

宁波市6种大气污染物暴露与孕妇早产关系的时间序列分析

刘文渊^{1a, 2}, 施丹华^{1a}, 吴军华^{1b}, 徐亚男², 卢文波^{1a, 2}, 邱海燕^{1b, 2}

摘要:

[目的] 分析宁波市6种大气污染物[细颗粒物(PM_{2.5})、粗颗粒物(PM₁₀)、二氧化硫(SO₂)、二氧化氮(NO₂)、一氧化碳(CO)、臭氧(O₃)]暴露对孕妇早产的影响。

[方法] 采用时间序列的广义线性分布滞后模型,将宁波市2014年1月—2015年12月每日早产人次的长期趋势、气象因素、星期几效应等混杂因素控制后,分析6种大气污染物质量浓度对早产人次的滞后效应和累积效应。

[结果] PM_{2.5}、SO₂、NO₂每升高10 μg/m³, CO每升高0.1 mg/m³,对增加早产人次存在滞后效应,RR及其95%CI分别为:PM_{2.5}滞后1d, 1.015(1.000~1.032); SO₂当日及滞后2、3、4d, 1.073(1.016~1.133)、1.053(1.000~1.109)、1.060(1.009~1.115)、1.062(1.010~1.116); NO₂当日及滞后1d, 1.031(1.005~1.058)、1.027(1.002~1.054); CO滞后3d, 1.350(1.079~1.688)。6种污染物中只有SO₂对早产人次增加存在1周和2周的累积效应,RR及其95%CI分别为1.099(1.019~1.186)、1.091(1.001~1.189)。

[结论] 大气污染物暴露能增加早产的发生,对增加早产人次存在滞后效应和累积效应。

关键词: 空气污染; PM_{2.5}; 早产; 滞后效应; 累积效应

引用: 刘文渊, 施丹华, 吴军华, 等. 宁波市6种大气污染物暴露与孕妇早产关系的时间序列分析[J]. 环境与职业医学, 2018, 35(1): 19-23. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.17500

A time-series analysis on association between exposure to six air pollutants and preterm birth in Ningbo
LIU Wen-yuan^{1a, 2}, SHI Dan-hua^{1a}, WU Jun-hua^{1b}, XU Ya-nan², LU Wen-bo^{1a, 2}, QIU Hai-yan^{1b, 2} (1.a.Clinical Laboratory b.Department of Paediatrics, Ningbo Women & Children's Hospital, Ningbo, Zhejiang 315012, China; 2.Key Laboratory of Maternal-Fetal Medicine, Ningbo, Zhejiang 315012, China). Address correspondence to QIU Hai-yan, E-mail: qhy86@sina.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

[Objective] To analyze the effects of exposure to six air pollutants [fine particulate matters (PM_{2.5}), coarse particulate matters (PM₁₀), sulfur dioxide (SO₂), nitrogen dioxide (NO₂), carbon monoxide (CO), and ozone (O₃)] on preterm birth in Ningbo.

[Methods] A generalized linear distributed lag model for time-series data was adopted. The effects of the concentrations of six air pollutants on preterm birth from January 2014 to December 2015 in Ningbo were assessed after controlling confounding factors such as long-term trends, meteorological factors, and day of the week.

[Results] Significant lag effects of PM_{2.5}, SO₂, NO₂ (each 10 μg/m³ increase), and CO (each 0.1 mg/m³ increase) were identified on preterm birth, with RR (95%CI) of 1.015 (1.000-1.032) for PM_{2.5} on lag1; 1.073 (1.016-1.133), 1.053 (1.000-1.109), 1.060 (1.009-1.115), and 1.062 (1.010-1.116) for SO₂ on lag0, lag2, lag3, and lag4; 1.031 (1.005-1.058) and 1.027 (1.002-1.054) for NO₂ on lag0 and lag1; and 1.350 (1.079-1.688) for CO on lag3, respectively. Significant accumulative effects were only shown for SO₂ on preterm birth, with RR (95%CI) of 1.099 (1.019-1.186) and 1.091 (1.001-1.189) for average 1 week and 2 weeks of accumulation.

[Conclusion] Exposure to air pollutants may contribute to the risk of preterm birth, showing both lag effects and accumulative effects.

Keywords: air pollution; PM_{2.5}; preterm birth; lag effect; accumulative effect

Citation: LIU Wen-yuan, SHI Dan-hua, WU Jun-hua, et al. A time-series analysis on association between exposure to six air pollutants and preterm birth in Ningbo[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2018, 35(1): 19-23. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.17500

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 浙江省人口计划生育科研项目(编号: 2014KYB356, 2014KYA273); 宁波市科技局科技创新团队项目(编号: 2014B82003); 宁波市母胎医学研究重点实验室项目(编号: 2010A22011)

[作者简介] 刘文渊(1981—), 男, 硕士, 副主任技师; 研究方向: 母胎医学研究; E-mail: flyfox05@163.com

[通信作者] 邱海燕, E-mail: qhy86@sina.com

[作者单位] 1. 宁波市妇女儿童医院 a. 检验科 b. 儿科, 浙江 宁波 315012; 2. 宁波市母胎医学研究重点实验室, 浙江 宁波 315012

早产是指孕期不满37周或259d的分娩^[1],早产是引起新生儿死亡和疾病的主要原因,约25%的新生儿死亡是由早产造成^[2]。大气污染的人群健康效应越来越受到研究人员的重视,文献报道大气污染与呼吸系统疾病、心血管系统疾病、人群死亡率等有关^[3-5],随着研究范围的拓展,大气污染与早产等不良妊娠结局的相关研究也越来越多^[6-7]。但是,文献报道不同污染物对增加早产发病风险的结论不一,且早期开展的研究中污染物种类较少涉及细颗粒物(PM_{2.5})。本课题组通过收集2014年1月至2015年12月宁波市6种大气污染物[PM_{2.5}、粗颗粒物(PM₁₀)、二氧化硫(SO₂)、二氧化氮(NO₂)、一氧化碳(CO)、臭氧(O₃)]的逐日质量浓度(以下简称浓度)数据以及该市妇幼保健院分娩的就诊数据,采用时间序列分析方法,分析室外大气污染物暴露与早产人次变化之间的关系,定量评价其对早产发生的滞后效应和累积效应。

1 对象与方法

1.1 大气污染物监测资料

2014年1月1日—2015年12月31日PM_{2.5}、PM₁₀、SO₂、NO₂、CO、O₃逐日浓度资料来源于宁波市环境保护局网站的“空气质量实时发布系统”。数据为分布于城区和下属各县城区的27个监测点的数据的算术平均值。各污染物的日均浓度单位为μg/m³(CO为mg/m³),均值类型为日均浓度(24h, O₃为8h)。

1.2 早产病例资料

同时期在该市妇幼保健院住院分娩的产妇病例资料,来源于该院电子病历系统。新生儿早产按WHO的标准,定义为自末次月经的第1日开始计算,妊娠在不满37周或259d终止者。

1.3 气象监测资料

同期宁波市的气象监测资料来源于全球气象科学数据共享服务网(<http://www.wunderground.com>),包括逐日平均气温(℃)和平均相对湿度(%)。

1.4 统计学分析

本研究运用时间序列的广义线性分布滞后模型,研究6种大气污染物对早产影响的滞后效应和累积效应。该模型已被广泛运用于空气污染和气象因素对人群的健康效应研究^[8-9]中,应用成熟。模型公式为:

$$\lg[E(Y_t)] = \alpha + ns(time, v) + ns(temp, v) + ns(rhum, v) + DOW + \beta X_t$$

式中:Y_t,观察日t日当天的早产人次;E(Y_t),

观察日t日早产人次的数学期望;α,截距;ns,自然立方样条函数;time,用于表示每日早产人次先后发生次序的数列,本研究中其取值为1,2,3…730;temp,当日平均气温,℃;rhum,当日平均相对湿度,%;DOW,星期几效应,用于控制每日早产人次的短期波动;β,回归系数;X_t,第t日的单一大气污染物浓度或几日累积或滞后浓度,μg/m³(CO为mg/m³);v,自由度,根据赤池量信息准则(AIC)来确定,式中分别为7、5、5。

为控制混杂因素,本研究采用自然立方样条函数来拟合气象因素和时间变量,“星期几效应”以哑变量的形式来控制。根据大气污染物对早产发生的生物学机制假说和参考文献^[10-11],确定本研究的单日滞后效应为0~6d(lag0~lag6),以观察其单日滞后效应;累积时间分别为1、2、3、4周以观察其累积效应。分别计算6种大气污染物质量浓度每升高10μg/m³(CO为0.1mg/m³)对早产人次的滞后效应和累积效应的相对危险度(RR)。统计分析运用SPSS 19.0和R 3.3.2软件,检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 大气污染物、气象因素以及早产人次的描述性分析

所有资料均为非正态分布(P<0.05),其范围和四分位数见表1。

表1 2014—2015年宁波市早产、气象因素及大气污染物的描述性结果

Table 1 Descriptive statistics for preterm births, meteorological factors, and air pollutants in Ningbo from 2014 to 2015

指标(Indicator)	范围(Range)	P ₂₅	M	P ₇₅
日早产人次 Daily number of preterm birth	1~24	4	7	10
日平均气温(℃) Daily mean temperature	0.6~31.9	10.30	19.10	24.33
日平均相对湿度(%) Daily mean relative humidity	16~97	47.75	61.00	78.00
PM _{2.5} (μg/m ³)	4~192	26.00	38.00	57.25
PM ₁₀ (μg/m ³)	9~278	41.00	59.00	86.25
SO ₂ (μg/m ³)	3~63	11.00	14.00	19.00
NO ₂ (μg/m ³)	3~118	28.00	39.00	52.00
CO(mg/m ³)	0.38~10.80	0.72	0.86	1.06
O ₃ (μg/m ³)	6~242	66.00	90.00	120.25

2.2 6种大气污染物浓度与气象因素的相关性分析

除CO与湿度, O₃与SO₂、PM₁₀、PM_{2.5}间未呈现相关以外,其余大气污染物之间以及大气污染物与气象因素之间存在正相关或负相关。其中,相关系数最大

的是PM_{2.5}与PM₁₀($r_s=0.965$),见表2。提示在研究污染物对早产发生影响时,需要控制气象因素和其他种类污染物的混杂作用。

表2 宁波市6种大气污染物浓度与气象因素的Spearman相关性(r_s)

Table 2 Spearman correlation between concentrations of 6 air pollutants and meteorological factors in Ningbo								
指标 Indicator	湿度 Temperature	湿度 Humidity	SO ₂	NO ₂	PM ₁₀	CO	O ₃	PM _{2.5}
湿度 Temperature	1.000	0.186*	-0.427*	-0.144*	-0.349*	0.025	-0.431*	-0.256*
湿度 Humidity		1.000	-0.435*	-0.520*	-0.443*	-0.105*	0.368*	-0.448*
SO ₂			1.000	0.676*	0.766*	0.138*	0.012	0.732*
NO ₂				1.000	0.742*	0.155*	-0.182*	0.723*
PM ₁₀					1.000	0.150*	0.045	0.965*
CO						1.000	-0.124*	0.171*
O ₃							1.000	0.007
PM _{2.5}								1.000

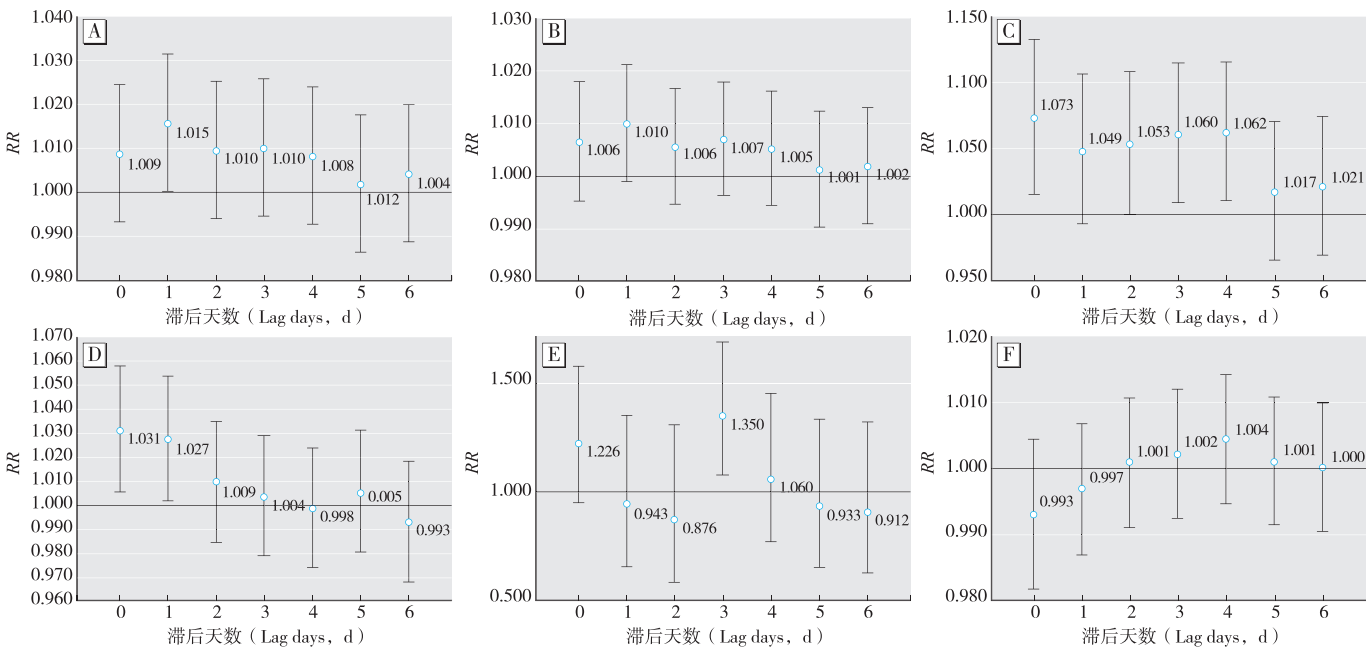
[注(Note)]*: $P<0.01$ 。

2.3 6种大气污染物对早产人次影响的单日滞后效应

图1显示出生前的0~6d 6种大气污染物浓度增加对早产人次影响的滞后效应(RR 及其95% CI),CO的增长单位为0.1 mg/m³,其余污染物增长单位为10 μg/m³。有统计学意义($P<0.05$)的分别是:PM_{2.5}滞后1d为1.015(1.000~1.032),SO₂当日及滞后2、3、4d的为1.073(1.016~1.133)、1.053(1.000~1.109)、1.060(1.009~1.115)、1.062(1.010~1.116),NO₂当日及滞后1d的为1.031(1.005~1.058)、1.027(1.002~1.054),CO滞后3d为1.350(1.079~1.688),其余均无统计学意义。

2.4 6种大气污染物对早产人次影响的累积效应

6种污染物中只有SO₂在1周和2周的累积效应有统计学意义, RR 及其95% CI 分别为1.099(1.019~1.186)、1.091(1.001~1.189)。其余均为无统计学意义。见表3。



[注]A: PM_{2.5}; B: PM₁₀; C: SO₂; D: NO₂; E: CO; F: O₃。CO的增长单位为0.1 mg/m³,其余污染物增长单位为10 μg/m³。
[Note]A: PM_{2.5}; B: PM₁₀; C: SO₂; D: NO₂; E: CO; F: O₃。Each increase for CO is 0.1 mg/m³ and for the other pollutants is 10 μg/m³。

图1 宁波市6种大气污染物浓度增加对出生前0~6d早产人次影响的滞后效应(RR 及其95% CI 值)

Figure 1 Lag effects (RR and 95% CI) of increase of concentrations of 6 air pollutants on preterm birth during 0-6 days before birth in Ningbo

表3 宁波市6种大气污染物对早产人次影响的累积效应

Table 3 Cumulative effects of 6 air pollutants on preterm birth in Ningbo								
污染物(Pollutant)	滞后1周(Lag 1 week)		滞后2周(Lag 2 weeks)		滞后3周(Lag 3 weeks)		滞后4周(Lag 4 weeks)	
	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI
PM _{2.5}	1.021	0.994~1.044	1.018	0.986~1.050	1.004	0.968~1.040	0.986	0.949~1.025
PM ₁₀	1.012	0.994~1.029	1.013	0.993~1.034	1.006	0.983~1.029	0.997	0.972~1.022
SO ₂	1.099*	1.019~1.186	1.091*	1.001~1.189	1.067	0.972~1.172	1.051	0.951~1.161
NO ₂	1.014	0.976~1.053	1.012	0.969~1.056	0.998	0.952~1.046	0.990	0.941~1.042
CO	1.418	0.644~3.123	1.242	0.402~3.831	1.326	0.343~5.132	0.795	0.164~3.839
O ₃	1.003	0.988~1.018	1.005	0.988~1.023	0.995	0.977~1.013	0.986	0.966~1.006

[注]CO的增长单位为0.1 mg/m³,其余污染物增长单位为10 μg/m³。*: $P<0.05$ 。
[Note]Each increase for CO is 0.1 mg/m³ and for the other pollutants is 10 μg/m³。*: $P<0.05$ 。

3 讨论

本研究运用时间序列的广义线性分布滞后模型,该模型已广泛应用于大气污染物与人群健康效应的研究,其优势在于可在不受短时间内个体已知或未知危险因素的影响下,观察污染物的人群健康效应。本研究结果显示,大气污染物水平与早产的发生具有相关性:PM_{2.5}、SO₂、NO₂、CO均存在单日滞后效应,而SO₂在早产发生前1周和2周存在累积效应。研究结果与相关文献结果部分一致^[11-13],但污染物种类及滞后累积时间跨度不完全一致。美国宾夕法尼亚的一项研究显示,PM₁₀和SO₂在产前6周质量浓度每增加50 μg/m³,早产风险增加,其RR及95%CI分别为1.07(0.98~1.18)、1.15(1.00~1.32);滞后效应分别为:PM₁₀, 2d和5d为1.10(1.00~1.21)、1.07(0.98~1.18);SO₂, 3d为1.07(0.99~1.15)^[11]。中国广州2007年的研究显示,NO₂、PM₁₀、SO₂的累积效应分别在3、4、3d达到最大,污染物质量浓度每增加100 μg/m³,早产的RR及其95%CI值分别为1.054(1.008~1.100)、1.069(1.007~1.131)、1.129(1.048~1.212)^[13]。上海2004年的研究显示,PM₁₀、SO₂、NO₂、O₃对早产的发生只存在8周的累积效应而不存在急性的单日滞后效应^[12]。与相关文献比较后,进一步说明大气污染物与早产发生具有相关性。但是,由于PM_{2.5}纳入各地监测时间起步晚,数据积累较少,因此既往文献中较少涉及污染物PM_{2.5}。本研究观察到了PM_{2.5}对早产的发生存在滞后1d的急性效应,此研究结论对国内该污染物的早产效应研究数据起到了补充作用。由于PM_{2.5}颗粒直径更细小,其携带污染物种类的不明确性以及更易通过呼吸系统进入血液循环的特性决定了其研究的意义更加重大。

大气污染物与早产发生的生物学机制尚在研究中,但已存在的假说均支持大气污染物对早产的影响。有研究发现,胚胎的生理过程决定了其对大气污染物更具敏感性,有害因素的暴露主要引起胚胎功能发育障碍,尤其是妊娠期母体肺泡通气量增加,使得孕妇在吸入性污染物暴露的危险增加,而且许多大气污染物可以通过胎盘屏障,直接增加胎儿暴露的危险,引发诸如早产等严重危害母婴健康的不良妊娠结局^[14]。PETERS等^[15]研究发现,颗粒物和SO₂暴露可导致炎症增加,致使血液黏度改变。KNOTTERNUS等^[16]以及ZONDERVAN等^[17]研究显示早产与炎症相关,且可能与胎盘血流灌注不足有关。上述研究或可以解释

大气污染物的急性单日滞后效应。长期暴露于大气污染物可导致孕妇免疫功能改变,而长期的累积效应可以在免疫系统微妙的变化中导致阴道菌群变化,促进阴道病原体与细菌性阴道病,研究报道上述改变都是早产发生的危险因素^[18]。以上机制研究可部分解释大气污染物在增加早产发生率的累积效应。

本研究的局限性在于无法控制所有影响早产发生的混杂因素,如:孕产妇文化程度、孕次产次、孕期维生素和其他药物应用以及其他健康状况等。尽管该市妇幼保健院年分娩量达1万余,但孕产妇数据仅来源于该院而非整个区域,可能会有选择偏倚的发生。虽然研究存在上述局限,但是,本研究结果显示污染物PM_{2.5}、SO₂、NO₂、CO对早产发生产生的影响效应,尽管RR值较小。中国雾霾覆盖面积和人群广,中国人口加权PM_{2.5}为59 μg/m³,远高于其他国家(印度28 μg/m³,美国12 μg/m³)^[19],即使是1%~2%的早产增幅也会带来严重的公共卫生影响。在大气污染物对早产影响的研究方面,生物机制的研究,更广范围、更多污染物类型对早产影响的流行病学研究,以及不同污染物暴露对早产影响的敏感窗口期都是未来研究的方向。

综上所述,在本研究时间段内和研究人群中,大气污染物PM_{2.5}、SO₂、NO₂、CO对早产存在单日的滞后效应,而SO₂对早产存在短期的累积效应。

(志谢:本课题研究实施得到了浙江大学公共卫生学院陈坤教授和王建炳教授的指导和帮助,在此表示感谢)

参考文献

- [1] BLENOWE H, COUSENS S, OESTERGAARD MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications[J]. Lancet, 2012, 379(9832): 2162-2172.
- [2] BECK S, WOJDYLA D, SAY L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity[J]. Bull World Health Organ, 2010, 88(1): 31-38.
- [3] 苏畅, 郭玉明, FRANCK U, 等. 大气污染物与呼吸系统疾病急诊就诊关系的病例交叉研究[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(8): 845-849.
- [4] 任艳军, 李秀央, 陈坤, 等. 大气颗粒物污染与脑卒中死亡

- 的病例交叉研究[J]. 中华流行病学杂志, 2008, 29(9): 878-881.
- [5] 阚海东, 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[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24(10): 863-867.
- [6] 朱鹏飞, 张翼, 班婕, 等. 中国空气污染与不良出生结局的研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(3): 393-399.
- [7] SHAH PS, BALKHAIR T, On Behalf of Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW Births. Air pollution and birth outcomes: a systematic review[J]. Environ Int, 2011, 37(2): 498-516.
- [8] ZANOBETTI A, SCHWARTZ J, SAMOLI E, et al. The temporal pattern of mortality responses to air pollution: a multicity assessment of mortality displacement[J]. Epidemiology, 2002, 13(1): 87-93.
- [9] BRAGA AL, ZANOBETTI A, SCHWARTZ J. The time course of weather-related deaths[J]. Epidemiology, 2001, 12(6): 662-667.
- [10] DARROW LA, KLEIN M, FLANDERS WD, et al. Ambient air pollution and preterm birth: a time-series analysis[J]. Epidemiology, 2009, 20(5): 689-698.
- [11] SAGIV SK, MENDOLA P, LOOMIS D, et al. A time-series analysis of air pollution and preterm birth in Pennsylvania, 1997-2001[J]. Environ Health Perspect, 2005, 113(5): 602-606.
- [12] JIANG LL, ZHANG YH, SONG GX, et al. A time series analysis of outdoor air pollution and preterm birth in Shanghai, China[J]. Biomed Environ Sci, 2007, 20(5): 426-431.
- [13] ZHAO Q, LIANG Z, TAO S, et al. Effects of air pollution on neonatal prematurity in Guangzhou of China: a time-series study[J]. Environ Health, 2011, 10: 2.
- [14] 张敬旭. 大气污染对母婴健康的影响[J]. 环境与健康杂志, 2009, 26(3): 272-274.
- [15] PETERS A, DÖRING A, WICHMANN HE, et al. Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality?[J]. Lancet, 1997, 349(9065): 1582-1587.
- [16] KNOTTNERUS JA, DELGADO LR, KNIPSCHILD PG, et al. Haematologic parameters and pregnancy outcome A prospective cohort study in the third trimester[J]. J Clin Epidemiol, 1990, 43(5): 461-466.
- [17] ZONDERVAN HA, OOSTING J, HARDEMAN MR, et al. The influence of maternal whole blood viscosity on fetal growth[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1987, 25(3): 187-194.
- [18] MINKOFF H, GRUNEBaum AN, SCHWARZ RH, et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 1984, 150(8): 965-972.
- [19] APTE JS, MARSHALL JD, COHEN AJ, et al. Addressing global mortality from ambient PM_{2.5}[J]. Environ Sci Technol, 2015, 49(13): 8057-8066.

(收稿日期: 2017-08-09; 录用日期: 2017-11-23)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 丁瑾瑜; 校对: 王晓宇)

【告知栏】

《环境与职业医学》杂志主页网址变更公告

尊敬的各位用户:

原《环境与职业医学》杂志官方主页地址 www.jeom.scdc.sh.cn:8081 已停止使用。从2018年1月1日起, 杂志主页地址变更为 www.jeom.org。

所致不便, 敬请谅解。

请留意我们的主页地址变更情况, 以便及时追踪稿件信息或投稿。

如有任何疑问, 欢迎与我们联系。

E-mail: jeom@scdc.sh.cn

《环境与职业医学》编辑部

2018年1月8日