

前 言

中华预防医学会科学技术奖是我国首次由社会力量设立的公共卫生与预防医学行业的科学技术奖。自2006年设立以来，得到了国家奖励工作办公室、国家卫生计生委的大力支持，受到公共卫生与预防医学领域专家、科技工作者的热烈欢迎，赢得了广泛的认可和积极参与。科学技术奖的设立，为学术交流搭建了一座互动平台，同时也展示了近年来公共卫生与预防医学科技领域的最高成果。科学技术奖的评审，对激励广大公共卫生与预防医学科技工作者的积极性和创造性，提高他们的业务能力和学术水平，推动科学技术进步，营造尊重科学、尊重人才的良好行业氛围，具有重要的促进作用。

2013年，中华预防医学会科技评审部共收到来自69个有关单位或部门推荐的科研项目共计108项，我会依据相关规定，组织专家对推荐项目进行了形式审查、初审、公示和终审。最终评选出“蛋白质组学技术在重要传染病和肝癌、肺癌防治中的应用”等4个项目为2013年中华预防医学会科学技术奖一等奖，每项奖金8万元（含税）；“甲型H1N1流感大流行应对关键技术研究”等15个项目为2013年中华预防医学会科学技术奖二等奖，每项奖金2万元（含税）；“他汀类药物防治动脉粥样硬化的作用机理及临床干预研究”等31个项目为2013年中华预防医学会科学技术奖三等奖。

本汇编为医学图书馆、医学信息及查新咨询单位必备的成果检索工具书之一，供各省（市）、各有关单位及个人相互交流、共享，以促进相关科研成果的推广和应用。书中收集了项目简介，主要内容包括项目概况、项目研究结果和结论、项目推广应用情况，以及项目的目录、项目名称、项目序号、主要完成单位及主要完成人等。

科技奖励对学科发展、培养、发现杰出科技人才具有不可替代的作用。中华预防医学会科学技术奖，在鼓励基础理论研究的同时，更注重公共卫生的实践探索，特别是对国家关注的重大疾病的预防和控制、突发公共卫生事件的应对处理、卫生监督执法以及临床与公共卫生密切结合等方面的研究成果。通过评奖，对引导公共卫生和预防医学的发展、促进科技成果转化将产生积极的影响。

中华预防医学会将以“科技奖”为平台，团结和组织广大公共卫生与预防医学科技工作者，紧紧围绕国家卫生工作的重点任务，为促进我国公共卫生与预防医学科学技术发展贡献力量。

中华预防医学会
二〇一四年三月



目录

一等奖 (4项)

- 1 20130101 蛋白质组学技术在重要传染病和肝癌、肺癌防治中的应用
中国人民解放军疾病预防控制中心 复旦大学 北京蛋白质组研究中心
北京大学人民医院 浙江大学医学院附属第一医院 中国医学科学院肿瘤医院
贺福初 孙 薇 钱小红 袁正宏 魏 来 厉有名
姜 颖 应万涛 郝运伟 朱云平 李 栋 肖 汀
赵 超 张养军 孙爱华 1
- 2 20130111 动脉粥样硬化性脑血管病的流行病学与防治研究
首都医科大学附属北京天坛医院 香港中文大学
王拥军 黄家星 赵性泉 王伊龙 刘丽萍 董可辉
王春雪 高天理 秦海强 龚浠平 濮月华 邹昕颖
王春娟 米东华 邢 京 3
- 3 20130117 新发传染病发热伴血小板减少综合征及其病原研究
中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 中国疾病预防控制中心
江苏省疾病预防控制中心 山东省疾病预防控制中心 湖北省疾病预防控制中心
辽宁省疾病预防控制中心 安徽省疾病预防控制中心
李德新 于学杰 王 宇 汪 华 梁米芳 李建东
王显军 金 聪 占发先 鲍倡俊 王世文 毕振强
姚文清 刘 红 冯子健 4
- 4 20130118 我国虫媒病毒分布及其与疾病关系研究
中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 云南省地方病防治所
梁国栋 付士红 王环宇 李铭华 吕 志 朱武洋
王力华 吕新军 高晓艳 张海林 曹玉玺 何 英
唐 青 李 浩 陶晓燕 6

二等奖 (15项)

- 1 20130103 甲型H1N1流感大流行应对关键技术研究
北京市疾病预防控制中心



王全意 杨 鹏 庞星火 邓 瑛 黄 芳 黎新宇 马春娜 张代涛 郑 阳 崔淑娟	9
2 20130104 规范化中国妊娠期糖尿病诊治以改善母儿结局 北京大学第一医院 杨慧霞 朱微微 孙伟杰 魏玉梅 马京梅 孙 瑜 苏世萍 宋 耕 闫 婕	11
3 20130107 小分子生物活性短肽的产学研集成研究 北京大学 中国食品发酵工业研究院 李 勇 蔡木易 张召锋 王军波 朱翠凤 许雅君 梁 江 杨睿悦 裴新荣 林 峰	13
4 20130109 毒理学替代法关键技术研究 中国人民解放军疾病预防控制中心 北京大学公共卫生学院 彭双清 王以美 郭家彬 郝卫东 赵 君 张廷芬 夏 静 闫长会 卢春风 张利军	15
5 20130112 临床实验室检测技术平台在新突发传染病防控中的应用研究 中国人民解放军第三〇二医院 毛远丽 李 进 曲 芬 王 晗 孙志强 鲍春梅 李伯安 王海滨 马洪滨 郭桐生	17
6 20130113 适合于中低收入国家的子宫颈癌快速筛查与相关技术研究 中国医学科学院肿瘤医院 襄垣县妇幼保健院 乔友林 赵方辉 潘秦镜 李淑敏 张 询 陈 汶 陈 凤 胡尚英 马俊飞 刘 彬	19
7 20130120 我国2009年甲型H1N1流感大流行的流行病学 和防控策略研究及应用 中国疾病预防控制中心 北京大学人民医院 杨维中 冯子健 余宏杰 高占成 冯录召 廖巧红 周 蕾 郑建东 李 群 李中杰	21
8 20130121 鞘内注射甲氨蝶呤、阿糖胞苷患者发生群体性 截瘫事件的病因学研究 中国疾病预防控制中心 中国食品药品检定研究院 曾 光 马会来 李 波 江 滨 王向波 闫慧芳 沈连忠 徐 昌 万新华 刘慧慧	23

9	20130124	我国维持无脊髓灰质炎状态10年间疫苗衍生病毒的研究	
		中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 中国疾病预防控制中心	
		贵州省疾病预防控制中心 安徽省疾病预防控制中心	
		广西壮族自治区疾病预防控制中心 山东省疾病预防控制中心	
		四川省疾病预防控制中心	
		许文波 张 勇 祝双利 梁晓峰 李 黎 严冬梅	
		朱 晖 王东艳 温 宁 李 杰	26
10	20130126	我国HIV耐药检测技术平台的建立及推广应用	
		中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心	
		北京大学 复旦大学	
		邵一鸣 马丽英 邢 辉 刘俊义 廖玲洁 王孝伟	
		汪 宁 姜世勃 阮玉华 赵全璧	28
11	20130132	核辐射突发事件医学应急关键技术研究及其推广应用	
		中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所	
		中国医学科学院放射医学研究所	
		苏 旭 刘青杰 刘建香 吉艳琴 拓 飞 秦 斌	
		张 伟 周 强 杨昌跃 范瑶华	29
12	20131201	青少年亚健康多维评定方法的建立与应用	
		安徽医科大学	
		陶芳标 胡传来 万宇辉 郝加虎 孙 莹 孙业桓	
		黄 锟 苏普玉 许韶君	31
13	20131504	人类肠道病毒山东地方株基因型分布及其所致疾病的分子流行病学	
		山东省疾病预防控制中心	
		徐爱强 王海岩 陶泽新 宋立志 李 岩 刘桂芳	
		刘 尧 纪 峰 冯 蕾 张 丽	33
14	20131902	结核感染Elispot诊断试剂的研发及应用	
		深圳市第三人民医院	
		陈心春 周伯平 肖松生 杨倩婷 张明霞 廖明凤	
		张洁云 朱秀云 邓群益 陈 骑	35
15	20132203	中国妇幼卫生监测体系建立、优化及信息转化应用研究	
		四川大学华西第二医院	
		朱 军 母得志 王艳萍 梁 娟 代 礼 李小洪	



李 琪 刘兴会 何春花 牟 祎 37

三等奖 (31 项)

1 20130105 他汀类药物防治动脉粥样硬化的作用机理及临床干预研究

北京大学人民医院

陈 红 任景怡 宋俊贤 乔正国 邢 燕 李帮清 武 蓓 40

2 20130106 药品上市后安全有效性评价的理论、方法与实践研究

北京大学 北京市药品不良反应监测中心

詹思延 张黎明 李立明 胡永华 孙 凤 吕 筠

秦雪英 吴 涛 41

3 20130119 土源性、食源性寄生虫病防控策略与应用成效

中国疾病预防控制中心 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所

四川省疾病预防控制中心 广东省疾病预防控制中心 江西省寄生虫病防治研究所

王 宇 陈颖丹 李华忠 许隆祺 杨维中 田洪春

汤林华 方悦怡 43

4 20130122 耐多药肺结核流行特征和治疗管理策略研究

中国疾病预防控制中心 北京市结核病胸部肿瘤研究所

山东大学 天津市疾病预防控制中心

王黎霞 张 慧 李仁忠 成 君 阮云洲 赵 津

王胜芬 谢 彤 45

5 20130123 结核菌/艾滋病病毒双重感染防控策略的研究

中国疾病预防控制中心

成诗明 周 林 赖钰基 刘二勇 王冬梅 李 涛

王 倪 王黎霞 48

6 20130128 我国城市儿童少年饮食行为及健康影响的研究

中国疾病预防控制中心营养与食品安全所

马冠生 胡小琪 刘爱玲 张 倩 潘 慧 段一凡 杜松明 50

7 20130129 中国食物频率法 (CFFQ) 的建立及其在国家慢性疾病防控中的应用

中国疾病预防控制中心营养与食品安全所 中国疾病预防控制中心

赵文华 陈君石 何 丽 张 馨 杨正雄 孟丽苹

张 坚 王俊玲 52

8 20130130 ^{220}Rn 的测量方法、水平和分布特征及剂量估算研究

中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 清华大学工程物理系

广西壮族自治区卫生监督所	
尚 兵 崔宏星 武云云 毕 垒 陆有荣 王宏涛	
曹吉生 张庆召	54
9 20130133 中国农村饮水安全与环境卫生现状及影响因素研究	
中国疾病预防控制中心农村改水技术指导中心	
张 荣 付彦芬 李洪兴 姚 伟 张 琦 魏海春	
樊福成 张 娟	56
10 20130205 医院多重耐药细菌感染的目标监测及分子流行病学研究	
天津医科大学第二医院	
宋诗铎 王 悦 吴晓妹 祁 伟 于树云 王 荔	
刘 毅 魏殿军	59
11 20130902 职业病早期诊断指标的研究及在职业病诊断中的应用	
上海市杨浦区中心医院	
匡兴亚 倪为民 杨水莲 张雪涛 李海玲 姚 峰	
鲁翼雯 冯玉妹	61
12 20130904 邻苯二甲酸酯对敏感人群的生殖发育毒性及其健康风险评估	
复旦大学	
张蕴晖 陈秉衡 阚海东 林 玲 郑力行 邬春华	
蒋颂辉 赵 岩	63
13 20130905 重金属骨毒效应	
复旦大学	
朱国英 金泰虞 陈 晓 孙 毅 项希桥 钱海雷	
邵春林 孙东红	65
14 20130907 上海市放射诊疗发展趋势与医疗照射防护研究	
上海市疾病预防控制中心 复旦大学	
高林峰 郑钧正 卓维海 郭常义 王 彬 姚 杰	
易艳玲 钱爱君	67
15 20131002 医院感染常见微生物对消毒剂抗性及其防制对策的研究	
江苏省疾病预防控制中心	
徐 燕 吴晓松 谈 智 陈越英 孙 巍 王晓蕾	
王 玲 戎 毅	69
16 20131003 耐药基因及病原体高通量检测技术研究	



南京军区军事医学研究所	
17	20131102 中国人群生命质量评价技术研究 浙江大学 浙江师范大学 浙江中医药大学 李 鲁 王红妹 姜敏敏 陈天辉 叶旭军 周旭东 沈 毅 柯雪琴 73
18	20131103 电子产品有机污染物对人体危害的研究 浙江省疾病预防控制中心 浙江省台州市疾病预防控制中心 丁钢强 楼晓明 沈海涛 王晓峰 徐彩菊 章荣华 孟 佳 韩见龙 75
19	20131104 浙江省推广发展健康促进学校研究与应用 浙江省疾病预防控制中心 张新卫 张雪海 苏丹婷 徐 越 丛黎明 夏时畅 刘立群 郭俊香 77
20	20131503 山东省艾滋病高危人群行为变化及流行因素研究 山东省疾病预防控制中心 毕振强 廖玫珍 傅继华 黄 涛 康殿民 钱跃升 刘学真 79
21	20131505 空气消毒模拟现场及现场应用影响因子的研究 山东省疾病预防控制中心 崔树玉 孙启华 赵克义 温宪芹 李子尧 刘文杰 杨 彬 李爱萍 81
22	20131507 山东省媒介蚊虫杀虫剂抗性治理策略的研究 山东省寄生虫病防治研究所 济宁医学院 公茂庆 王怀位 程 鹏 王新国 李玉凤 曹银光 李士根 甄天民 83
23	20131601 夫妇或母儿间免疫相关基因型配伍与子痫前期易感性研究 郑州大学第三附属医院 张 展 贾莉婷 刘随成 郭晓丽 吕书博 张琳琳 王 鹏 崔世红 85
24	20131706 食源性致病菌快速检测与溯源分型方法的研究 湖北省十堰市疾病预防控制中心 武汉市疾病预防控制中心 吕 均 刘海波 郑向梅 郑华英 李玉芳 王 滨

高景枝 刘兰芳	87
25 20131802 湖南省狂犬病毒分子流行病学特征研究 湖南省疾病预防控制中心	
高立冬 刘运芝 刘富强 蔡亮 胡世雄 张斯钰 张红 王世清	89
26 20131904 几类新发食源性疾病的病因研究和预防控制 深圳市疾病预防控制中心	
柯跃斌 程锦泉 徐新云 张仁利 彭朝琼 吴双 张建清 刘学宁	91
27 20131905 广东省居民伤害谱、疾病负担及相关危险行为研究 广东省疾病预防控制中心	
马文军 张永慧 徐浩锋 许燕君 聂少萍 宋秀玲 许晓君 蔡秋茂	93
28 20131906 慢性正己烷中毒的防治研究 广东省职业病防治院 深圳市职业病防治院	
黄汉林 邝守仁 李来玉 谢万力 何家禧 陈利平 唐小江 李良成	95
29 20132001 流行高峰间隔法预测甄别麻疹暴发高危县 及其在控制麻疹中的应用研究 广西壮族自治区疾病预防控制中心	
卓家同 钟革 郑志刚 黄林 蒋玉艳	97
30 20132101 高原地区先天性心脏病流行病学特征及遗传学研究 青海省心脑血管病专科医院 国家人口计生委科学技术研究所	
陈秋红 马旭 王晓勤 王彬彬 刘风云 王晶 刘世明 祁生贵	100
31 20132201 四川省人感染猪链球菌病首次发现及临床分型与治疗研究 四川省人民医院 四川省疾病预防控制中心	
杨兴祥 吕强 江南 祝小平 吴佳玉 唐荣珍 刘伦光 袁珩	102





一等奖（4项）



蛋白质组学技术在重要传染病和肝癌、肺癌防治中的应用

中国人民解放军疾病预防控制中心 复旦大学 北京蛋白质组研究中心
北京大学人民医院 浙江大学医学院附属第一医院 中国医学科学院肿瘤医院
贺福初 孙 薇 钱小红 袁正宏 魏 来 厉有名 姜 颖 应万涛 郝运伟
朱云平 李 栋 肖 汀 赵 超 张养军 孙爱华

一、项目概况

项目起止时间：1998年1月1日至2012年4月30日。

项目资助：973计划“人类重大疾病的蛋白质组学研究”（2001CB510200），“人类肝脏蛋白质组重要科学问题研究”（2006CB910801），“乙型肝炎重症化靶向干预和再生修复治疗的基础研究”（2007CB512906）；国家自然科学基金重点项目“蛋白质组研究新技术新方法的建立及其应用（20735005）”；北京市科技计划项目课题“肝脏及重大肝病的蛋白质组学研究”（H030230280410）；中韩国际合作项目“重大肝病的蛋白质组研究”（2009DFB33070）。

国内外研究进展

疾病防治的关键是发现有效的诊断、预警、预后标志物和治疗靶标分子，这些分子主要是蛋白质。传统的标志物/靶标研发周期长、成本高、难度大，主要的技术瓶颈是在候选分子的发现和验证阶段分析通量低。要想提高整个体系的研发能力，迫切需要引入一种高通量的技术体系。与以往针对个别蛋白质的研究不同，蛋白质组学实现了对细胞、组织或生物体全套蛋白质的大规模分析，通过对蛋白质种类、表达水平、翻译后修饰、蛋白与蛋白相互作用等进行研究，不仅可以从蛋白质整体水平获得对疾病发生发展动态过程的全面认识，而且可以规模化发掘重要功能蛋白质或实现对关键蛋白的精细分析。随着样本前处理和生物质谱技术的发展，蛋白质组技术可实现对复杂生物样本中几千种蛋白质的定性和差异识别分析，灵敏度可达皮摩尔以下，准确度可达10~100 ppm，因此，相对于传统的蛋白质分析方法，蛋白质组学技术具有高通量、高灵敏、高准确的优势，尤其适合

对不同生理病理条件下的各类生物样本进行动态比较分析，发现候选疾病标志物和治疗靶标。

研究目的与方法

传染病和肿瘤是威胁人类健康的重要疾病，对传染病进行有效治疗、对肿瘤进行早期诊断和复发预警是促进康复、改善预后的重要手段。为了大规模筛选可用于疾病早期诊断、预后预测和治疗等的关键蛋白质，本项目利用在国内率先建立的高通量、高灵敏度、高准确度的以蛋白鉴定、差异识别、定量验证、相互作用分析等关键技术为代表的蛋白质组核心支撑技术体系，开展了针对重要传染病〔严重急性呼吸综合征（SARS）、乙肝、丙肝〕和在我国发生率和死亡率居前位的恶性肿瘤肝癌、肺癌等的系列研究。具体地说，高灵敏度的蛋白鉴定技术被用于微量病毒蛋白的快速鉴定；高通量、高灵敏度的差异识别和定量验证技术被用于诊断标志物候选蛋白分子的大规模筛选和验证；差异识别和相互作用分析技术被用于治疗靶标候选蛋白分子的高通量发现。

二、项目研究结果和结论

本项目属于预防医学基础研究领域，取得如下创新性结果：

1.发展了具有自主知识产权的蛋白质组研究新技术、新方法，建立了国际先进的高通量、高灵敏度的蛋白质组支撑技术体系。

2.针对传染病一级预防，发展了微量病毒蛋白快速鉴定的蛋白质组技术，并成功应用于SARS冠状病毒结构蛋白鉴定，为病毒性传染病的防治研究提供了技术支持。

3.发展了高通量定量和验证及低丰度蛋白鉴定技术，并将其成功应用于肝癌和肺癌诊断标志物发现和验证，为疾病诊断能力的提升奠定了基础。具体包括，发现3种新的肝癌候选诊断标志蛋白；提出并验证了肿瘤组织体外无血清培养差异蛋白质组分析用于标志物发现的新策略，新发现的4种候选标志物组合使用后对肺癌诊断的敏感性达96%、特异性达77%；发现2种预警肝癌和1种预警肺癌转移的候选标志蛋白。上述结果为肿瘤的二级和三级预防提供了新手段。

4.利用高通量、高灵敏度的差异识别和相互作用蛋白质组技术，发现了7种与HBV和HCV病毒复制及致病相关的宿主蛋白，为抑制病毒复制、降低致病性提供了候选靶标。

5.将蛋白质组学技术应用于其他肝病研究，发现了2种急性肝衰竭诊断潜在血清标志物、1种肝细胞早期脂肪变关键蛋白、1种与肝纤维化发生发展相关的组织蛋白、1种预测干扰素治疗乙肝效果的血清蛋白，为疑难肝病的诊断、病程监控和指导治疗提供了分子基础。

上述研究开创了蛋白质组学用于疾病防治的新理念和新策略，针对早诊断、防止复发转移、有效治疗等疾病预防和治疗的重要环节，充分利用蛋白质组学技术高通量、高灵敏度的特点和优势，开辟了其在疾病防治领域的广阔应用前景。

三、项目推广应用情况

本项目共发表论文227篇，总影响因子523。50篇代表论文，主要发表于病毒学和肝脏病学权威刊物Journal of Virology和Hepatology及蛋白质组学三大核心刊物Molecular and Cellular Proteomics、Journal of Proteome Research和Proteomics，总影响因子288，SCI引用1 185次，SCI他引1 012次。主编专（译）著11部，授权发明专利4项，获软件著作权5项。在国际学术会议作大会特邀报告60次，牵头组织蛋白质组国际学术大会3次；举办蛋白质组培训班5次，为国内培养蛋白质组研究人才430人；为国内外科研机构和临床医院检测样本25 000余份，分析数据近19 000次。



动脉粥样硬化性脑血管病的流行病学与防治研究

首都医科大学附属北京天坛医院 香港中文大学

王拥军 黄家星 赵性泉 王伊龙 刘丽萍 董可辉 王春雪 高天理
秦海强 龚浠平 濮月华 邹昕颖 王春娟 米东华 邢京

一、项目概况

项目起止时间:1995年5月-2012年4月。

项目资助：“十·一五”和“十·二五”国家科技支撑计划（2006BAI01A11、2011BAI08B02）；北京市科委重大专项（D0905004040231、D101107049310005、D111107003111007）；香港特别行政区研究基金（CUHK4341/98M、CUHK4280/97M）。

项目简介

脑卒中已成为我国居民死亡和致残的第一位原因，而颅内、外动脉粥样硬化性脑梗死是国人脑卒中的最常见原因，占有卒中患者的60%~75%。本课题组在过去的近20年间，针对对国人构成严重危害的颅内、外动脉粥样硬化性脑梗死进行了全面、系统的、深入的研究和总结。本课题组研究创新点如下：

1. 率先通过社区和医院队列研究获得脑梗死颅内、外动脉狭窄或闭塞分布的人群与临床流行病学特征，并证实国人的上述特征与国外人群存在显著种族差异，为制定符合我国人群特征的动脉粥样硬化性脑梗死的防治战略奠定理论基础。

2. 在国内首次采用高分辨磁共振成像技术对颈动脉粥样硬化斑块易损性的影像学特征和临床特点进行研究，开启了动脉粥样硬化性脑梗死病因确定和发病机制诊断的全新模式，开辟了脑卒中影像研究的全新领域，为卒中患者的分层治疗和预防提供了最直接的有力证据。



3. 建立我国第一个缺血性卒中的病因及发病机制分型—CISS分型，该分型重新界定了动脉粥样硬化性脑梗死的分型标准，首次将既往认为心源性栓塞的主动脉弓粥样斑块脱落所致的梗死归入动脉粥样硬化性病因，改变了脑血管病医生对动脉粥样硬化性脑梗死的陈旧认知；在国际上首次提出动脉粥样硬化性脑梗死的发病机制分型，为个体化医学时代脑卒中的分层管理提供了重要的理论基础。该分型已在全国百余家医院推广应用，成为我国缺血性卒中诊疗及预防的标准化分型，内容被行业内《缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防中国指南》采纳。

4. 在国际上首次提出动脉粥样硬化性脑梗死患者的微栓子（MESs）监测能够独立预测未来缺血性卒中的发生风险，并通过随机对照试验（RCT）证实了氯吡格雷联合阿司匹林可显著减少急性症状性脑/颈动脉狭窄患者微栓塞的发生风险，得到国际同行广泛认可，为世界指南的制定提供了重要的循证医学证据，撰写了《症状性动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄中国专家共识》，同时出版英文专著《Intracranial Atherosclerosis》并译成中文出版。

本项目共发表学术论文46篇，他引646次；其中SCI收录文章45篇，影响因子累积208.2分，他引644次，主要发表在Lancet Neurology、Annals of Neurology、Neurology、Stroke等行业内顶级期刊杂志上；出版专著1部。王拥军教授还应邀在美国国际卒中大会（International Stroke Conference, ISC）就中国动脉粥样硬化性脑血管病防治体系建设进行发言，同时为《Stroke》杂志撰写述评，受到国际社会广泛关注。



新发传染病发热伴血小板减少综合征及其病原研究

中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 中国疾病预防控制中心

江苏省疾病预防控制中心 山东省疾病预防控制中心 湖北省疾病预防控制中心

辽宁省疾病预防控制中心 安徽省疾病预防控制中心

李德新 于学杰 王宇 汪华 梁米芳 李建东 王显军 金聪 占发先

鲍倡俊 王世文 毕振强 姚文清 刘红 冯子健

一、项目概况

项目起止时间：2009年1月1日至2012年12月30日。

项目资助：“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项；“未知病原筛查体系和罕见病原体检测技术（2008ZX10004-001）”；“重大传染病应急处置检测技术平

台”（2011ZX10004-001）；“传染病监测技术平台”（2009ZX10004）。

发热伴血小板减少综合征（Severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS）是我国首次发现和命名的具有重要公共卫生意义的新发传染病，SFTS病毒是我国首次发现和命名的引起SFTS的高致病性病毒。2009年以来我国湖北、河南和山东等6省市相继报告一组不明原因新发传染病病例，临床表现为发热，血小板减少、白细胞减少及多脏器功能损伤等，早期病死率达到30%，一度引起社会恐慌和关注。项目团队在传染病重大专项未知病原筛查和应急处置研究项目资助下，利用项目建立的重大传染病未知病原筛查、应急处置检测和监测技术平台体系，在SFTS病原筛查、病毒分离、基因解析、病因确定、实验室诊断、流行病学特征、宿主、媒介以及传播方式，临床特征、动物模型和发病机制等多个方面取得重大突破，及时为国家卫生主管部门制定该新发传染病防治策略提供了理论依据和技术支撑，首篇论文发表在新英格兰医学杂志，为传染病重大专项能力建设标志性成果之一。也是我国近年来首次发现和确定一种新发传染病及其病原并首次命名，国际影响重大，项目的创新性在同类研究中达到了国内外领先水平。

国内外研究进展

目前有关SFTS病毒的相关研究成果主要来自本团队，见以下创新点。研究结果先后发表在NEJM、PNAS、CID、JID、EID等国际顶级医学杂志（总影响因子IF=185），产生重要国际影响。继我国首次发现高致病性SFTS病毒后，美国、日本、南韩和印度也在近年内相继发现该病毒及类似临床病例，并发表在NEJM、EID等国际一流医学杂志。目前为止，我国已有17个省市报告SFTS病毒感染实验室确认病例，病死率在8%~10%。SFTS病毒的发现具有重要公共卫生意义

二、项目研究结果和结论

- 1.首次在我国发现高致病性新布尼亚病毒，命名“发热伴血小板减少综合征病毒”（SFTS病毒），首次获得病毒，解析病毒基因组、蛋白及形态特征等。
- 2.首次确定具有重要公共卫生意义的新发传染病SFTS的病因，建立新病毒实验室诊断方法，多方证实SFTS病人与SFTS病毒的关系，确定SFTS病毒为SFTS病原。
- 3.首次阐述SFTS的流行病学特征，发现蜱虫为SFTS的主要传播媒介，发现SFTS病毒具有广泛宿主范围，羊、牛、狗、鸡等可能为病毒的中间扩增宿主，发现人、动物和蜱虫分离的SFTS病毒基因序列具有高度同源性。
- 4.首次发现SFTS病毒感染可发生人-人传播，证实SFTS病毒人-人传播由直接接触SFTS病人血液或分泌物引起。
- 5.首次阐述SFTS临床特征和进行临床进程分期，指出了SFTS临床转归和预后的关键期及病毒载量等重要相关因素。
- 6.首次建立SFTS病毒感染动物模型，发现肝、肾、脾病理改变；脾为病毒复制的主要靶器官，发现脾巨噬细胞对黏附病毒的血小板的大量清除是导致血小板减少的发病机制。

7.首次建立SFTS病毒的实验室诊断和检测方法，及时提供全国疾控系统及相关单位用于SFTS检测和临床病例调查；首次研制成功SFTS病毒核酸或抗体检测试剂盒，获得国家药监局批准的医疗器械证书或通过临床验证。

8.SFTSV相关基础研究：首次获得SFTS病毒人源抗体，解析N蛋白抗原位点；首次解析SFTSV核蛋白晶体结构，发现病毒RNA结合的关键位点；发现SFTSV非结构蛋白NSs抑制干扰素生成和转录因子NF- κ B活性；完成疫苗研究前期研究和成果转让等。

三、项目推广应用情况

发表论著共33篇（总影响因子IF=185），其中19篇被SCI收录，引用共计71次。项目获得专利1项，成果转让2项，诊断试剂文号1项。主要应用为：

1.该新发传染病新病毒的发现，及时为卫生部制定《发热伴血小板减少综合征防治指南》及相关防治策略的出台与实施提供了理论依据和技术支撑，降低了病死率。

2.自发现SFTS病毒以来，各省从人、动物、和蝉中分离出多株SFTSV，已申请获得国家专利保护。SFTSV毒株全基因组解析为制备疫苗、药物和诊断试剂研发研究提供了前期基础。

3.建立了一整套规范的实验室病原学和血清学检测方法，并及时向全国疾控系统及相关科研单位推广应用，提高了全国对SFTS防治水平。

4.研制开发了我国首个临床诊断用SFTSV核酸检测试剂盒，获得国家医疗器械证书文号。

5.研究成果已转化并进入下游合作开发SFTS病毒疫苗。

6.建立了多方国际合作并向国际实验室提供技术支持，美国、日本、韩国及印度相继发现该新病毒，促进了国际上对该新发传染病的认识和相关研究。

7.正式向国际病毒命名委员会 (ICTV) 提交SFTS病毒命名申请。



我国虫媒病毒分布及其与疾病关系研究

中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 云南省地方病防治所

梁国栋 付士红 王环宇 李铭华 吕志 朱武洋 王力华 吕新军 高晓艳

张海林 曹玉玺 何英 唐青 李浩 陶晓燕

一、项目概况

项目起止时间：1987年至2011年。

项目资助：国家自然科学基金；科技部和国际合作项目。

国内外研究进展

虫媒病毒在蚊虫，蜱虫等吸血昆虫体内复制并通过叮咬将病毒传给脊椎动物而在自然界循环。全世界已经发现500余种病毒可以在上千种昆虫媒介中繁殖和传播。自然界流行的虫媒病毒可以引起发热，出血，脑炎等多种传染病，因此自然界虫媒病毒及其媒介关系研究具有重要的公共卫生意义。我国1949年即发现乙脑病毒在我国的流行，但是我国地域广袤，气候地理环境复杂，昆虫种类繁多，适宜多种虫媒病毒存在，一直缺乏系统调查研究。

研究目的与方法

本研究项目为阐明我国重要虫媒病毒种类及其分布，传播媒介种类及分布特征，以及病毒与疾病关系等。使用组织培养和动物试验等方法分离病毒，利用传统病毒学，分子生物学和生物信息学等理论与技术开展病毒分离物鉴定，使用多种方法分析病毒分离物与人畜动物疾病关系。

二、项目研究结果与结论

本项目自1980年起在我国29省（市、区）采集各类标本897 369只（份），其中包括蚊虫（5属45种）841 576只、蜱虫（5属7种）16 315只、白蛉5 968只、蠓（2种）960只、蝙蝠（7属16种）436只；动物标本2 309份；临床发热和病毒性脑炎患者标本18 579份以及13 380份健康人血清标本。

1.首次阐明我国虫媒病毒种类及分布特征

从采集到的各类标本中分离和鉴定出隶属于7科10属23种（512株）虫媒病毒，这些病毒包括DNA病毒、RNA病毒、双链RNA病毒、单链RNA病毒等。6种病毒为国际首次命名和报道，13种病毒为国内首次报道，4种病毒为国内已经报道病毒。研究结果提示我国虫媒病毒分布具有如下特征。

1.1虫媒病毒长期存在：自1980至2011年，每年均可在自然界采集的各类标本中分离到虫媒病毒，提示虫媒病毒是一类在我国具有长期存在的病原体。

1.2虫媒病毒广泛分布：从我国南部的海南岛至北部的黑龙江省，东起上海市至西部的新疆喀什地区均有虫媒病毒分布，无论繁华的大城市或是偏远山村自然环境中采集的标本中均可以分离到虫媒病毒。此外，从“零海拔”的上海市郊区至云南省高黎贡山海拔3000m的采集点标本中均可以分离到虫媒病毒，提示虫媒病毒在我国的分布具有广泛分布和“立体分布”的特点。

1.3虫媒病毒传播媒介众多：采集的各类标本，如蚊虫、蜱虫、蝙蝠、蠓等媒介标本，病人、病畜标本均分离到虫媒病毒，提示我国虫媒病毒即可以通过具有飞翔能力的蚊虫、蠓虫而传播也可以由通过爬行的医学昆虫，蜱虫叮咬所传播。

2.首次阐明我国虫媒病毒传播媒介的种类及其分布特征



从我国各地采集的20种库蚊标本分离到14种病毒，5种伊蚊分离到9种病毒，3种按蚊中分离到8种病毒，阿蚊标本分离到6种病毒，从2种蠓虫分离到2种病毒，蝙蝠标本分离1种病毒。大量调查研究结果显示我国虫媒病毒与传播媒介具有如下特点。

2.1一种媒介可以传播多种病毒：我国三带喙库蚊可以传播9种虫媒病毒、中华按蚊可以传播6种病毒、骚扰阿蚊传播5种病毒、刺扰伊蚊传播5种病毒、淡色库蚊传播5种病毒。

2.2一种病毒可以由多种媒介传播：我国流行的乙脑病毒可以由10种蚊虫、蠓虫和蝙蝠携带与传播，分布于我国18个省。BAV病毒：6种蚊虫和蠓虫传播，分布于10省；CpDENV病毒由8种蚊虫传播分布于9省；LNV病毒由7种蚊虫传播分布于6省；5种蚊虫可以传播GET病毒并分布于我国8省。

2.3在国际上首次报道：25种蚊虫和蠓等医学昆虫可以传播7种虫媒病毒。

2.4研究结果还显示：在我国分布最为广泛并传播多种虫媒病毒的蚊虫媒介，依次为三带喙库蚊、中华按蚊、骚扰阿蚊、刺扰伊蚊和淡色库蚊；全沟硬蜱和亚东璃眼蜱是我国最重要的传病蜱虫等。

3.我国重要虫媒病毒与疾病关系研究

通过大量研究结果证明，本研究项目在我国分离的15种虫媒病毒与人畜动物疾病相关，其中1种国际首次报道病毒可以引起发热；10种国内首次报道病毒可以引起发热和病毒性脑炎（6种病毒可以引起脑炎）；进一步明确我国已经报道的4种虫媒病毒可以引起人类发热、出血和脑炎等临床症状。此外还首次报道我国西藏地区为乙脑病毒新自然疫源地；乙脑病毒可以引起成人病毒性脑炎；证明我国研制的乙脑疫苗可以保护目前流行的多种基因型乙脑病毒分离株；首次发现我国存在Tahyna病毒、西尼罗病毒和辛德毕斯病毒等的流行及感染等。

本研究结果对于我国虫媒病毒相关疾病的预防控制、疫情处理、疾病预警预测等提供了强有力的技术支撑，对该类疾病的国际联防联控等也具有重要的长远和现实意义。

三、项目推广应用情况

截止2012年4月31日发表中英文文章215篇（SCI文章42篇，影响因子146.9，SCI文章被引用366次，他引224次）；主编或主译专著4部，参与编写专著4部；申报专利5项；415项病毒基因序列登陆国际基因库（GenBank）。



二等奖（15项）



甲型H1N1流感大流行应对关键技术研究

北京市疾病预防控制中心

王全意 杨鹏 庞星火 邓瑛 黄芳 黎新宇 马春娜 张代涛 郑阳 崔淑娟

一、项目概况

项目起止时间:2009年4月至2011年3月。

项目资助:北京市科委项目“北京市甲型H1N1流感防控策略研究”项目(Z09050700940905)。

国内外研究进展

2009年3月,墨西哥和美国相继暴发了一种新型甲型流感病毒引起的急性呼吸道传染病,WHO后来将其命名为“甲型H1N1流感”。甲型H1N1流感当时作为一种新发传染病,全世界针对其流行病学方面的系统研究非常欠缺。通过前期文献研究和专家咨询发现,国内外仅进行了关于甲型H1N1流感患者排毒规律、病例二代罹患率、感染危险因素、流行病学与时空分布及防控效果评价的研究。而对于甲型H1N1流感流行病学系统研究的欠缺主要体现在以下几个方面:甲型H1N1流感的疾病基本参数;甲型H1N1流感传播流行的预测预警分析;不同人群的传播特点和感染危险因素;甲型H1N1流行期间采取的一系列防控措施(包括边境筛查、归国人员监测、医院筛查等)的有效性;比较评价N95口罩和外科口罩预防医务人员呼吸道感染的有效性。

研究目的与方法

本项目围绕甲型H1N1流感的传播机理与演化规律、流行态势预测预警、感染发病危险因素、防控措施有效性评价以及医务人员佩戴口罩预防呼吸道感染防护效果等方面综合开展流行病学研究,对甲型H1N1流感流行病学特征与规律作深入探索与阐述,从而为制定针对甲型H1N1流感预防控制以及未来流感大流行应对准备的防控策略提供重要的科学参考依据。

通过描述性研究、队列研究、时空序列分析、数学模型等研究方法探索甲型H1N1流感的传播机理与演化规律;利用传播动力学模型(SEIR)、空间网络模型、累积和模型(CUSUM)、指数加权移动平均模型(EWMA)、时空扫描模型等数学模型方法对甲型



H1N1流感的时间和空间流行态势进行预测与预警；采用病例对照研究探寻甲型H1N1流感的感染发病危险因素；通过描述性研究、病例对照研究、数学模型等研究方法对一系列甲型H1N1流感防控措施进行评价，包括：边境筛查、归国人员社区监测、医院筛查、密切接触者追踪与管理、病例隔离以及疫苗接种等措施；通过描述性研究、病例对照研究、随机临床试验等研究方法评估医务人员佩戴口罩预防呼吸道感染防护效果，从而指导医务人员选择高效可靠的防护口罩。

二、项目研究结果和结论

1.本项目揭示了甲型H1N1流感的多个疾病基本特征和发病规律。发现甲型H1N1流感病例在发病前4.5天即可具备传染性。科学估算了普通人群甲型H1N1流感病例中的隐性感染比例。报道了甲型H1N1流感病例不同接触方式密切接触者的二代罹患率。发现甲型H1N1流感病例可出现咽部间歇性排毒的现象。利用血清流行病学调查方法动态监控人群甲型H1N1流感血清抗体水平变化规律，为国内外研判甲型H1N1流感流行趋势提供了重要数据。

2.本项目率先将数学模型方法成功应用于甲型H1N1流感时空流行态势的预测和分析。利用SEIR模型对2009年甲型H1N1流感流行发展趋势进行预测。利用空间自相关模型对甲型H1N1流感流行的空间特征进行分析。应用Serfling回归模型对2009年流感大流行期间的超额流感样病例数进行估计，评估甲型H1N1流感疾病负担。

3.本项目发现了针对不同人群的感染发病危险因素。发现小年龄组（0-5岁组）和过敏性疾病是甲型H1N1流感病例出现重症的危险因素。报道了洗手是预防甲型H1N1流感感染的保护性因素。发现家庭成员、接触有症状的原发病例及较长暴露时间为甲型H1N1流感密切接触者发生感染的危险因素。发现医务人员接种甲型H1N1流感疫苗、配戴高级别防护口罩为预防甲型H1N1流感的保护性因素。率先报道在老年人群中，肥胖不是甲型H1N1流感病例出现重症的危险因素。发现肥胖是感染甲型H1N1流感孕妇出现死亡的危险因素。率先开展普通学生感染甲型H1N1流感病毒的危险因素研究。发现开窗通风、接种甲型H1N1流感疫苗是预防甲型H1N1流感家庭内传播的保护性因素。

4.本项目全方位地针对甲型H1N1流感防控措施效果进行了评价。率先证明了北京市甲型H1N1流感综合防控措施效果显著。提出对航空器和公共场所甲型H1N1流感密切接触者进行追踪和隔离观察效果有限。提出甲型H1N1流感基础免疫状态对于2011-2012年三价流感疫苗免疫接种效果存在影响；率先报道2011-2012年三价流感疫苗在2011-2012年流感流行季可以有效预防流感样症状和下呼吸道感染。

5.本项目在全世界首次应用随机对照试验证明了医务人员配戴N95口罩预防呼吸道感染的效果优于配戴外科口罩。

三、项目推广应用情况

本项目共发表论文50篇，其中SCI收录24篇，影响因子总计104.544，在国内外学术界引起广泛关注。The Lancet Infectious Diseases杂志曾对本项目中口罩效果评价随机对照

试验部分进行报道，同时美国疾病预防控制中心参考此试验结果制定医务人员预防甲型H1N1流感防护指南。

本项目成果为全世界科学全面认识甲型H1N1流感做出了重大贡献，通过对疾病本身特点的探索与发现以及防控措施的制定与决策诠释了甲型H1N1流感大流行应对关键技术，确保了北京市乃至我国成功应对甲型H1N1流感大流行，保障了国庆60周年庆祝活动顺利举行。



规范化中国妊娠期糖尿病诊治以改善母儿结局

北京大学第一医院

杨慧霞 朱微微 孙伟杰 魏玉梅 马京梅 孙瑜 苏世萍 宋耕 闫婕

一、项目概况

项目起止时间：1993年1月1日至2011年8月30日。

项目资助：自筹。

国内外研究进展

近年来，成年人2型糖尿病发病率明显增加，已成为世界和我国的重大公共卫生问题。妊娠期糖尿病（Gestational diabetes mellitus, GDM）是最常见的妊娠合并症之一，未经规范化管理可造成母、儿严重并发症。GDM患者及其后代远期发生糖尿病、肥胖等风险增加。2007年中国糖尿病流行病学调查显示，20岁以上成年人糖尿病和糖尿病前病变患病率分别为9.7%和15.5%。若不控制GDM，我国2型糖尿病的发病率必然进一步大幅上升，发病年龄亦会大大提前，严重影响人群健康和经济发展。然而GDM的病因学、对母儿的影响、筛查诊治方法及产后随访策略等问题，一直在全球范围内存在广泛争议。造成这一现象的原因在于：

1. 研究显示，不同种族人群GDM发病率存在明显差异，各国报道亦相差悬殊，约为1%~14%。国外研究均提示华人属于GDM发病较高的种族。国外多年来对GDM的筛查诊断分别基于不同的人群临床研究，各国GDM筛查和诊断标准各不相同，是否适用于我国，尚不明确。

2. 国外起初对于GDM的管理很大程度上基于非孕期糖尿病，忽视妊娠期才发生的相对轻度高血糖环境对胎儿近、远期的危害。控制妊娠期高血糖对改善母儿并发症的意义、妊娠期诊断和干预的血糖界值以及血糖控制标准的确定等问题，缺乏基于高质量循证医学数据的支持。



3.国内外GDM者产后随访较少，不同国家GDM产后干预以及转归存在差异。因此，同医疗机构对于GDM筛查、诊断和管理工作长期以来存在较大差异，缺乏全球的共识。

研究目的与方法

本项目探讨适用于我国的GDM筛查诊断标准以及规范化治疗和管理等多项工作，推广GDM规范化诊疗技术，逐步建立全国GDM患者病例资料数据库，并联合内分泌和儿科进行GDM患者以及后代产后随访等多项相关研究。同时，项目组还收集并建立了GDM患者血清、羊水及胎盘等生物标本库，进行了GDM的临床基础研究。

二、项目研究结果和结论

1.国内最早开始孕期血糖的筛查诊断工作，提出应对所有孕妇进行GDM筛查。

2.国内最早从基础研究领域关注宫内不良环境对成年疾病的影响，建立宫内高血糖及生后早期过度喂养动物模型。

3.最早开展 GDM对胎儿及胎盘影响的临床基础研究，率先进行GDM胎盘的功能、超微结构检测和羊水C肽检测。

4.国内首次通过临床资料分析提出GDM对孕妇及围产儿结局存在不良影响，最早提出孕期规范化血糖控制和监测，可进一步降低母儿并发症，以及GDM孕期血糖控制标准。明确GDM血糖控制良好的病人，足月终止妊娠不必常规进行胎儿肺成熟治疗。

5.国内首先提出GDM孕期胰岛素治疗对孕妇胰岛功能的影响，首先确定了妊娠期糖代谢异常者孕期适宜增重标准。

6.国内首次进行GDM大样本多中心临床流行病学调查，探讨我国人群GDM高危因素和妊娠期糖代谢异常的诊断标准。首先提出GDM诊断中可取消75g OGTT3h血糖。

7.根据研究获得的大量循证依据，作为主要完成人，制定了我国GDM临床诊治规范和卫生部行业标准《妊娠期糖尿病诊断》，首先发表了新标准下GDM的中国发病情况及采用早孕期空腹血糖预测GDM发病的作用。

8.首创和推广GDM一日门诊的患者治疗模式。最早开展多学科合作GDM产后随访，最早对GDM的远期母儿转归进行队列研究。

三、项目推广应用情况

1.项目组研究结果在国内外有影响的学术期刊上，发表了100余篇论著及述评类文章。项目组列出50篇论文中，6篇论文被SCI、CPCI-S数据库收录，共被引用37次，其中他引31次，自引6次。有39篇中文论文共被引用1 122次，其中他引1 017次，自引105次。

2.研究结果编入科研书籍。课题组负责人作为通讯作者 2009 年参加编写英文书籍《Gestational diabetes during and after pregnancy》中"Burden of GDM in developing countries"章节，并主编 2008年人民卫生出版社出版的《妊娠合并糖尿病——临床实践指南》。

3.主办首届、第二届、第三届妊娠合并糖尿病规范化培训专题会议，参加培训的人员是来自全国各地大中型医院的一线临床医师。为推广诊疗标准，项目组从2010年起在全国

开展了20场免费的大型GDM诊疗培训，培训相关医护人员 5000余人，并在北京按月开展精品课程班培训。课题组负责人应邀在国外学术会议做特邀专题讲座介绍中国GDM相关研究，得到国际同行的认可。

4.项目组研究结果得到政府、国内外学术组织的肯定。

4.1 2007年推出GDM临床诊治规范草案并发表在《中华妇产科杂志》及《中国实用妇科与产科杂志》上。

4.2 2008年承担起草并制定卫生部“妊娠糖尿病的诊治规范的行业标准”的工作，于2011年正式颁布卫生部行业标准《妊娠期糖尿病诊断》（WS311-2011）。

4.3 2008-2009年项目主要完成人两次参与国际IADPSG会议关于GDM标准的制定。

4.4 项目主要完成人参加WHO关于GDM标准的制定工作。

4.5 2010年获得世界糖尿病基金79万欧元项目（WDF10-517）经费支持，用于开展我国妊娠期糖尿病规范化诊治推广工作，此项目已经获得卫生部医政司专门立项批准。

5.项目组在国内率先对高危孕妇进行GDM筛查及诊治工作，主导推动的筛查诊断和治疗规范陆续推广至全国，在包括北京、广州、上海等大城市三甲医院以及山西、辽宁、四川等地区大中型医院中广泛采用。很多医院由此成为当地重要的转会诊中心，进一步覆盖妊娠期糖尿病相关保健人群，通过规范GDM管理工作，使得围产结局明显改善。

6.项目组已培养研究生30余名，其中博士19名，硕士15名，技术骨干十余名。



小分子生物活性短肽的产学研集成研究

北京大学 中国食品发酵工业研究院

李 勇 蔡木易 张召锋 王军波 朱翠凤 许雅君 梁 江 杨睿悦 裴新荣 林 峰

一、项目概况

项目起止时间:1996年6月至2012年3月。

项目资助:国家高技术研究发展计划（863计划）；“十一·五”科技支撑计划重点项目;国家自然科学基金面上项目。

国内外研究进展

我国是农业大国，深海鱼、玉米、小麦、大豆等副产物蛋白质资源廉价而丰富，对开展生物活性短肽的研究非常有利，但在我国投入生产和已经生产出的食品生物活性短肽还屈指可数，一直存在高纯度的蛋白质提取及工业设备配套等技术难关，研发严重滞后。另



外我国保健食品、儿童配方食品、运动营养食品、军用功能食品、功能饮料等行业急需性能好、高营养、易吸收功能蛋白配料，优质功能蛋白配料缺乏一直是制约食品工业发展的瓶颈之一。因此，我国发展生物活性短肽食品产业具有重要意义。

研究目的与方法

本项目针对我国食品工业的共性难题，以国内现有蛋白资源，特别是副产物蛋白资源为研究对象制备食源性小分子生物活性短肽。采用多学科交叉方式，运用生物工程、营养学、毒理学等学科，针对食源性生物活性短肽的食用安全性、生物活性作用、在食品保健食品和药物研发中的应用进行深入系统的探讨，历经10年的努力建立具有中国特色并被国际同行认可的食源性小分子生物活性短肽研发体系并实现产业化，使我国食源性小分子生物活性短肽研究和产业化水平达到国际先进水平。

二、项目研究结果和结论

本项目以动、植物蛋白（玉米蛋白粉、小麦谷朊粉、大豆分离蛋白、海洋鱼、乳清等）为原料，开发系列复合酶制剂，采用酶工程控制降解工艺，多级膜工程分离技术，精制纯化技术生产小分子生物活性肽。完成工程化设计、生产线调试、实现工业化生产。工业化水平的生物活性肽平均分子量为1000 Da以下，产品品质达到国际先进水平。

本项目首次制定出生物活性肽产品9项质量企业标准，1项行业标准，1项国家标准。开发出低聚肽HPLC标准检测方法应用于各类肽原料标准中，并被国家标准物质检测方法所采纳。玉米低聚肽成为我国首个食源性低聚肽类新资源食品。

本项目首次通过大鼠终生喂养实验证明小分子生物活性短肽食用安全性；同时发现海洋胶原肽可以延长大鼠寿命并抑制自发肿瘤的发生。

本项目明确小分子生物活性短肽的功能，首次发现：

1.海洋胶原肽可通过提高体内抗氧化抗炎作用、改善胰岛 β 细胞功能、调节脂肪内分泌激素表达等改善血脂和血糖代谢。

2.海洋蛋白肽可通过增强Th细胞功能、调节细胞因子分泌增强体液和细胞免疫功能。

3.海洋骨源寡肽可通过调节骨代谢相关基因的表达减少因雌激素缺乏导致的骨丢失，发挥预防骨质疏松的作用；海洋胶原肽和乳清蛋白肽能促进幼年大鼠的长骨形成。

4.海洋胶原肽可通过调节学习记忆相关分子的表达改善衰老和窒息引起的学习记忆能力下降。

5.海洋胶原肽、乳清蛋白肽可通过增加皮肤羟脯氨酸的含量、调节伤口愈合相关分子的表达促进糖尿病及剖宫产术后皮肤伤口的愈合。

6.海洋胶原肽和玉米低聚肽可通过抑制血管紧张素转换酶活性起到降血压的作用及明确主要功能性肽段。

7.海洋胶原肽和玉米低聚肽可通过抗氧化作用和提高脂质代谢保护酒精引起的大鼠肝损伤。

8.海洋胶原肽可通过减少尿酸在肾脏的沉积延缓腺嘌呤所致大鼠慢性肾功能损伤。

本项目首次建立以体外评价、细胞评价、动物评价和人体临床试验为手段的食源性小分子生物活性短肽基础研发体系；发明了“活性肽段逆向分离鉴定方法”，以蛋白质基因组学、分子生物学、液-质联用为手段分离鉴定出产品肽片段组分，建立起不同肽原料标志性和功能性肽段组分与含量数据库，为开发食源性生物活性短肽终端产品提供重要科学依据。

三、项目推广应用情况

本项目率先出版学术专著两部《肽营养学》和《肽临床营养学》，科普专著一部《餐桌上的奇妙世界--肽：小分子大功能》。获授权国家发明专利11项。共发表论文47篇，其中SCI收录英文论文21篇（他引174多次），总影响因子为55.753，中文论文26篇（他引149多次），合计国内外被他引323多次，单篇论文最高被引用103次。培养毕业博士研究生15名和硕士研究生18名。

目前已实现工业化生产海洋鱼低聚肽系列、大豆低聚肽、玉米低聚肽、乳清蛋白肽等9种产品；开发保健食品、临床营养食品、特殊膳食用食品、美容面膜和食品等，形成食源性低聚肽产业链，开发肽类终端产品产值超过36亿元人民币，创造出巨大经济和社会效益。



毒理学替代法关键技术研究

中国人民解放军疾病预防控制中心 北京大学公共卫生学院

彭双清 王以美 郭家彬 郝卫东 赵君 张廷芬 夏静 闫长会 卢春风 张利军

一、项目概况

项目起止时间：2002年1月至2011年12月。

项目资助：国家科技支撑计划课题（2006BAK02A02）；“重大新药创制”国家科技重大专项课题（2009ZX09501-034）；国家自然科学基金（30371705、30572281、30500641、30701063、30800929、30873130）。

国内外研究进展

传统的毒理学评价主要基于动物实验所得数据对化学物质进行危险度评估。随着新化学物质日益增多，传统的毒理学评价方法远不能满足不断新增化学物质的评价要求。另一方面，“3R”原则的倡导与实施以及生物医学研究模式的转变，使得动物实验面临着严峻



挑战。因此，替代动物实验的毒理学评价方法、技术与模型（即毒理学替代法）研究成为毒理学评价发展的重要方向。欧盟和美国等已将毒理学替代法纳入法规管理范围，ICH、FDA、EPA等机构近年来也颁布了多部相关管理法规和技术指南，明确要求或推荐采用体外实验替代传统动物实验。目前，许多毒理学替代法已被欧盟、美国 and OECD等推广应用，而我国关于化妆品、化学品、食品接触材料以及药品等安全性评价方法，基本上仍使用动物实验，毒理学替代法的研究和应用相对滞后，远不能适应不断新增化学物质的毒性测试和健康风险评估的要求。

研究目的与方法

为了实现对各类化学物质进行快速、准确的毒性筛选与测试，本项目着眼药物、新化学品等化学产品毒理学安全性评价所涉及的常规毒性测试终点，以ECVAM和OECD等国际权威机构验证认可的各种毒理学替代法为核心，结合国内外广泛研究的各种体外毒理学技术与方法，通过引入、吸收、消化相关评价技术与方法，建立相关毒理学替代技术与替代模型；在验证替代技术和替代模型准确、有效的基础上，推广应用于化学物质的毒性测试与安全性评价以及危险度评估。

二、项目研究结果和结论

本项目在国内率先开展了毒理学替代法研究，在消化、吸收国际先进技术和方法的基础上，建立了一套涵盖多个毒性测试终点的毒理学替代技术与替代模型，并验证了相关替代技术与替代模型的可靠性、准确性和有效性。主要研究结果包括：

- 1.建立了包括心肌细胞、关节软骨细胞、神经细胞等细胞毒性评价模型；建立了基于体外细胞毒性预测体内急性毒性的评价系统。
- 2.建立了离体动脉血管环体外评价模型。
- 3.建立了大鼠全胚胎培养模型、胚胎微团培养模型、小鼠胚胎干细胞实验和卵巢颗粒细胞培养模型等生殖发育毒性评价模型。
- 4.应用全细胞膜片技术建立并验证了基于HERG离子通道的心脏毒性评价模型。
- 5.建立基于模式动物斑马鱼的一般毒性、生殖与发育毒性及神经毒性等靶毒性评价模型。
- 6.建立了基于现代“组学”技术的毒理学评价新技术。
- 7.应用抗氧化防御蛋白MT转基因动物模型，建立了心脏毒性、肝脏毒性等靶器官毒性评价模型。
- 8.出版了我国首部毒理学替代法专著—《毒理学替代法》。

三、项目推广应用情况

本项目属应用基础类研究，建立的一系列毒理学替代技术与替代模型准确、灵敏、可靠，并且部分毒理学替代法具有高通量的优点。项目组已利用部分体外替代模型及评价技术，在多家国内制药企业与药物研发机构中开展推广应用，对一些新化合物进行了早期毒

性筛选和评价，受到了应用单位的高度好评，显示了本项目研究成果具有广阔的应用前景和应用价值。

项目主要研究结果已在中国毒理学会、中国药理学会、环境诱变剂学会、中国科协年会、中国实验动物科学年会、世界药理学大会、美国毒理学年会等国内外有影响力的各类学术会议上以会议论文和会议报告等形式交流50余，获得优秀论文奖多次；已在国内外知名学术期刊发表论文50余篇，其中SCI收录论文19篇，影响因子累计58.3；论文共计他引239次，其中SCI论文被他引158次。出版国内首部毒理学替代法专著—《毒理学替代法》，受到了国内毒理学相关领域研究人员与管理人员的关注与好评，对毒理学替代法在国内的推广起到了积极的促进作用。



临床实验室检测技术平台在新突发传染病防控中的应用研究

中国人民解放军第三〇二医院

毛远丽 李进 曲芬 王晗 孙志强 鲍春梅 李伯安 王海滨 马洪滨 郭桐生

一、项目概况

项目起止时间：2003年4月1日至2012年4月31日。

项目资助：“十一·五”国家科技重大专项项目“军队系统细菌性传染病病原谱流行规律及变异研究”(2009ZX10004-205)；军队“十一·五”计划课题“部队常见传染病实验室快速诊断及信息系统的研究”(42413M3)；军队“十二·五”重点课题“重要呼吸道传染病临床实验室早期诊断及疗效评估关键技术的研究”(BWS11J048)；军队特需药品研究技术平台建设“烈性传染病临床标本资源库的建设”(2011ZXJ092102)；军队“十二·五”重点课题“部队腹泻病原监测、快速诊断及治疗研究”(BWS11C073)；国家重大专项“军队系统细菌性传染病病原普流行规律及变异研究”(2009ZX10004-205)；首发基金面上项目“低密度蛋白芯片快速检测脑炎、脑膜炎特异性抗体的研究”(C0302050202)；国家自然科学基金资助“新发急性病毒性传染病免疫预防的实验研究”(30471544)；国家自然科学基金资助“传染性非典型肺炎人群易感性的机制研究”(30340009)。

国内外研究进展

近20年来新突发传染病频繁发生，严重危害公共卫生安全。在全球针对新突发传染病



的应急体系中，美国、英国等国家的应急能力堪称典范。美国在经历了2001年的炭疽事件引起的生物袭击的恐慌后，从报告机制、监测能力和队伍建设上增强快速反应能力。美国CDC大力建设信息管理系统、网络监测系统和实验室快速诊断系统，并强调各部门的配合与协调。

新突发传染病在我国频发，不仅是医药卫生问题，更是严峻的社会问题。由于早期经费投入相对不足，用于新突发传染病防控的技术和人员投入较少，使得SARS疫情的早期应对束手无策。近10年来，国家十分重视疾病预防控制中心和传染病医院的处置新突发传染病的能力建设，各单位建立了不同的病原诊断和信息平台，但多来自疾控系统并局限于某一方面的技术或信息平台。

临床实验室处于传染病防治第一线，对新突发传染病防控、确保人民生命健康具有不可或缺的作用。目前多数医院临床实验室缺乏对新突发传染病病原检测方法的针对性、规范的检测路径和有效的生物安全保障体系，大大制约了对传染病的防控能力。

研究目的与方法

本研究旨在建立以诊断信息系统为牵引，以病原体的初筛、确诊、监测等检测技术为手段，以实验室生物安全保障体系为支撑的临床实验室新突发传染病综合检测技术平台。

本项目依据临床实验室诊断需求，结合我实验室长期参与传染病疫情防控经验，建立以下技术路线：当实验室面对未知新突发传染病病原筛检时，首先将临床提供的患者临床症状、实验室常规检测项目结果等基本信息采集到诊断信息系统中，通过系统中神经网络的深入分析后，快速自动提示患者对各类疾病的患病风险度，并提供高度疑似疾病的最优检测路径；实验室人员根据信息，在实验室生物安全体系的保障下，确保人员、检测对象和环境不受到交叉污染，迅速有针对性地运用免疫学、分子生物学、微生物学、病毒学及临床化学等实验室技术开展病原体的初筛、确诊工作，在最短的时间内准确报告结果，为临床救治患者、控制传染病蔓延和扩散提供客观依据。

二、项目研究结果和结论

1. 率先建立了一步核酸提取法和实时多色荧光PCR方法，该技术大大缩短了检测时间，提高了灵敏度、特异性。应用该方法，2003年对我院SARS患者在感染1~7d内核酸检测阳性率达88%；2009年甲型H1N1流感爆发期间，共完成1.7万例密接者核酸检测，实验室被总后和北京市指定为甲型H1N1确认实验室。

2. 自主建立了SARS、手足口病、II型猪链球菌、乙型脑炎等突发传染病的筛检方法以及甲流、SARS等的病情监测、预后评估方法，为新突发传染病的临床诊治提供了新的技术手段。部分结论内容写入《军队SARS诊断指南》，相关研究成果发表在EID和JCM上。

3. 自主开发“传染病病原检测信息系统”和“传染病实验诊断系统”软件。该系统运用神经网络技术，对患者体征及常规实验室检测数据进行分析，提示患者对各类疾病的患病风险，提供高风险疾病的最优检测路径，为提高新突发病原诊断针对性和应对速度

提供了新的工具。该系统已申报国家专利，辅助新突发传染病病原诊断1 476例。

4. “生物安全保障平台”是依据生物安全评估结果和相关法规、标准，自行设计，率先建成布局科学合理、符合国际生物安全标准要求、满足高风险生物安全等级传染病病原检测与研究的临床实验室。该平台已成为军队医院首家生物安全示范实验室，是国标《实验室生物安全通用要求》的制定单位之一。

本项目对新突发传染病病原检测关键技术、诊断信息系统和生物安全保障技术进行应用研究，形成临床实验室新突发传染病综合检测技术平台。在新突发传染病防控中发挥了重要作用，对临床实验室的规范建设起到了示范作用。

三、项目推广应用情况

应用以上综合检测平台共完成军地14起公共卫生事件的实验室筛检任务；完成突发传染病病原检测5万项次；近3年创造经济效益518万元；发表论文46篇（SCI收录4篇），他引67次；主编专著2部；成果在军地53家医院实验室推广应用；获军队医疗成果二等奖3项，实用新型专利1项；是全军感染病临床实验诊断中心、北京市传染病网络实验室；在全国各类会议、培训班授课17次；举办省部级技术学习班2次，接待、培训参观鉴学人员2 800余人次。



适合于中低收入国家的子宫颈癌快速筛查与相关技术研究

中国医学科学院肿瘤医院 襄垣县妇幼保健院

乔友林 赵方辉 潘秦镜 李淑敏 张 询 陈 汶 陈 凤 胡尚英 马俊飞 刘 彬

一、项目概况

项目起止年月：2003年1月1日至2009年8月25日。

项目资助：国际合作项目“比尔与梅琳达·盖茨基金”（GAT.1134-01557-LPS）。

国内外研究进展

子宫颈癌是危害世界妇女健康的第三大恶性肿瘤，可通过筛查得到有效防治。在资源短缺的国家，由于条件限制，无法建立有效的细胞学筛查系统，而醋酸/碘染色肉眼观察方法（VIA/VILI）的灵敏度又较低。人乳头状瘤病毒（HPV）DNA检测技术灵敏度高、客观、可重复性好，然而由于检测程序复杂、费时费钱，较难推广。因此研究者提出开发简便、快速、低廉并适合在发展中国家使用的HPV DNA检测技术的设想，得到了美国比



尔与梅琳达·盖茨基金会的支持。

研究目的与方法

本项目总体设计分两阶段，在五年内完成。第一阶段的主要任务是流行病学与新检测技术的方法学研究；第二阶段是检测技术的临床验证研究，即在宫颈癌高发地区，通过以人群为基础的多中心大样本临床筛查试验，对第一阶段研究提出和初步证实的最佳检测方法进行筛查有效性的验证评价。

同时，国内尚无全国性的有关HPV的流行状况及其相关研究，因此本项目采用大样本人群的横断面和前瞻性队列研究设计，以及与国际接轨的HPV检测技术，来阐明HPV与中国女性宫颈癌的病因学关系，及HPV在疾病和人群中的流行分布特征，为在中国人群中采用与HPV相关的一级预防（HPV疫苗）和二级预防（HPV筛查）措施提供科学依据。

二、项目研究结果和结论

1.在国际上首次研发成功一种简单、快速、准确、安全并且成本较低的HPV DNA检测技术（*careHPV*），并且首次以临床疾病结局为终点指标，验证了*careHPV*在人群中筛查宫颈癌的准确性，与目前采用的标准HPV检测方法和细胞学接近，高于欠发达国家和地区使用的VIA，可作为资源贫乏地区的宫颈癌初筛方法。

2.国内首次通过大样本人群的横断面和前瞻性队列研究证明生殖道HPV感染是中国女性宫颈癌的主要病因。妇女HPV感染阳性与阴性相比患宫颈上皮瘤变及癌症的相对危险度高达166倍和人群的归因危险度达95%以上。

3.首次分析了我国浸润性宫颈癌、宫颈癌前病变和普通人群的HPV型别分布，发现中国女性宫颈病变中的优势HPV型别为HPV16、18、52和58，而HPV16、58、52、33和18是普通女性人群的优势型别。

4.在国际上首次验证采用4-象限多点活检和颈管刮术可以提高宫颈病变的诊断水平，极大地降低疾病诊断的错误分类偏倚。

三、项目推广应用情况

本项目研发并验证成功的一种快速批量检测技术（*careHPV*）是宫颈癌防治领域中的一个重要突破，它最大的科学价值是具备在全球资源贫乏地区应用的必要特点，简单、快速、准确、安全和成本较低，并且实现了即查即诊，免去了筛查阳性病人为进一步诊断的召回访视，优化了筛查流程，可节约大量的卫生资源，为发展中国家和地区宫颈癌预防项目提供了一种实用方法，具有重要的临床及公共卫生学应用价值。该成果在2008年9月的Lancet Oncology杂志上以快速通道的形式发表，截至到2013年4月12日已被引用达148次，其中他人引用132次。同期由国际专家撰写的述评对该成果给予了充分的肯定和极高的评价，称赞到“简单、快速的*careHPV*检测技术有望成为子宫颈癌客观可信的筛查方法，它的成功研发很振奋人心”。HPV Today杂志也将该成果作为单独一期的内容进行了重点封面报道，强调“技术上的不断改进使得HPV筛查技术成为发展中国家也能负担的一种筛查方法”。

该技术已获得我国国家食品药品监督管理局和欧盟（CE Mark）批准，在我国深圳大规模投产，WHO正在进行预认证（pre-qualification），将供应全世界中低收入国家。比尔与梅琳达·盖茨基金会正在资助发展中国家印度、尼加拉瓜、乌干达、秘鲁和中美洲开展该技术的全球应用示范项目。该技术也为建立我国的宫颈癌筛查体系，把宫颈癌筛查纳入常规的卫生服务项目中提供了一种可行的筛查方法，将极大地促进我国宫颈癌筛查工作的进程。从2009年起，我国政府开始努力推行子宫颈癌筛查，启动了公共卫生重大专项——农村妇女“两癌检查”项目，从每3年筛查1 000万妇女到现在每年筛查1 000万妇女。然而我国基层卫生服务还很薄弱，如何解决几亿适龄女性的宫颈癌筛查依然是很大的难题。*careHPV*技术的推广和应用将有助于促进我国并带动其他发展中国家的宫颈癌防治工作，加快缩短发展中国家与发达国家在宫颈癌防治方面的差距，对于全球降低宫颈癌发病率、死亡率具有重要意义。

本项目的研究成果在《柳叶刀肿瘤学杂志》、《国际癌症杂志》等多个国际知名杂志发表（24篇英文文章和33篇中文文章）。20篇代表性论文的最高影响因子为13.283（发表当年影响因子），累计达61.205。这些文章得到了国际国内同行的高度评价并被广泛引用，引用次数达764次，其中他引有628次；而且多次被《新英格兰杂志》、《柳叶刀》等著名杂志的文章所引用，单篇引文最高影响因子达53.484。本项目的研究成果在世界范围内推动了宫颈癌的预防和控制工作。本项目的负责人乔友林教授也因此被世界卫生组织授予2011年度IARC荣誉奖章。



我国2009年甲型H1N1流感大流行的流行病学和防控策略研究及应用

中国疾病预防控制中心 北京大学人民医院

杨维中 冯子健 余宏杰 高占成 冯录召 廖巧红 周 蕾 郑建东 李 群 李中杰

一、项目概况

项目起止时间：2005年1月1日至2012年4月30日。

项目资助：“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项“自然疫源性传染病病原谱流行规律及变异研究”（2009ZX10004-201）；中美新发和再发传染病合作项目（5U2GGH000018-02）；美国国立卫生研究院“中国甲流大流行早期轻症病例临床特征和重症病例危险因素研究”（U19 AI51915）；中央财政甲型H1N1流感防控专项。



国内外研究进展

2005年以来，高致病性禽流感H5N1病毒禽间暴发引起人间病例持续出现，其高病死率和潜在的流感大流行威胁引起了国际社会的高度关注。2009年4月，距人类上一次流感大流行（1968年香港H3N2大流行）41年后，起源于北美地区的甲型H1N1流感（简称“甲流”）大流行在全球暴发流行。甲流病毒是一种新型流感病毒，人群普遍易感，传播迅速，来势凶猛。人类对这种新发传染病的病原学特点、传播和流行规律、临床特征、主要侵袭人群、治疗手段、药物性和非药物性干预措施的使用及效果等均缺乏认识，如何有效开展甲流防控和大流行应对工作是国内外医学界共同面临的重大技术难题。

研究目的与方法

1.目的：系统研究我国甲流流行病学和防控策略中的关键性科技问题，为制定和完善甲流防控策略和措施提供科学依据。

2.方法：在甲流疫情暴发流行期间，项目组采取“边防控、边研究、边完善”的策略，设计、建立和扩大全国流感监测系统，组织制定甲流监测、暴发调查和处置、密切接触者管理等技术方案和指南。同时，利用各种监测来源数据，围绕甲流流行病学和防控策略中的关键问题，组织开展了一系列应用性研究。

二、项目研究结果和结论

在国家多部委联防联控工作机制和卫生部的领导下，项目组针对甲流流行病学和防控策略中的关键性科技问题开展了系统研究，取得了国际领先的科技创新和突破。主要成果有：

1.积极推动流感大流行应对准备工作，制定中国流感大流行应急预案，设计、建立和扩大全国流感监测网络，为我国流感大流行应对奠定了坚实的技术基础。

2.针对我国早期确诊的1 291例甲流轻症病例和9 966例住院甲流病例，以及国内首起学校内、火车上、旅行团内的甲流暴发疫情，开展系统深入的流行病学研究，丰富了国内外医学界对甲流感染、排毒、传播和流行规律的认识，为国家监测和防控策略的制定和调整提供了重要参考。

3.首次系统建立流感大流行防治技术规范体系，使我国传染病大流行应急能力实现历史性突破。实时研判和评估国内外疫情形势，为联防联控工作机制和卫生部决策提供有力的科学证据。指导全国疾控系统开展甲流防控工作，为呼吸道传染病疫情的防控和应急处置树立了典范。

4.全面系统地评价我国甲流应对的主要策略及其效果，总结我国在大流行准备和应对中取得的成绩和经验，为我国及国际社会应对将来的流感大流行或其他突发公共卫生事件提供了重要借鉴。

上述成果对我国和全球的流感大流行应对做出了突出贡献。事实证明，甲流防控有效延缓了疫情在我国的扩散速度，维护了社会稳定和经济平稳增长，保障了国庆60周年等重

大活动的顺利进行，得到广大人民群众认可和国际社会的好评，成为传染病控制与科学技术有机结合的典范。

三、项目推广应用情况

项目成果获得国际、国内评估组的高度肯定；本项目已发表论文20篇，其中SCI收录论文10篇，发表在《英国医学杂志》（BMJ）、《临床感染性疾病杂志》（Clin Infect Dis）、《新发感染性疾病杂志》（Emerg Infect Dis）等感染病和公共卫生领域的国际权威杂志，累计影响因子113分，论文SCI他引449次。为了使本研究成果能够在更大范围内产生社会和经济效益，项目组采取了一系列措施有效地促进了成果的应用和推广。

1. 项目组充分依托其建立的全国流感监测系统和开展的一系列流行病学和防控策略研究的相关成果，及时向专家委员会提供了大量准确的疫情信息和专业建议，为专家委员会充分发挥决策咨询作用提供了重要的技术支撑。

2. 将研究成果直接应用于本项目组牵头制定的有关监测、暴发调查、密切接触者管理、重点场所防控等技术方案，通过WHO、卫生部、中国疾控中心文件下发，使我国传染病大流行应急能力实现历史性突破。

3. 全国疾病预防控制系统将上述研究成果和技术方案用于开展甲流监测、防控和大流行应对工作，有效延缓了甲流在各地的扩散速度，降低了疫情对公众健康的危害，对各省甲流防控工作做出了重要贡献。

4. 基层医院将本项目研究成果积极应用于指导病例的诊断、救治、病例隔离、院内感染控制工作，有效降低了甲流重症和危重病例的病死率。

5. 研究成果为WHO制定甲流诊断、治疗和病例管理和WHO流感大流行应急预案提供了重要信息。



鞘内注射甲氨蝶呤、阿糖胞苷患者发生群体性截瘫事件的病因学研究

中国疾病预防控制中心 中国食品药品检定研究院

曾光 马会来 李波 江滨 王向波 闫慧芳 沈连忠 徐昌 万新华 刘慧慧

一、项目概况

项目起止时间：2007年7月至2008年2月。

项目资助：卫生部突发公共卫生事件应急任务和卫生部医政司委托项目。



2007年6-9月，全国12个省、29家三甲医院近200例患者白血病、淋巴瘤、绒毛膜上皮癌等癌症患者鞘内注射上海华联药厂生产的甲氨蝶呤（MTX）、阿糖胞苷（Ara-C）后出现不可逆性下肢瘫痪、大小便失禁等严重的神经系统损害症状。国家权威部门对药品生产过程及质量控制等方面的全面检查未发现异常；参照最新版中国、美国、欧洲药典标准以及进口药品注册标准对可疑批号药品进行检测均符合标准规定；对涉及药品安全性和药物毒性的50多项指标进行检测未发现异常；采用兔子建立动物模型，鞘内注射可疑批号药品的兔子也未发现异常。

该事件发生后，国务院领导高度重视，明确指示不查清原因，绝不收兵！7月26日课题组紧急接受卫生部下达的任务后，立即组织多学科专家开展病因学技术的攻关研究。

研究目的与方法

1.目的 揭示病因学真相，为科学决策提供依据。

2.方法

2.1临床：制定病例的诊断标准，对报告病例逐一进行核实诊断，分析鞘注MTX与Ara-C发生不良反应的临床特征。

2.2流行病学：对购进华联药厂MTX可疑批号的8家医院开展生态学研究，并在已使用可疑批号药品的医院进一步分析鞘注可疑批号药品与患者发生截瘫的关联性。

2.3药品生产环节调查：对药品生产企业进行现场调查，比较可疑批号药品与其他批号药品在原料和配方、工艺和设备、生产人员和时间等方面的异同性。

2.4病因假设的形成：根据临床、流行病学、药品生产环节调查结果，提出初步的病因学假设，并根据调查结果，调整或提出新的病因学假设。

2.5验证病因学假设：开展回顾性队列研究，采用多因素分析方法分析患者因素（原发疾病种类、病程、年龄）、治疗因素（联合用药、单剂剂量、化疗方案等）、药品因素（鞘注药品批号、次数）等与发病的关联性；针对病因假设提出的污染物质，采用定性、定量检测技术对可疑批号药品进行检测验证；建立合适的动物实验模型，为验证病因假设提供佐证。

二、项目研究结果和结论

1.分别鞘内注射MTX或Ara-C后发生截瘫等不良反应的患者在运动、感觉和反射功能的临床表现高度相似，均为同一性的脊髓神经根神经病。

2.生态学研究结果表明，尚未使用可疑批号药品鞘注的3家医院均未出现截瘫病例，已经使用可疑批号药品鞘注的另外5家医院均出现截瘫病例；对其中鞘注记录完整的83例患者的进一步分析结果表明，鞘注可疑批号药品与患者发生截瘫存在统计学关联。

3.根据分别鞘内注射MTX或Ara-C引起一致性临床损害的结果，提出了“两种药物在生产过程受到同一物质污染”的假设；现场调查发现另一种严禁用于鞘内注射的抗肿瘤药物——“硫酸长春新碱”与MTX、Ara-C使用同一生产线交替生产，且可疑批号药品生产

前均生产过硫酸长春新碱，提出了“可疑批号药品在生产过程受到硫酸长春新碱污染”的病因学假设。

4.以2007年6-9月在12家医院进行鞘内注射治疗的448例白血病等癌症患者为研究对象的回顾性队列研究结果显示，鞘内注射4个可疑批号药品与患者发生截瘫有关，且鞘注可疑批号的次数越多，发生截瘫的风险越大，存在剂量反应关系；其他因素均与发生截瘫无统计学关联。

5.采用液相色谱-质谱定性分析比对和超高相液相色谱定量分析方法，查明了仅可疑批号药品中检出微量硫酸长春新碱（0.28~18 μ g/瓶）。

6.建立食蟹猴和Beagle犬两个种属动物实验模型，证实了鞘内注射可疑批号药品或含硫酸长春新碱药品的动物均表现出与人临床相似的神经毒性反应症状。

7.从时间顺序、联系强度、剂量反应关系、联系的一致性、特异性、暴露的终止效应、生物医学的合理性、动物实验证据等8个方面，全面论证了鞘内注射受硫酸长春新碱微量污染的MTX、Ara-C与截瘫发生的因果关系。

三、项目推广应用情况

本研究成果对迅速侦破本起药害事件原因，为政府和司法部门依法处置事故责任方，妥善处理患者康复、治疗、理赔等善后工作，平息事件影响提供了强有力的科学证据。

研究成果应用于2010年《药品生产质量管理规范》的修订，由原来的“抗肿瘤类化学药品应避免与其他药品使用同一设备和空气净化系统”改为“抗肿瘤类药品应使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备”，对避免类似事件的再次发生具有重要的指导意义。

在破案前两周提出“全面停止华联药厂MTX、Ara-C用于鞘内注射的建议”为决策部门采纳，对正在使用Ara-C问题批号的7家医院，至少避免了130名患者因继续鞘注问题药品而发生截瘫，减少了5200万~9100万元的经济损失。

培养了1名博士生，研究论文在Journal of Clinical Oncology（影响因子18.372）和《药物不良反应杂志》上发表，被Antipsoriatics-Advances in Research and Application（2012 Edition Scholarly Brief）一书引用，对国内外开展类似研究具有广泛的借鉴意义；本研究已成为国家疾控中心和协和公共卫生研究生、各级疾控中心的现场流行病学教学的经典案例。





我国维持无脊髓灰质炎状态10年间疫苗衍生病毒的研究

中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 中国疾病预防控制中心

贵州省疾病预防控制中心 安徽省疾病预防控制中心 广西壮族自治区疾病预防控制中心

山东省疾病预防控制中心 四川省疾病预防控制中心

许文波 张勇 祝双利 梁晓峰 李黎 严冬梅 朱晖 王东艳 温宁 李杰

一、项目概况

项目起止时间：2001年1月-2010年12月。

项目资助：卫生部脊髓灰质炎疫苗衍生病毒专项疾控项目；行使世界卫生组织西太平洋地区脊髓灰质炎参比实验室职能（项目号：WP/CHN/IVD/001/RB02）；国际合作项目“中国脊髓灰质炎疫苗衍生病毒研究；国家科技重大专项课题“传染病实验室监测核心技术和技术体系研究：重要病毒的实验室网络化监测技术研究—脊髓灰质炎病毒的实验室网络化监测技术研究”（项目号：2008ZX10004-008、2012ZX10004215）。

国内外研究进展

随着口服脊髓灰质炎（脊灰）减毒活疫苗在我国的广泛使用，从1995年至2000年，我国无本土脊灰野病毒病例，世界卫生组织于2000年宣布，包括中国在内的西太平洋地区已经证实无脊灰。然而本研究发现部分儿童接种OPV后，OPV疫苗病毒在人体内复制，并会随着粪便向外环境排泄，在未免疫或未全程免疫的儿童中循环，循环一段时间后，疫苗病毒会发生核苷酸突变，VP1区核苷酸变异率 $\geq 1\%$ ，就称为脊灰疫苗衍生病毒（Vaccine-derived poliovirus, VDPV），其经常发生一些毒力位点回复突变和基因重组，从而带有脊灰野病毒的一些表型特征。

在国外已经报道的几例cVDPVs循环中，贵州cVDPVs是唯一的一次在早期发现并被阻断的。目前经过强化免疫和高质量的AFP监测，这些毒株在当地和其他地方没有再次发现，这次循环已经被阻断了。在局部地区，小范围人群内的VDPVs的循环，起源于一个共同的祖先，并且形成2个小分支，这些都是世界上未曾报道过的，对这些毒株的深入研究，对弄清楚cVDPVs循环的早期变化特点有着重要的作用。

研究目的与方法

为了评估我国消灭脊灰野病毒之后，OPV的使用与VDPVs出现的关系，评估VDPVs的出现对我国维持“无脊灰状态”带来的挑战，评估在全球证实消灭脊灰野病毒后停止OPV免疫的策略与对策，本研究团队通过采用统一的细胞系、统一的病毒分离和鉴定方法在全国脊灰实验室网络中系统地开展了急性弛缓性麻痹（Acute flaccid paralysis, AFP）病

例脊灰病毒学监测和研究，及时发现了多起脊灰疫苗变异株、循环VDPV和免疫缺陷患者服苗后VDPV引起的脊灰病例。本项目从脊灰疫苗病毒在人群中循环过程中的变异和重组对病毒的毒力、致病力和传播为切入点，阐明我国在无脊灰时代使用OPV的策略和研制使用IPV的紧迫性。着重阐明这些VDPV对全球消灭脊髓灰质炎和中国维持无脊髓灰质炎所带来的挑战。

二、项目研究结果和结论

1.在我国建立了适合无脊灰状态下疫苗衍生病毒监测体系，能够快速鉴别脊灰疫苗衍生病毒和野病毒，从而及时发现了我国2001-2010年由脊灰疫苗变异株或VDPV引起的脊灰病例（如2004年贵州cVDPV暴发，2005年安徽iVDPV病例，2006年广西cVDPV暴发等），并证实无脊灰野病毒输入病例，为中国连续10年向世界卫生组织提交维持无脊灰状态证实报告提供了详实的科学依据。

2.首次阐明了我国脊灰疫苗变异株和VDPV循环早期的重要生物学性状：发现II型脊灰疫苗病毒VP1编码区变异3~4个核苷酸即可引起其2个已知的毒力位点完全回复突变并引起聚集性AFP病例；证明循环的VDPV和人肠道病毒重组与其神经毒力的升高和传播力的增强没有必然的联系；确认了文献中报导的I型脊灰病毒5'非编码区G-480位点不是其最重要的神经毒力决定位点。

三、项目推广应用情况

本研究为国家卫生部制订应对脊灰疫情的综合防控措施，确定实施脊灰疫苗强化免疫策略的地理区域、重点人群和年龄范围等提供了重要的科学依据，为早期控制和阻断脊灰疫苗变异株或VDPV的循环和传播赢得了时间，该研究为维持我国维持无脊灰状态作出了重要的科学贡献，发挥了关键技术支撑作用。在全球消灭脊灰后期和我国维持无脊灰状态的现阶段，该项目的研究成果支持了我国VDPV应急预案的制订，推动了我国自主研发脊灰病毒灭活疫苗（IPV）的决策和进程，同时，也为WHO和我国在维持无脊灰阶段疫苗使用策略的制订、疫苗种类的选择和新型OPV疫苗的研究提供了重要的科学依据。该项目的研究发现对我国维持无脊灰具有极重要的社会和经济价值。

本研究发表论文60篇，其中SCI收录论文14篇。被引用情况：中国疾病预防控制中心公共卫生监测与信息服务中心查引报告显示：经检索Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) --1900年至今、中国生物医学期刊引文数据库（CMCI）（2002-2013.1），“我国维持无脊髓灰质炎状态十年间疫苗衍生病毒的研究”课题组上述14篇SCI收录英文论文，总被引222次，被他引204次；上述46篇中文论文，总被引223次，被他引168次。上述14篇SCI收录英文论文，总影响因子为54.511。





我国HIV耐药检测技术平台的建立及推广应用

中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心 北京大学 复旦大学

邵一鸣 马丽英 邢辉 刘俊义 廖玲洁 王孝伟 汪宁 姜世勃 阮玉华 赵全璧

一、项目概况

项目起止时间：2005年1月1日至2012年4月30日。

项目资助：973计划“我国艾滋病病毒耐药性分子流行病学调查和耐药机制研究”(2005CB523103)；国家“十一·五”传染病重大专项“我国艾滋病基因变异规律和耐药监测技术研究”(2008zx10001-004)，艾滋病检测技术的研发(2008ZX10001-01)；国家自然科学基金项目“我国HIV-1流行株CRF07_B/C的pol区新突变位点对逆转录酶抑制剂的耐药机制研究”(30872232)，环庚嘧啶类新型非核苷抗艾滋病药物的设计合成及活性研究(20672008)，基于DAPY/S-DABO结构的新型非核苷类逆转录酶抑制剂的研究(21042009)，新型非核苷类HIV逆转录酶抑制剂的设计合成和活性评估(20172007)；传染病预防控制国家重点实验室重点课题“我国HIV耐药毒株的演变和适应性研究”(2011SKLID102)。

二、研究项目简介

抗病毒治疗可显著降低HIV患者的病死率并降低其传播性。HIV耐药病毒的发生是治疗失败的主要原因之一。本项目从流行病学、生物学、分子生物学和生物信息学层面对我国HIV耐药毒株的发生和演化进行了深入研究，并建立了系统的HIV耐药检测技术平台，推动了我国HIV耐药检测监测工作。

1.建立达到国际规范的HIV耐药监测检测技术平台，并在全国推广应用。在我国免费抗病毒治疗之初，率先在国内开展HIV耐药检测监测，建立适合我国应用的耐药基因型和表型检测技术，并将之推广到全国25个省市疾控系统以及多家医院。该技术平台通过世界卫生组织(WHO)认证，成为HIV耐药国家级实验室，并晋升为WHO西太区唯一的HIV耐药区域实验室，为巴基斯坦和柬埔寨等国提供了耐药技术支持。

2.阐明HIV耐药在我国抗病毒治疗人群中的发生和发展模式及其对治疗效果的影响。系统地分析了抗病毒治疗过程中耐药性发生发展进程，与CD4计数和病毒载量的关系，查明了影响HIV耐药性产生的主要因素，标定了不同药物方案诱导的主要耐药谱。在8年前瞻性队列研究中测定出抗病毒治疗失败、耐药、免疫学失败和死亡4个事件的顺序和间隔时间，为卫生部门有序调配资源，及时更换二线治疗药物提供了科学的依据。

3.开发我国HIV耐药分析软件，首先报道了我国HIV-1流行毒株的耐药基因型和表型特征，以及遗传多态性位点对耐药结果判定的影响，指出我国使用国际耐药数据库的适用范围和局限性。软件已被国际数据库审核接受和多国学者下载，为国际HIV耐药数据库提供了大量的耐药毒株资料。

4.建立了对我国HIV耐药株传播的动态监测系统。发现全国免费抗病毒治疗之前我国

HIV耐药水平很低，随着治疗的扩展耐药传播水平有所增高。同性恋治疗人群出现中度耐药毒株的传播。研究结果为卫生部门制定科学和有针对性的耐药防治措施提供了依据。

5.分离和鉴定了一批我国治疗人群的主要HIV耐药毒株，供国内科研院所用于抗耐药病毒研究，指导我国HIV药物开发的靶向研究。在多年耐药分子流行病学调查的基础上，针对我国抗病毒治疗过程中出现最早和频率最高的耐药位点Y181C和K103N，设计出拥有我国自主知识产权并能有效抑制我国HIV耐药病毒株的先导化合物，达到国际先进水平。

三、项目推广应用情况

本研究发表50篇主要论文（SCI 36篇）中，影响因子101，被引253次。申报国家发明专利3项（授权1项，实审2项）。培养研究生20名，为20多个省培养了HIV耐药检测监测队伍，协助政府制定有效的艾滋病治疗策略，提供了技术支撑，提升了我国HIV耐药监测和研究水平。



核辐射突发事件医学应急关键技术研究及其推广应用

中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 中国医学科学院放射医学研究所

苏旭 刘青杰 刘建香 吉艳琴 拓飞 秦斌 张伟 周强 杨昌跃 范瑶华

一、项目概况

项目起止时间：1998年1月1日至2011年6月30日。

项目资助：卫生行业科研专项（200802018）；科技部国家社会公益性研究项目（2001DIB20108）；科技部国家社会公益性研究项目（2002DIB40093）；北京市自然科学基金项目（7032043）；国家人事部2002年度留学回国人员科技活动择优资助项目（优秀类）；卫生部科学研究基金项目（98-2-46）。

国内外研究进展

随着科学技术的进步，核与辐射技术已广泛应用于工农业生产、军事和医学等领域，极大地促进了社会进步与经济发展。然而，核与辐射技术在造福人类的同时，事故时有发生，伤害和威胁着人民的生命健康和安全，除直接造成人员伤亡外，还会引起极大的心理恐慌，甚至影响社会稳定和国家安全。核电虽是清洁、安全的能源，但前苏联切尔诺贝利核电站事故说明不能完全排除发生严重核泄漏事故的可能。核设施很可能受到袭击、破坏，导致大量放射性物质的释放，对人员造成损伤，也不能完全排除发生局部核战争和



发生核恐怖袭击事件的可能性。除人为因素可导致核事故和放射事故外，自然灾害（如地震）也可诱发核事故和放射事故（如日本福岛核电站事故），从而导致人员的放射损伤。为了有效应对并及时控制核辐射与放射事故、恐怖袭击事件的后果，防止事态扩散，做好处置核与辐射重大事故和恐怖袭击事件相关的技术研究和技术储备尤为重要。为加强核事故医学应急工作，科学有效地应对核辐射与放射事故、恐怖袭击事件，降低或控制辐射危害，提高应急能力，针对个体开展生物剂量估算、针对公众开展健康风险评估以及集数据、评价信息、技术支持和辅助指挥为一体的决策支持系统方面的研究将发挥重要的作用。

研究目的与方法

为加强核事故医学应急工作，降低或控制辐射危害，提高应急能力，本项目根据国家需要，开展了核辐射突发事件医学应急关键技术研究并推广应用。主要包括三部分内容：生物剂量估算技术研究；核辐射突发事件监测、识别及判定技术研究；核辐射突发事件医学应急决策技术研制。

二、项目研究结果和结论

1.研究了超大剂量电离辐射诱导早熟染色体凝集剂量学方法，建立了14条大剂量范围内(γ 射线20Gy、中子10Gy)剂量效应关系曲线；研究建立了荧光原位杂交方法分析染色体易位和多种材料电子自旋共振回顾性剂量重建方法；研究了局部受照剂量估算技术，提高了其剂量估算准确度；研究单细胞凝胶电泳分析、基因表达和T细胞受体突变测定技术，建立了快速、高通量生物剂量估算方法。

2.集信号核素判定、 γ 实时成像、核辐射车载监测技术为一体，研究建立了核事件现场识别与判定技术和信号核素数据库；建立了我国部分核电站周边和敏感地区食品和饮用水放射性基线数据库、全国饮用水总 α 、总 β 放射性活度数据库；研究建立了萃取色层快速分离低水平铀和电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）分析放射性核素的方法。

3.采用客户端/服务器结构开发，在地理信息系统(GIS)上建立了核设施及敏感地区的环境和健康基线数据库；通过分析相关辐射参数，开展了辐射剂量估算、健康效应后果评价等方面研究。形成了一套集健康基线数据系统、后果评价信息系统、技术支持系统和辅助指挥系统为一体的决策支持系统。

该研究成果为我国核辐射突发事件应急监测、识别、判定，生物剂量估算，应急决策以及相关国家标准的制/修定提供了科学依据，其研究成果达到国内领先水平，部分内容达国际水平。

三、项目推广应用情况

本项目研究成果在全国得以广泛应用，并在国内多起放射事故处置中发挥重要作用。项目组主要成员参加亚洲地区生物剂量估算的比对工作，结果优秀。核事故医学应急决策支持平台装配给了全国各级放射卫生医学应急组织，用以指导医学应急人员做好核辐射事故后的应急救援工作。辐射监测、识别及判定技术研究已应用于朝核应急监测与评价、日

本福岛核事故我国卫生应对等重大核与辐射突发事件应急中，为国家决策部门提供了重要依据。项目组还组织5次全国生物剂量比对，检验了生物剂量估算队伍的能力，推动全国生物剂量估算工作的顺利开展。组织了3次全国辐射生物剂量相关技术培训班，共培训来自全国23省市的90余名学员。在4次全国放射工作人员健康管理培训班和省级单位的专题培训的人员接近千人。项目组共发表论文137篇(SCI 14篇)，共计被引用186次，出版专著6部，研制国家标准2部。培养研究生20名，研究成果在国内外放射医学与防护专业学术交流会议上报告300余次。



青少年亚健康多维评定方法的建立与应用

安徽医科大学

陶芳标 胡传来 万宇辉 郝加虎 孙莹 孙业桓 黄锐 苏普玉 许韶君

一、项目概况

项目起止时间：2006年12月至2009年9月。

项目资助：国家高技术研究发展计划（2006AA02Z427）。

国内外研究进展

我国青少年亚健康问题的研究尚处于起步阶段，缺乏针对性强的评价工具、研究力量分散，极大地削弱了现有研究的成效。同时，目前对于亚健康问题的了解多来源于横断面研究，难以获得其变化趋势，不能回答相关因素与亚健康的因果联系以及亚健康对其他身心健康问题的影响。因此，建立有效、敏感、实证能力强的评价方法并用于监测和队列随访是青少年亚健康研究领域的重要课题。

研究目的与方法

目的

研发适合我国青少年使用的亚健康多维评定方法，了解我国青少年身心亚健康问题的流行现况和变化趋势，分析青少年身心亚健康发生的影响因素以及身心亚健康预测心理行为问题发生的实证作用。

方法

1. 选择安徽省代表性地市，抽取1万余名在校大中学生进行预实验和青少年亚健康多维评定问卷的心理统计学评价研究；开展了在校学生亚健康问题的干预研究。

2. 利用分层整群抽样的方法，在哈尔滨、北京、太原、绍兴、鄂州、贵阳、重庆和广



州等8个城市对城乡大中学生进行了大样本亚健康问卷调查及影响因素分析；对17 622名青少年学生开展为每3月一次、持续9个月的“青少年亚健康对心理行为问题预测作用”的随访研究。

3.在全国9个省份的9个城市城乡12 106名大中学生中完成人体测量、血压测量和30s下蹲20次运动负荷试验，测定了7 738名学生的空腹血糖、血脂等生化指标水平。

4.在沈阳、重庆、广州、新乡、阳江等5个城市21 000余名在校中学生（初一~高三）中开展青少年亚健康与行为问题的监测研究，并每年扩大监测城市。

二、项目研究结果和结论

1.研制与评价《青少年亚健康多维评定问卷》。课题组编制了101个条目的初始问卷，提出以“严重程度（自评症状表现严重）或发生频率（自评经常或总是出现）”+“持续时间”这一编制青少年亚健康相关症状（问卷条目）的方法。通过项目分析制定了71个条目的亚健康评定问卷，心理统计学评价显示问卷具有良好的信效度和反应度。此外，利用22 325名大中学生样本，确立了我国青少年亚健康多维评定问卷全国常模以及评分与计分方法。

2.确立青少年亚健康生理、生化评价指标，并进行效果评价。利用代谢综合征关联性和区分能力分析，以及基于生化指标与生理指标高度相关性，提出了腰高比和运动负荷恢复指数为青少年亚健康生理评价指标。

3.全国多中心青少年亚健康评定技术的应用研究。在全国2万余名在校大中学生中发现，中学生身心亚健康症状报告率约为40%~60%，大学生相关症状报告率约为35%~45%；建议在当前使用全国样本的第90百分位数为亚健康状态的筛查标准。青少年身心亚健康的发生受到个体特质，家庭、学校及社会环境等多方面因素的影响；其与自杀行为、自伤行为、网络成瘾和烟酒使用等多种健康危害行为相关联。队列研究显示，身心亚健康状态、高腰高比、高运动负荷恢复指数对青少年危害健康行为和身心疾患有良好的预测作用。全国多中心的实证性研究反映了青少年亚健康综合评价指标的有效性。

4.青少年亚健康—心理行为问题的干预研究。课题组研制了覆盖初中、高中、大学三个层次的青少年“心理社会应对能力”培训技术。在合肥市部分大中学生中实施的两轮干预显示，该干预技术不仅有效提升了青少年心理社会能力、降低了心理亚健康症状，而且对自杀行为有一定的预防作用。

5.推动中国青少年亚健康与行为问题监测研究，成立“中华预防医学会儿少卫生分会青春期学组”。在全国各监测点收集身心亚健康状态、青少年健康危害行为及相关影响因素资料，并不断增加实施单位，以了解我国现阶段青少年亚健康和行为问题的变化趋势。同时，以青少年亚健康问题的全国性系列研究为契机，成立了中华预防医学儿少卫生分会青春期学组。

6.制定并获批国家卫生标准——《学生心理健康教育指南》。按照学生身心发展特点和规律，结合前期研究成果，课题组制定了针对不同学习阶段的《学生心理健康教

育指南》，国家标准化委员会及国家卫生和计划生育委员会已颁布实施（GB/T 29433-2012），从而规范了我国青少年学生心理健康教育的目标、内容、模式、实施途径和师资要求等。

三、项目推广应用情况

研究成果在全国部分高校、中小学卫生保健所、疾病预防控制中心等单位得到应用，拓展了儿少卫生/学校卫生学科研究范围。通过随访和监测研究，成功实现全国多家应用单位力量的整合，观察了全国范围青少年亚健康的现状和变化趋势，为针对性干预打下了坚实的基础，社会效益良好。课题组提出的具有自主知识产权的青少年亚健康评价体系和标准，研制者免费并通过公开出版物提供给专业研究者、学校卫生保健工作者、临床医生和其他社会工作者使用。本项目已培养博士生2名、硕士生10名。发表SCI期刊论文11篇，他引75次；国家核心期刊论文75篇，他引137次。主办全国性学术会议1次，参加学术会议交流8次。



人类肠道病毒山东地方株基因型分布及其所致疾病的分子流行病学

山东省疾病预防控制中心

徐爱强 王海岩 陶泽新 宋立志 李岩 刘桂芳 刘尧 纪峰 冯蕾 张丽

一、项目概况

项目起止时间：2006年12月31日至2011年12月31日。

项目资助：山东省医药卫生发展计划重点项目（2007HZ090）。

国内外研究进展

人类肠道病毒（Human enteroviruses, HEVs）属于RNA病毒，其抗原型别复杂，进化活跃，隶属不同组别的HEVs具有相同或相似的致病性，而导致不同疾病的HEVs在生物学特性和进化上非常相似和接近。近年来，国际分类将其重新划分为A、B、C、D共4个基因组。美国、日本等国家已建立起HEVs监测系统开展常规监测，目前国外的研究在流行病学方面主要在于揭示不同血清型HEVs的周期性流行规律以及发病的流行病学特征，在实验室检测方面主要在于应用分子生物学技术分析HEVs的基因变化，以及在基因调控下的病毒壳蛋白的变化与感染的关系。国内尚未建立起HEVs监测系统，缺乏全面系统的相关研究。20世纪80年代以来，国内外由HEVs引起的各类疾病发病呈明显上升趋势，特别



是近几年我国广泛流行的肠道病毒71型 (EV71) 所致手足口病 (HFMD) 引起各方的高度关注。因此, HEVs感染日益成为严重威胁广大群众特别是儿童身体健康与生命安全的重大公共卫生问题之一, 是病毒性传染病研究领域的热点。

研究目的与方法

本项目基于10余年来山东省急性弛缓性麻痹病例和HEVs所致疾病暴发等监测系统所分离的1 500余株HEVs山东地方株, 综合集成多学科如流行病学、病毒学、分子生物学、生物信息学、生态统计学的新技术和新方法, 旨在了解HEVs血清表型与其基因型的内在联系, 发现HEVs山东地方株新基因型, 摸清HEVs在山东省的主要血清型分布; 同时, 有代表性地选取不同时间、不同地区、不同来源的HEVs进行VP1区全基因序列测定, 构建HEVs山东地方株的VP1区全基因数据库, 并对其主要优势基因型进行基因特征研究; 明确发生在山东省的几次HEVs所致疾病暴发的主要病原体, 运用生物信息学方法对主要优势毒株进行同源性分析, 运用系统发生树方法分析其进化来源, 探讨病毒遗传变异对其致病性和流行规律的影响, 阐明不同型别HEVs的时间循环模式及优势基因型的变迁与疾病暴发的关系。

二、项目研究结果和结论

1.全面系统地对1 500多株HEVs山东地方株进行分子流行病学及其遗传进化规律研究, 将传统传染病流行病学、病原学与国际上最为流行的生物信息学技术和方法结合起来, 从宏观和微观两个角度阐述了HEVs遗传进化与疾病暴发之间的潜在联系, 在国内较早提出了VP1区全基因序列同源性进行HEVs基因型和基因亚型划分的依据。

2.初步摸清了HEVs山东地方株主要血清型的分布, 发现HEVs山东地方株分属于A、B、C 3个基因组共43个血清型, D基因组毒株在山东省鲜有报道。HEV-A山东地方株共有10个血清型, 近年来山东省HFMD病原以EV71和CVA16为主; HEV-A山东地方株的遗传进化存在一定的方向性和稳定性。HEV-B山东地方株涵盖血清型别最广泛, 包括29个血清型, 以ECHO11、CVB3、ECHO6、ECHO14、ECHO25居多, 不同血清型毒株有不同的时间循环模式; 山东省HEV-B所致疾病暴发以无菌性脑膜炎 (AM) 为主, CVB3、CVB5和ECHO30是其主要病原。HEV-C中的脊髓灰质炎病毒 (PV) 本土野病毒已被根除, 除PV以外的HEV-C山东地方株共有4个血清型, 在维持无脊髓灰质炎阶段, 应高度关注PV之间、以及PV与同属于HEV-C的其他CVA之间的重组, 这种重组可能导致毒力增强的新型病毒的出现。

3.发现了除EV71之外的EV73、EV74、EV75、EV76、EV80、EV87、EV90、EV96和EV97等新型HEVs, 其中EV87、EV90、EV97这三种血清型和EV71 C2亚型为首次在国内发现的新型HEVs, EV87山东分离株为全球第2个鉴定出的分离株。

4.创新性地将病毒环境监测技术与贝叶斯多动力学方法相结合, 建立了追溯人群HEVs循环动态变化及其流行史的新方法, 即通过贝叶斯理论的马尔可夫链蒙特卡尔方法, 对HEVs在环境中的进化时间、进化速度和进化祖先进行推测, 重构其流行史, 并通

过Simplot软件对HEVs基因组不同区域的重组进行分析；建立了HEVs全基因组测序的通用方法，为HEVs分子病毒学研究提供了重要的技术条件。

5.建立起HEVs山东地方株VP1区全基因数据库和毒株库，极大丰富了我省乃至我国HEVs遗传信息学资料，为预测HEVs未来可能的流行趋势及确定病毒的传播范围和传播途径提供了科学依据。

三、项目推广应用情况

本项目的相关技术和方法已被推广应用。部分成果已应用于国家科技重大专项“病毒性传染病病原谱流行规律及变异研究”课题，完善了我国不同地区临床症候群的病原谱构成；应用于全省HFMD防治工作中，为HFMD实验室快速诊断技术的建立和应用提供了有效的技术支撑；在HEVs所致传染病引致的突发公共卫生事件（如脊髓灰质炎疫苗衍生病毒、无菌性脑膜炎暴发）应急处置过程中得到了成功的应用。本项目获得的HEVs基因序列信息以及地方毒株库，可用于HEVs实验室诊断试剂和疫苗的研发，具有良好的产业化前景。

本项目在国内外知名杂志上发表论文39篇，其中SCI收录期刊论文17篇，总影响因子为47.57，被他人引用134次；培养博士研究生1人，硕士研究生4人；获得2013年山东省科学技术进步奖二等奖。



结核感染Elispot诊断试剂的研发及应用

深圳市第三人民医院

陈心春 周伯平 肖松生 杨倩婷 张明霞 廖明凤 张洁云 朱秀云 邓群益 陈 骑

一、项目概况

项目起止时间：2005年8月1日至2010年6月30日。

项目资助：结核病诊断分子标识研究（十一五传染病重大专项2008ZX10003-005）；CD4CD25天然调节性T细胞对肺结核细胞免疫的调节及其在肺结核发病中的作用（国家自然科学基金30671857，广东省自然科学基金06027608）；结核分枝杆菌TLR2配体对CD4⁺T细胞的直接作用（国家自然科学基金30771900，广东省自然科学基金7008514）；结核分枝杆菌诱导的Th17应答及其在人结核病发生中的作用（国家自然科学基金30872258）；结核分枝杆菌感染酶免疫斑点实验诊断试剂的研制和开发（深圳市重点项目200801006，深港创新圈项目200701008，深圳市产学研项目20080625060）。



国内外研究进展

结核病的诊断仍是当前一个重大的挑战，寻找新的结核病诊断标识，研发新的结核病诊断技术和试剂，是结核病防治临床实践的迫切需要。通过对结核菌感染诱导的宿主免疫应答的研究，人们发现结核菌抗原特异性的IFN- γ 水平是较理想诊断结核菌感染的分子标识。基于该标识，国外有两家公司开发了商品化试剂盒，分别是英国Oxford Immunotec公司生产T-SPOT.TB试剂盒和澳大利亚Cellestis公司生产的Quantiferon-TB-Gold试剂盒。但这两个试剂盒价格昂贵（每个测试约450元），限制了该类试剂盒在我国的使用。而在我们报道之前，国内还没有自主研制的结核菌特异性IFN- γ 释放的检测试剂盒研发的报告，能检索到的文献中，仅北京结核病胸部研究所谢莉等2005年报道过采用ELISA方法检测IFN- γ 分泌的情况。此外，据我们了解，国内其他地方如厦门大学、北京309医院、山东省胸科医院均在进行相应的试验，但目前的结果如何还没有文献报道。我们于2007年研制了基于结核菌抗原特异性IFN- γ 酶联免疫斑点检测技术的结核感染Elispot诊断试剂，开展了大量的临床应用，取得了显著的社会效益和经济效益。

研究目的与方法

1. 结核菌感染 Elispot检测试剂盒的研制：筛选合适的抗原是研发IFN- γ 检测试剂盒的关键。通过大量的筛选工作，我们确定了试剂盒用的蛋白和多肽抗原，确定了检测效率最理想的抗体对。在此基础上，对细胞浓度、抗原浓度、反应条件等其他条件进行了优化，确定了试剂盒的成份组成、抗原抗体的浓度、质控标准、操作规范，并且确定了针对不同标本（外周血、胸水、腹水）等标本不同的操作规程和结果判断标准。

2. 结核菌感染 Elispot检测试剂盒性能评价。

2.1 平行比较我们研制的试剂盒与进口同类试剂盒检测效果的差别；

2.2 以痰菌阳性的结核患者替代结核菌感染者，评价试剂盒检测的敏感性；

2.3 以结核菌暴露程度为参照，平行比较PPD皮试，评价试剂盒检测在反映结核菌感染的效果。

3. 结核菌感染 Elispot检测试剂盒在临床的应用。

二、项目研究结果和结论

我们研发的试剂盒与进口同类试剂盒（Quantiferon-TB-Gold）和（T-SPOT.TB），特异性相当，敏感性稍好，而成本只有进口试剂盒的九分之一，成品试剂盒销售价格不到进口试剂盒的三分之一。我们在国内最早（2007年）采用自制试剂盒开展临床服务，检测数量多达60 000例，经过临床大样本的验证，表明我们研制的试剂盒具有很好的稳定性、特异性（90.4%）和敏感性（89.0%），另外，我们的试剂盒适合胸腹水标本检测，且效果非常理想，特异性和敏感性均在95%以上。结论：筛选出适合中国人群遗传分布特点和广泛BCG接种现状的用于IFN- γ 检测的结核菌特异性抗原，简化Elispot检测的程序，降低了试剂盒的成本；通过对结核潜伏感染和活动性结核病的诊断的大量应用，取得较好的社会效益和稳定可观的经济效益。

三、项目推广应用情况

项目研究成果整理发表论文45篇,其中SCI论文10篇,单篇最高影响因子6.28,被引总次数36次,他引总次数27次单篇被引最高次数16次。获得国家发明专利授权一项(专利号ZL200810141800.X),并成功转化生产,获得药监部门医疗器械注册证(粤食药监械(准)字2012第2400025号),培养研究生9人。学术交流情况包括陈心春教授2012年4月应邀参加美国the International Conference on Human Immunity to Tuberculosis大会,并在美国AAI作poster报告,2012年12月在国家级学术会议《科学研究与结核病防治高峰论坛》和省级学术会议《结核病诊疗技术新进展》上做学术报告,2013年10月在中国防痨协会80周年庆典暨2013年全国学术会议大会发言,推广该项技术。



中国妇幼卫生监测体系建立、优化及信息化应用研究

四川大学华西第二医院

朱军 母得志 王艳萍 梁娟 代礼 李小洪 李琪 刘兴会 何春花 牟祎

一、项目概况

项目起止时间:1996年1月1日至2012年4月30日。

项目资助:本项目得到卫生部、科技部、世界卫生组织(WHO)、联合国儿童基金会(UNICEF)等经费资助。

国内外研究进展

孕产妇死亡率(MMR)、5岁以下儿童死亡率(U5MR)是衡量社会发展和人类健康的最重要指标,被《联合国宣言》列为全球千年发展目标。高效的妇幼卫生监测体系及高质量的数据是掌握妇幼健康信息、制定妇幼卫生策略和促进千年发展目标实现的基础。虽然上世纪80年代末和90年代初,我国先后建立了相互独立的获得MMR、U5MR和出生缺陷发生率等指标的监测系统,但与发达国家健全的生命信息统计系统相比,这些系统存在着资源与管理分散、信息资源共享度低,严重制约了信息的深度分析及信息与决策的转化、不能为重大妇幼卫生决策提供科学支撑等亟待解决的问题。

本项目以构建一个合理、高效、统一、可持续发展的全国妇幼卫生监测体系及实施模式为目的,根据国家妇幼健康战略以及政府决策需求,开展了监测体系的监测内涵、方法和技术优化等系列研究,以确保我国妇幼监测体系的可用性,促进监测数据的稳定性、及



时性与准确性。

二、项目研究结果和结论

1.构建和优化了一个高效、统一、可持续发展的国家级妇幼卫生监测体系及实施模式。

1.1通过监测体系顶层设计，整合原有3个监测网，发展了36个监测工具和技术规范，建立了6级数据质量监控体系，构建了高效、多用、统一的国家级妇幼卫生监测体系。

1.2优化了监测范围、监测报告手段和监测技术，拓展了监测期限和监测内涵，提高了监测信息的稳定性、及时性及准确性。

1.3 建立了一个结构兼容强、元数据标准化和共享程度高、连续、动态的大型妇幼卫生监测标准化数据库。

2.利用多学科技术和方法，开展了信息深度挖掘和分析研究。

2.1运用流行病学理论与方法，连续动态掌握了我国孕产妇死亡、5岁以下儿童死亡和出生缺陷的流行病学特征，揭示了其在人群、空间和时间的变化趋势,以及死因疾病谱和出生缺陷病种的变化规律。

2.2利用地理信息系统（GIS）空间分析技术、数据挖掘技术、数理统计技术等多学科交叉分析技术，结合流行病学、人群干预等专题研究，深度挖掘妇幼卫生监测信息。提出了出生缺陷预测预警、数据挖掘的新方法，揭示了孕产妇、儿童死亡或疾病分布及时间趋势、健康不公平程度、死亡或疾病发生影响因素以及防治措施群体干预效果等。

2.3常规监测与专题调查、干预评价研究相结合，提出降低孕产妇死亡率、5岁以下儿童死亡率和出生缺陷发生率的策略和措施的政策建议。

3.开展妇幼卫生信息资源共享以及数据转化的应用研究。

3.1监测结果被国家作为我国孕产妇死亡率、5岁以下儿童死亡率和出生缺陷发生率的官方统计数据对外发布，得到国内外认可和采用，实现了监测数据高的社会共享和国际共享，解决了以往“数出多源”的问题。

3.2牵头开展了“数据一决策一行动一评价”的转化实证研究，促进我国“降消”、“增补叶酸预防神经管缺陷”、“西部农村地区新生儿疾病筛查补助”等妇幼卫生重大防控项目的立项、启动和评价，实现了由“证据”向“政策”的转化，成为转化医学的成功实践典范。

3.3监测数据有效地影响和支持临床实践，确定了临床防治病种的优先性，促进产儿科质量和出生缺陷诊断的改善，实现了从“证据”到“临床实践”的转化。

3.4监测数据为出生缺陷科学研究提供了有效的证据，成为人口与健康领域的优先研究主题，提升了出生缺陷基础研究的水平。

3.5为我国制定相关的法律法规、国家卫生战略方针、中国妇女发展纲要/中国儿童发展纲要以及追踪千年发展目标进程提供了信息支撑和评价结果。

三、项目推广应用情况

1.监测实施模式和技术被全国31省（区、市）应用于省级妇幼卫生监测系统建设，提升了全国妇幼卫生信息化建设水平。

2.妇幼卫生监测数据被国内外所采用。监测数据先后被《中国卫生统计年鉴》、《中国统计年鉴》等权威统计刊物及WHO、UNICEF和国际出生缺陷监测与研究信息交换所等国际组织所认可采用，推动了我国妇幼卫生事业的良性发展。

3.干预评价研究结果得到广泛应用。研究提出的叶酸增补服用率、新生儿疾病筛查覆盖率、住院分娩率等干预评价指标纳入妇幼重大公共卫生服务项目的考核目标。

4.发表文章178篇，其中SCI收录39篇，SCI文章他引总计84次，116篇中文文章他引总计1 336次，软件著作权登记证书4个。主编出版专著5本，《中国出生缺陷图谱》和《中国出生缺陷地图集》等成为行业重要工具书。

5.继续教育学习班和培训班58期，培训8 000余人次。受联合国人口基金委托，孕产妇死亡监测方案和评审方法被推广在朝鲜人民共和国应用。受邀参加与本项目有关的国际会议13次，其中大会发言10次。





三等奖（31项）



他汀类药物防治动脉粥样硬化的作用机理及临床干预研究

北京大学人民医院

陈红 任景怡 宋俊贤 乔正国 邢燕 李帮清 武蓓

一、项目概况

项目起止时间：1998年1月 - 2011年12月。

项目资助：国家自然科学基金；北京市自然科学基金；教育部高等学校博士学科点专项科研基金。

国内外研究进展

本项目主要对动脉粥样硬化斑块的重要细胞成分—血管内皮细胞和血管平滑肌细胞中诱导型一氧化氮合酶（iNOS）和一氧化氮（NO）进行研究，而当前国内外的研究主要探讨他汀类药物对其他类型一氧化氮合酶（NOS）的影响及机制。在对新型的动脉粥样硬化炎症标志物和治疗靶点—脂蛋白相关性磷脂酶A2（Lp-PLA2）的影响研究方面，当前国内外的同类研究主要是观察他汀类药物对血液中Lp-PLA2的影响，并且缺乏对机制的探讨，而本项目不仅观察他汀类药物对血液中Lp-PLA2的影响，也探讨他汀类药物对动脉粥样硬化斑块（Lp-PLA2发挥功能的重要部位）中Lp-PLA2的影响，并且在巨噬细胞（Lp-PLA2的最主要分泌来源）上研究他汀类药物对Lp-PLA2影响的分子机制。在中断他汀类药物对心血管系统影响的研究中，与本项目相比，国外的同类研究只是在单一人群中观察停用他汀类药物对血脂和内皮功能的影响，并且缺乏机制的探讨，而本研究的人群广泛、系统、观察指标全面、机制深入。在他汀类药物在中国人群临床干预研究中，本研究的内容丰富、样本量大、随访时间长，并且提出了一些新的调脂治疗方案。

研究目的与方法

随着疾病流行病学的转型，我国人口疾病发生了重大变化，慢性疾病已是我国人群的主要死因；并且随着饮食结构和生活方式的改变以及人口老龄化的加速，动脉粥样硬化性心脑血管疾病的发病率和死亡率都呈明显上升趋势，已经成为人类健康的“头号杀手”，

如不采取积极有效的预防和控制措施，动脉粥样硬化性心血管疾病即将成为实现“健康中国2020”的重大障碍，我们必须寻求一种高效、经济的手段来应对目前所面临的严峻形势，要坚持“预防为主”的方针，重视预防医学在动脉粥样硬化疾病防治中的作用。本项目组研究成员以解决他汀类药物在防治动脉粥样硬化机制研究和临床干预方面的问题为切入点，从人体、动物、细胞和分子4个层面上，对他汀类药物在预防和控制动脉粥样硬化机制与临床应用方面进行了全面、系统和深入地研究。

二、项目研究结果和结论

1. 发现他汀类药物通过Rho信号通路，上调诱导型一氧化氮合酶（iNOS）表达，增加一氧化氮（NO）生成，从而改善血管内皮和血管平滑肌功能；发现他汀类药物通过Rho-p38 MAPK信号通路抑制动脉粥样硬化斑块和巨噬细胞中的新型炎症标志物和脂蛋白相关性磷脂酶A2（Lp-PLA2）的表达和活性，从而发挥抗炎和抗动脉粥样硬化作用。

2. 发现他汀类药物在不同人群中均存在以血管内皮功能损害为主要表现的“撤药综合征”，其机制与中断治疗后血管内皮细胞Rho通路介导的内皮型一氧化氮合酶（eNOS）表达下调和一氧化氮（NO）生成减少有关。

3. 在他汀类药物临床干预研究方面，在国内首先将时辰药理学的理念用于他汀类药物的研究，明确在不同时间给药对他汀类药物调脂疗效的影响，并首次证明他汀类药物和贝特类药物联合治疗对中国人群安全有效。

三、项目推广应用情况

本项目在国内外心血管病学领域有影响力的期刊上发表论文19篇，其中SCI收录期刊6篇，最高影响因子7.078；发表论文在国际被他人引用87次，其中单篇最高被引用达36次，而且大多数引文均发表在心血管病学领域高影响因子的期刊上，如Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (IF=6.368)、Hypertension (IF=6.207)、Cardiovascular Research (IF=6.064)、British Journal of Pharmacology (IF=4.409)、Atherosclerosis (IF=3.794)；在中国CSCD引文数据库中被他人引用11次。



药品上市后安全有效性评价的理论、方法与 实践研究

北京大学 北京市药品不良反应监测中心

詹思延 张黎明 李立明 胡永华 孙凤 吕筠 秦雪英 吴涛



一、项目概况

项目起止时间：2000年3月1日至2012年4月30日。

项目资助：国家计划；基金资助。

国内外研究进展

药品安全是相对概念，“是药三分毒”，没有零风险的药品。我国正处于药品安全风险高发期和矛盾凸显期，如果药品安全工作不到位，就可能酿成事故，甚至造成重大公共卫生事件。因此，若想从全环节控制我国药品的安全问题，有必要构建药品安全综合评价指标体系，为政府及有关部门进行科学决策提供理论和技术支持。

由于药品上市前研究的局限性，如病例数少、研究时间短、用药条件严格、研究目的单纯，导致并不能在上市之初就可以全面认识和把握药品的安全性；而且我国新药临床试验后获得批准的概率是国外的几十倍，上市后发生药物不良反应（ADR）的风险更大，开展上市后研究的任务亦应更重。但是如何挖掘和识别上市后药品的不良事件信号、如何遴选上市后药品开展重点品种监测、如何结合我国主要公共卫生问题综合评价药物效果和安全性等问题，仍需要系统的方法学指导。国际药品上市后评价研究主要采用的是药物流行病学研究方法，即应用流行病学的原理和方法，关注上市后药品在人群中使用的疗效和安全性。这方面我国起步较晚，因此有必要通过开展研究实践将流行病学的传统方法及其衍生方法不断引进我国上市后研究领域，进一步通过发展和评估风险管理策略，优化药品的效益风险比，达到提高医疗保健质量的目的。

研究目的与方法

面对我国药品安全的严峻形势及其上市后评价的方法学挑战，项目组对我国药品上市后的安全有效性评价从理论、方法到实践三个层面开展一系列研究工作，以期规范我国开展药品上市后安全性评价，给医疗单位、预防保健机构、药政管理部门及社会大众提供药品安全性和有效性信息，从而使上市后药品的经营、管理和使用更为合理。

二、项目研究结果和结论

1 理论层面：完善了我国药品安全的定义、内涵与外延，兼以风险社会理论为支撑，采用定性定量相结合的方法，构建了适合我国国情的药品安全综合评价的指标体系，并被国家药监局采用；率先将传统的被动监测扩展为主动监测，探索了适合我国国情的重点监测模式，已被国家药监局采纳。

2 方法层面：通过实例探索了流行病学方法在药品上市后安全有效性评价中的应用，主要涉及不良反应信号识别、信号检验和证据强化，形成了多个经典案例，其中抗结核药引发肝损害的嵌入式病例对照研究已被国内外研究机构视作模板推广使用。

3 实践层面：针对SARS、结核和高血压三个重大公共卫生问题的药物预防或治疗，通过系统综述、现场调查、血标本库建立和实验室检测等方法综合评价其安全性，首次在一个研究中充分应用多种流行病学方法，为国内外开展同类研究提供了参考。

三、项目推广应用情况

随着研究不断推广，该项目在药品安全领域的影响力日益增强，表现为以下方面：

1 政策层面：本项目产出的《药品安全综合评价的指标体系》和《药品重点监测实施方案》已被国家药监局和卫生部颁发的《药品不良反应报告和监测管理办法》采用，对利巴韦林、葛根素、聚丙烯酰胺水凝胶、酮康唑等药物的安全性评价结果被国家不良反应中心的信息通报采用，表明本项目研究成果在药品安全领域产生了较大的影响力。

2 论文发表方面：目前已发表论文中英文280篇（其中SCI收录41篇，总影响因子达157.208），累计被引用2 171次。（1）项目组曾发表在PLoS One上的一篇论著《Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury in China》被收入faculty1000，成为医学领域前2%有重要推动贡献的文献；（2）项目在传染病领域的实践《中国结核病防治规划抗结核药品不良反应研究》的研究方案已被国际结核病组织作为范例，在南非加以推广应用，在国外药品安全领域产生重大影响。

（3）项目发表在美国临床营养杂志上的论文《Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile》引用高达170次。

3 人才培养方面：项目在国家科技支撑计划、国家和北京市自然科学基金等的支持下，已累计培养博士生30人，硕士研究生82人，并翻译、主审或编写了国际权威的《药物流行病学教程》、《评估患者结局注册登记指南》以及流行病学教材、进展和实例等书籍，并在北京大学开设流行病学、药物流行病学、流行病学研究实例等课程，推动了该领域技术的不断发展与进步。

4 继续教育方面：连续两年邀请国内外知名专家，每年举办400余人的高质量方法学研讨会，对药品上市后安全有效性评价的前沿方法学进行培训，以提高相关岗位工作人员的业务水平，促进我国药品上市后安全体系的不断发展。



土源性、食源性寄生虫病防控策略与应用成效

中国疾病预防控制中心 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所

四川省疾病预防控制中心 广东省疾病预防控制中心 江西省寄生虫病防治研究所

王宇 陈颖丹 李华忠 许隆祺 杨维中 田洪春 汤林华 方悦怡

一、项目概况

项目起止时间：2006年2月至2011年6月。

项目资助：卫生公益性行业科研专项（项目编号：200802023）；“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”国家科技重大专项（项目编号：2008ZX10004-011）。

国内外研究进展

本项目在防控策略和现场实验两方面优于国内外寄生虫病的防控水平。在防控策略研究中，结合现场调查数据建立了蛔虫与钩虫的化疗策略数学模型。模型显示，治疗前感染程度与治疗是否发生再感染以及感染度均有关。土源性线虫的再感染受环境、社会经济水平和人的卫生行为等因素影响，而社会经济水平也是通过改善环境和人的行为起作用。在模拟寄生虫病不同化疗方案对重复感染影响的基础上，首次探索了适合我国当前经济发展阶段的土源性与食源性寄生虫病“四改一驱虫”的防控措施。

2009年，国际癌症研究机构将华支睾吸虫感染确定为I类胆管癌致癌因素。2010年本课题组在广东顺德开展华支睾吸虫疾病负担调查研究，得出人群感染华支睾吸虫所致损失的总伤残权重为0.075，男性伤残权重（0.101）高于女性（0.050），首次阐述我国华支睾吸虫病疾病负担。

项目现场试验属国内外罕见大规模的研究。在我国土源性线虫病感染率较高的6省（区），各选取一个示范区进行干预。至2009年人群土源性线虫平均感染率较基线水平下降76.92%，防控效果显著。且示范区根据感染率不同所制定的群体用药方案也取得了良好效果，受益人群得到进一步扩大。通过与国内外土源性线虫病防控研究比较，示范区土源性线虫病防控在有效借鉴前人研究的基础上又有自己的创新，经过多年努力，取得良好的防控效果，证实所采取策略和措施的有效性。在华支睾吸虫病防控示范区干预前后感染率均有显著性下降。

项目分别制订了《土源性线虫病防治技术方案》、《华支睾吸虫病诊断标准》，研发了“寄生虫病防治信息管理系统”，均由卫生部印发实施。

全国有12个省（区）239个县（市、区）推广了本项目寄生虫病防控示范区的做法。到2010年底，I类地区和II类地区土源性线虫感染率下降幅度达到《规划》制定的2010年目标，其中II类地区达到《规划》2015年目标。广东省参照食源性示范区的做法，2011年底19个县华支睾吸虫感染率下降幅度达到《规划》2015年的目标。

研究目的与方法

2004年全国人体重要寄生虫病现状调查表明，我国土源性线虫和华支睾吸虫感染率分别为19.56%和2.40%，推算感染者分别为1.29亿人和1200余万人。主要原因是土源性、食源性寄生虫的重复感染率高，常规的防控效果不明显。因此，亟待探索可降低重复感染的新策略和措施。本项目采用策略研究、现场实验和成果转化3阶段研究，就土源性、食源性寄生虫病群体化疗策略与方案、防控措施与技术、疫情监测与评价等进行了研究。

二、项目研究结果和结论

1.首次建立了我国蛔虫、钩虫病化疗策略数学模型。基于现场和实验室大样本（ $n = 2\ 768$ ）获得感染率、基本繁殖率、药物疗效等模型参数，建立了蛔虫、钩虫病化疗策略

数学模型，为优化我国防控技术方案提供了基础。

2.首次阐述了我国华支睾吸虫病的疾病负担。研究发现华支睾吸虫感染后伤残权重达到0.075，感染所致胆管癌的比值比达到4.47，华支睾吸虫感染者胆管癌的发生率男性为35/10万，女性为25/10万。为确定防治重点对象提供了重要参考。

3.创新性地提出了有效防控策略与措施，示范区实施效果好。首次提出以健康教育为先导、以传染源控制为主、“四改一驱虫”（改水、改厕、改善环境、改善行为、群体驱虫）的策略与措施，并在8个省共10个县建立了覆盖450.3万人口的寄生虫病防控示范区，6个土源性线虫病防控示范区平均感染率从32.98%下降至7.61%，下降幅度为76.92%，其中Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ类流行区的平均下降幅度分别为68.66%、79.20%和87.08%，仅儿童就减少了13445.388人年的生命年损失，提前达到了全国《规划》的中期目标，并接近《规划》2015年目标；4个食源性寄生虫病防控示范区平均感染率从42.81%下降至17.16%，下降幅度为59.93%，提前达到了《规划》2015年目标。世界卫生组织专家组对我国现场控制效果给予高度评价。

4.规范了我国防控技术标准。制订的《土源性线虫病防治技术方案》，于2010年6月由卫生部印发，制订的《华支睾吸虫病诊断标准》（WS309-2009）作为我国卫生行业标准由卫生部于2009年3月发布。

5.研发了“寄生虫病防治信息管理系统”。建立了蛔虫、钩虫、鞭虫、华支睾吸虫病等寄生虫病防治进展数据、监测数据的网络直报系统，为提高疫情监测效率提供了技术平台。

三、项目推广应用情况

发表论文164篇，其中23篇被SCI收录，总影响因子为60.5分。出版专著7部。

在国家示范区的带动下，2008—2011年，全国有12个省共239个县推广国家示范区经验。

项目期间各级举办培训班266次，培训乡级以上专业人员17 937人次。

获得实用新型专利了1项：2011年10月26日，“加藤厚涂片法专用定量板”，专利号：ZL 201120025026.3。



耐多药肺结核流行特征和治疗管理策略研究

中国疾病预防控制中心 北京市结核病胸部肿瘤研究所 山东大学 天津市疾病预防控制中心
王黎霞 张慧 李仁忠 成君 阮云洲 赵津 王胜芬 谢彤



一、项目概况

项目起止时间：2008年10月-2012年2月。

项目资助：“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项资助课题—结核病发病模式研究(2008ZX10003-007)。

国内外研究进展

本研究对耐多药肺结核(MDR-TB)流行规律和治疗管理策略进行了系统研究,内容包括MDR-TB治疗管理策略、流行特征及影响因素、新诊断技术验证。经查新,未见类似的系统研究的文献报道。

研究目的与方法

探讨适宜于“全国结核病防治规划”层面推广的集发现、治疗、管理及监测为一体的MDR-TB控制策略,获得MDR-TB流行特征及影响因素。

以涵盖东中西5省市(河南、黑龙江、浙江、天津市和重庆市)2800万人口的45个县(区)为研究现场;采用德尔菲法构建MDR-TB防治策略评价指标体系;采用试验性干预研究,从MDR-TB患者诊断、治疗和管理等环节进行干预并评估;采用病例对照研究和生态学研究,从菌株、个体和群体不同层次进行流行特征和影响因素研究;采用试验性研究,对3种MDR-TB快速诊断技术进行同步对比验证。

二、项目研究结果和结论

1 研究结果

1.1 MDR-TB治疗管理策略研究

1.1.1构建评价指标体系:构建了由34个指标(其中10个为核心指标)组成的综合评价指标体系。

1.1.2建立MDR-TB治疗管理模式:根据基线调查结果,建立了以地市为单位,“县(区)推荐患者、地(市)诊疗患者、社区管理患者”的MDR-TB治疗管理模式。

1.1.3 MDR-TB治疗管理模式实施效果:(1)服务体系 干预前,研究地区未开展MDR-TB诊疗工作。干预后,均建立MDR-TB诊疗管理体系,明确了各级各类机构的职责和有序衔接的工作流程。(2)技术策略 现场研究2年期间共发现235例MDR-TB患者,平均每年118例,是干预前的3.1倍。根据研究地区耐药谱,制定24个月的MDR-TB标准化治疗方案。干预后,采用标准化方案的患者比例由干预前的13.3%提高到93.5%。研究地区均对纳入治疗的患者实施规范化治疗管理;治疗满6个月的97例患者中,6月末痰涂片阴转率为57.7%,6月末痰培养阴转率为49.4%。(3)患者经济负担 干预后,MDR-TB患者医疗费用自付比例由75.4%下降到18.0%,灾难性支出的患者比例从76.7%下降到44.7%。

(4)经费投入 干预前,MDR-TB患者诊疗费用主要由患者自付。干预后,河南、黑龙江、浙江3省主要由全球基金项目支付(平均每例患者4万元),天津市由地方政府专项补助(为每例患者提供2万元抗结核药品);主要依赖医保的重庆市万州区城乡居民报销比

例由30%提高到50%。

干预前,研究地区均无MDR-TB专项工作经费投入。干预后,河南、黑龙江、浙江3省由全球基金和重大专项经费支持,天津市和重庆市万州区由重大专项经费支持。

1.2 MDR-TB流行特征及影响因素研究

1.2.1 流行特征:分离菌株的非结核分枝杆菌比例为0.8%;耐多药率为6.6%,广泛耐药率0.26%;MDR-TB患者中,男性(72.1%)多于女性(27.9%),30~64岁组患者比例最高(67.9%)。

1.2.2 影响因素:(1)IRGM基因启动子区的基因多态性与结核病患病相关。(2)复治肺结核患者产生MDR-TB的相关因素有外地户籍、女性、病灶在左下叶或右中叶、肺部空洞、首次患病时体重减轻、首次治疗持续8个月以上、本次患病前接受过3次及以上抗结核治疗。(3)现代结核病控制策略启动时间晚、温度湿度低、山地丘陵地区、结核病治愈率低、卫生服务质量差、结核病登记报告水平高、卫生资源配置高与MDR-TB疫情高相关。

1.3 验证MDR-TB新诊断技术

以传统药敏为金标准,线性探针检测MDR-TB灵敏度和特异度分别为95.7%和98.7%,基因芯片为87.0%和97.4%;诊断时间均由65天缩短到6天。

2 结论

2.1 涵盖患者发现、治疗、管理、经济负担等的MDR-TB控制策略综合评价指标体系,可系统评估MDR-TB控制工作的过程及成效。

2.2 依托医防合作服务体系,集“发现、治疗、管理及监测”为一体的MDR-TB控制技术策略,在提高患者发现、规范治疗管理、改善治疗状况和减轻患者经济负担等方面效果显著。

2.3 经费投入是MDR-TB防治工作的重要保障,但依托于国际援助和研究经费支撑存在可持续发展问题。

2.4 MDR-TB的影响因素包括个体因素和生态学因素。

2.5 MDR-TB新诊断技术能准确检测MDR-TB并大幅缩短诊断时间。

三、项目推广应用情况

1. 本研究建立的以个案为基础的实时MDR-TB监测系统,已在国家“结核病管理信息系统”中增加了“耐多药防治信息监测模块”。

2. 本研究构建的MDR-TB控制综合评价指标体系中的核心指标已纳入《中国结核病防治规划系列-监控与评价指标》。

3. 本研究验证有效的MDR-TB控制医防合作模式和技术策略,被写入《耐多药肺结核病防治管理工作方案》和修订的《现代结核病控制理论与实践》中。

4. 本研究证实将所有涂阳肺结核患者作为MDR-TB筛查对象可最大限度发现患者,该



筛查策略已在84个地市采用。

5. 本研究完成MDR-TB新诊断技术验证评估后提出的建议，已被纳入国务院办公厅下发的《全国结核病防治规划（2011-2015年）》。

6. “从血块中快速提取基因组DNA的方法”发明专利，已被北京胸科医院和北京市昌平区结核病防治所自2011年开始采用。

7. 发表文章26篇，被引用68次。

8. 培养2名博士研究生，5名硕士研究生。



结核菌/艾滋病病毒双重感染防控策略的研究

中国疾病预防控制中心

成诗明 周 林 赖钰基 刘二勇 王冬梅 李 涛 王 倪 王黎霞

一、项目概况

项目起止时间：2006年8月-2012年3月。

项目资助：第五轮中国全球基金结核病项目。

国内外研究进展

结核菌/艾滋病病毒（TB/HIV）双重感染是全球突出的公共卫生问题和社会问题，也是我国结核病控制面临的重大挑战。历年来，世界卫生组织（WHO）制定的TB/HIV双重感染防控策略主要来自结核病和艾滋病疫情都非常严重的非洲国家经验，而我国的卫生体制、结核病和艾滋病疫情特点与非洲国家存在很大差异。非洲的TB/HIV防治主要依赖医疗机构，我国需要疾病预防控制中心与医疗机构密切合作，结核病是全球22个高负担疾病之一，但艾滋病疫情仅在局部地区和特定人群高流行。因此，WHO的政策对我国的指导性较弱，迫切需要探索我国TB/HIV双重感染的流行病学特征，制定适合我国特点的TB/HIV双重感染防控策略。

研究目的与方法

本研究采用描述流行病学的方法，通过疫情监测、策略实践应用，形成适合我国特点的TB/HIV双重感染防控策略。

1. TB/HIV双重感染流行病学特征研究。（1）2006年首次在我国4省6县开展TB/HIV双重感染防治试点研究，探索TB/HIV双重感染防控合作模式，初步了解结核病患者HIV感染率和HIV/AIDS结核病患者率。（2）2007-2008年在全国采用分层整群抽样方法，对333个

县4.5万例结核病人开展HIV的血清学检测和流行病学调查，了解我国TB/HIV双重感染的流行病学特征。（3）2012年根据最优空间抽样统计模型-MSN理论（Mean of surface with nonhomogeneity），在全国结核病监测系统中建立50个结核病人的HIV感染监测哨点，动态观察疫情变化趋势和防治效果。

2. TB/HIV双重感染防控策略应用研究。在全国艾滋病高疫情的16省143个县（覆盖8 600万人口），建立合作模式，开展结核病和艾滋病的双向筛查和转介、患者的治疗管理、HIV/AIDS的预防性治疗等策略应用研究。

二、项目研究结果和结论

2006年TB/HIV防治试点研究，HIV/AIDS患者结核病检出率为6.4%（250/3 879例）[6.37-6.52]，结核病人HIV新检出率为3.2%（68/2 135例）[3.11-3.26]，TB/HIV双重感染病人的抗结核治疗成功率为72.2%、病死率11.8%。初步验证了TB/HIV双重感染防治工作流程在不同地区不同人群具有可行性。

2007-2008年调查获得结核病人HIV感染率为0.65%（285/4 4150例）[0.64-0.65]，是全人群HIV感染率0.058%的11倍。明确在结核病患者中开展HIV检测采取分类指导的原则，即在中原既往采供血传播艾滋病地区在累计报告HIV/AIDS大于200例的县、其他地区在累计报告HIV/AIDS大于50例的县向所有结核病人提供HIV检测具有较好的成本效果。

2012年50个哨点地区HIV感染率为0.77%（62/8061）[0.75-0.79]，而2007-2008年这50个县的HIV感染率为0.81%（64/7 868）[0.79-0.83]，说明疫情有所下降，提示近几年实施TB/HIV双重感染防控策略取得了初步效果。

2008年1月-2012年3月在16省143个县的TB/HIV双重感染防控策略应用研究，累计约8万例HIV/AIDS患者接受结核病相关检查，共诊断结核病约1.3万例，结核病检出率16%；约28万例结核病患者接受了HIV检测，新检出HIV阳性2 096例，HIV检出率为0.7%，检出率地区差异明显。TB/HIV病人抗结核治疗成功率67.1%、病死率8.9%。进一步验证和丰富了TB/HIV双重感染防控策略。

基于以上研究经验，提出了适合我国特点的TB/HIV双重感染防控策略，形成《全国结核菌/艾滋病病毒双重感染防治工作实施方案》，卫生部以红头文件形式下发，将TB/HIV双重感染防控工作推广至全国实施。

《实施方案》中将TB/HIV双重感染防控策略概括为：

（1）加强医防合作，建立结核病和艾滋病防治机构的合作机制，充分依托TB/HIV双重感染定点治疗机构，共同开展TB/HIV双重感染工作。

（2）为新发现和随访中的HIV/AIDS提供结核病问卷筛查和检查服务。

（3）为艾滋病高、中流行县（区）新登记的结核病人提供HIV抗体检测服务。

（4）为TB/HIV双重感染病人及时提供相应的治疗和随访管理服务。

三、项目推广应用情况



1.本研究确定的TB/HIV防控策略被纳入国务院下发的《全国结核病防治规划（2011-2015年）》和《中国遏制与防治艾滋病“十二五”行动计划》，2010年卫生部将《全国结核病/艾滋病病毒双重感染防治工作实施方案》下发至31个省执行。

2.出版发行了《结核菌/艾滋病病毒双重感染防治工作技术指导手册》，培训TB/HIV防治人员600余人，有效提高了TB/HIV防控能力。

3.在全国结核病和艾滋病网络专报系统中，建立了TB/HIV疫情信息收集模块，为全球结核病年度报告和艾滋病的UNGASS报告提供重要数据支撑。

4.2008年世界卫生组织（WHO）制定西太区TB/HIV防控策略时主要借鉴了我国的经验。2011年WHO总部TB/HIV工作小组在北京召开TB/HIV防控策略研讨会，来自我国国家级和4个省的代表在会上介绍了中国的经验。

5.在国际和国内核心期刊发表文章25篇。出版物13本，下发至全国所有区县，使这项科学研究成果得到了很好的普及与推广。



我国城市儿童少年饮食行为及健康影响的研究

中国疾病预防控制中心营养与食品安全所

马冠生 胡小琪 刘爱玲 张倩 潘慧 段一凡 杜松明

一、项目概况

项目起止时间：1992年3月1日至2011年6月30日。

项目资助：1992年全国营养调查；美国家乐氏(Kellogg)公司资助项目；达能膳食营养研究与宣教基金（编号：DIC1998-03）；中国红十字会（基金号：30471466）；科技部“十一五”国家科技支撑计划重点项目（编号：2008BAI58B05）。

国内外研究进展

目前，发达国家针对儿童少年饮食行为的调查研究已经很多，但主要集中在零食、早餐、西式快餐和饮料等行为的研究及其与健康的关系方面，关于儿童少年饮食行为变化的研究较少。国内关于儿童少年饮食行为方面的研究甚少，多是一些零星报告。本研究在调查我国多个城市儿童少年的饮食行为的同时，并对跨越10年的两次现况调查从早餐、零食、西式快餐和饮料等方面进行了比较和分析。此外，还依据前期的调查结果进行了饮食行为的干预研究，填补了我国多个城市关于儿童少年饮食行为变化领域的空白。

研究目的与方法

了解我国部分城市儿童少年的饮食行为现状及影响因素；了解1998-2008年10年间儿童少年饮食行为的变化情况；分析饮食行为与儿童肥胖、代谢综合征等疾病之间的关联；分析存在的问题及影响因素，为制定相应的干预措施提供科学依据。

1992年全国营养调查采用3天24h询问法，共收集了17 719名6~17岁中小學生，对其关于早餐行为的数据进行初步分析；1997年设计了儿童少年不同能量早餐与认知能力关系的专项调查，从北京市2所小学三年级中随机抽取4个班151名小学生，测试不同的能量早餐对小学生认知能力和身体耐力的影响；1998年采用三阶段分层整群随机抽样方法，从广州、上海、济南和哈尔滨抽取样本10 276名3~14岁的儿童，采用问卷调查了解儿童早餐、快餐、零食和饮料等饮食行为的现状及影响因素；2008年在1998年4城市调查的基础上加上北京、成都和西安，共抽取了9 094名6~17岁的儿童少年调查其饮食行为的现状。为了解我国儿童少年饮食行为的变化情况，对1998年和2008年广州、上海、济南和哈尔滨4城市数据进行了比较分析；在上述研究的基础上，于2009年通过国家科技部“十一·五”科技支撑项目，对济南、广州、哈尔滨、上海、北京和重庆等6城市6~13岁7 009名小学生进行了饮食行为与慢性病的探索研究。

二、项目研究结果和结论

1.早餐是一天中最重要的一餐，我国儿童一周内吃早餐的比例呈现下降趋势。不吃早餐及早餐食物种类单一，不仅是引起我国儿童膳食营养摄入不足的主要原因，还是增加儿童肥胖及相关慢性病危险的一个独立因素。

2.我国城市儿童少年西式快餐的消费普遍，西式快餐消费率和消费频率迅速增加；经常食用西式快餐是增加儿童肥胖风险的一个独立因素。

3.我国城市儿童少年饮料的人均消费量有所上升，牛奶酸奶和碳酸饮料的饮用比例下降，其他含糖饮料的饮用比例上升，经常饮用含糖饮料，可增加儿童肥胖和代谢综合征的风险。此外，牛奶的饮用频率与儿童肥胖及代谢异常有关。

4.我国城市儿童少年吃零食的现象普遍，零食种类的发生变化。经常吃不健康零食，会增加儿童患肥胖及代谢异常的风险。

5.我国儿童少年平均每天看电视的时间已接近发达国家水平。中小學生在看电视时总是或经常吃零食和看电视的时间，直接与肥胖的风险增加相关，是肥胖的独立的危险因素。

三、项目推广应用情况

以本研究为依据，编写了中国儿童营养与健康报告《培养健康饮食行为 促进儿童健康成长》，此乃2011年中国学生营养日（5月20日）的主题报告。

以前期数据为基础，申请到了国家“十一·五”科技支撑项目（项目名称：以膳食营养为主的儿童肥胖综合防控技术的研究），继续研究饮食行为与儿童肥胖之间的关系。

本项目的基础数据为《中国营养科学全书》中第七章“儿童少年的饮食行为”的编写



提供了第一手材料。

根据此项目的干预研究结果，研制了适合我国儿童少年的“快乐10分钟”适宜技术，并在多个城市进行推广，为广大师生提供了切实可行的肥胖干预工具。此外，还编写了《中国学龄儿童少年超重和肥胖预防与控制指南》，为广大卫生及医务工作者提供了切实可行的参考工具。

以此项目研究结果为基础，进行了一系列旨在改变我国儿童少年不健康饮食行为的科普宣传教育工作。如中国教育报的《中小学生：吃早餐了吗？》、中国妇女报的《洋快餐，孩子不宜多吃》，以及编制科普书籍如《健康校园》、《马博士谈营养》等。

该研究结果不仅为《中国居民膳食指南》的编制提供了基础数据，还为后期在学生营养领域开展儿童营养健康教育和政府制定相关干预政策提供了的科学依据。同时，以该项项目的研究结果所做的系列宣传画等材料，也为我国“农村义务教育学生改善计划”的实施提供了技术支持。

在本研究基础上，撰写了大量有价值的科研论文。其中，SCI收录3篇，中文39篇，影响因子为34.915，被引次数达到771次。此外，通过项目共培养硕士研究生4名。



中国食物频率法（CFFQ）的建立及其在国家慢性疾病预防中的应用

中国疾病预防控制中心营养与食品安全所 中国疾病预防控制中心

赵文华 陈君石 何丽 张馨 杨正雄 孟丽苹 张坚 王俊玲

一、项目概况

项目起止时间：1996年5月-2012年4月。

项目资助：美国国立卫生研究院癌症研究所(NIH, ACRI)；美国BioSignia；日本女子营养大学。

国内外研究进展

自20世纪50年代Stephanik和Trulson等发明了食物频率问卷法（FFQ）并用于膳食评估以来，该方法逐渐被接受和使用，并成为国际流行病学研究中膳食评价的首选方法。FFQ的信度和效度在国际上已通过大量的人群研究得以验证，但FFQ用于亚洲人群的研究很少。1996年前，国内已发表的许多流行病学研究结果，大多采用24小时回顾法来记录个体一日或多日食物消费量，FFQ在本研究前未在中国使用。

研究目的与方法

1. 研究目的：建立并验证、推广中国人群FFQ(CFFQ)膳食评价方法。

2. 研究方法：1996年首次建立包括17类食物的简化CFFQ，对1.2万人群进行调查；1998建立了包括16类84种食物的CFFQ，对4城市540名中老年人进行膳食与健康研究；1999-2001年，开展了CFFQ信度与效度研究，所用CFFQ包括17类149种食物，共有271名成年人参加，信度和效度与国际研究结果一致。2002年至今，课题组支持CFFQ在相关研究及项目中应用。

二、项目研究结果和结论

1. 建立并验证了适合中国膳食特点的、可用于不同规模、不同目的CFFQ膳食调查法，创立了膳食摄入数据转化为营养素摄入量的食物聚类分析系统（FGAS）及其数据库。

2.CFFQ的建立和应用推动了我国膳食评价方法的进步，为评价长期膳食习惯和营养状况对健康的影响建立了科学、可行的方法。

3.CFFQ已成为国内营养流行病学研究的首选方法。CFFQ的应用，使我国第4次全国营养调查首次开始了营养与慢性病关系的研究，达到美国国家营养与健康调查（NHANES）水平，为我国防控慢性疾病提供了重要的方法学依据。

三、项目推广应用情况

CFFQ膳食评价方法被推广应用在20余项各种膳食评价目的的国内外研究中，并在国家级调查和监测工作中持续使用。包括31个省、自治区、直辖市近10万人的“2002年中国居民营养与健康状况调查”、近10万人的“2010年中国慢性病及危险因素监测”、50万人的“中英慢病前瞻性研究项目”以及“城乡前瞻性流行病学研究”、国家“十·五”、十一·五科技攻关项目等，为促进营养相关疾病、特别是慢性病的防控做出了贡献。

课题组出版论著（相关章节）1部，发表论文30篇，其中中文核心期刊23篇；文章影响因子在0.1~2.3，累计影响因子为18.8；英文SCI收录7篇，影响因子在0.7~3.0，累计影响因子为12.9。





^{220}Rn 的测量方法、水平和分布特征及剂量估算研究

中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 清华大学工程物理系

广西壮族自治区卫生监督所

尚兵 崔宏星 武云云 毕奎 陆有荣 王宏涛 曹吉生 张庆召

一、项目概况

项目起始时间：1996年2月至2011年7月。

项目资助：国家自然科学基金“室内 ^{220}Rn 及衰变产物的分布与剂量贡献的研究”（10675105）。

国内外研究进展

氡及其子体是诱发人类肺癌的主要因素之一，以往对室内氡的研究主要集中在 ^{222}Rn 。 ^{220}Rn 是氡的重要同位素，来源于自然界 ^{232}Th 系衰变。由于 ^{220}Rn 的半衰期只有55s，迁移距离有限，长期以来室内 ^{220}Rn 被认为剂量学意义不大而被忽略。1990年日本Iida T首先发现 α 径迹探测器（Alpha track detector, ATD）测量 ^{222}Rn 时受到 ^{220}Rn 的干扰，建立了 ^{222}Rn - ^{220}Rn 分辨型探测器，并对一些房屋进行了测量。由于日本室内 ^{220}Rn 水平与文献报道接近，未引起注意。

1996年本项目组在我国传统土结构房屋中发现高水平 ^{220}Rn ，对室内 ^{220}Rn 剂量可以忽略的观点提出质疑。1997年在日本召开的人类环境 ^{222}Rn 和 ^{220}Rn 研讨会上，首次将室内 ^{220}Rn 的问题提到了议事日程。随后德国Wiegand到延安窑洞进行实地测量和验证，2002年在国际地质大会上发表了“以中国为例在 ^{222}Rn 的阴影下 ^{220}Rn 被忽略和低估了”的报告。此后， ^{220}Rn 的问题引起国内外广泛关注，成为新的研究热点。

根据联合国原子辐射效应科学委员会（UNSCEAR）提供的剂量转换因子，吸入同等水平 ^{220}Rn 子体对人体产生的内照射剂量是 ^{222}Rn 子体的4.4倍。我国土壤中 ^{220}Rn 的母体核素 ^{232}Th 平均含量为 $55\text{Bq}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，是世界典型值（ $24\text{Bq}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）的2.3倍。因此，在我国开展 ^{220}Rn 的研究，对于全面了解氡致肺癌的机理、完善氡的剂量估算方法和保护公众健康具有特殊意义。

研究目的与方法

本项目密切结合我国实际情况，采用新开发的分辨型 ^{222}Rn 、 ^{220}Rn 累积探测器和沉积型 ^{220}Rn 子体测量装置对我国土结构房屋和高 ^{232}Th 土壤背景地区 ^{220}Rn 及其子体水平、分布、来源及季节变化进行了深入研究。通过对我国典型地区和主要房屋结构 ^{220}Rn 及衰变产物的环境行为和分布特征研究，建立 ^{220}Rn 的剂量评价方法，为完善氡的暴露模型，准确估算氡的受照剂量，控制室内 ^{220}Rn 的污染与危害提供技术支持。

二、项目研究结果和结论

人类居住环境 ^{220}Rn 的研究是近年来提出的新问题，是对环境氡危害认识的补充。本项目针对我国室内 ^{220}Rn 的关键问题开展了研究，取得如下结果。

1. 结合我国独特的现场（土结构房屋和较高 ^{232}Th 土壤背景）开展研究，首次发现并证实人类居住环境存在有剂量意义 ^{220}Rn 的照射问题。

2. 针对ATD探测器受 ^{220}Rn 干扰问题，通过控制探测器空气交换率，研制出小型、实用的 ^{222}Rn - ^{220}Rn 分辨型探测器。参加首届国际同类探测器比对， ^{220}Rn 测量的符合率>95%，分辨效果和可靠性达到国际先进水平。

3. 建立完善了 ^{220}Rn 剂量评估方法。提出的距离平衡因子估算 ^{220}Rn 子体活度浓度的方法和径迹比修正 ^{220}Rn 干扰数据的方法，为大规模准确评估室内 ^{220}Rn 照射水平和居民受照剂量开辟了新的途径。

4. 系统研究了我国典型地区室内 ^{220}Rn 及其子体的水平、分布特点、影响因素和季节变化规律，估算了我国不同地区居民吸入 ^{222}Rn 、 ^{220}Rn 的受照剂量和比率。初步弄清我国室内 ^{220}Rn 的水平、来源和分布特点，对深入了解 ^{222}Rn 、 ^{220}Rn 的致癌的机理，研究室内 ^{220}Rn 的控制与治理对策具有重要参考价值。

三、项目推广应用情况

研发的 ^{222}Rn - ^{220}Rn 分辨型探测器，分辨效果和测量可靠性已达到和超过国际同类探测器的水平。该探测器不需要电源、价格低廉、测量结果稳定、可靠，在环境（包括室内、工作场所、矿山） ^{222}Rn 、 ^{220}Rn 浓度、析出率测量以及氡地质潜势预测方面得到广泛应用，此项技术还被我国国家职业卫生标准《室内氡及其衰变产物测量规范》GBZ-T182-2006和国家军用标准《工程建筑防氡技术规范》GJB5053-2012采用，具有明显的社会效益。

本项目在国内外杂志发布论文25篇（其中SCI论文4篇），培养硕士1名，博士1名。研究论文被德国、日本、加拿大、匈牙利等国家的研究及UNSCEAR 2006年报告和世界卫生组织（WHO）2009年室内氡手册引用。研究成果也得到国内同行的认可，被清华大学、北京大学、复旦大学、原子能科学研究院等国内知名大学和研究所的硕士、博士论文引用。本项目研究成果有力地推动了国内外室内 ^{220}Rn 的研究。





中国农村饮水安全与环境卫生现状及影响因素研究

中国疾病预防控制中心农村改水技术指导中心

张 荣 付彦芬 李洪兴 姚 伟 张 琦 魏海春 樊福成 张 娟

一、项目概况

项目起止时间：2006年8月—2012年4月。

项目资助：全爱卫会；卫生部；世界卫生组织；联合国儿童基金会；中国疾病预防控制中心；环保部环境规划院。

国内外进展

饮用水与环境卫生状况是影响居民健康水平的重要因素，与贫困密切相关，据世界卫生组织的资料，在发展中国家，80%的疾病是由于不卫生安全的水与不良环境卫生条件造成的。减少疾病、促进健康最有效的措施就是让所有人得到卫生安全的饮用水和良好的环境卫生，尤其是农村。目前最受关注的仍然是饮用水的微生物污染和农村环境卫生设施的改善。研究表明，最大的微生物风险来源于饮用了被人或动物（包括鸟类）粪便污染的水；粪便是致病性细菌、病毒、原生动物和蠕虫的来源。WHO饮水水质准则还指出，饮用水可含有多种化学物质，但通常只有少数成分会立即引起卫生问题。对饮用水的化学污染，首先考虑监测和清除污染物，并且要确保稀缺的资源没有浪费在对于改进所关注的卫生问题没有作用或意义不大的地方，同时，适用于某一国家或地区的方法不一定能照搬到另一个国家或地区，在不同的国家和地区，饮用水标准的种类和形式可能各不相同，没有一种方法是可以普遍适用的。在制订和实施饮用水标准时，应充分考虑现行的和拟制订的与水、环境卫生相关的法规。

国际社会和各国政府都非常重视饮用水卫生和环境卫生问题，也是全球研究的热点问题之一。1980年9月，第35届联大决定：1981-1990年为《国际供水供应和环境卫生十年》，争取到1990年实现“人人享有安全饮水与卫生”的目标。在2000年9月的联合国千年峰会上通过了《千年发展目标》，提出到2015年，将不能持续获取安全饮水和基础卫生设施的人口比例降低一半，2003年第58届联大通过了2005-2015年为“生命之水”十年决议，党和政府对农村饮水安全与环境卫生问题高度重视。2006年7月，全国爱卫会下发了《关于加强农村爱国卫生工作 推进社会主义新农村建设的指导意见》，明确提出要开展农村环境卫生现状调查，做好农村爱国卫生规划。全国爱卫会和卫生部曾于1983-1988年开展了“全国生活饮用水水质与水性疾病调查研究”，为我国疾病预防控制策略和措施制定提供了基础资料，在促进农村饮用水与环境卫生状况改善方面起到了积极作用。1988年以来，我国农村饮用水与环境卫生状况发生了很大变化，特别是“九·五”、“十·五”

期间，国家增加了投入，明显改善了原有状况。尽管我国1992年开始开展了全国农村饮用水水质卫生监测工作，但经费有限，参加监测网的省和县分布不均，最少时仅107个县，不能反映全国农村饮用水卫生状况，且未包括农村环境卫生状况内容，缺乏农村垃圾和污水情况的基本资料。随着农村社会经济发展和收入增加，农村垃圾和污水的问题也开始凸现，并成为影响农村生存环境条件的重要因素之一。

1988年以来，我国农村饮用水与环境卫生状况发生了很大变化，特别是“九·五”、“十·五”期间，国家增加了投入，明显改善了原有状况。为了解底数不清、全面掌握我国农村饮水安全、环境卫生及其影响因素动态变化状况，促进全国监测网络完善，全国爱卫会、卫生部于2006年7月至2007年5月组织在全国范围内开展农村饮用水、改厕与粪便处理、垃圾污水治理现状的调查研究。该调查研究是近20年来我国首次针对农村饮用水与环境卫生开展的大规模调查研究工作。因此了解我国的现状，以此为依据制订我国农村饮用水污染物控制目标具有非常重要的现实意义。根据全国农村饮用水与环境卫生调查研究成果，结合农村饮用水与环境卫生实际，我们针对性的开展了后续调查研究工作，如供水风险评估与管理研究、水与卫生设施改善成本效益研究、农村改水项目回顾性调查、农村饮用水安全现状及对策措施、血吸虫流行地区无害化卫生厕所粪便处理效果评价、全国农村学校饮用水与环境卫生现状调查和农村地区生活污水处理系统运行效果分析等。成果为我国政府制订实现农村饮用水与环境卫生千年发展目标规划提供基础资料，为我国制定农村水与环境卫生的监测策略及相关疾病预防控制策略提供科学依据。

研究目的与方法

全面、系统收集农村饮用水与环境卫生现状基础数据，为我国政府制订实现农村饮用水与环境卫生千年发展目标规划和国家规划提供基础资料。根据全国现状调查发现的问题，提出了一系列针对性研究内容，为制订农村饮用水与环境卫生改善策略或措施提供科学依据。

调查研究设计共分为两个阶段。第一阶段：全国农村饮用水与环境卫生现状调查。通过查阅文献了解影响农村饮用水与环境卫生的主要影响，采用分层随机的抽样方法开展全国性统一调查。第二阶段：后续调查研究。主要是依据现状调查的结果，针对性的对所发现的问题进行深入的研究，目的是进一步探讨我国农村饮用水与环境卫生影响因素。研究过程中采用的方法包括分层随机抽样、回顾性调查研究、试点研究、病例回顾调查研究等。

二、项目研究结果与结论

研究深入探讨了农村饮水安全和环境卫生影响因素及控制策略，覆盖全国31个省份，涉及农村供水、饮水、厕所、垃圾、污水等诸多方面，采取现场调查、回顾调查、风险评估、卫生经济学评价、推广应用等方法，全面了解和掌握全国农村及农村学校饮水水质、卫生厕所、垃圾及污水等最新现状及存在问题；建立和完善了全国农村饮用水与环境卫生监测体系；客观评估农村饮水安全和环境卫生改善对促进农村生活环境改善和保障农村居

民健康方面的作用和效果；系统提出农村供水风险评估方法与控制策略；为保障农村居民健康提供了科学依据。研究表明：我国农村生活饮用水水源主要以地下水为主，饮用地下水的人口占74.87%，饮用地面水人口占25.13%；饮用集中式供水的人口占55.10%，饮用分散式供水的占44.90%。以2006年执行的《农村实施〈生活饮用水卫生标准〉准则》作为饮用水水质评价标准，本次调查水样中未达到基本卫生安全的超标率为44.36%；地面水超标率为40.44%，地下水超标率为45.94%；集中式供水超标率为40.83%，其中近三年中央投资建设水厂超标率为38.99%，分散式供水超标率为47.73%。农村饮用水超标的主要因素是微生物指标超标，饮水中因细菌总数和总大肠菌群所引起的水质超标率为25.92%；集中式供水中有消毒设备的仅占29.18%，分散式供水均直接采用原水。农村饮用水消毒率低，是导致饮用水的微生物指标超标的主要原因。对家庭饮用水处理及饮水习惯调查显示：在饮用非集中式供水的农村家庭中，对饮用水进行水处理（不包括烧开）的占5.11%，但在饮水习惯上，喝开水的占85.23%，这一良好习惯在预防控制水性肠道传染病上起到非常重要的作用，较好的解释了为什么饮水消毒率低而水性传染病发病率低。环境卫生调查显示：农村入户调查卫生厕所的普及率为23.83%，其中无害化卫生厕所普及率为22.74%，厕所入室的比例为17.82%，入厕不方便问题比较突出。农业生产中，利用粪肥的比例为84.34%，其中使用非卫生厕所的农户中有90.04%利用粪便作为农肥，远远高于使用卫生厕所农户的63.76%，说明通过未经无害化处理的粪便传播疾病的风险较高。

在血吸虫病流行农村地区，99.80%的无害化卫生厕所出粪粪液未检出活血吸虫卵，与使用非卫生厕所人群相比，吸血虫病患率低75.52%，肠道传染病发病率低24.91%，家庭发生肠道传染病的比例低13.39%。无害化卫生厕所较好发挥了粪便无害化处理的功能。在农村水厂，水源水水质和出厂水水质密切相关，改水改厕的成本效益比较高，头额投入产出比达到1:6。结果说明在预防卫生相关疾病中，农村饮水安全保障和环境卫生改善干预措施的实施发挥了重要作用，具有明显的社会和经济效益。同时，据此建立的农村饮用水和环境卫生监测系统为国家了解农村饮用水与环境卫生的动态动态变化奠定了基础，是国家制订农村饮用水与环境卫生改善规划的基础数据。

三、项目推广应用情况

该研究首次开展了针对我国农村及农村学校饮用水与环境卫生现状调查。调查规模大、覆盖面广，内容全面，涉及饮用水、厕所、垃圾、污水等方面，不仅为国家提供了新的基础数据，在我国农村首次应用了WHO的风险评估与管理方法和开展了不同水环境卫生干预措施的效益评估研究，实践并完善了供水关键影响因素风险评估与管理方法，在世界卫生组织国际会议上获得肯定；最新数据为国务院《卫生事业发展“十二五”规划》、《全国农村饮水安全工程“十二五”规划》、原卫生部《健康中国2020》等国家相关规划和发展战略制订提供了技术支撑，监测系统为适时掌握全国农村饮水安全和环境卫生现状奠定了基础。成果为卫生计生委（原卫生部）三年重大医改“农村改水改厕”项目的确立和制订农村饮用水与环境卫生规划和发展目标提供了科学依据，并在指导开展农村饮水安

全工程水质卫生监督、环境健康危害因素监测、无害化卫生厕所建设，以及城乡环境卫生整治工作中发挥了较好的效果。同时，水利部门根据水质调查结果和风险评估的适时信息，规范了农村饮水安全工程规划建设，特别是针对农村饮水水质主要存在的微生物风险问题，措施的落实为不断提高我国农村饮水安全集中式供水工程水质合格率发挥了明显的技术支撑作用，也为环保部门开展农村水源环境保护工作、制定农村水源环境保护对策提供了较好的经验借鉴，经济和社会效益十分明显。本研究已发表论文39篇，引用92次，其中他引88次，SCI论文1篇，影响因子2.87，项目实施期间共培养硕士研究生13名。研究成果还促使了与UNICEF和WHO等国际机构的合作，研究结果被国内外杂志发表的文章引用，如BULL WORLD HEALTH ORGAN、NATURE、LANCET等杂志。



医院多重耐药细菌感染的目标监测及分子流行病学研究

天津医科大学第二医院

宋诗铎 王悦 吴晓妹 祁伟 于树云 王荔 刘毅 魏殿军

一、项目概况

项目起止时间：2000年5月—2011年3月。

项目资助：天津市科委天津市科技发展计划项目：（003113511）“医院多重耐药细菌感染的基础和临床研究”；天津市应用基础及前沿技术研究计划面上项目（08JCYBJC04300）“天津地区MRSA主要流行株的确定及其分子型”。

国内外研究进展

抗菌药物的不断更新，加速了细菌遗传耐药的进化。医院内多重耐药菌株的出现和播散已成为21世纪人们面对微生物威胁的重大杀手。对付院内感染中日益增多的耐甲氧西林金葡菌（MRSA），产超广谱 β -内酰胺酶（ESBL）革兰阴性菌，多重耐药的鲍曼不动杆菌等非发酵菌及对当今使用的 β -内酰胺类、万古霉素和氨基糖甙类全部耐药的肠球菌等多重耐药菌株至今仍缺乏有效新型抗菌药物，尤其是在ICU，肿瘤化疗后，介入治疗，移植外科及老龄和慢性病人中，多耐菌株的感染已令人生畏。在天津市，抗菌素处方占据全部医药费用的比例高达40%~50%，但医院多重耐药细菌感染发生及死亡率仍很高，医院感染也偶有暴发。医院多重耐药细菌感染的目标监测及分子流行病学研究可以帮助了解和掌握本地区常见医院感染病原菌的种类、耐药特点、耐药机制和耐药性播散特点，对提高



广大临床医生正确使用抗生素的意识，避免抗生素的不合理使用，降低和延缓耐药菌的产生，以及为医疗决策者制定相应的抗生素合理应用的措施和法规提供重要的理论参考，同时也为今后动态监测本地区临床常见致病菌的耐药性变迁提供了本底数据。

研究目的与方法

本项目应用临床微生物学、生物信息学、分子生物学、流行病学等方法，对本地区多家三级甲等医院和大型教学医院就诊患者所致感染的病原菌种类、耐药特点进行研究分析，确定了造成医院感染的重要致病菌耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）在本地区的主要流行克隆，并将脉冲场凝胶电泳技术、*recA*基因分型技术等分子技术实际用于医院感染暴发的病原学追踪；同时，对临床常见致病菌的耐药机理进行了系统和深入的研究。包括2个子课题：①医院感染多重耐药菌的目标监测和分子流行病学研究；②医院感染多重耐药菌耐药性的分子机制研究。

二、项目研究结果和结论

1. 在多重耐药细菌感染流行病学研究方面：对本市8家大型医院2002年社区和院内感染病原菌进行临床流行病学研究，首次获得本市流行菌株耐药性本底；获得了ICU病区脓毒症患者常见感染致病菌的种类和耐药特点等第一手资料；脉冲场凝胶电泳技术、*recA*基因分型技术用于医院感染暴发的病原学追踪，为最终定性提供了充足的科学依据；应用脉冲场凝胶电泳技术（PFGE）、SCC*mec*分型及多位点测序分型（MLST）等分子分型方法，确定了本地区当前耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）流行株的基因型别和遗传背景。

2. 在细菌耐药机制的研究方面：完成鲍曼不动杆菌泛耐药株的全基因组图谱及耐药基因组分析；在生物被膜介导的耐药机制的研究中，证实了表皮葡萄球菌临床株*icaA*基因的存在及其正常表达是形成生物膜的重要分子生物学基础；*cidA*和*IrgA*趋于平衡的协调表达对生物被膜形成和稳定十分重要，*cidA/IrgA* mRNA比率可能是决定表葡菌形成生物被膜的指标，具有一定的生物学意义；eDNA作为基质成分，对表葡菌生物被膜形成具有重要作用；采用分子生物学的方法研究肠杆菌科细菌临床株对碳青霉烯耐药的机制，证实外膜蛋白的缺失或外膜蛋白基因突变，以及产超广谱 β -内酰胺酶等是产生耐药的主要机制；ISCR1阳性肠杆菌科临床耐药株同时携带多种质粒介导的耐药基因，ISCR1元件下游多与喹诺酮耐药基因*qnr*连接，少数与氨基糖苷类耐药基因 *armA* 连接，推测ISCR1元件可能参与了喹诺酮类、氨基耐糖苷类耐药基因的水平传播。

三、项目推广应用情况

本项目在天津市8家大型医院进行医院感染多重耐药菌目标监测，获得当前我市病原菌抗菌谱资料，直接指导本地区、本单位临床医师经验用药；脉冲场凝胶电泳技术、*recA*基因分型技术用于医院感染暴发的病原学追踪，在多次出现的医院感染暴发的流行病学调查的实际工作中，为最终定性提供了科学、准确的数据资料；共有20余名硕士、博士研究生参与了本课题的研究，为培养青年科技人才作出了较大的贡献；本项研究在核心期刊共

发表论著20余篇，通过专题报告和学术演讲，在天津市多家医院推广交流本项研究的成果。



职业病早期诊断指标的研究及在职业病诊断中的应用

上海市杨浦区中心医院

匡兴亚 倪为民 杨水莲 张雪涛 李海玲 姚峰 鲁翼雯 冯玉妹

一、项目概况

项目起止时间：2002年4月-2012年3月。

项目资助：卫生部卫生政策法规司。

国内外研究进展

国内外文献研究证实CT对DON的检出率远高于X线平片检查。该课题组在既往对好发部位病灶特征的研究中以及与对照组的比较中发现，囊变是CT检查中DON的特征性表现，首次将CT诊断DON的病灶特征“囊变”作为早期诊断指标列入我国国家职业性减压病诊断标准。

国内文献研究报道对于汞接触作业工人肾损害的早期诊断，联合检测尿视黄醇结合蛋白(RBP)、 β_2 -微球蛋白(MG)、尿-N-乙酰-D葡萄糖苷酶(NAG)和 γ -GT是一种敏感的方法。国外文献研究报道检测尿蛋白如 β_2 -MG、 α_1 -MG等可能有助于监测暴露于汞蒸汽作业工人的亚临床肾损害，尤其是那些尿汞浓度较高的工人。该课题组研究首次将早期肾脏损伤的指标尿 β_2 -MG、 α_1 -MG和RBP(含量增高)列入我国国家职业性汞中毒诊断标准，确定了最佳诊断起点。提出我国健康人群尿汞正常参考值($\leq 4 \mu\text{g/g}$ 肌酐)和生物接触限值($35 \mu\text{g/g}$ 肌酐)，在汞接触人群的体检筛查中具有参考价值，

研究目的与方法

课题组采用了早期标志物的检测、影像学观察、流行病学队列研究及病例观察等研究方法，探讨职业性减压病和职业性汞中毒的早期诊断指标。

1.通过对140例潜水员双肩、双髋、双膝关节比较X线、CT和MRI检查减压性骨坏死检出率，明确了CT和MRI对减压性骨坏死的早期诊断价值。通过病例对照研究，研究CT检查DON中钙化和囊性样变的影像学特征，发现CT检查中影像学改变的早期特异性指



标。

2. 将从事汞作业工人146人作为研究组，其中男110人、女36人，无汞作业58人为对照组，分别观察肾小球和近端肾小管损伤的指标，检测尿 β_2 微球蛋白、(β_2 -MG)、 α_1 微球蛋白、(α_1 -MG)、尿视黄醇结合蛋白(RBP)、尿微量白蛋白(mAlb)转铁蛋白(TRF)、免疫球蛋白G(IgG)、 α_1 微球蛋白(α_1 -MG)。观察接触汞实验组 β_2 微球蛋白、 α_1 微球蛋白和视黄醇结合蛋白含量是否高于对照组，以及肾小球损害的指标(尿微量白蛋白和转铁蛋白、免疫球蛋白G、 α_1 微球蛋白)的改变情况，发现汞的早期损害主要在近端肾小管，明确 β_2 微球蛋白、 α_1 微球蛋白、尿视黄醇结合蛋白可作为汞中毒的早期诊断指标。同时，通过对全国非接触汞健康工人2248例和100名接触汞工人测定尿汞，提出尿汞正常参考值、职业接触限值，为判定尿汞增高提供科学依据。

二、项目研究结果和结论

1. 减压性骨坏死早期诊断指标研究及应用

课题组对140例潜水员进行减压性骨坏死早期诊断的研究，发现X线、CT、MRI对减压性骨坏死阳性检出率分别为35.7%、70.7%和60.3%，经统计学分析差异有显著性。研究结果还显示：①X线能检出的阳性病灶，在CT、MRI影像中均能证实。②X线检查属可疑病灶，在CT、MRI影像中也能得到确认。③X线检查未能发现病灶者，在CT、MRI中能早期发现。④在CT影像中主要表现为钙化点和小囊变透亮区；在MRI影像中主要表现为低信号区(T1相)和高、低信号区(T2相)。明确了CT和MRI对减压性骨坏死的早期诊断价值。

为了进一步了解CT发现的钙化和小囊变病灶是否具有特异性，课题组对140例潜水员和156例非潜水作业人员进行研究，结果显示钙化灶在观察组检出率为25.5%，对照组为7.6%，经统计分析差异有显著性，说明钙化是CT检查DON的表现之一，但并非减压性骨坏死所特有的病灶特征。而囊变样改变在对照组中无一例出现，说明囊变样改变是CT检查中DON的特征性表现，为特异性诊断指标，可作为减压性骨坏死的早期诊断指标。

2. 职业性汞中毒早期诊断指标研究及应用

课题组对从事汞作业工人146人和无汞作业58人，分别检测尿 β_2 微球蛋白、(β_2 -MG)、 α_1 微球蛋白、(α_1 -MG)、尿视黄醇结合蛋白(RBP)、尿微量白蛋白(mAlb)转铁蛋白(TRF)、免疫球蛋白G(IgG)、 α_1 微球蛋白(α_1 -MG)，结果显示接触汞实验组 β_2 微球蛋白、 α_1 微球蛋白和视黄醇结合蛋白含量显著高于对照组，提示汞对近端肾小管的损害。目前临床检验多以蛋白尿、血尿素氮、血肌酐等为主要肾功能检测指标，而这些指标主要反应肾小球滤过功能的损害，且只有肾小球滤过率降低到正常的1/2~1/3时这些指标才会出现异常，因此， β_2 -MG、 α_1 -MG和RBP可作为汞中毒的早期诊断指标。

课题组在上海、黑龙江、广东和四川等省市收集非接触汞健康工人2248例测定尿汞，结果尿汞正常值95%上限为2.09 μ mol/mol肌酐(3.7245 μ g/g肌酐)，建议尿汞正常参考值为 \leq 2.252 μ mol/mol肌酐(4 μ g/g肌酐)。因尿总汞浓度与接触空气中汞浓度密切相

关, 当空气中汞浓度为 $0.02\text{mg}/\text{m}^3$ 时, 尿总汞浓度为 $20.17\mu\text{mol}/\text{mol}$ 肌酐。对100名接触汞个人检查可见尿总汞 $>20\mu\text{mol}/\text{mol}$ 肌酐的38人中5人出现了轻度汞中毒的症状, 推测尿汞职业接触生物限值(或尿汞增高值)为 $>20\mu\text{mol}/\text{mol}$ 肌酐($35\mu\text{g}/\text{g}$ 肌酐)。

三、项目推广应用情况

早期诊断指标在全国职业病的诊断中得到充分的推广应用, 应用单位包括各省市职业病防治机构和综合性医院。已发表相关论文13篇, 举办3次全国职业病论坛和10期国家继续教育项目“职业病诊断标准学习班”, 参加国内外学术交流会近20人次, 参编国家职业病诊断医师培训教材, 接受来自外省市的进修生, 辐射全国。



邻苯二甲酸酯对敏感人群的生殖发育毒性及其健康风险评估

复旦大学

张蕴晖 陈秉衡 阚海东 林玲 郑力行 邬春华 蒋颂辉 赵岩

一、项目概况

项目起止时间: 2002年1月1日至2012年3月30日。

项目资助: 上海市自然科学基金(10ZR1402000); 国家自然科学基金(30500397); 上海市卫生局科研课题(054Y32); 教育部博士点基金项目(2000026524)。

国内外研究进展

邻苯二甲酸酯(Phthalates)作为主增塑剂广泛应用于聚氯乙烯的生产加工过程中, 可造成严重的环境污染, 并可通过食物链在生物体内聚集, 因此对环境和生物体的潜在危害不容忽视, 特别是生产使用量最大的邻苯二甲酸二乙基己酯(DEHP)和邻苯二甲酸二丁酯(DBP)。实验动物资料表明, 生殖发育毒性是phthalates的主要毒性, 染毒大鼠可出现附睾缺失、隐睾及尿道下裂等雄性生殖系统损害, 而多代繁殖实验显示, 低出生体重(LBW)是其最为敏感的毒效应指标。对儿童而言, LBW是影响婴儿死亡率和儿童发育的重要原因, 而且LBW的儿童常伴随着身体和神经系统的发育不良, 造成学习困难和成年后心血管等疾病发生率的增加。如何在人群中确证phthalates宫内暴露和LBW间的关联, 并准确评估其宫内暴露状况和暴露-反应关系, 对于全面认识phthalates的毒作用、保护儿童健康并降低儿童疾病负担是非常必要的。此外, 近年陆续有一些精液中phthalates测



定数据的报道，这些数据直接反映了phthalates在靶器官的暴露水平。对于育龄期人群的健康风险评估来讲，若能找到精液phthalates含量与精液质量间的关联和剂量-反应关系，则结果更具说服力。对于phthalates对我国敏感人群健康影响及其潜在的健康风险，目前也无系统分析。

研究目的和方法

采用了“从效应到暴露”的研究思路，从人群健康效应出发，探讨我国phthalates人体内暴露水平及与敏感健康效应终点间的关系，并分析了全国环境phthalates暴露的时空分布特征及其对人群的健康风险，为保护敏感人群健康和决策者相关决策提供一定的理论依据。

二、项目研究结果和结论

本项目运用环境流行病学、毒理学和健康风险评估方法，定量评估了phthalates环境暴露对敏感人群健康的影响，为环境污染物相关人群生物监测技术及所致健康危害甄别及控制对策提供了理论依据及技术支持。主要结果和结论如下。

1. 在巢式病例-对照研究基础上，首次在长三角地区围产期人群中确证了新生儿LBW与phthalates宫内暴露水平有关，发现新生儿胎粪邻苯二甲酸单丁酯（MBP）和邻苯二甲酸单乙基己酯（MEHP）含量与LBW存在显著关联，胎粪MEHP浓度与出生体长呈负相关，并找到了相应的剂量-反应关系，根据曲线拟合推算出母体尿液中MEHP含量超过 $1.14\mu\text{g}/\text{ml}$ 时，新生儿存在LBW风险。

2. 测定了育龄期男性精液中phthalates含量，精液样本中邻苯二甲酸二甲酯（DEP）、DBP和DEHP含量范围在 $0.08\sim 1.32\text{mg}/\text{L}$ ，发现精液DBP含量与精子密度、精液量呈负相关，与液化时间呈正相关，而DEHP含量则与精子畸形率呈正相关，说明育龄期男性人群的生殖功能受到了影响。

3. 测定了长三角地区phthalates的环境水平，发现2002-2012年间，主要环境介质中均检出phthalates，且呈逐年上升趋势；空气中的phthalates浓度呈现出季节变化的特点，夏季污染程度明显高于冬季（ $391\text{ ng}/\text{m}^3$ vs. $107\text{ ng}/\text{m}^3$ ）；珠三角地区和东北地区phthalates的污染程度显著高于全国其他地区。

4. 血清、胎粪、精液、脂肪样本中phthalates检出率均超过70%，母体phthalates水平略高于新生儿，男性高于女性；反映即时暴露水平的血清样本中DEHP含量高于DEP和DBP，反映宫内累积暴露状况的胎粪样本中，活性代谢物MEHP水平高于MBP。胎盘屏障在阻挡phthalates母婴暴露过程中所起的作用非常有限，胎粪中的MEHP浓度可作为有效的暴露生物标志物。

5. DBP和DEHP可破坏睾丸Sertoli细胞间的紧密连接结构，增强Fas/FasL细胞凋亡系统表达，致生精细胞从生精上皮脱落；Phthalates具抗雄激素样作用，可抑制小鼠睾丸Sertoli细胞雄激素结合蛋白和Leydig细胞中睾酮合成途径关键酶的表达，使有生物学效能的睾酮水平下降，从而抑制了生精过程及附睾等附属性腺的发育。

6. 在文献分析的基础上, 加入了本研究新发现的人群证据后, 以DEHP的生殖发育损害为效应终点, 根据动物试验中得到的NOAEL (5mg/kg·d) 和LBW巢式病例对照研究中母尿MEHP的阈浓度1.14 μ g/ml, 推荐我国一般人群DEHP经口摄入的参考剂量 (RfD) 为40 μ g/kg bw·d, 以围产期人群为代表的敏感人群的RfD为20 μ g/kg bw·d。考虑到混合暴露状况和其他环境暴露来源, 重要的是, 人群研究中已发现与phthalates暴露相关的明确的个体效应的出现, 因此, 我国人群已暴露于一定水平的phthalates, 其环境暴露对我国敏感人群的健康可能会造成危害, 且这种健康风险有增加的趋势, 需要加强对phthalates的控制和管理, 保护敏感人群的健康。

三、项目推广应用情况

在国内外杂志上公开发表28篇论文, 其中SCI论文8篇, 中文权威和核心期刊论文20篇, 合计影响因子达20, 最高单篇引用频次为53。研究结果曾被J Pediatr作为焦点问题进行新闻发布, 且被30余家科学媒体报道。该研究结果还被澳大利亚国家工业化学品通告评估署 (NICNAS), 丹麦环保署以及国际癌症研究机构 (IARC) 引用, 课题组成员多次被邀请在国际学术会议上进行交流, 并在第33届美国男科学会年会“环境与生殖”论坛上担任共同主席。此外, 所培养的研究生还曾荣获上海市优秀学术成果奖和复旦大学研究生学术新人奖。



重金属骨毒效应

复旦大学

朱国英 金泰虞 陈晓 孙毅 项希桥 钱海雷 邵春林 孙东红

一、项目概况

项目起止时间: 2004年1月1日至2010年6月30日。

项目资助: 国家自然科学基金“贫铀对骨代谢和骨矿盐的损伤效应与机理研究” (项目编号: 30370442); 欧盟合作项目 (PHIME, No: FOOD-CT-2006-016253)。

国内外研究进展

骨骼是铅、镉及贫铀等重金属的重要蓄积器官和/或靶器官。关于重金属对骨骼损害还未引起国内外的足够重视, 重金属骨损害特征及机制尚未阐明。目前流行病学调查及动物实验表明镉可能对骨骼造成损害, 但主要是针对骨量进行探讨, 而涉及骨微观结构、骨力学强度等骨健康相关研究及进展较少。同时, 以往研究多关注镉间接骨效应即继发于镉的肾损害, 特别是肾小管的损害, 有关镉的直接骨效应及镉骨损害的预后情况报道较少。



由于镉的生物半衰期长达10~30年，探讨镉骨损害的预后情况，对卫生政策制订、镉骨损害的防控及治疗具有重要意义。

研究目的与方法

本研究对揭示重金属骨损害特征及机理、重金属骨损害防治措施、安全限值和卫生政策制订具有重要意义。研究采用便携式骨密度仪，对我国接触镉和铅等重金属人群的健康效应进行环境/职业流行病学调查，结合动物实验和体外细胞实验，对镉、铅和贫铀等重金属所致的骨损害进行危险度评估，揭示重金属骨损害特征，并探讨放射性/非放射性重金属离子骨毒作用的机制。

二、项目研究结果和结论

人群再研究和随访研究的结果表明，镉污染区居民在停止食用含镉大米10年后，尽管环境镉暴露减少，但镉对骨的影响仍持续存在，导致骨密度下降和骨质疏松发生率的持续增高，并受年龄、性别、绝经（女性）等因素和镉协同作用的影响。进一步的对照研究发现，对于女性人群，骨密度下降幅度与镉暴露中止时人群的基础血镉和尿镉水平有关，即暴露中止时血镉和尿镉水平越高，此后的骨量丢失速率和骨质疏松发生率越高，但男性人群中骨密度变化与血镉和尿镉的相关性并不明显。本次人群研究揭示了镉致骨损害表现及特征，提示应关注重金属暴露终止后的远期影响。职业接触铅对骨密度和骨代谢影响的研究结果则表明：职业接触组的BGP、HYP、ALP、BALP高于对照组，其中男性HYP、ALP、BALP差异显著。将人群分别按血铅、尿铅水平分组后，随着血铅、尿铅水平的升高，骨密度呈明显下降趋势，骨质疏松的发生率和骨代谢指标的异常率也随之升高。此外，本研究将基准剂量引入镉骨损害危险度评估，分别计算镉接触引起肾功能损害和骨损害的BMDL，结果表明镉引起肾脏损害的BMDL值小于骨损害的BMDL，提示肾脏损害要早于骨损害。

动物实验结果进一步证实，镉在骨骼中高度蓄积并对骨造成损害，表现为骨量降低，骨代谢失衡，骨微结构损伤，骨生物力学性能下降，骨矿化能力抑制。此外，镉对肾脏尤其是肾小管有明显损害作用，肾小管功能指标UNAG及尿总蛋白明显升高，并且与骨密度降低明显相关。同时，本研究较为系统地探讨了贫铀（Depleted uranium, DU）骨损害表现。结果表明DU植入后3个月大鼠出现明显骨损害，表现为骨量降低，骨代谢失衡，骨骼微结构损伤，骨骼生物力学性能下降，骨矿化能力抑制，腰椎BMD明显降低；腰椎压缩和股骨三点弯最大载荷明显下降；骨小梁体积和骨小梁宽度减少、骨小梁间距增加、MAR值降低；尿Pyd/Cr值明显增加。此外，DU对肾脏尤其是肾小管有明显损害作用：肾脏 1α 羟化酶活性明显下降，并导致D激素合成不足，血 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 含量明显下降。提示DU对骨损害与其肾损害有关。

体外实验的研究结果表明，镉、铅及贫铀等重金属可明显抑制成骨细胞的增殖、分化、矿化等生物功能，还可上调RANKL/OPG比值，可能使成骨细胞介导的破骨细胞功能过度活跃。对于破骨细胞，较低剂量的镉暴露即可明显增加TRAP（+）破骨细胞数量并促

进骨吸收陷窝形成能力，推测镉对骨的直接作用是以破骨细胞为主要作用靶点，而OPG/RANKL通路可能是镉对骨直接作用的重要通路之一。细胞预后效应的研究结果证明，镉染毒停止后成骨细胞增殖和分化功能仍明显受到抑制，成骨细胞的矿化能力也不能有效恢复，即镉暴露中止并不能使镉对成骨细胞生物学功能的损伤作用明显恢复。体外研究表明，镉、铅及贫铀等重金属对成骨细胞和破骨细胞均有直接作用，镉等重金属暴露终止一定时间内，细胞损害仍然存在。

三、项目推广应用情况

根据本研究揭示重金属蓄积和骨损害特征，镉污染地区政府采取了有效措施（包括征用土地，居民食用商品粮，改饮用水等），目前该地区居民体内镉负荷下降，骨损害有所改善。本研究总结发表论文27篇，其中SCI论文17篇，总影响因子37.9，多篇论文发表在Environment International, Environmental Research, Archives of Toxicology等国际权威期刊。多次参加国内外学术会议交流，并获得优秀论文奖及壁报奖。培养了从事重金属及放射毒理研究的博士3名和硕士3名。同时，还注重基层协作单位人员培训，带动了当地镉、铅等重金属的防治工作。该研究项目成果对于疾病预防和控制，以及卫生政策的制订具有重要参考价值。



上海市放射诊疗发展趋势与医疗照射防护研究

上海市疾病预防控制中心 复旦大学

高林峰 郑钧正 卓维海 郭常义 王彬 姚杰 易艳玲 钱爱君

一、项目概况

项目起止时间：2006年1月-2011年12月。

项目资助：上海市卫生局；国家自然科学基金委。

国内外研究进展

放射诊疗技术已成为现代医学不可或缺的重要手段，同时也大大增加公众因保健查体和疾病诊治而接受各类医疗照射，故引起社会各界对其安全防护问题的强烈关注。国际原子能机构（IAEA）、国际辐射防护委员会（ICRP）等组织近年来出版了多个针对医疗照射防护的指导性技术文件，美国、欧盟等国家和地区制定了适合本地区的医疗照射指导水平。我国开展了“九·五”期间医疗照射水平调查研究，距今已有10余年。因此，系统研究放射诊疗发展趋势与相应医疗照射防护是国际放射卫生防护领域聚焦的新热点，更是我国公共卫生领域亟需解决的重点课题。



研究目的与方法

在普查全市各类放射诊疗基本状况和应用频率基础上，深入研究典型和重点放射诊疗类型（如数字化摄影、X射线CT、介入放射学等）所致受检者与患者剂量水平。建立剂量估算模式，以方便评价各种X射线诊断所致受检者的体表、器官剂量及全身有效剂量；创建核医学治疗患者体内滞留核素的活度估算方法；建立放射治疗剂量质控核查新技术——玻璃剂量计法；把放射防护最优化理论具体落实到各类医疗照射实践中，着重研究广泛普及的数字化摄影等影像质量与辐射剂量的优化匹配技术，总结推广可切实降低受检者剂量方法；把研究成果升华为标准，以推广应用研究成果。

二、项目研究结果和结论

1.全面掌握全市“十·一五”期间医疗照射应用频率及其分布。本项研究掌握了各类放射诊疗发展趋势，为切实加强和具体指导公众所受最大人工电离辐射照射来源的医疗照射防护奠定坚实基础。目前，上海市 X射线诊断检查的年频率为764人次/千人口，临床核医学诊断年频率为6.63人次/千人口，肿瘤放射治疗年频率为1.26例/千人口。

2.取得主要类型放射诊疗所致受检者的医疗照射剂量水平。X射线摄影受检者平均入射体表剂量：胸部正位 0.27 mGy，胸部侧位0.69 mGy，腰椎正位 2.63 mGy，腰椎侧位4.35 mGy，腰骶关节3.46 mGy，头颅摄影1.50 mGy，颈椎正位0.50 mGy，颈椎侧位0.60 mGy，胸椎正位1.90 mGy，胸椎侧位2.67 mGy，腹部摄影2.42 mGy，骨盆摄影2.29 mGy，髋关节 1.80 mGy，上肢0.33 mGy，手部0.13 mGy，下肢0.32 mGy，脚部0.17 mGy。各部位X射线CT扫描的CTDI_w平均值：头颅 55.4 mGy，耳道 34.0 mGy，眼部 43.1 mGy，副鼻窦 36.0 mGy，胸部 12.5 mGy，腹部 18.4 mGy，脊柱 28.9 mGy，椎间盘 27.4 mGy。

3.建立估算模式去评价各类X射线诊断所致受检者的体表剂量、器官剂量及全身有效剂量：建立了普通X射线摄影、数字化X射线摄影、X射线CT三种技术的剂量估算模式，并进行了验证。对于普通X射线摄影，致受检者入射体表剂量测量值与模式估算值的均值偏差较小，为-12.1%~4.5%；对于数字化X射线摄影，偏差在10%以内；对于X射线CT，偏差在20%以内。

4.建立放射治疗剂量质控核查的新方法。关于放射治疗的剂量控制和验证是肿瘤放射治疗质量保证的关键，密切关系到放射治疗水平的提升和患者的安全防护。本项目组研究建立了利用玻璃剂量计开展剂量核查的新方法。较之于常规的热释光剂量计方法，本方法的测量精度高，且可重复测读、利于验证。是一种非常值得推广应用的放射治疗剂量核查的新方法。

5.着重对日益普及的数字化摄影中影像质量与辐射剂量关系进行优化匹配研究，提出可切实降低受检者剂量的有效措施。获得数字化X射线摄影的影像质量与辐射剂量优化匹配方案，可降低患者剂量44.5%。

6.把研究成果提炼升华为上海市地方标准并推动贯彻实施，尤其在解决医用X射线诊断机房的检测评价等问题取得显著成效。针对屏蔽厚度计算，通过不同方法的计算结

果比较和理论分析，确立了普遍使用于各类X射线屏蔽的计算方法。通过广泛调查并确保与国家基本标准一致，明确提出了机房屏蔽墙外表面0.3 m处周围剂量当量率不大于 $2.5 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ 。在此基础上，详细规定了机房的防护要求，尤其是在机房面积方面的要求，以及具体布点要求。《医用X射线诊断机房卫生防护与检测评价规范》（DB 31/462—2009）已于2010年5月1日起正式实施。

本项目的研究结果为卫生行政主管部门对放射诊疗资源的宏观调控提供决策依据，同时为放射卫生法规和相关标准的制定积累了重要的数据资料。建立的剂量估算方法、数字化X射线摄影受检者剂量的优化措施和制定的上海市地方标准，对各相关工作起到良好的指导作用，有力推动放射防护最优化理论与原则在医疗照射防护领域中的具体应用。

三、项目推广应用情况

1.已在国内、外正式发表中、英文论文54篇，并在许多相关国内、外学术会议上报告交流研究成果；其中SCI和EI收录的6篇论文已被引用7次；有12篇核心期刊论文已被引用34次。

2.研究结果转化为相关防护标准并积极推动贯彻实施获取更好效果。

3.提出数字化X射线摄影受检者剂量优化技术措施，编制《放射诊断人员放射卫生防护手册》和《临床核医学放射卫生防护知识手册》等，已推广应用于全市各级医疗机构。

4.卫生行政部门依据研究结果所掌握的发展趋势，进一步合理调控配置全市各区县放射诊疗资源和制定放射诊疗事业发展规划。

5.研究成果有效指导技术服务机构开展建设项目职业危害的放射卫生防护评价，以及X射线诊断机房和加速器治疗机房的防护检测。

6.本项目推广应用例证可由各类单位迄今已出具的73份应用证明了解概貌。

7.研究项目带动全市放射卫生专业队伍建设；举办包含国家级继续教育项目在内的各类培训班30多期。



医院感染常见微生物对消毒剂抗性及其防制对策的研究

江苏省疾病预防控制中心

徐燕 吴晓松 谈智 陈越英 孙巍 王晓蕾 王玲 戎毅

一、项目概况



项目起止时间：2006年1月-2011年12月。

项目资助：江苏省现代病原生物学重点实验室开放课题；江苏省卫生厅预防医学基金项目（Y200732）。

国内外研究进展

医院感染亦称医院获得性感染或院内感染，是当前公共卫生的一个重要问题，直接影响医疗质量和病人安危。研究发现，引起医院感染的病原体不仅有典型致病性微生物，如肝炎病毒、沙门菌、结核分枝杆菌等，还有许多是条件致病菌引起的，如大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌等。早在1951年，Lowbury就观察到铜绿假单胞菌对季铵盐类化合物有耐受现象，1995年，Hingst等发现第一代消毒剂甲醛对铜绿假单胞菌、荧光假单胞菌和肠杆菌有耐药性。同年，Kearns等报道了3株肠球菌能在100 mg/L有效氯中耐受5 min，而敏感菌只需0.5 mg/L有效氯2 min即可杀灭。研究证明，部分病原菌对常用消毒剂的耐药性都在以不同的速度增长，在耐药菌株中多重耐药菌株的比例也在增多。

近年来分子生物学技术的发展为研究微生物对消毒剂抗性的机理提供了强有力的手段。研究发现，细菌对消毒剂产生抗性主要原因之一是通过质粒介导的qac基因家族表达多种化合物外排泵来实现的，通过PCR方法对qac基因家族进行检测，可以实现对耐消毒剂致病微生物的快速鉴定。1998年Kazama等人就利用PCR的方法对G⁺细菌与G⁻细菌的qacE和qacE Δ 1基因分布进行了调查，发现在103例葡萄球菌中，有36例携带qacE Δ 1基因，而在G⁻细菌中，78例假单胞菌中有48例，26例弧菌中有20例，携带有qacE和qacE Δ 1基因。可见微生物的消毒剂抗性已引起消毒学界和医院感染领域的高度关注和重视。

研究目的与方法

本研究采集有代表性的医院感染致病菌，例如金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、结核分枝杆菌等进行分离和鉴定；采用PCR方法对这些菌携带的qac基因家族进行分子生物学鉴别，同时选择我省医院中常用的消毒剂，如碘伏消毒剂、季铵盐类消毒剂等，采用测定最小抑菌浓度（MIC）和最小杀菌浓度（MBC）的方法，与标准敏感菌株比较，观察其差异，研究出抗消毒剂致病菌的杀灭有效剂量。同时比较龟分枝杆菌、结核分枝杆菌、利福平耐药株、利福平异烟肼耐药株、4种药物联合耐药菌株等菌株对碘伏的抗力和有效剂量，为制定相关法规规范提供科学依据。

消毒剂抗性鉴定分别采用定量和定性二种方法，选择不同微生物、不同消毒剂分别测定其MIC和MBC，测定结果与相应标准菌株的MIC或MBC相比较，同时检测不同微生物携带的抗消毒剂基因，通过比较基因携带情况与对不同消毒剂抗力大小，判定医院感染致病微生物的耐消毒剂情况。

二、项目研究结果和结论

研究结果中MRSA的MIC值皆大于或等于标准菌株，MBC皆小于或等于标准菌株，说明临床分离的MRSA目前对消毒剂的抗性没有超过标准菌株，但由于目前分离的MRSA都

没有携带qac家族抗性基因，可见，MRSA中可能存在其他的抗消毒剂机制来帮助MRSA获得与标准菌株大致相同的消毒剂抗性。

结果表明，大肠埃希菌由于携带了qacE Δ 1基因，阳性株可以将季铵盐类化合物（苯扎溴铵）、双胍类化合物（氯己定）等排出菌体从而提高自身的抗力，因此阳性株对苯扎溴铵与醋酸氯己定的抗力与标准菌株相近或相同甚至超过标准菌株。但阴性株的抗力表现与阳性株没有很大区别，这个结果提示，大肠埃希菌中可能存在着不止一种的消毒剂抗性机制。

临床上鲍曼不动杆菌引起的医院感染近年开始已成为ICU及老年患者呼吸道感染的主要致病菌之一，鲍曼不动杆菌与大肠埃希菌情况类似，携带qacE Δ 1基因的菌株抗性大大超过作为标准菌株的大肠埃希菌8099，但阴性株的抗力表现也同样超过标准菌株，鲍曼不动杆菌的抗力很可能也由多种机制决定。

研究表明大部分铜绿假单胞菌抗消毒剂基因阳性株对苯扎溴铵的抗力都明显高于阴性株，但都没有超过标准菌株，可见铜绿假单胞菌可通过qacE Δ 1基因表达的外排泵外排季铵盐类化合物来达到提高自身抗力的目的，但提高的抗力仍未超过标准菌株。同时也发现，所有菌株对醋酸氯己定的MIC都与标准菌株相同，某些菌株对对氯间二甲苯酚的抗力甚至超过标准菌株一倍，阳性株对聚维酮碘的抗力也与标准菌株相当。

将研究拓展对分枝杆菌（结核杆菌代表菌）抗性鉴定，结果发现耐抗结核药物的分枝杆菌与其对消毒剂的敏感性不成正比，且抗力低于标准菌株，这个研究结果属国内首次发现。

三、项目推广应用情况

研究成果已在国内核心期刊先后发表论文20多篇，总被引次数超过50次，国内目前尚没有对携带抗消毒剂基因的致病菌与标准敏感菌株的杀灭所需消毒剂量比对的报道，本研究的完成填补此方面的空白。研究成果已在中华预防医学会学术年会等多次进行学术交流，同时已在国内如山东、上海、无锡、徐州、南通等多个疾控机构和医疗机构推广使用，为科学指导我国医疗机构中消毒剂合理使用及医院感染控制工作，有效切断医院感染的传播途径，降低医院感染的发生和流行提供科学依据，保障人民的身体健康，降低病人的医疗费用，已产生巨大的社会效益和经济效益。



耐药基因及病原体高通量检测技术研究

南京军区军事医学研究所

李越希 潘 英 金慧英 黄培堂 李素芹 陈乐如 傅雅丽

一、项目概况

项目起止时间: 2002年1月1日-2012年3月10日

项目资助: 国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”项目资助。

国内外研究进展

传染病发病率和病死率在所有疾病中占据首位。新发耐药病原菌不断出现; 临床抗生素滥用产生了多重耐药菌; 基因工程及合成生物学技术, 可将耐药基因、毒素基因等集中重组到病原体, 产生超级耐药重组病原体, 使传统的检测和治疗措施无效。因此, 急需发展快速、准确的病原体高通量筛查技术。当发生公共卫生事件时, 快速准确鉴定病原菌的特性是有效防控的关键。

研究的目的是与方法

针对17大类58个耐药基因, 包括: 超广谱 β 内酰胺酶、头孢菌素酶、碳青霉烯酶、整合酶类基因、四环素家族耐药基因、氨基糖甙类药物耐药基因、耐消毒剂基因、红霉素耐药相关基因、大环内酯类外排基因、耐万古霉素耐药基因、多药耐药外排泵基因、耐莫匹罗星基因、磺胺类耐药基因、泰洛星耐药基因、氟喹诺酮类药物耐药基因等, 筛选基因探针117条。化学合成上述基因探针, 研制了高通量检测基因芯片。建立了病原体全基因组扩增及标记技术, 与高通量检测基因芯片相结合, 建立了能对病原体全基因组进行高通量检测技术, 可同时检测耐药基因等, 快速确定病原体的特性。

二、项目研究结果和结论

建立的检测技术, 能同时检测17大类58个耐药基因及病原体种类基因等, 可用于耐药菌及新发病原体的快速筛查, 确定病原体的耐药性等特性, 对控制疾病传播有重要意义; 用于临床病原体耐药筛查可预防抗生素盲目使用, 大大减轻病人的经济负担。

三、项目推广应用情况

建立的检测技术, 用多种临床耐药病原体样本检测验证, 检测结果与细菌培养、PCR鉴定、药敏试验等多种方法检测结果完全一致, 显示该技术快速、准确。在医院、疾控中心等多个单位进行了验证和推广应用, 检测结果全部正确。已获得发明专利2项; 发表论文12篇, SCI论文3篇; 培养研究生5名。



中国人群生命质量评价技术研究

浙江大学 浙江师范大学 浙江中医药大学

李 鲁 王红妹 姜敏敏 陈天辉 叶旭军 周旭东 沈 毅 柯雪琴

一、项目概况

项目起止时间: 1999年1月-2009年12月。

项目资助: SF-36健康量表的汉化及其应用前景研究(浙江省科技计划项目, 991104209); 慢性病、健康相关生命质量(HRQoL)对卫生服务利用影响的研究(卫生部科学研究基金-浙江省医药卫生重大科技计划, WKJ2006-2-016); 社区卫生服务常见慢性病对患者健康相关生命质量的影响及其疾病管理策略(国家自然科学基金, 70603024); 生命质量评价技术在社区卫生服务的应用研究(教育部留学回国人员科研启动基金资助项目, 教外司留[2005]383号); 跨文化社区卫生服务病人健康相关生命质量的比较研究(省教育厅项目, 20030317); 中国城市流动人口健康状况研究(英国卫康基金, No.069355)。

国内外研究进展

随着疾病谱的改变, 肿瘤和心脑血管疾病等慢性病成为威胁人类生存的主要疾病。这些疾病很难治愈, 治疗手段对延长生命的效果并不十分肯定, 而治疗本身对患者却常常存在副作用。如何评价治疗的利弊? 作为临床试验中的传统终点, 生理指标常常与患者的感觉联系不大。因此, 如果想知道干预对于患者感兴趣的结果产生了何种影响, 有必要通过主观评价和报告的方法评价患者的疾病体验。由患者主观报告的生命质量被认为是评价卫生保健效果的重要结局指标。

国外对生命质量的概念、构成、工具研制和应用的研究较为深入。研究者一方面致力于探讨生命质量的概念和构成, 另一方面积极推进生命质量工具的研发和应用, 如大量通用型和疾病特异量表的研制, 范围更广的患者报告结果、临床医生报告结果和照顾者报告结果工具的发展; 此外, 计算机自适应测量等电子化测量也发展很快, 提高了生命质量评价在实践应用的效率和可接受性。应用方面, 生命质量评价在专科医疗的应用远多于基层医疗, 基层医疗中报道单个疾病的生命质量较多, 描述分析多种慢性病患者生命质量的系统研究却很少, 共存病对于生命质量的影响尚不清楚。

国内生命质量研究起步较晚, 近年发展较快。测量理论以及对概念构成的理论研究很少。评价工具既有引进国外量表, 也有自主研发本国量表, 但研制验证的规范性有待提高, 往往对定性研究和量表测量性能评价不够充分, 因而限制了本国量表的推广使用。应用主要在专科医疗和老年医学方面。

研究目的与方法

本项目采用国际广泛应用的普适性生命质量量表, 测量普通人群、患病人群和流动



人口的健康结局，评价量表鉴别不同健康状况、评价健康变化和预测健康结局或健康行为的能力。生命质量的理论探索：采用回顾性评价研究设计，探索生命质量评价中的反应转移现象。采用横断面研究设计和结构化的多阶段回归模型，考察生命质量与卫生服务利用的联系。生命质量评价工具的研究：采用规范的量表研制和测量性能评价方法研制中文版SF-36量表、SF-36 v2量表，采用随机交叉对照试验评价SF-36量表电子版的接收性和与纸质版的等效性。验证EQ-5D量表应用于普通人群的信度和效度。生命质量评价的应用：采用单因素和多因素回归模型分析生命质量评价在患病人群和流动人口的应用。采用试验对照研究方法，设计纳入生命质量评价的社区卫生服务高血压疾病管理策略并进行初步实证和效果评价。

二、项目研究结果和结论

本项目在生命质量的理论、工具和应用领域进行系列研究探索，为推动国内生命质量研究和应用做出了重要贡献。本项目在国内首次探索了生命质量评价中的反应转移现象，即由于个人内在标准、价值观取向和对生命质量定义的改变而引起的生命质量自我评价的改变，有助于更好地理解生命质量的变化，更准确地反映疾病影响和治疗效果；验证了患者生命质量对于卫生服务利用的独立影响。本项目研制了中文版SF-36量表，评价了SF-36量表和EQ-5D量表的测量性能，建立了普通人群正常参考值，为国内不同人群的研究提供了参照数据；本项目验证了SF-36量表电子版应用于基层医疗的可行性及其与纸质版的等效性。本项目运用生命质量评价技术，测量普通人群、患者人群和流动人口的健康结果；在国内首次将生命质量评价技术应用于社区卫生服务，对社区就诊的常见慢性病患者的健康相关生命质量进行系统研究，对生命质量的跨文化比较和共存病对生命质量的影响进行了有价值的探索；本项目运用慢性病保健模型对高血压患者进行干预，患者的体重指数和生命质量在早期干预后有所改善，提示生命质量在慢性病管理中的重要应用价值。

三、项目推广应用情况

中文版SF-36量表在国内外50多家医疗和科研学术机构推广应用。本项目4篇文献被SCI收录，2篇文献被SSCI收录，3篇被SCI收录的文献引用138次，其中他引135次；1篇被SSCI收录的文献引用21次，其中他引21次。22篇文献被国内主要文献数据库收录，21篇文献被国内文献引用，去重后共计被引用1000次，其中他引983次。本项目培养博士研究生5名，硕士研究生8名。研究成果多次参加国际国内学术会议口头或墙报交流，获国际生命质量研究学会“New Investigator”奖（2007年）、中华预防医学会第三届学术年会“优秀青年论文”奖（2009年）。



电子产品有机污染物对人体危害的研究

浙江省疾病预防控制中心 浙江省台州市疾病预防控制中心

丁钢强 楼晓明 沈海涛 王晓峰 徐彩菊 章荣华 孟佳 韩见龙

一、项目概况

项目起止时间：2007年7月-2009年12月。

项目资助：卫生部科研基金(项目编号：WKJ2007-006)。

国内外研究进展

电子产品中的多氯联苯(PCBs)、聚合溴化联苯(PBB)、聚合溴化联苯乙醚(PBDE)属于持久性有机污染物,研究表明此类污染物会干扰甲状腺激素,妨碍人类和动物脑部与中枢神经系统的正常发育,此外,PBDE在制备、燃烧及高温分解时会生成剧毒致癌物多溴二苯并二噁英(PBDDs)及多溴二苯并呋喃(PBDFs)。同时,这些有机物被证明具有雌激素活性的外源性化合物,能造成动物生殖、发育异常和致癌,已引起科学界和公众的极大关注。美国环境保护局于1996年开始着手开发建立食品和饮料水中的内分泌干扰化学物质的筛选方法。日本卫生部也于1998年开始着手有关食品和自来水等的内分泌干扰物质的暴露及其危害性研究。韩国蔚山海湾及附近地区也检出了高浓度多氯联苯、多溴联苯等环境雌激素。美国路易斯安娜州庞恰特雷恩湖、密西西比河等多处检出了多种上述环境雌激素。

随着我国社会、经济的发展,工业化程度的提高,环境雌激素污染日趋严重,但有关环境内分泌干扰物质污染的研究工作则是刚刚开始。国内现有的研究显示,一些河流和自来水已受到多氯联苯、多溴联苯、邻苯二甲酸酯类等环境雌激素的严重污染,沈阳市部分自来水中检出多种烷基酚类雌激素;引起青蛙畸形的水环境中检出了多氯联苯雌激素类物质;武汉东湖的部分鱼类因长期遭受环境雌激素污染,已开始出现“雄鱼雌化”的变异现象。浙江省多个水厂的源水和出厂水均检出环境雌激素类物质(如邻苯二甲酸酯类);台州地区水源水中检出多氯联苯。尤其浙江省前些年电子垃圾拆解行业较为发达,电子垃圾中的雌激素物质(聚合溴化联苯、聚合溴化联苯乙醚以及其它物质燃烧后的二次污染物)对当地环境造成了一定影响。

研究目的与方法

1.研究目的:开展废旧电子产品对环境的污染及人体健康影响的调查研究,保护生态环境,保障当地居民健康,促进地方社会、环境和经济建设和谐持续的发展。

2.研究方法

2.1建立GC/MS结合加速溶剂萃取技术,检测环境样品、生物样品中多氯联苯、多溴联苯醚和二恶英等。

2.2 利用分子生态毒理学指标如过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱苷



肽还原酶等来反映拆卸电子产品地区环境中总有机物的毒性；采用重组基因酵母雌激素测评系统、人乳腺癌细胞增殖实验、鲫鱼卵黄蛋白原检测试验，了解电子产品引起的环境类雌激素活性、强度。

2.3 通过人群生物指标，以及电子产品中多溴联苯和多溴联苯醚在食物链的传递,收集基础资料，了解电子产品回收拆解从业人员的健康状况，掌握电子产品中的污染物在当地环境中的主要分布和迁移情况；结合环境流行病学研究以及污染状况的调查结果进行综合分析，对子代人群健康的影响进行评价，初步提出阻断和降低污染物危害人体健康的技术途径和控制措施。

二、项目研究结果和结论

1.完成了《电子产品有机污染物对人体危害的研究》课题的持久性有机污染物检测技术研究技术成果，建立QA/QC体系，使多溴联苯和多溴联苯醚样品绝对回收率大于50%，相对回收率60%~120%，方法达到国际联合实验室样品检测要求。

2.该项目研究揭示了调查点持久性有机污染物在河水、农田土、晚稻米、包心菜、萝卜、鲫鱼、鸡蛋等样品中的污染水平。在检测样品中都检出了多氯联苯，电子产品拆解地区环境中PCBs含量较高，为14 077.70pg/g，是对照地区的77倍；鲫鱼PCBs含量为700 052.84pg/g，是对照地区鲫鱼中PCBs含量的183倍。

3.电子产品有机污染物对生物毒性的研究 与对照区比较，电子产品拆解地区成人外周血MDA明显升高、SOD和GSH-PX明显降低，均有统计学意义。检测的雄性鲫鱼血清VTG水平中，电子产品拆解地区血清VTG检出率及检出水平明显高于对照地区。

4.电子产品有机污染物对当地人体健康的影响研究：未发现职业人群由于上述有机污染物污染而导致特征性的健康危害体征。电子产品拆解地母乳样品中PCBs的平均含量为138ng/g类脂；脐带血样品中的平均含量为56.9ng/g类脂。

本项目通过环境流行病学以及生态毒理学检测技术首次对我省电子产品拆解地区的生态环境以及人群健康进行了完整的调查研究，掌握电子产品中的有机污染物在当地环境中的主要分布和迁移情况，并对当地人群健康风险作了较为全面的评估。结合当地实际情况，提出阻断和降低污染物危害人体健康的技术途径和控制措施。该建议对政府治理当地环境，管理电子产品拆解行业以及保障当地人群健康提供了极为重要的参考依据。

三、项目推广应用情况

1.本项目研究结果已向当地政府作了通报，有关对多氯联苯等POPs污染的削减与控制措施和职业人群及儿童健康影响防治的要求，相关主管部门正在逐步落实。

2.举办国家继续教育项目“环境危险健康因素监测评价新进展”一期，培训省内外专业人员70余人

3.共发表相关论文25篇，其中SCI收录8篇（累计影响因子32.887，被引26次），EI收录1篇，国内一级期刊16篇（被引48次）。

4.申报发明专利一项“适合于高分辨质谱的程序升温大体积进样分析及装置”(申请号201210017874.9)。



浙江省推广发展健康促进学校研究与应用

浙江省疾病预防控制中心

张新卫 张雪海 苏丹婷 徐越 丛黎明 夏时畅 刘立群 郭俊香

一、项目概况

项目起止时间：1998年9月-2008年3月。

项目资助：无经费资助。

浙江省疾病预防控制中心自1998年开始在浙江省4个市的19个城市和农村的中小学校中开展了以预防烟草使用、营养教育和预防伤害等为切入点的健康促进学校项目试点，积累了大量实践经验。2003年开始推广发展项目，在全省11个市的51所学校展开，切入点逐步增多，工作模式不断成熟，前期实践经验进一步得到论证，其成效得到了教育部门的充分认可，已将国际先进的学校健康系列技术方案转化成浙江省创建健康促进学校的规范性技术方案和考核标准，并通过卫生、教育行政的文件下发，经过持续多年的技术培训，使该项工作在全省持续推广至今。研究与应用效果证明，健康促进学校以“健康”为切入点，整合家庭、学校、社会、环境各方资源，为学生营造安全的环境，向师生、家长及社会普及健康知识，引导人们建立良好的、健康的生活方式和习惯，为提高全省广大师生的健康水平发挥了极其重要的作用，成效显著。截止2012年，浙江省共有健康促进学校近700所，发表相关研究论文31篇，其中SSCI论文4篇；翻译世界卫生组织技术文件3个；建立健康促进学校的规范性技术和考核评估标准1个。

国内外研究进展

1991年，在匈牙利、捷克、斯洛伐克和波兰等国家试行了国家间的健康促进学校网络计划，并于1992年正式建立了欧洲健康促进学校网络。20世纪90年代初期，WHO西太区开始积极倡导健康促进学校行动，在其《健康地平线》文件“生命的准备”这一主题里提到了健康促进学校。WHO西太区首先在澳大利亚、新加坡、斐济等岛国实施健康促进学校行动，在1995年12月制定并颁布了“健康促进学校发展纲领”。

与此同时，世界不少国家也在试点和推行健康促进学校的经验。此后，网络发展很快，至1997年已有37个国家加入。WHO西太区并于1997年在我国召开了西太区健康促进学校网络工作会议。网络工作会议的召开，标志着健康促进学校在西太区由试点阶段走向



逐步推广的阶段。

1995年12月4~8日, WHO西太区工作组在我国上海制定了《健康促进学校发展纲领》。中国疾病预防控制中心健康教育研究所由此在WHO的技术支持和项目启动资金的帮助下,在北京、上海、浙江等16个省市开展健康促进学校的试点,后逐步推广工作,到2004年中期,全国已有约500所健康促进学校。

研究目的与方法

1. 研究目的: (1) 改善学生的学习和生活环境, 提高学生的身心健康水平, 并通过学校向家庭、社区传播健康信息, 促进全社区成员的健康。(2) 推广现有的成功经验, 建立系统的方法, 扩展健康促进学校项目规模, 同时, 加强过程干预、总结评价。

2. 研究方法: 各市在前期培训班和确定参与推广项目名单、参与学校切入点的基础上纷纷制定了本市的推广发展健康促进学校的工作计划。全省各市都成立了项目领导小组及实施小组, 各参与项目学校也都结合本校实际情况、根据确定的切入点制定了项目工作计划书。各地健康教育机构在进行业务技术指导的同时, 也积极对属地开展项目的学校进行中期评估工作, 发现前期工作中的缺点, 对项目实施计划、活动方案等材料进行修订完整, 以利于整个项目工作的顺利完成。在项目开展过程中, 在参与学校中做如下调查: (1) 相应切入点内容的问卷调查(包括知信行); (2) 心理社会环境(PSE)调查, 主要是项目学校的教职员工和部分高年级学生; (3) 全球学生健康调查(GSHS)调查, 参与项目的所有初中学校学生。在整个项目实施过程中, 各项目参与学校深入认识本校特点, 结合实际, 制定切实可行的活动计划, 并按计划开展相应的活动, 进行综合干预。除了参加省项目组统一安排的活动外, 各校都积极开展各种具有自身特色的活动。包括征文征画、座谈会、学科渗透、自编校本教材、社会实践等。

二、项目研究结果和结论

通过创建健康促进学校, 转变了学校管理者办学指导思想, 促进了学校确立在教育过程中对健康观念; 使学校完善了有利于学生健康的各项政策和规章制度, 明显地改善了学生学习、生活环境, 加强了为学生和教师的健康服务; 学生的健康知识、行为和技能水平获得了普遍的提高, 使反映学生体质的机能合格率、体育合格率等指标呈上升趋势, 使某些常见病的发病率呈下降趋势, 切实提高了学生的身心健康水平。

该项目值得在更大范围内继续推广。

三、项目推广应用情况

健康促进学校推广发展工作在浙江省已形成良性循环的态势。健康促进学校覆盖全省所有地级市, 卫生和教育两个系统的各级专业力量、广大师生、家长全面参与, 规模宏大, 成效显著。通过持续分级系统技术培训, 各地创建学校能力建设不断提高。通过多年努力, 在各级领导的重视和支持下, 浙江省健康促进学校的组织管理和考核评估由省爱卫办、省教育厅、省卫生厅等联合下发文件, 为今后在全省更大范围、更大规模、更高层次的推广发展健康促进学校提供了强而有力的政策保障和技术支持。截止2012年, 全省共有

健康促进学校700所，其中已获得健康促进学校金牌学校67所、银牌学校172所、铜牌学校363所，98所正在积极创建过程中。



山东省艾滋病高危人群行为变化及流行因素研究

山东省疾病预防控制中心

毕振强 廖玫珍 傅继华 黄涛 康殿民 钱跃升 刘学真

一、项目概况

项目起止时间：2004年1月-2010年6月。

项目资助：卫生部艾滋病防治应用性研究项目。

国内外研究进展

艾滋病是一种不可治愈的危害人类生命健康和社会经济发展的重大传染病。但是，世界范围的实践证明，完全可以通过改变行为来预防和控制艾滋病的传播流行。因此，国内外学者积极开展艾滋病高危人群这些桥梁人群的流行病学研究和调查工作，为政府制定有针对性艾滋病防治和干预策略提供科学依据。山东省自发现首例艾滋病感染者以来，缺乏系统的艾滋病流行本底资料，艾滋病感染的流行特征和流行因素尚不明了，尤其对山东省男男性行为人群感染状况以及艾滋病相关的高危性行为状态了解很少。同时山东省艾滋病流行的各种因素广泛存在，如性病发病率居高不下，来自艾滋病疫情高发省份的外来妇女流动人口剧增，人们对性观念、性行为认识的改变等，导致卖淫、嫖娼、新型毒品滥用现象普遍存在。因此，开展我省艾滋病高危人群的感染和行为学调查，了解流行因素和流行趋势，对山东省今后艾滋病防治具有重要指导意义。该项目采用生物学与行为学监测相结合方法，通过深入访谈、专题小组讨论和问卷调查等形式对女性性工作者、性病门诊就诊者、男男性行为者以及来自高发省份的外来妇女进行调查，以期了解几类高危人群的社会人口学特征、艾滋病性病感染状况、艾滋病高危行为以及与艾滋病传播相关的行为变化趋势及流行因素；确定山东省防治艾滋病宣传教育的重点问题及重点人群，为制定艾滋病防治策略、开展高危行为干预提供科学依据。

二、项目研究结果和结论

1. 结果显示山东省仍处艾滋病低流行，但几类高危人群均存在多种易感染艾滋病的不安全行为，性病感染率高，就医方式不规范，接受艾滋病检测及有关艾滋病预防服务的比例均较低。



2.在国内首次报道女性性工作者新型毒品滥用现象及其影响因素，青岛女性性工作者新型毒品滥用比例高达30.2%，单因素及多因素分析均显示新型毒品滥用与梅毒感染、不安全性行相互关联性，进一步说明了新型毒品滥用将是影响我省性病艾滋病传播的一个重要危险因素，具有重要的公共卫生学意义。

3.传统的干预思路认为应加强路边店等低档场所女性性工作者的干预工作，忽略了新型毒品滥用这一影响因素而导致的夜总会等高档场所不安全性行为及性病感染率高的现象。

4.费县外来妇女专题调查是国内首次报道农村外来妇女艾滋病感染状况，证实外来妇女成为影响我省艾滋病流行的重要因素。

5.不同人口学特征的高危人群有不同的艾滋病高危行为，应制定有针对性的干预措施，控制艾滋病经性传播。

6.女性性工作者艾滋病知晓率、最近一次以及最近一个月商业性行为时坚持安全套使用率、接受艾滋病相关干预服务比例呈逐年增高趋势；性病门诊就诊者艾滋病知晓率、最近一次商业性行为安全套使用率有逐年增高趋势，提示艾滋病防治工作已产生一定成效。

三、项目推广应用情况

1.确定了山东省防治艾滋病宣传教育及干预的重点问题及重点人群，为政府制定艾滋病防治策略、开展高危行为干预提供科学依据。

2.成功开展了外来妇女艾滋病感染状况调查检测工作，这一工作受到了省市领导和专家的充分肯定，为政府决策部门提供了有利信息，使山东省政府意识到当前外来妇女这一特殊流动人口是影响全省艾滋病流行的一个重要因素，对该人群给予了高度关注，要求全省17市开展高发省份外来妇女专题调查，并下发了“山东省外来妇女筛查实施方案”，共计筛查7万多人，检测出外来妇女艾滋病抗体阳性者252人，有效地遏制了艾滋病疫情在我省进一步传播。并建立了以公安、计生、民政和卫生四部门为主，艾防委其他成员配合的“外来妇女常规监测长效机制。该经验在全国推广，减少了艾滋病病毒的进一步传播，大大降低了艾滋病疫情控制的大量开支和随之引起的社会影响。

3.本研究深层次分析结果说明新型毒品滥用将是影响我省性病艾滋病传播的一个重要危险因素，并提出了新型毒品滥用这一影响因素而导致的夜总会等高档场所不安全性行为及性病感染率高的现象，为此确定了防治艾滋病宣传教育及干预的重点问题及重点人群。

4.本课题对男男性行为人群的调查，为在山东省开展对该人群的监测工作找到突破口，起到示范作用，全省各市相继开展男男性行为人群监测和干预工作。

5.本课题的实施，培养博士研究生2名，硕士研究生5名。研究结果5次在全国会议上进行汇报，为兄弟省份提供了信息和借鉴作用。研究结果两次在国际会议上交流（2010年美国华盛顿第37界全球公共卫生会议和2012年第20界美国预防科研学会会议），取得了显著的社会效益。本研究共发表论文28篇，其中SCI论文5篇，SSCI论文2篇。



空气消毒模拟现场及现场应用影响因子的研究

山东省疾病预防控制中心

崔树玉 孙启华 赵克义 温宪芹 李子尧 刘文杰 杨彬 李爱萍

一、项目概况

项目起止时间：2005年8月1日-2012年3月30日。

项目资助：省医药卫生科技发展计划重点项目（2005HZ073）。

国内外研究进展

空气传播疾病传播速度快、波及面广、控制困难、危害严重，如非典、禽流感、甲型H1N1流感等。近年来，经空气传播的呼吸道传染病重大疫情频发，严重危害人类的生命健康，已经成为严重的公共卫生问题。但国内外缺乏不同消毒因子对室内空气消毒效果的系统研究。

研究目的与方法

本研究设计建造全自动智能控制的空气消毒实验室，立题对微生物气溶胶的生成及消散模型、物理化学因子的消毒效果及影响因素、微生物气溶胶抵抗能力、实验室模拟现场、现场消毒和应用效果等进行系统研究；建立不同条件下微生物气溶胶生成和消散模型；开展不同环境条件、不同微生物、不同消毒方式的空气消毒效果的研究。

二、项目研究结果和结论

经查新近10年国内外文献发现该研究成果创新点国内外未见报到，国内著名专家鉴定意见为同类研究的国际先进水平。

1.不同染菌压力和不同有机物含量气溶胶介质影响玻璃直角回流式气溶胶发生器生成的气溶胶粒径的构成。

2.相对湿度、微生物气溶胶粒径构成对微生物气溶胶的消散有影响。自然消亡率在环境相对湿度为 $60\% \pm 5\%$ 时较低；微生物气溶胶介质中有机物含量较高时，自然消亡率较低。

3.动态条件下的微生物气溶胶自然消亡率较静态条件下低；动态条件下的空气消毒难度更大。

4.实验室中空气模拟现场试验评价送风功能的空气消毒器械，不适合使用静态条件下的自然消亡率为对照。

5.二氧化氯发生器产出的二氧化氯气体比液体的二氧化氯消毒液对空气的消毒效果更好，使用剂量更低，更经济。

6.醋酸氯己定、十二烷基苄胺、聚-2-2(-乙氧基)-乙氧基乙酯-氯化胍、次氯酸钠消毒液；三氯异氰尿酸烟剂等对白色葡萄球菌气溶胶及自然菌的空气消毒效果，能达到空气



消毒目的。

7.物理消毒因子为静电吸附、过滤器过滤、活性炭过滤、负离子、紫外线等组合空气消毒机，对白色葡萄球菌气溶胶及自然菌的空气消毒效果，能达到空气消毒目的。

8.环境的相对湿度对臭氧浓度的测定有影响，二者呈负相关。环境中的臭氧浓度不能准确反映臭氧空气消毒器的臭氧发生能力及消毒能力，不适合将其作为消毒效果的理化评价指标。

9.臭氧在环境中的扩散受相对湿度的影响，呈负相关；环境相对湿度和温度影响臭氧对空气的消毒效果，并在一定范围内呈正相关。

10.试验微生物气溶胶对臭氧的抗力强度依次为：流行性感嗜血杆菌（02010）>白色葡萄球菌（8032）>金黄色葡萄球菌（ATCC6538）。

11.试验微生物气溶胶对过氧化氢抗力：白色葡萄球菌（8032）杀灭率>鲍曼不动杆菌（10501）。

三、项目推广应用情况

1.在空气消毒器械和消毒剂功效检测评价中的应用。应用本研究成果开展了6类不同空气消毒剂和6类空气消毒器械消毒效果的检测评价工作。主要包括山东、北京、天津等省市以及奥地利、德国、韩国等进口的空气消毒产品功效性能评价，其中空气消毒器械48台，消毒剂8份，出具报告56份，均通过卫生部消毒产品评审。为卫生行政许可、医疗质量安全和传染病防控提供了科学依据和技术支持。

2.在空气消毒技术研发中的应用。与山东新华医疗器械股份有限公司、山东帅迪医疗科技有限公司等40余家企业合作，开展了产品研发的科研攻关，解决技术问题160余个、提出指导方案40余个，帮助企业解决了各类新型空气消毒产品研发难题，为项目的开发应用提供了技术支持。

3.在医院感染控制中的应用。承担了全国医院消毒和感染控制监测项目，在我省设立国家级监测点6个和省级监测点12个，使该研究成果在医院感染控制中得到应用，下达业务技术指导意见书120余件。对山东省立医院、齐鲁医院等600余家医疗机构病原微生物实验室、手术室、供应室、ICU等进行安全性评价指导，发出检测报告600余份，降低了医院感染发病率，保障了医疗质量和患者的安全。

4.在疾病预防控制工作中的应用。发挥成果转化作用，指导和规范全省消毒与感染控制业务工作。在禽流感、手足口病、甲流等传染病防控，青岛奥帆赛、十一运会医疗卫生保障，“7.18”济南暴雨消毒处置、“5.12”汶川地震抗震救灾中发挥了积极的作用，保障了人民健康、维护了社会稳定。

5.在基层业务技术培训中的应用。每年举办国家级和省级继续医学教育培训班，7年间举办培训班15期，培训基层专业技术人员近2000人次；为各市培训班授课20余人次。承担省卫生厅卫生应急消毒、手足口病消毒与医院感染控制、甲型H1N1流感消毒隔离技

术培训班4期。

6.在学术交流活动中的应用。本研究成果为制定空气消毒技术标准提供了数据支持和理论依据,课题负责人参与了《空气消毒效果评价方法》国家标准的起草工作。该研究成果在中华预防医学会消毒分会学术年会上做了大会交流。课题组在中华系列、北图收录核心期刊等杂志发表学术论文44篇,被他人引用121次。培养硕士研究生5名,撰写研究生毕业论文2篇。



山东省媒介蚊虫杀虫剂抗性治理策略的研究

山东省寄生虫病防治研究所 济宁医学院

公茂庆 王怀位 程鹏 王新国 李玉凤 曹银光 李士根 甄天民

一、项目概况

项目起止时间:2001年1月-2011年1月。

项目资助:省专项基金。

国内外研究进展

媒介昆虫严重危害人类健康,据估计传染病中2/3由媒介昆虫传播。世界史上许多危害严重的虫媒传染病如鼠疫、斑疹伤寒、黄热病、疟疾等都曾造成广泛的流行并夺去成千上万人的生命。当今世界随着人类交往的日益频繁,发现许多新的和重新出现的虫媒传染病。化学防治一直是媒介综合治理策略中的主要方法。杀虫剂的大量、连续使用导致了媒介抗药性的发生和发展。据报道,世界范围内至少有504种昆虫产生了抗药性。甚至在某些地区,由于昆虫抗药性的产生,难以用化学防治的方法消灭疾病传播媒介,昆虫抗药性已成为虫媒传染病控制工作中的一大障碍。由抗性引发的诸如杀虫剂使用次数和剂量增加、环境污染以及虫媒人、畜疾病的流行等问题给人类带来极大的损失。而作为最重要的传播媒介蚊虫,至今已有109种(亚种)对一种或多种杀虫剂产生了抗性。然而,由于化学防治容易操作,尤其在公共卫生突发事件时能够迅速、有效地控制猖獗的媒介种群,迄今乃至今后相当长的一段时期内无疑仍是媒介综合治理的主要方法之一。因此媒介抗药性已成为国内外虫媒传染病防制中的突出问题。

调查表明山东省部分地区主要蚊虫对常用化学杀虫剂抗性监测显示,主要蚊种对化学杀虫剂的抗性指数达数十倍,最高达285倍。杀虫剂抗性直接影响着虫媒传染病的流行和重新流行。因此,监测媒介抗药性产生并进行适宜治理实乃当务之急。媒介抗药性治理的前提在于早期发现抗药性和监测抗药性的发展,所以抗药性的检测一直是媒介防治研究的重点课题。经典的生物测试法过于粗糙,并且需要大量发育整齐的虫体,难以用于现场检



测。生化测试法存在非特异性酶类干扰的弊端。对于一些具有重要医学意义但驯化传代困难的媒介种,如中华按蚊等,至今仍无法检测抗药性。其已成为控制这些重要媒介及其传播疾病的严重制约因素。当前存在的问题是需要采用现代生物技术,发展新的媒介抗药性现场检测方法。因此,本研究调查了解了山东省主要蚊虫对常用化学杀虫剂的抗性分布、程度及年度变化,在实验室内选育了三种抗性品系蚊虫,系统观察了抗药性的发生发展趋势,研究了蚊虫体内抗药性酯酶的分布及水平,系统探讨了蚊虫抗药性的克服对策,且在现场进行了验证,并推广应用于现场抗药性治理,同时探讨了蚊虫抗性的分子生物学检测方法。为今后蚊虫抗药性的监测和治理提供了科学依据。

二、项目研究结果和结论

1.首次全面系统的监测了山东省媒介蚊虫的抗性现状,了解了山东省主要蚊虫对常用化学杀虫剂的抗性分布、程度及年度变化,研究了现场媒介蚊虫杀虫剂抗性的发生、发展的规律。

2.率先长时期选育常用杀虫剂的淡色库蚊抗性品系,探讨了抗药性的发生、发展规律及进行交互抗性的观察,为抗性治理对策的研究提供可靠的科学依据。

3.率先实验室研究了生物化学方法和分子生物学方法检测蚊体内酯酶、细胞色素P450,并应用于现场检测,可判断蚊虫对有机磷、氨基甲酸酯类及拟虫菊酯类杀虫剂的抗性谱、抗性水平,且检测抗性酯酶判断抗性与生物测定法一致。建立了新的媒介杀虫剂抗性的AS-PCR检测法和TagMAN探针的RT-PCR检测法,为杀虫剂抗性治理提供可靠的方法;

4.根据现场蚊虫抗性监测数据,选育抗性品系,采用多种杀虫剂复配或与增效剂复配的方法,筛选出一系列有效配方,现场验证后,根据各地不同的杀虫剂抗性状况,进行现场推广、应用,并证明行之有效,取得了明显的社会 and 经济效益。

三、项目推广应用情况

根据本研究的技术方法,在山东鲁南、鲁西南的济宁、枣庄、菏泽、泰安、临沂等山东五地、市进行了连续3年推广应用。蚊虫抗性程度较以前有不同程度的下降或上升减缓,蚊虫密度也不同程度的下降。通过抗性治理,不但减少了环境的污染,还增加了明显的经济效益和社会效益。拟进一步在全省其他地市内推广应用,以全面促进媒介蚊虫及所传疾病的防治。

该项目经国内著名媒介生物学家鉴定成果达世界先进水平。在国内外重要期刊发表学术论文77篇,其中SCI期刊收录文章9篇;申报专利8项,已获专利4项;培养毕业研究生8名;参加国内外学术交流23人次,大会交流论文16篇。本项目主要研究结果获2012年度山东省科学技术进步二等奖。



夫妇或母儿间免疫相关基因型配伍与子痫前期易感性研究

郑州大学第三附属医院

张展 贾莉婷 刘随成 郭晓丽 吕书博 张琳琳 王鹏 崔世红

一、项目概况

项目起止时间：2005年1月1日-2011年12月30日。

项目资助：河南省科技厅攻关项目（0524410061）；河南省科技厅重点攻关项目（072102310009）；国家自然科学基金项目（30872316）；河南省科技厅科技攻关项目（102300410005）；河南省卫生厅科技攻关项目（201002011）。

子痫前期（Pre-eclampsia, PE）属于妊娠期高血压疾病（hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP）的一种，是产科常见疾病，在国外的发病率为5%~7%，国内的为9.4%，是导致孕产妇和围生儿患病和死亡的主要原因之一。

尽管世界范围内对子痫前期病因的研究很多，但是其确切发病机制至今仍不清楚。本项目认为携带父源性基因的胎儿对母体而言是一种同种半异体移植物。正常情况下，母胎间存在免疫耐受，可保证母胎和平共处。一旦该免疫耐受被打破，可导致病理性妊娠的发生，比如子痫前期。本项目从父亲和胎儿角度探讨了免疫相关基因人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）、杀伤细胞免疫球蛋白样受体（killer immunoglobulin-like receptor, KIR）、抗原处理相关转运蛋白（transporter associated with antigen processing, TAP）基因的多态性与胎儿母亲患子痫前期的易感性关系，并且发现这些基因的某些基因型在母子、父子和夫妻间的特异配伍和子痫前期发病相关。

国内外研究进展

HLA、KIR和TAP均是参与机体免疫反应的主要蛋白。很多研究支持HLA基因多态性与子痫前期具有关联性。例如：当夫妇共享两个HLA-DQA1等位基因时，发生子痫前期的风险增大；子痫前期人群中母胎HLA-DR4抗原共享等位基因0405的基因频率较对照组显著增加；子痫前期患者HLA-B13的频率明显高于对照组，而HLA-Cw抗原频率明显低于对照组，其配偶体内HLA-B22抗原频率明显高于对照组，与子痫前期的发生有明显的相关性。上述研究所采用的病例数均较少，且是针对HLA的某单一基因型进行分析。此外，也有与此相矛盾的发现，对HLA-DRB限制性片段长度多态性及连锁分析，认为HLA-DRB与子痫前期不可能存在连锁；Hayward等用补充基因与随机DNA标记物探针进行连锁分析，亦未发现与HLA有连锁情况。本项目认为母胎免疫耐受失衡在子痫前期的发病中有重要影响，因此不能忽略父源性和胎源性的免疫作用，鉴于HLA基因多态性的复杂性应该采用大样本量研究。但是对于TAP的研究在项目实施时还未见报道。



HLA-G属于非经典的HLA I b类抗原，已有报道指出HLA-G在重度子痫前期的母亲血清和胎盘组织中蛋白水平显著下降。另有研究提示在病理妊娠中HLA-G基因3' - 非翻译区 (untranslated region, UTR) 和5'-上游调控区 (upstream regulatory region, URR) 的基因多态性可能会影响血清中sHLA -G的表达。此外，Vianna P等报道巴西妇女血清中HLA-G第8外显子的3' - UTR 14bp的缺失可能不是患子痫前期的高风险因素；我国学者也有报道母亲血清HLA-G的多态性可能和子痫前期无关。国内外许多研究以及本课题组的前期研究均提示单从母亲一方面考虑HLA基因多态性与子痫前期的关系是不全面的，多数结果提示二者之间无关联性，但如果同时考虑胎儿因素会发现某些特定的HLA配伍类型与子痫前期有密切联系。

研究目的与方法

本研究目的在于探讨夫妇或母儿间免疫相关基因型配伍与子痫前期易感性研究的关系，从而寻找高危型夫妇或母儿免疫相关基因配伍类型，为高危人群的筛查提供理论依据。

本项目利用PCR-SSP技术，PCR扩增后测序技术，从基因水平研究河南地区汉族人群中母儿间HLA I类分子HLA-A,-B,-CW，HLA II类分子HLA-DRB1,-DQA1,-DQB1，-DPA1以及TAP和KIR基因的多态性、母儿间HLA-G3'- UTR和5'- URR基因多态性、夫妻间HLA-A多态性以及基因型配伍与子痫前期易感性的关系，以提供该疾病预防和治疗靶点的实验基础和理论依据。本研究的成功不仅可以进一步使我们认识子痫前期的发病机制，为寻找有效地预防手段提供可靠的实验依据。

二、项目研究结果和结论

本项目在国际上率先研究了TAP1和TAP2等位基因表型频率与子痫前期发病的关系；首次提出父源性HLA-DRB1*04基因与子痫前期易感性相关；国内外首次报道中国汉族HLA-G14bp基因的母婴配伍与重度子痫前期易感性相关；国内首次报道HLA-G基因3127位点单核苷酸多态性的母婴配伍与重度子痫前期易感性相关；国内及MEDLINE首次报道HLA-G基因5'- URR部分SNP位点母婴配伍与重度子痫前期易感性相关，并且首次检出夫妇均携带HLA-A11或均不携带HLA-A24基因与子痫前期易感性的关系。

本项目的结果提示产科和儿科专家应从丈夫、孕产妇、新生儿等多方面全面认识子痫前期的发病机制。寻找新的预防和治疗方法来提高子痫前期的临床疗效、促进孕产妇和胎儿健康，节省相应的医疗费用，具有非常重要的意义。

三、项目推广应用情况

目前本项目已经在河南省人民医院、郑州大学第一附属医院、郑州大学第二附属医院推广，显示本项目具有良好的高危人群筛查效果。本项目发表先关论文26篇，其中SCI收录3篇，中华杂志3篇，核心期刊19篇，国家级1篇，累计被引次数54次，期刊影响因子最高2.934。培养硕士研究生18名，博士研究生3名。



食源性致病菌快速检测与溯源分型方法的研究

湖北省十堰市疾病预防控制中心 武汉市疾病预防控制中心

吕均 刘海波 郑向梅 郑华英 李玉芳 王滨 高景枝 刘兰芳

一、项目概况

项目起止时间：2009年1月20日-2011年12月30日。

项目资助：十堰市科技局2万元科研经费和单位配套资金。

国内外研究进展

食品是人类赖以生存和发展的物质基础，食品安全关乎百姓健康和社会的和谐稳定。据世界卫生组织（WHO）报道，病原微生物引起的食源性疾病是影响食品安全的最主要的因素之一，食源性致病菌对人类健康造成极大危害，是食品安全的重大隐患。目前，包括我国在内的许多国家对致病菌的检验普遍采用传统培养方法，报告结果需要4-7d，加之检验方法繁琐、费时费力，而且灵敏度低容易出现假阴性结果，对有些细菌也不能给出理想的鉴定结果，在实际运用中遇到越来越多的问题；免疫学方法因为抗原抗体的复杂性而影响其特异性和灵敏度；PCR检测方法虽然快速、灵敏，但死的细菌DNA也能被扩增出来，容易出现假阳性的结果。单独使用某种检测方法，已经不能满足食品检测与食物中毒应急的需要，急需发展快速、准确、灵敏的检测方法。

研究目的和方法

本研究通过联合应用快速纸片法、免疫学方法、PCR技术、PFGE溯源分型和耐药性分析等方法，建立的单核细胞增生李斯特氏菌（简称Lm）、金黄色葡萄球菌、霍乱弧菌、创伤弧菌等食源性致病菌快速检测与溯源分型方法，满足食品安全风险监测、日常监督、临床检验、食物中毒应急检测等的需要。具体方法如下。

1. 将PCR和mini-VIDAS相结合建立快速检测食品中Lm的方法。
2. 将3M纸片和mini-VIDAS联用，建立的一种快速检测产肠毒素A的金黄色葡萄球菌的方法。
3. 建立Lm多重PCR血清分型方法，并用该方法对湖北省2010和2011年分离到的42株Lm进行血清分型。
4. 对42株Lm进行脉冲场凝胶电泳分型和E-test法药敏分析，并联合运用这两种方法建立Lm分型能力更强的分型方法。
5. 十堰市2008-2010年通过食品和外环境水霍乱监测，分离到3株霍乱弧菌，通过脉冲场凝胶电泳分型和耐药性分析，为分子溯源、流行病学调查和以后可能发生的感染事件临床治疗提供参考依据。
6. 对十堰市市售婴幼儿食品进行阪崎肠杆菌污染状况调查分析，为风险预警提供参



考依据。

7. 建立创伤弧菌的多重PCR检测方法, 并对武汉市市售牡蛎创伤弧菌污染状况进行调查分析。

二、项目研究结果和结论

1. 将PCR和mini-VIDAS相结合建立快速检测食品中*Lm*的方法, 可在48h内完成(传统方法通常需要1周以上), 且比单独使用PCR或mini-VIDAS都更加准确, 是快速检测食品中*Lm*的有效方法。

2. 将3M纸片和mini-VIDAS联用, 建立的一种快速检测产肠毒素A的金黄色葡萄球菌的方法, 只需24h~30h即可完成(传统方法需要4~7d), 可用于食品检验尤其是食物中毒应急诊断。

3. 脉冲凝胶电泳(PFGE)是目前国际上*Lm*溯源分型的“金标准”。本研究中将脉冲场凝胶电泳(PFGE)分型与药敏型相结合, 建立*Lm*分型能力更强的分型方法, 通过该方法可以将42株分离株分成25个型, 而单独使用PFGE只能得到20个型, 溯源能力更强。

4. 建立*Lm*多重PCR血清分型方法, 通过比较发现1/2a血清型的菌株比1/2b血清型的菌株更容易产生耐药性。

5. 建立副溶血弧菌鉴定和毒力基因检测的多重PCR方法, 并用该方法快速诊断一起副溶血弧菌污染小龙虾引起的食物中毒。

6. 我们通过监测, 2008-2010年从食品和水中共分离出了3株霍乱弧菌, PFGE同源性分析表明, 2008年从猪瘦肉和基围虾种分离到的两株O1群霍乱弧菌为同一来源。

7. 发现某些品牌的婴幼儿食品受到阪崎肠杆菌的污染, 其中婴幼儿谷物类辅助食品比配方奶粉阪崎肠杆菌污染程度更高, 提醒相关部门应加强对婴幼儿谷物类辅助食品的监管, 同时为微生物学家找到污染源提供参考依据。

三、项目推广应用情况

食品是人类赖以生存和发展的物质基础, 食品安全关乎百姓健康和社会的和谐稳定。该课题所建立的*Lm*、金黄色葡萄球菌、霍乱弧菌、创伤弧菌等食源性致病菌快速检测与溯源分型方法, 可用于食品安全风险监测、日常监督、临床检验、食物中毒应急检测等领域, 推广应用前景广阔。目前已经在湖北省疾控中心、宜昌市疾控中心、襄阳市疾控中心、荆州疾控中心、黄石疾控中心、十堰市产品质量检验所、十堰市食品药品监督检验所等检测机构得到推广应用, 产生较大的经济效益和社会效益。

本课题组通过该课题的研究:

参与编写著作1部: 马弋, 郑向梅, 陈慧, 闵国平, 等. 常见食源性疾病流行病学特点及实验室检验[M]. 湖北人民出版社. 2010

在SCI期刊发表论文1篇(2012年影响因子1.345): LV Jun, ZHENG Xiang Mei, Cheng Shi Xiu, Zheng Hua Ying, Zeng Ying Chun. Combination Use of PFGE and Drug-

Resistant Analysis in the Epidemiological Investigation of *Listeria monocytogenes*. *Biomedical Environmental Sciences*, 2013, 26(4): 314-318

在国内核心期刊发表论文15篇，其中5篇被引用，总共被引用14次。

研究成果学术交流情况：

撰写论文《十堰市霍乱弧菌分离株同源性与药敏特征分析》2010年参加湖北省预防医学会论文交流获二等奖。

撰写论文《Combination Use of PFGE and Drug-Resistant Analysis in the Epidemiological Investigation of *Listeria monocytogenes*.》2012年参加湖北省预防医学会论文交流获二等奖。



湖南省狂犬病毒分子流行病学特征研究

湖南省疾病预防控制中心

高立冬 刘运芝 刘富强 蔡亮 胡世雄 张斯钰 张红 王世清

一、项目概况

项目起止时间：2009年8月至2011年12月。

项目资助：湖南省卫生厅科研基金（B2009088）。

国内外研究进展

国内外关于狂犬病毒分子流行病学研究较多，但关于湖南省狂犬病毒分子流行病学的研究较少，尤其缺乏全省范围内的系统研究。

研究目的与方法

本研究旨在掌握湖南省狂犬病流行毒株基因型别及其分布、病毒的变异特征等。以湖南省犬只狂犬病毒（rabies virus, RV）带毒状况监测和人间狂犬病例实验室诊断为基础，对2005~2008年间从犬脑组织中分离到的狂犬病毒株N基因进行测序，利用DNASTAR等生物信息学软件将N基因片段的核苷酸、氨基酸与湖南省内历年狂犬病毒株、国内外狂犬病毒疫苗株以及国内外代表性狂犬病毒株进行同源性比对和系统发生分析。同时，上传基因HM756692到基因数据库中，对人源性狂犬病毒进行核蛋白基因结构、生物学特征和蛋白质二级结构与功能分析。

二、项目研究结果和结论

1 研究结果



1.1 2005-2008年检测家犬犬脑1 613份, 直接免疫荧光法(DFA)初筛阳性80份, 巢式逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)确证阳性67份, RV感染率为4.15%; 其中雄、雌家犬RV感染率分别为4.68%和2.85% ($P > 0.05$), 大型、中型家犬分别为4.57%和3.02% ($P > 0.05$), 成年犬、幼犬分别为4.95%和1.57% ($P < 0.01$); 有、无狂犬疫苗免疫史的家犬感染率分别为1.29%和4.63% ($P < 0.05$); 春、夏、秋、冬季家犬感染率分别为9.56%、7.53%、2.31%和3.23% ($P < 0.01$)。2005~2006年、2007~2008年各监测点家犬RV感染率分别与2006年、2007年人间狂犬病发病率呈正相关 ($P < 0.05$)。

1.2 湖南省狂犬病毒株N基因的序列分析

1.2.1 从2005-2006年采集的犬脑标本中分离并获得20株狂犬病毒株(以下称“研究毒株”)的测序结果, 经BLAST局部同源比对, 研究毒株与GeneBank报道的狂犬病毒基因序列同源性范围较高, 均为基因I型; 与湖南省往年毒株N基因核苷酸同源性范围是88.5%~100% (中位数97.9%); 研究毒株与往年毒株N基因氨基酸序列比较, 部分位点发生替代现象, 但在389位氨基酸残基位点无一发生变异, 都具有狂犬病毒共有的丝氨酸磷酸化位点特征。

1.2.2 按系统进化, 湖南省狂犬病毒均为基因I型, 种群亲缘关系较近。

1.3 湖南省狂犬病毒株与疫苗株N基因序列分析

1.3.1 研究毒株与GenBank中已发表的国内外13株疫苗代表株核苷酸同源性较高(85.3%~94.2%, 中位数88.6%)。与我国疫苗株(3aG、CTN、RB/E3-15及SRV9)的核酸同源性范围为84.7%~94.2%, 与CTN株核酸同源性均值最高(90%), 与3aG株同源性均值最低(85.2%); 与国外疫苗株同源性在85.3%~89.4%之间, 差异率为11.9%~17.1%。

1.3.2 研究毒株与疫苗株的N基因氨基酸序列同源性为95.4%~99.6% (中位数99.2%), 其中与中国疫苗株CTN、SRV-9以及国外疫苗株CVS、RBE3-15、SADB19-1st、HEP-Flury株的同源性范围在99.2%~99.6%。

1.3.3 研究毒株与国内外狂犬病疫苗株按系统进化分为A、B两大群, 与中国人用CTN株具有很高的亲缘性, 构成第一基因群A, 其余疫苗毒株构成第二基因群B。按照进化关系远近, 研究毒株与中国CTN株进化关系最近, 与标准固定毒株SADB19-1ST、CVS、PV、兽用ERA株及中国SRV-9等毒株亲缘关系较近, 而与中国3AG株、德国PM1503毒株、日本株、美国减毒HEP-Flury株进化关系较远。

1.4 研究毒株与GenBank中已发表的国内广西、河南、江苏、贵州、云南、浙江、河北、湖北8省的25株代表性毒株的N基因核苷酸具有良好同源性(87.1%~99.7%, 中位数93.4%); 与贵州、湖北、广西等周边省份亲缘关系较近, 与江苏、河南等省份的毒株也有较近亲缘关系。系统发生可分A、B二个大群, A群以中国东部为主, B组以中国西部为主。

1.5 研究毒株与国外狂犬病病毒株N基因核苷酸序列同源性为83.5%~93.7% (中位数87.2%)。研究毒株与国外代表性毒株从遗传进化上可大致分2大组, 其中研究毒株全在同

一组群，与印度尼西亚病毒株进化关系最近且属同一分支，但与亚洲其他国家、美洲、非洲、欧洲等病毒株进化关系较远。

1.6 人源性狂犬病毒核蛋白基因分子特征。2008年从湖南一例人狂犬病例唾液标本中扩增到狂犬病毒Hunan0806核蛋白基因完整开发阅读框（ORF）。ORF全长1 353个核苷酸残基，GC、AT含量分别为44.49%、55.51%，包含450个氨基酸（20种）；序列通过Sequin软件递交至Genbank后获得的登录号为HM756692。蛋白二级结构由氨基端结构域(CTD)与羧基端结构域（NTD）组成，CTD包含了9个 α 螺旋，NTD含有HX3-7HX23-32CX2C锌指样结构，为HHCC区，包含7个 α 螺旋、2个 β 折叠；与疫苗株CTN-1-V核苷酸、氨基酸同源性分别为90%、99%，存在4个非特异性的变异点。核蛋白的理论等电点为6.04。ProtParam程序分析核蛋白的正、负电荷氨基酸残基总数(Arg + Lys, Asp + Glu)分别为49、56，原子总数为7066，其中C、H、O、N、S数量分别为2269、3496、679、604、18，推导其分子式为C₂₂₆₉H₃₄₉₆N₆₀₄O₆₇₉S₁₈。存在约10个高疏水性区域，分布在23、60、75、140、175、215、225、240、320、330位氨基酸位点附近，而5个主要的最小分值区域则位于25、105、160、270、370位氨基酸位点附近，显示此区域为高亲水性。

2 结论

2.1湖南省家犬狂犬病毒感染率较高，存在地区、季节差异，且感染率与人间狂犬病发病率呈正相关，需加强犬只免疫，严格犬只管理。

2.2应用DAF法和巢式RT-PCR法检测狂犬病毒的抗原和核酸，可为及时、有效地处理疫情提供可靠的实验室依据。

2.3湖南省狂犬病流行毒株为基因I型，病毒株间N基因变异较小，稳定性较高；且与中国疫苗株CTN同源性最高，亲缘关系最近，在湖南省使用CTN疫苗株疫苗效果好。

三、项目推广应用情况

已发表论文8篇，其中SCI收录1篇（影响因子1.345）、CSCD 5篇、中国科技核心期刊2篇，论文被引用8次。培养博士研究生1名。根据本研究成果修订《湖南省狂犬病监测防控方案》，湖南省狂犬病疫情得到有效控制。



几类新发食源性疾病的病因研究和预防控制

深圳市疾病预防控制中心

柯跃斌 程锦泉 徐新云 张仁利 彭朝琼 吴 双 张建清 刘学宁



一、项目概况

项目起止时间：2002年1月至2012年4月。

项目资助：“973”项目（2002CB5129）：国家自然科学基金（30872149）。

食源性疾病是当今世界最突出的公共卫生问题。本研究通过四类新发食源性疾病（非法添加类、食品污染类、生活方式类、新发寄生虫类）的分子流行病学研究，探讨食源性疾病在时间、空间和人群的分布特征，研究其发病与DNA氧化和DNA甲基化的关系，掌握目标群体中疾病的患病率及其分布状态，提供疾病的致病因素的线索。从而发现其流行规律和机制，为相关食源性疾病的预防控制提供科学依据和新思路，达到指导早期预防和保护人群健康的目标。

国内外研究进展

根据查新报告，将分子流行病学方法应用于三聚氰胺患儿的发病流行病学特征调查和病因机制研究，发现三聚氰胺污染奶粉喂养与罹患尿石症具有相关性，除本项目组成员发表文献外，未见其他学者报道。建立了以8-OHdG检测为DNA氧化性损伤分析的技术平台，并应用于COF（烹调油烟）暴露效应等研究，为揭示生活方式类食源性疾病与DNA氧化损伤与突变风险评估提供科学依据，并首次应用于移民流行病学研究，发现了哈族食管癌的新线索；除本项目组成员发表文献外，未见其他学者报道。

研究目的与方法

探讨食源性疾病在时间、空间和人群的分布特征，研究其发病与DNA氧化和DNA甲基化的关系，掌握目标群体中疾病的患病率及其分布状态，提供疾病的致病因素的线索，确定高危人群。从而发现其流行规律和机制，为相关食源性疾病的预防控制提供科学依据和新思路，达到指导早期预防和保护人群健康的目标。综合运用了移民流行病学研究方法、突发事件流行病学研究方法、横断面研究方法并构建多种新型食品污染物大规模长期监测分析技术平台，现代分子生物学标志物分析技术平台和遗传毒理学和表观遗传学技术的运用。

二、项目研究结果和结论

本研究在国内率先将分子流行病学方法应用于三聚氰胺患儿的发病流行病学特征调查和病因机制研究，发现三聚氰胺污染奶粉喂养与罹患尿石症具有相关性；发现了食品二噁英污染水平为鱼>鸡蛋>牛肉>羊肉>鸡肉>奶粉>鸭肉>猪肉>植物油>蔬菜。广东居民二噁英膳食摄入量水平远低于世界卫生组织的上限标准；在国内率先建立了以8-OHdG检测为DNA氧化性损伤分析的技术平台，首次应用于烹调油烟PAH暴露效应等研究；发现苯并芘诱导的16HBE细胞基因组整体甲基化水平降低可能是其恶性转化过程中早期重要的分子事件；并首次应用于移民流行病学研究，发现了哈族食管癌的新线索；还开展了深圳市华支睾吸虫和广州管圆线虫感染研究及疫源地调查，发现生食或半生食的不良饮食习惯是其主要流行因素。

根据深圳医学信息中心检索报告，本项目发表科学论文22篇，其中英文论文9篇均

被SCIE收录, 共被引115篇次(他引97篇次, 自引18篇次)。13篇中文论文均被CMCI收录, 其中8篇被CSCD收录, 共被引86篇次(他引69篇次、自引17篇次)。基于本研究发表专著2部, 获国家发明专利授权1项。有关研究论文获中华预防医学会第二届学术年会优秀论文奖1篇, 获广东省和深圳市科技学术年会优秀论文奖各1篇。培养博士、硕士研究生共9名。研究成果先后5次参加了国内外学术会议进行学术交流, 受到一致好评。

三、项目推广应用情况

本研究涉及12个省市, 本研究所建立的《新发食源性疾病的病因分子流行病学方法研究与应用》在中国水产科学研究院长江水产研究所、北华大学、济宁医学院、桂林医学院、广东药学院、新疆维吾尔自治区哈密市疾病预防控制中心等高等院校和科研院所推广应用, 历经多年反复验证, 为其所承担的国家自然科学基金、教育部基金等科研项目的开展提供了技术和方法学支持, 为其相关课题提供了良好的研究模型, 促进了当地相关食源性疾病的预防控制, 产生了良好的社会效益和广泛的民生影响。普遍认为本方法先进、科学、有效。具有广泛应用前景和深远社会民生公益性。



广东省居民伤害谱、疾病负担及相关危险行为研究

广东省疾病预防控制中心

马文军 张永慧 徐浩锋 许燕君 聂少萍 宋秀玲 许晓君 蔡秋茂

一、项目概况

项目起止时间: 2003年1月15日至2011年5月30日。

项目资助: 广东省医学科研基金。

国内外研究进展

伤害是危害健康和生命的一个重要公共卫生问题。据世界卫生组织(WHO)报告, 2002年中国有99.4万人因伤害死亡, 占死亡总数的11%, 是WHO西太区伤害死亡率最高的国家之一。在全球化的背景下, 广东珠三角地区成为世界工厂, 大量流动人口涌入珠三角工作, 为广东的经济作出了巨大的贡献。但珠三角企业多属劳动密集型产业, 技术含量低, 生产条件差, 劳动强度大, 劳动保护不理想, 培训不到位, 这些因素导致工人职业伤害非常严重。同时, 随着经济的高速发展, 道路公里数的增加, 车辆的快速增长, 广东省道路交通伤害也非常严重。由此可见, 伤害也是严重危害广东省居民的健康的一个重要公共卫生问题。



当前，发达国家在伤害的预防控制领域已开展了许多研究，某些伤害的发生率开始下降。我国政府也非常重视伤害预防控制工作，在道路伤害、儿童伤害和老年伤害等方面也陆续开展了一些预防控制工作。广东省也针对不同人群开展了一些伤害流行病学调查，但总体上说这些调查零散，未能全面反映广东省伤害的全貌，也不清楚伤害的疾病负担有多大。

研究目的与方法

掌握广东省居民伤害的流行特征，绘制伤害谱金字塔图，明确广东省伤害预防控制的优先领域和重点人群；估算广东省居民因伤害造成的潜在寿命损失年数和经济损失，评估广东省居民伤害的疾病负担；阐明广东省居民伤害的主要危险行为，为政府采取伤害预防控制政策提供政策建议。本研究采用研究方法有流行病学调查现况调查、病例对照研究以及哨点监测监测

二、项目研究结果和结论

研究发现，全省伤害死亡率为50.7/10万，农村（55.2/10万）高于城市（40.0/10万），男性（64.0/10万）高于女性（37.0/10万）；每年广东省因伤害死亡人数约3.8万，是居民死亡的第4位原因。前5位的伤害死亡原因是交通伤害(21.3/10万)、自杀（8.8/10万）、意外跌倒（6.5/10万）、意外溺水（5.6/10万）和意外中毒（2.6/10万）。广东省非致死性伤害发生率为22.2%，农村（26.7%）明显高于城市（17.7%），男性（23.9%）高于女性（20.5%）；估计全省每年约发生非致死性伤害2 411万人次，居前5位的是刺/割伤（7.0%）、跌倒/坠落伤（5.6%）、扭伤（5.1%）、碰撞/挤压伤（3.1%）和交通伤（1.8%）。结合致死性和非致死性数据分析，发现广东省居民的伤害模式是每1例死亡，就有27例住院治疗，126例医院门/急诊处理，472例自己/他人处理或没有处理。

不同人群伤害谱和流行特征不一样，危害0~14岁儿童青少年生命的主要伤害是溺水（9.3/10万）和交通伤害（3.3/10万），而导致15~19岁青少年死亡的主要伤害是交通伤害（14.7/10万）和溺水（3.4/10万），20~59岁青壮年主要遭受交通伤害(25.1/10万)和自杀(8.9/10万)的危害，60岁以上的老年人主要因交通伤害(45.3/10万)和跌倒(42.5/10万)而死亡。珠江三角洲地区流动人口的伤害发生占医院门/急诊所有伤害的72.6%；流动人口最主要的三种伤害是钝器伤、跌倒/坠落伤和锐器伤，分别占该人群伤害的30.6%、21.9%、15.0%，工作场所（34.6%）和公路（25.2%）是发生伤害的主要场所。

伤害高发是由于伤害相关的高危行为和环境普遍存在：青少年骑自行车违章率37.3%，6.8%的学生步行违规，7.8%的学生在一年内去过不安全水域游泳。6.4%的学生认为上学不安全,10.1%的学生报告一个月内曾受过同学欺负。青少年中有自杀意念、自杀计划和自杀未遂的比例分别16.2%、5.7%和2.3%。成人中骑摩托车不带头盔的比例高达34.3%。乘坐汽车不系安全带比例47.7%，酒后驾车占12.0%，疲劳驾驶率为9.2%，无证驾驶者高达29.4%。2.7%的成人一年内去过不安全水域游泳，1.2%的人打过架，0.8%的人曾试图自杀。家庭存放农药的比例为27.2%。

研究表明,伤害是严重危害广东省居民生命和健康的公共卫生问题。政府重视伤害的预防控制工作:儿童青少年要重点预防溺水,青壮年重点预防交通伤害,老年人以跌倒预防控制为主,流动人口要加强职业伤害预防控制。

三、项目推广应用情况

本研究成果自2004年起在国家、省市县的疾病预防控制机构、教育部门运用,包括用于制订伤害干预技术指南,用于兄弟省建立伤害监测系统和开展伤害研究工作,给高校提供案例教学;专著和论文的发表,给伤害预防控制工作者提供借鉴。

四、主要论文、专著发表及他人引用情况

该研究是国内首个省级层面对伤害开展的全面而系统的研究,共出版了2部专著,发表了46篇论文,其中英文论文5篇,共被引用20次;中文论文41篇,共被引用305次。培养研究生2名。



慢性正己烷中毒的防治研究

广东省职业病防治院 深圳市职业病防治院

黄汉林 邝守仁 李来玉 谢万力 何家禧 陈利平 唐小江 李良成

一、项目概况

项目起止时间:1997年7月6日至2005年6月1日。

项目资助:广东省卫生厅项目(编号:A1997051, A2000092, A2001071, A2001070);中国预防医学科学院项目(编号:7-98-033, 3-98-135);中国疾病预防控制中心项目1个

国内外研究进展

正己烷在工业中应用广泛,对工人健康的危害性也越来越明显,慢性正己烷中毒累计发病数居有机溶剂中毒之首,已成为我国主要职业中毒之一,不仅仅严重危害工人健康,导致重大经济损失,也影响社会稳定。此前,国外对慢性正己烷中毒的研究多侧重于毒理、病理、临床等方面的实验动物研究,缺乏相应的系统的现场及人群流行病学研究;国内几无关于慢性正己烷中毒的病例报道,也缺乏相关的诊疗标准及防治研究。

研究目的与方法

针对国内当时缺乏正己烷职业卫生标准、中毒诊断标准、现场监测方案、接触人群早期健康监测指标和中毒防治措施相关研究的紧迫局势,广东省职业病防治院及原深圳市卫生防疫站(现为深圳市职业病防治院)以慢性正己烷中毒防治为研究重点,历时十余年最



终集结形成了涵盖慢性正己烷中毒的基础研究、中毒现场研究以及临床研究符合我国当前国情的综合性、系统性研究成果。

该系列研究以慢性正己烷中毒防治为中心，研究领域涵盖慢性正己烷中毒的基础研究、临床研究及现场研究三大方面。形成的多项科研成果可实际应用于慢性正己烷中毒的预防、中毒事故的应急处理、作业场所的现场监测、职业接触人群的健康监护以及职业病的诊断和治疗等方面。科研内容包括正己烷的毒性研究、慢性正己烷中毒的中毒机制研究、生物标志物及监测指标的研究、治疗方法的研究、卫生标准及诊断标准的研究、相关生物指标的实验室检测技术等多个方面。同时在这7项课题的基础上拓展性的对正己烷中毒事故的处理方法、职业工人的健康监护方案、中毒动物模型的复制、中毒患者的护理措施及神经特异性烯化酶等其他职业接触生物监测指标、生物限值及监测检验方法等进行了延伸性研究。

二、项目研究成果和结论

该科研成果系统阐明了慢性正己烷中毒的流行病学和临床表现特征；证实了慢性正己烷中毒对人体肝脏的损害；探讨了慢性正己烷中毒对人体心脏及眼的影响；在国内成功地复制了慢性正己烷中毒的动物模型，并对动物模型的神经损害特征和生物效应标志物血影蛋白共价交联现象进行了深入研究；总结制订了一套中西医结合治疗慢性正己烷中毒的规范；开创性地证实了外源性神经生长因子具有较好的促进慢性正己烷中毒所致周围神经系统功能的康复的作用，为我国I类新药神经生长因子的获准应用和正式生产的审批提供了科学依据；制订及修订了3项与正己烷有关的国家职业卫生标准（1. GBZ 84—2002《职业性慢性正己烷中毒诊断标准》；2. GBZ 2.1—2007《工作场所有害因素职业接触限值第1部分：化学有害因素》；3. GBZ 160.38—2007《工作场所空气有毒物质测定 烷烃类化合物》）。该系列研究以现场劳动卫生学及流行病学调查资料为基础，结合临床救治经验，在国内首次系统、全面、科学地对慢性正己烷中毒防治技术进行了深入研究。多项科研项目及科研成果为国内领先，部分科研成果在国际上处于领先水平。

三、项目推广应用情况

本项目研究成果为基层职业病防治机构和企业开展慢性正己烷中毒防治提供了适宜的技术、规范和指南，满足了当前开展职业病危害评价、职业卫生监测、职业健康监护、职业病诊断鉴定和治疗等工作的需要，对职业病事故处理、职业病防治研究、健康教育与促进等工作有重要的指导意义。项目进行期间课题组应用该成果已成功处理了13起正己烷中毒事故，收治疑似慢性正己烷中毒患者389例，诊断职业性慢性正己烷中毒患者364例，治愈率达100%，以事实否定了重度慢性正己烷中毒病人不可治愈的论点。该系列研究成果的应用，使全国1 000例慢性正己烷中毒患者明确了诊断，使广东省慢性正己烷中毒病例数从1996年的112例下降至2010年44例，每年减少发病68例，节省医疗等支出近1 360万，每年工厂可减少因职业病导致的直接经济损失3 000万元；2,5-己二酮应用于全国30万名接触正己烷工人的健康体检，每年可为健康体检机构增加2 100万元的业务收入；神经生长因

子的疗效,使国家I类新药获得生产许可证,并广泛应用于周围神经病的治疗;血影蛋白作为正己烷的生物效应标志物,其应用前景也将非常广阔。

论文发表情况:本研究共发表中文论文、标准28篇,其中国家卫生标准3个,合计被引用次数996次,论文中《慢性正己烷中毒102例临床分析》被引用最多,达61次。SCI文章暂未公开发表。项目研究期间培养硕士研究生1名。

主编或参编专著4部,收录本项目的研究成果。

1. 临床毒理学.化学工业出版社.2005.08。
2. 职业中毒应急处理.中山大学出版社.2008.07。
3. 临床职业病学(第2版).北京大学医学出版社.2010.01。
4. 职业健康监护指南.东华大学出版社.2012.10。



流行高峰间隔法预测甄别麻疹暴发高危县及其在控制麻疹中的应用研究

广西壮族自治区疾病预防控制中心

卓家同 钟革 郑志刚 黄林 蒋玉艳

一、项目概况

项目起止时间:1999年1月1日至2012年12月31日。

项目资助:广西壮族自治区卫生厅资助项目(编号Z2004016)。

麻疹是一种传染性很强的儿童呼吸道传染疾病,严重威胁儿童身体健康。麻疹通常是无慢性感染,无动物宿主,无传播媒介,单一血清型,抗原稳定。疫苗有高度预防效力,理论上可以消除麻疹。我国许多地区当地群众生育观念尚未跟上国家要求,存在一定程度的漏卡漏种,麻疹疫苗接种率很低,临时的强化免疫虽然在当年的发病控制中发挥一定作用,这些易感累积到一定程度,暴发疫情会卷土重来,不得不再进行强化免疫,这就形成了“暴发-强免-暴发”恶性循环,在人口密度大,经济发展滞后,气温偏高的广西更是如此。本研究客观评价各地的接种率基础上,应用常规免疫失败率和漏卡率来阐明麻疹的周期性流行原因,从理论上阐明麻疹流行规律;创新采用流行高峰间隔法对麻疹爆发高危县进行预测甄别,使信息发布、制定决策和干预措施有机结合,既测出高危县又兼顾相邻,点面结合,能防暴发又能整体压低疫情并能连续多年维持,遏制疫情反弹,解决广西经济实力不能承受占总人口数30%的12月龄~14岁儿童在一个月初始强化免疫所需的疫苗和注射器

费用，同时又能促进广西麻疹控制和逐步实现消除麻疹目标，破解“暴发-强免-暴发”怪圈的难题。

国内外研究进展

麻疹是一种传染性很强的儿童呼吸道传染疾病。即使已有疫苗的今天，全球每年仍发病4 300万，致死100万，是发展中国家儿童的主要死因。麻疹通常无慢性感染，无动物宿主，无传播媒介，麻疹病毒为单一血清型，抗原稳定，减毒活疫苗有高度预防效力。因而各国纷纷采取措施对麻疹控制甚至消除，并取得可喜进展。美洲区以提高常规疫苗接种率辅以初始强化免疫和后续强化免疫，使麻疹发病大幅减小，阻断了麻疹病毒传播。芬兰、匈牙利和美国则采用两针接种率95%以上，消除本土麻疹。加拿大、安曼和英国也采取常免二针辅以初始强化免疫，取得类似效果。虽然采取的策略不同，但却具有共同特征，也就是使人群易感率低于可供病毒传播流行承载的水平并加以维持，致使本地病毒传播链的中断，并能在外来病毒输入时不足以使传播链形成而终结传播。但在人口密度大，经济发展滞后，气温偏高的国家与地区，一针常规免疫仅能降低发病而不可控制因初始免疫失败和继发免疫失败造成的爆发。表明麻疹人工免疫形成免疫力相当一部分可随着时间推移降低乃至消失，直至难达预防群体爆发的作用。在卫生资源缺乏的地区，其有效控制麻疹的手段就是对暴发地区进行预测并在暴发季节之前进行强化免疫。虽然传染病的预测探索颇多，但能具体指出何地何时的实际应用却不多，尤其是以县为单位对具体病种预测和干预的更为少见。曾光提出轨迹预测法，但计算繁杂，难以应用；周仁仙用灰色模型作麻疹预测，预测期甚为遥远；曾光等用Bayes法预测流行性脑膜炎也只是全省范围而欠具体；吕嘉春等报道麻疹流行过程的分型研究，发现流行规律比疫苗使用前更为复杂，认为疫情难于预测。不管是免疫策略还是预测方法，在人口密度大，经济发展滞后，气温偏高的国家与地区的麻疹控制与消除仍然是国内外研究与解决的难题。

研究目的与方法

本研究遵守循证医学原则，针对广西经济后发展和山区群众环境条件恶劣的实际，研究广西麻疹高发原因，找出麻疹流行规律的基础上，充分考虑了无力承受覆盖全区麻疹强化免疫的实际，以及分片强化免疫顾得首而难及尾，疫情难于同步压低的情况，采用创新的流行高峰间隔法对麻疹暴发高危县作预测甄别，并对高危县作8月龄~14岁儿童在一个月內强化免疫。形成了以小胜积大胜，以空间换时间的低投入高产出的麻疹防控方法、技术与措施，简便实用、经济可行。具有中国特色，为全球独创。

二、项目研究结果与结论

广西曾是我国麻疹高发区。自1998年开始，广西在加强常规免疫基础上，分析各县麻疹流行规律，根据麻疹流行规律间隔到期县预测后麻疹爆发达到67%高准确率，采用麻疹流行规律间隔规律进行高危县预测，根据高危首选兼顾相邻的成片效应原则，把经两周尚无流行的发达县或城区统筹带入，每年大约覆盖1/5的零存整取方式，以小胜积大胜，以空间换时间的策略与战术，使广西麻疹发病率从1998年的13/10万降至2004年

2.97/10万, 2005年3.23/10万, 2006年1.87/10万, 2007年 2.1/10万, 2008年2.1/10万, 2009年0.22/10万, 2010年/10万, 2011年0.05/10万, 2012年0.07/10万, 提前2年于2010年实现了发病率低于0.1/10万的消除麻疹目标, 成为了全国消除麻疹的典范, 为全国消除麻疹策略拟定提供了科学依据。

本研究产生巨大的社会效益和经济效益。甄别强化后1999-2008年比甄别强化前的1989-1998年暴发起数每年减少了436起, 10年共节省了疫情处理经费972万元, 减少暴发病例数54 852例, 其中住院病人减少18 266例, 免去医疗费用2 923万元; 门诊病人减少36 586例, 共避免医疗费用2 195万元; 死亡人数减少265例, 免除损失3 273万元, 因减少暴发疫情的发生共避免经济损失9 363万元。甄别强化后减少散发病例15 975例, 其中住院病人减少5 272例, 免去医疗费用844万元; 门诊病人减少10 703例, 共避免医疗费用642万元, 因减少散发病例共避免经济算是1 486万元。综上所述, 因减少暴发疫情和散发病例累计为为国家、社会挽回直接经济损失共10 849万元, 甄别强化后1999-2008年共计投入680万元, 投入产出比为1:15.95。

本研究打破常规免疫麻疹疫苗接种阳转率达到95%以上的论点, 研究揭示漏种和常规免疫接种不成功形成的易感人群积累是麻疹周期性暴发流行的原因, 其流行间隔年限的计算公式为 $= 100 / (\text{漏种率} + \text{原发性免疫失败率})$, 并提出强化免疫辅以常规免疫的消除麻疹的策略。在广西控制和消除取得成功, 为中国消除麻疹增加了信心和提供了榜样, 不但在全球消除麻疹中具有深远影响, 而且在整个免疫规划学科发展都起到划时代的推动与促进作用。

本研究创新的方法简单实用、经济可行, 达到国际先进和国内领先水平。

三、应用和推广情况

广西全自治区所有县(市、区)应用该项目研究成果筛选出各自辖区麻疹防控薄弱地区进行加强防控措施, 使广西各县麻疹疫情同步降低。2010年在卫生部于贵阳召开的全国消除麻疹启动会上介绍, 成为了全国典范, 多次得到国家卫生部和世界卫生组织和联合国儿童基金会采用和推广, 免疫规划黄牌警告机制在2005年卫生部第十五期卫生政务通报向全国推广, 已成为新时期贫困地区乃至全中国免疫规划管理的典范, 贵州和新疆等省(自治区)已借鉴了广西免疫规划黄牌警告机制, 江西、北京等省市纷纷来观摩学习, 联合国儿童基金会已在消除麻疹重点项目县推广, 2008年4月25日《健康报》以“黄牌制——瞄准免疫规划的薄弱点”为题在第七版大幅报道, 2008年4月17日《健康报》以“广西麻疹防控策略独辟蹊径”为题在头版头条报道、2009年12月17日《健康报》以“广西麻疹连年低发探秘”为题在头版头条报道。2009年12月20日卫生部陈竺部长给予表扬并批示向全国推广, 卫生部陈竺部长在2010年在西园召开的全国疾病控制工作会上给予高度赞扬, 联合国儿童基金会已在重点疾病预防项目县推广, 2010年和2011年受世界卫生组织邀请到马尼拉西太平洋地区国际免疫规划会议和顾问会议作专题介绍推广。



高原地区先天性心脏病流行病学特征及遗传学研究

青海省心脑血管病专科医院 国家人口计生委科学技术研究所

陈秋红 马旭 王晓勤 王彬彬 刘风云 王晶 刘世明 祁生贵

一、项目概况

项目起止时间:2006年3月-2009年12月。

项目资助:青海省重点科技攻关项目(2006-N-147);国家973计划(2010CB529500)。

国内外研究进展

关于先心病(CHD)流行病学和病因学研究很多,多集中在平原地区,系统的大面积高原地区CHD流行病学和病因学研究尚没有开展过,未见不同海拔高度CHD流行病学特征的比较,特别是高海拔少数民族聚集地流行病学和病因学研究甚少。目前所见文献是刘瑞昌等于20世纪70年代的调查,30年来青海省的CHD资料没有更新过。多年过去了,环境发生了变化,人们的生活条件有了改善,医疗检测水平不断增高,CHD流行病学也呈现了新的趋势和特点。

目前遗传学的研究认为,多数的先心病为多基因易感性疾病,是由许多微效应累加,基因与环境暴露交互作用的结果。从分子水平上研究控制心脏发育的相关基因,对于探讨心脏病变的机制及探索人类遗传性心脏病的治疗方案及手段具有重要意义。由于遗传异质性的存在,西欧人、南美人、西亚人和东亚人等不同人种,其易感基因并不一致。并且易感基因位点可能常与CHD患者临床精细表型相关,如房间隔缺损(Atrial septal defect, ASD),室间隔缺损(Ventricular septal defect, VSD)等,CHD在不同人群中可能存在不同的易感/致病基因。低海拔地区与高原地区的先心病病种构成有所不同,低海拔地区以VSD最为多见,ASD次之,再次为动脉导管未闭(Patent ductus arteriosus, PDA),而高原地区以ASD或PDA最多见。除本项目外,目前尚未见对高原地区藏族进行过CHD遗传学机制的研究。

利用青海省特殊的地理环境,对不同地区、不同海拔高度、不同民族4~18岁的288 066名少年儿童按初筛、复筛、彩色多普勒超声心动图确定的三级筛选方法,进行了CHD流行病学大面积的普查。分析了不同海拔高度、不同民族的CHD患病率及病种分布特点、探讨了同一海拔不同性别、不同年龄段及民族间CHD的变化。确诊CHD患者,再对高原地区CHD患者的肺动脉高压的发生情况及发生机制进行分析;对与CHD有关的基因进行了测序和多态性的分析。

二、项目研究结果和结论

共查出CHD患者1 633人,总患病率为5.66%。海拔2000m~、3000m~、4000m~分别为4.89%、5.71%、8.74%。不同海拔之间患病率有显著性差异($\chi^2=54.696$, $P<0.001$),女性总患病率6.95%,明显高于男性4.54% ($\chi^2=73.79$, $P<0.001$)。较高海拔患病率随着年龄段的增大而增加,全省各民族间患病率存在显著性差异。随着海拔的上升,CHD病种构成也不同。青海省少年儿童CHD患病率、病种分布、性别间及各年龄段间变化与海拔高度有关。

肺动脉高压(Pulmonary arterial hypertension, PAH)是CHD最常见的和较严重的合并症,随着海拔的升高CHD-PAH的比例也增加,三个海拔分别为55.2%、57.2%和68.7%,存在显著性差异。高原地区CHD-PAH的发病率明显高于平原地区,CHD-PAH出现的时间及程度早于、重于平原地区,低氧环境促进了CHD-PAH的发生和发展。

高原地区CHD的发生与ACE基因多态性有相关性,遗传学研究表明,在140个中国青藏高原地区非综合征型先天性心脏病患者NKX2-5基因测序的记过中,我们找到两个潜在致病的非同义突变。这2个变异(p.Glu109val, 回族; p.Pro209leu, 蒙古族)分别位于Homeodomain结构域的前面和后面,由于发现的民族不同,根据测序结果这些变异并没有在对照的样本中发现。据我们所知,本研究第一次表明NKX2-5与中国高原地区人群的非综合征型先天性心脏病的发病相关。

三、项目推广应用情况

该项目2011年获青海省科技进步三等奖(2011JB-3-R03),共发表文章15篇,被“中国生物医学期刊引文数据库、中国科学引文数据库”收录15篇,引用17次,被Web of knowledge 收录2篇,引用4次。在国际上首次报告我国高原地区先心病基因突变-NKX2-5基因p.Glu109val和p.Pro209leu突变;文章发表于国际心血管领域主流期刊Int J Cardiology(影响因子6.8),通过该项目培养博士生1名。

此项课题的完成,了解了青海省不同海拔、不同地区及不同民族CHD的发病率,病种构成、影响因素、遗传特点等,使CHD的预防、诊断、治疗更加有据可依,为政府对广大农牧区的出生缺陷干预决策提供科学依据,具有较大的近期及远期社会效益。

对偏远地区,经济困难的75例患儿进行了免费手术,部分免费40人,根治了其心脏畸形,纠正了血流动力学的紊乱,降低了肺动脉压,取得了非常满意的效果。





四川省人感染猪链球菌病首次发现及临床分型 与治疗研究

四川省人民医院 四川省疾病预防控制中心

杨兴祥 吕强 江南 祝小平 吴佳玉 唐荣珍 刘伦光 袁珩

一、项目概况

项目起止时间：2005年7月至2008年10月。

项目资助：自筹。

国内外研究进展

人感染猪链球菌病是由猪链球菌 (*Streptococcus suis*) 引起的人畜共患性疾病。主要通过创口的接触传播,可引起脑膜炎、败血症、心内膜炎、关节炎和肺炎。主要表现为发热和严重毒血症状,最严重的表现为中毒休克综合征,在短期内出现多器官功能衰竭和死亡,我国将其定为II类动物疫病。猪链球菌有35个血清型,其中主要的致病菌为猪链球菌2型 (*Streptococcus suis* type 2)。1954年英国从暴发败血症、脑膜炎和关节炎的乳猪中分离1株 α 溶血猪链球菌,1966年Elliot按荚膜分类法把此菌命名为荚膜2型猪链球菌。自1968年丹麦Perch等首次报道人感染猪链球菌导致脑膜炎以来,以后不断有猪链球菌所致脑膜炎、心内膜炎、败血病、关节炎、肠炎、肺炎、眼内炎、腹膜炎、中毒休克综合征等病例报道。

1988年荷兰Arends等报道了人感染猪链球菌致脑膜炎30例,死亡2例,30例分离的猪链球菌中28例为猪链球菌2型。此后,泰国报道猪链球菌所致脑膜炎32例,死亡2例;中国香港报道21例猪链球菌脑膜炎,死亡1例。新西兰、德国、泰国、奥地利、台湾等国家和地区也有类似报道。1998-1999年江苏共报道55人感染猪链球菌发病,死亡19人,其中表现为败血症休克型(当时命名为中毒性休克综合征)者31例,死亡18例,大多数死亡病例出现于发病后1~3d内。1968-2005年欧洲和亚洲共报道病例275例(文献报道资料),主要为脑膜炎和中毒休克综合征病例,共死亡57例,总死亡率20.7%。

2005年6月以前由于各地报道例数不多,尚没有关于人感染猪链球菌分型的研究与论述,各家报道只是针对主要临床表现予以直接命名,如:脑膜炎、心内膜炎、败血病、关节炎、肠炎、肺炎、眼内炎、腹膜炎、中毒休克综合征等。同一名患者可重叠多种症状,不利于临床医生掌握并给予相应的治疗,更不利于预后的判断。因此,有必要对该病进行系统及合理的临床分型,并制定相应的治疗防控措施。

研究目的与方法

1. 研究目的:2005年7月中旬四川省资阳等地发生的人感染猪链球菌病,早期病因不明,危害严重,病死率高,给当地群众身体健康造成极大的威胁,引起了国内外高度关

注，非常有必要开展调查研究，查明病因、制定科学有效的应对措施。本研究旨在通过流行病学调查，实验室检测，病例临床特征和相关环境生物信息和检测等方面查找出病因和防治对策，为人感染猪链球菌病的预防控制提供科学依据。

2. 研究方法：本研究在流行病学方面采用横断面研究和病例对照研究，同时对人感染猪链球菌病病例进行临床诊治研究。技术线路：首先定义病例为感染性中毒休克综合征，对符合病例采集血液、组织、脑脊液样和与本次疫情有关的家畜的组织标本，共采集和收集病人、家畜标本513份，其中血标本208份、脑脊液标本28份、其他组织标本277份；通过流行病学调查研究，开展相关生化和分子生物学检测；对定义病例进行临床特征和实验室检测数据特点进行归纳、总结和分析；根据临床特征进行临床分型以及治疗方法和疗效的评估。

二、项目研究结果与结论

2005年6月~8月四川省累计诊断感染猪链球菌病例204例，临床诊断138例，确诊66例，死亡38例。本研究结果共分离收集到猪链球菌菌株112株，经PCR检测，均具有链球菌属（genus）、猪链球菌种（species）、猪链球菌荚膜多糖基因（cps）、猪链球菌溶菌酶释放相关蛋白基因（mrp）、猪链球菌溶血素基因（sly），经VITEK 2 compact系统鉴定，均为猪链球菌2型。从病人标本中分离到的菌株与病、死猪标本分离出猪链球菌2型，在细菌学、生化、分子生物学上都具有高度同源性，同时对所分离出的猪链2型菌株进行了药物敏感检测，结果表明所有菌株对阿莫西林、红霉素、青霉素、万古霉素、头孢噻肟敏感，对四环素耐药。查明了本次疾病的病因为猪链球菌2型，流行病学研究显示潜伏期为3.5~9d，感染途径为直接接触传染，高危人群为直接接触病死猪的人群。根据临床表现将人感染猪链球菌病分为普通型、脑膜炎型、休克型和混合型四型，在此分型的基础上给予相应的治疗措施，提高了患者的抢救成功率。

本研究在国内外首次建立了人感染猪链球菌病病例诊断标准、临床分型、治疗方案、疫点消毒处理工作程序。并运用与国内外处于同一水平的生化与分子生物学检测技术开展病原学诊断，首先采用高营养无选择性病原菌分离技术，建立了实验室分离培养和检测方法。在国内外首次提出了“人感染猪链球菌临床分型及治疗措施”，进一步完善了本病的诊断、治疗和预防措施。

三、项目研究推广应用情况

该研究共发表论文17篇，在此后出版的多本医学著作中（1.《感染科诊疗常规》，王贵强主编；2.《感染病学》，贾辅忠、李兰娟主编；3.《感染病临床诊断与治疗方案》，蒋业贵、毛青主编；4.《内科手册》，梅长林、李兆申、朱樑主编；5.《现代传染病护理学》，崔燕萍、于丽莎主编；6.《传染科护理手册》等）均采用了本研究成果制定的诊疗措施和防治方案。该研究成果已被卫生行政部门采纳并推荐使用，在省内外多家医疗机构及疾控中心广泛应用，产生了显著的社会效益和经济效益。该研究达到国内领先水平。该成果获四川省政府科技进步三等奖2项。



