

## · 回顾与思考 ·

【编者按】流行病学是人类在与传染病作斗争的过程中出现的一门应用学科。随着疾病谱的变化和医学模式的转变,流行病学的应用范围已扩大到慢性非传染性疾病、伤害和健康的研究。在这个过程中,流行病学工作者兼收并蓄、博采众长,不断发展和完善流行病学的理论和方法,使之自成体系,成为预防医学和临床医学的基础学科之一。本栏目旨在回顾流行病学发展过程中的一些历史事件、重要人物和他们卓越的工作,来揭示流行病学方法发展的历史背景和必然性,使读者在了解流行病学日新月异的新进展时不忘历史,并重在思考和启迪,为流行病学学科的进一步发展做贡献。

## 流行病学方法的历史回顾——爆发调查简史

李大林 詹思延 李立明

爆发调查是流行病学中极为重要的、实用性很强的一种研究方法。在医学尚不发达的时候,对于传染性疾病特点的认识与了解,主要是通过爆发调查得到的。爆发调查的方法,不仅在传染病的调查中得到广泛应用,在中毒以及不明原因疾病的调查中,也有重要意义。了解在流行病学发展早期,爆发调查方法的发展历程,可以初步了解流行病学以及医学的发展历史,并对流行病学在早期医学发展中的作用,有一个大致的认识。爆发调查究竟始于何时,已经无法考证。按照流行病学学科发展的三个阶段<sup>[1]</sup>,早在学科形成前期(公元前 5 世纪~1830 年),已经有一些临床医师出于职业的敏感性与兴趣,对于某些疾病的爆发进行了调查研究。但由于当时的时代背景与医学知识,这些调查研究大多只是对疾病特点的简单描述,很少能够得到有价值的结论<sup>[2]</sup>。爆发调查方法的发展集中在以传染病为主要研究对象的学科形成期(1830~1940 年)。

## 一、早期的爆发调查

19 世纪随着工业革命的进行,一些都市的人口越来越密集,然而城市卫生条件却没有得到相应的改善,城市中常常是垃圾成堆,污水横流,同时,由于殖民地的开辟,各大洲之间的人口流动越来越频繁,一些新的传染病被带到这些都市中,这就在客观上为疾病的爆发创造了条件<sup>[3]</sup>。这一时期内,出现了很多堪称流行病学典范的爆发调查,下述两例比较著名<sup>[4,5]</sup>。

1. Williams Budd 对伤寒爆发的调查:从 1837 年开始,英国医生 Williams Budd 多次进入伤寒流行区进行流行病学调查,作了大量深入细致的工作。例如 1839 年 Budd 通过绘制一次伤寒爆发中的传播链图,有力的说明了伤寒是传染性疾病,驳斥了当时盛行的瘴气学说。在 1866 年的另外一次伤寒爆发中,Budd 通过调查发现,此次爆发中,首例伤寒患者的排泄物污染了附近的一条小溪,从而使下游的 3 个村庄在

首例患者发病 3 周后,几乎同时爆发伤寒。而这 3 个村庄的居民在此之前从未患过该类疾病,在爆发过程中,他们与首例患者也没有接触。同时,小溪上游的数十个村庄中,无一例发生伤寒。据此 Budd 提出,伤寒可以通过水源传播。通过多年的研究,Budd 进一步指出:“伤寒是由一种活的、特殊的病原体所引起的,它进入人体后,大约经过 14 天的潜伏期后发热,并在肠内产生特异性病变。此种活的病原体随肠道排泄物排出体外,污染周围物品、水以及食物,而后通过另一易感者的口侵入。通过对污染物及排泄物进行消毒,对患者进行隔离,防止饮用水污染,就可以预防及控制伤寒的流行<sup>[6]</sup>。”

2. Peter Panum 对法罗群岛麻疹爆发的调查:1846 年丹麦法罗群岛发生麻疹大流行。丹麦医生 Peter Panum<sup>[7]</sup>对此次发病进行了 5 个月的调查,搜集了大量的资料与实例,对疾病的潜伏期、传染特点以及疾病的免疫等问题,进行了非常细致的现场调查,确定麻疹的潜伏期为 13~14 天,在皮疹期传染性最强,而且通过观察提出假设,认为麻疹的传染物是由患者呼出的、经由空气传播而感染其他人。并且提出通过检疫与隔离,可以控制麻疹传播的理论。

Budd 与 Panum 能够在疾病病原体被发现之前,通过对疾病爆发的现场调查,以实际资料为基础,运用朴素的流行病学观点与方法进行推理,对疾病的病因、传播途径,提出科学的假说与见解,并藉此提出科学的控制方法,其精神与对流行病学的贡献,已垂范流行病学史<sup>[5,8]</sup>。

早期的爆发调查,综合看来有以下几个特点:①包含着朴素的流行病学思想,研究者在调查过程中,已经注意到疾病的传染性、传播途径等问题,并且据此提出控制疾病进一步传播的措施;②主要关注的是人、疾病与环境因素之间的关系,这种传统流行病学的思想,对以后相当长时间之内的爆发调查与流行病学理论,有很大影响;③概率和统计的思想与方法并没有得到很广泛的应用;④主要应用的还是观察与描述的方法,对比分析较少——但也有例外,最著名的就是 John Snow 关于伦敦霍乱爆发的研究。

## 二、经典范例——John Snow 对伦敦霍乱爆发的调查

Snow 从 1847 年开始,对伦敦霍乱爆发进行研究,他特别注重对比分析方法<sup>[9,10]</sup>。

首先,他比较了接受不同公司供水的地区霍乱的死亡率。在 1853 年霍乱爆发时,Snow 注意到, Southwark & Vauxhall 公司供水的地区霍乱死亡率远高于其他公司。经过调查,Snow 发现此公司的供水取自污染严重的污水排放口下游河流,而其他公司的供水,则取自污水排放口上游。

其次,他比较了同一城区由不同公司混合供水的住户中霍乱的死亡率。Snow 调查了同一城区中,不同公司供水的家庭数、发生霍乱的家庭数,由此计算出不同公司供水家庭的霍乱死亡率,从而有力的证实了霍乱的发生与供水之间的关系。

第三,Snow 还比较了不同霍乱死亡率的人群中,某些怀疑致病因素的暴露情况。其中最广为人知的例子是宽街水井调查。1854 年 8~9 月间,伦敦发生了一次非常严重的霍乱爆发。在宽街与剑桥街之间,250 码(约 230 m)的距离内,在大约 10 天之内,共有 500 多人发生霍乱。Snow 将霍乱死亡的地理分布在伦敦街区地图上标示出来,经过观察,他怀疑此次霍乱爆发与宽街水井有关。

Snow 随后调查了在 8 月 31 日至 9 月 2 日之间,死亡的 83 人的饮水习惯,结果发现,有 73 人居住地点离宽街水井很近,另外 10 人住在其他的井附近。这 73 人中,有 61 人饮用宽街水井,只有 6 人不饮用宽街水井(另外 6 人情况不清)。其他 10 个居住地点离宽街较远的人中,有 7 人饮用宽街水井。

Snow 还研究了在同一时间内,霍乱发病与死亡较少的其他人群的情况。例如,他发现,在宽街附近的一个贫民习艺所中,535 人只有 5 人死于霍乱。而这个习艺所有自己的水井,“其中的居民从未到宽街取水”。另外,在宽街酿酒厂的 70 位工人中,没有人死于霍乱,该厂的工人从未饮用过宽街水井。

通过上述对比分析,Snow 认为此次霍乱爆发,很有可能是由于饮用污染的井水而引起。随后他说服这个教区的成员,拿走了宽街水井提水的手柄。这场霍乱爆发因而得到终止。

虽然从爆发调查的结论以及控制爆发的措施来看,Snow 的研究与同时期其他成功的爆发调查,其意义是等同的,但从方法学的角度来看,Snow 的研究,则是古典流行病学调查中一个“几近完美的典范”。他在研究中采用的推理过程,已经勾勒出现代爆发调查方法与现代流行病学中病例对照研究以及队列研究的大致轮廓。在他的研究设计中所蕴含的对比的思想以及他对这种思想的应用,更是远高于与他同时代的人物。即使其后数十年,亦无人能出其右。

## 三、John Snow 之后到 19 世纪末的爆发调查

由于 John Snow 的爆发调查,特别是他所采用的调查方法,在当时并未得到广泛的认同<sup>[11]</sup>,因此其后到 19 世纪末的流行病学爆发调查,在方法学上并没有重大突破。但就调

查结果而言,仍然取得了相当大的成就。

1858~1919 年,英国医务部(Medical Department)对英格兰与威尔士发生的数百次疾病爆发进行了调查研究,并且提出了一套对疾病爆发进行研究的方案,对当时疾病爆发的研究与控制而言,具有很好的参考价值。当时的调查者大都掌握了相当的爆发调查知识,他们的调查研究对于英国传染病的控制,发挥了重要作用。其中比较著名的是 William Farr 1866 年对伦敦东区霍乱爆发的调查<sup>[12]</sup>。在 1850 年前后,Farr 作为当时瘴气理论的拥护者,对 Snow 伦敦霍乱调查的结论并不相信,还曾从现场以及分析的角度,对其结论提出过怀疑。但观察过数次霍乱爆发的情况后,Farr 开始逐渐接受霍乱的水源传播理论。1866 年伦敦东区发生霍乱爆发,Farr 根据他的调查与分析结果,在爆发早期就指出,伦敦东区供水公司的供应区域,霍乱的死亡率明显高于其他地区。他不仅把此结果公布于众,而且要求当时的卫生官员对此进行调查。结果发现,此供水公司的水源来自在 Old Ford 的蓄水池,而该蓄水池已经被污水所污染。Farr 的研究有力的支持了霍乱的水源传播理论,后来 Lancet 杂志称 Farr 使霍乱的水源传播理论“不可动摇”<sup>[13]</sup>。

这一时期的爆发调查研究,一方面为疾病爆发的处理与控制提供了信息支持,另一方面也为认识疾病的特点和疾病的自然史等提供了科学知识。当时传统的流行病学思想,仍然占据主导地位,调查中主要关注的还是环境因素的作用,采用的也是一些基本的描述性流行病学方法。

## 四、进入 20 世纪之后的爆发调查

19 世纪的流行病学调查,虽然应用了很多其他学科,如气象学、地质学、化学与统计学的知识,但更多的是一种知识上的“咨询”,而不是技术手段的整合。到了 19 世纪末,研究者们逐渐发现,仅仅采用流行病学方法进行调查研究,已经不能满足爆发调查的需要了。其他学科,特别是细菌学与统计学的技术与工具,逐渐整合到爆发调查中来<sup>[13-15]</sup>。

1851 年 John Grove 提出了细菌理论,19 世纪中后期,细菌学的两位巨擘 Louis Pasteur 与 Robert Koch 使细菌学取得了长足的进步。细菌学对于验证一些流行病学调查的结论,以及一些流行病学措施与手段的进步作出了很大的贡献。例如,1903 年德国西南部发生伤寒流行,当时德国的现场流行病学家根据细菌学理论,采取检测并且隔离伤寒杆菌携带者,将患者与携带者的排泄物与接触物进行销毁或消毒的方法,控制了伤寒的流行<sup>[16]</sup>。

然而在流行病学发源地的英国,这样的方法一直到第一次世界大战前,都没有被英国医学界所广泛接受。这在很大程度上与英国流行病学界的几位著名学者,对于细菌学在流行病学调查中的作用持怀疑态度有关。例如 William Hamer 就认为德国对于伤寒杆菌携带者的现场实践,从流行病学的角度来看是“不可信的”<sup>[14]</sup>。但是科学的发展是不可抗拒的。随着细菌学检测方法准确性的提高(早期的细菌学检查假阳性率很高),检测标准的进步,细菌学在流行病学中,得

到了越来越广泛的应用<sup>[17]</sup>。

细菌学与流行病学方法结合进行爆发调查的一个很著名的例子就是“伤寒玛丽”<sup>[18]</sup>。1906 年 8 月纽约长岛的一所度假别墅中发生伤寒爆发,在这所别墅的 11 个人中有 6 人患上了伤寒。George Soper 是当时美国一位对伤寒爆发有深入了解的流行病学家,被邀请对此事加以调查。在排除了水源与食物污染后,Soper 开始注意他们的厨师,Mary Mallon。Soper 调查了 Mary 从 1900 年开始的职业史。他发现,1900~1907 年 Mary 共换了 7 次工作,Mary 到哪里,哪里就会发生伤寒爆发。在这 7 年中,共有 22 个人在 Mary 去工作不久后,患上了伤寒,其中还有一个年轻姑娘因伤寒而死。而在此过程中,Mary 一直都没有表现出伤寒的症状。Soper 确信,这决不是偶然。他将调查结果提交给纽约卫生部门。结果实验室检查发现,Mary 的粪便中,间断性的呈伤寒杆菌阳性,尽管她本人没有任何的伤寒症状。

在这一阶段,随着统计学与流行病学的结合,现代统计学的技术与方法在爆发调查中也得到越来越广泛的应用。1890 年之前的流行病学主要是一门观察性的学科,其中采用的统计学方法极为简单,爆发调查中数学或者统计学知识的应用很少,更不用说是复杂的统计分析了。因为当时流行病学家很少有处理数学问题的能力<sup>[15]</sup>。到 19 世纪末 20 世纪初,有少部分学者注意到数学在流行病学分析中的作用。他们通过建立新的严格的科学标准,对传统的观察性流行病学方法提出了批评。其中的代表人物是统计学家 Karl Pearson<sup>[19]</sup>。他的生物统计学思想对于后来的流行病学家,例如 Major Greenwood 与 Austin Bradford Hill 影响极为深远。在 1913 年召开的第 17 届国际卫生学大会上,Greenwood 在大会上提出:“我们必须……将数学的思考,与实践中的问题结合起来……在其中寻求前进的方向。”在随后的讨论中,“大多数的与会者,或多或少的认识到将细致的调查与现代统计方法结合起来,是流行病学的基础<sup>[15,20]</sup>。”这些开拓者将统计学引入流行病学研究中,对于 20 世纪现代流行病学的形成并且成为预防医学的基石,以及现代爆发调查技术走向成熟,奠定了基础。

总之,在 20 世纪中期以前,爆发调查的发展历史,实际上从一个侧面反映了当时流行病学及医学的发展过程。不同思想之间的交锋,不同学科之间的融汇以及在无数次实践中的检验,使爆发调查技术随着流行病学的发展,逐渐走向成熟,并且在人类与疾病的斗争之中,取得了一个又一个胜利。

#### 五、我国的疾病爆发调查

解放前,我国的流行病学很落后,但有个别研究是很成功的,例如伍连德先生在 1910~1911 年间对于我国东北鼠疫大流行的调查<sup>[15]</sup>。伍连德先生通过细致的调查与科学的设计,证实了肺鼠疫通过空气飞沫传播而在东北流行,同时,他还有有力的证据,说明旱獭是当时鼠疫大流行的宿主动物,寄生在旱獭身上的蚤类将旱獭的感染传播给人类,随后开始

人间传播。其思维与设计非常精密,数据准确,推论精辟,是一个非常经典的流行病学调查案例。同时,伍连德先生还通过隔离检疫与焚烧鼠疫死者尸体等方法,在当时条件下,采取非常果断的措施,控制了鼠疫的流行。伍连德先生还参与了我国早期防疫机构的建设以及霍乱防治工作,堪称我国流行病学的先驱。解放后我国流行病学取得巨大的进步。爆发调查方法的应用方面也有很多成功案例,例如苏德隆教授所指导的对上海桑毛虫皮炎的调查<sup>[4]</sup>,何观清教授对我国黑热病的调查,连志浩教授对察布查尔病的调查<sup>[14]</sup>等,都是爆发调查方面的经典。

(魏承毓教授对本文进行了审阅,并提出了宝贵的修改意见,深表诚挚谢意)

#### 参 考 文 献

- 1 李立明. 流行病学. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社,2001:5-6.
- 2 Seelig MG. Medicine: an historical outline. Baltimore: Williams and Wilkins, 1925.
- 3 Weed DL. Theory and practice in epidemiology. Annals of the New York Academy of Sciences 2001, 954:52-62.
- 4 钱宇平. 流行病学研究实例. 第 1 卷. 北京:人民卫生出版社,1984:6-30.
- 5 钱宇平. 流行病学研究实例. 第 2 卷. 北京:人民卫生出版社,1991:1-55.
- 6 Budd W. Typhoid fever: its natures, mode of spreading and prevention. Original New York: American Public Health Association, 1931.
- 7 Panum PL. Observations made during the epidemic of measles on the faroe islands in the year 1846. Delta Omega Society, 1940.
- 8 Lilienfeld AM. Foundation of epidemiology. 2nd edition. New York Oxford University Press, 1980:32-34.
- 9 Snow J. On the mode of communication of cholera. 2nd ed. London, England: Churchill, 1855. Reprinted as Snow J. Snow on Cholera. New York, NY: Hafner Publishing Co, 1965.
- 10 Rooda HM, Beukers H. Who made John Snow a hero? Am J Epidemiol, 1991, 133:967-973.
- 11 Vandenbroucke JP. Changing images of John Snow in the history of epidemiology. Soz Praventiv Med 2001 46:288-293.
- 12 Eyler JM. The changing assessments of John Snow's and William Farr's cholera studies. Soz Praventivmed 2001 46:225-232.
- 13 Hardy A. Methods of outbreak investigation in the "Era of Bacteriology" 1880-1920. Soz Praventiv Med 2001 46:355-360.
- 14 Hardy A. On the cusp: epidemiology and bacteriology at the Local Government Board, 1890-1905. Med Hist, 1998 42:328-346.
- 15 Hardy A, Magnello ME. Statistical methods in epidemiology: Karl Pearson, Ronald Ross, Major Greenwood and Austin Bradford Hill, 1900-1945. Soz Praventiv Med 2002 47:80-89.
- 16 Klinger D. Epidemiological observations on the antityphoid campaign in the south-west of the German empire. JRAMC, 1910, 14:90-101.
- 17 Morabia A. A new look at the relation of epidemiology and bacteriology at the turn of the 20th century. Soz Praventiv Med, 2001 46:352-353.
- 18 Judith WL. Typhoid Mary: captive to the public's health. Boston: Beacon Press, 1996:331.
- 19 Magnello ME. Karl Pearson's Gresham Lectures: WFR Weldon, speculation and the origins of Pearsonian Statistics. Br J Hist Sci, 1996 29:43-64.
- 20 Greenwood M. The epidemiological point of view. BMJ, 1919, 2:406.

(收稿日期:2003-09-11)

(本文编辑:张林东)