

· 问题与探讨 ·

【编者按】近年来,随着人们对流行病学在医学领域应用价值的认识不断深入,其应用范围也日趋广泛。然而对流行病学理论、方法自身的评判却不多见。本刊发表栾荣生教授的探讨性文章就是希望能引起读者的关注与争鸣。既然是“探讨”自然就不代表本刊的观点,只是作者个人的见解,所谓仁者见仁,智者见智。本刊旨在活跃学术氛围,故特辟专栏,以纳各家之言,希望广大读者能在流行病学研究的实践中发现问题、提出问题、解决问题,不断地总结与提高,使流行病学的理论及方法日臻完善,更好地为预防控制疾病、促进人民健康服务。

对流行病学若干理论性问题的探讨

栾荣生

现代流行病学的基础框架已基本形成,但是在某些理论上还有商榷的余地。笔者尝试对流行病学若干理论性问题作一些粗浅的讨论,希望能起到抛砖引玉的作用。

1. 病因推断方面:

(1) 是否应当接受概率论病因观?传统的病因观是决定论的,认为一定的原因必定导致一定的结果。这是说病因必须充分。更为彻底的决定论还认为:有相应的疾病发生,以前必定有该病因存在。这是说病因一定是必要的。一句话:病因必须充分且必要。这种传统病因观似乎暗合人们的直觉,然而不符合客观实际。只有病原体不一定能引起传染病,非传染病更无所谓一定引起发病的因素,而且不存在必须具备的发病因素。现代的病因观是概率论的,认为一定的原因仅仅是可能导致一定的结果,病因就是使疾病发生概率升高的事件或特征。在判定某因素是否使疾病发生概率升高时,就是测量两者是否存在关联,以及确定两者有无前后时间关系。这些是病因判定标准的核心内容。因此,我们应当而且在操作上已经接受了概率论病因观。

(2) 特异性推断标准是否应当放弃?特异性的含义其实就是唯一性,病因特异性就是唯一的病因,疾病(效应)特异性就是只有这唯一的疾病(效应)。这对于传染病似乎不难理解,例如相对于其他病原体,只有结核杆菌引起结核病,而结核杆菌只引起结核病。然而即使针对传染病,疾病(效应)的特异性早被放弃,如同一种病原体可引起多种疾病或出现携带状态。现在残留的是病因的特异性,它的原本含义是相对于多个病原体而言,该病原体是唯一引起该病的。正如我们现在所知,仅有结核杆菌这个病原体感染并不足以引起结核病,如还应有免疫力较低(营养较差、过度疲劳或某些特异性感染等所致)。因此,病因的特异性在这里实际上应当是指病因在疾病发生中的必要性,而并非指病因的“唯一”,因为可能有一个以上的必要病因,如结核杆菌感染和免

疫力较低均为结核病的必要病因。从多因多果的观点看,特异性是错误的;从病因的必要性含义看,特异性又是多余的。因此,“特异性”标准应当放弃。

2. 分析性研究和实验研究方面:

(1) 混杂因素真的不应是中间变量?控制混杂干扰的目的是准确估计研究暴露因素对疾病结局的直接(独立)作用,即将研究暴露因素的间接(通过混杂因素)作用同直接作用区别开来。如果研究暴露因素只能通过第三因素对疾病产生间接作用,也就是该暴露因素只有这唯一的作用途径,则控制这个第三因素后,该暴露因素的作用就无法体现了。这就是为什么“混杂因素不应是中间变量”的缘故。但是,如果研究暴露因素存在直接(独立)作用和间接(通过混杂因素)作用两条途径,在间接途径上混杂因素当然是“中间变量”。因此,准确地讲,“混杂因素”不应是研究暴露因素唯一作用途径(因果链)上的中间变量”。不这样理解,将会产生误解。

(2) 随机分配真的是实验研究的必备特征?一般意义上的实验是指对研究对象要有所“介入”或“安排”,即在人为处置(有所为)下进行观察。近代科学史上伽利略于 17 世纪创立了受控实验(controlled experiment)结构,使科学开始了划时代的大变革。受控实验,是指实验在严格控制条件下进行,能够稳定地重复。当实验条件不能够完全控制干扰时,才需要设立对照组,而保证对照组同处理组可比性的最佳方法是随机分配。因此,随机分配是有对照组实验的最佳特征,而不是实验的必备特征。

(3) 自身前后对照真的是对照?生物学或医学的研究对象过于复杂,很难仅仅通过实验室或其他外在条件来控制干扰,因此需要将一部分研究对象设置为对照或控制组(control group),干扰作用(背景或基线)或自发变化体现在对照组上,通过与实验组比较,这些非处理因素的作用就可加以排除。利用实验(处理)组与对照组的比较,从实验(处理)组的混和效应中分离出归因于处理的净效应。

实验(处理)组表现出来的混合效应($T + C$),是通过处

理前后两轮测量值之差来确定的。如处理为降压药, 给药前后两轮血压测量值之差, 就是降压药组表现出来的混合效应($T + C$)。这里“降压药组给药前”并没有起到所谓对照的作用, 即体现出非处理因素效应 C 。如果不存在非处理因素的干扰($C = 0$), 那么降压药的效应(T)就等于两轮血压测量值“自身前后”比较之差, 因而也就不需要什么“对照(控制)”了。起到控制作用的比较组才能称之为“对照”。因此, 所谓“自身前后对照”的说法并不确切, 容易产生误解。

(4) 保护率是率还是归因保护比例? “保护率”来自疫苗功效, 又称保护功效(protective efficacy, PE), 是指安慰剂组如果接受干预措施(如疫苗) 则会减少发病或死亡的比例。计算公式如下:

$$PE = \frac{I_0 - I_E}{I_0}$$

上式中 I_0 为对照组发病率或死亡率, I_E 为试验组发病率或死亡率。如果把试验组看成队列研究中的暴露组, 对照组看成非暴露组, 得:

$$PE = \frac{I_0}{I_0} - \frac{I_E}{I_0} = 1 - RR \quad (RR < 1)$$

PE 就等于暴露(试验) 组预防分数(百分比), 也就是试验组归因于干预措施减少发病或死亡的比例。而试验组归因于干预措施减少的发病率或死亡率则等于 $I_0 - I_E$, 即两率之差, 可称之为归因保护率。因此, 通常所谓“保护率”实际应当为归因保护比例。

3. 传染病流行过程方面:

(1) 传染源是否等同于感染储主? 感染储主或储源(reservoir of infection) 在内涵上与前苏联学者提出的传染源相同, 即感染因子的自然栖息和繁殖的处所, 感染因子依赖于它而生存和延续自身。但在外延上, 前苏联学者认为病原体是寄生物, 所以只有活的生物才能作为这样的处所, 即仅包括人和动物; 而欧美学者的概念包括人、动物、节肢动物、植物、土壤、物质或其结合。应当进一步看到, 还存在刚从腐生向寄生演化的假性寄生物, 它们可以在土壤、水体等环境中独营自由生活, 在一定条件下转向临时寄生从而对人产生致病作用。另外, 感染来源(source of infection) 指感染因子经由其传给宿主的人、动物、物品或物质, 而不要求感染因子能在其中长期生存或繁殖。感染来源较接近前苏联学者认为的传播因素, 更不等同于传染源。

(2) 如何划分传播机制或途径? 欧美学者认为传播机制是指从感染来源或感染储主到另一宿主的播散总和, 这与前苏联学者的概念基本相同。美国公共卫生学会采用的传播机制分类如下: ①直接传播(direct transmission) 指病原体从感染者或储主传递到易感者的侵入门户, 即不通过外环境的中介物(传播因素)。它具体包括: 直接接触, 飞沫喷射, 易感组织直接暴露于土壤、堆肥或腐烂植物中的腐生病原体, 经胎盘传播。②间接传播(indirect transmission) 指病原体经由外环

境的中介物(传播因素) 传递到易感者。它具体包括: 经载体传播, 经虫媒或生物媒介传播, 经空气传播(经飞沫核和经尘埃)。

上述传播机制分类的显著特点是: 按有无外环境中中介物将传播分为直接的和间接的。接触传播划入直接与间接两大类中, 这在理论上有其合理性, 也对预防实践有较好的指导意义。经土壤传播分别划入直接暴露(土壤作为感染储源) 间接接触(污染物) 经尘埃等, 未单列。总之, 笔者认为美国学者提出的传播机制分类较为合理和简明, 在分类细节上改进完善后, 值得广泛采纳。

(3) “三环节两因素”模型能否改进? 以“三环节两因素”模型为基础, 结合美国学者提出的传播机制分类, 附加病原体项, 使其与“动因-宿主-环境”模型贯通。“三环节”中的“传染源”采用欧美学者的感染储主或储源的概念。为了方便起见, 传染源不包括节肢动物(虫媒), 后者全部划入传播因素中。“三环节”中的“传播机制”(在我国有时表达为“传播途径”) 作为一个环节, 在操作上存在困难, 也不便于同美国学者提出的传播机制“接轨”, 因而改为“传播因素”。综合改进模型示意如图 1。

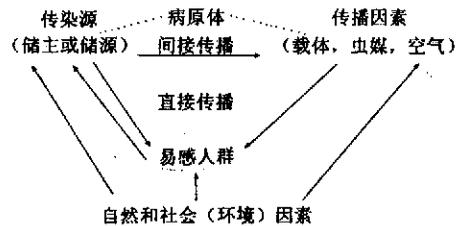


图1 流行过程综合改进模型图

模型图改成循环样式, 与流行过程即病原体更迭宿主的循环保持一致。对于直接传播, 病原体循环为传染源→易感者→传染源; 对于间接传播, 病原体循环为传染源→传播因素→易感者→传染源, 即中间要经过传播因素。传染源可以是人、动物、人畜兼之或环境储源等。自然和社会(环境) 因素对“三环节”均可起正或负的影响。

参 考 文 献

- 1 耿贯一, 主编. 流行病学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1995. 64-80.
- 2 谭红专, 主编. 现代流行病学. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 10-28, 225-229, 241, 533-534.
- 3 柳川洋, 田中平三, 总编集. 疫学基础から学ぶために. 南江堂, 1996. 116-119, 206-207.
- 4 Last JM, ed. A Dictionary of Epidemiology. Oxford University Press, 1995. 35, 146, 158, 167-168, 171.
- 5 Rothman KJ, Greenland S, eds. Modern epidemiology. Lippincott-Raven Publishers, 1998. 7-9, 67-71.
- 6 Volovskaya ML, ed. Translated from the Russian by A. Rosinkin. Epidemiology and Fundamentals of Infectious Diseases. Moscow: Mir Publishers. 1990. 13-16.

(收稿日期: 2002-04-05)
(本文编辑: 张林东)