

中国结直肠癌预防和控制的思考

陈宏达 代敏

国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院
癌症早诊早治办公室,北京 100021

通信作者:代敏, Email:daimin2002@hotmail.com

【摘要】 结直肠癌是威胁我国人民健康的重要疾病之一,造成了严重的社会负担。本文将简要汇总目前我国结直肠癌预防与控制的相关进展情况,包括危险因素和干预、筛查与早诊早治等,同时提出我国在结直肠癌预防与控制方面的发展方向,以期为我国结直肠癌预防和控制工作的有效开展提供技术指导。

【关键词】 结直肠肿瘤; 流行病学; 防控

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2017-I2M-1-006, 2019-I2M-2-002); 国家自然科学基金(81703309); 北京市科技新星计划(Z191100001119065); 北京市自然科学基金(7202169)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200423-00629

On prevention and control strategy of colorectal cancer in China

Chen Hongda, Dai Min

Office of Cancer Screening, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China
Corresponding author: Dai Min, Email: daimin2002@hotmail.com

【Abstract】 Colorectal cancer is a major disease threatening the health of Chinese people, which has led to a heavy social burden. In this article, we briefly summarized the progress made on prevention and control of colorectal cancer, including risk factors identification and setting up intervention, screening, and early detection programs. Considerations regarding the directions on prevention and control of colorectal cancer in the future were also mentioned. Hopefully, the collective information could provide technical evidence to the ongoing practical and effective programs on prevention and control of colorectal cancer in this country.

【Key words】 Colorectal neoplasm; Epidemiology; Prevention and control

Fund programs: Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Science (2017-I2M-1-006, 2019-I2M-2-002); National Natural Science Foundation of China (81703309); Beijing Nova Program of Science and Technology (Z191100001119065); Natural Science Foundation of Beijing Municipality (7202169)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200423-00629

近些年来,我国结直肠癌的负担不断加重,已经成为威胁居民生命健康的主要疾病之一。根据最新发布的肿瘤登记数据,2015年我国结直肠癌新发病例38.8万、结直肠癌导致的死亡数18.7万例^[1]。从全球来看,传统的结直肠癌高发地区主要集中在欧美国家,但其中一些地区随着人群结直肠癌筛查的广泛开展以及治疗技术的发展,结直肠癌发病率和死亡率均呈现明显下降趋势^[2]。以美国为例,2007—2016年结直肠癌的发病率每年下降比例达到2.1%,死亡率在不同种族中每年下降的比例在0.2%~2.8%^[3]。因此,开展高质量的结直肠癌防控

研究,建立适合我国国情的结直肠癌综合防控策略,将对降低我国结直肠癌的负担具有重要意义。本文将对我国结直肠癌的疾病负担、预防与控制的现状进行讨论,同时也对下一步结直肠癌防控工作的发展方向提出一些建议,以期为我国结直肠癌的预防和控制提供技术指导。

一、我国结直肠癌疾病负担的分析

2015年全国结直肠癌的平均发病率(粗率)为28.2/10万,呈现显著的地域、性别差异。分地域来看,城市地区的结直肠癌发病率(33.51/10万)显著高于农村地区(21.41/10万);在城市和农村地区的

结直肠癌发病率分别位列主要癌症的第2位和第5位。从东、中、西三大经济地区来看,结直肠癌的发病率也存在着较大差异,其中东部地区的发病率最高(33.88/10万),中部和西部的发病率较为相当,分别为24.79/10万和24.78/10万。分性别看,男性的发病率高于女性,分别为31.96/10万、24.25/10万^[1,4]。

结直肠癌的死亡率目前位列我国主要癌症的第5位(13.61/10万,粗率),其中在男性和女性中分列第5位(15.56/10万)和第4位(11.58/10万)。分地区看,城市地区的死亡率(16.08/10万)显著高于农村地区(10.47/10万);东部地区的结直肠癌死亡率最高(15.65/10万),其次为中部和西部地区,分别为12.54/10万和12.21/10万^[1,4]。

根据已发表的文献数据,2000—2014年我国的结直肠癌发病率和死亡率均呈现了上升趋势。在结直肠癌发病率方面,2000—2014年城市地区男性和女性的年增长率分别为1.9%和0.7%,而农村地区相应年增长率分别为5.3%和4.5%;在结直肠癌死亡率方面,2000—2014年整体的年增长率为0.9%。其中男性年增长率(1.3%)高于女性(0.2%),农村地区年增长率(2.6%)高于城市地区(0.5%)^[5]。

在过去10多年间,我国结直肠癌的生存率呈逐渐上升趋势,2012—2015年男性和女性的结直肠癌5年生存率分别为56.3%和57.7%,比2003—2005年提高了10%左右^[6]。结直肠癌生存率的改善可能与我国初级医疗卫生服务可及性的改善、诊断技术的发展以及治疗技术的提高有关。然而,我国的结直肠癌生存率与美国等发达国家相比仍存在着一定的差距。2009—2015年美国结直肠癌5年生存率为64%,其中早期患者的5年生存率达到90%。此外,美国结直肠癌患者疾病分期在局部浸润和区域内转移(local and regional stage at diagnosis)的比例达到了72%,这可能与美国近些年用于判定分期的影像诊断技术的发展(例如正电子放射断层造影术)^[7]和通过人群筛查而实现的结直肠癌早期诊断有关^[3]。目前我国人群的结直肠癌患者诊断分期分布情况尚未有公开发表数据。

我国结直肠癌发病率和死亡率的上升主要与人口老龄化加剧、工业化和城镇化进程加快、不健康生活方式和环境暴露等危险因素的累加作用有关。我国结直肠癌预防和控制的重点应放在东部等较发达城市地区,尤其是男性、高龄者更是结直肠癌防控的重点人群。

二、结直肠癌预防和控制的现况

(一)结直肠癌危险因素的研究和干预

1. 结直肠癌危险因素:结直肠癌是由环境和遗传因素共同作用引发的复杂疾病^[8]。流行病学研究证据已经表明男性和高龄者的结直肠癌发病风险显著增高,这也与我国人群结直肠癌发病统计数据一致。此外,一系列环境因素已被证实与结直肠癌相关:加工肉类摄入^[9]、吸烟^[10]、过量饮酒^[11]、肥胖^[12]、糖尿病^[13]等因素已被证实在不同程度上增加了结直肠癌的患病风险;此外,近年来也有研究表明感染性因素,如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)、具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)、脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)等,可能与结直肠癌发病风险增高有关,但这种关联仍待队列研究去进一步证实^[14-15]。在保护性因素上,规律运动、激素替代疗法以及阿司匹林等因素可降低20%~30%的结直肠癌发病风险^[16-18]。其他研究也表明富含蔬菜、水果和谷物纤维的饮食、奶类制品、鱼类可能与结直肠癌发病风险降低有关^[19]。此外,大量流行病学研究也表明血液维生素D水平与结直肠癌发病风险呈现稳定的负相关,但这种关联是否为因果关系仍有待阐明^[20-21]。Chen等^[22]通过整合肿瘤登记与流行病学调查数据,基于行为、饮食、代谢、环境和感染5个维度分析了23种癌症可控危险因素对癌症死亡的人群归因危险度(population attributable fraction, PAF),其中结直肠有关的结果显示,全国男性结直肠癌死亡PAF达45.1%,女性为41.4%。这一结果提示倡导健康生活习惯、降低结直肠癌相关危险因素暴露仍可潜在降低结直肠癌发病和死亡风险。

约有12%~35%的结直肠癌发生有着遗传背景^[23]。在过去20多年间,通过对基因组学的深入研究,研究者已经基本勾画出了结直肠癌遗传构型。与结直肠癌发病相关遗传危险因素可以分为两类:①罕见的高外显率变异,例如APC、MLH1、MLH2等,相应的基因变异均可导致遗传综合征(例如林奇综合征、家族性腺瘤性息肉病)发病风险显著增高^[24]。②常见低外显率变异或称为多态性,这类变异在一般人群较为普遍,且越来越多的研究显示低外显率变异可在很大程度上用于解释散发性结直肠癌的遗传风险^[25]。目前,全基因组关联分析(Genome-wide association study, GWAS)已经鉴别出一系列结直肠癌遗传易感性相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点。Lu等^[26]利用22 775例结直肠癌患者和47 731例健康对照样本开展的GWAS研究鉴别出13个与亚洲人群结直肠癌

发病风险升高相关的SNP位点。Zhang等^[27]利用14 963例结直肠癌患者和31 945例健康对照样本开展的GWAS研究鉴别出6个与亚洲人群结直肠癌发病风险升高相关的SNP位点。然而需要指出的是,目前这些SNPs单独与结直肠癌发病风险的关联效应大多较弱,OR值大多在1.1~1.3之间。

2. 结直肠癌风险预测和高危人群识别:基于癌症相关危险因素构建风险预测模型可以用于人群风险度分层和个体风险预测,从而指导个体化、精准化预防和干预,也是备受关注的研究领域之一。Peng等^[28]的系统综述汇总了17种利用常见环境危险因素所构建的结直肠癌风险预测模型,发现最常被纳入的风险因素主要包括年龄、性别、一级亲属结直肠癌家族史、BMI和吸烟史等,对于结直肠癌的预测AUC多在0.61~0.70之间。近年来,也有研究者联合环境和遗传因素构建结直肠癌风险预测模型,具有一定的转化应用价值。Jeon等^[29]利用9 748例结直肠癌患者和10 590例健康对照样本构建了联合63个SNPs和19个环境危险因素的结直肠癌风险预测模型,结果表明此风险预测模型对于个体结直肠癌发病风险以及筛查起始年龄的预测准确度要显著优于目前指南推荐的单纯依靠家族史的模式,可潜在指导个体化结直肠癌预防和干预策略的制定。尽管我国现有的结直肠癌筛查与早诊早治共识中均明确了高危人群评估的重要性,并初步建议了几项基于传统结直肠癌环境和遗传危险因素的风险预测模型^[30-31],但其人群应用有效性仍缺乏大样本前瞻性队列研究验证,因而建立适合我国人群特征且高效易行的结直肠癌风险评估体系仍是亟待解决的关键问题之一。

3. 结直肠癌化学预防:化学预防(chemoprevention)也可潜在降低结直肠癌发病率和死亡率。在已开展的随机对照研究中,非甾体抗炎药(阿司匹林除外)可降低48%的腺瘤发病率,阿司匹林可降低26%的腺瘤发病率,二甲双胍可降低58%的腺瘤发病率,而钙和维生素D摄入不能降低腺瘤的发病风险^[32]。此外,长期随访研究也发现阿司匹林可降低结直肠癌的发病率和死亡率^[33]。尽管现有的研究证据表明阿司匹林是最可能实现临床转化应用的结直肠癌化学预防药物,但仍有一系列问题有待解决,包括药物干预的具体受益人群、药物干预与筛查的联合应用价值、以结直肠癌发病作为研究终点事件的随机对照研究待开展等。目前探讨化学预防在我国人群中应用的研究较为缺乏。

(二)结直肠癌筛查与早诊早治

1. 我国结直肠癌筛查和早诊早治的现状:绝大多数散发结直肠癌的发生发展遵循着“腺瘤-癌”序列,从癌前病变(腺瘤)进展到癌一般需要5~10年的时间。较长的疾病发展期为筛查与早诊早治提供了绝佳的窗口期:一方面,提前发现癌前病变并进行干预治疗可以阻止结直肠癌的发生,降低结直肠癌发病率;另一方面,早期发现结直肠癌患者也能显著改善其预后,降低死亡率、提高生存率。观察性研究和随机对照研究证据表明开展内镜筛查(结肠镜、软式乙状结肠镜)可以降低结直肠癌发病率和死亡率,而基于免疫法粪便隐血试验(FIT)的结直肠癌筛查可以降低结直肠癌死亡率^[34-35]。

我国的结直肠癌筛查起步于20世纪70年代针对结直肠癌高发地区(如浙江省嘉善县和海宁市)的筛查。近10年来,随着国家和地方公共卫生服务项目逐步推进,更多的农村高发地区开展了结直肠癌筛查项目,同时部分城市地区也陆续开展了结直肠癌人群筛查项目。2012年启动的国家重大公共卫生服务项目“城市癌症早诊早治项目”是中国目前覆盖省份和人口最多的人群组织性癌症筛查与早诊早治项目,至2019年已覆盖26个省份54个城市,其中结直肠癌筛查是重点筛查癌症之一^[36]。作者团队汇总分析了“城市癌症早诊早治项目”2012—2015年结直肠癌筛查的数据,此研究结果表明经问卷评估判定的高危人群中结肠镜的参与率仅为14%;结直肠癌、进展期腺瘤和非进展期腺瘤的检出率分别为0.25%、3.07%和8.17%;年龄、性别、BMI、加工肉类摄入和家族史等因素与结直肠肿瘤发病风险升高有关,可对进一步优化结直肠癌风险评估模型提供理论参考^[37]。此外,上海、天津和广州市也都基于公共卫生服务项目开展了人群结直肠癌筛查^[38-40]。尽管这些人群结直肠癌筛查项目已产生了较好的社会效益,但仍暴露出我国结直肠癌筛查工作存在着群众预防意识薄弱、筛查参与率低、个体化和精准化筛查方案缺乏等突出问题。

2. 结直肠癌筛查指南:筛查指南是规范指导临床筛查实践的重要工具。国外权威学术团体已经更新了多版结直肠癌筛查指南,是目前各国开展结直肠癌筛查工作的重要参考依据^[41-43]。由于我国人群的结直肠癌发病特征、医疗资源分布、卫生服务可及性、医疗保险体系等因素均与欧美国家具有一定的差异,如完全参考国外的指南开展中国人群结直肠癌筛查工作则可能会限制人群筛查效果和效益,因

而制定基于中国人群的结直肠癌筛查与早诊早治指南具有迫切的需求。近年来,一些国内学术团体陆续发表了结直肠癌筛查与早诊早治共识,对结直肠癌筛查工作的推广和规范化起到了一定的推动作用^[30-31]。但受限于基于中国人群的高质量队列和随机对照试验研究证据的缺乏,一系列结直肠癌筛查的关键问题,如筛查起始年龄、适宜筛查技术和方案、筛查间隔、阳性病变监测策略等,仍无法充分阐明。在国家“十三五”科技部重点研发计划等课题的资助下,结直肠癌专病队列、筛查和早诊新技术新方案的随机对照研究正逐步开展。作者团队在2018年开展了一项比较结肠镜、FIT和新型个体化筛查方案多中心人群结直肠癌筛查随机对照试验(中国临床试验平台注册号:ChiCTR1800015506),近期发表的基线结果表明基于风险度分层的新型个体化筛查方案在人群筛查应用中具有很好的接受度,且筛查效果显著优于传统FIT筛查方案,具备较强的人群推广应用价值^[44-45]。我们期待这些高质量科研项目的顺利开展将为制定适合我国人群的癌症筛查与早诊早治模式提供理论依据。

三、结直肠癌预防和控制的展望

近些年我国的结直肠癌负担不断加剧,已成为严重危害中国居民生命健康和社会发展的主要疾病之一。借鉴国外先进的防控经验,探索降低结直肠癌发病率和死亡率的有效途径仍是亟待解决的公共卫生问题。尽管在过去十几年间我国的结直肠癌防控工作已取得了一定的成绩,初步探索出了筛查和早诊早治为主的防控策略,但系统全面的结直肠癌综合防控体系仍有待建立。为了推进我国结直肠癌防控工作科学高效的开展,我们提出以下建议:

1. 建立以政府主导的结直肠癌预防和控制体制和机制:结直肠癌预防和控制工作涉及千千万万老百姓的生命健康和家庭幸福,是一项庞大的人群工程,也是“健康中国行动”的主要内容之一。因此,重点地区应将结直肠癌预防和控制工作纳入政府工程,逐步建立起一套由政府主导、多部门共同参与的、适合于本地民情的结直肠癌预防和控制工作体制和机制,以适应满足当地居民结直肠癌防控需求。同时,应建立一套开展结直肠癌预防和控制长效机制,将危险因素调查和干预、筛查和早诊早治、规范化诊疗、大数据分析等工作连成一体,分层次、分阶段地做好相关预防和控制工作。2020年3月,浙江省卫生健康委员会和浙江省财政厅联合下发了“浙江省重点人群结直肠癌筛查项目实施方

案”,将结直肠癌筛查正式列为浙江省十大民生实事内容,同时也作为“健康浙江行动”的主要内容之一,这将大大推动浙江省结直肠癌预防和控制工作的全面发展,也将为中国结直肠癌预防和控制树立典范。

2. 打通数据壁垒,建立结直肠癌防控大数据体系:随着信息技术的发展,目前各行业均有庞大的数据体系,但行业间的数据壁垒还未打破,数据处理、数据流通依然是大数据发展的瓶颈。以结直肠癌为例,人群肿瘤登记数据可了解人群结直肠癌发病等信息;死因登记数据可了解人群结直肠癌死亡等信息;医院病案信息可了解患者的诊疗全流程信息;医疗保险数据可对人群健康状况和诊疗相关信息提供补充;癌症筛查数据可了解人群的筛查参与健康解决等信息。如能充分利用这些专业数据库资源,打通数据壁垒,建立结直肠癌防控大数据体系,将为实现疾病负担动态监测、危险因素筛选和鉴别、患者诊治信息收集、以及患者生存和预后监测提供重要便利,并为制定人群结直肠癌防控策略提供重要决策依据。

3. 开展高质量临床研究,拓展结直肠癌防控本土研究证据:结直肠癌防控政策的出台离不开高质量研究证据的支撑。目前我国开展的结直肠癌人群研究多依托于政府主导的公共卫生服务项目,多强调社会效益,对科研设计及产出关注较少。如何兼顾公共卫生服务项目所要求的覆盖面、公平性等社会效益指标以及科学研究所要求的严谨设计和规范执行是需要关注的重要问题。可喜的是,在科技部重点研发计划等重大项目的支持下,一系列结直肠癌防控相关的人群和临床研究逐步开展,研究内容涉及危险因素筛选与控制、人群筛查和早诊早治、癌症患者规范化诊疗等多个关键环节,由此获得的结直肠癌防控相关研究证据,将对科学高效地推进结直肠癌防控工作有着重要意义。

综上所述,我国政府高度重视肿瘤防控工作,已经组织实施了多个重大公共卫生服务项目以及重点研发计划等,为结直肠癌防控工作的开展以及研究项目的实施提供了平台和基础。近期出台的《健康中国行动——癌症防治实施方案(2019—2022年)》也将进一步促进我国结直肠癌防控工作的开展。我们相信,随着各级政府的高度重视以及众多学科工作人员的不断努力,我国的结直肠癌防控工作必将科学、有效地开展,人们面临的结直肠癌负担也将会逐渐减少,离“健康中国”的目标也必将再进一步。

本期重点号将对中国人群的结直肠癌疾病负

担^[46]进行描述,并探讨结直肠癌前病变-腺瘤的危险因素(肥胖^[47]及生活方式因素^[48]等),同时也对不同结直肠癌筛查方法(结肠镜、FIT、新型风险评估筛查方案等)的参与率进行前瞻性人群效果评估^[49-50],以期为我国有效地开展结直肠癌预防控制工作提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015 [J]. Chin J Oncol, 2019, 41(1): 19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Sauer AG, et al. Colorectal cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3): 145-164. DOI: 10.3322/caac.21601.
- [4] 孙可欣,郑荣寿,张思维,等. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1-11. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A001.
Sun KX, Zheng RS, Zhang SW, et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China, 2015 [J]. China Cancer, 2019, 28(1): 1-11. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A001.
- [5] Zheng RS, Zeng HM, Zhang SW, et al. The epidemiology of colorectal cancer in China [J]. Glob Health J, 2018, 2(3): 8-20. DOI: 10.1016/S2414-6447(19)30158-7.
- [6] Zeng HM, Chen WQ, Zheng RS, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555-567. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
- [7] Hillner BE, Siegel BA, Liu DW, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography (PET) alone on expected management of patients with cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(13): 2155-2161. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.5631.
- [8] Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland [J]. N Engl J Med, 2000, 343(2): 78-85. DOI: 10.1056/NEJM200007133430201.
- [9] Chan DSM, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: Meta-analysis of prospective studies [J]. PLoS One, 2011, 6(6): e20456. DOI: 10.1371/journal.pone.0020456.
- [10] Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a Meta-analysis [J]. JAMA, 2008, 300(23): 2765-2778. DOI: 10.1001/jama.2008.839.
- [11] Cai SF, Li YJ, Ding Y, et al. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: a Meta-analysis [J]. Eur J Cancer Prev, 2014, 23(6): 532-539. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000076.
- [12] Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature [J]. BMJ, 2017, 356: j477. DOI: 10.1136/bmj.j477.
- [13] Krämer HU, Schöttker B, Raum E, et al. Type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer: Meta-analysis on sex-specific differences [J]. Eur J Cancer, 2012, 48(9): 1269-1282. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.07.010.
- [14] Nakatsu G, Li XC, Zhou HK, et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis [J]. Nat Commun, 2015, 6: 8727. DOI: 10.1038/ncomms9727.
- [15] Kwong TNY, Wang XS, Nakatsu G, et al. Association between bacteremia from specific microbes and subsequent diagnosis of colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2018, 155(2): 383-390. e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.028.
- [16] Boyle T, Keegel T, Bull F, et al. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(20): 1548-1561. DOI: 10.1093/jnci/djs354.
- [17] Lin KJ, Cheung WY, Lai JYC, et al. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer [J]. Int J Cancer, 2012, 130(2): 419-430. DOI: 10.1002/ijc.26026.
- [18] Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JFF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials [J]. Lancet, 2011, 377(9759): 31-41. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62110-1.
- [19] Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer [J]. Lancet, 2014, 383(9927): 1490-1502. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9.
- [20] Dimitrakopoulou VI, Tsilidis KK, Haycock PC, et al. Circulating vitamin D concentration and risk of seven cancers; Mendelian randomisation study [J]. BMJ, 2017, 359: j4761. DOI: 10.1136/bmj.j4761.
- [21] Zhang L, Zou HC, Zhao Y, et al. Association between blood circulating vitamin D and colorectal cancer risk in Asian countries: a systematic review and dose-response Meta-analysis [J]. BMJ Open, 2019, 9(12): e030513. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030513.
- [22] Chen WQ, Xia CF, Zheng RS, et al. Disparities by province, age, and sex in site-specific cancer burden attributable to 23 potentially modifiable risk factors in China: a comparative risk assessment [J]. Lancet Glob Health, 2019, 7(2): e257-269. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30488-1.
- [23] Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-cancer database [J]. Int J Cancer, 2002, 99(2): 260-266. DOI: 10.1002/ijc.10332.
- [24] Peters U, Bien S, Zubair N. Genetic architecture of colorectal cancer [J]. Gut, 2015, 64(10): 1623-1636. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306705.
- [25] Sud A, Kinnarsley B, Houlston RS. Genome-wide association studies of cancer: current insights and future perspectives [J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(11): 692-704. DOI: 10.1038/nrc.2017.82.
- [26] Lu YC, Kweon SS, Tanikawa C, et al. Large-scale genome-wide association study of east asians identifies loci associated with risk for colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2019, 156(5): 1455-1466. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.066.
- [27] Zhang B, Jia WH, Matsuda K, et al. Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk [J]. Nat Genet, 2014, 46(6): 533-542. DOI: 10.1038/ng.2985.
- [28] Peng L, Weigl K, Boakye D, et al. Risk scores for predicting advanced colorectal neoplasia in the average-risk population: a systematic review and Meta-analysis [J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(12): 1788-1800. DOI: 10.1038/s41395-018-0209-2.
- [29] Jeon J, Du MM, Schoen RE, et al. Determining risk of colorectal cancer and starting age of screening based on lifestyle, environmental, and genetic factors [J]. Gastroenterology, 2018, 154(8): 2152-2164. e19. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.02.021.
- [30] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌

- 防治中心联盟,中华医学会消化内镜学分会,等.中国早期结肠直肠癌筛查流程专家共识意见(2019,上海)[J].中华消化内镜杂志,2019,36(10):709-719. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.10.001.
- National Clinical Research Center for Digestive Diseases (Shanghai), National Early Gastrointestinal-Cancer Prevention & Treatment Center Alliance (GECA), Chinese Society of Digestive Endoscopy, et al. Chinese consensus of early colorectal cancer screening (2019, Shanghai) [J]. Chin J Dig Endosc, 2019, 36 (10) : 709-719. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232. 2019.10.001.
- [31] 中国抗癌协会大肠癌专业委员会中国结肠直肠癌早诊筛查策略制订专家组.中国结肠直肠癌早诊筛查策略专家共识[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(10):1081-1086. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.10.001.
- China Cancer Association Colorectal Cancer Professional Committee Expert Group on Early Diagnosis and Screening Strategies for Colorectal Cancer in China. Expert consensus on early diagnosis and screening strategies for colorectal tumors in China [J] Chin J Gastrointest Surg, 2018, 21 (10) : 1081-1086. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.10.001.
- [32] Umezawa S, Higurashi T, Komiya Y, et al. Chemoprevention of colorectal cancer: Past, present, and future [J]. Cancer Sci, 2019, 110(10):3018-3026. DOI:10.1111/cas.14149.
- [33] Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97 (12) : 906-916. DOI:10.1093/jnci/dji164.
- [34] Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and Meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies [J]. BMJ, 2014, 348:g2467. DOI:10.1136/bmj.g2467.
- [35] Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (4) : 250-281. DOI:10.3322/caac.21457.
- [36] 代敏,石菊芳,李霓.中国城市癌症早诊早治项目设计及预期目标[J].中华预防医学杂志,2013,47(2):179-182. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2013.02.018.
- Dai M, Shi JF, Li N. Design and expectation of Cancer Screening Program in urban China [J]. Chin J Prev Med, 2013, 47 (2) : 179-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2013.02.018.
- [37] Chen HD, Li N, Ren JS, et al. Participation and yield of a population-based colorectal cancer screening programme in China [J]. Gut, 2019, 68 (8) : 1450-1457. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317124.
- [38] 李燕,聂玉强,梁颖茹,等.从试点到重大公共卫生项目:广州市首轮社区人群结肠直肠癌筛查实施及成效[J].中国肿瘤,2018,27(8):573-577. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.08.A003.
- Li Y, Nie YQ, Liang YR, et al. From pilot project to public health program: implementation and effectiveness of the first round population screening for colorectal cancer in Guangzhou [J]. China Cancer, 2018, 27(8):573-577. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.08.A003.
- [39] 赵丽中,张伟华,马东旺,等.天津市大肠癌筛查初步结果分析[J].中国肿瘤临床,2015,42(15):760-764. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.20150644.
- Zhao LZ, Zhang WH, Ma DW, et al. Analysis of colorectal cancer screening practices in the general population of Tianjin [J]. Chin J Clin Oncol, 2015, 42(15):760-764. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.20150644.
- [40] 郑莹,龚杨明,顾凯,等.上海市社区居民大肠癌筛查项目[J].上海预防医学,2016,28(10):739-742. DOI:10.19428/j.cnki.sjpm.2016.10.016.
- Zheng Y, Gong YM, Gu K, et al. Community colorectal cancer screening program in Shanghai [J]. Shanghai J Pre Med, 2016, 28 (10) : 739-742. DOI:10.19428/j.cnki.sjpm.2016.10.016.
- [41] Smith RA, Andrews S, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2):100-121. DOI:10.3322/caac.21392.
- [42] Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al. An updated Asia Pacific consensus recommendations on colorectal cancer screening [J]. Gut, 2015, 64(1):121-132. DOI:10.1136/gutjnl-2013-306503.
- [43] Lee BI, Hong SP, Kim SE, et al. Korean guidelines for colorectal cancer screening and polyp detection [J]. Clin Endosc, 2012, 45 (1) : 25-43. DOI:10.5946/ce.2012.45.1.25.
- [44] Chen HD, Li N, Shi JF, et al. Comparative evaluation of novel screening strategies for colorectal cancer screening in China (TARGET-C) : a study protocol for a multicentre randomised controlled trial [J]. BMJ Open, 2019, 9 (4) : e025935. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025935.
- [45] Chen HD, Lu M, Liu CC, et al. Comparative evaluation of participation and diagnostic yield of colonoscopy vs fecal immunochemical test vs risk-adapted screening in colorectal cancer screening: interim analysis of a multicenter randomized controlled trial (TARGET-C) [J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115 (8) : 1264-1274. DOI:10.14309/ajg.0000000000000624.
- [46] 王红,曹梦迪,刘成成,等.中国人群结肠直肠癌疾病负担:近年是否有变? [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41 (10) : 1633-1642. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200306-00273.
- Wang H, Cao MD, Liu CC, et al. Disease burden of colorectal cancer in China: any changes in recent years? [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41 (10) : 1633-1642. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200306-00273.
- [47] 沈洁,莫森,戴卫星,等.肥胖与大肠高风险腺瘤发病风险研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41 (10) : 1643-1648. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200410-00553.
- Shen J, Mo M, Dai WX, et al. Association between obesity and risk for colorectal advanced adenoma [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41 (10) : 1643-1648. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200410-00553.
- [48] 尤柳青,高垲,李其龙,等.基于人群筛查的生活方式相关因素与结肠腺瘤的关系研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41 (10) : 1649-1654. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200414-00572.
- You LQ, Gao K, Li QL, et al. Association between lifestyle-related factors and colorectal adenoma [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41 (10) : 1649-1654. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200414-00572.
- [49] 陈宏达,卢明,刘成成,等.结肠镜、免疫法粪便隐血试验和新型风险评估筛查方案在人群结肠直肠癌筛查中的参与率比较及其影响因素分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41 (10) : 1655-1661. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200227-00196.
- Chen HD, Lu M, Liu CC, et al. Rates on the acceptance of colonoscopy, fecal immunochemical test and a novel risk-adapted screening approach in the screening programs of colorectal cancer as well as related associated factors [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41 (10) : 1655-1661. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-2020 0227-00196.
- [50] 徐增豪,杨金华,李其龙,等.肠镜检查对结肠直肠癌发病风险影响的前瞻性评价研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41 (10) : 1662-1667. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200414-00573.
- Xu ZH, Yang JH, Li QL, et al. Prospective evaluation on the impact of colonoscopy regarding the incidence of colorectal cancer [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41 (10) : 1662-1667. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200414-00573.

(收稿日期:2020-04-23)

(本文编辑:万玉立)