

本文引文格式:张玲,翁雨洁,王峙,等.环境重金属联合暴露风险分层以及青少年肾脏健康的关联研究[J].右江民族医学院学报,2025,47(1):124-131.

【论著与临床报道】

环境重金属联合暴露风险分层以及 青少年肾脏健康的关联研究

张玲¹,翁雨洁¹,王峙²,袁敏^{1,3}

- 安徽医科大学卫生管理学院卫生健康数据科学系,安徽 合肥 230032;
- 苏州大学第二附属医院肾脏内科,江苏 苏州 215004;
- 人口健康与优生安徽省重点实验室,安徽 合肥 230032

摘要:目的 探讨青少年人群中多种重金属(砷、铅、镉、汞)联合暴露组及其与肾脏参数之间的关联。方法 本研究数据来自美国国家健康和营养调查(NHANES)2009—2014的调查队列,涵盖2709名12~19岁青少年。通过无监督机器学习中的k-medoids聚类算法,根据尿液砷、铅、镉、汞和血液铅、镉、汞的浓度,将样本分为不同的暴露风险组。在控制人口学变量及其他关键协变量后,采用多重线性回归模型分析不同风险组的暴露与肾小球滤过率(eGFR)、血清尿酸(SUA)、尿白蛋白(UA)、血尿素氮(BUN)及收缩压(SBP)之间的关联。结果 识别了血液和尿液中3种主要金属暴露组,发现金属联合暴露组与部分肾脏参数存在显著的关联性。对于血液中的金属,第一组人群的镉、汞和铅水平最低;第二组中汞浓度最高,其次是铅,而镉浓度最低;在第三组中,铅和镉的浓度高于汞,汞浓度处于最低水平。在第二组中,人群的血清尿酸(SUA)显著高于第一组,效应值为0.163(95% CI:0.066~0.261, $P=0.001$)。尿液金属的联合暴露组同样表现出显著差异。第一和第三组中4种尿液金属(砷、镉、汞、铅)分布相对均衡,但第三组的整体水平高于第一组。第二组中的金属浓度分布差异显著,砷、镉、汞的浓度依次递增,而铅的含量显著低于其他两种。根据尿液金属第二组人群的eGFR显著低于第一组,效应值为-12.893(95% CI:-18.905~-6.880, $P<0.001$);而第三组人群的eGFR显著高于第一组,效应值为7.195(95% CI:2.274~12.117, $P=0.004$)。此外,第三组人群的收缩压显著低于第一组,效应值为-1.411(95% CI:-2.807~-0.014, $P=0.048$)。结论 血液和尿液中金属联合暴露组与部分肾脏参数之间有显著的关联性。高水平金属联合暴露组的人群有相对较低的eGFR和较高的血清尿酸值。

关键词:青少年;重金属联合暴露;k-medoids聚类;风险分层;肾脏参数

中图分类号:R994.6 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2025)01-0124-08

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.01.021

Study on risk stratification of combined exposure to environmental heavy metals and the association with renal health in adolescents

ZHANG Ling¹, WENG Yujie¹, WANG Zhi², YUAN Min^{1,3}

- Department of Health Data Science, School of Health Management, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui, China;
- Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu, China;
- Anhui Provincial Key Laboratory of Population Health and Eugenics, Hefei 230032, Anhui, China)

基金项目:国家自然科学基金项目(82073578);人口健康与优生安徽省重点实验室课题(JKYS20233);安徽省教育厅高校自然科学研究重点项目(2024AH050693)

第一作者:张玲,在读硕士研究生,研究方向:社会医学与卫生事业管理,E-mail:lingzh_ahmu@163.com

通讯作者:袁敏,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:生物统计学,E-mail:myuan@ustc.edu.cn

Abstract: **Objective** To explore the association between combined exposure groups of multiple heavy metals (arsenic, lead, cadmium, and mercury) and renal parameters in adolescents. **Methods** Data for this study were derived from the 2009—2014 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) cohort, encompassing 2 709 adolescents aged 12~19 years. Using the k-medoids clustering algorithm from unsupervised machine learning, samples were categorized into different exposure risk groups based on urine concentrations of arsenic, lead, cadmium, and mercury, as well as blood concentrations of lead, cadmium, and mercury. Multiple linear regression models were employed to analyze the associations between exposures in different risk groups and estimated glomerular filtration rate (eGFR), serum uric acid (SUA), urine albumin (UA), blood urea nitrogen (BUN), and systolic blood pressure (SBP) after controlling for demographic variables and other key covariates. **Results** Three primary metal exposure groups in blood and urine were identified, and significant associations were found between combined metal exposure groups and some renal parameters. For metals in blood, Group 1 had the lowest levels of cadmium, mercury, and lead; Group 2 had the highest mercury concentrations, followed by lead, with the lowest cadmium concentrations; and in Group 3, lead and cadmium concentrations were higher than mercury, with mercury at the lowest level. In Group 2, the SUA was significantly higher than that in Group 1, with an effect size of 0.163(95% CI :0.066~0.261, $P = 0.001$). Combined exposure groups for urine metals also showed significant differences. Groups 1 and 3 had relatively balanced distributions of the four urine metals (arsenic, cadmium, mercury, and lead), but the overall levels in Group 3 were higher than in Group 1. In Group 2, there were significant differences in metal concentration distribution, with concentrations of arsenic, cadmium, and mercury increasing sequentially, while lead content was significantly lower than the other two metals. The eGFR of the urine metal Group 2 was significantly lower than that of Group 1, with an effect size of $-12.893(95\% CI : -18.905 \sim -6.880, P < 0.001)$; however, the eGFR of Group 3 was significantly higher than that of Group 1, with an effect size of $7.195(95\% CI : 2.274 \sim 12.117, P = 0.004)$. Additionally, SBP in Group 3 was significantly lower than in Group 1, with an effect size of $-1.411(95\% CI : -2.807 \sim -0.014, P = 0.048)$. **Conclusion** There are significant associations between combined metal exposure groups in blood and urine and some renal parameters. Populations with high-level combined metal exposure groups have relatively lower eGFR and higher SUA values.

Key words: adolescents; combined exposure to heavy metal; k-medoids clustering; risk stratification; renal parameters

肾脏疾病在儿童和青少年群体中呈现逐年增长的趋势,已成为全球公共健康的一大挑战^[1-5]。研究表明,儿童和青少年处于生长发育关键期,对环境中的重金属尤为敏感,低水平环境重金属暴露是青少年肾脏健康的风险因素之一^[6-8]。越来越多的证据支持儿童和青少年时期的肾脏健康可预测成年后的多种健康终点,比如 7 岁时出现的高血压将持续影响成年期的心脏代谢^[9-11]。据世界卫生组织(WHO)的数据,高血压作为全球最常见的慢性病之一,其直接和间接成本估计每年高达数千亿美元^[11-12]。因此,识别青少年肾脏功能相关的环境风险因素,对于预防成年期慢性疾病,降低医疗成本以及提升全生命周期的个体健康水平,具有重要的公共卫生价值。

重金属之间的协同作用可能会放大对肾脏的负面影响,因此多种重金属的联合暴露对健康的潜在危害通常大于单一金属暴露^[13]。在环境健康研究领域,评

估多种重金属联合暴露效应通常采用两类方法:基于回归模型和基于无监督机器学习的方法。基于回归模型的方法包括加权分位数回归(Weighted Quantile Regression, WQR)^[15-16]、贝叶斯核回归模型(Bayesian Kernel Machine Regression, BKMR)^[15-17]和环境风险评估(Environmental Risk Score, ERS)等^[18]。另一种方法是由 YAO X 等^[19]提出的无监督机器学习方法,该方法首先利用聚类算法对人群基于重金属联合暴露进行风险分层,然后分析这些风险亚组与健康结局之间的关系。与回归模型相比,无监督机器学习方法的优势在于其能从样本信息中充分挖掘信息,提取关键特征对人群进行异质性分层,且不依赖于特定的健康结局^[19-20]。

本研究使用 2009—2014 年间参与美国国家健康和营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)的 12~19 岁美国青少年的尿

液和血液样本,分析了 4 种已在动物模型中证实具有发育性肾毒性的重金属(砷 As、镉 Cd、铅 Pb 和汞 Hg)^[21-23]。采用无监督聚类方法,根据联合重金属暴露风险将青少年人群进行分层,并探讨不同风险分组与多种肾脏参数之间的关联性。

1 材料与方法

1.1 研究人群 本研究数据来源于 NHANES 2009—2010 年、2011—2012 年、2013—2014 年 3 个连续周期。NHANES 是一项评估美国成人和儿童的健康和营养状况的研究,从该调查中所得的数据可应用于流行病学研究和健康科学研究^[24]。本研究纳入具有完整协变量,完整血液金属铅、镉、汞测量数据或者完整尿液金属铅、镉、汞、砷数据,以及至少一个肾脏结果的青少年人群。NHANES 是一个公开的数据库,所有参与者都签署了知情同意书,符合伦理学标准。

1.2 研究变量 ①血液和尿液中金属:专业人员通过电感耦合等离子体动态反应质谱(ICP-DRC-MS)对各种金属进行分析;②肾脏参数:包括肾小球滤过率(eGFR)、血清尿酸(SUA)、尿白蛋白(UA)、血尿素氮(BUN)和收缩压(SBP),5 个肾脏相关参数均为连续变量。其中,使用 Schwartz 公式计算 $eGFR = [k \times \text{身高}(\text{cm}) / \text{血清肌酐}(\text{mg/dL})]$,对于 13 岁及以上的青春期男孩, $k=0.7$,对于青春期女孩和 13 岁以下的男孩, $k=0.55$ 。对于 SBP,本研究使用前 3 个测量值的平均值;③协变量:包括性别、年龄、种族/民族、户主学历程度、身高、BMI、血清可替宁、尿肌酐和过去 30 d 内食用鱼情况。

1.3 统计学方法 由于本队列中临床肾脏功能障碍的患病率较低,且本研究主要关注青少年的亚临床人群水平变化,因此选择将肾脏参数作为连续变量进行

分析,而非基于临床阈值进行分类。首先,对数据进行标准化处理,通过对重金属浓度取对数以确保其近似正态分布。连续变量计算其均值和标准差,分类变量则统计其计数和百分比。在调整协变量后,计算血液和尿液中重金属浓度的两两偏相关性,并用相关系数热图展示这些偏相关性。采用 k-medoids 聚类算法,基于血液和尿液中的重金属浓度对青少年人群进行风险分层。本研究使用平均轮廓系数(average silhouette width)和肘部法则(elbow method)来确定 k-medoids 聚类算法的最佳簇数。在控制混杂因素后,对与暴露风险亚组相关的 5 个肾脏参数构建线性回归模型进行关联分析。本研究使用 R 软件(版本 4.2.3)进行数据分析和结果可视化。所有检验均为双边检验,检验水平为 0.05。

2 结果

2.1 研究人群的基本情况 本研究共纳入了 2 709 名 12~19 岁的参与者,其中血液金属数据完整的人数为 2 382 名,尿液金属数据完整的人数为 958 名。其中 957 名同时具有完整的血液和尿液金属数据。总人群和两个亚群的基本特征数据,见表 1。研究人群的中位年龄为 15.00 岁,其中女性占 48.14%。48.03% 的参与者报告户主的学历程度至少为大学学历。此外,有 44.04% 的参与者表示在过去 30 d 内有食用鱼的记录。删除缺失数据后血液或者尿液金属检测数据完整的人群与总人群具有相似的协变量分布和肾脏参数分布。图 1 为对数转化后的血液和尿液中金属浓度与肾脏参数的相关关系图。由图 1 可知,血液和尿液中金属之间具有中等程度的相关性,每个肾脏参数与单个金属的边际相关性较弱。

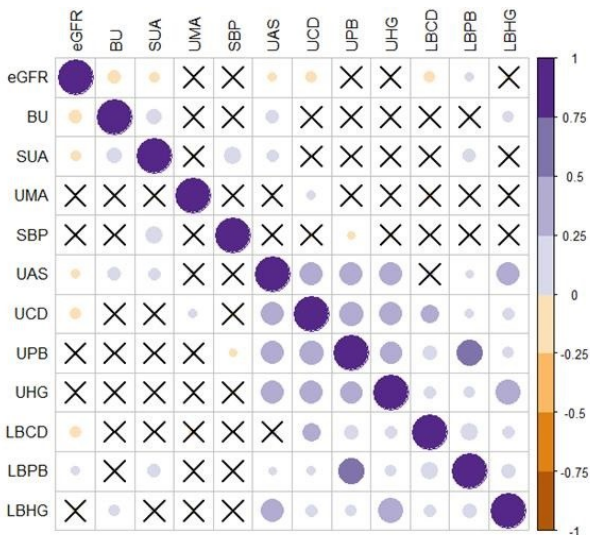
表 1 研究人群的基本特征

变量	总人群 ($n=2\ 709$)	血液金属数据完整人数 ($n=2\ 382$)	尿液金属数据完整 人数($n=958$)
年龄/岁	15.00(13.00,17.00)	15.00(13.00,17.00)	15.00(14.00,17.00)
性别			
男性	1405(51.86)	1243(52.18)	493(51.46)
女性	1304(48.14)	1139(47.82)	465(48.54)
种族			
西班牙裔	945(34.88)	820(34.42)	316(32.99)
非西班牙裔白人	741(27.35)	657(27.58)	268(27.97)
非西班牙裔黑人	668(24.66)	601(25.23)	241(25.16)
其他	355(13.10)	304(12.76)	133(13.88)
学历程度			
高中毕业及以下	1408(51.97)	1227(51.51)	491(51.25)
大学毕业	774(28.57)	678(28.46)	278(29.02)
大学毕业以上	527(19.45)	477(20.03)	189(19.73)

表 1(续) 研究人群的基本特征

变量	总人群 (n = 2 709)	血液金属数据完整人数 (n = 2 382)	尿液金属数据完整 人数(n = 958)
身高/cm	165(158,172)	165(158,172)	165(158,172)
BMI/(kg · m ⁻²)	22.7(19.9,27.0)	22.6(19.9,26.9)	23(20,27)
血清可替宁/(ng · mL ⁻¹)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
尿肌酐/(mg · dL ⁻¹)	134(79,198)	135(80,199)	128(76,193)
过去 30d 吃过鱼	1193(44.04)	1071(44.96)	417(43.53)
eGFR/[mL/(min · 1.73 m ²)]	142(125,162)	142(125,162)	142(125,163)
BUN/(mg · dL ⁻¹)	10.0(8.0,12.0)	10.0(8.0,12.0)	10.0(8.0,12.0)
SUA/(mg · dL ⁻¹)	4.90(4.10,5.80)	4.90(4.10,5.80)	4.90(4.20,5.80)
UA/(μg · mL ⁻¹)	10(5,21)	10(5,21)	9(5,19)
SBP/kPa	14.50(13.57,15.30)	14.50(13.57,15.30)	14.36(13.57~15.30)
铅		0.59(0.43,0.84)	0.29(0.17,0.48)
镉		0.14(0.11,0.24)	0.08(0.40,0.14)
汞		0.44(0.23,0.81)	0.24(0.11,0.53)
砷			5.90(3.34,10.78)

注:计量资料以 M(Q1,Q3)表示;计数资料以 n(%)表示;eGFR:估算肾小球滤过率,BUN:血尿素氮,SUA:血清尿酸,UA:尿白蛋白,SBP:收缩压;铅、镉、汞在血液和尿液中均有测量,砷只在尿液中测量。



注:金属的浓度均经过了取对数转换。符号×表示相关系数在 0.05 水平上不相关。LBGD:血液镉;LBHG:血液汞;LBPB:血液铅;UAS:尿砷;UCD:尿镉;UHG:尿汞;UPB:尿铅。eGFR:估算肾小球滤过率;BUN:血尿素氮;SUA:血清尿酸;UA:尿白蛋白;SBP:收缩压。

图 1 血液镉、铅、汞和尿液镉、铅、汞、总砷的皮尔逊相关性热图

2.2 基于 k-medoids 聚类算法的人群风险分层 基于血液中的 3 种金属和尿液中的 4 种金属分别对青少年人群进行无监督 K-medoids 聚类,Silhouette 轮廓系数显示根据血液和尿液金属的最佳类别数为 3。根据

血液中铅、镉、汞的浓度人群分为 3 个亚组(975/698/709 名受试者),根据尿液中铅、镉、汞、砷的浓度分为 3 个亚组(441/221/296 名受试者)。图 2 中基于 t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding(t-SNE)降维聚类可视化结果显示基于血液和尿液金属水平的暴露分组并不完全一致。在图 3 中,用桑基图展示了具有完整血液金属和尿液金属数据的 957 名参与者两种分组结果。从图中可以看出,血液分组与尿液分组之间不完全一致。具体来说,血液金属亚组 1 的 434 名参与者中,208 名被分配到尿液亚组 1,153 名进入尿液亚组 2,73 名进入尿液亚组 3。血液金属亚组 2 的 261 名参与者中,97 名进入尿液亚组 1,28 名进入尿液亚组 2,136 名进入尿液亚组 3。血液金属亚组 3 的 262 名参与者中,135 名进入尿液亚组 1,40 名进入尿液亚组 2,87 名进入尿液亚组 3。图 4 展示了血液和尿液中金属亚组的单个金属浓度分布组。在血液金属亚组中,各组展现出不同的分布组:第一组中镉、汞和铅的水平最低;第二组和第三组的这三种金属的平均浓度均高于第一组,但各有其特点。具体来说,第二组中汞浓度最高,其次是铅,镉浓度最低;而在第三组中,汞浓度最低,铅和镉的浓度则高于汞。尿液金属亚组的分布组也呈现出差异,第一组和第三组的 4 种金属(砷、镉、汞、铅)分布较为均衡,其中第三组的整体水平高于第一组。第二组中的金属分布差异较大,砷、镉、汞的浓度依次递增,而铅的含量显著低于其他两组。

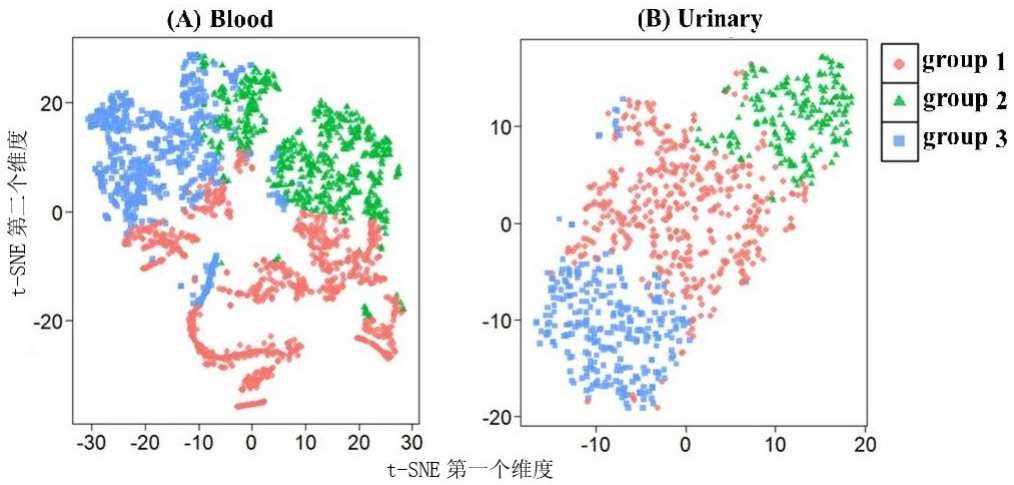
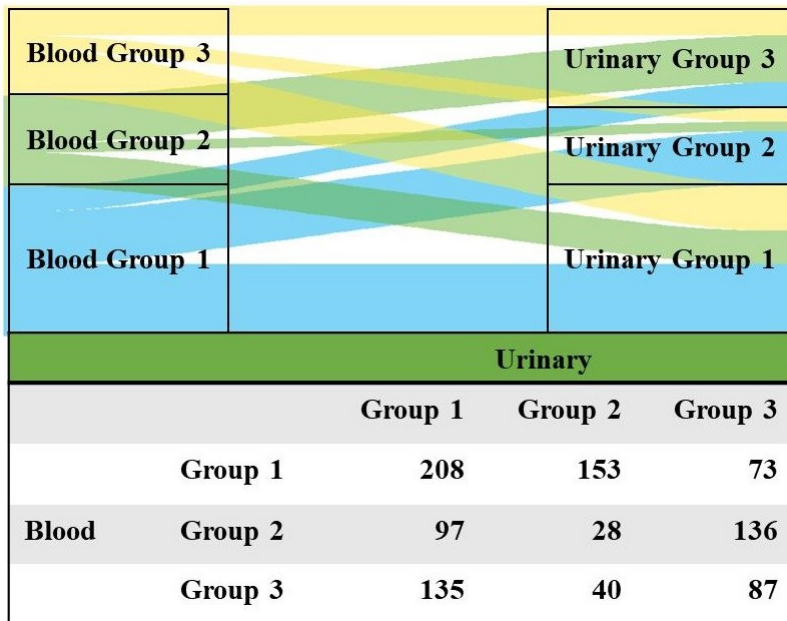
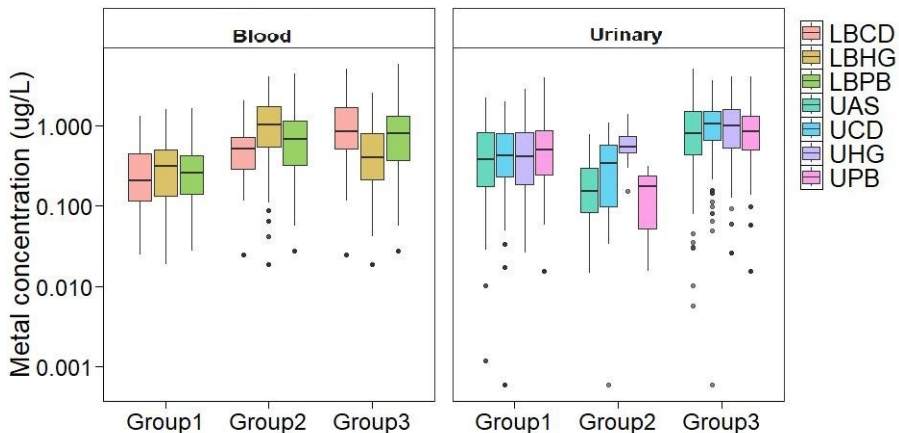


图 2 根据血液镉、铅、汞(A)和尿液镉、铅、汞、砷浓度(B)分别对人群进行无监督聚类及基于 t-SNE 降维可视化。不同颜色和图形表示不同的分组



注：图中展示的血液和尿液中均有完整金属的样本 (n = 957)。

图 3 基于血液金属和尿液金属聚类的亚组个体对应关系的桑基图



注：LBCD 为血液镉；LBHG 为血液汞；LBPB 为血液铅；UAS 为尿砷；UCD 为尿镉；UHG 为尿汞；UPB 为尿铅。

图 4 血液和尿液金属亚组中各个金属浓度的箱线图

2.3 金属联合暴露风险分组与肾脏参数之间的关联研究 在控制包括性别、种族/民族、年龄、户主的学历程度、身高、BMI、血清可替宁、尿肌酐和过去 30 d 内食用鱼情况这些重要协变量后,回归分析结果如表 2 所示。对于血液金属联合暴露,第二组的 SUA 显著地高于第一组,效应值为 0.163(95% CI :0.066~0.261, $P=0.001$)。对于尿液金属联合暴露,第二组 eGFR

显著地低于第一组,效应值为 -12.893 (95% CI : $-18.905\sim-6.880$, $P<0.001$);第三组的 eGFR 显著地高于第一组,效应值为 7.195 (95% CI : $2.274\sim12.117$, $P=0.004$);第三组的 SBP 显著低于第一组,效应值为 -1.411 (95% CI : $-2.807\sim-0.014$, $P=0.048$)。

表 2 控制其他重要协变量后不同肾脏参数与金属联合暴露之间的关联分析结果

肾脏参数	组类别	血液金属					尿液金属				
		coef	sd	95% CI	<i>t</i>	<i>P</i>	coef	sd	95% CI	<i>t</i>	<i>P</i>
BUN	2	0.123	0.165	$-0.200\sim0.446$	0.747	0.455	0.277	0.298	$-0.309\sim0.862$	0.927	0.354
BUN	3	0.043	0.167	$-0.285\sim0.371$	0.258	0.797	-0.123	0.244	$-0.603\sim0.356$	-0.506	0.613
eGFR	2	-1.988	1.471	$-4.873\sim0.896$	-1.352	0.177	-12.893	3.064	$-18.905\sim-6.880$	-4.208	<0.001
eGFR	3	-1.360	1.494	$-4.289\sim1.569$	-0.910	0.363	7.195	2.508	$2.274\sim12.117$	2.869	0.004
SBP	2	0.137	0.463	$-0.772\sim1.045$	0.295	0.768	0.993	0.869	$-0.714\sim2.699$	1.142	0.254
SBP	3	-0.498	0.470	$-1.420\sim0.425$	-1.058	0.290	-1.411	0.712	$-2.807\sim-0.014$	-1.982	0.048
SUA	2	0.163	0.050	$0.066\sim0.261$	3.279	0.001	0.075	0.098	$-0.116\sim0.267$	0.772	0.440
SUA	3	0.085	0.051	$-0.014\sim0.184$	1.682	0.093	-0.021	0.080	$-0.178\sim0.136$	-0.265	0.791
UA	2	14.931	9.431	$-3.562\sim33.425$	1.583	0.114	7.447	8.200	$-8.645\sim23.539$	0.908	0.364
UA	3	-8.984	9.576	$-27.762\sim9.794$	-0.938	0.348	0.536	6.711	$-12.635\sim13.707$	0.080	0.936

3 讨论

多项研究已显示,单一重金属暴露与青少年的肾脏功能下降、肾脏损伤的生物标志物或血压变化相关联^[25-26]。本研究是运用机器学习方法来探讨在血液或尿液中测得的金属联合暴露与青少年肾脏参数间的关系。本研究采取了分阶段的双步骤分析策略:首先分析青少年人群的血液和尿液中多种金属暴露数据,以识别人群的异质性和特征,然后探讨其与关键肾脏功能参数的关联。本研究识别了血液和尿液中 3 种主要的金属暴露组,并发现这些有毒金属的联合暴露组与肾脏参数具有不同的关联性。例如,血中的镉、汞、铅浓度与 SUA 的升高相关,镉、汞和铅的毒性可以通过损害肾脏的排泄功能、增加氧化应激和促进炎症反应,导致体内尿酸积累,从而引起 SUA 水平升高。这些重金属的共同作用干扰了正常的尿酸代谢过程^[13]。尿中的砷、镉、汞、铅与 eGFR 的升高相关。原因包括金属联合暴露可能导致肾小球过滤功能增强,这与先前关于微量金属暴露(如砷、镉和铅)与超滤的相关性的研究结果相符。临床上,超滤常常先于蛋白尿出现,通常被视为慢性肾病的前兆。因此,生命早期的超滤可能是终身肾脏健康的重要指标^[27-30]。

研究结果显示,尿液中铅、砷、汞和镉水平的增加与 SBP 呈负相关, P 值接近显著性水平,这一发现与文献中类似人群的研究基本一致。例如, SANDERS A P 等^[8]的研究虽然未在儿童和青少年中发现这 4 种金属与收缩压的关联达到统计学显著水平,但也呈现出

相似的负相关趋势。这种负相关关系可能是多种生物学机制共同作用的结果。首先,机体在低剂量重金属暴露下可能启动适应性调节机制,例如通过抗氧化应激引发血管扩张,从而降低血压。其次,儿童和青少年处于发育阶段,其对重金属的敏感性不同于成年人,可能在一定暴露水平下出现血压降低的现象。此外,尿液中的重金属水平反映近期暴露,短期内机体的排泄调节可能带来暂时的血压降低效应。联合金属暴露还可能引起重金属间的拮抗作用,影响血压调节。个体在代谢和排泄重金属能力上的差异也可能导致这种负相关趋势^[31]。总之,这种负相关关系体现了机体应对重金属暴露的复杂调节过程,未来研究需要进一步探讨这些潜在机制。

目前,大多数相关研究仍主要采用监督方法(如回归模型),并且在青少年人群中针对金属联合暴露与肾脏健康之间的关联的研究相对较少,主要依赖于单因素或多元回归模型来探讨临床疾病终点与单一或多种重金属之间的关系^[31-35]。尽管多重金属联合暴露的效应可以通过 ERS(暴露响应分数)总结,但 ERS 的构建仍需依赖于确定替代终点的选择,而这些替代终点是否能有效预测临床终点,取决于它们是否是连接重金属和临床终点的重要生物标志物^[18]。本研究采用无监督机器学习方法,能够基于多种重金属的同时暴露情况对人群进行分类,这种分类反映了多种重金属联合暴露的结果。无监督机器学习方法不依赖于终点数据的类型,适用于解决实际问题中任何类型的终点指标

与环境暴露之间的关联分析,包括连续性数据、离散数据及生存数据,能够为未来的受试者或患者分配暴露组,其分析结果具有普遍性和稳健性^[19-20]。

本研究基于尿液中 4 种金属和血液中 3 种金属的人群分层结果并不完全一致。一方面由于具有完整血液和尿液金属数据的样本数量不同,完整尿液数据的样本为 958 例,而完整血液金属数据的样本为 2 382 例。另一方面,尿液金属分析包含了铅、砷、汞和镉 4 种金属,而血液金属分析仅涵盖其中的 3 种,这也可能导致分析结果的差异。聚类结果的展示与随机种子的设定密切相关,不同的随机种子可能会导致组别标签发生变化,但这并不影响整体人群分组及后续的关联分析结果。然而,在解释关联分析结果时,仍需结合各亚组的具体特征进行解读。

总体而言,本研究提供了一种新的方法,通过基于金属联合暴露的潜在信息对 NHANES 青少年人群中的有毒金属暴露组进行分层。然而,本研究基于横断面数据,无法得出金属暴露与肾脏结局之间关系的因果推断,且反向因果关系的问题仍然存在。本研究结果支持先前关于尿液金属评估在肾脏功能研究中具有挑战性解释的观察结果。早期生活中接触多种金属对肾脏功能的影响可能会在以后的生活中对高血压、肾脏疾病和肾功能不全的发展产生深远的影响^[8]。纵向研究应进一步评估金属和其他肾毒性物质的联合效应是否是早期亚临床功能障碍的风险因素。

参考文献:

[1] 石鑫淼,刘贝妮,钟旭辉,等. 儿童慢性肾脏病流行病学研究进展[J]. 中华儿科杂志,2019,57(9):721-724.

[2] GUO C,CHANG LY,WEI X L,et al. Multi-pollutant air pollution and renal health in Asian children and adolescents: an 18-year longitudinal study [J]. Environ Res, 2022, 214:114144.

[3] YUAN T H,KE D Y,WANG J E,et al. Associations between renal functions and exposure of arsenic and polycyclic aromatic hydrocarbon in adults living near a petrochemical complex[J]. Environ Pollut,2020,256:113457.

[4] MOODY E C,COCA S G,SANDERS A P. Toxic metals and chronic kidney disease: a systematic review of recent literature[J]. Curr Environ Health Rep,2018,5(4):453-463.

[5] ZHAO W M,LI X L,SHI R,et al. Global, regional and national burden of CKD in children and adolescents from 1990 to 2019[J]. Nephrol Dial Transplant, 2024,39(8):1268-1278.

[6] DE BURBURE C,BUCHET JP,LEROYER A,et al. Renal and neurologic effects of cadmium,lead,mercury,and arsenic in children:evidence of early effects and multiple

interactions at environmental exposure levels[J]. Environ Health Perspect,2006,114(4):584-590.

[7] ILMIAWATI C,YOSHIDA T,ITOH T,et al. Biomonitoring of mercury,cadmium,and lead exposure in Japanese children;a cross-sectional study[J]. Environ Health Prev Med,2015,20(1):18-27.

[8] SANDERS A P,MAZZELLA M J,MALIN A J,et al. Combined exposure to lead,cadmium,mercury,and arsenic and kidney health in adolescents age 12-19 in NHANES 2009-2014[J]. Environ Int,2019,131:104993.

[9] THEODORE R F,BROADBENT J,NAGIN D,et al. Childhood to early-midlife systolic blood pressure trajectories:early-life predictors,effect modifiers,and adult cardiovascular outcomes [J]. Hypertension, 2015, 66(6):1108-1115.

[10] Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart L. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents;summary report[J]. Pediatrics,2011,128(Suppl 5):S213-S256.

[11] LEIBA,FISHMAN B,TWIG G,et al. Association of adolescent hypertension with future end-stage renal disease [J]. JAMA Intern Med,2019,179(4):517-523.

[12] BENJAMIN E J,VIRANI S S,CALLAWAY C W,et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update;a report from the american heart association [J]. Circulation, 2018,137(12):e67-e492.

[13] MISHRA M,NICHOLS L,DAVE A A,et al. Molecular mechanisms of cellular injury and role of toxic heavy metals in chronic kidney disease[J]. Int J Mol Sci,2022,23(19):11105.

[14] 易细平,沈敏学,杨飞. 金属暴露对肾脏影响的流行病学研究进展[J]. 中南大学学报(医学版),2023,48(4):601-607.

[15] TIAN X Y,SHAN X B,MA L,et al. Mixed heavy metals exposure affects the renal function mediated by 8-OHG;a cross-sectional study in rural residents of China[J]. Environ Pollut,2023,317:120727.

[16] LUO X X,HUANG D P,XIAO S Y,et al. Associations between co-exposure to multiple metals and renal function;a cross-sectional study in Guangxi,China[J]. Environ Sci Pollut Res Int,2023,30(2):2637-2648.

[17] LUO J H,HENDRYX M. Metal mixtures and kidney function:an application of machine learning to NHANES data[J]. Environ Res,2020,191:110126.

[18] PARK S K,ZHAO Z C,MUKHERJEE B. Construction of environmental risk score beyond standard linear models using machine learning methods:application to metal mixtures,oxidative stress and cardiovascular disease in NHANES[J]. Environ Health,2017,16(1):102.

- [19] YAO X, STEVEN XU X, YANG Y, et al. Stratification of population in NHANES 2009-2014 based on exposure pattern of lead, cadmium, mercury, and arsenic and their association with cardiovascular, renal and respiratory outcomes[J]. *Environ Int*, 2021, 149:106410.
- [20] WANG X, KARVONEN-GUTIERREZ C A, HERMAN W H, et al. Urinary metals and incident diabetes in midlife women: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1):e001233.
- [21] JACOBO-ESTRADA T, CARDENAS-GONZALEZ M, SANTOYO-SÁNCHEZ M, et al. Evaluation of kidney injury biomarkers in rat amniotic fluid after gestational exposure to cadmium[J]. *J Appl Toxicol*, 2016, 36(9): 1183-1193.
- [22] FOWLER B A, KIMMEL C A, WOODS J S, et al. Chronic low-level lead toxicity in the rat. III. An integrated assessment of long-term toxicity with special reference to the kidney[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1980, 56(1): 59-77.
- [23] DASTON G P, REHNBERG B F, HALL L L, et al. Toxicity of mercuric chloride to the developing rat kidney. III. Distribution and elimination of mercury during postnatal maturation[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1986, 85(1):39-48.
- [24] 郭晓娟, 田国祥, 潘振宇, 等. NHANES 项目介绍及数据提取流程[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(6): 654-657.
- [25] ZHENG L Y, SANDERS A P, SALAND J M, et al. Environmental exposures and pediatric kidney function and disease: a systematic review[J]. *Environ Res*, 2017, 158: 625-648.
- [26] SANDERS A P, SALAND J M, WRIGHT R O, et al. Perinatal and childhood exposure to environmental chemicals and blood pressure in children: a review of literature 2007-2017[J]. *Pediatr Res*, 2018, 84(2):165-180.
- [27] WEAVER V M, VARGAS G G, SILBERGELD E K, et al. Impact of urine concentration adjustment method on associations between urine metals and estimated glomerular filtration rates (eGFR) in adolescents [J]. *Environ Res*, 2014, 132:226-232.
- [28] JIN R F, ZHU X Z, SHRUBSOLE M J, et al. Associations of renal function with urinary excretion of metals: evidence from NHANES 2003-2012 [J]. *Environ Int*, 2018, 121:1355-1362.
- [29] HELAL I, FICK-BROSNAHAN G M, REED-GITOMER B, et al. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(5):293-300.
- [30] BUSER MC, INGBER SZ, RAINES N, et al. Urinary and blood cadmium and lead and kidney function: NHANES 2007-2012[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2016, 219(3): 261-267.
- [31] LIANG Y Z, ZHANG M J, JIN W H, et al. Association of heavy metals exposure with lower blood pressure in the population aged 8 ~ 17 years: a cross-sectional study based on NHANES[J]. *Front Public Health*, 2024, 12: 1411123.
- [32] 潘尚霞. 南方某工业区环境重金属暴露对儿童神经和肾脏早期影响[D]. 广州: 中国科学院大学(中国科学院广州地球化学研究所), 2017.
- [33] 吕跃斌, 赵峰, 裘一丹, 等. 中国成年人镉内暴露水平与慢性肾脏病的关联关系[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(24): 1921-1928.
- [34] 魏源. 中国 9 个长寿地区 65 岁及以上人群镉、汞暴露水平与慢性肾脏病的关联研究[D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [35] WEIDEMANN D, KUO CC, NAVAS-ACIEN A, et al. Association of arsenic with kidney function in adolescents and young adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2012 [J]. *Environ Res*, 2015, 140:317-324.

收稿日期:2024-09-06;修回日期:2024-10-30

(本文编辑 覃黎黎)