

· 成果简介 ·

# 预防医学国家自然科学基金项目成果综述

张增利<sup>1</sup> 李森晶<sup>2</sup> 杨敬华<sup>3</sup> 张作文<sup>4</sup>

(1 苏州大学公共卫生学院, 苏州 215123; 2 牡丹江医学院公共卫生学院, 牡丹江 157011;  
3 中国医科大学公共卫生学院, 沈阳 110001; 4 国家自然科学基金委员会, 北京 100085)

[关键词] 重点项目, 国家杰出青年科学基金项目, 重大国际(地区)合作研究项目, 成果综述

国家自然科学基金重点项目(以下简称重点项目)主要支持已有较好基础的研究方向或学科生长点开展深入、系统的创新性研究。国家杰出青年科学基金项目(以下简称杰青)支持在基础研究方面已取得突出成绩的青年学者自主选择研究方向开展创新研究, 培养造就一批进入世界科技前沿的优秀学术带头人。重大国际(地区)合作研究项目(以下简称重大国合)旨在鼓励广大科学家与世界一流科学家和科研机构开展广泛深入的合作与交流, 促进我国更多学科领域进入国际前沿, 提升我国基础研究国际影响力。这三类项目虽然目标不同, 但都在学科发展中具有重要的作用。基于项目负责人提交的结题报告及结题验收汇报材料, 本文对预防医学领域 2011 年底结题的这 3 类项目的研究成果进行简要的概述。

## 1 总体情况

2011 年底预防医学领域结题重点项目 3 项, 杰青 1 项, 重大国合 1 项。涉及的领域包括: 传染病流行病学、肿瘤流行病学、地方病学和人类营养学。医学科学部组织专家对这 5 个项目的完成情况进行了评价。这些项目共发表 SCI 检索论文 134 篇, 其中包括发表在 *Nature Genetics*, *Plos Genetics*, *Cancer Research*, *Carcinogenesis*, *Am J Respir Crit Care Med*, *Clinical Cancer Research*, *Clin Infect Dis*, *Emerg Infect Dis*, *Am J Epidemiol*, *American Journal of Clinical Nutrition* 等知名期刊上的文章; 出版中文专著 1 部, 外文专著 15 部; 获国家级科技进步奖一等奖 1 项, 省部级自然科学奖一等奖 3 项, 省部级科技进步奖一等奖 1 项, 其他奖项 7

项; 国际会议特邀报告 9 次, 分组报告 2 次, 全国性会议特邀报告 7 次, 分组报告 3 次; 国内专利申请 8 项, 批准 1 项, 软件著作权登记证书 17 项; 培养博士后 5 人, 博士生 60 人, 硕士生 67 人, 中青年学术带头人 15 人。入选全国百篇优秀博士论文 2 篇, 全军优秀博士论文 1 篇。

这些项目的开展对于推动预防医学的发展、提高预防医学学科基础研究的水平以及促进预防医学学科人才的培养都发挥了重要的作用。

## 2 取得的主要成果

### 2.1 传染病流行病学研究

目前, 在全球新的传染病不断出现的同时, 已控制的传染病又死灰复燃。禽流感 and SARS 的流行提醒人们传染病依然严重危害人类的健康。研究人员在杰青和一项重大国际合作项目的支持下, 围绕甲型 H1N1 流感、禽流感、SARS、无形体病、莱姆病、肾综合征出血热(HFRS)等新发传染病, 从病原、宿主和环境三个环节开展了传染病流行病学研究。发现了我国禽流感和甲型 H1N1 流感一些独特的流行病学规律; 阐述了 SARS 发生、发展的流行病学特征; 发现了一些新发蜱媒传染病的病原体及其自然疫源地, 并应用遥感、地理信息系统等现代空间信息技术解析了我国肾综合征出血热和高致病性禽流感的时空分布, 实现了传播风险预测。

对 2009 年多起甲型 H1N1 流感疫情调查研究发现: 暴发病例的潜伏期往往短于散发病例, 多数为 1—2 天。暴发病例的临床症状与散发病例无显著性差异。进一步的研究提示, 密切接触者的隔离观察和控制措施应以核酸阴性检测为标准。该研究对

本文于 2012 年 7 月 16 日收到。

我国报告的病例进行了系统的空间流行病学分析,发现我国甲型 H1N1 流感流行是从东部大城市开始,从东南向西北蔓延。但西北人烟稀疏的地区流行严重;距离机场和国道越近的地区,流行的风险越大。甲型 H1N1 流感与季节性 H3N2 流感同时暴发,并出现复合感染现象。但两种病毒没有发生重组;复合感染者在传播过程中更易于将甲型 H1N1 流感病毒传给下一代,提出了甲型 H1N1 流感病毒在传播过程中逐步替代季节性流感病毒的观点。甲型 H1N1 流感、季节性 H3N2 流感以及复合感染病例的临床表现无显著性差异。磷酸奥司他韦(达菲)治疗效果相似。季节性流感疫苗对儿童预防 2009 甲型 H1N1 流感有保护作用。接种季节性流感三价疫苗后,其感染 2009 甲型 H1N1 流感的危险性降低 2.6 倍,显示出明显的保护作用。

在国际上首次阐述了 SARS 发生、发展、转归的特征。SARS 暴发流行之后留下许多未解之谜。在自然科学基金的支持下,研究人员持续开展了下列研究(1)前瞻性队列研究发现 SARS 病人恢复后 B 细胞免疫记忆消失,而 T 细胞免疫记忆依然存在;(2)病例一对照研究明确了 IL12 RB1 基因中基因型及单倍体型与 SARS 感染的关联;(3)描述流行病学研究真实呈现了中国大陆地区 SARS 传播的流行病学特征;证明了中国 SARS 病例不存在报告过度;空间流行病学研究确定了中国大陆 SARS 扩散的空间分布模式,发现了远距离扩散的主要影响因素;理论流行病学研究评价了流行过程中干预措施的有效性。

对于新发虫媒传染病的研究具有明显的特色和优势:(1)首次在我国分离蝉传无形体成功,进行了系统鉴定,是全球仅有的能分离无形体成功的单位之一。首次从蝉及其产卵孵化后的幼蝉中分离到玫瑰单孢菌。(2)从蝉媒、野生动物宿主和家畜证实了 4 种蝉媒病原体的复合感染。发现莱姆病 3 个新疫源地,鉴定出伯氏疏螺旋体 2 个新基因型。(3)应用地理信息系统、遥感、全球定位系统等现代空间信息技术发现了肾综合征出血热的热点区域;明确了人群肾综合征出血热流行情况、高流行区地理环境特征;确定了肾综合征出血热传播的主要环境危险因素;构建了肾综合征出血热传播风险预测模型;掌握了肾综合征出血热混合型疫区(山东省)时空分布特征和流行相关的气候因素;在肾综合征出血热野鼠型疫区(大兴安岭林区)证实了气象因素对其发生和传播的影响;在 GenBank 登陆注册新基

因序列 122 条。

## 2.2 花色苷类植物化学物抗动脉粥样硬化效应及分子机制研究

花色苷是具有 2-苯基苯并吡喃结构的一类糖苷衍生物,是花色素与糖以糖苷键结合而成的一类化合物,广泛存在于植物的花、果实、茎、叶和根器官的细胞液中,它赋予植物性食品鲜艳的色泽。近年来研究发现它还具有抗氧化、抗炎、调节血脂和改善胰岛素抵抗等生物活性,被认为是一种潜在的医药资源。一项自然科学基金重点项目研究发现花色苷具有肝 X 受体(liver X receptors, LXRs)配体样作用。证实了花色苷类植物化学物促进巨噬细胞胆固醇逆向转运的核受体信号机制,获得理论上的突破性进展。

因为花色苷在肠道吸收率为 1% 以下,所以血液中花色苷的浓度远远低于体外花色苷抗动脉粥样硬化的有效剂量,因而血浆中低花色苷浓度难以完全解释花色苷明显的抗动脉粥样硬化作用。进一步的研究发现肠道细菌能够将花色苷代谢转化成原儿茶酸(protocatechuic acid, PCA)。PCA 吸收入血,发挥抗动脉粥样硬化作用。这一发现为阐明花色苷在机体的生物利用和发挥生物学功能的机制提供了重要科学依据。同时在动脉粥样硬化高危人群中明确了花色苷类植物化学物改善血脂和血管内皮功能的效应,并结合动物模型和细胞模型,阐明了上述生物学作用的作用机制,为花色苷的临床应用奠定了科学基础。

## 2.3 原发性肺癌遗传易感性的分子流行病学研究

目前,肺癌是全世界发病率最高的癌症,死亡率居所有癌症首位。肺癌的发生是基因与环境相互作用的结果。另一项自然科学基金重点项目采用大样本的两阶段病例一对照研究设计,筛选并验证了外源性代谢、DNA 修复、凋亡以及激素代谢等生物学通路上多个基因的功能性单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)和标签 SNPs 与肺癌遗传易感性的关系,以及相关的基因-基因和基因-环境在肺癌发生中的交互作用。通过全基因组芯片对 2331 例肺癌病例和 3077 例对照的研究,发现了 6 个 SNPs 与中国人群肺癌易感性显著相关。证明染色体 15q25 区段为中国人群肺癌的易感区域,但易感位点与欧美人群显著不同。15q25 区段的 4 个 SNPs(rs2036534C>T, rs667282C>T, rs12910984G>A, 和 rs6495309T>C)与中国人群肺癌患病风险的增加及吸烟行为存在统计学意义的

关联。5p15.33 区段的 rs2736100 多态性与中国人群肺癌的易感性显著相关。同时也探讨了 CTLA4 基因的 SNPs 与中国人群多个肿瘤易感性的关系, 并发现 CTLA4 基因的 49G>A (codon 17 Ala > Thr) 变异可影响包括肺癌、乳腺癌、食管癌和胃癌在内的多种肿瘤的发病风险。

该项目还对细胞周期调控、生长因子、宿主免疫、DNA 修复和代谢等多个肿瘤相关通路的基因多态与肺癌预后的关系进行了探讨。结果表明, 细胞周期调控通路基因 p18 rs3176447 的变异基因型可显著降低肺癌的死亡风险, 而 p21 rs2395655 的变异基因型可显著增加肺癌的死亡风险; 生长因子通路基因 EGFR 的 3 个多态位点 (rs3735061、rs6958497 和 rs759165) 与非小细胞肺癌 (NSCLC) 的生存时间存在统计学意义的关联, 可以成为 NSCLC 潜在的预后预测因子; IGF1rs5742714 变异基因型可显著降低肺癌的死亡危险度, 且与手术治疗存在交互作用; DNA 修复通路上的 6 个 SNPs (ATM rs189037; MRE11A rs11020802; ERCC2 rs1799793; MBD4 rs140693; XRCC1 rs25487 和 PMS1 rs5742933) 均与肺癌的预后存在显著关联, 且 XPC rs2228000 (Ala499Val) 和 ERCC1 rs11615 (Asn118Asn) 还可以显著影响晚期患者化疗后的生存; MDM2 SNP309 则可以显著增加患者死亡的危险性; 代谢通路基因、宿主免疫通路基因、趋化因子相关的多个 SNP 与肺癌预后也存在显著关联。

研究成果有望用于筛选肺癌高危人群或易感个体, 预测肺癌患者的预后, 对于深入阐释肺癌发生发展的遗传易感机制有重要的学术价值。

#### 2.4 大骨节病病因及发病机制研究

大骨节病 (Kaschin-Beck Disease, KBD) 是一种流行于我国的地方性、致残性、病因不明的骨关节病。全国的大骨节病病情总体上呈下降趋势, 东部病区病情已达到控制水平, 但西部病区病情仍很重, 其中西藏病情最为严重。大骨节病严重制约当地农村经济的发展, 是困扰病区最主要的公共卫生问题。为了有效的阻断 KBD 发病和流行, 必须对 KBD 病因和发病机制进行深入的研究。预防医学学科重点项目以环境因素和易感基因以及二者的相互作用为切入点, 围绕着大骨节病的主要病理改变——透明软骨细胞坏死这一主要问题, 采用流行病学、组学和实验病理学的研究方法, 从群体-人体-组织-分子水平阐明 KBD 的病因、致病的主要途径以及致病的分

子机理。结果发现: (1) KBD 病情总体呈大幅度下降趋势, 但致病因子仍存在于病区之中, 其中硒与 T-2 毒素是重要的致病因素, 易感基因并不直接导致 KBD 发生, 但可升高环境危险因素的作用水平, 加性遗传效应对患病率影响不大; (2) 获得了 KBD 患者与正常对照或骨关节病在软骨组织/细胞、外周血液淋巴细胞中差异表达的基因/蛋白; 发现乙酰肝素 6-O-磺基转移酶-2 基因定位于正常膝关节软骨的浅层及浅中层, 在 KBD 软骨组织中表达显著下调, 伴随蛋白聚糖含量降低, 提示该基因参与了 KBD 的病理过程; (3) 获得了骨软骨发育过程中的 miRNA 表达谱和 miRNA 调控网络, 发现了 86 个新 miRNA; (4) 硒和硒蛋白对软骨细胞增殖及骨软骨发育有重要作用, 硒蛋白表达调控因子 SBP2 表达可能受到 miRNA-181a 和 miRNA-24 的调控。研究获得了疾病相关的差异表达基因, 为 KBD 发病机制的深入研究提供了新的线索; 部分阐明了软骨细胞坏死的机制, 为 KBD 预防、早期诊断和治疗提供了理论基础。研究不仅揭示了环境因素、易感基因及二者的相互作用在 KBD 发病中的作用, 获得了疾病相关的差异表达基因, 部分阐明了环境因素和易感基因致软骨细胞坏死的机制, 同时为发病机制的深入研究提供了新的线索, 为 KBD 预防、早期诊断和治疗提供了理论基础, 具有重要的科学意义和社会价值。

### 3 结语

本文对预防医学领域资助的重点项目、重大国际合作项目和杰青项目取得的成果进行了统计和概述。从结果来看, 这些项目很好地诠释了国家自然科学基金资助的目的。这些项目的实施产生了一些具有原创性的科研论文, 为我国培养了一批科技人才。其中一项研究还获得了国家科技进步奖一等奖的殊荣。在理论研究取得成果的同时, 也为我国的社会发展和经济建设提供了帮助。传染病流行病学的研究为我国制定卫生政策以及让公众了解重大传染病的知识提供了资料; 大骨节病的研究可能会对病区的经济建设产生一定的作用。这些项目的成果完全符合预防医学学科坚持满足国家需求和自由探索相结合, 旨在解决我国主要的公共卫生问题的方针, 再次体现了这 3 类项目在学科发展中的引领地位。

(下转第 282 页)

年度国家自然科学基金委员会学科代码的分类标准,对参与自然基金评审的专家进行信息更新,更新中重点根据学科代码对专家进行专业分类,还增加擅长专业领域。在此过程中,对所有专家库内参与自然基金项目评审的专家都进行了分类梳理,同时根据评审工作的需要,新增了大量专家入库。

(2) 项目申报时根据学科代码分类申报。每个项目申报过程中,网上填写可行性方案时候,新增了一个环节,就是学科代码分类,必须针对专业情况进行学科代码分类,只有选择了学科代码分类,才能网上提交成功。

(3) 建立计算机自动分组、匹配专家的功能。由于专家按学科代码分类管理,申报项目也按同一学科代码分类申报,具备相同的分类标准,具备了通过计算机系统进行自动分组、自动匹配评审专家的可行性。在上海市科委的评审体系中,新增了针对自然基金项目评审的计算机辅助功能,即通过计算机对网评项目自动分组评审以及对分组后的项目自动匹配评审专家的功能。自动分组后,计算机自动产生的匹配专家,按照匹配度的高低排序,同一单位的专家以及申报人要求回避的评审专家在系统中自动屏蔽。在2011年上海市自然基金立项评审中,动用评审专家747人,其中90%由新的评审系统自动产生。

(4) 计算机自动汇总评审专家意见,并按评审分数排序。在网评结束后,计算机将自动汇总评审专家意见,按评审分数排序,并根据我们拟立项数量确定每个组的录取比例,确定每个组的录取分数以

及上线名单。这个评审成绩的确定对下一轮的会审奠定了基础,也是会审的重要依据。

上述这些尝试对基金资源的有效配置起到了积极的作用。完善并不止于此,基金工作未来还需要进一步从以下方面做好改进:

(1) 不断完善服务平台。上海市科委在项目管理过程中,不仅注重提高工作效率,而且更加注重营造公平公开公正的服务平台,并努力贯彻“服务没有最好,只有更好”的理念。在此过程中,上海市科委还根据自然基金特点,尽可能简化操作,方便申请者,尽可能为申请者做好服务工作。

(2) 遴选客观公正。自然基金评审系统中项目分组精细,可以确保每个评审专家都是小同行,评审结果更加客观公正。2011年的自然基金项目评审中第一次试运行,参与评审的小同行专家90%以上都是由计算机自动匹配的,以后这一数字有望更高。

(3) 发挥依托单位的项目管理作用。依托单位对项目进行审核,协助我们作好项目管理工作,依托单位科管部门还可以随时了解本单位在研项目状态。

(4) 后续仍有很多工作需要进一步完善。理论上讲,如果每个三级学科的专业领域都有足够多的专家,那么对所有的申报项目都可以实现计算机自动匹配专家;如果学科代码分类足够细的时候,每个自由选题的项目都有申报的通道;新兴学科以及交叉学科不断涌现,学科代码标准仍需根据学科的发展不断更新完善。

## ATTEMPTS TO IMPROVE THE SCIENCE FOUNDATION REVIEW SYSTEM TO IMPROVE THE EFFECTIVENESS OF RESOURCE ALLOCATION

Liu Wenbo    Hu Mu    Chen Xin    Kuai Benjun    Dong Lianyan

(Basic Research Department of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, Shanghai 200003)

(上接第280页)

## REVIEW OF THE ACHIEVEMENTS OF MAJOR PROGRAMME IN PREVENTIVE MEDICINE SUPPORTED BY NATIONAL NATURAL SCIENCE FOUNDATION OF CHINA

Zhang Zengli<sup>1</sup>    Li Miaojing<sup>2</sup>    Yang Jinghua<sup>3</sup>    Zhang Zuowen<sup>4</sup>

(1 Public Health School of Soochow University, Suzhou 215123; 2 School of Public Health, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157011;  
3 School of Public Health, China Medical University, Shenyang 110001; 4 National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085)

**Key words** key program, major international (regional) joint research projects, national science fund for distinguished young scholars, review of the achievements