

大气颗粒物与心脑血管疾病之间关系的研究进展

施卫星 宋颂 李秀央

【关键词】 大气颗粒物; 心脑血管疾病

Advancement in research on association particulate matter and cardio-cerebral-vascular diseases SHI Wei-xing, SONG Song, LI Xiu-yang. College of Public Health, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

Corresponding author: LI Xiu-yang, Email: lixiuyang@zju.edu.cn

This work was supported by grants from the Major Scientific and Technological Special Key Social Development Projects in Zhejiang Province (No. 2010C13030), Medicine and Health Science and Technology Program in Zhejiang Province (No. 2011KYA044), Zhejiang Provincial Experimental Teaching Demonstration Center Construction Projects (No. Zhejiang Education Higher Education [2010] 89), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2010QNA7020), and Key Innovative Projects of Hangzhou Science and Technology Bureau (No. 20051323B44).

【Key words】 Particulate matter; Cardio-cerebral-vascular diseases

高血压、冠心病和脑卒中中心脑血管疾病(CVD)已成为重要的公共卫生问题。2006年浙江省人群因冠心病、高血压、慢性风湿性心脏病、先天性心脏病和脑血管病5种CVD而损失的期望寿命为2.05岁^[1]。

CVD病因复杂,除生物学因素、行为心理因素和社会因素外,环境因素的影响不容忽视。近年来,许多学者着手研究空气污染物对健康的潜在有毒效应及其大气颗粒物(particulate matter)与CVD的关系,研究结果显示大气颗粒物与CVD的住院率和死亡率升高密切相关^[2-3],引起血压升高^[4];此外,还会引起充血性心力衰竭或恶性心律失常^[5]。其中,早期的研究主要集中在大气颗粒物对呼吸系统的影响^[6],近年来大气颗粒物对心脑血管系统影响日益得到重视。有研究表明,死于大气颗粒物所引起的CVD的人数高于其他呼吸系统疾病的死亡人数^[6-7]。本文就大气颗粒物与CVD之间关系的研究进展进行综述。

1. 基本概念:

(1)大气颗粒物:可分为可吸入颗粒物(空气动力学当量

直径 $<10\mu\text{m}$,记为 PM_{10})、粗颗粒物($2.5\mu\text{m}<$ 空气动力学当量直径 $<10\mu\text{m}$,记为 $\text{PM}_{2.5-10}$)、细颗粒物(空气动力学当量直径 $<2.5\mu\text{m}$,记为 $\text{PM}_{2.5}$)和超细颗粒物(空气动力学当量直径 $<0.1\mu\text{m}$,即 100nm ,记为 $\text{PM}_{0.1}$)^[8-10]。

(2)CVD:是指心脏和大脑动脉血管发生硬化而引起的缺血或出血的疾病,其国际疾病分类代码为I00-I99(ICD-10)。冠状动脉粥样硬化导致心肌供血不足而发生的心脏病,称冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病),其临床表现有心绞痛、心肌梗死、心力衰竭和心源性猝死等。脑血管疾病又称脑血管意外、脑中风或脑卒中,是由于脑动脉堵塞引起的脑组织缺血、坏死引起的缺血性卒中(又称脑梗死)及脑部病变的血管破裂造成脑出血引起的出血性卒中,前者包括缺血性脑缺血发作、脑血栓形成和脑栓塞,后者包括原发性脑出血和蛛网膜下腔出血。

2. 大气颗粒物与CVD的关系:目前的研究显示,大气颗粒物浓度短期升高与急性心肌梗死、充血性心衰、室性心律失常、脑卒中等CVD急性事件的发生有关^[6,7,16-20]。长期效应研究表明,缺血性心脏病、心律失常等多种CVD病率的升高与长期接触污染空气有关;短期效应研究表明,CVD住院率和病死率随大气颗粒物浓度的增加而升高^[21]。

(1)大气颗粒物对CVD住院率的影响:Wellenius等^[22]对1986-1999年美国7个城市中享受国家医疗保险的65岁以上充血性心力衰竭原发性患者2921918人,研究其急诊患者住院率与日均 PM_{10} 浓度之间的关系,结果表明 PM_{10} 浓度与同日充血性心力衰竭住院率有正向统计学关联;多项研究结果表明:大气颗粒物 PM_{10} 与缺血性心脏病住院率有关^[23-26];张燕萍等^[27]的研究结果还表明 PM_{10} 浓度与CVD住院率有关;Home等^[28]对美国犹他州沃萨齐地区12865例冠心病患者的病例对照研究中发现, $\text{PM}_{2.5}$ 浓度的增加,会导致心肌梗死或不稳定性心绞痛的危险性增加;Popc等^[29]以病例交叉的研究方法,分析沃萨齐地区同一批患者的缺血性事件,研究显示 PM_{10} 与急性缺血性冠脉事件(不稳定性心绞痛、心肌梗死)相关,发现短期暴露于大气颗粒物污染的冠脉疾病患者增加了发生急性冠状动脉事件的危险性(表1)。

(2)大气颗粒物对CVD死亡率的影响:国内外多项研究结果表明 PM_{10} 日平均浓度与心血管疾病死亡人数增加有关^[16-27]。为了评价大气颗粒物污染对人群CVD死亡的急性效应,任艳军等^[30]控制日平均气温和相对湿度等气象因素,分析杭州市2002-2004年间 PM_{10} 日均浓度短期增加与人群每日CVD死亡的关系,同时分析其他气态污染物 NO_2 和 SO_2 的急性健康效应及其对 PM_{10} 的影响。研究结果显示:调整气象因素后,3d内 PM_{10} 与人群卒中死亡增加有关(表2)。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.09.024

基金项目:浙江省重大科技专项重点社会发展项目(2010C13030);

浙江省医药卫生科技计划(2011KYA044);浙江省实验教学示范中心

建设项目(浙教高教[2010]89号);中央高校基本科研业务费专项

资金(2010QNA7020);杭州市科技局重点创新项目(20051323B44)

作者单位:310058 杭州,浙江大学公共卫生学院

通信作者:李秀央, Email: lixiuyang@zju.edu.cn

表1 大气颗粒物对CVD住院率影响的研究结果

第一作者(年份)	国家/地区	研究对象	研究设计	颗粒物	主要研究结果
Wellenius(2006) ^[27]	美国	65岁以上	病例交叉	PM ₁₀	PM ₁₀ 浓度每增加10 μg/m ³ ,同日充血性心力衰竭住院率平均增加0.72%(95%CI:0.35-1.10)
Morris(2001) ^[28]	12个城市	全人群	时间序列, Meta分析	PM ₁₀	PM ₁₀ 浓度每增加10 μg/m ³ ,因缺血性心脏病住院率上升0.7%(95%CI:0.4-1.0),心血管疾病住院率增加0.2%(95%CI:-0.2-0.6)
Sunyer(2003) ^[29]	欧洲7城市	65岁以上	时间序列	PM ₁₀	PM ₁₀ 浓度每增加10 μg/m ³ ,因缺血性心脏病住院率增加1.3%(95%CI:0.7-1.8)
张燕萍(2008) ^[30]	中国	全人群	时间序列	PM ₁₀	PM ₁₀ 浓度每增加10 μg/m ³ ,因心血管疾病住院率上升0.65%,缺血性心脏病患者的住院率增加1.94%
Horne(2006) ^[31]	美国	全人群	病例对照	PM _{2.5}	PM _{2.5} 浓度每增加10 μg/m ³ ,出现心肌梗死或不稳定性心绞痛的危险性增加4.8%
Pope(2006) ^[21]	美国	全人群	病例交叉	PM _{2.5}	PM _{2.5} 浓度每增加10 μg/m ³ ,缺血性心脏病风险增加4.5%(95%CI:2.2-8.0),对经血管造影证实的冠状动脉疾病患者的影响更大

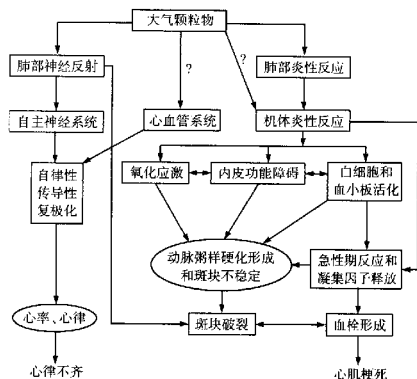
表2 大气颗粒物对CVD死亡率影响的研究结果

第一作者(年份)	国家/地区	研究对象	研究设计	颗粒物	主要研究结果
Neuberger(2007) ^[32]	奥地利	全人群	时间序列	PM _{2.5}	PM _{2.5} 浓度每增加10 μg/m ³ ,滞后7 d缺血性心脏病死亡率增加3.8%(95%CI:0.6-7.1),心血管病死亡率增加2.7%(95%CI:0.3-5.2);滞后14 d脑血管病死亡率增加4.9%(95%CI:0.7-9.3)
Neuberger(2007) ^[32]	奥地利	全人群	时间序列	PM ₁₀	PM ₁₀ 浓度每增加10 μg/m ³ ,滞后7 d缺血性心脏病死亡率增加2.1%(95%CI:0.4-3.9),心血管病死亡率增加1.4%(95%CI:0.1-2.8);滞后14 d脑血管病死亡率增加2.6%(95%CI:0.3-5.0)
Analitis(2006) ^[34]	29个城市	全人群	时间序列, Meta分析	PM ₁₀	0~1 d内PM ₁₀ 浓度日平均浓度每增加10 μg/m ³ ,心血管疾病死亡人数增加0.76%(95%CI:0.21-0.95)
Zeka(2005) ^[35]	美国	病例交叉		PM ₁₀	3 d内大气颗粒物PM ₁₀ 浓度每增加10 μg/m ³ ,心脏病死亡率相应累积增加0.50%(95%CI:0.25-0.75),其中对冠心病死亡的累积增加效应达0.65%(95%CI:0.32-0.98)
闽海东(2003) ^[36]	中国	全人群	病例交叉	PM ₁₀	2 d内PM ₁₀ 平均浓度增加10 μg/m ³ ,心血管疾病死亡发生的OR值为1.004(95%CI:1.001-1.007)
任艳军(2007) ^[37]	中国	全人群	病例交叉	PM ₁₀	调整气象因素后单污染物模型显示滞后期为2 d时,大气污染物PM ₁₀ 浓度每增加10 μg/m ³ ,人群心血管疾病死亡平均增加0.61%(95%CI:0.28-0.94)
任艳军(2008) ^[38]	中国	全人群	病例交叉	PM ₁₀	调整气象因素后,3 d内PM ₁₀ 浓度每增加10 μg/m ³ ,脑卒中死亡平均增加0.56%(95%CI:0.14-0.99)

(3)大气颗粒物对CVD的影响:大气颗粒物污染和CVD死亡的关联度总体相对较弱,但由于CVD在人群中日益高发,以及人群对大气污染物的普遍暴露,同时大气颗粒物污染已成为我国首要大气污染物,因此研究大气颗粒物的心脑血管效应仍具有重大的公共卫生意义。目前对于大气颗粒物对心脑血管系统产生不良效应的生物学机制尚未完全阐明,经许多动物实验和人群调查研究证实的机制主要包括以下方面^[14,16,27]:①介导全身炎症反应,增加C-反应蛋白,不但促进动脉粥样硬化的形成,还导致斑块的不稳定性,在短期内诱发急性心血管事件;②激活凝血系统,增加血液中的纤维蛋白原,加快急性血栓形成;③破坏心脏自主神经功能,使心率变异性上升,导致心源性猝死及致死性心律失常等;④促发血管收缩,从而激发斑块不稳定性,降低冠脉的心肌灌注量,以及损伤血管内皮功能等,其机制见图1。

3. 大气颗粒物与CVD关系的研究方法:

(1)时间序列分析:是一种特殊的回归分析方法,以因变量前几期的数值为自变量的一种统计分析方法,如以死亡率或死亡率作为结局变量,等时间间隔连续收集的测量值作为因变量,需要收集的信息是逐日或逐时的暴露和结局的汇总信息(而不是个人资料),这些信息可通过公开的国家数据库较容易地获得^[40],一方面,时间序列分析可以考虑时间因

图1 大气颗粒物与心血管系统损伤可能机制^[14,29]

素,另一方面,可以考虑变量的滞后效应。在采用时间序列方法评估同一研究人群,反复观察暴露条件改变后的健康效应时,与时间变化相关的一些变量,如年龄改变、吸烟等,就不再成为一个潜在的混杂因素。但是由于时间序列资料的

各个观察单位之间可能是非独立相关的,这种资料不能用普通的统计方法进行分析。特别是进行多个序列间的影响因素分析时,反序列自身往往存在与时间有关的趋势项,分析特定解释序列对反应序列的影响就应首先去除此类趋势项和混杂作用的影响,再分析解释序列的效应^[4]。

在时间序列分析中,统计分析方法主要是以广义相加模型(GAM)为基础来调整结局事件的长期趋势和季节趋势等潜在混杂因素的影响^[4]。

(2) 病例交叉设计: 病例交叉设计是由 Maclure 于 1991 年首次提出,用于研究短暂暴露(如空气污染、环境温度)对罕见急性事件(如心肌梗死、死亡)发生的影响。其基本思想是比较同一研究对象在急性事件发生前一段时间(危险期或病例期的暴露情况与未发生事件的某段时间内(对照期)的暴露情况^[4]。如果暴露与罕见事件有关,则刚好在事件发生前一段时间内的暴露频率应该高于更早时间内的暴露频率。近年来,Navidi^[45]提出对称性双向病例交叉设计方法,通过研究事件发生前后的暴露情况,可以有效控制暴露的时间趋势带来的影响。但是病例交叉设计的研究结果非常依赖于对照策略的选择^[46]。

Janes 等^[47]的研究表明,病例交叉设计中时间分层的对照选择不仅能有效控制常见的时间趋势、季节性和“周几效应”等混杂因素的影响,而且可以确保运用条件 logistic 统计模型时进行无偏估计。Lu 和 Zeger^[48]的最新研究表明: 当存在普遍暴露(如空气污染)时,使用条件 logistic 回归分析的病例交叉方法是时间序列分析的一个特例。Basu 等^[49]在美国 20 个城市 65 岁以上老年人中进行的一项温度与死亡关系的研究显示: 双向病例交叉研究和时间序列分析与时间分层的病例交叉研究得出的结果相似。

病例交叉设计是以时间分层为基础的,所以通过合适的对照选择可以很好地控制时间趋势、季节性、“周几效应”、气候和地区等混杂因素的影响,由于病例交叉设计使用病例

本身作为对照,所以这种研究方法可以有效控制诸如年龄、遗传、社会经济状况、健康行为、生理学差异等个体特异性等混杂因素的影响。但是,实施病例交叉设计比较麻烦,最好通过编写专门程序来实现。

(3) Meta 分析: Meta 分析时以综合研究结果为目的对大量单个研究结果进行定量综合的一种统计分析方法,主要适用于对同一问题的研究,其不同研究结果之间出现不一致甚至是相反结果,但希望得到一个比较客观的结果。朱晶晶等^[50]研究发现大气颗粒物(PM₁₀, PM_{2.5})与人群冠心病死亡有关。周煜等^[51]研究结果表明: PM₁₀浓度与居民脑卒中发作、居民脑卒中死亡有关; PM_{2.5}与居民脑卒中发作和居民脑卒中死亡无统计学关联。黄雯等^[52]仅对收集 1990 年 1 月至 2010 年 9 月期间中国大气颗粒物与居民 CVD 死亡率关系的文献进行 Meta 分析,得到大气中 PM₁₀浓度与人群 CVD 死亡率有关。Li 等^[53]收集 2002—2010 年期间关于大气颗粒物(PM₁₀, PM_{2.5})与居民脑卒中发作之间关系的研究文献,按照研究设计分病例交叉和时间序列分别进行 Meta 分析,研究结果显示: 在病例交叉设计研究中, PM₁₀浓度与居民脑卒中发作有关,但 PM_{2.5}与居民脑卒中发作无统计学关联; 在时间序列设计研究中, PM₁₀与居民脑卒中发作无统计学关联, PM_{2.5}浓度与居民脑卒中发作有关,由此也说明,研究结果与研究设计类型有关(表 3)。

在 Meta 分析中,研究对象(包括性别、年龄组等)研究设计等方面可以通过纳入标准的建立来控制,但是季节、气候和地区等混杂因素的控制可以选用 Meta 回归分析方法。

(4) 不同方法得到不同结果: 采用统计分析的方法和方法不同,对同一数据得到的结果也不同。例如,俞冰等^[54]分析上海市卢湾区 2001 年 1 月 1 日至 2004 年 12 月 31 日大气污染与居民每日死亡的关系,通过时间序列研究方法,采用半参数 GAM 得到 PM₁₀浓度每增加 10 μg/m³,居民死亡的相对危险度为 1.0003(95%CI: 1.0000 - 1.0007),采用广义线性模

表 3 大气颗粒物与 CVD 之间关系的 Meta 分析研究结果

第一作者(年份)	文献时间(年)	研究对象	结局事件	研究设计	颗粒物	主要研究结果
朱晶晶(2010) ^[50]	1996—2009	全人群	冠心病死亡	时间序列或病例交叉	PM _{2.5}	PM _{2.5} 浓度每上升 10 μg/m ³ , 人群冠心病死亡平均增加 2.10%(95%CI: 1.20 - 3.10), 其中女性冠心病死亡平均增加 18.50%(95%CI: 5.90 - 31.10)
朱晶晶(2010) ^[50]	1996—2009	全人群	冠心病死亡	时间序列或病例交叉	PM ₁₀	PM ₁₀ 浓度每上升 10 μg/m ³ , 人群冠心病死亡平均增加 0.80%(95%CI: 0.60 - 1.10)
周煜(2010) ^[51]	1989—2009	居民	脑卒中死亡	时间序列或病例交叉	PM _{2.5}	PM _{2.5} 与居民脑卒中发作(OR=1.001, 95%CI: 0.992 - 1.010)和居民脑卒中死亡(OR=1.052, 95%CI: 0.958 - 1.254)无统计学关联
周煜(2010) ^[51]	1989—2009	居民	脑卒中死亡	时间序列或病例交叉	PM ₁₀	PM ₁₀ 浓度每上升 10 μg/m ³ , 居民脑卒中发作增加 1.09%(95%CI: 0.10 - 2.08), 居民脑卒中死亡增加 0.70%(95%CI: 0.60 - 0.80)
黄雯(2011) ^[52]	1990.01—2010.09	全人群	CVD 死亡		PM ₁₀	PM ₁₀ 浓度每上升 10 μg/m ³ , 人群 CVD 死亡率平均上升 0.45%(RR=1.0045, 95%CI: 1.0029 - 1.0062)
Li(2012) ^[53]	2002—2010	居民	脑卒中发作	时间序列	PM _{2.5}	PM _{2.5} 浓度每上升 10 μg/m ³ , 居民脑卒中发作平均增加 0.6%(OR=1.028, 95%CI: 1.002 - 1.010)
Li(2012) ^[53]	2002—2010	居民	脑卒中发作	时间序列	PM ₁₀	PM ₁₀ 与居民脑卒中发作无统计学关联(OR per 10 μg/m ³ =1.002, 95%CI: 0.999 - 1.005)
Li(2012) ^[53]	2002—2010	居民	脑卒中发作	病例交叉	PM _{2.5}	PM _{2.5} 与居民脑卒中发作无统计学关联(OR per 10 μg/m ³ =1.106, 95%CI: 0.937 - 1.097)
Li(2012) ^[53]	2002—2010	居民	脑卒中发作	病例交叉	PM ₁₀	PM ₁₀ 浓度每上升 10 μg/m ³ , 居民脑卒中发作平均增加 2.8%(OR=1.028, 95%CI: 1.001 - 1.057)

型(GLM)得到PM₁₀浓度每增加10 μg/m³,居民死亡的相对危险度为1.0004(95%CI:1.0001 ~ 1.0008)。

GAM作为广义线性模型的一种非参数扩展,它允许每一个协变量作为一个不加指定的平滑函数,而不是作为一个采板的参数函数被模拟,其在模型假定方面适应性很强,所需的假设要比参数模型弱得多,应用范围也更广,适应数据变化的能力也更强,更能有效地进行数据分析,比线性模型更接近实际情况。再例如,贾健等^[1]对上海市闸北区2000年6月1日至2002年12月31日大气污染与居民每日总死亡率关系的研究,采用时间序列研究得到PM₁₀每增加10 μg/m³对应于居民非损伤中毒死亡的相对危险度为1.004(95%CI:1.002 ~ 1.007)。对同一数据进行病例交叉研究的结果显示在采用1:4双向对称性模型中PM₁₀每增加10 μg/m³与总死亡率(损伤中毒除外)的OR值为1.007(95%CI:1.003 ~ 1.011),采用1:6双向对称性模型得出的结果为PM₁₀浓度每增加10 μg/m³对应于居民非损伤中毒死亡的OR值为1.006(95%CI:1.001 ~ 1.010)。Bateson和Schwartz^[26]研究发现病例交叉研究统计效能低于时间序列研究以及其他方法。

大气污染物浓度增加与随后的死亡率升高存在滞后效应,并且滞后时间的选择对研究的结果存在影响。Borja-Aburto等^[27]进行的PM_{2.5}对居民总死亡率影响的研究,采用不同的滞后时间得出的结果不同,如PM_{2.5}与当天居民死亡事件有正相关,而与滞后1d居民死亡事件无关,PM_{2.5}浓度每增加10 μg/m³,当天和滞后1d居民总死亡率平均分别增加1.34%(95%CI:0.16 ~ 2.52),-0.16%(95%CI:-1.33 ~ 1.02)。

4. 结语:目前,关于大气颗粒物与CVD之间关系的研究主要局限于单个地区,某种特定研究设计,某种统计分析方法下得到的结果,一般不考虑地理属性。但是各地区存在的差异在一定程度上可能会产生一定的影响,为了更好地了解大气颗粒物与CVD之间关系,考虑到不同地区其环境、污染类型存在差异以及不同人群对污染敏感性不同等因素,不同研究设计方法或不同统计分析模型都会得到不同的结果,所以在研究大气颗粒物与CVD之间的关系时,一方面,很有必要考虑采用多因素分析的方法,如Meta回归、广义加性模型拟合时间序列资料^[28,29]等,另一方面,若除属性数据外,还能收集相关的地理数据,则可以采用空间流行病学方法来分析。至于环境污染对人体健康效应的方法学研究有待于进一步研究。

参 考 文 献

[1] Yang J, Shen Q, Tang XH, et al. Estimated burden of cardiovascular disease in Zhejiang province. *Chin J Public Health*, 2009, 25(4): 410-412. (in Chinese)

杨敏,沈清,唐新华,等.浙江省主要心脑血管疾病负担测算. *中国公共卫生*, 2009, 25(4):410-412.

[2] Polonicek JD, Atkinson RW, de Leon AP, et al. Daily time series for cardiovascular hospital admissions and previous day's air pollution in London, UK. *Occup Environ Med*, 1997, 54 (8): 535-540.

[3] Pope CA 3rd, Burnett RT, Hurston GD, et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*, 2004, 109(1):71-77.

[4] Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung Cancer,

Cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002, 287(9): 1132-1141.

[5] Samet JM, Dominici F, Currier FC, et al. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987-1994. *N Engl J Med*, 2000, 343(24): 1742-1749.

[6] Brook R, Bard R, Burnett R, et al. Differences in blood pressure and vascular responses associated with ambient fine particulate matter exposures measured at the personal versus community level. *Occup Environ Med*, 2011, 68(3): 224-230.

[7] He F, Shaffer M, Li X, et al. Individual level PM_{2.5} exposure and time course of impaired heart rate variability-the APACR study. *J Exp Sci Environ Epidemiol*, 2011, 21(1): 65-73.

[8] Mann JK, Tager IB, Lurmann F, et al. Air pollution and hospital admissions for ischemic heart disease in persons with congestive heart failure or arrhythmia. *Environ Health Perspect*, 2002, 110(12): 1247-1252.

[9] Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. Do respiratory epidemics confound the association between air pollution and daily deaths? *Eur Respir J*, 2000, 16(4): 723-728.

[10] Douglas WD. Epidemiologic evidence of cardiovascular effects of particulate air pollution. *Environ Health Perspect*, 2001, 109 Suppl 4: S483-486.

[11] Pope CA 3rd, Verrier RL, Lovett EG, et al. Heart rate variability associated with particulate air pollution, 1984-1994. *Am Heart J*, 1999, 138(5): 890-899.

[12] Lucas MN. Fine particulate matter and cardiovascular disease. *Fuel Proc Technol*, 2000, 65-66: 55-67.

[13] Wang YM. Progress on association between air particulate and cardiovascular disease. *Foreign Med Sci; Section Hygiene*, 2008, 35(3): 130-133. (in Chinese)

王育梅. 大气颗粒物与心血管病关系的研究进展. *国外医学: 卫生学分册*, 2008, 35(3): 130-133.

[14] Berglund N, Bellander T, Forastiere F, et al. Ambient air pollution and daily mortality among survivors of myocardial infarction. *Epidemiology*, 2009, 20(1): 110-118.

[15] Brook RD, Franklin B, Cascio W. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation*, 2004, 109(21): 2655-2671.

[16] Auchincloss AH, Roux AV, Dvonch JT, et al. Associations between recent exposure to ambient fine particulate matter and blood pressure in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Environ Health Perspect*, 2008, 116: 486-491.

[17] Brook RD. Cardiovascular effects of air pollution. *Clin Sci*, 2008, 115: 175-187.

[18] Brook RD, Rajagopalan S. Particulate matter air pollution and blood pressure. *J Am Soc Hypertens*, 2009, 3: 332-350.

[19] Brook RD, Urbch B, Dvonch JT, et al. Insights into the mechanisms and mediators of air pollution exposure on blood pressure and vascular function in healthy humans. *Hypertension*, 2009, 54: 659-667.

[20] Brook R, Shin H, Bard R, et al. Exploration of the rapid effects of personal fine particulate matter exposure on hemodynamics and vascular function during the same day. *Environ Health Perspect*, 2011, 119: 668-694.

[21] Murakami Y, Ono M. Myocardial infarction deaths after high level exposure to particulate matter. *J Epidemiol Commun Health*, 2006, 60(3): 262-266.

[22] Schneider A, Neas L, Herbst M, et al. Endothelial dysfunction: associations with exposure to ambient fine particles in diabetic individuals. *Environ Health Perspect*, 2008, 116: 1666-1674.

[23] Speizer FE, Dockery DW. Association of short-term ambient air pollution concentrations and ventricular arrhythmias. *Am J Epidemiol*, 2005, 161(12): 1123-1132.

[24] 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.

[25] Wellenius GA, Bateson TF, Mittleman MA, et al. Particulate air

pollution and the rate of hospitalization for congestive heart failure among medicare beneficiaries in Pittsburgh, Pennsylvania. *Am J Epidemiol*, 2005, 161(11):1030-1036.

[26] Hong XR, Sun QH, Song YF. Progress study of air pollution influence on cardiovascular disease and its mechanism. *Chin J Cardio Med*, 2008, 13(3):223-226. (in Chinese)

洪新加, 孙庆华, 宋岩峰. 大气污染对心血管系统疾病影响及其机制的研究进展. *中国心血管杂志*, 2008, 13(3):223-226.

[27] Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. Particulate air pollution and hospital admissions for congestive heart failure in seven United States cities. *Am J Cardiol*, 2006, 97(3):404-408.

[28] Morris RD. Airborne particulates and hospital admissions for cardiovascular disease: a quantitative review of the evidence. *Environ Health Perspect*, 2001, 109(4 Suppl):S495-500.

[29] Sunyer J, Ferran B, Alain LT, et al. The association of daily sulfur dioxide air pollution levels with hospital admissions for cardiovascular diseases in Europe (The Apehea- II study). *Europ Heart J*, 2003, 24(8):752-760.

[30] Zhang YP, Zhang ZQ, Li JF. Association between particulate air pollution and daily respiratory and cardiovascular hospital admissions. *Chin J Prev Med*, 2008, 42(2):96-102. (in Chinese)

张燕萍, 张志琴, 李晋芬. 空气颗粒物与呼吸及心脑血管疾病每日住院率相关性研究. *中华预防医学杂志*, 2008, 42(2):96-102.

[31] Horne BD, Muhlestein JB, May HT, et al. Short-term exposure to fine particulate air pollution is associated with the risk of ischemic coronary events, especially among patients with coronary disease. *Circulation*, 2006, 114 Suppl 18:S857.

[32] Pope CA 3rd, Muhlestein JB, May HT, et al. Ischemic heart disease events triggered by short term exposure to fine particulate air pollution. *Circulation*, 2006, 114(23):2443-2448.

[33] Neuberger M, Daniel R, Hahns M. Extended effects of air pollution on cardiopulmonary mortality in Vienna. *Atmos Environ*, 2007, 41(38):8549-8556.

[34] Analitis A, Katsouyanni K, Dimakopoulou K, et al. Short-term effects of ambient particles on cardiovascular and respiratory mortality. *Epidemiology*, 2006, 17(2):230-233.

[35] 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.

[36] Kan HD, Chen BH, Jia J. A case-crossover study of ambient air pollution and daily mortality in Shanghai. *Chin J Epidemiol*, 2003, 24(10):863-867. (in Chinese)

阙海东, 陈秉衡, 贾健. 上海市大气污染与居民每日死亡关系的病例交叉研究. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(10):863-867.

[37] Ren YJ, Li XY, Jin MJ, et al. The car-crossover studies of air particulate matter pollution and cardiovascular disease death. *Chin Environ Sci*, 2007, 27(5):657-660. (in Chinese)

任艳军, 李秀尖, 金明娟, 等. 大气颗粒物污染与心血管系统疾病死亡的病例交叉研究. *中国环境科学*, 2007, 27(5):657-660.

[38] Ren YJ, Li XY, Chen K, et al. The car-crossover study on air pollutants and the mortality of stroke. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29(9):878-881. (in Chinese)

任艳军, 李秀尖, 陈坤, 等. 大气颗粒物污染与卒中死亡率的病例交叉研究. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(9):878-881.

[39] Chen W, Guo XB. Advance in research on ambient particulate matter and cardiovascular diseases. *J Environ Health*, 2005, 22(6):488-490. (in Chinese)

陈威, 郭新彪. 大气颗粒物对心血管系统影响的研究进展. *环境与健康杂志*, 2005, 22(6):488-490.

[40] Basu R, Samej M. Relation between elevated ambient temperature and mortality: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev*, 2002, 24(2):190-202.

[41] Chen LL, Tang JK, Dong Y, et al. The application of generalized additive models analysis on the environmental effect of human health. *J Mathematical Med*, 2006, 19(6):569-570. (in Chinese)

陈林利, 汤军克, 董英, 等. 广义相加模型在环境因素健康效应

分析中的应用. *数理医药学杂志*, 2006, 19(6):569-570.

[42] Hastie TJ, Tibshirani RJ. Generalized additive models. London: Chapman and Hall, 1990.

[43] 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.

[44] Navidi W. Bidirectional case-crossover designs for exposures with time trend. *Biometrics*, 1998, 54(2):596-605.

[45] Levy D, Lumley T, Sheppard L, et al. Referen selection in case-crossover analyses of acute health effects of air pollution. *Epidemiology*, 2001, 12(2):186-192.

[46] Mittleman MA, Maclure M, Robins JM. Control sampling strategies for case-crossover studies: an assessment of relative efficiency. *Am J Epidemiol*, 1995, 142(1):91-98.

[47] James H, Sheppard L, Lumley T. Case-crossover analyses of air pollution exposure data: referent selection strategies and their implications for bias. *Epidemiology*, 2005, 16(6):717-726.

[48] Lu Y, Zeger SL. On the equivalence of case-crossover and time series methods in environmental epidemiology. *Biostatistics*, 2007, 8(2):337-344.

[49] Basu R, Dominici F, Samet JM. Temperature and mortality among the elderly in the United States, a comparison of epidemiologic methods. *Epidemiology*, 2005, 16(1):58-66.

[50] Zhu JJ, Li N, Huang R, et al. Meta analysis of association of atmospheric particulates with the mortality of coronary heart disease. *Occup Health*, 2000, 26(11):1201-1205. (in Chinese)

朱晶晶, 李娜, 黄蓉, 等. 大气颗粒物与冠心病患者死亡率之间关系的 Meta 分析. *职业与健康*, 2010, 26(11):1201-1205.

[51] Zhou Y, Li XY, Chen K, et al. Association between air particulate matter and stroke attack or mortality: a Meta-analysis. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31(11):1300-1305. (in Chinese)

周焜, 李秀尖, 陈坤, 等. 大气颗粒物与居民卒中中发作或死亡之间关系的 Meta 分析. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(11):1300-1305.

[52] Huang W, Wang HY, Wang Q. Association between inhalable particulate matter and mortality in China: a Meta-analysis. *Chin J Prev Med*, 2011, 45(11):1031-1035. (in Chinese)

黄雯, 王洪源, 王旗. 我国大气可吸入颗粒物污染对人群死亡率的影响. *中华预防医学杂志*, 2011, 45(11):1031-1035.

[53] Li XY, Yu XB, Liang WW, et al. Meta-analysis of Association between Particulate Matter and Stroke Attack. *CNS Neurosci Thera*, 2012, 18(6):501-508.

[54] Yu B, Lu HM, Wang Y. A time-series study on the association of daily mortality and air pollution in Luwan district, Shanghai. *Shanghai J Prev Med*, 2006, 18(6):264-266. (in Chinese)

俞冰, 卢慧斌, 王一. 上海市卢湾区居民日死亡数与大气污染关系的时间序列研究. *上海预防医学*, 2006, 18(6):264-266.

[55] Jia J, Kan HD, Chen BH, et al. Association of air pollution with daily mortality in Zhabei district of Shanghai: a case-crossover analysis. *J Environ Health*, 2004, 21(5):279-282. (in Chinese)

贾健, 阙海东, 陈秉衡, 等. 上海市闸北区大气污染与死亡率的病例交叉研究. *环境与健康杂志*, 2004, 21(5):279-282.

[56] Bateson TF, Schwartz J. Control for seasonal variation and time trend in case-crossover studies of acute effects of environmental exposures. *Epidemiology*, 1999, 10(5):539-544.

[57] Borja-Aburto VH, Castillejos M, Gold DR, et al. Mortality and ambient fine particles in southwest Mexico city, 1993-1995. *Environ Health Perspect*, 1998, 106(12):849-855.

[58] Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology*, 2000, 11(3):320-326.

[59] Yu SL, Peng XW. A method for removing residual autocorrelation of time series in generalized additive models. *Chin J Health Stat*, 2010, 27(5):450-454. (in Chinese)

余松林, 彭晓武. 广义加性模型配合时间序列资料时消除残差自相关性的一种方法. *中国卫生统计*, 2010, 27(5):450-454.