

医学流行病学

Medical Epidemiology

原著 Raymond S. Greenberg
Stephen R. Daniels
W. Dana Flanders
John William Eley
John R. Boring, III

主译 游伟程

 人民卫生出版社

第4版

医学流行病学

Medical Epidemiology

第 4 版

原 著 Raymond S. Greenberg
Stephen R. Daniels
W. Dana Flanders
John William Eley
John R. Boring, III

主 译 游伟程

译校者 (以姓氏笔画为序)

王 洁 任 军 朱 军
步召德 张 阳 张运涛
凌启柏 郭 军 高 非
游伟程 潘凯枫

秘 书 潘凯枫

人 民 卫 生 出 版 社

人民卫生出版社

McGraw-Hill

A Division of The McGraw-Hill Companies 

Raymond S. Greenberg, et al.

Medical Epidemiology, 4e

ISBN: 0-07-111746-6

Copyright © 2005 by The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or distributed by any means, or stored in a database or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

Simplified Chinese translation edition jointly published by McGraw-Hill Education (Asia) Co. and People's Medical Publishing House.

医学流行病学 第4版

本书中文简体字翻译版由人民卫生出版社和美国麦格劳-希尔(亚洲)出版公司合作出版。未经出版者预先书面许可,不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

敬告:本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确,并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展,药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时,认真研读药物使用说明书,尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

图书在版编目(CIP)数据

医学流行病学/游伟程主译. —4版. —北京:

人民卫生出版社, 2006. 3

ISBN 7-117-07472-8

I. 医… II. 游… III. 流行病学 IV. R18

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 014564 号

图字:01-2006-1348

医学流行病学

第4版

主 译: 游伟程

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](http://www.pmph.com)

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

邮购电话: 010-67605754

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 15. 25

字 数: 354 千字

版 次: 2006年3月第1版 2006年3月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 7-117-07472-8/R · 7473

定 价: 30. 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

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

译者序

本书由长期从事流行病学和临床实践的学者翻译，并与人民卫生出版社共同合作出版。我们非常高兴有机会向国内从事基础医学研究、临床和公共卫生事业的同行及医学生推荐本书，因为在众多的流行病学教科书中，本书的编写具有实用、简洁、易懂、易用的特点。在现代医学中，流行病学的作用日益引起人们的重视，对疾病的全面认识和采用科学的方法进行研究已成为一种需要。

尽管译者力争做到翻译的“信”、“达”、“雅”，但由于水平所限，仍不能完全达到尽善尽美，希望读者在阅读时给予批评指正。在本书编译过程中，潘凯枫副教授、关炜庠同志耗费了大量的心血和时间，在此表示深切的谢意。

游伟程

北京大学临床肿瘤学院

北京肿瘤医院

北京市肿瘤防治研究所

2006年3月5日

前 言

《医学流行病学》一书的作者非常高兴地向读者介绍该专著的第4版。自几年前本书第1版出版后，流行病学研究领域有了很大的扩展。在2001年9月至10月间，在美国本土几封夹带有炭疽杆菌粉末的信件被寄往不同地区，导致22例炭疽病的发生并造成5人死亡，这一事件提示目前存在恐怖主义者利用生物武器对人类健康构成威胁的潜在可能性。流行病学在调查和控制此类事件中的重要作用应得到充分认识。

而后不到一年的时间，全世界目睹了冠状病毒的戏剧性出现，导致一种新疾病——急性重症呼吸窘迫综合征（SARS）的流行。该疾病的高致病性以及国际间频繁的旅行加剧了SARS的全球性传播。通过全球性合作，再次证明流行病学对于确认和控制一种新出现的传染病的重要性。

《医学流行病学》新版的及时出版，反映了当前对于流行病学在研究自然和人为疾病对健康影响的作用方面给予的关注。进而言之，外来事件突然而快速的发展提示我们，介绍流行病学的最新研究进展颇为重要。在上一版的基础上，我们更新了疾病发生谱的内容，并在各章节后给出了新的自我评判测试题目。

虽然本书在相关方面做了修改，但仍然忠实于原著，即提供一本为医学生及其它健康从业人员，如公共卫生、护理、药剂和口腔的专业人员需要的教科书。本书撰写目的十分清晰明确，可作为医学课程教材或自学指南。

本书出版的目的

本书出版的目的是为读者提供有关流行病学的概念和基本原则，并试图展示以人群为基础的科研与临床研究之间的互补关系，包括以下主题：

- 疾病发生频率的测量
- 疾病发生谱的描述
- 疾病暴发的调查
- 诊断性试验的评估
- 诊治效果的评价
- 确定发病原因
- 疾病结局的监测
- 诊疗策略中的决策方法
- 有关临床问题的总结性证据

在学完本书之后，读者能够对基本的流行病学测量方法进行计算和解释，并了解各种流行病学设计及其优缺点，理解偏性和变量的概念，并将其临床证据进行系统性总结以用于决策分析。

采用的方式及特点

从本书第一版到本版，作者自始至终尽量使流行病学知识变得易于理解，并使学生和医学工作者对此感兴趣。为了贯彻这一宗旨，从以下几方面加以注意：

- 采用非技术性语言介绍有关概念性问题
- 用比较自由的展示方法有助于对于材料的理解
- 介绍疾病和相关危险因素的最新信息
- 主要概念采用标识表示重要性，在章节开始和结束时均加以总结
- 有关以人群为基础的科研与临床治疗的关系通过病例加以证实
- 对涉及临床方面的内容亦加以介绍，包括传染性疾病、肿瘤、老年疾病和围生期疾病
- 阐述重要的问题及格式时并不强调流行病学中数字的应用
- 在章节后提供问题的标准答案，帮助学生对知识进行自我评价并为考试做准备
- 对于流行病学术语提供更新的术语解释

读者对于本书前3版的反映给了作者很多启示，我们希望卫生专业领域的学生及其他读者继续采用这种方式提出建议，并希望目前版本继续满足作为一本流行病学入门教科书的要求。

(译者 游伟程)

目 录

第 1 章	流行病学简介	1
第 2 章	流行病学度量	17
第 3 章	疾病发生的模式	30
第 4 章	医学监测	46
第 5 章	疾病暴发	66
第 6 章	诊断性试验	90
第 7 章	临床试验	104
第 8 章	队列研究	128
第 9 章	病例-对照研究	143
第 10 章	变异和偏倚	157
第 11 章	遗传流行病学研究	171
第 12 章	制定临床决策	184
第 13 章	流行病学文献的理解	195
附录 A	思考题答案	212
附录 B	随机对照临床试验所需的样本量计算	215
附录 C	确定危险比置信区间的方法	217
附录 D	比值比估计发病率比	218
附录 E	比值比置信区间的计算方法	220
名词术语表		221
索引		234

主要概念

- ① **流行病学 (epidemiology)** 是研究人群中疾病的分布和发病因素的一门学科。这一领域的研究工作主要是基于对自然环境下人的直接观察。
- ② 流行病学可用于描述性研究, 如监测一种特定疾病的发生。
- ③ 流行病学可用于分析性研究, 如研究疾病发生的危险因素。
- ④ 流行病学方法可以用于评价诊断性试验的准确性。
- ⑤ 流行病学可用于研究疾病的进展或自然史。
- ⑥ 流行病学方法可用于研究决定疾病进展的先兆因素。
- ⑦ 流行病学可用于评价疾病的疗效。



病例分析

一位既往健康男性, 29 岁, 因发热、乏力、淋巴结肿大、体重下降 (8 个月体重下降超过 25 磅¹) 就诊于洛杉矶加利福尼亚大学 (university of California at Los Angeles, UCLA) 医学中心。检查发现: 体温 39.5℃, 出现身体消耗症状, 淋巴结肿大。实验室检查发现, 外周血淋巴细胞水平下降。病人同时合并上消化道白色念珠菌感染、尿道巨细胞病毒感染、肺部卡氏肺囊虫感染。尽管使用抗生素治疗, 病人状况未见好转。

介绍

流行病学 (epidemiology) 是一门研究疾病在人群中的分布和频率的基础性医学学科。其特点是, 流行病学家首先监测疾病在人群中的发病模式, 然后研究为什么一些特定的群体或个体发生某种疾病, 而其他人却没有发病。

掌握哪些人易发生特定疾病, 并且在何种环境下容易发生疾病的知识是医学日常实践的核心, 是努力改善公众健康的基础。为预防疾病, 健康工作者必须识别哪些人由于个人的某些特性或他们所处的环境易发生疾病, 并通过干预降低疾病发生的危险。这类

¹ 1 磅≈454g

知识可以通过对流行病学许多病案的研究而获得。

本书介绍了流行病学方法及应用这些方法去解决医学和公共健康问题。本章是以病例分析中所描述的特殊疾病开始,将大家的注意力吸引到一种疾病上能使我们更加容易阐明在这种状况下流行病学的重要性。尽管这里只强调了一种疾病,但我们应意识到流行病学方法适用于广泛的范围,从急性病如感染性食物中毒的暴发,到慢性衰退性疾病,如阿尔茨海默病(老年痴呆症)。

在病例分析中介绍的病例是1981年6月就诊于UCLA医学中心的,在当时,并不能明确解释为什么一个健康的年轻男性会突然发生三个不同器官系统、包括三种不同微生物的同时感染。更令人惊讶的是发生感染的性质是一种机会性感染,如由卡氏肺囊虫引起的感染往往只发生在由于免疫反应受损而抵抗力低下的人中。然而,在病例分析中描述的年轻人并没有明显引起免疫低下的原因,如没有患肿瘤或严重的营养不良,也没有使用免疫抑制剂,但为什么他却无法抵抗感染?这些问题给我们一个紧急提示,病人的病情非常严重。

此例病人并不是第一例因上述临床症状就诊于UCLA医学中心的病人,在此前的6个月内,另外3个既往健康的年轻男性也出现了体重下降、发热、淋巴结肿大而就诊于UCLA,所有这些病人都有卡氏肺囊虫肺炎和白色念珠菌的感染。

为什么这四例病人几乎在相同时间和相同地点出现类似的症状?UCLA医生因此怀疑这四个病人所患的疾病具有相关性,于是,他们通报了公共卫生官员,并将他们的发现写成报告进行了发表。

这是一种被UCLA医学中心确诊的新出现的、罕见的、威胁生命的肺炎,还是其它地方的医生也曾观察到?如果在UCLA的经历是独特的,那么,全部发病可称为医

学上的罕见事件,但并不能成为引起公共卫生关注的原因。另一方面,如果类似于UCLA发现的这类病人也出现在其他临床和医疗机构,那么,这种疾病也不容易被忽略。在发生这一事件的几周内,公共卫生当局又收到了来自旧金山和纽约的报告,在健康青年男性中暴发卡氏肺囊虫肺炎。

在美国,负责监测不寻常疾病发生的联邦机构是疾病预防和控制中心(centers for disease control and prevention, CDC)。为了识别这种新的、无法解释的、造成患者明显衰弱的且具有潜在传播可能性的疾病, CDC被赋予去采集被感染病人的详细资料的特殊任务。另外, CDC被正式要求向全国健康机构报告这样的病例。在1981年6月到11月期间,在未患有易感染性疾病或未服用免疫抑制剂的人中,共发现76例卡氏肺囊虫肺炎。几个月后,折磨这些病人的疾病被称之为**获得性免疫缺陷综合征**(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)。

人、地点和时间

UCLA的医生在确诊他们所在社区中出现这种新疾病的过程中起了关键的作用。在任何暴发性疾病中,首先确定的少数被感染病例被称之为**哨兵病例**(sentinel cases)。最初的几例AIDS病例非常引人注目,因为该病的病情和传播他人的范围和速度都非常严重。通常在一个人群中突然出现某一疾病,并且发病人数迅速增加称为**流行**(epidemic),它出现非常快,然而,AIDS的发病并未限制在几个社区。疾病非常快速出现暴发,影响到广泛地域分布的不同人群称为**大流行**(pandemic)。在1981年,没有人能预见2002年美国会有900 000人被诊断为AIDS,全国报告有超过500 000人死于AIDS。1996年,AIDS成为美国第八位引

起死亡的疾病，占 25-44 岁人群中死亡原因的第三位。通过采用有效的药物联合治疗，美国和其他工业化国家 AIDS 的死亡率有所下降。但在发展中国家，更悲惨的画面呈现在世人面前，例如，在世界范围内，每年估计有 3 000 000 人死于 AIDS，其中大约有 3/4 的病例发生在非洲撒哈拉地区。

再回顾 1981 年，当时并没有认识到 AIDS 的临床特性，受几个哨兵病例发病特点的启发，认为他们之间可能存在联系。所有就诊于 UCLA 的 AIDS 病人都患有相同的、极为罕见的机会性感染，感染人类非常常见的病原体——或很少出现严重症状——病程隐匿，全部发病于不引人注意的某个时间。

除了他们的临床特点相似外，所有哨兵病例共有的其他特点总结于表 1-1。所有的四个病例都是既往健康的同性恋男性，年龄小于 30 岁（个人特性），全部居住在洛杉矶（地点），发生在自第一个病例出现至 1981 年 6 月的 9 个月时间内（时间）。这三个要素——人、地点、时间是传统用于定义疾病发生的主要特征，见第 3 章的有关讨论。

表 1-1. 1981 年发生在洛杉矶的 AIDS 哨兵病例的特点

哨兵病例的特点	个人特征
年龄	小于 30 岁
性别	男
既往健康状况	良好
性偏好	同性恋
发生地点	洛杉矶
发生时间	1980. 10. 19-1981. 6. 19

流行病学方法

流行病学旨在研究疾病在人群中的分布和发生频率。对疾病发生频率的研究很大程度上是基于流行病学的基本原则，也就是说疾病是非随机发生的。就本质而



言，所有人发生一种疾病的几率是不等的。不同个体发生疾病的危险水平取决于个体的机能和所处的环境。

以 AIDS 的暴发为例，如果疾病发生是随机的，那么在洛杉矶发生的最初 4 例病例不会都发生在同性恋男性中，AIDS 反复在同性恋男性中发生说明这部分人群具有发生该病的高风险。其他易患 AIDS 的高风险人群包括血友病患者和药物注射者，很容易被识别。表面上看，这三组人群似乎有一些共性，通过类似的检查发现，暴露于其他人的血液是造成感染的原因，能明显增加发病的风险。

现代医学研究主要致力于研究疾病发生的生物因素。例如 AIDS 的研究，微生物学家主要研究感染的致病源——人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV），免疫学家则主要研究 HIV 感染及主要调整免疫功能的 CD4⁺ T 淋巴细胞，而另一方面，流行病学家则从疾病的生物和社会行为两方面进行观察。由于对 HIV 主要通过污染的血液进行传播的知识还不够了解，流行病学家必须弄清 HIV 在人群中进行传播的环境。在这里，社会因素的影响不可否认，如果没有认识到一些行为所起的作用，例如性行为或注射药物，AIDS 在人群中的蔓延不会被充分的认识。

研究社会因素对健康的影响肯定会影响流行病学的研究方向。在多数情况下，这种研究是观察发生在人群中的自然现象，这种研究方法在医学科学中是独特的。区别于流行病学方法与其他生物医学的两个特性是：（1）人群研究（2）主要依赖于非实验的观察。

首先，人群研究似乎没有什么与众不同之处，所有的医学研究最终的愿望都是预防或控制人类疾病。然而，达到这个目的可以采取不同的途径。例如，从事实验室工作的科学家，常常依赖于动物、组织培养的细胞

或生化分析所得的实验结果, 尽管这些研究对研究者非常重要, 但在精确控制实验条件下, 一些局限性仍然存在。显而易见, 实验室环境不能准确反应暴露于外部世界的真实条件。识别不同种属的动物对实验处理的不同反应也同等重要, 例如, 不能假定在啮齿类动物上观测到的生物学作用就能应用于人类。

流行病学家通过直接研究自然环境下的 人类而避免这类问题。用这种方法, 不需要假定不同种属、不同剂量和暴露的途径不同会产生相似的作用。流行病学家是准确观察暴露的模式和在人群中自然发生的疾病的进展。没有这些详细资料, 在判断与特定病原相关的疾病的程度时, 不可能得出确定性结论。

与任何科学方法一样, 流行病学方法也有内在的局限性。在许多流行病学方法中都采用的观察性研究中, 研究者仅仅能观察到现象 (例如, 对整个事件的发生过程, 流行病学家无法进行控制)。在人群中将感兴趣的暴露原因与其他影响因素分开常常是困难的, 有些时候甚至直接测量暴露的程度也是不可能的, 因此迫使流行病学家只能依赖于间接的估计。

流行病学家所观察的人群中暴露的危险因素与疾病发生的相互关系与分子水平上进行的精确的实验研究相比还比较粗糙。的确, 流行病学不是主要用于研究疾病发生的准确生物学机制的, 流行病学家仅仅是观察在不同组之间影响人群疾病发生可能性的暴露水平之间的差异, 其特色在于, 流行病学家能够识别在一定个人、社会和环境状况下疾病是否易于发生, 但不能解释引起疾病发生的确切过程。

将在亚细胞和分子水平上进行的 研究工作与以人群为导向的流行病学研究相结合时, 医学的进步常常是最先进的。例如, 当实验室科学家正努力研究 HIV 的分子特性时, 流行病学家已经确定 AIDS 是一种传染

性疾病, 可以通过人与人之间特定的行为进行传播。当人们历尽艰辛并持之以恒地研究如何改进治疗方法治愈疾病或研制疫苗时, 公共卫生专业人员已经推荐通过降低发生高危行为的频率, 如偶然的无防护的性行为 和药物注射中使用公用针头, 达到预防 HIV 传播的目的。

流行病学的应用

流行病学方法可被用于一系列不同目的的研究。在随后部分的介绍中, 这些特殊领域的应用, 均配有相应的源自 AIDS 相关文献的解释。

疾病监测

或许对于一种疾病来说, 被关注的最基本问



题就是“疾病发生的频率是多少?”

要回答这个问题, 必须知道在一个特定的时间段发生疾病的人数 (病例) 和未感染人群的大小。测定疾病发生的频率将在第 2 章中描述, 确定疾病发生的模式将在第 3 章中描述, 疾病的医学观测将在第 4 章中讨论。具体而言, 定义疾病发生的标准依赖于现有对于疾病的认识, 由于疾病病因的描述和新的诊断手段的应用, 这个标准变得更加精细。例如, 1982 年, CDC 制定了一个最初的、相对简单的监测 AIDS 的标准: AIDS 至少是一种在一定程度上对细胞介导的免疫反应缺陷的疾病, 即一个人发生未知原因的对疾病的抵抗力下降。

一旦引起疾病的病原体 HIV 被鉴定, 或检测病毒抗体的实验方法得以开发, 那么, 更加明确的定义便由此产生。1987 年, CDC 将监测定义扩展到把 AIDS 表现的临床症状合并起来。1993 年, CDC 进一步修订并扩展了定义, 包括了三个附加的指示条件 (肺部结核、反复发生的肺炎或侵袭性宫颈癌), 或存在严重的 $CD4^+$ T 淋巴细胞计

数的下降。2000年，CDC将HIV感染的监测和AIDS两者合为一体。

这种诊断标准的改变会对疾病的表观频率产生重要影响。1987年AIDS诊断标准的扩展导致报告的AIDS病例数目在随后的2年期间增加了50%，1993年修订标准后，又使病人增加了2倍多。后来增加的病人主要是符合CD4⁺T淋巴细胞计数下降和HIV感染。据此，在分析疾病随时间发生的趋势变化时必须说明当时诊断标准的改变所产生的可能作用。

鉴别病人患有某种疾病可通过各种机构，主要是医生和实验室的报告。在美国，许多疾病，包括AIDS，必须报告给公共卫生机构。监督疾病在人群中的发病模式称为监测（surveillance）。收集监测资料有许多益处，这类资料可以：（1）帮助识别一种新

暴发的疾病，如AIDS；（2）可以提供线索，如哪些人群最易感染这种疾病及可能引起疾病的原因；（3）帮助提出策略去控制或预防疾病的传播；（4）用来评价疾病预防和控制措施的效果；（5）为健康和医疗服务机构提供详细的疾病负担的有关资料。

美国AIDS大流行的过程见图1-1的描述，为了减少由于不同时间诊断标准的改变所造成的影响，始终采用单一的、1993年CDC修订的标准。如图所示，自1985-1992年，新报告的病例数持续上升，1993-1998年，新报告的病例数逐渐下降，在1999-2001年期间，AIDS的病例数没有明显改变，在随后的2002年，又有轻微增加。必须注意，图1-1所示数目是每年新诊断的病例数，新病例的统计受许多因素的影响，其中包括以下改变：

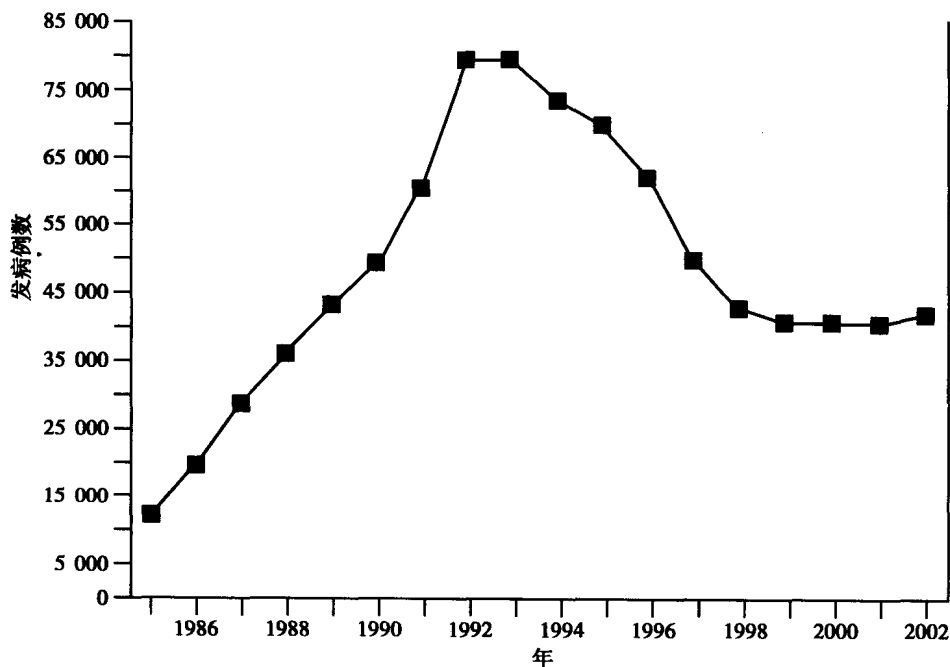


图1-1. 1985-2002年美国诊断的AIDS病例数。采用1993年CDC修订的标准，调整了病例报告的延迟。

1. 疾病发生的频率
2. 诊断疾病的标准
3. 发生病例的人群大小

4. 病例报告的完全性

针对第2点，图1-1所用的各年的数字都是采用相同的监测标准，减少了疾病诊断

标准随时间变化所造成的任何混杂影响。就第 3 点而言, 1985-1992 年期间, 美国人口的增长对病例数上升的影响是微不足道的, 每年全国人口的增长大约仅有 1%, 而平均每年增加的 AIDS 病人超过 30%。而且, 从 1993-1998 年 AIDS 病例持续下降, 而同期美国人口在持续增长。关于第 4 点, 估计在美国完全报告 AIDS 病例大约占 85%。由于地理亚区和人群会产生一些内在的变化, 但是这些变化未必会造成图 1-1 趋势的增加。从第 2 点至第 4 点, 都不会对每年报告的 AIDS 病例造成显著的影响。因此, 有理由得出结论: 所观察到的趋势变化能够反映疾病发生的真实变化。

为进行疾病的监测, 发生病例的人群通常是用人口普查的数据进行估计的。疾病发生的频率是以在特定的时间内, 在一个标准

的未感染的人群中新发生的病例数表示。例如, 在 2002 年, 美国报告的 AIDS 病例数为 42 000 人, 而 2002 年美国的人口约为 288 000 000 人, 用报告的病例数除以人口数, 便得出当年的频率为 0.00015。为了表达容易和一致性, 流行病学家将疾病在人群中发生的频率用一个特殊的人群大小表示, 即 100 000 人, 将 0.00015 乘以 100 000, 便可得 15, 也就是说, 2002 年美国每 100 000 人中, 有 15 人被报告发生了 AIDS。这种快速测量疾病发生的方法称为**发病率**(incidence rate), 有关发病率的更详细资料参见第 2 章。

为了表现疾病发生模式的特性, 可按地域范围划分不同的组计算发病率。例如, 图 1-2 展示的是按美国居住地计算的 AIDS 每年的发病率。1997 年, 哥伦比亚地区的发病

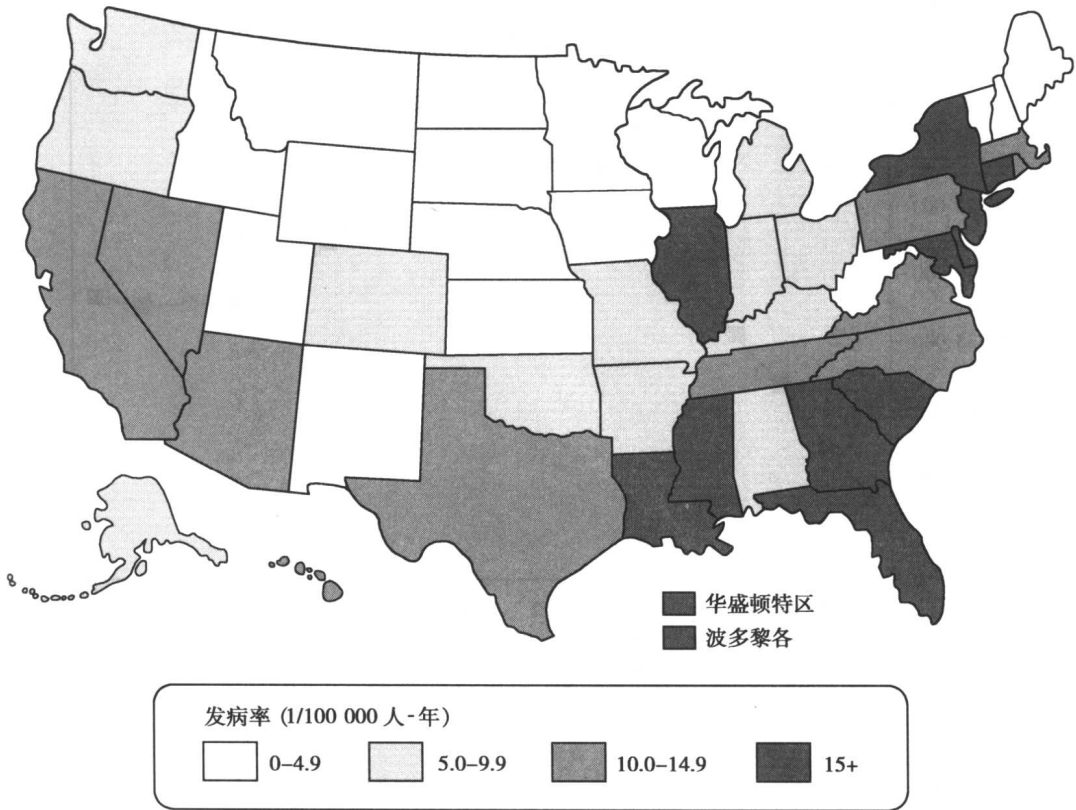


图 1-2. 2002 年美国每 100 000 人 AIDS 的发病率。

率最高, 报告病例每 100 000 人达到 162.4, 相反, 北达科他州地区年发病率最低 (0.5/100 000), 换言之, 发生在哥伦比亚地区的 AIDS 病例是北达科他州的 325 倍 ($162.4/0.5=325$)。为什么居住在哥伦比亚地区的人发生 AIDS 的频率很高, 相比而言, 居住在北达科他州地区的人不易被感染?

回答这样有代表性的问题, 不能单独用监测资料, 监测资料通常局限于被感染人的一般特性, 如年龄、种族、性别和居住地。尽管根据人口统计学特征计算的发病率的变化能够识别高危组, 但要解释疾病发生的模式需要对个人特征、行为和环境的更加深入的研究。

探索病因

为了研究人为和环境的特征, 流行病学家常常依赖于问卷调查、资料回顾以及实验室研究等手段。通过这些渠道获得的信息可以帮助我们了解一些疾病的特征。这些特征与疾病的发生或者是巧合的一致, 或者是毫

无关联, 或者是因果关系。

流行病学家首先关心的是最后一种关系, 即疾病发展的决定因素, 也称危险因素 (risk factors)。确认危险因素可以帮助我们更好地了解疾病发生的途径, 从而制定更好的预防策略。

我们再次以 AIDS 为例, 早期的流行病学研究对发现这种疾病的病因发挥了重要作用。在人们认识这种综合征后的五个月内, CDC 就已经接到了来自四个城市的 70 例 AIDS 病例的报告。在这些患者中, 50 例同性恋男性接受了调查; 同时接受调查的还有 120 例没有感染 AIDS 的同性恋男性。流行病学家将感染疾病者称为病例 (cases), 而没有感染疾病者称为对照 (controls)。将病例和对照的反应进行比较, 发现 AIDS 患者拥有更多的性伴侣。这种研究被称之为病例-对照研究 (case-control study); 这种研究的基本设计见图 1-3。

这种研究的本质就是在时间上反向追溯, 从而确定促进疾病发生的因素。AIDS

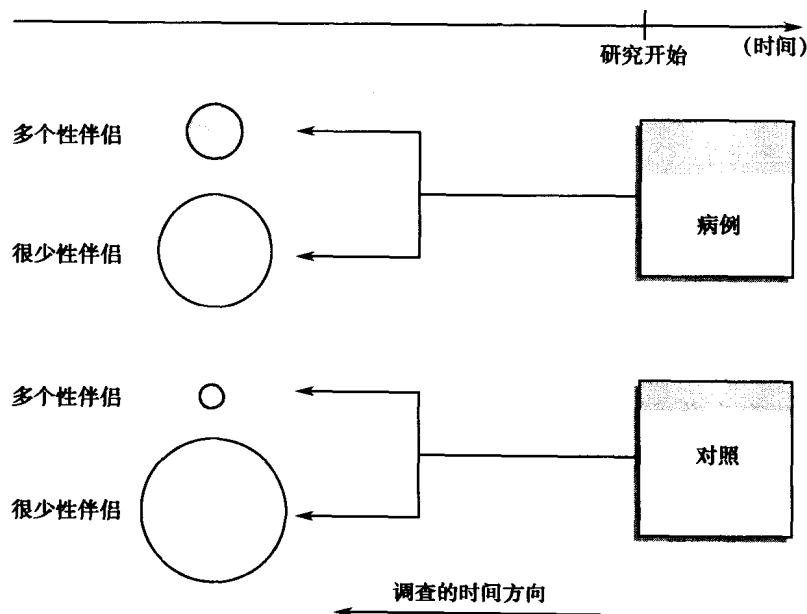


图 1-3. 关于同性恋男性性伴侣数与 AIDS 发病风险的病例-对照研究。阴影部分代表有多个性伴侣的研究对象, 无阴影的部分代表性伴侣数较少的研究对象。

患者拥有更多的性伴侣数，同时梅毒的感染率也更高，这些都提示 AIDS 是由一种通过性传播感染的病原体造成，在随后的研究中发现了 HIV 病毒。病例-对照研究将在第 9 章中进一步论述。

对比病例和对照在过去一段时间中的暴露因素，可以为因果关系的研究提供很有价值的证据。但这种信息有可能会由于病例和对照回忆既往暴露情况的能力不同而产生偏倚 (biased)。这种偏倚可以通过队列研究 (cohort study) 设计来避免，也就是先在非

感染人群中评估暴露状况，然后观察随后研究对象的疾病发生情况。为了收集这些资料，2 507 例 HIV 抗体阴性 (血清反应阴性) 的同性恋男性接受了有关性行为的调查，并且对他们的血清 HIV 抗体是否转阳 (血清转化) 进行随访。在 6 个月中，95 人 (3.8%) 发生了血清转化，而且 HIV 抗体转阳的危险性与接受肛交有关。这一队列研究的基本设计见图 1-4。队列研究将在第 8 章中详细论述。

现在美国新发生的 AIDS 病例中，男性

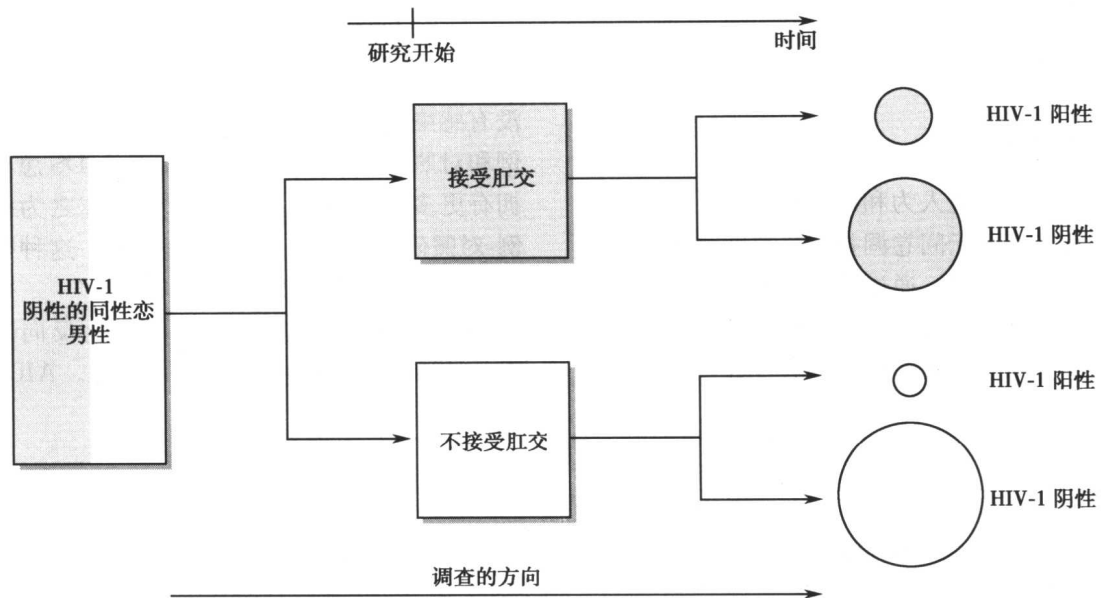


图 1-4. 关于接受肛交与 HIV 抗体转阳危险性的队列研究。阴影区域表示接受肛交的研究对象，无阴影区域表示无此行为者。

同性恋通过性行为传播的比例已经随着时间的推移而降低。2002 年报告的所有 AIDS 病例中只稍多于有半数发生于男性同性恋中，由于药物注射感染的约占四分之一，由于异性间性行为感染的约占六分之一。在美国，尽管有证据表明，在一些团体中还存在这些高风险行为，但同性间性行为对 AIDS 发病的影响程度降低，说明这些高风险行为已经得到了避免。

在美国，异性之间的性接触作为 HIV

病毒的传播方式正在不断地增加，而且在全世界范围内它已经成为最主要的一种传播方式。De Vincenzi 在欧洲进行的一个队列研究清楚地表明，采取安全的性行为可以有效地预防 AIDS 在异性伴侣之间的传播。这一研究中的几对异性性伴侣，在实验初期只有一人是 HIV 血清阳性。在随后平均约两年的随访中，人们确定了某些性行为方式与 HIV 病毒传播给未感染者风险的关系。其中使用安全套被认为是一种阻止 HIV 病毒传播

的有效方式。在 124 对坚持使用安全套的性伴侣中，未感染者中没有出现血清转化；但在 121 对没有坚持使用安全套的性伴侣中，则有 12 例最初的未感染者出现了血清转化。

诊断性检测

诊断性检测的目的是为了获得判断某种特定情况是否存在的客观证据。获得这些证据可以帮助我们普通人群中检测出那些毫无症状的早期疾病患者，这一过程可称为**筛查**（screening）。在其它的情况下，诊断性检测也可用来确诊那些已经出现征兆或症状的患者。一个理想的诊断性检测应当可以正确地将患病者和非患病者区分开来；但遗憾的是，正如大多数的诊断性检测一样，对 HIV 的检测也并非尽善尽美。

有时，一个阳性的检测结果会错误地提示一个未感染者已经感染了疾病。由于这一阳性结果是错误的，所以被称为**假阳性**（false positive）。显然，一个 HIV 病毒感染的假阳性结果对于受检者是毁灭性的，因此我们一定要尽可能地减少这一类错误。一种假阳性率很低的检测方法，可被称之为具有**高特异度**（high specificity）（图 1-5）。

当一种检测方法将一个感染者错误地判定为非感染者时（阴性结果），就发生了另一类错误。因为阴性结果也是错误的，所以被称为**假阴性**（false negative）。一个 HIV 感染的假阴性结果会使真正的感染者错误地放松警惕，从而延误治疗，而且还有可能增加病毒继续传播给他人的危险。一种假阴性率很低的检测方法，可被称为具有**高灵敏度**（high sensitivity）（见图 1-6）。我们将在第 6 章中详细讨论检测方法准确度的测定。

目前有许多种不同的方法可用于 HIV 感染的检测。被广泛采用的筛查方法是检测这种病毒的抗体。这一策略基于两种假设：

- （1）感染 HIV 的人都有可检测到的抗体，
- （2）可检测到该病毒抗体的人都感染了

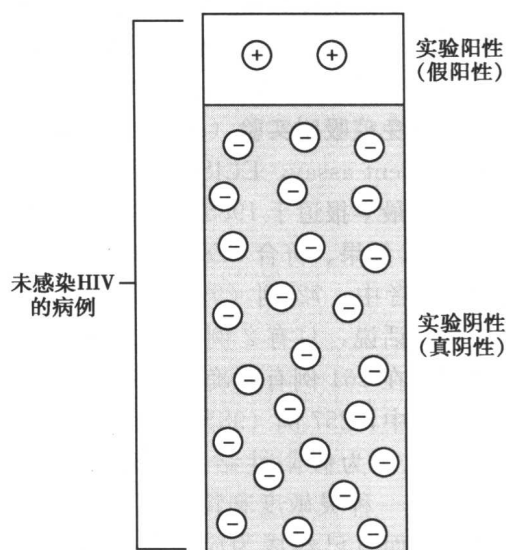


图 1-5. 当诊断性检测应用于没有感染 HIV 的人群中时，如果正确的阴性检测结果（阴影区域）远远大于错误的阳性结果（无阴影区域），就称该检测具有高度的特异度。

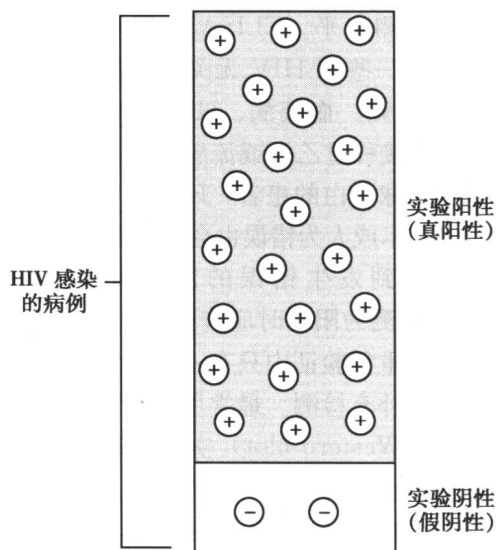


图 1-6. 当诊断性检测应用于感染 HIV 的人群中时，如果正确的阳性检测结果（阴影区域）远远大于错误的阴性结果（无阴影区域），就称该检测具有高度的灵敏度。

HIV。实际上，这些假设在患者感染的最初几个月之后是成立的。不同的感染者产生足

以被检测到的抗体数量所需要的时间是不同的,但绝大多数的血清转化都是发生在最初感染 HIV 后的 6 个月内。

酶联免疫吸附实验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 用于 HIV 抗体的检测最早报道于 1985 年。在 74 例有明确 ELISA 结果、符合 CDC 临床监测定义的 AIDS 患者中,72 例 (97%) 可检测出抗体。换句话说,只有 2 例 (3%) 出现假阴性结果。在 261 例有明确 ELISA 结果的健康献血者中,257 例 (98%) 没有检测出抗体 (有 4 例为假阳性结果 [2%])。因此 ELISA 是一种灵敏度和特异度都很高的检测方法,而且已经成为应用最广泛的筛查 HIV 感染的方法。

现在许多不同的 ELISA 试剂盒都可以在市场上买到。如果在对高危个体的检测中出现假阴性结果,最有可能的解释是,检测当时患者刚刚感染不久,产生的抗体还没有达到可检测水平。ELISA 检测的假阳性结果可见于一些与 HIV 无关的状况,例如自身免疫失调、血液病、HIV 以外的病毒感染、近期接种过乙肝或流感疫苗的患者及注射过免疫球蛋白的患者,ELISA 实验操作过程中的技术或人为错误也会导致假阳性结果。

考虑到发生错误的潜在可能,建议 ELISA 检测为阳性时应进行两次重复验证。如果两次重复验证中只有一次阳性结果,还应当进行补充检测。最常用的验证方法是蛋白印迹 (Western blot) 实验。这种方法并不推荐用于筛查目的,因为许多人在其它所有 HIV 检测实验中均为阴性时,用蛋白印迹方法却会产生不确定的结果。

除此以外, HIV 的感染还可以通过许多其它的方法来检测,例如检测血浆中病毒的遗传物质。

确定自然史

当患者被告知一个新的诊断结果时,他

们常常会问:“我接下来会发生什么?”。但是因为不同患者存在个体差异会产生不同的结果,所以这个问题不可能得到非常确定的答复。通常这些患者可以借鉴与自己相似的其它患者的情况来帮助预测结果。但即使最终的结果可以被较准确的预测出来,中间事件的发展过程却可能根据患者不同而有很大的变化。

例如,一位患者刚刚被诊断为 HIV 阳性,而且很快要接受新的治疗。这时患者会很自然地问,将来会不会发生 AIDS,如果会,什么时候发生?为了回答这些问题,内科医生可以借鉴有关 HIV 相关疾病发展进程的研究报道。通常,这些资料是从大量的患者中收集来的。研究人员通过记录每个患者发生重要事件的时间 (如确定 HIV 感染的日期、出现疾病的临床症状、免疫功能出现明显改变、确诊为 AIDS 以及随后发生的临床事件),将疾病的发展进程进行分期。

将许多患者的情况综合分析,我们就可以精确地评估事件发生的典型进程——建立疾病的自然史 (natural history)。

有些作者将“自然”严格限定为没有接受过任何治疗或治疗无效的情况。而另一些人则将此概念使用得更加广泛,包括疾病发展的所有典型进程,而无论治疗是否有效。

确定某种疾病的自然史有几种方法。病死率 (case fatality) 是一种最直接的方法,它反映某一疾病的患者在一定的观察时间内死亡的百分比。例如,美国 1985 年诊断为 AIDS 的 11 740 例青少年和成年患者中,有 10 946 例于 1998 年之前死亡。也就是说,病死率为

$$\frac{10\,946}{11\,740} \times 100\% = 93.2\%$$

病死率的确定方法在图 1-7 中进一步说明。

确定疾病自然史的另一种方法是评估从确诊到死亡的时间 (生存时间 survival time)。

