

· 论著 ·

深圳市大气污染物与肺源性脓毒症关系的时间分层病例交叉研究

陈璟, 史菲

扫描二维码
查看原文

【摘要】 **目的** 分析深圳市大气污染物与肺源性脓毒症的关系。**方法** 本研究为时间分层病例交叉研究。选取2018—2020年深圳市人民医院收治的肺源性脓毒症患者336例为研究对象。收集患者临床资料, 获取每例患者发病当天(记为Lag0)及发病前第1~7天(滞后1~7 d, 记为Lag1~Lag7)的深圳市区大气污染物〔空气颗粒物(PM)₁、PM_{2.5}、PM₁₀、二氧化氮(NO₂)、二氧化硫(SO₂)、一氧化碳(CO)、臭氧(O₃)〕浓度; 整理2018-01-01至2020-12-31深圳市区日均大气污染物浓度、气象资料(温度、相对湿度)。两变量间的相关性分析采用Spearman秩相关分析; 肺源性脓毒症影响因素分析采用单因素、多因素条件Logistic回归分析, 并根据OR值最大原则确定大气污染物的最佳滞后期。**结果** Spearman秩相关分析结果显示, 日均PM_{2.5}与日均PM₁呈强正相关, 日均PM₁₀与日均PM₁、PM_{2.5}呈强正相关($P < 0.05$)。单因素条件Logistic回归分析结果显示, Lag6时PM₁及Lag4、Lag5、Lag6时O₃是肺源性脓毒症的影响因素($P < 0.05$), 且滞后6 d是PM₁、O₃的最佳滞后期。多因素条件Logistic回归分析结果显示, 在分别控制了PM_{2.5}、PM₁₀的影响后, PM₁对肺源性脓毒症发病的影响有所减弱($P < 0.05$)。**结论** 深圳市大气污染物中的PM₁及O₃升高可导致肺源性脓毒症发病风险升高, 且滞后6 d是其最佳滞后期, 此外, PM_{2.5}、PM₁₀可使PM₁对肺源性脓毒症发病的影响减弱。

【关键词】 脓毒症; 空气污染物; 深圳市; 病例交叉研究

【中图分类号】 R 631 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.249

陈璟, 史菲. 深圳市大气污染物与肺源性脓毒症关系的时间分层病例交叉研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(9): 60-64. [www.syxnf.net]

CHEN J, SHI F. Relationship between air pollutants and pulmonary sepsis in Shenzhen: a time-stratified case-crossover study [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(9): 60-64.

Relationship between Air Pollutants and Pulmonary Sepsis in Shenzhen: a Time-Stratified Case-Crossover Study

CHEN Jing, SHI Fei

Department of Emergency Intensive Care Unit, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518001, China

Corresponding author: SHI Fei, E-mail: shifei2003@126.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the relationship between air pollutants and pulmonary sepsis in Shenzhen. **Methods** This was a time-stratified case-crossover study. A total of 336 patients with pulmonary sepsis treated in Shenzhen People's Hospital from 2018 to 2020 were selected as the research objects. The clinical data of the patients were collected. The air pollutant concentrations [particulate matter (PM)₁, PM_{2.5}, PM₁₀, nitrogen dioxide (NO₂), sulfur dioxide (SO₂), carbon monoxide (CO), ozone (O₃)] in Shenzhen urban area were obtained on the day of onset of each patient (denoted as Lag0) and 1 to 7 days before the onset of the disease (lag of 1 to 7 days, denoted as Lag1 to Lag7). The daily average air pollutant concentrations and meteorological data (temperature, relative humidity) in Shenzhen from 2018-01-01 to 2020-12-31 were sorted out. The correlation between the two variables was analyzed by Spearman rank correlation analysis. The influencing factors of pulmonary sepsis were analyzed by univariate and multivariate conditional Logistic regression analysis, and the optimal lag period of air pollutants was determined according to the principle of maximum OR value. **Results** The results of Spearman rank correlation analysis showed that the daily average PM_{2.5} was strongly positively correlated with the daily average PM₁, and the daily average PM₁₀ was strongly positively correlated with the daily average PM₁ and PM_{2.5} ($P < 0.05$). Univariate conditional Logistic regression analysis showed that PM₁ at Lag6 and O₃ at Lag4, Lag5, and Lag6 were the influencing factors of pulmonary sepsis ($P < 0.05$), and a lag of 6 d was the best lag period for PM₁ and O₃. Multivariate conditional Logistic regression analysis showed that after controlling for the effects of PM_{2.5} and PM₁₀, the effect of PM₁ on the incidence of pulmonary sepsis was weakened ($P < 0.05$). **Conclusion** The increase

基金项目: 广东省卫生健康适宜技术推广项目(202006181142034974)

518001广东省深圳市人民医院急诊科重症监护室

通信作者: 史菲, E-mail: shifei2003@126.com

of PM₁ and O₃ in air pollutants in Shenzhen can lead to an increased risk of pulmonary sepsis, and a lag of 6 d is the optimal lag period. In addition, PM_{2.5} and PM₁₀ can attenuate the effect of PM₁ on the pathogenesis of pulmonary sepsis.

【Key words】 Sepsis; Air pollutants; Shenzhen; Case-crossover study

脓毒症通常由宿主对感染的反应失调引起^[1], 患者起病急、临床症状重、病情凶险, 其病因较为复杂, 感染可源于全身多个部位。呼吸道是人体抵御病原菌的第一道防线, 故肺部感染已成为引发脓毒症的主要感染源之一(约占50%以上)^[2-3], 且肺源性脓毒症已成为全球高发病率和高死亡率的主要病因^[4]。因此, 如何预防或延缓肺源性脓毒症的发生、发展是亟待解决的临床问题。研究显示, 每年全球约有900万人的死亡与大气污染物暴露有关, 大气污染物暴露已成为全球疾病和过早死亡的最主要环境原因^[5]。目前认为, 空气颗粒物(particulate matter, PM)、臭氧(ozone, O₃)、二氧化氮(nitrogen dioxide, NO₂)、二氧化硫(sulfur dioxide, SO₂)和一氧化碳(carbon monoxide, CO)是五大重要的大气污染物^[6]。PM等各种大气污染物可刺激肺内多种炎症因子及促炎递质的释放, 引起器官炎症及氧化应激, 导致气道发生短期损伤及肺功能降低^[7-8]。同时, 各种病原体还可附着在大气污染物表面, 增强病原体的播散能力, 故大气污染物暴露可能与肺源性脓毒症的发生密切相关。因不同地域大气污染物暴露存在各自的特征, 明确地区性大气污染物对疾病的影响, 将有助于为该区域疾病防治提供新的线索和理论依据。本研究旨在分析深圳市大气污染物与肺源性脓毒症的关系, 以期为制定肺源性脓毒症的防控措施提供可靠的循证医学证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究为时间分层病例交叉研究。选取2018—2020年深圳市人民医院收治的肺源性脓毒症患者336例为研究对象。纳入标准: (1)符合2016年脓毒症3.0的诊断标准^[9]; (2)原发感染部位为肺部; (3)年龄≥18岁。排除标准: (1)晚期恶性肿瘤患者; (2)妊娠期或哺乳期妇女; (3)入院时即为不可逆的终末期患者; (4)长期卧床或长期居家治疗的患者; (5)发病前1周内未在深圳市区居住的患者。本研究已通过深圳市人民医院伦理委员会审批(编号: LL-KT-201705001)。

1.2 资料收集

1.2.1 患者临床资料 收集患者住院日期、性别、年龄、吸烟史、合并症(糖尿病、高血压、冠状动脉疾病、慢性呼吸系统疾病、慢性肾脏病、慢性肝病、脑血管病)、住院时间、28 d病死情况。

1.2.2 大气污染物及气象资料 大气污染物及气象资料源自深圳市气象资料核心数据库, 获取每例患者发

病当天(住院当天)(记为Lag0)及发病前第1~7天(滞后1~7 d, 记为Lag1~Lag7)的深圳市区大气污染物(PM₁、PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、SO₂、CO、O₃)浓度, 并换算为统一计算单位(μg/m³或mg/m³); 整理2018-01-01至2020-12-31深圳市区日均大气污染物浓度、气象资料(温度、相对湿度)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 26.0软件进行数据分析。计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示, 不符合正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示; 计数资料以相对数表示; 两变量间的相关性分析采用Spearman秩相关分析, $|r_s| > 0.8$ 表示两指标间存在强相关关系, $|r_s| \leq 0.8$ 表示两指标间存在弱相关关系^[10-11]; 肺源性脓毒症影响因素分析采用单因素、多因素条件Logistic回归分析, 并根据OR值最大原则确定大气污染物的最佳滞后期。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺源性脓毒症患者的临床资料 336例患者中, 男213例(63.4%), 女123例(36.6%); 年龄19~99岁, 平均(70.7 ± 17.1)岁; 有吸烟史88例(26.2%); 合并症: 糖尿病129例(38.4%), 高血压162例(48.2%), 冠状动脉疾病62例(18.5%), 慢性呼吸系统疾病90例(26.8%), 慢性肾脏病18例(5.4%), 慢性肝病18例(5.4%), 脑血管病82例(24.4%); 住院时间12(8, 19)d; 28 d病死率为20.2%(68/336)。

2.2 大气污染物与气象资料的相关性 2018-01-01至2020-12-31深圳市区日均PM₁、PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、SO₂、CO、O₃分别为12.29(6.66, 108.70) μg/m³、15.44(9.32, 22.91) μg/m³、19.82(11.97, 32.35) μg/m³、7.15(0.74, 17.20) μg/m³、11.43(6.84, 75.77) μg/m³、0.80(0.50, 7.62) mg/m³、24.72(5.20, 59.32) μg/m³, 日均温度为24.80(20.58, 28.35) °C, 日均相对湿度为77.92%(70.40%, 83.46%)。Spearman秩相关分析结果显示, 日均PM_{2.5}与日均PM₁呈强正相关, 日均PM₁₀与日均PM₁、PM_{2.5}呈强正相关, 日均NO₂与日均PM₁、PM_{2.5}、PM₁₀呈弱正相关, 日均SO₂与日均PM₁、PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂呈弱正相关, 日均CO与日均PM₁、PM_{2.5}、NO₂呈弱正相关, 日均O₃与日均PM₁、PM_{2.5}、PM₁₀、SO₂呈弱正相关, 日均O₃与日均NO₂呈弱负相关, 日均温度与日均PM₁、PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、SO₂呈弱负相关, 日均相对湿度与日均PM₁、PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、SO₂、O₃呈弱负相关, 日均相对湿度与日均CO、温度呈弱正相关($P < 0.05$), 见表1。

表1 大气污染物及气象资料的相关性 (r_s 值)
Table 1 Correlation between air pollutants and meteorological data

项目	日均PM ₁	日均PM _{2.5}	日均PM ₁₀	日均NO ₂	日均SO ₂	日均CO	日均O ₃	日均温度	日均相对湿度
日均PM ₁	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-
日均PM _{2.5}	0.973 ^a	1.000	-	-	-	-	-	-	-
日均PM ₁₀	0.848 ^a	0.929 ^a	1.000	-	-	-	-	-	-
日均NO ₂	0.676 ^a	0.617 ^a	0.492 ^a	1.000	-	-	-	-	-
日均SO ₂	0.488 ^a	0.417 ^a	0.345 ^a	0.547 ^a	1.000	-	-	-	-
日均CO	0.066 ^a	0.069 ^a	0.037	0.112 ^a	0.044	1.000	-	-	-
日均O ₃	0.227 ^a	0.240 ^a	0.216 ^a	-0.078 ^a	0.155 ^a	-0.053	1.000	-	-
日均温度	-0.533 ^a	-0.443 ^a	-0.343 ^a	-0.444 ^a	-0.360 ^a	0.003	0.052	1.000	-
日均相对湿度	-0.354 ^a	-0.362 ^a	-0.446 ^a	-0.240 ^a	-0.501 ^a	0.092 ^a	-0.390 ^a	0.345 ^a	1.000

注：^a表示 $P < 0.05$ ；-表示重复数据；PM=空气颗粒物，NO₂=二氧化氮，SO₂=二氧化硫，CO=一氧化碳，O₃=臭氧

2.3 肺源性脓毒症影响因素的单因素条件Logistic回归分析 分别以不同时间PM₁、PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、SO₂、CO、O₃为自变量（实测值），肺源性脓毒症为因变量（赋值：是=1，否=0），以日均温度、相对湿度为协变量，进行单因素条件Logistic回归分析，结果显示，Lag6时PM₁ [OR=1.742, 95%CI (1.120, 2.710), $P=0.014$] 及Lag4、Lag5、Lag6时O₃ [OR=1.815, 95%CI (1.135, 2.903), $P=0.013$; OR=1.769, 95%CI (1.094, 2.862), $P=0.006$; OR=2.090, 95%CI (1.258, 3.475), $P=0.004$] 是肺源性脓毒症的影响因素，且滞后6 d是PM₁、O₃的最佳滞后期。

2.4 肺源性脓毒症影响因素的多因素条件Logistic回归分析 以Lag6时PM₁、PM_{2.5}、PM₁₀为自变量（实测值），肺源性脓毒症为因变量（赋值：是=1，否=0），以日均温度、相对湿度为协变量，进行多因素条件Logistic回归分析，结果显示，在分别控制了PM_{2.5}、PM₁₀的影响后，PM₁对肺源性脓毒症发病的影响有所减弱 ($P < 0.05$)，见表2。

3 讨论

肺源性脓毒症是脓毒症中最为常见、致残致死率较高的亚型。研究表明，大气颗粒物暴露可使患者罹患肺部感染，严重时存在死亡风险^[12-14]，但肺源性脓毒症患者发病与大气污染物之间的关系尚未见临床报道。深圳市是中国南部的海滨城市，濒临南海和太平洋，受南亚热带海洋季风气候影响，长夏短冬、日照充足，常年气候温和、雨量充沛，并常呈现昼热夜凉、冷热次序更替的特征，尽管深圳市的空气质量指数在全国范围内相对良好，但因其城市化水平高、全年部分时期存在个别大气污染物超标情况，仍有较多患者因肺源性脓毒症入院。对此，本研究采用时间分层病例交叉研究方法分析深圳市大气污染物与肺源性脓毒症的关系。时间分层病例交叉研究即通过比较同一患者在发病时（病例期）的大气污染物暴露情况和未发病时（对照期）的大气污染

表2 肺源性脓毒症影响因素的多因素条件Logistic回归分析

Table 2 Multivariate conditional Logistic regression analysis of influencing factors of pulmonary sepsis

模型	变量	P值	OR值	95%CI
模型1	PM ₁	0.027	1.101	(1.011, 1.200)
模型2	PM ₁	0.010	1.049	(1.011, 1.088)
模型3	PM ₁	0.014	1.071	(1.005, 1.201)

注：模型1的自变量为PM₁、PM_{2.5}，模型2的自变量为PM₁、PM₁₀，模型3的自变量为PM₁、PM_{2.5}、PM₁₀

物暴露情况，研究大气污染物暴露和疾病发生的关联性。自身配对的病例对照研究能有效控制一些短期内相对固定的混杂因素，如吸烟、饮食、遗传、生活条件、经济等个体因素。同时，通过病例期与对照期的匹配以进一步控制时间趋势、季节性、短期自相关性等与时间有关的因素，减少基础疾病等对数据分析结果的干扰。

PM是大气中各种具有不同化学组分的颗粒状物质的混合物，其主要来源为工厂灰尘、汽车尾气、煤炭/麦秸燃烧等。PM的直径越小，其表面积越大，可携带、吸收的有毒物质也越多，如重金属、有机化合物和黑炭等，从而明显增加患病风险，其中PM₁指空气中直径 $\leq 1.0 \mu\text{m}$ 的颗粒物^[6]。PM被人体吸入后沉积在呼吸道、肺泡等部位并通过肺部进入血液，从而引发各种疾病^[15]。一项关于2014—2017年深圳市呼吸系统疾病死亡的病例研究发现，PM₁浓度升高可引起呼吸系统疾病死亡率增加，其最佳滞后时间为Lag3^[16]。另一项关于2015—2016年深圳市的研究显示，PM₁浓度增高可明显增加患者因肺炎及慢性阻塞性肺疾病入院的风险^[17]。本研究Spearman秩相关分析结果显示，日均PM_{2.5}与日均PM₁呈强正相关，日均PM₁₀与日均PM₁、PM_{2.5}呈强正相关；单因素条件Logistic回归分析结果显示，Lag6时PM₁是肺源性脓毒症的影响因素，且滞后6 d是PM₁的最佳滞后期；多因素条件Logistic回归分析结果显示，在分别控制了PM_{2.5}、PM₁₀的影响后，PM₁对肺源性脓毒症发病的影响有所减弱；与上述研究结果相似，提示滞后6 d PM₁

对肺源性脓毒症发病的影响最大,且PM_{2.5}、PM₁₀可使其对肺源性脓毒症发病的影响减弱。

O₃是二次大气污染物,是由车辆和工业排放的氮氧化物与阳光发生光化学反应后形成的光化学烟雾。作为一种强力氧化剂,O₃可通过多种机制诱导气道内巨噬细胞、上皮细胞等产生各种促炎递质,通过形成自由基、脂质过氧化物及使酶活性丧失、膜通透性发生改变,引起肺部炎症、氧化应激,导致呼吸道短期损伤及肺功能降低^[7-8]。日本西部城市的一项研究表明,短期O₃暴露将增加儿童呼吸道疾病症状^[18]。中国的一线流调研究也表明,1990—2013年大气O₃污染导致中国不同省份慢性阻塞性肺疾病发病率增高,造成了较大的健康和经济损失^[19]。本研究单因素条件Logistic回归分析结果显示,Lag4、Lag5、Lag6时O₃是肺源性脓毒症的影响因素,且滞后6 d是O₃的最佳滞后期。由此可知,O₃短期暴露即可对肺源性脓毒症发病产生重要影响,需进行积极预防和关注。

综上所述,深圳市大气污染物中的PM₁及O₃升高可导致肺源性脓毒症发病风险升高,且滞后6 d是其最佳滞后期,此外,PM_{2.5}、PM₁₀可使PM₁对肺源性脓毒症发病的影响减弱。然而,本研究尚存在一定局限性:本研究为单中心临床研究,样本量较小、研究持续时间有限,可能存在结果偏倚,需要更大规模的研究验证本结论。另外,本研究仅采用回顾性研究方法研究了大气污染物暴露与肺源性脓毒症发病之间的相关性,未能深入探讨大气污染物浓度对肺源性脓毒症患者体内炎症水平的影响及其作用机制。此外,由于研究时间及方法受限,并未分析高浓度大气污染物是否导致患者感染某种类别病菌的概率增加、不同基础疾病或吸烟状况的患者罹患肺源性脓毒症的风险增加。因此,下一步将开展多中心临床研究、扩大样本量、并对不同基础疾病的亚组患者开展相关基础研究,以期获得更加准确的结论。

作者贡献:陈璟进行文章的构思与设计,文献/资料的收集、整理,统计学处理,撰写论文;史菲进行文章的可行性分析,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理;陈璟、史菲进行论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] NAPOLITANO L M. Sepsis 2018: definitions and guideline changes [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2018, 19 (2): 117-125. DOI: 10.1089/sur.2017.278.
- [2] MANDELL L A. Community-acquired pneumonia: an overview [J]. *Postgrad Med*, 2015, 127 (6): 607-615. DOI: 10.1080/00325481.2015.1074030.
- [3] ZHOU J F, QIAN C Y, ZHAO M Y, et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in mainland China [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e107181. DOI: 10.1371/journal.pone.0107181.
- [4] TORRES A, CILLONIZ C, NIEDERMAN M S, et al. Pneumonia [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7 (1): 25. DOI: 10.1038/s41572-021-00259-0.
- [5] LANDRIGAN P J, FULLER R, ACOSTA N J R, et al. The Lancet Commission on pollution and health [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10119): 462-512. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32345-0.
- [6] REN L H, YANG W, BAI Z P. Characteristics of major air pollutants in China [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1017: 7-26. DOI: 10.1007/978-981-10-5657-4_2.
- [7] CHOUDHARY I, VO T, PAUDEL K, et al. Vesicular and extravesicular protein analyses from the airspaces of ozone-exposed mice revealed signatures associated with mucoinflammatory lung disease [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 23203. DOI: 10.1038/s41598-021-02256-5.
- [8] PATIAL S, SAINI Y. Lung macrophages: current understanding of their roles in ozone-induced lung diseases [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2020, 50 (4): 310-323. DOI: 10.1080/10408444.2020.1762537.
- [9] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [10] CHAN Y H. Biostatistics 104: correlational analysis [J]. *Singapore Med J*, 2003, 44 (12): 614-619.
- [11] AKOGLU H. User's guide to correlation coefficients [J]. *Turk J Emerg Med*, 2018, 18 (3): 91-93. DOI: 10.1016/j.tjem.2018.08.001.
- [12] TIAN Y, LIU H, WU Y, et al. Ambient particulate matter pollution and adult hospital admissions for pneumonia in urban China: a national time series analysis for 2014 through 2017 [J]. *PLoS Med*, 2019, 16 (12): e1003010. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003010.
- [13] GROVES C P, BUTLAND B K, ATKINSON R W, et al. Intensive care admissions and outcomes associated with short-term exposure to ambient air pollution: a time series analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (6): 1213-1221. DOI: 10.1007/s00134-020-06052-z.
- [14] ZHANG Z, HONG Y, LIU N. Association of ambient particulate matter 2.5 with intensive care unit admission due to pneumonia: a distributed lag non-linear model [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 8679. DOI: 10.1038/s41598-017-08984-x.
- [15] FENG S L, GAO D, LIAO F, et al. The health effects of ambient PM_{2.5} and potential mechanisms [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2016, 128: 67-74. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2016.01.030.
- [16] ZHU F, CHEN L, QIAN Z M, et al. Acute effects of particulate matter with different sizes on respiratory mortality in Shenzhen, China [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28 (28): 37195-37203. DOI: 10.1007/s11356-021-13118-y.
- [17] ZHANG Y Q, DING Z, XIANG Q Q, et al. Short-term effects of ambient PM₁ and PM_{2.5} air pollution on hospital admission for