

# 病因研究中的混杂与交互作用——病毒性肝炎与皮质激素治疗的因果联系

冷泰俊<sup>1</sup> 尹全焕<sup>1</sup> 尹满玉<sup>2</sup>

**摘要** 本研究以我校两个附属医院传染科住院的肝炎病例762例为调查对象,按使用与未用皮质激素分为两组,用回顾性队列研究的设计方案进行调查分析。结果 $cRR=6.06$ ,  $\chi^2=174.16$ ,  $P<0.01$ 。提示皮质激素治疗是引起肝炎病人继发医院感染的危险因素。为了分析本调查是否有混杂与交互作用存在,进一步又按病情轻重将全部病例分为重型与中等严重两组进行分层分析。结果 $aRR(F)=3.05$ ,  $aRR(\bar{F})=1.48$ ,  $cRR \neq aRR$ ,说明病情轻重具有混杂作用。提示引起医院感染的重要因素是病情轻重问题。另一方面因 $aRR(\bar{F}) \neq aRR(F)$ ,提示本研究的两个危险因素之间又有交互作用存在。

通过分层分析明确了引起肝炎继发医院感染的主要危险因素为肝炎本身病情的轻重问题,但皮质激素治疗对继发感染也有一定的促进作用。因此,在治疗中必须十分重视保护与提高患者自身的免疫防御机能,无明确适应症者防止滥用皮质激素。

**关键词** 病毒性肝炎 皮质激素类治疗 感染 混杂因素 交互作用

病因研究(含致病危险因素的研究)常受混杂因素的影响而导致结论错误;又可受交互作用的影响而夸大或缩小两组之间差异的强度,这是进行病因研究时必须十分重视的问题。

本研究围绕病毒性肝炎的继发感染是否和使用肾上腺皮质激素有关的问题,着重就病情轻重这一因素对结论的影响展开讨论。现将结果报道如下。

## 资料来源与调查分析方法

病例来源于我校两个附属医院传染科1960~1969年及1976~1984年两个阶段的病毒性肝炎病例共762例,全部符合1990年上海会议标准<sup>[1]</sup>。中等严重组为血清胆红素 $>85\mu\text{mol/L}$  ( $>5\text{mg/dl}$ ),病情较重,有可能发展为重症病例。189例有病理检查结果。60年代病例缺血清学诊断指标。男性699例,女性63例。年龄18~68岁,以20~60岁为主,共663例占87%。重型206例(27.03%),中等

严重型556例(72.97%)。

根据病历资料用回顾性队列研究方法进行研究。凡连续使用肾上腺皮质激素5天以上者列入使用组;本次住院从未使用者列入未用组。观察其在整个用药过程及停药1周内有无医院感染发生,进行统计学处理。再进一步按病情轻重进行分层分析,比较 $cRR$ 与 $aRR$ 的差别,计算 $RR_{df|E}$ 与 $RR_{df|\bar{E}}$ ,以判定有无混杂与交互作用存在。

## 结 果

1. 不分层计算使用与未用两组比较的粗相对危险度( $cRR$ ),结果见表1。两组差异有非常显著性意义,用皮质激素者医院感染发生率是未用者的6.06倍。提示使用皮质激素是促使肝炎患者继发感染的危险因素。

2. 按病情轻重将研究病例分为重型与中等严重两组进行分层分析,结果见表2。

1. 第三军医大学预防医学系 630038 重庆市

2. 第三军医大学附属第一医院



表1 皮质激素治疗与医院感染的联系

组别	发生感染病例数	未发生感染病例数	合计
使用组	102	90	192
未用组	50	520	570
合计	152	610	762

$\chi^2=174.16$   $P<0.01$   $cRR=6.06$

表2 病情轻重与感染联系的分层分析

组别	重型		中等严重	
	感染	未感染	感染	未感染
使用组	96	30	6	60
未用组	20	60	30	460

$\chi^2=50.06$   $P<0.01$   $\chi^2=0.43$   $P>0.05$

$aRR(F)=3.05$   $aRR(\bar{F})=1.48$

无论重型或中等严重程度患者，是否用皮质激素与感染的联系强度 ( $aRR$ ) 均显著地低于未分层前，分别下降了50%与76%。因分层后2个  $aRR$  均小于  $cRR$ ，其最高值为3.05，它们的加权平均数不可能大于3.05，故确定  $cRR > aRR$ 。提示存在正混杂。

3. 按用与不用皮质激素分层，分析病情轻重与感染的联系，结果见表3。

表3 皮质激素治疗与感染联系的分层分析

病情	用皮质激素组		未用皮质激素组	
	感染	未感染	感染	未感染
重型	96	30	20	60
中等严重	6	60	30	460

$\chi^2=75.64$   $P<0.01$   $\chi^2=28.31$   $P<0.01$

$RR_{df|E}=8.38$   $RR_{df|\bar{E}}=4.08$

无论是否使用皮质激素治疗，重型患者的感染发生率均显著地高于中等严重程度者。 $2 \times 2 \times 2$ 表显著性检验，得  $\chi^2=9.32$ ， $P<0.01$ 。由此可以确定病情轻重才是决定肝炎病人是否容易发生感染的重要危险因素。

4. 交互作用的分析：本研究分析的另一个问题为是否存在交互作用。从表2可看出  $aRR$

( $F$ )  $\neq aRR(\bar{F})$ ， $2 \times 2 \times 2$ 表显著性检验  $\chi^2=9.32$ ， $P<0.01$ ，提示可能有交互作用的存在。结合表3的结果  $RR_{df|E} \neq RR_{df|\bar{E}}$ ，相差也有显著性意义，提示混杂因素 ( $F$ ) 与暴露因素 ( $E$ ) 两者的存在与否均对结果有影响。说明本研究既存在混杂也存在交互作用。

5. 上述结果用Mantel-Haenszel分层综合  $\chi^2$  检验 ( $\chi^2_{MHS}$ ) 进行演算，结果如下。

(1) 按病情轻重分层 (表2)， $\chi^2_{MHS}=45.897$ 。

(2) 按是否使用皮质激素分层 (表3)， $\chi^2_{MHS}=108.060$ 。

两个分层分析的结果均小于分层前的  $\chi^2$  值，即  $\chi^2_{MH} \neq \chi^2_{MHS}$ 。结论与分层分析同。

6. 齐性检验分析：按表2与表3各自的2个四格表进行齐性检验，结果  $\chi^2$  值均大于10，相差有显著性意义。说明相对危险度在2个对比的四格表内大小不一致。同样证明现在采用的分析方法是正确的。即只有在固定混杂因素于某一水平时，才能根据各四格表的  $\chi^2$  检验结果和相对危险度来说明其差异的意义。

## 讨 论

1. 本文以病毒性肝炎病例为研究对象，采用回顾性队列研究的设计方案，分析使用皮质激素与继发医院感染之间的因果联系。初步结果两组比较： $cRR=6.06$ ， $\chi^2=174.16$ ， $P<0.01$ 。提示使用皮质激素是促使病毒性肝炎继发细菌感染的危险因素。但在以病情轻重为条件进行分层分析后，中等严重程度组： $aRR(\bar{F})=1.48$ ， $\chi^2=0.43$ ， $P>0.05$ ；重型病例组： $aRR(F)=3.05$ ， $\chi^2=50.06$ ， $P<0.01$ 。两组的  $RR$  值均有明显下降， $cRR \neq aRR$ ，提示可能有混杂因素的存在。再按是否使用皮质激素进行分层分析，确定病情轻重是本研究的混杂因素。

进一步分析皮质激素与病情轻重在继发医



院感染这一问题上有无交互作用的问题, 结果  $cRR \approx aRR$ , 并且  $aRR(F) \approx aRR(\bar{F})$ ;  $RR_{df|E} \approx RR_{df|\bar{E}}$ 。明确了两者之间同时也有交互作用存在, 即皮质激素有加重重症肝炎病例发生继发感染的作用。

## 2. 导致本研究结论错误的原因分析:

(1) 本组所存在的混杂因素(F)即病情轻重与继发感染的发生具有真正的病因联系。从表2可以看出, 重型组感染的发生率为56.31% (116/206), 而中等严重组只有6.84% (36/556),  $P < 0.01$ , 差异有非常显著性意义。

同时还可看出即使不用皮质激素, 重症组的继发感染率为25% (20/80), 中等严重组只有6.12% (30/490)。说明重症病例继发感染的危险性远远超过中等严重病例。

(2) 混杂因素(F)与研究因素(E)有一般联系, 即重型病例使用激素者多(61.17%, 126/206); 中等严重组少(11.87%, 66/556), 相差有非常显著性意义。

(3) 混杂因素在两组中分布不均衡。使用激素组重型病例多(65.63%, 126/192), 而未用组少(14.04%, 80/570), 差异有显著性意义。

上述结果符合产生混杂作用的三个条件<sup>[2]</sup>, 故而造成了混杂作用。

另一个问题是本研究  $aRR(F) \approx aRR(\bar{F})$ ;  $RR_{df|E} \approx RR_{df|\bar{E}}$ , 说明E与F均发挥作用, 又符合存在交互作用的条件<sup>[2]</sup>。

3. 混杂与交互作用是导致病因研究结论错误的重要因素之一, 它产生于设计, 认识于结果分析, 是我们做病因研究需十分注意的问题<sup>[3, 4]</sup>。本研究用的回顾性队列研究的设计方案, 混杂因素很难在设计中加以排除, 只能在分析时加以认识。因此在这类研究中尤其要注意分析其混杂与交互作用的问题。虽是一种“亡羊补牢”的方法, 却可以收到“未为晚也”的效果。本项研究就是一具体的实例。

分析方法除本项研究所用的三种方法

外, 还有 Mantel-Haenszel 分层综合 OR ( $OR_{MHS}$ )、标准化、多因素分析等多种方法可供选用。

4. 重型肝炎的发病机制十分复杂, 迄今尚未完全清楚。治疗方面也没有公认的特效方法。关于免疫治疗更是众说纷纭, 莫衷一是。就以皮质激素来说, 意见就大相径庭, 甚至截然相反。反对使用激素治疗的意见主要有: ①效果不确实; ②副作用大。副作用最主要的是继发感染与出血。因而凡发生者均将其原因归罪于使用皮质激素。本研究提示, 重症肝炎继发感染的主要原因是疾病本身固有的特点, 而皮质激素只起“火上加油”的作用。因此重症肝炎的皮质激素治疗, 不应绝对禁忌, 对一些重症肝炎的早期阶段, 有时可收到意想不到的效果。作者的体会是早期病例可以试验治疗, 如大剂量治疗3~5天后见到效果者可持续一较长的时间, 一般很少发生继发感染。但如治疗3~5天后并不见效者, 则应果断地减量, 并在较短的时间内停药。否则将弊大于利。病程较长者不主张使用。因此要结合病例的具体情况权衡利弊, 全面考虑。

重症肝炎继发感染的机制也是复杂的。本研究只分析了病情轻重这一个因素, 实际上绝不只是这一个因素 将从多因素方面进行深入分析

The Confounding Factor and Interaction in Studies of Pathogenesis — An Analysis of the Secondary Infection of Viral Hepatitis with Corticoid Therapy Leng Taijun, et al., Department of Epidemiology The Third Military Medical College, Chongqing 630038

A total of 762 cases of viral hepatitis admitted to the two teaching hospitals of the Third Military Medical College were used for study. They were divided into two groups depending upon whether corticoid treatment was given. As the result of  $cRR=6.06$ ,  $\chi^2=174.16$ ,  $P < 0.01$ , it is obvious that the corti-



coid therapy is a risk factor for the secondary infection in patients suffered from viral hepatitis.

For getting rid of the interference of confounding factor and interaction a stratified analysis was performed. These patients were again divided into severe type and moderate type according to the severity of the disease.

The results of stratified analysis were  $aRR(F) = 3.05$  and  $aRR(\bar{F}) = 1.48$ ,  $cRR > aRR$ . These findings demonstrated that the degree of severity of patients played a primary role in the secondary infection of hepatitis and showed that the confounding factor was present. On the other hand, the result of  $aRR(F) \neq aRR(\bar{F})$  indicated that the interaction also existed simultaneously.

This study suggests that special attention should be paid to maintain and increase the level of immunological defence function in

patients with hepatitis. And, it is necessary to restrict the indiscriminate usage of corticoids, particularly in severe patients, for preventing nosocomial infection.

Key words Viral hepatitis Corticoid therapy Infection Confounding factor Interaction

参 考 文 献

- 1 第六次全国病毒性肝炎会议.病毒性肝炎防治方案(试行).中华传染病杂志,1991,9(1):52.
- 2 罗德诚,混杂.见:王家良主编.临床流行病学.第1版.上海科技出版社,1989.90~114.
- 3 Feinstein AR. Clinical Epidemiology the Architecture of Clinical Research. Philadelphia WB. Saunders company 1985.550.
- 4 Fletcher RH, et al. Clinical Epidemiology—the Essentials. Baltimore/London Williams & Wilkins 1982.185~202.

(收稿:1993-01-28 修回:1993-06-14)

### 桥溪口学校乙型流感爆发调查报告

陈 坚<sup>1</sup> 李爱斌<sup>1</sup> 龙清忠<sup>1</sup> 吴登科<sup>2</sup> 滕树忠<sup>3</sup> 阙友贵<sup>3</sup> 杨胜华<sup>3</sup> 贺俐君<sup>1</sup>

1990年4至5月,湖南省凤凰县桥溪口学校先后连续发生许多发热、头痛及“上感”症状为主的病人,影响了该校正常教学秩序。疫情发生后,经流行病学、临床诊断和病原学证实为乙型流行性感(简称乙型流感)病毒引起的一次爆发。该校60%的学生为住宿生,教室、居住条件比较拥挤,通风采光较差,卫生状况不良。

本次共调查在校的576人,诊断为流感者231人,罹患率40.10%,无死亡病例;男发病145人,女发病86人,男女发病比1:0.59,男女罹患率分别为38.98%(145/372)和42.16%(86/204),男女罹患率无显著性差异( $P > 0.05$ )。5~岁组罹患率为35.79%(34/95),10~岁组46.26%(99/214),15~岁组40.87%(94/230),20~岁组44.44%(4/9),25岁以上无病例(0/29),发病年龄分布有非常显著性差异( $P < 0.01$ )。首发病例黄××,4月27日发病,系在该校所

在地感染。第二和第三例于4月28日发病,系首例同班(五一乙班)同学,与首例有密切接触史。第四例4月29日发病,系初三学生,前四例均系住宿生,疾病先在五一乙班和初三班传播,逐渐波及全校,至5月14日最后一例,共持续18天。发病主要集中在5月6日至9日间,共发生118例,占病例总数的51.08%,高峰在5月8日,发生38例,以后逐渐下降。

本次流感爆发,多数病例症状较轻,主要症状有发热、头痛、头晕和咳嗽。病程多数2~4天,少数达一周左右。采集含漱液6份,分离出流感病毒1株,经中国预防医学科学院病毒学研究所鉴定为乙型流感病毒。采集患者静脉血标本13份,细菌培养均阴性。

(收稿:1992-08-20 修回:1992-12-21)

- 1.湖南省卫生防疫站 410005 长沙市
- 2.湘西自治州卫生防疫站
- 3.凤凰县卫生防疫站