



尘肺病患者发生慢性肺心病的危险因素分析*

陈 晴^{1,2}, 张 鹏^{2,3}, 陈叙汐^{2,4}, 邹雁秋^{2,3}, 廖加强^{2,3}, 张 勤^{1,2}, 彭莉君^{2,5,6},
兰亚佳^{1,2,6}, 姚于勤^{1,2,4,6}, 何秋蓉^{6,7△}

1. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院 劳动卫生与环境卫生学系(成都 610041);
2. 华西职业性尘肺病队列工作组(成都 610041);
3. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院 流行病学与卫生统计学系(成都 610041);
4. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院 卫生毒理与病理学系(成都 610041);
5. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院 呼吸内科(成都 610041);
6. 华西-协和陈志潜卫生健康研究院职业病防治研究中心(成都 610041);
7. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院 检验科(成都 610041)

【摘要】目的 探究尘肺病患者发生慢性肺心病的危险因素。**方法** 收集2012年1月1日-2021年11月30日在四川省某职业病医院住院的尘肺病患者病历资料,采用乘积极限法(K-M)曲线评估患者肺心病发病曲线,采用Cox比例风险回归模型分析尘肺患者发生慢性肺心病的影响因素。**结果** 本研究共纳入885例尘肺患者,随访时间12~115个月,中位随访时间43个月,共有138例患者发生了慢性肺心病,发病密度为38.50/1 000人年。多因素Cox比例风险回归分析显示,年龄在50岁及以上[风险比(hazards ratio, HR)=1.85, 95%置信区间(confidence interval, CI): 1.25~2.74]、尘肺叁期(HR=2.43, 95%CI: 1.48~4.01)、静息心率 $\geq 100 \text{ min}^{-1}$ (HR=2.62, 95%CI: 1.63~4.21)、合并慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)(HR=4.52, 95%CI: 2.12~9.63)、体质量过低(HR=2.40, 95%CI: 1.48~3.87)、超重及肥胖(HR=0.54, 95%CI: 0.34~0.86)和三酰甘油(HR=0.69, 95%CI: 0.49~0.99)是住院患者发生慢性肺心病的影响因素。**结论** 年龄大、叁期尘肺、高静息心率、低BMI、合并COPD都是尘肺患者发生慢性肺心病的危险因素,超重及肥胖、三酰甘油是其保护因素,早期识别危险因素并采取相应的预防措施是预防尘肺患者发生慢性肺心病的关键。

【关键词】 尘肺 肺心病 危险因素 回顾性研究

Analysis of Risk Factors of Chronic Pulmonary Heart Disease in Patients With Pneumoconiosis CHEN Qing^{1,2}, ZHANG Peng^{2,3}, CHEN Xuxi^{2,4}, ZOU Yanqiu^{2,3}, LIAO Jiaqiang^{2,3}, ZHANG Qin^{1,2}, PENG Lijun^{2,5,6}, LAN Yajia^{1,2,6}, YAO Yuqin^{1,2,4,6}, HE Qiurong^{6,7△}. 1. Department of Occupational and Environmental Health, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China Occupational Pneumoconiosis Cohort Study (WCOPCS) Work Group, Chengdu 610041, China; 3. Department of Epidemiology and Health Statistics, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Department of Health Toxicology and Pathology, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 5. Department of Respiratory Medicine, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 6. West China-PUMC C. C. Chen Institute of Health, Chengdu 610041, China; 7. Clinical Laboratory, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: heqiurong2009@163.com

【Abstract】 Objective To explore the risk factors for developing chronic pulmonary heart disease in patients with pneumoconiosis. **Methods** The medical records of pneumoconiosis patients admitted to an occupational disease hospital in Sichuan Province between January 2012 and November 2021 were collected. Kaplan-Meier (K-M) method, or product-limit method, was used to plot the incidence curves of pulmonary heart disease in the pneumoconiosis patients. Cox proportional hazard regression model was used to analyze the influencing factors associated with chronic pulmonary heart disease in patients with pneumoconiosis. **Results** A total of 885 pneumoconiosis patients were included in this study. The follow-up time was 12 to 115 months and the median follow-up time was 43 months. A total of 138 patients developed chronic pulmonary heart disease and the incidence density of pulmonary heart disease was 38.50/1000 person-years. Multivariate Cox proportional hazard regression analysis showed that the influencing factors of pneumoconiosis

* 国家自然科学基金项目(No. U22A20359, No. 82373548, No. 81773375)、四川省自然科学基金项目(No. 2023NSFSC0647, No. 2023NSFSC0649)和四川大学医学交叉重点项目资助

△ 通信作者, E-mail: heqiurong2009@163.com

出版日期: 2024-01-20

inpatients developing chronic pulmonary heart disease included the following, being 50 and older (hazard ratio [HR]=1.85, 95% confidence interval [CI]: 1.25-2.74), stage III pneumoconiosis (HR=2.43, 95% CI: 1.48-4.01), resting heart rate ≥ 100 beats/min (HR=2.62, 95% CI: 1.63-4.21), the complication of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (HR=4.52, 95% CI: 2.12-9.63), underweight (HR=2.40, 95% CI: 1.48-3.87), overweight and obesity (HR=0.54, 95% CI: 0.34-0.86), and triacylglycerol (TG) (HR=0.69, 95% CI: 0.49-0.99). **Conclusion** Old age, stage III pneumoconiosis, high resting heart rate, low BMI, and the complication of COPD are risk factors for chronic pulmonary heart disease in pneumoconiosis patients, while overweight and obesity and TG are protective factors. Early identification of the risk factors and the adoption of the corresponding prevention measures are the key to preventing chronic pulmonary heart disease in patients with pneumoconiosis.

【Key words】 Pneumoconiosis Pulmonary heart disease Risk factors Retrospective study

尘肺病是在职业活动中长期吸入不同致病性的生产性粉尘,并在肺内潴留而引起的以肺组织弥漫性纤维化为主的一组职业性肺部疾病的统称^[1],是我国发病率最高、危害最严重的职业病。截至2021年底,我国累计报告职业性尘肺病患者91.5万人^[2],可见尘肺病是一个严重的公共卫生问题。目前,尘肺病尚无特效治疗药物及手段,并发症是导致尘肺病患者死亡的主要原因^[3],因此在临床上预防和控制其并发症对于尘肺病患者的预后至关重要。

肺源性心脏病简称肺心病,肺心病在尘肺病并发症中检出率位居前三^[3]。由于慢性肺心病进展缓慢,多数患者由于疾病初期症状不典型而失去了早期干预治疗的机会^[4]。近年来,国内外针对尘肺合并肺心病的研究主要集中于治疗和护理效果,关于尘肺病患者慢性肺心病的流行特征和影响因素的研究则较少,长时间追踪随访探讨尘肺患者肺心病发病危险因素的研究极其有限。本研究拟通过已建立的尘肺病患者回顾性队列,收集患者资料,探索尘肺病患者发生慢性肺心病的危险因素,这对早期识别尘肺病患者中的肺心病高危个体、降低尘肺病患者肺心病的发病风险及提高尘肺病患者的生存质量有重要意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

数据来源于华西职业性尘肺病回顾性队列^[5]。以2012年1月1日-2020年11月30日在四川省某职业病医院有多次住院治疗记录,并且首次住院时不患慢性肺心病的尘肺病住院患者作为研究对象,以首次住院记录为基线,通过患者的多次住院记录随访其慢性肺心病发病情况。最终共纳入885例尘肺病住院患者。本研究经四川大学华西第四医院医学伦理委员会审查并批准(批件号:HXSY-EX-2021053)。

纳入标准:①2012年1月1日-2020年11月30日首次在四川省某职业病医院入院治疗,且入院次数2次及以上的

男性尘肺病患者;②患者的入院记录、诊疗经过、出院诊断以及实验室检查结果等病历记录完整。排除标准:①队列研究基线时(首次住院治疗)已患有慢性肺心病;②基线时患有恶性肿瘤、呼吸衰竭、脑卒中、冠心病、心力衰竭及其他重大疾病或右心疾病;③女性(女性尘肺病住院患者人数过少);④与研究相关的关键信息或变量严重缺失。

1.2 研究变量及结局

1.2.1 研究变量

观察的主要信息包括:①患者基本特征(性别、年龄、身高、体质量、职业、工种等);②患者尘肺病诊断情况(包括患者尘肺期别、尘肺类型、是否为职业病诊断);③其他疾病的诊断情况[如糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、气胸、慢性肺心病等疾病的患病情况];④患者的吸烟史、饮酒史、职业史(包括患者的累积接尘时间、脱尘时间等);⑤患者的血常规及血生化等检验指标。

变量定义如下:①COPD^[6]、高血压^[7]、肺动脉高压^[8]以及其他各类疾病的患病状况均按照诊断指南进行判断;②体质量指数(body mass index, BMI):根据患者病历记录中的身高、体质量信息进行计算,计算公式为 $BMI = \text{体质量} / \text{身高}^2$,并按照WS/T 428-2013《成人体重判定》^[9]中的成人体质量分类标准将研究对象分为肥胖($BMI \geq 28.0 \text{ kg/m}^2$)、超重($24.0 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 28.0 \text{ kg/m}^2$)、体质量正常($18.5 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 24.0 \text{ kg/m}^2$)和体质量过低($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$)。③吸烟、饮酒状况:包括累积吸烟时长、每日吸烟量、是否已经戒烟,以及饮酒量和累积饮酒时长等信息,据此信息判断患者的吸烟、饮酒状况。本研究中对吸烟状况的分类和定义如下:住院当时未戒烟定义为现在吸烟;住院当时不吸烟(已戒烟)但以前吸烟(不论过去是否每天吸烟)定义为过去吸烟;住院当时不吸烟、过去也不吸烟定义为从不吸烟。由于患者病史中的饮酒史记录普遍比较粗糙,同时未记录饮酒史的情况也

比较严重,故本研究未将饮酒状况纳入分析。

1.2.2 研究结局

本研究观察的结局事件为慢性肺心病发病。尘肺病患者慢性肺心病的诊断根据中华医学会编写的《慢性肺源性心脏病基层诊疗指南(2018年)》^[4]。删失事件为失访、观察期内死于其他原因、发生其他非研究终点的事件或到观察期截止时仍存活。观察时间为观察起点到发生结局事件或删失事件的时间。

1.3 统计学方法

采用SAS 9.4进行数据分析和处理。分类变量采用频数(百分比)进行描述,连续变量在符合正态分布时采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,不服从正态分布采用中位数(P_{25}, P_{75})进行描述。符合正态分布的数据采用 t 检验进行组间比较,不符合正态分布的偏态分布数据采用Wilcoxon秩和检验进行组间比较;分类资料的组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确

切概率法。采用Kaplan-Meier法绘制尘肺患者慢性肺心病发病的生存曲线,采用多因素Cox比例风险模型对影响肺心病发病的因素进行筛选。生存曲线和亚组分析的森林图采用R-4.2.2软件进行绘制。所有统计检验均为双侧检验, $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况

共有885例符合标准的尘肺病患者纳入分析。患者第一次入组的信息称为基线信息。研究对象基线的平均年龄为(49.72±10.58)岁,随访过程中有138例(15.59%)尘肺病患者发生了慢性肺心病。

根据是否发生慢性肺心病将尘肺病患者分为发病组和未发病组,对两组的基线特征进行比较(表1~表4),结果显示:在人口学特征方面,发生慢性肺心病者年龄更大

表 1 研究对象基线的基本特征
Table 1 The baseline characteristics of the subjects

Variable	Non-chronic pulmonary heart disease (n=747)	Chronic pulmonary heart disease (n=138)	All subjects	$\chi^2/t/Z$	P
Age/yr., $\bar{x} \pm s$	49.03±9.88	53.44±13.19	49.72±10.58	29.723	<0.001
<40 yr./case (%)	108 (14.46)	17 (12.32)	125 (14.12)		
40 yr.-/case (%)	342 (45.78)	40 (28.98)	382 (43.16)		
50 yr.-/case (%)	174 (23.29)	32 (23.19)	206 (23.28)		
≥60 yr./case (%)	123 (16.47)	49 (35.51)	172 (19.44)		
Marital status [*] /case (%)				1.864	0.172
Married	695(96.40)	122 (93.84)	817 (96.00)		
Others	26 (3.60)	8 (6.16)	34 (4.00)		
Ethnicity [*]				0.349	0.554
Han	643 (88.20)	117 (90.00)	760 (88.47)		
Others	86 (11.80)	13 (10.00)	99 (11.53)		
Education [*] /case (%)				2.109	0.348
Illiterate or semi-literate	68 (9.29)	15 (11.45)	83 (9.62)		
Elementary school	418 (57.10)	66 (50.38)	484 (56.08)		
Junior high school and above	246 (33.61)	50 (38.17)	296 (34.30)		
Smoking [*] /case (%)				4.590	0.101
Never	112 (15.24)	23 (17.29)	135 (15.55)		
Ever smoked	395 (53.74)	81 (60.90)	476 (54.84)		
Smoking	228 (31.02)	29 (21.81)	257 (29.61)		
Body mass index [*] /case (%)				51.703 [#]	<0.000
<18.5 kg/m ²	33 (4.42)	28 (20.29)	61 (6.89)		
18.5 kg/m ² -	454 (60.78)	84 (60.87)	538 (60.79)		
24 kg/m ² -	260 (34.81)	26 (18.84)	286 (32.32)		
Heart rate [*] /case (%)				28.806 [#]	<0.001
<90 min ⁻¹	550 (74.93)	71 (53.38)	621 (71.63)		
90 min ⁻¹ -	108 (14.72)	28 (21.05)	136 (15.69)		
100 min ⁻¹ -	76 (10.35)	34 (25.57)	110 (12.69)		

[#] The comparison between the groups was made with the Wilcoxon rank-sum test; ^{*} there are missing values in the variable.

表 2 研究对象基线的职业史

Table 2 The baseline occupational history of the subjects

Variable	Non-chronic pulmonary heart disease (n=747)	Chronic pulmonary heart disease (n=138)	All subjects	$\chi^2/t/Z$	P
Stage of pneumoconiosis [*] /case (%)				29.148	<0.001
I	186 (27.07)	19 (15.08)	205 (25.21)		
II	206 (29.99)	20 (15.87)	226 (27.80)		
III	295 (42.94)	87 (69.05)	382 (46.99)		
Type of pneumoconiosis [*] /case (%)				0.249	0.883
Silicosis	664 (89.85)	121 (88.97)	785 (89.71)		
Coalminer's pneumoconiosis	62 (8.39)	13 (9.55)	75 (8.57)		
Others	13 (1.76)	2 (1.47)	15 (1.71)		
Cumulative dust exposure time [*] /case (%)				4.019	0.045
<10 years	409 (56.03)	62 (46.62)	471 (54.58)		
≥10 years	321 (43.97)	71 (53.38)	392 (45.42)		
Duration of no long doing jobs involving exposure to dust [*] /case (%)				0.594	0.441
<10 years	230 (52.15)	36 (47.37)	266 (51.45)		
≥10 years	211 (47.85)	40 (52.63)	251 (48.55)		

^{*} There is a missing value in the variable.

表 3 研究对象基线的检验指标

Table 3 The baseline of clinical test indices in research objects

Variable	Non-chronic pulmonary heart disease (n=747)	Chronic pulmonary heart disease (n=138)	All subjects	$\chi^2/t/Z$	P
ALB [*] /(g/L)	38.83±3.93	37.38±3.77	38.6±3.94	3.960	<0.001
TC [*] /(mmol/L)	4.38 (3.81, 5.01)	4.35 (3.80, 4.85)	4.37 (3.81, 4.99)	1.097 [#]	0.295
GLU [*] /(mmol/L)	5.11 (4.73, 5.47)	5.10 (4.78, 5.57)	5.11 (4.74, 5.48)	0.417 [#]	0.518
HDL [*] /(mmol/L)	1.25 (1.06, 1.44)	1.23 (1.04, 1.49)	1.24 (1.06, 1.45)	0.038 [#]	0.846
LDL [*] /(mmol/L)	2.83 (2.38, 3.38)	2.76 (2.35, 3.36)	2.82 (2.38, 3.38)	0.488 [#]	0.485
MPV [*] /fL	10.80 (10.00, 11.90)	11.00 (9.90, 12.10)	10.90 (10.00, 11.90)	0.095 [#]	0.758
PCT [*] /%	0.20 (0.17, 0.23)	0.20 (0.16, 0.24)	0.20 (0.17, 0.23)	0.076 [#]	0.782
PLT [*] /×10 ⁹ L ⁻¹	179 (146, 215)	171 (131, 223)	178 (145, 215)	1.558 [#]	0.212
PLCR [*] /%	31.50 (25.20, 39.00)	33.00 (24.30, 40.40)	31.90 (25.20, 39.40)	0.079 [#]	0.779
RBC [*] /×10 ¹² L ⁻¹	4.93±0.47	4.81±0.53	4.91±0.48	2.710	0.007
RDW-CV [*] /%	13.20 (12.70, 13.80)	13.40 (12.80, 14.00)	13.30 (12.80, 13.90)	2.628 [#]	0.105
RDW-SD [*] /fL	42.30 (40.30, 44.70)	42.40 (40.10, 44.60)	42.30 (40.20, 44.70)	0.034 [#]	0.854
TG [*] /(mmol/L)	1.04 (0.77, 1.47)	0.90 (0.73, 1.20)	1.01 (0.76, 0.143)	10.369 [#]	0.001
UA [*] /(μmol/L)	306.70±75.22	307.37±73.47	306.81±74.91	-0.100	0.924
WBC [*] /×10 ⁹ L ⁻¹	6.40 (5.30, 7.60)	6.60 (5.40, 8.10)	6.40 (5.30, 7.70)	0.544 [#]	0.461

Categorical variables are presented as relative frequencies, while numerical variables are presented as $\bar{x} \pm s$ or the median (P_{25}, P_{75}). [#] Comparison between the groups was made with the Wilcoxon rank-sum test; ^{*} there are missing values in the variable.

($P<0.001$), 两组在婚姻状况、民族、文化程度和吸烟状况方面差异无统计学意义; 体格检查方面, 发生慢性肺心病的患者在不同BMI中的分布不同($P<0.0001$), 发病者的基线静息心率更高($P<0.001$); 在尘肺病类型和期别方面, 慢性肺心病发病者中叁期尘肺所占的比例更高($P<0.001$), 两组患者尘肺病类型的构成差异无统计学意义; 在接尘史方面, 慢性肺心病发病者接尘时长 ≥ 10 年的比例更高($P=0.045$), 而脱尘时长的差异无统计学意义; 在实验室

检查结果方面, 发病组患者的白蛋白(albumin, ALB)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、红细胞(red blood cell, RBC)的水平均低于未发病组, 且差异有统计学意义($P<0.01$), 两组患者在其余检验指标中的差异均无统计学意义。在并发症患病情况方面, 发病组患肺大泡和肺动脉高压的比例均高于未发病组($P<0.001$), 而气胸、COPD、呼吸系统感染、肺气肿、糖尿病和高血压患病情况的差异均无统计学意义。

表 4 研究对象基线的并发症情况
Table 4 The baseline status of complications of the subjects

Variable	Non-chronic pulmonary heart disease (n=747)	Chronic pulmonary heart disease (n=138)	All subjects	$\chi^2/t/Z$	P
Pneumothorax/case (%)				2.128	0.145
Yes	41 (5.49)	12 (8.70)	53 (5.99)		
No	706 (94.51)	126 (91.30)	832 (94.01)		
COPD/case (%)				—	0.118
Yes	22 (2.95)	8 (5.80)	30 (3.39)		
No	725 (97.05)	130 (94.20)	855 (96.61)		
Respiratory infection/case (%)				1.091	0.296
Yes	647 (86.61)	124 (89.86)	771 (87.12)		
No	100 (13.39)	14 (10.14)	114 (12.88)		
Emphysema/case (%)				0.509	0.476
Yes	541 (72.42)	104 (75.36)	645 (72.88)		
No	206 (27.58)	34 (24.64)	240 (27.12)		
Pneumatobleb/case (%)				15.836	<0.001
Yes	85 (11.38)	33 (23.91)	118 (13.33)		
No	662 (88.62)	105 (76.09)	767 (86.67)		
Pulmonary artery hypertension/case (%)				23.733	<0.001
Yes	20 (2.68)	16 (11.59)	36 (4.07)		
No	727 (97.32)	122 (88.41)	849 (95.93)		
Diabetes/case (%)				—	0.726
Yes	13 (1.74)	3 (2.17)	16 (1.81)		
No	734 (98.26)	135 (97.83)	869 (98.19)		
Hypertension/case (%)				0.418	0.518
Yes	181 (24.23)	37 (26.81)	218 (24.63)		
No	566 (75.77)	101 (73.19)	667 (75.37)		

COPD: chronic obstructive pulmonary disease. “—” indicates that Fisher exact probability method was used for making comparison between groups.

2.2 尘肺病患者慢性肺心病的发病情况

885例尘肺病患者的随访时间为12~115个月,中位随访时间43个月,截至观察终点共随访了3 584人年。共有138例患者发生了慢性肺心病,发病密度为38.50/1 000人年,尘肺病患者3年、5年、7年的慢性肺心病累积发病率分别为6.89%、11.98%和14.69%。

2.3 尘肺病患者慢性肺心病发病影响因素分析

采用Cox比例风险回归模型对人口学特征、体格检查、职业史、尘肺和其他并发症患病情况以及实验室指标与尘肺病患者发生慢性肺心病的关系进行单因素分析,计算相关因素的风险比(hazard ratio, HR)值及其95%置信区间(confidence interval, CI)。观察终点为肺心病是否发生,“1”表示发生了肺心病,“0”表示未发生肺心病。结果显示,年龄、静息心率、累积接尘时间、BMI和尘肺期别,气胸、COPD、肺大泡和肺动脉高压的患病状况,以及实验室检查指标中的ALB、RBC、TG和白细胞计数(white blood cell count, WBC)均与尘肺病患者慢性肺心病发病存在统计学关联($P<0.05$)。见表5。

将单因素 Cox 回归分析中P值小于0.15的变量纳入多因素Cox回归模型,并使用逐步回归结合赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)对回归模型中的自变量进行筛选。采用方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)对多因素回归模型是否存在多重共线性进行

表 5 尘肺病患者慢性肺心病发病影响因素的单因素Cox回归分析
Table 5 Single factor Cox regression analysis of influencing factors of pneumoconiosis patients developing chronic pulmonary heart disease

Variable	HR	95% CI	P
Age/yr.			
<50 (reference)			
≥50	2.54	1.81-3.57	<0.001
Stage of pneumoconiosis			
I (reference)			
II	0.95	0.52-1.72	0.857
III	2.95	1.80-4.84	<0.001
Cumulative dust exposure time			
<10 years (reference)			
≥10 years	1.54	1.10-2.15	0.012
BMI/(kg/m ²)			
18.5- (reference)			
<18.5	4.203	2.74-6.46	<0.000
24-	0.528	0.34-0.82	0.005
Heart rate/min ⁻¹			
<90 (reference)			
90-	2.04	1.33-3.13	0.001
100-	4.19	2.79-6.29	<0.001
Pneumothorax	1.90	1.05-3.43	0.035
COPD	5.08	2.46-10.48	<0.001
Emphysema	0.73	0.49-1.08	0.111
Pneumatobleb	2.20	1.49-3.25	<0.001
ALB/(g/L)	0.88	0.84-0.93	<0.001
RBC/×10 ¹² L ⁻¹	0.67	0.47-0.95	0.025
TG/(mmol/L)	0.55	0.39-0.78	0.001
WBC/×10 ⁹ L ⁻¹	1.12	1.02-1.22	0.014

BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ALB: albumin; RBC: red blood cell count; TG: triacylglycerol; WBC: white blood cell count. HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

检查,结果显示模型中各个自变量的VIF均小于2,提示自变量间不存在多重共线性。多因素Cox回归的结果显示,年龄在50岁及以上($HR=1.85$, 95%CI: 1.25 ~ 2.74)、静息心率 $\geq 100 \text{ min}^{-1}$ ($HR=2.62$, 95%CI: 1.63 ~ 4.21)、体质量过低($HR=2.40$, 95%CI: 1.48 ~ 3.87)、尘肺叁期($HR=2.43$, 95%CI: 1.48 ~ 4.01)和COPD患病($HR=4.52$, 95%CI: 2.12 ~ 9.63)会增加尘肺病患者的慢性肺心病发病风险。而超重及肥胖($HR=0.54$, 95%CI: 0.34 ~ 0.86)、TG($HR=0.69$, 95%CI: 0.49 ~ 0.99)则与尘肺病患者慢性肺心病发病风险存在负向关联,见表6。为了进一步探究超重及肥胖在各组患者中对肺心病发病的影响,对其进行了亚组分析(以非超重及肥胖为参照项),见图1。超重及肥胖在大部分患者中显示为保护因素,例如50岁及以上、Ⅱ期及Ⅲ期尘肺、静息心率小于 90 min^{-1} 及大于 100 min^{-1} 、无高血压和TG在 $1.03 \sim 1.44 \text{ mmol/L}$ 的患者中。

3 讨论

肺心病是一种由影响肺功能和结构的疾病引起肺动脉高压,从而导致右心室肥大和/或扩张的疾病^[4,9]。肺心病是尘肺病最主要和最常见的并发症,是造成尘肺病患

表6 尘肺病患者慢性肺心病发病影响因素的多因素Cox回归分析
Table 6 Multivariate Cox regression analysis of influencing factors of pneumoconiosis patients developing chronic pulmonary heart disease

Variable	HR	95% CI	P
Age/yr.			
<50 (reference)			
≥ 50	1.85	1.25-2.74	0.002
Heart rate/ min^{-1}			
<90 (reference)			
90-	1.39	0.87-2.20	0.165
100-	2.62	1.63-4.21	<0.001
BMI/(kg/m^2)			
18.5- (reference)			
<18.5	2.40	1.48-3.87	<0.001
24-	0.54	0.34-0.86	0.009
Stage of pneumoconiosis			
I (reference)			
II	0.93	0.51-1.71	0.818
III	2.43	1.48-4.01	0.001
COPD	4.52	2.12-9.63	<0.001
TG	0.69	0.49-0.99	0.044

The abbreviations are explained in the first footnote to Table 5.

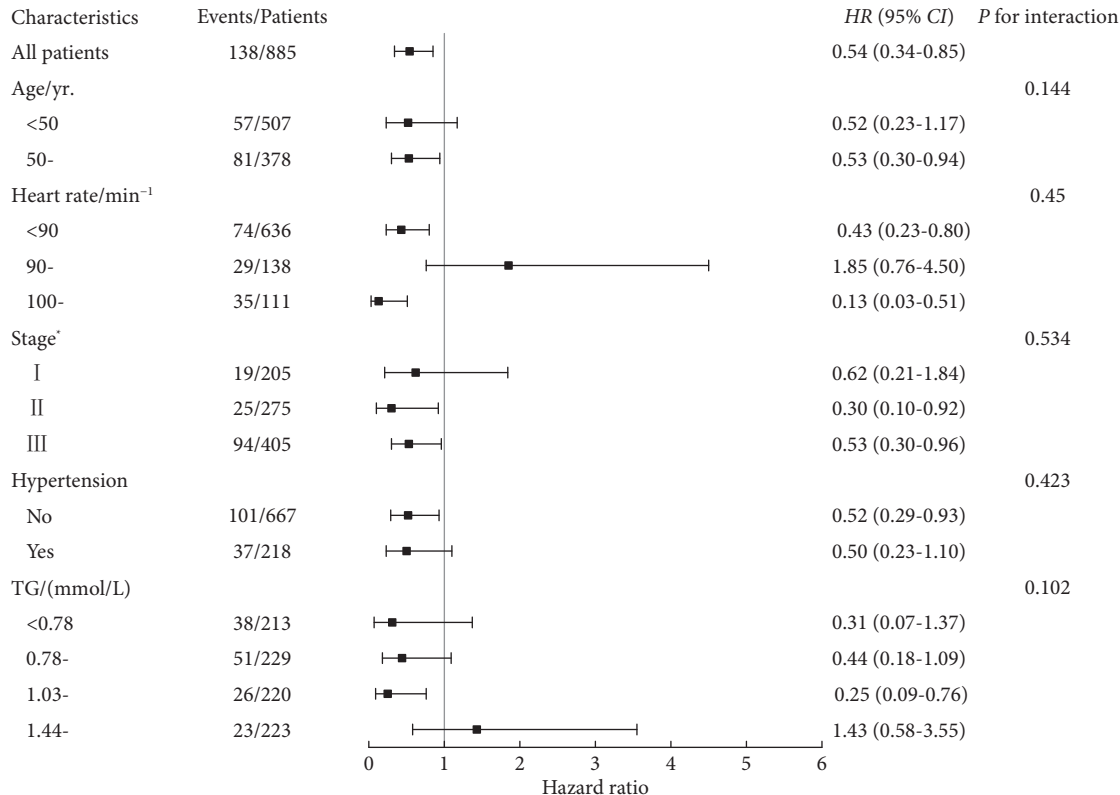


图1 超重及肥胖与尘肺病患者慢性肺心病发病关联的亚组分析

Fig 1 The subgroup analysis of the associations between overweight/obesity and pneumoconiosis patients developing chronic pulmonary heart disease

TG: triacylglycerol; HR: hazard ratio; CI: confidence interval. * Stage of pneumoconiosis. P for interaction indicates P value of interaction effect within subgroup factor. Non-overweight/obesity is the reference in HR.

者死亡的常见原因之一^[10]。本研究基于华西职业性尘肺病回顾性队列,分析了尘肺病患者发生慢性肺心病的影响因素。研究共随访了885例患者,最长随访时间9.6年,观察到慢性肺心病的发病密度为38.50/1000人年,其3年、5年和7年的累积发病率分别为6.89%、11.98%和14.69%。结果发现,年龄大、叁期尘肺、高静息心率、低BMI、合并COPD是尘肺病患者发生慢性肺心病的危险因素,超重及肥胖和TG水平与其肺心病的发生存在负向关联。

既往研究发现,粉尘是肺心病的危险因素,且累积接触量越大,肺心病死亡风险越高^[11-12]。尘肺病患者并发症的发生率会随着尘肺期别的升高而上升^[3]。累积接尘时间能在一定程度上反映尘肺病患者的累积接尘量,同时也与患者年龄有关,通常年龄更大的患者累积接尘时间更长,在本研究单因素Cox回归分析中,累计接尘时间 ≥ 10 年是肺心病发病的危险因素,但在多因素Cox回归分析中效应被减弱。可能是由于多因素Cox回归中将年龄作为混杂因素控制后,掩盖了累积接尘时间与慢性肺心病的关联。

静息心率是评估心血管状态的有效指标之一,静息心率增加与心血管事件风险有关^[13-14],基线静息心率高代表了较差的心血管健康状态,因此可能更容易发生慢性肺心病。COPD是肺心病的主要病因^[9],绝大部分慢性肺心病继发于COPD。此类患者通常预后较差,例如生活能力下降、急性加重的风险增高以及生存率降低等^[15]。

一项队列研究结果显示,体质量不足与心血管疾病的高风险相关^[16]。因为更大的肌肉质量与更好的运动能力和心肺健康相关,并可能反过来导致心血管疾病风险降低。而体质量不足可能是患者虚弱状况的标志,包括营养不良和合并的非心血管并发症,虚弱本身也可能增加心血管疾病的发病和死亡风险^[17]。这与本研究结果一致,在叁期尘肺患者中,低体质量的危害作用更显著,可能是叁期患者更虚弱的原因。此外,本研究还发现超重及肥胖是尘肺病患者发生慢性肺心病的保护因素,这与既往研究结果有一定差异。在既往的研究中,通常认为较高的BMI会增加心血管疾病的发病率^[18-20]。但近年来也有很多报道称肥胖对慢性疾病患者的预后有积极影响,如慢性心力衰竭和COPD,这种现象被称为“肥胖悖论”^[21]。目前,有两种理论解释了这一悖论。肌肉质量假说认为,由于肌肉质量增加,储备增加,肥胖患者更适度过急性恶化;另一种理论集中于棕色脂肪组织及其对身体的抗炎作用^[22]。张秀峰^[23]发现在尘肺病肺纤维化发展进程中,患者的肺泡巨噬细胞存在脂质代谢失衡的现象,HE等^[24]则通过实验证实了尘肺病中存在脂质代谢紊

乱。本研究发现TG水平与尘肺病患者肺心病的发生存在负向关联,与既往研究不符,可能与尘肺病患者存在脂质代谢紊乱有关。未来尚需更多的实验研究来排除既往研究中普遍存在的混杂因素,以确定BMI和TG与心血管疾病的发生关联与机制。

目前国内外尚缺乏尘肺病患者慢性肺心病发病情况的长时间随访研究,本研究在一定程度上弥补了这方面的空白。尘肺患者可以通过干预措施延缓尘肺进展、减少COPD的发生、改善营养状况等来预防慢性肺心病的发生。然而本研究仅通过一家医院的住院数据对尘肺病患病情况进行随访,研究对象可能存在一定的选择偏倚,导致其代表性有限。未来会设计严密细致的前瞻性队列继续探索和检验尘肺病患者合并慢性肺心病的影响因素,为尘肺病患者减少并发症的发生提供参考。

* * *

作者贡献声明 陈晴负责论文构思、数据审编、正式分析、研究方法和初稿写作,张鹏负责数据审编和调查研究,陈叙汐和邹雁秋负责调查研究,廖加强负责审读与编辑写作,张勤和兰亚佳负责监督指导,彭莉君负责提供资源,姚于勤负责经费获取和监督指导,何秋蓉负责监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution CHEN Qing is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, methodology, and writing--original draft. ZHANG Peng is responsible for data curation and investigation. CHEN Xuxi and ZOU Yanqiu are responsible for investigation. LIAO Jiaqiang is responsible for writing--review and editing. ZHANG Qin and LAN Yajia are responsible for supervision. PENG Lijun is responsible for resources. YAO Yuqin is responsible for funding acquisition and supervision. HE Qirong is responsible for supervision and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] 毛翎, 彭莉君, 王焕强. 尘肺病治疗中国专家共识(2018年版). 环境与职业医学, 2018, 35(8): 677-689. doi: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.18437.
MAO L, PENG L J, WANG H Q. Consensus of Chinese experts on pneumoconiosis treatment (2018). J Environ Occup Med, 2018, 35(8): 677-689. doi: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.18437.
- [2] 李彪, 李宜璋. 国家卫健委: 尘肺病等重点职业病高发势头得到初步遏制. 每日经济新闻, 2022-04-27(2). doi: 10.28571/n.cnki.nmrj.2022.001527.
- [3] 李颖, 张晓华, 罗光明, 等. 职业性尘肺病患者并发症临床分析. 中国职业医学, 2019, 46(1): 75-77. doi: 10.11763/j.issn.2095-2619.2019.01.

- 015.
- LI Y, ZHANG X H, LUO G M, *et al.* Clinical analysis of the complication in cases of occupational pneumoconiosis. *Chin Occup Med*, 2019, 46(1): 75–77. doi: 10.11763/j.issn.2095-2619.2019.01.015.
- [4] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性肺源性心脏病基层诊疗指南(2018年). 中华全科医师杂志, 2018, 17(12): 959–965. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.12.002.
- Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, *et al.* Guideline for primary care of chronic cor pulmonale (2018). *Chin J Gen Pract*, 2018, 17(12): 959–965. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.12.002.
- [5] 张鹏, 邹雁秋, 杜文, 等. 华西职业性尘肺病回顾性队列研究对象基线特征分析. 现代预防医学, 2022, 49(19): 3481–3487. doi: 10.20043/j.cnki.MPM.202206056.
- ZHANG P, ZOU Y Q, DU W, *et al.* Baseline characteristics of the participants of West China Occupational Pneumoconiosis Retrospective Cohort Study. *Mod Prevent Med*, 2022, 49(19): 3481–3487. doi: 10.20043/j.cnki.MPM.202206056.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版). 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170–205. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20210109-00031.
- Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Chinese Thoracic Society, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Committee of Chinese Association of Chest Physician. Guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (revised version 2021). *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2021, 44(3): 170–205. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20210109-00031.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版). 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24–56. doi: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- Writing Group of 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension, Chinese Hypertension League, Chinese Society of Cardiology, *et al.* 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension. *Chin J Cardiovasc Med*, 2019, 24(1): 24–56. doi: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- [8] 万钧, 翟振国. 肺动脉高压临床诊治和管理中需要关注的热点问题——基于《2022 ESC/ERS肺动脉高压诊治指南》与《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》的比较与解读. 中国全科医学, 2023, 26(3): 255–261. doi: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0692.
- WAN J, ZHAI Z G. Hot point problems in clinical diagnosis, treatment and management of pulmonary hypertension: comparison and interpretation of 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension and Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Artery Hypertension (2021 Edition). *Chin Gen Pract*, 2023, 26(3): 255–261. doi: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0692.
- [9] SAKAO S. Chronic obstructive pulmonary disease and the early stage of cor pulmonale: a perspective in treatment with pulmonary arterial hypertension-approved drugs. *Respir Investig*, 2019, 57(4): 325–329. doi: 10.1016/j.resinv.2019.03.013.
- [10] 孙博倩, 赵虎雷, 谢洋. 尘肺病合并症的流行病学研究进展. 中华劳动卫生职业病杂志, 2021, 39(5): 389–393. doi: 10.3760/cma.j.cn121094-20200601-00306.
- SUN B Q, ZHAO H L, XIE Y. Progress in epidemiological studies on pneumoconiosis with comorbidities. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*, 2021, 39(5): 389–393. doi: 10.3760/cma.j.cn121094-20200601-00306.
- [11] LIU K, MU M, FANG K, *et al.* Occupational exposure to silica and risk of heart disease: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*, 2020, 10(1): e029653. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029653.
- [12] 赖汉鹏. 铁矿生产性矽尘长期接触致健康损害的队列研究. 武汉: 华中科技大学, 2019. doi: 10.27157/d.cnki.ghzku.2019.000048.
- LAI H P. Cohort study on health damage caused by long-term exposure to industrial silica dust in one iron mine. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2019. doi: 10.27157/d.cnki.ghzku.2019.000048.
- [13] AGBOR V N, CHEN Y, CLARKE R, *et al.* China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Resting heart rate and risk of left and right heart failure in 0.5 million Chinese adults. *Open Heart*, 2022, 9(1): e001963. doi: 10.1136/openhrt-2022-001963.
- [14] 吴怡. COPD合并慢性肺源性心脏病临床预测模型的建立及中医证型分布规律研究. 天津: 天津中医药大学, 2022. doi: 10.27368/d.cnki.gtzyy.2022.000428.
- WU Y. Development and validation a nomogram for COPD complicated with chronic cor pulmonale and distribution of TCM Syndrome analyze. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2022. doi: 10.27368/d.cnki.gtzyy.2022.000428.
- [15] 田静. 中老年人静息心率与心血管事件的关联性分析——前瞻性队列和孟德尔随机化研究. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- TIAN J. Association of resting heart rate with cardiovascular events in the middle-aged and older population: prospective cohort and Mendelian randomization study. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2020.
- [16] KWON H, YUN J M, PARK J H, *et al.* Incidence of cardiovascular disease and mortality in underweight individuals. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(2): 331–338. doi: 10.1002/jcsm.12682.
- [17] YOO J E, HAN K, JUNG J H, *et al.* Body mass index, waist circumference and cardiovascular diseases in transitional ages (40 and 66 years). *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14(1): 369–381. doi: 10.1002/jcsm.13138.
- [18] LARSSON S C, BURGESS S. Causal role of high body mass index in multiple chronic diseases: a systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *BMC Med*, 2021, 19(1): 320. doi: 10.1186/s12916-021-02188-x.
- [19] GEORGOULIS M, CHRYSOHOOU C, GEORGIOUSOPOULOU E, *et*

- al.* Long-term prognostic value of LDL-C, HDL-C, lp(a) and TG levels on cardiovascular disease incidence, by body weight status, dietary habits and lipid-lowering treatment: the ATTICA epidemiological cohort study (2002-2012). *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1): 141. doi: 10.1186/s12944-022-01747-2.
- [20] DWIVEDI A K, DUBEY P, CISTOLA D P, *et al.* Association between obesity and cardiovascular outcomes: updated evidence from meta-analysis studies. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(4): 25. doi: 10.1007/s11886-020-1273-y.
- [21] GIRI RAVINDRAN S, SAHA D, IQBAL I, *et al.* The Obesity Paradox in Chronic Heart Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cureus*, 2022, 14(6): e25674. doi: 10.7759/cureus.25674.
- [22] VALENZUELA P L, CARRERA-BASTOS P, CASTILLO-GARCÍA A, *et al.* Obesity and the risk of cardiometabolic diseases. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(7): 475-494. doi: 10.1038/s41569-023-00847-5.
- [23] 张秀峰. 矽肺患者肺泡巨噬细胞中脂质代谢的变化. 唐山: 华北理工大
- 学, 2018.
- ZHANG X. Changes of Lipid Metabolism in Alveolar Macrophages from Silicosis Patients. Tangshan: North China University of Science and Technology, 2018.
- [24] HE H, ZHOU Y, LIU L, *et al.* Bioinformatics analysis reveals lipid metabolism may play an important role in the SiO₂-stimulated rat model. *Cell Signal*, 2023, 108: 110716. doi: 10.1016/j.cellsig.2023.110716.
- (2023-08-25收稿, 2024-01-11修回)
- 编辑 余琳
-  **开放获取** 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0 国际许可协议 (CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问 <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。
- OPEN ACCESS** This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.
- © 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部
- Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*