

· 学科进展与展望 ·

加强基础向应用转化,提高预防医学科学研究水平

——预防医学学科研究进展综述

马红霞¹ 胡志斌¹ 沈洪兵¹ 张增利^{2,3} 张作文² 董尔丹²

(1 南京医科大学公共卫生学院, 南京 210029; 2 国家自然科学基金委员会, 北京 100085;

3 苏州大学公共卫生学院, 苏州 215123)

[摘要] 近年来,预防医学学科发展迅速,在环境与健康及重大疾病防治等很多领域发挥着越来越重要的作用。本文主要介绍了目前预防医学学科的发展现状、研究热点及面临的挑战,同时也对预防医学学科的未来发展提出了建议。

[关键词] 预防医学,环境,健康,队列研究,转化医学

预防医学是医学的一个重要分支,与基础医学、临床医学共同构成了现代医学的3大支柱。预防医学在控制严重危害人类健康的重大疾病过程中发挥着极其重要的作用,是最直接、也最能体现我国“预防为主”卫生工作方针的医学学科。20世纪以来,人类在享受经济社会发展和科技进步成果的同时,也面临着许多不可忽视的负面因素,如人口爆炸、资源消耗加快、环境污染、生态环境破坏等。人类的生命和健康受到严重威胁,新发传染病层出不穷,部分已控制的传染病又卷土重来,公共卫生突发事件时有发生,生物安全问题愈显突出,环境污染及不良的生活和行为方式导致各种慢性非传染性疾病如肿瘤、心脑血管疾病、代谢性疾病及精神疾病等持续增加。这些突出的公共卫生问题使预防医学学科面临着新的严峻挑战。

为积极应对新时期预防医学面临的机遇与挑战,重新审视并调整学科内涵和发展战略,由国家自然科学基金委员会医学科学部组织的2011年预防医学学科发展战略研讨会于2011年11月19日在南京召开。来自中国医学科学院、军事医学科学院、中国疾病预防控制中心、北京大学、复旦大学、华中科技大学、南京医科大学和美国 M. D. Anderson 癌症研究中心、美国维克森林大学等国内外20余所科研院校的30多名预防医学知名学者参加了会议。与会专家在报告及发言中针对当前预防医学面临的

一系列问题及今后的发展战略和研究重点方向提出了许多重要观点,形成了一系列共识,现简要综述如下。

1 环境与健康是预防医学学科永恒的主题

环境是决定人类健康的关键因素。据统计,全球疾病负担的24%和全死因的23%归因于环境因素。国家中长期科学技术发展规划纲要(2006—2020)指出,“改善生态与环境是事关经济社会可持续发展和人民生活质量提高的重大问题。在要求整体环境状况有所好转的前提下实现经济的持续快速增长,对环境科技创新提出重大战略需求”^[1]。因此,重视和发展预防医学学科,特别是重视环境污染所致健康危害的基础和应用研究,是我国“保护环境、促进健康”的国家需求。研究表明,我国人口死亡原因前4位的疾病(如肿瘤、心脑血管疾病等)都与环境污染密切相关,皆可列入环境相关重大疾病范畴。大气污染、饮用水污染、水体富营养化(藻类毒素)及室内装修污染等已成为关系国计民生的重大问题。如目前备受关注的空气中直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ (PM_{2.5})的颗粒物,是造成灰霾天气的“元凶”之一,其能负载大量有害物质直接进入深部肺组织,并沉积在肺部或吸收入血液,严重危害人体健康。环境内分泌干扰化学物(EDCs)特别是持久性有机污染物(POPs)分布面广量大,难以降解和消除,可干

本文于2011年12月30日收到。

扰体内正常激素的产生、释放、转运、代谢、结合、效应和清除,长期低剂量暴露与恶性肿瘤、生殖危害(包括出生缺陷)、神经系统和免疫系统疾病等有密切关联^[2]。因此,在我国急需针对污染面广、危害程度高的重点环境污染物开展健康危害及其机制研究、建立环境化学物的毒性(特别是生殖危害和致癌效应)筛选评价体系和健康风险评价及预警技术(尤其是低剂量的长期复合暴露);充分利用现代科学理论和技术研究环境因素与机体多终点、多靶位、多通路、多水平交互作用研究(包括交互作用模式和强度);开展新型环境污染物的毒性评价及危险度评定;建立环境健康危害的控制技术(包括环境卫生标准的制定和修订)以及环境污染应急事件的处置策略研究等^[3]。

伴随着我国工业化和现代化的进程,职业危害日显突出。目前,我国累计报告职业病超过70万,居世界之首。一方面,传统职业危害如尘肺病、职业中毒、听力损失、过敏性疾病、农药中毒等尚未得到有效控制;另一方面,一些新型的职业病和职业相关疾病,如新化学物质和新材料的健康损害、职业性骨骼肌肉损伤、电磁电离辐射相关疾病、化学中毒后遗症、肿瘤、生物因素引起的医护人员职业性感染、过劳死等不断出现^[4]。例如目前有机溶剂种类已经超过3万种,其中常见的也达到数百种,多种有机溶剂同时存在的接触限值是一世界难题,而这种作业场所在我国迅速增加。由于职业健康监护率低、职业危害严重的工作岗位多为流动性高的农民工,导致职业病漏报率高。我国尚缺乏系统的覆盖广泛的职业危害监测资料,且职业人群队列研究很少。此外,在健康监护、生物监测的接触性、效应性及早期疾病标志物等方面的研究,与欧美等发达国家也存在一些差距。因此,需要立足于我国主要的职业暴露因素和重要职业危害,建立大型的职业人群队列,以分子标志物研究为核心,以工业毒理学和生物监测为基础进行工业化学污染物联合暴露评估、靶器官毒理学研究、健康效应评价和风险评估研究,促进我国职业危害的有效防治。

2 营养与健康及食品安全问题需要重点关注

营养与食品卫生和居民身体素质、健康状况等均有着密切关系。近30年来,随着经济的发展,中国居民生活水平大幅度提高,但伴随而来的是疾病模式和疾病谱的改变。由于地区、文化特别是经济

发展的差异,各地区发展相对不平衡,贫富差异较大,出现农村营养不良与城市营养不均衡并存的问题。虽然,我国在营养学研究方面已取得一些成果,但还存在诸多问题。例如,我国目前膳食参考摄入量(DRIs),除了微量营养素硒,大多数参考西方人特别是美国的标准而制订,缺乏中国人群的实测资料。并且,中国至今尚未开展针对膳食营养与慢性疾病关系的大样本人群队列研究。基于以上问题,一方面急需依托大型的人群队列,获得中国人群膳食营养素参考摄入量 and 人体营养正常值,并进行居民膳食指南的研究;另一方面在营养学的基础研究方面,需进一步探讨营养素过量引起的包括恶性肿瘤和代谢性疾病在内的慢性病及其作用机制,营养素的表观遗传调控机制,研究食物中非营养成分的生理功能以及在疾病预防中的作用。

食品安全已成为我国全社会普遍关注的焦点和重要的公共卫生问题。三聚氰胺、瘦肉精、染色馒头、塑化剂等事件频繁发生,给人们的健康和生命带来严重威胁,暴露出我国在食品安全监督和检测方面存在的一系列问题:食品安全卫生标准体系建设不够完善;缺乏主动、连续、系统的食品污染物和食源性疾病的监测和评价数据;我国广泛使用的农药、兽药、食品添加剂等暴露评估数据少、覆盖面窄,对机体暴露后的生物标志物检测技术研究薄弱;对未知和新发食品污染物的检测技术及毒作用机制研究,以及对新技术、新型食品安全性的评价技术缺乏^[5]。面对严峻的食品安全问题,如何加强对食源性生物危害的鉴别与溯源,进行食品有毒有害物质代谢途径、致病机理及检测新方法的研究,并通过生物标志物进行化学性危害及人体暴露的评价等将是今后预防医学领域研究的重点之一。

3 基于大型人群队列的研究将成为预防医学转化研究的重要方向

队列研究是研究各种遗传和环境暴露因素与健康结局关系的重要设计类型,由于是基于大样本的人群前瞻性研究和长时间的随访观察,能够有效控制各类偏倚,重复性好、科学性强,还能探讨暴露与效应的因果关系,因此,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的转化医学研究的重要途径^[6]。建立大型的前瞻性人群队列,并开展后续的长期随访观察研究,具有重要的科学意义和实际应用价值。如可积累健康人群的公共基础数据

库,包括生物样本、健康状况、疾病发生和死亡、生命质量和卫生服务需求等信息;可以分析随时间变化和社会经济状况改变所带来的人群健康和疾病谱的变化,为国家疾病防治策略和措施的制定提供依据;可以探讨长期低水平混合暴露环境污染物后所致疾病的因果关系,为环境污染防控提供科学依据;可为国家层面上开展循证医学和循证卫生决策提供科学证据等。因此,大规模前瞻性队列研究在揭示疾病的发病机制以及提高疾病的早期诊断,掌握人口的健康状况,帮助政府决策等方面日益显示出巨大的作用。

大规模队列研究在西方发达国家开展得较早。如第二次世界大战结束后,由美国国立卫生研究院心肺和血液研究所开展的 Framingham 心脏研究,自 1948 年启动以来,已历时半个多世纪,成为世界上针对心血管疾病开展的大规模队列研究的先驱,其成果极大地提高了人类对于冠心病的预防水平^[7]。目前,美国已经建立了 14 个大型前瞻性队列研究,累计涉及人群达到 140 万,收集和储存相关生物标本 85 万份。此外,英国、德国、挪威、芬兰等国也都制定了多个国家级前瞻性队列研究计划。在我国,大规模队列研究起步较晚,近年来发表在国际一流杂志上的以中国人群为对象的大规模队列研究论文几乎都源自国际合作课题,而由国内科研人员主持和完成的大规模队列研究寥寥无几、国际影响也较小。但同时,我国是一个多民族的人口大国,遗传多样性大,暴露因素复杂,病例资源丰富,如果能够有充分的投入和严密的设计,将会为重大疾病的病因研究提供中国人群特有的宝贵资料。因此,当前急需开展有中国自主知识产权、具有中国特色、经过顶层科学设计的大型前瞻性队列研究,一方面保证我国人群生物样本和流行病学数据收集的系统性、长期性、科学性和共享性,另一方面可以针对一些重大疾病,结合遗传和环境两方面进行长期追踪研究,有望取得国际领先的原创性成果。此外,大型前瞻性出生队列具有观察时间较短、样本种类资源丰富、观察终点明确等特点,对于研究环境和营养因素与出生缺陷、妇幼健康以及生殖健康风险等都具有重要的意义。因此,如能在我国开展上述大规模的队列研究,必将为阐明各类疾病的致病机制,发现新的遗传/表观遗传标志物和预警靶点,为中国人群常见复杂疾病的预防、诊断和治疗提供理论依据和技术支撑。

4 在多学科交叉的基础上,促进预防医学研究成果的转化与运用

近年来,基因组、转录组、蛋白质组和代谢组等系统生物学技术的飞速发展和生物信息学在生命科学领域的广泛应用,极大地拓展了生命科学研究的深度和广度。在这种背景下,转化医学的理念应运而生,旨在打破基础医学研究与临床医学及公共卫生实践应用之间的屏障,把基础医学研究获得的成果快速转化为疾病防治新方法。只有构建强大的预防医学创新体系,在多学科交叉和融合的基础上,将快速发展的预防医学基础研究尽快转化应用到公共卫生和预防医学实践中,才能更全面更有效地实施三级预防,增进全民健康水平。

转化医学已经成为医学研究一个新的起步点、着力点和突破口,国外已有多个研究报道了转化医学在疾病预防、风险评价、疾病预测和诊断等方面的重要应用。如通过全基因组关联研究(GWAS)在内的多个群体遗传学研究,发现了许多与疾病相关的基因位点,并尝试用于疾病的风险预测、个体化预防和筛查;通过大型的随机化临床试验证实了在高危人群中进行前列腺抗原(PSA)筛查比一般人群筛查更为有效等^[8]。在我国,转化医学研究还处于起步阶段,由于缺少高质量的前瞻性队列人群评价和对于转化流行病学研究的大力投入,转化医学在预防医学学科中的发展亦受到影响和限制。目前,我国学者正努力改善这一现状,比如我国毒理学工作者利用基因组学、蛋白质组学、代谢组学等高新技术,开展了环境应答基因的多态、表达和功能研究,在识别对外源化学物反应的个体和种族差异,寻找疾病和环境暴露的生物标志方面取得了系列重要成果^[9];流行病学工作者在国家重大科技专项的资助下,进行了多个常见重大疾病的全基因组关联研究,发现了多个重要的易感基因,目前正在进行深入的人群评价研究,争取早日用于健康风险评估及疾病防治。

结合目前国内外预防医学研究的重要进展及我国国情,可以看出,今后预防医学要重点解决与社会经济发展和人民健康密切相关的公共卫生问题,包括重大传染病、环境污染、食品安全等问题。在研究策略及方法上,要重视大型人群队列研究,并结合先进的分子生物学技术和组学技术及生物信息学手段,实现预防医学成果的快速转化。对于今后预防医学重大科学研究计划和重大研究项目的设置,专家们从多个层次和不同角度,向国家自然科学基金

委员会提出了相关建议,包括:加强对我国重要疾病和地方病基础数据收集、标本库建立及队列研究的资助;开展重大传染病防治新技术和新方法研究;开展跨学科合作,加强生物标志物及环境-遗传交互作用对健康影响的研究;开展我国环境及职业重要污染物的毒性机制、作用模式、评价技术、健康危险度评价及预警的研究;开展新材料如纳米材料和转基因食品对人体的危害和预警评估;开展环境污染物的低水平混合暴露对人群的危害和防控措施研究;开展中国居民营养素需要量、食物来源或新资源食品来源的化学物质代谢途径和致病机理、食品安全风险评估和标准制定的研究;发现和鉴定常见慢性病易感性位点和致病位点,阐述其生物学功能,并通过大型的队列人群对慢性病风险预测模型进行验证和优化;探索高维数据统计分析方法和生物信息深度挖掘技术等。上述重大科学问题的提出及最终解决,必将进一步促进我国预防医学学科的繁荣及发展,为提高我国人民健康水平做出更大贡献。

致谢 感谢参加2011年预防医学学科发展战略研讨会的各位专家。本文是根据专家发言并参考相关文献的基础上整理而成;同时感谢南京医科大学公共卫生学院王心如、陈峰、张正东、李忠、喻荣彬、王守林、倪春辉、刘起展、夏彦恺、王建明等人对本文修改所提出的意见和建议。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国国务院. 国家中长期科学技术发展规划纲要(2006—2020). 2006年.
- [2] 伍吉云, 万祎, 胡建英. 环境中内分泌干扰物的作用机制. 环境与健康杂志, 2005, 22(6): 494-497.
- [3] 曹佳, 郑玉新, 周宗灿, 张作文等. 毒理学研究进展及热点. 中国科学基金, 2011(3): 138-147.
- [4] 朱惠莲, 洪微, 张作文. 我国预防医学研究面临的机遇与挑战. 生命科学, 2006, 18(1): 4-8.
- [5] 黄辉, 陈亮, 董小平. 公共卫生与预防医学学科发展. 2007—2008 公共卫生与预防医学学科发展报告, 2008年.
- [6] 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.
- [7] 张延杰. Framingham心脏研究历史与现状. 高血压杂志, 2003, 11(5): 404.
- [8] 沈洪兵, 靳光付. 全基因组关联研究与复杂疾病风险预测的现状与展望. 中华流行病学杂志, 2011, 32(7): 643-649.
- [9] 刘彩霞, 王庆. 转化医学在预防医学领域相关学科中的应用. 中华疾病控制杂志, 2011, 15(1): 66-69.

IMPROVING THE RESEARCH LEVEL IN PREVENTIVE MEDICINE BY STRENGTHENING TRANSLATION FROM FUNDAMENTAL RESEARCH TO APPLICATION —A Review of Progress in Preventive Medicine Research

Ma Hongxia¹ Hu Zhibing¹ Shen Hongbing¹ Zhang Zengli^{2,3} Zhang Zuowen² Dong Erdan²

(1 Public Health School of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; 2 National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085;

3 Public Health School of Soochow University, Suzhou 215123)

Abstract Fast development in preventive medicine plays a more and more important role in environment, health and major disease prevention. Present status, research hot area and challenge in preventive medicine are discussed in this paper and advice in preventive medicine development in future is also suggested.

Key words preventive medicine, environment, health, cohort study, translational medicine