

上海市大气污染与居民每日死亡关系的病例交叉研究

阚海东 陈秉衡 贾健

【摘要】 目的 以病例交叉的研究方法,估计大气污染急性暴露对上海市居民每日死亡的影响,并探讨该设计用于大气污染急性健康效应研究的可行性。方法 采用病例交叉设计的方法分析上海市 2000 年 6 月 1 日至 2001 年 12 月 31 日大气污染与居民每日总死亡和分疾病别死亡的关系,同时比较双向对照设计和单向回顾性对照设计研究结果的差异。结果 采用不同的对照选择方案,病例交叉设计的研究结果变化较大;采用双向 1:6 的对照设计,大气可吸入颗粒物(PM_{10})、二氧化硫(SO_2)、二氧化氮(NO_2) 48 h 平均浓度每增加 $10 \mu g/m^3$,上海市城区居民总死亡发生的相对危险度分别为 1.003(95% CI: 1.001~1.005)、1.016(95% CI: 1.011~1.021)、1.020(95% CI: 1.012~1.027)。结论 上海市城区目前的 PM_{10} 、 SO_2 、 NO_2 水平对居民死亡确有影响,病例交叉设计是一种研究大气污染急性健康效应的有效工具。

【关键词】 大气污染;病例交叉设计;死亡率

A case-crossover study of ambient air pollution and daily mortality in Shanghai KAN Hai-dong*, CHEN Bing-heng, JIA Jian. *Department of Environmental Health, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective Using case-crossover design to estimate the acute effect of ambient air pollution on daily mortality in Shanghai, and to explore the applicability of it in studying the acute health effects of air pollution. **Methods** Case-crossover technique was used to evaluate the relationship between air pollution and daily mortality from June 2000 to December 2001 in Shanghai. The results of the bi-directional control sampling approach were compared with unidirectional approach. **Results** The validity of relative risks in case-crossover studies varied greatly depending on the strategy used in control sampling. When a bi-directional six control sampling approach was used an increase of relative risk of non-accident mortality on each $10 \mu g/m^3$ over a 48-hr moving average of PM_{10} , SO_2 and NO_2 corresponds to 1.003(95% CI: 1.001-1.005), 1.016(95% CI: 1.011-1.021), and 1.020(95% CI: 1.012-1.027) respectively was seen. **Conclusion** The results reinforced the deleterious role of current air pollution level on human health in Shanghai, and provided information on the applicability of case-crossover design in studying the acute health effects of air pollution.

【Key words】 Air pollution; Case-crossover; Mortality

1991 年,美国 Maclure^[1]提出病例交叉设计的概念以研究短期暴露对急性健康效应的影响。近年来,病例交叉设计已被用于研究大气污染的短期健康效应^[2-4]。我们采用病例交叉设计的方法分析了上海市 2000 年 6 月 1 日至 2001 年 12 月 31 日大气污染物与居民每日死亡变化的关系,同时也比较了对称性双向对照设计和单向回顾性对照设计研究结果的差异。本研究的目的在于估计大气污染急性暴

露对居民死亡率的影响,并探讨病例交叉设计用于大气污染急性健康效应研究的可行性。

资料与方法

1. 资料收集:收集上海市市区 2000 年 6 月 1 日至 2001 年 12 月 31 日每日居民死亡数(包括总死亡和分疾病别死亡数)、气象资料(包括温度、相对湿度、露点)以及主要大气污染物,包括可吸入颗粒物(PM_{10})、二氧化硫(SO_2)和二氧化氮(NO_2)浓度。死亡资料来自于上海市疾病预防控制中心,并按国际疾病分类(ICD-9)分别为总死亡(剔除意外伤害,

ICD-9 :<800) 心血管疾病死亡(ICD-9 :390~459) 以及慢性阻塞性肺部疾病(COPD)(ICD-9 :490~496)。气象资料来源于上海市气象局 ;大气污染物浓度资料来源于上海市环境监测中心。

2. 统计学分析 根据病例交叉设计 ,每例死亡可以看作是病例对照研究中的一层 ,病例和对照分别是死亡发生前的一段时间和病例期外特定的一段时间。因此 ,采用配对设计的分析方法(条件 logistic 回归) 来比较病例期和对照期大气污染暴露水平的差异。如果大气污染与死亡相关 ,可以预计 ,死亡发生时(前) 一段时间的暴露浓度应该高于更早时间内的暴露水平。

病例交叉设计的对照有多种选择^{5-7]}。我们使用了两种不同的对照选择方案(单向回顾性对照和双向对照) ,分别观察了大气污染对居民每日死亡的影响。在单向回顾性对照中 ,选择死亡发生前 1 周、2 周和 3 周的时间作为对照进行大气污染水平的比较 ;在双向对照设计中 ,同时选择死亡发生前和发生后 1 周、2 周和 3 周的时间作为对照。选择以 1 周或周的整倍数作为病例和对照的时间间隔 ,考虑到这样可以避免死亡发生的“ 星期几效应”(day of the week) 。同时 ,也考虑到大气污染物浓度升高与死亡发生之间的滞后效应——暴露的效应期 ,分别观察大气污染物浓度增高后 0~5 天人群死亡率的变化。

使用 Stata 统计软件进行条件 logistic 回归。病例期和对照期按时间进行配对 ,权重为每日死亡的例数。参与回归的变量包括大气污染物浓度、48 h 平均气温、24 h 平均相对湿度和露点温度。

结 果

1. 每日死亡人数、大气污染物浓度和气象资料的频率分布 :结果见表 1。在 2000 年 6 月 1 日至 2001 年 12 月 31 日期间 ,上海市市区共有 64 862 例死亡 ;平均每天有 112 例 ,其中 39 例死于心血管系统疾病 ,11 例死于 COPD。

2. 大气污染物每日浓度和气象条件的相关分析 结果发现 PM₁₀、SO₂ 和 NO₂ 之间存在明显的正相关 ,而大气污染物浓度与各气象条件(温度、湿度、露点) 均存在一定的负相关(表 2)。

3. 病例交叉条件 logistic 回归分析结果 :死亡发生前 48 h 平均的大气污染物浓度与死亡的关系最为密切(OR 值最大) ,因此按 48 h 平均的大气污染物

浓度进入回归方程。

表1 2000年6月1日至2001年12月31日上海市城区每日死亡数、气象和大气污染物浓度频率分布

	频 率 分 布 (%)					均数
	10	25	50	75	90	
死亡例数						
总死亡	88	96	108	126	143	112.02
心血管病	28	32	37	46	54	39.09
COPD	5	7	10	14	18	10.71
气象条件						
温度(℃)	7.6	11.5	20.8	25.7	29.5	19.01
相对湿度(%)	62.0	68.0	75.5	81.5	88.8	74.87
露点温度(℃)	2.1	6.8	15.6	21.7	24.8	14.14
大气污染物浓度(μg/m ³)						
PM ₁₀	43	54	76	114	163	91.14
SO ₂	20	28	39	52	68	42.49
NO ₂	18	23	30	37	54	32.46

表2 2000年6月1日至2001年12月31日上海市城区每日大气污染物浓度与气象条件的相关分析

	PM ₁₀	SO ₂	NO ₂	温度	相对湿度	露点
PM ₁₀	1.00					
SO ₂	0.71	1.00				
NO ₂	0.73	0.75	1.00			
温度	-0.29	-0.25	-0.39	1.00		
相对湿度	-0.36	-0.47	-0.17	0.21	1.00	
露点	-0.36	-0.36	-0.41	0.97	0.45	1.00

表 3 为不同对照设计下大气污染物浓度每增加 10 μg/m³ 人群总死亡(ICD-9 :<800) 发生的 OR 值。不同的对照选择对 OR 值的大小影响较大。采用 1:6 的对照设计(即死亡发生前 7、14、21 天以及后 7、14、21 天作为对照) ,在调整了 48 h 平均气温、24 h 平均相对湿度和露点温度等气象条件以后 ,大气 PM₁₀、SO₂、NO₂ 48 h 平均浓度每增加 10 μg/m³ ,上海市城区居民总死亡发生的 OR 值分别为 1.003 (95% CI :1.001~1.005) 、1.016 (95% CI :1.011~1.021) 、1.020 (95% CI :1.012~1.027) 。采用双侧 1:4 和 1:2 对照得出相似但数值相对较小的结果。如果采用单侧回顾性对照 ,结果明显较双侧为高。

4. 大气污染对上海市居民分疾病别死亡的影响 :采用上述方法 ,观察了大气污染对上海市居民分疾病别死亡的影响。表 4 为使用双向 1:6 对照设计时 ,人群分疾病别死亡的 OR 值。结果发现无论是总死亡 ,还是心血管疾病死亡、COPD 死亡 ,均与各污染物暴露水平显著相关。其中 COPD 死亡与大气污染的关系最为密切。

表3 上海市城区大气污染物 48 h 平均浓度每增加 10 μg/m³ 居民总死亡发生的 OR 值

对照选择		OR 值(95% CI)		
		PM ₁₀	SO ₂	NO ₂
双向对照	7 d	1.00(0.998~1.002)	1.004(0.999~1.009)	1.00(0.992~1.008)
	7、14 d	1.002(1.000~1.004)	1.009(1.003~1.014)	1.007(1.000~1.014)
	7、14、21 d	1.003(1.001~1.005)	1.016(1.011~1.021)	1.02(1.012~1.027)
单侧回顾性对照	7 d	1.015(1.012~1.018)	1.035(1.028~1.042)	1.058(1.048~1.068)
	7、14 d	1.017(1.015~1.019)	1.034(1.027~1.039)	1.062(1.053~1.071)
	7、14、21 d	1.019(1.012~1.021)	1.037(1.032~1.043)	1.066(1.058~1.074)

表4 上海市城区大气污染物 48 h 平均浓度每增加 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 居民分疾病别死亡发生的 OR 值*

疾病死亡	OR 值(95% CI)		
	PM ₁₀	SO ₂	NO ₂
总死亡	1.003(1.001~1.005)	1.016(1.011~1.021)	1.02(1.012~1.027)
心血管病	1.004(1.001~1.007)	1.017(1.009~1.026)	1.024(1.011~1.036)
COPD	1.006(0.999~1.013)	1.033(1.017~1.049)	1.042(1.019~1.067)

* 双向 1:6 对照设计

讨 论

既往的许多研究已经证实了大气污染与居民每日死亡的关系^[8]。这些研究大多采用时间序列的方法观察大气污染的急性短期健康效应。时间序列方法对同一研究人群反复观察暴露条件改变后的健康效应,因此与时间变化相关的一些变量,如年龄改变、吸烟等,就不再成为一个潜在的混杂因素。这是时间序列方法的一个关键优点。近年来,一些复杂的统计模型,如广义相加模型(generalized additive model, GAM),也被陆续引入时间序列研究中,以调整死亡的长期和季节趋势、气象因素等潜在的混杂因素^[9]。然而,也有专家认为,时间序列研究的结果对模型参数的选择较为敏感,比如 GAM 模型中平滑自由度、窗口大小的选择,均会显著影响最终研究结果^[10]。

与被广泛采用的时间序列研究相比,病例交叉设计的巧妙之处在于它是靠新颖合理的设计,而不是统计学模型来控制许多潜在的混杂因素。病例交叉设计可以看作是改良的病例对照设计,每个病例就是自己的对照;其基本思想就是比较同一研究对象在事件发生时(前)的暴露情况和未发生事件的某段时间内的暴露情况。由于病例和对照是同一个人,这种方法可以有效控制个体特异性的混杂因素,如年龄、遗传、社会经济因素等。近年来,Navid^[11]提出对称性双向病例交叉设计方法,通过研究事件发生前和后的暴露情况,可以有效控制暴露的时间趋势带来的混杂。另外,由于病例期和对照期之间的时间间隔相对较短,病例交叉设计也可以控制许多随时间变化的混杂因素。病例交叉设计的其他优

点还包括不需要寻找对照组、减少了病例和对照特征上不一致性、可避免许多伦理学问题等。然而,病例交叉设计的一个重要缺点在于其统计效率较其他方法(如时间序列的 GAM 等)为低。根据一项模拟实验的结果,同样的一组资料,GAM 产生结果的方差只有病例交叉设计的 66%^[12]。这种效率的降低可能与部分未纳入回归方程的对照组信息丢失有关^[13]。

我们曾对同样的资料进行了时间序列研究,采用半参数广义相加模型发现上海市城区 PM₁₀、SO₂、NO₂ 浓度每增加 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 人群总死亡发生的 OR 值分别为 1.003(95% CI: 1.001~1.005)、1.014(95% CI: 1.008~1.020)、1.015(95% CI: 1.008~1.022)。本次病例交叉研究取得了与之相似的研究结果。然而,我们在实践中也发现,病例交叉研究得出的结论较大地取决于对照组的选择。可以说,对照的选择是病例交叉设计成功的关键之一。Navid^[11]指出,如果环境暴露因素存在明显的时间趋势,特别是对大气污染的流行病学研究,由于此环境暴露与人群健康效应的联系相对较弱(从前述 OR 值大小可以看出),这时采用单向回顾性对照研究结果会产生严重的偏移;为了解决这种偏移,他提出采用对称性双向病例交叉设计以研究事件发生前后的暴露情况。从表 3 可以看出,双侧 1:4 或 1:6 得出的结论与时间序列研究较为相似,单侧回顾性对照则会产生明显偏大的结果。所以,我们在此推荐采用双向病例交叉设计来进行大气污染的环境流行病学研究。

目前时间序列方法和病例交叉设计谁优谁劣尚无定论。但我们采用不同的实验设计,均证实了这

样的结论,即大气污染与居民每日死亡的变化确有关系,而且这种联系不大可能是由于方法学上的偏倚或其他混杂因素引起。同时,本次研究也发现,除了被广泛证实的 PM_{10} 以外,气体污染物 (SO_2 、 NO_2) 也与上海市居民每日死亡有关联。这与国外最新对 109 篇历史文献的综合 Meta 分析结果相一致;该 Meta 分析显示,大气 SO_2 、 NO_2 浓度每增加 $10 \mu g/m^3$, 居民死亡发生的危险分别增加 2.74% (95% CI: 2.13~3.65)、2.38% (95% CI: 1.79~2.98)^[8]。目前大气污染的流行病学研究(包括本文)多假设环境固定监测点的浓度资料反映了人群的真实暴露水平,而最近有研究结果显示,固定监测点获得的气体污染物浓度,与人群个体气体污染物暴露相关程度较低,而与个体细颗粒物暴露水平高度相关^[14]。因此,我们推测,本项研究观察到的大气气体污染物与死亡的关系,可能实际上是由于居民暴露于细颗粒物的结果。

我们的研究也证实了在分疾病别死亡中,大气污染与心血管疾病和 COPD 关系尤为密切。近年来关于大气污染与心血管疾病、呼吸系统疾病关系的生物学机制研究较多。比如,已有流行病学调查发现大气污染与人群血液特征改变(如黏稠度上升^[15])、心脏功能失调(如心率增加、心率变异性降低、心肌缺血增加^[16])等相关。这些发现可以部分解释大气污染对心血管系统的不良健康效应。而对 COPD 患者来说,其机体往往存在系统性的抗氧化功能缺陷^[17],而大气污染则会通过肺部炎症反应对机体产生较大的氧化应激损伤^[18];另外,COPD 患者肺部对大气污染物的沉积作用要远较正常人为大,这也可以部分解释 COPD 患者对大气污染的易感性^[19]。我们的研究还发现大气污染与 COPD 死亡的关系要比心血管疾病死亡为强,这与 Sunyer 等^[3]在西班牙巴塞罗那报道的结果一致。

由于主要大气污染物之间存在明显的相关性(表 2),目前尚难以将各个污染物的效应单独分开估算。然而,本研究提示上海市城区目前的大气污染水平对居民死亡确有影响,心血管系统疾病和 COPD 患者对大气污染尤其敏感。本研究与先前我国^[20,21]和国际上^[22]报道的关于大气污染与居民每日死亡关系的研究相符。本研究同时也证实病例交叉设计是一种研究大气污染急性健康效应的有效手段。此外,一个重要的影响因素是病例交叉设计可以在任何支持“条件 logistic 回归”的统计软件包上

进行,而 GAM 则需要更高级的统计软件包如 S-Plus 或高版本的 SAS 才可运行。

参 考 文 献

- 1 Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*, 1991, 133:144-153.
- 2 Levy D, Sheppard L, Checkoway H, et al. A case-crossover analysis of particulate matter air pollution and out-of-hospital primary cardiac arrest. *Epidemiology* 2001, 12:193-199.
- 3 Sunyer J, Schwartz J, Tobias A, et al. Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at increased risk of death associated with urban particle air pollution: a case-crossover analysis. *Am J Epidemiol* 2000, 151:50-56.
- 4 Navidi W, Thomas D, Langholz B, et al. Statistical methods for epidemiologic studies of the health effects of air pollution. *Res Rep Health Eff Inst*, 1999, 86:1-56.
- 5 Mittleman MA, Maclure M, Robins JM. Control sampling strategies for case-crossover studies: an assessment of relative efficiency. *Am J Epidemiol*, 1995, 142:91-98.
- 6 Levy D, Lumley T, Sheppard L, et al. Referent selection in case-crossover analyses of acute health effects of air pollution. *Epidemiology* 2001, 12:186-192.
- 7 Lee JT, Kim H, Schwartz J. Bidirectional case-crossover studies of air pollution: bias from skewed and incomplete waves. *Environ Health Perspect* 2000, 108:1107-1111.
- 8 Stieb DM, Judek S, Burnett RT. Meta-analysis of time-series studies of air pollution and mortality: effects of gases and particles and the influence of cause of death, age, and season. *J Air Waste Manag Assoc* 2002, 52:470-484.
- 9 Hastie TJ, Tibshirani RJ. Generalized additive models. London: Chapman and Hall, 1990.
- 10 Cakmak S, Burnett R, Krewski D. Adjusting for temporal variation in analysis of parallel time series of health and environmental variables. *J Expos Anal Environ Epidemiol*, 1997, 8:129-144.
- 11 Navidi W. Bidirectional case-crossover designs for exposures with time trends. *Biometrics*, 1998, 54:596-605.
- 12 Bateson TF, Schwartz J. Control for seasonal variation and time trend in case-crossover studies of acute effects of environmental exposures. *Epidemiology*, 1999, 10:539-544.
- 13 Pope CA III. Mortality and air pollution: associations persist with continued advances in research methodology. *Environ Health Perspect*, 1999, 107:613-614.
- 14 Sarnat JA, Schwartz J, Catalano PJ, et al. Gaseous pollutants in particulate matter epidemiology: confounders or surrogates? *Environ Health Perspect* 2001, 109:1053-1061.
- 15 Peters A, Döring A, Wichmann HE, et al. Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality? *Lancet*, 1997, 349:1582-1587.
- 16 Dockery DW. Epidemiologic evidence of cardiovascular effects of particulate air pollution. *Environ Health Perspect*, 2001, 109(s4):483-486.
- 17 Rahman I, Morrison D, Donaldson K, et al. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154:1055-1060.

- 18 Li XY, Gilmour PS, Donaldson K, et al. Free radical activity and pro-inflammatory effects of particulate air pollution (PM₁₀) in vivo and in vitro. *Thorax*, 1996, 51: 1216-1222.
- 19 Kim CS, Kang TC. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155: 899-905.
- 20 Xu Z, Yu D, Jing L, et al. Air pollution and daily mortality in Shenyang, China. *Arch Environ Health* 2000, 55: 115-120.

- 21 Xu X, Gao J, Dockery DW, et al. Air pollution and daily mortality in residential areas of Beijing, China. *Arch Environ Health*, 1994, 49: 216-222.
- 22 Bascom R, Bromberg PA, Costa DL, et al. Health effects of outdoor air pollution. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153: 477-498.

(收稿日期: 2002-10-21)

(本文编辑: 张林东)

· 疾病控制 ·

进口和国产 Vero 细胞狂犬病疫苗安全性分析

朱政纲 陈莉

近年我国已推广应用国产经 Vero 传代细胞培养制成的纯化狂犬病疫苗。我们于 2002 年 2~12 月按《国际临床试验规范》(GCP)方法对进口和国产 Vero 细胞狂犬病疫苗的安全性进行了临床试验观察。

1. 材料与与方法: 实验组为维尔博(Veroab)精制纯化 Vero 细胞狂犬病冻干疫苗, 由安万特-巴斯德公司生产, 0.5 ml×5 针, 批号: U 0940-2; 对照组为人用狂犬病纯化疫苗(Vero 细胞)由中国长春长生实业股份有限公司生产, 为液体疫苗, 1.0 ml×5 针, 批号: D20809-9。试验目的旨在评价暴露后伤者使用进口精制纯化 Vero 细胞狂犬病疫苗(维尔博)和国产 Vero 细胞狂犬病疫苗的安全性。选择对象共 600 例(实验组和对照组各 300 例)。入选标准: ①接种对象 > 2 周岁; ②由对象或儿童监护人填写通知和同意书; ③对象被动物 II 度以下咬伤或抓伤(参照 WHO 推荐动物咬伤分类和处理方法)。排除标准: ①接种对象有急性发热性疾病(腋温 > 37℃); ②对象不能完成规定的随访; ③免疫缺陷症患者; ④正接受免疫抑制剂治疗者; ⑤对象在咬伤后至就诊时间 > 48 h 者; ⑥以往有狂犬病疫苗接种史者; ⑦有狂犬病症状者; ⑧同时接种抗狂犬病血清者; ⑨参与另一项临床试验者。评价标准为第 0~45 天局部和全身副反应发生情况。在接种疫苗后 30 min 内, 观察接种局部副反应, 在每次接种后的 72 h 内, 观察接种后的全身副反应, 并记录。分析方法采用多中心随机单盲对照试验。

2. 结果:

(1) 一般情况: 实验组男性 132 例占 44%, 女性 168 例占 56%。2~14 周岁对象为 102 例占 34%; > 60 周岁对象为 19 例占 6.3%。对照组男性 141 例占 47%, 女性 159 例占 56%; 2~14 周岁对象为 87 例占 29%; > 60 周岁对象为 22 例占 7.3%。致伤动物均为犬、猫、鼠、猴、虎、熊等。

(2) 安全性观察: ①局部副反应: 实验组共计 300 例对象

1 500 针次, 其中 24 h 内出现症状且于 48 h 内消失的针次分别为疼痛 68 针次(4.5%)、红肿 16 针次(1.06%)、肿胀 8 针次(0.53%)、硬结 5 针次(0.33%)。对照组共计 300 例对象 1 500 针次, 其中 24 h 内出现症状且于 48 h 内消失的针次分别为疼痛 255 针次(17%)、红肿 69 针次(4.6%)、肿胀 18 针次(1.2%)、硬结 5 针次(0.33%)。24 h 内出现症状且于 48 h 后消失的针次为疼痛 24 针次占 1.6%、红肿、肿胀、硬结等局部副反应均于 24 h 内消失。②全身副反应: 实验组共计 300 例对象 1 500 针次, 24 h 内出现发热 2 例, 头痛 1 例, 无出现皮疹病例, 症状均在 48 h 内消失(0.2%)。对照组共计 300 例对象 1 500 针次, 24 h 内出现发热反应 2 例, 头痛 1 例, 均于 48 h 内消失, 皮疹 4 例于 24 h 后出现均于 72 h 内消失, 共 7 例占 0.46%。

3. 讨论: 大量临床试验显示, 根据 WHO 推荐的方法, 使用维尔博狂犬病疫苗以后, 几乎 100% 的病例在免疫后第 14 天或 28 天获得阳转(用免疫荧光法和小鼠中和试验法), 抗体滴度很高。本次实验组选用的狂犬病疫苗为 WHO 推荐的、能够控制和重复进行工业大生产的 Vero 细胞狂犬病疫苗, 该疫苗是经 Vero 传代细胞培养, 具有良好的耐受性、免疫原性和安全性, 国产纯化狂犬病疫苗也是选用 Vero 传代细胞培养, 其抗体滴度比国产浓缩狂犬病疫苗高 3 倍以上。本实验观察中, 两组对象在接种疫苗后副反应(局部和全身)发生率差异有高度显著性。其中局部副反应发生率经统计分析 $\chi^2 = 145.08, P < 0.005$ 。全身副反应发生率经统计分析 $\chi^2 = 1.60, P < 0.10$ 差异无显著性, 但全身副反应中的皮疹反应经统计分析 $\chi^2 = 4.01, P < 0.05$ 差异有显著性。实验组与对照组中性别、年龄、致伤动物种类和致伤部位等条件差异均无显著性。由此可见, 实验组毒副反应(局部及全身)不仅例数少、程度轻, 且症状消失快, 其安全性观察明显优于对照组。

(收稿日期: 2003-04-07)

(本文编辑: 张林东)