



### Ⅲ、药物流行病学研究方法——描述性研究

郑国民(上海新兴医药股份有限公司, 上海 200135)

中图分类号:R181.3<sup>+</sup>5

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2003)04-0249-07

药物流行病学研究方法基本上借助于流行病学研究方法。目前常用的方法中除药物上市后的监测方法外,主要的研究方法还有:描述性研究、分析性研究和实验性研究或随机临床试验。

#### 1 描述性研究

描述性研究(descriptive study)是通过观察而正确、详细地记载疾病或药物不良反应,按时间、地点、人群各种分布特征(如年龄、性别、职业、民族等等)来描述,也可以包括可疑病因因子分布特征的描述。为了正确地描述分布,必须有明确统一的诊断标准,准确的病例(因子)数字以及人口或用药人群的数据。

描述性研究利用的信息来源有:普查资料(现况调查资料)、生命统计记录、筛检或健康检查的记录、自愿报告系统或病例报告资料、医院临床记录或医院 ADR 集中监测系统资料,以及国家食品、药物或其他产品消耗的数字,尤其是近年来发展的有关计算机数据库的资料可能成为描述性研究的重要信息来源。

描述性研究属观察性研究的一种,是流行病学研究的基础步骤。通过描述性研究可获得的有价值的资料,同时也可对病因(包括不良反应的原因)提供线索或者是建立病因假设,为早期采取措施提供依据。

描述性研究有几种研究方法,第一种方法是生态学研究,又称相关性研究,它是以人群组为基本单位收集和分析资料,从而进行暴露因素(如服某种药品或接触某因子)与疾病(包括不良反应)关系的研究,即用代表人群组特征的量度来描述某些暴露因素与疾病的关系,例如,年龄、时间、卫生服务的利用,或者食品、药物及其他产品的消耗等。它描述某疾病或健康状态在各人群中所占百分数或比数,以及各项特征者在各人群中所占的百分数或比数,从这两类群体数据分析某疾病或健康状态的分布与人

群特征分布的关系,从而探求病因线索。在生态学研究中可以利用生态比较研究,即比较不同人群中的发病率(或 ADR 发生率)或死亡率的差别,了解这些人群中某些因素的发生率并同疾病的发病率或死亡率对比观察是否一致,从而为探索病因找到线索。另一种方法是利用生态趋势研究,即连续观察一个或多个人群中平均暴露水平的改变(例如暴露增加或降低)和某疾病的发病率、死亡率变化的关系。描述性研究的第二种方法是病例报告,它是临床上详细地介绍某种罕见病的单个病例或少数病例,藉此引起医学界对新出现的或不常见疾病、疾病不常见的表现或药物不良反应的注意,特别是在早期许多可疑不良反应的信息可能得到公布而引起社会公众的重视和警惕,进而可能形成某种新的假设。它是临床医学和流行病学的一个重要的联接点。具体地说病例报告的功能往往是识别一种疾病或暴露于某种因素或药物的不良反应的第一个线索。许多疾病都是首先通过病例报告被发现的。病例报告也是我们监测罕见事件的唯一手段,常能激发人们去研究某种疾病或现象,首先是通过病例报告介绍了疾病不常见的表现。然而由于病例数很少,而且有高度选择性,故易发生偏倚。所以不要轻易的确定某种疾病或表现就是药物不良反应。因为有时在临床上治疗的疾病表现和药物不良反应的表现是难以鉴别的,因此不应该以病例报告作为改变临床诊断、治疗等的依据。

描述性研究的第三种方法是通过现况调查来实现,也称断面调查,即横断面调查(cross-sectional study)来进行研究。它是在一个确定的人群中,在某一个时间点或短时期内同时评价暴露因素(如服用某种药物)与疾病的状况,从而提供某病频率和特征的信息。药物上市后的安全性研究、药物利用研究、药物不良反应的研究、药政管理研究等,常需应用横断面调查方法来进行。它的主要功能或用途

是查明当前某地区某种疾病的流行强度和该病人群分布、地区分布和时间分布的特点,以便分析患病频率与哪些环境因素(包括药物)、人群特征以及防护措施的质量等因素有关,有何关系,以供采取防治措施和决策之用。

横断面研究的特点为不设对照组,依靠事件(疾病或药物不良反应)发生频率与样本量大的优势,提示某种可能性,为进一步研究打下基础。例如,要求处方者报告一个月内所见病例的详细病情及所用药物,以求同时发现用药与出现病情的关系并获得“发生率”数据。若样本太少,此种研究的意义将受到明显削弱;若样本大,如成千例用药者都在用药期间发生某种效应(如血尿),则提示此药有导致血尿的可能,为深入调研提供了线索。上市后药物监测中,处方事件监测(prescription-event monitoring)就是属于一种横断面研究,它要求医师在一定时间内,对使用某药的病例所发生的情况,不断地随访较长(如半年)时间。一切病情与意外,不论是否与用药有关都进行记录,然后再汇总分析。处方事件监测常涉及数千至1万例用药者,要求有完善的组织工作。另外,在瑞典还进行过处方抽样调查,研究怀孕妇女的药物暴露与妊娠结局的关系<sup>[1]</sup>。在瑞典的耶姆特兰县,13%居民的用药处方自1970年来被长期保存,所以可进行长期的深层次的研究。由于每个病人的身份均可通过国家身份证号码确定,故可进一步开展用药适应证、副作用发生率与类型和治疗方案的依从性研究<sup>[2]</sup>。

我国利用流行病学调查研究药物不良反应的类型和发生率的例子也很多。早在20世纪60年代初在我国西南某地就曾出现过当地百姓称之为“伸舌病”、“歪颈病”、“望天病”等的流行,经过流行病学调查证实是氟奋乃静引起的神经性疾病流行。温州医学院郑荣远等曾报道<sup>[3-5]</sup>浙江省温州市曾流行一种原因不明的“脑炎”,经过他们的病例观察研究、流行病学调查以及最终的因果关系评价等步骤,证实为服用驱虫药四咪唑及左旋咪唑所致。

黄仲义,王永铭等<sup>[6]</sup>对住院病人住院期间的药物不良反应进行调查,结果是88例病人住院期ADR发生率39%(34/88),男36%(14/39),女41%(20/49), $P > 0.05$ 。 $\leq 49$ 岁病人ADR发生率21/41,显著高于 $\geq 50$ 岁病人13/47, $P < 0.05$ 。因ADR而入院的病人为2%(2/88)。使用药物721次,发生ADR54次,其中 $\leq 49$ 岁组8.8%(37/420), $\geq 50$ 岁组5.6%(17/301), $P < 0.005$ 。在154

种药物中35种发生ADR,其中抗生素占首位32%(17/54),ADR累及胃肠道次数最多,其次为神经和皮肤。调查表明,住院天数超过40d,其ADR发生率显著高于住院天数不足40d的发生率。季闽春等<sup>[7]</sup>曾对心血管病人的用药及不良反应进行了调查,其结果是:在监测期14个月内,745人中发生224例ADR,发生率23.2%,A型199例,B型25例,轻度:中度:重度=70:132:22。主要累及心血管系统(37.9%)、中枢神经系统(24.6%)和消化系统(15.6%),发生ADR者的用药种数和住院时间显著超过没有不良反应者。抗心律失常药和地高辛是主要致不良反应药物。用药种类多、住院时间长是不良反应发生的主要危险因素。另外,有人仅对某类药的不良反应进行了人群调查。例如,耿晓芳<sup>[8]</sup>曾对1954人应用苯二氮草类药物的情况及ADR进行过调查,结果是:①服药率为33%,连续服药一年以上为25.5%;②应用最多的是安定,其次是三唑苯二氮草;③长期服药者容易发生ADR,主要是药物依赖性 & 记忆力下降,老年人容易发生过度镇静,对呼吸功能不全的病人可引起严重的呼吸抑制,甚至死亡;④药物依赖性与年龄无明显相关,与服药的长期性及人格倾向有关。

描述性研究的另一个重要功能是集中那些由于医德原则而用实验方法不能提供的数据,特别是有关妊娠期用药情况的数据。这些数据由于医德和法制的原因为新药开发阶段是难以得到的,而且孕妇有时也必须使用类似抗惊厥药、抗感染药、抗高血压药等,有时在开始治疗时不了解妊娠情况,经常发生意外的接触。

有些妇女和她们的丈夫警惕性较高,当他们发现服用了孕妇禁忌的药物后能提供一些用药情况的资料,对妊娠结果的追踪和调查,经过若干年后把这些资料汇总起来有助于了解一个药品是否有潜在的致畸性。另外,由于描述性研究能够对疾病(包括ADR)进行人群分布的研究和调查,引起了人们对特殊人群用药问题的注意。例如,早在20世纪70年代,通过药品不良反应的病例报告,为有些中青年妇女发生颅脑出血提供了病因线索。事实上后来证明与发病前3d服用苯丙醇胺(PPA)密切相关,其中与服用含PPA减肥药的相关程度极高。

因描述性研究获得资料大都需要人工实施调查,费时、费力,出结果慢,对药品安全性问题难以作出准确快速的决定。然而,从目前的发展趋势来看,在用药情况、医疗服务、某些疾病情况、人口中死亡

率情况等方面的计算机数据进行联网已日益普遍,利用联网中的数据,不仅样本大,而且使调研变得迅速而有效。

## 2. 人群中药物效应的分布及其决定因素

当一种新药通过临床研究而获准生产销售,推向社会广大用药人群之后,药物效应在不同人群中有不同的分布特征,其中包括在性别、年龄、职业、种族、多种疾病与多种用药人群以及不同嗜好与饮食习惯的人群中的分布特征。另外,药物效应在不同地区和时间也会有不同的分布特征。

**2.1 性别因素** 性别因素可影响药物的体内过程与机体反应<sup>[9]</sup>。无论是少儿或是老年人,女性的药物不良反应发生率均显著高于男性,其原因是多方面的。

**2.2 年龄因素** 据我国调查发现,内科住院老年患者不良反应发生率为 27.3%,其中 A 型占 90%,B 型占 10%,女性显著高于男性。病人以呼吸系统疾病和心血管疾病的不良反应发生率偏高;药物则以抗生素、心血管药物、降糖药和利尿药产生的不良反应居多,反应类型以胃肠道反应为主(约 35%),其次为神经精神反应(约 20%),重度不良反应仅占 2.3%。而小儿内科住院患者中不良反应发生率为 12.9%。A 型显著高于 B 型,女性显著高于男性。易发生不良反应的药物依次为抗癌药、皮质激素和抗生素;反应以胃肠道、皮肤症状和血象改变居多。不良反应的发生率随年龄增长和住院期延长而上升。

**2.3 种族和遗传因素** 特异性遗传因素或某些特殊的遗传缺陷是引起不良反应和药物敏感性异常的重要原因之一,也是药物效应在不同种族或个体上差异的决定因素。因此,用流行病学方法研究药物效应在种族上的分布差异,与遗传背景的关系以及研究药物慢乙酰化、氧化代谢和其他反应异常在不同人群(包括不同种族)中的遗传特征(表现与基因型)的分布规律及其调控因素,是药物遗传流行病学(genetic pharmacoepidimology)的重要内容之一。因此,遗传药理学中有关药物处置与反应的遗传特征的人群调查也是药物遗传流行病学的内容。遗传因素造成药物代谢与药物效应的人群或个体差异在临床上十分常见,有不少是属于遗传性疾病的研究范畴。如遗传性甲状腺素结合球蛋白缺乏症患者,血中游离甲状腺素明显增加、胃粘膜缺乏内因子的患者,内服维生素 B<sub>12</sub> 无效,常呈现幼年型恶性贫血。异喹啉羟化代谢缺陷者,该药血浓度可上升 10~20

倍,用药量仅需常人的 1/20~1/30,患者常常亦发生胍生、非那西丁、扑热息痛、甲磺丁脲、去甲替林、甲硫咪胍等多种药物的代谢障碍。此种羟化代谢缺陷发生率有明显的种族差异,埃及人、加拿大英国移民、加拿大中国移民、中国大陆汉族与蒙古族分别为 1.4%、6.3%、31.6% 和 <1%。

**2.4 疾病因素** 由于在用药的人群中,尤其是老年人常伴有多种疾病,病理因素改变了药物的正常体内过程与作用,可导致药效与毒性的改变。例如,我国为乙型病毒性肝炎高发国家,感染率约占人口的 10%,它的感染常引起肝功能减退,使药物的代谢灭活减少和药物效应增强,常导致药源性肝损害。氯丙嗪、红霉素、抗结核药、可的松、磺胺类、四环素类、解热镇痛药引起的肝损害发生率较高。

**2.5 合并用药因素** 目前我国无论是住院或门诊,患者多使用几种药物,即使是自购药物,也往往使用复方制剂,实际上也是合并用药。合并用药时,如药物之间在理化与药理性质上存在着药物相互作用,则可产生疗效或毒性上的协同、相加或拮抗。药物的相互作用往往是潜在的,即在一定条件下才发生,从药效学方面判断有时并不十分容易,给药物流行病学研究与临床观察带来困难,但是公认的结果是并用品种与药物相互作用或不良反应发生率呈正相关。

1942 年在美国首次揭露了一种原因不明的盲症的爆发。新病例的发生一直持续到上个世纪 50 年代中期。后经对该种疾病分布特点的分析发现病因线索,再经检验病因假设以及实验研究最后证实这种原因不明的盲症(blindness X)的病因是由于早产儿在保育箱内吸高浓度氧引起的晶体后纤维增生症(retrolental fibroplasia),以后降低给氧浓度即减少了此病的发生。通过下面的数据资料,介绍如何观察和分析疾病的分布特点,并找出病因线索,形成病因假设,为以后验证病因假设提供依据。

**2.6 时间因素(长期趋势)** 在美国首次描述了 6 个早产婴儿的 blindness X。症状在出生后的头 3~6 个月缓慢地发展。类似的病例在美国各州以及许多国家被发现,大多数是在大城市。病例在一年内是均匀地分布,与出生平行的发现。不同地方的时间上的分布趋势与图 1 至图 4 所描述的特征相类似。

从图 1 中疾病的时间分布特点可以看出,在 1940 年~1945 年间病例数少,而且所报告的病例数比较恒定。1946 年开始有明显的增长并一直持续到 1951 年

达到高峰。1952年~1953年稍有下降,但继续保持着较多的病例数,然而在1954年骤然下降。我们能够分辨出在1940年~1951年间该疾病的时间分布趋势(特性曲线)具有三个不同的危险度时期。1951年~1953年的病例数大约是1940年~1945年间的7倍。

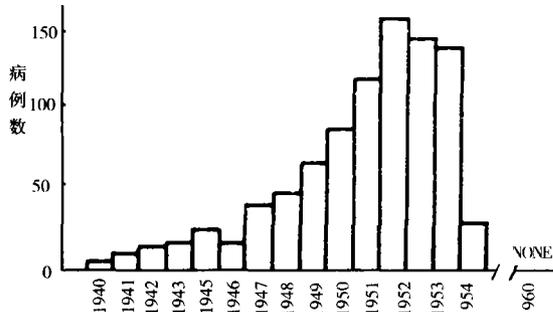


图1 美国纽约州1940年~1954年 blindness X 的长期趋势

(源:New England J Med. 1954, 251:1017)

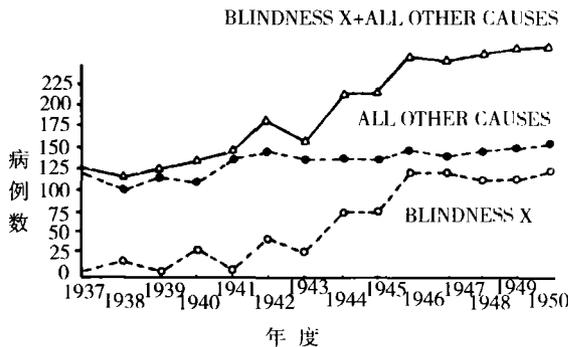


图2 美国11个州,1937年~1950年学龄前儿童年度出生及其盲症的趋势

(源自:Kerby, CE., Sightsaving Review 1954, 24:15)

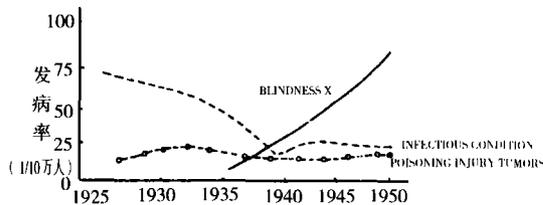


图3 1927年~1950年盲症按病因的发病率

(源自:New England J, Med. 1954, 251:1017)

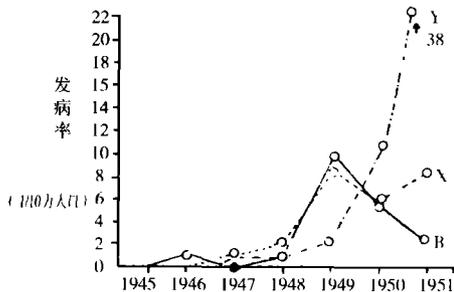


图4 英格兰的三个中心 blindness X 的发病率

(源自:Henderson, MM., 未发表)

由此提出的问题是,病例数的增加是否说明病例诊断较好?在疾病出现的初期,新病例占有合理的比例可能是由于诊断的改进或更加完善的报告病例。因为医学界为了熟悉潜在的新病种需要一些时间,当大多数医生了解到一种新疾病时,才有更大的可能去诊断,而在以前就不可能有这样的选择。另外,从所有病因盲症的趋势中,原因不明的盲症的趋势与出生率增长平行。当原因不明的盲症增加时,其他病因盲症显示相对降低。

1948年和1949年间,在3个医疗中心,发现原因不明盲症有增加,部分原因可能是与病例发现较早有关,也可能与实际病例增加有关。然而,在1950年~1951年中该疾病的发病率和趋势在3个医疗中心间有较大的差异,3个中心之间不可能因发现病例的方法不同有如此明显地差异(图4),因为在医学界对该病已经众所周知了。同样,从图3我们观察到传染性的和其他病因的盲症发病率在1940年后保持稳定状态,但是原因不明盲症的发病率有极大的增加。

最后的结论是原因不明盲症(blindness X)发病率增加是实际的增加。

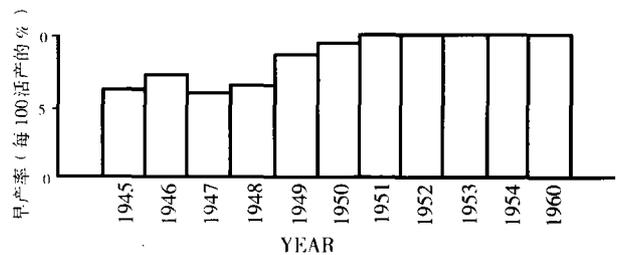


图5 纽约州,1945年~1954年年早产率

(源自:纽约州,生命统计局公布,1945~1950美国生命统计,1950~1960生命统计)

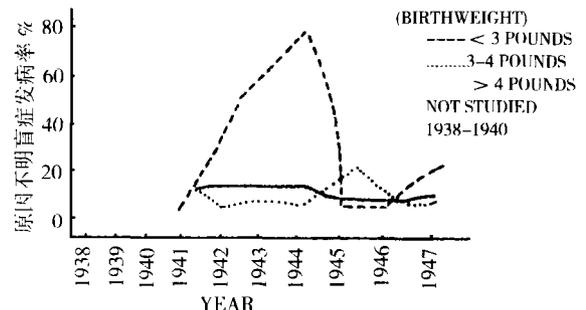


图6 1938年~1947年在普罗维登期产科医院出生的早产婴儿 blindness X 发病率

每年早产儿出生百分率在1945年~1960年间没有显著变化,因此,blindness X 的增加不可能是由于早产率改变引起的。

体重<3磅的婴儿有较高的发病率。发病危险

度在 1945 年显著地下降,但在 1946 年又开始上升。

**2.7 地区分布** 在美国各州以及许多国家都有类似疾病发生,大多数发生于大城市,而且因早产儿所

出生的医院类型不同,原因不明盲症的发病率也有所不同。

表 1 按城市、医院和肤色的 blindness X 分布

城市	医院类型	白人		非白人	
		早产儿数	病人数	早产儿数	病人数
新奥尔良	慈善事业	90	0	210	0
	私立的	100	9	31	0
纽约	民办的 (收服务费有些慈善事业)	1 541	188	759	2
	市立的 (收些服务费,大多数公费补助)				
芝加哥	大学的	100	35	30	3
普罗维登斯	民办的	115	10	67	0
总计		2 446	244	1 697	7

(源自:M 和 R 儿科研究会议,1951)

blindness X 的分布可能与医院类型有关。私立医院与公立医院比较,私立医院发生该疾病较多。这种疾病最初是在白人婴儿中发现,但是非白人也有一定的报告病例。

布,可以清楚地看出在高等级医院中 blindness 发病率较高。而在出生体重和 blindness X 发病之间存在反比的关系,这在高等级和低等级医院都十分明显(见表 2)。

从医院医护质量来看 blindness X 发病率的分布,

表 2 1952 年美国马里兰州的医院医疗护理质量与 blindness X 发病率

医院等级	出生体重(克)的 blindness X 的发病率(%)							
	1001 克以下		1001 ~ 1500 克		1501 ~ 2000 克		合计	
	人数	发病率	人数	发病率	人数	发病率	人数	发病率
高级的 10%	4	50	64	26.6	176	3.4	244	10.2
其余的(15%样本)	8	25	61	9.8	358	1.4	427	3.0

(源自:Rothmund, H. I. M., Rider. RV, et al. QT TU IP, 14:455, 1954, UGLGQT TU DGPWRN, 1954.)

**2.8 人群分布** 在年龄、种族和出生体重等方面的公布,首先是母亲的年龄与 blindness X 发病的关

系,母亲年龄大的,分娩的儿童患 blindness X 稍有增加,但其差异在统计学上是不显著的。

表 3 1949 年住在波士顿产科医院的母亲年龄与其分娩儿童患 blindness X 关系

母亲的年龄(岁)	分娩人数	正常儿童数	blindness X 人数	患 blindness X 百分率
16 ~ 25	103	89	14	13.6
26 ~ 35	173	146	27	15.6
36 ~ 45	62	52	10	16.1
未报告的	13	11	2	15.4
合计	351	298	53	15.1

(源自:Kinsey, VE., 和 Iacharias, L., 美国医学杂志 159:592, 1949; 美国医学会版权, 1949)

表 4 1952 年马里兰州 blindness X 在出生体重和年龄上的分布

出生体重(克)	婴儿的年龄							
	死 产		一周以下		一周至一个月		一个月以上	
	人数	blindness X 发病百分率	人数	blindness X 发病百分率	人数	blindness X 发病百分率	人数	blindness X 发病百分率
1001 以下	-	-	-	-	-	-	12	33.3
1001 ~ 1500	2	0	11	0	66	16.7	45	26.7
1501 ~ 2000	54	0	182	0.5	254	2.8	40	7.5

(源自:Rothmund, H. I. M., Rider. RV, et al. QT TU IP, 14:455, 1954, UGLGQT TU DGPWRN, 1954.)

从表 4 可以看出该疾病的发生与出生体重成反比。而且其发病率是随着出生后的年龄增加而上

升。这提示出生后环境的暴露可能是一个重要的需要考虑的因素。另一项调查显示患 blindness X 的

早产儿在医院育儿室中停留平均 56d, 而其余的早产儿只停留 4d。

表 5 妊娠持续时间与 blindness X 发病的关系

妊娠持续时间 (周)*	合计	活动性的阶段 <sup>+</sup>		后遗症阶段 <sup>+</sup>		不可逆的阶段	
		人数	百分率	人数	百分率	人数	百分率
31 或以上	51	29	57	6	12	1	2
30 或不到 30	42	28	67	15	36	6	14

\* 妊娠 30 周时的体重约 1500 克或 3 磅, 5 盎司。

+ 疾病期分类不是互相排斥, 婴儿可同时有活动性的和后遗症

(源自: Engle, MA., *et al.*, 美国儿童疾病患者 89:399, 155, 美国医学协会版权, 1955)

在表 5 中妊娠持续时间是自变量, 疾病是因变量, 并显示: 妊娠持续时间长短与 blindness X 病情之间同样存在着关联。妊娠持续时间较短的, 病情愈严重。

表 6 1951 年~1952 年波士顿 blindness X 严重性和妊娠持续时间关系

眼部检查发现	妊娠平均持续时间(周)
正常	33.3
轻度异常	31.8
中度至严重异常	30.8

(源自: Zacharias, L., *et al.*, 美国眼科杂志, 38:317, 1954, 眼科出版公司版权)

表 6 中显示眼部的发现(自变量)和作为因变量的妊娠持续时间, 其结果证实两者相关, 因而支持了早先的发现。

另外, 此病在种族上分布目前尚未发现有明显差异, 美国首先在白人儿童中发现而非白人也有病例报告, 世界上其它国家也有此病的发生如英格兰。其共同点是因出生体重差异其发病率有明显不同(见表 7), 而且还发现: 双胞胎和三胞胎中常发生此病。

表 7 1952 年美国马里兰州 blindness X 在出生体重上的分布

出生体重(g)	婴儿数	blindness X 发病百分率
1001 以下	12	33.3
1001 ~ 1500	129	17.8
1501 ~ 2000	548	2.0

表 7 的数据资料再次证明出生体重与该疾病的发病率成反比的关系。在不同地区和不同环境下所作的这种调查研究, 支持了其它的研究证据。

几种可能病因假设的解释和讨论: ①遗传或遗传缺陷: 遗传学上的突变可以偶然的发生, 即它可以由环境的危害如放射物(原子弹首次在 19 世纪 40 年代被使用)或者由于机动车废气增加的化学气体污染引起的。②传染性: 一种新的病毒或一种微生物变异株被引入人群。在不同地理地域中疾病发病率的增加, 可以代表微生物通过人与人的接触而扩散。这种微生物可以从第二次世界大战返回的军

人被带入到美国。③损伤: 婴幼儿的这种病是继发于出生损伤, 在几个月内视力缓慢的退化而引起的。④营养缺乏或过剩; 母亲改变常规做法, 较少母乳喂养或较多的利用配方和制备的婴儿食品。早产儿可能是对牛奶或配方中某种成分敏感。新的饮食提供的必需营养素可能是超量的或者是不足的。⑤环境的危害物/毒素: 母亲可能是吸烟者。香烟中毒害神经的化学成分在子宫内转移到胎儿。发育中的胎儿无论是在妊娠的早期还是晚期都对化学因子是敏感的, 因而是一种缓慢发展的疾病。⑥药物治疗/疗法: 存在许多能够产生发育缺陷的药物治疗的例子。

为了进一步找出病因线索又做了数项调查, 其结果是: 在比较患和未患 blindness X 早产儿母亲的若干因素时, 在许多方面均显示没有差异。例如: Rh 因子不相合性的频率, 手术分娩, 分娩期间给予的麻醉和止痛, 分娩前 X 光照射, 妊娠过程中母亲的感染, 早产的原因, 男性和女性中疾患的百分比, 以及婴儿是否用母乳还是用牛奶喂养方面均无明显差异。加上本病的时间、地区和人群中分布特点显示 blindness X 发生于早产儿尤其是体重 < 3 磅的发病率比较高。在私人付费的和医疗护理质量高的医院出生的早产儿发病率较高, 而且出生体重和 blindness X 发病率之间存在反比的关系, 出生体重低的早产儿往往在医院接受医疗护理时间较长。在本病年龄分布中显示出发病率是随着出生后的年龄增长而增加(见表 4), 这提示出生后环境的(医院的)暴露可能是一个重要的考虑因素。另一项调查结果显示患 blindness X 的早产儿在医院育儿室中停留平均 56d, 而其余的早产儿只停留 46d, 支持了医院环境因素暴露的观点。另外, 表 5 中数据资料显示, 妊娠持续时间短的早产儿(这就需要在医院做较好医疗护理, 住院时间可能也较长), 患 blindness X 更加严重。综合上述调查结果和疾病分布特征完全符合或大部符合一种病因假设, 即 blindness X 的发生可能与出生后在医院的育儿室中医疗护理方面的因素有关联(特别是私立和高级医院以及对

低体重早产儿常用的医疗护理手段和方法)。为了证实其确实性,需要进一步检验此假设。例如,检验各种治疗药物和方案与 blindness X 发病的关系,之后再临床用临床试验做最后的验证。

**参考文献:**

[1] Boerthius G. *et al.* Recording of drug prescription in the Jamtland Sweden. I: Methodological aspects. II: Drug exposure of pregnant women in relation to course of outcome of pregnancy. III: Drugs presented in blood donors in five years period. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1977,12:31.

[2] Nordics Statistics on medicines. 1981 - 1983. Uppsala: Nordic Council in Medicines, 1985.

[3] 郑荣远. 浙江省温州市的“脑炎”病因探索 I: 病例观察研究 [J]. *药物流行病学杂志*, 1993, 2: 157.

[4] 郑荣远. 浙江省温州市的“脑炎”病因探索 II: 流行病学调查

[J]. *药物流行病学杂志*, 1993, 2: 161.

[5] 郑荣. 浙江省温州市的“脑炎”病因探索 III: 因果关系的综合评估 [J]. *药物流行病学杂志*, 1993, 2: 166.

[6] 黄仲义, 王永铭. 药物不良反应调查报告 [J]. *新药与临床*, 1985, 4: 236.

[7] 季闽春. 心血管病人处方用药调查及药物不良反应监测 [J]. *中国临床药理学杂志*, 1995, 4: 234.

[8] 耿晓芳. 二氮草类在 1954 人中调查及药物不良反应 [J]. *中国临床药理学杂志*, 1991, 2: 119.

[9] 谢红光. 性别药理学与临床用药 [J]. *湖南医学*, 1992, 9(6): 364.

[10] Lewis, HR., Beatrice. *et al.*, Principles of Epidemiology. A Self-Teaching Guide. Copyright@ 1982, By Academic Press Inc. 283.

收稿日期: 2003 - 06 - 05

## 药物流行病学研究方法—描述性研究 试题

1. 药物流行病学描述研究的常用方法有(多选)
  - A、生态学研究
  - B、病例报告
  - C、横断面研究
  - D、队列研究
  - E、实验研究
2. 药物流行病学描述性研究有三个特征,它们是(多选)
  - A、时间特征
  - B、地区特征
  - C、药物特征
  - D、人群特征
  - E、病例特征
3. 药物流行病学描述性研究的资料来源有(多选)
  - A、普查资料
  - B、生命统计记录
  - C、病例报告资料
  - D、新药申报资料
  - E、GMP 认证资料
4. 生态学研究的特点是
  - A、识别一种疾病或药物不良反应的初始线索
  - B、确定人群中某种疾病或药物不良反应的频率和特征
  - C、用人群特征描述暴露因素与疾病或药物不良反应的关系
  - D、测量及比较一组或多组队列药物不良反应的发生率
  - E、按随机分组方法,将某种药物给予试验组和对照组,观察比较两组的结果
5. 病例报告的特点是(多选)
  - A、易发生偏倚
  - B、能识别药物不良反应的线索
  - C、需量度人群的特征
  - D、样本量大
  - E、有对照组
6. 横断面研究的特点是(多选)
  - A、不设对照组
  - B、样本量小
  - C、时间特征强
  - D、适合于罕见的不良反应
  - E、需随机抽样
7. 我国药物流行病学研究的典型案例是(多选)