

文章编号: 1004-0374(2009)06-0949-08

2008年底预防医学国家自然科学基金结题项目情况简介

张红梅¹, 汤灵玲², 程红球³, 张作文^{4*}

(1 山西医科大学公共卫生学院, 太原 030001; 2 浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310003;

3 汕头大学医学院第二附属医院, 汕头 515041; 4 国家自然科学基金委员会生命科学部, 北京 100085)

摘要: 项目结题总结是科学基金管理的重要环节, 是评价基金资助成效和掌握学科最新进展的客观指标之一。该文对2008年底预防医学国家自然科学基金结题项目进行了汇总和分析, 旨在为更好地实现科学基金使用效益的最大化提供一些参考。

关键词: 预防医学; 科学基金; 结题报告; 成果

中图分类号: G311; R1 **文献标识码:** A

近年来, 国家对自然科学研究的投入逐年增加, 预防医学领域获资助项目的数量和资助强度也有了长足的发展。结题项目的管理是科学基金项目管理工作中的一个重要环节。通过客观地分析比较项目结题情况, 有助于加强基金的管理, 并为制定学科发展战略和优先资助领域, 以及持续资助优秀研究项目提供依据。本文从论文发表的数量和质量、专著出版、参加学术会议、专利申请、获奖和人才培养等几个方面对2008年底预防医学国家自然科学基金结题项目进行了初步汇总分析, 同时对部分优秀成果作一简要介绍。

1 基本概况

2008年底预防医学国家自然科学基金应结题项目共有227项(主要是2005年批准的项目183项, 占80.62%), 实际结题项目223项, 其余4项为逾期多年未结题的项目。223项结题项目中, 面上项目153项(含小额探索项目15项)、青年科学基金42项、地区科学基金16项、国家杰出青年科学基金3项(含1项中止项目)、重点项目4项、其他项目5项(包括4项科学部主任基金和1项联合基金资助项目)。

此次结题项目资助总金额6 093万元, 其中面上项目(不含小额探索项目和主任基金)资助金额3 562万元, 平均25.81万元/项; 青年科学基金资助总金额1 014万元, 平均24.14万元/项; 地区科学基金资助金额335万元, 平均20.94万元/项。

结题的面上项目中获资助项目数较多的单位依次为: 华中科技大学(14项), 南京医科大学(10项), 安徽医科大学、哈尔滨医科大学(各7项), 复

旦大学、四川大学、中国人民解放军第二军医大学、中国人民解放军第四军医大学和中山大学(各6项), 北京大学、中国人民解放军军事医学科学院、西安交通大学和天津医科大学(各5项)。结题的青年科学基金项目中获资助项目数较多的单位依次为: 华中科技大学、中国人民解放军第三军医大学、中国医科大学(各4项), 复旦大学、重庆医科大学和中国人民解放军军事医学科学院(各3项), 中国人民解放军第四军医大学、西安交通大学和南京医科大学(各2项)。结题的地区科学基金项目中获资助项目数较多的单位依次为: 新疆医科大学(4项), 新疆维吾尔自治区疾病预防控制中心和广西医科大学(各2项)。

结题的三项国家杰出青年科学基金项目的依托单位分别为南京医科大学和浙江大学(2004年批准)以及中国科学院广州生物医药与健康研究院(2006年批准, 2008年因故中止), 资助金额分别为140万元、140万元, 以及200万元。

结题的四项重点项目的依托单位分别为中国人民解放军第四军医大学(2004年批准)和中国人民解放军第二军医大学(2005年批准), 以及中国人民解放军军事医学科学院(2005年批准2项), 资助金额分别为130万元和140万元, 以及130万元和135万元。

2 主要研究成果

2.1 学术论文发表情况 2008年底预防医学国家自然科学基金结题项目共发表学术论文1 203篇, 其中在国内期刊发表819篇(核心期刊757篇, 一般期刊62篇)和国外期刊384篇(其中SCI收录论文352篇)。

2008年底预防医学国家自然科学基金结题项目平均发表论文数5.39篇/项(2007年底为3.50篇/项),其中国内期刊3.67篇/项(2007年底为2.95篇/项)和国外期刊1.72篇/项(2007年底为0.54篇/项),其中SCI收录论文1.58篇/项。国内核心期刊发表论文数约占国内总论文数的92.43%,SCI收录论文占所发表国外期刊论文总数的91.67%。

按照项目类型统计,面上项目发表论文数为788篇(平均5.15篇/项),占论文总数的65.50%,包括国内期刊547篇(核心期刊523篇和一般期刊24篇)和国外期刊241篇(其中SCI收录论文225篇);青年科学基金项目发表论文206篇(平均4.90篇/项),占总数的17.12%,包括国内期刊158篇(核心期刊147篇和一般期刊11篇)和国外期刊48篇(其中SCI收录论文43篇);地区科学基金项目发表论文数76篇(平均4.75篇/项),占总数的6.32%,包括国内期刊论文65篇(核心期刊论文38篇、一般期刊论文27篇)和国外期刊论文11篇(其中SCI收录论文7篇)。重点项目发表的论文数为72篇(平均18篇/项),占论文总数的5.99%,其中国内核心期刊发表论文数29篇(平均7.25篇/项)和国外期刊发表的论文数为43篇(平均10.75篇/项,SCI收录论文25篇)。国家杰出青年科学基金发表论文数39篇(平均13篇/项,均为SCI收录论文);其他项目(主任基金和联合基金)发表论文数为22篇(平均4.4篇/项),包括国内期刊论文20篇(均为核心期刊论文)和国外期刊论文2篇(均为SCI收录论文)。

按资助金额对发表论文数进行统计,平均每10万元发表的论文数为1.98篇(国内期刊论文1.34篇,其中核心期刊论文1.24篇、一般期刊论文0.10篇和国外期刊论文0.64篇,其中SCI收录论文0.58篇),其中面上项目2.21篇/10万元、青年科学基金项目2.03篇/10万元和地区科学基金项目2.27篇/10万元。同样,比较每10万元发表的国内核心期刊论文,面上项目发表的论文最多(1.48篇)、青年科学基金项目次之(1.45篇)和地区科学基金项目最少(1.13篇);从SCI收录论文发表数量上来看,面上项目发表的论文最多(0.64篇/10万元)、青年科学基金项目次之(0.42篇/10万元)和地区科学基金项目最少(0.22篇/10万元)。

结题的三项国家杰出青年科学基金项目中发表的论文均为SCI收录,除了一项中止的项目仅发表1篇SCI论文外,南京医科大学和浙江大学的国家

杰出青年科学基金项目分别发表SCI论文22篇和16篇。

2008年底预防医学国家自然科学基金结题项目发表学术论文较多的单位依次为:华中科技大学(187篇)、中国人民解放军第四军医大学(103篇)、南京医科大学和中国人民解放军军事医学科学院(各70篇)、中国人民解放军第三军医大学(65篇),四川大学(58篇);其国内核心期刊发表论文较多的单位依次为:华中科技大学(68篇)、中国人民解放军第四军医大学(63篇)、四川大学(45篇)和南京医科大学(35篇);国外期刊发表论文数较多的单位依次是华中科技大学(114篇)、中国人民解放军军事医学科学院(40篇)、中国人民解放军第四军医大学(36篇)、南京医科大学(34篇)和哈尔滨医科大学(21篇);发表SCI收录论文较多的单位依次是:南京医科大学(72篇)、华中科技大学(39篇)、中国人民解放军军事医学科学院(37篇)、浙江大学(18篇)、中国人民解放军第四军医大学(16篇)、安徽医科大学和中国疾病预防控制中心病毒预防控制所(各15篇)。

2.2 专著出版情况 中文专著已出版41本,待出版7本。外文专著已出版16本,待出版2本。

2.3 参加学术会议情况 项目负责人以及项目组成员共参加各类学术会议210次,其国内学术会议54次(举办国内会议8次,参加国内会议46次,其中大会特邀报告41人次,大会分组报告117人次)和国际会议156次(举办国际会议22次,国内参加的国际学术会议8次,出国参加的学术会议126人次,其中大会特邀报告63人次,大会分组报告180人次)。

2.4 专利申请情况 国内专利已获批准的有6项,正在申请受理阶段有33项;国外专利已获批准的有1项,正在申请的有4项。

2.5 获奖情况 共获省部级自然科学奖2项(一等奖和二等奖各1项)、省部级科技进步奖4项和国际学术奖3项。

2.6 人才培养情况 共培养博士后30人(在站博士后12人和出站博士后18人)、博士352人(在读博士190人和毕业博士162人)、硕士736人(在读硕士384人和毕业硕士352人)和培养中青年学术带头人139人(40岁以下90人和40—45岁之间49人)。

博士后培养以重点项目(0.5人/项)最多,其次是面上项目(0.14人/项),地区基金项目(0.06人/项)

和青年基金项目(0.02人/项)最少;博士培养以重点项目(6.25人/项)最多,其次是面上项目(1.62人/项),青年基金(1.17人/项)次之,地区基金最少(0.75人/项);硕士培养以重点项目最多(5.25人/项),其次为地区基金项目(4.44人/项);中青年学术带头人以重点项目培养的最多(1.5人/项),其次是地区基金项目(0.94人/项)。

3 简要评价分析

项目结题报告是评价基金资助成效的重要依据。学术论文发表情况作为科研成果评价的重要指标,有发表论文的数量和质量之分,发表论文的质量更能体现基金资助的成效。国内发表论文应用最广的选刊标准是中国科技论文统计源期刊(即中国科技核心期刊),而国际上通用的标准是SCI收录论文的数量,特别是SCI收录论文的影响因子(IF)。

2008年底预防医学国家自然科学基金结题项目研究成果发表的论文在数量和质量上均有明显的突破。在数量上,2008年底预防医学国家自然科学基金结题项目共发表各类期刊论文1203篇,多于2007年底结题项目发表的期刊论文数(720篇)。从论文质量上来看,2008年底预防医学国家自然科学基金结题项目发表的国内核心期刊论文数约占所发表国内论文总数的92.43%(2007年底为85.20%),SCI收录论文占所发表国外期刊论文总数的91.67%,平均1.58篇/项(2007年底为0.95篇/项)。论文发表数量和质量方面的双重提升体现了项目负责人更加重视其研究成果在国内和国际的学术影响力,追求向更高层次的发展。

2008年底结题的面上项目发表的论文数最多(788篇,占论文总数的65.50%),其中国内期刊547篇(占全部国内期刊论文总数的66.79%)和国外期刊241篇(占全部国外期刊总数的62.76%),其中SCI收录的论文数也最多(224篇,占全部SCI论文数的58.34%),充分显示了面上项目在预防医学学科发展中所起的举足轻重的作用。

此次结题项目中,青年科学基金项目发表论文数为206篇(2007年底为113篇),其中国内期刊论文158篇和国外期刊论文48篇。国内核心期刊论文147篇,一般期刊论文11篇(2007年底面上项目发表的论文数为97篇,其中核心期刊论文数为79篇和一般期刊论文数为18篇)。48篇国外期刊论文(2007年底为16篇)中,SCI收录论文43篇(占95.56%)。说明青年科学基金项目在稳定和培育青

年人才队伍,促进青年科技工作者的成长方面起到了重要的作用。

2008年底结题的地区基金项目发表的论文数76篇(2007年底发表论文数57篇):国内期刊论文数65篇,其中核心期刊论文数38篇,一般期刊论文27篇(2007年底发表的国内期刊论文数51篇,其中国内核心期刊32篇,一般期刊论文19篇);国外期刊论文数11篇(SCI收录论文7篇),高于2007年底的6篇。从横向比较而言,2008年底结题的地区基金项目发表的论文数2.27篇/10万元,高于面上项目发表的论文数量(2.21篇/10万元)和青年基金项目发表的论文数量(2.03篇/10万元),在国际刊物发表论文数11篇(SCI收录7篇),与2007年底11篇持平,与2006年底的1篇相比有明显的突破。由此可见,国家自然科学基金对科研力量薄弱的老、少、边、穷地区的适度倾斜和激励,取得了值得肯定的成绩,对于稳定偏远地区的科研队伍和科研力量,促进当地科学事业的发展,改善地区发展的不平衡具有非常重要的意义。尤其是预防医学,涉及到地方病学、流行病学、传染病学、妇幼卫生学、环境与职业卫生学等受社会、经济、文化发达程度的制约,关系着人群生命健康与安全,这些学科的发展和壮大在提高居民健康意识、保护人群健康和疾病预防方面起了重要的主导作用。而国家自然科学基金设立的地区科学基金在促进老、少、边、穷地区的科学发展中起着不可替代的作用。

与2007年底结题项目相比,尽管2008年底地区科学基金结题项目平均发表的论文数(2.27篇/10万元)高于青年基金(2.21篇/10万元)和地区基金(2.03篇/10万元),但平均每项发表的论文数4.75篇(2007年底为4.8篇)以及发表的国内核心期刊论文数1.13篇(2007年底为1.42篇)略有下降。而且2008年底地区科学基金结题项目发表的核心期刊论文数(1.13篇/项)也低于青年基金(1.45篇/10万元)和面上项目(1.48篇/10万元),发表SCI论文数(0.22篇/10万元)少于面上项目(0.64篇/10万元)和青年基金(0.42篇/10万元),其原因可能与地区基金项目所在地的整体科研力量薄弱有关。以上数据提示地区科研工作者在享受国家自然科学基金适度倾斜和激励政策的同时,还需更进一步努力,全方位提升当地的科研力量和科研水平。

2008年底结题的国家杰出青年科学基金项目也有不凡的表现,发表的均为SCI收录论文,平均19

篇/项, $IF > 5.0$ 的论文有 9 篇, 表明其研究成果具有较高的学术价值和影响力。

2008 年底预防医学结题项目中, 华中科技大学的表现最为突出, 获资助金额最多(总金额 436 万元, 2007 年底为 336 万元), 学术论文发表数量最多(187 篇, 2007 年底为 51 篇), 其中国内核心期刊、国外期刊发表论文数(分别是 68 篇、114 篇)在所有结题单位中排名第一, 而 SCI 收录论文数(39 篇)仅次于南京医科大学(72 篇)。此外, 华中科技大学结题项目已出版专著 1 本, 批准的国内专利有 2 项, 2 项国内专利和 1 项国外专利正在申请当中; 表现突出的单位还有南京医科大学、中国人民解放军第四军医大学、中国人民解放军军事医学科学院和中国人民解放军第三军医大学等。这些高校和科研机构的科研实力强, 研究基础扎实, 技术力量雄厚, 国内外合作以及信息交流频繁, 在本学科领域具有明显的优势和特点, 能高水平地完成基金项目并获得具有较高学术价值的研究成果, 在预防医学科研领域的发展中发挥了龙头作用。

此外, 2008 年底结题项目中专著出版、专利申请和参加学术会议情况均超过往年, 学术成果的知名度和影响力也有所提高。然而, 在获奖方面并没有明显的改观。这可能与国家自然科学基金资助项目本身的性质有关。国家自然科学基金侧重资助基础研究, 特别是一些处于科学前沿、具有较强创新性的研究工作, 这些研究本身具有一定的风险性、长期性、探索性和不确定性; 另外, 奖项的申报也需要一个较长的过程。以上因素可能是国家自然科学基金资助项目研究成果在获奖方面滞后的原因所在。

4 结题报告中存在的问题

2008 年底结题项目基本按照原计划完成既定目标, 大部分结题报告都能够系统地记录所完成的科研工作和获得的研究成果, 同时能够分析存在的问题和展望后续的研究, 并附有已发表的标注相应基金项目批准号的研究论文、专著、专利、获奖等证明材料, 保证研究成果的真实性。但有个别项目负责人表现出“重申请, 轻结题”的倾向, 结题报告撰写敷衍了事, 研究成果的汇总不够严谨。而科研论文在研究成果中所占的比重最大, 存在的问题也最多, 故以科研论文为例说明结题报告中存在的主要问题, 以期对后续结题报告的书写起到规范和监管作用。

结题项目中最突出的一个问题就是基金标注。正确的基金标注是考核项目完成情况和基金资助效果的重要依据。经统计, 没有标注基金资助的国内外期刊论文有 164 篇之多, 一些科研工作者仅在论文的致谢部分中写到“感谢国家自然科学基金的资助”, 但并没有标注相应的基金批准号; 标注非本基金项目批准号的论文达 42 篇, 可能是结题报告撰写人对报告撰写要求的误解所致。一些研究成果标注多个来源的基金, 而国家自然科学基金批准号排到了最后; 有 5 篇研究论文标注形式有误, 如基金批准号中的某个数字被漏掉了或者多加了一个数字; 有 2 篇与结题项目无关的研究论文竟然也标注了该结题项目的基金批准号; 报告中有 4 篇会议论文、98 篇综述被列入研究成果中; 44 篇论文待发表, 在投稿或修稿中。出现以上任一不规范现象的期刊论文共有 386 项。为保证对科研成果产出评价的客观性和准确性, 这些都没有计入本次基金资助成果的统计当中。国家杰出青年科学基金项目没有出现以上任何一种情况, 重点基金项目的问题也较少, 而面上项目、青年基金和地区基金项目出现的问题较多。

在青年基金项目的结题报告中, 作者排序问题比较突出。作者排序体现了作者在项目研究中的贡献和所承担的责任多少。作为基金项目的主要完成人, 项目负责人必须以第一作者或通讯作者的身份发表论文。然而, 在结题报告所提供的研究论文中, 有些项目负责人排到了第二位、第三位, 甚至更靠后, 而以其导师或老资格的专家为通讯作者, 以至于让人怀疑该青年基金项目的承担人到底是不是其本人。经统计, 2008 年底结题的青年基金项目所发表的论文中, 有 89 篇是与其导师或别人为通讯作者发表的, 其中项目承担人为第一作者的有 27 篇, 第二作者的有 37 篇, 第三作者的有 11 篇, 排在第三作者以后的有 10 篇, 还有 4 篇文章中根本没有出现项目承担人的姓名; 部分结题报告提供的研究成果中, 没有标明项目负责人是否是通讯作者或是第几位作者; 少数项目负责人不能及时提供研究成果的证明材料, 给基金资助成果的管理带来一定影响。

总之, 希望项目负责人一定要从思想上重视基金项目的结题, 认真负责, 从根本上杜绝不规范现象的发生, 尽可能地提供准确、完整、详尽的项目结题报告, 以保证科研成果核实、统计和评价工

作的顺利进行,使我们能够及时、准确地掌握基金资助的成果,及时发现学科发展的新动态和优秀人才,为后续基金的资助提供客观依据。

5 部分结题项目成果简介

5.1 毒理学 环境砷暴露对儿童中枢神经系统的毒性及其机制是当前研究的热点之一。“砷对海马AC的毒性及其在智力损伤机制中作用的研究”项目发现,无机砷、甲基化砷和二甲基砷等不同形态的砷化物均可通过胎盘屏障和血脑屏障进入胎鼠、幼鼠的脑组织^[1],影响仔鼠的运动反射,听、视觉发育,学习记忆及记忆保留能力^[2],并可引起仔鼠脑组织的氧化损伤和DNA损伤^[3,4]、重要神经递质及其代谢酶活性或表达的异常^[5]。“砷对新生幼鼠神经行为影响的毒性作用机制探讨”项目发现,砷暴露导致小鼠脑组织钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶IV(Camk4)在mRNA和蛋白水平的表达下调,减弱对cAMP反应元件结合蛋白的活化作用,进而影响长时程抑制的形成^[6];牛磺酸和维生素C抑制亚慢性砷暴露对小鼠脑组织RNA的损伤,对砷暴露引起的脑组织损伤起一定的保护作用^[7]。

纳米材料作为一种新型材料,广泛应用于日用消费产品(例如食品添加剂、药品、化妆品及防晒产品等)中。“吸入载锌复合纳米碳颗粒透过胎盘屏障对宫内胎儿发育影响及机制研究”项目,比较研究了纳米碳(CB)、氧化锌(ZnO)和碳/氧化锌(CB/ZnO)复合颗粒吸入染毒对大鼠妊娠结局,胎鼠、仔鼠生长发育状况的影响,结果表明大鼠妊娠早期(受孕1~7 d)吸入纳米颗粒后妊娠率降低,出现吸收胎、单侧子宫胎等畸胎现象,活胎体质量、身长减少,ZnO组和CB/ZnO复合颗粒组大鼠的子代出现行为反应减弱,短期记忆降低^[8]。大鼠在妊娠前期(受孕前7 d)吸入纳米颗粒后,CB/ZnO组的大鼠妊娠率和胎仔发育受到影响,但仔鼠哺乳期体重较其他组显著增加;而ZnO组短期记忆和行为反应增强。细胞染毒模型的进一步研究表明,纳米颗粒引起的毒性损伤与其化学性质及组成相关^[9]。

微囊藻毒素(microcystins, MC)是淡水蓝藻细胞产生的次生代谢物,对动物与人类具有很强的肝脏毒性。“微囊藻毒素诱导肝细胞能量耗竭的毒理机制”研究,以微囊藻毒素LR(MC-LR)作为毒素标准品,建立了小鼠MC氧化损伤的体内研究模型,通过分析JNK分子上下游主要功能分子变化的信息,认为活性氧簇分子与JNK等分子间的相互作

用参与了微囊藻毒素引起的肝损伤^[10,11]。该研究从生物系统层次和动力学角度,拓展出可与传统实验体系(Wet-lab)相整合的计算分析体系(Dry-lab)——干实验体系,成功地将Wet-lab与Dry-lab结合的研究策略运用于微囊藻毒素与生物体相互作用的机制研究,完成了Bcl-2家族蛋白相互作用网络的动力学模型,揭示了Bax活化模块能够导致一种典型的生物开关现象——双稳态现象^[12-15],将细胞信号转导的机理模型化,从数学水平上动态定量研究化学物质与生命体系的相互作用,实现运用化学过程对生命体系运行过程中的分子调控规律的动态、定量分析。

5.2 营养与食品卫生学 树莓(含有大量的鞣化酸)被称为健康绿色的第三代新型保健水果之王,对预防和抑制多种恶性肿瘤有很好的功效。“树莓预防原发性肝癌疗效及机制的研究”项目检测出树莓提取物中的植物化学物质的主要成分为花色苷、黄酮醇、黄烷醇、鞣花单宁酸、没食类鞣料、原花青素、酚酸等,树莓提取物对人肝癌细胞系HepG-2生长具有明显的抑制作用^[16],并且通过血清蛋白组学检测找出树莓预防肝癌可能的蛋白质作用靶点^[17]。树莓中的植物化学物质通过天然组合,具有极强的抗氧化性、抑制肿瘤细胞增殖及促进细胞凋亡的活性,而且无毒副作用,可以口服,将为开发研制天然、绿色抗肿瘤新药开辟广阔的前景。

随着生活节奏的加快和工作压力的增加,外应酬引起的酒精性肝损伤已经成为不容忽视的健康问题。“槲皮素预防酒精性肝损伤及Nrf2/HO-1介导的保护机制”研究项目认为,氧化损伤是系列酒精性肝病共同的早期改变和发生发展的病理基础。槲皮素能以剂量依赖性的方式明显减轻酒精性肝细胞的氧化损伤,其机制与槲皮素诱导血红素合成酶-1(HO-1)表达增高有关^[18]。槲皮素通过ERK通路诱导转录因子NF-E2相关因子2(Nrf2)的转位进入细胞核,增强HO-1的表达,从而发挥相应的保护作用;p38通路在槲皮素预防酒精性肝损伤中也显示出一定的作用,而JNK通路对槲皮素诱导HO-1无明显影响^[19]。以上研究,不仅为酒精性肝损伤的防治提供了新的思路和可能的解决方案,也为类似损伤的干预提供了借鉴和依据。

食品安全问题是国际上最受关注的热点问题。控制食源性疾病的发生和食源性致病菌的污染、预防细菌性食源性疾病的暴发、暴发后的溯源等,均依赖于对食品中病原菌快速、准确、灵敏的定性定

量检测技术,以提高预警、预测的时效性和准确性。“食源性致病菌特异分子标记物及同步多重快速定量检测技术研究”项目,以目前严重影响消费者健康和威胁食品安全的5种重要的食源性致病菌沙门菌、大肠杆菌O157:H7、金黄色葡萄球菌、单核细胞增生性李斯特菌和副溶血弧菌为研究目标,根据GenBank中5种致病菌与致病相关的特异基因序列,建立了同步多重快速检测5种食源性病原菌的PCR-ELISA方法^[20]。模拟食品中食源性致病菌污染,并与传统的国标方法进行对比,评价了特异荧光标记分子探针检测方法的敏感性和特异性,并采用全国食源性疾病预防网分离的菌株对结果进行了验证。验证结果表明该方法检测食品中食源性致病菌具有很好的特异性,检出时限为6—8 h,检出限为每25 g(mL)样品1—102个菌细胞,检出符合率100%。该技术为我国同步快速检测食源性致病菌提供了可靠手段,也为我国食品微生物危险性评估提供了技术保障,为食品卫生标准和管理办法的制定提供了有力的技术支持。

5.3 流行病学 高血压是心脑血管疾病最重要的独立危险因素之一。研究发现血压正常的妇女,使用复方口服避孕药(COC)后,收缩压和舒张压均有显著性的升高,部分妇女甚至发生恶性高血压。停用COC后,多数妇女的血压可以恢复至服药前水平。说明不同个体对环境暴露的反应存在差异。“COC暴露与ACE、AGT基因多态性交互作用与高血压发病的关系”项目,通过研究665对高血压病例-对照标本的脂代谢水平与2个RAS基因SNPs的关系,发现血管紧张素转换酶(ACE)基因I/D位点DD基因型和A2350G位点GG基因型和COC暴露存在显著的交互作用,增加高血压的发病风险^[21]。而血管紧张素原(AGT)基因A-20C位点、A-6G位点和M235T位点与高血压发病风险未见显著性关联,未见与COC暴露的交互作用与高血压的发病风险相关。该研究结果为高血压高危人群的筛检提供了候选基因,尤其是对使用COC的高血压妇女具有重要的意义。

敏感性问题的医学调查中经常碰到,比如性病、艾滋病,吸毒,同性恋,卖淫、淫乱、多个性伴侣,婚前性行为、非婚怀孕、婚前堕胎,药品、医疗器械销售中行贿受贿,医生收红包,弄虚作假侵占医疗保险统筹基金,医学科研中弄虚作假等等。在进行敏感性问题的调查时,如采用直接调查的方法,很难得到被调查者的合作而获得真实、

准确的资料。为了防止偏倚,随机应答技术(randomized response technique,RRT)模型被认为是最能有效保护被调查者隐私,提高其真实回答率的一种方法。“敏感性问题的抽样调查设计”项目,分别在9种敏感问题的RRT模型下,对9种常用复杂抽样调查方法组合的81种调查方法进行研究,首次推导出敏感问题的总体比例、均数的估计及其方差、估计方差、各调查方法的最优样本大小计算公式^[22,23],并编制出以上各公式的统计软件。分别采用这81种调查方法及其公式、软件,在苏州大学新校区学生婚前性行为发生率、性自慰方式比例、考试作弊平均次数的调查中取得了成功的应用效果^[24,25]。对本项目研究的方法、公式、软件的信度与效度评价结果显示,各重测信度系数达0.86—0.98,假设检验 P 值均小于0.01,内容效度评价结果,专家咨询优良一致率高,并出版了一本专著《敏感问题抽样调查的新技术》。本研究结果对防病治病,尤其对艾滋病、性病的预防与控制具有重要的实际意义。

5.4 皮肤病学 汗孔角化症(porokeratosis,PK)是一组多呈常染色体显性遗传的角化异常性皮肤病,具有遗传异质性,临床表现多种多样。“SSH1、SART3和ARPC3与汗孔角化症发病机制的相关功能研究”项目结果认为,SSH1丢失等位基因在皮损的形成过程中并非至关重要^[26]。播散性浅表光化性汗孔角化症(DSAP)是一种慢性遗传性皮肤病,以常染色体显性遗传为特征,具有高度的遗传异质性。已报道了两个DSAP的遗传位点,但还没有找到相关的致病基因,发病机理不清楚。“一个新的DSAP致病基因的定位和分子克隆”项目,在染色体上1p31.3—p31.1区域,发现了一个新的DSAP连锁位点D1S2897,单倍型分析将该位点精确定位于D1S438和D1S464之间8.2cM(11.9Mb)的范围内^[27]。这一结果是迄今为止世界上报道的有关DSAP的第三个遗传位点(DSAP3)。对该位点内的8个候选基因进行测序,没有发现任何致病性突变。对这一课题的进一步研究将有助于阐明DSAP的病理发生机制。

斑秃是皮肤科常见的一种毛发疾病,表现为局限性斑片状脱发,严重者可发展到头皮部毛发全部脱落即全秃,全身毛发皆脱落即普秃,该病严重影响美观,易复发,给患者造成较大的精神和经济负担。国内外大量的人群、家系及双生子研究均表明

遗传因素是构成斑秃易感性的重要因素。“汉族人斑秃易感基因的定位研究”项目,系统完成了HLA等位基因、单倍型与斑秃的相关性、HLA基因与环境因素交互作用等系列研究,发现HLA-A2、-A3、-B18、-B27、-B52、-Cw*0704、-DQA1*0104、-DQB1*0604、-DQB1*0606等9个位点、24个二位点单倍型和8个扩展单倍型与斑秃有相关性,且不同临床表型间存在遗传异质性^[28]。

银屑病俗称“牛皮癣”,是一种常见的皮肤病,病因不完全清楚且顽固难治,被世界卫生组织列为十大顽症之一。真皮内T细胞异常活化、角质形成细胞增殖分化异常和中性粒细胞异常趋化是银屑病的重要特点。“运用siRNA技术和人银屑病皮损-SCID鼠移植模型探讨CD147在银屑病发病中的作用及机制”研究项目发现,CD147、CyPA和CyPB在银屑病患者外周血和皮损T细胞、中性粒细胞和皮损中的表达显著高于正常人,CD147和CyPA的高表达与疾病的活动性呈正相关,而且CD147的表达水平与患者T细胞增殖、活化及黏附能力及中性粒细胞的趋化功能成正比,CD147siRNA干扰显著抑制了上述功能^[29]。该研究明确了CD147在银屑病发病环节中的作用和机制,为探寻银屑病新的治疗方法提供了新的靶分子。

5.5 传染病学 乙型肝炎病毒(hepatitis B Virus, HBV)是一种严重危害人类健康的重要病原体,已知HBV感染人体后可引起急、慢性乙型肝炎,并与肝硬化、肝癌关系密切。我国属于乙型肝炎和肝癌的高发区,有近一亿乙肝患者和无症状携带者。干扰素是目前临床上针对HBV慢性感染患者抗病毒治疗的主要药物之一,其抑制HBV复制的机理涉及宿主和病毒两个方面,但机制尚不完全清楚。研究发现,在HBV增强子I/X启动子区存在一个干扰素调节基序(IRE)。“干扰素调节基序(IRE)突变在乙肝病毒耐药机理中的作用研究”项目,通过构建带IRE区段突变的HBV重组质粒,利用高压注射体内转染法建立HBV感染的小鼠模型,对IRE在干扰素抑制HBV复制和HBV耐药性产生中的可能作用进行了研究,发现IRE位点突变本身对体内HBV转录与复制的水平无明显影响,但减弱了干扰素对HBV复制的抑制作用,提示HBV基因组上的IRE区段在干扰素抑制HBV复制中具有一定作用;IRE区段某些位点的突变有可能降低乙肝患者对干扰素治疗的敏感性。该研究结果不仅从理论上丰富了干扰素抗病

毒作用的机理,而且有可能用于指导临床抗HBV治疗患者的选择和疗效预测。

流感病毒在陆禽类和水禽类之间存在双向基因流动,H9和H5亚型流感病毒在水禽类和陆禽类已形成稳定感染,并可能发展出潜在感染人的病毒株。“H9N2亚型流感病毒受体结合特性研究”项目,从H9N2亚型流感病毒宿主受体角度出发,采用免疫组织化学和高效液相色谱法,对鸭肠道上皮受体特性进行分析,并与人气管上皮细胞受体特性进行比较,结果发现SiAa-2、6-Gal受体和SiA α -2、3-Gal受体在人呼吸道上皮细胞中都有不同程度表达,以SiAa-2、6-Gal受体表达为主。以上研究成果有助于我们从受体结合特性改变的角度去探讨流感病毒不同宿主间发生双向跨种属传递的机制。通过受体结合实验,了解H9N2流感病毒的受体结合特性^[30]。进一步采用反向遗传系统,从H9N2病毒HA的受体结合位点氨基酸序列的改变着手,寻找与鸭肠道上皮特异性受体结合的潜在位点,从分子水平揭示鸭H9N2流感病毒感染人的机制^[31]。该研究结果不仅阐明了流感病毒跨种属传递的部分原因,也可为制定世界性大流行的防范措施提供依据。

[参 考 文 献]

- [1] Jin YP, Xi SH, Li X, et al. Arsenic speciation transported through the placenta from mother mice to their newborn pups. *Environ Res*, 2006, 101(3):349-55
- [2] 席淑华,孙贵范,孙文娟,等. 砷对仔代大鼠神经行为和学习记忆功能影响. *中国公共卫生*, 2006, 22(5):559-60
- [3] 席淑华,孙贵范,孙文娟,等. 砷对仔代大鼠脑组织氧化损伤及超微病理结构的影响. *工业卫生与职业病*, 2008, 34(2):89-93
- [4] 刘鹏,朴丰源. 孕鼠慢性砷暴露对胎鼠脑组织DNA的损伤和仔代记忆功能的影响. *中国冶金医学杂志*, 2007, 4(24):391-3
- [5] 曲春清,牛玉红,钟媛,等. 亚慢性砷暴露对小鼠脑谷氨酸-谷氨酰胺循环通路影响的研究. *环境与健康杂志*, 2007, 24(10):751-4
- [6] Wang Y, Li S, Piao F. Subchronic exposure to arsenic downregulated the expression of Camk4 as an important gene related to the late phase of cerebellar LTD of mice. *Neurotoxicol Teratol*, 2009, 31(5):318-22
- [7] Piao F, Yang G. Taurine and vitamin C prevent RNA damage in brain tissue of mice subchronically exposed to arsenic. *Neural Regeneration Res*, 2009 (in press)
- [8] 杨丹凤. 纳米颗粒物对大鼠妊娠结局及其子代近期记忆的影响. *卫生研究*, 2008, 37(6):652-4
- [9] Yang DF. Comparative study of cytotoxicity, oxidative stress and genotoxicity induced by four typical nanomaterials: the role of particle size, shape and composition. *J Appl Toxicol*,

- 2009, 29: 69-78
- [11] Weng D, Lu Y, Wei YN, et al. The role of ROS in microcystin-LR-induced hepatocyte apoptosis and liver injury in mice. *Toxicology*, 2007, 232:15-23
- [12] Cui J, Chen C, Lu HZ, et al. Two independent positive feedbacks and bistability in the Bcl-2 apoptotic switch. *PLoS One*, 2008, 3(1): e1469
- [13] Cui J, Chen C, Lu HZ, et al. Modeling of the mitochondrial apoptosis network. *Int J Bioinform Res Appl*, 2008, 2(4): 172-87
- [14] Chen C, Cui J, Lu HZ, et al. Modeling of the role of a Bax-activation switch in mitochondrial apoptosis decision. *Biophys J*, 2007, 92: 4304-15
- [15] Chen C, Cui J, Zhang W, et al. Robustness analysis identifies the plausible model of Bcl-2 apoptotic switch. *FEBS Lett*, 2007, 581: 5143-50
- [16] Jiang Y, Du HZ, Zhu WY, et al. Effects of a regional Chinese diet and its vitamin supplementation on proliferation of human esophageal cancer cell lines. *Biomed Environ Sci*, 2008, 21(5): 442-8
- [17] Liu M, Lin LQ, Song BB, et al. Cranberry phytochemical extract inhibits SGC-7901 cell growth and human tumor xenografts in Balb/c nu/nu mice. *J Agri Food Chem*, 2009, 57(2): 762-8
- [18] Yao P, Li K, Song FF, et al. Herne oxygenase-1 upregulated by *Ginkgo biloba* extract: potential protection against ethanol-induced oxidative liver damage. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(8): 1333-42
- [19] Yao P, Nussler A, Liu L, et al. Quercetin protects human hepatocytes from ethanol-derived oxidative stress by inducing heme oxygenase-1 via the MAPK/Nrf2 pathways. *J Hepatol*, 2007, 47(2): 253-61
- [20] 曹玮, 王明忠, 王晓英, 等. 核酸检测及相关技术在食源性致病菌快速检测中的研究. *卫生研究*, 2008, 37(2): 245-8
- [21] Wang JF, Gao G, Fan YB, et al. The estimation of sampling size in multi-stage sampling and its application in medical survey. *Appl Mathem Comput*, 178: 239-49
- [22] 高歌, 范玉波. 敏感问题Simmons模型的(分层)整群抽样研究. *中国卫生统计*, 2008, 25(6): 562-5, 9
- [23] Wang M, Gao G. Quantitative sensitive question survey in cluster sampling and its application, recent advance in statistics application and related areas. 2008, 8: 648-52
- [24] 高歌, 范玉波. 分层整群抽样的Warner模型RRT技术及其在大学生婚前性行为调查中的应用. *数理统计与管理*, 2009, 28(2): 1-5
- [25] Zhang ZZ, Niu ZN, Huang W, et al. Loss of heterozygosity analysis on chromosome 12q in disseminated superficial actinic porokeratosis. *J Invest Dermatol*, 2007, 127(2): 482-5
- [26] Xiao FX, Yang S, Li GS, et al. HLA haplotypic association with different phenotype of alopecia areata in Chinese Hans. *J Dermatol Sci*, 2007, 45(3): 206-9
- [27] Liu P, Zhang SY, Yao Q, et al. Identification of a genetic locus for autosomal dominant disseminated superficial actinic porokeratosis on chromosome 1p31.3-p31.1. *Hum Genet*, 2008, 123(5): 507-13
- [28] Xiao FL, Ye DQ, Yang S, et al. Association of HLA haplotype with alopecia areata in Chinese Hans. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006, 20(10): 1207-13
- [29] Chen X, Su J, Chang J, et al. A small interfering CD147-targeting RNA inhibits the proliferation, activation, adhesion and migration of Jurkat cells. *Cancer Invest*, 2008, 26(7): 689-97
- [30] Xu KM, Li KS. Evolution and molecular epidemiology of H9N2 influenza A viruses from quail in southern China, 2000 to 2005. *J Virol*, 2007, 81(6): 2635-45
- [31] Xu KM, Li KS. The genesis and evolution of H9N2 influenza viruses in poultry from southern China, 2000 to 2005. *J Virol*, 2007, 81(19): 10389-401