综述
Review

广义相加模型在大气污染流行病学研究中的应用进展

樊琳[1,2]，顾清[1,2]，曾强[1,2]

1. 天津市疾病预防控制中心，天津 300011
2. 天津医科大学公共卫生学院，天津 300070

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18744

摘要：

大气污染流行病学研究中探讨大气污染与人群健康效应的暴露-反应关系是一个研究难点，已成为环境卫生工作者面临的一个重要挑战。大气污染物的急性暴露与人群呼吸系统、心血管系统、中枢神经系统等疾病的关系已经被国内外大量研究所证实。时间序列模型是目前研究大气污染急性健康效应最常用的方法，其最主要的优点是对同一研究人群进行反复观察，因此可控制与时间相关变量（例如季节和长期趋势）造成的混杂效应。目前应用最广泛的时间序列模型是广义相加模型（GAM），GAM可以同时评估环境因素对健康效应的线性及非线性关联，可对各种混杂因素进行校正。本文通过对大气污染与人群健康效应关系中GAM的建立及其应用进行综述，为进一步研究提供方法学线索。在今后的研究中需要结合多种研究方法，将空间分析与时间分析结合，开发多水平的空间时间序列模型，充分考虑并控制各种可能对健康结局造成影响的混杂因素，更加准确地评估大气污染所造成的人群健康风险，为相关环境健康政策的制定提供依据。

关键词：大气污染；流行病学；广义相加模型；R软件

Progress in the application of generalized additive model in epidemiologic studies on air pollution

FAN Lin[1,2]*, GU Qing*[1,2]*, ZENG Qiang*[1,2] (1.*Tianjin Centers for Disease Control and Prevention, Tianjin* 300011*, China;* 2.*School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin* 300070*, China*)

Abstract:

Establishing an exposure-response relationship between air pollution and public health is a difficult problem in the epidemiology of air pollution, and solving this problem has become an important challenge for environmental health researchers. The relationships between acute exposure to atmospheric pollutants and diseases related to respiratory, cardiovascular, and central nervous systems have been evaluated by a large number of studies both at home and abroad. The time-series model is the most commonly used method to study the acute health effects of air pollution, owing to the repeated observation of the same research population and therefore the controllable confounding effects of time-related variables (such as seasonal and long-term trends). The generalized additive model (GAM) has been the most widely used in the time-series model family to simultaneously evaluate the linear and non-linear relationships between air pollution and population health allowing adjustment for various confounding factors. This paper summarized the establishment and application of GAM in air pollution and public health studies, aiming to provide methodological support for further evaluations. In future research, it is necessary to combine various research methods, such as combining spatial analysis with temporal analysis, and develop multi-level spatial and temporal series models after taking into consideration of various confounding factors for health outcomes, so as to accurately assess the population-level health risks caused by air pollution, and ultimately provide scientific evidence for the formulation of environmental health policies.

Keywords: air pollution; epidemiology; generalized additive model; R software

自20世纪30年代起，美国和欧洲相继开展了大量大气污染对健康效应影响的研究，发现大气污染可造成不同程度的健康危害。国内外已对大气污染物的短期暴露与人群呼吸系统、心血管系统、中枢神经系统疾病和胃溃疡等的关

基金项目
国家自然科学基金面上项目（81872590）；
天津市卫生行业重点攻关项目（16KG170）

作者简介
樊琳（1994—），女，硕士生；
E-mail：fanlin0425@foxmail.com

通信作者
曾强，E-mail：zengqianghaiyan@126.com

利益冲突 无申报
收稿日期 2018-11-08
录用日期 2019-04-16

文章编号 2095-9982(2019)07-0676-06
中图分类号 R12
文献标志码 A

▸引用
樊琳，顾清，曾强.广义相加模型在大气污染流行病学研究中的应用进展[J].环境与职业医学，2019，36(7)：676-681.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18744

Funding
This study was funded.

Correspondence to
ZENG Qiang, E-mail: zengqianghaiyan@126.com

Competing interests None declared
Received 2018-11-08
Accepted 2019-04-16

▸To cite
FAN Lin, GU Qing, ZENG Qiang. Progress in the application of generalized additive model in epidemiologic studies on air pollution[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(7): 676-681.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18744

系开展了大量研究。上述研究中应用的研究方法包括时间序列研究、病例交叉研究和定组追踪研究等。而广义相加模型（generalized additive model，GAM）不仅适用于多种复杂的非线性关系的分析，还可对疾病结局的长期和季节趋势、气象因素等多种混杂因素进行校正，应用广泛而灵活。本文对大气污染流行病学研究中GAM的建立及其应用进行综述，为今后的研究提供方法学线索。

1 GAM的概述

GAM可用于时间序列分析中，是广义线性模型的扩展，可以处理各变量的复杂非线性关系。最初由Hastie和Tibshirani提出，GAM可对所关心的大气污染物和形式未知的混杂因素分别用参数和非参数方法来拟合，可通过平滑函数来控制如温度等非线性关系的混杂因素，在剔除混杂因素的前提下，灵活而准确地估计污染物的危险度。其公式[1]为$g(\mu)=\alpha+\sum_{j=1}^{p} f_j(X_j)$。式中：$\mu$是$Y$的期望值，即$\mu=E(Y/X_1,\ldots,X_p)$；$g(\mu)$是连接函数；$\alpha$是截距；$f_j(X_j)$是针对每一个预测变量$X_j$的任意单变量函数。

2 GAM的建立和实现

2.1 模型参数选择

GAM中平滑函数的自由度及收敛程度均会影响模型拟合结果，需要根据数据分布及实际情况选择合适的参数。

平滑参数自由度的确定可通过参考之前的研究直接给定自由度，或使用广义交叉验证（generalized cross validation，GCV）来估计，也可运用赤池信息准则（Akaike information criterion，AIC）及最小化残差自相关进行选择[2]。一般而言，参数的平滑自由度越大，模型拟合优度的决定系数R^2越趋向于1，参数估计值的绝对值越小，即越向0逼近，对污染物效应的估计可能会偏低。而参数的平滑自由度太小时，则不能控制长期趋势带来的影响[3]。GAM中常见协变量的自由度选择如下。①日均温度和相对湿度。由于气象与健康效应的关系一般为非线性，过高或过低都可对健康产生危害，因此采用自然平滑样条函数来控制这种非线性的混杂效应。温湿度的自由度通常设定为3~6[4-6]。②时间趋势自由度。由于时间趋势可能对健康效应产生混杂影响，因此在模型中引入平滑函数对时间趋势进行控制。时间趋势并不一定为每日水平，还可以分析年度、月度、每周或甚至每小时的时间序列数据。对于季节而言，每个季节的自由度一般选择1.5[7]。每年的自由度一般在5~9之间变化，对于长期暴露导致的风险，如死亡等疾病结局，自由度选择7/年，对于急救接诊量、门诊就诊等短期急性效应，自由度一般选择6/年[8-22]。由于不同来源的数据存在一定的差异，参数自由度的选择还需要结合AIC准则等进行综合评估。

2.2 模型建立

构建GAM的目的是得到大气污染物浓度与暴露人群健康结局的暴露-反应关系，从而模拟大气污染物浓度与暴露人群健康效应或疾病结局的关系。GAM连接函数包括正态分布、二项分布、泊松分布等，其选择需要根据应变量的分布类型进行：如疾病的发病率及死亡率一般服从泊松分布，故选择对数函数（Log）进行拟合；而疾病负担指标一般服从正态分布，故选择高斯函数拟合。因此，对于大气污染流行病学研究，GAM可建立如下基础函数：$g[E(Y_t)]=\alpha+\beta x_{t-\tau}+s$（时间，$v$）$+s$（温度，$v$）$+s$（湿度，$v$）$+DOW+\varepsilon$。式中：$g[E(Y_t)]$是指连接函数；$E(Y_t)$是指观察日$t$健康结局的预期值；$x_t$是指第$t$日的污染物日平均浓度；$\tau$为大气污染物暴露的滞后日；$\beta$是通过模型估计的指示变量系数，它表示污染物浓度每变化一个单位，对人群健康结局的相对改变量；s（时间，v）、s（温度，v）、s（湿度，v）为非参数平滑函数，用于控制长期趋势的影响；DOW为哑变量，用于控制短期波动的影响，通常将假期、星期等作为哑变量进行控制。

2.3 模型评估及灵敏度分析

模型的评估一般运用诊断图[3, 23]的形式进行，包括：①偏差残差与时间的散点图。理想情况下，残差图显示均匀的点带分布，随着时间的推移没有特定的趋势。如果散点偏离严重，则可能表明模型中缺少重要变量，或者长期趋势未得到充分控制。②偏差残差的部分自相关函数图。理想情况下，偏差残差中应该无剩余自相关，模型中的变量可以解释结果中大部分的自相关。然而，由于模型中变量可能存在短暂的滞后效应，则会存在一定的自相关。因此，常将滞后1 d的偏差残差添加到模型中。

敏感性分析包括改变模型中季节性和长期趋势的控制量（例如平滑样条函数的节点数）；暴露和混杂变量的引入方式（线性还是非线性）；滞后效应；以及其他混杂因素控制的方式，例如在构建双/多污

染物模型时，考虑运用主成分和聚类分析方法以解决多种污染物的共线性问题。在最后确定模型之前，需要对模型进行灵敏度分析并绘制偏差残差的诊断图来验证模型假设是否正确，数据是否存在异常值。

2.4 GAM 在 R 语言中的实现

GAM 可通过 R 语言和 SAS 等统计软件实现。在 SAS 软件的 PROC GAM 模块中可对 GAM 进行模拟拟合，但是 SAS 需收费，GAM 的拟合实现受限。而 R 开源免费，可以有效地进行数据处理与存储，拥有强大的数据可视化能力，在 GAM 建模模拟过程中越来越受到重视[17, 19]。

在 R 中可利用 mgcv 包（Simon N. Wood 编写）、gam 包（Trevor Hastie 编写）、gss 包（Wahba 和 Gu 编写）[24] 对 GAM 进行直接建模，或利用 Hmisc 包中的广义线性模型 glm（）函数加平滑参数 ns（）函数进行模型拟合。这 3 种软件包虽然都可构建 GAM，但在具体参数设置上略有不同。由于 mgcv 软件包中 gam 程序在平滑参数估计中可设置拟合标准，如可设置 GCV 或无偏风险估计等方法，该软件包对平滑函数的估计更为灵活，模型运算速度更快，因此在大气污染流行病学研究中得到广泛应用[17]。

3 GAM 在大气污染流行病学研究中的应用

大气污染可增加人群死亡风险，与脑血管疾病、缺血性心脏病、急性下呼吸道疾病、慢性阻塞性肺疾病以及肺癌等的死亡均存在一定的相关性。GAM 不仅可以对大气污染所导致的总健康风险进行研究[4, 25]，而且可对循环系统及呼吸系统疾病所造成的健康风险进行研究[4, 8-9, 12, 18, 26-33]，还可对其他健康结局如过敏[22, 34]、早产[11] 进行研究。在疾病负担研究方面，GAM 模型不仅用于疾病的发病率、住院率、死亡率与大气污染暴露关系的分析，还可以对大气污染所导致的寿命损失年（years of life lost，YLL）[10, 16] 以及疾病的经济负担[6] 进行估计。

3.1 GAM 单独应用

由于大气污染所导致健康结局变量服从不同分布，因此 GAM 采用不同类型的连接函数：当结局变量为率时，一般服从泊松分布，连接函数采用 Log；当结局变量为疾病负担指标，如 YLL 时，其服从正态分布，因此连接函数采用 Identity 函数。

Log 函数为连接函数的 GAM 单独应用如表 1 所示。以率为指标来评价健康效应情况，易于调查，计算分析简便，而且统计结果直观，可揭示人群中某疾病的发生强度，一定程度上反映了人群受疾病影响的程度。研究的疾病可以为心血管系统疾病，如奉琪等[15] 对每日 $PM_{2.5}$ 致心血管疾病和呼吸系统疾病死亡率的影响进行研究，控制时间、温度、湿度等混杂因素的影响，将 $PM_{2.5}$ 与其他污染物相关系数小于 0.7 作为引入模型的标准，消除污染物之间可能存在的多重共线性，从而使模型更加稳定；还可以是与大气污染相关的其他疾病，Zanobetti 等[32] 利用 GAM 控制温、湿度和时间的影响，研究糖尿病患者是否为大气污染的易感人群，发现 PM_{10} 每增加 10 μg/m^3，患有糖尿病的心脏病患者入院率增加 2.01%（95%*CI*：1.40%~2.62%），但非糖尿病患者仅增加 0.94%（0.61%~1.28%），因此 PM_{10} 对糖尿病患者心脏疾病的危害更大。

采用疾病负担指标如 YLL 对健康状况进行评估的研究目前相对较少，Zeng 等[16] 在天津的一项研究中，将慢性阻塞性肺疾病的疾病负担指标 YLL 作为结局变量，运用 GAM 并控制温湿度和时间等混杂因素，研究 YLL 与大气污染之间的关系，结果表明 YLL 增加与 PM_{10} 浓度增加有关，老年人群更容易受到大气污染影响。Liang 等[10] 用 GAM 对急性心肌梗死的 YLL 与细颗粒物的关系进行研究，发现 $PM_{2.5}$ 与急性心肌梗死患者 YLL 的关联在女性和老年人中更为明显。对大气污染与 YLL 关系的研究结果，为公共卫生政策制定和资源分配提供了证据基础。

3.2 GAM 与其他方法联用

GAM 不仅可以单独用于大气污染流行病学的研究，还可以与其他方法联用，对混杂因素进行控制，更为准确地描述大气污染对人群健康的危害。GAM 可以将对季节、年龄、性别进行分层的研究与其他方法联用，还可利用 meta 分析或贝叶斯阶段分层分析克服不同地区的差异性，提高研究结果的普适性[25, 35]。将 GAM 与 *K* 均值聚类算法或主成分分析法联用解决各污染物之间的共线性[35-36]。具体运用如表 2 所示。例如 Yang 等[36] 将主成分分析法与 GAM 结合，对北京多种大气污染物致呼吸系统死亡率的急性影响进行时间序列分析，该研究控制多种协变量，并调整污染物之间的共线性。结果表明 PM_{10}、CO 和 NO_2 对北京居民的日呼吸死亡率有明显影响。Zhao 等[37] 运用 Log 作为连接函数的 GAM 对空气污染与早产风险的关系进行研究，使用主成分分析调整了空气污染物的共线性，结果发现 NO_2、PM_{10} 和 SO_2 的浓度与早产呈现正相关。

Dominici 等[35]对美国 204 个地区 1999—2002 年每日入院风险人数以及入院率进行研究，运用贝叶斯二阶段分层分析得出短期接触 $PM_{2.5}$ 可增加心血管和呼吸系统疾病入院的风险，并且存在地区异质性。

表 1 在大气污染流行病学研究中 Log 函数为连接函数的 GAM 单独应用

第一作者	研究时间	研究地点	疾病结局	自变量	平滑变量（自由度）	哑变量
奉琪[15]	2014—2016	中国长沙	每日心血管疾病死亡，呼吸系统疾病死亡	$PM_{2.5}$	时间（7/年），温度（6），湿度（3）	星期，假期
Dehghan[9]	2005—2014	伊朗德黑兰	呼吸系统疾病死亡情况	SO_2，NO_2，O_3，PM_{10}，$PM_{2.5}$	温度，湿度（通过广义交叉验证自动选取）	星期，季节
Ge[18]	2009—2013	中国宁波	结核病门诊就诊情况	SO_2	时间（3/年），温度［13/（0~5 d 的滑动平均值）］，湿度［12/（0~5 d 的滑动平均值）］	星期，假期
Li[12]	2014—2015	中国合肥	儿童医院上呼吸道感染门诊就诊情况	PM_{10}，$PM_{2.5}$，SO_2，NO_2，O_3，CO	时间（7/年），平均温度，每日平均值气压，风速，相对湿度和降水量（3）	星期，假期
Ren[33]	2007—2009	中国武汉	呼吸系统疾病的死亡率	PM_{10}，SO_2，或 NO_2	时间，温度，湿度（通过 AIC 准则选取自由度）	—
刘晓剑[21]	2014	中国深圳	心脑血管疾病死亡	PM_{10}，$PM_{2.5}$，NO_2，SO_2，CO，O_3	时间，温度，湿度，气压，风速（通过广义交叉验证自动选取）	月，星期
Li[5]	2009—2010	中国北京 16 个区	总死亡和心血管疾病死亡	PM_{10}，NO_2，CO	时间（2/年），温度（5），相对湿度（2）	星期
应圣洁[14]	2013—2016	中国上海市闵行区	学生因呼吸道疾病缺课人数	PM_{10}，$PM_{2.5}$，NO_2，SO_2，CO，O_3，AQI	时间，温度，湿度（自由度未提及）	—
Zhang[34]	2009—2010	中国北京	过敏性鼻炎医院就诊率	PM_{10}，SO_2，NO_2	时间，温度、湿度等混杂因素（自由度未提及）	—
Kim[22]	2003—2011	韩国	每日平均门诊患者的数量	PM_{10}，$PM_{2.5}$，NO_2，SO_2，O_3	时间，温度、湿度等混杂因素（自由度未提及）	—
Zanobetti[32]	1988-1994	美国伊利诺伊州库克县	住院情况（有无糖尿病作为合并症）	PM_{10}	时间，温度，滞后 1 d 的温度，湿度，气压（AIC 准则确定自由度）	星期
马关培[28]	2009—2011	中国广州	呼吸系统疾病门诊就诊率	$PM_{10\text{-}2.5}$，NO_2，SO_2，NO_2	时间，温度，湿度（通过广义交叉验证自动选取）	星期，假期
李文毅[29]	2014—2015	中国无锡	儿童内科日门诊量	PM_{10}，$PM_{2.5}$，NO_2，SO_2，O_3	时间（5/年），温度（3），湿度（3）	星期
李玉荣[30]	2014	中国合肥	肺炎门诊量	$PM_{2.5}$，NO_2，SO_2，	时间，温度，湿度，风速，气压（通过广义交叉验证自动选取）	星期
钱旭君[31]	2011—2015	中国宁波	人群心肌梗死死亡	CO，O_3	时间（7/年），平均温度（6），相对湿度（3），气压（3），风速（3）	星期

表 2 在大气污染流行病学研究中 GAM 与其他方法联用

第一作者	研究地点	研究时间	研究的疾病结局	连接函数	自变量	平滑变量（自由度）	哑变量	联用的方法
Zeng[25]	7 个中国城市（北京、天津等）	2001—2008	呼吸系统疾病死亡，心血管系统疾病死亡，非意外死亡	泊松分布	PM_{10}	时间（4~6），温度，湿度（3）	星期，假期	meta 分析
Yang[36]	中国北京	2009—2010	呼吸系统疾病死亡情况	泊松分布	CO，NO_2，PM_{10}	时间（4、8、12/年），温度（3/年），湿度（3/年）	星期	主成分分析法
Qiu[8]	中国成都市主城区	2015—2016	慢性阻塞性肺疾病死亡情况	准泊松分布	PM_{10}，$PM_{2.5}$，NO_2，SO_2，CO，O_3	时间，湿度（通过广义交叉验证自动选取）	星期，假期	双变量响应面模型和分层参数模型
Gu[26]	中国广州	2006—2010	每日非意外死亡率以及心血管疾病和脑血管疾病死亡率	泊松分布	PM_{10}，NO_2	时间（脑血管死亡模型：4/年，其他模型：6/年），温度（3），湿度（2）	星期	二元模型和分层模型
Dominici[35]	美国 204 个地区	1999—2002	每日风险人数以及入院率	泊松分布	$PM_{2.5}$	时间（8/年），温度（6），露点温度（3）	—	贝叶斯二阶段分层分析，K 均值聚类算法
Dai[7]	美国 75 个城市	2000—2006	每日死亡情况（总死亡，呼吸系统、心血管系统疾病死亡）	泊松分布	$PM_{2.5}$	时间（1.5/季节），温度（3），滞后 1 d 的温度（3）	星期	贝叶斯二阶段分层分析
Tian[38]	中国香港	2004—2011	中风的住院率	泊松分布	CO，$PM_{2.5}$，NO_2	时间（8/年），温度以及 3 d 温度平滑（6），湿度（3）	星期，假期	分层分析

4 展望

受大气污染危害的人群范围广大，探讨其与健康的关系具有重要的公共卫生意义。时间序列分析方法中的 GAM 可充分利用已有的资料，对大气污染造成的人群健康效应进行评价，相较于其他传统方法（线性回归等），可分析非线性关联性，简便易行，具有良好的应用前景。但时间序列研究属于生态学研究，存在生态学研究无法避免的缺点，例如研究期间疾病或健康状况与大气污染暴露同时存在，难以确定因果关系。同时，GAM 模拟结果对时间序列特征非常敏感，时间序列的排序，是否存在异常值以及观测的时间间隔均会影响最终研究结果。由于采样的时间间隔以及

观测次数的限制，GAM在大气污染流行病学研究预测方面存在一定的局限性，可能形成伪趋势[39]。由于大气污染物浓度的暴露评价可能对GAM的构建产生影响，因此在之后的研究中需要寻找更为准确的暴露评估方法。目前，已发展了多种用于评估大气污染个体暴露水平的空间分析模型，主要有：近似模型、插值模型（空间平均、最近距离插值、距离倒数插值、克里格插值等）、土地利用回归模型、贝叶斯时空模型等。在GAM中引入随机效应项从而建立的广义相加混合效应模型（generalized additive mixed model，GAMM），可解释不同地区的人口、社会经济等因素的异质性带来的影响，在一定程度上弥补GAM的不足。由Maclure最早提出的病例交叉（case-crossover，CCO）模型，以病例自身在其他不同时间点作为对照，可很好地控制病例个体自身的混杂因素（性别、遗传特征、教育水平等），直接将交互作用项纳入模型，能够评估个体之间并非人群的交互作用，可作为GAM的替代方法应用于大气污染的急性健康效应。CCO一般运用条件logistics回归、泊松回归、条件泊松回归模型估计暴露的比值比，并且3种分析方法的结果是等价的[40-41]。

在今后的研究中需要结合多种研究方法，将空间分析与时间分析结合，开发多水平的空间时间序列模型，充分考虑并控制各种可能对结局造成影响的混杂因素，更加准确地评估大气污染所造成的人群健康风险，为相关环境健康政策的制定提供依据。

参考文献

[1] DOMINICI F，PENG R D. Statistical methods for environmental epidemiology with R［M］. New York：Springer-Verlag，2008：69-95.

[2] 张云权，朱耀辉，李存禄，等. 广义相加模型在R软件中的实现［J］. 中国卫生统计，2015，32（6）：1073-1075.

[3] BHASKARAN K，GASPARRINI A，HAJAT S，et al. Time series regression studies in environmental epidemiology［J］. Int J Epidemiol，2013，42（4）：1187-1195.

[4] LI D，WANG J B，ZHANG Z Y，et al. Association between short-term exposure to ambient air pollution and daily mortality：a time-series study in Eastern China［J］. Environ Sci Pollut Res Int，2018，25（16）：16135-16143.

[5] LI W，CAO Y，LI R，et al. The spatial variation in the effects of air pollution on cardiovascular mortality in Beijing，China［J］. J Exposure Sci Environ Epidemiol，2018，28（3）：297-304.

[6] GUO H，CHEN M. Short-term effect of air pollution on asthma patient visits in Shanghai area and assessment of economic costs［J］. Ecotoxicol Environ Saf，2018，161：184-189.

[7] DAI L，ZANOBETTI A，KOUTRAKIS P，et al. Associations of fine particulate matter species with mortality in the United States：a multicity time-series analysis［J］. Environ Health Perspect，2014，122（8）：837-842.

[8] QIU H，TAN K，LONG F，et al. The burden of COPD morbidity attributable to the interaction between ambient air pollution and temperature in Chengdu，China［J］. Int J Environ Res Public Health，2018，15（3）：492.

[9] DEHGHAN A，KHANJANI N，BAHRAMPOUR A，et al. The relation between air pollution and respiratory deaths in Tehran，Iran- using generalized additive models［J］. BMC Pulm Med，2018，18：49.

[10] LIANG H，QIU H，TIAN L. Short-term effects of fine particulate matter on acute myocardial infraction mortality and years of life lost：a time series study in Hong Kong［J］. Sci Total Environ，2018，615：558-563.

[11] LI X，LIU Y，LIU F，et al. Analysis of short-term and sub-chronic effects of ambient air pollution on preterm birth in central China［J］. Environ Sci Pollut Res，2018，25（19）：19028-19039.

[12] LI Y R，XIAO C C，LI J，et al. Association between air pollution and upper respiratory tract infection in hospital outpatients aged 0-14 years in Hefei，China：a time series study［J］. Public Health，2018，156：92-100.

[13] 秦萌，高阳，顾品强，等. 上海市奉贤区大气污染物对人群呼吸系统疾病的急性效应［J］. 环境与职业医学，2018，35（6）：521-525.

[14] 应圣洁，顾怡勤，汪曦，等. 大气污染与上海市闵行区学生因呼吸道疾病缺课关系的时间序列研究［J］. 环境与职业医学，2018，35（5）：394-399.

[15] 奉琪，苏莎，张劲夫，等. 长沙市城区大气$PM_{2.5}$浓度与居民每日死亡关系研究［J］. 环境与职业医学，2018，35（2）：131-136.

[16] ZENG Q，WU Z，JIANG G，et al. The association between inhalable particulate matter and YLL caused by COPD in a typical city in northern China［J］. Atmos Environ，2018，172：26-31.

[17] WOOD S N. Generalized additive models：an introduction

with R［M］. 2nd ed. Boca Raton：Chapman and Hall/CRC，2017：142-162.

［18］GE E，FAN M，QIU H，et al. Ambient sulfur dioxide levels associated with reduced risk of initial outpatient visits for tuberculosis：a population based time series analysis［J］. Environ Pollut，2017，228：408-415.

［19］PENG R D，DOMINICI F. Statistical methods for environmental epidemiology with R［M］. New York：Springer-Verlag，2008：142-162.

［20］王飞，陈仁杰，王现，等. 上海市徐汇区大气污染物与新生儿早产的关联性研究［J］. 中国儿童保健杂志，2017，25（10）：993-997.

［21］刘晓剑，吴永胜，付英斌，等. 深圳市空气$PM_{2.5}$与心脑血管疾病死亡的广义相加模型分析［J］. 中华疾病控制杂志，2016，20（2）：207-209.

［22］KIM H，PARK Y，PARK K，et al. Association between pollen risk indexes，air pollutants，and allergic diseases in Korea［J］. Osong Public Health Res Perspect，2016，7（3）：172-179.

［23］NITTA H，YAMAZAKI S，OMORI T，et al. An introduction to epidemiologic and statistical methods useful in environmental epidemiology［J］. J Epidemiol，2010，20（3）：177-184.

［24］FREY M. Smoothing spline ANOVA models［J］. Technometrics，2003，45（3）：269.

［25］ZENG Q，LI G，ZHAO L，et al. Characteristics of the exposure-response relationship of particulate matter and mortality：a time series analysis of 7 cities in China［J］. J Occup Environ Med，2015，57（10）：e93-e100.

［26］GU Y，LIN H，LIU T，et al. The interaction between ambient PM_{10} and NO_2 on mortality in Guangzhou，China［J］. Int J Environ Res Public Health，2017，14（11）：1381.

［27］LIN X，LIAO Y，HAO Y. The burden associated with ambient $PM_{2.5}$ and meteorological factors in Guangzhou，China，2012-2016：a generalized additive modeling of temporal years of life lost［J］. Chemosphere，2018，212：705-714.

［28］马关培，邹宝兰，许振成，等. 广州市某区医院呼吸系统疾病门诊人数与大气污染关系的时间序列研究［J］. 环境与健康杂志，2012，29（6）：526-528.

［29］李文毅，朱晶颖，张熙，等. 无锡市大气$PM_{2.5}$对儿童内科门诊量影响的时间序列分析［J］. 环境与职业医学，2017，34（3）：230-234.

［30］李玉荣，肖长春，林浩飞，等. 合肥市大气污染与肺炎门诊量的时间序列研究［J］. 环境与健康杂志，2016，33（11）：960-963.

［31］钱旭君，李国星，贺天锋，等. 宁波市大气污染物一氧化碳及臭氧对人群心肌梗死死亡的急性效应研究［J］. 中华流行病学杂志，2017，38（3）：297-302.

［32］ZANOBETTI A，SCHWARTZ J. Are diabetics more susceptible to the health effects of airborne particles?［J］. Am J Respir Crit Care Med，2001，164（5）：831-833.

［33］REN M，LI N，WANG Z，et al. The short-term effects of air pollutants on respiratory disease mortality in Wuhan，China：comparison of time-series and case-crossover analyses［J］. Sci Rep，2017，7：40482.

［34］ZHANG F，WANG W，LV J，et al. Time-series studies on air pollution and daily outpatient visits for allergic rhinitis in Beijing，China［J］. Sci Total Environ，2011，409（13）：2486-2492.

［35］DOMINICI F，PENG R D，BELL M L，et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases［J］. JAMA，2006，295（10）：1127-1134.

［36］YANG Y，CAO Y，LI W，et al. Multi-site time series analysis of acute effects of multiple air pollutants on respiratory mortality：a population-based study in Beijing，China［J］. Sci Total Environ，2015，508：178-187.

［37］ZHAO Q，LIANG Z，TAO S，et al. Effects of air pollution on neonatal prematurity in Guangzhou of China：a time-series study［J］. Environ Health，2011，10：2.

［38］TIAN L，QIU H，PUN V C，et al. Carbon monoxide and stroke：A time series study of ambient air pollution and emergency hospitalizations［J］. Int J Cardiol，2015，201：4-9.

［39］ZEGER S L，THOMAS D，DOMINICI F，et al. Exposure measurement error in time-series studies of air pollution：concepts and consequences［J］. Environ Health Perspect，2000，108（5）：419-426.

［40］LEVY D，LUMLEY T，SHEPPARD L，et al. Referent selection in case-crossover analyses of acute health effects of air pollution［J］. Epidemiology，2001，12（2）：186-192.

［41］LU Y，ZEGER S L. On the equivalence of case-crossover and time series methods in environmental epidemiology［J］. Biostatistics，2007，8（2）：337-344.

（**英文编辑**：汪源；**编辑**：丁瑾瑜；**校对**：龚士洋）