

· 科学论坛 ·

预防医学发展的国家战略需求 及其关键前沿基础科学问题*

秦立强¹ 戴宇飞² 顾爱华³ 余灿清⁴ 张作文^{5**}

(1. 苏州大学公共卫生学院, 苏州 215123; 2. 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050;
3. 南京医科大学公共卫生学院, 南京 211166; 4. 北京大学医学部公共卫生学院, 北京 100191;
5. 国家自然科学基金委员会, 北京 100085)

[摘要] 第192期双清论坛“预防医学发展的国家战略需求及其关键前沿基础科学问题”围绕慢性病流行病学、营养与健康及环境与健康三个主题展开研讨。在慢性病流行病学领域,专家强调大型自然人群队列在支撑精准预防国家战略上的重要意义以及利用大队列、大数据、系统流行病学方法开展基因-环境交互作用的研究。在环境与健康领域,着重讨论了环境污染与健康损害结局的多样性、环境暴露的表观跨代传递及子代对环境应答的调控机制。在营养与健康领域,专家建议尽快研究和建立符合我国人群特点的预防慢性病的膳食模式并强调营养的个体化,另外,我国的抗微生物药物耐药性问题突出,需要政府、公众和专业人员共同努力加以解决。此次双清论坛结合国家战略需求,总结了预防医学和公共卫生发展的关键前沿基础科学问题,为《“健康中国2030”规划纲要》的实施提供了科学证据。

[关键词] 预防医学;流行病学;环境毒理学;营养学;关键科学问题

2017年10月20—21日,国家自然科学基金委员会第192期双清论坛“预防医学发展的国家战略需求及其关键前沿基础科学问题”在北京召开,来自全国22家高校和科研院所的30多名公共卫生与预防医学领域的专家学者围绕慢性病流行病学、环境与健康以及营养与健康进行了充分而深入的研讨,凝炼了该领域的关键科学问题,提出了科学基金的资助战略。

1 慢性病流行病学

1.1 慢性病精准预防与大型自然人群队列

随着社会和经济的快速发展,我国慢性病发病率和死亡率均呈现出快速上升趋势。2012年我国居民死亡原因前三位分别为恶性肿瘤、心脏病和脑血管疾病,这三者造成的死亡率占全因死亡率的68%^[1]。人群队列是研究慢性病的重要手段。然

而,很多传统小样本人群队列往往不能代表一般人群,尤其是对少数民族、弱势群体、低年龄组等人群的代表性不足^[2]。传统队列的临床相关混杂因素有时也不能被系统鉴定,导致弱队列的产生。由于慢性病的发生是基于生活方式、环境、遗传的复杂相互作用,因此需要建立大型自然人群队列来精细解析疾病病因。另外,募集足够量的实验对象越来越困难,新药开发的成本越来越高,在大型队列中实施干预研究将会是一种比较快速且经济有效的选择。著名的大型人群队列包括美国精准医疗计划^[3]、欧洲营养与肿瘤前瞻性调查、英国生物样本库、日本东部大型生物样本库。

大型自然人群队列是国家精准预防战略的核心支撑,在循证医学时代的今天,也急需本土化的高质量的研究证据。“精准”预防的目标是应用先进的方法和技术更准确地测量疾病、病原体、暴露、行为和

收稿日期: 2018-09-03

* 本文根据第192期“双清论坛”讨论内容整理

** 通信作者, Email: zhangzw@nsfc.gov.cn

易感性,更好的区分具有不同疾病风险的人群亚组,制定有针对性的标准、政策和干预措施,实现更有效率和效果的疾病防控目标。经过多年的建设,我国已建成了若干大型队列,例如,规模为50万观察对象的CKB项目、规模为20万的泰州人群健康跟踪调查、规模为18万的中国高血压随访调查队列等。CKB项目在中国10个省(区)开展了持续15至20年的多因素、多病种、多学科合作的大规模慢性病流行病学研究,也是目前世界上最大的涉及长期保存生物样本的前瞻性人群队列研究之一,已陆续发表了一系列基于我国本土人群的高质量慢性病病因学研究成果^[4-6]。这些研究有望为我国慢性病防控政策的制定提供科学证据。

1.2 医疗大数据与数据共享

流行病学研究数据可以收集医院注册登记系统,医疗保险数据库,甚至可以利用可穿戴设备随时随地测量人体的各种指标。医疗大数据样本量巨大,包含个体全面、多时点的信息。同时,计算机与互联网为数据的储存、处理和分析带来巨大的方便和可能,为循证医学产生证据提供了前所未有的契机,也成为精准医学赖以发展的重要途径。大数据对病因学研究有着极大的推进作用。在宏观层面,医疗大数据对于公共卫生决策也有着重要的意义^[7]。信息时代数据是一种宝贵的资源,数据共享使数据利用效率最大化。2017年英国生物样本库公布了该队列50万人的遗传数据^[8],在基因组学界引起了极大关注。这些资源将在从事人类遗传学工作的科研人员手中发挥巨大作用;更重要的是,这样的模式可以发挥数据资源最大的使用效率,从而改变目前知识领域的整个格局。

医疗大数据带来机遇的同时,随之而来的还有严峻的挑战,如“信息孤岛”问题、共享技术问题、数据规范化标准问题及隐私数据泄露问题等。另外,大数据的统计精确性不等于科学可行性。样本量大,只能降低随机误差,提高结果的精确性,不能弥补研究设计上的不足,不能降低系统误差,不能提高结果的可行性。基于大数据的现实世界观察性研究有其独到的优势,但不能忽视关联和因果关系的区别,也不能取代实验性的随机对照研究在流行病学中的地位^[9]。

1.3 系统流行病学

高通量组学技术的发展成熟,使得流行病学专家有机会将系统生物学理论方法与流行病学有机结合,借助于丰富的组学数据(基因组学、表观遗传组

学、转录组学、蛋白组学、代谢组学、暴露组学及表型组学)、临床医学大数据,系统阐明暴露到疾病结局的致病机制,这有助于将复杂数据转化为与医学和公共卫生相关知识。从而催生出一个崭新的流行病学分支学科——系统流行病学^[10]。系统流行病学整合了从微观到宏观一系列信息,微观上包含从基因变异、基因表达和修饰、蛋白质到各代谢通路的底物与产物的整条生物通路,宏观上包含了个体的全部表型及暴露,涵盖了病因通路上的所有环节,有望解决传统流行病学研究中“黑匣子”问题^[11]。

系统流行病学数据来源具有多样性、复杂性以及大数据的特征,目前系统流行病学应用较多的方法是网络分析法,大体上分为网络差异法、可视化多层次网络分析法和多层次、多组学数据整合方法^[12]。目前已经出现若干整合多维多层组学数据的方法,如TCGA分析平台。但是系统流行病学的发展面临着一系列挑战。首先,缺乏组学数据如生物标志物的标准化和统一。其次,为满足因果推断的时序性,需要在结局事件发生之前多次收集研究对象的样本,这在操作上具有难度。另外,系统流行病学的多组学设计涉及到多层数据的交互作用,因此,层内交互作用的网络分析的设计和方法还有待优化。

1.4 基因-环境交互作用与疾病风险预测

随着人类基因组计划的完成,人类对疾病病因学的研究进入了一个疾病风险预测崭新的时期。分子生物学技术的发展,促进了暴露与疾病之间的“黑箱”秘密的解开。慢性非传染性疾病是基因与环境共同作用引起的复杂性疾病。在对其风险评估中,基因-环境的交互作用不容忽视。交互作用是指两个或两个以上的因素共同发生作用时产生的一种效应,包括协同作用和拮抗作用。基因-环境交互作用有病例对照研究、病例-父母对照研究、病例-同胞对照研究、纯病例研究等设计方法。交互作用的分析中广泛使用多因素回归模型,如logistic回归模型、广义相对危险度模型和数据挖掘等^[13]。用于候选基因关联法的数据挖掘大致包括降维法、基于树的方法、模式识别法以及贝叶斯法等。近年来,利用家系、病例对照以及前瞻性队列研究等手段,结合最新的高通量基因分型技术以及环境外暴露和内暴露检测技术,造就了许多基因-环境交互作用的经典案例。

全基因组关联研究已取得多项重要发现,截至2017年8月,National Human Genome Research

Institute (NHGRI) GWAS Catalog 收录了 2 645 个 GWAS 和 34 976 个表型相关 SNPs。尽管鉴定了一批关键的疾病易感位点,但是还有许多人类疾病和特征背后的遗传因素未被发现。如乳腺癌易感的遗传因素包括中度到高度外显率的 BRCA1、BRCA2、PALB2 等罕见变异以及低度外显率的 90 个常见变异,但是这些变异仅能解释 37% 的额外家族性风险^[14]。研究基因-环境交互作用为精准预防提供了可能。一项针对代谢综合征的研究发现遗传背景可以显著影响饮食干预的效果,低脂饮食干预的 *IRS1*-rs1522813 GA/AA 携带者显著降低了代谢综合征的发病风险,但 GG 携带者则无效^[15]。在探讨食管癌发生发展过程中基因-饮酒交互作用时发现,4 号染色体区域(乙醇脱氢酶家族基因)的遗传变异与 12 号染色体区域(乙醛脱氢酶家族基因)的遗传变异与饮酒具有显著的交互作用。携带“快速”乙醇脱氢酶(*ADH1B*)代谢和“慢速”乙醛脱氢酶(*ALDH2*)代谢基因型的个体如果饮酒,其罹患食管癌的风险是非饮酒者的 4 倍^[16]。随着检测技术的成熟和检测成本的降低,利用大型队列优先开展主要慢性病的基因-环境交互作用研究,目前处于适宜的时机。

2 环境与健康

2.1 环境污染与健康损害结局

污染是引起疾病和早死最大的环境因素,是所有战争和冲突的 15 倍。2015 年有 900 万人死于环境污染,其中 92% 发生在包括我国在内的中低收入国家^[17]。近年来,我国的环境污染问题日益严重,除传统的工业污染物和农药外,食品添加剂、纳米及其他新材料、持久性有机污染物等与社会经济发展密切相关的化学物严重威胁大众健康。环境污染大致可分为空气、水和土壤污染。近年来,我国大气污染问题已经成为政府和公众普遍关注的问题。相比世界卫生组织(WHO)的空气质量指导值,我国的空气污染较为严重^[18]。空气污染的治理和预防,注定是持久战。但是水污染、土壤污染同样不容忽视,而且水和土壤污染直接关系到食品安全^[19]。因此,水、土壤与健康也是关系民生社会稳定和可持续发展的重大战略问题。值得注意的是,快速城镇化过程中环境因素对健康的影响尤其需要引起重视,噪声、热岛效应、人口密度增大下的暴露人群以及交通需求增大下的暴露机会,均不同于传统的空气、水和土壤污染。因此,需要深入研究环境因素变化、人群

暴露特征改变以及健康风险识别、评价和管理。

环境污染是一种复合暴露,对健康的影响具有多组分暴露、多基因参与、效应复杂和外显率低的特点。环境污染物暴露与多种健康损害结局相关,处于不同地域以及不同生命阶段的人群,其暴露特征与关键的健康损害结局也不相同。在考虑健康损害结局时,特别需要关注以下三个领域:(1) 出生缺陷与生殖健康是公共卫生领域面临的重大挑战之一,环境污染导致基因突变或染色体畸变,从而引起先天性缺陷儿的出生增加。环境中大量的内分泌干扰物造成女性不孕不育、生殖系统相关疾病与肿瘤发病率升高,使隐睾、睾丸癌、男性少精弱精及尿道下裂等发病率增加^[20]。(2) 随着机体衰老,老年人的死亡风险的决定因素不同于一般成人,但环境污染对老年人群健康影响的研究尚未引起足够关注,有限的研究从空气污染等环境介质推测到对老年人群健康影响的证据不足。因此需要建立老年人群前瞻性队列研究,研究环境污染对老年人的健康危害,探讨环境污染物在机体衰老过程中的作用和机制^[21]。(3) 另一个值得关注的领域是大气污染的早期健康危害,大气污染对人群健康早期影响及生物学机制目前尚不清楚,大气污染早期健康危害和早期效应标志物的研究十分缺乏。随着组学技术和质谱流式技术的发展,标志物检测手段不断丰富,迅速发展的单细胞及单分子检测等高通量、高灵敏和高内涵技术正成为实验室生物标志物检测的新手段,新的污染早期标志物发现将成为研究热点^[22]。

2.2 环境有害因素与男性生殖健康

近年来,男性生殖健康备受关注,我国育龄人口不孕不育率已高达 15%—20%,不孕夫妇约近 2 000 万对。大量研究表明,由男方生殖健康原因引起的不育约占 30% 左右,而男女双方共同原因又占 20% 左右。导致男性生殖损害的因素很多,除了遗传因素,不良生活方式、社会-心理因素,也可导致男性的生殖损害。但现代社会环境暴露比遗传因素对男性生殖损伤的效应更为显著,环境暴露以及环境与基因交互作用引起的男性生殖损害,是现代社会男性生殖损害的重要危险因素^[23]。

导致男性生殖损伤的几类环境危险因素包括空气污染及空气颗粒物、多环芳烃类化学物、邻苯二甲酸酯类化学物、电磁辐射等。许多环境污染物本身是致突变物或潜在致癌物,多环芳烃类化学物可使端粒酶活性降低,使精子端粒缩短,从而加剧精子遗传物质的不稳定性^[24]。很多环境污染物都是环境

内分泌干扰物,可以与下丘脑-垂体-性腺轴上靶细胞的相关受体结合,对激素的分泌产生影响,从而干扰生殖过程。有关男性生殖损害、不育和不良妊娠结局的表观遗传学异常研究是近年来生殖与发育研究的前沿领域。环境污染物暴露能导致人体全基因组甲基化降低,而精子基因组广泛的甲基化异常与精液质量下降密切相关^[25]。环境暴露还能影响 miRNA 的表达,参与精子损伤等过程^[26]。

2.3 环境-表观遗传-基因交互作用

环境相关疾病大多是环境-基因交互作用的结果,而表观遗传改变介于两者之间。表观遗传学改变包括启动子区 DNA 甲基化,组蛋白修饰和染色质重塑以及非编码 RNA 的改变。表观遗传学研究的理论和技术手段推进了环境医学的研究,利用表观遗传诠释环境-基因交互作用也为环境污染与环境相关疾病关系的研究提供了新的思路,环境污染所致表观遗传改变在肿瘤、糖尿病、呼吸、心血管及神经系统疾病的发生发展中起着重要作用^[27]。因此,通过人群队列,应用多学科交叉的研究手段,可以阐述环境因素对机体损伤的表观遗传变异、维持和作用的规律和特点,阐明表观遗传调控在维持细胞稳态和表型以及疾病发生发展中的作用及机制。

机体发育和细胞周期的某些阶段对表观遗传变异更为敏感。多哈理论认为生命在发育过程的早期经历的不利因素,将会增加其成年后罹患疾病的风险,这种影响甚至会持续几代人^[28]。早期生殖系发育和精子生成两个重要事件中甲基化修饰历经多次重编程。2005年首次发现子宫内环境化学物乙烯菌核利(一种杀真菌剂)暴露能减少子代精子数量和质量以及雄性生殖能力,这种效应通过改变雄性生殖细胞甲基化传递至第4代^[29]。因此,环境内分泌干扰物等诱导的生殖损伤效应在子代间的传递备受关注。由于表观遗传是可逆转的,因此降低不良表观遗传变异的负荷,将为疾病的防治带来契机。

开展环境与健康研究要人群研究与实验室研究相结合。但是目前的人群队列研究在创建之初未预想到研究表观遗传对生物样本采集的苛刻要求,甲基化候选基因的选择仍然采用与基因多态性关联研究类似的方法,导致研究结果难以解释暴露和疾病间的因果联系。另外,也需要客观解释表观遗传效应跨代传递的效能。而实验室研究受检测灵敏度、筛选通量、标志物丰度、稳定性和特异性的限制,标志物与人类疾病的关联及向人群外推存在不确定性。

3 营养与健康

3.1 膳食模式

人类膳食是一个复杂的体系,其对健康的效应不仅涉及膳食成分与机体之间、食物各成分之间的相互作用,还与食物中营养物质的生物利用度有关。因此,利用单个营养素或单个食物干预的研究有很大的局限性。现代营养学的理论体系关注营养缺乏病的预防,但是在研究营养素过剩或营养代谢异常所引起的慢性病、代谢性疾病与食物或营养素关系时,所得出的结论往往与预防营养缺乏病相矛盾。目前在国际顶尖杂志上发表的关于营养与慢性病的大规模人群队列的研究结果常常不一致,甚至相互矛盾或反传统反共识,在公众中引起了混乱的解读^[30-32]。这可能是在研究营养素(如碳水化合物、脂肪)或单一食物时,忽视了代谢过程中营养素之间的相互关系,最简单的例子是膳食纤维影响钙的吸收、维生素 D 有利于钙的吸收。鉴于此,研究整个膳食对慢性病的防治作用成为营养学研究的关键和重点。

传统上膳食模式分为西方膳食模式、东方膳食模式、以日本为代表的平衡膳食模式和地中海膳食模式,但这种分类已满足不了疾病预防的要求。营养学家已研究并初步形成了一些预防营养相关疾病的膳食模式。20世纪关注膳食模式与慢性病关系的研究主要探讨降低高血压的膳食模式(DASH)和地中海膳食模式对慢性病的影响。DASH膳食在 U. S. News & World Report 评选中连续7年获得综合最佳饮食方法^[33]。在 DASH膳食和地中海膳食模式研究的基础上,西方国家的科学家们建立了适合本国或本地区膳食特点、基于膳食质量评价(膳食指数、膳食评分)的不同膳食模式,并根据膳食质量指数的高低来判断人群或个体的膳食模式健康与否。常见的有美国的健康饮食指数、替代健康饮食指数、膳食质量指数、修订的膳食质量指数、膳食质量分数及健康食物指数等^[34]。地中海膳食模式也建立了可量化评分的地中海膳食分数以及替代地中海膳食分数^[35],同时也建立了 DASH 相应的质量评分体系^[36]。利用美国 NHS 和 HPFS 随访12年后发现,与相对保持不变的膳食质量比较,替代健康饮食指数、替代地中海饮食指数、DASH 饮食评分明显改善的人群的总死亡率显著降低^[37]。

我国也初步开展了基于膳食质量评分的膳食模式研究。这些研究主要以中国营养学会提出的膳食

指南为标准,建立“中国膳食质量指数”和“中国膳食平衡指数”^[38]。但我国仍缺乏这些膳食指数与慢性疾病结局关系的研究结果,难以利用上述的膳食质量指数指导慢性病的防治。此外,我国建立的膳食质量指数是以膳食指南为标准来分析某群体或个体膳食质量的得分,并用来判定健康或不健康的膳食模式,这实际上是将膳食指南进行量化的一种方式。而我国膳食指南较多内容是综合了国外人群的研究结果,据此建立的膳食质量评分能否能指导我国人群慢性病的防治还需要进一步的研究和验证。因此,要充分考虑我国各地居民的饮食习惯和饮食文化,建立符合中国人群的防治慢性病的膳食模式,否则膳食模式很难落地。

3.2 营养个体化与精准营养

营养素的发现、鉴定,DRIs 和膳食指南的制定,都是以营养缺乏病为依据和目的,营养学的理论体系也是以此为根据而建立。对于预防营养缺乏病,利用群体的理念,所提出的营养素摄入量或进行营养干预的剂量一般都是过量的,以防止绝大多数人的缺乏;而对于慢性病,这一剂量则可能是有害的,因此针对慢性病应当进行营养个体化研究。

在强调膳食整体效应的同时,要考虑不同社会经济状况、文化背景、生活习惯、健康状况和遗传背景造成营养代谢过程的个体之间的差别。营养个体化的生物学基础包括基因多态性和营养程序化。基因多态性只能解释 10% 的膳食营养反应的个体差异^[39],而其他部分并不清楚;最新的研究表明,“程序化”可能是这些差异的主要原因,营养程序化是指不同个体生命早期接触不同膳食营养的刺激对机体的反应或代谢特征产生不同程度的影响,表现为表观遗传学、转录组学、蛋白组学、代谢组学和宏基因组学等的改变,可长期存在^[40]。因此,个体差异需要精准化的营养干预,才能达到预防和控制疾病的目的。精准营养就是通过考察个体的遗传特征、饮食习惯和行为、肠道微生态、代谢特征、生理状态以及临床指标等相关个体因素对营养需求和干预效果的影响,并基于上述数据实现对个体营养状态的最优化选择、判别和干预^[41]。

全基因组关联研究、多组学以及大数据分析技术的发展为有效的营养干预提供了可能。综合分析美国的 NHS、HPFS 和 WGHS 队列发现,每天喝含糖饮料的人群中,每增加 10 个风险等位基因,肥胖发生的相对危险度增加 5 倍,远高于频率低的人群^[42]。在另一个研究中,测量研究对象 1 周的血糖

水平,根据个体的生活方式、医疗背景及肠道微生物的组成和功能,进行标准化的葡萄糖餐食干预,记录其餐后葡萄糖水平。通过机器学习的方法对不同个体血糖变化的影响因素进行了大数据分析,构建餐后血糖水平的预测模型。最后,利用该模型成功预测了其他参与者对同样膳食所表现出的不同血糖变化,为糖尿病患者和健康人群进行精准的血糖控制提供了依据^[43]。另外,在精准营养研究中,肠道菌群的研究仍然是一个重点,已有研究显示肠道菌群可能与糖尿病^[44]、心血管疾病等慢性病有关^[45],肠道菌群与代谢性疾病、癌症、免疫与炎症的关系以及肠-脑轴的解析将为精准营养提供证据。

营养个体化与精准营养的研究也面临着挑战。首先,营养素干预缺少剂量范围指导值,也不清楚营养素的生物毒性和毒理学机制。其次,大多数营养素仍缺少有效的、灵敏度较高的生物标记物。生物标志物能否反映膳食营养长期的摄入水平也有待进一步的研究。最后,影响营养素代谢、合成和分解通路尚不完全清楚,尤其是个体间营养代谢相关基因的遗传变异影响代谢的过程尚不清晰。

3.3 食品安全与抗微生物药物耐药性

抗微生物药物耐药性(AMR)已成为当前对全球公众健康最复杂的威胁。全球每年因 AMR 死亡的人数超过 1000 万人^[46]。WHO 于 2011 年世界卫生日向全世界告诫,“今天不采取行动,明天将无药可用”。针对这一现状,WHO、联合国粮农组织、世界动物卫生组织分别于 2015 年和 2016 年发布全球行动计划,并于 2017 年初成立了机构间协调小组,以推动遏制 AMR 进程的政治决议的实施。目前,世界范围内应对 AMR 的共识采用“One Health”策略,即人、动物、食品、植物、环境等多个领域进行顶层设计、合理统筹、共同行动^[47]。联合国相关组织和世界各国都认同 WHO 的 AMR 全球行动计划所包括的 5 项战略目标,即提高认识;通过监测和研究,加强知识和证据;通过预防,减少感染;优化抗生素在人和动物中的使用;可持续的投资,包括对新药、新器械、疫苗、干预手段的投资。为了完成 5 项战略目标,需要采取 4 项相应行动,包括减少抗生素的需求;优化抗生素的有意使用;避免抗生素的非有意暴露(食物、环境);改进供应和科技^[48]。

中国已成为世界上动物源性 AMR 最严重的国家之一。食品中致病菌的高耐药和多重耐药是人群暴露多重耐药菌株的一个重要途径。我国监测结果显示,食品中分离的致病菌对常用抗生素的耐药相

当普遍,耐药株的检出率最少为 10%,平均为 30%左右^[49]。2016年8月25日,国家卫生和计划生育委员会、国家发展和改革委员会等14个部门联合印发了《遏制细菌耐药性国家行动计划(2016—2020)》,旨在从国家层面多个领域打出组合拳,有效遏制细菌耐药,维护人民身体健康,促进经济社会可持续发展。然而,与国际机构和发达国家相比,无论是在认识程度、情况掌握、监测水平、管理力度,还是新药研制和科研水平等方面,都有相当大的差距。

4 总结与展望

随着我国社会经济的发展和人民生活水平的提高,健康水平得到了进一步的改善,但人民日益增长的对健康的需求为预防医学研究和公共卫生实践提出了新的挑战。专家们总结强调,在解决预防医学的前沿基础科学问题时,要采用整合的思路,在大型自然人群队列中开展精准预防、精准营养与本土化膳食模式的研究,并结合多组学、动物、类器官和细胞模型等现代医学技术和孟德尔随机化、中介分析等统计方法,探讨环境(自然环境、生活方式、膳食营养等)-表观遗传-基因交互作用,揭示慢性病、代谢性疾病发生发展的危险因素,寻找早诊断和早干预的策略,最终达到全民健康的目标。

参 考 文 献

- [1] 国家卫生和计划生育委员会编. 中国卫生和计划生育统计年鉴. 北京:中国协和医科大学出版社, 2014.
- [2] Willett WC, Blot WJ, Colditz GA, et al. Merging and emerging cohorts: not worth the wait. *Nature*, 2007, 445(7125): 257—258.
- [3] Remarks by the President in State of the Union Address. <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/20/remarks-president-state-union-address-january-20-2015>. [2015-01-20]
- [4] Du H, Li L, Bennett D, et al. Fresh fruit consumption and major cardiovascular disease in china. *New England Journal of Medicine*, 2016, 374(14): 1332—1343.
- [5] Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China. *JAMA*, 2017, 317(3): 280—289.
- [6] Chen Z, Peto R, Zhou M, et al. Contrasting male and female trends in tobacco-attributed mortality in China: evidence from successive nationwide prospective cohort studies. *The Lancet*, 2015, 386(10002): 1447—1456.
- [7] Murdoch TB, Detsky AS. The inevitable application of big data to health care. *JAMA*, 2013, 309(13): 1351—1352.
- [8] Welcome Trust medical charity. Medical Research Council, Department of Health, et al. UK Biobank [EB/OL]. <http://www.ukbiobank.ac.uk>. [2018-08-15].
- [9] Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence—What Is It and What Can It Tell Us. *The New England Journal of Medicine*, 2016, 375(23): 2293—2297.
- [10] Dammann O, Gray P, Gressens P, et al. Systems Epidemiology: What's in a Name. *Online Journal of Public Health Informatics*, 2014, 6(3): e198.
- [11] Hu FB. Metabolic profiling of diabetes: from black-box epidemiology to systems epidemiology. *Clinical Chemistry*, 2011, 57(9): 1224—1126.
- [12] Holzinger ER, Dudek SM, Frase AT, et al. ATHENA: the analysis tool for heritable and environmental network associations. *Bioinformatics*, 2014, 30(5): 698—705.
- [13] Hüls A, Iekstadt K, Schikowski T, et al. Detection of gene-environment interactions in the presence of linkage disequilibrium and noise by using genetic risk scores with internal weights from elastic net regression. *BMC Genetics*, 2017, 18(1): 55.
- [14] Rudolph A, Chang-Claude J, Schmidt MK. Gene-environment interaction and risk of breast cancer. *British Journal Cancer*, 2016, 114(2): 125—133.
- [15] Qi Q, Xu M, Wu H, et al. IRS1 genotype modulates metabolic syndrome reversion in response to 2-year weight-loss diet intervention: the POUNDS LOST trial. *Diabetes Care*, 2013, 36(11): 3442—3447.
- [16] Wu C, Kraft P, Zhai K, et al. Genome-wide association analyses of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese identify multiple susceptibility loci and gene-environment interactions. *Nature Genetics*, 2012, 44(10): 1090—1097.
- [17] Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *The Lancet*, 2018, 391(10119): 462—512.
- [18] Liang X, Li S, Zhang S, et al. PM2.5 data reliability, consistency and air quality assessment in five Chinese cities. *Journal of Geophysical Research: Atmospheres*, 2016, 121(17): 10220—10236.
- [19] Lu Y, Song S, Wang R, et al. Impacts of soil and water pollution on food safety and health risks in China. *Environment International*, 2015, 77(1): 5—15.
- [20] Frutos V, González-Comadrán M, Solà I, et al. Impact of air pollution on fertility: a systematic review. *Gynecological Endocrinology*, 2015, 31(1): 7—13.
- [21] Simoni M, Baldacci S, Maio S, et al. Adverse effects of outdoor pollution in the elderly. *Journal of Thoracic Disease*, 2015, 7(1): 34—45.
- [22] Giglio A, Brandmayr P. Structural and functional alterations in Malpighian tubules as biomarkers of environmental pollution: synopsis and prospective. *Journal of Applied Toxicology*, 2017, 37(8): 889—894.

- [23] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, et al. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends; Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiological Reviews*, 2016, 96(1): 55—97.
- [24] Ling X, Zhang G, Chen Q, et al. Shorter sperm telomere length in association with exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons; Results from the MARHCS cohort study in Chongqing, China and in vivo animal experiments. *Environment International*, 2016, 95(1): 79—85.
- [25] Baccarelli A, Wright RO, Bollati V, et al. Rapid DNA methylation changes after exposure to traffic particles. *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, 2009, 179(7): 572—578.
- [26] Hayashi K, de Sousa Lopes SMC, Kaneda M, et al. MicroRNA biogenesis is required for mouse primordial germ cell development and spermatogenesis. *PLOS One*, 2008, 3(3): e1738.
- [27] Hamm CA, Costa FF. Epigenomes as therapeutic targets. *Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 151: 72—86.
- [28] Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *The Lancet*, 1989, 334(8663): 577—580.
- [29] Kavlock R, Cummings A. Mode of action; inhibition of androgen receptor function-vinclozolin-induced malformations in reproductive development. *Critical Reviews in Toxicology*, 2005, 35(8-9): 721—726.
- [30] Dehghan M, Mente A, Zhang X, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet*, 2017, 390(10107): 2050—2062.
- [31] Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture; systematic review. *BMJ*, 2015, 351: h4580.
- [32] Flegal KM, Kit BK, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories; a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2013, 309(1): 71—82.
- [33] <https://health.usnews.com/best-diet>.
- [34] Waijers PM, Feskens EJ, Ocké MC. A critical review of predefined diet quality scores. *British Journal Nutrition*, 2007, 97(2): 219—31.
- [35] Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *New England Journal Medicine*, 2003, 348(26): 2599—2608.
- [36] Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, et al. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Archives of Internal Medicine*, 2008, 168(7): 713—720.
- [37] Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, et al. Association of Changes in Diet Quality with Total and Cause-Specific Mortality. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(2): 143—153.
- [38] Stookey JD, Wang Y, Ge K, et al. Measuring diet quality in china; the INFH-UNC-CH diet quality index. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2000, 54(11): 811—821.
- [39] Maher B. Personal genomes; The case of the missing heritability. *Nature*, 2008, 456(7218): 18—21.
- [40] Koletzko B, Brands B, Grote V, et al. Long-term health impact of early nutrition; the power of programming. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 2017, 70(3): 161—169.
- [41] Srinivasan B, Lee S, Erickson D, et al. Precision nutrition—review of methods for point-of-care assessment of nutritional status. *Current Opinion in Biotechnology*, 2017, 44: 103—108.
- [42] Qi Q, Chu AY, Kang JH, et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *The New England Journal of Medicine*, 2012, 367(3): 1387—1396.
- [43] Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell*, 2015, 163(5): 1079—1094.
- [44] Delzenne NM, Cani PD, Everard A, et al. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2015, 58(10): 2206—2217.
- [45] Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*, 2013, 368(17): 1575—1584.
- [46] O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally; final report and recommendations. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf. [2017-12-01].
- [47] Lammie SL, Hughes JM. Antimicrobial Resistance, Food Safety, and One Health; The Need for Convergence. *Annual Reviews of Food Science and Technology*, 2016, 7: 287—312.
- [48] World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22227en/s22227en.pdf>. [2017-02-03].
- [49] Ayukekbong JA, Ntemgwa M, Atabe AN. The threat of antimicrobial resistance in developing countries; causes and control strategies. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 2017, 6(1): 47.

National strategic demand and key issue of basic frontiers for preventive medicine

Qin Liqiang¹ Dai Yufei² Gu Aihua³ Yu Canqing⁴ Zhang Zuowen^{5*}

(1. *School of Public Health, Soochow University, Suzhou 215123*; 2. *National Institute of Occupational Health and Poison Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050*; 3. *School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166*; 4. *School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing 100191*;
5. *National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085*)

Abstract The 192th Shuangqing Forum sponsored by National Natural Science Foundation of China entitled “National strategic demand and key issue of basic frontiers for preventive medicine” focused on epidemiology of chronic diseases, environment and health, and nutrition and health. For epidemiology, the experts emphasized that large population-based cohorts were important for precision prevention. These cohorts, big data and methods of systemic epidemiology should be applied in the study of gene-environment interaction. For environment and health, the experts discussed the diversities of environmental pollution and outcomes of healthy injury, and how can epigenetic regulation by environmental exposure be inherited to the next generation. For nutrition and health, the experts suggested to clarify China-based dietary patterns for preventing chronic diseases and to perform the studies on individualized nutrition. In addition, the issue of antimicrobial resistance in China is serious and should be solved through government, the public and the professionals. According to the national strategic demands, this forum summarized the key issue of basic frontiers for preventive medicine and provided the scientific evidence for the plan of “healthy China 2030”.

Key words preventive medicine; epidemiology; environmental toxicology; nutrition; key scientific issue