

注重流行病学研究成果的转化

田传胜 王欣

【关键词】 流行病学; 转化医学; 成果; 应用

Emphasize the transformation of epidemiological research findings TIAN Chuan-sheng¹, WANG Xin². 1 Chinese Preventive Medicine Association, Beijing 100009, China; 2 Department of Medical Service Regulation, Ministry of Health

Corresponding author: WANG Xin, Email: wangxin@moh.gov.cn

【Key words】 Epidemiology; Translational medicine; Findings; Application

转化医学(translational medicine)或称转化研究(translational research),是近几年国际医学领域出现的一个新概念。1992年,在*Science*首次提出“从实验室到病床(bench to bedside)”的概念^[1];1996年在*Lancet*上,第一次出现了“转化医学”这个名词^[2];2003年美国国立卫生研究院(NIH)院长 Zerhouni 在*Science*上发表文章 The NIH Roadmap 后^[3],引起了学界对转化医学的高度重视。在我国,《中共中央关于制定国民经济和社会发展第十二个五年规划的建议》中明确指出,“以转化医学为核心,大力提升医学科技水平,强化医药卫生重点学科建设。”

关于转化医学的定义,至今没有统一的认识。但其核心,是要打破基础研究与临床研究之间的鸿沟和屏障,将医学生物学的实验室基础研究成果和创新发现,迅速有效地转化为可在临床实际应用的理论、技术、方法和药物,在实验室和临床医疗之间建立更直接的联系(即 B2B 模式,倡导 bench to bedside 和 bedside to bench 的双向转化)^[1-3]。转化医学不是一门新的学科,可以理解为一个新的名词,强调的是一种理念,即强调理论与实践的结合,加快科技成果的转化。

对于转化医学的内涵,笔者更赞同卫生部陈竺部长的观点:“转化医学致力于弥补基础实验研发与临床和公共卫生应用之间的鸿沟,为开发新药品、研究新的治疗方法开辟出一条新途径,实现从实验室到临床的一个连续、双向、开放的研究过程”^[4]。这一表述包含了医学的三大领域——基础、临床和预

防,打破了原有的范围局限,体现了更宏观的转化理念,更有利于学科协作和成果利用,从而能更好地服务于疾病防治和人民健康水平的提高。

对于转化医学的研究重点,陈竺部长提到:“除了注重药物研发、生物医学工程等经典意义上的转化医学外,对于我国这样一个人口大国,转化医学研究更应重视公共卫生,重视基层,重视社区,重视人群的流行病学研究。”

笔者认为,鉴于以下原因,流行病学研究成果的转化应是转化医学不容忽视的一项重要内容。

一、发病机制的复杂性决定了其指导疾病控制实施的滞后性

1. 很多疾病发生的具体机制至今仍不清楚。譬如 2003 年在世界范围内流行的严重急性呼吸综合征(SARS),到目前仅确认一种新型冠状病毒是病原体,但对其传染来源、传播影响因素等仍不清楚^[5]。

2. 随着科学技术的发展,很多原以为已经清楚的发病机制被质疑或推翻。譬如疯牛病,被认为是牛的一种新神经系统疾病,人感染后会罹患新型克雅氏病。对其病因,科学界普遍认为是变异普里昂蛋白所致。但 2006 年据 *New Scientist* 报道,英国科学家的一项实验显示,变异普里昂蛋白可能并不是病因,而只是发病后身体内的一种产物^[6]。2005 年 9 月 *Lancet* 上的新理论认为,疯牛病有可能源自人类而非一直以来认定的牛^[7]。当然,这些新见解仍存在争议。说明人类在认识疾病发生机制上的局限性。

3. 基因与环境因素的交互作用,决定疾病判定的复杂性。目前大量的研究都集中在分析人的基因组成与疾病易感性和药物敏感性的关系上。但是在人体内发挥作用、影响生命的不仅是人的基因,还有

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.08.001

作者单位: 100009 北京, 中华预防医学会综合协调部(田传胜); 卫生部医疗服务监管司(王欣)

通信作者: 王欣, Email: wangxin@moh.gov.cn

大量共生微生物的基因。譬如,最新研究表明,结构异常的肠道菌群很可能是肥胖、高血压、糖尿病、冠心病和中风等因饮食结构不当造成的代谢性疾病的重要诱因^[8]。

病因研究的复杂性、长期性,决定了其在疾病预防控制方面的局限性。这也凸显出相对于临床医学和基础医学,流行病学从群体角度探讨病因、指导疾病预防控制的重要性。

二、流行病学研究在疾病预防控制中不可替代的重要作用

流行病学是研究人群中疾病与健康状况的分布及其影响因素,并研究预防控制疾病及促进健康策略和措施的科学。其研究对象是人群;主要研究方法是在人群中进行调查研究;其任务是探索病因,阐明分布规律,制定防制对策,并考核其效果,以达到预防、控制和消除疾病,促进人类健康的目的。是预防医学的骨干学科,也是现代医学的基础学科^[9]。流行病学是一门研究与应用并重的科学。流行病学的病因和对策研究可弥补基础医学、药物与临床研究的不足。该学科实际上已深入到医药卫生和公共卫生事业的各领域,并在防治疾病和促进健康方面发挥巨大作用。

1. 流行病学研究成果直接应用于传染病控制。流行病学正是在与传染病的斗争中形成、发展和壮大。

1854 年英国著名内科医生约翰·斯诺(John Snow)针对伦敦宽街霍乱的流行,创造性地使用病例分布的标点地图法,对霍乱流行及不同供水区居民霍乱死亡率进行调查分析,首次提出“霍乱是介水传播”的著名科学论断,并通过干预成功地控制了流行,而霍乱弧菌的发现是在 29 年后的 1883 年^[9]。这一流行病学现场调查、分析与控制的经典实例充分说明,即使是在病原体不明的情况下,仍可以利用流行病学研究成果对疾病流行实施有效干预。

1911 年伍连德医师通过流行病学调查发现了肺鼠疫及其通过空气飞沫传播,从而成功地控制了我国东北肺鼠疫的流行^[9]。2005 年在四川省发生人感染猪链球菌疫情,经流行病学调查发现,病例均有宰杀、洗切病死猪等密切接触史,共同就餐者和临近村民无类似病例发生,这为最终查清病原和传播途径、控制流行和抢救患者奠定了基础^[10]。2004 年在浙江、江苏、安徽、山东、河南、湖北等省相继发现并报告一些以发热伴白细胞、血小板减少为主要表现的感染性疾病病例(最终确定为“发热伴血小板减少综合征”);流行病学研究表明,该病的主要传播途径为

蜱叮咬,但急性期患者及尸体血液和血性分泌物具有传染性,直接接触患者血液或血性分泌物可导致感染。这在当时病原未清、治疗干预方案不明的情况下,为及时制定防控措施、遏止疾病扩散发挥了重要作用^[11]。2005—2007 年在江西鄱阳湖地区通过流行病学研究,发现血吸虫病湖沼型流行区的主要传染源是病牛,从而采取封洲禁牧、“以机代牛”等流行病学干预措施来控制传染源,为中国乃至世界的血吸虫病防治提供了极为可行的新策略^[12]。对于 2003 年暴发的至今尚未摸清其流行机制的 SARS,也是采取常规应对严重呼吸道传染病的流行病学措施,在控制其传播过程中发挥了关键作用^[5]。

2. 许多慢性非传染性疾病(慢病)流行病学研究成果已转化为主要的控制措施。1747 年英国海军外科医生詹姆士·林德(James Lind)在海船上将 12 名患病海员分为 6 组进行对比治疗试验,成功利用桔子、柠檬治疗和预防坏血病,是流行病学临床试验的先例^[9]。直到 20 世纪初,坏血病才被确认为因缺乏维生素 C 所致。目前慢病已成为人类最大威胁,流行病学科也从研究传染病扩大为研究所有疾病和健康问题。譬如,英国的 Doll 和 Hill 对吸烟与肺癌关系的研究,证实吸烟是肺癌的主要危险因素,开创了生活方式与疾病关系的研究领域^[9];美国 Framingham 心血管病研究,通过对同一批人群的长期随访观察,确定了心脏病、中风等疾病的重要危险因素,为进一步临床试验确定基础,改变了医学界和公众对慢病起源的认识^[9];美国哈佛大学一项前瞻性队列研究表明,适当多吃绿叶蔬菜、富含维生素 C 的蔬菜和水果,可降低患冠心病和缺血性脑卒中的风险^[13,14];我国大庆队列人群 20 年的随访研究证明,健康的生活方式可有效延缓甚至预防糖尿病的发生^[15];流行病学研究也消除了饮食方面的一个误区,即进食鸡蛋,特别是蛋黄,会明显影响血脂水平,明确指出每天摄入一个鸡蛋不会增加人体罹患冠心病或脑卒中的风险^[16]。国际上多年来的研究表明,缺乏身体活动已成为全球范围死亡的第四位主要危险因素,对总体健康状况以及心血管疾病、糖尿病和癌症等慢病患病率及其危险因素(高血压、高血糖、血脂异常和超重)等具有重要影响,有规律地进行身体活动可减少患慢病的风险。为此,WHO 制订了《关于身体活动有益健康的全球建议》,以推动所有国家制订相应的政策、出台干预措施^[17]。以上流行病学研究成果已在许多国家的慢病控制中成功应用,并取得了显著成效。

3. 流行病学在实验室研究成果应用于临床实践中发挥重要作用。任何一项针对人体健康的技术或产品在上市成为商品前均须进行临床试验,以确定在人体使用时的方法、途径、有效性、安全性和主要不良反应。即便在上市后,也要进行再评价,继续研究其安全性和有效性,做出更加科学的结论。其中流行病学理论和研究方法起到至关重要的作用。对硝苯地平的应用评价就是一个典型的案例。硝苯地平短效的第一代钙拮抗剂曾被广泛用于治疗高血压,其降压效果好,也无明显的肝、肾毒性,曾被推广用于治疗急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和心力衰竭。20世纪90年代中期,病例对照研究和荟萃分析发现,与利尿药和 β 受体阻断药相比,硝苯地平可有效降低血压,但可能增加心肌梗死和死亡的危险,剂量越大,这种风险的增加越明显。以往临床应用只注意到其降压和无明显肝、肾毒性,而流行病学研究却提供了这类药物的远期效应和不良作用^[18]。

如果缺少了周密合理的流行病学研究论证,新技术或产品的应用就可能导致重大灾难。20世纪60年代震惊世界的“反应停事件”,其罪魁祸首就是药物沙利度胺(反应停)。2003年我国发生“葛根素事件”后,一项有关“葛根素注射剂不良反应与相关因素”的前瞻性队列研究,进一步证实了葛根素注射剂与急性血管内容血的相关性^[18]。

4. 与多领域研究成果相结合,开发疾病防治新技术。最近出现的耳聋基因检测技术就是一个将分子流行病学研究成果和基因芯片技术相结合的成功案例。先天性耳聋可由单一基因突变或不同基因复合突变引起,也可由环境因素,或基因与环境两者共同作用而致。50%的儿童期耳聋被认为与遗传因素有关,而70%的遗传性耳聋表现为非综合征耳聋。国内开展的大规模耳聋分子流行病学研究表明,相当一部分非综合征性耳聋仅由为数不多的几个基因突变引起。针对国人中常见的非综合征性耳聋相关基因的热点突变,成功开发了遗传性耳聋基因诊断芯片,并用其检测158例非综合征性耳聋患者。结果表明:该芯片对非综合征性重度和极重度耳聋患者的突变检出率高^[19]。

三、加快流行病学研究成果转化,推动健康促进工作取得实效

如上所述,重视流行病学研究成果转化是转化医学的重要组成部分。无论是对公共卫生策略的制定,还是对实验室基础研究和临床应用,流行病学研究的作用都不可忽视,特别是在推动健康促进取得

实效方面。在流行病学研究成果转化中要注意以下几个问题:

1. 研究成果的科学性判定。与实验室和临床研究一样,流行病学的研究成果也需要进行科学判定,再加以推广应用。譬如美国心脏协会和美国脑卒中协会2011年联合发布的脑卒中预防指南,就是根据大量流行病学研究数据和临床试验结果,为降低脑卒中风险提供循证医学意见。该指南遵循美国心脏协会和美国心脏病学院的确定疗效和证据等级分类方法,针对高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、肥胖等相关危险因素设定了I、IIa、IIb、III 4个疗效类型(如I类是获益>风险,而III类是风险 \geq 获益)和A、B、C 3个证据级别(如A级证据的研究人群数量众多,数据源于多个随机临床试验或荟萃分析;而C级证据的研究人群数量极其有限,仅依据专家共识意见、病例对照研究或临床经验),为临床医生提供有充分循证医学证据及可供选择的降低缺血性脑卒中复发性事件和其他血管性结局的治疗方法^[20]。

2. 研究成果的转化,应易理解、易掌握、易操作。譬如慢病的一些主要危险因素即是日常不健康的生活方式。如何宣传这些研究结论,推动民众树立健康的生活方式,“易理解、易掌握、易操作”应是基本要求。一项原创性的科研成果出台后,最重要的就是如何得到同行、其他领域科技人员甚至公众的理解和接受,这属于科普的范畴。有人说,“科学普及的重要性绝不亚于科学原创新本身”。笔者赞同这一点,并建议国家尽快制定鼓励医务人员积极投身科普工作的政策。

3. 发挥政府多部门、社会多方面各自的优势,转化推广研究成果。政府、社会和公民个人应明确责任,各尽所能,推动成果的转化推广。

知识生产和消费已成为经济发展、社会进步乃至人类全面发展的重要方式,知识增长越快、普及面越广、应用面越宽,就越能为人类发展进步不断提供智力保障。流行病学研究成果就是这样一种重要知识,其转化与应用不容忽视。

参 考 文 献

- [1] Choi DW. Bench to bedside: the glutamate connection. *Science*, 1992, 258(5080): 241-243.
- [2] Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine. *Lancet*, 1996, 348(9025): 422.
- [3] Zerhouni E. The NIH Roadmap. *Science*, 2003, 302(5642): 63-65.
- [4] Pan F, Li HY. Advance the development of translational medicine to respond the challenge of people's health. *Science Times*, Feb

- 14, 2011: B1. (in Chinese)
潘锋, 李惠钰. 推动转化医学发展, 应对人民健康挑战. 科学时报, 2011-2-14 (B1).
- [5] Zeng G. SARS: Come and go without a trace// Editorial Board of 10 000 Selected Problems in Sciences. 10 000 Selected Problems in Sciences (Medicine). Beijing: Science Press, 2011: 609-611. (in Chinese)
曾光. “来无影去无踪”的SARS//“10 000个科学难题”医学编委会. 10 000个科学难题·医学卷. 北京: 科学出版社, 2011: 609-611.
- [6] Coghlan A. Are prions the real cause of BSE and vCJD? New Scientist, 2006, April 15. (Available on <http://www.newscientist.com/article/mg19025474.200>)
- [7] Colchester AC, Colchester NT. The origin of bovine spongiform encephalopathy: the human prion disease hypothesis. Lancet, 2005, 366(9488): 856-861.
- [8] Sun W. A special visit to Zhao Li-ping: Human microbiome research: deciphering the second genome of human body. Science Times, May 6, 2008: A4. (in Chinese)
孙玮. 赵立平专访: 人类微生物组研究, 解密人体第二基因组. 科学时报, 2008-05-06 (A4).
- [9] Li LM. Epidemiology. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004. (in Chinese)
李立明. 流行病学. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [10] Li XF. The Prevention and control of human infection with *Streptococcus suis*//Editorial Board of Sichuan Health Yearbook. Chengdu: Southwest Jiaotong University Press, 2006: 43-44. (in Chinese)
李晓峰. 防治人感染猪链球菌病疫情//四川卫生年鉴编纂委员会. 四川卫生年鉴. 成都: 西南交通大学出版社, 2006: 43-44.
- [11] Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al. Fever with *Thrombocytopenia* associated with a Novel Bunyavirus in China. N Engl J Med, 2011, 364(16): 1523-1532.
- [12] Wang LD, Chen HG, Guo JG, et al. A strategy to control transmission of *Schistosoma japonicum* in China. N Engl J Med, 2009, 360(2): 121-128.
- [13] Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE, et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. Ann Intern Med. 2001, 134(12): 1106-1114.
- [14] Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. JAMA, 1999, 282(13): 1233-1239.
- [15] Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet, 2008, 371(9626): 1783-1789.
- [16] Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. JAMA, 1999, 281(15): 1387-1394.
- [17] World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Switzerland, 2011.
- [18] Ren XL, Zhang HY, Li YZ. Evidence-based medicine thinking in drug revolution. Chin Licensed Pharm, 2009, 6(9): 3-7. (in Chinese)
任晓蕾, 张海英, 李玉珍. 药品再评价中的循证医学思想. 中国执业药师, 2009, 6(9): 3-7.
- [19] Wang GJ, Dai P, Han DY, et al. Application of DNA microarray in rapid genetic diagnosis of non-syndromic hearing loss. Chin J Otol, 2008, 6(1): 61-66. (in Chinese)
王国建, 戴朴, 韩东一, 等. 基因芯片技术在非综合征性耳聋快速基因诊断中的应用研究. 中华耳科学杂志, 2008, 6(1): 61-66.
- [20] Karen LF, Scott EK, Robert JA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2011, 42(1): 227-276.

(收稿日期: 2012-06-05)

(本文编辑: 张林东)

中华流行病学杂志第六届编辑委员会通讯编委名单

- | | | |
|---------------------|-------------------|------------------------|
| 陈 曦(湖南省疾病预防控制中心) | 姜丰满(成都市疾病预防控制中心) | 高 婷(北京市疾病预防控制中心) |
| 姜宝法(山东大学公共卫生学院) | 李 杰(北京大学医学部) | 李十月(武汉大学公共卫生学院) |
| 李秀央(浙江大学医学院公共卫生学院) | 廖苏苏(中国医学科学院基础医学院) | 林 玫(广西壮族自治区疾病预防控制中心) |
| 林 鹏(广东省疾病预防控制中心) | 刘爱忠(中南大学公共卫生学院) | 刘 刚(四川省疾病预防控制中心) |
| 刘 静(北京安贞医院) | 刘 莉(四川省疾病预防控制中心) | 刘 玮(军事医学科学院微生物流行病学研究所) |
| 鲁凤民(北京大学医学部) | 欧剑鸣(福建省疾病预防控制中心) | 彭晓旻(北京市疾病预防控制中心) |
| 邱洪斌(佳木斯大学) | 赛晓勇(解放军总医院) | 苏 虹(安徽医科大学公共卫生学院) |
| 汤 哲(首都医科大学附属宣武医院) | 田庆宝(河北医科大学公共卫生学院) | 王 蓓(东南大学公共卫生学院) |
| 王素萍(山西医科大学公共卫生学院) | 王志萍(山东大学公共卫生学院) | 谢 娟(天津医科大学公共卫生学院) |
| 徐爱强(山东省疾病预防控制中心) | 徐慧芳(广州市疾病预防控制中心) | 严卫丽(新疆医科大学公共卫生学院) |
| 阎丽静(中国乔治中心) | 杨春霞(四川大学华西公共卫生学院) | 余运贤(浙江大学医学院公共卫生学院) |
| 曾哲涛(北京安贞医院) | 张 波(宁夏回族自治区卫生厅) | 张宏伟(第二军医大学) |
| 张茂俊(中国疾病预防控制中心传染病所) | 张卫东(郑州大学公共卫生学院) | 赵亚双(哈尔滨医科大学公共卫生学院) |
| 朱 谦(河南省疾病预防控制中心) | 祖荣强(江苏省疾病预防控制中心) | |