

· 基础理论与方法 ·

吸烟校正因素间接调整法在职业流行病学队列研究中的应用

谢立亚 余德新

【摘要】目的 介绍一种新的吸烟校正因素间接调整法在职业流行病学队列研究中的应用。**方法** 以 1981-1999 年香港男性矽肺回顾性队列研究人群纯石英暴露组作为研究实例,用吸烟组 $[\frac{1}{(1- PAR\%) \times RR}]$ 与非吸烟组 $(\frac{1}{1- PAR\%})$ 各自的吸烟校正因素校正原始的标准化死亡比 (SMR),用暴露超相对危险度和增效指数作为指标来判断吸烟与暴露对肺癌死亡的危险有无偏离乘法和相加模型。**结果** 非吸烟和吸烟组矽肺队列人群的吸烟校正因素分别为 1/0.33 和 1/1.62,校正吸烟后矽肺队列肺癌的 SMR 由原来的 1.61 (95% CI: 1.22~2.10) 显著地下降到 1.08 (95% CI: 0.81~1.41),结果与 Axelson 方法完全一致。矽肺超相对危险度和增效指数分别为 0.63 (95% CI: 0.08~0.79) 和 0.90 (95% CI: 0.42~1.94),提示吸烟与矽肺对肺癌死亡的危险呈明显的负相乘交互作用。**结论** 吸烟校正因素间接调整法的优势是能定量分析和评估吸烟的混杂和交互作用的影响,但也有局限性。

【关键词】 队列; 混杂; 交互作用; 间接调整; 标准化死亡比

A novel indirect method to adjust for the effects of smoking in occupational epidemiological cohort studies

Lap Ah TSE, Ignatius Tak-sun YU. Department of Community & Family Medicine, The Chinese University of Hong Kong, HKSAR

Corresponding author: Ignatius Tak-sun YU, Email: iyu@cuhk.edu.hk

【Abstract】Objective Previously documented indirect adjustment methods could only adjust for the confounding effects from cigarette smoking. The aim of this paper is to introduce a novel method for dealing with the effects of smoking in occupational, epidemiological cohort studies using a 'smoking adjustment factor'. **Methods** A retrospective cohort study among male silicotic workers purely exposed to silica dusts in Hong Kong (1981-1999) was used as an example. 'Smoking adjustment factor' in occupationally exposed smoking and nonsmoking sub-cohorts was expressed as $\frac{1}{(1- PAR\%) \times RR}$ and $\frac{1}{1- PAR\%}$ respectively. Relative exposure effect and Synergy index were estimated to assess the multiplicative and additive interactions. **Results** 'Smoking adjustment factor' for non-smoking and smoking silicotic workers was 1/0.33 and 1/1.62 respectively. Lung cancer standardized mortality ratio (SMR) of all cohort members was reduced from 1.61 (95% CI: 1.22-2.10) to 1.08 (95% CI: 0.81-1.41) after indirectly adjusted for smoking effect. Results from our novel indirect method were in line with that from Axelson's approach. Relative silicosis effect and synergy index were estimated to be 0.63 (95% CI: 0.08-0.79) and 0.90 (95% CI: 0.42-1.94), suggesting a significant but negative multiplicative interaction between smoking and silicosis on the risk of lung cancer mortality. **Conclusion** The merit of this new method was the ability to adjust for the confounding effect and evaluate the interactive effect with smoking. However, comparability of age distribution between occupationally exposed smoking and nonsmoking sub-cohorts was a prerequisite for the accurate estimations of the smoking indirectly adjusted SMR, relative exposure effect, and/or synergy index.

【Key words】 Cohort; Confounding; Interaction; Indirect method; Standardized mortality ratio

间接调整法是职业流行病学队列研究中用来调整混杂因素影响的常用分析方法,常见的指标有标准化死亡比 (SMR) 和标准化发病比 (SIR)^[1]。选用

同时期一般人群相应的发病(或死亡)率为外对照,并将所得的期望死亡(或发病)数与实际观察到的死亡(或发病)数相比较是这类研究的主要特点。虽然使用 SMR(或 SIR) 进行两组比较时不受年龄混杂的影响,但如果吸烟在暴露队列与一般人群组中的

作者单位:香港中文大学社区及家庭医学系
通讯地址:香港新界沙田威尔斯亲王医院公共卫生学院 4 楼
通讯作者:余德新,Email:iyu@cuhk.edu.hk

分布不均衡,则吸烟可能会成为混杂因素,并因此夸大或掩盖所研究的职业暴露因素与疾病的关系。目前文献记载有 4 种间接调整法可以用来评估吸烟所造成的混杂偏倚,分别是 Axelson 间接调整法,分析比较与吸烟有关的疾病死亡谱、采用其他职业暴露队列作为内对照以及进行剂量-效应分析的方法^[2,3],然而它们各有优缺点,除了 Axelson 间接调整法可以用来定量地评估吸烟的混杂影响,其他 3 种只能用作定性的评价,没有一种间接法能评估吸烟的交互作用。本文拟介绍一种新的间接法,即吸烟校正因素(smoking adjusted factor)间接调整法在职业流行病学队列研究中独特的应用,该方法的优点是能同时定量地分析和评估吸烟的混杂和交互作用的影响。

基本原理

吸烟校正因素间接调整法的关键是要获得合理的吸烟校正因素。以肺癌为例,理论上职业暴露队列中吸烟(或非吸烟)组的期望死亡数必须无偏性地反映一般吸烟(或非吸烟)人群的肺癌死亡危险,然而研究者通常仅能获得一般人群性别年龄别的死亡率资料,而人群吸烟与非吸烟者的死亡率资料却很难获取。如果以总人群的死亡率作为参照,那么肺癌的期望死亡数在职业队列人群吸烟组中势必会被低估而在非吸烟组中会被夸大,从而高估吸烟队列组而低估非吸烟组肺癌的死亡危险^[4,5]。在这种情况下,只有通过适当的方法对吸烟进行调整才能获得相对无偏的 SMR。

在计算吸烟校正因子前,首先要从文献中查获各人群特异的人群归因危险度百分比(population attributable risk proportion, PAR%)及该人群中吸烟对肺癌的相对危险度(relative risk, RR)。如果 PAR% 不能从文献中直接获得,则可以用公式 $PAR\% = \frac{P_g \times (RR - 1)}{P_g \times (RR - 1) + 1}$ 进行推算^[6],这里 P_g 定义为该一般人群的吸烟比例。已知 $PAR\% = \frac{I_p - I_n}{I_p}$, I_p 和 I_n 为总一般人群和非吸烟的一般人群的肺癌发病率(或死亡率),将以上公式进行适当转换,则 $I_n = I_p \times (1 - PAR\%)$,那么 I_s ,即肺癌在吸烟一般人群中的发病率(或死亡率)则等于 $I_p \times (1 - PAR\%) \times RR$ 。至此可以清楚地见到,如果以总一般人群的肺癌发病率(或死亡率)作为参照来估

计职业暴露队列人群中吸烟与非吸烟亚组的肺癌发病(或死亡)危险时,必须对吸烟组及非吸烟组分别被高估和低估了的 SMR 进行调整,将吸烟组和非吸烟组原始的 SMR 分别乘以各自的吸烟校正因素 $\frac{1}{(1 - PAR\%) \times RR}$ 和 $\frac{1}{1 - PAR\%}$,则可得到吸烟校正后各组相对无偏的 SMR。

假设以总一般人群的肺癌死亡率作为外对照,那么职业暴露队列人群肺癌的总期望死亡数(E)为 $\sum_{i=1}^k$ (第 i 层年龄亚组的职业队列人数 $\times I_p$,这里 k 为 1, 2, ..., k 个年龄亚组, I_p 为一般人群中第 i 层年龄亚组的肺癌死亡率。在职业暴露队列非吸烟组中肺癌相对无偏性的期望死亡数(E_n)应为 $(1 - P_s) \times E \times (1 - PAR\%)$,吸烟组中肺癌相对无偏性的期望死亡数(E_s)应为 $P_s \times E \times (1 - PAR\%) \times RR$,这里为职业暴露队列人群中吸烟者的比例, RR 为一般人群中吸烟对肺癌死亡的相对危险度。已知未经吸烟调整的 $SMR = \frac{O}{E}$ (式中 O 为职业暴露队列所观察到的肺癌总死亡人数),那么调整吸烟后的 SMR (SMR')则为

$$SMR' = \frac{O}{E_n + E_s} = \frac{O}{E \times [(1 - P_s) \times (1 - PAR\%) + P_s \times (1 - PAR\%) \times RR]} = \frac{SMR}{[(1 - P_s) \times (1 - PAR\%) + P_s \times (1 - PAR\%) \times RR]} \quad (1)$$

在流行病学研究中,交互作用又称效应修正作用,它不属于偏倚的范畴,反映的是真实的联系。如果外部因子(如吸烟)与职业暴露因素的联合作用不符合疾病的相加或乘法模型即认为它们之间存在交互作用^[7]。暴露超相对危险度(relative exposure effect, REE)作为指标可以用来判断吸烟与暴露对肺癌死亡的危险有无偏离乘法模型^[4]。REE 指暴露对肺癌在吸烟与非吸烟队列组的相对危险度之比,其 95% CI 可用 Breslow, Day^[8] 介绍的最大似然比的方法来估计。REE = 1 表示吸烟与暴露对肺癌死亡的危险没有偏离乘法模型;相反,如果 REE 的 95% CI 不包含 1,那么提示吸烟与暴露对肺癌死亡的危险可能存在相乘交互作用。另一方面,我们用增效指数 S(synergy index)来描述吸烟与暴露之间的关系是否偏离加法模型^[9,10]

$$S = \frac{ERR_{11}}{(ERR_{10} + ERR_{01})} \quad (2)$$

增效指数 S 定义为所观察到的吸烟与暴露的联合超相对危险度 (ERR_{11}) 与吸烟 (ERR_{10}) 和暴露 (ERR_{01}) 对肺癌单独的超相对危险度之和之比。如果 $S = 1$, 表示吸烟与暴露对肺癌死亡的危险没有偏离相加模型, 反之则提示吸烟与暴露对肺癌死亡的危险可能存在相加交互作用。

实例分析

表 1 显示 1981 - 1999 年香港男性矽肺回顾性队列研究人群 1425 例纯石英暴露组矽肺患者的肺癌死亡危险与吸烟状态关系的分析结果, 本实例的 SMR 以香港男性总一般人群的肺癌死亡率作为外对照求得。我们发现 96% 死于肺癌的矽肺病例曾经吸烟, 而在总共 152 例从不吸烟的纯石英暴露的矽肺病例中仅有 2 例死于肺癌, 在这种情况下如果用直接法对吸烟进行调整将会使结果显得很不稳定。由于在香港没有一般人群吸烟与非吸烟者肺癌死亡率的资料, 我们只好用香港男性全人口的死亡率来估计队列中吸烟组与非吸烟组的 SMR, 然后用吸烟校正因素间接调整法来校正原始的 SMR。已知香港男性一般人群中吸烟对肺癌死亡的 RR 和 PAR % 分别为 4.99 和 66.7%^[11-13], 已知香港纯石英暴露的矽肺队列人群吸烟的比例为 89.3%, 分别求得香港非吸烟和吸烟组的吸烟校正因素为 1/0.33 和 1/1.62, 我们将这些数据代入公式 (1), 即可求得矽肺暴露队列中吸烟与非吸烟组各自无偏性的 SMR 和全队列调整吸烟后的 SMR。我们发现校正吸烟后的矽肺队列人群吸烟组的 SMR 从 1.72 显著地下降到 1.06, 而非吸烟队列组的 SMR 则由原来的 0.58 提高到 1.75。而全队列纯石英暴露组肺癌的死亡危险由原来的 1.61 显著地下降到 1.08, 且差异无

统计学意义 (表 1)。吸烟校正因素法与 Axelson 法对吸烟进行间接调整后所得的结果几乎完全一致 (表 2)。由于以上介绍的另外 3 种间接定性调整法的结果经常不可靠, 而且这些方法在文献中已经越来越少见, 故笔者不再将吸烟校正因素法与其做进一步的比较。

本文用矽肺超相对危险度 (relative silicosis effect, RSE) 和增效指数 S 作为指标, 来判断吸烟与矽肺对肺癌死亡的危险有无偏离乘法和相加模型^[4]。RSE 指矽肺对肺癌在吸烟与非吸烟队列组的相对危险度之比, 而增效指数 S 指所观察到的吸烟与矽肺联合超相对危险度与吸烟和矽肺对肺癌单独的超相对危险度之和之比。结果求得 RSE 为 0.63 (95% CI: 0.08 ~ 0.79), 故认为吸烟与矽肺对肺癌死亡的危险呈明显的负相乘交互作用; 求得增效指数 S [根据公式 (2)] 为 0.90 (95% CI: 0.42 ~ 1.94), 且不具有统计学意义, 提示吸烟与矽肺对肺癌死亡的危险符合相加模型。事实上, 本实例已知吸烟与矽肺之间存在明显的相乘交互作用, 再继续计算吸烟校正因素调整后的合并 SMR 似乎不合理, 然而本文只是用香港矽肺患者作为实例来介绍吸烟校正因素间接调整法如何处理混杂和评估交互作用, 真正合理的应用还要视实际的情况而定。

表 1 按吸烟状态分层分析香港矽肺队列人群纯石英暴露组肺癌^a 的 SMR 及其 95% CI

吸烟状态	吸烟校正前			吸烟校正后	
	观察人数	粗期望值	粗 SMR (95% CI)	校正期望值	校正 SMR (95% CI)
从不吸烟	2	3.46	0.58(0.06~2.09)	1.14	1.75(0.20~6.33)
曾经吸烟	52	30.15	1.72(1.29~2.26)	48.85	1.06(0.79~1.40)
全队列	54	33.61	1.61(1.22~2.10)	49.89	1.08(0.81~1.41)

^a 其中有 1 例肺癌吸烟状态未知

表 2 用 Axelson 间接调整法分析吸烟在香港纯石英暴露的矽肺患者队列中造成的混杂偏倚^[2]

公式表达	具体说明
矽肺队列人群 $I_s = I_{CF} \times P_{CF} + I_0 \times (1 - P_{CF}) = RR \times I_0 \times P_{CF} + I_0 \times (1 - P_{CF})$ $= (4.99)(I_0)(0.893) + I_0(0.107) = 4.563 I_0$	I_s 为矽肺队列人群肺癌的死亡率; RR 为吸烟对肺癌的相对危险度 (4.99) ^[11] ; P_{CF} 为矽肺队列人群在 1981 - 1999 年期间的吸烟率 (0.893); I_{CF} 为香港一般男性吸烟者肺癌死亡率; I_0 为香港一般男性非吸烟者中肺癌死亡率
香港一般人群 $I_k = I_{CF} \times P_{CF_s} + I_0 \times (1 - P_{CF_s}) = RR \times I_0 \times P_{CF_s} + I_0 \times (1 - P_{CF_s})$ $= (4.99)(I_0)(0.513) + I_0(1 - 0.513)$ $= (4.99)(I_0)(0.513) + I_0(1 - 0.487) = 3.047 I_0$	I_k 为香港一般男性人群肺癌死亡率; P_{CF_s} (0.513) 为香港男性一般人群在 1981 - 1999 年期间的吸烟率 ^[12,13] ; I_{CF} 为香港一般男性吸烟者肺癌死亡率; I_0 为香港一般男性非吸烟者中肺癌死亡率
由吸烟引致的混杂偏倚相对危险度 (confounding rate ratio) = $I_s/I_k = 4.56 I_0/3.05 I_0 = 1.497$ Axelson 法间接调整吸烟的 SMR (点估计) = SMR/吸烟混杂偏倚相对危险度 = $1.61/1.497 = 1.08$ 以此类推, 吸烟调整后的 SMR 的 95% CI 为 0.81 - 1.40	

讨 论

本研究以香港纯石英暴露的男性矽肺患者队列作为实例,定量描述吸烟校正因素间接调整法在职业流行病学队列研究中的应用。与以往的间接调整法相比较,吸烟校正因素间接调整法具有多方面的优势,该方法不仅可以用来定量和相对准确地调控吸烟的混杂偏倚,而且还可以定量地评估吸烟与职业暴露因素之间的交互作用,这是以往所有间接调整法所不能及的。吸烟校正因素间接调整法不仅可以应用在吸烟与职业暴露队列研究的癌症流行病学上,而且还可以延伸到其他领域,如饮酒在接尘工人队列中对食道癌的发病的影响等。本方法对以癌症等罕见疾病为结局变量的小队列研究具有特殊的应用价值。但是吸烟校正因素间接调整法也存在局限性,即吸烟与非吸烟的职业暴露组的年龄结构必须可比,否则吸烟调整后的 SMR、RSE 或增效指数将不能被准确估计。

参 考 文 献

[1] Monson RR. Occupational Epidemiology. 3rd. Boca Raton,

Florida: CRC Press, Inc, 1982:67-91.
 [2] Axelson O. Aspects of confounding in occupational health epidemiology. Scand J Work Environ & Health, 1978, 4:84-89.
 [3] Steenland K, Beaumont J, Halperin W. Methods of control for smoking in occupational cohort mortality studies. Scand J Work Environ & Health, 1984, 10:143-149.
 [4] Yu IT, Tse LA. Exploring the joint effects of silicosis and smoking on lung cancer risks. Int J Cancer, 2006. (in press)
 [5] Saracci R. The interactions of tobacco smoking and other agents in cancer etiology. Epidemiol Rev, 1987, 9:175-183.
 [6] Szklo M, Nieto FJ. Epidemiology beyond the basics. Gaithersburg, Maryland: An Aspen Publication, 2000:91-121.
 [7] Greenland S, Rothman KJ. Concepts of interaction. In: Rothman KJ, Greenland S, eds. Modern Epidemiology. 2nd. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:329-342.
 [8] Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Vol. II. The design and analysis of cohort studies. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987:120-176.
 [9] Rothman KJ. The estimation of synergy or antagonism. Am J Epidemiol, 1976, 103:506-511.
 [10] Erren TC, Jacobsen M, Piekarski C. Synergy between asbestos and smoking on lung cancer risks. Epidemiology, 1999, 10:405-411.
 [11] Lam TH, Ho SY, Hedley AJ, et al. Mortality and smoking in Hong Kong: case-control study of all adult deaths in 1998. Br Med J, 2001, 323:1-6.
 [12] Census Statistics Department Hong Kong Government. General Household Survey Special Topics Reports. No. 11. 1994.
 [13] Census Statistics Department Hong Kong Government. General Household Survey Special Topics Reports. No. 15. 1997.

(收稿日期:2006-08-16)
(本文编辑:张林东)

· 疾病控制 ·

一起由奇异变形杆菌引起的食物中毒调查

王勇 张辉 宋宏彬 周伟 梁伟 张玲

2006 年 8 月 4 日,北京市某单位食堂发生一起食物中毒,共有 13 人中毒。经现场调查、临床观察和实验室检查确定是由奇异变形杆菌污染引起的一起食物中毒。

1. 中毒经过:2006 年 8 月 4 日 23 时 50 分,海淀区某医院急诊报告,在某单位食堂就餐的 13 人出现腹痛、腹泻、心悸、头晕等症状入住该院。接到报告后解放军疾病预防控制中心即派调查人员赶赴医院和患者就餐食堂调查。8 月 4 日 17 时,该单位有 120 人就餐,17 时 40 分,出现首例病例,餐后 4 h 中毒人数达高峰,截止 8 月 5 日凌晨 2 时,最后一例患者发病,潜伏期约 0.67-9 h;截至 8 月 5 日 8 时,共有 13 人出现腹泻,罹患率为 10.83%。临床表现主要有恶心、呕吐,腹痛,腹泻(排稀便或水样便,平均 3-4 次),部分患者有畏冷、发热。经医院给予补液、先锋霉素、庆大霉素及对症治疗,至 8 月 8 日,所有病例痊愈。

2. 现场调查:13 名患者均在该食堂食用了“狮子头”。因所食其他食品与未发病人员相同。另外,调查可见餐厅操作间食品生熟混放,“狮子头”加工后,并无立即放入冷藏柜,而放置在操作间内,到晚餐时已存放 3 h。8 月 4 日 17 时厨师直接将“狮子头”上盘供客人食用,因此可疑食品初定为“狮子头”。

3. 实验室检查:①病原分离鉴定:采集患者粪便 13 份。

按 WS/T9-1996《变形杆菌食物中毒诊断标准及处理原则》^[1],有 10 份便标本检出奇异变形杆菌。API 生化鉴定系统显示,奇异变形杆菌阴性。②拮抗实验:Dienes 试验结果显示^[2],10 份标本中检出的奇异变形杆菌均相互融合,证明为同源奇异变形杆菌。

4. 结果分析:根据流行病学资料,结合患者进餐史、临床表现及实验室检查,确定本次食物中毒由变形杆菌污染“狮子头”而致病。变形杆菌在自然界中分布较广,可寄生在人和动物的肠道、粪便、土壤、食物及其他物品上。污染食品后在适宜条件下繁殖速度快,摄入大量活的变形杆菌是引起食物中毒的主要原因。本次中毒发生的原因是加工过程生熟容器不分,“狮子头”受到污染,食用前未彻底加热,导致食物中毒发生。因此,加强对餐厅工作人员卫生知识培训,改变不良卫生操作习惯。对容易发生食物中毒的重点环节和场所实行监控,制定《熟食品加工销售的卫生要求》,要求熟食品食前必须回锅加热,煮熟蒸透,确保消费者饮食安全。

参 考 文 献

[1] GB 4789-1994. 食品卫生检验方法(微生物学部分). 北京:中国标准出版社,1994:18-73.
 [2] 郁庆福. 现代卫生微生物学. 北京:人民卫生出版社,1995:135-136.

(收稿日期:2006-11-01)
(本文编辑:张林东)