文章编号:1672-3961(2025)04-0160-13 DOI:10.6040/j.issn.1672-3961.0.2024.297

# 济南市市民血清中 PFASs 暴露水平与血压的关联研究

张浩钰[1],徐菲[2],刘铱[3],侯程曦[1],丁磊[1*]
(1.山东大学环境研究院, 山东 青岛 266237; 2.青岛农业大学农学院, 山东 青岛 266109; 3.山东大学公共卫生学院, 山东 济南 250012)

**摘要**:人群暴露于全氟和多氟烷基物质(per- and polyfluoroalkyl substances, PFASs)可能增加高血压发病率。为了评估单体 PFAS 和 PFAS 混合物与血压水平和高血压风险之间的关联,使用超高效液相色谱串联轨道肼质谱系统分析了来自中国济南 326 个空腹血清样本中的 18 种 PFASs。采用多元线性回归模型和逻辑回归模型,分别分析了单体 PFAS 与收缩压、舒张压及高血压风险之间的关联。为评估 PFAS 混合物的总体效应,使用了分位数 g 计算模型和贝叶斯核机器回归模型。所有模型均显示全氟癸酸质量浓度与舒张压正相关,全氟十二酸质量浓度与舒张压负相关,全氟十一酸质量浓度与高血压风险正相关。研究结果表明,随着 PFAS 混合物质量浓度百分位数增加,研究人群的舒张压和高血压风险均有所升高。

**关键词**:全氟和多氟烷基物质;血压;联合效应;贝叶斯核机器回归;分位数 g 计算
**中图分类号**:X828 **文献标志码**:A
**引用格式**:张浩钰,徐菲,刘铱,等.济南市市民血清中 PFASs 暴露水平与血压的关联研究[J]. 山东大学学报(工学版),2025,55(4):160-172.
ZHANG Haoyu, XU Fei, LIU Yi, et al. Study on associations between serum per- and polyfluoroalkyl substances levels and blood pressure in residents of Jinan[J]. Journal of Shandong University (Engineering Science), 2025, 55(4):160-172.

# Study on associations between serum per- and polyfluoroalkyl substances levels and blood pressure in residents of Jinan

ZHANG Haoyu[1], XU Fei[2], LIU Yi[3], HOU Chengxi[1], DING Lei[1*]
(1. Environment Research Institute, Shandong University, Qingdao 266237, Shandong, China; 2. College of Agronomy, Qingdao Agricultural University, Qingdao 266109, Shandong, China; 3. School of Public Health, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

**Abstract**: Human was exposed to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs), which were implicated to be associated with elevated prevalence of hypertension. To evaluate the relationships between individual PFAS and PFAS mixture with blood pressure levels and hypertension risk, 18 PFASs in fasting serum samples collected from 326 individuals in Jinan, China were analyzed with an ultrahigh performance liquid chromatography system coupled with an Orbitrap mass spectrometer. Multivariable linear regression and logistic regression models were utilized to analyze the associations between individual PFAS and systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and the risk of hypertension, respectively. To evaluate the joint effects of PFAS mixture, quantile g-computation and Bayesian kernel machine regression models were applied. All the models indicated a positive association between perfluorodecanoic acid mass concentration and diastolic blood pressure, a negative association between perfluorododecanoic acid mass concentration and diastolic blood pressure, and a positive association between perfluoroundecanoic acid mass concentration and risk of hypertension. According to a series of results from this study, it was concluded that both diastolic blood pressure and the risk of hypertension increased with the percentile of PFAS mixture mass concentration among the study population.

**Keywords**: PFASs; blood pressure; joint effects; Bayesian kernel machine regression; quantile g-computation

**收稿日期**:2024-11-06
**基金项目**:国家自然科学基金资助项目(82103948);国家自然科学基金山东联合基金资助项目(U2006214)
**第一作者简介**:张浩钰(2000— ),女,山西平遥人,硕士研究生,主要研究方向为持久性有机污染物的提取与分析检测。E-mail:zhangzhy678@163.com
*通信作者简介:丁磊(1982— ),男,山东济南人,副教授,硕士生导师,博士,主要研究方向为持久性有机污染物在环境中的分布、迁移规律及其对环境健康的影响。E-mail:Lding@sdu.edu.cn

## 0　引言

高血压是全球公共卫生领域的重要健康问题,已被多项流行病学研究证实是心血管疾病发病及死亡的重要风险因素,显著升高心脏病、中风、认知障碍和肾衰竭等疾病的发生风险[1-4]。2023 年,全球 30~79 岁的成年人中约有 1/3 患有高血压[5];2019 年,中国成年人高血压患病率已高达 27.5%[6]。高血压的病因包括遗传、环境、社会、心理和行为因素等,这些因素相互影响、共同作用导致高血压发病[7-9]。高盐饮食、肥胖等传统危险因素已不足以解释近年来上升的高血压患病率,不断涌现的证据表明,环境污染物也是导致高血压患病率上升的原因之一[8,10-14]。

全氟及多氟烷基化合物(per- and polyfluoroalkyl substances, PFASs)是一类人工合成化学物质,其结构特征为含有一个及一个以上的—$CF_2$—或—$CF_3$—基团[15-16]。PFASs 因具有稳定的 C—F 键特性,被广泛应用于全球多个工业领域。其化学稳定性导致环境持久性,排放至环境中的 PFASs(尤其是碳链长度>8 的长链同系物)在土壤、水体、大气及沉积物等介质中普遍存在[17-21]。长链 PFASs 通常具有高生物累积性和长半衰期,可在生态系统中持续富集并通过食物链传递,最终导致人体暴露风险升高[17,20-25]。研究表明 PFASs 对心血管系统、神经系统、免疫系统和生殖系统有害[26-29]。高血压是心血管疾病产生和发展的重要因素[4,30],PFASs 暴露导致血压升高的生物学机制包括氧化应激[31-33]、内皮屏障功能障碍[34]、甲状腺激素稳态破坏[35-36]和醛固酮的间接影响[37]。近期的流行病学研究认为,暴露于全氟辛烷磺酸(perfluorooctane sulfonic acid, PFOS)、全氟辛酸(perfluorooctanoic acid, PFOA)和全氟己烷磺酸(perfluorohexane sulfonic acid, PFHxS)与高血压风险增加正相关[9]。一项针对中国成年人的研究显示,血清中 PFOA ($\beta$=2.18, 95% CI:(1.38, 2.98), $p$<0.05)、全氟壬酸(perfluorononanoic acid, PFNA)($\beta$=2.48,95% CI:(1.80,3.16),$p$<0.05)、全氟癸酸(perfluorodecanoic acid, PFDA)($\beta$=1.19, 95% CI:(0.52,1.87), $p$<0.05)和全氟癸烷磺酸(perfluorodecane sulfonic acid, PFDS)($\beta$=0.51, 95% CI:(0.01,1.01), $p$<0.05)的质量浓度与舒张压呈正相关[38]。文献[39]研究发现在 34~94 岁的健康中国人群中,血清 PFOS(OR=2.52,95% CI:(1.91,3.33), $p$<0.05)质量浓度与高血压风险呈正相关。

随着《斯德哥尔摩公约》的多次修订,PFOS、PFOA 和 PFHxS 的生产和使用已被缔约国禁止[40-42];其他长链 PFASs 也已逐渐受到《欧洲化学品法规》及其他国际条约监管[43]。与此同时,PFASs 替代品,或称新兴 PFASs,如 6∶2氯代多氟醚基磺酸(6∶2 chlorinated polyfluoroalkyl ether sulfonate,6∶2 Cl-PFESA)、4,8-二氧杂-3-氢-全氟壬酸(dodecafluoro-3H-4, 8-dioxanonanoate, ADONA)和六氟环氧丙烷二聚酸(hexafluoropropylene oxide dimer acid, HFPO-DA)等层出不穷[44-46]。与某些传统 PFASs 相比,这些新兴 PFASs 具有相似的环境持久性和毒理学效应[47-48]。如 6∶2 Cl-PFESA 可能会导致斑马鱼甲状腺激素水平紊乱、抑制内皮型一氧化氮合酶的产生,从而影响血管舒张并导致高血压[35,49]。据模型预测,6∶2 Cl-PFESA 在人体血清中的半衰期为 15.3 a,远长于 PFOS 和 PFOA[39,50-51]。文献[39]发现尽管 6∶2 Cl-PFESA(1.754 ng/mL)的暴露水平远低于 PFOS(10.325 ng/mL)和 PFOA(4.790 ng/mL),但其与中国成人高血压的正相关性更强(6∶2 Cl-PFESA:OR=2.57,95% CI:(1.86, 3.56), $p$<0.05;PFOS:OR=2.52, 95% CI:(1.91, 3.33), $p$<0.05; PFOA:OR=1.72, 95% CI:(1.27, 2.31), $p$<0.05)。先前的研究主要以线性回归或逻辑回归评估单体 PFAS 对血压或高血压风险的影响。文献[52]发现在青少年中血清 PFHxS 质量浓度(OR=2.06, 95% CI:(1.16,3.65), $p$=0.013)、PFOS 质量浓度(OR=1.86,95% CI:(1.08,3.19), $p$=0.025)、PFOA 质量浓度(OR=2.08,95% CI:(1.17,3.69), $p$=0.013)与高血压风险正相关。文献[53]研究表明退休人群血清 PFOA 质量浓度与收缩压呈负相关($\beta$=−1.53, 95% CI:(−2.93, −0.12), $p$=0.041),与舒张压变化相关性无统计学显著性($\beta$=−0.37,95% CI:(−1.27,−0.53), $p$>0.05)。然而在实际生活中,人类同时暴露于多种 PFASs,不同 PFASs 之间的协同或拮抗作用可能会改变单体 PFAS 效应,因此,将 PFAS 混合物视为单体 PFAS 质量浓度的总和可能无法准确评估 PFASs 暴露的真实影响,传统的统计方法也可能会对不同 PFAS 影响的重要性推测有偏差[54]。虽然评估 PFAS 混合物的总体效应更符合实际情况[55],但目前相关研究较少。近年来,随着统计方法的创新,基于分位数的 g 计算(quantile g-computation, QGC)和贝叶斯核机器回归(Bayesian kernel machine regression, BKMR)模型等已被成功用于评估 PFAS 混合物对糖代谢、甲状腺稳态、心血管疾病

和血压的联合影响[55-57]。文献[58]中根据后验包含概率值推断 PFAS 混合物暴露中 PFOS 是影响舒张压的重要因素。文献[59]利用 QGC 分析发现,女性高血压患病率与 PFAS 混合物质量浓度正相关(OR=1.71,95% CI:(1.15,2.54),$p$=0.008)。

本研究通过检测血清样本中的 18 种 PFASs,评估了山东省济南市 326 名非职业暴露居民的 PFASs 暴露情况。采用多元线性回归模型、逻辑回归模型、BKMR 模型和 QGC 模型,评估了单体 PFAS 和 PFAS 混合物与血压水平和高血压风险之间的关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

本研究的参与者于 2022 年 7 月—2023 年 6 月在山东省济南市某医院进行年度体检的人群中招募。所有参与者均在样本采集前对本研究的目的进行了充分了解,并签署了知情同意书。在排除未满 18 岁、非汉族、孕妇以及有高血压家族史的个体后,本研究共纳入 326 名参与者。使用不含抗凝剂的真空玻璃管采集空腹静脉血样本,以 4 500 r/min 速度离心得到血清,并置于-80 ℃保存直至分析。本研究方案已获得山东大学伦理委员会批准(伦理审批号:LL20210306)。

### 1.2 血压测量

血压由具备资质的医护人员使用已校准的水银血压计进行测量。参与者在静坐 5 min 后,每隔 2 min接受一次收缩压和舒张压测量,共进行 3 次,取 3 次测量的平均值为最终血压值。参与者满足以下任一标准则定义为患有高血压:医生诊断为高血压;有服用降压药物史;收缩压不低于 140 mmHg 或舒张压不低于 90 mmHg[9, 60]。

### 1.3 样品处理和仪器分析

血清样本采用 QuEChERS 方法进行前处理,详细步骤见本课题组先前论文[61]。取 0.5 mL 血清样本和 3 ng 同位素标记的标准品(MPFAC-C-ES)于 2 mL聚丙烯管中混合,后加入 0.5 mL 提取溶剂乙腈,并加入两颗不锈钢珠,震荡 10 min 后加入 0.2 g 硫酸镁和 0.05 g 氯化钠促进相分离,离心获得上清液,在温和的氮气流下将上清液蒸发至近干,最终用乙腈定容。本研究采用赛默飞超高效液相色谱串联轨道肼质谱系统分析了血清样本中的 18 种 PFASs,包括 PFOS、PFOA、PFNA、PFHxS、全氟己酸(perfluorohexanoic acid, PFHxA)、PFDA、全氟十一酸(perfluoroundecanoic acid, PFUnDA)、全氟十二酸(perfluorododecanoic acid, PFDoDA)、全氟十三酸(perfluorotridecanoic acid, PFTrDA)、全氟十四酸(perfluorotetradecanoic acid, PFTeDA)、全氟庚烷磺酸(perfluoroheptane sulfonic acid, PFHpS)、全氟庚酸(perfluoroheptanoic acid, PFHpA)、全氟戊酸(perfluoropentanoic acid, PFPeA)、全氟丁烷磺酸(perfluorobutane sulfonic acid, PFBS)、6∶2 Cl-PFESA、8∶2氯化多氟醚基磺酸(8∶2 chlorinated polyfluoroalkyl ether sulfonate, 8∶2 Cl-PFESA)、ADONA 和 N-甲基全氟辛基磺酰胺乙酸(N-methyl perfluorooctanesulfonamidoacetic acid, N-MeFOSAA)。电离源为电喷雾电离源,在负离子模式下运行,扫描范围为 100~800 m/z,在 200 m/z 的分辨率为 120 000 半峰宽。

### 1.4 质量保证和质量控制

本研究制备了一系列质量浓度梯度(10 个点,0.01~100 ng/mL)的标准品溶液,所有标准曲线的校准回归系数 $R^2$ 均大于 0.99。每批次 20 个样本插入一个程序空白样品和仪器空白样本,分别监测试验过程的污染干扰和仪器背景污染。此外,每批次还注入一针 2 ng/mL 的标准品溶液,以评估仪器的稳定性。由于空白样本中未检出 PFASs,因此检出限(limit of detection, $L_{LOD}$)是标准化合物信噪比对应质量浓度的 3 倍,范围为 0.01~0.12 ng/mL,低于 $L_{LOD}$ 的 PFASs 质量浓度以 $L_{LOD}/\sqrt{2}$ 进行替换。本研究同位素内标的回收率为 79%~119%,日间和日内变异度分别为 3.2%~12.1%和 3.5%~10.9%。

### 1.5 协变量

参与者年龄、职业和教育水平通过问卷调查获取;参与者性别、身高和体质量等信息来源于体检报告。调整的协变量通过构建有向无环图(http://www.dagitty.net/development/dags.html)确定。图 1 为有向无环图。

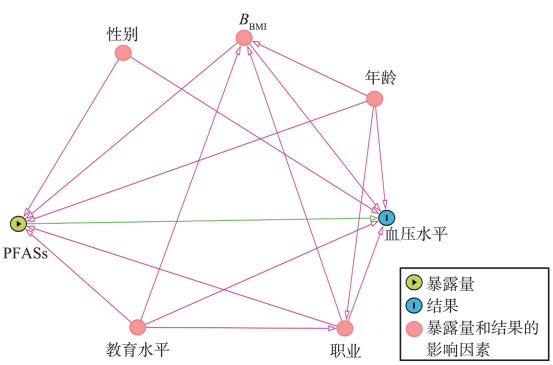



图 1 有向无环图

Fig.1 Directed acyclic graph

如图 1 所示,最终统计模型中调整的协变量包括年龄(岁)、性别(男、女)、身体质量指数(body mass index, BMI)$B_{BMI}$、教育水平(小学或初中、高中、大学或研究生)和职业(自由职业者、体力劳动者、办公室职员)。

### 1.6　统计分析

连续变量以平均值±标准差或中位数和四分位数间距描述,分类变量以频数和百分比描述。样本中检出率>80% 的 PFASs 可纳入后续研究。采用 Shapiro-Wilk 检验评估数据的正态性。由于血清 PFASs 质量浓度呈偏态分布,对其进行了自然对数(ln)转换,并使用 Spearman 秩相关检验分析血清中不同 PFASs 之间的相关性。

本研究采用多元线性回归模型和逻辑回归模型,分别分析了单体 PFAS 质量浓度与收缩压、舒张压、高血压风险之间的关联。本研究采用了 QGC 和 BKMR 模型评估 PFAS 混合物对收缩压、舒张压及高血压风险的联合效应。相较于单一暴露分析模型,QGC 和 BKMR 模型的结合使用可能更有效地减少偏差,检测线性及非线性效应,并准确评估高度相关的多种 PFASs 对健康结果的影响[62-66]。为确保各分析方法间的一致性,使 QGC 和 BKMR 模型中调整的协变量与多元线性回归模型和逻辑回归模型中调整的协变量保持一致。通过 BKMR 模型分析了 PFAS 混合物在特定百分位质量浓度下对收缩压、舒张压及高血压风险的联合效应,并与 PFAS 混合物固定在中位数质量浓度时的联合效应进行了比较。BKMR 模型提供了每种 PFAS 对应的后验包含概率值,后验包含概率值的范围为 0~1,其大小反映了每种 PFAS 在总体混合效应中的相对重要性。本研究还使用了 QGC 模型评估 PFASs 暴露对血压水平及高血压风险的联合影响及单体 PFAS 的权重(weight)$W_{weight}$占比[67]。每种 PFAS 被赋予一个正或负的权重(各方向权重之和为1.0),这些权重体现了每种 PFAS 对结果变量的相对重要性。

所有统计分析均使用 SPSS 23.0 和 R 语言 4.3.1。BKMR 分析和绘图使用 R 语言 4.3.1 中的“bkmr”和“ggplot2”包完成。QGC 模型使用 R 语言的“qgcomp”包实现。所有检验均为双侧检验,$p<0.05$被认为具有统计学意义。

## 2　结果与分析

### 2.1　研究对象人口统计学信息

表 1 列出了 326 名参与者的人口统计学信息。由表 1 可知,参与者的平均年龄、平均身高、平均体质量和平均 $B_{BMI}$ 分别为 42.91 岁、170.17 cm、73.28 kg和 25.42 kg/m$^2$。

表 1　参与者的人口统计学信息($N$=326)

Table 1　The characteristics of the study population in this study ($N$=326)

| 人口统计学信息 | 年龄/岁 | 身高/cm | 体质量/kg | $B_{BMI}$/(kg·m$^{-2}$) | 收缩压/mmHg | 舒张压/mmHg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 平均值±标准差 | 42.91±10.62 | 170.17±7.73 | 73.28±14.67 | 25.42±3.86 | 123.09±16.96 | 75.75±11.08 |

表 2 列出了 326 名参与者的分组信息。在 326 名参与者中,大多数($N$=189,57.98%)为男性,其中超重或肥胖者($B_{BMI}\geq 24$ kg/m$^2$)占 63.49%($N$=207),约三分之一的人受过高等教育($N$=110,33.74%),61 人(18.71%)被诊断为患有高血压。

### 2.2　PFASs 在血清样品中的分布

表 3 列出了血清中 PFASs 的 $L_{LOD}$、检出率和质量浓度分布。由表 3 可知,PFPeA、PFHxA、PFBS、PFTeDA、8∶2 Cl-PFESA、ADONA 和 N-MeFOSAA 的检出率低于 80%,因此在后续分析中将其排除。在剩余 11 种 PFASs 中,PFOA 质量浓度的中位数最高,为 13.96 ng/mL,其余依次为 PFOS (8.67 ng/mL)、PFHxS(2.48 ng/mL)、6∶2 Cl-PFESA (1.85 ng/mL)、PFNA (1.71 ng/mL)、PFUnDA (0.74 ng/mL)、PFDA (0.72 ng/mL)、PFHpS (0.24 ng/mL)、PFTrDA (0.17 ng/mL)、PFHpA(0.07 ng/mL)和 PFDoDA(0.07 ng/mL)。

表 2　参与者的分组信息($N$=326)

Table 2　The group information of the study population in this study ($N$=326)

| 分组信息 | 类别 | 人数/人 | 占比/% |
|---|---|---|---|
| 性别 | 男 | 189 | 57.98 |
| | 女 | 137 | 42.02 |
| 年龄/岁 | 18~40 | 149 | 45.71 |
| | 41~65 | 170 | 52.15 |
| | ≥66 | 7 | 2.14 |
| 受教育水平 | 小学或初中 | 113 | 34.66 |
| | 高中 | 103 | 31.60 |
| | 大学或研究生 | 110 | 33.74 |
| $B_{BMI}$/(kg·m$^{-2}$) | 偏瘦(<18.5) | 10 | 3.07 |
| | 正常(18.5~23.9) | 109 | 33.44 |
| | 超重(24.0~27.9) | 140 | 42.94 |
| | 肥胖(≥28.0) | 67 | 20.55 |
| 职业 | 自由职业者 | 45 | 13.80 |
| | 体力劳动者 | 129 | 39.57 |
| | 办公室职员 | 152 | 46.63 |
| 患病情况 | 患高血压 | 61 | 18.71 |
| | 不患高血压 | 265 | 81.29 |

表 3 血清中 PFASs 的 $L_{LOD}$、检出率、质量浓度分布

Table 3 $L_{LOD}$, detection frequencies and distribution of PFASs in serum

| PFASs | $L_{LOD}$/(ng·mL$^{-1}$) | 检出率/% | 质量浓度/(ng·mL$^{-1}$) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 5th | 25th | 50th | 75th | 95th |
| PFPeA | 0.120 | 8.34 | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | 0.14 |
| PFHxA | 0.060 | 3.34 | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ |
| PFHpA | 0.050 | 87.73 | <$L_{LOD}$ | 0.06 | 0.07 | 0.10 | 0.18 |
| PFOA | 0.070 | 100.00 | 4.65 | 8.69 | 13.96 | 23.46 | 64.84 |
| PFNA | 0.070 | 100.00 | 0.60 | 1.08 | 1.71 | 2.99 | 8.08 |
| PFDA | 0.080 | 100.00 | 0.24 | 0.47 | 0.72 | 1.23 | 2.45 |
| PFUnDA | 0.090 | 97.80 | 0.23 | 0.47 | 0.74 | 1.29 | 3.30 |
| PFDoDA | 0.010 | 98.66 | 0.02 | 0.04 | 0.07 | 0.11 | 0.27 |
| PFTrDA | 0.070 | 98.14 | <$L_{LOD}$ | 0.10 | 0.17 | 0.30 | 0.75 |
| PFTeDA | 0.050 | 18.52 | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | 0.02 | 0.04 | 0.05 |
| PFBS | 0.070 | 9.02 | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | 0.11 |
| PFHxS | 0.050 | 100.00 | 0.81 | 1.48 | 2.48 | 3.85 | 6.21 |
| PFHpS | 0.003 | 100.00 | 0.06 | 0.13 | 0.24 | 0.39 | 0.72 |
| PFOS | 0.090 | 100.00 | 2.64 | 5.43 | 8.67 | 13.95 | 28.73 |
| 6∶2 Cl-PFESA | 0.050 | 100.00 | 0.47 | 1.07 | 1.85 | 2.95 | 6.08 |
| 8∶2 Cl-PFESA | 0.010 | 24.02 | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | 0.02 |
| ADONA | 0.040 | 0 | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ |
| N-MeFOSAA | 0.030 | 4.74 | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ | <$L_{LOD}$ |

注:5th 表示第 5 百分位数质量浓度;25th 表示第 25 百分位数质量浓度;50th 表示第 50 百分位数质量浓度;75th 表示第 75 百分位数质量浓度;95th 表示第 95 百分位数质量浓度。

图 2 是血清样本中检出率>80%的 11 种 PFASs 的 Spearman 秩相关检验的结果。Spearman 秩相关检验结果显示,11 种 PFASs 的质量浓度之间大多显著正相关($r_s$=0.24~0.95, $p$<0.01),其中 PFUnDA 和 PFDoDA($r_s$=0.95)、PFUnDA 和 PFTrDA($r_s$=0.95)、PFOS 和 PFNA($r_s$=0.92)以及 PFOS 和 PFDA($r_s$=0.91)之间的相关性强,表明不同的 PFASs 之间可能存在共同的来源和暴露途径[48]。

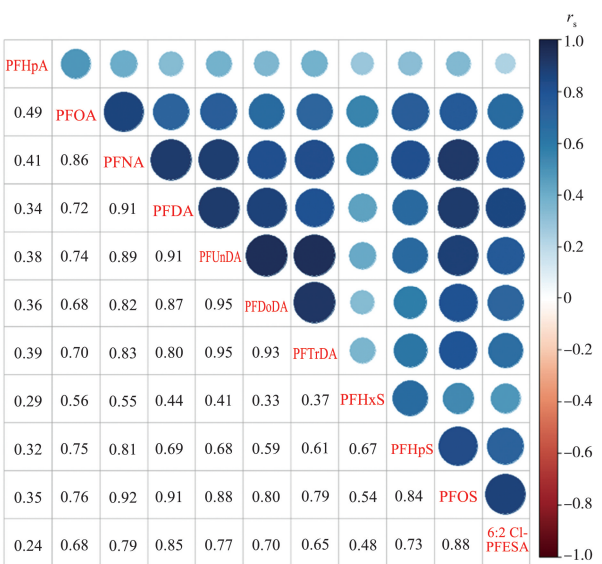



图 2 血清中 PFASs 的 Spearman 秩相关检验

Fig.2 Spearman rank correlation coefficients among serum PFASs

## 2.3 血清中 PFASs 质量浓度与血压水平和高血压风险的关联性

### 2.3.1 多元线性回归模型和逻辑回归模型

表 4 是经 ln 转化的血清中 PFASs 质量浓度与收缩压、舒张压和高血压风险之间的关联结果。如表 4 所示,在控制了性别、年龄、$B_{BMI}$、职业和教育程度后,血清 PFDA 和 PFHxS 质量浓度每升高一个 ln 单位,收缩压分别增加 2.862 mmHg(95% CI:(0.369,5.356), $p$=0.025)和 4.412 mmHg(95% CI:(2.667,6.133), $p$=0.027)。血清 PFDoDA 质量浓度($\beta$=−2.395, 95% CI:(−4.677,−0.112), $p$=0.040)和 PFTrDA 质量浓度($\beta$=−2.615, 95% CI:(−4.920,−0.310), $p$=0.026)与收缩压负相关。血清 PFDA 质量浓度($\beta$=2.307, 95% CI:(0.597,4.017), $p$=0.028)和 PFHpS 质量浓度($\beta$=3.958, 95% CI:(2.473,5.442), $p$=0.012)与舒张压正相关,而血清 PFDoDA 质量浓度($\beta$=−2.543, 95% CI:(−4.083,−1.004), $p$=0.021)与舒张压负相关。PFNA 质量浓度(OR=1.606, 95% CI:(1.135,2.272), $p$=0.007)、PFDA 质量浓度(OR=1.532, 95% CI:(1.030,2.254), $p$=0.035)和 PFUnDA 质量浓度(OR=1.831, 95% CI:(1.231,2.722), $p$=0.003)与高血压风险正相关。

表 4　血清中 PFASs 质量浓度与收缩压、舒张压和高血压风险之间的关联（$N$=326）

Table 4　Associations of ln-transformed PFASs concentrations in serum with systolic blood pressure, diastolic blood pressure and the risk of hypertension ($N$=326)

| PFASs | PFASs 质量浓度与收缩压关联 | | PFASs 质量浓度与舒张压关联 | | PFASs 质量浓度与高血压风险关联 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\beta$（95% CI） | $p$ | $\beta$（95% CI） | $p$ | OR（95% CI） | $p$ |
| PFHpA | 3.666(−1.156, 5.487) | 0.060 | 2.199(−0.691, 3.707) | 0.310 | 1.203(0.824, 1.758) | 0.339 |
| PFOA | 0.032(−2.542, 2.606) | 0.980 | 2.672(−1.186, 3.158) | 0.512 | 1.430(0.616, 2.012) | 0.140 |
| PFNA | −0.069(−2.379, 2.241) | 0.953 | 2.748(−1.247, 4.249) | 0.313 | **1.606(1.135, 2.272)** | **0.007** |
| PFDA | **2.862(0.369, 5.356)** | **0.025** | **2.307(0.597, 4.017)** | **0.028** | **1.523(1.030, 2.254)** | **0.035** |
| PFUnDA | 0.755(−1.507, 3.017) | 0.512 | 1.267(−0.219, 2.752) | 0.094 | **1.831(1.231, 2.722)** | **0.003** |
| PFDoDA | **−2.395(−4.677, −0.112)** | **0.040** | **−2.543(−4.083, −1.004)** | **0.021** | 0.919(0.622, 1.509) | 0.316 |
| PFTrDA | **−2.615(−4.920, −0.310)** | **0.026** | −0.352(−1.768, 1.072) | 0.331 | 1.307(0.932, 1.831) | 0.121 |
| PFHxS | **4.412(2.667, 6.133)** | **0.027** | 3.374(−0.594, 4.154) | 0.382 | 2.201(0.373, 2.634) | 0.415 |
| PFHpS | 3.404(−1.108, 4.699) | 0.306 | **3.958(2.473, 5.442)** | **0.012** | 2.113(0.414, 3.157) | 0.512 |
| PFOS | 1.917(−0.697, 4.532) | 0.150 | 2.227(−1.608, 3.845) | 0.651 | 1.843(0.542, 2.582) | 0.339 |
| 6∶2 Cl-PFESA | 2.147(−0.214, 4.509) | 0.075 | 0.654(−1.041, 2.349) | 0.448 | 1.527(0.751, 2.219) | 0.327 |

注：模型根据性别、年龄、$B_{BMI}$、职业、受教育程度进行调整；加粗字体表示有统计学意义（$p$<0.05）。

### 2.3.2　BKMR 模型

图 3 是由 BKMR 模型得出的血清 PFAS 混合物对血压水平和高血压的联合影响。由图 3 可知，收缩压水平与 PFAS 混合物质量浓度分位数变化并无明显关联，舒张压和高血压风险均与血清中 PFAS 混合物质量浓度分位数呈正相关。

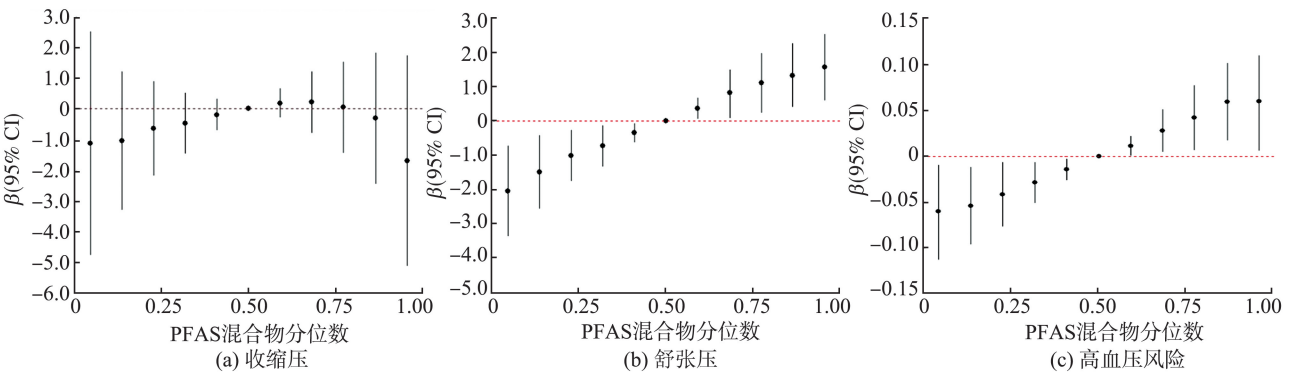
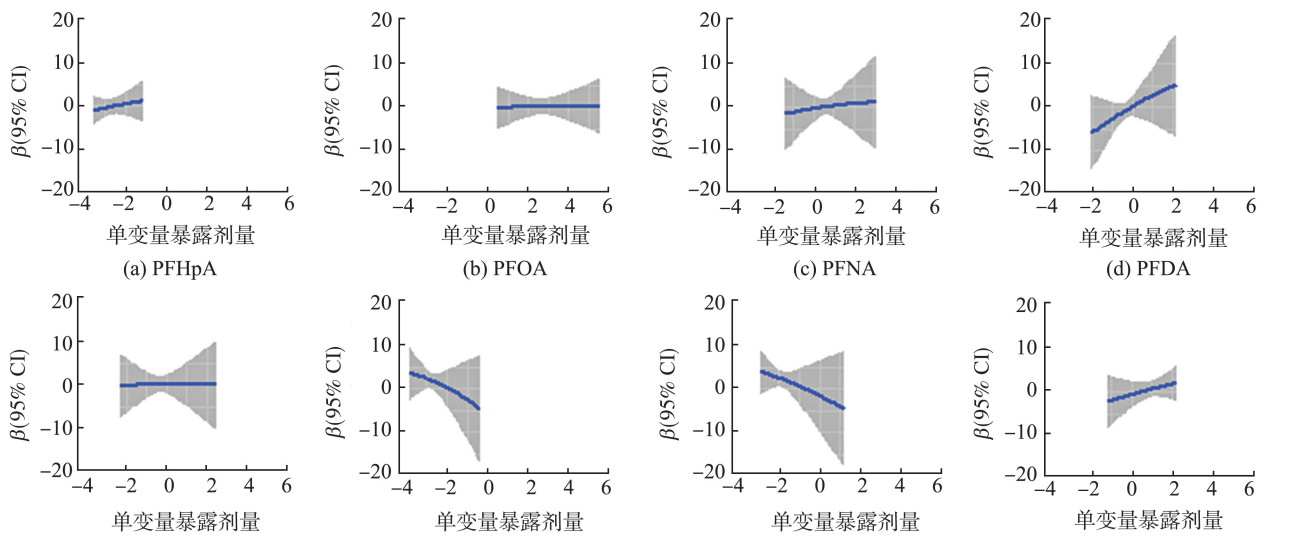



图 3　BKMR 模型得到的血清 PFAS 混合物对血压水平和高血压的联合影响

Fig.3　The joint effects of serum PFAS mixture on blood pressure and hypertension obtained from BKMR model

图 4 是 BKMR 模型得出的血清 PFAS 混合物中各单体 PFAS 与收缩压的单变量暴露剂量-反应函数。当其他 PFASs 固定在中值浓度时，PFDA 暴露剂量与收缩压正相关，而 PFDoDA、PFTrDA 暴露剂量与收缩压负相关。



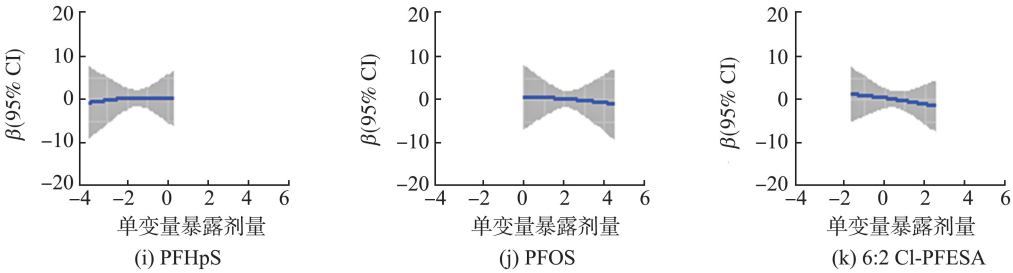



图 4 BKMR 模型得出的单体 PFAS 与收缩压的单变量暴露剂量-反应函数

Fig.4 The univariate expose-response function of individual PFAS concentration and systolic blood pressure obtained from BKMR model

图 5 是 BKMR 模型得出的血清 PFAS 混合物中各单体 PFAS 与舒张压的单变量暴露剂量-反应函数。当其他 PFASs 固定在中值浓度时,PFDA 暴露剂量与舒张压正相关,PFDoDA 暴露剂量与舒张压负相关。

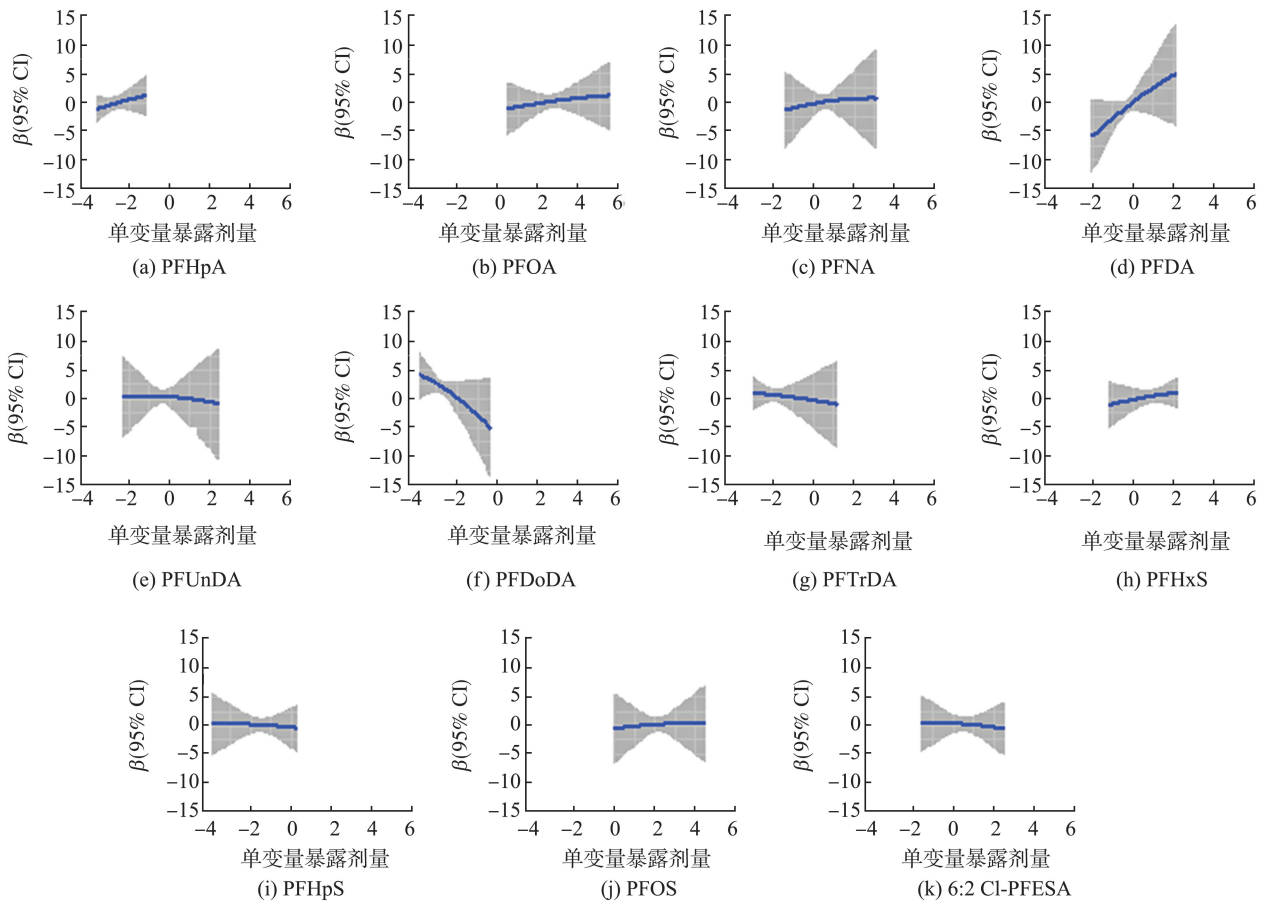



图 5 BKMR 模型得出的单体 PFAS 与舒张压的单变量暴露剂量-反应函数

Fig.5 The univariate expose-response function of individual PFAS concentration and diastolic blood pressure obtained from BKMR model

图 6 是 BKMR 模型得出的血清 PFAS 混合物中各单体 PFAS 与高血压风险的单变量暴露剂量-反应函数。当其他 PFASs 固定在中值浓度时,PFUnDA 暴露剂量与高血压风险正相关,PFDoDA 暴露剂量与高血压风险负相关。

表 5 是从 BKMR 模型中获得的后验包含概率。如表 5 所示,PFDoDA、PFTrDA、PFDA、PFNA 和 PFHpS 是 PFAS 混合物中对收缩压的显著影响因素,后验包含概率分别是 0.227 6、0.136 0、0.125 4、0.091 2 和 0.084 0。PFDoDA、PFDA、PFHpA、PFNA 和 PFUnDA 是 PFAS 混合物中对舒张压的主要影响因素,其中后验包含概率最大的单体 PFAS 是 PFDoDA,后验包含概率是 0.313 8。而 PFUnDA、PFOS、PFDoDA、PFHpS 和 PFDA 是高血压风险的主要影响因素。

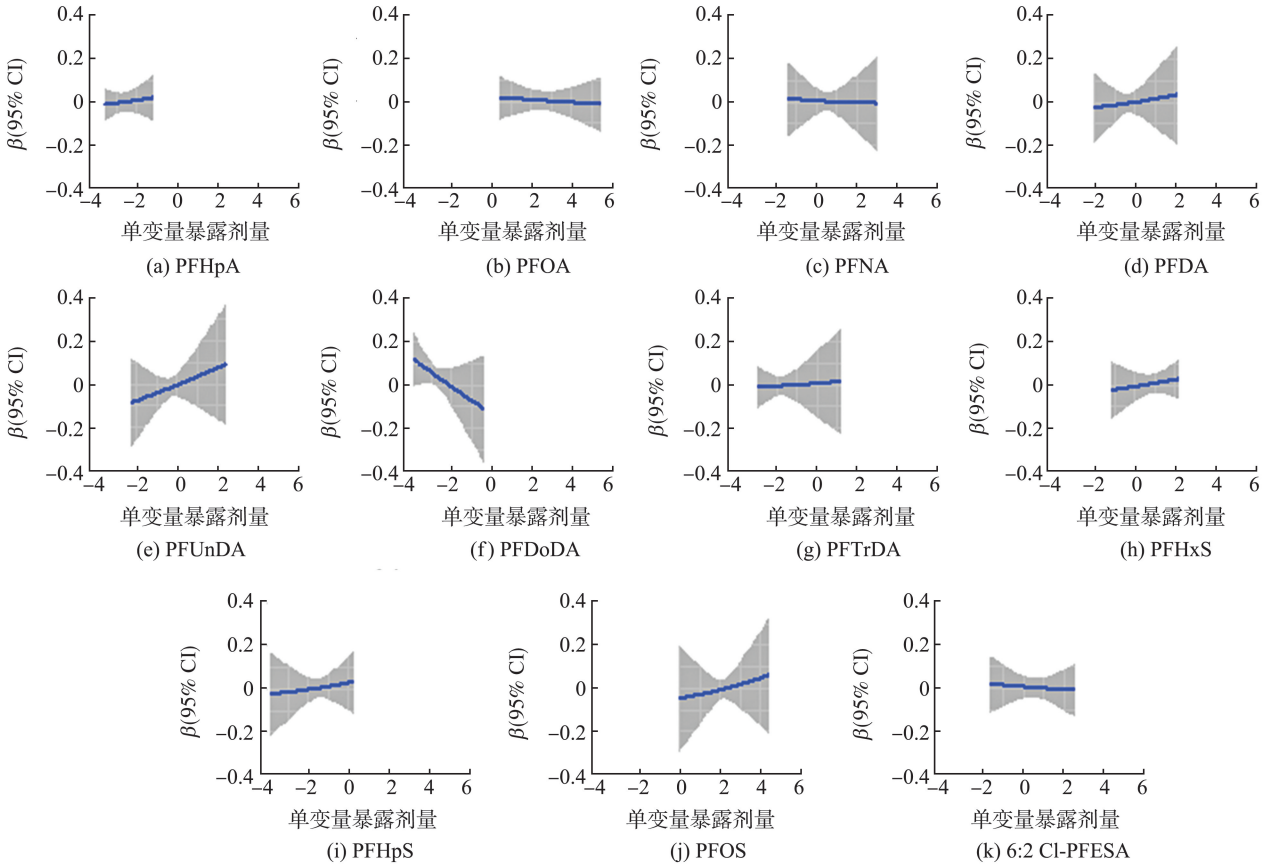



图 6　BKMR 模型得出的单体 PFAS 与高血压风险的单变量暴露剂量-反应函数

Fig.6　The univariate expose-response function of individual PFAS concentration and the risk of hypertension obtained from BKMR model

表 5　从 BKMR 模型中获得的后验包含概率

Table 5　Posterior inclusion probability values obtained from BKMR model

| PFASs | 后验包含概率 | | |
|---|---|---|---|
| | 收缩压 | 舒张压 | 高血压风险 |
| PFHpA | 0.051 4 | **0.173 8** | 0.048 8 |
| PFOA | 0.018 2 | 0.062 2 | 0.017 2 |
| PFNA | **0.091 2** | **0.161 2** | 0.061 0 |
| PFDA | **0.125 4** | **0.264 2** | **0.082 0** |
| PFUnDA | 0.032 0 | **0.153 6** | **0.143 0** |
| PFDoDA | **0.227 6** | **0.313 8** | **0.117 2** |
| PFTrDA | **0.136 0** | 0.077 2 | 0.060 2 |
| PFHxS | 0.063 4 | 0.105 6 | 0.071 8 |
| PFHpS | **0.084 0** | 0.111 0 | **0.095 8** |
| PFOS | 0.040 4 | 0.061 4 | **0.127 8** |
| 6:2 Cl-PFESA | 0.047 6 | 0.135 4 | 0.039 2 |

注:加粗字体表示按照后验包含概率由大到小排序前五名的单体 PFAS。

### 2.3.3　QGC 模型

图 7 是由 QGC 模型得到的血清 PFAS 混合物对血压水平和高血压风险的联合作用以及不同单体 PFAS 的权重。如图 7 所示,在调整协变量后,QGC 模型的分析结果显示,PFAS 混合物与收缩压水平之间不显著相关($\beta=0.580$, 95% CI:(-1.760, 2.920), $p=0.628$)。PFDoDA($W_{weight}=-0.504$)和 PFTrDA($W_{weight}=-0.391$)具有相对较大的负权重,而 PFDA($W_{weight}=0.389$)、PFUnDA($W_{weight}=0.258$)和 PFHxS($W_{weight}=0.149$)具有相对较大的正权重。当血清中 PFAS 混合物质量浓度增加一个四分位数时,舒张压增加 1.215 mmHg(95% CI:(0.232, 2.662), $p=0.017$),具有相对较大负权重的物质是 PFNA($W_{weight}=-0.413$)和 PFDoDA($W_{weight}=-0.405$)。PFDA、PFOA 和 PFOS 对舒张压具有正向影响效应,其权重分别为 0.378、0.218 和 0.167。QGC 模型结果显示 PFDA(正)和 PFDoDA(负)无论是多元线性回归模型还是 BKMR 模型,分析结果均表明 PFAS 混合物对舒张压的影响方向具有一致性。此外,血清中 PFAS 混合物与高血压风险正相关(OR=1.402,95% CI:(1.226,1.979), $p=0.002$)。在该模型中,PFUnDA($W_{weight}=0.375$)和 PFOS($W_{weight}=0.344$)有较大的正权重,PFDoDA($W_{weight}=-0.662$)具有相对较大的负权重。PFUnDA 与高血压风险正相关,与多元线性回归模型和 BKMR 模型的分析结果一致。

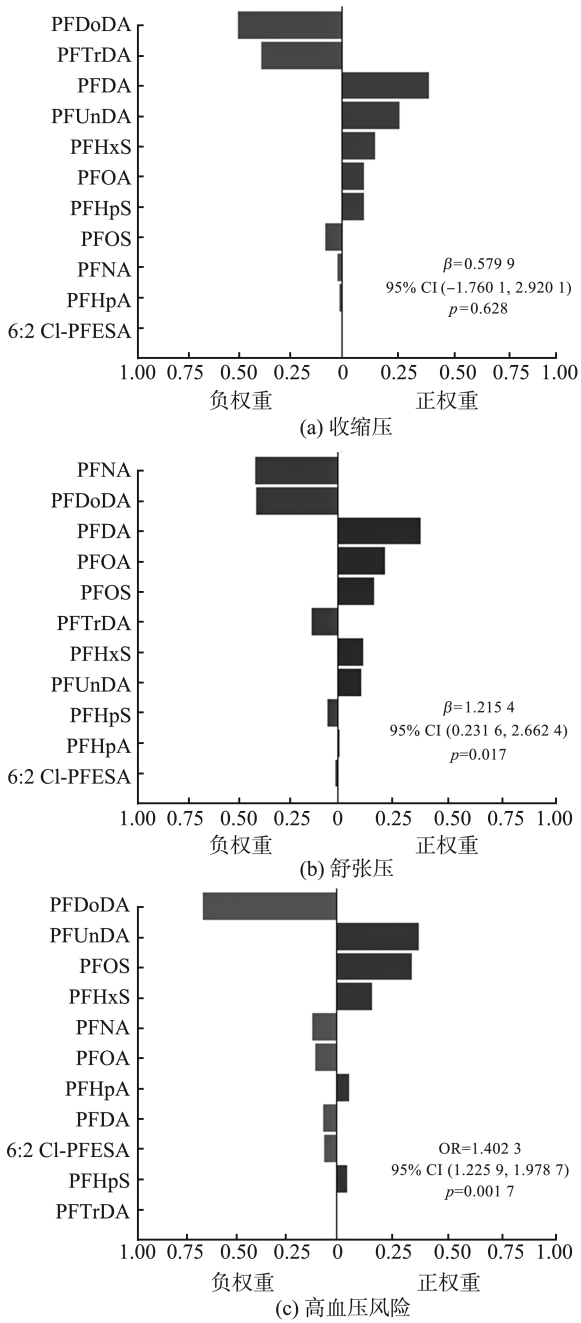



图 7 由 QGC 模型得到的血清 PFAS 混合物对血压水平和高血压风险的联合作用以及各单体 PFAS 的权重

Fig.7 The weights of each PFAS and the joint effects of the serum PFAS mixture on blood pressure and the risk of hypertension obtained from QGC model

### 2.3.4 讨论

与近期综述中中国不同地区不同非职业暴露人群相比,本研究参与者的 PFASs 暴露水平处于中等范围(质量浓度的中位数范围分别为 PFOA:4.12~20.40 ng/mL;PFOS:4.5~24.17 ng/mL;6∶2 Cl-PFESA:1.3~10.5 ng/mL;PFNA:0.54~3.17 ng/mL;PFDA:0.16~2.52 ng/mL;PFUnDA:0.29~2.28 ng/mL)[68-75]。BKMR 和 QGC 模型均表明 PFAS 混合物质量浓度与舒张压呈正相关。在本研究 PFAS 混合物中,血清 PFDA 质量浓度与舒张压正相关,这与一项关于中国成年人的研究结论一致[38]。相反,一项针对瑞典成年人的研究则得出 PFDA 质量浓度与舒张压之间无显著关联[36]。BKMR 和 QGC 模型的分析结果均显示,PFAS 混合物质量浓度与收缩压水平之间不显著相关。一项在美国进行的研究显示,收缩压与 PFAS 混合物质量浓度之间无显著关系[76]。本研究基于 BKMR 和 QGC 模型观察到血清中 PFAS 混合物质量浓度与高血压风险正相关。这与一项在中国沈阳进行的研究结论一致[30]。然而,在瑞典成年人中,血清 PFAS 混合物浓度与高血压风险之间未发现明显关联[36]。本研究发现高血压风险与长链 PFASs,特别是血清中 PFUnDA 质量浓度与高血压风险之间正相关[30, 38]。与本研究结果相反,一项瑞典调查未能发现血清 PFUnDA 质量浓度与高血压风险之间存在任何统计学上的显著关联[36]。本研究与现有文献之间的差异可能归因于不同研究中的人口统计学特征、生活方式的地域差异、社会经济水平、暴露水平、暴露途径、暴露评估时间以及所研究的 PFASs 类型不同[30,32,39]。

目前关于 PFASs 暴露与高血压风险之间的生物学机制尚未得出明确结论,可能的生物学途径包括氧化应激、内皮屏障功能障碍、甲状腺激素稳态失衡和醛固酮的间接影响。PFASs 可能会促进活性氧的积累,这被认为是高血压发展过程中一个重要的风险因素[32,33,37]。活性氧过度生成或过量积累可能会损害血管舒张功能,引发血管疾病和动脉僵硬,进而增加血流阻力,加速高血压的发展进程[31,37,77]。高血压患者的血管损伤标志之一是内皮功能障碍,PFASs 可能通过扰乱血管内皮细胞内源性血管舒张剂与血管收缩剂的平衡,进而影响内皮屏障功能,诱发血管炎症,最终破坏血压稳态[34,78]。PFASs 还可能通过加速甲状腺激素的代谢消除过程和降低循环中的水平扰乱甲状腺激素信号传导途径,损害血管舒张功能导致高血压[35,36]。此外,PFASs 还可能通过多种生理过程的相互作用影响血压。例如,PFOS 作为一种内分泌干扰物质,能够上调醛固酮合成酶基因表达[79]。醛固酮主要通过促进肾脏对钠离子和水的重吸收在血压调节中发挥着重要作用[37]。然而,仍需进一步深入研究关于 PFASs 与高血压风险之间的具体生物学机制。

## 3　结束语

本研究采用多元线性回归模型、逻辑回归模型、BKMR 模型和 QGC 模型评估了中国济南地区非职业暴露人群血清 PFASs 暴露水平(包括单体 PFAS 和 PFAS 混合物)与收缩压、舒张压及高血压风险之间的关联。BKMR 和 QGC 模型的结果显示,血清中 PFAS 混合物质量浓度与舒张压和高血压风险之间总体上正相关。所有模型共同表明,血清中 PFDA 质量浓度与舒张压正相关,PFDoDA 质量浓度与舒张压负相关,PFUnDA 质量浓度与高血压风险正相关。本研究的局限首先在于横断面研究,无法确定 PFASs 暴露与高血压疾病之间的因果关系,需要更多随机对照试验或纵向队列研究验证这些关联;其次,尽管本研究的分析控制了许多混杂因素,但一些未收集的混杂因素,如家庭收入、饮食习惯和生活方式,可能在一定程度上影响研究结果;再次,由于本研究基于中国山东省济南市的一般人群,该结果可能无法推广到其他人群,如高暴露群体、孕妇或儿童;最后,人类还暴露于其他多种环境污染物(如有机磷酸酯、双酚类),这些污染物也可能影响血压水平[10-14]。综上所述,本研究提供了 PFASs 暴露与血压水平和高血压风险相关的初步证据,后续将针对研究结果开展进一步研究。

**参考文献:**


[1] WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension[J]. European Heart Journal, 2018, 39(33): 3021-3104.

[2] STANAWAY J D, AFSHIN A, GAKIDOU E, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1923-1994.

[3] PAN K, XU J, LONG X P, et al. The relationship between perfluoroalkyl substances and hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. Environmental Research, 2023, 232: 116362.

[4] MILLS K T, STEFANESCU A, HE J. The global epidemiology of hypertension[J]. Nature Reviews Nephrology, 2020, 16(4): 223-237.

[5] WHO. Hypertension[R]. New York, USA: World Health Organization, 2023.

[6] FARDET A, AUBRUN K, ROCK E. Nutrition transition and chronic diseases in China (1990-2019): industrially processed and animal calories rather than nutrients and total calories as potential determinants of the health impact[J]. Public Health Nutrition, 2021, 24(16): 5561-5575.

[7] HAVERINEN E, FERNANDEZ M F, MUSTIELES V, et al. Metabolic syndrome and endocrine disrupting chemicals: an overview of exposure and health effects[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021, 18(24): 13047.

[8] YANG B Y, GUO Y M, BLOOM M S, et al. Ambient $PM_1$ air pollution, blood pressure, and hypertension: insights from the 33 Communities Chinese Health Study[J]. Environmental Research, 2019, 170: 252-259.

[9] XIAO F, AN Z, LV J, et al. Association between per- and polyfluoroalkyl substances and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. Frontiers in Public Health, 2023, 11: 1173101.

[10] LI Y, LI D, CHEN J Q, et al. Presence of organophosphate esters in plasma of patients with hypertension in Hubei Province, China[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2020, 27(19): 24059-24069.

[11] HU L, YU M, LI Y, et al. Association of exposure to organophosphate esters with increased blood pressure in children and adolescents[J]. Environmental Pollution, 2022, 295: 118685.

[12] GUO X W, KE Y J, WU B R, et al. Exploratory analysis of the association between organophosphate ester mixtures with high blood pressure of children and adolescents aged 8-17 years: cross-sectional findings from the National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2023, 30(9): 22900-22912.

[13] JIANG S, LIU H, ZHOU S, et al. Association of bisphenol A and its alternatives bisphenol S and F exposure with hypertension and blood pressure: a cross-sectional study in China[J]. Environmental Pollution, 2020, 257: 113639.

[14] JIANG S, YANG G, ZHOU S, et al. Bisphenol A, S, and F exposure, ESR1/2, CAT, and eNOS genetic polymorphisms, and the risk of hypertension[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2021, 224: 112684.

[15] EVICH M G, DAVIS M J B, MCCORD J P, et al. Per- and polyfluoroalkyl substances in the environment[J].

Science, 2022, 375(6580): eabg9065.
[16] BERHANU A, MUTANDA I, JI T L, et al. A review of microbial degradation of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS): biotransformation routes and enzymes[J]. Science of the Total Environment, 2023, 859: 160010.
[17] BRUSSEAU M L, ANDERSON R H, GUO B. PFAS concentrations in soils: background levels versus contaminated sites [J]. Science of the Total Environment, 2020, 740: 140017.
[18] COUSINS I T, JOHANSSON J H, SALTER M E, et al. Outside the safe operating space of a new planetary boundary for per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS)[J]. Environmental Science & Technology, 2022, 56(16): 11172-11179.
[19] XU B, LIU S, ZHOU J L, et al. PFAS and their substitutes in groundwater: occurrence, transformation and remediation[J]. Journal of Hazardous Materials, 2021, 412: 125159.
[20] WANG Q, RUAN Y, LIN H, et al. Review on perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in the Chinese atmospheric environment[J]. Science of the Total Environment, 2020, 737: 139804.
[21] FENG X, YE M, LI Y, et al. Potential sources and sediment-pore water partitioning behaviors of emerging per/polyfluoroalkyl substances in the South Yellow Sea [J]. Journal of Hazardous Materials, 2020, 389: 122124.
[22] COUSINS I T, DEWITT J C, GLÜGE J, et al. The high persistence of PFAS is sufficient for their management as a chemical class [J]. Environmental Science: Processes & Impacts, 2020, 22(12): 2307-2312.
[23] COMITO R, PORRU E, VIOLANTE F S. Analytical methods employed in the identification and quantification of per- and polyfluoroalkyl substances in human matrices-a scoping review [J]. Chemosphere, 2023, 345: 140433.
[24] POOTHONG S, PAPADOPOULOU E, PADILLA-SÁNCHEZ J A, et al. Multiple pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs): from external exposure to human blood[J]. Environment International, 2020, 134: 105244.
[25] CHOW S J, OJEDA N, JACANGELO J G, et al. Detection of ultrashort-chain and other per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in U.S. bottled water [J]. Water Research, 2021, 201: 117292.
[26] LIANG L, PAN Y, BIN L, et al. Immunotoxicity mechanisms of perfluorinated compounds PFOA and PFOS[J]. Chemosphere, 2022, 291: 132892.
[27] LI Z, LIN Z, JI S, et al. Perfluorooctanesulfonic acid exposure altered hypothalamic metabolism and disturbed male fecundity[J]. Science of the Total Environment, 2022, 844: 156881.
[28] WU L, DANG Y, LIANG L X, et al. Perfluorooctane sulfonates induces neurobehavioral changes and increases dopamine neurotransmitter levels in zebrafish larvae[J]. Chemosphere, 2022, 297: 134234.
[29] FENG X, LONG G, ZENG G, et al. Association of increased risk of cardiovascular diseases with higher levels of perfluoroalkylated substances in the serum of adults [J]. Environmental Science and Pollution Research, 2022, 29(59): 89081-89092.
[30] PITTER G, ZARE JEDDI M, BARBIERI G, et al. Perfluoroalkyl substances are associated with elevated blood pressure and hypertension in highly exposed young adults[J]. Environmental Health, 2020, 19(1): 102.
[31] YAO X, ZHONG L. Genotoxic risk and oxidative DNA damage in HepG2 cells exposed to perfluorooctanoic acid [J]. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2005, 587(1): 38-44.
[32] LIAO S, YAO W, CHEANG I, et al. Association between perfluoroalkyl acids and the prevalence of hypertension among US adults[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2020, 196: 110589.
[33] WIELSØE M, LONG M, GHISARI M, et al. Perfluoroalkylated substances (PFAS) affect oxidative stress biomarkers in vitro[J]. Chemosphere, 2015, 129: 239-245.
[34] KONUKOGLU D, UZUN H. Endothelial dysfunction and hypertension [J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2017, 956: 511-540.
[35] RAZVI S, JABBAR A, PINGITORE A, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2018, 71(16): 1781-1796.
[36] DONAT-VARGAS C, BERGDAHL I A, TORNEVI A, et al. Associations between repeated measure of plasma perfluoroalkyl substances and cardiometabolic risk factors [J]. Environment International, 2019, 124: 58-65.
[37] GUZIK T J, TOUYZ R M. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension[J]. Hypertension, 2017, 70(4): 660-667.
[38] BAO W W, QIAN Z, GEIGER S D, et al. Gender-specific associations between serum isomers of perfluoroalkyl substances and blood pressure among

Chinese: isomers of C8 Health Project in China[J]. Science of the Total Environment, 2017, 607: 1304-1312.

[39] MI X, YANG Y Q, ZEESHAN M, et al. Serum levels of per- and polyfluoroalkyl substances alternatives and blood pressure by sex status: isomers of C8 Health Project in China[J]. Chemosphere, 2020, 261: 127691.

[40] UNEP. Listing of perfluorooctane sulfonic acid, its salts, and perfluorooctane sulfonyl fluoride[R]. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme, 2009.

[41] UNEP. Listing of perfluorooctanoic acid (PFOA), its salts and PFOA-related compounds[R]. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme, 2019.

[42] UNEP. Report of the conference of the parties to the stockholm convention on persistent organic pollutants on the work of its tenth meeting[R]. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme, 2022.

[43] BRENDEL S, FETTER É, STAUDE C, et al. Short-chain perfluoroalkyl acids: environmental concerns and a regulatory strategy under REACH[J]. Environmental Sciences Europe, 2018, 30: 9.

[44] LI Y, FENG X, ZHOU J, et al. Occurrence and source apportionment of novel and legacy poly/perfluoroalkyl substances in Hai River basin in China using receptor models and isomeric fingerprints[J]. Water Research, 2020, 168: 115145.

[45] LIANG X, ZHOU J, YANG X, et al. Disclosing the bioaccumulation and biomagnification behaviors of emerging per/polyfluoroalkyl substances in aquatic food web based on field investigation and model simulation[J]. Journal of Hazardous Materials, 2023, 445: 130566.

[46] BRASE R A, MULLIN E J, SPINK D C. Legacy and emerging per- and polyfluoroalkyl substances: analytical techniques, environmental fate, and health effects[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(3): 995.

[47] LEE J W, LEE H K, LIM J E, et al. Legacy and emerging per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in the coastal environment of Korea: occurrence, spatial distribution, and bioaccumulation potential[J]. Chemosphere, 2020, 251: 126633.

[48] WANG Y, LI X T, ZHENG Z, et al. Chlorinated polyfluoroalkyl ether sulfonic acids in fish, dust, drinking water and human serum: from external exposure to internal doses[J]. Environment International, 2021, 157: 106820.

[49] DENG M, WU Y, XU C, et al. Multiple approaches to assess the effects of F-53B, a Chinese PFOS alternative, on thyroid endocrine disruption at environmentally relevant concentrations[J]. Science of the Total Environment, 2018, 624: 215-224.

[50] HE Y X, LV D, LI C H, et al. Human exposure to F-53B in China and the evaluation of its potential toxicity: an overview[J]. Environment International, 2022, 161: 107108.

[51] SHI Y, VESTERGREN R, XU L, et al. Human exposure and elimination kinetics of chlorinated polyfluoroalkyl ether sulfonic acids (Cl-PFESAs)[J]. Environmental Science & Technology, 2016, 50(5): 2396-2404.

[52] AVERINA M, BROX J, HUBER S, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and dyslipidemia, hypertension and obesity in adolescents. The Fit Futures study[J]. Environmental Research, 2021, 195: 110740.

[53] ZHANG Z F, WANG F, ZHANG Y, et al. Associations of serum PFOA and PFOS levels with incident hypertension risk and change of blood pressure levels[J]. Environmental Research, 2022, 212: 113293.

[54] ZHANG Y T, ZEESHAN M, SU F, et al. Associations between both legacy and alternative per- and polyfluoroalkyl substances and glucose-homeostasis: the isomers of C8 health project in China[J]. Environment International, 2022, 158: 106913.

[55] XING Y A, LI Z, WANG J H, et al. Associations between serum per- and polyfluoroalkyl substances and thyroid hormones in Chinese adults: a nationally representative cross-sectional study[J]. Environment International, 2024, 184: 108459.

[56] YAN W, BAI R, ZHENG Q, et al. Concentrations and association between exposure to mixed perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and glycometabolism among adolescents[J]. Annals of Medicine, 2023, 55(1): 2227844.

[57] FAN Y, LI X, XU Q, et al. Serum albumin mediates the effect of multiple per- and polyfluoroalkyl substances on serum lipid levels[J]. Environmental Pollution, 2020, 266: 115138.

[58] BOAFO Y S, MOSTAFA S, OBENG-GYASI E. Association of combined metals and PFAS with cardiovascular disease risk[J]. Toxics, 2023, 11(12): 979.

[59] DING N, KARVONEN-GUTIERREZ C A, MUKHERJEE B, et al. Per- and polyfluoroalkyl substances and incident hypertension in multi-racial/ethnic women: the study of

women′s health across the nation[J]. Hypertension, 2022, 79(8): 1876-1886.

[60] MUNTNER P, MILES M A, JAEGER B C, et al. Blood pressure control among US adults, 2009 to 2012 through 2017 to 2020[J]. Hypertension, 2022, 79(9): 1971-1980.

[61] LIU Y, ZHANG H, XU F, et al. Associations between serum per- and polyfluoroalkyl substances as mixtures and lipid levels: a cross-sectional study in Jinan[J]. The Science of the Total Environment, 2024, 923: 171305.

[62] ZENG Y, GOUDARZI H, AIT BAMAI Y, et al. Exposure to organophosphate flame retardants and plasticizers is positively associated with wheeze and FeNO and eosinophil levels among school-aged children: the Hokkaido study[J]. Environment International, 2023, 181: 108278.

[63] ZHAO S, FAN L, WANG Y, et al. Combined exposure to multiple metals on hypertension in NHANES under four statistical models[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2023, 30(40): 92937-92949.

[64] ZHANG X, ZHANG Y, LU H, et al. Environmental exposure to paraben and its association with blood pressure: a cross-sectional study in China[J]. Chemosphere, 2023, 339: 139656.

[65] BOBB J F, VALERI L, CLAUS HENN B, et al. Bayesian kernel machine regression for estimating the health effects of multi-pollutant mixtures[J]. Biostatistics, 2015, 16(3): 493-508.

[66] BOBB J F, CLAUS HENN B, VALERI L, et al. Statistical software for analyzing the health effects of multiple concurrent exposures via Bayesian kernel machine regression[J]. Environmental Health, 2018, 17(1): 67.

[67] KEIL A P, BUCKLEY J P, O′BRIEN K M, et al. A quantile-based g-computation approach to addressing the effects of exposure mixtures[J]. Environmental Health Perspectives, 2020, 128(4): 47004.

[68] CHEN Y R, LV J Y, FU L, et al. Metabolome-wide association study of four groups of persistent organic pollutants and abnormal blood lipids[J]. Environment International, 2023, 173: 107817.

[69] DUAN Y, SUN H, YAO Y, et al. Distribution of novel and legacy per-/polyfluoroalkyl substances in serum and its associations with two glycemic biomarkers among Chinese adult men and women with normal blood glucose levels[J]. Environment International, 2020, 134: 105295.

[70] JIN H, LIN S, DAI W, et al. Exposure sources of perfluoroalkyl acids and influence of age and gender on concentrations of chlorinated polyfluorinated ether sulfonates in human serum from China[J]. Environment International, 2020, 138: 105651.

[71] LIU X, LUO K, ZHANG J, et al. Exposure of preconception couples to legacy and emerging per-and polyfluoroalkyl substances: variations within and between couples[J]. Environmental Science & Technology, 2022, 56(10): 6172-6181.

[72] YANG Z, LIU R, LIU H, et al. Sex-specific effect of perfluoroalkyl substances exposure on liver and thyroid function biomarkers: a mixture approach[J]. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2023, 251: 114189.

[73] JIA X, JIN Q, FANG J, et al. Emerging and legacy per-and polyfluoroalkyl substances in an elderly population in Jinan, China: the exposure level, short-term variation, and intake assessment[J]. Environmental Science & Technology, 2022, 56(12): 7905-7916.

[74] SCHULZ K, SILVA M R, KLAPER R. Distribution and effects of branched versus linear isomers of PFOA, PFOS, and PFHxS: a review of recent literature[J]. Science of the Total Environment, 2020, 733: 139186.

[75] ZEESHAN M, YANG Y Q, ZHOU Y, et al. Incidence of ocular conditions associated with perfluoroalkyl substances exposure: isomers of C8 Health Project in China[J]. Environment International, 2020, 137: 105555.

[76] LIN P I D, CARDENAS A, HAUSER R, et al. Per-and polyfluoroalkyl substances and blood pressure in pre-diabetic adults—cross-sectional and longitudinal analyses of the diabetes prevention program outcomes study[J]. Environment International, 2020, 137: 105573.

[77] TOUYZ R M, RIOS F J, ALVES-LOPES R, et al. Oxidative stress: a unifying paradigm in hypertension[J]. Canadian Journal of Cardiology, 2020, 36(5): 659-670.

[78] LIU S Y, WANG Q, ZHOU H, et al. Adrenomedullin improved endothelial dysfunction via receptor-Akt pathway in rats with obesity-related hypertension[J]. Hypertension Research, 2024, 47(8): 2157-2171.

[79] KANG J S, CHOI J S, PARK J W. Transcriptional changes in steroidogenesis by perfluoroalkyl acids (PFOA and PFOS) regulate the synthesis of sex hormones in H295R cells[J]. Chemosphere, 2016, 155: 436-443.

(编辑:李骏)