· 流行病学研究 ·

农村居民血浆金属铝和金属锰水平及环境风险评分与心血管疾病发病关系：一项巢式病例对照研究

赵敏尧[1]，郭淑霞[1,2]，郭恒[1]，刘听潮[1]，马儒林[1]，王奎[1]，牛强[1]，张向辉[1]，何美安[3]，何佳[1,2]

1. 石河子大学医学院预防医学系，石河子 832000；
2. 国家卫生健康委中亚高发病防治重点实验室，石河子 832000；
3. 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，武汉 430030

通信作者：何美安，E-mail：hemeian@hotmail.com；何佳，E-mail：hejia123.shihezi@163.com

【摘　要】目的 了解新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民血浆金属铝和金属锰水平及环境风险评分（ERS）与心血管疾病（CVD）发病的关系，为该地区农村居民的 CVD 防控工作提供参考依据。**方法** 于 2016 年 8—9 月采用典型抽样方法在新疆维吾尔自治区南疆地区某师某团招募 12 794 名≥18 岁的农村居民进行基线调查。分别于 2019 年 7 月、2020 年 7 月、2021 年 8 月和 2022 年 6 月进行 4 次随访调查，将随访期间 761 例新发 CVD 患者作为病例组，按照性别相同、年龄相差≤3 岁，以 1∶1 匹配 761 名无 CVD 者作为对照组进行巢式病例对照研究；通过电感耦合等离子体质谱仪检测血浆金属铝和金属锰含量，利用自适应弹性网络模型构建 ERS，应用多因素条件 logistic 回归模型分析新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民血浆金属铝和金属锰水平及 ERS 与 CVD 发病风险的关联，并采用限制性立方样条（RCS）分析 ERS 与 CVD 发病风险的剂量–反应关系。**结果** 新疆维吾尔自治区南疆地区病例组和对照组农村居民血浆金属铝、锰水平分别为 31.46（22.82，46.13）和 29.97（21.98，42.46）、2.71（1.85，4.14）和 2.37（1.66，3.70）μg/L，病例组农村居民血浆金属铝和金属锰水平均高于对照组农村居民（均 $P<0.05$）。在调整了性别、年龄、文化程度、吸烟情况、饮酒情况、有无 CVD 家族史、是否肥胖、是否高血压、是否糖尿病、是否血脂异常和估计肾小球滤过率（eGFR）等混杂因素后，多因素条件 logistic 回归分析结果显示，当血浆金属铝和金属锰作为连续型变量时，血浆金属铝（*OR*=1.17，95%*CI*=1.04～1.32）和锰（*OR*=1.18，95%*CI*=1.05～1.32）水平升高均会增加新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民 CVD 发病风险；当血浆金属锰作为分类变量时，血浆金属锰高水平组新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民 CVD 发病风险为低水平组新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民的 1.58 倍（*OR*=1.58，95%*CI*=1.26～1.97），且血浆金属铝水平与 CVD 发病风险呈正向线性剂量–反应关系（$P_{总}$=0.022，$P_{非线性}$=0.112）。将铝浓度的原始项、锰浓度的原始项、铝的平方项、锰的平方项以及铝和锰的交互项纳入自适应弹性网络模型后，锰浓度的原始项（β=0.02，95%*CI*=–0.05～0.10）、铝的平方项（β=0.01，95%*CI*=0.00～0.02）以及铝和锰的交互项（β=0.01，95%*CI*=–0.01～0.03）均被保留在自适应弹性网络模型中，将保留在自适应弹性网络模型的金属项与其对应的回归系数相乘后相加得到 ERS。ERS 水平升高会增加新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民 CVD 发病风险（*OR*=1.20，95%*CI*=1.08～1.35），且 ERS 水平与 CVD 发病风险呈正向线性剂量–反应关系（$P_{总}$=0.021，$P_{非线性}$=0.751）。**结论** 血浆金属铝和金属锰水平及 ERS 的升高均可增加新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民 CVD 的发病风险。

【关键词】 心血管疾病；血浆金属铝；血浆金属锰；环境风险评分；关系；农村居民；巢式病例对照研究；新疆维吾尔自治区南疆地区

The associations of plasma aluminum and manganese levels and environmental risk score with the incidence of cardiovascular disease in the rural population: a nested case-control study

ZHAO Minyao[1], GUO Shuxia[1,2], GUO Heng[1], LIU Tingchao[1], MA Rulin[1], WANG Kui[1], NIU Qiang[1], ZHANG Xianghui[1], HE Mei′an[3], HE Jia[1,2] (*1. Department of Public Health*, *School of Medicine*, *Shihezi University*, *Shihezi* 832000, *China*; *2. National Health Commission Key Laboratory of Prevention and Treatment of Central Asia High Incidence Diseases*, *Shihezi* 832000, *China*; *3. Department of Occupational and Environmental Health/Key Laboratory of Environment and Health*, *Ministry of Education*, *School of Public Health*, *Tongji Medical College*, *Huazhong University of Science and Technology*, *Wuhan* 430030, *China*)

Corresponding authors: HE Mei′an, E-mail: hemeian@hotmail.com; HE Jia, E-mail: hejia123.shihezi@163.com

开放获取：CC BY-NC-ND 4.0　DOI：10.11847/zgggws1147900

基金项目：国家自然科学基金（82460661）；国家卫生健康委中亚高发病防治重点实验室开放课题（KF202403）；石河子大学高层次人才科研启动项目（RCZK202367）

第一作者：赵敏尧（1999—），硕士在读，研究方向：慢性病流行病学。

收稿日期：2025-05-10　修回日期：2025-09-22　录用日期：2026-02-12

利益冲突：不存在　伦理审查：已获取　出版授权：全体作者已与编辑部签署作者贡献声明及版权转让协议

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the associations of plasma aluminum and manganese levels and the environmental risk score (ERS) with the incidence of cardiovascular diseases (CVD) in the rural population of southern Xinjiang Uygur Autonomous Region, thereby providing new insights for the prevention of CVD in this population. **Methods** A typical sampling method was used to enroll 12 794 rural residents ⩾ 18 years in a regiment of a division in southern Xinjiang Uygur Autonomous Region from August to September 2016 for the baseline survey, and follow-up surveys were carried out in July 2019, July 2020, August 2021, and June 2022. During the follow-up period, 761 newly diagnosed CVD cases were enrolled in the CVD group. In addition, 761 participants without CVD and with the age differences ⩽ 3 years from the CVD cases were enrolled in the control group for a nested case-control study. Plasma levels of aluminum and manganese were measured by inductively coupled plasma mass spectrometry. An adaptive elastic net model was employed to construct the ERS. Conditional multivariate logistic regression was employed to assess the associations of plasma aluminum and manganese levels and ERS with the risk of CVD. Restricted cubic splines were used to explore the dose-response relationship between ERS and CVD risk. **Results** The plasma aluminum and manganese levels in the CVD group were 31.46 (22.82, 46.13) μg/L and 2.71 (1.85, 4.14) μg/L, respectively. Corresponding levels in the control group were 29.97 (21.98, 42.46) μg/L and 2.37 (1.66, 3.70) μg/L, respectively. The CVD group had higher plasma aluminum and manganese levels than the control group. After adjusting for age, sex, educational background, smoking, alcohol consumption, estimated glomerular filtration rate (eGFR), obesity, hypertension, diabetes, dyslipidemia, and family history of CVD, the conditional multivariate logistic regression showed that elevated plasma levels of both aluminum (*OR* = 1.17, 95%*CI*: 1.04–1.32) and manganese (*OR* = 1.18, 95%*CI*: 1.05–1.32) were associated with an increased risk of CVD. When the plasma manganese level was used as a categorical variable, the risk of CVD in the high plasma manganese group was 1.58 times of that in the low plasma manganese group (95%*CI*: 1.26–1.97). Moreover, the plasma aluminum level had a positive linear dose-response relationship with the risk of CVD ($P_{overall}$ = 0.022, $P_{nonlinear}$ = 0.112). Following inclusion of the linear term for aluminum concentration, linear term for manganese concentration, quadratic term for aluminum, quadratic term for manganese, and the aluminum-manganese interaction term into the adaptive elastic net model, the linear term for manganese (β = 0.02, 95%*CI*: –0.05–0.10), the quadratic term for aluminum (β = 0.01, 95%*CI*: 0.00–0.02), and the aluminum-manganese interaction term (β = 0.01, 95%*CI*: –0.01–0.03) were retained. ERS was calculated by summing the products of the metal terms retained in the adaptive elastic net model and their corresponding regression coefficients. An increase in ERS was associated with an elevated risk of CVD (*OR* = 1.20, 95%*CI*: 1.08–1.35). Furthermore, a positive linear dose-response relationship was observed between ERS and CVD risk ($P_{overall}$ = 0.021, $P_{nonlinear}$ = 0.751). **Conclusions** Elevated plasma levels of aluminum and manganese in the rural population and an elevated ERS in southern Xinjiang Uygur Autonomous Region were associated with an increased risk of CVD.

【**Keywords**】 cardiovascular disease; aluminum; manganese; environmental risk score; association; rural population; nested case-control study; southern Xinjiang Uygur Autonomous Region

随着中国城市化进程的加快和人口老龄化的加剧，中国心血管疾病（cardiovascular disease, CVD）患病率和死亡率均处于持续上升阶段。研究表明，CVD 在城乡居民疾病死亡构成比中居于首位[1]。除高血压和血脂异常等传统影响因素外，越来越多的研究发现，环境物理化学因素亦对 CVD 的发生发展起着重要作用[2]。Lamas G A 等[3] 研究表明，接触金属可通过介导氧化应激和慢性炎症反应引起脂代谢紊乱和血管内皮功能障碍等多种途径参与 CVD 的发生发展。其中，铝是地壳中含量最高的金属元素，被广泛用于食品包装和厨房用具，长期接触可能对人体健康构成威胁[4]；此外，锰也是地壳中含量较高的金属元素，在多个生理过程中发挥着重要作用，但过量则可能对健康造成负面影响[4]。目前，金属铝和金属锰与 CVD 发病关联的研究结果尚不一致[5−8]，且关于金属铝和金属锰共同作用对 CVD 发病风险综合影响的研究较少，而环境风险评分（environmental risk score, ERS）能够反映金属混合物引起的 CVD 累积风险[9]。研究表明，新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民 CVD 发病率相对较高[10]，这可能与该地区居民的居住环境、文化习俗和饮食结构等有关。然而，关于该人群血浆金属铝和金属锰水平及 ERS 与 CVD 发病风险关联的研究却报道较少。为了解新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民血浆金属铝和金属锰水平及 ERS 与 CVD 发病的关系，为该地区农村居民的 CVD 防控工作提供参考依据，本研究于 2016 年 8—9 月采用典型抽样方法在新疆维吾尔自治区南疆地区某师某团招募 12 794 名≥18 岁的农村居民进行基线调查。分别于 2019 年 7 月、2020 年 7 月、2021 年 8 月和 2022 年 6 月进行了 4 次随访调查，将随访期间 761 例新发 CVD 患者作为病例组，按照性别相同、年龄相差≤3 岁 1:1 匹配 761 名无 CVD 者作为对照组进行巢式病例对照研究，通过电感耦合等离子体质谱仪检测血浆金属铝和金属锰含量，并利用自适应弹性网络模型构建 ERS，应用多因素条件 logistic 回归模型分析新疆维吾尔自治区南疆地区

农村居民血浆金属铝和金属锰水平及 ERS 与 CVD 发病风险的关联，并采用限制性立方样条分析限制性立方样条（restricted cubic spline, RCS）与 CVD 发病风险的剂量–反应关系。

1 对象与方法

1.1 对象 采用典型抽样方法于 2016 年 8—9 月在新疆维吾尔自治区南疆地区某师某团招募 12 794 名≥18 岁的农村居民进行基线调查，分别于 2019 年 7 月、2020 年 7 月、2021 年 8 月和 2022 年 6 月进行 4 次随访调查，排除流动人口和妊娠及哺乳期妇女、合并严重疾病者、未收集到或缺乏足够血浆样本者、基线 CVD 患者、信息缺失和失访者后，初步纳入 8 324 名研究对象，随访结局为随访过程中首次发生 CVD 事件（冠心病和脑卒中等），根据《疾病和有关健康问题的国际统计分类第十次修订本》（10th version of the international classification of diseases, ICD-10）[11]，冠心病编码为 I20～I25，脑卒中编码为 I60～I64、I69。新发 CVD 数据通过问卷调查、医院病案记录和社保信息获取，自我报告新发 CVD 者需提供县级及以上医院的临床诊断证明，若研究对象多次发生 CVD 事件，则以首次发生为准。将随访期间 761 例新发 CVD 患者作为病例组，按照性别相同、年龄相差≤3 岁，以 1∶1 匹配 761 名无 CVD 者作为对照组进行巢式病例对照研究。本研究经石河子大学医学院第一附属医院伦理委员会批准（批号：KJ2023–434–01）。且所有调查对象均签署知情同意书。

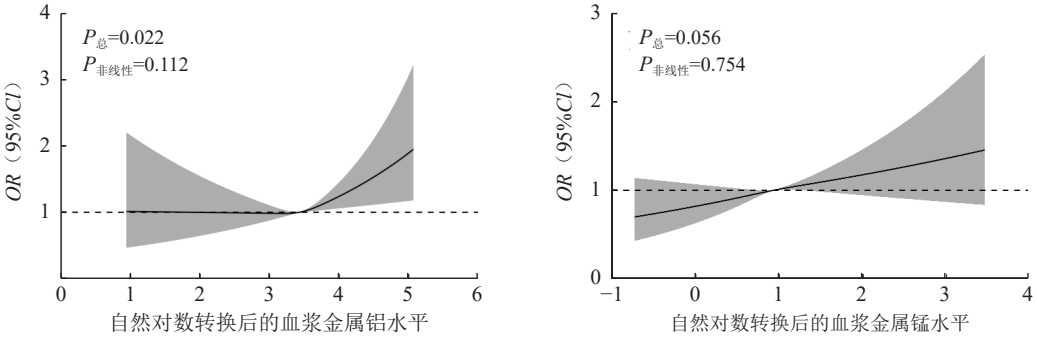
1.2 方法 （1）问卷调查：采用自行设计调查问卷，由经过统一培训的调查员进行面访调查。内容包括性别、年龄、文化程度、吸烟情况、饮酒情况、有无 CVD 家族史、是否高血压和是否糖尿病等。其中，吸烟指持续或累积吸烟时间≥6 个月或总吸烟量≥100 支[12]；饮酒指连续饮酒≥2 次/月[13]。（2）体格检查：由经过统一培训的体检人员使用预先校准的仪器采用标准化方法测量身高、体重和血压，并计算体质指数（body mass index, BMI）=体重（kg）/[身高（m）]^2。其中，血压的测量采用 HEM-7051 型电子血压计 [欧姆龙（中国）有限公司] 在体检者坐下休息≥5 min 后测量 2 次取平均值作为最终的血压值，收缩压≥140 mmHg（1 mmHg=0.133 3 kPa）和/或舒张压≥90 mmHg，或既往有高血压史，或正在服用降压药物可定义为高血压[14]；根据《中国居民肥胖防治专家共识》[15]，≥18 岁中国成人 BMI≥28.0 kg/m^2 为肥胖。（3）实验室检测：抽取调查对象晨起空腹≥8 h 肘静脉血 3～5 mL，离心后分离血浆储存于–80 ℃ 冰箱，低温运送至石河子大学医学院第一附属医院检验科。采用 OLYMPUS2007 全自动生化仪（德国奥林巴斯公司）进行空腹血糖（fasting plasma glucose, FPG）、总胆固醇（total cholesterol, TC）、甘油三酯（triglyceride, TG）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol, LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol, HDL-C）和血肌酐（serum creatinine, Scr）的检测。其中，FPG≥7.0 mmol/L，或既往有糖尿病史，或正在服用降血糖药物可定义为糖尿病[16]。血脂异常：满足 TC≥6.2 mmol/L 或 TG≥2.3 mmol/L 或 LDL-C≥4.1 mmol/L 或 HDL-C≤1.0 mmol/L 中任意 1 项可定义为血脂异常[17]。采用慢性肾脏病流行病学合作研究公式估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）：对于男性，当 Scr≤0.9 mg/dL 时，$eGFR=141\times(Scr/0.9)^{-0.411}\times0.993^{年龄}$；当 Scr>0.9 mg/dL 时，$eGFR=141\times(Scr/0.9)^{-1.209}\times0.993^{年龄}$。对于女性，当 Scr≤0.7 mg/dL 时，$eGFR=144\times(Scr/0.7)^{-0.329}\times0.993^{年龄}$；当 Scr>0.7 mg/dL 时，$eGFR=144\times(Scr/0.7)^{-1.209}\times0.993^{年龄}$ [18]。（4）血浆中金属铝和金属锰浓度：使用新疆维吾尔自治区职业病医院检测中心的 NexION 1000 型电感耦合等离子体质谱仪（美国 PerkinElmer 公司）进行检测。采用直接稀释法处理样本，即使用稀释剂（1%HNO_3+0.01%TritonX-100）将血浆样本稀释 20 倍，每 30 个样本检测 1 组血浆质控液。金属铝和金属锰的日内和日间变异系数均<10%，血浆金属铝和金属锰的检出限分别为 0.181 4 和 0.005 3 μg/L，检出率分别为 99.08% 和 99.80%，低于检出限的值被替换为检出限除以 $\sqrt{2}$。

1.3 统计分析 采用 SPSS 25.0 软件和 R 4.3.3 软件进行统计分析。非正态分布的连续型变量用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；分类变量用 n（%）描述，组间比较采用 χ^2 检验。由于金属铝和金属锰浓度均呈偏态分布，因此，将其进行自然对数转换后纳入分析，将金属铝和金属锰浓度转换为标准化形式和二分位数形式后进行多因素条件 logistic 回归分析，并采用 RCS 分析血浆金属铝和金属锰水平与 CVD 发病风险的剂量–反应关系。将血浆金属铝和金属锰的原始值、平方项及二者交互项纳入自适应弹性网络模型，将保留在自适应弹性网络模型的金属项与其对应的回归系数相乘后相加得到 ERS，将 ERS 转换为标准化形式和二分位数形式分别纳入多因素条件 logistic 回归模型；并采用 RCS 分析其与 CVD 发病风险的剂量–反应关系。血浆铝水平、血浆锰水平和 ERS 的二分位数形式均依据各自的 M 值将研究对象划分为低水平组和高水平组。检验水准为双侧检验 α=0.05。

2 结　果

2.1 研究人群的基线特征　761 例新发 CVD 病例组农村居民中，男性 284 例(37.3%)，女性 477 例(62.7%)；年龄 19～89 岁，平均年龄为[51.00(42.00，61.00)]岁；文化程度为文盲/半文盲 448 例(58.9%)，小学 179 例(23.5%)，初中及以上 134 例(17.6%)；不吸烟 684 例(89.9%)，吸烟 77 例(10.1%)；不饮酒 741 例(97.4%)，饮酒 20 例(2.6%)；无 CVD 家族史 639 例(84.0%)，有 CVD 家族史 122 例(16.0%)；非肥胖 374 例(49.1%)，肥胖 387 例(50.9%)；非高血压 368 例(48.4%)，高血压 393 例(51.6%)；非糖尿病 674 例(88.6%)，糖尿病 87 例(11.4%)；非血脂异常 457 例(60.1%)，血脂异常 304 例(39.9%)；eGFR 水平为 29.23～168.29 mL/min/1.73 m^2，eGFR 平均水平为[95.19(83.59，106.32)]mL/min/1.73 m^2；血浆金属铝水平为 2.57～188.25 μg/L，血浆金属铝平均水平为[31.46(22.82，46.13)]μg/L；血浆金属锰水平为 0.08～77.63 μg/L，血浆金属锰平均水平为[2.71(1.85，4.14)]μg/L。761 名非 CVD 对照组农村居民中，男性284 人(37.3%)，女性477 人(62.7%)；年龄 19～86 岁，平均年龄为[51.00(42.00，60.00)]岁；文化程度为文盲/半文盲 470 人(61.8%)，小学 189 人(24.8%)，初中及以上 102 人(13.4%)；不吸烟 673 人(88.4%)，吸烟 88 人(11.6%)；不饮酒 735 人(96.6%)，饮酒 26 人(3.4%)；无 CVD 家族史 704 人(92.5%)，有 CVD 家族史 57 人(7.5%)；非肥胖 428 人(56.2%)，肥胖 333 人(43.8%)；非高血压 448 人(58.9%)，高血压 313 例(41.1%)；非糖尿病 690 人(90.7%)，糖尿病 71 例(9.3%)；非血脂异常 478 人(62.8%)，血脂异常 283 例(37.2%)；eGFR 水平为 39.83～145.71 mL/min/1.73 m^2，eGFR 平均水平为[93.88(83.08，104.97)]mL/min/1.73m^2；血浆金属铝水平为 2.57～187.41 μg/L，血浆金属铝平均水平为[29.97(21.98，42.46)]μg/L；血浆金属锰水平为 0.08～61.84 μg/L，血浆金属锰平均水平为[2.37(1.66，3.70)]μg/L。新疆维吾尔自治区南疆地区 2 组农村居民比较，病例组农村居民 CVD 家族史、肥胖和高血压比例以及血浆金属铝和金属锰水平均高于对照组农村居民(均 P<0.05)。

2.2 新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民血浆金属铝和金属锰水平与 CVD 发病关联(图 1)　按照血浆铝中位数水平将新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民划分为低水平组(<30.75 μg/L)和高水平组(≥30.75 μg/L)，均为 761 人(50.0%)。其中，低水平组中病例组 361 例(23.7%)、对照组 400 人(26.3%)，高水平组中病例组 400 例(26.3%)、对照组 361 人(23.7%)。按照血浆锰中位数水平将新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民划分为低水平组(<2.56 μg/L)和高水平组(≥2.56 μg/L)，均为 761 人(50.0%)；其中，低水平组中病例组 342 例(22.5%)、对照组 419 人(27.5%)，高水平组中病例组 419 例(27.5%)、对照组 342 人(22.5%)。在调整性别、年龄、文化程度、吸烟情况、饮酒情况、有无 CVD 家族史、是否肥胖、是否高血压、是否糖尿病、是否血脂异常和 eGFR 等混杂因素后，多因素条件 logistic 回归分析结果显示，当血浆金属铝和金属锰作为连续型变量时，血浆金属铝(OR=1.17，95%CI=1.04～1.32)和金属锰(OR=1.18，95%CI=1.05～1.32)水平升高均会增加新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民 CVD 发病风险；当血浆金属锰作为分类变量时，血浆金属锰高水平组新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民 CVD 发病风险为低水平组新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民的 1.58 倍(OR=1.58，95%CI=1.26～1.97)。RCS 分析结果显示，血浆金属铝水平与新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民的 CVD 发病风险呈正向线性剂量–反应关系($P_{总}$=0.022，$P_{非线性}$=0.112)，未发现血浆金属锰水平与新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民的 CVD 发病风险存在线性剂量–反应关系($P_{总}$=0.056，$P_{非线性}$=0.754)。



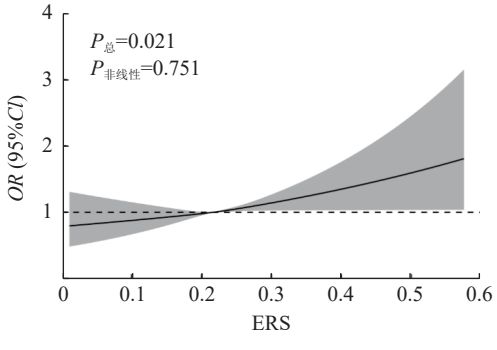
注：模型调整了性别、年龄、文化程度、吸烟情况、饮酒情况、有无 CVD 家族史、是否肥胖、是否高血压、是否糖尿病、是否血脂异常和 eGFR 等混杂因素。

图 1　血浆金属铝和金属锰水平与新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民 CVD 发病风险的 RCS 图

Fig. 1　RCS diagrams of plasma aluminum and manganese levels with the risk of CVD in the rural population in southern Xinjiang Uygur Autonomous Region

2.3 自适应弹性网络模型 将铝浓度的原始项、锰浓度的原始项、铝的平方项、锰的平方项、铝和锰的交互项以及性别、年龄、文化程度、吸烟情况、饮酒情况、有无 CVD 家族史、是否肥胖、是否高血压、是否糖尿病、是否血脂异常和 eGFR 等 11 个协变量纳入自适应弹性网络模型后，结果显示，锰浓度的原始项（β=0.02，95%*CI*= −0.05～0.10）、铝的平方项（β=0.01，95%*CI*=0.00～0.02）以及铝和锰的交互项（β=0.01，95%*CI*= −0.01～0.03）均被保留在自适应弹性网络模型中，血浆金属铝和金属锰与 CVD 发病风险的关联仍然存在。

2.4 新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民 ERS 水平与 CVD 发病关联（图 2） 按照 ERS 中位数水平将南疆地区农村居民划分为低水平组（<0.22）和高水平组（≥0.22），均为 761 人（50.0%）；其中低水平组中病例组 354 例（23.3%）、对照组 407 人（26.7%）。高水平组中病例组 407 例（26.7%）、对照组 354 人（23.3%）。在调整了性别、年龄、文化程度、吸烟情况、饮酒情况、有无 CVD 家族史、是否肥胖、是否高血压、是否糖尿病、是否血脂异常和 eGFR 等混杂因素后，多因素条件 logistic 回归分析结果显示，当 ERS 作为连续型变量时，ERS 水平升高会增加新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民 CVD 发病风险（*OR*=1.20，95%*CI*=1.08～1.35）；当 ERS 作为分类变量时，ERS 高水平组新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民 CVD 发病风险为低水平组新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民的 1.37 倍（*OR*=1.37，95%*CI*=1.11～1.71）。RCS 分析结果显示，ERS 水平与新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民的 CVD 发病风险呈正向线性剂量–反应关系（$P_{总}$=0.021，$P_{非线性}$=0.751）。



注：模型调整了性别、年龄、文化程度、吸烟情况、饮酒情况、有无 CVD 家族史、是否肥胖、是否高血压、是否糖尿病、是否血脂异常和 eGFR 等混杂因素。

图 2 ERS 水平与新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民 CVD 发病风险的 RCS 图

Fig. 2 RCS diagram of ERS with the risk of CVD in the rural population in southern Xinjiang Uygur Autonomous Region

3 讨 论

本研究采用巢式病例对照研究设计，发现新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民血浆金属铝和金属锰水平以及 ERS 的升高与 CVD 发病风险的增加有关，且 CVD 的发生风险随血浆金属铝和金属锰以及 ERS 水平的升高而增加。

研究表明，铝与心肌细胞坏死凋亡、炎症、氧化应激和线粒体功能障碍存在关联，这些因素可能共同促进心脏结构性损伤并引发心电图改变[19–20]。中国东风同济队列的一项研究表明，血浆铝水平升高与急性冠脉综合征的发生风险增加有关[5]，与本研究结果一致。但也有研究表明，血浆铝水平第三四分位数组人群高血压患病风险为最低四分位数人群的 0.60 倍（*OR*=0.60，95%*CI*=0.43～0.83），且铝与高血压呈现 V 型剂量–反应关系，当血浆铝水平较高（>36.70 μg/L）时，这种负向关联消失[6]。本研究中病例组和对照组血浆金属铝 *M* 值分别为 31.46 和 29.97 μg/L，高于上述研究中报告的 23.9 μg/L[6]，且血浆金属铝水平与 CVD 发病风险呈正向线性剂量–反应关系（$P_{总}$=0.022，$P_{非线性}$=0.112），这可能是本研究发现血浆金属铝水平升高会增加新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民 CVD 发病风险的原因。此外，新疆维吾尔自治区地处西北干旱区，气候干燥，沙尘暴频发[21]，铝作为地壳中含量最多的金属元素，且相对分子量小，容易随风发生迁移并在细颗粒物中逐渐产生积聚[22]。因此，沙尘暴中所含铝金属可通过经口摄入或经呼吸道吸入等途径进入体内。目前关于金属锰与 CVD 发病关联的研究结果尚不一致。动物研究表明，锰能够快速在心脏组织中累积，导致急性或者亚急性 CVD，如急性心脏抑制和低血压[23]；Zhang Y Y 等[8] 基于中国健康与营养调查随访 6.1 年的前瞻性队列研究表明，膳食锰摄入量增加会增加高血压发生风险（*HR*=1.75，95%*CI*=1.52～2.01），与本研究结果一致。而日本的一项队列研究则发现，膳食锰含量升高会降低 CVD 的死亡风险（*HR*=0.86，95%*CI*=0.76～0.96）[7]。其中，Zhang Y Y 等[8] 研究中人群的每日膳食锰平均摄入量高于日本膳食标准中锰的适宜摄入量[7]。因此，膳食锰摄入量的不同可能是此两项研究结果存在差异的原因。此外，本研究通过检测血浆金属锰水平来反映其体内含量，而上述研究则采用膳食问卷评估锰摄入量。因此，锰与 CVD 关联不一致的原因可能与膳食锰摄入量、锰含量评估方法和饮食习惯的差异等有关，未来仍需进一步收集膳食信息以阐明锰与 CVD 发病风险的关联。与此同时，本研究还采用自适应弹性网络模型评估铝和锰共同作用对 CVD 发病风险的综合影响，铝和锰的交互项被保留在模型中，提示不能忽视金属间的交互作用对 CVD 发病风险的影响。目前关于金属间交互作用对 CVD

影响的机制可能与金属能诱导氧化应激和炎症反应有关，而氧化应激和炎症反应均能影响 CVD 的发生发展。其中，锰可通过干扰电子传递链和氧化磷酸化过程导致活性氧的形成，进而增加氧化应激和线粒体损伤的程度，促使免疫细胞增加产生炎症介质[24–25]。铝的心血管毒性亦与氧化应激和炎症反应有关[20]，但金属间交互作用对 CVD 的致病机制涉及一系列复杂通路，仍需进一步分析。

ERS 是一种评估多种污染物混合效应的有效工具，能通过加权整合多种污染物的暴露水平对累积效应进行量化[9]。本研究利用自适应弹性网络模型构建 ERS，考虑到金属的非线性关系及金属间的交互作用，结果显示，ERS 水平的升高会增加新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民的 CVD 发病风险，与美国的一项横断面研究[26] 和中国东风同济队列的一项巢式病例对照研究[27] 结果一致。因此，在关注单一金属对 CVD 发病影响的同时，还需评估金属共同作用对 CVD 发病风险的综合效应。

本研究也存在一定的局限性：首先，单次测量难以反映血浆金属铝和金属锰的长期水平，但本研究通过严格的质量控制确保了单次测量的可靠性，未来仍需重复测量以验证结果的稳定性；其次，其他潜在混杂因素（如服药史和饮食等）数据不全，尽管控制了性别和年龄等协变量因素，但仍可能存在残留混杂风险，在后续研究中需进一步完善相关数据验证结果的可靠性；最后，研究对象为新疆维吾尔自治区南疆地区农村居民，结果外推至其他人群尚存在限制。因此，未来仍需在其他人群中开展更多的前瞻性研究探索血浆金属铝和金属锰水平与 CVD 发病的关联。

数据可用性声明　本研究的数据来源于对人类受试者的研究，涉及个人敏感信息，无法公开提供原始数据。

参考文献

[1] 刘明波, 何新叶, 杨晓红, 等.《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读 [J]. 中国心血管杂志, 2024, 29(4): 305-324.

[2] Münzel T, Hahad O, Sørensen M, et al. Environmental risk factors and cardiovascular diseases: a comprehensive expert review[J]. Cardiovascular Research, 2022, 118(14): 2880-2902.

[3] Lamas G A, Bhatnagar A, Jones M R, et al. Contaminant metals as cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Journal of the American Heart Association, 2023, 12(13): e029852.

[4] Francisco L F V, da Silva Baldivia D, do Amaral Crispim B, et al. Acute toxic and genotoxic effects of aluminum and manganese using in vitro models[J]. Toxics, 2021, 9(7): 153.

[5] Shen M Y, Xu X D, Li W D, et al. Prospective findings from the Dongfeng-Tongji cohort: exposure to various metals, the expression of microRNA-4286, and the incidence of acute coronary syndrome[J]. Environmental Research, 2024, 250: 118322.

[6] Zheng S J, Nie Z Q, Lv Z Q, et al. Associations between plasma metal mixture exposure and risk of hypertension: a cross-sectional study among adults in Shenzhen, China[J]. Frontiers in Public Health, 2022, 10: 1039514.

[7] Ouyang M S, Eshak E S, Muraki I, et al. Association between dietary manganese intake and mortality from cardiovascular disease in Japanese population: the Japan collaborative cohort study[J]. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2022, 29(10): 1432-1447.

[8] Zhang Y Y, Liu M Y, Yang S S, et al. Positive association between dietary manganese intake and new-onset hypertension: a nationwide cohort study in China[J]. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2024, 34(3): 699-705.

[9] Park S K, Zhao Z C, Mukherjee B. Construction of environmental risk score beyond standard linear models using machine learning methods: application to metal mixtures, oxidative stress and cardiovascular disease in NHANES[J]. Environmental Health, 2017, 16(1): 102.

[10] 简乐瑶, 马儒林, 郭淑霞, 等. 新疆农村居民住宅绿地暴露与心血管疾病发病关系前瞻性队列研究 [J]. 中国公共卫生, 2023, 39(8): 996-1000.

[11] 北京协和医院世界卫生组织疾病分类合作中心. 疾病和有关健康问题的国际统计分类第十次修订本 (ICD-10)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.

[12] From the Centers for Disease Control and Prevention. Cigarette smoking among adults--United States, 1992, and changes in definition of smoking[J]. JAMA, 1994, 272(1): 14-16.

[13] Sun K, Ren M, Liu D, et al. Alcohol consumption and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies[J]. Clinical Nutrition, 2014, 33(4): 596-602.

[14] 王增武, 王文. 中国高血压防治指南 (2018 年修订版) 解读 [J]. 中国心血管病研究, 2019, 17(3): 193-197.

[15] 中国营养学会肥胖防控分会, 中国营养学会临床营养分会, 中华预防医学会行为健康分会, 等. 中国居民肥胖防治专家共识 [J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(5): 609-626.

[16] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.

[17] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 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): 937-953.

[18] Levey A S, Stevens L A, Schmid C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Annals of Internal Medicine, 2009, 150(9): 604-612.

[19] 张晓宇, 刘衍, 胥超群, 等. 线粒体自噬在铝暴露大鼠认知障碍中的作用 [J]. 中国公共卫生, 2025, 41(4): 438-442.

[20] Tinkov A A, Skalny A V, Domingo J L, et al. A review of the epidemiological and laboratory evidence of the role of aluminum exposure in pathogenesis of cardiovascular diseases[J]. Environmental Research, 2024, 242: 117740.

[21] 李智宽, 谭成好, 杨婕, 等. 21 世纪以来新疆地区沙尘暴时空变化及其关键气象影响因子 [J]. 环境科学学报, 2024, 44(10): 1-9.

[22] 牛婷. 乌鲁木齐市大气细颗粒物和土壤中铝污染现况及其健康风险评价研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.

[23] Jiang Y M, Zheng W. Cardiovascular toxicities upon manganese exposure[J]. Cardiovascular Toxicology, 2005, 5(4): 345-354.

[24] Tripathy S, Marsland A L, Kinnee E J, et al. Long-term ambient air pollution exposures and circulating and stimulated inflammatory mediators in a cohort of midlife adults[J]. Environmental Health Perspectives, 2021, 129(5): 057007.

[25] Jomova K, Makova M, Alomar S Y, et al. Essential metals in health and disease[J]. Chemico-Biological Interactions, 2022, 367: 110173.

[26] Guo X W, Li N, Wang H, et al. Combined exposure to multiple metals on cardiovascular disease in NHANES under five statistical models[J]. Environmental Research, 2022, 215: 114435.

[27] Xiao Y, Yuan Y, Liu Y Y, et al. Circulating multiple metals and incident stroke in Chinese adults[J]. Stroke, 2019, 50(7): 1661-1668.