

# 传染病流行病学资料汇编

江苏省卫生防疫站

# 说 明

为了提高卫生防疫人员的业务水平，现将我省在一九八〇年举办的传染病流行病学学术活动资料以及其他有关资料，汇编成册，供参考。

江苏省卫生防疫站

一九八〇年四月

# 目 录

|                                   |          |
|-----------------------------------|----------|
| 1. 流行病学及其应用的进展                    | 1. 1—6   |
| 2. 流行病学的调查研究方法                    | 2. 1—8   |
| 3. 传染病的潜伏期、传染期及其流行病学意义            | 3. 1—9   |
| 4. 全国病毒性肝炎学术会议纪要                  | 4. 1—3   |
| 5. 我国主要传染病的现况和防治问题                | 5. 1—28  |
| 6. 病毒性肝炎的研究进展                     | 6. 1—4   |
| 7. 病毒性肝炎防治方案                      | 7. 1—8   |
| 8. 病毒性肝炎防治方案讨论参考提纲                | 8. 1—6   |
| 9. 流行性出血热的病原学和流行病学: 现况及展望         | 9. 1—16  |
| 10. 流行性出血热病毒研究的国内外进展和今后一、二年内突破的方向 | 10. 1—6  |
| 11. 流行性乙型脑炎的研究进展及防治问题             | 11. 1—5  |
| 12. 病毒性胃肠炎, 肠道病毒疾病研究进展            | 12. 1—7  |
| 13. 其他病毒性疾病的防治问题                  | 13. 1—6  |
| 14. 世界天花的扑灭                       | 14. 1—9  |
| 15. 付霍乱近况和研究进展                    | 15. 1—18 |
| 16. 流行性脑脊髓膜炎的流行概况及流行病学问题          | 16. 1—20 |
| 17. 流行性脑脊髓膜炎病原学研究的进展              | 17. 1—12 |
| 18. 流行性脑脊髓膜炎的免疫预防                 | 18. 1—6  |
| 19. 流行性脑脊髓膜炎诊断及治疗进展               | 19. 1—4  |
| 20. 流行性脑脊髓膜炎的血清学诊断方法              | 20. 1—2  |
| 21. 流行性脑脊髓膜炎的预防                   | 21. 1—10 |
| 22. 流行性脑脊髓膜炎防治方案                  | 22. 1—6  |
| 23. 细菌性痢疾的流行病学特点与预防措施概述           | 23. 1—4  |
| 24. 细菌性痢疾的诊断与防治进展                 | 24. 1—10 |

|                                       |          |
|---------------------------------------|----------|
| 25. 细菌性痢疾的防治·····                     | 25. 1—4  |
| 26. 伤寒、付伤寒的流行病学特点与预防·····             | 26. 1—21 |
| 27. 伤寒的防治·····                        | 27. 1—5  |
| 28. 伤寒、付伤寒及沙门氏菌食物中毒的防治·····           | 28. 1—4  |
| 29. 国内外疟疾防治研究近况·····                  | 29. 1—5  |
| 30. 国外疟疾防治研究进展·····                   | 30. 1—8  |
| 31. 生物制品当前发展趋向和预防接种的一些问题·····         | 31. 1—6  |
| 32. 临床用血液制剂巡礼·····                    | 32. 1—10 |
| 33. 病毒与免疫·····                        | 33. 1—15 |
| 34. 细菌性疾病的免疫·····                     | 34. 1—8  |
| 35. 细菌的溶原性与温和性噬菌体裂解与溶原周期的基因调节与控制····· | 35. 1—12 |
| 36. 痢疾菌苗的现状·····                      | 36. 1—11 |
| 37. 麻疹血清抗体的发生发展动态及有关问题的讨论·····        | 37. 1—20 |
| 38. 狂犬病疫苗·····                        | 38. 1—5  |
| 39. 生物制品引起的神经系统并发症·····               | 39. 1—7  |

# 流行病学及其应用的进展

中国医学科学院流行病微生物学研究所 何观清

## I 概念及内容的演变

1960年在捷克布拉克召开的国际流行病学会议上,流行病学是否只限于传染病这一问题争论得激烈,现已基本上解决了,即流行病学不仅研究传染病也研究非传染病,换言之包括一切疾病,尤其是那些发病率高,死亡率高,危害健康最大和病因不明的疾病。它和临床医学不同之点,在于临床医学从个体,而流行病学从群体研究疾病问题。群体规模可大可小,从最小单位(家庭)到最大范围(全世界)的人口。

流行病学一词,是从外文翻译而来的,英文称为“Epidemiology”;按其原意是一门涉及Epidemic(流行疾病或疾病流行)的学问。疾病为何流行,如何流行和如何预防及控制疾病流行,可以说是流行病学最基本的内容。但随着医学的发展人们认识到,任何一种疾病在人群中出现时,病例数目的多寡是随着时间而变动的,有时表现为流行,有时表现为不流行,二者互相衔接,形成一个连续不断的过程。为了更好的了解疾病流行因素,就有必要了解疾病不流行期间歇的发病水平和分布特点以及有关因素。目前有很多学者喜称流行病学为一门研究疾病分布和影响分布因素的学问,因为“分布”一词包括“流行”和“不流行”两个连续不断的过程。“分布”是指病例在“人”,“时”,“地”三方面分布。这三方面分布是时刻在变动的。每一种疾病都有自己的过去的,现在的和将来的分布,而形成其“疾病自然史”(natural history)。

流行病学不仅研究临床性病例的分布,而且亦研究亚临床性病例的分布,以及两者的关系。

近年来流行病学所涉及的范围逐步扩大,从疾病引伸到生理异常状态以及意外死亡,甚至有人引伸到健康,因为健康是疾病的对立面。

由于流行病学的内容从传染病扩大到非传染病,“三个环节”、“两个因素”的理论不能概括所有疾病在人群中发生和流行机理。(下详)1959年法兰西氏(T. Francis)提出要从下列三方面因素相互作用加以探讨。一是致病因子的特性,二是人群易感性,三是环境。致病因子分为生物性和非生物性的;生物性因子引起感染或中毒现象或胎生畸形,甚至可能引起肿瘤;非生物性因子过多时引起中毒或肿瘤及畸形,过少时引起缺乏症如维生素或其他元素缺乏症。另一类致病因子属于基因,染色体缺陷、酶缺乏而引起异常生理代谢和先天缺陷或发育迟呆等等病态。影响人群易感性的因素,有的是先天的,有的是后获的。环境又可分为社会环境和自然环境。

近年来英美出版的流行病学书籍,其内容多是介绍流行病学方法及其用途。因此,流行病学常被称为方法学(methodology)。其实,流行病学既是方法学,又是研究疾病

自然史的科学。

## Ⅱ 方 法 种 类

流行病学研究方法可分为四大类：一是现场观察；二是现场实验；三是实验动物群实验；四是数学模型研究。头两种方法是在人群中进行的，是流行病学的最基本和最重要的调查研究方法，目前在世界各地广泛地被采用。第三种方法是在实验室动物群进行的，近年来已被弃用。此法则称之为实验流行病学（Experimental Epidemiology），但目前也有人将现场实验包括在其范畴之内。数学模型研究是拟以数学公式归纳疾病流行的各方面因素并寻找各因素之间相互关系。此法则被称为“理论流行病学（Theoretical Epidemiology）”。

本文只拟就现场观察和现场实验予以介绍，因为这是流行病学的最基本的研究方法。

### （一）现场观察

现场观察是用于了解疾病的自然分布规律，其发病率、死亡率、患病率及其有关因素。目前世界卫生组织与152个会员国合作，收集世界各地疫情，各会员国按期向世界卫生组织及其地区办事处报告：国际卫生条例规定的四种检疫疾病（Quarantinable diseases）天花、鼠疫、霍乱、黄热病，五种监察疾病（Diseases under Surveillance）斑疹伤寒、回归热、流感、小儿麻痹、疟疾）和其它传染病及寄生虫病。经常注意疫情动态，并用电子计算器将各地疫情加以分析总结，印写成册，按期（周、月、季、年）送报世界各国各地，作为国际疾病监察（Surveillance of diseases）工作内容之一。在一个国家范围内，许多国家也进行此项疾病监察工作。

对常见的慢性病，尤其是病因不明的，如癌病和心血管病，世界卫生组织及许多国家要求各地或在小规模试验性范围内进行病例及死亡登记，以探悉这些病的发病率、患病率和死亡率以及其分布和动态，从而寻找病因线索。

进行病例和死亡登记及报告，不论对传染病或非传染病来说，都需要制定条例和建立制度，由卫生及医疗机构负责执行贯彻。许多国家的各种疾病的发病率是通过建立若干小规模试验区（试点）和若干协作医院，有系统的进行疾病和死亡登记及报告，而估计计算求得的。

除疾病及死亡报告之外，有些国家还要求各实验室按期（每周、每月）向全国中心实验室报告病原体分离结果；经汇总后，印写成册，分发有关单位，作为各种病原体分布及动态的参考。这项工作亦为传染病监察的一项常规工作。

近年来常被采用的血清学方法在一定程度上可测知某些病如流行性乙型脑炎、脊髓灰质炎、流感、伤寒等在某一人群中的免疫水平。以前在谈到疾病分布和动态时，往往只注意到显性感染病例，而没有或很少注意到隐性感染病例。所以采用血清学方法（以及其他皮肤试验方法）可以测知亚临床性病例的分布及其与临床性病例的比例，以及居民的免疫水平。另外用血清学方法采取及保存各时期居民的血清，进行前瞻性观察居民对各病的免疫水平和动态。这样大规模地使用血清学方法进行研究疾病分布和机理的学问称之为血清流行病学（Serum Epidemiology）。



总之，现场观察疾病的自然分布及其有关因素是流行病学调查研究的主要方法之一。通常是结合各级防病治病机构的日常工作进行的，或可作为专题通过试点调查。无论是常规工作或试点专题调查，如条件允许，都应配合与必要的病原体分离、血清学检查和化学以及物理检查，以便更深入地了解疾病的分布及其有关因素。同时，现场观察多属于大数量调查，都要求熟练地应用统计学方法，制定调查表格，整理和统计表格以及对调查结果进行统计学上必要的处理。

现场观察实质上是疾病监察 (Surveillance of disease)，是不断地仔细地 对疾病分布和动态进行监察，对下列各项资料：

- (1) 发病率、患病率、死亡率及病死率；
- (2) 暴发疫情以及个案调查；
- (3) 致病因子的分离及鉴定；
- (4) 死因调查；
- (5) 疫苗、类毒素、球旦白及其他药物或措施的评价，以及供应及实施情况；
- (6) 居民对各病的免疫水平；
- (7) 环境因素及其他流行病学调查资料。

进行有系统地收集、整理、分析和评价，并确定防治对策，以导致恰当而有效的控制疾病。

## (二) 现场实验

现场实验是用人工手段来干扰疾病自然分布，借以观察某一或某些因素是否是某一疾病发生和流行的可疑因素，或试用人工手段来控制某病，以观察其防治如何。将结合下章《流行病学方法用途》进行介绍。

# Ⅲ 流行病学方法用途

流行病学最常用的几个率是发病专率、死亡专率、病死率、死亡构成百分比；除了这几个率之外，在传染流行病学中亦常用感染率、家庭续发率、原发病例与续发病例之比，携带率等。这些率是用于从数量上描写疾病的分布，从而寻找分布因素，而且亦是效果评价的客观指标。这些率和流行病学方法，在日常防病治病工作中，经常用于反映各地各个疾病的分布、动态和死亡的原因，用于卫生行政工作及制定防治措施。此外，还经常被采用于不明疾病的病因调查和防治效果评价。

1、不明疾病的病因调查。近代医学研究病因有三大方法：临床方法、实验室方法和流行病学方法。流行病学方法在探索病因时能起“两头”作用：一是指出病因的线索，二是最后验证病因。根据流行病学现场调查，远在现代医学发展之前，前人就推想霍乱是由患者的粪便经水及日常生活接触传播的，黄热病由蚊传播的，坏血症由于缺乏新鲜果菜引起的，阴囊癌可能与烟灰有关。近年来许多病因的线索，如斑釉齿与水含氟量过高，水俣病与甲基汞、痛痛病与镉，先天性畸形与风疹，退化性晶体纤维增生与高氧，白血症与射线，肺癌与吸烟，冠心病与胆固醇等等都是首先通过流行病学方法提供线索，而且其中大多数疾病经过临床和实验室方法查验后，最后亦须通过流行病学方法加以验证。

对慢性病的病因和危险因素，近年来许多国家常采用下列两种方法进行了调查。

1) 病例分析法 (Case history study) 此法是根据病人的过去历史而考察某病与某因素是否有关，例如，研究肺癌与吸烟，先天性畸形与风疹的关系，在选择病人的同时，必须选择在年令、性别、生活环境上有可比性的患其他病的病人（而其所患的病要求与被调查的可疑因素无关）或健康人作为对照，须在选定病人及对照之后，才允许开始询问病人及对照者关于要调查的可疑因素。对照组的组成可以采用下列两种方法之一进行：

(1) 来自同一地区、同一阶层的其他病患者（而其所患的病要求与被调查的可疑因素无关的）选择组成之。当然在年令、性别方面要求可比。可在医院内使用配对样本或“不配对样本”方法进行。

(2) 如选择某一地区的某种病人作为观察对象时，对照组的成员可选择该地区真正具有可比性的健康人组成之。了解某一疾病的可疑因素时，可使用(i)询问病人本人及其亲属；(ii)查阅医院记录；(iii)查阅出生及死亡证明书等方法进行调查。

2) 群组观察法 (Cohort study) 群组观察法是指在一固定人群中进行纵面或长期观察某一或某些因素对某病发生的影响；例如，观察吸烟对于肺癌，风疹对先天性畸形，X光射线对白血病，胆固醇对冠状动脉粥样硬化等的因果关系。

群组观察法是属于前瞻观察 (Prospective study) 观察某一或某些因素是否能引起某病发生；而病例分析法是属于回顾观察 (Retrospective study) 从某一病已发生的事实来追溯过去某一或某因素对此病发生有无影响。在许多情况下，临床医生提供印象，病例分析法提出初步病因线索，而群组观察法则依此线索进行进一步调查和研究。群组观察法比病例分析法较为可靠，但要大量人力、物力，较长的时间和较固定的观察对象，在发病率低的或潜伏期长的疾病，则不应使用群组观察法，而应使用病例分析法。

调查慢性病因时，近年来亦有利用移民作为对象，研究某病的发生和流行是环境抑或遗传因素在起主导作用。例如观察和比较日本本地居民和到檀香山和美国的日本移民的胃癌发病率，比较第一代移民和第二代移民以及美国居民的胃癌发病率，以探讨是遗传因素抑或生活环境在起主导作用。研究环境与遗传因素的另一方法是将各时期出生的人口，以十年为一组分成分若干群组 (Cohort) 然后观察和比较各群组某病的死亡率。

## 2 防治效果评价

在现场对防疫措施效果进行观察时，迁到的干扰因素比在实验室做实验时多得多，复杂得多。而且不能完全加以控制。因此对预防效果评价时，要谨慎、要反复从下面二点加以考虑和判断：

1) 有无对照观察？如有，试验组和对照组是否可比？所谓“可比”是指两组成员在年令、性别、环境方面和文化生活条件以及暴露于致病因子的机会是否相似，而不是悬殊。

2) 采取措施后，如疫情下降，则须认真考虑和查清疫情下降是否由于措施，抑或由于疫情本身的自然下降，抑或由于两者都在起作用。

对防治效果评价，下列两种方法常被采用：



一、比较措施前后之发病率法；

二、严格实验设计法。

第一个方法适用于经过长期观察而流行规律被摸清的一些疾病，如白喉、麻疹、小儿麻痹等。对这一类的病在大规模使用类毒素、疫苗或其它措施后、其发病率若大幅度下降，便可以判断是由于人工手段而不是疫情自然变动所致的。但此法不适用于流行规律仍未被弄清的疾病或短期发生的疫情，因为发病率是随着时间而波动的，而波动的频率和幅度每种疾病和每次疫情是不一致的。

第二个方法是近年来极力提倡的，要求严格对照观察和双盲法，以及实验确实按设计执行。其内容及步骤如下：

(1) 确定实验目的。

(2) 根据实验所要解决的问题，确定实验对象和人数。应以不多花人力物力，而又能保证出结果和得出结论为原则。要做到这一点，需要从三方面来考虑：

第一、了解有关疾病过去的一般发病专率和家庭续发率，以及其在年令、性别、职业上所选择的最易发病的人群。

第二、计算实验组及对照组在发病专率(或家庭续发率)上可能获得有显著性差别所要

求的最低观察人数，两组需要的人数 $n_1$ 和 $n_2$ 可用下列公式求得之， $T = \sqrt{\frac{\text{两组可能出现的差别}}{\frac{p_1 q_1}{n_1} + \frac{p_2 q_2}{n_2}}}$

或要求对照组出现约 50 例病人。

第三、实验具备的条件和计划进行观察的对象能否被追踪。

(3) 确定测定效果的指标：最常用的指标是发病专率和家庭续发率，其次是病死率或后遗症发生频率，以及症状轻重和病程长短。在测定效果的同时，亦应对制品或药物可能引起的强烈或意外反应进行观察。

(4) 进行对照观察，并确定实验组与对照组的可比性。对观察对象，应严格执行随机抽样，按抽签法或查照随机数字表，或采取单双号轮流法，将他们编入实验组与对照组。两组应具有下列三点可比性：

i) 两组成员对观察的疾病具有可比的易感性，即两组成员之间的年令、性别、健康状况、有关疾病史及接种史和其它足以影响易感性的因素必须是可比的。

ii) 两组成员暴露于有关疾病的机会是可比的，即两组成员的生活、工作环境和条件、以及卫生习惯，文化水平必须是可比的。因此，对统一环境的成员进行分组观察，远比用不同单位或不同地区作为观察单位的做法较为妥善。

iii) 对两组使用发现病人的方法，诊断及标准和其它一切措施以及宣教等必须完全相同。

(5) 采用双盲法(Double blind test)。对照组须服用安慰剂；(注：安慰剂或空白剂 Placebo 是一种外表形状与试验制品或药物相似的物质，对机体可能引起与制品或药物相似的反应。但不含有制品或药物的防治疾病的成分)观察者及被观察者都不知道谁是服用制品或药物和谁是服用安慰剂的，以去除观察者及被观察者可能存有的成见或偏见，以免影响实验的结果。

最后在现场实验设计的过程中，要注意组织足够的人力物力，制定统一的表格，并注意一些易被忽略的事情（如制品或药物的来源、有效期限、保管及实际使用情况，及其有效成份的鉴定等等），以保证做出可靠的结果及结论。

使用这样严格的实验设计和确实如此执行贯彻，就可以在较短的时间对某一制品、药物或措施的防治效果获得正确的评价。当然在归纳分析实验结果作效果评价时，还需要使用统计学上的差别显著测验。

## 结 语

近数年来，流行病学的内容不断有所演变：从研究疾病流行引伸到疾病分布，从传染病到非传染病，从疾病死亡到意外死伤到异常生理状态甚至到健康状态。临床医学是从个体角度，基础医学从细胞、分子水平同时也从个体角度，而流行病学则从群体角度去研究疾病和健康问题。

随着科学技术的发展，流行病学的观察方法“耳闻目睹”最原始方法逐步采取死亡登记、疾病报告、病原体分离、抗原抗体血清检查、X光检查、心电图检查、胆固醇检查等等生物学、血清学、生化学、物理学等检查方法，以观察疾病分布和临床病例与亚临床病例的比重，从而研究其机理和防治策略。此外，由于流行病学观察多是属于大数量的，所以要求熟练地应用统计学方法。近年来研究癌症、高血压症、冠心病等慢性病的危险因素时，往往对许多因素同时进行调查，分析各种因素对发病的定量关系时，往往需要建立数学模型，使用电子计算机处理。

在研究疾病分布、病因调查、防治效果评价等方面课题上，近年来流行病学在方法学上有明显的进展，走向定量分析，使流行病学成为一门方法学。尽管如此，流行病学仍是一门理论和应用学科，以研究疾病为何流行，如何流行和如何控制为其最基本的题材。

# 流行病学的调查研究方法

上海第一医学院流行病学教研组 胡善联

流行病学是一门研究疾病在人群中的频率分布和决定因素的科学，也可以说是定量分析疾病在人群中的发生过程，研究影响发病、分布和宿主反应的因素并应用流行病学的知识去预防和控制疾病(Evans 1979)

调查分析是流行病学的基本研究方法，每一个流行病学医师应该掌握流行病学调查分析这一基本技能。

流行病学调查研究的方法，主要可以分成三类：

1、描述性研究(Descriptive studies)。描述不同疾病的分布特性，衡量社会不同卫生问题的相对重要性，为病因因素提供可疑的线索，通常也可称为描述性流行病学。主要描述不同疾病在不同时间，不同地点，不同人群中间的分布。

2、分析性研究(Analytic studies)。研究前往往先提出病因假设，从多种因素中探索主要的原因和决定因素，解释疾病的分布，为什么有些人发病，有的人不发病，以及提示疾病预防的方法。通常进行现况横断面调查(Cross-sectional studies)。病例-对照调查(Case-control studies)以及队列调查(Cohort studies)这类工作也可称为分析流行病学。

3、实验流行病学研究(Intervention studies)它包括动物实验、人群预防或治疗试验。在病因研究基础上，观察或考核在消除或增加某项因素后，疾病的升降情况，属于干预插入性的一种研究，通常也称之为实验流行病学。

近年来流行病学已成为一门方法学，流行病学的调查分析方法可以在各学科中应用去研究特殊问题和对象，从而形成了血清流行病学、代谢流行病学，移民流行病学，临床流行病学、地理病理学，三废流行病学，遗传流行病学，药物流行病学，数学流行病学等。

## 描 述 性 研 究

描述性研究主要围绕时间、地点、人群特性三个变异因素进行探讨。

### 1、时间因素

长期趋势研究(Secular trends)：在一段长时间内观察疾病的发病率、死亡率以及病死率的变化，了解不同疾病发病和死亡率的变迁情况是疾病监测的一个主要内容。如1979年霍乱波及40个国家，其病例数为1961年大流行以来最高的一年。天花从1979年10月26年起已在全世界消灭，1977年10月在索马里发生最后一例天花。

周期性变化：不少疾病常有周期性发病率升高的现象如白喉、流脑等。上海市肝炎发病每隔7年左右发生一次流行。季节性变异则是周期性变化的一种特例。传染病中常因媒介昆虫季节消长、传染机会的增多有关。在非传染病方面也可因不同饮食，日照差异，职业活动，人群迁移，花粉发生的机会不等而引起季节发病的差异。

## 2、地点因素

地理分布：如果一个疾病在地理分布上不是随机的这对病因的分析提供了线索，反之如果疾病的地理分布与疑似病因的分布不一致，则假设的病因因素不能成立。血吸虫病分布于长江以南13个省市，这与中间宿主钉螺的孳生，气候因素，温度的生态要求有关。

地区分布：疾病的城乡分布，学校，医院、农村不同地区的分布有时可将病例分布画在点图上（Spot—map）便于观察和分析，因为病因的局限化往往可以限制病例在地区上的分布。1853—1854年Snow在英国伦敦发现霍乱病例的发生围绕在宽街井的周围，提示发病与井水有关。美国密执安州有一个小农镇，20年来何杰氏病及淋巴瘤年发病率及死亡率均很高，病例大部分分布在高粮仓附近，调查后认为环境中物质可能有慢性免疫刺激作用，致使发生何杰氏病。

## 3、人群因素：

疾病在人群中的分布特性如果单纯依靠临床印象或临床资料的分析往往会导致错误的结论，肝炎病人中在城市里工人占了很大比例，但是近年来分布发病率最高的职业人群并非工人而是幼托儿童和饮食行业人员。

表1 1977—1978年不同职业人群肝炎发病率的比较  
(上海市R区)

| 职 业     | 发病率(1/十万) |       | 职 业     | 发病率(1/十万) |       |
|---------|-----------|-------|---------|-----------|-------|
|         | 1977      | 1978  |         | 1977      | 1978  |
| 幼 托 儿 童 | 274.9     | 618.0 | 医 务 人 员 | 287.9     | 189.6 |
| 饮 食 行 业 | 331.3     | 607.3 | 职 居 儿 童 | 118.7     | 161.6 |
| 大 中 学 生 | 222.0     | 346.8 | 散 居 儿 童 | 83.6      | 91.0  |
| 小 学 生   | 215.9     | 264.8 | 退 休     | 88.0      | 76.3  |
| 工 人     | 212.7     | 215.0 | 家 务     | 24.0      | 64.9  |

人群中个体的内在因素特性如年龄、性别、结婚状态，种族以及生活习惯和方式、家庭条件、职业、社会经济地位等对疾病发生和流行均有影响，精神分裂症的好发年龄在20岁左右，女性发病率比男性高，日本人的胃癌发病率高于英国人，但英国人的肠癌、乳腺癌，前列腺癌要比日本人高得多，同为：35—54岁年龄组的妇女，停经后妇女血清胆固醇、三酸甘油酯，血清尿酸等均比停经前妇女为高，前者发生动脉粥样硬化的机会也多。

## 分 析 性 研 究

01.横断面调查或称现状调查,这种调查一定人群在特定的时点的疾病分布情况,

或调查全部人口或随机抽样调查一部分人群，根据发病与否，再用又生法的原则分析危险因素的既往史，这种现况横断面调查虽不能由此来证明疾病的致病因子，但能支持病因的假设，再进一步进行详细的调查（图1）（图T见2—4页）

1854年Snow对伦敦霍乱作了经典的流行病学调查，他发现由两公司供水人口中的霍乱死亡率有所不同，Southwark及Vauxhall水公司供水地区霍乱死亡率高于Lambeth公司供水地区，L公司的进水口在泰晤士河的上游，水质较好，提出霍乱与饮水有关。

表 2                    1854年伦敦不同供水区居民霍乱死亡率(7月8日—8月26日)

| 自来水公司供水区            | 人            口 | 死于霍乱人数 | 霍 乱 死 亡 率<br>(每千人口) |
|---------------------|----------------|--------|---------------------|
| S、V 公 司             | 167,654        | 738    | 4.4                 |
| L        公        司 | 19,133         | 4      | 0.2                 |
| 两公司共同供水             | 253,477        | 499    | 2.0                 |
| S、V 公 司             | 98,862         | 419    | 4.2                 |
| L        公        司 | 154,615        | 80     | 0.5                 |
| 其    它    地    区    | 1,921,972      | 1422   | 0.7                 |

苏德隆(1977)分析启东县肝癌病例的分布，发现病例的出现是随机的，符合布阿松Poisson分布规律，说明致癌因素在该地区是普遍存在的，根据居民饮用水的不同，分别统计各组肝癌发病率，饮宅沟水的101/十万，饮泔沟水的是64.5/十万，饮大河水的是42.6/十万，而饮井水组仅0—1/十万。因此推测致肝癌的物质在宅沟水里最多，其次为泔沟水，再次为大河水，而井水里含的最少。提出了肝癌与饮水有关。但水仅仅是一个载体，水中间含有致癌的物质是什么，有待于进一步研究。

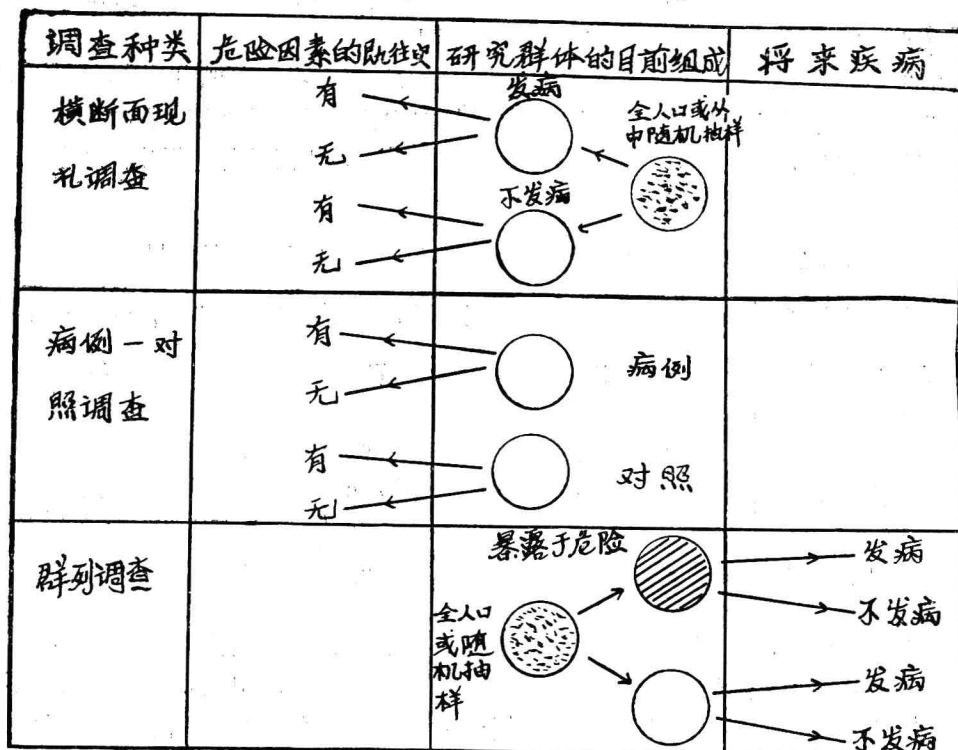
对同一组人群，在不同时点进行连续的横断面调查即为纵向调查(Longitudinal studies)观察疾病在一段时间内的发病率和死亡率的动态变化。

文献报告对40—59岁年龄，组人群慢性支气管炎进行调查发现男性咳嗽及咳痰量普遍比女性多，症状随年龄组而增加与吸烟量有关，而咳痰量则与吸烟与否，既往肺部疾病史及呼吸通气功能有关。

02.病例一对照调查,这种调查的性质是回顾性的调查，选择病例和对照配成对子调查危险因素的既往史，病例从死亡报告，发病报告，住院登记或其它医疗记录中选择，对照则必须在性别、年龄、种族、籍贯、职工、文化程度等条件上尽量相同，但条件中不可包括与致癌有关因素在内,这是调查中应该注意的问题,病例和对照要足以代表相应的总体。

Doll与Hill(1950)调查伦敦20个医院中的肺癌患者肠癌病例，以及对照无癌的病例，对照病例是同一时间进入同一医院的其它疾病患者，与肺癌病例为相同性别，年龄相差在5岁以内的，共调查男性649名，女性60名，对照组不吸烟的比例男性占4.2%，女性53.3%。病例组不吸烟的比例男性占0.3%，女性占31.7%，两组在不同性别相比较均有显著差别，病人每日吸烟量多过于对照者，且证明肺癌的死亡率与每日平均吸烟支数间成正相关，从而提出了吸烟与肺癌联系的假设。

图1 分析性研究设计的比较 (Farmer 1978)



Wynder (1957) 回顾性调查了口腔癌病例, 发现吸烟状态与口腔癌的形成有关 (表3) 吸烟量多的易发生口腔癌。

表3 口腔癌回顾性调查结果 (Wynder 1957)

|                     | 口腔癌病例组             | 对 照 组              | 总 计                      |
|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|
| 吸烟状态(支/日) $\geq 16$ | 255 (a)            | 93 (b)             | 348 (a+b)                |
| 吸烟状态(支/日) $< 16$    | 49 (c)             | 46 (d)             | 95 (c+d)                 |
| 总 计                 | 304 (a+c)<br>$n^1$ | 139 (b+d)<br>$n^2$ | 443 (a+b+c+d)            |
| 比 数 比 例 (O, R)      | 估 计 值<br>2.75      |                    | 95% 可 信 限<br>1.61~4.12   |
| 特异危险性 (A, R)        | 估 计 值<br>0.513     |                    | 95% 可 信 限<br>0.343~0.683 |

对照-病例调查主要比较的是  $\frac{a}{a+c}$  与  $\frac{b}{b+d}$  两个比例之间的差别, 如果有差别只能说该危险因素与疾病有联系而不能说其间就是因果关系, 因为还有可能尚未找出的其它更主要的因素存在, 回顾性调查只能说是从果来推“因”。



对照一病例调查中可以得多种因素一起调查,调查成败的关键是有无将致病危险因素包括在内。

Gold (1979) 首次在美国分析了导致儿童脑部肿瘤的危险因素,对15个医院84例脑癌儿童配对调查的结果发现脑癌儿童易发生在第一胎,特别是出生时体重大于3600克以上的儿童中,母亲或同胞中有癫痫史,反复癫痫发作者与脑癌的发生也有联系。

Koch (1976) 对儿童多发性肌炎的病因进行探索,采用病例对照调查了48对,经多种因素分析后发现这种自家免疫性疾病与链球菌感染史有关。病例组在发病前1—2年内以及家庭成员中多有咽炎,脓疱疹或猩红热发生

#### 病例一对照调查的资料分析

病例一对照调查的资料可进行 $X^2$ 检验,如为配对调查,成对的数据不拆散,可进行配对 $X^2$ 检验。从表2结果来看口腔癌与对照组对象在吸烟状态方面具有显著差别,口腔癌的发生与吸烟状态有联系,但 $X^2$ 检验结果不能表现事件相联系的程度。

对危险因素的分析尚可进行危险性的估计。危险性有两种指标,一为相对危险性(Relative risk);二是特异危险性(Attributable risk),这两个指标都是用来衡量因素与发病的联系的程度。

相对危险性(R·R)是暴露组的发病比例与非暴露的对照组发病比例之比值,或可简称为比数比例(Odds ratio)

$$R \cdot R = \frac{a}{a+b} \bigg/ \frac{c}{c+d} = a(c+d) / c(a+b)。$$

如果两组的患者人数都远较非患者人数少。R·R公式可简化为 $ad/cb$

为求95%相对危险性的可信限,可先将相对危险性化成自然对数,并计算其R·R自然对数的标准差,表2结果具体计算如下:

$$R \cdot R (O.R) = ad/bc = 255 \times 46 / 49 \times 93 = 2.57$$

$$\ln R \cdot R = 0.9439$$

$$S \ln RR = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} = \sqrt{\frac{1}{255} + \frac{1}{93} + \frac{1}{49} + \frac{1}{46}} = 0.2383$$

$$\ln R \cdot R_{95\% \text{可信限}} = 0.9439 \pm 1.96 (0.2383) = 1.4109 - 0.4769$$

转换成常用对数为0.6127—0.2071查反对数为1.61—4.10

从相对危险性计算来看吸烟每日16支以上者比每日吸烟16支以下者发生口腔癌的危险性要大2.57倍,95%可信限波动在1.61—4.10倍之间。

将特异危险性(A·R)指净由某因素所致之危险性,特异危险性用暴露组的发病率减去非暴露组的发病率的余数表示之。Levin提出A·R公式为 $P(r-1) / P(r-1) + 1$ 暴露人群的比例 $P = b / b + d$  r即R·R(或O·R)值,代入表2数据。

$$P = 93 / 139 = 0.669 \quad A \cdot R = 0.669 (2.57 - 1) / 0.669 (2.57 - 1) + 1 = 0.513$$

$$S A \cdot R = \sqrt{\left( \frac{c n_2}{d n_1} \right)^2 \left( \frac{a}{c + n_1} + \frac{b}{d n_2} \right)} = 0.0867$$

$$A \cdot R_{95\% \text{可信限}} = 0.513 \pm 1.96 (0.0867) = 0.343 - 0.683 \quad \text{见2—5页}$$

说明吸烟每日16支以上者如减少到吸烟16支以下则得口腔癌机会可减少51.3%，95%可信限波动在34.3%—68.3%。

03. 群列调查，这种调查的性质是前瞻性的调查，在用流行病学方法探讨病因的研究中，列队调查的意义大于病例一对照调查，群列调查原则是将观察人群根据暴露于可疑因素的有无及程度分成数组，观察一定时间比较暴露组和非暴露组发病率或死亡率的差异。

DoII和Hill在1951年曾通信调查了59600名医生，了解他们即往及目前的吸烟习惯，共收到40637封回答，（占男性69%，女性60%）根据吸烟程度分组进的前瞻性调查，1957年—1960年，作者又重复调查观察对象中吸烟习惯改变的情况，通过分析证实，不同吸烟量与肺癌死亡率呈正相关，戒烟后死亡率下降，停止吸烟年数越长，肺癌死亡率下降越明显。

Cornfield(1962)报告对冠心病进行列队调查，根据血中胆固醇含量大于或小于220毫克%分成两组，比较6年后发生冠心病的情况（表4），高胆固醇者易得冠心病。

群列调查比较的是  $\frac{a}{a+b}$  与  $\frac{c}{c+d}$  两个比例之间的差别，如果有差别，我们可以说暴露于某因素与发病有联系，甚至有可能是因果的联系，列队调查是从“因”到果的一种调查。

表 4

冠 心 病 列 队 调 查 结 果

|       |      | 六 年 后 发 生 冠 心 病 |              |                           |
|-------|------|-----------------|--------------|---------------------------|
|       |      | 有               | 无            | 总 计                       |
| 开始时   | 220+ | 72 (a)          | 684 (b)      | 756 (a + b)               |
| 胆固醇   | <220 | 20 (c)          | 553 (d)      | 573 (c + d)               |
| (毫克%) |      |                 |              |                           |
| 总 计   |      | 92 (a + c)      | 1237 (b + d) | 1329<br>(a + b + c + d) N |

| 比数比值 (O, R)  | 估计值   | 95% 可 信 限     |
|--------------|-------|---------------|
| 特异危险性 (A, R) | 2.91  | 1.75 ~ 4.84   |
|              | 0.496 | 0.305 ~ 0.687 |

列队调查时对象无论是暴露组或非暴露组，当出现发病或死亡时应同样认真记录观察，发病率或死亡率应以暴露人年计算。

群列调查的资料分析：

群列调查的资料同时可以进行相对危险性与特异危险性的估计，以了解多危险因素的因果相关程度，在病例一对照调查中病例数与对照数的比例是完全任意的，因此病例数与对照数的比例就不定反映人口中该病患者与非患者的比例，暴露人群的比例 (P) 只能以对照组中的比例权作代表，列队调查时，对象可随机分配到各组去、暴露人群的比例 (P) 可以以整个调查样本中来直接计算，以表 3 为例。

$$P = a + b / a + b + c + d = 756 / 1329 = 0.569$$

$$R \cdot R (\text{或 } o \cdot R) = ad / bc \approx 2.91 \quad \ln R \cdot R = 1.0682$$

$$SLmR \cdot R = \sqrt{\frac{1}{72} + \frac{1}{684} + \frac{1}{20} + \frac{1}{553}} = 0.2592$$

$LnR \cdot R_{95\%}$ 可信限为 $1.068 \pm 12.96(0.2592) = 1.5762 - 0.5615$ 转换成常用对数为 $0.6845 - 0.2433$ , 查反对数为 $4.836 - 1.751$ 说明胆固醇大于220毫克%者得冠心病危险性要比胆固醇小于220毫克%者大2.91倍, 其95%可信限波动在1.75—4.84倍。

$$A \cdot R = P(r-1)/P(r-1)+1 = 0.496$$

$$sA \cdot R = \sqrt{\frac{cN[ad(N-c)+bc^2]}{(a+c)^3+(c+d)^3}} = \sqrt{0.00975} = 0.0975$$

$A \cdot R$ 的95%可信限为 $0.496 \pm 1.96(0.0975) = 0.305 - 0.687$ 说明降低胆固醇到220毫克%以下可以减少冠心病发病率, 49.6%, 95%可信限范围在30.5%—68.7%。

### 将分析性研究不同调查方法的优缺点列表如下

| 类 型     | 优 点                                                                                                                                                                       | 缺 点                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 横断面调查   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 结果获得快。</li> <li>2. 可以同时探索多种联系。</li> <li>3. 可用标准方法测量。</li> </ol>                                                                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 从联系不能辨别病因。</li> <li>2. 需较大的研究人口。</li> <li>3. 回忆往事不可靠。</li> <li>4. 调查人群仅为整个队列人群的“存活者”死者不包括, 易有漏洞</li> </ol>                                                                   |
| 病例一对照调查 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 结果获得快而相对经济</li> <li>2. 研究对象一般需要较少。</li> <li>3. 有利于研究少见的病种或初探步索联系因素。</li> <li>4. 一次可同时调查多个因素。</li> </ol>                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 从联系因素中不能区别病因。</li> <li>2. 不能计算发病率。</li> <li>3. 对照组难于代表非暴露人群的总体。很难控制偏性。</li> <li>4. 过去记录不全或回忆往事不可靠, 测量不易正确。</li> </ol>                                                        |
| 队列调查    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 从联系因素中易于区别病因, 因素且可分成等级。</li> <li>2. 能计算发病率。</li> <li>3. 可立刻进行结果分析。</li> <li>4. 能应用标准的测量方法。</li> <li>5. 易取得暴露人群的随机样本。</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 需要观察较长时间, 特别是潜伏期长, 发病率低的疾病需众多的对象。</li> <li>2. 化费较大物力、财力。</li> <li>3. 观察期间失访易导致结果偏倚暴露人年计算繁重。</li> <li>4. 诊断标准及方法随着随访时间延长, 易于走样。</li> <li>5. 每次只能调查一种因素, 不宜进行多因素分析。</li> </ol> |

### 三、实验流行病学研究

在描述性研究和分析性研究中都是采用的观察法, 试验假设的可能病因, 但还不能最后证实某些危险因素的病因作用, 实验流行病学是研究加入控制措施消除某项危险因素在动物或人群中观察有否显著减少发病的一种动物或现场的实验方法, 其研究的因素可以人