## 何谓“Framingham心脏研究”？

# Framingham心脏研究(Framingham Heart Study,FHS)

堪称医学史上的丰碑，是美国医学史上最重要的流行病学研究之一，是一个长期、持续的心血管病学队列研究，为了解心血管流行病学和危险因素提供了大量的宝贵信息资料，掀开了全球心血管领域疾病防治历史的新篇章。

FHS**研究的目的**是通过长期随访一个无CVD、未发作心肌梗死或脑卒中的大规模人群，确定导致CVD的共同作用因素和疾病特征。FHS设计了1个主要目标和2个次要目标。主要目标为得到动脉粥样硬化和高血压性心血管病流行病学数据；次要目标为代表性的人群各种心血管病患病率数据，以及验证各种诊断程序的有效性。

FHS研究的**发展历程和阶段**：**第一阶段**为研究的初始FHS研究人员在Framingham镇招募了5209名30〜62岁男性和女性(也是第一个纳入女性人群的大型心血管病流行病学研究)进行第一次体检和生活方式记录，以便以后分析相关心血管病发展的共同模式。自1948年，参与者每两年回到研究组，持续接受详细的医学史记录、体格检査和实验室检査。该研究计划持续20年后即1968年，美国进入了一个集会抗议马丁丶路德金被暗杀、公民权利斗争、围绕越南战争进行争论的特殊时代。关于FHS是否还继续也存在争论。NHLBI召开了一个委员会会议，认为经过20年的研究后，FHS已经积累了关于心脏病的大量数据，验证了研究假说，可考虑终止研究。然而，当时项目研究主任Thomas Royle Dawber教授搬迁到波士顿，担任波士顿大学预防医学系的主任，开始为项目筹集资金，促使研究继续进行。1971年，该研究纳人了**第二代人群**—原参与者的成年子女及其配偶5124人(Offspring Study)，参加类似的检测。每3年随访一次。**1994年纳入了一个更多样化的Framingham小镇居民群体，称为“Omni队列”，观察亚、非、拉裔少数民族与拉丁裔人群CVD的异同，**现已募集500人以上（FHS现有64989人，少数民族为11464人)进行研究。2002年4月的研究进入了一个新阶段，纳入**第三代参与者**—原队列参与者的孙子和孙女们。这一步非常重要，以增加心脏病和脑卒中对家庭影响的了解。在子代参与者的帮助下，研究可能应用新的和更好的方法来预防、诊断和治疗心血管疾病。**第三代研究的第一阶段**已于2005年7月完成，约4095人参加。每2〜4年，研究参与者均会接受详细的医疗检査包括病史采集、抽血化验及检査，如骨扫描、眼科检査和超声心动图等多方面评估他们目前的健康状况。

FHS的**研究成果**：FHS通过多年监测和随访，鉴别了导致心血管疾病的主要危险因素:髙血压、高血脂、吸烟、肥胖、糖 尿病和缺乏体育运动，以及相关因素，例如血液中甘油三酯和HDL胆固醇水平、年龄、性别和心理因素，以及更进一步的危险因素如同型半胱氨酸等。虽然FHS的样本主要是白人，但确定的主要心血管病危险因素也已在其他研究中被证明广泛适用于不同种族人群。在过去的66年中，FHS在世界顶尖医学杂志发表2600余篇论文，三代研究对象、来自NHLBI、波士顿大学等及合作者的研究成果已经革新了对动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、外周动脉疾病和心律失常的流行病学的理解、治疗和预防观念。心血管病危险因素的概念已成为现代医学课程的一个组成部分，并在临床实践中引导开展有效的预防和治疗策略。FHS目前已非单纯心血管病研究，现研究所所长Levy将研究分三期第一期(1948一1978年)致力于传统研究、如临床观察、血液生化、心电图和胸片等;第二期(70年代后期〜80年代)引进新的技术与方法进行观察，如超声心动图、颈动脉斑块测定、运动试验、Holter监测;第三期(80年代后期至今)致力于分子遗传学定位与危险因素及CVD相关的特殊基因，进而研究其他常见疾病与基因的关系。FHS除利用其原有的检査方法外，还不断增强其研究能力。因此能持续做出重要的科学贡献。新的诊断技术，如超声心动图(心脏的超声检査）、颈动脉超声，心脏和大脑的磁共振成像，心脏和血管CT扫描、骨密度（用于监测骨质疏松症）检査，已被纳入过去和现在的研究方案中。除原有研究基础目标外，NHLBI和FHS研究人员正在将他们的研究扩大到其他领域，如遗传因素在心血管疾病中的作用。正在进行的一个项目将从第一代和其后代参与者中培养出细胞株。FHS研究人员还与全美和全球的顶级科学家合作，研究衰老、卒中、老年痴呆、骨质疏松症、关节炎、营养、糖尿病、眼病、听力障碍、肺部疾病和常见疾病的遗传模式。近年来,FHS已进入对第三代人的研究，并且研究方法上已加入了基因的研究，有关家庭遗传的模式、可遗传性和基因相关性、分子标记物的研究。相关性研究包括传统的基因相关性研究，如在备选基因 中验证心血管风险和基因多态性（单核苷酸基因多态性single－nucleotide polymorphisms，SNPs)的相关性，以及全基因组的相关性研究。研究已积累了三代参与者。超过5000人的血液样本的DNA文库。该库将帮助研究人员调査疾病是否以及怎样在家族中发展，并确定一系列严重疾病的基因。**FHS因其推动了对心血管疾病的认识、预防和治疗的贡献而闻名**。然而，“好戏还在后头”，随着新技术的出现，今天Framingham的科学家利用三代Framingham家族收集的丰富的遗传学数据。在特定的染色体和基因上确定如高血压或高胆固醇等疾病相关的定位区域，以寻找疾病发生的分子基础和心脏疾病发展中起作用的新的危险因素，并寻找冠状动脉和主动脉粥样硬化的“亚临床”证据。

FHS给我的**启示**：FHS已发表了超过2600篇医学文章，总体认为其突出的优点是前膽性设计和长期的随访，以及研究结果的实用性。其次，FHS开始的年代，尚无积极的治疗措施，如降压药的使用，便于观察疾病危险因素和随访疾病发展的“自然史”。这是理想的评估发病率的研究，很少有研究具有这样的优势。我们回顾了FHS心脏研究的背景和发展历程。虽然FHS并非完美，但在开始后的66年中始终不断发展，与时俱进，并持续提供有价值的信息。FHS是美国联邦、州政府和地方机构的共同合作、共同创造成就的最佳典范。FHS也是一个髙水平、敬业奉献的集体。正是三代研究者和参与者共同努力，才能为人类心血管病防治做出贡献。在第一代中失访率不到4%，许多居民已迁移至西部，夏威夷与国外，仍不远千里按时回到Framingham接受随访。通过几代人持之以恒的努力工作，FHS研究的重大意义越来越明显。正是由于FHS证实了“胆固醇增高1%，冠心病的危险性增加2%，使得美国在20世纪70年代启动了“国家胆固醇教育计划（national cholesterol education program，NCEP)”，经过不断的改进和深人推行，最直接的结果就是从70年代末开始，美国的心血管病死亡率从上升达到持续而平稳的下降。这一“拐点”的出现，与Framingham研究直接相关。美国的经验给全世界带来了启示:一级预防至关重要，分析美国冠心病死亡率下降的原因，44%归因于一级预防，其中降压占20%，降胆固醇占24%。许多国家开始重视一级预防，芬兰等国家也出现了心血管事件的“拐点”。中国目前心血管病的发病率和死亡率生在快速增长。社会经济的发展，不良生活习惯明显增加了心血管病。心血管医生追求采用高精尖技术治疗心血管事件，却相对忽略了预防，治疗效果并不理想。美国 FHS对心血管疾病的防治带来很好的启示。2010年，美国AHA专家委员会提出新的10年健康目标，即“AHA2020健康战略”。到2020年，全美心血管健康改善率达20%，由心脑血管病导致死亡率降低20%。而在2009年中国卫生部提出了“健康中国2020战略”。作为心血管医生需要转变观念，**首先**是从 “Intervention”到“Prevention”的转变，不仅会做介入治疗，更要主动预防。**其次**是从“Skill”到“System/ Model”的转变，由单纯追求技术到完整防治模式;**第三**是从“Number”到“Data”的转变，重要的不是数量， 而是建立完善的数据库，这样才能用于指导和改进临床实践;**第四**是从“Disease”到“Health”转变，不要仅治疗疾病，而是要关注整个人群的健康。中国国家卫生和计划生育委员会提出了“关口前移、重心下移”，强调降压和调脂、控烟的基本措施在基层防治心血管疾病中的重要性。心血管医生不仅要治疗患者，更重要的是防治危因素，提倡健康的生活方式。要我们积极做好—级预防工作，中国心血管病发病率和死亡率下降的“拐点”有望在不远的将来到来。

**最后是联系Framingham心脏研究和精准医疗循证医学的内容**：部分研究者认为，大数据时代医生的日常诊疗已伴随产生大量病人信息数据，如果与他们的基因组学相结合，与他们的其他个人资料相结合，**利用信息分析技术，完全可以产生有相当价值的医学信息，甚至可以部分替代传统的医学研究模式**。2015清华大学精准医学论坛提出，精准医学指“集合现代科技手段与传统医学方法，科学认知人体机能和疾病本质，以最有效、最安全、最经济的医疗服务获取个体和社会健康效益最大化的新型医疗”。简言之，根据个体情况量身定制个性化治疗方案，“个性化医疗”＋遗传检测＋靶向治疗。精准医学已经广泛应用于肿瘤靶向治疗和遗传病诊断。通过基因测序找到肿瘤病人基因突变的靶标，给予靶向药物，监控相关肿瘤标志物的变化，结合高分辨影像学检测，精确眼踪治疗效果，并随时调整方案。对基因突变病人，精准治疗甚至可以代替传统的“地毯式”放化疗。不仅治疗效率明显提高，也可避免严重的放化疗毒副反应。（例如：吉非替尼是一种选择性表皮生长因子受体（EGFR）醋氨酸激酶抑制剂，可抑制肿瘤细胞生长、加速肿瘤细胞凋亡。它用于EGFR19/21外显子突变的中晚期非小细胞肺癌病人，可显著改善病人的生存质量） ---儿科班 霍兆昌



# Framingham Heart Study

 Also found in: **[Medical](https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study)**, **[Acronyms](https://acronyms.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study)**.

The **Framingham Heart Study** is a long-term, ongoing **[cardiovascular](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Circulatory+system)** **[cohort study](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Cohort+study)** on residents ofthe town of **[Framingham](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham%2c+Massachusetts)**, **[Massachusetts](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Massachusetts)**.

The study began in 1948 with 5,209 adult subjects fromFramingham, and is now on its third generation of participants.**[[1]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-Mahmood.2C_Levy.2C_Vasan.2C_Wang_2013_61752.E2.80.933-1)** Prior to it almost nothing was knownabout the "epidemiology of hypertensive or arteriosclerotic cardiovascular disease".**[[2]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-2)** Much of thenow-common knowledge concerning heart disease, such as the effects of **[diet](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Diet+(nutrition))**, exercise, and commonmedications such as **[aspirin](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Aspirin)**, is based on this **[longitudinal study](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Longitudinal+study)**. It is a project of the **[National Heart, Lung, and Blood Institute](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/National+Heart%2c+Lung%2c+and+Blood+Institute)**,

in collaboration with (since 1971) **[Boston University](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Boston+University)**.**[[1]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-Mahmood.2C_Levy.2C_Vasan.2C_Wang_2013_61752.E2.80.933-1)** Various healthprofessionals from the

hospitals and universities of **[Greater Boston](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Greater+Boston)** staff the project.

## History

Thomas Royle Dawber was Director of the study from 1949 to 1966. He was appointed as chief epidemiologist shortly after the start of the project, when it was not progressing well.**[[3]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-3)**

The study had been intended to last 20 years, but at that time Dawber moved to Boston and became chairman

Of preventive medicine, raising funds to continue the project and taking it with him.

By 1968, a fight was underway to keep the Framingham Study going in an era marked by protests, assassinations, the struggle for civil rights, and controversy surrounding America's military involvementwith the **[Vietnam War](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Vietnam+War)**. A committee gathered and considered that, after 20 years of

research, theFramingham study should come to an end, since their hypothesis had been tested and

extensive information concerning heart diseases had been gathered.

Despite this conclusion, the studycontinued, and in 1971, it enrolled a second generation of

participants.**[[1]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-Mahmood.2C_Levy.2C_Vasan.2C_Wang_2013_61752.E2.80.933-1)** In 1994, a more diversesampling of Framingham residents was enrolled as the

 "Omni cohort." In April 2002, a third generationwas enrolled in the core study, and a second

generation of Omni participants was enrolled in thefollowing year.

## Strong and weak points

Over 1000 medical papers have been published related to the Framingham Heart Study. It is generallyaccepted that the work is outstanding in its scope and duration, and overall is considered very useful.The initial population was 5,209 healthy men and women aged 30 to 62, not the whole of the townpopulation, as is sometimes assumed.

It was rightly assumed from the start of the Framingham Heart Study that cardiac health can be

influenced by lifestyle and environmental factors, and by inheritance. The Framingham Heart

Study isthe origin of the term ***[risk factor](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Risk+factor)***. Before the Framingham Heart Study, doctors had

little sense ofprevention. In the 1950s, it was believed that clogging of arteries and narrowing of

arteries(**[atherosclerosis](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Atherosclerosis)**, arteriosclerosis) was a normal part of aging and occurred universally as

people became older. High blood pressure (**[hypertension](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Hypertension)**) and elevated serum cholesterol

(**[hypercholesterolemia](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Hypercholesterolemia)**) were also seen as normal consequences of aging in the 1950s, and no treatment was initiated. These and further risk factors, e.g., **[homocysteine](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Homocysteine)**, were gradually discoveredover the years.**[[4]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-4)[[5]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-5)[[6]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-6)[[7]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-7)[[8]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-Geneticsof-8)**

The Framingham Heart Study, along with other important large studies, e.g., the Seven CountriesStudy, **[Nurses' Health Study](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Nurses%27+Health+Study)**, **[Women's Health Initiative](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Women%27s+Health+Initiative)**, also showed the importance of **[healthy diet](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Healthy+diet)**, not being **[overweight](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Overweight)** or obese, and regular exercise in maintaining good health, and that thereare differences in cardiovascular risk between men and women.**[[9]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-9)[[10]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-10)** It also confirmed that cigarette**[smoking](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Smoking)** is a highly significant factor in the development of heart disease, leading to **[angina pectoris](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Angina+pectoris)**, **[myocardial infarction](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Myocardial+infarction)** (MI), and coronary death, along with other important studies about smoking,e.g., the **[British Doctors Study](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/British+Doctors+Study)**.**[[11]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-11)[[12]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-12)**

Recently the Framingham studies have become regarded as overestimating risk, particularly in thelower risk groups, e.g., for UK populations.**[[13]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-13)**

One question in **[evidence-based medicine](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Evidence-based+medicine)** is how closely the people in a study resemble the patientwith which the healthcare professional is dealing.**[[14]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-14)** There has been discussion of the study in thisregard.

Researchers recently used contact information given by subjects over the last 30 years to map the**[social network](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Social+network)** of friends and family in the study.**[[15]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-15)**

## Framingham Risk Score

The 10-year cardiovascular risk of an individual can be estimated with the Framingham Risk Score,including for individuals without known cardiovascular disease. The Framingham Risk Score is basedon findings of the Framingham Heart Study.

## Major findings

Major findings from the Framingham Heart Study, according to the researchers themselves:**[[16]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-16)**

1960s

Cigarette smoking increases risk of heart disease. Increased cholesterol and elevated bloodpressure increase risk of heart disease. Exercise decreases risk of heart disease, and obesityincreases it.

1970s

Elevated blood pressure increases risk of stroke. In women who are postmenopausal, risk ofheart disease is increased, compared with women who are premenopausal. **[Psychosocial](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Psychosocial)**factors affect risk of heart disease.

1980s

High levels of HDL cholesterol reduce risk of heart disease.

1990s

Having an enlarged left ventricle of the heart (**[left ventricular hypertrophy](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Left+ventricular+hypertrophy)**) increases risk of

stroke.Elevated blood pressure can progress to heart failure. Framingham Risk Score is

published, and correctly predicts 10-year risk of future coronary heart disease (CHD) events. At

40 years of age, the lifetime risk for CHD is 50% for men and 33% for women.

2000s

So called "high normal blood pressure" increases risk of cardiovascular disease (high normalblood pressure is called prehypertension in medicine; it is defined as a systolic pressure of 120–139 mm Hg and/or a diastolic pressure of 80–89 mm Hg). Lifetime risk of developing elevatedblood pressure is 90%. Obesity is a risk factor for heart failure. Serum **[aldosterone](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Aldosterone)** levelspredict risk of elevated blood pressure. Lifetime risk for obesity is approximately 50%. The"SHARe" project is announced, a **[genome](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Genome)** wide association study within the Framingham HeartStudy. Social contacts of individuals are relevant to whether a person is obese, and whethercigarette smokers decide to quit smoking. Four risk factors for a precursor of **[heart failure](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Heart+failure)** arediscovered. 30-year risk for serious

cardiac events can be calculated. **[AmericanHeart Association](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/American+Heart+Association)** considers certain genomic findings

of the Framingham Heart Study one of the topresearch achievements in cardiology. Some genes increase risk of **[atrial fibrillation](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Atrial+fibrillation)**. Risk of poor memory is increased in middle aged men and women if the parents had suffered from **[dementia](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Dementia)**.

## Study Design

The Framingham Heart Study participants, and their children and grandchildren, voluntarily consentedto undergo a detailed **[medical history](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Medical+history)**, **[physical examination](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Physical+examination)**, and medical tests every two years,**[[17]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-17)**creating a wealth of data about physical and mental health, especially about cardiovascular disease.

## Genetic research

In recent years, scientists have been carrying out genetic research within the Framingham Heart Study.

Inheritance patterns in families,**[[18]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-18)** heritability and genetic correlations,**[[19]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-19)** molecular markers,**[[20]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-20)** andassociations have been studied. The association studies include traditional genetic association studies,i.e., looking for associations of cardiovascular risk with gene polymorphisms (single-nucleotidepolymorphisms, SNPs) in candidate genes, and genome wide association studies (GWAS).**[[8]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-Geneticsof-8)** Forexample, one genome wide study, called the 100 K Study, included almost 1400 participants of theFramingham Heart Study (from the original cohort, and the offspring cohort), and revealed a geneticvariant associated with obesity. The researchers were able to replicate this particular result in four otherpopulations.**[[21]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-21)** Further, the SHARe Study (SNP Health Association Resource Study) uncovered newcandidate genes, and confirmed already known candidate genes (for homocysteine and vitamin B12levels) in participants of the Framingham Heart Study.**[[22]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-22)**

Because of these exciting genomic results, the Framingham Heart Study has been described as "on itsway to becoming the gold standard for cardiovascular genetic epidemiology".**[[23]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-23)**

However, clinically, despite these (and other) efforts, the aggregate effect of genes on cardiovasculardisease risk beyond that of traditional cardiovascular risk factors has not been established until now.**[[24]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-24)**

## Similar studies

* **[Busselton Health Study](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Busselton%2c+Western+Australia)** has been carried out since 1966 in a high proportion of the residents ofBusselton, a town in Western Australia, over a period of many years.**[[25]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-25)** A database has beencompiled and is managed by the School of Population Health at the **[University of Western Australia](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/University+of+Western+Australia)**. Although the results of the Busselton Health Study and the Framingham Heart Study aresimilar in many aspects, the Busselton Health Study investigated also the influence of some factorsthat had not been not investigated in the Framingham Heart Study, e.g., **[sleep apnea](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Sleep+apnea)**.**[[26]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-26)[[27]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-27)**
* The Caerphilly Heart Disease Study, also known as the Caerphilly Prospective Study (CaPS), is anepidemiological prospective cohort, set up in 1979 in a representative population sample drawnfrom a typical small town in South Wales, UK.**[[28]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-Caerp-28)** The study has collected wide ranging data andhas led to over 400 publications in the medical press, notably on vascular disease, cognitivefunction and healthy living.**[[29]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-29)[[30]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-30)**
* China-Cornell-Oxford Project, also known as "China-Oxford-Cornell Study on dietary, lifestyle anddisease mortality characteristics in 65 rural Chinese counties". This study was later referred to as"China Study I". The successor study is named "China Study II".**[[31]](https://encyclopedia.thefreedictionary.com/Framingham+Heart+Study" \l "cite_note-31)**

第四题答案的提供：霍兆昌同学 后面补充了维基百科百科的英文内容