

[综述]

药物流行病学基本原理与方法

刘志民

(北京医科大学中国药物依赖性研究所,北京,100083)

1 药物流行病学的概念与研究范围^[1-3]

药物流行病学(pharmacoepidemiology)是由临床药理学和流行病学相结合产生的一门边缘性学科,其经典的定义是,将流行病学的原理和方法,应用于研究人群中药物的使用情况与使用效果。主要是新药投放市场后(postmarketing),对用药者进行有关疗效和药物不良反应(adverse drug reactions)的调查和监测;作为一门独立的学科,是上世纪60年代后发展起来的。

80年代以来,全球性日益严重的违禁药物滥用(吸毒)问题,为药物流行病学提出了新的研究课题。由于违禁药物的滥用不单纯是公共卫生或医疗问题,还是一个敏感的社会问题;在性质上完全不同于临床用药的不良反应调查和监测,在研究内容、人群、方法学等方面都有一些特殊性。因此它有别于药物流行病学,我们将其作为药物流行病学的一个分支,按中国的习惯和理解,称之为“药物滥用流行病学”似更准确。

作为一种特殊流行病,药物滥用的流行同传统认识的疾病的流行具有显著的不同。从国际范围看,当前药物滥用有以下流行特征:(1)滥用毒品已扩展到社会一切阶层;(2)几乎所有年龄组均受到波及,在许多国家中,滥用者以青年为主;(3)滥用毒品起始年龄越来越提前;(4)普遍出现多种药物滥用现象;(5)滥用者愈来愈多地采用注射方式,造成HIV的感染和传播。回顾近年来我国毒品问题的发展、蔓延情况,同上述特征具有类似之处,但具有来势猛、蔓延快、危害大的特点。在世界范围毒品泛滥的影响下,我国毒品问

题自80年代中期死灰复燃,出现了自50年代以来从未有过的严峻形势。在毒品流行地区上已从80年代中、后期的云、贵、川等省区很快蔓延至甘肃、陕西、内蒙、广东、广西等省区;目前药物滥用问题已经程度不同地波及到全国范围的700多个县市;吸毒人数由1990年公布的7万人(估计数字)上升至1991年底的14.8万人(登记数字),1992年底的25万人(登记数字),1994年底的38万人。在某些地区,特别是在经济较发达地区和大城市,一旦出现药物滥用问题,便会在人群中迅速传播、蔓延,其中主要受害者是青少年。毒品不但损害了吸毒者个体的身心健康,而且造成了严重公共卫生问题(如艾滋病病毒和肝炎病毒的感染和传播),和与之有关的严重社会问题(如贩毒和吸毒者为获得毒品或毒资而诱发的违法、犯罪和社会丑恶现象),严重地影响了这些地区的“两个文明”建设,是社会不安定的重要因素。对药物滥用发展蔓延情况和导致药物滥用的原因及其由此造成的后果进行流行病学调查,对药物滥用的防治工作具有重要作用。

药物滥用流行病学的研究范围可概括为3部分:即(1)药物在人群中滥用情况的调查和监测;(2)药物滥用病因及流行因素调查;(3)药物滥用的控制和预防。

2 药物滥用流行病学研究方法

药物滥用流行病学研究方法大体分为描述流行病学和分析流行病学两方面,现将基本原理和方法介绍如下。

2.1 描述流行病学(descriptive epidemiolo-

gy)^[1-9]:

描述流行病学一般利用常规收集的资料(如药物滥用监测站或戒毒所报来的数据),或根据特定的目的有计划地进行横断面调查的结果,分析描述药物滥用发生、流行的地区、时间和滥用者社会人口学(年龄、性别、职业、民族、文化程度等)特征。描述性研究有时也带有分析的性质,不过一般只能提供病因线索,很少能证明病因。

描述流行病学采用的横断面研究方法,主要是现况调查或流行情况调查(prevalence survey),分为普查和抽样调查两大类。

2.1.1 普查(census)

指对某地区或单位的一个人群中开展的药物滥用或使用情况的调查,又称全体调查,它是对全体调查对象无一遗漏地进行调查。药物滥用普查的主要目的是早期发现和治疗滥用者,以达到二级预防的目的。通过普查可以得到较完整的资料,属于量化研究。

2.1.2 筛查(screening)

筛查是指借助于检查或检测手段,以发现人群中药物滥用者为目的的调查,一般是对高危人群的一种筛检,可以认为是普查的一种形式。由于药物滥用属敏感问题,因此筛查在药物滥用调查中有着特殊的重要作用。但应注意筛查不是诊断试验,仅仅是一个初步检查,对筛查阳性者必须进一步确诊。在药物滥用严重的地区或某类高危人群中,在有条件的情况下(如有简易的敏感度和特异度高的检查、检测手段时)可进行筛查。

评价筛查试验的标准有二,一是真实性,二是可靠性,分别简介如下:

(1) 真实性(validity) 指筛查结果与实际情况的符合程度,常用敏感度和特异度评价。敏感度为在所查群体中查出阳性(滥用者)的比例;特异度为查出阴性(非滥用者)的比例。一个好的筛检试验要求有高的敏感度和特异度,较少假阳性和假阴性。

(2) 可靠性(reliability) 是某项筛查试

验在相同的状态下,对同一个体进行重复检测,获得相同结果的稳定程度。影响可靠性的因素很多,包括实验仪器性能,试剂(如检测药盒的稳定性、效价),调查方法的科学性,操作者的技术熟练程度及受试者本人的变化情况。如为问卷筛查,可采用“检查-再检查”法检验可靠性。它是在相隔不长的时间里,用同一筛查问卷同一种方法,对同一组调查对象进行重复调查,然后比较记录或评分结果的相关性(如为计量资料可用 Pearson 相关法,如计数资料可采用 Spearman 等级相关法);或进行“kappa”一致性检验。近年来,研制了一些简易、方便、易于操作的药物滥用筛查问卷,如《药物使用筛查问卷》(Drug Use Screening Inventory, DUSI)《密执根酒精中毒筛查短表》(Michigan Alcoholism Screening, Test, MAST),《CAGE 酒精中毒四项筛查短表》等。经研究表明,这些筛查问卷不但真实性和稳定性良好,且简单、易于操作,可用于社区药物(酒精)滥用的流调工作。

2.1.3 抽样调查

抽样调查就是从调查的总体中抽取一部分作为样本加以调查,如果样本有代表性,而且数据真实可靠,那么调查结果就可以在一定程度上推论至总体,以期获得对有关问题的认识。如果只是为了了解分布特征及有关因素,研究防治对策,通常可采用抽样调查,既节省人力、物力和时间,也易保证调查质量。抽样调查分为随机抽样和非随机抽样两大类,分别介绍如下:

2.1.3.1 随机抽样

随机抽样指按随机原则,利用随机数从构成调查对象总体中抽取一定数量的观察单位组成样本进行研究的方法。随机抽样又分为四种:

(1) 简单随机抽样(simple random sampling) 这是一种简单的抽样方法。保证抽样的样本具有总体代表性取决于两个因

素,一是按随机化原则抽样,即使得构成调查对象的每一个人都有同样的机会被抽中,而不受研究者或抽样者任何人为的影响;二是确定抽样样本的大小。

简单随机抽样的优点是,可以消除研究者的主观偏见,使得群体中所有个体都有同等被抽中的机会。但它只能说明某一分层的情况,而且仅在构成群体的个体或单位均属同质的情况下有效。

(2)系统抽样(systematic sampling)

又称等距抽样,即在群体中抽取样本时,每隔相等距离的若干个体抽取一个样本。这种方法仍是根据随机化原则取样。系统抽样的优点是,样本内的单元是从分布在总体各部分的单元中抽来的,因此代表性较好,实施也较方便。它适用于各单元的排列基本上是随机的总体。在一般情况下,它比单纯随机抽样的抽样误差小。

(3)整群抽样(cluster sampling)即将构成总体的若干单位为一群,以组成的群作为抽样单位进行抽样的一种方法。这里的群可以是一级,亦可以是二级或多级,各群内的观察单位,可以相等,可以不等。实际工作中可以以城市中的居民区(街道),或农村中的自然村为抽样单位。此法由于是整群抽样,样本比较集中,因此代表性稍差,精确度也较前两种抽样法稍低。但在大规模调查中,整群抽样易于组织,可节省人力物力。从统计学原则看,整群抽样的群内数量宜小些,群数宜多些。

(4)分层抽样(stratified sampling)又称分类或分组抽样,即研究者根据与研究目的有关的某种标准或特征,将整体分为若干类型或区域(统称为层),然后按相同的比例在每层中随机抽取若干个体作为样本的方法。分层抽样适用于总体中个体的特征有较大参差的情况。分层抽样要求在抽样前把总体分层,层内个体差异越小越好,层间差异越大越好,但事先应对总体中的每一层人群

中药物滥用情况有所了解,必要时进行小范围预调查,初步摸清现患率。

2.1.3.2 非随机抽样

非随机抽样是研究者有意识地选择若干有代表性的单位或人群作为样本进行调查的方法,包括线索调查和“捕捉-标记-再捕捉”(capture-mark-recapture, CMR)方法。

(1)线索调查 又称“雪球”(snowball)抽样法,即研究者在某一特定范围(如戒毒所)内找若干符合调查对象条件的药物滥用者,由他们提供情况,再依据这些线索去追踪其它符合条件的滥用者。利用此法还可以询问、调查出每一个登记在案的滥用者周围还有多少是未登记(未暴露)的滥用者,据此可粗略估算出某一地区实际的药物滥用人数。

(2)CMR方法 长期以来,在流行病学中存在的一个问题是,通过传统的流行病学方法获得的发病率调查、监测数据难以避免“低报”或“漏报”,对于药物滥用这一敏感问题和特殊群体的调查尤其如此。例如,据估计,英国内务部在1992年-1993年度登记的阿片成瘾者数字仅为实际人数的1/5。这种偏倚或不完整的数据有可能导致错误的判断和结论。

近年来,流行病学家试图用CMR方法解决流行病学调查中疾病查出不完整的问题。CMR方法通过两个以上独立来源的调查或监测数据,鉴别出各来源数据的重叠部分,根据各来源相同与不同的数据,进行统计学处理,估算某一地区/时间段/特定疾病(或具有某种特征的群体)的患病(查出率)及可信限范围。

自1985年始,英、美等国利用此法先后对阿片成瘾者、妓女和无家可归者等特殊群体进行了调查。研究表明,同传统单一来源数据的调查结果比较,此法更加准确,更能反映人群发病的真实情况。

2.2 分析流行病学(analytical epidemiology)

gy)⁽¹⁰⁻¹²⁾

分析流行病学一般是对药物滥用病因学和流行因素进行研究,旨在了解药物滥用发生或流行的原因、条件、规律,其研究结果可以提示药物滥用防治的可能办法。分析流行病学主要有病例对照调查,定群调查和个案调查。

2.2.1 病例对照(case-control)调查

是通常用来探索病因学的一种药物流行病学方法。它是以一组滥用者(病例)组和一组非滥用者(对照组)作为研究对象,但对照组需是从本地区挑选出的,社会人口学特征与病例组基本相同的人群,调查滥用组滥用毒品的病因或其它某些研究变量(如心理或个性特征等)的暴露因素和程度的轻重;通过对滥用组与对照组结果的比较,推断研究因素作为病因的可能性。这种研究一般是采用追溯过去暴露的因素或特征属性,故又称回顾性调查(retrospective study)。

例如,为探讨生活事件、应付方式和家庭职能与初始药物滥用的关系,荆欣等采用1:1配比对照方法,分别对78例吸毒者和非吸毒(对照)者进行了调查。记录滥用者在滥用毒品之前经历生活事件和自我感受强度的情况。结果显示,在配对条件一致的情况下,滥用组所经历的负性生活事件明显多于对照组;而应付方式量表分值显著低于对照组。故得出结论,认为严重的负性生活事件是造成药物滥用的重要因素之一;适应和应付能力较低与药物滥用有一定联系。

2.2.2 定群研究

定群研究(cohort study)一般要对研究对象(滥用者)进行随访一段时间,观察对比其发展情况和结局,故又称前瞻性研究(prospective study)或随访研究。因为它所对比的是暴露组与非暴露组的发病率,故又称发病率研究(incidence study)。此类研究观察时间较长,往往需要几年,甚至更长时间。例如,美国的McLellan等自1972年连

续6年每年分别对苯丙胺、大麻和阿片类使用者三组人群共51人进行了不同种类药物导致精神障碍的随访研究。结果表明,兴奋剂和大麻的长期使用可以导致不同类型和程度的精神障碍。

2.2.3 个案调查(典型调查)

个案调查是有选择地对某个滥用者个体或特定群体进行深入、细致的调查研究,通过调查了解其滥用的前因后果并找出有规律性的东西,如家庭背景、交友情况,学习、生活、工作环境,文化程度等。50年代,美国社会学家Chein曾对纽约市少数民族聚居区的吸毒者进行了系统研究,指出教育程度低、经济条件差、居住在住房简陋拥挤的贫民区的青少年易染上毒瘾。

个案调查属集约性研究,目的在于认识一般。将大量个案调查加以概括比较,即可认识诸类事物的本质和规律。它探讨的范围虽然狭窄,但往往调查得较为深透,得到的资料也较为丰富。因为个案调查是同类事物特征的集中表现,抓到典型,有利于对事物特征进行深入了解,因此常用来弥补量化研究的不足。

3 药物滥用调查中误差和偏倚的问题

在分析调查结果时,无论采用何种流行病学方法,都必须考虑到调查结果的真实性问题。由于药物滥用属敏感问题,所涉及的调查对象也往往是特殊群体,因此,更应注意调查结果与真实情况的差异。在调查过程中遇到的系统误差或偏倚,如调查对象躲避调查、拒绝回答、有意隐瞒、记忆不清、极端回答等非应答偏倚和应答偏倚往往是影响真实性的重要因素。非应答偏倚来自某个特定样本中的无答复者,其暴露状况或药物使用/滥用情况可能与答复者不同。由于药物滥用在人群中发生的概率较低,因此即使1%的无答复者是滥用者,也可能对调查结果产生很大偏倚,导致错误的结论。应答偏倚是调查对

象回答问卷时不以特定条目内容为根据的一种误差。例如,受试者可能选择某些极端的回答,这往往反映在那些具有反社会人格和其它心理变态的滥用者中。另一种偏倚是滥用者常常选择那些最为社会认可的答案,即“社会期望性回答”(social desirable responding),例如隐瞒药物滥用行为就属这种性质。在实际调查中,后者较前者更为多见,也很难控制和避免。对此,除对受试者进

行细致的思想工作,注意保密,或从侧面了解等特殊调查方法之外,应在调查方法的设计上注意此问题,并应对研究工作的结论持客观、慎重态度。目前我国开展的药物滥用流调科研工作,绝大部分缺乏对结果真实性和方法的稳定性(即效度和信度)的检验,这是需要认识并亟待加强的一项工作。

致谢:此文承曹家琪教授审阅,并提出修改意见,特致谢忱。

4 参考文献

- 1 Brain LS, ed. Pharmacoeidemiology. New York: Churchill Living Stone. 1989:3-5.
- 2 蔡志基. 近年国际毒品问题回顾. 中国药物依赖性通报 1992;1:2-6.
- 3 曹家琪. 药物使用与药物滥用的横断面流行病学调查. 中国药物依赖性通报 1992;1:13-18.
- 4 徐慧文. 主编. 流行病学基本理论方法和应用. 西安: 陕西科技出版社, 1988:78-95.
- 5 Feinstein AR, ed. Clinical Epidemiology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1985:184-186.
- 6 Tavter PE, Ott PJ. Psychometric Assessment. In: Frances RJ, Miller SI, eds. Clinical Textbook of Addiction Disorders. New York: The Guilford Press, 1991:237-267.
- 7 Bernadt M. Screening and early detection of alcohol problems. In Glass IB, ed. The International Handbook of Addiction Behaviour London: Tavistock, 1991:185-190.
- 8 Ghodse AH. Morbidity and Mortality. In: Edwards G, Busch C, eds. Drug Problems in Britain. London: Academic Press, 1981:203-206.
- 9 Hartnoll R, Lewis R, Mitcheson M, Bryer S. Estimating the prevalence of opioid dependence. Lancet 1985;1:203-205.
- 10 荆欣,李密,孙文林,吕宪祥. 生活事件、应付方式和家庭职能与药物滥用关系初探. 中国药物依赖性通报(试刊) 1991;1:36.
- 11 McLellan AT, Woody GE, O'Bran CP. Development of psychiatric illness in drug abusers. N Engl Med 1979;301:1310.
- 12 Freeman HE, Jones WC. Social problems: causes and controls. 2nd edition. R and MC Nally College Pub. Co, 1973:459-460.

修回日期: 1995-06-30

[消息]

中美药物滥用与艾滋病研讨会在京召开

中美药物滥用与艾滋病研讨会于1995年8月8日—1995年8月10日在北京召开。中美双方共有30多位专家参加了这次会议。通过各位专家的努力就进一步控制药物滥用和预防HIV/AIDs的一些措施达成了共识。

