 (1.63~2.33)。Kim [26]报道尿汞与肝功能标志物没有显著相关性, 认为尿汞可能不是评估肝功能作用的合适指标, 因为汞优先通过肠道系统在粪便中排泄。因此没有选择尿汞作为研究因素。

汞与肝功能之间的关系研究较少, 并且大多数都是用的韩国国家健康和营养调查(KNHANES)进行分析, 因为韩国人经常食用鱼类, 导致甲基汞过多的蓄积在体内[20] [22] [25]。

一般只用肝功能的重要标志物进行分析, 并且混杂因素只包括年龄、种族、性别、饮酒情况、BMI 和运动情况, 缺少人口统计学资料的分析。因此本研究还加入了婚姻情况、教育水平、吸烟情况、糖尿病、EPA 和 DHA 的摄入情况进行分析, 但这些因素对于汞和肝功能指标的影响很小。由于这是一项横断面研究, 血汞含量与肝功能之间的因果关系很难确定, 仅能确认了相关变量的相关性。饮酒是导致肝硬化的重要原因, 但本研究中影响非常微弱, 只用“是”和“否”类别对饮酒习惯进行分类并不能充分进行定量分析, 对结果影响大。鱼类的摄入影响体内汞浓度, 用膳食摄入 EPA 和 DHA 来评估, 不能准



确反应实际摄入量。此外, 有很多因素影响肝功能指标, 未被纳入进来, 例如测试前一天饮酒、药物以及肝脏和胆道系统疾病, 没有具体分析完所有的混杂因素。因此, 对于本研究的结果应谨慎解释。需要进一步的研究汞对肝的作用机制, 监测环境汞含量, 防治血汞含量升高对肝功能产生危害。

## 5. 结论

血液总汞为  $1.3771 \pm 2.05657 \mu\text{g/L}$ , 性别影响血汞和肝功能指标( $p < 0.01$ )。糖尿病患病情况影响白蛋白、ALP、GGT ( $p < 0.01$ ), BMI 影响血汞与 ALT、ALT/AST、GGT、ALP、TBIL、ALB ( $p < 0.01$ )。我们通过线性回归分析发现血汞和 ALT、ALB 存在显著的正相关( $p < 0.001$ ), 与 ALP 呈显著的负相关( $p < 0.001$ )。对混杂因素调整后, 血汞与 ALT、ALT/AST、ALP、AST、GGT 存在正相关( $p < 0.01$ ), 与 ALP 依旧呈显著负相关( $p < 0.001$ )。性别分层后, 男性的血汞与 AST、ALT、ALT/AST 呈正相关( $p < 0.05$ ), 女性与 ALT、ALT/AST 存在非常显著的正相关( $p < 0.001$ ), ALP 与男性女性都成负相关( $p < 0.01$ )。BMI 分层后, 发现超重和肥胖组的血汞值与多数肝功能指标存在统计差异, 其中 ALT、ALT/AST、ALP 最为明显( $p < 0.001$ )。

总而言之, 血清汞浓度与肝功能指标 ALT、ALT/AST、ALP、AST、GGT 存在正相关( $p < 0.01$ ), 与 ALP 存在显著负相关( $p < 0.001$ )。但这一结果因性别、肥胖而异。女性和肥胖人群的血汞浓度与肝功能指标更加敏感。

## 致 谢

感谢所有参与美国健康与营养检查调查(NHANES)的参与者和工作人员。

## 参考文献

- [1] Rice, D. and Barone, S. (2000) Critical Periods of Vulnerability for the Developing Nervous System: Evidence from Humans and Animal Models. *Environmental Health Perspectives*, **108**, 511-533. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>
- [2] Renu, K., Chakraborty, R., Myakala, H., et al. (2021) Molecular Mechanism of Heavy Metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium)-Induced Hepatotoxicity—A Review. *Chemosphere*, **271**, Article ID: 129735. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129735>
- [3] 刘丹丹, 吉卉霞. 汞中毒对心血管疾病影响的研究进展[J]. 实用预防医学, 2023, 30(1): 125-129.
- [4] 黄丽平, 何志义, 孔春会, 宾雁飞. 汞中毒多系统损害及机制研究进展[J]. 智慧健康, 2023, 9(18): 38-42+46.
- [5] 雷玮, 王丹丹, 葛广波, 孙杰. 肝损伤血清标志物研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 252-256.
- [6] Devarbhavi, H., Asrani, S.K., Arab, J.P., Nartey, Y.A., Pose, E. and Kamath, P.S. (2023) Global Burden of Liver Disease: 2023 Update. *Journal of Hepatology*, **79**, 516-537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
- [7] 王铭, 唐红. 肝功能评价体系现状和研究进展[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(2): 26-31.
- [8] Cobbina, S.J., Chen, Y., Zhou, Z., et al. (2015) Toxicity Assessment Due to Sub-Chronic Exposure to Individual and Mixtures of Four Toxic Heavy Metals. *Journal of Hazardous Materials*, **294**, 109-120. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.03.057>
- [9] Elblehi, S.S., Hafez, M.H. and El-Sayed, Y.S. (2019) L- $\alpha$ -Phosphatidylcholine Attenuates Mercury-Induced Hepato-Renal Damage through Suppressing Oxidative Stress and Inflammation. *Environmental Science and Pollution Research International*, **26**, 9333-9342. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04395-9>
- [10] Poursafa, P., Atae, E., Motlagh, M.E., et al. (2014) Association of Serum Lead and Mercury Level with Cardiometabolic Risk Factors and Liver Enzymes in a Nationally Representative Sample of Adolescents: The CASPIAN-III Study. *Environmental Science and Pollution Research International*, **21**, 13496-13502. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3238-4>
- [11] Futatsuka, M., Kitano, T., Nagano, M., et al. (1992) An Epidemiological Study with Risk Analysis of Liver Diseases in the General Population Living in a Methyl Mercury Polluted Area. *The Journal of Epidemiology and Community Health*, **46**, 237-240. <https://doi.org/10.1136/jech.46.3.237>

- [12] Newsome, P.N., Cramb, R., Davison, S.M., *et al.* (2018) Guidelines on the Management of Abnormal Liver Blood Tests. *Gut*, **67**, 6-19. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314924>
- [13] Green, R.M. and Flamm, S. (2002) AGA Technical Review on the Evaluation of Liver Chemistry Tests. *Gastroenterology*, **123**, 1367-1384. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.36061>
- [14] 帕成周, 邬善敏. 肝功能评价指标的临床应用进展[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(6): 640-643.
- [15] Xiang, S., Dong, J., Li, X. and Li, C. (2022) Urine Phthalate Levels and Liver Function in US Adolescents: Analyses of NHANES 2007-2016. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article ID: 843971. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.843971>
- [16] Wells, E.M., Kopylev, L., Nachman, R., Radke, E.G. and Segal, D. (2020) Seafood, Wine, Rice, Vegetables, and Other Food Items Associated with Mercury Biomarkers among Seafood and Non-Seafood Consumers: NHANES 2011-2012. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, **30**, 504-514. <https://doi.org/10.1038/s41370-020-0206-6>
- [17] 李佐祥, 刘梅, 侯腾, 等. 贵州省非职业接触汞健康人群血和尿汞水平及其参考值范围[J]. 贵州医科大学学报, 2023, 48(8): 908-913.
- [18] 李春宏, 刘顺, 曾小云, 等. 广西农村地区不同民族人群肝功能及其影响因素分析[J]. 应用预防医学, 2021, 27(4): 290-294+310.
- [19] 宋德慧, 曹丽娜, 李毅. 血脂四项、肝功能、肾功能联合检验在 2 型糖尿病患者中的应用价值[J]. 中国社区医师, 2023, 39(32): 91-93.
- [20] Moon, M.K., Lee, I., Lee, A., *et al.* (2022) Lead, Mercury, and Cadmium Exposures Are Associated with Obesity But Not with Diabetes Mellitus: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015-2017. *Environmental Research*, **204**, Article ID: 111888. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111888>
- [21] Lee, M.R., Lim, Y.H., Lee, B.E. and Hong, Y.C. (2017) Blood Mercury Concentrations Are Associated with Decline in Liver Function in an Elderly Population: A Panel Study. *Environmental Health*, **16**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0228-2>
- [22] Chung, J.W., Acharya, D., Singh, J.K. and Sakong, J. (2023) Association of Blood Mercury Level with Liver Enzymes in Korean Adults: An Analysis of 2015-2017 Korean National Environmental Health Survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **20**, Article No. 3290. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043290>
- [23] Nguyen, H.D. and Kim, M.S. (2022) Effects of Chemical Mixtures on Liver Function Biomarkers in the Korean Adult Population: Thresholds and Molecular Mechanisms for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Involved. *Environmental Science and Pollution Research International*, **29**, 78555-78587. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-21090-4>
- [24] Lin, Y.S., Ginsberg, G., Caffrey, J.L., *et al.* (2014) Association of Body Burden of Mercury with Liver Function Test Status in the U.S. Population. *Environment International*, **70**, 88-94. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.05.010>
- [25] Lee, H., Kim, Y., Sim, C.S., Ham, J.O., Kim, N.S. and Lee, B.K. (2014) Associations between Blood Mercury Levels and Subclinical Changes in Liver Enzymes among South Korean General Adults: Analysis of 2008-2012 Korean National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Environmental Research*, **130**, 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.01.005>
- [26] Kim, D.W., Ock, J., Moon, K.W. and Park, C.H. (2021) Association between Pb, Cd, and Hg Exposure and Liver Injury among Korean Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article No. 6783. <https://doi.org/10.3390/ijerph18136783>