

低危险因素流行病学研究

Genevieve Matanoski

过去,流行病学家对一些较常见疾病及其主要危险因素如肺癌与吸烟的关系进行了大量的研究,对一些罕见病及其不寻常的暴露因素,例如石棉与肺间皮瘤的关系也进行了研究。虽然已经查明了一些比较明显的相关性,但对一些不常见的疾病或肿瘤的罕见的暴露方式并不清楚。当前,一个重要的任务就是要查明与某种疾病有关的多种因素的不同作用。他们往往不是独立的,而是联合起来发挥作用,以致某种疾病的发病率升高。多因素致病是很常见的,多因素的作用机制也是最难阐明的。如果此时疾病为一种常见病,则意味着危险因素在广大人群中存在,如饮食因素,也可能意味着因素是内源性的,例如激素与肿瘤。在这种情况下,几乎人人都暴露于某些危险因素之中,但暴露程度存在差异,例如脂肪与心脏疾病相关,每人的脂肪及其代谢物的水平并不相同。对流行病学家来说,在一种常见病的多个因素中,发现一个常见的危险因素不是一件易事,但有时在多因素疾病中仅改变其中的一个危险因素,即可阻断疾病的进展和降低发病率,而无需知道所有的病因。许多流行病学家对一些疾病进行流行病学调查时,仍沿用古老的传染病的调查模式,即一个暴露因素和一个传播途径,导致一种疾病的方式进行研究,现在知道在慢性病及传染性疾病的流行病学研究中,用以上古老的方法是不行的。因此,疾病调查的步骤变得非常复杂,流行病学家必须接受这种新的挑战。

一、研究设计:在常见疾病的常见暴露形式的研究中,流行病学家需要进行流行病学研究时,应排除一切潜在的误差,发现混杂因素,并获得暴露方式及程度的正确资料,这并不是一件容易的事。大规模调查时,注意力只能集中在一些因素中,不可能将与疾病有关的所有潜在的暴露都加以考虑。病例对照研究时,一些资料是从亲属间接获得的,因为调查对象此时已经死亡或病情太重不能直接接受调查。从亲属那里获得的资料是不全面的,因此,总的来说,对危险因素的暴露程度的资料是不准确的。另一方面,对照者是存活的,因而对暴露的描述是准确和详细的,此时要辨别这两组人群差异就受到限制,且这种差异往往被扩大,以致所得的相关性结果出现误差。这种暴露程度的差异对某些常见疾病而言是重要的、关键的,因为决定这些疾病发生的不是暴露这个事实,而是暴露的程度。

许多测定暴露的方法往往难于获得恰当的资料,例如为了检测饮食的慢性作用,必须对一人的一生饮食都进行调查,而这是不可能的。因此流行病学家采用一个概略的方法,通过检测常用食物的消费频率计算个人的暴露差异,食物随季节及其他因素可发生变化,因而可能影响研究结果。为了解决这个问题,将食物延伸为食物的成分,如脂肪、矿物质、维生素等有益成分及有害成分。这意味着食物及其量必须转化成它的成分,而这种转化又可能产生新的误差。多种来源的误差使得相关因素地发现变得非常困难,即使发现相关因素其联系也可能非常之弱。在这种例子中,原始的食物项目问卷表,由于重复性问题可能导致误差,且这种误差可能被扩大以致得出对危险性的错误估计。

二、混杂因素:为了发现危险因素,流行病学家注意了混杂因素的存在。必须校正年龄、性别、种族、经济情况、时间,或者在原始的设计中就对以上因素进行控制。这些因素在许多疾病的病因中都起作用,并且可能与某些暴露因素相关。在调查低危险因素时,对混杂因素的控制显得更加重要。然而,在多因素性疾病的研究中,要发现一个真正的混杂因素往往很困难。例如,如果一种肿瘤与肥胖、能量摄入及某些高选择性食物成分相关,那么,调查者就很难做出决定,在以上三种因素中,如果调整一种因素,另两种因素是否就是混杂因素呢?显然,以上三种因素可相互作用,很难知道是否以上三种因素各自独立地与肿瘤相关。如果你将一种因素作了校正,而这种因素并不是混杂因素,显然,这种因素与疾病真正相关,也就可能人为地变成不相关或相关性很弱。以下三个因素可能影响混杂因素对危险因素的作用:① 病例对照研究中,混杂因素的分布情况;② 危险因素与混杂因素相关的大小;③ 变量错误归类的程度。

变量的错误分类及其对结果的影响,我们已经进行了讨论。然而,在弱相关性分析中,另外两个因素不能忽略。例如,如果吸烟在对照组与病例组的分布存在差异,结果可能导致吸烟与疾病相关,但真实情况可能并非如此。因此,在弱相关性分析时必须仔细考虑。例如是否有潜在的混杂因素需要控制。当然,这种仔细考虑不能过分,不能把一个真正的因素当成混杂因素而加以控制。

三、多变量分析:由于流行病学家近年来对慢性疾病进行了分析,而且这种分析变得越来越复杂,许多因素如饮食与各种食物成分,易感性因素及其与暴露相互作用的代谢物,它们单独或合并作用时所导致的不一致的结果,以及现在研究中所采用的众多的变量,以及众多的生物标记物等等,如果将所有这些因素不加选择地罗列于危险因素的研究中,这就可能导致一些问题的产生,即弱相关性因素被冲淡了,由于外来因素的混入,一些低危险性因素的危险性也比实际上低估了。因此必须认真考虑以下几点,即疾病的生物学因素,暴露与变量间的可能的相互作用,错误分类的相互影响,这样才能选择真正有意义的因素进行研究。

必须注意一些与疾病并无关系的偶然相关,现在的研究绝大多数都收集了许多因素的资料,而且这些因素可能再次分成许多类。这在分析饮食、职业、环境及生物因素中,是常见的步骤。例如,在饮食资料的分析中,饮食成分根据其基本结构又进行分类分析,如矿物质和维生素。这样,危险因素不归于某种食物而归于食物的某一成分。这种多次分类在检查疾病结果时有用。例如,对综合行为进行测试时,可发现某一特定行为异常,但是在多因素暴露的分析中,则可能导致假相关性的结果。这种假相关性是偶然性的,而不是必然的,对潜在相关性分析越多,就越有可能导致这种偶然相关结果的出现。如果在调查之前就有了某种假设,而且这种假设就是为了查明多个因素,则对多因素的分析更应谨慎,必须加强分析工作。如果事先不存在某种假设,则结果可能是真实的,但也必须对资料进行认真分析。同时,如果生物学资料不支持所得结果,则应提出怀疑。

四、Meta 分析:如果流行病学家们所发表的一些研究结果表明,一种因素与一种疾病有小的但无统计学意义的相关性。那么目前倾向的做法就是将阳性的结果结合起来进行 Meta 分析。分析结果将出现一个窄的可信限范围,并且表明有小的且有统计学意义的相关性。

文章的发表也会有偏性,往往一些有小的但无统计学意义的相关性结果被大量发表,而阴性结果即使作者递交了文章也得不到发表。因此大量的研究结论似乎是某一因素与某一疾病存在小的但无统计学意义的相关性。在这种情况下,对各种结果进行 Meta 分析,就可得出弱相关性的结论,这种结论非常重要,因为结果是有统计学意义的。早期在临床实验中采用 Meta 分析,所用方法与目前的相似,且绝大多数结果已经发表了。显然,使用这种分析是适当的,由于研究的设计相同,人群数量相似,因此对结果的评估对所有人群都是合适的。由于在每项研究中,暴露都是随机的,因此认为对照组与试验组中混杂因素的分布差异,对结果不会发生重要的影响。但是大多数观察研究中情况并不是这样,研究的质量存在差异,在分析时,有些是考虑了,有些没有适当考虑混杂因素。每个研究收集暴露资料的方法也不同,许多情况下,采用的是问卷法而这种方法可导致资料分类错误,在确定低危险性的统计学意义时,采用 Meta 分析有时仍需要采取怀疑态度。

但是这并不意味着,流行病学家不能收集疾病的低危险性因素的资料,因为这些资料有时还是有用的。除非一些较小规模的研究指出这种方法是可行的,否则一个单独的研究来回答这些问题通常是不会被接受的。对不同研究结果进行浏览,如果研究设计不同,但所得结果一致,这时应认真分析,可能所得结果会支持所发现的弱相关性,并且能为病因提供生物学线索,而这种线索从统计学步骤上是得不出的。利用资料的第二个方法是合并分析(pooled analyses),这个方法在欧洲常用于多个研究结果的分析,国际癌症研究(IARC)就是这样进行。预先做好计划,则合并分析就能够得到最好的结果。研究者们预先协商好,采用相似的研究方案,相似的内容,然而,每个研究都独立进行,且研究者的方案必需适应他所研究的人群的特点。另外,一些合并分析为了查明相关性,会采用阳性及阴性结果并采用一些独立的研究资料。在这种情况下,所用程序可能不同,但直接使用所得的资料,使得分析一些重要因素时对这些因素进行比较成为可能。

五、小结:总而言之,今天流行病学的方向就是调查与常见慢性疾病相关的危险性因素,这些慢性疾病可能是多因素作用的结果。研究人员认识到由于疾病为常见病,因此暴露因素也可能是常见的,得病与否,可能只是由于暴露水平的不同或暴露于多种因素,或存在与暴露相关的易感因素。为了弄清这些因素的关系,研究者确信疾病的低危险因素之前,必须仔细考虑暴露方式与程度,以及所采用的分析方法。研究误差,暴露因

素的分类,对混杂因素不恰当的处理等,相关性分析的检测,甚至 Meta 分析,都可能出现假相关性或冲淡相关程度。这些问题需要引起流行病学家的特别注意,并避免对近来常见疾病研究中发现的低危险性因素作出错误解释。这些就是流行病学家所面临的挑战。

(收稿:1997-04-11 修回:1997-07-31)

· 会议征文 ·

《第一次全国分子流行病学学术会议》征文通知

为总结我国分子流行病学研究成果,促进国内分子流行病学研究广泛交流,由中华预防医学会流行病学分会、第一军医大学及中国丹麦医学生物学进修生培训中心联合主办的《第一次全国分子流行病学学术会议》拟定于 1998 年 9 月在湖南省张家界召开,会议中心议题:发展分子流行病学研究,促进人类健康。大会将邀请有关专家介绍分子流行病学研究新技术、新方法及国内外分子流行病学研究最新进展。

征文内容:

1. 感染性疾病的分子流行病学研究:①细菌、病毒、原虫等致病微生物的核酸分子杂交、PCR 诊断研究;②细菌、病毒、原虫等致病微生物毒力基因分型、质粒分型、遗传变异、群体遗传结构及同源克隆分型研究;③细菌、病毒、原虫等致病微生物毒力基因克隆、表达及调控研究。

2. 非传染性疾病的分子流行病学研究:①肿瘤、心血管疾病、糖尿病等非传染性相关基因核酸分子杂交、PCR 检测方法研究;②癌基因、抑癌基因研究;③心血管疾病、糖尿病等非传染性相关基因的变异、多态性及其效应机制研究;④肿瘤、心血管疾病、糖尿病等非传染性相关基因的克隆、表达及调控研究。

3. 分子生物学技术在流行病学现场调查及医院内感染研究中的应用。

4. 分子流行病学研究的新方法:①生物标志物的筛检及应用研究;②单克隆抗体、基因工程抗体研究;③胶体金、Dipstick 等快速免疫学诊断研究;④分子流行病学病因研究中的设计与评价;⑤基因预防研究。

征文要求:①来稿是未经公开发表过的学术论文、综述研究报告;②来稿需交 500 字摘要和全文各一份,统一按《中华流行病学杂志》稿约要求格式,16 开纸、5 号宋体字打印,有条件者请提供软盘;③论文须经第一作者单位审阅并加盖公章,并注明单位名称、邮编、作者姓名、联系电话、电传或电子邮件地址;④稿件请于 1998 年 4 月 30 日前寄第一军医大学,寄发稿件时请同时由邮局汇审稿费 20 元,不录取稿件恕不退稿。录用稿件将收入《中华流行病学杂志》1998 年分子流行病学专辑。另外,欲参加会议者请向第一军医大学报名,同时通过邮局汇款交住宿费 100 元。以收到 100 元汇单作为正式报名依据。代表于报到时可从住宿费中扣回此 100 元,但若不能参加亦不退回(详细会议日期及报到地点另行通知)。汇单附言请写“分子流行病学会议”。地址:广州 同和 第一军医大学流行病学教研室;邮编:510515 联系人:俞守义、王红、陈清 电话:020-87705370 转 48553、48554、48533 传真:020-87730321 Email: fj4529@fjnet.guangzhou.gd.cn