



安徽医科大学学报
Acta Universitatis Medicinalis Anhui
ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目： 砷、汞和镉联合暴露与成年人听力损失关联的病例对照分析
作者： 聂欢欢, 张淑媛, 杨林胜, 孟相龙, 王宏利, 王媛, 杨洁, 徐东升
收稿日期： 2026-03-09
网络首发日期： 2026-05-08
引用格式： 聂欢欢, 张淑媛, 杨林胜, 孟相龙, 王宏利, 王媛, 杨洁, 徐东升. 砷、汞和镉联合暴露与成年人听力损失关联的病例对照分析[J/OL]. 安徽医科大学学报. <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260507.1643.010>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

砷、汞和镉联合暴露与成年人听力损失关联的病例对照分析

聂欢欢¹, 张淑媛¹, 杨林胜², 孟相龙³, 王宏利², 王媛², 杨洁¹, 徐东升⁴

中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）中¹耳鼻咽喉头颈外科、⁴急救医学中心，合肥 230001；²安徽医科大学公共卫生学院，合肥 230032；³南京医科大学附属儿童医院公共卫生处（预防保健处），南京 210008]

2026-03-09 接收

基金项目：国家自然科学基金项目（编号：82201295）

作者简介：聂欢欢，女，硕士研究生；

张淑媛，女，副主任护师，通信作者，E-mail: 408057674@qq.com

摘要 **目的** 探究尿液中砷（As）、汞（Hg）和镉（Cd）单一及联合暴露与成年人听力损失的关联。**方法** 选取 400 例成年患者为研究对象，听力正常组与听力损失组各 200 例。通过自制问卷采集研究对象的一般人口学信息，晨尿样本检测 As、Hg、Cd 的浓度，纯音测听评估听力状况。采用二元 Logistic 回归模型探讨尿液中 3 种金属浓度与听力损失的关联，贝叶斯核机器回归模型进一步探讨 3 种金属混合物浓度与听力损失的关联。**结果** 经尿液肌酐校正后，听力损失组的 As、Hg、Cd 浓度高于听力正常组（ $P<0.05$ ）。二元 Logistic 回归表明，As、Hg、Cd 浓度与听力损失呈正向关联，且与第 1 个四分位数相比，Cd 浓度在第 2 个四分位数听力损失风险显著增高（ $OR=2.000$, $95\%CI: 1.009\sim 3.964$ ）。贝叶斯核机器回归模型分析表明，As、Hg、Cd 的联合暴露水平显著增加了听力损失的风险，Cd 是最重要的贡献者（后验包容概率=0.412），且在 As 与 Cd、Cd 与 Hg 之间存在潜在的交互作用。**结论** 尿液中 As、Hg、Cd 的联合暴露会显著增加成年人听力损失风险，其中 Cd 是暴露组合中主要的贡献者。As 与 Cd、Cd 与 Hg 之间的交互作用可能对听力损失产生不利影响。

关键词 听力损失；重金属元素；贝叶斯核机器回归；混合暴露；交互作用；尿液生物标志物

中图分类号 R 764;R 122.4

文献标志码 A

A case-control analysis on the effects of combined exposure to heavy metals arsenic, mercury, and cadmium on hearing function in adults

Nie Huanhuan¹, Zhang Shuyuan¹, Yang Linsheng², Meng Xianglong³, Wang Hongli², Wang Yuan², Yang Jie¹, Xu Dongsheng⁴

[¹Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, ⁴Department of Emergency Medicine, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001; ²School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032; ³Public Health Division (Preventive Health Care Division), Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008]

Abstract Objective To investigate the association between single and combined exposure to arsenic (As), mercury (Hg), and cadmium (Cd) in urine and hearing loss in adults. **Methods** A total of 400 adult patients were recruited for the study, comprising 200 participants in the normal hearing group and 200 in the hearing loss group. General demographic information of the study subjects was collected by a self-administered questionnaire, morning urine samples were tested for As, Hg, and Cd concentrations, and hearing status was assessed by Pure Tone Audiometry. A binary logistic regression model was used to explore the association between the concentrations of the three metals in urine and hearing loss, and a Bayesian kernel-machine regression (BKMR) model was used to further explore the association between the concentrations of the three metal mixtures and hearing loss. **Results** After correction for urinary creatinine, As, Hg, and Cd concentrations were higher in the hearing loss group than those in the normal hearing group ($P<0.05$). Binary logistic regression indicated that concentrations of As, Hg, and Cd were positively associated with hearing loss, and the risk of hearing loss was significantly higher in the second quartile of Cd concentration compared to the first quartile ($OR=2.000$, 95% CI : 1.009-3.964). BKMR modeling analysis showed that the combined exposure levels of As, Hg, and Cd significantly increased the risk of hearing loss, with Cd being the most important contributor (posterior inclusion probability=0.412), and that there were potential interactions between As and Cd, and Cd and Hg. **Conclusion** Combined exposure to As, Hg, and Cd in urine is significantly associated with adult hearing loss, with Cd being the primary contributor in the exposure combination. The interactions between As and Cd, as well as Cd and Hg, may have adverse effects on hearing loss.

Key words hearing loss; heavy metals; bayesian kernel machine regression; mixed exposure; interaction; urinary biomarkers

Funding program National Natural Science Foundation of China (No. 82201295)

Corresponding author Zhang Shuyuan, E-mail: 408057674@qq.com

听力损失是指听觉系统结构和功能受损导致的听力障碍，全球约有 4.66 亿人受其影响，预计到 2030 年将达 6.3 亿^[1]。听力损失不仅影响语言交流，还可导致心理问题和社会参与能力下降，严重影响患者生活质量。听力损失病因复杂，与耳部疾病、遗传、年龄、环境暴露等多因素相关^[2]。近年来研究^[3]表明，砷（arsenic,As）、汞（mercury,Hg）、镉（cadmium,Cd）等重金属可通过多种途径进入内耳，对听觉器官造成不可逆损害。然而，现有研究^[4-6]多局限于单一

重金属暴露与听力损失的关联，缺乏多种有毒金属联合暴露效应的探讨。鉴于环境中重金属往往以混合物形式存在，且可能产生协同或拮抗作用，研究多重金属联合暴露对听力损失的影响具有重要意义。已有研究^[7]证实，尿液中的 As、Hg、Cd 是评估人体对应重金属暴露水平的可靠生物标志物，铅虽在听力损失相关研究中具有同等重要的地位，但尿液并非评估铅内暴露的适宜标志物。基于此，该研究未将铅纳入尿金属混合物的分析范畴，旨在探讨尿液中 As、Hg、Cd 混合暴露与成人听力损失的关联，为听力损失的预防和干预提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 调查对象

本研究采用连续抽样法调查于2022年1—10月中国科学技术大学附属第一医院的住院患者为研究对象，病例组为耳科患者，对照组为听力正常的非耳科患者。按照WHO（WHO-2021）的标准，当气导500、1 000、2 000、4 000 Hz的平均听力阈值 ≥ 20 dB时，就可以认定患者有听力损失。最终共400例成年人纳入本次研究，病例组（听力损失组）200例，对照组（听力正常组）200例。病例组纳入标准：① 首次诊断听力损失；② 年龄在18岁及以上。排除标准：① 双耳先天性失聪；② 外伤导致的听力损失；③ 患有神经精神类疾病，存在交流障碍；④ 拒绝配合完成问卷调查。对照组纳入标准：① 患者听力正常；② 年龄在18岁及以上。排除标准：① 患有神经精神类疾病，存在交流障碍；② 拒绝配合完成问卷调查。本研究经中国科学技术大学附属第一医院医学研究伦理委员会批准（编号：2021KY伦审第284号）。

1.2 资料提取

1.2.1 基本情况

设计数据采集表，包括一般人口学、健康相关行为、慢性病患病史、居家和工作环境噪音水平等。

通过自制问卷及体格测量采集研究对象的一般人口学信息（年龄、性别、既往职业、文化程度、婚姻状况及体质指数）、健康相关行为信息（抽烟史、饮酒史、睡眠时间）、慢性病患病史（高血压、糖尿病、高胆固醇及听力损失家族史）、听力损失家族史及居家和工作环境噪音情况。身体质量指数（body mass index, BMI）^[8]：① 低体质量（ <18.5 kg/m²）；② 正常体质量（ $18.5 \sim <24.0$ kg/m²）；③ 肥胖前期（ $24.0 \sim <28.0$ kg/m²）；④ 肥胖（ ≥ 28.0 kg/m²）。睡眠时间^[9]：睡眠时间较短（ ≤ 6 h）、正常睡眠时间（ $>6 \sim 8$ h）和睡眠时间较长（ >8 h）。高血压^[10]：收缩压为 ≥ 140 mmHg，舒张压为 ≥ 90 mmHg，高血压病史或服用降压药物。糖尿病^[11]：自我报告的既往有糖尿病史或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或服用降糖药物。高胆固醇^[12]：在空腹状态下，患者静脉血中的总胆固醇的水平 ≥ 5.17 mmol/L。

1.2.2 听力测试

所有患者入院前由住院医师使用 MADSEN conera 听力计进行纯音听阈测试，按照 WHO

(WHO-2021) 的标准, 当气导 500、1 000、2 000、4 000 Hz 的平均听力阈值 ≥ 20 dB 时, 就可以认定患者有听力损失, 反之则为听力正常。

1.2.3 实验室检测

采集调查对象的晨尿, 经过一对一问卷的调查后, 课题组当日新入院的患者准备了 100 mL 无菌 PP 材质的尿杯和装有冰袋的泡沫箱, 并且为每一位调查对象分配了相应的编号, 告知其留取次日晨中段尿液。将收集的尿样送往实验室, 由课题组成员对其进行精细的分类和处理。将研究对象尿液标本静置一段时间后, 然后将其分装到 10 mL 的 PP 管中, 并将温度调节至 4 °C, 离心半径 8 cm, 以 4 000 r/min 的转速进行离心 5 min, 最终取出上层清液, 并将其分装到 4 管已编号的 5 mL PP 管中。安徽医科大学实验室将分装好的尿液放入 -80 °C 的超低温冰箱中, 以确保其完整性和安全性。最后利用电感耦合等离子体质谱法检测尿中 As、Hg、Cd 3 种金属元素浓度。

1.3 统计学处理

利用 EpiData 3.1 软件建立数据库并采用双人双盲录入数据, 用 SPSS23.0 和 R3.6.1 软件“bkmr”包进行数据分析。双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述, t 检验进行组间比较; 非正态分布的采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述, 秩和检验进行组间比较; 计数资料用 $n(\%)$ 描述, χ^2 检验进行组间比较。由于 As、Hg、Cd 浓度呈右偏态分布, 将其经自然对数转换后纳入二元 Logistic 回归模型和 BKMR 模型。其中模型 1 未调整任何因素, 模型 2 调整年龄、性别、既往职业、文化程度、婚姻状况、抽烟情况、饮酒情况、BMI、高血压、糖尿病、高总胆固醇、睡眠时间、居住噪音、工作环境噪音、听力障碍家族史等混杂因素, 模型 3 调整模型 2 所有变量和尿 As、尿 Hg、尿 Cd 元素。采用 Spearman 相关性分析描述 3 种重金属元素的关联性。采用二元 Logistic 回归模型探讨三种重金属浓度与听力损失的关联。采用贝叶斯核机器回归(Bayesian kernel machine regression, BKMR) 模型进一步来探讨 As、Hg、Cd 混合暴露与听力损失的关联, 并以可视化图形呈现混合暴露结果。通过计算后验包容概率 (posterior inclusion probabilities, PIP) 以确定重金属元素联合暴露中对听力损失最重要的影响者者, 其中 PIP 值越高, 对听力损失的影响就越强。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入 400 例成年患者, 其中病例组 (听力损失组) 200 例, 对照组 (听力正常组) 200 例。病例组中男性 99 例 (49.5%), 女性 101 例 (50.5%), 平均年龄 (43.77 ± 13.37) 岁; 对照组中男性 112 例 (56.0%), 女性 88 例 (44.0%), 平均年龄 (41.21 ± 13.74) 岁。两组在年龄、性别、既往职业、婚姻状况、BMI、吸烟史及糖尿病史等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

但在文化程度、居住环境噪声、工作环境噪声、饮酒史、睡眠时间、高血压史、高胆固醇血症史、听力障碍家族史、尿 As、尿 Cd、尿 Hg 浓度差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 病例组与对照组的一般人口学特征及差异 [$\bar{x} \pm s, n(\%), M(P_{25}, P_{75})$]

Tab.1 General demographic characteristics and differences between the case group and control group [$\bar{x} \pm s, n(\%), M(P_{25}, P_{75})$]

Variable	Case group(n=200)	Control group(n=200)	$t/\chi^2/Z$ value	P value
Age(years)	43.77±13.37	41.21±13.74	-1.890	0.060
Gender				
Male	99(49.5)	112(56.0)	1.700	0.193
Female	101(50.5)	88(44.0)		
Past occupation				
Skilled labor-related occupation	100(50.0)	93(46.5)	3.000	0.223
Manual labor-related occupation	28(14.0)	20(10.0)		
Unemployed	72(36.0)	87(43.5)		
Educational level				
High school and below	142(71.0)	117(58.5)	6.850	0.009
College and above	58(29.0)	83(41.5)		
Marital status				
Married	151(75.5)	159(79.5)	0.920	0.338
Unmarried	49(24.5)	41(20.5)		
Smoking history				
Non-smoker	156(78.0)	154(77.0)	0.060	0.811
Smoker	44(22.0)	46(23.0)		
Drinking history				
Non-drinker	152(76.0)	176(88.0)	9.760	0.002
Drinker	48(24.0)	24(12.0)		
Sleep duration				

Short sleep	84(42.0)	67(33.5)	9.390	0.009
Normal sleep	70(35.0)	59(29.5)		
Long sleep	46(23.0)	74(37.0)		
BMI (kg/m²)				
<18.5	7(3.50)	14(7.0)	5.110	0.164
18.5-24.0	86(43.0)	79(39.5)		
24.0-<28.0	75(37.5)	64(32.0)		
≥28.0	32(16.0)	43(21.5)		
Hypertension history				
No	174(87.0)	158(79.0)	4.540	0.033
Yes	26(13.0)	42(21.0)		
Diabetes history				
No	180(90.0)	185(92.5)	0.780	0.376
Yes	20(10.0)	15(7.5)		
High total cholesterol history				
No	158(79.0)	174(87.0)	4.540	0.033
Yes	42(21.0)	26(13.0)		
Family history of hearing				
No	176(88.0)	193(96.5)	10.110	0.001
Yes	24(12.0)	7(3.5)		
Residential noise				
No	128(64.0)	185(92.5)	47.730	0.001
Yes	72(36.0)	15(7.5)		
Workplace noise				
No	105(52.5)	171(85.5)	50.910	0.001
Yes	95(47.5)	29(14.5)		
Urinary arsenic(μg/g)	22.52(15.93,31.28)	20.22(13.65,29.47)	-2.514	0.012
Urinary mercury(μg/g)	0.16(0.10,0.27)	0.14(0.08,0.23)	-2.111	0.035
Urinary cadmium(μg/g)	0.87(0.64,1.48)	0.74(0.51,1.40)	-1.927	0.049

2.2 金属间的相关性分析

相关性分析显示，3种重金属之间呈显著正相关，其中听力损失组中相关系数范围为0.466~0.608，对照组中相关系数范围为0.446~0.541。见表2。

表2 病例组和对照组砷、汞、镉浓度之间的相关性

Tab.2 Correlation between urinary arsenic, urinary mercury and urinary cadmium concentrations in the case group and control group

Variables	Case group			Control group		
	Urinary arsenic	Urinary mercury	Urinary cadmium	Urinary arsenic	Urinary mercury	Urinary cadmium
Urinary arsenic	1.000	0.466**	0.608**	1.000	0.541**	0.525**
Urinary mercury		1.000	0.546**		1.000	0.446**
Urinary cadmium			1.000			1.000

注：** $P < 0.01$ 。

2.3 二元 Logistic 回归分析

对尿液金属浓度进行对数转换后，采用二元 Logistic 回归分析。结果显示，仅在模型1中，尿As和尿Hg浓度与听力损失风险呈显著正相关。见表3。根据四分位数将As、Hg及Cd浓度分为4个水平后，结果表明：在模型1中，尿As暴露处于第3和第4个四分位时可显著增加听力损失的发生风险。见表4。在所有模型中，无论尿液Hg浓度处于哪个分位，其与听力损失的相关性均差异无统计学意义。在模型2中，在调整混杂因素后，与第1个四分位数相比，Cd浓度在第2个四分位数听力损失风险显著增大（ $OR=2.000$ ， $95\%CI:1.009\sim3.964$ ）。

表3 尿As、Hg、Cd元素与成年人听力损失关联的二元 Logistic 回归分析

Tab.3 Binary Logistic regression analysis of the association between urinary As, Hg, Cd and hearing loss in adults

Elements	Model 1		Model 2		Model 3	
	OR(95%CI)	P value	OR(95%CI)	P value	OR(95%CI)	P value
Urinary arsenic	1.366(1.067-1.750)	0.013	1.205(0.892-1.626)	0.224	1.160(0.828-1.625)	0.389
Urinary mercury	1.281(1.015-1.617)	0.037	1.186(0.903-1.558)	0.219	1.145(0.855-1.534)	0.363
Urinary cadmium	1.311(0.994-1.729)	0.055	1.153(0.788-1.687)	0.465	0.991(0.63-1.538)	0.966

表 4 尿 As、Hg、Cd 元素四分位与成年人听力损失关联的二元 Logistic 回归分析

Tab.4 Binary Logistic regression analysis of the association between urinary As, Hg and Cd quartile and hearing loss in adults

Elements	Quartiles	OR(95% CI)		
		Model 1	Model 2	Model 3
Urinary arsenic	Q1	1.000	1.000	1.000
	Q2	1.764(1.006-3.094)	1.610(0.825-3.145)	1.482(0.743-2.957)
	Q3	1.836(1.046-3.222)	1.804(0.929-3.501)	1.640(0.823-3.266)
	Q4	1.836(1.046-3.222)	1.233(0.622-2.445)	1.117(0.536-2.326)
Urinary mercury	Q1	1.000	1.000	1.000
	Q2	1.084(0.621-1.890)	1.135(0.587-2.196)	1.127(0.567-2.243)
	Q3	1.272(0.730-2.218)	1.184(0.612-2.292)	1.193(0.595-2.390)
	Q4	1.620(0.927-2.832)	1.534(0.788-2.986)	1.570(0.762-3.234)
Urinary cadmium	Q1	1.000	1.000	1.000
	Q2	1.691(0.966-2.963)	2.000(1.009-3.964)	1.866(0.924-3.767)
	Q3	1.909(1.088-3.349)	1.647(0.831-3.261)	1.422(0.689-2.937)
	Q4	1.561(0.892-2.734)	1.243(0.583-2.650)	1.035(0.453-2.363)

注： Q1: First quartile; Q2: Second quartile; Q3: Third quartile; Q4: Fourth quartile.

2.4 BKMR 分析

采用 BKMR 模型进一步探讨尿液中 As、Hg 和 Cd 混合物浓度与听力损失之间的关联。在调整了模型 2 的混杂因素后，结果显示 Cd 的 PIP 值最高（0.412），其次为 Hg（0.405）和 As（0.215）。当其他元素浓度固定在其第 50 百分位时，单一尿 As、Hg 和 Cd 浓度均与听力损失呈正相关。见图 1。

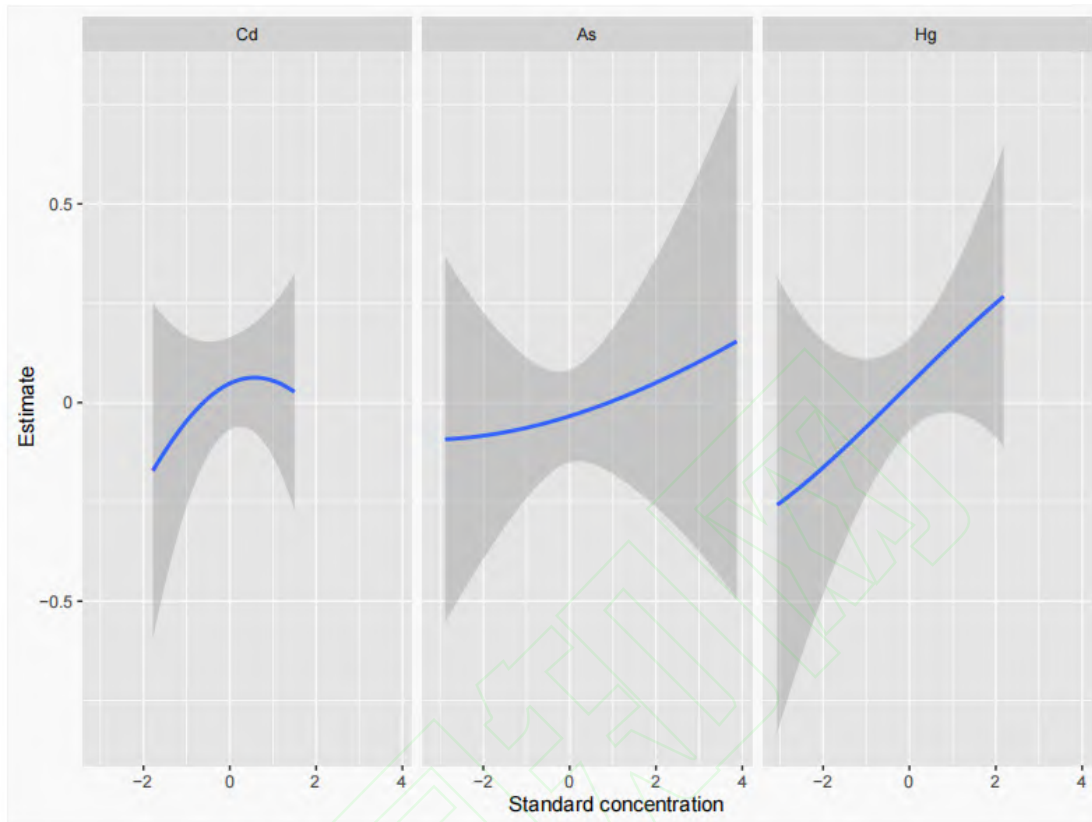


图 1 BKMR 模型分析重金属（As、Hg、Cd）单一暴露对成年人听力损失的影响

Fig. 1 BKMR modeling to analyze the effect of single exposure to heavy metals (As, Hg, Cd) on hearing loss in adults

在调整了模型 2 的混杂因素后，使用 BKMR 模型探讨三种重金属混合物对听力损失的总体效应。混合效应图表明，尿液中重金属混合物浓度越高，与听力损失的关联性越强，呈明显正相关趋势。见图 2A。尿 As、Hg 和 Cd 浓度与听力损失之间呈正相关趋势，但相关性均未达到统计学显著性水平图。见图 2B。

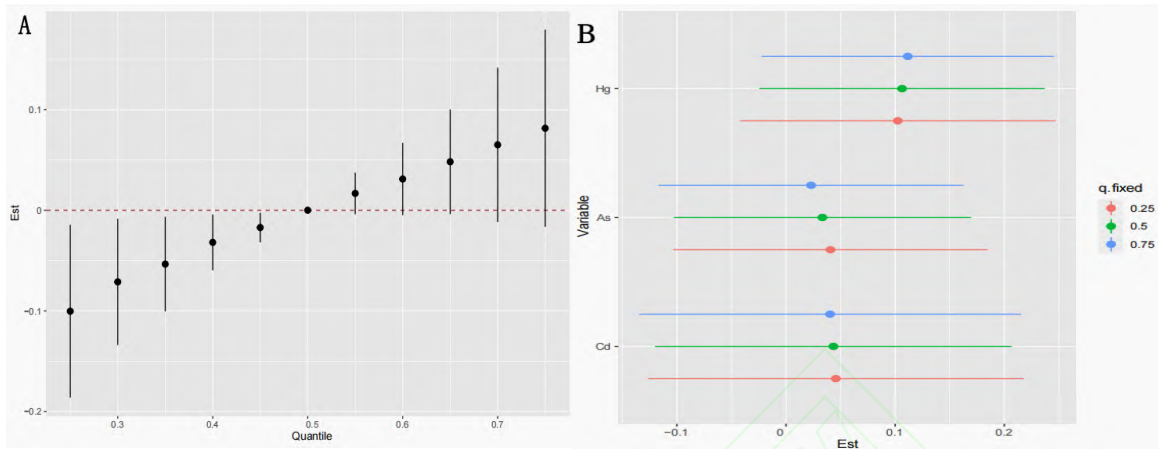


图 2 BKMR 模型分析重金属(As、Hg、Cd) 混合暴露对成年人听力损失的影响
Fig. 2 BKMR modeling to analyze the effect of mixed exposure to heavy metals (As, Hg, Cd) on hearing loss in adults

注： A: The overall effect of the mixture and its 95% CI, defined as the difference in the risk of hearing loss when all heavy metal elements are at a specific percentile (ranging from the 25th to the 75th percentile) compared to when all heavy metal elements are at the median; B: The effect of individual exposure and its 95% CI, defined as the change in the risk of hearing loss when a specific heavy metal element is fixed at a particular percentile (the 25th, 50th or 75th percentile), as the value of that element varies from the 25th to the 75th percentile.

调整模型 2 协变量之后, 通过使用 BKMR 模型探讨金属混合物中每两种金属暴露之间对听力损失的影响是否有交互作用, 将设置单元格所对应的行重金属元素在第 10、50 以及 90 百分位数, 而剩余其它重金属元素固定在中值, 探讨设置单元格所对应的列重金属元素对听力损失的影响。交互作用图表明, 尿 As、Hg 和 Cd 对听力损失的影响分别会随着另外 2 种金属浓度的变化而变化, 呈现复杂的交互模式。调整协变量后, 观察到 As、Hg、Cd 混合暴露与听力损失之间呈现出非线性效应模式。这表明, 不同金属浓度组合下听力损失风险呈现出复杂的变化趋势, 提示这些重金属可能存在潜在的交互作用。见图 3。

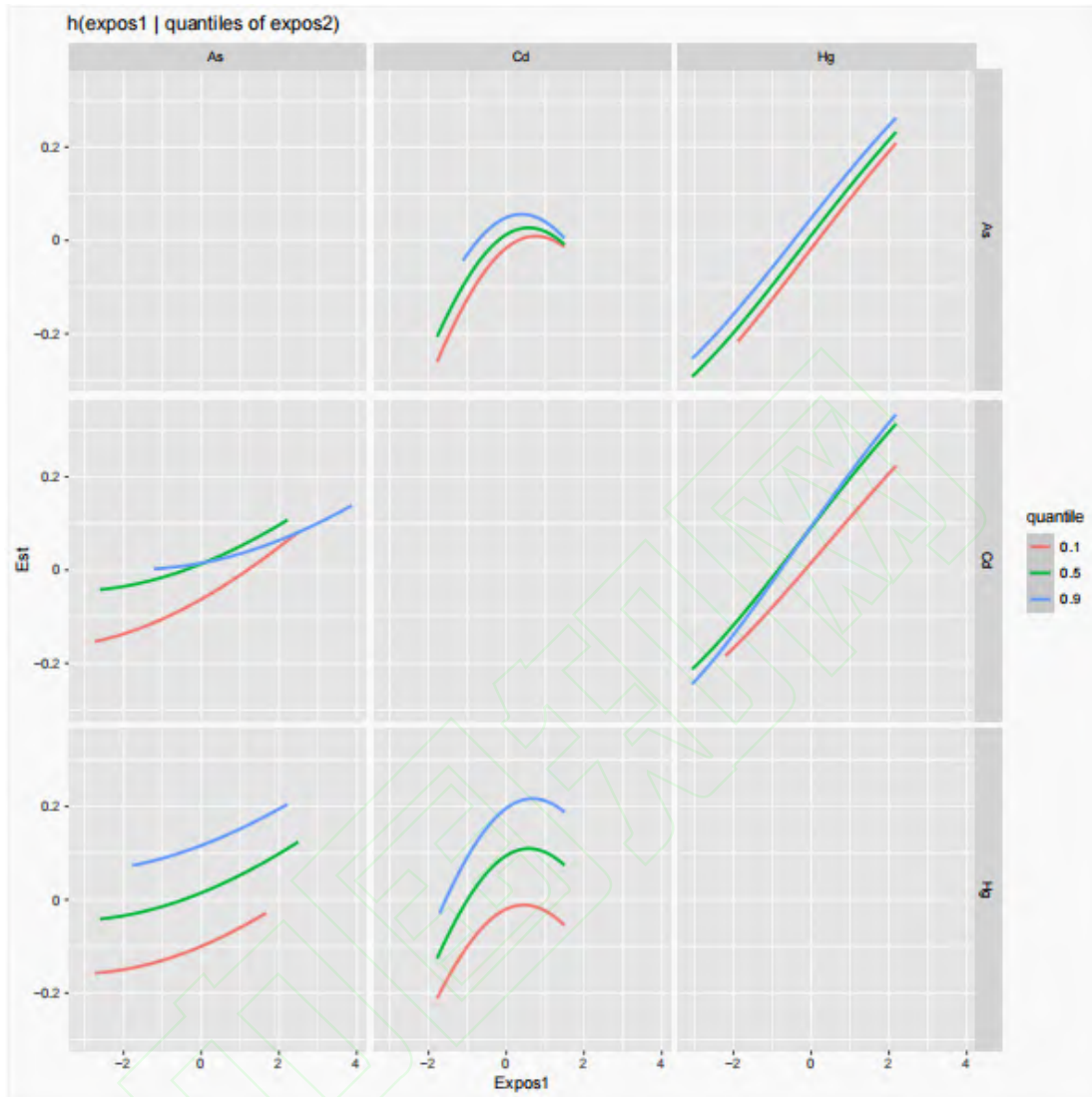


图 3 BKMR 模型分析重金属（As、Hg、Cd）双变量暴露对成年人听力损失的影响

Fig. 3 BKMR model to analyze the effect of bivariate exposure to heavy metals (As, Hg, Cd) on hearing loss in adults

3 讨论

本研究主要得到三点发现。首先，无论是否进行肌酐校正，听力损失组尿液中重金属浓度均显著高于听力正常组，提示重金属暴露可能与听力损失相关。其次，在单一暴露分析与混合暴露分析中，As、Hg 和 Cd 均与听力损失风险呈正相关。在调整相关混杂因素后的模型 2 中，Logistic 回归分析显示，相较于最低四分位，第 2 四分位的镉暴露可使听力损失风险显著升高；而在进一步纳入更多变量的模型 3 中，该关联未达到统计学显著性。尽管模型 2 至模型 3 中 OR

方向一致且均 >1 ，但不足以认定二者存在稳定独立关联。该差异提示结果可能受模型设定及数据特征影响：一方面，多种重金属暴露指标间可能存在多重共线性，导致回归系数稳定性下降、标准误增大，从而削弱统计学显著性；另一方面，样本量有限，在分层分析及多变量充分调整后，参数估计精度下降、置信区间变宽，也可能造成显著性减弱。最后，BKMR 分析显示，尿液重金属混合暴露总体上与听力损失呈正相关，且 As 与 Cd、Cd 与 Hg 之间可能存在潜在交互作用。

二元 Logistic 回归分析显示，As、Hg、Cd 暴露均与听力损失风险升高呈正相关。既往研究对不同金属的听觉毒性已有较多报道，整体上支持本研究结论。Shokoohi et al^[5]在伊朗开展的横断面研究以饮用水 As 含量评估暴露水平，结果表明，高 As 暴露者发生听力损失的风险约为对照组的 2 倍。Hoshino et al^[13]的 Meta 分析显示，接触 Hg 会显著增加听力损失的风险。Choi et al^[6]基于美国 NHANES 数据对 3 698 例成年人进行分析，也发现 Cd 暴露与听力障碍呈显著正相关。

值得注意的是，现实生活中人群通常并非暴露于单一金属，而是同时接触多种金属，因此混合暴露及其健康效应已成为环境流行病学的重要议题。Choi et al^[6]发现多种金属及耳毒性物质共暴露可能对听觉系统产生协同损伤。Liang et al^[14]首个证实多种金属共同暴露会协同加剧听力损害。本研究采用 BKMR 模型进一步探讨了 As、Hg 和 Cd 的联合效应，结果显示重金属混合暴露与听力损失呈正相关，且 Cd 与 As、Cd 与 Hg 之间可能存在潜在交互作用，提示联合暴露的毒性效应可能并非单一暴露效应的简单叠加。从生物学机制看，重金属可能通过多重途径损害听力功能，包括诱导氧化应激、线粒体功能障碍及耳蜗毛细胞损伤，从而影响听觉感受过程^[15]；同时，Cd 和 Hg 等还具有明显神经毒性，可累及外周听觉神经及中枢听觉通路，干扰声音信息传导与处理^[16]。此外，不同金属在体内可能发生吸收竞争、代谢干扰及毒性协同，进而加重耳蜗组织损伤。

本研究中，Cd 的部分效应达到统计学显著，且 PIP 最高，提示其在混合暴露中对听力损失的贡献最为突出，这与其独特理化性质和生物毒性特征密切相关。Cd 在人体内生物半衰期长达 10~30 年，主要蓄积于肾脏、肝脏等器官，形成持续的内源性暴露^[17]。其耳毒性机制涉及多条通路：一是通过催化过量活性氧生成诱导氧化应激，导致线粒体功能障碍及听毛细胞不可逆凋亡^[18]；二是竞争性结合钙结合蛋白，干扰钙信号传导与电压门控钙通道功能，影响听毛细胞跨膜电位稳定性和听觉信号转导效率^[19]；三是引起听神经细胞线粒体 DNA 突变与缺失，破坏呼吸链功能，导致细胞能量代谢紊乱^[20]。此外，Cd 具有低阈值效应特征，当血 Cd 浓度超过 0.5 $\mu\text{g/L}$ 即可观察到显著听力损伤^[19-21]，而 As 和 Hg 通常需更高暴露剂量方可产生类似效应。综上，这合理解释了 Cd 在混合暴露中的主导性贡献。

本研究目前是国内首次研究有毒重金属元素联合暴露与成年人听力损失之间的关系。此外，本研究的另一个重要优势是基于中国科学技术大学附属第一医院多科室住院部的病例对照研究数据，抽取具有代表性的成年人群样本进行分析，从而提高了研究结果的代表性和可靠性。尽管如此，本研究仍存在一些局限性。首先，由于本研究采用的是病例对照研究设计，因而无法确定重金属暴露与听力损失之间的因果关系。其次，居住噪声、工作环境噪声、吸烟史和饮酒史的信息来源于参与者的自我报告，可能存在信息偏倚或分类错误。第三，本研究使用纯音空气传导听力阈值测试来评估听力损失，但针对 As、Hg 和 Cd 暴露可能引发的神经传导潜伏期问

题所导致的听力损失，纯音测听可能不够敏感，未来研究可考虑采用更敏感的检测方法，例如听觉脑干反应测试。第四，本研究仅通过单次尿液金属浓度测量来评估暴露水平，这可能无法完全反映长期或累积暴露的情况。第五，医院样本无法完全代表普通社区人群，未来研究将纳入社区样本开展验证，以进一步提升研究的外部效度。第六，病例组可能既包括急性，也包括未曾被诊断的慢性听力损失患者，病程异质性可能导致一定偏倚，未来将采用病程更明确的队列或纵向研究进一步验证。

本研究是国内首次尝试使用BKMR模型探索As、Hg、Cd混合暴露对听力损失的联合效应。研究结果显示了3种金属对听力损失提示可能存在协同作用，这一发现具有重要的科学意义。课题组的发现丰富了多种重金属间存在交互作用的证据。后续的研究应进一步探讨重金属间的交互作用，以更好地解释重金属对听力损失的作用机制。然而，考虑到方法学的局限性，课题组谨慎地将其定位为一项探索性研究，需要后续更为深入的机制研究和统计学验证。本研究结果仍需在更大样本量及进一步控制共线性影响的研究中加以验证。

参考文献

- [1] Olusanya B O, Davis A C, Hoffman H J. Hearing loss: rising prevalence and impact[J]. Bull World Health Organ, 2019, 97(10): 646-646A. doi:10.2471/BLT.19.224683.
- [2] Almazón-Catalán J, Morais-Moreno C, Puga Giménez de Azcárate A M, et al. Impact of nutrition on hearing loss[J]. Nutr Hosp, 2024, 41(Spec No3): 49-51. doi:10.20960/nh.05458.
- [3] Castellanos M, Fuente A. The adverse effects of heavy metals with and without noise exposure on the human peripheral and central auditory system: a literature review[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(12): 1223. doi:10.3390/ijerph13121223.
- [4] Carlson K, Neitzel R L. Hearing loss, lead (Pb) exposure, and noise: a sound approach to ototoxicity exploration[J]. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2018, 21(5): 335-55. doi:10.1080/10937404.2018.1562391.
- [5] Shokoohi R, Khazaei M, Karami M, et al. The relationship between chronic exposure to arsenic through drinking water and hearing function in exposed population aged 10 - 49 years: a cross-sectional study[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 211: 111939. doi:10.1016/j.ecoenv.2021.111939.
- [6] Choi Y H, Park S K. Environmental exposures to lead, mercury, and cadmium and hearing loss in adults and adolescents: KNHANES 2010-2012[J]. Environ Health Perspect, 2017, 125(6): 067003. doi:10.1289/EHP565.
- [7] Martinez-Morata I, Sobel M, Tellez-Plaza M, et al. A state-of-the-science review on metal biomarkers[J]. Curr Environ Health Rep, 2023, 10(3): 215-49. doi:10.1007/s40572-023-00402-x.
- [8] Zhou B F, Cooperative Meta-Analysis Group of the Working Group on Obesity in China. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related

diseases in Chinese adults—study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults[J]. *Biomed Environ Sci*, 2002, 15(1): 83-96.

[9] 聂欢欢, 李淮彪, 杨林胜, 等. 社区老年人夜间睡眠时间与认知功能障碍的关联研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(10): 1250-6. doi:10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0766.

[9] Nie H H, Li H B, Yang L S, et al. Association of nighttime sleep duration with cognitive impairment among community-dwelling older adults[J]. *Chin Gen Pract*, 2023, 26(10): 1250-6. doi:10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0766.

[10] Moick S, Sommer I, Gartlehner G. WHO guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults[J]. *Gesundheitswesen*, 2023, 85(2): 139-42. doi:10.1055/a-1989-1745.

[11] 张萍, 杜益君, 王跃, 等. 肌少症与绝经后 2 型糖尿病患者骨质疏松的相关性研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(10): 1871-4, 1880. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.10.025.

[11] Zhang P, Du Y J, Wang Y, et al. Correlation of sarcopenia and osteoporosis in postmenopausal elderly patients with type 2 diabetes[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(10): 1871-4, 1880. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.10.025.

[12] Arrobas Velilla T, Guijarro C, Campuzano Ruiz R, et al. Consensus document for lipid profile testing and reporting in Spanish clinical laboratories: what parameters should a basic lipid profile include?[J]. *Rev Clin Esp*, 2023, 223(7): 440-9. doi:10.1016/j.rceng.2023.06.001.

[13] Hoshino A C, Ferreira H P, Malm O, et al. A systematic review of mercury ototoxicity[J]. *Cad Saude Publica*, 2012, 28(7): 1239-48. doi:10.1590/s0102-311x2012000700003.

[14] Liang M, Guo X, Ding X, et al. Combined effects of multiple metals on hearing loss: a Bayesian kernel machine regression approach[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 247: 114279. doi:10.1016/j.ecoenv.2022.114279.

[15] Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease[J]. *Toxicology*, 2011, 283(2-3): 65-87. doi:10.1016/j.tox.2011.03.001.

[16] Liu H, Ding D, Sun H, et al. Cadmium-induced ototoxicity in rat cochlear organotypic cultures[J]. *Neurotox Res*, 2014, 26(2): 179-89. doi:10.1007/s12640-014-9461-4.

[17] Järup L, Åkesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 238(3): 201-8. doi:10.1016/j.taap.2009.04.020.

[18] Thévenod F, Lee W K. Toxicology of cadmium and its damage to mammalian organs[J]. *Met Ions Life Sci*, 2013, 11: 415-90. doi:10.1007/978-94-007-5179-8_14.

[19] Choi Y H, Hu H, Mukherjee B, et al. Environmental cadmium and lead exposures and hearing loss in U.S. adults: the national health and nutrition examination survey, 1999 to 2004[J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(11): 1544-50. doi:10.1289/ehp.1104863.

[20] Waisberg M, Joseph P, Hale B, et al. Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis[J]. *Toxicology*, 2003, 192(2-3): 95-117. doi:10.1016/s0300-483x(03)00305-6.

[21] Shargorodsky J, Curhan S G, Henderson E, et al. Heavy metals exposure and hearing loss in US adolescents[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 137(12): 1183-9.

doi:10.1001/archoto.2011.202.

中国知网