

· 临床论著 ·

血清锰与非酒精性脂肪肝的相关性研究

刘亚杰¹, 王睿林²

1. 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆病科, 河南 郑州 450099; 2. 解放军总医院第五医学中心中医肝病科, 北京 100039

摘要:目的 探讨不同性别血清锰(Mn)与非酒精性脂肪肝(NAFLD)的关系。方法 选取2017至2018年美国国家健康与营养检查调查(NHANES)数据库中年龄 ≥ 18 岁的注册参与者,并排除缺乏超声肝脏瞬时弹性成像数据、血清Mn数据及患有乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、饮酒量显著的人群。按是否患有NAFLD,将纳入人群(4294例)分为NAFLD组(2708例)和non-NAFLD组(1586例),采用电感耦合等离子体动态反应细胞质谱分析仪定量检测血清Mn水平,比较两组人群年龄、性别、种族、婚姻状况、教育、家庭收入与贫困比比值(FMPIR)、身体质量指数(BMI)、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压、高脂血症情况及血清Mn水平。计量资料两组间比较采用成组 t 检验或Wilcoxon秩和检验;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。将男性和女性分别按其Mn水平以四分位法分为Q1~Q4四组,通过多因素logistic回归、限制性三次样条回归分析、交互作用、亚组分析,探讨不同性别血清Mn与NAFLD的风险关联。结果 NAFLD组血清Mn水平明显高于non-NAFLD组,差异具有统计学意义[9.06(7.25, 11.38) $\mu\text{g/L}$ vs 9.33(7.54, 11.52) $\mu\text{g/L}$, $Z=2.815$, $P=0.005$]。调整年龄、种族、教育、婚姻状况、FMPIR、BMI、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压、高脂血症等协变量后,男性血清Mn Q3组($OR=1.575$; 95% CI : 1.193~2.087),女性血清Mn Q4组($OR=1.725$; 95% CI : 1.313~2.269)与Q1组相比,患NAFLD风险显著增加($P<0.01$)。男性和女性血清Mn与患NAFLD的风险均存在正向剂量-反应关系($P<0.01$),男性为非线性关系($P_{\text{non-linear}}<0.01$),女性为线性关系($P_{\text{non-linear}}=0.818$)。男性血清Mn与种族、教育之间存在显著的交互作用,女性血清Mn与高血压之间存在显著的交互作用。结论 男性和女性血清Mn与NAFLD的风险显著相关。

关键词: 血清锰; 非酒精性脂肪肝; 肝脏瞬时弹性成像; 身体质量指数; 高血压; 种族; 性别

中图分类号: R575 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2024)06-0901-07

Correlation between serum manganese and non-alcoholic fatty liver disease

LIU Yajie*, WANG Ruilin

* Department of Spleen, Stomach, Liver and Gallbladder Diseases, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450099, China

Corresponding author: WANG Ruilin, E-mail: wr17905@163.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum manganese (Mn) levels and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in individuals of different genders. **Methods** Participants aged 18 years or older from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) database between 2017 and 2018 were selected, excluding those who lacked ultrasonic liver transient elastography data, serum Mn data, and individuals with hepatitis B, hepatitis C, or significant alcohol consumption. The included population ($n=4294$) was divided into NAFLD group ($n=2708$) and the non-NAFLD group ($n=1586$) according to whether participant had NAFLD or not. Serum Mn levels were quantitatively measured by inductively coupled plasma dynamic reaction cell mass spectrometry. Age, gender, race, marital status, education, family income-to-poverty ratio (FMPIR), body mass index (BMI), smoking, alcohol consumption, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and serum Mn levels were compared between the two groups. Continuous variables were compared by t -tests or Wilcoxon rank-sum tests, while categorical variables were compared by chi-square tests. Males and females were respectively divided into four groups (Q1-Q4) according to their

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.06.017

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81673806); 中国医药教育协会科研课题(2020KTY001)

通信作者: 王睿林, E-mail: wr17905@163.com

出版日期: 2024-06-20

Mn levels by quartile method. Multivariate logistic regression, restricted cubic spline regression analysis, interaction, and subgroup analysis were performed to explore the risk association between serum Mn and NAFLD in different genders.

Results Serum Mn level in the NAFLD group was significantly higher than that in the non-NAFLD group [9.06 (7.25, 11.38) $\mu\text{g/L}$ vs 9.33 (7.54, 11.52) $\mu\text{g/L}$, $Z=2.815$, $P=0.005$]. After adjusting for age, race, education, marital status, FMPiR, BMI, smoking, alcohol consumption, diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia as covariates, male participants in the serum Mn Q3 group ($OR=1.575$; 95% CI : 1.193–2.087) and female participants in the serum Mn Q4 group ($OR=1.725$; 95% CI : 1.313–2.269) had significantly increased risks of developing NAFLD when compared to those in the Q1 group ($P<0.01$). There was a significant positive dose-response relationship between serum Mn and the risk of NAFLD for both males and females ($P<0.01$), with a nonlinear relationship for males ($P_{\text{non-linear}}<0.01$) and a linear relationship for females ($P_{\text{non-linear}}=0.818$). Significant interactions were observed between serum Mn and race in males, and between serum Mn and hypertension in females. **Conclusion** Serum Mn levels in both males and females are significantly associated with the risk of NAFLD.

Keywords: Serum manganese; Non-alcoholic fatty liver disease; Transient elastography of liver; Body mass index; Hypertension; Race; Gender

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (81673806); Scientific Research Project of China Medical Education Association (2020KTY001)

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的,病变主体在肝小叶,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变性和脂肪贮积为病理特征临床病理综合征^[1]。据相关流行病学调查,NAFLD的全球患病率为25.24%,是全球最常见的慢性肝病^[2]。随着生活水平的提高,人们饮食、生活方式和健康状况的改变,肥胖人口日益增加,预计到2030年NAFLD病例将由2015年的8310万例增加21%达到1.009亿例^[3]。若NAFLD控制不当,也可以发展为肝硬化、肝硬化和肝细胞癌^[4]。

锰(Mn)是一种有毒微量元素,可通过胃肠道进入机体,参与氧化应激和碳水化合物、脂类代谢^[5]。Mn主要负责清除线粒体氧化应激中的活性氧(ROS),是超氧化物歧化酶(Mn-SOD)减少线粒体氧化应激的必要成分,与Mn-SOD线粒体靶向和活性相关的SOD2基因C47T多态性是NAFLD晚期纤维化的独立危险因素^[6]。虽然NAFLD的发病机制尚未明确,但其中ROS的产生、氧化应激、炎症和脂肪酸代谢失衡对NAFLD的发病至关重要^[7]。血清高水平Mn暴露可通过调节脂肪积累、脂肪生成、胰岛素抵抗、氧化应激和炎症来恶化NAFLD的过程^[8]。随着农业和工业的现代化发展,金属污染日益加重,已有相关研究证明镉^[9]、砷^[10]和其他金属^[11]暴露与NAFLD显著相关。鉴于目前尚无针对NAFLD安全有效的治疗药物且探讨微量元素Mn与NAFLD的相关性研究较少;血清Mn水平在男性和女性中存在明显差异,女性血清Mn水平显著高于男性^[12]。本研究对男性和女性分别进行分析,旨在探讨不同性别血

清Mn与NAFLD疾病进展风险的相关性,从不同角度了解NAFLD发病机制,探索NAFLD发展的生物标志物,以便在个人和人群水平上制定预防策略。

1 对象与方法

1.1 研究对象 美国国家健康和营养检查调查(NHANES)是一项评估美国人口健康和营养状况的横断面调查,在每两年一度的调查周期中,收集参与者的人口统计学数据、生活方式以及健康和营养状况信息^[13]。该数据库为公开数据库(<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>)。该研究项目获得美国国家卫生统计中心研究伦理审查委员会批准(NCHS IRB/ERB协议编号:Continuation of Protocol#2011-17;Protocol #2018-01),所有调查对象均提供了书面知情同意。在本研究中,选取NHANES 2017至2018年数据。纳入标准: ≥ 18 岁的注册参与者($n=5\ 856$)。排除标准:(1)缺乏肝脏超声瞬时弹性成像数据($n=253$);(2)患有乙型肝炎(乙肝)、丙型肝炎(丙肝)($n=85$);(3)饮酒量显著的人群(男性 >30 g/d、女性 >20 g/d)($n=478$);(4)缺乏重要实验室指标如丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)($n=489$);(5)缺乏血清Mn数据($n=257$)。最终共有4 294例受试者纳入分析。

1.2 NAFLD的评估 肝超声瞬时弹性成像被认为是一种客观、无创的检测NAFLD的工具,具有较高的敏感性和特异性,已被用于普通人群中检测NAFLD^[14]。受控衰减参数(CAP)对NAFLD检测的可靠性可与肝活检(金标准)相比,以 $CAP \geq 238$ db/m,同时排除患有

乙肝、丙肝、自身免疫性肝病及饮酒量显著的人群(男性>30 g/d、女性>20 g/d)确诊为NAFLD^[15]。

1.3 血清Mn水平 血清Mn是在国家环境健康中心的环境健康科学实验室按照广泛的质量控制程序使用电感耦合等离子体动态反应细胞质谱分析仪测量^[16]。正常情况下,人体血清中Mn的含量为4~15 μg/L^[17]。本研究血清Mn的检出限为0.990 μg/L,低于检测限的值被替换为检测限除以√2。

1.4 统计学方法 采用R4.2.2软件进行统计学分析。偏态分布的计量资料采用M(P₂₅, P₇₅)表示,比较采用Wilcoxon秩和检验。分类资料采用例(%)表示,组间比较采用χ²检验。采用多变量调整logistic模型探讨血清Mn水平与NAFLD的关系。将男性和女性血清Mn水平分为连续变量和分类变量(根据四分位数分为四组,第一个四分位数为参考),并计算3个模型中的比值比(OR)和相应的95%CI。在模型1中未调整变量,在模型2中调整年龄、种族、教育、婚姻状况、家庭收入与贫困比比值(FMPIR)、身体质量指数(BMI)等社会人口学变量,模型3在模型2的基础上调整吸烟、饮酒、糖尿病、高血压、高脂血症相关健康因素变量。使用限制性三次样条回归分析,以检验血清Mn与NAFLD是否存在非线性关联,并可可视化两者之间的剂量-反应关系。此外,在亚组分析中男性和女性分别以年龄、种族、教育、婚姻状况、FMPIR、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压、高脂血症分类,在模型中纳入乘法交互项并使用似然比检验来检测这些交互作用存在与否,以检测血清Mn与NAFLD关系可能的差异。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般人口学特征 本研究符合条件的研究对象共4 294例,NAFLD组2 708例,non-NAFLD组1 586例。NAFLD组与non-NAFLD组年龄、性别、种族、教育、婚姻状况、FMPIR、收缩压、舒张压、胰岛素抵抗(HOMA-IR)、腰围(WC)、三酰甘油(TG)、ALT、AST、γ-谷氨酰转移酶(GGT)、空腹血糖(GLU)、C-反应蛋白(CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、CAP、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、糖尿病、高血压、高脂血症比较,差异均有统计学意义(P<0.05)。与non-NAFLD组相比,NAFLD组血清Mn水平偏高,年龄≥60岁、男性、墨西哥裔美国人、教育水平在高中及以下、一生吸烟大于100支烟、已结婚或和伴侣居住在一起、1.30≤FMPIR<3.50、BMI≥30的占比更大,SBP、DBP、HOMA-IR、WC、TG、ALT、AST、GGT、GLU、CRP、HbA1c、CAP偏

高,HDL-C偏低。NAFLD组更偏向患有糖尿病、或高血压、或高脂血症的人群,差异均具有统计学意义(P<0.01)。见表1。

表1 研究对象基本特征
Tab. 1 Basic characteristics of research objects

特征	non-NAFLD组 (n=1 586)	NAFLD组 (n=2 708)	Z/χ ² 值	P值
年龄(岁) ^a	41 (27, 61)	55 (40, 66)	13.899	<0.001
年龄分组 ^b				
18~39岁	755 (47.60)	643 (23.74)		
40~59岁	370 (23.33)	917 (33.86)	159.321	<0.001
≥60岁	461 (29.07)	1 148 (42.39)		
性别 ^b				
女性	924 (58.26)	1 336 (49.34)		
男性	662 (41.74)	1 372 (50.66)	31.954	<0.001
种族 ^b				
墨西哥裔美国人	154 (9.71)	447 (16.51)		
非拉丁裔黑人	428 (26.99)	540 (19.94)	55.251	<0.001
非拉丁裔白人	548 (34.55)	954 (35.23)		
其他	456 (28.75)	767 (28.32)		
教育 ^b				
大专或以上	939 (59.21)	1 511 (55.80)		
高中	378 (23.83)	654 (24.15)	7.131	0.028
高中以下	269 (16.96)	543 (20.05)		
一生吸烟数 ^b				
<100支	995 (62.74)	1 577 (58.24)		
≥100支	591 (37.26)	1 131 (41.76)	8.438	0.004
婚姻状况 ^b				
已婚/与伴侣同居	807 (50.88)	1 656 (61.15)		
从来没有结过婚	453 (28.56)	428 (15.80)	100.530	<0.001
丧偶/离婚/分居	326 (20.56)	624 (23.04)		
饮酒 ^a	1 392 (87.77)	2 409 (88.96)	1.395	0.258
FMPIR ^a	2.03 (1.10, 3.98)	2.19 (1.22, 4.17)	2.404	0.016
FMPIR分组 ^b				
<1.30	504 (31.78)	741 (27.36)		
≥3.50	475 (29.95)	846 (31.24)	9.690	0.008
1.30≤FMPIR<3.50	607 (38.27)	1 121 (41.40)		
BMI (kg/m ²) ^a	24.7(21.7, 28.0)	30.4(26.8, 35.2)	12.879	<0.001
BMI分组 ^b				
<25 kg/m ²	823 (51.89)	376 (13.88)		
≥30 kg/m ²	275 (17.34)	1 429 (52.77)	835.881	<0.001
25~<30 kg/m ²	488 (30.77)	903 (33.35)		
收缩压 (mmHg) ^a	117(107, 130)	125(115, 136)	13.976	<0.001
舒张压 (mmHg) ^a	70 (63, 77)	73 (66, 81)	9.425	<0.001
HOMA-IR ^a	1.73(1.11, 2.68)	3.14 (2.03, 4.98)	26.577	<0.001
WC(cm) ^a	87.20 (78.70, 96.80)	104.20 (95.10, 115.70)	33.555	<0.001
TG (mmol/L) ^a	1.00 (0.73, 1.42)	1.47 (1.05, 2.03)	22.057	<0.001
ALT (u/L) ^a	14 (11, 19)	18 (14, 25)	16.639	<0.001
AST (u/L) ^a	18 (15, 21)	19 (16, 23)	4.680	<0.001
GGT (IU/L) ^a	16 (12, 22)	21 (16, 29)	17.662	<0.001
HDL-C (mmol/L) ^a	1.45 (1.24, 1.71)	1.24 (1.06, 1.50)	17.203	<0.001
GLU (mmol/L) ^a	5.50 (5.16, 5.88)	5.94 (5.50, 6.66)	20.859	<0.001
CRP (mg/L) ^a	1.14 (0.60, 2.78)	2.31 (1.08, 4.72)	16.532	<0.001
HbA1c (%) ^a	5.40 (5.20, 5.70)	5.70 (5.40, 6.10)	18.207	<0.001
CAP (db/m) ^a	205 (182, 221)	292 (265, 327)	54.772	<0.001
高血压 ^b	173 (10.91)	489 (18.06)	39.209	<0.001
高脂血症 ^b	60 (3.78)	370 (13.66)	108.331	<0.001
糖尿病 ^b	95 (5.99)	526 (19.42)	145.919	<0.001
血清Mn(μg/L) ^a	9.06 (7.25, 11.38)	9.33 (7.54, 11.52)	2.815	0.005

注:^a为数据以M(P₂₅, P₇₅)表示;^b为以例(%)表示。

2.2 不同性别血清 Mn 与 NAFLD 的 logistic 分析 构建多元 logistic 回归模型,探讨不同性别血清 Mn 与 NAFLD 的关系。首先将血清 Mn 作为连续性指标分析,在模型 1、2、3 中,男性血清 Mn 每上升一个四分位数,NAFLD 的患病风险分别增加 25.20% ($OR = 1.252$, $95\%CI: 1.097 \sim 1.429$)、17.70% ($OR = 1.177$, $95\%CI: 1.020 \sim 1.358$)、18.90% ($OR = 1.189$, $95\%CI: 1.028 \sim 1.375$)。女性血清 Mn 每上升一个四分位数,NAFLD 的患病风险分别增加 12.90% ($OR = 1.129$, $95\%CI: 1.018 \sim 1.252$)、26.60% ($OR = 1.266$, $95\%CI: 1.128 \sim 1.421$)、32.40% ($OR = 1.324$, $95\%CI: 1.176 \sim 1.491$)。

将血清 Mn 作为四分位数指标分析,在模型 3 男性人群中与血清 Mn 最低组 Q1 相比,Q2、Q3 组患 NAFLD 的风险分别增加 40.70% ($OR = 1.407$, $95\%CI: 1.097 \sim 1.807$)、57.50% ($OR = 1.575$, $95\%CI: 1.193 \sim 2.087$)。见表 2。在模型 3 女性人群中与血清 Mn 最低组 Q1 相比,Q2、Q3、Q4 组患 NAFLD 的风险分别增加 30.60% ($OR = 1.306$, $95\%CI: 1.006 \sim 1.696$)、44.40% ($OR = 1.444$, $95\%CI: 1.109 \sim 1.882$)、72.50%

($OR = 1.725$, $95\%CI: 1.313 \sim 2.269$)。见表 3。

2.3 不同性别血清 Mn 与 NAFLD 的剂量-反应关系 调整年龄、种族、教育、婚姻状况、FMPIR、BMI、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压、高脂血症后进一步使用限制性三次样条回归分析,男性人群中血清 Mn 与患 NAFLD 的风险存在正向剂量-反应关系 ($P < 0.01$)且为非线性关系 ($P_{non-linear} < 0.01$),血清 Mn $< 8.747 \mu\text{g/L}$ 时,血清 Mn 为 NAFLD 的保护因素且随含量升高保护降低,当 $8.747 \mu\text{g/L} < \text{血清 Mn} < 10.909 \mu\text{g/L}$ 时,血清 Mn 为 NAFLD 的危险因素且随含量升高危险度升高,然而当 $\text{Mn} > 10.909 \mu\text{g/L}$ 时,其与 NAFLD 的患病风险无关。在女性人群中血清 Mn 与患 NAFLD 的风险也存在正向剂量-反应关系 ($P < 0.01$)且为线性关系 ($P_{non-linear} = 0.818$),结果显示当血清 Mn $< 9.850 \mu\text{g/L}$,血清 Mn 为 NAFLD 的保护因素且随含量升高保护降低,当血清 Mn $> 9.850 \mu\text{g/L}$,血清 Mn 为 NAFLD 的危险因素且随含量升高危险度升高。见图 1、图 2。

表 2 男性血清 Mn 与 NAFLD 的 logistic 分析

Tab. 2 Logistic analysis of serum Mn and NAFLD in male

组别	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
Mn	1.252(1.097,1.429)	0.001	1.177(1.020,1.358)	0.026	1.189(1.028~1.375)	0.020
Q1 组	1.000	—	1.000	—	1.000	—
Q2 组	1.468 (1.164, 1.854)	0.001	1.374 (1.074, 1.759)	0.012	1.407 (1.097~1.807)	0.007
Q3 组	1.714 (1.325, 2.227)	<0.001	1.573 (1.196, 2.076)	0.002	1.575 (1.193~2.087)	0.001
Q4 组	1.325 (0.995, 1.772)	0.056	1.159 (0.851, 1.585)	0.352	1.180 (0.861~1.624)	0.306

表 3 女性血清 Mn 与 NAFLD 的 logistic 分析

Tab. 3 Logistic analysis of serum Mn and NAFLD in female

组别	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
Mn	1.129(1.018, 1.252)	0.022	1.266(1.128, 1.421)	<0.001	1.324(1.176~1.491)	<0.001
Q1 组	1.000	—	1.000	—	1.000	—
Q2 组	1.147 (0.903, 1.458)	0.261	1.243 (0.964, 1.603)	0.094	1.306 (1.006~1.696)	0.045
Q3 组	1.172 (0.922, 1.490)	0.195	1.367 (1.057, 1.769)	0.017	1.444 (1.109~1.882)	0.006
Q4 组	1.254 (0.986, 1.595)	0.065	1.563 (1.198, 2.040)	0.001	1.725 (1.313~2.269)	<0.001

注:模型 1 未调整混杂因素;模型 2 调整了年龄、种族、教育、婚姻状况、FMPIR、BMI 社会人口学变量;模型 3 在模型 2 的基础上进一步调整了吸烟、饮酒、糖尿病、高血压、高脂血症相关健康因素变量;—表示无此数值。

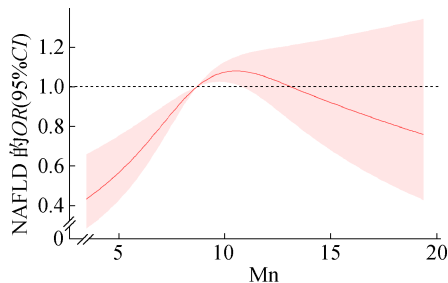


图 1 男性血清 Mn 与 NAFLD 之间的剂量-反应关系
Fig. 1 Dose-response relationship between serum Mn and NAFLD in male

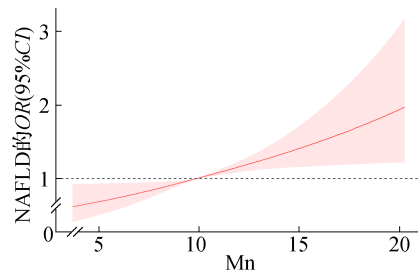


图 2 女性血清 Mn 与 NAFLD 之间的剂量-反应关系
Fig. 2 Dose-response relationship between serum Mn and NAFLD in female

2.4 不同性别血清 Mn 与 NAFLD 的亚组分析 在男性人群中,血清 Mn 与种族 ($P = 0.011$)、教育 ($P = 0.020$)之间存在显著的交互作用,非拉丁裔黑人血清 Mn 每上升一个四分位数患 NAFLD 的风险增加 52.90% ($OR = 1.529$; $95\% CI$: 1.164~2.008),学历低于高中的人群血清 Mn 每上升一个四分位数患 NAFLD 的风险增加 70.30% ($OR = 1.703$; $95\% CI$: 1.233~2.351),差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。在女性人群中,血清 Mn 与高血压之间存在显著的交互作用 ($P = 0.006$),患高血压的女性血清 Mn 每上升一个四分位数患 NAFLD 的风险增加 65.80% ($OR = 1.658$; $95\% CI$: 1.153~2.386),非高血压的女性血清 Mn 每上升一个四分位数患 NAFLD 的风险增加 31.40% ($OR = 1.314$; $95\% CI$: 1.143~1.511),差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。详见表 4、表 5。

表 4 男性血清 Mn 与 NAFLD 的亚组分析

Tab. 4 Subgroup analysis of serum Mn and NAFLD in male

特征	OR(95%CI)	P 值
种族		
墨西哥裔美国人	1.450(0.950~2.215)	0.085
其他	0.916(0.730~1.151)	0.453
非拉丁裔白人	1.119(0.903~1.387)	0.303
非拉丁裔黑人	1.529(1.164~2.008)	0.002
教育		
高中以下	1.703(1.233~2.351)	0.001
高中	1.122(0.876~1.439)	0.362
大专或以上学历	1.052(0.879~1.261)	0.579
婚姻状况		
已婚/与伴侣同居	1.158(0.971~1.381)	0.102
从来没有结过婚	1.107(0.858~1.429)	0.435
丧偶/离婚/分居	1.295(0.917~1.828)	0.142
年龄		
18~39岁	1.087(0.878~1.345)	0.444
40~60岁	1.193(0.901~1.579)	0.218
60岁以上	1.219(0.977~1.520)	0.079
FMPIR		
<1.30	1.308(1.025~1.670)	0.031
1.30≤FMPIR<3.50	1.114(0.897~1.383)	0.328
≥3.50	1.149(0.909~1.453)	0.245
BMI		
<25 kg/m ²	1.146(0.986~1.332)	0.076
≥30 kg/m ²	1.136(0.987~1.308)	0.075
25~<30 kg/m ²	1.143(0.986~1.324)	0.076
一生吸烟数		
<100支	1.144(0.957~1.367)	0.140
≥100支	1.173(0.972~1.416)	0.096
饮酒		
是	1.181(1.032~1.351)	0.016
否	0.850(0.510~1.416)	0.533
糖尿病		
是	1.238(0.810~1.891)	0.323
否	1.151(1.002~1.322)	0.046
高血压		
是	1.197(0.785~1.824)	0.404
否	1.167(1.015~1.342)	0.030
高脂血症		
是	0.776(0.498~1.211)	0.264
否	1.211(1.054~1.391)	0.007

表 5 女性血清 Mn 与 NAFLD 的亚组分析

Tab. 5 Subgroup analysis of serum Mn and NAFLD in female

特征	OR(95%CI)	P 值
种族		
墨西哥裔美国人	1.232(0.856~1.774)	0.261
其他	1.657(1.285~2.138)	<0.001
非拉丁裔白人	1.198(0.989~1.451)	0.065
非拉丁裔黑人	1.239(0.999~1.537)	0.052
教育		
高中以下	1.565(1.121~2.184)	0.009
高中	1.330(1.129~1.566)	0.052
大专或以上学历	1.330(1.129~1.566)	0.001
婚姻状况		
已婚/与伴侣同居	1.465(1.225~1.753)	<0.001
从来没有结过婚	1.519(1.140~2.023)	0.004
丧偶/离婚/分居	1.056(0.843~1.323)	0.633
年龄		
18~39岁	1.810(1.444~2.268)	<0.001
40~60岁	1.093(0.874~1.368)	0.436
60岁以上	1.174(0.950~1.451)	0.137
FMPIR		
<1.3	1.399(1.119~1.748)	0.003
1.3≤FMPIR<3.5	1.368(1.113~1.682)	0.003
≥3.5	1.271(1.000~1.615)	0.050
BMI		
<25 kg/m ²	1.306(0.999~1.539)	0.052
≥30 kg/m ²	1.266(1.106~1.449)	0.001
25~<30 kg/m ²	1.278(1.110~1.471)	0.001
吸烟		
一生吸烟≥100支	1.164(0.94~1.441)	0.163
一生吸烟<100支	1.438(1.231~1.68)	<0.001
饮酒		
是	1.282(1.120~1.467)	<0.001
否	1.719(1.207~2.449)	0.003
糖尿病		
是	1.016(0.658~1.567)	0.944
否	1.385(1.212~1.583)	<0.001
高血压		
是	1.658(1.153~2.386)	0.006
否	1.314(1.143~1.511)	<0.001
高脂血症		
是	1.177(0.615~2.252)	0.622
否	1.356(1.191~1.544)	<0.001

3 讨论

基于 NHANES 2017 至 2018 年调查数据,本研究结果发现 NAFLD 组血清 Mn 水平显著高于对照组 ($P = 0.005$)。构建多元 logistic 回归模型,调整年龄、种族、教育、婚姻状况、FMPIR、BMI、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压、高脂血症后发现,男性和女性血清 Mn 水平与 NAFLD 均呈正相关(男性 Q3 vs Q1: $OR = 1.575$; $95\% CI$: 1.193~2.087)、(女性 Q4 vs Q1: $OR = 1.725$; $95\% CI$: 1.313~2.267),差异具有统计学意义。在限制性三次样条回归分析中,男性血清 Mn 与患 NAFLD 的风险存在正向剂量-反应关系且为非线性关系,男性血清 Mn ≤ 8.747 μg/L 时,血清 Mn 为

NAFLD的保护因素且随含量升高保护降低;当血清 $8.747\ \mu\text{g/L} < \text{Mn} < 10.909\ \mu\text{g/L}$ 时,血清Mn为NAFLD的危险因素且随含量升高危险度升高;然而当 $\text{Mn} \geq 10.909\ \mu\text{g/L}$ 时,其与NAFLD的患病风险无关。女性人群中血清Mn与患NAFLD的风险也存在正向剂量-反应关系且为线性关系,女性血清 $\text{Mn} \leq 9.850\ \mu\text{g/L}$ 时血清Mn为NAFLD的保护因素且随含量升高保护降低;女性血清 $\text{Mn} > 9.850\ \mu\text{g/L}$ 时,血清Mn为NAFLD的危险因素且随含量升高危险度升高。在男性人群中,血清Mn与种族、教育之间存在显著的交互作用,非拉丁裔黑人、学历低于高中的人群血清高水平Mn与患NAFLD的风险关联性更高。在女性人群中,血清Mn与高血压存在显著的交互作用,患高血压的人群与非高血压的人群相比,血清高水平Mn与患NAFLD的风险关联性更高。

血清Mn与患NAFLD的风险显著相关,焊工和冶炼厂的工人是接触Mn的高危人群应警惕预防NAFLD。相关研究认为NAFLD是代谢性疾病之一^[18]。代谢综合征的特征是TG、WC、GLU升高, HDLC降低^[19]。吸烟是NAFLD的独立危险因素^[20]。在肥胖大鼠中,吸烟会通过高胆固醇血症、胰岛素抵抗和肝脏脂肪生成促进NAFLD的进展^[21]。在本研究中,NAFLD组的BMI、TG、WC、GLU等相关实验室指标及吸烟概率显著高于对照组,进一步验证了NAFLD的相关危险因素。在另一项研究中发现,患有NAFLD的受试者表现出更高的血清Mn暴露水平且Mn暴露水平在美国人群中与NAFLD和晚期肝纤维化呈正相关^[22]。一项流行病学研究表明,Mn浓度在肝脏中最高且血清Mn水平与NAFLD的患病率呈正相关^[23]。NAFLD的诊断需要有弥漫性肝细胞脂肪变的影像学或组织学证据,而相关研究表明较高的血清Mn与NAFLD肝脏脂肪变性和内脏肥胖风险增加均呈正相关^[24-25]。本研究结果与以上研究一致,均表明血清Mn水平与NAFLD患病风险呈正相关。而一项动物实验观察NAFLD大鼠肝Mn水平显著降低^[26]。一项病例对照试验结果显示对照组血清Mn水平高于NAFLD组^[27],本研究结果与之截然相反,不同的研究设计、人口来源和标本类型可能是造成有争议结果的原因,还需要更多的研究来进一步探讨血清Mn水平与NAFLD患病风险之间的关联性。

本研究基于横断面研究,只能探讨血清Mn水平与NAFLD之间的风险关联,尚不能说明因果关系,未来仍应鼓励开展更大规模和前瞻性的队列研究。其次,NHANES数据库收集的部分数据是通过问卷调查获得的,这可能带来回忆偏倚等混杂因素。综上所述,通过对NHANES中4294例纳入受试者的血清

Mn水平进行评估,结果显示,血清高水平的Mn是人群NAFLD患病风险增高的危险因素,且在不同性别中风险大小有差异。在NAFLD的预防和临床实践中,检测血清Mn水平可能有利于NAFLD的早期预防和高危人群筛查。目前血清Mn与NAFLD之间的关联研究较少且存在差异,还需要进一步的研究来证实本次研究的结论。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 李军祥,陈諳,王允亮.非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(11): 805-811.
Li JX, Chen J, Wang YL. Consensus on diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease with integrated traditional Chinese and western medicine (2017) [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2017, 25(11): 805-811.
- [2] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. Hepatology, 2016, 64(1): 73-84.
- [3] Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of non-alcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease[J]. Hepatology, 2018, 67(1): 123-133.
- [4] Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Clin Liver Dis, 2009, 13(4): 511-531.
- [5] Li LM, Yang XB. The essential element manganese, oxidative stress, and metabolic diseases: links and interactions[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 7580707.
- [6] Al-Serri A, Anstee QM, Valenti L, et al. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studies[J]. J Hepatol, 2012, 56(2): 448-454.
- [7] Mota M, Banini BA, Cazanave SC, et al. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Metabolism, 2016, 65(8): 1049-1061.
- [8] Rezazadeh A, Yazdanparast R. Prevention of nonalcoholic steatohepatitis in rats by two manganese-salen complexes[J]. Iran Biomed J, 2014, 18(1): 41-48.
- [9] Hyder O, Chung M, Cosgrove D, et al. Cadmium exposure and liver disease among US adults[J]. J Gastrointest Surg, 2013, 17(7): 1265-1273.
- [10] Tan M, Schmidt RH, Beier JI, et al. Chronic subhepatotoxic exposure to arsenic enhances hepatic injury caused by high fat diet in mice[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2011, 257(3): 356-364.
- [11] Cave M, Appana S, Patel M, et al. Polychlorinated biphenyls, lead, and mercury are associated with liver disease in American adults: NHANES 2003-2004[J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(12): 1735-1742.
- [12] O'Neal SL, Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure: a decade in review[J]. Curr Environ Health Rep, 2015, 2(3): 315-328.
- [13] Johnson CL, Paulose-Ram R, Ogden CL, et al. National health and

- nutrition examination survey: analytic guidelines, 1999—2010[J]. Vital Health Stat 2, 2013(161):1-24.
- [14] Zhang KW, Nulali J, Zhang CX, et al. The association between serum vitamin A and NAFLD among US adults varied in different BMI groups: a cross-sectional study[J]. Food Funct, 2023, 14(2): 836-844.
- [15] Peng HY, Pan L, Ran SM, et al. Prediction of MAFLD and NAFLD using different screening indexes: a cross-sectional study in U.S. adults[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1083032.
- [16] Wang X, Seo YA, Park SK. Serum selenium and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in U. S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011—2016 [J]. Environ Res, 2021, 197: 111190.
- [17] Williams M, Todd GD, Roney N, et al. Toxicological profile for manganese[M]. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US), 2012.
- [18] Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014, 28(4): 637-653.
- [19] Huang TD, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management[J]. Intern Med J, 2020, 50(9): 1038-1047.
- [20] Kim NH, Jung YS, Hong HP, et al. Association between cotinine-verified smoking status and risk of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Liver Int, 2018, 38(8): 1487-1494.
- [21] Azzalini L, Ferrer E, Ramalho LN, et al. Cigarette smoking exacerbates nonalcoholic fatty liver disease in obese rats[J]. Hepatology, 2010, 51(5): 1567-1576.
- [22] Liu J, Tan L, Liu ZY, et al. Blood and urine manganese exposure in non-alcoholic fatty liver disease and advanced liver fibrosis: an observational study[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2023, 30(9): 22222-22231.
- [23] Wan H, Jiang YQ, Yang JL, et al. Sex-specific associations of the urinary fourteen-metal mixture with NAFLD and liver fibrosis among US adults: a nationally representative study[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 248: 114306.
- [24] Spaur M, Nigra AE, Sanchez TR, et al. Association of blood manganese, selenium with steatosis, fibrosis in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2017—2018 [J]. Environ Res, 2022, 213: 113647.
- [25] Tao CZ, Huang YN, Huang XZ, et al. Association between blood manganese levels and visceral adipose tissue in the United States: a population-based study[J]. Nutrients, 2022, 14(22): 4770.
- [26] Gatiatulina ER, Popova EV, Polyakova VS, et al. Evaluation of tissue metal and trace element content in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease using ICP-DRC-MS[J]. J Trace Elem Med Biol, 2017, 39: 91-99.
- [27] 王梦珂. 血浆锰水平及 *MnSOD* 基因多态性与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- Wang MK. Association of plasma manganese and *MnSOD* gene polymorphism with nonalcoholic fatty liver disease[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2020.
- 收稿日期:2023-10-14 修回日期:2023-11-13 编辑:王国品

(上接第 894 页)

- [12] Hayes B. Overview of statistical methods for genome-wide association studies (GWAS)[M]// Genome-Wide Association Studies and Genomic Prediction. Totowa, NJ: Humana Press, 2013: 149-169.
- [13] Sekula P, Del Greco M F, Pattaro C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(11): 3253-3265.
- [14] Slatkin M. Linkage disequilibrium—understanding the evolutionary past and mapping the medical future[J]. Nat Rev Genet, 2008, 9(6): 477-485.
- [15] Hartwig FP, Davies NM, Hemani G, et al. Two-sample Mendelian randomization: avoiding the downsides of a powerful, widely applicable but potentially fallible technique[J]. Int J Epidemiol, 2016, 45(6): 1717-1726.
- [16] Parker DC, Bartlett BN, Cohen HJ, et al. Association of blood chemistry quantifications of biological aging with disability and mortality in older adults[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2020, 75(9): 1671-1679.
- [17] Spoto B, D'Arrigo G, Tripepi G, et al. Serum gamma-glutamyltransferase, oxidized LDL and mortality in the elderly[J]. Aging Clin Exp Res, 2021, 33(5): 1393-1397.
- [18] Schwabe RF, Greten TF. Gut microbiome in HCC - Mechanisms, diagnosis and therapy[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 230-238.
- [19] Nabavi-Rad A, Sadeghi A, Asadzadeh Aghdai H, et al. The double-edged sword of probiotic supplementation on gut microbiota structure in *Helicobacter pylori* management[J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2108655.
- [20] Mao JZ, Wang DX, Long JY, et al. Gut microbiome is associated with the clinical response to anti-PD-1 based immunotherapy in hepatobiliary cancers [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(12): e003334.
- [21] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. Science, 2015, 350(6264): 1084-1089.
- [22] Zhang Y, Ma C, Zhao J, et al. *Lactobacillus casei* Zhang and vitamin K2 prevent intestinal tumorigenesis in mice via adiponectin-elevated different signaling pathways [J]. Oncotarget, 2017, 8(15): 24719-24727.
- [23] Ren ZG, Li A, Jiang JW, et al. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2019, 68(6): 1014-1023.
- [24] Li ZJ, Zhang Y, Hong WF, et al. Gut microbiota modulate radiotherapy-associated antitumor immune responses against hepatocellular carcinoma Via STING signaling [J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2119055.
- 收稿日期:2023-08-12 修回日期:2024-03-20 编辑:王国品