

与此相印证的乳腺癌的研究还有 Boice 等人对接受放疗乳腺癌患者对侧癌发生危险的研究^[17], Hancock 等人对何杰金氏病患者放疗后乳腺癌发生危险的研究^[18]。

关于 RB 的研究,也显示出有意义的结论。Schildkraut 等人对双侧 RB 的长期幸存者进行观察^[19],比较接受放疗和未接受放疗患者死于二次肿瘤的死亡率,结果显示前者肿瘤的死亡率是后者的 3 倍,提示放疗增加 RB 患者向二次癌发展的危险。

5 多基因遗传中的辐射致癌

以上讨论的是单基因遗传下的辐射致癌问题,与单基因遗传不同,多基因遗传的遗传性状或遗传病的遗传基础不是一对基因,而是受多对共显性的微效基因控制。另外,环境因素的影响也非常大,很多常见的肿瘤如肺癌、胃癌、乳腺癌(家族性乳腺癌除外)等都属于这类遗传,这些肿瘤患者的一级亲属中同种癌的发病率要比一般人群为高,可见在患者血缘亲属中具有一定的癌的遗传易感性。这部分人对辐射致癌是否具有比一般人高的敏感性,辐射所致的基因突变能否与决定多基因遗传的微效基因相互作用以促进癌的发生呢?目前有关此方面的研究还很有限。作者在对全国女性医用诊断 X 线工作者乳腺癌危险因素的一项病例对照研究中结果提

示,具有乳腺癌遗传背景的人其辐射致癌敏感性似乎比一般人群为高。

参 考 文 献

- 1 Sankaranarayanan K et al. *Radiat Res*, 1995; 143: 121-143
- 2 Hollstein M et al. *Science*, 1991; 253: 49-53
- 3 Levine AJ et al. *Nature*, 1991; 351: 453-456
- 4 Vogelstein B et al. *Cell*, 1992; 70: 523-526
- 5 Easton DF et al. *Am J Hum Genet*, 1993; 52: 678-701
- 6 Altonen LA et al. *Science*, 1993; 260: 812-816
- 7 Peltomaki P et al. *Science*, 1993; 260: 810-812
- 8 Thibodeau SN et al. *Science*, 1993; 260: 816-819
- 9 White E. *Nature*, 1994; 371: 21-22. [news]
- 10 Kastan MB et al. *Cell*, 1992; 71: 587-597
- 11 Little JB et al. *Radiat Res*, 1994; 140: 299-311
- 12 Lowe SW et al. *Nature*, 1993; 362: 847-849
- 13 Clarke AR et al. *Nature*, 1993; 362: 849-852
- 14 Kemp CJ et al. *Nat Genet*, 1994; 8: 66-69
- 15 Swift M et al. *N Engl J Med*, 1991; 326: 1831-1836
- 16 Tokunaga M et al. *Radiat Res*, 1994; 138: 209-223
- 17 Boice JD et al. *N Engl J Med*, 1992; 326: 781-785
- 18 Hancock SL et al. *J Natl Cancer Inst*, 1993; 85: 25-31
- 19 Schildkraut JM et al. *Am J Hum Genet*, 1989; 45: 521-529

(收稿日期: 1997-06-27)

辐射流行病学中的可比性研究

中国医学科学院

放射医学研究所(天津, 300192) 高智伟综述 王继先审校

中国协和医科大学

摘 要: 流行病学的结果是基于比较实验组和对照组的结局指标产生的,比较必须在相同的条件下进行,缺乏可比性的研究可能存在不同程度的偏倚,所以可比性研究对于流行病学研究是非常重要的。本文详细的介绍了辐射流行病学研究中可比性研究的原理及具体应用。

关键词: 可比性研究 logistic回归 C-logistic 回归

有一些辐射流行病学研究^[1-3]其自身结果前后不一致后或产生一些无法解释结果的现象在研究低剂量辐射效应中尤为多见,主要原因为低剂量辐射的远期效应更容易受到其它许多因素的干扰,所以在研究中,确保实验组和对照组具有可比性是非常重要的。流行病学结果是通过比较实验组和对照组的结局指标产生的,然而比较必须在相同的条件下进行,这里所说的相同条件是指除了分组因素之外,其它一切因素在两组中的分布应为均衡的。缺乏可比性的实验研究可能存在不同程度的偏倚,往往导致错误的结论。

可比性研究的原理及其意义可通过例子简单的加以说明^[4]。假设研究为 X 射线与妇女乳腺癌的关系,可以用下式进行一简单的描述: $D = R_{x-ray} - r_{control}$ 其中 R_{x-ray} 为接触 X 射线组妇女乳腺癌的发病率; $r_{control}$ 为对照组妇女乳腺癌的发病率; D 为实验组和对照组妇女乳腺癌发病率差值。接触 X 射线组妇女乳腺癌发病率可用下式表示: $R_{x-ray} = R_1 + R_2 + R_3 + R_4 + \dots + R_n$, 其中 R_1 为 X 射线因素; $R_2 + R_3 + R_4 + \dots + R_n$ 为除放射因素外的其余致妇女乳腺癌的危险因素,其中包括有各个因素间的交互作用。 $r_{control} = r_2 + r_3 + r_4 + \dots + r_n$ 从上面我们可以看出如果要想使得 D 如实反应 X 射线致妇女乳腺癌的发病率, $R_2 + R_3 + R_4 + \dots + R_n$ 在两组中必须均衡, $R_2 = r_2 + R_3 = r_3 + \dots + R_n = r_n$ 只有这样研究结果才能真实的反应 X 射线的作用。如果这些因素中存在有不平衡的因素,研究结果就不能客观的表现 X 射线致妇女乳腺癌的作用。所以,两组符合“齐对比”的原则是非常重要的。然而,在实际研究中做到实验组和对照组完全齐同是非常困难的。如何对实验组和对照组的各个因素进行均衡性检验,用以推断这两个组是否符合齐对比的原则,下面仅就可比性研究的设计、统计分析、因果推论和对不均衡因素影响加以详细地讨论。

1 抽样

传统的抽样方法有四种,单纯随机抽样、分层抽样、系统抽样和整群抽样。减少抽样误差的方法主要的有扩大样本数和改进抽样方法以增加随机性,抽样误差取决于抽样方法的效力,在整群抽样、单纯随机抽样、系统抽样、分层抽样中抽样误差依次减少。除了以上四种方法以外,在研究中还可以根据实际情况进行,如 X 射线诊断工作者流行病学调查的可比性研究中就使用了分层的不等比抽样方法。研究的总体中肿瘤发生与参加工作时期密切相关,开始工作时期早者,在总体中人数少,观察时间长,并且肿瘤主要发生于此层人群中,所以确保这部分人有相当的数量对可比性研究是非常重要的;而参加工作时期晚的人群中,由于其接触 X 射线和观察时间都较短,还不到肿瘤高发年龄。所以,可比性研究的重点应该是参加工作时期较早人群。如果一概而论,采取传统的抽样方法必将增加了许多不必要的工作量,并且失去了研究的重点。

因而,在可比性研究中要根据研究的内容、结合实际情况选择抽样方法。

2 研究方法

由于可比性研究是研究两组中各个因素在两组中的分布情况,故其研究方法一般多借助于病例对照的研究方法,多用 OR(比值比)来衡量各个因素在两组中的分布情况。除了可用四格表的 χ^2 值、Mantel-Haenszel 方法外,还可以用模型分析的方法。如 logistic 回归模型及 C-logistic 回归模型。可比性研究中运用的 OR 和模型及对模型结果的解释与一般的理解有所不同。

2.1 可比性研究中的 OR 定义

这个概念的原始定义^[5]是病例组中接触某因素的比值与对照组中接触的比值之比。定义 OR 为暴露组中对某分析因素既往有暴

露的比值与对照组中同一分析因素有暴露比值之比。

2.2 可比性研究中运用的模型及其结果的定义

所谓 logistic 回归模型就是这样一个关系: 疾病发生的概率是以下式的方式依赖于一组变量:

$$P_x = P(d = 1|X) = \frac{1}{1 + e^{-(U_0 + U_1X_1 + U_2X_2 + \dots + U_pX_p)}}$$

将它用于可比性的抽样配比研究,有必要重新解释一下这个公式的含义。病例对照研究解释的是疾病有无,在可比性的抽样配比研究中变量有无分组因素,对其后各个变量 X_1, X_2, \dots, X_p 的解释是它们在模型中的作用。

3 可比性研究的偏倚因素

可比性研究的目的是要发现除分组因素外其余因素是否均衡及不均衡因素对结果可能产生的偏倚,因而控制好可比性研究中的偏倚就更为重要了。

3.1 选择偏倚

选择偏倚的原始定义为因选择的研究对象与所研究的总体人群之间在某些特征方面存在系统差别所致。在可比性研究中选择偏倚的定义与原始定义有所区别,下面举例分析选择偏倚在可比性研究中的应用。

假设 $F_e D_c$ 是某一研究的实验组和对照组总体样本; $f_e f_c$ 是克服了原始的选择偏倚的一个研究样本,可比性研究是准备通过研究 $f_e f_c$ 样本的各个因素的分布情况,用以说明 $F_e D_c$ 研究中的各个因素是否符合“齐同对比”的原则。假设总体样本可分为 n 组: $F_1, F_2, F_3, \dots, F_n$, 其中 n 为任何一个因素(参加工作时期、文化程度等等)。将实验组的组成可用下面的公式表示: $F_e = F_{e1} + F_{e2} + F_{e3} + \dots + F_{en}$; 同样对照组为: $F_c = F_{c1} + F_{c2} + F_{c3} + \dots + F_{cn}$ 。可比性研究中各组的组成

只代表 $F_e D_c$ 的部分人员组成如下实验组 $f_e = f_{e1} + f_{e2} + f_{e3} + \dots + f_{en-1}$; 对照组的组成: $f_c = f_{c1} + f_{c2} + f_{c3} + \dots + f_{cn-1}$, 同时样本含量也是足够的,如果此时可比性研究中的若干因素 (X_1, X_2, \dots, X_p) 在 $1, 2, \dots, n-1$ 层中分布是均衡的,因而同原始选择偏倚定义一样可能产生一系列虚假的 OR_1, OR_2, \dots, OR_p 。在借用病例对照研究方法对各个不均衡因素,因素间交互作用和因素可能产生影响进行定量化分析时,同样会产生偏倚,常见的选择偏倚有以下几种。

3.1.1 入院率偏倚

原本疾病与可疑病因之间没有联系,由于采用住院病例进行研究而可以使之产生虚假的联系。Roberts 和 Sackett 深入的研究并证实了此偏倚的存在和影响,在可比性研究中 Berkson 偏倚同样存在,可以使原本在两组中均衡的因素产生不均衡性,其对结果的影响往往引起假阳性。

3.1.2 现患病例-新发病例偏倚

Friedman 进行的研究是此偏倚最典型的例子。此偏倚在可比性研究中的作用往往使结果产生假阴性,即原本不均衡的因素由于它的作用结果而使不均衡性不表现。

3.1.3 无应答偏倚

来自某个特定样本中的不答复者,其暴露水平往往与答复者不同。Seltzer 进行的研究证实了其不同。在可比性研究中同样也存在此类偏倚的存在,所以在进行可比性研究时一定要追踪无应答者,同时要对个别无应答者引起的偏倚进行控制。此类偏倚在可比性研究中的作用不定性,假阴性、假阳性均存在。

3.2 观察偏倚

因测量或诊断不当,使被观察对象的某些特征被错误分类而产生的误差。^[6]主要有暴露错分、病例错分和混杂错分三种。此种偏倚在可比性研究中的作用根据错分的情况其作用也不同,如果在分类时产生第一类错误

(α),于可比性研究中对因素均衡性的分析时将产生假阳性;如果在分类时产生第二类错误(β),同样在可比性研究中原本分布不均衡的因素被此类偏倚掩盖,对因素均衡性的分析时易产生假阴性。

3.3 混杂偏倚

当估计某一暴露因素与某种疾病的关系时,若两者之间真实的联系被一种或几种其它的变量掩盖或扩大,则这种歪曲的真实联系的作用为混杂。在可比性研究中混杂同样存在于对因素均衡性分析中。

混杂的判断方法是通过专业知识和经验提出可疑混杂因子为基础,首先,通过粗的联系 CRR(粗相对危险)、COR(粗比值比)与分层后的 aRR(调整后相对危险)、aOR(调整后比值比)联系不符;其次,可疑的混杂因子(f)和暴露因子(e)有联系,但混杂因子不是由暴露因子产生的危险因子即 $OR_{ef} \neq 1$;再有不存在暴露因素条件下,可疑的混杂因子也是疾病的危险因子。可比性研究中混杂的判断: $CRR \neq aRR$; 对照组中 $OR_{Ref} \neq 1$; 在没有暴露因素时 $OR_{Ref} \neq 1$ 。

3.4 可比性研究中的效应修正作用:

暴露因素按第三变量分层后,当估计暴露在每一层中与疾病的联系强度时,效应修正被定义为暴露因素在各层中与疾病的联系强度因第三变量的存在情况不一而大小不同,该第三变量为效应修正因子。

3.4.1 效应修正因子与混杂因子的区别

效应修正作用是一种客观的效应,是效应修正因子对暴露因子作用的影响,应极力对此效应加以精确的描述。混杂被认为是不利于研究的偏倚,存在与否取决于设计。混杂源由于选择的两组受试者中混杂因子分布不均衡,有限制的选择受试者可以有效地防止一个可以产生混杂效应的因子,在该项研究中不成为混杂因子。然而,效应修正不会有损于研究,它的存在与否取决于研究分析的指标,是研究中存在的一种自然现象,应尽可能

地把研究中的效应修正因子寻找出来。

3.4.2 用统计学方法识别效应修正因子

首先结合以前的研究和有关的生物学知识假定可能的效应修正因子。然后按此因子将资料分层,计算每一层内暴露因子与疾病之间的效应测量值,并初步比较各层的 RR 或 OR 的大小是否一致。具体方法有 Mantal-Haenszel方法、Hauck方法和计算标化比值比。

4 可比性研究中剂量效应趋势的分析

趋势分析在可比性研究中的作用与一般的趋势检验有所不同,在可比性研究中主要是用于分析两组中各组内的不均衡因素对结果可能产生影响的估计研究,并非是真正的剂量效应关系的趋势检验。

$$n_i = n_{1i} + n_{2i}$$

$$T_{1i} = \sum_{j=0}^1 a_j x_j \quad T_{2i} = \sum_{j=0}^1 m_j x_j \quad T_{3i} = \sum_{j=0}^1 m_j x_j^2$$

$$V_i = \frac{n_{1i} n_{2i} (n_i T_{3i} - T_{2i}^2)}{n_i^2 (n_i - 1)}$$

5 可比性研究中 logistic 回归模型正确使用

模型的不恰当使用将会直接影响对分析因素 OR 的估计,掩盖或夸大分析因素在两组中原本分布的规律。

logistic 回归模型应用比较广泛,但由于其模型本身的特点,易受个别过大值或个别过小值的影响,因而容易产生错误结论。为了确保结果的准确性,有必要对模型进行诊断,最常用的诊断方法有^[8,9]概率图、残差图、杠杆点检索图、影响点检索图、增加变量图和偏影响图等。

6 可比性研究的局限性

从研究方法上,可比性研究主要借助于病例对照的研究方法的模型,因而不可避免

的带有病例对照研究中常见的偏倚,主要的偏倚已经讨论了,在其中选择性偏倚、信息偏倚、错误分类偏倚和混杂偏倚最为常见。如果借用队列内的病例对照研究方法来探讨各个因素的均衡性及不均衡因素对结果可能产生的影响时,对克服这些常见的偏倚是非常有利的。

可比性研究是群体间的因素比较,并非是个例的研究,它的最终目的通过探讨实验组和对照组中各种因素(除分组因素外)的均衡性,用以推断总体中各个因素是否符合“齐同对比”的基本原则。在进行研究中借用了病例对照的研究方法和模型,用以说明因素的均衡性和不均衡因素可能产生的影响。虽然可比性研究从研究方法、模型上和病例对照一致,但其对结果的解释和病例对照不同,可比性研究终究不是由果寻因的研究方法。如果要寻找病因只有通过病例对照研究才可解

决。

随着可比性研究的广泛应用,将会有更多的新概念、新方法、新模型产生,使此项研究更深入彻底。

参 考 文 献

- 1 Gilbert ES et al. Health Phys, 1993; 64: 577
 - 2 Wing S et al. J Am Med Assoc, 1991; 265 (11): 1397
 - 3 Gilbert ES. Health Phys, 1992; 62: 260
 - 4 Li H et al. Chinese J Epidemiol, 1997; 17(3): 175-179
 - 5 Last Jm. A Dictionary of epidemiology. 1st ed. New York Oxford University Press, 1983: 105
 - 6 Greenland S. Stat Med, 1988; 7: 745-757
 - 7 Armstrong BG. Am J Epid, 1990; 132: 1176-1184
 - 8 Lee AH. Biometrics, 1988; 44: 71-77
 - 9 Chew CH et al. Biometrics, 1991; 47: 841-850
- (收稿日期: 1997-06-24)

切尔诺贝利核事故受照人群的甲状腺效应

北京医科大学第三医院(北京, 100083) 刘长安综述 贾廷珍审核

摘 要: 综述了切尔诺贝利核事故中受到高辐射地区儿童甲状腺癌发生的现状。分析了发病的时间和地理分布,确认了甲状腺癌增多与核事故辐射照射之间的联系。预测了事故中受到高水平辐射照射儿童可能的甲状腺未来效应。

关键词: 辐射照射 甲状腺癌 切尔诺贝利核事故

1986年4月26日切尔诺贝利核事故发生4年后,人们注意到白俄罗斯及乌克兰儿童甲状腺癌发病率上升,报道病例数已超过500,发病率的上升还在继续。外照射可引起甲状腺癌,但放射性碘广泛用于治疗甲状腺毒症多年未见甲状腺癌增加^[1],因颈部其他疾病接受X线治疗者中,甲状腺癌发病率很低,常发生在受照后10年或更长的时间。可见,作为切尔诺贝利核事故后果,所报告的受照地区儿童甲状腺癌数量之多是惊人的^[2,3],接受照射至发病率开始上升的时间也是相当

短的(4年)。国外已进行了大量的研究,以探讨甲状腺癌的增加与切尔诺贝利核事故辐射照射之间的因果关系以及可能的未来效应。本文对以上问题作一概述。

1 对居民甲状腺的辐射照射

切尔诺贝利核事故是仅有的一次大量人群受到高剂量辐射照射的核事故。受损核反应堆释放出大量放射性物质,¹³¹I为其主要成份,估计其活度为 1.8×10^{18} Bq。此外,还释放出大量放射性碲(¹³²Te),其活度为 $1.2 \times$