

# 放射流行病学的基本概念和方法

陶祖范 孙全富

## 一、放射流行病学的基本概念:

1. 放射流行病学定义: 当今, 流行病学被认为是医学科学的基础学科, 它在决定着整个医学科学发展的基础医学、临床医学和预防医学的相互协调发展过程中起桥梁和促进作用。流行病学方法已广泛应用于研究医学科学各学科的问题, 它们相互渗透、互相促进, 因此出现了流行病学的许多分支。流行病学方法同样应用于研究电离辐射与人类健康的关系, 解决放射医学与防护中的有关问题, 从而产生了流行病学的其中一个分支—放射流行病学。

在讨论放射流行病学定义之前, 先复习一般流行病学定义。在流行病学发展的各个阶段, 不同学者根据其当时的认识, 给流行病学下过各种定义。这里给出国际流行病学学会出版的《流行病学辞典》中的定义: 研究特定人群中与健康相关的状态或事件的分布及其决定因素, 并用于控制有关的健康问题<sup>[1]</sup>。这个定义概括了当代流行病学研究的目的、内容和特点。根据上述一般流行病学的定义及其本身的特点, 可定义放射流行病学为: 研究受附加电离辐射照射的特定人群中与该辐射健康效应相关事件的分布及其决定因素, 并用于解决放射医学与防护中的有关问题。该定义首先指出了放射流行病学研究的群体是受附加电离辐射照射人群, 这里强调附加, 以区别于人人均受到的一般天然放射性本底的照射。这样的人群包括职业性受照人群(如核工业工人、医院放射科工作人员等), 接受放射诊治的病人群组(如接受 X 射线治疗的强直性脊椎炎病人和头皮癣病人, 以及接受镭疗的宫颈癌病人等), 核爆炸受照人群(如日本原子弹爆炸幸存者, 核武器试验参试者和下风向受放射性落下灰照射人员等), 核事故受照人群(如切尔诺贝利核事故受照人群等), 核设施周围受照人群, 以及天然放射性高本底地区(高氡地区、高宇宙射线和高地表  $\gamma$  辐射地区)居民等。电离辐射健康效应含确定性效应(如眼睛受照发生晶体浑浊, 有

时会减损视力(白内障); 而当性腺受照可能引起暂时或永久性不育等)和随机性效应(受照个人的随机性效应即辐射致癌效应和后代中的随机性效应即辐射遗传效应)。与电离辐射健康效应相关的事件, 包括上述已知的和正在探索中的躯体性和遗传性疾病, 以及机体某一系统发生的变化或损伤。与辐射健康效应相关事件的分布, 主要是不同受照水平群组间的分布, 以及与此相关的时间分布、空间分布和按人群某一特征的分布。决定因素含电离辐射本身, 以及其他环境因素和宿主因素, 最终是要确定电离辐射照射与所研究事件的关联。为此, 需要特别注意甄别其他因素的影响, 因为电离辐射效应不具特异性。该定义也指出了放射流行病学研究的目的, 就是要将其研究结果用于解决放射医学与防护中的有关问题, 包括放射防护标准的制定和受照人群的卫生学评价, 以及采取相应的对策和措施, 以保护和提高受照人群的健康水平。

2. 放射流行病学研究的中心问题和必须遵循的原则: 放射流行病学要研究解决的中心问题是电离辐射对人群的健康效应, 以及各种效应与剂量的关系。通过对日本原爆幸存者群体长期系统的研究, 以及对其他一些受大、中剂量照射人群(主要是放射治疗病人)的研究, 已经获得电离辐射致人类癌症的直接证据, 并且据此能够给出电离辐射致癌危险概率的定量估计。然而这种估计有较大的不确定性, 尤其在小剂量( $<0.2\text{Gy}$ )电离辐射作用条件下。这主要是由于缺乏在小剂量电离辐射作用条件下的对人类直接观察的有用的资料, 而目前小剂量电离辐射致癌危险概率的估计是根据对大中剂量的观察结果考虑剂量剂量率效应因子(DDREF)而得出的<sup>[2]</sup>。

联合国原子辐射效应科学委员会(UNSCEAR)1994年报告书指出, 为获得可靠的定量的结果, 人群疾病的研究必须严格遵循流行病学的原则, 包括: 病例的确认, 合适的对照, 足够长的观察周期, 计及混杂因素的影响, 以及质量良好的剂量学数据<sup>[3]</sup>。目前一些放射流行病学研究特别是小剂量电离辐射作

用条件下的研究未能获得有用的定量的资料,往往就是由于未能达到上述原则基本要求的结果<sup>[4]</sup>。事实上,要使每一个放射流行病学研究都完全符合这些原则要求是难以达到的,尤其是对受小剂量照射群体的研究。然而要想获得更为有用的定量资料,必须使所进行的研究尽量满足上述各项原则的基本要求。这需要在设计阶段就给予充分考虑,并在整个调查研究的过程中逐个解决好一些具体问题,包括研究群组 and 调查对象(含对照)的选择,调查指标、项目的选定和调查表的编制,样本含量和抽样方法,资料的收集和分析方法,以及在各个环节中可能产生的误差、偏倚估计及质量控制问题等。

## 二、放射流行病学常用的研究方法:

流行病学的研究方法可分为观察法和实验法。放射流行病学常用的是观察法。就其性质,观察法又分为描述性研究和分析性研究,后者有群组研究和病例对照研究。描述性研究是通过收集历史记录资料或通过现场调查资料来描述疾病或某健康相关事件随时间、地点、人群特征或某个变量水平的分布。这类研究可提供一些病因线索或假说,但不能得出因果关系的结论。在放射流行病学领域,许多早期进行的地理相关研究(geographic correlation study),如不同地质结构地区居民肺癌死亡率的研究等,属于这类研究。这类研究曾为探索电离辐射与人类健康关系(如氡子体致肺癌等)提供了线索或假说。但由于这类研究至多能给出群组平均照射或估算剂量的水平,没有个人剂量数据,而且很难排除或估计混杂因素的影响,因此结果难以解释,更不可能获得有用的定量估计的资料。电离辐射与人类健康关系定量估计的资料(主要是电离辐射致癌危险概率估计),主要来自分析性研究,即群组研究和病例对照研究。

1. 群组研究(cohort study): 群组研究是用来检验病因假说的一种重要的流行病学研究方法。在放射流行病学研究中,就是用来探索电离辐射与健康效应相关事件的关系。其基本原理是:追踪观察暴露于某一电离辐射水平的人群组(暴露群组)和未暴露于此辐射水平但其特征与暴露群组相同或相似的人群组(非暴露群组)的健康效应相关事件,比较两群组该事件的发生率,分析该事件与辐射照射的关系。

这种研究是从“因”到“果”,一般是在确定调查群组之后,追踪观察未来一定时间内某健康效应相关事件的发生率,所以又称之为前瞻性群组研究

(prospective cohort study)。但如果历史资料齐全,群组研究设计时也可确定过去某一时点存在的人群组做为观察对象,追溯到该时点为止该群组某健康效应相关事件的发生情况,这称之为回顾性群组研究(retrospective cohort study)。在放射流行病学研究设计中,往往是采用这两种方法相结合,这样可以在较短的时间内获得样本含量较大的研究结果。在放射流行病学领域中,最具代表性的群组研究是对日本原爆幸存者的研究。这一研究带动了放射流行病学领域的其他研究,也为其他领域的流行病学研究提供了有益的借鉴。

### 群组研究的步骤和方法:

(1) 研究群组的确定:包括暴露群组和非暴露群组,前者还可划分为若干不同暴露水平的亚组。在选择和确定研究群组时,需要特别注意各群组间的可比性,在放射流行病学情况下,即除要研究的电离辐射因素外,其它人群特征及环境条件等应尽量相同或相似,以避免或减少选择偏倚。

确定研究群组时,涉及样本含量。一个研究所需的样本含量取决于暴露群组与非暴露群组健康效应相关事件的发生率(基线发生率及两群组的差异),以及统计学上所要求的显著性水平和检验效能。其所需样本含量可根据有关书中给出的公式计算或查表得出。在小剂量低剂量率电离辐射致癌效应的流行病学研究中,由于癌发生率低,需要较大的样本含量(人年数),而事实上一般都难以达到。所以在其研究设计中往往同时给出在预定的样本含量以及给定的显著性水平和检验效能条件下,可能检出的相对危险(RR),这同样可用给定的公式或查表求得。

(2) 资料的收集:收集资料的种类包括健康效应相关事件的资料,暴露因素(电离辐射照射)的资料,可能的混杂因素的资料,以及人口学资料等。资料收集途径含查找现有记录,询问调查,医学检查和调查,以及现场监测等。为了获得可靠的资料,保证群组间的可比性,避免或减少资料收集偏倚,收集资料时要采取相应的质量保证措施,包括:①建立调查对象名册(人口库),到研究结束时要每个调查对象的结局(健在、发病、死亡、失访);②各群组间所使用的健康效应相关事件诊断标准要一致;③要有随访细则,提高随访率,一般应使其保持在95%以上,若低于90%,要估计失访对结果的可能影响;④测量电离辐射和其它可能的混杂因素也要标准化,且尽可能做到定量或半定量,要考虑所得资料的代表性,尤其对长期暴露且水平有变动的因素,要反复

测量; ⑤要根据选定的调查指标和调查项目编制调查表和使用说明, 各群组资料的收集均应按使用说明中归一化的方法并逐项填写在调查表上。

(3) 资料的分析: 资料分析的内容包括: 各群组健康效应相关事件发生率的计算和差异的显著性检验, 健康效应相关事件与暴露因素(电离辐射)的关联及其强度(相对危险 RR 和绝对危险 AR), 剂量效应关系分析, 以及其它因素的混杂作用和效应修正作用的分析。这将在下面进一步介绍。

(4) 结果的解释和结论: 经过对调查资料的统计分析, 可得出所研究的暴露因素与所研究的健康效应相关事件有无统计学关联的结果。对结果的分析 and 解释, 首先是审查研究群组间的可比性, 考虑是否有选择偏倚和资料偏倚, 以及混杂因素的影响。即使是排除了偏倚和混淆因素的影响之后, 也不能只根据统计检验结果就得出所研究暴露因素与所研究的健康效应相关事件有无因果关系的结论, 到底是不是因果关系, 需要从多方面加以分析判断。关于放射流行病学调查结果的评价问题, 作者另有专题讨论<sup>[5]</sup>。

2. 病例对照研究(case-control study): 病例对照研究也是用来检验病因假说的一种方法。其基本原理是: 比较研究患有某病(或某健康效应相关事件, 下同)的病例组与未患此病但具有相同或相似个人特征的对照组暴露于某些可疑致病因素的比例, 进而推断这些因素做为病因的可能性。与群组研究不同, 病例对照研究是从“果”到“因”, 属回顾性研究, 它可在较短时间内得出研究的结果。在放射流行病学领域中, 目前最为活跃的是氡及其子体与肺癌关系的病例对照研究。

病例对照研究的步骤和方法:

(1) 病例和对照的选择: 病例必须是根据明确的标准确诊的且符合规定的个人特征和条件者, 所选出的病例组应能代表所研究的目标人群的该病的病例。对照应是从该目标人群选出的具有与病例相同(或相似)的个人特征但未患所研究疾病者, 所选的对照组对目标人群应有代表性。

病例对照研究所需样本的含量取决于病例组和对照组对所研究因素的暴露率, 以及统计学要求的显著性水平和检验效能。这也可从有关书中所给的公式计算或查表得出。至于病例数目和对照数目的比例, 取决于可能得到的病例数。若病例较多, 以 1:1 为好, 这个比例的检验效能最高; 若病例较少, 增加对照的比例, 以提高检验效能, 但达 1:4 后, 再

增加对照数目也不会使检验效能有太大的提高。

(2) 资料的收集: 病例对照研究主要是收集所研究的可疑为病因的暴露因素(电离辐射照射)及可能的混杂因素的资料。资料的收集途径包括查找历史记录, 询问调查和现场测量等。尤其询问调查时, 要注意减少或避免资料收集偏倚。为此, 一般采取以下措施: ①“盲法”采访; ②合适的调查表, 调查技术方法标准化; ③每个调查者既收集病例又收集对照的资料, 原则上按设计时病例和对照的比例, 分配其调查病例和对照的数目; ④对病例和对照调查的时间和环境应尽量接近; ⑤尽量与其它有关资料核对。

(3) 资料的分析: 资料分析内容包括所研究的因素对疾病发生的危险分析(比数比 OR), 剂量效应关系分析, 以及某些因素的混杂作用和效应修正作用的分析。这也将下面进一步介绍。

(4) 结果的解释和结论: 与群组研究相同, 经过对病例对照研究调查资料的统计分析, 可得出所研究因素与所研究疾病有无统计学关联的结果。对结果的解释仍然是首先排除偏倚和混杂因素的影响, 然后进行因果关系的综合判断, 才能得出有无因果关系的结论<sup>[5]</sup>。

群组内病例对照研究(nested case-control study)是近年来文献中出现渐多的一种流行病学研究方法。根据前述流行病学词典, 群组内病例对照研究就是病例和对照都是从一个群组研究的人群中挑选出来的病例对照研究。该词典进一步解释说, 因为病例和对照两者的一些资料已经从群组研究中获得, 可以减少或排除某些可能的混杂变量的影响<sup>[1]</sup>。所以, 可以说群组内病例对照研究是经典的病例对照研究设计在特定条件下的应用。换句话说, 该病例对照研究是在群组研究的基础上设计的。如日本原爆幸存者研究群组内乳腺癌的病例对照研究。这方法的最大优点是: 病例和对照对目标人群都有较好的代表性, 且两者有较好的可比性, 因为一些资料已可从群组研究获得, 因此可减少或避免各种偏倚, 尤其是资料收集时的回忆偏倚。另外, 在其资料分析时可利用群组研究剂量效应关系分析结果, 使能够更有效地分析其它变量的影响<sup>[6]</sup>。

### 三、放射流行病学资料的分析方法:

放射流行病学作为流行病学的一个分支, 资料分析方法与一般流行病学的资料分析方法是一致的。目前放射流行病学研究的效应主要是癌症, 因而其资料分析方法就是从电离辐射致癌研究特别是对日本原爆幸存者群组的研究中发展起来的。由于电

离辐射致癌具有发生率低、潜伏期长及非特异性的特点,使得放射流行病学要检出效应愈加困难,因而提出并应用了一系列复杂的统计分析方法。下面仅以电离辐射致癌为例,对放射流行病学资料分析方法作一概括的介绍,具体的方法可参考列出的有关文献。

放射流行病学致癌资料分析所关心的是电离辐射照射与癌症发生间的关联性质与强度以及其它因素的影响。具体来说,资料分析时应进行交互作用(层别效应估计值不等)、混杂作用(调整后的效应值与粗的效应值不等)分析,并着重进行危险估计和剂量-效应关系分析:包括暴露组与非暴露组的比较,多个暴露分组的相对危险趋势检验,对其它主要危险因素或混杂因素作用的分析,以及单位剂量照射引起的危险增加(超额相对危险 ERR 或超额绝对危险 EAR)等。

放射流行病学资料分析方法的发展经历了由简单到复杂的过程<sup>[7,8]</sup>。50~60年代,计算的是不分层的单一效应指标(如病例对照研究的 OR、群组研究的 RR 和 SMR 等)。70年代,强调不同剂量组间的比较及对混杂因素的控制,提出了综合的分层分析方法,由 Mantel 和 Haenszel 1959 年提出的 Mantel-Haenszel 分层分析得到了广泛应用。到 70 年代末 80 年代初,随着对致癌机制的认识,愈来愈多的因素与癌症的发生联系起来,为了更详细地说明照射和其它因素与癌症间的关系,分析时需要考虑更多的变量。而 Mantel-Haenszel 分析不能同时处理多个变量,否则格子数太多和/或每个格子的频数太小,所得的综合效应统计量统计性质不够稳定。同时随着计算机技术的日益普及,可以方便地进行多变量回归分析,资料分析进入了多变量回归模型分析时代。

放射流行病学中单一不分层或分层分析方法与一般流行病学无异,需要指出的是在进行 SMR 统计推断时要注意选择适当的方法,否则可能得到错误的统计结果<sup>[9,10]</sup>。对于描述性研究资料,通常按是否患病/是否暴露整理成四格表形式,此时如进行  $\chi^2$  检验不能反映暴露与发病间的关联强度,最好计算患病率比比<sup>[11]</sup>。

危险估计是放射流行病学致癌资料分析的重点,旨在刻画剂量与癌症发生间的数量变化关系,并定量描述其它因素对这一关系的影响。为此广泛采用多变量回归模型分析。基本步骤是:建立调查资料的数据文件,根据研究的类型选择适当的回归模型

(病例对照研究与描述性研究可以采用 logistic 模型,群组研究分组资料采用 Poisson 模型,群组研究未分组资料采用 Cox 模型),选择合适的计算机软件进行分析计算。

目前在放射流行病学资料分析中,应用最普遍的模型分析软件是 EPICURE(HiroSoft International Corp., 1988-1992)<sup>[12]</sup>。它是由美国国立癌症研究所的生物统计学家和放射流行病学家 Preston DL, Lubin JH 和 Pierce DA 等人在对日本广岛、长崎原子弹爆炸幸存者群组观察资料分析实践中编写的一个 MS-DOS 交互式程序集(包括 PECAN: 配比病例对照资料, AMFIT: 分组生存资料, PENUTS: 用偏似然法分析 failure-time 资料, DATAB: 早期叫 PYTAB, 完成复杂的人年计算或构造频数分布表)。它已经得到世界的公认。日本原爆幸存者的资料分析即由此完成。

利用 EPICURE 进行模型分析十分简便,首先读入数据,定义关键变量(如 PECAN 中的 cases, setno, AMFIT 中的 cases, pyr),定义模型的数学形式,进行模型拟合。放射流行病学中的群组研究,所需的观察时间长或涉及慢性长期照射,此时剂量-时间-响应关系的研究更为重要,这时人年的计算较复杂,可以利用 DATAB 进行计算。

放射流行病学资料分析中有几个趋势值得注意:

第一,对剂量测量误差及其影响的研究,一般认为只要病例与对照的测量误差分布相同(即不存在不同的误分类),误差就不会影响危险估计。事实上这样的认识是不全面的。如果暴露量是二分的,测量误差一般使相对危险估计衰减(趋向于 1),并人为地使置信区间变窄。测量误差的出现降低了估计的精密性及统计检验效能。已经提出了一些数学模型对此进行修正<sup>[13]</sup>。

第二,不同部位癌症危险的联合分析。进行危险估计时,因为不同部位的组织对辐射致癌的敏感性不同,潜伏期也不尽一致,故多将癌症按部位分别加以估计。但每个部位的预期癌症数可能很小,检验效能也小,多个单独部位癌症危险分析的结果可能是偶然性所致,更无法进行部位别危险的统计比较。Pierce 和 Preston 提出了部位别癌症危险的联合分析<sup>[14]</sup>,可以对不同部位危险的差别进行统计检验,且更充分地了解性别、受照时年龄及照后经历时间的修正作用。

第三,群组内病例对照研究的资料分析。一般群

组研究不太可能同时研究多个危险因素,但其确可提供剂量与危险的最直接证据;而病例对照研究虽不能提供剂量与危险的强有力证据,但却可以同时研究多个危险因素。群组内病例对照研究取两长去两短。分析时应注意利用群组研究已经获得的剂量-效应关系数据,而不能当作一般的病例对照研究资料分析<sup>[6]</sup>。

另外,资料的联合分析日益受到重视。小剂量照射致癌效应弱小,单独一项研究或一项研究的一个阶段性资料的检验效能有限,将同质的资料合并进行联合分析可以提高检验效能,以期对小剂量照射的致癌危险进行直接估计<sup>[5]</sup>。

### 参 考 文 献

- 1 John M. Last. A Dictionary of Epidemiology (2nd Ed.). New York: Oxford University Press, 1988.
- 2 ICRP. Publication 60, 1990. Recommendation of the International Commission on Radiation Protection. Annals of ICRP, 1991.
- 3 United Nations. Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR, 1994 report to the General Assembly, with scientific annexes. United Nations Sales Publication E. 94 IX 11. United Nations, New York, 1994.
- 4 陶祖范,魏履新.小剂量电离辐射流行病学研究概况与展望.中华放射医学与防护杂志,1995,15:162.
- 5 陶祖范.放射流行病学结果的评价问题.放射卫生,1988,1:37.
- 6 Land CE. A nested case-control approach to interaction between radiation dose and other factors as causes of cancer. RERF CR1-90, Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation, 1990.
- 7 陶祖范.辐射流行病学的基本概念与方法.中华放射医学与防护杂志,1986,6:206.
- 8 Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research: Vol I - The design and analysis of cohort studies. Lyon. IARC, 1987.
- 9 孙全富,陈德清.对估算标化死亡率比的置信区间和假设检验方法的商榷.中国卫生统计,1993,10:49.
- 10 孙全富,陈德清.标化死亡比置信区间估计与假设检验方法的评价.工业卫生与疾病,1993,19:57.
- 11 Checkoway H, Pearce NE, Crawford-Brown DJ. Research methods in occupational epidemiology. New York: Oxford University Press, 1989, 215-223.
- 12 Preston DL, Lubin JH and Pierce DA. Epicure user's guide. HiroSoft International Corp, 1992, 43-49.
- 13 Pierce DA, Stram DO, Vaeth M, et al. The errors-in-variables problem: considerations provided by radiation dose-response analysis of the A-bomb survivors data. J Am Stat Assoc, 1992, 87: 351.
- 14 Pierce DA and Preston DL. Joint analysis of site-specific cancer risks for the atomic bomb survivors. Radiat Res, 1993, 134: 134.
- 15 Cards E, Gilbert ES, Carpenter L, et al. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industrial workers in three countries. Radiat Res, 1995, 142: 117.

(收稿: 1996-08-22 修回: 1996-09-13)

## 97'全国心血管病流行病学和人群防治会议征文 第二轮通知

97'全国心血管病流行病学和人群防治会议决定于1997年4月8~10日在南京市召开。经商讨,会议名称改为第十二届全国心血管病流行病学和人群防治暨中美心血管病危险因素学术会议。主办单位为南京医科大学心血管病研究所、中国医学科学院阜外心血管病医院和美国纽约医学院。

征文范围:未公开发表的论文。内容:(1)心血管病发病、病因因素及人群防治;(2)膳食、营养与心血管病;(3)吸烟(包括被动吸烟)与冠心病;(4)生化代谢性危险因素;(5)应激、运动(太极、气功)、环境的心血管效应;(6)其它心血管病及病因研究。

征文要求:(1)论文(全文及摘要)用稿纸工整书写,并附英文摘要(附英文全文稿更好);(2)论文请寄江苏省南京市南京医科大学第一附院杜福昌收(210029);(3)截稿日期:1996年12月31日。

这次会议将反映和交流我国近几年来在这一领域中的研究成果和发现,同时交流中美两国心血管病流行病学研究和人群防治的经验。我们热忱欢迎您踊跃投稿,参加大会,并请对如何进行筹备工作与开好这次会议提供宝贵建议。

第十二届全国心血管病流行病学和人群防治暨中美心血管病危险因素学术会议筹备组