

挥发性有机物与成年人睡眠问题的关联性分析

王雅兰, 费扬, 鲍蕾蕾

海军军医大学第三附属医院药材料, 上海 200438

摘要:目的 探究挥发性有机物(volatile organic compounds, VOCs)暴露与成年人睡眠问题的关联。方法 本研究合并了来自 2007—2014 年美国国家健康与营养调查(NHANES)数据库的 5 337 名参与者, 采用加权逻辑回归模型和加权分位数(weighted quantile sum, WQS)回归模型评估血液 VOCs 与成人睡眠时间短(short sleep duration, SSD)、入睡困难和睡眠障碍的关联。结果 在调整混杂因素后, 血液中苯($OR=1.120$, $95\%CI:1.019 \sim 1.230$, $P=0.02$)、2,5-二甲基呋喃($OR=1.144$, $95\%CI:1.043 \sim 1.254$, $P=0.005$)、乙苯($OR=1.115$, $95\%CI:1.025 \sim 1.211$, $P=0.012$)、呋喃($OR=1.271$, $95\%CI:1.086 \sim 1.489$, $P=0.004$)、邻二甲苯($OR=1.097$, $95\%CI:1.006 \sim 1.198$, $P=0.037$)与 SSD 存在显著正向关联。其次, 血液中 2,5-二甲基呋喃($OR=1.082$, $95\%CI:1.008 \sim 1.161$, $P=0.03$)、呋喃($OR=1.148$, $95\%CI:1.002 \sim 1.315$, $P=0.046$)与入睡困难存在显著正向关联。亚组分析显示, VOCs 与 SSD 之间的正向关联在不同组间是一致的。WQS 结果显示, 每增加 1 单位, SSD 风险增加 25.4%($OR=1.254$, $95\%CI:1.009 \sim 1.559$, $P=0.041$)。结论 VOCs 暴露可能与美国成年人 SSD 发生呈正向关联。

关键词:挥发性有机物; 睡眠问题; 混合暴露

中图分类号: R163; R338.63 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)05-822-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202307199

Analysis of the relationship between volatile organic compounds and sleep problems in adults

WANG Ya-lan, FEI Yang, BAO Lei-lei

Department of Medicinal Materials, The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200438, China

Abstract: Objective To explore the relationship between volatile organic compounds (VOCs) exposure and sleep problems in adults. **Methods** This study included 5 337 participants from the 2007–2014 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) database. Weighted logical regression model and weighted quartile sum (WQS) regression model were used to evaluate the association of blood VOCs with short sleep duration (SSD), difficulty in falling asleep, and sleep disorders in adults. **Results** After adjusting the confounding factors, blood benzene ($OR = 1.120$, $95\%CI: 1.019-1.230$, $P = 0.02$), 2,5-dimethylfuran ($OR = 1.144$, $95\%CI: 1.043-1.254$, $P = 0.005$), ethylbenzene ($OR = 1.115$, $95\%CI: 1.025-1.211$, $P = 0.012$), furan ($OR = 1.271$, $95\%CI: 1.086-1.489$, $P = 0.004$), and o-xylene ($OR = 1.097$, $95\%CI: 1.006-1.198$, $P = 0.037$) had a significant positive correlation with SSD. Secondly, 2,5-dimethylfuran ($OR = 1.082$, $95\%CI: 1.008-1.161$, $P = 0.03$) and furan ($OR = 1.148$, $95\%CI: 1.002-1.315$, $P = 0.046$) were positively correlated with difficulty in falling asleep. Subgroup analysis showed that the positive association between VOCs and SSD was consistent among different groups. WQS results showed that for every unit of increase, SSD risk increased by 25.4% ($OR = 1.254$, $95\%CI: 1.009-1.559$, $P = 0.041$). **Conclusion** There is a positive correlation between VOCs exposure and SSD in American adults.

Keywords: Volatile organic compounds; Sleep problems; Mixed exposure

挥发性有机化合物 (volatile organic compounds, VOCs) 是一种沸点在 50 ~ 260 °C 之间的有机气体, 是室内空气污染物的重要组成部分^[1]。VOCs 因其潜在的健康影响而受到高度关注^[2-4]。例如, 许多 VOCs 可能会引起呼吸系统、生殖系统和神经系统相关疾病^[5-7], 从而对人类健康造成不良影响。

睡眠是大脑独特且必要的功能状态, 占据一个人生命中三分之一的时间。睡眠对于心理和身体健康至

关重要。然而, 许多人遭受睡眠时间短 (short sleep duration, SSD) 等睡眠问题的困扰^[8]。在美国, 约有 35% 的成年人无法得到足够的睡眠时间^[9]。SSD 是导致肥胖^[10]、高血压^[11]、慢性肾病^[12]和抑郁^[13]等疾病的重要因素。许多环境化学物质如砷、杀虫剂、重金属、邻苯二甲酸酯、多芳香烃和多氟烷基化合物与成人的睡眠问题有关^[14]。但目前尚未有研究涉及 VOCs 与睡眠问题的关联性研究。因此, 本研究基于 2007—2014 NHANES 数据库, 探究睡眠问题与血液 VOCs 的潜在关联。

作者简介: 王雅兰 (1994—), 女, 硕士, 药师, 研究方向: 睡眠与环境

通信作者: 鲍蕾蕾, E-mail: annabao212@126.com

1 材料与方法

1.1 研究人群 本研究数据来自美国国家健康和营养检查调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)数据库。NHANES 是由美国疾病控制预防中心(CDC)进行的一项的横断面调查,采用分层多阶段抽样设计,样本从具有全国代表性的美国平民样本中收集。NHANES 项目由国家卫生统计中心伦理审查委员会批准,并获得了所有参与者的书面知情同意。在本研究中,我们合并了 NHANES 数据库中 2007—2008 年、2009—2010 年、2011—2012 年和 2013—2014 年连续 8 年的人群。

NHANES 2007—2014 年数据库中共有 40 617 个对象,排除 VOCs 浓度数据缺失的人群后剩下 8 408 人,继续排除未完成睡眠问卷的人群后剩下 7 623 人,然后进一步排除了怀孕的女性后剩下 7 544 人,最后排除了协变量数据缺失的人群后剩下 5 337 人纳入本研究,筛选流程见图 1。

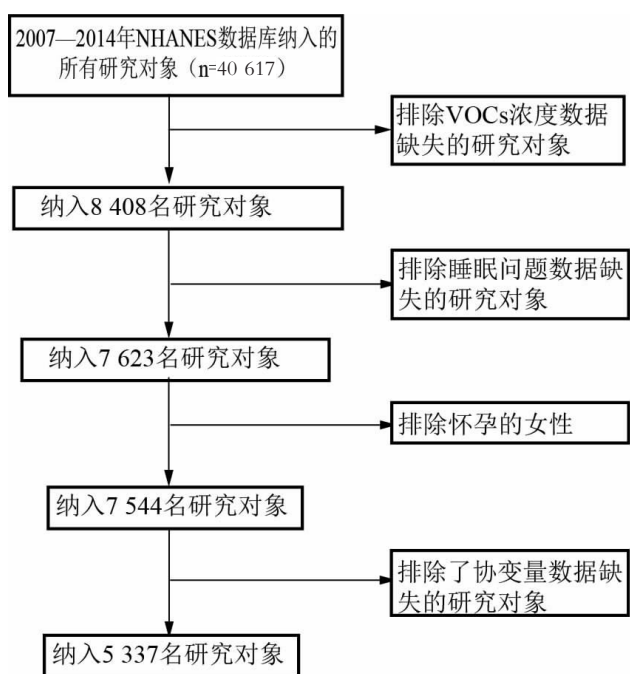


图 1 研究人群筛选流程图

Figure 1 Study population screening process

1.2 VOCs 浓度测定 所有全血样本均由美国 CDC 进行分析和质控。采用固相萃取-同位素稀释-超高效液相色谱-串联质谱法定量检测 VOCs 的含量,包括苯(benzene)、1,4-二氯苯(1,4-dichlorobenzene)、2,5-二甲基呋喃(2,5-dimethylfuran)、乙苯(ethylbenzene)、呋喃(furan)、间/对二甲苯(m-/p-xylene)、邻二甲苯(o-xylene)以及四氯乙烯(tetrachloroethene)。若浓度低于检测限(LOD),则用 LOD/ 替代。

1.3 睡眠问题 在本项研究中,睡眠时间(sleep du-

ration)是通过回答问题:“你平时在工作日晚上通常睡多少小时?”而获得的。根据美国国立卫生研究院的建议,健康成年人每天需要进行 7~8 h 的睡眠,睡眠时间小于 7 h 则会被归类为 SSD。是否有入睡困难(trouble sleeping)以曾向医生或其他医疗专业人员反映有入睡困难定义为“是”,反之为“否”。是否有睡眠障碍(sleep disorder)以曾被医生或其他医疗专业人员告知有睡眠障碍定义为“是”,反之为“否”。

1.4 协变量 协变量的选择是基于文献中发现的与睡眠显著相关的因素^[15-16]。潜在的混杂因素包括年龄、性别、种族(墨西哥裔美国人、其他西班牙裔、非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人及其他种族)、体质量指数(BMI, 过轻或正常: <25.0 kg/m², 超重: 25.0~29.9 kg/m², 肥胖: ≥30.0 kg/m²)、受教育程度(高中以下、高中、高中以上)、婚姻状况(已婚/与伴侣同居、丧偶/离婚/分居、从未结婚)、贫困收入比^[17](poverty to income ratio, PIR, 低收入:<1.3, 中高收入: ≥1.3)、吸烟状况(吸烟者、过去吸烟者、不吸烟者)、饮酒状况(一年中饮用过至少 12 杯酒精饮料)、癌症、抑郁症[根据病人健康问卷抑郁量表(PHQ-9)来定义,总得分 ≥10 分的参与者被认为患有抑郁症^[18]]、高血压、糖尿病、心血管疾病(cardiovascular disease, CVD, 包括冠心病、心绞痛、充血性心力衰竭、心肌梗死和中风)以及慢性肾病(chronic kidney disease, CKD, 定义为 eGFR<60 ml/min/1.73m² 或尿白蛋白/肌酐 ≥30mg/g)。eGFR 根据 IDMS-traceable MDRD 方程计算: eGFR=175 × (serum creatinine)^{-1.154} × (age)^{-0.203} × (0.742 only if female) × (1.212 only if black)。

1.5 统计分析 连续变量若符合正态分布用(均数 ± 标准差)表示,采用 *t* 检验比较,否则采用中位数(四分位数间距),使用 Wilcoxon 秩和检验分析;分类变量用频数(百分比)表示,使用 Rao-Scott χ^2 检验比较。

对血液 VOCs 浓度自然对数转换使其近似正态分布。用 Spearman 秩相关性分析评估 8 种 VOCs 暴露之间的相关性。用多元加权 logistic 回归模型分析 VOCs 暴露水平与睡眠问题之间的关联,结果报告为比值比(odds ratio, OR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)和 *P* 值。为探究关联在不同的性别、年龄组以及 BMI 之间是否存在差异,按照性别、年龄和 BMI 进行亚组分析。在调整所有协变量后,使用限制性立方样条来检验每个 VOCs 和 SSD 之间的非线性关联。为了验证结果的稳健性,在敏感性分析中使用 R 软件“mi”包对协变量的缺失数据进行多重插补。所有分析的模型中均调整了年龄、性别、种族、BMI 受教育程度、婚姻状况、PIR、饮酒状态、抑郁症、高血压、

糖尿病、CKD 以及 CVD。因吸烟状态与血液 VOCs 存在严重的共线性,所以未纳入到模型中。

构建加权分位数 (weighted quantile sum, WQS) 回归模型来评估 8 种 VOCs 混合暴露对睡眠问题的影响^[9]。本研究基于 VOCs 的四分位数构建了 VOCs 暴露的 WQS 指数,将数据分为训练集(40%)和验证集(60%),共进行 1 000 次自举;并建立了两组 WQS 回归模型,分别评估正向关联和负向关联。

本研究使用 R version 4.1.2 进行所有的统计分析。分别采用“survey”包和“gwqs”包进行加权逻辑回归和 WQS 回归分析。双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象一般人口学特征 本研究涉及来自 NHANES 2007—2014 四个调查周期的人口数据,共计 5 337 人,包括男性 2 670 人、女性 2 667 人,其中 2 091 人患有 SSD。SSD 组与非 SSD 组在年龄、种族、BMI、受教育程度、婚姻状况、PIR、癌症、抑郁症方面存在显著差异。SSD 人群的苯、1,4-二氯苯、2,5-二甲基呋喃、乙苯、呋喃、间/对二甲苯、邻二甲苯水平均高于非 SSD 人群。此外,有 1 335 人自我报告出现入睡困难,这部分人的苯、2,5-二甲基呋喃、乙苯、呋喃、间/对二甲苯、邻二甲苯水平均高于没有入睡困难的人。研究对象中有 289 人被定义为睡眠障碍,与非睡眠障碍人群相比,睡眠障碍人群 1,4-二氯苯浓度水平较低。见表 1。

表 1 研究对象的一般特征分析 [$n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]
Table 1 General demographic characteristics [$n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

变量	SSD			入睡困难			睡眠障碍		
	否 ($n=3\ 246$)	是 ($n=2\ 091$)	<i>P</i> 值	否 ($n=4\ 002$)	是 ($n=1\ 335$)	<i>P</i> 值	否 ($n=4\ 895$)	是 ($n=442$)	<i>P</i> 值
性别									
男性	1 601 (49.3)	1 069 (51.1)	0.209	2 121 (53.0)	549 (41.1)	<0.001	2 434 (49.7)	236 (53.4)	0.153
女性	1 645 (50.7)	1 022 (48.9)		1 881 (47.0)	786 (58.9)		2 461 (50.3)	206 (46.6)	
年龄 (岁)									
<40	1 056 (32.5)	685 (32.8)	<0.001	1 429 (35.7)	312 (23.4)	<0.001	1 653 (33.8)	88 (19.9)	<0.001
40~59	985 (30.3)	791 (37.8)		1 246 (31.1)	530 (39.7)		1 592 (32.5)	184 (41.6)	
≥60	1 205 (37.1)	615 (29.4)		1 327 (33.2)	493 (36.9)		1 650 (33.7)	170 (38.5)	
种族									
墨西哥裔美国人	513 (15.8)	307 (14.7)	<0.001	667 (16.7)	153 (11.5)	<0.001	763 (15.6)	57 (12.9)	<0.001
其他拉美裔	284 (8.7)	215 (10.3)		389 (9.7)	110 (8.2)		451 (9.2)	48 (10.9)	
非西班牙裔白人	1 616 (49.8)	799 (38.2)		1 682 (42.0)	733 (54.9)		2 181 (44.6)	234 (52.9)	
非西班牙裔黑人	509 (15.7)	546 (26.1)		810 (20.2)	245 (18.4)		973 (19.9)	82 (18.6)	
其他种族	324 (10.0)	224 (10.7)		454 (11.3)	94 (7.0)		527 (10.8)	21 (4.8)	
BMI (kg/m^2)									
<25	1 014 (31.2)	540 (25.8)	<0.001	1 218 (30.4)	336 (25.2)	<0.001	1 500 (30.6)	54 (12.2)	<0.001
25~29.9	1 111 (34.2)	688 (32.9)		1 385 (34.6)	414 (31.0)		1 692 (34.6)	107 (24.2)	
≥30	1 121 (34.5)	863 (41.3)		1 399 (35.0)	585 (43.8)		1 703 (34.8)	281 (63.6)	
受教育程度									
高中以下	729 (22.5)	507 (24.2)	<0.001	960 (24.0)	276 (20.7)	<0.001	1 139 (23.3)	97 (21.9)	0.059
高中	1 608 (49.5)	1 150 (55.0)		2 002 (50.0)	756 (56.6)		2 507 (51.2)	251 (56.8)	
高中以上	909 (28.0)	434 (20.8)		1 040 (26.0)	303 (22.7)		1 249 (25.5)	94 (21.3)	
婚姻情况									
有伴侣	2 117 (65.2)	1 276 (61.0)	0.008	2 621 (65.5)	772 (57.8)	<0.001	3 126 (63.9)	267 (60.4)	0.003
无伴侣	722 (22.2)	524 (25.1)		850 (21.2)	396 (29.7)		1 116 (22.8)	130 (29.4)	
未婚	407 (12.5)	291 (13.9)		531 (13.3)	167 (12.5)		653 (13.3)	45 (10.2)	
PIR									
<1.3	949 (29.2)	702 (33.6)	0.001	1 209 (30.2)	442 (33.1)	0.051	1 498 (30.6)	153 (34.6)	0.09
≥1.3	2 297 (70.8)	1 389 (66.4)		2 793 (69.8)	893 (66.9)		3 397 (69.4)	289 (65.4)	
吸烟									
从不	1 813 (55.9)	1 107 (52.9)	<0.001	2 285 (57.1)	635 (47.6)	<0.001	2 719 (55.5)	201 (45.5)	<0.001
以前	867 (26.7)	491 (23.5)		998 (24.9)	360 (27.0)		1 216 (24.8)	142 (32.1)	
现在	566 (17.4)	493 (23.6)		719 (18.0)	340 (25.5)		960 (19.6)	99 (22.4)	
饮酒									
是	2 358 (72.6)	1 525 (72.9)	0.842	2 874 (71.8)	1 009 (75.6)	0.008	3 562 (72.8)	321 (72.6)	0.993
否	888 (27.4)	566 (27.1)		1 128 (28.2)	326 (24.4)		1 333 (27.2)	121 (27.4)	

(续表)

变量	SSD			入睡困难			睡眠障碍		
	否 (n=3 246)	是 (n=2 091)	P 值	否 (n=4 002)	是 (n=1 335)	P 值	否 (n=4 895)	是 (n=442)	P 值
高血压									
否	1 582 (48.7)	973 (46.5)	0.122	2 031 (50.7)	524 (39.3)	<0.001	2 417 (49.4)	138 (31.2)	<0.001
是	1 664 (51.3)	1 118 (53.5)		1 971 (49.3)	811 (60.7)		2 478 (50.6)	304 (68.8)	
糖尿病									
否	2 669 (82.2)	1 699 (81.3)	0.389	3 341 (83.5)	1 027 (76.9)	<0.001	4 060 (82.9)	308 (69.7)	<0.001
是	577 (17.8)	392 (18.7)		661 (16.5)	308 (23.1)		835 (17.1)	134 (30.3)	
癌症									
是	341 (10.5)	171 (8.2)	0.006	332 (8.3)	180 (13.5)	<0.001	451 (9.2)	61 (13.8)	0.002
否	2 905 (89.5)	1 920 (91.8)		3 670 (91.7)	1 155 (86.5)		4 444 (90.8)	381 (86.2)	
抑郁症									
否	3 042 (93.7)	1 836 (87.8)	<0.001	3 795 (94.8)	1 083 (81.1)	<0.001	4 543 (92.8)	335 (75.8)	<0.001
是	204 (6.3)	255 (12.2)		207 (5.2)	252 (18.9)		352 (7.2)	107 (24.2)	
CVD									
否	2 934 (90.4)	1 870 (89.4)	0.275	3 673 (91.8)	1 131 (84.7)	<0.001	4 463 (91.2)	341 (77.1)	<0.001
是	312 (9.6)	221 (10.6)		329 (8.2)	204 (15.3)		432 (8.8)	101 (22.9)	
CKD									
否	2 607 (80.3)	1 690 (80.8)	0.673	3 273 (81.8)	1 024 (76.7)	<0.001	3 978 (81.3)	319 (72.2)	<0.001
是	639 (19.7)	401 (19.2)		729 (18.2)	311 (23.3)		917 (18.7)	123 (27.8)	
VOCs (μg/L)									
苯	0.02(0.02, 0.03)	0.02(0.02, 0.05)	<0.001	0.02 (0.02, 0.03)	0.02 (0.02, 0.06)	<0.001	0.02 (0.02, 0.03)	0.02 (0.02, 0.03)	0.718
1,4- 二氯苯	0.04 (0.03, 0.17)	0.05 (0.03, 0.20)	0.009	0.05 (0.03, 0.19)	0.03 (0.03, 0.15)	0.001	0.05 (0.03, 0.18)	0.03 (0.03, 0.16)	0.016
2,5- 二甲基呋喃	0.01 (0.01, 0.01)	0.01 (0.01, 0.01)	<0.001	0.01 (0.01, 0.01)	0.01 (0.01, 0.02)	<0.001	0.01 (0.01, 0.01)	0.01 (0.01, 0.01)	0.42
乙苯	0.02 (0.02, 0.03)	0.02 (0.02, 0.04)	<0.001	0.02 (0.02, 0.03)	0.02 (0.02, 0.05)	<0.001	0.02 (0.02, 0.04)	0.02 (0.02, 0.04)	0.846
呋喃	0.02 (0.02, 0.02)	0.02 (0.02, 0.02)	<0.001	0.02 (0.02, 0.02)	0.02 (0.02, 0.02)	<0.001	0.02 (0.02, 0.02)	0.02 (0.02, 0.02)	0.078
间 / 对二甲苯	0.06 (0.04, 0.11)	0.06 (0.04, 0.14)	0.004	0.06 (0.04, 0.12)	0.07 (0.04, 0.14)	0.007	0.06 (0.04, 0.12)	0.06 (0.04, 0.12)	0.885
邻二甲苯	0.02 (0.02, 0.03)	0.02 (0.02, 0.04)	<0.001	0.02 (0.02, 0.03)	0.02 (0.02, 0.04)	0.012	0.02 (0.02, 0.03)	0.02 (0.02, 0.03)	0.812
四氯乙烯	0.03 (0.03, 0.03)	0.03 (0.03, 0.03)	0.483	0.03 (0.03, 0.03)	0.03 (0.03, 0.03)	0.433	0.03 (0.03, 0.03)	0.03 (0.03, 0.03)	0.711

2.2 血液 VOCs 之间的相关性 如图 2 所示, 苯、2,5- 二甲基呋喃、乙苯、呋喃、间 / 对二甲苯、邻二甲苯之间存在显著的相关性($r=0.53 \sim 0.89$), 且均呈正相关。

2.3 VOCs 暴露与睡眠问题之间的关联 结果如表 2 所示, 在调整混杂因素后, 苯、2,5- 二甲基呋喃、乙苯、呋喃、邻二甲苯与 SSD 存在显著正向关联(均 $P < 0.05$)。其次, 在调整混杂因素后, 血液中 2,5- 二甲基呋喃、呋喃与入睡困难存在显著正向关联 (均 $P < 0.05$)。然而, 在调整混杂因素后, 血液中 VOCs 与睡眠障碍风险不存在显著关联。敏感性分析的结果显示, 血液中苯、2,5- 二甲基呋喃、乙苯、呋喃、邻二甲苯与 SSD 的发生风险之间的显著关联保持不变。

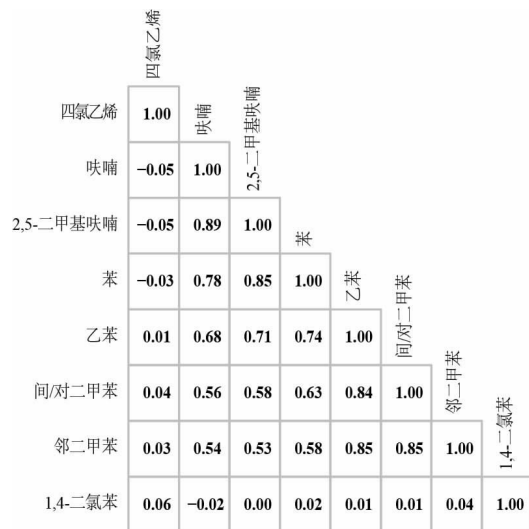


图 2 血液 VOCs 浓度之间的相关性
Figure 2 Correlations among blood VOCs concentrations

在调整了所有的协变量后,使用受限三次样条曲线(RCS)进一步阐明了 VOCs 暴露与 SSD 之间的关系,如图 3 显示,SSD 与血液中苯、2,5-二甲基呋喃、乙苯之间存在非线性关系(均 P for nonlinearity <

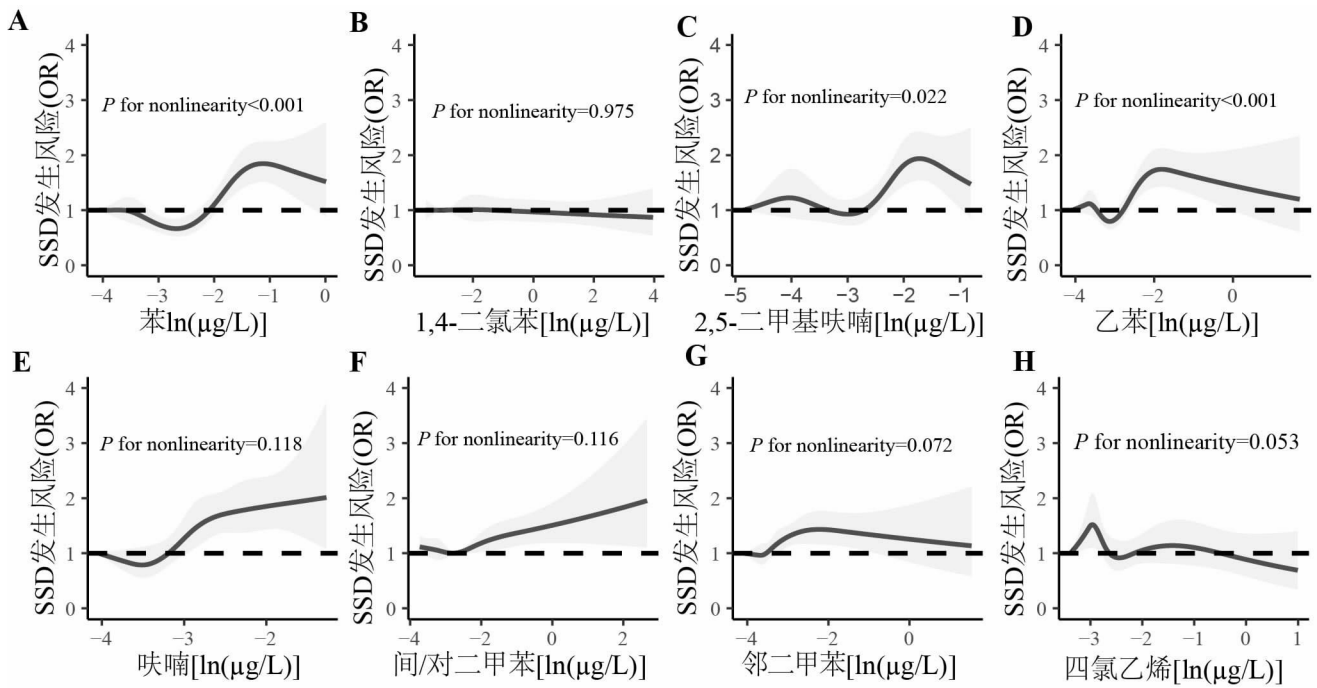
0.05)。亚组分析显示,VOCs 与 SSD 之间的关联在不同组间是一致的,值得注意的是血液中苯、2,5-二甲基呋喃、乙苯、呋喃、邻二甲苯与 SSD 之间的关联在男性和肥胖人群中更为显著,见表 3。

表 2 VOCs 暴露与睡眠问题之间的关联

Table 2 Associations between VOCs and sleep problems

[ln(μg/L)]	SSD		入睡困难		睡眠障碍	
	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值
苯	1.120(1.019 ~ 1.230)	0.02	1.069(0.985 ~ 1.16)	0.107	0.973(0.85 ~ 1.115)	0.690
1,4-二氯苯	1.008(0.895 ~ 1.134)	0.895	1.022(0.863 ~ 1.209)	0.798	0.957(0.744 ~ 1.23)	0.723
2,5-二甲基呋喃	1.144(1.043 ~ 1.254)	0.005	1.082(1.008 ~ 1.161)	0.030	1.004(0.890 ~ 1.132)	0.946
乙苯	1.115(1.025 ~ 1.211)	0.012	1.060(0.960 ~ 1.170)	0.242	0.942(0.794 ~ 1.118)	0.489
呋喃	1.271(1.086 ~ 1.489)	0.004	1.148(1.002 ~ 1.315)	0.046	1.047(0.852 ~ 1.286)	0.655
间 / 对二甲苯	1.057(0.985 ~ 1.133)	0.121	1.013(0.917 ~ 1.119)	0.791	0.954(0.830 ~ 1.096)	0.495
邻二甲苯	1.097(1.006 ~ 1.198)	0.037	0.999(0.888 ~ 1.123)	0.981	0.908(0.757 ~ 1.089)	0.290
四氯乙烯	1.007(0.951 ~ 1.067)	0.801	1.017(0.947 ~ 1.092)	0.665	0.946(0.855 ~ 1.046)	0.292

注:模型调整了年龄、性别、种族、BMI 受教育程度、婚姻状况、PIR、饮酒状态、抑郁症、高血压、糖尿病、CKD 以及 CVD。



注:A 为苯;B 为 1,4-二氯苯;C 为 2,5-二甲基呋喃;D 为乙苯;E 为呋喃;F 为间 / 对二甲苯;G 为邻二甲苯;H 为四氯乙烯。

图 3 VOCs 与 SSD 关联的立方样条曲线

Figure 3 Cubic splines for the associations of VOCs with SSD

表 3 不同亚组人群 VOCs 与 SSD 的关联 [OR (95%CI)]

Table 3 The OR (95%CI) of associations between VOCs and SSD in different subgroups

亚组	苯	2,5-二甲基呋喃	乙苯	呋喃	邻二甲苯
性别					
男	1.138(1.016 ~ 1.275)	1.164(1.047 ~ 1.293)	1.154(1.044 ~ 1.274)	1.299(1.067 ~ 1.582)	1.127(1.003 ~ 1.266)
女	1.094(0.963 ~ 1.243)	1.120(0.980 ~ 1.280)	1.072(0.945 ~ 1.216)	1.243(0.989 ~ 1.562)	1.067(0.939 ~ 1.212)
年龄(岁)					
<40	1.218(1.050 ~ 1.412)	1.200(1.032 ~ 1.394)	1.219(1.035 ~ 1.436)	1.382(1.032 ~ 1.852)	1.168(0.984 ~ 1.386)
40 ~ 59	1.016(0.899 ~ 1.149)	1.068(0.946 ~ 1.206)	1.022(0.899 ~ 1.162)	1.108(0.907 ~ 1.355)	1.011(0.872 ~ 1.172)
≥60	1.148(0.972 ~ 1.357)	1.186(1.003 ~ 1.402)	1.126(0.945 ~ 1.341)	1.460(1.075 ~ 1.984)	1.159(0.957 ~ 1.404)
BMI (kg/m ²)					
<25	1.111(0.957 ~ 1.290)	1.116(0.973 ~ 1.279)	1.104(0.927 ~ 1.315)	1.229(0.975 ~ 1.549)	1.050(0.879 ~ 1.254)
25 ~ 29.9	1.109(0.969 ~ 1.269)	1.143(0.983 ~ 1.329)	1.076(0.933 ~ 1.241)	1.241(0.991 ~ 1.554)	1.047(0.893 ~ 1.227)
≥30	1.140(1.001 ~ 1.298)	1.188(1.022 ~ 1.379)	1.17(1.018 ~ 1.345)	1.368(1.024 ~ 1.828)	1.189(1.008 ~ 1.403)

注:模型调整了年龄、性别、种族、BMI 受教育程度、婚姻状况、PIR、饮酒状态、抑郁症、高血压、糖尿病、CKD 以及 CVD(不包括分层变量)。

2.4 VOCs 混合暴露与睡眠问题之间的关联 WQS 结果显示,当限定关联方向为正时,调整混杂因素后,WQS 每增加 1 单位,SSD 风险增加 25.4%($OR=1.254, 95\%CI:1.009 \sim 1.559, P=0.041$),其中邻二甲苯权重最大,见表 4、图 4;然而,VOCs 混合暴露和入睡困难、睡眠障碍之间没有显著的关联。当限定关联方向为负时,未观察到 VOCs 混合暴露与睡眠问题存在显著关联。

表 4 VOCs 混合暴露与睡眠问题的关联

Table 4 Associations between co-exposure of VOCs and sleep problems

模型	睡眠问题	OR 值(95%CI)	P 值
WQS	正向		
	SSD	1.254(1.009 ~ 1.559)	0.041
	入睡困难	1.165(0.905 ~ 1.501)	0.236
	睡眠障碍	0.911(0.692 ~ 1.198)	0.504
	负向		
	SSD	1.085(0.873 ~ 1.349)	0.461
	入睡困难	0.952(0.829 ~ 1.094)	0.491
	睡眠障碍	0.890(0.636 ~ 1.247)	0.499

注:根据年龄、性别、种族、BMI 受教育程度、婚姻状况、PIR、饮酒状态、抑郁症、高血压、糖尿病、CKD 以及 CVD 进行了调整;WQS 为 weighted quantile sum。

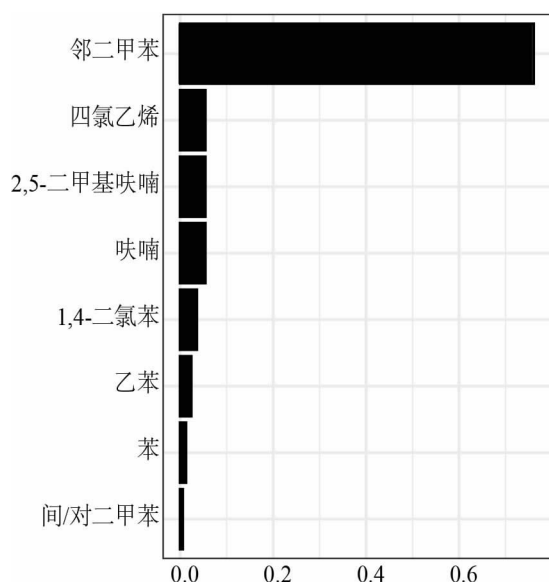


图 4 VOCs 混合暴露与 SSD 关联中各个 VOC 分别在 WQS 回归正向权重

Figure 4 The weights of each VOC in positive WQS model regression index for SSD

3 讨论

本研究首次评估了美国成年人血液中多种 VOCs 与睡眠问题的关系。本研究结果显示,大多数 VOCs 与 SSD 呈显著正向关联。此外,通过 WQS 模型

分析也进一步证实了 VOCs 混合暴露与成人 SSD 发生风险增加存在显著关联。

目前没有研究直接表明 VOCs 暴露与 SSD 等睡眠问题的存在显著关联,仅有一些研究间接提示 VOCs 暴露与睡眠质量存在关联。心率变异性(heart rate variability, HRV)指数可反映心脏自主神经系统响应外界刺激以适应环境变化的能力^[20]。研究表明 SSD、睡眠质量差和睡眠效率低与 HRV 指数降低相关^[21-22]。Mizukoshi 等^[23]通过 24 小时实时监测 VOCs 浓度,探讨了 VOCs 浓度变化与 HRV 指数的关联,发现 VOCs 浓度变化较大时受试者的高频功率明显降低。此外,另外两项基于台湾省健康成年人的研究中,同样观察到 HRV 指数的降低与和 VOCs 暴露有关^[24-25]。最近,一项基于北京市 50 名 18 ~ 28 周岁年轻女性的研究发现,室内 VOCs 短期暴露与年轻女性的夜间 HRV 指数存在负相关^[20]。因此,VOCs 暴露与 SSD 等睡眠问题的存在显著关联可能是通过 HRV 介导的。

亚组分析显示,VOCs 暴露与 SSD 风险在男性中的正向关联更加显著,这可能是因为男性中 VOCs 的血液暴露水平较高^[26]。烟草烟雾中含有众多有毒化学物质,是某些 VOCs 的主要来源^[27]。因此,由于男性吸烟人群较女性多,男性 VOCs 暴露水平可能会更高。此外,在本研究中,只有 2,5-二甲基呋喃与自我报告的入睡困难呈正向关联,VOCs 与自我报告的睡眠障碍无显著关联。关于 VOCs 与睡眠之间关联的机制在体内和体外方面的研究尚缺乏,VOCs 的暴露与睡眠问题的关联仍需要进一步探索。

本研究有以下主要优点:采用了多种模型评估 VOCs 对睡眠问题的单一和联合暴露效应。同时,使用具有较大样本量的全国代表性的 NHANES 数据,并对多个潜在混杂因素进行了调整,从而提高了研究结果的可靠性。但是,本研究还存在一些缺点。首先,横断面研究难以推断出 VOCs 与睡眠问题之间的因果关系。其次,尽管我们已经调整了一些潜在的混杂因素,但未纳入的混杂因素仍无法避免。最后,本研究的一些数据是基于自我报告的,如睡眠问题的评估,这可能会导致潜在的偏倚。此外,这项研究是基于美国成年人数据的,因此是否可以将这些结论推广到其他国家的人群仍不确定。因此,需要在大量样本的前瞻性队列研究中进一步验证本研究的结果。

综上所述,本研究表明,VOCs 暴露可能会增加美国成年人 SSD 的患病风险。此外,男性和肥胖人群可能更容易受到 VOCs 的影响。这对预防 VOCs 污染和保护睡眠健康具有重要意义。未来需要进行更多的前瞻性流行病学研究,以探索血液 VOCs 与睡眠问题之间的因果关系。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Jin SJ, Zhong L, Zhang XY, et al. Indoor volatile organic compounds: concentration characteristics and health risk analysis on a university campus [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2023, 20(10): 5829.
- [2] Obeng GM, Aram SA, Agyei D, et al. Exposure to particulate matter (PM_{2.5}) and volatile organic compounds (VOCs), and self-reported health symptoms among fish smokers: A case study in the Western Region of Ghana[J]. *PLOS One*, 2023, 18(3): e0283438.
- [3] Zhang T, Li GY, Yu YX, et al. Atmospheric diffusion profiles and health risks of typical VOC: Numerical modelling study[J]. *Journal of Cleaner Production*, 2020, 275: 122982.
- [4] Suzuki N, Nakaoka H, Nakayama YST, et al. Association between sum of volatile organic compounds and occurrence of building-related symptoms in humans: A study in real full-scale laboratory houses [J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 750: 141635.
- [5] Temkin AM, Geller SL, Swanson SA, et al. Volatile organic compounds emitted by conventional and "green" cleaning products in the U.S.market[J]. *Chemosphere*, 2023: 139570.
- [6] Zhvania MG, Pochkhidze N, Dashniani M, et al. Short- and long-term effects of chronic toluene exposure on recognition memory in adolescent and adult male Wistar rats [J]. *Brain Research Bulletin*, 2022, 190: 116–121.
- [7] Alford KL, Kumar N. Pulmonary health effects of indoor volatile organic Compounds—A Meta-Analysis[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, 18(4): 1578.
- [8] Wheaton AG, Jones SE, Cooper AC, et al. Short sleep duration among middle school and high school students – United States, 2015 [J]. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2018, 67(3): 85–90.
- [9] Ford ES, Cunningham TJ, Croft JB. Trends in Self-Reported sleep duration among US adults from 1985 to 2012 [J]. *Sleep*, 2015, 38(5): 829–832.
- [10] Han SH, Yee JY, Pyo JS. Impact of short sleep duration on the incidence of obesity and overweight among children and adolescents[J]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2022, 58(8): 1037.
- [11] Pu LY, Zhang RJ, Wang H, et al. Association between sleep pattern and incidence of hypertension: A prospective cohort study of older adult participants in the Chinese longitudinal healthy longevity survey[J]. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2023, 119: 105314.
- [12] Ren X, Jiang ML, Han LY, et al. Depressive symptoms and sleep duration in relation to chronic kidney disease: Evidence from the China health and retirement longitudinal study[J]. *Journal of Psychosomatic Research*, 2023, 174: 111494.
- [13] Huan Y, Mujun X, Xin L, et al. Short sleep duration as a risk factor for depression, anxiety and fatigue in patients with leukemia[J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2022, 18: 1573–1582.
- [14] Arsenic SIU, pesticides, Metals H, et al. And polyfluoroalkyl compounds are associated with sleep troubles in adults: USA NHANES, 2005–2006[J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2017, 24(3): 3108–3116.
- [15] Jalali N, Khalili P, Jamali Z, et al. Sleep duration, hypnotic drug use, and risk factors: cross-sectional study [J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 3459.
- [16] Liu CF, Chien LW. Triglyceride glucose index and poor sleep patterns in non-diabetic adults: Evidence from NHANES 2005–2016 [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1051667.
- [17] Xiong XM, Chen BH, Wang ZQ, et al. Association between perfluoroalkyl substances concentration and bone mineral density in the US adolescents aged 12–19 years in NHANES 2005–2010 [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 980608.
- [18] Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ–9: validity of a brief depression severity measure[J]. *Journal of General Internal Medicine*, 2001, 16(9): 606–613.
- [19] Carrico C, Gennings C, Wheeler DC, et al. Characterization of weighted quantile sum regression for highly correlated data in a risk analysis setting [J]. *Journal of Agricultural, Biological, and Environmental Statistics*, 2015, 20(1): 100–120.
- [20] 姬学朝, 刘珊, 王万州, 等. 室内挥发性有机物与年轻女性夜间心率变异性关联的定组研究 [J]. *北京大学学报: 医学版*, 2023, 55(3): 488–494.
- Ji XC, Liu S, Wang WZ, et al. Associations between indoor volatile organic compounds and nocturnal heart rate variability of young female adults: A panel study [J]. *Journal of Peking University(Health Sciences)*, 2023, 55(3): 488–494.
- [21] Castro-Diehl C, Diez Roux AV, Redline S, et al. Sleep duration and quality in relation to autonomic nervous system measures: the Multi-Ethnic study of atherosclerosis (Mesa)[J]. *Sleep*, 2016, 39(11): 1927–1940.
- [22] Jackowska M, Dockray S, Endrighi R, et al. Sleep problems and heart rate variability over the working day [J]. *Journal of Sleep Research*, 2012, 21(4): 434–440.
- [23] Mizukoshi A, Kumagai K, Yamamoto N, et al. A novel methodology to evaluate health impacts caused by VOC exposures using real-time VOC and Holter monitors [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2010, 7(12): 4127–4138.
- [24] Lin LY, Chuang HC, Liu IJ, et al. Reducing indoor air pollution by air conditioning is associated with improvements in cardiovascular health among the general population [J]. *Science of the Total Environment*, 2013, 463: 176–181.
- [25] Ma CM, Lin LY, Chen HW, et al. Volatile organic compounds exposure and cardiovascular effects in hair salons [J]. *Occupational Medicine (Oxford, England)*, 2010, 60(8): 624–630.
- [26] Vaughan WC, Naik S, Lewin M, et al. Associations between select blood VOCs and hematological measures in NHANES 2005–2010[J]. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 2021, 31(2): 366–376.
- [27] Churchill JE, Ashley DL, Kaye WE. Recent chemical exposures and blood volatile organic compound levels in a large population-based sample[J]. *Archives of Environment Health*, 2001, 56(2): 157–166.

收稿日期: 2023–07–10