

血脂代谢异常在大气 PM_{2.5} 和 NO₂ 与 2 型糖尿病关联中的中介作用研究

唐钰铃¹, 程盼¹, 谭坤², 韩旭², 张菊英¹, 郭冰¹, 刘元元¹, 邓燕³, 许欢¹, 赵星¹

1. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院, 流行病学与卫生统计学系, 四川 成都 610041;

2. 四川省卫生信息中心/四川省医疗大数据中心;

3. 四川省人民医院(电子科技大学附属医院)超声心脏电生理学与生物力学四川省重点实验室

摘要:目的 探讨大气污染物(PM_{2.5}和NO₂)长期暴露与2型糖尿病发病风险的关联,以及血脂代谢异常在关联中的作用机制。**方法** 基于2018—2019年中国西南区域自然人群队列四川地区的15 573名参与者的基线调查数据以及2018—2022年四川省医院病案首页数据。采用logistic回归和Cox比例风险模型研究PM_{2.5}和NO₂、血脂异常、2型糖尿病之间的两两关联关系;采用基于回归的因果中介模型探讨血脂代谢异常在PM_{2.5}和NO₂与2型糖尿病关联之间的中介作用。**结果** 大气PM_{2.5}和NO₂浓度每增加1个标准差(s),人群血脂异常OR(95%CI)分别为1.042(1.002~1.084)和1.047(1.003~1.093),患2型糖尿病HR(95%CI)分别为1.159(1.044~1.288)和1.330(1.173~1.509)。血脂异常者患2型糖尿病的风险较高,其HR(95%CI)为1.777(1.418~2.227)。血脂异常在PM_{2.5}和NO₂长期暴露对患2型糖尿病关联中起部分中介作用,自然间接效应HR(95%CI)分别为1.004(1.000~1.008)和1.005(1.000~1.010),对应的自然间接效应分别占总效应的3.1%和2.0%。**结论** PM_{2.5}和NO₂长期暴露与血脂异常和2型糖尿病发病风险增加呈正相关,血脂异常在大气污染对2型糖尿病发病风险的关联中起部分中介作用。

关键词: 2型糖尿病;空气污染;血脂异常;中介分析

中图分类号:R587.1 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2025)06-1024-07

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202410252

Role of lipid metabolism in the association of atmospheric PM_{2.5} and NO₂ with type 2 diabetes

TANG Yu-ling*, CHENG Pan, TAN Kun, HAN Xu, ZHANG Ju-ying, GUO Bing,

LIU Yuan-yuan, DENG Yan, XU Huan, ZHAO Xing

*Department of Epidemiology and Health Statistics, West China School of Public Health, Sichuan University/West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To investigate the association between long-term exposure to atmospheric pollutants (PM_{2.5} and NO₂) and the risk of developing type 2 diabetes, and the mediating role of abnormal lipid metabolism in the association. **Methods** Based on a China Multi-Ethnic Cohort and data collected from 2018—2019 on 15 573 participants in Sichuan Province and hospital discharge data in Sichuan Province from 2018—2022. Logistic regression and Cox proportional risk model were used to investigate the two-by-two associations between PM_{2.5} and NO₂, dyslipidemia, and type 2 diabetes; regression-based causal mediator model was used to explore the mediating role of dyslipidemia in the association between PM_{2.5} and NO₂ and type 2 diabetes. **Results** For each 1 standard deviation (SD) increase in atmospheric PM_{2.5} and NO₂ concentrations, the population Odds ratio (OR) (95% CI) for dyslipidemia was 1.042 (1.002 - 1.084) and 1.047 (1.003 - 1.093), respectively and the Hazard ratio (HR) (95% CI) for developing type 2 diabetes was 1.159 (1.044 - 1.288) and 1.330 (1.173 - 1.509), respectively. Patients with dyslipidemia had a higher risk of developing type 2 diabetes with a HR(95% CI) of 1.777 (1.418 - 2.227). Dyslipidemia partially mediated the association of chronic exposure to PM_{2.5} and NO₂ on developing type 2 diabetes mellitus, with natural indirect effects HR (95% CI) of 1.004 (1.000 - 1.008) and 1.005 (1.000 - 1.010), respectively, corresponding to 3.1% and 2.0% of the total effect, respectively. **Conclusion** Long-term exposure to PM_{2.5} and NO₂ was positively associated with dyslipidemia and increased risk of type 2 diabetes, and

基金项目:国家自然科学基金(81973151,82103943,82073667);四川省自然科学基金项目(2023NSFSC0038)

作者简介:唐钰铃(1999—),女,硕士在读,研究方向:流行病学与卫生统计学

通信作者:许欢,E-mail: xuhuan0514@foxmail.com

dyslipidemia partially mediated the association of air pollution on the risk of type 2 diabetes.

Keywords: Type 2 diabetes; Air pollution; Lipid metabolism; Mediation analysis

糖尿病已经成为我国重大公共卫生挑战,给社会带来了沉重的负担。2021 年,我国糖尿病患者超 1.17 亿人,约有 17 万人死于糖尿病,其患病率和疾病负担一直处于上升趋势^[1]。因此,识别糖尿病的危险因素与致病机制,并加强预防措施以延缓其进程,具有重要意义。

越来越多的证据表明,接触空气污染是导致 2 型糖尿病的一个新的重要危险因素^[2]。然而,在观察性研究和前瞻性研究中,关于空气污染与 2 型糖尿病之间关系的证据仍然存在争议。PM_{2.5} 和 NO₂ 是四川地区重要的大气污染物^[3],也是较为典型的颗粒物和气态大气污染物,其来源广泛,是交通与工业燃烧排放的重要标志性污染物,其浓度变化可有效反映区域污染特征^[4]。其中 PM_{2.5} 是多种有害物质组成的复杂混合物,NO₂ 是次生污染物形成的关键前体物^[3],二者常共同作用,加剧空气污染问题,是空气质量监测与治理的核心指标。以往的研究已广泛证实 PM_{2.5} 和 NO₂ 与呼吸系统和心血管疾病密切相关^[5]。本研究探讨大气污染物 PM_{2.5} 和 NO₂ 的长期暴露与 2 型糖尿病之间的前瞻性关联,将为未来降低 2 型糖尿病风险的干预措施提供新的可能性。

血脂是血浆中脂质的统称,其浓度水平可反映体内脂质的代谢状况,传统的血脂指标主要包括总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。血浆脂质水平的改变反映了脂质代谢的变化。脂质在外周组织和肝脏之间的异常运输会影响组织中脂质的生物合成和降解,这与许多疾病的发生有关^[6-7]。现有研究提示,脂质代谢可能参与了大气污染暴露与 2 型糖尿病之间关联的潜在途径。一方面,大气污染物可能会通过炎症反应和氧化应激干扰脂质代谢^[8]。另一方面,实验研究表明,血脂变化可能通过影响胰岛素抵抗,进而干扰 β 细胞功能、胰岛素分泌和葡萄糖稳态,导致糖尿病的发生^[9-10]。然而,在我国仍缺乏人群流行病学的证据验证这一潜在关联通路。

综上,本研究基于中国西南区域自然人群队列(China multi-ethnic cohort, CMEC)四川地区的前瞻性数据,探讨四川省大气 PM_{2.5} 和 NO₂ 长期暴露与 2 型糖尿病发病风险的关联,以及脂代谢异常在这一关联中的介导作用。研究结果在一定程度上可为大气污染所致 2 型糖尿病的发生机制及防治提供新的思

路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象信息来源于国家重点研发计划 CMEC 队列(后简称西南队列)的年龄在 30~79 岁的参与者的基线调查数据^[11]。基线调查于 2018 年 5 月至 2019 年 9 月期间以多阶段整群抽样的方法,收集了每位参与者面对面的问卷访谈、体检和临床实验室检查信息。每阶段均采取了严格的质控措施。本研究的纳入排除标准如下:纳入标准:①四川地区人群;②调查当天年龄 30~79 岁的参与者;③永久居民,具有完成基线调查和后续研究的能力;④完成问卷访谈、体格检查和血液检查者。排除标准如下:①无法提供唯一的中国居民身份证者;②患有严重的身体或精神疾病(例如精神分裂症和双相情感障碍)者;③拒绝遵守研究要求者;④在当地居住时间小于 3 年者;⑤来自拉萨和阿坝的藏族参与者(他们是没有固定住所的游牧民族,生活在高海拔的缺氧环境中,可能会改变自主神经系统和内分泌功能);⑥基线前三年患有高脂血症或基线时患有 2 型糖尿病的参与者。详细的纳排流程见图 1。最后,共有 15 573 名参与者纳入研究。本研究经四川大学伦理委员会审查并批准(审批号:K2016038 和 K2020022),所有调查对象均在参与调查前签署了知情同意书。

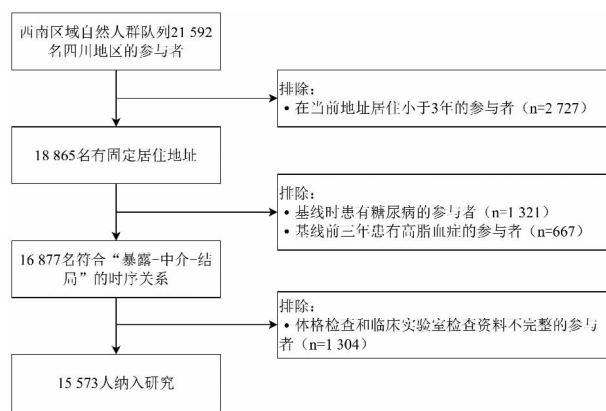


图 1 研究纳入排除标准流程图

Fig. 1 Flow chart of inclusion and discharge of research objects

1.2 主要暴露与结局变量定义

1.2.1 空气污染

大气污染数据来源于 China High Air Pollutants 数据库(详情参见: <https://weijing-rs.github.io/product.html>)。该数据库的日均 PM_{2.5} 和 NO₂ 浓度估算方法在以往研究中已有描述^[12-14]。本

研究的主要暴露为大气 PM_{2.5} 和 NO₂ 的长期暴露水平,利用参与者居住地调查前 3 年的 PM_{2.5} 和 NO₂ 的平均暴露浓度(单位:μg/m³)作为个体大气污染长期暴露估计的替代指标。

1.2.2 血脂指标 在基线调查时,由训练有素的操作人员使用经过校准的 AU5800 自动化化学分析仪(贝克曼库尔特商业企业,中国上海)测量 8 小时以上空腹后采集的血样。本研究主要感兴趣的中介因子为是否出现血脂异常,即满足以下任一条件:TC ≥ 6.2 mmol/L, TG ≥ 2.3 mmol/L, HDL - C < 1.0 mmol/L, LDL - C ≥ 4.1 mmol/L^[15]。

1.2.3 2 型糖尿病 本研究感兴趣的结局变量为是否有新发 2 型糖尿病,结局资料来源于 2018 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日四川省管辖范围医院病案首页记录中的入院诊断的疾病代码及入院时间。疾病代码编码规则基于国际疾病分类第 10 版(The 10th edition of the international Classification of diseases, ICD - 10),2 型糖尿病的诊断代码为 E11。从基线调查的日期开始计算个人年随访时间,直至出现 2 型糖尿病首次发生、死亡、失访或随访截止日期(2022 年 12 月 31 日)中的最早一项。

1.3 关键协变量定义 参考以往文献^[16-20],本研究调整的混杂协变量包括年龄(连续变量)、性别(男、女)、居住地(城市、农村)、教育程度(本科以上学历、大专、高中学历、初中、小学和文盲)、家庭年收入(< 12 000 元、12 000 ~ 19 999 元、20 000 ~ 59 999 元、60 000 ~ 99 999 元以及 ≥ 10 0000 元)、吸烟状况(从不吸烟、戒烟以及当前吸烟)、饮酒状况(从不饮酒、偶尔饮酒以及经常饮酒)、体力活动(连续变量)、DASH(Dietary approaches to stop hypertension)得分(连续变量)、BMI(Body mass index)(连续变量)和是否为高血压(是、否)。

$$\text{logit} \{ P(M = 1 | E = e, C = c) \} = \alpha_0 + \alpha_1 e + \alpha'_2 c$$
$$\lambda_T(t | e, m, c) = \lambda_T(t | 0, 0, 0) \exp(\beta_1 e + \beta_2 m + \beta'_3 c)$$

(1.1)

在当前研究中,结局是罕见事件(2 型糖尿病发生率 < 10%)。因此,在 HR 尺度上的自然间接效应

$$HR^{NIE} = \frac{1 + \exp(\alpha_0 + \alpha_1 e^* + \alpha'_2 c)}{1 + \exp(\alpha_0 + \alpha_1 e + \alpha'_2 c)} \left\{ \frac{1 + \exp(\beta_2 + \alpha_0 + \alpha_1 e + \alpha'_2 c)}{1 + \exp(\beta_2 + \alpha_0 + \alpha_1 e^* + \alpha'_2 c)} \right\}$$
$$HR^{NDE} = \frac{\exp(\beta_1 e) \{ 1 + \exp(\beta_2 + \alpha_0 + \alpha_1 e^* + \alpha'_2 c) \}}{\exp(\beta_1 e^*) \{ 1 + \exp(\beta_2 + \alpha_0 + \alpha_1 e^* + \alpha'_2 c) \}}$$

(1.2)

因果效应的标准误是通过自助法(Bootstrap method)获得(抽样次数设置为 1 000 次)。因果效应的置信区间是通过自助法结果的百分位数获得的。

1.4.3 软件及检验水准 本研究的统计分析过程均通过 R 软件(4.1.3 版)实现,并采用双侧检验,检验

其中,体力活动以代谢当量(Metabolic equivalents, MET)代替。MET 值表示与安静坐着相比,进行任一体力活动时的代谢率。健康饮食指数依据食物频率问卷,为每位参与者计算出 DASH 得分来衡量。该评分涵盖七类食物:蔬菜、新鲜水果、豆类、全谷类、红肉及加工肉品、乳制品以及钠盐。每类食物按照其平均摄入量的五分位数进行评分,分值范围为 1 ~ 5 分。将各类食物评分汇总,得到 DASH 总评分,其范围介于 7 至 35 分之间。

1.4 统计分析

1.4.1 关联研究 描述性分析基于是否患 2 型糖尿病的两组人群,描述了其人口统计学特征、健康相关的生活习惯、身体健康状况、血脂水平以及大气污染长期暴露水平。对连续变量,采用均数 ± 标准差的形式来展示其分布情况,而分类变量则以频数(百分比)形式呈现。

关联研究采用 logistic 回归模型探讨长期暴露于大气污染物与血脂异常之间的关联。同时,采用 Cox 比例风险模型评估长期暴露于大气污染物与新发 2 型糖尿病,以及血脂异常与新发 2 型糖尿病之间的关联。为了验证比例风险假设,本研究采用了 Schoenfeld 残差图进行评估,并确认了该假设的适用性。所有模型均对混杂协变量进行了调整。

1.4.2 中介分析 中介分析采用了 VanderWeele 提出的基于回归的因果中介模型^[21]。其模型形式如下:假设 E 为大气污染长期暴露浓度, M 为血脂异常(二分类变量), t 为 2 型糖尿病发生的随访时间, λ_T(t) 为给定时间 t 的风险, C 为可能影响暴露 - 结局、中介 - 结局和暴露 - 中介关联的混杂协变量集合。中介模型(logistic 回归模型)和结局模型(Cox 比例风险模型)如下所示:

(Natural indirect effect, NIE)(即中介效应)和自然直接效应(Natural direct effect, NDE)如下:

水准 α = 0.05, 中介分析采用了 R 软件包“CMAverse”^[22]。

2 结果

2.1 描述性分析 研究共纳入 15 573 名研究对象,如

表 1 所示。在基线未发生 2 型糖尿病的研究对象中, 随访期间共发生 320 例(2.0%) 新发 2 型糖尿病, 平均随访时间为 4.23 年。相比于未发生 2 型糖尿病的患

者, 2 型糖尿病患者有较大的年龄、较低的教育程度和家庭年收入、更大概率吸烟、DASH 健康膳食模式的依从性较低、较少的体力活动和较大的 BMI 指数。

表 1 本研究参与者的基线特征和大气污染长期暴露水平

Table 1 Baseline characteristics and long-term exposure to air pollution levels of participants

变量	参与者(n = 15 573)	2 型糖尿病发病	
		是(n = 320)	否(n = 15 253)
年龄(岁)	50.23 ± 12.14	59.68 ± 11.47	50.04 ± 12.08
性别			
男	6 712(43.1)	179(55.9)	6 533(42.8)
女	8 861(56.9)	141(44.1)	8 720(57.2)
居住地			
城市	8 431(54.1)	174(54.4)	8 257(54.1)
农村	7 142(45.9)	146(45.6)	6 996(45.9)
教育程度			
本科以上学历	1 082(6.9)	7(2.2)	1 075(7.0)
大专	1 848(11.9)	19(5.9)	1 829(12.0)
高中学历	2 756(17.7)	45(14.1)	2 711(17.8)
初中	5 010(32.2)	91(28.4)	4 919(32.2)
小学	3 032(19.5)	90(28.1)	2 942(19.3)
文盲	1 845(11.8)	68(21.2)	1 777(11.7)
家庭年收入(元)			
<12 000	1 451(9.3)	40(12.5)	1 411(9.3)
12 000 ~ 19 999	1 814(11.6)	55(17.2)	1 759(11.5)
20 000 ~ 59 999	5 805(37.3)	123(38.4)	5 682(37.3)
60 000 ~ 99 999	3 202(20.6)	60(18.8)	3 142(20.6)
≥100 000	3 301(21.2)	42(13.1)	3 259(21.4)
吸烟状况			
从不吸烟	10 688(68.6)	181(56.6)	10 507(68.9)
戒烟	1 020(6.5)	39(12.2)	981(6.4)
当前吸烟	3 865(24.8)	100(31.2)	3 765(24.7)
饮酒状况			
从不饮酒	7 396(47.5)	190(59.4)	7 206(47.2)
偶尔饮酒	5 276(33.9)	66(20.6)	5 210(34.2)
经常饮酒	2 901(18.6)	64(20.0)	2 837(18.6)
DASH 得分	21.99 ± 4.37	21.00 ± 4.63	22.01 ± 4.37
体力活动(METs/d)	21.96 ± 14.99	18.40 ± 15.77	22.03 ± 14.97
BMI(kg/m ²)	24.13 ± 3.27	26.08 ± 3.96	24.09 ± 3.24
是否患高血压			
否	11 464(73.6)	145(45.3)	11 319(74.2)
是	4 109(26.4)	175(54.7)	3 934(25.8)
3 年平均大气 PM _{2.5} 暴露(μg/m ³)	60.76 ± 7.87	60.84 ± 7.52	60.76 ± 7.88
3 年平均大气 NO ₂ 暴露(μg/m ³)	32.34 ± 8.77	32.88 ± 8.55	32.33 ± 8.78
是否血脂异常			
否	11 555(74.2)	178(55.6)	11 377(74.6)
是	4 018(25.8)	142(44.4)	3 876(25.4)
TC(mmol/L)	4.91 ± 1.03	5.07 ± 1.05	4.90 ± 1.02
TG(mmol/L)	1.64 ± 1.54	2.20 ± 1.81	1.62 ± 1.53
HDL-C(mmol/L)	1.35 ± 0.31	1.29 ± 0.33	1.35 ± 0.31
LDL-C(mmol/L)	3.02 ± 0.70	3.14 ± 0.77	3.02 ± 0.70

注:连续变量以“ $\bar{x} \pm s$ ”描述,分类变量以“例数(%)”描述。

2.2 关联和中介分析 两两关联的探索性分析结果见表 2。大气 PM_{2.5} 浓度和 NO₂ 浓度每增加 1 个标准差(s), 人群血脂异常的风险增加, 其 OR(95% CI) 分

别为 1.042 (1.002 ~ 1.084) 和 1.047 (1.003 ~ 1.093)。在暴露-结局关联中, 大气 PM_{2.5} 浓度和 NO₂ 浓度每增加 1 个 s, 人群新发 2 型糖尿病的风险增

表 2 大气污染长期暴露、血脂异常和新发 2 型糖尿病之间的两两关联结果

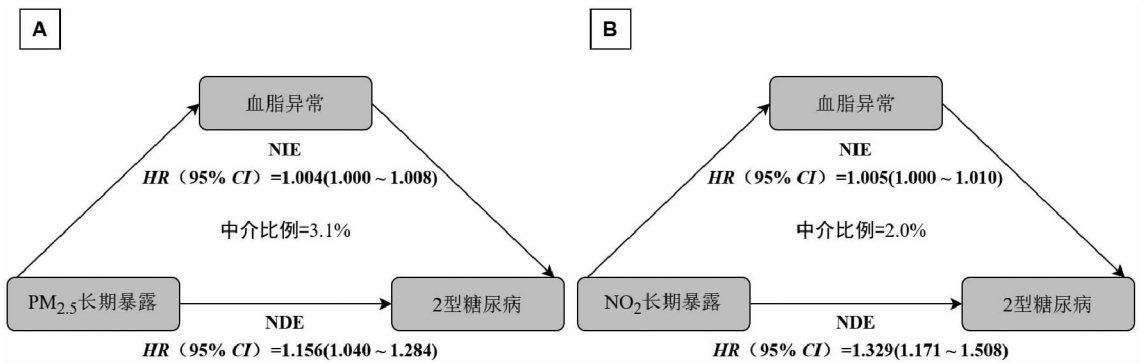
Table 2 Pairwise association between air pollution, dyslipidemia, and type 2 diabetes

关联	OR/HR (95% CI)
暴露 - 中介	
大气 PM _{2.5} 长期暴露 - 血脂异常	1.042 (1.002 ~ 1.084) ^a
大气 NO ₂ 长期暴露 - 血脂异常	1.047 (1.003 ~ 1.093) ^a
暴露 - 结局	
大气 PM _{2.5} 长期暴露 - 新发 2 型糖尿病	1.159 (1.044 ~ 1.288) ^b
大气 NO ₂ 长期暴露 - 新发 2 型糖尿病	1.330 (1.173 ~ 1.509) ^b
中介 - 结局	
血脂异常 - 新发 2 型糖尿病	1.777 (1.418 ~ 2.227) ^b

注:表中 a 表示 OR (95% CI) 值, b 表示 HR (95% CI) 值。

加,其 HR(95% CI) 分别为 1.159(1.044 ~ 1.288) 和 1.330(1.173 ~ 1.509)。此外,在中介 - 结局关联中,本研究发现出现血脂异常的患者其新发 2 型糖尿病的风险较高,其 HR 为 1.777(1.418 ~ 2.227)。

中介分析的结果见图 2。血脂异常在大气 PM_{2.5} 和 NO₂ 长期暴露对新发 2 型糖尿病关联中的中介效应 HR (95% CI) 分别为 1.004(1.000 ~ 1.008) 和 1.005(1.000 ~ 1.010), 其对应 P 值分别为 0.035 和 0.047。



注:图 A 为 PM_{2.5} 长期暴露 - 血脂异常 - 新发 2 型糖尿病的中介效应;图 B 为 NO₂ 长期暴露 - 血脂异常 - 新发 2 型糖尿病的中介效应。

图 2 大气污染长期暴露 - 血脂异常 - 新发 2 型糖尿病的中介效应

Fig. 2 Mediating effects of air pollution - dyslipidemia - type 2 diabetes

3 讨论

在这项基于西南队列的四川地区研究中,我们发现 PM_{2.5} 和 NO₂ 长期暴露与血脂异常和 2 型糖尿病发病风险增加呈正相关。中介效应分析提示,血脂异常在大气污染长期暴露对 2 型糖尿病发病风险的正向影响中起部分中介作用。该研究结果提供了脂代谢可能是大气污染物与 2 型糖尿病发病关联的潜在机制的人群流行病学证据。

长期暴露于 PM_{2.5} 与糖尿病发病之间的正向关联与先前的研究相一致^[2,16]。最新一项 meta 分析^[2] 汇总了 2019 年 1 月以前的有关大气污染长期暴露与 2 型糖尿病发病率关联的研究。结果显示,较高的 PM_{2.5} 暴露水平与较高的 2 型糖尿病发病率呈现出统计学意义的相关,其 PM_{2.5} 浓度每增加 10 μg/m³, HR (95% CI) 为 1.10(1.04 ~ 1.16), 而 NO₂ 与 2 型糖尿病发病的关联无统计学意义。本研究同时观察到了长期暴露于 PM_{2.5} 和 NO₂ 与 2 型糖尿病发病风险的正向关联。此外,本研究还观察到了大气污染长期暴露与血脂异常风险之间的正向关联,相关研究结果与本研究发现是一致的^[23-24]。

本研究聚焦于血脂代谢异常的潜在中介作用,结果提示血脂代谢异常在大气 PM_{2.5} 和 NO₂ 长期暴露与 2 型糖尿病发病的关联中发挥了中介作用。既往生物学证据表明血脂代谢异常可能是大气污染长期暴露与 2 型糖尿病发病路径中的潜在中介途径。吸入的颗粒物可以诱导促炎介质、氧化应激以及自主神经系统的破坏,从而引起相关血脂谱变化^[25-26], 如 TC 和 LDL - C 水平升高, 以及 HDL - C 水平下降, 影响了胆固醇的运输, 继而促进了胰岛素抵抗。例如, HDL 水平降低是胰岛素抵抗的代谢表现, 因为 HDL 颗粒可能刺激骨骼肌和脂肪细胞的葡萄糖摄取, 并直接改善 β 细胞功能和生存^[27-28]。此外, 脂蛋白和脂质也可能通过直接影响 β 细胞功能、胰岛素产生和葡萄糖稳态从而促进糖尿病的发生发展^[9-10]。

本研究存在一定的局限性, 首先, 本研究的大气污染数据来源于住址的平均浓度, 研究对象并非一直处于居住地址, 可能由于工作、旅行等目的导致个体暴露存在误差, 本研究纳入住址居住超过三年的研究对象, 并通过日均污染物浓度计算三年平均个体暴露, 可认为暴露水平误差在允许范围内。第二, 研究的基线协变量来源于问卷, 可能存在回忆偏倚。第

三,本研究为观察性研究,存在一定的测量偏倚和混杂偏倚。

综上所述,通过控制空气污染,预防血脂异常或在血脂异常人群中开展干预措施,可以更好的降低 2 型糖尿病患病风险,提升人群生活质量。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Deng W, Zhao L, Chen C, et al. National burden and risk factors of diabetes mellitus in China from 1990 to 2021: Results from the Global Burden of Disease study 2021 [J]. *Journal of Diabetes*, 2024, 16(10): e70012.
- [2] Liu FF, Chen GB, Huo WQ, et al. Associations between long-term exposure to ambient air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [J]. *Environmental Pollution*, 2019, 252(Pt B): 1235-1245.
- [3] Shen FZ, Zhang L, Jiang L, et al. Temporal variations of six ambient criteria air pollutants from 2015 to 2018, their spatial distributions, health risks and relationships with socioeconomic factors during 2018 in China [J]. *Environment International*, 2020, 137: 105556.
- [4] 徐晨曦,陈军辉,李媛,等.四川省基于第二次污染源普查数据的人为源大气污染源排放清单及特征[J]. *环境科学*, 2020, 41(10): 4482-4494.
Xu CX, Chen JH, Li Y, et al. Emission inventory and characteristics of anthropogenic air pollution sources based on second pollution source census data in Sichuan province [J]. *Environmental Science*, 2020, 41(10): 4482-4494. (In Chinese)
- [5] Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, et al. Air pollution and noncommunicable diseases: a review by the forum of international respiratory societies' environmental committee, part 2: air pollution and organ systems[J]. *Chest*, 2019, 155(2): 417-426.
- [6] Eid S, Sas KM, Abcouwer SF, et al. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(9): 1539-1549.
- [7] Butler LM, Perone Y, Dehairs J, et al. Lipids and cancer: Emerging roles in pathogenesis, diagnosis and therapeutic intervention[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2020, 159: 245-293.
- [8] Wang C, Meng XC, Huang C, et al. Association between ambient air pollutants and lipid profile: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2023, 262: 115140.
- [9] Fryirs MA, Barter PJ, Appavoo M, et al. Effects of high-density lipoproteins on pancreatic beta-cell insulin secretion [J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2010, 30(8): 1642-1648.
- [10] Yang T, Liu YJ, Li L, et al. Correlation between the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and other unconventional lipid parameters with the risk of prediabetes and Type 2 diabetes in patients with coronary heart disease: a RCSCD-TCM study in China[J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2022, 21(1): 93.
- [11] Zhao X, Hong F, Yin JZ, et al. Cohort profile: the China Multi-Ethnic cohort (CMEC) study [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2021, 50(3): 721-7211.
- [12] Wei J, Li ZQ, Cribb M, et al. Improved 1km resolution PM_{2.5} estimates across China using enhanced space-time extremely randomized trees[J]. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 2020, 20(6): 3273-3289.
- [13] Wei J, Li ZQ, Lyapustin A, et al. Reconstructing 1-km-resolution high-quality PM_{2.5} data records from 2000 to 2018 in China: spatiotemporal variations and policy implications [J]. *Remote Sensing of Environment*, 2021, 252: 112136.
- [14] Wei J, Liu S, Li ZQ, et al. Ground-Level NO₂ surveillance from space across China for high resolution using interpretable spatiotemporally weighted artificial intelligence[J]. *Environmental Science & Technology*, 2022, 56(14): 9988-9998.
- [15] Joint committee issued Chinese guideline for the management of dyslipidemia in adults. [2016 Chinese guideline for the management of dyslipidemia in adults] [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2016, 44(10): 833-853.
- [16] Li R, Cai M, Qian ZM, et al. Ambient air pollution, lifestyle, and genetic predisposition associated with type 2 diabetes: findings from a national prospective cohort study[J]. *The Science of the Total Environment*, 2022, 849: 157838.
- [17] Li X, Wang MY, Song YZ, et al. Obesity and the relation between joint exposure to ambient air pollutants and incident type 2 diabetes: A cohort study in UK Biobank [J]. *PLOS Medicine*, 2021, 18(8): e1003767.
- [18] McGuinn LA, Schneider A, Megarrah RW, et al. Association of long-term PM(2.5) exposure with traditional and novel lipid measures related to cardiovascular disease risk [J]. *Environment International*, 2019, 122: 193-200.
- [19] Wu XM, Broadwin R, Basu R, et al. Associations between fine particulate matter and changes in lipids/lipoproteins among midlife women[J]. *The Science of the Total Environment*, 2019, 654: 1179-1186.
- [20] Bragg F, Trichia E, Aguilar-Ramirez D, et al. Predictive value of circulating NMR metabolic biomarkers for type 2 diabetes risk in the UK Biobank study[J]. *BMC Medicine*, 2022, 20(1): 159.
- [21] Vander Weele TJ. *Explanation in causal inference: Methods for mediation and interaction* [M]. New York: Oxford University Press, 2015.
- [22] Shi B, Choirat C, Coull BA, et al. CMAverse: A suite of functions for reproducible causal mediation analyses [J]. *Epidemiology*, 2021, 32(5): e20-e22.
- [23] Xu H, Liang X, Wang L, et al. Role of metabolic risk factors in the relationship between ambient fine particulate matter and depressive symptoms: Evidence from a longitudinal population study [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2023, 270: 115839.
- [24] Wang L, Chen GB, Pan YY, et al. Association of long-term exposure to ambient air pollutants with blood lipids in Chinese adults: The China Multi-Ethnic Cohort study[J]. *Environmental Research*, 2021, 197: 111174.
- [25] Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, et al. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air

pollution[J]. Nature Reviews Cardiology, 2020, 17(10): 656 – 672.

- [26] Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2010, 121(21): 2331 – 2378.
- [27] Fiorentino TV, Succurro E, Marini MA, et al. HDL cholesterol is

an independent predictor of β – cell function decline and incident type 2 diabetes: A longitudinal study[J]. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2020, 36(4): e3289.

- [28] Siebel AL, Heywood SE, Kingwell BA. HDL and glucose metabolism: current evidence and therapeutic potential[J]. Frontiers in Pharmacology, 2015, 6: 258.

收稿日期:2024-10-17

(上接第 993 页)

Li J, Li XF, Yan N, et al. Value of metabolic score for insulin resistance in screening non – alcoholic fatty liver disease in middle – aged and elderly People[J]. Shaanxi Medical Journal, 2023, 52(6): 688 – 692. (In Chinese)

- [11] Lee JH, Papk K, Lee HS, et al. The usefulness of metabolic score for insulin resistance for the prediction of incident non – alcoholic fatty liver disease in Korean adults[J]. Clinical and Molecular Hepatology, 2022, 28(4): 814 – 826.
- [12] Zhou F, Zhou JH, Wang WX, et al. Unexpected rapid increase in the burden of NAFLD in China from 2008 to 2018: a systematic review and Meta – Analysis[J]. Hepatology, 2019, 70(4): 1119 – 1133.
- [13] Johnson CL, Dohrmann SM, Burt VL, et al. National health and nutrition examination survey: sample design, 2011 – 2014[J]. Vital and Health Statistics. Series 2, Data Evaluation and Methods Research, 2014, (162): 1 – 33.
- [14] Chen Y, Yang J, Han K, et al. An elevated METS – IR index is associated with higher asthma morbidity and earlier age of first asthma in US adults: Results based on a cross – sectional study[J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 920322.
- [15] Zhang X, Wong GL, Wong VW. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Clinical and Molecular Hepatology, 2020, 26(2): 128 – 141.
- [16] Liao YH, Wu N, Wang KK, et al. OTUB1 promotes progression and proliferation of prostate cancer via deubiquitinating and stabilizing cyclin E1[J]. Frontiers in Cell Developmental Biology, 2020, 8: 617758.
- [17] Han Y, Han X, Yin Y, et al. Dose – response relationship of uric acid with fasting glucose, insulin, and insulin resistance in a united states cohort of 5, 148 non – diabetic people[J]. Frontiers in Medicine, 2022, 9: 905085.
- [18] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes; standards of medical care in diabetes – 2022[J]. Diabetes Care, 2022, 45(Suppl 1): S17 – S38.
- [19] 李安琪, 赵佩然, 赵玉强, 等. 固醇调节元件结合蛋白(SREBP)在非酒精性脂肪性肝病中的作用机制及治疗靶点[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(7): 1459 – 1465.
- Li AQ, Zhao PR, Zhao YQ, et al. Mechanism of action of sterol regulatory element – binding proteins in nonalcoholic fatty liver

disease and related therapeutic targets[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2024, 40(7): 1459 – 1465. (In Chinese)

- [20] Fan X, Jiao G, Pang T, et al. Ameliorative effects of mangiferin derivative TPX on insulin resistance via PI3K/AKT and AMPK signaling pathways in human HepG2 and HL – 7702 hepatocytes[J]. Phytomedicine, 2023, 114: 154740.
- [21] Buziau AM, Oosterveer MH, Wouters K, et al. Hepatic glucokinase regulatory protein and carbohydrate response element binding protein attenuation reduce de novo lipogenesis but do not mitigate intrahepatic triglyceride accumulation in Aldob deficiency[J]. Molecular Metabolism, 2024, 87: 101984.
- [22] Goedeke L, Strober JW, Suh R, et al. High – fat – diet – induced hepatic insulin resistance *per se* attenuates murine *de novo* lipogenesis[J]. iScience, 2024, 27(11): 111175.
- [23] Thakuri LS, Park CM, Kim HA, et al. Gracilaria chorda subcritical water ameliorates hepatic lipid accumulation and regulates glucose homeostasis in a hepatic steatosis cell model and obese C57BL/6J mice[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 320: 117395.
- [24] 孙东雷, 赵田禾, 赵曼羽, 等. 脂肪酸合成酶作为癌症治疗靶点的生物信息学分析[J]. 现代预防医学, 2020, 47(3): 508 – 513, 521.
- Sun DL, Zhao TH, Zhao MY, et al. Bioinformatics analysis of fatty acid synthase as a cancer therapeutic target[J]. Modern Preventive Medicine, 2020, 47(3): 508 – 513, 21. (In Chinese)
- [25] Engin A. Reappraisal of adipose tissue inflammation in obesity[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2024, 1460: 297 – 327.
- [26] Song Z, Xiaoli AM, Yang F. Regulation and metabolic significance of *De Novo* lipogenesis in adipose tissues[J]. Nutrients, 2018, 10(10): 1383.
- [27] Du XL, Di Malta C, Fang ZY, et al. Nuciferine protects against high – fat diet – induced hepatic steatosis and insulin resistance via activating TFEB – mediated autophagy – lysosomal pathway[J]. Acta Pharmaceutica Sinica. B, 2022, 12(6): 2869 – 2886.
- [28] Zhang Q, Xiao SC, Jiao XJ, et al. The triglyceride – glucose index is a predictor for cardiovascular and all – cause mortality in CVD patients with diabetes or pre – diabetes: evidence from NHANES 2001 – 2018[J]. Cardiovascular Diabetology, 2023, 22(1): 279.

收稿日期:2024-09-26