



· 专家述评 ·



赵任，主任医师、教授、博士研究生导师、博士后导师，上海交通大学医学院附属瑞金医院副院长。中国医师协会外科医师分会委员，中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会单孔腹腔镜学组主任委员，中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会加速康复外科专业委员会副主任委员，中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会机器人专业委员会副主任委员，中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会常务委员，中国医师协会肛肠医师分会委员，上海市抗癌协会副理事长，上海市抗癌协会大肠癌专业委员会主任委员，上海市医师协会普外科医师分会结直肠外科组组长，上海市医师协会医学机器人专业委员会副会长，上海研究型医院学会普外科微创专业委员会主任委员，上海市医学会普外科专科分会委员、肛肠学组副组长，上海市医院协会理事。

结直肠癌早筛、早诊、早治上海方案 (2023年版)

上海市抗癌协会大肠癌专业委员会

[摘要] 结直肠癌是中国常见的恶性肿瘤，目前中国结直肠癌发病率和死亡率呈不断上升趋势，在中国全部恶性肿瘤中发病率位居第2位、死亡率位居第4位，已成为严重威胁人类生命健康的公共卫生问题。大量的研究和实践表明，结直肠癌早筛、早诊、早治是降低结直肠癌患者死亡率的有效措施。上海市自2013年起，持续开展社区结直肠癌筛查，通过早期筛查发现癌前病变、降低发病风险，早期诊断结直肠癌并进行及时治疗，显著延长了结直肠癌患者的生存期。同时，上海市各大医院规范化诊治水平较高，结直肠癌患者5年生存率也相对较高，甚至超过欧美发达国家。但由于地区差异和经济发展的不平衡，中国大部分地区仍未开展结直肠癌相关防治项目，同时，由于基层医院业务能力不足，较低的早期诊断率及早期治疗率成为限制中国结直肠癌患者预后进一步提高的瓶颈。针对基层医院对于结直肠癌背景、风险预防、常用筛查手段、规范性诊断和治疗等方面认知不足的现状，上海市抗癌协会大肠癌专业委员会组织上海各大医院结直肠癌诊治专家，共同编写《结直肠癌早筛、早诊、早治上海方案（2023年版）》，方案从结直肠癌的流行病学、危险因素及保护因素、癌前病变及早期结直肠癌、筛查、早期结直肠癌的诊断和早期结直肠癌的治疗等6个方面进行了详尽介绍，并提供了相关建议供临床医师参考。本方案旨在规范结直肠癌筛查与早诊、早治实践，提升中国结直肠癌的防治效果。结直肠癌的早筛、早诊、早治是提高患者生存率和改善患者预后的关键。目前，结直肠癌虽然已有多种筛查方法，但仍存在灵敏度和特异度不足等问题，同时在全国众多医院，结直肠癌的诊断和治疗还存在着规范化的问题。因此，未来结直肠癌防治之路除了开发更高效的筛查方法、提高早期诊断准确率及探索更安全有效的治疗方法外，还需要在诊断和治疗上为基层医院提供帮扶，强调结直肠癌的诊断和治疗规范化，提高基层医师的诊治水平，提升基层医院的诊治能力，最后还应加强公众健康教育，提高公众对结直肠癌的认知和预防意识。

[关键词] 结直肠癌；早筛；早诊；早治

中图分类号：R735.3 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.01.002

Shanghai plan for early screening, diagnosis and treatment of colorectal cancer (2023 edition) Colorectal Cancer Special Committee of Shanghai Anti-Cancer Association

Correspondence to: ZHAO Ren, E-mail: zhaorensurgeon@aliyun.com.

通信作者：赵任（ORCID: 0000-0002-9145-5507），博士，主任医师、教授，E-mail: zhaorensurgeon@aliyun.com。

[**Abstract**] Colorectal cancer is a common malignant tumor in China. At present, the incidence rate and the mortality rate of colorectal cancer in China are on the rise. Among all malignant tumors in China, the incidence rate of colorectal cancer ranks second, and the mortality rate ranks fourth. It has become a public health problem that seriously threatens our health. A large number of studies and practice have shown that colorectal cancer screening, early diagnosis and treatment are effective measures to reduce the mortality rate of colorectal cancer in the population. Since 2013, Shanghai has continued to carry out community colorectal cancer screening, which greatly extends the survival period of colorectal cancer patients by early detection of precancerous lesions, reducing the risk of disease, early diagnosis of colorectal cancer and timely treatment. At the same time, the standardized diagnosis and treatment level of major hospitals in Shanghai is relatively high, and the 5-year survival rate of colorectal cancer patients is also relatively high, even exceeding that of the developed countries in Europe and America. However, due to regional differences and uneven economic development, most regions in China have not yet carried out colorectal cancer-related prevention and treatment projects. At the same time, due to the lack of clinical service capacity of primary hospitals, the low early diagnosis and early treatment rates have become a bottleneck restricting the further improvement of the prognosis of colorectal cancer patients in China. In response to the current situation of insufficient clinical service capabilities in primary hospitals in terms of colorectal cancer-related knowledge, risk prevention knowledge, common screening methods, standardized diagnosis, treatment knowledge, etc., the Colorectal Cancer Special Committee of Shanghai Anti-Cancer Association organized colorectal cancer diagnosis and treatment experts from major hospitals in Shanghai to jointly compile the “Shanghai plan for early screening, diagnosis and treatment of colorectal cancer (2023 edition)”. The plan introduced the epidemiology of colorectal cancer, risk factors and protective factors of colorectal cancer, precancerous lesions of colorectal cancer and early colorectal cancer, screening of colorectal cancer, diagnosis of early colorectal cancer and treatment of early colorectal cancer, and provided relevant suggestions for clinical reference. The protocol aimed to standardize the screening, early diagnosis and early treatment practice of colorectal cancer, and improve the prevention and treatment of colorectal cancer in China. Early screening, diagnosis and treatment of colorectal cancer are keys to improving patient survival rates and prognosis. Currently, although there are various screening methods for colorectal cancer, there are still problems of insufficient sensitivity and specificity. At the same time, in many hospitals across the country, there are also problems of standardization in the diagnosis and treatment of colorectal cancer. Therefore, in the future, in addition to developing more efficient screening methods, improving the accuracy of early diagnosis and exploring safer and more effective treatment methods, the prevention and treatment of colorectal cancer also requires providing assistance to primary hospitals in diagnosis and treatment, emphasizing the standardization of colorectal cancer diagnosis and treatment, improving the diagnosis and treatment level of primary doctors, enhancing the diagnosis and treatment abilities of primary hospitals and finally strengthening public health education to improve public awareness of colorectal cancer and prevention.

[**Key words**] Colorectal cancer; Early screening; Early diagnosis; Early treatment

结直肠癌是我国常见的恶性肿瘤，随着居民生活水平的不断提高和饮食习惯的改变，中国结直肠癌的发病率逐年升高^[1]。降低中国结直肠癌的发病率和死亡率已成为刻不容缓的重大临床问题。

结直肠癌筛查和早诊、早治可以有效地降低结直肠癌患者的死亡率。随着人群结直肠癌筛查项目的广泛开展，让基层医院也能规范结直肠癌筛查和诊治方案对保障结直肠癌防治效果至关重要。上海在国内较早开展结直肠癌筛查项目，也取得了一定的经验和成果，同时也一直强调结直肠癌的规范化诊断和治疗，因此，针对基层医师对于结直肠癌背景、风险预防、常用筛查手段、规范性诊断和治疗等方面认知不足的现状，上海

市抗癌协会大肠癌专业委员会组织上海各大医院结直肠癌诊治专家，共同编写《结直肠癌早筛、早诊、早治上海方案（2023年版）》。本方案从结直肠癌的流行病学、危险因素及保护因素、癌前病变及早期结直肠癌、筛查、早期结直肠癌的诊断和早期结直肠癌的治疗等6个方面分别进行了详细介绍，并提供了相关建议供临床参考。本方案旨在规范中国基层医院在结直肠癌筛查与早诊、早治上的实践，提升中国结直肠癌的防治效果。

1 结直肠癌的流行病学

1.1 中国结直肠癌的发病率形势

癌症是中国一个重大的公共卫生问题，已成为中国居民常见的死亡原因之一。目前，中国癌

症的发病率、死亡率仍呈持续上升趋势，每年癌症所致的医疗花费超过2 200亿元。癌症防治是实现《“健康中国2030”规划纲要》，维护广大人民群众生命健康的一项重要举措。

2022年2月，国家癌症中心发布了最新的全国癌症统计数据^[1]。全国肿瘤登记中心负责全国肿瘤登记数据收集、质量控制、汇总、分析及发布工作，由于全国肿瘤登记中心的数据一般滞后，本次报告发布数据为全国肿瘤登记中心收集汇总的全国肿瘤登记处2016年的登记资料。国家癌症中心发布的数据^[1]显示，2016年中国结直肠癌发病率仍呈不断上升趋势（图1A）。2016年中国结直肠癌新发病例数约40.8万例，已经跃居癌症发病谱的第2位（图1B）。中国结直

肠癌发病率为29.51/10万，世标发病率为18.05/10万，占全部恶性肿瘤新发病例的9.68%。2021年GLOBOCAN 2020^[2]的数据显示，2020年全球结直肠癌总体发病率已升至第3位，全球新发病例数约为193万例，预计中国2020年新发结直肠癌约55.55万例，占有恶性肿瘤的12.2%，高居中国癌症发病谱第2位。

中国结直肠癌患者发病年龄在2005—2014年保持相对稳定，平均年龄为59.3岁，低于全球平均确诊年龄（68.8岁）^[3]。确诊结直肠癌时，患者年龄在45岁以下的比例，从2005年的17.9%下降至2014年的10.7%；相比之下，45~59岁时确诊的比例，从2005年的44.5%上升至2014年的52.8%。

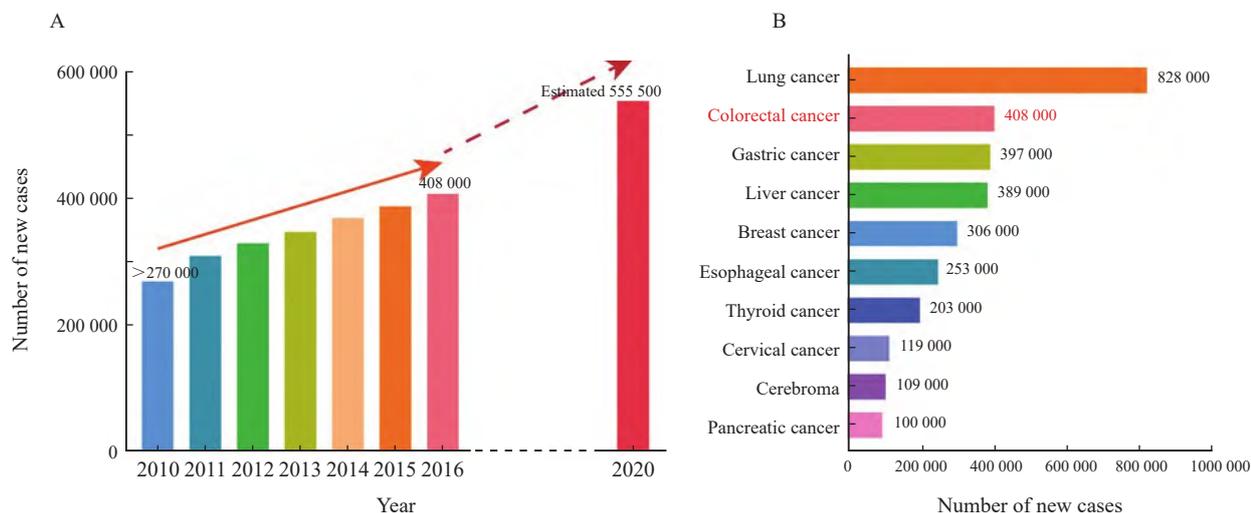


图1 中国结直肠癌发病率趋势

Fig. 1 Colorectal cancer incidence trends in China

A: The number of new cases of colorectal cancer in China from 2010 to 2020 showed an increasing trend year by year; B: An overview of top 10 cancers in terms of new cases reported in China in 2016.

中国结直肠癌发病率存在明显的性别差异，男性结直肠癌发病风险高于女性（图2A）。中国男性结直肠癌总世标发病率为女性的1.48倍。中国男性和女性结直肠癌发病率在40岁后呈明显上升趋势，75~79岁达到顶峰，男性各年龄段发病率均明显高于女性，且随年龄升高差距逐渐增大。2000—2016年，中国男性所有癌症的年龄标准化发病率保持稳定，但女性每年显著增加2.3%。然而，男性结直肠癌发病率的平均年百分比上升趋势是女性的2倍（2.4% vs 1.2%）。

分析确诊时肿瘤疾病分期发现，中国结直肠癌早期患者比例下降，而晚期确诊的患者比例上升显著。确诊为Ⅱ期结直肠癌患者的比例由2005年的36.5%下降至2014年的29.0%；而确诊Ⅳ期结直肠癌的比例由2005年的13.5%上升至2014年的20.5%。确诊为Ⅰ和Ⅲ期结直肠癌患者的比例未发生显著变化^[3]。晚期结直肠癌患者诊断比例的增加，对中国结直肠癌的防控带来了重大挑战。

根据肿瘤发病部位划分，中国结直肠癌发

病部位以直肠癌为主。然而，近年来，中国结肠癌患者比例不断增加，直肠癌患者比例逐渐下降（图2B）。结肠癌患者的比例由2005年的37.6%增加至2014年的42.4%，而直肠癌患者的比例从2005年的62.4%下降至2014年的57.6%^[3]。最新国家癌症统计数据^[4-5]表明，在中国结直肠癌病例中结肠癌发病率约占50.2%，直肠癌发病率略

低于结肠癌，占49.8%。进一步根据结肠解剖学部位细分发现，在全部的结肠癌病例中，乙状结肠癌发病率最高，约占42.14%，升结肠癌占23.55%，横结肠癌占9.00%，降结肠癌占8.03%，盲肠癌占6.50%，结肠肝曲癌占4.88%，交搭跨越部位占2.41%，阑尾癌占1.92%，脾曲癌占1.57%（图2C）。

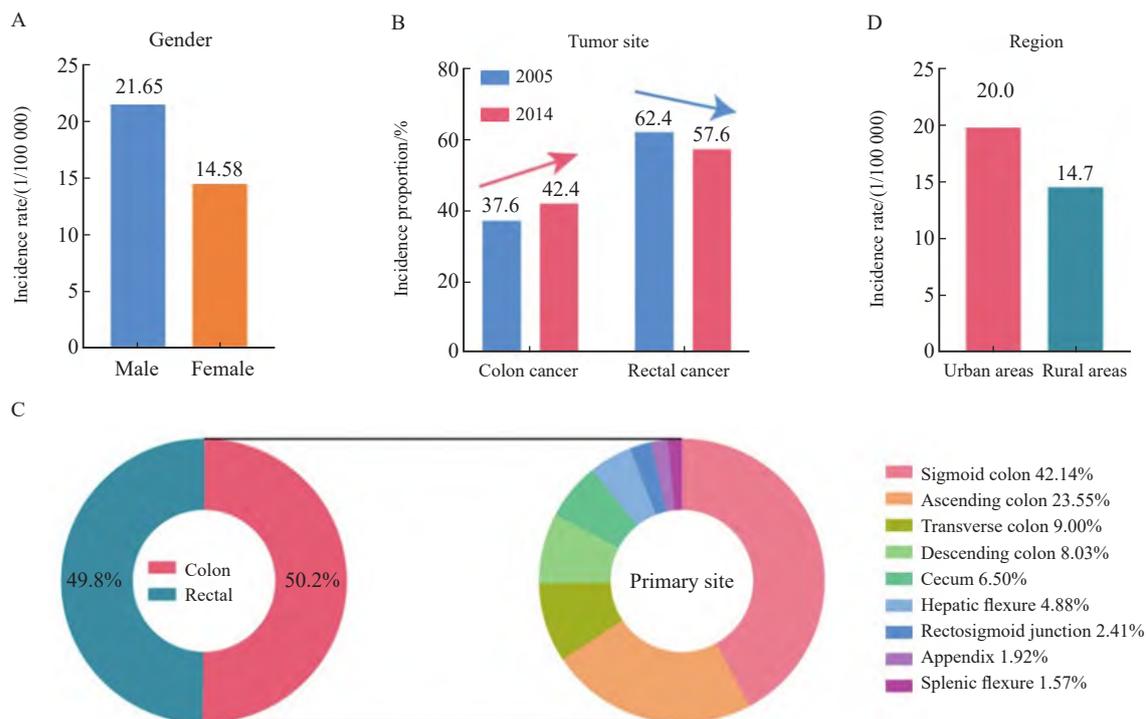


图2 中国结直肠癌发病率特征

Fig. 2 Characteristics of colorectal cancer incidence in China

A: There are obvious gender differences in the incidence of colorectal cancer in China; B: From 2005 to 2014, the proportion of colon cancer patients in China continued to increase, while the proportion of rectal cancer patients gradually decreased; C: An overview of the incidence of colon cancer sub-sites further broken down according to the anatomical parts of the colon; D: The incidence of colorectal cancer in China shows obvious differences in urban and rural distribution.

从发病地域分布上看，中国结直肠癌发病在地域分布上存在明显差异，具体表现为城乡分布差异与东西部分布差异^[1]。城乡分析结果显示，城市地区的结直肠癌发病率略高于农村地区（图2D），但差异正在逐渐缩小。2015年中国城市地区结直肠癌世标发病率为农村地区的1.42倍^[6]，2016年中国城市地区结直肠癌世标发病率较农村地区缩小为1.36倍^[1]。这一现象可能是由于结直肠癌相关危险因素城乡差异正在逐渐缩小，如慢性感染、吸烟、饮食等日常习惯及空气污染等，导致发病率日趋接近。东西部分布分析结果显示，东部地区的结直肠癌发病率高于中部地

区和西部地区，中部与西部地区结直肠癌发病率相近。进一步分析表明，华南地区发病率最高，其后依次为东北、华东、华北、西南、华中和西北地区^[4]。

1.2 中国结直肠癌患者的死亡率形势

近年来，中国结直肠癌患者死亡率呈逐年上升趋势。2022年国家癌症中心发布的最新数据^[1]显示，2016年中国结直肠癌全因死亡人数约19.6万人，居癌症全因死亡谱第4位（图3A）。同时，GLOBOCAN 2020^[2]的数据显示，至2020年，全球结直肠癌死亡率已经跃居全球癌症全因死亡第2位，因结直肠癌死亡人数预计达93万

例。2020年中国结直肠癌全因死亡预计将增至28.61万例，约占所有恶性肿瘤全因死亡人数的9.5%，居癌症全因死亡谱第5位。2016年中国结直肠癌死亡率为14.14/10万，世标死亡率为8.13/10万。中国男性结直肠癌死亡率约为女性结直肠癌死亡率的1.35倍，其中男性死亡率为16.17/10万，世标死亡率为10.04/10万；女性死亡率为12.01/10万，世标死亡率为6.36/10万（图3B）。

中国结直肠癌患者死亡率存在明显的性别差异。中国男性和女性的结直肠癌死亡率均在45岁后明显上升，60~79岁的死亡率最高。同时，中国男性结直肠癌死亡率各年龄段均明显高于女性，且两者间差距随年龄段升高而逐渐增大^[1, 4]。通过分析2000—2016年男性和女性结直肠癌死亡率变化发现，两者死亡率随时间变化趋势不完全一致。2000—2016年，中国男性结直肠癌死亡率平均每年上升1.3%，而女性结直肠癌死亡率相对趋于平稳^[1]。

中国结直肠癌患者死亡率亦存在明显的地域差异（图3C）。2016年，中国城市地区结直肠癌死亡率为农村地区的1.34倍^[1]；与发病率类似，中国东部地区结直肠癌的死亡率高于中部地区和西部地区，中部和西部地区结直肠癌死亡率相近。进一步细分发现，华南地区结直肠癌死亡率最高，其后依次为东北、华东、华北、西南、华中和西北地区^[4]。

经过不断地研究和探索，中国结直肠癌治疗方案变得更加复杂、多样及完善。2005—2014年，更多的结直肠癌患者接受了联合治疗（手术治疗联合化疗或放疗）而非单一的手术治疗。接受单纯手术治疗的结直肠癌患者比例由2005年的51.3%下降至2014年的39.8%。有效的联合治疗不仅提高了结直肠癌手术的成功率，而且提高了患者的5年生存率。经统计，中国结直肠癌患者总体生存率从2003—2005年的47.2%上升至2012—2015年的56.9%^[3]（图3D）。

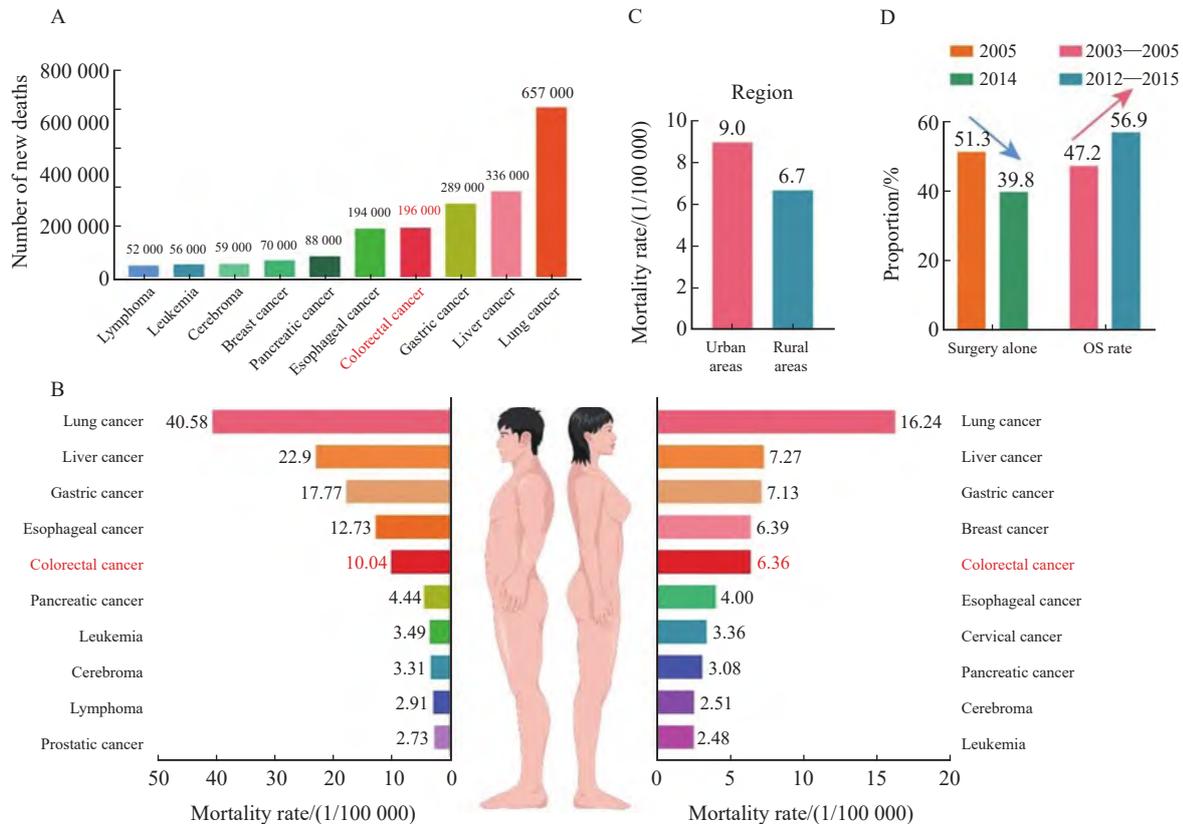


图3 中国结直肠癌死亡率趋势

Fig. 3 Colorectal cancer mortality trends in China

A: Overview of top 10 cancers in terms of new deaths reported in China in 2016; B: Colorectal cancer mortality among men and women in China; C: China's colorectal cancer mortality rate shows obvious differences in distribution between urban and rural areas; D: Proportion of colorectal cancer patients receiving surgical treatment alone in China. OS: Overall survival.

1.3 上海结直肠癌的发病率和死亡率形势

上海作为中国城市地区和东部地区的典型代表，上海结直肠癌发病增速最为显著（图4A），恶性肿瘤发病率已从20世纪70年代初的第7位上升至第2位^[7-9]。根据上海癌症登记处数据^[10]，上海结直肠癌发病率在过去20年中翻了一番，已接近发达国家的发病率水平。在过去30年中，上海结直肠癌发病率以每年4.2%的速度持续上升，但每年平均早期诊断率仅为12%。

2016年，上海市新发结直肠癌病例数为9 337例，占有恶性肿瘤的12.55%，居恶性肿瘤发病谱第2位，其中男性为5 441例（58.27%），女性为3 896例（41.73%）。上海市结直肠癌粗发病率为64.48/10万，男性为75.74/10万，女性为53.40/10万。标化发病率为24.64/10万，男性为30.03/10万，女性为19.52/10万。上海市结肠直肠癌死亡例数为4 599例，占有恶性肿瘤的12.43%，居恶性肿瘤死亡谱第2位，其中男性为2 684人（58.36%），女性为1 915人（41.64%）。上海市结直肠癌粗死亡率为31.76/10万，男性为37.36/10万，女性为26.25/10万。标化死亡率为10.13/10万，男性为12.94/10万，女性为7.64/10万^[9]（图5）。

以人群为基础的筛查是结直肠癌防治的重要方法。2012年11月上海市重大公共卫生项目一社区居民大肠癌筛查项目正式启动实施，在全市

开展大肠癌防治健康教育与免费筛查服务（图4B）。项目第一轮实施期间，超过100万居民参加了初筛检查，检出大肠癌病例1 960例，早期比例达52.8%，是筛查前本市平均水平的4.36倍，同时亦筛查出各类癌前病变7 911例，实现了筛查项目的预期目标。自2013年起，上海市结直肠癌新发病例数不断增加，可能与同期开展大肠癌筛查项目有关^[8-11]，但还未影响到标化发病率的整体变化趋势。其降低标化死亡率的效应也未充分体现，还需筛查项目持续和广泛开展^[9]。

针对上海市结直肠癌各年龄组发病率和死亡率的变化趋势分析发现，2002—2012年，55岁及以上各组大部分年龄段结直肠癌发病率均呈上升趋势（70~74岁组除外），而2012—2016年，已转变为40~69岁组上升（60~64岁组除外），75岁及以上年龄组发病率已趋于稳定。考虑到上海的大肠癌筛查项目开展不久，而且仅覆盖50~74岁人群，项目参与者多以60岁以上的老年人为主，在确诊结直肠癌的同时，也发现大量的癌前病变，后者经过治疗又相应地减少了癌症的发生，从而影响发病率的变化^[8-9]。同时，2012—2016年上海市结直肠癌各年龄组死亡率呈现总体改善趋势，除85岁及以上组上升外，其余各组均已转为下降或处于稳定状态^[9]。

上海市结直肠癌发病率及死亡率存在明显的性别差异。2002—2016年，上海市男性结肠癌发

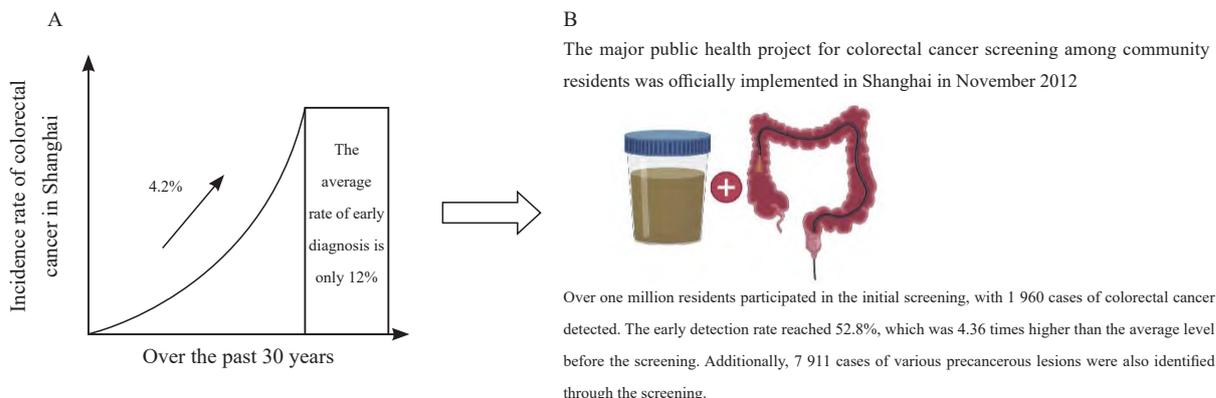


图4 上海结直肠癌发病率形势

Fig. 4 Colorectal cancer incidence situation in Shanghai

A: As a typical representative of China's urban areas and eastern regions, Shanghai has the most significant growth rate of colorectal cancer incidence; B: In November 2012, a major public health project in Shanghai—the colorectal cancer screening project for community residents was officially launched.

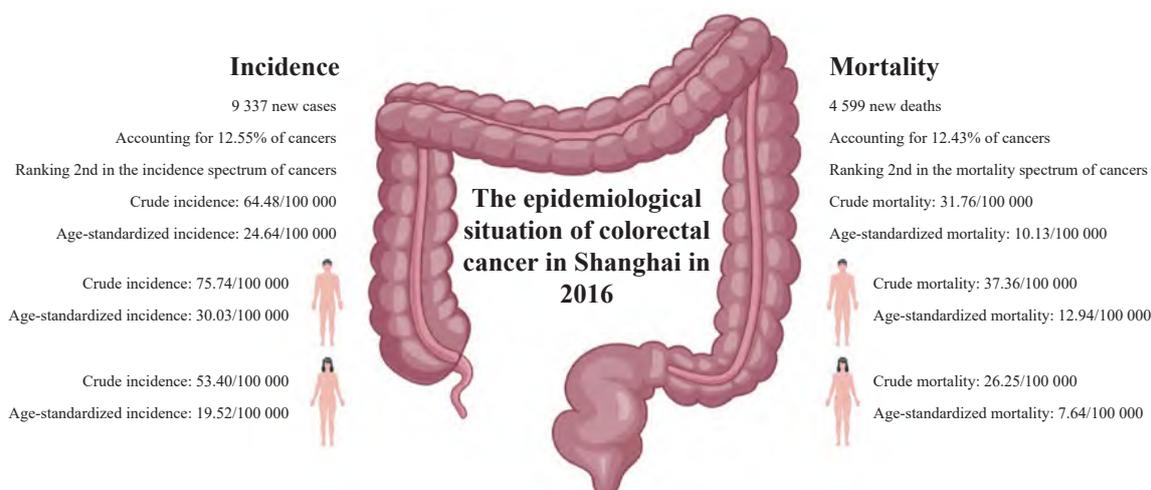


图5 2016年上海结直肠癌发病与死亡形势

Fig. 5 Colorectal cancer incidence and mortality in Shanghai in 2016

病率及死亡率均呈明显的上升趋势，男性直肠癌发病率呈上升趋势，死亡率趋于平稳；而上海市女性结肠癌发病率及死亡率均趋于平稳，女性直肠癌发病率及死亡率均呈下降趋势。同时，55岁之后年龄组男性结直肠癌发病率及死亡率均显著高于女性；男性直肠癌40岁之后年龄组发病率及50岁之后年龄组死亡率均显著高于女性^[9]。以上变化趋势均提示中老年男性应是上海市结直肠癌防治研究和实施的重点关注人群。

综上所述，中国结直肠癌的疾病负担仍然很重，年龄、性别及城乡差异较大，地区分布不均衡，癌症防控形势严峻。为此，针对结直肠癌的早期筛查、预防及治疗更应当引起格外重视。对于特定人群采取针对性的筛查方法，从疾病初期阻断结直肠癌的发生、发展进程，有望改善结直肠癌患者的整体生存预后。

2 结直肠癌的危险因素及保护因素

结直肠癌是全球第三大常见的癌症，也是癌症死亡的第二大原因。结直肠癌的病因和发病机理目前还不清楚，可能是由遗传和环境等多种因素[如炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、吸烟、过度饮酒、食用大量红肉和加工肉等]共同作用引起的。

2.1 遗传因素和家族史

结直肠癌有明显的家族聚集性，研究^[12]表

明，约35%的结直肠癌患者有相应的家族史。其中，5%~10%的病例存在明确的胚系基因变异，而大多数有结直肠癌病史的家族并不携带与癌症相关的基因突变，称为家族聚集性结直肠癌。多项研究和meta分析^[13-14]指出，有一级/二级亲属患结直肠癌的个体，其发生结直肠癌的风险是普通人群的1.5~4.0倍。

遗传性结直肠癌主要包括林奇综合征(Lynch syndrome, LS)、家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)、黑斑息肉综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)、幼年性息肉病综合征(juvenile polyposis syndrome, JPS)和锯齿状息肉病综合征(serrated polyposis syndrome, SPS)等(表1)。LS是最常见的遗传性结直肠癌，约占所有新诊断结直肠癌病例的3%。在一般人群中，每280人中就有1人可能携带了LS相关的突变基因^[15]。LS是一种常染色体显性遗传疾病，由错配修复(mismatch repair, MMR)基因(MLH1、MSH2、MSH6和PMS2)及EPCAM基因的致病性突变引起。除结直肠癌外，LS也与子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、胰腺癌及肾盂癌等多种恶性肿瘤相关^[16]。FAP是另一种常染色体显性遗传疾病，通常是由腺瘤性肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)基因的致

病性突变引起。典型FAP患者在青年时期即会出现大量的结肠腺瘤性息肉，如不治疗，发生结直肠癌的风险接近100%。接受早期、高频次的内镜检查以及适时的结肠切除术可以极大地改善FAP患者的预后^[17]。*MUTYH*相关性息肉病（*MUTYH*-associated polyposis, MAP）是常染色体隐性遗传综合征，由*MUTYH*基因突变所致，发病年龄为45~55岁，至65岁发病风险约为80%。临床表现包括多发性结直肠腺瘤性息肉和结直肠癌。与此同时，MAP患者的肠外肿瘤（包括十二指肠恶性肿瘤）的发生风险也会升高。家族性结直肠癌X型（familial colorectal

cancer type X, FCCX）是指符合Amsterdam I标准，但是肿瘤筛查结果未检测出MMR缺陷（MMR deficiency, dMMR）和高度微卫星不稳定性（microsatellite instability-high, MSI-H）的患者^[18]。约50%的符合Amsterdam I标准的结直肠癌患者为FCCX。FCCX是一大类异质性极大的疾病，病因尚不清楚。有些可能是其他基因引起的单基因病，有些可能是多基因病，也有些可能是由于相似的环境因素和生活方式引起的，不是遗传性疾病。FCCX的平均诊断年龄比LS相关结直肠癌更大，左半结直肠癌多见，发生结直肠癌的风险低，且较少出现肠外肿瘤^[19-21]。

表1 遗传性结直肠癌的列表及结直肠癌风险

Tab. 1 List of hereditary colorectal cancers and colorectal cancer risks

Hereditary colorectal cancer	Main mutated gene	Inheritance	Disease characteristic	Recommended age to start screening	Screening interval
LS	<i>MMR, EPCAM</i>	Autosomal dominant inheritance	The most common, in addition to colorectal cancer, is also associated with malignant tumors in multiple systems such as endometrial cancer, ovarian cancer, gastric cancer, liver cancer, pancreatic cancer, and renal pelvis cancer	20 to 25 years old, or 2 to 5 years earlier than the age of onset of the youngest patient in the family	Once every 1 to 2 years, once a year after the age of 40
FAP	<i>APC</i>	Autosomal dominant inheritance	A large number of colonic adenomatous polyps. If left untreated, the risk of developing colorectal cancer is close to 100%. Extracolonic manifestations are often present	Typical FAP: Start colonoscopy screening at 10 to 11 years old; Mild FAP: Start at 18 to 20 years old	Typical FAP: Colonoscopy is performed every 1 to 2 years and lasts for life; Mild FAP: Colonoscopy is performed every 2 years and lasts for life
MAP	<i>MUTYH</i>	Autosomal recessive inheritance	Multiple colorectal polyps with extracolonic manifestations	Age 40 or 10 years earlier than the age at which a first-degree relative is diagnosed with colorectal cancer	Once every 1 to 2 years, once a year after the age of 40
FCCX	Uncertain	Uncertain	Large heterogeneity, less extracolonic manifestations	5 to 10 years earlier than the earliest age of diagnosis in the family	Once every 3 to 5 years

值得注意的是，由于客观因素的限制，许多时候难以获得确切的家族史信息，因此对于声称无相关家族史的人群并不能完全排除遗传性结直肠癌的可能。同时，基于家族史的筛查已经成为结直肠癌早诊、早治的一项重要策略^[22]。

2.2 生活方式和饮食模式

尽管存在遗传因素导致的个体差异，结直肠癌的发生风险与人们的生活方式同样密切相关，并且改变生活方式可以在较短时间内较大幅度地改变结直肠癌的发病率^[23]。通常认为肥胖、低

体力活动、不良饮食（如红肉和精加工肉类、低纤维、低钙饮食）、饮酒及心理压力等因素是结直肠癌发生的主要危险因素。

2.2.1 生活方式

缺乏体力活动是结直肠癌的危险因素之一^[24]。体力活动可能通过促进肠道蠕动、增强免疫和改善代谢等来降低结直肠癌发生的风险^[25]。近年来，久坐被认为是结直肠癌发生的另一个危险因素。有研究^[26]显示，每天看电视的时间每增加2 h，结直肠癌的发生风险就会增加7%（95% CI: 1.05~1.10）。久坐会损害骨骼肌功能，导致胰岛素抵抗，进而促使结直肠癌的发生^[27]。

心理压力是个体对环境事件反应的总和。一项长达21年纳入61 563例患者的前瞻性研究^[28]提示，长时间较高的心理压力水平与直肠癌发病率显著相关，但与结肠癌发病率无显著相关性。此外，妊娠期间的高压力水平和睡眠障碍也可能会影响后代的表观遗传构成，影响免疫系统和肠道功能，进而增加后代早发型结直肠癌的发生风险^[29]。在压力情况下，受损的免疫系统可能助长肿瘤免疫逃逸，进而促使结直肠癌的发生^[30]。在已经确诊的结直肠癌患者中，应激因素及相应介质也是影响疾病进展的重要生物学因素^[31]。

2.2.2 饮食模式

长久以来，饮食是公认的导致结直肠癌发生的关键因素，高脂、高热量、低纤维饮食和含硫微生物饮食是结直肠癌发生的危险因素之一。

为了反映食物的累加效应，目前营养研究的重点已从单个营养素或特定食物转换到整体饮食模式^[32]。在全球不同人群中进行的研究，主要分为两类饮食模式：健康饮食模式，特征是大量摄入水果、蔬菜、谷物、坚果、豆类、鱼或其他海鲜，以及低脂牛奶等乳制品，如谨慎饮食模式；不健康饮食模式，以大量摄入红肉和加工肉类、含糖饮料、精制谷物、甜点为特征，如西方饮食模式^[33]。不健康饮食模式导致结直肠癌发生的生物学机制可能是多方面的，是各种饮食成分相互作用的结果。例如，在不健康饮食模式

中，红肉和加工肉类可能直接导致结直肠癌的发生，每天红肉和加工肉类摄入量每增加100 g，罹患结直肠癌的风险将增加12%（95% CI: 1.04~1.21）^[34]。此外，有研究^[35]指出，含硫微生物饮食可增加结直肠癌的发生风险。含硫微生物饮食的特征是蔬菜豆制品的摄入量低，而加工肉制品的摄入量高。肠道微生物可与食品中的硫代谢产生致癌物质硫化氢，高含量的硫代谢微生物饮食与早发性结直肠腺瘤的发生风险呈正相关^[35]。

2.2.3 饮酒和吸烟

任何类型的乙醇饮料中，乙醇都是明确的结直肠癌危险因素。已有研究^[36]表明，即使是少量饮酒（每天≤1杯乙醇饮料），也会显著增加结直肠癌的发生风险[相对危险度（risk ratio, RR）=1.04, 95% CI: 1.01~1.06]。乙醇的致癌作用可能与肠道微生物代谢产物乙醛有关^[37]。

香烟烟雾含有多种化合物，可通过循环系统或直接摄入到达结直肠黏膜，并诱发遗传和表观遗传学改变^[38]。一项观察性研究的meta分析^[39]发现，结直肠癌的发生风险随着每年吸烟数量的上升而增长，并且开始吸烟的年龄越小，发生结直肠癌的风险越大。

2.2.4 代谢综合征

结直肠癌的发生与代谢综合征密切相关，其中肥胖是结直肠癌的重要危险因素，在结肠癌患者中尤其明显^[40]。评价肥胖的指标中，最常用的是体重指数（body mass index, BMI）和腰围（waist circumference, WC），前者主要反映全身肥胖情况，后者主要反映腹部肥胖。有研究^[41]表明，WC相比于BMI是结直肠癌发生的更强的危险因素。研究^[42-43]发现，肥胖个体（BMI≥25 kg/m²）患结直肠癌的风险较体重正常个体明显升高[比值比（odds ratio, OR）=1.42, 95% CI: 1.19~1.68]，且随着BMI的增加，结直肠癌的发生风险也逐渐增加。对于相同的BMI，亚洲人群的内脏脂肪含量相比白种人更多，男性的内脏脂肪含量比女性更多，可能与遗传因素及激素水平有关^[44]。内脏脂肪含量的差异造成男性和亚洲人群结直肠癌的发病率明

显较高^[45]。

除了肥胖，包括糖尿病在内的代谢综合征同样是结直肠癌发生的危险因素。有研究^[46]指出，年龄<50岁且患有Ⅱ型糖尿病的患者发生结直肠癌和高危腺瘤的风险增加。上述研究明确了代谢因素在结直肠癌病因和预防中的重要性，为后续的防治提供了有力参考。

因此，肥胖及代谢综合征是结直肠癌发生的危险因素^[47]。

2.3 肠道微环境

结直肠中存在大量的肠道菌群，肠道菌群与宿主有着复杂的共生关系，维护着肠道内环境稳定，保护肠道免受炎症和癌症侵袭。随着研究的逐步深入，越来越多的证据^[38, 48-50]表明，肠道微环境与结直肠癌的发生存在相关性。

目前，几种细菌已被证实可以通过特定的生物学机制在促进结直肠癌中发挥关键作用。例如，具核梭杆菌表达黏附素，包括FadA和Fap2，可与肿瘤细胞结合，激活致癌性Wnt/ β -连环蛋白（ β -catenin）信号转导通路，其促癌作用依赖于菌株的持续定植及产生的毒素TcdB，其诱导结直肠癌的发生与结肠上皮细胞转录反应和致癌性黏膜免疫的改变有关^[48]。

此外，肠道菌群失调也可能与结直肠癌发生有关。有研究^[49]发现，结直肠癌患者的肠道菌群多样性较健康人群明显降低。另有研究^[38]发现，早发型结直肠癌具有独特的细菌代谢特征，使细胞具有更强的增殖和侵袭能力。

除了直接促进结直肠癌外，肠道菌群还可能通过与饮食的相互作用产生影响。抗生素、压力和某些饮食成分可导致肠道微生态失调，进而导致有害细菌产物（如脂多糖）的积累，这些有害微生物的代谢物可能引起炎症反应^[50]。因此，避免不利的暴露因素可能对维持肠道微生态平衡乃至结直肠癌的防治至关重要。

2.4 抗生素使用

不恰当的抗生素使用可能与结直肠癌发生有关。一项meta分析^[51]论证了抗生素使用与结直肠癌之间的关系，发现在曾经使用过抗生素的个

体中，合并结直肠癌的风险增加，特别是广谱抗生素。结直肠腺瘤与大多数结直肠癌的发生关系密切，被视为一种癌前病变。有研究^[52]发现，成人抗生素的使用与结直肠腺瘤的发生风险增加有关，特别是直肠乙状结肠恶性肿瘤。上述证据均支持抗生素使用对结直肠癌的发生具有不利影响，其机制可能涉及肠道微生态失调导致的致瘤细菌过度增长和侵袭、肠生物膜诱导的上皮生物学改变等^[53]。综上所述，抗生素的使用可能增加结直肠癌的发生风险，目前关于抗生素与结直肠癌关系的研究较少，但抗生素使用与结直肠癌的相关研究为后续进一步探索提供了初步证据。

2.5 IBD和寄生虫

1863年，Virchow提出“炎症和肿瘤”学说，炎症与肿瘤发生的关系被逐渐证实。但迄今为止，这两种病理学状态之间转化的分子变化仍未明确。

自1925年Crohn等报道IBD相关结直肠癌以来，IBD是结直肠癌风险因素之一的理论已得到广泛认同。溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）患者中结直肠癌的总患病率为3.7%，10、20和30年的结直肠癌累积患病率分别为2.0%、8.0%和18.0%。克罗恩病（Crohn's disease, CD）患者中，10、20和30年的结直肠癌累积患病率分别为2.9%、5.6%和8.3%。尽管近期大规模人群研究^[54]结果显示，IBD相关的结直肠癌的发生风险有所下降，结直肠癌仍约占IBD死因的15%。

在全球范围内，约有220万例新发癌症病例归因于致癌感染，占新发癌症总病例的15.4%。日本血吸虫感染已被国际癌症研究机构归类为人类致癌可能。越来越多的流行病学和病理学证据涉及结直肠癌中的日本血吸虫感染，导致肿瘤具有独特的生物学行为。尽管目前缺乏实验证据，但可用的流行病学和病理学数据的共识也强烈暗示了日本血吸虫感染与结直肠癌之间的关联。血吸虫相关的结直肠癌的一些特点已有文献^[55]报道，包括诊断发病年龄晚，多为60~70岁，男性居多，罹患肿瘤的部位以远端大肠为主，以及预后不良等。

2.6 目前已明确的结直肠癌保护因素

2.6.1 合理饮食

现有证据^[56]表明,膳食纤维、全谷物及乳制品的摄入可降低结直肠癌的发生风险,膳食纤维,特别是不溶性纤维,可通过减少粪便运输时间和增加粪便的体积进而减少结直肠上皮细胞对肠道内致癌物质的暴露。另一个提出的机制涉及与肠道菌群的相互作用,到达结肠但未消化的可溶性纤维很容易被厌氧肠道菌群发酵成短链脂肪酸(乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等)。人肠道细胞系的体外研究^[57-58]表明,丁酸盐可促进正常结肠细胞的存活和结肠肿瘤细胞的凋亡。

有研究^[59]表明,增加摄入水果和蔬菜等含有可溶性植物纤维素的食品,可以降低结肠腺瘤及结直肠癌的发生风险。然而,一篇纳入了14项研究的meta分析^[60]发现,相比每日摄入少于200 g水果和蔬菜,每日摄入超过800 g可降低远端结肠癌的发生风险(RR=0.74),但不会降低近端结肠癌的发生风险。而随后一篇包含19项队列研究的meta分析^[61]得出结论,与水果和蔬菜摄入最低量相比,摄入最高量仅有微弱的保护作用(RR=0.92, 95% CI: 0.86~0.99),且只可预防远端结肠癌。综上,摄入量超过100 g/d是降低结直肠癌风险的主要原因,而在此基础上再增加摄入量的获益相对较小。此外,增加膳食钙摄入或使用钙补充剂可能也是结直肠癌的一项保护因素。已有研究^[62]评估了钙与结直肠癌发生、发展之间的关系,1篇包含了1 485例受试者的meta分析得出结论,补钙可显著降低结直肠腺瘤的复发风险(RR=0.80, 95% CI: 0.68~0.93),对于钙剂的一级预防效果,目前尚缺乏大规模前瞻性研究,并且其预防作用可能取决于个体的维生素D受体基因型和(或)维生素D水平是否正常。

2.6.2 改善生活方式

适当锻炼,避免久坐。有规律的适当体力活动、适当控制热量摄入,避免肥胖、戒烟、戒酒等都有利于预防结直肠癌。有研究^[63]发现,规律的职业性和休闲性体力活动均可预防结直肠癌。相比体力活动少者,体力活动较多者的近端结肠癌的发生风险显著降低27%

(RR=0.73, 95% CI: 0.66~0.81),而远端结肠癌的发生风险降低26%(RR=0.74, 95% CI: 0.68~0.80)^[64]。

2.6.3 药物使用

适当剂量的阿司匹林或NSAID、他汀类药物、女性激素、抗氧化剂及血管紧张素转化酶抑制剂的使用有助于降低结直肠癌及结肠腺瘤的发生率。已有研究^[65]表明,阿司匹林及其他非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)可以预防结肠腺瘤和结直肠癌的发病。在一般风险人群中,常规应用阿司匹林和其他NSAID可使结肠腺瘤和结直肠癌的发生风险降低20%~40%。一项meta分析^[66]发现阿司匹林治疗5年或更长时间,剂量为每天75~300 mg,结直肠癌的长期风险可降低24%(HR=0.75, 95% CI: 0.56~0.97),小剂量和大剂量阿司匹林均有预防作用,该作用在近端结肠腺瘤中及阿司匹林疗程更长时更显著。对于绝经后女性,绝经后激素替代治疗与结直肠癌的发生风险降低相关^[67]。有研究^[68]评估了两种他汀类药物对冠状动脉疾病的益处,发现这些药物可轻微降低结肠癌的发病率(次要终点)。体外和体内研究^[69]表明,血管紧张素II是癌症发生的促成因素,抑制血管紧张素II可以减缓结肠癌细胞生长,提示血管紧张素转化酶抑制剂可能对结直肠癌具有保护作用。通常认为,维生素D对结直肠肿瘤具有保护作用,维生素D缺乏症与结直肠肿瘤的发生有关。在全球范围内,在对结直肠肿瘤进展过程中CYP27B1和CYP24A1水平改变的研究^[70]结果支持维生素D在预防和(或)早期治疗结直肠肿瘤中的作用。

3 癌前病变及早期结直肠癌

3.1 癌前病变的定义

结直肠癌的癌前病变是指被证实与结直肠癌发生密切相关的病理学变化。结直肠癌的癌前病变包括结直肠腺瘤、腺瘤病(息肉病伴异型增生)、无蒂锯齿状病变、传统锯齿状腺瘤及IBD相关异型增生等^[71]。癌前病变的定义主要参考来源包括世界卫生组织(World Health Organization, WHO)消化肿瘤分类(2019

版)^[72]、《中国结直肠癌癌前病变和癌前状态处理策略专家共识》^[73]等多部国内外指南和共识。

3.2 腺瘤的分类及特点

腺瘤是指存在异型增生的上皮。组织学特点为细胞核大且深染，不同程度的细胞梭形、复层并缺乏极向。根据腺体结构的复杂程度、细胞分层程度及核异型程度可分为低级别和高级别。

3.2.1 按大小分类

通常根据腺瘤直径大小，将 ≤ 5 mm、5~10 mm、10~20 mm和 > 20 mm的息肉分别称为微小腺瘤、小腺瘤、大腺瘤和巨大腺瘤。

3.2.2 肉眼形态学分类

根据息肉形态及与黏膜平面关系进行分类，即巴黎分型。

3.2.2.1 隆起型

病变明显隆起于肠腔，基底部直径明显小于病变头部最大直径（有蒂或亚蒂）；或病变呈半球形，基底部直径明显大于病变头部最大直径。分为3个亚型：

(1) I p型：即有蒂型，病变基底部有明显的蒂与肠壁相连。

(2) I sp型：即亚蒂型，病变基底部有亚蒂与肠壁相连。

(3) I s型：病变明显隆起于黏膜面，但基底无明显蒂结构，基底部直径明显小于或大于病变头端最大直径。

3.2.2.2 平坦型

病变高度低平或平坦隆起型统称平坦型。分为5个亚型：

(1) II a型：病变直径 < 10 mm，平坦型病变或与周围黏膜相比略高。

(2) II b型：病变与周围黏膜几乎无高低差者。

(3) I a+dep型：即在II a型病变上有浅凹陷者。

(4) LST-NG：非颗粒型侧向发育型腺瘤，可分为平坦型（II a型）及假凹陷型（II a+II c型、II c+II a型）。

(5) LST-G：颗粒型侧向发育型腺瘤，可分

为颗粒均一型（II a型）及结节混合型（II a型、I s+II a型、II a+I s型）。

3.2.2.3 浅表凹陷型

病变与周围黏膜相比明显凹陷，分为4个亚型：

(1) II c型：病变略凹陷于周围正常黏膜。

(2) II c+II a型：凹陷病变中有隆起区域。

(3) II a+II c型：隆起型病变中有凹陷区域，但隆起相对平坦。

(4) I s+II c型：隆起型病变中有凹陷区域，但隆起相对较高，该型病变都是黏膜下层高度浸润者，目前不属于内镜治疗的适应证。

3.2.3 基于表面腺管开口及血管形态学的分型

3.2.3.1 窄带成像（narrow-band imaging, NBI）非放大内镜（magnifying endoscopy, ME）下的分类

NBI模式下，可观察血管及腺体开口形态。

2006年提出的Sano分型，即根据毛细血管网形态分型：I型无毛细血管改变；II型可见腺体周围毛细血管网；III型可见网状毛细血管网末端及分支杂乱不规则，其中III A型具有更密集的血管网，而III B型的血管网形态几乎不可见。

2010年提出的NBI国际结直肠息肉内镜分型—NICE分型，即根据颜色、血管、表面腺管口形态分型：NICE1型表面颜色较正常组织浅或相同，表面无血管或仅有单一的花边状血管，腺管口呈黑色或白色点状，或均匀缺失，对应病理学类型可能为增生性息肉或无蒂锯齿状腺瘤/息肉；NICE2型息肉表面及血管呈棕色，腺管口为白色椭圆、管状或分支状结构，对应病理学类型为腺瘤；NICE3型病变呈棕黑色，血管分布混乱或缺失，腺管开口极不规则或缺失，可能的病理学类型为深层黏膜下浸润癌。多项研究^[74-75]显示，NICE分型对息肉组织学诊断的准确率为59.5%~84.2%。

3.2.3.2 ME-NBI下的分类

根据息肉在ME-NBI下的表现结合表面腺管开口和微血管表现，日本研究者在2014年提出JNET分型：1型病变表面血管不可见，腺管口为棕色或白色点状，与周围正常组织相似，对应增

生性息肉或无蒂锯齿状腺瘤；2A型病变表面毛细血管网规则，呈螺旋状或网状分布，腺管口呈管状、分支或乳头状，对应低级别上皮内瘤变（low grade dysplasia, LGD）；2B型息肉表面血管不规则，分布无秩序，腺管口显示不规则或模糊，对应高级别上皮内瘤变（high grade dysplasia, HGD）或浅层黏膜下浸润癌；3型病变表面毛细血管稀疏中断，腺管开口无特定形态，对应深层黏膜下浸润癌。有研究^[76]显示，根据JNET分型，息肉判断准确率达90%。

3.3 结直肠癌的常用分期方法

根据美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）第8版TNM分期系统，结直肠癌可分为0、I、II、III和IV期^[77]。结直肠癌解剖学分期推荐应用AJCC第8版TNM分期系统（表2）。

3.3.1 原发性肿瘤（T）

T_x: 原发肿瘤不能评估；T₀: 无原发肿瘤证据；T_{is}: 原位癌，局限于上皮内或侵犯黏膜固有层；T₁: 肿瘤侵犯黏膜下层；T₂: 肿瘤侵犯固有肌层；T₃: 肿瘤穿透固有肌层到达浆膜下层或侵犯无腹膜覆盖的结直肠旁组织；T₄: 肿瘤侵犯腹膜脏层或侵犯/粘连于临近器官或结构 [T_{4a}: 肿瘤侵犯腹膜脏层（包括大体肠管通过肿瘤穿孔和肿瘤通过炎性区域连续浸润腹膜脏层表面）；T_{4b}: 肿瘤侵犯/粘连于临近器官或结构]。

3.3.2 区域淋巴结（N）

N_x: 区域淋巴结无法评估；N₀: 无区域淋巴结转移；N₁: 1~3枚区域淋巴结转移（淋巴结内肿瘤最大直径≥0.2 mm）或存在任何数量的肿瘤结节并且所有可辨识的淋巴结无转移；N_{1a}: 1枚区域淋巴结转移；N_{1b}: 2~3枚区域淋巴结转移；N_{1c}: 浆膜下、肠系膜、无腹膜覆盖的结直肠组织周围内有肿瘤堆积，且无区域淋巴结转移；N₂: ≥4枚区域淋巴结转移；N_{2a}: 4~6枚区域淋巴结转移；N_{2b}: ≥7枚区域淋巴结转移。

3.3.3 远处转移（M）

M₀: 无远处转移的临床或放射影像学证据；M₁: 临床和放射影像学检查证实具有远处转移；M_{1a}: 远处转移仅局限于单个器官（如肝、肺、

卵巢等），但没有腹膜转移；M_{1b}: 远处转移分布于一个以上的器官，但没有腹膜转移；M_{1c}: 存在腹膜转移，伴或不伴有其他器官转移。

表2 AJCC第8版TNM分期系统

Tab. 2 The AJCC 8th edition TNM staging system

TNM staging	T	N	M	
0	<i>In situ</i>	0	0	
I	1	0	0	
	2	0	0	
II A	3	0	0	
II B	4a	0	0	
II C	4b	0	0	
III A	1	1a	0	
	1	1b	0	
	1	1c	0	
	2	1a	0	
	2	1b	0	
	2	1c	0	
	1	2a	0	
	III B	1	2b	0
		2	2a	0
		2	2b	0
3		1a	0	
3		1b	0	
3		1c	0	
III C	3	2a	0	
	4a	1a	0	
	4a	1b	0	
	4a	1c	0	
	4b	2a	0	
	4b	2b	0	
	IV A	Any T	Any N	1a
	IV B	Any T	Any N	1b
IV C	Any T	Any N	1c	

随着分子通路机制研究的不断深入，2015年Guinney等^[78]分析了来自不同基因表达平台和不同肿瘤类型的大型数据集共4 151例II~III期结直肠癌患者，提出结直肠癌共识分子亚型分型

法（consensus molecular subtypes classification, CMS）。此方法根据基因组学、表观遗传学、转录组学和蛋白质组学方面将结直肠癌分为CMS1、CMS2、CMS3和CMS4共4种亚型（表3）。(1) CMS1型：又称免疫活化型，占有结直肠癌患者总数的14%。CMS1型代表了高度的变异特征，MSI-H，常伴随*BRAF*突变，CpG岛甲基化表型（CpG island methylator phenotype, CIMP），免疫浸润高，预后相对较好。

(2) CMS2型：又称经典型，占有结直肠癌患者总数的37%。CMS2型具有高体细胞拷贝数变异。Wnt和MYC信号转导通路是结直肠癌经典腺瘤-腺癌发生的关键信号转导通路。CMS2型常伴有Wnt和MYC信号通路的激活，表现为Wnt信号转导通路的下游靶点*APC*基因发生突变及抑癌基因*TP53*基因高度突变。

(3) CMS3型：又称代谢型，占有结直肠癌患者总数的13%，多位于右半结肠，病理学特征上多表现为中、高分化的乳头状肿瘤，具有显著的代谢失调特征，是结直肠癌分子亚型中唯一存在*KRAS*基因高频突变的亚型，并以*KRAS*基因突

变为主要特征。

(4) CMS4型：又称间质型，占有结直肠癌患者总数的23%，以直肠癌为主，就诊时多为晚期，常有上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）相关基因的上调、血管生成、各种转化生长因子- β （transforming growth factor- β , TGF- β ）信号转导通路及间质重建通路的激活，并表现出高复发性和更低的存活率。CMS4型的主要特征为肿瘤相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblast, CAF）浸润邻近肿瘤组织及肿瘤干细胞化。CMS4型结直肠癌中，可见CAF浸润肿瘤间质。

3.4 早期结直肠癌的定义及治疗

目前中国普遍将局限于结直肠黏膜层及黏膜下层的癌定义为早期结直肠癌，其中局限于黏膜层的为黏膜内癌，浸润至黏膜下层但未侵犯固有肌层者为黏膜下癌^[71]。

早期结直肠癌术后无需行放化疗，实施根治性手术患者可获得长期生存，5年局部复发率约4.5%，5年无病生存（disease-free survival, DFS）率约90.0%。

表3 结直肠癌CMS分型特点

Tab. 3 Characteristics of consensus molecular subtypes of colorectal cancer

Item	CMS1	CMS2	CMS3	CMS4
MSI	MSI-H	MSS	MSS	MSS
CpG island methylation phenotype	High	—	Low	—
Somatic abundance	Normal	High	Low	High
Mutation	<i>BRAF</i>	—	<i>KRAS</i>	—
Immune infiltration	High	Low	Low	Normal
Stromal infiltration	Normal	Low	Low	High
Epithelial cells/mesenchymal cells	—	Epithelial cells	Epithelial cells	Mesenchymal cells
Signal channel	High JAK/STAT	High Wnt	High metabolic	High TGF- β /VEGF
Survival state	Good prognosis	-	-	Poor prognosis

MSS: Microsatellite stability.

3.5 由癌前病变发展成早期结直肠癌的机制及分子病理学基础

3.5.1 Wnt信号转导通路

Wnt信号转导通路是人体维持细胞、干细胞

特性的重要信号转导通路，涉及细胞生长、增殖和分化等生命活动，在机体的生长发育过程中发挥关键作用。目前已经明确，Wnt信号转导通路的异常激活会导致肠道病变，是导致结直肠癌发

生、发展的主要原因,约90%的结直肠癌患者存在Wnt信号转导通路的异常^[79]。基因的损伤可使Wnt信号转导通路激活,使非典型细胞增殖导致腺瘤形成,而突变慢慢积累,最终导致腺瘤进展为结直肠癌,并引起肿瘤的侵袭、转移。Wnt/ β -catenin信号转导通路的特点是Wnt与其核心受体复合物(脂蛋白相关受体5/6)和Frizzled蛋白家族的10个成员结合^[80]。在没有Wnt配体的稳定状态下, β -catenin被由糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、酪蛋白激酶 I(casein kinase I, CK I)、轴素(axin)和APC组成的复合物磷酸化。Axin是一种支持与GSK-3 β 和APC形成复合物的物质。一旦进入复合物,GSK-3 β 能够促进细胞质中 β -catenin的磷酸化,APC介导磷酸化 β -catenin与细胞质中泛素介导的蛋白水解途径的结合。在存在Wnt蛋白配体的情况下,Wnt与其核心受体复合物结合,通过募集胞质蛋白Dishevelled并阻断或破坏Axin/GSK3/APC复合物的形成来激活Wnt信号转导通路,从而抑制 β -catenin的降解导致 β -catenin在细胞质中积累。然后,积累的 β -catenin转移到细胞核中,并与转录因子T细胞因子/淋巴增强因子1结合,启动Wnt靶基因的表达。

Wnt信号转导通路可通过诸多生化过程促进结直肠癌的发生、发展。环状RNA在包括结直肠癌在内的各种癌症的进展中发挥至关重要的作用。SP1是结直肠癌中公认的癌基因,被认为可以触发Wnt/ β -catenin信号转导通路。研究^[81]发现,hsa_circ_0026628(circ_0026628)是一种源自SP1前体mRNA的圆形RNA,在结直肠癌细胞中表达上调,促进结直肠癌细胞增殖、迁移、EMT和干燥。有研究^[82]表明,circ_0082182在结直肠癌中表达上调,在功能上,circ_0082182通过靶向miR-411和miR-1205激活Wnt/ β -catenin信号通路,促进结直肠癌细胞增殖、细胞周期进展和转移,同时抑制细胞凋亡和EMT过程,在体内,circ_0082182通过下调miR-411或miR-1205的表达激活Wnt/ β -catenin信号转导通路,从而加速结直肠癌肿瘤的发生。

APC基因是首个被发现与结直肠癌发生相关的基因,也是结直肠癌患者体细胞突变率最高的基因^[83]。其失活突变及启动子区甲基化可降低由其组成的B-细胞连接蛋白降解复合体对B-细胞连接蛋白的降解作用,导致B-细胞连接蛋白在细胞质内的大量蓄积及Wnt信号转导通路的异常激活,是大多数结直肠癌的起始分子事件,可导致正常大肠黏膜转变为息肉。荷兰阿姆斯特丹大学医学中心的研究者通过构建APC基因失活介导的小鼠和人类肠癌模型,发现APC介导的 β -catenin是一种有助于维持肠道干细胞状态的基因表达调节剂,会积极抑制邻近细胞的生长甚至诱导野生型肠道干细胞凋亡^[84]。不仅如此,携带APC突变的癌症干细胞相比正常干细胞有更强的竞争优势,这种优势是由于APC突变细胞能分泌Wnt拮抗因子,不仅抑制了正常干细胞的活性,还会促进其分化。而最新研究^[85]发现,氯化锂能消除Wnt拮抗因子的抑制作用,为预防肠癌提供了新策略。

3.5.2 磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号转导通路

PI3K信号转导通路广泛存在于细胞中,是参与细胞生长、增殖、分化及细胞周期调节的重要信号通路。该信号通路在恶性肿瘤的发生、发展、治疗及转归中均发挥重要作用,在一系列上游或旁路信号分子的影响下,作用于下游的信号分子对细胞凋亡起着非常重要的调节作用。

PI3K是一种胞内磷脂酰肌醇激酶,能够将磷脂酰肌醇或磷酸肌醇的第三位羟基磷酸化,其本身既有丝氨酸/苏氨酸激酶的活性,也有磷脂酰肌醇激酶的活性,由一个催化亚基p110和调节亚基p85构成。根据p110结构特点和底物分子的不同,PI3K可分为I型、II型和III型,I型又可分为IA和IB两个亚型,其中IA亚型与癌症发生的关系最为密切,并可被受体酪氨酸激酶、G蛋白偶联受体和小G蛋白RAS激活。上述受体蛋白接受相应信号激活后可以募集并激活PI3K。激活的PI3K可以将包膜上的磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-

bisphosphate, PIP₂) 转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP₃), 后者可为磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1提供锚定位点, 使其转位至细胞膜。AKT是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 分为AKT1型、AKT2型和AKT3型。AKT在锚定至细胞膜后可在自身和3-磷酸肌醇依赖的蛋白激酶1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1, PDK1) 的作用下发生多个丝氨酸/苏氨酸位点的磷酸化, 得以激活并脱离PIP₃, 进入细胞质或细胞核内, 进一步磷酸化下游的信号分子, 调控细胞的蛋白合成及细胞增殖和代谢。AKT下游的信号分子中, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一类重要靶分子, 包括mTOR1型和mTOR2型, 具有调控mRNA翻译过程的重要作用, 进而影响细胞增殖和血管生成。10号染色体上缺失的磷酸酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, PTEN) 基因是PI3K信号通路的负向调控因子, 有脂质磷酸酯酶活性, 可将PIP₂转化为PIP₃, 抑制PI3K信号转导通路的激活。

有研究^[86]发现, 在LS中存在*PI3KCA*和*KRAS*基因明显突变, *PI3KCA*和AKT过表达, 以及PTEN抑癌基因缺失, PI3K/AKT/mTOR信号转导通路的激活是结直肠癌发生、发展的重要环节, 包括促进蛋白质合成和影响细胞增殖。PI3K抑制剂可抑制mTOR活性, 阻滞G₁期细胞周期, 阻断细胞生长。Engelman研究^[87]发现, *PI3KCA*基因突变引起的PI3K/AKT信号转导通路激活可显著促进结直肠癌细胞增殖, AKT可磷酸化mTOR及其下游分子传递生存信号, 抑制细胞凋亡, 促进结直肠癌细胞存活。综上, PI3K信号转导通路通过促进细胞增殖、延长细胞存活、抑制细胞凋亡等途径参与结直肠癌的进展。

3.5.3 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) /胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号转导通路

MAPK信号转导通路是真核生物信号传递网络中的重要途径之一。MAPK/ERK信号通路由

一系列细胞质蛋白组成。该途径涉及三种主要激酶, 包括MAPK/ERK、MAPK14和c-Jun氨基末端激酶。MAPK/ERK信号通路在调节细胞增殖中的作用取决于信号从刺激因子 (如应激、细胞因子、生长因子和炎症) 传递到细胞核的过程。以一种独立于蛋白激酶C (protein kinase C, PKC) 机制的方式, 受体酪氨酸残基的磷酸化和活化导致对接蛋白 (如Grb2) 与受体的磷酸酪氨酸残基结合, 随后与Ras鸟嘌呤核苷酸交换蛋白质 (如Sos)。在激活Sos后, Ras家族鸟苷三磷酸 (guanosine triphosphate, GTP) 酶 (KRAS、N-Ras) 从非活动的鸟苷二磷酸 (guanosine diphosphate, GDP) 结合形式转换为活动的GTP结合形式。活化的GTP-Ras导致磷酸盐的形成并激活丝氨酸/苏氨酸激酶蛋白 (如Raf-1)。相比之下, PKC传递的信号导致GTP与Ras成员的结合增加, 然后以PKC依赖的方式激活Raf1。PKC激活Raf-1后, MEK1/2的第217和221位的两个丝氨酸残基也被Raf-1磷酸化和激活。最终, ERK家族酶被MEK1/2磷酸化和激活, 将几个细胞质蛋白靶点磷酸化或转移到细胞核中, 参与各种细胞生命过程。PKC依赖性和PKC非依赖性机制都参与由EGF等刺激因子激活的MAPK/ERK信号通路。

已有多项研究^[88-91]表明, MAPK/ERK信号转导通路的激活, 通过影响细胞增殖、凋亡和细胞生长来刺激结直肠细胞癌变。已知的机制包括MAPK/ERK成分的突变、参与肿瘤发生的靶基因的过表达和相关信号转导通路受体的上调 [如表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)] 等^[92-93]。这些改变不仅存在于原发性肿瘤中, 而且也发生在转移性肿瘤中^[94]。

研究^[88]表明, *RAS*突变存在于40%~50%的结直肠癌病例中。其中85%~90%发生在第12或13位密码子上, 其余发生在第61位及146位密码子上。点突变使*KRAS*基因激活, 影响其编码蛋白的G蛋白结合域, 导致内在GTP酶持续激化, *RAS-RAF-MAPK*信号转导通路不再依赖EGFR上游信号而呈持续异常激活。多项临床研究^[95-96]

表明, 转移性结直肠癌患者*KRAS*基因突变状态与抗EGFR单抗疗效关系密切。

*BRAF*突变存在于10%~20%的结直肠癌中, 并且发生在结直肠癌变的早期阶段, 通常与预后不良有关。因此, *BRAF*突变会刺激MAPK/ERK信号转导, 影响细胞生长、局部侵袭和转移。*BRAF* V600E突变是*BRAF*突变中最常见的遗传改变, 由谷氨酸残基取代缬氨酸600引起。*BRAF*突变体与*MLH1*启动子甲基化和高水平CIMP导致的散发性MSI-H肿瘤相关。有研究^[97]显示, *BRAF*突变的预后作用与MSI状态之间没有显著关联, 而*BRAF*/MSI组合可能是评估结直肠癌预后风险的分子生物标志物。一项meta分析^[98]发现, *BRAF* V600E突变与结直肠癌的致病特征显著相关, 包括TNM分期、分化差、*MSI*、*CIMP*和*MLH1*甲基化等。

3.5.4 TGF- β 信号转导通路

TGF- β 信号转导通路作用范围广泛, 包括各种病理生理学过程, 如细胞增殖分化、创伤愈合、胚胎发育、细胞外基质形成、神经系统发育及肿瘤的发生、发展。TGF- β 信号转导通路主要成员包括TGF- β 超家族蛋白、TGF- β 受体及胞质蛋白Smads。TGF- β 超家族包括TGF- β 、激活蛋白、抑制素及骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 等。TGF- β 可进一步分为TGF- β 1型、TGF- β 2型和TGF- β 3型, 是一种同源二聚体分泌蛋白, 在正常状态下与休眠相关多肽 (latent-associate peptide, LAP) 及休眠TGF- β 结合蛋白 (latent TGF- β binding protein, LTBP) 结合形成无活性的休眠复合物, 储存在血小板 α 颗粒中。在微环境发生某些改变 (如血小板反应素改变LTBP的结构) 时, 促使TGF- β 从复合物中释放, 与靶细胞膜表面的TGF- β 受体结合启动TGF- β 信号转导通路。TGF- β 受体分为I型、II型和III型, 其中III型受体不直接参与信号传递。I型受体和II型受体均属于丝氨酸/苏氨酸激酶受体, 两者通过形成异源二聚体发挥作用, 其中II型受体的胞外段负责与TGF- β 超家族信号结合, 并激活自身胞内段的丝氨酸/苏氨酸活性, 进而募集I型受体形成异源二聚体, 并通

过磷酸化作用将其活化, 后者将信号传递给胞质蛋白Smads。Smads蛋白中有MH1和MH2两个关键结构域, 分别位于氨基端和羧基端。MH1结构域可特异性识别DNA序列CAGAC; 而MH2结构域可与转录激活蛋白或辅阻遏物相互作用, 是Smad的功能区。依其结构和功能的不同, Smad蛋白可大致分为3类: ①受体调控型Smad (receptor-regulated Smad, R-Smad), 包括1、2、3、5和8亚型; ②辅助型Smad (common-mediator Smad, Co-Smad), 包括4亚型, 与R-Smad相互作用参与信号传递; ③抑制型Smad (inhibitory Smad, I-Smad), 包括6、7亚型, 可抑制R-Smad和Co-Smad的激活。总体而言, 2、3、4、7亚型介导TGF- β 的信号转导, 而其他亚型参与BMP和激活蛋白的信号转导。活化的I型受体可磷酸化R-Smad, 后者与Co-Smad即Smad4结合, 形成异源寡聚体复合物, 然后转位进入细胞核内, 直接与DNA结合或与其他DNA结合蛋白一起发挥转录因子作用。另一方面, I-Smad可拮抗R-Smad的信号传递, 形成可控制TGF- β 信号通路的负反馈环路。

对于恶性肿瘤而言, TGF- β 信号转导通路可以表现出两种截然相反的作用: 在肿瘤发生初期调控细胞周期停止, 抑制增殖; 在肿瘤晚期则促进肿瘤细胞运动、EMT, 促进肿瘤发展和转移。肿瘤微环境是肿瘤发生、发展的稳态环境, 其中多种细胞表达TGF- β 。TGF- β 信号转导通路能够作用于肿瘤微环境, 使肿瘤发生纤维化、血管生成, 诱导免疫抑制。

3.6 本章小结

目前有关结直肠癌的发生途径, 多数学者认同结肠腺瘤-腺癌途径。根据结肠腺瘤大小、形态学及NBI内镜分型等, 众多学者提出了不同的分类方式。结直肠癌的传统TNM分期目前在临床上的应用仍旧十分广泛, 但随着分子通路机制的研究不断深入, 结直肠癌CMS随之诞生。

结直肠癌的进展过程是由多因素作用、多基因调控的极其复杂的生物学现象, 其信号转导通路错综复杂。本章对研究较为成熟的几条信号转导通路进行了简要介绍, 包括Wnt信号转导通

路、PI3K/AKT信号转导通路、MAPK/ERK信号转导通路及TGF- β 信号转导通路。

4 结直肠癌的筛查

结直肠癌是全球范围内常见的恶性肿瘤之一，其发病率位居恶性肿瘤第3位，死亡率位居恶性肿瘤第2位，是威胁人类生命健康的主要疾病之一^[99]。近年来，随着生活水平的不断提高，生活方式及饮食结构的变化，结直肠癌在中国的发病率仍呈不断上升的趋势，已成为中国消化系统发病率第2位的恶性肿瘤^[100-101]。因此，降低结直肠癌的发病率和死亡率，能够减轻国民经济负担，提高国民整体寿命及健康水平。

结直肠癌筛查可以有效地降低结直肠癌死亡率和发病率。通过结直肠癌筛查，可以在疾病早期发现病变，提升结直肠癌的早诊率，有效改善结直肠癌的治疗效果，降低死亡率，提高患者生存率。大多数结直肠癌的发生、发展遵循腺瘤-癌序列，从癌前病变进展到癌需要5~10年，这给了结直肠癌筛查充足的时间进行早期发现。早期结直肠癌的5年生存率要显著高于晚期，I期的5年生存率接近90%。美国从20世纪80年代开始推广结直肠癌筛查，30年来美国的结直肠癌死亡率下降了30%^[102]。中国结直肠癌的癌症负担严重，总体生存率较低，最主要原因是大多数结直肠癌患者首诊时已是中晚期，早诊率仅10%左右^[103-104]。因此，提高结直肠癌早诊率，是改善目前中国结直肠癌高发病率、高死亡率，降低结直肠癌负担的关键步骤。

提高早诊率，关键在于优化结直肠癌筛查策略并提高结直肠癌筛查的普及率。中国结直肠癌的筛查工作起步于20世纪70年代，由浙江大学在浙江省海宁市、嘉善县等结直肠癌高发地区率先建立肿瘤登记系统，并创立了结直肠癌序贯筛查模式。2005年，在中央财政补助地方公共卫生专项资金支持下以海宁市、嘉善县两地作为示范基地，进一步开展结直肠癌筛查工作，并证实粪便隐血试验（fecal occult blood test, FOBT）相比于序贯结直肠癌筛查模式和问卷形式，可显著提高结直肠癌和腺瘤检出率。2007年，国家卫生和计划生育委员会在全国农村地区推广农村癌症

早诊、早治项目，其中包括结直肠癌筛查。2012年，“城市癌症早诊、早治项目”正式开展，并逐渐覆盖至全国，至2017年，参与基线调查的40~74岁居民近268万，覆盖全国18个省、直辖市和自治区的38个城市，并且通过风险评估筛查出了40余万结直肠癌高危人群。上海市由复旦大学附属肿瘤医院联合上海市疾病预防控制中心等单位于2008年率先在上海市闵行区七宝镇开展了大肠肿瘤的社区筛查工作，建立起合适的筛查流程并在此基础上发展出适合上海地区人群特点的筛查策略。基于该项目的成功经验，上海市政府将大肠癌筛查列为上海市公共卫生服务项目，并于2013年启动了百万人群的大肠癌社区筛查。

2019年，由国家消化系统疾病临床医学研究中心（上海）牵头制订了《中国早期结直肠癌筛查流程专家共识意见（2019，上海）》^[105]。该共识推荐在50~75岁人群中选用结直肠癌筛查高危因素量化问卷、伺机筛查风险问卷和亚太结直肠癌筛查（Asia-Pacific colorectal screening, APCS）评分3种问卷，结合粪便免疫化学检测（fecal immunochemical test, FIT）、粪便DNA检测进行初筛，任一结果为阳性者建议接受结肠镜检查。2020年，国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南专家组制订了《中国结直肠癌筛查与早诊早治指南（2020，北京）》^[106]，中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组制订了《中国结直肠癌早诊早治专家共识》^[107]，提出了适合中国国情的结直肠癌筛查策略。

现阶段，众多的筛查专家共识在筛查策略上仍然存在一定差异，并且缺乏实践应用反馈。因此，我们将在总结前期结直肠癌筛查经验与共识的基础上，进一步归纳并总结适合中国当下国情的结直肠癌筛查策略。

4.1 筛查方式

4.1.1 问卷调查

现阶段，国内在无症状人群筛查方面应用较多的问卷或评分系统主要包括结直肠癌筛查高危因素量化问卷、伺机筛查风险问卷、APCS评分及其修订版以及中国结直肠肿瘤预测评分。

结直肠癌筛查高危因素量化问卷凝聚了中国

结直肠癌高发现场筛查工作的宝贵经验，尤其适合筛选出有症状、有家族史和高危病史的人群，在中国使用范围广，顺应性良好，是国内社区层面筛查中最常用的群人群危险分层问卷。伺机筛查风险问卷则是针对到医院就诊的个体进行肠癌筛查，一般由医务人员使用。APCS评分及其修

订版作为筛选结直肠癌和进展期腺瘤高风险人群的工具更为简洁易用，已得到较为广泛的验证，基于无症状人群年龄、性别、吸烟、结直肠癌家族史、BMI和自诉糖尿病的评分系统可预测结直肠腺瘤、进展期腺瘤和结直肠癌的总体风险，有助于后续筛查方案的选择（表4）。

表4 结直肠癌筛查人群危险分层评分系统

Tab. 4 The colorectal cancer screening population risk stratification scoring system

Risk factor	APCS score		APCS score (revised edition)		Colorectal tumor prediction score	
	Standard	Score	Standard	Score	Standard	Score
Age/year	<50	0	40-49	0	50-55	0
	50-69	2	50-59	1	56-70	1
	≥70	3	≥60	2		
Gender	Female	0	Female	0	Female	0
	Male	1	Male	1	Male	1
Family history of colorectal cancer in a first-degree relative	No	0	No	0	No	0
	Yes	2	Yes	1	Yes	1
Smoking	Never	0	Never	0	Never	0
	Current/past	1	Current/past	1	Current/past	1
BMI			<23 kg/m ²	0	<25 kg/m ²	0
			≥23 kg/m ²	1	≥25 kg/m ²	1
Self-reported diabetes					No	0
					Yes	1
Risk level	Low risk	0-1	Low risk	0	Low risk	0-2
	Moderate risk	2-3	Moderate risk	1-3	High risk	3-6
	High risk	4-7	High risk	4-6		
Risk prediction	Colorectal cancer and advanced adenoma risk		Colorectal cancer and advanced adenoma risk		Colorectal adenomas, advanced adenomas and overall risk of colorectal cancer	

4.1.2 基于粪便的筛查手段

4.1.2.1 化学法FOBT

化学法FOBT是早期肠癌常用的筛查手段，其中以愈创木脂FOBT（guaiac-based FOBT，gFOBT）最为常用。研究^[108]表明，化学法FOBT可以降低肠癌患者的死亡率，但由于其对结直肠癌及癌前病变较低的灵敏度，因此无法降

低结直肠癌的发病率，并且其检测结果非常容易受到饮食的干扰导致更高的假阳性率。因此，化学法FOBT已经逐渐被FIT所替代。

4.1.2.2 FIT

FIT利用人血红蛋白抗原抗体反应的原理进行检测，可克服化学法检测的不足，避免了食物等因素的影响，显著提升筛查结果的特异度、灵

敏度及阳性预测值，更适合用于人群筛查，并且被证明可以降低52%的结直肠癌死亡率^[106]。因此，FIT已被全球多项指南推荐用于结直肠癌筛查。FIT有多种检测方法，主要包括胶体金法、乳胶凝集比浊法及酶联免疫吸附法等，其中定性的胶体金试纸在中国结直肠癌筛查中的应用最为广泛，且以连续两个粪便样本的FIT成本效益更佳。文献报道，FIT诊断结直肠癌的灵敏度和特异度分别为74%和96%，但其检测进展期腺瘤的灵敏度偏低，一般仅24%^[109]。

4.1.2.3 多靶点粪便DNA检测

粪便DNA检测主要针对结直肠脱落细胞的基因突变和（或）甲基化等靶点，也可与FIT联合检测。现阶段，多靶点粪便FIT-DNA检测（ColoGuard：包括FIT与KRAS突变、NDRG4甲基化和BMP3甲基化）已被国外批准用于结直肠癌筛查，其检测结直肠癌的灵敏度高于FIT（92.3% vs 73.8%）^[109]。对于癌前病变（进展期腺瘤），多靶点粪便FIT-DNA检测的灵敏度也显著提高（42.4% vs 23.8%）。因此，美国多个权威组织推荐将其应用于无症状人群结直肠肿瘤的早期筛查，推荐周期为3年1次或1年1次。国内ColoClear by Circle试剂盒与ColoGuard的设计类似，检测的具体位点有所差别，检测结直肠癌的灵敏度为95.5%。Mo等^[110]报道了在ColoGuard的基础上联合Septin9甲基化、BRAF和PI3KCA突变以及肠道菌群的多靶点粪便DNA检测方法，结果显示，多靶点粪便FIT-DNA检测对比FIT单

一手段显著提高了结直肠癌和腺瘤的检测灵敏度（结直肠癌：81.5% vs 69.4%；结直肠腺瘤：27.8% vs 11.1%）。国内另一项研究^[111]将检测试剂盒联合检测粪便标本中SFRP2和SDC2基因甲基化（荧光PCR法）用于诊断结肠癌和进展期腺瘤的灵敏度分别达到了97.7%和57.9%，显著高于FIT法（69.7%和21.1%， $P < 0.05$ ）。然而，现阶段粪便DNA检测用于人群早期结直肠癌筛查的主要缺点在于价格相对较高，应用于大规模人群筛查仍然存在卫生经济学的障碍。上述3种基于粪便的检查手段的优缺点比较见表5。

4.1.3 基于血液的筛查手段

液体活检克服了组织活检的许多局限性，于2010年被引入并用于分析肿瘤患者中的循环肿瘤细胞（circulating tumor cell, CTC）。随着检测技术的不断发展，现在已逐渐扩展到检测循环肿瘤衍生因子，其中以检测循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）的研究最为广泛。

4.1.3.1 血液CTC检测

CTC检测相比传统组织学活检，具有创伤小、可重复检测、灵敏度及特异度高等优势，可提供关于结直肠癌患者疾病状态的实时信息，有助于结直肠癌的早期筛查、预后评估及治疗反应监测等。来自中国台湾省的一项纳入667名受试者的前瞻性临床研究^[112]表明，通过CTC检出结直肠癌的灵敏度达95%，明显超过FOBT的筛查效果（62%~79%）。然而，现阶段CTC在检测

表5 基于粪便的检查手段的优缺点比较

Tab. 5 Comparing the advantages and disadvantages of stool-based examination methods

Inspection mean	Advantage	Disadvantage
FOBT	Low cost and easy to operate	① Lower sensitivity; ② Easily affected by diet; ③ High false positive rate
FIT test	① Fewer dietary restrictions than FOBT; ② Higher specificity in diagnosis	① Poorer sensitivity in detecting precancerous lesions; ② Results might be interfered with by certain foods and medications
Multi-target stool DNA test	① Greater sensitivity in diagnosis; ② Significantly higher sensitivity in detecting precancerous lesions; ③ Hardly any dietary restrictions	High cost which may hinder its promotion in large-scale population screening