

结直肠腺瘤性息肉危险因素及保护因素研究进展

王帆*, 管亚茹, 李雅丽#

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年5月28日; 录用日期: 2023年6月23日; 发布日期: 2023年6月30日

摘要

有研究显示在我国1.4%~20.4%的结直肠息肉患者会发生恶变, 近年来, 结直肠癌的致死率已经处于我国致死率较高的恶性肿瘤的第3位, 在发达国家甚至已经达到第2位, 且每年患病的人数不断增加。结直肠息肉中以腺瘤性息肉最最容易发生癌变, 我们在临床上应该提高对结直肠腺瘤性息肉的认识, 通过预防结直肠腺瘤来降低结直肠癌的发生率。本文主要对结直肠腺瘤性息肉危险因素及保护因素进展进行综述。

关键词

结直肠腺瘤, 危险因素, 保护因素

Research Progress on Risk Factors and Protective Factors of Colorectal Adenomatous Polyps

Fan Wang*, Yaru Guan, Yali Li#

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: May 28th, 2023; accepted: Jun. 23rd, 2023; published: Jun. 30th, 2023

Abstract

Studies have shown that 1.4%~20.4% of colorectal polyp patients in China will undergo malignant

*第一作者。

#通讯作者。

changes, in recent years, the fatality rate of colorectal cancer has been in the third place of malignant tumors with a high fatality rate in China, and even reached the second place in developed countries, and the number of patients continues to increase every year. Adenomatous polyps are the most likely to become cancerous among colorectal polyps, and we should improve the clinical awareness of colorectal adenomatous polyps to reduce the incidence of colorectal cancer by preventing colorectal adenomas. This article mainly reviews the risk factors and protective factors of colorectal adenomatous polyps.

Keywords

Colorectal Adenoma, Risk Factors, Protective Factors

Copyright © 2023 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

结直肠息肉是来源于肠道黏膜上皮的隆起病变，它突出于肠粘膜，是肠道内一种常见病。它是由于肠道干细胞生物学功能异常，导致其自我更新和克隆增殖、分化和凋亡失去平衡的结果[1]。根据 Morson 的组织病理学分类[2]，结直肠息肉可以分为腺瘤性、炎症性、增生性、错构瘤及脂肪瘤等多种病理类型，临床以腺瘤性息肉最为常见。50%~70%的结直肠癌来源于腺瘤性息肉，因此结直肠腺瘤被公认为结直肠癌的癌前病变。Morson 最早于 1976 年正式提出“腺瘤-癌”顺序，现已被公认为结直肠癌发病模式之一。有研究显示在中国 1.4%~20.4%的结直肠息肉患者会发生恶变。但由于结直肠息肉患者多数无临床症状，发现时可能已经是结直肠癌，所以我们在临床上应该通过提高对结直肠息肉的认识并且及时对其进行诊治来预防结直肠癌发生。目前大量研究证实了结直肠腺瘤的危险因素及保护因素，本文主要以以下几个因素进行论述。

2. 危险因素

2.1. 年龄、性别

已有大量研究证实结直肠腺瘤的发生与年龄、性别之间存在显著的相关性。郭彦珍等人的一项多因素 Logistic 研究表明年龄、性别为结直肠腺瘤性息肉发生的独立危险因素[3]。除此之外我国一项前瞻性研究分析了腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)的影响因素，发现年龄是 ADR 增高的危险因素($P < 0.001$) [4]。国外一项研究表明，年龄及男性是结直肠腺瘤的危险因素[5]。目前已有多个组织及国家发表结直肠癌筛查指南中明确指出了年龄、性别与结直肠癌筛查之间的相关性。

2.2. 生活方式

生活方式对结直肠腺瘤的形成有着重要影响。多数研究认为进食红肉和加工肉是结直肠腺瘤的危险因素之一[6]，但研究结果存在争议。德国一项研究表明加工肉仅与直肠中晚期腺瘤的患病率呈正相关，与其他腺瘤的患病率无统计学关联[7]。国内一项基于筛查结直肠腺瘤病史与生活习惯的对照研究发现病例组红烧肉经常摄入者为 16.35%，对照组为 11.86% [8]。吸烟是目前多种疾病的危险因素，在腺瘤性息肉中也不除外。国内一项研究表明，吸烟($OR = 1.792, 95\% CI: 1.093\sim 2.938, P = 0.021$)、饮酒($OR = 1.625,$

95% CI: 1.074~2.459, $P = 0.022$)对结直肠腺瘤性息肉有影响吸烟、饮酒为结直肠腺瘤的独立危险因素[9]。因此, 良好的生活方式对于预防结直肠腺瘤至关重要。

2.3. NAFLD

NAFLD 是一种无病毒性肝炎、药物性肝损伤、过量饮酒、遗传性疾病等的肝脏疾病, 由于其高患病率成为一个重要的公共卫生问题。韩国一项研究指出 NAFLD 的患病率在腺瘤性息肉组为 41.5%, 在对照组为 30.2%。通过多元回归分析, 发现 NAFLD 与结直肠腺瘤性息肉的风险增加有关, 在腺瘤性息肉数量较多的患者中, NAFLD 的风险增加更为明显[10]。胡思思[11]等人的一项研究发现, NAFLD 是结直肠腺瘤的独立危险因素, NAFLD 患者发生结直肠腺瘤性息肉的风险是对照组的 2.16 倍。虽然目前认为 NAFLD 可能与 CRC 和结直肠腺瘤的发生有关, 但因发病机制尚不清楚, 仍存在较大争议。

2.4. 2 型糖尿病

2 型糖尿病是严重影响人们生活质量的疾病, 不仅可以引起神经、大小血管等并发症, 而且与多种恶性肿瘤密切相关。国内一项研究[12]表明, 在糖尿病组患者中腺瘤的发病率明显高于非糖尿病组, 其中高危腺瘤发病率也明显升高。韩国 Suh S [13]等人在一项具有 3505 名患者的研究中发现, 糖尿病组患者患结直肠腺瘤的可能性为 62.8%, 非糖尿病患者患结直肠腺瘤的可能性为 53.6%, 且糖尿病组患者更易患“侵袭性”腺瘤(直径 ≥ 10 mm, 数量 ≥ 3 个)。另有研究表明[14], 使用胰岛素治疗 1 年以上的糖尿病患者结直肠腺瘤的发病率为未使用胰岛素治疗糖尿病患者发病率的 3 倍。研究发现高 IGF-1 血症是 2 型糖尿病患者发生结直肠腺瘤的独立危险因素。其机制可能是 IGF-1 与受体结合后, 活化酪氨酸激酶受体通过 P13K/Akt 和 MAPK/Ras 这两条信号通路参与细胞增殖分化, 诱发结直肠腺瘤, 发挥致癌作用[15]。

2.5. 幽门螺杆菌

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)主要存在于胃黏膜, 与胃溃疡、慢性胃炎、胃癌等密切相关。自 1983 年发现幽门螺杆菌为消化性溃疡疾病的原因以来, 这种细菌感染受到广泛关注。虽然可以使用药物进行根治, 但在发达国家和一些发展中国家, 仍然是重要的公共卫生问题。幽门螺杆菌除可引起消化性溃疡外还可引起其他消化系统疾病。国内外大量文献指出, 幽门螺旋杆菌感染是结直肠腺瘤的危险因素[16]。一项关于幽门螺杆菌感染结直肠腺瘤患者临床及肠道菌群特征的研究证实结直肠腺瘤患者 Hp 感染阳性患者腺瘤直径大于 Hp 阴性患者, 腺瘤伴高级别内瘤变发生率高于 HP 阴性患者[17]。国外一项荟萃分析表明, 幽门螺杆菌是诱导结直肠腺瘤形成的重要因素, 根除幽门螺杆菌可能对预防结直肠肿瘤有重要影响[18]。

3. 保护因素

3.1. 高纤维饮食

膳食纤维被认为具有预防结直肠癌的作用, 高纤维饮食对机体的保护作用机制包括物理机制、抗炎特性和益生元作用。先前有研究表明高纤维饮食对结直肠的发生有保护作用[19] [20]。腺瘤作为结直肠癌的癌前病变, 也有大量研究证实高纤维饮食对其有保护作用。国外一项 meta 分析结果表明[21], 膳食纤维摄入量与结直肠腺瘤之间呈显性负相关, 膳食纤维摄入量越高, 结直肠腺瘤的风险越低。每日摄入 26 g 膳食纤维, 结直肠腺瘤的风险可降至最低。另一项 meta 分析研究也指出谷物、新鲜蔬菜水果与结直肠腺瘤及结直肠癌的发生呈负相关[22]。美国农业部膳食参考摄入量建议成年女性每天摄入约 25 克, 男性摄入 38 克。高纤维饮食方法实施简单, 并且可以降低癌前病变的风险, 被认为是有效且健康的饮食建议,

应向普通人群科普该知识并加强这种饮食意识。

3.2. 补充维生素 D

维生素 D 在钙、磷代谢和骨稳态中的发挥着重要的作用，同时在防治心血管疾病，保护肾脏、调节免疫、抗肿瘤等多方面的作用被关注。近年来，维生素 D 与消化系统疾病的相关性成为研究热点。目前关于维生素 D 水平与结直肠腺瘤性息肉相关性的研究越来越多，但是仍存在很大争议。国内一项研究纳入了 218 例结直肠息肉患者的研究[23]表明，结直肠息肉的病理类型与维生素 D 水平有关，非腺瘤性息肉组维生素 D 水平最高，腺瘤性息肉组维生素 D 水平高于合并低级别上皮内瘤变组，合并高级别上皮内瘤性病组维生素 D 水平最低，且非腺瘤组维生素 D 水平处于正常水平，腺瘤组及合并各种上皮内瘤性病组维生素 D 水平均处于较低水平。因此维生素 D 水平降低可能是结直肠腺瘤及上皮内瘤变的危险因素。韩国三甲医院的一项横断面研究[24]，在 31,004 名受试者中，在结肠镜检查 and 活组织检查后，每种类型的息肉之间维生素 D 水平存在显著差异($P < 0.001$)。大多数其他研究也报告了维生素 D 水平与结肠腺瘤性息肉之间呈负相关[25] [26] [27]。综上所述，补充维生素 D 对于结直肠腺瘤的预防有至关重要的意义。

3.3. 阿司匹林

近几年的研究发现非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NASID)和环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂，在多种癌症尤其是大肠癌预防中的作用提供了强有力的支持。目前已有大量研究证实阿司匹林对结直肠腺瘤具有保护作用。其中有研究分析了不同剂量的影响结果显示，每日低剂量摄入阿司匹林(80~160 mg/d)可降低 34%晚期腺瘤的风险[28] [29]。并且低剂量阿司匹林对复发性腺瘤有保护作用。一项研究结果表明，服用阿司匹林，复发性腺瘤风险可降低 19%~35% [30]，并且随着阿司匹林治疗时间的增加，疗效也会增加。国内一项 meta 分析也提示低剂量阿司匹林可以有效治疗结直肠腺瘤，而且在亚洲地区使用阿司匹林预防腺瘤复发的效果更明显，不增加严重不良事件风险，值得在临床上使用。总之，目前的随机对照试验结果显示，所有非甾体抗炎药都可以降低腺瘤复发的风险。但除阿司匹林以外的非甾体抗炎药可能导致不良事件的风险。因此，阿司匹林作为一种化学预防剂具有更大的临床意义。

3.4. 补充益生菌

在经典的腺瘤 - 癌发展进程中，CRA 患者存在明显的肠道菌群失衡现象。其发展过程涉及多个细菌类群的复杂改变。多项研究证实在结直肠腺瘤及结直肠癌患者中益生菌丰富度及种类明显下降。双歧杆菌是人体肠道内常见共生细菌，是能对机体产生有利影响的益生菌。双歧杆菌可降低结肠 PH、抑制潜在病原体[31]。有研究表明，进展期腺瘤患者体内双歧杆菌属较对照组明显降低[32]。Rezasoltani 等[33]发现，CRA 组双歧杆菌、罗氏杆菌明显减少，且息肉越大、分化越差、丰度降低越明显。干酪乳杆菌 (*Lactobacillus casei*, *L. casei*)是也是常见的益生菌之一，同时也被发现在胃肠道、皮肤和生殖道等人体的多个部位共生、定殖。目前研究证实 *L. casei* 具备调节免疫、抗氧化、改善脂代谢和糖代谢等作用。一项研究验证了长期 *L. casei* 干预对结直肠腺瘤有抑制作用，其作用效果可能与下调促癌菌群和上调抑癌共生菌有关[34]。补充益生菌的种类及丰富度对于结直肠腺瘤具有保护作用。

参考文献

- [1] 于莹莹, 周喜汉, 黄赞松. 不同病理类型结直肠息肉患者的相关危险因素分析[J]. 右江民族医学院学报, 2019, 41(1): 42-46, 51.

- [2] Morson, B. (1974) The Polyp-Cancer Sequence in the Large Bowel. *Journal of the Royal Society of Medicine*, **67**, 451-457. <https://doi.org/10.1177/00359157740676P115>
- [3] 郭彦珍, 王诺今, 马俊骥. 结直肠腺瘤危险因素[J]. 临床荟萃, 2022, 37(2): 137-140.
- [4] Wang, H., Wang, P., Liu, X., et al. (2019) Factors Predicting the Colorectal Adenoma Detection Rate in Colonoscopic Screening of a Chinese Population: A Prospective Study. *Medicine*, **98**, e15103. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015103>
- [5] Chao, G., Zhu, Y. and Fang, L. (2020) Retrospective Study of Risk Factors for Colorectal Adenomas and Non-Adenomatous Polyps. *Translational Cancer Research*, **9**, 1670-1677. <https://doi.org/10.21037/tcr.2020.01.69>
- [6] Martinez Gongora, V., Matthes, K.L., Castano, P.R., Linseisen, J. and Rohrmann, S. (2019) Dietary Heterocyclic Amine Intake and Colorectal Adenoma Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **28**, 99-109. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-1017>
- [7] Carr, P.R., Holleczeck, B., Stegmaier, C., Hermann, B. and Michael, H. (2017) Meat Intake and Risk of Colorectal Polyps: Results from a Large Population-Based Screening Study in Germany. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **105**, 1453-1461. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.148304>
- [8] 姜春晓, 陈新民, 张安羽, 等. 基于筛查结直肠腺瘤病史与生活习惯的对照研究[J]. 中国公共卫生管理, 2019, 35(3): 305-308.
- [9] 邢洁, 任竣瑶, 张倩, 等. 结直肠腺瘤性息肉发生的危险因素分析[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(4): 601-608.
- [10] Hwang, S.T., Cho, Y.K., Park, J.H., et al. (2010) Relationship of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease to Colorectal Adenomatous Polyps. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **25**, 562-567. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06117.x>
- [11] 胡思思, 余颖聪, 林晓晓, 等. 非酒精性脂肪肝与结直肠腺瘤性息肉发病相关性分析[J]. 数理医药学杂志, 2019, 32(9): 1278-1280.
- [12] 王小美, 李家垒, 张俊峰, 等. 2型糖尿病与结直肠息肉发病相关性探讨[J]. 医药前沿, 2020, 10(12): 164-165.
- [13] Suh, S., Kang, M., Kim, M.Y., et al. (2011) Korean Type 2 Diabetes Patients Have Multiple Adenomatous Polyps Compared to Non-Diabetic Controls. *Journal of Korean Medical Science*, **26**, 1196-1200. <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.9.1196>
- [14] Wong, P., Weiner, M.G., Hwang, W.T. and Yang, Y.X. (2012) Insulin Therapy and Colorectal Adenomas in Patients with Diabetes Mellitus. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **21**, 1833-1840. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0771>
- [15] 李雪, 陈春华. 代谢综合征与结直肠腺瘤的相关性研究进展[J]. 世界复合医学, 2016, 2(3): 82-84.
- [16] Chen, Q.F., Zhou, X.D., Fang, D.H., et al. (2020) Helicobacter Pylori Infection with Atrophic Gastritis: An Independent Risk Factor for Colorectal Adenomas. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 5682-5692. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i37.5682>
- [17] 李文刚, 周运王, 张学政, 等. 幽门螺杆菌感染结直肠腺瘤患者临床及肠道菌群特征[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(20): 3095-3098.
- [18] Ko, H.J., Lin, Y.C., Chen, C.C., et al. (2021) Helicobacter pylori Infection and Increased Diabetes Prevalence Were the Risks of Colorectal Adenoma for Adults. *Medicine*, **100**, e28156. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028156>
- [19] Gianfredi, V., Salvatori, T., Villarini, M., et al. (2018) Is Dietary Fibre Truly Protective against Colon Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, **69**, 904-915. <https://doi.org/10.1080/09637486.2018.1446917>
- [20] Gianfredi, V., Nucci, D., Salvatori, T., et al. (2019) Rectal Cancer: 20% Risk Reduction Thanks to Dietary Fibre Intake. Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, **11**, Article 1579. <https://doi.org/10.3390/nu11071579>
- [21] Nucci, D., Fatigoni, C., Salvatori, T., et al. (2021) Association between Dietary Fibre Intake and Colorectal Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article 4168. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084168>
- [22] Oh, H., Kim, H., Lee, D.H., et al. (2019) Different Dietary Fibre Sources and Risks of Colorectal Cancer and Adenoma: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *British Journal of Nutrition*, **122**, 605-615. <https://doi.org/10.1017/S0007114519001454>
- [23] 向姝, 杨林辉. 血清 1, 25-二羟维生素 D3 水平与结直肠腺瘤的相关性[J]. 武警医学, 2021, 32(11): 946-949, 953.
- [24] Yoo, M.Y., Lee, J., Chung, J.I., Yeo, Y. and Cho, I.Y. (2021) The Association between Serum Vitamin D Concentration and Colon Polyp: A Cross-Sectional Study Using Health Care Screening Database in a Tertiary Hospital in Korea. *Korean Journal of Family Medicine*, **42**, 303-309. <https://doi.org/10.4082/kjfm.20.0181>

- [25] Fedirko, V., Bostick, R.M., Goodman, M., Flanders, W.D. and Gross, M.D. (2010) Blood 25-Hydroxyvitamin D3 Concentrations and Incident Sporadic Colorectal Adenoma Risk: A Pooled Case-Control Study. *American Journal of Epidemiology*, **172**, 489-500. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq157>
- [26] Jacobs, E.T., Hibler, E.A., Lance, P., Sardo, C.L. and Jurutka, P.W. (2013) Association between Circulating Concentrations of 25(OH)D and Colorectal Adenoma: A Pooled Analysis. *International Journal of Cancer*, **133**, 2980-2988. <https://doi.org/10.1002/ijc.28316>
- [27] Takahashi, R., Mizoue, T., Otake, T., *et al.* (2010) Circulating Vitamin D and Colorectal Adenomas in Japanese Men. *Cancer Science*, **101**, 1695-1700. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01575.x>
- [28] Zhang, Y., Kong, W. and Jiang, J. (2017) Prevention and Treatment of Cancer Targeting Chronic Inflammation: Research Progress, Potential Agents, Clinical Studies and Mechanisms. *Science China Life Sciences*, **60**, 601-616. <https://doi.org/10.1007/s11427-017-9047-4>
- [29] Umezawa, S., Higurashi, T., Komiya, Y., *et al.* (2019) Chemoprevention of Colorectal Cancer: Past, Present, and Future. *Cancer Science*, **110**, 3018-3026. <https://doi.org/10.1111/cas.14149>
- [30] Baron, J.A., Cole, B.F., Sandier, R.S., *et al.* (2003) A Randomized Trial of Aspirin to Prevent Colorectal Adenomas. *The New England Journal of Medicine*, **348**, 891-899. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021735>
- [31] Sanders, M.E., Merenstein, D.J., Reid, G., Gibson, G.R. and Rastall, R.A. (2019) Probiotics and Prebiotics in Intestinal Health and Disease: From Biology to the Clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 605-616. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>
- [32] 于鑫, 张永镇, 于恩达, 等. 结直肠腺瘤与息肉患者肠道菌群变化的病例对照研究[J]. 复旦学报(医学版), 2018, 45(5): 658-663.
- [33] Rezasoltani, S., Asadzadeh Aghdaei, H., Dabiri, H., *et al.* (2018) The Association between Fecal Microbiota and Different Types of Colorectal Polyp as Precursors of Colorectal Cancer. *Microbial Pathogenesis*, **124**, 244-249. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.08.035>
- [34] 黄惠康, 刘凯杰, 李俊彦, 等. 干酪乳杆菌对 APCmin/+小鼠结直肠腺瘤的抑制作用及肠道菌群的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(7): 847-851.