

文章编号: 2095-9982(2018)11-1007-05

中图分类号: R122.7

文献标志码: A

【调查研究】

大连市空气污染与急性脑梗死患者发病的相关性

林亚楠, 郭岩, 杨西, 陶梦醒, 孙晓培

摘要:

[目的] 探讨大连市急性脑梗死患者发病与空气污染的相关性。

[方法] 回顾收集大连市3家三级甲等医院2015年1月1日—12月31日收治的3578例急性脑梗死患者的住院病历资料, 同时收集大连市同期空气污染资料。采用 Spearman 相关分析评估发病当日 PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、SO₂、CO、O₃ 浓度与急性脑梗死患者发病的相关性。采用 1:1 配对的病例交叉研究设计, 分析发病前 0~3 日 PM_{2.5} 浓度与急性脑梗死患者发病的相关性。

[结果] 急性脑梗死患者的发病数与 PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、SO₂、CO、O₃ 均呈正相关, 相关系数分别为 0.209、0.122、0.237、0.381、0.272、0.377(均 $P < 0.05$)。大动脉粥样硬化型、心源性栓塞型、小动脉闭塞型脑梗死患者发病数均与各空气污染指标呈正相关(均 $P < 0.05$)。PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、SO₂ 与小动脉闭塞型相关性最高, 相关系数分别为 0.284、0.235、0.280、0.685(均 $P < 0.05$); CO 与心源性栓塞型相关性最高, 相关系数为 0.210($P < 0.05$); O₃ 与大动脉粥样硬化型的相关系数最高, 相关系数为 0.684($P < 0.05$)。滞后效应分析中 PM_{2.5} 每升高 10 μg/m³ 时, 滞后 0 日(当天)急性脑梗死患者发病的 OR(95%CI) 最高, 为 1.098(1.034~1.166)($P < 0.05$)。

[结论] 大连市急性脑梗死患者的发病与空气污染物的浓度呈正相关, 其中 PM_{2.5} 对急性脑梗死患者的发病无明显滞后效应。

关键词: 急性脑梗死; TOAST 分型; 空气污染; 相关性分析; 滞后

引用: 林亚楠, 郭岩, 杨西, 等. 大连市空气污染与急性脑梗死患者发病的相关性[J]. 环境与职业医学, 2018, 35(11): 1007-1011.
DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.18286

Association between air pollution and acute ischemic stroke occurrence of patients in Dalian LIN Yan-nan, GUO Yan, YANG Xi, TAO Meng-xing, SUN Xiao-pei (Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, China). Address correspondence to SUN Xiao-pei, E-mail: rxrs69@163.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

[Objective] To evaluate the association between acute ischemic stroke (AIS) occurrence of patients and air pollution in Dalian.

[Methods] Our study collected hospital records of 3 578 AIS patients from three tertiary Grade A hospitals in Dalian from January 1 to December 31, 2015 and obtained air pollution data of the same period. Spearman correlation analysis was used to evaluate the associations of PM_{2.5}, PM₁₀, NO₂, SO₂, CO, and O₃ concentration on the same day with the AIS recorded. The 1:1 matched case-crossover study design was applied to determine the risk of AIS in relation to the PM_{2.5} concentrations of previous three days.

[Results] The incidence of AIS was positively associated with PM_{2.5}, PM₁₀, NO₂, SO₂, CO, and O₃, and the coefficients of correlation (r) were 0.209, 0.122, 0.237, 0.381, 0.272, and 0.377, respectively ($P < 0.05$). Strokes due to large artery atherosclerosis, cardiac embolism, and small artery occlusion were positively associated with all the studied air pollutants ($P < 0.05$). To be specific, strokes due to small artery occlusion had higher correlation coefficients with PM_{2.5} ($r=0.284$), PM₁₀ ($r=0.235$), NO₂ ($r=0.280$), and SO₂ ($r=0.685$) ($P < 0.05$); strokes due to cardiac embolism had a higher correlation coefficient with CO ($r=0.210$) ($P < 0.05$); strokes due to large artery atherosclerosis had a higher correlation coefficient with O₃ ($r=0.684$) ($P < 0.05$). Each 10 μg/m³ increase in PM_{2.5} was most associated with AIS at lag 0 day (current day) ($OR=1.098$, 95%CI: 1.034~1.166) ($P < 0.05$).

[Conclusion] The concentrations of air pollutants are positively associated with reported AIS occurrence of patients in Dalian, and PM_{2.5} has no significant lag effect on the AIS occurrence.

Keywords: acute ischemic stroke; TOAST classification; air pollution; correlation analysis; lag

· 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[作者简介]林亚楠(1992—), 女, 硕士生, 医师; 研究方向: 脑血管病; E-mail: 1263230906@qq.com

[通信作者]孙晓培, E-mail: rxrs69@163.com

[作者单位]大连医科大学附属第一医院神经内科, 辽宁 大连 116044

Citation: LIN Ya-nan, GUO Yan, YANG Xi, et al. Association between air pollution and acute ischemic stroke occurrence of patients in Dalian[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2018, 35(11): 1007-1011. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.18286

急性脑梗死是常见的脑血管疾病，主要由于脑供血动脉狭窄或血栓阻塞而导致脑组织局部血供不足，临幊上表现为不同程度的神经功能缺损症状，部分患者会遗留偏瘫、失语、吞咽困难等残障。除了传统的卒中危险因素，如高血压、吸烟、糖尿病、心房颤动或其他心脏病、血脂异常、无症状的颈动脉狭窄^[1]等，国内外研究发现，空气污染也与急性脑梗死的发病具有相关性^[2-4]。全球疾病负担研究表明，空气污染已经成为东亚地区人群的第五大卒中危险因素^[4]。但受制于各地区地理位置、环境条件、空气污染程度和成分等因素的差异，各项研究得出的结论也不尽相同。因此本研究对大连市空气污染与急性脑梗死患者的发病进行大样本多中心的临床研究，旨在为当地居民急性脑梗死的防治提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾纳入大连医科大学附属第一医院、大连医科大学附属第二医院、大连大学附属中山医院3所大型综合性三级甲等医院2015年1月1日—2015年12月31日收治的3578例急性脑梗死住院患者，脑梗死诊断符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准^[5]，经详细的病史采集、体格检查、头部CT或MRI确诊，由专业的神经内科医师诊断。收集患者姓名、性别、年龄、居住地、发病时间、急性卒中Org10172治疗试验(Trial of Org10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST)分型、既往病史(高血压、糖尿病、既往脑血管疾病)等。根据TOAST病因分型标准，将急性脑梗死分为大动脉粥样硬化型、心源性栓塞型、小动脉闭塞型、其他病因和病因未明5种类型^[6]。在本研究中，因后两者发病例数较少，故将其合并分析。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准：新发的急性脑梗死病例(包括初发和复发)；在大连地区居住5年及以上者；住院资料完整。

排除标准：短暂性脑缺血发作；急性脑梗死病程超过2周；影像学检查证实存在脑出血(原发性非外伤性及外伤性脑出血)或蛛网膜下腔出血。

1.3 空气污染和气象因素资料

收集大连地区同期的日均空气污染资料，数据来

自大连市环境保护局。本研究中收集了大连市10个国控污染监测点数据，选择与医院接近的国控点数值，或两个距离近的国控数据的平均值，医院与国控点的距离均在3 km范围内。空气污染资料主要包括PM_{2.5}、PM₁₀、一氧化碳(CO)、二氧化氮(NO₂)、二氧化硫(SO₂)、臭氧(O₃)。

气象数据来自大连市气象局。

1.4 统计学分析

使用SPSS 18.0统计软件进行分析。计数资料以例数和百分比进行描述，其构成比比较用 χ^2 检验。应用Spearman相关分析评估当日空气污染物与急性脑梗死患者发病的关系。由于空气污染物暴露对急性脑梗死发病可能存在延迟影响，且近年来大连市空气污染中的首要污染物为PM_{2.5}^[7-8]，因此进一步分析PM_{2.5}对急性脑梗死患者发病可能存在的滞后效应。采用1:1配对病例交叉研究设计，将发病前1周的患者自身作为对照，以有效控制与个体特征有关的混杂因素^[9]，分析发病前的0~3日PM_{2.5}与急性脑梗死患者发病的关系，同时将气温、空气湿度等因素作为协变量，根据所得OR值确定最佳滞后期^[10-11]。采用双侧检验，检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

3所医院共有5257名患者诊断为急性脑梗死，其中289例的病史资料不充足，411例发病时间不明确，979例不符合本研究的纳入和排除标准，最终共有3578例新发急性脑梗死患者纳入研究，见表1。研究期间大连市的空气污染情况见表2。根据环境空气质量指数标准，2015年大连地区空气质量情况分别为：优86 d，良214 d，轻度污染40 d，中度污染17 d，重度污染3 d，严重污染5 d，且空气污染主要集中于1、11、12月。

2.2 急性脑梗死患者发病与空气污染的相关性

急性脑梗死患者日发病数与发病当日PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、SO₂、CO、O₃均呈正相关，相关系数r分别为0.209、0.122、0.237、0.381、0.272、0.377(均P<0.05)。

2.3 不同类型脑梗死患者发病与空气污染物的相关性

大动脉粥样硬化型、心源性栓塞型、小动脉闭

塞型发病均与 $PM_{2.5}$ 、 PM_{10} 、 NO_2 、 SO_2 、 CO 、 O_3 呈正相关(均 $P < 0.05$), 其中 $PM_{2.5}$ 、 PM_{10} 、 NO_2 、 SO_2 与小动脉闭塞型相关性最高, 相关系数 r 分别为 0.284、0.235、0.280、0.685; CO 与心源性栓塞型相关性最高, 相关系数 r 为 0.210; O_3 与大动脉粥样硬化型的相关性最高, 相关系数 r 为 0.684。见表 3。

表 1 纳入研究的急性脑梗死患者一般资料($n=3578$)

| 特征 | <i>n</i> | 构成比(%) |
|-----------|----------|--------|
| 年龄(岁) | | |
| >60 | 2654 | 74.2 |
| ≤60 | 924 | 25.8 |
| 性别 | | |
| 男 | 2243 | 62.7 |
| 女 | 1335 | 37.3 |
| TOAST 分型 | | |
| 大动脉粥样硬化型 | 1467 | 41.0 |
| 心源性栓塞型 | 894 | 24.9 |
| 小动脉闭塞型 | 1145 | 32.1 |
| 其他病因和病因未明 | 72 | 2.0 |

表 2 2015 年大连市空气污染指标

| 空气污染物 | <i>M</i> | Min | Max | P_{25} | P_{50} | P_{75} |
|---|----------|-------|--------|----------|----------|----------|
| $PM_{2.5}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 43.00 | 6.00 | 414.00 | 21.00 | 43.00 | 58.25 |
| PM_{10} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 76.00 | 17.00 | 534.00 | 43.00 | 76.00 | 98.00 |
| NO_2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 31.00 | 11.00 | 87.00 | 22.00 | 31.00 | 40.00 |
| SO_2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 26.00 | 3.00 | 140.00 | 10.00 | 26.00 | 42.00 |
| O_3 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 68.00 | 11.00 | 173.00 | 47.00 | 68.00 | 93.00 |
| CO (mg/m^3) | 68.00 | 27.00 | 270.00 | 55.00 | 68.00 | 93.00 |

表 3 不同 TOAST 分型脑梗死患者日发病数与日均污染指标的相关系数(r)

| TOAST 分型 | $PM_{2.5}$ | PM_{10} | NO_2 | SO_2 | CO | O_3 |
|-----------|------------|-----------|--------|--------|--------|--------|
| 大动脉粥样硬化型 | 0.144* | 0.112* | 0.270* | 0.541* | 0.209* | 0.684* |
| 心源性栓塞型 | 0.152* | 0.091* | 0.064* | 0.019* | 0.210* | 0.068* |
| 小动脉闭塞型 | 0.284* | 0.235* | 0.280* | 0.685* | 0.149* | 0.673* |
| 其他病因和病因未明 | 0.028 | 0.006 | 0.055 | 0.095 | 0.067 | 0.106 |

[注]*: $P < 0.05$ 。

2.4 $PM_{2.5}$ 对急性脑梗死患者发病的滞后效应分析

以 $PM_{2.5}$ 为例, 研究滞后 0~3 日 $PM_{2.5}$ 浓度变化对急性脑梗死患者发病的影响, 并对气温、相对空气湿度及其他污染因素(PM_{10} 、 NO_2 、 SO_2 、 CO 、 O_3)进行校正。校正后 $PM_{2.5}$ 每升高 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 滞后 0 日急性脑梗死患者发病的 $OR(95\%CI)$ 最大, 为 1.098(1.034~1.166) ($P < 0.05$), 即当日 $PM_{2.5}$ 对急性脑梗死患者发病影响最大, 无最佳滞后期。见表 4。

表 4 不同滞后时间内 $PM_{2.5}$ 浓度每升高 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 对急性脑梗死患者发病的影响

| 滞后天数(d) | $PM_{2.5}$ 未校正 | | | $PM_{2.5}$ 校正 | | |
|---------|----------------|-------------|----------|---------------|-------------|----------|
| | <i>OR</i> | 95%CI | <i>P</i> | <i>OR</i> | 95%CI | <i>P</i> |
| 0 | 1.014 | 1.003~1.025 | 0.015 | 1.098 | 1.034~1.166 | 0.025 |
| 1 | 1.011 | 0.999~1.023 | 0.065 | 1.071 | 1.027~1.117 | 0.017 |
| 2 | 1.007 | 0.994~1.020 | 0.274 | 1.034 | 0.997~1.073 | 0.361 |
| 3 | 1.001 | 0.999~1.003 | 0.397 | 1.021 | 0.997~1.045 | 0.399 |

3 讨论

近年来, 由于工业生产污染物和汽车尾气的排放、冬季燃煤、不利的气象因素以及处于污染较重的京津冀下风向的地理位置, 大连地区的空气污染逐年加重^[7]。2013—2014 年大连市首要空气污染物为 $PM_{2.5}$ 的天数占 96%, $PM_{2.5}$ 的年均值为 $53 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 超出我国制定的二级标准和 WHO 制定的准则值^[8]。除了 $PM_{2.5}$ 外, 大连地区其他空气污染物还有 PM_{10} 、 CO 、 NO_2 、 SO_2 和 O_3 等, 主要由汽车尾气、发电厂、森林火灾等产生。

本研究结果表明, 急性脑梗死的发病例数与当日空气中各污染物浓度呈正相关, 因此空气污染越重的天气条件下, 急性脑梗死的发病例数可能越多。国内外许多研究均与本研究结果一致, LIU 等^[2]对 2012—2013 年期间美国 49 个州 1118 个地区和中国 32 个省 120 个市的空气质量数据进行评估, 结果表明, 空气中 $PM_{2.5}$ 每增加 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 总的脑卒中发病例数增加 1.19%。一项荟萃分析显示, 脑卒中的发病率和死亡率与长期暴露于 PM_{10} 之间存在关联, 空气中 PM_{10} 每增加 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 脑卒中发病风险和死亡风险的 $OR(95\%CI)$ 分别为 1.061(1.018~1.105) 和 1.080(0.992~1.177)^[3]。瑞典北部地区的一项研究纳入了 11 267 例新发急性脑梗死患者, 研究表明, 相比 PM_{10} 低于 $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$, PM_{10} 高于 $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 时急性脑梗死发病率增加 13%(95%CI: 4%~22%)^[12]。先前的研究也有与本文不一致处, FOLYOVICH 等^[13]对空气中 PM_{10} 、 NO 、 NO_2 、 NO_x 、 SO_2 、 O_3 、 CO 等污染物与急性脑梗死发病的相关性进行分析, 结果表明, 大部分的污染物与急性脑梗死发病呈正相关($NO: r=0.1050$, $NO_2: r=0.0490$, $NO_x: r=0.1060$, $CO: r=0.1140$), 但 SO_2 和 O_3 与急性脑梗死发病呈负相关($SO_2: r=-0.0670$, $O_3: r=-0.0900$)。不同研究结果之间的差异可能与种族、空气污染的程度及成分相关, 发展中国家空气污染与脑梗死的相关性较发达国家更高^[14]。

关于空气污染诱发急性脑梗死的机制可能有多种。体内外研究均发现,当长期吸入空气污染物时,可导致肺部产生局部炎症反应、机体氧化应激反应和全身系统炎症反应,继而影响血管和血液系统^[15-19]。其中对血管的影响主要包括血管收缩、血管内皮功能紊乱以及动脉粥样硬化,导致动脉粥样硬化斑块形成、进展、不稳定甚至破裂,进而诱发脑梗死发病^[15-16];对血液系统主要影响凝血机制,激活血小板,从而促进血栓形成^[17-19];另外,空气污染物可以直接或间接破坏血脑屏障,导致神经细胞的氧化应激和炎症反应^[16]。

本研究结果表明,不同TOAST分型的急性脑梗死病例中,PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、SO₂与小动脉闭塞型相关性最高,而CO与心源性栓塞型相关性最高,O₃与大动脉粥样硬化型相关性最高。由于研究方法及空气中主要污染物的不同,研究结果也不尽相同。O'DONNELL等^[9]在加拿大安大略省进行的一项大样本多中心前瞻性研究中纳入了9202例急性脑梗死患者,采用1:1病例交叉研究,结果表明,在不同急性脑梗死分型中,PM_{2.5}与小动脉闭塞型相关性更强,PM_{2.5}每升高10 μg/m³,小动脉闭塞型的发病风险升高5.5%(95%CI:-0.6%~12%)。而CHUNG等^[20]评价12个研究中心的大气污染对急性脑梗死不同分型的影响,结果表明,空气中PM₁₀、SO₂、NO₂与心源性栓塞型梗死的发病密切相关。

空气污染对疾病的影响存在持续作用和滞后效应,并且随着时间延长,这种效应会逐渐减弱。本研究表明,在调整相对空气湿度和气温的PM_{2.5}滞后模型中,发病当日即滞后0日时,PM_{2.5}浓度升高导致的急性脑梗死发病风险较发病前1~3日的效应更明显,说明大连地区患者发病当日PM_{2.5}浓度与急性脑梗死发病相关性最强。这与2015年北京市的一项大样本研究结果相同,该研究认为急性脑梗死的急诊入院率与发病当日PM_{2.5}浓度呈正相关,而与滞后2~3日的PM_{2.5}浓度呈负相关,并且这种相关性在气温较高时更明显^[21]。

综上所述,本研究认为大连市急性脑梗死患者的发病与空气中污染物(PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、SO₂、CO、O₃)浓度呈正相关;而在不同TOAST分型的脑梗死中,PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、SO₂与小动脉闭塞型相关性最高,CO与心源性栓塞型相关性最高,O₃与大动脉粥样硬化型相关性最高;且在滞后模型中,发病当日PM_{2.5}

浓度与急性脑梗死发病相关性最高。

参考文献

- [1]中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国脑血管病一级预防指南2015[J].中华神经科杂志,2015,48(8):629-643.
- [2]LIU L, YANG X, LIU H, et al. Spatial-temporal analysis of air pollution, climate change and total mortality in 120 Cities of China, 2012-2013[J]. Front Public Health, 2016, 4: 143.
- [3]SCHEERS H, JACOBS L, CASAS L, et al. Long-term exposure to particulate matter air pollution is a risk factor for stroke[J]. Stroke, 2015, 46(11): 3058-3066.
- [4]FEIGIN VL, ROTH G A, NAGHAVI M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(9): 913-924.
- [5]中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):146-153.
- [6]ADAMS H P JR, BENDIXEN B H, KAPPELLE LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. Stroke, 1993, 24(1): 35-41.
- [7]阎守政,纪德钰,李丹,等.大连市区空气中颗粒物(PM₁₀和PM_{2.5})污染原因分析[J].中国环境管理干部学院学报,2015,25(4):53-55,81.
- [8]韩立达,王晓雯,纪德钰,等.浅析大连市空气质量污染特征及成因[J].中国环境管理干部学院学报,2014,24(5):53-55.
- [9]O'DONNELL MJ, FANG J, MITTELMAN M A, et al. Fine particulate air pollution(PM_{2.5})and the risk of acute ischemic stroke[J]. Epidemiology, 2011, 22(3): 422-431.
- [10]MACLURE M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events[J]. Am J Epidemiol, 1991, 133(2): 144-153.
- [11]TURIN T C, KITA Y, MURAKAMI Y, et al. Increase of stroke incidence after weekend regardless of traditional risk factors: Takashima Stroke Registry, Japan; 1988-2003[J]. Cerebrovasc Dis, 2007, 24(4): 328-337.
- [12]OUDIN A, STRÖMBERG U, JAKOBSSON K, et al. Estimation of short-term effects of air pollution on stroke hospital admissions in southern Sweden[J]. Neuroepidemiology, 2010, 34(3): 131-142.

- [13] FOLYOVICH A, BICZO D, FULOP A, et al. Effect of short-term changes of air pollution on the development of acute ischemic stroke [J]. J Neurol Sci, 2013, 333(S1): e196.
- [14] SHAH A S, LEE K K, MCALLISTER D A, et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2015, 350: h1259.
- [15] NEWBY D E, MANNUCCI P M, TELL G S, et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease [J]. Eur Heart J, 2015, 36(2): 83-93.
- [16] BROOK R D, RAJAGOPALAN S, POPE C A III, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2010, 121(21): 2331-2378.
- [17] EMMERECHTS J, HOYLAERTS M F. The effect of air pollution on haemostasis [J]. Hamostaseologie, 2012, 32: 5-13.
- [18] JACOBS L, EMMERECHTS J, HOYLAERTS M F, et al. Traffic air pollution and oxidized LDL [J]. PLoS One, 2011, 6(1): e16200.
- [19] SUN Q, WANG A, JIN X, et al. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model [J]. JAMA, 2005, 294(23): 3003-3010.
- [20] CHUNG J W, BANG O Y, AHN K, et al. Air pollution is associated with ischemic stroke via cardiogenic embolism [J]. Stroke, 2017, 48(1): 17-23.
- [21] HUANG F, LUO Y, GUO Y, et al. Particulate matter and hospital admissions for stroke in Beijing, China: Modification effects by ambient temperature [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(7): e003437.
- [22] LISABETH L D, ESCOBAR J D, DVONCH J T, et al. Ambient air pollution and risk for ischemic stroke and transient ischemic attack [J]. Ann Neurol, 2008, 64(1): 53-59.
- [23] MATSUO R, MICHIKAWA T, UEDA K, et al. Short-term exposure to fine particulate matter and risk of ischemic stroke [J]. Stroke, 2016, 47(12): 3032-3034.

(收稿日期: 2018-04-15; 录用日期: 2018-08-31)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 汪源; 校对: 丁瑾瑜)

(上接第 1006 页)

- K, et al. Ubiquitin-mediated proteasomal degradation of ABC transporters: a new aspect of genetic polymorphisms and clinical impacts [J]. J Pharm Sci, 2011, 100(9): 3602-3619.
- [14] WOODWARD O M, TUKAYE D N, CUI J, et al. Gout-causing Q141K mutation in *ABCG2* leads to instability of the nucleotide-binding domain and can be corrected with small molecules [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(13): 5223-5228.
- [15] JIRI M, ZHANG L, LAN B, et al. Genetic variation in the *ABCG2* gene is associated with gout risk in the Chinese Han population [J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(1): 159-163.
- [16] 贺娜. 西藏高原汉、藏人群基因多态性与痛风遗传易感性

关联研究 [D]. 咸阳: 西藏民族大学, 2016.

- [17] WOODWARD O M, KÖTTGEN A, KÖTTGEN M. *ABCG2* transporters and disease [J]. FEBS J, 2011, 278(18): 3215-3225.
- [18] KOBAYASHI D, IEIRI I, HIROTA T, et al. Functional assessment of *ABCG2* (BCRP) gene polymorphisms to protein expression in human placenta [J]. Drug Metab Dispos, 2005, 33(1): 94-101.
- [19] MATSUO H, TAKADA T, ICHIDA K, et al. *ABCG2*/BCRP dysfunction as a major cause of gout [J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2011, 30(12): 1117-1128.

(收稿日期: 2018-05-04; 录用日期: 2018-09-12)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 丁瑾瑜; 校对: 陈姣)