

## ·综述·

# 低危险度评价及提高流行病学实践质量的几个问题

耿贯一

对低危险度的评价已经受到愈来愈多的注意,而且它对提高流行病学实践的质量具有重要的意义。本文就这两个问题进行简要的综述。

## 一、低危险度评价:

1. 联系的强度及 RR(*OR*)的意义: 流行病学中应用“危险因素”一词指的是“与疾病的发生有联系,但又不一定是充分病因的因子”<sup>[1]</sup>。通常用相对危险度(RR)或比数比(*OR*)及其 95% 可信区间(95% CI)与 P 值以评价此危险因素与疾病的联系强度。当 95% CI 不包括 1 或  $P < 0.05$  时认为此联系有意义,此外被认为没有意义。

通常表示危险因素及疾病联系强度的标准是 RR(或 *OR*) $0.9 \sim 1.1$  认为无联系, $0.7 \sim 0.8$  或  $1.2 \sim 1.4$  为弱联系, $0.4 \sim 0.6$  或  $1.5 \sim 2.9$  为中等度联系, $0.1 \sim 0.3$  及  $3.0 \sim 9.9$  为强联系, $< 0.1$  或  $10 \sim$  为极强联系<sup>[2,3]</sup>。

2. 研究危险因素是近代流行病学的主要任务之一: 几十年前流行病学研究高危险度因素,如吸烟与肺癌,由于有很高的 RR,危险因素(吸烟)的暴露量容易定量计算,肺癌诊断不太困难,所以几乎每项研究都得到类似结果。以至于没有统计学的检验也可以认为吸烟是支气管肺癌的病因因素<sup>[4]</sup>。研究饮酒与上消化道癌、放射及白血病、性生活习惯及宫颈癌的关系,基于同样理由甚至于没有经验的流行病学家也是容易进行的<sup>[5]</sup>。

近来发现人们的外界因素(如饮食、生活方式、环境因素等)是许多严重疾病的主要因素,但这些因素的 RR 一般都低于 2。JE Muscat 等<sup>[6]</sup>研究环境烟气暴露及心脏病发作的关系,ALRR Gomes 等<sup>[7]</sup>研究乳腺癌的危险因素,CK Gajalakshmi 等<sup>[8]</sup>发现开始吸烟年龄与胃癌的关系,AH Wu 等<sup>[9]</sup>在从来不吸烟的肺癌妇女中研究家庭癌史等。

3. 研究弱联系时的矛盾: 对弱联系因素的研究,不同作者常常发表互相矛盾的研究结果。Gary Taubes 收集了许多这样的例子,如住处的氡与肺癌,杀虫剂残留物与乳腺癌,高压线电磁场(EMF)与脑癌、淋巴瘤和白血病等许多矛盾结果的报道<sup>[10]</sup>,而撰文“流行病学面临着其限度”<sup>[11]</sup>。Gary Taubes 还报道了在公共传媒上有许多关于某些危险因素与疾病联系的相互矛盾的报道,如染发剂与淋巴瘤、骨髓瘤和白血病;饮咖啡与胰癌和心脏病;口服避孕药和其他激素治疗与许多妇女病等等。这些在公共传媒(报纸、电视等)报道的相互矛盾的结果,使公众不知所从,产生了一种“焦虑症的流行”(象 Lewis Thomas 在十余年前所描述的)<sup>[11]</sup>。

4. 弱联系有没有意义: 有些流行病学家认为危险度即或只增加百分之几十(即  $RR < 2$ ),如果这种结果在许多研究中一致,那它也是可以接受的。EL Wynder<sup>[6]</sup>说即或  $RR$  为  $1.2 \sim 1.3$ ,如果流行病学确立它是一个病因因素,它可能有重要的公共卫生影响<sup>[6]</sup>。如果一种疾病的患病率为  $3/10$  万,其中一种危险因素的  $RR$  为 3,此危险因素在 10 万人中增加 2 名病人。另一种疾病的患病率为  $12\%$  ( $12000/10$  万),其危险因素  $RR$  为 1.2,却在 10 万人中增加 2000 名病人(比前者高 1000 倍)。用现代常用的统计方法(如 logistic 回归分析)这些弱联系也常常被排除掉,而被认为是混杂因素。所以必须注意弱联系,并且努力研究这些弱联系,特别在流行率高的或者后果严重的疾病。

## 5. 如何增强弱联系的强度:

① 增大样本量,可以使 95% CI 缩窄及使  $P$  值降低。

② 进行 meta- 分析。meta- 分析是一种将许多意义不明确的研究结果合并起来,以观察这些研究是否趋向同一方向的方法。但对其结果也有争论,如长期口服避孕药及乳腺癌的联系<sup>[4]</sup>及喝酒与乳腺癌的关系。

③ 对有定量梯度暴露水平的低危险因素进行趋势检验。如 CK Gajalakshmi 等<sup>[8]</sup>研究吸烟与胃癌的关系。T Tynes 研究 EMF 与脑癌、淋巴瘤及白血病的关系发现没有联系<sup>[10]</sup>。

④ 控制偏倚及混杂因子。在设计、调查、分析结果时,分析性(危险因素)流行病学[或者被 Shy 称为学院式(academic)流行病学],会遇到许多种偏倚及混淆因子<sup>[1,12]</sup>。这些偏倚及混淆因子使结果不可靠。有时一些因子实际上不是混淆因子(如种族、年龄、性别),却被配比而在结果中显露不出其作用。EL Wynder 指出“意愿偏倚(Wish bias)”使研究者可能希望其联系是因果关系,或者给读者以很强“因果”联系的印象,从而使结果产生偏倚<sup>[3]</sup>。出版者的“意愿偏倚”也可以使他不能对弱联系或强联系的文章,平等地考虑出版。

⑤ 提高测定暴露程度的技术和方法。但有些暴露因素(如氡)不易被测定,另有些因素(如每日饮咖啡杯数,每日吃脂肪量)甚至仅仅存留在被调查者的记忆里。当研究者掌握如何正确测定暴露后,一个弱联系可能增强。在钢铁工人的肺癌研究中,数十年前仅发现弱联系。但当研究者熟悉了暴露于致癌物强的炼焦炉工人后,发现了高的 RR<sup>[4]</sup>。

6. 由联系到因果:一般说,高危险度的联系更可能是因果联系。但通常仔细、认真的流行病学家并不仅仅根据高危险度即判定为因果。如当卫生总监于 1964 年第一次对吸烟与肺癌的病因联系作结论时,并没有仅仅依据高 RR,仍坚持按 Bradford Hill<sup>[15]</sup>所报告的判断病因的标准作为框架以制定第一次报告<sup>[16]</sup>。其他一些作者(AM Lilienfeld<sup>[17]</sup>, Robert Beaglehole<sup>[18]</sup>, 刘瑞璋<sup>[19]</sup>, 耿贯一<sup>[1]</sup>等)或作了修改或增加了一些标准。时间顺序,一致性,剂量反应关系,生物学上合理性是最重要的因素。但近来有许多  $RR < 2$  的文章,并没有讨论其结论是否符合 Bradford Hill 的标准<sup>[6]</sup>,就上升到因果关系。

EL Wynder<sup>[6]</sup>说“为了确立小的作用,流行病学必须作许多努力”。他认为对危险因素及疾病的分布作生态学比较,在确定因果因子时是个很有用的方法<sup>[6]</sup>。而 Beaglehole 只把生态学研究作为可“证实”因果的弱的力量<sup>[18]</sup>。另有些文章报道食用高脂肪食物,特别是饱和脂肪及肉类增加发生前列腺癌的危险度<sup>[17]</sup>。在生态学分布不支持时,将联系作为病因结论时必须要小心。有报道认为在中国硒含量和肝癌的地区分布没有负相关,因此,仅依靠实验室实验中细胞的改变,要想作出硒缺乏与肝癌有因果联系时必须格外小心。

**二、提高流行病学实践的水平:**近年来研究低危险因素时有争议的结果,特别在公共传媒(如报纸、电视等)上公布后,使公众不知道该相信什么。这种状况给过去曾有辉煌成就的流行病学蒙上了阴影。Gary Taubes 警告说“流行病学面临其局限”<sup>[4]</sup>。Shy 认为它是“学院式流行病学的失败”<sup>[18]</sup>。Walker 反驳了 Shy 的文章<sup>[19]</sup>。EL Wynder 正确地说“如果恰当地进行,流行病学是确定疾病的病因学及评价其干预的有价值的财产。这个领域的研究已经对我们了解人们的健康和疾病作出有意义的贡献……”<sup>[6]</sup>,他还说:“……我们都同意流行病学已经并且将继续对我们了解疾病的发生学及其预防作出新的贡献”<sup>[20]</sup>。Beaver 从一个职业的公共卫生工作者的观点来评论 Gary Taubes 文章说“流行病学是一个很难的科学,可是它在判定采取促进人们健康的行动时却给以无价的客观的指导。我不怀疑它将继续这样做!”<sup>[21]</sup>。

1. 提高研究者的学术水平:流行病学家必须提高科学的技能及技术水平,以及将生态学及社会-文化方面的知识加到生物医学科学知识中。和其他学科一样,流行病学也有好的及不适当的研究、不恰当的推论<sup>[6]</sup>。在设计、调查及分析时忽略了偏倚及混淆就可能获得不可信的结果。仅凭借某种计算机软件来进行“研究”,所获得的可能是不足信的结果。想让每个得到的联系都是真实和可信的,我们必须仔细地、严格的审查结果。

2. 将联系推论到因果:将联系推论到结果时,必须符合因果判定的标准,特别当  $RR$  低时。

3. 忠诚与诚实:不要光想着阳性结果好发表,而将一个显然是阴性的研究结果转变成阳性结果,所用的“方法是紧紧握着非常非常小的危险度,或者从一个主要是阴性的研究中抓住一点阳性方面”<sup>[6]</sup>。

4. 进行流行病学研究要“快速而干净利索”(Palmer 1995),特别是在急性紧急事件时。

5. 要求传媒客观报道:呼吁期刊及公共传媒(如报纸及电视等)的编辑客观地、谨慎地报道那些需要进一步研究的结果。请出版界不要急急忙忙地把“联系”当成“因果”,以免引起公众的焦虑和茫然。

6. 要求编辑及行政领导严格遵守科学原则：呼吁期刊的编辑们和科技工作的行政领导们，对于只要是遵守严格的科学方法学的研究，不管阴性结果或阳性结果都同样支持，才有助于科学家说真话。有的流行病学家说：“发现某种作用的研究者得到支持，而未发现某种作用的研究者不能得到支持。久之，很难使研究者保持客观”<sup>[6]</sup>。

流行病学将要克服障碍，在研究低危险度因素中取得更多的成就，并将在对全世界人民预防疾病、促进健康中继续做出更多的成就！

### 参 考 文 献

- 1 耿贯一. 病因及其推断. 见：耿贯一主编. 流行病学(供基础、临床、口腔医学类专业用卫生部规划教材). 第4版. 北京：人民卫生出版社，1996：99～109.
- 2 曹家琪. 队列研究. 见：耿贯一主编. 流行病学. 第一卷. 第2版. 北京：人民卫生出版社，1995：190～206.
- 3 耿贯一. 病例对照研究. 见：耿贯一主编. 流行病学. 第一卷. 第2版. 北京：人民卫生出版社，1995：207～228.
- 4 Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiological factor in bronchogenic Carcinoma. *JAMA*, 1950, 143: 329～36. (Reprinted as Landmark article, *JAMA*, 1985, 253:2986～84.)
- 5 Wynder EL. Invited Commentary: Response to Science Article, "Epidemiology Faces Its Limits". *Am J Epidemiol*, 1996, 143: 747～9.
- 6 Muscat JE, Wynder EL. Exposure to Environmental Tobacco Smoke and the Risk of Heart Disease. *Intern J Epidemiol*, 1995, 24:715～9.
- 7 Gomes ALRR, Guimaraes MDC, Gomes C. A Case-control Study of Risk Factors of Breast Cancer in Brazil, 1978～1987. *Intern J Epidemiol*, 1995, 24:292～9.
- 8 Gajalakshmi CK, Shanta V. Lifestyle and Risk of Stomach Cancer. A Hospital-Based Case-control Study. *Intern J Epidemiol*, 1996, 25:1146～53.
- 9 Wu AH, Fontham ETH, Reynolds P, et al. Family History of Cancer and Risk of Lung Cancer among Lifetime Non-smoking Women in the United States. *Am J Epidemiol*, 1996, 143:535～42.
- 10 Tynes T, Haldorson. Electromagnetic Fields and Cancer in Children Residing near Norwegian High-voltage Power Lines. *Am J Epidemiol*, 1997, 145:219～26.
- 11 Gary Taubes. Epidemiology Faces Its Limits. *Science*, 1995, 269:164～169.
- 12 黄绪镇, 何尚浦. 抽样, 误差, 偏倚, 混杂. 见：耿贯一主编. 流行病学. 第一卷. 第2版. 北京：人民卫生出版社，1995：244～261.
- 13 Wynder EL, Higgins IT, Harris RE. The Wish Bias. *J Clin Epidemiol* 1990, 43: 619～21.
- 14 Wynder EL. Tobacco as a cause of lung cancer: with special reference to the infrequency of Lung Cancer among Non-smokers. *Penn Med J*, 1954, 57:1073～83.
- 15 Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*, 1965, 58:295～300.
- 16 United States Public Health Service. Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington, DC. 1964: PHS Publication No. 1103.
- 17 Walker BF, Tsotegsi NG, Sebitso C, et al. Case-control Study of Prostate Cancer in Black Patients in Suweto, South Africa. *Br J Cancer*, 1992, 65:438～41.
- 18 Shy CM. The Failure of Academic Epidemiology: Witness for the Prosecution. *Am J Epidemiol*, 1997, 145:479～84.
- 19 Walker AM. "Kangaroo Court": Invited Commentary on Shy's "The Failure of Academic Epidemiology: Witness for the Prosecution", *Am J Epidemiol*, 1997, 145:485～486.
- 20 Wynder EL. The Author Replies to RE: "Invited Commentary: Response to Science Article, 'Epidemiology Faces Its Limits'". *Am J Epidemiol*, 1997, 145:476.
- 21 Beaver MW. Misuse of Epidemiology. *Public Health*, 1997, 111:63～66.

(收稿：1997-05-22 修回：1997-08-14)