

分子流行病学的简介与进展

目录

第一节 概述

第二节 生物标志

第三节 主要研究方法

第四节 应用与展望

第一节 概述

- ✚ **分子流行病学(molecular eidemiology)是传统流行病学与新兴的生物学技术相结合而产生的一个新的流行病学分支，主要从分子水平阐明疾病发生、发展的规律及其影响因素，有效的解决传统流行病学遇到的一系列困难，使得疾病的预防及干预手段更加先进、有效。**

分子流行病学的定义

- **分子流行病学**是阐明人群和生物群体中医学相关生物标志的分布及其与疾病/健康的关系和影响因素，并研究防治疾病、促进健康的策略与措施的科学。
- **生物标志** (biological markers或biomarkers)主要指从暴露到疾病这个连续过程中可测量的、能反映功能或结构变化的细胞、亚细胞、分子水平的物质。

分子流行病学的发展简史

➤ 分子流行病学的产生背景

● 疾病防制中出现的新问题

- ✓ **传染性疾病** 耐药性病原体；病原体变异；新发现传染病。
- ✓ **慢性非传染病** 多病因、多阶段、多基因、长潜隐期。

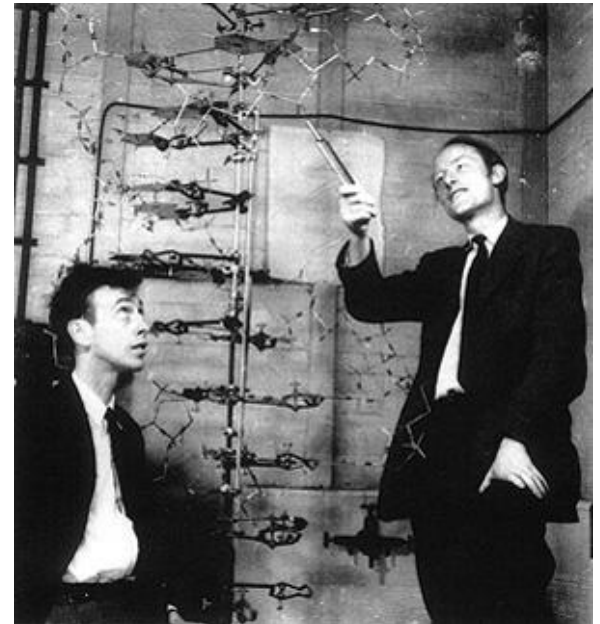
- ✓ **人群易感性或治疗反应** 生物个体间的遗传和环境不同，对于疾病的易感性或者治疗的反应差别甚大。
- ✓ **基础医学** 基础医学的快速发展，从分子及基因水平上提出很多发病机制及病因假设。

➤ 分子生物学理论和技术的迅速发展

- **理论的突破** 如：DNA双螺旋模型、遗传中心法则、遗传密码、RNA逆转录、表观遗传修饰、微小RNA等。
- **技术的创新** 各种凝胶电泳、体外核酸扩增、DNA测序、蛋白质测序、分子杂交、基因克隆、色谱分析、生物芯片技术等。

➤ 分子生物学理论和技术的飞速发展

- 1953 - Discovery of DNA double helix (Crick & Watson) (1962年诺奖)
- 1960s - DNA transcription mechanism 遗传密码 (1968年诺奖)
- 1972 - Recombinant DNA technology 内切酶 (1978年诺奖)
- 1985 - PCR (Kary Mullis) (1993年诺奖)
- 1990s - Human Genome Project
- 2000s - Human Haplotype Project



➤ 分子流行病学的发展历程

● 分子流行病学概念的演变

国外：

- ✓ **1972年**，提出“流感的分子流行病学”的名词。
- ✓ **1977年**，法国学者Higginson：分子流行病学是应用精细技术进行生物材料的流行病学研究。
- ✓ **1982年**，Perera和Weinstein提出“癌症分子流行病学”。

- ✓ **1986年定义**：分子流行病学的核心在于把先进的实验室方法和分析流行病学结合起来，从而查明环境和（或）宿主病因。
- ✓ **1993年定义**：分子流行病学是在流行病学中应用生物标志或生物学测量。
- ✓ **1996年定义**：分子流行病学狭义上讲是测量作为暴露和效应的生物标志——信息大分子：DNA、RNA和蛋白质。

History of Molecular Epidemiology

In 1993, around the same time as Schulte and Perera published their book, there was also the formation of the International Molecular Epidemiology Task Force (IMETAFF)

1. Kilbourne ED (Apr 1973). "**The molecular epidemiology of influenza**". J Infect Dis. 127 (4): 478–87.
2. Taylor JA, Sandler DP, Bloomfield CD, Shore DL, Ball ED, Neubauer A, McIntyre OR, Liu E. ras oncogene activation and occupational exposures in acute myeloid leukemia. J Natl Cancer Inst. 1992 Nov 4;84(21):1626-32.
3. Kato S, Shields PG, Caporaso NE, Hoover RN, Trump BF, Sugimura H, Weston A, Harris CC. Cytochrome P450IIE1 genetic polymorphisms, racial variation, and lung cancer risk. Cancer Res. 1992 Dec 1;52(23):6712-5.
4. Schulte, Paul A.; Perera, Frederica P. (1993). **Molecular Epidemiology: Principles and Practice**. Academic Press. p. 588. ISBN 0-12-632346-1. (国际上第一部分子流病专著)
5. **Wei Q**, Matanoski GM, Farmer ER, Hedayati MA, **Grossman L**. **DNA repair** and aging in basal cell carcinoma: **a molecular epidemiology study**. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Feb 15;90(4):1614-8.
6. Garrett PA, Hulka BS, Kim YL, Farber RA. HRAS protooncogene polymorphism and breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1993 Mar-Apr;2(2):131-8.

人类基因组计划

1990年启动，2003年发表完整的基因序列图



- **人类基因组流行病学 (human genome epidemiology , HuGE) 的产生和发展**

- ✓ **1998年** , Khoury和Dorman首次提出了人类基因组流行病学的概念 : 应用流行病学与基因组信息相结合的研究方法 , 开展以人群为基础的研究 , 评价基因组信息对人群健康和疾病的流行病学意义 , 是遗传流行病学与分子流行病学交叉的前沿领域。



人类基因组流行病学网站 - HuGE Net

The screenshot shows a Microsoft Internet Explorer browser window displaying the HuGENet website. The browser's address bar shows the URL: <http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/default.htm>. The website header features the CDC logo with the tagline "SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™" and navigation links for "CDC Home", "Search", and "Health Topics A-Z". The main heading is "Genomics and Disease Prevention". Below this, there are navigation tabs for "Events", "Training", "Funding", "Links", and "Search Genomics". The HuGENet logo is prominently displayed, along with a breadcrumb trail: "home > hugenet™".

The main content area features a large "Welcome to HuGENet™" heading. Below it, a paragraph describes the network: "Human Genome Epidemiology Network, or HuGENet™ is a global collaboration of individuals and organizations committed to the assessment of the impact of human genome variation on population health and how genetic information can be used to improve health and prevent disease."

A second paragraph states: "HuGENet™ collaborators come from multiple disciplines such as epidemiology, genetics, clinical medicine, policy, public health, education, and biomedical sciences. As of April 1, 2004, HuGENet™ included 664 collaborators from 43 countries worldwide. HuGENet™ collaborators are students, researchers, teachers, clinicians, public health professionals and other health related fields."

A link is provided: [Learn more about HuGENet™ purpose, goals and activities](#)

On the left side, there is a vertical menu with the following items:

- > OGDH Home
- > Weekly Update
- > Annual Report
- > CDC Activities
- > Population Research
- > Family History
- > Genomics in Practice

At the bottom, there is a "What's New?" section with the text: "Read about the latest news and events happening in HuGENet™."

分子流行病学在我国的发展

- ✓ **20世纪80年代初**开始进行分子流行病学研究，当时仅限于传染病，如对轮状病毒腹泻、大肠杆菌腹泻等的研究。
- ✓ **90年代中后期**，分子流行病学研究开始得到了长足的发展，逐渐推广到流行病学的各个领域。

- ✓ **1995年以后**，我国有关分子流行病学的研究论文逐渐增多。
- ✓ **1997年**第四届中华流行病学学会委员会首次设立分子流行病学学组，次年召开了第一次全国分子流行病学学术会议。

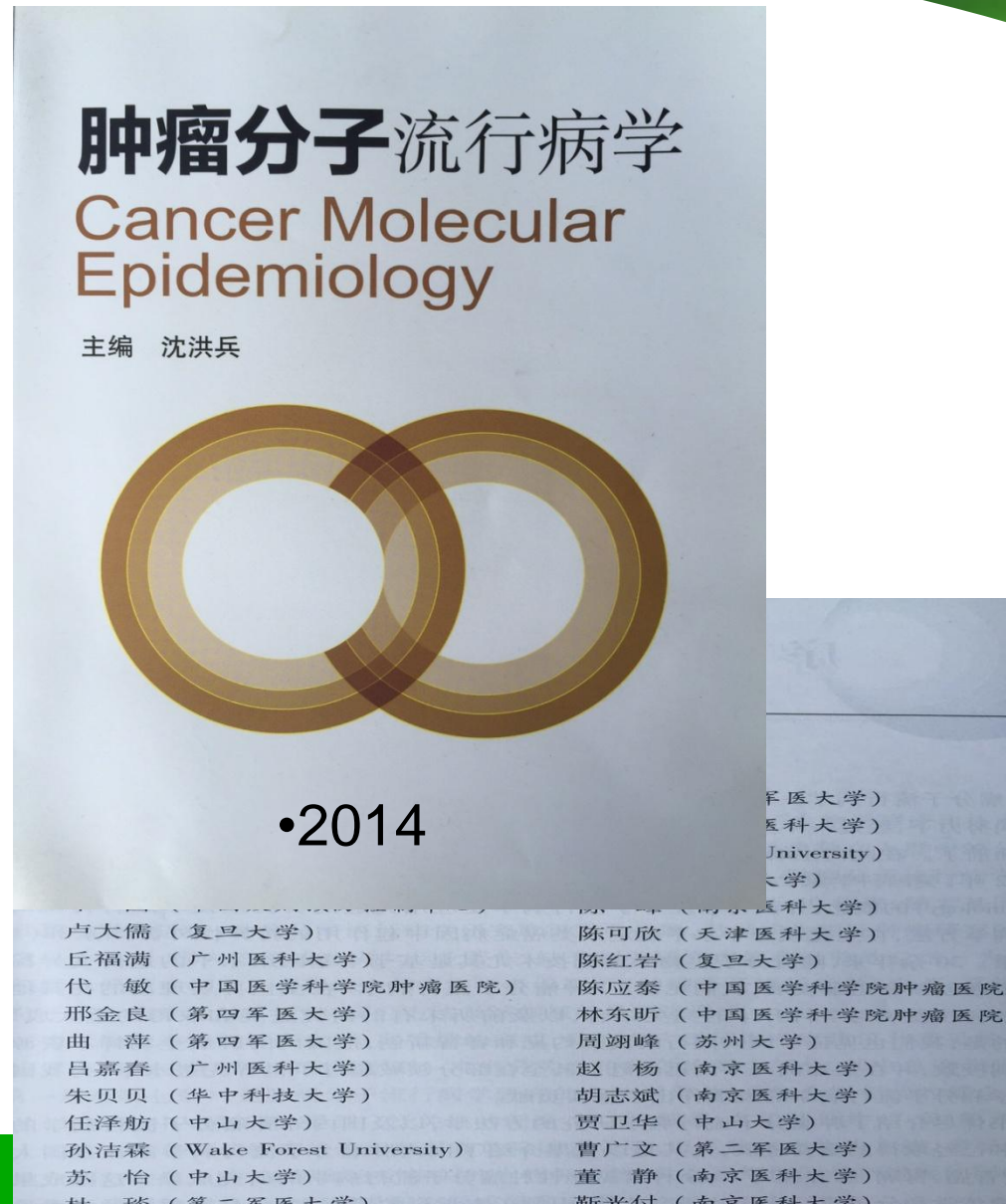
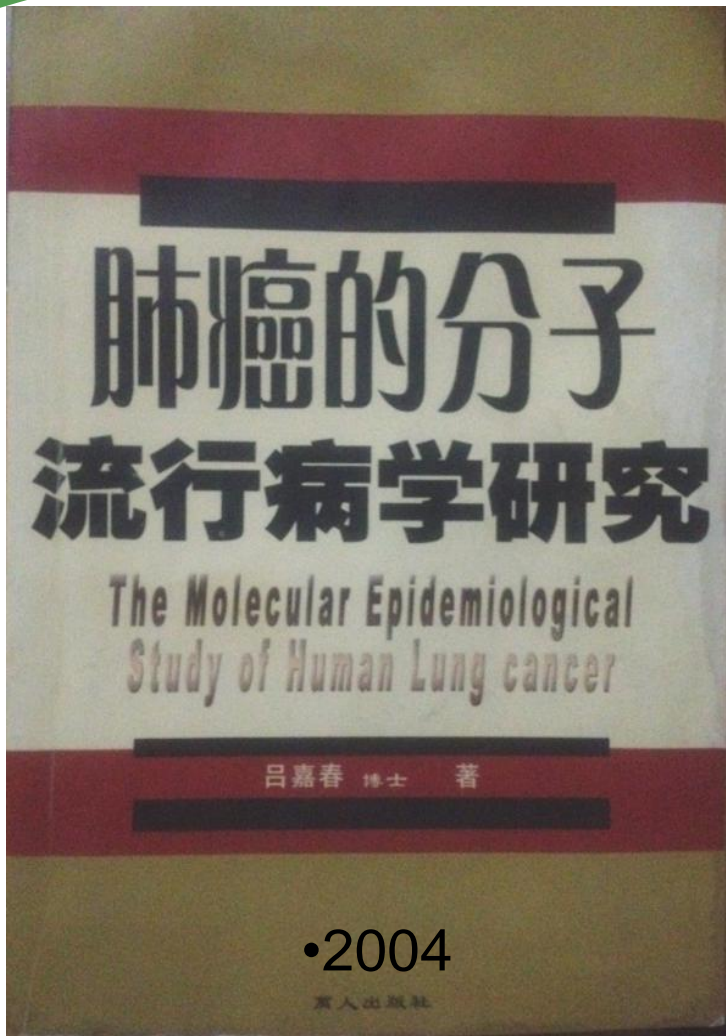
我的研究方向：

分子流行病学/呼吸疾病流行病学

国内分子流行病学发展历史

- 1985年开始，将分子生物学研究中一些技术应用于流行病中疾病诊断以及追踪传染源的调查研究（郭存三）
- 从1992年《中华流行病学杂志》介绍分子流行病学的产生、定义、研究内容、研究手段及其应用（段广才）
- ...
- 2002年起，广州医学院招收分子流行病学的研究生，全国最早
- 2009年起，广州医科大学招收分子流行病学/呼吸疾病流行病学博士研究生。同时招收博士后。

•We are involving...



•We are involving...



编审者 (按姓氏笔画排序,*者为“编委会成员”)

- | | |
|-----------------------|------------------------|
| 马 钰 (陕西省疾病预防控制中心) | 张 毅*(郑州大学第一附属医院) |
| 马小红 (四川大学华西医院) | 张 耀 (陆军军医大学) |
| 王 波 (空军军医大学) | 张顺祥 (深圳市疾病预防控制中心) |
| 王安辉 (空军军医大学) | 陆一涵 (复旦大学公共卫生学院) |
| 王素萍*(山西医科大学) | 陈 清*(南方医科大学) |
| 龙 泳*(空军军医大学) | 邵中军*(空军军医大学) |
| 冯永亮*(山西医科大学) | 易 芳 (四川大学华西公共卫生学院) |
| 吕嘉春*(广州医科大学) | 易彬堂 (沈阳经开区环保局) |
| 任泽勋*(中山大学公共卫生学院) | 赵小宁*(美国赛西纳医学中心) |
| 邬惟为 (山西医科大学) | 胡 妮 (西安市疾病预防控制中心) |
| 刘殿武*(河北医科大学) | 胡 皓 (空军军医大学) |
| 闫永平*(空军军医大学) | 姜庆五*(复旦大学公共卫生学院) |
| 孙长生 (空军军医大学) | 贾雷立 (中国人民解放军疾病预防控制中心) |
| 苏海霞 (空军军医大学) | 夏结来*(空军军医大学) |
| 李 峰 (郑州大学第一附属医院) | 党小荣*(空军军医大学) |
| 李 曼 (河北医科大学) | 徐宇仙 (中国医师学会) |
| 李广林*(陕西师范大学) | 徐望红*(复旦大学公共卫生学院) |
| 李佳圆*(四川大学华西公共卫生学院) | 徐德忠*(空军军医大学) |
| 杨 义*(成都中医药大学) | 高 洁*(空军军医大学) |
| 杨 磊 (河北医科大学) | 曹秀堂 (中国人民解放军总医院第一医学中心) |
| 杨艳芳 (四川大学华西公共卫生学院) | 梁 洁 (空军军医大学) |
| 杨超杰 (中国人民解放军疾病预防控制中心) | 扈庆华 (深圳市疾病预防控制中心) |
| 吴开春*(空军军医大学) | 惠宏襄 (美国赛西纳医学中心) |
| 谷冬晴 (陆军军医大学) | 曾子倩*(陆军军医大学) |
| 宋宏彬*(中国人民解放军疾病预防控制中心) | 雷小英 (空军军医大学) |
| 张 本*(陆军军医大学) | 雷立健*(山西医科大学) |
| 张 萍 (山西医科大学) | 雷念东*(加拿大卫生部传统中医咨询委员会) |
| 张 磊 (空军军医大学) | |

秘 书


- | | |
|--------------|-----------------|
| 张景霞 (空军军医大学) | 王 波(兼) (空军军医大学) |
| 史晓红 (山西医科大学) | 邬惟为(兼) (山西医科大学) |
| 张维璐 (空军军医大学) | |

批准号	负责人	申请单位	项目名称
30200235	吕嘉春	广州医科大学	DNA损伤的识别分子在肺癌发生中的作用
30371196	吕嘉春	广州医科大学	芳香烃受体(AhR)介导二恶英致癌机制的研究
30671813	吕嘉春	广州医科大学	Pin1基因启动子的遗传变异与肺癌环境危险因素的交互作用
30872178	吕嘉春	广州医科大学	NBS1基因功能性遗传变异的证实与人群肺癌易感性研究
81072366	吕嘉春	广州医科大学	WWOX基因拷贝数和单核苷酸遗传变异影响人群肺癌发病的分子流行病学研究
81273149	吕嘉春	广州医科大学	MKK7基因编码区罕见遗传变异对人群肺癌发病和预后的影响
81473040	吕嘉春	广州医科大学	长链非编码RNA FENDRR拷贝数变异调控Snail1基因影响人群肺癌发病和预后的研究
81673267	吕嘉春	广州医科大学	假基因GOLGA2P10拷贝数变异调控癌基因GOLGA2与人群肺癌发生发展的关联及其分子机制研究
81872694	吕嘉春	广州医科大学	Alu序列的indel遗传变异影响circRNA0050386剪接在肺癌发生发展的作用及机制研究

关闭

A. 定义

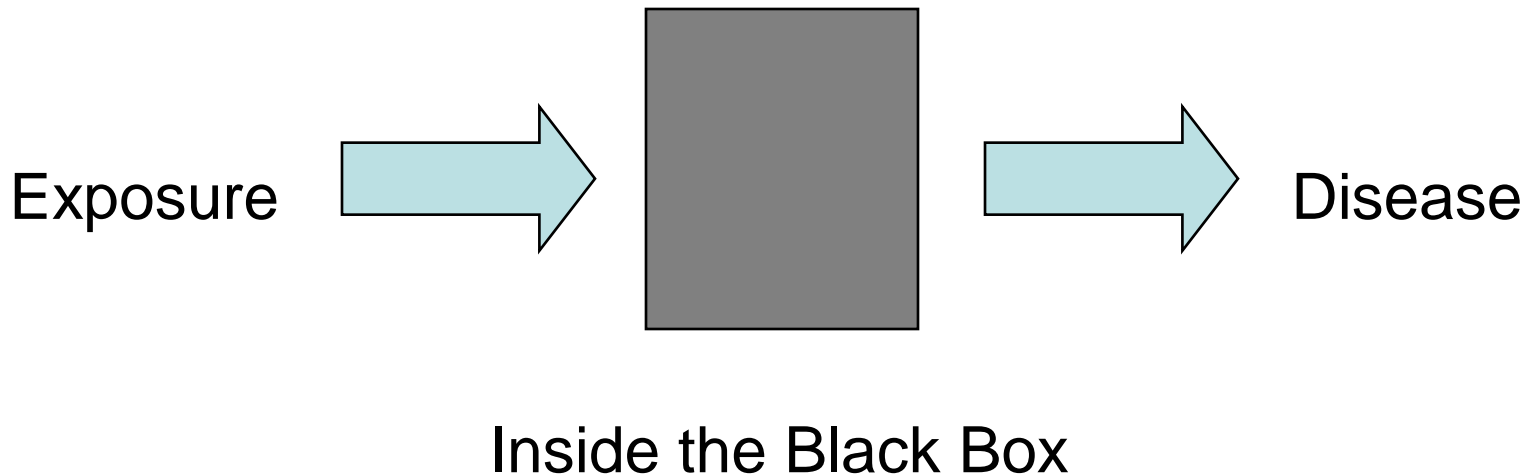
 **流行病学：** 研究人群中的疾病、健康及卫生事件的分布规律及其影响因素，并研究如何防治疾病、促进健康的科学。

 **Epidemiology** is the study of the distribution and determinants of health-related states or events in specified population and the application of this study to control of health problems.

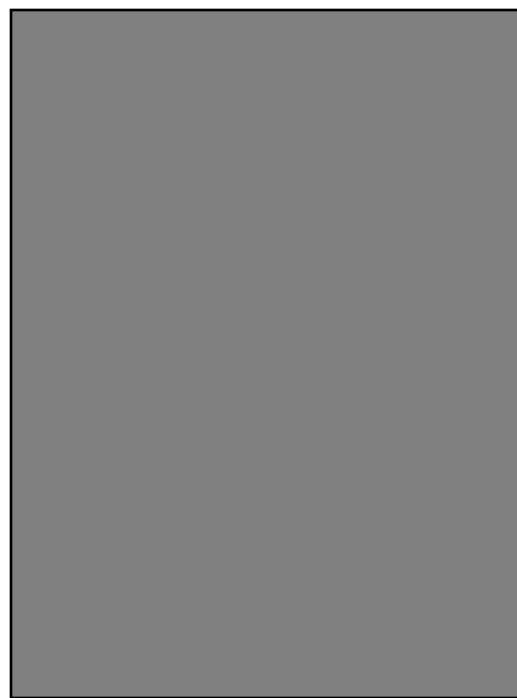
- **分子流行病学** 主要通过对**生物标志**的研究，在分子水平阐明疾病的分布、发生、发展规律及其影响因素，防治疾病、促进健康。

Molecular Epidemiology

Use of **biological markers** to examine parts of a continuum between an initiating event and the development of disease



Molecular Epidemiology



Black Box



Genetic



Susceptibility

Exposure



Effect



Disease

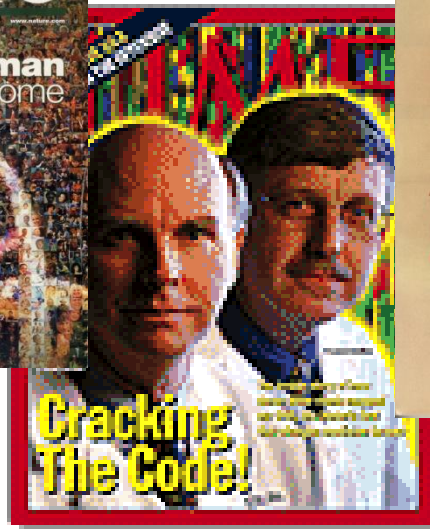
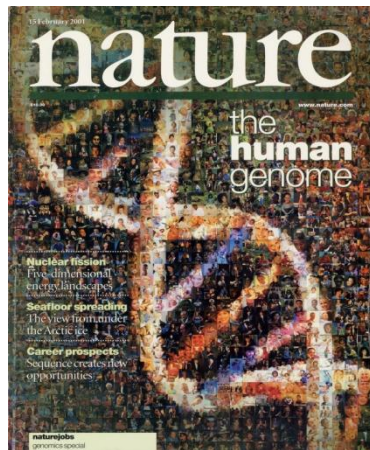
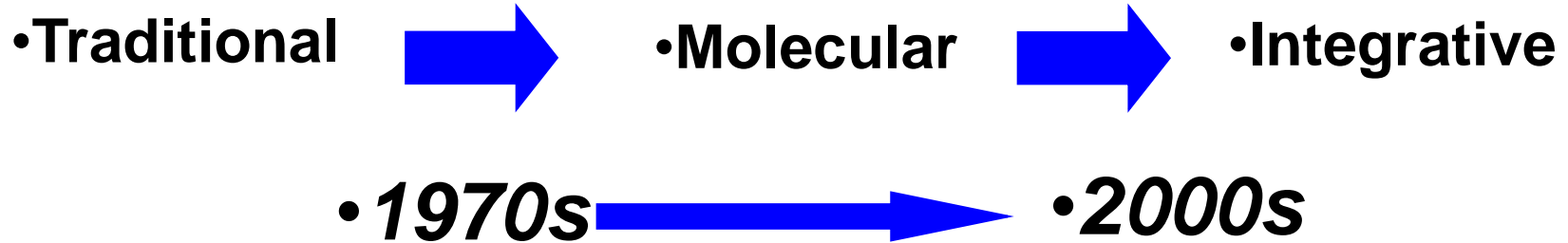
Molecular Epidemiology

A science that deals with the contribution of genetic and environmental risk factors identified at the molecular and biochemical level, to the etiology, distribution and control of disease in families and populations

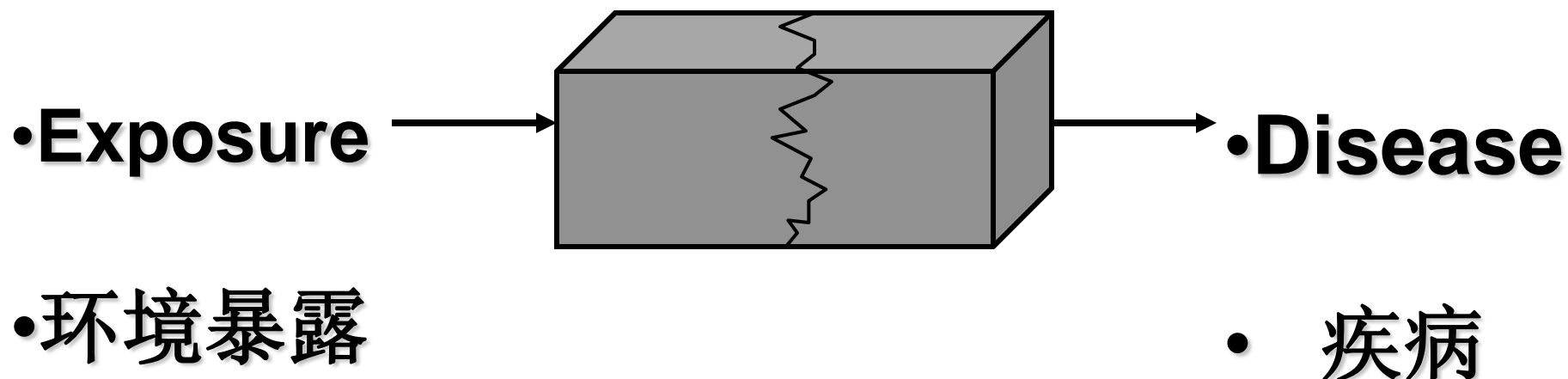
几个要点:

- 分子流行病学是流行病学的一个分支
- 分子流行病学的主要研究内容是各种生物标志物及相关过程
- 分子流行病学的研究方法是随着分子生物学的进展不断更新

•Our Approach to Epidemiologic Research



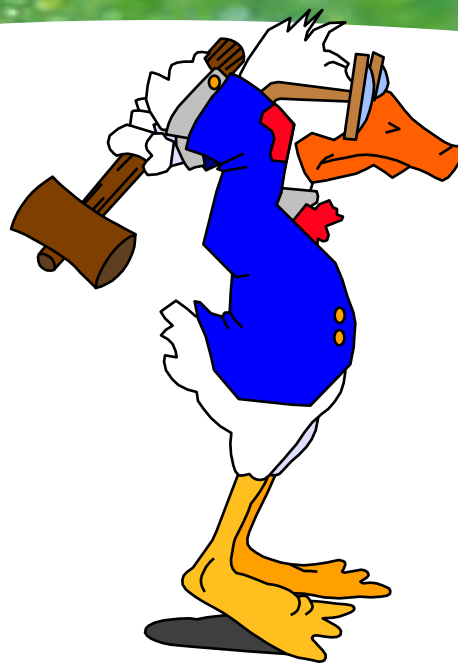
传统环境流行病学研究原理



以分布为基础，进行病因推断。

• Biomarker

• 生物标志物



• Breaking Open
the “Black Box”

• Exposure



• Disease

• 环境暴露

• 疾病



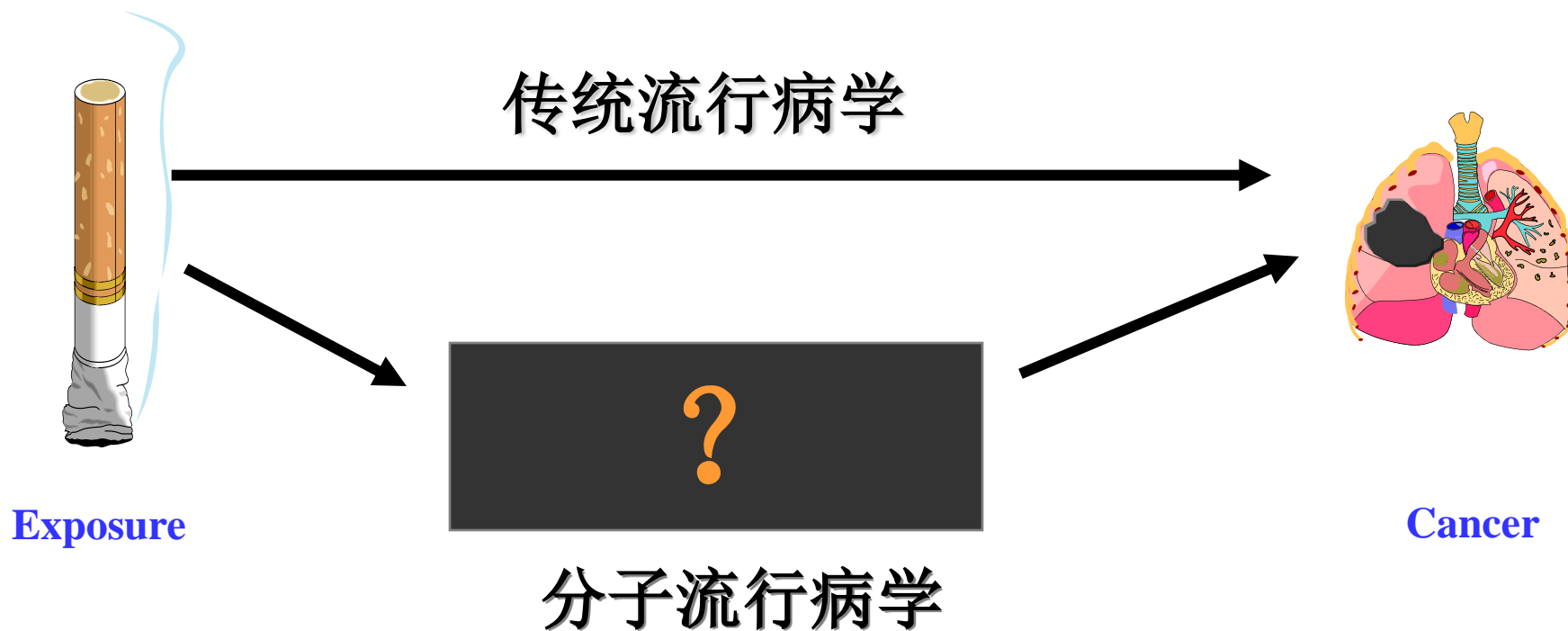
• Biological Monitoring

什么是生物标志物

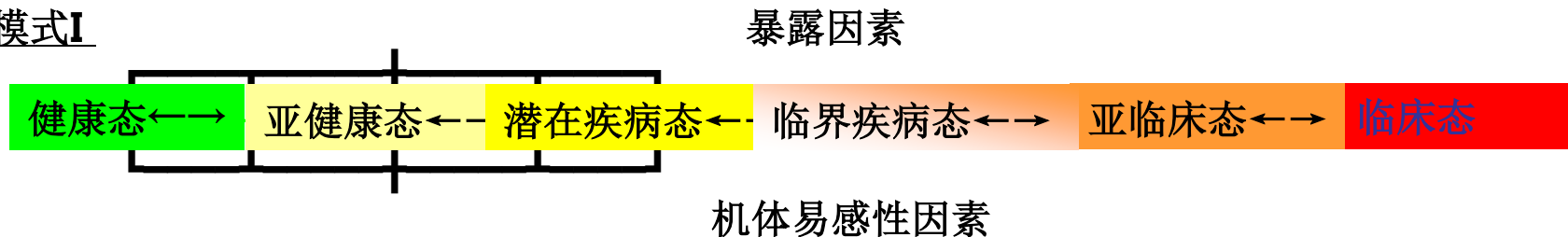
生物标志物是从生物学介质中可以检测到的细胞、生物化学或分子改变。

生物学介质包括各种体液（如血液、尿液）、粪便、组织、细胞、头发、呼气等。

与传统流行病学的关系



模式I



模式II

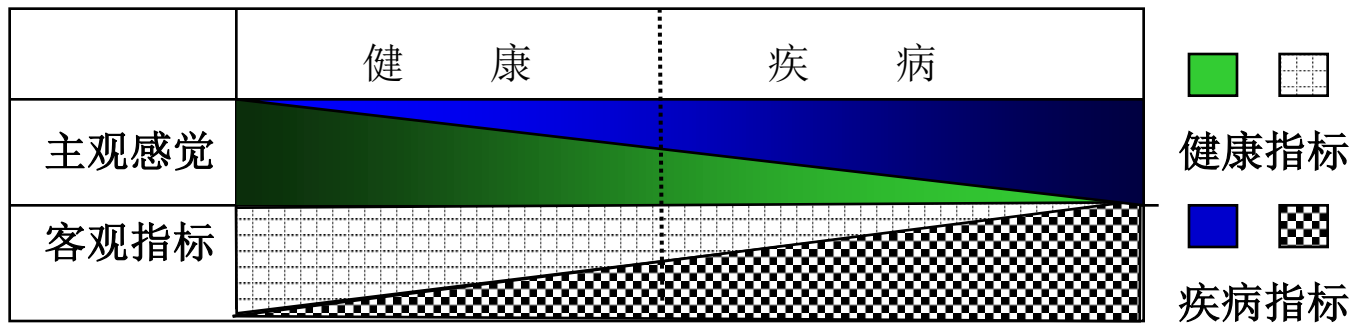
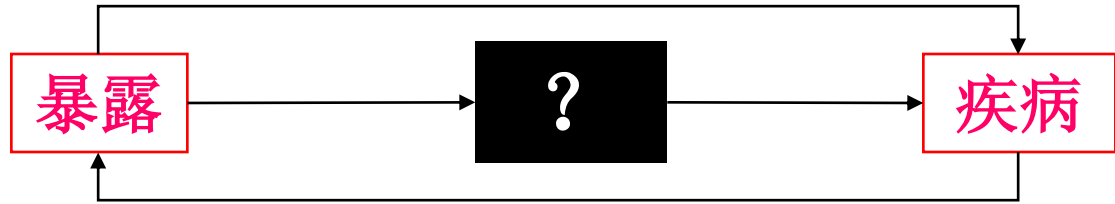


图16-1 健康—疾病连续带示意图
(health-disease continuum, HDC)

传统流行病学

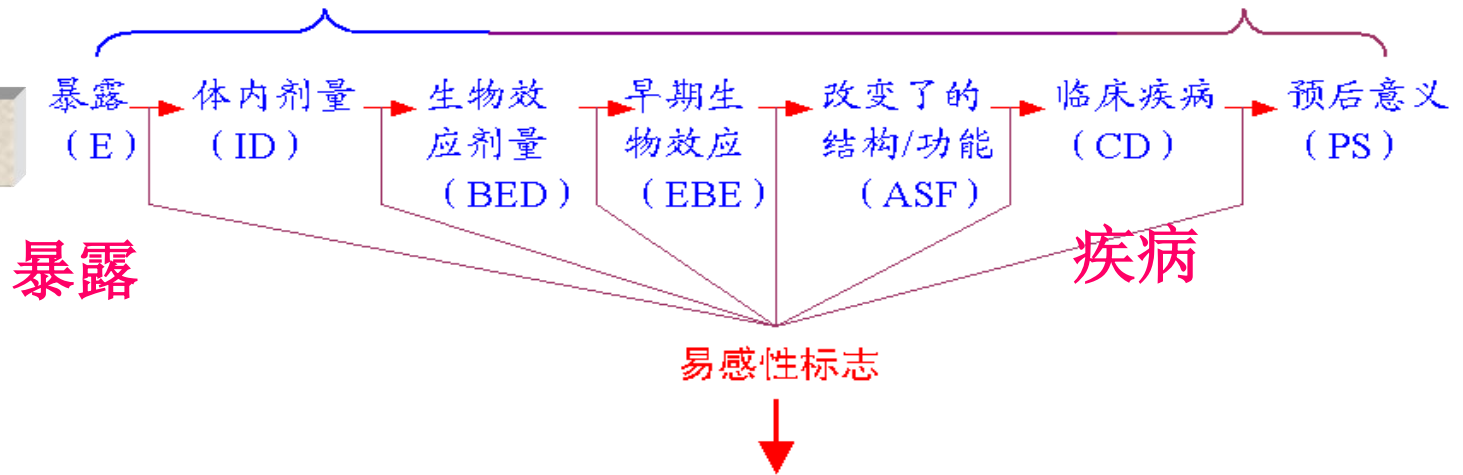
前瞻性研究



回顾性研究

暴露标志

效应（疾病）标志



分子流行病学

暴露 + 易感性 → 效应（疾病）

图16-2 传统流行病学与分子流行病学的关系（EDC模型）
（Schulte,1993）

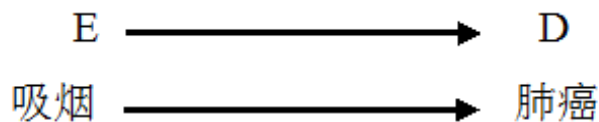


图16-3 传统流行病学主要是探讨E-D之间是否存在关联，但无法解释此类关联的机制

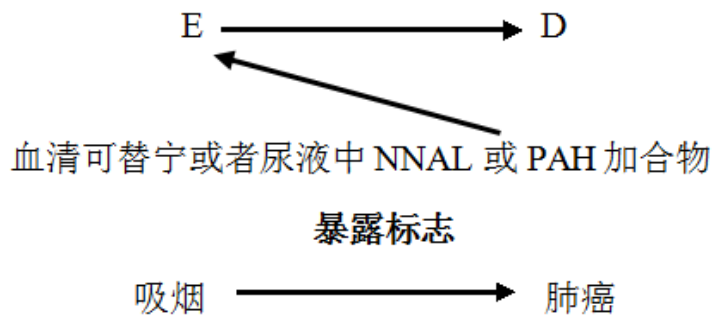


图16-4 暴露标志: 血清可替宁或者尿液中的 NNAL 衡量吸烟者的暴露水平, PAH 加合物估计吸烟产生致癌物的实际剂量

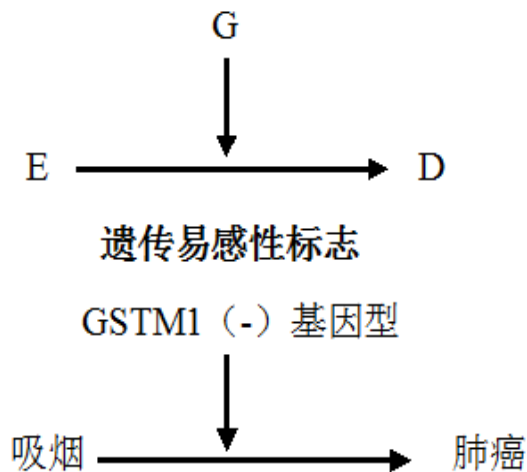


图16-5 易感性标志: GSTM1遗传缺陷导致的代谢能力的改变

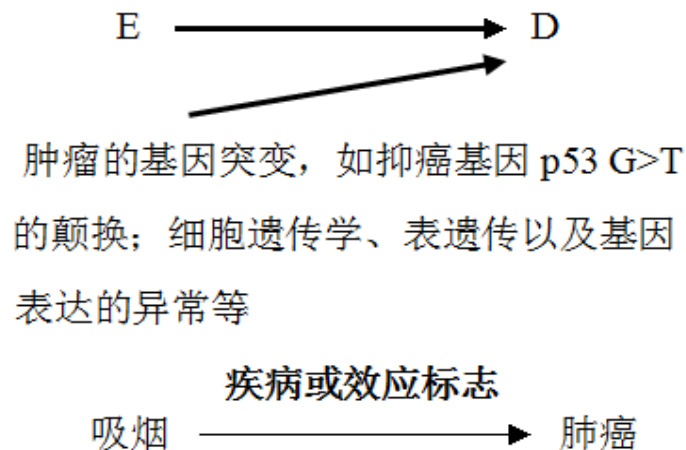


图16-6 疾病或效应标志: 包括抑癌基因的突变, 细胞学或表遗传的改变, 表达异常等

第二节 生物标志

- ✦ 暴露标志 与疾病或健康状态有关的暴露因素的生物标志。包括外暴露标志、内暴露标志和生物有效剂量标志。
- ✦ 效应标志 宿主暴露后产生功能性或结构性变化，并进一步引起疾病亚临床阶段和疾病发生过程的生物标志。包括早期生物效应标志、结构和（或）功能改变标志、临床疾病标志等。
- ✦ 易感性标志 指宿主对疾病发生、发展易感程度的生物标志。

● 暴露生物标志(exposure biomarker)

- **定义** 与疾病/健康状况有关的暴露因素的生物标志。
- ①外暴露标志(external exposure marker , EEM)
- ②内暴露标志(internal exposure marker , IEM)
- ③生物作用标志(biologically active marker, BAM)

•外暴露研究

- 检测鉴定生物性病原因子 流感嗜血杆菌
- 研究病原生物进化变异规律 O₁₅₇大肠杆菌
- 确定传播途径 S.munchen菌感染
- 测量非生物性因素暴露 吸烟烟雾

• 内暴露研究

● 传染性疾病

- ① 人体感染状况
- ② 追踪传染源

● 慢性非传染病

- ① 内暴露水平
- ② 生物作用水平

内部剂量标志物

- 内部剂量标志物是在生物材料中测得的暴露物质或暴露物质的代谢产物。
- 根据不同类型颗粒物上所吸附化学组分的鉴定，确定大气颗粒物的内暴露标志物水平。

内部剂量标志物举例

标志物	暴露	生物学介质
Cotinine	香烟中的尼古丁	体液
铅、镍、铬	环境中的铅镍铬	体液及组织(如头发、指甲、牙齿)

生物学有效剂量标志物

•与重要的亚细胞靶结构相互作用的暴露物质剂量即生物学有效剂量。

• 吸入多环芳烃污染为主的颗粒物，可检测血中BPDE-DNA加合物、尿中1-OHP和它的代谢物；吸入汽车尾气型颗粒物则测呼出气一氧化氮、外周血铅及血中COHb。

生物学有效剂量标志物举例

标志物	暴露	生物学介质
DNA加合物	苯并芘	组织、白细胞
蛋白质加合物	环氧乙烷，TNT	红细胞

易感性标志物

•可测得的遗传或获得性因素的指示物。易感性本身不引起疾病，但可影响暴露引发疾病的概率。

易感性标志物举例

标志物	暴露	疾病
α_1 抗胰蛋白酶	吸烟	肺气肿
N-乙酰转移酶	芳香胺	膀胱癌
芳香羟化酶	吸烟	肺癌

•易感性测量

◆遗传性疾病

Huntington病应用分子流行病学方法很快确定了HD基因紧密连锁遗传位点D4S10及其DNA标志

◆慢性非传染病

载脂蛋白E(apoE)不同基因型在动脉粥样硬化和冠心病发病中易感性不同

◆传染病

不同基因特征的人群对HIV的易感性差异很大

表16-1 高危险易感基因和低危险易感基因的特征比较

	高危险易感基因	低危险易感基因
外显性	高	低
相对危险度RR	高	低
归因危险度AP	高	低
人群归因危险度PAR	低	高
基因频率	≤1%	1%~90%
分析方法	连锁分析 (linkage)	关联分析 (association)
环境影响	相对较小	非常重要

Genetic Diversity (遗传多样性)



单核苷酸多态性 (SNPs)

人类基因组计划

Biology



SNPs



Response



Disease



Prevention



单核苷酸多态性

(Nature, 2003)

● 效应生物标志(effect biomarker)

- **定义** 指宿主暴露后产生功能或结构性改变的生物标志。
-
- 早期生物效应标志(early biological effect marker, EBEM)
- 结构和功能改变标志 (altered structure and function marker, ASFM)
- 病理标志(pathological marker, PM)
- 临床疾病标志(clinical disease marker, CDM)
- 健康状态标志(health condition marker, HCM)

生物学反应标志物

•因对暴露反应而引起的靶细胞或组织的生物学改

变

生物学反应标志物举例

标志物	暴露	生物学介质
染色体	致突性化学物质	
断裂		白细胞
姊妹染色单体变换		白细胞
微核		粘膜
点突变	致突性化学物质	
次黄嘌呤—鸟嘌呤磷酸核苷转移酶		白细胞
胸苷激酶		白细胞
癌基因活化	化学致癌物	组织
原卟啉升高	铅	红细胞
乙酰胆碱脂酶活性降低	有机磷杀虫剂	血浆

早期损伤标志物

- 早期损伤标志物是反映环境暴露导致健康损害的早期事件，它预示着机体在结构/功能方面的损害状态。

某些暴露导致疾病的早期损伤标志物

标志物

暴露 → 疾病

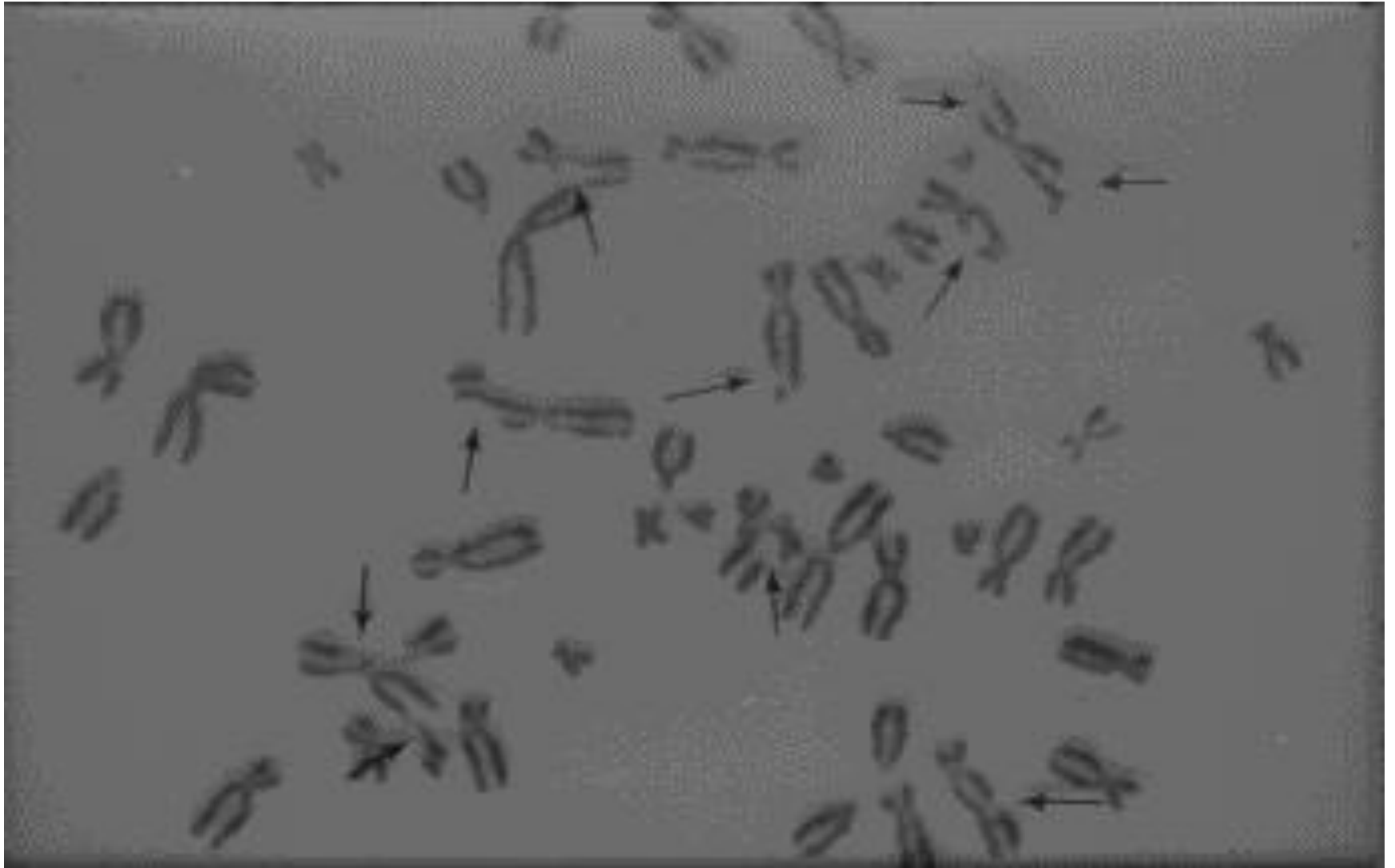
肺功能下降

大气污染 → 慢阻肺

心率变异、炎性因子
心肌损伤标志物，如C反应
蛋白、血栓前体蛋白等

大气污染 → 冠心病

诱变剂敏感性检测 (mutagen sensitivity assay)



➤ **结构和（或）功能改变标志**

- **指形态学或功能学的改变，是在暴露-疾病连续带中更接近观察终点，即疾病发生的标志物。**
- **结构和（或）功能改变标志通常来自于靶器官的组织。**

疾病标志物

- 疾病标志物是一生物学或生物化学事件的指示物，它预示着疾病的亚临床期或是疾病自身的一种表现

某些疾病的亚临床期标志物

标志物	疾病
血清 α 胎儿蛋白	肝癌、胃肠疾病、胎儿神经管缺陷
癌胚胎抗原	胃肠癌、其它胃肠疾病
肿瘤相关抗原	多种癌症
血清谷丙转氨酶	心肌梗塞

➤ 临床疾病标志

- 指疾病发生后特有的分子生物标志。
- 具有一定辅助诊断价值的标志物，如血清甲胎蛋白（AFP）、癌胚抗原（CEA）、前列腺特异性抗原（PSA）、血清谷草转氨酶（AST）等。

◆常用的生物标志

●传染病生物标志

•表16-1 传染病研究常用的生物标志

类别	生物标志	意义
病原体核酸	病毒和细菌 DNA 、 RNA , 质粒 DNA 、噬菌体 DNA 、转座子 DNA , 病原体基因多态性等	病原体特征研究, 病原体分类、检定, 传染源、传播途径确定, 耐药检测及机制研究, 人群感染状况等
病原体蛋白	病原体特异蛋白(包括酶蛋白)结构、表达量及功能活性	同上
病原体抗原	蛋白抗原, 多糖抗原, 脂类抗原	病原体分类、检定, 传染源、传播途径确定, 人群感染状况等
人体血清抗体	血清 IgG 、 IgM 等	人群感染状况、免疫水平, 疫苗接种效果评价等
人体基因组	基因结构、表达、调控, 基因多态性	机体易感性

●慢性非传染病的生物标志

•表16-2 慢性非传染性疾病常用的生物标志

类别	生物标志	意义
核酸类	基因组、癌基因、抗癌基因、修复基因、酶代谢基因结构、功能及多态性， mRNA ；病原体 DNA 、 RNA 等	疾病诊断及分布，疾病易感性、环境危险因素研究，健康状态评价，人类学研究等
蛋白类	蛋白质结构、表达量及功能活性	疾病诊断及分布，疾病易感性、环境危险因素研究，健康状态评价等
酶类	酶的结构、表达量及功能活性	同上
抗原抗体类	疾病特异抗原、抗体	疾病诊断及分布，疾病易感性，环境危险因素研究等
其他类	糖类、脂类、激素类、多胺类、细胞因子类等	疾病诊断及分布，病因研究，疾病易感性，健康状态评价

第三节 主要研究方法

✚ 研究设计和分析

- 主要的研究方法
- 研究设计与实施
- 资料处理与分析

✚ 生物标本的采集

✚ 生物标志的选择和检测

- 生物标志的选择
- 生物标志的检测
- 实验中的质量控制

研究设计和分析

➤ 主要的研究方法

- 病例对照研究
- 病例-病例研究
- 巢式病例对照研究



➤ 研究设计与实施

- 研究目的
- 调查方法与样本
- 测量指标
- 测量方法
- 结果与分析
- 质量控制
- 注意事项



➤ 资料处理与分析

- **传统流行病学指标分析** 疾病率、暴露率、比值比OR和相对危险度RR....
- **基因多态性与疾病关联研究分析** 通过分析目标等位基因和基因型频率在病例组和对照组中分布的差异，判断基因多态性是否与疾病风险存在关联。
- **基因-环境交互作用分析**

如何进行工作？

1、标志物的筛选：

能反映疾病的进程；

特异性高、稳定性好；

检测方法灵敏、特异、快速方便。

2、标本采集与储存：无污染；不变质；标本档案材料要齐全。

3、检测技术要合适。

(1) **DNA水平：PCR、SSCP、测序**

(2) **RNA水平：RT-PCR、Northern Blot**

(3) **蛋白质水平：Western Blot、组化**

(4) **功能水平：酶学、机能学**

4、设计方案的要求：

- (1) 与流行病学研究方法一致。
- (2) 样本种类和样本量的确定。
- (3) 检测指标的选择：要有理论依据；
考虑到纵向和横向对比。
- (4) 强调多学科的合作。

5、资料分析：

- 1、传统流行病学指标。
- 2、遗传学多态性、杂合度等。
- 3、连锁与分离分析。
- 4、易感性与危险度分析。

6、质量控制

- 1、仪器设备的计量校正、正确使用。
- 2、实验试剂的批次不变。
- 3、标本采集和储存能确保其生物性状。
- 4、实验方法统一，操作规范。
- 5、设立多重对照：标准、空白、+、-。
- 6、重复试验。

研究实例

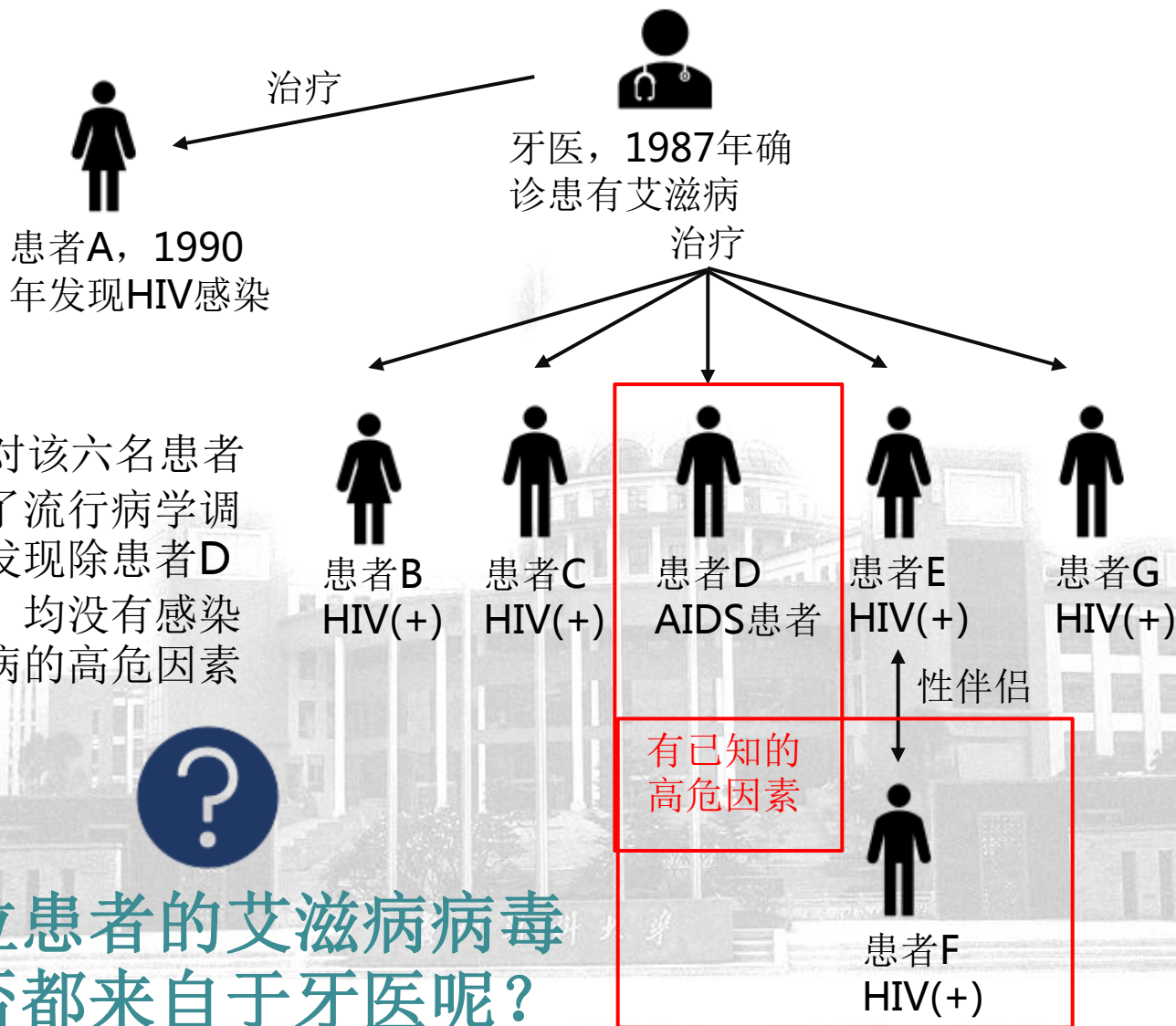
1、应用PCR和测序追踪HIV传染源。

某地1名牙医（HIV+）与7名HIV感染者（该牙医治疗过的病人）有无传播关系？

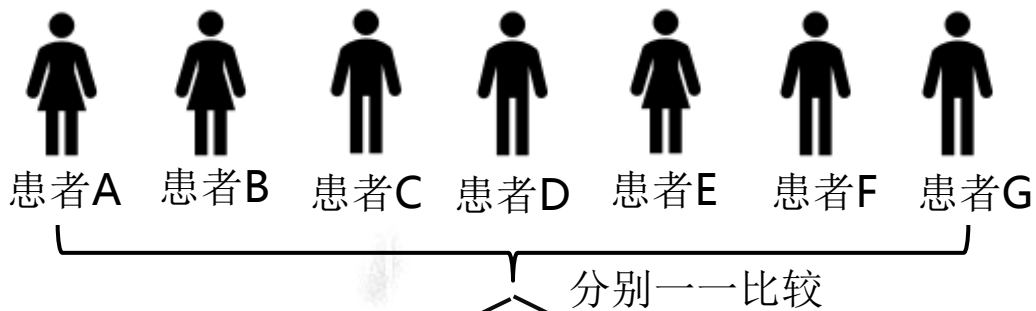
同时抽查35名与该牙医无关的HIV感染，取外周血分离单核细胞，经PCR、测序；结果：牙医HIV株与5名其治疗过的病人的HIV同株，其它毒株与牙医株关系较远。



牙医传播HIV故事中的流行病学



七位患者的艾滋病病毒是否都来自于牙医呢？



牙医

比较



Local Controls

(1990年3月-1991年4月期间，在牙医诊所范围内的35名HIV感染者)

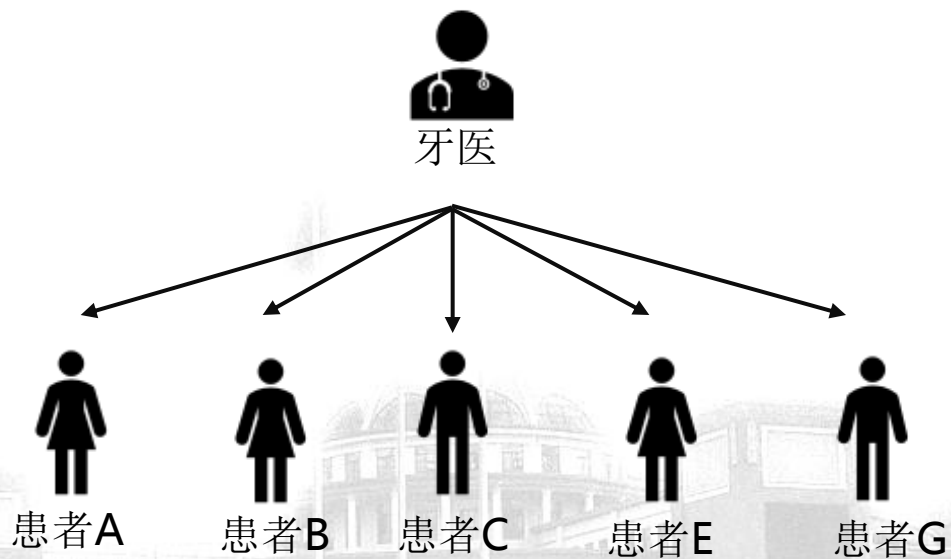
用PCR技术扩增部分HIV前病毒包膜基因，并进行测序。采用遗传距离测量、系统遗传学树分析和氨基酸特征模式分析，比较七位患者分别与牙医和LCs间的遗传相似度。

Table 1. Dental cohort clinical information and HIV nucleotide variation in the C2-V3 domain of the envelope gene.

Person	Sex	Known risk factor	Clinical status*	M13 clones (no.)	Intraperson variation† (%)	Interperson variation† (%)	
						To dentist	To 30 LCs‡
Dentist	M	Yes	AIDS	6	3.3 (0.8–5.4)		11.0 (5.8–16.0)
Patient A	F	No	AIDS	6	2.0 (0.0–4.5)	3.4 (0.8–6.2)	10.9 (5.4–14.8)
Patient B	F	No	Asymptomatic (CD4 = 222/μl)	12	1.9 (0.4–3.7)	4.4 (2.1–7.0)	11.2 (6.2–16.5)
Patient C	M	No§	Asymptomatic (CD4 = <50/μl)	5	1.2 (0.4–1.6)	3.4 (2.1–4.9)	11.1 (7.0–15.6)
Patient E	F	No	Asymptomatic (CD4 = 567/μl)	6	2.1 (0.4–3.7)	3.4 (1.2–6.6)	10.8 (5.8–14.8)
Patient G	M	No	Asymptomatic (CD4 = 400/μl)	5	2.8 (1.6–3.7)	4.9 (2.9–7.0)	11.8 (6.2–16.9)
Patient D	M	Yes	AIDS	5	7.5 (0.0–9.9)	13.6 (11.5–15.6)	13.1 (7.8–17.3)
Patient F	M	Yes	Asymptomatic (CD4 = 253/μl)	6	3.0 (0.8–5.8)	10.7 (8.2–13.6)	11.9 (7.0–17.3)

*Clinical status at the time of specimen collection. CD4 is the CD4⁺ lymphocyte count †Sequence alignment over 243 nucleotide positions in C2-V3 was obtained with the program PIMA (37) followed by manual refinement with MASE (3). Subsequently, all M13 clone sequences were compared to each other and to direct sequences (15) of PCR-amplified products using the SIMILARITY function of MASE. Only single nucleotide differences are scored; gaps were not scored. The average percentages of differences are shown with the range of values in parentheses. ‡Sequences from five of the LCs were shorter than 243 nucleotides and were not included in this analysis. §Possible risk factors for HIV infection were suggested but not documented.

这5名没有感染艾滋病高危因素的患者(A、B、C、E、G)感染的HIV病毒株与牙医病毒密切相关的氨基酸特征模式。另外牙医与这5名患者的HIV病毒部分序列与另外两名有感染艾滋病高危因素的患者(D、F)、同住的其他35名艾滋病毒感染者的不同



通过分子流行病学的分析，患者A、B、C、E、G在接受牙医的治疗时感染了艾滋病

流行病学

在宏观层面，探索疾病在人群中的分布、暴露与疾病间的关系



分子生物学

各种分子在人体内的作用机制、以及各种分子的检测手段等



分子流行病学

通过研究生物标志物，在分子水平阐明疾病的分布、发生、发展规律及其影响因素

分子流行病学思维

病毒核苷酸序列和距离的分析，推导的系统发生树及氨基酸序列的特征模式在该HIV感染患者群的研究中起着核心作用。类似的分析可能可以证明在艾滋病毒传播的其他研究也可有效，如在多种危险因素人群中确定艾滋病毒感染源。

通过比较各患者与医生、35名艾滋病患者的生物标志物（HIV前病毒包膜蛋白基因）之间的遗传相似度，确定了其中5名患者的艾滋病病毒来源。将传统流行病学的宏观研究（患者有无感染艾滋病的高危因素）与分子生物学（HIV病毒基因间的相似度比较）相结合，找到可能的传染源和传播途径，为防治提供新的策略。

2、**GSTM1**基因多态与潮汕地区食管癌易感性的关系。 107例食管癌，111例正常人，外周血提取**DNA**，进行**PCR**扩增。无产物为“-”。

GSTM1	case	control
-	68	55
+	39	56
合计	107	111

$X^2= 4.34, P=0.0371, OR=1.78$
(1.01,3.07)

◆ 研究实例 3

- 研究题目 波兰某工业区环境中芳香族化合物暴露人群的**DNA**加合物研究
- 测量指标 **DNA**加合物/淋巴细胞**DNA**（介质）
- 测量方法
 - 荧光检测竞争ELISA法、**DNA**加合物**32P**后标记技术
- 研究设计 横断面分析研究
 - **暴露组** 煤焦油作业工人
 - **对照组** 当地城市居民、近郊农民
 - 排除年龄、吸烟、其他职业暴露等因素影响
 - 比较**3组DNA**加合物水平

● 结果分析

- 当地城市居民（**19例**）与煤焦沥青作业工人（**63例**）的**DNA**加合物水平和谱型相似
- 近郊农民（**15例**）的**DNA**加合物水平仅为煤焦油作业工人的**1/2**或**1/3**

● 结论

- 环境中芳香族化合物（煤焦油）暴露可导致体内**DNA**加合物水平

● 质量控制

- 每份标本同时在不同实验室检测
- 结果一致性好($r=0.66, p<0.01$)

◆ 研究实例 4

- 研究题目 应用HBV-DNA序列多态性研究HBV的传播
- 测量标志 **HBV 2551-2650**位点核酸序列/血清**HBV-DNA**
- 测量方法 ELISA法和**PCR**法
- 研究设计 类病例对照研究（病例病例研究）
 - **96**名HBeAg阳性儿童和用**ELISA**检测**HBV**血清阳性的**97**名父母
 - 假设该位点核酸序列在儿童与父母之间分配是随机的
- 结果分析
 - 该序列在儿童和父母之间是非随机分配的（ **$P < 0.00005$** ）
 - **结论** **HBV**具有家庭内传播
- 质量控制
 - 关于家庭成员之间**1%**的序列差异的解释

例5、用TNT-Hb加合物估计 TNT的暴露剂量

- 三硝基甲苯(TNT)进入体内途径：呼吸道、消化道、皮肤
- 暴露剂量因工种、时间而异
- 传统对暴露的测定方法：环境TNT粉尘浓度，对经消化道和皮肤吸收难以估计
- 生物检测：血、尿中TNT代谢物测定：反映近期暴露

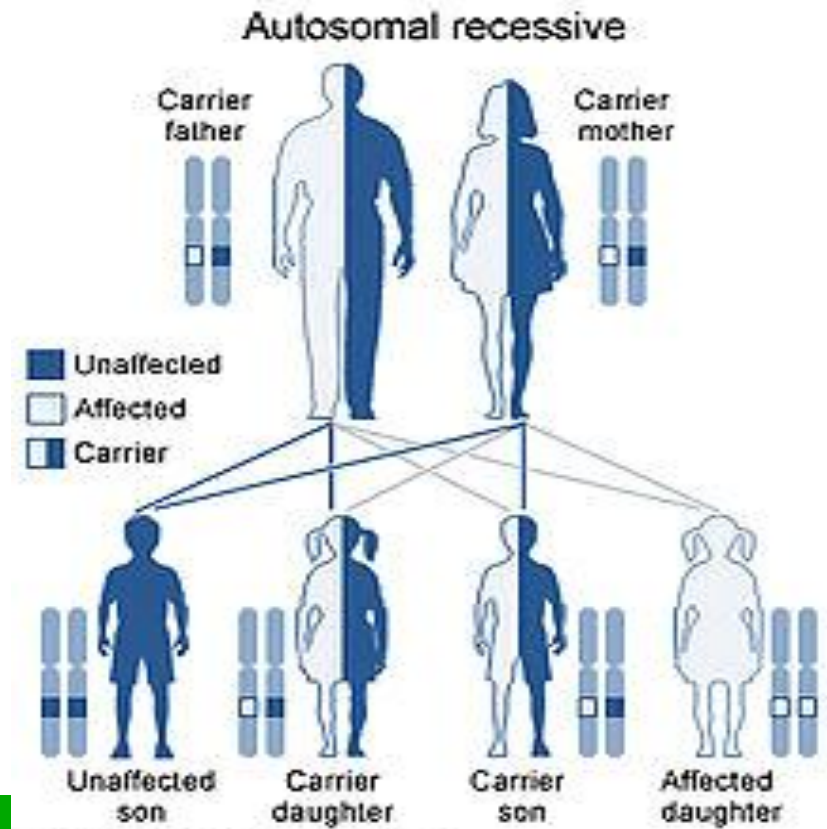
- **TNT**从各种途径吸收进入血液以后，部分与血红蛋白结合，形成**TNT-Hb**加合物
- **TNT-Hb**加合物与传统的暴露剂量指标、工种、**TNT**晶状体白内障有无等相关，表明这加合物能够真实反映暴露水平
- **TNT-Hb**加合物相对稳定(3个月内)
- **TNT-Hb**反映了多途径总的暴露剂量

例6、黄曲霉毒素与肝癌关系研究

- 以往多次流行病学调查表明，食用霉变食物增加肝癌发生的危险性
- 食物中的黄曲霉毒素含量因季节、地区、因素习惯不同而不同
- 对个体黄曲霉毒素的摄入量估计困难
- 缺乏黄曲霉致病的直接证据

- 队列内病例对照研究：**18,000**份**45-64**岁健康男性尿液标本，随访**7**年，**50**人发生肝癌。
- 尿中黄曲霉毒素阳性发生肝癌的危险度**RR**为**3**，乙肝表面抗原阳性的危险度**RR**为**7**，两者均阳性的危险度为**60**。可见两种危险因素的作用间有相乘作用。

Polymorphisms of *NBS1* gene and cancer risk



- *Nijmegen is one of the warmest cities of the Netherlands.*
- *Nijmegen breakage syndrome (NBS), also known as Berlin breakage syndrome and Seemanova syndrome, is a rare autosomal recessive congenital disorder causing chromosomal instability, probably as a result of a defect in the Double Holliday junction DNA repair mechanism.*

NBS综合症 (nijmegen breakage syndrome) :染色体不稳定、头小畸形、生长阻滞、免疫功能低下、对电离辐射高度敏感、DSBs修复能力低下、早死、40%的NBS综合症病人在21岁之前即发生肿瘤。

DNA damage

Damage sensors

DNA repair

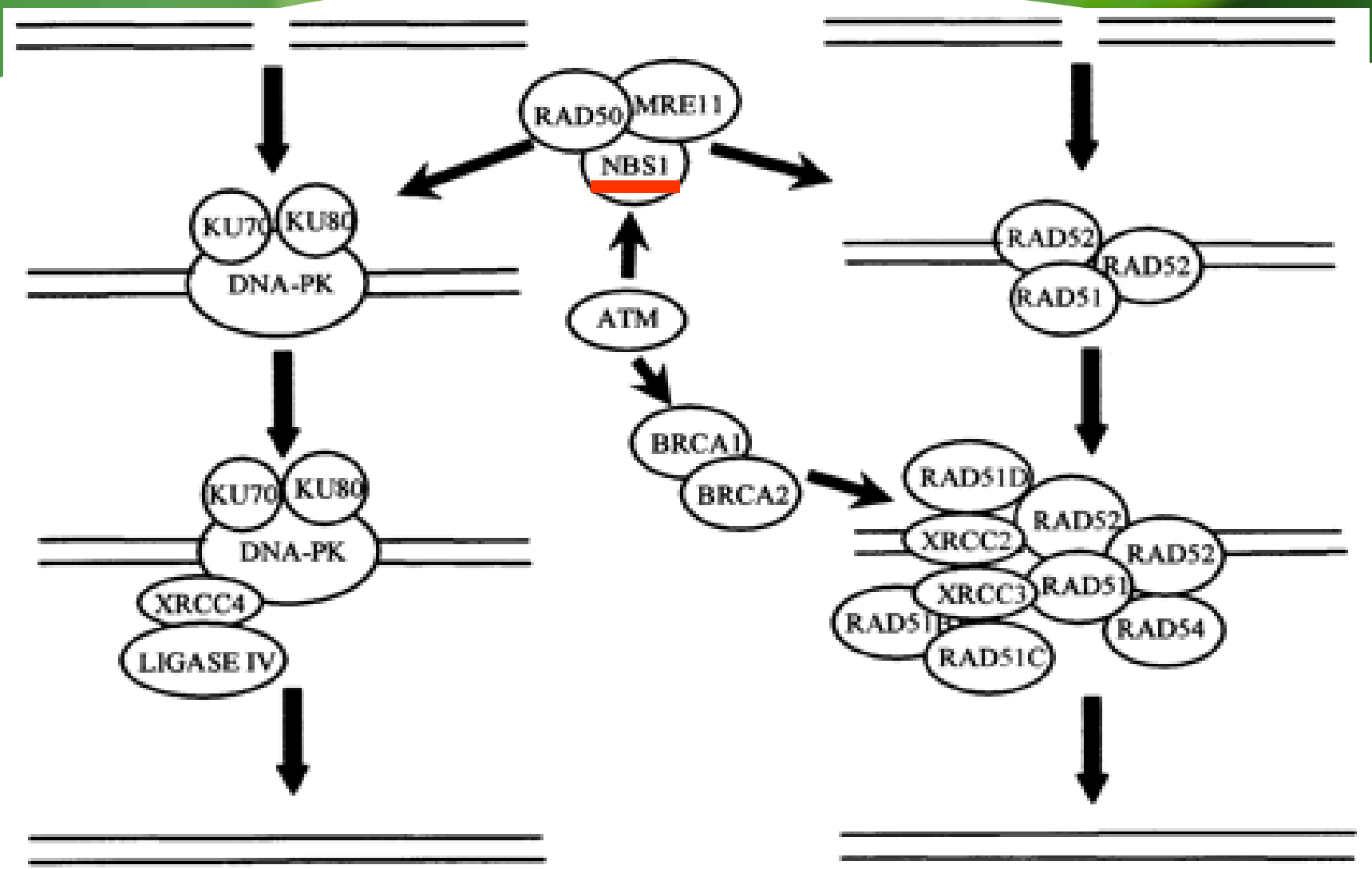
Transcriptional
response

DNA damage
checkpoints

Apoptosis

NHEJ

HR



Kuschel. Human Mol Genet. 2002

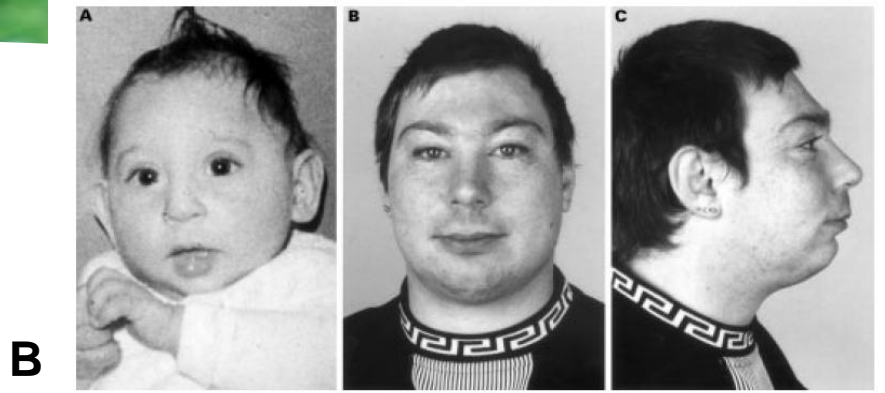
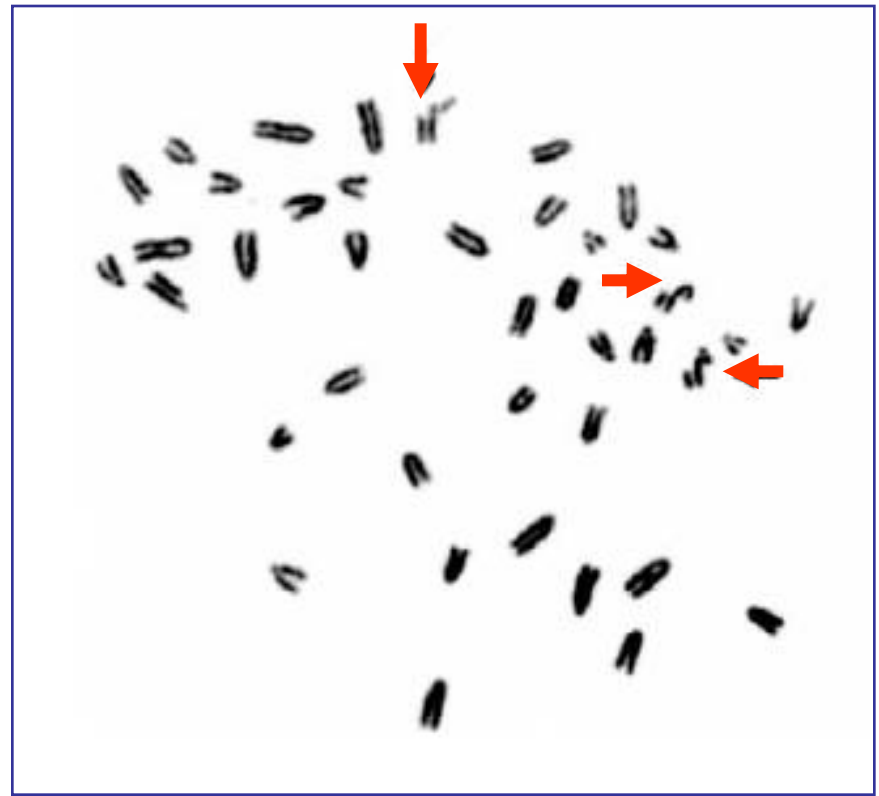
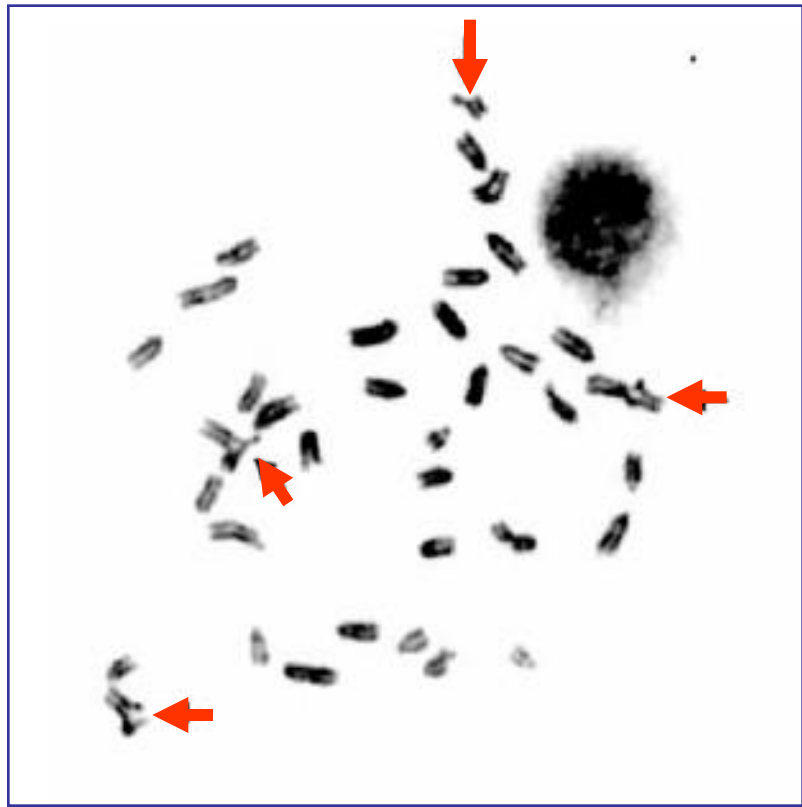


Figure 1 Photograph at young age (A) and at adult age (B, C).



Carcinogenesis

[ABOUT THIS JOURNAL](#)

[CONTACT THIS JOURNAL](#)

[SUBSCRIPTIONS](#)

[CURRENT](#)

Institution: Guangzhou Medical College [Sign In as Personal Subscriber](#)

[Oxford Journals](#) > [Life SciencesMedicine](#) > [Carcinogenesis](#) > [Volume 27, Issue 11](#) > [Pp. 2209-2216](#)



Read Carcinogenesis on

Polymorphisms and haplotypes of the *NBS1* gene are associated with risk of sporadic breast cancer in non-Hispanic white women ≤ 55 years

Jiachun Lu, Qingyi Wei, Melissa L. Bondy, Donghui Li¹, Abenaa Brewster², Sanjay Shete, Tse-Kuan Yu³, Aysegul Sahin⁴, Funda Meric-Bernstam⁵, Kelly K. Hunt⁵, S.Eva Singletary⁵, Merrick I. Ross⁵ and Li-E Wang^{*}

SCI IF=5.466

Top

Abstract

Background

Methods

Research article

Open Access

Association between the *NBS1* E185Q polymorphism and cancer risk: a meta-analysis

Meixia Lu^{1,2} ✉, Jiachun Lu³ ✉, Xiaobo Yang² ✉, Miao Yang² ✉, Hao Tan² ✉, Bai Yun² ✉ and Luyuan Shi¹ ✉

Table 2: Summary of ORs for various comparisons

E185Q comparison*	Population (number of data sets)†	Fixed-effects OR(95%CI)
(GC+CC) vs GG	17	1.06(1.00-1.12)
CC vs GG	16	0.99(0.90-1.09)
CC vs (GC+GG)	16	0.95(0.87-1.04)
C vs G	16	1.02(0.97-1.08)

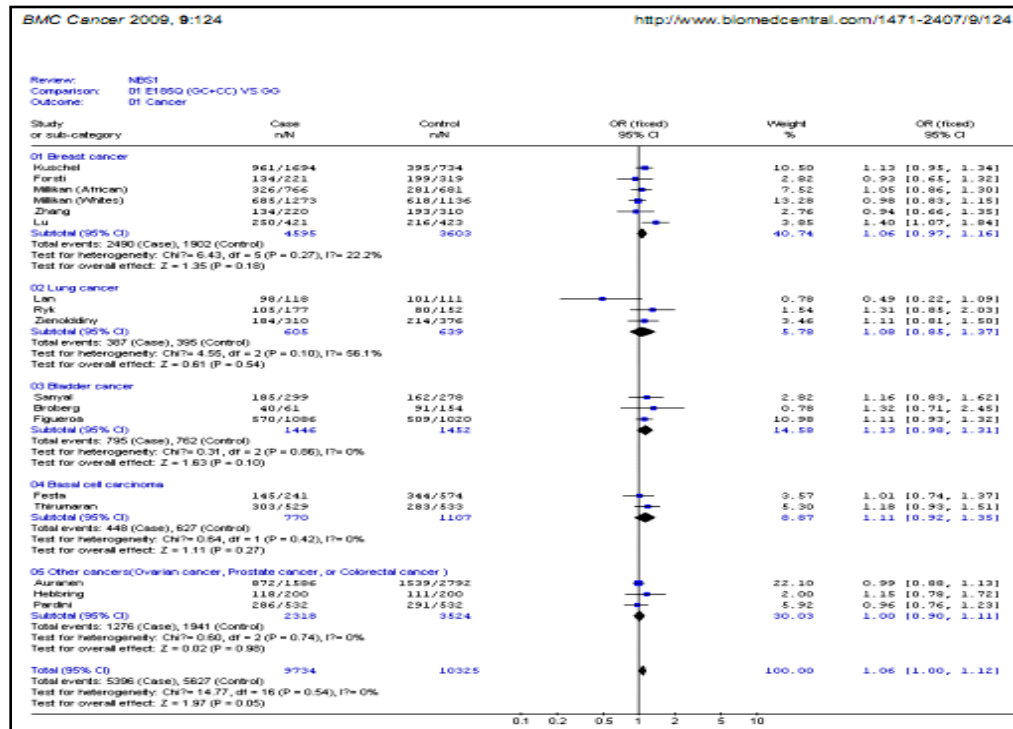


Figure 1
Meta-analysis for NBS1 E185Q polymorphism variant genotypes (GC and CC) vs GG in different type of cancers (breast cancer, lung cancer, bladder cancer, basal cell carcinoma, ovarian cancer, prostate cancer, and colorectal cancer).


[Oxford Journals](#) > [Life Sciences & Medicine](#) > [Carcinogenesis](#) > [Advance Access](#) > 10.1093/carcin/bgr272

Carcinogenesis

Increased Impact Factor of 5.402


A functional polymorphism at microRNA-629 binding site in the 3'-untranslated region of *NBS1* gene confers an increased risk of lung cancer in Southern and Eastern Chinese population

Lei Yang¹, Yinyan Li¹, Mei Cheng¹, Dongsheng Huang¹, Jian Zheng², Bin Liu¹, Xiaoxuan Ling¹, Qingchu Li¹, Xin Zhang¹, Weidong Ji¹, Yifeng Zhou² and Jiachun Lu^{1,5}

 Author Affiliations

¹The Institute for Chemical Carcinogenesis, The State Key Lab of Respiratory Disease, Guangzhou Medical University, 195 Dongfengxi Road, Guangzhou 510182, P.R. China

²Soochow University Laboratory of Cancer Molecular Genetics, Medical College of Soochow University, Suzhou 215123, China

 ⁵Corresponding author: Dr. Jiachun Lu, The Institute for Chemical Carcinogenesis, The State Key Lab of Respiratory Disease, Guangzhou Medical University, 195 Dongfengxi Road, Guangzhou 510182, P.R. China. Tel: 86-20-81340236; Fax: 86-20-81340196; E-mail: jcLu@gzhmc.edu.cn

This Article

Carcinogenesis (2011)
doi: 10.1093/carcin/bgr272

First published online: November 22, 2011

» Abstract

Full Text (PDF)

Supplementary Data

Classifications

Molecular Epidemiology

Services

Alert me when cited

Alert me if corrected

Find similar articles

Add to my archive

Download citation

Request Permissions

Received August 13, 2011.
Revision received November 7, 2011.
Accepted November 16, 2011.

SCI IF=5.402



Supports Open Access

Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis

A section of Mutation Research - only available as part of a subscription to Mutation Research/Full Set

Mutation Research: Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis broadly encompasses all aspects of research that address the detection of mutations, the mechanisms by which mutations in genes and...

[View full aims and scope](#)

EDITORS: L.H.F. Mullenders, P.J. Stambrook

[View full editorial board](#)

[Guide for Authors](#) ▼

[Submit Your Paper](#) ▼

[Track Your Paper](#) ▼

[Order Journal](#)

[View Articles](#)

ScienceDirect

[Journals](#) [Books](#)

[Shopping cart](#)



[Download PDF](#)

[Export](#) ▼

[More options...](#) ▼



[Advanced search](#)

Article outline Show full outline

Highlights

Abstract

Keywords

1. Introduction

2. Materials and methods

3. Results

4. Discussion

[Conflict of interest statement](#)

[Author contributions](#)

[Acknowledgements](#)

[Appendix A. Supplementary data](#)

[References](#)

[Figures and tables](#)



ELSEVIER

Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis

Volume 770, December 2014, Pages 61–68



The functional polymorphism of NBS1 p.Glu185Gln is associated with an increased risk of lung cancer in Chinese populations: Case-control and a meta-analysis

Wenxiang Fang^a, Fuman Qiu^a, Lisha Zhang^a, Jieqiong Deng^b, Haibo Zhang^c, Lei Yang^a, Yifeng Zhou^b, Jiachun Lu^a,  

[+ Show more](#)

doi:10.1016/j.mrfmmm.2014.07.009

SCI IF = 4.440

Molecular Carcinogenesis

Research Article

Functional *NBS1* polymorphism is associated with occurrence and advanced disease status of nasopharyngeal carcinoma^{†‡}

Jian Zheng¹, Chun Zhang², Lan Jiang¹,
Yonghe You¹, Yuehui Liu³, Jiachun Lu⁴, Yifeng
Zhou^{1,*}

Article first published online: 7 JUN 2011

DOI: 10.1002/mc.20803

Copyright © 2011 Wiley-Liss, Inc.

Issue



Molecular Carcinogenesis
Early View (Online Version of
Record published before
inclusion in an issue)

SCI IF=4.77

EUROPEAN JOURNAL OF Haematology

Functional polymorphisms in the *NBS1* gene and acute lymphoblastic leukemia susceptibility in a Chinese population

Lan Jiang^{1,†}, Jianying Liang^{1,†}, Mingjun
Jiang^{2,†}, Xiao Yu¹, Jian Zheng¹, Haiyan Liu¹,
Depei Wu¹, Yifeng Zhou¹

Article first published online: 25 JAN 2011

DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01562.x

© 2011 John Wiley & Sons A/S

Issue



European Journal of
Haematology
Volume 86, Issue 3, pages
199–205, March 2011

SCI IF=2.414

生物标志物的选择

- 关联性：所选用的生物学标志物应与所研究的暴露-疾病关系有关联
- 真实性：所选用的暴露标志物应能反映暴露有无及其剂量
- 可靠性：即可重复性
- 稳定性：所选用的标志物应相对稳定

应用生物学标志物应注意的问题

- 个体间变异：不同个体同一组织器官中标志物的出现频率和量有可能相差很大
- 组织间变异：同一个体不同组织器官之间标志物出现的频率和量可能差别较大
- 测定方法：不同测定方法的灵敏度不同
- 样本含量：由于测定方法的复杂性或费用问题，样本含量一般较小，因此统计把握度较低

流行病学研究设计特点

- **横断面研究**：应用生物学标志物的流行病学研究大多具有横断面的特点
- **病例-对照研究**：实质上也为横断面
- **病例-病例研究**：将某种疾病病例按标志物有无分为两组，比较两组间某些因素的差异
- **队列内（巢式）病例-对照研究**：需要在队列建立时采取并储存生物标本，如血清

应用生物学标志物的优点

- 暴露标志物
 - 对暴露的测定更精确
 - 减少暴露错分
- 易感性标志物
 - 可筛检出易感个体
 - 估计个体危险性
- 生物学反应标志物
 - 可发现早期反应
 - 有助于揭示暴露致病机理

应用生物学标志物的缺点

- 有些标志物测定方法复杂、费用昂贵
- 无法对久远的暴露进行测量
- 不宜对随时间变动较大的暴露进行测量
- 样本量一般较小，研究的把握度较小
- 不易控制多个因素的混杂作用
- 许多标志物的本质尚不完全明了

第四节 应用与展望

- ✦ 传染病的预防与控制
- ✦ 慢性非传染性疾病的预防与控制
- ✦ 健康风险评估与预测
- ✦ 展望

传染病的预防与控制

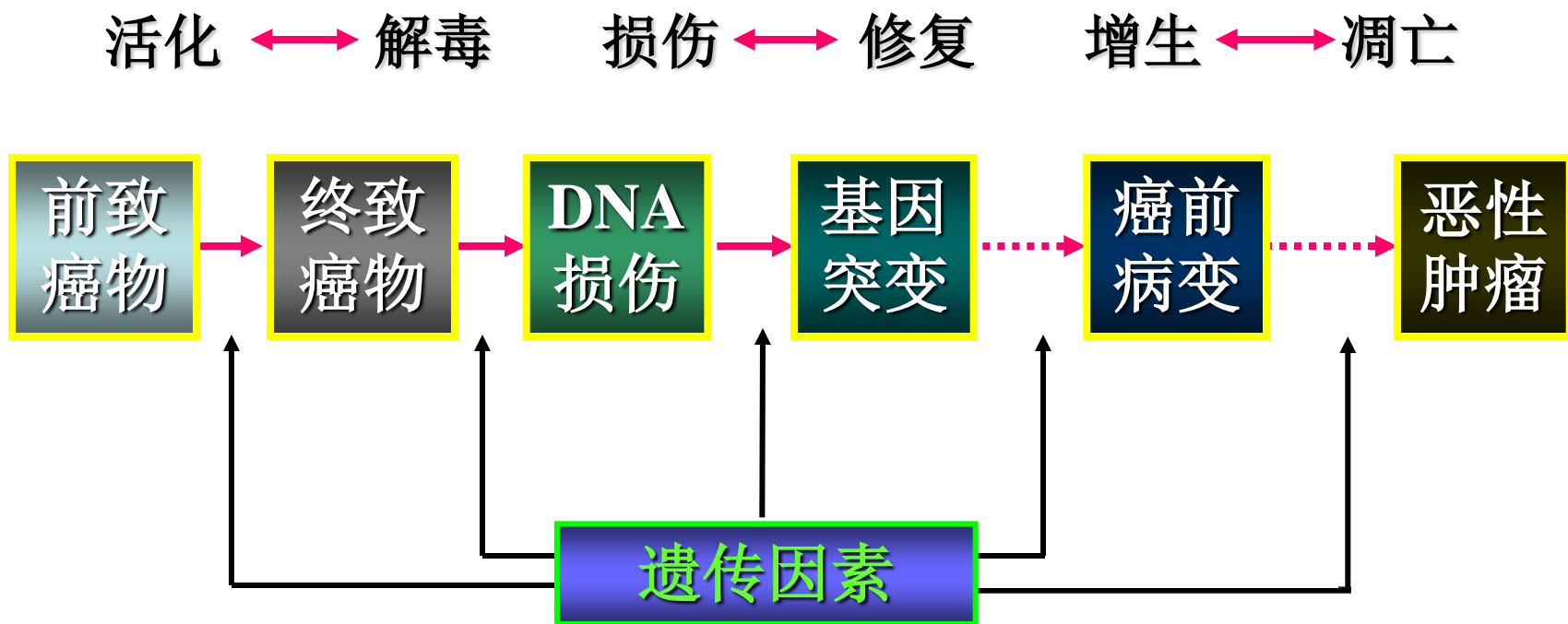
- 病原体的分离和检测
- 病原生物进化变异规律研究
- 传染源追踪
- 确定传播途径
- 传染病防制措施及其效果评价



慢性非传染性疾病的预防与控制

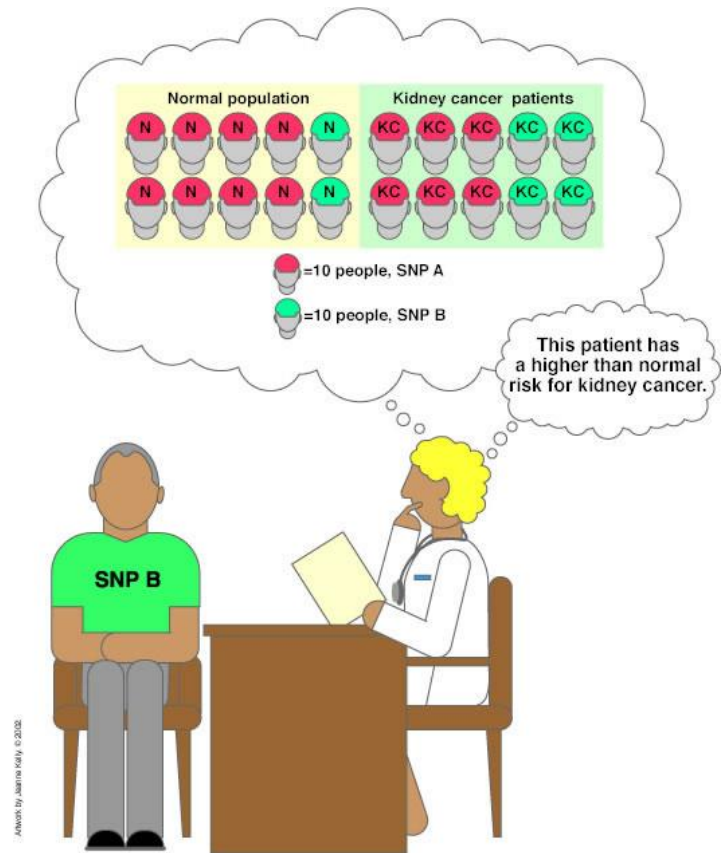
- 探索疾病的病因及发病机制
- 评估个体易感性和确定高危人群
- 慢性病防制措施的制定及其效果评价
- 辅助疾病早期诊断及临床个体化治疗

恶性肿瘤的形成过程及其影响因素



健康风险评估与预测

- 随着分子生物学技术的发展，人们对利用遗传标志来预测健康个体患病风险的兴趣也越来越浓厚。
- 遗传标志用于健康风险评估与预测的意义还存在诸多争议。



基因检测-
危险度评价



案例 --- 性感女神安吉丽娜·朱莉



好莱坞红星安吉丽娜·朱莉 (Angelina) 自曝经检测 **BRCA1**和**BRCA2**基因，已经接受预防性的双乳房切除术，以降低罹癌风险。朱莉之所以做手术，是因为她有基因缺陷，**87%**的概率罹患乳癌，**50%**概率患卵巢癌。



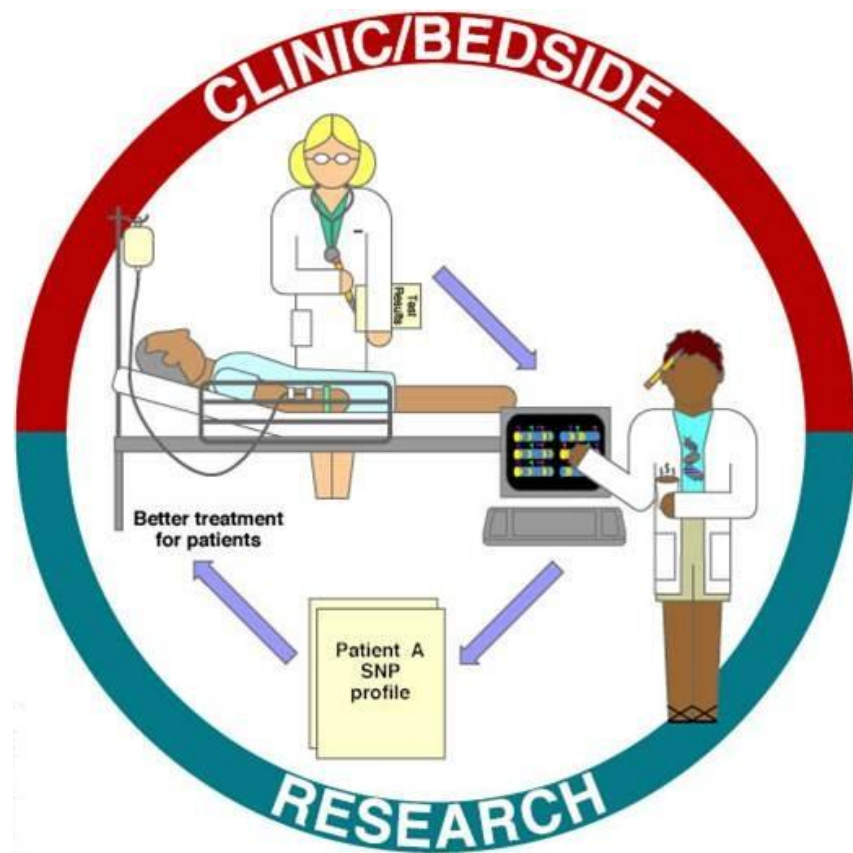
朱莉现年**37**岁，她的母亲与癌症搏斗了近十年，于**2007**年死于卵巢癌，享年**56**岁。医生测试出朱莉带有一个“缺陷”基因，名称是**BRCA1**，这大大增加她患乳腺癌和卵巢癌的风险。为了预防可能的风险，她决定接受九周的复杂手术，切除双侧乳腺。从**2013**年**2**月份开始直至**4月27**日，她的双乳已经全部切除。目前，她患乳腺癌的几率已经从**87%**下降到**5%**。

手术后的安吉丽娜·朱莉



展望

- 随着基因组学、蛋白质组学、生物信息学等学科的发展和融合，以及先进的生物标志检测技术、计算机技术、信息技术和统计学方法等不断引入，分子流行病学将面临许多新的发展机遇，但同样也面临着一些新的挑战。



从科学研究
→ 临床实践

小结

- 合理选用生物学标志物会增强流行病学在探索暴露-疾病之间关系方面的能力
- 不加选择地使用生物学标志物并不能提高流行病学研究的质量
- 传统方式的流行病学调查仍会继续应用