

## 研究报告

## 基于主成分分析-Logistic回归方法的人体农兽药化学污染物残留与高胆固醇血症关系的研究

李梦梦<sup>1</sup>,牛然<sup>2</sup>,宋琪哲<sup>1</sup>,苏畅<sup>2</sup>,王惠君<sup>2</sup>,张兵<sup>2</sup>,武振宇<sup>1</sup>

(1. 复旦大学公共卫生学院,上海 200032;2. 中国疾病预防控制中心营养与健康所/国家卫生健康委微量元素与营养重点实验室,北京 100050)

**摘要:**目的 基于主成分分析-Logistic(PCA-Logistic)回归组合分析策略探索人体农兽药化学污染物残留与高胆固醇血症之间的关系。方法 研究数据来源于“降低成年超重者营养相关慢性病风险的适宜身体活动量研究”2018—2019年调查数据。选择有人口学信息、体格测量和血清农兽药化学污染物及血脂检测等数据的496名成年居民作为研究对象。采用常规Logistic与PCA-Logistic分别建立回归模型分析高胆固醇血症的危险因素,利用受试者工作特征曲线下面积(AUC)评价模型判别效果。结果 PCA-Logistic回归分析结果显示对高胆固醇血症具有显著影响的农兽药化学污染物包括呋喃它酮、2-乙基己基二苯基磷酸酯(EHDPP)、全氟己烷磺酸(PFHxS)和4-氯苯氧乙酸(4-CPA)。PCA-Logistic回归模型对高胆固醇血症预测性能(AUC=0.736)优于常规Logistic回归模型的预测性能(AUC=0.695)。结论 呋喃它酮、EHDPP、PFHxS、4-CPA等农兽药化学污染物残留是影响高胆固醇血症的重要危险因素,PCA-Logistic回归分析方法可有效应用于探索农兽药化学污染物残留与高胆固醇血症的关联性分析。

**关键词:**高胆固醇血症;农兽药化学污染物残留;主成分分析;模型预测

中图分类号:R155 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2023)05-0639-06

DOI:10.13590/j.cjfh.2023.05.001

**Principal component analysis based Logistic regression analysis of the association between pesticide and veterinary chemical pollutant residues and hypercholesterolemia in humans**

LI Mengmeng<sup>1</sup>, NIU Ran<sup>2</sup>, SONG Qizhe<sup>1</sup>, SU Chang<sup>2</sup>, WANG Huijun<sup>2</sup>, ZHANG Bing<sup>2</sup>, WU Zhenyu<sup>1</sup>

(1. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. National Institute for Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention/Key Laboratory of Trace Element Nutrition of National Health Commission, Beijing 100050, China)

**Abstract: Objective** To explore the association of human pesticide and veterinary chemical pollutant residues on hypercholesterolemia based on the principal component analysis (PCA)-Logistic regression model. **Methods** The data were collected from a survey done in a 2018 to 2019 study on the appropriate physical activity to reduce the risk of nutrition-related chronic disease in overweight adults. A total of 496 adult residents with demographic information, physical measurements, serum pesticides and veterinary chemical pollutants, and blood lipid testing data were selected as the research subjects. Logistic and PCA-Logistic regression analyses were used to establish the models separately to explore the risk factors of hypercholesterolemia. The discrimination ability of the models was evaluated by the area under curve (AUC). **Results** PCA-Logistic regression analysis revealed that pesticide and veterinary chemical pollutant residues, including furaltadone, 2-ethylhexyl diphenyl phosphate (EHDPP), perfluorohexane sulfonate (PFHxS), and 4-chlorophenoxyacetate (4-CPA), had significant impacts on hypercholesterolemia. The PCA-Logistic regression model showed better distinguishing performance than the ordinary Logistic model (AUC 0.736 vs 0.695). **Conclusion** Pesticide and veterinary chemical pollutant residues that include furaltadone, EHDPP, PFHxS, 4-CPA are important risk factors for hypercholesterolemia. PCA-Logistic regression analysis can be effective to explore the association between human pesticide and veterinary chemical pollutant residues and hypercholesterolemia.

收稿日期:2022-05-13

基金项目:国家重点研发计划(2019YFC1605100);国家自然科学基金(81573155,82173613);上海市卫生健康委科研项目(202140018)

作者简介:李梦梦 女 硕士研究生 研究方向为卫生统计学 E-mail:20211020117@fudan.edu.cn

通信作者:张兵 男 教授 研究方向为营养与食品卫生 E-mail:zhangbing@chinacdc.cn

**Key words:** Hypercholesterolemia; pesticide and veterinary chemical pollutant residues; principal component analysis; model prediction

胆固醇水平升高能够显著增加动脉粥样硬化的风险,全球范围内约有33%的心脏病可能归因于高胆固醇血症。研究表明,生活方式、遗传和环境中有毒物质暴露是导致慢性病发病的主要因素<sup>[1]</sup>,且农药、除草剂、兽药和持久性有机污染物等环境中的外源性化学物残留会显著增加人群患高尿酸血症<sup>[2]</sup>、高血压<sup>[3]</sup>、糖尿病<sup>[4]</sup>等慢性病的风险。但目前关于外源性化学物残留与高胆固醇血症关联性的研究尚不多见。

以往在筛选人群高胆固醇血症患病危险因素时,常采用 Logistic 回归的方法进行统计分析。但 Logistic 回归要求自变量之间相互独立,如果各变量之间存在一定程度的共线性时,会导致模型估计的参数存在偏差。鉴于外源性化学物残留之间普遍存在多重共线性的统计学特征,本研究拟采用主成分分析(Principal component analysis, PCA)与 Logistic 回归的组合分析策略。首先利用 PCA 方法对数据进行降维并消除共线性,然后将筛选出的主成分作为自变量纳入 Logistic 分析模型中,该组合分析策略有效克服了传统统计方法分析结果不够准确的难题。本研究的主要目的为观察我国居民人体中农兽药化学污染物残留与高胆固醇血症之间的关联性,并为今后针对我国人群高胆固醇血症的精准防控及食品安全领域相关标准研制提供科学依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据来源

本研究数据来源于2018—2019年“降低成年超重者营养相关慢性病风险的适宜身体活动量研究”调查数据。由中国疾病预防控制中心营养与健康所、河北医科大学及浙江省疾病预防控制中心共同合作完成。研究采用多阶段抽样,考虑我国南、北方的区域差异,在河北省和浙江省抽取调查对象,每个省抽取一个城市点,每个城市点选择2个城市居委会,选中的城市居委会经济发展水平基本相似。本研究选择45~64岁成年居民作为研究对象,在现场调查前,询问调查对象是否有高胆固醇血症相关的代谢性疾病、高胆固醇血症家族史以及是否使用降脂药物等相关信息,若调查对象有上述情况,将不被纳入本研究进行调查。在剔除了人口学特征资料缺失和实验室检测数据缺失的调查对象后,有496名成年居民纳入研究,其中男性229名,女性267名。该项目已通过中国疾病预防控制中心

心营养与健康伦理审查委员会审查(编号:2019-023),所有调查对象在调查之前签署了知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 调查内容及方法

所有调查问卷由调查员现场询问,收集研究对象的年龄、性别、居住地、受教育程度等人口学特征资料及吸烟、饮酒等生活方式信息。身高测量采用 SECA206 量高卷尺,测量调查对象站立位足底到头部最高点的垂直距离,读数精确到 0.1 cm。体质量测量采用 SECA877 体重秤,被测者平静站立于体重秤踏板中央,两腿均匀负重,免冠、赤足、穿贴身衣裤,准确记录体重秤读数,精确到 0.1 kg。BMI=体质量(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)。研究对象空腹 12 h,第 2 天清晨收集空腹血样 8 mL,并进行现场离心。血清总胆固醇(Total cholesterol, TC)指标使用酶法检测,调查对象体内农兽药化学污染物残留使用高效液相色谱-质谱联用(美国 AB SCIEX)方法测定<sup>[5]</sup>。

#### 1.2.2 判定标准

依据《中国成人血脂异常防治指南》(2007),高胆固醇血症的判定标准为 TC≥6.22 mmol/L<sup>[6]</sup>;纳入建模分析的农兽药化学污染物为检出率>30%的物质<sup>[5]</sup>;主成分的提取标准为累积贡献度≥85%<sup>[7]</sup>;对结局具有重要影响力的指标提取以重要性系数(Importance coefficients: sum(sqrt((exp(β) × loading value)<sup>2</sup>)), IC)<sub>P<sub>75</sub></sub>分位数作为截点<sup>[8]</sup>。

#### 1.2.3 质量控制

本项目在调查前实施了严格的工作人员培训,经考核合格后才可参加调查。体格测量要求同品牌、同型号仪器,由国家项目组统一采购、发放。此外,在调查过程中进行了严格的质量控制,负责人在现场对数据进行抽查、核对,发现调查问卷有填写错误或遗漏的情况,对其进行修改及补充。加标血清样品用作质量控制(Quality control, QC)样品,以评估血清检测分析过程中的稳定性。每12份真实样品后插入QC样品。分析方法的验证根据《工业指南:生物分析方法验证》(2018)的标准进行。

#### 1.3 统计学分析

应用 R(4.0.4) 统计软件进行数据清理及分析。服从正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;分类资料以频数(百分比)表示,无序及有序分类资料组间比较分别采用  $\chi^2$  检验和 Mann-Whitney *U* 检验。以高胆固醇血症为因变量,7项基本特征指标作为自变量,建立

常规 Logistic 回归模型。对农兽药化学污染物残留及基本特征变量采取 PCA-Logistic 组合回归分析策略,具体步骤包括:(1)对农兽药化学污染物残留及基本特征指标综合进行 PCA;(2)以高胆固醇血症为因变量,以提取出的主成分作为自变量,建立 PCA-Logistic 回归模型,并计算模型中农兽药化学污染物残留及基本特征指标的重要性系数;(3)绘制受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算 ROC 曲线下面积(Area of under curve, AUC)以评估并比较 PCA-Logistic 与 Logistic 回归模型的判别性能。检验水准  $\alpha=0.05$ , 双侧  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

纳入研究的 496 名调查对象中高胆固醇血症组 59 人,正常对照组 437 人,两组基线资料比较见表 1。两组人群文化程度、饮酒史、地区差异均无统计学意义( $P>0.05$ );高胆固醇血症组的年龄、BMI 高于正常对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组人群性别构成及吸烟史差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 1 研究对象的基线特征比较

研究因素	高胆固醇血症组 (n=59)	正常对照组 (n=437)	P
年龄/岁	53.24±5.69	50.26±5.66	<0.001
性别			
男	19(32.2)	210(48.1)	0.031
女	40(67.8)	227(51.9)	
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	26.99±2.24	26.23±2.09	0.010
文化程度			
初中及以下	11(18.6)	88(20.1)	0.631
中专及高中	23(39.0)	143(32.7)	
大专及以上	25(42.4)	206(47.1)	
吸烟史	10(16.9)	134(30.7)	0.043
饮酒史	31(52.5)	284(65.0)	0.085
地区			
北方	42(71.2)	268(61.3)	0.185
南方	17(28.8)	169(38.7)	

### 2.2 农兽药化学污染物残留的检出率

对血清标本中 106 种农兽药化学污染物残留进行检测,共计检出 81 种农兽药化学污染物残留,其中 11 种农兽药化学污染物残留的检出率大于 30%(表 2)。

### 2.3 农兽药化学污染物残留与基线特征指标相关性分析

对纳入的 11 种农兽药化学污染物残留及 7 项基线特征指标进行 Spearman 相关分析,结果显示,各

表 2 血清中农兽药化学污染物残留的检出情况(n=496)

Table 2 Detection frequency of pesticide and veterinary chemical pollutant residues in serum (n=496)

农兽药化学污染物	检出人数	检出率/%
咪鲜胺	171	34.5
多西环素	278	56.0
呋喃它酮	231	46.6
2-乙基己基二苯基磷酸酯	157	31.7
4-氯苯氧乙酸	199	40.1
全氟辛酸	494	99.6
全氟壬酸	346	69.8
全氟癸酸	351	70.8
全氟十一烷酸	200	40.3
全氟己烷磺酸	496	100.0
全氟辛烷磺酸	496	100.0

变量之间存在不同程度的相关性(图 1)。其中全氟及多氟烷基化合物(Per- and polyfluoroalkyl substances, PFASs)之间存在较强正相关(相关系数为 0.36~0.83),而多西环素和其他变量均不相关,由于主成分分析要求自变量之间须有一定的关联性,后续建模过程中不将其纳入。

### 2.4 PCA-Logistic 组合回归分析

首先对 10 种农兽药化学污染物残留及 7 项基本特征指标共 17 个原始变量进行主成分分析,获得相应 17 个主成分。根据累积贡献度大于 85%,提取前 9 个主成分作为最终建模纳入的主成分(表 3)。其中,第 1、4、5、6、8、9 主要反映农兽药化学污染物残留;第 2、3、7 主要反映基线特征情况。

将提取出的前 9 个主成分作为自变量,建立 Logistic 回归,并根据赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)信息统计量为准则进行向后法变量筛选,从而得到当前最优的回归模型(表 4)。提取检验显著的主成分( $P<0.05$ ),并计算这些主成分对应指标的 IC。根据 IC 分布图,以  $P_{75}$  分位数(1.4046)作为截点,提取出对结局具有重要影响力的指标,包括呋喃它酮、2-乙基己基二苯基磷酸酯(2-Ethylhexyl diphenyl phosphate, EHDPP)、吸烟史、全氟己烷磺酸(Perfluorohexane sulfonate, PFHxS)和 4-氯苯氧乙酸(4-Chlorophenoxyacetate, 4-CPA),见图 2。

PCA-Logistic 和常规 Logistic 回归模型的 AUC 分别为 0.736 和 0.695。该结果显示采用 PCA-Logistic 回归模型对原始数据有着更好的拟合效果,预测性能更佳(图 3)。

## 3 讨论

本研究以 PCA-Logistic 组合回归分析策略发现农兽药化学污染物残留呋喃它酮、EHDPP、PFHxS、

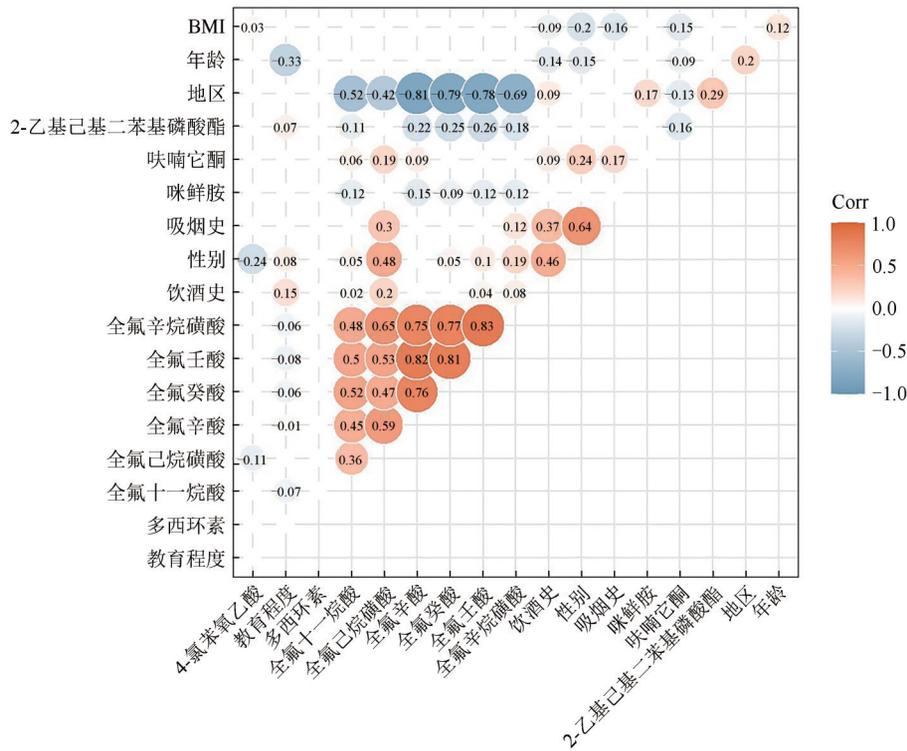


图1 自变量间相关性热图

Figure 1 Correlation heat-map of involved covariates

表3 前9个主成分的特征向量

Table 3 The eigenvectors of the first 9 principal components

变量	PC <sub>1</sub>	PC <sub>2</sub>	PC <sub>3</sub>	PC <sub>4</sub>	PC <sub>5</sub>	PC <sub>6</sub>	PC <sub>7</sub>	PC <sub>8</sub>	PC <sub>9</sub>
年龄	0	0.180	0.637	0.265	0	0.212	0	0	0.184
性别	-0.111	-0.550	0	0	0	0	-0.146	0	0
BMI	0	0.219	0	0.432	0.221	0.426	-0.553	0	0.209
教育程度	0	-0.147	-0.611	0.151	0.153	0	-0.202	0	0.247
吸烟史	0	-0.487	0.208	0	-0.224	0	-0.214	-0.208	-0.105
饮酒史	0	-0.427	0	0.323	0	0	0.125	-0.283	0.216
地区	0.336	-0.136	0.225	0.201	0.119	0	0.203	0	0.219
咪鲜胺	0	-0.145	0	-0.137	0.806	0.241	0.197	-0.161	-0.382
呋喃它酮	0	-0.253	0	-0.302	0	0.456	0.306	0.575	0.386
EHDPP	0.110	0	0	0.562	0	-0.397	0.286	0.480	-0.205
4-CPA	0	0.107	-0.270	0.303	-0.400	0.562	0.395	-0.236	-0.330
全氟辛酸	-0.366	0	0	0	0	0	-0.198	0.150	-0.252
全氟壬酸	-0.403	0	0	0	0	0	0.114	-0.168	0
全氟癸酸	-0.400	0	0	0	0.104	0	0.142	-0.109	0.150
全氟十一烷酸	-0.364	0	0	0	0.125	0	0.222	0	0.226
PFHxS	-0.277	-0.196	0.122	0.144	0	0	-0.165	0.390	-0.401
全氟辛烷磺酸	-0.408	0	0	0.104	0	0	0	0	0

表4 PCA-Logistic 回归分析

Table 4 PCA-Logistic regression analysis

主成分	回归系数	标准误	Z	P
截距	-2.23	0.17	-13.34	<0.001
PC <sub>2</sub>	0.29	0.10	2.84	<0.01
PC <sub>3</sub>	0.19	0.12	1.52	0.128
PC <sub>4</sub>	0.28	0.12	2.29	<0.05
PC <sub>6</sub>	0.27	0.14	1.87	0.061
PC <sub>8</sub>	0.34	0.15	2.30	<0.05
PC <sub>9</sub>	0.47	0.17	2.82	<0.01

4-CPA 和吸烟史是影响高胆固醇血症发病的重要因素。呋喃它酮主要出现在动物性食品中<sup>[9]</sup>。EHDPP

可在家庭灰尘和各种食物及食品包装(如肉类包装)中发现<sup>[10]</sup>。人群可通过呼吸、饮食以及皮肤接触等多种途径长期暴露于 PFHxS<sup>[11]</sup>。4-CPA 广泛应用于农业、果树和园艺作物从发芽到收获的各个阶段,在豆芽的生产中最为普遍,为最常添加的植物生长调节剂<sup>[12]</sup>。呋喃它酮可在体内迅速代谢,产生一种有毒代谢物(5-甲基吗啉-3-氨基-2-恶唑烷酮),它具有与蛋白质高度结合的特性,因此可以在数周甚至数月保持稳定<sup>[9]</sup>。EHDPP 和 PFHxS 易被生物吸收并在体内发生富集,具有生物蓄积性<sup>[10-11]</sup>。

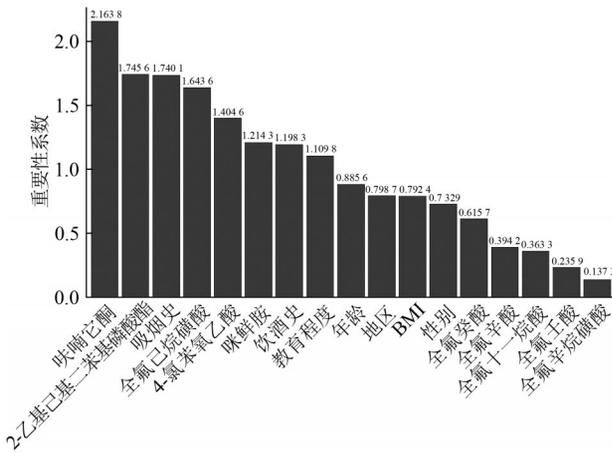


图2 重要性系数分布图

Figure 2 Importance coefficients of covariates

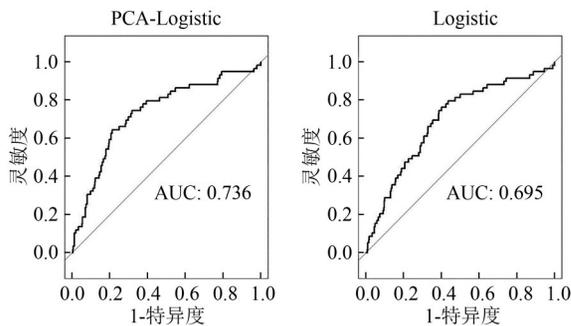


图3 PCA-Logistic 回归模型(左)和 Logistic 回归模型(右)的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curves of PCA-Logistic (left) and Logistic regression model (right)

4-CPA 在血清中显示出缓慢的清除特性<sup>[13]</sup>。相关研究显示,PFHxS 会导致总胆固醇水平升高,增加患高胆固醇血症的发病风险<sup>[14]</sup>,与本研究结果一致,可为 PFHxS 与高胆固醇血症之间存在关联性提供证据支持。呋喃它酮是一种主要用于治疗和预防水生生物细菌性疾病的兽药,具有致突变、致畸和致癌的性质<sup>[15]</sup>;EHDPP 是一种有机磷酸酯类物质,常用作阻燃剂,与罹患胃癌和结直肠癌均有关<sup>[16]</sup>;4-CPA 是一种具有生长素活性的苯氧类植物生长调节剂<sup>[17]</sup>,在人体内长期累积会使儿童和女性生理发育发生改变,对人体亦有致癌、致畸的作用。

呋喃它酮、EHDPP、4-CPA 与高胆固醇血症之间的关系尚未在其他研究中报道过。但由于胆固醇位于脂筏-膜微域中,在关键细胞信号通路中涉及的蛋白质调节中有着重要作用,人体内胆固醇水平的异常,可引起细胞骨架、细胞极性和血管生成的改变,从而导致乳腺癌、结肠癌和鼻咽癌等多种癌症的发生<sup>[18]</sup>。呋喃它酮、EHDPP、4-CPA 与高胆固醇血症之间的关系可能是在其致癌过程前期所产生的反应,该假设尚需进一步的基础研究加以验证。

此外,本研究发现吸烟史是高胆固醇血症的保护因素,与其他相关研究的结论不一致<sup>[19-20]</sup>。鉴于吸烟会带来呼吸系统等疾病的发生,因此仍建议减少吸烟量或戒烟,同时通过改变膳食行为或增加身体活动量等方式来防控高胆固醇血症的发生。

本研究采用的 PCA-Logistic 组合回归分析策略是结合了 PCA 降维和 Logistic 回归的有监督机器学习模式识别方法,该分析策略已在复杂多样性的临床数据和流行病学数据方面有所应用<sup>[8,21]</sup>。本研究中,PCA 将数十个原始变量所构成的高维数据空间映射到与之对应的主成分上。根据累计贡献度超过总体绝对多数的标准提取前 9 个主成分,从而获得了可以表征数据信息的一组特征向量,实现数据降维的目的。利用高胆固醇血症为结局,进一步建立 PCA-Logistic 回归模型,筛选特征向量,确定最终风险预测模型并定量估计原始变量对结局的影响。研究结果提示,PCA-Logistic 回归模型预测人群患高胆固醇血症风险的准确性较常规 Logistic 回归模型的预测能力有一定幅度的提升。

本研究存在一定的局限性,首先本研究未纳入膳食相关指标且 EHDPP、PFHxS 等物质除来自农兽药外,还可来自于其他的环境污染等暴露途径,可能会影响回归分析结果的稳定性;其次,本次研究是一个基于横断面数据的关联性探索研究,为进一步确证研究结论是否存在因果关系,尚需大规模前瞻性队列研究进行验证。

综上所述,PCA-Logistic 回归分析模型能够成为研究农兽药化学污染物残留与高胆固醇血症关系的分析工具,通过对原始高维相关变量进行特征提取,PCA-Logistic 回归模型能够筛选出高胆固醇血症发生的重要因素。

参考文献

[ 1 ] RAPPAPORT S M. Genetic factors are not the major causes of chronic diseases[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0154387.  
 [ 2 ] SCINICARIELLO F, BUSER M C, BALLUZ L, et al. Perfluoroalkyl acids, hyperuricemia and gout in adults: Analyses of NHANES 2009-2014[J]. Chemosphere, 2020, 259: 127446.  
 [ 3 ] 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: A Global Access Science Source, 2020, 19(1): 102.  
 [ 4 ] HONDA-KOHMO K, HUTCHESON R, INNES K E, et al. Perfluoroalkyl substances are inversely associated with coronary heart disease in adults with diabetes [J]. Journal of Diabetes and Its Complications, 2019, 33(6): 407-412.  
 [ 5 ] YOU L, ZHENG F J, SU C, et al. Metabolome-wide association study of serum exogenous chemical residues in a cohort with 5

- major chronic diseases [J]. *Environment International*, 2022, 158: 106919.
- [ 6 ] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390-419. Joint Committee for the Formulation of Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Adult Dyslipidemia. Chinese guidelines for the prevention and treatment of adult dyslipidemia [J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Diseases*, 2007, 35(5): 390-419.
- [ 7 ] 耿克红, 李忠民. 基于主成分逻辑回归方法的财务失败预测模型[J]. *河北工业大学学报*, 2005, 34(2): 53-57. GENG K H, LI Z M. Prediction model of financial failure based on the principle components-logistic regression method[J]. *Journal of Hebei University of Technology*, 2005, 34(2): 53-57.
- [ 8 ] 冯金周, 刘发健, 江华. 颅脑损伤患者临床死亡预测: 一项基于机器学习的主成分分析-逻辑回归模型[J]. *临床神经外科杂志*, 2019, 16(2): 99-103. FENG J Z, LIU F J, JIANG H. Establishment of clinical death prediction in patients with craniocerebral injury: A PCA Logistic regression model based on machine learning[J]. *Journal of Clinical Neurosurgery*, 2019, 16(2): 99-103.
- [ 9 ] BARBOSA J, FREITAS A, MOURA S, et al. Detection, accumulation, distribution, and depletion of furaltadone and nifursol residues in poultry muscle, liver, and gizzard[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011, 59(22): 11927-11934.
- [ 10 ] 季麟, 高宇, 田英. 有机磷阻燃剂生产使用及我国相关环境污染研究现状[J]. *环境与职业医学*, 2017, 34(3): 271-279. JI L, GAO Y, TIAN Y. Review on production, application, and environmental pollution of organophosphate flame retardants in China[J]. *Journal of Environmental & Occupational Medicine*, 2017, 34(3): 271-279.
- [ 11 ] 洪奥博, 杨盼, 陈达. 全氟化合物类暴露对育龄女性生殖健康影响的研究进展[J]. *环境与职业医学*, 2021, 38(11): 1278-1283, 1290. HONG A B, YANG P, CHEN D. Research progress on effects of per-and polyfluoroalkyl substances on female reproductive health [J]. *Journal of Environmental and Occupational Medicine*, 2021, 38(11): 1278-1283, 1290.
- [ 12 ] 刘红, 曾志杰, 李传勇, 等. 4-氯苯氧乙酸钠对小鼠的毒性及其残留分析[J]. *食品科学*, 2016, 37(3): 197-204. LIU H, ZENG Z J, LI C Y, et al. Acute and accumulative toxicity and detection of residual sodium 4-chlorophenoxyacetate in mice[J]. *Food Science*, 2016, 37(3): 197-204.
- [ 13 ] SIDELL N, PASQUALI M, MALKAPURAM S, et al. *In vitro* and *in vivo* effects of easily administered, low-toxic retinoid and phenylacetate compounds on human neuroblastoma cells[J]. *British Journal of Cancer*, 2003, 89(2): 412-419.
- [ 14 ] WOLF K, BONGAERTS B W C, SCHNEIDER A, et al. Persistent organic pollutants and the incidence of type 2 diabetes in the CARLA and KORA cohort studies[J]. *Environment International*, 2019, 129: 221-228.
- [ 15 ] PACHOLAK A, BURLAGA N, GUZIK U, et al. Investigation of the bacterial cell envelope nanomechanical properties after long-term exposure to nitrofurans[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2021, 407: 124352.
- [ 16 ] LI Y, FU Y R, HU K Q, et al. Positive correlation between human exposure to organophosphate esters and gastrointestinal cancer in patients from Wuhan, China[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 196: 110548.
- [ 17 ] 蒋振晖, 扎乌拉, 应铁进. 高效液相色谱-串联质谱法测定草莓中的4-氯苯氧乙酸和2, 4-二氯苯氧乙酸[J]. *中国食品学报*, 2015, 15(11): 192-198. JIANG Z H, ZHA Wula, YING T J. Determination of 4-chlorophenoxyacetic acid and 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid in strawberry by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology*, 2015, 15(11): 192-198.
- [ 18 ] ZHOU P T, LI B, LIU B, et al. Prognostic role of serum total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2018, 477: 94-104.
- [ 19 ] 薛超, 李庆林, 王涵, 等. 倒班与不良生活方式的交互作用对钢铁工人高胆固醇血症的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(32): 4061-4067. XUE C, LI Q L, WANG H, et al. Effects of the interaction between shift work and unhealthy lifestyle on hypercholesterolemia in steel workers[J]. *Chinese General Practice*, 2021, 24(32): 4061-4067.
- [ 20 ] BYEON Y S, LEE H S. Relation of the blood pressure, lipids and body mass index by smoking status among adolescents [J]. *Taehan Kanho Hakhoe Chi*, 2007, 37(6): 1020-1026.
- [ 21 ] HUANG T, LI J R, ZHANG W R. Application of principal component analysis and logistic regression model in lupus nephritis patients with clinical hypothyroidism [J]. *BMC Medical Research Methodology*, 2020, 20(1): 99.