

早发性结直肠癌相关危险因素的研究进展

柳 健 廖 斐 董卫国

摘 要 结直肠癌是严重威胁人类健康的全球性公共卫生问题, 尽管近年来其总体的发生率和病死率趋于稳定或有所下降, 但早发性结直肠癌 (early-onset colorectal cancer, EOCRC) 的发生率和病死率却出现增长趋势, 而且通常在较晚期被诊断, 预后较差。EOCRC 的发生与遗传、生活方式、饮食、肠道微生态等因素密切相关。本文通过对 EOCRC 相关危险因素的研究文献进行综述, 以期对 EOCRC 的防治提供理论依据。

关键词 早发性结直肠癌 危险因素 筛查 预防

中图分类号 R735.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.05.007

在 2020 年全球癌症发生率排名前 10 位的癌症中, 结直肠癌新发病例为 193.2 万例, 居第 3 位, 在病死率方面居第 2 位, 为 93.5 万例^[1]。近年来通过早期筛查、监测及治疗, 尽管结直肠癌总体的发生率和病死率趋于稳定或有所下降, 但早发性结直肠癌 (early-onset colorectal cancer, EOCRC) 的发生率和病死率却出现增长趋势^[2]。EOCRC 是指年龄 < 50 岁确诊结直肠癌的个体, 目前发病原因及相关机制尚未完全明确, 与晚发性结直肠癌 (年龄 ≥ 50 岁) 比较, EOCRC 通常在较晚期被诊断, 预后较差^[2]。近年来, 对 EOCRC 相关危险因素的研究已有较大的进步, 根据相关危险因素对高危人群积极进行早期筛查, 对 EOCRC 的预防和治疗具有重要意义。

一、个体因素

1. 性别及年龄: 结直肠癌的发病存在性别差异, 男性发生率高于女性, EOCRC 同样表现为男性易感^[3,4]。近年来研究显示, 男性患 EOCRC 的概率是女性的 2.2 倍^[5]。

结直肠癌的发生率随着年龄的增长而逐渐增长, 25 岁之前处于较低水平, 25 岁以后则快速增长^[3]。一项研究探讨了年龄与 EOCRC 发生的关系, 并观察到随着年龄的增长, 患 EOCRC 的风险显著增加^[5]。在一项包含 269 例 EOCRC 患者的研究中, 4% 的患者在 20 ~ 29 岁时被诊断, 22% 的患者在 30 ~ 39 岁时被诊断, 73% 的患者在 40 ~ 49 岁时被诊断^[4]。Low

等^[4]证明了类似的趋势, 发现 EOCRC 的中位年龄为 46 岁, 88% 的病例发生在 40 ~ 49 岁。吴春晓等^[6]研究发现, 中国人群的结直肠癌发生率自 40 岁开始上升, 并且从 50 岁起上升趋势显著。由于大部分 EOCRC 病例发生在 40 ~ 49 岁, 因此在 40 岁或 45 岁开始进行早期筛查是合理的, 尤其是男性群体。

2. 种族或族裔: 不同种族或族裔 EOCRC 的发生率存在差异。有研究显示, 白色人种与 EOCRC 发生显著相关^[5]。但 Holowatyj 等^[7]却发现有色人种患 EOCRC 的比例更高, 几乎是白色人种的 2 倍。另有研究显示, EOCRC 患者更可能是黑色人种或亚洲人^[4]。鉴于不同研究在设计及研究样本上存在异质性, 因此结果可能存在差异, 未来需要更多的研究来进一步明确 EOCRC 中的种族或族裔差异。

二、家族史

EOCRC 的发生具有明显的遗传倾向。一级亲属有结直肠癌家族史已被证明会使患结直肠癌的总体风险增加 1 倍^[8]。近年来开展的一项 Meta 分析显示, 家族史可能是 EOCRC 更强的致病风险因素^[5]。家族史和遗传因素约占 EOCRC 发病风险的 30%^[9,10]。EOCRC 中突变负担的总患病率约为 16%, 其中一半为 Lynch 综合征突变, 另一半是其他突变 [包括腺瘤性结肠息肉病相关基因 (APC)、MuT-YH 基因和 BRCA1/BRCA2 基因等]^[10]。

发病年龄较年轻是诊断遗传性肿瘤综合征的标志之一, Lynch 综合征是 EOCRC 致病因素中最常见的遗传性肿瘤综合征, Lynch 综合征患者终生患结直肠癌的风险为 50% ~ 70%, 其中 40% 的结直肠癌患者发病年龄在 40 岁之前^[11]。但是无相关家族史的人群并不能完全排除遗传性肿瘤综合征, 因为问诊时

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81602117)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院消化内科

通信作者: 董卫国, 主任医师, 教授, 博士生导师, 电子信箱: dong-

weiguo@whu.edu.cn

可能由于沟通不到位而没有获得确切的家族史信息,或者存在其他尚未发现的遗传基因。基于家族史的筛查已成为早期发现和预防 EOCRC 的一项重要筛查策略,与普通人群比较,已经推荐有结直肠癌家族史的个体进行早期筛查,但未来的研究也需相应地检查 50 岁之前有其他癌症家族史是否与 EOCRC 风险增加相关,对其他癌症家族史的研究可能会导致更精细的靶向筛查策略。

三、生活方式及饮食

1. 生活方式:EOCRC 的发生风险与人们的生活方式密切相关,饮酒、久坐、压力因素等被认为是 EOCRC 发病的潜在危险因素。研究发现,饮酒量与 EOCRC 的风险增加有显著相关性,虽然吸烟是结直肠癌的一个危险因素,但与 EOCRC 没有显著相关性。研究显示,吸烟与 EOCRC 风险之间的关系并不显著,与从不吸烟比较,当前吸烟或以前吸烟与 EOCRC 发生率均无相关性^[5]。久坐的生活方式是 EOCRC 的一个新兴风险因素,研究发现,久坐看电视会增加 EOCRC 的发生风险,尤其是直肠部位的患癌风险^[12]。感知压力是一种外部暴露因素,在 EOCRC 中需要特别注意。压力不仅会增加患直肠癌的风险,而且怀孕期间的压力也会增加后代患结直肠癌的风险^[13,14]。全球感知压力的增加与 EOCRC 的增加平行,炎症环境、先天免疫、免疫细胞功能和微生物组在压力下受损,受损的免疫系统某种程度上有助于 EOCRC 发生^[14,15]。慢性压力可能会损害免疫反应,导致疾病进展,在 EOCRC 人群中考虑应激和应激介质对疾病进展机制的生物学影响是至关重要的^[7]。

2. 饮食:饮食是导致 EOCRC 发生的一个关键因素,高脂、高热量、低纤维饮食和含硫微生物饮食可能是诱发本病的危险因素之一。西式饮食因饱和脂肪含量高、富含红肉、纤维含量低,成为众所周知的结直肠癌危险因素,而坚持地中海饮食等更健康的饮食方式则有助于预防结直肠癌^[16]。Zheng 等^[17]通过纳入 29474 例研究对象评估饮食模式与早发性结直肠腺瘤之间的关系,研究显示,西式饮食与早发性结直肠腺瘤风险呈正相关,而谨慎饮食模式(prudent diet)与早发性结直肠腺瘤风险呈负相关。值得注意的是,这种相关性主要局限于高危腺瘤,且在很大程度上是由于远端结肠和直肠中的腺瘤关联驱动的。

近年来一项前瞻性队列研究发现,含硫微生物饮食与 EOCRC 先兆风险增加有关。含硫微生物饮食

的特点是加工肉类的摄入量高,而蔬菜和豆类的摄入量低。微生物可代谢饮食中的硫产生硫化氢,而硫化氢是一种胃肠道致癌物。Nguyen 等^[18]在校正已知风险因素后发现,加工肉类、酒、低热量饮料与硫代谢相关微生物的富集呈正相关,而果汁、豆类、蔬菜、啤酒、甜品与硫代谢相关微生物的富集呈负相关,较高的硫代谢微生物饮食评分与早发性结直肠腺瘤的风险增加相关,特别是具有较高风险组织学特征的腺瘤。

Hur 等^[19]研究了含糖饮料与 EOCRC 之间的关系,发现成年期和青春期摄入较多的含糖饮料与女性 EOCRC 的风险增加有关。研究显示,与成年期每周摄入 <1 份含糖饮料的个体比较,每日摄入 ≥ 2 份含糖饮料的女性患 EOCRC 的风险增加 118%,且每日多摄入 1 份含糖饮料,EOCRC 风险增加 16%。13 ~ 18 岁含糖饮料摄入量每日增加 1 份,则 EOCRC 的风险增加 32%。用人造甜味饮料、咖啡、低脂或全脂牛奶代替成年期每日 1 份的含糖饮料摄入量,则 EOCRC 风险可降低 17% ~ 36%。减少青少年和成年早期含糖饮料的消费量或可有助于减少年轻群体 EOCRC 的发生。以上研究揭示了饮食在 EOCRC 中的相关作用,为后续研究提供了初步但有力的支持。

四、代谢综合征

EOCRC 的发生与代谢综合征密切相关。高脂血症已被证明是结直肠癌的一般危险因素,而一项 Meta 分析研究显示,高脂血症与 EOCRC 的发展显著相关,可能是 EOCRC 更强的危险因素^[4]。肥胖是 EOCRC 的一个强危险因素,其在年轻一代中患病率的增加很可能是 EOCRC 增加的主要原因。研究发现,肥胖个体($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$)患 EOCRC 的风险较体重正常个体明显升高($OR = 1.42, 95\% \text{ CI}: 1.19 \sim 1.68$),且随着 BMI 的增加,EOCRC 发生风险也逐渐增加^[20]。同样地,在另一项前瞻性队列研究中发现,肥胖者($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)患 EOCRC 的风险比 BMI 为 $18.5 \sim 22.9 \text{ kg/m}^2$ 的正常者增加了近 1 倍^[21]。Kim 等^[22]研究了 EOCRC 与糖尿病的关系,发现年龄 < 50 岁且患有 2 型糖尿病的患者结直肠癌和晚期腺瘤的风险增加。另有研究显示,代谢综合征与 EOCRC 风险增加相关,且 40 ~ 44 岁的个体比 45 ~ 49 岁的个体诊断 EOCRC 的相关性更强。值得注意的是,代谢综合征和 EOCRC 之间的相关性在结肠癌中比在直肠癌中更显著^[23]。这些研究明确了代谢因素在 EOCRC 病因和预防中的重要性,为后续的防治提供了有力参考。

五、抗生素

不恰当的抗生素使用可能和 EOCRC 发病相关。Simin 等^[24]通过 Meta 分析研究抗生素使用和结直肠癌之间的关系发现,在曾经使用过抗生素的个体中,合并结直肠癌的风险增加($ES = 1.17, 95\% \text{ CI}: 1.05 \sim 1.30$),特别是对于广谱抗生素($ES = 1.70, 95\% \text{ CI}: 1.26 \sim 2.30$),但这种风险关联并不适用于窄谱抗生素($ES = 1.11, 95\% \text{ CI}: 0.93 \sim 1.32$)。

由于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。Cao 等^[25]通过研究抗生素使用与结直肠腺瘤发现,成年早期至中期抗生素的使用与结直肠腺瘤的风险增加有关,特别是在近端结肠。这些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^[26]。综上所述,抗生素的使用可能增加 EOCRC 的风险,目前关于抗生素与 EOCRC 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。

六、肠道微生态

肠道微生物群和宿主有着复杂的共生关系,微生物群维持肠道内环境稳定并在健康情况下保护肠道免受炎症和癌症侵袭,随着肠道微生态研究的逐步深入,越来越多的证据显示,肠道菌群与结直肠癌显著相关。

研究发现,几种细菌已被证明是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,这些黏附素与肿瘤细胞结合并通过激活致癌 Wnt/ β -catenin 信号通路,调节免疫细胞浸润和抗肿瘤免疫直接促进癌变。产肠毒素脆弱类杆菌在结肠黏膜中形成生物膜,促进炎症和肿瘤的发展。类似地,表达聚酮合酶的大肠杆菌通过产生基因毒素大肠杆菌素和随后的 DNA 损伤致癌^[27,28]。

此外,肠道菌群失调也可能与 EOCRC 发病有关。Yang 等^[29]研究发现,结直肠癌患者肠道菌群多样性明显降低,与同龄对照组比较,EOCRC 组肠道菌群多样性降低,但显著高于晚发性结直肠癌组,且 EOCRC 组肠道菌群具有独特的多样性。研究同时发现,EOCRC 具有独特的细菌代谢特征,即以 DNA 结合和 RNA 依赖的 DNA 生物合成过程为主,这表明细胞具有更强的增殖和侵袭能力。因此,EOCRC 特异性微生物群表现为更容易发生恶性进展的代谢状态,

这有力解释了年轻患者预后较差的原因。

除了直接促进结直肠癌外,微生物群还可能通过介导饮食产生影响。某些微生物可以通过生成丁酸盐、叶酸和生物素来调节饮食对结肠癌风险的影响,结直肠癌相关微生物群有助于致癌表观遗传特征。高脂饮食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,这些有害细菌产物可进入肠道循环并引起炎症。暴露于抗生素、压力和某些饮食成分等会导致微生态失调,而微生态失调则会对导致结直肠癌的机制产生直接影响,并且这些暴露因素本身又与 EOCRC 密切相关。因此,尽量避免不利的暴露因素对维持肠道微生态平衡乃至 EOCRC 的防治至关重要。

综上所述,目前的研究表明部分已经确定的结直肠癌危险因素同样在 EOCRC 发生中起作用,但 EOCRC 的相关研究仍有待于进一步完善,需要后续更多的系统性研究。此外,临床医生需加强对 EOCRC 的认识,提高警惕性,根据相关危险因素对高危人群积极进行早期筛查。随着科学技术的发展,对 EOCRC 病因和机制的研究将更加深入,更多的危险因素会被逐渐发现,为 EOCRC 防治提供新思路。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay 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): 209–249
- 2 Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, *et al.* Early-onset colorectal cancer in young individuals [J]. *Mol Oncol*, 2019, 13 (2): 109–131
- 3 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020, 北京) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(1): 16–38
- 4 Gausman V, Dornblaser D, Anand S, *et al.* Risk factors associated with early-onset colorectal cancer [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(12): 2752–2759
- 5 Low EE, Demb J, Liu L, *et al.* Risk factors for early-onset colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(2): 492–501
- 6 吴春晓, 顾凯, 龚杨明, 等. 2015 年中国结直肠癌发病和死亡情况分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(4): 241–245
- 7 Holowatyj AN, Perea J, Lieu CH. Gut instinct: a call to study the biology of early-onset colorectal cancer disparities [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(6): 339–340
- 8 Roos VH, Mangas-Sanjuan C, Rodriguez-Gironde M, *et al.* Effects of family history on relative and absolute risks for colorectal cancer: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(13): 2657–2667
- 9 Strum WB, Boland CR. Clinical and genetic characteristics of colorectal cancer in persons under 50 years of age: a review [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(11): 3059–3065

- 10 Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, *et al.* Prevalence and spectrum of germline cancer susceptibility gene mutations among patients with early – onset colorectal cancer[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(4): 464 – 471
- 11 Sehgal R, Sheahan K, O’Connell PR, *et al.* Lynch syndrome: an updated review[J]. Genes (Basel), 2014, 5(3): 497 – 507
- 12 Nguyen LH, Liu PH, Zheng X, *et al.* Sedentary behaviors, TV viewing time, and risk of young – onset colorectal cancer[J]. JNCI Cancer Spectr, 2018, 2(4): pky073
- 13 Kikuchi N, Nishiyama T, Sawada T, *et al.* Perceived stress and colorectal cancer incidence: the japan collaborative cohort study[J]. Sci Rep, 2017, 7: 40363
- 14 Zhang Q, Berger FG, Love B, *et al.* Maternal stress and early – onset colorectal cancer[J]. Med Hypotheses, 2018, 121: 152 – 159
- 15 Tilg H, Adolph TE, Gerner RR, *et al.* The intestinal microbiota in colorectal cancer[J]. Cancer Cell, 2018, 33(6): 954 – 964
- 16 Castelló A, Amiano P, Fernández de Larrea N, *et al.* Low adherence to the western and high adherence to the mediterranean dietary patterns could prevent colorectal cancer[J]. Eur J Nutr, 2019, 58(4): 1495 – 1505
- 17 Zheng X, Hur J, Nguyen LH, *et al.* Comprehensive assessment of diet quality and risk of precursors of early – onset colorectal cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(5): 543 – 552
- 18 Nguyen LH, Cao Y, Hur J, *et al.* The sulfur microbial diet is associated with increased risk of early – onset colorectal cancer precursors [J]. Gastroenterology, 2021, 161(5): 1423 – 1432
- 19 Hur J, Otegbeye E, Joh HK, *et al.* Sugar – sweetened beverage intake in adulthood and adolescence and risk of early – onset colorectal cancer among women[J]. Gut, 2021, 70(12): 2330 – 2336
- 20 Li H, Boakye D, Chen X, *et al.* Association of body mass index with risk of early – onset colorectal cancer: systematic review and Meta – analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(11): 2173 – 2183
- 21 Liu PH, Wu K, Ng K, *et al.* Association of obesity with risk of early – onset colorectal cancer among women [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(1): 37 – 44
- 22 Kim JY, Jung YS, Park JH, *et al.* Different risk factors for advanced colorectal neoplasm in young adults [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(13): 3611 – 3620
- 23 Chen H, Zheng X, Zong X, *et al.* Metabolic syndrome, metabolic comorbid conditions and risk of early – onset colorectal cancer[J]. Gut, 2021, 70(6): 1147 – 1154
- 24 Simin J, Fornes R, Liu Q, *et al.* Antibiotic use and risk of colorectal cancer: a systematic review and dose – response Meta – analysis[J]. Br J Cancer, 2020, 123(12): 1825 – 1832
- 25 Cao Y, Wu K, Mehta R, *et al.* Long – term use of antibiotics and risk of colorectal adenoma[J]. Gut, 2018, 67(4): 672 – 678
- 26 Zhang J, Sears CL. Antibiotic use impacts colorectal cancer: a double – edged sword by tumor location? [J]. J Natl Cancer Inst, 2022, 114(1): 1 – 2
- 27 Tilg H, Adolph TE, Gerner RR, *et al.* The intestinal microbiota in colorectal cancer[J]. Cancer Cell, 2018, 33(6): 954 – 964
- 28 Song M, Chan AT, Sun J. Influence of the gut microbiome, diet, and environment on risk of colorectal cancer[J]. Gastroenterology, 2020, 158(2): 322 – 340
- 29 Yang Y, Du L, Shi D, *et al.* Dysbiosis of human gut microbiome in young – onset colorectal cancer[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 6757
(收稿日期: 2021 – 12 – 16)
(修回日期: 2022 – 01 – 11)

(接第 63 页)

- 10 Romano S, D’Angelillo A, Pacelli R, *et al.* Role of FK506 – binding protein 51 in the control of apoptosis of irradiated melanoma cells [J]. Cell Death Differ, 2010, 17(1): 145 – 157
- 11 Romano S, D’Angelillo A, Staibano S, *et al.* FK506 – binding protein 51 is a possible novel tumoral marker [J]. Cell Death Dis, 2010, 1: e55
- 12 邱林, 王爽, 刘涵, 等. FK506 结合蛋白在肿瘤中的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2021, 50(4): 17 – 20
- 13 Wang T, Li BY, Danielson PD, *et al.* The immunophilin FKBP12 functions as a common inhibitor of the TGF beta family type I receptors [J]. Cell, 1996, 86(3): 435 – 444
- 14 Thorat MA, Balasubramanian R. Breast cancer prevention in high – risk women [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2020, 65: 18 – 31
- 15 Mobus V, Luck HJ, Ladda E, *et al.* Phase III randomised trial comparing intense dose – dense chemotherapy to tailored dose – dense chemotherapy in high – risk early breast cancer (GAIN – 2) [J]. Eur J Cancer, 2021, 156: 138 – 148
- 16 董学君, 吕徐王. ASPM 基因在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(4): 93 – 99
- 17 庾建中, 王静仪, 袁泳铖, 等. PD_L1 在乳腺癌中的表达及其临床病理意义和预后分析[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(15): 4 – 7
- 18 Annett S, Moore G, Robson T. FK506 binding proteins and inflammation related signaling pathways; basic biology, current status and future prospects for pharmacological intervention [J]. Pharmacol Ther, 2020, 215: 107623
- 19 Qiu L, Liu H, Wang S, *et al.* FKBP11 promotes cell proliferation and tumorigenesis via p53 – related pathways in oral squamous cell carcinoma [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 559: 183 – 190
- 20 Gao Z, Yu F, Jia H, *et al.* FK506 – binding protein 5 promotes the progression of papillary thyroid carcinoma [J]. J Int Med Res, 2021, 49(4): 1 – 13
- 21 Ramadori G, Ioris RM, Villanyi Z, *et al.* FKBP10 regulates protein translation to sustain lung cancer growth [J]. Cell Rep, 2020, 30(11): 3851 – 3863
- 22 张裕豪, 周宇. FKBP10 基因与疾病关系的研究进展 [J]. 海南医学, 2021, 32(1): 104 – 107
- 23 Romano S, Mallardo M, Chiurazzi F, *et al.* The effect of FK506 on transforming growth factor beta signaling and apoptosis in chronic lymphocytic leukemia B cells [J]. Haematologica, 2008, 93(7): 1039 – 1048
- 24 Zhang S, Wang C, Ma B, *et al.* Mutant p53 drives cancer metastasis via RCP – mediated hsp90alpha secretion [J]. Cell Rep, 2020, 32(1): 107879
(收稿日期: 2021 – 11 – 22)
(修回日期: 2021 – 12 – 17)