

应对突发公共卫生事件中建立病例定义 值得注意的问题

应桂英 栾荣生

突发公共卫生事件(emergent events of public health)是指突然发生,造成或者可能造成社会公众健康严重损害的重大传染病疫情、群体性不明原因疾病、重大食物和职业中毒以及其他严重影响公众健康的事件。近年来,各类突发公共卫生事件不断发生,如食物中毒、生物恐怖、严重急性呼吸综合征(SARS)、人感染猪链球菌、人禽流感等,严重危害人民健康,给整个国家或局部地区带来明显影响,甚至影响社会安定,因而探索科学有效的方法应对突发公共卫生事件变得十分重要。应对突发公共卫生事件最重要的方法是开展现场流行病学调查,尽早查明其原因,及时采取措施,控制事件的发展。在开展现场流行病学调查处理的过程中,建立病例定义是关键,是进行病例对照研究探索病因的基础,因此作为流行病学工作者,应知晓突发公共卫生事件应对中病例定义的确定问题,以便在现场处理时能建立一个合适的病例定义,科学应对突发公共卫生事件。

1. 确定病例定义的重要性:病例定义(case definition)是在一定条件下将不同人群按照某种或多种因素分为病例与非病例(对照)的一个判断标准,以便根据现场的实际情况、突发公共卫生事件的特点、临床表现等确定要调查的对象,及时采取不同的处理措施。根据目的不同,病例定义分为监测病例定义和现场病例定义;根据不同的把握程度,病例定义可分层为确诊(confirmed)、疑似(probable)、可疑(possible/suspect)、排除(not a case)病例定义。监测病例定义主要用于法定传染病常规报告系统及对特定传染病的监测,而现场病例定义则主要用于突发公共卫生事件发生时,通过界定病例与非病例,查明原因,以便及时扑灭疫情。

突发公共卫生事件尤其是不明原因或者新发传

染病初期(如 SARS),在病原学原因、传播途径不明时,临床医生不认识,难以确定和制定有效的治疗方案;预防人员对病因不确定,难以采取有针对性的预防控制措施;公众难以从政府等权威渠道得到信息,恐慌心理严重。这时要解决的问题复杂多样,应急工作必须应对各种复杂局面,增加了确定病例定义的难度^[1]。但在现场工作中,病例出现是疾病发生或流行的一个信号,及时捕捉有关信息对控制疾病的发展十分重要。确定病例定义是现场流行病学调查的基本步骤之一,是现场调查的一个关键点,也是难点。启动现场流行病学调查的前提条件是尽快、尽可能多地获得发生突发公共卫生事件的相关信息,对这些信息进行初步分析后建立一个合适的病例定义,以便根据病例定义展开调查,发现、搜索新病例,考察每一个已知病例;按照病例定义确定的病例数,描述病例的三间分布、流行的分布特征,判断病原来源及传播途径;根据病例获得关于可能暴露的特征或经历,结合社区环境调查等,得出流行的初步病因假设,以便采取紧急预防控制措施,进而用病例对照研究和回顾性队列研究分析资料,得出结论等。

目前,通过建立病例定义,采用病例对照、队列研究等探索疾病暴发原因的方法应用越来越广泛,成为使用频率最高的一种流行病学方法,在食物中毒领域取得了显著效果,如 1996 年墨西哥 Puerto Vallarta 宾馆暴发的腹泻病、1997 年美国康涅狄格州发生的弯曲菌病暴发,均采用此方法迅速查出其病因^[2,3]。许国章等^[4]抽取 20 世纪 70、80 年代的 169 篇疾病暴发的调查报告,以“病例定义”、“疾病的实验室诊断依据”、“传播媒介”、“明确的传染源”及“暴发持续时间”等五项报告要素作为评估指标,比较这两个年代疾病暴发调查的报告质量,只有“病例定义”80 年代高于 70 年代。而对于突发公共卫生事件,国外均把制定病例定义作为调查处理工作的关键。

作者单位:610041 成都,四川大学华西公共卫生学院流行病学教研室

第一作者现工作单位:610021 成都市疾病预防控制中心

2. 确定病例定义应考虑的因素:

(1) 全面考虑病例定义的基本要素。现场调查中的病例定义是基于临床、流行病学资料和实验室检查确定的病例定义,因此在确定病例定义时应综合分析流行病学资料、潜伏期和临床表现、现场卫生学调查情况和实验室检验结果。病例定义应包括以下几项因素:①流行病学资料;②临床表现(症状、体征)和实验室结果等;③时间;④地点;⑤人物^[5]。在现场调查中时间是一个关键因素。

(2) 病例定义最好运用简单、容易应用和客观的方法。现场流行病学中的“暴发应对”不同于传统流行病学的“暴发调查”,两者对病例定义的要求不同。前者更注意与公众、政府互动,病例定义主要包括症状、体征和流行病学史如采用发热、腹泻、血便或皮疹等容易判断的指标^[6],病例定义简单明了,容易理解判断,以便得到公众的配合,及时发现可疑病例;而后者通常是对一种已知疾病发生的例数突然增多采取的调查,通常有较明确的疾病诊断标准,除临床表现和流行病学史外常常包括实验室检查结果,需要专业人士进行判断,其病例定义更复杂。

(3) 病例定义要适度。病例定义的标准越严、越窄,能发现的病例就越少;标准越松,发现的病例有可能更多是其他疾病的病例,因此病例定义过宽或过窄均会产生不利影响。通常现场调查早期使用“较为宽泛”的病例定义,以便发现更多可能的病例,防止疫情扩散;后期则使用较为狭窄的病例定义,以免误诊,造成不必要的恐慌。如在 SARS 发生之初,采用的主要 SARS RUI 病例分类法(一种灵敏的、非特异性的病例分类,依据的仅仅是临床和流行病学标准)。但随着对 SARS 认识的深入,特别是实验室检测能力的提高,病例定义采用了 SARS 相关冠状病毒(CoV)诊断标准(一种更为特异的病例分类,其依据是选择后的临床和流行病学标准或实验室诊断)^[7,8]。病例定义过于宽泛,有或没有实验室数据均接受,有些病例将会丢失,有些非病例却被统计进来,导致假阳性过多,即敏感性高而特异性低,可能过分加大隔离工作的社会负担和个人负担,不仅浪费人力、物力、财力,而且会造成人为的恐慌,影响社会稳定。并且过于宽泛的病例定义,也不利于进行病例对照研究探查病因。病例定义过窄,更能解释病例对照研究所得的结果。Rosenbaum^[9] 研究认为,狭窄的病例定义会使研究结果出现有或没有统计学检验把握度的两种情况,在假设条件下,损失

30% 的检验效能可赢得 50% 以上;如果研究样本至少有三分之一是由狭窄的病例定义所确定的,则损失的检验效能常常可忽略不计,所得的检验效能仍然较充分。尽管如此,但过窄的病例定义会忽视一些症状不那么明显的病例,导致假阴性过多,即特异性高而敏感性低,会造成疫情蔓延。因此,现场调查时确定病例定义一定要适度,需选择损失尽可能小的指标进行界定。

(4) 分层次确定病例定义。在现场流行病学调查中,由于不确定性因素太多及事件的复杂性,常根据流行病学调查资料、临床症状与体征和实验室结果制定不同层次的病例定义,如确诊病例定义、疑似病例定义、可疑病例定义和排除病例定义。确诊指有当前和近期感染明确的实验室证据(如血清学、细菌学、病毒学和寄生虫学等);疑似指有与疾病符合的临床症状和体征、流行病学资料也符合,有建议性但非结论性的实验室证据提示近期感染(如单份血清学检查);可疑指流行病学资料符合,有与疾病符合的症状和体征,但缺乏感染的实验室证据(阴性、缺乏或未知);排除指流行病学资料、临床表现、实验室检查均无依据。如 2005 年 6-8 月,四川省部分地区发生人感染猪链球菌血清 2 型疫情。为迅速扑灭这一疫情,卫生部专家组制定了“四川省人-猪链球菌病诊断标准”,分层次确定了人感染猪链球菌病的病例定义,即①疑似病例定义:有流行病学史。即自 2005 年 6 月 24 日以来,四川省境内,发病前 7 天内有与病死猪(羊)接触史。临床表现有急性起病、畏寒、发热,可伴头痛、头昏、全身不适、乏力、腹痛、腹泻、昏迷等全身中毒症状。血常规化验:白细胞计数升高(严重患者发病初期白细胞可以降低或正常),中性粒细胞比例升高。②可疑病例定义(临床诊断病例):流行病学史+中毒性休克综合征,或流行病学史+脑膜炎。③确诊病例定义:符合疑似病例或可疑病例定义且实验室检测阳性[病例全血或尸检标本等无菌部位的标本纯培养后,经形态学、生化反应和 PCR 法检测猪链球菌特有的毒力基因(*cps2A*、*mrp*、*gapdh*、*sly*、*ef*)鉴定,为猪链球菌]^[10]。

在很多情况下,建立一种不确定、分层次的病例定义是很有好处的。在无实验室检测方法或实验室检测方法很难、很贵或有一些病例已被实验室确诊的情况下,这种分层次的病例定义非常有用,主要有以下优点:对不明原因疾病来说,可以避免武断的病例定义;分析数据时可使用既敏感又特异的病例定

义;给不明原因疾病确定更加精确的临床表现;可用于评价轻型病例和重型病例的危险因素。但确诊病例、疑似病例、可疑病例是按照不同的把握程度确定的病例定义,随着对信息的了解,可疑病例可向疑似病例、疑似病例可向确诊病例转化,也可被排除。此外,现场流行病学调查涉及的主要是突发公共卫生事件,在调查之初信息常常不完善,疫情原因常常不甚清楚,因此,在流行病学调查过程中必须逐步对疾病的病因形成工作假设(working hypothesis),而且随着调查的不断深入,工作假设会不断演变,因而,对原因不明者要确定最初病例定义和最终病例定义,有时根据需要还需制定病例次定义(case sub-definitions),对病例的类型和特征也进行界定。如 1996 年英国中苏格兰地区发生了食源性肠出血性大肠埃希菌 O157 感染暴发事件,综合调查结果和根据工作假设,卫生当局确定了最终病例定义,对 2427 例可能发病者(potential case)分级为确定、疑似、可疑、排除,认定病例 512 例,同时制定病例次定义,对病例的类型和特征也进行了界定。512 例中有 7 例属确定病例却不符合工作假设,即患者自述无进餐史和接触史,但鉴于无其他可能的感染史,最终还是认定他们为该次肠出血性大肠埃希菌 O157 暴发事件中的患者^[11]。

(5)确定病例定义要灵活。病例定义的确定要以流行病学资料、客观临床症状和体征及实验室检验指标为主。对首个病例定义要详细调查,尽可能收集到有关的信息。但在突发公共卫生事件发生时,病原尚不明确,特异的诊断方法尚未建立,现场调查的资料来源主要为医院、门诊病历、学校等保健卡,受到限制,样本通常较少,实验标本环境和生物标本可能被丢弃,因此得到的信息可能不全、可能不正确;病例的判断只能依靠流行病学、症状和体征、临床检验等,有时只能依靠前两者而没有实验室确诊方法,在这种情况下,任何定义都是不完善的,难免导致漏诊或误诊,因此难以制订确切的病例定义^[12]。

在确定病例定义时不宜过于教条,尤其是针对新发的疾病,应该随着对疾病认识的深入,适时调整病例定义,即病例定义应随着对疾病临床、实验室、传播特征的了解而发生变化,必要时建立修订病例定义。如在 SARS 暴发之初由于对该病的认识不足,主要基于流行病学史和主要临床表现建立了一个初步的病例定义(临时监测病例定义)^[7]。随着对该病认识的深入,又建立了修定后的临时监测病例

定义(将 SARS-CoV 感染检测的实验室标准包括在内)^[13],修订后的 SARS 监测病例定义反映了对 SARS-CoV 的临床和实验室特征认识的加深^[8]。

(6)病例定义尽可能以客观指标为主,提高其科学性。在制定病例定义时要加强证据学审查,同时适当提高病例定义的门槛,以客观指标为主,尽可能降低调查偏倚和分析偏倚,维护病例定义的科学性。如在对人禽流感的病例定义上,根据出现的证据多次进行了修订,使其更为科学。1997 年,我国香港特别行政区发生 H5N1 型人禽流感,在世界范围内引起了广泛关注。近年来,人们又先后获得了 H9N2、H7N2、H7N3 亚型禽流感病毒感染人类的证据,荷兰、越南、泰国、柬埔寨、印度尼西亚及我国相继出现了人禽流感病例^[14,15]。2004 年 2 月,卫生部根据我国香港和其他国家有禽流感病毒感染人类的报道,制定了《人禽流感诊疗方案(试行)》,提出根据流行病学史、临床表现及实验室检查结果,排除其他疾病后,可以做出人禽流感的诊断,并提出医学观察病例、疑似病例、确诊病例的病例定义^[16]。2005 年 8 月,在总结其他国家和地区人禽流感防治经验的基础上,对已有的方案进行了修订,制定了《人禽流感诊疗方案(2005 版)》,该方案对医学观察病例、疑似病例、确诊病例的病例定义进行了完善,使其更有操作性,提出流行病学接触史为:发病前 1 周内曾到过疫点者;与被感染的家禽及其分泌物、排泄物等有密切接触史者;与禽流感患者有密切接触史者,这三种人有患病的可能。对医学观察病例强调了流感样临床表现,对确诊病例则补充了核酸检测阳性的证据^[17]。2005 年 11 月 16 日,我国首次出现人感染 H5N1 型禽流感病例,卫生部专家组判定,安徽省枞阳县一名患者感染高致病性禽流感 H5N1,为确诊病例,但农业部的检测结果表明,该患者病前生活的自然村不是高致病性禽流感疫区。根据我国安徽省首例确诊的人禽流感死亡病例缺乏流行病学可靠证据的事实及其他各国发生人禽流感病例的特征,卫生部组织制定了《人禽流感诊疗方案(2005 版修订版)》。2005 版修订版增加了临床诊断病例定义,扩大了确诊病例定义的范围,并强调在流行病学史不详的情况下,根据临床表现、辅助检查和实验室检查结果,特别是从患者呼吸道分泌物或相关组织标本中分离出特定病毒,或采用其他方法,禽流感病毒亚型特异抗原或核酸检查阳性,或发病初期和恢复期双份血清禽流感病毒亚型毒株抗体滴度 4 倍或以上

升高,可以诊断确诊病例,使人禽流感的病例定义更为科学^[18]。以后在广西资源县、福建三明市及漳浦县、四川成都市金花镇发生的人感染高致病性禽流感病例均表明,修订后的确诊病例定义是科学的,符合事实。

此外,由于影响病例定义的因素较多,即使制定了最终病例定义,也有可能无法解释所有的病例,但对所制定的病例定义应能解释大多数发病者的情况,即应有统计学检验效能,而对不符合最终病例定义的发病者应做出合理解释。

3. 确定病例定义应注意的问题:

(1)要考虑其敏感度和特异度。病例定义可决定疾病诊断的敏感度和特异度,包括①临床症状明显和不明显的比例是多少;②是否有些很重要且很明显的或临床上能提示某病的症状或体征的存在;③选择简单、实用且结果可靠的检测方法;④是否接触过患者或高危人群;初次调查到以后的随访、检查或血清学检查是否能再次找到病例;⑤如果某病需长时间的随访,除目前调查组人员外,其他的人员对诊断病例是否简便易行;⑥在初次调查中是否对所有患者必须做出明确诊断或者只针对住院或就诊病例进行调查^[6]。

(2)现场病例定义不同于诊断标准。现场病例定义与临床诊断标准不同,前者追求简单、实用的目的,要求敏感性高,特异性可适当降低。通常来说,现场病例定义为提高敏感性,将所有可疑的病例都包括进来,针对传染性强的病例以及需要严格消除的疾病,定义宽泛一些,适当不强调特异性,这样报告的临床病例难免有假阳性;排除的病例中,也难免有假阴性,也就是说漏诊和误诊都有可能存在。且在建立诊断标准后,根据病情的发展,病例重新分类也属正常^[1]。

(3)在对病例进行分类时,无论使用哪种病例定义,调查时所有调查对象都必须采用统一的标准,尽量减少选择性偏倚。

(4)注意精神诱导因素和伪装“发病者”。突发公共卫生事件发生时,社会心理因素对突发事件控制效果和进程的影响越来越显著,并给较大范围的人群造成相当大的心理压力和情绪问题,人群疑病心理严重,如 SARS 期间过度关注体温,而在浙江省还发生多起由偶发生活事件诱发引起群体性非特异性、以主观感觉异常为主要特征的健康相关事件^[19]。因此在使用病例定义进行判断时不能轻信

主观症状,对非发病者要及时予以排除。

参 考 文 献

- 1 罗会明. 现场流行病学. 第四讲突发疫情的应急处理. 中华流行病学杂志, 2003, 24: 628-630.
- 2 Shane AL, Roels TH, Goldoft M, et al. Foodborne disease in our global village: a multinational investigation of an outbreak of *Salmonella* serotype Enteritidis phage type 4 infection in Puerto Vallarta, Mexico. *Int J Infect Dis*, 2002, 6: 98-102.
- 3 Winqvist AG, Roome A, Mshar R, et al. Outbreak of campylobacteriosis at a senior center. *J Am Geriatr Soc*, 2001, 49: 304-307.
- 4 许国章, 陈衡平, 余松林. 病例对照研究方法在疾病爆发调查中应用的趋势. *中国卫生统计*, 1994, 11: 38-39.
- 5 郭智成. 对食源性疾病病例定义确定原则的探讨. *中国食品卫生杂志*, 2005, 17: 220-223.
- 6 王陇德, 主编. 现场流行病学理论与实践. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005. 127.
- 7 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of severe acute respiratory syndrome-worldwide. *MMWR*, 2003, 52: 226-228.
- 8 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised U. S. surveillance case definition for severe acute respiratory syndrome (SARS) and update on SARS cases — United States and worldwide. *MMWR*, 2003, 52: 1202-1206.
- 9 Rosenbaum PR. Case definition and power in case-control studies. *Stat Med*, 1984, 3: 27-34.
- 10 中国疾病预防控制中心. 四川省人-猪链球菌病诊断标准. <http://www.chinacdc.cn/n272442/n272530/n273736/n273781/n337425/n338736/6858.html>
- 11 Cowden JM, Ahmed S, Donaghy M, et al. Epidemiological investigation of the central Scotland outbreak of *Escherichia coli* O157 infection, November to December 1996. *Epidemiol Infect*, 2001, 126: 335-341.
- 12 罗会明, 余宏杰, 倪大新, 等. 传染性非典型肺炎的病因研究和现场调查思路. *中华流行病学杂志*, 2003, 24: 336-339.
- 13 Hoey J. Updated SARS case definition using laboratory criteria. *CMAJ*, 2003, 168: 1566-1567.
- 14 Shortridge KF, Zhou NN, Guan Y, et al. Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong. *Virology*, 1998, 252: 331-342.
- 15 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks of avian influenza A (H5N1) in Asia and interim recommendations for evaluation and reporting of suspected cases — United States. *MMWR*, 2004, 53: 97-100.
- 16 中华人民共和国卫生部. 卫生部关于印发人禽流感诊疗方案(试行)的通知. 附件: 人禽流感诊疗方案(试行). <http://health.hzinfo.net/mednews/mednew20040204.htm>
- 17 中华人民共和国卫生部. 卫生部关于印发《人禽流感诊疗方案(2005 版)》的通知. 附件: 人禽流感诊疗方案(2005 版). http://www.moh.gov.cn/public/open.aspx?n_id=10386
- 18 中华人民共和国卫生部. 卫生部关于印发《人禽流感诊疗方案(2005 版修订版)》的通知. 附件: 人禽流感诊疗方案(2005 版修订版). http://www.moh.gov.cn/public/open.aspx?n_id=11013
- 19 金培刚, 李英, 顾建明, 等. 3 起诱导性“食物中毒”分析. *浙江预防医学*, 2003, 15: 3-5.

(收稿日期: 2005-08-25)

(本文编辑: 张林东)