

· 综述 ·

流行病学研究方法在生殖健康研究中的应用

刘民 李竹

流行病学研究方法在生殖健康研究中的应用可以追溯到 19 世纪初期。经典的例子是 Ignaz Semmelweis 发现由医学生在医院接生的产妇死于产褥热者多于助产士接生者。通过观察,他将造成这种差异的原因归因于在两次接生之间的洗手问题。随着医学模式的转变和流行病学的发展,流行病学方法在生殖健康研究中的应用愈来愈广泛,渗透到生殖健康研究的各个领域。流行病学研究方法可用来确定生殖健康中的主要问题,阐明其原因和危险因素,进行预防干预实验并能够对所实施的项目进行评价^[1]。

一、观察性研究

观察性研究方法在生殖健康研究中应用最为广泛,从人群生育率调查、生殖健康监测、生殖道肿瘤的筛检,到探讨某一生殖健康问题与暴露因素之间的关系等,无一不是观察性研究的实例。鉴于生殖健康监测已有另文论述^[2],笔者仅介绍横断面调查、生态学研究、筛检、病例对照研究和队列研究等方法的应用。

1. 横断面调查:用横断面调查方法进行某一人群生殖健康状况以及影响因素的调查是最常见的一种研究类型。为了了解中国贫困地区女性健康状况,1992 年和 1993 年我国卫生部分别对 8 个省份的 280 个贫困县进行抽样调查结果显示,贫困地区女婴和 5 岁以下女童死亡率均高于男婴或同龄男性儿童,孕产妇死亡率明显高于全国平均水平;50 岁以上妇女健康水平显著低于富裕地区^[3]。Akim, Aiaf^[4]利用 1991~1992 年坦桑尼亚人口和卫生调查发现,影响坦桑尼亚婴儿和儿童死亡率的因素为生育间隔短、青少年妊娠和以前的孩子死亡。David 等^[5]在国家新生儿调查中,调查了 5 927 名妇女,分析妊娠期间工作妇女的可能影响生育结局的因素。研究中对 3 712 名妊娠期间工作和 2 215 名妊娠期间没有工作的妇女的有关人类学、行为学指标以及其生育史进行了比较。结果发现,与没有工作的妇女相比,工作妇女具有适合的生育年龄、受教育程度较高、有较高的收入、接受产前保健的时间较早和妊娠期间增重较大、较少吸烟。在控制了胎龄的情况下,工作妇女出现早产、不良生育史(死胎、流产和引产)明显少于没有工作的妇女。

2. 生态学研究:生态学研究常用来研究人类学、社会经济学和卫生服务中各因素与生殖健康之间的关系。Terra de Souza 等^[6]在对巴西儿童体重不足与卫生服务和社会经济学

变量之间的关系的,应用了生态学的研究方法。他们对巴西体重不足婴儿和儿童的现患率建立了三个回归模型,结果显示,妇女文盲率、参与生长发育监测以及城市化程度与体重不足婴儿/儿童呈相关关系。研究提示,努力减少妇女文盲率,结合儿童生长发育监测可以有效地减少体重不足婴儿/儿童的现患率。这项研究意义在于研究结果可以直接应用于改善婴儿和儿童的营养状况的项目,并且提出了一种在生态学水平上系统地检查危险因素的模式,这样可以使干预措施更有针对性。

3. 筛检:疾病筛检作为一种快速、灵敏、价廉、群众易于接受的研究方法在生殖健康研究中得到了广泛的应用。应用的领域主要在妊娠前危险因素的评价、高危妊娠的评估、生殖系统肿瘤的筛检等。

(1) 妊娠前危险因素的筛检:艾滋病病毒(HIV)感染的妇女如果怀孕的话会产生不良的妊娠结局。因此,在一些国家有 HIV 感染高危行为的妇女在妊娠前建议进行 HIV 的筛检。这些高危行为包括有静脉吸毒史、其性伴或孩子有 HIV 相关症状、有性病史、有多个性伴、有输血史以及其性伴是双性恋者或是静脉吸毒者。在一些国家还对妇女在妊娠前进行风疹、梅毒、淋球菌的筛检。世界卫生组织建议,在妊娠前,妇女还应该进行高血压、糖尿病、贫血、宫颈癌和乳腺癌的筛检^[7]。

(2) 高危妊娠的筛检:定期进行产前检查是发现高危妊娠、减少不良妊娠结局的方法。在世界范围内产前保健的内容有着很大的差异。发展中国家所推荐的产前保健中危险因素筛检包括常规的测量体重、常规测量血压和腹部检查。常规测量体重的目的是监测体重以发现子痫前的症状并且评价孕妇的营养状况,预防低出生体重儿的发生。常规测量血压的目的是筛检高血压,并将其作为毒血症的早期症状,同时也作为子痫诊断的一个筛检试验。腹部检查是听胎心音和用触摸的方式确定胎儿的位置。该筛检方法的局限性在于必须在整个妊娠期间进行定期的检查,该筛检方法才有用^[7]。马彦彦,杨慧霞^[8]报道,用口服 50 g 葡萄糖后 1 h 取静脉血测血糖的方法对北京市西城区各医院的孕妇进行血糖筛检,当发现异常时(血糖 ≥ 7.8 mmol/L),再行 75 g 葡萄糖耐量试验以确定有无妊娠期糖尿病。结果发现,在 395 名进行血糖筛检的产妇中,异常者 64 人,确诊为妊娠糖尿病的 10 人。糖筛检异常组产妇分娩大于胎龄儿和巨大儿的发生率分别为 32.8% 和 17.2%,高于糖筛检正常组(17.5% 和 6.0%)。研究提示,在妊娠期筛检血糖,可以提高妊娠糖尿

病的检出率。对有妊娠糖尿病者进行严格的血糖控制,对减少巨大儿的发生率、改善围产儿的预后有重要的意义。

(3) 生殖系统肿瘤的筛检:宫颈涂片检查是很好的保护妇女免受宫颈癌侵害的预防措施。多项研究显示,缺乏宫颈涂片筛检被认为是宫颈癌的危险因素之一^[9]。有研究显示^[10],如果不连续地进行宫颈癌筛检,妇女发生宫颈癌的危险性可增加200%~300%。不同国家和地区所推荐的宫颈癌的筛检策略有所不同。美国预防服务工作组推荐宫颈癌的重复筛检间隔至少为3年^[11],而美国预防医学学院推荐的筛检间隔不要超过3年^[12]。有研究表明每隔3年对妇女进行筛检,宫颈癌的发生可以减少91%,而每隔5年筛检可减少84%。Miller等^[13]报告最符合成本效益的筛检方案是妇女从25岁开始,每隔3~5年进行一次宫颈涂片筛检。Alfred, Lor^[9]在有关宫颈癌筛检干预研究的综述中指出,大众传媒在促进宫颈癌的筛检方面有积极的作用。在社区中建立流动筛检室以及医务人员走到社区中去是促进宫颈癌筛检的较好方式。医生和患者共同承诺以及利用住院患者和门诊患者进行机会性筛检也是较好的方式。另外,通过电话随访、邮寄宣传材料、项目监督、开设以诊所为基地的展览和培训班,提供交通便利以及发放优惠券等措施,可以减少宫颈涂片检查异常妇女的失访率。

4. 病例对照研究:为了探讨现用口服避孕药与心肌梗死之间的关系,Shone等^[14]设计了以医院为基础的多中心的病例对照研究。该研究选择了1976年7月1日至1979年6月30日在美国东北部地区的155家医院住院的25~49岁被诊断为心肌梗死的妇女为病例组,同时选择了在同一时间进入同一医院的无心肌梗死史的妇女作为对照组。采用摘录病史和由护士访谈的方法收集她们现用口服避孕药的暴露史,比较病例组和暴露组之间的差别。病例对照研究方法也用于探索社会环境因素与生殖健康之间的关系。Farid等^[15]用病例对照研究的方法研究巴基斯坦孕产妇死亡率与环境因素之间的关系。在这个研究中,研究者收集了261例因孕产原因而死亡的妇女为病例组,以同时期的9135例存活妇女为对照组,探讨孕产妇死亡率的生物学因素与当地卫生服务指标之间的关系。结果发现,妇女年龄<19岁或>39岁、初次分娩以及有过早产史是孕产妇死亡的高危险因素。当地卫生机构的人员状况、基层产科保健的可及性与孕产妇死亡率有明显的关联。研究提示,当地卫生机构有较好的人力资源、改善基层产科保健的可及性能够减少巴基斯坦农村妇女孕产妇死亡率的危险性。

5. 队列研究:队列研究在生殖健康研究中的应用较为广泛,如研究某一暴露因素与出生结局的关系,某因素与生殖道肿瘤的关系以及某因素与儿童生长发育的关系等。在应用时,又可以分为前瞻性的队列研究和回顾性的队列研究。Marieke等^[16]为了研究社会心理危险因素对低出生体重的影响,设计了一个前瞻性的队列研究。在研究中共募集了396名未产妇,采用问卷调查方式,对她们在早孕、中孕和晚孕期

间有关背景变量、日常生活压力、心理和精神压力、社会支持和工作等因素进行调查。结果发现,早孕期间每周做家务的时间、日常生活压力、消极情绪等社会心理危险因素对低出生体重儿有明显的影 响。研究提示,在妊娠早期,母亲心理因素与低出生体重儿危险性的增加有明显的关联。Beral等^[17]报告了他们进行25年有关口服避孕药与健康结局关系的研究结果。在整个研究阶段,共有1599例妇女死亡,但研究结果发现口服避孕药并没有增加或减少总死亡率($RR = 1.95\% CI 0.9 \sim 1.01$)。正在使用口服避孕药和用药后10年的妇女,卵巢癌的死亡率较低,而循环系统疾病和宫颈癌的死亡率较高。这项研究的结论与其他类似的研究所得结论相似。Rodolfo等^[18]为了评价贫困和社会不公平对尼加拉瓜婴儿死亡率的影响,使用了队列研究方法。在研究中以15~49岁的10867名妇女为基础,共研究了7073名婴儿,在1988~1993年的随访过程中,6394个婴儿年中共有342名婴儿死亡。结果发现,婴儿死亡率为5%,贫穷增加了婴儿死亡率的危险性(调整 $RR = 1.49, 95\% CI : 1.15 \sim 1.92$)。社会不公平进一步增加婴儿死亡率的危险性(调整 $RR = 1.74, 95\% CI : 1.12 \sim 2.71$)。研究提示,在低收入国家除了绝对贫困和社会不公平是婴儿死亡率独立的危险因素以外,在贫穷的家庭中,母亲的教育程度高可以减少婴儿死亡率的危险性。

二、实验性研究

实验性研究在评价临床措施、外科手术、筛检、预防措施、营养状况改善以及健康教育的效果方面被认为是最具真实性的研究方法。近年来,实验性研究中的临床试验、现场试验、类试验和社区试验在生殖健康服务的研究中越来越被广泛地应用。

1. 随机对照试验:Jose, Guillem^[19]在“随机对照试验评价生殖健康干预的方法学问题”一文中,对随机对照试验在妇产科研究领域中的应用的设计、实施和分析等关键问题进行了详细的阐述,并对研究中可能出现的混杂、偏倚等情况进行了分析。该文章对促进随机对照试验在生殖健康研究中的应用,以及促进以实证为基础的卫生服务和公共卫生研究都有积极的作用。为了确定治疗无症状细菌性阴道炎妇女预防早产的效果,Christopher等^[20]对1953名怀孕16~24周的妊娠妇女进行了一次随机对照试验。试验组使用2g甲硝唑治疗,对照组使用安慰剂。结果发现,试验组和对照组分别有77.8%和37.4%的孕妇细菌性阴道炎得到缓解,早产发生率试验组和对照组分别为12.2%和12.5%, $RR = 1.95\% CI 0.8 \sim 1.2$ 。在试验组和对照组自发性分娩的发生率分别为5.1%和5.7%,胎膜早破的发生率分别为4.2%和3.7%;早产的发生率分别为2.3%和2.7%。该研究提示,对无症状细菌性阴道炎的妊娠妇女进行治疗并不能减少早产和其他不良妊娠结局的发生率。这项研究结果对既往文献报告“治疗细菌性阴道炎能够减少早产发生”的结论提出了质疑,对该预防早产措施应该进行再评价。

Sarah等^[21]在一项随机对照试验中评价减少产前检查次

数对低风险妇女远期效果的作用。有 1 117 名低风险的妇女被随机分到常规产前检查 13 次的对照组和产前检查 7 次的试验组,用邮寄问卷的形式对她们进行随访。问卷中包括对母亲孩子关系、母亲心理健康、卫生服务利用、卫生相关行为和健康信念等方面进行了评价。在对她们分娩后随访 2.7 年以后,试验组和对照组在结局指标方面没有发现差异。该研究提示,减少产前检查的次数对于低风险妇女没有远期的影响。

以干预对象为群体的社区试验也被用于生殖健康服务的研究之中。Benjamin 等^[22]用随机对照试验的方法研究通过系统管理改进初级卫生保健问题。该项研究设计了一套改善工作人员绩效指标体系,在菲律宾的 4 个省实施这套指标,并以条件相似的 6 个组为对照,分别在实施前后对试验组和对照组进行评价。结果发现,用分值计算,绩效的改善在试验组和对照组分别为 42% 和 18%。该研究结果提示,使用定义明确的量化指标作为系统管理的方法可以明显改善卫生服务质量。

2. 类试验:与现场的随机对照试验相比,类试验设计相对简单,因而在应用时更为广泛。为了评价妇女在妊娠前后服用单纯 400 μg 叶酸增补剂对胎/婴儿神经管畸形 (NTDs) 的预防效果,李竹等^[23]在 1993 ~ 1995 年间在我国北方的 NTDs 高发地区和南方的 NTDs 低发地区妇女增补叶酸的推广项目中,共募集从孕前或孕后任何时间开始服药的妇女 130 142 名,未服药的妇女 117 689 名,设计的服药方法从婚检开始到孕满 3 个月为止,每天服用单纯叶酸片 400 μg ;以募集登记时不同意服药,或募集时已经怀孕满 3 个月、不可能在妊娠后期服药者为未服药的对照组,对妇女的分娩结局进行监测并进行预防效果的对比评价研究。结果发现,服药组和对照组妇女分别生育 NTDs 的胎婴儿 102 例和 173 例。末次月经前募集的未服药妇女在孕 20 周以后分娩胎婴儿中 NTDs 发生率,北方为 0.48% (16/3 318),南方为 0.10% (28/28 265),而妊娠前后服药妇女组分别为 0.10% (13/13 012) 和 0.06% (34/58 638)。与末次月经前募集的未服药的妇女组相比,北方服药妇女 NTDs 发生率明显降低,其中依从性大于 80% 的服药组妇女预防率达 85% (95% CI :62 ~ 94),南方地区服叶酸的预防率为 41% (95% CI 3 ~ 64)。该研究的结论是:妇女在妊娠前后每天服用单纯叶酸 400 μg 在 NTDs 高发区和低发区均能够降低 NTDs 发生的危险性。该研究结果可能成为我国和世界上其他国家制定或修订公共卫生政策的重要参考依据。

参 考 文 献

- 高尔生,武俊青,张军. 生殖健康流行病学研究方法. 上海:上海医科大学出版社,1998. 1-6.
- 刘民,李竹. 生育健康研究中的监测. 国外医学社会医学分册, 2002. 1.

- 蒋峰. 中国贫困地区女性健康现状分析. 见:李宏规,主编. 生殖健康社会科学进展. 北京:中国人口出版社,1996. 417-421.
- Akim JM, Aian LC. The determinants of infant and child mortality in Tanzania. Health Policy and Planning, 1995, 4: 384-394.
- David AS, Elizabeth AW, Andrew SR, et al. Maternal employment and reproductive risk factors. Am J Epidemiol, 1990, 132: 933-945.
- Terra de Souza AC, Peterson KE, Cuffino E, et al. Relationship between health service, socioeconomic variables and inadequate weight gain among Brazilian children. Bulletin the World Health Organization, 1999, 77: 895.
- Ricardo LS, Angel GD, Ricardo HF, et al. Low-risk pregnancy and delivery. Latin American Center for Perinatology and Human Development (CLAP-PAHO/WHO) Hospital de Clinicas, 1995. 5-10.
- 马彦彦,杨慧霞. 区域性孕期血糖筛查的意义. 中国妇幼保健, 1997, 12: 34-35.
- Alfred CM, Lori AC. A review of cervical screening intervention research: implications for public health programs and future research. Preventive Medicine, 1998, 27: 13-31.
- Eddy DM. Screening for cervical cancer. Ann Intern Med, 1990, 113: 214.
- US. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
- Hawkes AP, Kronenberger CB, MacKenzie TD, et al. Cervical cancer screening: american college of preventive medicine practice policy statement. Am J Prev Med, 1996, 12: 342-344.
- Miller AB, Chamberlain J, Day NE, et al. State of the art on screening for cancer of the cervix. In: Miller AB, Chamberlain J, Day NE, et al. ed. Cancer Screening. Cambridge (UK): Cambridge Univ. Press, 1991.
- Shone D, Shapiro S, Kaufman DW, et al. Risk of myocardial infarction in relation to current and discontinuous use of oral contraceptives. N Engl J Med, 1981, 305: 420-424.
- Farid M, Stan B, Heinz WB. Contextual determinants of maternal mortality in rural Pakistan. Soc Sci Med, 1998, 46: 1587-1598.
- Marieke P, Vingerhoets JJM, Jan P, et al. Psychosocial predictors of low birthweight: a prospective study. British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1999, 106: 834-841.
- Beral V, Hermon C, Kay C, et al. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46000 women from Royal college of general practitioners' oral contraception study. BMJ, 1999, 318: 96-100.
- Rodolfo P, Stig W, Lars-Ake P. The Effect of poverty, social inequity, and maternal education on infant mortality in Nicaragua, 1988-1993. Am J Public Health, 2000, 90: 64-69.
- Jose V, Guillermo C. Theoretical epidemiology-methodological issues of randomized controlled trials for the evaluation of reproductive health interventions. Preventive Medicine, 1996, 25: 365-375.
- Christopher C, Mark AK, John CH, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. The New English Journal of Medicine, 2000, 2: 534-540.
- Sarah C, Bridget C, Jim S, et al. Does reducing the frequency of routine antenatal visits have long term effects? Follow up of participants in a randomised controlled trial. British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1999, 106: 367-370.
- Benjamin PL, Erlinda TG, Susan PG. Improving primary health care through systematic supervision: a controlled field trial. Health Policy and Planning, 1995, 4: 144-153.
- 李竹, Robert Berry, 李松, 等. 中国妇女妊娠前后单纯服用叶酸对神经管畸形的预防效果. 中华医学杂志, 2000, 80: 493-498.

(收稿日期 2002-05-10)

(本文编辑:张林东)