

早年应激对唐山矿业人群血脂影响的调查

高媛媛 赵晓川 王育梅 李娜 李宁 王岚 宋美 于鲁璐 王学义

050031 石家庄, 河北医科大学第一医院精神科 河北医科大学精神卫生研究所 河北省脑老化与认知神经科学重点实验室

通信作者: 王学义, Email: ydywxy@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.05.002

【摘要】目的 调查胎儿及婴儿期经历应激的个体成年后血脂异常患病情况, 并分析其影响因素。**方法** 本研究为横断面研究, 共收集 1 260 例开滦矿业集团职工的人口学特征, 根据出生日期分为婴儿期地震暴露组 372 例, 胎儿期地震暴露组 382 例, 未暴露组 506 例, 评估空腹血糖(FBG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) 指标的差异。**结果** 婴儿期地震暴露组高胆固醇血症、混合型血脂异常患病率高于胎儿期地震暴露组(18.8% 比 11.3%、13.4% 比 6.8%, $P < 0.05$); 婴儿期地震暴露组血脂异常高于未暴露组(40.0% 比 27.7%, $P < 0.05$)。单因素分析显示饮酒、体质指数(BMI)、地震应激分组是血脂异常的相关因素($\chi^2=4.432, 6.612, 7.690, P < 0.05$)。非条件 Logistic 回归分析结果显示, 饮酒的血脂异常患病风险是不饮酒者的 1.590 倍(95%CI=1.102~2.294), 婴儿期地震暴露组血脂异常患病风险是未暴露组的 1.723 倍(95%CI=1.147~2.589), BMI 消瘦型较超重/肥胖型对血脂是一个保护性因素($OR=0.280, 95\%CI=0.080\sim 0.972$)。**结论** 婴儿期应激暴露组高胆固醇血症、混合型血脂异常、血脂异常患病率较高, BMI 消瘦型是血脂的保护因素, 饮酒、婴儿期应激暴露是血脂异常的危险因素。

【关键词】 地震应激; 胎儿期; 婴儿期; 血脂异常; 影响因素

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81271489); 河北省自然科学基金面上项目(H2014206280)

Study on the early stress effects on the blood lipid in Tangshan mining population Gao Yuanyuan, Zhao Xiaochuan, Wang Yumei, Li Na, Li Ning, Wang Lan, Song Mei, Yu Lulu, Wang Xueyi
Department of Psychiatry, the First Hospital of Hebei Medical University, Mental Health Institute of Hebei Medical University, Brain Ageing and Cognitive Neuroscience Laboratory, Shijiazhuang 050031, China
Corresponding author: Wang Xueyi, Email: ydywxy@163.com

【Abstract】Objectives To investigate the prevalence of dyslipidemia in adults after stress in fetuses and infants, and to analyze the influencing factors. **Methods** This study is a cross-sectional study, recruited a total of 1 260 cases of the demographic characteristics from Kailuan Mining Group. According to the date of birth, there were 372 cases of infancy exposure group, 382 cases of fetal exposure group and 506 cases of unexposed group. The biochemical indexes of blood (FBG), triglyceride (TG), cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were evaluated. **Results** The rate of the prevalence of high TC hyperlipidemia and mixed hyperlipidemia in infant exposure group was higher than that of fetal exposure group (18.8% vs 11.3%, 13.4% vs 6.8%, $P < 0.05$); the prevalence of dyslipidemia in infants exposure group was higher than that of unexposed group (40.0% vs 27.7%, $P < 0.05$). Single factor analysis of drinking, body mass index, and earthquake stress group were related factors of dyslipidemia ($\chi^2=4.432, 6.612, 7.690; P < 0.05$). The unconditional Logistic regression analysis showed that the risk of dyslipidemia was 1.590 times as high as that of non drinkers ($OR=1.590, 95\%CI=1.102\sim 2.294$). The risk of dyslipidemia in infant exposure group was 1.723 times higher than that in the unexposed group ($OR=1.723, 95\%CI=1.147\sim 2.589$). The BMI wasting type was more protective than the overweight / obese type ($OR=0.280, 95\%CI=0.080\sim 0.972$). **Conclusions** The prevalence of high TC, mixed hyperlipidemia and dyslipidemia is higher in infants exposure group. Low body weight is a protective factor for dyslipidemia. Alcohol consumption and infant exposure are risk factors of dyslipidemia.

【Key words】 Earthquake stress; Fetus; Infancy; Dyslipidemia; Influence factor

Fund programs: National Nature Science Foundation General Program of China (81271489); Nature Science Foundation General Program of Hebei Province (H2014206280)

应激是机体对不利环境做出的非特异性适应反应。国外研究显示,早年经历重大应激事件的个体成年后发生心血管疾病、代谢性疾病的风险性显著增加。本研究课题组调查发现18岁前经历唐山地震的个体成年后其静息心率、总胆固醇明显高于未暴露组^[1]。流行病学数据显示,宫内环境和产后早期环境对后代体重和能量平衡存在远期影响。二战期间荷兰大饥荒导致怀孕母亲孕期营养不良,后代成年男性体型肥胖、心血管疾病、糖尿病的患病率显著升高^[2],提示子代代代谢问题的产生可能与胎儿宫内营养物质缺乏有关。胎儿期和婴儿期是个体健康发育的关键时期,母体内环境或外界环境的改变与子代身心健康密切相关。目前的研究主要集中于应激对啮齿类动物及成年期个体精神疾病及身心健康的影响,而对胎儿期或婴儿期经历地震应激的个体成年后血脂异常的远期影响研究较少。本研究旨在通过对1976年唐山大地震前后出生的人群其血脂情况及其影响因素进行横断面研究,为血脂异常发生的机制以及早期预防提供科学依据。

对象与方法

1. 研究对象:数据资料来源于国家自然科学基金项目:母孕期经历大地震的胎儿成年后应对应激的脑机制研究,受试者出生且一直居住在唐山。根据受试者的出生日期,将其分为3组:婴儿期暴露组(出生日期1975年7月29日至1976年4月28日)、胎儿期暴露组(出生日期1976年7月29日至1977年4月28日)和对照组(出生日期1977年7月29日至1978年4月28日)。

本研究经河北医科大学第一医院伦理委员会审核批准(批准号:2014005)。

2. 研究方法:本研究为横断面研究,整个项目在2014年1—12月从唐山开滦矿业集团(9个矿区、3个社区、5个附属单位)抽取符合入组标准受试者共计1 542例,完成各项检查1 260例,完成率为81.7%。婴儿期暴露组共筛查423例,脱落51例,完成372例,男性341例,女性31例;胎儿期暴露组共筛查444例,脱落62例,完成382例,男性347例,女性35例;未暴露组共筛查675例,脱落169例,完成506例,男性452例,女性54例。由经统一标准培训合格的调查员对工人进行一般情况资料的收集。

3. 研究指标:自行设计调查表包括性别、年龄、身高、体重、体质指数(BMI)、收缩压、舒张压、吸烟史、饮酒史和血液生化检测项目[空腹血糖(FBG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]。

4. 诊断标准:(1)血脂异常:依据2007年《中国成人血脂异常防治指南》,TC \geq 6.22 mmol/L, TG \geq 2.26 mmol/L, LDL-C \geq 4.14 mmol/L, HDL-C $<$ 1.04 mmol/L,四项指标中任意一项异常即判定为血脂异常,将TC \geq 6.22 mmol/L、TG \geq 2.26 mmol/L、HDL-C $<$ 1.04 mmol/L分别定义为高胆固醇血症、高甘油三酯血症和低高密度脂蛋白胆固醇血症;其中有两项异常者为混合型高脂血症^[3-4]。(2)超重/肥胖:根据《中国成人超重和肥胖症预防指南》,BMI $<$ 18.5 kg/m²为消瘦,18.5 kg/m² \leq BMI $<$ 24.0 kg/m²为正常,24.0 kg/m² \leq BMI $<$ 28.0 kg/m²为超重,BMI \geq 28.0 kg/m²为肥胖^[3-4]。(3)高血压符合中国高血压治疗指南(2010年修订版),未使用降压药物收缩压 \geq 140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 和(或)舒张压 \geq 90 mmHg,和(或)既往有高血压病史。(4)糖尿病:依据2010年《中国2型糖尿病防治指南》诊断标准,FBG \geq 7.0 mmol/L和(或)既往有糖尿病病史。

5. 统计学方法:采用SPSS 13.0软件对数据进行统计学分析。计数资料组间比较及3组之间两两比较采用 χ^2 检验。血脂异常相关因素采用非条件Logistic回归模型分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 3组间血脂异常比较:见表1。3组高胆固醇血症、混合型高脂血症、血脂异常比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两两比较,婴儿期暴露组高胆固醇血症、混合型高脂血症患病率高于胎儿期暴露组,血脂异常患病率高于未暴露组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。余差异无统计学意义。

2. 血脂异常的单因素分析:见表2。饮酒、BMI、地震应激分组可以影响血脂代谢,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。性别、吸烟、收缩压、舒张压、血糖对血脂代谢无影响(均 $P > 0.05$)。

3. 血脂异常的非条件Logistic回归分析:见表3。结果显示,饮酒者血脂异常患病风险是不饮酒者的1.590倍,婴儿期暴露组血脂异常患病风险是对照组的1.723倍,BMI消瘦型较超重/肥胖型对血脂是一个保护性因素。

讨 论

血脂异常造成心血管疾病发生率逐年增加,致残率与病死率也呈逐渐升高的趋势,降低血脂水平对预防各器官损伤起至关重要的作用。目前心脑血管疾病已经升级为我国和全球大部分国家的第一位死亡原因^[5-7]。本研究发现,婴儿期地震暴露组混合性高脂血症患病率为13.4%;高胆固醇血症患病

表1 3组血脂异常患病率比较(例, %)

组别	人数	高胆固醇血症	高甘油三酯血症	低高密度脂蛋白胆固醇血症	混合型高脂血症	血脂异常
婴儿期暴露组	372	70(18.8) ^a	75(20.2)	7(1.9)	50(13.4) ^a	148(40.0) ^b
胎儿期暴露组	382	43(11.3)	94(24.6)	7(1.8)	26(6.8)	138(36.1)
未暴露组	506	66(13.0)	113(22.3)	15(3.0)	48(9.5)	140(27.7)
χ^2 值		9.777	2.146	1.654	9.470	7.690
P值		0.008	0.342	0.437	0.009	0.021

注:与胎儿期暴露组比较,^a $P < 0.05$;与未暴露组比较,^b $P < 0.05$

表2 血脂异常的单因素分析(例, %)

项目	血脂异常	χ^2 值	P值
性别			
男	394(34.6)	1.512	0.219
女	32(26.7)		
吸烟			
是	206(31.4)	1.772	0.183
否	220(36.4)		
饮酒			
是	276(31.2)	4.432	0.035
否	150(39.9)		
BMI			
消瘦	6(14.3)	6.612	0.037
正常	142(30.3)		
超重/肥胖	278(37.1)		
收缩压(mmHg)			
< 140	394(34.0)	0.701	0.147
≥ 140	32(31.4)		
舒张压(mmHg)			
< 90	344(32.8)	1.545	0.214
≥ 90	82(39.0)		
血糖			
正常	412(34.2)	1.016	0.313
异常	14(25.0)		
地震应激分组			
婴儿期暴露组	148(40.0)	7.690	0.021
胎儿期暴露组	138(36.1)		
未暴露组	140(27.7)		

注: 1 mmHg=0.133 kPa

表3 血脂异常的相关因素非条件 Logistic 回归分析

变量	B值	S.E.	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
常数项	-1.397	0.285	23.998	< 0.001	0.247	
饮酒	0.464	0.187	6.147	0.013	1.590	1.102 ~ 2.294
低BMI	-1.275	0.636	4.019	0.045	0.280	0.080 ~ 0.972
婴儿期暴露组	0.544	0.208	6.859	0.009	1.723	1.147 ~ 2.589

率高于2014年中国大陆163 641名成年人的患病率(18.8%比6.9%)^[8];血脂异常率高于2010年全国年平均水平(38.7%比34.0%)^[9]。

目前越来越多的动物和人类流行病学证据表

明,在生命周期的各个阶段(胎儿期、婴儿期、童年期、成年期)发生的应激事件都可以诱发一系列精神行为异常、形态学改变、神经生化紊乱,对机体瞬间产生影响,甚至可能会持续终身。机体遭受应激事件后,下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴迅速被激活,经过一系列神经内分泌级联反应后,升高的皮质醇水平会导致体型肥胖、内脏脂肪过度堆积、胰岛素抵抗、血脂异常^[10]。2018年最新的一项Meta分析纳入20项经历早年(胎儿、童年)饥荒的数据研究,证实早年饥荒暴露有增加BMI、肥胖和糖尿病的风险^[11]。研究证实,胎儿宫内生长迟缓(应激导致)可能会导致营养物质的重新分配,增加脂肪组织含量,进而导致子代各成长阶段体重增加快于对照组^[12]。Liu等^[13]和Xu等^[14]调查研究显示母鼠孕期暴露尼古丁造成宫内生长迟缓的仔鼠生化指标仅是TC、TG水平升高,血糖不受影响。但也有研究证实婴儿期经历应激事件可能影响成长过程中的血脂代谢问题。Bernardi等^[15]研究显示,与对照组比较,经历母爱剥夺者或饮食中缺乏 ω -3脂肪酸的子鼠腹部脂肪明显增加。Vargas等^[16]研究证实啮齿类动物大鼠MS180模型(出生后第一周每天母鼠与子鼠分离180 min)TC和TG水平轻度升高,这些研究结果与本研究类似,其可能的机制与婴儿期应激HPA轴亢进及糖皮质激素水平升高、胰岛素抵抗^[17-18]、脂肪分解和脂肪合成途径改变^[19]、表观遗传学改变(DNA甲基化和组蛋白修饰)^[20]有关。本研究提示婴儿期遭受地震应激有可能会增加子代产生代谢问题的易感性。分析原因可能与地震应激导致哺乳期的母亲亲眼目睹房屋倒塌、亲人离世;亲身感受生活必需品缺乏、居所简易、家园重建时间长久所产生的恐惧、紧张、抑郁焦虑情绪有关。且母亲自身机体的稳态性调节遭受破坏,身体和心理状态欠佳,母爱的代间情感传递受到影响,使得婴儿期的个体无论在情感关怀、物质营养(母乳的质和量)均不能获得心理生理的需求。

饮酒是血脂异常的危险因素^[21],低BMI是保护因素^[22],与既往研究结果一致。酒精在乙醇脱氢酶

等作用下转化为乙酸, 线粒体三羧酸循环受到限制, 抑制脂肪酸氧化, 血脂水平上升。同时由于社交活动中饮酒的同时多伴有进食高脂肪食物, 无形中增加体内血脂水平。低BMI是保护因素, 分析原因可能由于超重或者肥胖的人群可能存在胰岛素抵抗, 血管反应性收缩导致血脂异常, 提示在肥胖人群中应该注重血脂水平的测量及血脂异常的预防和治疗。

本研究结果提示, 婴儿期经历重大事件的暴露有可能对成年后个体血脂异常产生远期影响。本研究为横断面研究, 调查人群局限于唐山地震前后出生的子代, 结论可能存在一定局限性, 接下来将进一步扩大样本量, 同时将综合遗传易感性(基因组学)、生活方式(饮食结构、运动等)、经济状况等因素探讨早年应激对血脂异常的影响。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为高媛媛、王岚、宋美、于鲁璐、王学义, 研究实施、资料收集为高媛媛、李娜、李宁, 论文撰写为高媛媛、赵晓川, 论文修订为王育梅, 审校为王学义

参 考 文 献

- [1] Li N, Wang Y, Yu L, et al. Long-term effects of earthquake experience of young persons on cardiovascular disease risk factors[J]. Arch Med Sci, 2017, 13(1): 75-81. DOI: 10.5114/aoms.2017.64716.
- [2] Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview[J]. Reprod Toxicol, 2005, 20(3): 345-352. DOI: 10.1016/j.reprotox.2005.04.005.
- [3] China Adult Dyslipidemia Prevention Guidelines for prevention and treatment of dyslipidemia in Chinese adults[J]. Chin J Cardiol, 2007, 35(5): 390-419.
- [4] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults(adult treatment panel III) [J]. JAMA, 2001, 285(19): 2486-2497.
- [5] Zhou M, Wang H, Zhu J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. Lancet, 2016, 387(10015): 251-272. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00551-6.
- [6] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2015, 131(4): e29-e322. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152.
- [7] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. Lancet, 2015, 385(9963): 117-171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
- [8] Zhang M, Deng Q, Wang L, et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: A nationally representative survey of 163, 641 adults[J]. Int J Cardiol, 2018, 260: 196-203. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.12.069.
- [9] Pan L, Yang Z, Wu Y, et al. The prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in China[J]. Atherosclerosis, 2016, 248: 2-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.006.
- [10] Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities[J]. Obes Rev, 2001, 2(2): 73-86. DOI: 10.1046/j.1467-789x.2001.00027.x.
- [11] Zhou J, Zhang L, Xuan P, et al. The relationship between famine exposure during early life and body mass index in adulthood: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0192212. DOI: 10.1371/journal.pone.0192212.
- [12] Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood[J]. N Engl J Med, 2004, 350(9): 865-875. DOI: 10.1056/NEJMoa035698.
- [13] Liu L, Liu F, Kou H, et al. Prenatal nicotine exposure induced a hypothalamic-pituitary-adrenal axis-associated neuroendocrine metabolic programmed alteration in intrauterine growth retardation offspring rats[J]. Toxicol Lett, 2012, 214(3): 307-313. DOI: 10.1016/j.toxlet.2012.09.001.
- [14] Xu D, Liang G, Yan YE, et al. Nicotine-induced over-exposure to maternal glucocorticoid and activated glucocorticoid metabolism causes hypothalamic-pituitary-adrenal axis-associated neuroendocrine metabolic alterations in fetal rats[J]. Toxicol Lett, 2012, 209(3): 282-290. DOI: 10.1016/j.toxlet.2012.01.006.
- [15] Bernardi JR, Ferreira CF, Senter G, et al. Early life stress interacts with the diet deficiency of omega-3 fatty acids during the life course increasing the metabolic vulnerability in adult rats[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e62031. DOI: 10.1371/journal.pone.0062031.
- [16] Vargas J, Junco M, Gomez C, et al. Early Life Stress Increases Metabolic Risk, HPA Axis Reactivity, and Depressive-Like Behavior When Combined with Postweaning Social Isolation in Rats[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0162665. DOI: 10.1371/journal.pone.0162665.
- [17] Doom JR, Cicchetti D, Rogosch FA. Longitudinal patterns of cortisol regulation differ in maltreated and nonmaltreated children[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2014, 53(11): 1206-1215. DOI: 10.1016/j.jaac.2014.08.006.
- [18] Bick J, Nguyen V, Leng L, et al. Preliminary associations between childhood neglect, MIF, and cortisol: potential pathways to long-term disease risk[J]. Dev Psychobiol, 2015, 57(1): 131-139. DOI: 10.1002/dev.21265.
- [19] Paternain L, Martisova E, Milagro FI, et al. Postnatal maternal separation modifies the response to an obesogenic diet in adulthood in rats[J]. Dis Model Mech, 2012, 5(5): 691-697. DOI: 10.1242/dmm.009043.
- [20] Franklin TB, Russig H, Weiss IC, et al. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations[J]. Biol Psychiatry, 2010, 68(5): 408-415. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.05.036.
- [21] Li XX, Zhao Y, Huang LX, et al. Effects of smoking and alcohol consumption on lipid profile in male adults in northwest rural China[J]. Public Health, 2018, 157: 7-13. DOI: 10.1016/j.puhe.2018.01.003.
- [22] Liu X, Yu S, Mao Z, et al. Dyslipidemia prevalence, awareness, treatment, control, and risk factors in Chinese rural population: the Henan rural cohort study[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 119. DOI: 10.1186/s12944-018-0768-7.

(收稿日期: 2019-03-14)

(本文编辑: 戚红丹)