

结直肠癌的危险因素及保护因素

上海交通大学医学院附属瑞金医院 赵 任 季晓频 张雅琦 张 弢

结直肠癌是全球第三大最常见的癌症，也是癌症死亡的第二大原因。结直肠癌的病因和发病机理目前还不清楚，可能是由遗传和环境等多种因素 [如炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)、吸烟、过度饮酒、食用大量红肉和加工肉等] 共同作用引起的。

1 遗传因素和家族史

结直肠癌有明显的家族聚集性，研究表明，约 35% 的结直肠癌患者有相应的家族史。其中，5%~10% 的病例存在明确的胚系基因变异，而大多数有结直肠癌病史的家族并不携带与癌症相关的基因突变，称为家族聚集性结直肠癌。多项研究和 meta 分析指出，有一级 / 二级亲属患结直肠癌的个体，其发生结直肠癌的风险是普通人群的 1.5~4 倍。

遗传性结直肠癌主要包括林奇综合征 (Lynch Syndrome, LS)、家族性腺瘤性息肉病 (Familial Adenomatous Polyposis, FAP)、黑斑息肉综合征 (Peutz-Jeghers Syndrome, PJS)、幼年性息肉病综合征 (Juvenile Polyposis Syndrome, JPS)、锯齿状息肉病综合征 (Serrated Polyposis

Syndrome, SPS) 等。LS 是最常见的遗传性结直肠癌综合征，约占所有新诊断结直肠癌病例的 3%。在一般人群中，每 280 人中就有 1 人可能携带了 LS 相关的突变基因。LS 是一种常染色体显性遗传疾病，由错配修复 (mismatch repair, MMR) 基因 (*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 和 *PMS2*) 及 *EPCAM* 基因的致病突变引起。除了结直肠癌，林奇综合征也与子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、胰腺癌、肾盂癌等多个系统的恶性肿瘤相关。FAP 是另一种常染色体显性遗传疾病，通常是由腺瘤性肠息肉病 (adenomatous polyposis coli, APC) 基因的致病突变引起。典型的 FAP 患者在青年时期即会出现成百上千个结肠腺瘤性息肉，如不治疗，发生结直肠癌的风险接近 100%。接受早期、高频次的内镜检查以及适时的结肠切除术可以极大改善 FAP 患者的预后。MUTYH 相关性息肉病 (MAP) 是常染色体隐性遗传综合征，由 *MUTYH* 基因突变所致，发病年龄平均在 45~55 岁，至 65 岁发病风险约为 80%。临床表现为多发性结直肠腺瘤性息肉和结直肠癌。同时，MAP 患者肠外肿瘤 (包括十二指肠恶性肿瘤) 的发生风险也会升高。家族性结直肠癌 X 型

(Familial colorectal cancer Type X, FCCX) 是指符合 Amsterdam I 标准, 但是肿瘤筛查结果未检测 MMR 缺陷 (MMR deficiency, dMMR) 和高度微卫星不稳定性 (microsatellite instability-high, MSI-H) 的患者。约有 50% 的符合 Amsterdam I 标准的结直肠癌患者为 FCCX。FCCX 是一大类异质性极大的疾病, 病因尚不清楚。有些可能是其他基因引起的单基因病; 有些可能是多基因病; 也有些可能是由于相似的环境因素和生活方式引起的, 不是遗传性疾病。FCCX 的平均诊断年龄比 LS 相关结直肠癌更大, 左半结直肠癌多见, 发生结直肠癌的风险低, 且较少出现肠外肿瘤。

值得注意的是, 由于客观因素的限制, 许

多时候难以获得确切的家族史信息, 因此对于声称无相关家族史的人群并不能完全排除遗传性结直肠癌的可能。同时, 基于家族史的筛查已经成为结直肠癌早诊早治的一项重要策略。

2 生活方式与饮食模式

尽管存在遗传因素导致的个体差异, 结直肠癌的发生风险与生活方式同样密切相关, 并且改变生活方式可以在较短时间内较大幅度改变结直肠癌的发病率。通常认为肥胖、低体力活动、不良饮食 (如红肉和精加工肉类、低纤维、低钙饮食)、饮酒及心理压力等因素是结直肠癌发生的主要危险因素。

表 1 遗传性肠癌的列表及肠癌风险

遗传性结直肠癌	主要突变基因	遗传方式	疾病特征	推荐开始筛查年龄	筛查间隔
LS	MMR 基因、EPCAM 基因	常染色体显性遗传	最常见, 除了结直肠癌, 也与子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、肾盂癌等多个系统的恶性肿瘤相关	20~25 岁, 或比家族中最年轻患者发病年龄提前 2~5 年	1~2 年 1 次, 40 岁之后每年 1 次
FAP	APC 基因	常染色体显性遗传	成百上千个结肠腺瘤性息肉, 如不治疗, 发生结直肠癌的风险接近 100%, 常有结肠外表现	典型 FAP: 从 10~11 岁开始接受结肠镜筛查 轻型 FAP: 从 18~20 岁开始	典型 FAP: 每 1~2 年做 1 次结肠镜, 并且持续终生 轻型 FAP: 每 2 年做 1 次结肠镜, 并且持续终生
MAP	MUTYH 基因	常染色体隐性遗传	多发结直肠息肉, 有结肠外表现	40 岁或比一级亲属患结直肠癌的诊断年龄提前 10 岁	1~2 年 1 次, 40 岁之后每年一次
FCCTX	尚不明确	尚不明确	异质性大, 较少有结肠外表现	先于家族中最早诊断年龄 5~10 年	3~5 年 1 次

2.1 生活方式

缺乏体力活动是结直肠癌的危险因素之一。体力活动可能通过促进肠道蠕动、增强免疫和改善代谢等来降低结直肠癌发生的风险。近年来，久坐被认为是结直肠癌发生的另一个危险因素。有研究称，每天看电视的时间每增加 2 小时，结直肠癌的风险就会增加 7%。久坐会损害骨骼肌功能，导致胰岛素抵抗，进而促使结直肠癌的发生。

心理压力是个体对环境事件反应的总和。一项长达 21 年纳入 61 563 名患者的前瞻性研究提示，长时间较高的心理压力水平与直肠癌发病率显著相关，但与结肠癌发病率无显著相关性。此外，妊娠期间的高压力水平和睡眠障碍也可能会影响后代的表观遗传构成，影响免疫系统和肠道功能，进而增加后代早发型结直肠癌的风险。在压力情况下，受损的免疫系统可能助长肿瘤免疫逃逸，进而促使结直肠癌发生。在已经确诊的结直肠癌患者中，应激因素以及相应介质也是影响疾病进展的重要生物学因素。

2.2 饮食模式

长久以来，饮食是公认的导致结直肠癌发生的关键因素：高脂、高热量、低纤维饮食和含硫微生物饮食是结直肠癌发生的危险因素之一。

为了反映食物的累加效应，营养研究的重点目前已从单个营养素或特定食物转换到整体饮食模式。在全球不同人群中进行的研究中，主要分为两类饮食模式：健康饮食模式，特征是大量摄入水果、蔬菜、谷物、坚果、豆类、

鱼或其他海鲜，以及低脂牛奶等乳制品，如谨慎饮食模式；不健康饮食模式，以大量摄入红肉和加工肉类、含糖饮料、精制谷物、甜点为特征，如西方饮食模式。不健康饮食模式导致结直肠癌发生的生物学机制可能是多方面的，是各种饮食成分相互作用的结果。例如，在不健康的饮食模式中，红肉和加工肉可能直接导致结直肠癌的发生，每天红肉和加工肉摄入量每增加 100 克，罹患结直肠癌的风险将增加 12%。此外，有报道称，含硫微生物饮食可增加结直肠癌风险。含硫微生物饮食的特征是蔬菜豆制品的摄入量低，而加工肉制品的摄入量高。肠道微生物可与食品中的硫代谢产生致癌物质硫化氢，高含量的硫代谢微生物饮食与早发性结直肠腺瘤的风险成正相关。

2.3 吸烟和饮酒

任何类型的酒精饮料中，酒精都是明确的结直肠癌危险因素。已有研究表明，即使是少量饮酒（每天 ≤ 1 杯酒精饮料），也会显著增加结直肠癌风险。酒精的致癌作用可能与肠道微生物代谢产物乙醛有关。

香烟烟雾含有多种化合物，可通过循环系统或直接摄入到达结直肠黏膜，并诱发遗传和表观遗传突变。一项观察性研究的 meta 分析发现，结直肠癌风险随着每年吸烟数量的上升而增长，并且开始吸烟的年龄越小，发生结直肠癌的风险越大。

2.4 代谢综合征

结直肠癌的发生与代谢综合征密切相关，其中肥胖是结直肠癌的重要危险因素，在结肠癌患者中尤其明显。评价肥胖的指标中，最常

用的是身体质量指数 (Body Mass Index, BMI) 和腰围 (Waist Circumference, WC), 前者主要反映全身肥胖情况, 后者主要反映腹部肥胖。一些证据表明, WC 相比于 BMI 是结直肠癌发生的更强的危险因素。研究发现, 肥胖个体 ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) 患结直肠癌的风险较体重正常个体明显升高, 且随着 BMI 的增加, 结直肠癌发生风险也逐渐增加。对于相同的 BMI, 亚洲人群的内脏脂肪含量相比白种人更多, 男性的内脏脂肪含量比女性更多, 可能与遗传因素与激素水平有关。内脏脂肪的差异造成男性和亚洲人群结直肠癌的发病率明显较高。

除了肥胖, 包括糖尿病在内的代谢综合征同样是结直肠癌发生的危险因素。有关研究指出, 年龄 <50 岁且患有 II 型糖尿病的患者中, 发生结直肠癌和高危腺瘤的风险增加。这些研究明确了代谢因素在结直肠癌病因和预防中的重要性, 为后续的防治提供了有力参考。

因此, 肥胖以及代谢综合征是结直肠癌发生的危险因素。

3 肠道微环境

结直肠中存在大量的肠道菌群, 肠道微生物群和宿主有着复杂的共生关系, 维护着肠道内环境稳定, 保护肠道免受炎症和癌症侵袭。随着研究的逐步深入, 越来越多的证据提示, 肠道微环境与结直肠癌的发生存在相关性。

目前, 几种细菌已被证实可以通过特定的生物学机制在促进结直肠癌中起关键作用。例如, 具核梭杆菌表达黏附素, 包括 FadA 和

Fap2, 可与肿瘤细胞结合, 激活致癌 Wnt- β -catenin, 其促癌作用依赖于菌株的持续定植及产生的毒素 TcdB, 其诱导结直肠癌的发生与结肠上皮细胞转录反应和致癌性黏膜免疫的改变有关。

此外, 肠道菌群失调也可能与结直肠癌发病有关。研究发现, 结直肠癌患者的肠道菌群多样性明显较正常人群降低。研究同时发现, 早发型结直肠癌具有独特的细菌代谢特征, 使细胞具有更强的增殖和侵袭能力。

除了直接促进结直肠癌外, 肠道菌群还可能通过与饮食的相关作用产生影响。抗生素、压力和某些饮食成分可导致肠道微生态失调, 进而导致有害细菌产物 (如脂多糖) 的积累, 这些有害微生物代谢物可能引起炎症反应。因此, 避免不利的暴露因素可能对维持肠道微生态平衡乃至结直肠癌的防治至关重要。

4 抗生素使用

不恰当的抗生素使用可能和结直肠癌发病相关。一项 meta 分析研究了抗生素使用和结直肠癌之间的关系。结果发现, 在曾经使用过抗生素的个体中, 合并结直肠癌的风险增加, 特别是广谱抗生素。结直肠腺瘤与大多数结直肠癌的发生关系密切, 被视为一种癌前病变。有研究发现, 成人抗生素的使用与结直肠腺瘤的风险增加有关, 特别是直乙结肠恶性肿瘤。上述证据均支持抗生素使用对结直肠癌的发生存在不利影响, 其机制可能涉及肠道微生态失调导致的致瘤细菌过度增长和侵袭、肠生物膜

诱导的上皮生物学改变等。综上所述，抗生素的使用可能增加结直肠癌的风险，目前关于抗生素与结直肠癌关系的研究较少，但抗生素使用与结直肠癌的相关研究为后续进一步探索提供了初步的证据。

5 炎性肠病和寄生虫

1863 年, Virchow 提出“炎症和肿瘤”学说, 炎症与肿瘤发生的关系被逐渐证实。但是至今为止, 这两种病理状态之间转化的分子变化仍然未明确。

自 1925 年 Crohn 等报道了炎性肠病 (Inflammatory Bowel Disease, IBD) 相关结直肠癌以来, IBD 是结直肠癌风险因素之一的理论已经得到广泛认同。溃疡性结肠炎 (Ulcerative Colitis, UC) 患者中结直肠癌的总患病率为 3.7%, 10、20 和 30 年结直肠癌累积患病率分别为 2%、8% 和 18%。克罗恩病 (Crohn's Disease, CD) 患者中, 10、20、30 年结直肠癌累积患病率分别为 2.9%、5.6% 和 8.3%。尽管近期大规模人群研究显示, IBD 相关的结直肠癌风险有所下降, 结直肠癌仍约占 IBD 死因的 15%。

在全球范围内, 约有 220 万新发癌症病例归因于致癌感染, 占新发癌症总病例的 15.4%。日本血吸虫感染已被国际癌症研究机构归类为人类致癌可能。越来越多的流行病学和病理学证据牵涉到结直肠癌中的日本血吸虫感染, 导致肿瘤具有独特的生物学行为。尽管目前缺乏实验证据, 但可用的流行病学和病理

数据的共识也强烈暗示了日本血吸虫感染与结直肠癌之间的关联。血吸虫相关的结直肠癌的一些特点已经有文献报道, 包括诊断发病年龄晚, 多在 60~70 岁, 男性居多, 罹患肿瘤的部位以远端大肠为主, 以及预后不良等。

6 保护因素

针对结直肠癌的保护因素, 目前研究已明确的保护因素如下。

1. 合理饮食

现有研究证据表明膳食纤维、全谷物、乳制品的摄入可降低结直肠癌发病风险。膳食纤维, 特别是不溶性纤维, 可通过减少粪便运输时间和增加粪便的体积进而减少结直肠上皮细胞对肠道内致癌物质的暴露。另一个提出的机制涉及与肠道微生物群的相互作用。到达结肠但未消化的可溶性纤维很容易被厌氧肠道微生物群发酵成短链脂肪酸 (乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等)。

人肠道细胞系的体外研究表明, 丁酸盐可促进正常结肠细胞的存活和肿瘤结肠细胞的凋亡。

已有多项大规模流行病学研究表明, 增加摄入水果和蔬菜等含有可溶性植物纤维素的食品, 可以降低结直肠腺瘤及结直肠癌发生风险。然而, 也有研究表明, 水果和蔬菜摄入量超过合理均衡饮食的标准可能几乎没有获益。

一篇纳入了 14 项研究的 meta 分析发现, 相比每日摄入水果和蔬菜少于 200 g, 每日摄入超过 800 g 可降低远端结肠癌风险, 但不会

降低近端结肠癌风险。而另一篇包含 19 项队列研究的 meta 分析得出结论，与水果和蔬菜摄入最低量相比，摄入最高量仅有微弱的保护作用，且只可预防远端结肠癌。综上，摄入量超过 100 g/d 是降低结直肠癌风险的主要原因，而在此基础上再增加摄入量的获益相对较小。

此外，增加膳食钙摄入或使用钙补充剂可能也是结直肠癌的一项保护因素。已有多个研究评估了钙与结直肠癌发生发展之间的关系，一篇包含了 1 485 例受试者的 meta 分析得出结论，补钙可显著降低结直肠腺瘤的复发风险 (RR 0.80, 95% CI 0.68–0.93)，对于钙剂的一级预防效果，目前尚缺乏大规模前瞻性研究，并且其预防作用可能取决于个体的维生素 D 受体基因型和或维生素 D 水平是否正常。

2. 改善生活方式

适当锻炼，避免久坐。有多项研究表明，有规律的适当的体力运动、适当控制热量摄入，避免肥胖、戒烟、戒酒等都有利于预防结直肠癌。大量流行病学研究和 meta 分析发现，规律的职业性和休闲性体力活动均可预防结直肠癌。相比体力活动少者，体力活动较多者的近端结肠癌风险显著降低 27%，而远端结肠癌风险降低 26%。

3. 药物使用

目前研究表明，适当剂量的阿司匹林或 NSAIDs、他汀类药物、女性激素、抗氧化剂及

血管紧张素 II 的使用有助于降低结直肠癌及结直肠腺瘤的发生率。已有研究表明，阿司匹林及其他 NSAIDs 可以预防结肠腺瘤和结直肠癌的发病。在一般风险人群中，常规应用阿司匹林和其他 NSAIDs 可使结肠腺瘤和结直肠癌的风险降低 20%~40%。英国阿司匹林随机对照试验的后期随访报告主要探讨了心血管终点，结果显示经过至少 5 年的延迟期 (潜伏期)，结直肠癌的发生率和死亡率降低 50%；小剂量和大剂量阿司匹林均有预防作用，该作用在近端结肠腺瘤中及阿司匹林疗程更长时更显著。对于绝经后女性，绝经后激素治疗与结直肠癌风险降低相关。

两项大型临床试验评估了两种他汀类对冠状动脉疾病的益处，发现这些药物可轻微降低结肠癌发病率 (次要终点)。体外和体内研究表明，血管紧张素 II 是癌症发生的促成因素，抑制血管紧张素 II 可以减缓结肠癌细胞生长，提示血管紧张素 II 可能对于结直肠癌具有保护作用。

绝大多数分子和遗传数据表明，维生素 D 对结直肠肿瘤具有保护作用，流行病学研究还表明，维生素 D 缺乏症与结直肠肿瘤的发生有关。在全球范围内，在对结直肠肿瘤进展过程中 CYP27B1 和 CYP24A1 水平的改变的研究结果支持维生素 D 在预防和 (或) 早期治疗结直肠肿瘤中的作用。