

结直肠高危腺瘤与血清胆红素相关性研究

许子桐¹, 张海燕², 修辉², 张珊², 姜娜², 王荣玉², 刘希双^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月9日; 发布日期: 2023年2月16日

摘要

目的: 本研究旨在分析结直肠高危腺瘤的风险因素, 以及与血清胆红素水平的关系。方法: 本研究纳入2017年5月至2022年6月在青岛大学附属医院接受结肠镜检查的415例患者。采用单因素分析研究结直肠高危腺瘤风险因素, 多因素logistic回归进一步分析结直肠高危腺瘤与血清胆红素的关系。结果: 高危腺瘤组中男性、结直肠癌家族史患者更多。与非高危腺瘤组相比, 高危腺瘤组患者平均年龄、血清直接胆红素(DBIL)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)更高, 总胆固醇(TC)更低。血清直接胆红素与结直肠高危腺瘤独立相关。结论: 性别、年龄、结直肠癌家族史、直接胆红素、中性粒细胞/淋巴细胞比值、总胆固醇与结直肠高危腺瘤相关。血清直接胆红素水平是结直肠高危腺瘤的独立风险因素。

关键词

结直肠高危腺瘤, 血清胆红素, 风险因素

Association between Advanced Colorectal Adenoma and Serum Bilirubin

Zitong Xu¹, Haiyan Zhang², Hui Xiu², Shan Zhang², Na Jiang², Rongyu Wang², Xishuang Liu^{2*}

¹Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Digestive Diseases, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 9th, 2023; published: Feb. 16th, 2023

Abstract

Objective: The purpose of this study was to analyze risk factors of advanced colorectal adenoma and the association between advanced colorectal adenoma and serum bilirubin. **Methods:** A total

*通讯作者。

文章引用: 许子桐, 张海燕, 修辉, 张珊, 姜娜, 王荣玉, 刘希双. 结直肠高危腺瘤与血清胆红素相关性研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2093-2102. DOI: 10.12677/acm.2023.132292

of 415 patients who underwent colonoscopy in the Affiliated Hospital of Qingdao University from May 2017 to June 2022 were included in this study. Univariate analysis was used to study the risk factors of advanced colorectal adenoma, and multivariate logistic regression was used to further analyze the association between advanced colorectal adenoma and serum bilirubin. Results: The advanced colorectal adenoma group had more patients with male sex and a family history of colorectal cancer. The mean age, serum direct bilirubin (DBIL), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) of patients with advanced colorectal adenoma was higher than those without. Patients with advanced colorectal adenoma had lower total cholesterol (TC). Serum direct bilirubin was independently associated with advanced colorectal adenoma. Conclusions: Gender, age, a family history of colorectal cancer, serum direct bilirubin, neutrophil/lymphocyte ratio and total cholesterol are associated with advanced colorectal adenoma. Serum direct bilirubin level is an independent risk factor for advanced colorectal adenoma.

Keywords

Advanced Colorectal Adenoma, Serum Bilirubin, Risk 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

根据 2018 年全球癌症统计数据, 结直肠癌(CRC)被认为是全球发病率第三高、死亡率第二高的恶性肿瘤[1]。在中国, 近几十年来 CRC 的发病率和死亡率一直呈上升趋势[2] [3], CRC 已成为威胁中国居民生命健康的主要癌症之一。

大多数 CRC 是散发性的, “腺瘤 - 腺癌”是 CRC 发生最主要的途径, 结直肠腺瘤是 CRC 最主要的癌前疾病[4]。早期发现和切除结直肠腺瘤, 尤其是高危腺瘤, 对于降低 CRC 的发病率有重要意义。具备以下三项条件之一者即为高危腺瘤[5]: ① 腺瘤直径 ≥ 10 mm; ② 绒毛状腺瘤或混合性腺瘤而绒毛状结构超过 25%; ③ 伴有高级别上皮内瘤变。

血清胆红素与多种癌症相关, 包括 CRC [6]、胃癌[7]、肺癌[8]、乳腺癌[9]。胃癌患者的总胆红素(TBIL)和 DBIL 较健康对照组显著降低, 对预后的影响类似于 CEA 和糖类抗原 19-9 [7], 可以作为胃癌生存期的独立预测因子[10]。在非小细胞肺癌中, 高 TBIL 和高间接胆红素(Indirect bilirubin, IBIL)与更长的术后生存期显著相关[11]。非转移性浸润性乳腺癌中, TBIL 水平较高的患者 5 年生存期显著延长[9]。在美国一项大型健康调查中, 研究者观察到血清胆红素浓度略有升高的人群患 CRC 的风险降低[12]。血清胆红素水平升高与 CRC 患者的淋巴结转移和预后不良有关, 可以作为 CRC 预后有效预测指标[13] [14]。Gumpenberger 等人进行的一项代谢组学研究显示, CRC 患者血清胆红素水平低于腺瘤患者, 提示胆红素参与 CRC 的发生[15]。然而, 还没有研究报道血清胆红素水平与结直肠高危腺瘤之间的关系。

本研究回顾性分析 415 名结肠镜检查患者的临床特征, 并探究结直肠高危腺瘤与血清胆红素水平的关系。

2. 方法

2.1. 数据收集

收集 2017 年 5 月至 2022 年 6 月在青岛大学附属医院接受结肠镜检查并实验室检查完整的患者数据。

排除标准为[16] [17]: 1) 恶性肿瘤(包括 CRC)和器官衰竭的患者; 2) 既往接受过结肠镜下治疗或结肠手术的患者; 3) 炎症性肠病、遗传性非息肉病性结直肠癌综合征、家族性腺瘤性息肉病患者; 4) 拒绝参加研究的患者。最终纳入 415 名患者。由于该研究是回顾性的, 因此通过电话获得知情同意。这项研究没有违反 1964 年《赫尔辛基宣言》及其修正案, 以及后来颁布的类似道德标准。青岛大学附属医院伦理委员会批准了该研究(伦理批准文号: QYFYWZLL27184)。本研究通过电话收集问卷信息, 实验室检查结果来自青岛大学附属医院医渡云平台数据库。

所有患者签署结肠镜检查知情同意书。经验丰富的内镜医师参考活检钳估计每个息肉的大小, 并送检组织病理学检查。

2.2. 统计分析

分类变量以数字(百分比)表示, 使用 χ^2 检验或费舍尔精确检验进行统计学分析。连续变量根据数据是否呈正态分布表示为平均值 \pm 标准差或中位数(四分位距), 使用 t 检验或曼-惠特尼检验分析。应用二元 logistic 回归进行多因素分析。统计学显著差异设定为 $p < 0.05$ 。SPSS26.0 软件用于数据分析, GraphpadPrism8.0 软件用于绘图。

3. 结果

3.1. 一般资料

本研究共纳入 415 例结肠镜检查患者, 包括高危腺瘤患者 86 例(20.72%), 无息肉患者 170 例(40.96%), 非腺瘤息肉(包括炎症性息肉与增生性息肉)患者 68 例(16.39%), 腺瘤患者 91 例(21.93%), 后三者共同归入非高危腺瘤组, 共 329 例(79.28%)。表 1 为 415 例患者的临床特征, 其中高危腺瘤组患者男性 68 例(25.19%), 女性 18 例(12.41%), 平均年龄 57 岁; 非高危腺瘤组男性 202 例(74.81%), 女性 127 例(87.59%), 平均年龄 52 岁。

Table 1. Clinical characters of 415 patients

表 1. 415 例患者临床特征

指标	高危腺瘤组 ($n = 86, 20.72\%$)	非高危腺瘤组 ($n = 329, 79.28\%$)	p 值
性别			<0.05
男	68 (25.19%)	202 (74.81%)	
女	18 (12.41%)	127 (87.59%)	
年龄	57.02 \pm 9.48	51.83 \pm 9.48	<0.05
BMI	25.53 \pm 3.58	25.62 \pm 3.45	>0.05
吸烟史			>0.05
是	31 (24.60%)	95 (75.40%)	
否	55 (19.03%)	234 (80.97%)	
饮酒史			>0.05
是	26 (23.85%)	83 (76.15%)	
否	60 (19.61%)	246 (80.39%)	
高血压			>0.05
是	31 (24.60%)	95 (75.40%)	
否	55 (19.03%)	234 (80.97%)	

Continued

糖尿病			>0.05
是	10 (18.18%)	45 (81.82%)	
否	76 (21.11%)	284 (78.89%)	
结直肠癌家族史			<0.05
是	10 (45.45%)	12 (54.55%)	
否	76 (19.34%)	317 (80.66%)	
AFP	2.99 (2.39~3.98)	3.01 (2.21~4.22)	>0.05
CEA	2.33 (1.36~3.19)	1.77 (1.16~2.64)	>0.05
CA19-9	8.25 (5.23~13.66)	9.49 (6.35~14.8)	>0.05
血红蛋白	148.21 ± 15.45	145.56 ± 15	>0.05
SII	412.79 (275.7~564.19)	352.48 (259.66~504.85)	>0.05
NLR	1.95 (1.27~2.21)	1.58 (1.22~2.03)	<0.05
PLR	114.88 (88.36~143.33)	117.39 (92.31~142.27)	>0.05
TBIL	16.49 (10.89~23.53)	16.67 (12.5~20.97)	>0.05
DBIL	4.62 (3.31~7.05)	3.72 (2.77~5.3)	<0.05
IBIL	10.74 (7.62~16.5)	12.8 (9.15~16.16)	>0.05
TC	4.88 ± 1.03	5.15 ± 1.04	<0.05
TG	1.37 (0.98~1.97)	1.35 (0.98~2.07)	>0.05
HDL	1.41 ± 0.45	1.48 ± 0.51	>0.05
LDL	2.89 ± 0.84	3.01 ± 0.79	>0.05

SII, 系统性免疫炎症指数; PLR, 血小板计数/淋巴细胞计数比值; TG, 甘油三酯; HDL, 高密度脂蛋白; LDL, 低密度脂蛋白。

3.2. 高危腺瘤风险因素分析

单因素分析显示(表 1), 高危腺瘤组中男性比例(25.19%)显著高于女性(12.41%)。高危腺瘤组平均年龄 57 岁, 年长于平均年龄 52 岁的非高危腺瘤组, 两组有显著性统计学差异。高危腺瘤组中有结直肠癌家族史的患者比例更高、NLR 更高、TC 更低。高危腺瘤组与非高腺瘤组相比, BMI 无显著统计学差异。高危腺瘤组中吸烟史、饮酒史患者尽管比例更高, 但并无显著统计学差异。

如图 1 所示, 与非高危腺瘤组相比, 高危腺瘤组患者 DBIL 更高, TBIL 和 IBIL 无显著差异。在临床实践中, 将 DBIL 转化为分类变量, 应用 ROC 曲线(图 2)确定最佳临界值为 3.78 $\mu\text{mol/L}$, 曲线下面积(AUC)为 0.62 (95%CI: 0.55~0.69, $p < 0.05$)。如表 2 所示, 在多因素 logistic 回归分析中, 模型 1 校正性别、年龄、吸烟史、结直肠癌家族史, DBIL $\geq 3.78 \mu\text{mol/L}$ 是高危腺瘤的独立危险因素, OR 值为 2.20 (95%CI: 1.28~3.80); 模型 2 校正性别、年龄、结直肠癌家族史、NLR、TC, DBIL $\geq 3.78 \mu\text{mol/L}$ 是高危腺瘤的独立危险因素, OR 值为 2.11 (95%CI: 1.22~3.65)。

3.3. 不同性别血清胆红素与高危腺瘤关系分析

如表 3 所示, 血清胆红素水平在性别中具有差别。男性的 TBIL 与 DBIL 水平比女性更高, IBIL 无显著性差异。如图 3, 在男性中, 高危腺瘤患者的 DBIL 水平较非高危腺瘤患者更高, 在女性中 DBIL 在

二者间无显著差异。在男性和女性中, 高危腺瘤患者 TBIL 与 IBIL 水平与非高危腺瘤患者均无显著差异。

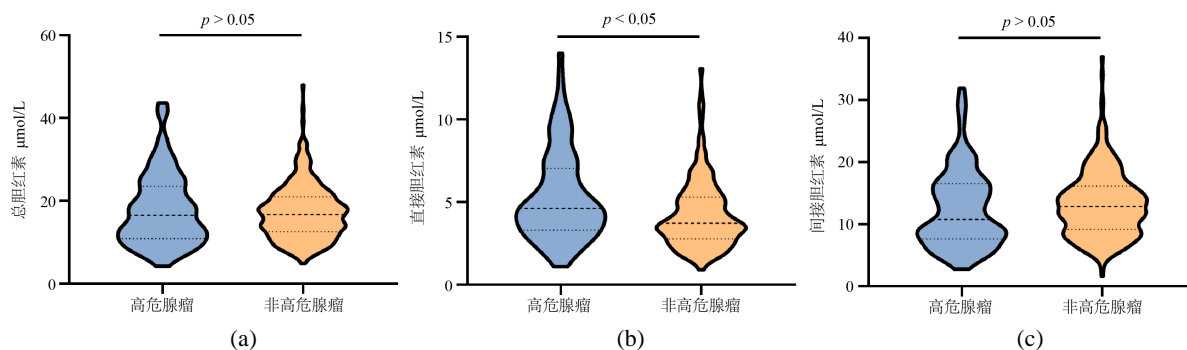


Figure 1. Association between serum bilirubin and advanced colorectal adenoma
图 1. 胆红素与结直肠高危腺瘤之间的关系

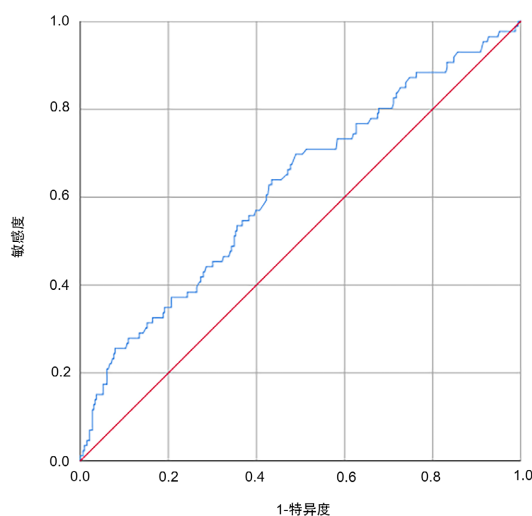


Figure 2. ROC curve of direct bilirubin
图 2. 直接胆红素 ROC 曲线

Table 2. Multivariate logistic regression analysis

表 2. 多因素 logistic 回归分析

DBIL μmol/L	n	高危腺瘤	模型 1 ^a		模型 2 ^b	
			OR (95%CI)	p 值	OR (95%CI)	p 值
<3.78	194	13.40%	1.00		1.00	
≥3.78	221	27.15%	2.20 (1.28~3.80)	<0.05	2.11 (1.22~3.65)	<0.05

^a模型 1: 校正性别、年龄、吸烟史、结直肠癌家族史; ^b模型 2: 校正性别、年龄、结直肠癌家族史、NLR、TC。

Table 3. Association between serum bilirubin and gender

表 3. 血清胆红素与性别的关系

血清胆红素 μmol/L	男性	女性	p 值
TBIL	17.41 (12.45~22.27)	15.8 (11.69~19.76)	<0.05
DBIL	4.2 (3.13~6.09)	3.51 (2.6~4.74)	<0.05
IBIL	12.53 (8.94~16.66)	12.3 (8.49~15.41)	>0.05

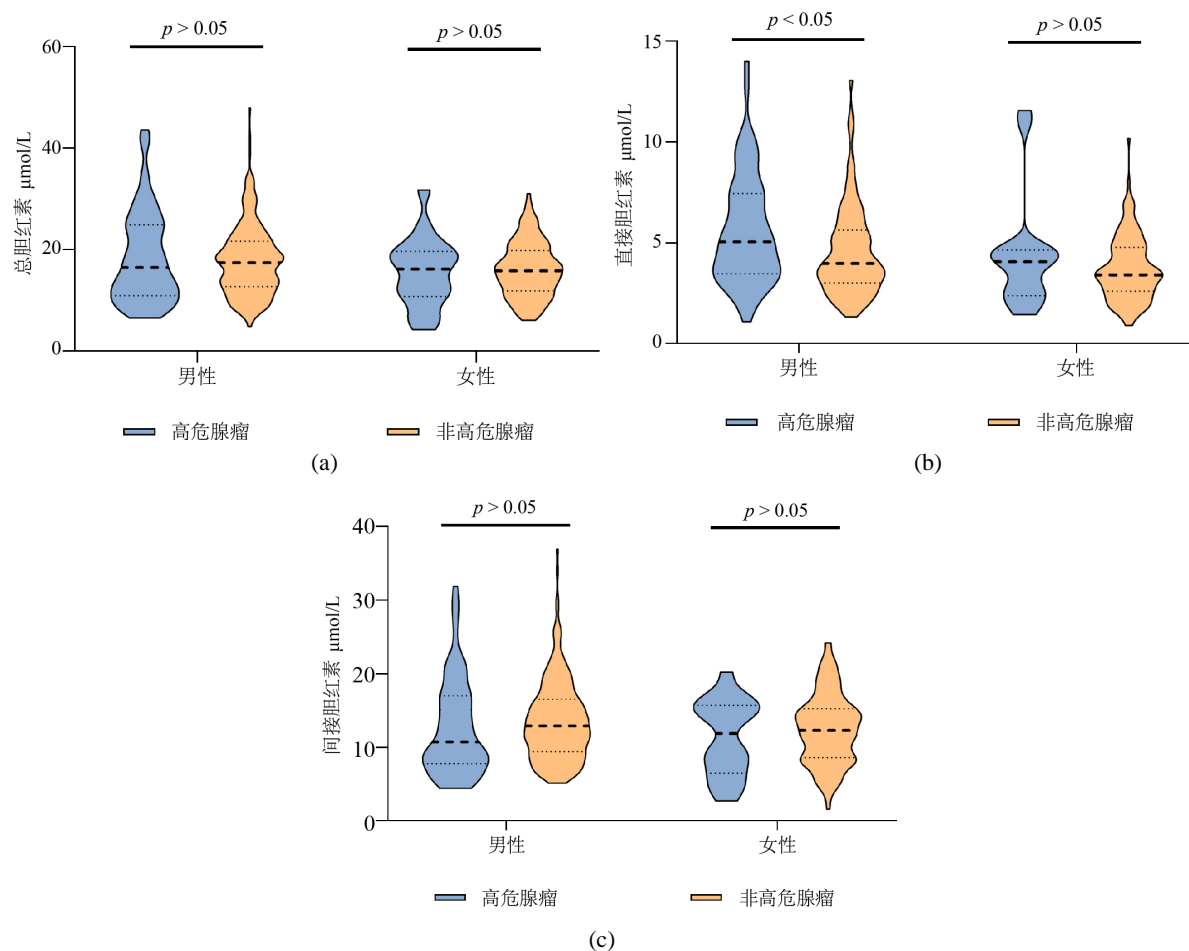


Figure 3. Association among gender, serum bilirubin and advanced colorectal adenoma
图 3. 不同性别血清胆红素与结直肠高危腺瘤关系

4. 讨论

在流行病学调查中,性别、年龄与高危腺瘤的患病率密切相关[16],本研究同样显示,高危腺瘤组男性比例更高,平均年龄高于非高危腺瘤组。性别差异可能与遗传、生活方式、饮食习惯有关[17]。吸烟与CRC之间存在剂量依赖关系,一项观察性研究meta分析显示,每天吸烟20支人群患CRC风险比(Risk ratio, RR)为1.14(95%CI 1.06~1.23),每天吸烟40支人群RR为1.31(95%CI 1.12~1.52)。与当前吸烟者相比,既往吸烟者戒烟10年后患CRC风险开始下降,戒烟26年后CRC风险显著下降(RR 0.88, 95%CI 0.79~0.98)[18][19]。本研究中吸烟史与高危腺瘤无显著相关。与CRC相比,吸烟与高危腺瘤风险之间的相关性可能较弱[20][21]。遗传因素在CRC的发病机制中起着重要作用[22][23],本研究同样表明有结直肠癌家族史的患者高危腺瘤患病率更高。肿瘤的发生发展与炎症反应密切相关[24],外周血计数系数包括SII、NLR、PLR可以在一定程度上反映全身炎症反应。有研究显示高NLR与结直肠腺瘤增多[25]、复发[26]有关。一些研究也提出NLR与CRC患者预后独立相关,高NLR时CRC患者总生存期和无病生存期显著减少[27][28]。炎症激活肿瘤细胞中的转录因子,如核因子- κ B(Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、信号转导和转录激活因子3(Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3),进一步产生与癌症相关的炎症介质[29]。这些炎症介质与细胞增殖、细胞活性、上皮-间质转化(EMT)、血管生成和肿瘤-细胞迁移相关[30]。我们的研究中结直肠高危腺瘤患者NLR显著升高,反映炎症在高危腺瘤-癌转化中

可能起到一定的作用。

血清胆红素水平与结直肠癌发病风险尚有争议。有研究显示血清胆红素浓度略有升高的人群患 CRC 的风险降低[12] [31], 也有队列研究显示基线血清胆红素浓度与结直肠癌发病风险无关[32]。基线血清胆红素水平存在种族差异[12] [33], 这些研究的差异可能与种族、地域人群差异有关。血清胆红素与 CRC 风险之间的关系需要更多的研究证实。高 DBIL 组($\geq 3.60 \mu\text{mol/L}$) CRC 患者有更高的淋巴结转移和淋巴管浸润比例, 生存率降低, DBIL 可作为 CRC 总生存期和无病生存期的独立预后生物标志物[13] [14] [34]。高 TBIL 组($\geq 13.1 \mu\text{mol/L}$) CRC 患者比低 TBIL 组平均肿瘤直径更小, 但淋巴结转移率更高[6]。一项代谢组学研究表明 CRC 患者血清胆红素水平低于腺瘤患者, 提示胆红素在 CRC 发展中可能起到一定作用[15], 具体的机制需要更多研究探索。在我们的研究中, 高危腺瘤组患者 DBIL 显著高于非高危腺瘤组, TBIL 与 IBIL 在 高危腺瘤患病与否中无显著差异。应用 ROC 曲线, 结合敏感度、特异度、约登指数, 确定 DBIL 最佳临界值为 $3.78 \mu\text{mol/L}$ 。在多因素 logistic 回归分析中, 2 个校正模型均显示 $\text{DBIL} \geq 3.78 \mu\text{mol/L}$ 是高危腺瘤的独立危险因素, OR 值分别为 2.20、2.11, 说明 $\text{DBIL} \geq 3.78 \mu\text{mol/L}$ 时高危腺瘤患病风险升高约 2 倍。由于种族、地域、人群, 甚至是检测试剂的差异性, 这个由单个队列确定的临界值不具有普遍性, 但仍说明正常参考值范围内的血清胆红素水平较高时, 结直肠高危腺瘤患病风险升高。

血清胆红素水平存在性别差异[35]。在美国的一项全国调查中, 男性的血清胆红素水平显著高于女性[12], 这可能是由于男性较低的雌激素和较高的红细胞代谢水平[36]。一项来自欧洲的多中心研究显示, 较高的血清 IBIL 水平与男性的 CRC 风险呈正相关, 而与女性的呈负相关[36]。而我们的数据显示, 男性和女性 IBIL 水平与结直肠高危腺瘤风险无关。男性中, 高危腺瘤患者的 DBIL 水平较非高危腺瘤患者更高。尿苷二磷酸葡萄糖苷酸基转移酶同工酶(UGT1A1)在胆红素代谢中起到重要作用[37]。IBIL 与 UGT1A1 结合, 然后通过胆汁输送到肠道, IBIL 由粪便中排出或被重新吸收。研究报道 UGT1A1 酶基因在 CRC 中呈现多态性, 并与 CRC 患者伊立替康化疗预后相关[38]。男性和女性血清胆红素水平的差异可能与性激素影响 UGT1A1 表达、活性相关[39]。UGT1A1 基因和 CRC 风险关系可能存在性别差异, UGT1A1*28 等位基因是男性中结直肠癌的危险因素, 而在女性人群中未发现显著的风险[40]。

血清胆红素与结直肠肿瘤关联的机制尚不明确。在 IBIL 作用于大鼠神经细胞的研究中显示, IBIL 直接与线粒体相互作用, 影响膜脂质和蛋白质性质、氧化还原状态和细胞色素 c 含量, 并进一步诱导细胞凋亡[41]。相似地, 胆红素可通过激活线粒体途径刺激结肠腺癌细胞凋亡, 胆红素引起 caspase-9 的特异性激活, 促进细胞色素 c 释放到细胞质中, 并触发结肠癌细胞中的线粒体通透性的改变。这为胆红素在 CRC 发生发展中的作用提供思路 and 基础[42]。血清胆红素具有显著的抗炎和抗氧化特性[43] [44], 实验显示胆红素对人类癌细胞系的作用具有双重性。胆红素对肝癌细胞具有抗氧化作用, 但在胃癌细胞中表现出促氧化剂的特性[45], 这也解释了血清胆红素水平在不同癌症中风险、预后趋势不同。一项鼻咽癌的动物实验研究表明, IBIL 可通过抑制活性氧的产生, 降低裸鼠鼻咽癌细胞的侵袭能力, 并有效抑制了鼻咽癌细胞的肺转移[46]。iNOS (诱导型一氧化氮合酶)抑制剂已显示可减少 $\text{APC}^{\text{Min/+}}$ 小鼠的结直肠腺瘤形成[47], Smith 等人的研究表明, $\text{APC}^{\text{Min/+}}$ 小鼠口服胆红素可降低肠道 iNOS 表达, 但并未抑制肠道腺瘤形成, 对结直肠肿瘤的影响难以确定[48]。血管细胞粘附分子信号通路已被证实与多种癌症的发生有关, 该通路可能被胆红素抑制[49] [50]。血清胆红素与结直肠肿瘤之间关系的相关机制需要更多的研究探索。

这项研究也有一些局限性。首先, 数据是从单个中心收集的, 需要外部验证研究来证实我们的结果。此外, 问卷调查的数据是通过电话收集的, 这可能导致了本次回顾性研究中的回忆偏倚。

5. 结论

性别、年龄、结直肠癌家族史、直接胆红素、血清中性粒细胞/淋巴细胞比值、血清总胆固醇与结直

肠高危腺瘤相关。正常参考值范围内高血清直接胆红素水平是结直肠高危腺瘤的独立风险因素。

致 谢

感谢所有参与研究的人员提供的宝贵数据，感谢医学数据库工作人员的技术支持，感谢刘希双教授的严格指导。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Sung, J.J., Ng, S.C., Chan, F.K., *et al.* (2015) An Updated Asia Pacific Consensus Recommendations on Colorectal Cancer Screening. *Gut*, **64**, 121-132. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306503>
- [3] Chen, W., Sun, K., Zheng, R., *et al.* (2018) Cancer Incidence and Mortality in China, 2014. *Chinese Journal of Cancer Research*, **30**, 1-12. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01>
- [4] Vogelstein, B., Fearon, E.R., Hamilton, S.R., *et al.* (1988) Genetic Alterations during Colorectal-Tumor Development. *The New England Journal of Medicine*, **319**, 525-532. <https://doi.org/10.1056/NEJM198809013190901>
- [5] 中华医学会消化病学分会. 中国结直肠肿瘤综合预防共识意见(2021年, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2021, 41(11): 726-759.
- [6] Cao, Y., Deng, S., Yan, L., *et al.* (2021) A Nomogram Based on Pretreatment Levels of Serum Bilirubin and Total Bile Acid Levels Predicts Survival in Colorectal Cancer Patients. *BMC Cancer*, **21**, 85. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07805-9>
- [7] Wei, T.T., Wang, L.L., Yin, J.R., *et al.* (2017) Relationship between Red Blood Cell Distribution Width, Bilirubin, and Clinical Characteristics of Patients with Gastric Cancer. *International Journal of Laboratory Hematology*, **39**, 497-501. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12675>
- [8] Horsfall, L.J., Rait, G., Walters, K., *et al.* (2011) Serum Bilirubin and Risk of Respiratory Disease and Death. *JAMA*, **305**, 691-697. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.124>
- [9] Liu, X., Meng, Q.H., Ye, Y., *et al.* (2015) Prognostic Significance of Pretreatment Serum Levels of Albumin, LDH and Total Bilirubin in Patients with Non-Metastatic Breast Cancer. *Carcinogenesis*, **36**, 243-248. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu247>
- [10] Sun, H., He, B., Nie, Z., *et al.* (2017) A Nomogram Based on Serum Bilirubin and Albumin Levels Predicts Survival in Gastric Cancer Patients. *Oncotarget*, **8**, 41305-41318. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17181>
- [11] Li, N., Xu, M., Cai, M.-Y., *et al.* (2015) Elevated Serum Bilirubin Levels Are Associated with Improved Survival in Patients with Curatively Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Epidemiology*, **39**, 763-768. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.06.007>
- [12] Zucker, S.D., Horn, P.S. and Sherman, K.E. (2004) Serum Bilirubin Levels in the U.S. Population: Gender Effect and Inverse Correlation with Colorectal Cancer. *Hepatology*, **40**, 827-835. <https://doi.org/10.1002/hep.1840400412>
- [13] Zhang, Q., Ma, X., Xu, Q., *et al.* (2017) Nomograms Incorporated Serum Direct Bilirubin Level for Predicting Prognosis in Stages II and III Colorectal Cancer after Radical Resection. *Oncotarget*, **8**, 71138-71146. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11424>
- [14] Gao, C., Fang, L., Li, J.T. and Zhao, H.C. (2016) Significance and Prognostic Value of Increased Serum Direct Bilirubin Level for Lymph Node Metastasis in Chinese Rectal Cancer Patients. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 2576-2584. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i8.2576>
- [15] Gumpenberger, T., Brezina, S., Keski-Rahkonen, P., *et al.* (2021) Untargeted Metabolomics Reveals Major Differences in the Plasma Metabolome between Colorectal Cancer and Colorectal Adenomas. *Metabolites*, **11**, 119. <https://doi.org/10.3390/metabo11020119>
- [16] Yeoh, K.G., Ho, K.Y., Chiu, H.M., *et al.* (2011) The Asia-Pacific Colorectal Screening Score: A Validated Tool That Stratifies Risk for Colorectal Advanced Neoplasia in Asymptomatic Asian Subjects. *Gut*, **60**, 1236-1241. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.221168>
- [17] Kim, S.E., Paik, H.Y., Yoon, H., *et al.* (2015) Sex- and Gender-Specific Disparities in Colorectal Cancer Risk. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 5167-5175. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5167>
- [18] Keum, N. and Giovannucci, E. (2019) Global Burden of Colorectal Cancer: Emerging Trends, Risk Factors and Prevention Strategies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 713-732.

- <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8>
- [19] Botteri, E., Borroni, E., Sloan, E.K., *et al.* (2020) Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, **115**, 1940-1949. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000803>
- [20] Figueiredo, J.C., Crockett, S.D., Snover, D.C., *et al.* (2015) Smoking-Associated Risks of Conventional Adenomas and Serrated Polyps in the Colorectum. *Cancer Causes Control*, **26**, 377-386. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0513-0>
- [21] Soltani, G., Poursheikhani, A., Yassi, M., *et al.* (2019) Obesity, Diabetes and the Risk of Colorectal Adenoma and Cancer. *BMC Endocrine Disorders*, **19**, 113. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0444-6>
- [22] Thanikachalam, K. and Khan, G. (2019) Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*, **11**, 164. <https://doi.org/10.3390/nu11010164>
- [23] Dekker, E., Tanis, P.J., Vleugels, J.L.A., *et al.* (2019) Colorectal Cancer. *The Lancet*, **394**, 1467-1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
- [24] Lu, Y., Xin, D. and Wang, F. (2019) Predictive Significance of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index Determination in Postoperative Liver Metastasis of Colorectal Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 7791-7799. <https://doi.org/10.2147/OTT.S223419>
- [25] Kim, J.H., Cho, K.I., Kim, Y.A. and Park, S.J. (2017) Elevated Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Metabolic Syndrome Is Associated with Increased Risk of Colorectal Adenoma. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **15**, 393-399. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0041>
- [26] He, Q., Du, S., Wang, X., *et al.* (2022) Development and Validation of a Nomogram Based on Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Fibrinogen-to-Lymphocyte Ratio for Predicting Recurrence of Colorectal Adenoma. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **13**, 2269-2281. <https://doi.org/10.21037/jgo-22-410>
- [27] Li, Y., Jia, H., Yu, W., *et al.* (2016) Nomograms for Predicting Prognostic Value of Inflammatory Biomarkers in Colorectal Cancer Patients after Radical Resection. *International Journal of Cancer*, **139**, 220-231. <https://doi.org/10.1002/ijc.30071>
- [28] Pine, J.K., Morris, E., Hutchins, G.G., *et al.* (2015) Systemic Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Colorectal Cancer: the Relationship to Patient Survival, Tumour Biology and Local Lymphocytic Response to Tumour. *British Journal of Cancer*, **113**, 204-211. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.87>
- [29] Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. and Balkwill, F. (2008) Cancer-Related Inflammation. *Nature*, **454**, 436-444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>
- [30] Condeelis, J. and Pollard, J.W. (2006) Macrophages: Obligate Partners for Tumor Cell Migration, Invasion, and Metastasis. *Cell*, **124**, 263-266. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.01.007>
- [31] Jiraskova, A., Novotny, J., Novotny, L., *et al.* (2012) Association of Serum Bilirubin and Promoter Variations in HMOX1 and UGT1A1 Genes with sporadic Colorectal Cancer. *International Journal of Cancer*, **131**, 1549-1555. <https://doi.org/10.1002/ijc.27412>
- [32] Ioannou, G.N., Liou, I.W. and Weiss, N.S. (2006) Serum Bilirubin and Colorectal Cancer Risk: A Population-Based Cohort Study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **23**, 1637-1642. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02939.x>
- [33] Carmel, R., Wong, E.T., Weiner, J.M. and Johnson, C.S. (1985) Racial Differences in Serum Total Bilirubin Levels in Health and in Disease (Pernicious Anemia). *JAMA*, **253**, 3416-3418. <https://doi.org/10.1001/jama.1985.03350470068022>
- [34] Yang, L., Ge, L.-Y., Yu, T., *et al.* (2018) The Prognostic Impact of Serum Bilirubin in Stage IV Colorectal Cancer Patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **32**, e22272. <https://doi.org/10.1002/jcla.22272>
- [35] Wagner, K.-H., Shiels, R.G., Lang, C.A., *et al.* (2018) Diagnostic Criteria and Contributors to Gilbert's Syndrome. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **55**, 129-139. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1428526>
- [36] Seyed Khoei, N., Jenab, M., Murphy, N., *et al.* (2020) Circulating Bilirubin Levels and Risk of Colorectal Cancer: Serological and Mendelian Randomization Analyses. *BMC Medicine*, **18**, 229. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01703-w>
- [37] Vitek, L. and Ostrow, J.D. (2009) Bilirubin Chemistry and Metabolism; Harmful and Protective Aspects. *Current Pharmaceutical Design*, **15**, 2869-2883. <https://doi.org/10.2174/138161209789058237>
- [38] Liu, X., Cheng, D., Kuang, Q., *et al.* (2013) Association between UGT1A1*28 Polymorphisms and Clinical Outcomes of Irinotecan-Based Chemotherapies in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis in Caucasians. *PLOS ONE*, **8**, e58489. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058489>
- [39] Muraca, M. and Fevery, J. (1984) Influence of Sex and Sex Steroids on Bilirubin Uridine Diphosphate-Glucuronosyl-transferase Activity of Rat Liver. *Gastroenterology*, **87**, 308-313.

- [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(84\)90705-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(84)90705-4)
- [40] Bajro, M.H., Josifovski, T., Panovski, M., *et al.* (2012) Promoter Length Polymorphism in UGT1A1 and the Risk of Sporadic Colorectal Cancer. *Cancer Genetics*, **205**, 163-167. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2012.01.015>
- [41] Rodrigues, C.M.P., Solá, S., Brito, M.A., *et al.* (2002) Bilirubin Directly Disrupts Membrane Lipid Polarity and Fluidity, Protein Order, and Redox Status in Rat Mitochondria. *Journal of Hepatology*, **36**, 335-341. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00279-3](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00279-3)
- [42] Keshavan, P., Schwemberger, S.J., Smith, D.L., *et al.* (2004) Unconjugated Bilirubin Induces Apoptosis in Colon Cancer Cells by Triggering Mitochondrial Depolarization. *International Journal of Cancer*, **112**, 433-445. <https://doi.org/10.1002/ijc.20418>
- [43] Wagner, K.-H., Wallner, M., Mólzer, C., *et al.* (2015) Looking to the Horizon: The Role of Bilirubin in the Development and Prevention of Age-Related Chronic Diseases. *Clinical Science (London)*, **129**, 1-25. <https://doi.org/10.1042/CS20140566>
- [44] Sedlak, T.W., Saleh, M., Higginson, D.S., *et al.* (2009) Bilirubin and Glutathione Have Complementary Antioxidant and Cytoprotective Roles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 5171-5176. <https://doi.org/10.1073/pnas.0813132106>
- [45] Rao, P., Suzuki, R., Mizobuchi, S., *et al.* (2006) Bilirubin Exhibits a Novel Anti-Cancer Effect on Human Adenocarcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **342**, 1279-1283. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.02.074>
- [46] Deng, C.-C., Xu, M., Li, J., *et al.* (2016) Unconjugated Bilirubin Is a Novel Prognostic Biomarker for Nasopharyngeal Carcinoma and Inhibits Its Metastasis via Antioxidation Activity. *Cancer Prevention Research (Phila)*, **9**, 180-188. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-15-0257>
- [47] Ahn, B. and Ohshima, H. (2001) Suppression of Intestinal Polyposis in Apc(Min/+) Mice by Inhibiting Nitric Oxide Production. *Cancer Research*, **61**, 8357-8360.
- [48] Smith, D.L., Keshavan, P., Avissar, U., *et al.* (2010) Sodium Taurocholate Inhibits Intestinal Adenoma Formation in APCMin/+ Mice, Potentially through activation of the Farnesoid X Receptor. *Carcinogenesis*, **31**, 1100-1109. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgq050>
- [49] Keshavan, P., Deem, T.L., Schwemberger, S.J., *et al.* (2005) Unconjugated Bilirubin Inhibits VCAM-1-Mediated Transendothelial Leukocyte Migration. *The Journal of Immunology*, **174**, 3709-3718. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.6.3709>
- [50] Wu, T.C. (2007) The Role of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in Tumor Immune Evasion. *Cancer Research*, **67**, 6003-6006. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1543>