

# 基于遗传和环境危险因素构建的风险评分在结直肠肿瘤分级筛查中的应用评价

骆晨雨<sup>1,2</sup> 张愉涵<sup>1,2</sup> 卢明<sup>1</sup> 陆斌<sup>1,2</sup> 蔡洁<sup>3</sup> 李娜<sup>1,2</sup> 周月阳<sup>1</sup> 骆家辉<sup>1,2</sup>  
张丁丁<sup>1</sup> 杨欣壮<sup>1</sup> 陈宏达<sup>1</sup> 代敏<sup>2</sup>

<sup>1</sup>中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院医学科学研究中心,北京 100730;<sup>2</sup>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流行病学研究室,北京 100021;<sup>3</sup>中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院基本外科,北京 100730

通信作者:陈宏达,Email:chenhongda@pumch.cn

**【摘要】目的** 评价利用遗传与环境危险因素构建的结直肠肿瘤风险评分的人群高危分层效果及其在分级筛查中的应用效果。**方法** 基于一项全国多中心结直肠癌筛查随机对照研究,纳入 2 160 例接受结肠镜检查的研究对象。采用 MassARRAY 技术检测 20 个结直肠癌相关的遗传易感位点并构建遗传风险评分。个体环境风险评分采用亚太结直肠癌筛查评分系统计算。使用 logistic 回归分别评估遗传风险单独和遗传联合环境风险与结直肠肿瘤之间的关联。构建基于遗传和/或环境风险评分的分级筛查方案(即高风险者接受单次结肠镜检查,低风险者接受每年一次的定量粪便免疫化学检测,其结果阳性者接受结肠镜检查),并与全部接受结肠镜方案进行效果比较。**结果** 与低遗传风险评分组相比,高遗传风险评分组发生结直肠肿瘤的风险增加了 26% ( $OR=1.26, 95\%CI: 1.03\sim 1.54, P=0.026$ )。遗传和环境风险评分均最高的研究对象患进展期肿瘤(包括结直肠癌、进展期腺瘤和进展期锯齿状息肉)的风险是两评分均最低研究对象的 3.03 倍 ( $95\%CI: 1.87\sim 4.90, P<0.001$ )。多轮筛查效果评价方面,当进行到第 3 轮筛查时,基于遗传联合环境风险评分构建的分级筛查方案,其进展期肿瘤累计检出率与全部接受结肠镜检查方案差异无统计学意义 ( $8.79\% vs. 10.46\%, P=0.075$ ),阳性预测值更高 ( $14.11\% vs. 10.46\%, P<0.001$ ),每检出 1 例进展期肿瘤所需的结肠镜检查数更低 ( $7.1 vs. 9.6, P<0.001$ )。**结论** 与基于结肠镜的传统筛查方法相比,联合遗传和环境风险评分的分级筛查方案有助于实现人群风险分层,取得较好的筛查效果。

**【关键词】** 遗传风险评分; 环境风险评分; 结直肠癌筛查; 风险预测模型

**基金项目:**国家自然科学基金(82173606, 82273726);北京市科学技术协会金桥工程项目(ZZ22057);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2022-I2M-1-003);中央高水平医院临床科研业务费(2022-PUMCH-E-002)

## Research on applying genetic and environmental risk score in risk-adapted colorectal cancer screening

Luo Chenyu<sup>1,2</sup>, Zhang Yuhuan<sup>1,2</sup>, Lu Ming<sup>1</sup>, Lu Bin<sup>1,2</sup>, Cai Jie<sup>3</sup>, Li Na<sup>1,2</sup>, Zhou Yueyang<sup>1</sup>, Luo Jiahui<sup>1,2</sup>, Zhang Dingding<sup>1</sup>, Yang Xinzhuang<sup>1</sup>, Chen Hongda<sup>1</sup>, Dai Min<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; <sup>2</sup>Department of Cancer Epidemiology, National

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20221102-00935

收稿日期 2022-11-02 本文编辑 万玉立

引用格式:骆晨雨,张愉涵,卢明,等.基于遗传和环境危险因素构建的风险评分在结直肠肿瘤分级筛查中的应用评价[J].中华流行病学杂志,2023,44(6):999-1005. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20221102-00935.

Luo CY, Zhang YH, Lu M, et al. Research on applying genetic and environmental risk score in risk-adapted colorectal cancer screening[J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(6):999-1005. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20221102-00935.



Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; <sup>3</sup>Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Chen Hongda, Email: chenhongda@pumch.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effectiveness of a risk-adapted colorectal cancer screening strategy constructed utilizing genetic and environmental risk score (ERS). **Methods** A polygenic risk score (PRS) was constructed based on 20 previously published single nucleotide polymorphisms for colorectal cancer in East Asian populations, using 2 160 samples with MassARRAY test results from a multicenter randomized controlled trial of colorectal cancer screening in China. The ERS was calculated using the Asia-Pacific Colorectal Screening Score system. Logistic regression was used to analyze the association between PRS alone and PRS combined with ERS and colorectal neoplasms risk, respectively. We also designed a risk-adapted screening strategy based on PRS and ERS (high-risk participants undergo a single colonoscopy, low-risk participants undergo an annual fecal immunochemical test, and those with positive results undergo further diagnostic colonoscopy) and compared its effectiveness with the all-acceptance colonoscopy strategy. **Results** The high PRS group had a 26% increased risk of colorectal neoplasms compared with the low PRS group ( $OR=1.26$ ,  $95\%CI: 1.03-1.54$ ,  $P=0.026$ ). Participants with the highest PRS and ERS were 3.03 times more likely to develop advanced colorectal neoplasms than those with the lowest score ( $95\%CI: 1.87-4.90$ ,  $P<0.001$ ). As the risk-adapted screening simulation reached the third round, the detection rate of the PRS combined with ERS strategy was not statistically different from the all-acceptance colonoscopy strategy (8.79% vs. 10.46%,  $P=0.075$ ) and had a higher positive predictive value (14.11% vs. 10.46%,  $P<0.001$ ) and lower number of colonoscopies per advanced neoplasms detected (7.1 vs. 9.6,  $P<0.001$ ). **Conclusion** The risk-adapted screening strategy combining PRS and ERS helps achieve population risk stratification and better effectiveness than the traditional colonoscopy-based screening strategy.

**【Key words】** Polygenic risk score; Environmental risk score; Colorectal cancer screening; Risk prediction model

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (82173606, 82273726); Golden Bridge Engineering Project of Beijing Association for Science and Technology (ZZ22057); Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (2022-I2M-1-003); National High Level Hospital Clinical Research Fund (2022-PUMCH-E-002)

结直肠癌是全球常见的恶性肿瘤之一。全球癌症统计报告显示,2020年全球结直肠癌新发病例约190万,死亡病例约90万<sup>[1]</sup>。我国的结直肠癌疾病负担较为沉重,2020年我国估计结直肠癌发病55.5万例,死亡28.6万例<sup>[1]</sup>,是严重危害我国居民健康的公共卫生问题。流行病学研究证据表明,遗传因素与环境因素共同作用于结直肠癌的发生发展<sup>[2]</sup>。得益于全基因组关联研究(GWAS)的广泛开展,目前已鉴定出若干与结直肠癌相关的遗传易感位点<sup>[3]</sup>。环境风险因素(吸烟、肥胖等)与结直肠癌的发病风险增加同样密切相关<sup>[2,4]</sup>。本研究利用中国人群新型结直肠肿瘤筛查方案比较的多中心随机对照试验(Target-C研究,中国临床试验平台<http://www.chictr.org.cn>,注册号:ChiCTR1800015506),探讨结直肠肿瘤发生风险与遗传及环境之间的关系,并进一步评价遗传联合环境风险评分分级筛查方案的应用效果,以期提高我国结直肠肿瘤的筛查早诊水平。

## 对象与方法

1. 研究对象:数据来源于Target-C研究,该项目在中国6个地区(安徽省合肥市、湖南省长沙市、江苏省徐州市、云南省昆明市、浙江省温岭市、浙江省兰溪市)开展研究,详细介绍见文献[5-7]。本研究中,在基线筛查阶段共有2 296例参与者进行了结肠镜检查且血液样本DNA质量符合单核苷酸多态性(SNP)分型要求。在排除了缺少病理确诊结果( $n=57$ )、至少1个SNP位点检测失败( $n=79$ )的参与者后,最终纳入的研究对象为2 160例,包括19例结直肠癌、204例进展期腺瘤、471例非进展期腺瘤和1 466例健康对照。

### 2. 研究内容:

(1)遗传风险评分:在既往GWAS中<sup>[8,9]</sup>,选取已知与东亚地区人群结直肠癌风险显著相关的SNP位点,利用美国Sequenom公司的MassARRAY®分子量阵列技术对相关位点进行实

实验室检测。遗传变异质控标准:①去除分型成功率<95%的遗传变异;②去除次要等位基因频率<0.1%的遗传变异;③去除人群中分布频率不满足 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律( $P<0.001$ )的遗传变异,最终纳入 20 个遗传易感位点(表 1)。将各位点依据其效应  $OR$  值的自然对数( $\ln OR$ )加权求和后得到遗传风险评分,计算公式为 $\sum_i^m \ln OR_i G_{i,j}$ 。其中, $i$ 表示 SNP 位点, $m$ 表示 SNP 位点的总数, $\ln OR$ 表示该 SNP 位点对于结直肠癌的  $OR$  值的自然对数, $G_{i,j}$ 表示该 SNP 位点的基因型,分别用 0、1、2 表示没有突变、杂合突变和纯合突变。根据遗传风险评分分布对人群进行分组,将高于健康对照遗传风险评分前 25% 的人群定义为高遗传风险评分组,其余定义为低遗传风险评分组<sup>[10]</sup>。

(2)环境风险评分:研究对象的基线调查均采用标准的结构化流行病学问卷,包括一般人口学资料、生活方式、既往病史、一级亲属结直肠癌家族史等信息。利用亚太结直肠筛查评分系统进行环境风险评估。该评分系统对年龄(50~岁=0分;55~岁=1分;65~74岁=2分)、性别(女=0分;男=1分)、一级亲属结直肠癌家族史(无=0分;有=1分)、吸烟状况(不吸烟=0分;吸烟/戒烟=1分)和 BMI( $<23 \text{ kg/m}^2=0$ 分; $\geq 23 \text{ kg/m}^2=1$ 分)赋分,相加得到最终的环境风险评分<sup>[11]</sup>。根据前期的研究结果,

本研究将总分 $\geq 4$ 分的人群定义为高风险组, $<4$ 分的人群定义为低风险组。

(3)结直肠癌风险分级筛查方案:基于上述环境和遗传风险评分,本研究设计了 3 种个体化的分级筛查方案,分别为单独使用遗传风险评分、单独使用环境风险评分以及使用遗传和环境联合风险评分(任一评分高风险即为高风险人群)。所有研究对象首先接受遗传和/或环境风险评估,对于评估为高风险的研究对象,接受单次结肠镜筛查,并不再纳入下一轮次的筛查;对于评估为低风险的研究对象,接受定量粪便免疫化学检测(FIT)筛查。FIT 结果阳性的研究对象将接受结肠镜检查,阴性者进入下一年的 FIT 筛查,如 FIT 阳性且完成了结肠镜检查,则将不被纳入下一轮次的筛查(图 1)。本研究使用的 FIT 产品为日本荣研公司(Eiken Chemical)生产的 OC-Sensor,根据制造商推荐,将 $\geq 100 \text{ ngHb/ml}$ 作为阳性截断值。2 160 例研究对象中有 181 例无定量 FIT 检测结果,分级筛查方案的效果评价研究最终纳入 1 979 例。本研究假定在理想情况下,研究对象对筛查方案全部依从。

3. 筛查结局定义:最终的诊断结果根据结肠镜检查 and 病理报告来确定。本研究中,结直肠癌包括进展期肿瘤和非进展期腺瘤。进展期肿瘤包括经病理组织学确诊的结直肠癌(《国际疾病分类》第

表 1 20 个用于构建结直肠癌遗传风险评分的遗传变异位点

遗传变异	位置	染色体	等位基因 <sup>a</sup>	$OR$ 值(95%CI) <sup>b</sup>	次要等位基因频率
rs7542665	62673037	1p31.3	C/T	1.08(1.05~1.11)	0.42
rs7606562	48686695	2p16.3	T/A	1.10(1.07~1.14)	0.39
rs17651822	28720126	3p24.1	A/G	2.16(1.61~2.91)	0.10
rs113569514	133748789	3q22.2	T/C	1.10(1.07~1.13)	0.28
rs12659017	125988175	5q23.2	G/A	1.09(1.06~1.12)	0.39
rs647161	134499092	5q31.1	A/C	1.12(1.09~1.15)	0.46
rs1476570	29809860	6p22.1	A/G	1.12(1.08~1.16)	0.39
rs3830041	32191339	6p21.32	T/C	1.16(1.10~1.21)	0.13
rs2450115	117624093	8q23.3	T/C	1.11(1.08~1.14)	0.25
rs6469656	117647788	8q23.3	A/G	1.09(1.06~1.12)	0.19
rs704017	80819132	10q22.3	G/A	1.09(1.06~1.12)	0.45
rs6584283	101290301	10q24.2	C/T	1.03(1.01~1.05)	0.41
rs12241008	114280702	10q25.2	C/T	1.11(1.07~1.14)	0.19
rs11196172	114726843	10q25.2	A/G	1.12(1.09~1.16)	0.25
rs174537	61552680	11q12.2	G/T	1.10(1.07~1.13)	0.30
rs2730985	43130624	12q12	G/A	1.08(1.05~1.11)	0.48
rs1886450	73986628	13q22.1	G/A	1.09(1.07~1.12)	0.38
rs4341754	80039621	16q23.2	G/C	1.09(1.06~1.12)	0.39
rs1078643	10707241	17p12	A/G	1.13(1.09~1.17)	0.45
rs2837254	41221301	21q22.2	A/G	2.55(1.86~3.51)	0.17

注:<sup>a</sup>风险等位基因/参照等位基因;<sup>b</sup>参考文献[8-9]



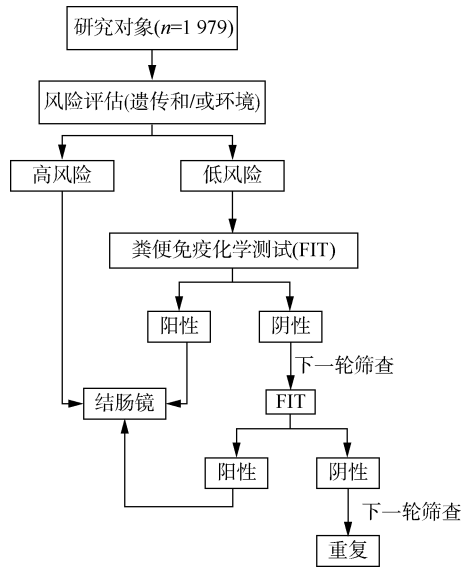


图1 基于遗传和环境风险评分的结直肠癌分级筛查示意图

十次修订版,代码C18~C20)、进展期腺瘤和进展期锯齿状息肉。其中,进展期腺瘤定义为至少具有以下特征之一:①有重度异型增生或高级别上皮内瘤变;②绒毛状或管状绒毛状组织学特征;③直径>10 mm的腺瘤<sup>[12]</sup>。进展期锯齿状息肉定义为传统锯齿状腺瘤或直径>10 mm的无蒂锯齿状腺瘤<sup>[13]</sup>。

4. 统计学分析:使用R 4.3.1软件进行数据分析。分类变量以例数(%)描述,并使用 $\chi^2$ 检验进行比较。使用logistic回归分别分析遗传风险单独与结直肠癌风险之间的关联,以及遗传联合环境风

险与结直肠癌风险之间的关联。为确定分级筛查方案的效果,计算各方案每轮次的累计检出率、阳性预测值,结肠镜负荷以及筛查出1例进展期肿瘤所需的结肠镜检查数,并使用 $\chi^2$ 检验与所有研究对象接受结肠镜检查的方案进行率的比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般情况:共纳入2 160例研究对象,包括1 466例健康对照,471例非进展期腺瘤和223例进展期肿瘤(204例进展期腺瘤和19例结直肠癌)。与健康对照相比,在结直肠非进展期腺瘤和进展期肿瘤患者中,男性、年龄65~74岁、有一级亲属结直肠癌家族史、吸/戒烟、BMI $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup>者占比较高(表2)。

2. 遗传风险评分与结直肠癌风险:在调整环境危险因素后,与低遗传风险评分组相比,高遗传风险评分组发生结直肠癌的风险增加了26%(OR=1.26,95%CI:1.03~1.54, $P=0.026$ )。未观察到高遗传风险评分与进展期肿瘤发病风险之间存在统计学关联(OR=1.24,95%CI:0.92~1.72, $P=0.147$ )。见表3。

3. 遗传和环境风险联合评分与结直肠癌风险:随着遗传和环境风险评分等级的增加,结直肠癌的发病风险也随之增加。遗传和环境风险评

表2 研究对象基本人口学特征

特 征	健康对照(n=1 466)	非进展期腺瘤(n=471)	进展期肿瘤 <sup>a</sup> (n=223)	P 值
性别				<0.001
女	812(55.4)	162(34.4)	63(28.3)	
男	654(44.6)	309(65.6)	160(71.7)	
年龄组(岁)				<0.001
50~	378(25.8)	74(15.7)	45(20.2)	
55~	666(45.4)	223(47.4)	93(41.7)	
65~74	422(28.8)	174(36.9)	85(38.1)	
一级亲属结直肠癌家族史				0.002
无	1 356(92.9)	434(92.7)	191(86.0)	
有	103(7.1)	34(7.3)	31(14.0)	
吸烟状况				<0.001
不吸	1 076(73.4)	276(58.6)	120(53.8)	
吸/戒烟	390(26.6)	195(41.4)	103(46.2)	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )				0.010
<23	513(35.0)	140(29.7)	59(26.5)	
$\geq 23$	953(65.0)	331(70.3)	164(73.5)	

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%);<sup>a</sup>进展期肿瘤包括结直肠癌、进展期腺瘤和进展期锯齿状息肉

表 3 遗传风险评估与结直肠肿瘤风险

遗传风险评分 <sup>a</sup>	进展期肿瘤 <sup>b</sup> vs. 健康对照			结直肠肿瘤 <sup>c</sup> vs. 健康对照		
	病例人数/对照人数	OR 值(95%CI) <sup>d</sup>	P 值	病例人数/对照人数	OR 值(95%CI) <sup>d</sup>	P 值
低	156/1 096	1.00		487/1 096	1.00	
高	67/370	1.24(0.92~1.72)	0.147	207/370	1.26(1.03~1.54)	0.026

注:<sup>a</sup>高于健康对照遗传风险评分前 25% 的人群定义为高遗传风险评分组,其余定义为低遗传风险评分组;<sup>b</sup>进展期肿瘤包括结直肠癌、进展期腺瘤和进展期锯齿状息肉;<sup>c</sup>结直肠肿瘤包括进展期肿瘤和非进展期腺瘤;<sup>d</sup>调整协变量包括年龄、性别、一级亲属结直肠癌家族史、吸烟状况和 BMI

分均最高的研究对象患所有结直肠肿瘤的风险是两评分均最低的研究对象的 2.92 倍( $OR=2.92$ ,  $95\%CI: 2.14\sim 3.98$ ,  $P<0.001$ ),患进展期肿瘤的风险是两评分均最低的研究对象的 3.03 倍( $OR=3.03$ ,  $95\%CI: 1.87\sim 4.90$ ,  $P<0.001$ )。见表 4。

4. 筛查方案的效果评价:在不进行分级筛查,即研究对象全部接受结肠镜检查时,进展期肿瘤的检出率为 10.46%,阳性预测值为 10.46%,检出 1 例进展期肿瘤所需的结肠镜检查数为 9.6<sup>[14]</sup>。分级筛查的结果显示,当进行到第 3 轮筛查时,基于遗传联合环境风险评分构建的分级筛查方案,其进展期肿瘤累计检出率与全部接受结肠镜检查方案差异无统计学意义(8.79% vs. 10.46%,  $P=0.075$ ),阳性预测值更高(14.11% vs. 10.46%,  $P<0.001$ ),每检出 1 例进展期肿瘤所需的结肠镜检查数更低(7.1 vs. 9.6,  $P<0.001$ )。当进行到第 5 轮筛查时,遗传联合环境风险评分方案的检出率为 9.46% ( $P=0.288$ ),结肠镜检查数减少了 31.39%,阳性预测值为 13.79%,检出 1 例进展期肿瘤所需的结肠镜检查数为 7.3(表 5)。

## 讨 论

基于中国人群新型结直肠癌筛查方案比较的多中心随机对照试验,本研究探讨了结直肠肿瘤发生风险与遗传和环境风险之间的关系,并提出了风

险评估结合 FIT 筛查的结直肠肿瘤个体化分级筛查方案。结果表明,高遗传风险评分的个体患结直肠肿瘤的风险更高。环境因素可能对遗传风险与结直肠肿瘤的关系具有效应修饰作用。联合遗传风险评分和环境风险评分的分级筛查方案,在提高检测进展期肿瘤的阳性预测值和降低结肠镜检查负荷方面具有一定的转化价值。

本研究使用 20 个已知与东亚地区人群结直肠癌相关的易感位点来计算遗传风险评分,发现高遗传风险评分的个体发生结直肠肿瘤的风险是健康对照的 1.26 倍。尽管单个遗传易感位点对结直肠肿瘤遗传风险的影响微弱,但却具有累积效应。因此,研究者常通过计算遗传风险评分来整合遗传变异信息。一项基于英国生物银行的研究利用了 37 个欧洲地区人群结直肠癌易感位点构建遗传风险评分,结果显示评分居于前 1% 的人群患结直肠癌的风险是中位数人群的 2.9 倍<sup>[15]</sup>。我国一项病例对照研究利用 13 个遗传位点构建遗传风险评分,同样得到遗传风险评分越高,患结直肠癌风险越高的结果<sup>[16]</sup>。

本研究结果显示,随着遗传和环境风险评分的增加,结直肠肿瘤的发病风险也随之增加。遗传和环境风险评分均高组的研究对象患进展期肿瘤的风险高于遗传和环境风险评分均低组。分层分析的结果还提示,环境因素可能对遗传风险与结直肠肿瘤的关系具有效应修饰作用。国外一项探究环

表 4 遗传和环境联合风险评估与结直肠肿瘤风险

类别	进展期肿瘤 <sup>a</sup> vs. 健康对照			结直肠肿瘤 <sup>b</sup> vs. 健康对照		
	病例人数/对照人数	OR 值(95%CI)	P 值	病例人数/对照人数	OR 值(95%CI)	P 值
低环境风险评分						
低遗传风险评分 <sup>c</sup>	75/803	1.00		275/803	1.00	
高遗传风险评分 <sup>c</sup>	39/271	1.54(1.02~2.32)	0.039	108/271	1.16(0.90~1.51)	0.256
高环境风险评分						
低遗传风险评分 <sup>c</sup>	81/293	2.96(2.10~4.16)	<0.001	212/293	2.11(1.69~2.64)	<0.001
高遗传风险评分 <sup>c</sup>	28/99	3.03(1.87~4.90)	<0.001	99/99	2.92(2.14~3.98)	<0.001

注:<sup>a</sup>进展期肿瘤包括结直肠癌、进展期腺瘤和进展期锯齿状息肉;<sup>b</sup>结直肠肿瘤包括进展期肿瘤和非进展期腺瘤;<sup>c</sup>高于健康对照遗传风险评分前 25% 的人群定义为高遗传风险评分组,其余定义为低遗传风险评分组

表 5 不同分级筛查方案各轮次的效果评价

轮次	分级筛查方案	累计所需 结肠镜 检查数	与健康对照组相比 结肠镜检查减少 百分比(%)	进展期肿瘤 <sup>a</sup>		
				累计检出率 (%)	阳性预测值 (%)	检出 1 例肿瘤所需的 结肠镜检查数
全部接受结肠镜检查(参照)		1 979	-	10.46	10.46	9.6
一	仅基于环境风险评分	764	61.39	6.32	16.36	6.1
	仅基于遗传风险评分	651	67.10	4.65	14.13	7.1
	遗传联合环境风险评分	1 079	45.48	7.68	14.09	7.1
二	仅基于环境风险评分	866	56.24	7.25	16.58	6.0
	仅基于遗传风险评分	767	61.26	5.91	15.26	6.6
	遗传联合环境风险评分	1 160	41.37	8.31	14.17	7.1
三	仅基于环境风险评分	958	51.61	7.98	16.49	6.1
	仅基于遗传风险评分	870	56.03	6.90	15.70	6.4
	遗传联合环境风险评分	1 233	37.69	8.79 <sup>b</sup>	14.11	7.1
四	仅基于环境风险评分	1 040	47.44	8.54	16.25	6.2
	仅基于遗传风险评分	963	51.33	7.68	15.78	6.3
	遗传联合环境风险评分	1 299	34.38	9.17 <sup>b</sup>	13.97	7.2
五	仅基于环境风险评分	1 115	43.65	8.98 <sup>b</sup>	15.93	6.3
	仅基于遗传风险评分	1 047	47.10	8.28	15.66	6.4
	遗传联合环境风险评分	1 358	31.39	9.46 <sup>b</sup>	13.79	7.3

注:<sup>a</sup>进展期肿瘤包括结直肠癌、进展期腺瘤和进展期锯齿状息肉;<sup>b</sup>基于 $\chi^2$ 检验,该组别的检出率与全部接受结肠镜检查差异无统计学意义( $P>0.05$ ); -:无数据

境和遗传因素对结直肠肿瘤发生风险影响的前瞻性队列研究显示,遗传因素与环境因素间存在加性交互作用<sup>[17]</sup>。Wang 等<sup>[18]</sup>对 11 项人群研究的荟萃分析显示,与结直肠癌低遗传风险评分者相比,具有高遗传风险评分的人可能会从践行健康生活方式中获益更多。环境因素的影响可能因个体的遗传易感性而异,可能的机制是某些基因只有在被环境因素激活时才表达<sup>[19]</sup>。目前,基因-环境交互作用对结直肠肿瘤发病风险的影响仍然有待探索,需要更多的大样本研究提供证据支撑。

本研究结果显示,联合遗传和环境风险评分的分级筛查方案,其进展期肿瘤的检出率在第 3 轮即与全部接受结肠镜方案差异无统计学意义,并可提高阳性预测值和降低结肠镜检查负荷。该结果提示,使用问卷调查和基因检测有助于结直肠肿瘤风险分层和高危人群的识别,从而确定适宜接受筛查的个体。一些学者已经关注到遗传和环境风险评分在结直肠癌筛查中的应用。例如,Jeon 等<sup>[20]</sup>的研究表明,基于 19 个环境因素与 63 个遗传易感位点构建的环境与遗传风险评分模型,可显著提高结直肠癌的风险分层效果,为制订不同人群的筛查适宜年龄提供参考。然而,在筛查人群中应用遗传风险评分的效果尚存在争议。有研究者在基于 FIT 的筛查人群中将遗传风险评分作为分层依据和 FIT

阳性后的二次诊断工具,结果显示遗传风险评分对人群风险分层的效果欠佳,阳性预测值的提高甚微<sup>[21]</sup>。

本研究存在局限性。首先,本研究只纳入了 20 个遗传易感位点,如果纳入更多位点,风险预测的准确性可能会进一步提高。然而,从人群筛查的转化价值来看,检测有限的位点具有成本低廉和方便快捷的优点。其次,本研究在比较筛查方案效果时,假定各轮次的研究对象对筛查方案全部遵从。然而,在实际筛查过程中,各轮次的参与率和依从率会降低。

综上所述,本研究利用 Target-C 研究的样本开展回顾性分析,结果显示,与基于结肠镜的传统筛查方法相比,联合遗传和环境风险评分、FIT 和结肠镜的分级筛查方案,有助于人群风险分层,实现更好的筛查效果。上述结果有助于制定有效的结直肠肿瘤个体化筛查方案,为优化我国结直肠肿瘤防控策略提供参考价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 骆晨雨:数据整理、统计学分析、论文撰写;张榆涵、卢明、陆斌、蔡洁、李娜、周月阳、骆家辉:数据整理、论文修改;张丁丁、杨欣壮:研究指导;陈宏达、代敏:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics



- 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467-1480. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0.
- [3] Huyghe JR, Bien SA, Harrison TA, et al. Discovery of common and rare genetic risk variants for colorectal cancer[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(1): 76-87. DOI: 10.1038/s41588-018-0286-6.
- [4] Li N, Lu B, Luo CY, et al. Incidence, mortality, survival, risk factor and screening of colorectal cancer: a comparison among China, Europe, and northern America[J]. *Cancer Lett*, 2021, 522: 255-268. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.09.034.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Wang JP, Carvajal-Carmona LG, Chu JH, et al. Germline variants and advanced colorectal adenomas: adenoma prevention with celecoxib trial genome-wide association study[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(23): 6430-6437. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0550.
- [10] Archambault AN, Jeon J, Lin Y, et al. Risk stratification for early-onset colorectal cancer using a combination of genetic and environmental risk scores: an international multi-center study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114(4): 528-539. DOI:10.1093/JNCI/DJAC003.
- [11] Sung JY, Ng SC, Chan FKL, 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.
- [12] Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the US multi-society task force on colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(4):1131-1153.e5. DOI:10.1053/j.gastro.2019.10.026.
- [13] Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(9): 1315-1329. DOI:10.1038/ajg.2012.161.
- [14] Chen HD, Shi JF, Lu M, et al. Comparison of colonoscopy, fecal immunochemical test, and risk-adapted approach in a colorectal cancer screening trial (TARGET-C) [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(3): 808-818. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.08.003.
- [15] Frampton MJE, Law P, Litchfield K, et al. Implications of polygenic risk for personalised colorectal cancer screening[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(3): 429-434. DOI: 10.1093/annonc/mdv540.
- [16] 汤德珍, 孟杨, 朱礼明, 等. 遗传和生活方式风险评分与结直肠癌发生风险的评估研究[J]. *医药论坛杂志*, 2021, 42(19):97-101.
- Tang DZ, Meng Y, Zhu LM, et al. Research of genetic and lifestyle risk score on risk assessment of colorectal cancer [J]. *J Med Forum*, 2021, 42(19):97-101.
- [17] Choi J, Jia GC, Wen WQ, et al. Healthy lifestyles, genetic modifiers, and colorectal cancer risk: a prospective cohort study in the UK Biobank[J]. *Am J Clin Nutr*, 2021, 113(4): 810-820. DOI:10.1093/ajcn/nqaa404.
- [18] Wang XL, O'Connell K, Jeon J, et al. Combined effect of modifiable and non-modifiable risk factors for colorectal cancer risk in a pooled analysis of 11 population-based studies[J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2019, 6(1):e000339. DOI:10.1136/bmjgast-2019-000339.
- [19] 俞维萍. 环境暴露、基因多态性与结直肠癌关系的流行病学研究[D]. 杭州:浙江大学, 2004.
- Yu WP. An epidemiological study on environmental exposure factors and genetic polymorphisms of colorectal cancer[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2004.
- [20] 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.
- [21] Obón-Santacana M, Díez-Villanueva A, Alonso MH, et al. Polygenic risk score across distinct colorectal cancer screening outcomes: from premalignant polyps to colorectal cancer[J]. *BMC Med*, 2021, 19(1): 261. DOI: 10.1186/s12916-021-02134-x.