

药学继续教育

III、药物流行病学研究方法——分析性研究(三)

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(2004)01- 0055- 06

队列研究(cohort study)有的译为定群研究或群组研究, 又称前瞻性研究(prospective study)、发病率研究(incidence study)、随访研究(follow-up study)和纵向研究(longitudinal study)。后四个名称不确切, 易造成混乱, 意思比较贴切的中文名称是队列研究或群组研究。

本研究方法就是在暴露于所研究的因素和非暴露的两个人群中比较其发病率(或死亡率)的差异。借以评价暴露因素成为研究疾病(包括药物不良反应)的病因可能性和确切性。具体做法在有可能发生研究疾病的个体组成人群(高危人群, population at risk)中分成暴露(E)及未暴露(E)于某因素的两种人群(或组)、并根据研究疾病的潜隐期的长短, 追踪短时间或长时间, 观察两个人群组的发病(D)频率的差异, 从而判定暴露因素与发病有无因果关联及其大小(见图1)。队列研究在实际应用时更适用于研究某暴露因素作用后短期内就出现不良反应的结局, 如研究孕妇服用某药与其新生儿疾病的关系; 咪唑类药物服药后1~2个月内出现“原因不明的脑炎”的关系等。

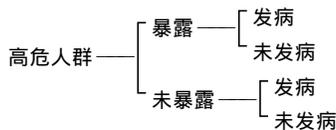


图1 队列研究方法简图

1 队列研究的用途和种类

1.1 用途 ①验证病因假设: 通常在描述性研究之后有了病因线索并经病例对照研究初步验证病因假设之后, 选择其中最可能的某项病因假设, 用队列研究方法进一步验证, 而且这种验证可以了解某种(组)因素与多种疾病的关系。②了解疾病的自然史: 观察个体病例的自然发病过程包括起病到痊愈或死亡的全过程, 叫个体疾病的自然史。在人群中观察疾病从发病、发展至结局(死亡、痊愈或残疾)的全过程叫人群的疾病自然史, 它可补充临床观察的

不足, 同时可观察到暴露于某因素的和非暴露人群的某病的人群疾病自然发展史有无不同及其特征。

1.2 种类 队列研究依据被研究对象进入队列的时间分为两种类型: ①历史性(historical)队列研究是在研究开始时, 根据过去记录的暴露的资料分为暴露和非暴露的人群组, 研究的结果已从过去某时至研究开始的一段时期内获得了数据资料, 所以资料的收集和分析可以在短时间内完成, 因为分组不是在研究开始时完成, 所以又称它谓非同时性(non-concurrent)队列研究。这种研究虽然出结果快, 可以在短时间内完成, 但因资料积累时未受到研究者控制, 所以内容上未必符合要求, 故这种研究仅在具备详细、准确而可靠的文字资料条件下才适用。例如具备医院的病例、发病或死亡的登记报告完整的系统等。②前瞻性队列研究是研究对象的确定与分组是根据研究开始时所获得的现实资料。研究的结果要等前瞻性观察或随访一段时间才能得到, 所以这种研究又称同时性(concurrent)队列研究。当这种研究需要观察随访相当长的时间时, 费时、费力, 而且研究的组织与后勤工作很复杂。在经济上耗费较大。

当历史性队列研究中从根据历史资料分组至研究开始时一段时期还不能满足完全出结果的时间要求时, 还可从研究开始继续前瞻性观察随访一段时间, 这样在历史性队列研究中又有前瞻性队列研究的成分, 故称混合型队列研究, 它兼有上述两型优点, 而相对地在一定程度上弥补了它们的不足。

2 队列研究的设计

2.1 研究因素的选择 根据描述性研究和病例对照研究的线索已证明哪种因素对所研究疾病有特异性关联, 并根据文献中在这方面所做过的工作及其研究方法和结论等方面的资料, 选定了研究因素(暴露因素)之后, 要给暴露因素下定义, 例如肥胖, 可定义为“经皮肤卡尺测定皮肤厚度在25mm或以上者称为肥胖”, 或者定义为: “超过同类(性别、年龄、身

长)人平均体重 10% 以上者”。如果暴露因素是吸烟,则可定义为:“每天吸 1 支以上,吸 1 年者”,才为暴露者。而且在确定暴露者时要注意到各种可能性。吸烟者中每天吸烟量不同,或有些是近期开始吸烟,有些则是多年的成瘾者,除吸香烟外,有吸烟斗或雪茄。同样在非吸烟者中有些可能是近年来患急性病而听别人的劝告不吸烟的。因此研究者必须极其清楚地阐明其确定的暴露因素的定义。在研究药物不良反应时,在询问和记录服药史时,不但要问是否服了某药这个定性问题,而且还要问什么时间服,每次服的药量,每天服药次数,服药持续多久等定量问题。

暴露因素资料的收集包括:①现成记录。特殊暴露人群(如职业性或医源性、如服药史)的职业史或医疗记录常有暴露水平或个体暴露剂量的资料,这是暴露史的唯一可靠来源。因被调查的人通常并不了解或不记得暴露的性质和剂量的资料。现成记录的主要优点是具有较高的客观性。②队列成员资料。有些暴露因素无现成记录,例如烟、酒、饮食等生活习惯或生活方式资料,须向队列成员本人了解。通常采用调查表由调查员访问时填写或通信调查。③医学检查或检验资料。有些研究因子是队列成员的生理特征,例如血压、血脂、血糖、身高、体重等,须通过检查或检验才能获得。④环境资料。因为有时对环境条件进行测量,才能获得暴露水平的数据。

除收集上述的队列成员暴露因素的资料外,还要收集对疾病的发生或死亡频率有影响的一些因素,如性别、年龄、婚姻、经济收入、家庭人口、文化程度等,目的是为了暴露组和非暴露组除研究的暴露因素外,在其他有影响的因素方面有可比性。

最重要的问题是在收集了上述基本资料后,要能够正确划分暴露组和非暴露组,一定要保证从人们所暴露的因子分类上(有、无及程度)所获得的资料是准确的和没有偏倚的(valid unbiased)。队列研究的优点是与健康人群打交道,他们作为调查对象,从他们那里收集包括暴露于潜在的病因因子的定量的数据等资料。当假说是试探性时,须注意用相当普通的语言来询问被调查者。如在一次调查中问及业余活动量时,不宜公开表明这个调查目的是要查明体力活动量与冠心病发病或死亡之间的关系,不让被调查者知道该研究中病因因子与结果的关系,这样,对于所研究因子的暴露分类就不大可能产生偏倚。

**2.2 研究人群的确定** 要选择一个范围明确的全体人群或其样本,划定的人群必须无研究的疾病,或不在该病的潜伏期,或不是该病的亚临床型。该人

群可以预料有适当的应答率或用各种方法加以保证。能提供足够数量的暴露于所研究的因素的人和研究所需的各项特征的人群亚组,人群稳定,流动性小,便于随访,如医疗保健网健全,医疗诊断水平较高,病例报告和登记工作较好,便于发现和收集病例,能保证计算出较正确的发病率或死亡率。

**2.2.1 暴露人群的选择** ①一般人群。例如以行政区划的界线来确定人群:其优点是可以得到地方政府和卫生部门的协助和居民的合作。可以从地方政府得到人口资料如人口数、性别、年龄结构、经济收入、文化程度的等级类别等。如果选择的是经济比较发达的地区,其卫生保健机构健全,水平也较高,对随访工作有利,结果也准确可靠。例如美国为了研究心血管疾病的发病与社会经济状况、种族及其它人口学特征的关系时,选择的马萨诸塞州东部的佛镇是世界上著名的 Framingham 心脏病研究基地,因为它具备了上述确定的研究人群的条件。②特殊暴露人群。即对某一因素暴露特别严重的人群较易发现暴露与疾病间的关系,需要的人数也少。例如矽尘、石棉或炼焦作业的工人是研究肺癌的暴露人群。放射性物质接触者例如铀矿工人,核原料接触者是研究白血病的暴露人群。另外有某种疾病史者也是特殊暴露人群,该人群的暴露与非暴露往往界限清楚,易于区分。例如有乙型病毒性肝炎病史者是研究肝癌的暴露人群。Beasley 在研究原发性肝癌和乙型肝炎病毒的关系时,选择的研究人群为 22 707 名政府机关男性工作人员,这是因为男性人群中原发性肝癌的发病率较女性高 3~4 倍,政府工作人员中以男性居多,平均年龄较女性为大,且在政府机关工作的年限亦较长,尤为重要是这些人有很好地医疗照顾,易区分暴露(即患乙型肝炎)与非暴露,而且他们均参加了寿命保险,保险公司可提供死亡及死亡原因的登记资料。由于他们均在指定的国家医院就诊,包括常规体检,因而可获得可靠的临床资料。在药物流行病学中研究某种服药史经长期之后产生严重不良反应(例如癌或血液疾病)之间关系时,上述暴露人群的选择是有借鉴意义的。③特殊便于研究的人群。Doll 和 Hill 在研究吸烟与肺癌关系时,利用在英国登记的所有开业医师,利用信访调查吸烟习惯之后,分出暴露与非暴露人群,经长期随访,在此期间又从登记总署、中央医学行政当局和英国医学会等处收集医生死亡资料,并交叉核对,最后证明吸烟与肺癌死亡的关系。由此说明选用这样的人群时便于收集暴露资料和提高随访质量,提高结果的判断可靠程度如死亡资料的可靠性,而且大大地节省了人力和物力,进而也节省了财力。

**2.2.2 对照(非暴露)人群的选择** 非暴露人群的选择原则是要绝无研究因素的暴露史或者至少在多少年内无该因素的暴露史。另外,除研究因素外其他各种特征应尽量与暴露人群一致或基本相似,而且在收集资料方面也要与暴露人群一致,这样才能使两种人群获得的资料具有可比性。①内对照。选定一个研究人群后,从其中的非暴露人群或暴露程度不同的人群作为对照。例如上述 Beasley 研究原发性肝癌和乙型肝炎病毒的关系,以及 Doll 和 Hill 研究吸烟和肺癌关系的例子,都是内对照。在研究药物与疾病关系时,如怀疑咪唑类药与“脑炎”有关系时,选服药的人群为暴露组,当地未服该药的人群为非暴露组(要具有可比性的人群)。②组间对照或称外对照。如暴露人群是特殊暴露人群(如轴矿工人)可选择另一个人群作为对照(其他矿业工人)。在药物流行病学研究中如研究麻醉药与妊娠关系时,麻醉的女医生或护士作为暴露组,其他科室的女医生和护士作为非暴露组。③一般人群作为对照。如特殊职业的人群作为暴露人群,用当地总人口作为非暴露人群。但在结果的比较时要注意标化,可用标化死亡比(SMR)或标化发病比(SIR)。

有的研究可在进行内对照和外对照比较后再与总人口作比较,这样可避免用一种对照比较时产生的偏倚。

**2.3 样本大小** 队列研究一般要比病例对照研究的样本要大得多,特别是要研究发病率低的疾病,故对少见病的病因研究用得较少。其样本大小确定主要依据:①非暴露组的发病率;②相对危险度(RR);③精确度,即第一类和第二类错误 $\alpha$ 和 $\beta$ 的大小。具体方法:①凭经验,即参考文献中成功的经验样本;②查表,查有关的流行病学参考书;③用计算公式计算,下面举例说明计算方法。

公式:

$$n = \frac{\{U_{\alpha} \sqrt{2\bar{p}\bar{q}} + U_{\beta} \sqrt{P_1[1+RR - P_1(1+RR^2)]}\}^2}{[P_1(1-RR)]^2} \quad \text{①}$$

此公式相当于

$$\frac{\{U_{\alpha} \sqrt{2\bar{p}\bar{q}} + U_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}\}^2}{(P_1 - P_2)^2} \quad \text{②}$$

查表  $U_{\alpha} = 1.96; U_{\beta} = 1.282$

$P_1 =$  非暴露组发病率;  $P_2 =$  暴露组发病率

$\bar{p}$  为以上两率的平均  $\bar{p} = \frac{1}{2}P_1(1+RR); \bar{q} = 1 - \bar{p}$

举例:用队列研究分析孕妇暴露于某药与婴儿先天性心脏病之间的关系,假定已知非暴露组发病率( $P_1$ )为 0.008 即 1 000 个活产儿中有 8 例先天性心脏病病例,要求用双侧检验  $\alpha = 0.05, \beta = 0.10$ ,求当  $RR = 2$  时所需样本数。 $U_{\alpha} = 1.96, U_{\beta} = 1.282, P_1 = 0.008, P_2 = P_1 \times RR = 0.008 \times 2 = 0.016$ 。

$$\bar{p} = \frac{0.008 \times (1+2)}{2} = 0.012, \bar{q} = 1 - 0.012 = 0.988$$

代入公式①

$$N = \frac{\{1.96 \sqrt{2 \times 0.012 \times 0.988} + 1.282 \sqrt{0.008 \times [1 + 2 - 0.008(1 + 2^2)]}\}^2}{[0.008 \times (1 - 2)]^2} = 3\,892.085$$

### 3 队列研究结果的分析与评价

队列研究结果的分析主要是计算出两组的发病率(或死亡率),并检验两组间差别显著性,以判断暴露与疾病之间的联系,如有联系还要计算一些相关的指标,以便对联系做出进一步评价。

**3.1 发病率或死亡率的计算** ①研究人群人口固定:可用研究开始时的两组人口数作为分母,整个观察期间所得病例数或死亡数作为分子,这样计算出来的发病率或死亡率称累积发病率或死亡率。②研究人群人口变动:即两组在观察追踪过程中有新进入或退出的人,可用计算出来的人年数作为分母,整个观察期间所得病例数或死亡数作为分子,这样计算出来的发病率称为发病密度,因为这是发病数与观察时间的比例关系,从而可算一个人年有多少例,同时也考虑了人数多少的因素。一个人年是指一个被观察对象观察一年或 2 个对象观察半年。如果观察的是月数或日数均可折算为年数(1 个月 = 0.08333 年,1 天 = 0.002 74 年)。人年数的计算方法<sup>[1]</sup>包括下列几种:

**3.1.1 大样本的人年数计算** 在每人随访年数相等的组,人年数等于人数与随访年数之积。在分组的大样本中,每个观察时段的人数不同,计算人年数时,以相邻两时段的平均数乘以年数,不满一年的折算成年数的分数。用表 1 来说明计算方法。

表 1 大样本人年数计算实例

年龄 (岁)	观察人数						人年数
	1951. 11. 1	1952. 11. 1	1953. 11. 1	1954. 11. 1	1955. 11. 1	1956. 4. 1	
35~ 44	8 886	9 149	9 287	9 414	9 710	9 796	41 211
45~ 54	7 117	7 257	7 381	7 351	7 215	7 191	32 156
合计	16 003	16 406	16 667	16 765	16 925	16 967	73 367

具体计算办法以 35~44 岁年龄组为例,即是人年数 =  $(8\ 886 + 9\ 149) \div 2 + (9\ 149 + 9\ 287) \div 2 + (9\ 287 + 9\ 414) \div 2 + (9\ 414 + 9\ 710) \div 2 + (9\ 710 + 9\ 796) \div 2 \times 5/12 = 41\ 211$ 。同理可计算出 45~54 岁年龄组的人年数,各年龄组的人年数的总和,就是该观察人群的总人年数。

**3.1.2 小样本人年数的计算** 如果样本不大而且各人随访年数不同,可逐个算出各人群随访人年数,再计算总人年数。例如,观察追踪的一共 8 名对象,观察期为 5.5 年,第 1 号对象从研究开始时即进入观察组,观察了 2.5 年发生疾病,观察人年为 2.5 年,第 4 号对象在研究开始的第二年进入观察组,观察了 2.5 年死亡,暴露人年为 2.5 年。第 6 号对象第二年进入观察组,观察半年发病,暴露人年为 0.5 年,依次类推,计算每个人的暴露人年(见图 2)。该研究总的暴露人年数为  $2.5 + 3.5 + 1.5 + \dots + 2.5 = 18$  人年,观察期有 3 人发病,发病率为  $3/18$  人年。

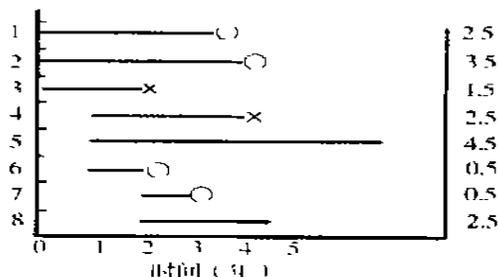


图 2 8 名研究对象随访结果

○- 新发病例; ×- 死亡

**3.1.3 用寿命表法计算人年数** 在观察时间长,被研究对象人数变动大,应用寿命表法计算人年数较方便。

表 2 应用寿命表法计算人年数

观察时间(年)	年初人数	年内进入人数	年内发病人数	年内离群人数	暴露人年数
(X)	(I <sub>x</sub> )	(N <sub>x</sub> )	(D <sub>x</sub> )	(W <sub>x</sub> )	(L <sub>x</sub> )
1	403	79	4	30	425.5
2	448	45	2	11	464.0
3	480	60	3	8	504.5

$$\text{计算公式: } L_x = I_x + \frac{1}{2}(N_x - D_x - W_x) \quad (1)$$

$$L_{x+1} = I_x + N_x - D_x - W_x \quad (2)$$

(公式中英文字母符号的含义请见上表内第一横行括弧内相对应英文字母。)

第一年的暴露人年数:

$$L_1 = 403 + \frac{1}{2}(79 - 4 - 30) = 425.5(\text{人年})$$

第二年的年初人数:

$$I_2 = 403 + 79 - 4 - 30 = 448 \text{ 人}$$

$$\text{第二年的暴露人年数: } L_2 = 448 + \frac{1}{2}(45 - 2 - 11) = 464 \text{ 人年}$$

余类推,合计得 1 394 人年,在观察期间共发病 9 人,所以其发病率 =  $9/1\ 394$  人年 = 6.50/千人年。

**3.2 危险度的测量** 在药物流行病学研究中,为测定危险因素(包括某药物)的效应,常用危险度来衡量因素和疾病效应(发病、死亡)的相关程度或因素对人群发病的影响大小,用来探索因素在疾病发生上所起的作用。

### 3.2.1 相对危险度(relative risk, RR)

计算公式:  $RR = P_e / P_c$  (也可用死亡率或患病率)

$P_e$  是暴露组发病率

$P_c$  是非暴露组发病率

$RR = 1$  表示暴露因素和疾病之间无联系;  $RR < 1$  表示暴露因素与疾病之间是负联系,说明该因素可能为保护性因素;  $RR > 1$  表示暴露因素与疾病之间为正联系,RR 值越大表示联系强度越大。因此,RR 的意义,总的来说就是表示暴露因素与疾病之间是否有联系及程度。但 RR 值大,不等于对人群健康影响亦大<sup>[2]</sup>。这是因为: ①与暴露因素在人群占有比例有关,如果分布不广,即使 RR 值高,对人群的影响也不会大。例如染发剂发生膀胱癌的  $RR = 6$ ,而吸烟人群发生膀胱癌的  $RR = 2$ ,表明使用染发剂发生膀胱癌的危险性大于吸烟,但不能表明染发剂对整个健康的影响大于吸烟,因为在人群中使用染发剂的人远远低于吸烟在人群中的比例。因此吸烟对人群患膀胱癌的影响远大于使用染发剂。控制了吸烟就可防止大量的人发生膀胱癌; ②与疾病的频率在人群中分布的高低有关。吸烟发生肺癌的危险度  $RR = 14$ ,而吸烟发生冠心病的  $RR = 2$ ,表明吸烟发生肺癌的危险大于发生冠心病的危险。但冠心病的发病率远高于肺癌的发病率。所以控制吸烟后,冠心病病人降低数远大于肺癌病人数。由于上述的理由,如果暴露因素与疾病的联系及其强度已确定,为要进一步了解暴露因素对人群的危害以及开展预防措施后,有多大的效益或进行经济损失的评价,还需要计算另外的危险度指标,例如特异危险度和人群特异危险度。

**3.2.2 特异危险度(attributable risk, AR)** 又称归因危险度 AR 是暴露人群组的疾病频率与非暴露人群组疾病频率之差。表示净由某暴露因素所致的疾病率。其计算公式:

$$AR = P_e - P_c$$

AR 是作为衡量暴露因素对引起疾病的效应程度,从而估计对人群危害大小。

AR 也可用百分比表示即 AR%,它表明在暴露人群组中的疾病率应归因于该暴露因素作用的百分比。计算公式:

$$AR\% = \frac{(P_e - P_c)}{P_e} \times 100\%$$

AR% 的意义在于去除暴露因素后,暴露者中有多大比例的病人可以得到预防。

**3.2.3 人群特异危险度 (population attributable risk, PAR)** 是表明在总人口中(包括暴露和非暴露者),某病和频率有多大比例可归因于暴露因素。其意义在于估计某因素对全社会人群危害程度。计算公式

$$PAR = \frac{P(P_e - P_c)}{PP_e + (1 - P)P_c}$$

P- 总人口中暴露人群所占比例

P<sub>e</sub>- 暴露人群疾病率

P<sub>c</sub>- 非暴露人群疾病率

上述的 PAR 计算公式中,分母为人群总体疾病率,分子为归因于暴露因素而使人群疾病率增加部分。

**3.3 相对危险度的检验 RR 检验**可用四格表资料的卡方检验方法,目的是通过由样本计算的 RR 来推断总体 RR 是否为 1。因为由样本计算的 RR 都存在抽样误差。当 RR > 1 或 RR < 1 时,要检验这种联系是由暴露因素引起,还是由抽样误差引起。

**3.3.1 以人年数计算 RR 时的检验**

表 3 人年发病率数据的分析

	D	$\bar{D}$	人年	发病率
E	a	-	Py <sub>1</sub>	a/Py <sub>1</sub>
$\bar{E}$	c	-	Py <sub>0</sub>	c/Py <sub>0</sub>
合计	r	-	Py	r/Py

连续校正卡方:

$$\chi^2_c = \frac{[|a - E(a)| - 1/2]^2}{V(a)}$$

$$E(a) = Py_1(r/Py) \quad V(a) = E(a)$$

a 为观察值, E(a) 为 a 的理论值。

**3.3.2 以人数计算 RR 的检验**

表 4 以实际观察人数计算疾病的资料分析

	暴露组	非暴露组	合计
病例数	a	b	M <sub>1</sub>
非病例数	c	d	M <sub>0</sub>
合计	N <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	T

卡方检验校正公式:

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2(T - 1)}{M_1 M_0 N_1 N_0}$$

非校正公式:

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 T}{M_1 M_0 N_1 N_0}$$

当自由度 df = 1 时,  $\sqrt{\chi^2} = u$  所以可用

$$u = \frac{aT - M_1 N_1}{\sqrt{\frac{M_1 M_0 N_1 N_0}{T - 1}}}$$

**3.4 95% 可信限的计算**(利用非校正卡方值计算)

AR 的 95% 可信限为  $AR^{(1 \pm 1.96/\sqrt{k^2})}$ ; RR 的 95% 可信限为  $RR^{(1 \pm 1.96/\sqrt{k^2})}$ 。

例 1<sup>[2]</sup>: 某药物对动物致死情况见表 5, 试计算 RR 并检验。

表 5 实验动物服某种药物死亡情况

	给药组	对照组	合计
死亡数	8(a)	5(b)	13(M <sub>1</sub> )
存活数	98(c)	115(d)	213(M <sub>0</sub> )
合计	106(N <sub>1</sub> )	120(N <sub>0</sub> )	226(T)

给药组死亡率 = 8/106 × 100% = 7.5%; 对照组死亡率 = 5/120 × 100% = 4.2%; RR = 7.5/4.2 = 1.79。

RR 的显著性检验: H<sub>0</sub>: RR = 1, α = 0.05

$$\chi^2 = \frac{(8 \times 115 - 5 \times 98)^2 \times (226 - 1)}{13 \times 213 \times 106 \times 120} = 1.18$$

$$\chi^2_{0.05} = 3.84 \quad \chi^2 < \chi^2_{0.05} \quad P > 0.05$$

结论: α 在 5% 显著水准接受无效假设, 该种药品与动物死亡之间无联系, 不影响动物的死亡。

例 2<sup>[1]</sup>: Strom 和 Causon 用回顾性队列研究方法研究了非甾体类抗炎药物(NSAID)和上消化道出血的关系, 在这类药物上市前的研究中已知这类药物可引起亚临床上消化道出血症状, 但未进行这类药和临床上明显的上消化道之间关联的研究。1980 年他们进行了回顾性队列研究, 结果 47 136 例服药者中有 155 例出现上消化道出血, 其 RR 为 1.5。资料分析如表 6。

表 6 服用非甾体抗炎药与上消化道出血的关系

分组	出血例数	未出血例数	发病率(1/万)
服用	155(a)	46 981(b)	33
未服用	96(c)	44 538(d)	22
	251(a+c)	91 519(b+d)	

$$155 + 96 + 46 981 + 44 538 = 91 770(T)$$

$$RR = 33/22 = 1.5$$

检验, 设 H<sub>0</sub>: RR = 1, α = 0.05

$$\chi^2 = \frac{(155 \times 44\ 538 - 96 \times 46\ 981)^2 \times 91\ 770}{251 \times 91\ 519 \times 47\ 136 \times 44\ 634} =$$

10.85

df= 1,  $P < 0.001$ 

结论:  $\alpha$  在 5% 显著水准拒绝无效假设, 服用 NSAID 与上消化道出血之间有关联。服用者发生上消化道出血的危险度是未用者的 1.5 倍。

RR 的 95% 可信限 =  $1.5^{(1 \pm 1.96 \sqrt{0.85})} = 1.12 - 1.91$ , 此可信区间不包括 1, 说明 RR = 1.5 很大可能不是抽样误差产生的。

AR = 33/万 - 22/万 = 11/万。即服用 NSAID 引起上消化道出血的发病率中 11/万即 1/3 发病率是由服用该类药物引起的。

AR% = (33/万 - 22/万) / (33/万) = 33.33%。如果服用组中不服用该类药物可减少上消化道出血的发病率 33.33%。

例 3: 美洛昔康是一种新的非甾体抗炎药 (NSAID), 为了计算美洛昔康的各种不良反应发生率并寻找危险因素, Martin 等设计了包含 19 087 例患者的队列研究, 这是英国国家处方事件 ADR 监测系统的一部分。选择的对象是 1995 年 12 月 ~ 1996 年 3 月在英国所有给予美洛昔康的患者。方法是将调查表发送到所有处方者手中, 调查患者在开始用药后 6 个月内所有的 ADE。调查的结果是第一个月有 2.83% 患者出现消化不良, 33 例上消化道出血。但有胃肠道疾病史的患者下列不良反应的发生率增高: 消化不良 (OR: 3.0; 95% 的可信区间为 2.6 ~ 3.4)、腹痛 (OR: 2.1; 95% 可信区间为 1.6 ~ 2.6)、胃溃疡 (OR: 4.0; 95% 可信区间为 1.4 ~ 13.2)。该研究还发现患者在开始使用美洛昔康后, 同时使用胃粘膜保护剂的患者消化不良、腹痛、胃溃疡的发生率则提高 2 ~ 3 倍。

例 4<sup>[3]</sup>: Zucala 等用队列研究方法研究了在住院的老年患者中使用钙剂和血红蛋白的降低之间的关系, 并观察了此种情况下胃肠道出血的影响。材料与方法: 选择研究对象的条件是患者入院之前没服用过钙剂, 血红蛋白水平  $\geq 120\text{g/L}$  的 6 721 例患者, 入院后对服用钙剂和血红蛋白降低 ( $< 120\text{g/L}$ ) 的患

者进行检查。参加者中, 有 1 076 例患者在住院期间开始使用钙剂。结果: 使用钙剂的患者中有 24% 出现血红蛋白降低, 而其他为 19% ( $P < 0.000 1$ )。使用钙剂与高胃肠道出血危险性患者的血红蛋白的降低有联系 (OR 为 1.67; 95% 可信区间为 1.26 ~ 2.22), 但其他参加者中 (OR 为 1.02; 95% 可信区间为 0.82 ~ 1.25)。因此, 结论是: 在住院治疗期间服用钙剂和血红蛋白水平降低是有联系的。但这种联系似乎仅限于溃疡病的患者。

例 5<sup>[4]</sup>: 动物试验研究中发现, 抗抑郁药能够促使肿瘤的生长。但 Dalton 等在人群中采用队列研究发现抗抑郁药并不是引起肿瘤生长的决定性因素。材料与方法: 研究对象是 1989 年 1 月 1 日 ~ 1995 年 12 月 31 日在丹麦的北日德兰半岛 (North Jutland) 城处方数据库登记的使用抗抑郁药治疗抑郁症的成年患者共 39 807 例。有关癌症发病情况取自丹麦癌症登记处。研究者按照使用抗抑郁药的种类如三环类抗抑郁药、四环类抗抑郁药、选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂或者单胺氧化酶抑制剂将患者分类。结果: 在首次给药开始随访 1 年后, 用药者中有 966 例出现癌症; 当总的标准化发生比率为 1.0 时, 人群估计数量为 946 例 (95% 可信区间为 1.0 ~ 1.1)。使用三环类抗抑郁药种类越多的患者越易患非霍奇金淋巴瘤。使用 5 种或 5 种以上药品的患者标准发生率是 2.5% (95% 可信区间为 1.4 ~ 4.2)。结论是除了三环和四环类抗抑郁药可能引起非霍奇金淋巴瘤以外, 该研究几乎没有发现抗抑郁药引起任何部位肿瘤的证据

#### 参考文献:

- [1] 施吕元. 药物流行病学分析性研究方法 (III) [J]. 药物流行病学杂志, 1996, 5(4): 223.
- [2] 富振英. 有关流行病学研究中基本指标之一——危险度 [J]. 药物流行病学杂志, 1994, 3(1): 44.
- [3] Zucala G. Use of calcium antagonists and hemoglobin loss in hospitalized elderly patients: a cohort study [J]. Clin pharmacol Ther, 2000, 67(3): 314.
- [4] Dalton SO. Antidepressant medications and risk for cancer [J]. Epidemiology, 2000, 11(2): 171.

收稿日期: 2003-12-05