

## 转化流行病学

柳祎 谭红专 吴迪

【关键词】 流行病学; 转化流行病学; 转化研究

**Translational epidemiology** LIU Yi, TAN Hong-zhuan, WU Di. School of Public Health, Central South University, Changsha 410008, China

Corresponding author: TAN Hong-zhuan, Email: tanhz99@qq.com

【Key words】 Epidemiology; Translational epidemiology; Translational research

医学研究的根本目的是为改善人类健康服务,但是纵观医学发展历程,每年的研究报告均呈几何级数增长,而真正成为新的有价值的干预措施,或可用于预防、诊断、治疗或预后的临床技术却非常少。如1979—1983年在基础医学国际顶级杂志上发表的101项临床应用发明中,仅有5项用于临床,而其中只有1项在随后的25年内对临床医学产生了重要影响<sup>[1]</sup>。就肿瘤分子研究而言,患者长期生存率实际上并未因此得到明显提高,主要还是依赖于早发现、早诊断和早治疗。如何将基础研究的成果及时转化为对疾病的预防和早期干预,并降低疾病负担呢?这种从基础研究到临床应用之间的转化鸿沟被称为“死亡之谷”<sup>[2]</sup>。而需要明确的是,基础研究的成果不可能轻而易举成为临床应用技术或方法,有应用前景的科学发现到临床实践的转化路程缓慢且不确定<sup>[3]</sup>。在此背景下,医学的转化研究(translational research, TR)即转化医学(translational medicine)应运而生<sup>[4]</sup>。前美国国立卫生研究院(NIH)院长Zerhouni曾明确提出,转化医学的核心是将医学生物学等方面的基础研究成果,迅速有效地转化为临床实际应用的技术方法和药物研发等(Bench to Bedside),同时在临床应用中及时反馈,使基础研究更进一步深入(Bedside to Bench)。也就是实现实验室与临床研究的双向转化。

1992年*Science*首次提出“Bench to Bedside”(从实验室到病床)的概念<sup>[5]</sup>,1996年*Lancet*首次刊出标题含有“translational medicine”的评论文章<sup>[6]</sup>,但直到2003年时任美国NIH院长Zerhouni在NIH路线图计划(NIH Roadmap)中才正式提出转化医学这一概念<sup>[7]</sup>。近年来转化研究的意义及其价值越来越受到重视,2005年美国NIH专门设立了国家临床和转化科学基金项目(Clinical and Translational Science Awards, CTSA)。2006年5月惠氏制药公司(Wyeth)进行国际合作,共同在苏格兰启动世界上第一个转化医学合作研究

中心。随后欧美各国也在大力推动转化研究的发展。2009年*Science Translational Medicine*、*The American Journal of Translational Research*同时创刊,与先前创刊的*Journal of Translational Medicine*、*Translational Research*、*Clinical and Translational Science*等国际性专业杂志构成了转化医学的信息网络中枢<sup>[8]</sup>。目前国外无论是在公共领域还是私人领域均已对转化医学有了较为深刻的观察与研究,而我国对转化医学的认识尚处于起步阶段。

转化流行病学(translational epidemiology)直到2010年才由Khoury等<sup>[3]</sup>提出,并描述其在TR所有阶段流行病学方法的应用。目前在我国还未得到相应的关注。笔者在万方数据库以“转化”和“流行病学”为关键词只搜索到3篇相关文献,其中2篇是关于克山病的监测,并未就转化流行病学做出系统描述;另一篇文章主要描述了流行病学研究成果转化的重要性及转化中要注意的几个问题。鉴此笔者复习转化流行病学的历史地位与作用,以期得到交流和提高。

1. 转化流行病学的历史地位:科研成果的转化需要哪些过程和应用何种方法,流行病学又在此过程中扮演一个什么样的角色呢?Khoury等<sup>[3]</sup>曾提出流行病学应该处于转化研究过程的中心位置的理念。流行病学不但是一门应用学科,同时也是一门方法学;不仅关注患者群体,同时也关注非患者群体;不仅关注疾病状态,同时也关注健康状态;不但有助于发现许多人类疾病的根源(危险因素),更关键的是提供数据将此发现转化为人群健康效益。流行病学方法以其独特的群体观和概率观而在转化医学中发挥主导作用。

由于人类疾病的多水平(从分子到社会和生态)因素,团队或跨学科科学越来越被视为关键<sup>[9]</sup>。近来Hiatt<sup>[10]</sup>认为“在团队科学中流行病学处于核心地位,无论现有的是什么健康问题”。如肿瘤研究中,毒物与生物大分子的加合物、癌基因、抑癌基因、酶代谢基因改变与肿瘤发生的关系等,这些不仅需要流行病学在人群中进行深入研究和验证,同时也需要在人群中研究它们是否可以作为一种标志用于筛选危险人群以及在疾病预防控制中评价效果。流行病学知识横跨了临床医学和人群科学两大领域,其人群角度为转化科学提供了更广阔更适合的视野。

那么,流行病学在转化研究中扮演着什么角色?转化流行病学又如何定义?Khoury等<sup>[3]</sup>在2010年首次指出,“转化流行病学”与“应用流行病学”、“临床流行病学”、“现场流行病学”等一样,其概念部分重叠,但所用的方法不尽相同,根据流行病学研究的应用范围、研究目的、应用阶段、目标影响因素和结局的不同而有所差异。转化流行病学正处于临床医学和人群研究的交汇处,包括观察研究和随机对照试验,

以评估基础研究的发现如何用于改善健康。

我国学者也于2011年提出<sup>[11]</sup>,转化流行病学有两方面含义,一方面是将流行病学理论成果转化为疾病防控和公共卫生产品或干预技术的过程;另一方面是疾病防控实践如何为流行病学研究提出问题、促进流行病学理论和方法发展的过程。两者相辅相成,构成转化流行病学的双向循环。笔者更倾向于认为转化流行病学是在转化研究的整个过程中,由基础科学发现到最终提高人群健康,降低疾病负担,以及由这些实践措施再到基础研究的反馈回路,将流行病学的原理和方法应用于此循环过程,促进研究成果的转化。因此,转化流行病学在转化医学中将处于核心地位。

2. 转化流行病学的作用:早在2002年就将转化研究分为两个阶段<sup>[12]</sup>。第一个阶段(T1)是“将从实验室获得对疾病机制的新认识转化成对诊断、治疗和预防的新方法”;第二阶段(T2)是“将临床试验的结果转化成日常临床实践和卫生决策”。Westfall等<sup>[13]</sup>在2007年又进一步划分TR的第二阶段(T2)为T2和T3,将T2定义为循证决策,T3定义为在实践中贯彻和推广循证干预。同年Khoury等<sup>[14]</sup>又增加了一个阶段,即T4,侧重于在人群水平评估干预措施对健康的影响。2010年Khoury等<sup>[3]</sup>再次添加了一个新的阶段,定义一个新的科学发现为T0,是指对疾病的病因、病理学或自然史的新认识和新发现,它可能来自实验室、临床和公共卫生学科。概括来说,T0是指一个新发现的研究成果,是整个转化研究的准备阶段,也是转化研究启动的基础;T1是将该研究成果转化为新的诊断、治疗和干预措施,是转化研究的第一步;T2主要任务是评估T1阶段产生的循证证据,所有新的诊治方法和干预措施均要经过评估才得以推广;T3正是要将通过评估的循证决策推广实施;T4需要在实践中评估该决策对人群的影响,为新的研究提供思路与方向。转化流行病学更看重将临床和基础研究转化为有效的人群健康干预措施,确保新的治疗和研究成果能有效的运用到目标患者和人群中去。以下按转化医学的不同阶段阐述转化流行病学的作用。

(1)T0:即对疾病的病因和病理的认识阶段。由于病因研究的复杂性和长期性,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、指导疾病预防控制就具有特殊重要的意义。尤其是流行病学研究中的队列研究和病例对照研究,作为观察性研究方法,发现和初步检验的病因线索和新的危险因素将为基础研究深入契合临床问题,加快生物标志物的开发及转化应用,起到承前启后的桥梁作用。因此队列研究和病例对照研究等观察性研究方法将立足于转化性研究模式中的起始阶段,主要用于探讨病因线索并提出新的研究问题<sup>[15]</sup>。

Doll和Hill于1948—1952年采用回顾性配对病例对照方法研究了吸烟与肺癌的关系,结果肺癌患者比对照者吸烟多、吸烟量大、开始吸烟年龄早和吸烟时间长;1951—1976年采用前瞻性队列方法继续研究吸烟与肺癌的关系,表明吸烟者发生肺癌多于不吸烟者,且吸烟量愈大、吸入肺部愈深,患肺癌的危险性愈大。开创了生活方式与疾病关系的研究

领域,为研究多种癌症的病因和原因未明疾病提供了典范。

(2)T1:是将研究成果转化为新的诊断、治疗和干预措施的阶段。此阶段流行病学将利用T0的研究成果,提出可能的诊断、治疗和干预措施,并应用实验流行病学方法加以验证,再根据大量流行病学研究数据和临床试验结果,得到科学的循证证据。此过程中,流行病学理论和研究方法起到至关重要作用,如大型随机对照试验(RCT),特别是大规模严格设计的RCT,具有很高的内部有效性。1986—1992年美国著名的社区随机对照试验项目(COMMIT),其干预措施包括戒烟、健康教育、卫生保健、社区动员和工作场所禁止吸烟等,为综合控烟奠定了基础<sup>[16]</sup>。

(3)T2:其主要任务是评估T1产生的循证证据,即对第一阶段产生的证据进行循证评价,其评估结果是做出循证决策的基础。评估干预措施的效果,最好最直接相关的证据来自于对高质量RCT的系统综述。如美国预防服务工作组运用循证医学系统评价了减少烟草使用和环境烟草烟雾暴露的各项干预措施的效果,主要对3类干预策略进行评价——减少烟草暴露;减少儿童青少年和成年人首次吸烟的机会;增加戒烟,并在此基础上制定了社区控烟指南。

(4)T3:此阶段是将通过循证评估的措施推广实施。当循证决策从研究人群向普通人群推广时,除非研究人群与决策的目标人群一致,否则将遇到很多实际困难和疑问,这就需要通过流行病学方法对影响研究成果推广实施的社会、生物、环境因素做出系统分析。如同样的控烟干预措施可能在不同性别和年龄人群、不同文化背景和不同社会经济环境中产生不同的效果,因此需要分析不同因素对烟草及其控制策略和措施的影响,以达到在不同人群和地区采取最经济、有效的控烟干预措施<sup>[17,18]</sup>。

(5)T4:相当于一个真实世界的研究(real-world study),即在实践中评估该项措施对人群健康的影响。循证医学的证据均来自严格设计的随机对照试验研究,控制了所有混杂因素的影响,因此RCT得到的是在理想条件或人群中干预措施的结果,但其实际效果如何?正如Ogilvie等指出,转化研究的真正重点,不是简单的将有效干预制度化,而是改善人群健康状况。做出决策,并不是此过程的终点,当循证决策应用到实践后,需要对决策目标人群中产生的结局和影响进行后续评估,这种后续评估也是产生新循证证据的过程。在此阶段一般进行长时间的临床观察或随访(设计方案包括观察性研究和分析性研究),以得到较好的健康结局评估。如美国一项流行病学调查结果显示,加利福尼亚州于1989年实施烟草控制依赖项目以来,成年人每天吸烟率从1990年的15.9%下降至1999年的13.0%,心脏病死亡率与美国其他州相比有明显降低,每年减少2.93/10万<sup>[19]</sup>。由此证明其禁烟措施在人群中得到了实际效果,对人群健康产生了积极的影响。

Lander和Atkinson-Grosjean<sup>[20]</sup>曾以一个有趣的例子简要概括了转化研究的阶段(T1至T4):某医生发明了一个诊断工具(T1),并附带该工具的说明书(T2),接着他与其他专家

交流了这方面知识,并进行商业价值试验以支持将该诊断工具应用到临床实践(T3),随后评估该工具对人群健康的实际影响(T4)。流行病学方法贯穿了这四个阶段的始终。

总之,转化流行病学的框架包含了多个学科领域,整合了多学科知识,互相紧密交流与联系,强调多学科沟通合作,并将基础研究的发现转化为人群健康效益。但转化流行病学在我国还处于起步阶段,面临着诸多问题与困境。如目前我国大规模队列研究项目还寥若晨星,而队列研究是国际上公认的探讨常见重大疾病致病因素最有效的方法,也是基础研究到人群防治实践转化医学研究的重要途径<sup>[21]</sup>。

### 参 考 文 献

[1] Ioannidis JP. Molecular evidence-based medicine: evolution and integration of information in the genomic era. *Eur J Clin Invest*, 2007, 37(5):340-349.

[2] Butler D. Translational research: crossing the valley of death. *Nature*, 2008, 453:840-842.

[3] Khoury MJ, Gwinn M, Ioannidis JP. The emergence of translational epidemiology: from scientific discovery to population health impact. *Am J Epidemiol*, 2010, 172(5):517-524.

[4] Zhang P, Qin L. Translational medicine: the bridge between basic medicine and clinical medicine practice. *J Pract Med*, 2010, 26(18):3277-3279. (in Chinese)  
张鹏,秦岭. 转化医学:基础医学与临床医学实践的桥梁. *实用医学杂志*, 2010, 26(18):3277-3279.

[5] Choi DW. Bench to bedside: the glutamate connection. *Science*, 1992, 258(5080):241-243.

[6] Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine. *Lancet*, 1996, 348(9025):422.

[7] Zerhouni E. Medicine, the NIH roadmap. *Science*, 2003, 302(5642):63-72.

[8] Brander C, Ferrone S, Marineola F. Rewarding patient directed research: excellence in translational medicine award. *J Transl Med*, 2006, 4:19.

[9] Collins JL, Marks JS, Koplan JP. Chronic disease prevention and control: coming of age at the Centers for Disease Control and Prevention [editorial]. *Prev Chronic Dis*, 2010, 6(3):A81.

[10] Hiatt RA. Epidemiology: key to translational, team and transdisciplinary science. *Ann Epidemiol*, 2008, 18(11):859-861.

[11] Wang T. Developing translational epidemiology to improve execution of Keshan disease surveillance program. *Chin J Endemiol*, 2011, 30:18-19. (in Chinese)  
王铜. 发展转化流行病学提高克山病监测项目的执行力. *中国*

地方病学杂志, 2011, 30:18-19.

[12] Sung NS, Crowley WF Jr, Genel M, et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise. *JAMA*, 2003, 289(10):1278-1287.

[13] Westfall JM, Mold J, Faqnan L. Practice-based research—blue highways on the NIH road map. *JAMA*, 2007, 297(4):403-406.

[14] Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, et al. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genet Med*, 2007, 9(10):665-674.

[15] Lean ME, Mann JI, Hoek JA, et al. Translational research. *BMJ*, 2008, 337(7672):a863.

[16] National Cancer Institute. Community-based interventions for smokers: the COMMIT field experience (smoking and tobacco control monograph No. 6, NIH publication No. 95-4028). Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1995.

[17] Yang GH, Ma JM, Liu N, et al. Smoking and passive smoking in Chinese, 2002. *Chin J Epidemiol*, 2005, 26(2):77-83. (in Chinese)  
杨功焕,马杰民,刘娜,等. 中国人群 2002 年吸烟和被动吸烟的现状调查. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(2):77-83.

[18] Chen ZM, Yang GH, Zhou MG, et al. Smoking-related mortality in China—a 10-years follow-up study of 220 000 adult males in China. 10th National Smoking and Health Symposium held by Chinese Association on Smoking and Health, 2001: 19-20. (in Chinese)  
陈铮鸣,杨功焕,周脉耕,等. 中国的吸烟有关的死亡率——对 220 000 名中国成年男性追踪 10 年的前瞻性研究. *中国吸烟与健康协会第十届全国吸烟与健康学术讨论会论文*, 2001: 19-20.

[19] Fichtenberg CM, Glantz SA. Association of the California Tobacco Control Program with declines in cigarette consumption and mortality from heart disease. *N Engl J Med*, 2000(24):1772-1777.

[20] Lander B, Atkinson-Grosjean J. Translational science and the hidden research system in universities and academic hospitals: a case study. *Soc Sci Med*, 2011(72):537-544.

[21] Qin Y, Zhan SY, Li LM. Historical review of the epidemiological cohort study. *Chin J Epidemiol*, 2004, 25(5):449-451. (in Chinese)  
秦颖,詹思延,李立明. 流行病学队列研究的历史回顾. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(5):449-451.

(收稿日期:2013-05-08)

(本文编辑:张林东)