

地中海饮食与结直肠癌的相关研究

李莎莎, 李 芳, 王卫峰, 李 凡

(陕西省中医药研究院, 陕西 西安 710003)

摘要:近年来,结直肠癌的发病率和死亡率呈逐年上升趋势,严重危害人们的健康,结直肠癌与饮食结构有密切关系,而地中海饮食备受研究者的青睐,坚持地中海饮食可降低患结直肠癌的风险。本文就地中海饮食中可降低患结直肠癌风险的饮食进行简要综述,以期预防结直肠癌提供参考。

关键词:地中海饮食;结直肠癌;保护因素

中图分类号:R735.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.15.003

文章编号:1006-1959(2019)15-0006-04

Correlation between Mediterranean Diet and Colorectal Cancer

LI Sha-sha, LI Fang, WANG Wei-feng, LI Fan

(Shaanxi Institute of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, Shaanxi, China)

Abstract: In recent years, the incidence and mortality of colorectal cancer have been increasing year by year, which seriously endangers people's health. Colorectal cancer is closely related to diet structure, and the Mediterranean diet is favored by researchers. Sticking to the Mediterranean diet can reduce the risk of colorectal cancer. This article provides a brief review of the diets in the Mediterranean diet that reduce the risk of colorectal cancer, with a view to providing a reference for the prevention of colorectal cancer.

Key words: Mediterranean diet; Colorectal cancer; Protective factors

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,2018年美国最新的癌症统计结果显示,CRC发病率分别占男性和女性各类癌症发病总数的9%和7%,在男性和女性各类肿瘤中CRC发病率和死亡率均已居第3位^[1]。CRC的发病率和死亡在率随着人们生活方式和饮食结构的改变也逐年增加^[2-5],其中城市地区远高于农村,也越来越趋于年轻化,它严重威胁着人类健康和社会经济发展,是我国乃至全球的主要公众健康问题。引起CRC发病和死亡的主要因素有饮食因素^[6]、吸烟^[7]、喝酒^[8]、肥胖^[9]及缺乏体育锻炼^[10]等,而因这些因素引起CRC发病和死亡占45.5%,其中蔬菜、水果等饮食因素占到绝大多数。大量对饮食与慢性疾病的研究表明^[11-14],饮食是影响CRC发生发展的重要环境因素,并且也是能够进行预防和控制的重要因素,因此,合理的饮食习惯是改变CRC发病风险的关键因素。而地中海饮食(Mediterranean diet, MD)备受研究者的青睐,本文就国内外关于地中海饮食结构在结直肠癌方面的相关研究进行综述,以期在饮食方面预防结直肠癌提供理论参考。

1 地中海饮食

MD这一词起源于希腊、法国和意大利南部等处于地中海沿岸的南欧各国,MD的特点是鼓励人们多摄入富含营养的新鲜水果蔬菜类、豆类、坚果类、谷物、橄榄油,适量摄入红酒,少量食用植物油、乳制品、鱼类、红肉及精加工食品等,坚持MD可能会降低CRC的发病风险^[15-18]。1990年世界卫生组织

就号召全世界人民接受MD,而2010年联合国科教文化组织将MD列为人类非物质文化遗产,这极大地肯定了MD对人类健康的有益影响及其文化和历史价值^[19]。

2 流行病学研究

Rosato V等^[20]分析了意大利地区3745例CRC患者和6804例非CRC患者,按照MD的坚持程度拟定评分范围为0~9分,在控制混杂因素的前提下通过多因素Logistics回归模型计算OR值和结直肠癌95%CI的关系,说明坚持MD可降低CRC的发病($OR=0.52, 95\%CI=0.43-0.62$),这与Grosso G等^[21]的结果相一致($OR=0.46, 95\%CI=0.28-0.75$)。欧洲癌症和营养前瞻性调查(EPIC)对5296617人进行随访调查,其中4355人为CRC患者,采用2种不同的评分方法,地中海模式最高评分与最低评分的风险分别降低了8%和11%^[22]。Schwingshackl L等^[23]对1368736名受试者进行坚持MD和CRC风险分析,结果坚持MD患结直肠癌的风险降低14%。朱晓芸等^[18]采用非随机研究偏倚风险评估方法对纳入的11项研究(病例对照研究5项、队列研究6项)应用Rev Man5.3软件系统地评价MD与CRC的相关性,结果显示坚持MD对降低CRC风险有统计学意义($OR=0.82, 95\%CI=0.76-0.88$),对不同性别人群而言,坚持MD对男性的保护作用更强(女: $OR=0.86, 95\%CI=0.77-0.97$;男: $OR=0.76, 95\%CI=0.65-0.88$),这与Whalen KA等^[15]的研究成果相一致,即坚持MD可降低患CRC的风险,在男性中效果明显,女性中没有明显的效果,可能是由于对照组年龄为(46.5±6.4)岁与患者组的(58.1±9.7)岁有区别。

3 机理研究

MD鼓励的水果、蔬菜和全谷物类食物中富含

作者简介:李莎莎(1988.11-),女,陕西商洛人,硕士,初级药师,主要从事中国新药研究

通讯作者:李凡(1979.2-),女,陕西临潼人,硕士,助理研究员,主要从事中国新药研究

维生素、膳食纤维等营养成分,奶制品中含有丰富的钙元素。

3.1 维生素 流行病学研究表明,维生素 D 作为一种人体必需的脂溶性类固醇衍生物,除了维持钙磷平衡和骨骼健康外,它在肿瘤中所起到的作用逐渐引起人们的关注^[24]。早在 1980 年 Garland 等研究发现 CRC 的发病率与太阳辐射呈负相关并提出了维生素 D 对结肠癌可能有预防作用的观点以后,国内外大量研究^[25-28]均表明,CRC 的发生与维生素 D 的摄入量呈负相关,并且这种负相关在女性人群中更为明显。VD₃ 作为维生素 D 的活性代谢产物,血浆中 25-(OH)D₃ 的水平也与 CRC 呈负相关^[29-31]。维生素 D 主要是调节相关的靶基因,抑制肿瘤的增殖、促进肿瘤的分化和凋亡、抑制肿瘤血管的生成等机制,发挥抗 CRC 的作用^[31-33]。此外,食物中的维生素 C、维生素 E 等也可预防 CRC 的发生。李玲等^[34]对加拿大安大略省确诊的 CRC 患者进行营养补充及摄入状况与 CRC 发病风险的研究,发现连续 5 年及以上,每天至少摄入 1 片维生素 C ($OR=0.77, 95\%CI=0.64-0.94$)、维生素 E ($OR=0.78, 95\%CI=0.64-0.95$) 和钙补充剂 ($OR=0.78, 95\%CI=0.62-0.98$) 能够降低 CRC 发病风险。

3.2 膳食纤维 膳食纤维是在体内不易被消化酶所消化的多糖类食物成分,主要来源于蔬菜、水果、谷物及薯类等食物^[35]。有研究表明^[36-38],CRC 的发生与高膳食纤维饮食呈负相关 ($OR=0.65, 95\%CI=0.54-0.77$),膳食纤维为 CRC 的抑制因素,特别是来源于谷物或者水果的膳食纤维。每天食用膳食纤维超过 10 g,CRC 发生率会降低 10%,每天三餐均摄入全谷物 (90 g/d),则患 CRC 的风险会降低 20%^[35]。膳食纤维预防 CRC 发生的机制,一方面可能是由于来自谷物的膳食纤维可通过增加粪便体积、促进肠蠕动增加排便,减少粪便在肠内的蓄积时间、减少肠粘膜与粪便及致癌物质的接触时间;另一方面可能是纤维在结肠中经厌氧菌发酵产生了短链脂肪酸(SCFA)丁酸盐,其聚集在癌细胞中作为组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)的抑制剂来抑制细胞增殖,从而诱导细胞凋亡^[39-41]。也有许多研究报道未发现膳食纤维能显著降低结 CRC 发病风险,其原因有可能是分析的这些病例组和对照组在该因素上的摄入较为一致^[42],也有可能是人们现阶段常吃的粮谷物类食物是经过精制的,精制谷物在精制过程中食物里的膳食纤维被破坏,因而发挥不了相应的抗癌作用^[41]。

3.3 脂肪酸 Kantor ED 等^[43]对鱼类消费量与 CRC 相关性研究显示,大量食用鱼肉可降低 CRC 发病和死亡风险,这与鱼类中长链 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸(LC-PUFAs)具抗肿瘤活性有关。Song M^[44]等对 123529

名美国成年人(男性:47143 人;女性 76386 人)关于鱼类等不饱和脂肪酸与 CRC 的关系进行了 24~26 年跟踪调查发现,鱼类和海洋 $\omega-3$ 不饱和脂肪酸的摄入量与患远端结肠癌的风险呈正相关,与男性患直肠癌的风险呈负相关。张彩霞等^[45]对 1189 例 CRC 患者(男性 663 例,女性 526 例)在校正了能量和其他潜在的混杂因素后发现:CRC 的发病与淡水鱼、海水鱼和新鲜鱼类摄入呈负相关。Kreja B 等^[46]对 4967 人(年龄 ≥ 55 岁)进行 14.6 年的随访调查,其中 222 人为 CRC 患者,分析了多不饱和脂肪酸和饱和脂肪酸与 CRC 的关系,结果显示,总的多不饱和脂肪酸和饱和脂肪酸的摄入量与 CRC 的风险之间没有相关性,但 n-3 多不饱和脂肪酸的摄入量与 CRC 的风险增加有关,而这风险可能主要是由除鱼类以外其他来源的食物引起。食物中脂肪摄入量的增加患肠癌的风险也随之增加,这可能与高脂饮食会使胆汁分泌增多有关,胆汁分泌增多会影响 Wnt 信号通路,进而改变肠道通透性、固有免疫以及肠道菌群结构,诱发低度炎症等,从而增加 CRC 的发病风险并促进 CRC 的发生发展^[47-49]。也有研究发现,饮食中的脂肪可通过 PPAR- α 等信号通路调控肠道微生物进而影响肠癌而发生与发展^[50]。因此,MD 提倡由不饱和脂肪酸代替饱和脂肪酸,如鱼类、橄榄油代替动物油,以减少饱和脂肪酸的摄入,达到减少胆汁的蓄积,降低 CRC 的发生。

3.4 钙元素 CRC 风险与钙摄入量呈负相关,Han C 等^[51]对 922 例 CRC 患者和 2766 例非 CRC 患者进行分析,与低摄入量人群(男性 <335 mg/d,女性 <380 mg/d)相比,高摄入量人群(男性 >567 mg/d,女性 >663 mg/d)患 CRC 的风险低(男性: $OR=0.16, 95\%CI=0.11-0.24$; 女性: $OR=0.16, 95\%CI=0.09-0.29$)。钙主要是与肠腔中破坏上皮细胞的脂肪酸和次级胆汁酸结合以达到抗肿瘤的作用^[19]。因此,MD 提倡适量摄入奶制品。

3.5 加工类食品 目前的研究认为^[52-54],过多摄入超级加工食物,如腌制或额外添加硝酸盐的肉制品,会增加个体患 CRC 的风险。有研究报道,每天增加 100 g 红肉摄入量,患 CRC 的风险就会上升 12%~17%,这是因为红肉的烹饪大多采用煎炸、烤等高温方式,在这一过程中会产生多环芳烃等致癌物质^[55]。除此之外,红肉中含有大量血红素铁,而这血红素铁不仅会损伤 DNA,还会通过促进亚硝基化合物的生成加速结直肠的癌变^[56]。在我国,腌泡菜受到很多人的喜欢,泡菜虽然色香味俱佳,但是泡菜当中的亚硝酸盐含量很高。有研究表明^[44,56],腌制食品与 CRC 发生呈正相关,为 CRC 的高危因素,腌泡菜与腌腊肉同时食用可能增加患 CRC 风险。因此,应当尽量减

少腌制食品的摄入。

4 总结

目前研究认为饮食对 CRC 的发生有一定影响,若通过指导饮食等做到预防 CRC,则大有裨益。国内对饮食与 CRC 的研究相对较少,故应该帮助人们提高饮食与 CRC 之间的认识关系,指导人们养成良好的饮食习惯预防 CRC 的发生,尽量避免腌制食品、红肉等诱发 CRC 的高危饮食,积极倡导 MD,即多摄入新鲜的蔬菜水果,多吃粗粮等富含维生素、膳食纤维的食物。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2018 [J]. CA Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(12): 277–300.
- [2] 潘辉, 黄颖峰. 我国结直肠癌筛查依从性影响因素的探讨[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(8): 578–683.
- [3] 王畔琳, 甘薇, 苏琴, 等. 结肠癌患者营养知识知晓状况及营养干预效果研究[J]. 护理实践与研究, 2017, 14(16): 1–3.
- [4] Ciardiello D, Vitiello PP, Cardone C, et al. Immunotherapy of colorectal cancer: Challenges for therapeutic efficacy [J]. Cancer treatment reviews, 2019, 76(4): 22–32.
- [5] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA. Colorectal Cancer Statistics, 2017 [J]. CA, 2017, 68(1): 177–193.
- [6] 熊凤娟, 张萍. 诱发直肠癌的危险因素与相应预防性护理策略研究[J]. 护理实践与研究, 2018, 15(8): 1–3.
- [7] Gu MJ, Huang QC, Bao CZ, et al. Attributable cause of colorectal cancer in China [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 38.
- [8] 杨虎强, 王康, 罗斌. 结直肠癌与肠道菌群及饮食构成的关系[J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14(3): 148–150.
- [9] Lancet T. GLOBOCAN 2018: counting the toll of cancer [J]. Lancet, 2018, 392(10152): 985.
- [10] Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends of colorectal cancer incidence and mortality [J]. Gut, 2016, 66(4): 683–691.
- [11] 王智慧, 邝文超, 周海飞, 等. 清远市佛冈结直肠癌危险因素及临床流行病学特征研究 [J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(5): 785–786.
- [12] Chen WQ, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA, 2016, 66(2): 115–132.
- [13] 曹立楠, 杨富国, 宋杨. 膳食模式与结直肠癌相关性病例对照研究[J]. 护理学报, 2016, 23(13): 1–5.
- [14] 高仁元, 吴磊, 黄林生. 结直肠癌患者饮食结构特征及与健康人群的差异分析 [J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2017, 6(2): 102–107.
- [15] Whalen KA, Cullough MM, Flanders WD, et al. Paleolithic and Mediterranean Diet Pattern Scores and Risk of Incident, Sporadic Colorectal Adenomas [J]. American Journal of Epidemiology, 2014, 180(11): 1088–1097.
- [16] Donovan MG, Selmin OI, Doetschman TC. Mediterranean Diet: Prevention of Colorectal Cancer [J]. Frontiers in Nutrition, 2017(4): 59.
- [17] Cheng E, Um CY, Prizment AE, et al. Evolutionary – Concordance Lifestyle and Diet and Mediterranean Diet Pattern Scores and Risk of Incident Colorectal Cancer in Iowa Women [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2018, 27(10): 1195–1202.
- [18] 朱晓芸, 马如超, 于红刚. 地中海饮食与结直肠癌相关性 Meta 分析 [J]. 中国食物与营养, 2018, 24(8): 53–58.
- [19] Farinetti A, Zurlo V, Manenti A, et al. Mediterranean diet and colorectal cancer: A systematic review [J]. Nutrition, 2017, 43–44(6): 83–88.
- [20] Rosato V, Gurcio V, Bosetti C, et al. Mediterranean diet and Colorectal cancer risk: a pooled analysis of three Italian case – control studies [J]. British Journal of Cancer, 2016, 115(7): 862–865.
- [21] Grosso G, Biondi A, Galvano F, et al. Factors associated with colorectal cancer in the context of the Mediterranean diet: a case – control study [J]. Nutrition of Cancer, 2014, 66(4): 558–565.
- [22] Bamia C, Lagiou P, Buckland G, et al. Mediterranean diet and colorectal cancer risk: results from a European cohort [J]. European Journal of Epidemiology, 2013, 28(4): 317–328.
- [23] Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta – analysis of observational studies [J]. Int Journal of Cancer, 2014, 135(8): 1884–1897.
- [24] 黄靖, 张彩霞. 维生素 D 与恶性肿瘤的关系 [J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2016, 3(4): 243–249.
- [25] Razak S, Afsar T, Almajwal A, et al. Growth inhibition and apoptosis in colorectal cancer cells induced by Vitamin D – Nanoemulsion (NVD): involvement of Wnt/ β – catenin and other signal transduction pathways [J]. Cell & Bioscience, 2019, 9(1): 15–38.
- [26] Chandler PD, Buring JE, Manson JE, et al. Circulating Vitamin D Levels and Risk of Colorectal Cancer in Women [J]. Cancer Prevention Research, 2015, 8(8): 675–682.
- [27] Masri OA, Chalhoub JM, Sharara AI. Role of vitamins in gastrointestinal diseases [J]. World J Gastroenterology, 2015, 21(17): 5191–5209.
- [28] Ferrer – Mayorga G, Gómez – López G, Barbáchano A, et al. Vitamin D receptor expression and associated gene signature in tumour stromal fibroblasts predict clinical outcome in colorectal cancer [J]. Gut, 2017, 66(8): 1449–1462.
- [29] Jung SY, Qian ZR, Mai Y, et al. Predicted 25 (OH)D score and colorectal cancer risk according to vitamin D receptor expression [J]. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2014, 23(8): 1628–1637.
- [30] 常晋瑞, 曹健, 牛利刚. 维生素 D3 与结直肠癌相关性的研究 [J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(4): 291–294.
- [31] Andersen SW, Xiao – OS, Qiu YC, et al. Total and free circulating vitamin D and vitamin D binding protein in relation to colorectal cancer risk in a prospective study of African Americans [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention, 2017, 26(8): 1242–1247.
- [32] Dou RX, Ng K, Giovannucci EL, et al. Vitamin D and Colorectal Cancer: Molecular, epidemiological and clinical evidence [J]. British Journal of Nutrition, 2016, 115(9): 1643–1660.

- [33]Rawson JB,Sun ZY,Dicks E,et al.Vitamin D intake is negatively associated with promoter methylation of the Wnt antagonist gene DKK1 in a large group of colorectal cancer patients[J]. *Nutrition and Cancer*,2012,64(7):919-928.
- [34]李玲,郑瑞,杜牧龙.加拿大安大略省成年人摄入营养补充剂与结直肠癌发病风险的病例-对照研究 [J]. *环境与职业医学*,2018,35(3):253-259.
- [35]Aune D,Chan DSM,Lau R,et al.Dietary fibre,whole grains, and risk of colorectal cancer:systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies [J].*BMJ*,2011,343(1):6617-6617.
- [36]Kunzmann AT,Coleman HG,Huang WY,et al.Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenoma in the prostate,lung,colorectal and ovarian cancer screening trial [J].*American Journal of Clinical Nutrition*,2015,102(4):881-890.
- [37]Lee JY,Shin A,Oh JH,et al.Colors of vegetables and fruits and the risks of colorectal cancer [J].*World Journal of Gastroenterology*,2017,23(14):2527-2538.
- [38]Song MY,Garrett WS,Chan AT.Nutrients,foods, and colorectal Cancer Prevention [J].*Gastroenterology*,2015,148 (6):1244-1246.
- [39]Lattimer JM.Effects of dietary fiber and its components on metabolic health[J].*Nutrients*,2010,2(12):1266-1289.
- [40]Maslowski KM,Mackay CR.Diet gut microbiota and immune response[J].*National of Immunol*,2011(12):5-9.
- [41]Bultman SJ.Molecular pathways:Gene-environment interactions regulating dietary fiber induction of proliferation and apoptosis via butyrate for cancer prevention [J].*Clinical Cancer Research*,2014,20(4):799-803.
- [42]刘敏,宋扬,杨富国.食物摄入对直肠癌患病风险影响的Meta分析[J].*肿瘤防治研究*,2014,41(12):1343-1347.
- [43]Kantor ED,Lampe JW,Peters U,et al.Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and risk of colorectal cancer[J]. *Nutrition and Cancer*,2014,66(4):716-727.
- [44]Song M,Chan AT,Fuchs CS,et al.Dietary intake of fish, ω -3 and ω -6 fatty acids and risk of colorectal cancer:A prospective study in U.S.men and women [J].*International Journal of Cancer*,2015,135(10):2413-2423.
- [45]张彩霞,徐铭,方涓靖,等.鱼类食物摄入与结直肠癌发病关系的病例对照研究 [A]//第十二届全国营养科学大会论文汇编[C].2015:66.
- [46]Kraja B,Muka T,Ruiter R,et al.Dietary fiber intake modifies the positive association between n-3 pufa intake and colorectal cancer risk in a Caucasian population [J].*Journal of Nutrition*,2015,145(8):1709-1716.
- [47]王小峰.高脂饮食对结直肠肿瘤易感性的影响及对聚伞花素对其干预机制研究[D].南京中医药大学,2018.
- [48]Weber C.Nutrition:Diet change alters microbiota and might affect cancer risk [J].*Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*,2015,12(6):314.
- [49]夏阳,朱庆超,汪昱,等.高脂饮食引发肠道菌群结构改变与结直肠癌发生的相关性研究 [J]. *中国全科医学*,2016,19(20):2473-2480.
- [50]Tomas J,Mulet C,Saffarian A,et al.High-fat diet modifies the PPAR- γ pathway leading to disruption of microbial and physiological ecosystem in murine small intestine[J].*Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*,2016,113(40):5934-5943.
- [51]Han C,Shin A,Lee J,et al.Dietary calcium intake and the risk of colorectal cancer:A case control study [J].*BMC Cancer*,2015,15(1):966.
- [52]杨婷,李玥伶,陈莉玲.腌泡菜摄入及其与其他饮食习惯的交互作用与结直肠癌发生风险的关系 [J]. *四川大学学报*,2017,48(6):886-890.
- [53]常春,李梅珠,张赛荣.遗传及环境因素与广东省梅州客家人结直肠癌的关系研究[J].*中国肿瘤外科杂志*,2018,10(2):87-91.
- [54]郁飞,贾平,朱海航.红肉及加工肉制品与结直肠息肉发病相关性研究[J].*国际消化病杂志*,2017,7(3):148-150.
- [55]Zhao Z,Yin Z.Red and processed meat consumption and gastric cancer risk:a systematic review and meta-analysis[J].*Onco-target*,2017,8(18):30563-30575.
- [56]乌日丽其,宋华,李左军.结直肠癌患病饮食相关危险因素病例对照研究[J].*疾病监测与控制*,2016,10(1):70-72.

收稿日期:2019-4-30;修回日期:2019-5-20

编辑/杨倩