

· 专家论坛 ·



**曹广文** 海军军医大学(第二军医大学)海军医学系海军流行病学教研室主任、教授、博士生导师,生物安全防御教育部重点实验室主任,上海市生物医学防护重点实验室主任。国家杰出青年科学基金获得者、长江学者、国家重点基础研究发展计划(973计划)首席科学家、国家重点研发计划首席科学家、国家科技创新2030重大研究计划首席科学家,军队“特一级”运动员,特级教师。担任 *Hepatoma Research* 国际期刊主编。主持国家自然科学基金重点项目、重大研究计划集成项目、重点国际合作项目等多项课题。主要从事病毒进化机制和所致疾病防控研究,成果入选44项国内外临床指南和74本国外教科书和专著(百科全书)。作为通信作者发表论文500余篇(其中SCI收录期刊论文158篇),他引1.4万次,为2019—2023年Elsevier高被引学者(全球2%)。主编《癌症进化发育学》等专著11部,获专利授权23项。获得国家自然科学奖二等奖、国家科技进步奖二等奖、首届国家创新团队奖、教育部自然科学奖一等奖、上海市科技进步奖一等奖、军队科技进步奖一等奖、军事科技进步奖二等奖、军队科技进步奖二等奖、上海市医学科技奖一等奖、中华医学科技奖二等奖、中国抗癌协会科技奖二等奖等多项奖励。2022年获吴阶平医药创新奖,2023年当选首届上海杰出人才。

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250050

## 我国癌症的流行特点、防控现状及未来应对策略

曹广文\*

海军军医大学(第二军医大学)海军医学系海军流行病学教研室,上海200433

**[摘要]** 我国是癌症负担最重的国家之一。2022年,我国大陆地区人口占世界人口总数的18.66%,但是新发癌症例数和癌症死亡例数分别占全球的24.17%和26.44%;其中肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌和食管癌的死亡率居前5位,占全部癌症死亡的67.50%。我国肝癌、胃癌和食管癌年龄标化发病率(ASIR)和年龄标化死亡率(ASMR)有下降趋势,而相应的粗率有增加趋势。肺癌的ASMR在城市地区下降、在农村地区上升,结直肠癌ASIR和ASMR持续上升,提示人口老龄化、工业污染向农村转移和生活方式改变影响了癌症负担。随着中国经济迅速转型,与现代生活方式相关的危险因素如缺乏体育运动、烟酒嗜好、代谢综合征、非健康饮食及心理问题等持续增加,而与贫穷落后相关的危险因素如环境污染、食品污染、慢性感染(包括乙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒、幽门螺杆菌和华支睾吸虫感染等)依然存在。这两类原因推升了现阶段中国社会癌症高负担。上述这些病因可通过影响遗传和表观遗传机制直接致癌,但更多的是通过诱导慢性炎症导致炎-癌转化。针对可干预病因进行预防,通过改善生活方式、开展有氧运动以降低全身低强度炎症、提升免疫水平,有助于降低癌症的发生率和死亡率。此外,癌症筛查有助于降低结直肠癌等几种慢性进展类癌症的ASMR。应用队列研究和流行病学方法阐明病因预防、筛查及临床治疗对癌症发生和预后的影响,是癌症三级预防的关键举措。将上游预防工作和下游诊疗工作有机结合,是控制癌症所致期望寿命折损最具成本效益的有效策略。

**[关键词]** 癌症;发病率;死亡率;危险因素;三级预防;预后

**[引用本文]** 曹广文. 我国癌症的流行特点、防控现状及未来应对策略[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(3): 279-290. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250050.

[收稿日期] 2025-01-22 [接受日期] 2025-02-13

[基金项目] 国家科技创新2030重大研究计划(2023ZD0500100),国家自然科学基金(82473715)。Supported by National Science and Technology Innovation 2030 Major Project (2023ZD0500100) and National Natural Science Foundation of China (82473715).

[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

## Cancer in China: epidemiological characteristics, current prophylaxis and treatment, and future strategy

CAO Guangwen\*

Department of Navy Epidemiology, Faculty of Naval Medicine, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** China is heavily affected by cancer. In 2022, the population in Chinese mainland accounted for 18.66% of the world, but new cancer cases and cancer-related deaths accounted for 24.17% and 26.44% of the world, respectively. Lung cancer, liver cancer, gastric cancer, colorectal cancer, and esophageal cancer are the top 5 histological types, accounting for 67.50% of all cancer-related deaths. The age-standardized incidence rate (ASIR) and age-standardized mortality rate (ASMR) of liver cancer, gastric cancer, and esophageal cancer keep decreasing whereas their corresponding crude rates are increasing. The ASMR of lung cancer keeps decreasing in urban areas but increasing in rural areas. The ASIR and ASMR of colorectal cancer are increasing gradually. These data indicate that aging, movement of industrial pollution to rural areas, and alterations in lifestyle seriously affect cancer burden. Due to the rapid transformation of China's economic, modern lifestyle-related risk factors including physical inactivity, smoking and alcohol consumption, metabolic syndrome, unhealthy diet, and psychological problems continue to increase; furthermore, poverty-related risk factors including environmental pollution, food contamination, and chronic infections (including the infections with hepatitis B virus, human papillomavirus, *Helicobacter pylori*, and *Clonorchis sinensis*) still exist, both pushing up the high burden of cancers in China at this stage. These causal factors are carcinogenic either by directly interfering genetic and epigenetic mechanisms, or most frequently induce chronic inflammation to inflammation-cancer transformation. Targeted interventions to the modifiable risk factors, such as improving lifestyle and increasing physical activity can reduce systemic inflammation and improve immunity, so as to decrease cancer occurrence and cancer-related death. In addition, cancer screening is helpful in decreasing the ASMRs of several slowly progressive cancer types including colorectal cancer. Epidemiological cohort study and experimental epidemiology are key to clarify the effects of primary prophylaxis, screening, and clinical treatments on the occurrence and prognosis of cancers, which is the key for improvement of cancer tertiary prophylaxis. Optimal combination of cancer prevention and clinical diagnosis and treatment should be an effective strategy to control the cancer-caused loss of life expectancy in a cost-effective way.

**[Key words]** cancer; incidence; mortality; risk factors; tertiary prevention; prognosis

**[Citation]** CAO G. Cancer in China: epidemiological characteristics, current prophylaxis and treatment, and future strategy[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(3): 279-290. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250050.

随着中国经济迅速转型,人民生活水平显著提高,人均寿命明显延长,心脑血管疾病、癌症、糖尿病和老年痴呆等慢性病成为导致死亡的主要原因。在人口老龄化相关慢性病中,癌症是对健康期望寿命折损最严重的疾病。我国目前是世界上癌症负担最严重的国家之一。其主要原因包括两类:一类是与现代生活方式相关的危险因素持续增加,如缺乏体育运动、烟酒嗜好、代谢综合征(肥胖、高血压、糖尿病和高尿酸血症)、非健康饮食及心理问题等;另一类是与贫穷落后相关的危险因素依然存在,如环境污染(空气污染、水污染)、食品污染(食品添加剂化学和生物污染)、慢性感染[乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)和华支睾吸虫(*Clonorchis sinensis*)感染等]。以上这两类原因推升了现阶段

中国社会癌症高负担。本文从癌症流行病学出发,深入讨论我国癌症可预防的危险因素,为建立有效的癌症防治体系提供借鉴。

### 1 全球癌症的流行状况

根据国际癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC)的数据,2022年全球有1 996.5万人新发癌症,每5人中就有1人将在一生中患癌症。其中,肺癌新发病例约250万人,约占全球新发癌症病例的12.4%,居第1位,随后是女性乳腺癌(11.6%)、结直肠癌(9.6%)、前列腺癌(7.3%)、胃癌(4.9%)和肝癌(4.3%)。2022年全球有973.7万人死于癌症,每9个男性或12个女性中就有1人死于癌症。其中,181.7万人死于肺癌,占全部癌症死亡的18.7%,随后是结直肠癌(9.3%)、肝癌(7.8%)、女性乳腺癌(6.9%)、

胃癌(6.8%)。肺癌(男、女)、结直肠癌(男、女)、肝癌(男、女)、胃癌(男、女)、膀胱癌(男)、子宫体癌(女)、淋巴瘤和白血病(男)、肾癌(男)、胰腺癌(男、女)、神经系统癌症(男、女)在高/极高人类发展指数(human development index, HDI)国家中的年龄标化发病率(age-standardized incidence rate, ASIR)和年龄标化死亡率(age-standardized mortality rate, ASMR)显著高于低/中等HDI国家,而宫颈癌(女)、口腔癌(男、女)、食管癌(女)在低/中等HDI国家的ASIR和ASMR显著高于高/极高HDI国家<sup>[1]</sup>。不同国家、不同人群(种)的社会经济状况、生活方式、期望寿命和环境污染等导致全球各地的癌症种类和发病率存在明显差异。2022年,美国约有238.0万例新发癌症患者,60.6万例癌症患者死亡;中国约有482.5万例新发癌症患者,257.4万例癌症患者死亡<sup>[2]</sup>。预计2050年全球将有3500万例新发癌症患者,将会造成越来越严重的经济和社会负担。采取措施针对病因进行积极预防,开展成本效益显著的防治工作是控制癌症的关键。

## 2 中国大陆地区癌症流行态势和疾病负担

根据国家癌症中心数据,我国癌症发病和死亡绝对人数逐年上升。1980年我国有117万例癌症患者,以胃癌、肝癌、食管癌和宫颈癌为主;1985年增至152万人,在原有癌症基础上,肺癌、结直肠癌、乳腺癌发病率上升;2010年癌症发病人数超过315万,死亡人数达205万;2015年癌症发病人数约429.2万,死亡人数达281.4万,肺癌成为发病率和死亡率均居首位的癌症,胃癌、食管癌和肝癌依然是常见癌症,也是重要的死亡原因。2000—2015年,我国食管癌、胃癌和肝癌的ASIR显著下降,而全人群结直肠癌及女性肺癌、乳腺癌、宫颈癌和子宫体癌的ASIR显著上升。食管癌、胃癌和肝癌的ASMR显著下降,而男性结直肠癌、胰腺癌、前列腺癌及女性乳腺癌、宫颈癌和甲状腺癌的ASMR显著上升<sup>[3]</sup>。2016年,我国有406.4万例新发癌症患者,其中肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌和女性乳腺癌是最常见的癌症,占新发癌症的57%;241.4万例癌症死亡,其中肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌和食管癌是最常见的癌症死亡原因,占癌症死亡的69.3%。2020年发病达到457万,占全球的22%。2022年发病达482.5万,占全球的24.17%,

肺癌、结直肠癌、甲状腺癌、肝癌和胃癌是发病率居前5位的癌症,占全部新发癌症的57.42%;死亡达257.4万,占全球的26.44%,肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌和食管癌是死亡率居前5位的癌症,占全部癌症死亡的67.50%<sup>[1]</sup>。2022年,我国大陆地区人口占世界人口总数的18.66%,但是癌症发病人数和死亡人数分别占全球的24.17%和26.44%。本团队应用预测模型估计,我国大陆地区2023年癌症发病人数为490.4万(男性259.0万,女性231.4万),发病率居前4位的是肺癌(22.38%)、结直肠癌(10.89%)、甲状腺癌(9.52%)和肝癌(7.70%);癌症死亡人数为265.2万(男性168.1万,女性97.1万),死亡率居前4位的是肺癌(28.73%)、肝癌(12.29%)、胃癌(10.20%)和结直肠癌(9.39%)(资料未发表)。现阶段我国的癌症发病率和死亡率超过全球平均水平,形成巨大的健康负担。2022年我国癌症诊疗费用为1.2万亿人民币,人均22~80万人民币,给患者家庭造成了重大经济负担,成为因病返贫的主要原因之一,同时也给国家医疗保险系统造成巨大压力。

## 3 我国癌症负担增加的主要原因

目前我国癌症发病率增加主要有4种病因:第1种是不可干预的病因,如年老、性别、遗传易感性;第2种是环境危险因素和生活方式;第3种是介于遗传和环境之间的可干预危险因素,主要指慢性系统性低强度炎症;第4种是过度诊断和治疗,包括对健康期望寿命损害很小的癌症(甲状腺癌、前列腺癌等“懒癌”)和“缓慢进展”癌症的过度诊断和过度治疗。上述第2~4种病因是可以干预的,成为公共卫生预防的切入点。

3.1 人口老龄化、性别和遗传因素 随着社会的发展和医疗条件的改善,我国人口平均寿命逐渐延长。1949年我国人口平均寿命为35岁左右,1957年为57岁左右,1981年为67.77岁,1990年为68.55岁,1996年为70.80岁,2000年为71.40岁,2005年为72.95岁,2010年为74.83岁,2015年为76.34岁,2020年为77.93岁。2000年之后,虽然癌症粗发病率迅速增加,但是十二指肠以上的主要消化道癌症如肝癌、胃癌、食管癌的ASIR和ASMR逐年下降,而在十二指肠及以下的癌症如结直肠癌和胰腺癌的ASIR和ASMR逐年上升<sup>[2,4]</sup>。本团队分析了2004—2018年我国人口主要死亡原因变化,结果

显示这个阶段心脑血管疾病和癌症粗死亡率均显著提升,但是癌症 ASMR 逐年下降,癌症粗死亡率的增加主要是由于人口老龄化所致<sup>[4]</sup>。虽然癌症与人口老龄化相关,但是与其他慢性病如心脑血管疾病、老年痴呆等相比,某些癌症也在相对较年轻的人群中发生,特别是肝癌。与其他癌症不同,肝癌在 40~64 岁人群中的死亡率显著高于 ≥65 岁人群;而且在 ≤39 岁人群中,肝癌是死亡率居第 1 位的癌症<sup>[4]</sup>。在 75 岁之后,癌症的发生率和死亡率也随之下降。这一点与第 1 位死因心脑血管疾病的流行趋势相反。

多种在男女两性中均可发生的癌症,如肝癌、胃癌、食管癌、肺癌、肾癌、膀胱癌等,其发病率与死亡率在男性群体中往往明显高于女性。主要原因有二:(1)激素因素,雄激素受体信号通路是某些癌症进化发育中的生长信号,变异细胞在雄激素为主导的微环境中具有选择性生长优势;(2)环境作用,男性往往比女性暴露于更多的致癌因素,如吸烟、过度饮酒、工作环境致癌物暴露等。

随着全基因组关联分析技术的发展,多数肿瘤的主要遗传易感性得以揭示,其中最重要的是能够影响成人免疫-炎症水平的免疫相关基因——人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)的遗传多态性。在微生物感染相关癌症中,HLA-II 类基因遗传多态性可通过影响机体抗感染免疫,促进感染慢性化,进而导致炎症的持续,最终促进癌症的发生<sup>[5]</sup>。HLA-II 类基因的遗传多态性在非感染性癌症如肺癌、胰腺癌中依然是主要的遗传易感因素,能够促进慢性炎症的持续存在,进而推动癌症的进化发育<sup>[6]</sup>。控制慢性炎症,使其由非可控变成可控,是大多数癌症防控措施的主要目标。

**3.2 不健康的生活方式** 现代人群的生活方式发生了显著变化,一些不健康的生活方式如缺乏运动、吸烟、大量饮酒、非健康饮食和社交隔离等与癌症的发生、发展密切相关。这些因素除了少数具有直接致癌作用(如香烟中的多环芳烃可诱导肺鳞癌、N-亚硝胺可诱导肺腺癌)外<sup>[7]</sup>,在大多数情况下,生活方式相关危险因素主要引起全身低强度慢性炎症,后者通过炎-癌转化促进癌症的进化发育<sup>[6]</sup>。不健康的生活方式导致癌症发病和死亡大幅度增加是目前最主要的可干预危险因素,也是当前癌症防控的切入点。

**3.2.1 缺乏运动** 随着城市化发展,办公室“久坐”工作人群占全人群比例越来越大。缺乏运动是目前主要的公共卫生问题之一。WHO 报告指出,全球超过 80% 的青少年和 27% 的成年人未达到推荐的体力活动标准<sup>[8]</sup>。青少年缺乏运动不但能引发心血管代谢和精神健康方面的问题,还通过增加代谢综合征(肥胖、高血压、糖尿病等)显著促进癌症的发生和死亡。在全球范围内,缺乏体育运动导致 6% 的冠心病、7% 的 2 型糖尿病、10% 的乳腺癌、10% 的结肠癌的负担,导致 9% 的过早死亡(未达到人群平均寿命的死亡),消除缺乏运动这一健康风险因素可将全球人口的平均预期寿命提升 0.68 年<sup>[9]</sup>。目前我国青少年教育中存在过度强调学业成绩而忽视了体育运动重要性的问题,同时成人尤其是城市白领人群因工作压力大、过度疲惫而缺乏运动的比例已经超过 WHO 设定的健康警戒线。

**3.2.2 吸烟、饮酒** 大量流行病学研究和临床证据表明,吸烟是人类最具危害性的行为习惯之一。烟草暴露已被 IARC 列为 1 类致癌物,与多器官系统癌症的发生、发展密切相关,特别是与烟草致癌物质直接接触或与致癌成分代谢相关的器官系统,包括肺癌、膀胱癌和肾癌等。每日吸卷烟超过 5 支、持续时间超过 1 年就可显著增加癌症和心脑血管疾病的发生风险。本团队在队列研究中证实吸烟是全人群尤其是年龄 ≥65 岁人群癌症发生的独立危险因素<sup>[10]</sup>。除了香烟中的多环芳烃和 N-亚硝胺具有直接致癌作用外,烟雾化学刺激导致的肺部持续性炎症也是肺癌发生的主要原因之一。

乙醇摄入对肝癌的风险主要体现在肝损伤和由此导致的酒精性肝病。长期饮酒会导致肝细胞持续性损伤、转氨酶升高,肝脏为了修复这种损伤逐渐形成酒精性纤维化和肝硬化。而酒精性肝病对肝癌的贡献度超过其他代谢性肝病<sup>[11]</sup>。长期饮酒,尤其是高浓度乙醇摄入,会显著增加癌症风险,特别是肝癌、食管癌和胃癌。其主要原因有二:乙醇代谢产物对 DNA 的损伤和慢性炎症。乙醇代谢过程中有 2 个关键限速酶——乙醇脱氢酶 1B(alcohol dehydrogenase 1B, ADH1B)和乙醛脱氢酶 2(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2),这 2 个酶的功能遗传多态性协同影响了乙醇代谢效率。ALDH2 在乙醇氧化磷酸化中起关键作用,会产生过量乙醛,导致 DNA 损伤,显著增加肝癌、食管

癌和肺腺癌等多种癌症的发病风险<sup>[12-14]</sup>。有这类遗传倾向者酒后会出现毛细血管扩张,这种特征较易辨别,因此他们属于不宜饮酒人群。一般人群应避免醉酒和经常性饮酒,以减少对肝脏和上消化道(如食管)黏膜的损害,两者均可导致慢性炎症,引起持续性转氨酶升高,提示肝脏坏死增生。成纤维细胞在炎症刺激下过度增生,可产生大量纤维包裹坏死肝组织,引起酒精性肝硬化,最终导致炎-癌转化。

**3.2.3 非健康饮食和饮食方式** 食物材料尤其是肉类在深度加工和过度烹饪(烟熏、油炸、烧烤、过度加热、不当发酵)过程中,以及食物变质和霉菌污染等,均可产生致癌物质如亚硝胺、芳香胺和以苯并芘为代表的多环芳烃等,这些物质可直接破坏人体细胞核酸,并与基因组DNA发生加合作用,从而增加致癌风险。长期食用这类食物可增加胃癌、肝癌、食管癌、胆道系统癌症和胰腺癌的发生风险。食物过热容易损伤食管黏膜细胞,造成局部炎症,在此基础上机械损伤(如食物未经彻底咀嚼就吞咽)和化学因素(如高浓度乙醇、腌制咸鱼和烟熏肉类等)的长期慢性刺激、口腔微生物(如各种细菌和霉菌)的污染等,容易使受损食管受到反复刺激,导致持续性“炎症-坏死-增生”,增加食管癌和胃贲门癌的发病风险。此外,高糖、高油脂和高盐饮食容易导致肥胖、高血压和糖代谢异常,各种红肉(四足动物肌肉)的过度食用而白肉(鱼肉和禽类等)的摄入较少,碳水化合物和脂肪类食物的摄入超过自身能量维持的需要,再加上缺乏运动,会导致营养物质堆积,促进慢性非可控炎症的发生,从而为癌症的进化发育提供“种子”和“土壤”。

**3.2.4 心理问题** 队列研究证实,抑郁情绪可使癌症发病风险增加20%~30%,尤其对肺癌和结直肠癌的影响更加明显,这种相关性与性别和年龄无关<sup>[15]</sup>。需要注意的是,这种抑郁情绪与患癌后的心理问题不同,后者多由医生、家人及患者自身对疾病的恐惧引发,并可能增加患者的死亡风险。此外,孤独性格、老年人社交隔离及老年认知功能障碍与多种因素导致的免疫功能减弱和全身性低强度炎症有关,而后者会进一步促进癌症的发生和发展。相反,活泼型性格、宽松的生活氛围以及和谐的人际关系则有助于降低癌症的发生风险。

**3.3 空气污染和食品污染** 自1978年改革开放以

来,为了促进经济发展,我国大陆地区劳动力密集型重污染产业的迅速崛起导致了环境污染逐渐加重。与此同时,人均寿命显著延长也伴随着癌症发病率在20世纪90年代迅速上升。20世纪80年代中期以来,为了降低城市污染,一些污染企业被转移至郊区或农村地区。本团队在研究我国2004—2018年癌症死亡变化趋势时发现,去除人口老龄化因素后,与工业污染密切相关的肺癌ASMR在城市地区呈下降趋势,但在农村地区逐渐上升<sup>[4]</sup>。这一现象在我国工业布局较为密集的东部和西部地区更加明显。此外,北方地区和南方农村地区习惯使用固体燃料(如发烟煤)进行取暖和烹饪,容易导致室内污染,在女性非吸烟人群中明显促进了肺癌的发生<sup>[16]</sup>,其主要致癌机制为肺部的持久性炎症和苯并芘等致癌物的双重刺激作用。

20世纪80年代后期,我国城市地区冰箱大规模使用减少了食物的微生物污染,城市地区胃癌的发病率和死亡率大幅度下降<sup>[17]</sup>。我国肝癌发生率在沿海地区高于内地、南方高于北方,其中一个重要原因是温暖潮湿地区的花生和玉米等粮食容易被黄曲霉菌污染,产生致癌的黄曲霉素B1<sup>[18]</sup>。某些生活习惯也可增加黄曲霉素B1的产生和摄入,如江苏启东居民过去习惯将玉米和花生放在床下储存,因温度较高易滋生黄曲霉菌。食物被黄曲霉素B1污染是肝癌发生的重要原因,黄曲霉素B1经细胞色素P450代谢后产生黄曲霉素B1-8,9-环氧化物(aflatoxin B1 exo-8,9-epoxide),后者毒性超强,能促进DNA加合物的产生,诱导基因突变<sup>[19]</sup>。在HBV感染者中,黄曲霉素B1的致癌作用更加显著,两者具有协同作用,进一步增加了肝癌的发生风险。

**3.4 慢性感染** 微生物慢性感染的形成原因主要是免疫系统未能将入侵的病原微生物清除,同时又不断地尝试着清除病原微生物,导致“慢性炎症-坏死-增生”,这一过程中炎症因子通过激活促突变酶如APOBEC3B促进细胞变异,在缺氧酸性微环境中选择了适应微环境的变异细胞,促进其逆向发育,导致癌症发生。例如在肝脏中,人体免疫系统为了限制HBV或丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)所致的肝脏炎症损伤,会通过纤维化包裹炎症区域,形成肝纤维化和肝硬化;某些病原微生物如HBV等本身可以通过“变异-选择-适应”的进化过程获得促癌功能。

3.4.1 HBV和HCV 我国成人HBV感染慢性化率约为8%,HBV基因分型为C型是急性乙型肝炎慢性化的独立危险因素,*HLA-II*基因则通过免疫途径影响HBV慢性感染和HBV变异的免疫选择<sup>[20-21]</sup>。HBV慢性感染主要发生在免疫系统没有发育完善的婴幼儿时期,其最主要的感染途径为母婴传播,母亲乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性、年轻、HBV载量高者,容易发生母婴传播,母亲在孕28周后开始抗病毒治疗可以大大降低母婴传播率<sup>[22-23]</sup>。HBV慢性感染是全球原发性肝癌的主要原因。原发性肝癌主要有3种组织类型:起源于肝细胞的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC;在中国占93.0%)、起源于胆管细胞的肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC;在中国占4.3%)以及两者的混合(在中国占1.6%)。在我国HCC患者中,HBV和HCV的阳性率分别为84.4%和3.2%。与HBV阴性HCC相比,HBV阳性HCC早发10年,预后更差<sup>[24]</sup>。HBV致癌主要依赖3个事件:病毒进化、病毒复制、病毒整合。HBV进化是指病毒在造成慢性感染后,促炎因子通过激活腺苷脱氨酶APOBEC3s促进病毒基因变异,随后炎症免疫系统对变异病毒进行选择,导致变异HBV致癌能力增强<sup>[25-26]</sup>。病毒复制越活跃,肝细胞受损越重,炎症水平越高。病毒整合是指病毒基因组嵌入人类基因组。HBV的基因整合是随机发生的,其选择过程具有方向性。当合适的HBV基因整合到特定的基因组位点(如端粒酶反转录酶启动子)时,会激活肝细胞的再生能力,进而筛选出具有致癌潜力的整合事件。HBV感染不但会促进肝癌发生和死亡,还会促进血液系统癌症的发生<sup>[27]</sup>。HCV致癌主要发生在欧美国家和日本。由于缺乏HCV直接致癌的有力证据,目前认为其致癌机制为先诱导肝硬化,随后进一步发展为癌症。如今针对HCV反转录酶的药物已能够实现根治,而抗HBV药物仅能抑制病毒复制,尚无法完全清除病毒。

3.4.2 HPV HPV有多种基因型,其中HPV16、HPV18、HPV33、HPV52和HPV58是中国人群中常见的高危型,其他人群中存在的高危型还有HPV31、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV56、HPV59、HPV66和HPV68,这些高危型HPV是宫颈癌的病因。Wang等<sup>[28]</sup>对2016—2021年

在浙江某医院接受治疗的患者样本进行了检测,结果显示女性和男性的HPV阳性率分别为30.26%的31.85%,女性中常见的基因型为HPV52、HPV58、HPV16、HPV6和HPV53,男性中常见的基因型为HPV6、HPV11、HPV16、HPV52和HPV43;在90.48%的宫颈上皮内瘤变2级及以上患者中HPV呈阳性,而且以HPV33和HPV16型为主。我国宫颈癌的ASMR在2013年后迅速升高,推测与20世纪80年代末至90年代初性工作增多、防护措施不足导致高危HPV流行、相关人群感染率增高有关<sup>[29]</sup>。

3.4.3 EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV) 成人EBV感染率可达90%以上,其复制水平高会增加鼻咽癌、胃癌、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤的发生风险。鼻咽癌在广东和广西地区说粤语的人群中发病率最高。这种地区性差别很可能是由所感染的EBV亚种、环境因素和遗传因素共同作用的结果。目前认为,吸烟可能通过激活EBV促进鼻咽癌的发生并导致不良预后<sup>[30]</sup>。遗传易感性分析发现,*HLA-II*等位基因*HLA-DRB1\*09:01*与EBV激活的标志物Zta-IgA血清阳性率显著相关<sup>[31]</sup>,提示炎症免疫因素在激活EBV中发挥了重要作用。

3.4.4 HP HP是胃癌最起始的危险因素,能够诱导慢性炎症和胃癌发生的几个中间步骤,包括胃部的溃疡、息肉、慢性萎缩性胃炎、肠化生等。HP感染与遗传因素相互作用,共同促进了胃癌的发生。清除HP只在具有高度遗传易感性人群中显著降低胃癌的发病率<sup>[32]</sup>,提示在针对可干预的环境因素开展癌症预防过程中,遗传易感性也应被考虑进去。但是HP阳性胃癌往往预后较好,可能的原因是HP诱导了抗肿瘤免疫,高水平的肿瘤浸润性CD8<sup>+</sup>T细胞、树突状细胞和CD45RO T细胞与预后良好有关;而血清IL-6、IL-10、IL-32、C-C趋化因子配体(C-C motif chemokine ligand, CCL)7、CCL21水平升高,肿瘤组织内趋化因子受体C-X-C趋化因子受体4、C-C趋化因子受体(C-C motif chemokine receptor, CCR)3、CCR4、CCR5、CCR7、缺氧诱导因子1 $\alpha$ 、炎症分子STAT3、环氧合酶2和核受体亚家族4A组成员2(nuclear receptor subfamily 4 group A member 2, NR4A2)升高,均提示预后不良<sup>[33]</sup>。上述研究结果提示胃癌是一个典型的炎症相关肿瘤,控制炎症有助于降

低胃癌疾病负担。

**3.4.5 华支睾吸虫** 肝吸虫病是一种重要的食源性寄生虫病。华支睾吸虫、麝后睾吸虫 (*Opisthorchis viverrini*) 和猫后睾吸虫 (*Opisthorchis felinus*) 是主要的肝吸虫种类,其主要传播地区分别是中国、东南亚和东欧。

我国肝吸虫病感染人数约为 1 300 万,居全球首位。我国肝吸虫病患者主要集中在珠江流域的广西、广东以及松花江流域的黑龙江、吉林,主要由于生食水和水产品导致。肝吸虫的整个生命周期涉及水、淡水螺、淡水鱼/虾和终宿主(人类、猫、狗等)等多个环节。肝吸虫成虫通过生食污染生鱼片等途径进入人体后主要在肝胆管内寄生,造成的机械刺激和排泄分泌物引发的胆管慢性炎症和胆管周围纤维化具有致癌作用。华支睾吸虫感染促进肝癌的发生、发展,麝后睾吸虫容易造成胆管癌。2009年,IARC已将华支睾吸虫列为 I 类致癌因素。在 HBV 感染背景下,肝吸虫不但大幅增加肝胆癌症的发生率,而且还促进了肝癌术后复发转移<sup>[34]</sup>。药物治疗是控制肝吸虫感染的主要手段,吡喹酮是 WHO 推荐治疗肝吸虫感染的唯一有效药物,并在主要流行国家应用。避免生食淡水鱼虾、管理污染区流浪猫狗是控制华支睾吸虫致癌的主要公共卫生措施。

**3.5 社会因素** 婴幼儿时期的营养不良往往影响成年后对粮食的心理依赖,导致中老年阶段“节俭基因”发挥作用,使营养摄入过量,全身炎症水平增加,显著提升肥胖、糖尿病、心脑血管疾病和癌症的发病率和死亡率。本团队前期研究发现,1959—1961年出生人群的四大慢性病(心血管疾病、癌症、糖尿病和呼吸系统疾病)死亡率均增加,以癌症死亡率增加为甚<sup>[35]</sup>。大规模队列研究证实,无论正常怀孕还是短暂怀孕均可显著降低子宫内癌膜的发病风险(分别降低 47% 和 34%)<sup>[36]</sup>,提示孕激素对子宫内癌膜具有保护作用。中国妇女子宫体癌死亡率在 20 世纪 90 年代初达到最高,之后的 20 年进行性下降,其中一个重要原因可能是计划生育早期宫内节育器使用不当,炎症长期刺激导致患癌人数增加;根据 WHO 建议在该装置中加入孕激素后,子宫体癌死亡率逐渐下降<sup>[37]</sup>。因此,要正确理解社会因素通过人群行为对疾病流行趋势的影响,在防癌工作中也应兼顾社会因素。

## 4 癌症一级预防的重点

根据国家癌症中心数据,我国人口某些重要癌症死亡原因(如肝癌、胃癌和食管癌)的 ASMR 在 2000—2012 年呈下降趋势<sup>[3]</sup>。ASMR 下降主要是 ASIR 降低和临床治疗水平升高 2 个因素共同作用的结果。上述这些癌症的 ASIR 也呈下降趋势,而且 ASIR 下降的斜率与 ASMR 基本一致,提示我国主要癌症死亡率的下降主要依赖于发病率的降低,因此癌症防治的重点是采取有效的公共卫生预防措施。临床治疗虽然能改善患者生存,但是能够得到早期诊断并接受有效治疗的患者在癌症人群中占比有限,在人群层面难以体现对癌症生存期的贡献。国家癌症中心对 2008—2021 年我国癌症年龄调整 5 年生存期进行了分析,结果显示 2008—2010 年肝癌年龄调整 5 年生存率为 14.3% (95% CI 14.0%~14.6%), 2019—2021 年肝癌年龄调整 5 年生存率为 15.1% (95% CI 14.9%~15.4%), 两者差异无统计学意义 ( $P_{\text{trend}}=0.63$ ); 在 25 种癌症中,除了肺癌、乳腺癌、宫颈癌、子宫体癌、骨癌、喉癌、鼻咽癌、膀胱癌和前列腺癌等 9 种癌症的年龄调整 5 年生存率在 2008—2021 年有所提高外,其余 16 种主要癌症的年龄调整 5 年生存率没有显著提高<sup>[38]</sup>。目前癌症控制的主要资源还是集中在临床治疗方面,这与控制癌症的目标有一定的差距,因此需要将癌症控制关口前移,确定主要癌症的可控危险因素,并针对危险因素开展一级预防。

癌症是可防可控的,针对以上可以干预的危险因素开展公共卫生预防,能够大幅度降低或推迟癌症的发生。这些危险因素除了直接致癌外,更主要的是一些危险因素暴露会直接或间接导致全身低强度炎症反应,从而促进癌症进化发育。相应的公共卫生措施主要有以下几个方面。

**4.1 体育运动** 运动尤其是跑步是早期人类获得蛋白质来源和避免成为其他掠食者蛋白质来源的生存手段,是人类这一生物物种得以保存和进化的基础。现代社会由于分工越来越细化,某些工作要求久坐,由此带来的全身低强度慢性炎症是癌症、心脑血管疾病、糖尿病和老年痴呆的主要原因。坚持有规律的体育运动,尤其是有氧运动,可以剂量依赖性地降低因免疫衰老而导致的全身低强度炎症反应。其主要作用机制是运动通过增加心脏输出量,将氧气和营养物质供应到各个器官、组织,并

冲刷末梢毛细血管内的代谢产物和即将坏死或凋亡的衰老免疫细胞和组织细胞,经血循环带入肝脏内代谢,同时促进免疫细胞新生,使 $CD3^+$  T细胞、 $CD19^+$  B细胞、 $CD4^+$  T细胞、 $CD8^+$  T细胞和 $CD16^+$ 自然杀伤细胞增多,外周血IL-1、TNF- $\alpha$ 、IL-6和CRP等炎症因子水平降低。因此体育运动尤其是有氧运动有利于促进衰老免疫系统重新焕发功能,高压氧也有类似效果<sup>[6,39]</sup>。大规模队列研究证实,与运动相关癌症的发生风险与运动量呈负相关,与每天走5 000步者相比,每天走10 000步者的癌症发病率降低20%<sup>[40]</sup>;将有氧运动和增肌运动结合,可以使年龄、性别和种族调整后的癌症死亡率降低50%<sup>[41]</sup>。本团队研究证实,每周进行150~600 min中等强度的有氧运动可使炎症相关癌症的发生率降低近50%,使所有癌症的死亡率降低20%~50%,效果不低于临床治疗(待发表)。因此,建立并保持运动习惯,结合饮食管理,不但能够获得健康,还可维持一个较低的炎症状态,以预防癌症的发生,并使癌症人群的死亡率大幅度降低。

**4.2 慢性感染的防控** 病原微生物感染慢性化与免疫功能不足有关,疫苗免疫是目前最理想的预防慢性感染的措施。我国1992年实施了新生儿HBV疫苗计划免疫,结合婴幼儿卫生管理,免疫人群HBV携带率大幅度下降,相应的HCC发生率也显著下降<sup>[42]</sup>。对已存在慢性感染的人群,要确定哪些将在可预期的时间内发生癌症,以便采用抗病毒治疗预防癌症的发生或术后复发<sup>[43-44]</sup>。目前HPV疫苗已经上市,期待它在预防宫颈癌方面发挥更大的作用。HCV是RNA病毒,基因组容易变异,目前还没有疫苗,但是针对病毒反转录酶的药物效果很好,治愈率可达99%以上。

针对慢性感染的传播途径进行公共卫生预防是一项重要措施。HBV可通过母婴接触传播及输血、共用卫生器具和性接触传播,HCV主要通过输血和注射传播,HPV主要通过性接触传播。通过规范医疗和非医疗穿刺服务场所等公共卫生干预行动、个人洁身自好加上自身防护能够有效预防由这类病毒感染导致的癌症。HP主要通过饮食过程中的交叉污染传播,因此提倡分餐和使用公筷。肝吸虫主要通过生食被感染的鱼和其他水产而传播,因此应注意饮食卫生、避免食用生的或未加工熟的水产品。一旦被感染,应该积极治疗,以预防感染

扩散和降低致癌效应。提升公共卫生服务水平、个人修养和知识储备是预防这类癌症的关键。

**4.3 避免各种污染,养成良好的饮食习惯** 空气污染(包括室内空气污染)不但是慢性炎症的原因,污染物中致癌物质的暴露还能直接影响人体脆弱器官的DNA稳定性。吸烟不仅危害自身健康,还会造成环境污染。研究表明,吸一口烟产生的PM2.5浓度可高达 $10^9$ 颗粒/cm<sup>3</sup>,对周围空气质量造成严重破坏<sup>[45]</sup>。因此,吸烟在自身致癌基础上还会诱导他人致癌,尤其是与二手烟、三手烟有密切接触的家庭成员。

我国消化系统癌症负担很重,与居民饮食有很大关系,正所谓“病从口入”。因此,饮食管理不仅应关注消化系统传染病和寄生虫病的防控,更应将癌症的预防纳入其中。例如,避免食用高盐、被微生物和毒素污染的食物,如咸鱼、被肝吸虫污染的淡水鱼类、被HP污染的食物等,避免食用油炸、烟熏食物和过度加工肉类;建议多食用新鲜食物,少食用发酵变质食物,如臭鳊鱼、臭豆腐、臭冬瓜等;避免吃过热的食物和饮用过热的水,超过50℃的食物和汤水会对食管黏膜造成损伤,长此以往容易导致食管黏膜不断坏死、增生,诱发食管癌;多吃新鲜蔬菜和水果以补充维生素、微量元素和食用纤维;保持口腔清洁,避免细菌和霉菌定植;定期食用粗粮,维持肠道正常排空功能;通过饮食自律维持热量摄入和消耗的平衡,避免暴饮暴食导致能量过剩、诱发炎症;避免长期过量摄入乙醇,因为乙醇不仅热量高,还会对肝脏造成损害,影响人体肌肉运动功能,并显著提升炎症水平。研究发现,饮酒、红肉和加工肉类摄入能显著增加结直肠癌等癌症发生风险,而牛奶等乳制品摄入能够降低这种风险,钙在其中起重要作用<sup>[46]</sup>;新鲜水果和蔬菜摄入能显著降低癌症、心血管疾病死亡风险<sup>[46]</sup>;以全麦、水果、鱼类和橄榄油为食材的地中海饮食与头颈癌的发生风险呈显著负相关<sup>[47]</sup>。这提示通过饮食调理可降低全身低强度慢性炎症,进而降低癌症的发病率和死亡率。

**4.4 注重身心健康,营造和谐工作和生活气氛** 我国社会经济发展规模与庞大劳动力市场之间的供需矛盾导致行业之间、行业内部竞争激烈,“内卷”问题严重,学业压力、职场压力大,影响个人身心健康;随着电子产品的普及,青少年沉迷于自我世界,

导致人际沟通减少;与此同时,老年人群也面临社会隔离的问题。以上这些因素容易造成抑郁、焦虑甚至更严重的心理问题。心理问题与慢性低强度炎症互为因果,可促进癌症等疾病的发生、导致不良预后。构建互帮互助、和谐友爱的社会环境,建立良好的人际关系,与积极健康、乐观豁达的人为伴,保持身心愉悦,有助于降低炎症水平,增强免疫力,对癌症的预防和控制产生积极影响。此外,体育运动、旅游,以及医务人员的积极心理疏导,也能有效帮助癌症患者更好地应对疾病。

## 5 癌症二级预防的思考

癌症的二级预防是指早发现、早诊断、早治疗。中晚期癌症患者通常治疗效果较差,预后不佳,而早期癌症的治疗措施相对简单,效果显著。因此,早期发现癌症至关重要,癌症筛查正是在这种需求下应运而生。此外,并非所有早期癌症都会进展为晚期癌症,相当一部分早期癌症并不会发展到致命的晚期阶段。

癌症筛查的前提是明确哪些早期癌症可能进展为晚期癌症,以及这些早期癌症发展到晚期所需的时间。据此可将癌症分为3类:快速进展癌症,包括肝癌、胆管癌、胆囊癌、胰腺癌和印戒细胞癌等;缓慢进展癌症,包括结直肠癌、胃癌、食管癌、肺癌、乳腺癌等;懒癌,如前列腺癌和甲状腺癌等。快速进展癌症发病早、进展快,往往来不及筛查或筛查的投入产出比低,这类癌症以一级预防为主;缓慢进展癌症进展较慢,常有癌前病变,通过对早期癌症和癌前病变的治疗可大幅度延长患者生存期,适合二级预防;懒癌不影响人群期望寿命,通过三级预防措施即可有效应对<sup>[48]</sup>。但是就适合二级预防的缓慢进展癌症来说,目前WHO只建议对结直肠癌进行筛查,因为有确凿证据证实筛查可大幅度降低结直肠癌的死亡率<sup>[49]</sup>。结直肠癌恶性程度中等,进展缓慢,有明确癌前病变(息肉),在我国的发病率和死亡率逐年增加,目前是发病率仅次于肺癌的癌症<sup>[50]</sup>,且早期癌症能发展到晚期癌症的比例较高。

对其他类型缓慢进展癌症,目前的筛查容易导致过度诊断和过度治疗问题。过度诊断是指对不会进展为晚期或转移性癌症的病变进行诊断,使这类人群被贴上“癌症患者”的标签,从而承受不必要

的心理压力,甚至可能增加癌症相关死亡风险。美国科学家经过大数据分析,应用钼靶X线摄影检查诊断早期乳腺癌,122例早期癌症中仅有8例有机会发展成为晚期致死性乳腺癌,所有新诊断的乳腺癌中至少有31%属于过度诊断<sup>[51]</sup>。其中关键的科学问题是,何种早期癌症会进展为晚期癌症。以非小细胞肺癌为例,20世纪80年代我国肺鳞癌和肺腺癌比例为8:2,而目前肺鳞癌和肺腺癌比例为1:9。有人认为这可能与烟草烤制过程中或过滤嘴的使用改变了烟草中致癌物质的成分有关,但这应该不是肺鳞癌和肺腺癌比例倒置的主要原因。其主要原因在于肺癌检测手段的转变:过去依赖X线胸片,只有当肺癌生长到足够大时才能被发现;而如今广泛采用低剂量螺旋CT,能够检测出直径仅数毫米的肿瘤,尤其是非吸烟女性中常见的周围型肺腺癌。事实上,有近一半的早期肺腺癌并不会发展成致命性晚期肺癌,因为免疫系统在被激活后能够清除这些微小肿瘤,这一过程属于免疫监视的范畴。虽然肺癌CT筛查能够使早期肿瘤得到及时治疗,但是也有近50%的早期肺癌属于过度诊断<sup>[52]</sup>。

## 6 癌症三级预防的效果评估

对癌症的治疗和预后管理是癌症防控工作的最后环节,主要是通过提高诊断和治疗水平(手术、化疗、放疗、免疫治疗和靶向治疗)达到治疗癌症的目的。国家癌症中心研究结果提示,2000—2012年我国肝癌、胃癌、食管癌等几种重要癌症的ASIR和ASMR变化趋势一致<sup>[3]</sup>,提示临床治疗对癌症死亡率降低的贡献有限,与医疗投入不成比例。由于选择偏倚、医疗资源差异、随访、患者依从性、发表偏倚等各方面原因,与以社区人群为基础的流行病学研究结果相比,医疗机构报道的癌症术后生存率偏高。以肝癌为例,以医院为基础的巴塞罗那临床肝癌分期0、A、B期的肝癌患者接受根治性手术后5年生存率分别为73.5%、64.1%和34.9%<sup>[24]</sup>;但是在社区人群数据为基础的肝癌预后纵向研究中发现,肝癌患者接受根治性手术和未接受根治性手术者5年整体生存率分别为32.64%、9.01%<sup>[53]</sup>。正确解读和理解这些数据对于癌症防控具有重要意义。

最近临床研究提示,通过化疗药物的更新换代、精准放疗、基于程序性死亡蛋白1及其配体抑

制剂的免疫治疗、嵌合抗原受体T细胞免疫疗法、以阻断肿瘤新血管生成为基础的靶向治疗及自身干细胞移植等,提升了癌症疗效,尤其是对淋巴瘤等血液系统癌症的疗效非常显著。由于癌症作为恶性疾病的主要特征是复发和转移,准确评估癌症术后复发和转移是确定临床治疗方案的关键。目前我国癌症诊治指南主要参考美国等发达国家的相应指南,对中国患者的适用性需要进一步评估。明确某种治疗方案的效果和不良反应,需要开展大规模临床队列研究和随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),严格控制各种偏倚尤其是失访偏倚和信息偏倚<sup>[54]</sup>。大样本纵向队列研究,特别是“真实世界研究”,在综合评价患者基础疾病、治疗措施及筛查等二级预防措施对癌症复发和生存的影响方面具有重要的指导意义。这类研究提供的证据等级较高,能够为政策制定提供科学依据。RCT不仅是评价某些疗法疗效和不良反应的“金标准”,也是评价筛查和早期诊断对癌症患者生存期影响的“金标准”。但是RCT研究需要严谨设计,并引入第三方评价机构对研究设计、不良反应和效果进行客观评估,同时排除利益相关方的期待和干扰。

在过去几十年中,我国医疗水平明显提升,但医疗资源分布不均、医疗服务质量参差不齐、民众看病难和看病贵等现象依然存在,政府主导的医保压力越来越大。一级预防在降低癌症死亡率方面贡献巨大且极具成本效益,因此,应加强癌症病因预防工作,加大资源投入,以显著降低癌症的发病率并延缓其发生。研究人员应通过标准队列研究和RCT确定何种癌症通过何种治疗能有效延长患者有功能的生存期,从而避免因过度诊断和过度治疗导致的医疗资源浪费和健康期望寿命的损失。

## 7 结 语

现阶段我国癌症负担越来越重,我国大陆地区人口占世界人口总数的18.66%,但癌症死亡人数占全球人口的26.44%,出现了7.78%的超额死亡。2023年延续了2022年流行态势,癌症负担是目前乃至今后一段时间的严重公共卫生问题。阐明其主要原因并针对可控原因进行积极预防和控制是堵住这个“洪水猛兽”的法宝,据此提出以下几点建议:(1)将癌症一级预防工作纳入各级政府为民服务的卫生服务职责,以规章制度规范政府公共卫生行

动,利用电视、报纸和短视频等公共资源清晰明了地宣传戒烟、运动、限酒、减重等公共卫生防癌行动及其重要意义,将一级预防措施如抗HBV治疗、HPV疫苗、抗HCV治疗、抗肝吸虫治疗等纳入免费防癌医保范围;(2)规范癌症筛查行动,将高危人群癌症筛查纳入医保范围,公立医院应该在癌症机会性筛查和定向筛查中发挥重要作用,合理优化癌症筛查的投入产出比;(3)规范流行病学方法尤其是队列研究和流行病学研究方法(如RCT)在临床研究中的应用,获得最能反映实际情况的医疗工作与患者生存获益的关系,特别是各种临床治疗对患者生存获益的影响;(4)加强癌症上游预防工作、中间机制研究和下游临床治疗工作的紧密、有机结合,整合预防医学、基础医学和临床医学在癌症防治中的优势,为降低癌症发病率和死亡率提供最有效、最具成本效益的方法和策略,为减少癌症导致的非成熟死亡和超额死亡提供依据。

## [参 考 文 献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] CAO W, QIN K, LI F, et al. Comparative study of cancer profiles between 2020 and 2022 using global cancer statistics (GLOBOCAN)[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(2): 128-134. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.05.001.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [4] JIANG D, ZHANG L, LIU W, et al. Trends in cancer mortality in China from 2004 to 2018: a nationwide longitudinal study[J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(10): 1024-1036. DOI: 10.1002/cac2.12195.
- [5] 李子帅,陈一凡,曹广文. HLA遗传易感性在病毒致癌中的作用[J]. *现代免疫学*, 2023, 43(1): 1-7.
- [6] LIU W, DENG Y, LI Z, et al. Cancer Evo-dev: a theory of inflammation-induced oncogenesis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 768098. DOI: 10.3389/fimmu.2021.768098.
- [7] ZHANG Y, VACCARELLA S, MORGAN E, et al. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(11): 1206-1218. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00444-8.
- [8] VAN SLUIJS E M F, EKELUND U, CROCHEMORE-SILVA I, et al. Physical activity behaviours in

- adolescence: current evidence and opportunities for intervention[J]. *Lancet*, 2021, 398(10298): 429-442. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01259-9.
- [9] LEE I M, SHIROMA E J, LOBELO F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy[J]. *Lancet*, 2012, 380(9838): 219-229. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61031-9.
- [10] KE J, LIN T, LIU X, et al. Glucose intolerance and cancer risk: a community-based prospective cohort study in Shanghai, China[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 726672. DOI: 10.3389/fonc.2021.726672.
- [11] ZENG H, FANG L, YANG Z, et al. Prognostic and predictive effects of new steatotic liver disease nomenclatures: a large population-based study[J]. *MedComm (2020)*, 2025, 6(2): e70087. DOI: 10.1002/mco.270087.
- [12] HAN B, YAO F. Alcohol and hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Liver Dis*, 2024, 28(4): 633-646. DOI: 10.1016/j.cld.2024.06.007.
- [13] YU C, GUO Y, BIAN Z, et al. Association of low-activity ALDH2 and alcohol consumption with risk of esophageal cancer in Chinese adults: a population-based cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(7): 1652-1661. DOI: 10.1002/ijc.31566.
- [14] 覃水玲,徐静轩,韦浩文,等. ADH1B对肝细胞癌合并脉管侵犯患者的预后价值及肝癌生物学行为的影响[J]. *中国癌症防治杂志*, 2023, 15(4): 383-390. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2023.04.04.
- [15] ASHCROFT T, FLEETWOOD K, CAMPBELL C, et al. Cancer incidence among people with a prior hospital record of depression in Scotland, 1991-2019: a cohort study[J]. *Cancer Med*, 2025, 14(1): e70496. DOI: 10.1002/cam4.70496.
- [16] ZHANG Y, MELIEFSTE K, HU W, et al. Expanded PAH analysis of household air pollution in a rural region of China with high lung cancer incidence[J]. *Environ Pollut*, 2024, 361: 124717. DOI: 10.1016/j.envpol.2024.124717.
- [17] 韩雪,赵佳,黄辰曦,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/OL]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(18): 8169-8175.
- [18] QIN M, LIN L, WANG L, et al. Disease burden estimation of hepatocellular carcinoma attributable to dietary aflatoxin exposure in Sichuan Province, China[J]. *Nutrients*, 2024, 16(24): 4381. DOI: 10.3390/nu16244381.
- [19] JIN J, KOUZNETSOVA V L, KESARI S, et al. Synergism in actions of HBV with aflatoxin in cancer development[J]. *Toxicology*, 2023, 499: 153652. DOI: 10.1016/j.tox.2023.153652.
- [20] ZHANG H W, YIN J H, LI Y T, et al. Risk factors for acute hepatitis B and its progression to chronic hepatitis in Shanghai, China[J]. *Gut*, 2008, 57(12): 1713-1720. DOI: 10.1136/gut.2008.157149.
- [21] ZHANG Q, YIN J, ZHANG 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(22): 12176-12186. DOI: 10.1128/JVI.02073-13.
- [22] LI Z, XIE Z, NI H, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis B virus: evolution of hepatocellular carcinoma-related viral mutations in the post-immunization era[J]. *J Clin Virol*, 2014, 61(1): 47-54. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.06.010.
- [23] HAN L, ZHANG H W, XIE J X, et al. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(38): 4321-4333. DOI: 10.3748/wjg.v17.i38.4321.
- [24] LIN J, ZHANG H, YU H, et al. Epidemiological characteristics of primary liver cancer in mainland China from 2003 to 2020: a representative multicenter study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 906778. DOI: 10.3389/fonc.2022.906778.
- [25] YIN J, CHEN X, LI N, et al. Compartmentalized evolution of hepatitis B virus contributes differently to the prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(3): 461-470. DOI: 10.1093/carcin/bgaa127.
- [26] 曹广文. 我国原发性肝癌的流行病学特征及精准防控[J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(11): 1455-1463. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.002.
- [27] 何奕达,陈宏森,柳东红,等. 乙型肝炎病毒感染在非霍奇金淋巴瘤发生发展中的作用及机制[J]. *上海预防医学*, 2022, 34(9): 935-942. DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2022.22073.
- [28] WANG Y, WENG J, WU Q, et al. Prevalence and genotyping of human papillomavirus infections in females and males in Zhejiang, China[J]. *Infect Drug Resist*, 2024, 17: 5325-5334. DOI: 10.2147/IDR.S484519.
- [29] JIANG D, NIU Z, TAN X, et al. The mortalities of female-specific cancers in China and other countries with distinct socioeconomic statuses: a longitudinal study[J]. *J Adv Res*, 2023, 49: 127-139. DOI: 10.1016/j.jare.2022.09.002.
- [30] XU F H, XIONG D, XU Y F, et al. An epidemiological and molecular study of the relationship between smoking, risk of nasopharyngeal carcinoma, and Epstein-Barr virus activation[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(18): 1396-1410. DOI: 10.1093/jnci/djs320.
- [31] YUAN L L, DENG C M, XUE W Q, et al. Association between HLA alleles and Epstein-Barr virus Zta-IgA serological status in healthy males from Southern China[J]. *J Gene Med*, 2021, 23(11): e3375. DOI: 10.1002/jgm.3375.
- [32] XU H M, HAN Y, LIU Z C, et al. *Helicobacter pylori* treatment and gastric cancer risk among individuals with high genetic risk for gastric cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(5): e2413708. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.13708.

- [33] CHANG W J, 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.
- [34] LIN Q, TANG Z, QIN Y, et al. *Clonorchis sinensis* infection amplifies hepatocellular carcinoma stemness, predicting unfavorable prognosis[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2024, 18(1): e0011906. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011906.
- [35] WANG S, DU X, HAN X, et al. Influence of socioeconomic events on cause-specific mortality in urban Shanghai, China, from 1974 to 2015: a population-based longitudinal study[J]. *CMAJ*, 2018, 190(39): E1153-E1161. DOI: 10.1503/cmaj.180272.
- [36] HUSBY A, WOHLFAHRT J, MELBYE M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study[J]. *BMJ*, 2019, 366: l4693. DOI: 10.1136/bmj.l4693.
- [37] NEWTON J, SZONTAGH F, LEBECH P, et al. A collaborative study of the progesterone intrauterine device (Progestasert). The World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Implantation[J]. *Contraception*, 1979, 19(6): 575-589. DOI: 10.1016/0010-7824(79)90005-2.
- [38] ZENG H, ZHENG R, SUN K, et al. Cancer survival statistics in China 2019-2021: a multicenter, population-based study[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(3): 203-213. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.06.005.
- [39] SHREVES A H, SMALL S R, TRAVIS R C, et al. Dose-response of accelerometer-measured physical activity, step count, and cancer risk in the UK Biobank: a prospective cohort analysis[J]. *Lancet*, 2023, 402(Suppl 1): S83. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02147-5.
- [40] ZHAO M, VEERANKI S P, MAGNUSSEN C G, et al. Recommended physical activity and all cause and cause specific mortality in US adults: prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2020, 370: m2031. DOI: 10.1136/bmj.m2031.
- [41] LÓPEZ-BUENO R, AHMADI M, STAMATAKIS E, et al. Prospective associations of different combinations of aerobic and muscle-strengthening activity with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality[J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(9): 982-990. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.3093.
- [42] WONG G L, HUI V W, YIP T C, et al. Universal HBV vaccination dramatically reduces the prevalence of HBV infection and incidence of hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 56(5): 869-877. DOI: 10.1111/apt.17120.
- [43] YIN J, WANG J, 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 (Phila)*, 2015, 8(10): 978-988. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0160.
- [44] YIN J, LI N, HAN Y, 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.
- [45] MARINI S, BUONANNO G, STABILE L, et al. Short-term effects of electronic and tobacco cigarettes on exhaled nitric oxide[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 278(1): 9-15. DOI: 10.1016/j.taap.2014.04.004.
- [46] MARTÍNEZ-CASTAÑEIRAS P, ORTIZ C, FERNANDEZ DE LARREA-BAZ N, et al. Intake of fruit, vegetables and pulses, and all-cause, cardiovascular and cancer mortality: results from a population-based prospective study[J]. *Public Health*, 2025, 239: 169-178. DOI: 10.1016/j.puhe.2024.12.014.
- [47] ZALAUQUETT N, LIDORIKI I, LAMPOU M, et al. Adherence to the Mediterranean diet and the risk of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control studies[J]. *Nutrients*, 2025, 17(2): 287. DOI: 10.3390/nu17020287.
- [48] 蔡仕良, 蒲蕊, 柳东红, 等. 筛查在三类恶性肿瘤精准预防策略中的意义[J]. *上海预防医学*, 2022, 34(7): 705-711. DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2022.21705.
- [49] WOOLDRAGE K, ROBBINS E C, DUFFY S W, et al. Long-term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: 21-year follow-up of the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9(9): 811-824. DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00190-0.
- [50] 马龙腾, 韩雪, 杨帆, 等. 1975—2014年上海市杨浦区结直肠癌死亡趋势和年龄-时期-队列模型分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(5): 486-491. DOI: 10.3760/cma.j.issn.025379624.2019.05.010.
- [51] BLEYER A, GILBERT WELCH H. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(21): 1998-2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1206809.
- [52] WELCH H G, BLACK W C. Overdiagnosis in cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(9): 605-613. DOI: 10.1093/jnci/djq099.
- [53] 韩雪, 黄辰曦, 张宏伟, 等. 2002—2010年上海市杨浦区居民原发性肝癌发病及生存情况[J]. *中华预防医学杂志*, 2012, 46(2): 119-124. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2012.02.006.
- [54] 王灵, 王硕, 杨帆, 等. 队列研究在肿瘤预防和预后评估中不可替代的作用[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(4): 451-456. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.04.023.