



Ⅲ、药物流行病学研究方法——分析性研究(四)

郑国民(上海新兴医药股份有限公司, 上海 200135)

中图分类号:R181.3⁺5

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2004)02-0124-04

1 病例对照研究与队列研究的特点比较

1.1 功能和效果 病例对照研究可研究多个因素引起的疾病病因,即多因一病。因为是从果到因的研究,其暴露与疾病发生的时间先后,有时难以判断,尤其对一些慢性病,由于早期的症状使之改变饮食习惯或长期服用某药等,这样可能把改变了的习惯误认为危险因素加以分析。另外,因为不能直接计算暴露与否的发病率和相对危险度(RR),只能计算近似的比值比(OR),故不能直接判断暴露因素与疾病(包括ADR)的因果关系。如果对已经探索的可疑因素进行验证研究,队列研究可对一个因素引起多种疾病的研究,即一因多病的研究,而且是先知其因,后追其果,即由“因”到“果”的研究。观察者在已知暴露与否的人群及其暴露强度和等因素与疾病发生关系之后,能较准确地计算其发病率和相对危险度、特异危险度以及人群特异危险度(PAR),从而可直接判断暴露因素与疾病的因果关系。

病例对照研究选择合理的对照是很困难的,而且是研究者自行选择,难免产生偏倚,暴露水平和暴露率的测量是在患疾病之后的回顾而获得,其准确性极易受到影响,尤其是设计不规范的病例对照研究,其研究结果的正确性影响较大。所以,论证强度不及队列研究。在病例对照研究得出的结论有争议时要进一步用队列研究加以证实。队列研究开始时暴露已经发生,研究者对被研究个体暴露与否以及暴露的强度和因素可以通过测定而不是依靠回顾。研究者根据调查和测定的结果,可设立前瞻性同期对照,除了暴露与否外,各队列纳入的被研究对象、诊断标准或排除标准以及观察指标与项目等都可做到标准化。例如进入队列者应是未患有研究疾病者,而且是观察追踪一段特定时间内有可能发生被研究疾病的个体组成,不可能发生研究疾病者要被排除。例如研究使用口服避孕药与子宫内膜癌的关系时,子宫切除的妇女不应纳入研究的队列。因为

严格标准的确定,队列研究可提供一个无偏倚地收集关于病因因素资料的机会。另外,在选择对象时由于不知道这些对象的“果”如何,因此,不会影响调查研究对象的选择。在随访期间,观察的结果尚未发生前,可随着时间的推移观察暴露状况的改变,而且经过随访,观察研究者可以按照制订的标准,直接随访和判断产生的“果”(新病例或临床事件)。因此,从队列研究的设计来看,其结果论证强度高,可靠性强。但是队列研究的分组暴露与非暴露是自然形成,因而两组在其他许多方面不尽相同,如果在影响结果的其他两组因素不具有可比性也会影响结果的正确性。

病例对照研究需要的样本量少,适用于罕见疾病的研究。因为研究者确定病例可不受疾病自然发生率的约束,如为了收集100例子宫内膜癌妇女使用雌激素危险性的研究,用队列研究需要10000例停经后妇女随访10年。而病例对照研究只要在医院中收集百余例病例和没有该病的对照组进行比较,这样对数百名妇女在数周或数月内完成调查,只要花费队列研究的一小部分时间即能取得结果。同样的原因,病例对照研究适用于有很长潜伏期的疾病的病因探索。从暴露于危险因素到出现病理变化之间要很长一段时间,如不同化学品的致癌需要15年或以上才表现出来,这样用队列研究就需观察15年或以上才能出结果,而病例对照研究不必等待15年的观察来证实一种可疑的危险因素。

1.2 偏倚的产生 病例对照研究在选择研究对象时易发生选择性偏倚。特别是从医院中选择病例时更易发生,而对照组的选择更为困难,由此选出的病例和对照往往不能代表全部病例或其所属人群的情况。另外,病例对照研究获得的暴露某些因素的资料往往是通过病史和询问得到的,病例和对照组对暴露史回忆的可靠性或认真程度往往不一样。如药物的剂量和使用时间,调查者对两组的调查认真程度亦往往不一样,更不用说调查者有主观意识的参与,所以病例对照研究易产生回忆偏倚。队列研究

往往因样本数很大,并要经过长期的随访期,因此不免有失访,很难获得完整的或接近完整的数据资料,故极易导致失访偏倚。如失访率在 10% 以上就可能影响研究结果。另因随访时间较长,在过程中会发生许多事件或因素,由于一些额外因素的参与,如观察某药的致癌作用,观察期内吃了另一类药物,这样就很难判定最后出现的结果只与所研究的暴露因素有关,同其他曾出现或发生的事件无关。另外,研究者或被研究者也均会在某些方面影响暴露因素与疾病的联系,在确定疾病结局时,可能会带人偏倚。

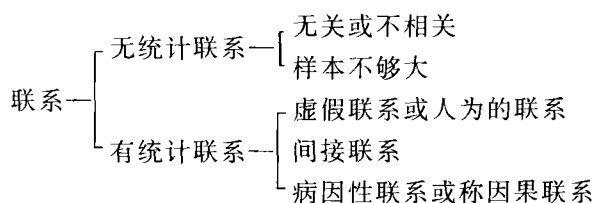
1.3 实施的难易程度 病例对照研究有花时间短,省人力、财力,易出和出结果快的特点。而且牵涉医德问题最少,对病人无危害,因而被研究者容易接受。调查中可以使用病史资料,例如服药史。队列研究一般来说花时间长,费人力,财力大,出结果慢,难被研究者接受,特别是坚持到最终结果有一定难度。但队列研究在实际应用时更适用于研究某暴露因素作用后短期内就出现不良反应(ADR)的结局,如研究孕妇服用某药与其新生儿疾病的关系,咪唑类药物服药后 12 个月内出现“原因不明的脑炎”的关系等。另外,为了节省人力、物力和时间,在有条件的情况下,可以用回顾性队列研究,可以用历史上登记的或病史资料来完成。但队列研究往往涉及医德问题,有时对被研究者会有危害,特别是验证某药和出现不良反应的关系时易出现这种危害。如果被观察对象在不知危害的情况下已服用了某药,再把其列为观察随访对象就不存在医德问题了。

综上所述,两种研究方法各有用途。病例对照研究一般用于筛选可疑病因,建立假设。而队列研究则是在前者已经重复几次,筛选出了最可疑的病因建立假设之后,用于检验假设。如果一种联系用两种方法都能得到证实,那就使结论的力度增强,所以两种方法可互相补充。但在罕见疾病(包括严重不良反应)的病因研究时,因为队列研究需要观察的人数多而且观察时间又长时,要用病例对照研究。相反在暴露极少见情况下,病例对照研究所暴露例数剧增。如果能够得到一个足够大数量的暴露者成为一个队列,人群中其余部分为另一个队列,则队列研究比较容易,特别对回顾性队列研究更为适宜。对职业性致癌物的研究,因为暴露人群只限于为数不多的职业性接触者,所以最适合用回顾性队列研究,但必须指出需要长期观察,人数多的队列研究,包括回顾性队列研究,在没有健全的、高质量的死亡和疾病登记与统计制度以及暴露情况记录地方,是很难进行的。然而,科学是进展的,随着计算机技术

的发展和各种数据库的建立和完善,队列研究也许变得越来越易于进行。

2 病因的推断

2.1 联系和统计上的联系 Last JM 教授主编的《流行病学辞典》^[1]上关于联系一词的解释是:“在两个或以上的事件或变量之间统计上的相关度。当这些事件或变量要比人们所预料的机会更经常一起发生,它们就被认为有联系。如果两个变量之间的相关有统计上的显著性称统计上的联系或统计上显著联系。”所以,联系是变量间的统计关系,是以人群的范围来说的,而不是指个体或个别病例而言。有统计上的联系并不意味着一定是因果的联系。有无统计上的联系可能的原因分析如下:



虚假联系可能产生的原因有两个:①流行病学研究中在设计和观察或调查阶段常易产生选择性偏倚和测量偏倚,而在病因分析阶段对混杂因素的作用未能排除,其结果就会产生掩盖真实存在的因果联系或夸大了虚假联系,两者都使结论归于无效。故对一项观察或研究所作推论的正确性和可靠程度以及外推程度都取决于是否在设计、观察、测量以及分析中是否考虑到这些偏倚,否则不能保证推论的有效性。②机会的作用,由于统计上所用的显著性水平为 0.05,因此每 20 次中有一次可能误判,而造成人为的联系,为了弥补其缺点,在各地区、各点上进行的调查结果应该一致,才能下比较合理的结论。

间接联系:由于第三种因素的存在使第一、第二种事件发生了间接联系。例如白发增加,冠心病患病率也增加。很明显白发不会是冠心病的病因。而白发和冠心病都与第三种因素年龄有关,使得白发和冠心病之间存在着相关关系。另一个例子是 1964 年 Yudkin 误认为糖吃多了会发生冠心病,因他看到患冠心病的人食糖量显著高于对照。到 1970 年 Bennet 等调查食糖与其他因素有联系,发现不吸烟者吃糖少于吸烟者,这样食糖所以与冠心病发生联系是因为有第三个因素吸烟的存在。间接的病因联系往往是通过混杂因素产生的间接病因联系。如果排除了混杂因素,则可能是因果联系。

2.2 确立因果关系的条件

2.2.1 时间顺序上的联系 作为病因因素的决定性条件是方向和时间的顺序,即因素作为自变量必

须引起因变量(疾病)变化,就是从自变量到因变量的方向。从医学角度来看,某一病因侵袭人体而导致发病是要有一定效应时间的,相隔的时间还应呈现一定的规律。是否先暴露而后发病。这是确定因果关系绝对必需的。特别是横断面研究中要特别注意到这一点。因和果先后关系,临床上有时好确定,而在长潜伏期疾病的因和果的先后时间顺序不易肯定,尤其在病例对照研究中,很难测定两变量间时序关系,而且时间先后并不是证明因果关系的充分条件,单是时序证据,只是个较弱的病因证据。

2.2.2 联系强度(strength of the association) 若以相对危险度或比数比(OR)表示联系强度,那么RR或OR越高,可以说联系强度越强。在单因素疾病中病因既是必要因素,又是充分因素,那么联系强度越强错判成假阳性可能性越小,发生偏倚及混杂机会也越少。

2.2.3 有否剂量效应梯度(dose-response gradient) 如果所怀疑病因的量的递增或递减也相应地引起疾病程度的增减,这无疑为暴露和疾病之间的联系提供了更强的证据。例如,女性口服雌激素,发现使用1~4.9年者患子宫内膜癌危险性为5.6,使用5~6.9年者上升至7.2,使用7年以上者则为13.9。有些药物如单次或安全范围内服用,对机体无害,而大剂量或长期服用就可能致癌。当然因果关系的证据不一定都需有剂量效应梯度联系。

2.2.4 联系的一致性 or 恒定性 疾病的空间、时间和人群中的分布应与研究的可疑因素分布相一致,如两种分布有分歧、颠倒或有“例外”,就将削弱甚至否定因果关系的假设。例如乙型病毒性肝炎发病率高的地区,肝癌发病率也高。结肠癌与食物中纤维素含量有关联,食物中纤维素含量和结肠癌发病率呈反比关系,这就是具有流行病学意义的发现。另外,如果研究某病因与某疾病的联系时是在不同的时间、不同的地区、不同的研究方法和选取不同人群的样本都获得同一结果,这样就使因果的联系大为加强。但如果几次研究都是同样的研究方法,可能都犯同样的错误,不能加强因果关系的联系。

2.2.5 生物学上可解释性 例如吸烟与肺癌的联系,按照现有致癌作用的知识,显然在生物学上是可以接受或是可解释的,因为现代致癌作用的知识来看,设想一种化学致癌物随烟雾吸入并沉积在呼吸系统的组织和细胞上,进而引起或促进癌细胞的形成是合乎现代医学知识的,因而是合理的。如果某种联系本不会发生却发生了,我们对发生联系不知如何解释,那么对这种事件产生怀疑,有时是很有用的,例如20世纪80年代有人推荐使用一种苦杏仁

苷,吹捧成治癌良药,但科学界人士不信,认为这是没有什么生物学根据的,因为对已知抗癌化合物无任何化学关系的杏仁核提取液会有抗癌作用,产生了怀疑。最后经随机化对照试验研究证实苦杏仁苷对癌症无拮抗或控制活性的作用。但是要注意的是,如果一种联系与现代已知事实不相符和,不能言之成理,也不要轻易否定,因为可能是不为当时的知识水平所认识。

2.2.6 联系的特异性(specific association) 特异性有以下几种含义:①指病因的单一性,是病因与疾病一对一的关系。许多传染病是这种联系的特异性,如伤寒只和伤寒杆菌有联系,也就是说伤寒的发生,必然有伤寒杆菌的出现,有着完全对等经久不变的联系。非传染病也有类似的联系如苯主要与急性非淋巴细胞白血病有关。凝血因子Ⅷ有遗传性缺陷引起血友病A,这也是特异的。吸烟主要与肺癌中鳞状细胞癌和小细胞癌有联系,而与腺癌的联系不明显;②暴露因素和暴露的特异性。吸滤嘴烟的危险度低于普通烟。孕妇在妊娠中感染风疹会引起其生下的婴儿畸形,但只有在妊娠的头三个月内感染风疹才会使胎儿发生畸形;③联系强度的特异性。在一因多病或一病多因的情况下不可能有一对一的特异性联系,但可有联系强度的特异性,例如吸烟与多种疾病有关如肺癌、慢性支气管炎、冠心病和膀胱癌等,但吸烟与肺癌的联系相对危险度要高出其他疾病很多倍。另外,关于非传染病的联系特异性在耿贯主编的《流行病学》^[2]的“病因推断”节中的论述颇具有参考意义:①致病作用广泛的因素特异性小,反之则特异性高;②一种疾病有多种病因时,其中作用最强的可认为特异性高。例如处理铬酸盐的工人肺癌死亡率为炼油厂工人的25倍,则可认为铬酸盐的特异性强;③纸烟是许多物质的混合物,能引起多种疾病。其中引起肺癌的物质可能不同于引起胃溃疡的物质。这时纸烟对多种疾病有特异性,因为它是许多不同物质的载体;④一种纯物质有时能对多种疾病有特异性。例如,x线能引起小白鼠的粒细胞性白血病、先天畸形、血管硬化和白内障等;⑤一因素是某病的特异性致病因素(如吸烟与肺癌),另外又与其他疾病(如肝硬化)有较强联系时,切勿贸然类推为因果关系。在此例中吸烟与肝硬化很可能是间接联系。因为嗜酒者多吸烟,嗜酒是肝硬化的病因,而吸烟与肝硬化能构成间接联系;⑥多种疾病有共同的致病因素时,该病因若对某病的作用最强,则可视该因素对该病(与其他疾病相比)有较强的特异性。

2.2.7 类比法(analogy) Hill举例说如果已知某

药能引起出生缺陷,那么判断另一类似药物也能引起出生缺陷时,误判的可能性将减少

2.2.8 流行病实验 例如从描述性研究和分析性研究都证明妊娠妇女服用反应停可引起胎儿短肢畸形,那么在禁售了反应停之后,胎儿短肢畸形是否发病率明显下降。另一例已知早产儿吸高浓度氧可引起晶体后纤维增生症(盲症),在采取干预措施后,这种盲症发病率明显下降了,反向证明了高浓度氧

与新生儿的盲症的因果联系。

参考文献:

- [1] Last JM. A dictionary of epidemiology[M]. Oxford Univ. Press, 1985.
[2] 耿贯主编. 流行病学(第一卷)[M]. 第二版. 北京:人民卫生出版社,1995,54~57.

收稿日期:2003-12-05

药物流行病学研究方法——分析性研究(四) 试题

- 病例对照研究的功能特点是可以
 - 研究多个因素引起一种疾病的病因
 - 研究一个因素引起一种疾病的病因
 - 研究一个因素引起多种疾病的病因
 - 研究多个因素引起多种疾病的病因
 - 以上都不是
- 队列研究的功能特点是可以
 - 研究多个因素引起一种疾病的病因
 - 研究一个因素引起一种疾病的病因
 - 研究一个因素引起多种疾病的病因
 - 研究多个因素引起多种疾病的病因
 - 以上都不是
- 病例对照研究的局限是(多选)
 - 不能准确的计算其发病率
 - 不能准确的计算相对危险度
 - 不能直接计算暴露与否的发病率
 - 不能直接计算暴露与否的相对危险度
 - 不能直接判断暴露因素与疾病的因果关系
- 就研究结果的正确性而言,
 - 病例对照研究的论证强度大于队列研究
 - 病例对照研究的论证强度大于等于队列研究
 - 病例对照研究的论证强度小于队列研究
 - 病例对照研究的论证强度等于队列研究
 - 病例对照研究的论证强度小于等于队列研究
- 难以使病例对照研究的结果正确是因为(多选)
 - 研究者自行选择的对照易产生偏倚
 - 不规范的研究设计影响较大
 - 暴露水平是在患病后获得
 - 不可能发生研究疾病者被排除
 - 被研究对象、诊断标准、排除标准及观察指标易做到标准化
- 病例对照研究的样本量小,因而适用于
 - 常见疾病的研究
 - 罕见疾病的研究
 - 严重疾病的研究
 - 地方病的研究
 - 疑难病症的研究
- 为什么说病例对照研究易产生回忆偏倚? 因为
 - 病例和对照不能代表全部病例和相关人群
 - 研究资料因失访而不完整
 - 研究资料是通过病史和询问得到
 - 研究过程中其他事件的干扰
 - 病例对照研究在选择对象时,易发生偏倚
- 一般认为,当失访率超过多少时,会影响队列研究的结果。
 - 5%
 - 10%
 - 15%
 - 20%
 - 25%
- 病例对照研究的主要用途是(多选)
 - 筛选可疑病因,建立假设
 - 检验假设
 - 与队列研究互相补充
 - 前瞻性研究
 - 回顾性研究
- 所谓有统计联系可能包括以下情况(多选)
 - 有联系但不相关
 - 虚假联系
 - 间接联系
 - 病因性联系
 - 因果联系

11. 虚假联系可能产生的原因是(多选)
 A. 研究设计偏倚 B. 研究测量偏倚
 C. 存在混杂因素 D. 机会作用
 E. 样本量不够大
12. 确立病因因果关系的条件,包括(多选)
 A. 因果的时间顺序 B. 因果的联系强度
 C. 因果的生物学可解释性 D. 因果联系的一致性 E. 因果联系的特异性
13. 一般认为下列哪种是较弱的病因证据
 A. 剂量效应梯度 B. 时间顺序上的联系
 C. 生物学上可解释性 D. 联系的特异性 E. 联系强度
14. 下列哪种不是因果关系的必要条件
 A. 剂量效应梯度 B. 时间顺序上的联系
 C. 生物学上可解释性 D. 联系的特异性 E. 联系强度
15. 联系的特异性主要包括哪些情况(多选)
 A. 病因的单一性 B. 暴露因素的特异性
 C. 联系强度的特异性 D. 时间顺序的特异性 E. 剂量效应的特异性
16. 根据联系的一致性或恒定性,乙型病毒性肝炎发病率高的地区
 A. 结肠癌发病率也高 B. 肺癌发病率也高
 C. 肝癌发病率也高 D. 肝硬化的发病率也高 E. 冠心病的发病率也高
17. 根据联系的特异性,急性非淋巴细胞白血病可能与以下哪种暴露因素有关
 A. 吸烟 B. 嗜酒 C. X线 D. 苯 E. 铬酸盐
18. X线可能与哪些疾病有特异联系(多选)?
 A. 急性非淋巴细胞白血病 B. 粒细胞白血病 C. 先天畸形 D. 血管硬化 E. 白内障

《药学实践杂志》2004 第 2 期继续教育试题答题卡

| | | | | | | | | | | |
|---------|---|----|---|----|---|---|---|---|---|---|
| 姓名 | | 科别 | | 职称 | | | | | | |
| 邮编 | | 电话 | | | | | | | | |
| 工作单位 | | | | | | | | | | |
| ▶ 试题 1 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |
| ▶ 试题 2 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |
| ▶ 试题 3 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |
| ▶ 试题 4 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |
| ▶ 试题 5 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |
| ▶ 试题 6 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |
| ▶ 试题 7 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |
| ▶ 试题 8 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |
| ▶ 试题 9 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |
| ▶ 试题 10 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |
| ▶ 试题 11 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |
| ▶ 试题 12 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |
| ▶ 试题 13 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |
| ▶ 试题 14 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |
| ▶ 试题 15 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |
| ▶ 试题 16 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |
| ▶ 试题 17 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |
| ▶ 试题 18 | A | ○ | B | ○ | C | ○ | D | ○ | E | ○ |

注:1 请将正确的答案用 2B 铅笔涂黑 2 答题卡复印有效

3 回函地址:上海市田和路 325 号药学实践杂志编辑部收(200433)