

· 综 述 ·

职业性回顾队列研究中的接触估计

叶细标¹, 傅 华¹, 倪为民²

(1. 上海医科大学预防医学教研室, 上海 200032; 2. 上海市杨浦区中心医院, 上海 200090)

摘 要: 本文介绍了职业性回顾队列研究中进行接触估计的基本步骤以及针对不同资料特征采用的具体估计方法, 为阐明剂量-反应(接触-反应)关系提供证据。

关键词: 回顾性队列研究; 职业; 接触估计

中图分类号: O29:R13 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2000)03-0176-03

Exposure assessment in occupational retrospective cohort studies

YE Xi-biao¹, FU Hua¹, NI Wei-min²

(1. Department of Preventive Medicine, Shanghai Medical University, Shanghai 200032 China; 2. Yangpu Central Hospital, Shanghai 200090 China)

Abstract Basic procedures for exposure assessment and exposure estimation for the data with different features collected in occupational retrospective cohort studies were presented in this paper, to provide evidence for elucidation of dose-effect relationship.

Key words: Retrospective cohort study; Occupational; Exposure assessment

为了说明职业有害因素与疾病的关系, 很重要的一点就是剂量-反应关系或接触-反应关系。在职业性回顾队列研究中, 因为绝大多数情况下不存在工人生物监测的历史资料, 所以想通过估计工人体内的接触剂量比较困难。收集到的资料往往是区域采样或个体采样的监测结果, 反映的是工作场所有害因素的水平, 所以习惯上用有害因素累计接触总量(如吸入量)反映工人的接触水平。

接触估计大致可分为三个水平: 定性估计, 半定量估计, 定量估计。定性估计也就是将研究对象简单地分为接触组、不接触组。这样会浪费很多信息, 可能会掩盖本身存在的接触-反应关系。半定量估计将研究对象分为高、中、低接触组和不接触组。这样也只能提供有限的接触-反应关系证据。而定量估计中, 对每个对象计算累计接触总量, 然后分成几个接触等级, 这样得出的接触-反应关系更具有说服力。在职业性回顾队列研究中, 定量估计累计接触量已引起研究者越来越多的关注, 这方面的文献也逐渐增多^[1~3]。本文在综述的基础上提出了定量估计累计接触总量的基本步骤和具体做法。

接触估计大致经历以下几个步骤: 识别要估计的有害因素; 收集资料; 分组及建立接触矩阵; 选择估计方法, 进行估计; 估计方法的验证。下面将对每一步骤作详细阐述。

1 识别要估计的有害因素

对哪个或哪几个职业有害因素进行估计, 是接触估计中碰到的第一个需要解决的问题。在制定研究计划时, 研究者可能已明确研究哪些职业有害因素与疾病的关系, 也可能没有

明确研究哪些职业有害因素同疾病的关系。对于第一种情况, 这个问题似乎很好解决, 就对研究者计划研究的有害因素进行估计。但实际情况并不这么简单, 因为工人很多情况下是混合接触多种有害因素, 是否需要混合接触的其他有害因素进行估计以控制混杂值得认真考虑, 尤其是当某种有害因素有文献报道与所研究疾病有联系时。对于第二种情况, 则需要根据有害因素的生物作用机制、毒作用机制选择。Hallock等^[1]在研究肺癌、喉癌时, 就分别对机油烟雾和人造矿物纤维进行估计。有害因素可能存在多种理化形式。以甲醛为例, 甲醛、甲醛颗粒物及其他颗粒物3种形式同时存在, 使得估计难度加大^[2]。对一种有害因素, 工人可以有多种接触途径, 估计时应将各种途径的接触考虑在内。所以, 在估计进行前, 有必要考虑到有害因素的颗粒大小、混合物、理化状态、接触途径。另外, 由于工人往往混合接触多种有害因素, 而且这些因素间可能存在交互作用, 这样对研究因素之外的其他已有文献报道与所研究疾病具有联系的有害因素同时进行接触估计是非常有必要的。

2 收集资料

每个研究对象的工作史, 包括入厂日期或首次接触有害因素日期、在每个部门(工种)工作的起始时间、离厂(或退休)的时间, 这部分资料可以从劳动人事部门获得。工业卫生监测资料可能有三种情况: 完整, 不完整, 没有。不仅要收集将被估计的有害因素的监测资料, 在可能的情况下还要收集其他有害因素的监测资料。工业卫生监测通常是为了了解有害因素是否达到国家标准, 而不是为了流行病学调查, 所以收集来的资料不能直接利用。由于回顾性队列研究跨越时间较长, 在这段时间内对同一有害因素的监测方法可能发生改变。我国粉尘浓度的测定50年代用集尘管测尘, 60年代

收稿日期: 1999-05-14

基金项目: 上海市卫生局资助项目。

作者简介: 叶细标(1973—), 男, 江西人, 硕士, 助教, 主要研究方向为职业流行病学、社区卫生服务。

开始用滤膜测尘, 70年代后期开始研究个体采样法并采用个体采样器^[3]。对这种资料, 需要对不同方法测定的结果进行转换。工艺流程、通风除尘控制措施可以影响有害因素的水平, 成为估计中必不可少的资料。如果可能的话, 收集该厂的历年产量、原材料的消耗量等资料有助于接触估计。

3 分组及建立接触矩阵

分组是否成功直接影响整个估计的准确性。错分偏倚是分组过程中遇到的最大问题^[20]。

在讨论具体如何分组之前, 我们先了解以下两个概念: 接触区域 (exposure zone), 统一工作任务 (uniform task)。接触区域可以是一个厂里可明确界定的区域 (如车间), 也可以是由几个具有相似工作要求和接触特征的不同区域组成^[4]。建立接触区域有4个准则^[5]: (1) 工作相似性: 同一接触区域的工人必须从事相同的工作; (2) 同一接触区域的工人接触相同的有害因素; (3) 接触区域的通风除尘控制措施、机械设备、工艺对每位工人来说基本一致; (4) 每位工人只能属于一个接触区域。Esmen^[6]首先提出在接触区域的基础上将不同工种划分为某个统一工作任务。在统一工作任务中工作的工人具有相同的接触经历。Dement等^[4]将整个厂分为9个接触区域, 所有的工作分为四个统一的工作任务, 每个接触区域包括1~4个统一工作任务。Loomis^[7]对如何分组作了详细阐述。Stewart等^[8]提出分组时应考虑到资料的特征, 接触信息的可利用情况。为了保持长时期内接触的一致性, 同一接触组中的工人受工作场所环境改变的影响应相似。分组完成后, 就可以开始建立接触矩阵。接触矩阵是由时间、工种、工厂或接触区域组成二维或多维矩阵。每个接触矩阵有多少维以及每维的划分尺度依据具体的研究而定。图1所示为接触矩阵的一般形式。 X_1 、 X_2 、 X_3 ...是每一单元的接触水平均值。

		时间				
工 种		T_1	T_2	T_3	T_4	T_5
	J_1	...	...	X_1	...	...
	J_2	...	...	X_2	...	...
	J_3	...	...	X_3	...	...
	J_4	...	...	X_4	...	...
	J_5	...	...	X_5	...	...

图1 矩阵的一般形式

4 估计

前面我们说过, 历史资料大致有3种情况: 完整, 不完整, 没有。下面将根据三种情况分别介绍具体的估计方法。

4.1 完整的历史资料

如果历史资料是出于流行病学调查目的, 而且这种监测方法现在认为还可以接受的话, 那么这种资料可以直接利用。一般是简单地计算均数, 结合时间计算出时间加权平均浓度 (TWA)。但情况并不是这样, 工厂中的监测资料并不是为了流行病学调查, 而是为了衡量是否达到国家卫生标准。在利用这种历史资料时应注意两方面的问题, 即监测的目的和监测的机构。因为这两方面直接影响到对研究因素的抽样方法和监测方法。工厂可能只是监测一般较易测定的因素, 而这些

因素可能只是工厂有害因素的一部分。另外, 也可能只选择接触最厉害的时间或工作场所进行监测^[5], 而且可能在填写监测报告时有意填入比实际监测结果低的数据。

4.2 没有历史资料

在这种情况下, 可以利用专家组进行估计。专家组由熟悉该厂的工业卫生专家、该厂厂长或经理、负责工业卫生的人员、负责环保的技术人员、工程技术人员、高年资的工人和研究人员组成。已有许多研究^[9, 10]中采用了这种方法, 它简单易行, 但具有主观性, 而且重复性差, 不同估计专家小组得出结果可能相差较大。

4.3 不完整的历史资料

在大多数情况下我们获得的是不完整的历史资料, 但我们同样可以对过去的接触情况进行估计。

接触矩阵的每一个单元都应有一个相应的值。我们收集到的资料往往不包括所有研究时段和所有场所 (工种) 的监测资料, 所以必然有很多单元是空缺的, 我们就是要通过估计将这些空缺补上。已有多方法用于这种估计。

4.3.1 简单推算

Seixas等^[11]在估计煤尘接触情况的研究中, 采用了由煤矿、工种、时间 (年) 组成的三维矩阵。根据已有的历史资料计算了平均接触浓度并填入相应的单元。通过这种直接计算填充的单元占了总矩阵的37%。为了推算空缺单元的接触浓度, 首先假设各煤矿间非常相似, 则计算工种/年的各煤矿均数, 这样约30%的单元被填充。随后将工种合并分为四大类, 又填充了10%的单元。接下来将煤矿进行合并填充了余下的23%空缺单元。但是这种推算的前提是各步假设成立。

另一种推算方法是利用现有资料计算系数, 再进行推算。这种方法应用比较普遍^[11-14], 因为当我们获得的监测资料没有覆盖整个研究时段的时候, 就需要作这种估计。以煤尘^[11]研究为例。美国矿产局 (BOM) 有1968~1969年的监测资料, 但不是每一个工种都有。而矿山安全与卫生管理局 (MSHA) 有1970年后所有工种的监测资料。在这段时间内, 生产工艺与通风除尘措施没有明显改变。算出1968~1969年BOM的监测值平均是相应工种MSHA1970年后监测值的2.3倍。这样就可以利用MSHA的资料估计1970年前每一工种的煤尘浓度, 从而估计累计接触总量。系数也可以进行主观估计。在肺癌与硅尘关系的研究^[12]中, 收集的资料无法直接估计接触情况。按生产过程将工种分为高、中、低接触和不接触四类。为了推算, 将时间分为~1944年、1945~1953年、1954~1963年、1964~1973年、1974~1987年5个时间段, 并且分别估计系数为12、6、2、1.5、1。这些系数是根据这个时段内每个工种硅尘浓度可能增加的水平主观估计的。Cheme等^[13]模拟以前的生产过程测出人造矿物纤维的浓度与现在测出的浓度进行比较算出系数, 然后估计累计接触总量。Ayer等^[14]在花岗岩厂开展的硅尘研究中也利用了这种方法。

4.3.2 数学模型

依据现有不完整的资料建立数学模型估计历史接触有许

多优点^[15]：影响接触的因素都包括在模型中；整个接触矩阵视为一个整体，从一些单元估计另一些单元时充分利用了信息；模型能反映影响接触的各因素间的相对重要性。要建立模型，首先需要一些变量，而这些变量都应有一定的历史资料；其次，最重要的是模型应适合资料，这一点将在下文详细说明。

以Dement等^[4]的研究为例。研究选择的是一家石棉厂。他们收集了1930~1975年间工厂一般情况、每个工人的详细工作史、生产工艺、通风除尘设施及工业卫生监测资料。总共有5952份样本的监测资料。1965年前监测采用撞击器采样，1965~1971年间同时使用撞击器和滤膜采样，1971年后只使用滤膜。研究者首先找出这些结果间的关系，进行转换。将整个厂分为9个接触区域，所有的工作分为4个统一工作任务：一般操作人员、机械操作、清洁、原材料处理。每个接触区域包括1~4个统一工作任务。这样实际就组成了由接触区域和时间构成的二维矩阵。在建立模型时考虑了石棉纺织工艺流程、通风除尘措施、工种分类在内，对每个接触区域建立由上述3个因变量与应变量组成的多元线性模型：

$$Y = \sum \beta_{ik} Z_{ik} + \sum \alpha_{ij} Z_{ij} + \sum_t \delta_t Z_{it}$$

Y ：接触区域 i 石棉尘浓度对数值（资料呈对数正态分布，事先作对数转换）；

β_{ik} 、 α_{ij} 、 δ_t ：分别为接触区域 i 中工种分类 k 、通风除尘控制措施 j 、时间间隔 t 的多元线性回归参数；

Z_{ik} 、 Z_{ij} 、 Z_{it} ：分别为接触区域 i 中工种分类 k 、通风除尘控制措施 j 、时间间隔 t 的独立变量，若区域 i 中存在工种分类 k 、通风除尘控制措施 j 、时间间隔 t 则 Z_{ik} 、 Z_{ij} 、 Z_{it} 分别为1，反之为0。

用最小二乘法估计各参数，由模型计算出的 Y 再作反对数转换。有两种情况，一种是工人一直在某一接触区域工作，另一种是不固定在某一区域工作。对于第一种情况，各工种在某时段的平均浓度可以直接通过这个模型计算出来。第二种情况，平均浓度 $X = \sum W_i X_i$ ，其中 W_i 为在接触区域 i 内工作时间的比例， X_i 为接触区域 i 内某一工种分类浓度均数。对每个研究对象，其累计接触总量 $E_T = \sum_{i=1}^N C_i t_i$ ， C_i 为工种 i 的石棉尘浓度（均数）， t_i 为工人从事工种 i 的时间， N 为从事的工种的个数。对于一直在某一接触区域工作的工人其累计接触总量是接触浓度的数学均数与时间的乘积，而在一个以上区域工作的工人则应将各个区域工作时间的比例考虑在内。

5 估计方法的验证

已建立的方法是否适用于研究者收集的资料，是否具有真实性和可靠性都应得到验证。可以将现有的部分监测资料代入模型，比较通过模型计算出的结果与实际结果。也可以与其他证实较好的模型比较或进行专家咨询。

参考文献：

[1] Hallock ME, Smith TJ, Woskie SR, et al. Estimation of historical exposures to machining fluids in the automotive industry [J]. Am J Ind Med, 1994, 26: 621~634.

[2] Stewart PA, Cubit DA, Blair A, et al. Performance of tow formable passive dosimeters [J]. Appl Ind Hyg, 1987, 2: 61~65.

[3] 那家佑. 略谈车间空气中粉尘浓度测定的几个问题 [J]. 工业卫生与职业病, 1984, 10 (3): 136~137.

[4] Dement JM, Harris RL, Symons MJ, et al. Exposures and mortality among chrysotile asbestos workers. Part I: exposure estimates [J]. Am J Ind Med, 1983, 4: 399~419.

[5] Armstrong BK, et al. Principles of exposure assessment in epidemiology [M]. Oxford University Press, 1994.

[6] Esnen N. Retrospective industrial hygiene surveys [J]. Am Ind Hyg Assoc J, 1979, 40: 58~65.

[7] Iloomis DP, Peipins LA, Browning SR, et al. Organization and classification of work history data in industry-wide studies: an application to the electric power industry [J]. Am J Ind Med, 1994, 226: 413~425.

[8] Stewart PA, Lees PS, Francis M, et al. Quantification of historical exposures in occupational cohort studies [J]. Scan J Work Environ Health, 1996, 22: 405~414.

[9] Tesdike K, Hertzaman C, Dimich WH, et al. A comparison of exposure estimates by worker raters and industrial hygienists [J]. Scan J Work Environ Health, 1989, 15: 424~429.

[10] Hwakens NC, Evans JS. Subjective estimation of toluene exposure: a calibration study of industrial hygienists [J]. Appl Ind Hyg, 1989, 4: 61~68.

[11] Seixas NS, Moulton LH, Robins TG, et al. Estimation of cumulative exposures for the national study of coal workers' pneumoconiosis [J]. Appl Occup Environ Hyg, 1991, 6: 1032~1041.

[12] Checkoway H, Heyer NJ, Demers PA, et al. Mortality among workers in the diatomaceous earth industry [J]. Br J Ind Med, 1993, 50: 586~597.

[13] Cheme J, Krantz S, Schneider T, et al. An exposure estimation of an early rock wool/slag wool production process [J]. Am Occup Hyg, 1987, 31: 583~593.

[14] Ayer HE, Dement JM, Busch KA. A monumental study reconstruction of a 1920 granite shed [J]. Am Ind Hyg Assoc J, 1993, 34: 206~211.

[15] Seixas NS, et al. Exposure assessment in industry specific retrospective occupational epidemiology studies [J]. Occup Environ Med, 1995, 52: 625~633.

[16] Hornung RW, Greife AL, Stayner L, et al. Statistical model for prediction of retrospective exposure to ethylene oxide in an occupational mortality study [J]. Am J Ind Med, 1994, 25: 825~836.

[17] Wong O. Occupational epidemiology (lecture outline) [Z]. 1997.

[18] Seixas NS, Robins TG, Becher M, et al. A novel approach to the characterization of cumulative exposure for the study of chronic occupational disease. Am J Epidemiology, 1993, 137: 463~471.

[19] Dosemeci M, Li GL, Hayes RB, et al. Cohort study among workers exposed to benzene in China: II. Exposure assessment [J]. Am J Ind Med, 1994, 26: 401~411.

[20] Armstrong BK. Effect of measurement error on epidemiological studies of environmental and occupational exposures [J]. Occup Environ Med, 1998, 55: 651~656.