

## 流行病学研究中的病因与病因推断

陶秋山 詹思延 李立明

因果(causality)与因果推断(causal-inference)是科学研究的核心问题,例如爱因斯坦认为:“西方科学是建立在以因果律为基础的形式逻辑之上”。虽然不同学科之间因果定义的内涵基本一致,但是他们的外延却大相径庭,其因果推断的理论与方法更是各具特色。其中,区别最大的是自然科学与社会科学两大体系,前者偏重于从实验与证实(prove)的角度认识因果律,而后者是基于观察基础之上的逻辑演绎与实证(demonstration)。流行病学作为一门典型的社会科学与自然科学的交叉学科(inter-disciplinary science),其病因推断理论与方法既具有鲜明的社会科学特点,又深深地根基于自然科学的土壤,这主要是由于它的研究对象(人群)属性的两重性(社会性与自然性)所决定的。现代流行病学病因观念的形成与发展并非一蹴而就,而是经历了一个漫长而曲折的过程,并且还在不断地发展与变化。下面我们按照医学发展史的进程展开讨论,从中揭示出流行病学病因理论体系的历史演化规律。

1. 史前时期人类的病因观:在原始社会的早期,人类的生活方式主要是渔猎和采集,疾病谱主要为两类,一是由于生食野生动物而被传染的疾病,二是人类进化之前就固有的疾病,如各种人体的寄生虫等。到了原始社会的中晚期,随着农业的出现和人类定居生活方式的改变,人类的疾病谱发生了重要的变化。其原因有几个方面:①定居的生活方式加剧了环境污染。②人类开始圈养动物,导致了许多人兽共患疾病;例如,人与驯养动物狗、牛、猪的共患疾病分别有:65、50、42种。③人类的居所容易吸引其他一些能够传播疾病的有害生物,如蚊子、苍蝇和老鼠。④农业活动的本身也带来了新的疾病,如种水田易感染血吸虫病等<sup>[1]</sup>。由于原始人类的认识能力有限,因此他们还没有明确的疾病概念,仅仅能够认识一些直接病因十分清楚的严重外伤或死亡的原因,而将大部分身体病痛的原因归咎于“病魔”,而巫术成为了“驱病”的重要手段<sup>[2]</sup>。例如,1875年,考古学家在智利发掘出了一些带有特殊孔洞原始人类的颅骨,这些颅骨孔洞是为了驱除人体内的病魔而人为开凿的(trepanation)<sup>[3,4]</sup>。总之,原始时期的人们认为疾病的病因主要来自于外界,还未认识到机体本身在疾病中的作用。

2. 古代医学的产生及其病因观:到了奴隶社会,随着人类认识能力的进一步提高和古代哲学思想的影响,一些人对于天命及鬼神的信念有所动摇,产生了一些具有朴素的唯物主

义和辩证法思想的因素,而医学也逐渐摆脱了宗教的禁锢,开始走上了独立发展的道路,为医学理论的形成作好了准备<sup>[3-5]</sup>。例如,我国早在公元前1800年前商代的甲骨文中就有了疾病的记载;公元前400年左右,完整的中医医学理论体系已经基本形成,中医典籍《黄帝内经》问世。西方医学则诞生于希波克拉底(Hippocrates, BC 460~377)的时代<sup>[3,4]</sup>。虽然世界各地的古代医学由于根源于不同的哲学理念与地域文化而显得各具特色,但是他们还是具有一些明显的共同特征:①开始有了比较明确的疾病分类体系;②基本的医疗实践建立在客观的观察基础之上,能够对疾病的症状和体征进行客观地描述与记录,属于经验医学的范畴;③从整体的水平上认识疾病和病因,并初步认识到了环境与疾病的关系<sup>[1-3]</sup>。

这一时期病因观念的发展主要体现在人们开始认识到机体本身在疾病中的核心作用,以此为基础提出了许多病因假说。其中最具有代表性的有希波克拉底的“体液学说”和我国中医的“阴阳五行”学说。例如,希波克拉底认为人体由血液、黏液、黄胆和黑胆四种体液组成,这四种体液的不同配合使人们有不同的体质。相似的是,我国的医学典籍《黄帝内经》中也将人体各部分看成是互相联系、内外统一的有机整体,形成了以五脏六腑、经络气血、阴阳五行和天人相应相结合的医学理论体系<sup>[5,6]</sup>。

在西方医学史上,希波克拉底被称为“医学之父”,他的病因学思想对于西方现代医学的影响长达2000多年;希波克拉底的公共卫生和流行病学思想集中体现在他所著的《空气、水和住所》(《Airs, Waters and Places》)一书中。例如,他明确地论述了环境与疾病的关系,认识到一些疾病总在一定的人群中存在,并将之命名为地方病(endemic),而另外一些则在某些时刻才会出现,而称之为流行(epidemic)。他在论述地方病的主要影响因素时,共列出五大类:气候、土壤、水、生活方式和营养。希波克拉底的这些病因观念为公共卫生与流行病学的形成与发展奠定了基础<sup>[7,8]</sup>。

3. 瘟疫对病因观念的冲击:流行病学是在人类同瘟疫斗争的实践中逐渐形成的,因此,流行病学与传染病学之间有着十分深厚的历史渊源。中国医学史上最早的流行病记录见于我国商代的甲骨文,其中有“疾年”、“雨疾”、“降疾”等记载。而西方医学史上最早的关于瘟疫详细记载大约是公元前430年发生于古希腊的瘟疫,希腊的城邦人口将近四分之一因此而丧生,并且间接导致了古希腊文明的衰落<sup>[1,2]</sup>。在欧洲的中世纪,欧洲各地先后经历几次传染病的大流行,其中1347~1348年的黑死病夺去了大约2500万欧洲人的

生命<sup>[7]</sup>。

尽管在微生物学诞生之前人们对瘟疫的真正生物学病因无法了解,但是人们在实践中还是积累了一定的经验。例如,人们最初认为瘟疫是神对人类的惩罚或是由于地震等引起的地下释放出的某种致命性毒气所致。最终,一些医生认识到了患者在疾病传播中的重要性。因此,人们将患者甚至连同他们健康的家属封闭在他们的家中,这种今天看来十分残忍的极端作法在当时的确产生了一定的效果,例如采用这种作法比较普遍的意大利米兰,其人口的死亡率只有 15%,是所有城市中最低的一个<sup>[3]</sup>。1546 年,Fracastoriuse 在其所著的《De Contigione》一书中对传染病的传播途径作了明确的描述。16 世纪,中国人发明了人痘接种预防天花的方法。因此,人类对于传染病流行的三个重要环节(传染源、传播途径、易感人群)的认识早在微生物学诞生之前就已经基本形成了。

4. 病原微生物学对病因作用模式的影响:17~18 世纪,一些重大的科技发明和医学发现极大地推进了人们对微观世界的认识;例如,1655 年虎克(Hooke, 1605~1703)用自制的显微镜观察到了“细胞”;巴斯德(Louis Pasteur, 1822~1895)在研究酒变酸的过程中发现了酵母菌和乳酸菌,从而开辟了微生物领域;科赫(Koch, 1843~1910)第一个发现传染病是由病原细菌感染造成的,并提出了判断某种微生物是否为某种传染病病原体的准则,即“科赫氏三原则”:①从研究疾病的所有病例中总是能检出该种致病的生物;②该生物不仅能从相应疾病患者中分离出来,而且能够培养出纯种;③用此纯种接种人或动物时,必能使该病重新出现<sup>[1,7]</sup>。

随着许多传染性疾病的病原体先后被发现,单一病因决定论的病因观念也逐步形成。不过,这种特异性病因说很快被新的医学实验所打破。例如,1883 年科赫发现了霍乱弧菌,当时人们认为扑灭病原菌是预防霍乱传染的惟一途径。德国医学家彼腾科夫则反对一元病因说,他认为病菌的致病性还需要其他一些条件才会致病。1892 年他喝下了 1 ml 霍乱弧菌液与 50 ml 水的混合液,结果他虽然出现了轻微的腹泻,但是没有出现其他典型的霍乱症状,而且不治而愈<sup>[7]</sup>。因此,单一的病因模式很快被病因三角模式所取代。这种病因模式的主要特点是在一个等边三角形上,病原体、宿主及环境各占一角,暗示他们在疾病发生中的作用也是等量齐观的。

5. 统计学对病因推断方法的影响:1662 年格劳恩特(Graunt, 1620~1674)发表了题为“关于死亡表的自然与政治观察”,标志着生命统计学的开端<sup>[7,8]</sup>。而法尔(Farr, 1807~1883)则是将统计学引入流行病学的重要奠基人之一,现代流行病学中的许多概念与研究方法都是由他首先提出的。例如,人年、标化死亡率、剂量反应关系、群体免疫、患病率与发病率、回顾性研究与前瞻性研究等<sup>[9]</sup>。他还与南丁格尔(Nightingale, 1820~1910)合作对护理工作的临床效果进行了科学的评价。1854 年克里米亚战争期间英国的军队

医院并未认识到护理工作的重要性,伤员的病死率居高不下。南丁格尔作为志愿者被派往前线,她在实践中创立了系统的护理制度。为了证明护理工作的重要性,她与法尔合作进行了回顾性研究,结果发现英军的死亡率竟由护理制度之前的 42.7% 降至其后的 2.2%。她用详实的统计资料说服了维多利亚女王,推动了军队的卫生改革<sup>[7,10]</sup>。这里援引此事例的主要目的在于说明统计学不仅提供了科学的因果推断方法,而且改变了人们纯粹的生物学病因观念。

1850 年, Snow 对伦敦霍乱爆发的调查研究被认为是现代流行病学的开端,也是统计学与流行病学相结合进行因果推断的经典(详见本系列的“爆发调查简史”)。另外一些经典的流行病学研究实例可参见本系列的“病例对照研究”和“队列研究”等)。

6. 病因推断的准则及其面临的挑战:流行病学是以观察性研究为主的理论体系,其病因推断的理论基础是科学归纳法。归纳推理是培根(Bacon, 1561~1626)和密尔(Mill, 1806~1871)所创立的逻辑学。1856 年密尔在其所著的《逻辑系统》提出了著名的密尔氏法则,即:求同法、求异法、共变法和排除法。1964 年美国“吸烟与健康报告”委员会提出了一个比较完善的病因推断的五条标准,1965 年 Hill 等将其增加为 8 条(也有文献写成 9 条)形成了目前较为公认的病因推断的基本准则:关联的强度、时序性、特异性、重复性、共变性(剂量反应关系)、终止效应、实验室证据、合理性等<sup>[5,11]</sup>。

在生物医学模式时期,上述病因推断的基本准则十分有效。然而,近年来由 WHO 提出的“社会-心理-医学”模式逐步为医学界所公认,流行病学的研究领域也随之拓宽。1985 年, Lanes 和 Rothman 等<sup>[12]</sup>认为上述几条病因推断的准则是从纯粹的生物学病因的角度出发而提出的,对于与健康相关的许多社会学因素而言显然过于严格,如果一贯固守这些原则就无法做出明确的结论,更不利于对公共卫生决策提供参考。另外,近年来随着研究的不断深入,出现了许多弱效应病因推断的难题<sup>[13]</sup>。近年来生命科学研究领域出现了许多新的变化,如更深层次上的多学科交叉和更大规模的多中心协作研究等。另外,现代生物统计学与生物信息技术的迅猛发展也给这一问题的早日解决带来了很大的希望。

7. 公共卫生事业的兴起与网络病因模型:18 世纪欧洲在经历了严重黑死病大流行之后,人们开始认识到公共卫生工作的重要性,现代公共卫生事业随之兴起。例如,1789 年英国哲学家 Jeremy Bentham 在其所著的《道德与法律学原理引论》中论述了政府、社会、福利和卫生改革。18 世纪末法国人 Johann 发表了《一个完善的医疗制度》,标志着现代公共卫生的诞生<sup>[7,8]</sup>。流行病学的多病因观念的产生正是直接与上述的公共卫生事业的兴起有关,20 世纪中叶,现代意义上的流行病学多病因观念已经基本形成。1976 年 Rothman 基于密尔氏法则提出了充分病因与条件病因的概念;1980 年, Lilienfeld 提出了广义病因的概念:“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,当他们之中一个或多

个不存在时,疾病频率就下降<sup>[5]</sup>”。1983 年 Last<sup>[14]</sup> 在其所著的《流行病学词典》中提出了现代流行病学的完整定义,并规范了一些基本的病因概念与病因作用模式。由于中西语言上的差异,我国流行病学文献中现在仍然广泛使用“病因”一词,但是它并不完全等价于英语中的“cause of disease”或“etiology”,而是相当于现代的西方流行病学著作广泛使用的“causality”或“cause-effects”,即指一般的因果关系,它涵盖了危险因素(risk factors)与决定因素(determinants)。

由于多病因观念的影响以及为了控制潜在的混杂因素,现代流行病学的病因研究中收集到的信息往往多达数百项。显然,如果我们只用线性模型来分析的话就会由于共线性问题而导致大量的信息丢失。统计学中的主成分分析也并不能从根本上解决这一问题,这是因为这些变量间存在着十分复杂的因果网络关系。而且随着研究的不断深入,人们也更加希望了解这些变量间的相互作用机制。于是,人们开始在病因研究中使用网络模型分析问题;例如,1974 年 Friedman 等在心肌梗塞的研究中,就初步构建了一个由 20 个指标、七个层次组成的病因网络模型<sup>[11,15]</sup>。因果网络模型是研究从宏观到微观不断细化的结果,也是宏观研究从“黑箱”理论走向“灰箱”与“白箱”理论的重要方法。1985 年 Hancock 等在其所著的《生态大众健康中》提出了具有生态意义的人类健康模式<sup>[16]</sup>,预示流行病学病因推断开始从重视因果二元关系向重视因果作用机制和机理的方向发展。

8. 病因推断的宏观与微观研究方法:流行病学是社会科学与自然科学的交叉学科,它的宏观研究是指群体水平上偏重于社会科学性质的研究,而微观研究是指个体水平上偏重于自然科学性质的研究。近年来,许多具体的流行病学研究向更加微观的方向发展,并由此引发了流行病学讨论中长期存在的宏观与微观的方向之争。应当说这种从宏观逐步深入到微观的研究发展方向是科学研究自身发展的规律所决定的,是科研水平不断提高的表现,但并不能据此否定宏观水平研究的重要性<sup>[17]</sup>。

从目前的流行病学研究发展状况来看,经典的流行病学研究方法仍然在流行病学的病因推断中占主流地位,所以本系列前几章中重点加以讨论,不再重述。这里简单提一下近年来出现的一些新的研究方法:①生态学研究是最早出现的宏观流行病学研究方法,也是最受争议的研究方法之一。Schwartz 认为个体与群体的差别不仅仅是量的不同,更体现为质的区别,因此生态水平与个体水平暴露效应之间的差异是必然存在的,而不能简单地将其归结为生态学偏倚。这种偏倚的客观存在同时也表明了暴露因素在个体水平和群体水平上作用机制的差异,当用个体暴露效应估计生态学暴露效应时也会产生所谓的个体偏倚<sup>[18,19]</sup>。② 1898 年 Durkheim 在研究自杀问题时首先引入了多水平分析方法,随后广泛地应用于社会学、经济学、心理学等社会科学研究领域<sup>[20,21]</sup>。在流行病学研究中往往包含着大量的、具有层次结构的社会学变量数据,这种数据结构符合多水平分析的特

点,另外它也是与病因网络模型相适应的分析方法。③流行病学研究资料中往往包含着大量的与空间因素相关的信息,过去除了地理流行病学和移民流行病学等少数研究外,其他类型的研究并不十分重视对空间信息的利用。近年来,随着地理信息系统技术的发展,逐步形成了空间流行病学的研究方法<sup>[16]</sup>。④遗传流行病学与分子流行病学虽然是流行病学的较早分枝,但是近年来随着人类遗传学与分子生物学技术的迅猛发展,尤其是人类基因组计划和生物信息学的出现,他们在病因学的微观研究中还将占主要地位。⑤现场流行病学的产生在控制原因未明疾病与处理突发性公共卫生事件中占有核心地位。⑥循证医学的思想和研究方法将使流行病学在公共卫生决策中发挥更加重要的作用。⑦经典流行病学研究方法和理论不断完善和创新,如巢式病例对照研究、单纯病例研究以及 Rothman 等对交互作用与混杂效应理论的发展等。总之,流行病学作为一门方法学,一方面为其他研究提供方法学的支持,另一方面也需要不断吸收其他学科领域的理论与方法来解决流行病学研究中的实际问题,并且在实践中创造出新的流行病学研究方法。

9. 结语:病因推断今后可能会在多病因、弱效应和多因素的交互作用等方面取得突破性进展,因为这一问题是医学研究中的普遍现象,属于跨学科的重大课题。有一点要强调的是:由于研究对象(人群)的特殊性和伦理学原因,流行病学的病因推断仍将主要建立在观察性研究的基础上。因此,无论技术如何发展,流行病学资料的准确性、真实性和研究者对其研究对象与研究内容的熟知程度将始终是病因推断中最为关键的环节。

总之,人类医学史也是一部探索病因的发展史,人们之所以关注病因,其根本目的是为了防病治病的需要。正如 Rothman<sup>[22]</sup> 所言,病因与预防是一个硬币的两面。病因概念的变化和病因推断方法的改进无一不是围绕“如何更加合理有效地预防疾病”这条主线展开的,这是因为社会可用于医学的资源是有限的,并且在研究原因未明疾病的爆发与其他突发公共卫生事件中,留给流行病学家的时间也是有限的。因此,作为流行病学工作者,致力于寻找病因是十分必要的,但预防工作不能等到所有病因都搞清楚才着手,生物学病因未明时仍可以从危险因素着手预防。另外,着眼于已知的危险因素已使我们获益匪浅。例如,2002 年 WHO 全球卫生报告就清楚地表明,如果对当前已知的 10 个主要危险因素采取有效的干预措施,可以使全球的健康期望寿命延长 5~10 年,而中国大约是 6 年<sup>[23]</sup>。

系列讲座“流行病学历史的回顾与思考”在《中华流行病学杂志》已陆续刊登六期,本期为最后一讲。希望本讲座能给广大读者带来新的启迪与思考,欢迎读者与作者沟通并进行探讨。

## 参 考 文 献

- Porter R. The Cambridge illustrated history of medicine. New

- York: Cambridge University Press, 1996.
- 2 Fox J, Hall CE, Elveback LR. Epidemiology: Man and Disease. New York: The Macmillan Company, 1970. 19-28.
  - 3 Duin N, Sutcliffe J. A history of medicine: from pre-history to the year 2000. New York: Simon & Schuster, 1992.
  - 4 谢柄秋. 医学五千年·外国医学史部分. 北京: 原子能出版社, 1992. 3-5.
  - 5 连志浩, 主编. 流行病学. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 35-36.
  - 6 胡永华, 主编. 实用流行病学. 北京: 北京医科大学出版社, 2002. 19-27.
  - 7 Harry W. A history of preventive medicine. Springfield, 1970.
  - 8 Rosen G. A history of public health. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1993.
  - 9 Last JM. Maxcy-Rosenan: Public health and preventive medicine. New York: Appleton Century Crofts, 1986. 1-12.
  - 10 Eyler JM. Constructing vital statistics: Thomas Rowe Edmonds and William Farr, 1835-1845. Soz Praventiv Med, 2002, 47: 6-13.
  - 11 Timmreck TC. An introduction to epidemiology, 2nd. Boston: Jones and Bartlett Publisher, 1996. 333-367.
  - 12 Rothman KJ. Modern Epidemiology. Boston: Little Brown, 1986. 7-22.
  - 13 陶秋山, 李立明. 流行病学病因研究中的理论问题与研究方法展望. 中华流行病学杂志, 2001, 22: 383-385.
  - 14 Last JM. A dictionary of epidemiology. New York: Oxford University Press, 1983.
  - 15 Fridman G. Primer of epidemiology. New York: McGraw-Hill, 1974.
  - 16 陶秋山, 李立明. 宏观流行病学研究进展. 见: 李立明, 主编. 流行病学研究进展. 第 10 卷. 北京: 北京医科大学出版社, 2002. 266-290.
  - 17 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.
  - 18 Schwartz S. The fallacy of the ecological fallacy: the potential misuse of a concept and the consequences. Am J Pub Heal, 1994, 84: 819-824.
  - 19 Pearce N. The ecological fallacy strikes back. J Epidemiol Community Health, 2000, 54: 367-374.
  - 20 Blakely TA, Woodward AJ. Ecological effects in multi-level studies. J Epidemiol Community Health, 2000, 54: 367-374.
  - 21 Diez-Roux AV, Link BG, Northridge ME. A multilevel analysis of income inequality and cardiovascular disease risk factors. Soc Sci Med, 2000, 50: 673-687.
  - 22 Rothman KJ. Modern epidemiology. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998.
  - 23 WHO. The world health report 2002-Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Available at: <http://www.who.int/whr/2002/en/>

(收稿日期: 2004-09-20)

(本文编辑: 尹廉)

## · 疾病控制 ·

### 一起禽流感流行疫区现场处理及流行病学调查

廖学舟 李光弟 徐长江 周丛刚 张隆明 汪洋松

湖北省鄂州市蒲团乡于 2004 年 1 月 26 日发生一起禽流感流行性感冒(禽流感)流行(经国家有关部门确认为 H5N1 禽流感病毒)。对此, 我们立即启动了“突发人间禽流感疫情应急处理预案”, 现将调查结果报道如下。

1. 对象与方法: 对鄂州市蒲团乡禽流感的密切接触者(即饲养、贩卖、屠宰、加工病禽或死禽的人员)进行医学观察, 由指定的医生负责每天测量体温一次, 了解身体健康状况, 连续观察 7 天; 对疫区内在疫情发生前 7 天和处理后 7 天期间内所发生的流感样病例及不明原因的肺炎病例进行监测, 在发病的头 3 天用鼻咽拭子法采集样本, 作病原学检测, 在发病后 7 天内至恢复后 14 天各采集一次血样, 作血清学检测, 全部标本送湖北省疾病预防控制中心(CDC)病毒所; 对禽流感的密切接触者抽血采样, 20 天后对上述人员进行第二次采样, 送往省 CDC 病毒所作红细胞凝集试验(HI)检测; 对室内、外环境, 生活饮用水进行消毒, 并作消毒效果评价。

2. 结果与分析: 对禽流感的密切接触者共 31 人自最后接触病、死禽之日起进行医学观察 7 天, 一般检查及测量体温全部正常; 疫区内共 5 例流感样病例及不明原因的肺炎病例病原学检测结果均为阴性; 对密切接触者 31 人和 5 例流感样病例及不明原因的肺炎病例 HI 试验二次检测结果全部为阴性; 生活饮用水检测结果为有效氯达 0.3 mg/L, 符合国家标准, 空气卫生学评价结果为自然细菌杀灭率达 94% 以上。疫情发生后, 疫区广大群众一度产生恐惧、紧张心理, 影响到正常的生产和生活秩序。通过开展及时有效的防控措施对禽流感的密切接触者进行了医学观察, 对流感样病例及不明原因的肺炎病例进行了监测, 对疫点村民及工作人员进行预防服药, 及时做好疫点处理, 有效控制了人间禽流感流行。同时在疫区广泛开展卫生宣传教育工作, 提高广大群众的认识, 大力开展爱国卫生运动, 由于各项措施得力, 疫情很快得到有效控制。

(本文得到湖北省疾病预防控制中心传染病防治所的指导, 在此表示感谢)

(收稿日期: 2004-07-29)

(本文编辑: 尹廉)