

基于大型数据库链接后队列的结直肠癌危险因素巢式病例对照研究

臧钊平¹, 孙可欣², 张 梅³, 郑荣寿², 赵艳芳³, 张思维², 张 笑³, 王丽敏³, 魏文强², 刘 芬¹

(1. 首都医科大学公共卫生学院, 北京市临床流行病学重点实验室, 北京 100069; 2. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021; 3. 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心, 北京 100081)

摘要: [目的] 探讨我国结直肠癌发病相关影响因素及多种因素联合暴露与结直肠癌发病风险的关联。[方法] 基于中国慢性病及其危险因素监测项目数据与中国肿瘤登记数据链接、匹配后的数据库开展巢式病例对照研究。共纳入结直肠癌病例 755 例, 1:4 匹配对照共 3 004 例。采用条件 Logistic 回归模型计算各因素与结直肠癌发病风险的比值比(OR)和 95% 置信区间(CI), 并基于 Framingham 风险评分函数计算每个个体不同因素联合暴露评分。[结果] 在校正多种混杂因素后, 目前吸烟(OR=1.765, 95%CI: 1.408~2.211)、目前饮酒(OR=1.370, 95%CI: 1.122~1.674)、日均静坐时长超过 4 h(OR=1.843, 95%CI: 1.382~2.456)、体质指数(body mass index, BMI)为超重(OR=1.241, 95%CI: 1.027~1.501)或肥胖(OR=1.564, 95%CI: 1.217~2.009)、每天吃红肉类食物(OR=1.445, 95%CI: 1.185~1.763)、不经常吃蔬菜(OR=1.650, 95%CI: 1.196~2.278)、患有高血压(OR=1.634, 95%CI: 1.350~1.978)和糖尿病(OR=1.749, 95%CI: 1.389~2.204)以及有癌症家族史(OR=1.880, 95%CI: 1.324~2.668)为结直肠癌发病危险因素。联合暴露评分结果显示, 最高四分位数组发生结直肠癌的风险为第一四分位数组的 4.186 倍(95%CI: 3.192~5.490)。[结论] 目前吸烟、饮酒者、久坐、超重或肥胖且有不良饮食习惯者以及患有高血压、糖尿病、有癌症家族史者是结直肠癌的高危人群, 应重点关注。此外, 上述多种危险因素联合作用会更为显著地增加结直肠癌发病风险。

关键词: 结直肠癌; 巢式病例对照; 危险因素

中图分类号: R73-31; R735 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2023)03-0226-08

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2023.03.A010

A Nested Case-control Study of Risk Factors for Colorectal Cancer Based on a Large Database Linked Cohort

ZANG Zhao-ping¹, SUN Ke-xin², ZHANG Mei³, ZHENG Rong-shou², ZHAO Yan-fang³, ZHANG Si-wei², ZHANG Xiao³, WANG Li-min³, WEI Wen-qiang², LIU Fen¹

(1. School of Public Health, Beijing Municipal Key Laboratory of Clinical Epidemiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 3. National Center for Chronic and Non-Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100081, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the influential factors associated with the development of colorectal cancer in China and the association between combined exposure to multiple factors and the risk of colorectal cancer development. [Methods] A nested case-control study was conducted based on data from the Chinese Chronic Disease and its Risk Factors Surveillance Program and a database matched with the linked Chinese cancer registry data. A total of 755 colorectal cancer cases and 3 004 matched control cases (at a ratio of 1:4) were included. Conditional Logistic regression models were used to calculate the odds ratio(OR) and 95% confidence interval(CI) of each factor to the risk of colorectal cancer, and the combined exposure scores of different factors were calculated for each individual based on the Framingham risk score function. [Results] After correcting for multiple confounders, current smoking (OR=1.765, 95%CI: 1.408~2.211), current alcohol consumption(OR=1.370, 95%CI: 1.122~1.674), average daily sedentary time >4 h(OR=1.843, 95%CI: 1.382~2.456), and overweight (OR= 1.241, 95%CI: 1.027~1.501) or obese (OR=1.564, 95%CI: 1.217~2.009), daily consumption of red meat (OR=1.445, 95%CI: 1.185~1.763), less vegetable consumption (OR=1.650, 95%CI: 1.196~2.278), hypertension (OR=1.634, 95%CI:

收稿日期: 2022-11-23; 修回日期: 2023-01-12

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-1-061)

通信作者: 刘 芬, E-mail: liufen05@ccmu.edu.cn

1.350~1.978), diabetes (OR=1.749, 95%CI: 1.389~2.204), and family history of cancer (OR=1.880, 95%CI: 1.324~2.668) were risk factors for colorectal cancer development. The results of the combined exposure score showed that the risk of colorectal cancer in the highest quartile group was 4.186 folds (95%CI: 3.192~5.490) higher than that in the first quartile group. [Conclusion] Current smokers, alcohol drinkers, people who are sedentariness, overweight or obese and have poor dietary habits, as well as people with hypertension, diabetes and family history of cancer are high-risk groups for colorectal cancer and should be given priority attention. In addition, the combined effect of multiple risk factors mentioned above could significantly increase the risk of colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer; nested case-control study; risk factors

结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一。2020 年国际癌症研究署 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 最新调查数据显示, 全球约有 1 930 万新发癌症病例以及约 1 000 万癌症死亡病例^[1]。其中结直肠癌约有 188.1 万新发病例, 列全球第 3 位; 约有 91.6 万死亡病例, 列全球第 2 位。在我国, 结直肠癌同样是威胁我国居民生命健康的主要癌症之一。国家癌症中心数据显示^[2], 2016 年中国结直肠癌新发病例 40.8 万例, 列癌症发病谱第 2 位; 由结直肠癌导致的死亡病例 19.6 万例, 列癌症死亡谱第 4 位。结直肠癌大多遵循“腺瘤—癌”的发生发展序列, 从癌前病变发展为癌一般需要 5~10 年, 为疾病的早期诊断和临床干预提供了重要时间窗口^[3]。因此早筛查、早诊断、早治疗对于降低结直肠癌的发病率和死亡率尤为重要。

目前, 结直肠癌的病因尚未明确, 但大量的研究结果表明结直肠癌的发生发展是由遗传、环境和生活方式等多因素共同作用的结果^[4]。鉴于我国日益增加的癌症等慢性病的负担, 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心于 2004 年开始开展中国慢性病及其危险因素监测项目 (China Chronic Disease and Risk Factors Surveillance, CCDRFS)^[5]。因此, 本研究拟依托于此项目调查数据库与我国肿瘤登记数据库进行链接、匹配形成纵向队列研究数据, 采用巢式病例对照研究设计, 探究影响中国人群结直肠癌发病风险的因素, 筛查高危人群, 为制定我国结直肠癌筛查策略提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象来源

研究对象来自于 CCDRFS 数据库与中国肿瘤

登记数据库链接、匹配后的数据库。其中 CCDRFS 调查自 2004 年开始, 每隔 2 年进行一次现场调查, 截至 2018 年, 共开展 6 次全国范围的调查。该项目的开展基于全国疾病监测点 (Disease Surveillance Point, DSP) 系统, 我国的 DSP 系统覆盖了全国 31 个省(区、市)约 3.24 亿人^[6]。该项目旨在定期提供全国范围内的主要慢性疾病相关情况以及与之相关的行为和代谢危险因素的数据^[7]。而我国的肿瘤登记工作由国家癌症中心开展, 截至 2020 年底, 肿瘤登记已覆盖全国 1 152 个县区, 覆盖人口 5.98 亿^[8]。目前, 我国已建成覆盖全国的肿瘤登记随访监测系统, 每年发布肿瘤登记年报, 不断推进肿瘤生存患者随访工作。通过将两部分数据链接、匹配, 形成质量控制合格的具有肿瘤发病结局的危险因素调查的队列数据, 随访截止时间为 2020 年 12 月 31 日。癌症的分类编码采用 ICD-10, 其中结直肠癌病理编码 C18~C21。

1.2 数据库链接及质量控制

本研究采用以个体身份证号作为索引变量的精确匹配方法和以“姓名拼音+出生年份+出生月份+出生日+性别+地区代码”组合为索引变量的模糊匹配方法分别对具有身份证号的个体和身份证号缺失的个体进行匹配。匹配完成后手动检查匹配是否均为真实匹配。由于两部分数据库的调查单位均为区县行政区划, 因此匹配后的数据库中进行质量控制首先按区县进行, 筛选出既进行慢性病及其危险因素调查同时进行恶性肿瘤登记工作的区县, 对其他区县予以排除。其次是对肿瘤病例的纳入与排除, 肿瘤病例应为经过肿瘤登记质量控制合格的肿瘤登记记录并且发病时间在随访截止时间之前。最后, 根据 35~64 岁截缩发病率进一步对质量相对较低的区县进行排除, 通过计算链接后数据库各区县截缩发病

率并与肿瘤登记数据库中相应区县的截缩发病率进行比较,并以如下标准进行区县的排除:①基线调查人数总数<1 000 时,合并数据库中该地区的截缩发病率比参考数据库低 $\geq 70\%$;②基线调查人数总数为1 000~2 000 时,合并数据库截缩发病率较参考数据库降低 $\geq 60\%$;③基线调查人数总数 $\geq 2 000$ 时,合并数据库的截缩发病率较参考数据库降低 $\geq 50\%$ 。经过较为严格的质量控制后,形成了覆盖全国全部31个省(区、市)共230个区县的368 470人,共包括8 049例肿瘤患者以供后续研究。

1.3 病例组与对照组选择

病例组与对照组人群均来自以上链接、匹配后的数据库,数据库纳入了2004—2015年5次慢性病及其危险因素调查数据。病例组的纳入标准:①在链接后数据库中,肿瘤诊断的ICD-10编码为C18~C21的个体;②在随访截止时间前发生结直肠癌的患者。排除标准:①在基线调查前发生结直肠癌的患者;②患其他癌症者;③患其他严重疾病者;④生活不能自理者。对照组为该数据库中未患结直肠癌的人群,以年龄(± 5 岁)、性别、基线调查年份和地区代码为条件进行1:4个体匹配。在本研究中共有结直肠癌病例755例,匹配到对照3 004例。

1.4 数据收集

由接受统一培训的工作人员通过在当地社区诊所或卫生服务站的体检中心进行当面访谈以及身体测量来收集参与者数据。在每次调查中,工作人员以问卷的方式收集关于人口社会学信息,并进行一系列的身体测量。收集的数据包括人口统计信息,如年龄、性别、婚姻状况(已婚、未婚、离异/丧偶)、教育程度(小学及以下、初中、高中及以上)、吸烟状况(目前吸烟和目前不吸烟)、饮酒情况(过去12个月饮酒和不饮酒)、饮食习惯(采用食物频率调查问卷评估)、中高等强度运动(至少持续10 min以上^[9])、自我报告的慢性疾病及恶性肿瘤家族史。身体测量(如身高、体重、腰围和血压)是按照统一标准方案进行。身高采用机械人体测量仪(蚌埠设备;中国安徽)测量,单位为厘米(cm),体重采用相同型号的电子体重秤测量,单位为千克(kg),腰围采用皮尺测量,单位为厘米(cm)。体质指数(body mass index, BMI)分为消瘦($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$)、正常体重($18.5 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 24.0 \text{ kg/m}^2$)、超重($24.0 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 28.0 \text{ kg/m}^2$)和肥胖($BMI \geq$

28.0 kg/m^2)^[7]。上述变量均为在5次慢性病及其危险因素调查中存在且分类相同的变量。

1.5 统计学处理

年龄等连续型变量采用平均值 $\pm$ 标准差表示,通过 t 检验进行分析。性别、婚姻状况、吸烟、饮酒、饮食、疾病史、家族史、城乡分布和BMI等分类变量采用百分比表示,并通过卡方检验进行比较。其中将我国地级及以上城市定义为城市地区,将县及县级市定义为农村地区。随后采用条件Logistic回归模型分析结直肠癌发生发展的影响因素,并计算比值比(odds ratio, OR)及95%置信区间(confidential interval, CI)。同时为了评价各危险因素的联合暴露效应,根据每个个体危险因素暴露的数量以及水平创建联合暴露评分(combined exposure score, CE-score)。该评分是基于弗明汉风险评分函数^[10]所建立的,主要有以下几个步骤:①在校正所有混杂因素后构建Logistic回归模型;②将年龄的回归系数定义为本方法的常数,作为最终积分的一个基本单元;③用各因素所得到的回归系数除以选定的常数(年龄的回归系数)来计算每个危险因素各水平的得分;④将所计算的得分取近似整数;⑤最后将每个个体各危险因素的评分相加,得到最终的联合暴露评分,并进一步根据联合暴露评分的四分位数将全部个体分为四组,以第一四分位数组为参考,分别分析不同四分位数组发生结直肠癌的风险。所有的统计分析采用Stata 16.0(Stata Corporation, College Station, Texas, USA)软件实现。均采用双侧检验, $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象基线特征

结果显示,病例组平均年龄为(60.43 ± 11.71)岁,对照组平均年龄为(60.21 ± 11.74)岁,两组年龄并无明显统计学差异($P = 0.641$)。两组性别分布也无明显统计学差异($P = 0.965$),男性占比均接近52%,超过90%的人群为汉族,同时在两组中,接近50%的个体为小学及以下学历,教育水平相对较低。而已婚个体在病例组中占比(81.46%)则低于对照组(87.12%)。两组中城乡分布则没有较大差异,居住在城市地区的人群占比超过50%(Table 1)。

对病例组与对照组在生活方式、饮食习惯、疾病史以及家族史等因素进行比较,结果显示,与对照组相比,病例组中目前吸烟、目前饮酒、日均静坐时长超过 4 h、每天至少食用一次红肉类食物、不是每天食用蔬菜、患有高血压、糖尿病、具有癌症家族史以及 BMI 为超重或肥胖的人群占比均较高($P<0.05$)。体力活动方面则没有较大差异($P>0.05$)(Table 2)。

2.2 结直肠癌危险因素单因素分析

对所有因素进行单因素条件 Logistic 回归分析,结果显示,目前吸烟人群发生结直肠癌的风险显著增加($OR=1.802, 95\%CI:1.452\sim2.235$);目前饮酒的人群结直肠癌发病风险也相比较于不饮酒人群高($OR=1.494, 95\%CI:1.237\sim1.804$);日均静坐时长超过 4 h 也会显著增加结直肠癌发病风险($OR=1.946, 95\%CI:1.473\sim2.572$);与 BMI 为 $18.5\sim24.0\text{ kg/m}^2$ 的人群相比, BMI 为 $24.0\sim28.0\text{ kg/m}^2$ ($OR=1.358, 95\%CI:1.132\sim1.629$) 和 $\geq 28.0\text{ kg/m}^2$ ($OR=1.823, 95\%CI:1.433\sim2.319$) 均会增加患结直肠癌风险;在饮食方面,每天吃红肉类食物($OR=1.487, 95\%CI:1.230\sim1.798$)和不经常吃蔬菜($OR=1.507, 95\%CI:1.109\sim2.046$)同样为结直肠癌发病危险因素;在疾

病史方面,患有高血压($OR=1.820, 95\%CI:1.517\sim2.184$)及糖尿病($OR=1.806, 95\%CI:1.449\sim2.251$)的人群发生结直肠癌的风险显著增加;同时有癌症家族史的人群患结直肠癌的风险是没有家族史的人群的 1.805 倍($95\%CI:1.292\sim2.521$)(Table 3)。

2.3 结直肠癌危险因素多因素分析

进一步调整婚姻状况、吸烟、饮酒、日均静坐时长、BMI、红肉类食物摄入、蔬菜摄入、高血压、糖尿

Table 2 Describes and analysis of the lifestyle and disease history of the subjects[n(%)]

Factor	Cases (n=755)	Controls (n=3004)	P
Smoking status			
No	422(55.89)	1930(64.25)	<0.001
Yes	333(44.11)	1074(35.75)	
Drinking status			
No	428(56.69)	1919(63.88)	<0.001
Yes	327(43.31)	1085(36.12)	
Average daily sedentary time(h)			
<2	78(10.33)	443(14.75)	<0.001
2~3	105(13.91)	565(18.81)	
3~4	136(18.01)	601(20.01)	
≥ 4	436(57.75)	1395(46.44)	
BMI(kg/m ²)			
<18.5	15(1.99)	116(3.86)	<0.001
18.5~24.0	295(39.07)	1401(46.64)	
24.0~28.0	305(40.40)	1098(36.55)	
≥ 28.0	140(18.54)	389(12.95)	
High-intensity exercise daily (at least 10 min)			
No	2932(97.60)	736(97.48)	0.848
Yes	72(2.40)	19(2.52)	
Mid-intensity exercise daily (at least 10 min)			
No	2572(85.62)	640(84.77)	0.553
Yes	432(14.38)	115(15.33)	
Red meat foods			
At least once a day	321(42.52)	1070(35.62)	<0.001
Less than once a day	434(57.48)	1934(64.38)	
Vegetables			
At least once a day	684(90.60)	2799(93.18)	0.015
Less than once a day	71(9.40)	205(6.82)	
Hypertension			
Yes	264(34.97)	715(23.80)	<0.001
No	491(65.03)	2289(76.20)	
Diabetes mellitus			
Yes	138(18.28)	336(11.19)	<0.001
No	617(81.72)	2668(88.81)	
Family history of cancer			
Yes	55(7.28)	128(4.26)	0.001
No	700(92.72)	2876(95.74)	

Table 1 Descriptive analysis of general information of the study subjects[n(%)]

Factor	Cases (n=755)	Controls (n=3004)	P
Age(years old)	60.43±11.71	60.21±11.74	0.641
<50	147(19.47)	588(19.57)	0.997
50~60	192(25.43)	768(25.57)	
60~70	236(31.26)	943(31.39)	
≥ 70	180(23.48)	705(23.47)	
Gender			
Male	392(51.92)	1557(51.83)	0.965
Female	363(48.08)	1447(48.17)	
Ethnic group			
Han	690(91.39)	2725(90.71)	0.563
Others	65(8.61)	279(9.29)	
Educational level			
Primary school and below	380(50.33)	1597(53.16)	0.300
Middle school	221(29.27)	802(26.70)	
High school and above	154(20.40)	605(20.14)	
Marital status			
Married	615(81.46)	2617(87.12)	<0.001
Alone	140(18.54)	387(12.88)	
Region distribution			
Urban area	402(53.25)	1582(52.66)	0.775
Rural area	353(46.75)	1422(47.34)	

病以及癌症家族史,进行多因素条件 Logistic 回归分析。结果显示,在调整完上述因素后,目前吸烟(OR=1.765,95%CI:1.408~2.211)、目前饮酒(OR=1.370,95%CI:1.122~1.674)、日均静坐时长超过 4 h (OR=1.843,95%CI:1.382~2.456)、BMI 为超重(OR=1.241,95%CI:1.027~1.501)或肥胖(OR=1.564,95%CI:1.217~2.009)、每天吃红肉类食物(OR=1.445,95%CI:1.185~1.763)、不经常吃蔬菜(OR=1.650,95%CI:1.196~2.278)、患有高血压(OR=1.634,95%CI:1.350~1.978)和糖尿病 (OR=1.749,95%CI:1.389~2.204)以及有癌症家族史(OR=1.880,95%CI:1.324~2.668)仍为结直肠癌发病危险因素。同时对每个因素的不同水平进行风险评分,将 OR 值为 1 赋予评分为 0。并通过计算,将目前吸烟赋分为 2; 目前饮酒为 1 分;日均静坐时长 2~3 h 为 0 分、3~4 h 为 1 分、4 h 及以上为 2 分;BMI<18.5 kg/m² 为 -2 分、24.0~28.0 kg/m² 为 1 分、≥28.0 kg/m² 为 2 分;每天吃红肉类食物为 1 分,不经常吃蔬菜为 2 分;患有高血压、糖尿病和有癌症家族史均为 2 分(Table 3)。

2.4 结直肠癌危险因素联合暴露评分分析

在调整年龄、性别、民族、教育程度、婚姻状况和居住地区等因素后,与第一四分位数组相比,第二四分位数组的 OR 值为 1.282(95%CI:0.932~1.763),无统计学意义;第三四分位数组 OR 值为 2.167(95%CI:1.672~2.809),结直肠癌发病风险显著增加;而第四四分位数组发生结直肠癌的风险则为 4.186 倍(95%CI:3.192~5.490)。随着四分位数组的增加,结直肠癌的发病风险逐渐增加($P_{趋势}<0.001$)。同时将联合暴露评分以连续型变量进行分析时我们发现,随着

Table 3 Colorectal cancer related factors analysis and risk score

Factor	Univariate analysis		Multivariate analysis		Risk score
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	
Smoking status					
No	1		1		0
Yes	1.802(1.452~2.235)	<0.001	1.765(1.408~2.211)	<0.001	2
Drinking status					
No	1		1		0
Yes	1.494(1.237~1.804)	<0.001	1.370(1.122~1.674)	0.002	1
Average daily sedentary time(h)					
<2	1		1		0
2~3	1.080(0.783~1.491)	0.637	1.088(0.782~1.514)	0.615	0
3~4	1.354(0.992~1.850)	0.056	1.419(1.029~1.956)	0.032	1
≥4	1.946(1.473~2.572)	<0.001	1.843(1.382~2.456)	<0.001	2
BMI(kg/m ²)					
<18.5	0.581(0.334~1.010)	0.054	0.626(0.355~1.104)	0.106	-2
18.5~24.0	1		1		0
24.0~28.0	1.358(1.132~1.629)	0.001	1.241(1.027~1.501)	0.025	1
≥28.0	1.823(1.433~2.319)	<0.001	1.564(1.217~2.009)	<0.001	2
Red meat foods					
Less than once a day	1		1		0
At least once a day	1.487(1.230~1.798)	<0.001	1.445(1.185~1.763)	<0.001	1
Vegetables					
At least once a day	1		1		0
Less than once a day	1.507(1.109~2.046)	0.009	1.650(1.196~2.278)	0.002	2
Hypertension					
No	1		1		0
Yes	1.820(1.517~2.184)	<0.001	1.634(1.350~1.978)	<0.001	2
Diabetes mellitus					
No	1		1		0
Yes	1.806(1.449~2.251)	<0.001	1.749(1.389~2.204)	<0.001	2
Family history of cancer					
No	1		1		0
Yes	1.805(1.292~2.521)	0.001	1.880(1.324~2.668)	<0.001	2

Notes:OR;odds ratio;CI;confidence interval;BMI;body mass index

评分的增加,结直肠癌发病风险显著增加(OR=1.307,95%CI:1.255~1.361)。这表明,多种危险因素同时存在会使结直肠癌发病风险更高(Table 4)。

Table 4 Association between the combined exposure risk score and the risk of colorectal cancer

Group	OR	95%CI	P
First quartile group	1		
Second quartile group	1.282	0.932~1.763	0.127
Third quartile group	2.167	1.672~2.809	<0.001
Fourth quartile group	4.186	3.192~5.490	<0.001
P_{trend}			<0.001
Continuous analysis	1.307	1.255~1.361	<0.001

Notes:OR;odds ratio; CI;confidence interval

3 讨论

本研究基于我国两项大型健康监测项目数据链接、匹配得到的恶性肿瘤流行病学数据库探索了结直肠癌发病的危险因素。通过分析发现,吸烟、饮酒、久坐、超重或肥胖、不良的饮食习惯、患有高血压或糖尿病以及具有癌症家族史会增加结直肠癌的发病风险。上述多种危险因素联合暴露会更加显著地增加结直肠癌的发病风险,最高四分位数组的个体发生结直肠癌的风险会增加约3倍。

研究显示,吸烟者的结直肠癌发病风险相比较于不吸烟者明显增高^[11-14]。Botteri等^[15]对所发表的Meta分析结果显示,吸烟者发生结直肠癌的风险是不吸烟者的1.18倍(95%CI:1.11~1.25)。一项在我国开展的前瞻性队列研究显示,不吸烟或戒烟不少于10年者与吸烟者相比结直肠癌发病风险会降低17%(95%CI:0.70~0.98)^[16]。上述结果均与本研究的结果一致。同时,研究发现大量饮酒可能增加结直肠癌的发病风险。McNabb等^[17]汇集了来自多项病例对照研究的数据,分析发现与不饮酒相比,大量饮酒(每天大于36g)者的结直肠癌发病风险增加25%(OR=1.25,95%CI:1.11~1.40)。同时,一项纳入了60项队列研究的Meta分析同样发现了过量饮酒会显著增加结直肠癌发病风险^[18]。另有一项在我国开展的病例对照研究发现,每周饮酒量不低于21杯人群与不饮酒者相比的结直肠癌发病风险是从不饮酒者的2.28倍^[19]。

同样,经常久坐的个体也会增加结直肠癌的发病风险^[20]。一项在澳大利亚人群中开展的研究显示,每天静坐超过4h的人群会显著增加患结直肠癌的发病风险^[21];同时另有研究显示,与静坐时间较短,体力活动较多的女性相比,静坐时间较长且体力活动较少的女性发生结直肠癌的风险增加41%^[22]。同时,久坐会带来很多健康危害,包括影响心肺功能,增加肥胖,降低肌肉力量和耐力,降低生活质量,影响心理健康、睡眠及社会行为等,从而导致肿瘤等慢性疾病的发生发展^[23-24]。在本研究中未发现参加运动较少会增加结直肠癌发病风险,但发现久坐超过4h会显著增加结直肠癌发病风险。超重或肥胖者患结直肠癌的风险也会明显增加^[25],在一项BMI与癌症发病风险的Meta分析研究中^[26],结果显示BMI

每增加5 kg/m²,结直肠癌的发病风险会增加16%。另外,Kyrgiou等^[27]在一项大型伞式Meta分析中发现,BMI每增加5 kg/m²,男性患结直肠癌的风险增加9%。

红肉类食物摄入过多以及蔬菜水果摄入较少等不良饮食习惯同样会增加结直肠癌的发病风险。一项研究发现,每天摄入50g红肉类及加工肉类食品,结直肠癌发病风险会增加17%^[28];Carr等^[29]在一项对多种类红肉摄入与结直肠癌发病风险的Meta分析中发现,摄入较多的牛肉(RR=1.11,95%CI:1.01~1.22)和羊肉(RR=1.24,95%CI:1.08~1.44)会增加结直肠癌发病风险。同时有研究显示,摄入较多的蔬菜及膳食纤维会降低结直肠癌的发病风险^[30-32]。这可能是因为其含有丰富的维生素和具有抗氧化及抗肿瘤作用的植物化学物质^[33]。我国的一项病例对照研究也发现膳食纤维对结直肠癌具有保护作用(OR=0.47,95%CI:0.39~0.58)^[34]。

结直肠癌的发生发展不仅与生活方式等因素相关,同时遗传因素和疾病史也可能会增加结直肠癌的发病风险。在多项研究中提到^[35-36],结直肠癌家族史与结直肠癌发病风险增高有关。尤其是有一级亲属患结直肠癌的人群,其发病风险是无一级亲属家族史人群的1.76~2.07倍^[37]。此外,一些慢性疾病如高血压和糖尿病等也会增加结直肠癌的发病风险。Kaneko等^[38]在一项全国性的大型研究中发现,在校正了其他混杂因素后,收缩压或舒张压每增加10 mmHg,结直肠癌的发病风险会分别增加4%和6%。在一项Meta分析中结果显示^[39],男性高血压患者发生结直肠癌的风险增加17%。糖尿病增加结直肠癌发病风险也已在多项研究中被证实^[40-42]。Chen等^[43]在一项综合了亚洲近20个队列研究的个体数据,分析结果显示糖尿病患者发生结直肠癌的风险是未患糖尿病人群的1.41倍。

本研究的优势及创新性首先是利用大型数据库链接的新方式,形成了质量较高的恶性肿瘤流行病学数据库,为本研究的开展奠定了基础。此外,本研究所纳入的结直肠癌病例及对照人群覆盖了全国全部的省市,具有较好的代表性。但是,本研究也具有一定的局限性,首先是在数据库链接的过程中虽然进行了模糊匹配和手动检查,但仍有可能存在错误匹配和遗漏匹配。此外,肿瘤登记数据库中肿瘤发病

数据仍存在漏报,但肿瘤登记数据库每年进行新发病例和死亡病例的报告,以及对既往病例的主动和被动随访,研究会定期进行数据库匹配工作,随着时间的推移,漏报率会逐渐降低。最后,危险因素调查所涉及的危险因素主要为常见慢性病(如高血压、糖尿病)的危险因素,对于结直肠癌的特异性危险因素调查尚不全面,会对分析产生一定的影响。

综上所述,目前吸烟、目前饮酒、久坐超过4 h、超重或肥胖、有不良的饮食习惯以及有癌症家族史和高血压糖尿病等慢性病人是结直肠癌的高危人群,同时上述多种危险因素联合暴露人群患结直肠癌的风险更高。因此,应倡导居民改变不良生活习惯,保持健康体重,对慢性病加以控制,对降低我国结直肠癌的发病率和死亡率具有重要意义。

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] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1–9.
- [3] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels J, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467–1480.
- [4] Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition[J]. Nutrients, 2019, 11(1): 164.
- [5] 赵文华, 宁光. 2010年中国慢性病监测项目的内容与方法[J]. 中华预防医学杂志, 2012(5): 477–479.
Zhao WH, Ning G. Content and methodology of the 2010 China Chronic Disease Surveillance Program[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2012(5): 477–479.
- [6] 赵振平, 王丽敏, 李镒冲, 等. 2013年中国慢性病及其危险因素监测系统省级代表性评价 [J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(2): 165–169.
Zhao ZP, Wang LM, Li YC, et al. Provincial representativeness assessment of China Non-communicable and Chronic Disease Risk Factor Surveillance System in 2013 [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2018, 52(2): 165–169.
- [7] Wang L, Zhou B, Zhao Z, et al. Body-mass index and obesity in urban and rural China: findings from consecutive nationally representative surveys during 2004–18[J]. Lancet, 2021, 398(10294): 53–63.
- [8] 魏文强, 张思维, 李敏娟. 中国肿瘤登记发展历程[J]. 中国肿瘤, 2021, 30(9): 641–647.
Wei WQ, Zhang SW, Li MJ. The history, present and prospect of cancer registration in China[J]. China Cancer, 2021, 30(9): 641–647.
- [9] Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour[J]. Br J Sports Med, 2020, 54(24): 1451–1462.
- [10] Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RS Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions[J]. Stat Med, 2004, 23(10): 1631–1660.
- [11] Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis [J]. Int J Cancer, 2009, 124(10): 2406–2415.
- [12] Tsoi KK, Pau CY, Wu WK, et al. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7(6): 682–688.
- [13] Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, et al. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence[J]. Int J Cancer, 2009, 125(1): 171–180.
- [14] Cheng J, Chen Y, Wang X, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers [J]. Eur J Cancer Prev, 2015, 24(1): 6–15.
- [15] Botteri E, Borroni E, Sloan EK, et al. Smoking and colorectal cancer risk, overall and by molecular subtypes: a meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(12): 1940–1949.
- [16] Zhang QL, Zhao LG, Li HL, et al. The joint effects of major lifestyle factors on colorectal cancer risk among Chinese men: a prospective cohort study [J]. Int J Cancer, 2018, 142(6): 1093–1101.
- [17] McNabb S, Harrison TA, Albanes D, et al. Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer[J]. Int J Cancer, 2020, 146(3): 861–873.
- [18] Choi YJ, Myung SK, Lee JH. Light alcohol drinking and risk of cancer: a meta-analysis of cohort studies[J]. Cancer Res Treat, 2018, 50(2): 474–487.
- [19] Wang Y, Yang H, Shen CJ, et al. Association between alcohol consumption and colorectal cancer risk: a case-control study in the Han Chinese population[J]. Eur J Cancer Prev, 2018, 27(5): 433–437.

- [20] Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(6):816–825.
- [21] Nguyen P, Ananthapavan J, Tan EJ, et al. Modelling the potential health and economic benefits of reducing population sitting time in Australia [J]. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2022, 19(1):28.
- [22] Keum N, Cao Y, Oh H, et al. Sedentary behaviors and light-intensity activities in relation to colorectal cancer risk[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(9):2109–2117.
- [23] Hjorth MF, Chaput JP, Ritz C, et al. Fatness predicts decreased physical activity and increased sedentary time, but not vice versa: support from a longitudinal study in 8- to 11-year-old children [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38(7):959–965.
- [24] Martinez-Gomez D, Ruiz JR, Ortega FB, et al. Recommended levels and intensities of physical activity to avoid low-cardiorespiratory fitness in European adolescents: The HELENA study[J]. *Am J Hum Biol*, 2010, 22(6):750–756.
- [25] Wang J, Yang DL, Chen ZZ, et al. Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 42:1–8.
- [26] Fang X, Wei J, He X, et al. Quantitative association between body mass index and the risk of cancer: a global Meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(7):1595–1603.
- [27] Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature[J]. *BMJ*, 2017, 356:j477.
- [28] Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(9):1748–1758.
- [29] Carr PR, Walter V, Brenner H, et al. Meat subtypes and their association with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(2):293–302.
- [30] Gianfredi V, Salvatori T, Villarini M, et al. Is dietary fibre truly protective against colon cancer? A Systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2018, 69(8):904–915.
- [31] Gianfredi V, Nucci D, Salvatori T, et al. Rectal cancer: 20% risk reduction thanks to dietary fibre intake. Systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2019, 11(7):1579.
- [32] Oh H, Kim H, Lee DH, et al. Different dietary fibre sources and risks of colorectal cancer and adenoma: a dose-response meta-analysis of prospective studies [J]. *Br J Nutr*, 2019, 122(6):605–615.
- [33] Ma Y, Hu M, Zhou L, et al. Dietary fiber intake and risks of proximal and distal colon cancers: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(36):e11678.
- [34] Huang J, Fang YJ, Xu M, et al. Carbohydrate, dietary glycaemic index and glycaemic load, and colorectal cancer risk: a case-control study in China[J]. *Br J Nutr*, 2018, 119(8):937–948.
- [35] Wong M, Chan CH, Lin J, et al. Lower relative contribution of positive family history to colorectal cancer risk with increasing age: a systematic review and meta-analysis of 9.28 million individuals [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(12):1819–1827.
- [36] 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.
- [37] Murphy G, Shu XO, Gao YT, et al. Family cancer history affecting risk of colorectal cancer in a prospective cohort of Chinese women[J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(8):1517–1521.
- [38] Kaneko H, Yano Y, Itoh H, et al. Untreated hypertension and subsequent incidence of colorectal cancer: analysis of a nationwide epidemiological database[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(22):e22479.
- [39] Xuan K, Zhao T, Sun C, et al. The association between hypertension and colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2021, 30(1):84–96.
- [40] De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2013, 100(11):1421–1429.
- [41] Wu L, Yu C, Jiang H, et al. Diabetes mellitus and the occurrence of colorectal cancer: an updated meta-analysis of cohort studies [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2013, 15(5):419–427.
- [42] Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis and systematic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(19):6026–6031.
- [43] Chen Y, Wu F, Saito E, et al. Association between type 2 diabetes and risk of cancer mortality: a pooled analysis of over 771,000 individuals in the Asia Cohort Consortium [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(6):1022–1032.