

· 回顾与思考 ·

病例对照研究发展历史

陈延 詹思延 李立明

病例对照研究设计最早用于解决临床问题,主要是探索各种疾病的病因。与起源一样,它的发展也同样离不开临床医学的发展,其中交织着对疾病、病因、个体、患病人群、病史追查以及差异比较这六个研究要素的不断认识。从简单的病例描述,到六个要素的完整结合,这一过程跨越了两个多的世纪,但病例对照研究真正引起重视还是在 20 世纪 50 年代,伴随着传染病的减少、慢性非传染病的增多,病例对照研究本身无论是在研究内容,还是在研究的手段、方式上都有很大的发展,值得借鉴和学习。以下从这几个方面分别介绍 19 世纪和 20 世纪病例对照研究发展的历程。

一、19 世纪的病例对照研究

与当时的疾病谱相适应,19 世纪的病例对照研究主要用于传染性疾病,虽然在上述六个研究要素方面考虑的不是特别周全,但对危险因素的认识仍有价值。比如在 Whitehead^[1]关于霍乱和宽街水井供水的流行病学调查。我们知道在 1855 年, Snow 在著名的英国伦敦市区宽街水井供水导致霍乱爆发的调查中,虽然对未发生霍乱人群的饮用水暴露情况做了调查,但对此没有做出系统的阐述。事后一位名叫 Whitehead 的当地官员在 Snow 的基础上,对 336 名未发生疾病的当地居民进行了调查,并且对结果进行了统计分析,发现在发病的人群中,饮水与未饮水的比例为 4:1,而在未发病人群中此比例则为 57:279(大约为 1:4.9),提示饮用宽街水井的水大大增加了人群的发病危险。整个调查首先在个体水平上对个别患者进行了病史询问,在此基础上提出了具体的有可能导致疾病发生的危险因素,并且选取来源于患病人群所在地区但未发生疾病的人群作为对照,比较两组人群在发病前可能的危险因素暴露情况(饮水情况),进而从人群角度出发来探讨病因。可见 Whitehead 的研究具备了病例对照研究设计的基本要素,如病例组和对照组、回顾调查既往可能的危险因素暴露史,并对两组的暴露比例进行比较等,在病因学研究方面是一大进步。

总之,目前在文献中能查阅到的 19 世纪病例对照研究文献的数量不多,而且大部分研究都缺乏对六个要素的全面考虑。直到 20 世纪,特别是 1926 年 Lane-Clayporf^[2]报告的生殖因素和乳腺癌关系的研究,现代模式下的病例对照研究才初现轮廓。第二次世界大战后关于吸烟和肺癌关系的研究又再一次极大推动了病例对照研究的发展。

二、20 世纪的病例对照研究

到了 20 世纪,病例对照研究的数量不仅逐渐增多,且研

究本身也完成了迈向成熟阶段的两个非常重要的转变:一是研究内容从单一的传染病研究逐渐扩展到了对其他疾病的研究;二是方法自身的日趋成熟,无论是在病例或者对照人群的选择、配对技术的应用,还是对各种偏倚认识等诸多方面都有长足发展。

1. 研究数量逐渐增多。通过 Medline 检索发现,从 1967 年在生物医学文献的标题中首次出现“病例对照”,到 1973 年之前也还是仅有 2 篇,而 20 年后在标题或者摘要中包括“病例对照”的文献数量已经达到了 1795 篇^[3]。刘支援、何兴舟^[4]对比了 1972~1974 年和 1982~1984 年两个不同时期发表在美国流行病学杂志、国际流行病学杂志和慢性病杂志上的病例对照研究数量,结果发现,无论是绝对数量还是占同期论著的相对比例,后期都明显高于前期。表明病例对照研究在 20 世纪的发展过程中,越来越受到人们的重视,这和病例对照研究的内容转变、应用范围扩大、研究本身方法的日趋成熟有密切关系。

2. 研究内容开始转变。在 19 世纪早期,人们对病例对照的应用还只是局限于传染病的研究,这也是当时社会环境、舆论压力以及人群生存的迫切需要,毕竟在那个时代,类似于霍乱、鼠疫等烈性传染病才是威胁着人类生存和健康的首要问题。但无论是在 20 世纪早期,还是中后期,病例对照研究的应用范围迅速扩大,涉及到的应用领域逐渐增多,包括用于对癌症危险因子的评价,如 1926 年 Lane-Clayporf^[2]关于乳腺癌的研究,50 年代进行的关于吸烟和肺癌关系的研究^[5-8];对高血压、冠心病等慢性疾病的研究,如 1972 年 Weiss^[9]关于动脉粥样硬化的研究,1982 年 Al-Owaish, Zack^[10]关于急性心肌梗死危险因素的研究;对其他罕见疾病危险因素的研究,如 1920 年 Goldberger 等^[11]关于糙皮病(pellagra)的研究;对先天性畸形病因的研究,如 Record, Mckeown^[12,13]分别在 1949 年和 1950 年进行的关于神经管畸形的研究。此外,对宫颈炎、不育症、眼科疾病、自发性流产、药物上市后监测以及疫苗效果评价等诸多方面都应用到了病例对照研究方法。更重要的是,在这些领域中的应用所带来的影响是巨大的,比如著名的吸烟和肺癌关系的研究,不仅建立了若干现代病例对照研究的特征,同时由于对“吸烟是肺癌发生的一个重要危险因素”的成功阐述,从而也带动了大西洋两岸长达十多年的吸烟有害的宣传。还有 Goldberger 关于糙皮病的研究,首次提出了人群中糙皮病的发生很可能和日常饮食中缺乏新鲜的肉类和奶制品有关,这在揭示一些罕见疾病的病因学上有重要的意义;另外,Record 和 Mckeown 关于出生缺陷的研究,虽然当时研究结果不是特别的明显,但同样为后来发现叶酸缺乏与神经管畸

形的强相关性奠定了基础。

3. 研究方法日趋成熟。在研究数量逐渐增多、研究范围不断扩大的同时,病例对照研究方法本身也在逐步完善。在 1972~1974 年间,发表在美国流行病学杂志、国际流行病学杂志和慢性病杂志上关于病例对照研究方法学方面的文献总共只有 3 篇,占病例对照研究文献的 33.3%,而 10 年后同样在 3 年期间内,发表的关于病例对照研究方法学的文献数增加到了 36 篇,比例为 42%^[4]。

与 19 世纪的病例对照研究相比,20 世纪的病例对照研究从如何确定病例,是否选择对照,如何选择对照,是否采用配对,对可能存在的各种偏倚的认识和控制,到病例对照研究衍生出许多新的设计(如病例交叉设计^[14]、病例-时间-对照设计^[15])等方面都有长足的进步,但此过程相当漫长而艰辛,来源于众多研究经验的积累。

在确定病例方面,比如 Goldberger 的糙皮病研究,调查时特别强调了对病例的确诊必须采用严格的临床诊断标准,且依据患者的发病日期对新发病例和现患病例进行了区分,在当时很少有研究能做到这一点,而恰恰这一点又是非常重要的。因为病例对照研究方法本身是一种回顾性调查,选取现患病例虽然可以在较短的时间内获取较多的研究对象,简化和缩短收集资料的过程,但现患病例相对于新发病例而言更容易受到某些生存因素的干扰,产生“选择偏倚”。此外,在某些研究中还考虑到了病例的异质性,对同一种疾病不同类型和严重程度进行了分别的分析,也就是我们所说的分层分析,如 1950 年 Wynder, Graham^[7]关于吸烟和肺癌关系的研究,就对不同肺癌分型的患者进行了分别讨论。

在选择对照方面,到了 20 世纪,其思想和技巧逐渐成熟,注意到了与病例的匹配,比如 Goldberger 等^[11]在选择对照时特别考虑到了病例和对照人群在家庭经济收入情况上的匹配,所以有学者认为 Goldberger 关于糙皮病的研究是第一个考虑混杂因素(家庭经济收入)的病例对照研究^[3]。再比如,在 Lane-Clayton^[2]的乳腺癌研究中,研究者从英国伦敦和格拉斯哥所在医院的住院和门诊患者中选择了 500 例就医的乳腺癌患者和 500 例非乳腺癌患者,尽管没有进行配对设计,但 Lane-Clayton 却有意识的控制了研究对象在年龄和社会地位上的差异,尽管该研究并不是第一次证明低生育是乳腺癌发生的高危因素,但在病例对照研究的历史上却有着里程碑的意义。2 年后(1928 年)Lombard, Doering^[16]在英国曼彻斯特进行了关于肿瘤病因学的研究,相比而言尽管不象 Lane-Clayton 的研究那样广为人知,但在研究中却首次对使用对照进行了简单的阐述:“我们认为任何关于癌症发生与个体生活习惯关系的研究中,如果缺少了与对照组情况的比较都是毫无意义的,同样在不了解某种生活习惯在某个人群中分布的情况下,仅对癌症患者进行调查同样也是毫无价值的”。并且这篇研究可能是已找到的最早发表的一篇对性别和年龄进行配对的病例对照研究^[3]。同时,虽然在该研究中未使用盲法,但却第一次意识到在两组调查中应采用相同调

查员的重要性。

在控制偏倚方面,前面的论述已经涉及到通过对病例的严格确诊来减少错分偏倚,尽可能的使用新发病例减少选择和回忆偏倚,采用配对或者分层分析来控制混杂偏倚。1950 年 Levin 等^[6]进行的吸烟和肺癌关系的研究中特别强调:“我们对住院患者所进行的都是常规的病史询问(包括吸烟史),并不是针对某类疾病的患者进行的,所以主观上假定吸烟和某种肿瘤相关所造成的偏倚并不存在。”实际在这段阐述中已经考虑到了现在我们所说的“暴露怀疑偏倚”。针对可能存在的偏倚所采取的措施尽管现在看起来非常简单和普通,在许多的书中都有详细明确的阐述,但在当时的情况下却有着非凡的创新性。

三、我国病例对照研究状况

我国由于受前苏联流行病学模式的影响,“文革”前以研究传染病为主,病例对照研究方法的系统应用不多,仅见于一些原因未明疾病的调查和爆发调查,如由钱宇平等老一辈流行病学学家合力编著的《流行病学研究实例》第一至第三卷中有关察布查尔病的调查、桑毛虫皮炎的调查等。此外,创刊于 1981 年的《中华流行病学杂志》是我国惟一的流行病学专业性刊物。1982~1984 年 3 年间发表在该杂志上的病例对照研究仅有 5 篇,占 3 年中该杂志发表总论著数的 2.2%,明显低于同期国外同类杂志的水平^[4]。与此相比,在 2000~2002 年这 3 年间,发表在该杂志的病例对照研究论文数已增加到了 33 篇,研究内容涉及肿瘤、传染病、心脑血管疾病、糖尿病、生殖健康与缺陷、眼科疾病、老年痴呆等多个系统的疾病,此外还被应用到了对心理社会应激、自杀行为和医疗费用等方面的研究。值得注意的是随着近些年分子实验技术的提高,从分子水平上探讨疾病发生关系的病例对照研究数目明显增多(6 篇)。在研究方法上,33 篇文献中,有三分之一都明确指出了研究在病例和对照选择上采用何种配对方式,其余文献也对一些干扰因素进行了控制和比较。近些年一个很显著的特点就是多因素统计分析方法的应用明显增多,在 33 篇文献中有 50% 以上的文献采用了该分析方法(条件或非条件 logistic 回归),而 1982~1984 年发表的 5 篇文献中仅有 1 篇使用了多因素分析方法。另外在 2001 年还发表了一篇关于女性人群中吸烟和肺癌关系病例对照研究的系统性综述(Meta 分析)。综上所述,病例对照研究无论是在研究数量,还是在研究内容或者研究方法等许多方面,都有很大的发展。

同时,我们根据中国生物医学数据库检索(1976 年至今),以“病例对照研究”为主题词,共检出文献 2576 篇,较早的有 1980 年任铁生发表在《流行病学论文汇编》的“全国胃癌病例对照研究结果”;另外,如果以“回顾性研究”为主题词,我们共检出 21 112 篇,但其中很多文献都是关于病例简单的回顾性调查,并非真正意义上的病例对照研究,因此我们结合主题词“流行病学”,共检出文献 916 篇,较早的有 1977 年发表的“贵州省死因回顾调查资料”。

四、回顾和展望

回顾历史, 病例对照研究的发展虽然跨越了两个世纪, 但具有里程碑意义的还是 20 世纪 50 年代 Doll 和 Hill 关于吸烟与肺癌的病例对照研究。无论如何, 病例对照研究的发展已经跨越了两个世纪, 从 Whitehead 关于传染病的病例对照研究, Baker 用病例对照研究方法进行的乳腺癌研究, Goldberger 在实施过程中有意识的控制倚倚, Lombard 研究中采用的配比, 再到如今衍生出的众多新的研究设计方法。可以看出, 病例对照研究方法论的发展不是孤立的, 而是与研究内容相辅相成。随着研究领域从传染病扩大到慢性非传染性疾病, 研究因素的复杂对方法学提出了更高的要求; 而随着研究方法不断充实和完善, 研究领域更加扩大, 研究内容日趋深入, 从而影响并推动着整个流行病学学科的发展。

展望未来, 在前人的基础上, 我们完全有理由相信随着病例对照研究设计的多样化、调查技巧的熟练、效果测量手段的丰富, 以及更为有效的统计方法的应用, 流行病学工作者将能在更广的范围内应用这个优秀的设计, 开展病因研究, 为促进人类的健康做贡献。

(衷心感谢曹家琪教授、吴系科教授对本文的审阅, 并提出宝贵的修改意见)

参 考 文 献

- Whitehead H. Whitehead's report of his special investigation of Broad Street, In Cholera Inquiry Committee. Report of the cholera outbreak in the Parish of St. James. Westminster, during the autumn of 1854. London: Churchill, 1855.
- Lane-Clayton JE. Reports on public health and medical subjects, No. 32. London: His Majesty's Stationery Office, 1926.

- Paneth N, Susser E, Susser M. Origins and early development of the case-control study: part 1, early evolution. *Soz Preventive Med*, 2002, 47:282-288.
- 刘支援, 何兴舟. 近十年来病例对照研究方法的应用. *国外医学卫生学分册*, 1987, 2:88-91.
- Schrek R, Baker LA, Ballard GP, et al. Tobacco smoking as etiologic factor in disease. 1. Cancer. *Cancer Research*, 1950, 10:49-58.
- Levin ML, Goldstein H, Gerhardt PR. Cancer and tobacco smoking: a preliminary report. *JAMA*, 1950, 143:336-338.
- Wynder E, Graham E. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma: a study of six hundred and eighty-four proved cases. *JAMA*, 1950, 143:329-336.
- Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. *BMJ*, 1950, 2:739-748.
- Weiss NS. Cigarette smoking and arteriosclerosis obliterans: an epidemiologic approach. *Am J Epidemiol*, 1972, 95:17-25.
- Al-Owaish RA, Zack M. Risk factors associated with acute myocardial infarction in Kuwait, 1978. *Int J Epidemiol*, 1982, 11:368-371.
- Goldberger J, Wheeler GA, Sydenstricker E. A study of the relation of diet to pellagra incidence in seven textile-mill communities of South Carolina in 1916. *Pub Health Rep*, 1920, 35:648-713.
- Record RG, McKeown T. Congenital malformations of the central nervous system. I. A survey of 930 cases. *Br J Soc Med*, 1949, 3:183-219.
- Record RG, McKeown T. Congenital malformations of the central nervous system. II. Maternal reproductive history and familial incidence. *Br J Soc Med*, 1950, 4:26-50.
- Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*, 1991, 133:144-153.
- Suissa S. The case-time-control design. *Epidemiology*, 1995, 6:248-253.
- Lombard HL, Doering CR. Cancer studies in Massachusetts. 2. Habits, characteristics and environment of individuals with and without cancer. *New Eng J Med*, 1928, 195:481-487.

(收稿日期 2004-01-15)

(本文编辑:张林东)

· 疾病控制 ·

SARS 流行期间发热患者院前救护出车速度与随车人员防护

周红 罗翌 梅广源 章志霞 邓秋迎

2003 年 1~5 月在 SARS 流行高峰期, 我院急诊科因“发热”为主诉患者要求 120 救护车出车来院救治的占有出车的 10%, 高频率的出车增加了随车人员感染 SARS 的机会, 因此对于 SARS 流行期间发热患者院前救护出车速度与随车人员防护着装时间之间关系是一个值得探讨的问题, 我们结合我院 2003 年 1~5 月份 120 出车运送救护 56 例发热患者资料进行分析。此期间发热与非发热患者性别差异无统计学意义, 出车接回发热患者占有出车的 4.8%, 发热患者组与非发热组年龄比较分别为 38.5 岁和 52.0 岁; 平均反应时间比较, 发热组高于非发热组, 但无显著统计学意义; 两组超时率比较, 发热组明显高于非发热组, 且有统计学意义 ($P < 0.05$)。5 月份出车接回发热患者占总出车的 11.7%, 比率高

红、章志霞) 大院急诊科(罗翌、梅广源、邓秋迎)

于 1~5 月份平均水平; 发热组与非发热组年龄比较分别为 37.0 岁和 51.5 岁, 与 1~5 月份的年龄结构无明显的差异; 两组的平均反应时间亦无明显的差异; 两组超时率比较, 发热组亦明显高于非发热组 ($P < 0.05$)。根据上述结果我们体会: 分析影响出车平均反应时间和出车超时率的因素, 同时采取合理利用时间, 缩短随车人员着装时间, 科学地规范随车人员的着装流程(出车铃响, 司机带口罩, 同时医生、护士上车, 司机开车时, 车上医生、护士抓紧时间穿上全套防护服, 到达救护地点后, 医护救治患者, 司机乘空穿好全套防护服, 将患者运送至车上后, 司机开车送至目的地), 达到既快捷出车又能很好地保护好随车人员。自从执行这个流程后, 再未发生一例工作人员感染 SARS。

作者单位: 广州中医药大学第二附属医院珠海分院急诊科(周

(收稿日期 2003-08-21)

(本文编辑:张林东)