

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.07.007

结直肠癌患者相关危险因素分析

聂泓宇¹, 朱代华²

(1. 重庆市第十三人民医院普外科 400053; 2. 重庆医科大学附属第二医院胃肠外科, 重庆 400010)

摘要:目的 探讨结直肠癌患者危险因素及其临床意义。方法 回顾性分析重庆市第十三人民医院和重庆医科大学附属第二医院近 10 年 400 例结直肠癌(CRC)患者(病例组)临床资料, 收集同期 400 例未合并肿瘤、消化系统疾病患者为对照组, 分析两组性别、年龄、糖尿病(DM)发病率及病程、体质指数、结直肠癌家族史的区别及相关性。结果 (1)病例组中男性多于女性, 且随年龄增加, 男性比例升高; (2)病例组中合并 DM 发病率为 25.0%, 明显高于对照组的 12.0%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); (3)CRC 家族史、超重和肥胖、DM 是 CRC 发生的独立危险因素; (4)CRC 发生风险与 DM 病程呈正相关($P < 0.05$), DM 病程 < 4 年、4~8 年及 > 8 年患者 CRC 发生风险分别为 1.79(95%CI: 1.05~3.06)、2.52(95%CI: 1.52~4.20)、5.54(95%CI: 3.52~8.73); (5)CRC 合并 DM 患者为中晚期 64.6%, 明显高于 CRC 不合并 DM 患者的 29.2%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 有 CRC 家族史、超重及肥胖的男性 DM 患者应警惕 CRC 发生; CRC 发生风险与 DM 病程呈正相关; DM 会增加 CRC 发生风险, 且其可使 CRC 患者病情恶化及淋巴结或血行转移风险增加。

关键词: 结直肠癌; 糖尿病; 糖尿病病程; 危险因素

中图分类号: R735.35

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)07-0915-04

Analysis of the risk factors of patients with coprectal cancer

NIE Hongyu¹, ZHU Daihua²

(1. Department of General Surgery, the 13th People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400053, China;

2. Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Chongqing

Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: **Objective** To investigate the risk factors and the clinical significances of patients with coprectal cancer(CRC). **Methods** Clinical data of 400 patients with CRC in the 13th people's hospital of Chongqing and the second affiliated hospital of Chongqing Medical University in the past 10 years were collected, 400 homochronous cases of non-tumor, non-alimentary system patients were taken as control group. The differences and correlations of the two subgroups were analyzed retrospectively, including gender, age, incidence and course of diabetes mellitus(DM), body mass index(BMI), family history of CRC. **Results** There were more male than female in CRC group, and the proportion of male were increasing with age growing up. The incidence of DM in CRC group was 25.0%, which was significantly higher than that of control group(12.0%), differences were statistically significant($P < 0.05$). Family history of CRC, overweight and obesity, combined with DM were independent risk factors for CRC. The risk of CRC development was positively related with the DM course($P < 0.05$), DM course lower than 4 years, 4 to 8 years and higher than 8 years, the risk was 1.79(95%CI: 1.05—3.06), 2.52(95%CI: 1.52—4.20), 5.54(95%CI: 3.52—8.73) respectively. The 64.6% CRC with DM patients were late in stages, significantly higher than the CRC without DM patients which was 29.2%, differences were statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** Male DM patients might be at a high risk to develop CRC if they have a family history of CRC, overweight and obese. The risk of CRC development was positively related with the DM course. DM may increase the risk of CRC or make it worse, and it may increase the risk of hematogenous and lymphatic metastasis.

Key words: coprectal cancer; diabetes mellitus; diabetescourse; risk factor

结直肠癌(CRC)与糖尿病(DM)之间的关系日益受到国内外关注,近年来在临床工作中也发现 CRC 合并 DM 病例有增加趋势。本研究以 CRC 为关注点,对重庆市第十三人民医院和重庆医科大学附属第二医院近 10 年收治的 CRC 患者的临床资料进行分析,以期发现其危险因素,以提高临床认识并为临床治疗提供线索,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取重庆市第十三人民医院和重庆医科大学附属第二医院 2007—2016 年 400 例 CRC 患者为病例组,平均年龄(62.00±15.41)岁;随机选取同期 400 例未合并肿瘤、消化系统疾病患者作为对照组,平均年龄(67.62±11.67)岁。将患者按年龄分为<40 岁、40~70 岁、>70 岁;根据亚洲标准将体质指数(BMI)分为正常(18.5~23.0 kg/m²)、超重(>23.0~25.0 kg/m²)、肥胖(>25.0~30.0 kg/m²);根据 DM 病程不同,将 DM 人群分为<4 年、4~8 年、>8 年;将病例组按有无 DM 分为 C 组(有 DM)、D 组(无 DM)。

1.2 纳入标准 (1)有典型症状,空腹血糖≥7.0 mmol/L 或餐后血糖≥11.1 mmol/L;(2)没有症状,但连续 2 次空腹血糖≥7.0 mmol/L 或餐后血糖≥

11.1 mmol/L;(3)没有典型症状,空腹血糖≥7.0 mmol/L 或餐后血糖≥11.1 mmol/L 且口服糖耐量试验 2 h 血糖≥11.1 mmol/L。

1.3 排除标准 (1)除 1 型 DM 及妊娠期 DM;(2)结肠镜或术中取得病理资料证实 CRC;(3)除家族性腺瘤性息肉病、遗传性非息肉病性 CRC 病例及肛管癌。

1.4 方法 收集并比较两组患者性别、年龄、DM 发病率及病程、BMI、CRC 家族史等一般资料,分析 CRC 的危险因素;比较 C、D 两组分期及远处转移情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件包对数据进行统计分析,数据符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间均数比较采用方差分析,连续变量采用 *t* 检验;计数资料以例或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析 CRC 的危险因素;检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料比较 病例组中男性多于女性,且随年龄增加,男性比例升高;病例组 DM 发病率及病程、CRC 家族史、超重及肥胖比例均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较[n(%)]

组别	n	性别		年龄(岁)			CRC 家族史		
		女	男	<40	40~70	>70	无	有	
病例组	400	107(26.8)	293(73.2)	12(3.0)	208(52.0)	180(45.0)	378(94.5)	22(5.5)	
对照组	400	139(34.8)	261(65.2)	60(15.0)	88(22.0)	252(63.0)	393(98.3)	7(1.7)	
χ^2		12.69			187.02		16.69		
P		<0.05			<0.05		<0.05		

组别	n	BMI(kg/m ²)			有无 DM		DM 病程			
		正常	超重	肥胖	无	有	无 DM	<4 年	4~8 年	>8 年
病例组	400	225(56.2)	138(34.5)	37(9.3)	300(75.0)	100(25.0)	300(75.0)	24(6.0)	24(6.0)	52(13.0)
对照组	400	300(75.0)	85(21.2)	15(3.8)	352(88.0)	48(12.0)	352(88.0)	12(3.0)	16(4.0)	20(5.0)
χ^2		65.89			62.67			71.10		
P		<0.05			<0.05			<0.05		

2.2 CRC 危险因素分析 以是否患 CRC 为因变量,将性别、有无 CRC 家族史、BMI、有无 DM 纳入二分类 Logistic 回归分析,结果显示,男性 CRC 发生风险是女性的 1.55 倍(95%CI:1.24~1.94);CRC 家族史(OR:2.52;95%CI:1.29~4.91)、超重(OR:2.35;95%CI:1.86~2.97)、肥胖(OR:3.75;95%CI:2.39~5.89)、DM(OR:3.50;95%CI:2.55~5.98)均为 CRC 发生的独立危险因素,差异均有统计学意义

($P<0.05$)。见表 2。

表 2 患者特点及其相关危险因素分析

因素	OR(95%CI)	P
性别		
女	1.0(1.00~1.00)	<0.05
男	1.55(1.24~1.94)	
CRC 家族史		
无	1.0(1.00~1.00)	<0.05

续表 2 患者特点及其相关危险因素分析		
因素	OR(95%CI)	P
有	2.52(1.29~4.91)	
BMI		
正常	1.0(1.00~1.00)	
超重	2.35(1.86~2.97)	<0.05
肥胖	3.75(2.39~5.89)	<0.05
有无 DM		
无	1.0(1.00~1.00)	<0.05
有	3.50(2.55~5.98)	

2.3 两组患者 DM 病程比较 病例组中患有 DM 的患者随 DM 病程延长,CRC 患病比例增加,患者 DM

病程>8 年患病率 52.0%明显高于对照组 41.7%,差异有统计学意义($P<0.05$)。CRC 发生风险与 DM 病程呈正相关,DM 病程<4 年、4~8 年及>8 年患者 CRC 发生风险分别为 1.79(95%CI:1.05~3.06)、2.52(95%CI:1.52~4.20)、5.54(95%CI:3.52~8.73),差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 CRC 合并 DM 患者分期及远处转移情况比较 C、D 组明确病理分期的分别为 99 例(99/100)和 295 例(295/300)。C 组病例中,TNM Ⅲ期(有淋巴结转移)占 39.4%(39/99),TNM Ⅳ期(有远处转移)占 25.2%(25/99),二者合并达 64.6%(64/99),明显高于 D 组的 29.2%(86/295)。见表 3。

表 3 CRC 合并 DM 患者分期及远处转移情况比较[n(%)]

组别	n	TNM Ⅰ期	TNM Ⅱ期	TNM Ⅲ期	TNM Ⅳ期	TNM (Ⅲ+Ⅳ)期
C 组	99	8(8.1)	27(27.3)	39(39.4)	25(25.2)	64(64.6)
D 组	295	42(14.2)	167(56.6)	59(20.0)	27(9.2)	86(29.2)
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

CRC 是常见的消化道恶性肿瘤,我国 CRC 发病率和病死率均高于发展中国家的平均水平,低于世界发达国家的平均水平;无论是发病率还是病死率,城市地区都高于农村地区,这考虑与生活方式及医疗水平相关^[1]。近 30 年,我国 CRC 的发病率及病死率大幅增长^[2]。世界范围内 CRC 发病率男性高于女性,TÁRRAGA 等^[3]报道男女比例为 1.28:1.00。已有研究显示,高脂饮食、吸烟饮酒、CRC 家族史、有无 DM 为 CRC 危险因素,CRC 发病率在<40 岁处于较低水平,40 岁后快速升高,>80 岁年龄组达到高峰^[4-5]。

本研究 CRC 患者中男女比例达 2.74:1.00,且随年龄增加,男性比例更高。多因素分析显示,男性 CRC 发生风险是女性的 1.55 倍,这与文献^[6]报道相符,考虑此现象可能与男性患者吸烟、饮酒比例高于女性有关。而 CRC 患者中,患者年龄在 40~70 岁占 52.0%(208/400),发病高峰年龄提前,考虑与 CRC 发病年轻化或与临床诊断技术提升有关。而本研究二分类 Logistic 回归分析显示,CRC 家族史(OR:2.52;95%CI:1.29~4.91)、超重(OR:2.35;95%CI:1.86~2.97)、肥胖(OR:3.75;95%CI:2.39~5.89)、DM(OR:3.50;95%CI:2.55~5.98)均为 CRC 发生的独立危险因素。故临床实践中,对于老年男性 DM 患者,尤其伴 CRC 家族史、超重及肥胖者,需警惕 CRC 发生,必要时可行 CRC 相关筛查,提高早期诊断率。DM 是常见的代谢性疾病,已有较多文献揭示,

DM 与各类肿瘤关系密切,DM 是 CRC、胰腺癌、肝癌等多种肿瘤的独立危险因素,且 CRC 发生风险与 DM 病程呈正相关^[7-9]。本研究显示,DM 病程<4 年、4~8 年及>8 年患者 CRC 发生风险分别为 1.79(95%CI:1.05~3.06)、2.52(95%CI:1.52~4.20)、5.54(95%CI:3.52~8.73),差异均有统计学意义($P<0.05$),这些结果与文献^[7-9]报道相符。考虑 DM 致 CRC 发病机制主要包括:(1)高血糖,高血糖可增加多元醇通路,促进癌变发生的同时,为肿瘤细胞提供能量。(2)高胰岛素血症,与胰岛素抵抗相互促进,通过影响胰岛细胞的增殖与代谢而诱发肿瘤发生。(3)胰岛素样生长因子(IGF),DM 患者 IGF-1 值明显增高,IGF 结构与胰岛素类似,长期高状态 IGF-1 能引起类似高胰岛素血症状态,诱发胰腺癌的发生^[10]。本研究中,CRC 合并 DM 病例 TNM 分期为Ⅲ、Ⅳ期占 64.6%(64/99),明显高于 CRC 未合并 DM 患者的 29.2%(86/295),差异均有统计学意义($P<0.05$)。也就是说,CRC 合并 DM 的患者淋巴结或远处转移发生率明显高于对照组,提示 DM 可促使 CRC 患者病情恶化及淋巴结或血行转移风险增加。

综上所述,CRC 家族史、DM、超重及肥胖是 CRC 发生独立危险因素,CRC 发生风险与 DM 病程呈正相关,且其可使 CRC 患者病情恶化及淋巴结远处转移风险增加。故对于伴有上述危险因素的男性 DM 患者应警惕 CRC 发生,对此类高危人群进行 CRC 早期筛查显得格外重要,并重视此类高危人群分期晚、转移率高的特点,提高此类患者远期生存率。 (下转第 920 页)

对 AIH 组、PBC 组与对照组的血清标本进行代谢组学分析,分别将 AIH 组和 PBC 组患者的血清标本与对照组进行对比分析,结果显示,在负离子条件下的区别较为明显,差异有统计学意义($t=4.104, P<0.05$)。由此可见,这两种疾病的代谢产物有所差别,产生这种差别的原因可能是两种疾病的发病机制存在差异^[10-11]。胆汁酸是在肝脏中合成的合成并在人体肠道之中发挥作用的物质。健康人体内的胆汁酸基本不会出现在血液循环中,但绝大多数肝胆疾病患者体内胆汁酸水平明显上升^[12]。本试验发现, AIH 组与 PBC 组患者血清中胆汁酸水平明显高于对照组,差异有统计学意义($t=5.102, P<0.05$),其他 4 种脂类物质水平较低。除此之外,在正离子模式下发现,血清代谢物中苯丙氨酸在 AIH 组水平高于对照组,但与 PBC 组患者体内代谢该物质比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

综上所述,本试验对 PBC 及 AIH 患者血清进行代谢组学分析发现其重要临床意义,并确定了 5 类生物标记物,血清代谢谱分析技术可以为临床提供一个新的思路。但由于本试验取用的标本例数比较少,研究也不够深入,故需进行更深一步的探讨。

参考文献

[1] 高莉,章丽娜,何彩琴,等. 232 例自身免疫性肝病患者合并其他自身免疫病情况及预后分析[J]. 中华消化杂志, 2015,35(2):90-94.

[2] 中华医学会肝病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J]. 国际消化病杂志, 2016,21(1):165-178.

[3] IBÁÑEZ-SAMANIEGO L, SALCEDO M, VAQUERO J, et al. De Novo Autoimmune Hepatitis After Liver Transplanta-

tion: A Focus On Gsst1[J]. Liver Transpl, 2017, 23(1):75-85.

[4] LOHSE A W, CHAZOUILLERES O, DALEKOS G, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol, 2015, 63(6):1543-1544.

[5] 辜雪琴, 范国荣, 陆峰, 等. 气相色谱-质谱代谢组学研究关键技术及典型应用[J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(1):68-73.

[6] YAMAMOTO M, NOJIMA M, TAKAHASHI H, et al. Identification of relapse predictors in IgG4-related disease using multivariate analysis of clinical data at the first visit and initial treatment[J]. Rheumatol, 2015, 54(1):45-49.

[7] 安卓玲, 史忱, 赵瑞, 等. 基于超高效液相色谱-质谱的药物性肝损伤患者血清代谢组学研究[J]. 分析化学, 2015, 86(9):1408-1414.

[8] 王黎洲, 李兴, 宋杰, 等. 肝硬化合并顽固性腹水患者 TIPS 术后腹水改善的相关因素分析[J]. 实用放射学杂志, 2015, 16(5):777-781.

[9] 中华医学会肝病学分会. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)[J]. 中华传染病杂志, 2016, 20(7):960-968.

[10] 梁艳, 杨再兴, 仲人前, 等. 原发性胆汁性肝硬化预后与治疗监测[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(2):82-84.

[11] 张学秀, 王立峰, 金磊, 等. 原发性胆汁性肝硬化患者发生肝癌危险因素的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(2):147-149.

[12] 安卓玲, 史忱, 赵瑞, 等. 基于超高效液相色谱-质谱的药物性肝损伤患者血清代谢组学研究[J]. 分析化学, 2015, 43(9):1408-1414.

(收稿日期:2017-08-26 修回日期:2017-11-19)

(上接第 917 页)

参考文献

[1] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1):1-10.

[2] 周总光, 杨烈, 李园. 我国结直肠癌 30 年变迁与应对策略[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(9):693-696.

[3] TÁRRAGA LÓPEZ P J, ALBERO J S, RODRÍGUEZ-MONTES J A. Primary and Secondary Prevention of Colorectal Cancer[J]. Clin MedInsights Gastroenterol, 2014, 7(2):33-46.

[4] 冯斐, 燕锦, 袁萍, 等. 饮食习惯、生活方式与结直肠癌关系的配对病例对照研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2013, 51(7):107-112.

[5] OTANI T, IWASAKI M, YAMAMOTO S, et al. Alcohol consumption, smoking, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan Public Health Center-based prospective study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003, 12

(12):1492-1500.

[6] 邵红梅, 冯瑞, 朱红, 等. 中国人群结直肠癌危险因素的 Meta 分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2014, 22(2):174-177.

[7] 校新华, 齐翠娟. 糖尿病治疗与肿瘤风险的关系[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(8):1-3.

[8] LEE M S, HSU C C, WAHLQVIST M L, et al. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800, 000 individuals[J]. BMC Cancer, 2011, 11(1):20-25.

[9] 杨志刚. 糖尿病患者合并结直肠癌的危险性分析[J]. 糖尿病新世界, 2015, 27(10):224-225.

[10] 李晓岚, 陈卫昌. 糖尿病与胰腺癌发生发展的关系[J]. 医学综述, 2011, 17(11):1652-1654.

(收稿日期:2017-09-15 修回日期:2017-11-13)