

The book cover features a dark, textured background at the top, possibly representing a polluted sky or water. Below this, there are white, jagged, mountain-like shapes. In the center, three dark silhouettes of people are walking towards the right. The title is written in large, bold, brown Chinese characters over the silhouettes.

环境污染的 流行病学研究方法

潘小琴 肖斌权 编著

人民卫生出版社

3-3

环境污染的流行病学研究方法

潘小琴 肖斌权 编著

陈学敏 郑乃彤 主审

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

环境污染的流行病学研究方法/潘小琴、肖斌权编著. —北京:
人民卫生出版社, 1997

ISBN 7-117-02511-5

I. 环… II. ①潘… ②肖… III. 环境污染-环境流行病学-研究方法
IV. R181.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (96) 第 18458 号

环境污染的流行病学研究方法

潘小琴 肖斌权 编著

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里 10 号)

三河市富华印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

787×1092 毫米 16 开本 13 $\frac{3}{4}$ 印张 320 千字
1997 年 3 月第 1 版 1997 年 3 月第 1 版第 1 次印刷
印数: 00 091—2 000

ISBN 7-117-02511-5/R·2512 定价: 20.00 元

前 言

工农业生产的发展和科学技术的进步,使天然和人造的化学药品已增加到700万种。各种杀虫剂中约有1500种有害成分;各种药物中约有4000种具有副作用的有害成分;煤和石油燃烧排出的废气中约有数百种有害成分。另外,核武器的试验、核工厂的建立、电磁波的应用等等,都使人们处于不断增加的化学、物理因素的影响之中,环境污染已经成为全球关心的、关系人类健康和人口素质的重要问题。要研究这个问题,必须借助流行病学的研究方法,因为应用这种方法可以探查和评价环境污染物对人群健康的影响,了解有害因素的健康效应谱,探索或鉴定环境病的病因,评价环境保护策略和措施的效果和效益,并为制定卫生标准提供参考数据。本书是国内第一部系统讲述环境污染对人群健康影响的流行病学研究方法的专著,通过引用环境污染的流行病学研究实例,详细介绍了流行病学的原理、方法和数据处理,希望此书的出版能够促进流行病学方法在环境因素对健康影响的研究中的推广和应用。

与一般流行病学著作相比,本书有以下几个特点:①传统的流行病学以研究生物性因子的实例较多,甚少涉及物理化学因素与健康的关系,而本书则突出介绍环境理化因素的影响,这是当今预防医学面临的主要挑战。②环境理化因素的暴露一般不是“有”或“无”的问题,而是“多”或“少”的问题。因此,本书不能单纯讨论疾病频率的分布,而应特别重视环境暴露和健康效应的计量指标以及两者的对应关系的研究。在群体中准确分析环境污染物及其生物学标志物的分布,可以减少暴露和疾病的错误分类,并有利于在疾病自然史的早期阶段评价环境因素对健康的危害。③除了介绍流行病学的一般方法外,本书还增加了“生态学研究”和“疾病环境病因的探索和鉴定”等章节,以适应环境流行病学研究的需要。④本书从方法学角度介绍的研究实例,多数直接来自原始著作或WHO近年提供的素材,在其它的书中尚未看到对它们的方法和结果作过这样全面系统的论述。⑤环境流行病学研究需要综合利用卫生统计和电子计算机数据处理技术,收集和建立污染物的环境负荷资料库、人群负荷资料库和死亡、疾病及其它健康效应指标的资料库,因而本书将流行病学数据的电子计算机处理作为一个重要部分,而一般流行病学著作没有这方面的内容。

全书分为三篇。第一篇介绍环境流行病学的原理和方法;第二篇介绍环境污染影响人群健康的流行病学研究实例;第三篇从实用的角度出发,举例说明用SAS (statistical analysis system) 软件包统计处理流行病学数据的方法,并在开始时先简单介绍“SAS 包入门”,为未学过SAS者提供一个从第一、二篇到第三篇的接口。

本书可作为环境卫生学(包括环境保护)、职业卫生学和其它预防医学专业人员的流行病学继续教育培训教材,也可作为预防医学专业研究生的二级学科教材,还可供医学科学研究工作者进行流行病学研究时阅读参考。

本书的出版得到了同济医科大学公共卫生学院领导的支持和环境卫生学教研室同事们的帮助,在此表示深切的谢意。虽然作者曾长期从事流行病学和预防医学的教学科研工作,但由于自身水平有限,缺点错误在所难免,敬请读者批评指正。

潘小琴

1995年12月14日

目 录

绪论.....	1
第一篇 基本方法.....	5
第一章 环境暴露水平的评价.....	5
第一节 暴露水平的评价在环境流行病学研究中的重要性.....	5
第二节 外暴露水平和内暴露水平.....	5
第三节 测量暴露水平用的样品的选择.....	7
第四节 检测方法及其质量控制.....	7
第二章 人群健康效应的评价.....	9
第一节 健康效应指标的正常值范围.....	9
第二节 健康效应谱	12
第三节 暴露-效应关系和暴露-反应关系	15
第四节 危险性和危险因子	16
第三章 疾病的频率指标及其分布的描述	16
第一节 研究疾病频率的常用指标	17
第二节 疾病频率的分布	21
第四章 现况研究	28
第一节 案例	28
第二节 研究设计	30
第三节 资料分析	34
第四节 方法的优缺点和局限性	35
第五章 定群研究	35
第一节 案例	35
第二节 结构模式和分类	38
第三节 研究设计特点	39
第四节 资料分析	41
第五节 方法的优缺点和易于发生的偏倚	44
第六章 病例-对照研究.....	45
第一节 案例	45
第二节 结构模式和分类	47
第三节 研究设计特点	48
第四节 资料分析	51
第五节 方法的优缺点和易于发生的偏倚	53
第七章 干预研究	54
第一节 案例	54

第二节	结构模式和分类	57
第三节	研究设计	58
第四节	资料分析	62
第八章	生态学研究	63
第一节	案例	63
第二节	研究方法	69
第三节	方法的局限性和生态学谬误	71
第九章	偏倚和机遇	72
第一节	机遇	73
第二节	选择偏倚的发生和控制	74
第三节	信息偏倚的发生和控制	75
第四节	混杂偏倚的发生和控制	77
第十章	诊断、筛检和暴露测量的方法学评价	79
第一节	方法的真实性评价	80
第二节	方法的可靠性评价	82
第三节	影响方法敏感度和特异度的因素	83
第四节	筛检及其预测价值	86
第五节	评价指标的具体应用	87
第十一章	疾病环境病因的探索和鉴定	89
第一节	案例	90
第二节	流行病学中的病因概念	92
第三节	联系和因果	93
第四节	因果联系的其它判断依据	95
第五节	探索鉴定环境病因的一般程序	97
第二篇	研究实例.....	100
第十二章	镉污染与痛痛病.....	100
第一节	描述性资料.....	100
第二节	病例-对照研究	103
第三节	镉暴露水平与健康效应相关关系的分析.....	104
第四节	结论中的问题.....	106
第十三章	原子弹辐射与白血病危险性.....	107
第一节	背景.....	107
第二节	研究方法.....	107
第三节	研究结果.....	108
第十四章	日本米糠油中毒事件.....	118
第一节	描述性研究.....	118
第二节	食油与本病关系的分析.....	120
第三节	毒物鉴定.....	121
第四节	结论中的问题.....	122

第十五章	井水砷污染与黑脚病和皮肤癌	123
第一节	问题的由来	123
第二节	砷摄入量与黑脚病的关系	124
第三节	砷摄入量与皮肤癌的关系	126
第四节	结论	129
第十六章	儿童慢性铅中毒的研究	129
第一节	概述	129
第二节	流行病学研究遇到的方法学问题	130
第三节	Needleman 等的研究设计	131
第四节	主要结果	132
第五节	进一步的研究	134
第十七章	宣威肺癌流行主要原因的研究	135
第一节	背景	135
第二节	形成病因假说	135
第三节	检验病因假说	137
第四节	验证病因假说	139
第十八章	水污染与军团病流行关系的研究	139
第一节	概述	139
第二节	研究对象与方法	141
第三节	研究结果	142
第四节	结论	144
第十九章	常用农药的环境暴露对人类妊娠结局影响的研究	145
第一节	研究的意义和背景	145
第二节	总体设计	147
第三节	研究内容及其主要结果	148
第四节	结论	155
第三篇	数据的计算机处理	160
第二十章	SAS 统计包入门	160
第一节	如何安装 SAS 包	160
第二节	如何启动 SAS 系统	160
第三节	如何使用 SAS 包的功能键	163
第四节	如何编写 SAS 程序	164
第五节	如何运行 SAS 程序	165
第六节	如何修改 SAS 程序	166
第七节	如何退出 SAS 系统	168
第二十一章	调查表的研制和编码	168
第二十二章	永久数据集的建立	172
第一节	概述	172
第二节	数据和程序	172

第三节 结果·····	174
第四节 小结·····	175
第二十三章 录入数据的校对和统计分析前的数据整理·····	176
第一节 概述·····	176
第二节 数据和程序·····	177
第三节 校对的结果·····	179
第四节 小结·····	179
第二十四章 两个数据文件的合并和连接·····	180
第一节 文件的合并·····	180
第二节 文件的连接·····	183
第二十五章 数据分布的正态性检验·····	185
第一节 概述·····	185
第二节 数据和程序·····	185
第三节 结果·····	185
第四节 小结·····	188
第二十六章 暴露水平或效应水平的均值及其比较·····	189
第一节 概述·····	189
第二节 数据和程序·····	189
第三节 结果·····	191
第四节 小结·····	197
第二十七章 率的分布的描述和比较·····	197
第一节 概述·····	197
第二节 地区分布的描述和比较·····	198
第三节 年龄分布的描述和比较·····	200
第二十八章 定群研究和病例-对照研究的四格表资料分析 ·····	203
第一节 定群研究的四格表资料分析·····	203
第二节 病例-对照研究的四格表资料分析 ·····	206
第二十九章 逐步回归分析·····	208
第一节 概述·····	208
第二节 数据和程序·····	209
第三节 结果·····	209
第四节 小结·····	213
附录 病例-对照研究的样本含量 ·····	214

绪 论

流行病学(epidemiology)原意是一门涉及“epidemic”的学问。“epidemic”可译为“时疫”或“流行”，所以过去认为流行病学的基本内容是研究疾病如何流行，为何流行，如何预防和控制。现行的牛津医学词典采用 Parkin(1873 年)的话，将流行病学定义为“处理流行”的一门医学学科。

近几十年来，流行病学发展非常快，因而，其定义也就随之而不断地变化。1973 年 Mac Mahon 将流行病学定义为“研究疾病频率在人群中的分布及决定分布的因素”的学科，1988 年 Last 又将其定义扩展为“研究特定人群中有关健康的状态和事件的分布及影响这些分布的决定因素，用以解决健康问题的一门学科”。

怎样理解这个流行病学的定义呢？看来，关键是要弄清定义中的人群、有关健康的状态和事件、分布和决定因素等几个关键词的含义。

流行病学与临床医学和基础医学的一个根本区别，在于它是以人群为研究对象，而不是单独研究某个个体或体内细胞等更微观的单位。流行病学研究的人群有一定范围，可以指某个国家或地区的全体居民，也可以是根据研究目的确定的符合特定条件的全部观察对象组成的群体，它包括所研究疾病的患者，也包括非患者。流行病学从疾病在群体中的表现中总结出其发生发展的规律，所以它是一种宏观的医学研究方法。

20 世纪以前，社会上的疾病以传染病最常见，对人类的危害也最大，因而在当时，流行病学以研究传染病为主。本世纪 20 年代以来，许多传染病得到了控制，而肿瘤和心、脑血管疾病等慢性病上升成为人类死亡的主要原因，这些疾病也就成为流行病学研究的重要内容。此外，流行病学还要研究疾病的前期效应、异常的生理状态、意外死亡、生育和长寿等一切与健康有关的状态和事件。

任何一种疾病在人群中出现时，病例数目的多寡是因地、因时，因各种人群的特点而异的，多与少、流行与不流行，都是相对而言的。因此，流行病学在研究流行时，自然也要研究不流行，即研究疾病在哪些地方较多，在哪些地方较少，在哪些时间较多，在哪些时间较少，在哪些人群中较多，在哪些人群中较少；换言之，流行病学研究的是疾病的分布。例如，早在 1848 年 9 月和 1853 年 4 月，英国医师 John Snow 通过调查，分析比较了不同地区、不同时间和饮用不同水源的人群的霍乱死亡率的分布，得出伦敦霍乱流行与饮用水污染有关的结论。这个实例说明，疾病为什么是这样分布而不是那样分布，都是有其特定的原因或决定因素的，因而，可以通过了解其分布，找出其原因和决定因素，这就是不同类型的各种流行病学方法所共有的基本原理。

一、流行病学调查研究方法

流行病学调查研究方法主要有两大类，即观察法和实验法。

(一)观察性研究

通过调查研究直接观察疾病的自然分布,从中分析决定分布的因素,这种方法称为观察性研究。观察性研究又分以下两类。

1. 描述性研究 在确定范围的人群中,收集常规登记或横断面调查(普查或抽样调查)资料,用以描述疾病频率的地区分布、时间分布和人群分布。描述性研究是预防医学中最常用的调查研究方法,它可以描述疾病的基本流行病学特征,有时,还可提供疾病的病因线索。

2. 分析性研究 根据描述性研究提示的病因线索,建立病因假设,用以检验暴露于某因素与某病的联系,这种方法称为分析性研究。分析性研究主要有两大类调查方法,即定群调查和病例对照调查,它们都要求设立严格的对照组,如果观察组与对照组的差异有统计学显著性,则可推断暴露与疾病存在联系。

(二)实验性研究

在一个确定人群中设立干预组和对照组,通过干预实验,检验或验证病因假设。其方法是在干预组人为地加入或减去某个因素以干预疾病在人群中的自然分布。如果前瞻性地观察一段时间后,实验组(即干预组)的疾病分布与未干预的对照组有明显的差异,即这种“干预”措施确实改变了疾病频率的分布情况,说明暴露于该因素与所研究的疾病有联系。这种实验方法,又称为干预研究。

二、流行病学在研究环境与健康的关系问题中的用途

由于流行病学在研究疾病和健康问题时,是在人群中从宏观方面研究疾病的,这种独特的医学科学研究方法,目前已被作为一种方法学,广泛地应用于其它医学学科,形成了包括环境流行病学在内的许多新的分支。环境流行病学是应用流行病学的原理和方法,重点研究人们生活、劳动过程中各种物理化学因素或其它环境卫生条件与健康的关系的科学,下面介绍其较重要的几种用途。

(一)探查特定环境因子对人群健康的影响并评价其危险性的大小

人类正处于日益增多的复杂的物理、化学和生物学因素的综合作用之中,它们有时是引起某一种或某些特异性的疾病,有时则是增加某些非特异性疾病和其它不利健康事件发生的危险性。要在人群中考查这些污染物对人群健康的影响,需要观察和测量不同程度地暴露于某种或某些环境因子的人群组,比较各组之间的疾病或不利于健康的事件的频率的差异,从中分析和预测暴露程度与危险度大小之间的关系。例如,某次调查结果说明,甲地的空气中 SO_2 、悬浮颗粒物的浓度和人群中上呼吸道感染频率高于乙地,我们不能据此就认为甲地居民都必定会发生上呼吸道感染,但可以认为,甲地居民发生上呼吸道感染的概率较乙地大,同时,还可以估计出其危险性的大小。

(二)研究有害环境因素的健康效应谱

在临床实践中,人群被划分为两大类:即患者和非患者,这在医院病房里是合理的,但是实际上许多疾病不可能这样截然划分。例如,癌前期增生、原位癌和转移癌,隐性冠心病和冠心病,临界高血压和确诊高血压等,它们都是一种连续的数量变化现象或程度上的差别,除少数疾病外,一般很难以用是或否来分界。流行病学研究与临床研究的一个重要区别是前者要研究疾病的整个病谱(spectrum of diseases),即研究人群暴露于病因因子后出现的各种不同程度的临床和亚临床表现(包括死亡病例)。在临床上,往往只能看到一部

分明显的病人,这些人在整个病谱中所占的比例犹如“冰山之巅”,仅仅占一小部分,流行病学需要通过人群研究,了解整个“冰山”的全貌。在传染病方面,亚临床的不显性感染在流行病学研究中是很重要的,因为,不显性感染可以与临床病例有相同的传染性,在疾病传播上有重要作用,而且,了解了不显性感染的频率,才能从另一方面了解人群对该病的易感性。对于非传染病和环境病,取得有关疾病谱或健康效应谱的全面信息也是重要的,例如,它可以反映环境污染的危害程度。最初临床上见到的水俣病只有几十例,经过流行病学调查,就看到当地除了急性、亚急性甲基汞中毒以外,还有不典型慢性中毒和一些非特异性疾病增多(如不孕),在孕妇,还表现有流产和死产增多,新生儿先天性水俣病和精神迟钝等,截至1974年12月止,该地已正式承认的甲基汞中毒者有798名,其中死亡107人,另外,还有2800人已提出申请,等待法律承认。这些工作在环境卫生学研究中具有重要意义。

(三)探索或鉴定疾病的环境病因

疾病的发生,往往有多方面的原因。这些因素与疾病之间的联系,是因果性质的联系。因果相随,有果必有因,由果推因,由果追因,这种逻辑推理方法是流行病学研究的重要特征。流行病学的大量工作是对人群中待研究因素和待研究的疾病或其它健康效应进行精确的测量,分析这些因素与所研究疾病或健康效应的联系,通过逻辑推理,从多种有联系的因素中探索与疾病有因果联系的因素,从而确定疾病发生的原因和引起流行的决定因素(determinants)。例如,短肢畸形这种疾病,在反应停发明以前,很早就有发生,但正常情况下是很少见的,在1959~1961年间,在很短的时间内,欧洲一些国家突然出现许多海豹式肢体短畸的畸形婴儿,总数达万余例,对各个临床医生来说,在其一生中遇到的这种病例毕竟是很有限的,而且,这些书上已描述过的疾病,不一定会引起注意,而流行病学研究观察了人群中足够数量的病例,将许多临床医师的经验总结起来,就提示了某种异常的情况已经发生,最后证明这一悲剧与孕妇头三月内服用过名叫“反应停”的药物有关,于是,前联邦德国政府在1961年下令禁止出售反应停,从而控制了短肢畸形的继续流行。

如果某地发生某种与健康有关的事件,通过初步考察发现可能与某种环境因素有关,可以建立该事件与该种环境因素有关的病因假说,然后通过多种流行病学调查,检验和验证这个假说。例如,人们开始时都怀疑水俣病可能是传染病或遗传病,经过流行病学调查,发现该病病例地区分布都局限在水俣湾附近地区,在这些地区调查患者和非患者,又发现患者家庭的职业分布多属渔民,在他们的家庭成员中食鱼量低者不患病,而食鱼量高者则易患本病,由此推断,本病非传染性或遗传性疾病,而是由于鱼体内某种东西引起中毒。再经过几年的研究,才知道这是甲基汞污染通过食物链在鱼体富集引起的疾病流行。所以可以说,在水俣病这一已经证实的公害病的病因的鉴定和控制中,流行病学研究起了重要作用。流行病学调查在烧热病、痛痛病、克山病等的病因研究中也有很多的贡献。

(四)评价医学干预及环境保护策略和措施的效果和效益

Lilienfeld在《流行病学基础》一书中指出,流行病学可为疾病预防措施、公共卫生实践及保健服务措施的效果评价提供必要的依据。虽然现行的许多治疗方法并没有经过严格的临床试验的评价,但人们已经认识到,一个新药和新疗法用于医学实践之前进行临床试验的必要性,至于预防措施,由于其涉及许多本来无病的健康人,事先的效果评价尤其重要,因为它关系到某一措施能否采用和能否花尽可能小的代价办尽可能多的事情的问题。

题。例如,美国纽约州在 Newburgh 镇和 Kingston 镇进行的水中氟含量与龋齿、齿脱落和填充齿(三者合称 DMF)的实验流行病学研究,证实饮水中氟含量过低是龋齿的重要病因,在饮水中保持 1.0mg/L 的氟化钠对降低 DMF 发生率是有效的,而且是安全的。

(五)为制定卫生标准提供参考数据

现今的卫生标准绝大多数是依靠动物实验资料制订的,而这些实验在反映社会人群中的实际情况方面明显存在局限性,因而必须参考环境流行病学调查的结果。根据生态学观点,可以认为,现代的卫生标准最终都要经受流行病学研究的验证。目前已有的根据流行病学资料制订的毒物卫生标准甚少,饮用水含氟量标准(0.5~1.5mg/L)是一个典型的实例,这个标准现在也是根据流行病学研究结果而被 0.6mg/L 所取代的。

1988 年 5 月世界卫生会议作出决议,认为流行病学对实施 2000 年人人享有卫生保健这一全球卫生战略有重要的作用,因此敦促成员国在准备、实施、监测和评价其工作时很好利用流行病学的数据、观念和方法,并组织有关专家建立全球环境流行病学网(Global Environmental Epidemiology Network, GEEN),鼓励举办环境流行病学培训班,提高现有的环境卫生、职业卫生及有关专业人员的流行病学知识和研究水平,希望本书能对此作出一点贡献。

(潘小琴)

第一篇 基本方法

第一章 环境暴露水平的评价

第一节 暴露水平的评价在环境流行病学研究中的重要性

流行病学研究最主要的特征之一是它常常分析某因素与某种健康效应是否存在联系,但有时它的价值会因为不能清楚阐明其中的机制而受到限制。例如,虽然它肯定了肺癌与吸烟之间的联系,但不能证实致癌因子是什么,虽然它很早就分析出水俣病与进食被污染的鱼贝有关,但只有发现甲基汞暴露水平与受害人群中中毒的严重程度之间存在相关关系以后,才能最终确定甲基汞是水俣病的病因因子,所以,在环境理化因子健康效应的研究中,单纯的流行病学方法常常不能提供因果关系的可靠证据。在一般流行病学调查时,要回答的一个重要问题是“他有没有暴露于某因素?”,那么,其答案自然是“是”或“否”、“有”或“无”,可是,在研究环境中的某些理化因素时,要回答的问题往往不这么简单,因为它们在环境中的存在和人们对它们的暴露往往不是“有”或“无”的问题,而是“多”或“少”的问题,因此,环境暴露水平(level of environmental exposure)的定量评价,是环境流行病学研究的一个重要任务。特征之二是一般流行病学研究多数是以疾病频率为健康效应的指标,而在环境流行病学研究中,除了诊断明确的地方病、职业病和公害病等疾病外,很多时候要研究的是疾病的前期效应,这时,不能以频率为指标,而只能以有关的生理、生化指标的量的变化来反映环境因素对人群健康的影响,所以,环境流行病学研究的第二个重要任务,是分析所研究人群的环境暴露水平与其健康效应两者的量的分布是否存在相关关系,从而确定所研究的因素在多大的暴露量的范围内有害或有益健康。在以后的章节中,我们将逐次讨论健康效应和疾病频率以及它们与暴露水平关系的评价方法,本章则重点讨论流行病学研究中环境暴露水平的定量评价问题。

第二节 外暴露水平和内暴露水平

环境中的物理化学因素,可以通过多种途径进入人体,例如,空气中的铅可以经由7种途径进入人体。图1-1清楚表明,人们可以通过空气、灰尘、土壤、水、饮料、蔬菜和其它动植物食品等途径吸入或摄入铅,如果要确切查明从这许多环境介质中进入人体的铅或其它类似物质的总量是不可能的,因而一般只能用物理、化学或生物学方法检测环境样品

中某种或某几种污染物的浓度,用以了解研究人群暴露水平的高低和分布。

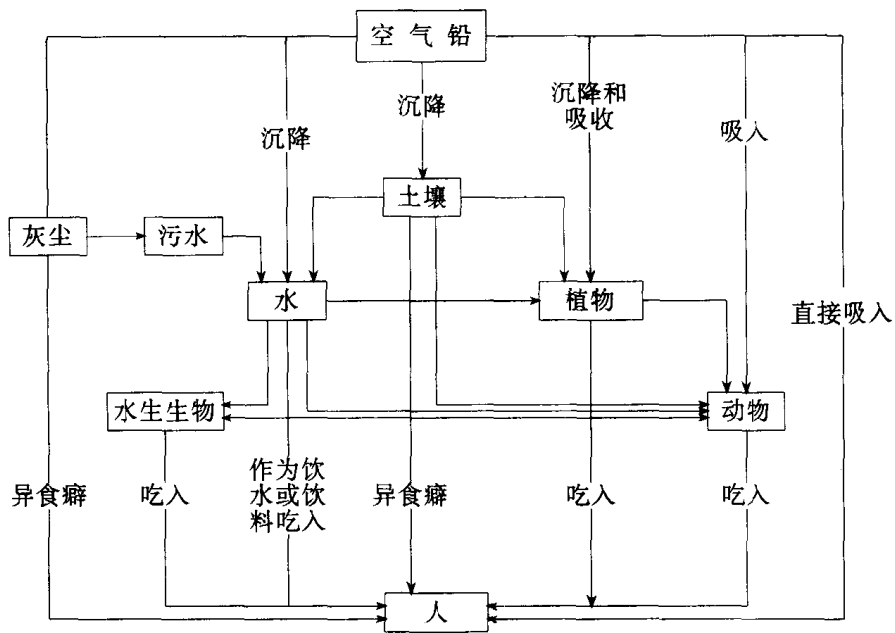


图1-1 空气中铅进入人体的途径

通过空气、水、土壤或食品等环境样品的检测所测得的化学物质的浓度,只能在某种程度上间接反映人们的外暴露水平,直接检测人的血液、乳汁、头发、尿液、肝脏、脂肪、汗液、指甲、脱落齿、或活检材料等生物材料样品中污染物或其生物学标志的浓度,可以了解机体的生物学暴露即内暴露水平。一般说来,直接检测内暴露水平比之检测外暴露水平有更多的优点:①内暴露水平更直接地反映机体对污染物的实际负荷水平,并可为制定生物学接触限值,确定呼出气、血液、尿液等样品中某些因子或代谢产物的可允许浓度提供依据。②外暴露水平多数以群体为单位采样,内暴露水平则是以个体为单位采样,后者反映的是受检个体本人的暴露水平,因而可与本人的健康效应数据进行对应分析,而从空气、水、土壤等环境样品中测得的数据则不可能这样分析。③在病例对照研究中,病例与对照的环境暴露情况可能相同(例如同吃一口井的水、同在一个村庄的空气环境中生活),但由于各种各样的原因,各人的实际暴露水平可能有很大的差异,这时,就只能用内暴露水平来区分病例与对照对污染物暴露水平的高低。但检测内暴露水平也有其局限性,因为有时涉及伦理方面的问题,或受测对象不一定会合作,有时甚至拒绝合作。

内暴露水平和外暴露水平不是对立的,可以根据研究的目的、环境条件和可能利用的技术和方法等因素来决定取舍,有时也可以两者同时联合使用。例如对人的粪便的分析也可以看作是内暴露水平和外暴露水平的结合,如果胃肠道对某些因素的吸收率很低,则粪便中所研究物质的排出量既是环境暴露量(摄入量的近似值),又是肠道生物学负荷量。人乳样品中所研究物质的浓度,既反映了母亲的内暴露水平,又反映了婴儿的外暴露水平。

第三节 测量暴露水平用的样品的选择

正确选择检测暴露水平用的样品,对整个研究工作的成败具有重要的意义。如以作者的一个课题“有机氯农药的环境暴露与不良妊娠结局的关系”为例,大米、食油、蔬菜和鸡蛋等都是人们摄入有机氯农药的来源,那么,采集其中哪一种食品才能较好反映人们对有机氯的环境暴露水平呢?由于当地农民食用的油是统购统销买来的,各个妊娠妇女的情况不至于有很大差异,又由于蔬菜的品种较多,不易取得研究对象共有的有代表性样品,所以食油或蔬菜都不合用;大米虽然是一种可用的材料,但其中有机氯含量较低,而且样品处理较麻烦;采集妊娠妇女家中自养鸡的鸡蛋,则有以下3个优点:①有机氯不易溶于水而易溶于脂肪,故含脂量高的蛋、肉、禽、鱼等食品是人们摄入有机氯的主要来源;②我国农村的鸡一般采用放养方式,故鸡蛋中有机氯残留量可能与家庭周围环境有机氯污染程度呈相关关系,也可能与家中其它自产食品的污染程度相关;③由于农村各方面条件的限制,妇女怀孕时多数不可能象在城市里那样补充多种的营养食品,但自养鸡的蛋作为补充食品则是多数人可能做到的。根据以上分析,在本课题中以研究对象自家鸡蛋中有机氯残留量为指标,有可能较好地反映孕产妇对有机氯农药的环境暴露水平。

进行生物学暴露水平的评价也有采集哪一种样品较合适的问题。例如,血铅、尿铅、粪铅、发铅或乳齿铅都各有其特点。对于长期稳定的暴露来说,血铅是前几个月总暴露量的一个可靠指标,但血液本身不是铅的靶器官,不能直接提供健康效应的信息,而且血铅测定较难取得研究对象的合作。尿铅测定则比较容易,尿铅也是总暴露量的一个指标,但尿铅排出量正常并不能排除过量暴露的可能性,另外,还存在因衣物等污染的可能性。粪铅能很好反映成人经口摄入的总量,但由于幼儿的吸收率较高,用粪铅评价幼儿这一最重要的人群组的暴露情况是不太合适的。齿铅和发铅已越来越多地用于评价长期累积的暴露量,其优点是采样简易,齿铅甚至可以说明过去几年的暴露状况,为估价儿童暴露史提供了一种好方法;发铅取样比较容易,但必须仔细清洗其表面粘污的铅,否则不能反映内暴露情况。国际化学品安全规划署出版的《Environmental Health Criteria 27》建议对几种主要污染物的暴露进行生物学评价时采用下列指示性样品:砷暴露可用血、尿、头发;镉暴露可用血、尿、粪,有时可用胎盘;铬暴露可用尿;铅暴露可用脱落齿、血、尿、头发、粪,有时可用胎盘;无机汞暴露可用血、尿;甲基汞暴露可用血、头发;有机氯农药暴露可用脂肪组织、血、乳;五氯苯酚暴露尿;多氯联苯暴露可用脂肪组织、乳、血;氯化溶剂暴露可用血、呼出气,有时可用尿;苯暴露可用血、呼出气;一氧化碳暴露可用血、呼出气。

第四节 检测方法及其质量控制

要定量评价人们对环境中所要研究的污染物的暴露水平,有时可以利用一般环境监测资料,可是,用于确定环境质量是否符合法定的大气、水或职业环境等的质量标准等常规目的所取得的监测数据,很多时候并不适用于环境暴露与健康效应关系的研究的需要,因为环境流行病学研究的最基本的要求是要能了解到研究人群的实际暴露情况。例如,大气污染物浓度的环境监测采样点的位置常设在高于人群呼吸带的地方,并用一个采样点

代表一个大区域,这种设计方法难以反映所研究人群吸入污染物的实际情况,因此,需要根据所研究课题的目的要求,设计流行病学研究的检测方法。以下讨论设计时需要解决的几个主要问题。

一、采样的时间、地点

所研究的污染物的性质不同,检测的时间、地点就有所不同。例如,对于致畸原,了解怀孕期的暴露情况是很重要的,而对致癌原或致突变原,则其潜伏期可能很长,了解短时间的情况可能没有意义。引起哮喘、慢性支气管炎或肺气肿的因子,通常具有局部作用,宜检测 8 小时工作或全天的平均浓度。在职业暴露情况下,为了区别不同时间的劳动对健康的影响,采样的时间地点应适合生产过程的特点。

二、指标的选择

在研究环境污染物对人群健康的影响时,正确选择暴露指标是重要的。例如,要测定污染大气的多种化学物质是很难的,有时几乎是不可能的,因而,通常仅以 SO_2 和悬浮颗粒物为大气污染指标,用以反映大气被污染的程度。用污染物的体内负荷水平来反映化学性质稳定、有蓄积倾向的物质,如铅、镉、汞和有机氯农药等是较适宜的,但对于在体内变异大、而且易代谢的物质,则常不适于直接测量它们本身,这时,可选用它们的代谢产物或其它生物学敏感标志。例如,在目前的技术条件下,成人铅暴露的生物学评价首选的还是血铅,但取得静脉血不容易,手指血又易受污染,故近年人们提出给可能过量暴露于铅的个体测定指血中的锌原卟啉(ZPP),如果长期暴露于铅的人,与同年龄、同性别的未接触铅的对照组比较,ZPP 并不增加,就不需要测定血铅,这就说明,在这种情况下,ZPP 是铅暴露的良好指标。选用的暴露指标,一般以符合下列条件者较为理想:①有化学特异性;②有简易的检测方法,无需高技术,适用于监测大量人群;③有灵敏度高的检测方法,能微量鉴定;④试验费用低廉;⑤与所研究的污染物暴露水平有数量上的相关关系。

三、样本数的估计

流行病学研究在大多数情况下都是以大数量的确定范围人群为研究对象,因而在设计时要按统计学的要求估计所需的样本数,不宜太少,但太多了又浪费人力物力。

计算例题:

为了比较两地孕产妇家中自养鸡的鸡蛋中的 BHC 残留量,根据前人的报告,设两地的 BHC 的 4 种异构体中 α -BHC 的均值的差值($X_1 - X_2$)最小,为 $0.2 \mu\text{g/L}$,合并标准差 S_c 为 0.4, $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.10$,根据比较两个样本均数的差别作显著性检验时所需样本数(双侧检验)的计算公式(1-1),估计所需的样本数(N)。

$$N = 2 \left[\frac{(t_{\alpha} + t_{2\beta}) S_c}{X_1 - X_2} \right]^2 \quad (\text{公式 1-1})$$

$$\begin{aligned} N &= 2 \left[\frac{(t_{0.05} + t_{0.20}) S_c}{X_1 - X_2} \right]^2 \\ &= 2 \left[\frac{(1.960 + 1.282) \times 0.4}{0.2} \right]^2 = 84 \end{aligned}$$

故两地样本数各需 84 个。