

(系列讲座)

现代流行病学

第六讲 现场调查方法实例

I. 月经棉条与中毒性休克综合征

曾 光

一、问题的提出和监测系统的建立：

1979年，美国威斯康星州公共卫生署接到一起罕见的病例报告，有3位女性患者，皆有发热、低血压、弥散性出疹、脱皮和多发性器官损害。使人回忆起3年前，一位名叫Todd的医生报道了一起中毒性休克综合征（Toxic Shock Syndrome简称TSS），患者有3男4女，年龄为8~17岁，其中5人查验为金黄色葡萄球菌感染。威斯康星州和明尼苏达州为查明此病流行情况和病因临时建立了TSS监测系统，即向临床医生通报此病，并希望他们一旦发现迅速报告。到1980年1月，共报告了12例病例，其中11例发生于月经期。此后，美国疾病控制中心（Centers for Disease Control，简称CDC）开始接收各州TSS病例报告，犹他州也建立了类似的监测系统。这种有别于常规疫情监测，为了特殊目的主动地去搜集病例的方式，属于主动监测范畴，由此建立的系统称为主动监测系统（Active Surveillance System）。

二、使用月经棉条与TSS发病的初步调查：

1980年春天，CDC陆续接到TSS报告，多数来自上述3个州，5月23日CDC主办的MMWR杂志首次报道了TSS流行，共有50例病例，其中已知月经史的40人中，有38人（95%）是在月经来潮5天内发病，病死率为13%（7/55）。威斯康星州的TSS监测开展得最活跃，病死率仅为3.2%。

MMWR的首次报道，立即引起了临床医生的关心，他们中的一些人，开始向CDC报告TSS病例。7月中旬，CDC做了第一次病例对照调查（CDC-1），为50名女病例各找一名女朋友作为对照，威斯康星州（威州）和犹他州（犹州）也做了群体匹配的病例对照调查，了解月经期内用棉条（tampon）与TSS发病关系，三份调查的四格表见表1。

表1所列均为群体匹配的四格表，由于其中两表左下格数字为0，直接计算OR会出现分母为0，而CDC

表1 使用tampon与TSS关系的初步分析结果

tampon		病例 对照		病例 对照		病例 对照	
		使用	未使用	使用	未使用	使用	未使用
使用		50	43	30	71	12	32
未使用		0	7	1	2	0	8
		(P=0.02)		(P=0.014)		(P=0.20)	
		CDC-1		威州		犹州	

不主张在各格中都加0.5后估算虚假的OR（fudged OR），但这不影响P值的计算。CDC-1和威州四格表的P值均有显著性，犹州的P值虽然大于0.05，但从表中可看出趋势与前两个四格表一致，这初步显示了使用tampon与TSS有关。

紧接着，CDC做了更详细的调查分析，用1:1配对方法调查了52例病例和对照在月经期连续使用tampon的情况（见表2）。

表2 CDC对于连续使用tampon与TSS关系的1:1配对分析

		对照	
		是	否
病例	是	33	16
	否	1	2

以下对配对资料做分析： $OR = f/g = 16/1 = 16$

$$\text{校正的 McNemar } \chi^2 = \frac{(|f-g|-1)^2}{f+g} = \frac{(|16-1|-1)^2}{16+1} = 11.53 \quad P=0.0007$$

本文作者单位：中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所流行病研究室 100021 北京市

OR95%可信限的上下限公式为： $OR^{[(1 \pm (\sqrt{\chi^2}))]}$
($z=1.96$)

即 $1^{6[1 \pm (1096/\sqrt{11.53})]}$ 得 3.3~79.3。

这一结果强烈提示，妇女在月经期连续使用tampon和TSS发病有关 (OR=16)，尽管样本数不大，但有极显著统计学意义 ($P=0.0007$)，OR的95%可信限范围虽然很宽(3.3~79.3)，但均在1的右侧，16可以认为是对OR值的最佳点估计值，说明关联成立的可能性极大。

三、偏倚分析与CDC-2调查：

1980年整个夏季，全美国的新闻媒介对TSS的发生做了大量报道，有的新闻出版物怀疑一种新的、高吸收度的tampon (例如Rely牌) 可能是发生TSS的原因。截至9月5日为止，CDC已收到272例病例报告，为了弄清哪种商标的tampon与TSS发生的关系最大，着手进行了CDC-2病例对照调查。在开始调查前，首先要分析一下事态的发展已经为或可能将为病因学调查带来哪些不利影响？又如何尽可能地避免干扰？

CDC流行病学家注意到，本次调查是以主动监测这种特殊形式开始的，当MMWR首次公布TSS发生的信息后，临床医生是主要读者之一。关心这一事件的医生很可能只关心月经期妇女罹患该病，对重症和典型的TSS病人较容易做出诊断。这种由于发现和诊断所带来的偏倚实际上很难避免，关键在于，TSS事件通过大众舆论公开化后，还可能增加由于病人和家属的原因带来信息偏倚。那些TSS患者更容易被舆论提醒回忆起使用了tampon，特别是Rely牌tampon。还可能有个别患者想到可能涉及法律诉讼并希望从中渔利，会谎称使用了某种牌号的tampon。因此，舆论公开后收集的资料可能比以前的问题更多。因此，在CDC-2调查中，仅选择了舆论公开化以前7月和8月患病但仍幸存的50名病人作为调查病例，并要求每人提供年龄与她相差3岁以内在同一地区居住的3位同性朋友或熟人作为对照。如此选取对照，是兼顾了科学性 (控制主要潜在的混杂因素) 和可行性 (容易选到对照) 的需要。

CDC-2调查重点分析了使用Rely商标的病例及其对照，在分析中不考虑那些没有用过tampon和使用了多种商标的病例，由于排除了这些人，致使资料包括了1:3配对和1:2配对两种，分析表如下：

1:3 配对

		对照应用Rely			
		3:3	2:3	1:3	0:3
病例应用Rely	是	1	1	5	4
	否	0	1	1	1
		1	2	6	5

11
3
14
OR=7.67
 $\chi^2=9.52$
 $P(双尾)=0.02$

1:2 配对

		对照应用Rely		
		2:2	1:2	0:2
病例应用Rely	是	3	3	7
	否	0	3	4
		3	6	11

13
7
20
OR=5.67
 $\chi^2=7.54$
 $P(双尾)=0.006$

上两式涉及1:n配对时OR值计算方法，其通式如下：

病例暴露各组中每组未暴露的对照数乘以组数之积的和
 $OR = \frac{\text{病例暴露各组中每组未暴露的对照数乘以组数之积的和}}{\text{病例未暴露各组中每组暴露的对照数乘以组数之积的和}}$

以上述1:3配对分析为例

$OR = \frac{0 \times 1 + 1 \times 1 + 2 \times 5 + 3 \times 4}{3 \times 0 + 2 \times 1 + 1 \times 1 + 0 \times 1} = \frac{23}{3} = 7.67$

OR99%可信限上限： $7.67^{[1 + (2.58/\sqrt{9.52})]}$
=42.1

OR99%可信限下限： $7.67^{[1 - (2.58/\sqrt{9.52})]}$
=1.4

同理：对1:2配对分析：

$OR = \frac{3 \times 0 + 3 \times 1 + 7 \times 2}{0 \times 2 + 3 \times 1 + 4 \times 0} = \frac{17}{3} = 5.67$

OR99%可信限的范围：1.1~28.9

还可以将1:2和1:3配对合并分析 (方法从略)，合并的OR=7.7，99%可信限范围为2.1~27.8， $P<0.0001$ 。需注意，CDC的资料分析者应用的是99%可信限，这一范围较95%可信限范围宽，其目的

是尽量减少统计学分析的 I 型错误, 即将发生假阳性错误的概率减少到1%以下, 以便为可能的司法诉讼留有更大的余地。

CDC还调查了使用各种商标tampon与发病之间的关系, 为了使问题明朗化, 将调查范围局限为只使用了一种商标tampon的人, 调查结果如下:

	病例	对照	病例	对照	病例	对照	病例	对照	病例	对照
X 商 标	17	26	19	26	5	26	2.5	11	2.5	11
其他商标	29	74	81	74	95	74	97.5	89	97.5	89

X:	Rely	Playtex	Tampax	Kotex	OB
粗OR	7.0	0.7	0.2	0.2	0.2
配对OR	7.7	0.7	0.1	0.2	0.3

就方法学而言, 这是一次不循规蹈矩的病例对照的四格表分析, 因为事先确定了无论病例(TSS)(患者)还是对照(非患者)都是某一种tampon的使用者, 即四格表内每格都是暴露者数, 暴露与非暴露的传统用法在这里为“暴露于某一商标”和“暴露于其他商标”所取代。这种为达到特定目的而灵活应用四格表的方式值得借鉴。

就结果而言, OR值的含义也发生了根本性的变化, 由于没有“清白的暴露”, OR值被赋予了相对的含义, 只能说明使用某一特定商标tampon的人相对使用其他商标者的近似危险性, 而没有绝对的意义。从表中不难看出除使用Rely牌的OR值大于或等于7外, 其余最大不超过0.7。但这绝不可能说明, Rely以外商标的tampon对发生TSS有任何保护作用, Rely商标包括在后4个表格中的其他商标之内是这些OR值小于1的原因。因此, 如要搞清使用这4种商标的病因学意义, 需分别和未使用任何tampon的人做对比。

四、调查结论

毫无疑问, 上述分析证实了新闻媒介怀疑使用Rely牌tampon与TSS有关的说法。1980年9月19日, CDC公布了CDC-2调查结果。9月22日CDC与美国食品药品监督管理局(FDA)讨论了调查结果, 并说服Rely牌tampon的生产厂家P&S公司自动从市场撤回了Rely牌tampon产品。1980年全年, 美国全国共收

到900例TSS病例报告, 月经期妇女重症TSS的发生率为6~16/10万, 病死率为5%。1980年后, CDC停止直接接收TSS病例报告, 改由各州接收。以后的一次调查显示, 美国妇女使用tampon的比例由70%下降至50%, TSS病例报告大量减少。1986年月经期妇女重症TSS发生率降至1/10万。但有人认为, 病例报告方式的改变是造成报告病例数减少的重要原因。

1982年, FDA规定各厂家生产的tampon必须贴商标注明吸收度, 并告戒妇女使用低吸收度的商品。1983年, TSS成为美国各州的法定报告传染病, MMWR杂志每周常规公布病例数。1990年8月, FDA制订了tampon吸收度合格标准的标志, 商品售出时必须贴有此标志。1990年“Control of Communicable Diseases in Man”一书列出TSS的ICD-9编码为785.59。

高吸收度的tampon为什么比低吸收度的容易致TSS? 据分析, 吸收度高的tampon在阴道内滞存时间长, 有利于金黄色葡萄球菌的繁殖, 各种毒素(经检测为pyrogenic exotoxin C和enterotoxin F)大量产生并吸收。由于阴道内系有菌环境, tampon的使用改变了月经血自然外流的自洁过程, 因此吸收度高的tampon逐有可能成为TSS发生的高危因素。