

病因及其推断 (Causes of Disease)

赵根明

复旦大学公共卫生学院

提 纲

- 病因概述
- 疾病发生的条件
- 流行因素和病因研究(如何形成假设)
- 如何进行病因推断(常用标准)
- 病因研究实例(反应停与先天性畸形)

一、疾病病因概念的发展

鬼、上帝、天意

古时

↓
金、木、水、火、
土、瘴气

19世纪上半叶

↓
活的传染物

特异疾病与特异传染物有关

↓
19世纪末微生物发展

(Koch法则)

↓
一种疾病由一种特异病原
微生物引起 (单一病原论)

Koch Postulates

- Robert Koch established the relationship between the tubercule bacillus and tuberculosis.
- Developed the following three postulates
 - The pathogen occurs in every case of the disease in question associated with its characteristic pathologic clinical manifestations.
 - After being fully isolated from the body and repeatedly grown in pure culture, it can induce disease in a symptom-free host.
 - The pathogen can be recovered from the new host after symptoms appear.

CAUSATION IN HEALTH (2)

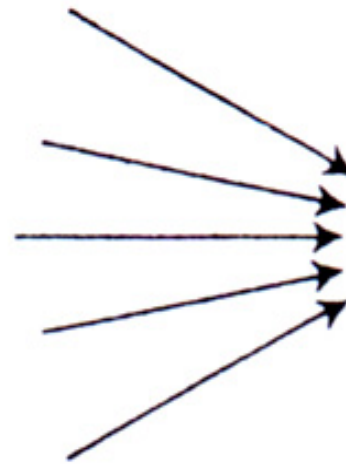
infection with mycobacterium
tuberculosis

poor nutrition

age

genetic factors?

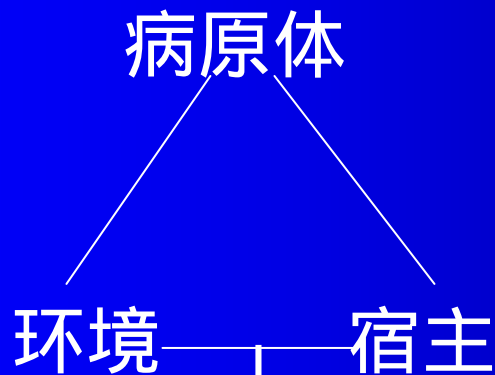
environmental conditions



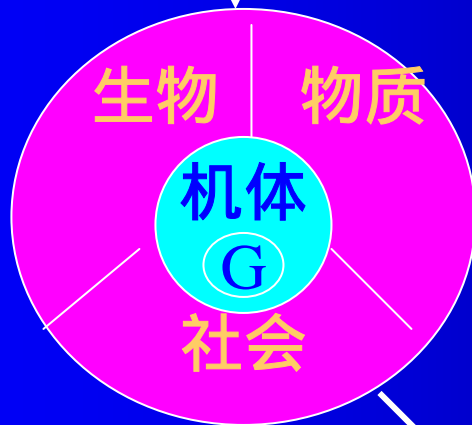
clinical tuberculosis

Ex. 1.4. Simple causal relationship? A somewhat more complete diagram of the causes of clinical tuberculosis

一、疾病病因概念的发展(续)



三角模式 (triangle mode) :
缺点 : 1. 三要素等量齐观
2. 不适合于慢性病

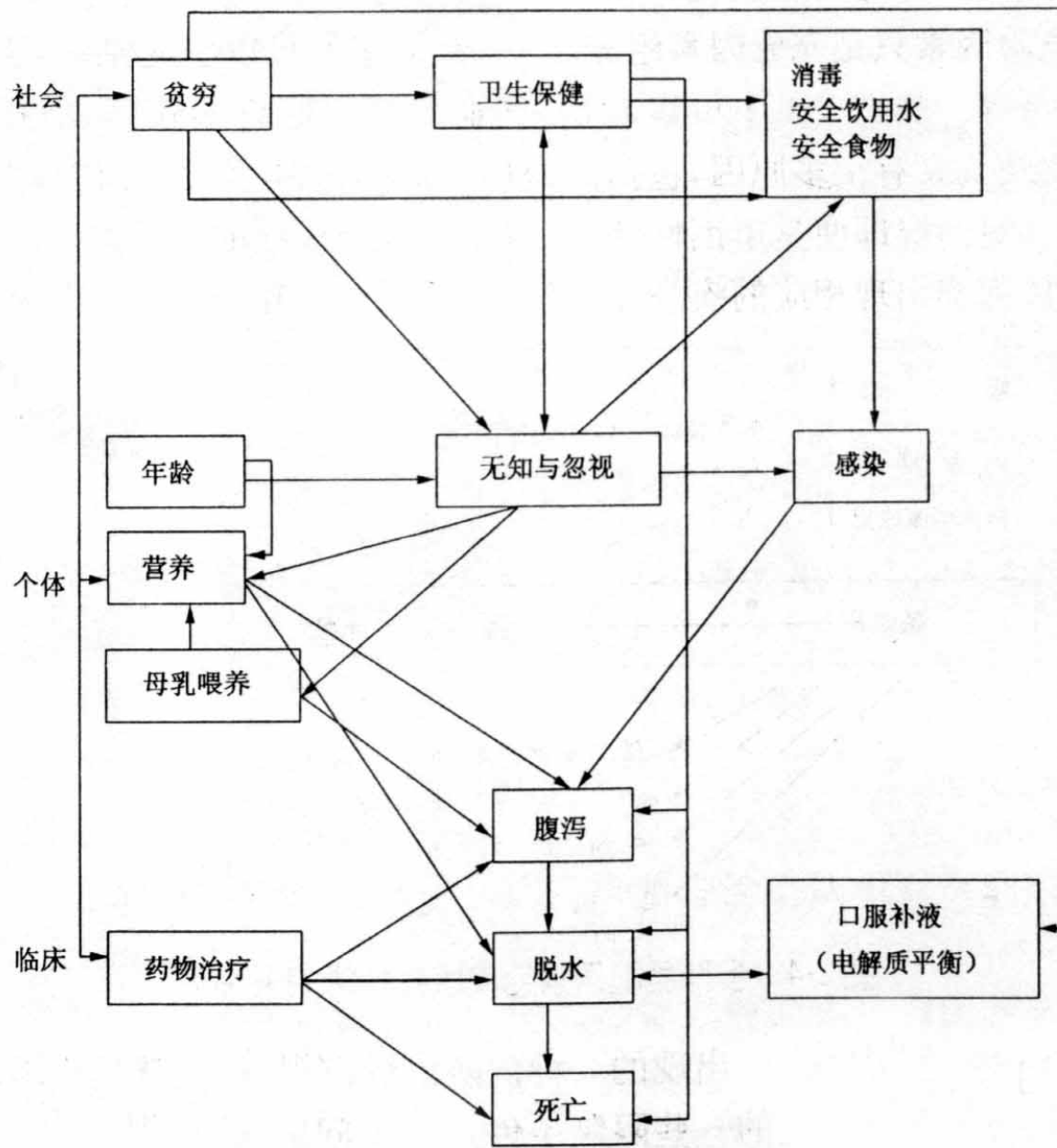


轮状模式 (wheel mode)
1. 病原体包含于多样性的
大环境中
2. 机体中强调G



病因网络 (web of causation)

- 多病因学说承认事物之间的相互联系，把与发病有关的各种因素均看做是疾病的病因
- 与某种疾病的发病有关的各种因素及其相互作用关系是很复杂的(直接-间接，独立-联合等)
- 病因链 (chain of causation)：不同的致病因素与疾病之间构成不同的链接方式



婴儿腹泻死亡病因网

病因分类

- **必需病因 (necessary)**

缺乏此因素疾病就不会发生

- **充分病因 (sufficient)**

此因素必定会引起疾病的发生

- **促成病因 (contributory)**

某因素的存在，可能导致某病的概率增加，但该病的发生并非一定具有该因素。

A. M. Lilienfeld关于病因的定义：

那些能使人们发病概率增加的因素，即为病因。

二、疾病发生的条件和多因性

- **三角模式**：传染病、寄生虫病发生的条件。
- **轮状模式**：病因不明和无特异性病原物疾病的发生条件。

环境因素

1. 生物环境：动、植物及各种微生物
2. 物质环境：空气、水及各种理化因子
3. 社会环境：

- 那些能使人们发病概率增加的因子，就可认为有病因关系存在，当它们中的一个或多个不存在时，疾病频率就下降。

例：

(1) 被伤寒杆菌污染的饮水---伤寒杆菌---
伤寒杆菌X蛋白===伤寒

(2) Y---高血压===
X---高血脂===
====冠心病

(3) 近亲结婚---染色体同质结合===白化病

三、流行因素研究和病因研究

- 证明某因子是某病病因的必经过程

描述性研究 (三间分布, 常规资料, 临床)

↓
形成假设

↓
检验假设 (分析性研究和实验性研究)

↓
病因推断

如何形成假设

- 求同法
- 求异法
- 共变法
- 类推法
- 排除法

求同法(method of agreement)

相同事件之间找共同点

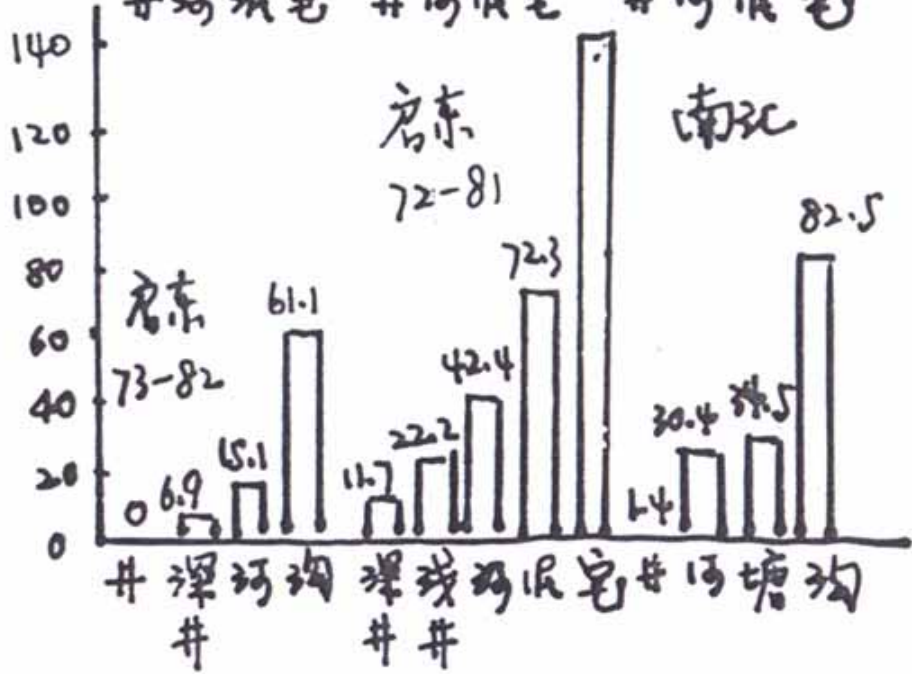
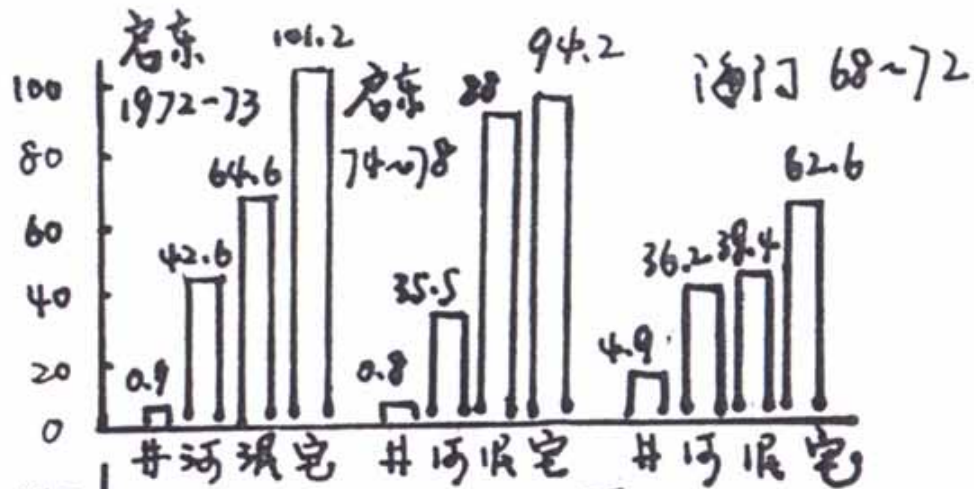
举例：

在肝癌病例中发现均有或相当部分有乙肝病毒感染标记，表明乙肝病毒是肝癌的必要条件或具有相当必要性的条件。

求异法(method of difference)

不同事件之间找不同点

发病率及死亡率 (1/100)



多次调查饮用不同水者发病率及死亡率

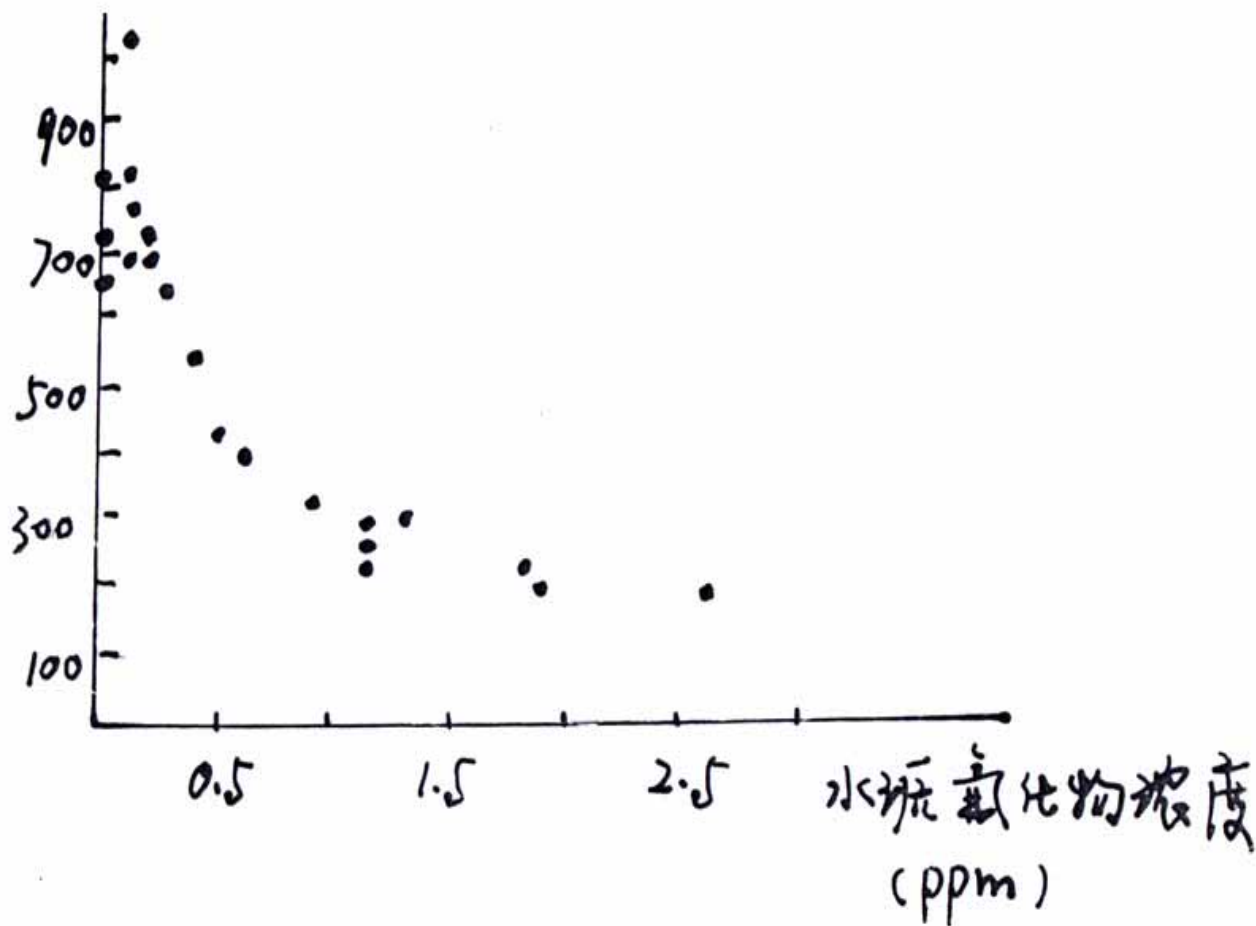
求异法

共变法(method of concomitant variation)

- 因素出现频率波动时疾病频率或强度也发生变化

共变法

每
100名
儿童
恒
齿
患
龋
齿
数



21市镇 7257名 12~14岁白人儿童调查结果

Tampon与TSS

- 1979年美国威斯康星州公共卫生署接到一起罕见的病例报告：3位女性突然发热，多发性器官损害。中毒性休克综合症（回忆3年前有7例报道）。**金葡菌感染**
- 1980年建立TSS监测系统，当年共12例(威州)，其中11例发生于月经期。1980年CDC共接到50例病例报道，40人发生于月经期，38人在经期5天内发病，病死率13%

Tampon与TSS(续)

- CDC进行了第一次调查（病例对照研究），OR=16，提示与连续使用Tampon有关。
- 70年代中期投放市场的一些高吸收度的Tampon(Rely)可能是TSS的原因。
- 第二次调查(1:3)，OR为5.67-7.67。市场中Rely只占13%，但病人中有1/3的人用了Rely。
- P&G公司撤回Rely。1985年FDA禁售聚丙烯酸盐类Tampon，1990年FDA规定市售吸收度1-15g，并需贴上吸收度标志。
- 建议：低吸收度，间断使用，体内滞留<30小时。

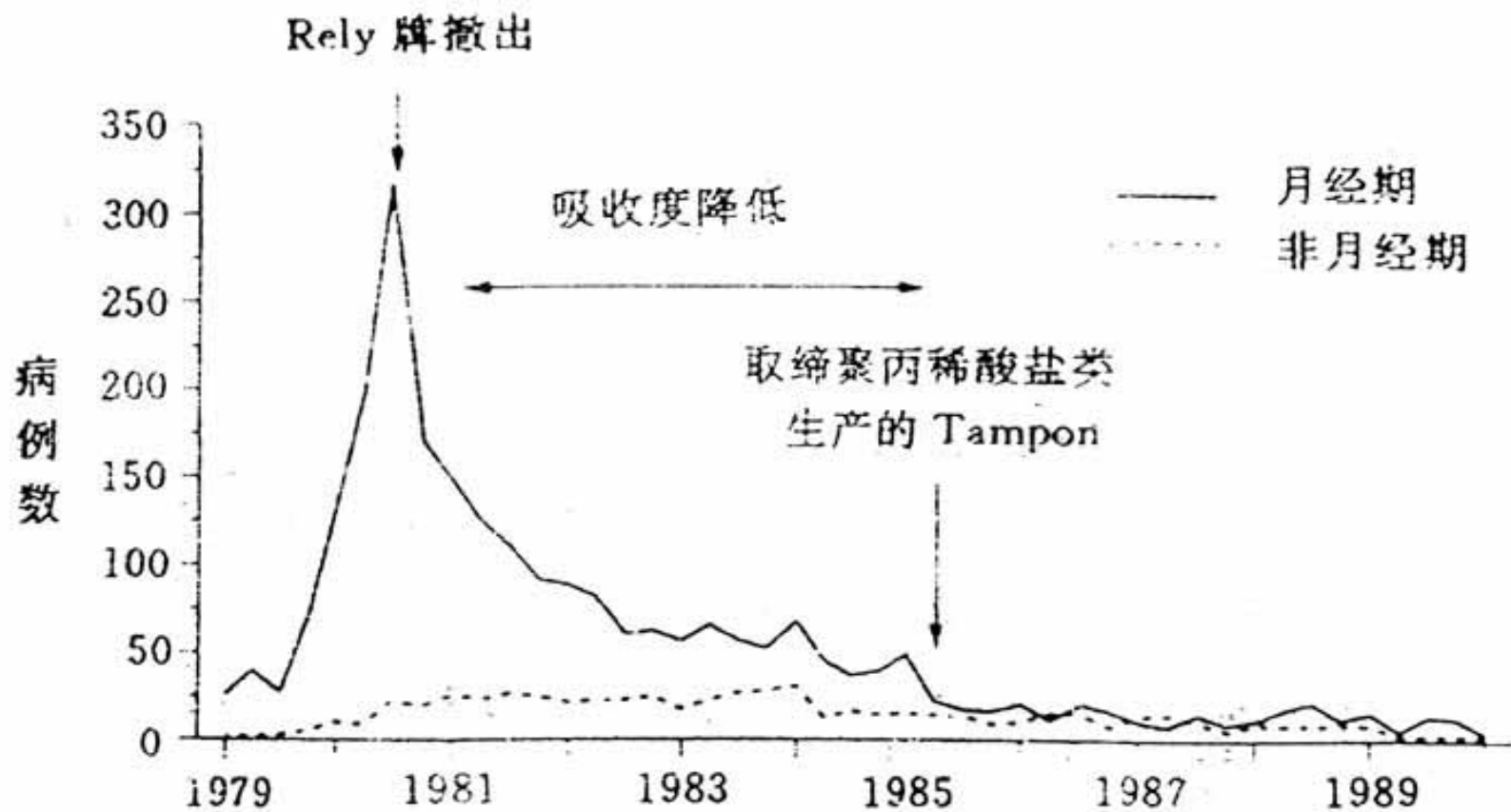


图 11-2 1979 年至 1989 年 3 月 31 日美国各季度 TSS 发生情况

类推法(method of analogy)

- 疾病分布与病因已明的疾病的分布特征相似，推测两者有共同的病因

举例：

非洲的Burkitt淋巴瘤的地区分布与黄热病相似，因而推测两者的病因有可能一致。
(埃及伊蚊所传播的病毒性疾病)

排除法(method of exclusion)

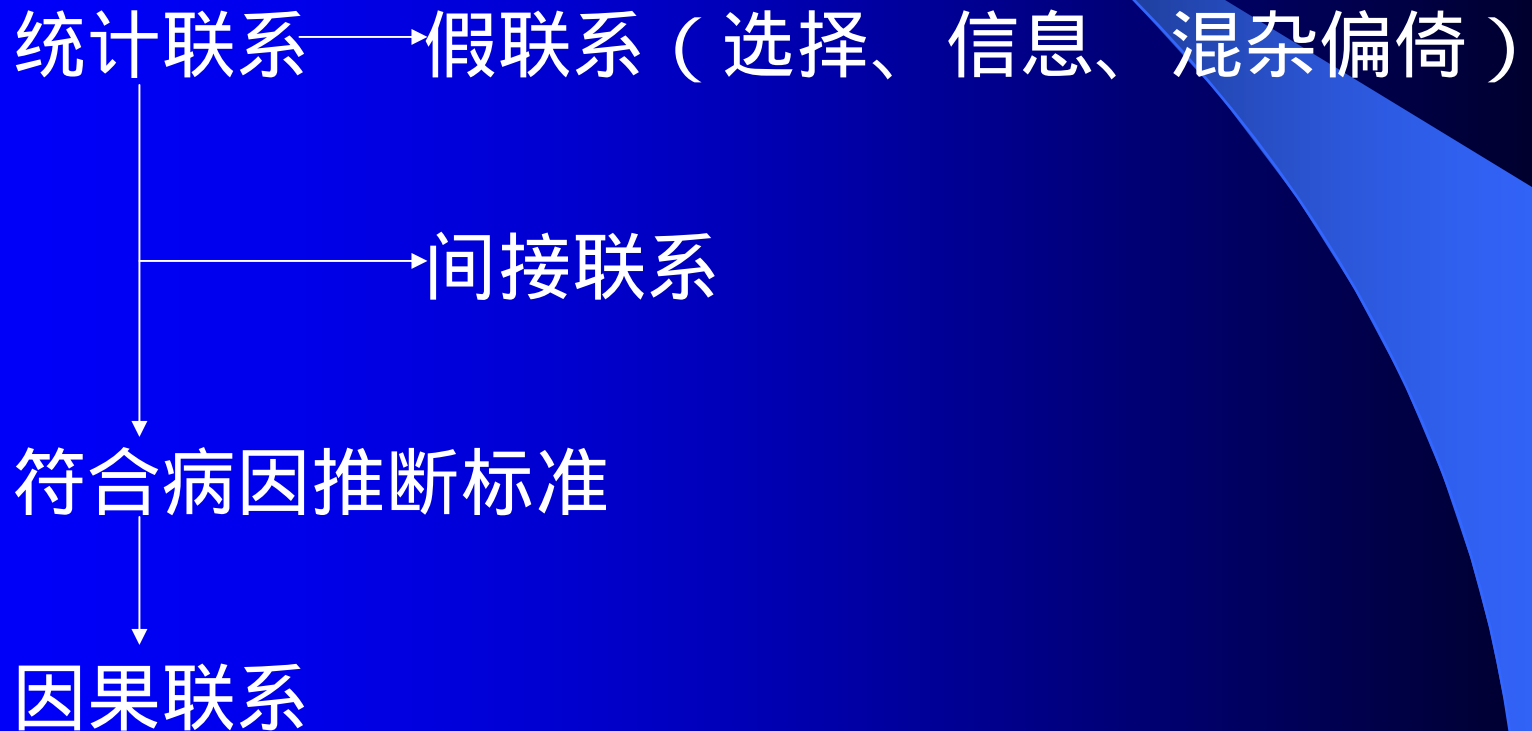
- 产生几个假设，逐一排除（最难排除者作为该病病因假设的可能性最大）

举例：

上海地区1972年发生一起大量市民患皮炎的事件，排除法最后认为桑毛虫毒毛是该病致病因素的可能性最大，后来得到进一步证实。

四、如何进行病因推断

- 排除假的联系和间接联系



病因推断过程中常用的标准

- 联系的强度
- 联系的重复性
- 联系的特异性
- 时间顺序
- 剂量反应关系
- 联系的合理性
- 联系的一致性
- 实验证据
- 相似性

Strength of Association (1)

- **Rationale**

- Stronger associations are less likely to be due to confounding than are weak associations.
- The stronger the observed association the more likely is there to be a causal relationship
 - Cigarette smoking and lung cancer

35岁以上男性每1000人标化死亡率与吸烟量的关系

| 死 因 | 死亡数 | 合 计 | 非吸烟 | 吸烟 | RR |
|------------|------|-------|-------|-------|-------|
| 肺癌 | 84 | 0.81 | 0.07 | 0.90 | 12.86 |
| 其它呼 吸系统 | 126 | 1.10 | 0.81 | 1.13 | 1.40 |
| 冠心病 | 508 | 4.78 | 4.22 | 4.87 | 1.15 |
| 其它 原因 | 779 | 6.79 | 6.11 | 6.89 | 1.13 |
| 各种 原因 | 1714 | 15.48 | 13.25 | 15.78 | 1.19 |

Strength of Association (2)

- Limitations

- Not every causal component will be large
 - Passive smoking and lung cancer
- Non causal associations possible (confounding)
 - Birth order and Down syndrome

Consistency (1)

- **Rationale**

- Repeated observations of an association in different populations under different circumstances increases likelihood of an effect.

Consistency (2)

- Limitations

- Lack of consistency does not rule out a causal association because some effects occur only under unusual circumstances
 - Transfusions and HIV
- Consistency is more relevant when entire causal model is understood (rare).

Specificity (1)

- Rationale

- A cause should lead to a single, not multiple, effects
 - A variable is associated with only one disease and a disease associated with only one factor.

Specificity (2)

- Limitations

- Factors do have multiple effects and diseases have multiple causes
 - The more diseases that smoking is associated with, the greater the evidence that smoking is not causally associated with any of them

Temporal Relationship

- Rationale

- The hypothesized cause must precede the observed effect
 - Mosquito (carrying *Plasmodium spp.*) bite precedes malaria.
- Part of the definition of causality

- Limitations

Dose Response Effect/ Biologic Gradient (1)

- **Rationale**

- The frequency of disease increases with the dose or level of exposure
 - Increased sun exposure leads to increased risk of skin cancer.

肺癌患者与对照组吸烟情况比较

| 组别 | 不吸烟者 | 发病前的10年内吸烟组人数(支) | | | | |
|----|------|------------------|------|-------|-------|------|
| | | <5 | 5-14 | 15-24 | 25-49 | >50 |
| 肺癌 | 7 | 55 | 489 | 475 | 293 | 38 |
| 对照 | 61 | 129 | 570 | 431 | 154 | 12 |
| RR | 1 | 3.7 | 7.5 | 9.6 | 16.6 | 27.6 |

Dose Response Effect/ Biologic Gradient (2)

- **Limitations**

- Absence of dose-response does not rule out causality (threshold effect).
- The presence of a dose-response effect can be due to relationships other than causal ones (graduated distortion or biases, confounding).
 - Birth order and Down syndrome

Plausibility (Biologic)

- **Rationale**

- Need biologic basis to interpret statistical result.

- **Limitations**

- Dependent upon the scientific assumptions of the time.

Congruence/Coherence (1)

- **Rationale**

- Consistent with existing knowledge of disease process
 - Consumption of uncooked chicken (contaminated by *Salmonella*), is associated with salmonellosis food poisoning
- Presence of conflicting information is a source of evidence against causal association

Congruence/Coherence (2)

- **Limitations**

- Absence of coherent information should not be counted as evidence against causality.

Experimental Evidence

- **Rationale**

- Gold standard for evidence of association

- Randomized trial of Chickenpox vaccine leads to reduction in incidence of chickenpox

- **Limitations**

- Rarely exist for large populations

Analogy (1)

- **Rationale**

- Has an intuitive appeal

- If drug A (of a certain class) can cause a birth defect then drug B (of the same class) might also cause birth defects
 - Historical observation that vaccination against cowpox prevented smallpox

Analogy (2)

- Limitations

- Weak criterion

- Inventive imagination can come up with an analogy in most situations

流行病学研究实例

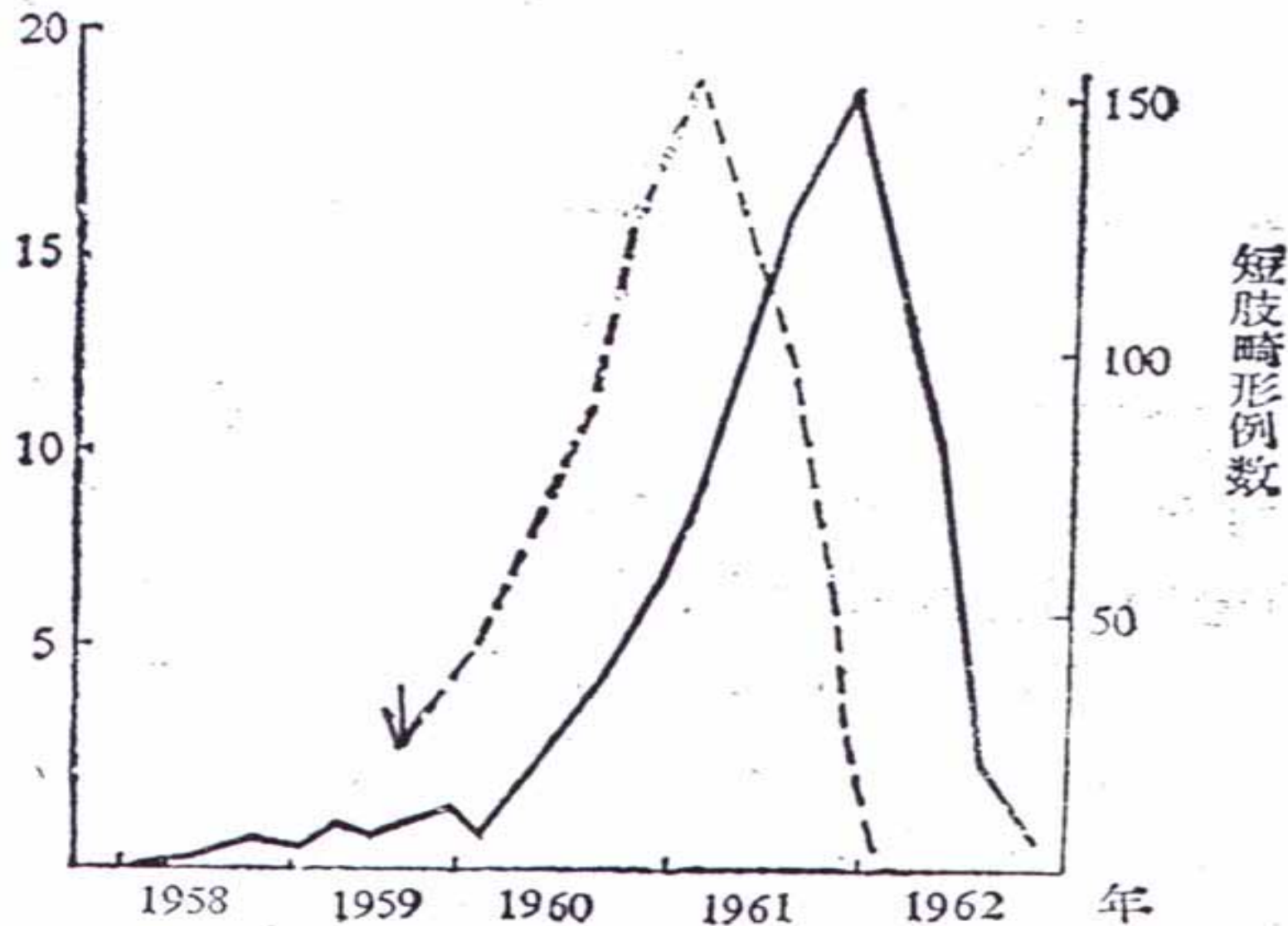
1951-1961年间，在西欧诸国家，特别是德国和英国等国，新生儿患短肢畸形明显增加。其临床特点是四肢缺损，故称为“短肢畸形”或“海豹肢畸形”，还可发生无耳、无眼、缺肾、心脏畸形等。当时即引起医学界的关注。

1、描述性研究

1959年前很少有记录，之后有较多的记录，1960年明显增加。1961年开始怀疑与反应停有关。

| 国家 | 反应停销售量(公斤) | 短肢畸形例数 |
|-----|------------|--------|
| 奥地利 | 207 | 8 |
| 比利时 | 258 | 26 |
| 英国 | 5769 | 349 |
| 荷兰 | 140 | 25 |
| 挪威 | 60 | 11 |
| 葡萄牙 | 37 | 2 |
| 瑞士 | 113 | 6 |
| 德国 | 30099 | 5000 |

反应停销售量(占销售总量的比例)



西德反应停销售总量(虚线)与短肢畸形病例数(实线)的时间分布

2、病例对照研究

| 服用反应 停史 | 畸形儿 的母亲 | 对 照 | 合 计 |
|------------|------------|---------|-----|
| 有 | 34(68.0%) | 2(2.2%) | 36 |
| 无 | 16 | 88 | 104 |
| 合计 | 50 | 90 | 140 |

$X^2=69.40, P<0.001, OR=93.5$

3、队列研究

| 孕妇使用反应 停史 | 患肢体 缺陷的 儿童数 | 无肢体 缺陷的 儿童数 | 合计 | 发病率 (%) |
|---------------|-------------------|-------------------|--------|------------|
| 怀孕后0- 8周用过 | 10 | 14 | 24 | 42 |
| 早期未 用过 | 51 | 21,434 | 21,485 | 0.24 |

RR=175, AR=41.76%

- 1961年12月后西德市场停止出售反应停，从1962年中出生的儿童便很少发生这种畸形。这亦可看作“干预研究”的例子
- 反应停灾难事件反生后，不少国家建立了先天性畸形监测系统，加强了药物流行病学研究，改进药物筛选方案，生产与管理方法