

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00001

· 专家论坛 ·

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

曹广文*

第二军医大学热带医学与公共卫生学系流行病学教研室,上海市医学生物防护重点实验室,上海 200433

[摘要] 近10年来恶性肿瘤、脑血管病、心脏病位居我国城市人口死亡原因的前3位。由于缺乏有效的预防和控制方法,恶性肿瘤目前是人平均寿命之前死亡的主要原因。探索恶性肿瘤的危险因素以及发生和发展规律应是现代医学研究的重点。以社区为基础的恶性肿瘤流行病学研究是准确确定各种恶性肿瘤发病率、死亡率及其变化趋势;评价我国社会恶性肿瘤疾病负担;探索病因及其进化规律;开展针对性疾病预防和评价治疗效果的基础。在恶性肿瘤的病因研究中,重点是环境危险因素和遗传易感性的动态交互作用,并在以社区为基础的队列研究中进一步确定病因,探索早发现 and 早诊断的关键生物学标记物。社区为基础的群体医学研究在评价医学干预对癌症生存影响方面具有独有的优势。加强社区医学基础建设在降低恶性肿瘤发生率,提高生存质量方面具有重要公共卫生意义。

[关键词] 肿瘤;发病率;死亡率;社区医学

[中图分类号] R 730.1

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2014)01-0001-07

Significance of community-based population medicine in prevention and control of malignant diseases

CAO Guang-wen*

Department of Epidemiology, Faculty of Tropical Medicine and Public Health, Second Military Medical University, Shanghai Key Laboratory of Medical Biodefense, Shanghai 200433, China

[Abstract] Malignant diseases, cerebrovascular diseases, and heart diseases have ranked the top 3 causes of death in urban China over the past decade. Due to lack of effective prevention and control method, malignant diseases are currently the major cause of death prior to the average life span in China. A focus of modern medicine is to explore the risk factors and the progression of malignant diseases. Community-based epidemiological research on malignancies lays a foundation for accurately determining the incidences, mortalities, and their changes, assessing disease burden of malignancies, exploring the etiological factors and their evolutionary rule, conducting pertinent prophylaxis, and evaluating the therapeutic efficacy. The key for etiological research of malignant diseases is to understand the dynamic interactions between environmental risk factors and the genetic susceptibility. The etiological factors and important biomarkers for early diagnosis of malignant diseases should be further verified in community-based cohort studies. Community-based population medical research possesses particular advantages in evaluating the effect of clinical interventions on survival of patients with malignancies. Enforcement of community-based population medicine is of great public health significance in reducing the incidence and improving the survival of patients with malignant diseases.

[Key words] neoplasms; incidence; mortality; community medicine

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(1):1-7]

我国大陆地区在近50年来经历了“大跃进”后3年自然灾害带来的群体性营养缺乏、20世纪80~90年代改革开放后逐渐成为“世界工场”导致大范围环境污染和破坏,以及21世纪前10年食品安全问题等一系列严重影响人口健康的公共卫生事件。实施

计划生育30年来,我国大陆地区人口结构发生了显著变化,老年人口(65岁以上)比例迅速增加,如上海市老年人口目前已占全人群的1/4以上。世界上没有任何国家像我国这样在短短50年时间里经历了如此复杂的人群健康相关事件。这些事件对我国人

[收稿日期] 2014-01-05

[接受日期] 2014-01-07

[基金项目] 国家杰出青年基金(81025015),上海市公共卫生重点学科建设项目(12GWZX0102)。Supported by National Science Fund for Distinguished Young Scholars of China (81025015) and Key Construction Program of Shanghai Public Health (12GWZX0102).

[作者简介] 曹广文,博士,教授,博士生导师。

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871060, E-mail: gcao@smmu.edu.cn

口的疾病负担形成了深远的影响。预计未来20年,慢性非传染性疾病如恶性肿瘤、心脑血管疾病和糖尿病等代谢性疾病将出现“井喷”态势。如何根据我国13亿人口的疾病负担合理安排相对有限的卫生资源,是目前公共卫生领域面临的重大课题。

1 威胁我国人口健康的主要疾病及其变化趋势

目前将人类主要疾病分为传染性疾病和非传染性慢性病。事实上,传染性疾病和非传染性慢性病很难严格区分。目前恶性肿瘤是我国的主要公共卫生问题,至少1/4的恶性肿瘤是由微生物病原体慢性感染导致。我国肝癌(HCC)病例占全球50%以上,其发病原因主要是乙型肝炎病毒(HBV)的慢性感染所致;胃癌70%以上发生在发展中国家,其主要发病原因是幽门螺杆菌(HP)的慢性感染;宫颈癌的主要发病原因是人乳头瘤病毒(HPV)-16, HPV-18或HPV-58型的慢性感染等。无论如何对疾病进行分类,影响人群健康期望寿命的主要疾病就是我国人口的主要健康威胁,是现阶段公共卫生资源投入的重点。

1.1 我国人口死亡的主要病因

根据2011中国卫生统计年鉴数据,在2000年,我国城市居民前7种主要死亡原因(死亡率, $/10^5$)依次为恶性肿瘤(146.61),脑血管病(127.96),心脏病(106.65),呼吸系疾病(79.92),损伤和中毒(35.57),消化系统疾病(18.38),内分泌、营养和代谢及免疫疾病(17.99);2010年我国城市居民前7种主要死亡原因(死亡率, $/10^5$)依次为恶性肿瘤(163.87),心脏病(129.19),脑血管病(125.15),呼吸系统疾病(68.32),损伤和中毒(38.09),内分泌、营养及代谢疾病(18.13)和消化系统疾病(16.94)。10年来恶性肿瘤居我国城市人群死亡原因的首位。2010年农村居民前7种主要死亡原因(死亡率, $/10^5$)依次为脑血管病(145.71)、恶性肿瘤(144.11)、心脏病(111.34)、呼吸系统疾病(88.25)、损伤和中毒(52.93)、消化系统疾病(14.76)和其他疾病(12.64)。2010年因传染病所致城市居民死亡率($/10^5$)依次为非呼吸道结核性传染病(4.44)、呼吸道结核(2.32)和寄生虫病(0.13);农村依次为非呼吸道结核性传染病(4.13)、呼吸道结核(2.12)和寄生虫病(0.02)。总体上看,传染病对我国人口整体寿命的危害程度较低,恶性肿瘤、脑血管病和心脏病是目前我国城乡居民的主要死亡原因。

1.2 影响我国人口平均寿命的主要疾病种类变化趋势

据不完全统计,建国初期我国人口平均寿命约为36岁。孕产期死亡、营养缺乏、战争等群体伤害事件和传染病流行对我国人口平均寿命的损害凸显。随着对传染病的有效控制、医疗条件的改善和生活水平的提高,传染性慢性病所占的比例逐渐升高。

从人群角度看,不同年龄人群所患疾病种类有一定的差异,人群平均寿命的差异在某种程度上决定了影响人群寿命的主要疾病种类的分布。随着经济的发展和社会的进步,尤其是改革开放30年来,我国人口平均寿命得到明显延长,如上海目前的人口平均寿命男性达到80岁,女性达到84岁。而在这个年龄阶段的人群,心脏病、脑血管病和恶性肿瘤高发。除了年龄因素外,20世纪80年代初到21世纪初工业化带来的污染问题、因城镇化导致缺乏劳动锻炼、微生物病原体慢性感染以及居民文化生活习惯中如吸烟、饮酒等慢性病危险因素暴露的增加和累计,使得慢性疾病成为我国人口死亡的主要原因。

1.3 恶性肿瘤应成为公共卫生预防和控制投入的重点

医学科学对人类生存的主要作用是延长生命、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?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。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。人的生命是自然的、有限的。基于没有目标地延长生命的过度医疗行为既不科学,也无法达到效果,在某种程度上也是对有限医疗资源的浪费。目前恶性肿瘤、脑血管病和心脏病是我国人口的主要死亡原因。在这些疾病中,脑血管病和心脏病的病因是相对明确的,高血压、糖尿病等代谢综合征是心脏病和脑血管病的主要病因。控制高血压、糖尿病等代谢综合征等危险因素暴露的方法相对成熟。但是,恶性肿瘤的病因复杂,大多不清楚,控制难度非常大。探索恶性肿瘤的危险因素以及发生和发展规律是现代医学研究的重点与难点。

2 恶性肿瘤的疾病负担

2.1 我国恶性肿瘤的疾病负担

根据2012年全国肿瘤登记中心报告的2009年全国104个肿瘤登记处数据,恶性肿瘤发病率为 $285.91/10^5$,主要恶性肿瘤发病构成比依次为肺癌(18.74%)、胃癌

(12.67%)、结直肠癌(10.30%)、原发性肝癌(10.04%)、食管癌(7.74%)、乳腺癌(7.42%)、胰腺癌(2.55%)、淋巴瘤(2.34%)、膀胱癌(2.31%)和甲状腺癌(2.29%)。可见肺癌、胃癌、结直肠癌和肝癌是我国高发恶性肿瘤。恶性肿瘤死亡率为 $180.54/10^5$,恶性肿瘤死亡原因依次为肺癌、肝癌、胃癌、食管癌和结直肠癌。乳腺癌居女性恶性肿瘤之首。因此,肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌和女性乳腺癌是目前严重影响我国人群期望寿命的主要恶性疾病。这些年度哨点监测报告对评估我国恶性肿瘤疾病负担非常有价值,但是存在以下缺陷:(1)选择性偏倚,从非随机选择的哨点人群得出数据的代表性相对较弱;(2)缺乏长期、连续的纵向研究,无法得出恶性疾病发病率和死亡率的时间变化趋势;(3)缺乏临床干预措施和效果的评价。因此,需要以社区为基础的研究弥补以上3种缺陷。

2.2 以社区为基础的恶性肿瘤疾病负担研究 上海市恶性肿瘤登记工作走在全国前列,已经按国际标准建立了完整的上海市肿瘤登记报告系统。我们以上海市杨浦区户籍人群为研究对象,对2002年1月1日至2012年12月31日肿瘤登记报告的肺癌、原发性肝癌、胃癌和结直肠癌的发病及死亡资料进行研究,同时应用在此时间段各种新发肿瘤病例外科干预后对癌症预后情况进行了分析^[1-4]。肺癌男性的平均粗发病率为 $77.36/10^5$,明显高于女性($39.31/10^5$)。10年来肺癌高居男性恶性肿瘤第1位。肺癌女性恶性肿瘤发病仅次于乳腺癌,居第2位。肺癌男性年均粗死亡率为 $77.17/10^5$,明显高于女性($35.11/10^5$),45岁以后,男性和女性肺癌的发病率均呈明显上升趋势。近10年来肺癌发病率和死亡率没有明显变化,说明肺癌危险因素没有明显变化,治疗方式没有明显进步。手术切除能够明显提高肺癌5年生存率,说明早期诊断的重要性。目前诊断肺癌的方法除了影像学外,缺乏早期诊断方法。探索肺癌早期诊断分子标记物是目前重要课题^[5]。在原发性肝癌研究中,我们发现男性平均粗发病率为 $39.35/10^5$,明显高于女性($16.05/10^5$);男性平均粗死亡率为 $34.71/10^5$,也明显高于女性($14.64/10^5$)。男性35岁、女性45岁后肝癌发病率明显上升。近10年肝癌发病率没有明显变化,说明HBV疫苗的作用效果尚未发挥出来。肝癌发病率接近死亡率,提示肝癌恶性程度高。肝癌手术切除组5年生存率为32.64%,而非手术组为9.01%,这

一结果与国际权威数据^[6]接近。杨浦区过去10年胃癌平均粗发病率男性为 $50.60/10^5$,明显高于女性($29.55/10^5$)。男性40岁、女性45岁之后胃癌发病率明显上升。男性年均粗死亡率为 $43.36/10^5$;女性为 $24.90/10^5$ 。胃癌患者接受手术治疗后5年生存率为50.29%,未接受手术治疗者5年生存率为18.96%。以上3种主要恶性肿瘤均在男性中高发,说明男性危险因素暴露频率高,性激素在这些癌症发病过程中可能起一定作用。2002—2012年间杨浦区结直肠癌粗发病率为 $49.36/10^5$ 。结肠癌的发病率男女之间差别不显著,直肠癌在男性中的发病率高于女性。50岁以后结直肠癌发病率迅速增加。在过去10年期间结直肠癌粗发病率逐年增长,但应用2000年人口组成进行标化后发病率未见明显增长,提示人口老龄化在结直肠癌发病中的作用。手术治疗能明显延长患者生存期,提示结直肠癌早期筛查、诊断和预后预测生物学标记物研究的重要性^[7]。对以上常见肿瘤开展以社区为基础的发病、死亡和生存研究对评估我国主要恶性肿瘤疾病负担和评价临床治疗效果具有重要价值。

在本期专题,我们报道了上海市杨浦区户籍人群2002—2012年主要泌尿生殖系统癌症,包括肾细胞癌、前列腺癌、膀胱癌和宫颈癌的发病率、死亡率和生存情况^[8-11]。这些泌尿生殖系统癌症有男性专有(前列腺癌)、女性专有(宫颈癌)和两性均有但以男性高发的癌症(肾细胞癌、膀胱癌)。这些癌症预后相对较好,整体癌症人群5年生存率为63%~75%(手术治疗组67%~87%;非手术治疗组50%~61%),提示这些癌症的恶性程度相对较低。前列腺癌的发生率与诊断方法敏感性密切相关,如在60岁以上的非癌症致死男性人群中,超过40%存在亚临床前列腺癌^[12]。前列腺癌的防治重点是复发转移,尤其是性激素非依赖性前列腺癌的复发转移问题。肾细胞癌的防治研究重点同样也是复发转移问题^[13-15]。目前膀胱癌和宫颈癌早发现的技术已成熟,并在我国部分地区的社区人群中推广应用。本专题为主要泌尿生殖系统恶性肿瘤的防治提供了基础流行病学信息,尤其是最近11年来该类恶性肿瘤发生率和死亡情况的变化规律。这些详实的基础数据对该类癌症的I~III级预防具有明确指导作用。

3 关于恶性肿瘤防控几个问题的思考

3.1 用于I级预防中的恶性肿瘤病因学研究

3.1.1 环境因素与遗传因素的问题 流行病学是研究恶性肿瘤危险因素的主要研究方法。真正有公共卫生意义的危险因素是能够通过公共卫生干预等手段达到预防和推迟恶性肿瘤发生、降低人群恶性肿瘤发生率目的的危险因素。目前国内学者热衷于通过病例-对照研究探索恶性肿瘤的遗传易感性,尤其是全基因组关联性研究(GWAS)。耗资巨大的GWAS可能在染色体某个区段或位点发现几个与癌症危险性有统计学关联的遗传易感位点——单核苷酸多态性(SNP),这些位点与癌症关系的比值比(OR值)大多介于1.0~1.3^[16]。不同种族人群SNP位点相差较大。我们以往的研究发现,在对白色人种应用GWAS发现的肾细胞癌易感SNP位点中,有些在中国人中不存在与肾细胞癌之间的统计学关联;反之亦然^[17-19]。这种可有可无的统计学关联与癌症预防的关系有多大呢?这些癌症遗传易感位点是先天遗传的。人类即使再有能力设计生命,也不可能选择自己的父母。这些遗传易感位点与癌症危险性之间微弱的相关性也难以用于人群遗传咨询。那么遗传危险因素在疾病预防领域就没有用处了嘛?非也。遗传易感因素对癌症防控的主要作用体现在与之存在交互作用的环境因素(除了遗传易感性之外的所有因素)。环境因素均是可以人为控制的,是可以通过公共卫生干预而改变,进而影响人群癌症发病状况。

一般认为80%以上的人类肿瘤与环境因素有关。和发达国家相比,我国主要肿瘤病因构成中感染因素占有较大的比例,如HCC(占原发性肝癌的80%)、宫颈癌和胃癌等。病例-对照研究确定HBV慢性感染对HCC贡献的OR值为5~49、队列研究的相对危险度(RR值)为7~98^[20]。多性伴等社会问题直接导致了妇女HPV感染率增加,宫颈癌发病率迅速上升。化学致癌剂是我国癌症的重要病因。自20世纪80年代初改革开放后,重视发展经济和片面追求经济增长,尤其是国际资本的大量进入,我国逐渐成为世界工场。这虽然对我国经济成长和就业有重要贡献,但是对环境和居民健康的危害却是不争的事实,特别是将发达国家不生产的化学致癌物转移到我国生产。这些化学致癌物对我国人群癌症流行状况和疾病负担的远期影响尚没有完全显示出来。因此,深入研究我国主要癌症的环境危险因素可以为公共卫生预防控制提供直接的证据。那么是否有充分环境危险因素暴露者都会发生癌症?显

然不是,真正发生癌症者还在少数。HBV慢性感染者只有25%左右终生具有发生HCC危险。为什么75%的慢性HBV感染者没有发生HCC?主要是不同种类HBV感染和遗传因素起的作用。和HBV基因型B相比,HBV基因型C更容易导致急性乙肝慢性化、肝硬化和HCC^[21-23]。在HBV基因型C感染者中,只有具有某种核因子NF- κ B关键炎症分子的遗传易感基因型者才更加容易致癌^[24]。因此就癌症病因来说,环境危险因素只有在合适的遗传背景人群中才能促进癌症的发生。过分强调遗传易感性的作用(上帝安排论)和过分强调环境因素的贡献(人定胜天论)都是不客观的。

3.1.2 慢性炎症在癌症发生发展中的作用 无论是慢性感染相关癌症还是非感染因素相关癌症,持续性炎症是绝大多数癌症发生发展的共有过程。肿瘤微环境中富集的免疫细胞与正常免疫细胞的组成和功能有一定的差异,能够维持炎症状态、促进新血管生成和癌症发生与转移。慢性炎症为癌症进化发育提供了必要的环境条件。在慢性炎症条件下,癌前期病变细胞经历“变异-选择-适应”的进化过程,癌起始细胞被逐渐选择出来,逐渐成为癌症发生发展的主要细胞克隆。对维持癌细胞“干性”起关键作用的分子群和某些体细胞基因变异在癌症恶性表型,包括侵袭、转移和耐药中发挥了关键作用^[14-15, 25-29]。应用系统生物学方法结合流行病学分析有望阐明慢性炎症促进癌症进化发育过程及其分子机制。

在HBV慢性感染致癌过程中,HBV本身同样经历了“变异-选择-适应”的进化过程,表现在病毒由野生向变异方向的进化。嗜肝病毒在物种之间进化方面非常保守,其家族成员HBV也一样。HBV野生型因病毒复制水平高,具有感染优势,容易造成母婴传播和成人感染。但是在感染人体后,尤其在HBeAg转换后,HBV变异增加,形成HCC相关HBV变异。我们前期的大规模流行病学研究证实,这些HBV变异在自然感染人群中随年龄增加而增加,但是在HCC患者中可以达到最高的频率^[30-33]。HBV变异是在炎症环境中由CD8⁺T细胞选择出来,表现为病毒的CD8⁺T细胞抗原表位的缺失。变异型HBV比野生型病毒具有更强的促进癌症作用^[34]。在GWAS研究中发现HCC易感基因很大程度上是由免疫相关基因,尤其是人类白细胞抗原(HLA)-II基因组成的^[35]。遗传因素,尤其是免疫和炎症信号途径相关基因的遗传多态性在HBV变

异的形成和促癌过程中发挥重要作用。我们前期研究发现,在 HBV 感染条件下,某些免疫基因遗传多态性在维持慢性炎症、促进 HCC-相关 HBV 变异的形成和致癌过程中起关键作用^[36-39]。以上研究提示,只有在 HBV 感染情况下,免疫和炎症信号途径相关基因的遗传多态性显著影响炎症反应、促进 HBV 进化,后者促进 HCC 的发生。这种遗传多态性决定了 HBV 感染的慢性化和慢性炎症,在慢性炎症环境中 HBV 向促进癌症方向进化。这个进化过程可通过流行病学队列研究方法得到确证。因此,遗传因素和环境因素的交互作用并非简单的加减乘除。

3.2 从疾病自然史研究中探索恶性肿瘤Ⅱ级预防的关键环节 在经典流行病学方法中,病例-对照研究只能确定某因素与疾病之间的统计学关联,而队列研究能够确定癌症的病因。因此在病例-对照研究中的有统计学意义的发现需要在队列研究中验证。以社区为基础的队列研究往往从危险因素暴露开始,研究癌症的发生、发展和预后的整个疾病自然史。临床医学只能接触到疾病自然史的中、后期很短一部分,而社区群体医学是研究疾病自然史的唯一可行方法。以社区为基础的队列研究需要观察、随访几年甚至几十年,因此中间存在失访问题,这在需要快速得到科研结果的当今学界常常不易被采纳。但是以社区为基础的队列研究在癌症研究中的不可替代之处主要体现在以下3个方面:(1)明确癌症发病原因,以利于针对病因进行癌症预防。(2)明确基因和环境动态交互作用,如 HBV 变异在致癌过程中的发生规律与免疫遗传交互作用,明确何种 HBV 感染者经过了哪些过程最后发展到 HCC。(3)在队列中明确高危人群中早期筛查癌症的指标,发现早期恶性肿瘤患者。因此,建立以社区为基础的队列研究探索恶性肿瘤Ⅱ级预防(早发现、早诊断、早治疗)的关键环节。

3.3 社区群体医学在恶性肿瘤预后(Ⅲ级预防)研究中的重要性 目前有很多以医院患者为基础的恶性肿瘤预后研究,试图证实何种治疗方式对癌症患者生存率有显著的影响。以医院病例为基础,比较不同临床干预措施或分子指标对患者人群的预后预测的影响无可厚非。我们前期研究了 HBV 阳性 HCC 患者术后抗病毒与否对 HCC 生存期等预后因素的影响,发现抗病毒治疗明显延长 HCC 患者的生存期^[40]。我们还研究了手术切除癌组织或癌旁组织

中某些分子表达与否、表达程度与癌症患者术后生存的预测效果^[13,15,25-28],这些流行病学研究对确定哪些患者需要提高预后随访频率,甚至是否应该接受手术治疗具有实际指导作用。但是就同一种类癌症患者术后生存率而言,以医院为基础的研究得出的癌症术后生存率存在很大的差异。如某三级医院对 HCC 进行手术切除后 5 年存活期可达 70% 以上,其他三级医院得出的 5 年存活率不到 40%^[6]。这种不一致性主要是由于医院对 HCC 病例选择方面存在差异。小肝癌(符合米兰标准的 HCC)的预后应好于中晚期 HCC。为了得到准确的 HCC 术后生存率,以社区为基础的流行病学研究就显得相当重要,因为社区人群的癌症患者对癌症患者没有选择偏倚或者说选择偏倚较低。我们研究了杨浦区原发性肝癌 5 年生存率,发现术后 5 年生存率为 32.64%,而非手术组为 9.01%^[2]。这一结果与国际权威数据^[6]接近。因此,以社区为基础的癌症预后研究是比较准确的。

4 结 语

以社区医学为基础的公共卫生学科建立于社会对保护、促进和恢复民众健康的努力,是一门预防疾病、延长生命、促进身体与精神健康的一门科学和艺术。公共卫生与预防医学通过组织全社会各力量、健全社会机制,来保障社会中每个人能够维持健康的生活标准。在恶性肿瘤防控方面,社区医学能够准确提供人群恶性肿瘤发病率、死亡率及其变化趋势,确定癌症主要病因,并有目的地指导癌症预防和控制,同时还能有效地评价目前对恶性肿瘤干预的效果。由于卫生行政体制、卫生专业人员的培训和待遇等多方面原因,我国卫生系统长期存在重临床、轻预防的问题,结果导致社区医学工作人才匮乏,社区群体医学工作基础薄弱。加强社区医学基础建设、强化临床医学与社区医学在恶性肿瘤预防和控制领域互补性合作,是降低我国人口的恶性肿瘤发病率、改善癌症患者预后的关键。

5 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 韩雪,乔鹏,谢梦,赵佳,黄辰曦,张宏伟,等. 2002—2010年上海市杨浦区居民肺癌发病与死亡分析

- [J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34: 712-717.
- [2] 韩雪, 黄辰曦, 张宏伟, 乔鹏, 谢梦, 张蓉, 等. 2002—2010年上海市杨浦区居民原发性肝癌发病和生存情况[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46: 119-124.
- [3] 韩雪, 赵佳, 黄辰曦, 谢梦, 丁一波, 马立业, 等. 2002—2012年上海市杨浦区原发性胃癌发病及生存情况分析[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7: 8169-8175.
- [4] 韩雪, 黄辰曦, 赵佳, 丁一波, 张宏伟, 曹广文. 上海市杨浦区户籍人口2002—2012年结直肠癌发病和生存分析[J]. 中华流行病学杂志, 2014, (刊印中)
- [5] Wu L, Chang W, Zhao J, Yu Y, Tan X, Su T, et al. Development of autoantibody signatures as novel diagnostic biomarkers of non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16: 3760-3768.
- [6] Chen L, Zhang Q, Chang W, Du Y, Zhang H, Cao G. Viral and host inflammation-related factors that can predict the prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. Eur J Cancer, 2012, 48: 1977-1987.
- [7] Chang W, Wu L, Cao F, Liu Y, Ma L, Wang M, et al. Development of autoantibody signatures as biomarkers for early detection of colorectal carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17: 5715-5724.
- [8] 韩雪, 黄辰曦, 赵佳, 谭晓洁, 侯建国, 张宏伟, 等. 2002—2012年上海市杨浦区社区人群肾细胞癌发病和生存情况分析[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35: 8-13. Han X, Huang C X, Zhao J, Tan X J, Hou J G, Zhang H W, et al. Incidence and survival analysis of renal cell carcinoma patients among permanent residents in Yangpu district of Shanghai during 2002-2012 [J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35: 8-13.
- [9] 韩雪, 赵佳, 黄辰曦, 丁一波, 侯建国, 谭晓洁, 等. 2002—2012年上海市杨浦区社区人群膀胱癌的发病和生存情况分析[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35: 14-20. Han X, Zhao J, Huang C X, Ding Y B, Hou J G, Tan X J, et al. Incidence and survival analysis of bladder cancer patients among permanent residents in Yangpu district of Shanghai during 2002-2012 [J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35: 14-20.
- [10] 韩雪, 黄辰曦, 赵佳, 丁一波, 侯建国, 张宏伟, 等. 2002—2012年上海市杨浦区社区人群前列腺癌的发病和生存情况分析[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35: 21-25. Han X, Huang C X, Zhao J, Ding Y B, Hou J G, Zhang H W, et al. Incidence and survival analysis of prostate cancer patients among permanent residents in Yangpu district of Shanghai during 2002-2012 [J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35: 21-25.
- [11] 韩雪, 黄辰曦, 赵佳, 谭晓洁, 张宏伟, 曹广文. 2002—2012年上海市杨浦区社区人群宫颈癌的发病和生存情况分析[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35: 26-29. Han X, Huang C X, Zhao J, Tan X J, Zhang H W, Cao G W. Incidence and survival analysis of cervical cancer patients among permanent residents in Yangpu district of Shanghai during 2002-2012 [J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35: 26-29.
- [12] Zlotta A R, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men [J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105: 1050-1058.
- [13] Tan X, Wang Y, Han Y, Chang W, Su T, Hou J, et al. Genetic variation in the GSTM3 promoter confer risk and prognosis of renal cell carcinoma by reducing gene expression [J]. Br J Cancer, 2013, 109: 3105-3115.
- [14] Tan X, Zhai Y, Chang W, Hou J, He S, Lin L, et al. Global analysis of metastasis-associated gene expression in primary cultures from clinical specimens of clear-cell renal-cell carcinoma [J]. Int J Cancer, 2008, 123: 1080-1088.
- [15] Li X, Tan X, Yu Y, Chen H, Chang W, Hou J, et al. D9S168 microsatellite alteration predicts a poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma and correlates with the down-regulation of protein tyrosine phosphatase receptor delta [J]. Cancer, 2011, 117: 4201-4211.
- [16] Du Y, Xie J, Chang W, Han Y, Cao G. Genome-wide association studies: inherent limitations and future challenges [J]. Front Med, 2012, 6: 444-450.
- [17] Wang G, Hou J, Ma L, Xie J, Yin J, Xu D, et al. Risk factor for clear cell renal cell carcinoma in Chinese population: a case-control study [J]. Cancer Epidemiol, 2012, 36: 177-182.
- [18] Su T, Han Y, Yu Y, Tan X, Li X, Hou J, et al. A GWAS-identified susceptibility locus on chromosome 11q13.3 and its putative molecular target for prediction of postoperative prognosis of human renal cell carcinoma [J]. Oncol Lett, 2013, 6: 421-426.
- [19] Du Y, Su T, Tan X, Li X, Xie J, Wang G, et al. Polymorphism in protein tyrosine phosphatase receptor delta is associated with the risk of clear cell renal cell carcinoma [J]. Gene, 2013, 512: 64-69.
- [20] Cao G W. Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations [J]. World

- J Gastroenterol, 2009, 15: 5761-5769.
- [21] Zhang H W, Yin J H, Li Y T, Li C Z, Ren H, Gu C Y, et al. Risk factors for acute hepatitis B and its progression to chronic hepatitis in Shanghai, China [J]. Gut, 2008, 57: 1713-1720.
- [22] Yin J H, Zhao J, Zhang H W, Xie J X, Li W P, Xu G Z, et al. HBV genotype C is independently associated with cirrhosis in community-based population [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16: 379-383.
- [23] Yin J, Zhang H, Li C, Gao C, He Y, Zhai Y, 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: 1685-1691.
- [24] He Y, Zhang H, Yin J, Xie J, Tan X, Liu S, et al. Ikappa-Balphi gene promoter polymorphisms are associated with hepatocarcinogenesis in patients infected with hepatitis B virus genotype C [J]. Carcinogenesis, 2009, 30: 1916-1922.
- [25] Chang W, Gao X, Han Y, Du Y, Liu Q, Wang L, et al. Gene expression profiling-derived immunohistochemistry signature with high prognostic value in colorectal carcinoma [J]. Gut, 2013. doi: 10. 1136/gutjnl-2013-305475. [Epub ahead of Print]
- [26] Han Y, Cai H, Ma L, Ding Y, Tan X, Chang W, 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: 3436-3445.
- [27] Han Y, Cai H, Ma L, Ding Y, Tan X, Liu Y, 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: 3420-3430.
- [28] Gao X H, Liu Q Z, Chang W, Xu X D, Du Y, Han Y, et al. Expression of ZNF148 in different developing stages of colorectal cancer and its prognostic value; a large Chinese study based on tissue microarray [J]. Cancer, 2013, 119: 2212-2222.
- [29] Chang W, Ma L, Lin L, Gu L, Liu X, Cai H, et al. Identification of novel hub genes associated with liver metastasis of gastric cancer [J]. Int J Cancer, 2009, 125: 2844-2853.
- [30] Liu S, Zhang H, Gu C, Yin J, He Y, Xie J, et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma; a meta-analysis [J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101: 1066-1082.
- [31] Yin J, Xie J, Liu S, Zhang H, Han L, Lu W, 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: 81-92.
- [32] Yin J, Xie J, Zhang H, Shen Q, Han L, Lu W, et al. Significant association of different preS mutations with hepatitis B-related cirrhosis or hepatocellular carcinoma [J]. J Gastroenterol, 2010, 45: 1063-1071.
- [33] Yin J, Zhang H, He Y, Xie J, Liu S, Chang W, 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: 777-786.
- [34] Deng Y, Du Y, Zhang Q, Han X, Cao G. Human cytidine deaminases facilitate hepatitis B virus evolution and link inflammation and hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Lett, 2013. doi: 10. 1016/j. canlet. 2013. 09. 041. [Epub ahead of print]
- [35] Jiang D K, Sun J, Cao G, Liu Y, Lin D, Gao Y Z, et al. Genetic variants in STAT4 and HLA-DQ genes confer risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. Nat Genet, 2013, 45: 72-75.
- [36] Xie J, Zhang Y, Zhang Q, Han Y, Yin J, Pu R, et al. Interaction of signal transducer and activator of transcription 3 polymorphisms with hepatitis B virus mutations in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2013, 57: 2369-2377.
- [37] Zhang Q, Yin J, Zhang Y, Deng Y, Ji X, Du Y, et al. HLA-DP polymorphisms affect the outcomes of chronic hepatitis B virus infections, possibly through interacting with viral mutations [J]. J Virol, 2013, 87: 12176-12186.
- [38] Han Y, Pu R, Han X, Zhao J, Li W, Yin J, et al. Association of a potential functional pre-miR-218 polymorphism and its interaction with hepatitis B virus mutations with hepatocellular carcinoma risk [J]. Liver Int, 2013. doi: 10. 1111/liv. 12313. [Epub ahead of print]
- [39] Han Y, Pu R, Han X, Zhao J, Zhang Y, Zhang Q, et al. Associations of pri-miR-34b/c and pre-miR-196a2 polymorphisms and their multiplicative interactions with hepatitis B virus mutations with hepatocellular carcinoma risk [J]. PLoS One, 2013, 8: e58564.
- [40] Yin J, Li N, Han Y, Xue J, Deng Y, Shi J, 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: 3647-3655.