

研究报告

基于机器学习方法的人体农兽药及化学污染物暴露与
高血压的相关性研究刘芝霖¹, 慕迪², 卢宇红¹, 苏畅², 王惠君², 张兵², 侯艳³

(1. 北京大学公共卫生学院生物统计系, 北京 100041; 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; 3. 北京大学公共卫生学院生物统计系/北京大学临床研究所, 北京 100041)

摘要:目的 基于不同的机器学习方法探究石家庄与杭州成年居民体内农兽药及化学污染物暴露与高血压患病情况之间的关系。方法 采用2018—2019年在石家庄与杭州进行的“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, 选择496名包含人口学资料、体格测量、常规血清检测和血清农兽药及化学污染物暴露信息的成年居民作为研究对象, 在Lasso变量筛选后分别使用传统的逻辑回归模型与多种机器学习模型建立高血压的预测模型, 利用ROC曲线下面积(AUC)评估模型效果。结果 Lasso变量筛选结果显示, 农兽药及化学污染物暴露4-氯苯氧乙酸(4-CPA)、全氟辛酸(PFOA)、全氟己烷磺酸(PFHxS)和全氟辛烷磺酸(PFOS)与高血压具有显著的关联。机器学习模型中支持向量机模型预测效果最好(AUC=0.71), 优于传统的逻辑回归模型(AUC=0.57)。结论 农兽药及化学污染物暴露中4-CPA、PFOA、PFHxS和PFOS是高血压的重要危险因素, 机器学习模型在流行病学影响因素研究中具有很好的适应性, 在拟合非线性关系的数据时有一定的优势。

关键词: 高血压; 机器学习; 农兽药; 化学污染物; 预测模型

中图分类号: R155 文献标识码: A 文章编号: 1004-8456(2023)05-0658-06

DOI: 10.13590/j.cjfh.2023.05.004

Analysis of the association between pesticide and chemical pollutant exposure and hypertension in humans based on machine learning methodsLIU Zhilin¹, MU Di², LU Yuhong¹, SU Chang², WANG Huijun², ZHANG Bing², HOU Yan³

(1. Peking University, Department of Biostatistics, Beijing 100041, 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; 3. Peking University, Department of Biostatistics/Peking University Clinical Research Center, Beijing 100041, China)

Abstract: Objective The association between chemical pollutant exposure, such as pesticides and chemical pollutants, and hypertension in adult residents of Shijiazhuang and Hangzhou was assessed using various machine learning methods.

Methods A cross-sectional study was conducted in Shijiazhuang and Hangzhou, China from 2018 to 2019. A total of 496 participants were selected based on their individual characteristics, including, body measurements and routine blood tests, as well as pesticide and chemical pollutant exposure. Lasso was used to select features, which were fitted with logistic regression models and other machine learning methods to study the factors influencing hypertension. The effects of the different models were compared based on the area under the curve (AUC). **Results** The Lasso feature selection results showed that pesticides and chemical pollutants, specifically, 4-CPA, PFOA, PFHxS and PFOS were significantly associated with hypertension. Among the machine learning models tested, the support vector machine model had the best performance (AUC=0.71), which was better than the traditional logistic regression model (AUC=0.57). **Conclusion** Exposure to the pesticide chemicals, 4-CPA, PFOA, PFHxS and PFOS, are important risk factors for hypertension. Additionally, machine learning models can be used to study epidemiological influencing factors and have an advantage in

收稿日期: 2022-05-16

基金项目: 国家重点研发计划(2019YFC1605100); 国家自然科学基金(81573155, 82173615)

作者简介: 刘芝霖 男 在读硕士生 研究方向为生物统计 E-mail: liuzhilin@pku.edu.cn

通信作者: 苏畅 男 研究员 研究方向为营养与食品卫生 E-mail: suchang@nih.chinacdc.cn

fitting non-linear relationships.

Key words: Hypertension; machine learning; pesticide and veterinary drugs; chemical pollutant; prediction model

高血压是最常见的心脑血管疾病,也是冠心病和脑卒中的重要危险因素^[1]。近年来社会经济水平的发展提高了居民生活质量,高血压的发病率也逐年增加,2013—2014年的监测数据显示,我国高血压患者达到2.92亿^[2],已经成为影响我国居民的重大健康问题。高血压的危险因素有遗传、肥胖、不良生活习惯与环境因素等^[3]。环境因素如农兽药暴露、持久性有机污染物及物理因素的暴露等影响代谢与内分泌,对多种慢性病的发病存在影响^[4]。

良好的预测模型可以有效地探究农兽药及化学污染物暴露(以下简称农兽药暴露)对高血压的影响并对高血压的发病进行预测。由于农兽药暴露与高血压并非简单的线性关系,且多种农兽药暴露间存在交互效应,传统的逻辑回归模型可能存在一些局限性,而机器学习方法可以较好地拟合非线性关系^[5],适用于在该类型数据关系上建立模型。本研究采用多种机器学习方法对高血压的影响因素进行建模,以提高预测的准确性,也是国内首次对多种农兽药暴露的混合效应与慢性病的关系进行研究,重点关注农兽药暴露对高血压的影响,并为食品安全领域相关标准的制定提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

研究数据来自2018—2019年进行的“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”的横断面调查。该调查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。在中国北方和南方各选取一座城市(石家庄与杭州),每座城市内随机选择2个社区进行抽样调查,最终有496名40~66岁的成年居民自愿参加本次调查,其中包含了229名男性和267名女性。该项目已通过中国疾病预防控制中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前均签署了知情同意书。

1.2 调查内容及方法

调查内容由问卷调查与身体检查两部分组成,由工作人员以面对面的方式对目标人群进行讲解并帮助完成调查问卷的填写。调查问卷包含了年龄、性别、文化程度、居住城市等人口学信息,以及吸烟史、饮酒史等生活习惯相关危险因素,同时对体格数据进行测量,其中身高测量采用SECA206量高卷尺,体质量测量采用SECA877体重秤。身体质

量指数(Body mass index, BMI)=体质量/身高²(kg/m²)。使用水银血压计测量血压,以测量3次的平均值作为研究对象的血压值。空腹12h后,在早上静脉抽血8mL,现场离心获取血常规样本,尿酸采用酶法测定。利用高通量处理方法从血清样品中提取农兽药暴露,以外源化学暴露标准品作内标,使用高效液相色谱-质谱联用方法进行农兽药暴露的浓度测定^[6]。

1.3 判定标准

根据《中国高血压防治指南(2018年修订版)》标准,将收缩压 ≥ 140 mmHg或舒张压 ≥ 90 mmHg的参与者纳入高血压组^[7],而自报的高血压患者需提供高血压的诊断证明及病史材料才能纳入高血压组。考虑到大多数农兽药暴露检出率较低,只有检出率达到30%以上的农兽药暴露才能纳入分析^[6],并将未检出的农兽药暴露浓度视为0。

1.4 质量控制

在调查前对工作人员进行培训,考核合格后才能参与调查。使用统一的调查问卷,体格测量及实验室检查。调查严格按照工作方案进行,在调查过程中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,对其进行修改与补充。在农兽药暴露的浓度测定过程中插入标准化血清样品用作质量控制,同时遵循FDA标准^[8]对分析方法进行验证。

1.5 统计学分析

数据清洗以及分析使用Python 3.9进行。均值法填补缺失,有序分类变量按顺序赋值。基线中连续性变量用平均值 \pm 标准差表示,组间比较使用独立样本的 t 检验,分类变量用频数(频率)表示,组间比较使用 χ^2 检验。农兽药暴露变量按照是否检出分为两类,用频数(频率)表示,组间比较使用Wilcoxon秩和检验。将数据集以7:3划分为训练集与测试集,在训练集上做五折交叉验证与针对不平衡样本的重采样。使用Lasso(Least Absolute Shrinkage Selection Operator)进行变量筛选。以只使用基线变量的逻辑回归模型为参考,强调农兽药暴露的重要性。再建立包含所有变量的逻辑回归模型、支持向量机(Support vector machines, SVM)模型、随机森林模型、决策树模型、梯度提升决策树(Gradient boosting decision tree, GBDT)模型、朴素贝叶斯模型与K最邻近(K-nearest neighbor, KNN)模型作比较。在测试集上比较ROC的曲线下面积

(Area under curve, AUC)评估模型的预测性能,同时展示特异度(Specificity)、灵敏度(Sensitivity)、阳性预测值(PPV)和阴性预测值(NPV)。检验水平 $\alpha=0.05$, 双侧 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

本次调查共纳入 496 名参与者,包含 15 个人口学信息、生活习惯与血常规影响因素,106 个农兽药暴露影响因素。其中高血压患者 132 人,占 26.6%,对照组 364 人,占 73.4%。2 组基线影响因素的比较见表 1。2 组间性别、BMI、胰岛素、尿酸、甘油三酯、低密度脂蛋白的分布有显著差异。高血压组的男性比例、BMI、胰岛素、尿酸、甘油三酯高于对照组,低密度脂蛋白低于对照组。

表 1 调查对象基本情况

研究因素	高血压组 (n=132)	对照组 (n=364)	P 值
年龄/岁	51.17±6.08	50.41±5.61	0.212
性别			
男	72(54.5)	157(43.1)	0.031*
女	60(45.5)	207(56.9)	
BMI/(kg/m ²)	27.00±2.21	26.08±2.02	<0.001*
教育程度			
初中及以下	34(25.8)	65(17.9)	0.058
中专及高中	47(35.6)	119(32.7)	
大专及以上学历	51(38.6)	180(49.5)	
吸烟史			
是	47(35.6)	97(26.6)	0.067
否	85(64.4)	267(73.4)	
饮酒史			
是	90(68.2)	225(61.8)	0.232
否	42(31.8)	139(38.2)	
城市			
石家庄	91(68.9)	219(60.2)	0.093
杭州	41(31.1)	145(39.8)	
睡眠/h	7.26±1.12	7.10±0.97	0.164
血糖/(mmol/L)	5.67±1.34	5.54±1.48	0.335
胰岛素/(mU/L)	15.03±18.92	11.60±10.04	0.049*
尿酸/(μmol/L)	376.27±101.72	346.46±86.47	0.003*
甘油三酯/(mmol/L)	2.30±1.58	1.97±1.31	0.030*
低密度脂蛋白/(mmol/L)	2.91±0.83	3.15±1.02	0.008*
高密度脂蛋白/(mmol/L)	1.17±0.27	1.21±0.29	0.161
胆固醇/(mmol/L)	4.92±0.94	5.04±1.02	0.212

注:连续变量用平均值±标准差的形式表示,使用 *t* 检验;分类变量用频数(频率)的形式表示,使用 χ^2 检验,*表示 $P<0.05$,两组差异有统计学意义

2.2 农兽药暴露的检出率

本研究共检测了 106 种不同的农兽药暴露,其中 81 种被检出。11 种检出率大于 30% 的农兽药暴露分别为咪鲜胺(Prochloraz)、多西环素(Doxycycline)、呋喃它酮(Furaladone)、2-乙基己基二苯基磷酸酯(2-Ethylhexyl diphenyl phosphate, EHDPP)、4-氯苯氧乙酸(4-Chlorophenoxyacetate, 4-

CPA)、全氟辛酸(Perfluorooctanoic acid, PFOA)、全氟壬酸(Perfluorononanoic acid, PFNA)、全氟癸酸(Perfluorodecanoic acid, PFDA)、全氟十一烷酸(Perfluoroundecanoic acid, PFUDA)、全氟己烷磺酸(Perfluorohexane sulfonate, PFHxS)、全氟辛烷磺酸(Perfluorooctane sulfonate, PFOS)。它们的检出情况分布见表 2,其中 PFOA、PFHxS、PFOS 几乎在所有人的血清样本中都被检测到,反映出其污染的普遍性与严重性。秩和检验显示只有 4-CPA 在 2 组间的分布存在显著差异。

表 2 血清中农兽药及化学污染物暴露的检出分布
Table 2 Distribution of pesticide and chemical pollutant exposure in serum

研究因素	高血压组(n=132)	对照组(n=364)	P 值
咪鲜胺			
未检出	83(62.9)	242(66.5)	0.517
检出	49(37.1)	122(33.5)	
多西环素			
未检出	64(48.5)	154(42.3)	0.164
检出	68(51.5)	210(57.7)	
呋喃它酮			
未检出	67(50.8)	198(54.4)	0.181
检出	65(49.2)	166(45.6)	
2-乙基己基二苯基磷酸酯			
未检出	83(62.9)	256(70.3)	0.198
检出	49(37.1)	108(29.7)	
4-氯苯氧乙酸			
未检出	86(65.2)	211(58.0)	0.047*
检出	46(37.8)	153(42.0)	
全氟辛酸			
未检出	1(0.8)	1(0.3)	0.058
检出	131(99.2)	363(99.7)	
全氟壬酸			
未检出	44(33.3)	106(29.1)	0.269
检出	88(66.7)	258(70.9)	
全氟癸酸			
未检出	47(35.6)	98(26.9)	0.050
检出	85(64.4)	266(73.1)	
全氟十一烷酸			
未检出	86(65.2)	210(57.7)	0.113
检出	46(34.8)	154(42.3)	
全氟己烷磺酸			
未检出	0(0.0)	0(0.0)	0.716
检出	132(100.0)	364(100.0)	
全氟辛烷磺酸			
未检出	0(0.0)	0(0.0)	0.228
检出	132(100.0)	364(100.0)	

注:表示为频数(频率)的形式,使用 Wilcoxon 检验,*表示 $P<0.05$,两组差异有统计学意义

2.3 使用 Lasso 进行变量筛选

Lasso 在统计领域应用广泛,在线性回归模型的损失函数中加入 L1 正则项作为约束,调整正则项的系数 lambda 权衡模型的准确度与复杂度,完成变量筛选和复杂度调整(图 1)。Lasso 变量筛选中,Python GridSearch CV 模块根据交叉验证的 AUC 自动确定 lambda 为 0.01 时模型拟合效果最好,剩余

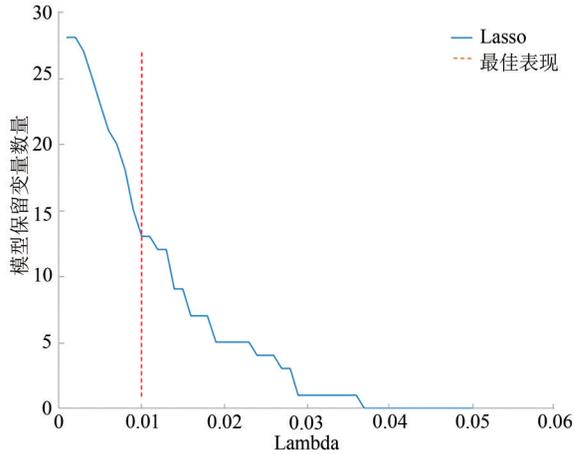


图 1 模型保留变量数随 lambda 变化情况

Figure 1 The number of variables retained in model as the increase of lambda

基线变量为教育程度、吸烟史、睡眠、BMI、低密度脂蛋白、甘油三酯、高密度脂蛋白、胰岛素和尿酸 9 种；剩余的农兽药暴露变量为 4-CPA、PFOA、PFHxS 和 PFOS 四种。

2.4 模型拟合

参考模型为筛选后 9 种基线变量建立的逻辑回归模型,测试集 AUC 为 0.57。其余模型使用筛选后的所有变量进行训练,其结果如表 3 所示。全变量的逻辑回归模型 AUC 为 0.63,灵敏度为 0.55,特异度为 0.65。加入农兽药暴露变量后逻辑回归效果有所提升,表明农兽药暴露对高血压存在影响,然而整体预测效果较之其他机器学习模型仍有不足。图 2 为所有模型的测试集 AUC 值对比,其中 SVM 模型效果最好,AUC 为 0.71,预测效果比参考模型有显著提升(图 3)。

表 3 高血压预测模型的效能指标比较

Table 3 Comparison of performance for machine learning model

模型	AUC	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
基线变量					
逻辑回归	0.57	0.35	0.65	0.27	0.73
所有变量					
逻辑回归	0.63	0.55	0.65	0.67	0.74
支持向量机	0.71	0.55	0.80	0.50	0.83
随机森林	0.68	0.20	0.92	0.47	0.76
决策树	0.55	0.38	0.72	0.33	0.76
梯度提升决策树	0.63	0.33	0.79	0.36	0.76
朴素贝叶斯	0.70	0.85	0.43	0.35	0.89
K 最邻近	0.56	0.50	0.67	0.36	0.78

3 讨论

本研究筛选出的农兽药暴露变量为 4-CPA、PFOA、PFHxS 和 PFOS。PFOA、PFHxS 和 PFOS 同属全氟烷基酸类化合物(Per-and polyfluoroalkyl substances, PFAS),拥有强稳定性,耐火防水,常用

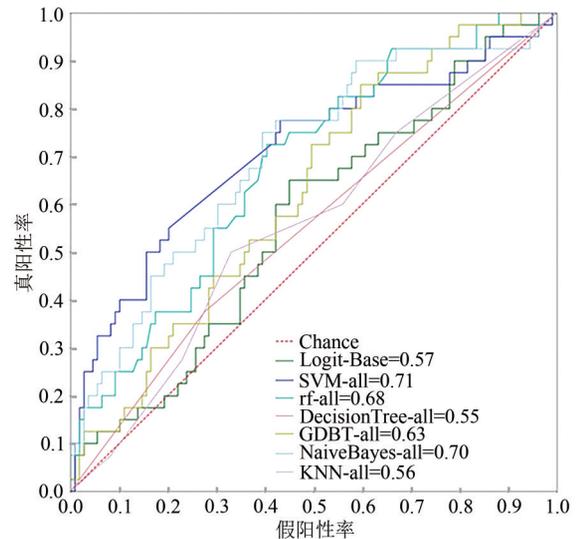


图 2 基于基线信息变量的逻辑回归模型的 ROC 曲线和基于所有变量的其余模型的 ROC 曲线比较

Figure 2 The comparison between ROC curves of logistic regression with baseline variables and other machine learning model with all variables

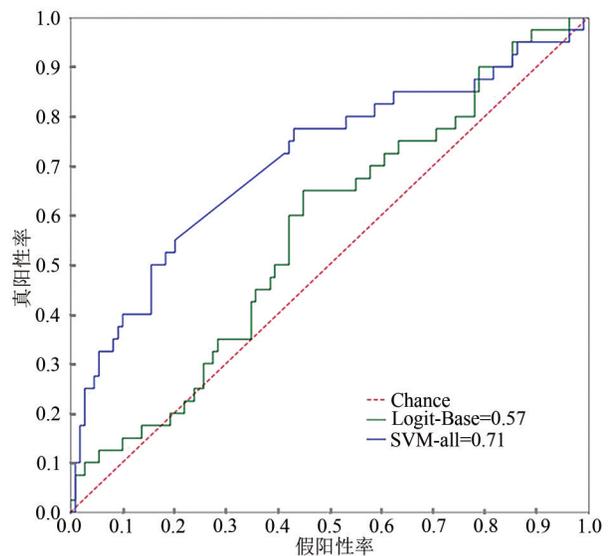


图 3 基于基线信息变量的逻辑回归模型的 ROC 曲线和基于所有变量的支持向量机模型的 ROC 曲线比较

Figure 3 The comparison between ROC curves of logistic regression with baseline variables and SVM model with all variables

于制造各种消费品如食品包装、炊具、工业添加剂等,农药生产中也会使用到^[9]。20 世纪 50 年代后,PFAS 在工业生产中大量运用,同时其稳定性造成了 PFAS 在环境中长期存在,全球各地饮用水甚至大部分人体内都能检测到该类物质^[10]。本研究的数据也验证了这一点,PFAS 类物质的检出率及检出种类都是最多的。PFAS 可以在体内与血液中多种蛋白结合,难以代谢,半衰期长达数十年^[11]。在美国全国健康和营养调查中发现,PFAS 与高血压的患病率之间存在正向关联,而减少该类物质的接

触可以降低高血压的患病风险^[12]。PFAS引起高血压的机制目前还处于假说阶段,可能的原因是PFAS引起肝脏和内皮细胞氧化应激活性氧的产生^[13],导致一氧化氮和超氧化物平衡破坏,一氧化氮等物质对血管舒张具有明显效果,其平衡破坏引起血管紧张,血压升高。氧化应激是动脉损伤和内皮功能障碍的关键机制^[14],可引起血压升高、动脉硬化,导致血管疾病以及高血压发生。此外,PFOA影响内皮屏障功能^[15],内皮细胞释放多种血管收缩与舒张因子,其功能障碍与高血压密切相关。目前暂无相关文献证据表明4-CPA与高血压发病有关系,需谨慎对待该结论。

除了农兽药暴露的影响,教育程度、吸烟史、睡眠、BMI、低密度脂蛋白、甘油三酯、高密度脂蛋白、胰岛素和尿酸也是高血压发病的危险因素。更高教育水平可以了解更多高血压预防相关知识,以主动采取措施、减少不良生活习惯预防高血压的发生。血压与交感神经系统的自主调节相关^[16],交感神经系统会受到多种危险因素的影响,如吸烟、失眠,同时其调节失衡与胰岛素抵抗、肥胖也存在关系。吸烟是高血压发病的危险因素之一,烟草燃烧产生多种有害物质,导致内皮功能受损、动脉硬化、炎症反应、血栓形成等,即使戒烟后血压也不会降低^[17]。睡眠不足与高血压也有重要关系,失眠在生理与心理上的压力导致一些神经出现功能障碍^[18],引起血压升高。血管内皮细胞的功能障碍不仅是高血压的发病因素,也是血脂异常和高尿酸的重要影响因素^[15],常常与高血压并发。此外,高尿酸通过肾素-血管紧张素系统在高血压的发展中起致病作用^[19]。因此,为控制高血压,拥有良好的生活习惯非常重要。

逻辑回归作为一种广义线性回归模型,对线性关系的拟合能力非常强大,在二分类环境中较为常用,但处理非线性关系时存在局限性。LIAO等^[12]的研究发现PFAS与高血压发病的关系为非线性关系,适应非线性关系的机器学习模型会比逻辑回归模型更有优势。本研究使用的机器学习模型中,KNN、决策树、朴素贝叶斯模型属于简单模型,其中KNN在样本较小时容易出现误差,而决策树在数据中没有决定性变量时容易过拟合,导致模型预测能力较差,因此KNN和决策树的预测效果较为一般。而朴素贝叶斯处理小样本数据时一般产生较好的效果,尽管在本研究中其预测效果较好,但结果的泛化性仍需要更多研究确定。随机森林、GBDT属于集成模型,作为决策树的进阶模型,使用不同的方法解决了决策树过拟合的问题,获得了更好的预

测结果。使用多项式核函数的SVM模型,同时兼顾线性和非线性的关系,对本研究的数据适应性较强,在得到最高AUC的同时,其灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值也排名前列。另外本研究中各类机器学习的整体灵敏度相对较低,可能是缺乏关键危险因素导致的。机器学习模型在测试集中仍保持较高的灵敏度对机器学习研究者也是需要面对的难题^[20]。

本研究存在一些局限性,农兽药暴露受地理环境影响较大,仅在南北两个城市进行调查可能存在代表性不足。此外,高血压与遗传因素^[21]和高钠低钾饮食^[22]存在关系,该调查的内容缺少高血压家族史与膳食情况,获得这些因素还能继续提高本研究预测的准确性。最后,在调查资料的获取过程中未区分原发和继发性高血压,在未来的研究中将考虑两种疾病的区别。本研究对高血压的预防提供重要依据,为探索农兽药暴露与高血压的关系做出示例。

参考文献

- [1] POULTER N R, PRABHAKARAN D, CAULFIELD M. Hypertension [J]. *The Lancet*, 2015, 386(9995): 801-812.
- [2] LI Y C, YANG L, WANG L M, et al. Burden of hypertension in China: A nationally representative survey of 174, 621 adults [J]. *International Journal of Cardiology*, 2017, 227: 516-523.
- [3] UESHIMA H, ZHANG X H, CHOUDHURY S. Epidemiology of hypertension in China and Japan [J]. *Journal of Human Hypertension*, 2000, 14(10): 765-769.
- [4] MOSTAFALOU S, ABDOLLAHI M. Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2013, 268(2): 157-177.
- [5] DEO R C. Machine learning in medicine [J]. *Circulation*, 2015, 132(20): 1920-1930.
- [6] 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.
- [7] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南2018年修订版 [J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(1): 1-44. Revision Committee of the Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Hypertension. *China hypertension prevention and treatment guidelines 2018 revision* [J]. *Prevention and Treatment of Cardio-Cerebral-Vascular Disease*, 2019, 19(1): 1-44.
- [8] JACOBS A, SEIFRIED A. Food and drug administration, center for drug evaluation and research [J]. *Toxicologic Pathology*, 2007, 35(2): 323-324.
- [9] PREVEDOUROS K, COUSINS I T, BUCK R C, et al. Sources, fate and transport of perfluorocarboxylates [J]. *Environmental Science & Technology*, 2006, 40(1): 32-44.
- [10] CRINNION W J. The CDC fourth national report on human exposure to environmental chemicals: What it tells us about our

- toxic burden and how it assist environmental medicine physicians [J]. *Alternative Medicine Review*, 2010, 15(2): 101-109.
- [11] WORLEY R R, MOORE S M, TIERNEY B C, et al. Per- and polyfluoroalkyl substances in human serum and urine samples from a residentially exposed community [J]. *Environment International*, 2017, 106: 135-143.
- [12] LIAO S G, YAO W M, CHEANG I, et al. Association between perfluoroalkyl acids and the prevalence of hypertension among US adults [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 196: 110589.
- [13] YAO X F, ZHONG L F. Genotoxic risk and oxidative DNA damage in HepG2 cells exposed to perfluorooctanoic acid [J]. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2005, 587(1-2): 38-44.
- [14] CERIELLO A. Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(S2): S181-S184.
- [15] KONUKOGLU D, UZUN H. Endothelial dysfunction and hypertension [J]. *Hypertension: From Basic Research to Clinical Practice*, 2016: 511-540.
- [16] GRASSI G, RAM V S. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension [J]. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2016, 10(5): 457-466.
- [17] VIRDIS A, GIANNARELLI C, NEVES M F, et al. Cigarette smoking and hypertension [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2010, 16(23): 2518-2525.
- [18] CUSPIDI C, CARLA S, TADIC M. Sleep, hypertension, and autonomic dysfunction [J]. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2020, 22(8): 1491-1493.
- [19] MALLAT S G, AL KATTAR S, TANIOS B Y, et al. Hyperuricemia, hypertension, and chronic kidney disease: An emerging association [J]. *Current Hypertension Reports*, 2016, 18(10): 74.
- [20] O'NEILL A C, YANG D Y, ROY M, et al. Development and evaluation of a machine learning prediction model for flap failure in microvascular breast reconstruction [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2020, 27(9): 3466-3475.
- [21] RUPPERT V, MAISCH B. Genetics of human hypertension [J]. *Herz: Cardiovascular Diseases*, 2003, 28(8): 655-662.
- [22] SAMADIAN F, DALILI N, JAMALIAN A. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension [J]. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 2016, 10(5): 237-263.