

利用职业健康监护做流行病学研究的方法学问题

林大庆

1 前言

职业健康监护的主要工作是监测环境中的有害因素、工人接触这些因素的程度和他们的健康状况。它主要的目的不是为了科学研究,而是为了改善工作环境和保护工人的职业健康。

在健康监护的工作中,会产生很多档案、资料和数据,主要有环境卫生档案和工人医学档案。本文的目的是探讨这些资料能否应用于科研和在利用于流行病学研究时会出现的方法学问题,希望能有助于提高健康监护资料的素质,促进中国职业医学的科研。

2 职业健康监护的特点

一般认为职业健康主要是防治职业病,而职业病的定义,由于牵涉赔偿,通常是非常严格的,范围也相当狭窄。预防工作,一般集中于减少接触职业因素而忽视个人生活方式(life style)因素,如吸烟、饮酒等。

职业健康监护是一种服务工作(service),不是科研(scientific research)

3 流行病学的特点

流行病学是一种科学研究,它的目的与健康监护不同。流行病学调查(survey)是一种不干预性研究(non-intervention study),可以分为(a)描述性调查(descriptive survey):目的是描述疾病或危险因素在人群中的分布;和(b)分析性调查(analytical survey):目的是找出疾病的病因或危险因素。

流行病学是科研,所以它要求明确的研究目的和假定(hypothesis),合适和慎密的设计,利用标准和无偏差(bias)的方法去取得正确(valid)和可靠(reliable)或可重复(repeatable)的资料,然后进行统计分析,作出解释和结论。

4 职业健康监护资料的优点和弱点

健康监护的原始资料来自日常的服务,是现成的、免费的,而且因为定期体检的需要,会随时间变化和累积,所以也是动态的。资料的搜集是为了服务的需要,有时会很丰富和详尽。如果在建立监护系统时有较科学的设计和方法,这些资料可以用于流行病学调查。

很可惜的是有些监护系统在开始时没有注意到流

行病学的一些基本要求,而且在日后的监测和体检时又不能坚持下去。经常有每个单位或每个监护人员都是各自为政、各适其适和各搞各的,有很大的随意性和不少缺点,主要表现为(a)对选择测定的位置和需体检的工人的准则和范围不清,受测量的环境和受检的工人缺乏代表性。例如有些系统只需检查有接触的工人,但工人接触的定义并不客观明确。(b)检查项目和频率有多有少,容易引起偏差。例如接触工人检查得多些,发现异常结果的机会便会较大。(c)测定和检查方法不够标准化和缺少质量控制。例如量度血压的环境和方法不规范,实验室的仪器和方法也不一致。(d)资料登记不全(如只写上“正常”或“不正常”而不写上原始数值)、缺漏、字体不清,填写错误等。(e)档案保存不善、丢失、毁坏,最严重的是将已退休、调离或死亡的工人的档案丢失掉,影响追踪。(f)原始资料太复杂太多,难于编码。即使有意上机,但上机目的不明确,资料难于取舍。(g)电脑软硬件、统计技术、人才和其他资料不足。(h)工业卫生档案与工人健康档案难于联系(linkage),即使有详细的接触浓度和时间,也难于计算累积接触剂量。(i)因为资料随时间不断累积,新旧资料的处理十分困难。不同时期所用的方法可能不同,新旧资料难于比较。(j)个别工厂或单位工人人数太少,统计学上的把握度(power)不够,需要集合多单位以增大样本量。

5 横切面研究(cross-sectional study)

流行病学调查有三个基本方法:(a)横切面研究,(b)队列研究(cohort study),(c)病例对照研究(case control study)。

横切面研究的主要目的是描述疾病的分布,也可以描述危险因素的分析。它要求被描述的样本有一定的代表性和普遍性,否则描述的结果并没有意义和兴趣。因此,样本的选择或抽样方法一定要科学。在职业健康监护中,如果一间工厂中所有现时的职工(包括工人、干部、接触和不接触的人)都包括在内,这就是百分之百抽样。如果调查时所有人都参加,回应率(response rate)便是百分之百。这样所得的样本至少可以代表该厂在调查当时的情况,所得的结果才有意义。

描述结果的表达或分析:

(a) 全体人群接触职业因素的情况, 如接触人数的百分比和接触浓度。

(b) 全体人群接触非职业因素的情况, 如吸烟率 (prevalence rate of smoking)。

(c) 全体人群患有各种疾病的情况, 如患病率 (prevalence rate of disease)。

(d) 分组的情况: 例如以性别、年龄、职业种类分组后的各种 prevalence

(e) 从 (d) 可找出有特殊情况的组别, 例如男性接尘工人的吸烟率最高, 提示这组别应该是预防工作的重点对象。

(f) 各种变量之相互关系 (association), 例如接尘量和患病率的关系。要注意的是当两变量被发现有关系时, 我们一般不能随意推论哪个变量是因, 哪个是果。因为两变量被同时度量, 不能分先后。在一些特殊的情况下, 这个相关可能提示因果关系。例如在不同棉尘浓度车间工作的工人有不同的棉尘病症状, 这个相关似乎应该是因果关系, 理由是症状不可能引致接尘量的变化。在研究慢性病时, 这个理由比在研究急性症状较难成立。

事实上, 疾病可以先于接触, 疾病的发生可以引致接触的变化, 因为有病的工人会被安排在低浓度的环境工作, 而健康的人会留在高浓度的岗位。这就是健康工人效应 (healthy worker effect), 是生存者效应 (survivor effect) 的一种。因为这样效应, 危险度 (risk) 会被低估, 产生倾向无的偏差 (bias towards null) 或假阴性结果。

(g) “病例对照”分析: 在 (f) 的分析中, 有些人会将横切面调查中所获得的现患病者当作病例, 将无病者当作对照, 用病例对照研究的统计方法分析。例如下一个 2x2 表:

	患病	不患病	
接触	a	b	a+ b
不接触	c	d	c+ d
	a+ c	b+ d	

如果以患病率作为结果变量 (outcome variable), 患病率比 (prevalence rate ratio) 是 $[a / (a + b)] \div [c / (c + d)]$ 此方程式与前瞻性队列研究一样, 但因此比不是来于发病率 (incidence rate), 所以不是真正的相对危险度 (relative risk)。

如果用病例对照的方法, 可以计算比数比 (odds ratio) 为 $[a/c] \div [b/d] = ad/bc$ 如果接触与患病

有正相关, 比数比的值通常会大过患病率比, 比较容易达到统计学显著意义。要注意横切面研究的接触值是患病时的接触值, 病例研究的是过去的接触。假如我们在横切面研究也取得过去接触的资料, 然后分析现患病与过去接触的关系, 这就比较接近病例对照研究。但因为病例是现患病而不是新发病, 因此会有生存者效应, 所得的比数比会有倾向无的偏差。

利用横切面资料做病例对照研究效率较低, 因为前者所得的病例较少 (除非该病例的患病率很高, 例如高过百分之二十) 而对照太多。在病例对照研究时, 如果病例不多, 我们可以增加对照的人数, 由一比一增至一比二、一比三或一比四。当这比例达到一比四时, 统计的把握度 (power) 会增加到接近极限, 如果病例不增加只增加对照的比例, 已经没有多大作用, 成为浪费。

因此, 横切面表面上 (如上 2x2 表) 近似队列或病例对照研究, 但它本质上仍是横切面研究。在统计方法方面, 用患病率比和比数比各有优点和缺点, 前者在多元分析时可用 COX 模型回归, 后者用逻辑 (logistic) 回归, 本文不再详述。

6 队列研究

队列研究是流行病学调查中能提供最有力的因果关系证据的一种设计。在职业流行病学中, 队列研究有非常重要的地位。特别是回顾性 (retrospective) 或历史性 (historical) 队列研究, 更是一种较省时的方法, 它的基础就是一个在多年前已建立的一个健全的职业健康监护系统。例如在西方有关石棉尘的研究, 主要是用回顾性队列研究。如果我们在三十年前已经有了一个队列 (这个队列就是当时的工人) 和他们接触的资料, 今天便可从纪录中追踪他们三十年来的发病或死亡状况。以后还可以继续向前追踪若干年。

一个典型的队列研究是前瞻性 (prospective) 的, 通常从一个横切面研究开始, 被调查的人群可以组成一个队列。队列中要包含接触及没有接触的人, 后者就是内部对照 (internal control)。职业接触的队列有时需要增加一组外部对照 (external control), 可以是一组完全不接触的其他行业的工人, 也可以是工厂所在地的全体人群, 后者的资料通常可从当地卫生系统取得。

如果目的是研究职业接触, 最理想是每个工人都有准确和详尽的接触剂量, 包括浓度、时间和累积剂量 (即浓度x 时间)。但由于种种困难, 通常我们只能得到粗略的接触剂量指标, 例如高、中、低浓度或在某车间

工作的年数。粗略的接触剂量分组的好处是可靠性或可重复性较高,虽然准确程度 (precision) 不高。队列研究需要很大的样本,通常是几千到几十万人。即使在工业卫生和工人健康档案中有详细的职业史和接触史,要处理成千上万人的资料是非常复杂、困难和昂贵的。即使有经费和能力,因为接触因素太多和多变,将所有接触的资料不加取舍地整理、编码、上机和计算,也是缺乏效率的,特别是在没有具体的假定的情况下,所有因素似乎同样重要或不重要,更难有取舍的科学根据。还有,在追踪完成时,病例太少而对照太多,用于搜集太多对照的资料的工夫并不能有效地增加统计上的把握度 (power),形成浪费。

职业医学和职业健康应该包括影响工人健康的其他因素,这些因素,可能比职业因素影响更大,也可以与职业因素有协同或混杂作用。在设计一个职业队列时,不能忽略这些因素。最重要的例子便是吸烟,还有血压、胆固醇等。

职业队列的好处是追踪比较居住队列容易,特别是利用职业健康监护系统去追踪,通常失访率比较低和费用较廉。

队列研究最多使用死亡作为结果变量 (outcome variable),好处是死亡 (生或死) 的诊断最准确和最易追踪,而且死亡证上会有死因的资料。当然,死亡证上的资料不一定正确,要小心核对。

如果以新发病 (含死亡) 作为结果,好处是病例数较多,但要先排除现患者,其他缺点是追踪困难和疾病的诊断方法和标准难于统一。如果对有接触的工人比对无接触的检查次数较多,会产生偏离无的偏差 (bias away from null) 或假阳性结果,误以为是接触引起较高的发病率。

队列研究的另一弱点是只能研究在队列开始时已量度好的因素。如果开始时没有量度而在追踪了一段时间才补量,会使追踪时间的计算复杂化,亦可能会产生偏差。较有效率的方法是做一个巢式 (nested) 病例对照研究。

最新的发展是在建立队列时为每人抽血,然后将血液长期储存几十年即建立全血或血清库,以供日后做 nested 病例对照研究时才分析。

7 病例对照研究

病例对照是流行病学常用的设计。但是利用职业健康监护资料作病例对照研究却较少,这种方法效率高,但易有偏差,特别是病例比对照通常较用心回忆以往的接触,易产生回忆偏差 (recall bias)。

其实利用职业健康监护做病例对照研究是可行的。先决条件是要在短期内 (几年间) 有足够的新发病例。如果病例和对照 (没发病者) 的档案中有详细的接触资料,便不需依靠研究对象的回忆,避免回忆偏差。病例对照研究的样本量比队列研究的少得多,可以集中力量去搜集和计算详细的接触剂量,也可以有针对性地集中于某些被怀疑的有害的因素。举例来说,如果被研究的病的年发病率是万分之一百,而我们有一万工人,一年便有一百病例,而对照可以用配对方法从其余的九千九百人中抽取,最多可选四百人 (即一比四),共得五百人作详细资料搜集。但如果我们要求队列研究有同样详细的资料,那么开始时便要得到一万人的详细资料,这样庞大的要求,往往使队列研究胎死腹中。

8 巢式 (Nested) 病例对照研究

上文所述的病例对照研究可以独立进行,不必依赖队列研究,后者可做可不做。

如果我们先做一个队列研究,利用追踪时所得的新发病为病例,配对选取其他无发病者为对照,这就是一个巢式病例对照研究。先决条件是要等到有足够的病例,同时还要有可疑的致病或危险因素,才可以有针对性地详细量度这些因素,如果研究对象仍生存,可以用问卷访问。如果接触和危险因素资料存在于档案中,此时才详细收集也未迟。如果在队列建立时已有储存血液,此时可找出血液重点分析,这做法的好处是高效率,还可以分析以前未被怀疑或在技术上未能测定的因素。血液指标的分析比较客观,可避免回忆偏差。困难是长期储存血液的技术困难和费用高昂。可能的话,要储存每一个队列成员的全血 (含白血细胞),将来更可以分析遗传因子、DNA 等。

9 研究策略

利用健康监护做流行病学研究,最好在建档时就做一个横切面研究,依照流行病学的要求去设计。抽样方法要科学,最好是百分之百抽样。样本量要够大,可以联合多间工厂或单位。职业接触的资料可以详尽地搜集和登记,但编码和上机可以尽量简单,宁取可重复性,不必有太高的准确性 (除非这研究主要的目的是描述接触的详情)。还要加上主要的生活方式因素,如吸烟和饮酒,和一些可能的混杂因素,如教育程度。

第二步是将样本建成一个队列,研究主要职业和非职业因素对死亡的影响。要有一套长期追踪死亡和搜集死亡证的程序。长期是指五年、十年、二十年甚至更长。如果有些工厂可能于短期内解散,这些工厂的工人便不宜加入队列,因为将来失访率会很高。

第三步就是巢式病例对照研究。

保存详细的接触资料非常重要。如果以前已做到,今天便可以做回顾性队列研究。即使现在未有研究的计划,妥善保存资料对将来的研究也十分重要。

当然,如果我们现在已有了一个关于某些因素和某疾病的关系的假定,现在便可以开始做一个独立的病例对照研究。有了研究结果后,才再用队列研究去确定这结果。

要指出的是一个病例对照研究只研究一种疾病,而一个队列研究可以同时研究多种疾病。

10 结论

职业健康监护资料是可以被利用作流行病学调查,先决条件是开始时要有科学的设计,资料搜集要标准化和高质量,更要特别注意避免偏差。要有长期保存原始档案和资料的准备,还要有长期追踪的有效方法,要注意理想和现实的矛盾,用最有效率的设计,尽早研究出一些成果,才有利于申请研究经费和促进研究继续发展。中国的职业健康监护系统是一个宝藏,愿与有志者一齐发掘利用,促进广义的职业健康。

(收稿: 1996-10-25)

急性对硫磷中毒 1例报告

于维松 赵金垣 关晓旭 李树强

何某,男,58岁,农民。因呕吐、腹泻7小时,神志不清2小时于1995年4月13日0时急诊入院。患者于昨日午餐后4小时出现恶心、呕吐7次,呕吐物为胃内容物;腹泻2次,为黄色稀水样便;伴前胸及后背肌肉跳动,全身无力,嗜睡,即于下午7时到某医院就诊。测血压19/25/14/15kPa,诊断为“急性胃肠炎、高血压病”,给予肌注爱茂尔,静滴能量合剂、庆大霉素,口服复方降压片等治疗无效,并出现神志不清、大小便失禁、口吐白沫、多汗,急转北医三院求治。既往健康,无高血压病史,无神经、消化疾病史,家属否认有农药接触史。

入院时体检: T37.1°C, P105次/分, R20次/分, BP25/16kPa 神志不清,双瞳孔直径1.5mm,对光反射迟钝;全身皮肤多汗;口唇紫绀,流涎;双下肺布满湿罗音,心律齐,未闻杂音;腹软,无压痛,肝脾未触及,肠鸣音正常;四肢肌张力增高,有肌束震颤,腱反射活跃,病理反射未引出。

实验室检查: 血常规示 Hb142g/L, RBC4.46×10¹²/L, WBC20×10⁹/L; 尿常规示 PRO(+), KET(+), GLU(+ +), RBC0~1/HP; 大便常规示 RBC3~5/HP; 血生化示 Na⁺ 149mmol/L, K⁺ 4.14mmol/L, Cl⁻ 105mmol/L, CO₂-CP27.4mmol/L, BUN7.6mmol/L, GLU9.8mmol/L, Ca²⁺ 2.16mmol/L, ALT25U/L, AST39U/L, CK233U/L, LDH179U/L; 血气分析示 pH7.21, PO₂41.7mmHg, PCO₂45.2mmHg, HCO₃⁻ 18.2mmol/L, BE-9.9mmol/L 心电图示窦性心动过

速。胸片示双下肺炎症。

诊疗经过: 根据患者就诊时临床表现及实验室检查,疑为有机磷农药中毒,遂测全血胆碱酯酶活性为0(纸片法);予以阿托品试验,静注阿托品1mg后,患者流涎、多汗及肺部湿罗音减少,初步诊断为急性有机磷中毒。再给阿托品1~2mg静注,每2~4小时一次,同时静注纳络酮0.4mg及地塞米松10mg,静滴654-2 20mg 解磷定1.5g及青霉素等解毒、抗炎及对症治疗,症状逐渐减轻,6小时后患者神志恢复正常,瞳孔恢复正常大小,颜面潮红,皮肤干燥。追问病史,患者自述曾于1995年4月6日用对硫磷浸泡背心灭虱,用水冲洗晾干后于4月7日穿在身上至今。遂立即脱去污染衣服,用肥皂水彻底清洁皮肤,将阿托品改为维持量0.5mg,每2~4小时静注一次;第二、第三天复查胆碱酯酶活性分别为50%、65%;第四天复查血、尿、便常规,心肌酶及血气分析等均恢复正常,停用阿托品,住院8天痊愈出院。

讨论 本例患者系穿对硫磷污染的衣服,毒物经皮肤吸收引起中毒。在病初采集病史时又忽视了详细询问毒物接触史,造成误诊、误治,致使病情在短时间内急剧加重并造成多脏器损害。本例病人提示在诊断不典型有机磷中毒病例时,关键在于认真采集病史,密切观察病情变化,对可疑病例可用阿托品试验及胆碱酯酶活性测定有助于及早明确诊断。有机磷中毒一经确诊,即应早期彻底清除毒物。经皮肤吸收者,应及早脱掉污染衣服,清洗皮肤,及时给予足量阿托品及胆碱酯酶复能剂,昏迷患者可给予适量纳络酮及地塞米松治疗。

作者单位: 266042青岛医学院第二附属医院(于维松); 北京医科大学第三医院(赵金垣、关晓旭、李树强)

(收稿: 1995-10-20)