

学龄期儿童重金属暴露水平与其体格发育相关指标的关联性研究

张乔柔¹, 曹云², 田英^{1,3}, 雷晓宁¹, 潘承谕¹, 吕铖¹, 施蓉¹

1. 上海交通大学公共卫生学院环境与健康系, 上海 200025
2. 上海市黄浦区疾病预防控制中心理化检验科, 上海 200023
3. 上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康教育部和上海市重点实验室, 上海 200092

摘要:

[背景] 环境中重金属广泛存在, 难以降解且存在生物富集。儿童体格发育尚不成熟, 重金属暴露可能对其产生不可逆转的危害, 然而目前研究结论尚不一致。因此, 关注重金属污染物对体格发育的影响至关重要。

[目的] 检测山东莱州湾地区学龄期儿童重金属暴露水平, 并探讨重金属暴露水平与学龄期儿童体格发育指标的关联。

[方法] 本研究对象来自山东莱州湾出生队列中 2010 年 9 月至 2013 年 12 月招募的孕妇所生育的子女, 截至 2019 年 7—9 月随访时年满 7 周岁者, 共 318 名。收集其尿液并采用电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)检测尿中砷(As)、镉(Cd)、铅(Pb)、汞(Hg)4种重金属的水平, 同时对儿童身高、体重、腰围及体脂百分比进行测量, 并计算体重指数(BMI), 分析儿童尿中4种重金属水平与儿童体格发育相关指标的关联。

[结果] 该 318 名学龄期儿童年龄($\bar{x} \pm s$)为(7.77±0.67)岁。其尿中 As、Cd、Pb、Hg 这 4 种重金属的中位数(M)及其第 25、75 百分位数(P_{25} , P_{75})水平分别为: 73.98(44.81, 124.61)、0.40(0.27, 0.58)、1.20(0.71, 1.72)、2.38(1.32, 4.80) $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ (以肌酐计)。儿童尿 Cd 水平(经自然对数转换)与其体重、BMI、腰围呈正向关联($P < 0.05$), 其回归系数 b 及其 95%可信区间(CI)分别为 0.99(0.14~1.83)、0.43(0.06~0.81)和 1.35(0.27~2.42); 而其他金属元素未见与以上体格发育指标有关联($P > 0.05$)。性别分层后发现, 男孩尿 Cd 水平与其身高、体重、BMI、腰围呈正向关联($P < 0.05$), b 及其 95% CI 分别为 1.73(0.53~2.93)、2.03(0.60~3.47)、0.75(0.11~1.38)、2.66(0.85~4.47); 而女童中未见此关联。进一步对男童 BMI 按正常、超重及肥胖标准分层后发现, 较高尿 Cd 水平与男性儿童肥胖的风险增加呈正向关联($P < 0.05$), b 及其 95% CI 为 2.34(1.02~5.36)。

[结论] 山东莱州湾地区男童尿 Cd 暴露水平与其身高、体重、BMI、腰围均呈正向关联, 且可能与男童的肥胖有关。

关键词: 重金属; 尿镉; 体格发育; 性别差异; 体重指数

Association between heavy metal exposure level and physical development indicators among school-age children ZHANG Qiaorou¹, CAO Yun², TIAN Ying^{1,3}, LEI Xiaoning¹, PAN Chengyu¹, LYU Cheng¹, SHI Rong¹ (1. Department of Environmental Health, Shanghai Jiao Tong University School of Public Health, Shanghai 200025, China; 2. Department of Physical and Chemical Laboratory, Shanghai Huangpu District Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200025, China; 3. MOE-Shanghai Key Laboratory of Children's Environmental Health, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract:

[Background] Heavy metals are widely present in the environment, difficult to degrade, and bioaccumulative. Children's physical development are not mature, and exposure to heavy metals which may cause irreversible harm to them. However, the current research conclusions are still inconsistent. Therefore, it is very important to pay attention to the impact of heavy metal pollutants on physical development.

[Objective] To detect the level of heavy metal exposure of school-age children in Laizhou Wan,



DOI 10.11836/JEOM21280

基金项目

上海市自然科学基金面上项目(19ZR1428900); 上海市公共卫生体系建设三年行动计划(2020-2022 年)重点学科计划(GWV-10.1-XK11); 上海交通大学“医工交叉基金”(YG2019ZDA29)

作者简介

并列第一作者。
张乔柔(1998—), 女, 本科生;
E-mail: 2290867182@qq.com
曹云(1971—), 男, 本科, 副主任技师;
E-mail: cking58@sohu.com

通信作者

施蓉, E-mail: sr1234@sjtu.edu.cn

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-06-21

录用日期 2021-12-15

文章编号 2095-9982(2022)02-0127-07

中图分类号 R12

文献标志码 A

补充材料

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21280

►引用

张乔柔, 曹云, 田英, 等. 学龄期儿童重金属暴露水平与其体格发育相关指标的关联性研究[J]. 环境与职业医学, 2022, 39(2): 127-132, 140.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21280

Funding

This study was funded.

Correspondence to

SHI Rong, E-mail: sr1234@sjtu.edu.cn;

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2021-06-21

Accepted 2021-12-15

Supplemental material

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21280

► To cite

ZHANG Qiaorou, CAO Yun, TIAN Ying, et al. Association between heavy metal exposure level and physical development indicators among school-age children[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(2): 127-132, 140.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21280

Shandong Province, and to explore the relationship between heavy metal exposure level and physical development indexes of school-age children.

[Methods] The subjects of this study were 318 children born to pregnant women recruited from Laizhou Wan Birth Cohort in Shandong Province from September 2010 to December 2013. The school-age children at age 7 were followed up from July to September 2019. Their urine samples were collected and the levels of arsenic (As), cadmium (Cd), lead (Pb), and mercury (Hg) in urine were detected by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). At the same time, the height, weight, body mass index (BMI), waist circumference, and body fat percentage of the children were evaluate to analyze the relationship between the four heavy metals in children's urine and the indicators related to children's physical development.

[Results] Among the 318 school-age children with an age ($\bar{x} \pm s$) of (7.77 ± 0.67) years, the median (P_{25}, P_{75}) levels of As, Cd, Pb, and Hg in urine were 73.98 (44.81, 124.61), 0.40 (0.27, 0.58), 1.20 (0.71, 1.72), and 2.38 (1.32, 4.80) $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ (of creatinine), respectively. The children's urinary Cd level was positively correlated with their weight, BMI, and waist circumference ($P < 0.05$), and corresponding regression coefficients (b) and its 95% confidence intervals (CI) were 0.99 (0.14-1.83), 0.43 (0.06-0.81), and 1.35 (0.27-2.42), respectively; while the other heavy metals were not related to the above physical development indicators ($P > 0.05$). After sex stratification, it was found that boys' urinary Cd level was positively correlated with their height, weight, BMI, and waist circumference ($P < 0.05$) with associated b (95% CI) of 1.73 (0.53-2.93), 2.03 (0.60-3.47), 0.75 (0.11-1.38), and 2.66 (0.85-4.47), respectively; such associations were not found in girls. After further stratification of boys' BMI according to normal, overweight, and obesity, it was found that a higher urinary Cd level was correlated with an increased risk of obesity in boys ($P < 0.05$), and the associated b (95% CI) was 2.34 (1.02-5.36).

[Conclusion] The level of urinary Cd exposure of boys in Laizhou Wan, Shandong Province is positively correlated with their height, weight, BMI, and waist circumference, and may be related to obesity in boys.

Keywords: heavy metal; urinary cadmium; physical development; sex difference; body mass index

随着全球工业化进程的加快,重金属污染物逐渐暴露并释放,广泛进入大气、水以及土壤中。在自然条件下,重金属不仅不会降解,还可能在食物链中生物富集^[1]。长期暴露于重金属污染环境,可引起机体细胞氧化应激,如铬(Cr)、铅(Pb)、砷(As)、镉(Cd)的毒性作用;神经损伤,如Pb、汞(Hg);DNA损伤,如As;糖代谢及钙磷代谢紊乱,等;从而干扰机体正常功能,危害人体健康甚至导致个体死亡^[2-4]。美国国家健康与营养调查(The National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)一项针对6602名6~19岁儿童的研究提示,Cd、钴(Co)、Pb可能与儿童体重呈负向关联,钡(Ba)可能会增加肥胖的发生^[5]。我国湖北地区一项研究提示,学龄期儿童尿As和铀(U)与肥胖呈负相关^[6]。学龄期儿童处于体格发育的关键期,较成年人也更为敏感^[7],对体格发育可能产生不可逆转的伤害,因此关注重金属污染物对儿童体格发育的影响势在必行。

本研究人群依托前瞻性队列——山东莱州湾出生队列(Laizhou Wan Birth Cohort, LWBC),此队列儿童长期居住于山东省渤海莱州湾南岸滨海开发区,该地区为工业开发区。因此,为了评估当地儿童重金属暴露的基线水平,对年满7岁的学龄期儿童尿中4种重金属(As、Cd、Pb、Hg)开展检测,以探讨这些重金属与儿童体格发育之间的相关性,为开展重金属暴露对儿童健康危害的早期预防及制定相关干预措施提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为基于出生队列的横断面调查研究,研究对象为来自山东莱州湾出生队列中2010年9月至2013年12月招募的773例孕妇所生育的子女,孕妇纳入标准见本课题前期的研究^[8];随访截至2019年7—9月年满7周岁的学龄期儿童,剔除1例儿童的重复样品,收集到尿液的儿童共318例,随访率为41%。本研究已通过上海交通大学医学院公共卫生与护理学院科研伦理委员会审查(SJUPN-201701),所有纳入的研究对象均自愿参与相关调查并已签署知情同意书。

1.2 资料收集

本研究采用自行编制的孕期健康影响因素调查问卷^[8],由经过专业培训的调查员以面对面的形式收集儿童及其母亲孕期的相关信息。调查问卷内容包括:儿童性别、出生体重、出生孕周以及母亲生育年龄、孕前体重、教育程度、家庭收入和分娩方式等信息。

采用身高体重测量仪对学龄期儿童的身高、体重进行测量;仪器使用前均经过专业人员校正,每次测量均由2位经过专业训练的调查人员完成,每位对象均测量2次,取平均值。腰围测量时,调查人员将软尺零点固定在受试者脐上1cm,经同水平位绕背一周回到零点进行读数,精确至0.10cm。按体重/身高²计算体重指数(body mass index, BMI)值,单位为 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。使用人体成分分析仪(S10, Inbody, 韩国)测量儿童体脂

百分比,测量值精确到 0.01%。

1.3 生物样本采集

本研究使用清洁玻璃瓶采集儿童随机尿液 50 mL。采集前告知儿童留取中段尿,尿液收集后立即盖上盖子。样品低温运送至实验室后立即将 1.2 mL 尿液分装于 15 mL 离心管中,于-20℃ 冰箱保存。

1.4 尿液重金属浓度测定

将 1.2 mL 冷冻尿样置于 4℃ 缓慢解冻后,漩涡振荡 10 s,以 1% HNO_3 (优级纯)进行 5 倍稀释,最后定容至 6 mL 混匀,待测。采用电感耦合等离子体质谱仪 (ELAN-9000, 珀金埃尔默,美国)检测儿童尿中 As、Cd、Pb 和 Hg 共 4 种重金属的质量浓度(后简称浓度)。

每批次样本检测时均绘制 8 点(0、1、5、10、50、100、200、1000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)的标准曲线,所有标准曲线 R^2 均大于 0.999。每批次待测样本中随机插入一个尿微量元素质控样品 (Trace Elements Urine L-2, Sernorm, 挪威),要求其检测结果在质控值的 80%~120%之间,且回收率也应在 80%~120%范围内,该批次样品结果方可视为有效^[9]。取试剂空白连续检测 11 次所得结果的标准偏差作为 As、Cd、Pb、Hg 的检出限 (limits of detection, LOD),分别为 0.06、0.05、0.03 和 0.06 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。将尿样从-20℃ 冰箱中取出缓慢解冻混匀后,以 3000 $\times g$ 离心 2 min。取 0.5 mL 上清液至样品杯中,放入全自动生化分析仪 (Hitachi 7100, 日立,日本)进行尿肌酐测定,用于尿重金属元素的校正。

1.5 统计分析

采用 SPSS 24.0 软件对数据进行统计学分析,使用 GraphPad Prism 8 进行作图。一般人口学特征采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行描述。儿童尿 As、Cd、Pb 和 Hg 的水平均呈非正态分布,对肌酐校正前、后重金属水平采用中位数 (M) 和百分位数 (P_{25} 、 P_{75} 、 P_{95}) 进行统计描述,低于 LOD 的值用 1/2 LOD 代替。采用多因素线性回归分析方法分析尿肌酐校正后的重金属水平 (自然对数转换) 与儿童身高、体重、BMI、腰围和体脂百分比之间的关系。对性别分层,将存在关联的重金属尿 Cd 水平按四分位数由低到高分组为 Q1~Q4,运用广义线性模型开展趋势性检验,以描述 Cd 暴露对体格发育指标影响的剂量-反应关系;进一步分性别按儿童 BMI 值 (以下 BMI 数值单位均为 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$) 划分为正常、超重和肥胖三分类^[10]: 8 岁男童以 BMI < 17.96、17.96~<20.07、 ≥ 20.07 分别定义为体重正常、超重、肥胖; 8 岁女童以 BMI < 18.32、18.32~<20.70、 ≥ 20.70 分别定义为体重正常、超重、肥胖,采用多元

logistic 回归方法分析尿肌酐校正后的 4 种重金属水平与儿童肥胖之间是否存在关联。以上均将儿童出生体重、母亲孕前 BMI、本次分娩的孕周、分娩方式、家庭月收入、年龄等作为混杂因素纳入。所有检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般人口学特征

如表 1 所示,318 名学龄期儿童年龄 ($\bar{x} \pm s$) 为 (7.77 ± 0.67) 岁,体重为 (27.40 ± 6.45) kg,身高为 (128.89 ± 6.69) cm, BMI 为 (16.33 ± 2.71) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$,腰围为 (58.69 ± 7.93) cm,体脂百分比为 (20.22 ± 8.03)%,儿童出生体重为 (3.41 ± 0.45) kg。

表 1 研究对象一般人口学特征 ($n=318$)

Table 1 Demographic characteristics of study subjects ($n=318$)

人口学特征 (Characteristic)	例数 (n)	$\bar{x} \pm s$ 或 (or) %
儿童 (Child)	318	
性别 (Sex)		
男 (Boy)	163	52.80
女 (Girl)	155	47.20
出生体重/kg (Birth weight/kg)	318	3.41 ± 0.45
孕周 (Gestational week)		
<37	30	8.60
≥ 37	288	91.40
年龄/岁 (Age/years)	318	7.77 ± 0.67
身高/cm (Height/cm)	318	128.89 ± 6.69
体重/kg (Weight/kg)	318	27.40 ± 6.45
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	318	16.33 ± 2.71
男童 BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$) BMI of boy/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)		
正常 (Normal) (BMI<17.96)	122	15.23 ± 1.21
超重 (Overweight) (17.96 $\leq$ BMI<20.07)	20	19.06 ± 0.66
肥胖 (Obesity) (BMI ≥ 20.07)	21	22.40 ± 1.93
女童 BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$) BMI of girl/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)		
正常 (Normal) (BMI<18.32)	132	15.19 ± 1.44
超重 (Overweight) (18.32 $\leq$ BMI<20.70)	16	19.64 ± 0.71
肥胖 (Obesity) (BMI ≥ 20.70)	7	23.40 ± 2.28
腰围/cm (Waist circumference/cm)	318	58.69 ± 7.93
体脂百分比/(Percentage of body fat/%)	318	20.22 ± 8.03

2.2 儿童尿重金属 (As、Cd、Pb、Hg) 暴露水平

Cd、Pb 在儿童尿中的检出率分别为 99.68% (317/318)、97.80% (311/318), As、Hg 元素的检出率均为 100%;尿肌酐校正前的 As、Cd、Pb、Hg 的中位数水平

分别为 42.15、0.23、0.70、1.31 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，尿肌酐校正前、后 4 种重金属暴露水平及检出范围见表 2。

将本研究与国内外其他相关研究的儿童期重金属 (As、Cd、Pb、Hg) 暴露水平进行比较，见表 3。山东莱州湾地区儿童尿中 As、Cd、Pb、Hg 这 4 种重金属

经肌酐校正后的中位数水平分别为：73.98、0.40、1.20、2.38 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ (以尿肌酐计)；其中尿 As 和尿 Cd 高于我国江苏射阳地区儿童水平 (As: 25.7 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, Cd: 0.19 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)^[11]，除尿 Pb 外，As、Cd、Hg 均高于国内外其他地区儿童水平。见表 2、3。

表 2 尿肌酐校正前后 7 岁儿童尿重金属的暴露水平 (n=318)

Table 2 Exposure levels of selected heavy metals in children at age 7 before and after urinary creatinine correction (n=318)

重金属 Heavy metal	检出率/% Detection rate/%	肌酐校正前/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) Crude concentration/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)							肌酐校正后/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) Creatinine-adjusted concentration/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)						
		检出范围 Detection range	几何均数 Geometric mean	P_{25}	M	P_{75}	P_{95}		检出范围 Detection range	几何均数 Geometric mean	P_{25}	M	P_{75}	P_{95}	
As	100.00	2.98~1015.76	43.41	23.78	42.15	80.81	238.29		2.70~4 042.33	80.01	44.81	73.98	124.61	427.02	
Cd	99.68	<LOD~2.66	0.22	0.12	0.23	0.39	0.96		<LOD~13.30	0.41	0.27	0.40	0.58	1.31	
Pb	97.80	<LOD~20.47	0.61	0.39	0.70	1.10	2.14		<LOD~81.88	1.13	0.71	1.20	1.72	4.64	
Hg	100.00	0.16~51.37	1.44	1.01	1.31	1.96	3.72		0.14~167.96	2.66	1.32	2.38	4.80	18.51	

[注] < LOD: 低于检出限。
[Note] < LOD: Below the detection limit.

表 3 各国/地区儿童尿中 4 种重金属水平比较

Table 3 Comparison of levels of four heavy metals in urine of children from different countries/areas

国家或地区 Country or area	样本量 Sample size	年龄/岁 Age/year	肌酐校正后中位数/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) Median of creatinine-adjusted concentration/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)			
			As	Cd	Pb	Hg
本研究(中国山东莱州湾) Laizhou Wan, Shandong Province, China	318	7	73.98	0.40	1.20	2.38
中国江苏射阳 ^[11] Sheyang County, Jiangsu Province, China	296	7	25.70	0.19	1.34	—
美国 ^[5] (America)	6 602	6~19	—	0.09	0.50	—
西班牙 ^[12] (Spain)	120	6~11	28.40	0.18	1.14	0.79
比利时 ^[13] (Belgium)	125	6~11	—	0.05	—	—
意大利 ^[14] (Italy)	250	6~11	—	—	—	0.22

[注]—: 未检测。
[Note]—: Not detected.

2.3 儿童尿液重金属水平与其体格发育的关联

学龄期儿童尿液重金属浓度与身高、体重、BMI、腰围及体脂百分比的关系见表 4。多因素线性回归分析发现儿童尿 Cd 水平与其体格发育指标呈正向关联；尿 Cd 每增加一个自然对数单位，其体重、BMI、腰围增加量及其 95%CI 分别为 0.99 (0.14~1.83) kg、0.43 (0.06~0.81) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 、1.35 (0.27~2.42) cm。性别分层后发现，经自然对数转换后的男童尿 Cd 水平与其身高、

体重、BMI、腰围呈正向关联 ($P < 0.05$)，回归系数 b 及其 95%CI 分别为 1.73 (0.53~2.93)、2.03 (0.60~3.47)、0.75 (0.11~1.38)、2.66 (0.85~4.47)；女童中，重金属水平与上述指标间关联均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

将肌酐校正后尿 Cd 水平按四分位数界限分为 Q1~Q4 组，以 Q1 组为参考。广义线性模型分析发现：Q4 组体重、腰围均高于 Q1 组，体重和腰围的上升值及 95%CI 分别为：2.28 (0.42~4.13)、2.91 (0.52~5.30)；Q2 组 BMI 高于 Q1 组，其上升值及 95%CI 为 0.56 (0.25~1.38)，以上均 $P < 0.05$ ；且存在一定剂量-效应关系，趋势性检验有统计学意义 ($P_{\text{趋势}} < 0.05$)。

按性别分层后发现，男性儿童 Q4 组腰围的上升值及 95%CI 为 3.83 (0.27~7.39)，且存在剂量-效应关系 ($P_{\text{趋势}} < 0.05$)；而男童的身高、体重、BMI、体脂百分比的差异均未达到统计学意义 ($P > 0.05$)，趋势性检验均无统计学意义 ($P_{\text{趋势}} > 0.05$)。女童尿 Cd 水平与以上体格发育指标均未见关联 ($P_{\text{趋势}} > 0.05$)。此现象可能与分层后每组例数减少，统计效能降低有关。具体详见补充材料表 S1。

进一步在性别分层的基础上对 BMI 按正常、超重、肥胖进行分组，见图 1。多元 logistic 回归分析结果显示：肥胖组男童的尿 Cd 水平与正常组儿童相比有差异 ($P < 0.05$)，比值比 OR 及其 95%CI 为 2.34 (1.02~5.36)，男性儿童较高的尿 Cd 水平与肥胖有关联 ($P < 0.05$)；而女童中未见相关 ($P > 0.05$)。

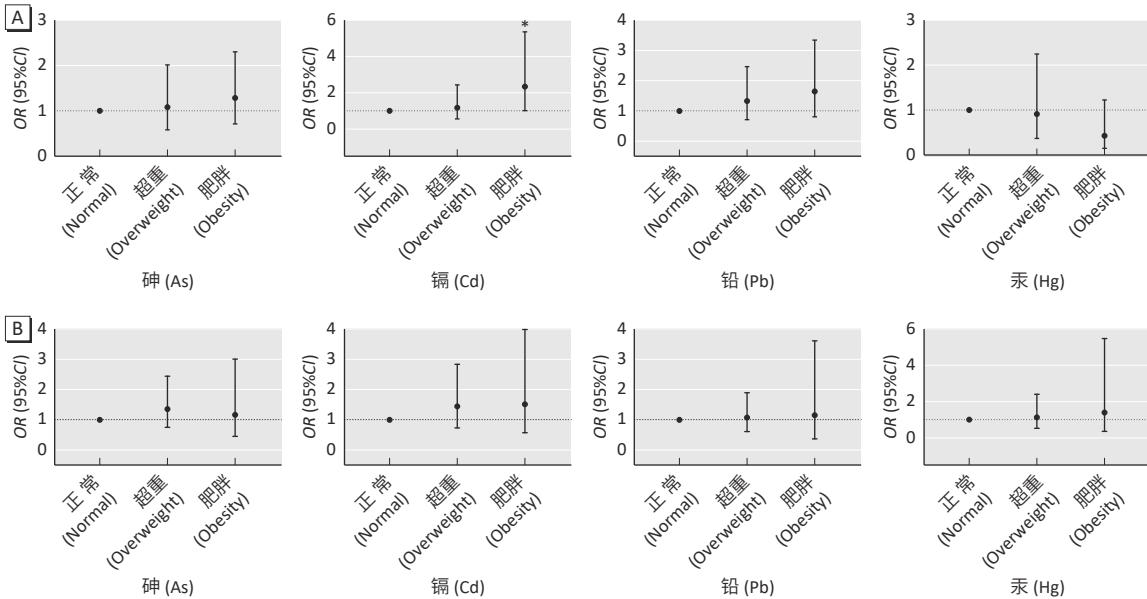
表 4 7 岁儿童尿中重金属水平与其体格发育的关系

Table 4 Correlations between four urinary heavy metal levels and selected physical development indicators in children at age 7

重金属 Heavy metal	性别 Sex	身高(Height)		体重(Weight)		BMI		腰围 Waist circumference		体脂百分比 Percentage of body fat	
		<i>b</i> (95%CI)	<i>P</i>	<i>b</i> (95%CI)	<i>P</i>	<i>b</i> (95%CI)	<i>P</i>	<i>b</i> (95%CI)	<i>P</i>	<i>b</i> (95%CI)	<i>P</i>
As	总(Total)	0.13(-0.54~0.79)	0.707	0.33(-0.41~1.07)	0.377	0.20(-0.13~0.52)	0.232	0.56(-0.38~1.50)	0.245	0.14(-0.84~1.12)	0.779
	男(Male)	0.98(-0.01~1.97)	0.052	1.15(-0.04~2.33)	0.057	0.45(0.09~-0.07)	0.087	1.30(-0.20~2.80)	0.089	0.69(-0.88~2.25)	0.387
	女(Female)	-0.42(-1.35~0.51)	0.374	-0.18(-1.13~0.77)	0.712	0.04(-0.39~0.47)	0.859	0.13(-1.11~1.36)	0.842	-0.17(-1.45~1.11)	0.795
Cd	总(Total)	0.65(-0.11~1.42)	0.094	0.99(0.14~1.83)	0.022	0.43(0.06~0.81)	0.023	1.35(0.27~2.42)	0.014	1.07(-0.06~2.19)	0.062
	男(Male)	1.73(0.53~2.93)	0.005	2.03(0.60~3.47)	0.006	0.75(0.11~1.38)	0.021	2.66(0.85~4.47)	0.004	1.89(-0.02~3.80)	0.052
	女(Female)	-0.01(-1.03~1.02)	0.993	0.46(-0.58~1.51)	0.380	0.31(-0.16~0.78)	0.195	0.65(-0.70~2.00)	0.344	0.73(-0.67~2.12)	0.307
Pb	总(Total)	0.32(-0.37~1.00)	0.366	0.49(-0.28~1.25)	0.210	0.21(-0.12~0.55)	0.212	0.76(-0.21~1.73)	0.126	0.66(-0.35~1.67)	0.197
	男(Male)	1.03(-0.01~2.07)	0.051	1.21(-0.03~2.44)	0.056	0.43(-0.11~0.97)	0.118	1.60(0.04~3.17)	0.045	1.13(-0.50~2.76)	0.173
	女(Female)	-0.16(-1.12~0.79)	0.736	0.05(-0.92~1.03)	0.914	0.10(-0.34~0.54)	0.660	0.24(-1.02~1.51)	0.704	0.44(-0.87~1.75)	0.505
Hg	总(Total)	-0.39(-1.36~0.59)	0.436	-0.34(-1.42~0.74)	0.538	-0.09(-0.56~0.39)	0.724	-0.29(-1.67~1.09)	0.684	-0.32(-1.75~1.11)	0.664
	男(Male)	-0.71(-2.28~0.86)	0.374	-1.06(-2.92~0.81)	0.266	-0.43(-1.25~0.38)	0.297	-1.45(-3.81~0.92)	0.229	-1.36(-3.81~1.09)	0.273
	女(Female)	-0.11(-1.45~1.22)	0.869	0.198(-1.16~1.56)	0.773	0.18(-0.44~0.79)	0.571	0.50(-1.27~2.26)	0.580	0.52(-1.31~2.34)	0.576

[注] 控制混杂因素: 母亲受教育水平、孕前 BMI、本次分娩的孕周、分娩方式、家庭月收入、儿童出生体重、儿童年龄。

[Note] Confounding factors listed below have been adjusted: maternal education level, pre-pregnancy BMI, gestational age of current delivery, mode of delivery, family monthly income, child birth weight, and child age.



[注] 控制混杂因素: 母亲受教育水平、孕前 BMI、本次分娩的孕周、分娩方式、家庭月收入、儿童出生体重、儿童性别、儿童年龄。*: 与正常组比较, $P < 0.05$ 。

[Note] Confounding factors listed below have been adjusted: maternal education level, pre-pregnancy BMI, gestational age of current delivery, mode of delivery, family monthly income, child birth weight, child sex, and child age. *: Compared with the normal group, $P < 0.05$.

图 1 7 岁男童 (A, $n=163$)、女童 (B, $n=155$) 尿重金属水平与 BMI 的关系

Figure 1 Correlations between urinary heavy metal levels and BMI in 7-year-old boys (A, $n=163$) and girls (B, $n=155$)

3 讨论

莱州湾位于山东省最大的海湾, 凭借优越的自然条件已成为当地较重要的经济活动中心, 制盐、海洋化工、油气开发等正在快速发展。一项针对 8 种生物样本(全血、血/红细胞、血清、血浆、尿液、头发、指/趾甲、唾液)中金属元素内外暴露相关的研究发现, 尿

液可能适用于测定铝(Al)、As、Cd、Hg、镍(Ni)和锌(Zn)的浓度, 全血则适用于 Cr、Pb 和锑(Sb), 因此, 尿液是反映体内重金属暴露的重要评估方法^[15]。而本研究显示, 山东莱州湾地区儿童尿中 As、Cd、Pb、Hg 这 4 种重金属经肌酐校正后的中位数水平分别为: 73.98、0.40、1.20、2.38 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ (以尿肌酐计), 其中尿

As、Cd 高于我国江苏射阳地区儿童水平(As 和 Cd 分别为: 25.70、0.19 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)^[11]。除尿 Pb 外, 本研究其他重金属 As、Cd、Hg 均高于国内外其他地区儿童水平。据报道仅 2016 年黄河、小清河就有 316 t 重金属输送至莱州湾^[16], 且莱州湾为半环状, 海水交换期较长, 易造成水体重金属污染。

本研究还发现, 儿童尿 Cd 水平与儿童体重、BMI、腰围呈正向关联($P<0.05$), 而其他元素未见与以上体格发育指标的关联($P>0.05$)。进一步性别分层后发现男童尿 Cd 水平与其身高、体重、BMI、腰围呈正向关联($P<0.05$), 而女童中未见关联($P>0.05$)。这一结果与一项巴黎 6 岁以下儿童发 Cd 水平与儿童 BMI Z 评分呈正相关的结论相一致^[17]。而我国江苏地区的研究未发现 3 岁儿童尿金属(Cd、Pb、Hg)水平与其体格发育有关联^[18]。研究结果的不一致, 可能与研究设计、地域、样本量大小或所选取的生物样本种类的不同有关。

本研究进一步将儿童 BMI 按正常、超重及肥胖分层后发现, 较高尿 Cd 水平可能与男性儿童的肥胖呈正相关($P<0.05$), b 及 95%CI 为 2.34(1.02~5.36), 并存在一定的性别差异。韩国一项 8~15 岁青少年的研究发现女孩血液 Cd 水平与较高的 BMI、腰围和臀围相关^[19]; 而墨西哥一项出生队列研究提示产前 Cd 暴露与 10 岁儿童肥胖呈负相关, 性别分层后, 在女童中有统计学意义, 男童则没有^[4]。性别差异原因尚不完全清楚, 有研究提示可能与母亲孕期 Cd 暴露与男孩脐带血中 DNA 甲基化 CpG 位点呈正相关, 而与女孩的呈负相关有关^[20]。

目前, 儿童期 Cd 暴露对其体格发育影响的潜在生物学机制尚不明确。可能是由于重金属的神经毒性对大脑功能产生影响以及对与食欲和饱腹感有关信号通路的影响, 食欲和饱腹感反应失调会引起能量平衡的破坏, 从而导致个体的热量摄入增加^[21]。有研究也提示早期 Cd 和 Pb 暴露增加了炎症、氧化应激反应并升高血压, 使脂肪细胞数量加倍^[22]。一项研究在对吸烟、性别、母乳喂养和其他金属(Pb、As)进行调整后发现产前 Cd 暴露与出生至 5 岁儿童肥胖风险增加之间存在持续关联, 其结果在斑马鱼模型中也得到验证: 金属 Cd 可能会增加脂质积累, 从而导致肥胖^[23]。本研究还存在一定的局限性: (1) 研究为基于出生队列的横断面研究, 只选取了某地区样本量有限的儿童单一时点(7 岁)的重金属暴露水平, 结果尚有待于进一步确认, 且谨慎外推; (2) 由于信息有所缺失, 其他的一些混杂因素(如孕妇孕期营养摄入等)未被有效控

制。后续将依托队列跟踪随访, 进一步扩大样本量进行纵向多时点暴露水平对体格发育的影响。

综上所述, 莱州湾地区学龄期男童尿 Cd 暴露与其身高、体重、BMI、腰围均呈正向关联, 其中高尿 Cd 水平可能与男性儿童肥胖有关。建议加强重金属暴露危害知识宣传和健康教育, 提高儿童及家长的防护意识, 培养儿童的自我防护能力和良好卫生习惯, 从而减少儿童环境中重金属暴露, 保护并促进儿童健康。

参考文献

- [1] WANG YX, FENG W, ZENG Q, et al. Variability of metal levels in spot, first morning, and 24-hour urine samples over a 3-month period in healthy adult Chinese Men[J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(4): 468-476.
- [2] CALDERÓN J, NAVARRO ME, JIMENEZ-CAPDEVILLE ME, et al. Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children[J]. *Environ Res*, 2001, 85(2): 69-76.
- [3] CIESIELSKI T, WEUVE J, BELLINGER DC, et al. Cadmium exposure and neurodevelopmental outcomes in U. S. children[J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(5): 758-763.
- [4] MENEZES-FILHO JA, DE O NOVAES C, MOREIRA JC, et al. Elevated manganese and cognitive performance in school-aged children and their mothers[J]. *Environ Res*, 2011, 111(1): 156-163.
- [5] SHAO W, LIU Q, HE X, et al. Association between level of urinary trace heavy metals and obesity among children aged 6-19 years: NHANES 1999-2011[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 24(12): 11573-11581.
- [6] 朱美琴, 纪宏先, 余丽丽, 等. 湖北省十堰市城区学龄前儿童尿金属水平与肥胖的关系[J]. *环境与职业医学*, 2021, 38(9): 986-993.
ZHU MQ, JI HX, YU LL, et al. Association of urinary metals levels with obesity in urban preschoolers in Shiyan of Hubei Province[J]. *J Environ Occup Med*, 2021, 38(9): 986-993.
- [7] SLY PD, FLACK F. Susceptibility of children to environmental pollutants[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1140(1): 163-183.
- [8] 秦凯丽, 刘安明, 袁崇刚, 等. 孕期多种环境污染物暴露现状——基于山东莱州湾出生队列的生物监测数据[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2019, 39(4): 421-427.
QIN KL, LIU AM, YUAN CG, et al. Exposure status of multiple environmental pollutants during pregnancy: based on biomonitoring data from Laizhou Wan Birth Cohort in Shandong[J]. *J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci)*, 2019, 39(4): 421-427.
- [9] 吴佳银. 元素测定的实验室能力验证技术关键点探讨[J]. *上海预防医学*, 2013, 25(7): 400-402.
WU JY. Discussion on key points of laboratory capability verification technology for element determination[J]. *Shanghai J Prev Med*, 2013, 25(7): 400-402.
- [10] TYSON N, FRANK M. Childhood and adolescent obesity definitions as related to BMI, evaluation and management options[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018, 48: 158-164.
- [11] ZHOU T, GUO J, ZHANG J, et al. Sex-specific differences in cognitive abilities associated with childhood cadmium and manganese exposures in school-age children: a prospective cohort study[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 193(1): 89-99.