

评估大气细颗粒物暴露引起的全球疾病负担的一个综合风险函数

Richard T. Burnett¹, C. Arden Pope III², Majid Ezzati³, Casey Olives⁴, Stephen S. Lim⁵, Sumi Mehta⁶, Hwashin H. Shin¹, Gitanjali Singh⁷, Bryan Hubbell⁸, Michael Brauer⁹, H. Ross Anderson¹⁰, Kirk R. Smith¹¹, John R. Balmes^{12, 13}, Nigel G. Bruce¹⁴, Haidong Kan¹⁵, Francine Laden¹⁶, Annette Prüss-Ustün¹⁷, Michelle C. Turner¹⁸, Susan M. Gapstur¹⁹, W. Ryan Diver¹⁹, Aaron Cohen^{20*}

摘要: [背景] 评估由于环境空气中细颗粒物(PM_{2.5})长期暴露引起的疾病负担,需要了解相对风险度(RR)函数的图形和幅度。然而,在世界上很多观察到高PM_{2.5}环境浓度的地方,都缺乏足够的直接证据确定死亡RR函数的图形。[目的] 建立可用于全球PM_{2.5}暴露范围内成人死因的RR函数:缺血性心脏病(IHD)、脑血管疾病(脑卒中)、慢性阻塞性肺病(COPD)和肺癌(LC)。建立急性下呼吸道感染(ALRI)发病的RR函数,用于估算<5岁的儿童中死亡率和健康生活损失年数。[方法] 通过整合现有的来自于环境空气污染(AAP)、二手烟草烟雾、家用固体烹饪用燃料和主动吸烟(AS)等研究的RR信息,拟合综合暴露-反应(IER)模型。采用颗粒物质的吸入剂量,通过转化AS暴露来估计全年PM_{2.5}的暴露当量。在估算全球环境PM_{2.5}浓度的基础上,得出各国的人群归因分数(PAFs)。[结果] 与以往负担评估中使用的其他7种模型相比,IER模型是一种优越的RR预测方法。在不同国家中,归因于AAP暴露的PAF百分数各不相同,分别为:IHD, 2~41;脑卒中, 1~43; COPD, <1~21; LC, <1~25; ALRI, <1~38。[结论] 我们建立了一种以细颗粒物为基础的RR模型,它通过整合来自不同类型的燃烧所产生颗粒物排放的RR信息,涵盖全球范围的暴露。当获得新的RR信息时,可以对这个模型进行更新。

[作者单位] 1.Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada; 2.Brigham Young University, Provo, Utah, USA; 3.MRC-PHE Centre for Environment and Health, School of Public Health, Imperial College London, London, UK; 4.School of Public Health, University of Washington, Seattle, Washington, USA; 5.Institute for Health Metrics and Evaluation, Seattle, Washington, USA; 6.Global Alliance for Clean Cookstoves, Washington, DC, USA; 7.Harvard School of Public Health, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, USA; 8.U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, North Carolina, USA; 9.School of Population and Public Health, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; 10.MRC-PHE Centre for Environment and Health, King's College London, London, UK; 11.University of California, Berkeley, Berkeley, California, USA; 12.School of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California, USA; 13.School of Medicine, University of California, Berkeley, Berkeley, California, USA; 14.Department of Public Health and Policy, University of Liverpool, Liverpool, UK; 15.School of Public Health, Fudan University, Shanghai, China; 16.Exposure, Epidemiology, and Risk Program, Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA; 17.World Health Organization, Geneva, Switzerland; 18.Institute of Population Health, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada; 19.American Cancer Society, Atlanta, Georgia, USA; 20.Health Effects Institute, Boston, Massachusetts, USA

*Senior Author

[通信作者] R.T. Burnett, Population Studies Division, Environmental Health Sciences and Research Bureau, Environmental and Radiation Health Sciences Directorate, Healthy Environment and Consumer Safety Branch, Health Canada, Room 134, Environmental Health Center, 50 Columbine Driveway, Ottawa, Ontario, Canada K1A 0K9. Telephone: (613) 952-1364. E-mail: rick.burnett@hc-sc.gc.ca

1 前言

长期暴露于环境中的细颗粒物(空气动力学直径 $\leq 2.5\mu\text{g}/\text{m}^3$; PM_{2.5})与非意外和病因别死亡率增加相关(Brook等, 2010; 空气污染物医学效应委员会, 2009; Cooke等, 2007; Krewski等, 2009)。流行病学队列研究(大部分在美国进行)表明,年平均环境浓度为5~30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 时存在这一相关性,尽管目前尚不了解何种PM_{2.5}特定来源或特征决定这种相关性[美国环境保护署(EPA), 2009; 世界卫生组织(WHO), 2006, 2007]。然而,还没有流行病学研究评估长期暴露于PM_{2.5}直接测定值与慢性心血管和呼吸系统疾病死亡率的相关性,通常亚洲和其他发展中国家一些地区的年平均暴露浓度可能超过100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Brauer等, 2012; 健康效应研究所, 2010)。因此,评估这些地区归因于环境空气污染的疾病负担只能根据环境PM_{2.5}暴露较低地区的流行病学研究的结果来推断(Anenberg等, 2010; Cohen等, 2004; Evans等, 2013)。

先前的环境空气污染(AAP)(形式为PM_{2.5})暴露所致全球负担的评估工作假设了心肺疾病死亡率的风险函数为当PM_{2.5}浓度为7.5~50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 时,相对风险(RR)呈线性增加,PM_{2.5}浓度再升高,则RR无进一步的变化(Cohen等, 2004)。敏感性分析包括一个RR随PM_{2.5}浓度对数而变化的模型,此模型比基本模型RR边际增加量的减少更平缓。WHO随后推荐了对数模型,用于评估国家水平的空气污染疾病负担(Ostro, 2004)。这些模型的系数是基于美国一项单独的队列研究的信息——美国癌症协会癌症预防研究II(CPS-II)(Krewski等, 2009; Pope等, 2002)——暴露赋值为 $<22\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。推荐使用全球负担评估模型形式主要考虑到,与其他已知的PM_{2.5}相关死亡风险[如主

动吸烟(AS)及二手烟草烟雾(SHS)暴露]相比,使用这些系数的线性外推法可能产生异常大的RR估值(Cohen等,2004;Ostro,2004)。这些RR模型也用于较新的与环境PM_{2.5}浓度相关的全球死亡率估值(Anenberg等,2010;Evans等,2013)。

由于缺乏有关高PM_{2.5}环境暴露与死亡率相关程度的流行病学证据,Pope等(2011b)建议,综合不同PM_{2.5}暴露类型,如AAP、SHS和AS导致的心血管和肺癌(LC)死亡率RR的流行病学证据可以在更大的暴露范围内了解暴露-反应关系。

本文介绍一种方法,用于评估全球疾病负担、伤害和风险因素研究(GBD 2010项目)(Lim等,2012)中源于环境PM_{2.5}暴露的人口归因分数(PAF)。我们选择PM_{2.5}浓度的RR函数的数学形式,描述5项测得结果中观察到的RR与暴露之间的关系。利用有关颗粒物[不仅源于AAP、SHS和AS,也源于固体厨房燃料家庭空气污染(家庭空气污染,HAP)]长期暴露的流行病学研究得到的RR信息,我们将此模型拟合4种死因——缺血性心脏病(IHD)、脑卒中、慢性阻塞性肺病(COPD)和LC——的死因别成人死亡率。用这些模型对GBD 2010项目中187个国家逐一估计与环境PM_{2.5}暴露相关的PAF百分率。我们确定了一个预测4种死因的特定来源RR的最佳特定模型形式。此外,我们研究了PM_{2.5}暴露与婴幼儿急性下呼吸道感染(ALRI)发病率的关系,这是GBD 2010项目涉及的另一项健康结果。因为婴幼儿是非主动吸烟人群,所以导致ALRI最主要的PM_{2.5}暴露来源于HAP。

2 方法

2.1 基本假设

我们在此提出的模型是基于以下基本假设:(1)暴露于各种燃烧源的PM_{2.5}与日益增长的IHD、脑卒中、COPD和LC的死亡率及ALRI发病率相关。该假设是基于GBD2010空气污染专家组(GBD2010项目的一部分)对现有流行病学文献的系统回顾(Lim等,2012)。(2)观察到的AAP、SHS、HAP和AS的RR是一个适用于所有燃烧源的PM_{2.5}质量吸入浓度函数(Smith,1987)。PM_{2.5}的毒性仅仅因吸入质量(暴露)而异,与PM_{2.5}的构成无关。毒性也可能因燃烧源而异,但是现有知识无法得出有关毒性的明确计量结论,也缺乏燃烧源在全球范围内的变化信息(Stanek等,2011;U.S.EPA,2009;WHO,2006)。(3)PM_{2.5}暴露与额外死亡RR之间的关联并不完全局限于各种燃烧源PM_{2.5}人类暴露范围的线性函数(Pope等,2009,2011b)。(4)AAP、SHS、HAP和AS暴露者所患慢性病的死亡RR是一个根据日均暴露浓度量化的长期、累积暴露的函数,而非根据暴露时间(Pope等,2011a,2011b)。由于AAP、SHS、HAP和AS在PM_{2.5}暴露的时间特点方面各不相同,因此这一假设是有必要的。(5)各暴露类型的RR并非取决于其他暴露类型,即我们假设引起死亡的不同暴露类型之间没有相互作用。我们注意到,没有实证流行病学证据可以验证这个假设;然而,一项估计归因于环境PM_{2.5}暴露的疾病负担的队列研究提供了直接的流行病学证据,证据显示主动吸烟者也会受到环境PM_{2.5}暴露带来的负面影响,但这些研究并未表明不同烟雾类别的相关额外AAP的RR具有显著异质性。

2.2 建立模型

我们选择了一个综合暴露-反应(IER)模型,这个数学形式能够描绘若干种适用于暴露-反应模型的先验RR情况。我们希望IER模型的形状与先前用于疾病负担评价的模型相似,比如线性模型和对数线性模型(Cohen等,2004)以及幂函数(Pope等,2009,2011b)相类似。除了这些形状外,我们还希望IER模型在高暴露情况下变平,符合IHD死亡与吸烟强度之间的关系(Pope等,2009)。

当PM_{2.5}低于某一浓度时,函数值应该等于1,这一浓度表明存在反事实的低暴露,低于这一浓度则没有额外的风险。我们还希望模型能够随着PM_{2.5}暴露浓度的递增而单调递增,并能形成不同形状,比如近似线性、次线性和超线性。我们的IER模型如下:

当 $z < z_{cf}$ 时, $RR_{IER}(z) = 1$,

当 $z \geq z_{cf}$ 时, $RR_{IER}(z) = 1 + \alpha \{1 - \exp[-\gamma(z - z_{cf})^\delta]\}$ [1]

其中, z 是PM_{2.5}暴露浓度($\mu\text{g}/\text{m}^3$), z_{cf} 是反事实的浓度,我们假设低于这个浓度没有额外风险。当 z 非常大的时候, RR_{IER} 大约是 $1 + \alpha$ 。我们用PM_{2.5}暴露强度 δ 来预测大浓度范围内的风险。此外, $RR_{IER}(z_{cf} + 1)$ 大约是 $1 + \alpha\gamma$ 。因此, $\gamma = [RR_{IER}(z_{cf} + 1) - 1] / [RR_{IER}(\infty) - 1]$ 可以看作是低暴露与高暴露的RR之比。我们将模型命名为“综合暴露反应模型”,因为模型的建立需要综合不同燃烧源(例如,AAP、SHS、HAP和AS)的PM_{2.5}暴露。

在构建我们的RR模型时,我们依赖于现有文献中记载的特定PM_{2.5}暴露浓度对应的死亡RR信息。假设我们有一组RR估计值 $\{\hat{r}_1^{(s)}, \dots, \hat{r}_{K_s}^{(s)}, s=1, \dots, S\}$ 以及相应的基于PM_{2.5}浓度 $\{z_1^{(s)}, \dots, z_{K_s}^{(s)}, s=1, \dots, S\}$ 的置信区间(CI),有S种不同类型的PM_{2.5}来源, K_s 是根据PM_{2.5}来源类型S对应的RR估计值。未知参数(α 、 γ 、 δ)可以用非线性回归方法估算。我们通过RR对数方差的倒数加权RR的预测值,来反应各估计值的不确定性。

我们比较了IER模型与其他7种以往用来评价疾病负担的模型。这些模型包括:与全球暴露浓度范围内的暴露呈线性关系的RR模型(Lin);暴露浓度小于等于 $30\mu\text{g}/\text{m}^3$ 时为线性、大于 $30\mu\text{g}/\text{m}^3$ 时为常数的模型(Lin30);暴露浓度小于等于 $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ 时为线性、大于 $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ 时为常数的模型(Lin50);有关暴露对数的函数模型(Log)。这些模型以往用于评价AAP暴露所致疾病的全球负担(Cohen等,2004)。我们还假设了一个模型,在Log模型的暴露浓度中加入未知参数,从而使模型能更灵活地拟合特定类型的RR(Log2)。第6种模型由Pope等(2009,2011b)提出,用来测量与暴露强度相关的RR。第7种模型即IER模型中 $\delta=1$ (Exp)时的情况。模型的数学式参见补充资料(模型中RR和PAF的灵敏度,pp.9—11)。随后我们计算了8种模型的赤池和贝叶斯信息标准(AIC,BIC)以及表明拟合度良好的5种健康结局。

构建模型预测值不确定性范围的方法详见补充资料(描述不确定性,参见pp.28—29)。简而言之,我们基于点估计值和CI模拟了1000组特定类型燃烧源的RR,用IER模型拟合这些模拟值,并且获得了1000组参数的估计值(α 、 γ 、 δ)。随后用

这些参数的估计值得出 1000 个关于全球暴露浓度范围的 IER 函数,同时得出 $PM_{2.5}$ 浓度的估计值。PAFs 的不确定性是有关 IER 模型预测值和暴露估计值中的不确定性的一个函数,由模拟方法决定,详见补充资料(描述不确定性,参见 pp.28—29)。

有关选择特定类型燃烧源 RR 和 $PM_{2.5}$ 暴露的详细情况,可以描述为以下 4 种死亡结局。根据 $PM_{2.5}$ 的类型给出 5 种健康结局每 $\mu g/m^3$ RR 的对数、其 SE 和相关 $PM_{2.5}$ 浓度,详见补充资料表 S1。

2.3 AAP

为了拟合风险模型,我们使用了现有已发表队列研究中死因别死亡 AAP RR 的估计值。我们用特定研究的 $PM_{2.5}$ 平均浓度减去与反事实的较低浓度(Lim 等, 2012),来计算各 RR 的估计值。大多数 RR 来源于已发表的报告,但也有针对现正开展的研究进行新的分析。这些估计值见补充资料表 S1。有 8 项研究得到了 IHD 死亡的 RR 估计值,5 项研究得到了脑卒中死亡的 RR 估计值,3 项研究得到了 COPD 死亡的 RR 估计值,还有 4 项研究得到了 LC 死亡的 RR 估计值。

2.4 SHS

我们从美国卫生部长报告《被动吸烟的健康结局》(*The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke*) (美国吸烟与健康办公室, 2006) 的研究中选择了 IHD (8 项研究分别得出男性和女性的估值) 和 LC (46 项研究) 的死亡 RR。基于 Pope 等 (2009) 对 IHD 死亡的分析,我们认为,SHS 所致死亡的 RR 与 $20 \mu g/m^3$ 空气 $PM_{2.5}$ 浓度(相当于中低 SHS 暴露)、 $50 \mu g/m^3$ 空气 $PM_{2.5}$ 浓度(相当于中高 SHS 暴露)相关,因为美国吸烟与健康办公室 (2006) 曾报道过这两个描述性暴露类型的 RR。我们取 LC 死亡的暴露浓度范围 $20 \sim 50 \mu g/m^3$ 的中值,将暴露浓度设定为 $35 \mu g/m^3$,因为美国吸烟与健康办公室 (2006) 未具体描述 SHS 暴露水平。基于 $PM_{2.5}$ 浓度为 $35 \mu g/m^3$ 的前瞻性队列研究,我们从 Oono 等 (2011) 研究中选择了脑卒中死亡的 29 个 RR 值。尚无充分证据可以估计 SHS 暴露所致 COPD 死亡的 RR。比较与和与不吸烟者共同生活的非吸烟者后,我们推测 SHS RR 与 $PM_{2.5}$ 暴露的变化有关。我们的研究中没有纳入这些研究对象的其他潜在 $PM_{2.5}$ 暴露来源,比如室外暴露、路边暴露、职业暴露。

2.5 AS

按照 Pope 等 (2009, 2011b) 的做法,我们比较了目前的每日香烟消耗量和 CPS-II 中非吸烟者的消耗量,并由此分别估计了 4 种死因的 RR。我们将研究对象按每日吸烟支数分为 10 组: 1~3、4~7、8~12、13~17、18~22、23~27、28~32、33~37、38~42 和 > 42 支烟/d,并估计了各组的 RR 和 95%CI。我们估计吸一支烟相当于每日呼吸 $PM_{2.5}$ 浓度为 $667 \mu g/m^3$ 的空气,假设平均呼吸率为 $18 m^3/d$,吸一支烟将吸入 $12000 \mu g$ 的 $PM_{2.5}$ (Pope 等, 2009)。随后我们用每个时间段内的日均吸烟支数乘以 $667 \mu g/m^3$ 来估计相应水平的空气 $PM_{2.5}$ 浓度。在 Pope 等 (2009, 2011b) 研究中拟合的曲线形状不适合用来估计 AS 的空气 $PM_{2.5}$ 浓度。

2.6 HAP

Smith 等 (2014) 对有关烹饪燃煤或燃烧生物质所致空气污

染暴露的男性和女性的 COPD 和 LC 发病率的研究进行了 meta 分析。在 GBD2010 项目分析中,没有关于 IHD 或脑卒中死亡或发病与 HAP 之间关联的研究,所以这个类型的 $PM_{2.5}$ 不能拟合我们的 RR 函数。研究人员对使用烹饪燃煤或燃烧生物质和使用清洁能源的研究对象长期 HAP 的 $PM_{2.5}$ 暴露进行估计,并将这些信息综合到我们的 IER 风险模型中。女性的 $PM_{2.5}$ 暴露估计值 ($300 \mu g/m^3$) 高于男性 ($200 \mu g/m^3$)。通过对 COPD 的 meta 分析得出,相应的女性对照组可能使用混合天然气和烟囱炉灶 ($PM_{2.5}$ 暴露的估计值为 $100 \mu g/m^3$),男性 $PM_{2.5}$ 暴露的估计值为女性 ($65 \mu g/m^3$) 的 65%。对 LC 的 meta 分析得出,女性对照组可能仅使用气炉,其 $PM_{2.5}$ 暴露估计值为 $70 \mu g/m^3$,男性的暴露估计值也是女性的 65%,其估计值为 $45.5 \mu g/m^3$ 。经 meta 分析,男性 HAP $PM_{2.5}$ 暴露相关 COPD 发病的总体风险估计值为 1.90 (95%CI: 1.56~2.32),而女性为 2.70 (95%CI: 1.91~3.75)。男性 LC 发病的总体风险估计值为 1.26 (95%CI: 1.04~1.52),而女性为 1.81 (95%CI: 1.07~3.06)。

HAP 研究中的低暴露估计值大大高于与反事实的暴露,原因是附近使用清洁能源较少。所以,这些 RR 无法与 AAP、SHS 或 AS 来源的 RR 直接比较,即无法与反事实的暴露(如 AAP)或 $0 \mu g/m^3$ 暴露(如 SHS、AS)进行直接比较,而 HAP 的 RR 不具有这样的直接可比性。这点体现在曲线拟合的过程中,拟合过程是将所观察到的 RR 等同于在 2 个 $PM_{2.5}$ 浓度评估的 IER 模型之比。

HAP 研究估计了暴露对发病的影响,而不是对死亡的影响。为了构建 IER 模型,我们假设死亡 RR 和发病 RR 相等。

2.7 IHD 和脑卒中死亡的年龄调整风险模型

关于 IHD 和脑卒中危险因素的流行病学研究提示,RR 随年龄对数降低,当年龄达到 100~120 岁时,RR 等于 1 (Singh 等, 2013)。因此,我们对死亡年龄中位数取对数,建立线性回归模型,且各项研究中 110 岁时的截距均为 1,以此来调整 IHD 和中风死亡的特定类型的 RR。回归线的斜率通过对若干个危险因素 meta 分析进行估计 (Singh 等, 2013)。我们对 RR 进行了年龄调整,并对每个年龄组单独进行 IER 模型的拟合。

2.8 选择与反事实暴露

对于 GBD 2010 项目所测的每个危险因素,比较其暴露分布与可替代的(反事实)理论最低风险暴露分布(TMRED)。对于 AAP,零暴露并非真实存在的反事实暴露水平,因为即使在原始环境中也无法达到零暴露(Brauer 等, 2012)。而且,尚未明确确认被视为有益的 $PM_{2.5}$ 最低暴露水平。TMRED 的定义基于两个标准(Lim 等, 2012): a) 具有流行病学研究的有力证据支持疾病风险持续降低至指定分布; b) 理论上人群水平中可能存在这样的分布。

Lim 等 (2012) 认为应该利用阳性的反事实浓度。反事实浓度的临界值为研究中观察到的最低浓度,这些研究用于估计风险和 $PM_{2.5}$ 分布的低百分位。很明显,没有证据证明低于观察浓度时存在关联,估计暴露分布极值的曲线形状也是不现实的。Lim 等 (2012) 认为应该使用第 5 百分位数,反事实浓度的上下限取决于 CPS II 队列(最大的空气污染队列研究) (Krewski 等, 2009) 中 AAP $PM_{2.5}$ 暴露分布对应的最小值和第

5 百分位数。最小值是 $5.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，第 5 百分位数是 $8.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。反事实浓度的不确定性以最小值和第 5 百分位数之间的标准分布建模。

PAF 估计。我们评估了 2005 年 187 个国家中与环境 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露相关的 PAF。结合遥感和用于校准地面监测数据的大气模型 (Brauer 等, 2012)，我们首次在一个 0.1×0.1 的网格上对全球的地表 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度进行了估计。在每个国家的网格上，我们基于 IER 模型对 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度估值的 RR 进行了估计。然后我们用对应的人口数 0.1×0.1 网格单元，构建每个国家的人口加权平均 RR (Brauer 等, 2012)。从 Brauer 等 (2012) 的研究中可以获得网格 $\text{PM}_{2.5}$ 和人口值。各国的 $PAF = 1 - 1/WRR_{IER}$ ，其中 WRR_{IER} 是该国家每个 $\text{PM}_{2.5}$ 网格单元上 RR_{IER} 的人口加权均值。

2.9 ALRI 的 IER 模型

Mehta 等 (2013) 回顾了环境 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露与 ALRI 之间相关性的证据。有 4 项队列研究适用 IER 模型 (Mehta 等, 2013)。我们纳入美国吸烟与健康办公室 (2006) 发布的 23 项关于父母 SHS 和 ALRI 的研究，并假设为中高暴露水平，即环境 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露为 $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，纳入各研究的比值比 (OR)。Smith 等 (2011) 研究了瓜地马拉固体生物质取暖和做饭造成的一氧化碳 (CO) 暴露与 ALRI 发病之间的关系，并根据 CO 个体暴露的十分位数均值给出了发病率。这些 CO 十分位数均值可以根据以下等式转换为 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度：

$$\text{PM}_{2.5} (\text{mg}/\text{m}^3) = 0.10 (0.093, 0.12) \times \text{CO} (\text{mg}/\text{m}^3) + 0.067 (0.0069, 0.13) \quad [2]$$

括号内是 95%CI (Northcross 等, 2010)。该等式预测能力好 ($R^2 = 0.76$)。

发病率为 $I(z_i)$ ，对应的 10 个 $\text{PM}_{2.5}$ 十分位数值记为 z_i ， $i=1, \dots, 10$ 。发病率 $I(z_i)$ 可以与风险模型进行比较。具体方法是：一共 45 组 $\text{PM}_{2.5}$ 十分位数，计算各独立组的发病率之比，结果等于在适当十分位均值下相应风险模型的比值。即，

$$RR_{ALRI}(z_i, z_j) = I(z_i)/I(z_j) = [1 + \alpha\{1 - \exp[-\gamma(z_i - z_{cf})^\delta]\}] \div [1 + \alpha\{1 - \exp[-\gamma(z_j - z_{cf})^\delta]\}] \quad [3]$$

一共有 45 组独立浓度 (z_i, z_j)， $\forall i > j = 1, \dots, 10$ 。45 个发病率之比结合 4 个 AAP 队列研究的 OR 和 23 个 SHS OR ，来拟合 ALRI 的 IER 模型。我们假设反事实的不确定性分布与死亡 IER 模型相同。

3 结果

除 95%CI 和用于曲线拟合的特定类型 RR 估值及其 95%CI 外，图 1 显示四种死因模型中 RR_{IER} 预测指标的平均值。图 1 中粉红阴影块表示男性及女性 COPD 和 LC 的 HAP RR ，每个阴影块的高度表示 RR 估值的不确定性，宽度表示与 RR 假设对应的暴露对比。每个阴影块的中心是 RR 估值和 2 个暴露值的中点。这样另一种形式的 HAP 信息描述是必需的，因为最低暴露水平实质上高于反事实暴露，所以与其他来源的 RR 无法直接比较。用 SHS RR 及其相应的 CI 的合并估计值代替各研究中 $\text{PM}_{2.5}$ 值对应的 SHS RR ，因为各研究的 RR 和 CI 无法从图像上区分。图 2 显示类似的 ALRI 结果。除了 RR ，ALRI 发病率也显示于右侧的 y 轴上。

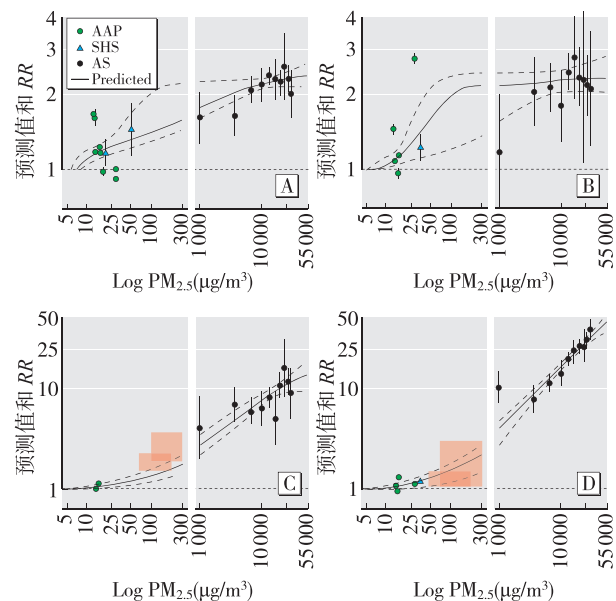


图 1 IER 模型的预测值 (实线) 和 95%CI (虚线) 以及 IHD (A)、脑卒中 (B)、COPD (C) 和 LC (D) 的特定类型死亡 RR (点) 和 95%CI (误差线)。COPD 和 LC 死亡的阴影块分别表示男性 (小块) 和女性 (大块) RR_{HAP} 估计值的不确定性 (高度) 和暴露对比 (宽度)

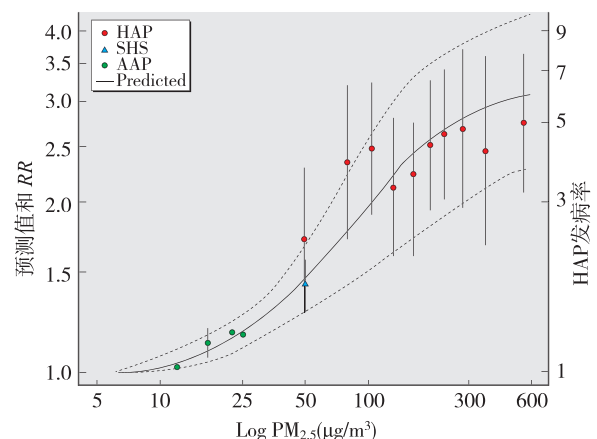


图 2 IER 模型的预测值 (实线) 和 95%CI (虚线) 以及婴儿 ALRI 特定类型死亡 RR (点) 和 95%CI (误差线)

RR_{IER} 函数与各类 $\text{PM}_{2.5}$ 及死因的 RR 拟合良好，除了 COPD 和 HAP，在 IER 模型中低估了所观察到的 RR (图 1)。这可能是由于使用该结局的发病率的比，而不是基于死亡数据的 RR 。然而，IER 曲线拟合 LC 发病数据却相当好。COPD 从诊断到死亡的时间比 LC 要长得多，因而相比 COPD 发病数据，LC 发病数据能更好地反映死亡模式。

我们比较了用年龄校正模型和用年龄独立数据模型估算的特定国家的 PAF。IHD 和脑卒中死亡的年龄校正 RR_{IER} 曲线见补充材料图 S15 (上)，随着年龄增加，风险普遍降低。基于非年龄校正风险模型和年龄校正模型的特定国家 IHD 和脑卒中死亡的 PAF，见补充材料图 S15 (下)。合并的年龄校正风险模型的 PAF 估计值稍有降低。

图 3 显示人口加权的全国平均 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度和 PAF。2005

年全国平均 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度为 $2\sim 70\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ (图 3A), 而全国水平的 ALRI、IHD 及脑卒中 $\text{PAF} < 0.4$, LC $\text{PAF} < 0.25$, COPD $\text{PAF} < 0.2$ (图 3B)。

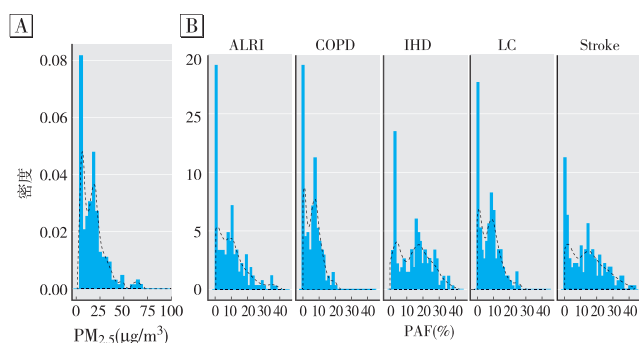


图 3 通过风险模型和健康结局得到的特定国家人口加权 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) (A) 和 PAFs (B) 的密度图。虚线表示密度函数的平滑拟合

与图 1 和图 2 类似, 其他 7 种模型形式的平面图见补充材料图 S1-S14, 图 S1-S7 为 4 种死因, 图 S8-S14 为 ALRI。此外, 8 种模型和 5 项结果的 AIC 和 BIC 见补充材料表 S2。IER 模型对 ALRI 和四大死因中的 3 种的特定类型 RR 的预测能力较其他 7 种模型好。对 COPD 死亡率, 幂模型由于 AIC 和 BIC 的值较低, 因此比 IER 模型拟合更好 (见补充材料表 S2)。这可能是由于 IER 模型明显低估 RR , 对 HAP RR 的预测更好。对特定类型 RR 预测值的比较图见补充材料图 S1-S14, 验证从 AIC/BIC 结果得出的结论。

4 讨论

美国和欧洲的队列研究表明, 环境空气 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露与慢性心血管和呼吸道疾病及 LC 的死亡风险增加有关联 (Chen 等, 2008; U.S. EPA, 2009)。不幸的是, 在空气污染比北美和欧洲高得多的其他地区, 比如东、南亚和中东, 却鲜有这些疾病的长期队列研究报道, 这些地区特定空气污染源的相关影响也与北美和欧洲不相同 (Brauer 等, 2012; 健康效应研究所, 2010)。

为了拓展较高暴露的风险估值, 导出较高环境浓度下暴露-反应曲线的形状, 我们合并了 SHS、HAP 和 AS 暴露的风险信息。IER 模型通过将不同燃烧类型的所有排放量按照等价的环境 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露统一起来, 整合死亡 RR 信息。尽管我们假设以 RR 描述的 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露毒性随暴露量级而变化, 但我们也可假设在任何确定的暴露水平, 所有类型和时间格局的 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露的毒性大致相等。这些假设非常重要, 因为在全世界范围内的 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露估值, 无论是来自环境或是家庭室内燃烧, 尚无法通过细颗粒物的成分或来源来区分。

只有从多个长期高浓度 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露的流行病学研究得到的证据, 可以确切估计慢性心血管和呼吸道疾病死亡的暴露-反应函数的图形。尽管如此, 这些假设已开始显现。例如, Cao 等 (2011) 认为, 在中国 31 个城市 71000 个居民中, 心血管和呼吸道疾病及 LC 死亡风险增加与长期暴露于总悬浮颗粒物 (TSPs) 相关。他们的研究让我们得以评估 RR 模型对室外空气污染水平极高状况下观测的 RR 的估算能力。为了估算队列中

的 $\text{PM}_{2.5}RR$, 作者基于中国目前和历史的数据 (Cao 等, 2011), 用 3:1 的转换率将 TSP 转换成 $\text{PM}_{2.5}$ 。估算的城市 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度 (从 TSP 转换而来) 范围为 $38\sim 166\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。在此队列中, 估算的等价 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度每增加 $10\ \mu\text{g}/\text{m}^3$, 相关的 IHD、脑卒中和肺癌死亡率分别提高 2.1% (95%CI: $-0.3\%\sim 4.6\%$)、3.3% (95%CI: $0.9\%\sim 5.4\%$) 和 3.3% (95%CI: $-0.3\%\sim 6.9\%$) (Kan H, 个人交流)。

由于队列成员没有暴露于适合我们 RR 模型最低浓度 (如反事实浓度) 的经历, 我们不能从队列估算中确定 RR , 也不能直接将其与我们的 RR 模型比较, 因为我们模型的反事实浓度低得多。然而, 我们能确定从队列自身观察到的浓度间的 RR 。我们首先确定 4 个四分位平均 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度分别为 40、91、106 和 $127\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Kan H, 个人交流), 并计算连续的四分位平均值之间的 RR , 假设此为作者所使用的指数风险模型形式。然后, 确定这 3 个 RR 的几何平均数, 作为在 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露分布中风险变化的综合度量。对 RR 模型也进行了类似的计算。在中国队列中观察到的 3 种死因 RR 与 RR 模型预测的相似 [IHD: 中国 $RR=1.06$ (95%CI: $0.99\sim 1.14$), IER $RR=1.05$ (95%CI: $1.03\sim 1.1$); 脑卒中: 中国 $RR=1.10$ (95%CI: $1.03\sim 1.17$), IER $RR=1.08$ (95%CI: $1.01\sim 1.14$); LC: 中国 $RR=1.10$ (95%CI: $0.99\sim 1.22$), IER $RR=1.09$ (95%CI: $1.06\sim 1.12$)], 提示我们的 IER 模型能合理预测在北美和西欧进行的队列研究中未能观察到的、但在中国和其他高污染地方普遍存在的浓度范围的风险变化。

但是, 这个对比也有一些局限性。首先, 在美国的队列研究中, 相对 $\text{PM}_{2.5}$ 而言, TSP 是一个比较弱的心血管病死亡预测指标 (Pope 等, 2002)。第二, TSP/ $\text{PM}_{2.5}$ 转化率为 3:1 时, 时间和空间一致性方面的不确定性增加了我们对中国队列研究结果判释的不确定性。

其他不确定性是由于对于一些用以拟合模型的特定来源 RR 缺乏 $\text{PM}_{2.5}$ 实际暴露的信息, 尤其是: a) 相关流行病学研究中缺乏 SHS 实际暴露的信息 (Pope 等, 2009, 2011b), 需要从其他研究中估计 $\text{PM}_{2.5}$ 浓度; b) 因暴露组可能存在 AAP 联合暴露, 造成对 SHS 暴露估计的潜在错误分类; c) 来自 AAP、SHS、HAP 和 AS 的暴露时间是不同的——一生中 AS 暴露的时间可能比其他暴露短得多, 因此, 对于不同类型的暴露, 其吸收剂量可能与浓度并不成比例。提高从流行病学文献 (建模用) 中估算的实际暴露的 RR 精度, 可以降低不确定性。

多项研究估算与 AAP、SHS 和 HAP 相关的 RR 。我们估算一个单独的队列 CPS-II 中主动吸烟者 AS 暴露相关的 RR 。此队列在 GBD 2010 项目中也用于 AS 的风险评估 (Lim 等, 2012)。然而, 在 CPS-II 队列中观察到的每天吸烟数量与死因别死亡的相关模式, 也许不能反映在其他 AS 队列研究中观察到的模式 (如 Pirie 等, 2013)。类似地, 通过在有限的几个主要高收入国家进行的 AAP 和 SHS 研究得到的 RR , 以及一个发展中国家 HAP $\text{PM}_{2.5}$ 暴露和 ALRI (Smith 等, 2011) 的 RR 估值, 拟合 ALRI 的 IER 模型。因此我们建议, 对于 IER 函数的进一步工作应包括用于曲线拟合的特定类型 RR 的其他敏感性分析; 还包括对于源自 CO 的 $\text{PM}_{2.5}$ 估值的不确定性和这种关联的新信息 (McCracken 等, 2013)。

上述 IER 所基于的假设主要是用以证明不同类型的 PM 暴

露风险评估整合的合理性。这些假设及其合理性已经发表另述 (Pope 等, 2009, 2011a, 2011b)。遗憾的是, 那些考虑到不同类型 $PM_{2.5}$ (如 AAP 和 AS) 每单位质量相对毒性的最关键的几个假设, 没有对暴露的时间格局做出解释, 并且也不知各种燃烧之间的交互作用, 鲜有针对评估那些假设或是具体评估违背那些假设的特殊含义的实验性证据。凡此种种都有必要进一步研究。

尽管我们设定的反事实的浓度呈均匀分布, 下限为 $5.8 \mu g/m^3$, 上限为 $8.8 \mu g/m^3$, 但基于生物学考虑 (Brook 等, 2010), 我们不认为有可信证据表明, 在低于任何特定浓度时, $PM_{2.5}$ 相关的死亡率和 ALRI 风险为 0。流行病学研究缺乏这样的证据不一定意味不存在这样一个反事实的浓度。因此我们用保守的方法设置一个正的反事实浓度。然而, 如果有新证据支持在较低浓度下存在正相关, 那我们的方法适用于另一个与实际不符的浓度。在加拿大观察到这样的证据, 当浓度低至 $2 \mu g/m^3$ 时有正相关 (Crouse 等, 2012)。

Cohen 等 (2004) 提出的 Lin50 和对数模型用于先前的 GBD 评估, WHO 最近也推荐对数模型 (Ostro, 2004)。然而, 这些模型中的未知参数是通过对单独的 AAP 队列研究 CPS-II 进行原始数据分析得来。IER 模型使用开放文献中的 RR 估值, 使得在

文献系统回顾基础上对风险模型进行定期更新, 不需要非公开发表的原始数据分析。当特定类型 $PM_{2.5}$ 暴露的流行病学研究和证据出现时, 相关科学团体成员可用公开获取的信息重新评估模型。

5 结论

通过整合产生颗粒物排放的不同燃烧源的 RR 信息, 可以建立基于细颗粒物的 RR 模型, 该模型涵盖全世界范围的环境 $PM_{2.5}$ 暴露。与另一些模型形式相比, 我们目前研究确定的特定 RR 模型形式能够有效预测全球空气污染的主要死因。

翻译: 何蓉、张伊人; 审校: 金泰虞

参考文献 (略)

本文原文刊登于 *EHP* 杂志, 需要者务必使用引用英文原文, 详见: BURNETT RT, POPE C A 3rd, EZZATI M, et al. An integrated Risk Function for Estimating the Global Burden of Disease Attributable to Ambient Fine Particulate Matter Exposure. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(4): 397-403.

本文原文及参考文献请浏览 <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307049>.

(编辑: 张晶; 校对: 汪源)

【精彩预告】

应用国外二种风险模型评估职业危害的对比研究

袁伟明, 冷朋波, 周莉芳, 等

拟采用美国国家环境保护署 (EPA) 吸入风险模型和新加坡化学毒物职业暴露半定量风险模型, 分别评估家具行业职业危害, 探索适合家具行业职业危害风险评估方法。研究人员选取浙江省 4 家家具企业 (A、B、C、D), 利用上述二种风险评估模型分别对 4 家企业进行职业危害风险评估, 并对结果进行比较分析。结果显示 (1) 美国 EPA 模型: 除企业 A 无明确甲醛致癌风险外, 其余企业均有苯及甲醛致癌风险。企业 A 喷漆涂装岗位苯、4 家企业喷漆涂装岗位甲苯的非致癌性风险均比较小; 企业 B、C、D 喷漆涂装岗位苯及 4 家企业二甲苯均有非致癌性风险。(2) 新加坡模型: 接触甲醛危害企业 A、B 为高风险, 企业 C、D 为中等风险; 接触木粉尘危害企业 C 为极高风险, 其余为高风险; 而接触三苯危害在此法中均为低风险。本研究说明二种风险评估模型各有优缺点, 评估结果也有出入, 在接触甲醛岗位上有一致性; 在家具行业木粉尘接触普遍的情况下, 新加坡模型对评估职业病危害有一定的优势。

此文将于近期刊出, 敬请关注!