

卫生部“十一五”规划教材

流行病学原理

主 编 徐 飏
副主编 赵根明 何 纳
主 审 李婉先
总审阅 姜庆五

编委会名单

(按姓氏笔画排列)

马晓妹 美国耶鲁大学
沈洪兵 南京医科大学
吴息凤 美国德州大学
何 纳 复旦大学
余金明 同济大学
陈 跃 加拿大渥太华大学
施 榕 上海交通大学
姜庆五 复旦大学
赵根明 复旦大学
赵耐青 复旦大学
钱 序 复旦大学
徐 飏 复旦大学
徐剑锋 美国威克森林大学
彭文祥 复旦大学
蔡全才 第二军医大学
蔡 琳 福建医科大学
穆丽娜 复旦大学

秘书:张涛 王建明(复旦大学)

序

以人群为对象、研究健康与疾病的人群现象、提高人群的健康水平不仅仅是流行病学追求的目标,也是医学与科学的重要内容。医学对流行病学方法学的重视,使流行病学成为医学研究与实践中不可或缺的重要基础学科。

复旦大学流行病学学科的发展历史,可追溯至原上海医科大学建校初期。早在1928年,颜福庆教授便在刚刚成立不久的上海医学院建立了公共卫生科,开展社区疾病控制的探索与实践。颜福庆教授还鼓励与安排上海医学院最优秀的毕业生进入公共卫生领域。新中国成立后,在著名的流行病学家苏德隆教授的带领下,上海医科大学形成了一支优秀的流行病学研究团队,包括李婉先教授、徐志一教授、俞顺章教授、袁鸿昌教授、沈福民教授等。他们开拓性的工作,奠定了今天复旦大学公共卫生学院流行病学的教学与研究基础。公共卫生学院在80年的公共卫生教育过程中,曾经举办了我国第一期流行病学高师班,出版了我国第一批流行病学教材,不仅为我国培养了大批优秀的流行病学和公共卫生工作者,而且为我校培养的医学生打下了扎实的流行病学基础。

复旦大学流行病学学科的教师们秉承了前辈的优秀传统,长期以来注重疾病预防控制实践与科学研究相结合,强调为解决疾病预防控制策略和发展新型防治工具服务,探索具有创新意义的方法,研究疾病预防控制相关新理论、新途径和新技术;注重现场人群流行病学调查与实验室研究相结合,注意寻找学科新的生长点,注重学科交叉渗透和多学科综合研究。在流行病学学科建设过程中,始终致力于满足我国卫生保健和疾病控制工作的实际需求,开展以人群为基础的流行病学研究,并在研究中合理采用现代分子生物学、免疫学、遗传学及其他非医学学科的先进理论和技术。

《流行病学原理》是复旦大学流行病学教研室以硕士研究生教学课程内容为核心形成的一本教材,在编写过程中还邀请了兄弟院校的流行病学学科青年学术骨干和国外知名高校的流行病学中青年专家参与。本书主编徐飏教授是复旦大学公共卫生学院流行病学教研室副主任,她是瑞典 Karolinska 大学公共卫生学哲学博士,近年活跃在结核病流行病学研究领域。副主编赵根明教授是流行病学教研室主任,复旦大学公共卫生学院流行病学学科带头人,流行病学学科在他的带领下,正在形成一支生气勃勃的教学与科研学科团队。副主编何纳教授是美国 UCLA 大学流行病学博士,在流行病学教研室开创性地开展了艾滋病流行

病学研究,并形成了一支艾滋病流行病学研究队伍。《流行病学原理》是在他们的共同努力和组织下得以完成的。从《流行病学原理》的编写过程中可见复旦大学流行病学研究青年团队的形成,他们正在继续前辈的事业,为我国流行病学教育事业努力工作。《流行病学原理》的编写还得到了兄弟院校的同行和国内外校友的支持与帮助,正是他们的辛勤劳动和无私奉献,使本书能够把握流行病学理论发展趋势,成为一本内涵丰富、知识新颖的专业教材。

流行病学教育与研究在全国各医学院校得到了极大的重视。近年来,我国出现了一批优秀的流行病学研究专家,这些专家关注着复旦大学公共卫生学院流行病学学科的发展,也给了我们大量的支持与帮助。衷心希望国内外的学者与同行能对本书提出批评与建议。

给医学生一个扎实的流行病学基础是本书的目的。同时,也希望本书能成为流行病学工作者的案头参考书。

姜庆五

于 2007 年“五一”国际劳动节

前 言

流行病学是公共卫生或预防医学的主干学科,也是临床医学和生命科学的重要基础学科。流行病学原理是医学科学研究的理论基础和方法学,已被广泛应用于疾病病因学研究,危险度评价,诊疗新技术、新方法评价以及疾病的人群干预和健康促进策略研究等领域。在当前全球化趋势下,流行病学原理是了解不同国家和地区人群疾病负担、掌握人群疾病变迁、识别地区主要公共卫生问题、开展科学合理的疾病防治,进而提高全人群健康的重要工具。每个医学科研工作者都有必要掌握流行病学的基本原理和方法。

《流行病学原理》是复旦大学公共卫生学院流行病学教研室以硕士研究生教学课程内容为核心形成的一本教材,旨在为研究生撰写科研项目设计书、开展现场和实验室研究课题、科学地处理和分析数据提供帮助。《流行病学原理》还可以作为预防医学科研工作者的参考书,帮助读者了解当前流行病学研究进展,掌握经典的和新兴的流行病学科设计方法,正确认识和报告研究结果。

《流行病学原理》分为基础篇和应用篇两个部分,分别阐述和介绍了病因学理论、暴露和疾病的测量、流行病学研究设计、流行病学研究结果的解释和当前已被广泛应用的流行病学分支学科。本书吸纳了由原上海医科大学公共卫生学院沈福民等教授主编的研究生教材《流行病学原理和方法》的精髓,引入国际知名高校研究生流行病学教学内容,并采用了大量国内外流行病学研究实例,使读者通过学习,能够在掌握流行病学基本原理的基础上把握当前流行病学理论的发展方向,结合实际工作,开展预防医学科学研究和现场实践。

本书邀请了部分国际一流高等院校的华人中青年流行病学家参与编写。这些编者中有遗传流行病学、分子流行病学、非感染性疾病流行病学研究领域的知名专家,有资深的流行病学教授,也有广为学生推崇的青年教师。这些国际专家的加盟赋予了本书内容新颖、信息量大的特点。参与本书的外籍华人专家有耶鲁大学公共卫生学院年轻的助理教授、*Cancer, Principles & Practice of Oncology* 编委马晓妹博士,加拿大渥太华大学医学院流行病学终身教授、在肺部疾病流行病学研究领域享有极高国际学术地位的陈跃博士,美国德州大学安德森癌症中心终身教授、*Cancer Research* 副主编、国际著名的分子流行病专家吴息凤博士和美国威克森林(Wake Forest)大学医学院公共卫生学和肿瘤生物学教授、美国国家卫生研究院肿瘤流行病基金评委会常务委员、国际知名的遗传流行病学专家徐剑锋博士。

本书的国内编委均为当前活跃在公共卫生研究领域的中青年流行病学家,有复旦大学公共卫生学院的中青年流行病学专家、教授姜庆五、赵根明、钱序、徐飏、赵耐青、何纳、穆丽

娜和彭文祥,有福建医科大学、同济大学、南京医科大学、上海交通大学和第二军医大学流行病学教授蔡琳、余金明、沈洪兵、施榕和蔡全才等。这些编者具有长期的国内外流行病学学习、教学和工作经历,参与了国家和全球重大公共卫生问题的多项研究,他们著述丰富,具有较高的学术地位。本书汇集了这些编委们在科研和教学过程中积累的资料和经验,内容系统、深入和实用。

主审李婉先教授,是国内外知名的流行病学家,原上海医科大学公共卫生学院流行病学教研室主任,长期致力于流行病学的教学和科研。李婉先教授逐章逐节地审校了全书,并提出了建设性的修改意见。李婉先教授丰富的专业知识、严谨的科学态度和全身心的投入为本书的面世提供了不可或缺的支持和帮助。

感谢秘书张涛老师和博士研究生王建明同学在本书编写过程中的辛勤劳动和重要贡献。

感谢美国加州大学洛杉矶分校(UCLA)流行病学教授张作风博士长期以来对复旦大学流行病学教研室的中青年编委们的关心和支持。

《流行病学原理》的出版,获得了复旦大学学科建设办公室、复旦大学研究生院的大力支持,谨此表示感谢!

由于本书由国内外学者分头撰写,虽经努力,文笔、风格、叙述方式等仍不尽相同。笔者衷心希望广大读者能不吝指正,提出建议和要求,使本书得以不断修正、发展和完善,成为我国公共卫生和预防医学教学和科研工作者案头的一本好书。

谨代表所有编者,感谢母校原上海医科大学公共卫生学院的前辈专家、教授给予我们的培养和教导。

徐 飏

2007年7月14日

目录

目 录

第一篇 基础篇

第一章 绪论	3
第一节 流行病学理论和方法的发展	3
第二节 现代流行病学面临的挑战	12
第二章 病因模型	17
第一节 确定性或虚拟现实模型	17
第二节 充分病因模型	19
第三节 人群系统流行病学病因模型	23
第三章 疾病与健康的测量	26
第一节 疾病与健康的测量指标	26
第二节 疾病频率测量的流行病学意义	35
第四章 暴露的测量	45
第一节 概述	45
第二节 暴露测量的内容	47
第三节 暴露的分类	50
第四节 暴露测量的方法	50
第五节 暴露测量的误差及其效果	55
第六节 暴露测量的可靠性和有效性	59
第七节 暴露测量中的伦理学问题	66
第五章 效应和联系的测量	68
第一节 效应的定义及“反事实”想象	68

第二节	简单效应的测量	69
第三节	混杂与效应修饰	79
第六章	现况研究	83
第一节	概述	83
第二节	现况研究的种类	84
第三节	快速调查	87
第四节	患病率计算与关联性分析	94
第五节	现况研究中的几个问题	98
第七章	队列研究	101
第一节	基本原理	101
第二节	队列研究的实施	107
第三节	队列研究的效应估计	112
第四节	队列研究常见偏倚的识别和控制	117
第五节	队列研究的优点和缺点	119
第八章	病例对照研究	121
第一节	基本原理	121
第二节	对象的选择	124
第三节	病例对照研究的效应估计	127
第四节	病例对照研究中的匹配	138
第五节	病例对照研究的其他几种类型	141
第九章	实验研究	145
第一节	概述	145
第二节	现场试验	146
第三节	社区试验	154
第四节	试验中的伦理学问题	156
第十章	流行病学研究中的精确性与有效性	158
第一节	流行病学研究的精确性	158
第二节	流行病学研究的有效性	160
第三节	选择偏倚	161
第四节	信息偏倚	168
第五节	混杂偏倚	172

第六节	效应修饰.....	180
第七节	混杂和效应修饰分层分析例示.....	183
第十一章	交互作用	190
第一节	交互作用的概念和定义.....	190
第二节	统计学交互作用的相加模型和相乘模型.....	192
第三节	交互作用模型和联系强度测量指标的关系.....	194
第四节	生物学和公共卫生意义上的交互作用.....	197
第五节	联合作用的量化指标.....	200
第十二章	流行病学分析基础	205
第一节	流行病学资料的基本类型.....	205
第二节	流行病学资料基本分析方法.....	214
第十三章	多元回归分析在流行病学分析中的应用	228
第一节	回归分析的基本概念.....	228
第二节	多重线性回归.....	231
第三节	Logistic 回归	240
第四节	Cox 回归.....	248

第二篇 应用篇

第十四章	分子流行病学	261
第一节	概述.....	261
第二节	生物标志物.....	262
第三节	分子流行病学常用实验室检测技术.....	266
第四节	分子流行病学常用的研究设计及分析方法.....	269
第五节	研究的真实性和可靠性.....	273
第六节	分子流行病学应用实例.....	276
第七节	分子流行病学研究展望.....	278
第十五章	遗传流行病学	281
第一节	概述.....	281
第二节	遗传流行病学的方法和目标.....	281
第三节	确定疾病基因-关联研究	288

第十六章	空间信息技术与流行病学	302
第一节	空间信息技术	302
第二节	空间信息技术在流行病学中的应用	312
第三节	典型应用	316
第四节	发展趋势	319
第十七章	理论流行病学	322
第一节	概述	322
第二节	流行病学数学模型的主要用途	324
第三节	流行病学数学模型的种类	325
第四节	流行病学数学模型的建立	326
第五节	流行模拟方法	334
第六节	流行病学数学模型的抽象研究	336
第十八章	恶性肿瘤流行病学	338
第一节	恶性肿瘤的流行病学特征	338
第二节	恶性肿瘤的主要危险因素	344
第三节	恶性肿瘤流行病学研究方法	347
第四节	恶性肿瘤的预防与控制	353
第十九章	营养流行病学	358
第一节	概述	358
第二节	膳食测量	359
第三节	营养流行病学的研究方法	365
第二十章	生殖健康流行病学	374
第一节	概述	374
第二节	研究方法	376
第三节	常见生殖健康问题的流行病学研究	384
第二十一章	Meta 分析	398
第一节	Meta 分析简介	398
第二节	Meta 分析方法	399
	英汉名词索引	412

第一篇 基础篇

流行病学是人类与疾病抗争历史中形成的一门医学基础学科。临床医学研究的对象是病人,尤其是出现症状的病人,治愈病人是临床医学研究的主要目标。流行病学研究的对象是人群,是产生病人的人群,干预疾病在人群中的发生与流行是流行病学工作的重点。

第一节 流行病学理论和方法的发展

流行病学的核心是通过定量研究的方法来研究人群中的疾病,达到预防和控制疾病流行的目的。流行病学的基本理论可以追溯至 2 000 多年前 Hippocratic 有关环境对人体健康影响的理论,而 19 世纪上半叶英国和法国学者在环境卫生改革中的研究为现代流行病学奠定了基础。第二次世界大战后,流行病学进入了“现代期”,60 余年来,流行病学在理论、方法和应用方面有了飞速的发展。

一、流行病学发展历史

(一) 流行病学发展初期

Hippocratic 是一个著名的医生和教师,他创办了 Hippocratic 学校。Hippocratic 学校对流行病学的贡献在于提出了环境在疾病发生中具有重要作用的观点,强调物理因素对健康和疾病的影响。例如,Hippocratic 理论认为气候变化和季节特征决定了疾病流行的上升和下降;著名的《空气、土壤和水》是第一本系统阐述环境和疾病关系的论著。Hippocratic 对清洁水源和合理生活方式对健康影响的描述在 2 400 年后的今天仍具有实际意义。

“无论是谁如果要开展正确的医学研究……就必须考虑……居民饮用的是软的、源自沼泽的水,还是硬的、源自高处岩石间的水……居民的生活方式是嗜好饮酒、饮食过度、懒散度日还是不过度饮食、不酗酒、热爱运动和劳作……”(Hippocratic 所言)

中世纪的瘟疫流行,使人们对传染病有了广泛的体验。物理和经济环境的恶化、贫困及罗马文明的衰退将人类带入了瘟疫大流行时代。这一时期是“全球饥荒”和“全球疾病”的时期,而 1348 年发生的鼠疫大流行更使人群的期望寿命由 30~35 岁骤降至 20 多岁。

14 世纪的瘟疫大流行及其在此后 2 个世纪内的周期性流行强化了人们对公共卫生的关注。有些城市开始把死亡记录归档,继而形成了全面的死亡率记录,可用于识别疫病的流行及其过程。从这些记录可见,早期的瘟疫死亡率高得惊人,有些城市半数以上的居民死于

鼠疫大流行。根据鼠疫流行的死亡情况,意大利北部城市发布了一系列用于保护中上层人群健康的公共卫生措施,包括隔离怀疑带有传染病病例的到港船只,对这些船只的检疫期设置长达 40 d。

几个世纪以来,瘴气理论和传染理论一直是关于疾病病因的两个主要学说。瘴气由有机物分解产生的混浊和有毒的粒子组成,瘴气理论认为许多疾病是由瘴气引起的。尽管瘴气理论最终没有被接受,但在其盛行期间产生了很多重要的公共卫生干预行动和策略。传染理论可以追溯到古代对病人的隔离措施,1546年由 Girolamo Fracastoro 首次作出了明确的阐述。Fracastoro 认为流行病的传播是由携带疾病的微小粒子所致。1683年,人类在显微镜下发现了微生物,传染理论得到了广泛的认可和发展,最终成为传染病病因学的主要学说。

(二) 17~19 世纪流行病学的发展

17 世纪,流行病学最突出的贡献之一是 Graunt 对死亡率周报的分析,这一分析为流行病学和卫生统计学发展打下了良好的基础。

诞生于 16 世纪末伦敦的死亡率周报 *Weekly Bills of Mortality* 主要用于向人群报告传染病流行程度。Graunt 用死亡率周报的数据描述了当地的死亡率和出生模式,指出了男婴超额出生、较高的婴儿死亡率和死亡率季节性变化等现象。Graunt 还做出了第一张寿命表,提出可以用寿命表来比较不同国家人群的健康水平。鉴于获得数据的局限性,Graunt 强调必须长期、连续、全面收集数据。

1747 年,著名的英国海军军医 James Lind 开展了坏血病(一种当时病因不清的、由维生素 C 缺乏所致的疾病)病因和治疗的实验研究。Lind 纳入了 6 对 12 名患有坏血病的海员,所有对象都给予常规的饮食,然后每对海员分别增补一种不同的饮食,连续 6 d。结果发现,获得增补柑橘和柠檬的那一对海员在 6 d 后,其坏血病基本痊愈。Lind 由此推断含柠檬酸的水果可以治愈坏血病,并有可能预防坏血病。1753 年,Lind 的研究结果得以发表,1795 年,英国海军官方认可了他的研究,并在海军的饮食中添加了柠檬。Lind 的研究以有比较的实验来进行病因学研究,在流行病学发展中发挥了重要作用。

工业革命对人群健康具有深远的意义。伴随着城市化过程而至的污浊环境和贫困直接威胁了劳动力的健康,进而威胁了社会经济的发展。死亡率数据显示了不良生存环境与死亡的密切联系,由此也引起了政府和研究人员对数据收集和统计分析的强烈兴趣。19 世纪统计学的发展促进了流行病学的发展,法国的 Louis 是第一个将统计学引入医学领域的统计学家,他将哲学和统计学理论相结合运用于疾病研究,启动了“统计启蒙”时代,发展了生命统计理论,为流行病学基本理论和方法的发展奠定了基础。

同样是在 19 世纪,瑞士产科大夫 Semmelweis 通过比较 1841~1843 年由医生及其助手接产,以及助产士接产的不同产房产妇产褥热死亡率而发现了产褥热的传染性特征。Semmelweis 假设在医生及其助手接产的产房出现较高的产褥热死亡率是由于医生将解剖室的某种传染性物质传播到产房。1847 年,Semmelweis 要求医生及其助手在接产前用含氯溶液洗手,相应产房的产褥热死亡率立即下降至与助产士接产产房相同的水平(表 1-1)。

19 世纪,流行病学在法国、英国和美国均得以快速发展,其共同的特点是拥有流行病学理论,熟悉统计学并开展了人群的卫生运动。

表 1-1 医生和助产士接产产褥热死亡分布

年份	医生接产产房			助产士接产产房		
	出生数	死亡		出生数	死亡	
		死亡数	百分率(%)		死亡数	百分率(%)
1842	3 287	518	15.8	2 659	202	7.5
1844	3 157	260	8.2	2 956	68	2.3
1846	4 010	459	11.4	3 754	105	2.7
1848	3 556	45	1.3	3 219	43	1.3

(摘自 Lilienfeld, 1982)

在此期间,英国的 Farr 为流行病学学科的建立作出了重要贡献。1839 年, Farr 建立了以解剖学为基础的生命统计,这一系统后来成为国际疾病分类标准的基础。在 40 余年的研究中, Farr 还致力于对疾病分布和影响因素的方法学研究。Farr 将统计学视为社会改革的科学,利用统计学来为社会改革提供切入点和平台,他建立了一套先进的公共卫生监测系统,这一系统还为其后的 John Snow 对伦敦霍乱的研究提供了证据。Farr 所建立的生命统计报告系统,已经被很多国家和机构采用,包括世界卫生组织(WHO)每周流行病学记录。一个最近的实例是 2002 年 3 月 WHO 对越南严重急性呼吸道综合征(SARS)病例分布的报告(图 1-1)。

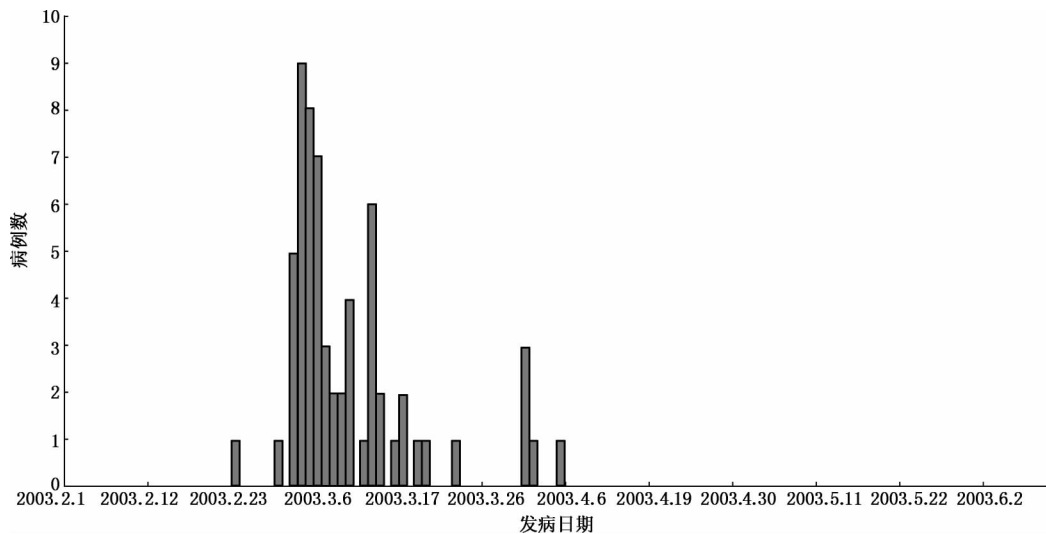


图 1-1 越南 SARS 可疑病例按发病日期分布

(摘自 WHO, 2002)

John Snow 现代流行病学的另一位奠基人,通过一系列环环相扣的研究,证明了 1854 年 8~9 月伦敦 Soho 地区的霍乱流行是由于宽街水泵供水受到污染所致。Snow 的研究全面、深入且系统化地描述了污染的饮用水与霍乱发病及传播的联系。

1834 年,伦敦统计学会成立,很快成为当时生命统计和流行病学研究中心。1850 年,伦敦流行病学学会成立。伦敦流行病学学会设立的目标为:开展对影响疾病的流行、传播、衰

减和预防的原因和条件的研究 ;开展对疾病特性和规律的基础和广泛的研究 ;与政府和法律部门沟通开展流行性疾病的预防 ;汇集与疾病流行有关的所有工作。

随着伦敦流行病学学会创始成员的陆续过世 ,19 世纪后期 ,流行病学逐渐被细菌学理论所掌控。Koch 法则 ,以实验室细菌学检测结果为标准来判断疾病的病因 ,取代了 19 世纪中期以人群为基础的病因学推断。这一阶段一直持续到了 20 世纪初 ,直至大量的事实提示细菌并非所有疾病的病因时 ,流行病学才进入复苏阶段。

(三) 20 世纪流行病学的复兴

在疾病病因学以细菌学为主流的时期 ,英、美的统计学和流行病学研究人员如 Greenwood ,Stocks 等却同时对传染病和非传染病产生了极大的兴趣。1935 年 ,Greenwood 发表了著名的 *Epidemics and Crowd Disease* ,书中不但有结核病章节 ,还有关于癌症和心理疾病的专门章节。

1914~1930 年 ,Goldberger 通过一系列经典的研究 ,证明了糙皮病并非通常所认为的感染性疾病 ,而是一种由饮食中某种营养元素缺乏所致的疾病 ,后来的研究证实了复合维生素 B 中的烟酸缺乏是糙皮病的病因。

健康变迁理论推动了流行病学对非感染性疾病的关注 ,并将其列为主要的研究领域。心脏病、癌症等死亡率呈现出明显的年龄相关性 ,这一现象引起了流行病学家极大的兴趣。最初 ,这些非感染性疾病被认为是退行性疾病 ,是衰老过程中不可避免的结局。然而 ,Doll 和 Hill 有关吸烟与肺癌的研究 ,以及美国的弗明汉危险因素评分和心脏病研究等改变了既往对疾病生物学病因的认识 ,反映了行为和环境危险因素对非感染性疾病的致病作用 ,尽管此时对环境和行为危险因素的认识仍只限于个体水平 ,还未能从广义的社会经济层面上来评价疾病发生的危险性。非感染性疾病的发病危险因素和人群干预在欧美等发达国家和部分发展中国家已经成为流行病学的主要研究目标。与此同时 ,传染病流行病学仍是流行病学的的一个重要部分 ,发展中国家仍面临着传染病流行的严重局面 ,而发达国家的传染病流行病学研究则集中在人类免疫缺陷病毒 /艾滋病 (HIV/AIDS)、结核病等新现和再现传染病的流行、传播、治疗和预防上。

流行病学研究领域的变迁也促进了流行病学理论和方法的发展。尽管传染病和非感染性疾病的自然史往往不同 ,但这两类疾病都有急性、慢性 ,在研究设计和方法学上并没有很大差别。很多流行病学家对非感染性疾病的研究都是从结核病这一慢性传染病起步的 ,例如 Frost 就是以结核病为起点 ,在 20 世纪 30 年代转向慢性病研究领域 ,并在研究中发展形成了队列分析方法。20 世纪非感染性流行病学研究的最主要成就就是在英国和美国开展的病例对照研究 ,发现了吸烟和肺癌的病因学联系 ,这一发现不但为医学和公共卫生专业人员所接受 ,而且获得了政治家、民众乃至全社会的认可。另一个突出成就是弗明汉研究 ,这项研究拓展了队列研究方法 ,将研究从一个以心脏病为目标的单一疾病研究发展为对一系列慢性非感染性疾病的大规模人群队列研究 ,目前 ,研究对象人群已扩大到原始队列中对象的子女和孙子女。

第二次世界大战以来 ,现代流行病学经历了以下几个发展阶段。

20 世纪 40~60 年代是现代流行病学发展的第一阶段。在此期间非感染性疾病流行病学的研究方法得以建立和发展。Moris 的“Use of Epidemiology”和 Macmahon 等的“Epidemiologic Methods”首次对流行病学研究设计及其在非感染性疾病研究中的应用展开了系

统性的讨论,并首次论述了目前已被广为应用的疾病病因的多因素网状模型。

20世纪60~80年代早期现代流行病学发展进入了第二阶段。这一阶段形成了更科学的流行病学研究方法,提出流行病学研究必须充分考虑偏倚、混杂和交互作用等问题,同时拓展了病例对照研究的设计方法。计算机的广泛应用促进了对大规模流行病学数据的处理和分析方法。1983年,第一本介绍流行病学术语的著作 *Dictionary of Epidemiology* 由 Last 主编出版。

最近20余年来,现代流行病学经历了发展的第三阶段。Rothman 的 *Modern Epidemiology* 强调了流行病学研究在疾病控制和公共卫生各领域中的设计一致性和整体性,流行病学研究是公共卫生研究和疾病预防控制领域重要的方法学。这一阶段对暴露的测量给予相当的重视,大量的研究探讨了在非感染性疾病流行病学研究中如何准确测量环境和行为危险因素,如烟草、乙醇(酒精)、饮食、职业暴露等因素的暴露水平。分子流行病学对暴露、效应和易感性生物标志物的测量使流行病学有可能打开疾病发生、发展机制的黑箱,如对结核分枝杆菌和 HIV 基因型的研究有助于识别这两种传染病在人与人之间的传播过程;而实验流行病学,尤其是临床流行病学的发展,使药物和疫苗效果评价得以标准化,并促进了循证医学在医学实践中的广泛应用。

二、流行病学基本概念和研究方法

流行病学是研究人群中疾病与健康状态的分布及其影响因素,防制疾病发生,促进人群健康的一门医学学科。流行病学研究疾病的频率与分布及其影响因素,探索病因与流行规律,借以制订相应的防治措施,并对措施的效果进行考核。随着当前危害人群健康的主要疾病谱的变化,流行病学研究的范围也从以传染病为主,发展为包括一切疾病以及健康状况范围。疾病的病因,不仅是生物学因素,如细菌、病毒等,亦包括社会因素在内的各种环境因素以及个人行为等。流行病学与各临床学科及卫生学科相互渗透,形成了临床流行病学、心血管病流行病学、脑血管病流行病学、精神病流行病学、肿瘤流行病学、环境流行病学、职业病流行病学等。

(一) 流行病学研究目的

(1) 描述人群的健康状况 通过疾病发生的数量,了解不同人群发病的相对频数,以及展示疾病的重要趋势,以描述人群的健康状况。

(2) 解释疾病的病因 测定引起疾病或某疾病趋势的因素以及发现疾病的传播方式。

(3) 预测疾病发生的数量及不同人群的健康状况。

(4) 控制人群中的疾病 预防新病例的发生,治疗已有的病例,延长病人生命或增进病人的健康状况。

(二) 流行病学研究方法

成功的流行病学研究,常常借助于若干其他学科或综合其他学科的原理与方法,诸如生物医学(病理学、生理学、微生物学、病毒学、免疫学及临床医学),社会科学(心理学、社会学、人类学、政治经济学等)和定量学科(数学、统计学、人口学、运筹学)等。20世纪40年代,在社会科学的基础上,形成了流行病学的横断面研究。这一研究方法目前已成为很多国家开展人群健康监测的基本工具,并广泛应用于对疾病病因的描述性研究中。随机对照的临床试验,已成为新药效果评价的金标准。

流行病学研究根据是否由观察者将所研究的因素加之于观察对象,可以将人群调查研究分为实验研究和观察性研究两大类。

1. 实验研究 流行病学研究中检验假设最有效的方法是实验研究(experimental study)。在实验研究中,暴露(干预)和结局有明确的时间先后顺序,可以有充分的把握进行因果推断。实验研究的基本要素是随机、对照和重复,并在条件许可时采用盲法。在完全随机化的临床试验中,必须将志愿参加的研究对象随机分成实验组与对照组。实验组给予所研究的因素或新疗法,对照组给予安慰剂或传统疗法。观察一段时间,测量并记录两组的结果并作比较。此时,为防止观察者及研究对象对实验结果主观因素的影响,可采用盲法。

最早的一项经典的多中心临床试验是由英国医学研究协会在 20 世纪 40 年代开展的链霉素治疗结核病效果的研究。当时,链霉素刚刚问世,其产量仅够供应大约 50 余名结核病例。这项试验给予 55 名结核病人链霉素,同时以另外 52 名卧床休息为治疗手段的结核病例为对照,观察期 6 个月。结果发现,用链霉素组仅有 7 人死亡,而对照组 52 名病人中 27 人死亡。自此开始,链霉素成为英国和其他许多国家治疗结核病人的标准疗法。

大规模的社区干预实验主要用于开展针对某些危险因素的一级预防,常用来测定改变某种个人行为、生物学特征或某环境条件后可能获得人群疾病防治的收益。社区干预的结果可供卫生决策及规划参考。

实验条件是最易受到控制的,然而即使在设计很好的实验中,仅靠随机分组来控制可能的混杂因素,往往不很容易。研究对象可能有选择性,样本可能不够大,因而观察到的结果不一定能在人群中出现。有时医生和病人都认为某疗法有效,而用随机分组却不给某些人此疗法时,盲法亦并不总是能做到,可能存在着伦理学问题等。在这种情况下,可采取准实验。

开展准实验所遇到困难较少,较易开展,费用亦较少,便于大规模进行,且通常可以满足伦理学要求。然而准实验中对象往往并非随机分组,通常较难控制混杂因素的影响。值得注意的是某些自然试验本质上虽是准实验,实验对象未经过随机分组,但其性质却同实验。例如 1885 年 John Snow 在伦敦观察的霍乱流行。流行不久,有一家自来水公司改变了进水口的位置,水质明显地变好。由这家公司所供应的居民,虽然与其他居民居住地区、经济状况等都类同,居民自己也不知道该用何公司的水,但饮用这家公司水的居民的霍乱死亡率却要低得多。

2. 观察性研究 研究因素不经人为安排,可有多种研究形式。最简单的设计类似实验或准实验,例如可以在基线检查时明确一组老年高血压病人及一组老年非高血压病人,对他们随访若干年。如果老年痴呆在前组发生较多,可以认为高血压是老年性痴呆的一种危险因素。此外,亦可观察不经干预的血压变化与继发老年性痴呆的关系。

观察性研究(observational studies)为流行病学研究的中心内容。根据以往对疾病的了解情况,可将观察性研究分为描述性和分析性研究两类。

(1) 描述性研究 当对某病的发生、自然史及其决定因素了解甚少时,通常先开展描述性研究。描述性研究的目的在于了解某人群中该病发生的频率和时间趋势,描述该病及其可能的影响因素在不同时间、空间和人群间的分布,寻找疾病的病因线索,形成该病的病因