

SHENJINGXITONGJIBINGLIUXINGBINGXUE

LIUXINGBINGXUE

# 神经系统疾病 流行病学

XITONGJIBINGLIUXINGBINGXUE

李世綽 程学铭  
王文志 吴建中  
主 编

SHENJINGXITONGJIBINGLIUXINGBINGXUE

GLIUXINGBINGXUE



人民卫生出版社

SHENJINGXITONGJIBINGLIUXINGBINGXUE

李世绰 程学铭 主编  
王文志 吴建中

---

# 神经 系统疾病 流行病学



---

人民卫生出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

神经系统疾病流行病学/李世倬等主编. —北京:  
人民卫生出版社, 2000  
ISBN 7-117-03601-X

I. 神… II. 李… III. 神经系统疾病-  
流行病学 IV. R741.02

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (1999) 第 54478 号

## 神经系统疾病流行病学

主 编: 李世倬 等

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京市卫顺印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 18.75

字 数: 393 千字

版 次: 2000 年 4 月第 1 版 2000 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

印 数: 00 001—3 000

标准书号: ISBN 7-117-03601-X/R·3602

定 价: 32.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)



随着世界经济的发展、医学技术进步以及人类文明的相互促进，目前多数国家在控制各种传染病方面已经取得了突出成绩，人均期望寿命不断提高。以我国为例，已由 50 年代初期的 35 岁提高到目前的 70 岁。与此同时，各种慢性非传染性疾病已成为严重威胁人类生命与健康的主要疾病，其中神经系统疾病占有相当大的比重。脑血管病、癫痫、老年性痴呆等一旦发病，多数难以治愈，从而给国家、社会以及众多家庭带来严重的危害。

神经流行病学是随着神经病学和流行病学的发展，以及当今人群中疾病谱的改变而发展起来的一门年轻学科。神经流行病学主要是利用流行病学的研究方法和手段探索神经系统疾病的发生、发展规律，从而寻找病因和有效的预防措施。一些发达国家自 50 年代起就先后开展了这方面的研究工作，并取得了显著成果。我国在神经流行病学研究方面起步虽晚，但进展还是较快的。从 1980 年起，北京市神经外科研究所率先成立了国内第一个神经流行病学研究室，设专职研究人员十余人。在世界卫生组织和美国国立卫生研究院神经流行病学研究所的协作与支持下，联合国内其他单位先后开展了中国 6 城市和 21 省农村及少数民族地区神经系统疾病流行病学调查。动员数百名神经内外科医师参加，完成总样本 30 余万人口的抽样调查。近几年又重点对脑血管病、癫痫、老年性痴呆等进行了深入研究探索。

这本神经系统疾病流行病学的问世，主要是在上述工作的基础上，由北京市神经外科研究所（现又称为中国医学科学院神经科学研究所）的几位同志和国内一些著名专家共同完成撰写。全书共分 20 余章，内容全面，从神经流行病学研究方法学到各种常见神经系统疾病的国内外流行病学研究进展，都做了详细的介绍。几位主编和各章作者均为具有丰富实践经验的专家，他们为本书出版付出了辛勤的劳动，我在此向他们表示祝贺和感谢。相信这本书会对广大神经科医师有所帮助，同时也希望今后能有更多的临床医师重视流行病学和预防医学，为减少疾病，进一步提高人民健康水平做出成绩。

有人预言，21 世纪是神经科学的时代。我们应当面对机遇和挑战，勇敢地挑起时代赋予的重任，努力探索神经科学的奥秘，为人类的健康与生存做出积极的贡献。

王 忠 诚

1998 年 2 月

# 目 录

|       |                                    |     |
|-------|------------------------------------|-----|
| 第一章   | 绪论                                 | 1   |
| 第二章   | 神经流行病学常用的研究方法                      | 12  |
| 第三章   | 神经流行病学研究中统计方法的应用                   | 38  |
| 第四章   | 神经流行病学研究中数据资料的计算机处理, EPI INFO 软件简介 | 56  |
| 第五章   | 脑血管病的流行病学                          | 72  |
| 第六章   | 脑血管病的社区人群防治                        | 89  |
| 第七章   | 癫痫的流行病学                            | 101 |
| 第八章   | 癫痫的社区控制                            | 117 |
| 第九章   | 癫痫患者的社会心理问题                        | 124 |
| 第十章   | 小儿癫痫的流行病学                          | 133 |
| 第十一章  | 帕金森病的流行病学                          | 141 |
| 第十二章  | 偏头痛的流行病学                           | 157 |
| 第十三章  | 老年期痴呆的流行病学                         | 182 |
| 第十四章  | 颅脑损伤的流行病学                          | 190 |
| 第十五章  | 脊髓损伤的流行病学                          | 200 |
| 第十六章  | 脑瘤的流行病学                            | 213 |
| 第十七章  | 神经管畸形的流行病学                         | 227 |
| 第十八章  | 精神发育迟滞的流行病学                        | 243 |
| 第十九章  | 神经遗传病的流行病学                         | 250 |
| 第二十章  | 急性感染性多发性神经根神经炎的流行病学                | 258 |
| 第二十一章 | 面神经炎的流行病学                          | 265 |
| 第二十二章 | 三叉神经痛的流行病学                         | 269 |
| 第二十三章 | 多发性硬化症的流行病学                        | 273 |
| 第二十四章 | 重症肌无力的流行病学                         | 280 |
| 第二十五章 | 运动神经元病的流行病学                        | 284 |
| 第二十六章 | 马查多-约瑟夫病                           | 290 |

神经疾病的流行病学 (neurological epidemiology) 或称神经流行病学 (neuroepidemiology) 是随着神经科学和流行病学的发展而出现的一门年轻的学科, 大约始于 50 年代。它的任务是研究神经系统疾患在人群中的分布与动态特征以及影响这些特征的因素, 估计人群中疾病的严重性、提供病因学线索及预防控制措施, 并评价防治措施的效果。

流行病学是一门古老的医学分支, 但近几十年来在其概念、基本原理、研究范围、方法学等方面有了迅速的发展, 成为当今国际医学界一个热门学科。在国内、近些年流行病学研究亦有了长足的进步。特别是流行病学做为一种方法学, 愈益广泛地应用于非传染性疾病、意外死亡、生理与心理异常以及其他社会学问题上, 成为一门生物医学与社会医学的边缘学科, 是调查研究方法与科学技术的结合。神经流行病学是流行病学方法、技术在神经系统疾病研究领域中的应用。

### 一、神经流行病学的沿革史

自然科学在发展中不断向宏观与微观两个方面开拓新的疆界, 使人们对客观世界的认识日趋广阔和深入, 医学科学同样如此。当今, 无论对人体、病原还是治疗手段的研究, 均已深入到分子水平, 而另一方面, 对多种疾病的人群分布特征的研究, 则突破国界、洲界, 开展了全球性的观测分析, 甚至关于人类疾病与宇宙空间各种因素的关系, 也已经在探索之中。流行病学这一门古老的医学分支正是在后一方面占据了重要的地位而获得新的活力。

流行病学的基本知识是随着人类社会的发展而发展起来的。古代的人们已对麻风的传染性有了认识, 采取了把患者监禁在“麻风家屋”中的办法进行预防; 在古希腊及罗马帝国的极盛期, Hippocrates 等当时伟大学者的论著中, 已经出现了认为传染病的病原体是一种有生物的思想; 距今三百年前, 我国就有了“人痘接种”的防疫措施。可惜在长期封建时代里占统治地位的宗教玄学观念阻碍了这些珍贵的知识的发

展。直到 16~18 世纪西欧的产业革命，促进了物理、化学和医学的发展，人们对传染病的本质才逐渐积累起正确的认识。意大利的 Fracastoro (1483~1553 年)、英国的 Sydenham (1624~1689 年) 正是在这个时代对流行病学理论的建立做出了宝贵的贡献。其后，英国 Jenner (1749~1832 年) 发明了安全有效的牛痘接种；William Farr (1807~1883) 提出了著名的“法尔氏定律”，该氏于 1848 年向英国中央注册处 (registrar general) 所做的关于霍乱的访视报告，是发病统计方面权威性的研究；Johnsnow (1831~1858 年) 从分析霍乱的人群现象入手，提出了对霍乱病原体和传染途径的假设；Pasteur (1822~1895 年) 等人在细菌学方面的杰出贡献，进一步丰富了流行病学的内容；这些学者的工作奠定了现代流行病学的基础。

本世纪 50 年代以后，传染病得到了有效的控制，发病率及病死率大幅度下降。一些非传染疾病如心血管病、脑血管病、恶性肿瘤在人类死亡原因序位中明显前移，成为三大主要死亡原因。流行病学的研究范围也逐渐扩大到这些危害人类更为严重的非传染性疾病上，从而打破了流行病学只研究传染病的界限。1960 年在布拉格召开的国际流行病学会议上，对于流行病学应否仅限于研究传染病，曾发生激烈的争论。但从以后的发展趋势来看，除前苏联的少数传统派学者之外，各国学者均赞同流行病学应包括对非传染性疾病，特别是发病率、死亡率高和原因不明的疾病的研究，后来，所涉及的范围又进一步扩大到异常生理状态和意外死亡等方面。可以认为，非传染病流行病学的出现，是流行病学的新生。从此，流行病学又开始了一个蓬勃发展的新时期。

研究范围的扩大导致对流行病学定义及原理的修订，原先流行病学的“三环节-两因素”理论已不能概括所有疾病分布频率的机制，1959 年法兰西氏从生态学角度提出“致病因子-群体-环境”三方面相互影响的原理予以替代 (图 1-1)。

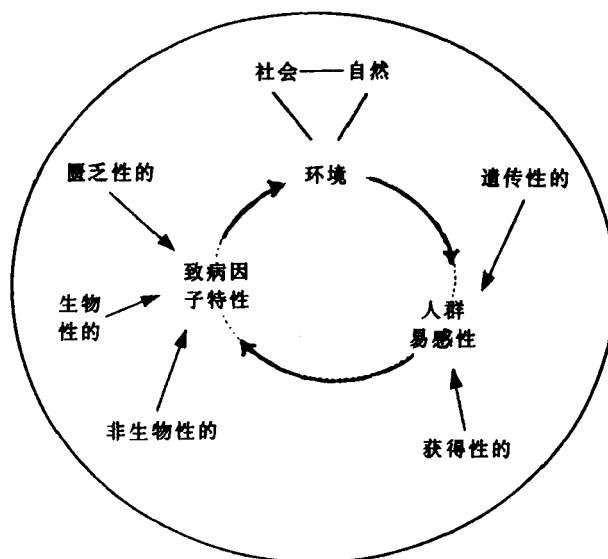


图 1-1 致病因子、人群易感性和环境在疾病流行过程中互相作用示意图

由于流行病学发展迅速,研究范围日趋广泛;因此,近年来流行病学家给流行病学所下的定义非常多。耿贯一 1996 年提出一一定义为:“流行病学是研究疾病及健康有关状态在人群中发生、发展的原因和分布的规律,以及制定预防、控制和消灭这些疾病及促进健康的对策与措施和评价其效果的科学”。

神经流行病学是非传染病流行病学的一个分支。神经系统疾病为数众多,仅已知病种就逾 500 种以上,严重危害人民健康。据 1976 年美国一份政府文件估计,美国患神经科疾病和盲、聋、哑等症 (communicative disorders) 者达四、五千万人,每年这些病人的医疗保健费用约需 200 亿美元。为了探索多种神经科疾病的病因与危险因素,美国自五十年代起开始重视神经系统疾病流行病学的研究所 (NINDS, NIH) 及其他私人机构每年对此类研究的投资即达 2 亿美元之多。日本、欧洲各国及某些发展中国家也先后开展了神经流行病学的研究,并已取得显著的成果。如在苏格兰东北部谢德-奥克尼群岛 (Shetland and Orkney Islands) 对多发性硬化的调查 (当地该病患率居世界首位); 日本 Minamta 海湾水俣病的研究; 对巴布亚新几内亚土著居民中 Kuru 病病因的研究 (Gajdusdek 氏因此做出重大贡献而获得 1976 年诺贝尔医学奖); 在埃及发现棉田中喷洒有机磷杀虫剂而造成人畜中毒性神经疾患等等,都是较突出的实例。

我国对于神经流行病学的研究起步较晚,1980 年以前,有过一些零散的对脑血管病的流行调查,多半是由内科医生在心血管病的流行病学调查中结合搞的,方法不统一。1981 年后,北京市神经外科研究所与世界卫生组织及美国国立卫生研究院合作,牵头组织了在北京、长沙、成都、广州、哈尔滨、上海、银川等七个城市 7 万多居民中的神经系统疾病流行病学调查,这项调查使用了国际统一的调查表格与方法,获得了我国神经流行病学研究的第一批系统资料。1985 年,北京市神经外科研究所与上海医科大学神经病学研究所合作,牵头组织了全国 22 省区农村少数民族地区的同类调查。北京市心肺血管研究中心牵头与世界卫生组织合作进行的“多国家心血管病动态趋势及决定因素研究” (MONICA 方案),在我国大量人群中进行了脑卒中前瞻性研究。

这些研究结果,是我国人群中神经系统疾病流行病学的基本资料来源。

流行病学研究范围不断扩大,使用的方法随着相关学科的发展而发展,逐渐分化而形成许多分支学科,在文献上见到的流行病学的分支名称日益增多。择其要者,可列出以下一些:

(1) 以研究方法深化而形成的分支有:描述流行病学,分析流行病学,实验流行病学 (含临床实验,社区干预),理论流行病学,现场流行病学,移民病学,移民流行病学等。

(2) 与其他学科方法相结合而形成的分支有:血清流行病学,遗传流行病学,分子流行病学,地理流行病学,古流行病学,微生物流行病学等。

(3) 研究专门临床学科而发展起来分支有:临床流行病学 (含神经流行病学),

药物流行病学。非传染病流行病学(含肿瘤流行病学、心血管病流行病学等), 传染病流行病学、老年流行病学等。

(4) 研究公共卫生问题形成的分支有: 职业流行病学, 环境流行病学, 营养流行病学, 健康流行病学, 管理流行病学等。

(5) 其他如: 实验室流行病学, 医院感染流行病学, 气候流行病学、景观流行病学, 全球流行病学等等。

近二十年来, 流行病学更以超乎寻常的速度向广度和深度发展, 研究内容、方法和成果的扩展, 到了令人眼花缭乱的程度, 使之在医学、其他自然科学、以致社会学、经济学、管理科学中都有了越来越重要的位置。这里可举几个突出的例子。

传统流行病学的研究并未因其他流行病学新分支的出现而削弱或停顿, 由于人们更深刻地理解了病原菌遗传决定因子的进化和传播, 重组 DNA 技术的应用产生了“分子流行病学”(molecular epidemiology)的新概念。包括开发新的菌株标记以取代或协助传统流行病学方法, 追踪特异遗传因子如质粒在同属微生物中的传播, 追踪致病特性基因在不同菌株中的传播等。

近年来对人类免疫缺陷病毒与艾滋病(HIV/AIDS)的研究是传染病流行病学的重要内容之一。包括对其自然史的描述, 确定危险因素的队列研究, 以及用分子流行病学方法说明病毒侵害免疫系统及免疫系统反应的研究等等。

另外, 对脊髓灰质炎、疟疾、结核、急性呼吸道感染及免疫接种的流行病学研究, 均属传统流行病学的范畴, 近年来都有长足的进展。

非传染病流行病学研究在近些年的发展也很快。在心血管病的流行病学研究中除了胆固醇与冠心病的关系这个人们关注焦点的研究已深入到分子水平外, 对低胆固醇与非动脉硬化性心脏病关系存在激烈争论, 运动预防冠心病的结论中提出了更精确化的运动量的要求, 维生素 E 等自由基消除剂对减少冠心病危险的意义等, 都是热门课题。

此外, 癌症与饮食、激素、放射、电磁场的关系, 哮喘等过敏性疾患的上升, 应用流行病学方法研究公共卫生保健的政策等, 也是近年来传染病流行病学的活跃领域。

随着分子生物学与遗传学的发展, 其在流行病学研究中的地位日趋重要, 从而形成了“遗传流行病学”。流行病学的方法与目标和遗传学结合成为一个理想的公共卫生方法, 以减少遗传性疾病。对某种疾病有易感的遗传学基础, 可划入易感人群, 加以预防, 多基因遗传病也可因分子生物学技术的发展而加以研究。

管理流行病学是流行病学发展中出现的一个新分支, 也是流行病学原理和方法在卫生服务、科学管理中的具体应用。1975 年国际流行病学学会提出把管理流行病学学科与经济学、管理学和社会科学的应用结合起来, 提供调查、规划的原则和定量化的分析、评价方法。例如: 目标管理制度中的目标规划、目标评价、价值服务工程, 卫生决策等都是管理流行病学的内容。

在方法学方面,近年来,除了描述性、分析性流行病学研究继续发展之外,在社区人群中进行的针对疾病危险因素的干预性试验有了很大进展,在美国、芬兰、中国进行的预防、控制冠心病与脑卒中的社区综合干预研究,取得了令人鼓舞的成果,这更显示了流行病学在人类卫生保健事业中的重大意义。

由于电子计算机的日益广泛应用和信息高速公路(如 Internet, 因特网)的发展,对流行病学研究资料的交换、分析提供了更大的便利、更宏观的视角和更高的要求。伴随而来的是一些流行病学新的研究方法的出现。例如:合并分析法(pooled analysis, PA),是将不同国家(地区)、不同作者基于不同研究目的的各项研究的原始资料(不论发表与否)合并起来做综合分析;另有 MA(Meta-analysis),则是对相互独立而又具有相同研究目的的多个研究结果进行综合评价,做出定性而又定量的统计分析。描述性研究、病因研究、干预试验及临床诊断试验等,都可成为 MA 研究的课题,可达到如下目标:①验证有关假设和原始结果;②找出研究的误差和错误;③寻找更多的可能的推论;④在综合研究的基础上进一步提出新观点、新假设。目前已有的许多统计学分析方法,如回归分析法,非参数分析法、计数法等可用于 MA,以固定效应模型和随机效应模型两种模型应用较广泛。流行病学者历来致力于人类疾病负担的研究,以往常用死亡专率、发病专率、患病率等分析疾病模式,方法甚多,但得出的结论常常不一致,后来,世界卫生组织和世界银行请 Murray 和 Lopez 二氏进行了由伤残调整的生命年(disability adjusted life year, DALY)的研究,成功地应用于全球疾病负担分析。其设计构思是:早逝与残疾的共同点是减少了人的健康寿命,计量地计算一个地区每种病对健康寿命所造成的损失,就可以科学地说明当地哪种病危害健康大,哪种病危害健康小,找出当地的主要卫生问题。

流行病学在晚近的上述各方面发展中,神经流行病学也占了它应有的份额。不论国际或国内、对于神经系统疾病的流行病学横断面研究,回顾性与前瞻性研究,遗传流行病学研究以及社区人群干预试验,均不断出现新的报道。我国在“七五”和“八五”期间的科技攻关课题中,就包括了“心脑血管病高发社区人群的综合预防研究”这样的重要课题,并初步取得了成果。国际上对这类研究的综合分析,也在进行之中。

## 二、神经流行病学的意义与贡献

神经流行病学作为流行病学的一个分支,在预防控制疾病工作中,保持了流行病学所特具的功用。主要表现在以下几个方面:

(一)调查疾病的爆发与流行情况,并对其进行有效的控制:神经系统的传染性疾病,如细菌、病毒和寄生虫感染,是流行病学的传统课题。这方面的研究可以举出两例:美国 NINDS 曾主持了一项对五万名妊娠妇女及其婴儿的协作性前瞻性研究,证实了妇女妊娠期患风疹与婴儿的多种先天性畸形有关,开展对风疹的预防接种注射后,在防止婴儿先天畸形方面取得明显效果。巴布亚新几内亚政府从外国引进新品种

的猪以后,居民曾报告说当地猪患了所谓“囊性病”,但未引起当局重视,以后该地居民出现了癫痫的“流行”,经过流行病学研究,查明了外国种猪的囊尾蚴虫病是流行病的原因。

非传染性神经系统疾患也会爆发流行,水俣病即是一例。1953年,在日本水俣湾附近居民中出现了一种新的神经疾患,表现为四肢末端麻木、运动失调,进而出现语言困难、耳聋、视力损害、肌强直,严重者神志障碍并可致死亡。此病后来被定名为水俣病。对该病进行的流行病学调查发现:患者多为渔民及其家属,无性别差异,各年龄组均有发病,但幼儿极少。因该海湾产鱼不多,只能供当地居民食用,而此病也仅限于海湾附近村庄,未向别处扩散。有趣的是:以鱼虾为食的猫、鸡、鸟等运动也发生相似病征,而不喜欢吃鱼的狗却不得病。这些发现使调查人员提出了当地海产与发病有关的假设。进一步的调查与实验研究又发现:水俣湾上游一家化工厂排出大量含无机汞的废水流入海湾,海湾水质与污泥中含大量无机汞,当地渔产品、病人及病死动物的器官特别脑中有机汞含量明显增加;实验证明一种细菌可以在水中使无机汞转化为有机汞,用加有该海湾渔产品的饲料喂动物,可使动物患病,且症状严重程度与饲料中汞含量的多少有关。这些证实了当地渔产品中的有机汞是水俣病的致病毒素。日本政府后来颁布了禁止在水俣湾捕鱼食用的禁令,并改善了该化工厂的污水处理,使水俣病得到了控制。此即应用神经流行病学方法研究一种新的神经疾患从爆发到控制的典型事例。

**(二) 通过分析研究疾病的人群现象,探索并提示病因,深化人们对疾病的认识:** Lilienfeld氏曾提出,流行病学研究已经改变了我们对某些原来认为是变性性、体质性和无法预防的疾病的概念,而认识到它们部分或全部是环境因素造成的,并且实际上是可能预防的。例如,美国学者 Gajdusek 对巴布亚新几内亚震颤病(Kuru,库鲁病)的杰出研究,导致了一种新的病毒样可传染因子—非典型性慢病毒(atypical slow virus)的发现,从而使我们对少见神经系统变性疾病的本质有了全新的认识。

Gajdusek 1957年在澳大利亚工作期间,偶然听到在巴布亚新几内亚一个原始土著民族中存在一种奇怪而可怕的神经疾病,许多人受害而死亡,当地人称之为Kuru。他到该地居住一年,做了详细调查。在此期间,35000余土著居民中就有200多人死于Kuru病,该病累积死亡已超过2500人,甚至造成一些部族的消亡。他发现:该地土著居民还处于石器时代的文化,在殡葬仪式上保留“吃人肉的习惯,用以表示对死者的尊重。而且,特别喜欢把死者的脑和内脏向自己身上、脸上涂抹的妇女和儿童患Kuru病者更多。该病的特征是进行性震颤与力弱、小脑性共济失调、痴呆而终致死亡;尸检脑组织病理改变为特征性的“海绵组织状脑病”(spongiform encephalopathy)。当 Gajdusek 报告了 Kuru 的病理所见时,美国国立卫生研究院(NIH)兽医神经病理学家 Hadlow 指出,这些改变与可传染的羊瘙痒病(scrapie)的神经系统退行性变化相似。Gajdusek 及其同事受到此启发,于1963年用 Kuru 病死者之脑标本制成无细菌和原虫的悬

液, 注入两只黑猩猩脑中, 以观察 Kuru 病有无传染性。在注射后 20 个月, 一只黑猩猩戏剧性地出现了典型的 Kuru 病征, 另一只也在 30 个月时发病, 病理改变同 Kuru 病人。进一步的实验, 证明 Kuru 由人传给猩猩的平均潜伏期为 22 个月, 而罗猴的潜伏期竟长达 8.5 年。50 年代末期, 该地“吃人肉”的仪式被禁止, 到 70 年代, 就没有 Kuru 新发病例的报告了。

由 Kuru 病的研究而发现的慢病毒, 推进了生物学方面的研究。现已证实, Kuru-scrapie 病原是种全新种类的感染因子, 其可耐受 80℃ 的高温, 在 10% 甲醛溶液中室温下保存七个月仍具有传染性, 而且有抗紫外线照射, 抗蛋白水解酶、DNA 酶、RNA 酶的特性, 实际上是一些具有遗传活性的核酸小段, 具备刚够复制自己的遗传密码, 可以附着在原生质膜上成为宿主细胞遗传的组成部分。目前又已发现: 皮层纹状体脊髓变性 (Creutzfeldt-Jakob 病), 亚急性硬化性全脑炎及进行性多灶性白质脑病也都是由慢病毒引起的。有人提出: 多发性硬化症, 肌萎缩侧索硬化, 早老性及老年性痴呆等病, 也可能由类似的慢病毒感染致病, 不过尚未有令人信服的证据。

由此可见, 应用流行病学方法与推论方式研究某些“地理隔离种群”的少见或新发神经疾患, 对认识与探索病因是很有意义的。另一方面观测分析常见神经疾患的地理分布差异、年龄性别差异、种族差异、时间变动趋势等人群分布特性, 寻找疾病的危险因素, 提出预防保健措施, 则是神经流行病学更大量的任务, 其重要性不言而喻。

**(三) 协助政府有关部门制定疾病的预防措施, 评价其效果、进行疾病的人群监测:** 流行病学研究的目的是, 在于提出预防、控制以至消灭疾病的对策与措施, 这些措施在社会上推行之后, 对疾病控制效果如何, 还可以通过流行病学的重复调查以观察疾病的时间变动趋势来评价。例如 Soltero 和 Garraway 等曾报告, 1970 年以来, 美国一些地区的脑血管病发病率、死亡率有加速下降的趋势, 而这种趋势正好与防治高血压工作的进步相符合, 说明了加强对高血压的普查及治疗对预防脑血管病的重要意义。80 年代以来, 国内开展了大规模的神经流行病学调查, 并在此基础上, 开展了针对脑卒中危险因素 (主要指高血压) 的人群干预试验和综合性预防研究, 在研究样本人群中开展广泛深入的健康教育和健康促进活动, 从而使脑卒中发病与死亡率明显下降, 这是为政府决策所做贡献的又一突出例证。

### 三、神经流行病学的特殊问题

神经流行病学发展较晚, 落后于心血管疾病和恶性肿瘤的流行病学研究。这有许多理由。首先, 神经系统比较复杂, 对神经疾患做出确切的诊断需要高水平的临床和基础神经学知识, 而诊断的敏锐与可靠是流行病学研究的基本要求。多数流行病学工作者不熟悉神经系统及其疾病, 同时极少神经内、外科医生熟悉流行病学原理和实践而去从事大量的病因与预防措施的研究, 也很少有人愿意接受相当长期的训练掌握这两门学科。其次, 多数神经科疾患并没有明确的特殊症状、体征和实验室所见; 同时, 对大多

数神经疾患还缺乏一致赞同的最低诊断标准。例如早老性痴呆（Alzheimer 氏病）、格里-巴利综合征、运动神经元疾病，以至癫痫的最低诊断标准是什么，目前都还没有大家认可的统一规定，这就增加了对这些疾病进行流行病学研究的困难。有许多神经科病人是由未受过临床神经科训练的内科医生诊治的，某些神经疾病相当少见，需要对大量人群监测多年才能积累足够的病例进行研究分析；又有许多神经疾病是在隐伏中突然发病，对其起病的时间常难做出准确的判断；而且病程中常有自然恶化和缓解、病情起伏的特点，这对评价防治措施的效果带来困难，因为临床改善可以是治疗的结果，也可以是疾病自然发展的结果，或两者兼而有之。神经系统疾病流行病学研究的这些困难，相当程度上影响了它的广泛发展。

#### 四、神经流行病学的方法手段

流行病学愈来愈被看成为方法学，从某种意义上说，神经流行病学正是对神经疾患研究方法的一项进展。

流行病学的研究方法主要有：①现场观察；②现场实验；③实验动物群的研究；④数学模型的研究等。前两种是最基本、最重要的方法，第三种方法由于人们指出动物群与人群生物学特性的本质差异和人群所特有的社会性而已被放弃，数学模型研究的前途和使用价值，目前正在进一步探索和实践检验之中。

现场研究的方法，近年来不断发展和完善。如回顾性“病例-对照”研究（retrospective, case-control study）、前瞻性（队列）研究（prospective, cohort study）及回顾性定群研究（nonconcurrent prospective study）方法的使用，新技术如放射同位素、电子计算机等不断被引用于流行病学研究等等。这些方法，均在神经流行病学方面得到了应用。在一些国家，近年来还建立了神经系统疾病的登记（register）制度，这给神经流行病学研究提供了极有利的条件。全国性神经系统疾病登记开始于美国（登记病种有头部与脊髓外伤、多发性硬化、颅内肿瘤、卒中等），而迄今最完整的全国性登记却是在以色列、北欧几个国家和地区重点进行了卒中登记。

在进行神经流行病学调查时，首先必须考虑的两个最重要的问题，是研究人群的代表性和诊断的准确性。在大多数情况下不可能为了解某种疾病的人群分布特征而调查整个人群，因此必须以适当的科学抽样方法选择具有代表性的小量人群做为研究样本。至于诊断的准确性，说来容易做起来难，由于神经系统疾病具有比较复杂的特点，规定诊断标准时必须做慎重全面的考虑，既要把误诊与漏诊率减小到最低限度，又不能把诊断程序定得过于繁杂而无法在人群调查时使用。制定简单、明确而又全面的询问表，设计合理的统一规格的记录、统计表格是极为重要的。如果是利用医院资料进行研究，临床病历完善与否，则是影响流行病学资料准确性与完全性的关键。

神经流行病学分析性研究，基本设计思想如图 1-2 所示：

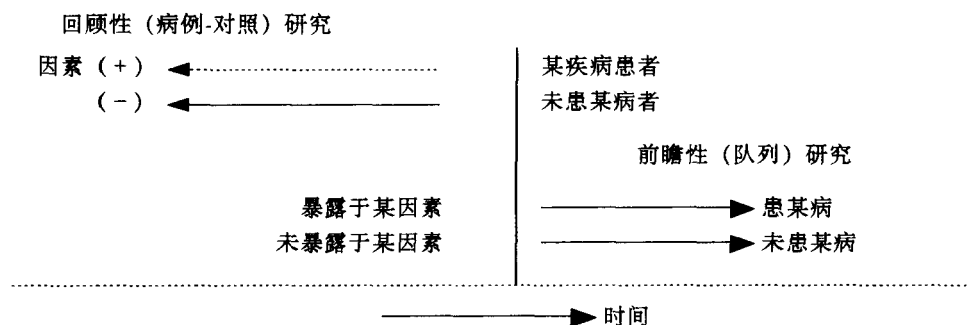


图 1-2 神经流行病学分析性研究的设计

1. 病例-对照研究 属于回顾性调查。即选择一组已患某病的病人为调查对象，称为“病例组”；再选一组未患过该病的人做为对照组，要求除欲测量的变量（因素）之外，在可能影响研究结果的其他所有方面均与病例组相匹配。因此，通常采用“配对”的方法。其设计如（表 1-1）所示。

表 1-1 病例-对照研究设计

| 研究因素    | 病例    | 对照    |
|---------|-------|-------|
| 存在 (+)  | A     | B     |
| 不存在 (-) | C     | D     |
| 合计      | A + C | B + D |

对两组个体 (A + C 与 B + D) 分别进行调查，以确定其过去是否暴露于正在研究的因素，病例组因素 (+) 者为 A，对照组为 B，病例组因素 (-) 者为 C，对照组为 D，据此可计算该因素对所研究疾病的相对危险性，可以用 AD/BC 表示，也称为机会率 (odds ratio)，其含义为：存在这种因素的人患该病的机会比不存在这种因素的人大 X 倍。

病例-对照研究有许多优点：花费较低而获得资料快，可同时检测许多因素。不需要随访，可用于调研少见的疾病。其缺点为：依赖调查对象的回忆或以往的记录获取资料，可靠性并非很确切；只能估计因素的相对危险度而不能计算归因危险度；另外，患病本身可能影响被研究的因素等。

2. 队列研究 也从两组个体开始（见表 1-2）。一组暴露于研究因素 (A + B)，一组未暴露于该因素 (C + D)，对两组个体随访一段时间以观察两组中分别有多少人发生所研究的疾病 (A 与 C)。两组发病率分别为  $A / (A + B)$ ， $C / (C + D)$ ，其差即这一因素的归因危险度，可了解该因素对该病发生的意义。

表 1-2 队列研究设计

| 研究因素 | 发生某疾病 | 未发生某疾病 | 合计    |
|------|-------|--------|-------|
| (+)  | A     | B      | A + B |
| (-)  | C     | D      | C + D |

队列研究的优点为：可测定某因素的归因危险度；收集资料不需依靠调查对象的

回忆,比较准确;可同时检测某因素与几种不同疾病之间的关系。其缺点为:保持队列的完整性十分困难,花费昂贵;不适于调查少见疾病;研究本身可改变人们的行为而影响结果;一旦确定了研究记录项目,中间不能加入新的试验手段等。

3. 回顾性定群研究 利用已有的记录,用前瞻性研究的方法,从过去的某个\*时间开始来观察现在的发病结局,即在图 1-2 的基本设计中时间起点不是现在而是过去的某时间。如果暴露与未暴露于某因素的两个队列的个体过去曾经以标准的方式被检查和询问过并有记录,这种研究就有可能进行。这种方法的优点是大大减少了前瞻性调查所需要的时间与财力耗费,而保护了前瞻性调查的长处,但困难在于找到一个以往若干年中以标准方式检查、询问与观察过的队列并非容易。

在分析性流行病学研究中,要注意的问题是:①结果是否人为造成的,即是否有其他混杂因素干扰结果;②因素与疾病之间的相关性有无统计学意义,即这种相关是否由于机遇或巧合而产生;③有统计学意义的相关联系并一定体现生物学意义;④相关关系不等于因果关系。

上述为神经流行病学研究中常用的方法,其他流行病学的方法问题,不拟在此讨论。

(李世倬)

## 参考文献

1. 程学铭等(译).神经流行病学的一般原理.中国神经精神疾病杂志,1983,9(1):54~60
2. 陈建国.Pooled Analysis 流行病学研究中的一个新方法.中华流行病学杂志,1993,15(4):231~233
3. 耿贯一.流行病学.北京:人民卫生出版社,第2版第1卷 1996
4. 李世倬.从脑血管病的国际分布特征看神经流行病学研究的意义,中华流行病学杂志,1987,8(5):316~318
5. 相俊,李国光.Meta-analysis 在流行病学应用中的进展.中国公共卫生,1995,11(6):279~280
6. 余加林.细菌分子流行病学研究进展的思考.医学与哲学,1995,16(8):415~417
7. 章杨熙.现代实用流行病学方法,第五讲:DALY 及其应用.中华流行病学杂志,1995,16(2):118~121
8. Brewis M, et al: Neurological disease in an English city. Acta Neurol Scand, 1966, 42 (Suppl 24):85
9. Chen KM, et al: Patterns of neurologic diseases on Guam, I. epidemiologic aspects. Archives of Neurology, 1968, 19:573~578
10. Garraway WH, et al: Changing pattern of cerebral infarction, 1945~1974. Stroke, 1979, 10:657~663
11. Gudmundson, KR: Prevalence and occurrence of some rare neurological diseases in Iceland. Acta Neu-

- ral Scand, 1969, 45:114~118
12. Herman B, et al: Epidemiology of stroke in Tilburg, the Netherlands, The populationbased stroke incidence register: Introduction and priliminary results. Stroke, 1980, 11:162~165
  13. Holland WW: Advances in epidemiology and disease prevention. Ann Acad Med Singapore, 1995, 24 (2):230~237
  14. Kurtzke JF, et al: Neuroepidemiology, Barker AB & Barker LH eds: Clinical Neurology. Vol 3. 1973
  15. Kurland LT: Descriptive epidemiology of selected neurologic and myopathic disorders with particular reference to a survey in Rochester, Minnesota. J Chron Dis, 1958, 8:378~418
  16. Morton NE: The future of genetic epidemiology. Ann Med, 1992, 24:557~562
  17. Schoenberg BS: Principles of neurological epidemiology, Advances in Neurlogy, Vol.19. Schoenberg BS ed. Raven Press, New York, 1978
  18. Skre H: Current research in neuroepidemiology: Some main trends. Acta Neural Scand, 1978, 57 (suppl.67):11~36
  19. Soltero I, et al: Trends in mortality from cerebrovascular diseases in the United States, 1960~1975. Stroke, 1979, 9:549~555
  20. Tower DB: Neurological epidemiology: An introductory perspective, Advances in Neurology, Vol 19. Schoenberg BS ed. Ravan Press, New York, 1978
  21. Tower DB: D.Carleton Gajdusek, MD-Nobel laureate in medicine for 1976. Arch Neurol, 1977, 34:205~208

## 第二章

# 神经流行病学常用的研究方法

神经流行病学是流行病学的一门分支，其调查研究方法及分类与流行病学相似，按研究目的不同分为描述性研究、分析性研究与实验性研究。

### 一、描述性研究

描述性研究是流行病学调查研究的基础，主要目的是估价和测量疾病或健康在人群中的分布状况、发生频率和流行趋势，并可为病因学研究提供线索，但是由于不能确定疾病与因素之间的时间先后，对于病因学研究有一定的局限性。在神经流行病学研究中常见的类型有现况调查、常规资料分析与流行病学监测。

**(一) 现况调查** 现况调查 (cross sectional study) 是按照预定的设计要求，在某一人群中应用普查或抽样调查的方法，收集特定的时点或某一时间某种疾病及暴露的资料并进行分析的一种方法。由于在特定时间内进行调查，所得资料为点时资料，故又称横断面调查。

#### 1. 目的和用途

- (1) 描述疾病的三间分布；
- (2) 描述某些变量与疾病的关系；
- (3) 调查与决定暴露于某疾病危险因素的人群；
- (4) 提出与检验某些病因学假设；
- (5) 监测某些疾病，研究其发展。

由于调查局限于某一时段，因而仅反映调查时存活病人的暴露情况，无法反映疾病流行的全貌，只能得到患病率，而不能进行因果联系上的分析。

**2. 研究设计应注意的问题** 现况调查的设计对于调查的成功十分重要，因为现况调查一般涉及的工作人员多、调查对象数目大，若在设计阶段考虑不够充分，可能会出现很多问题，以至于资料无法应用。调查前应明确下列几点：

- (1) 研究目的：调查必须有明确的目的，即研究要解决什么问题，例如可以是人