

发展中的分子流行病学

俞顺章

随着我国对天花的消灭和脊髓灰质炎的控制,传染病流行病学发挥了很大的作用。近年来慢性病的防治已经提到卫生工作日程上,不少慢性病是从传染病演化而来,如肝炎病毒可引起慢性肝炎、肝硬化和肝癌;幽门螺杆菌可引起胃炎、胃溃疡和胃癌;日本血吸虫病亦可能演变为直肠癌。过去往往从单病因单效应着手,如伤寒杆菌引起伤寒病;目前需要从多病因单效应着手,如吸烟与肺癌关系已明确,但不吸烟的女性肺癌与室内空气污染,矿工的砷和氡子气与肺癌等亦有关。更多的情况是多病因、多效应,如高血压、高血脂、吸烟或少锻炼既与心脏病有关,又和脑血管意外联系。传统的流行病学仅从病因或危险因素的暴露出发,研究最终发病、死亡或出现某事件的结果,其中间的过程一般称为“黑匣子”,则未加以探讨。

近年来发展起来的分子流行病学是将传统流行病学的原理和方法与现代分子生物学的技术相结合的一门科学。研究和应用分子流行病学有以下优点:

1. 客观地测量和评价暴露的危险度。
2. 准确地掌握暴露剂量、体内剂量与机体效应的关系。
3. 正确地解释易感性与疾病间的联系。
4. 全面地进行危险度评估,并及早地开展诊治干预措施。

开展分子流行病学必须应用各种生物标志物(biomarker)^[1]。生物标志物是环境病因与生物机体相互作用的产物。生物、化学和物理的环境病因作用于机体可以产生三类生物标志物^[2]:①与暴露有关的生物标志物。外界致病因子进入机体,经过代谢,与体内大分子、靶细胞或组织,甚至与 DNA 结合后形成的产物^[3]。如亚硝胺、黄曲霉毒素和多环芳烃与 DNA 或蛋白质(血红蛋白、白蛋白)形成的加合物(adducts)。我们应用黄曲霉毒素白蛋白加合物证明肝癌高发区与摄入黄曲霉毒素多少相关;与发生肝癌的相对危险度相关;与居民主食玉米改为大米比例相关。用 ELISA 法可测出每毫克白蛋白中微微克(pg)的浓度。理论上可测出每十亿核苷酸中含一个致癌加合物或每个细胞中含 10 个加合物浓度。②与效应有关的生物标志物。用生化、生理和行为的变化来测定机体受外界因素作用后的反应。目前最热门的是 P53 抑癌基因变异与异常表达的测定。几乎一半以上癌症与 P53 基因异常有关。在细胞周期调控、DNA 修复细胞分化、细胞凋亡等方面,P53 都起一定作用。它的改变反映了机体对外界环境相互作用的结果。如中国和非洲肝癌高发区肝癌病人中 P53 突变点是 G:C→T:A 碱基转化,并有 30%~50% 发生在基因 249 密码子处,估计与黄曲霉毒素的摄入有关。③遗传背景、多态性和易感性标志物^[4]。近年来对 P450 细胞色素酶系列、N-乙酰化转移酶、谷胱甘肽 S 转移酶以及 DNA 修复与易感性关系进行了大量工作。P450 1A1 (CYP 1A1)和 2D6 (CYP 2D6)的基因型与癌的易感性有关。N-乙酰化转移酶分快慢二种型,去毒过程慢的可能与膀胱癌发生有关,快慢型与膀胱癌的相对危险度差 2~17 倍。T 细胞受体可能与鼻咽癌有关。ApoE 基因型可能与长寿和高血脂症有关系。

我国许多单位已经开展了分子流行病学研究,但在研究时必须注意汲取国内外先进经验;研究

方法的有效性(敏感度和特异度),试验的重复性;标本存放的时间、条件;研究各种生物标志物在不同对象、民族和个体间差异。注意加强流行病学者、临床医生和分子生物工作者之间的合作和交流。针对危害人民健康的主要疾病,运用生物标志物进行危险度评估,早期诊断、治疗和预防以及生物监测的工作。分子流行病学的研究可能进一步揭示传染病的传染源与传播途径;慢性病病因与发病机制。将为今后卫生决策和预防保健措施的贯彻执行提供依据。

参 考 文 献

- 1 McMichael AJ. Invited commentary—"Molecular Epidemiology": New pathway or new travelling companion? Am J Epidemiol, 1994, 140:1.
- 2 World Health Organization. Biomarkers and risk assessment: Concepts and principles. Environmental Health Criteria, Geneva, 1993: 155.
- 3 Perera FP. Molecular epidemiology: Insight into cancer susceptibility, risk assessment, and prevention. J Natl Cancer Inst, 1996, 88: 496.
- 4 Shi CY, Seow A, Lin Y, et al. Biomarkers: A molecular approach to cancer epidemiology. Ann Acad Med Singapore, 1996, 25:49.

(收稿:1997-02-25)

思密达对腹泻患者肠道菌群的影响

吴三明¹ 潘令嘉² 张万岱² 周殿元²

思密达作为一种新型消化道粘膜保护剂,已广泛应用于临床。作者观察了该药对腹泻患者肠道菌群的影响,及对使用广谱抗生素所致肠道菌群失调的预防作用。

一、材料与方法:病例选择:①腹泻组共32例,男性22例,女性10例,年龄为19~71岁,平均年龄为43.01岁,观察对象均为大便次数在3次/日以上,并伴有大便性状异常者。病程平均为 3.68 ± 1.07 天。其中大便常规检查异常者24例,21例患者大便普通培养致病菌为阴性。②广谱抗生素+思密达组(预防组):观察思密达对肠菌群紊乱的预防作用。共10例,男性6例,女性4例,平均年龄为40.3岁。③广谱抗生素组:因感染而使用二种以上广谱抗生素患者而不用思密达,作为病例对照组。共14例,男性8例,女性6例,平均年龄为46.5岁。④正常对照组:以未发现全身和肠道疾病的正常人22例作为正常对照组,男性14例,女性8例,平均年龄34.6岁。入选患者给予思密达,每日3次,每次3克,观察患者治疗前后采大便,观察肠道微生态的变化。所有患者服药前和治疗后各取新鲜粪便

0.5克送检,采用滴注法检测患者肠道10种优势菌。

二、结果:

1. 大便的改善:经思密达治疗后,腹泻组患者每日腹泻次数由治疗前的 5.28 ± 1.93 次减少到治疗后 1.37 ± 0.49 次($P < 0.01$)。原稀水便(24例)、粘液血便(8例)均转为成形便,粪常规化验均恢复正常。腹泻好转的平均时间为 2.68 ± 0.52 天,腹泻停止平均时间为 3.52 ± 0.64 天。且临床症状也均获得改善。

2. 肠道菌群改变:结果发现腹泻患者肠杆菌、拟杆菌、乳杆菌、消化球菌低于正常值。治疗后双歧杆菌、拟杆菌数量明显增长,高于治疗前水平($P < 0.05$)。预防组中,肠杆菌、肠球菌、拟杆菌、乳杆菌数量少于正常人,而在病例组除上述菌群成员减少外,双歧杆菌、真杆菌也低于正常人($P < 0.05$)。提示其肠菌群紊乱程度重于预防组。

思密达具有固定、清除消化道致病菌,同时促进消化道粘膜上皮再生作用,能纠正因腹泻时肠道生化及渗透性改变所致运动失调。治疗后患者,不仅临床症状改善,而且有助于重建肠菌群的平衡。对于抗生素使用后出现的菌群失调有一定的预防作用,保证了患者抗生素使用和疗效,故思密达具有临床应用价值。

1 福州市476医院 350002

2 第一军医大学南方医院

(收稿:1996-11-27 修回:1997-02-06)