·综述·

膳食对早发性结直肠癌发病的影响研究进展

卢彬[1]　金天[2,3]　刘成成[2,3]　肖乾[2,3]　代敏[4]

[1]浙江大学医学院附属第二医院护理部，杭州 310009；[2]浙江大学医学院附属第二医院大肠外科　恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室　浙江省恶性肿瘤临床医学研究中心，杭州 310009；[3]消化系统医药基础研究创新中心（教育部），杭州 310058；[4]国家癌症中心　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流行病学研究室，北京 100021

卢彬和金天对本文有同等贡献

通信作者：代敏，Email：daimin2002@hotmail.com

【摘要】 近年来早发性结直肠癌的发病率呈现逐渐上升的趋势。研究表明，早发性结直肠癌与可改变的风险因素如膳食密切相关，但目前仍缺少一致性的结论，且缺乏对相关研究结果的系统阐述。本文全面总结了膳食与早发性结直肠癌的关联，明确不同膳食模式、常见食物种类及营养素与早发性结直肠癌发生之间的关联及其相对危险度，并阐述其潜在的生理学机制，加强对膳食这类可改变的外源性风险因素的认识，以期为早发性结直肠癌的一级预防策略制定提供参考。

【关键词】 结直肠癌，早发；　膳食；　一级预防

基金项目：浙江省自然科学基金（Q23H260015）；浙江省重点研发计划项目“领雁”计划（2023C03049）

Research progress on the impact of diet on the early-onset colorectal cancer

Lu Bin[1], Jin Tian[2,3], Liu Chengcheng[2,3], Xiao Qian[2,3], Dai Min[4]

[1]Department of Nursing, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; [2]Department of Colorectal Surgery and Oncology, Key Laboratory of Cancer Prevention and Intervention, Ministry of Education, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine; Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Cancer, Hangzhou 310009, China; [3]Center for medical Research and Innovation in Digestive System Tumors, Ministry of Education, Hangzhou 310058, China; [4]Department of Epidemiology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/ Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Lu Bin and Jin Tian contributed equally to the article

Corresponding author: Dai Min, Email: daimin2002@hotmail.com

【Abstract】 The incidence of early-onset colorectal cancer has been gradually increasing in recent years. Studies have shown that early-onset CRC is closely related to modifiable risk factors such as diet, but there is still a lack of consistent conclusions and a systematic review of relevant research results. In this review, we comprehensively summarized the association between diet and the early-onset CRC, clarified the association and relative risk between different dietary patterns, common food types and nutrients and the occurrence of early-onset CRC, and elaborated the underlying physiological mechanisms. Enhancing the understanding of dietary risk factors, which are modifiable exogenous risk factors, is expected to serve as a reference for the formulation of primary prevention strategies for early-onset CRC.

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20240226-00071

收稿日期　2024-02-26　　**本文编辑**　王静

引用本文：卢彬，金天，刘成成，等. 膳食对早发性结直肠癌发病的影响研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志，2024, 27(5): 527-534. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240226-00071.

【Key words】 Colorectal neoplasms, early-onset; Diet and nutrients; Primary prevention
Fund programs: Key Research and Development Program of Zhejiang (2023C03049); Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (Q23H260015)

结直肠癌是常见恶性肿瘤之一，严重危害人类健康[1]。早发性结直肠癌（early-onset colorectal cancer，EOCRC）指确诊年龄在 50 岁以下的结直肠癌患者，晚发性结直肠癌（late-onset colorectal cancer，LOCRC）是指确诊年龄在 50 岁及其以上的结直肠癌患者。近年来，EOCRC 的发生率和死亡率呈现快速增长趋势[2-4]。最近一项基于 2019 年全球疾病负担（global burden of disease，GBD）数据库的研究发现，2019 年 EOCRC 的死亡率和失能调整生命年位居所有早发性肿瘤的第 4 位，且男性和女性均面临着较高的 EOCRC 负担[5]。因此，探究结直肠癌早发的原因并进行针对性的疾病防控，成为近年来重点关注的方向。Murphy 和 Singal[6]认为，在 50 岁以下人群中肠镜检查应用的增加所带来的肿瘤早期诊断可能是导致发病率上升的原因。但这似乎并不能完全解释年轻人群中结直肠癌发病率上升的现象。研究发现，EOCRC 发病率的增加与可改变的风险因素有关，如不健康的饮食、缺乏运动和过度肥胖[5,7-10]。近年来，关于各风险因素影响 EOCRC 发病率的证据逐渐增多，但仍缺少一致性的结论，且缺乏对相关研究结果系统性的呈现。本综述将聚焦膳食与 EOCRC 的关联，明确不同膳食模式、常见食物种类及营养素与 EOCRC 发生之间的关联及其相对危险度，阐述潜在的生理学机制。加强对这类可改变的外源性风险因素的认识，有助于我们通过建立公共卫生战略来加强对 EOCRC 的一级预防。

一、膳食模式与 EOCRC

目前研究较多的膳食模式包括西方饮食、地中海饮食（mediterranean diet）、得舒饮食（the Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet，DASH）和 2010 替代性健康饮食指数（Alternative Healthy Eating Index-2010，AHEI2010）饮食。西方饮食以高脂肪、精制碳水化合物、含大量盐、糖和食品添加剂为主要特征[11]。地中海饮食的结构特征则为多不饱和脂肪酸含量高，富含纤维的全谷物、蔬菜和豆类含量高，能够提供多种具有抗氧化特性的生物活性化合物[11]。

从流行病学的角度来看，EOCRC 的发病率在以西方饮食为主的地区（如美国和加拿大）[12-13]和以地中海饮食为主的地区（如埃及）[14]都有所增加。与此同时，近年来全球食品供应越来越单一[15]；传统上以地中海饮食模式为主的国家也在采用日益西化的饮食结构[16-17]。在非洲、亚洲和拉丁美洲的其他地区也观察到了相同的饮食结构变化趋势[17-18]。研究发现，西方饮食模式能够促使肠道菌群失调和炎症[19-20]；且西方饮食与远端结肠和直肠的晚期腺瘤相关（OR=1.65）[21]；这与典型的 EOCRC 多发生于左半结肠和直肠是一致的[22-24]。一项基于加拿大人群的研究根据纳入人群的饮食模式与西方饮食的相似性对其进行分类和评分，发现与评分较低的人相比，评分较高（饮食模式更接近西方饮食）患者 EOCRC 的风险较高（OR=1.92，95%CI=1.01~3.66，P=0.047）[25]。因此，逐渐西方化的饮食模式可能是导致 EOCRC 发病率上升的原因之一。

西方饮食导致 EOCRC 的具体机制尚未明确。目前研究认为，烹饪方式是导致西方化饮食对人体产生不健康作用的主要因素。例如，油炸可以产生促炎症和促癌的高级糖化终产物（advanced glycation end-product，AGE）[26]。AGEs 能够导致代谢综合征，驱动肠道菌群失调，并可能在 2 型糖尿病、心血管疾病甚至阿尔茨海默病中发挥作用[26-28]。此外，AGE 可通过母体血液转移，过早地将儿童体内的 AGE 水平提高到成人标准，使他们处于异常高的氧化应激和炎症的预设状态，从而可能导致疾病的早发[26]。脂肪和蛋白质含量高的动物性食物通常富含 AGE，且在烹饪过程中容易形成新的 AGE。相比之下，营养丰富的食物（如蔬菜、水果、全谷物和牛奶等）即使在烹饪后，依然含有较少的 AGE[26]。此外，烹饪时间、烹饪方式、烹饪温度和水分的存在，也决定了 AGE 的水平。

为了进一步描述饮食模式的炎性潜力，科学家提出了饮食炎症指数（dietary inflammatory index，DII）这一概念，DII 得分越高，说明促炎性饮食越多，而 DII 得分越低，说明抗炎性饮食越多[29]。研究发现，在各人种和族群中，通过 DII 测定得到的饮食相关炎症与结直肠癌的发病率升高相关［最高四分位数与最低四分位数的风险比（HR）=1.21，95%CI：1.11~1.32］[30]。此外，有研究发现，EOCRC 和乳腺癌患者进食美式快餐（高 DII）的频率要远高于美国成年人总人群[31]。鉴于有证据表明饮食、炎症和结直肠癌有关，较高的 DII 得分可能也有助于 EOCRC 的发生。但这一假设还需进一步验证。

与西方饮食模式相比，地中海饮食的 AGE 水平和 DII 水平均较低[32-33]。MCC-Spain 研究发现，地中海饮食具有预防结直肠癌发生的作用（男性：OR=0.71，95%CI：0.55~0.92；女性：OR=0.56，95%CI：0.40~0.77）[34]。英国女性队列研究同样发现，坚持地中海饮食能够降低结直肠癌的风险，尤其是能够降低直肠癌的风险（结肠：HR=0.88，95%CI：0.78~0.99；直肠：HR=0.69，95%CI：0.56~0.86）[35]。目前，针对地中海饮食和 EOCRC 人群的研究有限。Zheng 等[9]依托美国护士队列开展研究，纳入 29 474 名 50 岁以下年轻女性，评估不同饮食模式与早发性结直肠腺瘤的关系，研究显示，地中海饮食、AHEI-2010 饮食以及得舒饮食均与患早发性高风险腺瘤的风险呈显著负相关（OR=0.65，95%CI：0.45~0.93；OR=0.55，95%CI：0.38~0.79；OR=0.71，95%CI：0.51~1.01）。

AHEI-2010 由哈佛大学公共卫生学院的研究人员在食物频率问卷的基础上开发，作为饮食质量的另一种测量方法来识别未来罹患与饮食有关的慢性疾病的风险[36]。

AHEI-2010包括11个部分。AHEI-2010饮食模式建议较高的蔬菜、水果、全谷物、坚果和豆类、长链Ω-3脂肪酸和多不饱和脂肪酸摄入，适中的酒精摄入量，并限制或避免摄入含糖饮料和果汁、红肉和加工肉类、反式脂肪和钠。得舒饮食的特点是富含低脂乳制品。低脂乳制品是钙的良好来源。高钙摄入被认为与结直肠癌发病风险呈负相关[37]。钙与EOCRC的关系将在后文中进一步阐述。

除了西方饮食之外，前瞻性研究发现，在年轻女性中，导致高胰岛素血症的饮食模式和生活方式与较高的结直肠癌发病风险相关[38]。而在肥胖或代谢综合征中，高胰岛素血症和促炎通路之间可能同样存在协同作用。高脂饮食也被发现与较高的EOCRC发病风险显著相关（OR=1.98，95%CI：1.13~3.49）[39]。

二、红肉和加工肉类

已经有大量流行病学研究证据表明，红肉和加工肉制品在结直肠癌发展中具有重要作用[40-42]。然而，红肉和加工肉类与EOCRC的关系仍未被明确。意大利的一项研究通过问卷调查了EOCRC患者78种食物的消费频率，评估了EOCRC患者诊断前两年的饮食和饮酒习惯，结果提示，加工肉制品摄入量的增加会显著增加EOCRC的风险，而红肉则未带来明显差异[43]。Archambault等[44]则汇集并分析了13项基于人群的研究数据，包括3 767例EOCRC和4 049例与之年龄和性别匹配的对照研究，结果显示，EOCRC可能与大量红肉摄入量显著相关（OR=1.10，95%CI：1.04~1.16），与加工肉类的摄入量则无显著相关性。不同研究得到的不一致结果可能是因为50岁以下的人接触红肉和加工肉类的时间较LOCRC患者短，可能不足以产生显著的影响[45]。多项研究指出，食用红肉可能直到晚年才会影响结肠腺瘤的发生[45-47]。

目前尚未证实红肉在致癌的哪个阶段发挥最大作用。现阶段发现的红肉和加工肉类导致结直肠癌的机制主要有以下3种[48]：（1）增加N-亚硝基化/氧化负荷，导致肠道上皮的DNA加合物和脂质过氧化；（2）通过血红素或食物衍生的代谢物直接刺激或转换后刺激上皮的增殖；（3）更高的炎性反应，这可能引发广泛的促恶性过程级联反应。此外，一项研究指出，加工肉类是与富集硫磺代谢细菌呈正相关的食物之一。在此项研究中，科学家们探究了促进硫代谢细菌的饮食对早发腺瘤发生风险的影响，指出高硫磺微生物饮食得分明显增加了50岁之前患结直肠腺瘤的风险，特别是那些更为恶性、组织学行为更差的腺瘤[49]。

总体而言，红肉和加工肉类与EOCRC的关系仍没有一致的结论，仍需要更加精细、量化、标准的前瞻性研究来进一步探索。

三、奶制品

在针对晚发性结直肠癌的研究中，牛奶和乳制品被认为具有保护作用[50-52]。钙被认为是乳制品中主要的保护性营养素。它可能通过与次级胆汁酸和电离脂肪酸结合发挥作用，降低它们对结直肠上皮的致癌作用[53]。此外，钙可能通过细胞信号调节促进正常细胞的分化和转化细胞的凋亡[54]。然而，人群研究的证据较为有限。Holt等[55]进行的一项随机对照试验表明，通过摄入低脂乳制品食物将结肠肿瘤风险受试者的钙摄入量提高至1 200 mg/d，可降低结肠上皮细胞的增殖活性，并恢复正常细胞分化的标志物。

目前为止，将摄入牛奶和乳制品作为EOCRC的危险因素进行分析的研究仍较少。Kim等[37]依托美国护士队列开展研究，纳入了116 429名25~42岁女性护士，通过半定量食物频率调查表（food frequency questionnaire，FFQ）对参与者的饮食摄入进行评估。研究发现，与总钙摄入量<750 mg/d的人相比，摄入1 500 mg/d的人患结直肠癌的HR为0.61（95%CI：0.38~0.97）；每增加300 mg/d的钙摄入对患结直肠癌的HR为0.85（95%CI：0.76~0.95）；55岁以前的总钙摄入量与结直肠癌发病之间成反比关系。这些结果提示，奶制品可能作为钙的重要来源发挥降低EOCRC风险的作用。同时，该研究发现，较高的维生素D总摄入量也与EOCRC的风险降低显著相关（450 IU/d与<300 IU/d的HR为0.49；95%CI：0.26~0.93），每增加400 IU/d钙摄入的HR为0.46（95%CI：0.26~0.83），表明了在年轻人群中足量维生素D摄入的重要性[56]。Puzzono等[57]的一项病例对照研究则呈现了不同的结果，该研究发现，在50岁以下人群中，乳制品摄入量的增加与EOCRC的发生成正相关（P=0.007）。Barrubés等[58]针对乳制品摄入量和结直肠癌的关系进行荟萃分析，发现大量食用乳制品对结直肠的保护作用主要来自于低脂牛奶和低脂酸奶的摄入，而与其他乳制品的亚组没有明显的联系。未来有必要开展进一步的前瞻性研究，以明确不同脂肪和糖含量的乳制品亚型在EOCRC中的作用。

四、含糖饮料

近几十年来，全世界的单糖摄入量都大大增加，其主要原因是含糖饮料的消费量增加[59]。Chang等[25]对175例EOCRC进行回顾性病例对照研究，发现更多地饮用含糖饮料（≥7次/周，OR=2.99）和含糖甜点（3~6次/周，OR=2.28）与EOCRC风险增加相关。Hur等[60]也依托美国护士队列数据进行分析，发现成年期每日摄入≥2份含糖饮料的女性发生EOCRC的风险增加了16%［相对危险度（RR）=1.16；95%CI：1.00~1.36］；而青春期含糖饮料摄入量每增加1份/d，EOCRC风险增加32%。

果葡糖浆是20世纪80年代以来饮料中的主要甜味剂。研究发现，肥胖与果葡糖浆的高消费有关[61]。饮用富含果葡糖浆的饮料会导致体质量增加，如果用葡萄糖代替果葡糖浆，与肥胖有关的中间生物标志物则可以被逆转[62]。此外，果葡糖浆本身也被发现会加剧胰岛素的慢性释放，对胰岛素敏感性和肠道菌群产生负面影响，从而促进结直肠癌的发生[25]。实验发现，在没有肥胖和代谢综合征的$Apc^{min/+}$小鼠中，经果葡糖浆处理的小鼠显示出肠道肿瘤大小和肿瘤分级的显著增加[63-64]。

未来的研究应该探索过量果葡糖浆摄入驱动结直肠癌

发生的机制，以及含糖饮料的各成分（如食用色素）在其中的作用。尽管我们距离将果葡糖浆与EOCRC联系起来还有很长的路要走，但我们作为临床医生应继续支持公共卫生政策，不鼓励或减少青少年对单糖和含糖饮料的消费。因为大量证据表明，果葡糖浆和含糖饮料摄入量与各种健康结局相关，包括肥胖、2型糖尿病、心血管疾病、一些癌症和全因死亡率等[65-67]。对年轻人群而言，过多地接触含糖饮料可能会产生终身的负面影响。

五、饮酒

Rosato等[68]进行的病例对照研究发现，饮酒量≥14杯/周人群患EOCRC的风险显著增加（OR=1.56，95%CI：1.11~2.20）。同样，Archambault等[44]的汇总分析表明，EOCRC可能与较高的酒精摄入量（>28 g/d；OR=1.25，95%CI：1.04~1.50）显著相关。Breau和Ellis[69]对3项流行病学研究进行了系统回顾和荟萃分析，以确定与早发结直肠腺瘤和癌症相关的生活方式和临床风险因素[70-72]。尽管这3项研究采用了不同的标准来定义过度饮酒，但Meta分析后的OR值为1.46（95%CI：1.27~1.69），表明过度饮酒会导致EOCRC风险的明显增加。O′Sullivan等[73]最近对14项研究进行了荟萃分析，也发现了更多的酒精消费（相对于戒酒）与EOCRC的发病风险增加之间的联系（RR=1.71，95%CI：1.62~1.80）。与上述情况相反，也有一些研究未能确定饮酒与癌症风险之间的任何关联[25,74-75]。

慢性酒精摄入促进结肠直肠癌发生的一个假定机制是酒精诱导了肠道菌群失调。乙醇能够降低类杆菌和韧皮菌的丰度，富集变形杆菌和放线菌，导致肠道通透性增高，进而增加了革兰阴性内毒素的转移，以及全身性的炎性反应[76-79]。肠道菌群失调也可能进一步加强乙醇氧化，使得结直肠内的乙醛水平超过致癌所需的最低浓度[80]。Andrew团队发现，饮食习惯与肠道硫代谢细菌丰度相关，硫磺微生物饮食得分越高，表明饮食结构越容易导致肠道中硫磺代谢细菌的富集，这可能会增加肠道中致癌化合物硫化氢（H_2S）的产生[49]。在硫磺微生物饮食评分中，白酒被认为是与硫磺代谢细菌的富集呈正相关的食物组之一，而啤酒被列入与硫磺代谢细菌的富集负相关的食物组中。因此，在未来对饮酒和EOCRC关系的研究中应进一步区分酒的品种，进一步明确其对EOCRC的发生风险。

六、微量元素

水果和蔬菜被证明与降低EOCRC风险相关，因为它们富含纤维和微量营养素[25,31,68,81]。在各种水果和蔬菜中发现的抗炎化合物可能有助于调节癌细胞的增殖和凋亡[39]。目前研究发现的可降低EOCRC风险的微量元素包括β-胡萝卜素、维生素C、维生素E和叶酸[44,68]。然而研究发现，食用新鲜水果和蔬菜对结肠有保护作用，但对直肠没有保护作用，这与之前的病例对照研究一致[81-82]。尽管水果和蔬菜的摄入带来了积极的结果，但素食饮食对EOCRC的影响存在争议。一项研究发现，素食可以起到保护作用，而另一项研究则发现没有任何作用[38-39]。不同研究结果不同的原因可能是在前一项研究中用于测量素食的植物性饮食指数是针对心脏病的关键因素量身定制的，因此在肿瘤的发生发展中，该指数可能并没有起到至关重要的作用[38]。

七、未来展望

由于遗传性胃肠道肿瘤综合征仅能解释约20%的EOCRC病例[83]；因此我们需要对外源性风险因素进行探索，以更好地了解EOCRC潜在的发病机制。虽然与LOCRC发病机制相关的外源性风险因素已经有了较为一致的数据和结论，但到目前为止，对EOCRC人群的相应研究仍然很少。本文，我们仅关注膳食作为发生或预防EOCRC的风险因素的作用。

目前发表的关于膳食在EOCRC发病机制中作用的文献多为回顾性和观察性研究，存在明显异质性。一些研究不仅纳入了EOCRC，同时还纳入了EOCRC前体病变。此外，大多数的研究在欧美国家进行，缺乏针对亚洲地区独特的饮食结构的研究分析。另一偏倚来自纳入人群的异质性。一些研究是在小样本的患者中进行的，或者只关注女性人群，而其他研究则是在男性人群中进行的。最后，只有少数研究关注到了遗传性胃肠综合征的存在，并在探究饮食因素时将其与散发的EOCRC人群进行了区分，因此无法评估饮食与遗传背景可能存在的交互作用。

许多研究以部位为亚组对EOCRC的风险因素进行了探究。结直肠各分区有不同的血液供应、运动模式和生理功能，而癌变的具体机制可能与生理差异平行[81]。这可能解释了为什么不同的膳食习惯会影响结直肠的不同区域。由于EOCRC通常发生在远端结肠和直肠，因此更重要的是关注与这些部位发生癌症有相关性的风险因素。研究表明，西方饮食与远端和直肠区域的结直肠腺瘤风险增加相关，而得舒饮食和2010替代性健康饮食指数饮食对远端和直肠区域的腺瘤风险有保护作用[9]。叶酸、纤维和钙的低摄入量以及高水平的快餐摄入则与较高的早发性直肠癌风险相关[44,81]。

如上所述，各种食物通过不同的机制导致了EOCRC发病风险的增加。然而，有文献表明，肠道微生物群是这些外源性风险因素导致EOCRC发病的共同点。一项针对EOCRC患者粪便菌群多样性的研究纳入了24例EOCRC患者、43例LOCRC患者和31名年轻正常人的粪便样本，发现EOCRC、LOCRC以及正常人群的优势粪便细菌均不相同，分别为梭杆菌门、拟杆菌门和梭菌门[84]。另一项纳入了复旦（728例）和华东（310例）两个队列的研究发现，在EOCRC患者的粪便中梭杆菌属（*Fusobacterium*）、解黄酮菌属（*Flavonifractor*）和紫单胞菌科（*Odoribacter*）细菌显著增加[85]。具核梭杆菌、脆弱拟杆菌和大肠杆菌等微生物能够引起DNA损伤、上皮细胞增殖增加、破坏肠道屏障，影响免疫系统调节，导致炎性介质和趋化因子浸润，从而形成有利于肿瘤发生的微环境[86]。未来的研究应该关注不同饮食习惯对肠道菌群的作用，并分析微生物群在EOCRC发病机制中的作用。

在今后的研究中，需要国际多中心的长期随访的大型前瞻性队列研究来进一步明确饮食、酒精、身体活动、肥胖和吸烟习惯等在肿瘤发病机制中的作用。通过比较EOCRC发病率上升与稳定或下降的国家的饮食习惯，了解其在EOCRC发病机制中的作用，从而明确EOCRC与特定的可改变的风险因素之间的关系，指导制定针对EOCRC一级预防的策略。Puzzono等[21]提出，需要在不同国家间共享一个特别设计的、经过验证的半定量食物频率问卷（semi-quantitative food frequency questionnaire，SQFFQ），并结合详细的身体活动和吸烟状况问卷，以系统分析不同EOCRC发生率国家的外源性风险因素。

综上，本文总结了膳食模式、红肉及加工肉类、奶制品、微量元素、酒精与EOCRC的关系，其中西方饮食、红肉和加工肉类以及酒精可能是EOCRC的危险因素，而奶制品和微量元素等可能是EOCRC的保护因素。通过确定EOCRC的可改变的风险因素，如本文中分析的饮食选择，可以为高危人群的早期干预和预防方法提供指导。未来的研究应重点关注具有长期随访的大型前瞻性队列研究以证实已发表的结果，并进一步探究潜在病理生理机制。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] Sinicrope FA. Increasing incidence of early-onset colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 386(16): 1547-1558. DOI: 10.1056/NEJMra2200869.

[3] Sung J, Chiu HM, Jung KW, et al. Increasing trend in young-onset colorectal cancer in Asia: more cancers in men and more rectal cancers[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(2):322-329. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000133.

[4] Lui RN, Tsoi K, Ho J, et al. Global increasing incidence of young-onset colorectal cancer across 5 continents: a joinpoint regression analysis of 1, 922, 167 cases[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019, 28(8): 1275-1282. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1111.

[5] Li Z, Zhang X, Sun C,, et al. Global trends in incidence, death, burden and risk factors of early-onset cancer from 1990 to 2019[J]. BMJ Oncol, 2023, 2(1): e000049. DOI: 10.1136/bmjonc-2023-000049.

[6] Murphy CC, Singal AG. Establishing a research agenda for early-onset colorectal cancer[J]. PLoS Med, 2018, 15(6): e1002577. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002577.

[7] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4280.

[8] 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321661.

[9] 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. DOI: 10.1093/jnci/djaa164.

[10] Li H, Boakye D, Chen X, et al. Associations of body mass index at different ages with early-onset colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2022, 162(4): 1088-1097. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.239.

[11] García-Montero C, Fraile-Martínez O, Gómez-Lahoz AM, et al. Nutritional components in western diet versus mediterranean diet at the gut microbiota-immune system interplay. implications for health and disease[J]. Nutrients, 2021,13(2):699. DOI: 10.3390/nu13020699.

[12] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Colorectal cancer mortality rates in adults aged 20 to 54 years in the United States, 1970-2014[J]. JAMA, 2017, 318(6): 572-574. DOI: 10. 1001/jama.2017.7630.

[13] Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3): 145-164. DOI: 10.3322/caac.21601.

[14] Veruttipong D, Soliman AS, Gilbert SF, et al. Age distribution, polyps and rectal cancer in the Egyptian population-based cancer registry[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(30):3997-4003. DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.3997.

[15] Khoury CK, Bjorkman AD, Dempewolf H, et al. Increasing homogeneity in global food supplies and the implications for food security[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(11):4001-4006. DOI: 10.1073/pnas.1313490111.

[16] Musaiger AO. Overweight and obesity in the Eastern Mediterranean Region: Can we control it? [J]. East Mediterr Health J, 2004,10(6):789-793.

[17] Odegaard AO, Koh WP, Yuan JM, et al. Western-style fast food intake and cardiometabolic risk in an Eastern country[J]. Circulation, 2012, 126(2): 182-188. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084004.

[18] Danaei G, Singh GM, Paciorek CJ, et al. The global cardiovascular risk transition: associations of four metabolic risk factors with national income, urbanization, and Western diet in 1980 and 2008[J]. Circulation, 2013, 127(14): 1493-1502, 1502e1-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001470.

[19] Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, et al. The impact of western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces[J]. Front Immunol, 2017,8:838. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00838.

[20] O'Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(12):691-706. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.165.

[21] Puzzono M, Mannucci A, Grannò S, et al. The role of diet and lifestyle in early-onset colorectal cancer: a systematic review[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(23): 5933. DOI: 10.3390/cancers13235933.

[22] Patel SG, Boland CR. Colorectal cancer in persons under age 50: seeking causes and solutions[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2020, 30(3): 441-455. DOI: 10.1016/j.giec.2020.03.001.

[23] Chouhan H, Ferrandon S, DeVecchio J, et al. A Changing spectrum of colorectal cancer biology with age: implications for the young patient[J]. Dis Colon Rectum,

2019, 62(1): 21-26. DOI: 10.1097/DCR. 0000000000001188.

[24] Silva A, Vicentini M, Mendoza EZ, et al. Young-age onset colorectal cancer in Brazil: analysis of incidence, clinical features, and outcomes in a tertiary cancer center[J]. Curr Probl Cancer, 2019, 43(5): 477-486. DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2019.01.009.

[25] Chang VC, Cotterchio M, De P, et al. Risk factors for early-onset colorectal cancer: a population-based case-control study in Ontario, Canada[J]. Cancer Causes Control, 2021, 32(10): 1063-1083. DOI: 10.1007/s10552-021-01456-8.

[26] Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet[J]. J Am Diet Assoc, 2010, 110(6):911-916.e12. DOI: 10.1016/j.jada.2010.03.018.

[27] Yacoub R, Nugent M, Cai W, et al. Advanced glycation end products dietary restriction effects on bacterial gut microbiota in peritoneal dialysis patients; a randomized open label controlled trial[J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0184789. DOI: 10.1371/journal.pone.0184789.

[28] Gupta A, Uribarri J. Dietary advanced glycation end products and their potential role in cardiometabolic disease in children[J]. Horm Res Paediatr, 2016, 85(5): 291-300. DOI: 10.1159/000444053.

[29] Shivappa N, Godos J, Hébert JR, et al. Dietary inflammatory index and colorectal cancer risk-a meta-analysis[J]. Nutrients, 2017, 9(9): 1043. DOI: 10.3390/nu9091043.

[30] Harmon BE, Wirth MD, Boushey CJ, et al. The dietary inflammatory index is associated with colorectal cancer risk in the multiethnic cohort[J]. J Nutr, 2017, 147(3): 430-438. DOI: 10.3945/jn.116.242529.

[31] Glenn BA, Hamilton AS, Nonzee NJ, et al. Obesity, physical activity, and dietary behaviors in an ethnically-diverse sample of cancer survivors with early onset disease[J]. J Psychosoc Oncol, 2018, 36(4): 418-436. DOI: 10.1080/07347332.2018.1448031.

[32] Rodríguez JM, Leiva Balich L, Concha MJ, et al. Reduction of serum advanced glycation end-products with a low calorie Mediterranean diet[J]. Nutr Hosp, 2015, 31(6): 2511-2517. DOI: 10.3305/nh.2015.31.6.8936.

[33] Mayr HL, Thomas CJ, Tierney AC, et al. Randomization to 6-month Mediterranean diet compared with a low-fat diet leads to improvement in Dietary Inflammatory Index scores in patients with coronary heart disease: the AUSMED Heart Trial[J]. Nutr Res, 2018, 55: 94-107. DOI: 10.1016/j.nutres.2018.04.006.

[34] 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. DOI: 10.1007/s00394-018-1674-5.

[35] Jones P, Cade JE, Evans C, et al. The Mediterranean diet and risk of colorectal cancer in the UK Women's Cohort Study[J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(6): 1786-1796. DOI: 10.1093/ije/dyx155.

[36] Al-Ibrahim AA, Jackson RT. Healthy eating index versus alternate healthy index in relation to diabetes status and health markers in U. S. adults: NHANES 2007-2010[J]. Nutr J, 2019,18(1):26. DOI: 10.1186/s12937-019-0450-6.

[37] Kim H, Hur J, Wu K, et al. Total calcium, dairy foods and risk of colorectal cancer: a prospective cohort study of younger US women[J]. Int J Epidemiol, 2023,52(1):87-95. DOI: 10.1093/ije/dyac202.

[38] Yue Y, Hur J, Cao Y, et al. Prospective evaluation of dietary and lifestyle pattern indices with risk of colorectal cancer in a cohort of younger women[J]. Ann Oncol, 2021,32(6): 778-786. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.03.200.

[39] Khan NA, Hussain M, ur Rahman A, et al. Dietary practices, addictive behavior and bowel habits and risk of early onset colorectal cancer: a case control study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(17): 7967-7973. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.17.7967.

[40] Zhao Z, Feng Q, Yin Z, et al. Red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(47): 83306-83314. DOI: 10.18632/oncotarget.20667.

[41] Bernstein AM, Song M, Zhang X, et al. Processed and unprocessed red meat and risk of colorectal cancer: analysis by tumor location and modification by time[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135959. DOI: 10.1371/journal.pone.0135959.

[42] Martin CA, Milinsk MC, Visentainer JV, et al. Trans fatty acid-forming processes in foods: a review[J]. An Acad Bras Cienc, 2007, 79(2): 343-350. DOI: 10.1590/s0001-37652007000200015.

[43] Decarli A, Franceschi S, Ferraroni M, et al. Validation of a food-frequency questionnaire to assess dietary intakes in cancer studies in Italy. Results for specific nutrients[J]. Ann Epidemiol, 1996, 6(2): 110-118. DOI: 10.1016/1047-2797(95)00129-8.

[44] Archambault AN, Lin Y, Jeon J, et al. Nongenetic determinants of risk for early-onset colorectal cancer[J]. JNCI Cancer Spectr, 2021, 5(3): pkab029. DOI: 10.1093/jncics/pkab029.

[45] Sardo Molmenti CL, Hibler EA, Yang JY, et al. Characteristics and risk factors for early-onset metachronous colorectal adenoma[J]. Colorectal Cancer, 2020,9:3,CRC33. DOI: 10.2217/crc-2020-0019.

[46] Nimptsch K, Bernstein AM, Giovannucci E, et al. Dietary intakes of red meat, poultry, and fish during high school and risk of colorectal adenomas in women[J]. Am J Epidemiol, 2013,178(2):172-183. DOI: 10.1093/aje/kwt099.

[47] Ruder EH, Thiébaut AC, Thompson FE, et al. Adolescent and mid-life diet: risk of colorectal cancer in the NIH-AARP diet and health study[J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94(6):1607-1619. DOI: 10.3945/ajcn.111.020701.

[48] Hammerling U, Bergman Laurila J, Grafström R, et al. Consumption of red/processed meat and colorectal carcinoma: possible mechanisms underlying the significant association[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2016, 56(4): 614-634. DOI: 10.1080/10408398.2014.972498.

[49] 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.008.

[50] Vieira AR, Abar L, Chan D, et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR continuous update project[J]. Ann Oncol, 2017, 28(8): 1788-1802. DOI: 10.1093/annonc/mdx171.

[51] Aune D, Lau R, Chan D, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. Ann Oncol, 2012, 23(1): 37-45. DOI: 10.1093/annonc/mdr269.

[52] Ralston RA, Truby H, Palermo CE, et al. Colorectal cancer and nonfermented milk, solid cheese, and fermented milk consumption: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2014,54(9): 1167-1179. DOI: 10.1080/10408398.2011.629353.

[53] Keum N, Aune D, Greenwood DC, et al. Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies[J]. Int J Cancer, 2014, 135(8):1940-1948. DOI: 10.1002/ijc.28840.

[54] Lamprecht SA, Lipkin M. Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2001, 952: 73-87. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb02729.x.

[55] Holt PR, Atillasoy EO, Gilman J, et al. Modulation of abnormal colonic epithelial cell proliferation and differentiation by low-fat dairy foods: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 1998, 280(12): 1074-1079. DOI: 10.1001/jama.280.12.1074.

[56] Kim H, Lipsyc-Sharf M, Zong X, et al. Total Vitamin D intake and risks of early-onset colorectal cancer and precursors[J]. Gastroenterology, 2021, 161(4): 1208-1217.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.002.

[57] Puzzono M, Mannucci A, Di Leo M, et al. Diet and lifestyle habits in early-onset colorectal cancer: a pilot case-control study[J]. Dig Dis, 2022, 40(6): 710-718. DOI: 10.1159/000521932.

[58] Barrubés L, Babio N, Becerra-Tomás N, et al. Association between dairy product consumption and colorectal cancer risk in adults: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies[J]. Adv Nutr, 2019, 10(suppl_2):S190-S211. DOI: 10.1093/advances/nmy114.

[59] Marriott BP, Cole N, Lee E. National estimates of dietary fructose intake increased from 1977 to 2004 in the United States[J]. J Nutr, 2009, 139(6): S1228-S1235. DOI: 10.3945/jn.108.098277.

[60] 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323450.

[61] Tappy L. Fructose-containing caloric sweeteners as a cause of obesity and metabolic disorders[J]. J Exp Biol, 2018,221 Suppl 1:jeb164202. DOI: 10.1242/jeb.164202.

[62] Jin R, Welsh JA, Le NA, et al. Dietary fructose reduction improves markers of cardiovascular disease risk in Hispanic-American adolescents with NAFLD[J]. Nutrients, 2014,6(8):3187-3201. DOI: 10.3390/nu6083187.

[63] Goncalves MD, Lu C, Tutnauer J, et al. High-fructose corn syrup enhances intestinal tumor growth in mice[J]. Science, 2019, 363(6433): 1345-1349. DOI: 10.1126/science.aat8515.

[64] Toop CR, Gentili S. Fructose beverage consumption induces a metabolic syndrome phenotype in the rat: a systematic review and meta-analysis[J]. Nutrients, 2016, 8(9):577. DOI: 10.3390/nu8090577.

[65] Malik VS, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and cardiometabolic health: an update of the evidence[J]. Nutrients, 2019,11(8):1840. DOI: 10.3390/nu11081840.

[66] 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. DOI: 10.1093/jncics/pky073.

[67] Zhang YB, Jiang YW, Chen JX, et al. Association of consumption of sugar-sweetened beverages or artificially sweetened beverages with mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Adv Nutr, 2021, 12(2): 374-383. DOI: 10.1093/advances/nmaa110.

[68] Rosato V, Bosetti C, Levi F, et al. Risk factors for young-onset colorectal cancer[J]. Cancer Causes Control, 2013,24(2):335-341. DOI: 10.1007/s10552-012-0119-3.

[69] Breau G, Ellis U. Risk factors associated with young-onset colorectal adenomas and cancer: a systematic review and meta-analysis of observational research[J]. Cancer Control, 2020, 27(1): 1073274820976670. DOI: 10.1177/1073274820976670.

[70] Kim JY, Choi S, Park T, et al. Development and validation of a scoring system for advanced colorectal neoplasm in young Korean subjects less than age 50 years[J]. Intest Res, 2019,17(2):253-264. DOI: 10.5217/ir.2018.00062.

[71] Lee SE, Jo HB, Kwack WG, et al. Characteristics of and risk factors for colorectal neoplasms in young adults in a screening population[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(10):2981-2992. DOI: 10.3748/wjg.v22.i10.2981.

[72] Kim NH, Jung YS, Yang HJ, et al. Prevalence of and risk factors for colorectal neoplasia in asymptomatic young adults (20-39 years old) [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019,17(1):115-122. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.07.011.

[73] O'Sullivan DE, Sutherland RL, Town S, et al. Risk factors for early-onset colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(6): 1229-1240.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.037.

[74] Glover M, Mansoor E, Panhwar M, et al. Epidemiology of colorectal cancer in average risk adults 20-39 years of age: a population-based national study[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(12): 3602-3609. DOI: 10.1007/s10620-019-05690-8.

[75] Imperiale TF, Kahi CJ, Stuart JS, et al. Risk factors for advanced sporadic colorectal neoplasia in persons younger than age 50[J]. Cancer Detect Prev, 2008, 32(1): 33-38. DOI: 10.1016/j.cdp.2008.01.003.

[76] Bull-Otterson L, Feng W, Kirpich I, et al. Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of Lactobacillus rhamnosus GG treatment[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53028. DOI: 10.1371/journal.pone.0053028.

[77] Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012,302(9):G966-G978. DOI: 10.1152/ajpgi.00380.2011.
[78] Tsuruya A, Kuwahara A, Saito Y, et al. Ecophysiological consequences of alcoholism on human gut microbiota: implications for ethanol-related pathogenesis of colon cancer[J]. Sci Rep, 2016,6:27923. DOI: 10.1038/srep27923.
[79] Yan AW, Fouts DE, Brandl J, et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease [J]. Hepatology, 2011, 53(1): 96-105. DOI: 10.1002/hep.24018.
[80] Tsuruya A, Kuwahara A, Saito Y, et al. Major anaerobic bacteria responsible for the production of carcinogenic acetaldehyde from ethanol in the colon and rectum[J]. Alcohol Alcohol, 2016, 51(4): 395-401. DOI: 10.1093/alcalc/agv135.
[81] Peters RK, Garabrant DH, Yu MC, et al. A case-control study of occupational and dietary factors in colorectal cancer in young men by subsite[J]. Cancer Res, 1989, 49(19):5459-5468.
[82] Kune S, Kune GA, Watson LF. Case-control study of dietary etiological factors: the Melbourne colorectal cancer study [J]. Nutr Cancer, 1987,9(1):21-42. DOI: 10.1080/01635588709513908.
[83] Stoffel EM, Koeppe E, Everett J, et al. Germline genetic features of young individuals with colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2018, 154(4): 897-905. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.004.
[84] Xiong H, Wang J, Chang Z, et al. Gut microbiota display alternative profiles in patients with early-onset colorectal cancer[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 1036946. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1036946.
[85] 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. DOI: 10.1038/s41467-021-27112-y.
[86] Ahmad Kendong SM, Raja Ali RA, Nawawi K, et al. Gut dysbiosis and intestinal barrier dysfunction: potential explanation for early-onset colorectal cancer[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 744606. DOI: 10.3389/fcimb.2021.744606.

2024 年第 5 期继续教育题目(单项选择题)

(授予Ⅱ类学分答题二维码见插页)

1. 早发性结直肠癌的概念是(　　)
A. 初诊年龄<50 岁的结直肠癌
B. 初诊年龄<18 岁的结直肠癌
C. 临床分期为Ⅰ期和Ⅱ期的结直肠癌
D. 以上都不是

2. 西方膳食可能是早发性结直肠癌发生的危险因素,其特征为(　　)
A. 高脂肪
B. 含大量糖、盐和食品添加剂
C. 含精制碳水化合物
D. 以上都是

3. 红肉和加工肉类导致结直肠癌发生的潜在机制为(　　)
A. 增加 N-亚硝基化/氧化负荷
B. 通过血红素或食物衍生的代谢物直接刺激或转换后刺激上皮的增殖
C. 通过炎性反应引发广泛的促恶性过程级联反应
D. 以上都是

4. 地中海饮食的特点有(　　)
A. 可能是早发性结直肠癌的保护因素
B. 多不饱和脂肪酸含量高
C. 富含纤维的全谷物、蔬菜和豆类含量高
D. 以上都是

5. 以下哪些微量元素可能降低早发性结直肠癌的发生风险(　　)
A. β胡萝卜素
B. 维生素 C
C. 叶酸
D. 以上都是