

# 环境流行病学 : 多学科交叉多层次研究

张金良

## 一、环境流行病学的特点和面临的挑战

根据美国 National Research Council 对环境流行病学的定义<sup>[1]</sup>, 环境流行病学并不是证实特定环境因素是否为某一疾病或健康效应的病因, 而是证实特定环境因素与一个或多个特定健康效应之间的相关关系。总之, 环境流行病学是研究个体的居住环境对健康的影响, 而非个体的个性或者生活方式等因素对健康的影响。因此环境流行病学有其独特性, 主要表现为: ①暴露于环境有害因素的人群很大; ②环境暴露为低浓度混合暴露, 且在肿瘤和其他慢性病的研究中, 暴露可能发生在很久以前; ③所研究的暴露通常是非自愿暴露, 例如空气污染和环境中的烟草烟雾, 而且在一个地区内不同个体的暴露水平没有显著性差别<sup>[2]</sup>; ④环境有害因素暴露所致的疾病相对危险度增加很低, 一般小于 1.5<sup>[1]</sup>; ⑤环境有害因素可以通过长期、间接地影响区域或全球的生态系统而影响健康, 这是环境因素所特有的, 也刚刚为环境流行病学家所重视<sup>[3]</sup>。由于上述特点, 环境流行病学研究中最大的困难是非生物性因素的健康效应不是单一的, 同样, 一个效应通常与多个有害因素有关<sup>[4]</sup>。因此环境流行病学的研究面临着许多挑战, 在这些挑战中最重要的有暴露评价、健康效应终点和潜在的偏倚<sup>[5]</sup>。

## 二、环境流行病学研究的层次和争论

1. 环境流行病学研究的层次: Pekkanen, Pearce<sup>[2]</sup>认为虽然没有明确的界限, 但是环境流行病学研究可以分为四个层次, 即微观水平、个体水平、群体水平和生态水平。

(1) 微观水平 (micro-level) 的研究以前主要用来研究致病的机理, 现在主要是分子流行病学研究, 在这个层次中分子标志物被作为常规的方法进行个体暴露评价、早期健康效应测量以及个体易感性的监测。

(2) 个体水平 (individual level) 就是研究个体“危险因素”的流行病学, 并取得了相当大的成功, 例如发现吸烟和肺癌关系以及冠心病的危险因子。个体水平的研究通常建立在假设基础之上, 即危险度最大的可能病因是真正的病因。因此假设主要是在个体水平, 预防也倾向于强调个体易感性和个人的生活方式, 然而, 由于环境暴露的非意愿性和暴露的普遍性, 此方法不适用于环境流行病学研究。因此, 需要包括详细的个体暴露评价和具有病例交叉设计的流行病学研究, 同时还应该注重人群的特点。

(3) 群体水平 (population level) 的研究包括纯粹的生态研究 (即研究的单位是人群而不是个体), 也包括群体、个体和微观水平并存的研究, 生态变量可以直接或者通过某些已知的个体特征影响个体健康, 还可以修正个体水平危险因子的效应。如果仅依赖个体水平的研究来评价人群健康的危险度, 不仅会忽略暴露人群的背景, 而且还可能忽略那些在研究人群中暴露一致, 但是对疾病又特别有意义的暴露。由于在一个地区内不同个体的环境因素暴露水平没有显著性差别, 在社区水平的测定可以代表个体的一般暴露水平, 因此需要进行人群间的比较, 而且有些变量只能是群体水平的研究, 例如疫苗产生的人群免疫率。

目前文献报道的大量的纯粹的生态研究是时间序列研究, 它使环境流行病学的研究取得了巨大的突破。不仅如此, 还可以在个体水平进行时间系列分析, 例如追踪一个哮喘小组, 每天测量每个人症状和肺功能等。

(4) 生态水平 (ecosystem level) 是研究局部、区域或者全球的生态系统破坏对人类健康长期的间接的影响<sup>[4]</sup>, 需要建立新的流行病学技术方法, 因此应多学科交叉合作。

2. 争论: 在有关流行病学的文献中一直存在着争论, 一些学者特别强调分子生物学研究, 有些则强调研究人群背景的重要性, 并认为应该将流行病学整合到公共卫生中。由于环境流行病学自身的特点

这种争论也有其独特性。近年有些学者认为在个体水平能够用问卷和一般性生物标志物发现的主要危险因素都已经被证实了<sup>[6]</sup>,因此需要更敏感、更特异的暴露、健康效应以及易感性的生物标志物来确定疾病的发生机制和危险度。这样不仅能够减少信息偏倚,增加流行病学研究的效力,还可以获得暴露与疾病之间联系的机制,增加病因推断和危险度评价的能力,为分析毒理学中实验动物的资料提供科学依据。这一点十分有意义,因为在环境危险度评价中很难获得流行病学资料,经常是以毒理学资料进行危险度评价。有学者认为生物标志物很重要<sup>[7]</sup>,使用暴露标志物可以提供客观的数据证实化学物质已经被机体吸收,并提供实际吸收的剂量,甚至认为一个暴露评价如果没有使用暴露标志物则不能提供人体化学物质实际摄入水平的任何信息。

另一部分学者则认为对于流行病学来说最好的出路是重新注重群体研究<sup>[8]</sup>,主要的环境问题必须在人群和生态水平确定,而且关于群组、组织或者生态系统特征的全球变量,只能在群体水平研究。过分注重单一污染物和个体特征,易于忽视污染源、其他污染物的作用以及人群特征;由于分子生物学标志物非常昂贵,使用分子标志物的研究通常样本量很小,所以研究的效力实际上可能低于常规问卷的方法,且不能够对混杂进行控制,研究的精密度和效度也大打折扣。问卷调查或者工作经历可以很好的估计长期的暴露蓄积,而生物标志物通常只反应近期的暴露情况,特别值得一提的是分子标志物的数量有限,因此有些流行病学研究常常是以获得的方法而不是要解决的问题来决定的。

过分强调个体和微观水平可能导致我们的研究和相应的预防措施信赖个体水平上所产生的假设,而不是基于主要的环境卫生问题,而且有些假设不可能在个体水平进行研究。强调个体暴露可能忽略环境因素长期、间接的效应,例如,在西欧为减少工厂附近居民的暴露水平,绝大多数工厂首先都是加高烟囱,而不是减少排放,这样导致了目前西欧的越境污染以及全球的气候变化。另外,不仅生态学研究可能产生生态学谬论,如果忽略相应人群的变量,个体水平的研究也不能避免偏倚,任何一个研究如果只注重单一水平而忽视了其他水平的信息都可能导致谬论<sup>[9]</sup>。

Pekkanen, Pearce<sup>[2]</sup>则认为主要的环境卫生问题应该在群体或生态水平确定,并且用最合适的方

法,而非目前能够获得的方法来确定,他们还认为伴随着流行病学和分子生物学的发展,人们越来越多地强调个体暴露和易感性以及作用机理,环境流行病学家将面临这样的困境,即失去从人群的观念研究病因和预防措施。

### 三、我国环境流行病学的研究现状及对策

在国内,由于各种原因这种争论并非十分明显,但是目前的环境流行病学研究状况则是这一争论的缩影。

1. 微观水平和个体水平的研究得到了迅速的发展,但是带有较大盲目性。美国环境基因组计划(EGP)的启动实施和各种生物技术的发展以及在预防医学领域的应用,极大地促进和发展了微观水平和个体水平的研究,生物标志物,特别是易感性标志物(基因多态性)的研究在国内迅速发展,受国家自然科学基金资助的项目有增加的趋势,而且涉及的范围也越来越广<sup>[10]</sup>。从有关综述<sup>[11-14]</sup>中不难看出,我国在这些方面的研究无论是内容还是数量上均有较大的进展,人们对此寄予厚望,正如郑玉新,何凤生<sup>[10]</sup>所说:基因多态性的研究在职业医学中更具有实际意义,可以丰富职业禁忌症的内涵。然而,目前国内关于易感性标志物的研究能否真正提高危险度评价的精度,保护易感人群,或者何时能够用于公共卫生事业,笔者尚存疑虑,也不赞成盲目地资助这类项目而忽视其他方面的研究。如前所述,国外研究存在的问题在国内也有显现,由于实验室的条件以及资金技术等方面的原因比国外表现得更为突出。

2. 群体和生态水平的研究发展缓慢,与国外相比差距很大(仅以时间序列分析为例)。如前所述,群体水平的研究包括纯粹的生态学研究,也包括群体、个体和微观水平并存的研究,报道最多最成功的生态学研究是时间序列分析。因为它分析的是时间序列变量,因此多数个体水平的危险因素都不是混杂因素,而且由于研究包含的人群较大,时间序列分析能够发现很小的危险度,在国外应用非常广泛。Dockrey 等<sup>[15]</sup>在研究大气污染对死亡的长期效应时应用了两个阶段的设计,即空气污染的暴露水平是在群体水平的,而详细的生活方式和和其他有关因素是在个体水平测定的。20 世纪 90 年代初国内学者与国外学者合作曾经在北京和沈阳进行过时间序列分析研究,10 年以后我们欣喜地看到上海、北京、沈阳和太原等地均独立地进行大气污染与居民死亡率

之间的时间序列分析。尽管在方法上还不尽如人意,与国外的研究还有差距,但这些研究为我国的大气污染健康危险度评价和有关决策提供了有用的信息。

国内对群体和生态水平研究相对落后的原因,除了研究人员难以获得有关资料或者资料的可靠性差以外,主要的原因是有关人员对流行病学的研究结果不信任,认为用调查问卷和统计学得到的结果不可靠,而更相信实验室和动物研究的结果。在美国对流行病学也存在着某种程度的不信任,特别是在要求研究结果的透明度和评论根本一致的情况下就更加明显<sup>[16]</sup>。

3. 呼唤生态健康,但是生态系统对健康直接或间接的长期慢性影响尚未见报告。殷浩文,张胜年<sup>[17]</sup>认为从人类健康到生态健康是大势所趋,没有一个健康的环境就不可能有真正的人体健康,只有将对人体健康危害的控制扩大到对生态环境危害的控制,才能应对新世纪人类健康面临的挑战。然而,目前尚未见关于如何促进生态健康,如何研究生态系统对健康影响的报告。Pekkanen, Pearce<sup>[21]</sup>认为生态水平分析的挑战在于将不同研究的证据综合起来,目前能够将不同领域的证据综合起来的一个方法是数学模型,在国外已经建立或真正使用的有气候变化对传染病传播的影响、预测不同气候变化对疟疾的危险度、预测全球矿物燃料燃烧对室外大气颗粒物水平及与之相关的居民死亡率和病死率的影响。

综上所述,目前国内对生物标志物的研究较热,发展较快,但是在水平和规模上都不及国外,群体和生态流行病学研究相对落后,缺少具有一定规模且设计良好的环境流行病学研究,为此建议:①加强方法学研究,发展各个层面上的新的研究方法,特别是大力发展或引进生物统计学技术和开发引进有关软件,包括时间序列分析、健康危险度评价和生态系统对健康的长期影响等。综合不同层面或研究领域的研究证据是应对环境卫生学挑战的关键,并为环境卫生学的发展提供良好的机会。②以主要的公共卫生和环境问题为契机,组织多学科交叉合作,在多个层次上研究特殊的环境问题。③开展广泛的宣传和

培训,使有关管理决策人员和基金资助管理人员认识到人群和生态水平研究的意义,改变其对流行病学研究结果不信任的状态,同时根据国情适时进行流行病学研究,为决策部门和公众提供科学可靠的信息。

### 参 考 文 献

- 1 National Research Council. Environmental epidemiology-public health and hazardous wastes. Washington DC: National Academy Press, 1991.
- 2 Pekkanen J, Pearce N. Environmental epidemiology: challenges and opportunities. Environ Health Perspect 2001, 109:1-5.
- 3 McMichael AJ. From hazard to habitat: rethinking environment and health. Epidemiology, 1999, 10:460-464.
- 4 World Health Organization. Guidelines on studies in environmental epidemiology. Environmental Criteria, 1983. 27.
- 5 Moller DW. Environmental health. Cambridge: Harvard University Press, 1998.
- 6 Taubes G. Epidemiology faces its limits. Science, 1995, 269: 164-169.
- 7 Lowry LK. Role of biomarkers of exposure in the assessment of health risks. Toxicology Letters, 1995, 77:31-38.
- 8 Pearce N. Traditional epidemiology, modern epidemiology and public health. Am J Public Health, 1996, 86:668-673.
- 9 Diez-Roux AV. Bringing context back into epidemiology: variables and fallacies in multilevel analysis. Am J Public Health, 1998, 88: 216-222.
- 10 郑玉信, 何凤生. 环境基因组与预防医学的发展. 中华医学杂志, 2000, 80:656-658.
- 11 高志贤, 晁福寰. 生物技术 in 环境卫生学的应用. 中国公共卫生, 2000, 16:375-376.
- 12 杨占清, 彭佐林. 近年我国流行病学研究进展. 实用医药杂志, 2002, 19:158-160.
- 13 俞顺章, 陈声林. 我国分子流行病学研究进展. 中华流行病学杂志, 2000, 21:383-386.
- 14 任爱国. 生物标志物在职业流行病学研究中的应用. 职业卫生与应急救援, 2000, 18:51-52, 108-109.
- 15 Dockrey DW, Pope Ca, Xu X. An association between air pollution and mortality in six US cities. N Eng J Med, 1993, 329:1753-1759.
- 16 Graham JD. 危险度评价在流行病学中的地位日益重要. 中华流行病学杂志, 1997, 18:356-358.
- 17 殷浩文, 张胜年. 从人类健康到生态健康: 新世纪更积极的健康战略. 环境与职业医学, 2002, 19:3-5.

(收稿日期 2003-07-28)

(本文编辑:张林东)