

• 现场调查 •

大气颗粒物污染与脑卒中死亡的病例交叉研究

任艳军 李秀央 陈坤 刘庆敏 项海青 金达丰 陈仁华

【摘要】 目的 评价大气颗粒物污染对人群脑卒中死亡的急性效应。方法 采用时间分层的病例交叉设计,分析杭州市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脑卒中死亡的关系,同时分析其他气态污染物(NO₂和SO₂)的急性健康效应。结果 共纳入9906例脑卒中死亡病例,粗死亡率约为83.54/10万。调整气象因素后,3 d内PM₁₀、SO₂和NO₂日平均浓度每增加10 μg/m³,人群脑卒中死亡则分别增加0.56% (95% CI: 0.14%~0.99%)、1.62% (95% CI: 0.26%~3.01%)和2.07% (95% CI: 0.54%~3.62%)。多污染物模型中未见有统计学意义的关联。敏感性分析结果显示进行缺失值填补后,单污染物模型中均有关联效应,多污染物模型中则无统计学意义的关联。**结论** 大气颗粒物污染以及SO₂和NO₂污染物浓度短期升高均与脑卒中死亡增加存在一定关联。

【关键词】 脑卒中; 颗粒物; 大气污染; 病例交叉研究; 时间分层

A case-crossover study on air pollutants and the mortality of stroke REN Yan-jun*, LI Xiu-yang, CHEN Kun, LIU Qing-min, XIANG Hai-qing, JIN Da-feng, CHEN Ren-hua. *Hangzhou Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310006, China

Corresponding author: CHEN Kun, Email: ck@zju.edu.cn Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

【Abstract】 Objective To investigate the short-term effect of particulate matter in air on the mortality of stroke. **Methods** Using time-stratified case-crossover study design, an association was examined between stroke mortality and particulate matter with aerodynamic diameter of <10 μm(PM₁₀) of 2002-2004 in Hangzhou city. Meanwhile, the acute health effect of other gaseous pollutants (sulfur dioxide, SO₂ and nitrogen dioxide, NO₂) was also analyzed. **Results** A total of 9906 deaths of stroke were included. The crude stroke mortality was 83.54 per 100 000. After being adjusted for meteorological factors, when an increase of 10 μg/m³ in PM₁₀, SO₂ and NO₂ in three days was noticed, it appeared that the increases of mortality of stroke were 0.56% (95% CI: 0.14%-0.99%), 1.62% (95% CI: 0.26%-3.01%) and 2.07% (95% CI: 0.54%-3.62%) respectively. There was no distinct association in multi-pollutant models. In sensitivity analysis, the associations were found in all single-pollutant models but not statistically significant in multi-pollutant models after replacing the missing values. **Conclusion** It is suggested that the short-term elevation in PM₁₀ as well as SO₂ and NO₂ daily concentrations were related to the increase of stroke mortality in Hangzhou city.

【Key words】 Stroke; Particulate matter; Air pollution; Case-crossover study; Time-stratification

目前,大气颗粒物污染与脑卒中的关联研究日益增多^[1-3]。时间分层的病例交叉设计是大气污染流行病学研究中一种新兴的研究方法,与传统的时间序列方法和其他类型的病例交叉设计相比,更能准确显示大气污染的急性健康效应^[4]。本研究采用基于时间分层的病例交叉设计,评价杭州市大气颗粒物对人群脑卒中死亡的短期影响,同时评价其他主要气态污染物(SO₂和NO₂)的急性健康效应。

对象与方法

1. 研究对象:以杭州市城乡居民为研究人群。从杭州市疾病预防控制中心死亡登记报告系统摘录2002-2004年间报告完整的8个区(县)内所有脑血管病死亡病例的详细信息,病例定义参照国际疾病分类法第10版(ICD-10)。从杭州市环境监测中心获取2002-2004年杭州市大气污染物(包括PM₁₀、SO₂和NO₂)的日平均浓度数据。从杭州市中心气象台获得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。

2. 时间分层病例交叉设计:病例交叉设计最初

作者单位:310006 杭州市疾病预防控制中心(任艳军、刘庆敏、项海青、金达丰、陈仁华);浙江大学医学院流行病与卫生统计学系(李秀央、陈坤)

通讯作者:陈坤,Email:ck@zju.edu.cn

由 Maclure^[5]提出,指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。时间分层的病例交叉设计就是以时间分层法选择对照期,即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,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。同时通过对对照期与病例期的匹配可以控制时间趋势、季节性、短期自相关性及“星期几效应”等与时间有关的因素;此外,时间分层的对照选择使得一个匹配组中病例期前后有多个对照期,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^[6]。本研究通过应用 VBA 语言编写 Excel 2003 软件的宏程序加以实现。

3. 统计学分析:采用条件 logistic 回归模型,以每日脑卒中死亡例数作为权重。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^[7],故纳入模型中的病例期暴露水平为超前 0~5 d 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,死亡当日第 1~5 天的污染物浓度视为超前 1~5 天的污染物浓度。根据 PM₁₀ 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 两个协变量,其滞后效应与大气污染物同步。敏感性分析中,分别对 PM₁₀、SO₂ 和 NO₂ 进行缺失值处理后重新分析。应用 SPSS 13.0 软件进行数据管理和统计分析。P<0.05 有统计学意义。

结 果

1. 基本资料描述:研究共纳入 9906 例脑卒中死亡病例,粗死亡率约为 83.54/10 万,其中男性占 53.4%,女性占 46.6%,男女比例为 1.15:1。年龄分布以 65 岁以上老年人居多,占 87.7%。表 1 可见环境资料存在一定比例缺失,均在 4% 以内。2002-2004 年间杭州市 3 种主要大气污染物中以 PM₁₀ 日平均浓度最高,说明 PM₁₀ 已成为杭州市首要大气污染物。Spearman 等级相关分析显示 PM₁₀ 与 SO₂、NO₂ 之间均存在一定的正相关,各大气污染物与气

象因素(T_a 和 H_a)则存在一定的负相关。

表 1 2002-2004 年杭州市大气污染物日均浓度和气象资料描述

指标	缺失值比例 (%)	百分位数(P)					与 PM ₁₀ 的关联系数(r _s)
		5	25	50	75	95	
PM ₁₀ (μg/m ³)	3.4	47	80	113	145	232	-
SO ₂ (μg/m ³)	3.4	25	36	46	61	93	0.743*
NO ₂ (μg/m ³)	3.4	30	42	53	67	91	0.692*
T _a (°C)	3.6	3.5	10	17.8	24.6	30.7	-0.139*
H _a (%)	3.6	46	61	73	84.2	95	-0.451*

注:* P<0.05

2. PM₁₀ 与脑卒中死亡的关系:将不同滞后期的 PM₁₀ 日平均浓度和同步滞后的 T_a 和 H_a 纳入模型,分别估计效应,结果发现滞后 2 d 的 PM₁₀ 日平均浓度效应最大,调整气象因素后 OR 值为 1.006(95% CI:1.003~1.009),即 3 d 内 PM₁₀ 日平均浓度每增加 10 μg/m³,人群脑卒中死亡风险增加 0.56%(95% CI:0.14%~0.99%)。其他单污染物模型(表 2)显示,3 d 内 SO₂ 和 NO₂ 日平均浓度每升高 10 μg/m³,人群脑卒中死亡风险增加 1.62%(95% CI:0.26%~3.01%)和 2.07%(95% CI:0.54%~3.62%)。

多污染物模型结果显示(表 2),同时调整气象因素和其他大气污染物的影响后,PM₁₀、SO₂ 和 NO₂ 的日平均浓度短期增加,与脑卒中死亡的关联差异均无统计学意义。所有拟合的条件 logistic 回归模型方程详见表 3。

敏感性分析中,采用线性内插法对 PM₁₀、SO₂、NO₂ 三种污染物浓度分别进行缺失值填补后,PM₁₀ 与脑卒中死亡关联最强的滞后期仍为 2 d,SO₂ 和 NO₂ 的单污染物模型结果也表明,滞后 2 d 的 SO₂ 和 NO₂ 日平均浓度短期增加与脑卒中死亡均存在关联。在多污染物模型中关联均无统计学意义。

讨 论

本次研究以杭州市 8 区县人群为研究对象,约占杭州市总人口的 64.69%,覆盖主要的城区和郊区县,具有一定的人群代表性。研究发现调整气象因素后,3 d 内 PM₁₀ 日平均浓度每增加 10 μg/m³,OR 值为 1.006(95% CI:1.003~1.009),即人群脑卒中死亡风险增加 0.56%(95% CI:0.14%~0.99%),从而说明大气颗粒物污染的短期暴露与人群脑卒中死亡风险增加存在关联。近来已有一些研究报道

表2 2002-2004 年杭州市大气污染物浓度3 d内每增加 10 μg/m³ 脑卒中死亡发生风险增加的百分比^a

污染物模型 ^b	PM ₁₀		SO ₂		NO ₂	
	百分比 (%)	95% CI	百分比 (%)	95% CI	百分比 (%)	95% CI
单污染物模型	0.56	0.14~0.99	1.62	0.26~3.01	2.07	0.54~3.62
多污染物模型						
PM ₁₀ + SO ₂	0.41	-0.23~1.06	0.64	-1.37~2.69	-	-
PM ₁₀ + NO ₂	0.30	-0.31~0.91	-	-	1.28	-0.86~3.48
SO ₂ + NO ₂	-	-	0.36	-1.91~2.69	1.72	-0.83~4.37
PM ₁₀ + SO ₂ + NO ₂	0.32	-0.35~0.99	-0.12	-2.60~2.42	1.36	-1.30~4.11

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

表3 大气污染物浓度增加对人群脑卒中死亡风险短期影响的拟合模型

污染物模型 ^a	条件 logistic 回归方程
单污染物模型	
PM ₁₀	$P_i = \frac{\exp(0.0056PM_{10} - 0.0042T_a)}{\sum_{i=1}^{1096} \exp(0.0056PM_{10} - 0.0042T_a)}$
SO ₂	$P_i = \frac{\exp(0.0161SO_2 - 0.0030T_a)}{\sum_{i=1}^{1096} \exp(0.0161SO_2 - 0.0030T_a)}$
NO ₂	$P_i = \frac{\exp(0.0205NO_2 - 0.0034T_a)}{\sum_{i=1}^{1096} \exp(0.0205NO_2 - 0.0034T_a)}$
多污染物模型	
PM ₁₀ + SO ₂	$P_i = \frac{\exp(0.0041PM_{10} + 0.0064SO_2 - 0.0037T_a)}{\sum_{i=1}^{1096} \exp(0.0041PM_{10} + 0.0064SO_2 - 0.0037T_a)}$
PM ₁₀ + NO ₂	$P_i = \frac{\exp(0.0030PM_{10} + 0.01284NO_2 - 0.0037T_a)}{\sum_{i=1}^{1096} \exp(0.0030PM_{10} + 0.01284NO_2 - 0.0037T_a)}$
SO ₂ + NO ₂	$P_i = \frac{\exp(0.0036SO_2 + 0.0172NO_2 - 0.0032T_a)}{\sum_{i=1}^{1096} \exp(0.0036SO_2 + 0.0172NO_2 - 0.0032T_a)}$
PM ₁₀ + SO ₂ + NO ₂	$P_i = \frac{\exp(0.0032PM_{10} - 0.0012SO_2 + 0.0136NO_2 - 0.0038T_a)}{\sum_{i=1}^{1096} \exp(0.0032PM_{10} - 0.0012SO_2 + 0.0136NO_2 - 0.0038T_a)}$

注：^a 纳入模型中的变量均为滞后2 d值，所有模型中均控制气象因素(H_a、T_a)

表明大气颗粒物污染与脑卒中死亡具有关联，如 Zeka 等^[8] 应用病例交叉研究综合分析了美国 20 个城市从 1989-2000 年的资料，结果发现，3 d 内大气颗粒物 PM₁₀ 日平均浓度每增加 10 μg/m³，脑卒中死亡率增加 0.46% (95% CI: -0.13% ~ 1.05%)。国内阚海东等^[9] 采用时间序列方法，报道上海市城区 2 d 内 PM₁₀ 平均浓度增加 10 g/m³，脑卒中死亡发生的 OR 值为 1.008 (95% CI: 1.000 ~ 1.016)。本次研究结果与国内外研究较为相似。

本研究采用的时间分层病例交叉设计主要通过研究设计的自身性质和特征对混杂因素加以巧妙地控制，采用的统计方法主要是适用于匹配病例交叉研究的条件 logistic 回归模型，该模型实现和结果解释都相对较为容易。与之相比，时间序列的研究方法主要是通过统计方法控制季节性、时间趋势等混杂因素，故研究结果更易受到模型中平滑自由度、窗

口大小等参数选择的影响，但其统计效能可能高于病例交叉研究^[10]。

本研究拟合的多污染模型结果显示 PM₁₀、SO₂、NO₂ 三种污染物与脑卒中死亡没有关联，与单污染物模型结果不同，原因可能有二点：一是三种污染物之间可能存在严重的共线性，从而影响多元线型模型的效应估计；二是 SO₂、NO₂ 等气态污染物是否需要作为颗粒物污染物效应的混杂因素纳入多污染物模型加以控制仍值得探讨，如 Samat 等^[11] 研究提示气态污染物可能对 PM₁₀ 与日死亡的关系并无混杂效应。

本研究也存在一些不足，由于研究方法仍属于生态学研究范畴，结论在由群体向个体外推时需注意“生态学谬误”。此外，由于死因 ICD 编码的限制，本研究尚未区分大气

颗粒物污染对缺血性脑卒中和出血性脑卒中的不同影响，而 Wellenius 等^[12] 对美国 9 城市的 Meta 分析研究又发现 PM₁₀ 日平均浓度短期上升会致使缺血性脑卒中住院率增加，但对出血性脑卒中并无明显影响。这些基于人群的流行病学调查结果尚有待于进一步的证实和生物学机制阐明。

参 考 文 献

- [1] Maheswaran R, Haining RP, Brindley P, et al. Outdoor air pollution and stroke in Sheffield, United Kingdom: a small-area level geographical study. Stroke, 2005, 36(2): 239-243.
- [2] Tsai SS, Goggins WB, Chiu HF, et al. Evidence for an association between air pollution and daily stroke admissions in Kaohsiung, Taiwan. Stroke, 2003, 34(11): 2612-2616.
- [3] 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. Stroke, 2007, 38(3): 918-922.
- [4] Mittleman MA. Optimal referent selection strategies in case-crossover studies: a settled issue. Epidemiology, 2005, 16(6): 715-716.
- [5] Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. Am J Epidemiol, 1991, 133(2): 144-153.

- [6] James H, Sheppard L, Lumley T. Overlap bias in the case-crossover design, with application to air pollution exposures. *Stat Med*, 2005, 24(2):285-300.
- [7] Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology*, 2000, 11(3):320-326.
- [8] Zeka A, Zanobetti A, Schwartz J. Short term effects of particulate matter on cause specific mortality: effects of lags and modification by city characteristics. *Occup Environ Med*, 2005, 62(10):718-725.
- [9] 阙海东, 贾健, 陈秉衡. 上海市某区居民卒中死亡与大气污染关系的时间序列研究. *卫生研究*, 2004, 33(1):36-37.
- [10] Fung KY, Krewski D, Chen Y, et al. Comparison of time series and case-crossover analyses of air pollution and hospital admission data. *Int J Epidemiol*, 2003, 32(6):1064-1070.
- [11] Sarnat JA, Schwartz J, Catalano PJ, et al. Gaseous pollutants in particulate matter epidemiology: confounders or surrogates? *Environ Health Perspect*, 2001, 109(10):1053-1061.
- [12] Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. Air pollution and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic stroke among medicare beneficiaries. *Stroke*, 2005, 36(12):2549-2553.
- (收稿日期:2008-02-27)
(本文编辑:尹廉)

· 疾病控制 ·

徐州市区 2005-2007 年儿童流感病原学监测

戈平 郝海燕 杨辰芳 陈勇 杨晋川 姚红伟 钱颖

自 2006 年起徐州市流感监测改为全年监测。徐州市第三人民医院是该市惟一国家级流感监测哨点大型综合性医院。现将 2005 年 10 月至 2007 年 9 月儿童流感监测进行总结。

1. 对象与方法: 对儿科门诊就诊的流感样患儿填表上报, 对发病在 3 d 内、静脉未用过抗菌、抗病毒药物的流感样病例(体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$, 伴咳嗽或咽痛、全身酸痛、乏力等症状的急性呼吸道感染病例)鼻咽拭子采样, 每周分二次采样 10~15 例, 标本送徐州市疾病预防控制中心病毒实验室进行病毒分离、鉴定^[1], 阳性标本再送国家流感监测中心鉴定, 资料最后由徐州市疾病预防控制中心汇总。

2. 结果与分析: ①2005 年 10 月至 2006 年 9 月(第一年度)共报告流感样病例 3479 例, 门诊总量为 13 196 例, 流感样病例占门诊病例的百分比 (ILI) 为 26.4%; 2006 年 10 月至 2007 年 9 月(第二年度)共报告流感样病例 3567 例, 门诊总量为 15 750 例, ILI 为 22.6%, 两年度的 ILI 基本持平。ILI 曲线与流感病毒检出率有一致性, 即 2005 年 12 月、2006 年 3-4 月、2007 年 1-2 月和 8-9 月为流感样病例的峰值期, 病毒检出率也相应出现明显的高峰, 2006 年 5 月至 2006 年 12 月流感样病例处于低潮期, 虽然 8 月份有小波动, 但始终未分离出病毒。②两年度共送检标本 972 份, 分离出流感病毒 155 株, 总检出率 15.9%。在第一年度分离的 67 株中先后为 A1 型 30 株 (44.8%)、B 型 37 株 (55.2%), B 型为流行优势株; 在第二年度分离的 88 株中 A3 型 53 株 (60.2%)、B 型 35 株 (39.8%), A3 型为流行优势株, 两型毒株在春夏季重叠检出, 并在 8-9 月形成混合流行高峰。③第一年度流感病毒分布在 11 月至次年 4 月, 于 12 月形成一个高峰。第二年度流感病毒出现时间往后推迟 2 个月, 直至 2007 年 1 月出现第一个流行高峰, 2 月以后流感活动转弱, 但持续散发, 至 8-9 月出现第二个高峰, 且在峰度和持续时间上超过了 1 月份。④不同季节流感病毒类型也有一定流行特点, 冬季寒

冷季节尤其是 12 月和 1 月主要是 A1 和 A3 型病毒流行, 温暖季节尤其是 3-4 月和 8-9 月主要是 B 型病毒流行, 但是 2007 年 8-9 月也检测到相当多的 A3 型病毒。

流感的流行有一定的地域和时间特点, 我国北方的流行季节多为 10 月至次年 3 月, 也有的地区是 11 月至次年 4 月, 高峰期一般在 12 月和 1 月, 南方则有冬季和夏季两个流行峰^[2,3]。徐州市地处我国南北交界地带, 从该市的监测结果看第一年度流感流行的季节性比较强, 为 11-4 月, 高峰期在 12 月, 符合我国北方地区的特点。第二年度流感活动较上一年度有所增强, 尤其是自 2007 年以后, 在流感持续散发的基础上出现二个流行高峰, 即 1 月和 8-9 月, 原来的流行季节局面被打破。我国北方一些城市近年流感监测也发现夏季有流感发病增高的低波^[4]。

自 1977 年以来, 在流感病毒的流行特征上表现为 A1、A3 和 B 型混合流行, 只是每年在型别上流行的比重有所不同^[5]。我们的监测结果是第一年度 A1 型和 B 型先后流行, B 型为流行优势株, 第二年度 A3 型和 B 型混合流行, A3 型为流行优势株。流感病毒型别分布还显示出季节特点, 即 A 型主要在寒冷冬季、B 型主要在温暖季节。

ILI 在流行病学上能宏观反映流感的流行情况, 由于很多地方不能开展流感病毒的分离和鉴定, 且分离和鉴定病毒也需要一段时间, 因此单靠流感病原学监测有局限性和时间滞后性, 而流行病学监测可以在基层普遍开展, 当 ILI 明显增多时, 要警惕流感的爆发性流行, 及时做好流感的防治工作。

参 考 文 献

- [1] 郭元吉, 程小雯. 流行性感冒病毒及其实验技术. 北京: 中国三峡出版社, 1997: 11.
- [2] 张焯, 李祥郭, 俊峰, 等. 中国 2000-2001 年流行性感冒流行概况. *中华流行病学杂志*, 2003, 24:4-8.
- [3] 张静, 杨维中, 郭元吉, 等. 中国 2001-2003 年流行性感冒流行特征分析. *中华流行病学杂志*, 2004, 25:461-465.
- [4] 王焯秀, 单爱兰, 高璐, 等. 天津市 2004 年流感监测分析及疫苗效益评价. *中华流行病学杂志*, 2005, 26:848-850.
- [5] 郭元吉, 唐耀武. 加强监测 迎接流行性感冒新挑战. *中华流行病学杂志*, 2003, 24:2-3.

(收稿日期:2008-05-13)

(本文编辑:张林东)

基金项目:徐州市科学技术局科研课题资助项目(X99067)

作者单位:221005 江苏省徐州市第三人民医院(戈平、郝海燕、杨辰芳、姚红伟);徐州市疾病预防控制中心(陈勇、杨晋川、钱颖)