

# 体质量指数和 25 羟维生素 D3 水平与结肠癌相关性研究



刘洋<sup>1</sup>, 刘俊茹<sup>2</sup>, 孟祥彩<sup>1</sup>, 李璐璐<sup>2</sup>, 赵雅静<sup>3</sup>, 王益民<sup>1</sup>

1. 秦皇岛市第一医院普通外科 (河北秦皇岛 066000)

2. 秦皇岛市第一医院内分泌科 (河北秦皇岛 066000)

3. 秦皇岛市第四医院综合内科 (河北秦皇岛 066000)

**【摘要】** 目的 探讨体质量指数 (BMI) 和 25 羟维生素 D3 水平与结肠癌的相关性。方法 回顾性选取 2017 年 3-10 月期间秦皇岛市第一医院体检中心行结肠镜检查排除肠道疾病者 100 例作为对照组, 普外科或体检中心行结肠镜检查并经病理学检查证实患结肠癌者 100 例作为结肠癌组, 于检查当日晨起空腹测量其身高、体质量及 BMI, 采空腹静脉血测定 25 羟维生素 D3 水平。结果 ① 2 组的年龄及 25 羟维生素 D3 水平差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 结肠癌组的 BMI 较对照组明显增高 ( $P<0.05$ )。② 结肠癌组较对照组超重肥胖者比例明显增高, 维生素 D 缺乏者比例明显增高 ( $P<0.05$ )。③ logistic 回归分析显示, 以结肠癌为因变量, 维生素 D 缺乏者发生结肠癌的比例是维生素 D 不缺乏者的 12.263 倍, 超重肥胖者发生结肠癌的比例是 BMI 正常者的 2.215 倍, 差异均具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。结论 维生素 D 缺乏人群与 BMI 超重肥胖人群的结肠癌发病率明显增高。

**【关键词】** 结肠癌; 25 羟维生素 D; 体质量指数

## The correlation of BMI and 25 hydroxyvitamin D3 level with colon cancer

LIU Yang<sup>1</sup>, LIU Junru<sup>2</sup>, MENG Xiangcai<sup>1</sup>, LI Lulu<sup>2</sup>, ZHAO Yajing<sup>3</sup>, WANG Yimin<sup>1</sup>

1. Department of General Surgery, The First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei 066000, P. R. China

2. Department of Endocrinology, The First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei 066000, P. R. China

3. Department of General Internal Medicine, The Fourth Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei 066000, P. R. China

Corresponding author: WANG Yimin, Email: qhddrwym@163.com

**【Abstract】** **Objective** To explore the correlation of BMI and 25 hydroxyvitamin D3 level with colon cancer. **Methods** A total of 100 cases who underwent colonoscopy and were excluded from bowel diseases at the physical examination center of the First Hospital of Qinhuangdao from March 2017 to October 2017 were retrospectively selected as the control group. A total of 100 patients who underwent colonoscopy at general surgery or physical examination center and were confirmed to have colon cancer by pathological examination were included in the colon cancer group. The height, weight and body mass index (BMI) were measured in the morning, and the level of 25 hydroxyvitamin D3 (25(OH)D3) was determined by fasting blood sampling. **Results** ① There was no statistical significance in age and 25(OH)D3 level between the two groups ( $P>0.05$ ), and BMI of the colon cancer group was significantly higher than that of the control group ( $P<0.05$ ). ② The proportion of overweight and obesity in the colon cancer group was significantly higher than that in the control group ( $P<0.05$ ), and the proportion of vitamin D deficiency was significantly higher as well ( $P<0.05$ ). ③ Logistic regression analysis showed that the incidence of colon cancer in patients with vitamin D deficiency was 12.263 times higher than that in patients without vitamin D deficiency, and the incidence of colon cancer in patients with overweight and obesity was 2.215 times higher than that in patients with normal BMI, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The incidence of colon cancer in patients with vitamin D deficiency and those with BMI of overweight or obesity is significantly increased.

**【Keywords】** colon cancer; 25 hydroxyvitamin D3; body mass index

DOI: 10.7507/1007-9424.201905048

基金项目: 河北省卫生厅立项课题 (课题编号: 20181186)

通信作者: 王益民, Email: qhddrwym@163.com

结肠癌是常见的消化道恶性肿瘤，其发病率在全世界恶性肿瘤中居第3位，目前包括中国在内的许多国家或地区结肠癌的发病率呈上升趋势。结肠癌的发生与基因突变、遗传易感性、饮食结构、缺乏体力活动等均有关。维生素D不仅在调节钙磷代谢、维持骨稳态以及抗佝偻病中具有重要的作用，维生素D缺乏也可能是结肠癌发生的危险因素。有研究<sup>[1]</sup>显示，血浆中的25羟维生素D(25 hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub>)水平与发生结直肠癌的风险呈负相关。两项前瞻性研究的独立荟萃分析<sup>[2-3]</sup>发现，血浆中25(OH)D水平较高的患者与25(OH)D水平较低的患者相比，患结直肠癌的相对风险降低了30%~40%。肥胖患者结肠癌的患病风险更高<sup>[4]</sup>。而关于BMI(body mass index, BMI)和25(OH)D<sub>3</sub>与结肠癌的相关性及其影响因素的研究报道较少。本研究旨在探讨BMI和25(OH)D<sub>3</sub>与结肠癌的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2017年3-10月期间在秦皇岛市第一医院体检中心行结肠镜检查排除肠道疾病者100例作为对照组，普外科或体检中心行结肠镜检查并经病理学检查证实患结肠癌者100例作为结肠癌组。纳入标准：①年龄40~65岁；②愿意参加此课题并愿意提供血样；③非妊娠妇女；④初次确诊为结肠癌的患者，无肿瘤分期限制。排除标准：①伴其他肠道疾病如溃疡性结肠炎、克隆恩病、结肠腺瘤、结肠息肉及肠结核；②近期服用维生素D者；③伴有影响维生素D营养状态的内分泌疾病如甲状旁腺功能亢进症、库欣综合征等；④有急慢性肝、肾功能不全者；⑤有严重感染者；⑥有其他部位恶性肿瘤或血液系统疾病患者。纳入研究的结肠癌组100例患者中男59例，女41例；腺癌93例，非腺癌7例；结肠癌临床分期I期5例，II期30例，III期49例，IV期16例。对照组男55例，女45例。本研究获得秦皇岛市第一医院医学伦理委员会批准(审批文号：2017B024)，且所有研究对象均知情并签字同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 收集资料** 记录研究对象的体质量、身高，计算BMI；并详细询问病史。

**1.2.2 检测指标** 对照组于入组时，结肠癌组于术前分别留取血清标本，检测以下指标：①血糖、肝肾功能：研究对象于检查当日采空腹8~12h后的

静脉血标本5mL，采用日立7600自动分析仪(己糖激酶法)检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)；选择迈克生物股份有限公司的试剂，用日立全自动分析仪测定肝肾功能；采用日本SYSMEX公司的全自动血液分析仪及试剂检测血红蛋白(hemoglobin, Hb)。②25(OH)D<sub>3</sub>水平检测：应用酶标仪(ST-360型、FC)、采用英国IDS公司生产的酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒检测血清25(OH)D<sub>3</sub>水平(nmol/L)。

### 1.3 诊断标准

**1.3.1 维生素D缺乏** 依据2014年英国《国家骨质疏松症学会维生素D指南摘要》<sup>[5]</sup>中的标准，将25(OH)D<sub>3</sub><30nmol/L定义为维生素D缺乏。

**1.3.2 BMI**  $BMI(kg/m^2) = \text{体重}(kg) / [\text{身高}(m)]^2$ 。依据2003年《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》中的标准<sup>[6]</sup>， $18.5 kg/m^2 < BMI < 24 kg/m^2$ 为体质量正常， $24 kg/m^2 \leq BMI < 28 kg/m^2$ 为超重， $BMI \geq 28 kg/m^2$ 定义为肥胖。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，组间比较采用方差分析；计数资料以例数或百分比表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验；危险因素分析采用logistic回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 2组相关危险因素分析结果

结果见表1。由表1可见：2组间年龄、性别、结肠癌家族史、糖尿病家族史及血清25(OH)D<sub>3</sub>水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )；结肠癌组

表1 2组相关危险因素分析结果

指标	对照组 (n=100)	结肠癌组 (n=100)	t值/ $\chi^2$ 值	P值
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	57.01±4.91	57.09±5.91	-0.104	0.917
性别[例(%)]				
男	52(52.0)	59(59.0)	0.326	0.334
女	48(48.0)	41(41.0)		
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	24.20±2.14	25.10±2.88	-3.125	0.002
25(OH)D <sub>3</sub> ( $\bar{x} \pm s$ , nmol/L)	42.16±5.45	40.53±8.72	1.587	0.114
超重肥胖[例(%)]	52(52.0)	74(74.0)	10.382	0.001
结肠癌家族史[例(%)]	24(24.0)	30(30.0)	0.913	0.213
糖尿病家族史[例(%)]	15(15.0)	25(25.0)	3.125	0.055
维生素D缺乏[例(%)]	1(1.0)	13(13.0)	11.060	0.001

的 BMI 较对照组明显增高 ( $P < 0.05$ )；结肠癌组的超重肥胖者比例明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )，维生素 D 缺乏者比例也明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。

## 2.2 危险因素分析 logistic 回归分析结果

以结肠癌为因变量 (0=对照, 1=结肠癌)，以 BMI (0 为 BMI < 24 kg/m<sup>2</sup>, 1 为 BMI ≥ 24 kg/m<sup>2</sup>) 以及 25(OH)D<sub>3</sub> (0 为 25(OH)D<sub>3</sub> ≥ 30 nmol/L, 1 为 25(OH)D<sub>3</sub> < 30 nmol/L) 为自变量，其 logistic 回归分析结果显示，维生素 D 缺乏者发生结肠癌的比例是维生素 D 不缺乏者的 12.263 倍，超重肥胖者发生结肠癌的比例是 BMI 正常者的 2.215 倍，其差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

## 3 讨论

维生素 D 是类固醇类衍生物，可从食物获取以及紫外线照射人体皮肤后由 7-脱氢胆固醇转化而成，维生素 D 能快速在肝脏转化为 25(OH)D<sub>3</sub>，然后在肾脏转化为 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> (1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) 才有生物活性。25(OH)D<sub>3</sub> 是血液循环中的主要存在形式，在血液中更加稳定，其半衰期较长，为 2~3 周<sup>[7]</sup>，而 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的半衰期仅 4 h，故常用 25(OH)D<sub>3</sub> 表示体内维生素 D 的营养状态。传统的观点认为，维生素 D 主要是在调节钙磷代谢、维持骨稳态以及抗佝偻病中具有重要的作用，新的观点认为维生素 D 在肿瘤的发生发展中也起了不可忽视的作用。几项生态学和前瞻性观察研究结果<sup>[1,8-10]</sup>一致显示，血浆 25(OH)D 水平与发生结直肠癌的风险呈负相关，提示维生素 D 缺乏可能促进结肠癌的发生。但近期一项关于家族性和散发性肠肿瘤发生的 *Apc*<sup>Pirc/+</sup> 大鼠模型 (其 *Apc* 基因中含有 1 个截短突变) 的研究<sup>[11]</sup>显示，维生素 D 缺乏并没有增加任何一个大鼠的肿瘤的发展，而低钙饮食和维生素 D 缺乏显著抑制了两种大鼠小肠和结肠肿瘤的发展。与此相同的结果尚未在人类实验或流行病学研究种发现。受地理位置、光照不足、饮食等的影响，维生素 D 缺乏或不足在全世界尤其是中国普遍存

在，这对结肠癌的发病率也产生了重大的影响。本研究结果发现，维生素 D 缺乏患者发生结肠癌的比例是维生素 D 不缺乏患者的 12.263 倍，提示维生素 D 缺乏为结肠癌发生的重要危险因素。体内外结直肠癌模型显示，维生素 D 具有重要的抗肿瘤作用：它诱导分化并抑制细胞系和异种移植物的生长<sup>[12-13]</sup>，缩小 *Apc*<sup>Mim</sup> 小鼠肠腺瘤的大小<sup>[14]</sup>。有证据表明，维生素 D 是细胞凋亡的感应器<sup>[15]</sup>，阻止异常的 WNT-β 连环蛋白信号<sup>[16]</sup>，通过下调核因子 (NF)-κB 和抑制环氧合酶 (COX) 表达式而具有广泛的抗炎作用<sup>[17]</sup>，同时也抑制细胞增殖<sup>[18]</sup>，抑制血管生成<sup>[19]</sup>，并抑制肿瘤转移<sup>[20]</sup>。新的研究<sup>[21]</sup>发现，维生素 D 上调钙感受受体 (CaSR) 的表达，CaSR 在细胞增殖中发挥重要作用，并被认为是维生素 D 抗肿瘤作用的调节因子。

本研究结果显示，结肠癌组较对照组 BMI 明显增高，且超重肥胖者发生结肠癌的比例是 BMI 正常者的 2.215 倍，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。提示超重肥胖为结肠癌发病的危险因素。各种流行病学研究<sup>[22-23]</sup>表明，超重或肥胖是导致结直肠癌发病率和死亡率升高的 1 个因素。肥胖患者结肠癌的患病风险更高<sup>[4]</sup>，这些发现在啮齿动物模型中很容易被重复<sup>[24-25]</sup>。诊断前的 BMI 是评估结直肠癌患者生存的重要指标<sup>[26]</sup>，且肥胖患者较非肥胖患者放疗或化疗的预后更差，肿瘤复发率更高<sup>[27]</sup>。脂肪组织合成的脂肪因子如瘦素、脂联素等在结肠癌的发生和发展中起了重要作用。瘦素对肥胖患者结直肠癌的生长起着重要作用，并在结直肠癌肿瘤发生后的阶段作为结直肠癌的生长因子起作用<sup>[28]</sup>。有报道<sup>[29]</sup>称，低血浆脂联素水平与男性患结肠直肠癌的风险相关。此外，Otake 等<sup>[30]</sup>研究表明，在腺瘤和早期结直肠癌患者中，低脂联素水平是较高甘油三酯水平或 BMI 更强的危险因素。另外，肥胖可出现全身代谢异常，包括如胰岛素抵抗、高血糖、血脂异常、慢性炎症等。超重肥胖患者多存在内脏脂肪超标，而内脏脂肪增多或腹型肥胖是导致胰岛素抵抗和糖尿病的重要因素。糖尿病<sup>[31]</sup>、胰岛素抵抗和胰岛素治疗人群结肠癌发生风险增加<sup>[32-33]</sup>；高胰岛素及高胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 与结直肠癌高风险有关<sup>[34]</sup>；由 IL-6<sup>[35]</sup> 和 TNF<sup>[36]</sup> 介导的慢性炎症也是导致结肠癌发生的重要因素。

综上所述，维生素 D 缺乏和超重肥胖均增加了结肠癌发生的风险，可作为结肠癌发生的危险因素。本研究尚有不足之处：研究样本量较少，且未

表 2 危险因素 logistic 回归分析结果

因素	B	P 值	OR	95%CI	
				下限	上限
常量	-0.696	0.685	0.498		
维生素 D 缺乏	2.507	0.018	12.263	1.543	97.470
超重肥胖	0.795	0.018	2.215	1.147	4.277



评估内脏脂肪的多少,不能区分内脏脂肪及皮下脂肪对结肠癌和维生素D缺乏的影响。关于BMI及25(OH)D与结肠癌的关系及其机制有待进一步大样本的研究去证实。

### 重要声明

利益冲突声明:本文全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明,我们没有相互竞争的利益。

作者贡献声明:王益民参与试验设计,刘洋起草文章并进行分析数据,刘俊茹统计分析,孟祥彩、李璐璐收集病历资料,赵雅静整理病历资料、对文章知识性内容进行审阅。

伦理声明:本研究获得秦皇岛市第一医院医学伦理委员会批准(审批文号:2017B024)。

### 参考文献

- Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, *et al.* Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(9): 1502-1508.
- Lee JE, Li H, Chan AT, *et al.* Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(5): 735-743.
- Ma Y, Zhang P, Wang F, *et al.* Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol*, 2011, 29(28): 3775-3782.
- Yehuda-Shnaidman E, Schwartz B. Mechanisms linking obesity, inflammation and altered metabolism to colon carcinogenesis. *Obes Rev*, 2012, 13(12): 1083-1095.
- Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, *et al.* National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary. *Age Ageing*, 2014, 43(5): 592-595.
- 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 12.
- Bosen CJ. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*, 2011, 364(1): 248-254.
- Braun MM, Helzlsouer KJ, Hollis BW, *et al.* Colon cancer and serum vitamin D metabolite levels 10-17 years prior to diagnosis. *Am J Epidemiol*, 1995, 142(6): 608-611.
- Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res*, 2012, 32(1): 223-236.
- Maalmi H, Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer*, 2014, 50(8): 1510-1521.
- Irving AA, Duchow EG, Plum LA, *et al.* Vitamin D deficiency in the *Apc<sup>Pitcl+</sup>* rat does not exacerbate colonic tumorigenesis, while low dietary calcium might be protective. *Dis Model Mech*, 2018, 11(3): pii: dmm032300.
- Shabahang M, Buras RR, Davoodi, *et al.* Growth inhibition of HT-29 human colon cancer cells by analogues 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Cancer Res*, 1994, 54(15): 4057-4064.
- Eisman JA, Barkla DH, Tutton PJ. Suppression of *in vivo* growth of human cancer solid tumor xenografts by 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Cancer Res*, 1987, 47(1): 21-25.
- Huerta S, Irwin RW, Heber D, *et al.* 1alpha, 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> and its synthetic analogue decrease tumor load in the *Apc(min)* Mouse. *Cancer Res*, 2002, 62(3): 741-746.
- Díaz GD, Paraskveva C, Thomas MG, *et al.* Apoptosis is induced by the active metabolite of vitamin D<sub>3</sub> and its analogue EB1089 in colorectal adenoma and carcinoma cells: possible implications for prevention and therapy. *Cancer Res*, 2000, 60(8): 2304-2312.
- Feldman D, Krishnan AV, Swami S, *et al.* The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(5): 342-357.
- Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med*, 2002, 8(4): 174-179.
- Scaglione-Sewell BA, Bissonnette M, Skaros S, *et al.* A vitamin D<sub>3</sub> analog induces a G1-phase arrest in CaCo-2 cells by inhibiting cdk2 and cdk6: roles of cyclin E, p21Waf1, and p27Kip1. *Endocrinology*, 2000, 141(11): 3931-3939.
- Iseki K, Tatsuta M, Uehara H, *et al.* Inhibition of angiogenesis as a mechanism for inhibition by 1alpha-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1, 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> of colon carcinogenesis induced by azoxymethane in Wistar rats. *Int J Cancer*, 1999, 82(5): 730-733.
- Lamprecht SA, Lipkin M. Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 952: 73-87.
- Aggarwal A, Hoebaus J, Tennakoon, *et al.* Active vitamin D potentiates the anti-neoplastic effects of calcium in the colon: a cross-talk through the calcium-sensing receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 155(Pt B): 231-238.
- Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of 31 studies with 70 000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(12): 2533-2547.
- Sinicrope FA, Foster NR, Sargent DJ, *et al.* Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(6): 1884-1893.
- Jain SS, Bird RP. Elevated expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling molecules in colonic tumors of Zucker obese (fa/fa) rats. *Int J Cancer*, 2010, 127(9): 2042-2050.
- Teraoka N, Mutoh M, Takasu S, *et al.* High susceptibility to azoxymethane-induced colorectal carcinogenesis in obese KK-Ay mice. *Int J Cancer*, 2011, 129(3): 528-535.
- Campbell PT, Newton CC, Dehal AN, *et al.* Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol*, 2012, 30(1): 42-52.
- Meyerhardt JA, Tepper JE, Niedzwiecki D, *et al.* Impact of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with stage II and III rectal cancer: findings from Intergroup Trial 0114. *J Clin Oncol*, 2004, 22(4): 648-657.
- Endo H, Hosono K, Uchiyama T, *et al.* Leptin acts as a growth factor for colorectal tumours at stages subsequent to tumour initiation in murine colon carcinogenesis. *Gut*, 2011, 60(10): 1363-1371.
- Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, *et al.* Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(22): 1688-1694.
- Otake S, Takeda H, Fujishima S, *et al.* Decreased levels of plasma adiponectin associated with increased risk of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(10): 1252-1257.
- Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, antihyperglycemic medications and cancer risk: smoke or fire? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 20(5): 485-494.
- Berster JM, Göke B. Type 2 diabetes mellitus as risk factor for colorectal cancer. *Arch Physiol Biochem*, 2008, 114(1): 84-98.
- Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology*, 2004, 127(4): 1044-1050.
- Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr*, 2001, 131(11 Suppl): 3109S-3120S.
- Mar AC, Chu CH, Lee HJ, *et al.* Interleukin-1 receptor type 2 acts with c-Fos to enhance the expression of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in a colon cancer cells and induce angiogenesis. *J Biol Chem*, 2015, 290(36): 22212-22224.
- Flores MBS, Rocha GZ, Damas-Souza DM, *et al.* Obesity-induced increase in tumor necrosis factor- $\alpha$  leads to development of colon cancer in mice. *Gastroenterology*, 2012, 143(3): 741-753. e1-e4.

收稿日期: 2019-05-14 修回日期: 2019-08-30

本文编辑: 李纓来