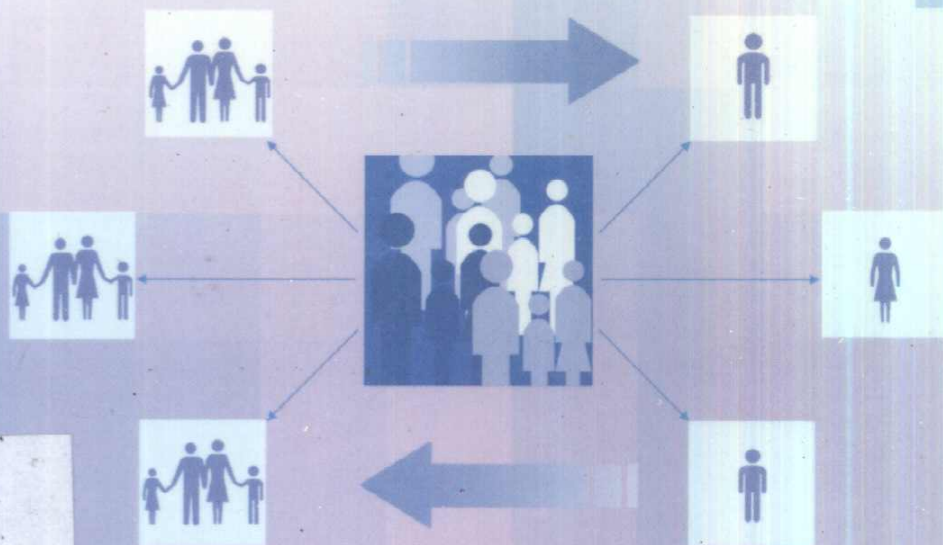


Progress in Epidemiology

流行病学进展

■ 李立明 \ 主编
■ 吴系科 \ 主审

(第10卷)



北京医科大学出版社

79

R18
233

流行病学进展

第 10 卷

主 编 李立明

副主编 詹思延

主 审 吴系科

北京医科大学出版社

LIUXINGBINGXUE JINZHAN

图书在版编目(CIP)数据

流行病学进展. 第10卷/李立明主编. —北京:北京
医科大学出版社, 2002. 8

ISBN 7-81071-242-X

I. 流… II. 李… III. 流行病学—进展
IV. R18

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 050508 号

北京医科大学出版社出版发行

(100083 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内)

责任编辑:简 一

责任校对:焦 娴 李月英

责任印制:张京生

莱芜市圣龙印务书刊有限责任公司印刷 新华书店经销

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:30 字数:763 千字

2002 年 8 月第 1 版 2002 年 8 月第 1 次 印数:1—2000 册

定价:68.00 元

版权所有 不得翻印

前言

光阴荏苒,《流行病学进展》已伴随着我们的专家学者走过了 20 年的路程。20 年来,流行病学学科得到了长足的发展,由预防医学的骨干学科发展成现代医学的基础学科;由以传染性疾病防制的研究为主发展为传染性疾病、慢性非传染性疾病和伤害防治策略与措施的研究,涵盖人群生活质量的全方位的研究。病因学、方法学以及偏倚测量和控制的手段也伴随着计算机技术的发展而走向成熟。人类基因图谱的破译,分子生物学技术的日臻成熟,则使得遗传流行病学和分子流行病学异常活跃。循证医学、药物流行病学的发展则使临床流行病学更为丰富。20 年,我们看到了流行病学欣欣向荣、蒸蒸日上的发展轨迹。

我们不能忘记,20 年来,中国老一代流行病学家为我国流行病学的繁荣事业做出的卓越贡献,更不能忘记进展的创始人钱宇平教授的辛勤耕耘。在本卷进展中,为了表达对钱宇平教授的深切怀念,我们特邀吴系科教授撰写了流行病学进展 20 年回顾,钱宇平教授的弟子们撰写了遗传流行病学进展和冠心病遗传流行病学进展,以此告慰老一代流行病学家。中国特色的流行病学事业正在继往开来,方兴未艾。作为钱宇平教授的挚友,吴系科教授为进展的可持续性发展倾注了大量的心血,组成了老、中、青结合的第三任编委会,不仅使《流行病学进展》能够以每两年一卷的速度奉献给广大的读者,更把老一辈流行病学家的严谨学风传给了我们。

针对近几年流行病学的飞速发展,本卷有意识地组织了当今流行病学几个热点领域的研究进展,分子流行病学、现代信息技术在流行病学中的应用、循证医学等均属此列。同时,针对目前流行病学过分强调实验室而忽视现场的倾向,介绍了宏观流行病学的发展,以期引起读者与同行的重视。对重新抬头和新出现的一些重要传染病,如结核病、克雅病的新进展进行了综述。伴随着银发浪潮的到来,老龄问题尤其是老年人的精神、心理问题日益受到重视,本卷也包括了老年抑郁症、阿尔茨海默病流行病学的研究进展。为了重视社会、行为因素在流行病学研究中的意义,本卷还包括了行为流行病学、AIDS 病社会行为危险因素、自杀流行病学、药物滥用流行病学的研究进展等内容。

作为本卷的主编,我们衷心感谢老一辈流行病学家的鼓励和扶持,主审吴系科教授为全书把关,特邀审稿人曹家琪教授审阅了相当数量的章节。还要感谢全体编委和作者的信任和支持,没有大家的同心协力,是很难在短短一年的时间内完成本卷编写的。深圳市疾病预防控制中心在本卷定稿会期间给予的大力支持和帮助,给全体与会者留下了深刻的印象。我们还要特别感谢吕筠博士,她及时的上传下达、缜密的组织协调,以及大量卓有成效的文秘工作为本卷的付梓做出了重要的贡献。

限于主编水平有限,本卷难免有不尽如人意的地方和错误之处,恳请各位读者提出宝贵意见。

主 编 李立明

副主编 詹思延

2002 年 4 月

目 录

第一章	《流行病学进展》20 周年的回顾与前瞻	(1)
第二章	遗传流行病学进展	(8)
第三章	冠心病遗传流行病学研究进展	(43)
第四章	糖尿病流行病学研究进展	(64)
第五章	宫颈癌流行病学研究进展	(89)
第六章	老年抑郁症流行病学研究进展	(106)
第七章	阿尔茨海默病流行病学研究进展	(117)
第八章	行为流行病学研究进展	(143)
第九章	艾滋病社会行为危险因素的研究进展	(158)
第十章	自杀流行病学研究进展	(179)
第十一章	结核病流行病学研究进展	(204)
第十二章	克雅病流行病学研究进展	(219)
第十三章	人类基因组流行病学	(244)
第十四章	宏观流行病学研究进展	(266)
第十五章	筛查方法及评价的研究进展	(291)
第十六章	混杂与交互作用研究进展	(323)
第十七章	现代信息技术与流行病学	(340)
第十八章	循证医学和循证保健	(355)
第十九章	管理流行病学研究进展	(378)
第二十章	社区卫生服务研究进展	(396)
第二十一章	营养流行病学研究进展	(415)
第二十二章	药物依赖性流行病学研究	(434)
第二十三章	香港特区药物滥用流行病学最新形势	(455)
第二十四章	现场流行病学研究进展	(461)

第一章

《流行病学进展》20 周年的回顾与前瞻

《流行病学进展》(下称《进展》)创办于1980年,至今已走过20多年的历程。这部系列丛书的策划人与奠基者是钱宇平教授。钱教授于1997年不幸病逝,我作为他的老友和在编写《进展》时的亲密伙伴,缅怀他所开创的事业,抚今追昔,感慨良多。现回忆一些有关《进展》工作的往事,以纪念故友,展望未来。

背 景

70年代末,“文革”告终,在党的十一届三中全会路线指引下,我国的学术界开始复苏,医学界也如同其他行业一样,逐渐恢复。酝酿已久的全国流行病学学会在一些老前辈的推动下,经上级批准,于1980年在哈尔滨隆重召开了学会成立大会。在这次会议上我与钱宇平再次会面,他作为甘肃省的代表(1957年“反右运动”时他受到错误的政治打击,从北京调到兰州工作)和我同时当选为全国流行病学学会常委。会议由大会主席苏德隆教授(当选学会主委)做总结报告,他指出建国以来我国的流行病学取得了伟大的成就,并说今后我国流行病学不仅要研究传染病,而且也要研究非传染性慢性病及一切与人群健康有关的卫生问题。众所周知,在“文革”前,50~60年代,由于历史的原因,我国医学学术发展深受前苏联的影响,我国的流行病学研究对象长期禁锢在传染病的范围中,改革开放政策实施以后,我国流行病学挣脱了前苏联模式的影响,走向现代流行病学的发展轨道。随之而来的是“文革”期间长期停刊的《中华卫生杂志》易名为《中华预防医学杂志》,复刊。《中华流行病学杂志》于1981年正式创刊。由于高校恢复招生制度,预防医学专业与医疗专业通用的《流行病学》教科书相继出版。巨型《流行病学》参考书(耿贯一主编)的第1版问世。为了满足医学院校师资、研究单位研究人员及卫生防疫单位技术干部如饥似渴的学习需要,急需一些能及时反映国内外学术进展的丛书出版。于是,钱宇平接受人民卫生出版社的委托,挑起了策划、创办《流行病学进展》的重担。在哈尔滨会议间隙,他及时与我商量,会后组成钱宇平、吴系科、何尚浦、连志浩四人的《进展》编写组,即《进展》第1届编委会。

丛书的性质与组织

《进展》是不定期、连续性的流行病学高级系列参考丛书,以介绍国内外流行病学最新进展为目的,以医药高校、研究院(所)、预防医学单位的专业技术人员为读者对象。丛书的选题根据学科学术发展动向及国内读者客观需要由编委会商定。《进展》编委均系兼职。

也没有其他专职人员，故采用约稿制，而不是投稿制。为了保证丛书的质量，被邀担任撰稿人应是对该选题具有较高理论水平和丰富实践经验并具有较好写作水平者。在丛书创办之初，编委会对慎选撰稿人即达成共识，强调约稿人不以作者的亲疏取人，应从作者的学术水平考虑，在应约担任撰稿人中很多是与编委无私人交往的。同时，也提示丛书编委及其所在单位的同仁应该保持自觉，不要占据丛书太多的篇幅，以免引起读者非议。

从1980年到2001年，先后有三届编委会：

第1届的编委为钱宇平、吴系科、何尚浦、连志浩。任期为1980~1991年。主编卷数：1~7卷。

第2届编委为吴系科、郑锡文、李竹、施侣元、张宝安。任期为1991~2001年。主编卷数：7~9卷（其中第7卷为第1届与第2届编委交叉负责）。

第3届编委会为李立明、李竹、詹思延、郑锡文、施侣元、梁万年、曾光、王声湧。从2001年开始任期。目前正在负责第10卷编写工作。

《进展》编委会演变过程中有些详情细节很值得一提。

《进展》创办之初，虽然当时十一届三中全会早已结束，极左路线开始清理，但是这个路线的余毒一时还未消除。尽管钱宇平是一位性格开朗、豁达大度的人，但不能说在1957年的“反右运动”和“文革”期间对他的冲击后，没有留下一点余悸。人们还会记得，当时的出版物的封面上已开始署作者的姓名，但钱宇平在《进展》第1、2卷却把编委会叫做“编写组”，并且不分主编与编委，四人的姓名并列于丛书的扉页里。这种署名方式持续到第3卷（1985）后经出版社再三向我们提出以后，才在封面上署名，而四人统称主编，不分彼此。这种很独特的署名方式，既反映了时代的烙印，也表现了钱宇平淡泊名利的自谦作风。

到《进展》第4卷（1986），钱宇平为了把他的三个伙伴推上第一线，他在该卷序言中公开向读者申明第5、6、7卷分别由何尚浦、吴系科、连志浩主编，并强调负责主编的同志应将自己的名字摆在4人之首。第5卷是何尚浦主编的，但何尚浦并不愿意把自己的名字放在第1位，而仍把钱宇平摆在4位编者之首。等到我负责第6卷时，我决计效仿何尚浦的方式，但钱宇平诙谐地对我说：“我在北京，你在地，即使你把我的名字写在最前头，我也会把它改到最后”。由于钱宇平的学识和不居功自傲的谦虚作风，使《进展》从创办开始就把大家紧密地团结在他的周围。

到80年代后期，何尚浦、连志浩不幸慢病缠身，他们向钱宇平再三提出辞去《进展》编委工作。这时钱宇平的宿疾糖尿病也日益严重，故他也有意离开《进展》编委会。于是他找我商量，要我继续留在第2届编委会中，起一点承上启下和协调的作用（因为自第1卷开始，《进展》即无名正言顺的固定的主编，但事实上是由钱宇平负责的）。我当时感到三位老友尽去，独自1人留在下届编委会，颇有失落感，故也执意要退。后经钱宇平再三说服，我留下来了。除我之外，还请郑锡文、李竹、施侣元、张宝安参加，共计5人，组成《进展》第2届编委会，仍沿用主编轮流制。第2届编委会与第1届编委会交叉合作完成了第7卷的编辑及出版工作，并组编了第8、9两卷。到2001年，鉴于编委会力量不足，除郑锡文、李竹、施侣元三人留任外，新增李立明、詹思延、曾光、王声湧、梁万年，组成了《进展》第3届编委会。

编委的风格

一部书的质量高低、一本杂志内容的好坏与编书者的工作风格密切相关。从《进展》丛书创办开始，在钱宇平主持下大家即以身作则地树立了较好的编审作风。在这里举几个实例来说明。

●重视选题。《进展》创办之始大家格外重视选题工作，通常的做法是由当卷主编人提出，由编委反复商量，再做决定。选题需结合国内外流行病学进展状况及不同岗位上的国内读者的需要。例如，在20世纪80年代国内性病开始冒头，我们跨行邀请国内知名的性病专家执笔撰稿，而这些专家平时与我们并无交往。

●约请作者。不迷信，不唯上，立足以质量选人。我们时常邀请国内知名的专家写稿。但是知名专家的稿件未必每篇都是高质量的。例如，有一次，为了组织一篇高血压流行病学的稿件，钱宇平邀请一位在国内知名度很高的老专家执笔，待稿件寄到，一经审阅，发现内容并不理想，需要回修。但原稿寄回之后即音讯杳然。之后，钱宇平常感叹地说：“我得罪这位大专家，他是我的老师！”关于这类事件，据我记忆约有两三起之多。

●不搞“近水楼台先得月”。说实话，首届编委4位同志，都有相当的写作能力和写作经验，因此手边都有稿件等待发表。但是，我们给自己定了“规矩”，不能每卷都写稿或发表自己人的稿件，以免读者抱怨我们“近水楼台先得月”。同时，编委们的稿件即使发表，也应经过互审。

●先人后己，热情对待作者。钱宇平为国内著名的遗传流行病学专家。在《进展》创办时，他即决定写一篇关于“遗传流行病学”的稿件。文稿写成后，由于第1卷稿源充足，故打算放在第2卷发表。不巧，我们突然收到上海第二医学院徐君佩的一篇自投稿，题名也是“遗传流行病学”，该文作者亟等发表。钱宇平不得不亲自把他自己早已完成的稿件与徐的这篇自投稿合成一篇，及时在第2卷发表。并且他将徐君佩的姓名居先，自己的殿后。说实话，从两人的专业水平、学术资历看，钱宇平均高于这位自投稿的作者，而作为丛书的主要编者，他如此谦虚地对待作者的劳动，实在感人！事隔不久，徐君佩身患重病，在他弥留之际特别吩咐自己的夫人代他签名将他即将出版的一本日文译著分送《进展》几位编委。

当今学术界与出版界有一股不正之风，即有些不搞学术的人，为附庸风雅，凭仗着手中的权力或个人拥有的资金出书；也有一些人为了粉刷自己办刊物的门面趋炎附势一味拉拢一些不搞学术的官员与“名人”充当主编、编委或撰稿人，甚至代人执笔。这种歪风邪气实在可叹！以钱宇平为首的《进展》编委会从来就鄙视这类行径。

●克服经济困难。当今办刊或出书没有经济实力，是困难的。《进展》创办之始，第1届4位编委分居全国三地，大家都是两袖清风的穷教师，出差、开会、办《进展》、搞联系，均感捉襟见肘，但我们仍然千方百计地解决了出书的经济花费问题。到90年代，出版社制度改革，出书均需付出版费，钱宇平作为全国政协委员，他曾在一次国家出版署向政协委员征询有关出版意见的座谈会上发言中提到《进展》出版的经济困难问题。不料，事后他的发言引起出版社领导的不悦，竟声称钱宇平向出版署的领导“告状”。为了减少今后《进展》出版遭遇麻烦，钱宇平不得不折腰向这位领导解释。为了争取经济资助，钱宇平也曾要我执笔给有关领导写报告求援。但是这些举措都没有得到预期的回应。

成绩与反映

《进展》创办 20 多年，共出版 9 卷，发表 129 篇长文，约计 400 万字，平均每篇 3 万字左右。其中传染病流行病学 58 篇，非传染性慢性疾病流行病学 28 篇，流行病学方法学 23 篇，流行病学新分支 10 篇，疾病控制与预防 10 篇。作者遍布国内各地大专院校、研究院（所）、卫生防疫机构、地方病及有关的疾病预防机构。作者有我国著名的老专家、老教授，如苏得隆、何观清、蒋豫图、朱既明、于恩庶、陆宝麟、乔树民、纪树立、钱宇平、耿贯一、宋干等。也有一批年富力强，成绩卓著的中青年专家。同时，也有少数应邀的华裔美籍公共卫生专家如张师鲁等担任撰稿人。

在《进展》出版发行中，我们也得到人民卫生出版社及中国科技出版社编辑部的支持。原北京医科大学流行病学教研室的同志在早期也做了不少有益的工作。

《进展》出版后，我们收到一些来信或口讯，对丛书倍加赞誉，称赞这部系列丛书对传播流行病学学术讯息、推动我国流行病学学术发展起到了积极的作用。由于组稿广泛，照顾到不同地区、不同单位、方方面面贡献卓著的知名流行病学家与学术界的后起之秀，因而在客观上也起到团结国内流行病学家及其他医学行业专家的作用。多年来，无论在学术会议间隙，或者我们到基层工作时，时常遇到《进展》的热心读者们表扬《进展》对他们的帮助。我们在教学工作之余，也常常看到有些热爱流行病学专业的学生或有志报考流行病学硕士或博士的同学，将《进展》丛书作为他们学习或备考的读物。由于《进展》发行量较少，有些人在市场上往往买不到新书，纷纷写信要我们为他们解决。总之，《进展》问世以来，已经产生了很好的社会效益。每当我们想到它在我国流行病学界已经发挥出来的积极作用时，便感到由衷的高兴！

难忘的《进展》伙伴

当我回顾《进展》20 年来所走过的历程时，便想起了钱宇平、何尚浦、连志浩三位老伙伴、老朋友。在我半个世纪的流行病学学术生涯中有许多难以忘怀的篇章，是与他们联系在一起共同渡过的。

我 1951 年奉派到北京医学院公卫高师班进修公共卫生时，钱宇平已经是一位出色的微生物学讲师。从年龄和学识上讲，他应该是我的老师。只是我在北京高师班进修时，他还没有调到卫生系，因而接触不多。到“文革”末期，一批饱经“文革”风雨冲击的流行病学教师们汇聚在天津医学院编写教材，这时我与钱宇平再次相会，在工作中我们的观点完全一致，交谈很多，从此建立了深厚的友谊。“文革”后，他甩掉头上的“政治帽子”，迎着十一届三中全会正确路线所带来的朝阳，满怀信心地开展了一系列的学术工作，《进展》是他迈开前进第一步的重要工作之一。在我们的亲密合作中，我深深地感到钱宇平是一位博学多才、才华横溢、热情待人、谈吐风趣、善于团结同志的牵头人。他几十年来虽频受“政治打击”，但处事豁达，语言幽默，往日坎坷从不牢记在心。

我与钱宇平的学术交往频繁，他是我学术通讯最多的老友之一。我曾邀请他主持我的研究生答辩会，我的一些学术作品在发表之前往往请他提出意见。例如，我在 20 世纪 80 年代中期撰写我国流行病学先驱者伍连德博士的生平业绩时，就是在一次学术会议时与他和何尚浦同志同居一室，在他们二人的鼓励下，我开始发掘史料，着手写作的。钱宇平时常与我探

讨学术，早在 70 年代末期他将为耿贯一主编的《流行病学》参考书第 1 版编写了一章《传染过程与免疫》初稿以及第二届中华流行病学年会（1986）上发表的关于“中国特色的流行病学”的学术报告的初稿，寄到我手中，征求我的意见。

我与钱宇平之间经常交流学术资料，使我得到不少帮助。我所保存的一些国外流行病学名著的复印本不少是请他代我在北京复印的。例如，由美国 Mausner 和 Bahn 编著、深受外国流行病学家赞赏的《流行病学教科书》（第 2 版），就是他亲自为我复印，并装订成册，及时寄到我手中的。他知道我手边没有刚出版的、由 Last 编著的原版《流行病学辞典》，他也及时地解决了我的急需。80 年代，我为了撰写《地理流行病学》专文，需要参阅山口诚哉编著的《疾病地理病理学》的日文著作，百寻不获，请他帮助，他辗转托人，为我复印此书。

钱宇平在学术工作上不仅乐于助人，而且在生活上也是热情待人的。记得，1980 年首届全国流行病学会议在哈尔滨即将结束时，会上安排了一次到松花江太阳岛的旅游活动。那天我穿的衣服很少，一上船后即感到江风很大，我周身发冷，钱宇平因知我有慢支炎及哮喘的宿疾，他立时脱下他穿在身上的一件外套，执意让我穿上。我也时常看到他也很乐于帮助其他人。

20 世纪 90 年代初，我接受《中华流行病学杂志》编辑部的委托，写了一篇题为《为霞尚满天——记著名流行病学家钱宇平教授》的文章，介绍钱教授 50 多年执教的光辉业绩。提起这次为钱教授写文章，有几件不为人知的事，我必须在这啰嗦几句：在《中华流行病学杂志》委托之先，另一个期刊《中华预防医学杂志》编辑部来函要我推荐“人物述林”栏目可供介绍的人物。那时我推荐了钱宇平，但编辑部之后回信说：“钱教授表示只要他在《中华预防医学杂志》总编辑岗位一天，就不能在这个杂志上介绍他自己”。之后，我俩见面，我问他“为什么”？他说：“自己是总编，在杂志上介绍自己，那不是自吹自擂吗”？这事一直坚持到他从总编岗位上卸任，在《中华预防医学杂志》上才发表了关于他的介绍。之后，我应《中华流行病学杂志》之约写了关于钱宇平的业绩介绍，也是经过该刊编辑部再三说服之后，他才同意的。平时我虽与钱宇平交往很深，但若撰写他的生平学术贡献，也还需对他做调查了解，才能动笔。开始时，他不肯详谈他的成就与业绩，只笼统地摆了一点工作经历。因为他说话一向风趣，我也就半开玩笑地对他说：“你这样简单地回答我，我只能为你写一份履历表，无法向杂志编辑交稿”。于是我利用出差之便，花了两个半天的时间，在他家里听取了他的介绍。写好初稿之后，我于 1991 年 11 月在成都参加全国流行病学会议的间隙，与他共同定稿，该稿于 1992 年在《中华流行病学杂志》第 13 卷第 3 期发表。

20 世纪 80 年代，钱宇平从由兰州回到北京以后，曾担任中华流行病学会主任委员、《中华预防医学杂志》总编辑、《中华流行病学杂志》常委、国家计生委技术顾问、全国艾滋病组成员等社会学术职务，他担任《流行病学进展》、《流行病学研究实例》及预防医学专业统编教材的主编等一系列重要学术职务，曾多次出国参加学术会议及讲学。他曾培养多名博士生及硕士生，是青年教师的良师益友。他应聘到美国夏威夷大学公共卫生学院担任客座教授时，由于他的教艺出众，英语流利，美国学生一致称赞他的讲课水平比美国教授高。

何尚浦于建国初毕业于广州岭南大学医学院，弃医从教，选定预防医学专业，于 1951～1953 年到北京医学院卫生系公共卫生高师班进修，是我的同班同学。结业后，他被分配到武汉同济医学院执教。1954～1955 年，再度回到北医接受前苏联流行医学专家培养。几

十年来他在流行病学领域里辛勤耕耘，做了大量教学、科研工作，取得了卓越的成就。他是博士生导师、教研室主任，曾培养 10 余名博士生、硕士生。受聘担任预防医学专业《流行病学》（第 1 版与第 2 版）教科书副主编、《中华流行病学杂志》常务编委、《中华预防医学杂志》编委、《流行病学研究实例》编委、《流行病学》（耿贯一著大型参考书）编委、全国流行病学学会常委、武汉市流行病学学会主任委员等职务。

何尚浦是我国著名的肿瘤流行病学专家。特别在流行病研究方法上有很深的造诣。1958 年，在湖北农村曾散发一种原因不明的脑脉管炎疾病，70 年代初病例增多，严重危害农民健康。何尚浦在临床医学、放射诊断学与病理解剖等资料基础上运用流行病学研究方法揭示此病是由钩端螺旋体脑动脉炎所引起的。因为明确了病因，从而找到了预防此病的方法，使之得到控制。

1973 年夏天在武汉市某单位发生大批腹泻病人。在 3894 个职工与家属中有 703 人发病，罹患率高达 18.05%。这是一起少见的腹泻爆发，亟待阐明病因，及时采取防病措施。何尚浦带领教研室同志，运用流行病学方法，结合实验室结果，证实这是由于吃了污染的冰冻豆浆引起的细菌性痢疾。经采取综合措施很快控制了这起菌痢爆发。

何尚浦曾发表多部流行病学专著、论文数十篇，并数次出国参加国际会议，积极开展学术交流，获得好评。

连志浩，早年毕业于长沙湘雅医学院，是班上的高材生，曾在北京协和医院实习，他实习结束后院方挽留他作该院内科医生，但连志浩执意从事预防医学专业，被分配到北京医学院（简称北医）卫生系流行病学教研室任教。当时我是该系公卫高师班学员，与他接触很多，从此建立了深厚的友谊。连志浩学习勤奋，治学严谨，基础踏实，中外文素养优异，是深受领导器重和同学欢迎的好老师。

连志浩的流行病学理论与实践修养渊博而深厚，热衷疾病病因探索，他解决了不少现场中的流行病学实际问题。例如，早在 50 年代新疆察布查尔锡伯族自治县曾在少数民族中发生一种诊断不明的可致死的疾病。发病多在春耕季节，严重影响当地农牧业生产。连志浩于 1958 年 4 月深入发病现场，运用流行病学方法发现该病与食用或尝试“米送乎乎”（面酱半成品）有关。经细菌学及动物学实验进一步证实察布查尔病是肉毒杆菌毒素引起的肉毒中毒。由于病因得到阐明，从而使该病在当地达到控制。另一项出色的工作是“文革”期间连志浩被下放到甘肃一个偏僻的农村，当他看到当地农民因患不明原因的神经性疾病，不幸致死。他在极其困难的工作条件下，开展现场流行病学调查，经过缜密的研究分析，最终证实此病是由于当地农民贫困缺粮，而以饲养牲畜的山蚕豆代替人吃的粮食导致神经中毒。由于病因问题解决，从而使此病很快得到控制。从这起山蚕豆中毒调查工作中看到即使处于下放的逆境，缺少必要的工作条件下，面对农民所遭受的苦难，他仍不忘用自己的知识与技术解决疾病的实际问题。这充分显示了连志浩的政治修养与高尚情操。

70 年代末，连志浩从甘肃重新返回北医，他把自己的研究焦点放到非传染性慢性病研究上，积极开拓出生缺陷流行病学研究工作，与钱宇平一起创建了北医的出生缺陷监测中心。其间并应聘到美国疾病控制中心工作两年。回国后继钱宇平之后主持中心工作，开展全国性的出生缺陷监测网络，取得卓著的成就，曾在国内外流行病学期刊上发表多篇关于出生缺陷的流行病学论文。他是我国出生缺陷研究的牵头人和奠基者，曾荣获卫生部科技进步奖。

连志浩是第3版预防医学专业统编教材《流行病学》的主编。我作为该书编委，曾亲眼看到他高度的负责精神与严谨的治学作风。

令人异常惋惜的是，何尚浦、连志浩这两位《进展》首届编委，现今慢病缠身，不得不放弃他们毕生献身的流行病学事业，卧病在床，痛苦不已，作为他们数十年的老友，我怀着真诚的心祝愿他们积极接受治疗，争取病情好转，早日恢复健康。

此刻，我怀着无比欣喜的心情向这两位老友以及已故钱宇平的在天之灵宣告：《进展》第10卷的组编工作已经启动，20年前我们四个伙伴的共同誓言“《进展》最低目标要办到第10卷”，就要实现了。

前瞻与期望

岁月如流，转眼间20年已过。在我国流行病学学术园地里，《进展》从一棵幼苗长成树木。在我国科教兴国的大好形势下，它还会变成一棵根深叶茂的参天大树，为我国流行病学学术发展及疾病控制与预防继续做出贡献。

我作为一名《进展》的老编委，提出几点期望：

一、面向读者，制定规划，稳定出书

我们创办《进展》的初衷是交流流行病学学术讯息，推动我国流行病学发展，使读者获得教益。我建议新的编委会通过协商讨论，制定一个10年规划及近5年的近期打算。根据既往20年本丛书的编辑经验，出书间距不能太长，以不超过2年为宜，如人力、财力许可，出版时间间距还可缩短。

二、巩固编委会工作，发挥团队作用

办好《进展》是靠编委会，而非个人。编委应是较高水平的流行病学专业人员，而非其他对象。在编委会里不应有挂名编委，而应人人承担相应的工作，竭尽全力为办好《进展》而献身。建议本丛书仍沿用主编轮流制，在第10卷出版之前经过酝酿讨论产生自11卷起后续诸卷的主编人的轮流名单，并在第10卷向读者公布。为了保证《进展》的全局工作及协调上一卷与下一卷的接洽工作，可考虑在编委中选出一名编委承担此项工作。若认为一人负责到底任务太重，亦可明确任届期限。根据钱宇平教授生前的做法，这位由大家选出的协调人，勿需另赋任何头衔，只是编委。

三、发扬优良传统，努力创新，提高《进展》丛书质量

既往两届好的编审作风要发扬，同时也应不断创新，努力提高丛书质量，使读者更加欢迎，更能受益。在编委会组织工作及编审工作中应严防学术界不正之风对我们丛书的侵袭。时刻牢记《进展》创办于中国，它要为我国的流行病学学术事业服务。我们要博采众长，引进国外先进流行病学理论与技术，同时也不要忘记及时总结国内经验，逐步建立起中国的现代流行病学，为疾病控制与预防服务。

建国以来，我国流行病学有很大的发展，但与发达国家相比，面对我国防病工作的需要，差距依然很大，我们一定要发奋图强，百般努力，克服前进中的困难，把《进展》办好！

（吴系科）

第二章

遗传流行病学进展

第一节 概论

- 一、定义
- 二、常见病及其复杂性
- 三、常见病遗传学研究的重要性

第二节 研究设计及分析方法

- 一、某种疾病或性状是否有家族聚集性
- 二、遗传因素对家族聚集性的作用
- 三、疾病的遗传模式是否符合孟德尔单基因遗传规律——分离分析
- 四、基因确定的方法

第三节 遗传标记的种类及其测定方法

- 一、遗传标记的种类
- 二、检测方法

第四节 遗传流行病学在肺癌及 Crohn 病中的应用

- 一、肺癌的遗传易感性研究
- 二、Crohn 病的基因定位

第一节 概 论

一、定义

遗传流行病学是一门新的综合了遗传学及流行病学的边缘学科。随着分子生物学技术的高度发展和遗传统计学方法的不断完善,这门学科在近十年来得到迅速发展。它的主要成就体现在研究遗传因素对人类疾病,尤其是常见病、复杂病所起的作用。遗传流行病学最初被定义为研究疾病的遗传致病机制、在亲属中的分布状况以及疾病控制方法的科学^[1]。这一定义后来又被延伸为研究造成常见病的环境及遗传因素相互作用机制的科学^[2]。遗传流行病学不同于传统的流行病学,因为它着重于遗传因素和家族相关性;它也不同于群体遗传学,因为它关注的是疾病;而它与医学遗传学的不同则在于它强调的是群体^[3]。遗传流行病学研究需要综合利用流行病学方法、遗传学原理、分子生物学技术及统计数学的手段。它的主要目

的是找出易感基因，即与常见病、复杂病相关的遗传变异。此类易感基因类似于一些环境危险因素在疾病发生中所起的作用，因为它们仅仅是增加个体对某种疾病的易感性，并不一定是必要的或充分的病因。因此，流行病学原理及方法在研究设计及统计分析中的地位就显得格外重要。例如，增加统计学把握度（power）、减少假阳性概率（type I error）、评估交互作用（interaction）、控制混杂偏倚（confounding）等等都离不开流行病学的原理。分子生物学的进展，特别是人类基因组计划（Human Genome Project）的完成，为遗传流行病学检测人类遗传变异、探讨此类变异与疾病的关系提供了必要的工具，也为我们解决人类许多医学问题提供了新的希望。

二、常见病及其复杂性

虽然遗传流行病学方法最早是用于研究罕见的孟德尔遗传疾病，但这一学科的真正挑战及重点是研究常见病、复杂病。为什么要研究常见病呢？常见病顾名思义是指在人群中多发的病，如心血管病、糖尿病、大肠癌、乳腺癌、前列腺癌、抑郁症、精神分裂症、骨质疏松症等等。这些疾病在人群中的发病率、死亡率非常高，而且它们也是社会及个人医疗费用的主要构成部分。这些疾病如此常见，以至于相当多的人都具有患病的危险。但是由于个体的遗传、环境及其他因素的差异，其患某一具体疾病的危险性也各不相同。特异危险度（attributable risk）常被用来衡量某一危险因素对疾病发生的相对重要性。它取决于危险因素对疾病的作用大小及其在人群中的频率高低。遗传流行病学不仅研究作用大的致病基因（deterministic gene），更着重于研究在人群中频率高的易感基因（susceptibility gene），即常见病的遗传易感性。

常见病中基因型（genotype）及表型（phenotype）之间的复杂关系可以表现在以下不同的方面：

1. 遗传异质性 一种疾病可有几种不同的致病机制。如1型及2型糖尿病都可以归为糖尿病。但1型糖尿病主要是一种自身免疫性疾病，它是由于分泌胰岛素的胰岛细胞的自身免疫损伤造成的；而2型糖尿病则主要是因为机体对胰岛素产生耐受而引起。两种糖尿病都产生高血糖，但它们的遗传及病理机制却截然不同。大部分常见病中均有类似的遗传异质性。

2. 多基因及基因—基因的交互作用 一些常见病是单基因遗传病，如低密度脂蛋白受体（LDL receptor）缺乏造成的家族性高脂症、BRCA1及BRCA2基因突变引起的乳腺癌等。然而更常见的形式是多个基因共同作用导致疾病，它又可称做多基因（polygenic）病。与之对应的是当只有少数基因造成疾病时，我们称之为寡基因（oligogenic）病。遗传的复杂性不仅表现在它与基因的数量有关，还表现在基因与基因之间有交互作用，且这种交互作用可以是相加的、相减的，或者是相乘的。

3. 环境与遗传的相互作用 环境因素在常见病中通常起很重要的作用。移民人群发病率的变化可以提供有力的证据。例如，生活在本土的日本人与西方人相比，中风及胃癌发病率较高，而心血管及大肠癌的发病率相对较低。当日本人从日本移民到美国后，他们的中风和胃癌的发病率降低，而心血管及大肠癌的发病率却增高，这说明环境因素对发病率的变化起着重要作用。但是与美国人相比，这些疾病的发病率依然存在明显差异，提示其具有很大的遗传易感性。因此，除了基因—基因交互影响外，我们还应该考虑基因与环境的相互作

用。环境危险因素可来自饮食、生活习惯、吸烟或传染性病原体等。遗传因素对许多病因明确的慢性传染病（如结核、乙型肝炎、疟疾等）的感染及发病也起着重要作用。例如：不是所有感染 HIV 病毒的人都患艾滋病。对 HIV 致病的抵抗力是由宿主的遗传因素所决定的（即 CCR5 的 delta-32 等位基因有保护性作用）^[1]。因此，我们可以说，大多数常见病都受遗传与环境因素相互作用的影响。“多因素”（multifactorial）常用于描写常见病的病因，其中包括多基因和环境因素。

三、常见病遗传学研究的重要性

人类基因组计划的发展使我们对遗传学的了解迅速增加，也为我们进一步研究基因的作用机制、功能途径及对细胞的影响提供了重要信息。这将有助于我们对疾病进行正确的诊断、分类、治疗、预防及对病人亲属的患病危险性进行评估。因此，对常见病的遗传易感性的了解应该是每个医生及流行病学工作者的必修课。

（一）临床诊断及治疗

临床上，医生希望对病人的疾病做出正确的诊断，从而指导疾病的治疗及对预后的判断。大部分疾病是通过诸如临床症状、特异的检测方法等来诊断的。这些疾病常可分为不同的亚型，如炎症性肠病可分为 Crohn 病及溃疡性结肠炎。每一种亚型可有不同的预后及不同的治疗手段，结肠切除术可以治愈溃疡性结肠炎，但 Crohn 病手术后仍有很高的复发率。由于我们并不是总能根据临床症状和临床辅助手段进行正确的诊断及分型，所以，遗传流行病学研究的目的之一就是要找到与疾病亚型有特异相关的遗传标记，进而利用这些标记来帮助我们区分疾病的亚型。

（二）早期诊断

如果早期诊断能为个体或其家属的疾病预防或治疗提供有用的信息，我们就应该考虑对这种疾病进行筛检。复杂性遗传病的筛检可以在不同的水平上进行。首先是家族史，尤其是癌症的家族史具有较高的价值。对于识别高危人群，询问家族史是一种简单有效的方法。

第二可以是对临床表型的检测，如测量血压、血脂、空腹血糖、内镜检测肠息肉或胸部 X 线检测乳癌等。这类筛检可根据情况在由特定的年龄、性别、家族史、病史及体检特征等因素所决定的高危人群中进行。

第三可以是在分子生物学水平上进行的筛检，如检测基因（DNA）或基因的产物（酶或其他蛋白质）。它的优点是特异性高，可以发现潜在的和早期的病例，以便进行适当的早期预防及治疗。例如，在一个家系中有多个乳癌病例，首先我们要检测这些病人的 DNA 中是否有 BRCA1 或 BRCA2 的突变。如果发现有 BRCA1 的突变，就可以在特定年龄组的女性亲属中进行特异的 BRCA1 的检测。阳性结果则意味着近乎 100% 的患病危险性。每一个 BRCA1 突变的携带者可以根据个人情况来决定是否做预防性乳腺摘除，或定期体检以便早期发现病变。

如果没有有效的预防或治疗措施，疾病的筛检则没有实际意义。例如，由于对老年痴呆症（Alzheimer's disease）没有特异的干预措施，因此，对其家族进行 Apo E4 基因的筛检似乎就没有必要了。

（三）预防及治疗

常见病的一个很重要的特点就是有可能找到行之有效的预防措施及治疗方法。因为这些

疾病很大程度上是由基因与环境相互作用所引起的，所以它们很容易受环境因素的影响或药理干预，如戒烟可以显著降低肺癌发生的危险性。另外，假如某疾病有两个或多个基因在起作用，至少理论上我们可以用基因疗法或药物疗法对其致病过程进行特异的多阶段的干预，以便达到预防、终止或逆转疾病进程的目的。

总之，常见病遗传研究的主要目的是：①通过对遗传机制的研究进一步阐明疾病病因及致病机制。这将有助于我们寻找更好、更特异的预防、诊断及治疗方法。②通过找出相关基因筛选出家族中或群体中的高危个体。只有找出高危人群，我们才能有的放矢地提供预防措施。这也正是流行病学家及公共卫生工作者的责任及义务。因此，随着遗传流行病学研究的发展，我们对常见病、复杂病的遗传致病机制将会有更深入地了解，从而研发出新的预防及治疗措施，最终达到提高人们健康水平及生活质量（quality of life）的目的。

第二节 研究设计及分析方法

本节中，我们将重点介绍遗传流行病学的研究设计、分析及策略。事实上，研究设计及分析方法的选择可由诸多因素所决定，如潜在的遗传基因（是单基因还是多基因）、临床表型特征（是简单的有病无病，还是连续性变量）、个体选择类型（是不相关的个体，同胞兄弟姐妹，核心家庭，还是几代人的家系）等。在此，我们就不一一详述，下面将主要介绍遗传流行病学研究的原理及方法。有关的分子生物学方法将在下一节讨论，最后一节将讨论遗传流行病学在肺癌及炎性肠病研究中的实际应用。

遗传流行病学主要是研究以下四个基本问题：

1. 某种疾病或性状（trait）是否有家族聚集性。
2. 造成此种聚集性的原因是共有的基因，还是相同的环境因素，或是基因与环境的共同作用。
3. 疾病是否符合孟德尔遗传规律。
4. 易感基因的位置及其确定（gene mapping and identification）。

对于以上一系列的问题，我们希望得到的答案是：有家族聚集性存在，这种聚集性是由（或部分由）遗传因素造成的。如果一个基因在某种疾病中起很大作用，理论上此基因就有可能被定位在一百万个碱基对之内，并最终被发现。

为了从一个染色体片段中找到特异的基因，需要应用各种迅速发展的先进技术来进一步缩小基因在染色体上的可能范围，最终找出此基因位点，并研究其功能。这种始于基因型止于表型的基因鉴定方法被称作定位克隆（positional cloning）或反向遗传学（reverse genetics）。

定位克隆是相对于功能性克隆（functional cloning）而言，即传统的始于表型止于基因型的基因鉴定方法。曾找出过大量基因的功能性克隆方法是先找出与致病有关的蛋白质，然后确定这些蛋白质的序列（及相应的DNA序列），最后确定这些特异的DNA序列在染色体上的位置。有时，将两种克隆方法联合应用会更有效，即首先缩小染色体上的范围，然后在这一小区域内根据致病机制进行基因筛选。

一、某种疾病或性状是否有家族聚集性

如果一个家族中的大部分成员均患有某一种疾病，很可能是遗传因素在起作用。然而，在下结论之前，我们首先应该考虑其他的可能性。此种考虑对于常见病尤为重要，因为非遗传因素对多数常见病都有影响。例如，在人群中发生某种疾病的概率是一定的，即使没有遗传因素的作用，在某些家族中的几个成员也可能由于机遇而罹患同种疾病。

为了判断某种疾病的家族聚集性是否大于随机发生的可能性，我们首先需要知道在特定的人群中此疾病发生的频率。如果此疾病的发病率随着年龄、性别的变化而有所不同，那么我们对家族中的发病的频率进行分析时也应考虑这些因素。基本的原理是运用已知疾病的流行病学资料来确定所观察到的疾病在家系中发生的频率是否高于它在人群中的预期值。

(一) 阳性家族史

确定是否有家族聚集性，首先需要通过询问病人来收集家族史，然后比较病人组与正常对照组之间阳性家族史的频率。如果病人组的阳性家族史暴露率显著高于正常对照组，则意味着此病有家族聚集性。但在研究设计、资料收集及结果解释时一定要注意可能影响阳性家族史报告的因素，如病人的年龄、家族的大小及可能存在的回忆偏倚。由于年龄对许多慢性病是一个重要的危险因素，所以一个老年人（可能有较多年老的亲戚）比一个年轻人（相应的有较多年轻的亲戚）更有可能有阳性家族史。每人的家族大小可以不同，大的家族其阳性家族史的概率高于小的家族。因此，在病例一对照研究中，比较阳性家族史很重要的一点就是要对病例及正常对照在年龄及亲属数量方面进行匹配或校正以便尽量减少潜在的偏倚。为了减少或校正疾病造成的回忆偏倚，在收集某一疾病家族史的同时可以考虑同时收集其他疾病的家族史。另外，在选择对照组时，除了正常对照组以外，还可选用患其他疾病的病人作为另一对照。

(二) 家族相对危险度 (familial relative risk)

假如一个人患某种疾病，其亲属患相同疾病的概率的大小被定义为家族危险度。家族相对危险度是家族危险度与一般人群危险度之比，或病人家族危险度与对照家族危险度之比。最常用的参数是 λ_R (R: 亲属关系)。

例如：

$$\lambda_{S(\text{同胞})} = \frac{\text{病人同胞的患病危险度}}{\text{一般人群的患病危险度 (或正常对照同胞的患病危险度)}}$$

家族危险度受诸多因素的影响，如年龄、性别、出生年代、环境因素、亲属中患病的数量及类型、高危亲属的数量及年龄等等。要想控制所有这些因素是不现实的。在实际应用中，一般只做年龄、性别的校正。 λ_R 值越大，表明遗传因素所起的作用可能越大，也就越有可能找到易感基因。如囊性纤维化病 (cystic fibrosis) 的 $\lambda_S = 500$ ，它的致病基因是最早利用反向遗传方法成功克隆的。然而小的家族危险度并不总是意味着遗传因素不重要，如 1 型糖尿病的 $\lambda_S = 15$ ，但已有几个易感基因被发现。

(三) 亲属的相似性 (relative resemblance)

亲属的相似性是表达定量性状家族聚集性的指标之一。我们用组内相关系数 (intra-class correlation) (t) 来评估同胞之间的相似性。 $t = \sigma_b^2 / (\sigma_b^2 + \sigma_w^2)$ ，其中 σ_b^2 是不同家系