

# 危险度评价在流行病学中的地位日益重要

John D. Graham

在美国,将分析和评估暴露于环境危害因子与健康 and 安全性关系的过程称之为危险度评价。危险度是指导致不良结果的机会。狭义来说“危险性评价是指在科学基础上确定有害因素,根据暴露及剂量-效应关系对危险度进行定量,以及依照已知程度(尚未肯定)和人群中部分人的不同程度(可变性)以确定危险度的特征。当缺乏科学数据时亦可根据尚未证实的合理推论或模式进行危险度评价<sup>[1]</sup>。

“危险度评价”和“危险度分析”这两个短语有时意指范围更宽的一套正式或非正式的分析,包括相对危险度评价,危险度权衡分析,危险度信息交流,投资-效应分析,决策分析,以及生命周期分析等。近年在美国,流行病学信息在危险度评价及管理起着越来越重要的作用。笔者把流行病学信息定义为研究各种非实验性的观察资料,包括从一个样本(足够大的观察人群)中得出的人类暴露水平和健康效应。尽管在怎样解释和利用流行病学信息上还缺乏严密的原则,然而在美国还是出现了流行病学对危险度有关的决策越来越明显的影响<sup>[2]</sup>。

**一、用非人类实验数据估计人类危险度的误差:**完全基于动物试验研究的安全性评价可能导致对于人类危险度的参考价值无效。由动物资料外推到人类危险度时可能出现假阳性或假阴性的错误。例如在美国危险度管理的历史上禁用糖精的企图,现在看来是对原始毒理学资料作过头的解释而产生的一个典型的假阳性错误。再如象吸香烟这样的问题,即使经过广泛的动物试验,主流烟雾致癌效应在60年代初也并未被普遍接受。从大量的流行病学研究中得出了有说服力的阳性结果,终于使人们普遍承认了吸烟在肺癌及其它各种疾病的发生中具有很重要的作用<sup>[3]</sup>。可见完全依赖毒理学也可能犯下巨大的假阴性错误。对试验资料可能对人类危险度提供错误信息的怀疑,正促进在各种场合下进行大规模的流行病学调查。

通常要设计适当的流行病学研究方案来证实根据动物试验结果作出的危险度评价是困难的(限于暴露的职业人群的数量及其暴露水平),但在美国,用流行病学研究的结果去检验由动物试验作出的预见的精确性,这样的作法已越来越引起兴趣<sup>[4]</sup>。

**二、缺乏分析性流行病学的病例报告导致的推论错误:**临床病例报告已被证实了在识别有害作业和促进预防措施的制订上具有巨大的价值。然而由病例报告而引申的推论不大可能用大规模的分析性流行病学研究来证实。例如,在美国由病例报告作出的关于自身免疫失调的推论,对药品和食品管理局(FDA)作出关于硅胶在隆胸术中使用的限制条例起了很大的作用。最近已发表了有关分析性流行病学研究,观察了移植硅胶与未移植硅胶的大样本妇女,在健康状况上是否存在差异。这些研究还是留下了严重的问题,即许多接受移植物的妇女所出现的健康效应是否归因于移植植物<sup>[5]</sup>。

临床病例报告的局限性已进一步激发起人们对分析性流行病学研究的兴趣。基于个别病人的经历,每天都有工艺危害的新学说被提出来。例如在美国,一些患脑癌的病人提出了这样的看法,即他们的肿瘤可能起因于使用手持电话。这一推测已促使电信部门对不同程度地使用手持电话的消费者开展了大规模的流行病学调查<sup>[6]</sup>。在将来10年之内将会发表出一系列的科研论文,以回答多种健康危害后果(包括脑癌)是否与手持话机的使用、使用频率以及使用状况有关。与此相平行的一个毒理学研究方案正在实施,以检验各种假说在生物学上的可能性。

**三、流行病学资料作为决策依据的实例:**在美国有许多重要的管理决策,它们是依据合理的解释和对流行病学资料的利用而作出的。在下面所列举的例子中,科学家和决策制定者都是在没有任何关于在危险度评价和管理决策中怎样使用流行病学资料的引导的情况下作出决策的。相反,联邦政府几年来都(程度不等地)遵循了出版的论文指出的关于在危险度评价上如何合理使用毒理学资料的引导。

1. 室外空气中的颗粒物:在过去十年以内,环境流行病协会已出版了大量的关于室外空气中颗粒物浓度与各种健康危害之间统计学关系的论文,健康危害的指标包括总死亡率,死亡专率,入院率,以及其它终点分析<sup>[7,8]</sup>。美国环境保护局已建议改进室外颗粒物浓度的卫生标准,并建立一个对直径小于 2.5 微米的所谓“微小颗粒”的卫生标准。微小颗粒要比大颗粒更具危险性,因为前者可以进入呼吸道深部,而且机体的自然防御机制更难清除它。如果环境保护局的提议被采纳,它将对美国的经济策略产生深刻的影响。

2. 高压电线的电磁场:流行病学研究已提出了关于人类暴露于高压电线(及其它来源)的电磁场(EMFs)是否与脑癌、白血病、乳腺癌及其它各种疾病有关的问题。最近由国家科学院的研究协会所做的一个报告就对许多这类证据作了综述,认为尽管在几个研究中都已发现居住地 EMF 暴露与儿童癌症之间具有统计学联系,但其间的因果相关关系尚不能确立。主要考虑到缺乏一个合理的生物学机制能够将家中 EMF 暴露与儿童癌症联系起来<sup>[9]</sup>。于是,关于 EMF 的争论提出了一个根本性的问题,即如何在危险度评价和管理决策的制订中适当地利用流行病学的研究资料。准确地说,就是当某个暴露与疾病间的统计学联系在多个流行病学研究中得到确立后,作危险度评价时应该把“生物学合理性”放在一个怎样的地位才算适当?要回答这一问题非常困难,因为被某些高素质的科学家评价为生物学合理的假说,在其它高素质的科学家看来则可能是难以捉摸或似是而非的<sup>[10]</sup>。

在生物医学科学上普遍接受这样的看法:对于判断一个因素与特定健康效应之间因果关系是否成立,生物学合理性占有重要地位。然而这个一致性在危险度评价和公共卫生管理领域并无明显应用价值,在这个领域对证据的要求相对较低(因为当危险度可能较大且/或预防措施花费较小时即需采取预防措施),并且重要决策的依据并非倚重原因-效应关系的存在,而是看直接的流行病学观察得出的剂量-反应函数,这才是最佳的生物学合理性。在这个更加困难的问题上,目前美国各管理结构间都未达成一致意见。

总之,在流行病学研究中发现有统计学联系的资料,即使可能有预先的假说甚或合理假说的支持,但它既有可能、也有不可能得到支持。对于在流行病学和危险度评价中这样的联系该怎样去解释,则各家意见并无明显一致性。普遍认为,错误的结论可以由根据统计学联系而宣称“确定性结果”而造成。但统计学联系只有经过广泛的研究,并且不受那些貌似完美却缺乏根据的假说形成的框框的影响才有意义。由于危险度评价者可能喜欢利用那些流行病学家并不感到多大兴趣的流行病学资料中的统计学联系,因此有必要考虑在危险度评价中,是否需要流行病学家和危险度评价者就适当利用流行病学资料进行合作。

**四、改善流行病学研究及其在危险度评价中的应用可采取的步骤:**1995 年和 1996 年分别在华盛顿和伦敦所召开的会议,就如何在危险度评价和危险度管理的过程中利用流行病学的问题进行探讨。在流行病学界已明显地对通过质量控制来完善自身有了普遍关注,这样可避免由一些初步性的研究或者甚至是低质量的研究引申出不合适的推论;但是在讨论中明显表现出危险度评价者对流行病学学科的缺乏理解(尤其对其技巧方面),而且流行病学家们自身对该怎样做才能促进和发展流行病学在危险度评价中的应用这一问题,也未达成广泛而成熟的一致看法。伦敦会议上提出了一些重要的建议<sup>[11]</sup>:

1. 流行病学家与危险度评价者之间的合作应包括下列方面:①尽可能分享原始数据,②交换研究计划和监测手段,③把流行病学家吸收入剂量-反应模式的练习,及④危险度评价者在评价原始的流行病学研究资料时,应持谨慎和公正的态度。

2. 未来在对流行病学研究进行设计和投资时,危险度评价者应该想到管理方针上的需要,包括①更详尽的暴露情况(例如不同年龄的暴露史,对主要混杂因素的测量);②及为剂量-反应关系的分析提供充足的资金。

3. 流行病学研究小组和审议项目投资的高级评审小组应具备多方面专门知识,除流行病学外还应包括医学、病理学、毒理学、工业卫生学、统计学、危险度估计等多方面。

4. 危险度估计中对流行病学资料的利用应该采取同等的评价方法,包括①可能的情况下让第一线的调查者参与,②专门小组要反映出具备相关领域专门知识的高水平和客观性,及③给予公众评论的机会,如象 EPA 的科学建议署所采用的那样。

5. 对流行病学研究结果的报道应尽可能考虑到危险度评价者的需要,包括①对于根据分析目的而决定将资料进行一定方式的分组,要阐明道理,②小剂量暴露与零剂量暴露的观察对象间应有清楚的界线,以及③

多变量模型的预试验范围应作报告,以便对传统的统计学检验有更好的解释。

美国在危险度评价和管理中更多地利用流行病学的发展过程中出现了一种奇怪的矛盾现象。一方面,存在某种意义上的信念,认为流行病学这门学科能够对实验科学和临床病例研究的发现提供有益的补充。另一方面,也存在某种程度的对流行病学学科的不信任,这在人们要求研究结果的透明度和评论上根本一致时变得更加明显,尽管这样的态度不仅与流行病学家的工作有关,而且与危险度评价者给决策制订者所提供的解释和公共卫生官员将作出的整个决策有关。流行病学研究中相关程度低的危险性的报道,其不信任对信任的比值可能会更高一些,但应该记住,实验科学在应社会的要求去解决低危险性问题的争论时,也会面临严重的困难。

### 参 考 文 献

- 1 Thompson KM, Graham JD. Going Beyond the Single Number: Using Probabilistic Risk Assessment to Improve Risk Management. *Human and Ecological Risk Assessment*, 1996, 2: 1008 - 1034.
- 2 Graham JD. Historical Perspective on Risk Assessment in the Federal Government. *Toxicology*, 1995, 102: 19 - 52.
- 3 Public Health Service, Smoking, Health. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Public Health Service Publication, 1964, 1103.
- 4 Sielken RL. How to Use Both Human and Animal Data in Quantitative Risk Assessment. Elsevier Science, Amsterdam, NL, 1995, 105 - 124.
- 5 Berkel H, Bidsell DC, Jenkins H. Breast Augmentation: A Risk Factor for Breast Cancer? *New England Journal of Medicine*, 1992, 326: 1649 - 1653.
- 6 Carlo, GL, Hersemann SE, O'Donnell SE. Wireless Technology Research, LLC. 's Public Health Paradigm Approach to Assessing and Managing Health Risks. *Human and Ecological Risk Assessment*, 1997, 3: 15 - 24.
- 7 Dockery DW, Pope CA, Xu X, et al. An Association Between Air Pollution and Mortality in Six US Cities. *New England Journal of Medicine*, 1993, 329: 1753 - 1759.
- 8 Dockery DW, Schwartz J. Particulate Air Pollution and Mortality: More than the Philadelphia Story. *Epidemiology*, 1995, 6: 629 - 632.
- 9 National Research Council, Possible Health Effects of Exposure to Residential Electrical and Magnetic Fields, National Academy Press. Washington, DC, 1997.
- 10 Graham JD, Green L, Roberts MJ. In Search of Safety: Chemicals and Cancer Risk, Harvard University Press. Cambridge, MA, 1988.
- 11 Federal Focus, Inc. Principles for Evaluating Epidemiologic Data in Regulatory Risk Assessment, Federal Focus, Inc. Washington, DC, 1996.

(收稿:1997-02-15 修回:1997-07-28)