毛金花,程 序,魏 琼,等.环氧乙烷暴露与成年人心血管疾病之间的关系:基于 NHANES 2013~2018 [J]. 中国环境科学, 2025,45(11):6423-6432.
Mao J H, Cheng X, Wei Q, et al. Relationship between adult's cardiovascular diseases and ethylene oxide exposure: Based on NHANES 2013~2018 [J]. China Environmental Science, 2025,45(11):6423-6432.

环氧乙烷暴露与成年人心血管疾病之间的关系:基于 NHANES 2013~2018

毛金花,程 序,魏 琼,张冬梅* (北京中医药大学东直门医院,北京 101121)

摘要：为探讨环氧乙烷(EO)与心血管疾病风险之间的关系,纳入 2013~2018 年美国国家健康与营养检查调查(NHANES)数据库中的 5041 名成年人,采用血红蛋白-环氧乙烷结合物(HbEO)测定血清中的环氧乙烷水平.通过加权 logistic 回归模型和限制性三次样条图探讨 HbEO 与心血管疾病风险之间的剂量-反应关系,并进行亚组分析以评估研究的异质性.通过多因素回归分析发现,血清 HbEO 水平与心血管疾病风险呈正相关,且在调整混杂因素后具有统计学显著性(OR:1.15,[95%CI:1.02~1.30],*P*=0.021).对于大多数心血管疾病,随着环氧乙烷暴露量的增加,OR 值也有所增加,但这种增加并不总是具有统计学显著性.此外,HbEO 与心绞痛、心脏病发作患病率呈正相关,且在调整混杂因素后 OR 值最高(OR:1.36,[95%CI:1.11~1.68],OR:1.35 [95%CI:1.14~1.60]),其中对心绞痛的影响更为显著.HbEO 与心血管疾病风险之间存在显著的非线性关系(*P*-overall=0.002, *P*-nonlinear=0.006).剂量-反应相关性提示,血清 HbEO 水平升高与心绞痛风险相关,血清 HbEO 水平与心绞痛风险之间可能存在线性关系(*p*-overall=0.012,*p*-nonlinear=0.748).HbEO 与心脏病发作风险之间存在显著的非线性关系(*p*-overall<0.001, *p*-nonlinear=0.011).综上,血液中环氧乙烷代谢产物与心血管疾病患病率的升高有关,尤其是心绞痛和心脏病发作两种心血管疾病,但仍需进一步研究证实.

关键词：心血管疾病；环氧乙烷；横断面研究；NHANES
中图分类号：X503.1 **文献标识码**：A **文章编号**：1000-6923(2025)11-6423-10

Relationship between adult's cardiovascular diseases and ethylene oxide exposure: Based on NHANES 2013~2018, MAO Jin-hua, CHENG Xu, WEI Qiong, ZHANG Dong-mei* (Dongzhimen Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 101121, China). *China Environmental Science*, 2025,45(11)：6423~6432

Abstract：The relationship between ethylene oxide (EO) and cardiovascular disease risk was investigated in this article. A total of 5041 adults were enrolled, and ethylene oxide levels were measured in serum using hemoglobin ethylene oxide conjugate (HbEO) as a biomarker. Data were obtained from the National Health and and Nutrition Examination Survey (NHANES) database in the United States between 2013 and 2018. Weighted logistic regression models and restricted cubic spline plots were used to examine the dose-response relationship between HbEO and cardiovascular disease risk. Subgroup analyses were conducted to evaluate heterogeneity in the study. Through multiple regression analysis, it was found that serum HbEO levels were positively associated with cardiovascular disease risk, and statistical significance was maintained after adjustment for multiple confounders (OR: 1.15, [95% CI: 1.02~1.30], *P*=0.021). For most cardiovascular diseases, increased exposure to ethylene oxide was associated with elevated OR values, although this increase was not always statistically significant. Additionally, HbEO was positively correlated with the incidence of angina pectoris and heart attack, with the highest OR values observed after full adjustment (OR=1.36 [95% CI: 1.11~1.68] and OR=1.35 [95% CI: 1.14~1.60], respectively). Angina pectoris was the most affected outcome.A significant non-linear relationship was identified between HbEO and overall cardiovascular disease risk (*P*-overall=0.002, *P*-non-linear=0.006). Dose-response analysis indicated that elevated serum HbEO levels were associated with an increased risk of angina, with evidence supporting a linear relationship (*p*-overall=0.012, *p*-non-linear=0.748). A significant non-linear association was also observed between HbEO and heart attack risk (*p*-overall<0.001, *p*-non-linear=0.011).In summary, ethylene oxide metabolites in the blood were associated with an increased incidence of cardiovascular diseases, particularly angina pectoris and heart attack. Further research is needed to confirm these findings.

Key words：cardiovascular disease；ethylene oxide；cross-sectional study；NHANES

随着全球人口老龄化的加剧,心血管疾病(CVD)已成为当前最为严重的公共卫生问题之一[1-2].心血管疾病的发病率和死亡率持续上升,尤其是在中老年群体中.根据世界卫生组织的统计,心血管疾病已成为全球死亡的首要原因,每年造成近 1800 万人死亡[3-4].心血管疾病的发生是多种因素交织作用的结

收稿日期：2025-04-02

* 责任作者, 研究员, chaweto@126.com

果,其中既包括社会、环境和遗传等背景因素,也离不开个体行为习惯的影响.心血管疾病的传统风险因素如高血压、高血糖、高胆固醇、肥胖、吸烟、运动不足等固然重要,但它们并不能完全解释心血管疾病的发病机制[5].

近年来,环境污染物、化学品暴露等非传统因素对心血管健康的影响日益受到关注[6-7].已有多项研究表明,环氧乙烷(EO)与心血管疾病(CVD)风险之间存在显著的相关性.其作为一种工业化学品,广泛应用于化学合成、医药生产及消毒等多个领域[8].EO 具有高度挥发性和易燃性,常常在工业生产过程中通过气体、颗粒或液体形式释放到环境中[9].由于其广泛应用,环氧乙烷不仅会通过职业暴露影响相关工作人群的健康,还会通过空气、水源、食品等多种途径影响一般人群的健康[10-11].EO 在室温下以气体形式存在,使吸入成为人类的主要接触途径.普通人群主要通过受污染的空气、香烟烟雾和汽车尾气暴露于EO[12].其吸收快,吸入后数分钟可达到血峰浓度,但其半衰期较短,约 20~30min.一旦吸入,EO 会迅速进入血液,并分布到全身[13].作为一种高反应性化合物,EO 很容易与核酸和蛋白质相互作用,导致形成环氧乙烷的血红蛋白加合物(HbEO),这被认为是评估 EO 暴露的可靠生物标志物[14-15].HbEO 的半衰期与红细胞寿命一致(人类约 120d),需待红细胞衰老后通过脾脏清除,释放的 EO 代谢产物经尿排出.

已有研究表明,长期或高剂量的环氧乙烷暴露可能与心血管疾病的发生发展密切相关[16].环氧乙烷可能通过引发氧化应激、炎症反应以及对血管内皮的损伤等机制, 导致心血管系统的慢性病变[17].但目前环氧乙烷暴露对心血管疾病的潜在影响尚缺乏统一的科学结论,需要进一步通过大规模流行病学研究,来深入分析环氧乙烷暴露与心血管疾病之间的关系.本文利用国家健康和营养调查(NHANES)数据库探讨环氧乙烷暴露对心血管健康的潜在影响,为公共卫生政策提供科学依据.

1 材料和方法

1.1 研究人群

本研究使用了来自 2013~2018 年间连续 3 个周期的全国健康和营养检查调查(NHANES)数据.NHANES 数据库采用分层、多阶段和概率集群设计,由美国疾病控制与预防中心(CDC)国家卫生统计中心(NCHS)主办[18].体检和血样采集通过移动检查中心(MEC)进行,数据包括人口统计信息、饮食调查、实验室检查及由经过专业培训的工作人员进行的临床检查.本文选择了 20 岁及以上的成年人(n=17960),排除了没有记录环氧乙烷暴露(10226 人)和缺少心血管疾病的结果(157 人),并删除了协变量数据缺失的记录(2536 人),最终样本数为 5041 人.研究样本选择和排除标准的详细信息如图 1 所示.

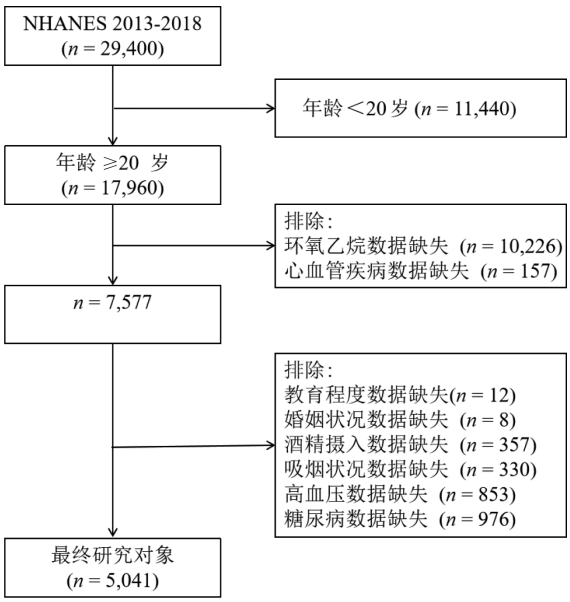


图 1 纳入研究的参与者流程

Fig.1 Flowchart of participantenrolled in the study

1.2 环氧乙烷和心血管疾病的评估

HbEO 已被证明是一种通过定量血红蛋白加合物来检测 EO 暴露的高灵敏度方法[15,19].根据 NHANES 实验室/医学技术专家程序手册(https://wwwn.cdc.gov/Nchs/Nhanes/2013-2014/ETHOX_H.htm)测量 HbEO 水平.首先,将参与者的洗涤包装红细胞标本储存在-30℃下,并运送到国家环境卫生中心进行评估.然后,通过修饰的 Edman 反应和高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)检测 HbEO 的量.最后,HbEO 水平表示为每克 Hb 的 pmol 加合物.

心血管疾病(CVD)结局的确定基于参与者在标准化医疗条件问卷(Medical Conditions)中提供的自述信息.问卷中的相关条目包括:“您曾被告知患有充血性心力衰竭吗?”;“您是否曾被诊断为冠心病?”;“您是否曾被告知患有心绞痛?”;“您是否曾经历过心脏病发作?”;“您是否曾经历过中

风？”若参与者对上述任何问题回答“是”,则该参与者被归类为心血管疾病患者.

1.3　协变量

将以下变量作为协变量进行分析,以评估环氧乙烷暴露与心血管疾病(CVD)之间的关系:性别(男性/女性)、年龄(≥20 岁)、种族(墨西哥裔美国人、非西班牙裔黑人、非西班牙裔白人、其他西班牙裔和其他种族)、婚姻状态(已婚/未婚)、教育水平(<9 年级、9~11 年级、高中毕业/GED 或同等学历、一些大学或 AA 学位、大专以上学历)、家庭贫困收入比(≤1.3、1.3~3.5、≥3.5)、体重指数(BMI)(kg/m^2,<25、25~29.9 和≥30)、吸烟(是/否)、饮酒习惯(从不、曾经饮酒或目前饮酒)、身体活动水平(轻度/中度/剧烈)、糖尿病(是/否)和高血压(是/否).根据“问卷资料”和“实验室数据”的信息,如果存在以下任何一种情况,则定义为糖尿病:(1)自我报告患有糖尿病或服用降糖药物;(2)现在使用胰岛素;(3)血红蛋白 A1c(HbA1c) 水平≥6.5%;(4) 空腹血糖水平≥126mg/dL.如果存在以下任何一种情况,则定义为高血压:(1)自我报告患有高血压或使用抗高血压药物;(2) 平均收缩压≥140mmHg 或平均舒张压≥90mmHg.通过这些协变量的调整,本研究旨在更准确地评估环氧乙烷暴露对心血管疾病的潜在影响,并排除其他已知的影响因素.

1.4　统计分析

本研究运用 R 软件(R version 4.3.3)进行统计分析.连续变量若呈正态分布用均数加减标准差(Mean ± SD)来描述,使用 t 检验进行比较;若呈偏态分布,以中位数(四分位数)来描述,选用 Mann−Whitney U 检验进行比较.分类变量用例数(%)表示,使用卡方检验进行比较.考虑到环氧乙烷在研究人群中呈非正态分布,故对检测值进行了自然对数转换,以满足正态性假设.

在分析中,HbEO 使用连续变量(转换后的自然对数)和分类变量(按四分位数分组,最低四分位数 Q1 组作为参照组)进行建模.采用多变量 logistic 回归分析建立 3 个模型,旨在探讨环氧乙烷血红蛋白(HbEO)水平与心血管疾病(CVD)之间的关系.结果报告为比值比(OR)和相应的 95%置信区间(95% CI)和 P 值.模型 1 直接分析 HbEO 水平与 CVD 的关系;模型 2 在模型 1 的基础上加入年龄、性别、种族、家庭贫困收入比、教育水平、婚姻状态、体重指数(BMI)等协变量;模型 3 在模型 2 的基础上进一步引入吸烟、饮酒习惯、身体活动水平、糖尿病、高血压等协变量.本文将结果按性别、年龄、种族、婚姻、BMI、是否患高血压、是否患糖尿病进行了亚组分析,以确定这些关联是否存在差异.此外,采用两种方法进行剂量反应关系分析,第一种是四分位数的分层,第二采用限制性三次样条法(RCS)进行连续性变量的可视化剂量反应分析.

2　结果与分析

2.1　研究参与者的特征

表 1　研究参与者的基本特征

Table 1　Basic characteristics of participants

分类	总计(N=5041)	非 CVD(N=4519)	CVD(N=522)	统计量	P 值
性别(%)				24.04	<0.001[1]
男性	2472 (49.04)	2163 (47.86)	309 (59.20)		
女性	2569 (50.96)	2356 (52.14)	213 (40.80)		
年龄(%)				394.71	<0.001[1]
<60 岁	3320 (65.86)	3180 (70.37)	140 (26.82)		
≥60 岁	1721 (34.14)	1339 (29.63)	382 (73.18)		
婚姻状态(%)				7.29	0.007[1]
丧偶/离婚/分居/从未结婚	2003 (39.73)	1767 (39.10)	236 (45.21)		
已婚/与伴侣同居	3038 (60.27)	2752 (60.90)	286 (54.79)		
种族(%)				67.61	<0.001[1]
墨西哥裔美国人	754 (14.96)	712 (15.76)	42 (8.05)		
其他拉美裔	527 (10.45)	480 (10.62)	47 (9.00)		
非西班牙裔白人	1888 (37.45)	1624 (35.94)	264 (50.57)		
非西班牙裔黑人	1048 (20.79)	926 (20.49)	122 (23.37)		
其他种族	824 (16.35)	777 (17.19)	47 (9.00)		

续表 1

分类	总计(*N*=5041)	非 CVD(*N*=4519)	CVD(*N*=522)	统计量	*P* 值
BMI(%)				9.74	0.008[1]
<25	1393 (27.63)	1277 (28.26)	116 (22.22)		
25~29.9	1618 (32.10)	1448 (32.04)	170 (32.57)		
≥30	2030 (40.27)	1794 (39.70)	236 (45.21)		
家庭收入水平(%)				11.57	0.003[1]
≤1.30	1582 (31.38)	1401 (31.00)	181 (34.67)		
1.31~3.49	1905 (37.79)	1691 (37.42)	214 (41.00)		
≥3.5	1554 (30.83)	1427 (31.58)	127 (24.33)		
教育水平(%)				31.36	<0.001[1]
9 年级以下	494 (9.80)	432 (9.56)	62 (11.88)		
9~11 年级	590 (11.70)	516 (11.42)	74 (14.18)		
高中毕业/GED 或同等学力	1173 (23.27)	1018 (22.53)	155 (29.69)		
大学或 AA 学位	1528 (30.31)	1388 (30.71)	140 (26.82)		
大专及以上学历	1256 (24.92)	1165 (25.78)	91 (17.43)		
吸烟(%)				0.47	0.492[1]
否	3860 (76.57)	3454 (76.43)	406 (77.78)		
是	1181 (23.43)	1065 (23.57)	116 (22.22)		
饮酒(%)				69.72	<0.001[1]
从不	883 (17.52)	794 (17.57)	89 (17.05)		
曾经	749 (14.86)	608 (13.45)	141 (27.01)		
现在	3409 (67.63)	3117 (68.98)	292 (55.94)		
身体活动(%)				8.97	0.011[1]
低	2958 (58.68)	2629 (58.18)	329 (63.03)		
中	1040 (20.63)	929 (20.56)	111 (21.26)		
高	1043 (20.69)	961 (21.27)	82 (15.71)		
高血压(%)				227.83	<0.001[1]
否	2730 (54.16)	2610 (57.76)	120 (22.99)		
是	2311 (45.84)	1909 (42.24)	402 (77.01)		
糖尿病(%)				162.41	<0.001[1]
否	1123 (22.28)	892 (19.74)	231 (44.25)		
是	3918 (77.72)	3627 (80.26)	291 (55.75)		
HbEO(分类)	80 ± 131	78 ± 127	100 ± 165	−2.97	0.003[2]
ln_HbEO	3.71 ± 1.01	3.70 ± 0.99	3.80 ± 1.13	−1.96	0.050[2]
ln_HbEO (Continuous)(Mean (IQR))				4.39	0.223[1]
Q1[2.21,3.04)	1257 (24.94)	1118 (24.74)	139 (26.63)		
Q2[3.04,3.39)	1247 (24.74)	1136 (25.14)	111 (21.26)		
Q3[3.39,4.06)	1273 (25.25)	1142 (25.27)	131 (25.10)		
Q4[4.06,7.45]	1264 (25.07)	1123 (24.85)	141 (27.01)		

注:[1]皮尔逊卡方检验;[2]双样本*t*检验.

纳入本研究的受试者基本特征见表 1.根据 NHANES 2013−2018 周期的数据,共选取了 5041 名成年人参与研究,其中男性 2472 名,女性 2569 名.在受试者的年龄中,3320 名(65.86%)年龄在 60 岁以下,1721 名(34.14%)年龄在 60 岁或以上.在婚姻状况方面,60.27%已婚,39.73%未婚.大多数参与者是非西班牙裔白人或非西班牙裔黑人.在收入水平方面,1582 名参与者(31.38%)来自低收入家庭,1905 名(37.79%)来自中等收入家庭,1554 名(30.83%)来自高收入家庭.大约 78.50%的参与者具有高中或更高学历.在体重分布方面,27.63%的参与者体重正常,32.10%的参与者超重,40.27%的参与者肥胖.大多数参与者有吸烟史并经常饮酒.心血管疾病(CVD) 组和非 CVD 组之间的基本特征存在显著差异,吸烟史除外.所有其他基本变量,包括年龄、性别、婚姻状况、种族/民族、收入水平、教育水平和 BMI,均显示两组之间存在显著差异.在心血管疾病中,充血性心力衰竭 144 例、冠心病 189 例、心绞痛 124 例、心脏病发作 203 例、中风 200 例.

2.2 HbEO 水平与 CVD 之间的关系

表 2 展示了在充分调整了年龄、性别、种族、家庭贫困收入比、教育水平、婚姻状态、体重指数、吸烟、饮酒习惯、身体活动水平、糖尿病、高血压等协变量后,HbEO 水平与心血管卡方检验之间的关系.在对 ln_HbEO(对数转化的 HbEO 水平)作为连续变量进行多因素回归分析时,结果表明,HbEO 水平与心血管疾病的发生存在显著的正相关关系.具体来说,每单位 ln_HbEO 的增加与 CVD 发生的风险显著相关(OR:1.10,[95%CI:1.01~1.20],*P*= 0.030).进一步调整协变量后,Model 2 和 Model 3 中的结果依然具有统计学显著性(OR:1.15,[95%CI:1.04~1.27], *P*=0.006;OR:1.15,[95%CI:1.02~1.30], *P*=0.021).

表 2　环氧乙烷对心血管疾病影响的多因素回归分析

Table 2　Multivariate regression analysis of the impact of ethylene oxide on cardiovascular diseases

分类	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR(95% CI)	*P* 值	OR(95% CI)	*P* 值	OR(95% CI)	*P* 值
心血管疾病						
ln_HbEO (continuous)	1.10(1.01~1.20)	0.030	1.15(1.04~1.27)	0.006	1.15 (1.02~1.30)	0.021
Q1	—		—		—	
Q2	0.79(0.60~1.02)	0.072	0.91(0.68~1.20)	0.487	0.87(0.65~1.16)	0.345
Q3	0.92(0.72~1.19)	0.532	1.04(0.79~1.37)	0.762	0.93(0.69~1.25)	0.631
Q4	1.01(0.79~1.29)	0.938	1.18(0.89~1.56)	0.251	1.10(0.78~1.55)	0.594
P		0.662		0.188		0.664
充血性心力衰竭						
ln_HbEO (continuous)	1.05(0.90~1.24)	0.513	1.10(0.92~1.30)	0.293	1.00(0.81~1.23)	>0.999
Q1	—		—		—	
Q2	0.64(0.39~1.04)	0.074	0.74(0.45~1.22)	0.238	0.67(0.40~1.13)	0.134
Q3	0.87(0.55~1.36)	0.530	0.98(0.62~1.56)	0.937	0.74(0.44~1.23)	0.241
Q4	0.90(0.57~1.40)	0.632	1.05(0.65~1.71)	0.830	0.76(0.42~1.38)	0.371
P		0.899		0.661		0.374
冠心病						
ln_HbEO (continuous)	0.96(0.83~1.12)	0.624	1.08(0.92~1.26)	0.353	1.14(0.94~1.37)	0.189
Q1	—		—		—	
Q2	0.60(0.40~0.91)	0.016	0.72(0.47~1.11)	0.135	0.76(0.49~1.18)	0.216
Q3	0.74(0.50~1.09)	0.123	0.86(0.57~1.29)	0.457	0.84(0.54~1.31)	0.447
Q4	0.72(0.49~1.07)	0.107	1.06(0.69~1.63)	0.793	1.20(0.71~2.04)	0.490
P		0.177		0.816		0.703
心绞痛						
ln_HbEO (continuous)	1.34(1.15~1.57)	<0.001	1.42(1.20~1.69)	<0.001	1.36(1.11~1.68)	0.003
Q1	—		—		—	
Q2	1.28(0.73~2.22)	0.385	1.51(0.86~2.66)	0.149	1.45(0.81~2.57)	0.208
Q3	1.12(0.63~1.97)	0.698	1.29(0.72~2.31)	0.384	1.08(0.58~2.00)	0.801
Q4	2.03(1.22~3.36)	0.006	2.60(1.51~4.47)	<0.001	2.16(1.13~4.12)	0.020
P		0.009		0.002		0.057
心脏病发作						
ln_HbEO(continuous)	1.28(1.13~1.45)	<0.001	1.36(1.18~1.56)	<0.001	1.35(1.14~1.60)	<0.001
Q1	—		—		—	
Q2	0.84(0.55~1.28)	0.413	1.00(0.64~1.54)	0.984	0.96(0.61~1.50)	0.853
Q3	0.90(0.60~1.36)	0.629	1.02(0.66~1.56)	0.930	0.86(0.54~1.37)	0.529
Q4	1.40(0.96~2.04)	0.078	1.72(1.14~2.60)	0.009	1.49(0.90~2.47)	0.117
P		0.059		0.014		0.220
中风						
ln_HbEO (continuous)	1.12(0.98~1.28)	0.095	1.12(0.97~1.30)	0.117	1.11(0.93~1.32)	0.238
Q1	—		—		—	
Q2	0.94(0.62~1.43)	0.778	1.06(0.69~1.63)	0.786	1.02(0.66~1.57)	0.939
Q3	1.16(0.78~1.73)	0.458	1.26(0.83~1.90)	0.273	1.17(0.76~1.81)	0.479
Q4	1.15(0.77~1.71)	0.495	1.21(0.79~1.85)	0.389	1.12(0.67~1.85)	0.668
P		0.331		0.280		0.544

注:采用多变量逻辑回归分析.模型1:未调整协变量;模型2:根据年龄、性别、种族、PIR、教育程度、婚姻状况和BMI进行调整;模型3:在模型2的基础上调整吸烟状况、饮酒、身体活动、高血压和糖尿病进行调整.

此外,HbEO 水平与心绞痛发生率之间也呈显著的正相关.对于 ln_HbEO,每单位增加与心绞痛发生

的风险显著增加(OR:1.34,[95%CI:1.15~1.57], *P*< 0.001),并且这一趋势在调整了其他协变量后的 Model 2 和 Model 3 分析中依然显著(OR:1.42,[95% CI:1.20~1.69],*P*<0.001;OR:1.36,[95% CI: 1.11~1.68], *P*=0.003).同时,在所有模型中,ln_HbEO 与心脏病发作的发生率之间也呈显著正相关,且在 Model 3 中 OR 值最高(OR:1.35,[95% CI:1.14~1.60],*P*<0.001).

为了进一步探讨 HbEO 水平与心血管疾病之间的关系,采用四分位数法对 HbEO 水平进行了分析.结果显示,心血管疾病的发生与 HbEO 水平之间的线性趋势不显著(*P* for trend>0.05).在四分位数的分组中,Q4 水平的心绞痛表现出显著的风险增加,尤其是在 Model 2 中 (OR:2.60,[95%CI: 1.51~4.47], *P*<0.001).对于 Q1-Q4 四分位数的趋势分析,结果表明,HbEO 水平与心绞痛发生之间存在显著的线性趋势(*P* for trend = 0.009;*P* for trend =0.002).这表明,随着 HbEO 水平的升高,心绞痛的发生风险呈递增趋势.在 Model 2 中,与 Q1 水平相比,Q4 水平心脏病发作的 OR 值具有显著的统计学意义(OR:1.72, [95%CI:1.14~2.60],*P*=0.009).对于 Q1-Q4 四分位数的趋势分析, HbEO 水平与心脏病发作之间的线性趋势在 Model 2 中具有显著性(*P* for trend =0.014),但在其他模型中未显示出显著的趋势.

2.3 成年人心血管疾病和 HbEO 之间的剂量-反应或非线性关系

在完全调整了所有混杂因素后,使用限制三次样条回归分析模型来分析 HbEO 水平与心血管疾病风险之间的剂量-反应关系.结果表明,长期暴露于 EO 与心血管疾病风险之间存在显著的非线性关系(*P*-overall=0.002, *P* nonlinear=0.006),呈现出先下降后增加的趋势(图 2).HbEO 水平与心绞痛风险之间的剂量-反应关系表明,血清 HbEO 水平升高与心绞痛风险增加相关(图 3(a)).然而,非线性 *P* 值大于 0.05,表明血清 HbEO 水平与心绞痛风险之间可能存在线性关联(*P*-overall=0.012, *P* nonlinear=0.748).HbEO 水平与心脏病发作风险之间的剂量-反应关系表明,随着暴露于 EO 水平的增加,心脏病发作风险呈现出先下降后增加的趋势(图 3(b)).HbEO 与心脏病发作风险之间存在显著的非线性关系(*P*-overall<0.001, *P* nonlinear=0.011).此外,HbEO 水平与充血性心力衰竭、冠心病和中风三者的患病率之间没有显著的统计学关联(*P*>0.05).

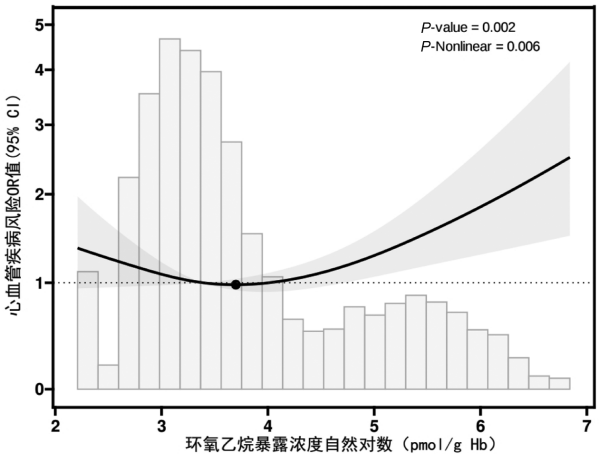


图 2 血清环氧乙烷与心血管疾病风险的限制性三次样条

Fig.2 Restrictive cubic spline plot of serum ethylene oxide and cardiovascular disease risk

根据年龄、性别、BMI、种族、教育水平、婚姻状况、吸烟状况、饮酒状况、PIR、教育程度、糖尿病、高血压进行调整

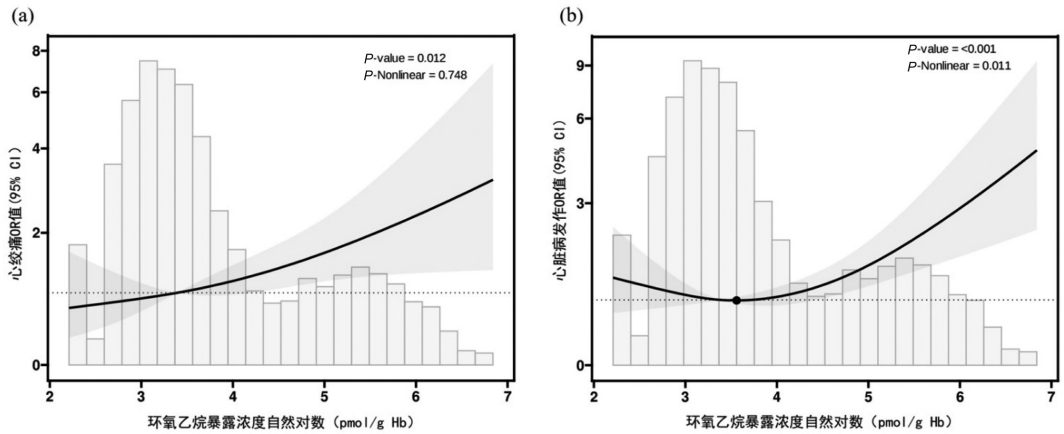


图 3 血清环氧乙烷与心血管疾病分类的限制性三次样条图.(a)心绞痛(b)心脏病发作

Fig.3 Restrictive cubic spline plot of serum ethylene oxide and cardiovascular disease classification

根据年龄、性别、BMI、种族、教育水平、婚姻状况、吸烟状况、饮酒状况、PIR、教育程度、糖尿病、高血压进行调整

2.4　亚组分析

在表 3 中,对 HbEO 水平与心血管疾病之间的关系进行了分层分析,分析了不同年龄、性别、种族、婚姻状况、体重指数、高血压和糖尿病的受试者.HbEO 水平与心血管疾病风险之间的关系在<60 岁、已婚人群,以及体重指数>25kg/m^2、糖尿病患者、非高血压患者、非西班牙裔白人受试者中表现出危险作用,而在其他亚组中未发现类似的关系.此外,表 3 还显示,HbEO 水平与心血管疾病之间的关系在不同年龄组人群中存在显著的相互作用(*P* for interaction=0.002).进一步研究了通过充血性心力衰竭、冠心病、心绞痛、心脏病发作和中风评估的不同亚组人群中,心血管疾病与 HbEO 水平之间的关系.结果发现,心绞痛发生风险与 HbEO 水平之间存在显著的年龄相互作用(*P* for interaction=0.002),心脏病发作风险与 HbEO 水平之间存在性别相互作用(*P* for interaction=0.021),中风发生风险与 HbEO 水平之间存在年龄和种族相互作用(*P for interaction*=0.021),见图 4.在不同亚组人群中,未发现充血性心力衰竭、冠心病与 HbEO 水平之间存在某种相互作用(*P*>0.05).

表 3　不同亚群中心血管疾病与环氧乙烷的关系

Table 3　The relationship between ethylene oxide and cardiovascular diseases in different subgroups

分类	人数总计	OR (95% CI)	*P*	交互作用 *P* 值
性别				0.335
男性	2472	1.19 (1.04~1.35)	0.009	
女性	2569	1.20 (1.03~1.39)	0.018	
年龄				0.002
<60 岁	3320	1.47 (1.27~1.71)	<0.001	
≥60 岁	1721	1.01 (0.89~1.15)	0.836	
种族				0.379
墨西哥裔美国人	754	1.45 (0.98~2.13)	0.061	
其他拉美裔	527	0.95 (0.62~1.45)	0.815	
非西班牙裔白人	1888	1.24 (1.08~1.42)	0.002	
非西班牙裔黑人	1048	1.07 (0.88~1.29)	0.497	
其他种族	824	1.38 (0.98~1.95)	0.068	
婚姻状态(%)				0.381
丧偶/离婚/分居/从未结婚	2003	1.14 (0.99~1.30)	0.06	
已婚/与伴侣同居	3038	1.23 (1.07~1.41)	0.004	
BMI				0.891
<25	1393	1.19 (0.98~1.44)	0.078	
25~29.9	1618	1.20 (1.01~1.43)	0.039	
≥30	2030	1.19 (1.02~1.39)	0.024	
高血压				0.103
否	2730	1.40 (1.17~1.68)	<0.001	
是	2311	1.10 (0.98~1.23)	0.106	
糖尿病				0.934
否	1123	1.18 (1.00~1.39)	0.052	
是	3918	1.19 (1.05~1.34)	0.005	

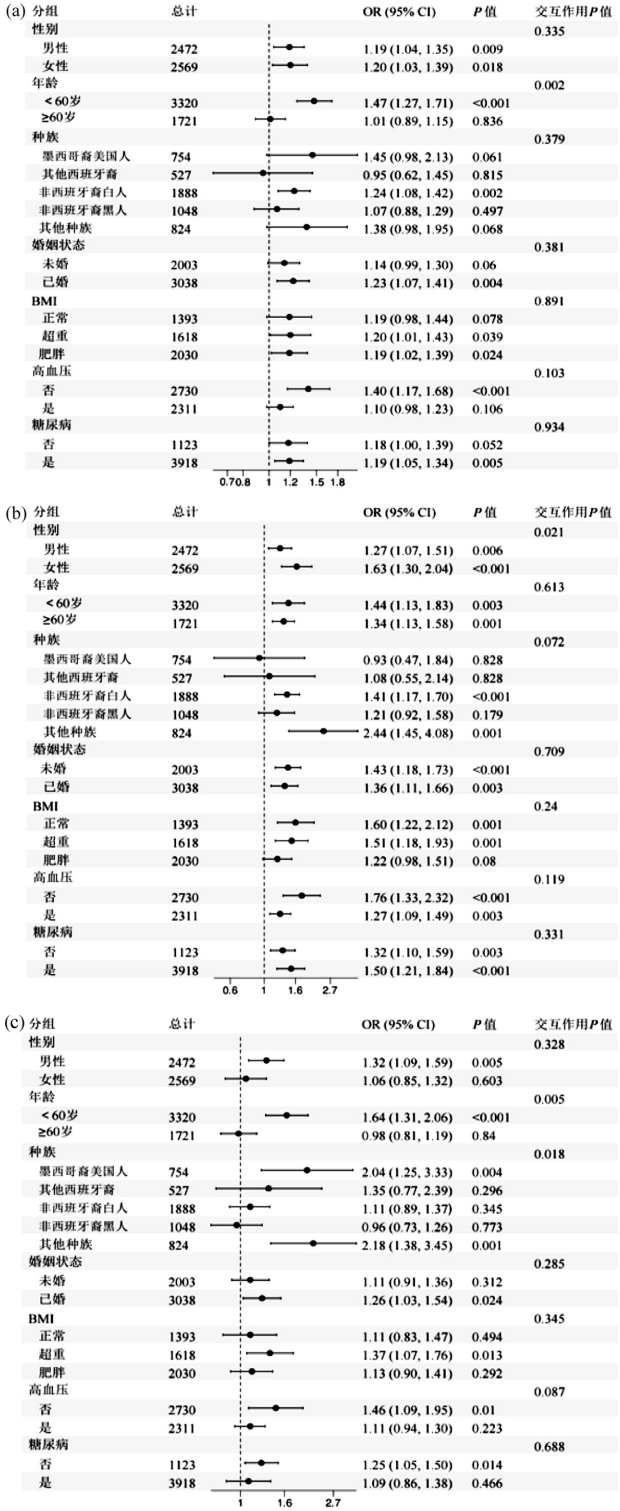


图 4　血清环氧乙烷与不同亚组人群心血管疾病的关系

Fig.4　The relationship between serum ethylene oxide and cardiovascular diseaseof population in different subgroups

(a)心绞痛(b)心脏病发作(c)中风

3　讨论

本研究探讨了 EO 暴露水平与心血管疾病发生

风险之间的潜在联系,观察到 HbEO 水平与心血管疾病风险之间存在正相关.经过对可能的混杂因素进行校正后,结果仍然如此.在心血管疾病的分类中,HbEO 水平与心绞痛、心脏病发作风险之间存在显著正相关.

研究发现 EO 暴露与 CVD 之间存在显著关联,这与部分既往研究结果一致.一项研究发现环境污染物(包括 EO)暴露与心血管疾病风险增加[20]有关,表明 EO 可能是 CVD 的潜在危险因素.本研究中,肥胖、合并糖尿病、高血压等慢性疾病的个体在 EO 暴露下 CVD 风险更高.这与另一项研究中观察到的结果相似,即代谢风险累积暴露与 CVD 风险增加有关,尤其是在持续暴露于代谢风险因素(如高血压、高血糖)的人群中[21].有报告称,某化工厂因 EO 气体意外泄漏而致 3 名患者急性中毒[22].3 例患者出现了脑电、心电改变提示了中枢神经的受损和心肌轻度的损害.但是 3 名患者接毒时间一致、环境一致,而病情程度及脑电、心电改变程度却不一致,可以推测临床症状轻重与年龄、体质及自身有无其他疾病等有关,如其中 1 例年龄较大且既往有高血压、慢性支气管炎病史的患者, 中毒后临床症状与脑电、心电改变较他人明显加重.高危人群对 EO 的敏感性更高,可能是因为这些人群本身的心血管系统已经处于易损状态,EO 的额外暴露进一步加剧了心血管系统的负担.此外,本研究中心血管疾病的风险似乎较其他国家进行的类似研究中报告的风险更高[23-25].这些差异可能归因于环境暴露因素的不同,以及研究设计和参与者特征的差异.这些结果为环氧乙烷暴露与心血管健康之间可能的关系提供了新的科学依据,但仍需通过更大规模的前瞻性研究进行验证.

虽然 EO 通常是那些负责医疗器械灭菌消毒工人的主要职业风险[26-27],但普通人群也可能因为吸烟或家中装修而接触到挥发性有机化合物,其中包括 EO[28].尽管如此,关于 EO 的大多数研究还是聚焦于职业性暴露,但目前 EO 该化学物质与职业性健康风险之间的关系仍存在一定的争议.如,Gardner 等[29]研究未发现 EO 与心血管疾病死亡之间存在不利关联,且缺血性心脏病和脑血管疾病的死亡人数低于预期.这与其他几项研究[30-31]的结果一致,后者同样观察到 EO 暴露工人的心血管疾病死亡人数少于预期.这些结果可能反映了暴露水平较低、暴露持续时间较短或其他职业环境的保护因素,导致研究中未观察到明显的健康危害.然而,一项针对瑞典 EO 生产公司工人的队列研究显示,在那些全职暴露于 EO 的工人中,异常升高的循环系统疾病和肿瘤患病率导致死亡率上升[32].这些研究仅考虑了职业性暴露人群及 CVD 导致的死亡率,这可能会出现选择偏差.因此,针对 EO 暴露的健康风险评估应充分考虑暴露的剂量、时间、以及暴露群体的特征.值得注意的是,尽管有多项研究对 EO 的毒性进行了评估,但由于不同研究的暴露条件差异和方法学差异,关于 EO 暴露对健康的影响,尤其是心血管疾病的影响,仍需进一步的纵向和多中心研究来验证.

根据现有文献,心血管疾病的发展与动脉粥样硬化、血栓形成以及心肌和血管内皮细胞的损伤有着直接的联系[33-35].环氧乙烷的主要代谢产物包括乙烯氯醇(ECH)和乙二醇(EG).长期接触这些化合物可能引发复杂的不良反应.在体内,EO 通过水合作用转化为 EG,其毒性增强 10 倍以上[17].有多项研究发现,EG 可导致包括心脏在内的多个器官损伤[36-37].此外,在一项乙烯氯醇对脂肪酸合成影响的研究中发现,暴露于 ECH 的雄性雏鸡的脂肪酸的线粒体伸长被显著降低,同时血清和肝脏中的甘油三酯水平也被显著升高[38].目前 EO 暴露水平对心血管疾病发展之间的生理联系及其对心血管健康的影响仍然未得到充分的研究.在对雌性小鼠进行的实验中发现,EO 的暴露会导致胎儿心脏发育异常,这为理解其可能的毒理效应提供了重要线索[39-40].此外,已有研究报告指出,在心导管插入手术或血液透析过程中,医疗器械上的 EO 残留可能诱发过敏反应[41].但短期的暴露可能并不代表普通人群长期接触 EO 的实际情况.

本项研究利用 NHANES 数据库中的大规模样本,确保了研究的代表性和统计能力.然而,本研究也存在一些限制.首先,尽管本研究对基线时的多个临床变量进行了控制,但仍可能存在未被测量或未知的混杂因素,这可能影响观察结果.其次,该研究是横断面设计,研究结果的偶然性较大,在确定环氧乙烷暴露与心血管疾病之间的因果关系上存在局限.最后,由于数据的限制,无法全面评估职业性环氧乙烷暴露并检查相关的生物标志物,这限制了对环氧乙烷职业暴露方面的研究深度.

4　结语

环氧乙烷暴露与成年人心血管疾病风险呈显著正相关.其中,EO 暴露对心绞痛和心脏病发作的影响尤为突出,其风险分别升高36%和35%.剂量-反应分析进一步揭示,HbEO与总体心血管疾病风险呈非线性关系,而与心绞痛风险呈线性相关,与心脏病发作风险则呈非线性关联.这些结果表明,环氧乙烷暴露,特别是较高水平暴露,可能通过炎症和氧化应激等机制促进心血管疾病的发生.本研究为EO与心血管疾病间的关联提供了流行病学证据,但仍需进一步研究明确其因果关系及潜在机制.

参考文献：

[1] Ma Y, Zheng Z, Zhuang L, et al. Dietary macronutrient intake and cardiovascular disease risk and mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies [J]. Nutrients, 2024,16(1):41.

[2] 刘　昊,李　响.冠状动脉疾病发病机制及治疗策略研究进展 [J]. 生物技术进展, 2025,15(2):254-262.
Liu H, Li X. Research progress on the pathogenesis and treatment strategies of coronary artery disease [J]. Advances in Biotechnology, 2025,15(2):254-262.

[3] Roth G A, Mensah G A, Johnson C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990~2019: Update from the GBD 2019 study [J]. J Am Coll Cardiol, 2020,76(25):2982-3021.

[4] 张贵涛,李淑娟.心脑血管疾病研究前沿进展与热点 [J]. 基础医学与临床, 2025,45(2):141.
Zhang G T, Li S J. Frontiers and hotspots in research on cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. Basic Medicine and Clinical Medicine, 2025,45(2):141.

[5] Wong N D, Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention [J]. Nat. Rev. Cardiol., 2023, 20(10):685-695.

[6] Münzel T, Miller M R, Sørensen M, et al. Reduction of environmental pollutants for prevention of cardiovascular disease: It's time to act [J]. Eur. Heart. J., 2020,41(41):3989-3997.

[7] 邢光伟,陆荣柱,顾祖维.环境毒理学中的营养学问题 [J]. 环境与职业医学, 2005,(3):211.
Xing G W, Lu R Z, Gu Z W. Nutritional issues in environmental toxicology [J]. Environmental and Occupational Medicine, 2005, (3):211.

[8] Kirman C R, Li A A, Sheehan P J, et al. Ethylene oxide review: Characterization of total exposure via endogenous and exogenous pathways and their implications to risk assessment and risk management [J]. J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev., 2021,24(1): 1-29.

[9] O'Kelley L, Swanson B, Bishop-Royse J C. Integrative literature review: Ethylene oxide exposure signs and symptoms [J]. Public Health Nurs., 2023,40(5):790-809.

[10] Kirman C R, Hays S M. Derivation of endogenous equivalent values to support risk assessment and risk management decisions for an endogenous carcinogen: Ethylene oxide [J]. Regul. Toxicol. Pharmacol., 2017,91:165-172.

[11] Bolognesi C, Bruzzone M, Ceppi M, et al. The lymphocyte cytokinesis block micronucleus test in human populations occupationally exposed to vinyl chloride: A systematic review and meta-analysis [J]. Mutat. Res. Rev. Mutat. Res., 2017,774:1-11.

[12] Guo J, Wan Z, Cui G, et al. Association of exposure to ethylene oxide with risk of diabetes mellitus: results from NHANES 2013~2016 [J]. Environ. Sci. Pollut. Res. Int., 2021,28(48):68551-68559.

[13] Jinot J, Fritz J M, Vulimiri S V, et al. Carcinogenicity of ethylene oxide: key findings and scientific issues [J]. Toxicol Mech Methods, 2018,28(5):386-396.

[14] Ghosh M, Godderis L. Genotoxicity of ethylene oxide: A review of micronucleus assay results in human population [J]. Mutat. Res. Rev. Mutat Res, 2016,770(Pt A):84-91.

[15] Ogawa M, Oyama T, Isse T, et al. Hemoglobin adducts as a marker of exposure to chemical substances, especially PRTR class I designated chemical substances [J]. J. Occup. Health, 2006,48(5):314-328.

[16] Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R, et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review [J]. BMC Public Health, 2017,17(1):101.

[17] Shahab L, Goniewicz M L, Blount B C, et al. Nicotine, carcinogen, and toxin exposure in long-term e-cigarette and nicotine replacement therapy users: A cross-sectional Study [J]. Ann. Intern. Med., 2017,166(6):390-400.

[18] Sahakyan K R, Somers V K, Rodriguez-Escudero J P, et al. Normal-weight central obesity: Implications for total and cardiovascular mortality [J]. Ann. Intern. Med., 2015,163(11):827-835.

[19] Du D, Yuan Y, Guan X, et al. Ethylene oxide exposure, inflammatory indicators, and depressive symptoms: a cross-sectional study and mediation analysis based on a non-institutionalized American population [J]. Front Public Health, 2024,12:1445257.

[20] Scimeca M, Palumbo V, Giacobbi E, et al. Impact of the environmental pollution on cardiovascular diseases: From epidemiological to molecular evidence [J]. Heliyon, 2024,10(18): e38047.

[21] Zhang H, Zhang Z. Association between ethylene oxide exposure and Klotho levels in US adults [J]. Sci. Rep., 2025,15(1):12528.

[22] 齐　丽,韩　莉,吴　笛.急性环氧乙烷中毒致脑电、心电改变 3 例报告 [J]. 职业与健康, 2006,(10):741-742.
Qi L, Han L, Wu D. Three case reports of EEG and ECG changes caused by acute ethylene oxide poisoning [J]. Occupational and Health, 2006,(10):741-742.

[23] Han S, Xie M, Cheng S, et al. Associations between specific volatile organic chemical exposures and cardiovascular disease risks: insights from NHANES [J]. Front Public Health, 2024,12:1378444.

[24] Liu B, Lehmler H, Ye Z, et al. Exposure to polybrominated diphenyl ethers and risk of all-cause and cause-specific mortality [J]. JAMA Netw Open, 2024,7(4):e243127.

[25] Feng X, Qiu F, Zheng L, et al. Exposure to volatile organic compounds and mortality in US adults: A population-based prospective cohort study [J]. Sci. Total. Environ., 2024,928:172512.

[26] Vecchio D, Sasco A J, Cann C I. Occupational risk in health care and research [J]. Am J Ind Med, 2003,43(4):369-397.

[27] Kiran S, Cocco P, Mannetje A, et al. Occupational exposure to ethylene oxide and risk of lymphoma [J]. Epidemiology, 2010,21(6): 905-910.

[28] Rubinstein M L, Delucchi K, Benowitz N L, et al. Adolescent exposure to toxic volatile organic chemicals from e-cigarettes [J]. Pediatrics, 2018,141(4).

[29] Gardner M J, Coggon D, Pannett B, et al. Workers exposed to ethylene oxide: a follow up study [J]. Br. J. Ind. Med., 1989,46(12):860-865.

[30] Swaen G M H, Burns C, Teta J M, et al. Mortality study update of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: A 15 year update [J]. J. Occup. Environ. Med., 2009,51(6):714-723.

[31] Hagmar L, Bellander T, Englander V, et al. Mortality and cancer morbidity among workers in a chemical factory [J]. Scand. J. Work Environ. Health, 1986,12(6):545-551.

[32] Hogstedt C, Rohlén O, Berndtsson B S, et al. A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers [J]. Br. J. Ind. Med., 1979,36(4):276-280.

[33] Hong F, Liang X, Liu W, et al. Roles of eNOS in atherosclerosis treatment [J]. Inflamm Res., 2019,68(6):429-441.

[34] Xin G, Ming Y, Ji C, et al. Novel potent antiplatelet thrombotic agent derived from biguanide for ischemic stroke [J]. Eur. J. Med. Chem., 2020,200:112462.

[35] Zheng J, Zhuo Y, Zhang C, et al. LncRNA TTTY15 regulates hypoxia-induced vascular endothelial cell injury via targeting miR-186-5p in cardiovascular disease [J]. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 2020,24(6):3293-3301.

[36] Keiran S, Bhimani B, Dixit A. Ethylene glycol toxicity [J]. Am. J. Kidney Dis., 2005,46(3):e31-e33.

[37] Cox R D, Phillips W J. Ethylene glycol toxicity [J]. Mil. Med., 2004,169(8):660-663.

[38] Andrews J E, Courtney K D, Donaldson W E. The effects of ethylene chlorohydrin on fatty acid synthesis [J]. J. Environ. Sci. Health B, 1983,18(3):351-367.

[39] Rutledge J C, Generoso W M. Fetal pathology produced by ethylene oxide treatment of the murine zygote [J]. Teratology, 1989,39(6): 563-572.

[40] Polifka J E, Rutledge J C, Kimmel G L, et al. Exposure to ethylene oxide during the early zygotic period induces skeletal anomalies in mouse fetuses [J]. Teratology, 1996,53(1):1-9.

[41] Hamad A, Iweala O I, Henderson C, et al. Recurrent anaphylaxis during cardiac catheterization due to ethylene oxide [J]. J. Allergy Clin. Immunol. Pract., 2018,6(6):2148-2150.

作者简介：毛金花(1995-),女,河南平顶山人,北京中医药大学东直门医院博士研究生,主要从事心血管疾病的研究.发表论文 5 篇. maojinhua0306@126.com.