

中介或混杂因素:是否应调整肥胖 以估计三卤甲烷对甲状腺功能的影响

范佳旭¹, 成芳¹, 乔俊鹏¹, 费海程¹, 陈学禹¹, 赵云², 贾红英^{3,4}

(1. 山东大学公共卫生学院生物统计学系, 山东 济南 250012; 2. 济南市历城区疾病预防控制中心, 山东 济南 250100;
3. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033; 4. 山东大学深圳研究院, 广东 深圳 518057)

摘要: **目的** 探究肥胖以混杂因素还是中介因素在三卤甲烷对甲状腺功能的影响过程中发挥作用。 **方法** 使用 NHANES 数据库中的横断面数据, 分别使用加权秩和检验和 χ^2 检验来比较连续变量和分类变量。对偏态分布的变量进行自然 ln 转换, 根据 ln 转化浓度的四分位数分布对 THM 进行分类, 引入有向无环图 (directed acyclic graphs, DAGs) 和 Logistic 回归探讨肥胖的代理变量 BMI 在 THM 暴露与甲状腺功能的因果路径上发挥的潜在作用。 **结果** 额外调整 BMI (作为分类变量) 前后对 THM 暴露与甲状腺功能的关联无显著影响; 但依据肥胖与否进行分层分析时, 在肥胖患者中观察到 THM 是 TSH 水平升高的危险因素。 **结论** 考虑到对撞机偏倚, 需要谨慎解释在肥胖分层分析中观察到的潜在异质性, 以及谨慎考虑肥胖在 THM 研究作为混杂和/或中介进行额外分析的必要性。

关键词: 中介效应; 混杂因素; 有向无环图; 三卤甲烷; 肥胖

中图分类号: Q451 文献标志码: A

Mediators or confounders: should obesity be adjusted to estimate the effects of trihalomethanes on thyroid function

FAN Jiaxu¹, CHENG Fang¹, QIAO Junpeng¹, FEI Haicheng¹, CHEN Xueyu¹, ZHAO Yun², JIA Hongying^{3,4}

(1. Department of Biostatistics, School of Public Health, Shandong University, Jinan 250012,

Shandong, China; 2. Licheng District Center for Disease Control and Prevention, Jinan 250100, Shandong, China;

3. The Second Hospital, Shandong University, Jinan 250033, Shandong, China; 4. Shenzhen Institute of Shandong University, Shenzhen 518057, Guangdong, China)

Abstract: Objective To explore whether obesity plays a confounding or mediating role in the effects of trihalomethanes on thyroid function. **Methods** The cross-sectional data were obtained from the NHANES database. The continuous and categorical variables were compared with weighted rank sum test and χ^2 tests, respectively. Variables with skewed distribution were subjected to natural ln transformation; THM was classified according to the quartile distribution of ln transformed concentration; directed acyclic graphs (DAGs) and Logistic regression were introduced to explore the potential role of body mass index (BMI) in the causal pathway of THM exposure and thyroid function. **Results** There was no significant effect on the association between THM exposure and thyroid function before and after additional adjustment for BMI as a categorical variable; however, when stratified analyses were performed based on obesity, THM was a risk factor for elevated TSH levels in obese patients. **Conclusion** Considering collider bias, the potential heterogeneity observed in stratified analyses of obesity needs to be interpreted with caution, as well as the need for additional analyses of obesity as a confounder and/or mediator in THM studies.

Key words: Mediating effects; Confounders; Directed acyclic graph; Trihalomethanes; Obesity

消毒副产物是消毒剂与水中的有机物反应时形成的一类化学物质^[1-2]。其中,三卤甲烷(trihalomethane, THM)最常见,约占66%^[3]。越来越多的证据表明,THM主要通过与甲状腺过氧化物酶、碘转运、脱碘酶、肝分解代谢和受体结合等相关机制改变甲状腺功能^[4-5],进而对人类健康造成影响^[6-8]。Sun等^[9]研究表明,THM暴露与美国成年人甲状腺功能的血清生物标志物改变有关,Wei等^[10]发现,接触THM可能导致美国成年男性的性激素代谢紊乱,这些研究是将肥胖作为混杂因素在回归模型中予以调整。然而,Andra等^[11-13]研究发现,肥胖介导的THM暴露对T2DM和NASH发展有影响。由于血液中THM化合物的浓度以及肥胖可能都代表了数据收集前几年的累积或慢性状态^[14],因此,很难确定在统计分析中应将肥胖视为中介还是混杂因素,特别是在肥胖与THM同时测量的情况下。

通过查阅文献并根据临床经验发现,有向无环图(directed acyclic graphs, DAGs)能够基于预先假定的因果关系找到应校正的混杂因素集合。因此,本研究使用DAGs拟确定一组足够的变量,这些变量可以关闭所有混杂路径,同时避免控制任何中介

和“对撞机变”,以更好地解释肥胖在THM暴露与甲状腺功能障碍因果路径上的潜在作用。

1 资料与方法

1.1 资料来源

美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)是一项全国性横断面调查,纳入了美国代表性样本,旨在全面评估美国人群的营养和健康状况,本研究的数据来自NHANES 2007-2008,2009-2010以及2011-2012三轮调查的横断面数据。采样和数据收集的详细说明见官方网站(<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes>)。如图1所示,对于三轮调查所得样本,本研究排除以下个体:①未进行VOCs测量;②未进行甲状腺功能测量;③年龄小于18岁;④超过甲状腺功能测量限值、正在服用甲状腺相关药物、有甲状腺病史和目前怀孕。最后纳入5158名成年人。NHANES得到美国国家卫生统计中心研究伦理审查委员会的批准,所有参与者都提供了书面知情同意书。

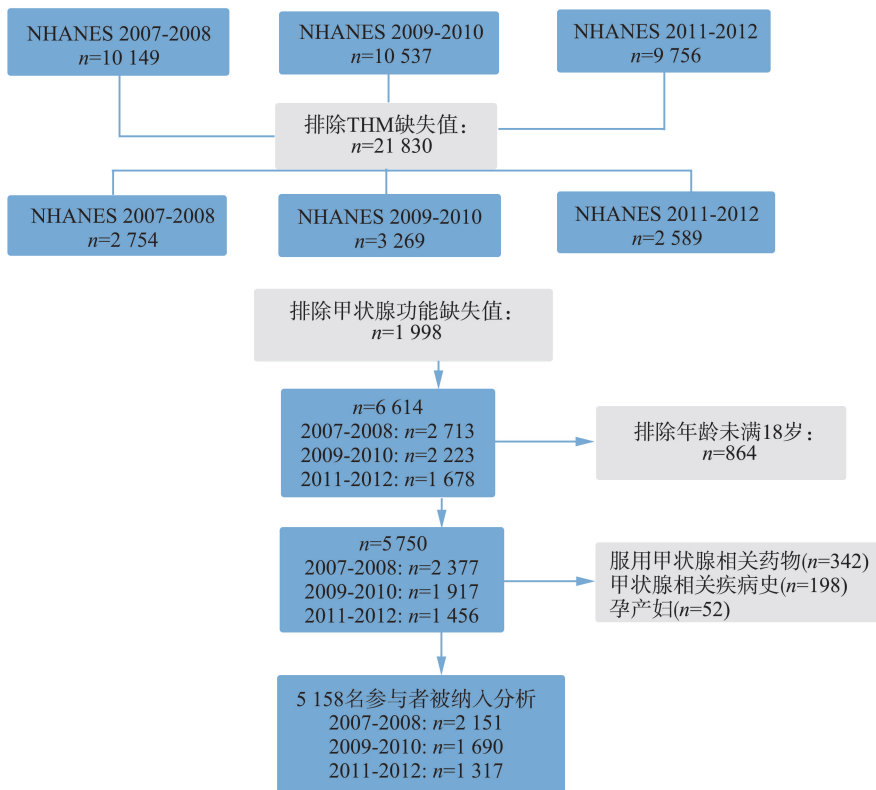


图1 研究对象的纳入排除流程图

Figure 1 Flow chart of inclusion and exclusion of study subjects

1.2 方法

1.2.1 DAGs

混杂因素是导致暴露并与结果相关的变量,或

者是导致结果并与暴露相关(但不受暴露影响)的变量^[15];中介因素是位于从暴露到结果的因果路径上的变量,即带有指向暴露箭头和指向结果箭头的

变量。图2展示了THM暴露、肥胖与甲状腺功能之间的潜在因果关系,在此DAGs中,Obesity_{pre}表示肥胖测量先于THM测量,是THM与甲状腺功能因果关联中的混杂因素,在这种情况下,应额外调整Obesity_{pre},以无偏估计THM暴露对甲状腺功能的总影响。然而,Obesity_{pre}的确切时间很难确定,因为血清或血浆THM水平可能代表累积暴露,对于持久性THM,肥胖可能需要在THM测量前几年进行测量,才能被视为Obesity_{pre}。Obesity_{post}表示肥胖测量晚于THM测量,是THM到甲状腺功能因果路径上的中介因素,对Obesity_{post}的调整不是必要的。

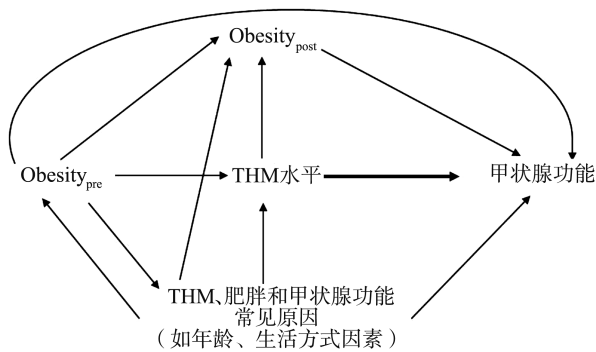


图2 THM暴露、肥胖和甲状腺功能之间的潜在因果关系
Figure 2 Potential causal relationship between THM exposure, obesity, and thyroid function

为了估计暴露对结果的总体影响,统计分析的回归模型中应仅包括混杂因素,不包括任何中介因素。随意控制第三变量可能会引入对撞机偏移^[16-17],也称为伯克森偏见或伯克森谬误。如图3所示,此DAGs中,常见混杂因素表示调整的变量,不受控制的变量是回归模型中未包含的变量;常见混杂因素和Obesity_{pre}是应当在回归模型中予以调整的变量,以消除THM和甲状腺功能之间的混杂路径。然而,如果对Obesity_{post}予以调整可能会导致以下结果:①关闭THM暴露对甲状腺功能之间的因果中介路径;②通过不受控制的变量引发一条偏倚路径(虚线所示为THM→不受控制的变量→甲状腺功能,被称为对撞机偏倚),获得原本不存在的暴露与结局之间的虚假关联。

目前,大多数THM研究的肥胖信息仅在基线时测量,所以,无法判断所得信息是混杂因素(Obesity_{pre})还是中介因素(Obesity_{post})。因为肥胖和THM水平都是慢性累积的过程,即使是纵向数据,将所测量的肥胖定义为Obesity_{pre}或Obesity_{post}也具有一定的挑战性,所以,判断是否应该在控制肥胖条件下获得数据的回归结果十分重要。本研究使用NHANES数据库中的横断面数据,比较调整或未调整BMI(肥胖的代理变量)时成年人血液中

THM水平对甲状腺功能的影响,对肥胖是中介还是混杂因素进行判断。

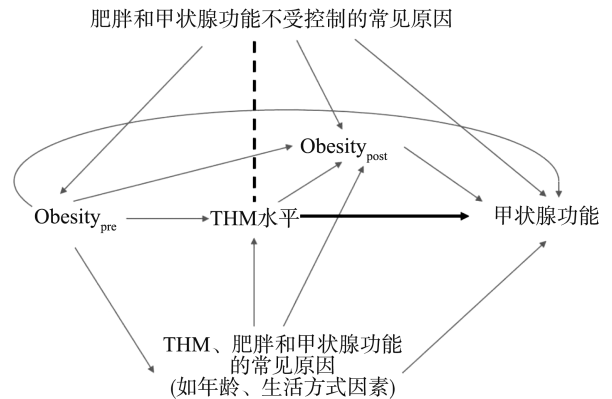


图3 在估计THM暴露对甲状腺功能的影响时,调整中间变量可能会引起对撞机偏倚

Figure 3 Adjusting for intermediate variables may cause a "collider bias" in the assessment of the effects of THM exposure on thyroid function

1.2.2 实验室分析

NHANES利用移动检查中心收集血液标本,外周血取样、处理和测定的程序参见文献[18]。通过固相萃取气相色谱和质谱法测量了全血中的氯仿(trichloromethane, TCM)、溴二氯甲烷(bromodichloromethane, BDCM)、二溴氯甲烷(dibromochloromethane, DBCM)和溴仿(tribromomethane, TBM)浓度。通过对BDCM、DBCM和TBM的浓度求和来计算血液溴化三卤甲烷(brominated trihalomethane, Br-THM)水平,通过TCM、BDCM、DBCM和TBM相加计算血液总三卤甲烷(total trihalomethanes, TTHM)水平。TCM、BDCM、DBCM和TBM的检测限(limit of detection, LOD)分别为2.10、0.62、0.62和1.0 pg/mL。低于LOD的值替换为 $LOD/\sqrt{2}$ ^[19]。

使用免疫酶方法测定血清中T3、FT3、T4、FT4和TSH的浓度。有关信息和实验室手册见https://wwwn.cdc.gov/Nchs/Nhanes/2011-2012/THYROID_G.htm。甲状腺功能正常定义为:血清TSH为0.4~4.5 mIU/L, FT4为6.1~60 ng/dL;亚临床甲状腺功能减退定义为:血清TSH>4.5 mIU/L, FT4为6.1~60 ng/dL^[20]。

1.2.3 其他变量信息

根据BMI将参与者分为体质量不足(BMI<18.5),正常体质量(18.5≤BMI<25),超重(25≤BMI<30)和肥胖(BMI≥30)。其他协变量的选择参见文献[21]。社会因素包括年龄(连续变量)、性别(男性或女性)、种族(墨西哥裔美国人、非西班牙

裔、非西班牙裔黑人或其他)、婚姻状况(已婚或与伴侣生活、分居或离婚、寡居或从未结婚)、教育水平(高中以下、高中毕业生或高中后)和家庭收入贫困比(<1.30 、 $1.30 \sim <3.50$ 或 ≥ 3.50)。健康相关状况包括高血压(有或无)、糖尿病(有或否)。血清可替宁的浓度(≥ 10 ng/mL 为主动吸烟, $1.0 \sim <10$ ng/mL 为二手烟暴露, <1 ng/mL 为不吸烟)可直接反映烟草暴露程度。

1.3 统计学处理

所有统计分析均使用 STATA 16.0(StataCorp, College Station, TX, USA)完成。本研究包括 2007-2008、2009-2010 年和 2011-2012 年三个周期的子样本,最终权重 $\text{weight} = 1/3 * 2007-2008 \text{ WTSVOC2Y} + 1/3 * 2009-2010 \text{ WTSVOC2Y} + 1/3 * 2011-2012 \text{ WTSVOC2Y}$,并纳入了主要采样单元和分层信息。本研究通过计算甲状腺激素和 THM 的几何平均值

(GM)和四分位数间距(IQR)描述集中和离散趋势,分别使用加权秩和检验和 χ^2 检验来比较连续变量和分类变量。在统计分析之前,对偏态分布的变量进行自然 ln 转换,并将其用作连续变量,根据 ln 转化浓度的四分位数分布对 THM 进行分类,利用 Logistic 回归探讨 THM 与甲状腺功能主要指标 TSH 的关联。 $\alpha=0.05$ (双尾)。

2 结果

2.1 研究对象的基本特征

本研究共纳入 5 158 名研究对象,平均年龄为 44.75 岁,其中 2 764 名为男性。与男性相比,女性的教育水平、离婚率、贫困率,以及肥胖率较高(P 均 <0.05),高血压以及糖尿病患病率较低(P 均 <0.05)。见表 1。

表 1 成人加权研究人群特征, NHANES 2007-2012
Table 1 Weighted study population characteristics for adults, NHANES 2007-2012

变量	合计($n=5\ 158$)	男性($n=2\ 764$)	女性($n=2\ 394$)	P
年龄/岁*	47.03(0.51)	47.36(0.35)	46.65(0.37)	0.05
种族/ n (%)				0.02
非西班牙裔白人	2 204(42.73)	1 209(43.74)	995(41.56)	
非西班牙裔黑人	1 116(21.64)	587(21.24)	529(22.10)	
墨西哥裔美国人	822(15.94)	440(15.92)	382(15.96)	
其他	1 016(19.70)	528(19.10)	488(20.83)	
受教育程度/ n (%)				<0.01
高中以下	1 401(27.16)	742(26.85)	659(27.53)	
高中毕业	1 123(21.77)	645(23.34)	478(19.97)	
高中以上	2 634(51.07)	1 377(49.82)	1 257(52.51)	
婚姻状况/ n (%) ^a				<0.001
已婚/与伴侣同居	2 930(56.80)	1 688(61.07)	1 242(51.88)	
寡居/离婚/分居	1 050(20.36)	416(15.05)	634(26.48)	
未婚	919(17.82)	511(18.49)	408(17.04)	
家庭收入贫困比				<0.01
<1.30	1 541(29.88)	763(27.60)	778(32.50)	
$1.30 \sim <3.50$	1 738(33.70)	944(34.15)	794(33.17)	
≥ 3.50	1 879(36.43)	1 057(38.24)	822(34.34)	
BMI/ n (%)				<0.001
<18.5	87(1.69)	37(1.34)	50(2.09)	
$18.5 \sim <25$	1 507(29.22)	779(28.18)	728(30.41)	
$25 \sim <30$	1 708(33.11)	1 027(37.16)	681(28.45)	
≥ 30	1 856(35.98)	921(33.32)	935(39.06)	
腰围/cm*	98.13(0.49)	95.76(0.31)	100.14(0.34)	<0.001
血清可替宁/ n (%)				<0.001
<1.0 ng/mL	3 556(68.94)	1 760(63.68)	1 796(75.02)	
$1.0 \sim <10$ ng/mL	264(5.12)	157(5.68)	107(4.47)	
≥ 10 ng/mL	1 338(25.94)	847(30.64)	491(20.51)	
年龄/岁*	47.03(0.51)	47.36(0.35)	46.65(0.37)	0.05

续表

变量	合计($n=5\ 158$)	男性($n=2\ 764$)	女性($n=2\ 394$)	P
高血压/ $n(\%)$	2 106(40.83)	1 195(43.23)	911(38.05)	<0.001
糖尿病/ $n(\%)$	851(16.50)	487(17.62)	364(15.20)	0.02
亚临床甲状腺功能减退/ $n(\%)$	114(2.21)	56(2.03)	58(2.42)	0.69
TPOAb 阳性 (≥ 9 IU/mL)/ $n(\%)$	475(9.21)	188(6.80)	287(11.99)	<0.001
TgAb 阳性 (≥ 4 IU/mL)/ $n(\%)$	338(6.55)	150(5.43)	188(7.85)	0.02

* 平均值 (SE)。男性和女性之间采用加权 t 检验和 χ^2 检验。^a 婚姻状况中 259 例无统计数据。

2.2 血液 THM 和甲状腺功能分布

TBM 的检出率 (<50%) 较低, 在后续分析中不再进行单独分析, TCM 的加权平均几何浓度为 7.23 pg/mL, BDCM 的加权平均几何浓度为

1.55 pg/mL, DBCM 的加权平均几何浓度为 1.01 pg/mL。与男性相比, 女性有较高的 THM 浓度。见表 2。

表 2 青少年和成人暴露生物标志物的加权分布, NHANES, 2007-2012 年

Table 2 Weighted distribution of exposure biomarkers for adolescents and adults, NHANES 2007-2012

变量	总计($n=5\ 158$)		男性($n=2\ 764$)		女性($n=2\ 394$)		P
	GM	$M(IQR)$	GM	$M(IQR)$	GM	$M(IQR)$	
TCM/(pg/mL)	7.23	6.99(3.24, 15.20)	7.21	6.95(3.17, 15.00)	7.24	7.05(3.31, 15.30)	0.01
BDCM/(pg/mL)	1.55	1.45(0.44, 3.31)	1.53	1.46(0.44, 3.30)	1.56	1.43(0.44, 3.33)	0.02
DBCMP/(pg/mL)	1.01	0.73(0.44, 1.97)	1.00	0.71(0.44, 2.00)	1.02	0.77(0.44, 1.95)	0.07
TBM/(pg/mL)	0.95	0.71(0.71, 2.17)	0.94	0.71(0.71, 0.71)	0.96	0.71(0.71, 0.71)	0.21
TSH/(mIU/L)	1.56	1.56(1.10, 2.28)	1.56	1.56(1.12, 2.29)	1.55	1.56(1.07, 2.28)	0.88
T3/(ng/dL)	113.08	113.00(100.00, 142.00)	113.88	115.00(102.00, 128.00)	112.19	112.00(99.00, 126.00)	<0.001
FT3/(pg/mL)	3.19	3.20(2.96, 3.70)	3.28	3.30(3.08, 3.50)	3.09	3.10(2.89, 3.30)	<0.001
T4/(μ g/dL)	7.68	7.69(6.80, 8.60)	7.49	7.50(6.68, 8.43)	7.90	7.87(7.00, 8.86)	<0.001
FT4/(ng/dL)	0.78	0.80(0.70, 0.95)	0.79	0.80(0.70, 0.89)	0.78	0.80(0.70, 0.86)	<0.001

GM : 几何平均值; M : 中值; IQR : 四分位数范围。 P 值计算采用 Wilcoxon 秩和检验。

2.3 血液 THM 和甲状腺功能的回归分析

对年龄、性别、种族等变量进行单因素分析, 结果均有意义, 因此作为协变量进行控制。结果如表 3 所示, 模型 1 调整了年龄、性别、种族、受教育程度、家庭收入贫困比、血清可替宁浓度、婚姻状况、高

血压、糖尿病以及调查轮次, 发现 TCM 和 BDCM 是 ln-TSH 的危险因素, 模型 2 中额外调整了 BMI (<18.5、18.5~<25、25~<30 和 ≥ 30), 对模型 1 的结果没有显著的影响; 按照性别分层分析也得到了相同的结论。

表 3 血浆三卤甲烷水平与 TSH 之间的关系

Table 3 Associations between plasma trihalomethanes levels and TSH

变量	总计		男性		女性	
	模型 1 $OR(95\%CI)$	模型 2 $OR(95\%CI)$	模型 1 $OR(95\%CI)$	模型 2 $OR(95\%CI)$	模型 1 $OR(95\%CI)$	模型 2 $OR(95\%CI)$
TCM						
第一四分位数	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组
第二四分位数	1.02(0.96, 1.08)	1.02(0.97, 1.09)	1.02(0.96, 1.10)	1.03(0.96, 1.10)	1.05(0.95, 1.16)	1.06(0.97, 1.16)
第三四分位数	1.08(1.02, 1.15)**	1.09(1.02, 1.15)**	1.07(0.99, 1.17)	1.08(0.99, 1.17)	1.04(0.96, 1.12)	1.04(0.99, 1.18)
第四四分位数	0.96(0.91, 1.01)	0.96(0.91, 1.01)	0.99(0.91, 1.08)	1.00(0.91, 1.09)	0.94(0.86, 1.03)	0.95(0.87, 1.03)
P -trend	0.99(0.98, 1.01)	1.00(0.98, 1.01)	1.00(0.97, 1.03)	1.00(0.97, 1.03)	0.98(0.95, 1.01)	0.99(0.96, 1.01)
BDCM						
第一四分位数	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组
第二四分位数	1.03(0.98, 1.07)	1.03(0.98, 1.07)	0.95(0.88, 1.02)	0.95(0.88, 1.02)	1.08(1.00, 1.17)*	1.08(1.00, 1.17)*
第三四分位数	1.03(0.98, 1.09)	1.03(0.98, 1.09)	1.02(0.94, 1.11)	1.02(0.94, 1.10)	1.03(0.92, 1.15)	1.03(0.92, 1.15)
第四四分位数	1.00(0.94, 1.06)	1.00(0.95, 1.06)	0.99(0.90, 1.08)	0.98(0.90, 1.08)	1.02(0.92, 1.12)	1.02(0.93, 1.12)
P -trend	1.00(0.97, 1.02)	1.00(0.98, 1.02)	1.00(1.00, 1.03)	1.00(0.97, 1.03)	1.00(0.97, 1.04)	1.00(0.97, 1.04)

续表

变量	总计		男性		女性	
	模型 1 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	模型 2 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	模型 1 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	模型 2 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	模型 1 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	模型 2 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
DBCM						
第一四分位数	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组
第二四分位数	1.09(1.00,1.16) *	1.08(1.00,1.17) *	1.13(1.03,1.24) *	1.13(1.03,1.25) *	1.03(0.93,1.14)	1.03(0.92,1.14)
第三四分位数	1.05(0.99,1.11)	1.05(0.99,1.14)	1.06(0.97,1.16)	1.06(0.97,1.16)	1.04(0.97,1.13)	1.05(0.97,1.14)
第四四分位数	1.08(1.00,1.17)	1.08(1.00,1.17)	1.07(0.97,1.18)	1.07(0.97,1.18)	1.08(0.93,1.25)	1.09(0.94,1.26)
<i>P</i> -trend	1.02(1.00,1.04)	1.02(1.00,1.04)	1.01(0.99,1.01)	1.01(1.00,1.01)	1.03(0.98,1.07)	1.03(0.99,1.07)
Br-THMs						
第一四分位数	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组
第二四分位数	1.02(0.96,1.08)	1.02(0.96,1.08)	1.07(0.98,1.17)	1.07(0.98,1.17)	0.97(0.91,1.05)	0.97(0.91,1.05)
第三四分位数	1.02(0.96,1.08)	1.02(0.96,1.08)	1.03(0.95,1.12)	1.03(0.95,1.11)	1.02(0.91,1.14)	1.02(0.91,1.14)
第四四分位数	1.02(0.95,1.11)	1.03(0.96,1.11)	1.03(0.93,1.14)	1.03(0.93,1.14)	1.03(0.91,1.18)	1.04(0.92,1.19)
<i>P</i> -trend	1.01(0.98,1.03)	1.01(0.99,1.03)	1.01(0.97,1.04)	1.01(0.97,1.04)	1.01(0.97,1.01)	1.02(0.97,1.06)
TTHM						
第一四分位数	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组
第二四分位数	1.06(0.99,1.12)	1.06(1.00,1.12)	1.04(0.94,1.14)	1.04(0.95,1.14)	1.04(0.95,1.15)	1.04(0.95,1.15)
第三四分位数	1.05(0.98,1.12)	1.05(0.99,1.12)	1.08(0.99,1.17)	1.08(1.00,1.17)	1.04(0.93,1.17)	1.05(0.94,1.17)
第四四分位数	0.98(0.93,1.04)	0.99(0.94,1.04)	0.99(0.91,1.07)	0.99(0.91,1.08)	0.99(0.90,1.09)	0.99(0.91,1.09)
<i>P</i> -trend	1.00(0.98,1.01)	1.00(0.98,1.02)	1.00(0.97,1.03)	1.00(0.97,1.03)	1.00(0.96,1.03)	1.00(0.97,1.03)

模型 1 调整了年龄、性别、种族、教育程度、家庭收入贫困比、血清可替宁、婚姻状况、高血压、糖尿病和调查波。模型 2:除模型 1 中包含的变量外,还对 BMI (<18.5、18.5~<25、25~<30 和 ≥30) 进行了调整。

* *P*<0.05; ** *P*<0.01。

利用该数据,依据个体肥胖与否 ($BMI \geq 30$) 进行分层分析,结果如表 4 所示。在非肥胖的亚组中,THM 与 TSH 之间不存在统计学关联;而在肥胖亚组中,TCM、BDCM、DBCM、Br-THMs 和 TTHM 都被证实是 ln-TSH 的危险因素。按照性别分组后,在男女亚组中获得了一致的结果,即 THM 在肥胖人

群中与 TSH 水平升高显著相关。分别将 THM 与肥胖和肥胖与甲状腺功能是否受损进行 Logistic 回归发现,暴露于 THM 将增加肥胖的风险 ($OR = 1.216$, 95%*CI*: 1.07~1.37, *P*<0.05);肥胖与甲状腺功能受损无关 ($P > 0.05$)。

表 4 血浆三卤甲烷水平与甲状腺功能之间的关系
Table 4 Associations between plasma trihalomethanes levels and thyroid function

变量	总计		男性		女性	
	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) 非肥胖 (<i>n</i> =3 302)	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) 肥胖 (<i>n</i> =1 856)	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) 非肥胖 (<i>n</i> =1 843)	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) 肥胖 (<i>n</i> =921)	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) 非肥胖 (<i>n</i> =1 458)	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) 肥胖 (<i>n</i> =936)
TCM						
第一四分位数	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组
第二四分位数	1.01(0.93,1.10)	1.04(0.96,1.13)	0.99(0.90,1.10)	1.10(0.96,1.13)	1.10(0.97,1.25)	0.96(0.85,1.09)
第三四分位数	1.06(0.97,1.15)	1.13(1.03,1.25) *	1.02(0.91,1.15)	1.16(1.03,1.25) *	1.06(0.95,1.19)	1.00(0.88,1.14)
第四四分位数	0.94(0.88,1.00)	1.01(0.92,1.11)	0.95(0.85,1.05)	1.09(0.92,1.11)	0.93(0.93,1.05)	0.98(0.85,1.14)
<i>P</i> -trend	0.98(0.96,1.01)	1.01(0.98,1.05)	0.99(0.95,1.01)	1.04(0.98,1.09)	0.98(0.94,1.02)	1.00(1.00,1.01)
BDCM						
第一四分位数	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组
第二四分位数	1.02(0.96,1.08)	1.04(0.95,1.14)	0.94(0.87,1.02)	0.96(0.83,1.10)	1.08(0.97,1.21)	1.09(0.97,1.23)
第三四分位数	0.97(0.89,1.06)	1.16(1.04,1.29) *	0.94(0.86,1.04)	1.19(1.01,1.40) *	0.98(0.83,1.16)	1.12(0.97,1.30)
第四四分位数	0.97(0.90,1.04)	1.06(0.99,1.14)	0.93(0.84,1.04)	1.11(0.98,1.26)	1.01(0.89,1.14)	1.04(0.92,1.19)
<i>P</i> -trend	0.99(0.96,1.01)	1.03(1.01,1.06) *	0.98(0.94,1.02)	1.05(1.01,1.10) *	0.99(0.95,1.03)	1.02(0.97,1.07)

续表

变量	总计		男性		女性	
	OR(95%CI)	OR(95%CI)	OR(95%CI)	OR(95%CI)	OR(95%CI)	OR(95%CI)
	非肥胖 (n=3 302)	肥胖 (n=1 856)	非肥胖 (n=1 843)	肥胖 (n=921)	非肥胖 (n=1 458)	肥胖 (n=936)
DBCM						
第一四分位数	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组
第二四分位数	1.06(0.97,1.15)	1.14(1.01,1.28)*	1.08(0.97,1.15)	1.25(1.07,1.46)**	1.02(0.91,1.14)	1.03(0.91,1.18)
第三四分位数	1.00(0.94,1.07)	1.15(1.05,1.27)**	1.04(0.94,1.07)	1.13(0.97,1.31)	0.99(0.89,1.09)	1.19(1.07,1.33)**
第四四分位数	1.05(0.96,1.16)	1.13(1.03,1.25)*	1.01(0.96,1.16)	1.04(1.04,1.40)*	1.10(0.92,1.32)	1.05(0.93,1.18)
P-trend	1.01(0.98,1.04)	1.04(1.00,1.07)**	1.00(0.96,1.04)	1.05(1.00,1.10)*	1.03(0.97,1.08)	1.03(0.99,1.07)
Br-THMs						
第一四分位数	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组
第二四分位数	1.01(0.95,1.07)	1.03(0.93,1.15)	1.07(0.97,1.18)	1.10(0.91,1.31)	0.94(0.86,1.03)	1.04(0.92,1.18)
第三四分位数	0.96(0.88,1.04)	1.13(1.03,1.24)**	0.99(0.88,1.11)	1.13(0.98,1.29)	0.96(0.84,1.10)	1.15(1.00,1.33)*
第四四分位数	1.00(0.91,1.10)	1.08(0.99,1.17)	0.98(0.86,1.11)	1.14(1.00,1.30)*	1.03(0.88,1.22)	1.04(0.90,1.20)
P-trend	1.00(0.97,1.03)	1.03(1.00,1.06)*	0.99(0.95,1.03)	1.04(1.00,1.09)*	1.01(0.96,1.07)	1.03(0.98,1.07)
TTHM						
第一四分位数	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组	参照组
第二四分位数	1.06(0.99,1.13)	1.06(0.94,1.19)	1.00(0.89,1.12)	1.12(0.95,1.32)	1.11(0.97,1.27)	0.94(0.95,1.32)
第三四分位数	1.00(0.93,1.08)	1.16(1.04,1.29)**	0.99(0.89,1.10)	1.28(1.11,1.47)**	1.05(0.91,1.21)	1.05(0.88,1.25)
第四四分位数	0.97(0.91,1.03)	1.01(0.93,1.09)	0.94(0.85,1.05)	1.07(0.94,1.21)	1.02(0.89,1.16)	0.94(0.83,1.06)
P-trend	0.98(0.96,1.01)	1.02(0.99,1.04)	0.98(0.95,1.02)	1.04(0.99,1.08)	1.00(0.96,1.05)	0.99(0.95,1.04)

模型调整了年龄、性别、种族、教育程度、家庭收入贫困比、血清可替宁、婚姻状况、高血压、糖尿病和调查波。

* $P<0.05$; ** $P<0.01$ 。

3 讨论

在推断环境暴露对健康的影响时,鉴于暴露的潜在危害性,实验研究通常是不可行的,观察性研究在推断环境暴露对健康的影响方面发挥了重要作用^[22]。第三变量效应是威胁观察性研究有效性的主要问题^[1]。第三变量充当中介($X \rightarrow$ 中介 $\rightarrow Y$)的情况在预防和其他领域得到了广泛的应用和发展,它解决了中介因子如何将自变量(X)的因果效应传递给因变量(Y)的基本问题;第三变量作为混杂因素($X \leftarrow$ 混杂 $\rightarrow Y$)在流行病学中应用甚广,混杂因素如果不包括在统计分析中,就会干扰判断因果效应是否存在以及因果效应强度的能力。因为混杂因素同时影响 X 和 Y ,所以必须针对混杂因素调整进行调整,以获得 X 和 Y 之间因果效应的无偏估计^[23];此外,“对撞机变量”($X \rightarrow$ 对撞机 $\leftarrow Y$)影响并不像中介和混杂物那样广为人知,它是由 X 和 Y 引起的,对“对撞机变量”的调整可能会在 $X \rightarrow Y$ 关系中引起偏差来掩盖真正的因果效应^[16]。这种偏倚的一些著名例子包括“出生体质量悖论”^[24],或“肥胖悖论”^[25],都强调了在统计分析中对受暴露

影响的第三变量进行不适当的调整或分层分析的潜在危害。然而,当数据集中研究变量的时间顺序不明确时,确定变量是混杂因素还是中介因素通常具有挑战性。

本研究强调了肥胖在THM暴露和甲状腺功能障碍研究中的复杂作用。通过分析调整肥胖前后THM暴露与甲状腺功能障碍关联的回归模型发现,若将肥胖作为交叉多种因果即混杂因素进行调整可能会消除混淆,但也有可能调整了不必调整的中介因素;若将肥胖作为非因果途径的“碰撞器”即中介因素时,可能会导致对撞机偏倚^[16-17],这种偏差在分层分析中经常被放大。因此,在分析THM暴露和甲状腺功能的复杂作用时,应重点考虑肥胖的复杂作用,谨慎解释对肥胖测量进行调整或分层模型的结果。纵向测量BMI和THM水平可能有助于阐明暴露与协变量之间的时间顺序关系,但仍需要采用适当的统计建模策略^[26]。

本研究在调整BMI后没有发现估计值的实质性变化,BMI在暴露-结果关联中可能不是一个强烈的混杂因素。因为利用BMI分层后,肥胖组和非肥胖组的效应估计值存在较大差异,且多变量模型中已包含了与BMI高度相关的几个变量,所以,

BMI 可能是一个强有力的中介因素。然而,如果存在其他不受控制的第三变量,则在肥胖状态分层分析中观察到的潜在异质性仍可能是对撞机分层偏倚所导致的。这种偏差的方向和幅度难以预测^[27]。由于在 NHANES 数据中,THM 和 BMI 的测量都可以在参与者甲状腺功能障碍之后进行,因此,也不能排除是其他更直接的对撞机路径混淆原本的因果关联。

总之,谨慎考虑肥胖的混杂和/或中介作用对于正确认识 THM 暴露与甲状腺功能障碍之间的关联至关重要,特别是在按个体肥胖状态对研究样本进行分层时。如果变量极有可能是感兴趣的因果途径的中介,建议不要通过肥胖进行解释分层分析,因为特定层次的效应估计可能存在偏差。建议调整 THM 和肥胖的常见原因而不是这两个变量本身(例如不太可能在中介途径中的社会人口,饮食和生活方式因素),能够帮助厘清 THM 暴露与健康结果之间的混淆。

参考文献:

- [1] 曹美苑,李鰾橙,黄柏文. 国内饮用水中消毒副产物分布水平与健康风险评价[J]. 公共卫生与预防医学, 2020, 31(3): 90-93.
CAO Meiyuan, LI Xiecheng, HUANG Baiwen. Distribution level and health risk assessment of disinfection by-products in drinking water in China [J]. Public Health and Preventive Medicine, 2020, 31(3): 90-93.
- [2] 李进义,方云波,汪雪涛,等. 襄阳市城区生活饮用水中氯化消毒副产物暴露水平及健康风险评价[J]. 公共卫生与预防医学, 2021, 32(4): 67-70.
LI Jinyi, FANG Yunbo, WANG Xuetao, et al. Exposure level and health risk assessment of chlorination disinfectant by-products in drinking water in Xiangyang City [J]. Public Health and Preventive Medicine, 2021, 32(4): 67-70.
- [3] Sun Y, Wang YX, Liu C, et al. Trimester-specific blood trihalomethane and urinary haloacetic acid concentrations and adverse birth outcomes: identifying windows of vulnerability during pregnancy [J]. Environ Health Perspect, 2020, 128(10): 107001. doi: 10.1289/EHP7195.
- [4] Miller MD, Crofton KM, Rice DC, et al. Thyroid-disrupting chemicals; interpreting upstream biomarkers of adverse outcomes [J]. Environ Health Perspect, 2009, 117(7): 1033-1041.
- [5] Chu I, Villeneuve DC, Secours VE, et al. Trihalomethanes; II. Reversibility of toxicological changes produced by chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in rats [J]. J Environ Sci Health B, 1982, 17(3): 225-240.
- [6] Hanna GB, Boshier PR, Markar SR, et al. Accuracy and methodologic challenges of volatile organic compound-based exhaled breath tests for cancer diagnosis: a systematic review and Meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(1): e182815. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2815.
- [7] 胡涛,宋一超. S 市饮用水中三卤甲烷分析及其超标风险评价[J]. 净水技术, 2020, 39(11): 110-116.
HU Tao, SONG Yichao. Analysis and excessive risk assessment for THMs in drinking water in S city [J]. Water Purification Technology, 2020, 39(11): 110-116.
- [8] 王晓霜,董少霞. 中国部分城市饮用水中三卤甲烷类健康风险评价[J]. 中国公共卫生, 2020, 36(9): 1384-1388.
WANG Xiaoshuang, DONG Shaoxia. Health risk assessment of trihalomethanes in drinking water in some cities of China: a literature study [J]. Public Health in China, 2020, 36(9): 1384-1388.
- [9] Sun Y, Xia PF, Korevaar TIM, et al. Relationship between blood trihalomethane concentrations and serum thyroid function measures in U.S. adults [J]. Environ Sci Technol, 2021, 55(20): 14087-14094.
- [10] Wei C, Cao L, Zhou Y, et al. Multiple statistical models reveal specific volatile organic compounds affect sex hormones in American adult male: NHANES 2013-2016 [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1076664. doi: 10.3389/fendo.2022.1076664.
- [11] Andra SS, Charisiadis P, Makris KC. Obesity-mediated association between exposure to brominated trihalomethanes and type II diabetes mellitus: an exploratory analysis [J]. Sci Total Environ, 2014, 485-486: 340-347. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.03.075.
- [12] Das S, Kumar A, Seth RK, et al. Proinflammatory adipokine leptin mediates disinfection byproduct bromodichloromethane-induced early steatohepatic injury in obesity [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 269(3): 297-306.
- [13] Seth RK, Kumar A, Das S, et al. Environmental toxin-linked nonalcoholic steatohepatitis and hepatic metabolic reprogramming in obese mice [J]. Toxicol Sci, 2013, 134(2): 291-303.
- [14] Blount BC, Backer LC, Aylward LL, et al. Human exposure assessment for DBPs; factors influencing blood trihalomethane levels [A]//Nriagu JO. Encyclopedia of environmental health [C]. Burlington; Elsevier. 2011: 100-107.
- [15] Vanderweele TJ. Principles of confounder selection [J]. Eur J Epidemiol, 2019, 34(3): 211-219.
- [16] Cole SR, Platt RW, Schisterman EF, et al. Illustrating bias due to conditioning on a collider [J]. Int J Epidemiol, 2010, 39(2): 417-420.
- [17] Greenland S. Quantifying biases in causal models: classi-

- cal confounding vs collider-stratification bias [J]. *Epidemiology*, 2003, 14(3): 300-306.
- [18] Burch JB, Everson TM, Seth RK, et al. Trihalomethane exposure and biomonitoring for the liver injury indicator, alanine aminotransferase, in the United States population (NHANES 1999-2006) [J]. *Sci Total Environ*, 2015, 521-522: 226-234. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.03.050.
- [19] Sun Y, Xia PF, Xie J, et al. Association of blood trihalomethane concentrations with asthma in US adolescents: nationally representative cross-sectional study [J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(5): 2101440. doi: 10.1183/13993003.01440-2021.
- [20] Airaksinen J, Komulainen K, García-Velázquez R, et al. Subclinical hypothyroidism and symptoms of depression: evidence from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) [J]. *Compr Psychiatry*, 2021, 109: 152253. doi: 10.1016/j.comppsy.2021.152253.
- [21] Koeppe ES, Ferguson KK, Colacino JA, et al. Relationship between urinary triclosan and paraben concentrations and serum thyroid measures in NHANES 2007-2008 [J]. *Science Total Environ*, 2013, 445-446: 299-305. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.12.052.
- [22] Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies [J]. *Epidemiology*, 2009, 20(4): 488-495.
- [23] Elwert F, Winship C. Endogenous selection bias: the problem of conditioning on a collider variable [J]. *Annu Rev Sociol*, 2014, 40: 31-53. doi: 10.1146/annurev-soc-071913-043455.
- [24] Hernández-Díaz S, Schisterman EF, Hernán MA. The birth weight "paradox" uncovered? [J]. *Am J Epidemiol*, 2006, 164(11): 1115-1120.
- [25] Preston SH, Stokes A. Obesity paradox: conditioning on disease enhances biases in estimating the mortality risks of obesity [J]. *Epidemiology*, 2014, 25(3): 454-461.
- [26] Daniel RM, Cousens SN, De Stavola BL, et al. Methods for dealing with time-dependent confounding [J]. *Stat Med*, 2013, 32(9): 1584-1618.
- [27] Liew Z, Olsen J, Cui X, et al. Bias from conditioning on live birth in pregnancy cohorts: an illustration based on neurodevelopment in children after prenatal exposure to organic pollutants [J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(1): 345-354.

(编辑:相峰)