

Scientific Standards
for Studies on
Modified Risk Tobacco Products

风险弱化烟草制品研究
的科学标准

Committee on Scientific Standards for Studies on
Modified Risk Tobacco Products

Board on Population Health and Public Health Practice 著

INSTITUTE OF MEDICINE
OF THE NATIONAL ACADEMIES

胡清源 侯宏卫 等译



化学工业出版社

Scientific Standards
for Studies on
Modified Risk Tobacco Products

风险弱化烟草制品研究 的科学标准

Committee on Scientific Standards for Studies on
Modified Risk Tobacco Products

Board on Population Health and Public Health Practice

著

INSTITUTE OF MEDICINE
OF THE NATIONAL ACADEMIES

胡清源 侯宏卫 等译



化学工业出版社

· 北京 ·

本书是美国国家科学院风险弱化烟草制品研究科学标准委员会撰写的,书中详细阐述了风险弱化烟草制品研究的管理和实施方案,详述了健康效应研究的证据基础和方法,以及成瘾概率、风险认知和风险沟通的研究方法,最后给出了关于烟草制品风险弱化研究的科学标准决策的制定与研究建议。可以为烟草行业、研究人员、杂志编辑等提供指导。

图书在版编目(CIP)数据

风险弱化烟草制品研究的科学标准/风险弱化烟草制品研究科学标准委员会(Committee on Scientific Standards for Studies on Modified Risk Tobacco Products)等著;胡清源等译. —北京:化学工业出版社,2015.5

书名原文:Scientific standards for studies on modified risk tobacco products

ISBN 978-7-122-23286-1

I. ①风… II. ①风…②胡… III. ①烟草制品-产品·标准-研究 IV. ①TS47

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第045706号

Scientific Standards for Studies on Modified Risk Tobacco Products

ISBN 978-0-309-22398-0

This is a translation of Scientific Standards for Studies on Modified Risk Tobacco Products: Edition by Committee on Scientific Standards for Studies on Modified Risk Tobacco Products. Institute of Medicine © 2012. First published in English by National Academies Press.

本书中文简体字版由 National Academies Press 授权化学工业出版社独家出版发行。未经许可,不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

北京市版权局著作权合同登记号:01-2015-0140

责任编辑:李晓红

装帧设计:张辉

责任校对:宋玮

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印刷:北京永鑫印刷有限责任公司

装订:三河市宇新装订厂

710mm×1000mm 1/16 印张18½ 字数308千字 2015年6月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686)

售后服务:010-64518899

网址:<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:68.00元

版权所有 违者必究

“光有知识还不够，我们必须付诸实践；

光有想法还不够，我们必须付诸行动。”

——歌德



美国国家科学院医学研究院

美国国家科学院

国家科学、工程、医学顾问

美国国家科学院是一个由杰出学者组成的私立、非盈利、自持性质的社团，从事科学工程研究，致力于科技的发展及其在公众福利中的应用。1863 年国会颁布的宪章制度规定，国家科学院需承担以下义务：在科技事务方面为联邦政府提供顾问。Ralph J. Cicerone 博士为现任院长。

美国国家工程院成立于 1964 年，遵照国家科学院相关宪章，是由杰出工程师组成的平行机构。具有自主管理以及评选院士的权利，同样履行向联邦政府提供科技顾问的义务。国家工程院为满足国家需求的工程项目提供资助，同时奖励教育和科研方面取得的优秀成果。Charles M. Vest 博士为现任院长。

医学研究院成立于 1970 年，为美国国家科学院下属部门，致力于维护相应行业的专家顺利开展与公众健康相关的工作。该研究所作为国家科学院下属部门，同样遵循国会制定的科学院宪章制度，为联邦政府提供医学顾问，同时自主进行医疗、研究和教育方面的活动。Harvey V. Fineberg 博士为现任院长。

美国国家研究理事会是由美国国家科学院于 1916 年成立的，作为组织部门协调广大科技团体的工作，将发展科技和服务联邦政府的使命相结合。理事会遵循研究院的总方针运作，是美国国家科学院以及美国国家工程院向政府、公众和其他科学工程组织部门提供科技顾问的执行机构。由美国国家科学院和美国国家工程院共同管理。Ralph J. Cicerone 博士为现任主席，Charles M. Vest 为副主席。

编委会成员

Jane E. Henney(主席), 俄亥俄州, 辛辛那提大学医学和公共卫生科学教授

Timothy B. Baker, 麦迪逊威斯康星大学医学教授, 烟草研究和干预中心副主任

Rebecca Bascom, 赫尔希宾夕法尼亚州立大学 Milton S. Hershey 医疗中心医学教授

ShyamBiswal, 马里兰州巴尔的摩约翰·霍普金斯大学公共卫生学院环境医学系教授

Daniel Carpenter, 马萨诸塞州波士顿哈佛大学政府及国际研究中心, 政治系教授

Constantine Gatsonis, 罗德岛州普罗维登斯布朗大学, 医学科学和应用数学教授, 统计科学
中心主任

Gary H. Gibbon^①, 佐治亚州亚特兰大莫尔豪斯医学院医学教授, 心血管研究中心主任

Bonnie L. Halpern-Felsher, 圣弗朗西斯科加利福尼亚大学青少年医学部儿科教授

Stephen S. Hecht, 明尼阿波利斯明尼苏达大学药物化学系教授, 癌症中心癌症预防部主席

Peter K. Honig, 特拉华州威明顿阿斯利康制药公司全球事务部负责人

Richard J. O'Connor, 纽约州布法罗罗斯威尔癌症中心, 癌症预防与群体科学部健康行为署
准会员

Joel L. Schwartz, 伊利诺伊大学芝加哥分校牙科医学院口腔医学和病理学教授

Donna-Bea Tillman, 马里兰州切维切斯微软公司健康问题方案部管理与政策中心主任

Alastair J. J. Wood, 纽约 Symphony Capitol 有限公司总经理

Anna H. Wu^②, 洛杉矶南加利福尼亚大学流行病学组预防医学系教授

研究人员

Kathleen Stratton, 项目负责人 (至 2011 年 9 月)

Joel Wu, 项目负责人 (2011 年 9 月起)

Michelle C. Catlin, 高级项目官员 (2011 年 9 月起)

Erin Rusch, 研究助理 (2011 年 9 月起)

Hannan Braun, 研究助理

Malcolm Biles, 高级项目助理

Rose Marie Martinez, 人口健康与公共卫生实践董事会主任

① 2011 年 10 月注册委员。

② 2011 年 6 月注册委员。

顾问

Suchitra Krishnan-Sarin, 耶鲁大学医学院精神病学副教授, 人群调查委员会副主席

Holly E. R. Morrell, 罗马林达大学心理学副教授

Gary Stoner, 威斯康星医学院医学教授

Wendy Theobald, 威斯康星大学医学院烟草研究与干预中心研究员

Robert B. Wallace, 爱荷华大学公共卫生学院, 流行病科与内科 “Irene Ensminger Stecher”
教授

评 审

挑选具有不同观点和专业技术的评委对该稿件进行审阅，严格遵照国家研究理事会报告审查委员会程序执行。独立审稿人对本书提供了公正、关键的评论，有助于本机构改善出版物的质量，确保出版物内容满足客观性、证据性和响应性的机构标准。评审意见与原稿内容均保密，以确保审议过程的公正性。在此，我们要特别感谢对本书提出重要意见和建议的评委：

Linda S. Birnbaum，国家环境卫生科学研究所

Richard J. Bonnie，弗吉尼亚大学

David B. Coultas，德克萨斯大学卫生科学中心

Louis Anthony Cox, Jr.，美国 Cox Associates 公司

Sean P. David，斯坦福大学医学院

Jonathan Foulds，宾夕法尼亚州立大学医学院

Mitchell H. Gail，美国国家癌症研究所

John R. Hughes，佛蒙特大学医学院

Donald S. Kenkel，康奈尔大学

Caryn Lerman，宾夕法尼亚大学

Dean Lillard，康奈尔大学

Ana Navas-Acien，约翰·霍普金斯大学公共卫生学院

Dan Romer，宾夕法尼亚大学安纳博格公共卫生中心

Barry Sickels，美国阿斯利康（AstraZeneca）制药公司

Brian L. Strom，宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院

Clifford H. Watson，疾病控制与预防中心

上述评委对本书提出了许多具有建设性的意见和建议，未经任何人为安排，所有评委在评审时均未获知本书的最终版本。所有评论内容由伊利诺伊大学的 May R. Berenbaum 以及约翰·霍普金斯大学公共卫生学院的 Robert S. Lawrence 进行审查。根据美国国家研究理事会和医学研究院的指定，他们负责确保本书的独立审查，符合机构审查程序的要求，同时全面考虑来自评委的所有意见。本书的最终版本完全由编委会和机构共同确定。

译 序

2003年5月第56届世界卫生大会一致通过了《烟草控制框架公约》(FCTC, 以下简称《公约》), 开始实行全球范围内的全面烟草控制战略, 迄今已有180个缔约方。2003年11月中国正式签署《公约》, 2005年8月28日第十届全国人大常委会第十七次会议经过表决批准了《公约》。2006年1月《公约》在我国正式生效。

《公约》在控制全球烟草使用的努力中取得了许多实质性的进展, 截至目前已制定了包括第9、10条《烟草制品成分管制和信息披露部分准则》在内的七项实施准则。“降低烟草制品毒性”、“削弱烟草制品致瘾性”以及“减少烟草制品吸引力”是《公约》第9、10条烟草制品成分管制和披露具体实施措施的三个主要目标。对目前尚空缺的烟草制品危害性(致瘾性、毒性)的内容在下一阶段将会补充完善, 为我国履约工作提出了更深入、影响深远的挑战。WHO/FCTC对烟草制品降低危害性以及疾病风险的议题在WHO/TobReg烟草制品管制科学基础的系列技术报告中进行了详细的阐述, 为降低烟草制品健康危害性研究提供了指导和依据。

美国自《家庭吸烟预防与烟草控制法案》颁布以来, 全面开展对烟草管制的研究和推进, 授权美国食品药品监督管理局(FDA)为烟草制品监管的政府部门, 并首次提出风险弱化烟草制品概念。美国医学研究院(IOM)出版了“Scientific Standards for Studies on Modified Risk Tobacco Products”(《风险弱化烟草制品研究的科学标准》), 从成瘾潜力的研究方法、风险弱化烟草制品研究的决策和监督、风险认知和风险沟通的研究方法、健康效应研究的证据基础和方法、生物标志物使用的评估和管理等方面介绍风险弱化烟草制品研究的科学标准。为烟草及烟草制品毒性和健康危害评价提供了一套完整、系统、科学的评估方案。

本书参加翻译的人员有胡清源、侯宏卫、陈欢、刘彤、韩书磊、付亚宁、罗彦波、李雪、庞永强、朱风鹏和任春雷, 全书由胡清源、侯宏卫和罗彦波负责审校和定稿。由于译者学识水平有限, 本书中难免错误和不当之处, 敬请读者批评指正。

胡清源

2015年3月

前言

在美国,烟草制品的使用依然是导致可预防发病率和死亡率提高的主要原因。科学报道已经证实了使用烟草制品对健康的不利影响,无需借助科学认识,我们就能体会到人类为吸烟付出的代价;每天都有许多人看着自己的亲朋好友饱受烟草带来的疾病折磨。每天都有许多吸烟者想要戒烟,然而他们中的大部分人都失败了。据估计,约有 70%的吸烟者希望能够彻底戒烟,约有 45%的吸烟者每年都尝试戒烟,但其中仅有 6%戒烟成功。

除戒烟以外,许多吸烟者都试图寻找低危害的烟草制品,数十年来,烟草工业具有目的性地将公众引入相信存在安全替代品的误区。最具代表性的一个例子是“轻淡型”香烟——一种被认为更加安全的产品,而事实上,它的危害与常规香烟并无差异。风险弱化烟草制品的前景本身就存在疑问。其根本问题在于,如果将一种产品推向市场的过程中贴上一个“更安全”的标签,那就必须有证据来证明。

2009 年颁布的《家庭吸烟预防与烟草控制法案》(FSPTCA)第 911 条针对虚假的、毫无根据的号称“风险弱化烟草制品”(MRTP)的问题提出了解决方案。该法规依然允许风险弱化烟草制品进入市场,但赋予了政府部门进行监督的权力。该法规同时对美国食品和药物管理局(FDA)提出了任务,通过与医学研究院(IOM)磋商制定出各项指导条例,进行 MRTP 科学标准的设计和实施。

管理烟草制品是一项巨大的挑战。不同于 FDA 所管理的其他药物食品,烟草本身存在危害性,对人的健康不起任何有益的生理学作用。鉴于此,该法规对这些产品建立了一套公众健康标准以及一系列额外要求,由 FDA 对这些产品进行管制。首先,该法案建立了公众健康标准,要求 FDA 评估 MRTP 对使用人群以及环境人群的危害。其次,该法案规定 MRTP 需进行观测研究,获得批准后方可上市,同时需要向 FDA 递交年度审查数据。最后,该法案规定了 MRTP 上市的截止日期。此外,对于不符合法规要求或者被发现对公众健康有害的订单,FDA 具有撤销的权利。

评估 MRTP 对公众健康的影响要求进行较大范围的论证,因此需要大量不

同方式的研究设计，包括 MRTTP 成分的研究、人体暴露量和人体健康影响的研究、成瘾概率的研究以及公众对产品的感知和理解；并且得到的证据必须可靠，能够支持该类产品上市对公众健康影响的假设，因此该研究必须合理设计并严格管理。研究设计需要涵盖所有相关人群，包括可能抽烟的高风险人群。实验设计必须能够支持产品影响机制的推断，同时必须能够预测该产品在实际使用中的结果。

同时，委员会通过协商并深入考虑了烟草行业过往的研究表现。充分的证据表明，烟草行业长期以来一直存在违法不当行为，直到最近才被规范化。同时由于烟草产品对健康的影响以及不透明性，许多科研机构 and 人员都无法顺利开展烟草制品的相关研究。因此，组委会认为目前的烟草行业缺乏信任度，在专业技术、基础设施以及其他资源方面不够完善，无法独立完成科学采证，达到法律规定的公众健康标准。本书中，委员会探究了新的管理机制用于解决该类问题，包括建立第三方管理机构的想法。委员会同时也发现并非所有的 MRTTP 都产自于烟草工业，因此并不是在所有情况下都需要第三方管理的介入。

总而言之，委员会的目的在于实现对 MRTTP 的长期指导和参考，获得综合可靠的影响数据。委员会着重强调了在产品开发过程中必须遵循公众披露原则，保证公开性和透明性。希望该报告能够为 FDA 以及其他利益相关者（烟草行业、研究人员、杂志编辑等）提供指导，使 MRTTP 评估这一重要工作能够顺利推进。

委员会投入了大量的时间和精力来完成这一极其复杂的任务，我对此表示万分感谢。非常感谢各个团队和个人所付出的努力。我谨代表个人以及委员会对 Suchitra Krishnan-Sarin, Holly E. Morrell, Gary Stoner, Wendy Theobald 和 Robert B. Wallace 作为外部顾问所给予的专业意见和帮助表示感谢。对于所有通过公开会议或邮件向我们提供资料、数据以及重要想法的人表示衷心感谢。最后，委员会对 IOM 研究人员所付出的辛劳深表感谢，他们是：Kathleen Stratton, Joel Wu, Michelle C. Catlin, Erin Rusch, Hannan Braun, Malcolm Biles 和 Rose Marie Martinez。

Jane E. Henney

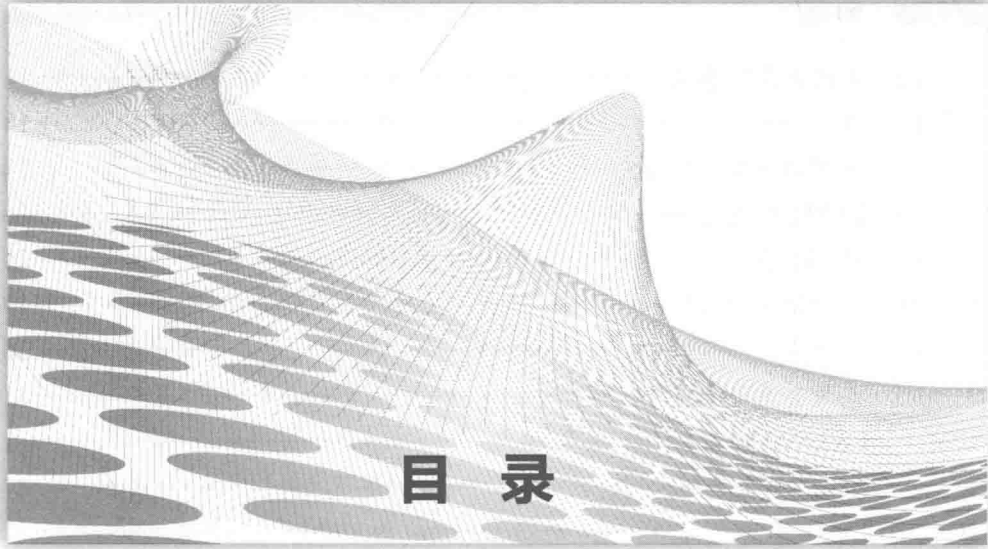
风险弱化烟草制品研究科学标准委员会主席

缩略语表

1-HOP	1-羟基芘
³ HdT	氚化胸腺嘧啶
4-NQO	4-硝基喹啉 <i>N</i> -氧化物
ARISE	Associates for Research into the Science of Enjoyment, 享受科学研究协会
BaP	苯并[<i>a</i>]芘
Bp	碱基对
BrdU	5-溴脱氧尿嘧啶核苷
CDC	美国疾病控制与预防中心
CER	比较效果学研究
CFR	美国联邦法规
CIAR	室内空气研究中心
CISNET	癌症的干预和监测网络建模
CO	一氧化碳
CONSORT	临床试验报告统一标准
COPD	慢性阻塞性肺病
CRP	反应蛋白
CS	卷烟烟气
CSC	香烟烟雾冷凝液
CSE	香烟烟雾提取物
CTP	烟草制品中心
CTR	烟草研究委员会
DAPI	4',6-二脒基-2-苯基吲哚
DMBA	二甲苯并[<i>a</i>]蒽
DMC	数据监控委员会
DMEM	杜尔贝科细胞培养基
DMSO	二甲基亚砷
DSMB	数据安全监察委员会
DSM-IV	精神障碍诊断与统计手册, 第4版
ELISA	酶联免疫吸附实验
EPA	环境保护署
FD&C	食品药物和化妆品
FDA	食品和药物管理局

FDAAA	食品和药物管理局修正案
FSPTCA	2009 年《家庭吸烟预防与烟草控制法案》
FTC	联邦贸易委员会
GC-MS	气相色谱-质谱
GC-MS/MS	气相色谱-串联质谱
H1N1	甲型流感
HBMA	4-羟基-2-丁基硫醇尿酸
HBSS	汉克斯缓冲盐溶液
HEI	健康效应研究所
HEMA	2-羟基乙基硫醇尿酸
HHS	美国卫生与人类服务部
HONC	烟碱依赖名录
HPMA	3-羟基丙基硫醇尿酸
h	小时
HSV-1	单纯疱疹病毒 1 型
IAPS	国际情绪图像系统
ICAM	细胞间黏附分子
IL-8	白介素-8
INS-GAS	胰岛素-胃泌素
IOM	医学研究院
IRB	伦理审查委员会
IVR	交互式语音应答
LC-MS/MS	液相色谱-串联质谱
MAPK	丝裂原活化蛋白激酶
MCA	methylcoanthrene 甲基胆蒽
MCP-1	单核细胞趋化蛋白-1
MHBMA	1-羟基-2-(<i>N</i> -乙酰基半胱氨酰)-3-丁烯和 1-(<i>N</i> -乙酰基半胱氨酰)-2-羟基-3-丁烯
mRNA	信使核糖核酸
MRTP	风险弱化烟草制品
MSA	和解协议
MTS	3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺苯基)-2 <i>H</i> -四唑
MTT	3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴化物
NACDA	国家药物滥用咨询委员会
NCI	国家癌症研究所
NF- κ B	细胞核因子- κ B

NG	未提及
NIDA	国家药物滥用研究所
NNAL	4-(甲基亚硝胺)-1-(3-吡啶基)-1-丁醇
NNK	烟碱衍生亚硝基酮
NNN	<i>N</i> -去亚硝基甲基烟碱
NRC	国家研究理事会
NRT	烟碱替代疗法
OSMB	观察研究检测平台
OTC	非处方
PAMP	病原体相关分子模式
PBS	硫酸盐缓冲液
PCR	聚合酶链式反应
poly(I:C)	聚肌胞：多聚胞苷酸
ppm	百万分之一
PREP	潜在低暴露量产品
RCT	随机对照试验
RFA	应用程序要求
RICO	诈骗影响和腐败组织
RNS	活性氮自由基
ROS	活性氧自由基
RUF	Reagan-Udall 基金会，里根-尤德尔基金会
SPMA	<i>S</i> -苯巯基尿酸
ST	无烟烟草
STE	烟草浸提液
STROBE	加强流行病学观察性的研究报道
TI	烟草研究所
TRADD	肿瘤坏死因子受体类型 1-死域相关蛋白
TRGE	烟草研究管理机构
TSNA	烟草特有的 <i>N</i> -亚硝胺
TUNEL	末端脱氧核苷酰转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记测定法
VCAM	血管细胞黏附蛋白
VEGF-A	血管内皮生长因子



目 录

摘要

0.1 家庭吸烟预防与烟草控制法案	1
0.2 管理、指导以及与医学研究院协商的要求	2
0.3 委员会模式	3
0.4 证据和研究	3
0.4.1 健康效应的证据研究	4
0.4.2 成瘾潜力的证据研究	5
0.4.3 风险认知和沟通的证据研究	6
0.5 研究设计和决策	8
0.5.1 研究设计	8
0.5.2 决策	8
0.6 管理	9
0.7 调查结果和建议	11
0.7.1 证据种类和实验方法	11
0.7.2 研究设计和整合	13
0.7.3 研究的管理	14
参考文献	15

1 引言

1.1 美国国内烟草危害	16
1.2 减害	18
1.3 美国的烟草监管历史	20
1.4 FSPTCA 概览	26
1.5 第 911 条	26
1.6 监管框架的比较	29
1.7 举证责任	30
1.8 委员会责任和任务声明	31
1.8.1 任务来源	31
1.8.2 任务声明	31
1.8.3 任务范围	31
1.9 委员会程序	32
1.10 报告概览	32
参考文献	33

2 研究的管理和实施

2.1 由烟草行业资助或开展的科研历史	37
2.1.1 烟草减害的历史概述	37
2.1.2 由烟草行业开展、资助或支持的科学研究	40
2.1.3 诈骗影响和腐败组织 (RICO) 调查结果	42
2.1.4 烟草行业资助或开展的科研工作总结	42
2.2 第三方管理的关联性	43
2.2.1 维持烟草行业研究公信度的管理作用	44
2.2.2 烟草行业研究的实施和发表	45
2.2.3 烟草研究的伦理学考虑	47
2.3 组建烟草研究管理机构	49
2.3.1 健康效应研究所模式以及其他潜在组织模式	49
2.3.2 TRGE 可能采取的设计和结构	51
2.4 结论	53
参考文献	54

3 健康效应研究的证据基础和方法

3.1 产品比较	60
3.1.1 无烟烟草制品	60
3.1.2 燃烧型产品	62
3.2 生物标志物	64
3.2.1 暴露生物标志物	65
3.2.2 风险生物标志物	74
3.3 临床前研究	76
3.3.1 无烟烟草制品	76
3.3.2 可燃烧烟草制品	81
3.3.3 临床前研究综述	88
3.4 临床研究	89
3.4.1 临床试验方法	89
3.4.2 观察性研究方法	92
3.4.3 在研究 MRTP 相关疾病结果的初步注意事项	92
3.4.4 MRTP 疾病相关的流行病学及相关研究的总体设计问题	93
3.4.5 在 MRTP 研究中评价健康和疾病后果	97
3.4.6 评价使用 MRTP 改变或缓解疾病风险的常用流行病学和 相关研究设计	98
3.4.7 关于观察性研究的小结	100
3.5 MRTP 健康影响评估中模型的使用	102
参考文献	102

4 成瘾潜力的研究方法

4.1 潜在成瘾性和固化评价	121
4.1.1 强化值和自我管理研究要考虑的关键点	122
4.1.2 强化值和自我调节的方法	122
4.1.3 强化值和自我管理的测试	125
4.1.4 强化值和自我给药实验设计	129
4.1.5 一般性结论	132
4.2 使用自有临床试验方法评价公共健康	133