

# 重金属汞、铅、镉低剂量暴露 与原发性高血压的关联性研究

申炜垌, 张佳晨, 郭建勇, 张国艳, 康辉, 李双婧, 雷立健

山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室, 山西 太原 030001

**摘要:** **目的** 探讨汞、铅、镉 3 种重金属单独暴露和联合暴露对原发性高血压的影响。**方法** 于 2016 年 7—12 月在山西省太原市选取 2 个社区 592 名常住居民为研究对象, 通过面对面问卷调查收集其一般人口学信息和高血压等慢性病的相关信息; 同时, 收集调查对象的空腹血和晨尿标本, 电感耦合等离子体质谱技术检测生物样品中重金属的内暴露浓度, 血生化指标的检测使用全自动生化分析仪; 用非条件 logistic 回归、贝叶斯核机器回归分析高血压和重金属的剂量-反应关系和联合作用。**结果** 高血压组和非高血压组重金属铅的水平差异有统计学意义 ( $Z = -2.660$ ,  $P = 0.008$ ); 高血压组与非高血压组的不同年龄 ( $\chi^2 = 13.128$ ,  $P < 0.001$ )、体质指数 ( $\chi^2 = 34.635$ ,  $P < 0.001$ )、血总胆固醇 ( $Z = -2.954$ ,  $P = 0.003$ ) 等特征比较, 差异均有统计学意义; 非条件 logistic 回归分析显示, 高血压与尿铅 ( $OR = 1.042$ , 95%  $CI: 1.008 \sim 1.077$ ) 和尿镉 ( $OR = 1.077$ , 95%  $CI: 1.005 \sim 1.154$ ) 水平有关。贝叶斯核机器回归分析显示, 铅和高血压之间呈正向剂量-反应关系。

**结论** 重金属铅、镉可能是高血压患病的危险因素, 相关部门应加强对环境中重金属水平的监测力度。

**关键词:** 铅; 镉; 汞; 原发性高血压; 贝叶斯核机器回归

中图分类号: R114 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2023)04-0385-05 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2023.04.001

## Correlation of low-dose exposure to mercury, lead and cadmium with essential hypertension

SHEN Wei-tong, ZHANG Jia-chen, GUO Jian-yong, ZHANG Guo-yan, KANG Hui, LI Shuang-jing, LEI Li-jian

Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Corresponding author: LEI Li-jian, E-mail: wwdlijian@sxmu.edu.cn

**Abstract:** **Objective** To explore the effects of single exposure and co-exposure to heavy metals like mercury, lead and cadmium on essential hypertension. **Methods** In July-December 2016, 592 permanent residents were selected from 2 communities in Taiyuan City, Shanxi Province to serve as the research subjects. A face-to-face questionnaire survey was conducted to collect their general information and data about chronic diseases like essential hypertension. At the same time, fasting blood and morning urine specimens of the subjects were collected, inductively coupled plasma mass spectrometry technology was used to detect the inner exposure concentration of heavy metals in biological samples, and automatic biochemical analyzers were employed to detect blood biochemical indicators. The dose-response relationship and interaction of essential hypertension with the three heavy metals were analyzed by non-conditional logistic regression and Bayesian kernel machine regression. **Results** The levels of urinary lead ( $Z = -2.660$ ,  $P = 0.008$ ), different ages ( $\chi^2 = 13.128$ ,  $P < 0.001$ ), BMI ( $\chi^2 = 34.635$ ,  $P < 0.001$ ), blood total cholesterol ( $Z = -2.954$ ,  $P = 0.003$ ) were statistically different between the two groups. Non-conditional logistic regression analysis indicated that hypertension was positively correlated with the level of urinary lead ( $OR = 1.042$ , 95%  $CI: 1.008 \sim 1.077$ ) and cadmium ( $OR = 1.077$ , 95%  $CI: 1.005 \sim 1.154$ ). Bayesian kernel machine regression analysis revealed a possible positive dose-response relationship between urinary lead and hypertension. **Conclusion** Lead and cadmium may be risk factors for hypertension, and relevant departments should strengthen the monitoring of heavy metal levels in the environment.

**Keywords:** lead; cadmium; mercury; essential hypertension; Bayesian kernel machine regression

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81872701, 81273040), 山西省研究生教育创新项目 (2021Y416)

**作者简介:** 申炜垌 (1996-), 硕士生在读, 研究方向: 环境流行病学。

**通信作者:** 雷立健, E-mail: wwdlijian@sxmu.edu.cn.

我国工业化进程发展迅速, 随之而来是人类居住环境重金属元素不断积累和超负荷容纳。而大部分重金属都有难降解性和蓄积性, 随着人类低剂量、长时间的接触而在体内不断蓄积<sup>[1]</sup>, 进而威胁着人类健康。高血压是全球疾病负担最重的疾病之一<sup>[2]</sup>。中国高

血压调查 (Chinese Hypertension Survey, CHS) 显示,  $\geq 18$  岁的成人高血压加权患病率为 23.2%, 同时该患病率随着年龄增加而升高<sup>[3]</sup>。近些年, 国内外对重金属与高血压之间关系的流行病学研究发现, 某种金属的环境暴露可能是高血压患病的危险因素<sup>[4]</sup>, 且多种重金属可能共同作用影响机体的生理功能<sup>[5]</sup>。由于暴露剂量、暴露人群、暴露途径等不同, 对多种重金属共同暴露与高血压之间的关系国内外研究结果存在较大的差异, 尚未得到较为一致的结论。本研究从被我国环境保护部门列为重点监测项目的三种重金属汞、镉、铅出发, 探讨三种金属暴露与高血压患病的关系, 以期为该地区重金属环境暴露与高血压发病机制的研究提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究于 2016 年 7—12 月采用多阶段抽样方法, 在太原市综合考虑经济水平、医疗环境后, 将全市各区分为经济水平高、医疗环境好以及经济水平较低、医疗环境较差的两类, 在两类区采用抽签法各自选取 1 个区; 在各自的区采用随机数表法选取 1 个街道; 在各自的街道采用随机数表法选取 1 个社区, 共招募 592 名常住居民。通过面对面问卷调查收集调查对象的年龄、性别、身高、体重等一般人口学特征、高血压等慢性病的患病情况等信息; 同时, 收取调查对象的空腹血和晨尿, 4℃冷藏转运, -80℃保存待测。纳入标准: ①研究对象年龄  $\geq 18$  岁; ②在太原市居住时间  $\geq 3$  年; ③自愿参加本研究, 同时签署知情同意书。排除标准: ①既往有急性心、肺损伤等疾病、严重认知障碍和精神障碍等疾病的患者; ②继发性高血压患者; ③剔除生物样品不足的研究对象。本研究已通过山西医科大学伦理委员会的批准 (伦理审查号: 2012009)。

1.2 指标定义

1.2.1 高血压诊断标准 根据《中国高血压防治指南》第 3 版, 本研究将①在未使用降压药物的情况下, 非同日测量血压 3 次, 收缩压  $\geq 140$  mmHg 和 (或) 舒张压  $\geq 90$  mmHg 定义为高血压; ②研究对象既往有高血压病史, 或者目前正在使用降压药物, 血压虽低于 140/90 mmHg 者, 也诊断为高血压。

1.2.2 体质指数 (body mass index, BMI) 评价标准

根据 WS/T 428-2013 中关于中国成人体重的推荐分组标准: BMI  $< 18.5$  为体重过低;  $18.5 \leq \text{BMI} < 24$  为正常体重;  $24 \leq \text{BMI} < 28$  为超重; BMI  $\geq 28$  为肥胖。

1.2.3 饮酒者 每周饮酒至少 1 次, 连续饮酒 6 个月。

1.2.4 饮茶者 每周饮茶 1 次及以上, 连续 6 个月。

1.2.5 分组标准 根据 1.2.1 中高血压的诊断标准, 将研究对象分成高血压组和非高血压组。

1.3 生物样品检测 采用电感耦合等离子体质谱技术检测研究对象尿样中铅、镉、汞三种重金属的浓度, 肌氨酸氧化酶法测定尿肌酐 (urine creatinine, UCr) 质量浓度。使用尿肌酐校正的汞、铅、镉浓度 ( $\mu\text{g/g Cr}$ ) 来评估研究对象重金属的内暴露状况。使用全自动生化分析仪检测血样中的低密度脂蛋白、甘油三酯、高密度脂蛋白、总胆固醇 4 项血生化指标。

1.4 统计学分析 现场调查问卷采用 Epi Data 3.1 进行数据双录入, 使用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。对研究对象基本特征进行统计描述。对计量资料和计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验或非参数秩和检验; 使用非条件 logistic 回归模型和贝叶斯核机器回归评估尿中重金属水平与高血压患病风险之间的关系, 以 OR 值及 95%CI 来作为效应估计值,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。本研究采用的贝叶斯核机器回归 (Bayesian kernel machine regression, BKMR) 中的函数为:  $Y_i = h(Cd, Pb, Hg) + \beta T Z_i + e_i$ ,  $Y_i$  表示个体  $i$  的响应变量 ( $i = 1, \dots, n$ ),  $h$  是基于混合分量之间的非线性和/或相互作用的暴露-反应函数,  $Z_i$  和  $\beta$  分别表示协变量及其系数,  $e_i$  为残差。使用 R4.5.0 的 bkmr 包和 ggplot2 包作图。

2 结果

2.1 研究对象基本特征 本研究共纳入 592 名研究对象, 其中高血压患者 301 人, 血压正常者 291 人。高血压组与非高血压组的性别、吸烟史、婚姻状况等特征对比, 差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ); 高血压组与非高血压组的年龄、受教育程度、家庭人均月收入、BMI 分级、总胆固醇等特征对比, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。研究对象尿中重金属水平的非参数检验结果显示, 非高血压组和高血压组人群的尿铅水平差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 尿汞、尿镉的水平差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 高血压组与非高血压组研究对象的基本特征比较

特征	总人群 (n=592)	非高血压 (n=291)	高血压 (n=301)	统计值	P 值
年龄 (n, %)				13.128	<0.001
<65 岁	199 (33.61)	77 (26.46)	122 (40.53)		

续表 1					
特征	总人群( <i>n</i> =592)	非高血压( <i>n</i> =291)	高血压( <i>n</i> =301)	统计值	<i>P</i> 值
≥65 岁	393(66.39)	214(73.54)	179(59.47)		
性别( <i>n</i> ,%)				0.211	0.670
男	215(36.32)	103(35.40)	112(37.21)		
女	377(63.68)	188(64.60)	189(62.79)		
户籍类型( <i>n</i> ,%)				7.046	0.008
农村	401(67.74)	182(62.54)	219(72.76)		
城镇	191(32.26)	109(37.46)	82(27.24)		
婚姻状况( <i>n</i> ,%)				0.118	0.140
其他	76(12.84)	31(10.65)	45(14.95)		
已婚	516(87.16)	260(89.35)	256(85.05)		
受教育程度( <i>n</i> ,%)				18.041	<0.001
小学及以下	242(40.88)	96(32.99)	146(48.50)		
初中	175(29.56)	89(30.58)	86(28.57)		
高中及以上	175(29.56)	106(36.43)	69(22.93)		
家庭人均月收入( <i>n</i> ,%)				18.371	<0.001
<1 000 元	260(43.92)	104(35.74)	156(51.83)		
1 001~3 000 元	224(37.84)	119(40.89)	105(34.88)		
≥3 001 元	108(18.24)	68(23.37)	40(13.29)		
吸烟( <i>n</i> ,%)				1.168	0.311
是	427(72.13)	204(70.10)	223(74.09)		
否	165(27.87)	87(29.90)	78(25.91)		
饮酒( <i>n</i> ,%)				1.557	0.227
是	493(83.28)	248(85.22)	245(81.40)		
否	99(16.72)	43(14.78)	56(18.60)		
饮茶( <i>n</i> ,%)				<0.001	1.000
是	468(79.05)	230(79.04)	238(79.07)		
否	124(20.95)	61(20.96)	63(20.93)		
BMI 分级( <i>n</i> ,%)				34.635	<0.001
体重过低	8(1.35)	6(2.06)	2(0.66)		
正常体重	180(30.41)	117(40.20)	63(20.93)		
超重	240(40.54)	111(38.14)	129(42.86)		
肥胖	164(27.70)	57(19.60)	107(35.55)		
总胆固醇( $\text{mmol/L}$ , $\bar{x}\pm s$ )	4.92±1.27	4.89±1.16	4.99±1.32	-2.954	0.003
甘油三酯( $\text{mmol/L}$ , $\bar{x}\pm s$ )	1.47±1.05	1.34±1.02	1.59±1.06	-3.895	<0.001
高密度脂蛋白( $\text{mmol/L}$ , $\bar{x}\pm s$ )	1.24±0.39	1.29±0.33	1.19±0.37	-3.517	<0.001
低密度脂蛋白( $\text{mmol/L}$ , $\bar{x}\pm s$ )	2.23±0.77	2.23±0.81	2.24±0.74	-0.334	0.738
尿汞[ $\mu\text{g/g Cr}$ , $M(P_{25},P_{75})$ ]	0.23(0.16,0.36)	0.24(0.18,0.37)	0.22(0.15,0.36)	-1.750	0.081
尿镉[ $\mu\text{g/g Cr}$ , $M(P_{25},P_{75})$ ]	0.84(0.45,1.64)	0.82(0.42,1.48)	0.84(0.42,1.48)	-1.250	0.213
尿铅[ $\mu\text{g/g Cr}$ , $M(P_{25},P_{75})$ ]	2.79(0.92,5.76)	2.33(0.73,2.33)	3.10(1.07,7.14)	-2.660	0.008

2.2 尿中重金属浓度和高血压之间的剂量-反应关系 根据贝叶斯核机械回归模型,在控制了协变量(年龄、BMI 分级、户籍类型、家庭人均月收入、受教育程度、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白)和另外两种金属水平的情况下,对数转换的尿镉、尿铅、尿汞水平各自与高血压患病情况之间的剂量-反应关系均呈现非线性关系,尿铅与高血压患病情况呈现出正向非

线性关系,随着重金属尿铅浓度的升高,高血压患病有一定的升高趋势,见图 1。

2.3 原发性高血压的影响因素分析 将本研究的尿中三种重金属水平以及总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白均以连续性变量纳入回归分析,在调整了年龄、BMI 分级、家庭人均月收入等变量后,由回归模型可知,尿铅、尿镉同时进入模型,且两者 *OR* 值均大于 1,

分别为 1.042 ( 1.008 ~ 1.077 ) 和 1.077 ( 1.005 ~ 1.154 ),可能为高血压的危险因素,见表 2、表 3。

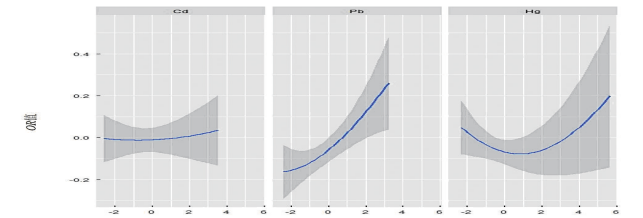


图 1 自然对数转换的重金属浓度和高血压患病之间的剂量-反应关系图

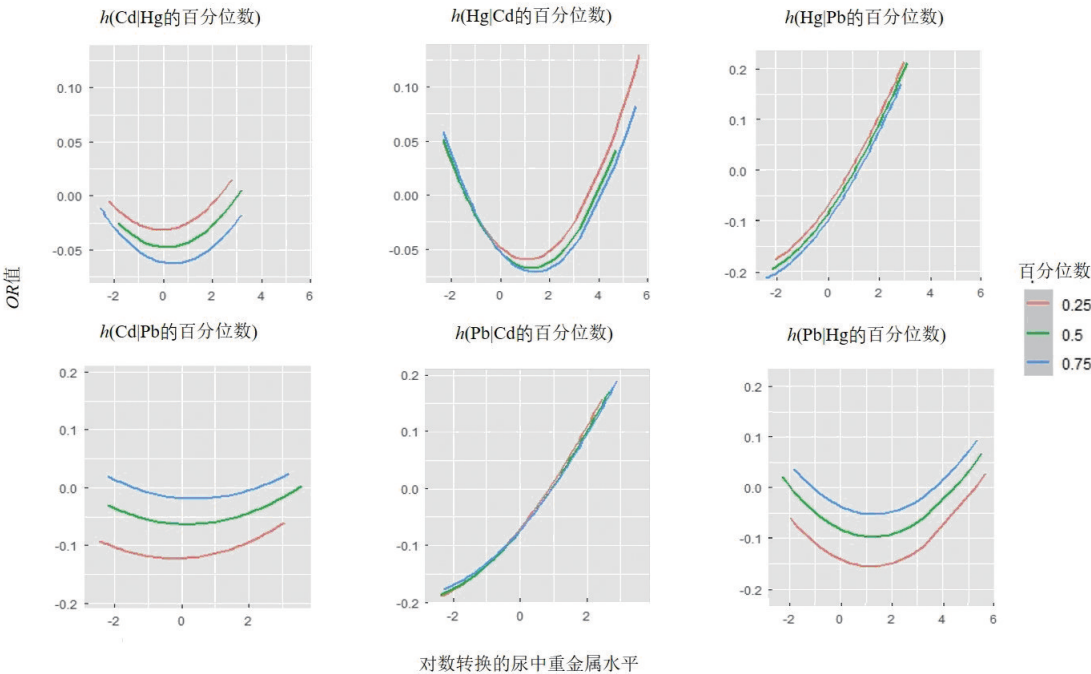
表 2 研究变量赋值表

变量名	赋值说明
高血压	否=0,是=1
年龄(岁)	<65=0;≥65=1
受教育程度	小学及以下=0;初中=1;高中及以上=2
家庭人均月收入(元)	<1 000=0;1 001~3 000=1;≥3 001=2
BMI 分级	体重过低=0;正常体重=1;超重=2;肥胖=3
户籍类型	农村=1;城镇=2

表 3 原发性高血压影响因素的非条件 logistic 回归模型

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	OR 值(95%CI)	P 值
尿镉( $\mu\text{g/g Cr}$ )	0.075	0.035	4.740	1.077(1.005~1.154)	0.034
尿铅( $\mu\text{g/g Cr}$ )	0.041	0.017	5.863	1.042(1.008~1.077)	0.015
年龄	0.638	0.198	10.408	1.894(1.285~2.791)	0.001
BMI 分级	0.644	0.120	28.563	1.904(1.504~2.411)	<0.001
家庭人均月收入	-0.299	0.124	5.800	0.741(0.581~0.946)	0.016
总胆固醇( $\text{mmol/L}$ )	0.199	0.091	4.725	1.220(1.020~1.459)	0.030
高密度脂蛋白( $\text{mmol/L}$ )	-0.701	0.332	4.444	0.496(0.259~0.962)	0.035

2.4 交互作用分析 为进一步研究三种金属间的交互作用,使用 BKMR 模型构建双变量暴露响应函数。该模型反映的是当其他因素处于中位数水平时,一种金属的暴露-反应函数是否会受到另一种金属不同暴露水平的影响,若暴露-反应曲线在另一种金属的不同暴露浓度下有斜率上的改变,则认为两种金属对原发性高血压存在一定的交互作用。在不同暴露浓度下,各曲线的斜率均一致,提示金属间对原发性高血压不存在交互作用,见图 2。



注:该图为三种重金属经对数转换后(横坐标)与高血压患病估计值(纵坐标)之间相互作用的暴露-反应函数。以左上第一图为例,该图表示,当 Pb 固定在中位数,Hg 分别在第 25 位(红色)、第 50 位(绿色)、第 75 位(蓝色)百分位数时,Cd 和高血压的变量响应关系。

图 2 三种重金属与高血压交互作用关系图

3 讨论

本研究通过对铅、汞、镉三种重金属和高血压关系的分析,结果发现,重金属铅、镉单独暴露时,可能会造成高血压患病风险的升高;高龄、高 BMI 分级、高总胆固醇水平等均可能是高血压患病的危险因素。环境中的重金属铅,主要通过呼吸道、消化道进入人体,对健康造成损害<sup>[6]</sup>。本研究 BKMR 模型显示,

随着铅内暴露剂量的增加,高血压患病风险增加。这与 Shiue 等<sup>[7]</sup>研究中发现铅长时间低剂量暴露会增加人群高血压的患病率这一结论一致。另有动物实验研究也发现,铅的慢性毒性实验可以引起啮齿类动物的高血压发病率升高<sup>[8]</sup>,该研究指出,铅所致高血压这一结果可能与慢性铅暴露可以通过引起肾功能损伤来升高血压有关,同时,铅还可能通过血管细胞的氧化损



伤引起血压升高<sup>[8]</sup>。

近年来,汞在环境中的暴露也受到了学者们广泛关注,有研究指出,环境汞暴露与血压的升高之间存在相关性<sup>[9]</sup>。汞可以通过增加氧化应激等导致线粒体和内皮功能障碍,从而引发高血压<sup>[2]</sup>。Valera 等<sup>[10]</sup>对一般人群的研究发现,尿汞的浓度与人群收缩压有显著相关性,且在调整了相关混杂因素的影响后,这种关系保持不变。而董兆敏等<sup>[11]</sup>研究显示,尿汞与高血压的关系呈现负相关性。在本研究中未发现尿汞水平与原发性高血压有关。这种不一致性可能与本研究所处地区汞的暴露量较低有关,尚需进一步研究。

重金属镉被认为与很多疾病的发生发展有关,并且近年得到了很多学者的关注。本研究中当进行多金属模型分析时,发现尿镉浓度升高可能会增加高血压的患病风险。目前,关于重金属镉暴露和高血压的关系研究仍存在争议。有学者对美国国家健康和营养调查数据库分析发现,重金属镉和血压之间的相关性无统计学意义<sup>[8]</sup>,但也有学者对该数据库的研究发现,重金属镉的低剂量暴露与高血压患病有一定的相关性<sup>[12]</sup>。在一项对社区人员的横断面研究中指出,尿中重金属镉水平升高,会增加高血压的患病率<sup>[13]</sup>。同时有研究表明,镉可能会通过激活体内的炎症因子,破坏血管内皮细胞等对机体的生理机制造成损伤<sup>[14]</sup>,进而引起高血压病。

本研究同时还发现年龄和 BMI 是高血压的危险因素。虽然高血压发病越来越趋向年轻化,但是国内外均有研究提示,年龄越大,高血压患病率越高<sup>[4,15]</sup>;另外有研究者指出,年龄与高血压发病有关<sup>[16]</sup>。在本研究中,根据中国老年人评判标准,将研究对象分为 $\geq 65$ 岁的老年人组和 $< 65$ 岁的非老年人组,研究结果显示,相对于 $< 65$ 岁,老年人( $\geq 65$ 岁)更容易患有高血压病。同样,BMI 等级越高,高血压患病风险越高,结果与国内外多数研究一致<sup>[17]</sup>。

本研究从流行病学研究角度探讨了三种金属的低剂量暴露对高血压患病的影响情况,得出了有意义的结论。同时,一种新统计分析方法—BKMR 模型的使用,不仅将连续型变量与结局之间的剂量-反应关系可视化,还将尿中多种重金属的联合效应可视化。但本研究仍存在一定的不足之处:首先,研究设计类型为横断面研究,虽然结果显示,重金属铅、镉长期低剂量暴露与高血压患病相关,但是本研究不能体现两者间的因果关系。因此,仍然需要更多前瞻性、大样本的研究来对该结果进行验证。其次,本研究仅使用尿中重

金属水平作为内暴露指标,衡量标准单一,未来有待使用更多生物样品中重金属的暴露水平作为生物标志物来进行研究。

## 参考文献

- [1] 鲍宇,杨晓波. 不同生物样本中 14 种金属暴露生物标志物的比较研究[J]. 环境与职业医学,2021,38(10):1049-1056.
- [2] Rajak C, Singh N, Parashar P, et al. Metal toxicity and natural antidotes: prevention is better than cure[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2020, 27(35):43582-43598.
- [3] Ma Y, Egodawatta P, McGree J, et al. Human health risk assessment of heavy metals in urban stormwater[J]. Sci Total Environ, 2016, 557-558:764-772.
- [4] Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension[J]. Lancet, 2015, 386(9995):801-812.
- [5] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012-2015[J]. Circulation, 2018, 137(22):2344-2356.
- [6] Martins AC, Almeida Lopes ACB, Urbano MR, et al. An updated systematic review on the association between Cd exposure, blood pressure and hypertension[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 208: 111636.
- [7] Shiue I. Higher urinary heavy metal, arsenic, and phthalate concentrations in people with high blood pressure: US NHANES, 2009-2010[J]. Blood Press, 2014, 23(6):363-369.
- [8] 曹梦思,陈锦瑶. 铅的心血管系统毒性研究进展[J]. 卫生研究, 2014, 43(6):1051-1056.
- [9] Houston MC. Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2011, 13(8):621-627.
- [10] Valera B, Dewailly E, Poirier P. Environmental mercury exposure and blood pressure among Nunavik Inuit adults[J]. Hypertension, 2009, 54(5):981-986.
- [11] 董兆敏,吴世闯,胡建英. 中国部分地区铅暴露儿童健康风险评估[J]. 中国环境科学,2011,31(11):1910-1916.
- [12] Mendy A, Gasana J, Vieira ER. Urinary heavy metals and associated medical conditions in the US adult population[J]. Int J Environ Health Res, 2012, 22(2):105-118.
- [13] Wu W, Liu D, Jiang S, et al. Polymorphisms in gene MMP-2 modify the association of cadmium exposure with hypertension risk[J]. Environ Int, 2019, 124:441-447.
- [14] Caciari T, Sancini A, Fioravanti M, et al. Cadmium and hypertension in exposed workers: a meta-analysis[J]. Int J Occup Med Environ Health, 2013, 26(3):440-456.
- [15] 张红杰,王倩倩,刘海韵,等. 烟台市成人高血压、糖尿病患病率及相关因素分析[J]. 实用预防医学, 2022, 29(2):141-144.
- [16] Price RS, Kasner SE. Hypertension and hypertensive encephalopathy[J]. Handb Clin Neurol, 2014, 119:161-167.
- [17] 倪文婷,赵玲瑰,禄韶华,等. 兰州市七里河区成人高血压患病率及危险因素分析[J]. 实用预防医学, 2021, 28(3):327-331.

收稿日期:2022-05-06