

冯雨,浦少威,陈祝梅,等.PFAS混合暴露与高尿酸血症关联性研究[J].中国环境科学,2025,45(1):322-330.

Feng Y, Pu S W, Chen Z M, et al. Association between perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances mixture exposure and hyperuricemia [J]. China Environmental Science, 2025,45(1):322-330.

PFAS混合暴露与高尿酸血症关联性研究

冯雨¹,浦少威¹,陈祝梅¹,朱俊亮¹,蔡伟杰¹,刘红波^{1,2*} (1.中国医科大学公共卫生学院,卫生统计学教研室,辽宁 沈阳 110122; 2.中国医科大学,环境应激与慢病防控教育部重点实验室,辽宁 沈阳 110122)

摘要: 为评估全氟和多氟烷基物质(PFAS)及其混合物对高尿酸血症(HUA)的关联及综合效应并识别其中的关键组分,基于美国国家健康和营养检查调查(NHANES)数据,使用 Logistic 回归、加权分位数和回归、贝叶斯核机器回归对 2013~2016 年 2564 名研究对象进行分析。当 PFAS 作为单一污染源暴露时,较高水平的全氟烷基壬酸(PFNA)、直链全氟烷基辛酸(n-PFOA)和单甲基支链全氟辛烷磺酸异构体(Sm-PFOS)与 HUA 存在正向关联($P<0.05$)。将其视为混合物暴露时,PFAS 混合物与 HUA 总体呈正相关,PFAS 混合物(WQS 指数)每增加一个四分位数,HUA 患病风险增加 39.6%(OR=1.396,95%CI:1.180~1.651, $P<0.001$),且这种关联仅存在于女性人群中。n-PFOA 和 Sm-PFOS 是其中的关键组分,直链全氟辛烷磺酸(n-PFOS)和全氟己烷磺酸(PFHxS)在混合物中可能与 HUA 呈负相关,多种 PFAS 之间可能存在潜在的交互作用。研究结果可为 PFAS 与高尿酸血症患病风险研究提供最新流行病学证据,为重点人群筛查提供依据。

关键词: 高尿酸血症; 全氟和多氟烷基物质; 混合物; 贝叶斯核机器回归; 加权分位数和回归

中图分类号: X503.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-6923(2025)01-0322-09

Association between perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances mixture exposure and hyperuricemia. FENG Yu¹, PU Shao-wei¹, CHEN Zhu-mei¹, ZHU Jun-liang¹, CAI Wei-jie¹, LIU Hong-bo^{1,2*} (1.Department of Health Statistics, School of Public Health, China Medical University, Shenyang 110122, China; 2.Key Laboratory of Environmental Stress and Chronic Disease Control & Prevention, China Medical University, Shenyang 110122, China). *China Environmental Science*, 2025,45(1): 322~330

Abstract: To evaluate the association and combined effects of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and mixtures on hyperuricemia (HUA) and identify key components, this study analyzed data from 2,564 subjects in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) from 2013 to 2016 using logistic regression, weighted quantile sum regression, and Bayesian kernel machine regression. Higher levels of perfluorononanoic acid (PFNA), n-perfluorooctane sulfonic acid (n-PFOA), and perfluoromethylheptane sulfonic acid isomers (Sm-PFOS) were positively associated with HUA when PFAS was exposed as a single source ($P<0.05$). When considered as mixture exposure, PFAS mixtures were positively associated with HUA overall, with a 39.6% increase in the risk of HUA for each quartile increase in PFAS mixtures (WQS index) (OR=1.396,95%CI: 1.180~1.651, $P<0.001$), and this association was only observed in the female population. n-PFOA and Sm-PFOS were identified as key components, while linear perfluorooctane sulfonic acid (n-PFOS) and perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS) may be negatively associated with HUA in the mixture. Potential interactions between various PFAS were also observed. The research findings can provide the latest epidemiological evidence for the study of the association between PFAS exposure and the risk of hyperuricemia, offering a basis for screening key populations.

Key words: hyperuricemia (HUA); PFAS; mixtures; BKMR; WQS

高尿酸血症(HUA)被认为是高血压、糖尿病及心脑血管疾病的一个独立危险因素^[1-2],已逐渐成为一个重要的公共卫生问题。由于饮食习惯、社会经济及遗传的多样性,HUA 患病率存在区域差异,发达国家的患病率高于发展中国家^[3]。全氟和多氟烷基物质(PFAS)是一类人工合成的、难降解的化学物质,广泛应用于工业、商业和消费品中,如食品包装、炊具、家具等,在一般人群中主要通过食物、饮用水和空气等途径进入人体^[4]。尽管目前其生产和使用受

到限制,由于其长期蓄积性,在我国及全球许多国家的人群中仍具有较高的检出率^[5-6],持续接触会导致血压、血脂升高,肝、肾功能异常,免疫功能受损等一系列健康危害^[7]。

既往研究表明多种 PFAS 与 HUA 可能具有正

收稿日期: 2024-06-18

基金项目: 辽宁省教育厅科学研究项目(LJKZ0765);辽宁省科学技术计划项目(2021JH4/10200008);沈阳市科学研究项目(23-506-3-01-21)

* 责任作者,教授, hbliu@cmu.edu.cn

相关关系^[8-11],但大多研究仅关注单一 PFAS 暴露对 HUA 的影响.真实情况是人体通常同时暴露于不同来源的、多种高度相关的 PFAS,即使在多种低剂量的 PFAS 暴露下,由于其潜在的相加、协同或拮抗作用,使得单一污染物模型无法准确评估 PFAS 对 HUA 的真实影响.因此本研究使用 2013~2016 年美国国家健康和营养检查调查(NHANES)数据库中的样本,采用 Logistic 回归、加权分位数和回归(WQS)及贝叶斯核机器回归(BKMR)模型评估多种 PFAS 及其混合物对 HUA 的关联及综合效应,识别其中的关键组分,探索 PFAS 之间可能存在的交互作用,以获得更现实、更准确的健康风险评估.

1 材料和方法

1.1 研究对象

NHANES 是由美国疾病控制和预防中心(CDC)的国家卫生统计中心(NCHS)自 1999 年以来每两年进行一次、具有全国代表性的多阶段分层抽样健康调查,旨在评估成人和儿童的健康和营养状况^[12]. NCHS 研究伦理审查委员会对所有研究计划给予了批准,所有参与者均签署了知情同意书.

本研究选择了两个 NHANES 周期(2013~2014 年,2015~2016 年),共 20146 名参与者.纳入标准为年龄 18~79 岁,排除标准为尿酸、血清 PFAS 信息不完整,协变量信息缺失的参与者,最后共纳入 2564 名研究对象(图 1).

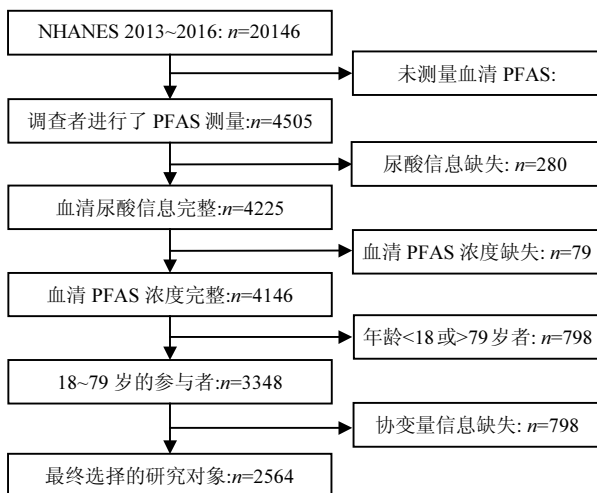


图 1 研究对象筛选流程图

Fig.1 Flow chart of the selection of eligible participants

1.2 暴露和结局的定义

结局变量是 HUA 状态,由血清尿酸水平决定.高尿酸血症定义为男性血清尿酸水平 $\geq 420\mu\text{mol/L}$,女性尿酸水平 $\geq 360\mu\text{mol/L}$ ^[13].

2013~2016 年检出率超过 70%的 6 种 PFAS 包括全氟烷基羧酸(PFDA)、全氟己烷磺酸(PFHxS)、全氟烷基壬酸(PFNA)、直链全氟烷基辛酸(n-PFOA)、直链全氟辛烷磺酸(n-PFOS)和单甲基支链全氟辛烷磺酸异构体(Sm-PFOS).根据 NHANES 标准,检出限(LOD)均为 0.1ng/mL ,低于 LOD 的血清 PFAS 用 $\text{LOD}/\sqrt{2}$ 代替其浓度.测定方法已在以往的研究中描述^[14],所有人群血清样本均经 CDC 统一分析并质控.

1.3 协变量的定义

协变量是根据既往研究中发现与 HUA 相关的因素,可能影响 PFAS 浓度与 HUA 之间的相关性^[15-16],包括年龄、性别、种族、受教育程度、家庭收入水平(家庭收入贫困比 < 1.37 为低收入家庭, $1.37\sim 3.25$ 为中等收入水平, ≥ 3.25 为高收入家庭)、体质指数(BMI)等人口统计学因素,血清可替宁、饮酒(不饮酒者为 1 年内饮酒杯数 < 12 杯,轻到中度饮酒者为女性 < 1 杯/d、男性 < 2 杯/d,重度饮酒者为女性 ≥ 1 杯/d、男性 ≥ 2 杯/d^[17])、体力活动(每周中等强度体力活动总时间 $< 150\text{min}$ 为体力活动不足)等生活方式因素,高血压、糖尿病、血脂异常和慢性肾病等健康状况因素.其中肾小球滤过率(GFR)通过慢性肾脏病流行病学协作(CKD-EPI)公式估算,白蛋白尿被定义为尿白蛋白与肌酐比值高于 30mg/g ,慢性肾病患者被定义为 $\text{eGFR} < 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 和(或)白蛋白尿.所有协变量均从 NHANES 问卷和实验室测量提取.

1.4 统计分析

连续变量若符合正态分布用 $(\bar{X} \pm s)$ 表示,采用 t 检验比较,若为偏态分布用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,选用 Mann-Whitney U 检验进行比较;分类变量用频数(%)表示,使用 Pearson χ^2 检验比较 HUA 状态的基线差异.使用 Spearman 相关系数评估 PFAS 之间的相关性.Logistic 回归根据四分位数将血清 PFAS 分为四组 (Q1: $< P_{25}$, Q2: $P_{25}\sim P_{50}$, Q3: $P_{50}\sim P_{75}$, Q4: $\geq P_{75}$),以 Q1 组为参照组以评估单一 PFAS 与 HUA 之间的关联.

通过 WQS 回归模型定量估计 PFAS 混合物对

HUA 的综合效应。40%的数据作为训练集,60%为验证集,执行 5000 次 bootstrap 过程,最终的 WQS 指数由多个 bootstrap 样本的权重平均得到。分别拟合正向和负向 WQS 回归模型以探讨 PFAS 混合暴露与 HUA 患病风险之间的正相关或负相关关系。采用 BKMR 模型探索和可视化 PFAS 混合物暴露对 HUA 患病风险的总体效应及单一 PFAS 暴露与 HUA 的暴露-反应关系以及 PFAS 之间的潜在相互作用。其模型表达式如下:

$$Y_i = h(z_{i1}, \dots, z_{im}) + \beta x_i + \varepsilon_i \quad (1)$$

式中: Y_i 为健康结局; z_{im} 为暴露变量; $h()$ 为可能存在非线性和相互作用的混合物暴露-反应函数; x_i 和 β 分别为协变量及其系数; ε_i 为残差。采用马尔科夫链蒙特卡罗算法对模型进行 30000 次迭代以确保模型收敛。广义线性模型进一步确定交互作用。采用高尿酸血症的替代定义、排除患有慢性肾病的参与者及删除 PFAS 高于平均浓度 $\pm 3SD$ 的异常值进行敏感性分析探究结果的稳定性。研究使用 R 软件(版本 4.2.0)进行所有的统计分析,双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 研究对象的一般特征

本研究共纳入 2564 人,平均年龄为 46.20 岁,52%为女性。与非 HUA 患者相比,HUA 患者年龄较大,男性较多,近 85%的患者超重或肥胖,体力活动较少,重度饮酒者较多,患有慢性肾病、高血压、糖尿病和血脂异常者较多。受教育程度、收入水平、血清可替宁差异无统计学意义(表 1)。

表 1 研究对象的一般特征

Table 1 Characteristics of the study participants

项目	特征	总体 (n=2564)	非 HUA 患者 (n=2120)	HUA 患者 (n=444)	P
	年龄/岁($\bar{x} \pm s$)	46.20 \pm 17.21	45.29 \pm 17.07	50.54 \pm 17.22	<0.001
性别, n(%)	男性	1230(48.0)	980(46.2)	250(56.3)	<0.001
	女性	1334(52.0)	1140(53.8)	194(43.7)	
种族/ 民族, n(%)	非西班牙裔白人	960(37.4)	780(36.8)	180(40.5)	0.011
	非西班牙裔黑人	576(22.5)	461(21.7)	115(25.9)	
	墨西哥裔美国人	396(15.4)	345(16.3)	51(11.5)	

续表 1

项目	特征	总体(n=2564)	非 HUA 患者 (n=2120)	HUA 患者 (n=444)	P
其他种族/民族	<25.00	753(29.4)	690(32.5)	63(14.2)	<0.001
	BMI, 25.00~29.99	807(31.5)	693(32.7)	114(25.7)	
	n(%) ≥30.00	1004(39.2)	737(34.8)	267(60.1)	
受教育程度, n(%)	高中以下	554(21.6)	467(22.0)	87(19.6)	0.052
	高中毕业	593(23.1)	471(22.2)	122(27.5)	
	高中以上	1417(55.3)	1182(55.8)	235(52.9)	
收入水平, n(%)	低收入	907(35.4)	747(35.2)	160(36.0)	0.511
	中等收入	796(31.0)	651(30.7)	145(32.7)	
	高收入	861(33.6)	722(34.1)	139(31.3)	
体力活动, n(%)	小于 150min	1673(65.2)	1364(64.3)	309(69.6)	0.039
	大于 150min	891(34.8)	756(35.7)	135(30.4)	
血清可替宁 (ng/mL), n(%)	<1.00	1792(69.9)	1486(70.1)	306(68.9)	0.682
	1.00~9.90	103(4.0)	82(3.9)	21(4.7)	
	>10.00	669(26.1)	552(26.0)	117(26.4)	
饮酒状况, n(%)	不饮酒者	647(25.2)	545(25.7)	102(23.0)	0.002
	低至中度饮酒者	1711(66.7)	1423(67.1)	288(64.8)	
	重度饮酒者	206(8.0)	152(7.2)	54(12.2)	
慢性肾病, n(%)	正常	2172(84.7)	1862(87.8)	310(69.8)	<0.001
	患病	392(15.3)	258(12.2)	134(30.2)	
高血压, n(%)	正常	1540(60.1)	1355(63.9)	185(41.7)	<0.001
	患病	1024(39.9)	765(36.1)	259(58.3)	
血脂异常, n(%)	正常	1897(74.0)	1621(76.5)	276(62.2)	<0.001
	异常	667(26.0)	499(23.5)	168(37.8)	
糖尿病, n(%)	正常	1868(72.9)	1606(75.8)	262(59.0)	<0.001
	患病	696(27.1)	514(24.2)	182(41.0)	
PFAS (ng/mL), M(P _{2.5} , P _{7.5})	PFDA	0.20(0.07,0.30)	0.20(0.07,0.30)	0.20(0.07,0.30)	0.591
	PFHxS	1.30(0.70,2.30)	1.30(0.70,2.20)	1.50(0.80,2.40)	0.001
	PFNA	0.60(0.40,1.00)	0.60(0.40,1.00)	0.80(0.50,1.10)	<0.001
	n-PFOA	1.70(1.10,2.60)	1.60(1.00,2.50)	2.00(1.30,2.90)	<0.001
	n-PFOS	3.50(2.10,6.10)	3.40(2.00,6.00)	3.90(2.40,6.73)	0.001
	Sm-PFOS	1.50(0.80,2.70)	1.40(0.70,2.60)	1.90(1.10,3.20)	<0.001

2.2 血清 PFAS 的分布和相关性

表 1 所示 HUA 患者的 PFHxS、PFNA、n-PFOA、n-PFOS 和 Sm-PFOS 浓度较高($P < 0.05$)。两组间 PFDA 浓度差异无统计学意义($P > 0.05$)。6 种 PFAS 之间均存在不同程度的正相关,相关系数(r_s)范围为 0.28~0.80($P < 0.001$)。

2.3 单一 PFAS 暴露水平与 HUA 的关联

表 2 所示,较高水平的 PFNA、n-PFOA 和 Sm-PFOS 与 HUA 存在正向关联,且随着暴露水平的增加有明显的正向趋势(P for trend <0.05)。

表 2 单一 PFAS 与 HUA 之间的关联
Table 2 Association between single PFAS and HUA

PFAS	分组	Model 1		Model 2	
		OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
PFDA	Q1	Reference		Reference	
	Q2	0.842(0.653~1.088)	0.185	0.960(0.731~1.266)	0.773
	Q3	0.907(0.635~1.280)	0.583	0.903(0.614~1.315)	0.597
	Q4	1.157(0.856~1.560)	0.341	1.208(0.859~1.695)	0.276
	P for trend		0.289		0.352
PFHxS	Q1	Reference		Reference	
	Q2	1.155(0.843~1.581)	0.368	1.159(0.824~1.629)	0.397
	Q3	1.506(1.132~2.011)	0.005	1.342(0.964~1.872)	0.082
	Q4	1.462(1.095~1.958)	0.010	1.145(0.809~1.621)	0.446
	P for trend		0.003		0.388
PFNA	Q1	Reference		Reference	
	Q2	1.035(0.757~1.412)	0.829	1.068(0.764~1.489)	0.701
	Q3	1.347(1.016~1.789)	0.039	1.303(0.958~1.775)	0.092
	Q4	1.635(1.230~2.178)	<0.001	1.511(1.091~2.097)	0.013
	P for trend		<0.001		0.007
n-PFOA	Q1	Reference		Reference	
	Q2	1.054(0.761~1.462)	0.751	1.168(0.821~1.662)	0.388
	Q3	1.525(1.130~2.068)	0.006	1.692(1.205~2.386)	0.003
	Q4	2.003(1.497~2.695)	<0.001	2.084(1.479~2.953)	<0.001
	P for trend		<0.001		<0.001
n-PFOS	Q1	Reference		Reference	
	Q2	1.156(0.843~1.591)	0.370	1.262(0.897~1.780)	0.183
	Q3	1.499(1.108~2.038)	0.009	1.540(1.098~2.170)	0.013
	Q4	1.562(1.157~2.121)	0.004	1.260(0.885~1.799)	0.202
	P for trend		<0.001		0.165
Sm-PFOS	Q1	Reference		Reference	
	Q2	1.374(0.979~1.935)	0.067	1.573(1.092~2.277)	0.016
	Q3	2.170(1.584~2.999)	<0.001	2.298(1.602~3.320)	<0.001
	Q4	2.430(1.787~3.336)	<0.001	2.110(1.441~3.112)	<0.001
	P for trend		<0.001		<0.001

注:Model 1:未经调整;Model 2:调整了年龄、性别、种族、BMI、教育、收入水平、血清可替宁、饮酒状况、体力活动、高血压、糖尿病、血脂异常和慢性肾病。

2.4 PFAS 混合暴露与 HUA 的关联

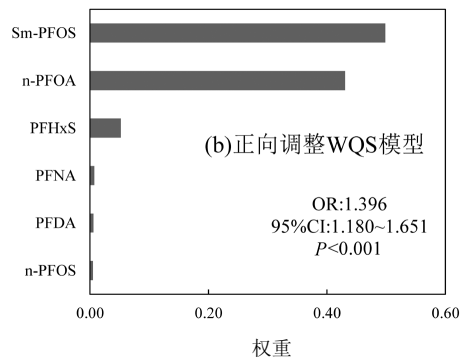
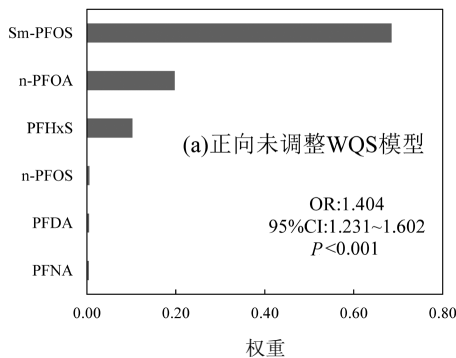
正向 WQS 模型中(图 2(a)和图 2(b)),PFAS 混合物与 HUA 患病率呈正相关(未调整模型:OR=1.404,

95%CI:1.231~1.602, $P<0.001$;调整模型:OR=1.396, 95%CI:1.180~1.651, $P<0.001$). 其中 Sm-PFOS (49.87%)和 n-PFOA(43.08%)在正向关联中发挥主要作用,对混合物暴露总效应的贡献最大。

负向 WQS 模型中(图 2(c)和图 2(d)),PFAS 混合物与 HUA 患病率呈负相关(未调整模型:OR=0.782, 95%CI:0.667~0.918, $P=0.003$;调整模型:OR=0.783, 95%CI:0.647~0.948, $P=0.012$).其中 PFDA 的贡献权重最高(75.62%),PFNA 次之(11.88%),两者在负向关联中发挥主要作用,n-PFOS 和 PFHxS 权重较小。

BKMR 模型得到 6 种 PFAS 对 HUA 风险的后验包含概率(PIP)(图 3(a)),n-PFOA 和 Sm-PFOS 的 PIP 值大于 0.5,在总体效应中起着最重要的作用.当 6 种血清 PFAS 浓度在 P_{55} 或更高水平时,PFAS 混合物对 HUA 的联合效应高于 6 种 PFAS 都处于 P_{50} 水平(图 3(b)),PFAS 混合暴露的联合效应与 HUA 具有统计学意义的正相关。

图 3(c)为其他 5 种血清 PFAS 浓度都处于中位数水平时,每种 PFAS 浓度与 HUA 风险的单变量暴露-反应关系.n-PFOA 与 HUA 呈正相关,PFHxS 和 n-PFOS 与 HUA 存在潜在的负向关联,PFNA 和 PFDA 曲线在较低和较高水平上趋于平坦,而 Sm-PFOS 对 HUA 存在先降低后升高的非线性趋势.图 3(d)为当 4 种 PFAS 浓度均固定在中位数水平,某种 PFAS 在另 1 种 PFAS 浓度分别处于 P_{25} 、 P_{50} 和 P_{75} 时与 HUA 的关联.n-PFOA 和 Sm-PFOS($P_{交互}<0.001$),n-PFOA 和 PFHxS($P_{交互}=0.011$), n-PFOA 与 PFNA($P_{交互}=0.037$),PFNA 与 Sm-PFOS ($P_{交互}=0.029$)两两之间可能存在潜在的相互作用,未观察到其他 PFAS 之间有统计学意义的相互作用。



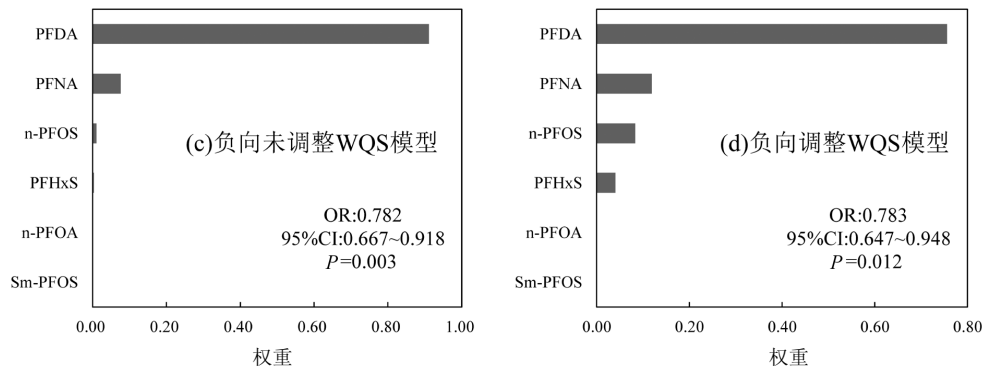


图2 WQS 模型中 PFAS 混合物与 HUA 的关联及其权重

Fig.2 Association of PFAS mixtures with HUA and their weights in the WQS model

图2(a)和(c)未经调整;图2(b)和(d)调整了年龄、性别、种族、BMI、受教育程度、收入水平、血清可替宁、饮酒状况、体力活动、高血压、糖尿病、血脂异常和慢性肾病

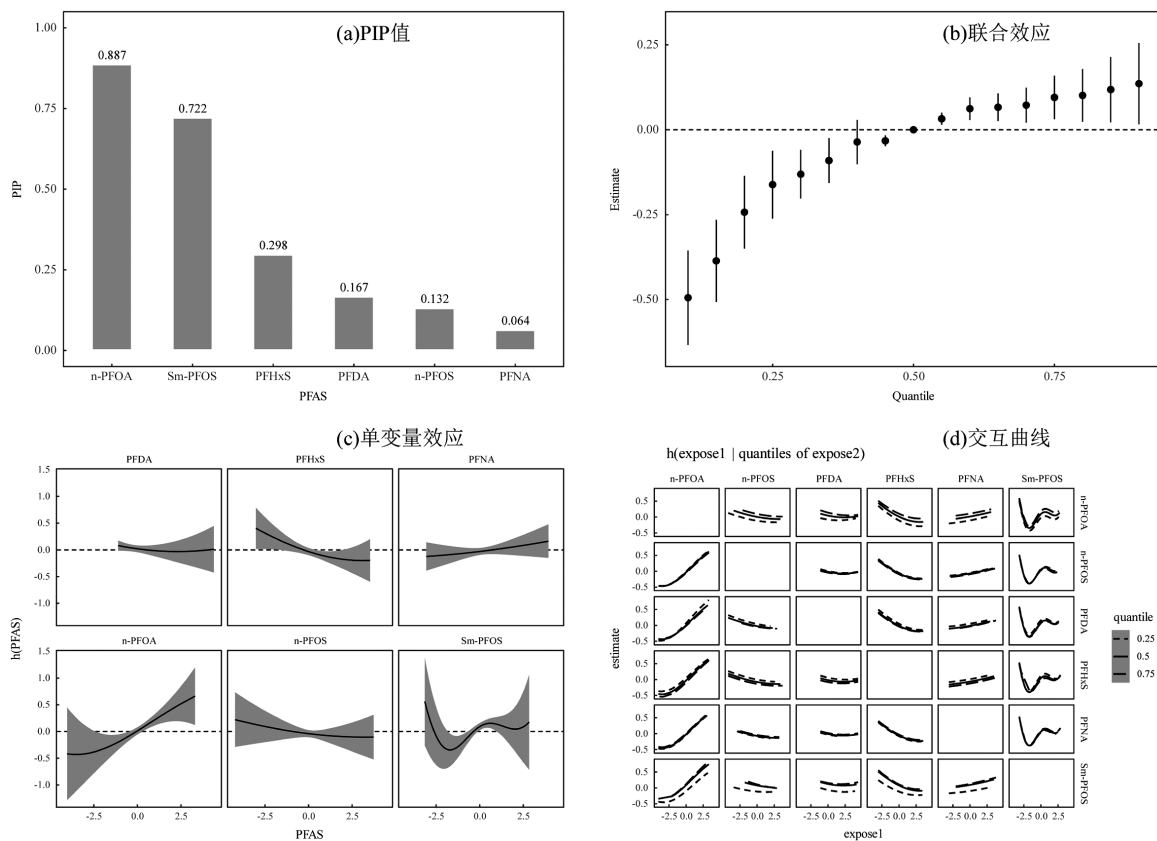


图3 BKMR 模型中血清 PFAS 混合物与 HUA 的关系

Fig.3 Association between PFAS mixtures and HUA in the BKMR model

模型调整了年龄、性别、种族、BMI、受教育程度、收入水平、血清可替宁、饮酒状况、体力活动、高血压、糖尿病、血脂异常和慢性肾病

2.5 亚组分析和敏感性分析

PFAS 混合物对 HUA 患病风险的影响在男性和女性人群中有所不同.根据 WQS 和 BKMR 模型的结果综合表明,PFAS 混合物对女性 HUA 的联合效应总体呈现上升趋势(图 4(f-j)),而在男性人群中未发现 PFAS 混合暴露与 HUA 之间存在统计学关联(图

4(a~e)).

当采用高尿酸血症的替代定义、排除患有慢性肾病的参与者($n=392$)、删除 PFAS 浓度高于平均浓度 $\pm 3SD$ 的异常值($n=179$)进行分析时,PFAS 混合暴露与 HUA 的正向关联保持不变,关联结果依然具有统计学意义.

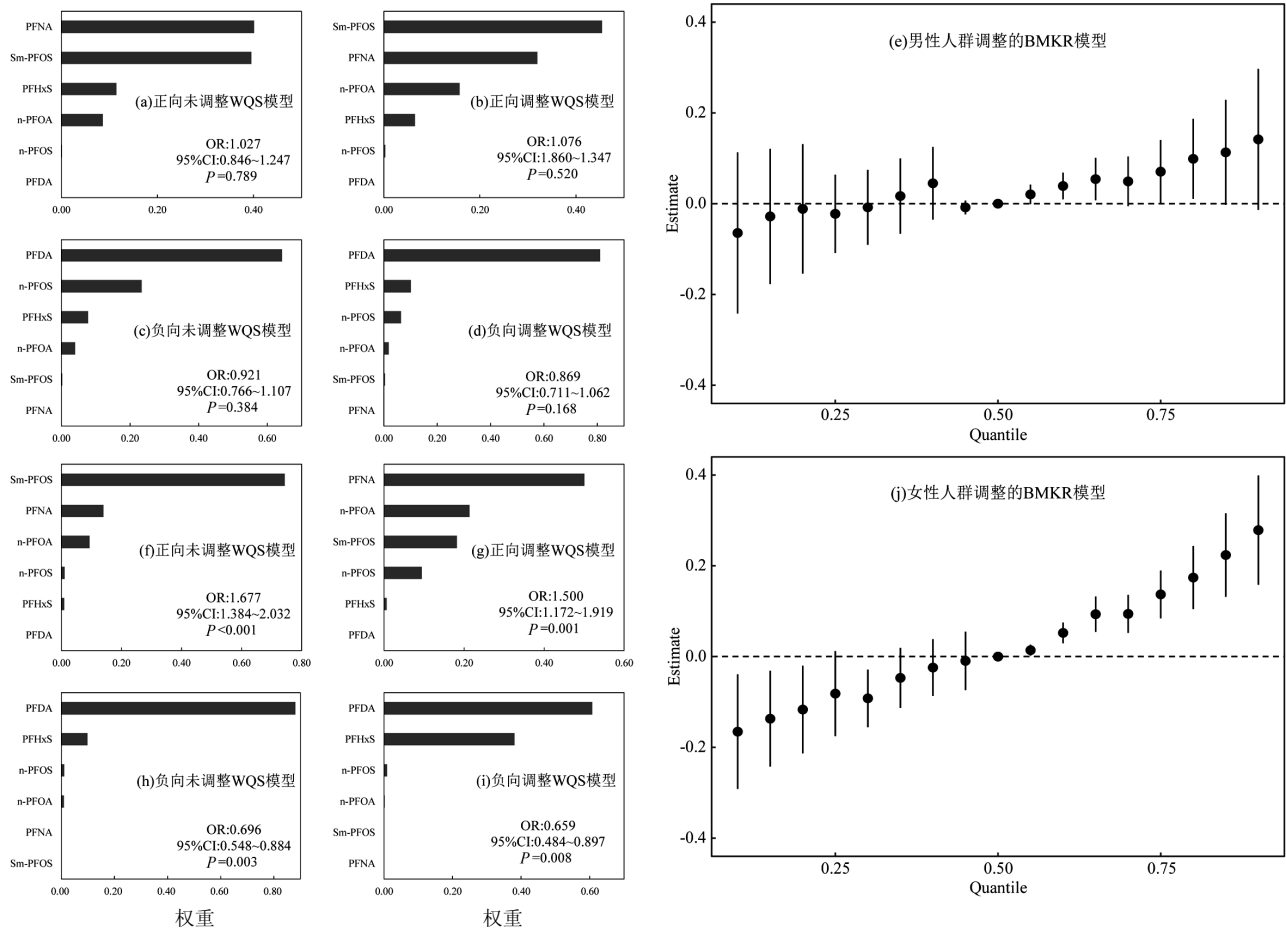


图 4 PFAS 混合物与 HUA 在不同性别人群中的关联

Fig.4 Association between PFAS mixtures and HUA by gender

图 4(a),(c),(f)和(h)未经调整;图 4(b),(d),(e),(g),(i)和(j)调整了年龄、性别、种族、BMI、受教育程度、收入水平、血清可替宁、饮酒状况、体力活动、高血压、糖尿病、血脂异常和慢性肾病

3 讨论

本研究从不同维度探究 PFAS 和 HUA 的关联。作为单一污染源暴露时,较高水平的 PFNA、n-PFOA 和 Sm-PFOS 与 HUA 呈正相关,这与之前单一 PFAS 与 HUA 关联的几项研究相似^[8-10,18],这些研究分别显示成人血清 PFNA、PFOA、PFOS 与 HUA 具有统计学意义的正相关关系。本研究发现 Sm-PFOS 与 HUA 患病风险存在先降低后升高的非线性趋势,这反映了 Sm-PFOS 在低水平暴露可能引起兴奋效应,高水平暴露导致抑制作用^[19],这种非线性暴露反应关系在 PFAS 与其他健康结果的关联中较常见,可能与 PFAS 的内分泌干扰特性、代谢负荷以及肾脏和肝脏的反应有关^[20-22]。

将 PFAS 视为混合物暴露时,PFAS 混合物与 HUA 总体呈正相关,PFAS 混合物(WQS 指数)每增

加一个四分位数,HUA 患病风险增加 39.6%(OR=1.396,95%CI:1.180~1.651, $P<0.001$)。n-PFOA 和 Sm-PFOS 在总体效应中起着重要的作用,n-PFOS 和 PFHxS 在混合物中可能与 HUA 呈负相关,而 PFDA 和 PFNA 在混合物中的作用较小,这与以往研究结果有所不同。中国成人的横断面研究通过 BKMR 模型未观察到 8 种 PFAS 混合物与尿酸具有统计学关联^[23],女性人群的纵向研究通过分位数 g 计算方法也未发现 PFAS 混合暴露与 HUA 具有统计学意义的关联^[11]。有关 PFAS 混合物的研究表明,由于 PFAS 之间复杂的交互作用,导致 PFAS 混合物对健康的综合影响较为复杂,这种综合效应会因为混合物成分的不同而表现出不同的交互作用,可能大于或小于单个成分的作用之和^[24],且研究设计、PFAS 暴露水平、样本量和种族遗传背景也可能导致结果的差异。同时,本研究在混合暴露的亚组分析中发现 PFAS 与

HUA 的关联存在性别差异,仅在女性中有正向关联,而在男性人群中未发现 PFAS 混合暴露与 HUA 之间存在统计学关联。类似的性别差异也在 PFAS 与代谢综合征的关联中表现出来^[25]。PFAS 作为内分泌干扰物,可能通过干扰雌激素而影响肾脏中尿酸转运蛋白的表达和活性,改变尿酸的排泄^[26]。未来的研究可以在不同特征人群中进一步分析 PFAS 混合物与 HUA 之间的关系。

由于暴露时间不同、民众健康风险的提高及政策和法规的实施,特别是 2009 年《关于持久性有机污染物的斯德哥尔摩公约》将 PFAS 纳入其中^[23],使得部分国家人体血清 PFASs 浓度出现下降趋势。本研究中 PFDA、PFNA、PFHxS、n-PFOA、n-PFOS 和 Sm-PFOS 的中位血清浓度分别为 0.20,0.60,1.30,1.70,3.50,1.50ng/mL,与同期美国人群血清暴露水平近似^[27],低于我国全国性大规模人群调查的结果^[6]。既往研究表明,中国是 PFAS 及相关物质生产和消费量最大的国家之一^[28],这可能意味着我国正面临着较大的健康风险。

PFAS 与 HUA 相关的生物学机制目前尚未完全阐明,根据现有研究表明 PFAS 混合物对 HUA 的影响机制涉及多个生物学通路和系统。首先,尿酸在肾小管的重吸收和分泌过程中主要受尿酸重吸收转运蛋白和分泌转运蛋白所调控^[29]。而 PFAS 的重吸收和分泌由尿酸转运蛋白 1(URAT1)、有机阴离子转运蛋白(OAT)1、OAT3 和 OAT4 介导^[30],根据其链长与转运蛋白具有不同程度的亲和力,会与尿酸竞争导致尿酸排泄减少。其次,PFOA 和 PFOS 还会降低 *SLC17A1*mRNA 的表达^[31],引发在钠依赖性磷酸转运蛋白(NPT)1 减少,最终导致肾脏排泄尿酸减少而发生 HUA。此外,PFAS 可激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)途径^[32],进而调控与炎症反应和氧化应激相关的基因,导致血清尿酸水平增加^[33-34]。多种 PFAS 进入人体后,由于各组分之间可能存在复杂的交互作用,一些 PFAS 可能通过竞争性结合同一靶标或通过调节相同的生物途径,增强或削弱彼此的效应。这种交互作用可能导致混合物整体效应不同于单一组分的效应,甚至出现相反的健康结果,仍需要更多实验和人群研究深入探讨具体的生物机制和暴露反应关系。

为了尽可能探究由于 PFAS 种类所产生的复杂交

互作用,本研究选择了 NHANES 数据库中检出率超过 70% 的 6 种 PFAS,为一般人群暴露于 PFAS 混合物与 HUA 患病风险研究提供了新的证据。鉴于 PFAS 可能对健康结局有性别特异性影响^[25],因此对性别进行了亚组分析,揭示了不同性别人群的关联差异。除了传统的 Logistic 回归,还使用了 WQS 模型和 BKMR 模型以更准确地揭示混合物暴露的总体效应及权重大小,特别是 BKMR 能对非线性、非加性的暴露-反应关系及其潜在交互作用做出更符合实际情况的判断。由于之前的研究显示肾功能下降可能导致 PFOA 排泄减少,继而导致血清中 PFOA 蓄积增多^[35]。为了排除肾功能异常对结果的影响,本研究在敏感性分析中排除了患有慢性肾病的参与者。当排除这些参与者后,PFAS 与 HUA 的正向关联依然存在,进一步排除了反向因果的可能性。同时,本研究也存在一些局限性。首先,本研究使用问卷调查和血清样本收集来获取数据,尽管这些方法是常用的研究工具,仍然存在回忆偏倚和测量偏倚的可能性。其次,本研究为横断面设计,难以确定血清 PFAS 暴露与 HUA 患病的因果关系。此外,样本采集过程中只测量了一次血清 PFAS 浓度,不能代表个体长期的 PFAS 暴露水平,可能影响结果的准确性。尽管本研究已经考虑了多个混杂因素,但未测量的其他混杂因素仍有可能导致结果偏差。为了更好地揭示 PFAS 混合暴露与 HUA 之间的真实关系,未来需要开展更多的前瞻性研究,并且在研究设计和统计分析中考虑更多的因素,以更全面、准确地评估 PFAS 对 HUA 的影响,以保障公众健康。

4 结语

较高水平的 PFNA、n-PFOA 和 Sm-PFOS 暴露与成人 HUA 患病风险存在正向关联,Sm-PFOS 与 HUA 患病风险存在非线性趋势,6 种 PFAS 混合暴露与 HUA 总体呈正相关,混合物每增加一个四分位数,HUA 患病风险增加 39.6%,且这种关联仅存在于女性人群中。n-PFOA 和 Sm-PFOS 在总体效应中起重要作用,多种 PFAS 之间存在潜在的相互作用。

参考文献:

- [1] Su H, Liu T, Li Y, et al. Serum uric acid and its change with the risk of type 2diabetes: A prospective study in China [J]. Prim Care Diabetes,

- 2021,15(6):1002-1006.
- [2] Kuwabara M, Kodama T, Ae R, et al. Update in uric acid, hypertension, and cardiovascular diseases [J]. *Hypertens Res*, 2023,46(7):1714-1726.
- [3] Zhong L, Liu S, Qiu X, et al. High prevalence of hyperuricemia and associated factors among zhuang adults: A cross-sectional study based on the ethnic minority population cohort in the Southwestern China [J]. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2022,19(23):16040.
- [4] Blake B E, Fenton S E. Early life exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and latent health outcomes: A review including the placenta as a target tissue and possible driver of peri- and postnatal effects [J]. *Toxicology*, 2020,443:152565.
- [5] Tachachartvanich P, Singam E R A, Durkin K A, et al. In vitro characterization of the endocrine disrupting effects of per- and poly-fluoroalkyl substances (PFASs) on the human androgen receptor [J]. *J. Hazard Mater.*, 2022,429:128243.
- [6] Xing Y, Li Z, Wang J, et al. Associations between serum per- and polyfluoroalkyl substances and thyroid hormones in Chinese adults: A nationally representative cross-sectional study [J]. *Environ. Int.*, 2024, 184:108459.
- [7] Fenton S E, Ducatman A, Boobis A, et al. Per- and polyfluoroalkyl substance toxicity and human health review: Current state of knowledge and strategies for informing future research [J]. *Environ. Toxicol. Chem.*, 2021,40(3):606-630.
- [8] Geiger S D, Xiao J, Shankar A. Positive association between perfluoroalkyl chemicals and hyperuricemia in children [J]. *Am. J. Epidemiol.*, 2013,177(11):1255-1262.
- [9] Gleason J A, Post G B, Fagliano J A. Associations of perfluorinated chemical serum concentrations and biomarkers of liver function and uric acid in the US population (NHANES), 2007-2010 [J]. *Environ. Res.*, 2015,136:8-14.
- [10] Kataria A, Trachtman H, Malaga-Dieguez L, et al. Association between perfluoroalkyl acids and kidney function in a cross-sectional study of adolescents [J]. *Environ. Health*, 2015,14:89.
- [11] Feng Y, Fu M, Guan X, et al. Associations of exposure to perfluoroalkyl substances with serum uric acid change and hyperuricemia among Chinese women: Results from a longitudinal study [J]. *Chemosphere*, 2022,308(Pt 3):136438.
- [12] Johnson C L, Paulose-Ram R, Ogden C L, et al. National health and nutrition examination survey: analytic guidelines, 1999-2010 [J]. *Vital Health Stat. 2*, 2013(161):1-24.
- [13] Dong X, Liu X, Zhang L, et al. Residential greenness associated with lower serum uric acid levels and hyperuricemia prevalence in a large Chinese rural population [J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 770:145300.
- [14] Calafat A M, Wong L Y, Kuklenyik Z, et al. Polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. population: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004 and comparisons with NHANES 1999-2000 [J]. *Environ. Health Perspect*, 2007,115(11): 1596-1602.
- [15] Wang J, Chen S, Zhao J, et al. Association between nutrient patterns and hyperuricemia: mediation analysis involving obesity indicators in the NHANES [J]. *BMC Public Health*, 2022,22(1):1981.
- [16] Qi D, Liu J, Wang C, et al. Sex-specific differences in the prevalence of and risk factors for hyperuricemia among a low-income population in China: a cross-sectional study [J]. *Postgrad. Med.*, 2020,132(6): 559-567.
- [17] Chen C, Ye Y, Zhang Y, et al. Weight change across adulthood in relation to all cause and cause specific mortality: prospective cohort study [J]. *Bmj*, 2019,367:15584.
- [18] Scinicariello F, Buser M C, Balluz L, et al. Perfluoroalkyl acids, hyperuricemia and gout in adults: Analyses of NHANES 2009-2014 [J]. *Chemosphere*, 2020,259:127446.
- [19] Calabrese E J, Baldwin L A. Hormesis: U-shaped dose responses and their centrality in toxicology [J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2001,22(6):285-291.
- [20] Liao Q, Tang P, Song Y, et al. Association of single and multiple prefluoroalkyl substances exposure with preterm birth: Results from a Chinese birth cohort study [J]. *Chemosphere*, 2022,307:135741.
- [21] Aimuzi R, Luo K, Huang R, et al. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and maternal thyroid hormones in early pregnancy [J]. *Environmental Pollution*, 2020,264:114557.
- [22] Wu Y, Cheng Z, Zhang W, et al. Association between per- and poly-fluoroalkyl substances and nonalcoholic fatty liver disease: A nested case-control study in northwest China [J]. *Environ. Pollut.*, 2024, 350:123937.
- [23] Yang Z, Men K, Guo J, et al. Association between exposure to perfluoroalkyl substances and uric acid in Chinese adults [J]. *Chemosphere*, 2023,312(Pt 1):137164.
- [24] Ojo A F, Peng C, Ng J C. Genotoxicity assessment of per- and polyfluoroalkyl substances mixtures in human liver cells (HepG2) [J]. *Toxicology*, 2022,482:153359.
- [25] Yu S, Feng W R, Liang Z M, et al. Perfluorooctane sulfonate alternatives and metabolic syndrome in adults: New evidence from the Isomers of C8Health Project in China [J]. *Environ. Pollut.*, 2021, 283:117078.
- [26] Lopez-Espinosa M J, Mondal D, Armstrong B G, et al. Perfluoroalkyl substances, sex Hormones, and insulin-like growth factor-1at 6-9 years of age: A cross-sectional analysis within the C8 health project [J]. *Environ. Health Perspect*, 2016,124(8):1269-1275.
- [27] Schultz A A, Stanton N, Shelton B, et al. Biomonitoring of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS) from the Survey of the Health of Wisconsin (SHOW) 2014-2016 and comparison with the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [J]. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, 2023,33(5):766-777.
- [28] Wang T, Wang P, Meng J, et al. A review of sources, multimedia distribution and health risks of perfluoroalkyl acids (PFAAs) in China [J]. *Chemosphere*, 2015,129:87-99.

- [29] Hyndman D, Liu S, Miner J N. Urate Handling in the Human Body [J]. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2016,18(6):34.
- [30] Niu S, Cao Y, Chen R, et al. A State-of-the-science review of interactions of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) with renal transporters in health and disease: Implications for population variability in PFAS toxicokinetics [J]. *Environ. Health Perspect*, 2023, 131(7):76002.
- [31] Ren H, Vallanat B, Nelson D M, et al. Evidence for the involvement of xenobiotic-responsive nuclear receptors in transcriptional effects upon perfluoroalkyl acid exposure in diverse species [J]. *Reprod. Toxicol.*, 2009,27(3/4):266-277.
- [32] Dewitt J C, Shnyra A, Badr M Z, et al. Immunotoxicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and the role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha [J]. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2009,39(1):76-94.
- [33] Yao X, Zhong L. Genotoxic risk and oxidative DNA damage in HepG2cells exposed to perfluorooctanoic acid [J]. *Mutat. Res.*, 2005, 587(1/2):38-44.
- [34] Panaretakis T, Shabalina I G, Grandér D, et al. Reactive oxygen species and mitochondria mediate the induction of apoptosis in human hepatoma HepG2cells by the rodent peroxisome proliferator and hepatocarcinogen, perfluorooctanoic acid [J]. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2001,173(1):56-64.
- [35] Dhingra R, Winquist A, Darrow L A, et al. A study of reverse causation: Examining the associations of perfluorooctanoic acid serum levels with two outcomes [J]. *Environ. Health Perspect*, 2017,125(3): 416-421.

作者简介: 冯 雨(1998-),男,内蒙古呼和浩特人,硕士研究生,主要从事环境流行病学研究.发表论文 1 篇.fengyu5859@163.com.