

审稿意见答复

尊敬的审稿人，您好！

感谢您百忙之中抽出时间给予本文宝贵的建议。根据您的指导，我们对文章做出修改如下：

1. 在方法中补充手握微型电子肺功能仪（**spirometer**）的精度、准度以及标准化，说明使用其进行调查的合理之处，以及进行测量前患者是否应有气道准备等，鉴于该测定指标为关键指标，可稍详细描述测定标准化流程。

根据您的建议，已经在方法部分增加描述使用此肺功能仪的原因、合理之处和精度，以及测定时的大概流程。

2. 统计方法中显示“报告调整年龄及地区后的均数或构成比。”以什么为标准调整，是表 1 中的数据进行了调整，还是所有的数据都是调整后的数据？

仅在表 1 中对数据进行调整，调整的方法仅是在多因素模型中调整年龄和地区。

3. 与国外相关队列研究结果比较，本研究结果显示的效应值较低，可在讨论中分析原因；

根据您的建议，已在讨论部分增加描述，主要认为是人群差异和未吸入支气管扩张剂两个原因。

4. 缺血性心脏病和脑血管疾病是否有共同的发病基础，可在讨论中增加通气受限与其关联相应的分析，分析通气受限影响该两类死亡的病理合理性；

根据您的建议，在讨论中增加描述了缺血性心脏病和脑血管病的两个发病基础分别为动脉粥样硬化和颈动脉内膜增厚，继而从炎症角度出发，补充说明病理合理性。

5. 文字中尚存在小错误，如将“心血管疾病”写成“心血疾病”等，请注意核查。

已将文中错别字修正。

再次感谢您在本文修改过程中的付出！

兰丰铃
2016.9.18

中国成人气流受限与主要慢性病死亡风险 的前瞻性关联分析

兰丰铃, 李嘉琛, 余灿清, 郭彧, 卞铮, 谭云龙, 裴培, 陈君石, 陈铮鸣, 曹卫华, 吕筠, 李立明, 代表中国慢性病前瞻性研究项目协作组

基金项目: 国家自然科学基金 (81390544, 81390541); 香港 Kadoorie Charitable 基金; 英国 Wellcome Trust (088158/Z/09/Z, 104085/Z/14/Z)。

作者单位: 100069 北京, 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 (兰丰铃, 李嘉琛、余灿清、曹卫华、吕筠、李立明); 100730 北京, 中国医学科学院 CKB 国家项目办 (李立明、郭彧、卞铮、谭云龙、裴培); 100022 北京, 国家食品安全风险评估中心 (陈君石); OX12JD 英国, 牛津大学 (陈铮鸣)

通信作者: 吕筠, Email: lvjun@bjmu.edu.cn

Associations between airflow obstruction and total and cause-specific mortality in Chinese adults

Lan Fengling¹, Li Jiachen¹, Yu Canqing¹, Guo Yu², Bian Zheng², Tan Yunlong², Pei Pei², Chen Junshi³, Chen Zhengming⁴, Cao Weihua¹, Lyu Jun¹, Li Liming^{1,2}, for the China Kadoorie Biobank (CKB) Collaborative Group.

1 Department of Epidemiology & Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China (Lan Fengling, Li Jiachen, Yu Canqing, Cao Weihua, Lyu Jun, Li Liming,); 2 Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100022, China (Li Liming, Guo Yu, Bian Zheng, Tan Yunlong, Pei Pei); 3 China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China (Chen Junshi); 4 Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit (CTSU), Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford OX12JD, UK (Chen Zhengming)

Corresponding author: Lv Jun, Email: lvjun@bjmu.edu.cn

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81390544, 81390541), Kadoorie Charitable Foundation in Hong Kong, and Wellcome Trust in the UK (No. 088158/Z/09/Z, 104085/Z/14/Z)

【摘要】目的 研究气流受限与总死亡和死因别死亡风险间的关联。**方法** 本研究基于中国慢性病前瞻性研究项目，剔除基线自报患有心脏病、脑卒中和恶性肿瘤的个体，共纳入基线时30~79岁的男女研究对象各199 099和287 895名。研究对象的气流受限情况采用慢性阻塞性肺疾病全球倡议标准判断。本研究使用Cox比例风险回归模型分析气流受限与死亡之间的关联。**结果** 本研究平均随访7.2年，累计随访3 494 079人年。在随访期间，21 649人死亡。气流受限水平正常、GOLD-1到GOLD-4等级的全人群粗死亡率（/1 000人年）分别为5.5、9.9、13.1、32.4和63.3。本研究发现在调整可能的混杂因素后，与肺功能正常的人群相比，GOLD-1至GOLD-4的HR(95% CI)依次为0.98(0.88~1.09)、1.03(0.97~1.09)、1.62(1.53~1.73)和2.83(2.59~3.10)。气流受限等级上升，缺血性心脏病、脑血管病和COPD的死亡风险也上升。**结论** 存在气流受限或气流受限程度越严重，个体发生死亡的风险越高。

【关键字】 气流受限；死亡；前瞻性队列；中国人

【Abstract】Objective To examine the prospective associations between airflow obstruction (AFO) and total and cause-specific mortality. **Methods** The study is based on China Kadoorie Biobank, in which 199 099 men and 287 895 women aged 30 to 79 years at baseline were included after excluding participants with heart disease, stroke, and cancer at baseline. The Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) guideline was used to classify AFO. Cox regression models were used to estimate adjusted hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CIs). **Results** During 3 494 079 person-years of follow-up between 2004 and 2013 (median 7.2 years), a total of 21 649 people died. Absolute mortality rates were 5.5, 9.9, 13.1, 32.4 and 63.3 deaths per 1000 person-years for participants who have normal AFO, GOLD-1 to GOLD-4, respectively. After adjusting potential confounders, compared with participants with normal lung function, the HRs (95% CIs) for death were 0.98 (0.88~1.09), 1.03 (0.97~1.09), 1.62 (1.53~1.73), and 2.83 (2.59~3.10) for those whose AFO were classified as GOLD-1 to GOLD-4, respectively. The airflow obstruction was also associated with increased risk for deaths due to ischemic heart disease, cerebrovascular disease, and chronic obstructive pulmonary disease. **Conclusion** The airflow obstruction was associated with total and certain cause-specific mortality, independent of other risk factors of death.

【Key words】 Airflow obstruction; Mortality; Prospective cohort; Chinese

背景

气流受限常用于衡量肺功能好坏，同时是诊断慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）和评价严重程度的主要指标。当前，全球>40岁人群中 COPD 患病率为 9%~10%^[1]。国内≥40岁人群的患病率为 8.2%^[2]。

在过去几十年，已经有多项研究发现了气流受限与全死因死亡、心血管疾病、呼吸系统疾病、恶性肿瘤死亡的关联^[3,4]，即患有气流受限或随着气流受限等级上升，死亡率越高，并且这种关联独立于其他危险因素。但目前研究多是在国外开展，国内尚未见有此类前瞻性研究。因而本研究利用中国慢性病前瞻性研究（China Kadoorie Biobank, CKB）前瞻性随访数据探索气流受限与慢性病死亡风险之间的关系。

对象与方法

1. 研究对象

CKB 项目是一项覆盖中国 10 个地区、募集有 50 余万人的前瞻性队列研究。项目于 2004-2008 年完成队列成员的募集；个体完成基线调查后随即开始对其进行发病与死亡结局的长期随访。最终 CKB 项目共招募 512 891 名合格调查对象并完成基线调查，即包括有完整的问卷调查数据、体格测量数据，并已签署知情同意书。项目的详细介绍参见文献^[5-7]。在有完整基线调查数据的研究对象中，本研究剔除了肺功能指标第一秒用力呼气容积（forced expiratory volume in one second, FEV₁）/用力肺活量（forced vital capacity, FVC）>1 者（n=396），基线患有心脏病（n=15 472）、脑卒中（n=8 884）和恶性肿瘤（n=2 577）者，主要分析变量缺失者（n=2），基线调查完成后即失访者（n=3）。最终有 486 994 人纳入分析。

2. 研究内容

（1）气流受限的测量与分类标准

本研究使用的手握微型电子肺功能仪（spirometer）能够提供准确和可靠的肺活量数值，精度为±3%。考虑到本研究的样本量较大且近半数研究对象都是在农村地区，为了方便调查，经过培训的调查员使用手握微型电子肺功能仪测定调查对象的 FEV₁ 和 FVC（单位为升）。在调查前所有对象接受吹气培训和试吹，最终均测定两次，取最大值进行分析^[8]。研究对象未使用支气管扩张剂。本研究使用慢性阻塞性肺疾病全球倡议（Global Initiative For Chronic

Obstruction Lung Disease, GOLD) 标准判断气流受限情况。GOLD 标准: ①正常: FEV1/FVC $\geq 70\%$; ②气流受限: FEV1/FVC $< 70\%$ 。气流受限组可进一步划分为四个等级: 第一级 GOLD-1: FEV1 $\geq 80\%$ 的预计值; 第二级 GOLD-2: 50% 的预计值 \leq FEV1 $< 80\%$ 的预计值; 第三级 GOLD-3: 30% 的预计值 \leq FEV1 $< 50\%$ 的预计值; 第四级 GOLD-4: FEV1 $< 30\%$ 的预计值。预计值根据全球肺功能行动 (Global Lung Function Initiative, GLI) 于 2012 年提出的公式计算而得; 该公式中整合了地区、年龄、性别、身高、种族等信息^[9]。本研究根据中国地理南北方分界线 (即秦岭淮河线) 将哈尔滨、青岛、甘肃和河南项目地区归于东北亚人群, 其他项目地区归于东南亚人群。

(2) 协变量评价

本研究纳入分析的协变量主要包括: 地区; 年龄; 性别; 受教育程度; 职业; 吸烟状态 (根据当前和既往吸烟状态、戒烟时间和每日吸烟量, 将人群吸烟状态分为 13 组^[10]); 累积吸烟量 (吸烟包年=累积吸烟年限 \times [每日吸烟量 (支) / 20]); 饮酒状态 (考虑当前和过去饮酒状态, 将人群饮酒状态分为 6 组^[11]); 膳食摄入频率 (包括肉类及其制品、新鲜蔬菜、新鲜水果, 频率分为 5 组); 体力活动 (根据研究对象工作、交通出行、休闲和家务四类体力活动得到个体每天体力活动的水平 (MET-小时/天, MET-h/d) ^[12]); 呼吸系统症状数量 (①平地行走时感到气短; ②平地行走时, 因胸部不适而减速或停止行走; ③近一年白天或晚上经常咳嗽; ④近一年每天早晨睡醒后经常从胸部咳出痰液; 每个症状有则赋值为 1, 无则赋值为 0, 计算呼吸系统症状数量, 最大为 4, 最小为 0); 疾病史 (高血压、糖尿病、肺结核、慢性支气管炎/肺气肿/肺心病、哮喘); 家族史 (急性心梗、中风、恶性肿瘤, 若生父、生母或亲兄弟姐妹中任何一人患有上述疾病则认为有此病的家族史); 被动吸烟 (根据与吸烟者共同居住情况和累计年限、每周暴露于其他吸烟者的烟雾的天数和累计时长分为 4 组, 未暴露、与吸烟者居住时间 < 20 年、与吸烟者居住时间 ≥ 20 年且目前每周暴露时间 < 20 小时、与吸烟者居住时间 ≥ 20 年且目前每周暴露时间 ≥ 20 小时); 现居所室内空气污染 (包括以下三个方面: ①家里做饭或烧水用的炉子是否都装有烟囱或排烟装置; ②做饭污染 (根据做饭频率和使用燃料分为 7 组: 无厨房或不做饭、偶尔使用天然气/电做饭、偶尔使用煤/柴炭做饭、偶尔使用其他燃料做饭、每天使用天然气/电做饭、每天使用煤/柴炭做饭、每天使用其他燃料做饭); ③取暖污染 (根据是否取暖和使用燃料分为 4 组: 不取暖、使用清洁能源取暖、使用煤/柴炭取暖、使用其他燃料取暖)); 体质指数 ((body mass index, BMI), 体重和身高经统一培训的调查员测量得到, 计算 BMI=体重(kg)/身高(m)²)。

(3) 死亡结局的确定

项目通过中国疾病监测点系统和户籍系统获取研究对象的死亡信息。每年还会开展定向监测, 即比对户籍系统常住居民搬迁记录、访问社区或直接联系研究对象, 以减少死亡漏报并确定永久迁出调查地区的研究对象。死因信息主要是通过居民死亡医学证明书获得, 同时辅以研究对象既往的医院病案记录或入户调查进行死因推断。死因分类采用国际疾病分类 (International Classification of Diseases, ICD) 第十版, 即 ICD-10。本研究的主要终点包括

全死因死亡和五类死因别死亡，即 COPD（J41-J44）、缺血性心脏病（I20-I25）、脑血管病（I60-I69）、恶性肿瘤（C00-C97）及其他。

3. 统计分析方法

数据分析使用 Stata 软件（13.0 版本）。所有检验为双侧检验，显著性 P 值采用 0.05 的水平。比较不同气流受限分组的研究对象的基线特征，连续型变量采用协方差分析，分类变量采用二元 Logistic 回归或多元 Logistic 回归模型，报告调整年龄及地区后的均数或构成比。

随访人年的计算从个体完成基线调查的日期开始，到死亡日期、失访日期或 2013 年 12 月 31 日为止。经 Schoenfeld 残差图法检验，本研究数据基本符合 Cox 比例风险假设，因此使用 Cox 比例风险回归模型分析气流受限与死亡之间的关联，计算风险比（hazard ratio, HR）及其 95% 可信区间（confidence interval, CI）。模型以年龄作为时间尺度，并按年龄（5 岁一组）和项目地区（10 个地区）分层。多变量模型对已知或可能影响死亡风险的因素进行了分步调整。在检验气流受限与死亡关联的线性趋势时，将气流受限等级按连续型变量纳入方程。为了检验结果的稳健性，本研究还进行了以下敏感性分析：剔除随访最初两年死亡的个体；剔除基线患有呼吸系统疾病（哮喘、肺结核、慢性支气管炎/肺气肿/肺心病）的个体。

研究结果

表 1 展示了男性和女性在调整年龄和项目地区后，不同气流受限分组下研究对象的基线特征。与肺功能正常的研究对象相比，GOLD 标准下气流受限等级越高，农村人口比例越大，年长者越多，累积吸烟量越高，体力活动水平越低，BMI 水平越低，患有呼吸系统疾病以及至少有一个呼吸系统症状的比例越高。

截止到 2013 年 12 月 31 日，本研究平均随访 7.2 年，累计随访 3 494 079 人年。在随访期间，21 649 人死亡。气流受限水平正常、GOLD-1 到 GOLD-4 等级的全人群粗死亡率（/1 000 人年）分别为 5.5、9.9、13.1、32.4 和 63.3。

如表 2 所示，在调整了可能的混杂因素后，气流受限与全死因死亡风险呈现有统计学显著性的关联。全人群中，在多因素调整后，与肺功能正常的人群相比，随着气流受限严重程度的增加，个体的死亡风险逐渐升高（ $P_{\text{trend}} < 0.001$ ），GOLD-1 至 GOLD-4 的 HR（95% CI）依次为 0.98（0.88~1.09）、1.03（0.97~1.09）、1.62（1.53~1.73）和 2.83（2.59~3.10）。在男性中（表 3），GOLD-1 至 GOLD-4 的 HR 分别为 0.94（0.82-1.07）、1.01（0.94-1.09）、1.55（1.43-1.67）和 2.79（2.50-3.11）；在女性中分别为 1.05（0.88~1.26）、1.05（0.95~1.15）、1.78（1.60~1.98）和 2.80（2.38~3.29）。男女的上述关联存在有统计学显著性的差异（ $P_{\text{interaction}} < 0.001$ ）。

与全死因相似，随着气流受限等级升高，缺血性心脏病、脑血管病和 COPD 死亡风险升

高。男性和女性的恶性肿瘤死亡风险中未见有统计学显著性的线性增加趋势 (P_{trend} 分别为 0.130 和 0.505)。气流受限与各死因别死亡之间的关联结果在男女间均无异质性 ($P_{\text{interaction}} > 0.05$)。

本研究在剔除随访最初两年死亡或剔除基线患有呼吸系统疾病的个体后, 气流受限与全死因死亡风险的 HR 效应值并未发生明显变化, 在各死因别中 GOLD-3 和 GOLD-4 等级下的死亡风险略有改变, 但结果仍具有统计学显著性 (结果未展示)。

表 1 486 994 研究对象分气流受限状况的基线特征

变量	气流受限等级				
	正常	GOLD-1	GOLD-2	GOLD-3	GOLD-4
人数	461 171	4 970	13 355	5 888	1 610
农村 (%)	56.1	61.5	70.3	76.0	77.6
年龄 (岁), \bar{x}	50.6	56.3	57.4	61.4	61.2
大专及以上学历 (%)	5.7	7.1	5.8	5.3	3.2
农林牧渔劳动者 (%)	42.9	43.6	42.4	44.1	43.5
当前每天吸烟 (%)	26.6	30.9	30.6	25.8	19.2
累积吸烟量 (包年), \bar{x}	8.5	9.6	10.8	13.0	13.3
当前每周饮酒 (%)	15.2	16.0	15.0	12.7	8.3
体力活动 (MET-h/d), \bar{x}	21.6	22.9	21.9	20.3	17.6
BMI (kg/m^2), \bar{x}	23.7	22.7	22.8	22.2	21.2
现患疾病 (%)					
高血压	33.9	28.0	31.5	30.0	30.0
糖尿病	5.4	4.5	4.4	4.4	4.2
肺结核	1.3	1.3	2.3	3.4	4.2
慢性支气管炎/肺气肿/肺心病	1.9	1.9	5.0	18.6	38.2
哮喘	0.4	0.8	1.8	5.4	10.7
家族史 (%)					
中风	17.8	17.4	15.9	14.3	12.7
心肌梗死	3.2	3.7	3.4	3.2	2.1
恶性肿瘤	16.7	16.0	15.4	13.6	13.5
至少有一个呼吸系统症状 (%)	13.3	14.5	20.9	37.6	57.4
有被动吸烟暴露 (%)	54.0	51.3	51.3	53.4	49.3
家中未装有任何烟囱或排烟装置 (%)	23.7	27.1	27.3	27.1	28.5
每天使用煤/柴炭做饭 (%)	30.8	30.6	31.8	33.1	33.8
使用煤/柴炭取暖 (%)	36.6	36.2	36.8	36.9	38.1

备注: MET: 代谢当量 (metabolic equivalent of task); MET-h/d: MET-小时/天; BMI: 体质指数 (body mass index); 表格报告的均为调整年龄和项目地区的构成比或均数 (年龄和年龄分组只调整地区, 城乡只调整年龄, 其余项均调整年龄和项目地。对所有变量进行线性趋势检验, 除了心肌梗死家族史外 ($P_{\text{trend}}=0.787$), 其余变量线性趋势检验 P_{trend} 均 < 0.05 。

表 2 486 994 研究对象气流受限与全死因和死因别死亡的关联

	气流受限等级					P _{trend}
	正常	GOLD-1	GOLD-2	GOLD-3	GOLD-4	
人数	461 171	4 970	13 355	5 888	1 610	
随访人年数	3310 852	36 419	97 423	39 716	9 667	
全死因						
死亡人数	18 149	361	1 279	1 248	612	
模型 1	1	1.06 (0.95-1.18)	1.21 (1.14-1.28)	2.33 (2.20-2.47)	5.02 (4.63-5.45)	
模型 2	1	0.96 (0.86-1.07)	1.07 (1.00-1.13)	1.92 (1.81-2.04)	3.79 (3.48-4.12)	
模型 3	1	0.98 (0.88-1.09)	1.03 (0.97-1.09)	1.62 (1.52-1.73)	2.83 (2.59-3.10)	<0.001
缺血性心脏病						
死亡人数	2 200	33	148	115	41	
模型 1	1	0.87 (0.62-1.23)	1.19 (1.00-1.41)	1.90 (1.56-2.30)	3.21 (2.36-4.40)	
模型 2	1	0.80 (0.56-1.13)	1.07 (0.90-1.27)	1.65 (1.35-1.99)	2.63 (1.93-3.62)	
模型 3	1	0.83 (0.59-1.17)	1.04 (0.87-1.23)	1.41 (1.15-1.72)	2.03 (1.47-2.83)	<0.001
脑血管病						
死亡人数	3 677	74	281	206	58	
模型 1	1	0.97 (0.77-1.22)	1.14 (1.00-1.28)	1.67 (1.45-1.93)	2.20 (1.69-2.86)	
模型 2	1	0.93 (0.74-1.17)	1.06 (0.94-1.20)	1.50 (1.30-1.73)	1.87 (1.44-2.44)	
模型 3	1	0.97 (0.77-1.23)	1.06 (0.93-1.20)	1.48 (1.27-1.72)	1.77 (1.34-2.33)	<0.001
恶性肿瘤						
死亡人数	6 683	163	431	273	87	
模型 1	1	1.31 (1.12-1.53)	1.17 (1.06-1.29)	1.47 (1.30-1.67)	1.92 (1.55-2.38)	
模型 2	1	1.15 (0.98-1.35)	1.01 (0.91-1.11)	1.21 (1.06-1.37)	1.48 (1.20-1.84)	
模型 3	1	1.15 (0.98-1.35)	0.99 (0.89-1.09)	1.12 (0.99-1.28)	1.32 (1.06-1.66)	0.036
慢性阻塞性肺疾病						
死亡人数	900	10	108	399	337	
模型 1	1	0.49 (0.27-0.94)	1.57 (1.28-1.92)	10.63 (9.37-12.06)	40.26 (35.11-46.01)	
模型 2	1	0.44 (0.24-0.83)	1.29 (1.05-1.58)	7.21 (6.33-8.21)	21.15 (18.28-24.48)	
模型 3	1	0.46 (0.25-0.87)	1.13 (0.92-1.38)	4.18 (3.63-4.82)	9.12 (7.73-10.77)	<0.001
其他死亡						
死亡人数	4 689	81	311	255	89	
模型 1	1	1.00 (0.80-1.25)	1.26 (1.12-1.41)	1.90 (1.67-2.17)	2.50 (2.02-3.09)	
模型 2	1	0.92 (0.74-1.15)	1.11 (0.99-1.25)	1.52 (1.33-1.73)	1.69 (1.36-2.09)	
模型 3	1	0.93 (0.75-1.17)	1.10 (0.97-1.23)	1.36 (1.19-1.56)	1.40 (1.11-1.76)	<0.001

备注：表格中各模型报告的是 HR (95%CI)，HR：Hazard Ratio，风险比；CI：Confidence Interval，置信区间；表格中各模型报告的是 HR (95%CI)。模型 1 调整年龄；模型 2：模型 1+受教育程度、职业、性别、生活方式因素（吸烟状态、累积吸烟量、饮酒状态、体力活动）、BMI、家族史（心肌梗死、脑卒中、恶性肿瘤，家族史的调整仅在不同死因别分析时对应调整该死因别的家族史）、被动吸烟状态、现居所室内空气污染情况（是否装有烟囱或排烟装置、做饭污染、取暖污染）；模型 3：模型 2+疾病史（高血压、糖尿病、哮喘、肺结核、慢性支气管炎/肺气肿/肺心病）、呼吸系统症状数量。

表 3 199 099 男性和 287 895 女性气流受限与全死因和死因别死亡的关联

	气流受限等级					P _{trend}
	正常	GOLD-1	GOLD-2	GOLD-3	GOLD-4	
男性						
人数	185 962	2 358	6 650	3 153	976	
随访人年数	1 322 225	16 957	47 467	20 651	5 544	
全死因						
死亡人数	10 316	232	826	812	438	
多因素调整	1.00	0.94 (0.82-1.07)	1.01 (0.94-1.09)	1.55 (1.43-1.67)	2.79 (2.50-3.11)	<0.001
缺血性心脏病						
死亡人数	1 207	25	86	74	26	
多因素调整	1.00	0.94 (0.62-1.39)	0.95 (0.76-1.19)	1.37 (1.06-1.77)	1.73 (1.14-2.63)	0.022
脑血管病						
死亡人数	1 982	45	180	127	46	
多因素调整	1.00	0.91 (0.67-1.22)	1.07 (0.91-1.25)	1.39 (1.14-1.68)	2.03 (1.48-2.79)	<0.001
恶性肿瘤						
死亡人数	3 954	111	302	212	69	
多因素调整	1.00	1.09 (0.90-1.32)	0.95 (0.85-1.07)	1.14 (0.99-1.34)	1.29 (1.00-1.67)	0.130
慢性阻塞性肺疾病						
死亡人数	506	5	67	240	236	
多因素调整	1.00	0.37 (0.15-0.90)	1.19 (0.92-1.55)	4.08 (3.40-4.89)	9.96 (8.09-12.26)	<0.001
其他死亡						
死亡人数	2 667	46	191	159	61	
多因素调整	1.00	0.86 (0.64-1.16)	1.10 (0.94-1.28)	1.34 (1.12-1.58)	1.39 (1.05-1.84)	0.001
女性						
人数	275 209	2 612	6 705	2 735	634	
随访人年数	1 988 627	19 461	49 956	19 065	4 123	
全死因						
死亡人数	7 833	129	453	436	174	
多因素调整	1.00	1.05 (0.88-1.26)	1.05 (0.95-1.15)	1.78 (1.60-1.98)	2.80 (2.38-3.29)	<0.001
缺血性心脏病						
死亡人数	993	8	62	41	15	
多因素调整	1.00	0.62 (0.31-1.25)	1.22 (0.94-1.58)	1.45 (1.04-2.02)	2.77 (1.63-4.73)	<0.001
脑血管病						
死亡人数	1 695	29	101	79	12	
多因素调整	1.00	1.07 (0.74-1.56)	1.02 (0.83-1.25)	1.64 (1.29-2.09)	1.12 (0.63-2.01)	0.006
恶性肿瘤						
死亡人数	2 729	52	129	61	18	

	气流受限等级					P _{trend}
	正常	GOLD-1	GOLD-2	GOLD-3	GOLD-4	
多因素调整	1.00	1.24 (0.95-1.65)	1.04 (0.87-1.24)	1.00 (0.76-1.30)	1.19 (0.74-1.93)	0.505
慢性阻塞性肺疾病						
死亡人数	394	5	41	159	101	
多因素调整	1.00	0.64 (0.26-1.56)	0.99 (0.71-1.37)	4.14 (3.29-5.22)	7.57 (5.72-10.01)	<0.001
其他死亡						
死亡人数	2 022	35	120	96	28	
多因素调整	1.00	1.07 (0.76-1.50)	1.11 (0.92-1.34)	1.50 (1.20-1.87)	1.52 (1.02-2.25)	<0.001

备注：表格中报告的是 HR (95%CI)，HR: Hazard Ratio, 风险比; CI: Confidence Interval, 置信区间; 多因素模型调整年龄、受教育程度、职业、性别 (仅在全人群中调整)、吸烟状态、累积吸烟量、饮酒状态、体力活动、BMI、家族史 (心肌梗死、脑卒中、恶性肿瘤, 家族史的调整仅在不同死因别分析时对应调整该死因别的家族史)、被动吸烟状态、现居所室内空气污染情况 (是否装有烟囱或排烟装置、做饭污染、取暖污染)、疾病史 (高血压、糖尿病、哮喘、肺结核、慢性支气管炎/肺气肿/肺心病)、呼吸系统症状数量。

讨论

本研究利用最大规模的中国人群前瞻性队列数据分析了气流受限与死亡风险间的关联。结果发现，在控制了可能的混杂因素后，患有气流受限或气流受限程度越严重，个体发生死亡及因缺血性心脏病、脑血管病和 COPD 死亡的风险越高。这种关联在男性和女性中均存在。

本研究的结果与之前大部分在欧美国家开展的研究保持一致。一项在挪威开展的样本量为 10 491 人（ ≥ 19 岁）的队列研究在随访 12~14 年后发现，气流受限为 GOLD~3 合并 GOLD~4 的男性和女性全死因死亡 HR（95% CI）分别为 3.88（2.60~5.79）和 6.85（4.46~10.52），心血管疾病死亡的 HR（95% CI）分别为 3.86（1.51~9.89）和 2.21（1.14~4.29）^[3]。美国肺部健康研究（The Lung Health Study）针对 5320 名 ≥ 35 岁的研究对象随访 10 年后发现，相比正常人群，GOLD~3 合并 GOLD~4 人群的全死因死亡风险 HR（95% CI）为 2.68（1.51~4.75）^[13]。美国社区动脉粥样硬化风险研究（The Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC）在随访 15440 名 43 至 66 岁的人群后也发现相比正常人群，GOLD~3 合并 GOLD~4 人群的全死因死亡风险 HR（95% CI）为 4.5（3.5~5.8）^[14]。美国国家和健康营养调查第一次调查在随访 5542 名 25-74 岁的研究对象 17-21 年后发现，GOLD~4 人群的 HR（95% CI）为 2.7（2.1~3.5）^[15]。本研究人群观察到的气流受限与死亡关联的效应值略低于国外的研究，提示气流受限的影响可能存在人群差异。另外，本研究使用的是吸入支气管扩张剂前的肺功能指标，会将部分健康人群判断为气流受限患者，也可能会导致效应值被低估。

气流受限与慢性病死亡的生理机制还处在探索之中，但目前炎症被认为是主要病因机制之一。近几年研究已证实炎症会增加动脉粥样硬化发生的风险，并累及心血管疾病全过程^[16]。其中纤维蛋白原和 C 反应蛋白是预示心血管疾病发生的重要炎症标记物，同时近来有研究显示下降的肺功能与上述标记物相关^[17]。此外，美国的第三次全国健康与营养检查调查研究发现低级别系统炎症同时与中度或重度的气流受限（GOLD3-4）、心血管疾病的发生风险有关联，这也许能部分解释肺功能差的人心血管疾病的高发生率^[18]。Ebrahim 的研究显示下降的 FEV₁ 与颈动脉内膜增厚有关，这也会增加脑血管病的发生风险。此外，炎症被认为是导致肺组织损伤、小气道狭窄的原因之一，并且肺部和气道炎症在肺癌的发病机制中发挥着重要的作用^[19]。

本研究发现，女性因气流受限而导致的全死因死亡风险的增加略高于男性。其他人群的研究也发现类似现象^[4, 20]。已有队列研究发现健康女性的肺功能峰值可以一直持续到 40 岁，而男性肺功能在 23 岁之后就开始呈下降趋势。同时，女性的肺功能每年的下降率也低于男性^[21]。因而若女性患有气流受限则说明其肺功能或机体可能遭受更大的损伤，继而增大了其发病或死亡的风险。

本研究的优势在于样本量大,前瞻性设计,控制了已知的和可能的混杂因素。研究对象在基线时患有的基础疾病会增加个体的死亡风险,而基础疾病也可能会导致个体的肺功能下降,从而歪曲气流受限与死亡风险间的关联。本研究剔除了基线时患有心脏病、脑卒中和恶性肿瘤的个体,一定程度上控制了这种情况可能带来的偏倚。另外,研究对象的气流受限状况非自报,而是通过器械检查、根据全球公认的判定标准确定。

但是本研究也存在以下局限性。首先,本研究使用的是吸入支气管扩张剂前的肺功能指标,会将部分健康人群判断为气流受限患者^[22];这可能会低估气流受限与死亡风险间的关联。不过,有研究发现,不论是否吸入支气管扩张剂,都可以观察到根据 GOLD 标准判断的气流受限与死亡风险间的关联,且二者的 HR 效应值差异不大^[13]。第二,本研究根据基线调查一次性测量的肺功能水平确定研究对象的气流受限状况,未考虑长期随访过程中肺功能可能发生的变化。但是考虑到本研究数据的随访时间尚短,肺功能发生较大变化的可能性不大。第三,虽然本研究已经调整了一些已知的和可能的混杂因素,但仍然可能存在其他未测量或未知的生物学和社会学因素导致的残余混杂作用。比如室外空气污染,已有研究发现其与肺功能下降^[23]和死亡^[24, 25]都相关。

总之,本研究发现患有气流受限或是随着气流受限严重程度增加,全死因死亡风险及因缺血性心脏病、脑血管病、恶性肿瘤和COPD导致的死亡风险均增加,因而通过肺功能检查早发现气流受限人群并施以适当的措施,具有重要的公共卫生学意义。在今后的研究中还可以通过测量最大呼气流量-容积曲线

(Maximal Expiratory Flow-Volume Curve, MEFV)来多角度判断研究对象的气流受限情况,继而探讨其与疾病结局的关联。随着随访时间的延长,本人群队列可以观察到气流受限与更长期的疾病风险的关联。

感谢所有参加 CKB 项目的队列成员和各项目地区的现场调查队调查员。感谢项目管理委员会、国家项目办公室、牛津协作中心和 10 个项目地区办公室的工作人员。

参考文献

- [1] Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir J*,2006,28(3):523-532.
- [2] Zhong N, Wang C, Yao W, 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.
- [3] Leivseth L, Nilsen TI, Mai XM, et al. Lung function and respiratory symptoms in association with mortality: The HUNT Study[J]. *COPD*,2014,11(1):59-80.
- [4] Mannino DM, Reichert MM, Davis KJ. Lung function decline and outcomes in an adult population[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2006,173(9):985-990.
- [5] Li LM, Lv J, Guo Y, et al. [The China Kadoorie Biobank: related methodology and baseline characteristics of the participants][J]. *Chinese Journal of Epidemiology*,2012,33(3):249-255.
- [6] Chen Z, Chen J, Collins R, et al. China Kadoorie Biobank of 0.5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up[J]. *Int J Epidemiol*,2011,40(6):1652-1666.
- [7] Chen Z, Lee L, Chen J, et al. Cohort profile: The Kadoorie Study of Chronic Disease in China (KSCDC)[J]. *Int J Epidemiol*,2005,34(6):1243-1249.
- [8] Smith M, Li L, Augustyn M, et al. Prevalence and correlates of airflow obstruction in ~317 000 never-smokers in China[J]. *Eur Respir J*,2014.
- [9] Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations[J]. *Eur Respir J*,2012,40(6):1324-1343.
- [10] X Wang, Y Lu, Y Guo, et al, Regional differences in patterns of smoking: findings from China Kadoorie Biobank study in 10 areas in China[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*,2015,36(11):1200-1204. (in Chinese)
王昕, 吕筠, 郭彧, 等. 中国慢性病前瞻性研究:10个项目地区成年人群吸烟行为特征差异分析[J]. *中华流行病学杂志*,2015,36(11):1200-1204.
- [11] Y Lu, Y Guo, Z Bian, et al, Regional differences in patterns of alcohol consumption: findings from the China Kadoorie Biobank study on half a million people from 10 regions [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*,2014,35(8):875-881. (in Chinese)
吕筠, 郭彧, 卞铮, 等. 中国慢性病前瞻性研究:10个项目地区人群饮酒行为特征差异的分析[J]. *中华流行病学杂志*,2014,35(8):875-881.
- [12] M Fan, Y Lu, Y Guo, et al, Regional differences on patterns of physical activity and leisure sedentary time: findings from the China Kadoorie Biobank study, including a million people from 10 regions [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*,2015,36(8):779-785. (in Chinese)
樊萌语, 吕筠, 郭彧, 等. 中国慢性病前瞻性研究:10个项目地区成人体力活动和

- 休闲静坐时间特征差异的分析[J]. 中华流行病学杂志,2015,36(8):779-785.
- [13] Mannino DM, Diaz-Guzman E, Buist S. Pre- and post-bronchodilator lung function as predictors of mortality in the Lung Health Study[J]. *Respir Res*,2011,12:136.
- [14] Mannino DM, Doherty DE, Sonia BA. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Respir Med*,2006,100(1):115-122.
- [15] Mannino DM, Buist AS, Petty TL, et al. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study[J]. *Thorax*,2003,58(5):388-393.
- [16] Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses [J]. *BMJ*,2000,321(7255):199-204.
- [17] Ahmadi-Abhari S, Kaptoge S, Luben RN, et al. Longitudinal association of C-reactive protein and lung function over 13 years: The EPIC-Norfolk study[J]. *Am J Epidemiol*,2014,179(1):48-56.
- [18] Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Circulation*,2003,107(11):1514-1519.
- [19] Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, et al. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thorax*,2005,60(7):570-575.
- [20] Ryan G, Knuiman MW, Divitini ML, et al. Decline in lung function and mortality: the Busselton Health Study[J]. *J Epidemiol Community Health*,1999,53(4):230-234.
- [21] Kohansal R, Martinez-Camblor 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.
- [22] Perez-Padilla R, Hallal PC, Vazquez-Garcia JC, et al. Impact of bronchodilator use on the prevalence of COPD in population-based samples[J]. *COPD*,2007,4(2):113-120.
- [23] Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women[J]. *Respir Res*,2005,6:152.
- [24] Liu C, Huang F, Yang Z, et al. [A Meta-analysis on the associations between air pollution and respiratory mortality in China][J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*,2015,36(8):889-895.
- [25] Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, et al. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale[J]. *Nature*,2015,525(7569):367-371.