



王立东 郑州大学第一附属医院二级教授，博士生导师，省部共建食管癌防治国家重点实验室主任；国家杰出青年科学基金获得者，国务院有突出贡献专家，中组部联系专家，中原学者。主持13项国家自然科学基金项目、6项“863”重大专项、1项“精准医学”重大专项、1项“973”前期专项、2项美国国立癌症研究所项目和1项香港特区重点项目。发表论文700篇，总他引12 365次，最高影响因子41.307。出版专著14部。获4项省部级科技进步一等奖。获授权发明专利52项，计算机软件著作权55项。培养300余名硕士和博士。从事食管癌防治研究近40年，建立10万例无症状人群食管癌前病变随访队列和70万例食管癌随访队列以及国际标准生物样本库资源共享平台；发现食管癌易感基因PLCE1和致病基因NOTCH1等，揭示食管癌变多阶段演进分子病理特征，丰富了食管癌变“环境-遗传-基因互作”理论，建立食管癌高

危人群预警和早期发现液体活检关键技术体系。相关研究已在*Nat Genet*、*Gut*、*Nat Commun*和*Cancer Res*等期刊上发表。

河南省林县食管癌高发现场防治传承研究的历史、经验、机遇和挑战

王立东¹，张晓倩^{1,2}，宋昕¹，赵学科¹，尤朵¹，雷玲玲¹，徐瑞华¹，黄金¹，韩文莉¹，王苒¹，鲍启德³，纪爱芳⁴，马磊⁵，高社干⁶

History, Experience, Opportunities, and Challenges in Esophageal Cancer Prevention and Treatment in Linxian, Henan Province, A High Incidence Area for Esophageal Cancer

WANG Lidong¹, ZHANG Xiaoqian^{1,2}, SONG Xin¹, ZHAO Xueke¹, YOU Duo¹, LEI Lingling¹, XU Ruihua¹, HUANG Jin¹, HAN Wenli¹, WANG Ran¹, BAO Qide³, JI Aifang⁴, MA Lei⁵, GAO Shegan⁶

1. Henan Key Laboratory for Esophageal Cancer Research and National Key Laboratory of Metabolism Disorder and Esophageal Cancer Prevention & Treatment of the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Academy of Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 3. Department of Oncology, Anyang District Hospital, Anyang 455000, China; 4. Department of Clinical Laboratory, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China; 5. Henan Provincial Key Laboratory of Tumor Molecular Biology Medicine, Nanyang First People's Hospital, Nanyang 473000, China; 6. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Abstract: Linxian County in Henan Province, Northern China is known as the region with the highest incidence and mortality rate of esophageal cancer worldwide. Since 1959, the Henan medical team has conducted field work on esophageal cancer prevention and treatment in Linxian. Through three generations of effort exerted by oncologists over 65 years of research on esophageal cancer prevention and treatment in Linxian, the incidence rate of esophageal squamous cell carcinoma in this area has dropped by nearly 50%, and the 5-year survival rate has increased to 40%, reaching the international leading

收稿日期: 2024-12-30; 修回日期: 2025-02-18

基金项目: 国家科技重大专项 (2024ZD0520900, 2024ZD0520906); 国家科技部国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项 (2016YFC0901403)

作者单位: 1. 450052 郑州, 郑州大学第一附属医院河南省食管癌重点开放实验室, 代谢紊乱与食管癌防治全国重点实验室; 2. 450052 郑州, 郑州大学医学院; 3. 455000 安阳, 安阳地区医院肿瘤科; 4. 046000 长治, 长治医学院附属和平医院检验科; 5. 473000 南阳, 南阳市第一人民医院河南省肿瘤分子生物学医学重点实验室; 6. 471003 洛阳, 河南科技大学第一附属医院肿瘤科

作者简介: 王立东, 男, 博士, 教授, 主要从事食管、贲门癌变机制及防治研究, E-mail: Ldwang2007@126.com, ORCID: 0009-0000-5927-9411

level. This article aims to summarize the history, present opportunities and new challenges, and explore the experience of esophageal cancer prevention and treatment in Linxian (referred to as the “Linxian experience”), providing reference and guidance to cancer prevention and treatment research in China.

Key words: Esophageal cancer; Linxian experience; Field-study on prevention and treatment; High incidence area for esophageal cancer

Funding: National Science and Technology Major Project (No. 2024ZD0520900, No. 2024ZD0520906); National Key Research and Development Program of China “Precision Medicine Research” Key Special Project (No. 2016YFC0901403)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 河南省林县是中国,也是世界上食管癌发病率和死亡率最高地区之一。河南医疗队1959年进驻林县进行食管癌高发现场防治研究至今已65年。经过河南三代肿瘤医学专家坚持林县高发现场防治传承研究,目前,该地区食管鳞癌发病率下降近半,5年生存率高达40%左右,达到国际领先水平。本文旨在对林县高发现场防治的历史、机遇、挑战和防治经验(简称“林县经验”)作一探讨,为中国肿瘤防治研究提供借鉴和参考。

关键词: 食管癌; 林县经验; 现场防治研究; 食管癌高发区

中图分类号: R735.1

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

自1959年河南省医疗队进驻林县(现林州市)建立食管癌高发现场防治研究基地以来,经过三代科研工作者65年的持续探索,已系统阐明该地区食管鳞癌高发的多因素致病机制。研究证实,环境危险因素,包括维生素及微量元素缺乏、亚硝胺类化合物暴露、人乳头瘤病毒(HPV)感染及牙龈卟啉单胞菌定植等微生物因素,与遗传易感基因变异的交互作用,构成食管鳞癌发病的分子流行病学基础。通过实施“三改”策略(改良土壤、改善水质、改变不良生活习惯),该地区成功构建三级预防体系,使食管癌发病率和死亡率均下降,创造了发展中国家癌症防控的典范。值得注意的是,伴随改革开放后经济水平提升,该地区肿瘤疾病谱发生显著变迁:营养过剩及代谢紊乱相关疾病(如肥胖和反流性食管炎)的发病率显著攀升,进而导致食管腺癌和结直肠腺癌等代谢相关性肿瘤的疾病负担持续加重。

本文系统梳理林县高发现场65年防治历程,剖析其历史贡献、时代机遇与现实挑战,总结具有中国特色的肿瘤防治“林县经验”,以期为新时代癌症防控体系建设提供科学依据和实践范式。

1 河南省食管癌高发区林县现场防治研究历史、成就和经验

1.1 历史

1957年,时任河南省林县县委书记杨贵在北京召开的全国山区工作会议上发言反映河南省林县人民“水不通,路不通,食管不通”的困境。这一发言被编入大会简报,周恩来总理看到简报立即批示“摸清情况,研究出对策”。1959年,响应周恩来总理号召,河南省委指示以河南医学院为牵头单位,临床和基础医学专家组成“河南医疗队”进驻林县,从此拉开了河南省林县食管癌高发现场防治波澜壮阔的帷幕。1969年,国家指派中国医学科学院日坛医院等单位组成中央医疗队(亦称北京医疗队、驻林医疗队)进驻林县,以姚村公社(现姚村镇)为基地,与河南医疗队一起进行林县食管癌防治联合研究^[1]。

1.2 成就

郑州大学第一附属医院(原河南医学院)三代人,六十五年聚焦河南省林县食管癌高发现场防治传承研究,这是河南省乃至全国,甚至是世界医学史上独一无二的存在!诺贝尔生理学和医学奖获得者巴里-马歇尔在郑州大学做报告时讲,他在大学时代就知道河南省林县食管拉网发现早期食管癌的故事。

医疗队通过多学科现场基地的合作攻关研究,从病因流行病学到病理发生机制再到癌前病变干预阻断和个体化生物治疗,均取得了一系列原创性成果,积累了丰富的食管癌防控经验,显著降低了林县地区食管癌的发病率和死亡率,造福千万百姓。如今,林县地区食管鳞癌发病率和死亡率已显著下降,发病率由原来的120/10万下降到(50~60)/10万,5年生存率提高到40%^[2]。同时,早期癌(Tis~1N0M0)的发病率由原来的2%~3%,提高到16%。早在1972年,周恩来总理就指示:“林县食管癌防治点要坚持办好,像林县这样的点全国应多办几个”^[3]。遵照周恩来总理的指示,林县食管癌现场防治经验被推广到全国食管癌高发区,甚至被借鉴到胃癌、结直肠癌、鼻咽癌、肝癌等我国常见肿瘤防治中。林县食管癌现场防治传承研究经验为中国肿瘤防治事业起到了引领和推动作用,对当下中国许多恶性肿瘤发病率和死亡率仍然居高不下的严峻情况仍具有重要的指导和借鉴意义。

这一传承研究造就了一批享誉国内外的卓越领军人才,培养了一支杰出的肿瘤防治人才队伍,获批了食管癌防治国家重点实验室重要平台,推动了肿瘤学科健康快速的发展^[4]。

1.3 经验

1.3.1 围绕“三早”科学问题, 阐明食管癌关键致病危险因素和多阶段癌变演进分子机制, 开展国内外多学科医学专家协同攻关, 建立早期发现和早期预防关键技术体系是降低食管癌发病率和死亡率的关键。中国食管癌独特流行特征是显著的地域性分布差异, 形成界限明显的高、低发区, 二者发病率最高可相差500倍。家族聚集性发生是食管癌的又一突出流行特征。第三个突出流行特征是97%以上的中国食管癌患者为食管鳞癌, 主要发生在经济欠发达的山区农村, 90%的食管癌患者为农民, 因此, 过去又把食管癌称为“穷病”。特别需要指出的是, 早期食管癌患者无明显特异症状, 一旦出现吞咽不利, 95%以上已为中晚期^[5]。建立农村食管癌高发现场研究基地, 围绕高发现场无症状居民的高危人群(食管癌前病变)和早期癌的早发现、早预防和早治疗, 开展多学科医学专家协同攻关, 建立食管癌多阶段演进研究长期随访队列和相关临床流调信息库和生物样本库, 阐明癌变分子机制和主要致病危险因素, 建立食管癌早期发现关键技术体系并推广应用是“林县经验”的核心内容^[6]。

1.3.2 当地党和政府的坚强领导、积极支持和参与是现场防治传承研究工作顺利开展和健康发展的法宝。建立食管癌高发现场并开展上述系列早期筛查、队列研究和防治措施的主体是当地无症状居民和医学专家, 政府不仅是联结这两个主体的纽带, 更是针对医学专家发现的主要致病危险因素开展一级预防和二级干预的组织和实施者, 带领群众彻底改水、防霉, 并通过修路等发展经济, 提高居民生活水平, 纠正维生素和微量元素缺乏, 提高医疗救治水平, 最终实现群防群治, 降低食管癌发病率和死亡率。政府、医学专家和群众三者密切配合和分工合作是林县经验的又一核心内容^[7]。

1.3.3 群防群治是林县经验的第三个核心内容。很显然, 通过科普宣传, 提高居民群众对食管癌病因预防(改变吸烟、热食、蹲食等不良生活习惯, 不吃霉变食物, 提高口腔卫生, 合理膳食结构, 改变生活环境等), 二级干预(针对癌前病变的化学和膳食预防)和早期发现(问卷调查风险评估, 液体活检和色素内镜检查和黏膜活检病理检查等)的认识, 增加无症状居民早期筛查和预防的依从性是实现群防群治的具体措施和主要内容^[8]。

2 河南省农村食管癌高发现场研究基地现状、机遇和挑战

本研究小组自80年代以来在食管癌高发区以自

然村、乡镇和县为单位建立的现场研究基地最长已随访40余年。这些基地的队列研究, 特别是通过初始和随访过程中多次内镜黏膜活检组织病理学检查所积累的临床流调信息库和样本库, 成为阐明食管癌多阶段研究发生机制非常珍贵的研究资料^[9]。目前的分子组学研究技术还不能有效检测这些组织较小的活检样本, 但通过对比长期前瞻性随访中发生早期癌患者、各级癌前病变患者和正常人之间的临床流调信息有助于加深对食管癌重要危险因素的认识^[10]。

在长期随访过程中, 随着改革开放经济和生活水平及环境因素和膳食结构的改变, 对食管癌致病危险因素有了新认识。原来因经济落后导致的许多致病危险因素, 如亚硝胺暴露、维生素缺乏等已基本消失。同时, 在随访过程中, 在该地区还发现了食管以外许多其他不同器官肿瘤患者, 这对建立多种常见肿瘤综合防控策略具有重要意义。无论如何强调高发现场研究基地建设的重要性都不过分。

随着农村经济生活水平提高, 卫生环境改善, 多媒体科普宣传, 绝大多数农村都建立了完善的居民健康登记和卫生防疫电子系统, 当地医院病历全部电子化, 乡镇和县市疾控中心开展各种(类)疾病登记, 包括肿瘤发病率和死亡率登记制度, 这些逐渐完善的疾病登记制度为建设和完善高发区肿瘤队列临床诊疗、病理、随访数据库和样本库以及肿瘤防控等提供了便利^[11]。

令人担忧的是, 以往认为农村基地人口流动较小, 数量相对稳定, 特别适合人群队列跟踪的优势正在发生明显改变。近年因常年外出打工, 移居县城和大城市等, 农村长住人口锐减, 甚至出现70%的农村空巢率^[12]。较早时间单纯外出打工的村民在春节和农忙期间还会回农村小住, 近年更多的农村居民移居城市, 春节和农忙季节也不再回来。这些农村高发区人口新变化为食管癌现场防治研究带来了新的挑战。

3 食管癌高发现场防治研究展望

3.1 “穷病”食管鳞癌向“富病”食管腺癌转变是食管癌研究领域新挑战

二十世纪50年代营养缺乏被认为是导致食管鳞癌的主要危险因素, 例如因膳食结构非常单一(玉米和红薯为主), 新鲜蔬菜、水果、肉蛋摄入严重不足, 加之缺水等问题, 导致维生素和微量元素缺乏、亚硝胺暴露等, 加上食管鳞癌高发区主要位于农村和山区经济落后的地区, 食管鳞癌传统上被认

为是“穷病”。如前所述,随着农村经济和生活水平显著提高,这些危险因素正在逐一被纠正或明显改善,甚至消失;特别是西方高热量和高蛋白膳食生活方式的引入,出现新的代谢紊乱,导致肥胖和反流性食管炎发生率明显升高,食管腺癌发生率呈上升趋势。肥胖→反流性食管炎→Barrett's食管(食管鳞状上皮被柱状腺上皮取代)→食管腺癌这一西方经济发达人群最常见的食管癌发病模式未来可能成为威胁中国人健康的新挑战。食管腺癌主要危险因素是营养过剩和肥胖等代谢紊乱,是一种“富病”。这种“穷病”向“富病”转变的现象应引起学者的高度关注,并及早制定精准防控措施^[13-15]。

3.2 “环境-遗传-基因互作”机制

随着环境因素和营养、卫生状况明显改变,食管癌高发区农村食管鳞癌发病率明显下降。与此同时,食管鳞癌遗传因素在食管癌发生和发展中的作用更加凸显。本研究组发现:许多食管鳞癌环境致病危险因素可以导致食管鳞状上皮基因和蛋白表达异常,进一步促进癌变发生和发展。食管鳞癌遗传因素主要表现在基因先天发生的单核苷酸多态性(SNP)变异。这些变异SNP多数导致食管鳞癌遗传易感性升高,发病风险增加^[16]。但同时发现,少数SNP可导致该SNP所在基因或其他基因、蛋白和mRNA表达异常,进而影响食管鳞癌的发生、发展、转归和结局(明显与生存相关)^[17]。据此,将这些SNP分类为两种,遗传易感性SNP和致病性SNP。很显然,环境、遗传和基因变化之间存在交互作用。例如,核黄素缺乏被证明是食管鳞癌的重要环境危险因素。但是,高发区居民补充膳食核黄素并非全部获益。进一步研究发现,体内存在核黄素转运基因,正常情况下负责将核黄素由细胞外转入细胞内,进而发生重要生理作用。但是,意外发现核黄素转运基因上发生先天SNP变异,不但导致核黄素转运功能缺失,还能加剧慢性食管炎的发生^[18]。这一发现不但解释高发区居民补充膳食核黄素不能全部获益的原因,也为食管癌高危人群早期发现的分子标志物提供了依据,丰富了食管鳞癌的“环境-遗传-基因互作”的理论。这正是未来食管鳞癌研究领域的新挑战和关键科学问题。

3.3 多部位肿瘤多疾病综合防控

随着食管癌高发区农村经济、环境和生活水平的改善,“穷病”向“富病”转变,这些地区疾病谱将随之发生变化。过去这些地区较少见的结直肠癌现在也呈升高趋势就是又一例证。食管鳞癌许多环境致病危险因素与高血压和冠心病相似,如高盐膳食

和叶酸缺乏等^[19-20]。因此,未来食管癌高发现场防控策略应该从过去的针对单一食管癌向多部位肿瘤,甚至病因相似的多种非肿瘤性疾病综合防控转变。过往研究提示,食管鳞癌与糖尿病、高血压、冠心病等非肿瘤性疾病以及贲门癌、结直肠癌、肝癌、肺癌和宫颈癌等潜在致病危险因素、发病分子机制等方面密切相关^[21-25],多种相关疾病综合防控将起到一石数鸟、事半功倍的效果,应当引起学者关注和政府决策的重视。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] 王立东,宋昕,赵学科,等.河南省食管癌高发现场防治和实验室研究60年回顾与展望[J]. 郑州大学学报(医学版), 2019, 54(2): 149-160. [Wang LD, Song X, Zhao XK, *et al.* Sixty year review and prospect of prevention on high incidence areas and laboratory research of esophageal cancer in Henan Province[J]. Zhengzhou Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban), 2019, 54(2): 149-160.]
- [2] 杨文献,王瑞林,刘桂亭,等. 林州食管癌防治战略与对策研究50年回顾[J]. 中国肿瘤, 2010, 19(1): 15-17. [Yang WX, Wang RL, Liu GT, *et al.* Fifty years' retrospection of review on strategies and countermeasures for esophageal cancer prevention and control in Linzhou, Henan Province[J]. Zhongguo Zhong Liu, 2010, 19(1): 15-17.]
- [3] 杨增和,郝建生. 周恩来关心林县地方病防治、红旗渠建设和干部的成长[J]. 党的文献, 1998, 1(1): 37-39. [Yang ZH, Hao JS. Zhou Enlai concerned about the prevention of endemic diseases in Linxian, the construction of the Red Flag Canal and the growth of cadres[J]. Dang De Wen Xian, 1998, 1(1): 37-39.]
- [4] 王立东. 河南食管癌防治研究历程: 三代人、六十年食管癌高发现场防治研究历史回顾[M]. 郑州: 郑州大学出版社, 2024: 1-848. [Wang LD. The research history of prevention and treatment of esophageal cancer in Henan Province: a review of the history of prevention and treatment research in high-risk areas of esophageal cancer over three generations and sixty years[M]. Zhengzhou: Zhengzhou University Publishing House, Co., Ltd. 2024: 1-848.]
- [5] 王立东,宋昕,赵学科,等. 食管癌环境和遗传危险因素交互作用的分子基础和精准预防[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(12): 515-520. [Wang LD, Song X, Zhao XK, *et al.* Molecular basis and precision medicine for interactions of genetic and environmental risk factors in esophageal cancer[J]. Zhongguo Zhong Liu lin Chuang, 2016, 43(12): 515-520.]
- [6] Wang LD, Yang HH, Fan ZM, *et al.* Cytological screening and 15 years' follow-up (1986-2001) for early esophageal cancer and precancerous lesions in a high-risk population in Anyang County, Henan Province[J]. Cancer Detect Prev, 2005, 29(4): 317-322.
- [7] Wang LD, Song X, Zhao XK, *et al.* Over Half a Century of Research on Esophageal Cancer in Linxian, Henan Province,

- northern China[J]. *Esophageal Cancer*, 2025, 1(1): 51-72.
- [8] 王立东, 尤朵, 陈瑶, 等. 食管癌高危人群筛查和精准防控策略[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2023, 37(1): 1-6. [Wang LD, You D, Chen Y, *et al.* Strategy for the screen and precise prevention and control of high-risk esophageal cancer population[J]. *Zhonghua Shi Yong Zhen Duan Yu Zhi Liao Za Zhi*, 2023, 37(1): 1-6.]
- [9] 胡守佳, 宋昕, 赵学科, 等. 农村和城市食管鳞癌患者生存影响因素对比分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(15): 773-777. [Hu SJ, Song X, Zhao XK, *et al.* Comparative analysis on survival of the patients with esophageal squamous cell carcinoma from rural and urban regions[J]. *Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang*, 2017, 44(15): 773-777.]
- [10] Wang LD, Zhou Q, Feng CW, *et al.* Intervention and follow-up on human esophageal precancerous lesions in Henan, northern China, a high-incidence area for esophageal cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2002, 29(Suppl 1): 159-172.
- [11] 孙琦. 卫生系统档案信息化建设管理问题与完善策略研究[J]. *兰台内外*, 2021(8): 22-24. [Sun Q. Research on the Management Issues and Improvement Strategies of Informationization Construction of Health System Archives[J]. *Lan Tai Nei Wai*, 2021(8): 22-24.]
- [12] 陈显全. 我国空巢老人灾难性医疗支出现状及影响因素研究[D]. 北京协和医学院, 2023. [Chen YQ. Status and determinants of catastrophic health expenditure of empty-nest elderly in China[D]. *Peking Union Medical College*, 2023.]
- [13] 王立东, 蒋宁宁, 马磊, 等. 营养状况对中国食管癌疾病谱和精准防控策略的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2024, 59(5): 593-597. [Wang LD, Jiang NN, Ma L, *et al.* The impact of nutritional status on the spectrum and precise prevention and control strategies of esophageal cancer in China[J]. *Zhengzhou Da Xue Xue Bao(Yi Xue Ban)*, 2024, 59(5): 593-597.]
- [14] 王立东, 尤朵, 赵学科, 等. 中国人食管腺癌组织起源和组织学发病模式探讨[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2025, 60(1): 1-8. [Wang LD, You D, Zhao XK, *et al.* Exploration of the origin and histological pathogenesis of esophageal adenocarcinoma in China[J]. *Zhengzhou Da Xue Xue Bao(Yi Xue Ban)*, 2025, 60(1): 1-8.]
- [15] 王立东, 丁倩倩, 钟侃, 等. 2万余例食管鳞癌和结直肠癌临床病理特征和328种蛋白表达及其对生存的影响[J]. *科学通报*, 2024, 59(5): 593-597. [Wang LD, Ding QQ, Zhong K, *et al.* Clinical pathological characteristics and expression of 328 proteins and their impact on survival in over 20,000 cases of esophageal squamous cell carcinoma and colorectal adenocarcinoma[J]. *Ke Xue Tong Bao*, 2024, 59(5): 593-597.]
- [16] Wang LD, Zhou FY, Li XM, *et al.* Genome-wide association study of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese subjects identifies susceptibility loci at PLCE1 and C20orf54[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(9): 759-763.
- [17] 谢叶真, 赵学科, 宋昕, 等. HLLA1基因单核苷酸多态性与高发区食管鳞癌患者术后生存分析[J]. *食管疾病*, 2022, 4(1): 12-15. [Xie YZ, Zhao XK, Song X, *et al.* HLLA1 SNP and prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma in high incidence area[J]. *Shi Guan Ji Bing*, 2022, 4(1): 12-15.]
- [18] 纪爱芳, 魏武, 王金胜, 等. 食管鳞癌患者血浆及组织核黄素水平的比较及其意义[J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(4): 467-469. [Ji AF, Wei W, Wang JS, *et al.* Comparison and significance of plasma and tissue riboflavin levels in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2012, 39(4): 467-469.]
- [19] 王立东, 牡丹凤, 宋昕, 等. 食管癌“环境-遗传-基因互作”组学研究: 核黄素、核黄素转运基因2和NOTCH1-P53-Rb互作关系[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2018, 53(1): 1-5. [Wang LD, Du DF, Song X, *et al.* Environmental-genetic-gene interactions in oesophageal cancer: riboflavin, riboflavin transporter gene 2 and NOTCH1-P53-Rb interactions[J]. *Zhengzhou Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2018, 53(1): 1-5.]
- [20] 王立东, 陈瑶, 徐瑞华, 等. “环境-遗传-基因互作”模式中磷脂酶Cε1对食管癌易感性的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2022, 57(1): 1-5. [Wang LD, Chen Y, Xu RH, *et al.* Influence of phospholipase Cε1 on susceptibility to esophageal cancer in the environment-genetics-gene interaction model[J]. *Zhengzhou Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2022, 57(1): 1-5.]
- [21] 王苒, 马琳琳, 宋昕, 等. 食管鳞癌患者高血压患病情况及临床分布特征[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2023, 37(5): 528-531. [Wang R, Ma LL, Song X, *et al.* Incidence and clinical distribution characteristics of hypertension in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Zhonghua Shi Yong Zhen Duan Yu Zhi Liao Za Zhi*, 2023, 37(5): 528-531.]
- [22] Seo JH, Kim YD, Park CS, *et al.* Hypertension is associated with oral, laryngeal, and esophageal cancer: a nationwide population-based study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10291.
- [23] 宋昕, 韩文莉, 王盼盼, 等. 食管鳞癌、贲门腺癌和结肠腺癌高频突变基因谱比较[J]. *实用肿瘤杂志*, 2020, 35(5): 401-407. [Song X, Han WL, Wang PP, *et al.* Comparison of high-frequency mutation gene profiles in esophageal squamous cell carcinoma, gastric cardia adenocarcinoma and colon adenocarcinoma[J]. *Shi Yong Zhong Liu Za Zhi*, 2020, 35(5): 401-407.]
- [24] 王立东, 李留玉, 赵学科, 等. 食管鳞癌与结直肠癌关系研究进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2020, 35(5): 387-395. [Wang LD, Li LY, Zhao XK, *et al.* Progress on correlation between esophageal squamous cell carcinoma and colorectal adenocarcinoma[J]. *Shi Yong Zhong Liu Za Zhi*, 2020, 35(5): 387-395.]
- [25] Zhou J, Fang P, Liang Z, *et al.* Causal relationship between lung diseases and risk of esophageal cancer: insights from Mendelian randomization[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(17): 15679-15686.

[编辑: 黄园玲; 校对: 刘红武]

作者贡献:

王立东: 论文构思及撰写

张晓倩、宋昕: 文献筛选和整理

赵学科、尤朵、雷玲玲、徐瑞华、黄金、韩文莉、王苒、鲍启德、纪爱芳、马磊、高社干: 数据收集和整理、论文修改讨论