

86 B015

预防医学进展

专题讲座选编

YUFANGYIXUE
JINZHAN

重庆市卫生局

积极开发智力资源
努力进行知识更新
为實現四化作贡献

王健

五十年

前 言

为了全面贯彻“预防为主”的方针，加强防疫短线的建设，高质量、高标准、高速度地培养一批教学科研人材和技术业务骨干。我局于1984年10月至11月在重庆卫生学校举办了“卫生防疫高级技术人员专题学术讲座提高班”，参加学习的80名学员中除了我市各级卫生防疫站、部分省市医院、大型厂矿医院预防保健科的主管、主任医（检验、技）师外，还有我省内江、宜宾、泸州、自贡、涪陵、万县、达县、南充、凉山等专、州、市、县卫生防疫站的主管医（检验、技）师。为了保证教学质量，聘请了四川医学院、重庆医学院、兰州医学院、三军医大学、重庆大学、成都生物制品研究所、省寄生虫病、省工业卫生研究所和省、市卫生防疫站等单位的30名教授、讲师、研究员、助理研究员、主任、主管医（检验、技）师担任教学，共讲授46个专题，介绍了预防医学最新进展，内容系统、全面、广泛、新颖、实用，更新了知识，扩大了知识面，提高了学员们的教学科研能力和业务技术水平。

为了扩大学术交流和信息传递，我局委托重庆市卫生防疫站将专题讲座的讲稿整编为《预防医学进展专题讲座选编》一书，全书约75万字41个专题，分流行病学、卫生学、检验、新技术及其他五个部分，可供各地同行人员或举办学习班、专题讲座参考。

由于我们知识浅薄，在整编过程中有不妥之处，敬请读者批评指正。

重 庆 市 卫 生 局

一九八五年元月

目 录

一、流行病学部分

现代流行病学的内容和研究方法	重庆医学院讲师	王健华 (1)
流行性出血热病原学研究进展	四川省卫生防疫站副主任医师	陈立礼 (17)
病毒性肝炎病原学研究进展	四川省卫生防疫站副主任医师	陈立礼 (20)
我国寄生虫病研究的现状和展望	重庆医学院教授	刘约翰 (27)
治疗寄生虫病的药物研究进展	第三军医大学教授	胡友梅 (31)
单克隆抗体在寄生虫病的应用	四川省寄生虫病防治研究所助研员	缪德强 (42)
疟疾防治研究概况	四川省寄生虫病防治研究所助研员	周肇西 (52)
疟疾数学模型——基本繁殖率和媒介能量简述		(59)
滞留喷洒及效果评价	重庆市卫生防疫站主管技师	赵显伦 (71)
介绍一种新杀虫剂——溴氰菊酯	重庆市卫生防疫站主管技师	赵显伦 (82)
化学杀虫剂的毒性、安全性及其评价	重庆市卫生防疫站主管技师	赵显伦 (84)
计划免疫冷链系统管理	四川省卫生防疫站主管医师	付玉良 (97)
预防接种反应和处理	成都生物制品研究所主管医师	马文信 (108)
有关社会医学的几个问题	四川医学院讲师	何廷尉 (140)
遗传学基础理论讲座	重庆市卫生防疫站	杨东生 (147)

二、卫生学部分

国内外饮用水消毒的最新成就	四川医学院教授	过基同 (170)
生理需要的微量元素的研究进展	四川医学院教授	彭恕生 (179)
食品添加剂	重庆市卫生防疫站付主任技师	郭志涇 (188)
汞对食品的污染及其危害	重庆市卫生防疫站医师	焦远玉 (204)
真菌与人的健康	四川医学院讲师	李志玉 (213)
环境污染与致癌	四川医学院讲师	吴德生 (234)
遗传毒物的致癌危险性评价	四川医学院教授	李寿祺 (253)
诱变与致癌的阈值、无作用水平与可接受危险水平	四川医学院教授	李寿祺 (269)
非致癌化学物对化学致癌的影响	四川医学院教授	李寿祺 (273)
职业性肿瘤	重庆市卫生防疫站付主任医师	刘命宣 (280)
国际放射防护委员会26号出版物简介	四川省工业卫生研究所助研员	强志永 (285)
电离辐射对人体的效应	四川省工业卫生研究所助研员	强志永 (299)

三、检验部分

电位分析法·····	四川医学院副教授	鲁长豪 (319)
气象色谱法·····	四川医学院助教	黄 薇 (329)
原子吸收分光光度法·····	四川医学院讲师	肖志芳 (338)
固体吸附剂在尘毒监测上的应用·····	重庆市卫生防疫站主管技师	张学燊 (348)
红类期灵长类疟原虫的体内培养·····	四川省寄生虫病防治研究所助研员	周肇西 (353)
出血热病毒实验技术研究·····	重庆市卫生防疫站技师	付宗道 (357)
急性腹泻病及其病原微生物的近况和研究进展·····	重庆市卫生防疫站技医	陈代鸿 (367)

四、新技术部分

电子显微镜及其在生物医学中的应用·····	兰州医学院教授	刘德山 (381)
遗传工程及其应用·····	中国人民解放军第三军医大学讲师	茆象千 (394)
细胞遗传学在预防医学中的研究·····	重庆市卫生防疫站	杨东生 (406)
电子计算机基本原理及其在生物医学中的应用·····	重庆大学讲师	刘兆毓 (422)

五、其他部分

医学文献的检索与阅读·····	兰州医学院教授	刘德山 (442)
现代医学科学研究及方法论·····	重庆市卫生防疫站	杨东生 (451)
卫生防疫站科学管理的几个问题·····	重庆市卫生防疫站付站长	朱家俐 (461)

现代流行病学的内容和研究方法

重庆医学院第一医院
流行病学教研室

讲师 王健华

自一九六〇年布拉格国际流行病学会议上对流行病学研究的看法产生很大分歧后，以苏联为首的学派坚持仍以传染病为其研究范围，是作为急性传染病管理的一门应用科学。而欧美学者则认为流行病学是研究人群中疾病的分布与发生频率及其影响因素的，不仅可以应用于所有传染病，而且可以应用于健康、环境保护、意外伤害等其他人群现象。至于具体的预防措施由各科自行解决，因而被作为一门方法学。

研究医学的现代方法可以概括为三方面。

- (一) 基础医学 主要在实验室微观地研究。
- (二) 临床医学 通过医院从个体角度研究。
- (三) 预防医学 从人群中宏观地进行研究。

流行病学就是以人群为研究对象的。而人群是有社会性、有政治、经济等社会因素的参与，所以不同的社会制度，要求用适合其社会条件的方式来研究人群医学问题，产生分歧就不足为奇了。但是，时至今日，即使坚持流行病学只能研究传染病的苏联学者，也开始应用于非传染性疾病的研究。因为，随着人类社会和医学的发展，往昔危害生命最为严重的传染性疾病已被基本控制，在多数国家和地区，传染病已不再是居民的主要死因，发病率也大为降低，而相对地一些非传染性疾病如心血管病，恶性肿瘤等已逐步成为居民的主要死因。作为与危害人类最严重的传染病作斗争中发展起来的流行病学，是以保护大多数人群健康为目的，因而也就很自然地以其积累的一整套理论和方法转向当今危害日见严重的非传染性疾病。这在那些经济发达、生活水平较高、医疗条件更为优越的国家就更突出。因此当今流行病的范畴不仅从传染病的范围内解脱出来，而且已越出“疾病”的界线，用以研究生理代谢、人群健康、环境污染以及意外伤害如车祸流行病学、自杀流行病学等。

由于20年的飞速发展，对“流行”也应有新的认识。因为要研究某一种疾病或生理、健康现象多见或频率高的原因，不然就要研究其出现频率不高或少见的原因。也就是说不仅要研究“流行”，也要研究其“不流行”。这样，用“分布”这一名词似乎更能恰当地反应这一概念，这种研究疾病分布的方法同样可以作为一种方法学研究更为广泛的各种人群现象。作为一门独立的学科，发展这样快，变化这样大，而分歧又这样的尖锐，在其他自然学科中几乎是看不到的，也许可以认为流行病学还是一门正在蓬勃发展的年轻学科，还没有完全定型，既可以作为管理急性传染病的专业学科，也可以作为医学基础学科，研究方法的一门方法学。

近年流性病学发展的主要特点可总结以下几点。

- (一) 从传染病发展到非传染病。
- (二) 从疾病发展到非疾病。
- (三) 从流行发展到分布。
- (四) 从医学应用学科发展到医学基础学科——方法学。

(五)研究的内容不断扩大,如代谢流行病学、移民流行病学、血清流行病学、药物流行病学、职业流行病学、临床流行病学、理论流行病学、地理流行病学、环境流行病学、气候流行病学、现场流行病学、全球流行病学、古流行病学、医院流行病学等新的分支风起云涌。

(六)发展了有关流行的理论,如从“三环节、两因素”到“病因——环境——机体”。

结合我国情况,由于历史的原因而深受苏联的影响。长期以来对英美学派的理论、观点和方法持批判态度。到了十年浩劫,更使我国流行医学与世界先进水平的距离拉远。

当今流行病学两大流派的分歧焦点有二:一是是否局限于传染病的范围。二是是否同时研究预防措施。我国的流行病学工作应结合具体情况分析。

表1 部分市前十位主要疾病死亡专率及死亡原因构成

顺位	1957 年			1975 年			1982 年		
	死亡原因	死亡专率 1/10万	占死亡总 人数 %	死亡原因	死亡专率 1/10万	占死亡总 人数 %	死亡原因	死亡专率 1/10万	占死亡总 人数 %
1	呼吸系统	120.3	16.86	脑血管病	127.91	21.61	脑血管病	124.44	22.26
2	急性传染病	56.6	7.93	心脏病	115.34	19.49	心脏病	117.70	21.05
3	肺结核	54.6	7.51	恶性肿瘤	111.49	18.84	恶性肿瘤	115.15	20.60
4	消化系病	52.1	7.31	呼吸系病	63.64	10.75	呼吸系病	48.50	8.67
5	心脏病	47.2	6.61	消化系病	28.78	4.86	消化系病	24.44	4.37
6	脑溢血	39.0	5.46	肺结核	21.15	3.57	外伤	18.14	3.25
7	恶性肿瘤	36.9	5.17	外伤	16.84	2.85	中毒	11.57	2.07
8	神经系统	29.1	4.08	传染病	13.17	2.23	肺结核	11.34	2.03
9	外伤及中毒	19.0	2.66	泌尿系病	11.63	1.97	新生儿病	514.41/1 万出生数	1.63
10	其它结核	14.1	1.98	中毒	6.27	1.06	泌尿系病	9.03	1.61
十种死因合计		65.57		十种死因合计	87.23		十种死因合计	87.54	

(一)解放三十五年以来,我们应用“三环节、两因素”理论指导预防传染病的工作,取得很大成绩。危害最严重的传染病、寄生虫病、性病等都已基本控制,尤其是病死率大大降低。在居民死因构成中,传染性疾病已从解放初的首位降至目前的10位左右,(表1)已经不是直接威胁生命的主要原因。但是,也应看到,我国是第三世界,经济文化水平和物质生活水平还不富裕,传染病的发病率还比较高,每年约有二千万患者(死亡四万)烈行传染病鼠疫和霍乱每年还有发生,对于人民的健康、工作和学习仍是一个威胁。因此多数学者主张,我国流行病学工作的重点还应是急性传染病,控制其发病率。当然对于严重威胁人民生命的其它疾病也应积极开展工作,事实上,在高血压、糖尿病、恶性肿瘤、精神病等方面已作了较为全面的调查。如1975年出版了恶性肿瘤地图集,1979年调查了14个省市30万人口的糖尿病,1976年普查26个省市350万人的高血压(患病率0.34—19.14%,平均3—9%)、1981

—1983年调查12省市12,000户精神病家庭、1983年调查29个省市学龄儿童龋齿和牙周病。

(二) 35年以来, 人民的健康水平也有了很大的提高, 1980年我国平均期望寿命男性67.9, 女性70.2岁, 已经接近工业发达国家的水平。1982年婴儿死亡率城市为13‰、农村22.2‰, 大大低于印度(123‰)、泰国(55‰)、赞比亚(106‰)、埃及(73.5‰)、巴西(46‰)、南斯拉夫(32‰)、罗马尼亚(29.3‰)、与日本(7.5‰)、美国(11.7)、英国(12.8‰)、苏联(27.7‰)接近。

表 2 我国几项主要卫生指标与世界部分国家的对比

	平均期望寿命 (岁)		婴儿死亡率 (‰)	
	年 份	寿 命	年 份	死 亡 率
中 国	1980	男67.9 女70.2	1982	城市13.0 农村22.2
日 本	1980	男73.6 女79.1	1980	7.5
泰 国		61.0		55.0
印 度		49.0		123.0
美 国	1978	男69.3 女77.4	1981	11.7
英 国	1980	男70.7 女76.8	1980	12.8
西 德	1980	男69.9 女76.8	1980	12.6
法 国	1978	男70.5 女78.8	1980	10.0
苏 联		69.0	1974	27.7
波 兰	1980	男66.1 女74.6	1980	21.3
罗 马 尼 亚	1980	男66.6 女71.9	1980	29.3
南 斯 拉 夫	1979	男67.8 女73.2	1980	32.8
巴 西		62.0	1977	46.9
澳 大 利 亚	1980	男71.0 女78.2	1980	10.7
埃 及		55.0	1978	73.5
赞 比 亚		48.0		106.0

因而我国的流行病学工作既要以传染病为重点, 兼顾非传染性疾病和其他健康问题, 又要在阐明流行规律的同时, 提出具体预防措施。现就下述几个方面作简要的介绍。

一、急性传染病的管理

全世界范围内, 一些过去流行广泛、危害严重的急性传染病已逐渐减少, 并且变得轻

缓。如猩红热、梅毒、斑疹伤寒、回归热等。天花已在全世界范围内被消灭,但是还有很多传染病尤其第三世界经常造成流行。如伤寒、痢疾、病毒性肝炎、疟疾等。有一些还能引起大流行。如霍乱、流感等。要象天花这样依靠人为的力量将其消灭,对于其他传染病来说是很难做到的。四十年代曾合成两种非常有效的杀灭蚊蝇等昆虫的杀虫剂——DDT和666,当时世界卫生组织曾提出消灭疟疾的计划,但是由于一些复杂的社会因素以及昆虫很快产生抗药性和后来又发现抗药的疟原虫等一系列新问题,以至至今没有实现。此外,近年又陆续出现一些新的传染性疾病和病原体,如支原体(Mycoplasma)、耶尔森氏菌(Yersinia enterocolitica)、拟杆菌属(Bacteroides)、军团病(Legionnaires disease)、游泳池热(Pool Conjunctivitis)、弓形体病(Toxoplasmosis)、马堡热(Marburg disease)、拉沙热(Lassa fever)等。

六十年代初,我国一些急性传染病本来已得控制,但是十年动乱、防疫工作受到很大的破坏,至今没能复原。近年,本来很少见的狂犬病却也逐年增多,1975—78年2,000/年,1979—81年3,000~4,000/年,1983—84年6,000/年。由于病死率高,威胁很大。性病在解放初期即被控制,近年在沿海开放城市又有所发展。霍乱自六十年代印尼菲华带入后,一直在有关省市小量流行。

用现代医学的方法与传染病斗争了100年只消灭一个天花病,可见人为的消灭急性传染病是很难做到的,更何况不断的还有新发现的传染病,尤其是病毒性的疾病。所以流行病学的工作还是应该包括传染性疾病,因为我国当前的发病率还很高。工作中我们应该更重视预防的策略,然后制订具体的措施和方法。象接种牛痘这一具体措施早在1796年琴纳即获得成功,然而天花照样流行。五十年代发起了大规模消灭天花的世界性运动,一些国家成功了,我国最后一例天花发生于1960年3月云南的思茅县,但也有许多国家失败了。1937年即已宣布无天花的苏联,1960年有人从印度乘飞机到莫斯科爆发天花的一次流行。以后修改单纯依靠大规模种痘的策略,加强监测工作,因为天花的传播需要密切接触,所以传播速度并不快,显性患者是唯一传染源,易于识别,因而接触者也有可能追踪。这样,采取隔离传染源,环状种痘等一系列措施后成功地消灭了天花。并因保留了监测工作从而可以停止种痘,改善了经济效益。

二、疾病监测 (Surveillance-of Disease)

最早是1950年美国应用于疟疾,1955年应用于脊髓灰质炎,1957年于流感,1961年于病毒性肝炎。主要监测某些传染病的分布状态,研究有关的影响因素,主要靠疫情报告和通报,其作用主要有:

1. 观察疾病在某地的分布动态及频率变化,作到疫情预测或观察流行趋向。
2. 分析影响疾病流行的因素。
3. 评价预防措施的效果,核算经济效益。

1968年21届世界卫生会议讨论了国际监测问题,认为是对传染病发生和流行整个机理的动态研究。世界卫生组织非常重视这项工作,支助一些国家和地区建立疾病监测中心、检验中心和血清保存中心等。目前主要与152个会员国监测三种国际检疫病(Quarantinable diseases)——鼠疫、霍乱和黄热。六种国际监测病——斑疹伤寒、回归热、流感、脊髓灰质炎、疟疾和天花,我国还增加登革热(Dengue fever)一种。有一整套完善的组织和制度,用以收集和

保存各种疫情资料，能迅速自动回答世界各地疫情的发生和解除，并定期印发“流行病学周报”（Weekly Epidemiological Record）。

疾病监测现在已经由消极的防止疾病传入到积极的健康保护，由传染病扩大到非传染病，如恶性肿瘤、心血管病、先天畸形、药物反应、流产、白血病、出生缺陷以及饮水、环境、营养等方面。由于这方面工作的加强，国外已取消检疫措施，不再要求入境者出示有效的预防接种证明，也不对可疑接触者进行隔离、留验等妨碍旅游不受欢迎的措施，而是加强对可能的传播途径的控制和监察。实际上我国在这方面也做了不少工作，防疫部门的日常工作中，也有不少是属于疾病监测的，但没有制度化、系统化。过去强调疫情保密，不拿出来交流，因而妨碍资料的利用和及时的信息传递。为此，1980年在卫生部防疫局领导支持下，由中国医科院流行病研究所流行病学研究室会同13个省、市卫生防疫站建立了30个长期疾病监测点，四川有大足县（20,635人），崇庆县（102,044人）。

主要监测内容为：

1. 建立、健全疫情报告制度；
2. 疫情漏报调查；
3. 爆发流行的调查、登记；
4. 死亡登记；
5. 建立预防接种卡片和登记；
6. 居民免疫水平监测。

在此基础上逐步扩大监测病种、完善制度、开展现场调查、免疫效果评价以及前瞻性研究。

三、病因探索

对于病因不明疾病的流行是探索病因和流行因素，对于已知病因的流行则仅是探索流行因素。这是流行病学工作的重要内容之一。在提供病因线索和验证病因两方面更有价值，所谓牵两头。

历史上有很多事例是通过流行病学手段查明病因或流行因素的。最早的经典事例是1854年，伦敦宽街的霍乱流行，卫生官员J. Snow经过对发病家庭的细致登记，绘制成图，发现例呈放射状分布，圆心是一口水井，离井近的发病多，离井远的发病少（描述流行病学）。然后，进一步调查访问，发现病家都与使用水井有关，住得近而没有用井水不发病，住得远而用井水也发病，初步获得水井是病因的假设（分析流行病学）。然后采取人工干预措施（Intervention）——封闭水井，结果流行很快停止了（实验流行病学）。从而纠正了当时盛行的霍乱是由瘴气传播的学说，指出水中的生物因子是传播疾病的因素，30年后Koch发现霍乱弧菌证实Snow的科学论断。

1941年眼科医师Gregg注意到澳大利亚新生儿先天性白内障突然增多，联想到可能与母亲妊娠期间，妨碍晶体细胞发育有关，再根据晶体形成的时间推算，应该是发生在妊娠早期，同时发现部分患儿伴有先天性心脏病。患儿的症状相似，发生时间集中，但地点分散，因而想到胚胎时期炎症感染的可能，经调查母亲妊娠早期的疾病情况，令人惊奇地发现78例中68例有风疹史，大都在妊娠第一、二月，少数为第三月，多数是初产妇，因年轻人对风疹易感。

1959—61年，西欧各国尤其是英国和西德，出现上万例海豹或短肢伴无眼、无耳、缺肾、无肛门或心脏畸形的婴儿，成为一次先天性畸形的大流行，震动了整个医学界。造成这一医学史上大悲剧的原因是在妊娠期间服用一种治疗妊娠反应的镇静剂——反应停（妊娠酞胺哌啶酮Thalidomide, Grippex）。通过病例对照研究，否定了职业因素，妊娠期患其他疾病、吸烟、饮酒以及其他药物史等。回顾性调查显示妊娠期是否服用反应停有非常显著差别（ $X^2 = 69.40$ $P < 0.001$ ），OR（比数比）= 93.5表3。差别的强度很大。然后再作前瞻性研究，观察到有24例孕妇0—8周时自己不知道而服用及应停，另以21,485例作对照，在医护人员监护下直至分娩，计算RR（相对危险性）为175，AR（特异危险性）41.76%。反应停的销售曲线与畸形发生率曲线平行，前后相差约9月。经禁止出售后（干预试验）流行停止。本事例促进了临床流行病学、药物流行病学和畸形流行病学的发展，建立先天性畸形的监测系统（国内只有北京）。

表 3	畸 形	正 常
服用	34 (a)	2 (b)
未服	16 (c)	88 (d)
$\frac{a \times d}{c \times b} = \frac{34 \times 88}{16 \times 2} = 93.5 \text{ (OR)}$		

1967年安徽某医院收治30余名哺乳期病儿，有拒食、萎靡、脉速、膝反射消失、心电图有心肌炎改变，拟诊柯萨奇病毒感染性心肌炎。治疗效果差，病死率高。经安徽医学院流行病学教研室协同病因调查，发现病儿均来自某县，病家均为农民，吃自碾大米，由于当地缺乏饲料，大米反复碾制后将糠和淘米水均作饲料，故大米白如雪，菜却只有咸菜，也无杂粮。食商品粮的家庭无一儿童发病。对哺乳母亲体检发现有神经反射消失等多发性神经炎的表现。没有发热、心肌炎等病史。因而疑及维生素B₁缺乏所致，立即进行干预试验（Intervention study），以大量维生素B₁治疗而获良效。此外尚有坏血病与水果蔬菜、腹痛与苹果酒、烧热病与生棉籽油、桑毛虫与皮炎等事例。

从上述实例可知病因推导主要为观察和实验：①首先观察可疑病因与疾病之间的联系程度。②这种联系是否能够重复，不因人、因时或因地而异。③联系有无特异性，如一定的症状、体征、传播途径、免疫反应等。④病因的发生应在疾病之前。⑤病因与疾病之间有无生物梯阶关系，如吸烟越多的人中肺癌死亡愈高。⑥时空分布应一致。⑦病因与疾病的关系应符合科学、合乎逻辑。但与当时的科学和知识水平有关，如霍乱的瘴气学说曾盛行一时。⑧通过干预试验，消除病因后，疾病流行应停止。

传染性疾病病因往往比较单纯而特异，伤寒病就是由伤寒杆菌这一个特异因子引起的。但特异因子起作用时往往还需要一些辅助因子，如结核杆菌引起结核病往往需要营养不良、抵抗力下降、过度劳累或伴随疾病等辅助因子的参与。而非传染性疾病的致病因子更为复杂，常是多因子的综合作用（中毒、坏血病等例外），如肿瘤、冠心病、高血压、糖尿病等。多因素分析是流行病工作更为深入的研究方法之一。

四、防治效果的评价

（一）疗效评价 英国一个专家组对二千多种药物制剂作鉴定，35%不合格。美国也曾对“有效药物”19500种检查，发现2.3%不合格。既往认为肝硬化病人作门静脉分流术是可靠而有益的。经Chalmers设置对照进行比较研究，发现手术组比对照组缩短了寿命。Gifford检查了发表在著名杂志上的32个心肌梗塞的抗凝治疗方案，发现28%没设对照，75%没有精

确的诊断标准, 50%只是病例调查并无实验研究。

进行疗效评价应注意下列问题:

1. 实验对象的代表性
2. 诊断标准 过严把轻症遗漏; 过宽混入假阳性;
3. 样本含量 过小出现偏差, 过大浪费人力物力;
4. 随机化 避免主观因素和偏差;
5. 最好选用双盲法;
6. 合理的统计分析 中途退出试验的人数或资料残缺的数目如超过总数的10%, 出现偏差的可能性较大。用序贯分析法可以连续分析资料, 达到有显著性时即可停止试验。

(二) 预防措施的评价:

1. 比较采取措施前后的发病率;
2. 采用“居然对照法”时, 注意其可比性;
3. 采用医院病例法时, 结论要慎重;
4. 严格设计, 现场实验, 可防止偏差;

(三) 评价药物安全性和副作用;

(四) 选择最佳治疗方案;

(五) 协助卫生行政工作。

五、描述流行病学 (Descriptive epidemiology)

当有了一定范围的研究对象, 需要用一定的方法进行研究时, 就形成一门独立的科学。流行病学是以研究疾病的群体现象为主要内容, 研究对象就是人群, 包括患病的人群和健康的人群, 其方法就要求到人群中去观察和实验。观察什么呢? 那些地方、那些时间、那些人中间生这种病多? 为什么? 反过来, 那些地方、时间和人群中这种病少? 为什么? 就是观察疾病在空间、时间及人群间的分布, 简称疾病的“三间分布”。这是描述流行病学的基本任务。常用一些频数指标及发病率、患病率、死亡率、阳性率等表示分布的情况。

疾病的分布如出现时——空群聚 (Space—time clustering) 现象, 往往说明有共同的致病因子, 尤其是传染性因子。流行性斑疹伤寒与地方性斑疹伤寒的鉴别, 六十年代初英格兰等地哮喘病死率不断上升的原因等都是通过时——空群聚现象的分析而阐明致病原因及流行因素。近年的移民流行病学, 对环境——机体在疾病发生中的机理作了更为深入的研究, 原则是移民中的发病率如接近移入国的发病率, 则其病因主要是环境因素; 如发病率与原来国家居民发病率接近, 则病因主要是遗传因素。

六、分析流行病学 (Analytical epidemiology)

通过流行病学调查、日常登记报告的资料等获得描述流行病学的各种数据后, 要对疾病的分布作出解释, 探索病因和流行因素, 提出假设, 进行验证, 都是分析流行病学的任务。主要解决下列问题:

- (一) 疾病的病因或流行因素;
- (二) 鉴定某种因素的致病作用;

(三)疾病的预后和转归;

(四)防治效果的随访和评价;

分析方法常因具体情况而不同,基本步骤:

1.收集资料 临床观察、医学实践经验、日常登记报告、调查资料、实验医学、描述流行病学的数据等。

2.提出假设 综合分析上述资料后形成的初步印象;

3.调查研究 包括个案调查、现患调查、回顾性调查以及前瞻性调查等;

4.实验和干预试验。

七、实验流行病学 (Experimental epidemiology)

本世纪20—30年代逐渐发展起来的,主要优点①研究人员可主动控制影响研究现象的条件(外因)。②根据需要分配实验对象到实验设计的条件中去。描述流行病学是被动的观察,难免有些未知的因素干扰。

(一)动物实验 早期对已知病原体的传染病在人群中流行的消灭,认为是因其毒力的改变和部分人群少量接触感染获得免疫的缘故。经过动物实验发现乃决定于易感动物在群体中所占比例及个体之间接触程度的改变(持续接触引起急性大流行;间断、短暂的接触导致散发或地方性流行;没有接触流行就停止。)

虽然从动物实验的结论推导至人类,有很多困难,尤其是非传染性疾病。但在提供一个病因因子产生疾病的机理上,动物实验特别有用,可以了解从接触致病因子到发展成为疾病的病理、生化或生理过程。另外在动物实验中得到的阳性结果,可提供人群预防的一个危险信号。

(二)人群实验 下列情况要进行人群实验流行病学研究。

1.评价一种药物或治疗方案的临床试验;

2.对疾病发展进行“干预”,研究预防措施的效果;

3.探索病因,尤其是非传染性疾病;

人群实验研究为了使预期观察的疾病只受人为控制的因素影响结果,故必需设立对照。其他要求如随机分组、样本的代表性和含量等与疗效评价相似。

八、血清流行病学 (Serological epidemiology)

二十世纪初,随着免疫学的发展,人群血清学调查也逐步开展,并从研究传染性疾病进入到非传染疾病的领域,寻找慢性疾病的生化指标、检测营养成分以及遗传学的研究等。并且从单一病种的调查至用一份血清进行多项目的血清试验。通过对血液中各种成份的出现和分布规律的研究,了解以往和现在罹患的疾病,某些生化指标以及遗传特征。现已成为流行病学的一项重要研究方法。

(一)基本方法 血清学的研究要服务于流行病学调查的目的。

1.方法的选择;

①短期调查 如为了了解人群中某种抗体存在情况,可随机收集25—100份血清标本检测,即可补充登记报告制度不完善之不足。在爆发流行时,不同时间采取双份血清,滴度千

倍以上升高有助于确诊。

②长期调查 人群中定期多次测定血清抗体,可以了解疾病、菌型、免疫水平、地理分布等的变化情况,为流行病学研究和预防提供依据。如只限于某一地区中的人群调查称横断面调查(Cross-sectional surveys);如追踪某一人群重复调查,称纵向调查(Longitudinal Surveys)。

2.流行病学资料 因需要和目的而不同,一般应有:

①一般项目 姓名、性别、年龄、职业、住址等。

②发病资料 起病日期、症状、体征、诊断、治疗、归转等。

③预防接种史 包括药物预防。

④地区流行病学资料 家庭及工作单位等的卫生、经济情况、患者和有关动物接触史。

⑤标本采集资料 时间、地点、数量等。

⑥其他。

⑦调查者、日期。

3.保存及操作:

以0.5~1.0ml分装于安瓶中,不加防腐剂立即冰冻于4℃,可保存1—2周。长期保存应置—20℃,但凝血因子、某种球蛋白及脂蛋白活性都要降低,要完全保持血清成分不变性,应置于一70℃。

4.血清参考库(Serum reference bank) 为了适应使用范围日益扩大,多目的调查更为频繁的血清流行病学需要,WHO在美国耶鲁大学、捷克布拉格流行病学微生物学研究所以及先在南非的约翰内斯堡后改在日本东京国立卫生研究所设立三个血清参考中心,任务为:

①接受保存选送的血清及有关资料。

②提供研究机会。

③为后代保存标本。

④交流资料信息。

⑤对血清的收集、保存、运输以及调查方法、研究方法等进行研究、分析和处理。

⑥为有关卫生机关提供情报和咨询。

⑦培训专业人才。

(二)应用范围:

1.调查传染病的流行情况 用收集特殊的抗体以计算

$$\text{抗体流行率} = \frac{\text{有抗体人数}}{\text{总受检人数}} \times 100\%$$

反映以往和现在受病原体感染的累积数,可以了解抗体的持续性,还能反映包括隐性感染在内的某病总感染率。

(1950年对阿拉斯加的爱斯基摩人血清流行病学调查时发现20岁以下的人脊灰Ⅱ型抗体只有5%,而20岁以上占85%。推测1930年当地曾有脊灰Ⅱ型的流行,并预示该地即将有爆发流行,不久果然发生一次大流行)。

2.探测传染病的地理分布 如乙型肝炎亚型的地理分布,各地情况不一,只有流行病学才能分析清楚。

3. 制订预防接种的根据及考核接种效果 比根据发病资料或流行病学调查资料更正确、节约和完善。

4. 预测疫情 为主要手段之一。如为了预测人间乙脑流行情况，可先在未经流行季节的一岁以内的猪中测定其抗体水平，以了解流行时间和强度。

5. 研究隐性感染 如乙脑、脊髓灰、流脑、乙肝、钩体等的隐性感染较显性感染多很多倍，所以仅凭临床观察无法看到流行过程的全貌。有人喻为“临床冰山”（Clinical iceberg），即病人只是露在水面上的冰山，而大部分在水下的冰山是隐性感染，血清学检查为唯一调查方法。

6. 病因探索 如EB病毒（Epstein Barr Virus）和Burkitt's淋巴瘤、乙肝和HBsAg之间的关系就是通过血清学调查证实的。

7. 评价人群免疫功能。

①检测人群各种免疫球蛋白，确定各地区的正常值，与各种传染病有关的异常值和异常免疫球蛋白，以便今后为免疫缺陷性疾病或各种免疫球蛋白缺乏进行鉴定。

②作为检测细胞免疫功能的方法，包括皮肤试验和淋巴细胞功能检查。

③体液抗体检查，检测特异性IgG、IgM抗体与感染的关系，某些抗体的升高作为慢性病毒的指标。

④检查体液中的免疫性复合物，如乙肝、红斑狼疮、肾小球肾炎等。

8. 研究疾病之间的关系，提示某些病毒感染可能与一些肿瘤及慢性疾病有因果关系。

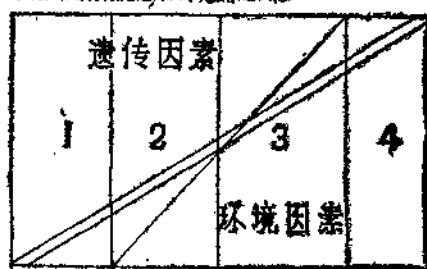
表 4

EB病毒	显著有关	Burkitt's淋巴瘤、鼻咽癌
	可能有关	何杰金氏病、结节病、系统性红斑狼疮
麻疹	显著有关	亚急性硬化性全脑炎
	可能有关	系统性红斑狼疮、多发性硬化症
疱疹病毒Ⅱ型	显著有关	宫颈癌
	可能有关	其他肿瘤
风疹	可能有关	系统性红斑狼疮、结节病、慢性肝病
副流感	可能有关	" "
Papova病毒	明显有关	进行性多灶性白质脑病

九、遗传流行病学（Genetic epidemiology）

人类的一切性状，都与遗传和环境因素有关，而疾病的发生也是同样的。以往认为少数疾病可单独由遗传或环境因素造成，多数则由不同的遗传和环境因素比例引起，而现在的看法是任何疾病的发生，都有遗传因素参与，只是比例大小而已（图1）

图1: 疾病与遗传环境因素的关系



遗传是决定疾病发生频率和分布的主要因素之一。群体现象是遗传学的主要研究方法之一。因此，医学遗传学和流行病学有着很多共同之处，研究的病种都涉及传染病、肿瘤、内分泌、退行性变、精神神经等方面，1978年的一次国际会议上，流行病学家与遗传学家讨论成立了一门新的边缘学科——遗传流行病学。

(一) 遗传病的基本知识：

1. 染色体与基因 人体细胞中有数目稳定的46条，配成23对染色体。22对为男女均有的常染色体 (Autosome)，另有一对为性

染色体 (Sexchromosome)，女性为XX，男性为XY。生殖细胞分裂后在成熟的卵中只有一条X染色体，精子也只有一条染色体，但有X染色体和Y染色体之分。带X染色体的精子使卵受精成XX受精卵，将来发育成女性；带Y染色体的精子则成XY受精卵，发育成男性 (图2)

每条染色体上有2,000多个基因。基因是细胞核中染色质主要成份脱氧核糖核酸 (DNA) 分子的一部分，携带着遗传信息，并可准确复制，通过生殖细胞传递遗传信息，是相对稳定的，但在射线、化学物品等因素作用下，基因的分子结构可以发生改变，称基因突变 (Genemutation)，使携带的遗传信息发生变化，经过错误的转录、翻译，可出现变态或遗传病，这样的基因即致病性基因。

2. 遗传病的传递方式：

(1) 单基因遗传 疾病的发生只与一对基因的遗传信息有关。称单基因遗传病。显性基因 (A) 是基因型的遗传性状能表现出来，隐性基因 (a) 是具遗传性而外表着不出来的基因型。AA和aa为纯合子，Aa为杂合子。显性基因的特点是在杂合子状态下，也能表现出遗传性状 (遗传病)，称显性遗传。隐性基因是在杂合子状态下，不表现遗传性状，但能遗传，称隐性遗传。

① 常染色体显性遗传 异常的为显性基因，特点是患者双亲之一也是患者，同胞中约1/2是患者，男女机会均等。已知显性遗传病约1460多种。(图3)

② 常染色体隐性遗传 带有致病基因而本人不发病，却可传给后代，称携带者 (Carrier)

图2 性染色体与生育的关系

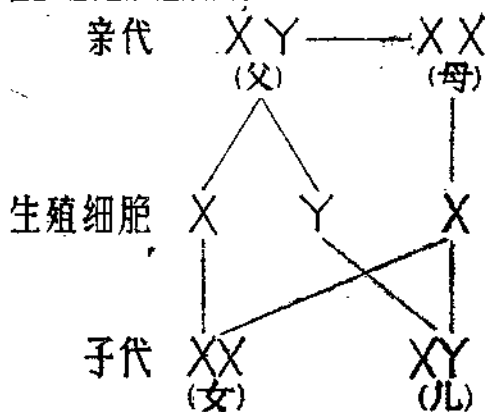


图3: 常染色体显性遗传

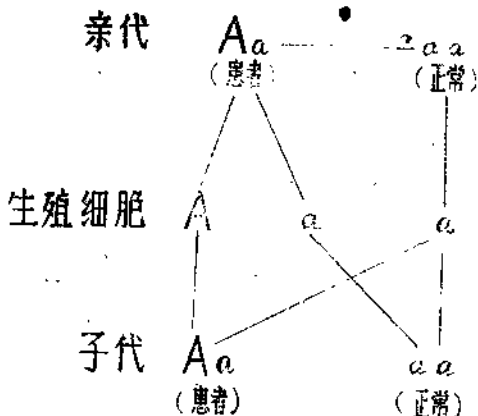
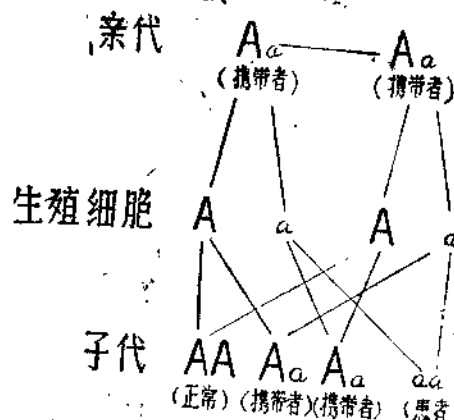


图4: 常染色体隐性遗传

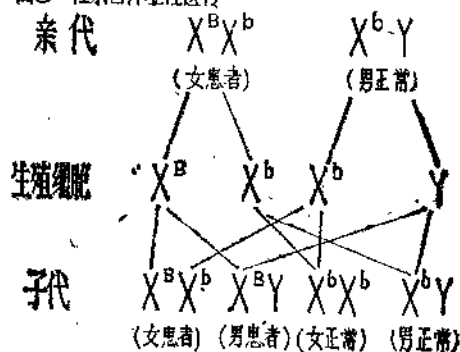


由于发生频率低，纯合子少见，故常是携带者婚配生下患者，其子代中1/4是患者，1/4是正常，1/2是携带者。近亲中携带相同致病基因的可能性大，因此多见于近亲婚配者，不仅患者多见，而且有更多的携带者。已知隐性遗传病约1070种。（图4）

③性染色体显性遗传 性染色体的致病基因，常在X染色体上，而Y染色体很少，故父传子少见。由于女性有两个X染色体，故女性患者多见，子女中患病机会均等。但男性患者只传女儿不传儿子（图5）。这种显性遗传病约10种左右。④性染色体隐性遗传 男性只有一个X染色体，即使带有隐性基因也将表现而发病；女性一个X染色体是致病隐性基因，另一个X染色体是正常显性基因，则为携带者，两个都是致病的隐性基因（纯合子）才发病。因此男性患者与正常女性婚配，只传给女儿成携带者，儿子正常。女性携带者与正常男性婚配，儿子有1/2是患者，女儿有1/2是携带者，两性常产生交叉遗传（Criss—Crossinheritance）。并且是隔代遗传，女性患者（少见）的父亲一定也是患者，而母亲是携带者，但这种机会很少，故患者常是男性而女性常是携带者。本类疾病约有190种。（图6）

（2）多基因遗传 致病基因在两对或两对以上的染色体上，没有隐性和显性之分，但有累加作用。常有环境因子参与致病作用，故亦称多因子遗传。遗传因素决定个体是否易于患病，称易患性（Liability）。其在同胞中的发病率较单基因遗传为低，一般只1—10%（单基因遗传可达1/2—1/4）。第一代亲属的发病率接近群体发病率的 $\sqrt{\text{群体发病率}}$ 。如房间隔缺损的群体发病率为1%，则第一代亲属发病率约为 $\sqrt{1/1000} = 3.2\%$ 。唇裂在我国的群体发病率为1.7%，第一代亲属发病率为4%。冠心病虽有一定的外因作用，但多基因遗传基础可能更为重要，但是这类疾病是否都必需有一定的遗传基础，否则就不会发病，则尚待进一步研究。

图5 性染色体显性遗传

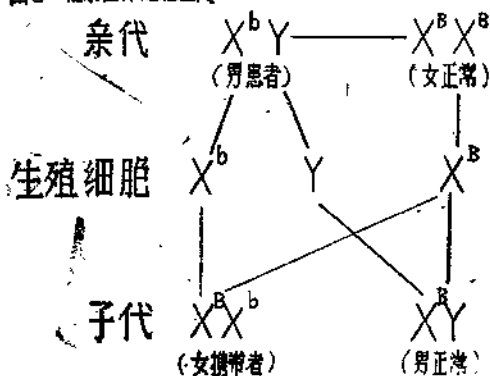


亲代

生殖细胞

子代

图6 性染色体隐性遗传



亲代

生殖细胞

子代