

# 从目前乙型肝炎研究看流行病学研究中的一个重要问题:如何对待阴性结果

军事医学科学院微生物流行病学研究所 蒋豫图

最近我们在乙型肝炎(HB)流行病学研究中发现两个问题(1): ①乙型表面抗原(HBsAg)阳性状态呈家庭集聚性的同时,乙型肝炎病毒(HBV)感染没有家庭集聚性(表1~3); ②乙型肝炎疫苗注射后,有85%~95%的人产生乙型表面抗体应答,但是其余5%到15%的无应答者是一些什么人呢?我们发现,这些人多半是一些母亲没有抗-HBs或者是母亲本人携带HBsAg者。HBsAg阳性的母亲所生的婴儿不是对HB疫苗无应答,就是只有低滴度的抗-HBs应答(表4)。我们认为上面两个问题提示某些家庭的成员不易产生抗-HBs,而感染HBV的机会在各家庭中是一样的;还提示母亲不产生抗-HBs的状态可能也传给婴儿,使他们也易于变成慢性HBsAg携带者。我们认为这两个问题都值得进一步研究,才能更好地控制该病。

我们打算研究①这些家庭中是否有一些共有的人白细胞抗原(HLA); ②这些无应答者是否有一些共有的HLA; ③是否用Pre-S2可以改变这种无应答性或者用抗-HBs的抗独特抗体改变之。可是我们的请求(申请研究基金受到了因为“HBV感染无家庭集聚性,是阴性结果”,不重要;又因为“HB疫苗已有85%~95%的保护率”,其余5%~15%的人是少数,“经济效益不大,不值得研究”的遭遇。如果当时获得基金,现在可能有了成果。我们没有做,但是最近美国人已经作出来一部分(就是上面讲的)。

表1 HBsAg的家庭集聚性(二项分布分析)

每户HBsAg阳性者数	观察值(O)	理论值(T)	$\chi^2 = \frac{(O-T)^2}{T}$
0	78	68.0098	1.4676
1	12	25.6285	7.2472
2	9	5.2627	2.4670
合计	99	99.0000	11.3902

$\chi^2_1 = 11.3902, P = 0.0008$

他们已知对乙型肝炎疫苗无应答者多为HLA-B8, SCO1, DR3的单倍体型(haplotype)的同质结合体(homozygotes)。我国则落后一步(3)。

表2 HBV感染的家庭集聚情况(二项分布分析)

每户HBV感染阳性数	观察值(O)	理论值(T)	$\chi^2 = \frac{(O-T)^2}{T}$
0	8	9.8855	0.3596
1	31	22.6644	3.0557
2	22	25.0274	0.3662
3	15	21.7415	2.0904
4	12	12.3603	0.0105
5+	1	7.3209	0.0141
合计	99	99.0000	5.9065

$\chi^2_4 = 5.9065, P = 0.2007$

表3 几个HBV标记的家庭分布与二项分布的拟合度

HBV标记	$\chi^2 = \frac{(O-T)^2}{T}$	df	P值
HBsAg	11.3902	1	0.0008
抗-HBs	1.1449	2	0.3166
抗-HBc	3.6551	3	0.3051
HBV感染	6.0331	4	0.1097

事实上,不喜欢阴性结果,不考虑少数,是我们流行病学工作者,其实是全世界的流行病学工作者的一个通病,就是都不大喜欢研究中的阴性结果。

1988年美国约翰霍浦金斯大学公共卫生学院流行病学系主任教授L.Gordis写了一篇题为“在下一十年中对流行病学的挑战”的文章中(2),有一节专门谈“阴性研究”。作者在文中引用“国际内科年报”

表4

母亲HBV感染情况与其新生儿注射HB疫苗后7个月的免疫应答的关系

母亲的HBV感染情况	婴儿的免疫应答(注射第7个月)			
	受检人数	抗-HBs阳性数	GMT±SD	P(对⑥)
①抗-HBs单独阳性	18	18	670.4±5.0	>0.05
②抗-HBs与抗-HBc阳性	26	26	218.2±8.4	>0.05
③抗-HBc单独阳性	6	6	28.5±6.2	<0.05
④HBsAg与抗-HBc阳性	4	3	40.4±17.9	<0.05
⑤婴儿出生一年内母亲新感染HBV	4	3	80.6±11.4	>0.05
⑥全部标记阴性	96	96	394.8±6.1	—

①+②对④+⑤  $\chi^2_1 = 11.440, P = 0.00132$

(Annals of Internal Medicine) 编辑 Dr.E.J. Huth的话“阴性结果无论是在研究或学院式的道路上都不好卖出”。可见这是全世界的通病。他还引用“国际癌症研究会”(International Agency for Research on Cancer) 副主任Dr.C.S.Muir的话：“人们越来越关心，研究结果未能示出癌症与一些暴露或职业联系的不能发表；其结果只能是那些认为显示出一种对人类健康影响不好的阳性结果的文章，才能在文献中出现。这种不平衡，如果真正存在的话，显然是不合适的”，可见不只是流行病学如此。

作者还说不要阴性结果，可能会因为一个优秀工作示出阴性结果，而不为人知，使别人作不必要的重复。不但如此，还由于只挑选发表一些阳性结果可能在研究工作中引入挑选性偏倚。

实际上，不重视阴性结果不只使人作不必要的重

复和产生挑选性偏倚，而且忽略阴性结果还可能使我们不进行更深的反思，而进一步去解决问题。阳性与阴性是对立统一的一对矛盾，相互依存，互为条件，在某些条件下，可以互相转换。只喜欢阳性结果，不喜欢，甚至于害怕阴性结果是不合乎辩证唯物论的，很可能阻碍科学的进展。因此提出这个问题希望引起重视，至少今后在肝炎问题研究上不要忽视阴性结果。

参 考 文 献

- 1 Jiang Yutu, et al. Results on recent studies on hepatitis B virus infection in rural areas in Beijing. C M J 1990; 103(1): 87~88.
- 2 L Gordis. Challenges to epidemiology in the next Decade. Am J Epidemiol 1988; 128(1): 1~9.
- 3 C A Alper, et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. N Engl J Med 1989; 321(11): 708~712.

## 应用标化ELISA检测北京地区部分正常人群军团菌抗体的报告

中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所\* 毛 华 宫仕梅

我们采用本室向全国推荐的军团菌抗体标化ELISA检测了嗜肺军团菌血清1、6、8型抗体(附表)。血清标本取自1989年夏秋季北京市正常人群体检血清167份(由北京市电力医院惠赠)，HBsAg均为阴性。

该组人群的Lp<sub>6</sub>型抗体水平高于Lp<sub>8</sub>型和Lp<sub>1</sub>型。其中Lp<sub>6</sub>型抗体滴度≥1:160占被检人数的61%，而Lp<sub>1</sub>型和Lp<sub>8</sub>型抗体分别占8.4%和15.8%。由此说明，在北京地区军团菌的主要感染型别Lp<sub>6</sub>型为其中之一。此检测结果也为临床工作者诊断军团病提供了部分参考依据。

(本工作得到全室人员大力支持，表示感谢)

附表 北京地区部分正常人群军团菌 Lp<sub>1</sub>、Lp<sub>6</sub>和Lp<sub>8</sub>型抗体分布

抗体滴度 (1:)	Lp <sub>1</sub>		Lp <sub>6</sub>		Lp <sub>8</sub>	
	例数	%	例数	%	例数	%
20	111	66.5	4	3.6	20	15.1
40	28	16.8	17	11.0	48	36.3
80	14	8.3	39	25.4	43	32.8
160	13	7.8	53	34.4	13	9.8
320	1	0.6	37	24.0	6	4.5
>320	0	0	4	2.6	2	1.5
合计	167	100.0	154	100.0	132	100.0

• 北京，邮政编码102206