

大肠癌发病的相关因素

王双双, 关景明, 范玉晶

王双双, 关景明, 范玉晶, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化科
黑龙江省哈尔滨市 150086
省科技厅攻关项目, No. GB01C12403
项目负责人: 关景明, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院 消化内科.
电话: 0451-86605143
收稿日期: 2004-12-17 接受日期: 2005-01-13

摘要

大肠癌是常见的恶性肿瘤, 其发生是多种因素共同作用的结果. 本文从遗传、良性疾病、饮食、环境、体育锻炼等多个方面, 阐述了与大肠癌发病相关的因素, 为大肠癌的防治提供理论依据.

王双双, 关景明, 范玉晶. 大肠癌发病的相关因素. 世界华人消化杂志 2005; 13(4):534-536

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/534.asp>

0 引言

大肠癌是一种常见的恶性肿瘤, 在我国占恶性肿瘤的第四位^[1]. 近几年在我国特别是大城市有上升趋势. 研究大肠癌发病的相关因素对于预防和早期诊治大肠癌是迫切的. 目前研究表明, 大肠癌的发生发展是多因素共同作用的结果, 包括遗传、疾病、环境、饮食等因素.

1 遗传因素

约20%左右的大肠癌归因危险度与遗传背景有关, 其中包括遗传性非息肉病性大肠癌家系(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)和家族性腺瘤性息肉病家系(familia adenomatous polyposis, FAP)^[2].

1.1 遗传性非息肉病性大肠癌(HNPCC) 1895年被Warthin's发现, 原称为癌症家族综合征(cancer family syndrome). HNPCC是一种外显率为70-80%的常染色体显性遗传病^[3], 占有大肠癌的2-7%^[4]. 本病具有特殊的临床特点和分子生物学特性. 临床以发病年龄早、一般小于50岁^[5]、原发癌多见、肿瘤部位以右半结肠为主、可同时或异时发生多个大肠肿瘤^[6]. 其发病与几种错配修复基因(mismatch repair gene, MMR)的种系突变有关. MMR是广泛存在于原核及真核生物内高度保守的看家基因. 其功能是纠正DNA复制过程中的核苷酸碱基错配, 以及可能出现的小片段插入或缺失, 从而维持DNA的稳定, 即遗传的稳定性^[7], 而错配修复基因突变的表型特征为肿瘤细胞中出现微卫星DNA不稳定(microsatellite instability MSI)^[8-9]. 国外研究表明, MSI在HNPCC中阳性率高达70-90%^[10]. MMR缺陷细胞修复错配碱基的功能降

低或缺失, 导致MSI形成, 产生与MSI相关的基因组不稳定性, 患者肿瘤易感性增加. 目前发现的MMR有hMLH₁, hMSH₂, hMSH₆, hPMS₁, hPMS₂和hMSH₃^[11]. HNPCC家族中最易检测的突变为hMSH₂和hMLH₁的种系突变, 其突变检出率为40-70%, 其中hMSH₂占27-54%^[12-14]. hMSH₂及hMLH₁突变在不同的民族和地区, 其阳性率不同, 欧美hMSH₂突变的检出率高于hMLH₁, 而亚洲人hMLH₁突变多见^[15-16]. 1990年国际HNPCC协作组制订了Amsterdam诊断标准^[13]. 1995年Park *et al*对小家系诊断提出了可疑HNPCC(sHNPCC)概念, 证实HNPCC和sHNPCC有相似的遗传学背景. 1998年相应修改了Amsterdam诊断标准^[17]. (1)大肠癌和(或)子宫内膜癌的家族聚集;(2)胃、卵巢、输尿管和肾盂、脑、小肠、肝胆道、皮肤的恶性肿瘤是HNPCC的相关肿瘤;(3)肿瘤发病年龄早;(4)常见多发性肿瘤;(5)大肠癌特征:多位于近端结肠(70%), 常见多发性大肠癌(35%), 预后较好, 病理类型多见黏液腺癌和低分化癌, 肿瘤边缘常有明显的淋巴细胞浸润和淋巴样细胞(lymphoid)聚集现象;(6)大肠腺瘤特征:数目较少, 通常只有几个, 绒毛成分多, 异型增生明显, 侵袭性强, 大都在2-3 a内发生癌变(一般腺瘤通常需要8-10 a);(7)大部分肿瘤表现为微卫星不稳定MSI;(8)免疫组织化学染色发现hMLH₁, hMSH₂, hMSH₆蛋白低或不表达;(9)有hMSH₂, hMLH₁, hMSH₆, hPMS₁, hPMS₂的种系突变.

1.2 家族性多发性大肠腺瘤病(FAP) FAP通常指大肠腺瘤数超过100只以上者(不足100只为多发性腺瘤, 与遗传因素无明显关系), 一般在100-1 000只之间^[18]. FAP是一种常染色体显性遗传病, 位于5q²¹的APC基因种系突变是其发生的分子遗传学基础^[19].

有人认为, 由于遗传因素, 婴儿在胚胎时期上皮细胞即有易感性, 进入青春期后, 这种细胞即迅速增长, 而生成息肉;也有人认为因肠壁有先天性缺损或慢性刺激而引起息肉^[20]. 由于APC基因变异构成一种新的基因特性, 能引起细胞免疫反应的改变, 从而易形成癌肿. 同时, FAP患者大肠黏膜对某些致癌物质的敏感性增高. 另外, 此病大肠黏膜上形成的腺瘤数目很多, 因此发生癌变的几率也就大. 由于APC基因突变位点不同, 临床表型也不完全相同^[21]. 主要的特点为:(1)息肉数目多, 可有成百, 数千只不等.(2)息肉大小不一, 形态各异, 最常见于直肠和乙状结肠.(3)可伴有多种大肠病变.(4)癌变年龄比较低, 一般在30-40岁之间. 文献报道最早的16岁^[22]. (5)癌变率高, 其发生率为34.6-82.8%. 有人

认为癌变率为100%, 绝大多数患者在45岁以前死于息肉癌变。(6)文献报道仅20%的病例无家族史^[23]。

2 良性疾病癌变

2.1 腺瘤 1974年Morson提出大肠腺瘤→大肠癌序贯学说, 认为大多数大肠癌起源于大肠腺瘤^[24]。目前腺瘤—腺癌学说已被广泛接受。有些学者认为大肠癌的演变过程是正常上皮→腺瘤→腺瘤伴不典型增生→腺瘤癌变→腺癌^[25], 因此认为腺瘤是癌形成的一个阶段。从腺瘤发展到癌一般经历5-10 a或更长, 大肠癌的形成具有较为明确的阶段性^[26]。杂和性缺失的分子致癌途径是APC基因突变导致小腺瘤的形成, 多发生于左半结肠部位。小腺瘤到明显腺瘤的过渡激活了k-ras基因, 继之基因调控发生障碍, 使抑癌基因失去活性, 在多基因转换过程中DCC基因丢失, 最后在染色体17p的p53基因缺失或突变, 癌基因活性增强, 产生癌前期变化。简而言之, 在腺瘤致癌过程中, APC基因→k-ras基因→DCC基因→p53基因分阶段参与了整个癌变过程^[27]。

大肠腺瘤的癌变率受多种因素的影响。(1)直径:<1 cm癌变率为1%, 1-2 cm为5%, >2 cm为20%, 有报道高达30%^[28]。(2)数目:单个癌变率为29%, 3个为50%, 6个为80%。(3)病理类型:管状癌变率为4.8%, 混合性为2.5%, 绒毛状腺瘤40.7%^[29], 有报道绒毛状腺瘤癌变率高达56.76%^[28]。(4)性别:女性癌变率为22%, 男性为13%。(5)年龄:<30岁癌变率为5%, >30岁为15%。有报道>60岁癌变率为69.6%^[30]。(6)蒂:息肉有蒂癌变率低, 广基可达75%^[31]。(7)不典型增生级别:轻度癌变率为7.8%, 重度为45.5%^[32]。(8)部位:左半结肠癌变率为97%, 其中直肠为45%, 乙状结肠为52%。(9)表面性状:表面有糜烂、溃疡、充血, 癌变率高^[33]。

2.2 溃疡性结肠炎 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)又称非特异性溃疡性大肠炎, 是一种原因不明的直肠和结肠炎症性疾病。病变主要限于大肠黏膜与黏膜下层, 具有难治性、易复发、有癌变倾向等特点^[34]。据有关资料报道, UC患者部分细胞代谢异常与癌前改变的发生有一定的关系, 认为比较密切的有杯状细胞黏液的改变, 细胞内DNA、RNA代谢的异常等^[35]。目前多数学者认同正常上皮→平坦型异型增生→UC相关性结直肠癌的发展过程, 其中p53, k-ras, 18q, TGF-β, APC等参与了整个过程^[36]。

UC癌变率与以下因素有关^[37]:(1)病变范围:UC的病变范围越大, 癌变率越高。(2)疾病持续时间:UC的病程越长癌变率越高。(3)临床分型:慢性持续型的癌变率高于其他三型。(4)息肉:UC易伴有假性息肉, 癌变率会增高。合并溃疡性结肠炎的结肠癌的特征:(1)患者年龄偏轻;(2)具多发性倾向;(3)病变表现平坦, 肉眼病理分型复杂;(4)病变多呈境界不明了;(5)右侧(升)结肠发病比例占多数;(6)可并发育异常;(7)多属低分子腺瘤及黏液形成癌^[39]。

3 饮食、环境和其他因素

多数学者认为, 大肠癌发病率的升高与人们生活水平的提高、饮食条件的改善有关。高脂肪饮食, 特别是含有饱和脂肪酸的饮食可刺激胆汁分泌, 增加大肠中胆汁酸与中性固醇的浓度, 改变大肠菌群的组成, 使厌氧菌增加, 需氧菌减少。经细菌的作用, 可使胆汁酸生成3-甲基胆蒽等致癌物。如果肠壁长期被上述致癌物刺激, 就可形成大肠癌^[38];另外, 膳食中缺少富含纤维素食品, 就会使大肠中宿便时间延长, 肠道中有毒物质长期积累, 可使致癌物浓度增高, 因此发生大肠癌的机会也大大增加^[39]。有研究表明常食用腌鱼、腌肉及油炸食品与大肠癌的发病有重要联系, 这很可能是与腌制食品中含有致癌的亚硝胺类化合物和高蛋白食物经油炸后产生的有明显致癌、致突变作用的热裂解产物—杂环胺类有关。膳食纤维(DF)的摄入减少也是大肠癌发病的危险因素之一。所谓膳食纤维是指植物中那些不被小肠中消化酶水解而直接进入大肠的成分, 因为DF可黏附结肠中食物残渣的某些有害成分, 如氨、胆盐等, 使其在肠腔内浓度降低, 而且通过增加粪便量使这些物质稀释, 因而有利于降低上皮细胞的癌变率。研究表明DF的摄入量与癌症的发病率呈负相关, 同时也认为, 食物中微量元素Se、Zn、Fe等在体内具有清除自由基、抗脂质氧化、保护生物膜及调节多种酶活性的作用, 与大肠癌的发病密切相关^[40]。

曾昭华 *et al*^[41]研究结果表明, 大肠癌的发病率与土壤环境中的元素含量高低存在着一定的内在联系。通过食物链作用的结果, 大肠癌的发生和发展与土壤环境中的化学元素确实有明显的相关性。居住在砷、钒、铍、铊、铀、镭元素含量低的地区的人群, 大肠癌的发病率和死亡率就高;反之, 大肠癌的发病率和死亡率则低。

姚璇 *et al*^[42]认为, 体育锻炼缺乏也是大肠癌发病的危险因素, 因为体力活动刺激肠蠕动, 从而减少膳食、内源性分泌物(胆酸)及致癌物在结肠中的滞留时间。

汪祥辉 *et al*^[43]对大肠癌高发区浙江嘉善县结肠癌危险因素研究结果表明, 在大肠癌的发生中, 社会心理因素作用不可忽视。生活中的负性事件, 如亲人去世、家庭不和、工作失意、人际关系紧张等, 易造成精神压抑。长期精神压抑、不适应环境、不能自我调节的不良情绪、焦虑和应激反应强等所谓C型行为模式被认为是癌症的易感行为模式。精神压抑是嘉善县结肠癌最强的危险因素, 不良情绪亦为中等强度的结肠癌危险因素。

总之, 大肠癌的发生是多种因素共同作用的结果, 所以我们要从多个方面来预防大肠癌。例如:多食新鲜的蔬菜、水果、粗粮, 控制脂肪的摄入量;适当的体育锻炼;保持愉快的心情;积极治疗良性病变;加强对高危人群的普查等。相信随着对大肠癌发病机制的深入研究, 以及人们自身防护意识的不断提高, 将会极大地降低大肠癌的发病率。

4 参考文献

- 1 谭颖, 姚宇亮, 林连捷, 郑长青. 大肠癌的基因治疗. 世界华人消化杂志 2004;12:1451-1454

- 2 刘希永, 蔡善荣. 代谢基因多态与大肠癌遗传易感性. 国外医学肿瘤学分册 2000;27:61
- 3 Cunningham C, Dunlop MG. Molecular genetic basis of colorectal cancer susceptibility. *Br J Surg* 1996;83:321-329
- 4 Muller A, Fishel R. Mismatch repair and the hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome(HNPCC). *Cancer Invest* 2002;20:102-109
- 5 盛剑秋, 李世荣, 牧虹. 遗传性非息肉性大肠癌的临床表型分析. 世界华人消化杂志 2002;10:104-105
- 6 罗定存, 倪耀忠, 莫善兢, 陶崇苇, 陈哲京. 遗传性非息肉病性大肠癌的临床分析. 中华普通外科杂志 2003;18:594-596
- 7 Terdiman JP, Conrad PG, Sleisenger MH. Genetic testing in hereditary colorectal cancer: indications and procedures. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2344-2356
- 8 Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999;36:801-818
- 9 Peltomaki P. Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer. *Hum Mol Genet* 2001;10:735-740
- 10 Kullmann F, Bocker T, Scholmerich J, Ruschoff J. Microsatellite instability-a new aspects in genetics and molecular biology of hereditary nonpolyposis and sporadic colorectal tumors. *Z Gastroenterol* 1996;34:813-822
- 11 Berends MJ, Wu Y, Sijmons RH, Hofstra RM, van der Zee AG, Buys CH, Kleibeuker JH. Clinical definition of hereditary non-polyposis colorectal cancer: a search for the impossible? *Scand J Gastroenterol Suppl* 2001;234:61-67
- 12 Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM, Meijers-Heijboer EH, Bertario L, Varesco L, Bisgaard ML, Mohr J, Fodde R, Khan PM. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110:1020-1027
- 13 Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-425
- 14 Planck M, Koul A, Fernebro E, Borg A, Kristoffersson U, Olsson H, Wenngren E, Mangell P, Nilbert M. hMLH1, hMSH2 and hMSH6 mutations in hereditary non-polyposis colorectal cancer families from southern Sweden. *Int J Cancer* 1999;83:197-202
- 15 Yuan Y, Zheng S. Mutations of hMLH1 and hMSH2 genes in suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Natl Med J China* 1999;79:346-348
- 16 Han HJ, Yuan Y, Ku JL, Oh JH, Won YJ, Kang KJ, Kim KY, Kim S, Kim CY, Kim JP, Oh NG, Lee KH, Choe KJ, Nakamura Y, Park JG. Germline mutations of hMLH1 and hMSH2 genes in Korean hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1317-1319
- 17 郑树. 大肠癌与遗传易感性. 实用肿瘤杂志 2001;16:364-365
- 18 孙孟红. 家族性多发性息肉症腺瘤的早期分子生物学变化—单个腺体微解剖分析. 中国癌症杂志 2000;10:7
- 19 李世荣, 盛剑秋. 遗传性大肠癌综合征的分子遗传学与临床. 中国医药导刊 2003;5:107
- 20 唐亚琴. 家族性大肠腺瘤息肉肉2例报道. 中国厂矿医学 2001;14:512
- 21 吕愈敏. 大肠癌癌前病变研究进展. 新医学 2003;34:405
- 22 刘剑, 郑树, 冯懿正, 余海, 杨工, 蔡心涵, 于月波, 黄学峰, 耿礼义. 家族性腺瘤性息肉病登记与家系调查初步报道. 中国肿瘤临床 1997;24:756
- 23 师英强, 蔡宏, 莫善兢, 傅红, 杜春燕. 大肠家族性腺瘤性息肉病癌变的治疗. 外科理论与实践 2003;8:193
- 24 Morson BC. The evolution of colorectal carcinoma. *Clin Radiol* 1984;35:425-431
- 25 Zhang SQ. Screening and prevention of colorectal cancer in Haining County. *Dis Colon Rectum* 1985;28:300-304
- 26 王赫, 刘士良, 李岩. 散发性大肠癌中 hMSH2 基因突变的意义. 世界华人消化杂志 2002;10:469-471
- 27 师英强. 大肠癌基因表达与临床应用. 肿瘤研究与临床 2001;13:75
- 28 张宁, 孙利平, 李岩. 大肠息肉 256 例的内镜诊治及病理形态学特点. 山西医科大学学报 2003;34:103
- 29 Kapsoritakis AN, Potamianos SP, Koukourakis MI, Tzardi M, Mouzas IA, Roussomoustakaki M, Alexandrakis G, Kouroumalis EA. Diminutive polyps of large bowel should be an early target for endoscopic treatment. *Dig Liver Dis* 2002;34:137-140
- 30 言红健, 鲁素彩, 田自力, 郭雅卿. 大肠腺瘤 1083 例临床分析. 河北职工医学院学报 2001;18:13
- 31 谢春松, 王小莹. 大肠息肉 264 例临床与内镜治疗分析. 国际医药卫生导报 2004;10:93
- 32 郭志义, 李平, 胡纲, 何祥飞, 张旭. 大肠腺瘤恶变的相关因素探讨. 中国普通外科杂志 2004;13:279-281
- 33 刘舒颖, 王菊岩. 大肠息肉癌变的内镜诊断及病理分析. 广东医学院学报 2003;21:33-35
- 34 徐甦, 朱惠芳. 中西医结合疗法治疗中重度溃疡性结肠炎 49 例观察. 现代中西医结合杂志 2004;13:884-885
- 35 马高峰, 刘江, 张相安. 溃疡性结肠炎与大肠癌的关系. 中原医刊 2001;28:10-11
- 36 李君. 溃疡性结肠炎相关性结直肠癌发生过程中有关的基因改变. 国外医学遗传学分册 2000;23:255-258
- 37 田原, 利行. 炎症性肠疾病与结肠癌. 日本医学介绍 2003;24:221
- 38 陈婕, 李君, 徐三平, 宋军. 湖北地区结直肠癌与生活习性的相关性研究. 世界华人消化杂志 2002;10:105-107
- 39 张宗岐. 大肠癌的饮食治疗和预防. 家庭中医药 2003;11:20
- 40 张俊. 大肠癌患者膳食中微量元素调查与分析. 微量元素与健康研究 2000;17:25-26
- 41 曾昭华, 曾雪萍. 中国大肠癌与土壤环境中元素的相关性研究. 浙江地质 2001;17:56-57
- 42 Yao X, Nie SF, Wei SB, Zhu GB, Wang RR, Zheng X. A case-control study on risk factors of large bowel cancer in Wuhan. *Chin J Dis Control Prev* 2001;5:118-120
- 43 汪祥辉, 雷通海, 马新源, 吕桂泉, 何兆毅, 姚开颜, 李其龙, 陈康. 大肠癌高发区居民结肠癌危险因素研究. 中华肿瘤杂志 2001;23:481-482

编辑 张海宁