

流行病学证据(Evidence)的性质和质量

渥太华大学医学院 John M. Last 医学博士*

本文论述了暴露于环境污染、有害工作场所及人工化合物所引起的种种有害作用的科学证据(scientific evidence)。这些暴露对健康所引起的种种危害可表现为多种形式,从迅速死亡直到很缓慢的迟发效应(发病),例如癌症于暴露后几十年才发生。而暴露的危害表现得有轻有重,重可致命、致残,如各种先天缺陷及渐进性的神经病和精神病;轻可致微弱的皮肤刺激,以及情绪、视力或呼吸功能的一时性紊乱。健康和疾病的不同表现可用下述三种方法来研究。

1. 通过医生对病人进行的观察;
2. 使用实验动物、组织培养及类似的实验室研究;
3. 对一定范围内暴露于某因素的总人口数及其中发生的患者数进行的研究,并根据调查获得的这些数据,计算疾病、伤残及死亡的各种率。

第三种方法就是流行病学方法,它能提供环境污染、职业暴露及接触危险人工化合物所致有害作用的许多最好证据。流行病学的的一个突出的优点就是它能提供阐明长潜伏期疾病的因果效应关系(cause effect relationship)的证据。

了解使用上述三种方法收集医学证据的作用和性质是重要的。临床观察基本上仅能提供经验证据(empirical evidence)。一个善于思考的医生从事一段医学实践后,便能以多次临床观察的结果为基础,进行总结概括。如自希波克拉底时代以来所做的那样。十八世纪的内科医生percivall pott使用同样的方法,观察到阴囊癌仅仅在烟囱清扫工人中间发生(在煤焦油中存有致癌物质的实验室证据,于二百年后才作为科学知识而被世人公认)。凭经验的临床观察,其主要局限是仅凭印象,并且缺乏数据和实验证据。凭经验还可使医生们的观察不一致,并由此导致他们经常发生无谓的争论。

实验室研究能被严格控制在科学界所能考虑到

的,由实验室证明因果效应关系所要求的标准环境下进行。在实验室环境中,使用实验动物、组织培养及别的方法来证实因果效应关系是可能的(特别当这种效应迅速地跟随着原因而出现时),但是往往不能有把握地将实验动物、组织培养等研究结果引伸到一般居民中去,恐怕更经常地是实验室研究仅对临床观察和流行病学观察提供一定的证据。

流行病学证据往往是首先获得的,有时它是提示和“证明”毒物与其有害后果间因果关系的唯一证据。

科学界一般认为真正的因果关系的证据最好通过实验来提供。由于论理的、感情的、政治及道义上的种种理由,某些实验不能在一般居民中进行(某些例外将在下面提到)。因此,我们不得不把流行病学研究作为“证实”环境、职业及毒性产物的暴露与健康的损害之间因果关系的第二种最好的方法。

可以经常获得几种不同的流行病学证据。首先是简单的描述性的观察研究,在此类研究中,一般可提供死亡率或发病率在人、时、地三方面存在差别的资料,以此作为对因果效应关系进行科学推论的基础。这种推论可用进一步的流行病学研究来证实。例如,描述性或观察性流行病学研究表明在开采铀矿和精炼工业的工人中,肺癌的死亡率要比平均的(一般居民中的)肺癌死亡率高。十九世纪在波西米亚的Schnneburg矿工中,首先观察到上述事实,在另一些地方如纽芬兰(岛)的氟矿工人中也多次地观察到这一事实。通过进一步的流行病学研究,便可证实这些联系,并可明确阐述此因果效应关系。目前,在纽芬兰(岛)的氟矿工人、加拿大的铀矿、镭矿及其精炼工业工人(过去和现在)中,正在进行此类研究。

方 法

两种最重要的流行病学研究方法是病例对照研究

*J.M. Last是加拿大渥太华大学的流行病学和社会医学教授,加拿大公共卫生杂志总编及《Maxcy-Rosenau氏公共卫生和预防医学》一书第11版(1980)的主编,是著名的流行病学专家;应中国医学科学院中国首都医科大学邀请,于1982年4月来华访问及讲学。本文是Last教授向京津地区的流行病学工作者讲授“流行病学方法”讲稿的部分内容,由中国医学科学院流行病学微生物学研究所流行病学研究室李辉、曾光、严迪英同志翻译整理,何观清教授审校。

(case-control study)和队列研究(cohort study),前者也称回顾性调查(retrospective study),后者也称前瞻性调查(prospective study)。病例对照研究是比较某病病例与无此病的人(对照者)过去暴露于可疑致病因子的历史。队列或前瞻性研究是把一个人群(一般是一个大人群)分为暴露和未暴露于可疑致病因子的两组或多组人,在一个时期内,观察和比较在遭受不同暴露情况下各组人的发病率和死亡率。

由于在任何一个人群中,只有一小部分人患某病或最终死于此病。因此进行前瞻性研究时,不仅需要观察一个较大人群,而且一般要观察一长时期(至少几年)。相反,病例对照研究一般只需要小数量的病例和大致相同数量的对照,便可比较两者过去的暴露史。因此病例对照法一般能很快获得答案,而前瞻性研究可能要花费几年的观察时间才能获得结果。

母亲暴露于诊断x-线和其子女中产生恶性疾病之间的相关关系,最初是用病例对照法做的研究。进行此项研究时,英国研究者曾花费了大约二年的时间,才在0~10岁儿童中收集到一千二百例左右的癌症病例。若按照队列研究来做,证实上述相关关系则需要调查七十五万以上的妊娠妇女,并要花费大约十年的时间。在另一项病例对照研究中,青春期阴道癌和其母亲为预防先兆流产而使用雌激素治疗之间的相关关系,仅用了八个病例和三十二个对照便明确地显示了出来。

证据法则(Laws of evidence)

为了强调单纯由流行病学方法所确定的联系是个因果关系的看法,规定了一些“证据法则”。简单的统计学上的显著差异可以用来说明被怀疑的因子与出现的疾病之间的相关关系不象是由机遇所产生的。然而仅单独有统计学上的显著性差别是不够的,若要确定在统计学上有显著意义的联系是因果关系,还是由于某些偶合的场合或无关的因素所致,应考虑如下一些法则:

1. 联系的强度(Strength of the Association)

假若所有遭受暴露的人都患病或死亡;而未遭受暴露的人无一患病或死亡,则这种联系显然是非常强烈的。但在实际情况下,这几乎是不可能发生的。即使在腺鼠疫(亦称黑死病)严重爆发流行时,也有半数以上,有时是三分之二的人未患此病。上述用病例对照法研究青春期阴道癌的例子,显示出子代中此病

与母亲妊娠期使用雌激素之间的联系是显著的,因在一般居民中,青春期阴道癌按机迂发生的频率仅为百万分之一。但从另一角度来看,由于在五十年代中有上万的妊娠妇女使用雌激素以防止先兆流产,而她们的女儿中只有几百人患阴道癌(编者注:作者未提供此病确切的发病率水平)。这一联系的强度看起来象是“微弱”的,但实际上是相当“强”的,因对其它许多癌来说,暴露于危险因素并确实患癌或死于癌症的频率比此更低,一般恐怕只有千分之一。如吸烟与肺癌的相关关系真是很强的话(而非只是一致表现为统计学上的显著),那么在过去二十年内大概有半数的男性可能已死于肺癌。

2. 一致性(Consistency): 吸烟与肺癌的联系是一个很好的一致性的例子。许多病例对照研究和几项大的队列研究,全都一致证实了吸烟史的增长与患肺癌的危险性增加之间的联系,这种联系一般都具相当显著的统计学意义。相关关系的一致性也见于几种与环境暴露有关的疾病中进行的病例对照和队列研究,如癌症继暴露于电离辐射、石棉尘和某些工业化学物质后出现。

3. 剂量反应关系(Dose-response Relationship): 吸烟与肺癌的相关关系的实例还能用来说明下述的事实,人受暴露的剂量(如吸烟量)越大,则因遭受暴露而患病(肺癌)的可能性也越大。剂量反应关系也见于许多别的情况,特别是暴露于电离辐射尤为明显。

4. 有时间顺序的关系(Chronological Relationship): 如果遭受可疑因子的暴露始终在发病之前,而不在发病之后,则时间顺序关系是明显的。确定因果关系,这是绝对必要的条件。

5. 特异性(Specificity): 一些疾病的发生只由相应的特殊因素所致,如麻疹发病仅在暴露于麻疹病毒之后,类似的例子如暴露于氯乙烯的工人中出现不常见的肝癌;暴露于石棉的人中出现胸膜及腹膜间皮瘤。另一方面,一些癌与暴露之间的联系不是如此特异,膀胱癌、肺癌可能是多种职业暴露及吸烟的结果。

6. 符合性(Coherence): 此术语描述这样一个事实,即通过种种不同的途径都能证实某一相关关系的存在。吸烟与肺癌的相关关系便说明了这个现象。在吸烟成为男子中的一个广泛的习惯约三十年后,男子中的肺癌发病率和病死率开始升高;同样的,在吸烟成为妇女中的一个广泛的社会现实约三十年后,妇女中的肺癌发病率和病死率也开始升高。因此,生命

统计与流行病学的研究结果是符合的。实验室研究的证据也与之符合。如在实验室研究中，能迫使狗吸烟而使其患肺癌。在此我们可以提出一种看法，目前有可能预料到西方国家的妇女中，肺癌死亡率至少将继续升高到二十世纪末；这反映出流行吸烟对在六十、七十和八十年代开始吸烟妇女的影响。

7. 生物学的可能性 (Biological Plausibility):

我们说生物学的可能性是指，作为因果关系的流行病学证据和目前人们所接受的有关疾病病因的看法相符合。然而，必须谨慎地应用这个法则，因为一些新发现疾病的病因可以与目前被公认的生物医学理论(Biomedical theory)不相符合，也就是目前的生物医学理论尚不能解释这些新发现的疾病。不过，一般来说，生物医学科学目前是处于这样一种状况，既生物医学科学关于疾病常见病因的解释与流行病学证据是符合的。但也有例外，如晶状体后纤维组织形成。这是一种早产儿疾病，主要症状体征是双目失明，致盲的原因是在婴儿孵育箱中使用了高浓度的氧气。当时没有解释早产儿中这种可悲的致盲原因的生物医学理论知识，因此生物医学理论反过来必须设法解释这种现象。

8. 实验(Experiment): 一次或多次流行病学调查证实的因果效应关系，有时有可能通过实验研究来进一步证实。但由于伦理、道义、政治和感情上的客观原因，进行这样的实验研究是很难行得通的。偶然也存在一些例外，如在遭受工作场所有害暴露的工人中，进行几种使工人免遭暴露的防护试验，以确定何种防护方法最好。事实上，这样进行的实验便间接地提供了证据，即证实某一能被防护的有害暴露便是致病的原因。

环境流行病学研究的困难

从以上所述，人们可能认为环境、工作场所及毒物暴露的流行病学研究是容易的。事实上恰恰相反，这里存在许多困难。例如，倘若各种效应是迟发的(即潜伏期为20到30年或更长)，倘若这些效应仅在一小部分遭受暴露的人中表现出来(千分之一或更少)，倘若这种效应是相当普遍的(像在肺癌的研究中所见的那样)，则因果效应关系可能不会被怀疑。先天缺陷和原发性流产是护士、医生、牙科医生等因职业而暴露于麻醉气体所引起的结果；但此现象很少见，直

到目前才引起人们的注意，尽管如此，但一旦被调查出来，就会发现这些事件早已存在多年。当一种很罕见的疾患发生时(如某些原因不明的癌症)，可以很快地对因果效应关系做出进一步推论，而这种联系可以用细致周密的流行病学调查进一步加以证实。

另一个重要的问题是，当效应为迟发时，人在二、三十年前遭受暴露时周围环境中毒物的浓度是无法确定的。况且，起作用的物质可能不是当时环境中的毒物本身，而是这些毒物在体内形成的某种代谢分解产物。

此外，因人群流动、许多人变换工作(和暴露环境)，使这类人难于被长期追踪观察，这也是一个问题。

再者，最终的结果可能是含糊和不明确的，例如暴露于溴化二苯基聚合物(Polybrominated biphenyl简称PBB)，可能仅在暴露人群的一小部分人中引起症状不明确的既象神经病又象精神病的症状，易被诊断为所谓的“精神病”(neurosis)使问题复杂化的是某些病人的症状感(symptom-complex)是由于暗示诱导而出现的，而不是因暴露于毒物而造成某些特异的病理生理异常所致。

如果遭受毒物暴露的病人，其症状不明显，且先后经许多医生看过，则在此情况下要收集到这些分散的就诊记录资料，实际上是不可能的。这使获得准确一致的诊断资料问题更加难办。虽然，医学资料收集的问题，在技术上通过计算机容易解决，但仍然存在破坏医学记录保密性的顾虑，而这常常妨碍重要资料的获得。

近年来，许多大的医学中心保存的高质量资料，为宝贵的流行病学证据提供了可靠的资料来源。以上作者介绍的许多例子，其资料来源都是如此。尽管存在破坏保密性的顾虑，并常因此而导致限制或不能获得可靠的医学记录；尽管在一些情况下，大量重要的医学记录档案被破坏掉，但近年来有越来越多的证据表明，因与果之间可以相隔一个很长的潜伏期。因此有理由提出，为了大众的利益，应该坚持将医学资料长期保存。若这些资料能被系统地、常规地加以分析，就能提供以前未曾被怀疑的因果效应关系的证据。为此目的，近年来在Boston已开展了一个小型自愿合作的药物监测规划，而此小型监测所显示的用途表明，今后有必要组织更多更大的监测规划。