

北京市卫生局

首都卫生发展科研专项 资助项目通知书

李景南 同志:

您申报 2011 年度首都卫生发展科研专项项目:结直肠癌序贯筛查方案在体检人群中的应用及优化已获得批准, 项目编号: 首发 2011-4001-01, 项目总经费 52 万元, 其中首都卫生发展科研专项经费 40 万元, 完成期限 2012 年 6 月到 2015 年 5 月。

项目实施中请严格按照首都卫生发展科研专项项目任务书执行, 项目经费的使用及项目管理请参照《首都卫生发展科研专项管理办法》、《首都卫生发展科研专项资金管理办法》执行, 并接受本单位科研管理部门及上级主管部门的监督和检查。

特此通知!

北京市卫生局科教处
二〇一三年一月



编写说明

项目任务书编号:	密级:
首发 2011-4001-01	

首都卫生发展科研专项项目 任务书

(试行)

项目名称: 结直肠癌序贯筛查方案在体检人群中的应用及优化
项目类型: 自主创新
项目承担单位: 中国医学科学院北京协和医院
项目负责人: 李景南
联系人: 范欣蕾
联系电话: 65295817, 65296874
起止年限: 2012年06月到2015年05月

北京市卫生局

二〇一二年十二月

编写说明

1. 本申报书由项目申报单位依据《首都卫生发展科研专项管理办法》组织编写。

2. 本申报书各项内容的填写应符合此次《申报指南》的要求，实事求是。

3. 项目经费预算应当按照《首都卫生发展科研专项资金管理办法》进行编写。

4. 本申报书中所有栏目均需填写，凡无内容填写的栏目，请用“无”表示。第一次出现外文名词时，请注明中文全称和缩写，再出现同一词时可以使用缩写。

5. 本申报书需进行网上填报和书面报送。

网上填报：项目申请人需按照单位提供的用户名和密码登陆“首都卫生发展科研专项项目负责人申报系统”（网址：<http://www.bjhbkj.com>）填写本申报书，对所填内容确认完整无误后，提交至单位科研管理部门进行审核；单位科研管理部门审核同意后提交至北京市卫生局。

书面报送：申报单位统一将完成网上填报的申报书进行在线打印并上报。书面材料字体统一使用宋体小四，A4 纸打印并装订成册（白色纸质封面），正本一式两份。正本内容应与网上填报的申报书内容一致。

项目信息表

项目中文名称		结直肠癌序贯筛查方案在体检人群中的应用及优化									
项目英文名称		Application and optimization of the sequential screening method of colorectal cancer among people undergoing health examinations									
申报指南代码		W1401									
项目申报单位	名称	中国医学科学院北京协和医院									
	通讯地址	东城区帅府园 1 号老楼 12 号 109					邮 编	100730			
	单位类别	中央所属医疗机构					组织机构代码	40001291-6			
	单位性质	差额拨款单位									
单位上级主管部门		卫生部					组织机构代码	361			
合作单位	序号	单 位 名 称									
	---	没有合作单位									
项目申请人	姓名	李景南			性别	男	出生年月	1968 年 01 月			
	学历/学位	博士									
	职称	教授									
	联系电话	13601235229			E-mail	lijn2008@gmail.com					
项目组成员	总人数	9 人	高级	5 人	中级	1 人	初级	0 人	其他	3 人	
	起始时间	2012 年 01 月				终止时间	2014 年 12 月				
项目活动类型		应用基础研究									
预期成果		技术标准 论文 研究报告									
经费预算		52 万元					专项经费	40 万元			
							匹配经费	12 万元			
项目摘要 (400 字以内)		<p>结直肠癌在我国发病率和死亡率逐年上升。由于其具有典型的癌前病变和癌变模式，为筛查创造了条件。在人群中广泛开展大规模筛查因受到财力、人力及依从性等因素限制而较为困难。医院体检中心人群其保健意识相对较强，时间、地点分布相对集中，因此筛查的可操作性更佳。本研究拟在北京协和医院体检中心采用《中国癌症筛查及早诊早治指南》中提出的以高危因素问卷+便潜血作为初筛，阳性者行肠镜检查的筛查方案，对健康体检人群进行结直肠癌筛查。评价该方案在城市体检人群中的检出效率、人群依从性等指标，为该方案作为体检项目在城市人群中的推广提供经验。此外，拟在筛查人群中采集静脉血，检测与致癌物代谢有关的酶基因的多态性，并将其与结直肠癌问卷中的危险因素以及饮食、生活习惯进行关联性分析，在此基础上将外周血基因检测与高危问卷及 FOBt 联合作为初筛方案，从而进一步浓缩高危人群，减少不必要的肠镜检查，优化现有的筛查方案。</p>									
关键词：（5 个以内）		结直肠癌，筛查，体检，基因多态性，优化									

一、立题依据（不少于 1000 字，附主要参考文献目录）

1. 国内外研究现状

结直肠癌是一种常见的恶性肿瘤，在我国其发病率日渐增高，在一些大中城市中已分别跃居第2-5位[1]。但结直肠癌的发生发展是一个长期过程，且具有典型的癌前病变，从而为筛查提供了理论基础。已有多个随机对照研究表明结直肠癌筛查是明确有效的，能将结直肠癌死亡率降低15—33%[2-6]。

国内上世纪90年代初以浙江大学肿瘤研究所郑树教授[7]为首建立了两步法结直肠癌序贯筛查方案：首先以高危因素问卷和免疫法便潜血试验（Fecal occult blood test, FOBT）为初筛，问卷或FOBT其一为阳性者作为高危人群，推荐其行肠镜检查予以明确。先后使用该方案在海宁[8]、嘉善[8]、杭州[9]、哈尔滨，上海等地开展了大规模人群筛查，取得了良好的社会效益。此方案也被卫生部、全国癌症早诊早治项目专家组、中国癌症基金会推荐为全国结直肠癌筛查和早诊早治方案，并编入《中国癌症筛查及早诊早治指南》。

但在上述各地的大规模人群筛查工作过程中存在如下不足：（1）在城市中对社区人群开展筛查，受众在在时间、空间分布上较为分散，且对于筛查特别是肠镜检查的依从性较低；（2）问卷+FOBT初筛为阳性的高危人群中仍有约50%的人群其肠镜检查结果完全正常，即这部分人群接受了不必要的肠镜检查。这导致各地普遍存在工作量庞大、筛查的人力财力成本偏高、受众依从性低等诸多问题，影响了筛查的卫生经济学效益。如何更好地选择筛查人群，同时进一步浓缩初筛所得的高危人群，减少需进行肠镜检查的人数，提高筛查的经济性和检出效率，是结直肠癌筛查方案的急需改进之处，也是各地筛查实践中提出的课题。现有研究表明：进一步优化筛查策略及选择顺应性较高的方法是提高结直肠癌筛查效率切实可行的方法[10]。

从优选筛查人群的角度出发，在各大医院体检中心参加体检的人群在时间、

地点的分布上较城市社区人群相对集中，且自我保健意识总体上优于一般人群，适合开展各类筛查工作。已有多项在体检人群中开展肿瘤筛查的研究[11, 12]，但迄今为止国内尚无在此类人群中开展结直肠癌筛查的经验和报道。

从优化初筛方案的角度出发，在问卷和FOBT的基础上联合应用新的筛查方案进一步浓缩初筛高危人群，是可行的思路。从检测便捷性和人群顺应性角度考虑，血液学检查是较好的选择。曾有研究将癌胚抗原（CEA）、M2丙酮酸激酶（M2-PK）[13, 14]、血清蛋白质谱[15, 16]等血液学检查单独用于结直肠癌早期诊断，但均存在特异性或敏感性不佳、价格昂贵等缺陷。结直肠癌是一种与饮食和生活习惯密切相关的消化道肿瘤。基因与环境、饮食的相互作用在结直肠癌发病机制中的重要性已被广泛认可。多项研究表明：携带代谢酶基因体细胞突变的个体，对饮食和环境中的致癌物质的代谢解毒能力下降，其发生结直肠癌的风险高于未携带者。这些代谢酶基因突变包括GSTM1缺陷型、GSTT1缺陷型、NAT2快速乙酰化表型/基因型、CYP1A1MspI、CYP1A1 L1e462 Val、MTHFR C677T等[17-21]。但迄今为止，尚无代谢酶基因多态性检测用于大规模结直肠癌筛查的报道。

2. 研究目的与意义

如上所述，现有的结直肠癌筛查方案存在筛查依从性低，高危人群浓缩不足，工作量庞大、人力物力成本偏高等诸多问题。因此，本研究旨在从以下两方面对现有方案进行优化：

（1）优选筛查人群。本研究拟在北京协和医院体检中心的体检人群中按照《中国癌症筛查及早诊早治指南》推荐，使用以高危因素问卷+FOBT作为初筛，阳性者性结肠镜检查为精筛的方案进行结直肠癌筛查。计算人群顺应性、癌和腺瘤的检出效力、个体筛查费用等指标，并与杭州、上海、哈尔滨等地在社区人群中筛查所得结果进行对比，从而明确体检人群中进行筛查在成本、顺应性等方面是否优于社区人群，并为将结直肠癌筛查作为体检项目提供理论依据和实践经

验。

(2) 优化筛查方案。本研究拟在参加筛查的体检人群中追加与结直肠癌发病有关的饮食、生活习惯调查问卷, 同时采集外周静脉血标本并提取DNA, 使用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性分析 (polymerase chain reaction-restricted fragment length polymorphisms, PCR-RFLP) 检测能够增加结直肠癌发病风险的NAT、CYP、GST、MTHFR等代谢酶基因相关位点的多态性。将不同饮食生活因素与代谢酶基因多态性进行排列组合, 尝试通过回代验证的方法将外周血基因检测+饮食、生活习惯问卷与原有的高危问卷+FOBT联合起来作为新的初筛方案, 从而达到进一步浓缩原有高危人群, 减少不必要的结肠镜检查, 优化现有筛查方案的目的。

主要参考文献目录

- [1] Yang L, et al. Estimation and projection of the national profile of cancer mortality in China: 1991-2005. Br J Cancer 2004; 90:2157-2166.
- [2] Ransohoff DF. Colon cancer screening in 2005: status and challenges. Gastroenterology 2005; 128(6):1685-95.
- [3] Mandel JS, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood: Minnesota Colon Cancer Control Study. N Engl J Med 1993; 328(19):1365-71.
- [4] Mandel JS, et al. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. J Natl Cancer Inst 1999; 91(5):434-437.
- [5] Hardcastle JD, et al. Randomized controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet 1996; 348(9040):1472-1477.

- [6] Jorgenson OD, et al. A randomized study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. Gut 2002; 50(1): 29-32.
- [7] 郑树, 等. 结肠癌的人群筛检模式及评价. 中华医学杂志 1991; 71(7): 381-384.
- [8] Shu ZHENG, et al. Randomized control trial of sequence mass screening for colorectal cancer. Dis of colon and rectum 2003; 46: 51-58.
- [9] 蔡善荣, 等. 杭州城市社区自然人群大肠癌筛查实践. 实用肿瘤杂志 2006; (21) 2:177-178
- [10] Mona Sarfaty, et al. How to Increase Colorectal Cancer Screening Rates in Practice. CA Cancer J Clin 2007; 57: 354-366
- [11] 燕南, 等. 量子共振法对2428例体检人群胰腺疾病的筛查. 中国疗养医学2010; 9(10): 53-55.
- [12] 夏爱君, 等. 超声对胶东沿海地区1415例体检人群甲状腺结节的筛查. 中华临床医师杂志 2011; (3): 32-36.
- [13] Ewald N, et al. Fecal pyruvate kinase-M2 (tumor M2-PK) measurement: a new screening concept for colorectal cancer. Anticancer Res 2007; 27(4A):1949-1952.
- [14] Hardt PD, et al. Faecal tumour M2 pyruvate kinase: a new, sensitive screening tool for colorectal cancer. Br J Cancer 2004; 91(5):980-984.
- [15] 陈益定, 等. 血清蛋白质质谱模型在大肠癌诊断中的应用. 中华肿瘤杂志 2004 ; (26) 7: 417-420.
- [16] Yi-ding Chen, et al. Artificial Neural Networks Analysis of

SELDI Mass Spectra of Serum Protein Pattern Distinguishes Colorectal Cancer from Healthy Population. Clin Cancer Res 2004; (10):8380-8385

[17] Sivaraman L, et al. CYP1A1 genetic polymorphisms and in situ colorectal cancer. Cancer Res 1994; 54(14):3692-5.

[18] Hlavata I, et al. Association between exposure-relevant polymorphisms in CYP1B1, EPHX1, NQO1, GSTM1, GSTP1 and GSTT1 and risk of colorectal cancer in a Czech population. Oncol Rep 2010; 24(5):1347-53.

[19] Chen K, et al. Relationship between metabolic enzyme polymorphism and colorectal cancer. World J Gastroenterol 2005; 11(3):331-5.

[20] Guerreiro CS, et al. Risk of colorectal cancer associated with the C677T polymorphism in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase in Portuguese patients depends on the intake of methyl-donor nutrients. Am J Clin Nutr 2008;88(5):1413-8.

[21] Yoshida K, et al. Association of CYP1A1, CYP1A2, GSTM1 and NAT2 gene polymorphisms with colorectal cancer and smoking. Asian Pac J Cancer Prev 2007;8(3):438-44.

二、研究目标与内容

1. 拟解决的关键问题

(1) 既往在城市社区人群中的结直肠癌筛查实践存在人群分布广，依从性较低，工作量大的问题。如将筛查人群定位于医院体检人群则是否可以更好地解决这一问题。

(2) 在既往筛查报道中，初筛为阳性的高危人群中仍有约50%接受了不必要

的肠镜检查（肠镜结果为正常）。如何通过新的检测或问卷项目改进初筛方法，在进一步浓缩高危人群的同时尽可能减少癌和癌前病变的漏诊率。

（3）与结肠癌发病有关的饮食、生活习惯因素以及与致癌物代谢有关的酶基因多态性是否可以用于结直肠癌的筛查。

2. 研究目标

（1）通过在医院体检人群中进行结直肠癌筛查，并与既往在城市社区人群中的筛查结果进行对比，明确体检人群作为筛查对象是否优于社区人群。

（2）为结直肠癌筛查作为体检项目的开展积累实践经验。

（3）通过对高危人群进行饮食、生活习惯调查及外周血代谢酶基因多态性检测，筛选能够用于结直肠癌筛查的新的问卷项目和基因多态性位点。

（4）使用筛选后的饮食、生活习惯项目以及基因多态性位点，进一步优化现有的初筛方案，浓缩高危人群，减少不必要的肠镜检查。

（5）建立和优化基于以问卷调查和隐血检查为初筛，饮食生活习惯及基因多态性检测进一步浓缩高危人群，以肠镜为确诊的，有效经济的结直肠癌筛查方案。

（6）通过本次筛查发现结直肠癌前病变和早期癌的患者，并及时进行治疗和随访，以达到早诊早治目的，降低结直肠癌发病率和死亡率。

3. 研究内容

（1）在我院体检中心的体检人群中按照《中国癌症筛查及早诊早治指南》的推荐，使用高危因素问卷+FOBT作为初筛，初筛阳性者行肠镜及病理检查的方案，进行结直肠癌筛查工作。并将人群依从性、检出效率、人均花费等指标与杭州、上海、哈尔滨等地的城市社区人群筛查结果进行对比。

（2）对初筛阳性的高危人群中同意行结肠镜检查者予以抽取外周静脉血标

本，并进行饮食和生活习惯问卷调查。

(3) 从静脉血抽提DNA，使用PCR-RFLP技术检测以下七个基因中与结直肠癌发病有关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP): GST M1、GST T1、NAT1、NAT2、CYP2E1、CYP 1A1、MTHFR C677T。

(4) 通过Logistic回归分析筛选出能够增加结直肠癌发病风险的饮食、生活习惯项目以及SNP位点。

(5) 将筛选所得饮食、生活习惯项目以及SNP位点按不同组合方式代入高危人群，以肠镜病理结果作为金标准，计算并比较各种组合的敏感性、特异性、约登指数等指标，进而优选出能够进一步浓缩高危人群并尽可能减少癌及癌前病变漏诊的组合方式。

(6) 建立以高危因素问卷和FOBT为初筛，通过饮食生活习惯调查联合基因多态性检测进一步浓缩高危人群，以肠镜为确诊的结直肠癌筛查方案。并在今后的筛查工作中予以现场验证。

4. 特色与创新点

(1) 国内首次在医院体检中心的体检人群中进行结直肠癌筛查研究，较传统在社区人群中开展筛查具有人群分布集中、顺应性好、人力物力成本低等优势，为结直肠癌筛查作为体检项目的开展提供实践经验。

(2) 首次尝试将饮食、生活习惯调查和外周血代谢酶基因多态性检测与已有的高危问卷+FOBT联合作为新的初筛模式，为结直肠癌的无创诊断提供新的方法，建立新的结直肠癌血清学筛查方法。

(3) 学科交叉研究，结合流行病学、传统的生化检测以及新的基因检测技术来建立更有效，经济的，适合国情的结直肠癌筛查方案。

三、研究方案

1. 研究对象

高危因素问卷及FOBT初筛对象为前往北京协和医院体检中心进行体检的人群，年龄为30-70岁。饮食、生活习惯调查问卷以及抽取外周血行基因检测的对象为：高危因素问卷或FOBT其一为阳性者（即高危人群）且同意行结肠镜检查者。计划调查10000健康体检人群，纳入200名左右初筛阳性的高危患者。

2. 研究方法

（1）研究人群招募：由消化内科医师或研究生在北京协和医院体检中心参加体检的30-70岁人群中招募结直肠癌筛查人群。

（2）结直肠癌筛查方案：在招募到的筛查人群中按《中国癌症筛查及早诊早治指南》中的现有结直肠癌筛查方案进行筛查，具体如下：

对在北京协和医院体检中心参加体检的所有30—70岁对象进行问卷调查和粪便隐血试验的大肠癌初筛，初筛后具以下一项者作为高危人群：

- A. 免疫法粪便隐血试验一次以上阳性；
- B. 一级亲属患大肠癌史；
- C. 本人有癌症史或肠息肉史；
- D. 同时具有以下两项及两项以上者：慢性便秘、慢性腹泻、粘液和/或血便史、不良生活事件史、慢性阑尾炎史或阑尾切除史、慢性胆囊炎或结石史。

对初筛为阳性的高危人群，推荐进行结肠镜检查，行肠镜检查前需签署《北京协和医院内镜检查患者知情同意书》，对于疼痛耐受不佳的患者，可酌情行全麻下结肠镜检查并签署《麻醉知情同意书》。

对肠镜下发现管状腺瘤、绒毛状腺瘤等癌前病变以及结直肠癌的高危人群，转诊至我院消化内科或基本外科专科医师处，根据病灶大小、部位、性质、患者一般情况等决定进一步治疗及随诊方案。对于肠镜下未发现明确肿瘤性病灶的高危人群，推荐每年进行高危因素问卷及FOBT随访检查。

（3）饮食、生活习惯调查问卷调查：对同意行肠镜检查的高危人群，进行

结直肠癌饮食、生活习惯调查问卷调查，参考既往文献报道中与结直肠癌发病密切相关的饮食、生活习惯项目制定此问卷，具体见附件1。

(4) 代谢酶基因多态性检测：

A. 对同意行肠镜检查的高危人群，抽取外周静脉血5ml于EDTA抗凝管中，4℃冷藏，6小时内采用改良TKM-血液DNA提取法提取外周血DNA，分装后-80℃冻存待用。

B. 通过查阅相关文献，确定检测以下与结直肠癌发病密切相关的代谢酶基因的相关位点的单核苷酸多态性（SNP）：GST M1、GST T1、NAT1、NAT2、CYP2E1、CYP 1A1、MTHFR C677T。

C. 采用PCR-RFLP方法检测SNP。PCR引物及酶切位点按原文献报道进行选择。

(5) 以肠镜检查结果作为因变量，各个饮食、生活习惯问卷项目及SNP检测结果作为自变量，通过logistic回归分析得到使结直肠癌风险升高的饮食、生活习惯问卷项目和SNP位点，并列出其所有排列组合方式。

(6) 将上述排列组合分别回代入接受结肠镜检查的高危人群，以肠镜病理结果作为金标准，分别计算并比较各组合对癌前病变和癌的敏感性、特异性、约登指数、阳性预测值等指标，从而选出能够浓缩高危人群并最大限度减少病变漏检率的组合。

(7) 使用选出的组合，建立以高危因素问卷和FOBT为初筛，通过饮食生活习惯调查联合基因多态性检测进一步浓缩高危人群，以肠镜为确诊的结直肠癌筛查方案。并在今后的筛查工作中予以现场验证。

3. 技术路线

- 1) 体检人群结直肠癌筛查技术路线
- 2) 外周血代谢酶基因SNP多态性检测技术路线
- 3) 优化后的筛查方案

具体技术路线见附件。

附件: [技术路线.doc](#)

4. 统计方法

(1) 体检人群中结直肠癌筛查的评价

对体检人群中的筛查, 计算以下指标:

- a) 基线人口统计学特征 (性别、年龄等)
- b) 高危问卷各项阳性及FOBT阳性人数占总筛查人数的百分比
- c) 肠镜依从性=实行肠镜数/高危人群数 (应行肠镜数) *100%
- d) 筛查人均花费=筛查总花费/参加筛查人数
- e) 病灶检出率=癌 (癌前病变) 例数/肠镜总例数*100%

将上述指标与杭州、哈尔滨、上海的筛查工作相应指标进行比较, 采用卡方检验或t检验, $p < 0.05$ 具有统计学意义。

(2) 对饮食、生活习惯因素以及SNP多态性位点的选择

采用线性logistic回归法, 以肠镜是否发现病灶作为二分类因变量, 各项饮食、生活习惯项目以及各位点SNP基因型作为自变量, 以 $p < 0.05$ 为显著性水平, 筛选出OR>1的项目和位点。

(3) 饮食、生活习惯及代谢酶SNP多态性的回代验证

将肠镜病理结果作为金标准, 将上述方法选出的可增加结直肠癌风险的饮食、生活习惯项目以及代谢酶SNP多态性按不同方式进行组合后作为诊断试验。分别计算下列指标并在不同组合之间以卡方检验进行比较 ($p < 0.05$ 为显著性水平):

肠镜病理检查

有病灶 无病灶 合计

诊断

试验 阳性 a b a+b

阴性 c d c+d

合计 a+c b+d N

? 灵敏度= $a/(a+c)$

? 特异度= $d/(b+d)$

? 准确性= $(a+d)/N$

? 阳性预测值= $a/(a+b)$

? 阴性预测值= $d/(c+d)$

? 约登指数=灵敏度+特异度-1

组合选择标准：首先比较约登指数，在约登指数最高的几项组合中（相互之间无显著性差异），首选灵敏度最高的组合。

5. 组织实施与管理措施

北京协和医院负责组织课题的实施，提供相关管理措施。北京市卫生局负责监督课题的实施情况。

四、工作基础与优势

1. 申请者及研究组主要成员的研究经历及研究成果(近5年)

李景南

课题申请人，消化内科教授，中华医学会消化病学会消化道肿瘤协作组成员，中华消化杂志、中华内科杂志编委。李景南在美国哈佛医学院麻省总医院博士后研究期间，在结肠癌相关的基础研究中进行了大量工作，获美国消化年会优秀论文奖。目前承担结直肠癌相关研究课题3项，并对近年来北京协和医院结直肠癌患者的发病情况和临床表现近来了分析总结，在国际核心期刊发表论著5篇，在国内核心期刊发表相关论著数十篇，前期针对体检人群近3000例高危问卷

结合结肠镜检查发现结肠息肉占34.3%,发现早期结肠癌2例,占0.6%,初步验证了问卷调查的可行性。具备保证本研究顺利完成的各项条件。

盖小荣

北京协和医院体检中心主任,负责全面管理工作,主要负责健康体检运行、科研和继续教育、培训工作,参与并协助临床学科科研课题40余项,连续两年任北京市体检机构质量控制专家组专家。体检中心每年完成近6万人次的健康体检工作,至今已建立了30余万人的健康信息数据库,保证本研究病例的来源和质控。

钱家鸣

北京协和医院消化内科教授,主任,中华医师协会消化学会主任,在消化系统疾病临床和基础研究方面进行了大量工作,目前承担数项国家级重点课题,发表论著100余篇,为保证本课题的顺利完成提供支持和保证。

其他课题组成员,包括研究生在内,均在结直肠癌筛查方面进行了相关工作,具备一定的实验室工作经历,能够保证本研究的顺利完成。

2. 单位科研条件及保障措施

(1)浙江大学肿瘤研究所郑树教授为首建立了成熟的中国结直肠癌人群筛查方案,并已先后在浙江海宁、嘉善等地进行实践,证实了其有效性。本课题组与郑树教授建立了良好的合作关系,在体检中心2000余人的初步筛查研究中,筛查出癌前病变息肉的比例为34%,早癌的检出率为2.6%,证实其方案的有效性,并积累了研究经验。

(2)北京协和医院体检中心年接待体检人数约两万人,具备开展筛查的条

件。

(3)拟结合其他相关单位的体检机构，横向联合，实施多中心的研究方案。

(4)北京协和医院消化内科和内镜中心有经验丰富的临床医生，具备国际先进水平的电子结肠镜，并已于体检中心联合开展体检人群的胃肠镜检查多年，具备完成结肠镜检查的条件。

(5)北京协和医院消化科实验室具备完成本课题分子生物学实验所需的PCR仪、冷冻高速离心机等设备，课题组研究人员已熟练掌握DNA抽提、PCR-RFLP等相关实验技术。

3. 政策法规保障

课题研究相关内容均经患者知情同意，并经医院伦理委员会伦理审查通过。各项研究程序遵循国家和医院相关部门的政策法规。

五、研究进度与考核指标

年度	时间（年、月）	研究内容	考核指标
第一年	2012 年 1 月 到 2013 年 1 月	高危问卷调查体检人群，取外周血标本，完成结肠镜检查。	调查约 8000 左右人群
第二年	2013 年 1 月 到 2014 年 1 月	继续完成高危问卷和结肠镜的检查工作，优化高危问卷，检查部分基因多态性。	调查约 2000 人群，完成 200 人的基因检查。
第三年	2014 年 1 月 到 2014 年 12 月	完成数据的统计分析，提出改良的问卷及筛查方案。	完成文章撰写，提出序贯筛查的方案。

六、预期成果与知识产权管理

1. 预期成果形式：包括技术标准与规范、人才培养、学科建设、论文、专著、专利、成果、新项目等。

（1）发表SCI论文2-3篇

（2）对《中国癌症筛查及早诊早治指南》中的现有结直肠癌筛查方案进行优化，形成以高危因素问卷+FOBT为初筛→饮食、生活习惯问卷+代谢酶基因多态性检测浓缩高危人群→肠镜检查为确诊的新的结直肠癌筛查规范。

（3）如相关基因位点对高危人群浓缩效果良好，则可与相关诊断技术公司合作，制成结直肠癌筛查基因位点多态性诊断试剂盒，申请专利并实现商品化生产。

(4) 培养硕士研究生1-2名，博士研究生1名。

2. 社会效益和经济效益

(1) 通过在医院体检人群中进行结直肠癌筛查，提高筛查工作的依从性和效率，降低人力物力成本，从而提高筛查的卫生经济学效益

(2) 通过对原有筛查方案进行优化，对初筛阳性的高危人群进行浓缩，减少行肠镜检查的人数，从而降低筛查成本、减少医师工作量、减少患者痛苦和并发症风险，提高筛查依从性。

(3) 通过本次筛查发现一批结直肠癌前病变及早期癌患者并予以治疗，从而实现早诊早治目的，降低结直肠癌发病率和死亡率。

(4) 依托北京协和医院体检中心和消化内科的强大平台，通过筛查工作以及相关宣传材料的分发，提高广大人民群众对结直肠癌可防可治、早诊早治的认识，为今后筛查工作的开展打下良好的基础

3. 知识产权归属与管理

研究所取得的成果归北京协和医院与北京市卫生局共同所有，产权的管理由北京协和医院负责。

七、医学伦理管理与风险分析

1. 研究中的伦理问题及对策

(1) 患者的知情选择权：本研究主要对体检人群进行结直肠癌高危因素及饮食、生活习惯问卷调查、结肠镜检查及取病理活检、采取外周静脉血标本进行基因检测。在研究开始之前向患者及家属详细说明研究的意义、方法、参与研究可能带来的风险（特别是结肠镜检查可能发生的穿孔、出血等并发症）以及患者参与研究的权利和义务等并签署参与研究知情同意书。进行肠镜检查前需由患者或

家属再次签署我院统一格式的内镜检查知情同意书。全身麻醉下行肠镜检查需由麻醉医师向患者及家属详细交待麻醉可能存在的风险和并发症，并签署麻醉知情同意书。患者在研究的任何阶段均有权出于任何原因而随时退出研究。患者有权得知其初筛结果、肠镜及病理诊断结果、外周血基因多态性检测结果等信息。

(2) 患者隐私保护：研究者承诺不得将患者的姓名、住址、联系方式等任何可能暴露患者隐私的信息以任何形式披露给第三方。如因论文发表或结题汇报等确需提供患者原始信息的，则使用由本课题组编制的编码方案将患者姓名、住址、联系方式等予以加密。

(3) 保护性医疗：对于肠镜检查结果为癌前病变或癌的患者，考虑到可能加重患者个人心理负担对治疗造成不利影响的，在家属的要求下，研究人员可以在相关法律法规允许的范围内对患者采取保密措施。

2. 研究中的技术、政策、管理等风险分析及对策

结肠镜是一项有创检查，存在以下风险：

(1) 肠道准备需服用复方聚乙二醇电解质溶液造成腹泻，部分患者有发生电解质紊乱、脱水的风险。

(2) 肠道准备前需禁食，部分患者（特别是糖尿病患者）有发生低血糖甚至晕厥的风险。

(3) 肠镜操作以及内镜下取活检过程中有肠粘膜损伤、肠道穿孔、肿瘤出血甚至造成肿瘤播散的风险。

(4) 肠镜操作过程中疼痛不能耐受，甚至诱发心律失常、晕厥的风险。

(5) 因不耐受疼痛或肠腔狭窄等原因，肠镜无法到达回盲部，漏检部分病灶的风险。

(6) 全麻下行肠镜检查存在误吸、呼吸心跳骤停等麻醉意外风险。

(7) 肠镜操作可能造成乙肝、艾滋病、梅毒等血液传播性疾病播散的风

险。

为最大限度降低风险，将采取以下措施：

（1）肠镜检查前由体检中心、消化科以及麻醉科医师详细询问患者相关病史，并完善血常规、心电图、白蛋白以及肝炎、梅毒、HIV标志物检测，排除禁忌症后方可实施该检查。

（2）部分高龄、基础疾病较多者需在医师观察下行肠道准备。

（3）肠镜由我院内镜中心经验丰富的内镜医师进行操作。

（4）与基本外科、ICU、手术室等相关科室提前协调，如发生肠穿孔、大出血等紧急情况及时予以处理。

九、经费预算（单位：万元）

		2012 年	2013 年	2014 年	合 计
经费总额		20	20	12	52
项目经费来源：		单位：万元			
来 源		2012 年	2013 年	2014 年	合 计
市财政专项经费		20	20	--	40
匹配经费	单位匹配	0	0	12	12
	其他	0	0	0	0
合 计		20	20	12	52
项目经费支出：		单位：万元			
科 目	来 源	2012 年	2013 年	2014 年	合 计
设备费	市财政专项经费	0	0	--	0
	匹配经费	0	0	0	0
材料费	市财政专项经费	8.7	6.3	--	15
	匹配经费	0	0	6.7	6.7
测试化验加工费	市财政专项经费	2.5	5.5	--	8
	匹配经费	0	0	2.5	2.5
燃料动力费	市财政专项经费	0	0	--	0
	匹配经费	0	0	0	0
国际合作与交流费	市财政专项经费	0	0	--	0
	匹配经费	0	0	0	0
差旅费	市财政专项经费	1.2	1.5	--	2.7
	匹配经费	0	0	1.2	1.2
会议费	市财政专项经费	2	1.5	--	3.5
	匹配经费	0	0	0	0
档案出版、文献信息传播、知识产权事务费	市财政专项经费	1.5	1.1	--	2.6
	匹配经费	0	0	0	0
劳务费	市财政专项经费	2.5	2.5	--	5
	匹配经费	0	0	0.8	0.8
咨询费	市财政专项经费	0.8	0.8	--	1.6
	匹配经费	0	0	0.8	0.8
管理费	市财政专项经费	0.8	0.8	--	1.6

	匹配经费	0	0	0	0	
其他费用	市财政专项经费	0	0	--	0	
	匹配经费	0	0	0	0	
合 计		20	20	12	52	
市财政专项经费总合计		40	匹配经费总合计		12	
设备购置费用明细：						
名 称	型 号	数 量	金 额	资金来源	购买时间	主要用途
未购置任何设备						

十、合作单位任务分工及经费分配

（如无合作单位，可不填写，如有合作单位，还需提供合作意向书作为附件）


五、合作单位任务分工及经费分配

附件：

无合作单位。

六、项目组成员

项目申请人

姓名	性别	年龄	职务/职称	业务专业	任务分工	为本项目 工作时间 (月)	所在单位	证件号	签字
李景南	男	44	教授	消化内科	课题负责	6	中国医学科学院北京协和医院	110101196801104032	

主要研究人员

姓名	性别	年龄	职务/职称	业务专业	任务分工	为本项目 工作时间 (月)	所在单位	证件号	签字
盖小荣	女	52	副主任护师	健康管理	课题实施与指导	30	中国医学科学院北京协和医院	110102196001201949	
钱家鸣	女	55	教授	消化内科	课题指导	30	中国医学科学院北京协和医院	110104570919088	
杨红	女	40	副主任医师	消化内科	课题实施	40	中国医学科学院北京协和医院	23080319721212082X	
刘杰	女	28	主治医师	内科	课题实施	60	中国医学科学院北京协和医院	371322198402256187	
杨晓鸥	女	39	主管技师\技师	消化内科	课题实施	50	中国医学科学院北京协和医院	11010819731022002X	
李艳萍	女	24	其他	消化内科	课题实施	70	中国医学科学院北京协和医院	220523198801300628	
单	男	50	教授	统计	数据统	10	中国医学科学	220104196211120037	

八、任务书签订各方签章

甲方：北京市卫生局（公章）

负责人（签字）：

年 月 日

乙方：项目承担单位（公章）

项目负责人（签字）：

2013 年 1 月 4 日