

· 回顾与思考 ·

流行病学队列研究的历史回顾

秦颖 詹思延 李立明

队列研究是研究暴露与结局关联的最佳设计类型,它的时间顺序合理,能够减少与确定暴露相关的偏倚,可以直接测量疾病危险指标,还能研究一种因素的多种效应,因此在因果关系的确定上比病例对照研究更有说服力。作为流行病学研究的基本方法之一,队列研究的发展也是与当时主要公共卫生问题相适应,并受人类对健康与疾病认识的影响,在方法上吸收多学科技术的进展,同时具有重视伦理学等的特点。

队列研究与病例对照研究的起源时间接近,但是由于在组织管理、资料收集和随访、统计分析与总结等方面的复杂性,其发展较病例对照研究稍晚。按照流行病学学科发展的三个阶段^[1],队列研究在学科形成期初具雏形,在第二次世界大战(二战)后的现代发展期才有了真正的发展。需要说明的是,1935年美国流行病学家 Frost^[2]最早使用“队列研究”(cohort study)一词时,所指的是用于死亡率研究的出生队列分析,它与我们现在要讨论的队列研究完全不同,应注意区分。

一、早期的队列研究

19世纪中叶,队列研究的雏形出现在一些传染病的调查中,例如 John Snow 著名的霍乱调查。准确地说,这些研究是对比分析思想指导下的自然实验,但是已经勾勒出现代流行病学中回顾性队列研究的轮廓。一直到现在,队列研究仍然是爆发调查中经常使用的分析工具之一。

学科形成期中现在能够追踪到的队列研究文献很少,只能从后人的评述和引文中一瞥当时队列研究的影子。例如,美国流行病学家 Frost^[3]曾引用德国人 Weinberg^[4]1913年发表的一篇关于结核病父母的孩子死亡率研究,这应该是较早的一个前瞻性队列研究,虽然研究规模较小,他还曾在 1933年^[3]描述一个基于美国田纳西州某小镇黑人群,关于家庭接触史与结核病传播的研究,并以此说明对过去事件的记录可以用于公共卫生研究,这可能是有意识地应用回顾性队列设计较早的例子之一,这个研究中还涉及到对危险人年的计算,并成功地得到了几乎整个人群的合作,进行临床和放射检查以确诊疾病。由这些例子可以看出,适应于当时的主要公共卫生问题,早期的队列研究主要用于传染病。

在 20 世纪上半叶西方工业发展的过程中,人们开始注意到特定职业的疾病危险,此时出现了应用于职业危险因素的长期作用的回顾性队列研究^[5]。这些早期研究通常是选

定有特殊暴露危险的职业群体,利用公司已有的雇佣和健康记录,以外部数据(如全国死亡率统计)为对照,研究特殊职业暴露致病的危险是否升高。对于职业危险的队列研究,充分体现了在病因黑箱未明的情况下流行病学研究的意义,因为采取措施减少职业危险因素后,疾病的发生总是明显下降,而其中许多疾病的发生机理到现在也还是个谜。真正大型的前瞻性和回顾性队列研究直到二战以后才出现。

二、现代的队列研究

二战结束后是队列研究方法迅速发展广泛应用的时期,它开始被接受为一种重要的研究技术。相关文献的数量持续增长,Medline 检索发现,以“cohort-studies”标准叙词扩展检索,1966 年有关文献为 1346 篇,1976 年为 4220 篇,1986 年为 9879 篇,1996 年为 25 012 篇,几乎每十年翻一番。不仅数量增长,研究的规模也大大增加,出现了很多大规模研究,较早的有 20 世纪 50 年代先后开始的英国医生研究^[6]、弗明汉心脏研究^[7]、美国癌症协会关于吸烟与肺癌的研究^[8]、原子弹爆炸幸存者寿命研究^[9]等。大规模研究的开展反映了这种方法受到重视,也反映了研究技术的进步和研究组织能力的增强。

从宏观层面上来看,二战后卫生服务体系的演变、随生活条件的变化而发生的疾病模式的变化、科技发展带来的对疾病的理解和研究方法的变化、伦理学意识的增强、用于公共卫生的社会组织和投资的增加等,都深刻影响着流行病学的发展,当然也直接或间接地影响了队列研究。这些影响互相纠缠交织,孰因孰果,并非本文所能阐明。我们仅从队列研究本身的角度,回顾其近几十年发展的特点。

1. 研究人群的选择:研究人群的选择原则是在研究实践中随经验的累积而产生的。研究人群类型大致有:特殊暴露人群、有一定组织的人群、地区性人群、志愿人群、流动人口。其中的经典范例至今仍有很大的借鉴意义,例如属于特殊暴露人群的英国染化工业膀胱肿瘤流行病学调查^[10]、原子弹爆炸幸存者寿命研究;属于有组织人群的英国医生研究;属于地区性人群的弗明汉心脏研究;属于志愿人群的美国癌症协会关于吸烟与肺癌的研究。每种人群类型各有其优缺点和适用条件,然而,我们应该知道,研究人群的选择是依据研究内容和条件的不同而变化的,每种人群类型都曾有第一例大胆的尝试者,而经典范例之所以成为“经典”,无一不与研究者对人群特点的了解和缜密、系统、细致的观察有关。

2. 暴露因素的概念扩展:暴露因素的概念扩展过程呈现了两极化的特点。一方面,随着对疾病的认识增加,人们研究的暴露因素包括的范围越来越广,由具体走向宏观,由生

物走向心理和社会。在疾病防治时期,传统的暴露因素较为具体,包括生物、药物、膳食、职业、环境等;20世纪80年代后,随着医学研究模式的转变,由研究疾病扩大到研究疾病和健康,再扩展到所有人群事件,暴露因素的范围也逐渐扩展到遗传、行为、心理、社会、生态等较宏观的领域。另一方面,随着技术手段的进步,对暴露的测量越来越精细和深入,由群体水平走向个体乃至分子水平。例如,在职业病研究中,最初多使用群体暴露环境的测量,接着发展了可以定时、定量的较精细的个体采样技术,随后发展到测量体内可反映暴露程度的生物标志物;在环境流行病学中,充分利用地理信息系统以改善环境暴露测量的精度;又如对吸烟暴露的定量,由粗略的问卷询问,发展为更准确的对体内尼古丁代谢产物可丁宁的测量。

3. 随访方法、随访内容和随访期:随访方法大致可分为利用常规登记的人群和疾病资料的随访与进行特殊安排的随访两类,前者如英国医生研究,后者如弗明汉心脏研究。现代医疗服务体系、社会保险体系、公共安全体系、生命统计和疾病监测体系、大型数据库系统、网络和通讯技术的发展,无疑已经并将继续为对研究群体的随访提供更多的便利和可能。

随访的内容不断丰富,由简单的问卷发展到包括临床体检、生化指标检测和心电图检查等多种内容。而对结局的测量深入到亚临床状态或中间表型,更有利于对疾病机理的认识和早发现、早诊断、早治疗。在设计时,队列研究一般有较明确的随访期,然而一些针对慢性病的成果丰硕的大型队列研究往往能不断获得新的资助,随访不断延续下去。例如英国医生研究^[11-14],在证实了吸烟与肺癌的关联后,发现并继续研究吸烟与多种疾病的关系,每5年随访一次,研究持续超过40年。又如弗明汉心脏研究^[15],持续50余年仍未结束,发表各类文献超过300篇,确定了吸烟、胆固醇、高血压、心电图异常、体力活动、肥胖、绝经、心理因素、左心室扩大等慢性心脑血管病的危险因素,促进了高血压和糖尿病诊断标准的更新,其研究人群已扩展到原人群的第三代,并出现结合日常工作长期开展的趋势。

4. 统计学分析方法:1951年Cornfield提出了相对危险度和比值比的概念和计算方法;1959年Mantel和Haenszel提出了著名的分层分析法;60年代Miettinen等发展了配比、偏倚、混杂及效应修饰等概念与研究技术^[16];80年代后多元统计分析方法普遍应用,环境流行病学中的空间模型和时序性资料分析方法得到发展。这些统计分析技术的进步使队列研究方法能更准确地描述结果、控制偏倚,分析更复杂的问题,更成熟、更具适应性。

5. 生物标本库的建立与交叉式研究设计:几十年来越来越多的大型队列研究构成了丰富的生物标本资源。90年代后,随着分子和遗传流行病学的发展,人们认识到储存血、尿、组织、DNA等生物标本的价值,生物标本库的发展十分迅猛,许多国家都开始有意识地建立生物标本库,近年我国

亦开始起步。生物标本库的建立促进了交叉式研究设计的应用和发展,例如1973年Mantel^[17]提出的巢式病例对照设计,1975年Kupper等^[18]提出的病例队列研究设计。建立生物标本库后可以避免在疾病诊断后才进行暴露的生物测量;可以将生物测量的数目减少到只有几百病例和对照,增加研究的可行性;如果有了新的分析技术,可以用生物标本库中储存的标本进行测量,使研究时间大大缩短。

6. 队列研究的伦理问题:二战结束后,对战争的反思使人们认识到保护基本人权的重要性。1947年国际纽伦堡军事法庭颁布了《纽伦堡法典》;1948年联合国大会通过了《世界人权宣言》,这两个经典的人权声明中已有对流行病学研究中人体参与问题的涉及。1966年世界医学大会通过了《赫尔辛基宣言》,其后随着时代的发展又经过5次修改补充,已成为医学领域伦理规范的基本文件。在这种对生物医学研究伦理问题越来越重视的趋势中,流行病学研究自然不能例外,流行病学研究人员面临着政府部门和研究资助机构提出的伦理学准则越来越多的考验,有些国家还特别规定了对流行病学家的伦理学指导原则。作为流行病学研究方法之一的队列研究,在研究中也会涉及到伦理问题,特别是有关暴露测量方面,主要表现在三方面:知情同意和自由参加研究;保护个人隐私和资料的保密;可能发生机体和心理损害的危险性。

三、我国的队列研究

我国的队列研究起步较晚,真正较大型的队列研究是从70年代开始出现的。70年代之前的纵向研究以单纯的随访研究和临床试验研究为多,队列研究在疾病爆发调查、职业危险因素调查、克山病等地方病、食管癌和肝癌等癌症病因调查中有些应用,但笔者并未找到标准的符合队列研究设计的相关文献。然而,建国后卫生服务体系、防疫体系、生命统计和疾病登记系统的建立,人口普查和各类大型疾病调查,都为大型队列研究的开展打下了基础。70年代后,意识到慢性病对我国人民健康的威胁,从而开展了不少针对慢性病病因的队列研究,主要集中在心脑血管疾病、癌症、出生缺陷和职业病方面,这些研究中除了标准的前瞻性队列研究和回顾性队列研究之外,也有很多在人群随访基础上的巢式病例对照研究和病例队列研究。在心脑血管疾病方面,例如1992年开始的11省市心脑血管病危险因素队列研究^[19,20],它是中国MONICA研究(1984~1993年)的补充;在癌症研究方面,例如关于HBsAg与肝癌关系的研究^[21]、阳江高本底地区放射流行病学研究^[22];在出生缺陷研究方面,例如对妇女妊娠早期增补叶酸与多胎妊娠的关系的研究^[23];职业病是队列研究应用较多的领域,以回顾性队列研究为多,也有前瞻性队列研究和交叉式研究设计,较大规模的如80年代卫生部、冶金部、化工部和全国总工会组织领导的职业性因素与肿瘤的关系的研究^[24]。

参 考 文 献

- 2 Doll R. History of epidemiologic methods: Cohort studies. 1. Prospective cohort studies. *Soz Präventiv Med* 2001 46:75-86.
- 3 Frost WH. Risk of persons in familial contact with pulmonary tuberculosis. *Am J Public Health* 1933 23:426-432.
- 4 Weinberg W. Die Kinder der Tuberkulosen. Leipzig: S. Hirzel, 1913.
- 5 Doll R. History of epidemiologic methods Cohort studies. 2. retrospective cohort studies. *Soz Präventiv Med* 2001 46:152-160.
- 6 Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits: a preliminary report. *BMJ* 1954 1:1451-1455.
- 7 Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham study. *Am J Public Health* 1951, 41:279-286.
- 8 Hammond EC, Horn D. The relationship between human smoking habits and death rates: a follow-up study of 187766 men. *JAMA*, 1954, 154:1316-1328.
- 9 Jablon S, Ishida M, Yamasaki M. Studies of the mortality of a-bomb survivors. 3. description of the sample and mortality, 1950-1960. *Radiat Res* 1965, 25:25-52.
- 10 钱宇平. 流行病学研究实例. 第 1 卷. 北京:人民卫生出版社, 1984. 87-97.
- 11 Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking: a second report on the mortality of British doctors. *BMJ* 1956 2:1071-1076.
- 12 Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors. *BMJ* 1964, 1: 1399-1414, 1460-1467.
- 13 Doll R, Peto R, Wheatley K, et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 1994 309:901-911.
- 14 Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Smoking and dementia in male British doctors: prospective study. *BMJ* 2000 320:1097-1102.
- 15 National Heart Lung and Blood Institute. Framingham heart study: 50 years of research success. <http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/index.html> available at 2003. 4. 3.
- 16 谭红专, 主编. 现代流行病学. 北京:人民卫生出版社 2001. 4.
- 17 Mantel N. Synthetic retrospective studies and related topics. *Biometrics* 1973 29:479.
- 18 Kupper LL, Mc Michael A, Spirtas B, et al. A hybrid epidemiologic study design useful in estimating relative risk. *JASA*, 1975, 70:524.
- 19 吴兆苏, 姚崇华, 赵冬, 等. 11 省市队列人群心血管病发病前瞻性研究. I. 危险因素水平与心血管病发病的关系. *中华心血管病杂志* 1999 27:5-8.
- 20 吴兆苏, 姚崇华, 赵冬, 等. 11 省市队列人群心血管病发病前瞻性研究. II. 个体危险因素聚集与心血管病发病的关系. *中华心血管病杂志* 2001 29:246-250.
- 21 陆建华, 李文广, 姜志义, 等. HBsAg 携带与肝癌关系的前瞻性调查. *中华肿瘤杂志* 1983 5:406-408.
- 22 魏履新. 阳江高天然放射性本底地区流行病学研究近况. *中华放射医学与防护杂志* 1998 18:289-294.
- 23 Li Z, Gindler J, Wang H, et al. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet* 2003 361:380-384.
- 24 全国职业性肿瘤调查协作组. 八种化学物质与职业性肿瘤发病关系的调查研究. *中华劳动卫生与职业病杂志* 1986 4:194-199.

(收稿日期 2004-04-05)

(本文编辑:尹廉)

· 疾病控制 ·

乙型肝炎病毒标志物血清学转换者追踪观察

李玉华 于德奎 荆慧 姜明东 严冬

为了解乙型肝炎(乙肝)患者乙肝病毒(HBV)血清学转换结局如何,我们对 46 例乙肝患者进行了 2 年的随访观察,结果报告如下。

1. 材料与方法 对经我中心治疗的实现血清学转换的 46 例乙肝患者进行了为期 2 年的随访,男性 41 例,女性 5 例,年龄在 3~55 岁,其中肝功能正常者 9 例,异常者 37 例。对每例病例建立个案随访表,内容包括:临床症状、体征、肝生化、乙肝五项、HBV DNA 等指标,每 3 个月检查一次。实验方法:肝生化用全自动生化仪,HBVM 用 ELISA,HBV DNA 用定量 PCR。

2. 结果:①丙氨酸(ALT)与 HBVM 血清学转换关系:ALT \geq 5 倍正常值者转换比例较大,占 52.17%(24/46),无症状携带者比例较低,占 19.56%(9/46)。HBeAg 转阴比例最大,占 69.59%(32/46),抗-HBs 阳转者较低,只占 10.9%(4/46)。②不同年龄与转换的关系:以 20~30 岁年龄组所占比

重较大为 43%(20/46),但差异无统计学意义($P>0.05$)。

③HBVM 与时间的关系 结果表明治疗时间与血清学转换有直接关系,大三阳转换在 6 个月达高峰为 87.5%(35/46),小三阳在 9 个月达高峰为 66.7%(4/6),但到 12 个月两者均有回落。46 例中复发者 14 例,复发时间在转换后 3 个月者 3 例,6 个月者 2 例,9 个月者 3 例,12 个月者 3 例,14 个月者 3 例,占 30.43%,有 8 例由抗-HBe 逆转为 HBeAg,占 20%,有 2 例由小三阳转为 HBsAg 和抗-HBe 后又转为小三阳。

3. 结论 结果表明,实现血清学转换者以 ALT \geq 5 倍正常值者所占比例较大,2 例以上高于正常值者差异有显著性($P<0.01$),充分证明 ALT 的升高表现为自身免疫功能的提高,但是无症状携带者也能实现血清学转换,可能与近期感染有关。血清学转换与治疗时间有关,主要集中在治疗 6~9 个月转换率较高,12 个月时已有部分患者出现逆转,由 HBeAg \rightarrow 抗-HBe \rightarrow HBeAg,同时 ALT 升高,甚至反复发作,HBV DNA 复制活跃。复发时间与患者随意停药、劳累、酗酒、过分悲伤等因素有关。

作者单位 253014 山东省德州市卫生防疫站肝病防治研究中心(李玉华、于德奎、荆慧、姜明东);中山医科大学达安基因诊断中心(严冬)

(收稿日期 2003-12-28)

(本文编辑:尹廉)