

重金属暴露与心血管疾病关系的流行病学研究进展

路凤 赵峰 蔡嘉琦 刘玲 施小明

100021 北京, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所

通信作者: 施小明, Email: Shixm@chinacdc.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.01.022

【摘要】 重金属是重要环境污染物之一, 其对心血管系统的损害已备受国内外学者的关注。本文基于重金属人体负荷水平、重金属暴露对心血管系统危害的相关研究成果, 综述铅、镉、砷 3 种常见重金属暴露与心血管疾病关系的流行病学研究进展, 并提出应加强全国范围一般人群重金属负荷水平的监测, 以利于定量评估重金属暴露所致的心血管疾病风险。

【关键词】 重金属; 心血管疾病; 铅; 镉; 砷

Progress in research of relationship between heavy metal exposure and cardiovascular disease

Lu Feng, Zhao Feng, Cai Jiayi, Liu Ling, Shi Xiaoming

National Institute of Environmental Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100021, China

Corresponding author: Shi Xiaoming, Email: Shixm@chinacdc.cn

【Abstract】 Heavy metal is one of pollutants existed widely in the environment, its relationship with cardiovascular disease has attracted more and more attention. In this review, the concentrations of heavy metals, including lead, cadmium and arsenic, in the body from several national surveillance networks and the epidemiological studies on the effects of the exposure of three heavy metals on cardiovascular system were summarized. It is suggested to strengthen nationwide surveillance for body concentrations of heavy metals in general population in order to provide baseline data for quantitative evaluation of the risk of heavy metal exposure on cardiovascular disease.

【Key words】 Heavy metal; Cardiovascular disease; Lead; Cadmium; Arsenic

心血管疾病已成为严重危害人类健康的重大慢性病。疾病负担研究报告中 2016 年全球因心血管疾病死亡的人数达 1 700 多万^[1], 而我国 2010 年因心血管疾病死亡的人数高达 300 多万^[2]。心血管疾病病因复杂, 大量流行病学研究发现除遗传因素外, 环境因素同样不可忽视, 且有可能在其中起着更为重要的作用。重金属是重要的环境污染物之一, 具有较强的迁移、富集和隐蔽性, 可经消化道、呼吸道、皮肤接触进入人体, 从而对心血管系统的健康造成损害。本文拟通过回顾重金属的人体负荷水平及其与心血管疾病关系的相关研究, 对重金属暴露与心血管疾病关系的流行病学研究进展进行阐述。

一、重金属人体负荷水平

1. 重金属人体负荷水平研究概况: 测定人体生物材料中的化学物质是评价环境污染物暴露水平的“金标准”^[3]。目前美国、加拿大、德国等均已建立了系统的国家人体生物监测项目, 对重金属的人体负荷水平进行连续性的监测。美国全国健康与营养调查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 项目自 1999 年开始对美国一般人群血液和尿液中的重金属及类金属等约 300 多种化学物质或其代谢产物进行连续测定, 并在 2017 年《第四次全国人体环境化学物暴露报告》新版中发布了全年龄组人群生

物样品中 28 种重金属或类金属负荷水平的详细监测数据^[4], 是目前较为综合和完善的数据资料; 加拿大卫生部和统计局等部门于 2007 年启动了连续三轮的国民健康调查, 并在每次调查结束后发布相应的监测报告, 《第三次人体环境化学物生物监测报告》已于 2015 年 7 月公布^[5]; 德国自 1985 年在原西德开展环境调查以来, 已完成了 4 个阶段的调查, 对不同年龄组人群血液和 (或) 尿液中铅、镉、砷等重金属浓度进行持续性监测, 目前调查已进入第五阶段, 主要关注人群为 3~17 岁儿童青少年。此外, 值得关注的是在欧洲范围内进行的人体生物监测示范项目, 按统一方案和标准操作流程, 在德国、瑞士、比利时、英国、西班牙等 17 个成员国测定 1 844 名 5~11 岁儿童及其母亲生物材料中镉、汞等环境化学物的含量^[6], 以保证人体生物监测结果的可靠性和实现监测结果在不同国家的可比性。

我国一般人群重金属负荷水平的监测始于 20 世纪 70 年代。原中国预防医学科学院环境卫生与卫生工程研究所代表我国参加了 WHO 的全球生物监测研究规划, 对人体生物材料中的铅、镉含量进行监测, 并报告了我国城市居民血铅和血镉的负荷水平。2009 年在国家科技支撑计划项目和卫生部行业科研专项的支持下, 中国 CDC 职业卫生与中毒控制所在我国 8 个省 (直辖市) 开展了人群中重要环境化学物

负荷水平的调查,采集18 000多名6~60岁非职业接触人群的生物样本,最终获得了我国一般人群血液和尿液中30种重金属和类金属的人体负荷水平^[7]。与此同时,我国一些专家学者在某些特殊暴露人群的重金属负荷水平研究方面也进行了许多有益尝试。

2. 国内外人群重金属负荷水平对比:我国居民体内重金属负荷水平不容乐观。2009—2010年8省份调查结果表明,我国一般人群尿中铅、镉、砷的含量分别为1.05、0.28、13.72 μg/L,血铅、镉的含量分别为34.90、0.49 μg/L^[8-9]。我国人群血铅、尿铅水平远高于美国、加拿大、韩国和德国。血镉、尿镉以及尿砷浓度虽略低于韩国,但均高于美国和德国(表1)。由于缺乏居民体内重金属负荷水平的持续性监测数据,尚无法判断我国人群重金属负荷水平的变化趋势。

二、重金属暴露与心血管疾病

研究表明铅、镉、砷等重金属可通过氧化应激和炎症反应等机制引起心血管系统的损害^[15],并与高血压、缺血性心脏病(IHD)以及外周动脉疾病等心血管疾病的发病和死亡之间存在密切关联。

1. 铅暴露与心血管疾病:

(1) 心血管疾病死亡:近年前瞻性队列研究提供的证据一致表明,铅含量较高是导致心血管疾病死亡率升高的危险因素之一。Schober等^[16]基于NHANES III数据的研究结果表明,美国成年人血铅水平与心血管疾病死亡之间存在阳性关联;与基线血铅含量<5 μg/dl的人群相比,血铅水平≥10 μg/dl人群心血管疾病死亡的RR值为1.55(95%CI: 1.16~2.07)。Menke等^[17]对不同死亡原因的分析结果提示,血铅水平与心肌梗死、卒中死亡之间存在显著性关联,血铅含量>2 μg/dl人群的死亡率明显增加。另一项基于美国退伍军人管理局标准老龄化研究(Department of Veterans Affairs Normative Aging Study)的数据分析发现,髌骨铅含量与心血管疾病死亡、IHD死亡之间亦存在相关性,且与心血管疾病死亡之间存在剂量

反应关系^[18]。

(2) 心血管疾病发病:铅污染对血压的影响(即致血压升高或高血压)已得到肯定。基于1980—2001年公开发表的31篇文献的Meta分析结果表明,血铅浓度与血压之间呈弱相关;血铅浓度每增加2倍,SBP与DBP分别上升1.0(95%CI: 0.5~1.4)mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、0.6(95%CI: 0.4~0.8)mmHg^[19]。Navas-Acien等^[20]采用2004年美国卫生署长报告“吸烟的健康结局”中的评价标准来评判铅暴露与血压之间的关系时指出,现有足够的证据可以认为铅暴露与高血压之间存在因果关联。

体内血铅、骨铅等生物标志物与IHD、外周动脉疾病等动脉粥样硬化性疾病的关系越来越引起关注。Jain等^[21]利用美国VANAS的数据分析了人体内铅含量与IHD事件之间的关系,结果发现病例组人群血铅、胫骨铅、髌骨铅水平均高于非病例组,且3种生物标志物水平与IHD事件之间均存在显著性关联。Navas-Acien等^[22]对NHANES IV资料分析显示,血铅水平处于0.07~0.10 μmol/L、0.10~0.14 μmol/L及>0.14 μmol/L的人群与<0.07 μmol/L的人群相比,外周动脉疾病发生的OR值分别为1.63(95%CI: 0.51~5.15)、1.92(95%CI: 0.62~9.47)和2.88(95%CI: 0.87~9.47),提示低水平铅暴露仍可能增加外周动脉疾病的患病率。

已有研究证据表明,铅暴露可能与左室肥厚、心率变异性(HRV)降低以及心脏功能异常与代谢紊乱等结局有关。涉及的心血管相关终点包括血锌原卟啉浓度增加、TC含量上升、HDL-C水平降低、血糖升高、颈动脉内膜中层厚度增加、心率改变和心电图异常变化等^[15,20],其中涉及铅暴露与HRV之间关系的报道较多,Navas-Acien等^[20]指出两者之间可能存在因果关联。

2. 镉暴露与心血管疾病:

(1) 心血管疾病死亡:早在20世纪60年代,Carroll^[23]在分析1959—1961年美国28个城市空气镉污染与心血管疾病

表1 国内外人群生物样本中铅、镉、砷负荷水平(μg/L)对比

国家	年龄组(岁)	监测年份	血铅		尿铅		血镉		尿镉		尿砷	
			人数	水平	人数	水平	人数	水平	人数	水平	人数	水平
美国 ^[4]	全年龄组	1999—2000	7 970	16.60	2 465	0.766	7 970	0.412	2 257	0.193	-	-
		2001—2002	8 945	14.50	2 690	0.677	8 945	-	2 690	0.210	-	-
		2003—2004	8 373	14.30	2 558	0.636	8 372	0.304	2 543	0.211	2 557	8.30
		2005—2006	8 407	12.90	2 576	0.554	8 407	0.310	2 576	0.191	2 576	9.29
		2007—2008	8 266	12.70	2 627	0.493	8 266	0.315	2 627	0.185	2 605	8.10
		2009—2010	8 793	11.20	2 848	0.458	8 793	0.302	2 848	0.179	2 860	9.28
		2011—2012	7 920	9.73	2 504	0.360	7 920	0.279	2 504	0.155	2 504	6.85
加拿大 ^[5,10]	6~79	2007—2009	5 319	13.00	5 492	0.48	5 319	0.34	5 491	0.34	5 492	12.00
		2009—2011	6 070	12.00	6 311	0.52	6 070	0.29	6 311	0.39	6 311	9.10
		2012—2013	5 538	11.00	-	-	5 538	0.33	-	-	-	-
德国 ^[11-13]	18~69	1997—1999	4 646	30.70	-	-	4 645	0.44	4 740	0.227	4 741	3.92
		2003—2006	1 560	16.30	-	-	1 560	<0.12	1 734	0.068	1 734	4.40
韩国 ^[14]	≥20	2008	5 087	19.10	-	-	-	-	4 702	0.650	4 702	43.50
中国 ^[8-9]	6~60	2009—2010	13 373	34.90	13 427	1.05	13 775	0.49	13 427	0.280	13 324	13.72

注:重金属负荷水平以人体血液和尿液中重金属含量的几何均数表示

关系时就已发现,环境镉暴露与心血管疾病死亡之间存在相关性。Tellez-Plaza等^[24]基于NHANESⅣ数据分析显示,人群血镉、尿镉含量与全死因、心血管疾病、心脏病以及IHD死亡之间存在阳性关联。Larsson和Wolk^[25]通过对一般人群尿镉含量与死亡相关队列研究的Meta分析表明,即使在低水平镉暴露情况下,人群尿镉浓度与心血管疾病死亡之间仍然相关;与最低剂量组相比,最高剂量组发生心血管疾病死亡的HR值为1.57(95%CI:1.27~1.95)。

(2) 心血管疾病发病:目前关于环境镉暴露与血压之间关系的流行病学研究结论尚不一致。Tellez-Plaza等^[26]对NHANESⅣ的数据分析发现,人群血镉含量与血压升高之间存在相关性,且两者间的关联强度在非吸烟人群中更高;而尿镉浓度与血压之间未发现这种关联,且血镉、尿镉水平与高血压之间的关联性也无统计学意义。Gallagher和Meliker^[27]通过对1989—2009年公开发表的12篇相关文献的系统性综述和Meta分析显示,血镉水平与女性血压之间呈正相关;而尿镉水平与高血压间呈负相关($OR=0.65$, 95%CI: 0.45~0.94)。考虑到研究人群代表性及吸烟等混杂效应的影响,上述结论仍需经纵向研究进一步验证。

一些国家级的流行病学调查证实镉暴露可能增加动脉粥样硬化性心血管疾病的发生风险。韩国国家健康和营养调查的一项研究显示,当血镉浓度增加1个四分位数间距时,人群IHD发病的OR值为2.10(95%CI:1.29~3.43),提示镉暴露可增加人群IHD的发病风险^[28]。Tellez-Plaza等^[29]对NHANESⅣ的资料分析表明血镉、尿镉与外周动脉疾病之间存在关联,并指出吸烟可对女性血镉浓度与外周动脉疾病之间的剂量反应关系产生修饰作用。

有证据显示长期低水平镉暴露是人群心力衰竭、颈动脉内膜中层厚度增加、HRV降低、心脏功能与代谢紊乱等不良心血管状况的重要风险因素之一^[15,30]。如Feng等^[30]在武汉市一项横断面调查表明,尿镉含量与人群低频、高频及总功率谱等HRV参数之间均呈负相关。

3. 砷暴露与心血管疾病:

(1) 高砷暴露与心血管疾病:20世纪80年代末在我国台湾地区西南沿海砷中毒病区调查发现,饮水中砷浓度与乌脚病的患病率间存在剂量反应关系^[31]。进一步研究发现砷暴露不仅影响末端循环,还会影响近端循环,诱发高血压、IHD等疾病。Navas-Acien等^[32]对1966—2005年我国台湾地区关于砷暴露与心血管结局之间关系的流行病学证据进行了系统综述,发现与低砷暴露组相比,高砷暴露组冠心病、卒中、外周动脉疾病发生的RR值范围分别为1.59~4.90、1.19~2.69、1.66~4.28;且上述疾病发生的风险随饮用水中砷暴露剂量的增加而升高。

除我国台湾地区外,孟加拉国的地方性砷中毒事件尤为凸显。Chen等^[33]在首都达卡Araihazar区对11 746名18~75岁成年人的队列研究发现,基线井水中砷含量与人群IHD及其他心脏病死亡之间存在剂量反应关系;且砷暴露与收缩期高血压和高脉压间存在明显相关性^[34]。而Sohel等^[35]在

Matlab农村地区对115 903名≥15岁人群的队列研究亦发现,随着饮水砷暴露时间的增加,人群心血管疾病发生的风险随之增加。

(2) 低砷暴露与心血管疾病:低水平砷暴露对心血管系统的影响仍存在争议。Gong和O'Bryant^[36]研究发现,低水平砷暴露与人群冠心病、高血压发生的风险之间存在显著正关联。而Jones等^[37]对美国NHANESⅣ的资料分析并未发现尿砷、二甲砷酸与高血压之间存在显著性关联;Moon等^[38]的研究在调整性别、吸烟、高血压、糖尿病等风险因素后,尿中砷含量与心血管疾病、冠心病及卒中发病和死亡之间的关联也未发现有统计学意义。

中国台湾地区和孟加拉国等高水平砷暴露对心血管系统危害的研究成果已经得到公认,然而有关低水平砷暴露人群中心血管疾病发生的报道却相对较少。2012年Moon等^[39]在Navas-Acien等2005年系统性综述的基础上,对砷暴露与心血管疾病相关的文献进行了更新,并采用Meta分析方法分别对高水平砷暴露(饮水砷含量>50 μg/L)和低水平砷暴露相关研究的效应值进行合并。结果显示,在高砷暴露的情况下(较最低暴露组而言),人群心血管疾病、冠心病、卒中、外周动脉疾病发生的合并RR值分别为1.32(95%CI:1.05~1.67)、1.89(95%CI:1.33~2.69)、1.08(95%CI:0.98~1.19)、2.17(95%CI:1.47~3.20);而在低砷暴露组,现有的证据尚不足以确定砷暴露与心血管疾病之间存在关联,有待进一步研究。

三、结语与展望

我国目前大气、水体及土壤等环境介质中重金属的污染状况依然十分严峻,且存在底数不清、治理不到位等问题。虽然一些学者在重金属污染及其心血管损害方面的研究正不断深入,但由于缺乏全国范围内重金属负荷水平持续性监测数据以及大样本前瞻性队列研究等,使得我国在重金属对心血管疾病影响方面的研究与欧美发达国家之间仍然存在较大的差距。故建议未来我国应着重加强全国范围内一般人群重金属负荷水平的监测,在重金属暴露标志物、心血管效应指标以及实验室检测分析技术的遴选等方面参照国际先进经验,同时结合我国的实际情况,定量评估重金属暴露可能造成的心血管疾病风险,为我国心血管疾病的预防和控制提供科学依据。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] GBD2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2016 [J]. Lancet, 2017,390 (10100): 1151–1210. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
- [2] Yang GH, Wang Y, Zeng YX, et al. Rapid health transition in China, 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2013, 381 (9882): 1987–2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61097-1.

- [3] Sexton K, Needham L, Pirkle J. Human biomonitoring of environmental chemicals [J]. *American Scientist*, 2004, 92(1): 38–45. DOI: 10.1511/2004.45.921.
- [4] U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, January 2017, Volume One [EB/OL]. [2017–05–16]. https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Jan2017.pdf.
- [5] Health Canada. Third Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada, 2015 [EB/OL]. [2017–05–17]. http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/pdf/pubs/contaminants/chms-ecms-cycle3/chms-ecms-cycle3-eng.pdf.
- [6] Hond ED, Govarts E, Willems H, et al. First steps toward harmonized human biomonitoring in Europe: demonstration project to perform human biomonitoring on a European scale [J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123(3): 255–263. DOI: 10.1289/ehp.1408616.
- [7] 闫慧芳, 朱宝立, 黄汉林, 等. 中国一般人群血和尿中重金属和有机物负荷水平调查方法和实验室质量控制结果 [J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48(2): 147–150. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.02.016.
- Yan HF, Zhu BL, Huang HL, et al. Investigation methods and laboratory quality control results of heavy metals and organic compounds concentrations in blood and urine of Chinese general population [J]. *Chin J Prev Med*, 2014, 48(2): 147–150. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.02.016.
- [8] 丁春光, 潘亚娟, 张爱华, 等. 中国八省份一般人群血和尿液中铅、镉水平及影响因素调查 [J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48(2): 91–96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.02.004.
- Ding CG, Pan YJ, Zhang AH, et al. Study of distribution and influencing factors of lead and cadmium in whole blood and urine among population in 8 provinces in China [J]. *Chin J Prev Med*, 2014, 48(2): 91–96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.02.004.
- [9] 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): 97–101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.02.005.
- Ding CG, Pan YJ, Zhang AH, et al. Study of distribution and influencing factors of arsenic in whole blood and urine among population in 8 provinces in China [J]. *Chin J Prev Med*, 2014, 48(2): 97–101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.02.005.
- [10] Health Canada. Second report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada, 2013 [EB/OL]. [2017–05–17]. http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/pdf/pubs/contaminants/chms-ecms-cycle2/chms-ecms-cycle2-eng.pdf.
- [11] Becker K, Kaus S, Krause C, et al. German environmental survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2002, 205(4): 297–308. DOI: 10.1078/1438-4639-00155.
- [12] Becker K, Schulz C, Kaus S, et al. German environmental survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in urine of the German population [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2003, 206(1): 15–24. DOI: 10.1078/1438-4639-00188.
- [13] Becker K, Mussig-Zufika M, Conrad A, et al. German environmental survey for children 2003/06 (GerES IV): levels of selected substances in blood and urine of children in Germany (Research Report 202 62 219) [R]. Berlin, Germany: Federal Environment Ministry, 2008: 16–20.
- [14] 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. DOI: 10.1016/j.ijheh.2012.01.002.
- [15] Peña MSB, Rollins A. Environmental exposures and cardiovascular disease: a challenge for health and development in low-and middle-income countries [J]. *Cardiol Clin*, 2017, 35(1): 71–86. DOI: 10.1016/j.ccl.2016.09.001.
- [16] Schober SE, Mirel LB, Graubard BI, et al. Blood lead levels and death from all causes, cardiovascular disease, and cancer: results from the NHANES III mortality study [J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(10): 1538–1541. DOI: 10.1289/ehp.9123.
- [17] Menke A, Muntner P, Batuman V, et al. Blood lead below 0.48 micromol/L (10 microg/dL) and mortality among US adults [J]. *Circulation*, 2006, 114(13): 1388–1394. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628321.
- [18] Weisskopf MG, Jain N, Nie HL, et al. A prospective study of bone lead concentration and death from all causes, cardiovascular diseases, and cancer in the department of veterans affairs normative aging study [J]. *Circulation*, 2009, 120(12): 1056–1064. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.827121.
- [19] Nawrot TS, Thijs L, Den Hond EM, et al. An epidemiological re-appraisal of the association between blood pressure and blood lead: a Meta-analysis [J]. *J Human Hypertension*, 2002, 16(2): 123–131. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001300.
- [20] Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, et al. Lead exposure and cardiovascular disease—a systematic review [J]. *Environ Health Perspect*, 2007, 115(3): 472–482. DOI: 10.1289/ehp.9785.
- [21] Jain NB, Potula V, Schwartz J, et al. Lead levels and ischemic heart disease in a prospective study of middle-aged and elderly men: the VA Normative Aging Study [J]. *Environ Health Perspect*, 2007, 115(6): 871–875. DOI: 10.1289/ehp.9629.
- [22] Navas-Acien A, Selvin E, Sharrett AR, et al. Lead, camium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease [J]. *Circulation*, 2004, 109(25): 3196–3201. DOI: 10.1161/01.CIR.0000130848.18636.B2.
- [23] Carroll RE. The relationship of cadmium in the air to cardiovascular disease death rates [J]. *JAMA*, 1966, 198(3): 267–269. DOI: 10.1001/jama.1966.03110160095029.
- [24] Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Menke A, et al. Cadmium exposure and all-cause and cardiovascular mortality in the U.S. general population [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(7): 1017–1022. DOI: 10.1289/ehp.1104352.
- [25] Larsson SC, Wolk A. Urinary cadmium and mortality from all

- causes, cancer and cardiovascular disease in the general population: systematic review and Meta-analysis of cohort studies [J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45 (3) : 782-791. DOI: 10.1093/ije/dyv086.
- [26] Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Crainiceanu CM, et al. Cadmium exposure and hypertension in the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116 (1) : 51-56. DOI: 10.1289/ehp.10764.
- [27] Gallagher CM, Meliker JR. Blood and urine cadmium, blood pressure, and hypertension: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118 (12) : 1676-1684. DOI: 10.1289/ehp.1002077.
- [28] Lee MS, Park SK, Hu H, et al. Cadmium exposure and cardiovascular disease in the 2005 Korea national health and nutrition examination survey [J]. *Environ Res*, 2011, 111 (1) : 171-176. DOI: 10.1016/j.envres.2010.10.006.
- [29] Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Crainiceanu CM, et al. Cadmium and peripheral arterial disease: gender differences in the 1999-2004 US National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 172 (6) : 671-681. DOI: 10.1093/aje/kwq172.
- [30] Feng W, He XS, 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. DOI: 10.1289/ehp.1307563.
- [31] Tseng WP. Blackfoot disease in Taiwan: a 30-year follow-up study [J]. *Angiology*, 1989, 40 (6) : 547-558. DOI: 10.1177/000331978904000606.
- [32] 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. DOI: 10.1093/aje/kwi330.
- [33] 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. DOI: 10.1136/bmj.d2431.
- [34] Chen Y, Factor-Litvak P, Howe GR, et al. Arsenic exposure from drinking water, dietary intakes of B vitamins and folate, and risk of high blood pressure in Bangladesh: a population-based, cross-sectional study [J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 165 (5) : 541-552. DOI: 10.1093/aje/kwk037.
- [35] Sohel N, Persson LA, Rahman M, et al. Arsenic in drinking water and adult mortality: a population-based cohort study in rural Bangladesh [J]. *Epidemiology*, 2009, 20 (6) : 824-830. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181bb56ec.
- [36] Gong G, O' Bryant SE. Low-level arsenic exposure, AS3MT gene polymorphism and cardiovascular diseases in rural Texas counties [J]. *Environ Res*, 2012, 113: 52-57. DOI: 10.1016/j.envres.2012.01.003.
- [37] Jones MR, Tellez-Plaza M, Sharrett AR, et al. Urine arsenic and hypertension in U.S. adults: the 2003-2008 NHANES [J]. *Epidemiology*, 2011, 22 (2) : 153-161. DOI: 10.1097/EDE.0b013e318207fdf2.
- [38] 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. DOI: 10.7326/0003-4819-159-10-201311190-00719.
- [39] Moon K, Guallar E, Navas-Acien A. Arsenic exposure and cardiovascular disease: an updated systematic review [J]. *Curr Atherosclerosis Rep*, 2012, 14 (6) : 542-555. DOI: 10.1007/s11883-012-0280-x.

(收稿日期:2017-06-19)

(本文编辑:张林东)