

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2019.06.012

大肠癌发病危险因素研究进展

唐慧昕 综述 孔令斌[△] 审校

(济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘要 大肠癌(colorectal cancer, CRC)为常见的消化道肿瘤之一,其发生的危险因素较多,至今病因尚未完全明确。最近研究表明,CRC 的发生通常与遗传因素、行为及环境因素、心理因素、肠道慢性炎症、肠道菌群和血脂代谢异常等因素密切相关。本文就近期 CRC 的发病危险因素研究进展作一综述。

关键词 大肠癌;危险因素;预防

中图分类号:R735.34 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2019)12-428-04

Research progress on risk factors of colorectal cancer

TANG Huixin, KONG Lingbin[△]

(School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Colorectal cancer (CRC) is one of the most common gastrointestinal tumors. There are many risk factors for the occurrence of CRC, but the etiology of CRC has not been fully identified. Recent studies have shown that the occurrence of CRC is closely related to genetic factors, behavioral, environmental factors, psychological factors, chronic intestinal inflammation, intestinal flora and dyslipidemia. In this paper, the recent research progress of risk factors of CRC is summarized as follows.

Keywords: Colorectal cancer; Risk factor; Prevention

大肠癌(colorectal cancer, CRC)为消化系统常见的恶性肿瘤之一,在我国发病率仅次于胃癌和食管癌,居第三位,年死亡率10/10万左右^[1-2]。近几年来CRC发病率逐年升高,而且趋于年轻化,一旦发现,多数属于晚期,治疗相当困难,严重危害人们的健康。因此,研究其危险因素,开展早期防治至关重要。CRC的发生是一个长期的渐变过程,通常在环境因素(包括不健康的饮食、肥胖和吸烟等)与遗传因素等共同作用下,从良性息肉发展为腺瘤,渐变为癌^[3]。但最新研究表明,CRC的发生除以上因素外,还与肠道菌群密切相关。

1 CRC 流行病学

近几年来,全球CRC发病率一直在增加,而且发病有明显的地域分布差异性,发达国家发病率高,发展中国家。全球范围内CRC的男女发病率接近,差别不大。CRC发病率随年龄增长而逐步上

升,发病中位年龄为45~55岁,85岁以上年龄组发病率略有降低。不同民族、文化水平及经济状况发病率不同,一般白人发病率高,其次为黑人,亚洲人及美国印第安人最低。我国的CRC发病率和死亡率近几年也呈上升趋势,且表现为城市高于农村,男性高于女性,发病年龄明显提前;在经济发达地区,结直肠癌好发部位由直肠向上一段结肠发展趋势,且右半结肠癌比例明显上升。90%以上结直肠癌的发生都是经过了这三个步骤:第一步是结肠息肉,第二步表面异常增生,第三步结直肠癌。从息肉到癌症,演变过程通常需要5至10年时间,其发生与胚胎异常、遗传因素、年龄、感染、生活习惯等有关。因此,探讨CRC危险因素,早期干预,可有效防治CRC的发生,对防治CRC的发生至关重要。

2 CRC 发病危险因素

2.1 遗传因素

CRC多数呈散发性,但10%~15%患者有明

[△][通信作者]孔令斌, E-mail:klb3904@163.com

显的遗传背景,其中主要包括家族性腺瘤性息肉病(FAP)、遗传性非息肉病性大肠癌(HNPCC)、黑斑息肉病(PJS)和少年息肉病等。与CRC先证者有血缘关系或有共同生活经历的家族成员发生CRC的风险较健康人高2~3倍,一级亲属有CRC病史者其发病率高于健康人^[4-6],在一级亲属中CRC病人比无CRC家族史的健康人高1.68倍^[7],遗传因素约占CRC病例的20%左右^[8]。相比于饮食、行为生活方式等其他因素,一级亲属CRC家族史与CRC发病的风险更高^[9]。进一步研究发现CRC的发生5%~6%与基因种系突变有关^[10]。CRC的发生涉及多种基因水平的异常,是一个渐进性的、多步骤的基因改变过程。因此,开展CRC的防治,筛查易患基因,有针对性地进行靶向治疗应为CRC治疗的一个方向。

2.2 行为与环境因素

CRC的发生具有一定的遗传背景,但CRC发病率也随时间和生活方式的变化而变化,移民研究和最近的广泛流行病学证据都证明了这一点。全球范围内CRC发病率的异质性提示其病因涉及环境暴露,特别是生活方式和饮食。饱和脂肪酸是中国人CRC发病的危险因素(OR 1.1~1.6)^[11]。体重指数越高患CRC的概率越高;此外,通过对CRC饮食习惯的分析,CRC观察组每周食用红肉的平均频率高于对照组,而鱼的消耗量显著低于对照组;另一方面,CRC观察组蔬菜和水果的平均消耗量低于对照组;CRC患者吸烟比例为32%,正常对照组吸烟比例为13%^[12],经常食用腌制食品者CRC发病风险增加^[13],缺乏运动、肥胖和一些饮食因素(红肉、加工肉类、酒精)与CRC呈正相关^[14]。正确的生活方式和良好的饮食习惯可以减少大肠癌的发病率和死亡率,而高纤维素对CRC有保护作用^[15-16]。经常摄入蔬菜、水果、杂粮、食用胡萝卜素等植物性食品则与CRC呈负相关^[17]。

CRC发病率在世界不同地区差异很大,北美洲、大洋洲最高,欧洲次之,亚洲地区稍低,发达地区CRC的高于欠发达地区。高发病率国家与低发病率国家的发病率相差达25倍^[18]。在我国CRC的发病率也表现为城市高于农村,南方地区高于北方地区^[19]。因此,CRC的发生是多因素的,不仅与遗传有关,而且与生活及饮食习惯及地区环境有关,这也为我们进行行为和环境干预CRC的发生提供了理论依据。

2.3 心理因素

疾病的发生除了与自身的遗传、环境有关外,

不良的心境对CRC的发生也具有一定的影响。长期存在焦虑、抑郁、悲伤等不良情绪的A型性格人群及长期存在精神刺激的人群,其CRC的发病风险显著高于其他人群^[20]。C型行为中焦虑、抑郁、愤怒、理智控制、经历过多的负性生活事件与CRC的发生有联系^[21]。遭受精神刺激的人群与CRC的发生相关,在男性结肠癌患者中这一特点更为显著^[22],可能与男性所承受的生活、社会、心理压力较大有关。长期受到压抑导致的慢性愤怒与紧张激活HPA轴,引起糖皮质激素(GC)的合成和释放量增加,而GC作为一种免疫抑制剂抑制了NK细胞的活性,降低了人体对突变的肿瘤细胞的杀伤能力和免疫监视能力。因此,加强心理干预对CRC的防治具有重要意义。

2.4 慢性炎症

慢性炎症是癌症的特征之一,肠癌患者患结肠炎的发病率比未患结肠炎的高8~10倍。许多肿瘤在漫长的炎症之后出现,或者在其整个发展过程中表现出慢性炎症的特征。炎症性肠病(IBD)以慢性、反复发作的炎症为特征,长期持续存在易于癌变,并且随着病程的延长癌变率逐渐升高。病程为10、20和30年的IBD的癌变率是呈倍数升高的,分别为2%、8%和18%,病程>40年的癌变发生率高达60%,其中溃疡性结肠炎病程超过10年的患者更易演变,且癌变的恶性程度高,易于转移,预后较差^[23]。CRC通常是由编码Wnt信号通路的基因突变引起的。如果没有炎症,编码Wnt信号通路的基因就不会发生突变,因此,炎症为CRC的危险因素。抗炎药物,特别是非甾体抗炎药治疗,可以预防或延缓遗传性CRC发生^[24]。

2.5 肠道菌群

人体肠道含有约1000个不同种群,约1014个微生物^[25]。这些肠道菌群处于一个动态平衡之中,既能保持人体消化道的健康,防御各种有害物质的侵害,避免机体损伤,一旦这种平衡被打破,就有可能导致肠道功能紊乱、炎症性肠病、结直肠腺瘤、CRC等疾病的发生^[26]。CRC发生可能与失衡的肠道菌群影响胆汁酸代谢、N-亚硝基化合物等的生成有关;也有人认为肠道菌群通过其释放的毒素改变黏膜的通透性,导致炎症的发生,进一步导致癌症的形成^[27-28]。

目前,肠道菌群引起CRC的具体机制尚不完全清楚。有研究认为诱发肠癌的病原体并非某种单一的致病微生物而是由多种肠道细菌有组织生

长形成的聚集体,这些群落所构成的高阶结构称为肠道细菌生物膜(bacterial biofilm, BF)^[29]。CRC 的启动是由局部黏膜殖民化引起的,特别是 C 型病原体(驱动者)。因此,肠道菌群在维持肠道微生态平衡方面具有重要作用,一旦失衡,有可能促进 CRC 的发生。随着高通量测序技术在肠道菌群方面研究的不断深入,为筛选 CRC 发生的微生物提供了可能,为将来通过调节菌群控制 CRC 的发生提供了可能。

2.6 代谢相关疾病

代谢相关疾病是指伴有胰岛素抵抗的一类疾病的总称,主要包括糖尿病、肥胖、脂肪肝等,其共同特征为血脂代谢异常。脂类是一大类不同脂肪酸组成的代谢物。脂质代谢的改变目前被认为是许多恶性肿瘤的一个标志性特征^[30]。Zhang 等^[31]研究发现高脂高糖饲料或高脂低糖饲料小鼠血清中含有过量的脂肪因子和细胞因子,可促进 HCT116 细胞的增殖、迁移和侵袭,提示高脂饮食诱导的脂肪因子和细胞因子可能在体内外促进 CRC 的进展。目前已证实糖尿病、肥胖、脂肪肝等代谢系统疾病与 CRC 发生相关。CRC 患者血清、肿瘤组织和脂肪组织中脂肪酸、极性脂类、氧化脂类和三酰基甘油的含量和组成不同于一般健康者。研究显示,在人的结直肠癌组织中脂滴堆积显著升高^[32-33];但 TG 与结肠癌发病之间的机制尚不完全明确。有研究认为,脂质代谢紊乱可以促进炎症反应,进而引起 CRC,还可促进 CRC 的侵袭与转移^[34]。这些代谢变化在整个肿瘤中并不一致,因为肿瘤细胞的亚群可能依赖于不同的途径来适应局部肿瘤微环境中的营养有效性。由于多种脂质在癌细胞代谢中发挥重要作用,一些脂质代谢途径也可能成为抗 CRC 治疗的特异性靶点。

3 小结与展望

随着人们生活方式、环境因素的改变,我国 CRC 的发病率与死亡率逐渐上升,尽管人们对 CRC 的病因、发生机制和防治研究不断深入,但是其病因及其发病机制目前仍不明确,而且治疗技术也无重大突破,防控形势依然十分严峻,因此,开展 CRC 发病危险因素的研究,对 CRC 的早期发现、提高诊疗效果意义重大。目前已发现遗传因素、环境、生活方式、肠道菌群、代谢等可能与 CRC 的发生有关,但每种因素的影响程度及其机制尚不清楚,加之 CRC 形成的多阶段、多因素及多基因参与

的特征,下一步应进一步探索其相关危险因素及其之间的交互作用,危险因素的影响机制,为开展早期诊治 CRC 提供指导。

参考文献:

- [1] Torre LA, 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] Chen W, Zheng R, Zeng H, et al. Annual report on status of cancer in China, 2011[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1): 2-12. DOI: 10. 3978/j. issn. 1000-9604. 2015. 01. 06.
- [3] Feng Q, Liang S, Jia H, et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6528. DOI: 10. 1038/ncomms7528.
- [4] Yang T, Li X, Montazeri Z, et al. Gene-environment interactions and colorectal cancer risk: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies[J]. Int J Cancer, 2019, 145(9): 2315-2329. DOI: 10. 1002/ijc. 32057.
- [5] 叶剑, 杨新魁. CRC 发病相关因素研究进展[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(6): 867-870.
- [6] Rawla P, Sunkara T. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors[J]. Prz Gastroenterol, 2019, 14(2): 89-103. DOI: 10. 5114/pg. 2018. 81072.
- [7] 郑树, 蔡善荣. 中国 CRC 的病因学及人群防治研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(1): 1-3.
- [8] El-Haddad B, Dong F, Kallail KJ, et al. Association of marital status and colorectal cancer screening participation in the USA[J]. Colorectal Dis, 2015, 17(5): 108-114. DOI: 10. 1111/codi. 12926.
- [9] Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors[J]. Cancer Causes Control, 2013, 24(6): 1207-1222. DOI: 10. 1007/s10552-013-0201-5.
- [10] Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: european society for medical oncology clinical practice guidelines[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(2): 209-217. DOI: 10. 1200/JCO. 2014. 58. 1322.
- [11] 蔡善荣. 我国 CRC 高危因素的研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2003(01): 68-70.
- [12] Imad FE, Drissi H, Tawfiq N, et al. Epidemiological, nutritional and anatomopathological features of patients with colorectal cancer in the greater Casablanca region

- [J]. Pan Afr Med J, 2019, 32: 56. DOI: 10. 11604/pamj. 2019. 32. 56. 10548.
- [13] Fleischauer AT, Poole C, Arab L. Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers [J]. Am J Clin Nutr, 2000, 72 (4): 1047-1052.
- [14] Tang JWC, Lam WWT, Ma ASY, et al. Dietary changes adopted by Chinese colorectal cancer patients: a qualitative study [J]. Eur J Cancer Care, 2019, 28 (6): e13159. DOI:10. 1111/ecc. 13159.
- [15] Murphy N, Moreno V, Hughes DJ, et al. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility [J]. Mol Aspects Med, 2019, 69: 2-9. DOI: 10. 1016/j. mam. 2019. 06. 005.
- [16] 陈坤, 袁炯良, 张杨. CRC 危险因素的 Meta 分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2002(4): 30-34. .
- [17] Stevens C, Smith SG, Vrinten C, et al. Lifestyle changes associated with participation in colorectal cancer screening: prospective data from the English longitudinal study of Ageing [J]. J Med Screen, 2019, 26(2): 84-91. DOI: 10. 1177/096914131880397317.
- [18] Patel A, Gantz O, Zagadailov P. The role of socioeconomic disparity in colorectal cancer stage at presentation [J]. Updates Surg, 2019, 71 (3): 523-531. DOI: 10. 1007/s13304-019-00632-5.
- [19] 陆宝钿, 许岸高, 余志金, 等. 广东省四个地区 CRC 临床特征比较 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(9): 1643-1645.
- [20] Mosher CE, Winger JG, Given BA, et al. Mental health outcomes during colorectal cancer survivorship: a review of the literature [J]. Psychooncology, 2016, 25 (11): 1261-1270. DOI:10. 1002/pon. 3954.
- [21] 卢莉, 秦汇丰. CRC 患者个性行为特征及心理社会因素的研究 [J]. 中国健康心理学杂志, 2009, 17 (10): 1185-1187. DOI:10. 13342/j. cnki. cjhp. 2009. 10. 025.
- [22] Mizota Y, Kanemitsu Y, Tsukamoto S, et al. ROK study-C (Rainbow of KIBOU study-colorectum): a colorectal cancer survivor cohort study on food, nutrition, physical activity, psychosocial factors and its influences on colorectal cancer recurrence, survival and quality of life in Japan [J]. BMC Cancer, 2018, 18 (1): 953. DOI: 10. 1186/s12885-018-4830-7.
- [23] Lasry A, Zinger A. Inflammatory networks underlying colorectal cancer [J]. Nat Immunol, 2016, 17 (3): 230-240. DOI:10. 1038/ni. 3384.
- [24] Wang K. Effects of dexmedetomidine on inflammatory factors, T lymphocyte subsets and expression of NF- κ B in peripheral blood mononuclear cells in patients receiving radical surgery of colon carcinoma [J]. Oncol Lett, 2018, 15 (5): 7153-7157. DOI: 10. 3892/ol. 2018. 8205.
- [25] 孙敏, 樊国华, 万光升. 肠道菌群代谢产物与 CRC 关系的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19 (71): 118-119.
- [26] Ni J, Wu GD, Albenberg L. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14 (10): 573-584. DOI: 10. 1038/nrgastro. 2017. 88.
- [27] Ma N, Tian Y, Wu Y. Contributions of the interaction between dietary protein and gut microbiota to intestinal health [J]. Curr Protein Pept Sci, 2017, 18 (8): 795-808. DOI:10. 2174/1389203718666170216153505.
- [28] Nakatsu G, Li X, Zhou H, et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis [J]. Nat Commun, 2015, 6: 8727. DOI:10. 1038/ncomms9727.
- [29] 武涛, 杨之斌, 程先硕, 等. 细菌生物膜参与结直肠癌发生的作用机制 [J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45 (3): 183-187.
- [30] Shirakami Y, Ohnishi M, Sakai H, et al. Prevention of colorectal cancer by targeting obesity-related disorders and inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (5): . DOI:10. 3390/ijms18050908.
- [31] Zhang J, Guo S, Li J, et al. Effects of high-fat diet-induced adipokines and cytokines on colorectal cancer development [J]. FEBS Open Bio, 2019, 9 (12): 2117-2125. DOI:10. 1002/2211-5463. 12751.
- [32] Pakiet A, Kobiela J, Stepnowski P, et al. Changes in lipids composition and metabolism in colorectal cancer: a review [J]. Lipids Health Dis, 2019, 18 (1): 29. DOI: 10. 1186/s12944-019-0977-8.
- [33] Brown RE, Short SP. Colorectal cancer and metabolism [J]. Curr Colorectal Cancer Rep, 2018, 14 (6): 226-241. DOI:10. 1007/s11888-018-0420-y.
- [34] Uyar GO. Association of adipokines and insulin, which have a role in obesity, with colorectal cancer [J]. Eur J Med, 2019, 51 (2): 191-195. DOI: 10. 5152/eurasian-jmed. 2018. 18089.

(收稿日期 2019-04-25)

(本文编辑:石俊强)