

## 问题探讨

# 乙型肝炎病毒与丙型肝炎病毒交互作用及其它

陈建国

美国《Cancer》杂志1992年第8期发表了台湾学者Chuang Wan-long博士等的文章(1):“乙型肝炎流行区乙肝病毒和丙肝病毒在肝细胞癌中的作用”(下称“原文”),认为乙肝病毒(HBV)和丙肝病毒(HCV)与肝细胞癌(HCC)密切相关,这两种病毒对HCC的作用既是独立的又是协同的。不久同一杂志1993年第2期在来信栏刊登了意大利学者Leandro G博士等的文章(2),对原文中交互作用(interaction)的提法表示异议,认为在生物学范畴内应该用“拮抗作用(antagonism)”及“协同作用(synergy)”的术语;且认为原文结果并未显示出“协同作用”。该栏同时又发表了Chuang等对Leandro等评论的反应(2)。

鉴于HCV与HCC的关系为当前热门的研究内容之一,而且这样的争鸣对流行病学工作者在正确使用

这些术语时不无帮助,故将原文及争论内容综合如下,略加评论供探讨。

一、Chuang博士等的原文摘要:台湾是HBV流行区。为研究HBV和HCV对HCC的作用以及阐明这两种病毒的交互作用,进行了一项病例对照研究。

1.材料与方法:见原文(1)。

2.结果:HCC患者的HBsAg及抗-HCV阳性率分别为77.3%及19.5%。其中HBsAg阳性及阴性者的抗-HCV阳性率分别为12.1%及44.8%,且均高于对照。为阐明HBV和HCV对HCC危险性的交互作用,分析了这两种病毒单独的作用。HBsAg及抗-HCV与HCC有强烈的联系(RR分别为13.96及27.12);而当同时考虑HBsAg及抗-HCV时,HCC的危险性增加至40.05,显示两者具有协同作用(表1)。

表1 HBV与HCV对HCC危险性的影响与交互作用

	HCC例数(%)	对照数(%)	RR(95%CI)
HBsAg(-)及抗-HCV(-)	16(12.5)	267(69.5)	1.00
HBsAg(+)及抗-HCV(-)	87(68.0)	104(27.1)	13.96(7.82~24.92)
HBsAg(-)及抗-HCV(+)	13(10.1)	8(2.1)	27.12(9.83~74.83)
HBsAg(+)及抗-HCV(+)	12(9.4)	5(1.3)	40.05(12.57~127.6)
合 计	128(100)	384(100)	

3.讨论:本文证实HCV感染与HCC的危险性有显著的联系,表明在HBV流行区,HCV也可能参与了HCC的致癌作用。然而台湾HCV的病因作用并不如西方那样重要,HCV可能仅与一小部分的HCC有关。在本研究中,HBV也被证实为HCC重要的危险因素,表明HBV在HCC的发病上起着重要的、独立的作用。同时感染HBV与HCV对HCC的危险性最高,表明慢性HBV感染者HCV的二重感染可以增加发生HCC的可能性,HBV与HCV对HCC的作用是协同的。

本研究结论为:①HBV和HCV为HBV流行区最重要的危险因素;②它们对HCC的作用既是独立的,又是协同的;③台湾的HCC主要与慢性病毒性

肝病有关。

二、Leandro博士等的评论:使用“交互作用”这一术语产生了一些混淆,因为其在统计学上及生物学上的含义不同。在生物学上,最好使用“协同作用”及“拮抗作用”的术语,而“交互作用”仅用于统计学。统计模型中所指的交互作用是关于作用的度量的问题。拮抗作用与协同作用是生物学现象,并不取决于度量过程。

原文认为,因为OR值由大约14(HBsAg单独的作用)及大约27(HCV单独的作用)增加到40,所

本文作者单位:江苏省启东肝癌研究所流行病学研究室

以HBsAg与抗-HCV的同时阳性具有协同作用。但是统计学分析并不支持他们的结论。首先用Logistic回归方法考察乘法模型：HBsAg及抗-HCV阳性的OR期望值为 $14 \times 27 \approx 379$ ，而观察值为40。在乘法统计模型中据认为暴露物同时存在的OR等于单个暴露物OR之乘积时，两危险因素并不交互作用。这意味着有必要检验相乘假设 ( $\psi_{11} = \psi_{01} \times \psi_{10}$ )，在此假设下暴露物A的OR值独立于B；这也即是检验交互作用参数 ( $r$ ) 等于0。将此资料应用Logistic回归方法计算获得的结果如表2所示。在此模型中，两因素间的交互作用有统计学显著性 ( $\chi^2 = 8.8, P = 0.003$ )， $r$ 系数为负，表示交互作用存在，但意义为拮抗作用。

表2 原文资料用Logistic回归方法计算的结果

	$\beta$ 系数	标准误	exp(系数)*	(95%CI)
HBsAg	2.636	0.296	14.0	(7.8~24.9)
抗-HCV	3.300	0.518	27.1	(9.8~75.0)
交互作用	-2.246	0.757	0.106	(0.024~0.468)
常数	-2.815	0.257	0.0599	(0.026~0.099)

\*exp( $\beta$ ) =  $e^\beta$  = OR

考察加法模型，其表达生物学现象更为合适。根据Rothman[3]的观点，只有当暴露于两个因素(A与B)的“相对超额危险性”超出了各个暴露物的相对超额危险性之和时，才能有协同作用： $RR(AB) - 1 > RR(A) - 1 + RR(B) - 1$ 。原文结果完全符合加法模型，而并没有什么交互作用： $(40 - 1) = (14 - 1) + (27 - 1)$ 。

结论是，用乘法模型或加法模型并不显示出协同作用。相反，用乘法模型却显示其存在拮抗作用。我们认为，基于统计分析更为正确的解释，Chuang等提出的假设应予以修改。

三、Chuang博士等的答复：感谢Leandro和Duca博士提出的意见及评论。二位主张在生物学上不应使用“交互作用”这一术语，并认为该术语在统计模型中只不过是关于作用度量的问题；而且，根据他们的说法，这一术语在统计学上及生物学上的含义不同。

“交互作用”的术语已被广泛地应用于生物学领域。交互作用的影响可以是协同的、相加的，或者是拮抗的。因此，“交互作用”、“拮抗作用”、“相加作用”以及“协同作用”在生物学上并不能被分隔开

来，尽管“交互作用”在统计模型中有其特定的含义。事实上，词典上把“交互作用”定义为“两种或两种以上事物相互作用的性质、状况或过程”[4]或“人或事之间相互的作用或影响”[5]。我们并不认为只有在统计模型中使用“交互作用”的术语才是正确的。

Leandro等采用乘法模型所下的结论为，HBV与HCV的联合感染似乎是拮抗作用。虽然乘法模型有助于两个或多个因素间交互作用的分析，但正如Leandro等所认可的那样，加法模型更能恰当地表达生物学现象。因此，我们不能同意用乘法模型所得出的结论，我们将用加法模型来讨论我们的资料。

我们认为HBV与HCV对HCC的作用是“协同的”。使用这一术语是因为它意指“共同作用(acting together)”及“增强另一力或因子的作用”[4]。很遗憾，使用“协同的”这个术语引起如此的误解。根据加法模型[3]，本研究中暴露于两个因素者的相对超出危险性  $[RR(AB) - 1]$  等于两因素相对超额危险性之和  $[RR(A) - 1 + RR(B) - 1]$ ： $40 - 1 = (14 - 1) + (27 - 1)$ 。协同指数(S)为1： $S = [RR(AB) - 1] / [RR(A) + RR(B) - 2] = 39 / (14 + 27 - 2) = 1$

归因于因素A与B(归因于它们的交互作用)的疾病的比例部分  $[AP \times (AB)] = (S - 1) / S = 0 / 1 = 0$ 。

因此，HBV与HCV对HCC的交互作用应为一个相加的作用。为避免误解，我们愿把原文中“协同”改为“相加”这一更为恰当的提法。

根据相加模型，原文结论应为：HCV与HBV对HCC的发病可能起独立的(相加的)作用。由于慢性HBV感染中HCV的二重感染的确增加HCC发生的可能性，所以无需修改原文的讨论。

四、我们的观点：近年来，HCV与HCC关系的研究文献激增。总的结论倾向于HCV与HCC有关，但作用不如HBV。两者可独立地对HCC起作用，又可协同地(相加地)对HCC起作用。Chuang等和Leandro等的争论涉及了交互作用的定义、意义以及评价。因而我们不可能由此就HCV、HBV与HCC的关系作出结论，而只能就争论本身引出话题、提出管见。

统计学家提供了评价交互作用的方法：相加模型及相乘模型。流行病学家应用这些模型来评价两个(或多个)因素对某种疾病的共同作用；但流行病学

家有时也并不完全接受统计学家的观点。因为评价同一份资料时,有无交互作用“似乎”取决于所选择的模型,因而某些人认为两因素间存在协同作用,而另一些人则认为存在拮抗作用。于是统计学交互作用的概念仅仅象是一场统计游戏〔6〕。

Chuang等旨在评价HCV及HBV在HCC病因上的作用;根据郑同章博士的观点,用加法模型来评价交互作用,“在对病因的认识上要恰当得多”〔6〕。当然Leandro等的意见及评述,就统计模型所下的统计学结论大概也不会错。本文中的争论所引出的思考是:评价交互作用必须说明用何种模型;交互作用具有何种(如流行病学)意义;应当慎重使用交互作用这一术语。

### 参 考 文 献

1 Chuang WL, Chang WY, Lu SN, et al. The role of hepatitis B and C virus in hepato-

cellular carcinoma in a hepatitis B endemic area: a case-control study. *Cancer*, 1992, 69: 2052.

2 Correspondence. The role of hepatitis B and C virus in hepatocellular carcinoma in a hepatitis B endemic area: a case-control study. *Cancer*, 1993, 71: 510.

3 Rothman KJ. *Modern epidemiology*. Boston: Little, Brown and Company. 1986: 311.

4 Friel JP. *Dorland's illustrated medical dictionary*. 26th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986: 671, 1300.

5 Simpson JA, Weiner ESC. *The Oxford English Dictionary*. vol 7. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1989: 1085.

6 郑同章. 现代流行病学——原则和方法. 北京: 中国科学技术出版社, 1990: 70.

(收稿: 1993-07-15 修回: 1993-10-07)

## 1988~1992年淮南市急性弛缓性麻痹的监测

赛运和

为评价淮南市急性弛缓性麻痹(AFP)监测系统的敏感性以及《1995年全国消灭脊髓灰质炎行动计划》的执行完成情况,现将1988~1992年AFP监测工作报告如下。

**一、地区监测:**监测范围按行政区划五区一县划分为6个监测区域。1988~1992年,逐年AFP受感染率(%)分别为33.3、33.3、66.7、50.0和33.3;其中脊髓灰质炎(简称脊灰)逐年受感染率(%)分别为16.7、33.3、50.0、33.3和0.0。

**二、人群监测:**该监测主要是通过对15岁以下儿童AFP的报告病例数及分类情况完成。1988~1992年AFP报告病例数分别为2、70、17、11和2,其中脊灰病例数逐年分别为2、65、11、4和0,非脊灰病例数逐年分别为0、5、6、7和2。非脊灰年发病率(/10万)1988~1992年逐年分别为0.00、1.01、1.21、1.41和0.40;五年年均发病率为0.81/10万。

**三、AFP病原学监测:**1988~1992年共采集30例AFP患者53份监测标本,其中血清标本28份,粪便标本23份,咽拭子2份。通过实验室检定,脊灰阳性病例14例,占46.67%(14/30),阳性病毒株型别分别为

I型10例(33.3%)、II型1例(3.3%)、III型1例(3.3%)、混合型2例(6.6%)。另外,30例AFP患者中还检测出非脊灰肠道病毒株3例,占9.9%。

**四、建议:**通过我市近五年来AFP的监测,笔者认为:

1.若以泛美卫生组织(PAHO)衡量AFP监测系统的敏感性指标:15岁以下儿童中非脊灰年发病率 $\geq 1/10$ 万为标准,我市AFP监测系统敏感性1988~1992年年平均只有0.81/10万,达不到敏感性指标最低限,且1992年仅为0.40/10万。这提示我市的脊灰漏报问题应引起重视。

2.目前,消灭脊灰免疫策略采取常规免疫基础上开展强化免疫或“扫荡式”免疫,笔者建议在脊灰流行优势病毒株确定的情况下(如我市脊灰流行以I型为主),可以考虑以单价脊灰疫苗代替三价混合型脊灰疫苗进行普服活动,以减少贫困地区的财政支出,力争消灭脊灰目标的如期实现。

(收稿: 1993-07-21 修回: 1993-08-14)