

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目
• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.16.020

吸烟与中国人群肺结核发病的 Meta 分析

魏 佳,彭 丽[△],陈 虹
(重庆医科大学附属第一医院呼吸内科 400016)

[摘要] 目的 研究吸烟与中国人群肺结核发病的关系。方法 检索的中文数据库包括万方、维普、中国知网(CNKI),英文数据库 PubMed,利用 Meta 分析的方法对 2016 年 4 月前国内外关于吸烟与中国人群肺结核发病的研究文献进行分析。结果 共纳入 15 个研究,排除其中 1 个低质量研究后,其余研究无统计学异质性,合并后 OR 值为 1.71,95%CI:1.54~1.90。其中两个研究观察了吸烟量与结核发病的关系,但存在异质性,无法进一步合并 OR 值进行分析。所有研究均未对性别进行亚组分析。结论 中国人吸烟者患结核病的危险性是不吸烟者的 1.71 倍,吸烟会增加肺结核发病风险。
[关键词] 肺结核;吸烟;Meta 分析
[中图分类号] R521 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2017)16-2224-04

A meta-analysis on smoking and pulmonary tuberculosis incidence in Chinese people
Wei Jia, Peng Li[△], Chen Hong
(Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)
[Abstract] Objective To study the relationship between smoking and the incidence of pulmonary tuberculosis(TB) in Chinese people. Methods The Pubmed database and three Chinese databases such as Wanfang Data, Veipu data(VIP) and China national knowledge infrastructure database (CNKI) were retrieved. The literatures on the relationship between smoking and pulmonary TB incidence in Chinese people published before April 2016 were analyzed. Results Fifteen studies were included, after excluding 1 low quality study, the rest had no statistical heterogeneity. The merged odd ratio (OR) was 1.71, 95% confidence interval (CI) 1.51—1.90. Two studies observed the relationship between the amount of cigarettes and TB pathogenesis, but there was heterogeneity and could not be further merged the OR value for conducting analysis. No subgroup analysis of gender was performed in all studies. Conclusion The risk suffering from pulmonary TB in Chinese smokers is 1.71 fold of non-smokers, and smoking increases the risk of pulmonary TB onset.
[Key words] pulmonary tuberculosis; risk factors; smoking; meta analysis

结核病可通过呼吸道、消化道、皮肤等传播,是一种危害全人类健康的传染病。2014 年,全球结核病死亡人数为 150 万人,约 960 万新发结核病病例,中国新发肺结核人数为 93 万,位居全球第 3 位,次于印度(220 万)和印度尼西亚(100 万)^[1]。卫生部门调查显示,我国目前吸烟人数达 3.5 亿^[2],第 5 次结核病流行病学调查估算大于或等于 15 岁人群中活动性肺结核患者高达 499 万(471 万~527 万)^[3]。虽然目前无大规模流行病学调查中国结核患者吸烟率或吸烟者中结核的发病率,但已有局部地区的流行病学调查显示结核患者中吸烟率并不低。吴国莉^[4]调查了上海市 1 017 例结核患者,其吸烟率为 52.0%,每日吸烟率为 30.7%。长期吸烟可引起呼吸道黏膜损伤,呼吸道黏膜上皮细胞完整性遭受破坏,抵抗病原体能力下降,引起气道内炎症细胞增加,开始以中性粒细胞为主,之后以巨噬细胞为主^[5]。Bothamley 等^[6]分析吸烟与结核发病的关联可能是由于吸烟减弱了机体的特异性免疫并增强了非特异性炎性反应。本文对国内外公开发表的关于吸烟与中国人群肺结核发病的流行病学文献进行 Meta 分析,探讨吸烟与我国人群肺结核发病的关系,希望能为论证戒烟教育及相关治疗在结核防治工作中的重要性提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索英文数据库 PubMed 和中文数据库,包括万方、维普、中国知网(CNKI),时间为建库至 2016 年

4 月。中文检索词为:肺结核、吸烟、病例对照研究;英文检索词为:tuberculosis、China、smoking、cigarette、cigar、case-control study。作为补充,采取手工检索相关资料的方式完善文献检索。
1.2 研究的纳入和排除标准 纳入标准:(1)2016 年 4 月以前国内外公开发表的病例对照研究;(2)各项研究独立;(3)暴露的定义基本相似(即吸烟每日至少 1 只,持续 6 个月以上);(4)病例的诊断符合结核诊断标准;(5)提供病例及对照来源;(6)文献提供比值比(OR)及 95%CI 或可以换算成 OR 值及 95%CI 的基础数据。排除标准:(1)重复性研究;(2)发表文献推算不出 OR 值及 95%CI;(3)无法获得全文;(4)综述或 Meta 分析;(5)动物实验。
1.3 文献资料提取与质量评价 前两名作者各自独立地进行纳入研究的资料收集,两名作者经过标准培训,出现差异时讨论决定,若经过讨论仍无法决定,则由第三者进行评定。提取资料内容:(1)研究设计;(2)测量方法;(3)研究对象;(4)测量主要指标。采用 Newcastle-Ottawa 质量评价表(NOS)^[7]。对入选文献进行质量评价,主要从以下 3 个方面进行评价:(1)选择;(2)可比性;(3)暴露。由两名作者对纳入文献独立进行质量评价,出现差异时讨论决定,若讨论仍无法决定,则由第三者定夺。以 NOS 评分小于或等于 5 分为低质量,>5 分为高质量^[8]。

1.4 统计学处理 采用 Review Manager 5.3 统计软件对数据进行异质性检验,若异质性检验结果 $P<0.05$,则选择随机效应模型。进行合并;若 $P>0.05$ 且 $I^2<0.5$,提示异质性较小,则选择固定效应模型进行合并,使用漏斗图报告发表偏倚;若 $P>0.05$ 且 $I^2>0.5$,提示异质性较大,则进行敏感性分析后再决定选择何种模型进行合并或进行描述分析。

2 结 果

2.1 研究资料的基本情况 计算机检索及手工检索共得到符合检索条件的中文文献 268 篇,英文文献 2 篇,进一步阅读摘要后排除综述、重复文献、不能根据文献推算出 OR 值及 95% CI 的文献、未报道吸烟情况的文献、不能获得全文的文献;英文文献均为摘要故未能纳入。总计 15 篇文献符合标准,纳入

的文献全部为病例对照研究,其中病例组 3 652 例,对照组 4 940 例。除张学青等^[9]的文章 NOS 评分为 5 分以外,其余文献 NOS 评分均大于 5 分^[10-24]。文献基本信息见表 1。

2.2 异质性检验 使用 RevMan 5.3 软件得到全部 15 篇文献的森林图见图 1, $Chi^2=24.92,P=0.04,I^2=44\%$,提示 15 个研究存在中度异质性。

2.3 敏感性分析 根据 NOS 评分,显示张学青等^[9]的文章属于低质量文章,因仅有一篇文献,无法进行亚组分析,故排除此篇文献后再次进行异质性检验,结果见图 2, $Chi^2=11.15,P=0.60,I^2=0\%$,无统计学异质性。合并后 OR 值为 1.71,95% CI(1.54~1.90)。

表 1 纳入文献基本情况

纳入文献	年份 (年)	病例组					对照组					匹配 类型	NOS 分	对照人群 类型	OR	CI
		总数	性别		吸烟		总数	性别		吸烟						
			男	女	是	否		男	女	是	否					
王国杰等 ^[10]	2005	158	123	35	113	113	316	246	70	175	175	1 : 2	8	社区对照	1.536	1.157~2.040
王欣等 ^[11]	2011	951	698	253	492	459	951	698	253	355	596	1 : 1	8	社区对照	1.568	1.212~2.028
舒文等 ^[12]	2013	109	66	43	32	77	436	265	171	58	378	1 : 4	8	社区对照	2.094	1.413~3.104
何志青等 ^[13]	2012	250	166	84	110	140	250	166	84	84	166	1 : 1	8	社区对照	2.960	1.484~5.905
赵晔等 ^[14]	2011	200	140	60	86	112	250	137	113	69	180	无	6	社区对照	2.384	1.07~2.56
林容等 ^[15]	2008	130	95	35	53	87	233	91	132	56	167	无	6	社区对照	1.817	1.151~2.867
张学青等 ^[9]	2009	136	90	90	*	*	149	99	50	*	*	无	5	院内对照	6.282	3.188~12.382
吕华坤等 ^[16]	2004	318	238	89	*	*	318	238	89	*	*	1 : 1	8	社区对照	1.389	1.016~1.898
曾年华等 ^[17]	2001	138	135	3	*	*	138	135	3	*	*	1 : 1	8	社区对照	1.860	1.12~3.09
董碧蓉等 ^[19]	2001	174	115	59	*	*	174	115	59	*	*	1 : 1	8	社区对照	1.652	0.997~2.735
陈梦施等 ^[20]	2014	427	427	0	256	171	410	410	0	196	214	无	6	社区对照	1.62	1.15~2.30
何志青等 ^[24]	2012	166	166	0	*	*	166	166	0	166	*	1 : 1	8	社区对照	2.553	1.223~5.331
张红霞等 ^[18]	2011	126	*	*	95	31	154	*	*	140	14	无	6	社区对照	3.286	1.660~6.504
杜正新等 ^[22]	2014	289	182	107	108	181	595	364	231	148	447	无	6	社区对照	1.780	1.29~2.46
张传芳等 ^[23]	2012	80	63	17	33	47	400	214	186	116	284	1 : 5	8	社区对照	1.730	1.044~2.867

*:原文献未报道信息。

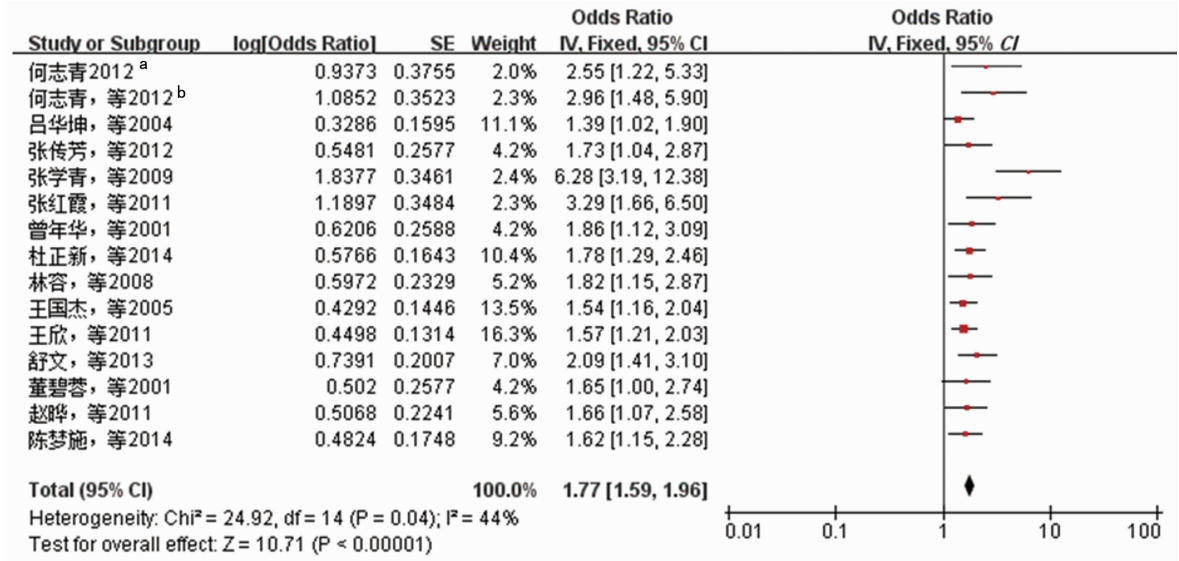
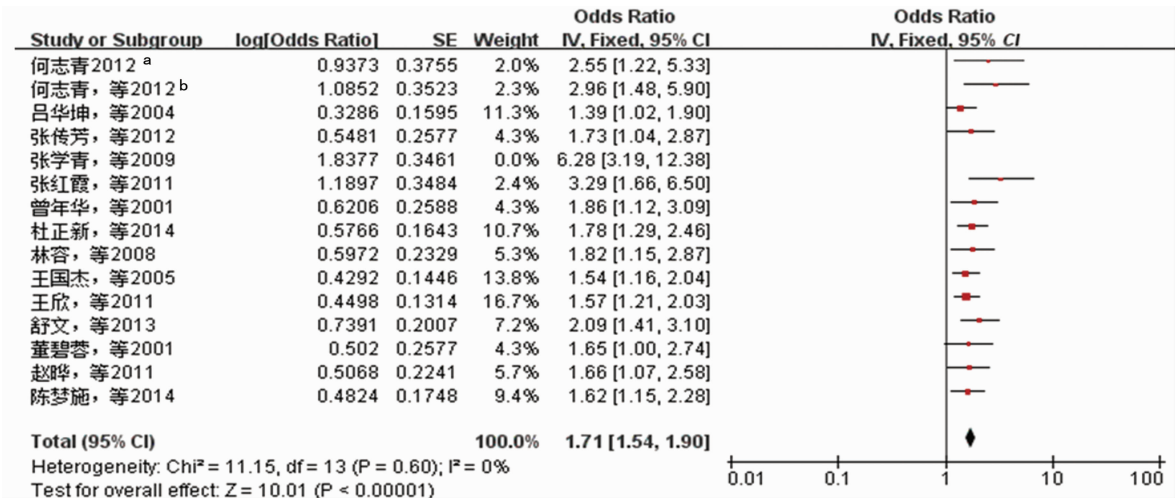


图 1 异质性检验结果



^a:参考文献[24];^b:参考文献[13]。

图 2 敏感性分析结果

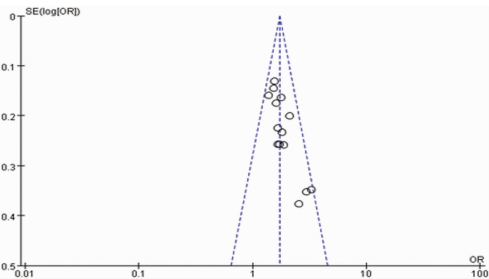
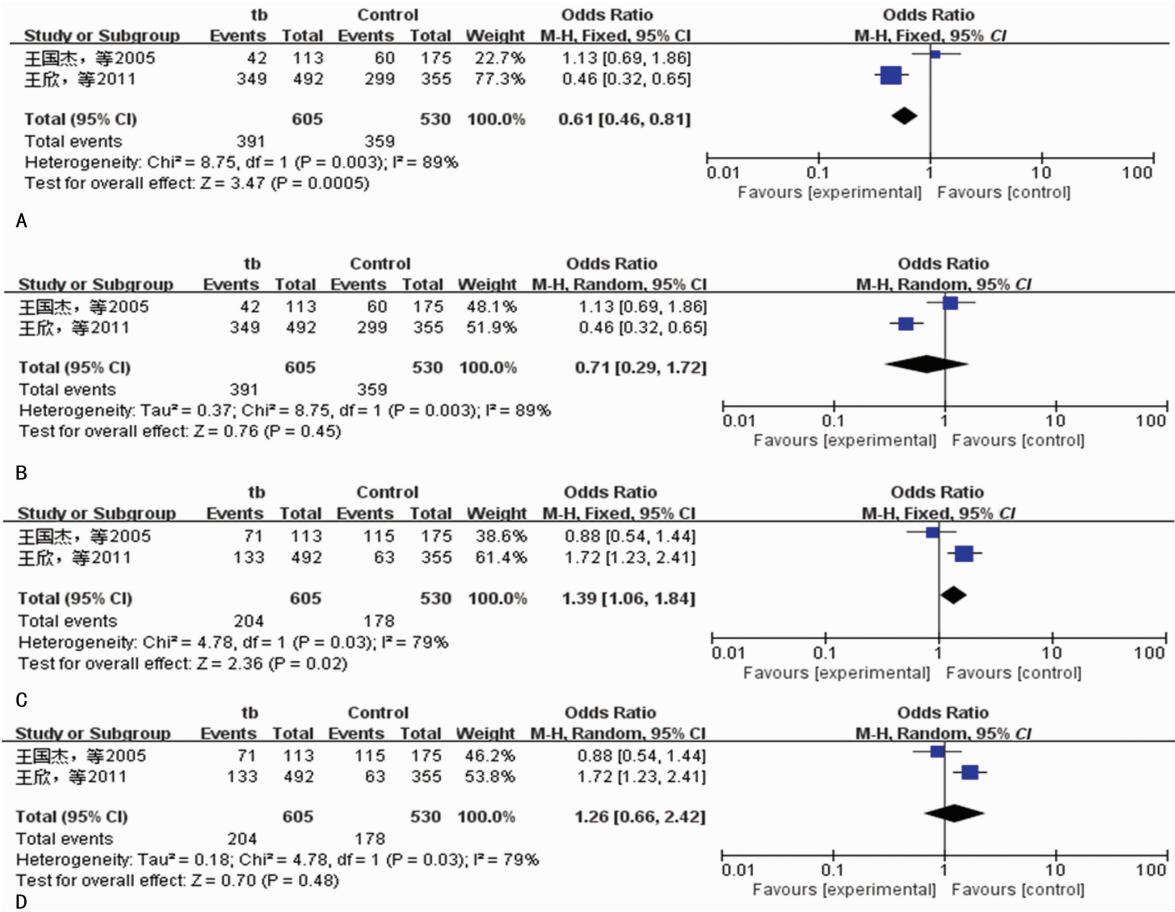


图 3 漏斗图

2.4 文献发表偏倚 使用 RevMan 5.3 得到的漏斗图如图 3, 漏斗图不对称,提示存在发表偏倚。

2.5 吸烟数量、不同性别吸烟与肺结核发病的亚组分析 在 15 个研究中仅王国杰等^[10]和王欣等^[11]进一步观察了吸烟量和结核发病的关系。使用 RevMan 5.3 得到森林图(图 4)。由固定效应模型森林图显示 P 值均小于 0.05,提示两篇文献间存在异质性。换用随机效应模型再次绘制森林图,仍提示 P 值小于 0.05,故无法进一步合并 OR 值进行分析,仅在此进行描述。



A:吸烟量小于 20 支/日(固定效应模型); B:吸烟量小于 20 支/日(随机效应模型); C:吸烟量大于或等于 20 支/日(固定效应模型); D:吸烟量大于或等于 20 支/日(随机效应模型)。

图 4 不同吸烟量与肺结核发病的森林图

王国杰等^[10]共观察了 158 例结核患者和 316 例健康者,将吸烟量分为 1~19 支/日、20~39 支/日、≥40 支/日 3 个级别,单因素回归分析时 $OR=1.647, P<0.01$;多因素回归分析结果显示吸烟者发生结核病的危险是不吸烟者的 5.149 倍,每日吸烟量每增加一个水平,其发病危险增加 0.47 倍, $OR=1.536$ 。王欣等^[11]则采用配对的方式分别研究了 951 例肺结核患者和健康者,结果显示吸烟相对于不吸烟的 OR 值为 1.568, $95\%CI(1.212\sim2.028)$ 。在文献中,作者将吸烟量分层为 10 支以下/日、10~19 支/日、≥20 支/日。

15 篇文献中均缺乏不同性别的吸烟者与肺结核发病的数据,故无法分析不同性别吸烟者患肺结核的风险是否存在差异。

3 讨 论

早在 1918 年就有学者关注吸烟与肺结核之间的联系,此后就吸烟与肺结核是否存在联系这一问题,研究者们进行了持续近百年的探索。近年来有学者认为吸烟与肺结核的关联可能是偶然的联系^[25],也有研究支持吸烟是肺结核发病的危险因素^[25-27]。因目前尚无全国范围的针对中国人群吸烟与肺结核发病的前瞻性病例对照研究,笔者采用荟萃分析的方法试图探讨吸烟与中国人群结核发病的关系。本研究共纳入 15 篇文献进行荟萃分析,异质性检验后发现存在中度异质性,根据考克兰手册^[28]中关于异质性的分级,这一水平的异质性需进一步分析原因进行亚组分析。当逐一筛查后发现剔除张学青等的文献后异质性明显减低,阅读原始文献后发现除 NOS 评分低于其他文献外,其报道的 OR 值(6.282)明显高于其他文献。因仅有一篇文献存在较大异质性,无法进行亚组分析,故选择剔除此文后再进行后续分析,得到合并 OR 值为 1.71, $95\%CI(1.54\sim1.90)$,提示吸烟者的结核发病危险是不吸烟者的 1.71 倍。

不同吸烟量以及不同性别吸烟者患结核的风险可能存在差异。在纳入的 15 个研究中仅 2 篇文献报道了不同吸烟量患结核的风险^[10-11],但存在明显的异质性而未能进一步合并分析。所有研究均未提供不同性别吸烟者患结核的相关数据。

大多数研究在设计、资料收集、统计分析的过程中无法避免地会发生偏倚,而本 Meta 分析基于前人研究结果,进一步扩大了样本量和样本范围,漏斗图分析发表偏倚后我们注意到漏斗图明显不对称,可能是由于研究者们对于阳性结果的偏好,这种偏倚可能影响荟萃分析的结果。本研究通过下列措施控制偏倚来保证研究结果的可靠性:制订了严格的纳入及排除标准;使用 NOS 对文献质量进行评价;对研究间的异质性进行了检验,异质性检验得出不同质后进行了敏感性分析,异质性降低后才选择 OR 值进行合并。由于不同研究对于吸烟定义有所差异,本研究也无可避免地存在一定的局限性。但本研究综合了多个研究的结果,样本量较大,各个研究间异质性小,能更可靠地反映吸烟与中国人群肺结核发病之间的关联,结果显示吸烟可增加中国人群结核发病。这一结果提示在结核病防治工作中加强有关吸烟的健康教育、戒烟宣传和相关治疗的引导,对于同时是烟草大国及结核大国的中国有效控制结核病疫情有一定的意义。

参考文献

[1] World Health Organization. Global tuberculosis control;

WHO report 2015[M]. Geneva: World Health Organization, 2015.

[2] 马进. 全球青少年烟草调查与上海市青少年吸烟调查研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2012, 32(7): 823-826.

[3] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组, 全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.

[4] 吴国莉. 上海市结核病患者吸烟状况及其对治疗结局的影响[D]. 上海: 复旦大学, 2010.

[5] Ofulue AF, Ko M, Abboud RT. Time course of neutrophil and macrophage elastinolytic activities in cigarette smoke-induced emphysema[J]. Am J Physiol, 1998, 275(6 Pt 1): 1134-1144.

[6] Bothamley GH. Smoking and tuberculosis: a chance or causal association? [J]. Thorax, 2005, 60(7): 527-528.

[7] Wells G, Shea B, O'connell D, et al. The Newcastle-Ottawa scale(NOS)for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses[J]. Appl Eng Agric, 2000, 18(6): 727-734.

[8] Gu WJ, Wang F, Tang L, et al. Single-dose etomidate does not increase mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies[J]. Chest, 2015, 147(2): 335-346.

[9] 张学青, 王国民, 郁红, 等. 健康相关行为与肺结核发病的病例对照研究[J]. 中国热带医学, 2009, 9(3): 448-449, 483.

[10] 王国杰, Sleigh A, 周刚, 等. 成年人肺结核病的非生物危险因素病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(2): 92-96.

[11] 王欣, 翁少凡, 祖爱华, 等. 肺结核危险因素病例对照研究[J]. 工业卫生与职业病, 2011(4): 208-213.

[12] 舒文, 后永春, 张国良, 等. 广州市番禺区肺结核发病影响因素的病例对照研究[J]. 医学与社会, 2013, 26(2): 1-3.

[13] 何志青, 胡贵方, 资青兰, 等. 广州市肺结核发病危险因素的调查研究[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(7): 425-432.

[14] 赵晔, 张莹晖, 范丽珊, 等. 哈尔滨市 60 岁以上老年人结核病发病危险因素病例对照研究[J]. 中国公共卫生管理, 2011(3): 321-323.

[15] 林容, 林锋, 李羲, 等. 海南黎族人结核病流行因素的分析[J]. 海南医学院学报, 2008, 14(1): 22-23, 29.

[16] 吕华坤, 许卫国, 王蓓, 等. 江苏省农村居民结核病危险因素病例对照研究[J]. 中国公共卫生, 2004, 20(12): 1450-1451.

[17] 曾年华, 王志斌, 李兴国, 等. 南方部队肺结核危险因素的病例对照研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2001, 19(3): 178-181.

[18] 张洪霞, 李华文, 陈光. 秦皇岛市大学生肺结核危险因素分析[J]. 实用预防医学, 2011, 18(10): 1872-1874.

[19] 董碧蓉, 葛宁, 周焱. 吸烟、饮酒与肺结(下转第 2232 页)

ductive Bio Med Online,2010,21(3):422-428.

- [9] Koudstaal J, Braat DDM, Bruinse HW, et al. Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals[J]. Hum Reprod,2000,15(8):1819-1825.
- [10] Pandian Z, Bhattacharya S, Templeton A. Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case-control study [J]. Hum Reprod, 2002,17(7):1755-1761.
- [11] Hansen M, Colvin L, Petterson B, et al. Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital[J]. Hum Reprod, 2009, 24(9):2321-2331.
- [12] Poikkeus P, Gissler M, Unkila-Kallio L, et al. Obstetric and neonatal outcome after single embryo transfer[J]. Human Reprod,2007,22(4):1073-1079.
- [13] Daniel Y, Ochshorn Y, Fait G, et al. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies [J]. Fertil Steril,2000,74(4):683-689.
- [14] Kozinszky Z, Zádori J, Orvos H, et al. Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductive technology: a matched control study[J]. Acta Obstet Gynecol Scand,2003,82(9):850-856.
- [15] 王冬梅, 严倩, 曲绪琴, 等. 体外受精胚胎移植后妇女的妊娠结局[J]. 泰山医学院学报,2013,34(8):598-600.
- [16] 伍琼芳, 许定飞, 赵琰, 等. 504 例试管婴儿双胞胎及自然妊娠双胞胎临床结局分析[J]. 江西医药,2011,46(2):95-97.
- [17] 赵文杰, 马华刚, 刘洁. 体外受精-胚胎移植妊娠与自然妊娠新生儿结局对比分析[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2014,8(7):1271-1274.
- [18] 侯丽, 郑剑兰, 汪文雁. IVF-ET 后双胎与自然受孕双胎的临床结局分析[J]. 实用医学杂志,2015,31(14):2343-2345.
- [19] Anna-Karina AHMD. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception; Danish national sibling-cohort study[J]. Fertil Sterily,2011,95(3): 959-963.
- [20] Wennerholm UB, Hamberger L, Nilsson L, et al. Obstetric and perinatal outcome of children conceived from cryopreserved embryos[J]. Hum Reprod,1997,12(8):1819-1825.
- [21] Yang H, Choi YS, Nam KH, et al. Obstetric and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancies according to methods of conception: spontaneous versus in-vitro fertilization[J]. Twin Res Hum Genet,2011,14(1):98-103.
- [22] Raatikainen K, Kuivasaaripirinen P, Hippeläinen M, et al. Comparison of the pregnancy outcomes of subfertile women after infertility treatment and in naturally conceived pregnancies[J]. Hum Reprod,2012,27(4):1162-1169.
- [23] 胡雪峰. 体外受精-胚胎移植受孕双胎与自然受孕双胎的妊娠结局分析[J]. 第二军医大学学报,2012,33(6):694-695.

(收稿日期:2017-02-04 修回日期:2017-04-08)

(上接第 2227 页)

- 核危险因素的配对病例-对照研究[J]. 华西医科大学学报,2001,32(1):104-106.
- [20] 陈梦施, 苏从旭, 王冕, 等. 吸烟与饮茶交互作用对肺结核的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学,2014,19(10):1144-1147,1166.
- [21] 张学青, 庄斌. 烟草暴露与肺结核发病的病例对照研究[J]. 中国热带医学,2009,9(12):2230-2231.
- [22] 杜正新, 罗少霞, 何凯立, 等. 影响肺结核密切接触者发病的因素分析[J]. 国际医药卫生导报,2014,20(15):2222-2225.
- [23] 张传芳, 张貽瑞, 陈天柱, 等. 湖南省湘潭县农村地区肺结核发病情况及影响因素分析[J]. 中国防痨杂志,2012,34(11):731-735.
- [24] 何志青, 胡贵方, 资青兰, 等. 影响男性肺结核发病的相关因素探讨[C]. 中国防痨协会科普宣教委员会漠河学术会
议论文汇编,2012:3905-3907.
- [25] Bates I, Fenton C, Gruber J, et al. Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease[J]. Part 1: determinants operating at individual and household level[J]. Lancet Infect Dis,2004,4(5):267-277.
- [26] Jindal SK, Gupta D, Kumar S, et al. Increased prevalence of tobacco smoking in patients with pulmonary tuberculosis: A case control study[J]. Chest,2000,118(4):271.
- [27] Kolappan C, Gopi PG. Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis[J]. Thorax,2002,57(11):964-966.
- [28] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [M]. Chichester: Wiley-Blackwell,2011.

(收稿日期:2017-02-08 修回日期:2017-04-12)