



# 分子流行病学

FENZI LIUXINGBINGXUE

主 编 徐德忠  
副主编 王赤才 孙长生  
编 委 王赤才 王 扬 孙长生 李良寿 李远贵  
金伯泉 徐德忠 阎永平 曹秀玲 惠宏襄  
编著者 焦登鳌 王俊升 吴春刚 张树环 冷聚俊  
张顺祥 扈庆华 郑敏前 王赤才 刘久成  
王 扬 雷念东 肖 红 金伯泉 惠宏襄  
曹秀堂 李良寿 徐德忠 孙长生 李远贵  
汪爱勤 阎永平 张秀玲 黄久仪 赵小宁  
乔贵宾

ISBN 7-80020-842-7



9 787800 208423 >

R181.3  
XDZ

人民军医出版社  
北 京

**(京)新登字 128 号**

**图书在版编目(CIP)数据**

分子流行病学/徐德忠主编. -北京:人民军医出版社,1998.10  
ISBN 7-80020-842-7

I. 分… II. 徐… III. 流行病学,分子-研究 IV. R181.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (98) 第 14053 号

人民军医出版社出版  
(北京市复兴路 22 号甲 3 号)  
(邮政编码:100842 电话:68222916)  
人民军医出版社激光照排中心排版  
空军指挥学院印刷厂印刷  
新华书店总店北京发行所发行

\*

开本:787×1092mm 1/16 • 印张:23.5 • 字数:562 千字  
1998 年 10 月第 1 版 1998 年 10 月(北京)第 1 次印刷  
印数:0001~4000 定价:48.00 元

**ISBN 7-80020-842-7/R • 771**

〔科技新书目:474—138①〕

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

掌握运用高新  
技术努力控制  
疾病流行

陆以琪  
五九年

## 内 容 提 要

本书全面介绍了分子流行病学这一新兴学科的基本理论与研究方法,以及常见传染病与非传染病的分子流行病学。全书分二篇 23 章。总论篇论述了生物学标志、分子流行病学的现场研究方法和分子生物学、免疫学与血清学技术以及分子流行病学资料的统计学处理与可靠性评价。各论篇介绍了常见肠道、呼吸道、虫媒与经血传播的传染病,冠心病、糖尿病以及常见肿瘤的分子流行病学理论、方法与研究进展。

本书由分子生物学、免疫学、统计学与流行病学等多学科的 20 多位专家经 3 年撰写而成,收集了很多国内外近期文献资料,介绍了最新进展,内容十分丰富。结构新颖、条理清楚、实例配合理论阐述,由案例来引证理论,又从理论来解释案例,可读性强,易于理解,便于在临床与防病实践中加以使用。可作为从事疾病病因与发病机制研究的硕士生、博士生的教科书,也可作为医疗、卫生、口腔等专业本科生的参考书。本书还可供临床医师、防疫医师研究疾病病因、发生、发展与流行时参考使用。

责任编辑 姚 磊

## 编著者名单

- |     |                        |
|-----|------------------------|
| 徐德忠 | 第四军医大学流行病学教研室主任、教授     |
| 王赤才 | 总后勤部卫生部防疫局局长           |
| 孙长生 | 第四军医大学流行病学教研室教授        |
| 王 扬 | 空军后勤部卫生部防疫处处长、博士       |
| 李良寿 | 第四军医大学流行病学教研室教授        |
| 李远贵 | 第四军医大学流行病学教研室副主任、教授    |
| 金伯泉 | 第四军医大学免疫学教研室主任、教授      |
| 阎永平 | 第四军医大学流行病学教研室副主任、副教授   |
| 曹秀堂 | 第四军医大学卫生统计学教研室副主任、副教授  |
| 惠宏襄 | 第四军医大学生物化学与分子生物学教研室副教授 |
| 焦登鳌 | 浙江医科大学流行病学教研室教授        |
| 王俊升 | 山西医科大学流行病学教研室教授        |
| 吴春刚 | 广州军区军事医学研究所研究员         |
| 张树林 | 西安医科大学第一附属医院传染科副主任、教授  |
| 冷泰俊 | 第三军医大学流行病学教研室教授        |
| 张顺祥 | 深圳市卫生防疫站站长助理、副教授       |
| 扈庆华 | 深圳市卫生防疫站主管医师           |
| 郑敏前 | 伊宁市伊犁州卫生防疫站副站长、副主任医师   |
| 刘久成 | 总后勤部卫生部科训局助理员、硕士       |
| 雷念东 | 陕西省卫生防疫站主管医师           |
| 肖 红 | 陕西省卫生防疫站主管医师           |
| 汪爱勤 | 第四军医大学流行病学教研室副教授       |
| 张秀玲 | 第四军医大学流行病学教研室讲师、博士     |
| 黄久仪 | 第四军医大学流行病学教研室讲师、博士     |
| 赵小宁 | 第四军医大学流行病学教研室讲师、博士     |
| 乔贵宾 | 第四军医大学流行病学教研室硕士        |

# 序 一

流行病学是研究人群中疾病和健康的分布,探索影响分布的因素,并在此基础上制定预防策略和措施的一门学科。流行病学为传染病的控制和消灭,为非传染病的危险因素研究和控制都做出了不可磨灭的功勋。随着科学的发展,流行病学只观察和研究疾病的暴露因素与转归已远远不能适应防病灭病的需要了。近年内兴起的分子流行病学弥补了上述的困难:使体外和体内暴露的剂量能准确地测量;使机体内微细的形态和功能变化能早期察觉;使误分组和误诊断的现象大大减少,从而使预防和干预手段更加先进、有效。应用分子流行病学方法亦可以全面地进行个体和社区疾病负担和危险度的评估,从而达到减少和消除疾病对人类健康的威胁。

开展分子流行病学工作,首先必须研究和应用各种生物学标志物(biomarker)。生物学标志物是环境病因与生物机体相互作用的产物,如与暴露有关的 HBV DNA、HCV RNA、黄曲霉毒素 DNA 或清蛋白加合物等;与效应有关的 p53 抑癌基因突变、癌基因激活、微核和染色体畸变;与遗传、多态性和易感性有关的 P450 细胞色素酶系列、N-乙酰化转移酶、谷胱甘肽 S 转移酶和 DNA 修复等。由于聚合酶链反应等分子生物学技术的发展,使我们能利用很少的生物学标本(如临床生化检测剩下的血块、组织切片、血迹、颊拭等)应用于生物学标志物的研究。

分子流行病学由于其独特的研究方法,近年来已加入人类基因组计划的研究工作。例如搞清基因与疾病、与环境的相互作用方面,苯丙酮尿症、血友病 B 与第九凝血因子的缺乏,肺气肿与  $\alpha_1$  抗胰蛋白酶缺乏研究。高危家族的妇女中第 17 条染色体上 BRCA1 突变表示一生中有 90% 可能患乳腺癌或卵巢癌。有 HLA-DR4 (DRB\* 0401) 等位基因者发生风湿性关节炎的相对危险度(与没有此基因者相比)为 6,归因危险度为 30%。载脂蛋白(apolipo)E  $\epsilon$ 4 等位基因与老年痴呆有关,其杂合子和纯合子的相对危险度分别为 2.8 和 8.1。分子流行病学担负着各种基因与疾病间的相对和归因危险度评估,研究基因技术如何应用于疾病预防的策略,评价其干预效果以及实验室的质量控制如敏感度、特异度、预测值的确定等。

分子流行病学一方面利用社会人群的大实验室,另一方面要有一个基础较好的小实验室。所有实验室都要遵循流行病学临床试验的基本原则:随机、双盲、对照、重复。小实验室更要注意实验的效度和信度,标本存放和处理的条件,参比值和正常值范围。

本书是国内第一次出版。许多医学院校可以将此书作为研究生的教材,亦可作为广大流行病学工作者和大学生的参考资料。随着我国学者应用分子流行病学进一步深入,将揭示传染病的发病和传播机制,慢性病的病因和流行规律。希望本书在再版时加入更多的我国自己的材料。

中华流行病学学会副主任委员 俞顺章教授

1998 年 4 月

## 序 二

我国第一部现代分子生物学技术与传统流行病学原理和方法相结合的专著《分子流行病学》的出版是我国流行病学工作者的一件幸事。这本专著汲取了近年来国际国内的最新研究成果和精髓,系统和全面地阐述了分子流行病学的定义、原理、研究内容、研究方法和发展趋势,是一本珍贵的、颇具实用性的流行病学研究和教学的参考书和教科书。

在人类与各种疾病长期斗争取得的成就中,流行病学作为一门重要学科发挥了极为重要的作用。天花的消灭、脊髓灰质炎的控制以及各种传统传染病的发病率、死亡率的下降都有流行病学担当不可或缺的角色。在防病和科研实践中,流行病学方法的应用日益增多,流行病学在医学科学领域中的地位越来越重要。近年来由于经济的发展、环境的污染、生活方式的改变、人口老龄化等原因,各种慢性病、非传染病,如肿瘤、心血管、脑血管疾病等逐年上升,新的传染病也不断出现。传统的流行病学从传统的单因素的表型出发来研究病因或危险因素已不能满足阐明病因及相关致病过程,评价防治措施等研究工作的要求。流行病学研究正在从单病因、单效应的研究转向多病因、多效应的研究。

1953年Watson和Crick阐明了DNA双螺旋结构,从而开创了分子生物学新时代,分子生物学技术很快渗透到医学科学几乎所有的领域,其中也包括分子流行病学。

在分子流行病学研究中,一些传统的表型检测方法已向检测新的生物学标志物演变。流行病学研究从暴露到疾病发生,即研究致病因子侵入机体以及机体应答的过程,也是研究各种生物学标志物包括易感因素的效应修正过程。分子流行病学的生物学标志物检测方法更特异、更敏感、更精确、更精密。尽管如此,分子流行病学研究过程中根据情况不同仍然运用病例对照、群组研究、横断面研究、干预研究以及描述性研究等传统流行病学研究设计。由于使用分子生物学标志物致使研究设计更科学、更严谨,增强了病例对照的可比性,暴露、非暴露的可靠性,两组易感人群的均衡性和危险因素的精密性和精确性。分子流行病学虽然尚处在初始阶段,但已显出它巨大的能量。当前不仅用于各种传染病的流行病学研究,也广泛用于肿瘤、心血管、脑血管等慢性病,遗传、代谢疾病以致涉及到健康、医学的很多方面的多因素、多效应的研究。分子流行病学的研究正在向微观和宏观两极延伸,即研究的生物学标志物越来越多,越来越小,而研究的范围却不断扩大。

分子流行病学历史虽然不长,但却取得了长足的进展,它的出现已解开不少流行病学难解之谜。我衷心祝贺《分子流行病学》的出版,它的出版必将对促进我国流行病学学科的发展、保障人民健康起着不可估量的作用。

中华流行病学学会副主任委员  
分子流行病学学组组长

郭存三教授

1998年4月

# 前言

随着现代科学技术的迅猛发展,医学科学与其他科学一样,经历着不断分化与融合并存的复杂变化,以适应时代与人类健康的需求。近二三十年来,生物学技术,尤其是分子生物学技术得到了突破性进展,并逐渐渗透入各个医学领域,由此产生了很多新的边缘学科。分子生物学与免疫学等新的理论与技术不断应用于流行病学研究,结合传统流行病学的现场研究方法,使流行病学工作者得以从分子与基因水平探索疾病的病因及其致病机制,提出更有针对性的防治措施。在此基础上,产生了一门新的分支学科——分子流行病学。

目前,分子流行病学研究文献每年呈指数增长。分子流行病学已广泛应用于很多疾病的研究,通过生物学标志的检测与研究,相当精确地判断了不少传染病的流行趋势、传播方式与动态以及传染来源;非常深入地研究了常见慢性疾病(如肿瘤与心血管疾病)的致病因子及其体内剂量与生物学效应以及遗传易感性。可以相信,随着分子流行病学研究的不断扩展与深入,不少疾病致病的“黑匣子”将陆续地被揭开,从而使人类疾病的防治工作迈入一个崭新的阶段。但是,分子流行病学诞生才不久,系统的理论正在形成,方法学也有待完善,甚至对于其定义,亦有不少争议。可见,分子流行病学的理论建设与方法学发展仍不能满足疾病防治与研究的需要。1993年美国学者 Schulte 出版了国际上第一本《分子流行病学》专著。

为了与国际接轨,适应我国分子流行病学的发展,我们编写了本书。本书分总论与各论二篇。很多权威学者都认为,分子流行病学主要是在流行病学研究中测量生物学标志,因此我们在总论的第二章就介绍了生物学标志。第三至第六章讨论了分子流行病学研究方法。分子流行病学的研究方法主要是结合使用传统流行病学现场研究方法和现代的生物学技术。第三章则主要描述了分子流行病学研究设计和现况研究、病例对照研究与队列研究方法在分子流行病学中的应用以及由此而产生的改良方法,如巢式病例对照研究、病例-病例研究等。该章着重讨论了各类研究的设计原则、研究方法、避免偏倚的措施以及注意事项等。为便于读者理解,增加在实践中的可操作性,在介绍理论的同时,还引用了很多分子流行病学研究与调查的实际例子。第四、五、六章分别介绍了在分子流行病学中常用的先进的生物学技术:分子生物学技术、血清学技术和免疫学技术。总论的最后一章,第七章,讨论了分子流行病学资料的统计处理方法以及研究结果可靠性的评价方法。各论包括 16 章,第八至第二十三章,讨论三类疾病:第一类(第八至第十六章)为常见的传染病与感染性疾病,第二类(第十七至第十九章)为非传染病:冠心病、出生缺陷与糖尿病,第三类(第二十至第二十三章)为肿瘤:胃癌、食管癌、肝癌与大肠癌。各论除个别章节外,每章分六个层次:引言、案例、致病因子与暴露、生物学标志与生物学效应、易感性和三级预防。这样的安排是为了既区别于传统流行病学、突出分子流行病学的特点,专门叙述了每种疾病的生物学标志与生物学效应及其易感性,又能在每章列举分子流行病学研究实例,并力求把案例贯穿于全章内容的始终,以使理论与实践结合,寓理论于实例之中,从实例中引出理论。

自 1995 年开始拟定编写提纲、组织撰写本书,至今已近 3 年。为了写出分子流行病学的特色,邀请了分子生物学、免疫学与医学统计学的专家参加本书的编撰,并任编委;还分别邀请了

国内从事大肠癌、军团菌病、感染性腹泻、医院内感染与艾滋病研究的著名专家焦登鳌、王俊升、吴春刚、冷泰俊与张树林诸位教授承担了有关章节的编写。但由于分子流行病学还处在初创阶段,不同疾病的研究深度与广度有别,编写人员又来自各个单位,因此在不同章节的内容结构、理论深度、实例多寡以及文字格调等方面不能完全统一,敬请读者谅解。

在本书完稿之际,承蒙总后勤部部长助理兼卫生部部长陆增祺少将题字,中华流行病学学会副主任委员俞顺章教授、中华流行病学学会副主任委员、分子流行病学组组长郭存三教授分别作序,在此表示崇高的敬意。总后勤部卫生部防疫局王赤才局长,对本书的编写、出版非常重视、非常关心,给予了全力支持,在此表示由衷的感谢与深深的敬意。在本书的编写过程中,自始至终得到我校、系首长的关怀和支持,得到人民军医出版社姚磊编辑技术指导,在此表示衷心感谢。我室张世忠教授从本书组织编写开始,到打印、画图、校对、完稿,付出了辛勤的劳动,我校教保处打字室承担了书稿的打印工作,西京医院邵淑芬同志利用业余时间绘制插图,周红超博士协助校对部分文字,在此,一并表示深切的感谢。

因为分子流行病学是门新兴学科,正处在迅速发展过程之中,很多概念还有待探讨,不少理论有待实践验证,更因为主编水平与能力有限,编写人员均是各单位的学术带头人或骨干,任务十分繁忙,因此本书定有粗疏与不当之处,敬请专家与读者们批评指正。

今年9月份在张家界将举行我国第一次分子流行病学学术会议,这是我国流行病学界的一件大事。我们谨将此书献给这次盛会,祝愿分子流行病学在迎接新世纪的挑战、防治疾病流行、造福于人类健康方面发挥愈来愈重要的作用。

徐德忠

1998年4月1日

# 目 录

## 第一篇 总 论

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| 第1章 绪论 .....                      | (1)  |
| 一、分子流行病学的定义 .....                 | (1)  |
| 二、分子流行病学的主要研究内容与应用范围 .....        | (4)  |
| 三、分子流行病学的主要研究方法 .....             | (10) |
| 四、分子流行病学的前景与我们的任务 .....           | (15) |
| 第2章 生物学标志及其在分子流行病学中的应用 .....      | (18) |
| 一、基本概念与历史背景 .....                 | (18) |
| 二、生物学标志的分类 .....                  | (18) |
| 三、生物学标志在分子流行病学中的应用 .....          | (22) |
| 四、选择和评价生物学标志的标准 .....             | (24) |
| 第3章 分子流行病学研究设计和分析流行病学方法 .....     | (32) |
| 一、分子流行病学研究设计的特点 .....             | (32) |
| 二、流行病学研究设计基本模式在分子流行病学研究中的应用 ..... | (36) |
| 第4章 分子流行病学常用的分子生物学方法 .....        | (53) |
| 一、临床和培养标本中核酸的提取 .....             | (53) |
| 二、质粒的提取 .....                     | (54) |
| 三、质粒图谱分析法 .....                   | (55) |
| 四、染色体脉冲电泳 .....                   | (56) |
| 五、限制性内切酶和限制性片断长度多态性分析 .....       | (57) |
| 六、核酸杂交 .....                      | (58) |
| 七、聚合酶链式反应 .....                   | (60) |
| 八、核糖体分型 .....                     | (66) |
| 九、随机扩增多态性 DNA 分型技术 .....          | (66) |
| 十、分枝链 DNA 信号扩增 .....              | (67) |
| 十一、单链构象多态性分析 .....                | (67) |
| 十二、时间分辨荧光检测法 .....                | (69) |
| 十三、核酸序列测定 .....                   | (70) |
| 十四、蛋白质与核酸序列的计算机分析基础 .....         | (74) |
| 十五、基因工程 .....                     | (78) |
| 第5章 分子流行病学常用的血清学研究方法 .....        | (82) |
| 一、在分子流行病学中应用的主要血清学实验技术 .....      | (83) |

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| 二、血清流行病学研究方法及其与分子流行病学的关系 .....    | (87)  |
| 三、血清学技术在分子流行病学中的应用 .....          | (90)  |
| 第6章 分子流行病学常用的免疫学方法 .....          | (92)  |
| 一、免疫细胞表面标记的检测 .....               | (92)  |
| 二、增殖试验 .....                      | (97)  |
| 三、杀伤试验 .....                      | (98)  |
| 四、细胞因子 .....                      | (99)  |
| 第7章 分子流行病学资料的统计方法和实验室资料的可靠性 ..... | (110) |
| 一、分子流行病学资料的统计方法 .....             | (110) |
| 二、实验室资料的可靠性 .....                 | (117) |

## 第二篇 各 论

|                     |       |
|---------------------|-------|
| 第8章 病毒性肝炎 .....     | (129) |
| 一、引言 .....          | (129) |
| 二、案例 .....          | (129) |
| 三、致病因子与暴露 .....     | (130) |
| 四、生物学标志与生物学效应 ..... | (139) |
| 五、易感性 .....         | (143) |
| 六、三级预防 .....        | (143) |
| 第9章 感染性腹泻病 .....    | (147) |
| 一、引言 .....          | (147) |
| 二、案例 .....          | (147) |
| 三、致病因子与暴露 .....     | (148) |
| 四、生物学标志与生物学效应 ..... | (159) |
| 五、易感性 .....         | (161) |
| 六、三级预防 .....        | (162) |
| 第10章 流行性感 冒 .....   | (165) |
| 一、引言 .....          | (165) |
| 二、案例 .....          | (165) |
| 三、致病因子与暴露 .....     | (167) |
| 四、生物学标志与生物学效应 ..... | (171) |
| 五、易感性 .....         | (174) |
| 六、三级预防 .....        | (175) |
| 第11章 汉坦病毒病 .....    | (178) |
| 一、引言 .....          | (178) |
| 二、案例 .....          | (179) |
| 三、致病因子与暴露 .....     | (182) |
| 四、生物学标志与生物学效应 ..... | (185) |
| 五、遗传易感性 .....       | (188) |

|                     |       |
|---------------------|-------|
| 六、HV 病的三级预防 .....   | (188) |
| 第 12 章 艾滋病 .....    | (192) |
| 一、引言 .....          | (192) |
| 二、案例 .....          | (192) |
| 三、致病因子与暴露 .....     | (192) |
| 四、生物学标志与生物学效应 ..... | (201) |
| 五、易感性 .....         | (209) |
| 六、三级预防 .....        | (210) |
| 第 13 章 军团菌病 .....   | (221) |
| 一、引言 .....          | (221) |
| 二、案例 .....          | (223) |
| 三、致病因子与暴露 .....     | (227) |
| 四、生物学标志与生物学效应 ..... | (231) |
| 五、易感性 .....         | (234) |
| 六、三级预防 .....        | (235) |
| 第 14 章 布鲁司杆菌病 ..... | (239) |
| 一、引言 .....          | (239) |
| 二、案例 .....          | (239) |
| 三、致病因子与暴露 .....     | (242) |
| 四、生物学标志与生物学效应 ..... | (243) |
| 五、易感性 .....         | (248) |
| 六、三级预防 .....        | (248) |
| 第 15 章 霍乱 .....     | (250) |
| 一、引言 .....          | (250) |
| 二、案例 .....          | (250) |
| 三、致病因子与暴露 .....     | (251) |
| 四、生物学标志和生物学效应 ..... | (253) |
| 五、易感性 .....         | (255) |
| 六、三级预防 .....        | (255) |
| 第 16 章 医院内感染 .....  | (258) |
| 一、引言 .....          | (258) |
| 二、案例 .....          | (259) |
| 三、致病因子与暴露 .....     | (259) |
| 四、生物学标志与生物学效应 ..... | (263) |
| 五、易感性 .....         | (266) |
| 六、三级预防 .....        | (267) |
| 第 17 章 冠心病 .....    | (269) |
| 一、引言 .....          | (269) |
| 二、案例 .....          | (269) |

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| 三、致病因子及其相关生物学标志与致病机制····· | (271) |
| 四、遗传易感性·····              | (274) |
| 五、冠心病危险因素致病的分子生物学基础·····  | (275) |
| 六、预防·····                 | (277) |
| 第18章 出生缺陷·····            | (280) |
| 一、引言·····                 | (280) |
| 二、案例·····                 | (280) |
| 三、致病因子与暴露·····            | (281) |
| 四、出生缺陷的生物学标志·····         | (287) |
| 五、出生缺陷生物标志检测标本的收集·····    | (289) |
| 六、出生缺陷分子流行病学研究的模式和方法····· | (290) |
| 七、易感性·····                | (294) |
| 八、三级预防·····               | (294) |
| 第19章 胰岛素依赖型糖尿病·····       | (297) |
| 一、引言·····                 | (297) |
| 二、案例·····                 | (298) |
| 三、致病因子与暴露·····            | (300) |
| 四、生物学标志·····              | (304) |
| 五、易感性·····                | (307) |
| 六、三级预防·····               | (309) |
| 第20章 胃癌·····              | (315) |
| 一、引言·····                 | (315) |
| 二、案例·····                 | (315) |
| 三、致病因子与暴露·····            | (317) |
| 四、生物学标志与生物学效应·····        | (320) |
| 五、易感性·····                | (322) |
| 六、三级预防·····               | (322) |
| 第21章 食管癌·····             | (326) |
| 一、引言·····                 | (326) |
| 二、案例·····                 | (326) |
| 三、致病因子与暴露·····            | (328) |
| 四、生物学标志与生物学效应·····        | (331) |
| 五、易感性·····                | (333) |
| 六、三级预防·····               | (335) |
| 第22章 肝癌·····              | (338) |
| 一、引言·····                 | (338) |
| 二、案例·····                 | (338) |
| 三、致病因子与暴露·····            | (339) |
| 四、生物学标志与生物学效应·····        | (345) |

|                    |       |
|--------------------|-------|
| 五、易感性.....         | (348) |
| 六、三级预防.....        | (348) |
| 第 23 章 大肠癌 .....   | (351) |
| 一、引言.....          | (351) |
| 二、案例.....          | (352) |
| 三、致病因子与暴露.....     | (353) |
| 四、生物学标志与生物学效应..... | (356) |
| 五、遗传易感性.....       | (357) |
| 六、三级预防.....        | (357) |

# 第一篇 总 论

## 第1章 绪 论

近年来,随着科学技术的进步,生物学技术得到了迅猛发展,尤其是分子生物学与免疫学的进步更是日新月异。分子生物学建立了很多新的技术与方法:DNA 杂交、基因酶切图谱分析、序列分析等,晚近发展起来的多聚酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)等不仅给疾病早期快速、可靠的基因诊断提供了手段,而且使基因分离、克隆表达与序列分析等技术更加简便、高效。另一方面,由于流行病学研究的深入,一些传统的表型(phenotype)检测方法,如染色、形态、培养特性、生化反应、血清学试验等已不能完全满足传染性疾病传染来源与传播途径精确判别的需要,不能完全适应非传染性疾病病因及其致病机制的探讨。因此,国内外学者已逐渐应用先进的生物学技术进行流行病学研究,使过去无法精确回答的问题得到了较满意的结果。在此基础上,产生了分子流行病学(molecular epidemiology)。

### 一、分子流行病学的定义

Kilbourne 博士在 1972 年美国传染病学会第 10 次年会上作了题为“流感的分子流行病学”的报告。此文随后发表于《传染病杂志》上。这是第一次使用这一术语。但作者在论文中并未解释分子流行病学的含义,甚至在正文中再未提及此术语。然而,从文章内容看,Kilbourne 主要是探讨流感病毒抗原的变异与流感大流行历史之间的关系。作者对由遗传重组引起的血凝素(H)与神经氨酸酶(NA)抗原杂交,抗-H 与抗-NA 不同作用的分子结构提出了自己的假设;对人和动物的流感病毒株之间的相互作用及其与大流行之间的关系发表了看法与构想。可见,作者的意图是尝试通过病毒分子结构及其抗原的变化来寻找流感大流行的原因。如是,读者也可看出 Kilbourne 博士使用“分子流行病学”的用心所在。

法国 Higginson 于 1977 年在综述病理学家在环境医学与公共卫生中的作用时又提及此术语,并作了一些解释,认为分子流行病学是应用复杂精细的技术进行生物材料的流行病学研究,例如对从不同环境下 Burkitt 淋巴瘤病人身上分离到的 EB 病毒的核酸序列进行比较分析。

此后,分子流行病学逐渐被应用到很多疾病的研究,特别是癌症的研究。1982 年 Perera 与 Weinstein 在分子流行病学的基础上,提出了“癌症分子流行病学(molecular cancer epidemiology)”。作者在论文《分子流行病学和致癌物-DNA 加成物的检测:研究人类癌症病因的新方法》中,指出了传统流行病学与动物生物试验各自的局限性,认为有必要同时利用高度敏感而特异的实验室方法来鉴定特异的环境致癌物以及修饰易感性的宿主因素,为此提出了“癌症分子流行病学”这一术语并定义为:“癌症分子流行病学是一种方法,这种方法应用先进的实验室

技术结合分析性流行病学,以在生化或分子水平确定人类癌症病因中起作用的特异性外源性因子和/或宿主因素”。从这个定义可以看出:①癌症分子流行病学就是分子流行病学应用于癌症的病因研究;②分子流行病学的方法是现代先进的实验室技术结合传统的分析性流行病学方法;③分子流行病学研究的目的是从分子水平探讨疾病的病因。

80年代以来,分子生物学与免疫学技术发展更为迅速,并不断渗透到很多医学领域,在流行病学研究中的应用愈来愈广泛、愈来愈深入。然而,因为分子流行病学首先是在传染病研究领域内提出又相当普遍地应用于此领域,所以,一段时间以来,有些学者认为,“分子流行病学的研究领域主要是通过对造成某一疾病流行的病原体,在基因水平上分析其特性,从而更准确地解决传染源和传播途径和有关流行病学问题”。

晚近,随着分子流行病学在疾病病因研究中的实践增多及其有关理论的建立,分子流行病学的内涵有所扩展。有人提出:“近年来,在流行病学和发病机制的研究中应用了多种免疫学、生物化学和遗传学技术,这些研究总称为分子流行病学”。从而把分子流行病学的研究方法和研究范围界定得更为宽广。

此时,国内学者也提出了一些定义。如“分子流行病学是利用分子生物学原理和技术,从分子乃至基因水平上研究医学事件在人群和环境生物中的分布及其决定因素和调控手段的学科”(段广才、祁国明);“广义的定义是:分子流行病学研究疾病相关分子的分布和变迁与疾病现象的发生与发展趋势之间的关系。也就是说,它从分子或亚分子水平上研究病因以及环境和宿主诸因素在疾病发生、发展、减少和预防控制中的规律。……狭义的定义是:分子流行病学研究疾病相关基因的分布和变迁与疾病现象的发生和发展趋势之间的关系。在这个定义之下,分子流行病学只研究疾病现象的生物学方面,而且只是研究作为生物体的稳定的遗传特征方面”(刘汉明、俞东征)。

1997年,俞顺章教授在“发展中的分子流行病学”述评一文中提出“近年来发展起来的分子流行病学是将传统流行病学的原理和方法与现代分子生物学的技术相结合的一门科学”。

美国 Schulte 于 1993 年出版了世界上第一本分子流行病学专著。他在书中提出了“分子流行病学的功能性定义:在流行病学研究中,应用生物学标志(biological markers 或 biomarkers)或生物学测量。而生物学标志通常包括生物学体系中发生的事件的生化的、分子的、遗传的、免疫学或生理学的信号;这些事件代表致病因子与所致疾病之间连续过程中一个个不可分割的环节”。

从 Schulte 所下的定义来看,至少从二个方面拓宽了过去的概念。第一,研究方法,由于分子流行病学研究的是生物学标志,即机体中发生的事件的生理学、生化学、免疫学、遗传的与分子的信号,因此研究所使用的方法应该是上述这些所有学科的先进技术,而限于分子生物学技术。对于这一点,现任国际流行病学学会(IEA)主席、法国国际癌症研究中心顾问 Saracci 博士也持同样意见。他在 1996 年第 14 届 IEA 学术会上指出,分子流行病学研究狭义上讲,是测量作为暴露或效应的生物学标志——信息大分子:DNA、RNA 与蛋白质;广义上讲包括任何实验的,生化的测量。

第二,研究范围,已经超越了传统流行病学所研究的疾病分布及其影响因素,而是要研究暴露至疾病发生的整个连续过程,旨在揭开暴露与疾病之间“黑匣子”之谜。他用图形象地描绘了分子流行病学与传统流行病学之间的联系和区别以及分子流行病学所研究的暴露至疾病的连续过程(图 1-1)。