·综 述·

结直肠癌高危因素研究进展

陈亚君[1],张维璐[2*],何玉红[3*]
([1]甘肃中医药大学公共卫生学院,兰州 730000;[2] 空军军医大学预防医学系流行病教研室,西安 710032 ;[3] 甘肃省疾病预防控制中心,兰州 730000)

【摘 要】 恶性肿瘤严重威胁人类健康和社会经济发展,是我国乃至全球的主要公众健康问题。结直肠癌在经济发达地区较为常见,近年来一些低风险的国家由于饮食习惯、生活方式等的改变发病率也开始上升。我们查阅国内外相关文献,从社会人口学因素、医学因素、行为生活方式、饮食因素四方面对结直肠癌高危因素进行综述。

【关键词】 结直肠癌;高危因素;相关性;综述
【中图分类号】 R181;R735 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.09.162

Research progress in risk factors for colorectal cancer

CHEN Ya-Jun[1], ZHANG Wei-Lu[2*], HE Yu-Hong[3*]
([1]School of Public Health, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000; [2]Department of Epidemiology, Faculty of Preventive Medicine, Military Medical University of PLA Air Force, Xi'an 710032; Gansu Center for Disease Control and Prevention, Lanzhou 730000)

【Abstract】 Malignant tumors pose a major problem in public health across the world, threatening human health and socioeconomic development. Colorectal cancer (CRC) is more common in economically developed areas. In recent years, its incidences have been rising in some low-risk countries due to changes in dietary habits and lifestyle. Based on the findings in pertinent literature both at home and abroad, this article reviews the risk factors of colorectal cancer in four aspects: social demography, medical sciences, behaviors and lifestyle, and diet.

【Key words】 colorectal cancer; risk factor; correlation; review
This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81773488).
Corresponding author: HE Yu-Hong, E-mail: hyh1230051@163.com; ZHANG Wei-Lu, E-mail: zhangweilu@126.com

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是常见的消化道恶性肿瘤之一,近年来,CRC的发病率和死亡率均呈上升趋势且发病呈年轻化,发病率位居全球第3位,死亡率位居第5位,发病率和死亡率均高于世界平均水平[1]。随着饮食结构变化以及人口老龄化,CRC的发病率和死亡率呈上升趋势[2-4]。CRC发病率在50岁以下年龄段较低,但会随着年龄增大而增加。研究结果表明,CRC的发病与环境和遗传因素密切相关,环境因素中的肠道稳态、饮食结构等在CRC的发生中扮演重要的角色[5,6]。本文就CRC的高危因素做如下综述。

1 社会人口学因素

1.1 年龄

年龄是与CRC密切相关的高危因素,发病率随年龄增长而升高。O'Connell等[7]分析美国1973~1999年CRC发病率相关数据发现,20~40岁结肠癌和直肠癌发病率分别升高了17%和75%。姜艳芳等[8]分析了2004~2012年中国肿瘤登记年报及2003~2007年中国癌症相关数据,发现2004~2009年我国青年人CRC发病率及死亡率总体呈升高趋势,30~39岁人群大肠癌发病率增加了19.8%。杜灵彬等[9]分析了全国2013年肿瘤登记数据,发现CRC发病率为0.026%,中国标准化发病率为0.017%,CRC的发病率在35岁以后快速增长,80~84岁达高峰。

1.2 性别

CRC的发病存在性别差异,且发病率男性高于女性。2012年全球肿瘤流行病统计数据显示,中国CRC发病率为0.014%,死亡率为0.0074%,是世界

收稿日期:2018-04-24;修回日期:2018-07-25
基金项目:国家自然科学基金(81773488)
通信作者:何玉红,E-mail:hyh1230051@163.com;张维璐,E-mail:zhangweilu@126.com

CRC发病率和死亡率的0.83倍和0.88倍,是发展中国家的1.21和1.12倍[10]。姜艳芳等[8]研究结果显示:2004~2009年我国青年男性大肠癌发病率从2004年的2.42/10万升至2008年2.99/10万,2009年为2.55/10万,青年女性大肠癌发病率2004年为2.38/10万,2009年升至2.47/10万,青年男性大肠癌发病率高于青年女性大肠癌发病率。代珍等[11]研究结果显示,2015年城市男性CRC发病率高于城市女性CRC发病率(0.034% *vs* 0.027%)。

2 医学因素

2.1 家族史

CRC的发生还与遗传密切相关,大约3%~5%的结直肠癌来自遗传。Butterworth等[12]纳入47项研究进行荟萃分析,结果发现,若直系亲属中结直肠癌患病人数越多,则该个体患CRC的风险越高;50岁以上成年人若有1个以上一级直系亲属患病,其患CRC的危险率由1.8%升至3.4%,如有2例以上一级直系亲属患CRC,则危险率升至6.9%。贾丹丹等[13]的研究结果表明,当家族中小于50岁的一级直系亲属患有CRC时,发生CRC的风险可增加9倍。美国的一项研究结果表明,一级直系亲属患结直肠腺瘤的危险率升高(OR=1.82),同时二级亲属(OR=1.19)和三级亲属(OR=1.10)的发病危险率也相应升高[14]。

2.2 糖尿病

既往研究表明糖尿病与CRC发生存在相关性,糖尿病患者CRC的患病风险也会相应升高。2011年,曾春平等[15]对病例组486例CRC患者和对照组533例非CRC患者的研究发现,病程<5年组、5~10年组及10~20年组CRC发生风险分别为1.884,2.867和3.655,其中10~20年者CRC发生风险最高。Bruijn等[16]检索Embase、Pubmed和Cochrane library进行Meta分析,共纳入20个相关研究,结果发现,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者患CRC的风险显著增加,且肿瘤相关性死亡的风险也升高,两者患CRC的风险存在差异。

3 行为生活方式

3.1 吸烟

吸烟与CRC的发病也存在一定的关联,吸烟使得CRC的患病风险升高,然而控烟或者戒烟会使其风险降低。Hannan等[17]为了验证吸烟与CRC之间的关系,对美国184 187名居民进行了长达13年跟踪随访,发现吸烟者CRC的发病风险为不吸烟者的1.27倍,且当烟龄超过50年时发病风险增加38%;研究还发现,CRC的发病率可随戒烟时间的延长和戒烟年龄的提前而降低,对吸烟者来说戒烟越早,对其健康产生的危害越小。Tsoi等[18]对来自美洲、欧洲、亚洲的28项前瞻性队列研究进行了荟萃分析,结果显示吸烟者与不吸烟者比较,CRC风险升高,且吸烟量越多,CRC发生风险越高,呈剂量相关性。

3.2 过度饮酒

过度饮酒被认为是CRC的危险因素,少量饮酒可降低CRC的发病风险。2004年的一项包含8个队列研究的Meta分析结果显示,每日摄入酒精量超过45 g比非饮酒者患CRC风险高45%[19]。Homann等[20]研究表明,每日摄入酒精超过30 g会显著增加患CRC的风险。丹麦的一项大型队列研究(包括15 491例男性观察者和13 641例女性观察者)随访14.7年,结果提示饮酒与CRC患病风险增高存在显著相关性[21]。

3.3 体质量指数

研究显示,体质量指数(body mass index, BMI)与CRC的发病有关且存在性别差异,BMI过高(>23.9)或过低(<18.5)均有患CRC的风险。一项检索了29个数据库、包含67 361例CRC患者的荟萃分析结果显示,在男性CRC中,BMI与CRC风险降低均相关(结肠癌 RR=1.24,直肠癌 RR=1.09),而女性中仅与结肠癌风险降低相关(RR=1.09)[22]。另一项研究纳入51 251名新加坡华人,其BMI与CRC危险呈U形,且过高或过低都可以增加结肠癌发病风险,但此研究并未发现BMI与CRC的相关性[23]。郑美春等[24]对707例确诊的结肠癌手术病例和709名健康人的回顾性调查发现,结肠癌患者与健康人群相比,两者BMI差异有统计学意义。

3.4 夜间睡眠时间

关于睡眠时间与CRC发病风险关系的生物学研究提示,睡眠时间可能与CRC发生相关。Hurley等[25]对101 609名22~104岁的美国女性随访发现,相比于睡眠时间为7~9 h者,睡眠时间不足(3~6 h)或过长(≥10 h)者发生CRC的风险升高。Jiao等[26]研究发现,与睡眠时间7 h相比,睡眠时间≤5 h或>9 h者均能增加绝经女性CRC的发病风险。

4 饮食因素

4.1 维生素D

流行病学研究表明,维生素D作为人体必需的

营养素,可能是CRC的保护因素,但研究结果不完全一致。Ma等[27]研究发现,人体血清25-羟基维生素D水平和维生素D的摄入量与CRC发病率呈负相关。但2006年发表于《N Engl J Med》上的一项随机对照试验研究却得出了阴性结论。该研究将结肠镜检查正常人群作为对照组,试验组共纳入2259例CRC患者,予以每日补充维生素D3及碳酸钙,随访3~5年,发现对照组CRC的发病风险并未减少[28]。

4.2 膳食模式

移民流行病学研究表明,饮食等因素在CRC的发生中具有重要意义。WHO从事癌症研究的科学家发现,摄入超级加工的食物,如腌制或额外添加亚硝酸盐等增加剂的肉制品,增加个体患CRC的风险。中山大学研究表明[29],总的膳食纤维、蔬菜和水果摄入量与CRC发病呈负相关。Flood等[30]对492 382名美国居民随访5年发现,蔬菜水果较少的饮食方式和高脂饮食方式可升高男性CRC的危险(蔬菜水果 $RR=0.81$,低脂饮食 $RR=0.82$),而对女性,两者则无明显相关性。

5 结语

综上所述,目前研究认为CRC高危因素包括社会人口学因素、医学因素、行为生活方式、饮食因素等。国内对于CRC的研究相对较少,且大部分人群缺乏对疾病初期的认识。对高危人群应该进行早期筛查。在生活行为方面,改善不良的生活习惯,保持健康体重,适量增加运动量,促进肠道蠕动,养成按时排便的习惯。在饮食结构方面,多摄入新鲜的蔬菜水果,多吃粗粮等富含膳食纤维的食物。对于糖尿病患者,控制血糖在正常水平。关于维生素D与CRC关系的机制有待进一步研究。

【参考文献】

[1] Msph LAT, Bray F, Siegel RL, *et al*. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.

[2] 丘嘉煌, 李燕, 李科, 等. 广州市2004-2013年结直肠癌发病趋势分析[J]. 广东医学, 2016,37(22): 3334-3337. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2016.22.005.
Qiu JH, Li Y, Li K, *et al*. An analysis of the incidence trend of colorectal cancer in Guangzhou from 2004 to 2013[J]. Guangdong Med J, 2016, 37(22): 3334-3337. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2016.22.005.

[3] 李泓澜, 高玉堂, 郑莹, 等. 上海市区居民1973-2005年结直肠癌发病趋势分析[J]. 中华预防医学杂志, 2009, 43(10): 875-879. DOI:10.3760/cma.J.Issn.0253-9624.2009.10.009.
Li HL, Gao YT, Zheng Y, *et al*. Analysis of the incidence of colorectal cancer in Shanghai district from 1973 to 2005[J]. Chin J Prev Med, 2009, 43(10): 875-879. DOI: 10.3760/cma.J.Issn.0253-9624.2009.10.009.

[4] 赵勤, 陈莉莉, 刘玉琴, 等. 兰州市2005~2008年结直肠癌发病率及流行趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(12): 898-902.
Zhao Q, Chen LL, Liu YQ, *et al*. Analysis of incidence and epidemic trend of colorectal cancer in Lanzhou from 2005 to 2008[J]. Chin Tumor, 2012,21(12): 898-902.

[5] 伍威, 陈敬地, 黄振鹏, 等. 肠道微生物与结直肠癌发病关系的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(20): 4006-4009. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.20.015.
Wu W, Chen JD, Huang ZP, *et al*. Research advances in the relationship between intestinal microbes and colorectal cancer[J]. Med Rev, 2016, 22(20): 4006-4009. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.20.015.

[6] Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: a meta-analysis of 26 335 cases from 60 observational studies[J]. Nutr Cancer, 2008, 61(1): 47-69. DOI: 10.1080/01635580802-395733.

[7] O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, *et al*. Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults[J]. Am Surg, 2003, 69(10): 866-872.

[8] 姜艳芳, 魏志, 孙自勤. 中国青年大肠癌发病趋势分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(9): 982-987. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.09.006.
Jiang YF, Wei Z, Sun ZQ. An analysis of the incidence trend of colorectal cancer in Chinese young people[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 25(9): 982-987. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.09.006.

[9] 杜灵彬, 李辉章, 王悠清, 等. 2013年中国结直肠癌发病与死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(9): 179-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.09.012.
Du LB, Li HZ, Wang YQ, *et al*. Analysis of morbidity and mortality of colorectal cancer in China in 2013[J]. Chin J Oncol, 2017, 39(9): 179-182. DOI: 10.3760/cma.jissn.0253-3766.2017.09.012.

[10] International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012[EB/OL]. http://globocan.iarc.fr/.

[11] 代珍, 郑荣寿, 邹小农, 等. 中国结直肠癌发病趋势分析和预测[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(7): 598-603. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2012.07.005.
Dai Z, Zheng RS, Zou XN, *et al*. Trend analysis and prediction of colorectal cancer in China[J]. Chin J Prev Med, 2012, 46(7): 598-603. DOI: 10.3760/cma.jissn.0253-9624.2012.07.005q.

[12] Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(2): 216-227. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.09.023.

[13] 贾丹丹, 戚文娟, 程莉, 等. 溃疡性结肠炎相关性结直肠癌的危险因素及癌变机制[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(3): 720-722. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.03.75.

Jia DD, Qi WJ, Cheng L, *et al*. Risk factors and carcinogenesis of ulcerative colitis associated colorectal cancer[J]. Mod Oncol, 2014, 22(3): 720 – 722. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.03.75.

[14] Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TM, *et al*. Increased risk of colorectal neoplasia among family members of patients with colorectal cancer: a population-based study in Utah[J]. Gastroenterology, 2014, 147(4): 814 – 821. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.006.

[15] 曾春平, 陈幼萍, 杨清水, 等. 糖尿病与结直肠癌及其生物学行为的关系[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14(3): 196 – 198. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2011.03.011.
Ceng CP, Chen YP, Yang QS, *et al*. The relationship between diabetes and colorectal cancer and their biological behavior[J]. Chin J Gastroenterol Surg, 2011, 14(3): 196 – 198. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2011.03.011.

[16] Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, *et al*. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer[J]. Brit J Surg, 2013, 100(11): 1421 – 1429. DOI: 10.1002/bjs.9229.

[17] Hannan LM, Jacobs EJ, Thun MJ. The association between cigarette smoking and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort from the United States[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Pre, 2009, 18(12): 3362 – 3367. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0661.

[18] Tsoi KK, Pau CY, Wu WK, *et al*. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2009, 7(6): 682 – 688. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.02.016.

[19] Cho E, Smithwarner SA, Ritz J, *et al*. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies[J]. Ann Intern Med, 2004, 140(8): 603 – 613.

[20] Homann N, König IR, Marks M, *et al*. Alcohol and colorectal cancer: the role of alcohol dehydrogenase 1C polymorphism[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2010, 33(3): 551 – 556. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2008.00868.x.

[21] Pedersen A, Johansen C, Gronbaek M. Relations between amount and type of alcohol and colon and rectal cancer in a Danish population based cohort study[J]. Gut, 2003, 52(6): 861 – 867. DOI: 10.1136/gut.52.6.861.

[22] Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marqués VP, *et al*. Nutritional risks and colorectal cancer in a Portuguese population[J]. Nutr Hosp, 2005, 20(3): 165 – 172.

[23] Harriss DJ, Atkinson G, George K, *et al*. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index[J]. Colorectal Dis, 2009, 11(6): 547 – 563. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01766.x.

[24] 郑美春, 孔令亨, 卢震海, 等. 体质指数与结肠癌的关系探讨[J]. 中华癌症杂志, 2009, 28(9): 928 – 931. DOI: 10.3321/j.issn:1000-467X.2009.09.007.
Zheng MC, Kong LH, Lu ZH, *et al*. Study on the relationship between body mass index and colon cancer[J]. Chin J Cancer, 2009, 28(9): 928 – 931. DOI: 10.3321/j.issnw 1000-467X.2009.09.007.

[25] Hurley S, Goldberg D, Bernstein L, *et al*. Sleep duration and cancer risk in women[J]. Cancer Causes Control, 2015, 26(7): 1037 – 1045. DOI: 10.1007/s10552-015-0579-3. Epub 2015 Apr 30.

[26] Jiao L, Duan Z, Sangi-Haghpeykar H, *et al*. Sleep duration and incidence of colorectal cancer in postmenopausal women[J]. Brit J Cancer, 2013, 108(1): 213 – 221. DOI: 10.1038/bjc.2012.561. Epub 2013 Jan 3.

[27] Ma Y, Zhang P, Wang F, *et al*. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(28): 3775. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.7566.

[28] Wactawskiwende J, Kotchen JM, Anderson GL, *et al*. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer[J]. New Engl J Med, 2006, 354(7): 684 – 696. DOI: 10.1056/NEJMoa055222.

[29] 彭健宏, 张彩霞, 方淯靖, 等. 饮食、体力活动与结直肠癌[J]. 广东医学, 2016, 37(22): 3331 – 3333. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2016.22.004.
Peng JH, Zhang CX, Fang YJ, *et al*. Diet, physical activity and colorectal cancer[J]. Guangdong Med J, 2016, 37(22): 3331 – 3333. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2016.22.004.

[30] Flood A, Rastogi T, Wirfält E, *et al*. Dietary patterns as identified by factor analysis and colorectal cancer among middle aged Americans[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 88(1): 176 – 184. DOI: 10.1093/ajcn/88.1.176.

（编辑：兆瑞臻）