调查研究
Investigation

眼干燥症就诊人次与大气颗粒物浓度的关系：基于2015—2019年徐州市某综合医院的时间序列研究

牟宁，李明新，王贺

徐州医科大学附属医院眼科，江苏 徐州 221000

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.20144

摘要：

[背景] 大气污染是公共卫生领域的研究热点之一，眼干燥症（干眼症）是发病率最高的眼表疾病，但空气颗粒污染物与该病的关系尚不明确。

[目的] 分析徐州市大气 $PM_{2.5}$、PM_{10} 日均质量浓度与当地居民干眼症日就诊人次的相关性。

[方法] 收集2015—2019年徐州市空气污染数据、气象数据和某综合医院每日干眼症就诊人数，采用基于Poisson分布的广义相加模型，控制长期趋势、星期几效应、气象因素等混杂因素的影响后，构建当日和滞后1~7 d的大气 $PM_{2.5}$、PM_{10} 的单污染物模型，并计算 *RR* 及其95% *CI*，分析徐州市大气 $PM_{2.5}$、PM_{10} 日均质量浓度与居民干眼症日就诊人次间的关系。考虑滞后效应的影响，对效应最强日的 $PM_{2.5}$、PM_{10} 与气态污染物（SO_2、NO_2、O_3）进行多污染物模型拟合，分析气态污染物对大气颗粒物与就诊人次间关联强度的影响。

[结果] 本次研究中干眼门诊就诊人次315 806例，日均173例。$PM_{2.5}$、PM_{10} 与其他污染物和气象因素的Spearman相关性分析显示，PM_{10} 与 $PM_{2.5}$ 关联性最强（r=0.90），$PM_{2.5}$、PM_{10} 均与 SO_2、NO_2、相对湿度存在正相关（P<0.01），与 O_3、平均气温存在负相关（P<0.01）。单污染物模型显示，$PM_{2.5}$、PM_{10} 质量浓度每上升10 μg·m^{-3}时，当天干眼症就诊人次分别增加0.46%（95% *CI*：0.38%~0.53%）和0.43%（95% *CI*：0.35%~0.51%）；滞后4 d的 $PM_{2.5}$、PM_{10} 浓度的健康效应最强，超额危险度为0.66%（95% *CI*：0.61%~0.72%）和0.69%（95% *CI*：0.62%~0.76%）。多污染模型中，调整其他污染物后，$PM_{2.5}$、PM_{10} 的健康效应估计值均较单污染模型降低，$PM_{2.5}$、PM_{10} 浓度与干眼症日门诊量的正相关关系未改变。

[结论] 徐州市大气颗粒物 $PM_{2.5}$、PM_{10} 污染与居民干眼症就诊人次存在正相关关系。

关键词：细颗粒物；可吸入颗粒物；干眼症；广义相加模型；日就诊人次

Associations between atmospheric particulate matters concentration and visits for ophthalmoxerosis: A time-series analysis in a general hospital in Xuzhou, 2015—2019

MU Ning, LI Ming-xin, WANG He (Department of Ophthalmology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China)

Abstract:

[Background] Air pollution is one of the research hotspots in public health. Ophthalmoxerosis is an ocular surface disease with the highest incidence in this category, but its relationship with air particulate pollutants is still unclear.

[Objective] This study quantitatively estimates the associations of daily concentrations of ambient $PM_{2.5}$ and PM_{10} with daily outpatient department visits due to ophthalmoxerosis in local residents in Xuzhou.

[Methods] Air pollutant variables, meteorological variables, and daily ophthalmoxerosis cases in a general hospital in Xuzhou were collected from 2015 to 2019. Poisson generalized additive models were applied. After controlling for confounding factors such as long-term trend, day-of-the-week effect, and meteorological factors, single pollutant models of daily concentrations of $PM_{2.5}$ and PM_{10} of current day and lag 1-7 days in association with daily outpatient visits due to ophthalmoxerosis in local residents were constructed, and *RRs* and 95% *CIs* were calculated. Multi-pollutant models of $PM_{2.5}$ or PM_{10} combined with gaseous pollutants (SO_2, NO_2, and O_3) on the day with the strongest effect were also established.

基金项目
徐州市科技计划项目（KC20107）

作者简介
牟宁（1983—），男，硕士，主治医师；
E-mail：mn_muning@sina.com

通信作者
王贺，E-mail：wanghe1111@163.com

伦理审批 已获取
利益冲突 无申报
收稿日期 2020-03-29
录用日期 2020-08-20

文章编号 2095-9982(2020)10-0970-06
中图分类号 R12
文献标志码 A

▸引用
牟宁，李明新，王贺. 眼干燥症就诊人次与大气颗粒物浓度的关系：基于2015—2019年徐州市某综合医院的时间序列研究[J]. 环境与职业医学，2020，37（10）：970-974，980.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20144

Funding
This study was funded.

Correspondence to
WANG He, E-mail: wanghe1111@163.com

Ethics approval Obtained
Competing interests None declared
Received 2020-03-29
Accepted 2020-08-20

▸To cite
MU Ning, LI Ming-xin, WANG He. Associations between atmospheric particulate matters concentration and visits for ophthalmoxerosis: A time-series analysis in a general hospital in Xuzhou, 2015—2019[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(10): 970-974, 980.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20144

[Results] A total of 315 806 ophthalmoxerosis outpatient visits were included in this study, with a daily average of 173 cases. The Spearman correlation analysis results showed that PM_{10} had the strongest correlation with $PM_{2.5}$ (r=0.90); $PM_{2.5}$ and PM_{10} were both positively correlated with SO_2, NO_2, and relative humidity (P<0.01) and negatively correlated with O_3 and average temperature (P<0.01). The single pollutant models showed that a 10 μg·m^{-3} increase of $PM_{2.5}$ and PM_{10} was associated with 0.46% (95% *CI*: 0.38%-0.53%) and 0.43% (95% *CI*: 0.35%-0.51%) increment respectively for the hospital visits due to ophthalmoxerosis of current day. The effects of $PM_{2.5}$ and PM_{10} of lag 4 days were strongest, the excess relative risks were 0.66% (95% *CI*: 0.61%-0.72%) and 0.69% (95% *CI:* 0.62%-0.76%), respectively. In the multi-pollutant models, after adjusting for other pollutants, the estimated values of $PM_{2.5}$ and PM_{10} were lower than those in the single pollutant models, and there were still positive correlations of $PM_{2.5}$ and PM_{10} daily concentrations with daily outpatient volume of ophthalmoxerosis.

[Conclusion] The ambient $PM_{2.5}$ and PM_{10} are in positive association with hospital visits due to ophthalmoxerosis in Xuzhou.

Keywords: fine particulate matters; inhalable particulate matters; ophthalmoxerosis; generalized additive model; daily hospital visit

随着工业化和城市化的快速发展，空气质量问题和其他环境卫生问题日益成为威胁人类健康的主要因素之一[1]。眼球是人体的重要器官，眼表是有功能眼与外界环境之间的界面，由结膜、角巩膜缘、角膜及泪膜构成。眼表的主要功能在于维持角膜透明，保护眼睛不受微生物、毒素、外伤等侵害[2]。眼表直接暴露于外界环境中，外界环境中的有害物质可通过损伤眼表，进而导致角结膜的功能异常，轻者视力减退，严重者有可能导致视力完全丧失。临床上常见的眼表疾病主要有眼干燥症（干眼症）、睑缘炎、感染性角结膜炎、过敏性角结膜炎等。已有研究表明，非特异性结膜炎[3]、过敏性结膜炎[4]、睑缘炎[5]等眼表疾病门诊量与空气污染物指数有正向关联，但目前国内尚缺乏细颗粒物（fine particulate matter，$PM_{2.5}$）、粗颗粒物（coarse particulate matter，PM_{10}）等大气环境因素对干眼症发病影响的系统认识。江苏省徐州市是我国重工业基地之一，煤炭储量丰富，冬季广泛采用火力发电制暖，是我国大气污染相对比较严重的城市之一。为研究大气颗粒物对眼表稳定性的影响，本研究收集徐州医科大学附属医院干眼门诊中干眼症患者就诊人次以及该市 $PM_{2.5}$、PM_{10} 等空气污染数据和气温、湿度等气象数据，采用以广义相加模型（generalized addictive model，GAM）为基础的时间序列分析方法，定量分析 $PM_{2.5}$、PM_{10} 对干眼症患者门诊就诊人数的影响。

1 材料与方法

1.1 资料来源

患者数据来自徐州市综合性三级甲等医院徐州医科大学附属医院。通过医院信息管理系统获取该医院 2015—2019 年就诊患者信息。该医院眼科干眼门诊就诊者多为徐州本地居民，根据患者的户籍地址信息剔除非研究地区居住人群资料，以确保研究对象均属于当地的常住人口。本研究获徐州医科大学附属医院医学伦理委员会的审批通过（编号：XYFY201-KL033-01）。选取的环境监测点为徐州市黄河新村监测站，该监测站与徐州医科大学附属医院位于同一区域。从黄河新村环境监测站完整获取 2015—2019 年徐州市大气 $PM_{2.5}$、PM_{10}、二氧化硫（sulfur dioxide，SO_2）、二氧化氮（nitrogen dioxide，NO_2）、臭氧（ozone，O_3）等大气污染物资料，从中国地面国际交换站气象资料日值数据集获取 5 年间徐州市泉山区（徐州医科大学附属医院位于该区）的平均气温、相对湿度数据。所有污染物数据每小时收集 1 次，计算日平均值，与每日的气象数据共同纳入数据库，分别统计本研究中使用数据的周平均值。

1.2 分析方法

1.2.1 疾病分类方法 就诊患者根据纳入时间按照 GB/T 14396—2016《疾病分类与代码》进行分类，本研究仅将干眼症（H16.202）患者纳入分析，并排除同时患有其他眼科疾病的患者。

1.2.2 模型选择 居民因干眼症到医院就诊属于小概率事件，Poisson 分布适合于描述单位时间内随机事件（尤其是小概率事件）发生次数的概率分布，干眼症患者就诊人次可认为接近于 Poisson 分布。GAM 是指数分布模型的一种，它以可加模型的方式在广义线性模型的基础上进行了改进，GAM 的优势在于函数曲线在各个分段结点处光滑且连续，克服了可能出现的波动现象，具有较好的稳定性，故本研究采用基于 Poisson 函数分布为基础的 GAM，分析大气污染物 $PM_{2.5}$、PM_{10} 与眼科干眼门诊中干眼症患者就诊人次的关系，并在模型中对就诊人数可能有较大影响的长期效应、气象因素效应等，使用自然立方样条函数进行控制，对星期几效应、节假日效应等可能有潜在影

响的变量，以哑变量的形式进行控制。构建的核心模型为：$\ln[E(\gamma_i)]=\beta\cdot C+s(t,\upsilon)+as.factor(V_{week})+as.factor(V_{holiday})+s(T,\upsilon)+s(V_{humidity},\upsilon)+\alpha$。式中：$\gamma_i$ 为第 i 日就诊人次；$E(\gamma_i)$ 为第 i 日就诊人次的期望值；β 为线性回归系数，是指大气污染物日均质量浓度（后称浓度）增加或减少 10 μg·m^{-3} 时，因干眼症到干眼门诊就诊人次增减的百分比；C 为大气污染物浓度，μg·m^{-3}；s 为自然立方样条函数；t 为时间变量；υ 为自由度；*as.factor* 为对象转化函数；V_{week} 为反映星期的哑变量；$V_{holiday}$ 为反映节假日的哑变量；T、$V_{humidity}$ 分别代表平均气温、相对湿度；α 为截距。

基础模型的确定基于以下两个条件：（1）滞后 1~30 d 残差偏自相关函数的绝对值均<0.1；（2）滞后 1~30 d 残差偏自相关函数值的绝对值之和最小。参考文献 [6-7]，模型中时间样条函数的自由度设为 7 年$^{-1}$；同时依据赤池信息准则和贝叶斯信息准则将平均气温、相对湿度的自由度分别设为 14.362 和 17.772，进行模型拟合。通过控制长期趋势、星期几效应以及节假日效应的影响后，构建当日和滞后 1~7 d 的 $PM_{2.5}$、PM_{10} 单污染物模型，并依据估计的回归系数 b 计算 *RR* 及其 95% *CI*，对滞后效应最强日的 $PM_{2.5}$、PM_{10} 和气态污染物（SO_2、NO_2、O_3）进行多污染物模型拟合，分析大气颗粒物与干眼症患者门诊量的关系。

2 结果

2.1 一般特征

2015—2019 年徐州医科大学附属医院干眼门诊共接诊 315 806 例患者，日均 173 例，就诊总量前三位的月份分别是 1 月（33 281 例）、2 月（27 930 例）和 12 月（27 279 例）。干眼症的门诊就诊人数除冬季发病率较高外，其他月份相对平缓。干眼症就诊人次、污染物以及气象资料数据见表 1、表 2 和图 1。

2.2 大气污染物与气象因素之间的相关性

Spearman 相关分析结果显示，PM_{10} 浓度与 $PM_{2.5}$、SO_2、NO_2 和相对湿度水平呈正相关（$P<0.01$），与 $PM_{2.5}$ 关联性最强（$r=0.90$），与 O_3 浓度和平均气温呈负相关（$P<0.01$）。除 PM_{10} 外，$PM_{2.5}$ 浓度与 SO_2、NO_2 和相对湿度水平也呈正相关（$P<0.01$），与 O_3 浓度和平均气温呈负相关，与 NO_2 关联性最强（$r=0.77$），见表 3。

2.3 单污染物模型

$PM_{2.5}$ 和 PM_{10} 浓度每上升 10 μg·m^{-3} 时，当天干眼症就诊人次增加 0.46%（95% *CI*：0.38%~0.53%）、0.43%（95% *CI*：0.35%~0.51%）。$PM_{2.5}$、PM_{10} 浓度分别在滞后 0~7 d（lag0~lag7）对干眼症就诊人数的影响具有统计学意义，且随天数增加逐渐增强，在 lag4 最为明显，随后效应逐渐减弱。lag4 时，$PM_{2.5}$ 和 PM_{10} 浓度每上升 10 μg·m^{-3} 时，干眼症就诊人次数增加 0.66%（95% *CI*：0.61%~0.72%）、0.69%（95% *CI*：0.62%~0.76%）。见表 4。

表 1 2015—2019 年徐州市某综合医院干眼症就诊人次描述性分析

Table 1 Descriptive statistics of outpatient visits for ophthalmoxerosis in a general hospital in Xuzhou in 2015—2019

年份	门诊人数	年龄 / 岁（$\bar{x}\pm s$）	男女比	年龄构成比 /%			
				<18 岁	18~40 岁	41~60 岁	>60 岁
2015	59 010	52±24	1∶1.32	6.0	12.1	40.1	41.8
2016	64 326	53±22	1∶1.27	5.0	11.3	38.6	45.1
2017	65 834	55±23	1∶1.32	6.8	12.8	39.7	40.7
2018	61 316	55±24	1∶1.22	5.7	14.3	38.6	41.4
2019	65 320	54±23	1∶1.27	6.6	11.9	41.1	40.4
合计	315 806	53±23	1∶1.27	5.3	11.7	38.1	44.9

表 2 2015—2019 年徐州市空气污染物和气象因素特征

Table 2 Selected air pollutants and meteorological factors in Xuzhou in 2015—2019

分组	$PM_{2.5}$ 浓度 /（μg·m^{-3}）	PM_{10} 浓度 /（μg·m^{-3}）	SO_2 浓度 /（μg·m^{-3}）	NO_2 浓度 /（μg·m^{-3}）	O_3 浓度 /（μg·m^{-3}）	平均气温 /°C	相对湿度 /%
年份							
2015	64.23±21.74	121.39±36.22	37.93±12.39	38.10±6.78	112.33±34.65	15.37±9.25	67.63±14.78
2016	59.82±26.37	118.39±40.03	35.44±7.20	40.97±12.04	112.96±33.34	15.98±9.86	67.85±14.55
2017	67.51±24.35	124.47±34.03	21.65±6.84	43.55±12.26	131.51±40.93	16.52±9.95	64.72±16.30
2018	66.36±32.32	109.45±36.76	16.11±4.33	40.08±11.82	123.42±40.19	16.13±10.42	65.47±15.43
2019	57.45±24.68	100.22±32.05	10.62±2.01	37.33±11.63	122.83±40.71	16.28±9.74	63.63±15.00
季节							
春季	89.82±19.04	149.42±17.47	31.84±15.33	47.23±6.18	92.73±21.38	16.52±5.90	59.44±14.90
夏季	51.23±10.33	107.11±21.16	21.03±8.74	32.41±5.23	161.21±25.04	27.48±2.80	70.57±12.97
秋季	34.74±6.32	68.55±11.22	18.82±9.95	28.82±6.54	142.48±13.65	16.68±6.41	70.63±13.40
冬季	76.47±20.96	133.87±27.63	25.71±12.97	51.47±6.54	86.25±25.60	3.37±3.36	62.91±16.47
合计	63.03±26.45	114.74±36.82	24.37±13.01	39.95±11.32	120.85±28.27	16.06±9.85	65.87±15.29

[注] 春季：3—5 月；夏季：6—8 月；秋季：9—11 月；冬季：12、1、2 月。

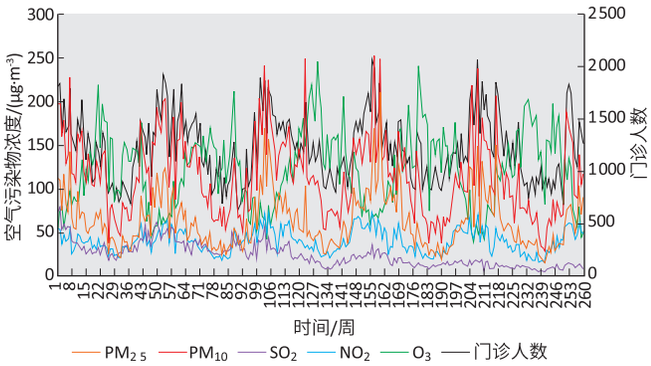

图1 2015—2019年徐州市空气污染物与干眼症门诊人数折线图

Figure 1 Line chart of air pollutants and outpatient visit number of ophthalmoxerosis in Xuzhou in 2015—2019

表3 2015—2019年徐州市空气污染物和气象因素之间的相关性（*r*）

Table 3 Correlation between air pollutants and meteorological factors in Xuzhou in 2015—2019 (*r*)

变量	$PM_{2.5}$浓度	PM_{10}浓度	SO_2浓度	NO_2浓度	O_3浓度	平均气温	相对湿度
$PM_{2.5}$浓度	1.00	0.90**	0.40**	0.77**	-0.49**	-0.27**	0.67**
PM_{10}浓度		1.00	0.52**	0.80**	-0.38**	-0.38**	0.62**
SO_2浓度			1.00	0.41**	-0.29**	-0.10	0.36**
NO_2浓度				1.00	-0.44**	-0.26**	0.74**
O_3浓度					1.00	-0.04	-0.72**
平均气温						1.00	-0.22**
相对湿度							1.00

[注] **：$P<0.01$。

表4 2015—2019年徐州市大气$PM_{2.5}$、PM_{10}浓度对干眼症就诊人数的滞后效应［*RR*（95%*CI*）］

Table 4 Lag effects of $PM_{2.5}$ and PM_{10} concentrations on outpatient visit number for ophthalmoxerosis in Xuzhou in 2015—2019 [*RR* (95% *CI*)]

滞后天数	$PM_{2.5}$	PM_{10}
lag0	1.0046（1.0038~1.0053）**	1.0043（1.0035~1.0051）**
lag1	1.0048（1.0038~1.0054）**	1.0052（1.0044~1.0060）**
lag2	1.0052（1.0046~1.0057）**	1.0057（1.0050~1.0064）**
lag3	1.0062（1.0055~1.0070）**	1.0062（1.0053~1.0071）**
lag4	1.0066（1.0061~1.0072）**	1.0069（1.0062~1.0076）**
lag5	1.0061（1.0056~1.0066）**	1.0059（1.0053~1.0065）**
lag6	1.0053（1.0044~1.0062）**	1.0054（1.0047~1.0061）**
lag7	1.0049（1.0042~1.0056）**	1.0046（1.0040~1.0052）**

[注] **：$P<0.01$。

2.4 多污染物模型

lag4时，当模型中分别纳入NO_2、SO_2或O_3时，$PM_{2.5}$和干眼症门诊量的关联强度被削弱，大气$PM_{2.5}$浓度每增加10 μg·m⁻³，干眼症患者就诊人次数分别增加0.48%（95%*CI*：0.41%~0.54%）、0.42%（95%*CI*：0.35%~0.50%）、0.41%（95%*CI*：0.33%~0.48%）；关于PM_{10}，当多污染物模型中纳入NO_2、SO_2或O_3时，均可使PM_{10}与干眼症门诊人数的关联强度降低，其中分别纳入全污染物（SO_2、O_2、O_3）时下降最为明显（*RR*=1.0036），干眼症就诊人次数增加0.36%（95%*CI*：0.31%~0.41%）。见表5。

表5 2015—2019年徐州市大气$PM_{2.5}$、PM_{10}浓度与干眼症就诊人数的多污染物模型结果（滞后4 d）

Table 5 Multi-pollutant model analysis of $PM_{2.5}$ and PM_{10} concentrations and the outpatient visit number for ophthalmoxerosis in Xuzhou in 2015—2019 (lag4)

模型	污染物	$PM_{2.5}$		PM_{10}	
		RR	95%*CI*	*RR*	95%*CI*
双污染物	颗粒物+SO_2	1.0042	1.0035~1.0050	1.0040	1.0035~1.0044
	颗粒物+NO_2	1.0048	1.0041~1.0054	1.0048	1.0043~1.0053
	颗粒物+O_3	1.0041	1.0033~1.0048	1.0039	1.0034~1.0043
三污染物	颗粒物+SO_2+NO_2	1.0034	1.0025~1.0043	1.0038	1.0033~1.0043
	颗粒物+SO_2+O_3	1.0039	1.0032~1.0046	1.0037	1.0033~1.0041
	颗粒物+NO_2+O_3	1.0031	1.0023~1.0040	1.0036	1.0031~1.0042
全污染物	颗粒物+SO_2+NO_2+O_3	1.0032	1.0023~1.0041	1.0036	1.0031~1.0041

3 讨论

2015—2019年徐州市大气颗粒物浓度与干眼症患者就诊人次的结果显示，$PM_{2.5}$、PM_{10}浓度与就诊人数间均存在正相关关系，浓度每上升10 μg·m⁻³，当日的干眼症就诊人次数分别增加0.46%（95%*CI*：0.38%~0.53%）和0.43%（95%*CI*：0.35%~0.51%）。

2014年Galor等[8]使用光学厚度测量法检测大气中的气溶胶浓度，发现空气污染在干眼症的发生发展中起着重要作用。2016年Hwang等[9]调查了干眼症与湿度、PM_{10}、O_3和NO_2的关联性，发现只有O_3和湿度与干眼症相关，而PM_{10}和NO_2对干眼症没有贡献。另一项研究纳入的污染物包括SO_2、NO_2、O_3、CO和PM_{10}等，结果显示只有SO_2的浓度与干眼症相关[10]。本研究在以GAM为基础的模型中研究了多种大气污染物，包括$PM_{2.5}$、PM_{10}、SO_2、NO_2和O_3对干眼症的影响，发现干眼症与大气颗粒物$PM_{2.5}$、PM_{10}浓度之间均存在相关性，这与其他研究的结果不同。这些差异可能有两个原因。第一，不同地区的气候和环境差异很大，这可能导致各大气污染物对干眼症的影响结果不同。第二，由于本研究采用GAM和时间序列模型设计，每个病人都作为自己的对照，对可能的节假日效应、星期几效应，以及平均气温、平均湿度等气象因素在模型中加以控制，得出的结果更为精确。总之，本研究至少进一步证明，空气污染是导致干眼症患者

日益增多的部分原因。

通过滞后效应分析得知大气颗粒物对干眼症患者就诊人次的影响存在较明显的滞后效应，且从lag0~lag3，影响逐渐增强，在lag4时达到峰值，随后开始平稳下降，说明某一特定时间段内的颗粒物浓度增加均可导致干眼症患者就诊人次增加。研究大气颗粒物浓度对人体健康的影响比较多的是在呼吸系统和心血管疾病领域[11-12]，人们常可观察到颗粒物对门诊人数的滞后效应，但目前未见空气污染物对干眼门诊量滞后效应影响的观察。在其他眼表疾病的研究中，有报道指出PM_{10}可使严重睑板腺功能障碍的患者量增加，在滞后2 d达到最高值[5]；此外也有学者观察空气污染物对非特异性结膜炎门诊人数的影响，发现在滞后0~5 d PM_{10}浓度均值对门诊量有影响，且随天数增加，滞后效应逐渐增强[3]。颗粒物对干眼症患者的滞后效应可能涉及到干眼症发生的机制，因为眼表结构对环境因素的变化有一定的耐受力，只有超过眼表的耐受程度后才会导致眼表泪膜稳定性下降，进而产生各种眼部不适。此外大气颗粒物浓度增加导致炎症细胞浸润、炎症因子释放，引起眼表炎症反应、泪膜稳态失衡也需要一定时间，不同人群眼表生理的个体差异更增加了患者临床表现的复杂性。

多污染物分析结果表明，把NO_2、SO_2、O_3引入模型可在一定程度上减弱$PM_{2.5}$、PM_{10}对干眼症就诊人次的影响；调整其他污染物后，并不改变$PM_{2.5}$、PM_{10}浓度与干眼症疾病日门诊量的正相关关系。因此在环境治理过程中应采取综合性的防治措施，多管齐下，同时降低颗粒物及其他空气污染物的浓度，从而降低颗粒物对人体健康的影响。Mo等[13]在杭州市调查研究发现O_3可增强颗粒物对干眼症就诊人数的影响，可能是当地的空气污染物具体成分以及气候条件与徐州市的差异所致，具体原因还有待进一步分析。

眼表是在空气中暴露最多的黏膜表面，泪膜作为眼表的最外层，为眼表提供对外界环境的刺激、过敏原、温湿度变化、病原微生物及污染物的保护作用，功能正常的泪膜是维持视力清晰和正常眼表的必要条件[14]。空气污染物引起泪膜稳定性下降的确切原因目前尚不明确，Matsuda等[15]研究表明煤矿工人接触大量煤尘颗粒可导致泪液分泌减少、泪膜稳定性降低、泪液溶菌酶水平下降，并且这种作用与肿瘤坏死因子α活性升高及核因子κB信号通路的激活相关。研究发现$PM_{2.5}$、PM_{10}混悬液点眼可降低实验小鼠的泪液分泌水平，使角膜上皮出现荧光素点染，眼表炎症指数上升，上皮细胞增殖与凋亡增加，电镜发现角膜上皮微绒毛减少，提示颗粒物局部滴眼可导致眼表损伤，诱发类似干眼的症状和体征[16-17]。角膜上皮细胞培养研究发现，$PM_{2.5}$可通过促进氧自由基的生成而导致细胞DNA损伤，促进细胞衰老[18]。此外，细胞钙稳态失衡、血管内皮细胞损伤、表观遗传学的改变等[19]都有可能在颗粒物致眼表疾病中发挥作用。大气颗粒物种类繁多、成分复杂，可能涉及多条信号通路的激活，不同大气颗粒物对眼表的影响及其具体作用机制有待于进一步研究。

本研究存在一定局限性。如分析干眼症就诊情况，但未纳入徐州市其他综合性和专科医院的数据，样本量和研究持续时间有限，可能存在选择偏倚；研究未剔除外地就医患者和复诊患者，而是假定所有患者均居住于空气污染物测量点附近，因此无法避免由此产生的偏倚；此外，由于资料的限制，只统计了当天干眼症就诊的总人数，未收集性别、年龄、疾病类型（水样液缺乏或睑板腺功能障碍）等信息，并且也没有纳入干眼症患者特定检测指标的观察（如泪膜破裂时间、泪河高度、泪膜脂质层厚度等）。

综上所述，通过分析2015—2019年间徐州市大气颗粒物浓度与干眼症患者门诊就诊人数间的关系，可以得出如下结论：大气颗粒物$PM_{2.5}$、PM_{10}的浓度变化会显著影响干眼症患者的门诊量，且这种关联有较强的滞后效应，在多污染模型中，引入其他污染物可减弱$PM_{2.5}$、PM_{10}对干眼症门诊量的影响，污染物之间可能存在一定的交互作用。

参考文献

[1] AGATHOKLEOUS E，CALABRESE E J. A global environmental health perspective and optimisation of stress [J]. Sci Total Environ，2020，704：135263.

[2] CRAIG J P，NICHOLS K K，AKPEK E K，et al. TFOS DEWS II definition and classification report [J]. Ocul Surf，2017，15（3）：276-283.

[3] LI Z，BIAN X，YIN J，et al. The effect of air pollution on the occurrence of nonspecific conjunctivitis [J]. J Ophthalmol，2016，2016：3628762.

[4] HONG J，ZHONG T，LI H，et al. Ambient air pollution，weather changes，and outpatient visits for allergic

（下转第980页）

Epidemiol，2012，175（6）：556-566.

[18] 张永利，莫哲，易井萍，等. 舟山市大气 $PM_{2.5}$ 对居民循环系统疾病日死亡人数的影响 [J]. 环境与职业医学，2017，34（3）：224-229.

[19] BEELEN R，STAFOGGIA M，RAASCHOU-NIELSEN O，et al. Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality：an analysis of 22 European cohorts [J]. Epidemiology，2014，25（3）：368-378.

[20] 臧希文，齐向前. $PM_{2.5}$ 对心血管系统的影响 [J]. 中国循环杂志，2018，33（3）：305-307.

[21] 陈志永，陈小岳，董慧斌，等. 常州市大气细颗粒物对老年人死亡影响的时间序列研究 [J]. 现代预防医学，2019，46（7）：1181-1185.

（英文编辑：汪源；责任编辑：陈姣）

（上接第974页）

conjunctivitis：a retrospective registry study [J]. Sci Rep，2016，6：23858.

[5] MALERBI F K，MARTINS L C，SALDIVA P H，et al. Ambient levels of air pollution induce clinical worsening of blepharitis [J]. Environ Res，2012，112：199-203.

[6] KIM H，LEE J T. On inferences about lag effects using lag models in air pollution time-series studies [J]. Environ Res，2019，171：134-144.

[7] ITO K，THURSTON G D，SILVERMAN R A. Characterization of $PM_{2.5}$，gaseous pollutants，and meteorological interactions in the context of time-series health effects models [J]. J Expo Sci Environ Epidemiol，2007，17（Suppl 2）：S45-S60.

[8] GALOR A，KUMAR N，FEUER W，et al. Environmental factors affect the risk of dry eye syndrome in a United States veteran population [J]. Ophthalmology，2014，121（4）：972-973.e1.

[9] HWANG S H，CHOI Y H，PAIK H J，et al. Potential importance of ozone in the association between outdoor air pollution and dry eye disease in South Korea [J]. JAMA Ophthalmol，2016，134（5）：503-510.

[10] UM S B，KIM N H，LEE H K，et al. Spatial epidemiology of dry eye disease：findings from South Korea [J]. Int J Health Geogr，2014，13：31.

[11] WANG C，ZHU G，ZHANG L，et al. Particulate matter pollution and hospital outpatient visits for endocrine，digestive，urological，and dermatological diseases in Nanjing，China [J]. Environ Pollut，2020，261：114205.

[12] TAN F，WANG W，QI S，et al. Air pollutants and outpatient visits for cardiovascular disease in a severe haze-fog city：Shijiazhuang，China [J]. BMC Public Health，2019，19（1）：1366.

[13] MO Z，FU Q，LYU D，et al. Impacts of air pollution on dry eye disease among residents in Hangzhou，China：a case-crossover study [J]. Environ Pollut，2019，246：183-189.

[14] BRON A J，DE PAIVA C S，CHAUHAN S K，et al. Corrigendum to “TFOS DEWS II pathophysiology report” [Ocul. Surf. 15（3）（2017）438-510] [J]. Ocul Surf，2019，17（4）：842.

[15] MATSUDA M，BONATTI R，MARQUEZINI M V，et al. Lacrimal cytokines assessment in subjects exposed to different levels of ambient air pollution in a large metropolitan area [J]. PLoS One，2015，10（11）：e0143131.

[16] TAN G，LI J，YANG Q，et al. Air pollutant particulate matter 2.5 induces dry eye syndrome in mice [J]. Sci Rep，2018，8：17828.

[17] LI J，TAN G，DING X，et al. A mouse dry eye model induced by topical administration of the air pollutant particulate matter 10 [J]. Biomed Pharmacother，2017，96：524-534.

[18] GAO Z X，SONG X L，LI S S，et al. Assessment of DNA Damage and Cell Senescence in Corneal Epithelial Cells Exposed to Airborne Particulate Matter（$PM_{2.5}$）Collected in Guangzhou，China [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci，2016，57（7）：3093-3102.

[19] UCHINO Y，KAWAKITA T，MIYAZAWA M，et al. Oxidative stress induced inflammation initiates functional decline of tear production [J]. PLoS One，2012，7（10）：e45805.

（英文编辑：汪源；责任编辑：陈姣）