

综述

结直肠癌和高脂饮食关系的研究进展及其防治对策

徐文晖, 卞 京, 郑磊贞

上海交通大学医学院附属新华医院肿瘤科, 上海 200092

[摘要] 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是世界范围内五大恶性肿瘤之一, 其发病率位居恶性肿瘤第三, 死亡率位居第二, 严重威胁着人类的生命健康。流行病学研究显示, 经济发达国家的CRC发病率显著高于不发达国家, 城市的CRC发病率高于农村。处于不同地理环境的人群的CRC发病特点间差异提示, 饮食因素给CRC发病率及患者预后带来了较显著的影响。有证据表明, 以高脂饮食为代表的西方饮食结构与CRC的发生发展密切相关, 且探索高脂饮食在CRC进程中的相关作用机制对预防CRC的发生、改善患者预后十分重要。该文就近年来国内外关于高脂饮食与CRC发生发展的相关作用机制进行概述, 并提出对应的预防策略, 从精准医学的层面为膳食结构相关研究和CRC的预防、诊断及治疗提供理论参考。

[关键词] 饮食因素; 结直肠癌; 高脂饮食; 个体化营养

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.11.017 **[中图分类号]** R735.3 **[文献标志码]** A

Research progress of the relationship between high-fat diet and colorectal cancer and its prevention and treatment countermeasures

XU Wen-hui, BIAN Jing, ZHENG Lei-zhen

Department of Oncology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] Colorectal cancer (CRC) is one of the five malignant tumors in the world, with the second incidence rate and the third mortality of malignancy, which seriously threatens human life and health. Epidemiological studies show that the incidence rate of CRC in the economically developed countries is significantly higher than that in the underdeveloped countries, and that in city is higher than that in rural areas. The difference of CRC incidence populations in different geographical environments indicates that dietary factors can significantly affect incidence rate and prognosis of CRC. There is evidence that the western diet structure represented by high-fat diet is closely related to the occurrence and development of CRC, and exploring the related mechanism of high-fat diet in the process of CRC is very important to prevent the occurrence of CRC and improve the prognosis of the patients. This paper summarizes the relevant mechanism between high-fat diet and the occurrence and development of CRC at home and abroad in recent years, and puts forward the corresponding prevention strategies, so as to provide theoretical reference for the diet structure-related research and the prevention, diagnosis and treatment of CRC from the perspective of precision medicine.

[Key words] dietary factor; colorectal cancer (CRC); high-fat diet; personalized nutrition

据2021年最新的统计数据^[1-3]显示, 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 的死亡率在恶性肿瘤中仅次于肺癌, 位居第二; 其发病率位居第三, 且呈上升态势。CRC的发生是一个长期、缓慢、变化的过程, 通常在环境风险因素 (包括高脂饮食、肥胖等) 与遗传因素共同作用下, 良性息肉逐渐发展为癌前病变 (即肠腺瘤), 进而转变为癌^[4]。目前有研究^[5]发现, 高脂饮食 (趋近于西方饮食习惯) 的摄入与CRC的发生发展密切相关, 且该饮食习惯与遗传因素的交互作用存在于CRC的发生发展全过程。大量研究^[6-7]表明, 肿瘤是可以预防的, 约1/3癌症患者的死亡可通过改变关键危险因素加以避免;

且无论是临床上还是科研上, 对疾病的病因、诱因的探索及早期预防的指导都是研究者们首要关注的问题。因此, 研究高脂饮食在CRC发生发展中的作用及具体机制, 对预防CRC的发生、改善患者预后意义重大。

1 CRC的发病机制

1.1 遗传易感性

Knudson的两次打击假说表明基因突变可驱动肿瘤的发生, 该突变不仅包括传统遗传学的基因改变, 还包括异常调节的表观基因组改变 (即表观突变)^[8]。研究^[9]

[基金项目] 国家自然科学基金 (81974368)。

[作者简介] 徐文晖 (1998—), 女, 硕士生; 电子信箱: xuwenhui98@126.com。

[通信作者] 郑磊贞, 电子信箱: zhengleizhen@xinhumed.com.cn。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81974368).

[Corresponding Author] ZHENG Lei-zhen, E-mail: zhengleizhen@xinhumed.com.cn.

显示, CRC 患者基因组改变的主要形式包括基因组不稳定、表观遗传异常和基因表达失调。自进入精准医学理念研究阶段以来, 肿瘤基因组的动态变化成为了肿瘤研究领域的热点及难点。目前, 多个基因 [如腺瘤性结肠息肉病 (adenomatous polyposis coli, *APC*)、肝激酶 B1 (liver kinase B1, *LKB1*)、GATA 结合蛋白 4 (GATA binding protein 4, *GATA4*)、多肿瘤抑制基因 1 (multiple tumor suppressor 1, *MTS1*, 又称 *P16*)、MutL 同源基因 1 (mutL homolog 1, *MLH1*) 等] 和信号通路 (如 Wnt/ β -catenin 通路等) 均被认为是 CRC 表观突变的靶点^[10-11]。同时有研究^[12-13]显示, 在肠道微生物菌群的代谢作用下, 高脂饮食中的成分可转化为能够调控癌症表观遗传学的代谢物, 进而影响 CRC 的发生与发展。而高脂饮食缺乏的膳食纤维可被结肠细菌代谢为甲酸酯, 该代谢产物是短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFA) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 的抑制剂, 能够在表观遗传水平上调节 CRC 细胞中的肿瘤抑制基因和免疫细胞中的抗炎基因的表达^[14]。

1.2 肠道菌群变化

长期以来, 肠道微生物菌群与消化道间的共生在维持肠道平衡方面发挥着重要作用, 是疾病的天然防御屏障。研究^[15]显示, 结肠腔内的微生物菌群密度是消化道中最高的。然而, 高脂饮食对微生物菌群的改变可以扰乱这种共生关系, 即食物中富含的脂肪酸可通过加强溶解细菌的细胞膜来促进其死亡, 发挥抗生素作用。因此, 长期大量摄入膳食脂肪将导致肠道菌群失调, 继而促进肠道疾病的发生, 如炎症性肠病、癌症等。在 CRC 患者体内, 肠道微生物菌群的组成亦发生了较多变化, 即在该疾病中发挥作用的微生物 (如链球菌、幽门螺杆菌、肠球菌、黄霉素、梭菌和大肠埃希菌等) 的比例有明显增加。上述微生物菌群对机体的影响机制主要涉及细菌毒素产生、微生物菌群衍生物代谢、宿主防御和炎症途径失调、氧化应激诱导和抗氧化防御调节、菌群耐药性及肠道通透性的改变等。这些机制会使各种细胞效应和宿主防御发生改变, 继而导致基因组不稳定、上皮细胞恶性增殖, 从而促进 CRC 的发生与发展^[16-17]。

1.3 肥胖

长期高脂饮食所摄入的高能量会导致肥胖的发生。肥胖尤其是腹部肥胖与 CRC 的发生密切相关, 主要机制为脂质过度堆积导致脂肪细胞过于肥大而发生破裂、凋亡与坏死, 继而诱发肠道炎症, 并引起后续一系列与

CRC 形成有关的炎症反应过程。正常机体的炎症反应可产生大量的炎性细胞因子与抗炎细胞因子, 且存在自限性调节; 肥胖个体的炎症反应由于启动因素 (即脂肪细胞凋亡过程) 持续存在而无法自行停止, 由此产生的大量炎性细胞因子会不断地损伤内皮细胞, 继而引发肠道慢性炎症。同时, 肥大的脂肪细胞造成的局部组织缺氧与由慢性炎症反应持续分泌的炎症因子、趋化因子、黏附因子等共同形成了有利于恶性肿瘤生长的肿瘤微环境^[18-19]。已有数据分析得出肥胖人群的肠道微生物基因丰度相对降低, 且双歧杆菌和乳杆菌的缺乏可进一步增加宿主血液循环中胆固醇和三酰甘油较高的风险。

1.4 纤维素摄入水平

有研究^[20]发现, 食物中的膳食纤维可通过多种作用机制发挥抗肿瘤作用。首先, 人们摄入的纤维素可促进肠道蠕动、增加粪便重量, 帮助大便更好地排空, 以减少代谢废物在肠道的中转时间及毒素吸收, 降低对肠道屏障的损害。肠道纤维缺乏时, 大便会在肠道内停留过长时间而不能顺畅排出, 从而增加毒素的积聚及细胞病变风险。其次, 人体消化脂肪时进入结肠的胆汁酸可被肠道细菌转化为次级胆汁酸, 如脱氧胆酸 (deoxycholic acid, DCA), 参与核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 和环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 通路, 促进 CRC 的发生与发展。而纤维素被摄入后, 可结合次级胆汁酸或将其稀释, 产生具有抗肿瘤特性的丁酸盐; 该产物属于 SCFA, 具有抗炎和抗肿瘤特性, 可通过细胞代谢、微生物平衡、抗肿瘤增殖、免疫调节和遗传/表观遗传调节等作用机制保护结肠上皮细胞, 降低肿瘤的发生概率。姜黄素 (curcumin, Cur) 是从姜黄的根茎中提取的黄色色素。研究^[21]表明, Cur 通过调节相关通路, 如抑制维甲酸 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 功能、激活核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 介导的氧化应激、调节巨噬细胞产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、减少肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 基因甲基化, 表现出高度的抗癌、抗氧化应激和抗炎活性。

1.5 高胰岛素血症

长期高脂、高能量饮食的摄入可使机体处于正能量平衡 (即热量摄入 > 能量消耗) 状态, 易使机体发生胰岛素抵抗, 常引起胰岛素和胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor, IGF) 的循环水平升高, 发生代偿性高胰岛素血症。通过胰岛素和 IGF 触发的下游级联反应所涉

及的效应分子主要有胰岛素受体(insulin receptor, IR)底物蛋白,涉及的途径主要包括磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)途径、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)途径。而这些途径可发挥促进肿瘤细胞增殖的作用。另外,胰岛素和IGF还能够加速细胞有丝分裂,该过程会进一步增加肿瘤发生的风险^[22]。

1.6 肠道慢性炎症与免疫抑制

研究^[23]表明,以高饱和脂肪酸、高糖、高红肉、低膳食纤维、低绿叶蔬菜为特征的高脂饮食模式与慢性炎症形成有关。在局部肠道炎症的急性期或早期阶段,由巨噬细胞分泌的促炎因子可招募自然杀伤细胞,并进一步激活适应性免疫细胞(T淋巴细胞和B淋巴细胞),以消除致病因素。长期摄入高脂饮食引起的多发局部肠道慢性炎症可能会激活与PI3K、信号转导及转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)和NF- κ B有关的信号通路;而在肿瘤发生的早期阶段,这些通路会发挥刺激恶性肿瘤细胞增殖的作用,后续还会发挥抑制适应性抗肿瘤免疫反应的作用。如PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路的超活化可能会促使CD8⁺T细胞的分化偏向为B细胞或记忆T细胞发育严重受损的短寿命效应细胞;转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)和STAT3信号通路可以促进调节性T细胞产生免疫抑制,导致抗原特异性T细胞反应受损。

2 CRC的防治策略

2.1 合理的膳食结构

随着对饮食与癌症防治之间的探索越来越深入,选择健康合理的膳食结构在肿瘤研究领域显得尤为重要^[24-25]。在日常饮食中,应尽量减少高脂高能量类食物的摄入(如红肉和动物脂肪),增加蛋白质尤其是优质蛋白(如鱼肉、乳制品等)、水果、蔬菜和杂粮等的摄入。其中,乳制品内包含的各种生物活性成分可抑制CRC的发生与发展,如钙、维生素D、共轭亚油酸、豆酸、乳糖、乳酸菌等;在水果、蔬菜和杂粮中亦含有具有抗癌潜力的成分,如纤维、抗氧化剂、B族维生素、碳水化合物,这些成分不仅可以减少胆汁对肠壁细胞的刺激及肠道内代谢毒素的产生,还可以降低肠道内毒素的累积和吸收。但值得一提的是,已有研究^[26]证实,相对于合理摄入脂质和蛋白质的饮食模式,全素食的摄入对CRC的

防治没有实际改善意义,因此建议人们在日常生活中保持饮食结构的多样化。

2.2 干预肠道微生物群

高脂饮食小鼠模型的实验^[27]已证实,益生菌可通过调节肠道菌群来减轻高脂饮食引起的肥胖和菌群失调,有助于降低CRC发生的风险并改善预后。而多项营养研究观察发现,虽然肠道微生物菌群确实会对短期的饮食干预有所反应,但长期饮食模式对肠道菌群有决定性意义。这是由于短时间的干预只会暂时影响肠道菌群,而恢复长期饮食后却无法维持这种改变,典型的案例即减肥反弹效应。因此,想要通过重塑微生物菌群达到预防CRC的目的,则须长期且稳定地干预肠道微生物菌群^[28]。同时,相关研究^[29]显示,肠道微生物菌群不仅与癌症的预防有关,还可作为治疗CRC的新靶点。

2.3 精准营养

维生素D对于CRC术后代谢紊乱的改善具有一定的调节作用,包括维持体质量减轻,减轻胰岛素抵抗及肠道炎症,改善肠道通透性及肠道菌群紊乱,通过胆汁酸代谢抑制NF- κ B信号、COX2信号及IL-10的产生^[30]。同时,钙还可通过对细胞增殖、分化和凋亡的直接影响及与自由脂肪酸和胆汁酸的结合,抑制CRC的发生发展。因此,临床上需针对不同患者的营养状态进行精准调节,维持血液循环中营养素的正常水平,以取得防治肿瘤的最佳效果。

2.4 高危人群的预防

目前,公认认可的CRC高危人群的特征如下:①年龄在40岁以上并患有消化道疾病。②既往患有结直肠癌疾病。③患有血吸虫疾病、肠腺瘤或溃疡性结肠炎。④具有遗传性结肠疾病、家族性息肉或癌症家族史。⑤有盆腔放射治疗史。⑥既往行阑尾炎切除术。该类人群除应当采用合理的膳食结构外,还应当对CRC的早期相关病变(如家族性肠息肉、肠腺瘤或溃疡性结肠炎)进行防治,并警惕CRC的早期症状(如大便带血、大便习惯发生改变、无明显原因的腹泻或便秘、腹部疼痛、贫血等)。此外,控制血糖水平也是防治CRC的关键之一,这是由于较高的血糖水平会为恶性肿瘤的生长提供丰富的营养。二甲双胍是治疗糖尿病的一线降糖药物,其可通过降低血清中的胰岛素和IGF1水平,减少癌细胞表面高表达的IGF受体含量,从而抑制由该受体引起的促肿瘤生长作用,即抗癌机制主要侧重于抑制癌细胞的生长代

谢过程。目前,二甲双胍在预防和治疗CRC等癌症方面已取得了较好的临床效果^[31]。

2.5 规律的生活方式和定期体检

人们日常生活习惯和情绪的改善同样对CRC的防治有重要意义,如积极运动^[32]可控制体质量、加快机体新陈代谢速度、降低胰岛素水平、改善免疫系统功能、缩短有害物质在肠道内停留时间等;而紧张、焦虑等负面情绪是恶性肿瘤发生的重要诱因,其可通过引起免疫功能下降、内分泌失调、体内代谢紊乱、体内酸性物质沉积等影响肿瘤的发生与发展。此外,定期体检尤其是肛门指检和肠镜检查,对降低CRC的病死率有十分重要的意义。有研究^[33]显示,通过肛门指检和肠镜检查检出患有晚期肿瘤的患者比例约占晚期直肠癌受检者的2/3。

3 总结与展望

前瞻性观察研究发现,与谨慎型饮食相比,高脂饮食不仅可增加CRC的患病风险,还会对晚期CRC复发率及死亡率产生影响,且大量摄入高糖和高红肉会使CRC的预后发生恶化。目前,有关高脂饮食对CRC的发生发展机制仍未被完全阐明,其涉及炎症反应、肠道微生物菌群变化、能量代谢平衡等多个方面;且多数研究基于小鼠模型完成,不同研究之间可能存在相悖的结论。因此,探索高脂饮食与CRC发生发展过程中的联系并明确其相关机制对于临床上制定CRC防治策略具有十分重要的作用。与此同时,及时筛查高危人群并采取及早的干预措施,将会为降低人群CRC发病率、提高患者生存质量并延长生存期提供有效保障。

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] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [3] Akimoto N, Ugai T, Zhong R, et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer: a call to action[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(4): 230-243.
- [4] Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(12): 713-732.
- [5] Veettil SK, Wong TY, Loo YS, et al. Role of diet in colorectal cancer incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(2): e2037341.
- [6] 孙殿钦, 雷林, 蔡颖, 等. 膳食因素与前列腺癌关系的研究进展[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(4): 443-448.
- [7] 雷南, 刁一凡, 白慧君, 等. 美国癌症谱变化及其防治策略研究[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(7): 737-743.
- [8] Raskov H, Søby JH, Troelsen J, et al. Driver gene mutations and epigenetics in colorectal cancer[J]. Ann Surg, 2020, 271(1): 75-85.
- [9] Yaghoubi N, Zahedi Avval F, Khazaei M, et al. MicroRNAs as potential investigative and predictive biomarkers in colorectal cancer[J]. Cell Signal, 2021, 80: 109910.
- [10] Nakamura Y, Taniguchi H, Ikeda M, et al. Clinical utility of circulating tumor DNA sequencing in advanced gastrointestinal cancer: SCUM-Japan GI-SCREEN and GOZILA studies[J]. Nat Med, 2020, 26(12): 1859-1864.
- [11] Schatoff EM, Goswami S, Zafra MP, et al. Distinct colorectal cancer-associated APC mutations dictate response to tankyrase inhibition[J]. Cancer Discov, 2019, 9(10): 1358-1371.
- [12] Zamani M, Hosseini SV, Mokarram P. Epigenetic biomarkers in colorectal cancer: premises and prospects[J]. Biomarkers, 2018, 23(2): 105-114.
- [13] Rinaldi L, Delle Donne R, Borzacchiello D, et al. The role of compartmentalized signaling pathways in the control of mitochondrial activities in cancer cells[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2018, 1869(2): 293-302.
- [14] Gomes SD, Oliveira CS, Azevedo-Silva J, et al. The role of diet related short-chain fatty acids in colorectal cancer metabolism and survival: prevention and therapeutic implications[J]. Curr Med Chem, 2020, 27(24): 4087-4108.
- [15] Song M, Chan AT, Sun J. Influence of the gut microbiome, diet, and environment on risk of colorectal cancer[J]. Gastroenterology, 2020, 158(2): 322-340.
- [16] Pushpanathan P, Mathew GS, Selvarajan S, et al. Gut microbiota and its mysteries[J]. Indian J Med Microbiol, 2019, 37(2): 268-277.
- [17] Mehta RS, Nishihara R, Cao Y, et al. Association of dietary patterns with risk of colorectal cancer subtypes classified by *Fusobacterium nucleatum* in tumor tissue[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(7): 921-927.
- [18] Sipe LM, Chaib M, Pingili AK, et al. Microbiome, bile acids, and obesity: how microbially modified metabolites shape anti-tumor immunity[J]. Immunol Rev, 2020, 295(1): 220-239.
- [19] Ringel AE, Drijvers JM, Baker GJ, et al. Obesity shapes metabolism in the tumor microenvironment to suppress anti-tumor immunity[J]. Cell, 2020, 183(7): 1848-1866. e26.
- [20] Hullings AG, Sinha R, Liao LM, et al. Whole grain and dietary fiber intake and risk of colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort[J]. Am J Clin Nutr, 2020, 112(3): 603-612.
- [21] Hosseini SA, Zand H, Cheraghpour M. The influence of curcumin on the downregulation of MYC, insulin and IGF-1 receptors: a possible mechanism underlying the anti-growth and anti-migration in chemoresistant colorectal cancer cells[J]. Medicina, 2019, 55(4): 90.
- [22] 杨泽然, 张欣, 马杰, 等. 大肠癌患者肿瘤相关血管中胰岛素受体表达及其与肿瘤组织病理学特征的关系[J]. 浙江大学学报(医学版), 2020, 49(6): 725-731.
- [23] Saleh R, Sasidharan Nair V, Murshed K, et al. Transcriptome of CD8⁺ tumor-infiltrating T cells: a link between diabetes and colorectal cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(9): 2625-2638.
- [24] Klement R, Pazienza V. Impact of different types of diet on gut microbiota profiles and cancer prevention and treatment[J]. Medicina, 2019, 55(4): 84.
- [25] Grosso G, Bella F, Godos J, et al. Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk[J]. Nutr Rev, 2017, 75(6): 405-419.
- [26] Dinu M, Abbate R, Gensini GF, et al. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: a systematic review with meta-analysis of observational studies[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57(17): 3640-3649.
- [27] Turner ND, Lloyd SK. Association between red meat consumption and colon cancer: a systematic review of experimental results[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2017, 242(8): 813-839.
- [28] Flemer B, Lynch DB, Brown JM, et al. Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer[J]. Gut, 2017, 66(4): 633-643.
- [29] Meng C, Bai C, Brown TD, et al. Human gut microbiota and gastrointestinal cancer[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2018, 16(1): 33-49.
- [30] Serrano D, Pozzi C, Guglietta S, et al. Microbiome as mediator of diet on colorectal cancer risk: the role of vitamin D, markers of inflammation and adipokines[J]. Nutrients, 2021, 13(2): 363.
- [31] Morales DR, Morris AD. Metformin in cancer treatment and prevention[J]. Annu Rev Med, 2015, 66: 17-29.
- [32] 朱为模. 运动抗癌的过去、现在与未来[J]. 成都体育学院学报, 2021, 47(2): 1-8.
- [33] Sharara AI, El Mokahal A, Harb AH, et al. Risk prediction rule for advanced neoplasia on screening colonoscopy for average-risk individuals[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(37): 5705-5717.

[收稿日期] 2021-03-04

[本文编辑] 邢宇洋

