

职业医学中剂量反应关系及正常值统计分析的实例剖析

常熟市卫生防疫站 (215500) 李 宗 冯栋镠

一个流行病学调查,分析病因与疾病的联系,须用剂量-反应关系资料作评价。以往划分低、中、高或仅有接触年限的定性方法,已难再被人们接受。回归线分割值简法用于剂量-反应关系、正常值范围等计算,实用性强,与寿命表法比较有其(1)应用范围广,使用条件明确,易掌握;(2)数学模型可选代换量多,曲线在直线化处理中,准确度高;(3)计算运行简便,一法多用等特点。现以下列例子予以说明。

1 剂量反应关系数学模型和方法

方程式: $y = ax + b$ x 、 y 按不同代换量运算, a 和 b 是常数。

表 1 某地 3 个采石厂矽肺患者按接尘量(毫克·年/m³)分组统计

接尘量	$X_{上限}$	X_B	发病数 f	累积频数 f	秩和范围 R	$\bar{R}$	$p = \bar{R}/n$	Y_a
0~	60	1.78	2	2	1~2	1.5	0.02	2.47
120~	180	2.26	13	15	3~15	9	0.12	3.77
240~	300	2.48	21	36	16~36	26	0.34	4.59
360~	420	2.62	18	54	37~54	45.5	0.60	5.25
480~	540	2.73	18	72	55~72	63.5	0.84	5.95
600~	660	2.82	3	75	73~75	74	0.97	6.88
720~	780	2.89	1	76	76	76	0.99	7.33

求表 1 中工作年限 30 年,发病概率为 2.5% 的平均浓度。

(1)确定模型:选用 Ba 型。

(2)列频数表:求表 1 中各数值,查表得 Y_a 值。

(3)作直线图: Y_a 为 Y 轴、 X_B 为 X 轴,作出各点,连线。

(4)解方程:设 $Y_a = a + bX_B$

直线取点 $Y_{a_1} = 3.5$, $X_{B_1} = 2.85$;

$Y_{a_2} = 5.5$, $X_{B_2} = 2.624$ 。

解得 $b = 3.71058$, $a = -4.23655$,

$Y_a = 3.71058X_B - 4.23655$

(5)查表计算得 当 $n = 76$, $X_{0.05}$ 下限,得 $Y_a = 2.37384$,代方程得 $X_B = 1.781$,反对数得 $X = 60.4$ 毫克·年/m³;现场浓度为 $\frac{60.4}{30} = 2.0\text{mg/m}^3$ (30 指工作年限),即发病控制在 2.5% 以下的浓度为 2mg/m^3 。

1.2 求表 2 中 LD₅₀ 及 95% 可信限

代换量:按各类曲线作直线化要求, x 分别有 x 、 $\ln x$ 、 $\ln(x-c)$ 、 $\sqrt{x}$ 、 $\sqrt[3]{x}$ 、 $\ln(\frac{1}{x})$ 六种,用符号 $x_A \cdots x_F$ 表示, Y 为概率单位 (Y_a) 和对数单位 (Y_b) [$Y_b = \frac{1}{2} \ln(\frac{p}{1-p}) + 5$]。

作线:(1)最小平方配线、直线尽量穿过全部点或点与线间垂直距离平方和最小;(2)加权配线直线尽量穿过 4~6 间点,两边点近直线;(3)取值选近 0.5 值和频数分布多的一侧选点作线;(4) a 、 b 值取 5 位数,直线外推在适当范围。分割值及 95% 可信限见通用表。

1.1 剂量-反应关系计算

表 2 丙烯腈吸入急性中毒量

浓度 (mg/m ³)	动物数	死亡数	死亡率 (%)	Y_a	X_B
249	10	1	10	37.2	5.52
372	10	3	30	4.48	5.92
622	10	5	50	5.00	6.43
995	10	7	70	5.52	6.70
1 244	10	8	80	5.84	7.12

所求方程: $Y_a = 1.14563X_B - 2.36641$

当 $n = 10$,查表代方程(运算过程略) $X_B = 6.43$, $X = 620\text{mg/m}^3$,95% 的可信限为 $413.38 \sim 930.4\text{mg/m}^3$ 。

1.3 计算正常值范围

求表 3 中 95% 正常值范围。

表3 238名正常人发汞值频数分布

发汞 $\mu\text{g/g}$	频数 f	平均秩和 $\bar{R}$	发生率 $P=\bar{R}/n$	Y_a	$X_{\text{下限}}$	X_B
0.3~	20	20.5	0.086	3.66	0.7	-0.36
0.7~	66	53.5	0.22	4.23	1.1	0.075
1.1~	60	101.5	0.43	4.80	1.5	0.41
1.5~	48	170.5	0.72	5.55	1.9	0.64
1.9~	18	203.5	0.85	6.04	2.3	0.83
2.3~	16	220.5	0.93	6.41	2.7	0.99
2.7~	6	231.5	0.97	6.88	3.1	1.13
3.1~	1	235	0.98	7.05	3.5	1.25
3.5~3.9	3	2.37	0.99	7.38	3.9	1.36

运算过程略,所求方程 $Y_a=4.93327+1.53601X_B$

当 $n=238, X_{0.95}$ 下限查表得 $Y_a=6.3243$, 代方程得 $X_B=0.90561, X=2.47\mu\text{g/g}$ 。所求 95% 正常值范围是 $2.47\mu\text{g/g}$ (与百分位数计算 $2.65\mu\text{g/g}$ 相近)。

2 选择统计模型

最方便按图象分布特点正态分布选 A_a 或 A_b ; 正偏态分布选 B_a 或 B_b ; 负偏态分布选 E_a 或 E_b ; L 型或弓型分布可选 F_a 和 F_b , 通过变量值代换, 解二元一次方程组可得回归线, 使统计资料在不同条件下, 都可得到有效的分析, 用于指导基层卫生服务工作。

(收稿:1994-08-10 修回:1994-12-22)

RR、AR 在职业性肿瘤病因研究中的计算与应用

天津市劳动卫生职业病防治院(300020) 吴汇川 刘金荣 宋虹

职业性癌的病因研究中, 经常用 RR (相对危险性)、AR (归因危险性) 分析暴露组与非暴露组 (当地居民) 的肿瘤死亡水平, 从而判断职业性接触引发肿瘤的危险程度。它们从两个不同的角度, 即肿瘤死亡的倍数及肿瘤死亡率增加的频度分析肿瘤发生与职业的关系。但是, 由于肿瘤与职业人群的特殊性, 在职业癌的研究中不宜直接引用, 需加调整, 显著性检验亦与一般疾病中的检验方法有所区别。

1 RR、AR 的计算

RR、AR 的计算方法随研究设计不同而异。在队列研究中如下:

$$RR=P_1/P_0$$

$$AR=P_1-P_0$$

P_1, P_0 分别为暴露组、非暴露组死亡率。

RR、AR 是流行病学分析致病因素的一种方法。在不受年龄、性别影响的疾病或暴露组与非暴露组在年龄、性别保持均衡的情况下, 以上计算方法可行。而用于以当地居民肿瘤死亡率为标准, 统计职业性肿瘤的 RR、AR 时, 由于职业人群与当地居民的内部结构有很大差别, 直接引用有欠缺。众所周知, 肿瘤好发于老年人, 随着年龄增加, 发病的危险性增大, 而且男性发病高于女性; 又由于职业人群无 15 岁以下者, 青、壮年多, 而居民肿瘤死亡率统计多从零岁开始, 儿童占有很大比例, 所以两个人群年龄构成不一样。当用两组人群的一般肿瘤死亡率统计时, RR、AR 值将受工人内部结构与职业两种因素的影响, 如果 RR 比值,

AR 差值有显著性时, 很难说是职业因素的原因。用标准化死亡率进行运算, 消除第一种因素 (年龄、性别) 及 15 岁以下人群的干扰, 只剩职业因素, 判断就容易了。其计算方法应做如下调整:

$$RR=\frac{\text{暴露组肿瘤标准化死亡率}}{\text{非暴露组(标准)肿瘤死亡率}}$$

$AR=\text{暴露组肿瘤标准化死亡率}-\text{非暴露组(标准)肿瘤死亡率}$ 。

职业癌的标准化死亡率宜用间接法计算。

以天津市某橡胶厂为例, 5 年死亡 11 人, 肿瘤死亡率为 178/10 万, 标准化死亡率为 358.68/10 万 (见下表注解部分) 与相应年代的当地居民肿瘤阶段死亡率 112.17/10 万 (标准) 比较:

$$RR=\frac{358.68/10\text{万}}{112.17/10\text{万}}=3.197$$

$$AR=358.68/10\text{万}-112.17/10\text{万}=246.51/10\text{万}$$

表明橡胶工人比无职业因素影响的居民肿瘤死亡危险性增加 3.197 倍, 死亡频度增大到 246.51/10 万。

2 RR、AR 的显著性检验

RR、AR 是研究样本率的方法, 就不可避免的存在抽样误差。为判别由抽样机遇造成误差的可能性大小, 需做显著性检验。而职业性肿瘤在一个工厂 (企业) 发病人数很少, 是小概率的稀有事件, 彼此孤立, 互不联系, 呈 Poisson 分布, 是偏态材料。所以其显著性检验按 Poisson 方法处理较妥当。