

PM₁₀ 长期暴露与中国北方城市居民慢性支气管炎发病风险的回顾性队列研究

咸平¹, 闫梦璠¹, 李耀妍¹, 张利文¹, 陈曦¹, 董光辉², 刘亚民³, 陈杰⁴, 王彤⁵, 赵宝新⁶, 汤乃军¹

1. 天津医科大学公共卫生学院, 天津市环境营养与人群健康重点实验室, 环境营养与人群健康国际联合研究中心, 天津 300070

2. 中山大学公共卫生学院, 广东 广州 510080

3. 山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250062

4. 中国医科大学公共卫生学院, 辽宁 沈阳 110122

5. 山西医科大学公共卫生学院, 山西 太原 030001

6. 太原市疾病预防控制中心, 山西 太原 030001

摘要:

[背景] 大气颗粒物污染已经成为威胁人类健康的主要因素之一, 在心血管疾病和呼吸系统疾病的发生发展过程中起到重要作用。慢性支气管炎 (CB) 是一种常见的呼吸道疾病, 大多并发肺气肿及肺心病, 严重影响患者的生活质量, 给家庭和社会带来了巨大经济负担。而有关颗粒物长期高暴露对 CB 影响的研究仍然有限。

[目的] 研究高浓度 PM₁₀ 长期暴露与居民 CB 发病风险的关联。

[方法] 采用回顾性队列研究方法, 于 1998—2009 年对中国北方四城市 (日照、天津、沈阳、太原) 的 37 915 名符合纳入标准的居民进行调查研究。采用问卷调查的方法获得人口学、生活方式、疾病史等信息, 由研究对象自述 CB 患病情况。PM₁₀ 浓度来源于各城市环境空气质量国控监测站点, 以从纳入队列至 CB 发病期间内 PM₁₀ 的年平均浓度作为暴露估计值, 运用 Cox 比例风险回归模型估计发病风险比 (HR) 及其 95% 可信区间 (CI), 并分析性别、年龄、体质质量指数 (BMI)、受教育程度、经济、吸烟以及户外锻炼等因素与 PM₁₀ 暴露的交互作用。

[结果] 平均随访 11.78 年, 其中 CB 新发病例 354 人, 累计发病率为 9.3‰。研究对象基线年龄为 (44.09±13.87) 岁, BMI 为 (22.64±2.95) kg·m⁻²。调整年龄、性别、BMI、生活方式、CB 家族史等混杂因素后, PM₁₀ 每增加 10 μg·m⁻³, 发生 CB 的 HR (95% CI) 为 1.616 (1.546~1.688)。分层分析中, PM₁₀ 与 CB 发病关联在不同年龄、BMI、受教育程度、锻炼状态者间差异有统计学意义 (均 $P_{交互} < 0.05$) ; 与年龄 < 45 岁 [HR (95% CI) : 1.324 (1.252~1.401)]、BMI < 24 kg·m⁻² [HR (95% CI) : 1.553 (1.477~1.634)]、受教育程度低 [HR (95% CI) : 1.582 (1.502~1.667)]、户外锻炼不活跃 [HR (95% CI) : 1.489 (1.407~1.576)] 的人群相比, 年龄 ≥ 45 岁 [HR (95% CI) : 1.888 (1.787~1.996)]、BMI ≥ 24 kg·m⁻² [HR (95% CI) : 1.825 (1.673~1.992)]、受教育程度高 [HR (95% CI) : 1.753 (1.614~1.904)]、户外锻炼活跃 [HR (95% CI) : 1.800 (1.687~1.920)] 的人群与 PM₁₀ 暴露的交互作用更强。在敏感性分析中结果未见明显变化。

[结论] 长期暴露于高浓度 PM₁₀ 可能会增加我国北方城市居民 CB 发病风险, 对年龄 ≥ 45 岁、BMI ≥ 24 kg·m⁻² 及户外锻炼活跃者影响更强。

关键词: 空气污染; 颗粒物; 慢性支气管炎; 发病; 队列研究

Long-term exposure to PM₁₀ and risk of chronic bronchitis of residents in northern China: A retrospective cohort study XIAN Ping¹, YAN Meng-fan¹, LI Yao-yan¹, ZHANG Li-wen¹, CHEN Xi¹, DONG Guang-hui², LIU Ya-min³, CHEN Jie⁴, WANG Tong⁵, ZHAO Bao-xin⁶, TANG Nai-jun¹ (1.School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory of Environment, Nutrition, and Public Health, Center for International Collaborative Research on Environment, Nutrition and Public Health, Tianjin 300070, China; 2.School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 3.School of Medicine and Life Sciences, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, Shandong 250062, China; 4.School of Public Health, China Medical University, Shenyang, Liaoning 110122, China; 5.School of Public Health, Shanxi Medical

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.19552

基金项目

国家重点研发计划 (2017YFC0211600, 2017YFC0211605, 2017YFC0211704); 国家环境保护部环保公益性行业科研项目 (200709048)

作者简介

咸平 (1994—), 女, 硕士生;
E-mail: xianping@tmu.edu.cn

通信作者

汤乃军, E-mail: tangnaijun@tmu.edu.cn

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-08-12

录用日期 2019-12-11

文章编号 2095-9982(2020)02-0095-08

中图分类号 R122.7

文献标志码 A

引用

咸平, 闫梦璠, 李耀妍, 等. PM₁₀ 长期暴露与中国北方城市居民慢性支气管炎发病风险的回顾性队列研究 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (2) : 95-102.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19552

Funding

This study was funded.

Correspondence to

TANG Nai-jun, E-mail: tangnaijun@tmu.edu.cn

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2019-08-12

Accepted 2019-12-11

To cite

XIAN Ping, YAN Meng-fan, LI Yao-yan, et al. Long-term exposure to PM₁₀ and risk of chronic bronchitis of residents in northern China: A retrospective cohort study[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(2): 95-102.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19552

University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 6.Taiyuan Center for Disease Control and Prevention, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

Abstract:

[Background] Air particulate matter pollution has become one of the main factors threatening human health, playing an important role in the occurrence and development of cardiovascular diseases and respiratory diseases. Chronic bronchitis (CB) is a common respiratory disease, most of which are complicated with emphysema and cor pulmonale, and seriously affects the quality of life in patients and poses huge economic burden to families and society. There are limited studies on the long-term exposure to particulate matters and CB.

[Objective] This study aims to assess the association between long-time exposure to high concentrations of PM_{10} and the risk of CB of residents.

[Methods] A retrospective cohort study was conducted among 37915 residents in four cities in northern China, including Rizhao, Tianjin, Shenyang, and Taiyuan, from 1998 to 2009. Questionnaire survey was used to obtain demography, lifestyle, disease history, and self-reported CB. PM_{10} concentrations were sourced from the national monitoring sites of ambient air quality in each city. With the annual average concentration of PM_{10} from the time of inclusion into the cohort to the time of CB onset as exposure estimate, Cox proportional risk regression model was used to estimate the hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI), and to examine the interaction of PM_{10} exposure with gender, age, body mass index (BMI), education, income, smoking, outdoor exercise, and other factors.

[Results] With a mean follow-up of 11.78 years, 354 new cases of CB were reported, and the cumulative incidence was 9.3%. The baseline age of the study subjects was (44.09 ± 13.87) years, and the baseline body mass index was $(22.64 \pm 2.95) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$. After adjusting for age, gender, BMI, lifestyle, CB family history, and other confounding factors, the HR (95% CI) of CB was 1.616 (1.546-1.688) for every $10 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ increase of PM_{10} . The stratified analysis results showed significant associations between PM_{10} and CB incidence across different age, BMI, education, and exercise groups ($P_{\text{interaction}} < 0.05$); and compared with the age group < 45 years [HR (95% CI): 1.324 (1.252-1.401)], the BMI group $< 24 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ [HR (95% CI): 1.553 (1.477-1.634)], the low education group [HR (95% CI): 1.582 (1.502-1.667)], and the group with inactive outdoor exercise [HR (95% CI): 1.489 (1.407-1.576)], the age group ≥ 45 years [HR (95% CI): 1.888 (1.787-1.996)], the BMI group $\geq 24 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ [HR (95% CI): 1.825 (1.673-1.992)], the high education group [HR (95% CI): 1.753 (1.614-1.904)], and the group with active outdoor exercise [HR (95% CI): 1.800 (1.687-1.920)] had a stronger interaction with PM_{10} exposure. The results did not change significantly in the sensitivity analysis.

[Conclusion] Long-term exposure to high concentrations of PM_{10} may increase the risk of CB of residents in northern China, and it has a stronger impact on those who are 45 years of age or older, with $BMI \geq 24 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, and more active in outdoor exercise.

Keywords: air pollution; particulate matter; chronic bronchitis; incidence; cohort study

大气污染已成为全球人类健康的主要危害因素之一,颗粒物是我国大多数城市的首要污染物^[1]。大量研究表明颗粒物会引起呼吸系统^[2]、心血管系统^[3]、免疫系统^[4]、神经系统^[5]等多系统疾病。颗粒物主要沉积在鼻、咽、喉、气管、支气管和肺部深处,呼吸道是暴露后最常见的感染系统。一般来说,微粒越小,在空气中悬浮的时间越长,更易进入终末细支气管和肺部深处;而粗颗粒物沉降较快,更容易滞留在气管或支气管内,这为 PM_{10} 与慢性支气管炎(chronic bronchitis, CB)之间的关联提供了合理的生物学解释^[6-7]。

CB是气管、支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症,以连续两年、每年至少有三个月以上的慢性咳嗽和咳痰为诊断标准^[8-9],主要症状为黏液分泌过多并伴有咳嗽。CB全球患病率为6.4%^[10],患病率因年龄、地理区域不同有很大差异。CB与全因死亡率及呼吸系统疾病、心血管系统疾病和癌症的死亡率增加有关,此外还增加医疗费用,给家庭和社会带来了巨大经济负担^[11]。CB是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的一个表型,常

发生在COPD之前^[12]。在没有COPD的人群中,CB预示着患COPD风险增加^[13],在有COPD的患者中,CB预示着COPD发作的频率和严重程度增加^[14]。

CB的病因复杂,与遗传因素、生活方式、饮食习惯等因素有关,大量研究表明吸烟是CB的主要危险因素^[15]。然而越来越多的流行病学研究表明,环境空气污染也可能导致CB发病和患病^[16],而Cai等^[17]在欧洲五个队列的荟萃分析中未发现二者关联,结果仍存在争议。大多数相关研究均来自欧美国家,空气污染水平较低,而我国许多城市污染较严重且对 PM_{10} 与CB的队列研究较少。因此,本研究基于中国北方四城市为期12年的回顾性队列,探究长期暴露于高浓度 PM_{10} 与CB发病的关联;在此基础上,进一步分析社会人口学特征等因素对 PM_{10} 所致健康效应影响的修饰作用,为慢性呼吸系统疾病防控提供流行病学证据。

1 对象和方法

1.1 对象

调查对象来源于中国北方四城市队列,该队列

选取日照、天津、沈阳、太原作为研究区域。于2009年3—12月采用随机整群抽样方法,对监测站点周围1 km范围内的社区进行编号,形成抽样框架;以社区为单位随机抽样,根据各社区1998年(基线期)的户籍资料将所选社区符合条件的居民纳入研究,并开展随访调查,建立回顾性队列。纳入标准:研究对象在1975年1月1日前出生,即入列前年满22周岁,并在当地居住10年以上。排除标准:(1)住址或调查问卷信息缺失;(2)CB患病信息缺失;(3)基线期为CB患者;(4)新发病例缺失发病日期。本研究通过天津医科大学伦理委员会审查(批准文号:TMUhhMEC2009052),所有调查对象均签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查 现场调查于2009年3—12月进行,由经过统一培训的调查员采用面对面的方法进行问卷调查。调查内容包括社会人口学特征、吸烟饮酒史、饮食情况、锻炼情况、个人疾病史及家族史等。

1.2.2 CB新病例定义 CB新病例定义为在基线期无病,随访时自我报告被三级医院医生诊断为CB或服用治疗CB的药物,并报告具体诊断日期以及是否有家族史。生存时间为研究对象从1998年入组之日起至CB发生、死亡或随访结束。

1.2.3 主要分析指标定义及分组 ①吸烟:每天至少一支,连续吸烟半年以上。被动吸烟:不吸烟者吸入吸烟者呼出烟雾的频率每周>1 d且每天>15 min。每日吸烟量:根据吸烟者每日吸烟数量,1~10支为轻,11~20支为中,>20支为重。②饮酒:平均每周至少饮酒2次,且持续一年或以上。③受教育程度:调查对象当前取得的最高学历;高中以下文凭为低,高中及以上文凭为高。④个人月收入:按照中位数分为两档;≤500元为低,>500元为高。⑤户外锻炼:每周≥3次为锻炼活跃,每周<3次为锻炼不活跃。⑥体质指数(body mass index, BMI):<24 kg·m⁻²为正常,24~28 kg·m⁻²为超重,≥28 kg·m⁻²为肥胖。⑦饮食习惯:研究人群每周食用肉类、海产品、蔬菜和水果的频率;≤1次为低,2~3次为中,≥4次为高。⑧职业暴露:在工作中接触粉尘或有害气体。⑨饮茶:调查对象有饮茶习惯。⑩室内污染:烹调热源为生物燃料。

1.2.4 污染数据收集及暴露评估 PM₁₀污染数据来源于各城市环境空气质量国控监测站点,其中日照、天津、沈阳、太原分别设有1、7、5、2个检测站点,PM₁₀

检测使用β射线衰减法。收集15个监测站点1998—2008年间PM₁₀的日平均浓度,用日平均浓度计算年平均浓度。根据距离最近的监测站数据估计个人生存时间内的暴露水平,即以从纳入队列至CB发病期间PM₁₀的年平均浓度作为个体的暴露估计值。

1.3 统计学分析

采用EpiData 3.1软件进行数据双录入,建立数据库,使用SPSS 24.0软件进行数据分析。首先对研究人群进行描述性分析,年龄、BMI以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量资料采用构成比或率表示。然后以PM₁₀浓度为自变量,CB发病为应变量,逐步调整年龄、性别、生活方式、饮食情况及家族史后使用Cox比例风险回归模型分析PM₁₀与CB发病风险的关联。分别建立年龄、性别、BMI、个人月收入、受教育程度、吸烟、锻炼等因素与PM₁₀暴露的交互项,纳入模型中检验其交互作用。最后进行敏感性分析:①考虑到CB与某些呼吸系统疾病有重叠的可能,剔除患有其他呼吸系统疾病(肺气肿、哮喘、COPD、肺结核、肺炎、咽炎、鼻炎)的人群进行敏感性分析;②因为CB的发展通常是一个慢性过程,为减少急性支气管炎混杂,排除了随访时间<2年的参与者进行分析;③考虑到气态污染物影响,调整NO₂后进行敏感性分析。所有检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象基线特征

本研究初期参与者共有48 114人,排除缺少住址详细信息或调查问卷信息收集不全面的9 060人,共有39 054人完成该项研究;继续排除CB患病信息缺失645人、基线期患者384人以及是新发病例但缺失具体发病日期的110人,最终共37 915名调查对象纳入分析。

37 915名调查对象中,女性19 033人(50.20%),年龄为(44.09±13.87)岁,BMI为(22.64±2.95) kg·m⁻²;27.77%的调查对象吸烟,20.24%的调查对象饮酒。平均随访11.78年,CB新病例354例(男性212人,女性142人),累计发病率为9.3%。见表1。

2.2 PM₁₀暴露与CB发病风险关联

1998—2008年中国北方四城市PM₁₀年平均浓度为(143.36±53.52) μg·m⁻³,浓度变化范围为58.00~259.40 μg·m⁻³。四城市中,太原市污染情况最严重,日照污染情况最轻,四个城市PM₁₀浓度均随着时间推

移呈大幅下降的趋势。见图 1。

粗模型中 PM₁₀ 与 CB 发病风险的 *HR* (95% *CI*) 值为 1.591 (1.517~1.669) ($P<0.001$)。然后对已知或可能影响发病风险的因素进行逐步调整, 共建立 4 个模型, 观察到 PM₁₀ 与 CB 发病始终成正相关, 调整前后 *HR* 值差别不大。在最终调整模型中, PM₁₀ 每上升 10 μg·m⁻³, CB 发病风险 *HR* (95% *CI*) 值为 1.616 (1.546~1.688)。见表 2。

2.3 分层分析

PM₁₀ 与 CB 发病风险关联在不同年龄、BMI、受教育程度、锻炼状态者间差异具有统计学意义 (均 $P_{交互}<0.05$)。与年龄 <45 岁 [*HR* (95% *CI*) : 1.324 (1.252~1.401)]、BMI < 24 kg·m⁻² [*HR* (95% *CI*) : 1.553 (1.477~1.634)]、

受教育程度低 [*HR* (95% *CI*) : 1.582 (1.502~1.667)] 和户外锻炼不活跃 [*HR* (95% *CI*) : 1.489 (1.407~1.576)] 的人群相比, 年龄 ≥ 45 岁 [*HR* (95% *CI*) : 1.888 (1.787~1.996)]、BMI ≥ 24 kg·m⁻² [*HR* (95% *CI*) : 1.825 (1.673~1.992)]、受教育程度高 [*HR* (95% *CI*) : 1.753 (1.614~1.904)] 和户外锻炼活跃 [*HR* (95% *CI*) : 1.800 (1.687~1.920)] 的人群与 PM₁₀ 暴露的交互作用更强。吸烟组与非吸烟组相比差异未见统计学意义 ($P_{交互}>0.05$)。在吸烟者中根据每日吸烟数量进行分层分析, 发现 PM₁₀ 对每日吸烟量 >20 支的人群影响最大 (*HR*=2.252, 95% *CI* : 1.639~3.094), 每日吸烟 10~20 支者次之 (*HR*=1.800, 95% *CI* : 1.626~1.992)。见表 3。

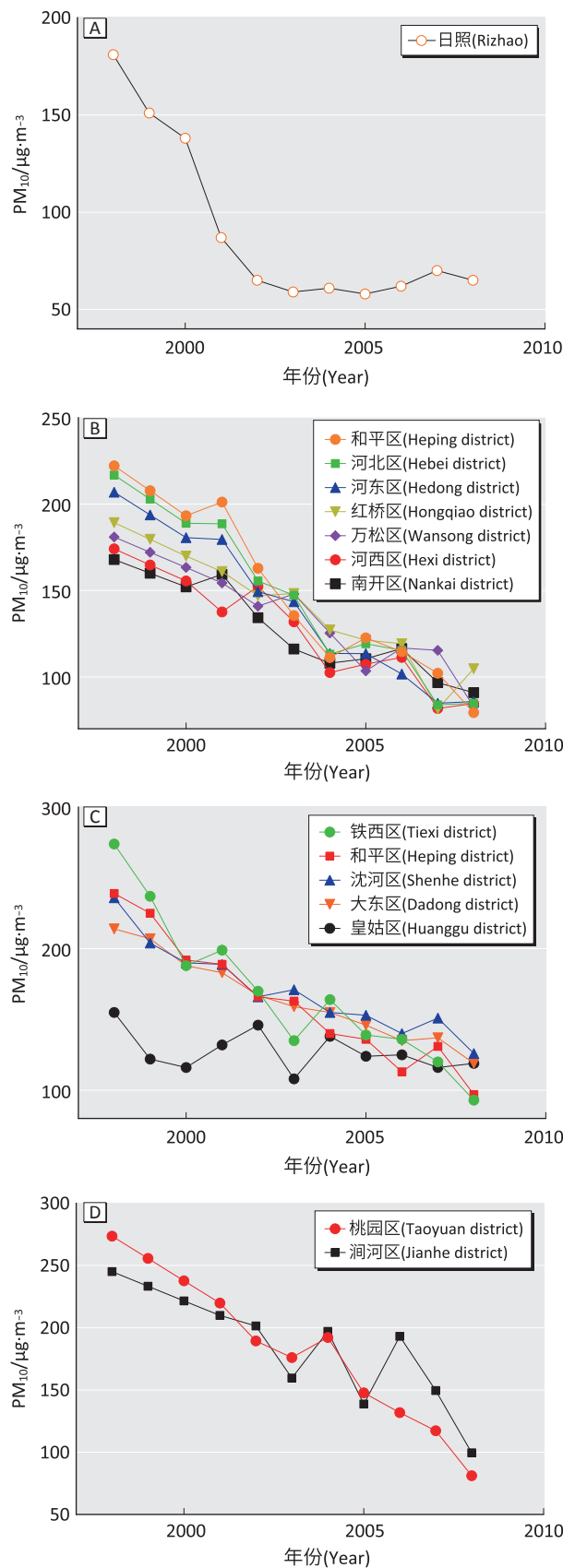
表 1 中国北方四城市队列研究人群基线 (1998 年) 特征分布 ($n=37915$)

Table 1 The distribution of baseline (1998) demographic characteristics of the study population in four cities in northern China

特征 (Characteristic)		日照 (Rizhao)		天津 (Tianjin)		沈阳 (Shenyang)		太原 (Taiyuan)		总计 (Total)	
		人数 (n)	%	人数 (n)	%	人数 (n)	%	人数 (n)	%	人数 (n)	%
总人数 (Total)		9317	100.00	9539	100.00	9095	100.00	9964	100.00	37915	100.00
年龄 / 岁 ($\bar{x}\pm s$) (Age/years)		38.45±12.46		46.18±12.96		47.13±14.40		44.60±13.93		44.09±13.87	
BMI/kg·m ⁻² ($\bar{x}\pm s$)		22.36±2.52		22.93±3.18		22.37±3.35		22.87±2.65		22.64±2.95	
性别 (Gender)	男 (Male)	4901	52.60	4597	48.19	4407	48.46	4977	49.90	18882	49.80
	女 (Female)	4416	47.40	4942	51.81	4688	51.55	4987	50.10	19033	50.20
受教育程度* (Education)	低 (Low)	6583	70.66	4565	47.86	5453	60.00	4847	48.60	21448	56.57
	高 (high)	2520	27.05	4915	51.53	3642	40.00	5117	51.40	16194	42.71
个人月收入 (Personal monthly income)	低 (Low)	5510	59.10	5255	55.10	5471	60.20	4830	48.50	21066	55.66
	高 (High)	3807	40.90	4284	44.90	3624	39.80	5134	51.50	16849	44.44
吸烟* (Smokers)		1880	20.18	3083	32.32	2809	30.89	2756	27.66	10528	27.77
饮酒* (Drinkers)		1999	21.46	2034	21.32	1843	20.26	1799	18.10	7675	20.24
户外锻炼* (Outdoor exercise)	不活跃 (Inactive)	6504	69.81	4541	47.60	5426	59.66	5626	56.46	22097	58.30
	活跃 (Active)	2793	29.98	4928	51.66	3653	40.16	4329	43.45	15703	41.40
职业暴露 (Occupational exposure)		411	4.41	943	9.89	749	8.24	1436	14.41	3539	9.33
室内污染* (Indoor pollution)		4736	50.83	512	5.37	194	2.13	395	4.00	5837	15.40
饮茶 (Tea consumption)		30	0.32	289	3.03	317	3.49	206	2.07	842	2.22
水果食用频率* (Fruit consumption frequency)	低 (Low)	3523	37.81	1381	14.78	1833	20.15	1778	17.84	8515	22.50
	中 (Middle)	2235	23.99	1375	14.41	1995	21.94	3124	31.35	8729	23.02
	高 (High)	3450	37.03	6705	70.29	5252	57.74	5059	50.77	20466	54.00
蔬菜食用频率* (Vegetable consumption frequency)	低 (Low)	270	2.90	380	3.98	44	0.50	65	0.65	759	2.00
	中 (Middle)	1001	10.74	561	5.88	87	1.00	297	2.98	1946	5.13
	高 (High)	7986	85.71	8539	89.52	8949	98.40	9598	96.33	35072	92.50
肉类食用频率* (Meat consumption frequency)	低 (Low)	6795	72.93	6268	65.71	7794	85.70	7784	78.12	28641	75.54
	中 (Middle)	2163	23.22	2518	26.40	1168	12.84	1957	19.64	7806	20.59
	高 (High)	299	3.21	684	7.17	118	1.30	219	2.20	1320	3.48
海产品食用频率* (Seafood consumption frequency)	低 (Low)	5954	63.90	8166	85.61	7397	81.33	7927	79.56	29444	77.66
	中 (Middle)	2833	30.41	1223	12.82	1496	16.45	1757	17.63	7309	19.28
	高 (High)	474	5.09	131	1.37	179	1.99	235	2.36	1019	2.69
CB 家族史 (Family history of CB)		14	0.15	34	0.40	53	0.60	29	0.30	130	0.30
CB 新发病例 (New cases of CB)		62	0.67	107	1.12	83	0.91	102	1.02	354	0.93

[注]*: 数据有缺失, 相加不等于 100%。缺失人数最多为 273, 缺失比例最高为 0.72%。

[Note]*: There are data missing, and some columns do not add up to 100%. The max number of missing people is 273, and the max proportion of missing people is 0.72%.



[注 (Note)] A :日照 (Rizhao) ; B :天津 (Tianjin) ; C :沈阳 (Shenyang) ; D :太原 (Taiyuan) 。

图 1 1998—2008 年中国北方四城市 PM₁₀ 年平均浓度变化
Figure 1 Average annual PM₁₀ concentrations from 1998 to 2008 in four cities in northern China

表 2 PM₁₀ 暴露与中国北方四城市队列人群 CB 发病关联的 Cox 比例风险回归模型分析

Table 2 Cox proportional risk regression model analysis of PM₁₀ exposure and CB incidence in four cities in northern China

模型 (Model)	<i>b</i>	<i>S_b</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
粗模型 (Crude model)	0.465	0.024	1.591	1.517~1.669	<0.001
模型 1 (Model 1)	0.444	0.024	1.559	1.488~1.634	<0.001
模型 2 (Model 2)	0.477	0.023	1.612	1.541~1.686	<0.001
模型 3 (Model 3)	0.498	0.023	1.645	1.573~1.721	<0.001
模型 4 (Model 4)	0.480	0.022	1.616	1.546~1.688	<0.001

[注] 粗模型:未调整混杂因素。模型 1:调整年龄、性别、BMI。模型 2:在模型 1 基础上调整个人相关特征。模型 3:在模型 2 基础上调整饮食习惯。模型 4:在模型 3 基础上调整慢性支气管炎家族史。个人相关特征,包括受教育程度、个人月收入水平、职业暴露、室内污染、吸烟、被动吸烟、饮酒和户外锻炼情况。饮食习惯包括饮茶和食用蔬菜、水果、肉类、鱼类海产品的频率。

[Note] Crude model: Confounding factors are not adjusted. Model 1: Adjusted for age, gender, and BMI. Model 2: Model 1+adjusted for individual characteristics. Model 3: Model 2+adjusted for dietary habits. Model 4: Model 3+adjusted for family history of CB. Individual characteristics: education, personal monthly income, occupational exposure, indoor pollution, smoking, passive smoking, alcohol intake, exercise. Dietary habits include consumption frequency of tea, vegetables, fruits, meat, and seafood.

表 3 PM₁₀ 年平均浓度每增加 10 μg·m⁻³ 与中国北方四城市队列人群 CB 发病风险的 Cox 回归分层分析

Table 3 Cox regression stratified analysis of every 10 μg·m⁻³ increase of PM₁₀ annual average concentration and the risk of CB in four cities in northern China

特征 Characteristic	<i>n</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>P</i> _{交互} <i>P</i> _{interaction}
年龄 / 岁 (Age/years)					<0.001
<45	149	1.324	1.252~1.401	<0.001	
≥45	205	1.888	1.787~1.996	<0.001	
性别 (Gender)					0.085
男 (Male)	212	1.586	1.501~1.675	<0.001	
女 (Female)	142	1.698	1.571~1.834	<0.001	
BMI/kg·m ⁻²					0.004
<24	253	1.553	1.477~1.634	<0.001	
≥24	100	1.825	1.673~1.992	<0.001	
受教育程度 (Education)					0.045
低 (Low)	222	1.582	1.502~1.667	<0.001	
高 (High)	132	1.753	1.614~1.904	<0.001	
个人月收入 (Personal monthly income)					0.870
低 (Low)	175	1.597	1.506~1.695	<0.001	
高 (High)	179	1.644	1.538~1.757	<0.001	
吸烟 (Smoking)					0.443
否 (No)	185	1.626	1.529~1.730	<0.001	
是 (Yes)	169	1.615	1.516~1.720	<0.001	
每日吸烟量 / 支 Cigarette consumption per day/ cigarettes					<0.001
1~10	72	1.410	1.292~1.538	<0.001	
11~20	66	1.800	1.626~1.992	<0.001	
>20	13	2.252	1.639~3.094	<0.001	

续表 3

特征 Characteristic	<i>n</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>P</i> _{交互} <i>P</i> _{interaction}
被动吸烟 (Passive smoking)					0.533
无 (No)	188	1.586	1.500~1.677	<0.001	
有 (Yes)	162	1.673	1.560~1.795	<0.001	
户外锻炼 (Outdoor exercise)					<0.001
不活跃 (Inactive)	175	1.489	1.407~1.576	<0.001	
活跃 (Active)	179	1.800	1.687~1.920	<0.001	

2.4 敏感性分析

排除患有其他呼吸系统疾病(肺气肿、哮喘、COPD、肺结核、肺炎、咽炎、鼻炎)的人群、随访时间<2年的人群以及调整气态污染物NO₂后分析,PM₁₀与CB发病风险关联的 HR 在1.310~1.776间(均 $P<0.001$),与调整前的 HR (1.616)未见明显改变。见表4。

表4 PM₁₀每升高10μg·m⁻³与中国北方四城市队列人群CB发病关联的敏感性分析

Table 4 Sensitivity analysis on the onset of CB for each 10μg·m⁻³ increase of PM₁₀ in four cities in northern China

暴露敏感性分析 Exposure sensitivity analysis	<i>n</i>	病例 Cases	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)
慢性支气管炎发病 Incidence of CB	37915	354	1.616 (1.546~1.688) *
排除其他呼吸系统疾病人群 Excluding other respiratory diseases	36609	289	1.618 (1.540~1.700) *
排除随访时间≤2年的人群 Excluding follow-up time less than 2 years	37708	246	1.310 (1.250~1.374) *
调整气态污染物NO ₂ Adjusting for gaseous pollutant NO ₂	37915	354	1.776 (1.697~1.859) *

[注 (Note)] *: $P<0.001$ 。

3 讨论

环境颗粒物污染与CB发病之间的关联目前仍存在争议。本研究显示,PM₁₀每增加10μg·m⁻³,发生CB的 HR (95% CI)值为1.616(1.546~1.688),与Bentayeb等^[18]关于CB相关症状的研究一致,然而其他一些研究没有发现这种关联^[19-20]。本研究从1998年开始,在过去的30年里,中国经济快速发展,环境污染也随之恶化,研究期间PM₁₀的浓度变化范围是58.00~259.40μg·m⁻³,年平均浓度高达(143.36±53.52)μg·m⁻³,远超欧美国家空气污染水平,可能导致本研究中 HR 值相对较高,这也提示PM₁₀浓度与CB的发生可能有一定的剂量-效应关系。本研究新发病例354,发病率为9.3%,与瑞典一项10年(1993—2003年)的前瞻性队列研究的CB发病率相近(8.59%,98/11407)^[8],但低于美国女性前瞻性队列的发病率(16.79%,638/38006)^[16]。与国内人群研究相比,稍高于我国甘肃金昌队列

(7.06%,126/17843)^[21]。但由于本研究剔除了110例缺失具体发病日期的新发病例,可能导致本研究发病率被低估。研究结果不一致可能是由于研究区域、研究对象的选择以及污染物浓度有较大差异。

长期暴露于颗粒物可改变呼吸道中各种防御机制从而增加感染风险,部分可归因于黏膜纤毛功能受损和巨噬细胞吞噬功能减弱^[22-23]。CB的病理基础是气道上皮慢性炎症和黏液产生,主要与气道狭窄和黏液堵塞有关^[24]。而颗粒物经常会黏附一些免疫原性物质、过渡金属、内毒素等,这些物质与呼吸系统症状有着密切关系,主要通过转录因子的上调、活性氧产生和氧化应激引起气道炎症和黏液分泌过多^[24-25]。

本研究中,年龄、BMI、受教育程度、户外锻炼和吸烟量与PM₁₀暴露存在交互作用。年龄≥45岁 [HR (95% CI):1.888(1.787~1.996)]和BMI≥24kg·m⁻² [HR (95% CI):1.825(1.673~1.992)]的人群对大气污染引起的CB更易感,这与以往研究一致;与非肥胖个体相比,肥胖者颗粒沉积增多,更容易扩散,表明肥胖能够加重环境污染对呼吸系统的损害^[26]。一些研究表明暴露于烟草烟雾或空气污染后肺部的氧化应激可能导致全身炎症,增加慢性病发病风险;而与肥胖有关的疾病也与全身炎症状态和氧化防御功能受损有关,因此超重肥胖者本身可能对环境暴露更敏感^[27-28]。与受教育程度较低人群相比,受教育程度较高的人群更容易受到颗粒物的影响;个人收入组间差异无统计学意义。这可能是因为在中国,社会经济地位较高的人更倾向于生活在大城市,大城市教育医疗资源较充沛,但环境污染更严重^[29]。

分层分析中未观察到吸烟人群与非吸烟人群对可吸入颗粒物易感性的差别($P_{交互}>0.05$),但许多研究表明吸烟数量可能会导致风险比波动^[30]。因此在吸烟者中又进一步探究每日吸烟量是否会影响人群易感性。研究发现PM₁₀每上升10μg·m⁻³,轻、中、重度(每日吸烟分别为1~10、11~20和20支以上者)吸烟者对应的 HR (95% CI)值分别是1.410(1.292~1.538)、1.800(1.626~1.992)和2.252(1.639~3.094),表明随着吸烟量增加,人群对大气污染易感性也越强。Zhao等^[31]研究显示长期暴露于PM_{2.5}与肺功能下降、肺气肿病变和气道炎症有关,且长期暴露于PM_{2.5}会加重吸烟对COPD的影响,表明颗粒物和香烟烟雾对疾病的发生发展可能具有协同作用,这也支持了本研究结果。

研究发现户外锻炼活跃的人群比锻炼不活跃

的人群更易感, HR (95% CI) 值分别为 1.800 (1.687~1.920) 和 1.489 (1.407~1.576)。科学合理的户外锻炼可增强人体健康, 但体育锻炼首先需要良好的空气质量做保证。一般情况下, 低浓度大气颗粒物对人们产生的不良反应较少, 但随着浓度上升, 健康损伤效应明显增加, 且大气颗粒物与人体各种损害效应存在着剂量效应关系^[32-33]。在运动过程中, 呼吸方式会发生变化, 由鼻呼吸调整为口呼吸或者口鼻并用, 此时大量的颗粒物绕过鼻腔内的过滤系统, 增加了颗粒物进入人体的剂量。此外运动过程中肺通气量增加, 扩散能力增强, 运动产热使毛孔打开等因素, 都会加剧颗粒物对人体的伤害^[34]。

本研究基于多中心近 4 万人群的调查, 研究内容较全面, 考虑多种混杂因素的影响, 如遗传因素、饮食因素等。以往研究大多在欧美国家进行, 空气污染水平较低, 本研究污染浓度较高且中国几乎没有关于长期暴露 PM_{10} 与 CB 发病的队列研究。在调整多个混杂因素后, PM_{10} 的效应依旧稳定。但本研究仍存在一些局限性, 包括: 研究内容为研究对象自述, 可能存在回忆偏倚; 个体暴露是通过居住地址最近的监测点来反映的, 由于受试者居住流动性以及缺乏环境决定因素都会影响个人实际暴露, 因此这种方法只能大致反映个人暴露。未来的研究需要更精确的个人暴露评估, 下一步的队列随访将改进大气污染物的暴露评估方法, 细化污染物的个体暴露评估, 并完善问卷信息内容, 以进一步确定多种污染物对 CB 的影响, 为大气污染的健康效应评估及慢性呼吸系统疾病的防控提供依据。

综上所述, 长期暴露于高浓度 PM_{10} 可能会增加我国北方城市居民 CB 发病风险, 对年龄 ≥ 45 岁、 $BMI \geq 24 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 及户外锻炼活跃者影响更强。

参考文献

- [1] GUAN WJ, ZHENG XY, CHUNG KF, et al. Impact of air pollution on the burden of chronic respiratory diseases in China: time for urgent action [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10054): 1939-1951.
- [2] SAYGIN M, GONCA T, ÖZTÜRK Ö, et al. To investigate the effects of air pollution (PM_{10} and SO_2) on the respiratory diseases asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Turk Thorac J*, 2017, 18 (2): 33-39.
- [3] BO Y, GUO C, LIN C, et al. Dynamic changes in long-term exposure to ambient particulate matter and incidence of hypertension in adults [J]. *Hypertension*, 2019, 74 (3): 669-677.
- [4] WEI T, TANG M. Biological effects of airborne fine particulate matter ($PM_{2.5}$) exposure on pulmonary immune system [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2018, 60: 195-201.
- [5] 陈晓雨, 李纪桡, 张芳, 等. 大气颗粒物的神经毒性效应 [J]. *环境与职业医学*, 2019, 36 (6): 602-608.
- [6] ATKINSON RW, FULLER GW, ANDERSON HR, et al. Urban ambient particle metrics and health: a time-series analysis [J]. *Epidemiology*, 2010, 21 (4): 501-511.
- [7] CARVALHO TC, PETERS JJ, WILLIAMS III RO. Influence of particle size on regional lung deposition—what evidence is there? [J]. *Int J Pharm*, 2011, 406 (1/2): 1-10.
- [8] HOLM M, TORÉN K, ANDERSSON E. Incidence of chronic bronchitis: a prospective study in a large general population [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18 (7): 870-875.
- [9] LIM JU, LEE JH, KIM TH, et al. Alternative definitions of chronic bronchitis and their correlation with CT parameters [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 1893-1899.
- [10] HALBERT RJ, NATOLI JL, GANO A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Respir J*, 2006, 28 (3): 523-532.
- [11] PELKONEN MK, NOTKOLA IL, LAATIKAINEN TK, et al. Chronic bronchitis in relation to hospitalization and mortality over three decades [J]. *Respir Med*, 2017, 123: 87-93.
- [12] DE MARCO R, ACCORDINI S, CERVERI I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175 (1): 32-39.
- [13] FERRÉ A, FUHRMAN C, ZUREIK M, et al. Chronic bronchitis in the general population: influence of age, gender and socio-economic conditions [J]. *Respir Med*, 2012, 106 (3): 467-471.
- [14] BURGEL PR, NESME-MEYER P, CHANEZ P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects [J]. *Chest*, 2009, 135 (4): 975-982.
- [15] EISNER MD, ANTHONISEN N, COULTAS D, et al. An official American thoracic society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182 (5): 693-718.

- [16] HOOPER LG, YOUNG MT, KELLER JP, et al. Ambient air pollution and chronic bronchitis in a cohort of U.S. women [J]. *Environ Health Perspect*, 2018, 126 (2) : 027005.
- [17] CAI Y, SCHIKOWSKI T, ADAM M, et al. Cross-sectional associations between air pollution and chronic bronchitis : an ESCAPE meta-analysis across five cohorts [J]. *Thorax*, 2014, 69 (11) : 1005-1014.
- [18] BENTAYEB M, HELMER C, RAHERISON C, et al. Bronchitis-like symptoms and proximity air pollution in French elderly [J]. *Respir Med*, 2010, 104 (6) : 880-888.
- [19] NACHMAN KE, PARKER JD. Exposures to fine particulate air pollution and respiratory outcomes in adults using two national datasets : a cross-sectional study [J]. *Environ Health*, 2012, 11 : 25.
- [20] SCHIKOWSKI T, SUGIRI D, RANFT U, et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women [J]. *Respir Res*, 2005, 6 (1) : 152.
- [21] CAO JN, ZHANG DS, HUANG JJ, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease and pneumoconiosis in different occupational positions among populations from Jinchang cohort [J]. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*, 2019, 37 (9) : 650-655.
- [22] CARVALHO-OLIVEIRA R, SAIKI M, PIRES-NETO RC, et al. Anti-oxidants reduce the acute adverse effects of residual oil fly ash on the frog palate mucociliary epithelium [J]. *Environ Res*, 2005, 98 (3) : 349-354.
- [23] SOUKUP JM, GHIO AJ, BECKER S. Soluble components of Utah valley particulate pollution alter alveolar macrophage function *in vivo* and *in vitro* [J]. *Inhal Toxicol*, 2000, 12 (5) : 401-414.
- [24] ØVREVIK J, REFSNES M, LÅG M, et al. Activation of proinflammatory responses in cells of the airway mucosa by particulate matter : oxidant- and non-oxidant-mediated triggering mechanisms [J]. *Biomolecules*, 2015, 5 (3) : 1399-1440.
- [25] MENDY A, SALO PM, COHN RD, et al. House dust endotoxin association with chronic bronchitis and emphysema [J]. *Environ Health Perspect*, 2018, 126 (3) : 037007.
- [26] MCCORMACK MC, BELLI AJ, KAJI DA, et al. Obesity as a susceptibility factor to indoor particulate matter health effects in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2015, 45 (5) : 1248-1257.
- [27] CANTONE L, IODICE S, TARANTINI L, et al. Particulate matter exposure is associated with inflammatory gene methylation in obese subjects [J]. *Environ Res*, 2017, 152 : 478-484.
- [28] PAVANELLO S, BONZINI M, ANGELICI L, et al. Extracellular vesicle-driven information mediates the long-term effects of particulate matter exposure on coagulation and inflammation pathways [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 259 (30) : 143-150.
- [29] CHEN X, WANG X, HUANG JJ, et al. Nonmalignant respiratory mortality and long-term exposure to PM₁₀ and SO₂ : a 12-year cohort study in northern China [J]. *Environ Pollut*, 2017, 231 : 761-767.
- [30] SVANES C, SUNYER J, PLANA E, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax*, 2010, 65 (1) : 14-20.
- [31] ZHAO J, LI M, WANG Z, et al. Role of PM_{2.5} in the development and progression of COPD and its mechanisms [J]. *Respir Res*, 2019, 20 (1) : 120.
- [32] LIU L, YU LY, MU HJ, et al. Shape of concentration-response curves between long-term particulate matter exposure and morbidities of chronic bronchitis : a review of epidemiological evidence [J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6 (S7) : S720-S727.
- [33] LIU S, ZHOU Y, LIU S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease : results from a cross-sectional study in China [J]. *Thorax*, 2017, 72 (9) : 788-795.
- [34] 韩业林. 大气颗粒污染物健康损害效应及户外锻炼对策的研究 —— 以太原市颗粒物污染为例 [D]. 太原 : 山西大学, 2017.

(英文编辑 : 汪源 ; 编辑 : 丁瑾瑜 ; 校对 : 汪源)