

平均血小板体积在砷暴露与动脉粥样硬化性心血管疾病风险中的潜在作用

朱春梅, 王彬, 肖丽丽, 曹丽敏, 周敏, 陈卫红

华中科技大学同济医学院公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系, 环境与健康教育部重点实验室, 国家环境保护环境与健康重点实验室, 湖北 武汉 430030

摘要:

[背景] 动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 是我国居民致死致残的首要原因。研究表明砷暴露会增加 ASCVD 的发病风险。目前对于砷暴露和 ASCVD 十年风险间的关联以及其中可能的机制并不清楚。

[目的] 分析砷暴露与平均血小板体积 (MPV) 及 ASCVD 十年风险的相关性, 探讨 MPV 在砷暴露与 ASCVD 十年风险间的潜在作用。

[方法] 在 2011—2012 年分别于武汉和珠海各选取两个社区, 招募年龄在 18~80 岁的居民作为研究对象建立武汉-珠海社区队列, 通过面对面的问卷调查和专业医生的体格检查收集研究对象的人口学信息和人体学指标, 并采集其空腹血样和尿样。本次研究排除年龄不在 35~74 岁者、生物样本和人体测量学指标缺失者以及肾炎患者, 最终纳入了 3 081 名研究对象。应用电感耦合等离子体质谱仪检测尿砷水平, 应用全自动生化分析仪检测血中 MPV 水平。ASCVD 十年风险得分采用由中国心血管疾病项目组改进的 ASCVD 风险预测研究模型计算, 根据得分将研究对象分为高风险 (≥ 0.05) 和低风险 (< 0.05) 两类。采用 logistic 回归模型分析尿砷和 ASCVD 十年风险间的相关性, 采用限制性立方样条回归分析尿砷和 MPV 以及 MPV 和 ASCVD 十年风险的相关性, 并应用中介模型探讨 MPV 在尿砷和 ASCVD 十年风险间的中介作用。

[结果] 研究人群平均年龄 54.05 岁, 尿砷和 MPV 的中位数水平分别为 $2.69 \mu\text{g}/\text{mmol}$ (经肌酐校正)、 8.80 fL 。logistic 回归分析显示, 在校正相关混杂因素后, 尿砷和 ASCVD 十年风险呈正向的剂量-反应关系, 尿砷每增加一个自然对数单位, 研究对象进入 ASCVD 高风险组的概率增加 16.3% (95% CI : $0.8\% \sim 34.2\%$)。限制性立方样条回归分析显示, 尿砷和 MPV 以及 MPV 和 ASCVD 十年风险均呈正向线性相关 (非线性检验 $P > 0.05$)。此外, 中介分析结果表明, MPV 在尿砷和 ASCVD 十年风险间起中介作用, 中介比例为 20.9%。

[结论] 砷暴露可能与 MPV 升高和 ASCVD 十年风险增加有关。MPV 可能在砷暴露导致的 ASCVD 十年风险增加中起中介作用。

关键词: 砷; 平均血小板体积; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 中介作用

Potential role of mean platelet volume in association between arsenic exposure and risk of atherosclerotic cardiovascular disease ZHU Chun-mei, WANG Bin, XIAO Li-li, CAO Li-min, ZHOU Min, CHEN Wei-hong (Department of Occupational and Environmental Health, Key Laboratory of Environment and Health, Ministry of Education & Ministry of Environmental Protection, and State Key Laboratory of Environmental Health (Incubating), School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China)

Abstract:

[Background] Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is one of the primary causes of death in Chinese residents. Research has shown that arsenic exposure could increase the incidence of ASCVD. However, the association between arsenic exposure and ASCVD 10-year risk and the possible mechanisms involved are still unclear.

[Objective] This study is conducted to evaluate the associations of arsenic exposure on mean platelet volume (MPV) and 10-year risk of ASCVD, and to investigate the potential role of MPV in the association between arsenic exposure and 10-year risk of ASCVD.

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.19258

基金项目

国家自然科学基金重点项目 (91543207); 中央高校基本科研业务费专项资金资助 (HUST2016YXZD044)

作者简介

朱春梅 (1992—), 女, 硕士生;
E-mail: amz0596@163.com

通信作者

陈卫红, E-mail: wchen@mails.tjmu.edu.cn

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-04-19

录用日期 2019-07-04

文章编号 2095-9982(2019)10-0934-08

中图分类号 R114

文献标志码 A

►引用

朱春梅, 王彬, 肖丽丽, 等. 平均血小板体积在砷暴露与动脉粥样硬化性心血管疾病风险中的潜在作用 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (10): 934-941.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19258

Funding

This study was funded.

Correspondence to

CHEN Wei-hong, E-mail: wchen@mails.tjmu.edu.cn

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2019-04-19

Accepted 2019-07-04

►To cite

ZHU Chun-mei, WANG Bin, XIAO Li-li, et al. Potential role of mean platelet volume in association between arsenic exposure and risk of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(10): 934-941.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19258

[Methods] The study participants were originated from the baseline survey of the Wuhan-Zhuhai Cohort, which was consisted of residents aged 18-80 years from two communities from each city in 2011 and 2012 respectively. Detailed socio-demographic characteristics and anthropometric indices were obtained from face-to-face questionnaire interviews and physical examinations, respectively. All participants were requested to provide fasting blood and urine samples. After excluding those not aged 35-74 years, those lacking biological samples and anthropometric indices, and those with nephritis, a total of 3081 subjects were included. Urinary arsenic was detected by inductively coupled plasma mass spectrometry. MPV was detected with automatic biochemical analyzer. ASCVD 10-year risk scores were calculated using the China-PAR (Prediction for ASCVD Risk in China) equations improved by China Cardiovascular Disease Project. According to the scores, the participants were divided into two categories: high-risk (≥ 0.05) and low-risk (< 0.05). Logistic regression model was used to evaluate the association between urinary arsenic and 10-year risk of ASCVD. Restricted cubic spline regression was used to evaluate the associations between urinary arsenic and MPV and between MPV and 10-year risk of ASCVD. Furthermore, mediating model was used to assess the mediating effect of MPV on the association of urinary arsenic with 10-year risk of ASCVD.

[Results] The mean age of the study population was 54.05 years. The medians of urinary arsenic and MPV were 2.69 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ (corrected for creatinine) and 8.80 fL respectively. After adjusting for potential confounders, there was a positive dose-response relationship between urinary arsenic and 10-year risk of ASCVD, and each 1-unit increase in ln-transformed value of urinary arsenic was associated with a 16.3% (95% CI: 0.8%-34.2%) increase of being high-risk ASCVD. The results of restricted cubic spline regression analysis showed that urinary arsenic was positively linearly correlated with MPV, as well as MPV with 10-year risk of ASCVD. Besides, the results of mediation analysis indicated that MPV mediated 20.9% of the association between urinary arsenic and 10-year risk of ASCVD.

[Conclusion] Exposure to arsenic may be associated with increased MPV and increased 10-year risk of ASCVD. MPV might mediate the association of urinary arsenic with 10-year risk of ASCVD.

Keywords: arsenic; mean platelet volume; arteriosclerotic cardiovascular disease; mediating role

动脉粥样硬化性心血管疾病 (arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 是一组由动脉粥样硬化引起的累及全身血管和心脏的疾病总称, 主要包括缺血性心脏病、脑血管疾病和外周动脉疾病, 现已成为我国乃至全球居民致死致残的首要原因^[1-2]。为了更好地预防和控制 ASCVD, ASCVD 风险评估模型应运而生, 其中由中国心血管疾病项目工程组结合中国人群的特征进行改进和验证的 ASCVD 十年风险模型在中国人群中得到了广泛的认可和应用^[3], 该模型纳入了血压、血脂等经典 ASCVD 危险因素, 可以评估未患 ASCVD 者在未来 10 年内发生 ASCVD 的风险。但是除了经典的危险因素外, 越来越多的研究提示环境因素已经成为 ASCVD 一种不可忽视的危险因子^[4]。

研究表明, 砷暴露可能独立增加 ASCVD 及其危险因素如高血压、高血脂、糖尿病等的风险^[5-7]。多项人群研究指出饮水砷暴露会增加 ASCVD 的发生率和死亡率^[8-9]。此外, Nong 等^[10] 在高血压人群中也发现, 尿砷的升高和 ASCVD 十年风险增加有关。砷可以通过呼吸道、消化道和皮肤等途径进入人体; 即使在相同的环境下, 砷暴露水平仍存在个体差异, 而尿砷水平能很好地反映个体不同暴露途径接触砷的总量。目前, 有关尿砷和 ASCVD 风险的研究较少, 有关砷暴露导致心血管系统损伤的机制仍不清楚。

平均血小板体积 (mean platelet volume, MPV) 是血小板活化的重要指标, 也被看作一个独立的心血管

系统的炎性效应标志^[11]。有研究表明, 砷暴露可以增加机体的炎性反应^[12], 但 MPV 是否参与了砷暴露引起的心血管损伤并不清楚。因此, 本研究以武汉-珠海队列社区成人作为研究对象, 对 MPV 在尿砷和 ASCVD 风险间的潜在作用进行分析, 以阐明砷暴露与心血管疾病的关联及潜在机制。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究人群来自 2011—2012 年建立的武汉-珠海队列基线人群, 该队列是采用整群抽样法, 分别在武汉的两个社区和珠海的两个社区招募了 4812 名 18~80 岁居住 5 年以上的研究对象。因为 ASCVD 风险评估模型适用于 35~74 岁且无 ASCVD 病史的人群, 所以排除了年龄不符及患有 ASCVD 的 750 名研究对象。另排除了尿样、人体学测量指标、血压、血脂和 MPV 缺失者 930 名。为避免对尿砷和肌酐的影响, 剔除了患有肾炎的 51 名研究对象。本次研究最终纳入 3081 名研究对象。本研究方案经华中科技大学同济医学院伦理委员会批准 (批准号: 2011-17), 所有参与者在收集相关信息前均已签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 调查方法 由经过统一培训的调查人员, 采用结构化问卷进行面对面的问卷调查, 问卷采集信息主要包括社会人口学特征、个人疾病史、家族史、生活

习惯等, 具体信息详见文献 [13]。所有研究对象均被通知在体检前一天晚上 10 点后不进食, 体检当天清晨采集空腹血样和尿样, 并完成体格检查, 包括身高、体重、腰围、血压和心率等指标的测量。

1.2.2 尿砷和血 MPV 的测定 尿砷的检测采用电感耦合等离子体质谱仪 (Agilen 7700X, 美国 Agilen), 本次测量使用美国标准技术研究所提供的 SRM2670A、SRM1640A 以及混合加标尿样作为质量控制, 尿砷的检出限为 0.004 $\mu\text{g/L}$, 研究对象的尿砷水平平均高于检出限, 具体操作方法参照文献 [14]。血中 MPV 的测定采用全自动生化分析仪 (XS1000I, 日本 Sysmex)。

1.2.3 ASCVD 十年风险评估 采用中国心血管疾病项目组改进的 ASCVD 十年风险评估模型, 该模型是由多个中心队列经过随访验证而推导得到的, 根据性别分别评估计算风险得分。纳入的因素包括年龄、吸烟状况、血压、总胆固醇、高密度脂蛋白、城乡以及南北方地理位置, 按照由队列研究得到的相应系数代入计算, 具体计算方法详见文献 [3]。根据风险评分高低, 将研究对象划分为高风险组 (评分 ≥ 0.05) 和低风险组 (评分 < 0.05) [15]。

1.3 统计学分析

数据录入和统计分析分别采用 EpiData 3.1 和 SAS 9.4 软件进行处理。研究人群的年龄、体质量指数 (BMI)、吸烟量、血压、血脂采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 尿砷和

MPV 为非正态分布, 采用中位数 ($P_{25} \sim P_{75}$) 表示, 先进行自然对数转后再进行后续分析。

采用 logistic 回归模型分析尿砷和 ASCVD 十年风险的相关性; 采用限制性立方样条回归 [16] 分析尿砷和 MPV 以及 MPV 和 ASCVD 十年风险的相关性。根据尿砷的中位数将研究对象分为两组, 再根据 MPV 正常值上限 11 fL 将研究对象划分成四组, 以低尿砷水平且低 MPV 水平组的研究对象为参照, 应用 Andersson 等 [17] 编制的 Excel 软件分析其相加交互作用, 采用 logistic 回归分析相乘交互作用。相加交互超额相对危险度 (RERI) 和交互作用归因比例 (API) 的 95% 置信区间 (95% CI) 包含 0, 且效应指数 (S) 的 95% CI 包含 1, 则说明尿砷和 MPV 不存在相加交互作用。

此外, 本研究采用 Stata 软件的 KHB 法分析 MPV 在尿砷和 ASCVD 十年风险间的中介效应 [18]。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 研究对象的基本情况

本研究最终纳入 3 081 名研究对象, 平均年龄为 (54.05 \pm 9.57) 岁, 女性占 69.0%。其中, 现在吸烟和饮酒者分别占 16.3% 和 15.3%, 且均以男性为主。此外, 男性的 MPV 水平和 ASCVD 十年风险高于女性, 但尿砷水平低于女性, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 研究对象基本特征及 ASCVD 十年风险情况 (n=3081)
Table 1 General information and 10-year risk of ASCVD of participants

变量 (Variable)	合计 (Total) (n=3081)	男 (Male) (n=955)	女 (Female) (n=2126)	P
年龄 (岁) (Age, years) ^a	54.05 \pm 9.57	55.00 \pm 9.88	53.53 \pm 9.39	<0.001
BMI (kg/m ²) ^a	24.20 \pm 3.33	24.35 \pm 3.26	24.14 \pm 3.36	0.017
受教育年限 [Schooling years, n (%)]				<0.001
≤9	1978 (64.2)	541 (56.6)	1437 (67.6)	
>9~	808 (26.2)	294 (30.8)	514 (24.2)	
>12	295 (9.6)	120 (12.6)	175 (8.2)	
吸烟 [Smokers, n (%)]	501 (16.3)	452 (47.3)	49 (2.3)	<0.001
累计吸烟量 (包·年) (Cigarette consumption, pack-year) ^a	5.22 \pm 13.91	16.14 \pm 20.83	0.32 \pm 2.84	<0.001
被动吸烟 [Passive smoking, n (%)]	1295 (42.0)	346 (36.2)	949 (44.6)	<0.001
饮酒 [Drinkers, n (%)]	470 (15.3)	387 (40.5)	83 (3.9)	<0.001
锻炼 [Physical activity, n (%)]	1530 (49.7)	468 (49.0)	1062 (49.9)	0.640
糖尿病 [Diabetes, n (%)]	268 (8.7)	104 (10.9) ^c	164 (7.7)	0.005
SBP (mmHg) ^a	132.41 \pm 20.11	135.30 \pm 19.55	131.12 \pm 20.22	<0.001
TCHO (mmol/L) ^a	5.18 \pm 1.11	4.97 \pm 1.02	5.27 \pm 1.14	<0.001
HDL-c (mmol/L) ^a	1.55 \pm 0.42	1.46 \pm 0.42	1.60 \pm 0.42	<0.001
MPV (fL) ^b	8.80 (7.55~11.40)	8.90 (8.30~11.30)	8.70 (7.40~11.40)	<0.001

续表 1

变量 (Variable)	合计 (Total) (<i>n</i> =3 081)	男 (Male) (<i>n</i> =955)	女 (Female) (<i>n</i> =2 126)	<i>P</i>
尿砷 (μg/mmol, 经肌酐校正) Urinary arsenic (μg/mmol, corrected for creatinine) ^b	2.69 (1.83~4.11)	2.40 (1.62~3.45)	2.84 (1.92~4.40)	<0.001
ASCVD 十年风险得分 (Scores of 10-year ASCVD risk) ^b	0.02 (0.01~0.05)	0.05 (0.02~0.08)	0.02 (0.01~0.03)	<0.001
ASCVD 风险分组 [Grouping by 10-year ASCVD risk, <i>n</i> (%)]				<0.001
高风险组 (High-risk group)	710 (23.0)	471 (49.3)	239 (11.2)	
低风险组 (Low-risk group)	2 371 (77.0)	484 (50.7)	1 887 (88.8)	
地区 [Region, <i>n</i> (%)]				<0.001
武汉 (Wuhan)	1 963 (63.7)	468 (65.9)	1 495 (63.1)	
珠海 (Zhuhai)	1 118 (36.3)	242 (34.1)	876 (36.9)	

[注] a: 变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示; b: 变量用中位数 ($P_{25} \sim P_{75}$) 表示。缩写词: ASCVD, 动脉粥样硬化性心血管疾病; BMI, 体质指数; SBP, 收缩压; TCHO, 总胆固醇; HDL-c, 高密度脂蛋白; MPV, 平均血小板体积。

[Note] a: Expressed as $\bar{x} \pm s$; b: Expressed as median ($P_{25} \sim P_{75}$). Abbreviations: ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; BMI, body mass index; SBP, systolic pressure; TCHO, total cholesterol; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; MPV, mean platelet volume.

2.2 尿砷和 ASCVD 十年风险的相关性分析

应用 logistic 回归模型对尿砷和 ASCVD 十年风险相关性分析的结果如表 2 所示。在校正相关混杂因素后 (模型 3), 尿砷每增加一个自然对数单位, 研究对象进入 ASCVD 高风险组的概率增加 16.3% (95% *CI*: 0.8%~34.2%); 按尿砷水平的四分位数将研究对象分为四组, 与第一组 (尿砷水平最低组) 的对象相比, 第三和第四组对象处于 ASCVD 高风险组的概率分别增加 34.4% (95% *CI*: 2.0%~77.1%) 和 41.1% (95% *CI*: 5.7%~88.4%), 尿砷和 ASCVD 十年风险间呈明显的正向剂量-反应关系 (趋势性 $P < 0.05$)。此外, 分别剔除男性和吸烟者后进行的敏感性分析结果显示上述关系在女性和不吸烟者中仍然存在。

2.3 尿砷和 MPV 以及 MPV 和 ASCVD 十年风险的限制性立方样条回归分析

尿砷和 MPV 之间的相关性分析中校正了年龄、性别、BMI、吸烟状况、吸烟量、锻炼、受教育程度、被动吸烟、饮酒状况和地区; 考虑到 ASCVD 十年风

险的评估中纳入了年龄和吸烟状态, 因而 MPV 和 ASCVD 十年风险的相关性分析中未对这两个因素进行校正, 其限制性立方样条回归分析的结果见图 1 和图 2。尿砷和 MPV 以及 MPV 和 ASCVD 十年风险的相关性均不偏离线性, 呈正向的剂量-反应关系 (非线性检验 $P > 0.05$)。

2.4 MPV 在尿砷和 ASCVD 十年风险间的作用分析

尿砷和 MPV 水平与 ASCVD 十年风险的交互作用分析结果见表 3, 调整相关混杂因素后, 并未发现尿砷和 MPV 间相乘或相加作用 ($OR = 1.311$, 95% *CI*: 0.720~2.390)。

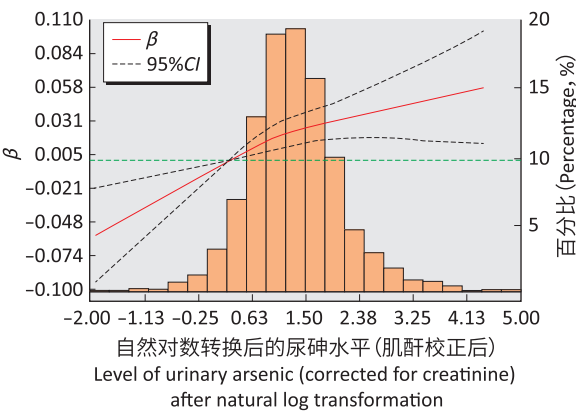
中介作用分析的结果详见表 4。在校正了 MPV 和其他因素后, 尿砷对 ASCVD 十年风险的直接效应 OR : 为 1.129 (95% *CI*: 0.977~1.305)。应用 KHB 程序分析得到 MPV 对 ASCVD 十年风险的间接效应, 即 MPV 每增加 1 个自然对数单位, ASCVD 十年风险间接增加 3.2%。结果表明 MPV 在尿砷与 ASCVD 十年风险增加的关联中起明显中介作用, 其中介比例为 20.90%。

表 2 研究对象尿砷水平与 ASCVD 十年风险的 logistic 回归分析 [OR (95% *CI*), $n = 3\,081$]
Table 2 Logistic regression analysis on 10-year ASCVD risk associated with urinary arsenic in participants

模型 Model	尿砷为连续型变量 Continuous urinary arsenic	尿砷为分类变量 Quartiles of urinary arsenic				趋势性 <i>P</i> <i>P</i> for trend
		Q1 (<i>n</i> =771)	Q2 (<i>n</i> =769)	Q3 (<i>n</i> =771)	Q4 (<i>n</i> =770)	
未调整模型 (Crude model)	0.933 (0.828~1.051)	1.000	1.072 (0.848~1.356)	1.024 (0.808~1.297)	0.892 (0.701~1.134)	0.303
模型 1 (Model 1)	1.148 (1.005~1.310)	1.000	1.233 (0.951~1.598)	1.339 (1.030~1.740)	1.398 (1.069~1.830)	0.012
模型 2 (Model 2)	1.183 (1.034~1.354)	1.000	1.232 (0.946~1.604)	1.390 (1.065~1.814)	1.493 (1.136~1.963)	0.003
模型 3 (Model 3)	1.163 (1.008~1.342)	1.000	1.181 (0.900~1.551)	1.344 (1.020~1.771)	1.411 (1.057~1.884)	0.012

[注] 模型 1: 校正了性别。模型 2: 校正了性别和 BMI。模型 3: 校正了性别、BMI、吸烟量、锻炼、受教育程度、被动吸烟和地区。

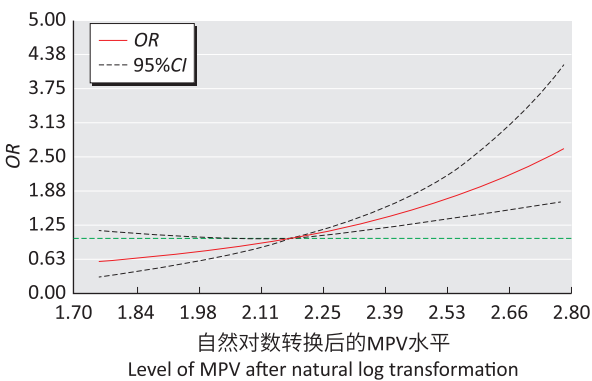
[Note] Model 1: Adjusting for gender. Model 2: Adjusting for gender and BMI. Model 3: Adjusting for gender, BMI, cigarette consumption, physical activity, schooling years, passive smoking, and region.



[注] 自然对数转换后的尿砷在研究人群分布水平, 选取 P_{10} (尿砷 = 1.26 $\mu\text{g}/\text{mmol}$, 经肌酐校正) 为参照点, 同时选取三个节点 P_{10} 、 P_{50} 、 P_{90} ; 模型校正了年龄、性别、BMI、吸烟状况、吸烟量、锻炼、受教育程度、被动吸烟、饮酒状况和地区。

[Note] According to the distribution of urinary arsenic after natural log transformation in the study population, P_{10} (urinary arsenic = 1.26 $\mu\text{g}/\text{mmol}$, corrected for creatinine) is selected as the reference point, and three knots (P_{10} , P_{50} , and P_{90}) are selected. The model is adjusted for age, gender, BMI, smoking status, cigarette consumption, physical activity, schooling years, passive smoking, drinking status, and region.

图1 研究人群尿砷水平和MPV相关性的限制性立方样条图
Figure 1 The association between urinary arsenic and MPV in study population by restricted cubic spline model



[注] 自然对数转换后的MPV在研究人群分布水平, 选取 P_{50} (MPV = 8.80 fL) 为参照点, 同时选取三个节点 P_{10} 、 P_{50} 、 P_{90} ; 模型校正了性别、BMI、吸烟量、锻炼、受教育程度、被动吸烟、饮酒状况和地区。

[Note] According to the distribution of MPV after natural log transformation in the study population, P_{50} (MPV = 8.80 fL) is selected as the reference point, and three knots (P_{10} , P_{50} , and P_{90}) are selected. The model is adjusted for gender, BMI, cigarette consumption, physical activity, schooling years, passive smoking, drinking status, and region.

图2 研究人群MPV水平和ASCVD十年风险相关性的限制性立方样条图
Figure 2 The association between MPV and 10-year ASCVD risk in the study population by restricted cubic spline model

表3 尿砷和MPV对ASCVD十年风险的交互作用分析
Table 3 Interaction of urinary arsenic and MPV on 10-year ASCVD risk

尿砷水平 (Urinary arsenic, $\mu\text{g}/\text{L}$)	MPV水平 (MPV, fL)	ASCVD十年风险 (10-year ASCVD risk)	
		高风险/低风险 (High risk/low risk, n)	统计量 (Statistic)
<2.686	≤ 11	255/872	OR=1.000
≥ 2.686	≤ 11	242/871	1.228 (0.968~1.557) *
<2.686	>11	111/303	1.794 (1.296~2.485) *
≥ 2.686	>11	102/325	2.150 (1.542~2.997) *
交互作用分析 (Interaction analysis)		相加作用 (Additive interaction) ¹	
		RERI=0.128 (-0.645~0.901) #	$P>0.05$
		API=0.060 (-0.290~0.409) #	$P>0.05$
		S=1.125 (0.549~2.308) #	$P>0.05$
		相乘作用 (Multiplicative interaction) ²	
		1.311 (0.720~2.390) #	$P>0.05$

[注] 模型校正的混杂因素包括性别、BMI、受教育程度、吸烟量、锻炼、被动吸烟、饮酒状况和地区。1：相加交互作用采用 Andersson 等编制的 Excel 软件分析。2：将尿砷和MPV的乘积项纳入模型进行相乘作用分析。*：OR (95%CI)；#：括号中数值为95%CI。

[Note] Adjusting for gender, BMI, schooling years, cigarette consumption, physical activity, passive smoking, drinking status, and region. 1: The additive interaction is analyzed by the Excel software prepared by Andersson et al. 2: The production of urinary arsenic and MPV is included in the model for multiplicative interaction. *: OR (95%CI); #: The value in brackets is 95%CI.

表4 MPV在尿砷和ASCVD十年风险间的中介作用分析
Table 4 The mediating role of MPV in the association between urinary arsenic and 10-year risk of ASCVD

变量 Variable	总效应 (Total effect) OR (95%CI) ¹	直接效应 (Direct effect) OR (95%CI) ²	间接效应 (Indirect effect) β (95%CI) ³	中介比例 (%) Proportion of total effect mediated
----------------	---	---	--	---

[注] 模型校正的协变量包括性别、BMI、受教育程度、吸烟量、锻炼、被动吸烟、饮酒状况和地区。1：在不纳入MPV作为协变量的情况下, 尿砷对ASCVD十年风险的总效应。2：通过调整协变量和MPV, 尿砷对ASCVD十年风险的直接效应。3：间接效应的 β (95%CI) 从Stata软件中的KHB命令得到, 对中介作用进行检验, 该模型同时纳入尿砷和MPV。4：中介比例是应用Stata软件中的KHB命令得到的, 通过由间接效应参数值除以总效应参数得到。

[Note] Adjusting for gender, BMI, schooling years, cigarette consumption, physical activity, passive smoking, drinking status, and region. 1: Total effect of urinary arsenic on 10-year ASCVD risk is estimated without adjusting for MPV. 2: Direct effect of urinary arsenic on 10-year ASCVD risk is estimated with adjusting for selected covariates and MPV. 3: Estimated regression coefficient β (95%CI) of MPV is obtained from the model which simultaneously includes urinary arsenic and MPV by performing Stata software KHB command. 4: Proportion of total effect mediated is obtained from the ratio of indirect to total effect by performing Stata software KHB command.

3 讨论

各个地区的环境背景值、工业化和污染程度等不同,因此尿砷的水平在不同人群中存在一定的差异。与国外研究相比,本研究人群尿砷的水平(几何均数:32.7 $\mu\text{g/L}$) 低于韩国^[19] (43.5 $\mu\text{g/L}$),但高于美国(8.3 $\mu\text{g/L}$) 和法国(13.4 $\mu\text{g/L}$)^[20-21]。与国内研究相比,本人群的尿砷水平远高于中国八省份人群的尿砷水平(13.72 $\mu\text{g/L}$)^[22],但是低于柳州人群(46.0 $\mu\text{g/L}$)的尿砷水平^[23]。

从表1中可以发现,本研究中男性的尿砷水平低于女性,而MPV水平和ASCVD十年风险反而高于女性,这是因为男女之间的尿砷水平、MPV以及ASCVD十年风险在进行比较时并未校正其他因素,与女性相比,男性的血脂、血糖以及吸烟饮酒等传统危险因素水平均高于女性。在校正相关因素后,我们发现尿砷和ASCVD十年风险呈正相关关系。多项研究报道也揭示了砷暴露和心血管疾病间的关联性^[24-25]。James等^[26]开展的一项前瞻性调查研究发现,饮用水中砷每增加15 $\mu\text{g/L}$,发生冠心病的风险增加38%。一项纳入了3754个印第安人的前瞻性队列研究^[16]表明,尿砷水平的增加与冠心病($OR=1.30$, 95% $CI:1.04\sim1.62$)以及脑卒中[1.47 (0.97~2.21)]的发生风险呈正相关。另外,美国一项基于高血压患者的人群研究^[10]表明,在男性人群中,尿砷水平和ASCVD十年风险增加呈正相关关系[1.24 (1.02~1.53)],这与本研究的结果一致。

本研究还发现,砷暴露可能会导致MPV升高,而MPV升高和ASCVD十年风险呈正相关。流行病学研究和临床试验表明MPV升高和心血管疾病的发生及其严重程度呈明显的正相关^[27-28]。动脉粥样硬化是心血管疾病发生发展的重要过程,MPV则通过参与动脉硬化形成和斑块稳定性对心血管疾病造成影响^[29]。MPV是血小板活性的指标,一般认为,血小板体积越大,其活性程度越高。体外实验和流行病学研究发现,砷暴露会增强血小板的活化和聚集性^[30-33]。有研究认为这可能与砷暴露可诱导机体产生异常的氧化应激和炎性反应有关^[34-35]。砷暴露导致活性氧和促炎因子的产生,从而刺激血小板生成素的分泌增多,使得大体积的血小板增加,引起MPV升高。活化的血小板又可以释放多种促炎因子(如血栓素、CD154的配体等),从而导致血小板的进一步活化和血管收缩的级联反应^[36]。另外,血小板的过度活化还可能会增强其他血

栓形成因子的聚集,并在斑块部位与中性粒细胞以及单核细胞相互作用促进血栓的形成^[37]。因此,MPV的改变可能是砷暴露引起ASCVD风险增加的一个重要机制,并且很可能在其中起着中介作用。

据我们所知,本研究首次探讨了MPV在尿砷和ASCVD风险间的潜在作用,这为之后研究砷暴露和ASCVD风险间的机制提供线索。但本研究仍存在以下不足:第一,本研究的结局变量是ASCVD十年风险,而不是一种明确的疾病。但是,ASCVD十年风险可以更好地识别高危人群,从而为临床制定干预措施提供依据,更具预防意义。第二,单次尿样的代表性不如24h尿样准确,但是由于人群流行病学样本量较大,采集24h尿样的难度和成本较高,且容易造成研究对象的依从性降低,所以目前绝大多数的人群研究均采用清晨空腹尿样。最后,本研究为横断面研究,不能对所得结果做因果推断,需要前瞻性研究的进一步验证。

综上所述,本研究发现社区人群ASCVD十年风险的增加与尿砷水平呈正相关,并提示MPV在砷暴露导致ASCVD十年风险增加的过程可能起中介作用。

参考文献

- [1] 魏万林, 张磊. 动脉粥样硬化性心血管疾病与精神心理障碍[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7 (5): 579-582.
- [2] GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. Lancet, 2017, 390 (10100): 1260-1344.
- [3] YANG X, LI J, HU D, et al. Predicting the 10-year risks of atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese population: the China-PAR project (prediction for ASCVD risk in China) [J]. Circulation, 2016, 134 (19): 1430-1440.
- [4] NIGRA AE, RUIZ-HERNANDEZ A, REDON J, et al. Environmental metals and cardiovascular disease in adults: a systematic review beyond lead and cadmium [J]. Curr Environ Health Rep, 2016, 3 (4): 416-433.
- [5] FARZAN SF, KARAGAS MR, JIANG J, et al. Gene-arsenic interaction in longitudinal changes of blood pressure: findings from the health effects of arsenic longitudinal study (HEALS) in Bangladesh [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015,

- 288 (1) : 95-105.
- [6] MENDEZ MA, GONZÁLEZ-HORTA C, SÁNCHEZ-RAMÍREZ B, et al. Chronic exposure to arsenic and markers of cardiometabolic risk : a cross-sectional study in Chihuahua, Mexico [J] . Environ Health Perspect, 2016, 124 (1) : 104-111.
- [7] GRAU-PEREZ M, KUO CC, GRIBBLE MO, et al. Association of low-moderate arsenic exposure and arsenic metabolism with incident diabetes and insulin resistance in the strong heart family study [J] . Environ Health Perspect, 2017, 125 (12) : 127004.
- [8] CHEN Y, GRAZIANO JH, PARVEZ F, et al. Arsenic exposure from drinking water and mortality from cardiovascular disease in Bangladesh : prospective cohort study [J] . BMJ, 2011, 342 : d2431.
- [9] MOON KA, OBEROI S, BARCHOWSKY A, et al. A dose-response meta-analysis of chronic arsenic exposure and incident cardiovascular disease [J] . Int J Epidemiol, 2017, 46 (6) : 1924-1939.
- [10] NONG Q, ZHANG Y, GUALLAR E, et al. Arsenic exposure and predicted 10-year atherosclerotic cardiovascular risk using the pooled cohort equations in U.S. hypertensive adults [J] . Int J Environ Res Public Health, 2016, 13 (11) : 1093.
- [11] CHU SG, BECKER RC, BERGER PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk : a systematic review and meta-analysis [J] . J Thromb Haemost, 2010, 8 (1) : 148-156.
- [12] ŚCISKALSKA M, ZALEWSKA M, GRZELAK A, et al. The influence of the occupational exposure to heavy metals and tobacco smoke on the selected oxidative stress markers in smelters [J] . Biol Trace Elem Res, 2014, 159 (1/2/3) : 59-68.
- [13] SONG Y, HOU J, HUANG X, et al. The Wuhan-Zhuhai (WHZH) cohort study of environmental air particulate matter and the pathogenesis of cardiopulmonary diseases : study design, methods and baseline characteristics of the cohort [J] . BMC Public Health, 2014, 14 : 994.
- [14] FENG W, HE X, CHEN M, et al. Urinary metals and heart rate variability : a cross-sectional study of urban adults in Wuhan, China [J] . Environ Health Perspect, 2015, 123 (3) : 217-222.
- [15] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南 (2016年修订版) [J] . 中国循环杂志, 2016, 31 (10) : 937-950.
- [16] MOON KA, GUALLAR E, UMANS JG, et al. Association between exposure to low to moderate arsenic levels and incident cardiovascular disease. A prospective cohort study [J] . Ann Intern Med, 2013, 159 (10) : 649-659.
- [17] ANDERSSON T, ALFREDSSON L, KÄLLBERG H, et al. Calculating measures of biological interaction [J] . Eur J Epidemiol, 2005, 20 (7) : 575-579.
- [18] BREEN R, KARLSON KB, HOLM A. Total, direct, and indirect effects in logit and probit models [J] . Sociol Methods Res, 2013, 42 (2) : 164-191.
- [19] LEE JW, LEE CK, MOON CS, et al. Korea national survey for environmental pollutants in the human body 2008 : heavy metals in the blood or urine of the Korean population [J] . Int J Hyg Environ Health, 2012, 215 (4) : 449-457.
- [20] CALDWELL KL, JONES RL, VERDON CP, et al. Levels of urinary total and speciated arsenic in the US population : National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004 [J] . J Expo Sci Environ Epidemiol, 2009, 19 (1) : 59-68.
- [21] SAOUDI A, ZEGHNOUN A, BIDONDO ML, et al. Urinary arsenic levels in the French adult population : the French National Nutrition and Health Study, 2006-2007 [J] . Sci Total Environ, 2012, 433 : 206-215.
- [22] 丁春光, 潘亚娟, 张爱华, 等. 中国八省份一般人群血和尿液中砷水平及影响因素调查 [J] . 中华预防医学杂志, 2014, 48 (2) : 91-96.
- [23] 韦光毅, 柳元, 陈启玲. 柳州市正常人群尿砷的正常参考值 [J] . 职业与健康, 2010, 26 (19) : 2208-2209.
- [24] NAVAS-ACIEN A, SHARRETT AR, SILBERGELD EK, et al. Arsenic exposure and cardiovascular disease : a systematic review of the epidemiologic evidence [J] . Am J Epidemiol, 2005, 162 (11) : 1037-1049.
- [25] BHATNAGAR A. Environmental cardiology : studying mechanistic links between pollution and heart disease [J] . Circ Res, 2006, 99 (7) : 692-705.
- [26] JAMES KA, BYERS T, HOKANSON JE, et al. Association between lifetime exposure to inorganic arsenic in drinking water and coronary heart disease in Colorado residents [J] . Environ Health Perspect, 2015, 123 (2) : 128-134.
- [27] MCCABE DJ, HARRISON P, SIDHU PS, et al. Circulating reticulated platelets in the early and late phases after

- ischaemic stroke and transient ischaemic attack [J]. Br J Haematol, 2004, 126 (6) : 861-869.
- [28] SLAVKA G, PERKMANN T, HASLACHER H, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31 (5) : 1215-1218.
- [29] KOUPENOVA M, KEHREL B E, CORKREY H A, et al. Thrombosis and platelets : an update [J]. Eur Heart J, 2017, 38 (11) : 785-791.
- [30] KUMAR S V, BHATTACHARYA S. *In vitro* toxicity of mercury, cadmium, and arsenic to platelet aggregation : influence of adenylate cyclase and phosphodiesterase activity [J]. In Vitro Mol Toxicol, 2000, 13 (2) : 137-144.
- [31] LEE M Y, BAE O N, CHUNG S M, et al. Enhancement of platelet aggregation and thrombus formation by arsenic in drinking water : a contributing factor to cardiovascular disease [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2002, 179 (2) : 83-88.
- [32] MUKHERJEE B, BINDHANI B, SAHA H, et al. Platelet hyperactivity, neurobehavioral symptoms and depression among Indian women chronically exposed to low level of arsenic [J]. NeuroToxicology, 2014, 45 : 159-167.
- [33] NEWMAN J D, ECHAGARRUGA C T, OGANDO Y M, et al. Hyperglycemia enhances arsenic-induced platelet and megakaryocyte activation [J]. J Transl Med, 2017, 15 (1) : 55.
- [34] WU F, JASMINE F, KIBRIYA M G, et al. Association between arsenic exposure from drinking water and plasma levels of cardiovascular markers [J]. Am J Epidemiol, 2012, 175 (12) : 1252-1261.
- [35] LEMAIRE M, LEMARIÉ C A, MOLINA M F, et al. Exposure to moderate arsenic concentrations increases atherosclerosis in ApoE^{-/-} mouse model [J]. Toxicol Sci, 2011, 122 (1) : 211-221.
- [36] THOMAS M R, STOREY R F. The role of platelets in inflammation [J]. Thromb Haemost, 2015, 114 (3) : 449-458.
- [37] RUPARELIA N, CHAI J T, FISHER E A, et al. Inflammatory processes in cardiovascular disease : a route to targeted therapies [J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14 (3) : 133-144.

(英文编辑：汪源；编辑：王晓宇；校对：汪源)

· 告知栏 ·

欢迎关注《环境与职业医学》杂志微信公众号

《环境与职业医学》杂志微信公众号已正式上线，该平台包括“读者”“作者”和“我们”三个主菜单，主要提供稿件状态查询、当期最新内容及稿件撰写要求等内容，同时也发布国内外最新研究动态及发展前沿等资讯，满足读者网络时代碎片化阅读的需求。本平台旨在为编者、作者、读者之间搭建一个分享、学习、互动的平台，以此推动《环境与职业医学》杂志的健康发展。

请直接扫描右侧二维码或在公众号中搜索“环境与职业医学”（微信号：JEOM），即可关注本刊微信公众号。

