DOI: 10.16016/j.1000-5404.202102120

人群研究在慢性非传染性疾病精准医学中的应用



吴 涛,王斯悦 100191 北京,北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系

[摘要] 精准医学基于个体生物、环境与生活方式暴露特征,探索个体化的疾病预防与治疗策略。常见慢性非传染性疾病大多是受遗传及环境因素共同影响的复杂疾病,多数病因尚不完全清晰。利用多组学技术,人群研究能够为精准医学在慢性病中的应用提供研究证据。人群研究的结果可以辅助揭示疾病发生发展的机制,协助疾病亚型分类,优化疾病风险预测模型,完善差异化的诊断、治疗方案及预防控制策略措施的制定,最终改善人群健康水平。

[关键词] 精准医学;人群研究;慢性非传染性疾病;多组学研究;系统流行病学
[中图法分类号] R181.1;R181.2;R181.3 [文献标志码] A

Application of population-based studies for precision medicine in chronic non-communicable diseases

WU Tao, WANG Siyue Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing, 100191, China

[**Abstract**] Precision medicine aims at tailored disease prevention and treatment strategies based on individualized exposure, including biological status, environment and lifestyle, *etc*. Common chronic non-communicable diseases involve a complex interplay of both genetic and environmental factors, while most of their etiologies remain unknown. With advances in multi-omics, population-based studies can contribute to the practice of precision medicine in control of chronic diseases by providing research evidence. Results from population-based studies can be beneficial to reveal etiology and pathogenesis from a population level, assist in more detailed phenotype classification, optimize disease risk prediction by better identifying high risk populations and improve targeted diagnosis, treatments, prevention and control strategies for different individuals, and ultimately promote public health standard.

[**Key words**] precision medicine; population-based study; chronic non-communicable disease; multi-omics study; systematic epidemiology

Corresponding author: WU Tao, E-mail: twu@bjmu.edu.cn

1 精准医学与人群研究

随着工业化、城镇化、人口老龄化的进展及生态环境、生活行为方式的变化,慢性非传染性疾病(以下简称慢性病)已成为居民的主要死亡原因和疾病负担。心脑血管疾病、癌症、慢性呼吸系统疾病等慢性病导致的负担占总疾病负担的70%以上[1],已成为严重威胁我国居民健康的重大公共卫生问题。然而,尽管我国在慢性病的治疗和防控中投入较多,但日益增长的慢性病发病和死亡趋势尚未得到明显改善[1]。近年来,多组学数据资源整合及系统流行病学研究方法不断发展,多组学技术已成为慢性病流行病学研究的重要手段[2]。

[通信作者] 吴 涛,博士,教授,博士生导师。毕业于美国约翰霍普金斯大学公共卫生学院流行病学系。现任北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系副主任。中国医药教育协会精准健康管理专业委员会常务委员,中华口腔医学会口腔遗传病与罕见病专委会委员,北京癌症防治学会精准预防专业委员会副主任委员,《中华流行病学杂志》编委。主要研究领域为遗传流行病学、慢性病流行病学、精准医学。作为项目负责人承担国家自然科学基金项目,北京市自然科学基金面上项目,卫生部行业基金项目子课题等多项研究。近年来发表SCI收录论文、中文核心期刊论文近百篇。E-mail:twu@bjmu.edu.cn

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

精准医学是根据患者不同的基因型、代谢状态、生活方式及环境,为其制定最合理的治疗及预防方案[3]。精准医学同时服务于疾病预防和治疗,以期促进人群健康[4]。不同个体在遗传、环境等多种复杂暴露水平存在差异[3],而人群研究能够探索个体不同暴露特征与健康结局的关联,预测各种暴露特征下个体的治疗获益或健康结局,据此实施因人而异的差异化诊断、治疗和预防方案,进而提高健康获益[5]。因此,通过人群研究获取个体研究对象的遗传、环境、健康结局等信息是实现精准医学的重要环节。在慢性病领域,传统人群研究基于人群开展危险因素分析,而随着精准医学的发展,逐渐兴起借助多组学整合的数据资源、结合系统流行病学的研究方法与思路,开展微观、多层次的危险因素探索[6]。人群研究的结果能够辅助揭示慢性病的发病机制,识别新的疾病标志物和治疗靶点,通过药物基因组学等方法转化研究证据,开发靶向药物,或依据个体综合暴露特征区分疾病高风险人群,最终实现个性化精准治疗或预防的目的。

病例对照研究、队列研究是常用的流行病学研究设计方法。病例对照研究通过回溯病例组和对照组间的暴露情况,探索暴露与结局的关联。病例对照研究可同时探索多种暴露因素,有利于探讨个体化差异暴露与健康结局的关联,是采用组学技术时常用的研究设计类型。队列研究是指在某一特定人群中,根据是否暴露于某因素分为暴露组和非暴露组,前瞻性地观察各组人群研究结局的发生情况,比较各组结局的发生率,从而判断暴露因素与结局的关系。队列研究由于暴露和结局收集的时序合理,能够更好地揭示病因、研究疾病的自然史、评估人群健康状况等,是精准医学人群研究中的另一重要设计类型[7]。随着国家科技体制改革和国家重点研究计划的发展,我国大型人群队列不断建设,如样本量为 50 万人群的中国慢性病前瞻性队列(China kadoorie biobank, CKB)项目[8],为基于人群研究助力慢性病精准医学的发展提供了新的契机。

人群研究可为慢性病精准医学实践提供科学证据,精准医学的研究成果又促进人群研究,两者相辅相成。随着新技术的不断发展和研究水平的不断提高,人群研究对慢性病相关的暴露和结局的测量类型愈加丰富、程度愈加精准;如个体基因组、表观基因组、蛋白组、代谢组、肠道菌群组等“暴露组”不断产生,“表型组”的演化又不断延拓了慢性病结局测量的内涵,使得通过人群研究精细化描述个体特征,探索其与慢性病的关联、产生高质量研究证据、促进精准医学的发展成为可能。此外,精准医学的突破又不断促进人群研究的发展,通过整合高质量精准医学的研究证据[9],指导在慢性病的预防及控制策略中合理分配和使用资源,提升人群研究的科学价值。

2 人群研究在慢性病精准医学中的应用

2.1 揭示疾病发生机制

传统流行病学研究能够识别某一暴露因素与特定结局之间的相关(correlation)或关联(association),但通常难以揭示暴露至结局的生物学机制,因而受制于“黑箱”理论[10],掩盖了传统人群研究的科学价值。近年来,分子流行病学(molecular epidemiology)从分子层面(如遗传变异)等描绘人群中疾病发生发展过程,逐渐打开“黑箱”,有利于阐明致病机制[11]。然而,分子流行病学仅从单一层面揭示了“黑箱”中的部分信息,尚未形成系统全面的解释[12]。如何彻底打开“黑箱”,阐明“黑箱”中的各种病因链与疾病发生、发展与转归结局的关联,日益成为研究热点。

随着组学技术和医学大数据的不断发展和完善,系统流行病学研究逐渐被人们所重视,极大地丰富了人群研究的内涵、方法和价值。系统流行病学是利用系统生物学、流行病学、计算数学等方法将健康大数据与系统生物学结合[6],构建“暴露因子-组学生物标记-疾病终点”间病因网络的研究方法。在人群层面上,从基因、分子、细胞、组织、个人、群体等多个维度上[12]揭示疾病发生、发展与转归机制,阐明人群层面的慢性病病因学致病机制,为精准药物靶点设计、为精准预防或治疗提供科学依据[13]。

全基因组关联研究(genome wide association study, GWAS)可以全基因组范围内广泛的搜寻可能与复杂慢性病发生有关的遗传危险因素。近年来的 GWAS 发现染色体区域 8q24 上基因突变可能与多种恶性肿瘤的发生高度相关[14],其中证据较为明确的是其与结直肠癌和前列腺癌发生风险的关联。TOMLINSON 等[15]对 930 病例/960 对照的全基因组上 55 万个 SNP 位点的测序发现位于 8q24.21 区域的 rs6983267 与结直肠癌的发生有关,并且在多个独立样本病例对照研究中验证了这一结论[16]。

人群 GWAS 研究结果促进了后续生物学机制的探索,并在后续系统流行病学等推动下揭示了疾病机制,促进了药物靶点的设计。POMERANTZ 等[17]研究发现 rs6983267 变异的区域位于转录增强子,其等位基因与转录因子 TCF7L2 存在差异性结合,并且危险区域可以与 MYC 原癌基因发生相互作用。WHITINGTON 等[18]在 GWAS 研究的基础上进一步通过系统流行病学阐明前列腺癌发生的生物学机制。该研究将染色质免疫

沉淀和测序实验的数据与基因型和基因表达数据进行整合,结合注释工具、数量性状位点等生物信息学分析,寻找与前列腺癌风险有关,且具有潜在生物学功能的位点。进一步通过对这些 SNP 位点的分析,发现这些位点可能通过破坏 CTCF 结合以及调控三元雄激素受体(AR,FOXA1 和 HOXB13 的复合物)影响疾病的发生风险。由于 AR-FOXA1 和 AR-HOXB13 复合物的形成是 AR 结合后再编码的关键,如果 AR-FOXA1 和 AR-HOXB13 的结合被破坏,AR 的结合过程就会受到影响。以人群研究证据为线索展开的实验室功能验证、生物信息学分析等,为揭示遗传变异与疾病发生的关联提供了重要支持,为打破“黑箱”提供了科学依据,同时为治疗药物的开发提供了新的机遇。多种以二代 AR 抑制剂为核心的前列腺癌靶向药正在临床实验阶段,如恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、Darolutamide、HC-119 等,或将提高患者无进展生存期并降低前列腺癌的死亡风险[19-20]。

2.2 协助疾病分型

精准的疾病分型是实现精准预防和控制的关键环节。在传统人群研究中,疾病分型通常依据主要症状、病变组织、实验室技术和影像学技术等静态疾病分类体系,从生物学行为上解释疾病异质性[21]。然而,多项研究证据显示,传统分型下相同亚型的患者在相同的治疗措施下,预后差异较大[22-23],提示既有的传统分型方法中,患者病因异质性较高,难以开展针对性的治疗措施,改善疾病预后。因此,探寻新的分型方法,精准高效地更新疾病分类,优化个体治疗方案的分配依据,成为重要研究问题。随着精准医学的研究不断发展,分子水平的疾病关联证据日益丰富,深化了人类对疾病的认知,为建立新式疾病分型方法提供了重要基础;在此背景下,以人群为基础展开的疾病分子分型研究成为探索新式疾病分型方法的重要研究策略。通过评估患者基因、蛋白质、代谢状态等信息,从微观层面对疾病进行分型,有利于实现精准治疗,改善疾病预后。

以子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)为例,1983 年,BOKHMAN[24] 根据内分泌及预后特点将 EC 分为Ⅰ/Ⅱ两种类型。传统的 EC 治疗措施也据此分型施治。然而,该分型手段在临床应用中具有一定的局限性。SCHULTHEIS 等[25]的研究指出,分型相同的患者经相同的治疗方案施治后,不同患者个体间预后差异却较大。TALHOUK 等[26]对 143 例 EC 患者进行回顾性分析,提出 8 种预设的替代分型,并将提出的预设模型与当前欧洲肿瘤内科学会(European society for medical oncology, ESMO)风险分层进行对比,筛选出最恰当的替代分子分型,最终得到 4 组分型,即 POLE 突变型、MSI 高突变型、p53 野生型、p53 突变型。此后,TALHOUK 等[27]对 60 例 EC 患者使用该分型方法分型,验证了该分型结果与诊刮标本结果一致率较高。由于该分子分型方法可早于诊刮标本分型结果获得,采用此分型方法能尽早为患者个体化治疗提供有效信息,确定最佳治疗方案。随后,MCCONECHY 等[28]再次对 319 例 EC 患者使用上述分型方法展开验证,发现该分型方法能较好地预测临床预后,且同时结合该分型与 ESMO 风险分级体系预测预后的效果优于经典的 ESMO 效果,展现了广阔的精准医学应用前景。此后,基于该分子分型的方法在评估手术范围、选择适宜辅助治疗措施、探索新型治疗模式及确定药物靶点[29]中均发挥了较大的科学价值[30]。

此外,在分子水平上建立疾病分型有利于促进预防与治疗资源的分配。例如根据基因型的稳定性,将上皮性卵巢癌分为Ⅰ型和Ⅱ型[31],Ⅰ型卵巢癌的基因型相对稳定,临床上肿瘤生长缓慢、疾病多为早期、预后较好,此类患者应作为重点防控对象,病前预防、病中控制及术后预后措施均应予以重视;而Ⅱ型卵巢癌的基因型高度不稳定,极易发生基因突变,临床上发病迅速、侵袭性强,此类患者发现时多为后期,死亡率高,提示应以早期预防为主。

2.3 助力精准治疗

精准治疗是指基于基因和蛋白质等组学技术和患者遗传特征,判断治疗后疾病的预后与转归状况,选择对患者受益最大的个体化治疗方案[32]。当前循证医学的治疗建议多由人群或大型队列收集的数据的均值等推断而来,其建议或结果适用于所有人群[33],但是由于离群值和个体差异的存在,存在某些患者治疗效果不佳的问题,尤其是在重大疾病的治疗中,严重不良反应的增加大大增加了医疗负担,严重影响着患者的生存质量,精准治疗可以在一定程度上解决这个问题。通过组学技术获得患者的组学信息,得到其与疾病预后和转归之间的联系,进而根据组学信息,针对不同患者特征,采取个体化治疗方案,将治疗效果最大化。随着对精准治疗的研究不断深入,在心血管疾病、肿瘤等重大慢性病疾病方面,精准治疗将发挥重要作用。

基于个体有效生物标志物的评估,可以高效识别适宜的治疗方案,提升治疗收益,实现精准治疗。例如心力衰竭的死亡风险较高,是当前心血管疾病中导致患者死亡事件和丧失劳动力比例最高的疾病[34]。心衰治疗的重要药物是 β 受体阻断剂[35]。然而,不同患者个体未必均能从 β 受体阻断剂中改善生存预后[36]。因此,如何识别受益人群特征、避免过度治疗,成为心

衰治疗领域亟待解决的研究问题。HUANG 等[37]采用人群研究策略,在分子水平上展开识别 β 受体阻断剂获益人群特征的精准医学研究。该研究在第一阶段(发现阶段)收集了 2 403 例心衰患者,并展开长达数年的随访;研究者对患者展开候选基因位点分型,并详细记录患者的服药起止时间、剂型剂量、药物种类、治疗经过及出现终点事件的时间和类型。该研究[37]发现,携带 ADRB2 Arg16Gly A>G 基因型突变者与未突变者相比,心力衰竭终点事件率增加约 30%。而这部分高风险的人群恰好是 β 受体阻断剂治疗中获得最大获益人群。携带此基因突变的病人应用 β 受体阻断剂治疗可以显著降低 5 年终点事件的风险(95%*CI*:34%~68%)。随后,该研究结果又在第二阶段(验证阶段)的 919 例心衰患者中得到了验证。考虑到中国人中存在该基因变异者占 62.5%,剩余约 37.5%的未突变患者较难从 β 受体阻断剂的治疗中获益[37]。该人群研究结果能依据个体暴露特征选择适宜的治疗方案,有效减少不必要的医疗资源的消耗,促进心血管精准治疗。

在肿瘤领域,VENTON 等[38]采用了回顾性队列研究的设计比较了继发于骨髓增生性肿瘤的急性髓性白血病的治疗方案,利用目标区域测序评估遗传信息在监控患者治疗预后及疾病转归的作用。研究结果发现在强化(intensive chemotherapy, IC)治疗组,TP53 突变患者的总体生存期(OS)(4.7 个月,95%*CI*:1.9~14.5)低于 TP53 野生型患者(11.1 个月,95%*CI*:2.2~58.8);而在氮杂胞嘧啶核苷(azacytidlinne, AZA)治疗组中,TP53 突变患者的总体生存期(8.6 个月,95%*CI*:2.3~15.6)和 TP53 野生型患者(5.8 个月,95%*CI*:3.3~24.3)相似;AZA 治疗的 TP53 突变患者的总体生存期与 IC 治疗的 TP53 野生型患者也相似($P=0.25$)。这提示可以根据患者的 TP53 突变与否选择合适的治疗方式,从而延长患者的总体生存期。

2.4 推进精准预防

精准治疗可以帮助挽救患者的生命,而精准预防有助于利用科学和有限的资源制定更加有效的干预策略和措施[39]。

精准预防通过组学技术进行人群研究,从中发现“新”的生物标志物,从而帮助识别高危人群,实施更加精准的干预措施,最大限度提高干预措施的预防保护作用。比如在具有 BRCA1 或 BRCA2 基因有害突变的女性中,进行双侧预防性乳房切除术可显著降低乳腺癌的风险[40]。但对于更多复杂表型,例如高脂血症、肿瘤等,其发生发展同时受到了遗传、环境及其交互作用的影响。基因-环境交互作用表现为:一方面,相同环境暴露的个体,可能由于个体遗传特征差异,环境因素对健康风险的贡献被放大或掩盖;另一方面,相同遗传风险的个体,其遗传因素对疾病风险的贡献可能受到饮食、生活方式等环境因素的修饰,甚至存在强弱变化[41]。尽管目前医疗技术仍然较难直接改变个体已然携带的遗传暴露,但基于人群研究展开丰富的遗传-环境交互作用探索,进而针对高遗传风险的个体,采取相应的环境暴露控制措施,如改变特定不良嗜好或行为习惯等,同样可以实现精准预防的目标。依托于人群展开的精准医学研究,可同时关注基因及环境暴露,有利于探索基因-环境交互作用,为制定更有针对性的精准预防措施提供参考依据。

例如,HUO 等[42]基于人群研究探索了膳食与遗传交互作用对血脂水平的影响。高脂血症是重要的心血管代谢疾病危险因素。控制血脂水平对预防心血管疾病、降低死亡风险具有重要意义。血脂水平同时受到了遗传易感性(遗传)及膳食胆固醇摄入(环境)的影响[43]。既往研究发现了大量独立影响血脂水平的遗传位点,如 NPC1L1 rs17725246 等[44];然而体内血脂水平的调控涉及多个基因,且单个 SNP 位点的作用较弱,仅关注这些位点的独立效应较难评估个体的整体遗传风险。因此,该研究[42]运用中国老龄人口营养健康状况研究[45]中 2 330 名基线人群的 GWAS 数据,通过构建多基因遗传评分(polygenic risk score,PRS)的方法,合并多个微弱效应的遗传位点的贡献,更有效地评估个体的整体遗传风险。该研究分别针对总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇等血脂组分,基于 57 和 45 个 SNPs,分别构建 PRS,较好地评估了遗传风险对血脂水平的影响。该研究又通过后续随访,将个体按不同遗传风险分组,探索不同遗传风险分组内,膳食胆固醇摄入对血脂水平的影响。该研究[44]发现,遗传易感性较高的个体,膳食胆固醇摄入对血脂各组分代谢水平的影响也更强;此外,按膳食暴露将人群分组后发现,膳食胆固醇摄入过多也会放大遗传易感性对血液总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的不良影响。这提示了在高遗传风险组人群中控制膳食胆固醇摄入,具有更高的人群收益;为制定个体化膳食胆固醇摄入水平建议提供了重要循证依据,也显示了遗传风险评分在精准营养评估预防方面的潜在应用。

在肿瘤领域,JIN 等[46]以类似的研究方法,基于多项高质量大样本的人群 GWAS 展开 Meta 分析。基于 21 168 名汉族胃癌病例及 10 914 例对照的 GWAS 数据,挑选了 112 个最优 SNPs 构建中国人群胃癌遗传风险的 PRS。随后,该研究基于我国超大型自然人群队列(China kadoorie biobank, CKB)项目[8],在 110 220 名随

访时间超过 10 年的研究对象中,验证了该遗传因素预测自然人群中胃癌新发风险的能力。该研究[46]进一步探索了健康的生活方式能否改善个体本底的胃癌遗传风险。其中,生活方式的健康评估包括了烟草、酒精、新鲜蔬果、钠盐及腌制品摄入等膳食及行为因素暴露状况。该研究[46]结果显示,采取健康生活方式的高遗传风险组,相较于采取非健康生活方式的高遗传风险组,胃癌发生风险显著降低(*HR* = 0.53, 95% *CI*: 0.29~0.99),在人群中可降低约 1.12%的绝对胃癌发生风险。这也提示尽管目前个体的胃癌遗传易感性较难改变,但采取积极健康的生活方式仍能显著降低远期胃癌发生风险;针对此部分人群展开针对性的公共卫生预防措施可获得较大的群体健康收益。

2.5 优化疾病风险预测

疾病的风险预测,包括诊断性预测(diagnostic prediction)和前瞻性预测(prognostic prediction)两种主要类型。有研究者认为,基于人群研究展开疾病风险预测是实现精准健康的关键应用。预测通过高级数学算法处理海量数据,将研究对象已发生或将来即将发生某事件的风险进行定量化评估[7],并形成不同风险级别的分类。依托人群研究的精准疾病风险预测有效促进了疾病的早期诊断、筛查、预防及治疗。精准医学中的诊断性预测包括重大出生缺陷和重大慢性病临床表现复杂隐匿(如结直肠癌等)的遗传早筛等;前瞻性预测又可细分为两个方向,首先是服务于“未病人群”,即针对高危人群展开早期预防及干预。另一方面是服务于“已病人群”,通过识别不良预后人群特征,精准制定适宜治疗措施,改善患者的预后。

目前精准医学下的诊断性预测主要应用于重大出生缺陷及癌症的遗传早筛。在慢性非传染性疾病中,YANG 等[47]利用多组学技术,联合患者临床特征,针对慢阻肺早期诊断率低的现状,利用临床普遍使用的血液样本,开发慢阻肺血液学标志物,提高普通人群慢阻肺的筛查率,达到早诊断、早治疗的目的。此外,在肿瘤研究领域,部分研究通过检测血液循环中的肿瘤 DNA 可以在肿瘤症状出现之前做到早期诊断、早期预防和早期治疗[48]。

在前瞻性预测中,基于遗传信息识别高危人群是精准医学的主要研究方向之一。麻省总医院和 Broad 研究所的研究人员采用 PRS 识别 5 种常见慢性病的高风险人群[49],包括冠状动脉疾病、房颤、2 型糖尿病、炎症性肠病和乳腺癌。研究者首先基于 GWAS 数据对上述 5 种疾病分别构建最优的 PRS,然后对来自英国生物标本库(UK Biobank)的 40 多万名欧洲裔个体进行风险评分的测试和验证。结果发现以 PRS 92%作为分界值,可分别将总人群的 8%、6.1%、3.5%、3.2%和 1.5%识别为冠状动脉疾病、房颤、2 型糖尿病、炎症性肠病和乳腺癌 5 种疾病高危人群,其发病风险可达其他人群的 3 倍。该研究结果为早期识别高危人群,制定针对性的预防和干预措施提供了重要线索。再以前文的胃癌预测为例,JIN 等[46]基于队列数据有效预测了新发胃癌的高危人群,对这部分人群开展健康生活方式的干预即可有效提升人群的健康收益。

此外,在预测患者的治疗效果时,人群研究也发挥了重要作用。病例对照研究通过测量生物学暴露与预后的关联,提示遗传信息可能是影响药物反应个体差异的重要原因。基于人群研究获得的生物标志物可构建患者不同治疗措施后的预后反应模型,进而指导临床合理用药和个体化用药,制定最佳治疗方案[50-51]。

然而,精准医学时代的疾病风险预测也存在部分争议。例如多组学的生物标记物检测成本较高,相较于便捷获取的“家族史”等特征,在预测效果上是否具有较大差异;此外,额外纳入更多精细组学暴露对既有传统预测模型的改善能力未知[52],有待未来更多方法学研究的探索和人群研究的验证。

3 人群研究与慢性病精准医学发展的思考

3.1 慢性病的精准预防与精准治疗的分弥与融合

尽管精准医学有利于揭示疾病机制、协助疾病更细致的分类、促进精准治疗和干预,但其飞速发展引发了部分争议;例如精准医学投入较多,获益对象却是全人群中的较小比例,违背了公共卫生的群体利益[3]。此外,优先考虑针对患者的个体化治疗,而不是考虑影响人群健康的行为、环境和社会决定因素的预防措施,也在学界中存在着争议[53]。从人群健康的角度来看,这是个体治疗与人群预防之间的分歧[54]。精准治疗的效果可以较为直观地在接受治疗方案的患者中展开评估;而精准预防效果回报周期较长[39]且可能面临复杂的疾病风险转移等情况,导致其精准医学价值被低估,亟待受到更多研究关注。

近年来,英美等国逐渐兴起慢性病精准治疗与精准预防的价值评估研究[1],通过定量评估精准医学在治疗和预防中的投入产出效益,试图弥合治疗与预防的鸿沟,使治疗与预防在各自适宜的领域中彼此促进融合,并实现优化预防和治疗资源的分配。然而,尽管在精准治疗与预防方向上均开展了与常规治疗或预防措施比较的经济学价值评估研究,但如何综合权衡预防和治疗两者间的价值目前研究正方兴未艾,有待进一步探索。

3.2 整合多维人群研究资源,构建精准医学模式

精准医学在慢性病领域的重要基础涉及健康人群和临床样本的信息收集分析,需要多部门、多维度、深层次人群数据的资源整合。

首先,随着我国人群大型队列研究资源的不断发展,亟待不同研究间横向联合和同一研究在维度上的纵深发展,形成高质量的人群资源整合,逐渐将精准医学运用到慢性病的诊断、治疗及预防等环节。其次,通过整合电子健康档案,联合丰富的流行病学调查、疾病监测数据等,建立我国特色的人群生物医学信息数据库,促进我国精准医学在慢性病诊断或治疗标准及健康管理策略的发展。最后,通过不同人群研究学科资源整合,如流行病学与卫生经济学、人口政策管理学等协同发展,助力精准医学的技术转化。例如在对慢性病患者开展精准诊断与治疗外,还可为完善医疗保险制度提供研究基础,完善慢性病防控全周期,促进健康改善的全流程。

3.3 精准医学促进慢性病研究的挑战及机遇

尽管精准医学发展以提高人群健康水平为目的,但由于研究人群的异质性、生命活动的复杂性,包括未识别的疾病病理、环境暴露、社会和行为及遗传因素导致的个体间变异存在,如何减少高维数据集中的假阳性发现,开展科学有效的因果推断、识别慢性病的真实致病因素;如何在考虑不同人群慢性病病因异质性的基础上,从既往不同人群研究结果中借鉴有效信息;如何充分考虑我国人群独特的生活行为习惯等,为病人制定出个性化的精准治疗方案,并开发、验证、评估干预策略的效果是基于人群研究开展精准医学实践面临的挑战之一。

其次,多种生物暴露测量开支巨大、人群队列的随访也消耗巨大资源,如何借助新型移动数据测量工具、联合多种嵌套式设计或创新型人群研究设计,以更低成本、更高效率地开展人群研究或人群队列的建设,优化其在精准医学框架中的健康价值,也是另一重要挑战。

虽然有诸多挑战,基于人群研究的精准医学研究也面临着前所未有的机遇。随着移动健康技术的飞速进展,手机、可穿戴式和居家传感设备的普及,日常生活方式暴露、经典生理指标(如血压、血糖、心率)等在个人端实现实时数据收集成为可能;通过多源数据库的连接,如全球定位系统与环境污染物的结合,开辟了基于个体测量环境暴露的新方法。更多主动持续监测设备的不仅为精准医学提供新的测量方式,丰富了慢性病危险因素暴露的探索范围,也提高了测量暴露的准确性。

此外,随着生物医学技术的飞速发展,精准的暴露测量成本在逐渐降低,为人群研究例如队列建设过程中收集基因组、表观遗传、代谢组等测量提供了新的机遇。同时,随着大数据分析技术的不断发展,利用多源异构数据扩展和深化了精准医学的应用范畴,为更精准地描述复杂慢性病疾病谱和特殊自然史提供了便利,为最终促进和改善人类健康提供了可能。

参考文献:

[1] 吴伟旋, 向前, 许军, 等. 精准医学对慢性病防控的作用及发展策略[J]. 卫生经济研究, 2017(7): 44-47.
WU W X, XIANG Q, XU J, *et al*. The role and development strategy of precision medicine in prevention and control of chronic diseases[J]. Heal Econ Res, 2017(7): 44-47.

[2] 庞元捷, 吕筠, 余灿清, 等. 多组学在慢性病病因学研究中的应用及其进展[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(1): 1-9.
PANG Y J, LYU J, YU C Q, *et al*. A multi-omics approach to investigate the etiology of non-communicable diseases: recent advance and applications[J]. Chin J Epidemiol, 2021, 42(1): 1-9.

[3] 王冬, HU F B. 从精准医学到精准公共卫生[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(9): 711-715.
WANG D, HU F B. From precision medicine to precision public health[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2016, 32(9): 711-715.

[4] ASHLEY E A. The precision medicine initiative: a new national effort[J]. JAMA, 2015, 313(21): 2119-2120. DOI: 10.1001/jama.2015.3595.

[5] BUGULISKIS J S. Pharmacogenomics serves as the critical driver for precision medicine[J]. Clin Omics, 2015, 2(6): 12-14, 16. DOI: 10.1089/clinomi.02.06.06.

[6] 黄涛, 李立明. 系统流行病学[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(5): 694-699. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.05.031.
HUANG T, LI L M. Systematic epidemiology[J]. Chin J Epidemiol, 2018, 39(5): 694-699. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.05.031.

[7] 胡志斌, 顾爱华, 王建明, 等. 新形势下公共卫生与预防医学发展的新机遇[J]. 中华疾病控制杂志, 2018, 22(3): 215-216, 239.
HU Z B, GU A H, WANG J M, *et al*. The new opportunities of public health and preventive medicine under the new situation[J]. Chin J Dis Control Prev, 2018, 22(3): 215-216, 239.

[8] CHEN Z, LEE L, CHEN J, *et al*. Cohort profile: the kadoorie study of chronic disease in China (KSCDC)[J]. Int J Epidemiol, 2005, 34(6): 1243-1249. DOI: 10.1093/ije/dyi174.

[9] HORTON R. Offline: In defence of precision public health[J]. Lancet, 2018, 392(10157): 1504. DOI: 10.1016/

S0140-6736(18)32741-7.

[10] HAFEMAN D M, SCHWARTZ S. Opening the Black Box: a motivation for the assessment of mediation[J]. Int J Epidemiol, 2009, 38(3): 838-845. DOI: 10.1093/ije/dyn372.

[11] BICTASH M, EBBELS T M, CHAN Q, *et al*. Opening up the "Black Box": metabolic phenotyping and metabolome-wide association studies in epidemiology[J]. J Clin Epidemiol, 2010, 63(9): 970-979. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.10.001.

[12] HARING R, WALLASCHOFSKI H. Diving through the "-omics": the case for deep phenotyping and systems epidemiology[J]. OMICS, 2012, 16(5): 231-234. DOI: 10.1089/omi.2011.0108.

[13] BÍRÓ K, DOMBRÁDI V, JANI A, *et al*. Creating a common language: defining individualized, personalized and precision prevention in public health[J]. J Public Health (Oxf), 2018, 40(4): e552-e559. DOI: 10.1093/pubmed/fdy066.

[14] NIU H, SHIN H, GAO F, *et al*. Aurora a functional single nucleotide polymorphism (SNP) correlates with clinical outcome in patients with advanced solid tumors treated with alisertib, an investigational aurora a kinase inhibitor[J]. E Bio Medicine, 2017, 25: 50-57. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.10.015.

[15] TOMLINSON I, WEBB E, CARVAJAL-CARMONA L, *et al*. A genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility variant for colorectal cancer at 8q24.21[J]. Nat Genet, 2007, 39(8): 984-988. DOI: 10.1038/ng2085.

[16] ZANKE B W, GREENWOOD C M T, RANGREJ J, *et al*. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on chromosome 8q24[J]. Nat Genet, 2007, 39(8): 989-994. DOI: 10.1038/ng2089.

[17] POMERANTZ M M, AHMADIYEH N, JIA L, *et al*. The 8q24 cancer risk variant rs6983267 shows long-range interaction with MYC in colorectal cancer[J]. Nat Genet, 2009, 41(8): 882-884. DOI: 10.1038/ng.403.

[18] WHITINGTON T, GAO P, SONG W, *et al*. Gene regulatory mechanisms underpinning prostate cancer susceptibility [J]. Nat Genet, 2016(4), 48: 387-397.

[19] SMALL E J, SAAD F, CHOWDHURY S, *et al*. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Ann Oncol, 2019, 30(11): 1813-1820. DOI: 10.1093/annonc/mdz397.

[20] OBINATA D, LAWRENCE M G, TAKAYAMA K, *et al*. Recent discoveries in the androgen receptor pathway in castration-resistant prostate cancer[J]. Front Oncol, 2020, 10: 581515. DOI: 10.3389/fonc.2020.581515.

[21] NAULT J C, MARTIN Y, CARUSO S, *et al*. Clinical impact of genomic diversity from early to advanced hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2020, 71(1): 164-182. DOI: 10.1002/hep.30811.

[22] KOPETZ S, DESAI J, CHAN E, *et al*. Phase II pilot study of vemurafenib in patients with metastatic BRAF-mutated colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(34): 4032-4038. DOI: 10.1200/jco.2015.63.2497.

[23] YE Q H, QIN L X, FORGUES M, *et al*. Predicting hepatitis B virus-positive metastatic hepatocellular carcinomas using gene expression profiling and supervised machine learning[J]. Nat Med, 2003, 9(4): 416-423. DOI: 10.1038/nm843.

[24] BOKHMAN J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 1983, 15(1): 10-17. DOI: 10.1016/0090-8258(83)90111-7.

[25] SCHULTHEIS A M, MARTELOTTO L G, DE FILIPPO M R, *et al*. TP53 mutational spectrum in endometrioid and serous endometrial cancers[J]. Int J Gynecol Pathol, 2016, 35(4): 289-300. DOI: 10.1097/pgp.0000000000000243.

[26] TALHOUK A, MCCONECHY M K, LEUNG S, *et al*. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers[J]. Br J Cancer, 2015, 113(2): 299-310. DOI: 10.1038/bjc.2015.190.

[27] TALHOUK A, HOANG L N, MCCONECHY M K, *et al*. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: earlier prognostic information to guide treatment[J]. Gynecol Oncol, 2016, 143(1): 46-53. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.07.090.

[28] TALHOUK A, MCCONECHY M K, LEUNG S, *et al*. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer[J]. Cancer, 2017, 123(5): 802-813. DOI: 10.1002/cncr.30496.

[29] MARKOWSKA A, PAWAŁOWSKA M, LUBIN J, *et al*. Signalling pathways in endometrial cancer[J]. Contemp Oncol(Pozn), 2014, 18(3): 143-148. DOI: 10.5114/wo.2014.43154.

[30] 王铭洋, 范文生, 叶明侠, 等. 子宫内膜癌分子分型及临床应用研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(4): 307-310, 313.
WANG M Y, FAN W S, YE M X, *et al*. Molecular genotyping of endometrial cancer and its clinical applications[J]. Prog Obstet Gynecol, 2021, 30(4): 307-310, 313.

[31] JIAN J, LI Y, PICKHARDT P J, *et al*. MR image-based radiomics to differentiate type I and type II epithelial ovarian cancers[J]. Eur Radiol, 2021, 31(1): 403-410. DOI: 10.1007/s00330-020-07091-2.

[32] 李娜, 马麟, 詹启敏. 迈向精准医学[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(1): 3-6.
LI N, MA L, ZHAN Q M. Towards precision medicine[J]. Chin J Cancer Biother, 2019, 26(1): 3-6.

[33] BECKMANN J S, LEW D. Reconciling evidence-based medicine and precision medicine in the era of big data: challenges and opportunities[J]. Genome Med, 2016, 8(1): 134. DOI: 10.1186/s13073-016-0388-7.

[34] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, *et al*. 2015 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2015, 131: e1-e294.

[35] BARRESE V, TAGLIALATELA M. New advances in beta-blocker therapy in heart failure[J]. Front Physiol, 2013, 4: 323. DOI: 10.3389/fphys.2013.00323.

[36] BARSHESHET A, BRENYO A, GOLDENBERG I, *et al*. Sex-related differences in patients' responses to heart failure therapy[J]. Nat Rev Cardiol, 2012, 9(4): 234-242. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.10.

[37] HUANG J, LI C Z, SONG Y, *et al*. ADRB2 polymorphism Arg16Gly modifies the natural outcome of heart failure and dictates therapeutic response to β-blockers in patients with heart failure[J]. Cell Discov, 2018, 4: 57. DOI: 10.1038/s41421-018-0058-6.

[38] VENTON G, COURTIER F, CHARBONNIER A, *et al*. Impact of gene mutations on treatment response and prognosis of acute myeloid leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms[J]. Am J Hematol, 2018, 93(3): 330-338. DOI: 10.1002/ajh.24973.

[39] KHOURY M J, IADEMARCO M F, RILEY W T. Precision public health for the era of precision medicine[J]. Am J Prev Med, 2016, 50(3): 398-401. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.08.031.

[40] MEIJERS-HEIJBOER M, GEEL B V, PUTTEN W V. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation[J]. N Engl J Med, 2001, 345: 154-164.

[41] OTTMAN R. Gene-environment interaction: definitions and study designs[J]. Prev Med, 1996, 25(6): 764-770. DOI: 10.1006/pmed.1996.0117.

[42] HUO S, SUN L, ZONG G, *et al*. Genetic susceptibility, dietary cholesterol intake, and plasma cholesterol levels in a Chinese population[J]. J Lipid Res, 2020, 61(11): 1504-1511. DOI: 10.1194/jlr.ra120001009.

[43] LIU D J, PELOSO G M, YU H J, *et al*. Exome-wide association study of plasma lipids in >300, 000 individuals[J]. Nat Genet, 2017, 49(12): 1758-1766. DOI: 10.1038/ng.3977.

[44] ALTMANN S W, DAVIS H R, ZHU L J, *et al*. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption[J]. Science, 2004, 303(5661): 1201-1204. DOI: 10.1126/science.1093131.

[45] YE X W, YU Z J, LI H X, *et al*. Distributions of C-reactive protein and its association with metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese people[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(17): 1798-1805. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.065.

[46] JIN G, LV J, YANG M, *et al*. Genetic risk, incident gastric cancer, and healthy lifestyle: a meta-analysis of genome-wide association studies and prospective cohort study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(10): 1378-1386. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30460-5.

[47] YANG T, CAI B, CAO B, *et al*. REALizing and improving management of stable COPD in China: a multi-center, prospective, observational study to realize the current situation of COPD patients in China (REAL)-rationale, study design, and protocol[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 11. DOI: 10.1186/s12890-019-1000-x.

[48] MOULIERE F, THIERRY A R. The importance of examining the proportion of circulating DNA originating from tumor, microenvironment and normal cells in colorectal cancer patients[J]. Expert Opin Biol Ther, 2012, 12(Suppl 1): S209-S215. DOI: 10.1517/14712598.2012.688023.

[49] KHERA A V, CHAFFIN M, ARAGAM K G, *et al*. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations[J]. Nat Genet, 2018, 50(9): 1219-1224. DOI: 10.1038/s41588-018-0183-z.

[50] 周珊, 黄民, 王雪丁. 选择性5-羟色胺再摄取抑制药的药物基因组学研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(2): 188-192.
ZHOU S, HUANG M, WANG X D. Advances in pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitors[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2018, 34(2): 188-192.

[51] JIANG Y, SUN A H, ZHAO Y, *et al*. Proteomics identifies new therapeutic targets of early-stage hepatocellular carcinoma[J]. Nature, 2019, 567(7747): 257-261. DOI: 10.1038/s41586-019-0987-8.

[52] TIMMERMAN N, DE KLEIJN D P V, DE BORST G J, *et al*. Family history and polygenic risk of cardiovascular disease: Independent factors associated with secondary cardiovascular events in patients undergoing carotid endarterectomy[J]. Atherosclerosis, 2020, 307: 121-129. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.013.

[53] RAMASWAMI R, BAYER R, GALEA S. Precision medicine from a public health perspective[J]. Annu Rev Public Health, 2018, 39: 153-168. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-040617-014158.

[54] 杨瑛莹, 傅传喜. 精准公共卫生研究进展及挑战[J]. 中国公共卫生, 2021, 37(2): 371-374.
YANG Y Y, FU C X. Advances and challenges in researches on precision public health[J]. Chin J Public Heal, 2021, 37(2): 371-374.

(**收稿**:2021-02-25;**修回**:2021-03-16)

(编辑 张 维)