

我国恶性肿瘤防治研究和实践需要技术、管理和观念的创新

曹广文

200433 上海, 中国人民解放军第二军医大学流行病学教研室

通信作者: 曹广文, Email: gcao@smmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.01.002

【摘要】 恶性肿瘤是我国人口在平均寿命之前死亡的最主要原因。从2000—2011年中国大陆地区恶性肿瘤年龄调整发病率和死亡率的变化规律来看, 针对危险因素/病因进行一级预防可以显著降低胃癌、食管癌和原发性肝癌的发病率, 进而降低其死亡率, 但在这12年中临床治疗对降低恶性肿瘤整体死亡率方面的贡献却没有明显提升。探索何种早期肿瘤能够快速进展为晚期肿瘤, 并针对这些肿瘤的癌前病变和早期肿瘤开展积极、特异性二级预防是避免过度诊断和过度治疗的关键。需要多中心前瞻性随机对照临床试验和第三方独立随访研究来评价某些临床治疗方法对各种恶性肿瘤的长期疗效。恶性肿瘤防治实践需要在我国人群研究基础上进行技术、管理和观念的系列创新, 建立并完善肿瘤防控的“关口前移”运行机制, 以缓解和降低我国不断增长的疾病负担。

【关键词】 恶性肿瘤; 预防; 人群研究

基金项目: 国家重点基础研究计划(973计划)(2015CB554000)

Innovations on technology, management and concept are indispensable for scientific research, prevention and treatment of malignant tumor in China

Cao Guangwen

Department of Epidemiology, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Cao Guangwen, Email: gcao@smmu.edu.cn

【Abstract】 Malignant tumor has become the top cause of deaths before the average life expectancy in Chinese population. From the variations in the morbidity rate and mortality rate of malignant tumor in the mainland of China between 2000 and 2011, the primary prevention targeting the risk factors/etiological agents significantly reduced the morbidity rates of gastric cancer, esophageal cancer, and primary liver cancer, therefore reduced the mortality rates of these cancers. However, the contribution of clinical treatments to the mortality reduction was not obviously improved during this period. Importantly, it is necessary to conduct research to identify precancerous lesions and early tumors which are prone to progress to aggressive diseases for the active secondary prevention to avoid over-diagnosis and over-treatment. Multi-center, prospective randomized controlled clinical trials and prognosis evaluation independently carried out by third parts are needed to evaluate the long-term effectiveness of some clinical treatment efficiency for cancers with different histological types. On the basis of a series of population-based studies in China, the prevention and clinical treatments for malignant tumor need innovations on technology, management, and even concept; the mechanisms of “forward placement of strategic pass” for the prevention and control of malignant tumor should be established and improved to reduce the increasing disease burden due to malignant tumor in China.

【Key words】 Malignant tumor; Prevention; Population-based study.

Fund program: National Key Basic Research Program of China (973 Program) (2015CB554000)

一、我国恶性肿瘤的流行现状和主要影响因素

恶性肿瘤包括起源于上皮组织的癌症如肺癌、肝细胞癌和结直肠癌等以及起源于中胚层的肉瘤和血液病等恶性疾病。随着人口老龄化问题日益严重, 人群疾病谱发生相应改变。目前, 恶性肿瘤、心

血管病和脑血管病是我国人口最主要的死亡原因。

随着对高血压和糖尿病主要病因的有效控制和预防性治疗, 心血管病和脑血管病在人群死亡原因中所占比例会逐渐降低。恶性肿瘤病因复杂, 至今没有完全阐明, 转移和复发严重限制了临床治疗效果, 因

此恶性肿瘤在人口死亡原因中所占的比例将会增加。近 20 年,恶性肿瘤的粗发生率和粗死亡率迅速增长。根据全国肿瘤登记中心在 72 个肿瘤登记点的统计数据,2000—2011 年,我国大陆地区男、女性恶性肿瘤新发病例数和死亡人数均呈逐年迅速增长趋势;但经年龄调整后,恶性肿瘤总体发病率和死亡率没有显著变化^[1]。可见,恶性肿瘤疾病负担的增加主要是人口老龄化所致。2000—2011 年,从我国年龄调整后的肿瘤发病率来看,结直肠癌、前列腺癌的发病率在男性人群中逐渐上升,胃癌、食管癌和肝癌的发病率在男性人群中逐渐下降;乳腺癌、结直肠癌、宫颈癌、卵巢癌和甲状腺癌在女性人群中明显上升,胃癌、肝癌、食管癌在女性人群中逐渐下降。从年龄调整后的死亡率来看,男性恶性肿瘤死亡率呈明显上升趋势的有结直肠癌和前列腺癌,明显下降的有食管癌、胃癌和肝癌;女性恶性肿瘤死亡率呈明显上升趋势的有卵巢癌和宫颈癌,死亡率呈明显下降的有胃癌和食管癌。胃癌、肝癌和食管癌死亡率的下降主要归因于其对应的年龄调整肿瘤发生率的下降;男性前列腺癌和结直肠癌以及女性卵巢癌和宫颈癌的调整死亡率上升也归因于相应发病率的上升^[1]。以上结果显示,2000—2011 年间恶性肿瘤的临床诊断和治疗(二级预防和三级预防)对降低其死亡率的贡献没有明显改善,控制癌症仍然在于针对危险因素/病因进行的一级预防以降低癌症的发病率和推迟发病时间,进而降低癌症年龄调整死亡率。女性甲状腺癌发病率迅速上升,但其死亡率未见明显改变,提示女性甲状腺癌发病率的上升可能与颈部 B 超广泛用于体检,导致对这一恶性程度较低肿瘤的过度诊断有关,放射检查等还有可能增加甲状腺癌的发病风险^[2-3]。胃癌年龄调整发病率的降低原因可能是冰箱的普及提高了人群食物保鲜水平,改善了食品质量,降低胃部炎症的发生概率^[4]。通过多年健康教育,对某些生活习惯的干预如控制高热食物的摄入等,显著降低了食管癌的发生率^[5]。我国大陆地区从 1992 年开始普及 HBV 疫苗接种,并在 20 世纪 80 年代进行了积极改水、防霉等措施对黄曲霉素 B1 污染进行了积极预防,降低了肝癌的年龄调整发病率^[6]。结直肠癌调整发病率的上升主要原因是缺乏规律性体育运动、膳食中粗纤维食物比例下降、精致食品和肉类加工食品消费过多、肥胖所致^[7]。前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌和卵巢癌发病率增加的原因可能是红肉摄入过多、规律性体育运动缺乏、合成雌激素滥用和性传播 HPV 感染概率增加所

致^[8-10]。因此,加强癌症的病因预防是降低癌症发生率和死亡率的关键。

二、针对病因的癌症一级预防

恶性肿瘤常发生于中老年人。随着年龄的增加,体细胞复制过程中自然形成的体细胞基因变异的不断累积、危险因素暴露及危险因素尤其是致突变因素造成体细胞基因变异的不断累积、由慢性炎症微环境选择出了因体细胞变异导致的促癌信号通路活跃而进入逆向进化发育过程的体细胞,促进恶性肿瘤的形成和发展,整个过程基本遵循了“变异-选择-适应”的进化规律,而进化与发育过程存在共同的分子基础,故称为癌症进化发育过程^[11]。一般来说,遗传因素和环境因素(除了遗传因素之外所有因素)是癌症的两大类原因。儿童恶性肿瘤以白血病(占 36%)、中枢系统恶性肿瘤(占 20%)和淋巴瘤(占 10%)为主,0~4 岁、5~9 岁和 10~14 岁之间儿童恶性肿瘤发生率无显著变化^[12],儿童恶性肿瘤病因主要是遗传因素,要么是从父母遗传了致癌基因变异,要么在胚胎发育过程中因某种原因导致胎儿关键基因发生了突变。癌症的一个突出特征就是基因的改变,其中绝大部分是后天发生的体细胞突变,很少部分是先天可遗传性的变异。对成年人恶性肿瘤来说,遗传因素单独贡献相对较小,但决定了环境因素暴露的致癌效能,就是所谓的基因-环境的交互作用;环境因素起主要作用,而且环境因素对肿瘤发生的贡献随着年龄增加而增强,主要是因为环境因素对基因的损害有一个积累过程,最后导致恶性肿瘤的发生。环境危险(或保护)因素绝大部分是可以通过公共卫生干预而改变的因素,在癌症一级预防中起决定作用。在环境因素方面,长期空气污染如 PM_{2.5} 或者更小的可以直达肺泡的污染颗粒、饮用水化学和食物黄曲霉素 B1 污染是肺癌、脑瘤、膀胱癌、肾癌和肝癌的危险因素;HBV、HCV、HPV 和幽门螺杆菌(HP)等慢性感染等分别是肝癌、宫颈癌和胃癌的主要危险因素,控制环境污染和控制慢性感染是降低这类癌症的主要措施^[13-16]。不吸烟、不过量饮酒,保持正常体重,适当体育锻炼及多食蔬菜水果可较显著降低癌症的发生率,保持健康的生活方式具有显著的公共卫生效益^[17]。病从口入,长期过多摄入促炎食物、降低抗炎食物消费促进并维持了非可控性炎症,为促进癌症进化和发育提供了先决条件。高能量、碳水化合物、脂肪、n-6 脂肪酸、单不饱和脂肪酸、饱和脂肪酸、胆固醇等属于促进炎症的食物成分,相应的咸鱼、油炸烧烤类食物、烟熏肉、盐渍

肉、红肉等高脂高能且富含促炎成分的食物归为促炎症食物。茶碱、咖啡因、反式白藜芦醇、膳食纤维、n-3 脂肪酸、蛋白质、维生素 A、维生素 B1、维生素 B2、烟酸、维生素 C、维生素 E、 β -胡萝卜素、适量的铁等属于抗炎症食物成分；相应的绿茶、葡萄酒、咖啡、十字花科蔬菜(甘蓝、花椰菜、西兰花、卷心菜、萝卜、芥菜、芥末等)、菌菇类(香菇、金针菇、松口蘑等)、葱属类蔬菜(大蒜和洋葱等)、番茄、海产品(海藻类、海洋鱼类)、豆类、胡萝卜和某些香料(姜黄素、咖喱、小茴香等)是抗炎食物,具有明确的抗癌作用^[18]。能量摄入过多、缺乏运动以及由此导致的肥胖和糖尿病促进机体发生慢性非可控性炎症,进而促进结直肠癌、乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌等恶性肿瘤的发生和发展^[19-20]。低体重与中国男性胃癌和肝癌的发病风险存在相关性^[19]。目前发现,食物中一些天然抗炎药物,包括姜黄素(姜黄等植物根部提取的具有二酮的色素)、番茄红素(西红柿的成熟果实提出的异戊二烯类化合物,具有强抗氧化能力)、白藜芦醇(葡萄、红葡萄酒、花生、桑椹、虎杖等植物中存在的多酚类化合物)、金雀异黄素(豆科和齿状植物中的天然异黄酮化合物)和花青素(植物花瓣中的水溶性天然色素,属类黄酮化合物),能够同时靶向一组促癌炎症分子,包括巨噬细胞移动抑制因子、环氧合酶-2、转录因子NF- κ B、肿瘤坏死因子 α 、可诱导性一氧化氮合成酶、蛋白激酶B、趋化因子CXC等,发挥抗肿瘤作用^[21]。规律性体育运动导致的心肺适应能力增强,能够显著降低男性肺癌和结直肠癌的发病风险,而且能够使癌症患者诊断后死于癌症的风险降低32%、死于心血管病的风险降低68%^[22]。规律性有氧运动能够增加心肺功能,疏通各级血管,带走能够引起慢性炎症的小分子代谢产物、提供组织足够的氧气,通过出汗排除体内某些致癌物质,促进新陈代谢,降低慢性炎症,进而降低癌症,尤其是结直肠癌的进化和发育机会^[10,22-23]。此外,运动可以改善心情、促进免疫功能,对癌症免疫监督具有积极意义。因此,改善生存环境(包括降低大气污染指数)、改善饮食结构、规律性有氧运动和维持健康体型,结合前文论述的冰箱使用、HBV和HPV疫苗、降低刺激性或霉变食物摄入以及对HBV慢性感染的积极特异性治疗,可有效降低癌症的发生率。结合遗传易感性分析来调整环境暴露,或者针对高危微生物感染的特异性治疗,可实现对癌症发生的个体化特异预防,最大程度降低癌症发生率、推迟发病时间。目前癌症一级预防是投入-产出比最佳的恶性

肿瘤预防方式。

三、降低恶性肿瘤疾病负担的两个关键问题

1. 何种恶性肿瘤是预防控制的重点? 医学科学对人类生存的主要作用是辅助患者延长有效生命、提高生命质量。在医疗资源相对不足的情况下,何种疾病是公共卫生预防和控制投入的重点呢? 传统观点认为,国家卫生投入的重点应该是人口死亡的主要原因,这种观点源于“人不能因病而死”的假设。笔者认为,那些能够使人死于人群平均寿命之前的疾病才应该是公共卫生预防和控制投入的重点^[24]。这个观点的提出主要基于对延长生命和提高生命质量的双重考虑。因为人的生命是有限的,没有死亡就没有新生,每个人的生命总得有原因去结束。只为延长生命的过度医疗行为既不科学,在某种程度上也是对有限医疗资源的浪费。我国人群癌症发病率和死亡率从30岁开始随着年龄增加而增加,60~74岁达到高峰,然后随着年龄增加而下降^[1]。目前中国人平均寿命已超过75岁,上海市户籍人群男性平均寿命达80岁,女性达84岁。恶性肿瘤是在人群平均寿命之前的主要死因,是公共卫生资源投入的重点,那么何种恶性肿瘤是投入的重点呢? 与全球恶性肿瘤发病率和死亡率相比,中国癌症发病率约占全球22%,与全球平均水平基本持平;中国癌症死亡率比全球平均水平高近20%,其中的一个主要原因是我国高发癌症的病死率较高,如肝癌、食管癌和胃癌等所占比例较高,这些恶性肿瘤常在人群平均寿命之前发生,占有效生命损失原因的比重较大^[25]。降低发病率和死亡率均高的恶性肿瘤,包括肺癌、肝癌、食管癌和胃癌以及近年发病率上升较快且死亡率并不低的恶性肿瘤如结直肠癌应该是我国家卫生投入包括研究投入的重点。

2. 早期恶性肿瘤都能进展为晚期肿瘤吗? 大量流行病学和临床证据支持恶性肿瘤进行早期发现和早期治疗,也就是二级预防,可以明显降低恶性肿瘤的病死率和死亡率。恶性肿瘤病死率和死亡率降低主要是因为早期癌症很局限,没有远处侵袭,清除病灶可以“治愈”某些癌症。但是这里有必要指出的是,一些“早期癌症”根本不造成患者期望寿命的降低,如某些癌症自然发展致人死亡需要10年,而患者因为其他健康问题活不到10年,癌症并没有造成有效生存期的缩短,对这类癌症进行治疗反而加速患者在痛苦中死亡或延长低质量生存时间。对这类恶性肿瘤的早期诊断有可能只是增加了癌症病死率的分母,进而导致病死率降低。最近在俄国和日本

开展的研究显示,对死于非前列腺癌的男性进行尸检,结果显示在 60 岁以上的男性人群中,超过 40% 存在亚临床且分期并不低的前列腺癌;在 80 岁以上的男性人群中,这个比例上升为 60%^[26]。一项在澳大利亚开展的针对 18~24 岁女性的队列研究证实,宫颈上皮内肿瘤(CIN,2 级)诊断后没有经过任何治疗,2 年自发缓解率可达 59.5% (95% CI: 50.0~60.0),只有 16.4% 有一定程度的进展,如发展成 CIN3^[27]。同样的情况可能也存在于在老年人群中多发、不易早期诊断且恶性程度不高的恶性肿瘤如甲状腺癌、肾细胞癌、膀胱癌和乳腺癌等。这些早期癌症在老年人群中可能并不影响患者的期望寿命。已有证据表明,在晚期恶性肿瘤中存在肿瘤自发消退现象。在针对各种晚期实体瘤实验治疗的前瞻性随机对照临床实验(RCT)中,安慰剂(未经任何治疗)对照组的肿瘤整体客观缓解率可达 1.95% (95% CI: 1.52~2.48),在肉瘤、非小细胞肺癌、肝细胞癌、恶性黑色素瘤、胰腺癌等恶性程度较高的肿瘤中也存在晚期癌症在未接受治疗的情况下自发完全消退的病例^[28]。可见,不是所有早期恶性肿瘤都能自发进展为晚期肿瘤,也不是晚期肿瘤都不能自发消退。目前,受伦理学制约,对发现早期肿瘤不进行治疗的前瞻性研究太少,无法准确评判何种早期肿瘤可能进展为晚期癌症。

对本来没有多大危险的早期肿瘤进行诊断,过早地给患者冠以“癌症患者”,会对患者及其亲属心理上造成一定的打击,很可能导致患者人生规划的改变:从本来对事业发展的追求变成对延续生命的渴望。患者容易盲目地接受各种治疗和养生,结果更易激发处于“休眠”状态具有侵袭性的癌细胞,以启动进化进程,加速恶性进展。患者被诊断为癌症后心理负担沉重,一项在上海社区开展的研究提示,癌症患者中抑郁发生率为 24.74% (95% CI: 23.71~25.79)^[29]。严重的心理负担和积极的心理状态对患者抗癌免疫的影响是不同的。不少患者对恶性肿瘤过于恐惧,导致神经-内分泌-免疫系统功能紊乱,促进癌症发展,是被癌症“吓死”的。因此,笔者认为无论是对癌症进行诊断还是治疗,医生首先应该“淡定”。有些早期癌症在没有诊断的情况下可以通过生活方式改善如戒烟限酒、控制活动性感染、积极运动和使用阿司匹林、二甲双胍等控制慢性炎症等方法以改变甚至消除促进肿瘤进化发育所必需的微环境,迟滞恶性肿瘤的进展,甚至导致肿瘤自动消除^[30-33],虽然阿司匹林、二甲双胍等化学预防在中国

人群癌症的预防效果尚有待证实。对癌症早期治疗的前提是必须明确何种早期癌症在什么条件下能够快速进展成晚期癌症。对一定会进展的恶性肿瘤进行早期诊断、早期治疗才有意义,这就是特异性癌症二级预防;反之,对那些难以发展至进展期的恶性肿瘤,或者通过简单的预防措施就能阻断其进化发育过程的肿瘤进行早期诊断和治疗,很有可能对患者有效生存无益,且造成医疗资源的巨大浪费,属于过度诊断和过度治疗。

有些癌症有明显的癌前病变如肠息肉是结直肠癌的癌前期病变,只有 5% 的肠息肉患者可发展成结直肠癌^[34]。慢性乙肝是肝细胞癌的重要癌前病变,根据我国台湾地区的队列研究结果,结合我国 HBV 基因型的分布及其致癌能力的差异,应用模型计算结果显示,我国大陆 32% 的男性和 9% 的女性 HBV 慢性携带者在 75 岁之前发生肝细胞癌^[35-39]。因此,需要对能发展成癌症的那些癌前期病变进行干预。同样,需要准确界定何种早期恶性肿瘤能够发展成侵袭性恶性肿瘤以及何种恶性肿瘤术后容易复发转移,对有侵袭性和转移潜能的癌症进行早期诊断和特异性治疗才有意义^[40-43]。笔者主持的国家重点基础研究计划“973 计划”(题目:结直肠癌和肝细胞癌的癌前病变和侵袭的早期分子事件研究)根据“癌症进化发育学”原理^[11,44-45],探索在进化后期富集的癌症驱动性主要分子事件在癌前病变和早期癌症中的分布和作用,有望能鉴定出一组分子事件,用来确定何种癌前病变能够发展成癌症、何种早期癌症能够发展为进展期癌症,希望达到癌症特异性预防和个体化治疗的目的,避免因过度医疗带来的一系列问题。这需要从事癌症研究工作者的共同努力。

四、恶性肿瘤研究和防控实际中的几个关键问题

1. 我国肿瘤学研究中需要正视的问题:

(1)盲目“跟风”研究可能会抹杀肿瘤学研究的源头创新“驱动力”:在近年国家自然科学基金委员会医学部的科研基金申请项目中,申请肿瘤学研究的基金数量几乎占了一半,肿瘤学基础研究获得国家资助也是最多的。我国肿瘤工作者在国际杂志上发表关于恶性肿瘤研究的论文迅猛增加。大量的基础研究投入对了解恶性肿瘤发生和发展分子机制,并在此基础上建立合适的癌症预防和治疗措施是非常重要的。但问题是我国肿瘤学研究有“跟风”现象。国外尤其是美国肿瘤学界出现某种新概念、新疗法等,国内部分研究者热衷于跟随、免费为其宣传,结果用

了不少科研经费,收效却很低。1989年,美国国立卫生研究院(NIH)外科医生 Steven A Rosenberg 报道了重组白细胞介素-2(IL-2)能够体外激活外周血淋巴细胞杀伤肿瘤细胞(LAK),LAK/IL-2疗法随即风靡中国。中国肿瘤工作者迅速在临床上推广了LAK/IL-2疗法,甚至县级医院也开展LAK/IL-2疗法。后来证明这一疗法对绝大多数癌症无效、且副作用大、费用高昂,这一“热点”就这么冷却了下来,至今无人问津。随后美国又掀起了肿瘤基因治疗的“热点”,并相继创刊了当时分值较高的 *Gene Therapy*、*Cancer Gene Therapy* 和 *Human Gene Therapy* 等专业杂志。中国学者紧跟其步伐,开展了系列证明其有效性的基础研究,并抢先对这些疗法进行了临床应用,近期这一“热点”又偃旗息鼓、不了了之了。2015年诺贝尔医学奖授给3位科学家,其中一位是我国研究青蒿素的屠呦呦教授,而那些在顶级杂志发表那么多文章的人却没有得到这个荣誉,说明国际医学界尊重开展原创性工作、对科学有重大贡献的科学家,而那些人云亦云的盲目“跟风”者是难以得到国际同行尊重的。

科学研究需要通过对科学问题深入探索,掌握癌症发生、发展的基本规律,建立自信、自强的科研竞争机制和氛围,克服功利主义和浮夸思想。基础研究的科学问题应该且必须是在我国恶性肿瘤的预防、筛查、治疗和预后管理等肿瘤防控的实际需求中被提炼出来。我国目前还是一个发展中国家,科技资源相对紧缺,基础研究不能与恶性肿瘤的防控需求实际脱节,而且基础研究成果应该能够用于指导癌症预防和控制实践。基础理论研究应避免“盲目”跟风国外进展,需要根据中国肿瘤控制的实际需求,提出新理论、新方法,指导我国恶性肿瘤的预防和控制实践,特别是对高发、特发恶性肿瘤。目前需要考虑的关键问题是新理论、新技术研究应服务于我国高发癌症和特发癌症的个体化预防和个体化治疗,同时建立投入-产出比合理的癌症预防控制管理模式,依赖于独立自主的癌症基础理论研究。

(2)恶性肿瘤病因学研究应服务于癌症预防和控制的需求:各种组织类型恶性肿瘤可能有自己独特的病因,如肝细胞癌主要病因是HBV和/或HCV的慢性感染,宫颈癌的主要病因是HPV慢性感染,但多数恶性疾病可能有共有的病因-慢性炎症。如前文所述,恶性肿瘤是环境因素和遗传因素交互作用的结果。在遗传学方面,2005年美国NIH癌症中心 Maxwell P. Lee 应用美国 Affymetrix 公司研制含

人类全基因组范围内 11 555 个单核苷酸多态性(SNP)高密度探针微阵列(基因芯片)研究几十例食管癌病例和匹配健康对照的生殖遗传差异性,论文发表后引领了风靡一时的、以病例-对照研究为基本设计的癌症全基因组关联性(GWAS)研究^[46]。我国学者随后迅速开展了各种组织类型恶性肿瘤GWAS研究,在 *Nat Genet* 上发表论文数量超过其他国家。GWAS研究对认识恶性肿瘤遗传易感性、探索恶性肿瘤发生、发展的分子机制的确有一定的帮助,但需注意如下问题:①投资巨大:采用病例-对照设计,由于难以严格匹配,获得的结果有时似是而非,不同人群得出的结果有很大的差异,为了提高研究结果的可重复性(稳定性),需要大幅度增加病例和对照的样本量,而基因芯片技术、产品和一些后续数据分析技术被国外公司垄断,导致科研经费外流;②产出不高:由于研究设计采用病例-对照设计,结果只能说明某SNP位点与癌症危险性之间的统计学关联,而且反映这种关联性的比值比(OR值)绝大多数介于1.0~1.4之间^[47],这样OR值的SNP位点难以用于恶性肿瘤危险性预测,也难以用于恶性肿瘤的预防;③缺乏遗传和环境交互作用:遗传易感性对恶性肿瘤发生的外显率取决于其与环境因素的交互作用,在目前开展的GWAS中基本没有包含环境因素,如果将环境因素纳入多因素回归分析,遗传因素的贡献很可能就被“淹没”了;即使没有加入环境因素,环境暴露这个混杂因素也是客观存在的;④种族安全问题:目前广泛使用高密度、多遗传位点的基因芯片很可能暴露了我国人口遗传精细特点,而且大样本遗传数据因为发表的需要往往被要求储存于美国db-GAP数据库中。如果这些数据落入别有用心者手中,可能造成潜在的威胁。因此,科学工作者在进行遗传学研究中应特别注意规避各种短期和长期潜在风险。与遗传因素相比,环境因素对癌症病因贡献较大,如HBV感染对肝细胞癌的OR值介于5~49之间^[48],而且环境因素是可以后天通过公共卫生方法进行控制和改变而大幅降低癌症发生风险。在研究环境危险因素方面,同样需要先用病例-对照研究确定与癌症有统计学关联的环境危险因素,然后在大规模队列研究中予以确定何种环境危险因素以及环境因素在何种遗传背景下是恶性肿瘤的病因。我国各地区经济发展不平衡,各地恶性肿瘤的种类和频率分布参差不齐,也为癌症病因学研究提出了新挑战、新机遇。目前我国恶性肿瘤病因学研究比较缺乏以中国不同地区自然人群和特殊暴露人群为基

础的系列大型队列研究,缺乏对国外利用有限资源得出科学结论的再评判机制和对我国高发肿瘤病因探索的科研计划,更缺乏针对队列中的危险因素进行干预等特异性预防对癌症发生率和生存指标进行评估的耐心和坚持,以至于目前的病因学研究尚不能真正用于制定针对恶性肿瘤特异性预防的卫生政策,无法满足对恶性肿瘤预防控制“关口前移”的战略需求。

目前,恶性肿瘤研究已进入多视角、全方位的系统整合时代,越来越依赖于多学科、跨领域的交叉渗透融合和紧密协同的大兵团作战。但是,无论恶性肿瘤诊疗技术如何更新,大规模流行病学队列研究在确定恶性肿瘤病因方面都是必不可少的。目前我国癌症病因学研究需要建立基于中国不同地区自然人群和特殊暴露人群的大型前瞻性队列研究,开展对国外有限资源得出科学结论的再评判和对我国高发肿瘤病因进行探索,评估针对队列中的危险因素进行积极预防对癌症发生率和生存指标的影响。需要在中国人开展随机对照临床试验(RCT)验证在其他国家人群中发现的阿司匹林、二甲双胍等化学预防措施对某些类型癌症的一级和三级预防效果。在国内优势单位的带动下,建立完善的研究技术平台标准,使不同单位所获得的研究数据具有可比性,以实现资源的整合、共享和充分利用,促进前沿技术、基础研究和恶性肿瘤临床诊治的紧密衔接,建立整体协同的研究模式,进行系统化、多角度联合攻坚,有望取得恶性肿瘤病因学研究的重大突破,最终为恶性肿瘤的防控提供理论和技术支持。

(3)恶性肿瘤预后研究应服务于指导临床治疗技术的改进:目前我国恶性肿瘤临床治疗规范和指南大多是由资深临床医生在美国等发达国家的诊疗指南基础上进行小幅改动而制定的,根据中国临床工作实际做出大幅度调整的很少。由于执行标准不统一,现有指南也并未得到很好的落实。RCT和流行病学队列研究在评价肿瘤治疗方法和药物疗效方面的作用是无可替代的。目前我国虽然有对癌症治疗,尤其是手术治疗后患者复发、转移的预后队列研究,但大部分研究是由实施癌症治疗医院开展的预后队列研究,并以回顾性队列为主,其研究结果反映了本单位疗效,缺乏第三方的独立验证。目前缺乏多中心疗效互相验证机制,缺乏以社区为基础的临床治疗方法疗效评价机制,缺乏前瞻性队列和RCT研究。此外,多数大型医疗机构缺乏对肿瘤患者接受治疗后的随访机构,主要因为没有用于随访的经

费来源和人员编制。研究通常由低年资医生、护士和研究生参与随访,结果的真实性和可重复性往往需要进一步确定。目前开展的预后随访研究基本服务于论文发表需要,很少用来评判临床治疗的效果。此外,当前医疗技术的改进主要依赖国外先进仪器设备的更新和相应技术的普及,缺乏中国医生创建的诊疗技术在国内医疗行业的普遍应用。

恶性肿瘤临床治疗的有效性主要体现在某种临床治疗技术和方式对延长患者有效生存、降低身体和心理痛苦、提高生活质量。因此,迫切需要在2个以上大型医疗中心建立相互验证的恶性肿瘤预后研究队列,定位为“发现队列”和“验证队列”,对每种恶性肿瘤的治疗方法疗效进行评估,判定两种队列结果的一致性和差异。最好是由利益非相关第三方对临床疗效进行独立评估。这种大规模流行病学方法能够很好地回答以下问题:①何种患者适合何种方式的治疗;②哪些治疗方法不能使患者生存受益,甚至有害;③哪些方法虽然使病人生存受益,但是耗资巨大,“投入产出比”较低,难以推广;④哪些治疗方法和技术使患者生存受益,“投入产出比”处在合理范围,可以推广。需改变对国外高科技产品不加以辨别地全盘接受的情况。这些研究可以使一些盲目跟随外国技术的临床医生变成一个运用技术治疗某种具体恶性肿瘤的思想者和实践者。需要进行管理创新,在大型公立医院设立随访机构,并且在保护患者隐私权的前提下建立恶性肿瘤医疗数据公共服务体系,开展院际间信息互通,以便由符合资质的科研团队利用患者诊疗信息进行预后评估研究。通过大规模前瞻性流行病学研究,确定中国人恶性肿瘤诊疗和管理的临床指南。鼓励中国医生创建的诊疗技术在国内医疗行业得到推广应用。

(4)加强恶性肿瘤信息化建设,规范全国恶性肿瘤现场流调标准,建立中国人恶性肿瘤大样本公共数据库:目前我国恶性肿瘤的发病、治疗和预后相关流行病学资料严重缺乏。随着人口结构的老龄化,疾病谱也发生相应变化,多数恶性肿瘤缺乏在全国范围内的流行状况数据的更新。基于中国人全基因组表达组数据、变异数据、非编码RNA数据为基础的癌症异质性研究,所谓的“大数据”没有在国内建立“资源共享”机制,也就是说中国纳税人付款给外国公司研究的中国“癌症基因组大数据”竟然中国学者不能“共享”,而根据国际杂志论文发表要求在其指定“公共数据库”中储备大数据。这些大数据是研究恶性肿瘤靶向治疗的基础,而发达国家的医药

企业会利用不同人种的“大数据”开展新药创制,以绝对技术优势占有知识产权,然后再以高附加值出售给我国、或者在药品价格谈判中获得绝对优势的话语权。此外,由我国出资建立的癌症发生和预后大队列,也缺乏“共享机制”,以至于对恶性肿瘤病因学和预后研究起决定作用的队列研究也被逐渐“个体化”了,在恶性肿瘤防治中理应发挥的作用并没有得到充分发挥。

我国近10年来在主要肿瘤登记点开展恶性肿瘤发病和死亡登记工作的流行病学调查研究,目前肿瘤登记点已经扩展到166个,获得了大量宝贵的恶性肿瘤相关资料。部分地区建立了相对完整的肿瘤登记制度,记录了1956年以来的肿瘤死亡登记数据和2010年以来的恶性肿瘤发病数据。在国家科研经费持续资助下,专业肿瘤研究单位也相继开展了恶性肿瘤调研工作。各级卫生行政部门和国内肿瘤学会需要组织国内相关领域的专家及单位,在以往流行病学调查经验教训的基础上,形成一个较完善的、便于统一实施的全国恶性肿瘤流调方案及标准。该方案既要实现全国范围内的覆盖,又要将恶性肿瘤的分布情况按不同地区、不同时间以及不同人群特征及其变化趋势真实地展示出来,为病因学研究以及恶性肿瘤的预防控制指明方向。

由中国政府资助研究的中国人全基因组表达组数据、变异数据、非编码RNA数据为基础的癌症异质性研究获得癌症基因组学“大数据”,应在国内建立资源共享机制。使具有一定资质的肿瘤研究专家通过申请获得进入许可,确保中国人恶性肿瘤相关大数据发挥更大效益,既可以用于科学研究、也可用于适合中国人药品开发和恶性肿瘤科普教育等公益事业。同样,由政府资助的、关于中国人恶性肿瘤的发生队列和预后队列获得的流行病学大数据,可在获得国家权威部门和抗癌协会认可的前提下进入国家癌症研究队列,定期获得资助用于队列的维护和更新,以用于中国人恶性肿瘤的特异性预防、早期筛查、早期诊断和预后等研究。

2. 我国恶性肿瘤预防和控制实践中需要注意的问题:

(1) 建立并完善恶性肿瘤防控的“关口前移”运行机制:由于恶性肿瘤被发现时往往处于中晚期,预后较差,大量卫生资源投入晚期癌症的治疗,“投入-产出比”较低。因此,恶性肿瘤的防控需要提前到癌症发生前的预防阶段和早期诊断、早期治疗阶段,就是所谓的“关口前移”。“关口前移”是降低恶性肿瘤

疾病负担的根本措施。虽然预防为主是我国卫生工作的基本方针,由于缺乏强有力的制度保障,恶性肿瘤防治的“关口前移”事实上并没有得到应有的重视和具体的执行。具体原因有以下几个方面:①存在过度诊断、过度治疗的现象:在患者及其家属对恶性肿瘤心理恐惧的基础上出现的过度诊断/治疗会导致药物和检查费用持续上涨,看病难、看病贵的现象成为常态。过度诊断和过度治疗是利益驱动的,结果医院越建越大、患者越治越多,因癌症返贫家庭的比例与医院扩张的速率成正比。大医院通过待遇和引进的国外先进医疗设备,造成“虹吸效应”,抽空了基层优秀人才,导致恶性肿瘤患者集中在大医院难以分流。对稍有名望的肿瘤专科医生来说,患者趋之若鹜、一号难求,医生整天忙于奔命,导致服务质量逐渐下降,医患矛盾逐渐升级。另一方面,由于职务、职称和技术级别晋升的需求,医生需要有国家级科研基金并开展科学研究、发表高水平科研论文。由于没有时间、精力从事基础科学研究,医生可能将科研工作等进行外包,委托盈利机构来完成,导致因学术不端而遭到国际专业杂志撤稿现象时有发生。②重医轻防问题:医院诊疗行为是产生经济效益的,可以上缴上级卫生行政机构/部门部分利润,具有“企业”特性;而疾病预防控制不但不产生经济效益,而且需要政府进行大规模经费投入,具有“事业”特性,容易出现“重医轻防”的局面。

目前“医改”采取了各种措施,希望解决老百姓“看病难、看病贵”问题。笔者认为“医改”首要应该考虑的是对医疗的定位问题。明确医生的工作是“医疗产业链”的一个实现经济效益的“环节”;还是做为“医疗事业”,以保护人民健康为己任。其次,如何在提高医护人员经济和社会待遇的基础上,解决老百姓“看病难、看病贵”问题。如何给临床医务人员一份体面的收入,将医疗行为从“医药产业链一个环节”这一“企业”角色转换成“健康守护者”的“事业”角色,使医生的工作从“治疗恶性肿瘤”转换为“预防和治疗并重”,这样有可能堵住癌症“洪流”的源头。实现医生角色转换的前提是确保良好的工资收入和较高的社会地位,将医生对公益和预防事业的业绩考核放在首要位置。让大型公立医院与基层医疗卫生机构和疾病预防部门成为“利益共同体”,建立恶性肿瘤防控网络、形成有效工作机制。只有这样,才能有效实现恶性肿瘤防控的“关口前移”。

(2) 需要重点加强基层肿瘤预防保健专业人才培养:我国在医学生培养过程中将医学生分为预防

医学专业和临床医学专业。一般来说预防专业学生毕业分配到疾病预防控制部门。全科医学专业、预防医学专业和护理专业毕业生很大一部分在基层社区卫生服务中心工作。基层疾病预防控制中心和社区卫生服务中心专业人员的实际收入比同年资临床医生低,而且发展前途受限,导致基层疾病预防控制中心和社区卫生服务中心专业人员不稳定,难以留住人才。由人口老龄化所致恶性肿瘤疾病负担增加,恶性肿瘤家庭医生和护理队伍需求强劲,但是基层肿瘤医生队伍建设尚不成体系,恶性肿瘤学科基层工作人才和研究型人才明显不足,日常工作负荷过大,人才资源难以满足实际需求。从全国范围来说,由于顶尖的医疗人才大多集中在大城市,一些中小城市、边远地区、基层单位、社区严重缺乏肿瘤预防专业的医疗和预防保健人才。这个环节的缺失和弱化在很大程度上影响恶性肿瘤的预防工作、患者登记随访工作和社区恶性肿瘤宁养工作的顺利展开。

具有高质量和数量合理的基层防控人才队伍是肿瘤健康管理的关键。大幅度提高基层疾病预防控制专业人员的待遇、提供更多个人发展机会是稳定队伍、加强社区恶性肿瘤管理所必须采取的步骤。需要加强疾病预防控制专业师资队伍建设和待遇,提高师资队伍的教学水平,加强规范培训。因此,建立符合中国国情的肿瘤专科医生培训体系、充分调研社会需求、制定培训计划、进行科学管理,有计划地投入人力、物力、财力对有效开展基层肿瘤专业队伍建设至关重要。

(3)建立癌症筛查的指南和标准:上海等发达城市开展了对有明确癌前期病变且早期治疗效果优良的癌症如结直肠癌和胃癌的筛查。目前存在的问题有以下几个方面:①早期筛查缺乏针对性,导致癌症发现率较低,缺乏对高危人群进行有效界定的技术手段,“投入产出比”较低;②目前筛查方法尚不能达到标准化、简单化,不易于被民众所广泛接受。目前尚缺乏机制将大型公立医院的技术力量纳入社区癌症筛查工作中;多数大型公立医院尚没有参与以社区为基础的疾病预防工作体系中。

有些恶性肿瘤有明确的癌前期病变,而且不同组织类型的恶性肿瘤有不同的癌前期病变。不同癌前期病变发生恶性肿瘤的概率也大相径庭。大部分来源于上皮组织的恶性肿瘤(癌症)在早期进展缓慢,为癌症筛查和早期发现提供了机会。其中有些癌前病变可以通过有效干预措施逆转其进化过程。通过流行病学方法可以确定癌症发生的高危危险因

素和容易导致癌变的癌前病变,这些流行病学大数据对确定何种暴露人群是某种癌症的高危人群,甚至极高危人群至关重要。因此,需要应用流行病学方法在开展大量以社区人群为基础的研究基础上,确定某种癌症的高危人群和极高危人群,并对高危人群特别是极高危人群进行定期筛检,建立各种不同组织类型的恶性肿瘤筛查规范和标准,有望在“投入产出比”合理的范围内开展恶性肿瘤的筛查工作。

(4)加强我国自主知识产权药物的临床审批速度,迅速促进创新成果转化、占领知识产权主导权:抗肿瘤药物自主研发是我国摆脱国际垄断资本对药品品种和价格垄断的根本措施,应该加强我国自主研发药物的研发和临床试验。由于恶性肿瘤生存期短,缺乏有效的治疗手段,对新药研制方面应该简化审批手续、降低审批成本、鼓励自主创新药物的研发。我国药审机构通常对我国自主研发的一类新药审批速度远远慢于已经获得发达国家批准的药物,导致实际应用滞后和我国自主研发药物在激烈市场竞争中处于劣势。应该在伦理学允许的范围内对我国自主研发的、机制明确的且有确定临床研究效果的恶性肿瘤靶向治疗药物、传统中药方剂、早期诊断试剂和预后预测试剂优先进入快速审批的绿色通道。一方面为癌症患者求得生机;另一方面为中国恶性肿瘤防控用药保留更多的话语权和定价权。我国人群恶性肿瘤的疾病负担巨大,应该有自己的克“敌”制胜的法宝。

(5)加强我国城乡“恶性肿瘤防控管理网络”建设,健全“社区-CDC-医院”的联动机制:各地卫生行政部门或CDC与辖区内社区卫生服务中心已经建立了工作机制,在恶性肿瘤登记、管理和宁养关怀方面发挥了重要作用。但是大型三级医院,由于隶属于不同行政体系,尚未建立与社区卫生服务中心和/或区(县)CDC就恶性肿瘤早期预防方面相互合作和相互促进的常态工作机制。只在我国经济和健康管理先进城市的区(县)有了初步的恶性肿瘤防控管理网络。就全国范围内来说,目前恶性肿瘤防控管理网络不健全,主要从基础数据掌握、利益共享、责任分担等方面还有很大提升空间。因此,笔者建议大型公立医院设立全科医学科室,与社区卫生服务中心和基层CDC建立“利益共同体”,对服务地域居民进行无缝化健康管理,使大型公立医院由单纯诊治疾病转向医疗和预防并举,将恶性肿瘤“诊断治疗”变成“预防生病”。通过对高危人群和极高危人群进行准确界定和早期干预,包括健康教育、筛查和

预防性治疗高危癌前病变等,能够显著降低癌症的发生率、推迟癌症的发病时间;对能够迅速进展的早期肿瘤进行早期特异性治疗,以降低恶性肿瘤的年龄标化死亡率。建议地方政府将疾病预防和公共卫生事业列入政府公共服务的卫生部分;同时,将医疗保险的首诊支付确定在社区医生和家庭医生,将医疗保险变成“健康保险”。当恶性肿瘤确诊后,政府不仅要向各级医院购买疾病治疗服务,而且要向各级医疗机构购买疾病和健康管理服务,并由全民健康保险支付健康管理的发生额。通过对恶性肿瘤预防和现有机制的优化和整合,有望在恶性肿瘤的预防、早期筛查、早期诊断、早期治疗和预后随访管理等各个方面建立一整套制度和工作网络,规范临床治疗、社区和CDC各自的职能,建立临床、社区和CDC三方“你中有我、我中有你”的恶性肿瘤防控网络,实现管理模式创新,建立恶性肿瘤管理新模式和新手段,提升恶性肿瘤管理的效率、降低成本,以最小的社会代价有效降低恶性肿瘤的发病率和死亡率,推迟发病的时间,显著提升我国肿瘤防控水平。恶性肿瘤管理模式创新也可作为其他慢性病的防控所借鉴。

综上所述,恶性肿瘤在今后将是我国疾病防治工作的重中之重。在过去一段时间对恶性肿瘤控制效果最明显的防控措施是针对危险因素和病因的一级预防。二、三级预防对降低恶性肿瘤死亡率的贡献仍有较大幅度提升的空间。探索何种早期肿瘤能够快速进展为晚期肿瘤,对这类恶性肿瘤开展特异性二级预防是避免过度诊断和过度治疗的关键;亟需多中心前瞻性RCT来评价三级预防效果。恶性肿瘤防治实践需要在以中国人群为基础的研究基础上,进行技术、管理和观念的系列创新,不推荐照搬照抄发达国家的模式。建立中国人群大规模队列研究确定各种癌症发生和转移的各个环节和干预时机,建立恶性肿瘤特异性预防措施,完善肿瘤防控的“关口前移”运行机制,有望缓解甚至降低不断增长的恶性肿瘤整体疾病负担。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (2) : 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (7) : 614-617. DOI: 10.1056/NEJMp1604412.
- [3] Carr R, Ustun B, Chhieng D, et al. Radiologic and clinical predictors of malignancy in the follicular lesion of undetermined

- significance of the thyroid [J]. *Endocr Pathol*, 2013, 24 (2) : 62-68. DOI: 10.1007/s12022-013-9240-4.
- [4] Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, et al. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104 (1) : 198-207. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605993.
- [5] Chen YW, Tong YQ, Yang C, et al. Consumption of hot beverages and foods and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 449. DOI: 10.1186/s12885-015-1185-1.
- [6] 陈建国, 陆建华, 朱源荣, 等. 乙型肝炎病毒感染与肝癌发生的31年随访研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2010, 31 (7) : 721-726. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.07.001.
- Chen JG, Lu JH, Zhu RY, et al. A thirty-one year prospective follow-up program on the HBsAg carrier state and primary liver cancer in Qidong, China [J]. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31 (7) : 721-726. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.07.001.
- [7] Knudsen MD, de Lange T, Botteri E, et al. Favorable lifestyle before diagnosis associated with lower risk of screen-detected advanced colorectal neoplasia [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (27) : 6276-6286. DOI: 10.3748/wjg.v22.i27.6276.
- [8] Hu J, La Vecchia C, Morrison H, et al. Salt, processed meat and the risk of cancer [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2011, 20 (2) : 132-139. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e3283429e32.
- [9] Gao C, Patel CJ, Michailidou K, et al. Mendelian randomization study of adiposity-related traits and risk of breast, ovarian, prostate, lung and colorectal cancer [J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45 (3) : 896-908. DOI: 10.1093/ije/dyw129.
- [10] Kruk J, Czerniak U. Physical activity and its relation to cancer risk: updating the evidence [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14 (7) : 3993-4003. DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.7.3993.
- [11] 曹广文. “癌症进化发育假说”的提出及其对癌症特异性防治的作用 [J]. *第二军医大学学报*, 2015, 36 (4) : 349-361. DOI: 10.3724/SP.J.1008.2015.00349.
- Cao GW. Hypothesis of cancer evolution and development (Evo-Dev) and its significance for specific prophylaxis and treatment of cancers [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2015, 36 (4) : 349-361. DOI: 10.3724/SP.J.1008.2015.00349.
- [12] 鲍萍萍, 吴春晓, 顾凯, 等. 上海市儿童恶性肿瘤发病情况和时间趋势分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37 (1) : 106-110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.01.023.
- Bao PP, Wu CX, Gu K, et al. Incidence trend of malignant tumors in children in Shanghai [J]. *Chin J Epidemiol*, 2016, 37 (1) : 106-110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.01.023.
- [13] Poulsen AH, Sørensen M, Andersen ZJ, et al. Air pollution from traffic and risk for brain tumors: a nationwide study in Denmark [J]. *Cancer Causes Control*, 2016, 27 (4) : 473-480. DOI: 10.1007/s10552-016-0721-x.
- [14] Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Long-term effects of hepatitis B immunization of infants in preventing liver cancer [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151 (3) : 472-480.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.05.048.
- [15] Garland SM, Paaonon J, Jaisamrarn U, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuncted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: post-hoc analysis from a randomized controlled trial [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139 (12) : 2812-2826. DOI: 10.1002/ijc.30391.
- [16] Chang WJ, Du Y, Zhao X, et al. Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (16) : 4586-4596. DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4586.
- [17] 唐认桥, 郑菁, 李泓澜, 等. 生活方式因素健康分值与男性癌症发病的公共卫生学评价 [J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34 (2) : 109-113. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.02.001.
- Tang RQ, Zheng W, Li HL, et al. Lifestyle-related factors and cancer incidence in men: a public health assessment based on a ‘healthy lifestyle score’ [J]. *Chin J Epidemiol*, 2013, 34 (2) : 109-113. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.02.001.
- [18] 倪翀, 郭世昌, 杜琰, 等. 饮食营养与炎症-癌症危险性的关系 [J]. *第二军医大学学报*, 2015, 36 (10) : 1117-1122. DOI: 10.3724/SP.J.1008.2015.01117.
- Ni C, Guo SC, Du Y, et al. Role of diet and nutrition in the risk

- of inflammation-to-cancer[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2015, 36(10): 1117-1122. DOI: 10.3724/SP.J.1008.2015.01117.
- [19] 郭兰伟, 李霓, 王刚, 等. BMI与恶性肿瘤发病风险的前瞻性队列研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(3): 231-236. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.03.003.
- Guo LW, Li N, Wang G, et al. Body mass index and cancer incidence: a prospective cohort study in northern China[J]. *Chin J Epidemiol*, 2014, 35(3): 231-236. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.03.003.
- [20] 胡如英, 龚巍巍, 王蒙, 等. 2型糖尿病与恶性肿瘤发病风险关系的队列研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(12): 1384-1386. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.12.014.
- Hu RY, Gong WW, Wang M, et al. Association between type 2 diabetes mellitus and risk of cancers: a cohort study[J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(12): 1384-1386. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.12.014.
- [21] Samadi AK, Bilslund A, Georgakilas AG, et al. A multi-targeted approach to suppress tumor-promoting inflammation[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35 Suppl: S151-184. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.03.006.
- [22] Lakoski SG, Willis BL, Barlow CE, et al. Midlife cardiorespiratory fitness, incident cancer, and survival after cancer in men: the cooper center longitudinal study[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(2): 231-237. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0226.
- [23] Brenner DR, Yannitsos DH, Farris MS, et al. Leisure-time physical activity and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lung Cancer*, 2016, 95: 17-27. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.01.021.
- [24] 曹广文. 以社区为基础的群体医学在恶性肿瘤预防和控制中的重要意义[J]. *第二军医大学学报*, 2014, 35(1): 1-7. DOI: 10.3724/SP.J.1008.2014.00001.
- Cao GW. Significance of community-based population medicine in prevention and control of malignant diseases[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2014, 35(1): 1-7. DOI: 10.3724/SP.J.1008.2014.00001.
- [25] Chen WQ, Zheng RS, Zeng HM, et al. The incidence and mortality of major cancers in China, 2012[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1): 73. DOI: 10.1186/s40880-016-0137-8.
- [26] Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(14): 1050-1058. DOI: 10.1093/jnci/djt151.
- [27] Munro A, Powell RG, Cohen PA, et al. Spontaneous regression of CIN2 in women aged 18-24 years: a retrospective study of a state-wide population in Western Australia[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2016, 95(3): 291-298. DOI: 10.1111/aogs.12835.
- [28] Ghatalia P, Morgan CJ, Sonpavde G. Meta-analysis of regression of advanced solid tumors in patients receiving placebo or no anti-cancer therapy in prospective trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 98: 122-136. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.10.018.
- [29] 郑莹, 王杰军, 邹建军, 等. 上海市社区癌症患者抑郁状况及其影响因素研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(1): 57-60. DOI: 10.3760/j.issn.0254-6450.2007.01.014.
- Zheng Y, Wang JJ, Zou JJ, et al. Study on the prevalence of depression among cancer patients and its influencing factors in Shanghai[J]. *Chin J Epidemiol*, 2007, 28(1): 57-60. DOI: 10.3760/j.issn.0254-6450.2007.01.014.
- [30] Bains SJ, Mahic M, Myklebust TÅ, et al. Aspirin as secondary prevention in patients with colorectal cancer: an unselected population-based study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21): 2501-2508. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.3519.
- [31] Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): 518-527. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70112-2.
- [32] Sehdev A, Shih YCT, Vekhter B, et al. Metformin for primary colorectal cancer prevention in patients with diabetes: a case-control study in a US population[J]. *Cancer*, 2015, 121(7): 1071-1078. DOI: 10.1002/cncr.29165.
- [33] Albini A, DeCensi A, Cavalli F, et al. Cancer prevention and interception: a new era for chemopreventive approaches[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(17): 4322-4327. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0695.
- [34] Sillars-Hardebol AH, Carvalho B, van Engeland M, et al. The adenoma hunt in colorectal cancer screening: defining the target[J]. *J Pathol*, 2012, 226(1): 1-6. DOI: 10.1002/path.3012.
- [35] Huang YT, Jen CL, Yang HI, et al. Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(27): 3643-3650. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2335.
- [36] Yin JH, Zhang HW, He YC, et al. Distribution and hepatocellular carcinoma-related viral properties of hepatitis B virus genotypes in Mainland China: a community-based study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(3): 777-786. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1001.
- [37] Yin JH, Zhang HW, Li CZ, et al. Role of hepatitis B virus genotype mixture, subgenotypes C2 and B2 on hepatocellular carcinoma: compared with chronic hepatitis B and asymptomatic carrier state in the same area[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(9): 1685-1691. DOI: 10.1093/carcin/bgm301.
- [38] Yin JH, Xie JX, Liu SJ, et al. Association between the various mutations in viral core promoter region to different stages of hepatitis B, ranging of asymptomatic carrier state to hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(1): 81-92. DOI: 10.1038/ajg.2010.399.
- [39] Yin JH, Wang JX, Pu R, et al. Hepatitis B virus combo mutations improve the prediction and active prophylaxis of hepatocellular carcinoma: a clinic-based cohort study[J]. *Cancer Prev Res*, 2015, 8(10): 978-988. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0160.
- [40] Chang WJ, Gao XH, Han YF, et al. Gene expression profiling-derived immunohistochemistry signature with high prognostic value in colorectal carcinoma[J]. *Gut*, 2014, 63(9): 1457-1467. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305475.
- [41] Yin JH, Li N, Han YF, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29): 3647-3655. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5896.
- [42] Han YF, Cai H, Ma LY, et al. Expression of orphan nuclear receptor NR4A2 in gastric cancer cells confers chemoresistance and predicts an unfavorable postoperative survival of gastric cancer patients with chemotherapy[J]. *Cancer*, 2013, 119(19): 3436-3445. DOI: 10.1002/cncr.28228.
- [43] Han YF, Cai H, Ma LY, et al. Nuclear orphan receptor NR4A2 confers chemoresistance and predicts unfavorable prognosis of colorectal carcinoma patients who received postoperative chemotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(16): 3420-3430. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.001.
- [44] Ji XW, Zhang Q, Du Y, et al. Somatic mutations, viral integration and epigenetic modification in the evolution of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma[J]. *Curr Genomics*, 2014, 15(6): 469-480. DOI: 10.2174/1389202915666141114213833.
- [45] Liu WB, Wu JF, Du Y, et al. Cancer evolution-development: experience of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis[J]. *Curr Oncol*, 2016, 23(1): e49-56. DOI: 10.3747/co.23.2836.
- [46] Hu N, Wang CY, Hu Y, et al. Genome-wide association study in esophageal cancer using GeneChip mapping 10K array[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(7): 2542-2546. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3247.
- [47] Du Y, Xie JX, Chang WJ, et al. Genome-wide association studies: inherent limitations and future challenges[J]. *Front Med*, 2012, 6(4): 444-450. DOI: 10.1007/s11684-012-0225-3.
- [48] Nguyen VTT, Law MG, Dore GJ. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden[J]. *J Viral Hepat*, 2009, 16(7): 453-463. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01117.x.

(收稿日期: 2016-08-29)

(本文编辑: 王岚)