

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.12.024

## 中国大陆人群慢性阻塞性肺疾病发病危险因素的 Meta 分析\*

张龙举, 梁毅, 周广, 刘文婷

(广西医科大学第一附属医院呼吸内科, 广西南宁 530021)

**[摘要]** **目的** 探讨中国大陆人群慢性阻塞性肺疾病(COPD)发生的主要危险因素,为预防决策提供依据。**方法** 应用 Meta 分析方法对国内 8 篇有关 COPD 发病主要危险因素的病例-对照研究结果进行定量综合分析;采用 RevMan5.2 进行一致性检验及合并 OR 值和 95%CI 计算,对合并 OR 值大于 1 的危险因素进行人群归因危险度百分比(PARP)计算。**结果** 各因素合并 OR(95%CI),PARP 分别为:吸烟 OR=2.12(1.58~2.86),PARP=28.16%;职业暴露 OR=1.82(1.04~3.18),PARP=11.60%;呼吸疾病家族史 OR=1.82(1.36~2.44),PARP=14.25%;煤、生物燃料 OR=3.29(1.01~10.67),PARP=41.29%;低体质量指数(BMI)OR=2.58(1.78~3.74),PARP=5.71%;低文化程度 OR=1.24(1.02~1.50),PARP=12.93%;儿童时期反复呼吸道感染史 OR=2.10(0.99~4.47),PARP=13.39%;被动吸烟 OR=1.00(0.89~1.11)。**结论** 吸烟、职业暴露、呼吸疾病家族史、煤及生物燃料、低 BMI、文化程度低及儿童时期慢性呼吸道感染史是目前中国大陆人群 COPD 发病的危险因素。

**[关键词]** 肺疾病,慢性阻塞性;危险因素;病例对照研究;Meta 分析

**[中图分类号]** R563

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)12-1655-03

## Meta analysis on risk factors of chronic obstructive pulmonary disease among Chinese people in mainland\*

Zhang Longju, Liang Yi, Zhou Guang, Liu Wenting

(Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi, Nanning 530021, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the main risk factors related to the incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) among Chinese people in mainland so as to provide the basis for the decision making on COPD prevention. **Methods** Eight published literatures of case-control studies on the risk factor of COPD were collected and analyzed quantitatively and synthetically by the meta analysis; the RevMan 5.2 software was adopted to perform the consistency test and calculate the pooled odds ratio (OR) value and 95%CI. The risk factors with the OR value > 1 were performed the calculation of population attributable risk proportion (PARP). **Results** The pooled odds ratio values, 95%CI and PARP were smoking OR=2.12(1.58-2.86), PARP=28.16%; occupational exposure OR=1.82(1.04-3.18), PARP=11.60%; family history of respiratory disease OR=1.82(1.36-2.44), PARP=14.25%; coal and biomass fuel for cooking and heating OR=3.29(1.01-10.67), PARP=41.29%; low body mass index OR=2.58(1.78-3.74), PARP=5.71%; low educational degree OR=1.24(1.02-1.50), PARP=12.93%; history of recurrent respiratory tract infection during childhood OR=2.10(0.99-4.47), PARP=13.39%; passive smoking OR=1.00(0.89-1.11). **Conclusion** Smoking, occupational exposure, family history of respiratory disease, coal and biomass fuel for cooking and heating, low body mass index, low educational degree and history of recurrent respiratory tract infection during childhood are the risk factors influencing the incidence of COPD among Chinese people in mainland.

**[Key words]** pulmonary disease, chronic obstructive; risk factors; case-control studies; meta analysis

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是严重危害人类健康的慢性呼吸系统疾病,世界卫生组织的资料表明,到 2020 年 COPD 将位居世界疾病经济负担的第 5 位,全球死亡原因的第 3 位。极大危害了人民群众的健康,Zhong 等<sup>[1]</sup>对中国 7 个地区 20 245 名成年人进行调查,40 岁以上人群中 COPD 患病率高达 8.2%,COPD 已成为中国卫生资源及卫生经济的重大负担,目前中国在 COPD 的基础研究和临床防治方面已经取得重要的进展,但关于疾病发病的危险因素方面还有不同的报道,为了进一步了解中国 COPD 发病的主要相关危险因素,本文采用 Meta 分析方法对近年来的相关 COPD 病例对照研究文献进行荟萃分析,旨在总结 COPD 发病危险因素,并为临床防治提供理论依据。

## 1 资料与方法

1.1 检索策略 以“慢性阻塞性肺疾病”、“COPD”、“流行病

学”、“危险因素”等为关键词通过计算机检索中国学术期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、重庆维普数据库以及 PubMed、EMBASE 等数据库,同时辅以文献追溯的方法收集国内 1995~2013 年公开发表的有关 COPD 发病危险因素的病例对照研究文献。

## 1.2 方法

1.2.1 文献纳入、排除标准 纳入标准:1995~2013 年国内外公开发表的关于中国大陆地区 COPD 发病危险因素的病例对照研究文献。发表语种限中、英文,纳入的文献研究设计及方法基本相似。对于研究样本量有明确说明,纳入文献有具体的 OR 值 95%CI,各研究指标可以进行统计学分析。排除标准:排除研究质量差,报道信息少,重复报道等文献。

1.2.2 文献提取与质量评价 由两名作者独立按照纳入和排除标准进行文献选择、质量评价和资料提取,并进行交叉核对,

表 1 有关 COPD 的危险因素与 OR 值的合并结果

危险因素	纳入文献	效应模型	Z	P	合并 OR(95%CI)
吸烟	[2,4-9]	随机	4.98	<0.01	2.12(1.58~2.86)
被动吸烟	[2,7-9]	固定	0.09	0.93	1.00(0.89~1.11)
职业性粉尘或化学物质暴露	[2,5-7,9]	随机	2.11	0.03	1.82(1.04~3.18)
呼吸疾病家族史	[2,5-7,9]	随机	4.01	<0.01	1.82(1.36~2.44)
初中及以下文化程度	[2,3,5-8]	随机	2.19	0.03	1.24(1.02~1.50)
煤、生物燃料	[2,6,8,9]	随机	1.98	0.05	3.29(1.01~10.67)
低 BMI(<18.5)	[2,5,9]	固定	5.02	<0.01	2.58(1.78~3.74)
儿童时期反复呼吸道感染史	[5-7]	随机	1.93	0.05	2.10(0.99~4.47)

若对所提取资料存在分歧则通过讨论,讨论无果则由第 3 位作者协助解决分歧。如遇信息不全者则尽力与作者联系。所纳入文献按照 Lichtenstein 等<sup>[2]</sup>提出的文献质量评价标准进行评估。

**1.3 统计学处理** 按 Meta 分析要求,提取相关数据资料,建立数据库,以 OR 为效应指标,采用 RevMan 5.2 软件对各相关危险因素(包括吸烟、被动吸烟、职业暴露、呼吸疾病家族史、煤及生物燃料、低体质量指数、文化程度及儿童时期慢性呼吸道感染史)与 COPD 的关系进行分析,计算合并 OR 及 95%CI。并对 OR 值进行异质性检验,当结果存在异质性时,采用随机效应模型进行合并,反之采用固定效应模型,合并统计量的检验采用 Z 检验。以  $P < 0.05$  为多个研究的合并统计量有统计学意义。并采用分别计算固定效应模型和随机效应模型并比较其结果的方法进行敏感性分析。最后计算人群归因危险度百分比(PARP),计算公式为  $PARP = Pe(OR - 1) / [1 + Pe(OR - 1)]$ ,其中 Pe 为人群暴露率,一般用对照组的暴露率代替。

## 2 结 果

**2.1 文献检索结果** 初筛共检索到 231 篇文献,通过进一步阅读文题、摘要和全文后最终纳入 8 篇<sup>[3-10]</sup>,均为病例对照研究,发表时间为 2002~2011 年,地点涉及江苏、河北、河南、辽宁、浙江、广东等,累计病例 3 693 例,对照 4 268 例。所有研究中病例组与对照组基线基本相似,年龄性别有很好的匹配(年龄相差不超过 5 岁),民族与职业不限并且居住在同一地区。

**2.2 COPD 的危险因素及其 OR 值的合并结果** 吸烟、职业性粉尘或化学物质暴露、呼吸疾病家族史、低文化程度(初中及以下文化程度)、煤及生物燃料、低体质量指数(BMI<18.5)、儿童时期反复呼吸道感染史与 COPD 的合并 OR 值具有显著相关性,均为危险因素。据其 OR 值大小,按照 Wynder 等<sup>[11]</sup>标准执行,吸烟、煤及生物燃料、低 BMI、儿童时期反复呼吸道感染史与 COPD 中度相关;职业性粉尘或化学物质暴露、呼吸疾病家族史、文化程度低与 COPD 呈弱相关。被动吸烟与 COPD 合并 OR 值无相关,见表 1。

**2.3 COPD 危险因素的 PARP** 通过四格表资料计算出各危险因素的 PARP,结果显示:室内污染(煤、生物燃料)的 PARP 最高(41.29%),表明室内污染人群中患 COPD 者有 41.29% 归因于使用煤及生物燃料,如果这些人改善使用燃料的方式,避免使用煤及生物燃料所致室内污染,改善通风条件,他们患 COPD 的人数将会减少约 2/5。其次为吸烟,PARP 为 28.16%,提示控制吸烟在 COPD 防治中的重要意义。其他 PARP 依次为呼吸疾病家族史 14.25%,儿童时期反复呼吸道感染史 13.39%,初中及以下文化程度 12.93%,职业性粉尘或化学物质暴露 11.60%,低 BMI 5.71%。

**2.4 敏感性分析** 采用分别计算固定效应模型和随机效应模型并比较其结果的方法进行敏感性分析,可在一定水平上反映

其合并结果的可靠性,本研究采用两种效应模型计算 COPD 发病危险因素的 OR 合并值及 95%CI,结果两种模型分析结果基本相似,说明本研究的结果基本可靠。随机效应模型和固定效应模型计算结果比较,见表 2。

表 2 随机效应模型和固定效应模型计算结果比较

危险因素	随机效应模型	固定效应模型
	OR(95%CI)	OR(95%CI)
吸烟	2.12(1.58~2.86)	1.38(1.26~1.51)
被动吸烟	1.00(0.89~1.11)	1.00(0.89~1.11)
职业性粉尘或化学物质暴露	1.82(1.04~3.18)	1.81(1.52~2.15)
呼吸疾病家族史	1.82(1.36~2.44)	1.68(1.43~1.98)
初中及以下文化程度	1.24(1.02~1.50)	1.18(1.07~1.30)
煤、生物燃料	3.29(1.01~10.67)	1.61(1.43~1.82)
低 BMI	2.58(1.78~3.74)	2.56(1.76~3.71)
儿童时期反复呼吸道感染史	2.10(0.99~4.47)	1.64(1.27~2.10)

## 3 讨 论

COPD 是世界范围内危害人类健康的常见疾病,其发病率及病死率不断增高,造成重大的经济和社会负担,目前已成为备受关注的疾病之一。对其发病率,患病率的报道各地不一,发病危险因素的报道也有所区别,综合国内外研究结果,与 COPD 发病有关的危险因素目前主要集中在吸烟,职业暴露,室内外环境污染,遗传因素,感染等<sup>[1,12-14]</sup>。本研究采用 Meta 分析的方法,对中国 COPD 发病危险因素进行综合分析,结果显示,吸烟、职业性粉尘或化学物质暴露、呼吸疾病家族史、低文化程度、使用煤及生物燃料、低 BMI、儿童时期反复呼吸道感染史与 COPD 的合并 OR 值差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),均为危险因素。本研究进一步计算并比较各发病危险因素的人群归因危险度,结果发现使用煤及生物燃料与 COPD 关联最强(PARP 为 41.29%);其次为吸烟(PARP 为 28.16%);再次为呼吸疾病家族史和儿童时期反复呼吸道感染史(PARP 分别为 14.25% 和 13.39%),提示环境因素和遗传因素在人群 COPD 发病中均起重要作用,是一种多因素有关的疾病。

近年来,生物燃料污染与 COPD 发病的关系引起国内外关注,国外的研究表明,生物燃料特别是固体生物燃料导致的空气污染是 COPD 的主要发病因素之一<sup>[15-17]</sup>。特别是在农村,女性患者居多,因为女性大多数时间参与家庭厨房烹饪等,容易受到厨房油烟等生物燃料的污染,中国是人口大国,目前约 50% 左右人口生活在农村,从使用能源方面看,很多地区尤其农村或边远地区居民烹饪取暖的能源主要是以煤炭和柴草等生物燃料为主,且室内通风条件较差,这是导致室内空气污染的一个重要原因,也是导致 COPD 发病的重要因素,本研究显示,合并相关统计量结果使用煤及生物燃料为能源的人群与 COPD 的关联最强(PARP 为 41.29%),提示为预防 COPD,应该改变使用能源的方式,改造厨房炉灶和取暖条件,加强通风,

尽量避免使用柴草等生物燃料,可使用有烟囱的炉灶,避免室内空气污染、通风不良对呼吸道造成的损害。

在环境发病因素中,世界范围内几乎所有国内外研究资料都显示,吸烟是 COPD 的危险因素,并且吸烟支数越多,患 COPD 的风险越大。吸烟者比不吸烟者更容易发生呼吸道症状和肺功能的异常,COPD 患者 FEV1 每年下降速率更快,病死率更高<sup>[18]</sup>。在本研究中,合并相关统计量结果发现,吸烟与 COPD 发病中度相关,人群归因危险度百分比占第 2 位,仅次于使用煤及生物燃料所致室内污染。长期吸烟可使支气管纤毛受损、变短,影响其清除功能,有害气体的刺激下使呼吸道巨噬细胞、嗜中性粒细胞和弹性蛋白酶、胶原酶增多,导致肺泡壁间隔破坏和间质纤维化,肺泡结构完整性遭到破坏而形成肺气肿。因此,戒烟对预防 COPD 最主要,尤其在中国,人口基数大,烟民众多,因此控烟被认为是目前防治 COPD 恶化进展的经济有效的措施。

呼吸疾病家族史和儿童时期反复呼吸道感染史也是 COPD 发病的重要因素,两者均与 COPD 发病相关,呼吸疾病家族史与 COPD 的关系已毋庸置疑,儿童时期反复呼吸道感染提示存在气道高反应,反复呼吸道感染可对呼吸道黏膜的防御能力造成损害,并可能启动免疫发病因素参与 COPD 的发病。另外,职业性粉尘和化学物质暴露也是 COPD 发病的重要因素,合并 OR 值及 95%CI 为 1.82(1.04~3.18),合并统计量有统计学意义,PARP 为 11.60%,提示加强职业粉尘和化学物质管理,避免接触类似物质是预防 COPD 的一个重要举措。此外,本研究结果还显示,低 BMI 和文化程度低也是 COPD 发病的危险因素,低体质量发病的原因可能与 COPD 患者存在气道和全身炎症导致骨骼肌萎缩体质量下降有关,而且与健康人比较,低 BMI COPD 患者的肺功能更差<sup>[19]</sup>;而文化程度低常常是社会经济地位差的反映,文化程度低的患者可能生活及工作环境更差,对污染材料的接触机会更多,而且对卫生保健防护知识缺乏了解,因而患 COPD 的风险越大。本研究的局限性:(1)检索过程中可能有诸多原因未能获取未发表的文献,因而可能存在潜在的发表偏倚;(2)在设计资料分析统计分析过程中也可能存在偏倚,但本研究对原文献采用了 Lichtenstein 等<sup>[2]</sup>提供的文献评价标准对纳入的文献严格评价,也在一定程度上保证了 Meta 分析结果的可靠性。

## 参考文献

- [1] Zhong NS, Wang C, Yao WZ, et al. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China A Large, Population-based Survey[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(8):753-760.
- [2] Lichtenstein MJ, Mulrow CD, Elwood PC. Guidelines for reading case-control studies[J]. *J Chronic Dis*, 1987, 40(9):893-903.
- [3] 运玲,徐应军,喻昌利,等.唐山市农村地区慢性阻塞性肺疾病危险因素病例对照研究[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2009, 17(5):498-500.
- [4] 史清明,张宜文,倪进发.慢性阻塞性肺病危险因素病例对照研究[J]. *安徽预防医学杂志*, 2002, 8(4):209-212.
- [5] 徐昕,夏书月,刘献萍,等.慢性阻塞性肺疾病危险因素病例对照研究[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2008, 16(5):471-473.
- [6] 李文峰.慢性阻塞性肺疾病患病危险因素病例对照研究[J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(8):2009-2012.
- [7] 苏晴,葛艳,张勇,等.慢性阻塞性肺疾病危险因素的 1:2 病例对照[J]. *中国实用医刊*, 2011, 38(8):76-78.
- [8] 陈伟国,毛锐.慢性阻塞性肺疾病患病危险因素分析——1:1 病例对照研究[J]. *广东药学院学报*, 2008, 24(2):188-189.
- [9] 徐斐.慢性阻塞性肺病的流行病学研究[D].南京:南京医科大学,2008.
- [10] 郭元.广州居民 COPD 危险因素的病例-对照研究[D].广州:广州医学院,2011.
- [11] Wynder EL, Higgins IT, Harris RE. The wish bias[J]. *J Clin Epidemiol*, 1990, 43(6):619-621.
- [12] Raherison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD[J]. *Eur Respir Rev*, 2009, 18(114):213-221.
- [13] Ko FW, Hui DS. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respirology*, 2012, 17(3):395-401.
- [14] Kurmi OP, Semple S, Simkhada P, et al. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thorax*, 2010, 65(3):221-228.
- [15] Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Perez-Padilla R, et al. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(4):393-397.
- [16] Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis[J]. *Thorax*, 2011, 66(3):232-239.
- [17] Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, et al. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women[J]. *Chest*, 1996, 109(1):115-119.
- [18] Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(1):3-10.
- [19] 马真,卓宋明,周路球,等.体质量指数与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究[J]. *现代预防医学*, 2011, 38(12):2417-2418.
- [11] Markino T, Yamasaki M, Takemasa I, et al. Dickkopf-1 expression as a marker for predicting clinical outcome in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(7):2058-2064.
- [12] Mikheev AM, Mikheeva SA, Rostomily R, et al. Dickkopf-1 activates cell death in MDA-MB435 melanoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 352(3):675-680.

(收稿日期:2014-10-18 修回日期:2015-02-15)

(收稿日期:2014-11-10 修回日期:2015-02-18)

(上接第 1654 页)