

进展期结直肠腺瘤化学预防的研究现状

高建丽¹, 马臻棋^{2*}, 王学红², 武先蓉¹, 曾 宁¹

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院消化内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月10日; 录用日期: 2022年5月27日; 发布日期: 2022年6月13日

摘 要

进展期结直肠腺瘤(advanced colorectal adenoma, ACA)是结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的重要前体, 大多数CRC都是从腺瘤演变而来, 而且ACA的恶变率更高。近年来, 化学预防再一次成为热点话题, 力争早期积极有效控制腺瘤的进一步发展和减少复发。目前ACA有关化学预防有非甾体抗炎药、他汀类及胆酸类药物, 本文就ACA的化学预防相关药物作一综述。

关键词

进展期结直肠腺瘤, 晚期腺瘤, 结直肠肿瘤, 化学预防

Research Status of Chemoprevention in Advanced Colorectal Adenoma

Jianli Gao¹, Zhenqi Ma^{2*}, Xuehong Wang², Xianrong Wu¹, Ning Zeng¹

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 10th, 2022; accepted: May 27th, 2022; published: Jun. 13th, 2022

Abstract

Advanced colorectal adenoma (ACA) is an important precursor of colorectal cancer. Most colorectal cancers (CRC) evolve from adenomas, and ACA has a higher rate of malignant transformation. In recent years, chemoprevention has once again become a hot issue, striving to actively and effectively control the further development of adenomas and reduce recurrence in the early stage. At present, there are non-steroidal anti-inflammatory drugs, statins and bile acids related to ACA

*通讯作者。

chemoprevention. This article reviews the chemoprevention related drugs of ACA.

Keywords

Advanced Colorectal Adenoma, Advanced Adenoma, Colorectal Neoplasms, Chemoprevention

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结直肠癌(colorectal cancers, CRC)是全球最常见的癌症之一,也是发病率和死亡率的主要原因。而大多数 CRC 被认为是由癌前腺瘤发展而来,其中晚期腺瘤的恶性转化风险最高[1] [2]。进展期结直肠腺瘤(advanced colorectal adenoma, ACA)也称晚期腺瘤:即直径 > 10 mm,或含有绒毛成分,或有重度异型增生或高级别上皮内瘤变。“正常粘膜-腺瘤-癌”路径是公认的 CRC 三部曲,其中腺瘤到癌症的自然过渡史需 10 至 15 年,为干预和癌症预防提供了广泛的机会。更重要的是晚期腺瘤因癌变几率大是重要的前体病变和预防目标。化学预防是在过去二十年中出现的一门科学,它提供了一种降低癌症发病率和死亡率的替代方法。它涉及长期使用各种口服药物,这些药物可以延迟、预防甚至逆转结直肠腺瘤的发展,并干扰从腺瘤到癌的多步骤进展。化学预防在高危人群中尤为重要。

2. 非甾体抗炎药

传统的非甾体抗炎药(tNSAID)抑制环氧合酶两种异构体(COX-1 和 COX-2)。在胃肠道中,COX-1 产生参与胃肠道粘膜防御和修复的前列腺素。COX-2 除了在一些组织中组成型表达,还在许多肿瘤的致癌过程中表达,包括胃肠道肿瘤,尤其是 CRC。非甾体抗炎药在结肠中的有益作用:阿司匹林(aspirin, ASA)和其他非甾体抗炎药作为潜在的癌症化学预防剂受到了广泛关注。同时 ASA 被广泛认为是治疗腺瘤的化学预防剂。早期,国外一项大型研究中显示,有结肠腺瘤病史的人群在 1 年随访后服用 81 mg ASA,腺瘤和 ACA 发病率分别降低了 19%和 41% [3]。最近有学者提出:低剂量 ASA 降低了 ACA 的发病风险;同时,低剂量 ASA 可降低 20%的复发风险,对复发性腺瘤有显著的预防作用[4]。ASA 单用还是联合药效会更好? 国外研究表明:ASA 和布洛芬的联合使用总体上与远端腺瘤,尤其是 ACA 的发病风险显著降低相关[5];这表明它们可能更能抑制进展,而不是阻止肿瘤的发生。

塞来昔布是临床常用的非甾体抗炎药之一,主要用于治疗骨关节炎、类风湿性关节炎、炎症性肌肉骨骼等炎症性疾病。与其他非甾体抗炎药相比,塞来昔布的毒副作用较低,尤其是最常见的胃肠道出血和胃溃疡等[6]。2004 年,西乐葆(塞来昔布)首次获得美国联邦药物管理局(USFDA)的批准,以减少家族性腺瘤性息肉病(FAP)中息肉的形成。那对于 ACA 疗效会如何? 一项长达 3 年的安全性荟萃分析中得出:塞来昔布 400 mg/天可能被认为是用于高危腺瘤(包括晚期腺瘤)的一种更安全化学预防剂,也不会增加心血管风险;与每日两次 200 mg 相比更能降低心血管风险[7]。但遗憾的是:塞来昔布停药 2 年后腺瘤风险就会增加[7]。同样研究发现:服用塞来昔布(每天 400 mg),5 年后发现的腺瘤复发或晚期腺瘤发病率降低 41% [8]。但 ASA 和塞来昔布长期疗效分析受到随访时间的限制,缺乏强有力的数据。而且疗效和不良事件都是累积性的,所以非甾体抗炎药未来研究可能需要长期进行,以充分阐明该药物在风险和效益方面的真正平衡。因此,在临床上医生可以对 ACA 患者进行其他疾病的评估后(特别是心血管方面)选用

ASA 或塞来昔布以延缓病情进展及降低复发率。

3. 他汀类药物

他汀类药物是 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,通常用于降脂,临床上主要降低胆固醇尤其是低密度脂蛋白-胆固醇,治疗动脉粥样硬化,已经成为冠心病预防和治疗的最有效药物。近年来,他汀类药物还可以抗肿瘤作用(尤其是结直肠癌),其主要机制是抑制人 CRC 细胞系增殖,促进细胞凋亡[9]。最近研究表明,他汀类药物通过抑制甲羟戊酸途径可以抑制 CRC 细胞系的生长和增殖[10]。一项有关预后的荟萃分析表明:他汀类药物的使用可能与 CRC 中较低的癌症特异性死亡率显著相关,是 CRC 预后的保护因素(病例对照研究:HR = 0.80, 95% CI 0.74 至 0.87, $I^2 = 63.1%$, Q 检验的 p 值 = 0.008; 队列研究:HR = 0.63, 95% CI 0.49 至 0.80, $I^2 = 0.0%$, Q 检验的 p 值 = 0.651) [11]。而关于他汀类药物对晚期腺瘤影响分析中存在争议。早期,一项关于随访长达 3 至 5 年的回顾性研究发现:在结肠镜检查间隔期间连续使用他汀类药物或未使用他汀类药物的患者相比,他汀类药物的使用与 3 至 5 年期间晚期腺瘤的发生率降低 29%;此外,连续使用他汀类药物的患者在随访结肠镜检查中发现的腺瘤明显更小且更少[12]。随后,一项对 2626 名在结肠镜下切除结肠腺瘤的退伍军人的研究发现,在连续服用他汀类药物 3~5 年的受试者中,晚期腺瘤风险降低 29% [13]。但是,对多个腺瘤化学预防试验的二次分析发现,他汀类药物的使用与晚期腺瘤之间没有关联,使用他汀类药物 3 年或 3 年以上会增加腺瘤风险[14]。最新有关黑人研究报道阿托伐他汀与阿司匹林化学预防药物联合服用超过 4 年的黑人中,晚期腺瘤的发展也没有差异[15];这是否与种族有关尚不清楚,缺乏不同种族之间的对照研究。目前确实无法证明他汀类药物对 ACA 及其他腺瘤明确的获益证据,而且国内相关研究甚少,此后更需要进行更多的研究以明确长期使用他汀类药物的效果、必要的剂量、与其他化学预防药物的理想组合,以及最可能受益于他汀类药物治疗的亚组等。

4. 二甲双胍

2 型糖尿病是 CRC 的危险因素,因为高血糖环境和胰岛素抵抗能够增加癌症风险[16]。二甲双胍是一种双胍化合物,常用于 T2DM 的一线治疗。除了降糖外,还可以抗肿瘤,其机制有激活一磷酸腺苷活化的蛋白激酶,该激酶抑制 mTOR 通路以防止细胞增殖[17]。二甲双胍还可能通过抑制细胞周期蛋白 D1 表达或 Rb 磷酸化来减缓冲瘤生长[18]。一项荟萃分析限制在对同时服用抗糖尿病药物的研究进行调整的情况下,二甲双胍使用者的结直肠癌发病率降低更为温和(11%) (调整后的 OR 为 0.88; 95%可信区间为 0.78~0.99) [19]。二甲双胍对腺瘤的化学预防作用也有所评估:在晚期腺瘤中,对来自四项研究的 3884 名患者(二甲双胍 $n = 1388$,非二甲双胍 $n = 2496$)的汇总分析表明,二甲双胍显著降低晚期腺瘤的风险 39% [20]。这与 Mansourian 等[21]研究结果一致。这些结果表明,二甲双胍对癌前病变的保护作用可能大于对腺瘤本身的保护作用。因为研究表明晚期腺瘤的胰岛素和 IGF-1 水平与此有更强的相关性。这表明 IGF-1 可能参与了良性结直肠病变的进展,并增加了 T2DM 患者从良性腺瘤进展为癌的风险[22] [23]。服用多大剂量会达到真正的效益,有研究报道低剂量二甲双胍(250 mg/d)对异时性大肠息肉或腺瘤的化学预防作用,结果表明,使用二甲双胍 1 年后,总息肉的发生率(RR, 0.67; 95%可信区间, 0.47~0.97)以及晚期腺瘤或多发腺瘤病史的发生率(RR, 0.60; 95%可信区间, 0.40~0.92)显著降低[24]。因此,二甲双胍的使用对晚期腺瘤的发生、恶性转化和进展具有保护作用,而且该药物获取方便、价格优惠,不管是 T2DM 患有晚期腺瘤者还是其他晚期腺瘤者都是福音,在临床上可在医师的指导下酌情使用。

5. 熊去氧胆酸

熊去氧胆酸(UDCA)是由肠道细菌转化脱氧胆酸产生的一种次级胆汁酸,是肠道屏障完整性的关键调

节因子,对脂质代谢至关重要。UDCA也是一种历史悠久的药物,主要用于溶解胆固醇结石、治疗原发性胆管炎和其他肝胆疾病。近年来,UDCA是研究热点,发现可作为一种化学保护剂或化学治疗剂在癌症中的潜力,以及肿瘤活性衍生物的设计;甚至,最新研究发现UDCA似乎使感染新型冠状病毒的难治性精神分裂症患者减少炎症和避免细胞死亡的有效策略[25]。UDCA与腺瘤的关系出现性别差异:研究表明UDCA显著降低了男性患大型和晚期腺瘤的风险,女性患大型和晚期腺瘤的风险呈上升趋势;发现表明性别是结肠UDCA活性的调节因子[26]。同样:有关研究显示UDCA通过增加某些分类群(瘤胃球菌、布劳提亚菌、粪杆菌和 *prausnitzii*)的共存来影响微生物群落;该研究还发现使用UDCA治疗三年后,增加了男性中 *prausnitzii* 粪杆菌的丰度,减少了瘤胃球菌的数量,这与降低腺瘤风险显著相关[27]。目前此类研究受限(尤其是女性样本量),对于性别差异仍需要进一步研究,首先是为了确认,其次是为了确定是否可以用微生物组相关机制来解释。因此,UDCA对晚期腺瘤的预防作用还需要进行大量对照研究,取得显著疗效后才可以适用于临床。

6. 叶酸

叶酸(folic acid, FA)被称为叶酸、翼谷氨酸或维生素 B9,以叶酸的形式存在于绿叶蔬菜、豆类和谷物中[28]。通过实验研究表明,与膳食叶酸相比,合成 FA 具有更高的生物利用度,可能会导致代谢血浆 FA 升高,这被称为自然杀伤细胞抑制剂细胞因子抑制剂[29]。由于叶酸在 DNA 甲基化、修复和核苷酸合成中的作用,几十年来叶酸一直是 CRC 化学预防研究的重点;在 13 项前瞻性队列研究的大型汇总分析中,叶酸总摄入量越高,结肠癌风险越低[30]。关于 FA 与 ACA 的关系评估结果让我们喜忧参半。3 年内每天服用高剂量叶酸可防止结直肠腺瘤复发,这个现象在患有大腺瘤或晚期腺瘤及在左侧腺瘤患者和小于 70 岁的患者中尤为明显,这些受试者反应性增加可能是由于更好的活跃叶酸转运系统导致更多的叶酸组织积累的结果[31]。这一推论的基础来自 Mennan 等人的观察结果表明粘膜叶酸水平可能是腺瘤发展的决定因素[32]。然而一项为期七年的补充 FA 的大型随机对照试验报告了需要进一步研究 FA 与晚期腺瘤风险较高的相关性[33]。对于此类相关研究需要更远的路要走,而且膳食中的 FA 和合成的 FA 需要强有力的证据说明对 ACA 最大化的效益,此外需要长期随访评估整体的获益风险,以最小的风险和副作用获得最大的益处。

7. 钙和维生素 D

钙、维生素 D 和维生素 D 受体(VDR)参与维持肠粘膜屏障的完整性钙可以通过形成不溶性肥皂结合结肠腔中的胆汁和脂肪酸,从而防止它们损害结肠粘膜,从而促进炎症,这反过来可能有助于维持健康的肠道屏障。VDR 通过保持上皮连接复合体的完整性,增加结肠上皮的粘膜再生和愈合能力,在粘膜屏障功能中发挥重要作用。维生素 D 和钙作为人体的重要营养素,被认为是癌症的候选化学预防因子,引起了肿瘤学家的广泛关注。研究表明,每天补充 1 克钙和 400 IU 维生素 D,但不随机服用个人钙或维生素 D 的人,患大肠癌的风险降低 17% [34]。对腺瘤同样有效:一项评估钙对腺瘤复发影响的随机临床试验结果表明,钙可能在预防腺瘤复发中发挥作用[35]。ACA 作为 CRC 的重要前体,更需要明确的评估二者间的关系:有研究检查了钙补充剂(1200 mg/天)对不同类型的大肠息肉的影响,报告称钙对晚期腺瘤的保护作用大于其他类型的息肉[36]。最近有学者提出:钙摄入与晚期大肠腺瘤九项研究探讨了钙摄入与晚期大肠腺瘤(腺瘤 > 1 cm 或高危腺瘤)之间的关系,钙的摄入对晚期腺瘤有保护作用及降低腺瘤的复发[37]。综合上述结果显示,钙对减少晚期腺瘤有显著作用,还发现与女性相比,男性摄入钙可以降低晚期腺瘤的风险,后者更容易发展为恶性肿瘤[38]。因此可见,钙和维生素 D 对于不同风险人群都可获益,具有相关风险人群服用时需在临床医师的指导下,以合适的剂量带来最大化的疗效。

8. 结语

综上所述,对于 ACA 的高危人群可在临床医师的指导下合理地使用非甾体类、他汀类、二甲双胍及钙和维生素 D 等药物,以降低 CRC 的发病率及加强 CRC 的一级预防。目前,许多药物在化学预防领域取得了积极成果,但理想的化学预防药物仍有待发现,重点是无需造成损害;而且联合使用不同的药物可以最大限度地提高疗效,同时限制药物毒性。因此,在 ACA 的化学预防领域还有很远的路要走,需要进行更长时间随访后得到积极有效的结论,这样才为我们的临床提供重要依据,为病人带来最大化的利益,这将会是我们未来努力的方向。

基金项目

青海省消化系统疾病临床医学研究中心(2019-SF-L3);青海大学附属医院重点专科项目(2019-233 号)。

参考文献

- [1] Nguyen, L.H., Goel, A. and Chung, D.C. (2020) Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*, **158**, 291-302. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.059>
- [2] Song, M., Emilsson, L., Bozorg, S.R., et al. (2020) Risk of Colorectal Cancer Incidence and Mortality after Polypectomy: A Swedish Record-Linkage Study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **5**, 537-547. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30009-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30009-1)
- [3] Baron, J.A., Cole, B.F., Sandler, R.S., et al. (2003) A Randomized Trial of Aspirin to Prevent Colorectal Adenomas. *New England Journal of Medicine*, **348**, 891-899. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021735>
- [4] Zhang, Y., Chen, L. and Chen, H. (2021) A Meta-Analysis of the Correlation between Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Recurrent Colorectal Adenomatous Polyps. *American Journal of Translational Research*, **13**, 2432. <https://doi.org/10.3390/cancers13040594>
- [5] Chudy-Onwugaje, K., Huang, W.Y., Su, L.J., et al. (2021) Aspirin, Ibuprofen, and Reduced Risk of Advanced Colorectal Adenoma Incidence and Recurrence and Colorectal Cancer in the PLCO Cancer Screening Trial. *Cancer*, **127**, 3145-3155. <https://doi.org/10.1002/ncr.33623>
- [6] Arefi, H., Naderi, N., Shemirani, A.B.I., et al. (2020) Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New 1,4-Diarylazetid-2-One Derivatives (β -Lactams) as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Archiv Der Pharmazie*, **353**, Article ID: 1900293. <https://doi.org/10.1002/ardp.201900293>
- [7] Veettil, S.K., Nathisuwan, S., Ching, S.M., et al. (2019) Efficacy and Safety of Celecoxib on the Incidence of Recurrent Colorectal Adenomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Management and Research*, **11**, 561. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S180261>
- [8] Arber, N., Spicak, J., Rác, I., et al. (2011) Five-Year Analysis of the Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps Trial. *Official Journal of the American College of Gastroenterology*, **106**, 1135-1146. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.116>
- [9] Chan, K.K.W., Oza, A.M. and Siu, L.L. (2003) The Statins as Anticancer Agents. *Clinical Cancer Research*, **9**, 10-19.
- [10] Gong, L., Xiao, Y., Xia, F., et al. (2019) The Mevalonate Coordinates Energy Input and Cell Proliferation. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 327. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1544-y>
- [11] Li, L., Cui, N., Hao, T., et al. (2021) Statins Use and the Prognosis of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **45**, Article ID: 101588. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.101588>
- [12] Siddiqui, A., Pandove, S., Mahgoub, A., et al. (2008) The Long-Term Use of Statins Is Associated with a Decreased Incidence of Advanced Adenomatous Colon Polyps: 1388. *Official Journal of the American College of Gastroenterology*, **103**, S544. <https://doi.org/10.14309/0000434-200809001-01388>
- [13] Chen, Y.A., Lin, Y.J., Lin, C.L., et al. (2018) Simvastatin Therapy for Drug Repositioning to Reduce the Risk of Prostate Cancer Mortality in Patients with Hyperlipidemia. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article No. 225. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00225>
- [14] Siddiqui, A.A., Nazario, H., Mahgoub, A., et al. (2009) The Long-Term Use of Statins Is Associated with a Decreased Incidence of Adenomatous Colon Polyps. *Digestion*, **79**, 17-22. <https://doi.org/10.1159/000203636>
- [15] Renelus, B.D., Dixit, D., Nguyen, P.T., et al. (2021) Short-Term Aspirin and Statin Chemoprophylaxis Did Not Reduce the Risk of Developing Advanced Adenomatous Polyps in Black Patients. *BMC Gastroenterology*, **21**, Article No.

379. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01966-4>
- [16] Collins, K.K. (2014) The Diabetes-Cancer Link. *Diabetes Spectrum*, **27**, 276-280. <https://doi.org/10.2337/diaspect.27.4.276>
- [17] Zhou, G., Myers, R., Li, Y., *et al.* (2001) Role of AMP-Activated Protein Kinase in Mechanism of Metformin Action. *The Journal of Clinical Investigation*, **108**, 1167-1174. <https://doi.org/10.1172/JCI113505>
- [18] Hosono, K., Endo, H., Takahashi, H., *et al.* (2010) Metformin Suppresses Azoxymethane-Induced Colorectal Aberrant Crypt Foci by Activating AMP-Activated Protein Kinase. *Molecular Carcinogenesis*, **49**, 662-671. <https://doi.org/10.1002/mc.20637>
- [19] Singh, S., Singh, H., Singh, P.P., *et al.* (2013) Antidiabetic Medications and the Risk of Colorectal Cancer in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, **22**, 2258-2268. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0429>
- [20] Ng, C.A., Jiang, A.A., Toh, E.M.S., *et al.* (2020) Metformin and Colorectal Cancer: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *International Journal of Colorectal Disease*, **35**, 1501-1512. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03676-x>
- [21] Mansourian, M., Karimi, R. and Vaseghi, G. (2018) Different Effects of Metformin and Insulin on Primary and Secondary Chemoprevention of Colorectal Adenoma in Diabetes Type 2: Traditional and Bayesian Meta-Analysis. *EXCLI Journal*, **17**, 45.
- [22] Soltani, G., Poursheikhani, A., Yassi, M., *et al.* (2019) Obesity, Diabetes and the Risk of Colorectal Adenoma and Cancer. *BMC Endocrine Disorders*, **19**, Article No. 113. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0444-6>
- [23] Gao, Y., Katki, H., Graubard, B., *et al.* (2012) Serum IGF1, IGF2 and IGFBP3 and Risk of Advanced Colorectal Adenoma. *International Journal of Cancer*, **131**, E105-E113. <https://doi.org/10.1002/ijc.26438>
- [24] Higurashi, T., Hosono, K., Takahashi, H., *et al.* (2016) Metformin for Chemoprevention of Metachronous Colorectal Adenoma or Polyps in Post-Polypectomy Patients without Diabetes: A Multicentre Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **17**, 475-483. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00565-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00565-3)
- [25] Khosravi, M. (2021) Ursodeoxycholic Acid in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia Suffering from Coronavirus Disease 2019: A Hypothesis Letter. *Frontiers in Psychiatry*, **12**, Article ID: 657316. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.657316>
- [26] Alberts, D.S., Martínez, M.E., Hess, L.M., *et al.* (2005) Phase III Trial of Ursodeoxycholic Acid to Prevent Colorectal Adenoma Recurrence. *Journal of the National Cancer Institute*, **97**, 846-853. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji144>
- [27] Pearson, T., Caporaso, J.G., Yellowhair, M., *et al.* (2019) Effects of Ursodeoxycholic Acid on the Gut Microbiome and Colorectal Adenoma Development. *Cancer Medicine*, **8**, 617-628. <https://doi.org/10.1002/cam4.1965>
- [28] Wien, T.N., Pike, E., Wisløff, T., *et al.* (2012) Cancer Risk with Folic Acid Supplements: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*, **2**, e000653. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000653>
- [29] Troen, A.M., Mitchell, B., Sorensen, B., *et al.* (2006) Unmetabolized Folic Acid in Plasma Is Associated with Reduced Natural Killer Cell Cytotoxicity among Postmenopausal Women. *The Journal of Nutrition*, **136**, 189-194. <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.189>
- [30] Kim, D.H., Smith-Warner, S.A., Spiegelman, D., *et al.* (2010) Pooled Analyses of 13 Prospective Cohort Studies on Folate Intake and Colon Cancer. *Cancer Causes & Control*, **21**, 1919-1930. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9620-8>
- [31] Jaszewski, R., Misra, S., Tobi, M., *et al.* (2008) Folic Acid Supplementation Inhibits Recurrence of Colorectal Adenomas: A Randomized Chemoprevention Trial. *World Journal of Gastroenterology*, **14**, 4492-4498. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.4492>
- [32] Meenan, J., O'Hallinan, E., Scott, J. and Weir, D.G. (1997) Epithelial Cell Folate Depletion Occurs in Neoplastic but Not Adjacent Normal Colon Mucosa. *Gastroenterology*, **112**, 1163-1168. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(97\)70127-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(97)70127-6)
- [33] Chae, Y.K. and Yun, J.H. (2007) Folic Acid and Prevention of Colorectal Adenomas. *JAMA*, **298**, 1397. <https://doi.org/10.1001/jama.298.12.1397-a>
- [34] Bolland, M.J., Grey, A., Gamble, G.D., *et al.* (2011) Calcium and Vitamin D Supplements and Health Outcomes: A Reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) Limited-Access Data Set. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **94**, 1144-1149. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.015032>
- [35] Bonithon-Kopp, C., Kronborg, O., Giacosa, A., *et al.* (2000) Calcium and Fibre Supplementation in Prevention of Colorectal Adenoma Recurrence: A Randomised Intervention Trial. *The Lancet*, **356**, 1300-1306. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02813-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02813-0)
- [36] Wallace, K., Baron, J.A., Cole, B.F., *et al.* (2004) Effect of Calcium Supplementation on the Risk of Large Bowel Polyps. *Journal of the National Cancer Institute*, **96**, 921-925. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh165>

- [37] Rifkin, S.B., Giardiello, F.M., Zhu, X., *et al.* (2020) Yogurt Consumption and Colorectal Polyps. *British Journal of Nutrition*, **124**, 80-91. <https://doi.org/10.1017/S0007114520000550>
- [38] Emami, M.H., Salehi, M., HassanzadehKeshteli, A., *et al.* (2021) Calcium and Dairy Products in the Chemoprevention of Colorectal Adenomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **6**, 1-25. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1911927>