

• 院士论坛 •



**李兆申** 中国工程院院士,海军军医大学(第二军医大学)长海医院消化内科主任、主任医师、教授。兼任中国医师协会常务理事、内镜医师分会会长、胰腺病学专业委员会主任委员。曾任国务院学位委员会学科评议组成员、中华医学会常务理事、中华医学会消化内镜学分会主任委员。在消化内镜和胰腺病诊治领域开展系统性创新工作,提出内镜体检新理念,建立质控标准和培训体系;建立慢性胰腺炎“药物-碎石-介入-手术”微创治疗新模式,创建重症急性胰腺炎和胰腺癌多项诊疗新技术。作为第一完成人获国家科学技术进步奖二等奖4项,获何梁何利基金科学与技术进步奖、首届中国医师奖,被评为全国优秀科技工作者,入选军队科技领军人才,荣立一等功1次、二等功3次。作为第一作者或通信作者发表的SCI论文被引近4 000次,研究内容被写入55部国际指南。牵头制定我国专业指南或共识26部,主持国家科技支撑计划等课题41项,获发明专利授权20项,主编专著47部。培养研究生149名,其中2名为全国百篇优秀博士学位论文获得者。

DOI:10.16781/j.0258-879x.2020.01.0001

## 我国消化道早癌筛查的挑战和展望

杜奕奇, 李兆申\*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院消化内科, 上海 200433

**[摘要]** 我国是消化道肿瘤高发国家,以胃癌、食管癌和结肠癌为代表的三大消化道肿瘤严重威胁着我国人民的健康水平,也造成了沉重的医疗负担。本文从近年来国家颁布的相关政策入手,分别针对胃癌、食管癌、结肠癌和胰腺癌的筛查流程加以评述,评估胃癌的血清胃蛋白酶原联合胃泌素检测、结肠癌的粪便和血液基因检测、胰腺癌的“血清液体活组织检查”等新技术对早癌的筛查效果,并提出消化道早癌筛查工作现阶段存在的困难和挑战。通过回顾和展望,进一步明确了推动消化道早癌筛查行动和研究对于降低我国消化道肿瘤病死率的重要意义。

**[关键词]** 胃肿瘤;食管肿瘤;结肠肿瘤;筛查;早期诊断;血清学标志物

**[中图分类号]** R 735.04

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2020)01-0001-05

### Challenges and prospects for early gastrointestinal cancer screening in China

DU Yi-qi, LI Zhao-shen\*

Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** China is a country with high incidence of gastrointestinal (GI) cancer. Gastric cancer, esophageal cancer and colon cancer seriously threaten the health of people, and leads to heavy medical burdens. This review discusses the current screening protocol of GI cancer and pancreatic cancer. It also interprets the relevant policies issued by the state in recent years, and evaluates the effects of new technologies such as serum pepsinogen combined with gastrin in detecting gastric cancer, fecal and blood gene detection for colon cancer, and “serum liquid biopsy” of pancreatic cancer for early cancer screening. We also point out the difficulties and challenges in cancer screening at early stage, and the significance of promoting early cancer screening to reduce the mortality of GI cancer in China.

**[Key words]** stomach neoplasms; esophageal neoplasms; colonic neoplasms; screening; early diagnosis; serum biomarkers

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(1): 1-5]

[收稿日期] 2020-01-07

[接受日期] 2020-01-12

[作者简介] 杜奕奇, 博士, 教授、主任医师, 博士生导师. E-mail: duyiqi@hotmail.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161335, E-mail: zhsl@vip.163.com

我国是消化道肿瘤高发国家,每年新发的胃癌、食管癌和结肠癌超过100万例<sup>[1]</sup>,而全球新发的消化道三大肿瘤约为每年269万例<sup>[2]</sup>,中国的消化道肿瘤新发病例约占全球总数的40%。消化道肿瘤使我国承受了巨大的医疗和经济负担,也是制约我国人民健康水平提升的主要阻碍。2019年9月,国家卫生健康委员会等10部门联合颁发了《健康中国行动——癌症防治实施方案(2019—2022年)》<sup>[3]</sup>,提出了癌症的“早诊早治推广行动”,以制定推广技术指南、扩大覆盖面及受益人群、健全筛查长效机制为重点,推进癌症筛查与早诊早治工作向纵深发展。本文就目前我国早期胃癌、食管癌、结肠癌和胰腺癌的筛查现状作一回顾,分析目前取得的进展和面临的挑战,为推广现阶段早癌筛查工作奠定基础。

## 1 早期胃癌筛查的研究现状

胃癌作为我国发病率最高的消化道肿瘤(31/10万),最早受到政府和各级医疗单位的重视。2019年6月,国家卫生健康委员会颁布了《上消化道癌人群筛查及早诊早治技术方案》,提出针对选定地区符合条件的居民,通过集体宣教、单独交谈、签署知情同意后开展胃镜普查,筛查出食管和胃的高级别上皮内瘤变和早癌,要求内镜筛查阳性率在胃癌发生一般风险地区>1.0%、在胃癌高发区>2.0%,胃癌早期诊断率>50%<sup>[4]</sup>。上述方案为我国推广胃癌筛查提出了目标和考核标准,具有引领性的战略意义。但上述目标是在参加筛查对象对胃镜依从性达到100%的基础上提出的,在实际应用中会存在内镜应答率不高的困难,将导致筛查阳性率下降。因此,有必要在胃镜检查前采取“预筛查”技术,对筛查对象发生胃癌的风险进行充分评估,针对中危及高危人群开展重点内镜筛查,以提高内镜检出率(即阳性率)。

我国学者在如何判断胃癌高危人群、建立可行的筛查流程上经历了3个阶段。第1阶段是2014年之前,基本采用胃镜普筛或单一血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)评估方法,通过以下6项指标判定高危人群:(1)年龄40岁以上;(2)胃癌高发地区人群;(3)幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染者;(4)既往患有慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、胃息肉、手术后残胃、

肥厚性胃炎、恶性贫血等胃癌前疾病;(5)胃癌患者一级亲属;(6)存在胃癌其他高危因素(高盐、腌制饮食、吸烟、重度饮酒等)。但该方法覆盖的高危人群较为有限,部分定义不容易把握,因此总体筛查阳性率和内镜应答率不高,筛查阳性率为0.3%~0.8%,早期诊断率为50%~60%<sup>[5-6]</sup>。

第2阶段是2014—2017年,中华医学会消化内镜学分会和中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会联合制定了《中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年,长沙)》<sup>[7]</sup>,首次提出了将血清PG、胃泌素17(gastrin-17, G-17)和Hp抗体三者联合用以区分胃癌高危人群。该方案主要参考了日本的“ABC法”,将胃癌风险分为4级:A级为PG(-)、Hp(-),可不进行内镜检查;B级为PG(-)、Hp(+),至少每3年行1次内镜检查;C级为PG(+)、Hp(+),至少每2年行1次内镜检查;D级为PG(+)、Hp(-),应每年行1次内镜检查。上述分级法为定性方法,尽管对于后续随访的时间间隔作了规定,但是对于筛查胃镜的迫切性未做要求,因此在实施中存在标准不统一、阳性率不高等问题。

第3阶段是2017年之后,以国家消化系统疾病临床医学研究中心牵头制定的《中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案)(2017年,上海)》<sup>[8]</sup>为基础,首次提出了胃癌发生风险“精准分层”的理念,将既往的定性分级法升级为风险量表评估法。中国消化道早癌防治中心联盟通过一项近1.5万例的临床研究,明确了Hp感染和胃黏膜萎缩状态对判断胃癌发生风险的价值,建立了以“PG+G-17+Hp抗体”为核心的血清学胃癌筛查量表,该量表诊断胃癌的灵敏度达70.8%,阴性预测值高达98.8%,准确度达75.7%,显著优于传统的“ABC法”<sup>[9]</sup>。该研究发表后,被评为我国2018—2019年度“消化道领域十佳临床研究”。基于该量表在我国部分地区开展的胃癌筛查效果显示,在目前已筛查的6万余例筛查对象中,中危+高危人群比例约为35%,胃癌检出率接近2.0%,胃癌早期诊断率高达76.9%。

近期一项临床研究比较了不同胃癌血清学筛查方法的效果,对来自浙江的30126例筛查对象分别采用“ABC法”(PG联合Hp抗体)、“新ABC法”(PG联合G-17)和量表法进行胃癌筛查,结果显示量表法的胃癌检出率最高(3.4%),显著



高于“新ABC法”(1.7%,  $P < 0.05$ )和“ABC法”(2.1%,  $P < 0.05$ )<sup>[10]</sup>,表明量表法较传统的胃癌血清筛查法具有一定优势,值得进一步推广。另据一项浙江某地的未公开发表资料显示,自2010—2018年开展早癌筛查行动后,当地的胃癌发病率由2010年的91/10万降至2018年的79/10万,病死率由59/10万降至35/10万,表明开展胃癌筛查有助于降低胃癌发病率和病死率,是实现肿瘤防控的有益措施,但血清学+内镜的筛查效果还需更大样本量的临床研究加以评估。

值得注意的是,磁控胶囊胃镜作为一种无痛苦、高清晰度的胃镜替代方法,有望用于胃癌的筛查。初步研究结果显示,与传统电子胃镜相比,磁控胶囊胃镜诊断胃疾病的灵敏度为85%~92%,特异度为67%~95%,与胃镜检查结果的一致性为87%~98%<sup>[11]</sup>。目前该技术已在国内越来越多的医院中应用,对于开展胃癌筛查、提高筛查对象依从性和应答率有积极作用。

## 2 早期食管癌筛查的研究现状

我国为食管癌高发国家,2018年流行病学数据显示,我国食管癌发病率为13.9/10万,在恶性肿瘤中居第5位,我国食管癌新发病例和死亡病例分别占全球总数的53.7%和55.7%,而且以鳞状细胞癌为主,与西方国家不同<sup>[1]</sup>。食管癌的筛查主要依赖胃镜,缺乏特异性的血清学标志物,因此通常与胃癌一起作为上消化道癌筛查的目标。

食管癌的高危人群包括:(1)年龄40岁以上;(2)食管癌高发地区人群;(3)有食管癌家族史;(4)既往患有食管癌前疾病或癌前病变者;(5)存在其他食管癌高危因素(吸烟、重度饮酒、头颈部或呼吸道鳞状细胞癌等)<sup>[12]</sup>,但上述高危因素难以作为筛查目标人群的适应证。内镜及病理活组织检查仍是目前诊断早期食管癌的“金标准”,对于食管癌尚缺乏类似胃癌筛查的“预筛查”措施(如血清学检测),因此筛查阳性率难以提高。内镜下食管黏膜碘染色或电子染色+指示性活组织检查的组合操作技术已成为我国现阶段最实用有效的筛查方法。既往使用的食管拉网细胞学检查和上消化道钡剂筛查方法因诊断效能低、容易造成食管损伤等问题,已不用于食管癌筛查。新型的磁控胶囊食管内镜目前处于研发阶段,今后有望用于食管癌筛查。

2019年底,国家消化内镜专业质控中心牵头

制定了更为详尽的《中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见(2019年,新乡)》<sup>[13]</sup>,推荐食管癌筛查起始年龄为40岁,至75岁或预期寿命小于5年时终止筛查,同时加入了热烫饮食、进食过快、室内空气污染、牙齿缺失等新的高危因素;推荐将早期食管癌及上皮内瘤变(或异型增生)作为主要筛查目标,对食管癌极高发地区的筛查目标人群推荐每5年进行1次内镜普查,对食管癌非高发区的目标人群推荐食管癌风险分层初筛;推荐使用食管新型细胞收集器进行细胞学检查联合生物标志物检测,可对Barrett食管相关异型增生及早期食管腺癌进行有效初筛,但对食管鳞状细胞癌的筛查效果有待进一步评价。上述推荐意见的提出对于规范我国今后的食管癌筛查有积极意义。

## 3 早期结肠癌筛查的研究现状

结肠癌在我国呈高发及上升态势,2018年预计我国结肠癌新发病例超过52.1万,死亡病例约24.8万,新发和死亡病例均接近全世界同期结肠癌病例的30%<sup>[1]</sup>,医疗负担沉重。对于结肠癌的高危人群缺乏较为明确的定义,一般认为年龄>50岁、有结肠癌家族史、吸烟、BMI>25 kg/m<sup>2</sup>等是结肠癌的相对高危因素<sup>[14]</sup>。

2019年,国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海)牵头制定了《中国早期结直肠癌筛查流程专家共识意见(2019,上海)》<sup>[15]</sup>,提出了一系列新的筛查理念和方法。在筛查模式方面,建议人群筛查与伺机筛查有机结合;推荐筛查对象为50~75岁人群,无论是否存在报警症状;推荐粪便隐血试验(fecal occult blood test, FOBT)为价廉、高效的首选预筛查方法;粪便的多靶点DNA检测在临床中有一定应用,灵敏度>90%,但缺乏大样本筛查效果的数据;血浆Septin9(SEPT9)基因甲基化检测是一种新的血液“预筛查”方法,小本研究提示其诊断结直肠癌的灵敏度和特异度分别为74.8%和87.4%,但对于结肠癌前病变如腺瘤的诊断价值难以确定,因成本因素也难以用于人群筛查,可能对于伺机筛查有一定价值。

目前结肠癌的筛查也缺乏特异性的血清学标志物,依赖粪便的检测仍是预筛查结肠癌的主流措施。我国科研人员近期发现,以循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)甲基化标志物建

立的结肠癌诊断模型准确度达到96%,显著高于临床常用的结肠癌血清学标志物癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA; 67%);对1 493例结肠癌高危人群的检测结果显示,ctDNA诊断早期结肠癌的灵敏度高达89.7%,对进展期腺瘤(癌前病变)的检出灵敏度也达到33.3%,且患者具有较好的依从性<sup>[16]</sup>。该研究为结肠癌的早期筛查提供了新的无创检测方法。

#### 4 早期胰腺癌筛查的研究现状

胰腺癌是消化系统恶性程度最高的肿瘤,早期诊断困难,预后极差。我国胰腺癌年发病率约为9.2/10万,病死率约为8.1/10万<sup>[1]</sup>。但是胰腺癌属于乏血供肿瘤,与消化道非直接接触,因此通过血液或粪便检测标志物均相当困难。胰腺癌的早期诊断一直是世界性难题,寻找胰腺癌早期诊断新技术并建立可行的筛查方案是胰腺癌研究的难点。血清分子标志物(蛋白抗原、外泌体、ctDNA和miRNA等)近年来展现了对胰腺癌的诊断价值,通常被称为“液体活组织检查”。该方法能监测肿瘤或转移灶释放到血液的循环肿瘤细胞、外泌体或ctDNA碎片,是检测肿瘤的突破性技术,也是“精准医疗”代表性的早期诊断技术。

血清中的CA19-9是经典的胰腺癌标志物,但其检测胰腺癌的灵敏度和特异度均不高(50%~70%),因此难以用于筛查胰腺癌,目前多将其作为胰腺癌肿瘤负荷和预后判断的标志物。然而,通过多种分子标志物的联合(例如miRNA、ctDNA等)可以提高CA19-9的诊断价值。海军军医大学(第二军医大学)长海医院研究团队建立了多种血清miRNA组合(miRNA-21、miRNA-25、miRNA-155、miRNA-196a等)诊断胰腺癌的方法,在胰腺癌患者中,不同的miRNA(包括miRNA-4306、miRNA-1246、miRNA-3976和miRNA-4644)在循环外泌体中上调,可以区分胰腺癌和非胰腺癌对照,总灵敏度为100%,特异度为80%<sup>[17-19]</sup>。

2019年,美国约翰霍普金斯大学研究发现不同来源的肿瘤具有特征性的血清游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)图谱,其对胰腺癌的诊断价值较高(AUC为0.86)<sup>[20]</sup>。胰腺癌为少见肿瘤,通过流行病学及遗传学手段确定胰腺癌高风险人群,可

缩小筛查范围,为制定符合卫生经济学的筛查策略提供依据。最新的国际指南建议,对于胰腺癌的筛查应该区分一般人群和高风险人群,对于高风险人群(新发糖尿病、胰腺癌家族史等)开展筛查可能更有意义<sup>[21]</sup>。有学者基于血糖、体质量和糖尿病发病年龄建立了新发糖尿病患者胰腺癌风险预测评分模型(enriching new-onset diabetes for pancreatic cancer, ENDPAC),可预测新发糖尿病患者3年内发生胰腺癌的风险(AUC为0.87),该评分 $\geq 3$ 分预测3年内发生胰腺癌的灵敏度和特异度均达到80%<sup>[22]</sup>。因此,有必要针对胰腺癌不同风险分层的人群制定针对性的筛查模式,从而建立符合卫生经济学的筛查方案。2019年底,国家科学技术部对于“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项中的国家重点研发计划“胰腺癌筛查新技术评价和方案优化研究”(2019YFC1315900)立项,希望通过血清学检测新技术研发,建立可行的胰腺癌筛查流程。这体现了国家对于胰腺癌筛查领域的重视。

#### 5 我国消化道早癌筛查面临的困难和挑战

尽管我国学者近年来针对胃癌、结肠癌等肿瘤的早期诊断和筛查取得了一系列进展和初步筛查效果,但也应该看到,在我国目前阶段开展大规模筛查还存在一些困难,主要体现在:(1)医疗资源的投入相对不足,一些新技术和新方法因为成本较高,尚未纳入医保,筛查例数有限;(2)医疗政策的制定相对滞后,缺少相关的政策和法规,基层医疗单位的积极性不足;(3)健康意识的理念相对落后,广大民众对于早癌筛查的接受度不高,主要表现在内镜应答率低、血检率低;(4)信息化的普及程度相对不高,与早癌筛查相关的人口基础数据、各地区的肿瘤发病数据和背景信息不易获得,人工智能平台和数据库建设较为滞后。鉴于上述挑战,近期国家也不断出台新政策,鼓励各级医院开展早癌筛查和防控工作,相信随着筛查新技术的进步,我国消化道肿瘤负担大国的面貌有望改善。

#### [参考文献]

- [1] CHEN W, SUN K, ZHENG R, ZENG H, ZHANG S, XIA C, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30: 1-12.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, SIEGEL R L, TORRE L A, JEMAL A. Global cancer statistics



- 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68: 394-424.
- [3] 国家卫生健康委,国家发展改革委,教育部,科技部,财政部,生态环境部,等. 关于印发健康中国行动——癌症防治实施方案(2019—2022年)的通知[EB/OL]. (2019-09-20) [2020-01-07]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s5878/201909/2cb5dfb5d4f84f8881897e232b376b60.shtml>.
- [4] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发上消化道癌人群筛查及早诊早治等技术方案的通知[EB/OL]. (2019-06-18) [2020-01-07]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7930/201906/50f8c202839a4b1c9afd81441e1b88af.shtml>.
- [5] 袁媛. 1997—2011年辽宁省庄河地区胃癌高危人群筛查效果评估[J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34: 538-542.
- [6] 吕艳丽,李毅,刘光顺,吴齐,刘卫东,李士杰,等. 胃癌高发区血清胃蛋白酶原初筛加高危人群胃镜检查方案与直接胃镜筛查方案的效果比较[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35: 394-397.
- [7] 中华医学会消化内镜学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年,长沙)[J]. *中华消化杂志*, 2014, 34: 433-448.
- [8] 国家消化系统疾病临床医学研究中心,中华医学会消化内镜学分会,中华医学会健康管理学分会,中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会,中国医师协会内镜医师分会消化内镜健康管理及体检专业委员会,国家消化内镜质控中心,等. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案)(2017年,上海)[J]. *中华健康管理学杂志*, 2018, 12: 8-14.
- [9] CAI Q, ZHU C, YUAN Y, FENG Q, FENG Y, HAO Y, et al; Gastrointestinal Early Cancer Prevention & Treatment Alliance of China (GECA). Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: a nationwide multicentre study[J]. *Gut*, 2019, 68: 1576-1587.
- [10] 倪栋琼,吕宾,包海标,金海峰,赵晶,徐毅,等. 不同血清学危险分层方法在人群早期胃癌筛查中的比较研究[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58: 294-300.
- [11] 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会,中国医师协会内镜医师分会消化内镜健康管理及体检专业委员会,中华医学会消化内镜分会胶囊内镜协作组,中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会,中华医学会健康管理学分会. 中国磁控胶囊胃镜临床应用专家共识(2017年,上海)[J]. *中华健康管理学杂志*, 2017, 11: 487-495.
- [12] 中华医学会消化内镜学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014年,北京)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2015, 32: 205-224.
- [13] 国家消化内镜专业质控中心,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,中国医师协会内镜医师分会,中华医学会消化内镜学分会,中华医学会健康管理学分会,等. 中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见(2019年,新乡)[J]. *中华健康管理学杂志*, 2019, 13: 465-473.
- [14] 中华医学会消化内镜学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014年,北京)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2015, 32: 341-360.
- [15] 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,中华医学会健康管理学分会,中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会,中国医师协会内镜医师分会内镜健康管理及体检专业委员会,等. 中国早期结直肠癌筛查流程专家共识意见(2019,上海)[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99: 2961-2970.
- [16] LUO H, ZHAO Q, WEI W, ZHENG L, YI S, LI G, et al. Circulating tumor DNA methylation profiles enable early diagnosis, prognosis prediction, and screening for colorectal cancer[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2020, 12. pii: eaax7533. doi: 10.1126/scitranslmed.aax7533.
- [17] KONG X, DU Y, WANG G, GAO J, GONG Y, LI L, et al. Detection of differentially expressed microRNAs in serum of pancreatic ductal adenocarcinoma patients: miR-196a could be a potential marker for poor prognosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56: 602-609.
- [18] LIU J, GAO J, DU Y, LI Z, REN Y, GU J, et al. Combination of plasma microRNAs with serum CA19-9 for early detection of pancreatic cancer[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131: 683-691.
- [19] LIU R, CHEN X, DU Y, YAO W, SHEN L, WANG C, et al. Serum microRNA expression profile as a biomarker in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer[J]. *Clin Chem*, 2012, 58: 610-618.
- [20] CRISTIANO S, LEAL A, PHALLEN J, FIKSEL J, ADLEFF V, BRUHM D C, et al. Genome-wide cell-free DNA fragmentation in patients with cancer[J]. *Nature*, 2019, 570: 385-389.
- [21] US Preventive Services Task Force; OWENS D K, DAVIDSON K W, KRIST A H, BARRY M J, CABANA M, CAUGHEY A B, et al. Screening for pancreatic cancer: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement[J]. *JAMA*, 2019, 322: 438-444.
- [22] SHARMA A, KANDLAKUNTA H, NAGPAL S J S, FENG Z, HOOS W, PETERSEN G M, et al. Model to determine risk of pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes[J/OL]. *Gastroenterology*, 2018, 155: 730-739.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.023.