

镉暴露与高血压发病风险相关性的 Meta 分析

张斯蒙, 田沛茹, 辛芳冉, 魏婷婷, 何俏, 艾聪, 倪萍, 时景璞

中国医科大学第一附属医院临床流行病学与循证医学教研室(沈阳 110001)

【摘要】 目的 系统评价镉暴露与高血压的发病风险的相关性。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CBM、WanFang Data、VIP 和 CNKI 数据库, 搜集镉暴露和高血压相关性的病例对照研究, 检索时限均从建库至 2018 年 3 月。由两位研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入了 9 个研究, 其中高血压患者 19 841 例, 非高血压对照人群 27 578 例。Meta 分析结果显示, 血镉水平会增加高血压的发病风险[OR=1.23, 95%CI (1.17, 1.30), $P<0.001$]; 但是尿镉水平与高血压的发病风险无相关性[OR=0.77, 95%CI (0.55, 1.07), $P=0.61$]。亚组分析结果显示, 血镉水平与高血压的发病风险, 在从不吸烟人群[OR=1.19, 95%CI (1.09, 1.31), $P<0.001$]、男性[OR=1.19, 95%CI (1.11, 1.28), $P<0.001$]、女性[OR=1.28, 95%CI (1.18, 1.40), $P<0.001$]、黄种人[OR=1.26, 95%CI (1.19, 1.34), $P<0.001$]和发表于 2010 年之后的文章[OR=1.24, 95%CI (1.17, 1.31), $P<0.001$]方面, 差异均有统计学意义。尿镉水平与高血压的发病风险在当前吸烟人群[OR=0.72, 95%CI (0.56, 0.93), $P=0.013$]、黄种人[OR=0.65, 95%CI (0.50, 0.83), $P=0.001$]和发表于 2010 年之前的文章[OR=0.61, 95%CI (0.50, 0.75), $P<0.001$]方面, 差异均有统计学意义。结论 血镉水平与高血压发病风险具有相关性, 高水平血镉是高血压的危险因素之一。男性、女性、非吸烟人群和黄种人的血镉水平与高血压发病风险具有相关性。尿镉水平与高血压发病风险不相关。受纳入研究数量和质量限制, 上述结论尚需开展更多高质量研究予以验证。

【关键词】 镉暴露; 血镉; 尿镉; 高血压; Meta 分析

Cadmium exposure and the risk of hypertension: a meta-analysis

ZHANG Simeng, TIAN Peiru, XIN Fangran, WEI Tingting, HE Qiao, AI Cong, NI Ping, SHI Jingpu

Department of Clinical Epidemiology and Evidence-based Medicine, the First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang, 110001, P.R.China

Corresponding author: SHI Jingpu, Email: sjp562013@126.com

【Abstract】 Objectives To systematically review the relationship between cadmium exposure and the risk of hypertension. **Methods** PubMed, EMbase, The Cochrane Library, CBM, WanFang Data, VIP and CNKI databases were searched online to collect the studies of cadmium exposure and hypertension from inception to March 2018. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Meta-analysis was then performed by Stata 12.0 software. **Results** A total of nine studies were included, of which 19 841 cases were patients of hypertension, and 27 578 cases were in the control group. The results of meta-analysis showed that blood cadmium was associated with risk of hypertension (OR=1.23, 95%CI 1.17 to 1.30, $P<0.001$). However, no significant association between urinary cadmium and the risk of hypertension was found (OR=0.77, 95%CI 0.55 to 1.07, $P=0.61$). The results of subgroup analysis showed never smokers (OR=1.19, 95%CI 1.09 to 1.31, $P<0.001$), males (OR=1.19, 95%CI 1.11 to 1.28, $P<0.001$), females (OR=1.28, 95%CI 1.18 to 1.40, $P<0.001$), yellow race (OR=1.26, 95%CI 1.19 to 1.34, $P<0.001$), and the articles published after 2010 (OR=1.24, 95%CI 1.17 to 1.31, $P<0.001$) was associated with risk of hypertension in blood cadmium. The current smokers (OR=0.72, 95%CI 0.56 to 0.93, $P=0.013$), yellow race (OR=0.65, 95%CI 0.50 to 0.83, $P=0.001$), and the literatures published before 2010 (OR=0.61, 95%CI 0.50 to 0.75, $P<0.001$) was associated with risk of

hypertension in urinary cadmium. **Conclusions** Blood cadmium was associated with risk of hypertension and high level of blood cadmium was the risk factor of hypertension. The level of blood cadmium of never smokers, males, females, yellow race were associated with risk of hypertension in blood cadmium. Urinary cadmium was not significant associated with the risk of hypertension. The above conclusions need to be verified by more high quality studies.

【Key words】 Cadmium exposure; Blood cadmium; Urinary cadmium; Hypertension; Meta-analysis

高血压一直被认为是人类的主要疾病负担,也是卒中、心血管疾病、终末期肾脏疾病和影响全人口死亡率的主要危险因素^[1]。在 21 世纪前 25 年里,高血压的疾病负担预计在全球范围增加 60%,全球估计有 156 亿高血压患者^[2]。据统计,我国约有 11.88% 的人群患有高血压疾病^[3]。高血压病因复杂,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。镉在环境中广泛分布,是一种会导致包括高血压在内的急慢性疾病的有毒元素^[4],具有较强的迁移、富集和隐藏性,可经消化道、呼吸道进入人体^[5],并通过生物富集作用使得人群中镉暴露水平增加,严重危害人体健康^[6]。目前研究,主要采用血镉或尿镉作为镉暴露水平的衡量标志。有研究表明镉暴露与高血压的发病风险存在相关性,提出镉暴露的水平升高可能使高血压的发病风险升高^[7-9]或者降低^[10],也有一些研究^[11]提出两者不相关,研究结果一直存在争议。因此,本研究对已发表的镉暴露与高血压的相关研究进行 Meta 分析,并对性别、人种和吸烟情况等因素进行亚组分析以期进一步明确镉暴露与高血压的发病风险的关系。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 观察性研究。

1.1.2 研究对象 诊断为高血压的患者及与非高血压一般人群。年龄、性别、种族、国籍不限。高血压诊断标准:收缩压 SBP ≥ 140 mmHg; 或舒张压 DBP ≥ 90 mmHg; 或自述曾有高血压诊断; 或服用治疗高血压的药物。

1.1.3 结局指标 高血压发病风险。

1.1.4 排除标准 ① 非中、英文文献; ② 重复发表的文献; ③ 会议摘要、述评或短篇报告等; ④ 数据不完整或者无法计算出 OR 值及 95% 可信区间的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CBM、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库,搜集关于镉暴露和高血压发病风险的研究,检

索时限均从建库至 2018 年 3 月。英文检索词包括: hypertension、blood pressure、cadmium exposure、blood cadmium、urinary cadmium。中文检索词包括: 高血压、镉暴露、血镉、尿镉。同时,追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。以 PubMed 为例,其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选、资料提取与纳入研究的偏倚风险评价

由 2 位评价员独立筛选文献、提取资料并交叉核对,如遇分歧,则咨询第三方协助判断,缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。文献筛选时首先阅读题目和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括: ① 纳入研究的基本信息,包括研究题目、第一作者、发表时间等; ② 研究对象的基线特征,包括各组样本数、年龄、性别、吸烟情况、镉暴露测量指标等; ③ 偏倚风险评价的关键要素; ④ 所关注的结局指标和结果测量数据。

最终纳入研究均为病例对照研究,两名研究者使用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS) 量表对纳入病例对照研究进行质量评价^[12],如遇评价不一致,通过讨论来解决分歧。NOS 量表共包括研究对象的选择、病例与对照的可比性、暴露因素 3 个类别 8 个条目,共计 9 分, ≥ 6 分为高质量研究。

1.4 统计分析

采用 Stata 12.0 软件进行统计分析。计数资料采用 OR 值为效应指标,各效应量均给出点估计值及 95%CI。纳入研究结果见的异质性采用 Q 检验

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 hypertension
#2 blood pressure
#3 #1 OR #2
#4 cadmium exposure
#5 blood cadmium
#6 urinary cadmium
#7 #4 OR #5 OR #6
#8 #3 AND #7
```

进行分析(检验水准为 $\alpha=0.1$),同时结合 I^2 定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性,则采用固定效应模型进行Meta分析;若各研究结果间存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机亚组分析或者敏感性分析等方法进行处理,或只行描述性分析。采用Begg's和Egger's检验发表偏倚。所有检验均为双侧检验且设定 $P<0.05$ 时差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检出相关文献430篇,最终纳入9篇文献^[7,13-20]。其中4篇文献只采用了血镉作为测量指标,包括5 819例高血压患者和15 889例非高血压对照;2篇文献只采用了尿镉作为测量指标,包括599例高血压患者和1 169例非高血压对照;3篇文献同时采用了血镉和尿镉作为测量指标,包括13 423例高血压患者和10 520例非高血压对照。文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果见表1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 血镉水平与高血压的发病风险的关系 共纳入5篇文献^[7,13,14,16,17],7个研究,包括17 190例患者。固定效应模型Meta分析结果显示血镉与高血压发病风险相关[OR=1.23,95%CI(1.17,1.30), $P<0.001$](图2)。

2.3.2 尿镉水平与高血压的发病风险的关系 共纳入4篇文献^[7,13,15,20],6个研究,包括13 757例患者。随机效应模型Meta分析结果显示尿镉水平与高血压的发病风险不相关[OR=0.77,95%CI(0.55,1.07), $P=0.61$](图3)。

2.4 亚组分析

2.4.1 不同吸烟情况下的血镉、尿镉水平与高血压发病风险的关系 在血镉中,共纳入4个研究^[7,13,14,17],包括15 507例患者。固定效应模型Meta分析结果显示,不吸烟人群[OR=1.19,95%CI(1.09,1.31), $P<0.001$]高血压发病风险增加。当前吸烟人群[OR=1.04,95%CI(0.88,1.22), $P=0.663$]与曾经吸烟人群[OR=1.09,95%CI(0.91,1.31), $P=0.031$]高血压发病风险不增加(图4)。在尿镉中,共纳入3个研究^[7,13,18],包括12 135例患者,随机效应模型Meta分析结果显示,当前吸烟人群高血压发病风险降低[OR=0.72,95%CI(0.56,0.93), $P=0.013$]。

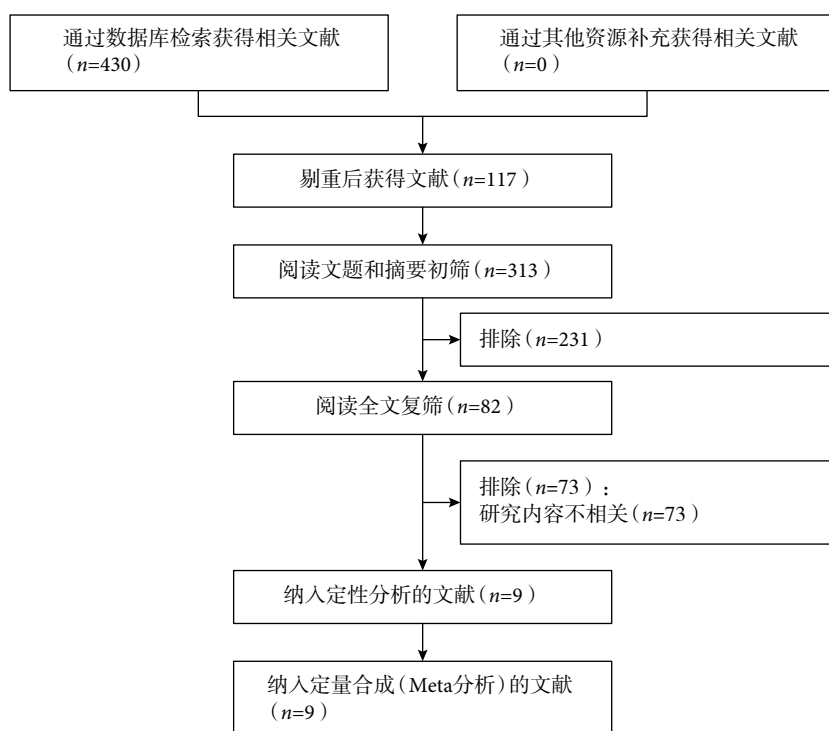


图1 文献筛选流程及结果

*所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed ($n=243$)、Embase ($n=121$)、The Cochrane Library ($n=5$)、CBM ($n=5$)、CNKI ($n=6$)、VIP ($n=3$)、WanFang Data ($n=47$)

表 1 纳入研究的基本特征及偏倚风险评价结果

纳入研究	例数 (T/C)	性别 (男/女)	国家	人种	年龄 (岁)	测量指标	吸烟分组	NOS 评分 (分)
Tellez-Plaza 2008 ^[7]	4 669/6 322	5 465/5 526	美国	高加索人	>20	血镉 尿镉	从不、曾经、当前	8
Garner 2017 ^[13]	7 201/2 898	4 580/5 249	加拿大	高加索人	20 ~ 79	血镉 尿镉	从不、曾经、当前	8
Lee 2016 ^[14]	3 156/8 823	5 920/6 059	韩国	黄种人	>19	血镉	从不、曾经、当前	7
Van 2015 ^[15]	334/639	469/504	比利时	高加索人	50 ~ 65	尿镉	NA	5
Lee 2012 ^[16]	1 683/4 236	2 957/2 962	韩国	黄种人	>20	血镉	NA	6
Lee 2011 ^[17]	481/1427	948/960	韩国	黄种人	>20	血镉	从不、曾经、当前	7
Swaddiwudhipong 2010 ^[18]	265/530	304/491	泰国	黄种人	平均年龄: 50	尿镉	当前	6
Eum 2008 ^[19]	499/1 403	958/944	韩国	黄种人	>20	血镉	从不、曾经、当前	7
Kurihara 2004 ^[20]	1 553/1 300	1 140/1 713	日本	黄种人	>50	血镉 尿镉	NA	6

T: 病例组; C: 对照组; NA: 数据无法获得。

表 2 镉暴露与高血压发病风险的亚组分析

亚组	血镉			尿镉		
	纳入研究数	OR 值 (95%CI)	P 值	纳入研究数	OR 值 (95%CI)	P 值
吸烟						
从不	4	1.19 (1.09, 1.31)	0.000	2	0.58 (0.22, 1.56)	0.281
曾经	4	1.09 (0.91, 1.31)	0.331	3	1.01 (0.76, 1.34)	0.957
当前	4	1.04 (0.88, 1.22)	0.663	3	0.72 (0.56, 0.93)	0.013
性别						
男	5	1.19 (1.11, 1.28)	0.000	4	0.88 (0.59, 1.31)	0.535
女	5	1.28 (1.18, 1.40)	0.000	4	0.82 (0.55, 1.21)	0.313
人种						
高加索人	3	1.13 (1.00, 1.26)	0.043	4	0.83 (0.54, 1.28)	0.401
黄种人	4	1.26 (1.19, 1.34)	0.000	2	0.65 (0.50, 0.83)	0.001
发表年代						
2010 年以前	2	1.12 (0.86, 1.45)	0.395	5	0.61 (0.50, 0.75)	0.000
2010 年以后	5	1.24 (1.17, 1.31)	0.000	2	1.13 (0.70, 1.83)	0.610

从不吸烟人群 [OR=0.58, 95%CI (0.22, 1.56), P=0.281] 和曾经吸烟人群 [OR=1.01, 95%CI (0.76, 1.34), P=0.957] 高血压发病风险不增加 (图 4)。

2.4.2 其他因素的血镉、尿镉水平与高血压发病风险的关系 亚组分析结果显示, 在血镉中, 男性 [OR=1.19, 95%CI (1.11, 1.28), P<0.001]、女性 [OR=1.28, 95%CI (1.18, 1.40), P<0.001]、黄种人 [OR=1.26, 95%CI (1.19, 1.34), P<0.001]、发表于 2010 年之后的文章 [OR=1.24, 95%CI (1.17, 1.31), P<0.001] 显示高血压发病风险增加。在尿镉中, 黄种人 [OR=0.65, 95%CI (0.50, 0.83), P=0.001]、发表于 2010 年之前的文章 [OR=0.61, 95%CI (0.50, 0.75), P<0.001] 显示高血压发病风险不增加 (表 2)。

2.5 发表偏倚

采用 Egger's 法和 Begg's 法检验模型, 结果显示无论是血镉 (Begg's 法 P=0.764, Egger's 法

P=0.513) 还是尿镉 (Begg's 法 P=0.26, Egger's 法 P=0.126) 均不存在发表偏倚 (P>0.05)。

3 讨论

全球疾病负担项目的最新数据表明, 高血压仍然是全球死亡人数最多和引起疾病负担最严重的疾病之一^[21]。目前探索镉暴露与高血压的发病风险关系的研究, 主要采用血镉或尿镉作为镉暴露水平的测量指标。血镉是反映近期镉暴露的最有效标志, 血镉的半衰期快则 3 ~ 4 个月, 慢则 10 年, 身体长期暴露于低水平的镉暴露, 镉在较长的半衰期内通过血液在身体累积, 因此血镉也可以很好地反映镉在身体的累积情况^[22]。尿镉反映的是长期累积的镉暴露, 与肾脏中的镉含量成正比^[23]。本研究结果表明, 血镉水平与高血压的发病风险具有相关性, 随着血镉水平的升高, 高血压发病风险升高。

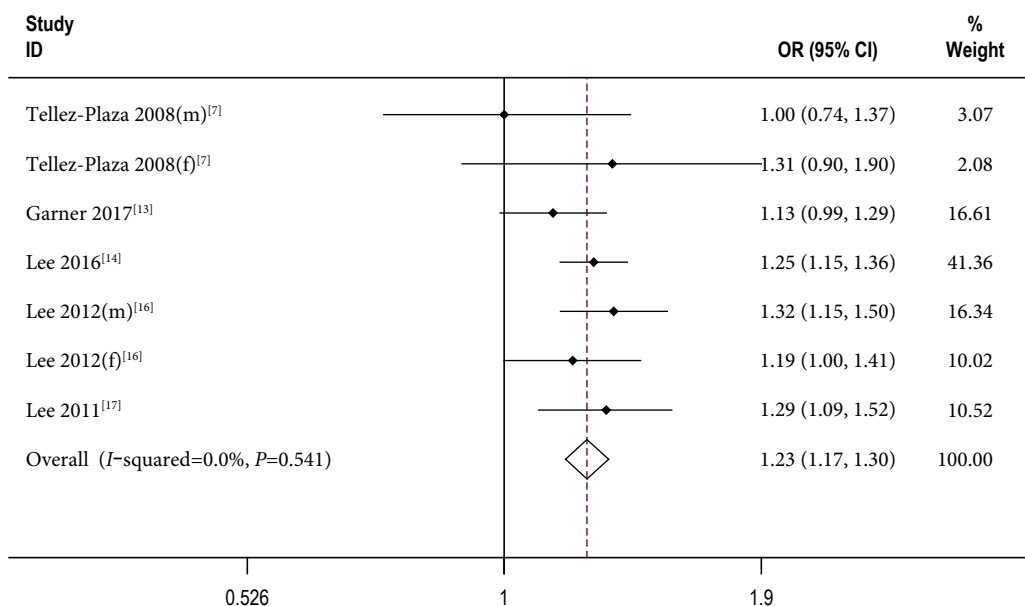


图2 血镉水平与高血压发病风险的 Meta 分析

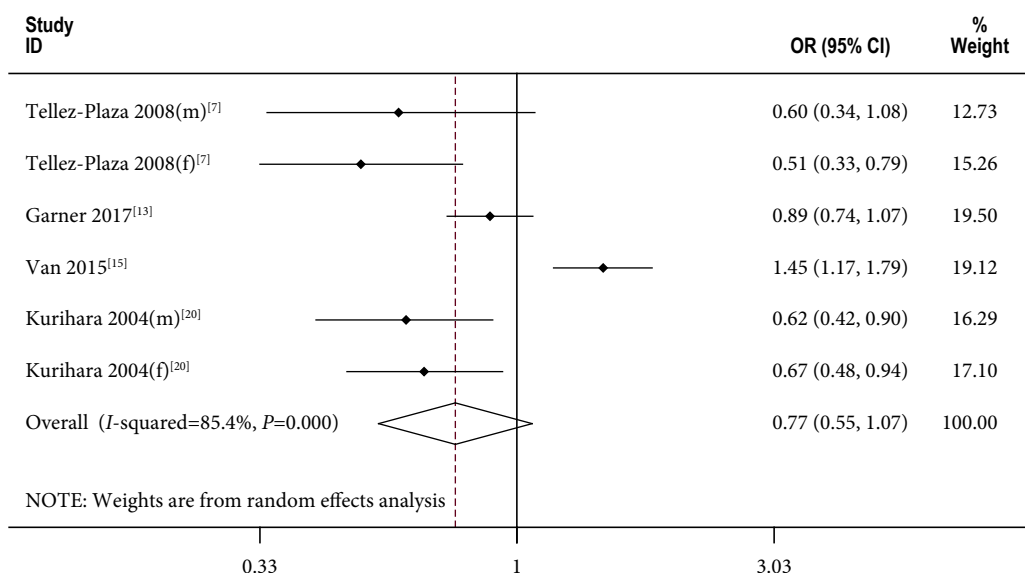


图3 尿镉水平与高血压的发病风险的 Meta 分析

镉影响血压的机制虽然尚不明确,但是有一种假说是镉可以通过肾损伤来影响血压^[24]。本 Meta 分析结果还显示尿镉水平与高血压发病风险不相关, Garner 等^[13]提出尿镉与高血压发病风险不相关, Van 等^[15]提出尿镉与高血压发病风险呈正相关, Tellez-Plaza 等^[7]和 Kurihara 等^[20]则提出尿镉与高血压发病风险呈负相关。上述研究结果不同的原因可能是留取尿样应选择中段尿,但是在实际操作过程中难以把控。由于尿样容易受稀释的影响,一般采用肌酐进行调整,需要测量肌酐水平进一步得到调整后的尿镉,而不同文章采用的调整方法不完全一致(如 Garner 等^[13]采用了目前偏倚最小的

O'Brien 法^[25],其他研究则大部分采用 Jaffe 法),也容易使结果有差异。

本研究亚组分析结果显示不同性别、吸烟情况和不同人种的血镉水平均与高血压发病风险具有相关性,而吸烟情况和不同人种的尿镉水平也与高血压发病风险具有相关性。吸烟是镉暴露的重要途径,基于全人口的生物学检测已经表明,吸烟可以引起血镉水平的显著升高,吸烟者的血镉浓度是非吸烟者的 4~5 倍^[26]。本研究对吸烟情况进行分析,发现从不吸烟人群的血镉水平与高血压发病风险呈现正相关,与 Tellez-Plaza 等^[7]的结论一致。吸烟虽然是镉暴露的重要来源,但是饮食中的镉则是

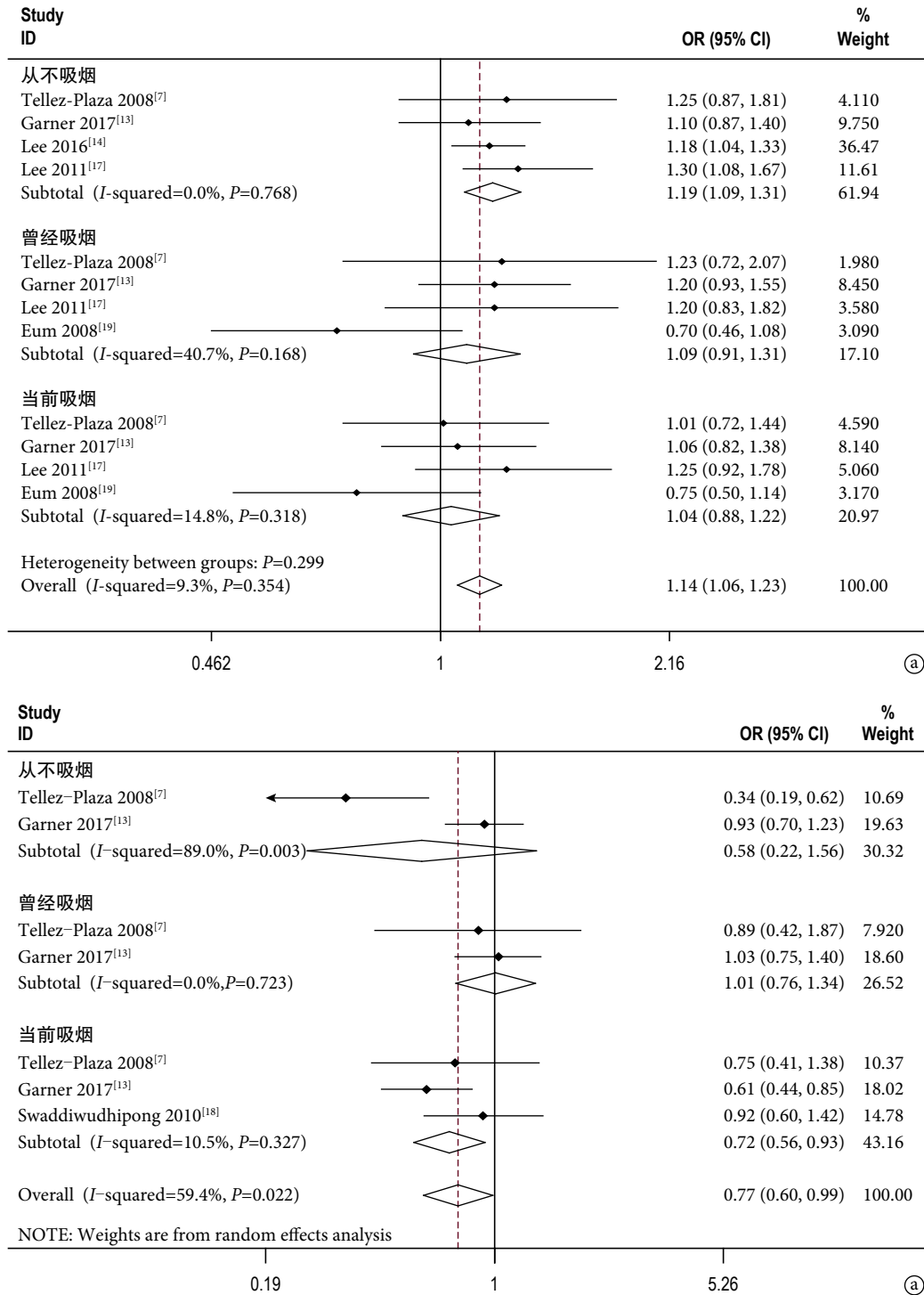


图4 不同吸烟情况的血镉 (a)、尿镉 (b) 水平与高血压发病风险的 Meta 分析

人类身体镉负担更为主要的来源^[22], 而且不吸烟人群在日常生活中也会受到二手烟的暴露。因此推测从不吸烟人群的镉暴露可能与长期生活习惯相关。当前吸烟人群的尿镉水平与高血压发病风险存在负相关, 这可能是“健康吸烟者”效应的结果, 即当前吸烟者普遍是目前身体状况比较好的人。例如, 一些当前吸烟者可能会因为诊断出包括高血压在内的疾病而选择戒烟, 从而成为曾经吸烟者^[27]。

本研究中男性、女性血镉水平与高血压发病风险均具有相关性。有研究表明女性身体的镉负担要高于男性^[28], 在铁储存较低时, 会增加对膳食中镉的肠道吸收。黄种人与高加索人的血镉水平与高血压发病风险均相关。之前的几项对亚洲人的研究发现, 亚洲东北部地区 (韩国、日本和中国) 的血液镉含量, 尤其是日本^[22], 普遍高于西方国家, 这可能是因为西方国家的大米消费量较低^[29-31], 而食

物镉主要来源于谷物^[22]。因此,应加强对危险人群的健康监控。

自从 Gallagher 等^[32]在 2010 年发表了镉暴露与高血压发病风险的 Meta 分析以后,其他研究者又发表了一些关于镉和高血压发病风险的文章,因此我们按发表年代进行亚组分析。本研究结果显示,无论是血镉还是尿镉,均是纳入文献数较多的年代具有统计学意义。主要是因为 2010 年以前研究者大多采用尿镉作为测量指标,而 2010 年以后研究者大多采用血镉作为测量指标。

本研究存在的局限性:① 纳入的文章数较少,其代表行尚需进一步验证;② 纳入研究的均为观察性研究,可能存在选择偏倚,因果推断的证明能力可能有限;③ 纳入的研究均为英文文献,因此可能存在发表偏倚。

综上所述,血镉水平与高血压发病风险具有相关性,高水平的血镉是高血压的危险因素。男性,女性、非吸烟人群、黄种人的血镉水平与高血压发病风险具有相关性。尿镉水平与高血压发病风险不具有相关性。未来仍需要多中心、高质量、大样本的研究来进一步验证。

参考文献

- Lackland DT, Weber MA. Global burden of cardiovascular disease and stroke: hypertension at the core. *Can J Cardiol*, 2015, 31(5): 569-571.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, *et al*. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 2005, 365(9455): 217-223.
- 雷莫章. 护理干预措施对社区老年人高血压的影响. *当代医学*, 2013, 19(21): 117-119.
- da Cunha Martins A Jr, Carneiro MFH, Grotto D, *et al*. Arsenic, cadmium, and mercury-induced hypertension: mechanisms and epidemiological findings. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2018, 21(2): 61-82.
- 路风, 赵峰, 蔡嘉旖, 等. 重金属暴露与心血管疾病关系的流行病学研究进展. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(1): 102-106.
- 林程程, 王桂安, 黄琼, 等. 非职业人群膳食镉暴露评估研究进展. *中国食品卫生杂志*, 2014, 26(06): 624-627.
- 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). *Environ Health Perspect*, 2008, 116(1): 51-56.
- Satarug S, Nishijo M, Ujjin P, *et al*. Cadmium-induced nephropathy in the development of high blood pressure. *Toxicol Lett*, 2005, 157(1): 57-68.
- Whittemore AS, DiCiccio Y, Provenzano G. Urinary cadmium and blood pressure: results from the NHANES II survey. *Environ Health Perspect*, 1991, 91: 133-140.
- Staessen J, Bulpitt CJ, Roels H, *et al*. Urinary cadmium and lead concentrations and their relation to blood pressure in a population with low exposure. *Br J Ind Med*, 1984, 41(2): 241-248.
- Beevers DG CB, Goldberg A, Moore MR, *et al*. Blood-cadmium in hypertensives and normotensives. *Lancet*, 1976, 2(7997): 1222-1224.
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- Garner RE, Levallois P. Associations between cadmium levels in blood and urine, blood pressure and hypertension among Canadian adults. *Environ Res*, 2017, 155: 64-72.
- Lee BK, Ahn J, Kim NS, *et al*. Association of blood pressure with exposure to lead and cadmium: analysis of data from the 2008-2013 Korean national health and nutrition examination survey. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 174(1): 40-51.
- Van Larebeke N, Sioen I, Hond ED, *et al*. Internal exposure to organochlorine pollutants and cadmium and self-reported health status: a prospective study. *Int J Hyg Environ Health*, 2015, 218(2): 232-245.
- Lee BK, Kim Y. Association of blood cadmium with hypertension in the Korean general population: Analysis of the 2008-2010 Korean national health and nutrition examination survey data. *Am J Ind Med*, 2012, 55(11): 1060-1067.
- Lee MS, Park SK, Hu H, *et al*. Cadmium exposure and cardiovascular disease in the 2005 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Res*, 2011, 111(1): 171-176.
- Swaddiwudhipong W, Limpatanachote P, Nishijo M, *et al*. Associations between urinary cadmium and renal dysfunction, hypertension, diabetes, and urinary stones. *J Med Assoc Thai*, 2010, 93(2): 231-238.
- Eum KD, Lee MS, Paek D. Cadmium in blood and hypertension. *Sci Total Environ*, 2008, 407(1): 147-153.
- Kurihara I, Kobayashi E, Suwazono Y, *et al*. Association between exposure to cadmium and blood pressure in Japanese peoples. *Arch Environ Health*, 2004, 59(12): 711-716.
- Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet*, 2015, 386: 801-812.
- Järup L, Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 238(3): 201-208.
- Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull*, 2003, 68: 167-182.
- Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, *et al*. Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet*, 1990, 336(8717): 699-702.
- O'Brien KM, Upson K, Cook NR, *et al*. Environmental chemicals in urine and blood: Improving methods for creatinine and lipid adjustment. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(2): 220-227.
- Järup L, Berglund M, Elinder CG, *et al*. Health effects of cadmium exposure: a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health*, 1998, 24(Suppl 1): 1-51.
- Neutel CI, Campbell N, Canadian Hypertension Society. Changes in lifestyle after hypertension diagnosis in Canada. *Can J Cardiol*, 2008, 24(3): 199-204.
- Vahter M, Åkesson A, Lidén C, *et al*. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environ Res*, 2007, 104(1): 85-95.
- Berglund M, Akesson A, Nermell B, *et al*. Intestinal absorption of

- dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. *Environ Health Perspect*, 1994, 102(12): 1058-1066.
- 30 Zhang ZW, Moon CS, Watanabe T, *et al*. Background exposure of urban populations to lead and cadmium: comparison between China and Japan. *Int Arch Occup Environ Health*, 1997, 69(4): 273-281.
- 31 Ikeda M, Zhang ZW, Shimbo S, *et al*. Urban population exposure to lead and cadmium in east and south-east Asia. *Sci Total Environ*, 2000, 249(1-3): 373-384.
- 32 Gallagher CM, Meliker JR. Blood and urine cadmium, blood pressure, and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(12): 1676-1684.

收稿日期: 2018-04-02 修回日期: 2018-08-02

本文编辑: 张永刚