

# DNA 修复基因 O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶在人群肺癌发生中的作用

吕嘉春 施侣元 吴中亮 廖永德 周晟 王孝养 黎银燕  
宾晓农 曾波航 陈家堃

**【摘要】** 目的 探讨 DNA 修复基因 O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase hMGMT)在人群肺癌发生中的作用。方法 用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)技术检测 150 例肺癌组织、40 例正常肺组织、50 对肺癌病例和对照外周血单个核细胞中 hMGMT 基因 mRNA 的表达;用免疫组化检测 p53、C-MYC、K-RAS 基因表达;并分析有关暴露因素对修复基因 hMGMT 表达的影响,以及 hMGMT 基因与 p53、C-MYC、K-RAS 等癌变相关基因的关系。结果 32.7%(49/150)的肺癌组织和 5.0%(2/40)的正常肺组织存在 hMGMT 基因表达低下,hMGMT 基因表达低下与肺癌发生的危险度 OR 值为 9.22(2.05~57.65)。20.0%(10/50)的肺癌病人外周血和 4%(2/50)的正常人外周血单个核细胞血细胞也可检出 hMGMT 基因表达低下。探讨影响 hMGMT 基因表达的各种暴露因素,发现吸烟可抑制 hMGMT 基因表达。另外发现,K-RAS 癌基因的过度表达与 hMGMT 表达低下有关(P<0.05),而 p53、C-MYC 基因的表达与 hMGMT 无关。结论 DNA 修复基因 hMGMT 可能在肺癌发生中起着重要的作用,其表达低下是人群发生肺癌的危险因素之一,该基因的低表达可作为有价值的肺癌易感性标志。

**【关键词】** DNA 修复;O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶;肺肿瘤

**A study on the role of DNA repair gene O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase in the development of human lung cancer** LU Jia-chun\*, SHI Lu-yuan, WU Zhong-liang, LIAO Yong-de, ZHOU Sheng, WANG Xiao-yang, LI Yin-yan, BIN Xiao-nong, ZENG Bo-hang, CHEN Jia-kun. \*The Institute for Chemical Carcinogenesis, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510182, China

**【Abstract】 Objective** To study the role of O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase (hMGMT) in the development of human lung cancer. **Methods** Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) method was applied to measure hMGMT mRNA expression in 150 lung cancer specimens, 40 normal lung tissues, and in the peripheral mononuclear blood cells from 50 lung cancer cases and 50 normal controls. The protein expressions of p53, C-MYC and K-RAS were assessed by immuno-histochemistry. The effects of some exposure factors on the expression of hMGMT gene were analyzed. The relationships between hMGMT gene and cancer related genes p53, C-MYC and K-RAS were investigated. **Results** The mRNA of hMGMT was low or absent in 49 of 150 (32.7%) lung cancer specimens, whereas 2 of 40 (5%) normal lung tissues had reduced the levels of hMGMT mRNA. The low expression of hMGMT seemed to be a risk factor of lung cancer, with a OR of 9.22 (2.05-57.65). Reduced expression levels of hMGMT mRNA were observed in 10 of 50 (20%) lung cancer patients' peripheral mononuclear blood cells, and 2 of 50 (4%) blood cells among normal controls. When investigating the exposure factors which affecting the expression of hMGMT gene, we noticed that smoking was suppressing the expression of hMGMT gene. Interestingly, over-expression of K-RAS oncogene was significantly correlated with low expression of hMGMT (P<0.05). However, the expressions of p53 and C-myc were not correlated with the status of hMGMT gene. **Conclusion** hMGMT might play an important role in the development of human lung cancer. Low expression of hMGMT gene seemed to be a risk factor for lung cancer which could be used as a valuable biomarker on susceptibility of human lung cancers.

**【Key words】** DNA repair; O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase; Lung neoplasms

基金项目 国家自然科学基金资助项目(30200235);广东省重点科技攻关资助项目(2002B30104、97001);广东省医学科研资助项目(B2001075)

作者单位 510182 广州医学院化学致癌研究所(吕嘉春、吴中亮、宾晓农、陈家堃),细胞生物学与医学遗传学教研室(黎银燕);华中科技大学同济医学院流行病学与卫生统计学系(施侣元);同济医学院附属同济医院(廖永德、周晟、王孝养);广州医学院附属医院肿瘤科(曾波航)

DNA 修复是机体细胞维持基因组稳定性的重要机制。O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase, hMGMT)是人类 DNA 修复系统中最重要的直接修复酶,它能直接将 DNA 链上被烷化的鸟嘌呤上的甲基或乙基转移到酶蛋白的半胱氨酸残基上而修复受损的鸟嘌呤,在人类其编码基因为 hMGMT。这是人类针对烟草中的强致癌性亚硝胺吡咯丁酮基甲基亚硝胺(NNK)、降烟碱亚硝胺(NNN)及食物中亚硝胺类等烷化剂所致损伤的修复分子。本课题拟探讨 hMGMT 基因的表达水平与人群肺癌发生的关系。

### 对象与方法

1. 研究对象:收集首次手术诊断未经治疗的原发性肺癌患者 150 例(鳞癌 84 例、腺癌 46 例、小细胞肺癌 16 例、其他 4 例),其中男性 119 例、女性 39 例,年龄均数 ± 标准差为 55.6 岁 ± 11.2 岁,范围在 35~76 岁。另收集经肺切除手术的肺部良性病变 40 例(炎性假瘤 18 例、支气管扩张症 9 例、结核球 8 例、纤维细胞瘤 2 例、硬化性血管瘤 2 例、平滑肌瘤 1 例),其中男性 30 例、女性 10 例,年龄分布均数 ± 标准差为 55.0 岁 ± 12.3 岁,范围在 37~74 岁。上述肺组织切片 HE 染色后由 2 名临床病理学专家进行双盲病理诊断。另外,与其中 50 例肺癌病例按性别相同、年龄 ± 2 岁进行 1:1 配比,在社区选择 50 人为正常对照组。调查上述肺癌病例和对照的疾病史、人口学资料、三代以内肿瘤家族史和吸烟暴露史等项目。

2. 标本收集及处理:良性、恶性病变的肺组织标本取自病灶中央非坏死部分,并取手术切除块边缘离病灶 3 cm 以上的正常肺组织标本,共收集肺癌组织标本 150 份,远离癌灶经病理组织学检查确无癌细胞浸润的正常肺组织标本 120 份,良性病变组织标本 40 份,正常肺组织标本 40 份。同时随机抽取 50 例肺癌患者和配对的 50 名社区健康人,分别取静脉外周血标本 5 ml。

肺组织标本离体后剪为 2 块,一块作冰冻或石蜡连续切片,用于病理组织学和免疫组化检测;一块用经焦碳酸二乙酯(DEPC)处理的冷 PBS 冲洗,去血迹,置液氮速冻后转入 -80℃ 冰箱保存。外周血标本用含抗凝剂 K<sub>3</sub>EDTA 的采血管采集,摇匀,用淋巴细胞分离液 4℃ 离心,分离出单个核细胞(单核细胞和淋巴细胞),部分涂片,部分用于提取 RNA。

3. 核酸抽提:取组织标本 100 mg,加入 Trizol 溶液 1 ml 在冰上用玻璃匀浆器彻底匀浆,按 Trizol 试剂盒(GLBCO BRL)说明书的步骤提取总 RNA,用紫外分光核酸蛋白分析仪测定 RNA 的纯度和浓度。外周血细胞的 RNA 提取同此。用 MOPS 凝胶电泳检查 RNA 的完整性。

4. 逆转录 PCR 技术检测 hMGMT 基因 mRNA 表达:在 25 μl 的逆转录反应体系中加入 2.5 mmol/L 的 dNTP 各 4 μl, RNA 酶抑制剂 20 U、引物 Oligo(dT)<sub>12-18</sub> 0.5 μg、0.1 mmol/L 巯基乙醇 2.5 μl、总 RNA 4 μg,加水至 19 μl,离心,70℃ 水浴加热 5 min,冰上冷却,加入逆转录酶 M-MLV 200 U(GLBCO BRL),5× 逆转录缓冲液 5 μl,混匀后离心,37℃ 水浴 60 min,最后 90℃ 水浴 5 min 灭活 M-MLV 活性,冰上冷却,完成 cDNA 的合成。

hMGMT 基因 PCR 扩增的引物,上游为 5'-CCTGGCTGAATGCCTATTTC-3',下游为 5'-CAGCTTCCATAACACCTGTCTG-3',分别位于第 3、4 外显子,以排除基因组 DNA 的扩增,产物片段长度为 116 bp。内参照 β-actin 上游引物为 5'-CGTCTGGACCTGGCTGGCCCGGACC-3',下游为 5'-AGGGTACATGGTGGTGCCGCCAGAC-3',扩增片段长度为 393 bp。在 50 μl 反应体系中含 2.5 mmol/L dNTP 各 4 μl, 25 mmol/L MgCl<sub>2</sub> 4 μl, 引物各 30 pmol/L, 10× 缓冲液 5 μl, cDNA 2 μl, Taq 酶 1.25 U, 去离子水 10 μl, 离心。94℃ 预变性 5 min 后,94℃ 50 s, 55℃ 50 s, 72℃ 60 s, 30 个循环, 72℃ 10 min, 4℃ 保存。取 8 μl PCR 产物在 2% 琼脂糖凝胶电泳,以 100 bp 梯度 DNA Marker 为分子量参照,EB 显色,用 BIO-RAD 凝胶成像分析仪进行半定量分析。以 hMGMT/β-actin 的相对亮度表示 hMGMT 基因 mRNA 的表达水平。hMGMT/β-actin 比值 < 0.2 者为 hMGMT 基因表达低下,其 hMGMT 扩增条带极弱或缺失。

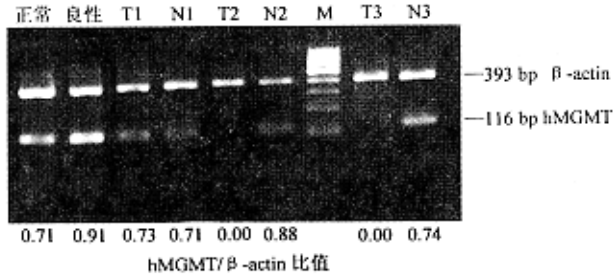
5. 免疫组织化学检测 p53、C-MYC、K-RAS 基因的蛋白质表达:切片经预处理后,分别用购自 Neomarkers 公司的鼠抗人单克隆抗体 p53(1801)、C-MYC(9E11)、K-RAS(F132),按迈新公司超敏 SP 试剂盒(KIT-9710)使用说明检测肺组织中上述三种基因的表达,经 DAB 显色,苏木素复染,光镜下观察,细胞呈棕黄色为阳性标记。每次均设阴性空白对照及阳性对照。p53 阳性为细胞核着色,C-MYC 和 K-RAS 阳性为细胞核/浆着色。观察整

张切片,肿瘤细胞着色淡且阳性细胞数 $<5\%$ 者为阴性,着色明显的阳性细胞数 $\geq 5\%$ 为阳性。由于野生型 p53 基因蛋白半衰期很短,免疫组化检测的 p53 阳性主要是 p53 突变的结果。C-MYC、K-RAS 在正常细胞中量很微弱,其阳性主要反映这两种癌基因蛋白的过度表达,与这两种癌基因的突变、扩增有关。

6. 统计分析:建立数据库,应用  $\chi^2$  检验分析上述各基因表达在不同组间的差异和变化趋势。以肺癌患者的肺癌组织和外周血为病例组标本,以健康肺组织和健康人外周血为对照组标本,按非配对的病例-对照研究设计,分析 hMGMT 基因 mRNA 表达低下对人群肺癌发病的影响,计算其 OR 值及 95% CI。按病例-病例研究的设计<sup>[1]</sup>,分析肺癌病例组中各种暴露因素对 hMGMT 基因 mRNA 表达的影响,并分析 hMGMT 基因表达与癌变相关基因 p53、C-MYC、K-RAS 等的关系,探讨 hMGMT 基因在肺癌发生中的作用,及其可能涉及的癌变相关基因。

## 结 果

### 1. 肺癌、癌旁肺组织、肺良性病变和正常肺组织 hMGMT 基因 mRNA 表达:见图 1。



良性:良性肺部病变;正常:正常肺组织;T:肺癌组织,N:癌旁肺组织;M:DNA Marker

图示 T2、T3 两例肺癌组织 hMGMT 基因 mRNA 表达缺失

图1 不同肺组织中 hMGMT 基因 mRNA 的表达

2. 不同肺组织和外周血细胞中 hMGMT 基因表达的比较:32.7%(49/150)的肺癌组织、9.2%(11/120)的癌旁肺组织、5.0%(2/40)的肺良性病变和5.0%(2/40)的正常肺组织存在 hMGMT 基因 mRNA 表达低下。肺癌组织 hMGMT 基因表达低下的比率高于癌旁肺组织( $P < 0.001$ )。癌旁肺组织、肺良性病变和正常肺组织之间差异无显著性( $P > 0.05$ )。肺癌组织与正常肺组织、肺癌病例外周血与正常对照外周血细胞 hMGMT 基因表达的比较见表 1。

3. 患者性别、年龄、吸烟状况和肿瘤家族史对肺癌组织 hMGMT 基因的表达式的影响(表 2):吸烟者 hMGMT 基因表达低下比率显著高于不吸烟者,而且随着吸烟量增加 hMGMT 基因表达存在下降的趋势( $\chi^2_{\text{trend}} = 5.79, P = 0.016$ ),吸烟暴露可能是导致 hMGMT 表达低下的重要因素。表 1 中,外周血细胞 hMGMT 基因表达低下的肺癌病例(9/10)和 2 例正常对照皆为中、重度吸烟者。

表1 肺癌病例和对照组的肺组织和外周血细胞 hMGMT 基因 mRNA 表达的比较

组别	检测例数	hMGMT		低下率 (%)	P 值	OR 值(95% CI)
		低下例数	正常例数			
肺癌组织	150	49	101	32.7	$< 0.001$	9.22(2.05~57.65)
正常肺组织	40	2	38	5.0		1.00
肺癌病例组外周血	50	10	40	20.0	0.014	6.00(1.13~42.27)
正常对照组外周血	50	2	48	4.0		1.00

表2 肺癌患者 hMGMT 基因 mRNA 表达与性别、年龄、吸烟状况及肿瘤家族史的关系

项目	病例数	hMGMT		低下率 (%)	$\chi^2$ 值	P 值
		低下例数	正常例数			
性别						
男性	119	41	78	34.5	0.84	0.361
女性	31	8	23	25.8		
年龄(岁)						
$< 45$	30	8	22	26.7	1.07	0.587
45~	78	25	53	32.1		
65~	42	16	26	38.1		
肿瘤家族史						
有	12	4	8	33.3	0.07	0.787
无	138	45	93	32.6		
吸烟状况						
不吸烟	36	6	30	16.7	6.27	0.043
吸烟指数 $< 400$	77	27	50	35.1		
吸烟指数 $\geq 400$	37	16	21	43.2		

注:吸烟指数=吸烟量(支/日) $\times$ 吸烟年数

4. hMGMT 基因表达与肺癌相关基因 p53、C-MYC、K-RAS 的关系(表 3):修复基因 hMGMT 表达低下者 K-RAS 阳性率为 73.5%(36/49),显著高于 hMGMT 正常者 K-RAS 的阳性率 56.4%(57/101),K-RAS 阳性与 hMGMT 表达低下之间有一定的关联( $P = 0.044$ )。

## 讨 论

国内外的流行病学研究表明,吸烟是人类肺癌的主要病因。香烟烟雾中除含有苯并(a)芘外,NNK、NNN 等烟草特异性亚硝胺也是重要的致肺

表3 肺癌患者 hMGMT 基因 mRNA 表达与 p53、C-MYC、K-RAS 基因的关系

基因	病例数	hMGMT		低下率 (%)	$\chi^2$ 值	P 值
		低下例数	正常例数			
p53						
阳性	103	36	67	35.0	0.78	0.377
阴性	47	13	34	27.7		
C-MYC						
阳性	63	19	44	30.2	0.97	0.323
阴性	87	33	54	37.9		
K-RAS						
阳性	93	36	57	38.7	4.06	0.044
阴性	57	13	44	22.8		

癌物质,加上从咸鱼、腌菜、酸菜等食物中摄入的亚硝胺类,以及某些药物和职业接触的烷化剂等,构成导致机体细胞 DNA 烷化损伤的重要化学诱因。烷化剂作用于机体细胞的 DNA,使鸟嘌呤发生 O<sup>6</sup> 位点的甲基化等烷化损伤,使 DNA 原有的 GC 碱基配对突变为 AT 配对,导致基因突变,诱导细胞转化和癌变。hMGMT 能直接修复 DNA 链上鸟嘌呤的甲基或烷化损伤,防止 GC→AT 突变,这是人类 DNA 修复系统中针对烷化损伤最重要的修复机制,其编码基因 hMGMT 位于染色体 10q26,由 5 个外显子和 4 个内含子组成。动物实验表明去除 hMGMT 基因的小鼠在烷化剂作用下易发生肺肿瘤和淋巴瘤<sup>[2]</sup>,而通过转基因使肺组织细胞 hMGMT 高表达的转基因小鼠能减少 NNK 的致肺肿瘤作用,也减少其 K-RAS 基因突变<sup>[3]</sup>。据报道人类的多种肿瘤如脑肿瘤、结直肠癌、食管癌的发生都可能与 hMGMT 的缺失或突变有关,肺癌发病是否与 hMGMT 基因的改变有关,已引起人们的关注。

在已建立的 20 多种肺癌细胞株中,有 20% 是缺乏 MGMT 酶活性的。德国报道<sup>[4]</sup>肺癌组织 hMGMT 蛋白表达阴性率为 25%。本研究发现,32.7% 的肺癌组织 hMGMT 表达低下,低下率显著高于癌旁肺组织,更高于肺部良性病变及正常肺组织。肺癌病例组外周血单个核细胞 hMGMT 基因 mRNA 表达低下率也显著高于对照组。hMGMT 表达低下是人群发生肺癌的危险因素。

分析性别、年龄、吸烟状况和肿瘤家族史与 hMGMT 基因表达的关系,发现吸烟者该基因表达低下严重,且存在着吸烟量增加 hMGMT 基因表达下降的趋势,提示吸烟可抑制 hMGMT 基因表达。据报道,咀嚼香烟和槟榔者的口腔黏膜细胞 MGMT 酶活性下降,表明烟草中某些有害物质可使

hMGMT 表达低下、活性降低<sup>[5]</sup>。本研究发现不同性别、年龄和有无肿瘤家族史其 hMGMT 表达差异无显著性 ( $P > 0.10$ )。日本也报道肺癌组织 MGMT 活性与性别、年龄无关<sup>[6]</sup>。

据报道 hMGMT 基因表达低下与 hMGMT 基因启动子异常甲基化有关。美国的研究发现 21% 的非小细胞肺癌病例存在 hMGMT 基因启动子异常甲基化<sup>[7]</sup>。在结直肠癌中也发现启动子异常甲基化可导致 hMGMT 表达沉寂,并与 p53 基因和 K-RAS 基因的 GC→AT 突变有关<sup>[8]</sup>。另有研究发现 hMGMT 启动子甲基化可能导致核小体结构变化而不利于 hMGMT 基因转录。本课题组正在进一步研究肺癌组织 hMGMT 基因启动子甲基化的状况与其基因表达的关系。

肺癌的分子病理学研究发现,C-MYC、K-RAS 及 p53 基因是与肺癌发病关系较密切的癌基因和抑癌基因,在肺癌中都有较高的突变率。本文分析 hMGMT 基因表达与肺癌相关基因 p53、C-MYC、K-RAS 的关系,发现 hMGMT 表达低下者其 K-RAS 癌基因蛋白阳性率(73.5%)显著高于 hMGMT 正常者 K-RAS 的阳性率(56.4%, $P = 0.0438$ ),hMGMT 基因表达低下可能是导致 K-RAS 癌基因突变和过度表达的原因。Wali 等<sup>[9]</sup>发现抑制 hMGMT 活性的小鼠在烷化剂作用下更易发生肿瘤和 K-RAS 突变。hMGMT 的正常表达是机体细胞维持基因组 DNA 稳定性、修复烷化损害的重要基础,hMGMT 表达低下或缺失可增加抑癌基因 p53<sup>[10]</sup>、癌基因 K-RAS 等的突变,使细胞发生癌变。本研究未发现 p53、C-MYC 与 hMGMT 的关联,尚须进一步探讨。

通过本课题的研究,发现 32.7% 的肺癌组织存在 hMGMT 基因表达低下,吸烟可抑制 hMGMT 基因的表达;肺癌中 K-RAS 癌基因的过度表达与 hMGMT 基因表达低下有关。修复基因 hMGMT 可能在肺癌发生中起着重要的作用,其表达低下是人群发生肺癌的危险因素,可作为有价值的肺癌易感性标志。

#### 参 考 文 献

- 1 李良寿. 分子流行病学研究设计和分子流行病学方法. 见 徐德忠 主编. 分子流行病学. 第 1 版. 北京:人民军医出版社,1998. 44.
- 2 Sakumi K, Shiraishi A, Shimizu S, et al. Methylnitrosourea-induced tumorigenesis in MGMT gene knockout mice. *Cancer Res*,

1997, 57:2415-2418.

3 Liu L, Qin X, Gerson SL. Reduced lung tumorigenesis in human methylguanine DNA-methyltransferase transgenic mice achieved by expression of transgene within the target cell. *Carcinogenesis*, 1999, 20:279-284.

4 Mattern J, Koomagi R, Volm M. Smoking-related increase of O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase expression in human lung carcinomas. *Carcinogenesis*, 1998, 19:1247-1250.

5 Liu Y, Eghazi S, Hansson J, et al. O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase activity in human buccal mucosal tissue and cell cultures. Complex mixtures related to habitual use of tobacco and betel quid inhibit the activity in vitro. *Carcinogenesis*, 1997, 18:1889-1895.

6 Nakatsuru Y, Tsuchiya E, Nakagawa K, et al. O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase activity in the human lung persists with advancing age. *Gerontology*, 1994, 40(suppl 2):3-9.

7 Zochbauer-Muller S, Fong KM, Virmani AK, et al. Aberrant promoter methylation of multiple genes in non-small cell lung cancers. *Cancer Res* 2001, 61:249-255.

8 Esteller M, Risques RA, Toyota M, et al. Promoter hypermethylation of the DNA repair gene O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase is associated with the presence of G:C to A:T transition mutations in p53 in human colorectal tumorigenesis. *Cancer Res*, 2001, 61:4689-4692.

9 Wali RK, Skarosi S, Hart J, et al. Inhibition of O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase increases azoxymethane-induced colonic tumors in rats. *Carcinogenesis*, 1999, 20:2355-2360.

10 Rolhion C, Penault-Llorca F, Kemeny JL, et al. O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase gene (MGMT) expression in human glioblastomas in relation to patient characteristics and p53 accumulation. *Int J Cancer*, 1999, 84:416-420.

(收稿日期 2001-11-20)

(本文编辑:尹廉)

## · 疾病控制 ·

# 流行病学在《实施卫生和植物卫生措施协定》中的应用

石长华

实施卫生和植物卫生措施(SPS)协定是WTO规则之一,适用于所有可能直接或间接影响国际贸易的动植物卫生检疫措施。笔者简要分析流行病学在SPS协定中的应用。

1. SPS协定及其与流行病学的关系:国际社会为了保护贸易顺利进行,又能保护人类、动植物的生命、健康的目的,在《关税与贸易总协定》(GATT)第二十条(b)款的基础上,制定了有关卫生和植物检疫措施条款的实施细则——SPS协定。SPS协定的核心是对危害人体健康的因素有明确的定义:①病虫害、带病有机体或致病有机体的侵入,形成或传播的危险;②食物、饮料或饲料中的添加剂、污染物、毒素或致病菌的危险;③动物、植物或产品中携带的病虫害的侵入,形成或传播的危险;④因瘟疫侵入,形成或传播而产生的危险。由此可见,SPS协定对危害人体健康因素概括的范围非常广泛,而如何确定这些危害因素的存在、范围、大小,就需要流行病学知识,因为从人群角度,根据疾病的分布探讨致病因素正是流行病学所独具的特点,疾病的分布表现为时间、空间、人间的分布,是各有关因素综合影响的结果,疾病的分布与疾病发生相伴随,即疾病的发生同时表现为分布,影响、决定疾病分布的因素也正是影响、决定或促使疾病发生的因素。

2. 流行病学是制定、实施SPS协定科学依据的重要方法:①流行病学在风险评估中的应用:流行病学通过对影响疾病的有关因素的综合分析,可以进行全面的风险评估,为采取卫生检疫措施打下基础。②流行病学在确定具体措施中的应用:根据各类危害健康因素的具体情况,如传染病的时间、空间、人间分布等,即可针对影响人体健康的具体因

素制定科学、有效的预防措施,如监测、消毒、杀虫、灭鼠、隔离、预防接种等。③流行病学在确定疫区中的应用:疫区的存在及确定是实施SPS协定的重要一环,流行病学在确定疫区中具有独特的作用,是确定疫区的最基本方法。通过分析各传染病的特点,包括传染源的活动范围、传播因素、周围人群的免疫状况等就基本可以确定疫区的性质及范围等。对非传染病,如肿瘤、心血管疾病等,由于也会呈现各自的某些分布特点,有助于确定危害因素的存在,从而间接确定非传染病的“疫区”。④流行病学在确定可接受的危险程度中的应用:流行病学通过对传染病的流行特征,尤其是其致病力及可能传播因素的分析,评价传染病的危险程度。如同样是检疫传染病,黄热病在我国传播、扩散的危险性就比鼠疫、霍乱低,因为黄热病的传播媒介埃及伊蚊等危险因素在我国少见。

3. 流行病学是评价和考核SPS协定的重要方法:针对某种与发病有关因素的具体处置或阻断方法,因方法不同,而效果、效益各不相同,需要评价和考核,流行病学正是提供了评价和考核的基本方法。如以发病率、死亡率是否明显下降来评价防治措施效果;通过成本效益比值评价经济效益。SPS协定要求采取的措施必须以科学为基础,任意采取措施不仅对保护人体健康无益,且有悖于SPS协定,因此就要对卫生检疫措施的实效进行评价和考核。例如,对霍乱不实行强制接种疫苗,而将重点放在检疫监测及各种卫生措施方面,就是通过流行病学评价和考核注射霍乱疫苗的实际效益后的具体应用。

(收稿日期 2002-03-06)

(本文编辑:张林东)