

深圳某医院中老年体检人群血浆金属浓度与动脉粥样硬化的关联

黄素丽^{1a}, 王甜², 温莹^{1b}, 钟丹蓉³, 张艳炜^{1c}, 周国宏^{1a}, 刘宁^{1a}, 彭朝琼^{1a}, 余淑苑^{1a}

1. 深圳市疾病预防控制中心 a. 环境与健康所 b. 传染病防治所 c. 免疫规划所, 广东 深圳 518055
2. 东南大学公共卫生学院, 江苏 南京 210009
3. 汕头大学医学院附属第二医院心血管内科, 广东 汕头 515000

摘要：

[背景] 金属暴露可能与动脉粥样硬化 (AS) 发生有关, 关于多金属暴露与 AS 风险关系的研究结论存在争议。

[目的] 探讨深圳市中老年体检人群中血浆多种金属水平与 AS 风险之间的关联。

[方法] 664 名研究对象均来自 2012—2017 年于中山大学附属第八人民医院接受常规健康体检检查的中老年人群。通过问卷调查、体格检查等收集研究对象的人口学特征、生活方式及生理生化指标; 采集研究对象的血浆, 采用电感耦合等离子体质谱仪检测 13 种金属的质量浓度 (后称浓度); 采用颈动脉彩色超声测量颈总动脉内膜中层厚度, 确定是否有 AS。采用 logistic 回归模型和限制性立方样条图分析血浆金属浓度与 AS 风险的关联以及剂量-反应关系。

[结果] 研究对象的平均年龄为 (64.41±7.23) 岁, 男性占比 52.26% (347/664), AS 检出率为 45.33%。校正混杂因素后, 单金属 logistic 回归模型结果显示: 与第一分位组相比, 血浆铁、硒、镉的第四分位组 AS 风险下降, OR (95% CI) 分别为 0.50 (0.29~0.88)、0.59 (0.36~0.96) 和 0.54 (0.33~0.90); 而血浆铊的第三分位组 AS 风险上升 [OR (95% CI): 1.75 (1.08~2.83)]。进一步采用多金属 logistic 逐步回归后发现, 与第一分位组相比: 血浆铁的第四分位组 AS 风险下降 [OR (95% CI): 0.47 (0.28~0.79)], 而血浆铊的第三分位组 AS 风险上升 [OR (95% CI): 1.81 (1.11~2.99)]; 且随着铊浓度的升高, AS 风险亦逐渐增加 ($P_{趋势}=0.046$)。限制性立方样条图分析结果表明, 血浆铁浓度增加与 AS 风险下降有关, 两者之间呈现非线性剂量-反应关系 (非线性关联 $P=0.043$, 剂量-反应关系 $P=0.022$)。

[结论] 血浆铁浓度的增加可能与 AS 风险下降有关, 而血浆铊浓度增加可能与 AS 风险增加有关。

关键词: 动脉粥样硬化; 血浆金属; 铁; 铊; 中老年

Associations of multiple plasma metals with atherosclerosis risk in mid-aged and elderly population from routine physical examination in a hospital of Shenzhen HUANG Suli^{1a}, WANG Tian², WEN Ying^{1b}, ZHONG Danrong³, ZHANG Yanwei^{1c}, ZHOU Guohong^{1a}, LIU Ning^{1a}, PENG Chaoqiong^{1a}, YU Shuyuan^{1a} (1.a.Department of Environment and Health b.Department of Communicable Disease Control c.Department of Immunization Planning, Shenzhen Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen, Guangdong 518055, China; 2.School of Public Health, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China; 3.Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong 515000, China)

Abstract:

[Background] Metal exposure is associated with the risk of atherosclerosis (AS), but current conclusions about the associations between exposure to multiple metals and AS remain controversial.

[Objective] This study aims to investigate the associations of multiple metal exposure levels with the risk of AS among a mid-aged and elderly population from routine physical examination in Shenzhen, China.

[Methods] A total of 664 mid-aged and elderly participants were recruited from population who

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.21219

组稿专家

施小明 (中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所), E-mail: shixm@chinacdc.cn

基金项目

国家自然科学基金面上项目 (81973004); 广东省自然科学基金 (2019A1515011959); 深圳市医学重点学科 (SZXK067)

作者简介

黄素丽 (1987—), 女, 博士, 副主任医师; E-mail: huangsul1420@163.com

通信作者

余淑苑, E-mail: shuyuanyu2008@163.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-05-14

录用日期 2021-08-10

文章编号 2095-9982(2021)10-1090-09

中图分类号 R12

文献标志码 A

补充材料

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21219

► 引用

黄素丽, 王甜, 温莹, 等. 深圳某医院中老年体检人群血浆金属浓度与动脉粥样硬化的关联 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (10): 1090-1098.

► 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21219

Funding

This study was funded.

Correspondence to

YU Shuyuan, E-mail: shuyuanyu2008@163.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2021-05-14

Accepted 2021-08-10

Supplemental material

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21219

► To cite

HUANG Suli, WANG Tian, WEN Ying, et al. Associations of multiple plasma metals with atherosclerosis risk in mid-aged and elderly population from routine physical examination in a hospital of Shenzhen [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(10): 1090-1098.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21219

ordered routine physical examination in the Eighth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University of Shenzhen, China from 2012 to 2017. Information including demographic characteristics, lifestyles, physiological and biochemical indexes of the participants were collected through questionnaires and physical examinations. The concentrations of 13 metals in plasma were measured by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). Carotid intima-media thickness was measured by color Doppler ultrasound to evaluate AS. Logistic regression models and restricted cubic spline models were conducted to evaluate the associations and the dose-response relationships between multiple plasma metal levels and AS.

[Results] The average age of the participants was (64.41±7.23) years, 52.26% (347/664) were males, and the prevalence of AS was 45.33%. After adjusting for confounding factors, the single-metal logistic regression models showed that referenced with the first quartile of each metal, the ORs (95% CIs) for the fourth quartiles of plasma iron, selenium, and cadmium were 0.50 (0.29-0.88), 0.59 (0.36-0.96), and 0.54 (0.33-0.90), respectively, and the OR (95% CI) for the third quartile of thallium was 1.75 (1.08-2.83). Further multi-metal stepwise logistic regression models indicated that referenced with the first quartile of each metal, the OR (95% CI) for the fourth quartile of iron was 0.47 (0.28-0.79), and it was 1.81 (1.11-2.99) for the third quartile of thallium; with increase in concentration of plasma thallium, AS risk was gradually increased ($P_{\text{trend}}=0.046$). Moreover, the restricted cubic spline model revealed that AS risk declined with increased level of plasma iron, and a non-linear and inverse dose-response relationship was observed between them (P for non-linearity=0.043, P for overall association=0.022).

[Conclusion] Elevated plasma iron may be associated with a lower risk of AS, and higher plasma thallium may be associated with a higher risk of AS.

Keywords: atherosclerosis; plasma metal; iron; thallium; mid-aged and elderly population

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 指脂质等在动脉内膜中沉积, 伴随平滑肌细胞和纤维增生, 逐渐形成斑块后与沉积脂质结合, 从而形成粥样含脂坏死病灶。中国国家脑卒中预防项目调查显示, 在大于 40 岁的人群中, 颈动脉粥样硬化总体患病率为 36.2%^[1]。AS 是冠心病、脑卒中和外周血管病等重大疾病的危险因素之一。影响 AS 形成的因素众多, 除了生活方式、饮食模式和遗传因素外^[2], 金属暴露的作用也受到广泛关注。重金属具有蓄积性和不可生物降解性, 可通过氧化应激产生大量的活性氧自由基等对机体产生癌症^[3]、心血管疾病^[4]等危害。横断面研究表明, 墨西哥儿童尿总砷水平以及美洲印第安人尿砷浓度均与颈动脉内中膜厚度 (carotid intima-media thickness, cIMT) 呈正相关^[5-6], 然而美国的一项多民族研究表明无论是砷摄入量还是尿砷浓度均与 cIMT 无相关性^[7]。而铅和镉暴露与 AS 进程或心血管疾病的关系, 已在动物实验和流行病学研究中有大量报道^[8-9]。微量元素在人体内的含量虽十分微小, 但生物学功能非常强大。例如, 硒和锌都是人体内抗氧化酶如谷胱甘肽过氧化物酶的重要活性成分, 通过消耗细胞内过氧化物, 在阻止细胞膜发生脂质过氧化, 预防 AS 中扮演着重要的角色。一项在芬兰开展的前瞻性队列研究发现, 高浓度的血清硒与 AS 发生风险下降有关^[10], 而一项在南非开展的前瞻性研究却发现基线血清硒浓度与 cIMT 呈正相关^[11]。一项关于锌与脂质代谢物的 meta 分析表明, 补锌能明显降低血浆总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇等脂质代谢

物的水平^[12]。然而另一项在印度南部农村共 3 000 名居民中开展的横断面研究表明, 尿锌水平与 cIMT 呈正相关关系^[13]。

上述研究显示金属暴露与 AS 关系的人群研究的结论存在争议, 且有关多金属暴露与 AS 关联的流行病学证据十分有限。因此, 本研究拟基于中老年体检人群, 探讨血浆 13 种金属的内暴露水平与 AS 之间的关联, 从而为 AS 的预防控制及相关环境标准的制定提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究最初共纳入 1 277 名体检人员, 均来自 2012—2017 年于中山大学附属第八人民医院接受常规健康体检检查的中老年人群。研究对象都为汉族, 研究排除既往有脑血管疾病、肿瘤、周围血管栓塞性疾病或神经系统疾病者, 共 800 名体检对象做了颈动脉彩色多普勒超声检测, 故最终纳入无以上疾病且具有颈动脉彩色多普勒超声结果的对象共 664 名。采用统一标准的问卷对研究对象进行面对面的访谈, 调查内容包括年龄、性别、身高、体重、生活方式和疾病史等。收集体检人群空腹静脉血 5 mL, 分离血浆和血细胞后置于 -80°C 冰箱中保存, 用于 13 种金属浓度的检测。同时收集医院检验科血生化指标如血脂、尿酸和血糖等数据。所有研究对象均获得知情同意, 该研究得到深圳市疾病预防控制中心伦理委员会的批准 (深疾伦字 [2019] 第 006A 号)。

1.2 AS的定义

根据《中国脑卒中血管超声检查指导规范》^[14]，由具有颈动脉彩色多普勒超声培训合格证的医师应用 LOGIQ E9 彩色超声诊断仪（美国 GE）测量 cIMT。当 cIMT ≥ 1.5 mm 且凸出于血管腔内，或局限性内膜增厚高于周边 cIMT 50% 以上，可定义为 AS 斑块形成。

1.3 主要指标的定义及标准

高血压：根据《中国高血压防治指南》，收缩压 ≥ 140 mmHg 或舒张压 ≥ 90 mmHg，或自我报告高血压且正在服药。糖尿病：空腹血糖浓度 ≥ 7.0 mmol·L⁻¹，或自我报告糖尿病且正在服药。高脂血症：总胆固醇浓度 ≥ 6.2 mmol·L⁻¹，甘油三酯浓度 ≥ 2.3 mmol·L⁻¹，低密度脂蛋白胆固醇浓度 ≥ 4.1 mmol·L⁻¹，根据自我陈述有使用抗高脂药物史或根据医生的诊断，满足以上标准之一。吸烟或饮酒：近半年每天至少吸烟 1 支，或每周至少饮酒 1 次。

1.4 血浆金属检测

本研究采用电感耦合等离子体质谱仪（Agilent 7700 系列，美国 Agilent）测定血浆 13 种金属（镁、锰、铝、钙、铁、钴、铜、锌、砷、硒、钼、镉及铊）的质量浓度（后称“浓度”），方法参考本课题组之前已发表的研究^[15]。在 300 μ L 血浆中加入 300 μ L 55%（体积浓度）的硝酸，沸水浴加热 2 h 直至溶液呈淡黄色，冷却后超纯水定容至 6 mL 待上机检测。血样按随机顺序测量，实验操作过程中对样品信息设盲。血浆质控溶液与样品溶液同步处理并测定，实验过程中每隔 30 个样品重复测定质控溶液。本方法测定的金属线性范围等见补充材料表 S1。所有金属低于检出限（limit of detection, LOD）的比例均不超过 10%，金属浓度批间和批内变异系数均 $< 10\%$ ，样本检测结果低于 LOD 的用 LOD/ $\sqrt{2}$ 替代后纳入分析。

1.5 统计学分析

对研究对象的一般信息进行描述性分析，连续变量采用均值 \pm 标准差或中位数 (P_{25} , P_{75}) 表示，而分类变量采用频数（百分比）表示。组间检验依据数据类型选择 Student's *t* 检验、秩和检验或卡方检验，采用 Spearman 秩相关检验各金属含量的相关性。

血浆金属浓度经自然对数转换，服从或近似服从正态分布后纳入后续分析。以是否患有 AS 为应变量，以不同血浆金属水平为自变量，采用 logistic 回归模型分析血浆金属水平与 AS 的关联。由于年龄、性别、吸烟、饮酒、体重指数 (body mass index, BMI)、高血压、

糖尿病、高脂血症皆为 AS 传统风险因素，因此本研究将这些传统危险因素作为混杂因素纳入模型 1 进行校正。同时，将各四分位分组的中位数以连续变量纳入 logistic 回归模型，评估血浆金属水平与 AS 风险的趋势。对在单金属模型中与 AS 风险关联有统计学意义的金属，进一步采用逐步回归的方式进行多金属模型分析，校正因素与单金属模型一致。

同时，采用限制性立方样条图对血浆金属浓度与 AS 风险之间的剂量-反应关系进行研究，参考值 ($OR=1$) 设置为自然对数转换后血浆金属浓度的第 10 百分位数，节点位置设置为自然对数转换后血浆金属浓度的第 10、50 及 90 百分位数。进一步开展分层分析，探索不同性别、年龄、BMI、慢性疾病（高血压、糖尿病、高脂血症）患病情况人群的血浆金属浓度和 AS 之间的关联。将多金属 logistic 回归模型中通过 Stepwise 筛选出来的金属、分层变量、金属与分层变量的相乘项和其他校正因素一起纳入 logistic 回归模型，乘积项的 P 值为交互作用 P 值。采用 SPSS 22.0 或 R 4.0.2 软件进行统计分析，检验水准 $\alpha=0.05$ （双侧）。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况

研究对象的平均年龄为 (64.41 \pm 7.23) 岁，男性占比 52.26% (347/664)，AS 检出率为 45.33% (301/664)；非 AS 人群平均年龄低于 AS 组 ($P < 0.001$)；AS 组糖尿病及高血压的患病率均高于非 AS 组 ($P < 0.01$)，而吸烟、饮酒等其他指标在两组中分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在所有金属中，AS 组血浆钼浓度高于非 AS 组（分别为 1.19、1.11 μ g·L⁻¹， $P=0.003$ ），其他金属浓度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。AS 组空腹血糖水平高于非 AS 组 ($P=0.001$)，研究对象的空腹血糖、血脂四项及尿酸水平见补充材料表 S2。

2.2 血浆金属浓度与 AS 之间的关联

2.2.1 总体 部分金属浓度之间存在相关关系，Spearman 相关系数从 -0.019 至 0.530（补充材料图 S1）。进一步校正了其他混杂因素后，发现与第一分位组相比：血浆铁、硒、镉的第四分位组 AS 风险分别下降 50%、41% 及 46%， OR (95% CI) 分别为 0.50 (0.29~0.88)，0.59 (0.36~0.96) 和 0.54 (0.33~0.90)，而血浆铊的第三分位组 AS 风险增加 75% [OR (95% CI): 1.75 (1.08~2.83)]。为降低金属与金属之间共线性的影响，进一步采用 logistic 逐步回归模型，纳入多金属（铁、硒、镉、铊）

及其他传统危险因素, 结果显示, 与第一分位组相比: 加 81% [OR (95% CI) : 1.81 (1.11~2.99)]; 且随着铊
 血浆铁的第四分位组 AS 风险下降 53% [OR (95% CI) : 0.47 (0.28~0.79)], 而血浆铊的第三分位组 AS 风险增 表 2。

表 1 研究对象的基本情况及其血浆金属浓度
 Table 1 General characteristics and plasma metal concentrations of study population

| 变量 Variable | 总人群 (n=664) Total (n=664) | 非 AS 组 (n=363) Non-atherosclerosis group (n=363) | AS 组 (n=301) Atherosclerosis group (n=301) | $\chi^2/Z/t$ | P |
|---|-------------------------------|---|---|--------------|--------|
| 年龄 / 岁 (Age/years) | 64.41±7.23 | 62.29±6.13 | 66.97±7.63 | -7.94 | <0.001 |
| 男性 (Male) | 347 (52.26) | 187 (51.52) | 160 (53.16) | 0.18 | 0.673 |
| 女性 (Female) | 317 (47.74) | 176 (48.48) | 141 (46.84) | | |
| BMI/ (kg·m ⁻²) | 23.71±2.81 | 23.84±2.81 | 23.55±2.82 | -1.67 | 0.094 |
| 高血压 (Hypertension) | 239 (35.99) | 108 (29.80) | 131 (43.50) | 13.54 | <0.001 |
| 糖尿病 (Diabetes) | 81 (12.20) | 23 (6.34) | 58 (19.27) | 25.70 | <0.001 |
| 高脂血症 (Hyperlipidemia) | 151 (22.74) | 73 (20.11) | 78 (25.91) | 3.15 | 0.076 |
| 吸烟 (Smoking) | 73 (10.99) | 39 (6.13) | 34 (11.30) | 0.04 | 0.840 |
| 饮酒 (Drinking) | 64 (9.64) | 37 (10.19) | 27 (8.97) | 0.31 | 0.579 |
| 血浆金属浓度 / (μg·L ⁻¹) Plasma metal level/ (μg·L ⁻¹) | | | | | |
| 镁 (Magnesium) | 21238.27 (19839.25, 22545.52) | 21300.04 (19878.63, 22785.46) | 21136.82 (19765.45, 22352.17) | -1.28 | 0.199 |
| 锰 (Manganese) | 0.71 (0.44, 1.16) | 0.73 (0.43, 1.23) | 0.69 (0.44, 1.04) | 1.30 | 0.194 |
| 铝 (Aluminum) | 20.19 (15.60, 27.37) | 20.40 (15.61, 29.09) | 19.74 (15.58, 25.78) | -1.24 | 0.214 |
| 钙 (Calcium) | 77024.31 (71464.27, 81068.91) | 76782.83 (71676.17, 81097.65) | 77288.31 (71194.39, 81061.06) | -0.14 | 0.892 |
| 铁 (Iron) | 1615.45 (1277.92, 2089.64) | 1622.62 (1288.91, 2192.22) | 1577.25 (1252.48, 1964.98) | -1.68 | 0.094 |
| 钴 (Cobalt) | 0.24 (0.20, 0.28) | 0.24 (0.20, 0.28) | 0.23 (0.21, 0.28) | -0.46 | 0.649 |
| 铜 (Copper) | 954.38 (836.81, 1054.34) | 952.31 (838.05, 1052.56) | 957.81 (833.51, 1056.31) | -0.33 | 0.738 |
| 锌 (Zinc) | 1124.21 (976.34, 1284.87) | 1139.15 (981.70, 1288.07) | 1106.86 (961.33, 1284.34) | -1.14 | 0.254 |
| 砷 (Arsenic) | 1.17 (0.65, 2.11) | 1.10 (0.65, 1.92) | 1.26 (0.64, 2.20) | -1.28 | 0.202 |
| 硒 (Selenium) | 101.75 (91.09, 114.46) | 102.11 (91.62, 115.54) | 101.09 (90.46, 113.62) | -0.91 | 0.362 |
| 钼 (Molybdenum) | 1.14 (0.93, 1.43) | 1.11 (0.90, 1.37) | 1.19 (0.97, 1.51) | -2.99 | 0.003 |
| 镉 (Cadmium) | 0.04 (0.02, 0.06) | 0.04 (0.03, 0.06) | 0.04 (0.02, 0.06) | -0.08 | 0.937 |
| 铊 (Thallium) | 0.11 (0.09, 0.15) | 0.11 (0.09, 0.15) | 0.12 (0.09, 0.15) | -0.34 | 0.734 |

[注] 连续变量采用“均数±标准差”或“中位数 (P₂₅, P₇₅)”表示, 分类变量采用“频数 (%)”表示。各金属浓度存在缺失值情况: 镁 1 例 (0.15%), 铝 36 例 (5.42%), 钙 3 例 (0.45%), 铁 16 例 (2.41%), 钴 5 例 (0.75%), 锌 2 例 (3.01%), 砷 35 例 (5.27%), 硒 4 例 (0.60%), 钼 11 例 (1.66%), 镉 7 例 (1.05%), 铊 4 例 (0.60%)。

[Note] Continuous variables are presented as mean ± standard or median (P₂₅, P₇₅), and categorical variables are presented as count (percentage). Details of the missing values for plasma metals: magnesium, 1 case (0.15%); aluminum, 36 cases (5.42%); calcium, 3 cases (0.45%); iron, 16 cases (2.41%); cobalt, 5 cases (0.75%); zinc, 2 cases (3.01%); arsenic, 35 cases (5.27%); selenium, 4 cases (0.60%); molybdenum, 11 cases (1.66%); cadmium, 7 cases (1.05%); thallium, 4 cases (0.60%).

表 2 基于单金属和多金属模型的血浆金属浓度与 AS 风险的关联性分析
 Table 2 Associations of plasma metal levels with atherosclerosis in single-metal models and multiple-metal models

| 血浆金属 (Plasma metal) | 血浆金属浓度 (Plasma metal concentration) | | | | P _{趋势} ^b P _{trend} |
|--|-------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|--|
| | 第一分位组 (Q1) | 第二分位组 (Q2) | 第三分位组 (Q3) | 第四分位组 (Q4) | |
| 单金属模型 (Single-metal model) | | | | | |
| 镁 (Magnesium) | | | | | |
| 浓度 / (μg·L ⁻¹) ^a [Concentration/ (μg·L ⁻¹)] | ≤ 19890.55 | 19890.56~21300.04 | 21300.05~22775.63 | >22775.63 | |
| n (non-AS/AS) | 90/81 | 92/76 | 91/88 | 90/55 | |
| 粗模型 (Crude model) | 1.00 | 0.92 (0.60~1.41) | 1.07 (0.71~1.63) | 0.68 (0.43~1.07) | 0.198 |
| 模型 1 (Model 1) | 1.00 | 0.96 (0.60~1.54) | 1.35 (0.85~2.15) | 0.78 (0.48~1.27) | 0.649 |
| 铝 (Aluminum) | | | | | |
| 浓度 / (μg·L ⁻¹) ^a [Concentration/ (μg·L ⁻¹)] | ≤ 15.62 | 15.63~20.40 | 20.41~29.01 | >29.01 | |
| n (non-AS/AS) | 86/72 | 87/77 | 86/82 | 86/52 | |
| 粗模型 (Crude model) | 1.00 | 1.06 (0.68~1.64) | 1.14 (0.74~1.76) | 0.72 (0.45~1.15) | 0.184 |
| 模型 1 (Model 1) | 1.00 | 1.26 (0.77~2.03) | 1.37 (0.85~2.21) | 0.70 (0.42~1.16) | 0.160 |

续表 2

| 血浆金属 (Plasma metal) | 血浆金属浓度 (Plasma metal concentration) | | | | $P_{\text{趋势}}^b$ P_{trend} |
|--|-------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---|
| | 第一分位组 (Q1) | 第二分位组 (Q2) | 第三分位组 (Q3) | 第四分位组 (Q4) | |
| 锰 (Manganese) | | | | | |
| 浓度 / ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) ^a [Concentration/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)] | ≤ 0.43 | 0.44~0.73 | 0.74~1.23 | >1.23 | |
| n (non-AS/AS) | 91/72 | 91/90 | 91/81 | 90/58 | |
| 粗模型 (Crude model) | 1.00 | 1.25 (0.82~1.91) | 1.13 (0.73~1.73) | 0.82 (0.52~1.28) | 0.091 |
| 模型 1 (Model 1) | 1.00 | 1.49 (0.93~2.37) | 1.12 (0.69~1.82) | 0.63 (0.37~1.06) | 0.997 |
| 钙 (Aluminum) | | | | | |
| 浓度 / ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) ^a [Concentration/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)] | ≤ 71769.06 | 71769.07~76782.83 | 76782.84~81076.81 | >81076.81 | |
| n (non-AS/AS) | 90/78 | 91/61 | 90/88 | 90/73 | |
| 粗模型 (Crude model) | 1.00 | 0.77 (0.50~1.21) | 1.13 (0.74~1.72) | 0.94 (0.61~1.44) | 0.921 |
| 模型 1 (Model 1) | 1.00 | 0.89 (0.54~1.45) | 1.28 (0.80~2.05) | 0.82 (0.50~1.35) | 0.790 |
| 铁 (Iron) | | | | | |
| 浓度 / ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) ^a [Concentration/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)] | ≤ 1289.54 | 1289.55~1622.62 | 1622.63~2190.58 | >2190.58 | |
| n (non-AS/AS) | 88/84 | 89/70 | 88/92 | 88/49 | |
| 粗模型 (Crude model) | 1.00 | 0.82 (0.53~1.27) | 1.10 (0.72~1.66) | 0.58 (0.37~0.92) * | 0.061 |
| 模型 1 (Model 1) | 1.00 | 0.75 (0.46~1.20) | 1.28 (0.79~2.08) | 0.50 (0.29~0.88) * | 0.064 |
| 钴 (Cobalt) | | | | | |
| 浓度 / ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) ^a [Concentration/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)] | ≤ 0.20 | 0.21~0.24 | 0.25~0.28 | >0.28 | |
| n (non-AS/AS) | 91/63 | 90/94 | 91/57 | 90/83 | |
| 粗模型 (Crude model) | 1.00 | 1.51 (0.98~2.32) | 0.91 (0.57~1.44) | 1.33 (0.86~2.07) | 0.509 |
| 模型 1 (Model 1) | 1.00 | 1.55 (0.97~2.47) | 0.84 (0.51~1.39) | 1.19 (0.74~1.92) | 0.918 |
| 铜 (Copper) | | | | | |
| 浓度 / ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) ^a [Concentration/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)] | ≤ 838.65 | 838.66~952.31 | 952.32~1052.36 | >1052.36 | |
| n (non-AS/AS) | 91/76 | 91/71 | 91/75 | 90/79 | |
| 粗模型 (Crude model) | 1.00 | 0.93 (0.61~1.44) | 0.99 (0.64~1.52) | 1.05 (0.68~1.61) | 0.803 |
| 模型 1 (Model 1) | 1.00 | 0.92 (0.57~1.48) | 0.92 (0.57~1.49) | 0.91 (0.56~1.48) | 0.712 |
| 锌 (Zinc) | | | | | |
| 浓度 / ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) ^a [Concentration/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)] | ≤ 982.05 | 982.06~1139.15 | 1139.16~1286.29 | >1286.29 | |
| n (non-AS/AS) | 90/84 | 91/81 | 91/62 | 90/73 | |
| 粗模型 (Crude model) | 1.00 | 0.95 (0.63~1.45) | 0.73 (0.47~1.13) | 0.87 (0.57~1.33) | 0.331 |
| 模型 1 (Model 1) | 1.00 | 0.94 (0.59~1.45) | 0.84 (0.52~1.36) | 0.92 (0.58~1.46) | 0.625 |
| 砷 (Arsenic) | | | | | |
| 浓度 / ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) ^a [Concentration/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)] | ≤ 0.65 | 0.66~1.10 | 1.11~1.92 | >1.92 | |
| n (non-AS/AS) | 85/73 | 85/51 | 85/78 | 85/87 | |
| 粗模型 (Crude model) | 1.00 | 0.70 (0.44~1.12) | 1.07 (0.69~1.66) | 1.19 (0.77~1.84) | 0.179 |
| 模型 1 (Model 1) | 1.00 | 0.72 (0.43~1.19) | 1.11 (0.69~1.79) | 1.10 (0.69~1.77) | 0.361 |
| 硒 (Selenium) | | | | | |
| 浓度 / ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) ^a [Concentration/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)] | ≤ 91.62 | 91.63~102.11 | 102.12~115.54 | >115.54 | |
| n (non-AS/AS) | 90/83 | 91/75 | 90/76 | 90/65 | |
| 粗模型 (Crude model) | 1.00 | 0.89 (0.58~1.37) | 0.92 (0.60~1.40) | 0.78 (0.51~1.21) | 0.301 |
| 模型 1 (Model 1) | 1.00 | 0.80 (0.50~1.27) | 0.91 (0.57~1.45) | 0.59 (0.36~0.96) * | 0.059 |
| 钼 (Molybdenum) | | | | | |
| 浓度 / ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) ^a [Concentration/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)] | ≤ 0.90 | 0.91~1.11 | 1.12~1.37 | >1.37 | |
| n (non-AS/AS) | 90/56 | 90/64 | 90/70 | 90/103 | |
| 粗模型 (Crude model) | 1.00 | 1.14 (0.72~1.82) | 1.25 (0.79~1.97) | 1.84 (1.19~2.85) * | 0.004 |
| 模型 1 (Model 1) | 1.00 | 1.04 (0.63~1.71) | 0.91 (0.55~1.50) | 1.21 (0.74~1.97) | 0.494 |
| 镉 (Cadmium) | | | | | |
| 浓度 / ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) ^a [Concentration/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)] | ≤ 0.02 | 0.03~0.04 | 0.05~0.06 | >0.06 | |
| n (non-AS/AS) | 89/79 | 91/67 | 89/90 | 90/62 | |
| 粗模型 (Crude model) | 1.00 | 0.83 (0.54~1.29) | 1.14 (0.75~1.74) | 0.78 (0.50~1.21) | 0.531 |
| 模型 1 (Model 1) | 1.00 | 0.75 (0.47~1.22) | 0.92 (0.58~1.47) | 0.54 (0.33~0.90) * | 0.046 |
| 铊 (Thallium) | | | | | |
| 浓度 / ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) ^a [Concentration/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)] | ≤ 0.09 | 0.10~0.11 | 0.12~0.15 | >0.15 | |
| n (non-AS/AS) | 91/67 | 91/69 | 91/90 | 90/71 | |
| 粗模型 (Crude model) | 1.00 | 1.03 (0.66~1.61) | 1.34 (0.87~2.06) | 1.07 (0.69~1.67) | 0.537 |
| 模型 1 (Model 1) | 1.00 | 1.24 (0.76~2.03) | 1.75 (1.08~2.83) * | 1.34 (0.82~2.20) | 0.152 |

续表 2

| 血浆金属 (Plasma metal) | 血浆金属浓度 (Plasma metal concentration) | | | | $P_{趋势}^b$ P_{trend} |
|------------------------------|-------------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|
| | 第一分位组 (Q1) | 第二分位组 (Q2) | 第三分位组 (Q3) | 第四分位组 (Q4) | |
| 多金属模型 (Multiple-metal model) | | | | | |
| 铁 (Iron) | 1.00 | 0.72 (0.45~1.18) | 1.25 (0.79~1.99) | 0.47 (0.28~0.79) * | 0.068 |
| 铊 (Thallium) | 1.00 | 1.26 (0.75~2.12) | 1.81 (1.11~2.99) * | 1.52 (0.91~2.56) | 0.046 |

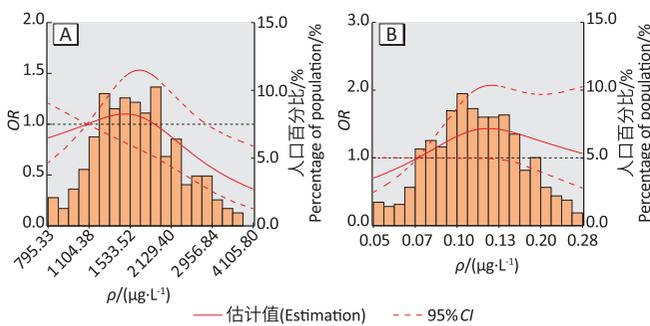
[注] non-AS：非 AS 患者；AS：AS 患者。*： $P < 0.05$ 。a：血浆金属浓度原始值；b：血浆金属浓度经自然对数转换后，将各金属四分位分组的中位数以连续变量纳入模型得到趋势检验 P 值。粗模型，仅将各金属纳入 logistic 回归模型中得到 OR 值及 95% CI；模型 1，将各金属分别纳入 logistic 回归模型中，同时调整年龄、性别、BMI、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病及高脂血症；多金属模型，采用逐步回归筛选在单金属模型中与 AS 关联有统计学意义的金属，校正的混杂因素同单金属 logistic 回归模型 1。各金属浓度存在缺失值：镁 1 例 (0.15%)，铝 36 例 (5.42%)，钙 3 例 (0.45%)，铁 16 例 (2.41%)，钴 5 例 (0.75%)，锌 2 例 (3.01%)，砷 35 例 (5.27%)，硒 4 例 (0.60%)，钼 11 例 (1.66%)，镉 7 例 (1.05%)，铊 4 例 (0.60%)。

[Note] non-AS: non-atherosclerosis; AS: atherosclerosis. *: $P < 0.05$. a: Plasma metal concentrations are presented as raw data; b: P -values for trend test are obtained from the logistic regression models using the median of each metal quartile (ln-transformed plasma metal concentrations) as a continuous variable; In the crude model, single metal is included in the binary logistic regression; Model 1 is adjusted for age, gender, BMI, smoking and drinking status, hypertension, diabetes and hyperlipidemia; The multiple-metal model with the stepwise regression is applied to select the most significant metals associated with atherosclerosis risk, adjusted factors are consistent with the single-metal model 1. Details of the missing values for plasma metals: magnesium, 1 case (0.15%); aluminum, 36 cases (5.42%); calcium, 3 cases (0.45%); iron, 16 cases (2.41%); cobalt, 5 cases (0.75%); zinc, 2 cases (3.01%); arsenic, 35 cases (5.27%); selenium, 4 cases (0.60%); molybdenum, 11 cases (1.66%); cadmium, 7 cases (1.05%); thallium, 4 cases (0.60%).

2.2.2 分层分析 结果表明，与第一分位组相比：男性、年龄 ≥ 61 岁、未患糖尿病及未患高脂血症人群中血浆铁浓度的第四分位组 AS 风险均降低 (均 $P < 0.05$)；女性、年龄 < 61 岁、未患糖尿病及未患高血压人群中血浆铊浓度的第三分位组 AS 风险均增加 (均 $P < 0.05$)。结果见补充材料表 S3。未观察到血浆铁、铊与各分层变量之间存在交互作用 (均 $P_{交互} > 0.05$)。

2.3 血浆金属浓度与 AS 之间的剂量 - 反应关系

进一步采用限制性立方样条图对血浆金属浓度与 AS 之间的剂量 - 反应关系进行探讨，结果如图 1 所



[注] A：铁。非线性关联 $P = 0.043$ ，剂量 - 反应关系 $P = 0.022$ 。B：铊。非线性关联 $P = 0.095$ ，剂量 - 反应关系 $P = 0.147$ 。参考值水平设为金属浓度第 10 百分位数，节点分别设置为金属浓度自然对数转换后的第 10、50 及 90 百分位数。校正的混杂因素同单金属 logistic 回归模型 1。

[Note] A: Iron. Non-linear association $P = 0.043$, overall association $P = 0.022$. B: Thallium. Non-linear association $P = 0.095$, overall association $P = 0.147$. The reference values are set at the 10% quartile, and the knots are set at 10th, 50th and 90th percentiles of the ln-transformed concentrations, respectively. Adjusted factors are the same as in the single-metal model 1.

图 1 血浆金属与 AS 的限制性立方样条图

Figure 1 The restricted cubic spline for the associations between plasma metal concentrations and atherosclerosis

示。血浆铁浓度与 AS 风险之间呈现“倒 V 型”的非线性剂量 - 反应关系 (非线性关联 $P = 0.043$ ，剂量 - 反应关系 $P = 0.022$)，当血浆铁浓度大于 $1476 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时，AS 风险逐渐降低，当达到 $3259 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时，AS 风险降低了 50.2%。血浆铊浓度大于 $0.07 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时，与 AS 风险呈正相关 ($OR > 1$)，然而并未发现铊与 AS 风险的剂量 - 反应关系 (剂量 - 反应关系 $P = 0.147$)。

3 讨论

本研究选取中国深圳地区中老年体检人群，采用横断面流行病学研究设计，检测了人群血浆共 13 种金属的含量，并分析其与 AS 风险之间的关联。结果显示，血浆铁浓度的增加可能与 AS 风险下降有关，而血浆铊浓度增加则与 AS 风险增加具有一定关联。

铁是人体内含量最丰富的微量元素之一，铁稳态对于维持心血管健康有着至关重要的作用^[16]。机体内过量的铁广泛参与 AS 发病，与冠心病等心血管疾病的发生、发展密切相关^[17]。一项在伊朗少数民族人群中开展的横断面研究表明，重度 AS 患者中血清铁浓度 (均值为 $3.3 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 高于轻、中度患者^[18]。也有研究表明，慢性疾病患者在缺铁情况下更易罹患冠心病、脑卒中等疾病^[19-20]。铁缺乏症影响了全球近 20 亿人口的生命健康，是致残和死亡的主要风险因素之一^[21]。因此，研究并制定人体铁负荷标准对于维持心血管系统健康非常必要。

本研究发现，AS 组血浆铁浓度的中位数为 $1577.25 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，低于非 AS 组 ($1622.62 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)。样条分析发现，低浓度的血浆铁与 AS 呈正相关，表明铁摄入不足

与AS风险增加有关；而当血浆铁浓度达到 $1476\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 后，随着血浆铁浓度升高，AS风险逐渐降低，当达到 $3529\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时，AS风险降低了50%左右。与校正混杂因素后的单因素logistic回归发现当血浆铁浓度 $>2190.58\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时，AS风险降低了50%一致，提示血浆铁在这个浓度范围内对AS可能具有保护作用。同时，多项研究表明，血清铁浓度升高与颈动脉斑块风险降低^[22]、缺血性心脏病死亡风险下降^[23]以及冠心病风险下降^[24]等有关。然而，人体铁负荷与AS之间的关系在仍存在争议。一项在美国女性冠心病患者中开展的病例对照研究表明，当采用铁蛋白比率和血清转铁蛋白受体水平作为机体铁储存指标时，铁负荷水平与冠心病的发病风险无关联^[25]。另外一项儿童前瞻性研究表明，基线铁蛋白水平与cIMT呈正相关^[26]。尽管现有研究认为转铁蛋白饱和度是反映人体铁负荷的理想指标，因其同时考虑了血浆铁及其主要转运蛋白的浓度，但有文献表明血清铁含量也是直接反映体内铁浓度的较好的生物标志物^[27]。由于流行病学设计、样本量、铁检测指标的差异，以及铁在不同浓度范围内发挥截然不同的健康效应，目前人体铁负荷水平与AS发生风险的关系尚无定论，需在更大样本量或队列研究中进一步验证。

铊为有毒重金属，在工业上被广泛应用，广泛分布于环境中，但浓度极低，人体可通过空气吸入、饮食和饮水摄入铊，人体内的生物半衰期大约为10~30d。目前大部分研究只聚焦于铊中毒的危害，对于低剂量铊暴露致人体的健康危害研究较少。铊可导致活性氧自由基、脂质过氧化和过氧化氢产物在体内增加，从而引起氧化应激^[28]。一项在广州大学生中开展的研究表明，尿铊水平与氧化应激标志物8-羟基脱氧鸟苷的浓度呈正相关^[29]。本研究发现，血浆铊浓度介于 $0.12\sim 0.15\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间时，与AS风险呈正相关，且不受传统危险因素和其他具有共线性金属的影响。氧化应激水平升高是AS重要发病机制之一，提示铊暴露可能通过诱导氧化应激从而影响AS进程。本研究发现血浆铊水平增加与AS风险的增加有关。

硒作为人体内不可或缺的微量元素，以硒代半胱氨酸形式参与机体内多种重要的酶尤其是抗氧化酶的组成，对于心血管系统具有潜在的保护作用^[30-31]。本研究人群血浆硒中位数浓度($101.75\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)高于中国山西和瑞典人群^[32-33]。这可能是由于深圳是一个海滨城市，人群海产品类的频率摄入较其他地区高，而硒

的重要食物来源正是海产品类。然而，本研究人群血浆硒水平低于2003—2004年美国健康与营养调查中40岁以上居民的平均血硒浓度($136.7\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)^[34]。本研究发现在血浆硒浓度大于 $115.54\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的人群AS风险降低，与目前大部分研究观点相一致^[10, 35-36]，但南非成年黑人的前瞻性研究表明，基线血清硒第四分位浓度($>150\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)与随访10年后的cIMT呈正相关^[11]。这可能是由于硒的安全阈值剂量较为狭窄，过量的硒可能诱发炎症，反而对心血管造成危害^[37]。

镉是一种重金属，为人体非必需微量元素。在非职业暴露的普通人群中，镉暴露的主要途径是饮食、饮水和吸烟^[38-39]。普通人群中血液含镉量较低，血浆镉虽仅占血镉的1%~7%，但通过血液循环血浆镉可释放到全身组织器官。近年来研究发现，慢性低水平的镉暴露与颈动脉斑块等心血管疾病的发生发展密切相关^[40-42]。本研究人群中血浆镉浓度与其他人群相比，处于较低水平(中位数 $0.04\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)；血浆镉浓度大于 $0.06\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 组AS风险降低，而两者的关联在校正其他金属后消失，可能是由于镉与其他金属如硒($r_s=0.184$)或铊($r_s=0.187$)存在共线性所致；同时，关于镉与AS风险的关联性亟须在具有更大样本量的人群或前瞻性研究中进行验证。

本研究存在一定局限性：首先，基于横断面设计，本研究只能反映血浆金属水平与AS之间的关联，因果关系有待前瞻性研究的验证；其次，本研究将所有金属的血浆水平作为内暴露指标，对于不同的金属而言，可能血浆水平并非最理想内暴露标志物，从而造成暴露水平分类的不准确；第三，本研究样本量较小，且研究对象来自一个医院，样本代表性会受到影响，容易出现选择偏倚。

综上，本研究系统而全面地分析了中国深圳地区中老年体检人群中的13种金属暴露水平与AS风险之间的关系，发现血浆铁浓度增加可能与AS风险降低有关，而血浆铊浓度升高可能与AS风险增加有关。本研究可为我国制定相关环境健康标准提供科学依据，为AS的预防提供重要的线索。

(志谢：感谢中山大学第八附属人民医院体检科医务人员对于本研究样本采集和问卷调查给予的帮助。)

参考文献

[1] WANG X, LI W, SONG F, et al. Carotid atherosclerosis

- detected by ultrasonography : a national cross-sectional study [J] . J Am Heart Assoc, 2018, 7 (8) : e008701.
- [2] DITARANTO R, VITALE G, LORENZINI M, et al. The complex interplay between fitness, genetics, lifestyle, and inflammation in the pathogenesis of coronary atherosclerosis : lessons from the Amazon rainforest [J] . Eur Heart J Suppl, 2019, 21 (Suppl B) : B76-B79.
- [3] LIM JT, TAN YQ, VALERI L, et al. Association between serum heavy metals and prostate cancer risk - A multiple metal analysis [J] . Environ Int, 2019, 132 : 105109.
- [4] CHOWDHURY R, RAMOND A, O'KEEFFE LM, et al. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease : systematic review and meta-analysis [J] . BMJ, 2018, 362 : k3310.
- [5] OSORIO-YÁÑEZ C, AYLLON-VERGARA JC, AGUILAR-MADRID G, et al. Carotid intima-media thickness and plasma asymmetric dimethylarginine in Mexican children exposed to inorganic arsenic [J] . Environ Health Perspect, 2013, 121 (9) : 1090-1096.
- [6] MATEEN FJ, GRAU-PEREZ M, POLLAK JS, et al. Chronic arsenic exposure and risk of carotid artery disease : the Strong Heart Study [J] . Environ Res, 2017, 157 : 127-134.
- [7] SOBEL MH, SANCHEZ TR, JONES MR, et al. Rice intake, arsenic exposure, and subclinical cardiovascular disease among US adults in MESA [J] . J Am Heart Assoc, 2020, 9 (4) : e015658.
- [8] MESSNER B, BERNHARD D. Cadmium and cardiovascular diseases : cell biology, pathophysiology, and epidemiological relevance [J] . BioMetals, 2010, 23 (5) : 811-822.
- [9] SILVEIRA EA, SIMAN FD, DE OLIVEIRA FARIA T, et al. Low-dose chronic lead exposure increases systolic arterial pressure and vascular reactivity of rat aortas [J] . Free Radic Biol Med, 2014, 67 : 366-376.
- [10] SALONEN JT, SALONEN R, SEPPÄNEN K, et al. Interactions of serum copper, selenium, and low density lipoprotein cholesterol in atherogenesis [J] . BMJ, 1991, 302 (6779) : 756-760.
- [11] SWART R, SCHUTTE AE, VAN ROOYEN JM, et al. Selenium and large artery structure and function : a 10-year prospective study [J] . Eur J Nutr, 2019, 58 (8) : 3313-3323.
- [12] RANASINGHE P, WATHURAPATHA WS, ISHARA MH, et al. Effects of Zinc supplementation on serum lipids : a systematic review and meta-analysis [J] . Nutr Metab (Lond), 2015, 12 : 26.
- [13] VELMURUGAN G, SWAMINATHAN K, VEERASEKAR G, et al. Metals in urine in relation to the prevalence of pre-diabetes, diabetes and atherosclerosis in rural India [J] . Occup Environ Med, 2018, 75 (9) : 661-667.
- [14] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会. 中国脑卒中血管超声检查指导规范 [J] . 中华医学超声杂志 (电子版), 2015, 12 (8) : 599-610.
National Health Commission. Stroke Prevention Project Committee. Guidelines for the vascular ultrasound examination of stroke in China [J] . Chin J Med Ultrasound (Electron Ed), 2015, 12 (8) : 599-610.
- [15] WEN Y, HUANG S, ZHANG Y, et al. Associations of multiple plasma metals with the risk of ischemic stroke : a case-control study [J] . Environ Int, 2019, 125 : 125-134.
- [16] LAKHAL-LITTLETON S. Mechanisms of cardiac iron homeostasis and their importance to heart function [J] . Free Radic Biol Med, 2019, 133 : 234-237.
- [17] KEMPF T, WOLLERT KC. Iron and atherosclerosis : too much of a good thing can be bad [J] . Eur Heart J, 2020, 41 (28) : 2696-2698.
- [18] BAGHERI B, SHOKRZADEH M, MOKHBERI V, et al. Association between serum iron and the severity of coronary artery disease [J] . Int Cardiovasc Res J, 2013, 7 (3) : 95-98.
- [19] VON HAEHLING S, JANKOWSKA EA, VAN VELDHUISEN DJ, et al. Iron deficiency and cardiovascular disease [J] . Nat Rev Cardiol, 2015, 12 (11) : 659-669.
- [20] TANG X, FANG M, CHENG R, et al. Iron-deficiency and estrogen are associated with ischemic stroke by up-regulating transferrin to induce hypercoagulability [J] . Circ Res, 2020, 127 (5) : 651-663.
- [21] ZIMMERMANN MB, HURRELL RF. Nutritional iron deficiency [J] . Lancet, 2007, 370 (9586) : 511-520.
- [22] GILL D, BREWER CF, MONORI G, et al. Effects of genetically determined iron status on risk of venous thromboembolism and carotid atherosclerotic disease : a mendelian randomization study [J] . J Am Heart Assoc, 2019, 8 (15) : e012994.
- [23] MØRKEDAL B, LAUGSAND LE, ROMUNDSTAD PR, et al. Mortality from ischaemic heart disease : sex-specific effects of transferrin saturation, serum iron, and total iron

- binding capacity. The HUNT study [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2011, 18 (5) : 687-694.
- [24] DAS DE S, KRISHNA S, JETHWA A. Iron status and its association with coronary heart disease : systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238 (2) : 296-303.
- [25] SUN Q, MA J, RIFAI N, et al. Excessive body iron stores are not associated with risk of coronary heart disease in women [J]. *J Nutr*, 2008, 138 (12) : 2436-2441.
- [26] PRATS-PUIG A, MORENO M, CARRERAS-BADOSA G, et al. Serum ferritin relates to carotid intima-media thickness in offspring of fathers with higher serum ferritin levels [J]. *Arterioscler, Thromb, Vasc Biol*, 2016, 36 (1) : 174-180.
- [27] 刘春萍, 陈建明, 李洁. 血清铁水平不同对生化指标血脂的影响分析 [J]. *甘肃科技*, 2020, 36 (24) : 36-38.
LIU CP, CHEN JM, LI J. Analysis of the influence of different serum iron levels on biochemical indexes of blood lipid [J]. *Gansu Sci Technol*, 2020, 36 (24) : 36-38.
- [28] PETER AL, VIRARAGHAVAN T. Thallium : a review of public health and environmental concerns [J]. *Environ Int*, 2005, 31 (4) : 493-501.
- [29] LU S, REN L, FANG J, et al. Trace elements are associated with urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level : a case study of college students in Guangzhou, China [J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2016, 23 (9) : 8484-8491.
- [30] LIU H, XU H, HUANG K. Selenium in the prevention of atherosclerosis and its underlying mechanisms [J]. *Metallomics*, 2017, 9 (1) : 21-37.
- [31] BLANKENBERG S, RUPPRECHT HJ, BICKEL C, et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349 (17) : 1605-1613.
- [32] 王金塔, 肖燕萍, 赵建民, 等. 山西省太谷县服务业人群血清硒状况研究 [J]. *卫生研究*, 2010, 39 (2) : 215-217.
WANG JT, XIAO YP, ZHAO JM, et al. Study on serum selenium level of people in service sectors in Taigu County, Shanxi Province [J]. *J Hyg Res*, 2010, 39 (2) : 215-217.
- [33] ALEHAGEN U, JOHANSSON P, BJÖRNSTEDT M, et al. Relatively high mortality risk in elderly Swedish subjects with low selenium status [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2016, 70 (1) : 91-96.
- [34] LACLAUSTRA M, STRANGES S, NAVAS-ACIEN A, et al. Serum selenium and serum lipids in US adults : national health and nutrition examination survey (NHANES) 2003-2004 [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210 (2) : 643-648.
- [35] ZHANG X, LIU C, GUO J, et al. Selenium status and cardiovascular diseases : meta-analysis of prospective observational studies and randomized controlled trials [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2016, 70 (2) : 162-169.
- [36] ALEHAGEN U, JOHANSSON P, BJÖRNSTEDT M, et al. Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation : a 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167 (5) : 1860-1866.
- [37] HUANG Z, ROSE AH, HOFFMANN PR. The role of selenium in inflammation and immunity : from molecular mechanisms to therapeutic opportunities [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16 (7) : 705-743.
- [38] JÄRUP L, ÅKESSON A. Current status of cadmium as an environmental health problem [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 238 (3) : 201-208.
- [39] AMZAL B, JULIN B, VAHTER M, et al. Population toxicokinetic modeling of cadmium for health risk assessment [J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117 (8) : 1293-1301.
- [40] FAGERBERG B, BARREGARD L, SALLSTEN G, et al. Cadmium exposure and atherosclerotic carotid plaques –Results from the Malmö diet and Cancer study [J]. *Environ Res*, 2015, 136 : 67-74.
- [41] ARI E, KAYA Y, DEMIR H, et al. The correlation of serum trace elements and heavy metals with carotid artery atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2011, 144 (1/2/3) : 351-359.
- [42] FAGERBERG B, BERGSTRÖM G, BORÉN J, et al. Cadmium exposure is accompanied by increased prevalence and future growth of atherosclerotic plaques in 64-year-old women [J]. *J Intern Med*, 2012, 272 (6) : 601-610.

(英文编辑 : 汪源 ; 责任编辑 : 王晓宇)