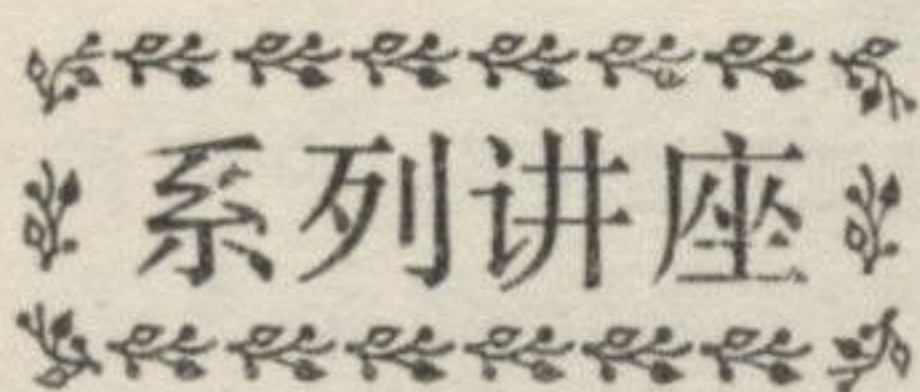




现代流行病学

第二讲 流行病学研究中的宏观思维方法

中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所* 曾 光

本讲述及的宏观思维,有别于在一项具体的流行病学研究课题(硬科学)中的思维,属于高层次的软科学思维。是指对一个流行病学研究领域的描述、分析和推理。可以局限于一种疾病病因学的探讨、预防对策论述,或者疾病自然史的评述或前瞻预测,也可以扩大为对一类疾病的防治战略甚至整个卫生防病工作方向的论述,或者对流行病学学科发展的综述与瞻望。目的是解决本领域中全局性或方向性的问题。本讲将列举病因学研究和疾病预防对策两方面的实例予以说明。

一、应用于病因学研究:流行病学方法用于病因学研究,目的是搞清原因不明疾病的病因。在研究开始前由于病因不明,人们对疾病的认识处于朦胧状态,即初步了解了疾病的临床表现和危害方式,而对疾病分布的全貌、流行的机理和危害程度认识不深。可能导致疾病发生的生物学和非生物学因素有千千万万,寻找病因,不同于由溯溯源有明确的途径可寻,而像是步入了错综复杂的迷宫,似乎处处可以试足,随后又会发现此路受阻,彼路不通。如何寻找唯一的一条正确通路?此时,无论是事先机械套用因果关系联系的标准,还是求助于玄妙的数理统计方法,都往往无济于事。在这里我们列举三项流行病学病因学调查实例,看看我们的流行病学前辈们是如何通过正确地应用宏观思维的方法,而识破病因学迷宫的秘密的。

1.雪约翰与霍乱的病因假设:现代流行病学家大多主张以雪约翰(John Snow)的时代作为流行病学成为一门学科的开端。他是第一个很好地掌握了描述流行病学的方法,并用于分析和解决实际问题的人。在此以前,病菌尚未发现,瘴气学说横行于世。我们从雪约翰冲破瘴气学说的束缚,用流行病学的目力观察分析霍乱的流行谈起,来逐步加深对客观思维方法的认识。

据史书记载,霍乱于1817年首次在印度流行,1823年传入俄国,1831年传入雪约翰居住的英国。对于霍乱的蔓延,雪约翰发现有两个特点:

第一,霍乱是沿陆地或海上的交通线渐次传播,故它在某一地区发病时,首先出现于交通要塞或沿海城市,而且霍乱蔓延的速度不比人们旅行的速度快。很明显,这在当时占统治地位的瘴气或飞虫传播霍乱的学说无法解释。

第二,霍乱新病例多与已感染霍乱的病例有这种或那种接触。关于这一点,他列举了许多例子,并观察到由接触患者的时间算起至发病的时间平均在24~28小时之间。

因此,雪约翰根据自己的观察,对于霍乱的病原体和传播途径做了如下的假定。

第一,霍乱的发生是由于霍乱“病毒”从患者传给正常人的,霍乱“病毒”必然是有生命而能繁殖的生物,否则在人传人的过程中,其数量只能逐渐减少。第二,根据霍乱上吐下泻的临床症状和小肠里的病理变化,霍乱“病毒”大概是在消化系统中生长繁殖的,在肠道中生长繁殖后,随着粪便向外跑出来,故霍乱是由患者粪便传播的。

从上述假定出发,他作了两点推论:

第一,住在肮脏环境中的人们,得此病者一定比较多。

第二,由于霍乱“病毒”随粪便排泄出来,井水、河水和城市的自来水很容易被污染;因为在清洁的环境中,即使没有与病人接触,也可以因为饮水感染而得霍乱。

第一点推论比较容易被证实,当时在英国有的贫民区和救济院中患霍乱的病人很多,而在卫生条件好的富户中患者却很少。

* 北京市, 邮政编码 102206

在当时的条件下,证实第二个推论并非容易。恰巧,1854年秋季,伦敦圣全司教区发生霍乱流行。雪约翰有幸亲自对该起霍乱进行了周密的调查,验证了自己的推论。这就是历史上著名的伦敦宽街霍乱流行调查。

从雪约翰提出假定和推论的过程可以看出,他是从霍乱发生的人间、时间和空间的动态分布方面宏观地分析问题和解决问题的。整个过程包括了特点分析、建立假设、假设推论和现场调查论证四个步骤。这样的思维方法可概括地称之为演绎推理法。

2.盖达撒克与Kuru病因:50年代以前,在太平洋新几内亚岛Fore族人居住的一些原始村落中,发现流行一种以运动失调、震颤、共济失调和痴呆为早期临床表现的怪病,称为Kuru病(Fore语寒战之意)。流行区局限于Fore人和邻近少数居民居住的160多个村庄。到1957年为止,该病已流行了25年以上,以女性和儿童发病最多,年龄越大,女性发病比例越高。病程为4个月至2年,预后绝对不良,病人100%死亡。发病与死亡无明显季节变化。

著名医学家和人类学家盖达撒克(Gajdusek)以大无畏的献身精神,从1957年起深入Fore居住区,对Kuru病的病因进行了深入研究。在病因众说纷纭、莫衷一是的情况下,他逐一检验并推翻了以下四个假说。

(1)一般传播方式传染或传染后的病因假说:本病的发病与死亡无明显季节性,不能证明先发病例与后发病例之间有传染关系,病例严格的局限性地域分布,本病发生与其他已知传染病间查无联系等几项流行病学调查结果,使盖达撒克否定了一般传播方式传染或传染后的病因假说,他应用常规技术分离病毒的工作亦未成功。

(2)中毒性病因假说:盖达撒克在调查初期,曾怀疑铜、锰、汞或锌等重金属中毒为Kuru病病因,经对Fore人的饮食、水土和各种体液做化学分析,均未发现与健康人和病人有关的标本中上述重金属含量异常。使用重金属解毒剂BAL进行治疗试验,结果与预后无关。对当地草食动物和土著人所吃蔬菜及其他植物检测亦无阳性所见,因此又否定了中毒病因假说。

(3)营养缺乏病因假说:经调查和检测,Fore人饮食热量充足,蛋白质摄入量高于同岛其他居民,无营养不良婴儿,当地土壤不存在微量元素缺乏,当地亦无地方性甲状腺肿患者。营养缺乏病因假说没有成立的可能。

(4)遗传病因假说:最初曾考虑过Fore人因近亲结婚致使基因突变而导致伴性遗传疾病(Sexlinked genetic disease)的可能,但做遗传系谱分析后也予以否定。

那么Kuru病的病因是什么呢?盖达撒克经过反复调查论证后确认,当地土著人食人肉丧仪为本病的病因。其理由为:

第一,参加死者葬仪的主要是妇女与儿童,与病者的分布一致,由于葬仪无季节性限制,因而发病与死亡也无明显季节性。

第二,随着食人肉葬仪受到取缔,本病的发生逐年明显下降。

第三,获得了黑猩猩实验室感染Kuru病后的动物模型,且分离到了病毒。患者脑组织病毒含量最多,与本病临床表现相一致。

盖达撒克的成功,在于他能正确地运用宏观思维引路,既能大胆地提出假设并谨慎论证,又能勇敢地推翻自己的假设,从而一步步地由表面现象逼近事实。他的思维方法可称之为:排除论证推理法。

3.一次尚未结束的探索——我国克山病病因学研究:1935年,在我国黑龙江省克山县,首次发现一种怪病的流行,其临床特点为突然发作、心前区压迫感、疼痛、恶心、呕吐黄水、重症病人迅速死亡。调查中发现还有亚急型、慢型和潜隐型,以后该病被命名为克山病。

一开始有人认为是类似鼠疫的急性传染病,后被证实为原因不明的心肌坏死病。从1936年至1949年先后提出了中毒和营养缺乏两种致病原因假说。怀疑的中毒物质有若丹明(rhodamine)、二氧化硅、洋地黄及其他甙类药物,以及一氧化碳等;怀疑缺乏的营养物质有蛋白质及氨基酸(色氨酸或赖氨酸)、脂类、维生素类。解放后,我国在东北地区对克山病积极开展调查,证实病区范围相当广泛,病因学假说也越提越多,例如,啮齿动物感染假说,甲型链球菌感染过敏假说、镰刀霉菌毒素假说、肉孢子感染假说、家畜感染假说等等。60年代以后,水土假说开始盛行,其一,怀疑人通过水和食物摄入的某种化学元素或化合物过多,例如钡和亚硝酸盐;其二,怀疑摄入的某种化学元素过少,例如镁、硒和钼;其三,怀疑摄入的某些离子比例失调,例如 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 SO_4^{2-} 、 NO_2^- 等。在60年代至80年代的漫长时间中,水土假说一直处于主导地位,为此投入了大量的人力、物力和经费。在研究的过程中,克山病的发病率大幅度降低,

而这种降低又难于用水土假说指导下的预防措施解释清楚。可以说,当今世界很少对一种疾病的病因提出如此众多的假说,也很少对一种疾病的病因学经历长达50余年的研究,但至今仍未作出明确结论,原因究竟何在?

1979年我国著名流行病学家何观清教授在一篇题目为“On the Etiology of Keshan Disease, Two Hypotheses”的英文论文中,就克山病病因学研究中的两个关键问题从宏观角度作了精辟论述。

其一,“水土假说亦或生物因子假说”。长期以来克山病的流行区主要在我国东北和西北的边远地区,30年代至50年代,克山病大多发生于成人特别是妇女,其慢型和潜隐型的存在颇具地方性,很类似地方性甲状腺肿和大骨节病的地域分布。使人们很容易想到水土病因,很多人或提出研究报告或提供研究的动物模型试图加以验证。然而进一步的思考发现在大的方面与水土学说相矛盾之处甚多。首先,克山病有明显的季节发病高峰,有流行年和非流行年之分,高发点有此起彼伏的现象。其次,克山病病区发生了大范围变化,30年代和40年代主要在东北三省,50年代扩大到西北,60年代以后又出现在西南,而且四川、云南新病区的病人主要是儿童,与过去东三省病例的人间分布不一致。类此宏观动态都不能用水土学说阐述清楚,而有利于生物因素学说。反过来,如果生物因素学说成立,过去已提出可疑的生物学因子已不少,无论哪种因子被证实,似乎只应在流行区存在。事实是否这样?是否还有其他可能?且看以下继续推论。

其二,克山病“分布具有绝对亦或相对的地方性”。有一种未经考证的说法:“克山病仅存在于流行区,城市从来没有。”人们会问,克山病会不会像流脑、Burkitt氏病(一种淋巴肉瘤,流行区在非洲呈带状分布)和食道癌那样既有各自的流行区,又在世界各地散在发生呢?何观清倾向于克山病是相对的而不是绝对的地方病。原因在于:克山病既没有特异性的病理损害,又没有特异的诊断方法。在流行区和非流行区(包括城市和市郊)都能见到类似心电图表现和病理现象的患者。不同的是,在流行区医生们倾向于诊断成克山病,而在非流行区则诊断成心肌炎或心肌病。会不会由于克山病概念的宣传,使越来越多的地区发现有克山病呢?例如,1961年在四川仅有凉山自治州有克山病,以后发现在19个地州中的16个都有克山病。而且,据全国克山病流行病学调查组在吉林等4省调查发现,流行区和非流行区的儿童都各有

一定比例的心电图检查异常者,只是所占比例的大小不同而已。

在上述论证的基础上,提出了两个相互对立的假说。

假说之一:一个或多个独立的特异病因(生物或非生物的)仅在流行区存在,加上协同因子(contributory factors)的作用。该假说指的是当时及以前我国克山病病因学研究的方向,即局限在克山病区寻找病因。

假说之二:一个或多个独立的特异病因到处存在,加上主要存在于流行区的协同因子的作用。这是何观清所倾向的假说,并提出特异病因很可能为肠道或呼吸道病毒。

后一个假说,恰恰是当时被人们所忽视的。令人遗憾的是这一精辟的论述当时未能引起学术界足够的认识。进入90年代后,我国克山病的病因学研究方向才逐渐与假说之二接近。目前,我国有关克山病病因学的研究正在继续深入,也可能最后研究结果不局限于肠道或呼吸道病毒,但重温何观清教授当年的宏观观察推理过程会使人受益匪浅。在这里可将他的思维方法称之为正、反面论证推理法。

二、论述疾病预防对策:流行病学研究不仅仅可以为决策者制订公共卫生政策提供基础素材,即拿出被阐明的事实及有关数据,流行病学工作者也可以凭借自身专业知识和宏观分析能力的优势,向决策者提出公共卫生对策的建议。与具体的流行病学研究推理不同,流行病学服务于公共卫生决策时需要更多的全方位思考。确切地说,必须将流行病学调查结果或监测结果密切联系科学实际和社会实际作深入细致的分析。从掌握了素材到制订出公共卫生政策是一个巨大的飞跃,由此将流行病学研究结论的意义放大了千百倍,因此尤其需要谨慎从事。面对同样公认的素材,而提出相反的公共卫生决策的建议,也并不为怪。以下就是其中一例。

70年代以来,由于我国传染病防治工作取得了辉煌成绩,25种作疫情报告的传染病和结核病的死亡数不断减少,在居民死因构成中的位次逐渐后移,而心脏病、脑血管病和恶性肿瘤造成的死亡已居前三位。在此情况下,有些学者认为今后我国卫生防病工作的重点应该向非传染病转移并产生了广泛影响,有一些卫生防疫机构已将原用于传染病防治的一部分人力、物力和财力转向非传染病防治。随着上述情况的出现,一场关系到我国目前卫生防病工作的重点应放在哪里

的讨论,受到预防医学界的广泛关注。

1988年,曾光及其同事起草了“论我国现阶段卫生防病工作的重点”的文章,该文一经发表为几家预防医学杂志刊物转载,引起了卫生行政部门的重视,并产生了广泛的影响。其主要论点为:现阶段我国卫生防病工作仍应以预防传染病为重点,不应将工作重点转移。主要论据有以下几点。

1. “我国死因位次的变化是重视传染病防治工作的结果”:建国以来,我国花费了大量的人力、物力,建立了一个上自中央,下到街道村镇的传染病防疫网,进行了卓有成效的防治工作。正是由于以预防传染病为重点,从而出现了目前我国传染病死因位次后移、非传染病死因位次相对前移的结果。作者列举了有力的证据,说明从总体上看,我国传染病发病率仍处于抓一抓就下降,松一松就上来的不稳定状态,不同于发达国家由于经济、科技和文教卫生较发达因而传染病发病率下降相对稳定的局面。因此如果把这一变化错误地估计为自然演变的结果,并以此作为工作重点转移的依据,就必然会犯形而上学的错误。

2. “死因和死因位次表达疾病危害程度的局限性”:确定死因,就是对人的生命终结的原因作出一个定性总结。因受多死因表达、死因分类及其他原因影响,不可能概括各种原因,而只能选择一个原因定论。采用国际公认的以“根本死亡原因”确定死亡原因,在相当程度上掩盖了传染病的危害作用,同时无形中扩大了非传染病的作用。例如,死亡前同时患有动脉硬化性心脏病和流感,只以前者作为死因;再如,病毒性肝炎演变成肝癌,多种寄生虫病发展成肝硬化、反复多次的呼吸道感染最终导致肺心病,人死亡后只能选择后者为“根本性死因”。只有哪些与传染病单纯联系的死亡,例如狂犬病、流脑、急性病毒性肝炎等造成的死亡,才能归于传染病。因此,评价一类疾病对人群的危害程度不能只看死亡统计,也必须重视发病统计。

3. “传染病和非传染病死亡统计隐含着不可比因素”:目前我国传染病发病、死亡数字,是在强大的防疫网监测与控制下依然出现的数字。特别对有免疫措施预防的疾病(例如麻疹、白喉、百日咳、脊髓灰质炎)和有特效药物控制的疾病(例如疟疾、丝虫病等)其发病与死亡的发生可谓是“漏网之鱼”;而非传染病的发病、死亡数字,则是群体中无干预措施下

的发病数字。因此,两者有不可比因素。如果以排死因位次来说明两类疾病对人民健康的威胁,是不合理的。

4. “传染病与非传染病的公共卫生意义不同”:传染病有传染性,一个传染病病人或者一个带菌(虫、病毒)者可威胁周围几人、几十人甚至成千上万人的安全;而非传染病则不能。传染病与非传染病流行动力学不同,传染病在非免疫人群中传播时,按分枝过程产生各代病例,发病按几何级数、甚至指数曲线增长,传播迅速;而非传染病的发病仅呈算术级数缓慢变化,两者的增长速度差异显著。传染病主要威胁青少年,对社会发展的潜在影响大;而非传染病主要威胁高年龄组人群。控制传染病与非传染病流行的经济效益不同,对传染病一旦采取了特异性预防措施,常可收到投资少、见效快的经济效益和社会效益;而非传染病的防治一般不能与之相比。

论述的结论是,从全国范围讲应毫不犹豫地反复强调卫生防病工作以预防传染病为重点,不宜提防病工作重点的转移。考虑到我国各地社会经济发展的不平衡,在有条件的大城市和有外援的个别地区,可率先作一些非传染病的防治工作,前提是:必须保证防疫队伍的稳定和防疫经费的专款专用,即使今后中国富裕了也应该把传染病防治工作放在首位。

在这里,作者采用了从一点(死因位次变化的现象)分析突破,从多方位围绕一个观点(现阶段我国卫生防病工作仍应以预防传染病为重点),进行逻辑推理的方法。

三、结束语:对一个特定的流行病学领域,如何正确地运用宏观思维方法去发现问题、认识问题并指出解决问题的方向,往往无章可循,但主动地去培养宏观思维的能力有一定之规:第一,要不断加强流行病学基本功的训练,领悟流行病学研究方法的真谛所在。第二,养成从事物的本来面目出发去分析和思考的习惯,发扬“不唯书,不唯上,只唯实”的科学精神。在参与一项具体的研究课题时,不妨先“跳出圈外”,并退至本领域研究的“零点”,站在高的角度以广阔的视野认真思考本领域的研究方向,明确本课题的意义所在。第三:认真学习流行病学前辈和同行的宝贵经验,并勇于实践。这样,就可以不断提高流行病学研究的宏观思维能力。