

· 系列问答 ·

流行病学知识问答

A 部分 张经坤¹ B 部分 王珊珊² 组稿与总审 曾光¹

A Meta-分析(II)

A74 Meta-分析常用的统计方法有哪些?

答:可用于 Meta-分析的统计学分析方法很多,因此在 Meta-分析时应根据原始研究资料类型的不同,选用相应的统计分析方法。对于计数资料,以固定效应模型(fixed effect model, FEM)和随机效应模型(random effect model, REM)应用较广泛。对于计量资料,常用的方法有合并检验(包括 Fisher's 法、Winner's 法及 Stouffer's 法)、效应大小的测量(包括组间差异、相关关系)等。其它还有诸如:非参数分析法、回归分析法、计数法、混合模型、Bayesian 法、随机多水平模型等。限于篇幅,本文着重介绍固定效应模型和随机效应模型。

A75 何为固定效应模型?

答:固定效应模型的应用前提是假定全部研究结果的方向与效应大小基本相同,即各独立研究的结果趋于一致,一致性检验差异无显著性。因此固定效应模型适用于各独立研究间无差异,或差异较小的研究。其方法有:

(1) Mantel-Haenszel 方法:利用分层分析的原理,将每一独立研究作为一层,计算综合的 OR 值,并作检验。

(2) Peto 法: Peto 法是对 M-H 方法的修改。现举例介绍,阿斯匹林预防心肌梗塞病人死亡研究的 Meta-分析,见附表。

附表中每个研究计算以下几个统计指标: O_i, E_i

附表 阿斯匹林预防心肌梗塞病人死亡的研究

研究	阿斯匹林		对照		Peto 氏法					D-L 法		
	死亡数	例数	死亡数	例数	E_i	$O_i - E_i$	V_i	OR_i	$\frac{(O_i - E_i)^2}{V_i}$	$y_i = \ln(OR_i)$	$W_i = 1/V_i$	W_i^*
1	49	615	67	624	57.6	-8.6	26.3	0.721	2.8	-0.327	25.91	20.764
2	44	758	64	771	53.5	-9.5	25.1	0.685	3.6	-0.378	24.39	19.778
3	102	832	126	850	112.8	-10.8	49.3	0.803	2.4	-0.219	49.75	33.715
4	32	317	38	309	35.4	-3.4	15.6	0.804	0.7	-0.218	15.63	13.594
5	85	810	52	406	91.3	-6.3	27.1	0.793	1.5	-0.232	28.82	22.593
6	246	2267	219	2257	233.0	13.0	104.3	1.133	1.6	0.125	105.26	52.466
7	1570	8587	1720	8600	1643.8	-73.8	665.1	0.895	8.2	-0.111	666.67	90.416
合计						-99.4	912.7		20.8		916.43	253.326

是第 i 个研究阳性结果的实际值与理论值, V_i 是 $(O_i - E_i)$ 的方差, $E_i = \frac{d_i n_i}{N_i}$, $V_i = E_i \cdot \frac{N_i - n_i}{N_i} \cdot \frac{N_i - d_i}{N_i - 1}$, n_i 是实验组的样本量, d_i 是实验组与对照组阳性结果实际值之和, N_i 是两组样本合计。以第 1 个研究为例:

$$E_1 = (116/1239) \times 615 = 57.6$$

$$V_1 = 57.6 \cdot [(1239 - 615)/1239] \cdot [(1239 - 116)/1238] = 26.3$$

OR_i 是第 i 个研究的比数比,

$$OR_i = \exp\left(\frac{O_i - E_i}{V_i}\right); OR_1 = \exp\left(\frac{-8.6}{26.3}\right) = 0.721,$$

然后进行 N 个独立研究的一致性检验:

$$\chi^2 = \sum \left[\frac{(O_i - E_i)^2}{V_i} \right] - \frac{[\sum (O_i - E_i)]^2}{\sum V_i}, df = N - 1$$

$$\chi^2 = 20.8 - [(-99.4)^2 / 912.7] = 9.97, df = 7 - 1 = 6,$$

$$\chi_{0.05, 6}^2 = 12.6, \chi^2 < \chi_{0.05, 6}^2,$$

$P > 0.05$, 表明 7 个研究的 OR 一致。

计算综合的 OR_s 及 OR_s 的 95% 可信区间,

$$OR_s = \exp\left[\frac{\sum (O_i - E_i)}{\sum V_i}\right], OR_s = \exp\left(\frac{-99.4}{912.7}\right) = 0.90$$

OR_s 的 95% 可信区间,

1 中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所 流行病室 北京 100050

2 广州军区后勤部医学科学研究所 510507

$$\exp\left\{\frac{\sum(O_i - E_i) \pm 1.96 \sqrt{\sum V_i}}{\sum V_i}\right\}$$

$$= \exp\left(\frac{-99.4 \pm 1.96 \sqrt{912.7}}{912.7}\right),$$

结果为(0.84, 0.96)。

对综合的 OR_s 检验:

$$\chi^2 = \frac{[\sum(O_i - E_i)]^2}{\sum V_i} = \frac{(-99.4)^2}{912.7}$$

$$= 10.8, df=1, P < 0.01$$

结论: 服用阿司匹林的心肌梗塞病人其死亡的危险比不服用阿司匹林者低。

(3) Fleiss 曾提出用率 P_i 直接计算 OR , 其固定效应模型计算的结果与 Peto 法相同。这里就不再举例介绍。

A76 何为随机效应模型?

答: 随机效应模型由 Dersimonian-Laird(简称 D-L 法)于 1986 年提出, 此法把各独立研究看成研究总体的一个随机样本, 允许各研究间存在差异, 且变异是随机的结果。对于一个具体的 Meta-分析, 是选择固定效应模型还是随机效应模型, 其判断标准在于一致性检验的结果, 该检验可用 Q 值的大小来判断, $Q = \sum W_i(y_i - \bar{y})^2$, 其中

$$W_i = V_i^{-1}, \bar{y} = \frac{\sum W_i y_i}{\sum W_i}$$

$$V_i = \frac{1}{n_{1i}P_{1i}(1-P_{1i})} + \frac{1}{n_{2i}P_{2i}(1-P_{2i})}$$

这里, $n_{1i}P_{1i}$, $n_{2i}P_{2i}$ 分别是试验组和对照组的样本量和阳性率, 当 n_{1i} , n_{2i} 较大时, Q 近似服从 $df=N-1$ 的卡方分布, 当 $Q \leq N-1$ 时, 即一致性检验无显著性差异时, 随机效应模型与固定效应模型计算的结果相近, 不须校正; 反之, 当 $Q > N-1$ 时, 即一致性检验有显著性差异时, 以随机效应模型的结论较为可靠, 方法为先求 D 值, $D = \frac{[Q - (N-1)] \sum W_i}{(\sum W_i)^2 - \sum W_i^2}$, 再用 D 值对 W_i 加以校正, $W_i^* = (D + \frac{1}{W_i})^{-1}$ 。然后计算综合的 OR_s 及其 95% 可信区间, 步骤同固定效应模型。

上例 7 个研究的一致性检验 $Q = 9.96$, $df = 6$, $P > 0.05$; 用随机效应模型计算综合的 $OR_s = 0.88$ 其 95% 可信区间为 0.78 ~ 0.99。表明两种模型计算的结果相近, 结论一致。

理论上说, 上述两法有根本的区别, 固定效应模型产生同质研究特集的结果推论, 而随机效应模型产生研究全集的结果推论; Peto 氏法是以各研究内方差的倒数为权重, 而 D-L 法以研究组内和组间方差和的倒数为权重, 因此当各研究间无显著异质性

时, 两者结果相似; Peto 法计算简便, 当研究间无显著异质性时宜选用之, 反之, D-L 法可提供更切合实际的估计值和更宽的可信区间。通过比较可以认为, 用随机效应模型方法可以替代固定效应模型, 反之, 固定效应模型并不能完全替代随机效应模型。

A77 Meta-分析在流行病学研究方面应注意的几个问题?

答: Meta-分析以其原理简单, 计算简便, 结果全面、综合、量化, 可靠性好等方面的优势, 为流行病学研究提供了一种新的分析方法和手段, 该方法可应用于几乎所有的流行病学研究, 既可用于单一类型研究资料的合并分析, 也可用于多种类型资料的合并分析。既可以把病例对照研究的资料进行定量合并、综合分析, 也可将病例对照研究和定群研究资料综合起来进行合并分析。虽然该方法在流行病学研究方面应用前景广阔, 但在实际应用中尚需注意以下几个问题:

(1) 一致性检验: 一致性评价是结果合并的基础, 各研究结果间首先须进行一致性检验, 只有在检验一致性的基础上, 合并结果才合理。

(2) 异质资料的处理: 当一致性检验存在显著异质性时, 进行合并分析必须慎重。一般需进行分离、组合分析, 找出存在异质性的地方, 进一步核实该资料的可靠性与处理方式等, 不能简单地剔除。当存在显著异质性, 仍要进行合并分析时, 必须说明进行结果合并的理由, 或者配合其它分析加以旁证。

(3) 偏倚的控制: Meta-分析本身属于观察性研究, 在设计、资料收集、统计分析过程中必然存在着偏倚, 资料质量评判与取舍时也会产生偏倚, 其中最突出的当是发表偏倚 (publication bias)。要控制偏倚, 唯一的办法是尽可能收集全部研究资料, 由多人进行盲法评判, 决定资料的取舍, 然后对所有合格资料进行合并分析。

(4) 敏感性分析: 常见的是发表的文献与未发表的文献进行比较, 观察加入未发表文献后对原合并结果的影响大小。也可对同一组研究资料用不同统计方法按不同方式进行处理分析, 将 Meta-分析的结论与此结果进行比较, 以保证 Meta-分析的质量和结论的可靠性。

(5) 失效安全数 (fail-safe N , N_{fs}): 其含义是 Meta-分析有显著意义的结论, 要多少个阴性结果才能使之逆转, 分别按 $P = 0.05$ 和 $P = 0.01$ 的水平计算失效安全数, 失效安全数越大, 结论的可靠性越好, 偏倚的影响越小。

(6)加权分析: 进入 Meta-分析的研究, 有些可能是很小的样本, 另一些则为大样本。不能一视同仁, 可用加权法进行校正。

当然 Meta-分析方法是基于论文作者报告的结果而进行的研究, 还存在其它诸如资料收集标准、资料质量的评价、资料内容的多寡、不同方法学等方面有待解决的问题, 因此该方法仍有其局限性, 仍需继续完善与发展。该方法在国外虽已得到较广泛的应用, 但是国内只有少数热心者作过一些比较局限的研究, 应用该方法进行大型研究、解决重大问题的例子尚有待进行。

B 埃博拉出血热的流行病学

B₆₈ 埃博拉出血热的定义是什么? 它是怎样发现并命名的? 有哪些主要临床表现?

答: 埃博拉出血热(Ebola hemorrhagic fever)是由埃博拉病毒引起的急性出血性传染病。埃博拉出血热于 1976 年 6~11 月首次发现于非洲苏丹南部和扎伊尔西北部。发病突然, 病死率很高, 受到 WHO 重视, 很快派遣调查组对该病进行流行病学、血清学和病原学调查。该病于 1976 年 6 月 27 日起源于苏丹 Nzara 镇的棉纺厂, 再由棉纺厂扩散到医院, 继而在医院内蔓延, 同时也通过病人家属向社会蔓延, 在苏丹总病例数为 284 例, 死亡 151 例, 病死率为 53.2%。同年扎伊尔北部发生类似疾病, 1976 年 9 月 1 日首例病人发病, 继之医院医务人员, 就诊的其他病人及家属开始陆续发病, 由医院扩散到 Yambuku 镇, 并以该镇为中心向周围扩散到 120 公里范围内。从 9 月 1 日到 10 月 24 日扎伊尔共发生 318 例, 死亡 280 例, 病死率 88.1%。埃博拉是扎伊尔的一条小河, 位于 Yambuku 北郊, 从该河附近村庄的一位病人首次分离到该病毒。比利时安特卫普热带医学研究所 Pattyn SR 教授和英国微生物研究所 Bowon ETW 教授命名该病毒为埃博拉病毒(Ebola virus)。

埃博拉出血热潜伏期 2~21 天, 起病急, 突发高热, 伴有头痛、厌食、肌肉酸痛, 全身不适和结合膜充血。发病后 2~3 天内, 出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等症状。数天后躯干部出现麻疹样斑丘疹, 随后脱屑, 以肩部、手心、脚掌多见。肾功能减退, 病人极度衰弱, 重症病人出血加重, 皮肤粘膜和内外器官均有出血, 以呼吸道和肠道为重。以眼结膜、鼻腔和阴道出血最常见。重症病人中枢神经系统紊乱, 死亡前病人常进入昏迷状态。病程 7~16 天, 恢复慢, 病死率达 50%~90%。

B₆₉ 埃博拉出血热的病原学研究进展如何?

答: 埃博拉病毒与马尔堡病毒在形态上极为相似, 均属丝状病毒科, 形态呈多形性。由电镜负染呈丝状或长杆状。颗粒呈直线轻度弯曲, 环直径 200nm。颗粒长度变化较大 300~1500nm, 平均 970nm。颗粒直径 50~70nm。内部有螺旋状核心, 外有核衣壳。病毒基因组为不分节段的单股负链 RNA, 分子量 4.2×10^6 道尔顿。无 poly A 尾, RNA 无感染性, 基因组全长 19kb, 含尿嘧啶(U) 31.8%, 腺嘌呤(A) 25.5%, 鸟嘌呤(G) 23.3%, 胞嘧啶(C) 20.4%。全基因组编码 7 种蛋白, 其顺序为 3'-Np-Vp35-Vp40-Gp-Vp24-L-5'。5'端 Np 是较大的磷蛋白, 由前导序列加工而成, 含 2217 个核苷酸, 编码一个 739 个氨基酸的多肽, 分子量为 83.3kDa。Vp35 是较小的核蛋白。Vp40 具有基质蛋白功能。Gp 是大的糖基化的 I 型转膜蛋白, 分子量为 125kDa, 在转录和复制过程中加以修饰。Vp30 和 Vp24 是与包膜有关的蛋白, 定位于包膜内层, Vp30 为较小的核蛋白。转录与复制由依赖 RNA 的 RNA 多聚酶所介导。Vp24 功能尚不太清楚。L 为依赖 RNA 的 RNA 多聚酶, 分子量为 180kDa。各蛋白编码基因之间有重叠序列。在 Np 和 Vp35 之间存在 3 个碱基序列 3'-GAU, Vp40 和 Gp 之间存在 3'-AGC, Vp30 和 Vp24 之间存在 142 个碱基序列, 同时发现 Vp35 和 Vp40, Gp 和 Vp30, Vp24 和 L 基因之间也有基因重叠, 20 个或者 18 个碱基。

B₇₀ 埃博拉出血热是怎样传播的? 传染源有哪些?

答: 埃博拉出血热最主要的传播途径是密切接触传播。人感染埃博拉病毒后会产生高滴度的病毒血症, 病人的尿、血液、体液、呕吐物、排泄物、分泌物中均带有病毒, 尸体解剖发现病人的肝、脾、肾、心脏等器官均有感染性病灶。电镜下均能看到感染性病病毒颗粒或包涵体。因此病人是最主要的传染源。高危人群包括治疗病人的医生、护士、处理污物的清洁工, 尸体解剖人员、整容人员、实验室工作人员及照顾病人的家属等。其次埃博拉出血热的传播途径是通过注射器传播。1976 年在苏丹该病流行的前期相当一部分病人是通过注射器感染的。Nzara 医院当时规定每天早晨发给门诊部 5 副注射器, 在不同的病人用后只用温水冲洗再继续使用, 全天结束煮沸消毒一次, 第二天早晨再发给门诊使用。这样造成了注射器传播的机会。同年扎伊尔该病流行的前 4 周, 也主要通过注射器传播与接触传播。4 周后注射器一律经消毒后再用, 发病率明显下降。气溶胶传

播是该病的另一传播途径。与病人同睡一个房间也有感染的病例。此外实验发现,同一房间不同笼子与实验接种埃博拉病毒的恒河猴污染物不接触的对照组也有发病,从而证明含有病毒颗粒的气溶胶可使正常猴受染。性传播这一途径虽不典型但可能存在。有报道一例患者在病愈 7 周后通过性生活使其配偶感染。

埃博拉出血热的传染源主要是病人。也有死亡黑猩猩感染人的报告。该病的天然贮存宿主及其在自然界中的循环方式至今尚不清楚。

B₁ 埃博拉出血热的流行情况怎样?有何流行特征?

答:自 1976 年该病首次在苏丹和扎伊尔发生流行以来至 1996 年底,共发生 3 次较大流行,散在病例 2 次,小规模流行 3 次,实验室感染 1 例。第 1 次流行是在 1976 年 6~11 月,苏丹南部和扎伊尔北部两地几乎同时爆发性流行。苏丹南部西赤道省 Nzara 的棉纺厂职员首先发病,由棉纺厂扩散到医院,在医院内蔓延,同时也通过病人家属向社会蔓延。最后苏丹总病例数为 284 例,死亡 151 例,病死率为 53.2%。同年 9~11 月扎伊尔北部发生爆发,大部分病例在以 Yambuku 为中心、半径 70 千米方圆的地区分布,共发病 318 例,死亡 280 例,病死率 88.1%。1976 年 11 月在美国的 Porton Down 微生物研究所发生 1 例实验室感染。该患者是在实验室内制备埃博拉病毒感染的豚鼠肝匀浆时,不慎将针头刺入大拇指而受染。1977 年 6 月在扎伊尔西北部的 Tandala 发生 4 例。1 例为确诊典型病例并分离到病毒。另外 3 例根据临床症状,仅为怀疑病例。第二次流行是在 1979 年 7 月 31 日至 10 月 6 日在苏丹南部的 Nzara 和 Yabio 两镇共发生病人 34 例,死

亡 22 例。1980 年肯尼亚有散发。第三次流行发生在 1995 年 3 月扎伊尔金沙萨以东基奎特市,发病 315 例,死亡 245 例,病死率 77.1%。这次流行是从医院的一位实验室人员开始,凡参加诊治与护理的医务人员相继发病。6 月 24 日以后再无新病例出现。1996 年 2~4 月在加蓬北部的偏僻村落马雅博特与邻村发生一次流行,共发病 37 例,死亡 27 人。据 WHO 报告同年 7 月该地区又发生一次流行,发病 14 例,死亡 10 例。1996 年 11 月南非一家私人医院收治一名 40 岁妇女,10 天前发病,累及肝脏,15 日后证实感染埃博拉病毒。

埃博拉出血热的主要特征如下:①地区分布:自 1976 年开始流行以来,仅限于非洲赤道 5° 线以内少数地区。除苏丹、扎伊尔外,在利比亚、肯尼亚、科特迪瓦、尼日利亚、埃塞俄比亚等国也有传播。南非于 1996 年发现首例。②年龄与性别分布:各年龄组均易感,从出生后 3 天的婴儿到 70 岁的老人均有病例,但以成年人发病较高,女性略高于男性。

B₂ 对埃博拉出血热应采取什么样的防制对策?

答:1. 加强检疫。对有疫情国家、地区进口的动物,入境人员均应加强检疫,一旦发现可疑病例及时诊断,立即隔离、监护。

2. 加强病人隔离与管理。病人的血液、排泄物、分泌物以及接触过的一切物品必须予以消毒处理。凡是与病人接触过的人员必须检疫。

3. 防止注射器引起传播,坚持一人一针筒。

4. 病人尸体应包裹严密就近掩埋或火葬。必须转移时应放在密闭容器中进行。

5. 加强人员培训,尤以对负责检疫的医务人员培训。

宜宾县一起学校流行性腮腺炎爆发的流行病学分析

朱正富

1997 年 5 月 9~23 日宜宾县李场镇马场中心学校发生流行性腮腺炎爆发,全校九个班级共有师生 655 名,累计发病 73 例。以小学一、二年级发病为主,占总数的 90.14%。男 40 例,女 33 例。年龄 6~26 岁,6~8 岁占 91.70%。发病高峰在 14~18 日,占 58.90%。73 例病人均无免疫史。全部病人均有较明显的临床表现,如腮腺肿大,疼痛,全身不适,低

热等。隔离并以紫金锭、青黛散醋调外敷,口服板兰根冲剂等治疗,1 例并发无细菌性脑膜炎住院治疗,全部治愈。对未患病者采用注射流腮腺疫苗及口服板兰根中药汤等预防措施,疫情得以终止。该校地处浅丘山区,邻镇高场 1994 年曾发生一起流行性腮腺炎爆发。该校自 1996 年以来,均有病例偶发。本次流行性腮腺炎爆发,可能为自 4 月下旬以来,小雨连绵,气温较低,且该校面积较窄,通风不良,学生又缺乏对腮腺炎病毒的免疫力,从而造成爆发。