

# 男性结直肠癌超额发病风险中已知危险因素的解解释效果分析

董学思<sup>1</sup>, 罗姿麟<sup>1</sup>, 雷林<sup>2</sup>, 夏昌发<sup>1</sup>, 杨卓煜<sup>1</sup>, 吴峥<sup>1</sup>, 郑亚迪<sup>1</sup>, 余一雯<sup>1</sup>, 秦朝<sup>1</sup>, 赵亮<sup>1</sup>, 于欣阳<sup>1</sup>, 任建松<sup>1</sup>, 石菊芳<sup>1</sup>, 陈宏达<sup>1</sup>, 彭绩<sup>2</sup>, 李霓<sup>1,3</sup>, 陈万青<sup>1,3</sup>, 赫捷<sup>1</sup>  
(1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021; 2. 深圳市慢性病防治中心, 广东 深圳 518020; 3. 中国医学科学院全国癌症大数据分析与应用重点实验室, 北京 100021)

**摘要:** [目的] 结直肠癌发病性别差异较大, 但原因不明, 该研究拟评价男性结直肠癌超额发病风险中已知危险因素的解解释比例。[方法] 针对我国 4 个省参加结直肠癌筛查项目的参与者, 开展结直肠癌危险因素分析。采用 Logistic 回归和超额风险解解释度分析(explained share of excess risk, ERR)评价男性超额风险的危险因素解解释比例。[结果] 男性结直肠癌发病风险是女性的 1.8 倍(OR=1.80, 95%CI: 1.62~1.99,  $P<0.01$ ); 该部分超额风险可以被烟草暴露、酒精摄入、蔬菜摄入、水果摄入、畜肉摄入、粗粮摄入、体育锻炼、家族史等因素解解释 31.3%。[结论] 男性结直肠癌超额发病风险仅有部分可被已知危险因素解解释, 进一步探索包括遗传易感性等在内更多的结直肠癌危险因素, 对于结直肠癌一、二级预防意义重大。

**关键词:** 结直肠癌; 男性; 危险因素; 超额风险

中图分类号: R73-31; R735.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2021)12-0901-04  
doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2021.12.A004

## Explanatory Effects of Known Risk Factors in Excess Incidence Risk of Colorectal Cancer in Men

DONG Xue-si<sup>1</sup>, LUO Zi-lin<sup>1</sup>, LEI Lin<sup>2</sup>, XIA Chang-fa<sup>1</sup>, YANG Zuo-yu<sup>1</sup>, WU Zheng<sup>1</sup>, ZHENG Ya-di<sup>1</sup>, YU Yi-wen<sup>1</sup>, QIN Chao<sup>1</sup>, ZHAO Liang<sup>1</sup>, YU Xin-yang<sup>1</sup>, REN Jian-song<sup>1</sup>, SHI Ju-fang<sup>1</sup>, CHEN Hong-da<sup>1</sup>, PENG Ji<sup>2</sup>, LI Ni<sup>1,3</sup>, CHEN Wan-qing<sup>1,3</sup>, HE Jie<sup>1</sup>

(1. National Cancer Center/ National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Shenzhen Center for Chronic Disease Control, Shenzhen 518020, China; 3. Chinese Academy of Medical Sciences Key Laboratory for National Cancer Big Data Analysis and Implement, Beijing 100021, China)

**Abstract:** [Purpose] To explore what extent is male excess incidence risk of colorectal cancer (CRC) explained by known risk factors. [Methods] Risk factors for CRC were evaluated among community residents from four provinces in China who participated in China Colorectal Cancer Screening Program. Logistic regression and explained share of excess risk (EER) analysis were used. [Results] Males had 1.8-fold increase risk in CRC compared with females (OR=1.80, 95% CI: 1.62~1.99,  $P<0.01$ ). 31.3% of the excess risk could be explained by risk factors such as behavior and diet. [Conclusion] Part of the male excess risk of CRC could be explained by risk factors. Further CRC risk factor detection, including genetics, need to be further investigated which is critical for CRC primary and secondary prevention.

**Key words:** colorectal cancer; male; risk factor; excess risk

2020 年全球结直肠癌新发病例约 190 万例, 位居恶性肿瘤发病谱的第 3 位, 结直肠癌死亡约 93.5

万例, 位居恶性肿瘤死亡谱的第 2 位<sup>[1]</sup>。2015 年我国国家癌症中心统计显示, 结直肠癌位居男性癌症发病谱的第 4 位, 死亡谱第 5 位; 位居女性发病谱的第 3 位, 死亡谱的第 4 位, 男性的结直肠癌发病率和死亡率均高于女性<sup>[2]</sup>。

肺癌发生风险在性别上的差异很大程度上可以由吸烟来解解释(约 90%)<sup>[3]</sup>, 然而, 结直肠癌发生风

收稿日期: 2021-11-12; 修回日期: 2021-11-22

基金项目: 深圳医疗卫生三名工程(SZSM201911015); 国家重点研发计划(2018YFC1315000/2018YFC1315001); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费(2019PT320027)

通信作者: 赫捷, E-mail: hejie@cicams.ac.cn  
陈万青, E-mail: chenwq@cicams.ac.cn  
李霓, E-mail: nli@cicams.ac.cn

险的性别差异原因尚不清楚。欧洲的最新研究表明,男性比女性发生进展期结直肠肿瘤[包括结直肠癌和癌前病变(进展期腺瘤)]的风险更高,这部分超额风险,47%可由生活习惯等已知的危险因素来解释<sup>[4]</sup>。超额风险指与固定特征或暴露(性别、吸烟状态等)有关的某一特定疾病或健康状况的超额发生率。国内研究表明,结直肠癌家族史、吸烟、饮酒史、饮食模式等因素影响我国居民的结直肠癌发病水平<sup>[5-6]</sup>。然而,目前针对于中国人群的男性结直肠癌超额罹患风险在多大程度上可由已知危险因素解释,尚无证据。

本研究拟在我国多中心结直肠癌筛查项目参与人群中,评估中国男性人群中结直肠癌超额发病风险中已知危险因素中的解释比例,为结直肠癌一、二级预防策略的制定提供基础数据和科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2013—2018年4个省份[安徽、浙江、山东、广东(深圳)]中,参加国家重大公共卫生服务项目“城市癌症早诊早治项目”者被纳入到本研究。纳入标准如下:(1)40~74岁;(2)本地常驻居民;(3)可完成问卷调查;(4)签署知情同意书。排除标准为既往结直肠癌患者。

### 1.2 数据收集

危险因素收集采用结构化问卷,由经过标准化培训的同一批调查员,在征得调查对象的同意后,在社区对筛查居民进行面对面、一对一的调查。调查内容包括两个方面:(1)人口学特征;(2)癌症危险因素暴露情况,包括烟草暴露、酒精摄入、饮食习惯、运动状况、疾病史、肿瘤家族史及女性月经生育史等。主要危险因素定义如下:吸烟:每天吸1支以上并连续或累计6个月以上定义为吸烟;饮酒:平均每周至少1次,连续6个月以上定义为饮酒;蔬菜、水果、畜肉、粗粮摄入:长期以来个人的平均摄入量通过家庭总量除以人口数计算,食物以未烹饪时的重量计算(新鲜水果指未去皮生重;畜肉指猪、牛、羊肉;粗粮指白面和大米以外的杂粮);体质指数(body mass index, BMI):体重/身高<sup>2</sup>(kg/m<sup>2</sup>);体育锻炼:平均每周3次以上,每次超过30 min定义为经常参加体育锻炼。本研究采用《国际疾病分类》(International

Classification of Diseases, ICD)第10次修订版本(ICD-10)编码, C18、C19、C20、C26定义为结直肠癌。随访采用各地区肿瘤登记数据库链接、社区主动电话随访等方式开展。

### 1.3 统计学处理

采用R 4.0.2软件进行数据分析。连续变量采用 $t$ 检验或秩和检验;分类变量采用卡方检验或Fisher确切概率法;采用Logistic回归估计危险因素对结直肠癌发病风险的效应;假设检验的检验水准 $\alpha=0.05$ ,双侧 $P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义。超额风险解释度(explained share of excess risk, EER)计算方法,见公式(1)<sup>[7]</sup>

$$EER = \frac{OR_{\text{年龄调整}} - OR_{\text{全调整}}}{OR_{\text{年龄调整}} - 1} \quad (1)$$

其中, $OR_{\text{年龄调整}}$ 为年龄调整后的男性相对于女性结直肠癌发病的比值比(odds ratio, OR); $OR_{\text{全调整}}$ 为全部协变量调整后的男性相对于女性结直肠癌发病的OR。

## 2 结果

### 2.1 研究对象一般资料描述

本研究纳入研究对象490 558人,范围涵盖全国多中心[安徽、山东、浙江、广东(深圳)4个地区]14家三级甲等医院。研究对象纳入时间为2013—2018年,结直肠癌发病观察终点为2021年8月20日。研究对象平均年龄55.7周岁,男性219 336人(44.7%),女性271 222人(55.3%);具有结直肠癌家族史者占3.2%(15 665/490 558);结直肠癌发病1 470人,累计发病率299/10万(Table 1)。组间比较显示:结直肠癌相关风险因素(年龄、BMI、烟草暴露、酒精摄入、体力活动、红肉摄入、蔬菜摄入、水果摄入、粗粮摄入)在男性和女性之间显示出有统计意义的差异( $P<0.05$ )。同时,男性的结直肠癌发病率(0.4%)高于女性(0.2%,  $P<0.05$ )。

### 2.2 结直肠癌危险因素分析

对结直肠癌危险因素分析可见(Table 2),男性年龄调整前后的结直肠癌发病风险显著高于女性 [ $OR_{\text{粗}}=1.85$  (95%CI:1.66~2.05),  $P<0.01$ ;  $OR_{\text{年龄调整}}=1.80$  (95%CI:1.68~2.11),  $P<0.01$ ]。年龄调整的Logistic回归分析显示:有烟草暴露、酒精摄入、结直肠癌家族史等

**Table 1 Population baseline characteristics[n(%)]**

| Index                    | Male<br>(N=219336) | Female<br>(N=271222) | Both<br>(N=490558) |
|--------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| Age*                     |                    |                      |                    |
| Mean(standard deviation) | 55.9(8.78)         | 55.6(8.57)           | 55.7(8.66)         |
| BMI*                     |                    |                      |                    |
| Underweight              | 1815(0.8)          | 3306(1.2)            | 5121(1.0)          |
| Normal weight            | 100253(45.7)       | 138810(51.2)         | 239063(48.7)       |
| Overweight               | 96987(44.2)        | 101223(37.3)         | 198210(40.4)       |
| Obesity                  | 20281(9.2)         | 27883(10.3)          | 48164(9.8)         |
| Smoking status*          |                    |                      |                    |
| Never                    | 115039(52.4)       | 264693(97.6)         | 379732(77.4)       |
| Current                  | 82887(37.8)        | 5249(1.9)            | 88136(18.0)        |
| Ever                     | 21409(9.8)         | 1280(0.5)            | 22689(4.6)         |
| Drinking status*         |                    |                      |                    |
| Never                    | 116709(52.3)       | 239452(88.3)         | 356161(72.6)       |
| Current                  | 90102(41.1)        | 27122(10.0)          | 117224(23.9)       |
| Ever                     | 12523(5.7)         | 4647(1.7)            | 17170(3.5)         |
| Physical exercise*       |                    |                      |                    |
| No                       | 129252(58.9)       | 156292(57.6)         | 285544(58.2)       |
| Yes                      | 90083(41.1)        | 114930(42.4)         | 205013(41.8)       |
| Vegetable*               |                    |                      |                    |
| Never                    | 2514(1.1)          | 2694(1.0)            | 5208(1.1)          |
| <2.5 kg/week             | 121713(55.5)       | 139697(51.5)         | 261410(53.3)       |
| ≥2.5 kg/week             | 95106(43.4)        | 128830(47.5)         | 223936(45.6)       |
| Fruit*                   |                    |                      |                    |
| Never                    | 10098(4.6)         | 7272(2.7)            | 17370(3.5)         |
| <2.5 kg/week             | 144696(66.0)       | 169827(62.6)         | 314523(64.1)       |
| ≥2.5 kg/week             | 64541(29.4)        | 94123(34.7)          | 158664(32.3)       |
| Red meat*                |                    |                      |                    |
| Never                    | 3763(1.7)          | 6628(2.4)            | 10391(2.1)         |
| <700 g/week              | 122361(55.8)       | 167451(61.7)         | 289812(59.1)       |
| ≥700 g/week              | 93208(42.5)        | 97140(35.8)          | 190348(38.8)       |
| Coarse grain*            |                    |                      |                    |
| Never                    | 17580(8.0)         | 17886(6.6)           | 35466(7.2)         |
| <500 g/week              | 145972(66.6)       | 178145(65.7)         | 324117(66.1)       |
| ≥500 g/week              | 55782(25.4)        | 75189(27.7)          | 130971(26.7)       |
| CRC family history       |                    |                      |                    |
| No                       | 212814(97.0)       | 262079(96.6)         | 474893(96.8)       |
| Yes                      | 6522(3.0)          | 9143(3.4)            | 15665(3.2)         |
| CRC incidence*           |                    |                      |                    |
| Yes                      | 880(0.4)           | 590(0.2)             | 1470(0.3)          |
| No                       | 218456(99.6)       | 270632(99.8)         | 489088(99.7)       |

Notes: \*:  $P < 0.05$ , hypothesis test between males and females; BMI: body mass index; underweight:  $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$ ; normal weight:  $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 24 \text{ kg/m}^2$ ; overweight:  $24 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 28 \text{ kg/m}^2$ ; obesity:  $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ; CRC: colorectal cancer

因素者有较高的结直肠癌发病风险( $P < 0.01$ )。

### 2.3 危险因素对男性结直肠癌超额发病风险的解释比例

通过对行为习惯(年龄、家族史、BMI、酒精摄入、烟草暴露、体育锻炼)调整后,男性患结直肠癌的风险降低(被该部分因素所解释), $\text{OR} = 1.56(95\% \text{CI}: 1.38 \sim 1.77)$ ,  $P < 0.01$ ;通过对行为习惯和饮食习惯(年龄、家族史、BMI、酒精摄入、烟草暴

露、体育锻炼、蔬菜摄入、水果摄入、畜肉摄入、粗粮摄入)调整后,该风险进一步降低, $\text{OR} = 1.55(95\% \text{CI}: 1.37 \sim 1.76)$ ,  $P < 0.01$ (Table 3)。男性患结直肠癌的风险分别可被行为习惯和行为习惯+饮食习惯相关风险因素解释30.0%和31.3%(Table 3)。

## 3 讨论

目前国内尚无研究报道结直肠癌风险的性别差异在多大程度上可以用已知风险因素分布的差异来解释。基于国内首个多中心结直肠癌筛查研究项目,评价男性结直肠癌超额风险在确证的风险因素中的解释比例,结果显示,男性结直肠癌发生风险是女性的1.8倍,目前确证的风险因素(行为习惯、饮食习惯)可以解释31.3%的性别间发病风险差异。

目前,国际上针对男性结直肠癌超额发病风险解释的证据较为有限。最新研究表明,男性发生进展期结直肠肿瘤的超额风险中,47%可由年龄、CRC家族史、糖尿病、结肠镜检查、阿司匹林和他汀类药物的摄入、吸烟、饮酒、BMI、体育活动、红肉和加工肉类、水果和蔬菜、全谷物的摄入以及雌激素替代疗法来解释<sup>[4]</sup>。前期国内外研究报道了大量可改变的结直肠癌危险因素,其中大部分在男性和女性中有不同的分布<sup>[8]</sup>。本研究在不同性别中进行了风险因素分布检验,结果与文献已报告结果一致;绝大部分结直肠癌风险因素在男女之间分布差异显著,提示了男性结直肠癌超额风险的来源与已确证的结直肠癌风险因素密切相关。以往研究表明,结直肠癌的遗传度仅为10%,环境因素是结直肠癌发病的最主要影响因素<sup>[9]</sup>。本研究显示,确证的风险因素仅可以对31.3%的性别风险差异进行解释,仍然需对结直肠癌的环境风险因素继续探索。但是,由于本研究并不能包含全部的结直肠癌风险因素,环境因素所解释的男性过度风险的比例可能在某种程度上被低估;同时,风险因素的测

**Table 2 Colorectal cancer risk factor analysis**

| Factor              | Unadjusted |           |       | Age adjusted |           |       |
|---------------------|------------|-----------|-------|--------------|-----------|-------|
|                     | OR         | 95%CI     | P     | OR           | 95%CI     | P     |
| Gender              | 1.85       | 1.66~2.05 | <0.01 | 1.80         | 1.68~2.11 | <0.01 |
| Age                 | 1.06       | 1.05~1.07 | <0.01 |              |           |       |
| BMI                 |            |           |       |              |           |       |
| Underweight         | 0.83       | 0.46~1.47 | 0.52  | 0.75         | 0.42~1.32 | 0.32  |
| Normal weight       |            |           |       |              |           |       |
| Overweight          | 1.10       | 0.98~1.23 | 0.08  | 1.05         | 0.94~1.17 | 0.41  |
| Obesity             | 1.23       | 1.04~1.46 | 0.01  | 1.13         | 0.95~1.34 | 0.15  |
| Smoking status      |            |           |       |              |           |       |
| Never               |            |           |       |              |           |       |
| Current             | 1.74       | 1.76~2.22 | <0.01 | 1.79         | 1.59~2.02 | <0.01 |
| Ever                | 1.98       | 1.63~2.40 | <0.01 | 1.63         | 1.34~1.98 | <0.01 |
| Drink status        |            |           |       |              |           |       |
| Never               |            |           |       |              |           |       |
| Current             | 1.42       | 1.28~1.59 | <0.01 | 1.48         | 1.32~1.66 | <0.01 |
| Ever                | 1.92       | 1.54~2.39 | <0.01 | 1.76         | 1.41~2.19 | <0.01 |
| Physical activities | 1.21       | 1.09~1.34 | <0.01 | 1.09         | 0.99~1.22 | 0.07  |
| Vegetable           | 1.00       | 0.92~1.12 | 0.81  | 0.97         | 0.88~1.07 | 0.59  |
| Fruit               | 0.98       | 0.89~1.08 | 0.71  | 1.00         | 0.91~1.11 | 0.95  |
| Red meat            | 1.04       | 0.94~1.14 | 0.46  | 1.09         | 0.98~1.20 | 0.09  |
| Coarse grain        | 1.00       | 0.93~1.12 | 0.64  | 0.95         | 0.87~1.05 | 0.32  |
| CRC family history  | 1.75       | 1.40~2.19 | <0.01 | 1.77         | 1.41~2.21 | <0.01 |

Notes: OR; odds ratio; CI: confidence interval; BMI: body mass index; underweight: BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup>; normal weight: 18.5 kg/m<sup>2</sup>≤BMI<24 kg/m<sup>2</sup>; overweight: 24 kg/m<sup>2</sup>≤BMI<28 kg/m<sup>2</sup>; obesity: BMI≥28 kg/m<sup>2</sup>; CRC: colorectal cancer

**Table 3 Male excess incidence risk of CRC**

| Factor                                  | OR   | 95%CI     | P     | EER   |
|-----------------------------------------|------|-----------|-------|-------|
| Unadjusted                              | 1.85 | 1.66~2.05 | <0.01 | —     |
| Age adjusted                            | 1.80 | 1.62~1.99 | <0.01 | —     |
| Behavior adjusted <sup>a</sup>          | 1.56 | 1.38~1.77 | <0.01 | 30.0% |
| Behavior and diet adjusted <sup>b</sup> | 1.55 | 1.37~1.76 | <0.01 | 31.3% |

Notes: OR; odds ratio; CI: confidence interval; EER: explained share of excess risk; a: factors including age, CRC family history, BMI, drinking status, smoking status, physical exercise; b: factors including age, CRC family history, BMI, drinking status, smoking status, physical exercise, vegetable, fruit, red meat, coarse grain

量或报告不完善可能造成残余混淆, 同样可能导致风险因素所解释的男性超额发病风险的比例被低估。

本研究的优点在于, 本研究是基于目前国内最大的、多中心、自然人群结直肠癌风险队列, 结果具有全国代表性和推广价值; 研究采用被动随访和主动随访相结合的方式, 癌症发病数据来源可靠。本研究的缺点包括已知危险因素收集精细度有待进一步提高, 缺乏个别确证风险因素, 譬如阿司匹林<sup>[11]</sup>和维生素 D<sup>[12]</sup>等; 同时, 癌症发病和监测系统中有 2.73% 的死亡原因编码有误<sup>[13]</sup>, 可能带来一定的误差。

## 参考文献:

- [1] Sung H, Felay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-409.
- [2] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死

亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1):1-11.

Sun KX, Zheng RS, Zhang SW, et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China, 2015 [J]. China Cancer, 2019, 28(1):1-11.

- [3] Walser T, Cui X, Yanagawa J, et al. Smoking and lung cancer: the role of inflammation[J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5(8):811-815.
- [4] Niedermaier T, Heisser T, Gies A, et al. To what extent is male excess risk of advanced colorectal neoplasms explained by known risk factors? Results from a large German screening population[J]. Int J Cancer, 2021, 149(11):1877-1886.
- [5] 马金金, 丰义宽, 张玉英, 等. 潍坊市寒亭区结直肠癌发病情况及影响因素研究 [J]. 中国医院统计, 2020, 27(4):5.
- [6] Ma JJ, Feng YK, Zhang YY, et al. Study on the incidence and the influencing factors of colorectal cancer in Hanting District of Weifang [J]. Chinese Journal of Hospital Statistics, 2020, 27(4):5.
- [7] 蒋建斌, 沈耿生, 王琪璋. 湖州南浔结直肠癌的发病特点及影响因素分析[J]. 实用预防医学, 2015, 22(5):3.
- [8] Jiang JB, Shen GS, Wang QZ, et al. Analysis on the characteristics and influencing factors of colorectal cancer in Nanxun, Huzhou [J]. Practical Preventive Medicine, 2015, 22(5):3.
- [9] Nieto J. Epidemiology: beyond the basics[M]. 3rd ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2014: 252-255.
- [10] Wang X, O'Connell K, Jeon J, et al. Combined effect of modifiable and non-modifiable risk factors for colorectal cancer risk in a pooled analysis of 11 population-based studies[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2019, 6(1): e000339.
- [11] Matloff ET, Brierley KL, Chimera CM. A clinician's guide to hereditary colon cancer [J]. Cancer J, 2004, 10(5):280-287.
- [12] Allison PD. Logistic regression using the SAS system: theory and application [M]. Hoboken: Wiley SAS Publishing, 1999.
- [13] 袁晋青, 徐娜. 阿司匹林用于心血管疾病和结直肠癌的一级预防: 美国预防服务工作组推荐解读[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(2):3.
- [14] Yuan JQ, Xu N. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: a U. S. Preventive Services Task Force recommendation [J]. Chinese Circulation Journal, 2016, 31(2):3.
- [15] 陈冬芍, 张小田. 维生素 D 与结直肠癌的发生、预防与干预[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2018, 7(6):518-522.
- [16] Chen DS, Zhang XT. The role of vitamin D in the carcinogenesis, prevention and intervention of colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Colorectal Diseases, 2018, 7(6):518-522.
- [17] Liu S, Wu X, Lopez AD, et al. An integrated national mortality surveillance system for death registration and mortality surveillance, China [J]. Bull World Health Organ, 2016, 94(1): 46-57.