

# 金属和邻苯二甲酸酯复合暴露与血脂水平的全代谢组学关联分析

廖光宇<sup>1,2</sup>, 李丽<sup>1,2</sup>, 李浩男<sup>2,3</sup>, 唐斌<sup>2</sup>, 廖其龙<sup>2</sup>, 王俊丽<sup>1</sup>, 郑晶<sup>1,2</sup>

1. 贵州医科大学公共卫生与健康学院, 环境污染与疾病监控教育部重点实验室, 贵州 贵阳 561113;
2. 生态环境部华南环境科学研究所, 新污染物研究中心, 生态环境部环境污染健康风险评估重点实验室;
3. 中国医科大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系

**摘要:**目的 探究金属与邻苯二甲酸酯(Phthalates, PAEs)复合暴露与血脂指标间的总体关联以及在此关联中的代谢扰动和内源代谢物的中介作用。方法 随机抽取广州市( $n=35$ )和清远市( $n=39$ )的 74 名居民测定其尿液样本中 15 种金属元素和 9 种 PAEs 代谢物水平, 采用广义线性模型和广义加权分位数和(gWQS)回归模型分别评估单污染物和复合暴露与血脂水平间的关联; 基于非靶向代谢组学、中间相遇方法和中介分析识别连接复合暴露与血脂改变的内源代谢物及代谢通路, 并探索代谢物的中介效应。结果 尿中砷、镉等 7 种金属及邻苯二甲酸单异丁酯(MiBP)等 4 种 PAEs 代谢物浓度与总胆固醇(TC)增加呈显著正相关; 表征金属与 PAEs 复合暴露总体负荷的加权分位数和(WQS)指数与 TC 增加呈剂量依赖性相关, 其每增加 1 个单位, TC 增加 0.43(95% CI: 0.05 ~ 0.82) mmol/L。紫苏酸、脱氢表雄酮、花生四烯酸、雄酮、犬尿氨酸、葡萄糖胺 6-磷酸和异戊酸等 8 种代谢物与 WQS 指数和 TC 水平均显著相关并具有显著的中介效应, 中介效应依次为 0.09(95% CI: 0.02 ~ 0.27)、0.18(95% CI: 0.04 ~ 0.35)、0.21(95% CI: 0.02 ~ 0.44)、0.12(95% CI: 0.02 ~ 0.24)、0.08(95% CI: 0.02 ~ 0.21)、0.08(95% CI: 0.01 ~ 0.20)和 0.09(95% CI: 0.01 ~ 0.19); 类固醇激素的生物合成途径代谢通路被显著富集。结论 类固醇激素生物合成通路及脱氢表雄酮和雄酮等代谢物可能介导金属 PAEs 复合暴露与 TC 增加的总体关联。研究结果为金属和 PAEs 复合暴露的健康风险和潜在生物学机制提供了代谢组学视角。

**关键词:**邻苯二甲酸酯; 金属; 复合暴露; 血脂; 代谢组学

中图分类号: R12; R589.2 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2025)12-2172-08

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202410478

## Comprehensive metabolomics analysis of the association between combined exposure to metals and phthalates with blood lipids

LIAO Guang - Yu\*, LI Li, LI Hao - nan, TANG Bin, LIAO Qi - long,

WANG Jun - li, ZHENG Jing

\* The Key Laboratory of Environmental Pollution Monitoring and Disease Control, Ministry of Education,

School of Public Health, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 561113, China

**Abstract: Objective** To investigate the overall association between co-exposure to metals and phthalates (PAEs) and blood lipid indicators, as well as the role of metabolic disturbances and endogenous metabolites as mediators in this association.

**Methods** A total of 74 residents from Guangzhou ( $n=35$ ) and Qingyuan ( $n=39$ ) were randomly selected, and their urine samples were analyzed for 15 metal elements and 9 PAE metabolites. Generalized linear models and generalized weighted quantile sum (gWQS) regression models were used to assess the association between individual pollutants, combined exposure, and blood lipid levels. Non-targeted metabolomics, meet-in-the-Middle (MITM) approach, and mediation analysis were performed to identify endogenous metabolites and metabolic pathways linking combined exposure with blood lipid changes, and to explore the mediating effects of metabolites. **Results** The concentrations of seven metals, including arsenic and cadmium, and four PAE metabolites, including mono-isobutyl phthalate (MiBP), were significantly positively correlated with increased total cholesterol (TC). The weighted quantile sum (WQS) index, which represented the overall load of metal and PAE

**基金项目:**中央级公益性科研院所基本科研业务专项项目(PM-zx097-202406-220);国家重点研发计划项目(2019YFC1804502);广州市科技计划项目(202206010061)

**作者简介:**廖光宇(2001—),男,硕士在读,研究方向:环境与健康风险评估

**通信作者:**王俊丽和郑晶为共同通信作者。王俊丽, E-mail: 411395583@qq.com; 郑晶, E-mail: zhengjing@scies.org

combined exposure, showed a dose – dependent relationship with TC increase. For each one – unit increase in the WQS index, TC increased by 0.43 (95% CI: 0.05 – 0.82) mmol/L. Eight metabolites, including perilla acid, dehydroepiandrosterone, octanoylcarnitine, arachidonic acid, estrone, kynurenine, glucose – 6 – phosphate, and ferulic acid, were significantly associated with the WQS index and TC levels, and exhibited significant mediating effects, and the corresponding mediation effects were 0.09 (95% CI: 0.02 – 0.27), 0.18 (95% CI: 0.04 – 0.35), 0.21 (95% CI: 0.02 – 0.44), 0.12 (95% CI: 0.02 – 0.24), 0.08 (95% CI: 0.02 – 0.21), 0.08 (95% CI: 0.01 – 0.20) and 0.09 (95% CI: 0.01 – 0.19), respectively. The biosynthesis pathway of steroid hormones was significantly enriched. **Conclusion** The biosynthesis pathway of steroid hormones and metabolites such as dehydroepiandrosterone and androstenone may mediate the overall association between combined exposure to metals and PAEs and the increase in TC levels, providing the metabolic perspective for the overall effect on blood lipids of co – exposure to metals and PAEs.

**Keywords:** Phthalate; Metal(loid)s; Combined exposure; Lipids; Metabolomics

我国人群的总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)和低密度脂蛋白胆固醇(Low – density lipoprotein cholesterol, LDL – C)的加权平均值自 2002 年的 3.93、1.12 和 2.12 mmol/L 逐步增加至 2015 年的 4.63、1.47 和 2.87 mmol/L<sup>[1]</sup>。血脂水平异常是冠状动脉疾病等多种心血管疾病的主要危险因素之一<sup>[2-3]</sup>。研究指出人体血脂波动与环境污染物暴露密切相关<sup>[4]</sup>,例如金属<sup>[5-7]</sup>和邻苯二甲酸酯(Phthalates, PAEs)<sup>[8-10]</sup>等。环境污染物复合暴露可能诱发更高的健康风险<sup>[11]</sup>。例如,金属与 PAEs 的复合暴露与可诱发高血压<sup>[12]</sup>、食物过敏<sup>[13]</sup>、子代心理健康问题<sup>[14]</sup>及内源性生物分子扰动<sup>[15]</sup>等。然而,二者复合暴露对人体血脂改变的总体剂量反应及复合物中的关键污染物尚不明晰。近年来,代谢组学为环境暴露与健康效应提供了代谢扰动的微观视角,可用于探究潜在生物学机制和挖掘代谢标志物<sup>[16]</sup>。血脂异常被认为与代谢紊乱相关<sup>[17]</sup>,但金属和 PAEs 复合暴露诱导的血脂异常的代谢组研究仍然缺乏。因此,本研究探讨了二者复合暴露对血脂水平的总体量效关系及关键污染物,评估了连接复合暴露与血脂改变的代谢扰动并筛查了潜在的生物标志物。

## 1 材料和方法

**1.1 人群问卷调查和生物样品采集** 本研究基于 2021 年开展的一项场地污染物复合暴露与人体生物标志物挖掘的横断面研究<sup>[18]</sup>。研究对象的纳排标准如下:①居住时间超过 5 年;②无确诊或自述的疾病,如高血压、糖尿病、高脂血症或代谢综合征;③在近半年内无身体外伤或手术史;④在近半年内未服用任何药物或营养补充剂;⑤完成面对面的问卷调查、体格检查,以及空腹血液和晨尿取样。血脂指标和尿比重检测在广州市职业病防治院进行,剩余的血清和尿液样本则储存于 -80 °C 以备后续分析。通过多阶段完全随机抽样共选取了 130 名来自广东省广州市和清远市的居民,其中 56 人为场地职业暴露人群且由于

有限的生物样本未被纳入研究。因此,最终研究对象为广州市( $n = 35$ )和清远市( $n = 39$ )的 74 名普通居民。本研究已获得广东工业大学医学研究伦理委员会的批准([2020]伦审字(S284)号),所有参与者均提供了知情同意书。

**1.2 尿液中金属和 PAEs 代谢物的检测** 采用电感耦合等离子体质谱(ICP – MS, Agilent7700X, 美国)测定了尿液中 15 种金属及金属类似物的浓度,包括砷(As)、镉(Cd)、铬(Cr)、镍(Ni)、铅(Pb)、钒(V)、锰(Mn)、铁(Fe)、铜(Cu)、锌(Zn)、硒(Se)、铷(Rb)、锶(Sr)、钼(Mo)和铯(Cs),具体方法请参见文献<sup>[19]</sup>。采用液相色谱系统(Agilent1260, 美国)与三重四极质谱仪(AB SCIEX4000, 美国)分析尿液中邻苯二甲酸单甲酯(MMP)、邻苯二甲酸单乙酯(MEP)、邻苯二甲酸单异丁酯(MiBP)、邻苯二甲酸单正丁酯(MnBP)、邻苯二甲酸单苄酯(MBzP)、邻苯二甲酸单(2 – 乙基己基)(MEHP)、邻苯二甲酸单(2 – 乙基 – 5 – 羟基己基)(OHMEHP)、邻苯二甲酸单(2 – 乙基 – 5 – 氧基己基)(OxoMEHP)和邻苯二甲酸单(2 – 乙基 – 5 – 羧基戊基)(CxMEHP)等 9 种邻苯二甲酸酯代谢物(mPAEs)的浓度,具体方法详见文献<sup>[20]</sup>。尿中污染物浓度依据个人尿比重值进行调整。金属和 mPAEs 的检出限(limits of detection, LOD)范围为 0.004 ~ 0.29 和 0.02 ~ 0.62 ng/ml,回收率范围为 79.4% ~ 124.1%。浓度低于 LOD 时采用 1/2 LOD 替代,并将检出率 >50% 的污染物纳入分析<sup>[10]</sup>。

**1.3 血脂指标的检测** 由广州市职业病防治院的专业医疗人员使用自动生化分析仪(BS – 2000M, 迈瑞生物医疗电子有限公司, 中国深圳)按照标准方案测量了四种血脂水平,包括 TC、TG、LDL – C 和高密度脂蛋白胆固醇(High – density lipoprotein cholesterol, HDL – C)。

**1.4 尿液代谢组学分析** 超高效液相色谱四极飞行时间质谱仪系统(AB SCIEX Triple TOF – MS TM5600 +, 美国)分析尿液代谢组,采用正负电喷雾离子化源

(ESI) 模式进行检测<sup>[21]</sup>。原始数据通过 Progenesis QI 软件 (AB SCIEX, 美国) 进行预处理。通过人类代谢组数据库 (Human Metabolome Database, HMDB)、METLIN 数据库进行代谢物鉴定。使用 MetaboAnalyst 6.0 和 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 数据库进行代谢途径富集分析。数据处理过程对质谱峰响应强度进行中值归一化和 log<sub>10</sub> 变换后进行分析。

**1.5 统计分析** 数值变量依据其正态性 (Kolmogorov-Smirnov 检验) 分别表示为  $\bar{x} \pm s$  (正态分布) 和  $M(P_{25}, P_{75})$  (非正态分布); 分类变量表示为频数和百分比; 正态分布数据采用两独立样本  $t$  检验, 非正态采用 Mann-Whitney 检验; 分类变量采用卡方检验。尿液中金属和 mPAEs 浓度经自然对数转化 (Ln 转换) 和 Z 标准化以降低数据的偏态。采用广义线性模型 (GLM) 分析血脂与单个污染物间的相关性; 使用广义加权分位数和 (gWQS) 回归模型<sup>[22]</sup> 评估金属和 mPAEs 复合暴露对血脂的总体量效关系<sup>[18,22]</sup>。数据集分为训练集 (40%) 和验证集 (60%), 单个污染物对总体关联的相对贡献权重来源于 10 000 次迭代的自举抽样, 所有污染物相对权重之和为 1。每个受试者的加权分位数和 (WQS) 指数通过每种污染物分位数得分及其相应的权重乘积之和来计算, 表征复合暴露总体负荷。使用中间相遇法 (MITM) 识别与复合暴露和血脂均显著相关的代谢物。首先分别使用 GLM 分析 WQS 指数与代谢物间的关联, 以及血脂指标与

代谢物间的关联, 再对两个代谢物集取交集获得重叠的代谢物。使用 Benjamini 和 Hochberg 方法进行错误发现率 (False discovery rate, FDR) 调整, 以尽量降低假阳性风险<sup>[23]</sup>。FDR 调整后的  $P$  值小于 0.20 被认为具有统计学意义<sup>[10,24]</sup>。基于自举偏差校正加速 (bias-corrected accelerated, BCa) 方法进行 1 000 次迭代来评估重叠代谢物的潜在中介作用<sup>[25]</sup>, 即平均直接效应 (Average direct effects, ADE)、平均因果中介效应 (Average causal mediating effects, ACME)、总效应 (total effects, TE)。

协变量根据其生物学相关性和先前研究的结果进行选择<sup>[9-10,19]</sup>, 包括年龄、性别、体质指数 (Body mass index, BMI)、吸烟、饮酒、年收入和体育锻炼。使用 R 软件包 “glm”、“gWQS” 和 “mediation” 以及 R 4.1.0 进行分析, 并使用 MetaboAnalyst 6.0 和 Majorbio Cloud 的在线平台分析代谢组数据。双侧检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 人口学基本特征** 研究参与者的人口统计学特征见表 1。参与者的平均年龄为  $(38.0 \pm 11.8)$  岁, 平均 BMI 为  $(23.0 \pm 3.7)$  kg/m<sup>2</sup>, 其中广州人群的平均年龄相对小于清远人群。研究对象中男性占 74.3%, 吸烟者占 51.4%, 自报告饮酒的人占 40.5%。31.1% 的参与者年收入超过 10 万元, 47.3% 的参与者有规律地参加体育锻炼。

表 1 本研究参与者的基本人口学特征 ( $n = 74$ )

Table 1 Basic characteristics of participants ( $n = 74$ )

人口学特征	全部人群 ( $n = 74$ )	广州人群 ( $n_1 = 35$ )	清远人群 ( $n_2 = 39$ )	统计量	$P$ 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	$38.0 \pm 11.8$	$32.0 \pm 11.0$	$43.3 \pm 9.9$	-4.611	<0.001
性别 [ 男性, $n(\%)$ ]	55(74.3)	20(57.1)	35(89.7)	10.273	0.001
BMI (Kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	$23.0 \pm 3.7$	$22.2 \pm 3.8$	$23.8 \pm 3.4$	-1.976	0.053
吸烟 [ 是, $n(\%)$ ]	38(51.4)	14(40.0)	24(61.5)	3.425	0.064
饮酒 [ 是, $n(\%)$ ]	30(40.5)	15(42.9)	15(38.5)	0.148	0.701
年收入 [ 元, $n(\%)$ ]				0.409	0.815
≤50 000	30(40.5)	13(37.2)	17(43.6)		
50 000 ~ 100 000	21(28.4)	11(31.4)	10(25.6)		
≥100 000	23(31.1)	11(31.4)	12(30.8)		
体育运动 [ 是, $n(\%)$ ]	35(47.3)	13(37.1)	22(56.4)	2.747	0.097

注: 性别、吸烟、饮酒、年收入、体育运动使用  $\chi^2$  检验; 年龄和 BMI 采用两独立样本  $t$  检验。

**2.2 污染物及血脂浓度** 尿液中各污染物的检出限、检出率及中位数浓度如表 2 所示, 除 Mn 外, 其余污染物的检出率均大于 85%。金属中位浓度 (ng/mL) 分别为: Rb (1 458.1)、Zn (463.3)、Sr (64.6)、Fe (36.2)、Mo (35.3)、As (23.7)、Cu (19.5)、Ni (17.2)、Pb (13.6)、Se (7.9)、Cs (6.4)、V (3.3)、Cd (0.7)、Cr

(0.4) 和 Mn (0.1)。 $\Sigma$  mPAEs 的中位浓度为 114.3 (69.7, 213.3) ng/mL, 其组成按中位浓度升序为: MBzP (0.5)、CxMEPP (0.8)、OxoMEHP (6.6)、MMP (8.5)、MiBP (11.2)、MEP (11.9)、MEHP (15.3)、OHMEHP (17.4) 和 MnBP (17.8)。除 Cr, Ni, Cu, MEP 和 MBzP 外, 清远人群尿液污染物水平显著高于广州

( $P < 0.05$ )。TC、TG、HDL - C 和 LDL - C 的中位浓度分别为 5.27(4.59, 5.99)、1.06(0.71, 1.73)、1.24

(1.04, 1.42) 和 2.97(2.53, 3.39) mmol/L, 其中清远人群的 TG 与 TC 水平显著高于广州人群( $P < 0.05$ )。

表 2 参与者尿污染物浓度(ng/mL)和血脂(mmol/L)中位数 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 水平

Table 2 Urinary pollutants median ( $P_{25}, P_{75}$ ) concentrations (ng/mL) and serum lipids levels (mmol/L) of participants

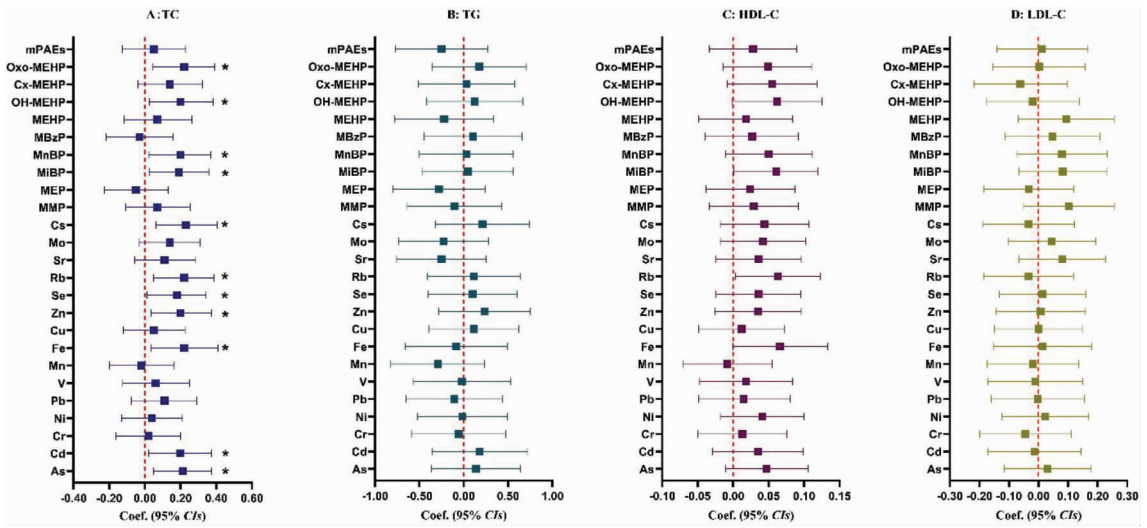
目标物	检测限	检出频率	全部人群( $n = 74$ )	广州人群( $n_1 = 35$ )	清远人群( $n_2 = 39$ )	$P$ (Mann - Whitney tests)
As	0.015	100	23.7(11.9, 41.8)	12.6(7.5, 28.4)	33.1(20.9, 51.7)	<0.001
Cd	0.004	100	0.7(0.2, 1.9)	0.3(0.1, 0.6)	1.6(0.8, 2.6)	<0.001
Cr	0.021	99	0.4(0.3, 0.8)	0.4(0.2, 0.9)	0.5(0.3, 0.8)	0.439
Ni	0.240	96	17.2(8.5, 30.6)	16.4(10.5, 27.6)	19.4(5.9, 41.4)	0.681
Pb	0.010	100	13.6(7.6, 20.5)	7.8(5.9, 13.5)	17.9(13.4, 28.8)	<0.001
V	0.016	100	3.3(2.3, 5.4)	2.5(1.8, 3.1)	4.3(3.2, 6.2)	<0.001
Mn	0.016	51	0.1(0.013, 1.5)	0.012(0.012, 0.8)	0.4(0.013, 2.1)	0.025
Fe	0.200	100	36.2(22.2, 61.0)	24.1(15.6, 32.6)	58.1(36.5, 91.2)	<0.001
Cu	0.050	100	19.5(13.5, 33.5)	17.1(10.7, 26.3)	20.8(15.8, 33.8)	0.090
Zn	0.046	100	463.3(236.2, 748.3)	299.2(178.6, 511.2)	564.9(381.6, 812.3)	<0.001
Se	0.290	99	7.9(3.3, 13.3)	4.5(2.9, 9.8)	11.5(5.8, 19.6)	<0.001
Rb	0.038	100	1 458.1(628.4, 3 034.7)	634.2(377.9, 1 118.2)	2 818.0(1 789.8, 3 788.5)	<0.001
Sr	0.048	100	64.6(40.4, 104.0)	45.3(26.5, 70.5)	84.3(63.5, 152.2)	<0.001
Mo	0.004	100	35.3(17.9, 64.9)	22.1(13.1, 53.8)	51.2(33.1, 74.8)	0.001
Cs	0.022	100	6.4(2.6, 12.0)	2.6(1.8, 4.4)	11.6(7.4, 15.4)	<0.001
MMP	0.180	100	8.5(4.8, 12.8)	6.4(4.0, 10.3)	10.1(5.5, 17.7)	0.011
MEP	0.100	97	11.9(5.7, 30.5)	11.2(5.3, 22.9)	12.7(6.6, 33.9)	0.449
MiBP	0.060	93	11.2(6.4, 21.9)	7.0(5.0, 13.8)	15.3(10.4, 32.7)	<0.001
MnBP	0.620	99	17.8(10.4, 36.7)	11.3(7.9, 24.4)	25.2(16.8, 53.1)	<0.001
MBzP	0.050	89	0.5(0.3, 0.7)	0.5(0.4, 0.8)	0.4(0.2, 0.7)	0.267
MEHP	0.720	100	15.3(12.3, 26.4)	14.2(10.8, 16.3)	21.3(13.9, 41.2)	<0.001
OHMEHP	0.210	96	17.4(8.5, 33.1)	8.5(6.2, 15.1)	31.3(18.2, 62.6)	<0.001
CxMEPP	0.020	100	0.8(0.3, 1.5)	0.4(0.2, 0.6)	1.3(0.8, 2.5)	<0.001
OxoMEHP	0.050	99	6.6(4.0, 11.4)	4.3(2.4, 6.5)	10.9(6.4, 21.3)	<0.001
$\Sigma$ mPAEs	/	/	114.3(69.7, 213.3)	71.4(59.8, 116.9)	190.4(105.1, 247.7)	<0.001
TC	/	/	5.27(4.59, 5.99)	4.80(4.19, 5.39)	5.61(5.14, 6.29)	<0.001
TG	/	/	1.06(0.71, 1.73)	0.78(0.64, 1.13)	1.27(0.83, 2.83)	0.001
HDL - C	/	/	1.24(1.04, 1.42)	1.23(1.07, 1.44)	1.24(1.00, 1.40)	0.306
LDL - C	/	/	2.97(2.53, 3.39)	2.98(2.54, 3.43)	2.96(2.45, 3.39)	0.395

2.3 单一和混合污染物与血脂的关联 经 FDR 校正后, As、Cd、Fe、Zn、Se、Rb 和 Cs 每增加 1 个标准差, TC 显著增加 0.21 (0.05 ~ 0.37)、0.20 (0.02 ~ 0.38)、0.22(0.03 ~ 0.41)、0.20(0.03 ~ 0.37)、0.18 (0.01 ~ 0.34)、0.22(0.05 ~ 0.39) 和 0.23(0.06 ~ 0.41) mmol/L。MiBP、MnBP、OHMEHP 和 OxoMEHP 每增加 1 个标准差, TC 分别增加 0.19(0.02 ~ 0.36)、0.20(0.02 ~ 0.37)、0.20(0.03 ~ 0.38) 和 0.22(0.05 ~ 0.39) mmol/L(图 1)。金属与 PAEs 复合暴露的 WQS 指数每增加 1 个单位, TC 增加 0.43 mmol/L (95% CI: 0.05 ~ 0.82,  $P = 0.032$ ); 其中, MEHP(权重 = 0.139)、Fe(0.089)、MMP(0.087)、MBzP(0.078)、Cr(0.067)、Ni(0.058)、V(0.056)、MnBP(0.055)、Mo(0.053) 和 MEP(0.042) 的相对权重大于所有污染物的假设平均权重 0.042(1/24)(图 2)。

2.4 代谢组学和中介效应分析 共鉴定出 4 396 个代谢特征, 其中 1 683 个经过数据库注释为内源性代

谢物(正模式 1 060 个, 负模式 623 个); 经 FDR 校正后有 51 个代谢物与 TC 显著相关, 有 358 个代谢物与 WQS 指数相关; 8 种重叠代谢物为 5 种脂类和类脂分子: 紫苏酸(Perillic acid, PA)、脱氢表雄酮(Dehydroepiandrosterone, DHEA)、辛酰肉碱(Octanoylcarnitine, Octa)、花生四烯酸(Arachidic acid, AA) 和雄酮(Androsterone, Andr); 2 种有机氧化合物: 犬尿氨酸(Kynurenine, KYN) 和葡萄糖胺 6-磷酸(Glucosamine6-phosphate, G6P); 以及 1 种苯丙烷酸/聚酮酸: 异戊酸(Isoferulic acid, IFA)。中介分析显示复合暴露对 TC 水平的总效应(TE) 为 0.15 (95% CI: -0.01 ~ 0.33;  $P = 0.064$ ), 并观察到 PA [0.09 (95% CI: 0.02 ~ 0.27)]、DHEA [0.18 (95% CI: 0.04 ~ 0.35)]、AA [0.21 (95% CI: 0.02 ~ 0.44)]、Andr [0.12 (95% CI: 0.02 ~ 0.24)]、KYN [0.08 (95% CI: 0.02 ~ 0.21)]、G6P [0.08 (95% CI: 0.01 ~ 0.20)] 和 IFA [0.09 (95% CI: 0.01 ~ 0.19)]

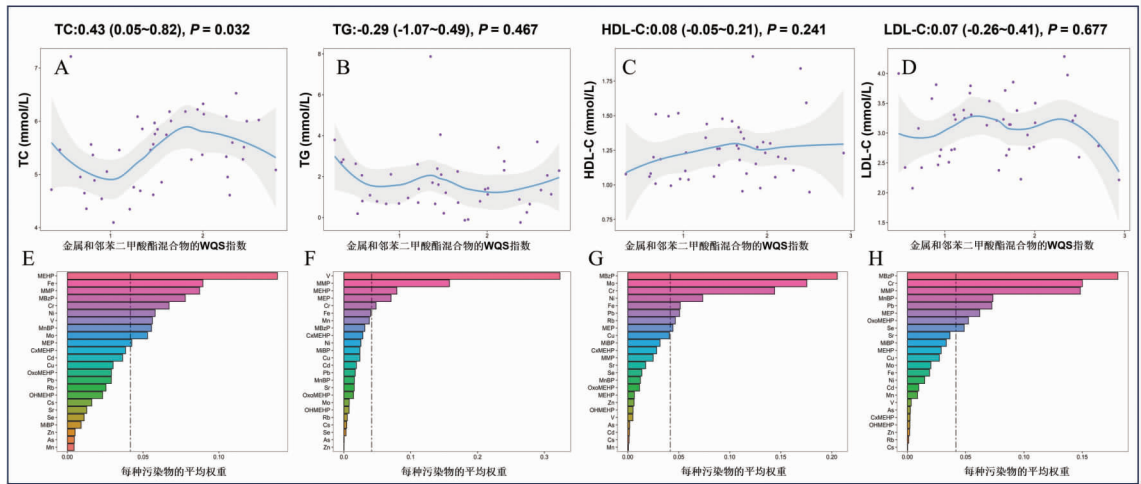
显著中介效应(图 3)。



注:A ~ D 依次为金属元素 - 邻苯二甲酸酯代谢物单体与 TC、TG、HDL - C 和 LDL - C 的广义线性分析结果。

图 1 尿液中金属元素与邻苯二甲酸酯代谢物浓度与各血脂水平的广义线性模型分析

Fig. 1 Generalized linear models of urinary concentrations of metals and phthalate metabolites with serum lipid levels



注:A ~ D 依次为金属元素 - 邻苯二甲酸酯代谢物混合暴露对 TC、TG、HDL - C 和 LDL - C 的总体剂量效应;E ~ F 依次为金属元素 - 邻苯二甲酸酯代谢物单体的平均权重。

图 2 金属元素 - 邻苯二甲酸酯代谢物混合暴露对血脂水平的总剂量效应及单个污染物的贡献

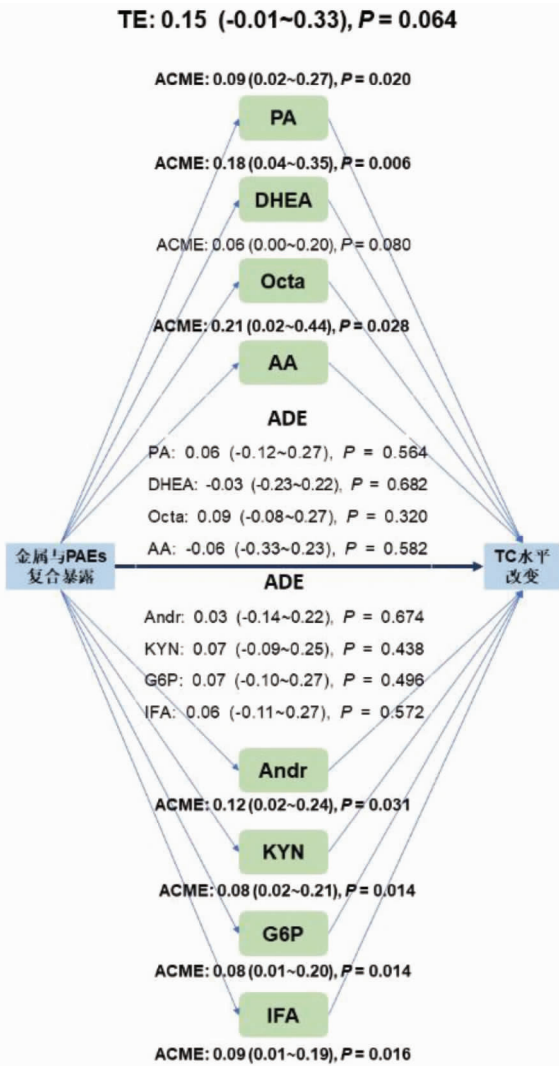
Fig. 2 Overall dose - effect of co - exposure to PAHs - metals mixture on renal function and the contribution of individual pollutant

基于重叠的代谢物共富集 5 个代谢通路,其中类固醇激素生物合成 (Steroid hormone biosynthesis) 通路被显著富集 ( $P=0.027$ , Impact = 0.047, 图 4)。

### 3 讨论

本研究揭示了金属和 PAEs 复合暴露与 TC 的总体关联并发现 5 种 mPAEs (MEHP、MMP、MBzP、MnBP 和 MEP) 及 5 种金属元素 (Fe、Cr、Ni、V 和 Mo) 是相对权重较高的污染物。金属和 PAEs 复合暴露对血脂影

响的研究有限,直接将本研究结果与他人发现比较较为困难。但有研究指出 10 种 PAEs 单体的混合物与 TC 呈显著正相关,而 MEP 和 MEHP 是在混合物中重要性排第 2 和第 4 的单体<sup>[26]</sup>;9 种 PAEs 单体的混合物与血脂的总体关联中,MEHP 及其代谢物是导致 TC 和 LDL - C 水平改变最关键的成分<sup>[9]</sup>。Wan 等人基于 gWQS 模型也发现在 7 种金属混合物中 Pb 和 Fe 是对 TC 增加影响相对权重最大的前两位污染物<sup>[27]</sup>;Wei 等人研究指出 18 种金属和 3 种双酚污染物的复合暴露与 TC 呈显著正相关,其中 Se、Ti、Sr 和 Fe 的重



注:中介效应分析调整了研究对象的年龄、性别、BMI、吸烟状况、吸烟、饮酒、年收入和体育锻炼。

图3 WQS指数与总胆固醇水平相关的差异代谢产物的中介效应分析

Fig. 3 The mediation effect analyses for selected differential metabolites between wqs index and TC

要性远超于其他污染物<sup>[28]</sup>;但在 Du 等人的研究中发现 11 种金属的混合物与 TC 改变显著相关,而 Se、Pb 和 Hg 是混合物中的关键污染物<sup>[29]</sup>。因此,我们推测在金属和 PAEs 复合暴露与血脂水平的总体关联中,MEHP 和 MEP 的相对重要性较为明确,但关于金属的相对重要性目前的研究结果并不一致;其可能原因一是金属的理化和毒性差异较大,如 Fe、Cu、Zn 等是人体必需微量元素,但 As、Cd、Cr 等具有显著的生物毒性;二是金属混合物彼此间的交互(协同、拮抗、相加等)效应均尚未明确。真实世界的多污染物复合暴露场景更为复杂,不同的复合暴露模式下的健康影响及其关键因子也存在较大差异。本文也未能完全涵盖真实世界中金属和 PAEs 复合暴露的潜在场景。然

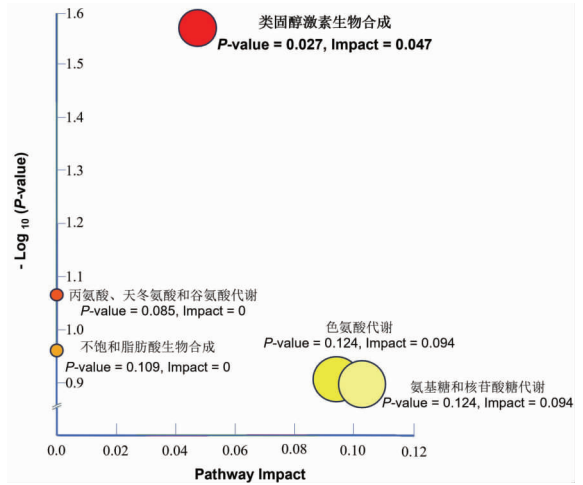


图4 基于 MITM 方法筛选的差异代谢物的途径富集分析  
Fig. 4 The pathway enrichment analyses based on selected differential metabolites using the MITM approaches

而,本研究观测了金属与 PAEs 复合暴露对血脂水平的总体量效关系并提示了其中的关键污染物,为二者复合暴露的健康风险评估与防控提供了研究数据。

本研究发现了连接金属和 PAEs 复合暴露与 TC 上升的 8 种重叠代谢产物以及 1 条代谢通路(类固醇激素生物合成)。动物实验表明 DEHP (MEHP 的母体)暴露可导致实验鼠体重增加,伴随甘油三酯的积累及脂质代谢异常<sup>[30]</sup>。重金属与 PAEs 的复合暴露可进一步扰动脂质代谢和氨基酸代谢<sup>[31]</sup>。类固醇激素被认为是线粒体功能的重要调节因子,并在冠状动脉疾病中发挥保护作用;而类固醇激素的改变可能对血脂稳态和心血管系统产生深远影响<sup>[32]</sup>。重金属与 PAEs 均具有内分泌干扰效应,可能破坏类固醇激素相关途径(如雌激素、甲状腺激素和雄激素信号传导)<sup>[33-34]</sup>。因此,我们推测重金属与 PAEs 复合暴露可能诱导代谢紊乱,尤其是引起类固醇激素生物合成通路紊乱,进而导致血脂稳态失衡。研究结果为我们理解金属和 PAEs 复合暴露与血脂改变提供了基于生物代谢通路的新视角。

需要注意的是,本研究还存在以下的局限性:鉴于横断面研究固有的缺点,本研究观测的研究结果尚未建立因果关联;受限于较小的研究样本量,本研究结果以及筛查出来的关键金属污染物在外推时存在不确定性;研究结果为连续性变量,尚未估算复合暴露诱导血脂异常的健康风险;采用的是非靶向的代谢组学分析方法,对于筛查到的代谢标志物尚未进行定量检测和验证。

4 结论

金属与邻苯二甲酸酯复合暴露与人体总胆固醇

水平的增加呈剂量依赖性正相关,其中 MEHP 和 Fe 分别是两类污染物中对总体关联贡献权重最高的污染物;而类固醇激素生物合成扰动是连接复合暴露与总胆固醇水平增加的关键代谢通路。未来还需要大样本的人群队列和实验研究对本研究结果予以验证和确认。

**利益冲突声明** 本研究不存在任何利益冲突

## 参考文献

- [1] Song PK, Man QQ, Li H, et al. Trends in lipids level and dyslipidemia among Chinese adults, 2002 - 2015 [J]. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2019, 32(8): 559 - 570.
- [2] Crea F. The burden of cardiovascular risk factors: a global perspective [J]. *European Heart Journal*, 2022, 43(30): 2817 - 2820.
- [3] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low - density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel [J]. *European Heart Journal*, 2017, 38(32): 2459 - 2472.
- [4] Cosselman KE, Navas - Acien A, Kaufman JD. Environmental factors in cardiovascular disease [J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2015, 12(11): 627 - 642.
- [5] Xu HD, Mao Y, Xu BC, et al. Low - level environmental Lead and Cadmium exposures and dyslipidemia in adults: Findings from the NHANES 2005 - 2016 [J]. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2021, 63: 126651.
- [6] Pan ZW, Gong TY, Liang P. Heavy metal exposure and cardiovascular disease [J]. *Circulation Research*, 2024, 134(9): 1160 - 1178.
- [7] Yang R, Sun FJ, Pan XF, et al. Metal exposure and blood lipid biomarkers in early pregnancy: A cross - sectional study [J]. *Environmental Pollution*, 2024, 355: 124238.
- [8] Han H, Lee HA, Park B, et al. Associations of phthalate exposure with lipid levels and insulin sensitivity index in children: A prospective cohort study [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 662: 714 - 721.
- [9] Zhu QQ, Hou J, Yin WJ, et al. Associations of a mixture of urinary phthalate metabolites with blood lipid traits: A repeated - measures pilot study [J]. *Environmental Pollution*, 2020, 257: 113509.
- [10] Chen YR, Lv JY, Fu L, et al. Metabolome - wide association study of four groups of persistent organic pollutants and abnormal blood lipids [J]. *Environment International*, 2023, 173: 107817.
- [11] Drakvik E, Altenburger R, Aoki Y, et al. Statement on advancing the assessment of chemical mixtures and their risks for human health and the environment [J]. *Environment International*, 2020, 134: 105267.
- [12] Shiue I, Hristova K. Higher urinary heavy metal, phthalate and Arsenic concentrations accounted for 3 - 19% of the population attributable risk for high blood pressure: US NHANES, 2009 - 2012 [J]. *Hypertension Research*, 2014, 37(12): 1075 - 1081.
- [13] Shiue I. Association of urinary Arsenic, heavy metal, and phthalate concentrations with food allergy in adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005 - 2006 [J]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 2013, 111(5): 421 - 423.
- [14] Tsai TL, Hsieh CJ, Wu MT, et al. Co - exposure to toxic metals and phthalates in pregnant women and their children's mental health problems aged four years - Taiwan Maternal and Infant Cohort Study (TMICS) [J]. *Environment International*, 2023, 173: 107804.
- [15] Aung MT, Yu YF, Ferguson KK, et al. Cross - sectional estimation of endogenous biomarker associations with prenatal phenols, phthalates, metals, and polycyclic aromatic hydrocarbons in single - pollutant and mixtures analysis approaches [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2021, 129(3): 37007.
- [16] Zhang AH, Sun H, Wu XH, et al. Urine metabolomics [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2012, 414: 65 - 69.
- [17] Blaton V. How is the metabolic syndrome related to the dyslipidemia? [J]. *EJIFCC*, 2007, 18(1): 15 - 22.
- [18] Liao QL, Huang LL, Cai FS, et al. Metabolomics perspectives into the co - exposure effect of polycyclic aromatic hydrocarbons and metals on renal function: A meet - in - the - middle approach [J]. *Science of the Total Environment*, 2024, 921: 170975.
- [19] Yu YJ, Meng WJ, Kuang HX, et al. Association of urinary exposure to multiple metal (loid) s with kidney function from a National cross - sectional study [J]. *Science of the Total Environment*, 2023, 882: 163100.
- [20] Been F, Malarvannan G, Bastiaansen M, et al. Development and validation of a bioanalytical assay based on liquid chromatography - tandem mass spectrometry for measuring biomarkers of exposure of alternative plasticizers in human urine and serum [J]. *Talanta*, 2019, 198: 230 - 236.
- [21] Ren Y, Yu G, Shi CP, et al. Majorbio cloud: a one - stop, comprehensive bioinformatic platform for multiomics analyses [J]. *iMeta*, 2022, 1(2): e12.
- [22] Carrico C, Gennings C, Wheeler DC, et al. Characterization of weighted quantile sum regression for highly correlated data in a risk analysis setting [J]. *Journal of Agricultural, Biological, and Environmental Statistics*, 2015, 20(1): 100 - 120.
- [23] Glickman ME, Rao SR, Schultz MR. False discovery rate control is a recommended alternative to Bonferroni - type adjustments in health studies [J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2014, 67(8): 850 - 857.
- [24] Chicas RC, Wang YL, Jennifer weil E, et al. The impact of heat exposures on biomarkers of AKI and plasma metabolome among agricultural and non - agricultural workers [J]. *Environment International*, 2023, 180: 108206.
- [25] Mackinnon DP, Fairchild AJ. Current directions in mediation analysis [J]. *Current Directions in Psychological Science*, 2009, 18(1): 16.
- [26] Huang K, Liu LL, Zhao L, et al. Association of urinary phthalate metabolites with lipid profiles and the mediating role of serum globulin: a Repeated - Measures study [J]. *Exposure and Health*, 2024: 13.

- Zhao WH, Li KJ, Wang YY, et al. Physical activity guidelines for Chinese (2021)[J]. Chinese Journal of School Health, 2022, 38(2): 129-130. (In Chinese)
- [15] 蒋玮青,时光多吉,时菁蔓,等. 铜仁市高中生视屏行为及睡眠情况与抑郁症状的关联[J]. 现代预防医学, 2023, 50(4): 631-637.
- Jiang WQ, Shi GDJ, Shi JM, et al. Association between screen behavior, sleep status, and depressive symptoms among Senior high school students in Tongren [J]. Modern Preventive Medicine, 2023, 50(4): 631-637. (In Chinese)
- [16] Zhang CC, Peng WJ, Chen ZY, et al. Association of types of on-screen content with mental health problems among Chinese adolescents[J]. European Child & Adolescent Psychiatry, 2024; 1-11.
- [17] Li T, Liu X, Cao C, et al. Association between screen time, homework and reading duration, sleep duration, social jetlag and mental health among Chinese children and adolescents[J]. BMC Psychiatry, 2024, 24(1): 781.
- [18] Sadiqa A, Islam A, Chishti FF. Impact of eyesight, BMI, and the use of screen-based devices on mental well-being[J]. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2024, 40(11): 2470-2474.
- [19] 胡韦菊. 视屏时间与中学生抑郁焦虑症状的关联性研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2024.
- Hu WJ. Study on the correlation between screen time and depressive anxiety symptoms in middle school students [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2024. (In Chinese)
- [20] Santos RMS, Mendes CG, Sen Bressani GY, et al. The associations between screen time and mental health in adolescents: a systematic review[J]. BMC Psychology, 2023, 11(1): 127.
- [21] Schmidt-Persson J, Rasmussen MGB, Sørensen SO, et al. Screen media use and mental health of children and adolescents: a secondary analysis of a randomized clinical trial [J]. JAMA Network Open, 2024, 7(7): e2419881.
- [22] Poulain T, Meigen C, Kiess W, et al. Media regulation strategies in parents of 4- to 16-year-old children and adolescents: a cross-sectional study [J]. BMC Public Health, 2023, 23(1): 371.
- [23] Brosnan B, Haszard JJ, Meredith-Jones KA, et al. Screen use at bedtime and sleep duration and quality among youths [J]. JAMA Pediatrics, 2024, 178(11): 1147-1154.
- [24] Poirier K, Gauvin L, Haddad S, et al. Evolution of sleep duration and screen time between 2018 and 2022 among Canadian adolescents: evidence of drifts accompanying the COVID-19 pandemic [J]. Journal of Adolescent Health, 2024, 74(5): 980-988.
- [25] Frielingsdorf H, Fomichov V, Rystedt I, et al. Associations of time spent on different types of digital media with self-rated general and mental health in Swedish adolescents [J]. Scientific Reports, 2025, 15(1): 993.
- [26] Wu HT, Li J, Tsurumi A. Change in screen time and overuse, and their association with psychological well-being among US-wide school-age children during the COVID-19 pandemic: analysis of the National Survey of Children's Health (NSCH) years 2018-21 [J]. Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health, 2024, 18(1): 9.
- [27] Marin-Dragu S, Forbes A, Sheikh S, et al. Associations of active and passive smartphone use with measures of youth mental health during the COVID-19 pandemic [J]. Psychiatry Research, 2023, 326: 115298.
- [28] Huang S, Lai X, Li Y, et al. Beyond screen time: the different longitudinal relations between adolescents' smartphone use content and their mental health [J]. Children, 2023, 10(5): 770.

收稿日期:2024-12-04

(上接第 2178 页)

- [27] Wan H, Wang D, Liang Y, et al. Single and combined associations of blood lead and essential metals with serum lipid profiles in community-dwelling adults [J]. Frontiers in Nutrition, 2023, 10: 1129169.
- [28] Wei JM, Liu RF, Yang Z, et al. Association of metals and bisphenols exposure with lipid profiles and dyslipidemia in Chinese adults: Independent, combined and interactive effects [J]. Science of the Total Environment, 2024, 946: 174315.
- [29] Du GH, Song XG, Zhou FK, et al. Association between multiple metal(loid)s exposure and blood lipid levels: evidence from a Cross-Sectional study of southeastern China [J]. Biological Trace Element Research, 2024, 202(8): 3483-3495.
- [30] Neier K, Cheatham D, Bedrosian LD, et al. Perinatal exposures to phthalates and phthalate mixtures result in sex-specific effects on body weight, organ weights and intracisternal A-particle (IAP) DNA methylation in weanling mice [J]. Journal of Developmental Origins of Health and Disease, 2019, 10(2): 176-187.
- [31] 侯胜男. 灰尘中重金属和邻苯二甲酸酯复合污染特征及毒理学效应 [D]. 北京:中国科学院大学, 2021.
- Hou SN. Characteristics and toxicological effects of heavy metals and phthalates in dust [D]. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2021. (In Chinese)
- [32] Guajardo-Correa E, Silva-Agüero JF, Calle X, et al. Estrogen signaling as a bridge between the nucleus and mitochondria in cardiovascular diseases [J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2022, 10: 968373.
- [33] Cathey AL, Watkins D, Rosario ZY, et al. Associations of phthalates and phthalate replacements with CRH and other hormones among pregnant women in Puerto Rico [J]. Journal of the Endocrine Society, 2019, 3(6): 1127-1149.
- [34] Luccio-Camelo DC, Prins GS. Disruption of androgen receptor signaling in males by environmental chemicals [J]. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2011, 127(1/2): 74-82.

收稿日期:2024-10-30