

大气颗粒物污染与心血管疾病死亡的病例交叉研究

任艳军^{1,2},李秀央¹,金明娟¹,陈 坤^{1*},项海青²,刘庆敏² (1.浙江大学医学院,浙江 杭州 310058; 2.杭州市疾病预防控制中心,浙江 杭州 310006)

摘要: 为评价大气颗粒物污染对人群心血管疾病死亡的急性效应,应用时间分层的病例交叉设计,分析了杭州市 2002~2004 年间大气可吸入颗粒物(PM₁₀)日平均浓度短期增加与人群每日心血管疾病死亡的关系,同时分析了其他气态污染物(NO₂ 和 SO₂)的急性健康效应.结果表明,调整气象因素后单污染物模型显示,滞后期为 2d,PM₁₀、SO₂、NO₂ 日平均浓度每增加 10 μg/m³ 与人群心血管疾病死亡的比值比(OR)分别为 1.006[95%可信区间(CI):1.003~1.009],1.017(95%CI:1.007~1.028)和 1.020(95%CI:1.009~1.032).多污染物模型中,PM₁₀ 受到 SO₂ 影响,效应估计值略有下降,OR 值为 1.004(95%CI:1.000~1.009).其他污染物效应则无统计学意义.

关键词: 心血管疾病; 大气污染; 可吸入颗粒物; 病例交叉研究; 时间分层

中图分类号: X503.1, R18 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-6923(2007)05-0657-04

The case-crossover studies of air particulate matter pollution and cardiovascular disease death. REN Yan-jun¹, LI Xiu-yang¹, JIN Ming-juan¹, CHEN Kun^{1*}, XIANG Hai-qing², LIU Qing-min² (1.School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2. Hangzhou Center for Disease Prevention and Control, Hangzhou 310006, China). *China Environmental Science*, 2007,27(5): 657~660

Abstract: For assessing the acute effect of air particulate matter (PM₁₀) pollution on the crowd death of cardiovascular diseases(CVD); using time-stratified case-crossover design, the relation of air absorbable PM₁₀ daily average concentration short-time increase with the CVD daily mortality of 2002~2004 years in Hangzhou City was analyzed, meanwhile, the acute health effect of other gaseous pollutants (SO₂ and NO₂) was analyzed. After being adjusted for meteorological factors, the single-pollutant models showed that an increase of 10μg/m³ in PM₁₀, SO₂ and NO₂ 2d before was associated with 0.61%(95% CI: 0.28%~0.94%), 1.73%(95% CI: 0.68%~2.79%) and 2.02%(95% CI: 0.85%~3.20%) increase in the CVD mortality respectively. In multi-pollutant models, PM₁₀ did remain the short-term effect though the estimate seemed to be less after being adjusted for SO₂, while other co-pollutants had no statistically significant effect on cardiovascular deaths.

Key words: cardiovascular disease; air pollution; absorbable particulate matter; case-crossover studies; time-stratification

毒理学实验和流行病学研究表明,大气颗粒物污染对心血管疾病发病和死亡存在一定的短期和长期影响^[1-2],但国内报道相对较少.

病例交叉设计最初由 Maclure^[3]提出,通过比较同一个体在某一急性事件发生前一段时间(病例期)的暴露情况和未发生该事件的一段时间(对照期)内的暴露情况,研究暴露和事件的关联性,目前已成为大气污染流行病学中一种常见的研究方法^[4].本研究采用基于时间分层的病例交叉设计,在严格的质量管理体系下,评价杭州市大气可吸入颗粒物(PM₁₀)污染对人群心血管疾病死亡的急性效应,同时评价其他主要气态

污染物(SO₂ 和 NO₂)的急性健康效应.

1 资料与方法

1.1 资料来源

从杭州市疾病预防控制中心死亡登记报告系统摘录心血管疾病死亡病例的详细信息,包括准确的死亡日期、性别、死亡年龄、居住地等.心血管疾病死亡病例定义参照国际疾病分类法第 10 版(ICD-10)^[5],选择上城区、下城区、西湖

收稿日期: 2007-01-15

基金项目: 杭州市科技局创新重点项目(20051323B44)

* 责任作者, 教授, ck@zju.edu.cn

区、拱墅区、江干区、萧山区、富阳县、建德县共8个区县在2002~2004年间的所有心血管病病例,纳入本次研究.从杭州市环境监测中心获取2002~2004年间杭州市大气污染物日平均浓度数据,主要指标为 PM_{10} 、 SO_2 和 NO_2 .此外,从杭州市中心气象台收集到相应研究期限的每日平均气温(T_a)和相对湿度(H_a)等气象资料.

1.2 时间分层的病例交叉设计

时间分层的病例交叉设计本质上是一种自身配对的病例对照研究,能有效控制短期内相对固定的混杂因素,如吸烟、饮食、遗传、经济地位等个体因素.同时由于采用的均为心血管疾病死亡病例,避免了一般意义上的对照选择偏倚和伦理学问题.以时间分层法选择对照期是指在一个固定的时间层,病例期和对照期处于同一年、同一个月和同一个星期几,则一个匹配组中病例期前后有多个对照期^[6].Mittleman^[7]指出时间分层的对照选择,比单向对照选择或双向对照选择更能克服多种偏倚,尤其是“重叠偏倚”,从而保证统计分析的无偏估计,能扩大样本量以最大限度利用信息,因此时间分层的对照选择是病例交叉设计中一种最优的对照选择策略.本研究通过应用VBA语言编写EXCEL 2003软件的宏程序加以实现.由于大气污染物浓度增加对随后人群死亡率升高的影响可能存在滞后效应^[8],故纳入模型中的病例期暴露水平为超前0~5日的大气污染物浓度,对照期的暴露水平则不考虑此效应.其中死亡当日的污染物浓度即为当日污染物浓度,死亡当日前第1~5日的污染物浓度视为超前1~5日的污染物浓度.

1.3 统计分析

采用条件logistic回归模型,以每日疾病死亡人数作为权重.根据 PM_{10} 单污染物模型的最大效应值(OR值)确定最佳滞后期.所有单污染物和多污染物模型中均同时控制 T_a 和 H_a 2个协变量,其滞后效应与大气污染物同步.敏感性分析中,分别对 PM_{10} 、 SO_2 和 NO_2 进行缺失值处理后重新分析,对人群中65岁以上易感人群进行分层分析.所有数据管理和统计分析在SPSS13.0 for Windows中完成. $P<0.05$ 视为有统计学意义.

1.4 质量保证与质量控制(QA/QC)

大气污染物浓度数据(PM_{10} 、 SO_2 和 NO_2)和气象资料(T_a 、 H_a)均来自通过中国计量认证(CMA)的实验室的大气自动监测系统,中心计算机室随时对所接受的监测数据进行逻辑性和相关性检查,及时排除异常值并有专人负责大气监测数据的检查、判别、舍取和存储.死亡登记报告系统则具有严格规范的漏查报告系统,专职人员按季对区、县疾控中心和监测医院上报的所有报卡进行审查,并将死因不明比例控制在3%~8%.纳入本研究的所有数据均在计算机上汇总分析,以控制并确保数据来源、管理和分析等全过程的质量.

2 结果与讨论

2.1 基本资料描述

2.1.1 心血管疾病死亡的分布特点 研究对象约占杭州市总人口的64.69%,覆盖主要的区、县,有一定的人群代表性.2002~2004年心血管疾病死亡人数为17124人,粗死亡率约为144.4/10万,其中65岁以上老年人居多(占86.61%),脑卒中死亡比例(57.85%)高于冠心病(19.15%),这与我国总体的心血管病流行特征^[9]一致.

2.1.2 环境暴露状况 由表1可见,环境资料存在一定比例缺失,均在4%以内.2002~2004年杭州市3种主要大气污染物中以 PM_{10} 日平均浓度最高,其中超过国家环境空气质量二级标准($150\mu g/m^3$)^[10]的监测天数达23.4%. SO_2 污染控制较为良好,均达到二级标准要求, NO_2 仍有超标情况存在.说明 PM_{10} 已成为杭州市首要大气污染物.

2.2 污染物模型

2.2.1 单污染物模型 将不同滞后期的 PM_{10} 日平均浓度和同步滞后的日平均气温和相对湿度纳入模型,分别估计效应,结果发现滞后2d的 PM_{10} 日平均浓度效应最大,调整气象因素后OR值为1.006(95%CI为1.003~1.009),即2d前 PM_{10} 日平均浓度每增加 $10\mu g/m^3$,人群心血管疾病死亡人数增加0.61%(95%CI为0.28%~0.94%).由表2可见, SO_2 和 NO_2 日平均浓度每升高 $10\mu g/m^3$,2d

后人群心血管疾病死亡分别增加 1.73%(95%CI 为 0.68%~2.79%)和 2.02%(95%CI 为 0.85%~3.20%).有报道大气颗粒物浓度短期升高,与总心血管疾病死亡和发病以及各个亚型如急性心肌梗死、充血性心衰、室性心率失常、脑卒中等心血管类急性事件的死亡和发病有关^[11-12]. Zeka 等^[13]应用病例交叉研究综合分析了美国 20 个城市从 1989~2000 年共 12 年的资料,结果发现 3d 内大气颗粒物 PM₁₀ 日平均浓度每增加 10μg/m³,心脏疾病死亡率相应累积增加 0.50%(95%CI 为 0.25%~0.75%),其中对冠心病死亡的累积增加效应更高,达 0.65%(95%CI 为 0.32%~0.98%).贾健等^[14]采用对称性双向对照的病例交叉研究,报道上海市闸北区 2d 内 PM₁₀ 平均浓度每增加 10μg/m³,心血管病死亡发生 OR 值为 1.007(95%CI 为 1.002~1.012).本研究结果与国

内外研究较为相似.

表 1 杭州市 2002~2004 年每日大气污染物浓度和气象资料频度分布

Table 1 Summary of average daily concentrations of air pollutants and meteorological factors in Hangzhou city, 2002~2004										
指 标	缺失值	最小值	最大值	百分位数(P)					IQR*	
				5	25	50	75	95		
PM ₁₀ (μg / m ³)	3.4	14.0	476.0	47.0	80.0	113.0	145.0	232.0	65.0	
SO ₂ (μg / m ³)	3.4	14.0	132.0	25.0	36.0	46.0	61.0	93.0	25.0	
NO ₂ (μg / m ³)	3.4	18.0	135.0	30.0	42.0	53.0	67.0	91.0	25.0	
T _a (°C)	3.6	-1.4	36.4	3.5	10.0	17.8	24.6	30.7	14.6	
H _a (%)	3.6	26.0	99.0	46.0	61.0	73.0	84.2	95.0	23.2	

注:* IQR:四分位间距为P₇₅-P₂₅

表 2 杭州市大气污染物浓度每增加 10μg/m³ 与心血管疾病死亡发生的 OR 值*
Table 2 Odds Ratios(OR) for cardiovascular disease mortality with an increase of 10μg/m³ in air pollutants in Hangzhou city

污染物模型#	PM ₁₀		SO ₂		NO ₂	
	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
单污染物模型	1.006	1.003~1.009	1.017	1.007~1.028	1.020	1.009~1.032
多污染物模型						
PM ₁₀ +SO ₂	1.004	1.000~1.009	1.007	0.991~1.022		
PM ₁₀ +NO ₂	1.004	0.999~1.009			1.010	0.993~1.027
SO ₂ +NO ₂			1.008	0.990~1.025	1.013	0.994~1.033
PM ₁₀ +SO ₂ +NO ₂	1.004	0.999~1.009	1.002	0.983~1.021	1.009	0.989~1.029

注: * 纳入模型中的变量均为滞后2d值,所有模型中均控制气象因素(T_a, H_a);# 经似然比检验,所拟合的模型均有统计学意义;CI为可信区间

2.2.2 多污染物模型 由于 SO₂、NO₂ 等气态污染物与颗粒物的健康效应可能相互影响,故拟合多污染物模型调整效应.由表 2 可见,同时控制 SO₂ 和气象因素,PM₁₀ 浓度短期增加对心血管疾病死亡的效应稍有所下降,无实质改变,仍有关联,OR 值为 1.004(95%CI 为 1.000~1.009).调整 NO₂ 的影响后,PM₁₀ 与心血管疾病死亡的关联则无统计学意义.SO₂、NO₂ 在多污染物模型中与人群心血管疾病死亡的关联均无统计学意义.

多污染物模型与单污染物模型之间结果存在很大差异.在单污染物模型中 SO₂ 和 NO₂ 对心

血管疾病死亡的急性效应均高于 PM₁₀,其中 NO₂ 对心血管疾病死亡的急性效应最强,但在多污染物模型中均无统计学意义关联;而 PM₁₀ 始终与心血管疾病死亡存在一定关联.这充分证明 PM₁₀ 污染对心血管疾病死亡具有一定的急性效应.

从统计学角度考虑,2 类建模结果差异的原因有两点:一是多元线性模型中的共线性问题.3 种大气污染物之间可能存在严重的共线性,从而影响效应估计值.二是气态污染物是否需要作为颗粒污染物效应的混杂因素并纳入多污染物模型中加以控制仍然值得探讨.Sarnat J 等^[15]研究

发现室外气态污染物并非是 $\text{PM}_{2.5}$ 的混杂因素,而可以作为 $\text{PM}_{2.5}$ 的一种替代来研究其健康效应.有研究表明气态污染物对于 PM_{10} 与日死亡关系并无混杂效应^[16].

此外从流行病学研究偏倚方面考虑,在保证样本量和资料的完整性和连续性的前提下,各个区县的疾病和环境资料仍不能完全一一对应,采用综合平均法也仍会存在区域混杂效应,从而在一定程度上影响研究结果,可在将来开展更为细化的空间流行病学研究进行探讨.

2.2.3 敏感性分析 采用线性内插法,对 PM_{10} 、 SO_2 、 NO_2 日平均浓度缺失值进行填补后,缺失值比例均降至 0.1%.重新纳入模型分析,单污染物模型结果表明,滞后 2d 的 PM_{10} 、 SO_2 、 NO_2 与心血管疾病死亡均存在关联,OR 值分别为 1.005(95%CI 为 1.004~1.011),1.017(95%CI 为 1.007~1.024)和 1.018(95%CI 为 1.006~1.029).但在多染物模型中关联均无统计学意义.

只纳入 65 岁以上人群进行研究,结果显示心血管疾病死亡也与滞后 2d 的 PM_{10} 浓度关系最强,OR 值为 1.007(95%CI 为 1.004~1.011).控制 SO_2 、 NO_2 后,效应值变化不大,均有统计学意义. SO_2 、 NO_2 在单污染物模型中与心血管疾病死亡均有关联,OR 值分别为 1.017(95%CI 为 1.007~1.027)和 1.018(95%CI 为 1.006~1.029),但在多污染物模型中关联均无统计学意义.上述分析与最初的建模结果较为一致,说明本研究结果较为稳定.

3 结语

运用基于人群的环境流行病学方法研究发现大气污染尤其是颗粒物污染的短期暴露与人群心血管疾病死亡风险增加存在关联,从而为大气污染尤其是颗粒物污染的急性心血管效应研究提供了证据.由于该研究方法本质上属于生态学研究,结论外推时需注意个体差异,同时一些效应修饰因子如环境中的风向、城市特征差异等尚未纳入本次研究,有待于今后的深入研究.

参考文献:

[1] Peters A. Particulate matter and heart disease: evidence from

epidemiological studies [J]. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2005, 207(2 Suppl.):477-482.

- [2] Wellenius G A, Schwartz J, Mittleman M A. Particulate air pollution and hospital admissions for congestive heart failure in seven United States cities [J]. *Am. J. Cardiol.*, 2006, 97(3):404-408.
- [3] Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events [J]. *Am. J. Epidemiol.*, 1991, 133(2):144-153.
- [4] Jaakkola J J. Case-crossover design in air pollution epidemiology [J]. *Eur. Respir. J.*, 2003, 21(40 suppl.):81-85.
- [5] World Health Organization. International classification of diseases (ICD)-10 on line [EB/OL]. <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online//2007-01-10>
- [6] Lumley T, Levy D. Bias in the case-crossover design: implications for studies of air pollution [J]. *Environmetrics*, 2000, 11(6):689-704.
- [7] Mittleman M A. Optimal referent selection strategies in case-crossover studies: a settled issue [J]. *Epidemiology*, 2005, 16(6):715-716.
- [8] Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths [J]. *Epidemiology*, 2000, 11(3):320-326.
- [9] 李立明. 流行病学 [M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2003. 398-400.
- [10] GB3095-1996, 国家环境空气质量标准 [S].
- [11] Murakami Y, Ono M. Myocardial infarction deaths after high level exposure to particulate matter [J]. *J. Epidemiol. Community Health*, 2006, 60(3):262-266.
- [12] Kettunen J, Lanki T, Tiittanen P, *et al.* Associations of fine and ultrafine particulate air pollution with stroke mortality in an area of low air pollution levels [J]. *Stroke*, 2007, 38(3):918-922.
- [13] Zeka A, Zanobetti A, Schwartz J. Short term effects of particulate matter on cause specific mortality: effects of lags and modification by city characteristics [J]. *Occup. Environ. Med.*, 2005, 62(10):718-725.
- [14] 贾健, 阚海东, 陈秉衡. 上海市大气污染与居民每日死亡关系的病例交叉研究 [J]. *环境与健康*, 2004, 21(5):279-282.
- [15] Sarnat J A, Schwartz J, Catalano P J, *et al.* Gaseous pollutants in particulate matter epidemiology: confounders or surrogates? [J]. *Environ. Health. Perspect.*, 2001, 109(10):1053-1061.
- [16] Schwartz J. Assessing confounding, effect modification, and thresholds in the association between ambient particles and daily deaths [J]. *Environ. Health. Perspect.*, 2000, 108(6):563-568.

作者简介: 任艳军(1980-),女,浙江杭州人,硕士,研究方向为空间流行病学.发表论文 2 篇.