

基于三种统计模型的长期空气污染物混合暴露与耐药性结核病发病风险关联

王莹¹, 李怀臣², 龙飞³, 刘颖¹

(1. 山东大学齐鲁医学院公共卫生学院生物统计学系, 山东 济南 250012;

2. 山东第一医科大学附属山东省立医院呼吸与危重症医学科, 山东 济南 250021;

3. 山东第一医科大学附属第三附属医院呼吸与危重症医学科, 山东 济南 250031)

摘要:目的 探讨五种常见空气污染物(PM_{10} 、 $PM_{2.5}$ 、 SO_2 、 NO_2 、 O_3)的长期混合暴露对耐药性结核病(drug-resistant tuberculosis, DR-TB)发病风险的影响,为DR-TB的防治提供科学依据。方法 收集2015—2019年山东省首次被诊断为DR-TB的3369例患者的实验室检测结果、临床指标和社会人口学信息。监测患者在4个暴露窗口期(确诊前90、180、270、360 d)内的空气污染物暴露情况。采用Logistic回归(Logistic regression, LR)模型评估单一污染物的影响;采用加权分位数和(weighted quantile sum, WQS)模型与贝叶斯核机器回归(Bayesian kernel machine regression, BKMR)模型检验污染物的联合效应;采用BKMR模型研究污染物与DR-TB发病风险之间的浓度-反应(concentration-response, C-R)关系以及污染物间的交互作用。结果 LR模型结果显示,在90 d暴露窗口期内, O_3 浓度的增加与异烟肼耐药性结核病(isoniazid-resistant tuberculosis, IR-TB)的发病风险上升相关($OR=1.008$, $P=0.02$)。WQS和BKMR模型结果显示,空气污染物的混合暴露可降低IR-TB与多耐药性结核病(multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB)的发病风险($\beta_2=0.75$, $P=0.01$)。BKMR模型结果显示, NO_2 在90 d和360 d暴露窗口期内降低了IR-TB(90 d: $\beta=-0.12$, 95% CI: $-0.22\sim-0.02$; 360 d: $\beta=-0.10$, 95% CI: $-0.19\sim-0.01$)和MDR-TB(90 d: $\beta=-0.10$, 95% CI: $-0.19\sim-0.01$; 360 d: $\beta=-0.13$, 95% CI: $-0.22\sim-0.04$)的发病风险,关联具有统计学意义($P<0.05$); NO_2 与DR-TB发病风险之间存在非线性关系以及与其他污染物在混合暴露条件下存在交互作用。结论 高浓度 O_3 暴露可以增加IR-TB的发病风险,长期混合空气污染物暴露与DR-TB发病风险无关联。关键词:贝叶斯核机器回归;耐药性结核病;空气污染物混合暴露;健康风险评估

中图分类号:R122.7

文献标识码:A

Association between long-term mixed air pollution exposure and the risk of drug-resistant tuberculosis based on three statistical models

WANG Ying¹, LI Huaichen², LONG Fei³, LIU Yi¹

(1. Department of Biostatistics, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012,

Shandong, China; 2. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Shandong Provincial Hospital Affiliated

to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine,

The Third Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250031, Shandong, China)

Abstract: Objective To study the effects of long-term mixed exposure to five common air pollutants (PM_{10} , $PM_{2.5}$, SO_2 , NO_2 , and O_3) on the incidence of drug-resistant tuberculosis (DR-TB), and to provide a basis for the prevention and treatment of DR-TB. **Methods** Laboratory test results, clinical indicators and sociodemographic information of 3,369 patients who were first diagnosed DR-TB patients in Shandong Province from 2015 to 2019 were collected. Patients were monitored for exposure to air pollutants during four exposure windows (90, 180, 270 and 360 days before diagnosis). The Logistic regression (LR) model was used to evaluate the impact of a single pollutant. Weighted quan-

tile sum (WQS) and Bayesian kernel machine regression (BKMR) models were applied to examine the joint effects of pollutants, with the BKMR model was used to study the concentration-response (C-R) relationship between pollutants and the risk of DR-TB, as well as the interactions between pollutants. **Results** The results of LR model showed that the increase of O₃ concentration was associated with the increased risk of IR-TB during the 90 days exposure window (OR=1.008, P=0.02). The results of WQS and BKMR models showed that the mixed exposure to air pollutants reduced the risk of IR-TB and MDR-TB ($\beta_2 = 0.75$, P=0.01). The results of the BKMR model showed that NO₂ reduced the risk of IR-TB (90 days: $\beta = -0.12$, 95%CI: -0.22~-0.02; 360 days: $\beta = -0.10$, 95%CI: -0.19~-0.01) and MDR-TB (90 days: $\beta = -0.10$, 95%CI: -0.19~-0.01; 360 days: $\beta = -0.13$, 95%CI: -0.22~-0.04), and the association was statistically significant (P<0.05). In addition, the model also showed a non-linear relationship between NO₂ and the risk of DR-TB, as well as interactions with other pollutants under mixed exposure conditions. **Conclusion** High levels of O₃ exposure can increase the risk of IR-TB; long-term exposure to mixed air pollutants was not associated with the risk of DR-TB. Long-term exposure to mixed air pollutants is not associated with the risk of DR-TB.

Key words: Bayesian kernel machine regression; Drug-resistant tuberculosis; Mixed exposure to air pollutants; Health risk assessment

我国被世界卫生组织列为全球 30 个耐药性结核病 (drug-resistant tuberculosis, DR-TB) 高负担国家之一,每年新增病例约 2.9 万例,主要为多耐药性结核病 (multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB)^[1]。值得注意的是,在单耐药结核病类型中,异烟肼耐药性结核病 (isoniazid-resistant tuberculosis, IR-TB) 的发病率尤为突出,其不仅是单耐药病例中占比最高的亚型,且未规范治疗的 IR-TB 患者发展为 MDR-TB 的风险显著增加。研究表明,空气污染物可能通过诱导细菌基因突变、改变药物代谢酶活性等途径促进 DR-TB 的发生^[2-3]。现有研究多局限于分析单一污染物的独立效应,未能反映真实环境中多污染物混合暴露的联合效应。

加权分位数和 (weighted quantile sum, WQS) 模型与贝叶斯核机器回归 (Bayesian kernel machine regression, BKMR) 模型已成为评估环境混合暴露健康效应的先进工具。与传统回归模型和机器学习模型相比,二者能够更准确地反映多污染物混合暴露的真实情况,并具有更好的可解释性^[4-5]。本研究采用 Logistic 回归 (Logistic regression, LR) 模型、WQS 模型及 BKMR 模型分析 5 种常见空气污染物 (PM₁₀、PM_{2.5}、SO₂、NO₂ 和 O₃) 的长期混合暴露对 DR-TB 发病风险的独立影响和混合暴露的联合效应,旨在为 DR-TB 的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

1.1.1 一般资料

收集山东省结核病监测系统中,2015—2019 年 3 369 例 DR-TB 患者的实验室与临床综合指标

和社会人口学信息。纳入标准:①经微生物学证实为结核分枝杆菌感染;②首次确诊为结核病;③至少对两种一线抗结核药物 (异烟肼和利福平) 耐药;④社会人口学和临床信息齐全,包括年龄、性别、吸烟及饮酒史、住址及并发症情况。排除标准:①既往接受过抗结核治疗;②非结核分枝杆菌感染;③合并癌症^[6];④合并自身免疫缺陷疾病,如系统性红斑狼疮^[7]、人类免疫缺陷病毒感染^[8]以及类风湿性关节炎^[9]。本研究已获得山东大学公共卫生学院伦理委员会的审查批准 (IRB: No. LL20210306)。

1.1.2 空气污染物数据

空气污染物 (PM₁₀、PM_{2.5}、SO₂、NO₂ 和 O₃) 浓度数据来自山东省政府设立的 150 个监测站。汇总每位结核病患者在确诊前 90、180、270、360 d 四个不同暴露窗口期内的空气污染物暴露情况,以评估长期影响。O₃ 浓度取 8 h 滑动平均值^[10]。PM₁₀、PM_{2.5}、SO₂ 和 NO₂ 质量浓度取由每小时测量计算的日平均值。

1.2 方法

1.2.1 LR 模型

根据年龄分为 5 个组别 (0~14 岁、15~24 岁、25~44 岁、45~64 岁、≥65 岁);将性别、吸烟、饮酒和糖尿病定义为二分类变量。各变量的赋值情况见表 1。

采用 LR 模型,在 4 个不同暴露窗口期对各空气污染物进行单变量分析;将年龄、性别、吸烟和饮酒作为协变量,单个空气污染物浓度作为自变量,DR-TB 作为因变量,以评估不同时间段内单一空气污染物暴露对 DR-TB 发病风险的独立影响。结果采用比值比 (odds ratio, OR) 及 95% 置信区间 (con-

confidence interval, CI)描述。

表1 变量赋值
Table 1 Assignment of variable

变量	赋值
年龄/岁	0=0~14, 1=15~24, 2=25~44, 3=45~64, 4= ≥ 65
性别	1=女性, 2=男性
吸烟	0=否, 1=是
饮酒	0=否, 1=是
糖尿病	0=否, 1=是
DR-TB	0=否, 1=是

1.2.2 WQS 模型

采用 WQS 模型分析混合空气污染物对 DR-TB 发病风险的联合效应。在四个暴露窗口期内,分别计算混合空气污染物的正向联合效应(β_1)和负向联合效应(β_2)及其 95% CI,并评估其显著性。模型拟合如下:为简化研究框架并从整体上探究空气污染物混合暴露与 DR-TB 发病风险的关系,WQS 模型假设长期暴露于混合空气污染物对所有类型 DR-TB 的发病风险具有一致的影响方向。其公式为

$$g(\mu)\beta_0 + \beta_1 \left(\sum_{i=1}^c \omega_i q_i \right) + z' \Phi \quad (1)$$

$$\text{WQS} = \sum_{i=1}^c \omega_i q_i \quad (2)$$

其中, β_0 为截距; c 为研究中评估的空气污染物数量(本研究为5); z' 和 Φ 分别表示协变量及其系数; β_1 和 β_2 是 WQS 指数的回归系数,分别设置为非约束正系数和负系数,以检查具体方向的信号;加权指数(ω_i)总和为1; q_i 表示污染物评分值的四个分位数($q_i=0, 1, 2$ 或3);函数 $g(\mu)$ 是 Logit 链接函数。将数据随机分为两部分,其中40%作为训练子集,60%作为验证子集。模型通过10 000次迭代成功收敛,并对每个污染物的所有获取值进行平均,以得出经验权重^[11]。随后,将每种污染物的平均 ω_i 应用于式(1),以计算验证数据中的统计显著性。最终,输出相对权重图以反映各个空气污染物对 DR-TB 发病风险的相对影响。柱形越长代表权重值越大,即对混合暴露效应的贡献度越高。

1.2.3 BKMR 模型

采用 BKMR 模型计算各空气污染物在4个暴露窗口期内的后验概率值(posterior inclusion probability, PIP),以识别对 DR-TB 发病风险影响最显著的污染物,并探究空气污染物混合暴露对 DR-TB 发

病风险的整体效应;分析空气污染物与 DR-TB 发病风险之间的浓度-反应(concentration-response, C-R)关系,评估各空气污染物之间的交互作用。模型拟合如下: BKMR 模型通过采用指定核的高斯过程模型拟合非线性暴露-响应关系,并采用针板先验^[12]评估每种污染物的独立贡献。该模型不仅能够整合污染物混合暴露的信息,还能兼顾不同污染物暴露的效应差异。对于模型中的个体 $i=1, \dots, n$,不同暴露窗口期的结果(Y_i)、协变量(x_i)和暴露(z_i)之间的关系描述为

$$\Phi^{-1}(\mu_i)\beta_0 + h(z_i) + x_i'\beta \quad (3)$$

其中, Φ 是标准正态分布的累积分布函数, $\mu_i = P(Y_i=1)$ 是诊断为 DR-TB 的概率($Y_i=0$ 或1); β_0 为截距;函数 $h(\cdot)$ 表示非线性 C-R 关系,用于评估空气污染物混合暴露对 DR-TB 发病风险值及 95% CI 和交互作用。 z_i 表示五种类型的暴露(PM_{10} 、 $\text{PM}_{2.5}$ 、 SO_2 、 NO_2 和 O_3); x_i' 和 β 分别表示协变量(年龄、性别、是否吸烟和是否饮酒)及其系数。贝叶斯推理采用概率回归方法,即 $\text{logit}(\mu) \approx 1.6 \cdot \varphi^{-1}(\mu)$ ^[13],可以将 probit 模型系数转换为更易于识别的 OR,得到 $\beta_{\text{logit}} \approx 1.6 \cdot \beta_{\text{probit}}$ ^[14]。为了获得稳健的估计结果,本研究采用10 000次迭代的马尔科夫链蒙特卡罗抽样方法。PIP>0.5表明 DR-TB 对某污染物暴露敏感^[15]。

1.3 统计学处理

采用 R 4.3.2 软件进行统计学分析。计数资料采用 $n(\%)$ 描述;计量资料采用平均值、最小值、最大值、 P_{25} 、 P_{50} 和 P_{75} 描述分布情况。采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法分析各人口统计学特征与 DR-TB 发病风险之间的关联, Spearman 相关分析描述空气污染物浓度的相关性统计特征。WQS 和 BKMR 分析分别使用 R 软件包“gWQS(3.0.4版)”和“BKMR(0.2.2版)”完成,其中 BKMR 模型的运行在配备80个 CPU、192 GB 内存的 Linux 系统上进行。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 一般资料

研究人群中男性、非吸烟者、非饮酒者及未患糖尿病者占比较高。Fisher 确切概率法结果显示,年龄与 DR-TB 发病风险之间的关联差异有统计学意义($P<0.001$)。见表2。

表 2 2015—2019 年山东经涂片检查的结核病患者信息/ $n(\%)$
Table 2 Information of TB patients detected by smear test in Shandong, China, 2015-2019/ $n(\%)$

项目	人数($n=3\ 369$)	IR-TB ($n=173$)			MDR-TB ($n=115$)		
		例数	χ^2	P	例数	χ^2	P
年龄/岁							
0~14	11(0.33)	1(0.58)			0		0.06
15~24	407(12.08)	25(14.45)			13(11.30)		
25~44	839(24.90)	64(36.99)			42(36.52)		
45~64	1 126(33.42)	51(29.48)			33(28.70)		
≥ 65	986(29.27)	32(18.50)			27(23.48)		
性别			0.95	0.33		0.97	0.32
女	568(16.86)	149(86.13)			15(13.04)		
男	2 801(83.14)	24(13.87)			100(86.96)		
吸烟			2.51	0.11		0.38	0.54
否	2 631(78.09)	29(16.76)			93(80.87)		
是	738(21.91)	144(83.24)			22(19.13)		
饮酒			2.72	0.10		2.87	0.09
否	2 774(82.34)	22(12.72)			102(88.70)		
是	595(17.66)	151(87.28)			13(11.30)		
糖尿病			0.56	0.45		<0.001	>0.999
否	2 990(88.75)	22(12.72)			102(88.70)		
是	379(11.25)	297(90.00)			13(11.30)		

2.2 空气污染物浓度及相关性分析

空气污染物浓度分布情况显示,PM₁₀和PM_{2.5}浓度的波动浮动较大;SO₂和O₃浓度分布较集中,但最大值相对较高。见表3。空气污染物之间的

Spearman 相关分析结果显示,PM₁₀、PM_{2.5}、SO₂和NO₂之间存在正相关关系;O₃与其他污染物之间为负相关关系。见图1。

表 3 空气污染物描述性统计数据/ $(\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})$
Table 3 Descriptive statistics of air pollutants/ $(\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})$

污染物	平均值	最小值	P_{25}	P_{50}	P_{75}	最大值
PM ₁₀	116.07	24.18	92.00	111.32	133.88	406.35
PM _{2.5}	63.65	12.18	46.66	58.91	74.47	274.35
SO ₂	31.76	6.35	19.82	28.00	39.65	132.94
NO ₂	38.84	11.29	31.53	37.53	44.65	92.41
O ₃	67.05	12.82	48.88	67.53	83.05	167.76

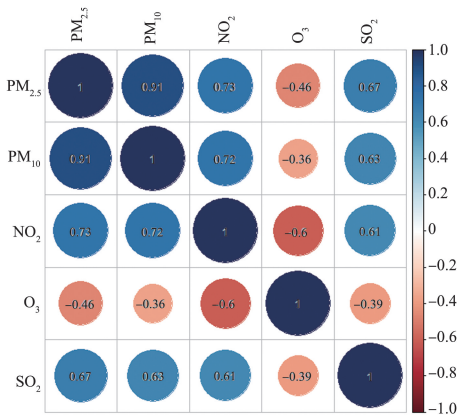


图 1 空气污染物之间的 Spearman 相关性
Figure 1 Spearman's correlation between air pollutants

2.3 空气污染物与 DR-TB 发病风险之间的关系

2.3.1 LR 模型

LR 模型结果显示,在 90 d 暴露窗口期内,O₃

与 IR-TB 发病风险增加相关(OR = 1.008, 95% CI: 1.002~1.014),差异具有统计学意义($P = 0.02$); PM₁₀和 PM_{2.5}在 90 d (PM₁₀: OR = 0.995, 95% CI: 0.991~0.999; PM_{2.5}: OR = 0.992, 95% CI: 0.986~0.998)和 360 d (PM₁₀: OR = 0.994, 95% CI: 0.989~0.999; PM_{2.5}: OR = 0.993, 95% CI: 0.985~0.999)暴露窗口期与 IR-TB 发病风险降低呈显著相关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。PM_{2.5}在 90 d 暴露窗口期内与 MDR-TB 发病风险降低呈相关性(OR = 0.993, 95% CI: 0.986-0.999),差异有统计学意义($P = 0.04$)。SO₂在所有暴露窗口期内均与 IR-TB 发病风险降低呈相关性(90 d: OR = 0.985, 95% CI: 0.975~0.994; 180 d: OR = 0.988, 95% CI: 0.979~0.996; 270 d: OR = 0.989, 95% CI: 0.979~0.997;

360 d; OR=0.988, 95% CI: 0.979~0.996), 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。NO₂ 在所有暴露窗口期与 IR-TB 发病风险 (90 d: OR=0.981, 95% CI: 0.969~0.992; 180 d: OR=0.982, 95% CI: 0.969~0.995; 270 d: OR=0.981, 95% CI: 0.967~0.996; 360 d: OR=0.978, 95% CI: 0.963~0.993) 和 MDR-TB 发病风险

(90 d: OR=0.980, 95% CI: 0.966~0.995; 180 d: OR=0.983, 95% CI: 0.967~0.999; 270 d: OR=0.980, 95% CI: 0.963~0.998; 360 d: OR=0.975, 95% CI: 0.957~0.993) 降低呈相关性, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 2。

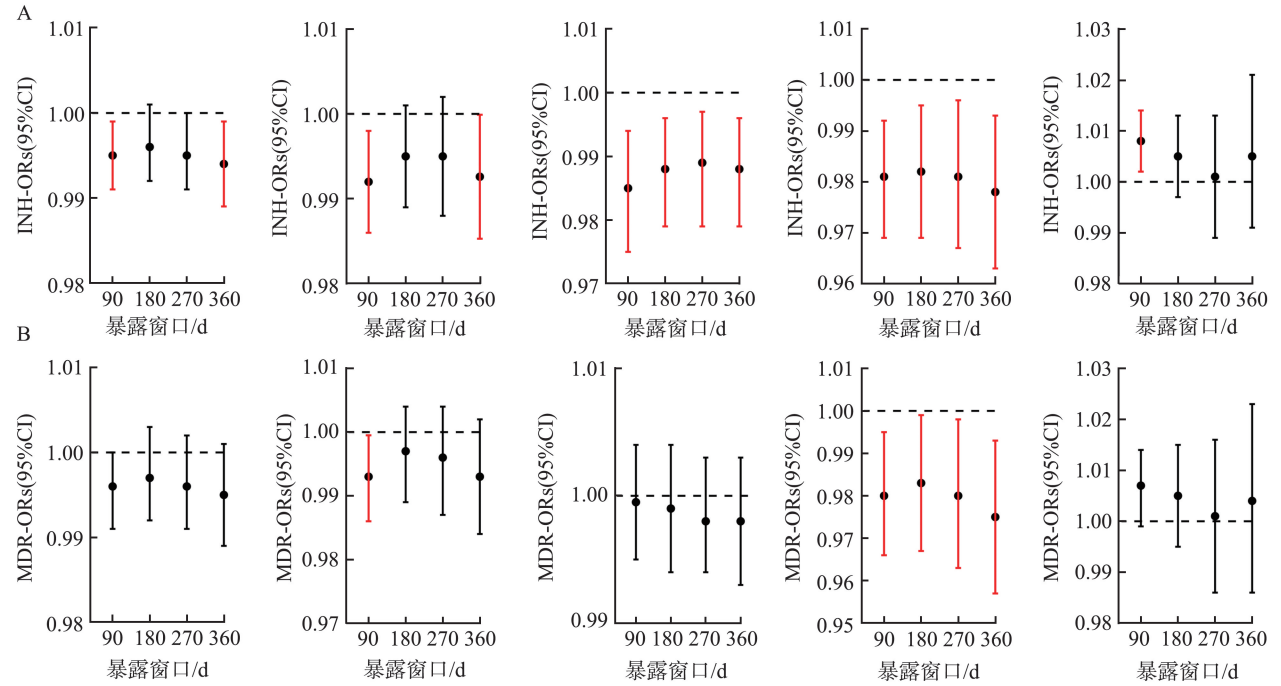


图 2 单暴露的空气污染物与 DR-TB 发病风险的关系

A: IR-TB; B: MDR-TB。红色误差棒: $P<0.05$ 。

Figure 2 Association between single exposure to air pollutants and the risk of drug-resistant tuberculosis

A: IR-TB; B: MDR-TB. Red error bars; $P<0.05$.

2.3.2 WQS 模型

WQS 模型结果显示, 在 90 d 的暴露窗口期内, 空气污染物的混合暴露与 IR-TB 发病风险降低呈相关性 ($\beta_2 = 0.75$, 95% CI: 0.59~0.96, $P = 0.01$),

见表 4。O₃ 是增加两种 DR-TB 发病风险的主要污染物, NO₂ 是降低发病风险的主要污染物 (权重值 ≥ 0.5)。见图 3、4。

表 4 WQS 模型中混合空气污染物对 DR-TB 发病风险的正向和负向联合效应

Table 4 Positive and negative joint effects of mixed air pollution on the risk of DR-TB in the WQS model

耐药性类型	暴露窗口期/d	正向			负向		
		β_1	95%CI	P	β_2	95%CI	P
IR-TB	90	0.91	0.79~1.04	0.15	0.75	0.59~0.96	0.01
	180	0.99	0.81~1.20	0.89	0.88	0.67~1.16	0.37
	270	0.78	0.55~1.09	0.14	0.85	0.61~1.19	0.35
	360	0.92	0.76~1.13	0.44	0.87	0.67~1.12	0.27
MDR-TB	90	1.68	0.92~3.43	0.15	0.80	0.60~1.08	0.15
	180	1.37	0.68~2.77	0.38	0.98	0.72~1.35	0.92
	270	0.97	0.79~1.20	0.78	0.90	0.69~1.19	0.47
	360	0.84	0.42~1.66	0.61	0.93	0.72~1.20	0.58

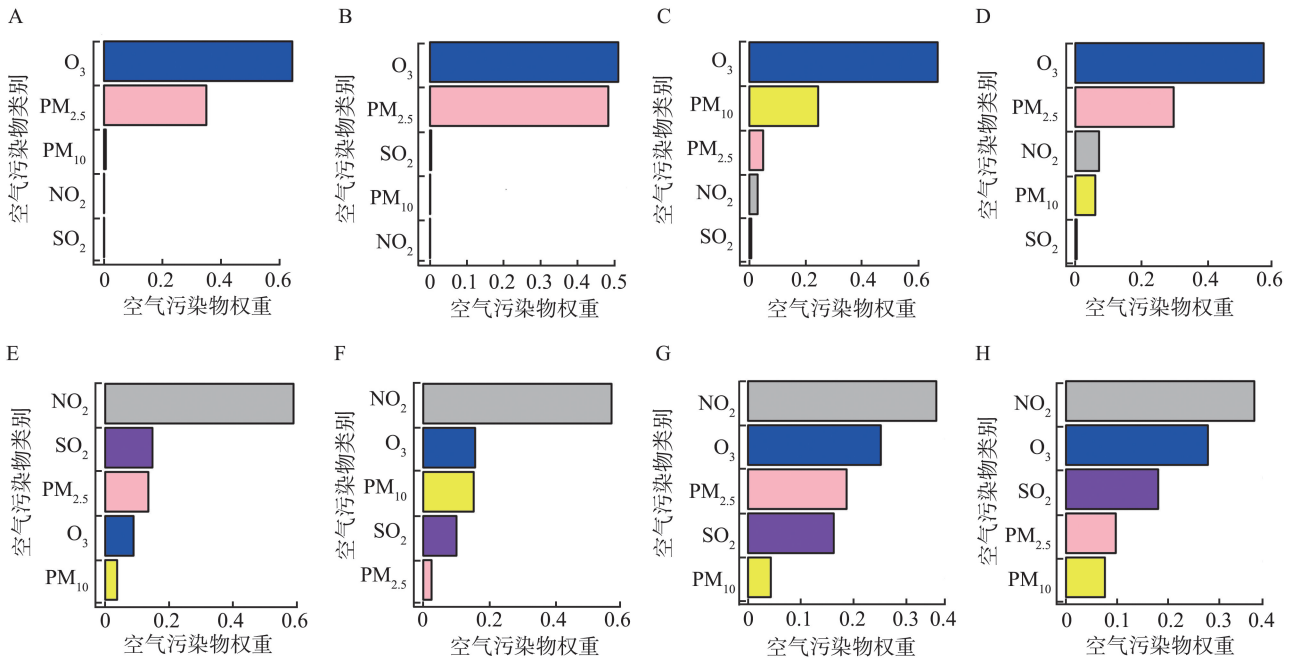


图3 空气污染物对 IR-TB 发病风险的相对权重

A: 90 d 的正向效应; B: 180 d 的正向效应; C: 270 d 的正向效应; D: 360 天的正向效应; E: 90 天的负向效应; F: 180 d 的负向效应; G: 270 d 的负向效应; H: 360 d 的负向效应。

Figure 3 The relative weight of air pollutants on the risk of IR-TB

A: Positive effect within 90 days; B: Positive effect within 180 days; C: Positive effect within 270 days; D: Positive effect within 360 days; E: Negative effect within 90 days; F: Negative effect within 180 days; G: Negative effect within 270 days; H: Negative effect within 360 days.

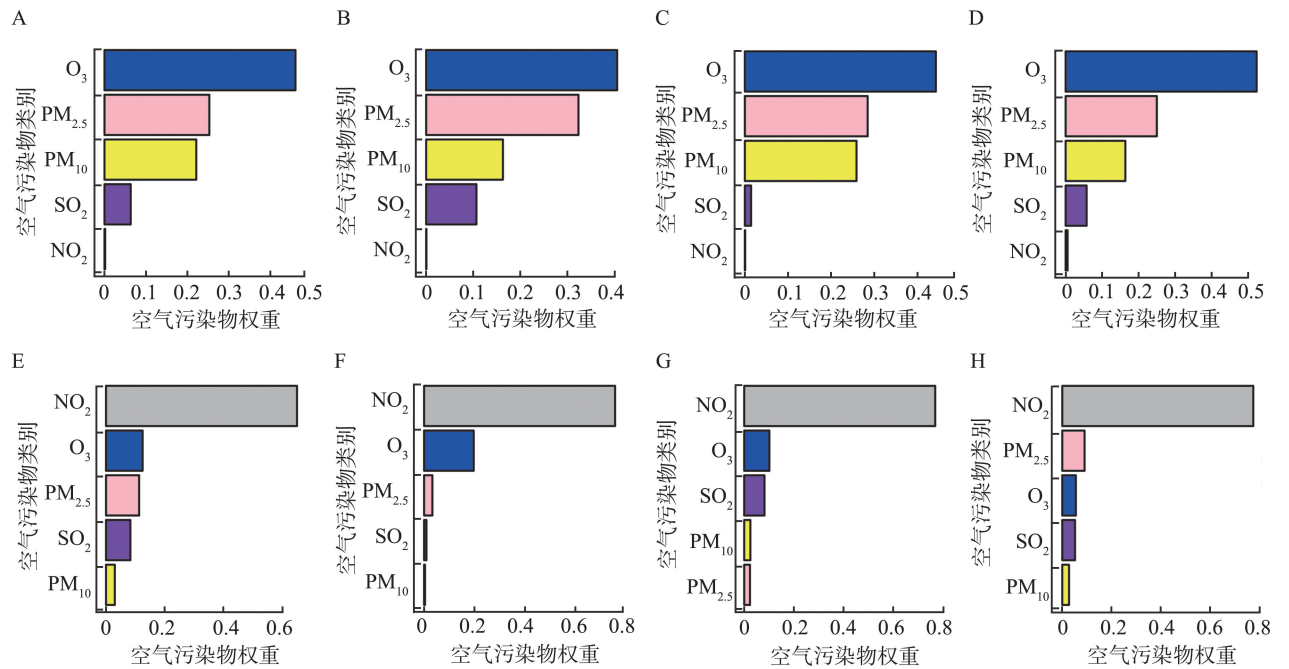


图4 空气污染物对 MDR-TB 发病风险的相对权重

A: 90 d 的正向效应; B: 180 d 的正向效应; C: 270 d 的正向效应; D: 360 d 的正向效应; E: 90 d 的负向效应; F: 180 d 的负向效应; G: 270 d 的负向效应; H: 360 d 的负向效应。

Figure 4 The relative weight of air pollutants on the risk of MDR-TB

A: Positive effect within 90 days; B: Positive effect within 180 days; C: Positive effect within 270 days; D: Positive effect within 360 days; E: Negative effect within 90 days; F: Negative effect within 180 days; G: Negative effect within 270 days; H: Negative effect within 360 days.

2.3.3 BKMR 模型

单个空气污染物暴露的 PIP 结果显示, IR-TB (除 270 d 暴露窗口期) 和 MDR-TB 发病风险(除

180 d 和 270 d 暴露窗口期)均显示出对 NO₂ 暴露的敏感性(PIP>0.5)。见表 5。

表 5 DR-TB 中空气污染物在四个暴露窗口期的 PIPs
Table 5 PIPs for air pollutants in DR-TB for four exposure windows

耐药性类型	暴露窗口期/d	PM ₁₀	PM _{2.5}	SO ₂	NO ₂	O ₃
IR-TB	90	0.05	0.10	0.23	0.78	0.01
	180	0.27	0.26	0.32	0.74	0.30
	270	0.29	0.19	0.30	0.42	0.09
	360	0.21	0.25	0.24	0.68	0.04
MDR-TB	90	0.09	0.06	0.16	0.60	0.03
	180	0.09	0.05	0.19	0.39	0.05
	270	0.05	0.10	0.14	0.38	0.12
	360	0.15	0.15	0.20	0.66	0.04

空气污染物混合暴露对 DR-TB 发病风险的整体效应结果显示,在 180 d 暴露窗口期内,空气污染物的混合暴露对 IR-TB 发病风险的整体效应呈现出先增加后降低的趋势;其他暴露窗口期空气污染

物的混合暴露对 IR-TB 发病风险的整体效应呈现降低趋势。在所有暴露窗口期内,空气污染物的混合暴露对 MDR-TB 发病风险的整体效应呈现总体降低趋势。见图 5。

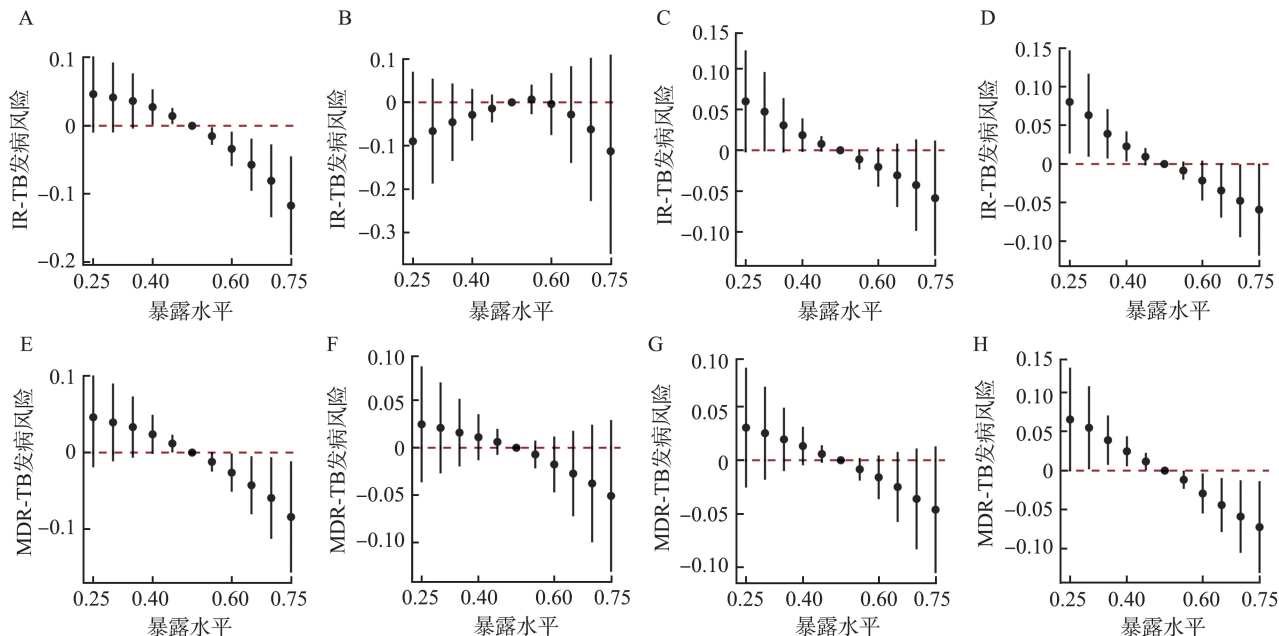


图 5 空气污染物混合暴露水平对 DR-TB 发病风险的整体效应

A: 90 d 的 IR-TB 发病风险; B: 180 d 的 IR-TB 发病风险; C: 270 d 的 IR-TB 发病风险; D: 360 d 的 IR-TB 发病风险; E: 90 d 的 MDR-TB 发病风险; F: 180 d 的 MDR-TB 发病风险; G: 270 d 的 MDR-TB 发病风险; H: 360 d 的 MDR-TB 发病风险。

Figure 5 Overall effect of mixed exposure to air pollutants on the risk of DR-TB

A: The risk of IR-TB within 90 days; B: The risk of IR-TB within 180 days; C: The risk of IR-TB within 270 days; D: The risk of IR-TB within 360 days; E: The risk of MDR-TB within 90 days; F: The risk of MDR-TB within 180 days; G: The risk of MDR-TB within 270 days; H: The risk of MDR-TB within 360 days.

BKMR 模型的 C-R 关系结果显示,在保持其他所有空气污染物质量浓度处于 P₅₀ 水平时,空气污染物与 MDR-TB 发病风险之间呈非线性趋势,其中 NO₂ 最为明显。见图 6。

在 90 d 和 360 d 暴露窗口期内,NO₂ 暴露水平越高,IR-TB 和 MDR-TB 发病风险越低(90 d:

IR-TB: $\beta = -0.12$, 95% CI: $-0.22 \sim -0.02$; MDR-TB: $\beta = -0.10$, 95% CI: $-0.19 \sim -0.01$; 360 d: IR-TB: $\beta = -0.10$, 95% CI: $-0.19 \sim -0.01$; MDR-TB: $\beta = -0.13$, 95% CI: $-0.22 \sim -0.04$),相关性有统计学意义($P < 0.05$)。见图 7。

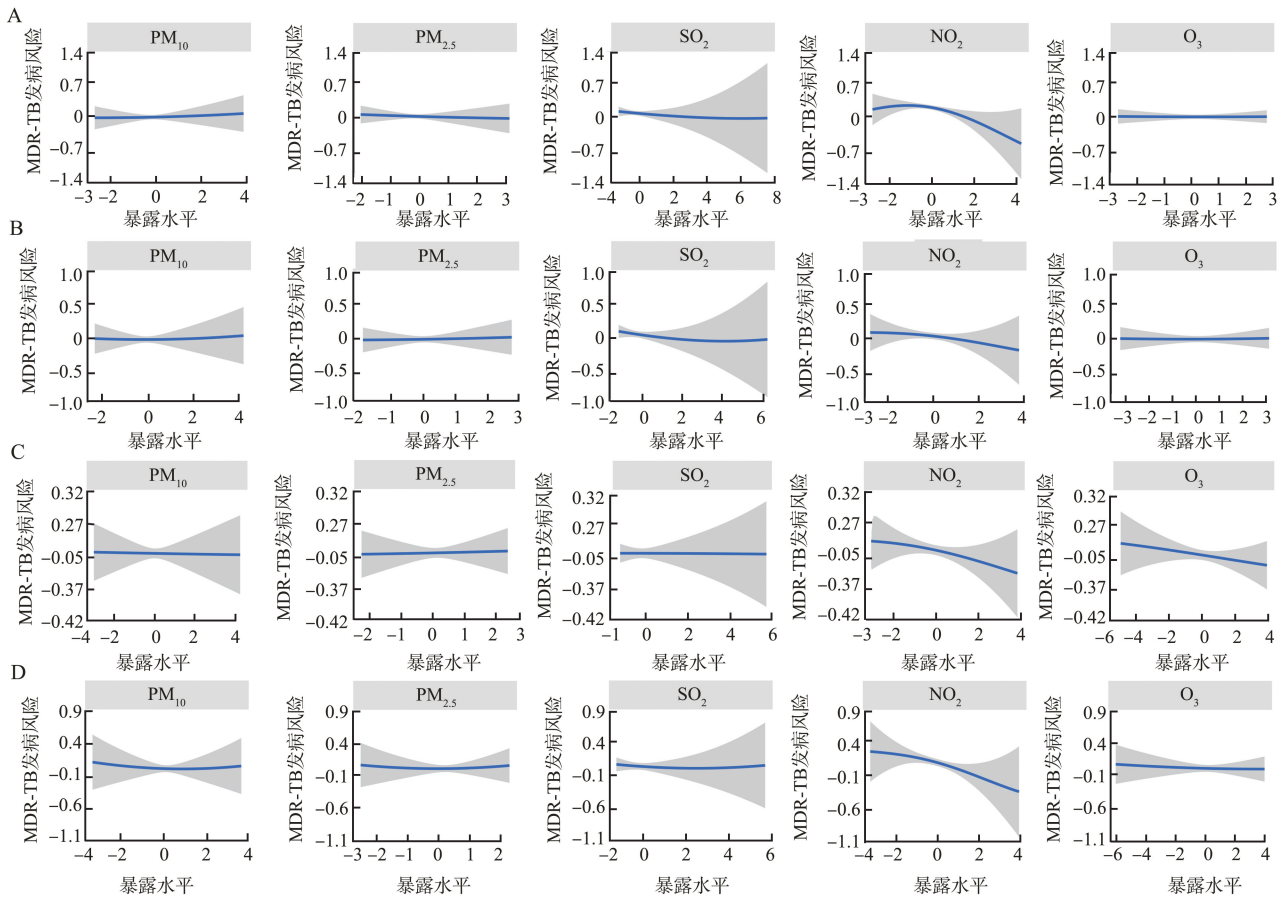


图6 空气污染物暴露水平对MDR-TB发病风险的单变量C-R关系和95%CI
A:90 d; B:180 d; C:270 d; D:360 d。

Figure 6 Univariate C-R relationship and 95%CI of air pollutant exposure levels on the risk of MDR-TB
A: 90 day; B: 180 days; C: 270 days; D: 360 days.

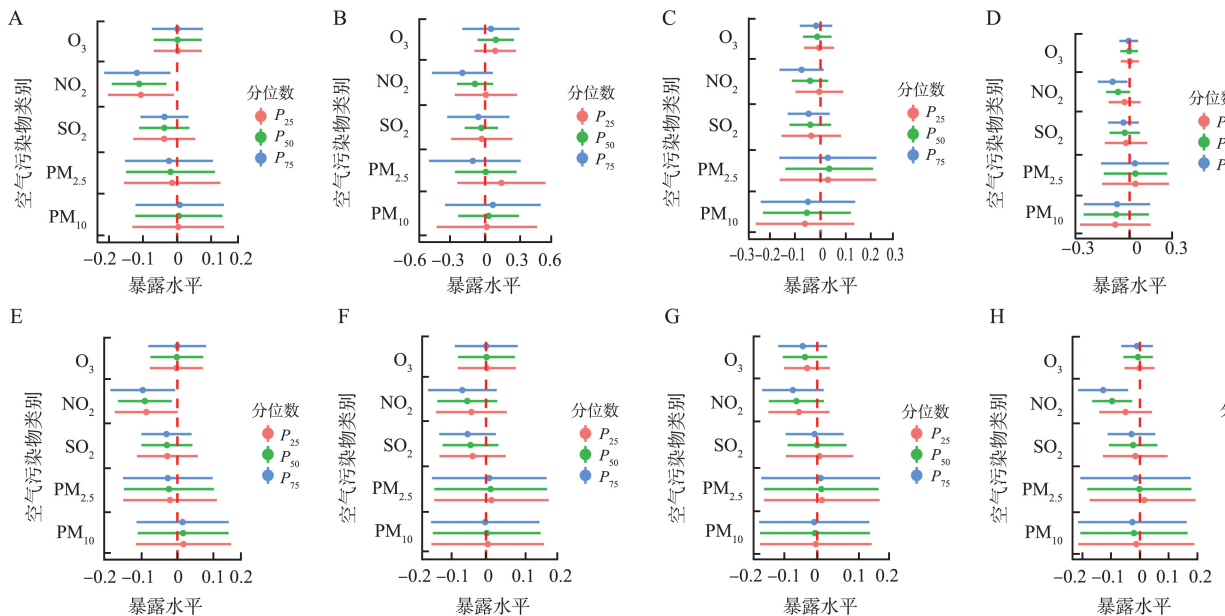


图7 单一污染物在其他污染物分别固定在 P_{25} 、 P_{50} 或 P_{75} 时对DR-TB发病风险效应及95%CI
A:90 d的IR-TB发病风险; B:180 d的IR-TB发病风险; C:270 d的IR-TB发病风险; D:360 d的IR-TB发病风险; E:90 d的MDR-TB发病风险; F:180 d的MDR-TB发病风险; G:270 d的MDR-TB发病风险; H:360 d的MDR-TB发病风险。

Figure 7 Effect of a single pollutant on the risk of DR-TB when other pollutants were fixed at P_{25} , P_{50} , or P_{75} and 95%CI
A: The risk of IR-TB within 90 days; B: The risk of IR-TB within 180 days; C: The risk of IR-TB within 270 days; D: The risk of IR-TB within 360 days; E: The risk of MDR-TB within 90 days; F: The risk of MDR-TB within 180 days; G: The risk of MDR-TB within 270 days; H: The risk of MDR-TB within 360 days.

BKMR 模型结果显示,在 360 d 暴露窗口期内,与其他污染物相比,NO₂ 的 C-R 曲线具有明显的非平行性,且在部分区域出现了交叉现象,表明 NO₂

对 IR-TB 和 MDR-TB 发病风险的影响与其他污染物均存在交互作用。见图 8。

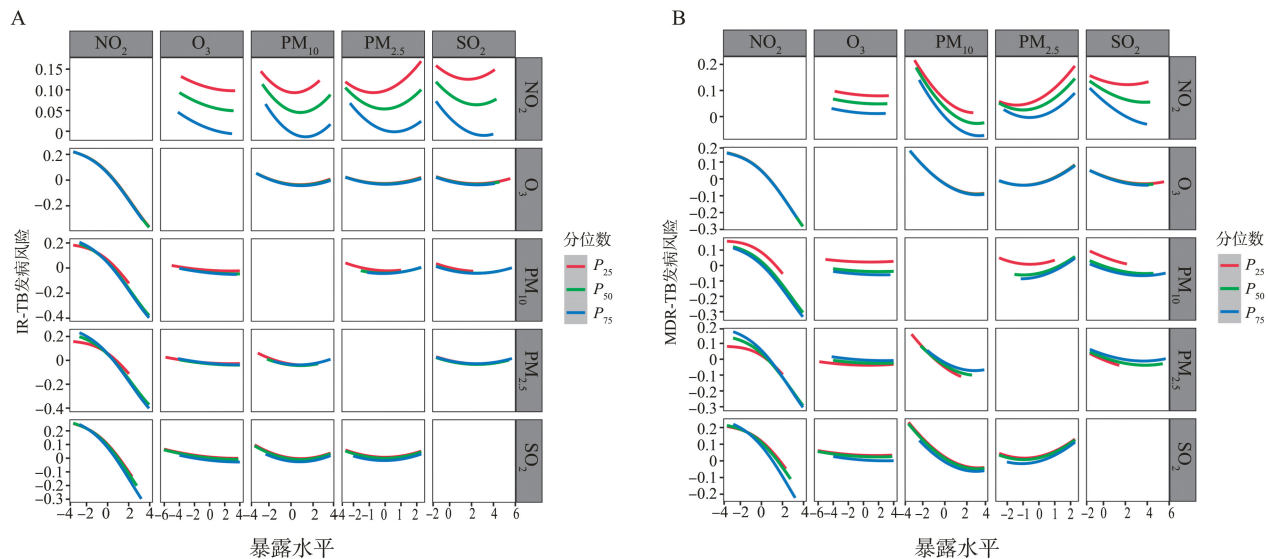


图 8 在 360 d 暴露窗口期内,空气污染物混合暴露与 DR-TB 发病风险的双变量 C-R 关系

A: IR-TB; B: MDR-TB。

Figure 8 Bivariate C-R relationship of mixed exposure to air pollutants and risk of DR-TB during the 360 days exposure window

A: IR-TB; B: MDR-TB.

3 讨论

多项流行病学研究表明,长期暴露于空气污染物会显著增加结核病的发病风险^[16-17]。目前关于空气污染物与 DR-TB 发病风险的研究数量有限,且结论存在分歧:有研究发现 PM_{2.5}、NO₂ 等空气污染物会增加 DR-TB 发病风险^[18-19];而另一些研究发现相同污染物会降低 DR-TB 发病风险^[20-21]。上述分歧可能与研究设计、样本量以及分析方法的差异有关。传统线性模型通常假定空气污染物效应呈简单相加关系,与真实环境中的非线性交互作用有差异,可能导致错估单一污染物的真实影响。本研究首次将联合效应模型应用于空气污染物混合暴露对 DR-TB 发病风险影响的研究领域,量化了混合污染物中各组分的独立贡献,强调了考虑空气污染物交互作用的必要性,为研究污染物联合作用与 DR-TB 发病风险的关联提供了更多依据。

有研究表明,O₃ 显著提升了 DR-TB 的发病风险^[19,22]。本研究发现 O₃ 的独立暴露会增加 IR-TB 发病风险,结果与上述研究一致。原因可能有二:①个体长期暴露于高浓度 O₃ 的环境中,可能诱发急性呼吸道症状和全身性炎症反应^[23];②O₃ 的强氧化性可引起蛋白质氧化、关键酶功能失活和细胞损伤等生物学效应,进而扰乱免疫反应,增加普通肺

结核病发展为 DR-TB 的风险^[24-25]。

既往流行病学研究显示,在单一污染物模型中,PM_{2.5}、PM₁₀、SO₂ 和 NO₂ 的浓度每增加 1 μg/m³,肺结核病例数分别增加 0.09%、0.08%、0.58% 和 0.42%^[26]。本研究结果表明,PM_{2.5}、PM₁₀、SO₂ 和 NO₂ 降低 IR-TB 发病风险,PM_{2.5} 和 NO₂ 降低 MDR-TB 发病风险,与上述结果不一致。主要为原因:①本研究采用联合效应模型,重点关注空气污染物的混合暴露,相较于单污染物模型,能更准确地反映污染物间的非线性关系及交互作用;②本研究以为常规性结核病患者而非健康人群作为对照,有效避免了健康人群与结核病患者间的潜在混杂因素,能精准地评估空气污染物对耐药性的独立影响;③单污染物模型可能无法全面评估真实情况下的混合污染环境对 DR-TB 的影响。

有研究表明,空气污染物之间存在复杂的交互作用,可能抵消了单一污染物的独立效应^[11,27]。本研究结果显示,在单污染物模型中,O₃ 暴露与 DR-TB 发病风险增加相关,但在联合效应模型中,这一关联不再显著,提示污染物间的交互作用可能削弱了 O₃ 的独立影响,与上述研究一致。因此,在评估空气污染对 DR-TB 发病风险的影响时,不能简单叠加单一污染物的效应,而需综合考虑其交互作用。

本研究尚存在一定局限性:①受数据可及性的限制,无法完全排除残余混杂的影响;②仅选择两种

有代表性的 DR-TB 类型作为研究对象,可能无法完全反映空气污染物混合暴露与 DR-TB 发病风险的真实联系。

综上所述,高浓度 O₃ 的独立暴露可增加 IR-TB 发病风险,但长期混合空气污染物暴露与 DR-TB 发病风险无关联。未来研究应采用联合效应模型,研究真实环境下空气污染物混合暴露对 DR-TB 发病风险的影响,为制定精准的防控策略提供科学依据。

参考文献:

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2023[M]. Geneva: World Health Organization, 2024.
- [2] Jain M, Vyas R. Unveiling the silent defenders: mycobacterial stress sensors at the forefront to combat tuberculosis [J]. Crit Rev Biotechnol, 2025; 1-19. doi: 10.1080/07388551.2024.2449367
- [3] Belin P, Le Du MH, Fielding A, et al. Identification and structural basis of the reaction catalyzed by CYP121, an essential cytochrome P450 in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(18): 7426-7431.
- [4] Carrico C, Gennings C, Wheeler DC, et al. Characterization of weighted quantile sum regression for highly correlated data in a risk analysis setting[J]. J Agric Biol Environ Stat, 2015, 20(1): 100-120.
- [5] Bobb JF, Valeri L, Claus Henn B, et al. Bayesian kernel machine regression for estimating the health effects of multi-pollutant mixtures[J]. Biostatistics, 2015, 16(3): 493-508.
- [6] 朱林剑, 许勇飞, 陈淳桑, 等. 肺结核合并肺癌患者的危险因素及耐药情况分析[J]. 莆田学院学报, 2024, 31(5): 39-42.
ZHU Linjian, XU Yongfei, CHEN Tingsang, et al. Analysis of risk factors and drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis and lung cancer[J]. Journal of Putian University, 2024, 31(5): 39-42.
- [7] Dorjee K, Dierberg KL, Sadutshang TD, et al. First report of multi-drug resistant tuberculosis in a systemic lupus erythematosus patient[J]. BMC Res Notes, 2015, 8: 337. doi: 10.1186/s13104-015-1302-x
- [8] 周欢, 余黄鹏. 人类免疫缺陷病毒合并结核分枝杆菌感染患者的病原菌分布特征及药敏性[J]. 中国当代医药, 2024, 31(13): 88-91.
ZHOU Huan, YU Huangpeng. Distribution characteristics and drug sensitivity of pathogenic bacteria in patients with human immunodeficiency virus combined with *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. China Modern Medicine, 2024, 31(13): 88-91.
- [9] 谢其冰, 文富强, 尹耕. 异烟肼对长期接受甲氨喋呤治疗的类风湿关节炎患者结核感染的预防作用[J]. 四川大学学报(医学版), 2009, 40(1): 138-140.
XIE Qibing, WEN Fuqiang, YIN Geng. Isoniazid prophylaxis for pulmonary tuberculosis in Chinese patients with rheumatoid arthritis receiving long term methotrexate therapy[J]. Journal of Sichuan University (Medical Science Edition), 2009, 40(1): 138-140.
- [10] 国家质量监督检验检疫总局, 中华人民共和国国家标准化管理委员会. 环境空气质量标准: GB 3095—2012 [S]. 北京: 中国环境科学出版社, 2016.
- [11] Zhou Y, Cheng SY, Chen DS, et al. Temporal and spatial characteristics of ambient air quality in Beijing, China [J]. Aerosol Air Qual Res, 2015, 15(5): 1868-1880.
- [12] 李瑞江. 针板先验的研究与应用[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [13] Bobb JF, Claus Henn B, Valeri L, et al. Statistical software for analyzing the health effects of multiple concurrent exposures via Bayesian kernel machine regression [J]. Environ Health, 2018, 17(1): 67. doi: 10.1186/s12940-018-0413-y
- [14] Amemiya T. Qualitative response models: a survey[J]. J Econ Lit, 1981, 19(4): 1483-1536.
- [15] Li HM, Deng WY, Small R, et al. Health effects of air pollutant mixtures on overall mortality among the elderly population using Bayesian kernel machine regression (BKMR) [J]. Chemosphere, 2022, 286(1): 131566. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.131566
- [16] Wang Q, Li YL, Yin YL, et al. Association of air pollutants and meteorological factors with tuberculosis: a national multicenter ecological study in China [J]. Int J Biometeorol, 2023, 67(10): 1629-1641.
- [17] Song JS, Nie YX, Wang BH, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between air pollutants and the incidence of tuberculosis [J]. Heliyon, 2024, 10(8): e28801. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e28801
- [18] Feng HY, Ge EJ, Grubic N, et al. Coarse particulate air pollution and mortality in a multidrug-resistant tuberculosis cohort [J]. Sci Total Environ, 2024, 946: 174048. doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.174048
- [19] Zhao CN, Xu ZW, Wang P, et al. Associations between air pollutants and acute exacerbation of drug-resistant tuberculosis: evidence from a prospective cohort study [J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 121. doi: 10.1186/s12879-024-09011-x
- [20] Song WM, Li YF, Ma XB, et al. Primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Shandong, China, 2004-2018 [J]. Respir Res, 2019, 20(1): 223. doi: 10.1186/s12931-019-1199-3