

· 基础理论与方法 ·

流行病学病因研究中的理论问题与研究方法展望

陶秋山 李立明

病因问题是一切医疗实践活动(诊断、治疗及预防)的重要理论基础,因此它在医学研究领域始终占有重要地位。多年来,流行病学从群体的角度出发对病因问题提出了许多独到的见解,并对许多疾病的病因在新的层次上进行了阐释^[1]。然而,发展总是与问题并存。当前,流行病学在研究饮食、生活方式或环境因素与疾病之间的潜在联系时很少能够得到确定性的结果,例如:二氯二苯三氯乙烷(DDT)与乳腺癌、电磁场与脑瘤等的病因学研究中往往得出相互矛盾的结果,Taubes^[2]认为这种现象表明流行病学在病因推断问题上面临其自身的极限。虽然流行病学界对此极限是否存在的认识并不一致,但是问题的提出显然有助于促进现有病因理论的完善和研究方法的创新。

流行病学病因推断中存在的许多问题不仅与其方法学上的局限性有关,而且还与其自身病因理论的不完善有关。下述问题是当前流行病学讨论中的一些热点。

一、病因学研究中的理论问题

流行病学是一门较为年轻的学科,它虽然在研究中取得了许多成绩,但是在一些基本概念和理论上都存在着较大的争议^[1]。在现有的流行病学病因理论中也存在着许多看似简单,实则混淆的理论问题。下述几个问题是涉及病因理论体系的构建与完善的最基本问题,现分别加以讨论。

1. 群体病因与个体病因之间的关系问题:流行病学的研究对象(人群)虽然是由单一的个体所组成,但它显然是一个更高层次上的复杂整体^[3]。从某种意义上讲,个体与人群之间的差别不仅体现为数量,更是质的区别。现有的病因理论往往将人群看作是个体的简单加和,并由此导致了一个矛盾的现象——流行病学的研究对象虽然是人群,却将研究范畴降低到了个体水平,进而严重阻碍了病因学研究进入宏观(群体)水平^[3]。而这种观念还会产生两种负效应:一是不自觉地导致“谴责受害者”的行为,把疾病单纯地看作是个人选择不良生活方式的后果,因此把责任只归罪于个体;二是这种强调个人的危险生活方式的健康促进也会对社会上不同的群体或阶层起不同的效果,实际上会加剧现存的健康差异^[4]。

Pearce^[5]认为,虽然生态研究中存在生态学偏性,但是个人研究中也存在着个体偏性。例如:富裕国家(或地区)中的穷人可能会比贫穷国家(或地区)中的相同收入的个人的健

R19 B

康状况更糟,因为他们更为社会所排斥,更不易享受到相应的卫生服务和卫生资源^[6]。因此,将宏观(群体水平)与微观(个体水平)相结合,开发新型的跨水平的病因研究模型将是今后病因学研究中的一个重要内容^[7]。

2. 病因、危险因素与决定因素之间的关系问题:病因(cause of disease, causality)、危险因素(risk factor)与决定因素(determinant)是流行病学病因研究中常用的3个概念。按照现有的定义,它们之间的关系并不十分清晰。例如,Lilienfeld认为:“那些使人们发病率增加的因子,就可以认为有病因关系存在,当其中一个或多个不存在时,疾病频率就下降^[8]”。医学主题词表(MeSH)中将危险因素定义为:基于流行病学证据得出的与健康状况有关而且可能具有重要预防作用的一些因素,如个体的行为特征或生活方式、环境暴露、先天的遗传特征等^[9]。世界卫生组织(WHO)将决定因素定义为:对个体或群体健康状况起决定作用的范畴——个体、社会、经济和环境等方面的因素^[10]。显然,这些概念是不同的人根据不同的目的而提出的,虽然它们的内涵和外延有或多或少的联系,但其界限并不十分清晰。只有在此基础上提出一个适合流行病学研究需要的、完整的、具有可操作性的病因定义才能充分避免概念上的二义性,否则就无法建立起完善的病因学理论体系。

另外,疾病的发生或人群健康状况的恶化既可以因不利因素增加而引起,也可以因有利因素的减少所致,而更多情况下是两者综合作用的结果^[11](图1)。而现有的病因定义只考虑了不利于健康的因素,因此它是一种狭义的病因定义。健康的决定因素实际更符合流行病学的群体病因的观念,虽然它也并不完善,但在一定程度上它算是一种广义的病因定义。

3. 病因的作用模式与疾病预防的关系:研究病因之间的作用模式,不仅有助于了解致病机理,更主要的是它能够提供预防和控制疾病的重要信息。许多传染病的病因作用模式为病因链(chain of causation),而对于多病因的复杂疾病,其病因作用模式为病因网(web of causation)^[11,12]。病因网模式的复杂性可以从Takano与Nakamura的研究中得到一定程度的反映^[11](图1)。

Rothman^[1]认为:病因和预防是一个硬币的两面。在危险因素的定义中MeSH定义中也强调了危险因素必须具备潜在的预防意义^[9]。在链式病因模式中,链条的强度取决于最薄弱的一环,容易找到预防和控制的关键环节;而在网状病因模式中缺乏所谓的最薄弱环节,不容易找到预防和控制的关键

作者单位:100083 北京大学医学部公共卫生学院流行病学教研室(陶秋山);中国预防医学科学院(李立明)

所在^[12]。因此,如何对待慢性疾病的多种因、弱效应与疾病的有效预防和控制之间的关系的也将成为今后病因理论构建中的一个重要内容。

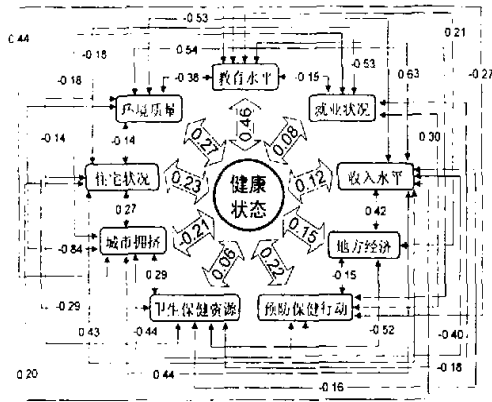


图1 311 个日本城市的人群健康状况与其决定因素之间的网络关系

(引自: Takano & Nakamura, 2001. 图中数据为 Pearson 相关系数, 根据原图翻译后重绘)

二、相关学科的发展对病因学研究的潜在影响

流行病学是一门交叉性应用学科,因此它的发展与其相关学科的发展密切相关。纵观一下这些相关学科的新进展,将有助于找出解决上述病因问题的切入点。以下几个学科领域的发展将会对流行病学病因研究带来潜在影响。

1. 生物统计学: 生物统计学 (biometrics) 是流行病学的基础学科之一,它对流行病学发展有着最直接的影响。其作用主要在于对随机变量的识别和分析,并在混杂因素的分析与控制等方面发挥主要作用^[1]。由于统计学上的相关性并不等于因果关系,因此,如何将生物统计学与流行病学中的病因推断相结合,进行有效的因果关系识别是当前一个十分重要的课题^[13]。

Gehan^[14]认为在流行病学研究中,首先在统计思想上贝叶斯方法将取代 P 值的倾向,主要是由于现代的统计模型将会变得越来越复杂,而 P 值所包含的信息量太少,不能完全满足统计推断的要求。其次,在方法学上贝叶斯方法、神经网络等复杂变量分析方法不仅能够应用于专家系统的构建,而且也能够用于对因果关系的量化识别^[14-16]。另外,一些基本的统计理论与方法(如潜变量分析、缺失数据分析及复杂数据分析等)的发展与完善也将促进流行病学的病因学研究的发展。

2. 现代信息技术: 流行病学病因研究中将会面对大量的不同层次和来源的信息,对这些信息如何进行收集、整理和分析将会越来越依靠现代信息技术。现代信息技术的狭义定义是指以计算机网络为基础的信息的收集、加工整理与传递。例如 WHO 和世界各国建立的传染病监测网络;而前述的 Takano 与 Nakamura 的研究结果是对多达 12 种不同来源的数据库进行分析后得出的^[11]。现代信息技术的广义定义

还包括信息的处理与分析,例如地理信息系统(GIS)与人工智能(AI)。以下重点讨论这两项技术的发展对病因学研究产生的潜在影响。

地理信息不仅能够用于疾病分布的描述性研究,它还能提供重要的病因线索,并能够为疾病的预防和控制提供重要的参考^[17]。例如:早在 1854 年,John Snow 在英国伦敦宽街的霍乱流行病学研究中就成功地应用数据地图找到了霍乱流行的病因所在^[18]。Corinne 等^[19]用 GIS 方法对地震引起的伤害的原因进行了探索性分析。从生态学来看,地理信息不仅是自然环境信息的集中体现,而且它总是与一定时期内的社会环境密不可分。如何从庞杂的地理信息数据中有效地发现病因线索,将会成为环境流行病学和生态流行病学进行病因分析的重要课题,并将会成为流行病学从宏观上认识病因的重要手段。

人工智能出现于 20 世纪 80 年代,专家系统是其主要研究内容之一。神经网络最初是作为专家系统的推理机而提出的,但在其发展过程中又出现了许多新的应用,如模式识别、多变量分析、医学诊断和遗传分析等^[13,20,21]。事实上,任何一项成功的流行病学研究都依赖于可靠的研究方法和研究者的专业知识水平两个方面。例如,John Snow 研究成功的一个重要因素是他曾经接触许多腹泻病例,具有丰富的临床经验,这使得他对疾病流行的因素有超出他人的认知能力,而统计方法则成为检验这种认知是否正确的一个工具^[18]。另外,早在 1965 年 Hill^[22]提出的病因推断准则中就强调了病因推断中的合理性问题。因此,病因推断问题不仅是一个统计学上的假设检验问题,还是一个如何依据经验知识进行科学决策的问题。当前的病因研究中涉及的因素可能要远远超出流行病学家个人的知识水平,如在 Takano^[11]的研究中,其研究和分析的因素就涉及多达几十个学科领域的内容,包括了社会科学和自然科学的许多方面。在此情况下,如果所有知识都从其他领域的专家那里获得是一个十分不现实的问题。因此,如果能够利用人工智能和专家系统开发出病因决策支持系统将会极大地促进流行病学病因研究的发展。

3. 分子生物学技术: 分子生物学技术和人类基因组计划对包括流行病学在内的许多医学学科都产生了革命性的影响,而这种影响作用显然是双向的、互利的。例如:人类基因组计划能够从微观水平上给流行病学病因研究提供最有力的生物学证据;反之,流行病学研究资料也是研究基因与疾病关系的一个不可或缺的内容^[23,24]。

另外,人类基因组计划的成果并没有证明所有的人类疾病都是由基因引起的或由基因决定的,也没有否定环境对疾病的作用和影响。因此,如何评价不同基因在不同疾病中的病因效应以及基因与环境间的相互作用等问题都将成为今后病因学研究中的新课题。例如,一项在北京燕山石化公司的职业妇女中进行的研究发现:苯敏感性基因(CYP1A1, GSTT1)对胎儿宫内发育的影响中,环境因素与基因之间存

在着明显的交互作用,从而为致病基因的发现提供了相关的流行病学资料^[25]。

总之,21 世纪将是信息与生物技术飞速发展的时代,这种趋势推动了不同学科之间的相互融合,并标志着一个大科学时代的到来。在此背景下,流行病学的各个分支也许要再次从分化走向整合。病因学研究不仅是一个涉及生物、环境与社会的科学问题,而且在一定程度上要受到哲学与社会伦理等方面的制约。上述的讨论只涉及了流行病学当前面临的所有复杂问题中的一小部分内容。从纯技术角度而言,病因问题的彻底阐明或许只是一个时间问题;而从理论上来看,病因永远是一个不断变化的概念。流行病学界对病因问题进行的广泛而深入地讨论是病因学研究不断向前发展的推动力,而相关学科的发展又为病因学研究提供了理论基础和技术准备。

参 考 文 献

- 1 Rothman KJ. Modern epidemiology. Boston: Little Brown Press, 1986. 2-11, 115.
- 2 Taubes G. Epidemiology faces its limits. Science, 1995, 269: 164-169.
- 3 Diez-Roux AV. Bring context back into epidemiology: Variables and fallacies in multilevel analysis. Am J Public Health, 1998, 88: 216-222.
- 4 Chu C, Simpson R. 生态大众健康. 李立明, 王临虹, 译. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1997. 2-3.
- 5 Pearce N. The ecological fallacy strikes back. J Epidemiol Community Health, 2000, 54: 326-327.
- 6 Yen IH, Kaplan GA. Neighborhood social environment and risk death: multilevel evidence from the Alameda county study. Am J Epidemiol, 1999, 149: 898-907.
- 7 Blakely TA, Woodward AJ. Ecological effects in multi-level studies. J Epidemiol Community Health, 2000, 54: 367-374.
- 8 连志浩. 疾病的病因和病因推断. 见: 连志浩, 主编. 流行病学. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 35-36.
- 9 NIH Publication. Medical Subject Headings, National Library of Medicine. Washington: U. S. Government Printing Office, 2000, 41: 1518-1519.
- 10 World Health Organization. Health Promotion Glossary. Geneva:

- World Health Organization, 1998. 6.
- 11 Takano T, Nakamura K. An analysis of health levels and various indicators of urban environments for Health Cities Projects. J Epidemiol Community Health, 2001, 55: 263-270.
- 12 Krieger N. Epidemiology and the web of causation: has anyone seen the spider? Soc Sci Med, 1994, 39: 887-903.
- 13 Rimer BK. Correlation is not causation. Am J Public Health, 1998, 88: 832-833.
- 14 Gehan EA. Biostatistics in the new millennium: a consulting statisticians' perspective. Stat Methods Med Res, 2000, 9: 3-16.
- 15 Freedman LS. The next 10 years of biostatistics. Stat Methods Med Res, 2000, 9: 25-30.
- 16 Peal J. A Theory of inferred causation. In: Peal J, eds. Causality: Models, Reasoning, and Inference. New York: Cambridge University Press, 2000. 41-59.
- 17 Moore DA, Carpenter TE. Spatial analytical methods and geographic information systems: use in health research and epidemiology. Epidemiol Rev, 1999, 21: 143-161.
- 18 McLeod KS. Our sense of Snow: the myth of John Snow in medical geography. Soc Sci Med, 2000, 50: 923-935.
- 19 Corinne PA, Marizen RR. GIS mapping of earthquake-related deaths and hospital admissions from the 1994 Northridge, California, Earthquake. Ann Epidemiol, 2000, 10: 5-13.
- 20 Sargent DJ. Comparison of artificial neural networks with other statistical approaches. Cancer, 2001, 91(s8): 1636-1642.
- 21 Ronco AL. Use of artificial neural networks in modeling associations of discriminate factors: towards an intelligent selective breast cancer screening. Artif Intell Med, 1999, 16: 299-309.
- 22 Hill AB. The environment and disease: association or causation. Proceedings of the Proc R Soc Med, 1965, 58: 295-300.
- 23 Mathew C. Postgenomic technologies: hunting the genes for common disorder. BMJ, 2001, 322: 1031-1134.
- 24 Bobrow M, Grimbaldeston AH. Medical genetics, the human genome project and public health. J Epidemiol Community Health, 2000, 54: 645-649.
- 25 Wang XB, Chen DF, Niu TH, et al. Genetic susceptibility to benzene and shortened gestation: evidence of gene-environment interaction. Am J Epidemiol, 2000, 152: 693-700.

(收稿日期: 2001-04-13)

(本文编辑: 张林东)

• 出版信息 •

欢迎订阅《中国抗感染化疗杂志》

《中国抗感染化疗杂志》由复旦大学医学院(原上海医科大学)主办,汪复主编。本刊 2001 年 3 月正式创刊,由《中国抗感染化疗杂志》编辑委员会编辑、出版,主要栏目有:述评、论著、综述、临床研究、实验研究、临床经验、病例报告、合理用药、信息交流、专题讲座、国内外动态、作者·读者·编者等。读者对象:内、外、妇、儿等各科医师、医院药剂科工作人员、临床微生物检验人员以及从事抗感染化疗的药理学、临床药理学和临床药学等各级研究人员。本刊为季刊,16 开本,64 页,每期定价 8.00 元。国际标准刊号 ISSN 1009-7708,国内统一标准刊号 CN 31-1844/R。本刊现已开始征订 2002 年杂志,由全国邮局统一发行,邮发代号 4-686,全国各地邮局(所)均可办理订阅,也可向本编辑部邮购。地址:上海市乌鲁木齐中路 12 号,华山医院《中国抗感染化疗杂志》编辑部,邮编:200040,电话:021-62489999-6507,传真:021-62488290, E-mail: cjic@hsh. stn. sh. cn。