



药物流行病学研究方法——系统的研究、分析和证实药源性疾病病因的实例

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⁺5

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2004)06-0381-03

1951~1961年间,在西欧诸国家,特别是德国与英国等国,新生儿患短肢畸形明显增加。其临床特点是四肢多处缺损,故称为“短肢畸形”或“海豹式肢体短畸”(phocomelia)。估计总数达万余例,成为一次先天性畸形流行。遗留数千残疾儿童,有些尚伴有无眼、无耳、缺肾、肛门闭锁、心脏畸形等缺陷。这成为医学史上的一次灾难性事件,震动了整个医学界。

经临床和药物流行病学的系统研究和分析,证实这种疾病是由于孕妇在妊娠4~8周期间服用了反应停(酞胺呱啶酮,thalidomide),商品名(Gripex)的镇静药物。起初它被认为对流行性感有效,又用作抗惊厥剂。不久,发现它有较好的安眠和镇静作用,并被用于治疗麻风发热与疼痛,广泛用作止吐剂防治妊娠呕吐。当时由于广告的宣传而且在药房不用处方可以买到,故很快成为一些国家畅销的安眠药。它也被广泛用于医院和精神病院。此药在不同国家有不同的商品名,例如,Contergan(德国)、Distaval(英国)、Kevedon(美国)、Softenon(葡萄牙)和Thalimol(加拿大)等。下面介绍其描述性、分析性和实验研究的方法。

1 描述性研究

1.1 地区(空间)分布 这次短肢畸形流行的地区分布与具体病例数缺乏确切资料。据估计^[1],西德有10 000例,日本1 000例,美国400例,加拿大200例,斯堪的纳维亚国家280例,比利时60例,挪威28例。其他如瑞士、葡萄牙、芬兰、巴西、丹麦、阿根廷、叙利亚、意大利、瑞典、非洲和我国台湾省等均有病例发生。

本病在家庭分布特点的资料很多。但未证实有家庭聚集性发病的现象。Lenz调查病例的24个亲属,未发现有四肢畸形,只有8例其他畸形:膝外翻、腹股沟疝、脊柱裂、唇裂各1例和4例先天性心脏畸

形。

1.2 时间上的分布 从1959年开始至1961年间,一些西欧国家的短肢畸形病例数逐年增加,至1960年底和1961年初病例数达高峰,1962年下半年以后出生的儿童很少发生这种畸形。西德各医学院小儿科和英联邦3个单位逐年收治的短肢畸形病例数可以显示出该疾病发病数在时间上分布的特点(见表1),其中汉堡大学儿科在1949~1959年10年中未见到1例单独的短肢畸形,1959年出现1例,1960年有30例至1961年高达154例。

表1 不同大学医学院附属医院小儿科
收治的短肢畸形例数*

医院所属地区	1949~1959	1959	1960	1961	3年合计
波恩(Bonn)		2	19	50	71
不来梅(Bremen)			4	20	24
法兰克福(Frankfurt)		1	4	11	16
格丁根(Göttingen)		3	1	10	14
汉堡(Hamburg)		1	30	154	185
海德堡(Heidelberg)		2	5	9	16
基尔(Keil)		2	4	26	32
慕尼黑(München)	3	4	14	44	60
明斯特(Münster)		3	27	96	126
伯明翰(Birmingham)			4	13	17
利物浦(Liverpool)		8	25	33	
斯特灵(Stirling)					10

注:* 病例包括四肢不全、缺肢、小肢和短肢畸形

1.3 人群中的分布 新生儿中男性和女性皆可患病,双卵性双胞胎常同时受害。

1.4 生态趋势研究 即连续观察一个或多个个人群中某因素平均暴露水平的改变和某疾病发病或死亡机率变化的关系。在此,为研究反应停与短肢畸形的关系,将反应停销售量与短肢畸形发生数在时间上的变化趋势加以比较。由图1可见反应停季度销售量与短肢畸形在时间分布上有密切关系。在西德,反应停从1959年开始在市场销售,1960年销售

量迅速上升。1960年底和1961年初短肢畸形的病例数也随之上升。两曲线的间隔约等于1个妊娠期。这个描述提示反应停与海豹式肢体短畸有明显的联系,但不一定是因果关系,还须进一步调查分析。

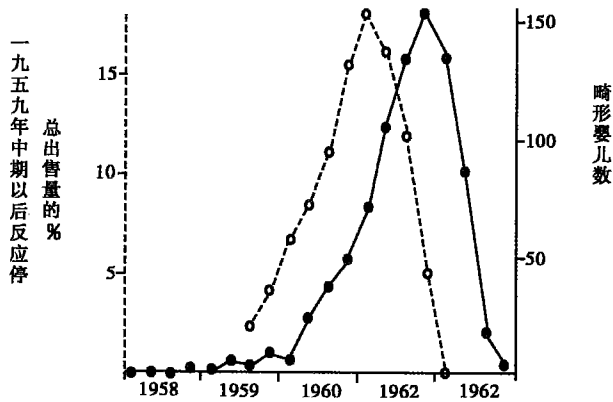


图1 西德(除汉堡外)1958~1962年反应停销售量的百分数与畸形新生儿数
(引自 Klingberg, MA 等,1979)

1.5 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。病例报告是临床医学和流行病学的一个重要的连接点。具体地说,它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1个线索。短肢畸形的病例报告就比较早地提供了病因线索。1961年11月 Lenz 已怀疑短肢畸形与母亲妊娠期服用反应停有关。1961年 Hayman 报告了他们收到国外有关 Distaval(英国的反应停商品名)对怀孕早期胚胎可能会产生有害影响^[2]。同年12月16日 Lancet 杂志又刊登1封来信,信中指出一般新生儿中约有1.5%发生畸形,但来信者说,在近几个月内发现服用过 Distaval 的孕妇所生的婴儿患多种畸形的发生率高达20%,问其他医师是否也看到这类病例。以后,一些杂志连续发表了有关报道。1962年 Lenz 和 Knapp 报道中指出,在1961年德国和一些其他国家发现先天性畸形特别是短肢畸形明显增加。在汉堡,其发生率为全部新生儿的0.17%。回顾性询问其母亲,多有服用过反应停或含反应停成分的药物史。这些报道都为短肢畸形的病因提供了进一步研究的线索。然而,病例报告往往由于病例数太少,而且有高度选择性,

易发生偏倚。所以不能轻易的确定服用反应停就是病因。

2 分析性研究

2.1 病例对照研究 一些医师在1962年进行过病例对照研究,例如,Weicker 等在1962年报告了他们的研究结果。他们从一些医院记录中找到有肢体短畸的婴儿,然后在记录中找到有肢体短畸的婴儿,然后在记录中另找90个在这些医院同时期出生的无畸形的婴儿作对照,调查这些婴儿的母亲是否服用过反应停及其它可能有关的因素,如职业、怀孕时是否患过其它疾病,出血史、服用其它药物史、以往的流产史及习惯(吸烟、饮酒)等。分析中,排除了放射线、避孕药、堕胎药、去污剂等因素,但母亲们妊娠期服用和未服用反应停对产儿发生畸形有很显著的差异,如表2:

$$\text{分析: (1) } \chi^2 \text{ 检验} = \frac{(|ad - bc| - \frac{N}{2})^2 N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} = 69.40, df = 1, P < 0.001$$

$$(2) \text{ 计算比数比(OR Odds ratio) } OR = \frac{ad}{bc} = 93.5$$

调查分析的结果显示 OR 比较大(93.5),而且经统计检验,说明有显著差异。因而认为反应停与短肢畸形有联系。联系的强度亦较大,这进一步引起医学界注意。但因病例对照研究易产生选择性偏倚和回忆偏倚,故必须进一步研究。

表2 反应停与肢体缺陷关系的调查结果

母亲在妊娠期服用反应停史	产儿数	
	有典型畸形	对照
服用	34(a)	2(b)
未服用	16(c)	88(d)

2.2 队列研究 McBride 1963年报告了一次及时的队列研究^[3],某妇产科曾在孕妇中应用过反应停被怀疑有致畸作用后,McBride 记录了24个怀孕0~8周的妇女,他们服用了反应停,另记录了21485个早期妊娠未服用过反应停的妇女为对照。两组均在医务人员观察下直至出生。观察的结果见表3。

表3 反应停与肢体缺陷的关系的队列研究

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	21434	21485	0.24

$$\text{分析: (1) } RR = 420.24 = 175$$

$$(2) AR = 42\% - 0.2\% = 41.76\%$$

χ^2 检验证明差异显著,95%可信程度计算证明可信区间不包括 1。RR 值说明服用反应停组出现肢体畸形的危险性是未服用组的 175 倍,AR 值说明如果不服用反应停,则服用组的肢体畸形出现率可减少 41.76%。

在队列研究中,因为孕妇是处于医务工作者观察下的,因此,资料较病例对照研究可靠,因为得到的资料不是靠婴儿母亲回顾的。两种研究得到的 OR 值与 RR 值相差较大,病例对照研究中记忆误差是主要的原因。但队列研究中如已确知药品是有害的,任孕妇服用进行这种观察是不道德的。McBride 声明他的服药组是病人自己在不知道该药如此有害时服用的。

3 实验研究

3.1 动物实验 反应停灾难发生后,一些学者进行了动物的实验研究,实验结果表明反应停有明显的致畸作用,而且显示有明显的种属特异性。最初一些学者应用大鼠作试验,未能产生畸形。但在小鼠某些品系,于妊娠 8~16d 期间给药能导致典型肢体畸形^[4]。Bignami 报道^[5]大鼠在怀孕第 12 天时对反应停是敏感的。Leck 报道用猴子作试验,诱发的猴子畸形综合症与人类相似。

3.2 干预试验(intervention study) 干预试验是流

行病学实验方法之一。反应停的致畸药物流行病学的描述、分析性研究之后,已初步证实了假设。此时,1961 年第 4 季度德国政府下令禁止出售反应停,这就成了干预试验。在图 1 中可见在德国禁售反应停后肢体畸形的出现也下降,从而进一步加强了反应停与肢体短畸因果关系的判断^[6]。运用药物流行病学研究方法解决药源性疾病的病因问题时要注意:统计上的联系并非一定是因果关系。最后判断因果关系还应对照确定病因的几项条件是否符合。反应停灾难事件的研究,可以说是用药物流行病学研究方法一个很有价值的范例。它清楚告诫我们在药物筛选和试验中应加强“三致”的研究,即致突变,致畸和致癌作用的研究。另外,在新药临床试验中接受试验对象有局限性,一般不包括孕妇和儿童。因此在药品上市后不能随意扩大治疗对象。从此事件中也可以看出药物上市后的监测是多么重要。

参考文献:

[1] Meyler DL. Side effects of drugs[M]. New York, Excerpta medica foundation,1966:43.
 [2] Hayman DJ. Lancet. 1961,2:1262.
 [3] McBride WG. Med J Australia,1963,2:689.
 [4] Larsen V. Acta pharmacol Toxicol. 1963,20:186.
 [5] 耿贯一主编. 流行病学[M]. 北京:人民卫生出版社.,1984, 119.

收稿日期:2004-11-02

药物流行病学研究方法——系统的研究、分析和证实药源性疾病的实践 试题

- 为什么病例报告不能轻易地确定服用某药就是短肢畸形的病因:(多选)
 - A、病例数太少
 - B、病例数太多
 - C、选择性偏倚
 - D、统计偏倚
 - E、病例不完整
- 病例对照研究易产生哪些偏倚:(多选)
 - A、选择性偏倚
 - B、统计偏倚
 - C、回忆偏倚
 - D、期望偏倚
 - E、随机偏倚
- 反应停的通用名是
 - A、Contergan
 - B、Softenon
 - C、Thalimol
 - D、Thalidomide
 - E、Kevedon
- 反应停药灾事件发生在
 - A、1951~1961 年间
 - B、1961~1971 年间
 - C、1971~1981 年间
 - D、1981~1991 年间
 - E、1951 年前
- 根据本文对反应停事件的药物流行病学研究主要采用哪几种方法?(多选)