

# 流行病学学科的发展与困惑

吕筠 李立明

1. 发展 vs. 困惑: 近几十年来, 流行病学学科实现了其前所未有的发展。研究内容广泛覆盖人类疾病和健康, 其思路和方法已渗透于其他专业领域, 并涌现出大量分支学科。流行病学逐渐成为现代医学的基础学科。同时, 决策者、媒体、大众也慢慢领悟到流行病学这门学科的存在及其重要性。

除了自身理论和实践的发展, 流行病学还借助其他领域的先进知识和技术来发展自己。例如, 统计学、计算机硬件和软件的发展, 使我们处理大量的复杂数据的能力大大提高, 可以从数据中挖掘出更多的信息。分子生物学技术的发展, 加强了我们对暴露、结局或易感性的测量。基因组学的突破对流行病学的研究设计、分析和因果推论都有重要的贡献。地理信息系统在流行病学中的应用推动了流行病学核心内容——“三间分布”中的地理分布相关研究的再发展。

流行病学发展的同时, 也遭遇到越来越大的困惑。一方面是来自学科内部的。20 世纪后半叶, 随着传染病发病和死亡的下降, 慢性非传染性疾病的流行, 危险因素流行病学——又被称作“黑箱”流行病学——成为主导, 并以 Doll 和 Hill 的吸烟与肺癌研究作为成功的典范。但是, 近 20 多年来, 这种危险因素流行病学遭到越来越多的批评。一些学者认为, 危险因素流行病学已经到达其能力的极限<sup>[1,2]</sup>。从自然科学和医学的角度来看, 危险因素流行病学缺乏深度和精度, 无法捕捉到真正的病因和发病的生物学机制。于是, 与临床和基础医学逐渐密切的合作, 加强了我們深入研究生物学病因的能力。但是, 与此同时也使流行病学进入了一个专业过度细化的时代。在解决疾病病因和人群预防问题时, 流行病学家的思维和采用的方法越来越多地局限在自己的小分支专业范围内, 更关注临床和实验室的结果, 失去了流行病学传统的、最有魅力的、综合全面

人群的视角<sup>[3]</sup>。流行病学逐渐远离了公共卫生的人群目标。

另一方面则是非专业人士对流行病学学科的信任危机。如 Trichopoulos 所说, 人们不再把流行病学当回事; 当他们真把你当回事的时候, 我们又可能无意地造成了更多的危害。人们越来越多地怀疑流行病学研究的结果, 流行病学家也对自己的结果越来越怀疑<sup>[4]</sup>。

2. 观察性研究 vs. 实验性研究: 观察性研究方法, 尽管易受偏倚的影响, 但一直是流行病学最基本的、应用最多的一大类方法。然而, 近期一些研究实例使观察性研究遭到更多的谴责——制造的尽是虚假、重复性差、非因果的关联结果。例如, 观察性研究发现明显的关联, 如激素替代治疗与冠心病、β胡萝卜素与肺癌、维生素 C 与冠心病、膳食纤维素与结肠癌、维生素 E 与冠心病等, 但经随后开展的随机对照试验(RCT)检验却是错误的结论。RCT 被视作是医学研究的金标准, 如果观察性研究和 RCT 得到不同的结论, 那么受怀疑的肯定是观察性研究。循证医学的繁荣, 进一步动摇了观察性研究的地位。在循证医学证据的质量评价系统中, 观察性研究是质量低于 RCT 和系统综述的研究证据。

那么现在是不是到了该放弃观察性研究的时候了? 争论的结果是否定的。RCT 是评价个体干预措施功效的适当方法。但是, 伦理和实践的考虑大大地限制了 RCT 的广泛应用; 严格的研究对象入选标准也限制了其结果的适用范围。公共卫生领域中, 人群干预项目的评价比临床个体干预措施的评价复杂得多。有时 RCT 很难派得上用场, 必须求助于观察性研究。更何况, 除了干预措施的评价, 我们还有更多的其他类型的问题需要解决。不同的问题需要不同的研究设计, RCT 不是“万金油”。

人们一直在努力改善观察性研究结果的真实性。一方面是通过发展不同的方法来减少混杂的影响。传统的做法是在研究设计过程中实施限制或匹配, 在数据分析阶段采用分层或多变量分析方法。

作者单位: 100083 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系

通讯作者: 李立明, Email: lmllee@vip. 163. com

近期发展的倾向指数(propensity scores)、边缘结构模型(marginal structural models)和结构嵌套模型(structural nested models)为从观察性研究得到的数据中估计因果效应提供了统计学的解决方法。除此之外,一个重要的发展是利用遗传流行病学研究中的孟德尔随机化(Mendelian randomization)这个概念,帮助我们克服观察性研究中常见的混杂、反向因果、Berkson 偏倚、回归稀释偏倚等问题,特别是混杂。这种设计的意义不是要找到有关联的遗传多态性,以便进一步开展遗传筛检、确定高危个体;而是要确定可改变的环境危险因素,然后通过人群水平的干预来改善人群健康。尽管这种方法还有很多局限性,并不是万能药,但是至少提供了一种解决途径;同时提示我们在寻找解决方法时,应该拓宽思路,留意其他领域的发展及可借鉴性。

另一方面,提高流行病学研究,特别是观察性研究的报告质量也是一项很重要的努力。国际上陆续制订出针对不同类型流行病学研究的论文报告指南,如针对 RCT 的 CONSORT 声明<sup>[5]</sup>,指导非随机化对照试验的 TREND 声明<sup>[6]</sup>,针对观察性流行病学研究的 STROBE 声明<sup>[7]</sup>,针对遗传关联性研究及其 Meta 分析的 MOOSE 标准<sup>[8]</sup>和针对诊断试验准确性研究的 STARD 标准<sup>[9]</sup>等等。这些工作的目的都是为了改善研究报告的质量,使研究的方法、实施和结果透明,有利于研究结果的交流及信息合成。科学地开展研究、客观地报告、合理谨慎地解释是流行病学工作者的责任。

3. 人群 vs. 个体:流行病学的定义中明确了它是“一门研究人群中疾病与健康状况的分布及其影响因素,并研究防制疾病及促进健康的策略和措施的科学”<sup>[10]</sup>。但是,近几十年的危险因素流行病学似乎背离了这个本质。流行病学家思考疾病和健康的方式以及研究的方法从人群转移到了个体。尽管我们研究的还是一群人,但实际上仅仅是个体的简单集合。这里的人群不是一个具有独特的历史背景、经济、社会和生态学关系的群体。现代的流行病学研究,包括危险因素流行病学及近期发展的分子和遗传流行病学,把个体从其所处的特定社会背景中完全地孤立出来。个体的社会经济学背景最多只是作为个体的某种属性或暴露的代理指标来研究,或简单地作为混杂因素来控制。我们的兴趣集中在研究个体的行为和生物学特征,把疾病危险性简单地归结于个体的行为和/或遗传易感性。所有的因

素最好是在个体水平上测量,仅当个体数据不可得时,才考虑用群体水平的数据,粗略地估计个体水平。

社会经济学因素包括社会、经济、文化、历史、政治及其他人群的因素。在研究中忽视社会经济学因素可能有以下几个原因<sup>[11-13]</sup>:一是不认为社会经济学因素是真正的病因。二是认为社会经济学因素“不太容易改变”,不是科学问题,“太政治化”。但是,不去研究社会经济学因素的决定本身就具有很具有政治化的味道,即只关注政治上可接受的,而不是在科学和公共卫生学上最重要、最关键的。三是对传统的生态学研究的不合理定位,即个体水平上的研究比生态学水平上的研究更好,生态学相关只是个体水平上相关的一个替代指标。如果生态学研究与个体水平上的研究结果不一致,人们首先想到的就是生态学研究有问题,如生态学谬误。但是,由于①人群特征和个体特征是不同维度的内容,用人群特征估计或替代个体特征并不合理;②人群特征本身独立地影响着个体的疾病和健康,同时人群特征对个体特征可能有重要的交互作用;③人群水平的危险因素更具有公共卫生学意义,或许我们应该重新审视生态学研究的重要性<sup>[13-16]</sup>。

人群的特征水平对个体健康有重要的影响,这个概念其实并不新。例如,传染病流行病学中的群体免疫概念,即个体感染某传染性疾病的危险性部分地取决于其所处人群中的免疫水平。人群中的免疫水平不仅决定了群体间疾病发病率差异,也部分地影响了群体中个体的发病危险性。如果研究疫苗接种的效果,仅从个体的角度上比较接种者和未接种者的发病率,忽视其所在社区的接种率,很有可能得到错误结论。除此之外,还有很多例子可以说明关注人群水平上的危险因素的重要性,如青少年是否吸烟受其所在的同年龄组个体乃至整个社会的吸烟流行水平、社会道德规范、香烟广告、公共场所禁烟的立法等影响;再比如,与性传播疾病流行有关的群体水平因素包括服务(性教育、安全套或治疗诊所等)的可及性、成本、有关商业性工作者的立法及其执行、妇女的受教育和就业机会等。每个人群都有其特有的历史、文化、社会经济学背景,这些直接影响了个体为什么和如何暴露在特定的危险因素下,对暴露会有哪些反应。

4. 单一水平研究 vs. 多水平研究:认识到人群水平特征的重要性,流行病学家开始思考如何整合

个体和群体水平的研究,即开展多水平研究。从某种意义上讲,多水平研究将传统的生态学研究和个体水平研究有机的联系起来,克服了单独在任何一个水平上开展研究的局限性。通过多水平研究,我们可以了解群体水平和个体水平上(甚至可以包括分子水平)的因素如何影响个体疾病的发生,群体水平的因素如何影响个体水平因素的作用,以及不同水平上的因素如何导致群体间的疾病频率的差异等问题。无论是从科学的真实性角度考虑,还是从预防疾病的实际意义考虑,这种思路都是一个重要的进步。流行病学应该成为联系人群、个体、分子等不同水平的知识桥梁。

统计学中多水平分析技术的发展,使多水平研究不仅仅停留在概念上。多水平分析(multilevel analysis)或分层模型(hierarchical modeling)之前已在教育学、人口学和社会学领域有所应用,是同时分析群体水平和个体水平变量对个体水平结局影响的一种分析方法<sup>[17]</sup>。这种方法广泛应用于嵌套数据的分析,亦被称作随机效应模型、混合线性模型、分层模型等。

当然,多水平研究仍然存在很多问题<sup>[17]</sup>。在理论上,需要发展合理的因果模型,以便解释群体水平和个体水平的因素是如何联合作用影响健康和疾病分布的。否则,多水平研究最终只会简化为又一种统计方法的应用,处理着一堆没有任何实际意义的群体水平变量,得到一堆难以解释的结果。在统计学方法上,模型更加复杂,虽然更加贴近现实;但是,伴随的很多技术问题也都更趋复杂,如对模型拟合和模型假设的检验、样本量和功效的计算、变量的转换等。同时,也必须承认,不是所有研究问题都有必要开展多水平研究,应避免滥用。

5. 我国流行病学发展中存在的问题:流行病学不仅仅是一门集成了若干复杂方法的应用性学科,还是以人群健康为最终目标,帮助人们更好地理解影响人群健康的因素,进而找到防治疾病、促进健康最有效的策略和措施。发展方法的价值不容置疑,有助于更好地解决问题,但是切忌本末倒置。流行病学研究应该是以问题为中心,用最适当、最稳健的方法解决问题;而不是以问题来适应方法。当前,人们更多地喜欢使用新的、复杂的、先进的技术来研究一些“微不足道”的问题——当然这里无意冒犯研究者自己的科学兴趣,仅从人群公共卫生问题优先的角度考虑——却不屑于解决影响更大多数人的健康

问题,原因可能仅仅是因为这些不够“创新”。

流行病学是公共卫生的基础学科。流行病学学科的发展方向,或者说对人群疾病和健康的理解,直接影响到公共卫生人群政策的制定。危险因素流行病学以及之后发展的分子和遗传流行病学,关注的是个体的危险因素,认为个体发生疾病的危险性完全取决于其自由选择的行为危险因素及其遗传易感性。因此,干预的策略与措施自然是围绕着直接针对个体暴露的行动。这种“责备受害者”的观点在 20 世纪末广受批评。它忽略了社会环境对个体行为有重要的塑造作用,倡导改变个体生活方式的方法,而不是尝试通过政策的改变,为个体行为的改变创造一个良好的社会环境。国外在个体中开展健康教育和多种危险因素的干预以降低冠心病的发生,效果很令人失望<sup>[18,19]</sup>;相反,很多国家表现出的冠心病死亡率显著的长期下降趋势提示了社会水平的改变有重要的作用<sup>[20]</sup>。Pearce<sup>[11]</sup>对发达国家既往的公共卫生运动进行了分析,由于干预策略与措施多是针对个体的,所以公共卫生运动的“成绩”主要表现为:将危险从富国转移到穷国,从富人转移到穷人。如果失去人群的视角,公共卫生运动很可能只是转移问题,而不是真正的解决问题,最终增加健康的不公平性。遗憾的是,尽管这样的争论持续了近 20 年,但是似乎还仅仅停留在学术界。当代的中国公共卫生政策的制定仍然受危险因素流行病学根深蒂固的影响。

我们的流行病学研究应该以解决中国人群的健康问题为目标。我们并不排斥国外的先进方法和技术;相反,我们要紧跟全球流行病学发展的最新动向。但是,研究方向不能以国外热点、国外期刊发表为转移。这不是“狭隘的本土意识”,而是因为我们自己太多的健康问题亟待解决。系统综述被看作是支持循证决策和实践的重要方法之一。但是,已有的和正在发展的系统综述中,有多少能够真正地对发展中国家的循证决策和实践提供指导?主要的问题表现为<sup>[21]</sup>:①与发展中国家优先卫生问题有关的系统综述很少;②很多干预措施虽然经科学证明是有效的,但是无法在资源贫乏的地区实施;③发展中国家开展的原始研究太少。我国现在就面临这些问题。已开展的流行病学研究,无论是相关性、质量和数量都严重不足。所以,现阶段循证公共卫生在我国只能停留在理念的宣传,很难真正地运用于实践。

学科要健康的发展,就需要有一个健康的学术环境。这同“改善人类健康,需要良好的社会环境支持”是一个道理。政府或有关机构的资金导向直接影响了专业人员的研究方向。论文发表本是知识共享、信息交流的方式之一,一旦被披上了功利的外衣,难免会加剧发表偏倚和学术造假。总之,我国的流行病学要健康地发展,就必须戒浮躁之气。只有这样,流行病学才能真正地发挥其对公共卫生、人群健康应有的作用,为中国人群的健康保驾护航。

参 考 文 献

[1] Susser M. Does risk factor epidemiology put epidemiology at risk? Peering into the future. *J Epidemiol Community Health*, 1998, 52:608-611.

[2] Vineis P. Epidemiology between social and natural sciences. *J Epidemiol Community Health*, 1998, 52:616-617.

[3] Kogevinas M. The loss of the population approach puts epidemiology at risk. *J Epidemiol Community Health*, 1998, 52: 615-616.

[4] Taubes G. Epidemiology faces its limits. *Science*, 1995, 269: 164-169.

[5] Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*, 2001, 357: 1191-1194.

[6] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*, 2004, 94:361-366.

[7] STROBE Statement: checklist of essential items Version 3 (Sept 2005). Available at <http://www.strobe-statement.org/PDF/STROBE-Checklist-Version3.pdf>. Accessible in Sep 2006.

[8] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting.

JAMA, 2000, 283: 2008-2012.

[9] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*, 2003, 138: W1-W12.

[10] 李立明. 结论//李立明. 流行病学. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004.

[11] Pearce N. Traditional epidemiology, modern epidemiology, and public health. *Am J Public Health*, 1996, 86: 678-683.

[12] Wing S. Limits of epidemiology. *Med Glob Surviv*, 1994, 1: 74-86.

[13] Schwartz S. The fallacy of the ecological fallacy: the potential misuse of a concept and the consequences. *Am J Public Health*, 1994, 84: 819-824.

[14] Diez Roux AV, Schwartz S, Susser E. Ecologic studies and ecologic variables in public health research//Detels R, McEwen J, Beaglehole R. *The Oxford Textbook of Public Health*. London, United Kingdom: Oxford University Press, 2002.

[15] Susser M. The logic in ecological: II. The logic of design. *Am J Public Health*, 1994, 84: 830-835.

[16] Greenland S. A review of multilevel theory for ecologic analyses. *Stat Med*, 2002, 21: 389-395.

[17] Diez-Roux AV. Multilevel analysis in public health research. *Annu Rev Public Health*, 2000, 21: 171-192.

[18] Ebrahim S, Smith GD. Systematic review of randomised controlled trials of multiple risk factor interventions for preventing coronary heart disease. *BMJ*, 1997, 314: 1666-1674.

[19] Fortmann SP, Varady AN. Effects of a community-wide health education program on cardiovascular disease morbidity and mortality: the Stanford Five-City Project. *Am J Epidemiol*, 2000, 152: 316-323.

[20] Davey SG, Ebrahim S. Epidemiology -- is it time to call it a day? *Int J Epidemiol*, 2001, 30: 1-11.

[21] McMichael C, Waters E, Volmink J. Evidence-based public health: what does it offer developing countries? *J Public Health (Oxf)*, 2005, 27: 215-221.

(收稿日期: 2007-01-23)  
(本文编辑: 张林东)

· 疾病控制 ·

成人流行性腮腺炎并感音神经性聋一例

刘峰 台杰 姚桂芳 汪兰云

患者男性, 30 岁。因耳下肿痛 13 d, 右侧听力减退 11 d, 右侧睾丸痛 2 d 入院。13 d 前患者无诱因的出现右侧耳下肿痛, 当时未测体温, 约 2 d 后左侧耳下也出现肿痛, 伴有右侧听力减退、耳鸣, 近 2 d 又出现右侧睾丸痛, 为进一步诊治来院就医。主诉其子 20 d 前患过流行性腮腺炎。查体: 体温 37.2℃, 神志清晰, 精神尚可, 双侧耳垂下方未触及肿大, 右耳听力明显减退, 左耳听力正常, 颈软, 心肺听诊无异常, 腹软, 无压痛、反跳痛, 肝脾肋下未触及, 右侧睾丸有肿痛, 左侧睾丸无异常。化验血淀粉酶 335 IU/L, 尿淀粉酶正常。钝音测听: 右耳全聋。临床诊断: 流行性腮腺炎并感音神经性聋

(右), 睾丸炎(右侧)。入院后静脉滴注能量合剂, 肌肉注射维生素 B<sub>1</sub>、B<sub>12</sub>, 高压氧治疗 7 次, 30 d 后门诊复查钝音测听, 听力未恢复。

流行性腮腺炎病毒感染引起的听损伤可发生在感染前、中、后期, 耳聋常突然发生, 高频的损伤更加严重和持久; 腮腺炎病毒直接影响耳蜗内淋巴系统, 进而影响耳蜗螺旋体、耳蜗盖膜和第八颅神经髓鞘, 导致听损伤。流行性腮腺炎是儿童获得性感音神经性聋最常见的病因之一, 多发生于 5~10 岁儿童, 多发生于病后 10 d 内, 以 2~4 d 居多。本例系成年人流行性腮腺炎并发单侧感音神经性聋, 临床少见。

(收稿日期: 2006-09-05)  
(本文编辑: 张林东)