

基于金昌队列的常规循环肝功能标志物与结直肠癌发病关系的巢式病例对照研究

王仲阁¹, 尹春², 张李珍¹, 陈蕊蕊¹, 豆倩¹, 陈亚荣¹, 李思宇¹, 李靖¹, 许璐璐¹, 胡雨佳¹, 张德生², 白亚娜¹

(1. 兰州大学公共卫生学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 金川集团股份有限公司职工医院, 甘肃 金昌 737100)

摘要: [目的] 探索常规循环肝功能标志物与结直肠癌发病风险的关系。[方法] 采用巢式病例对照研究, 剔除基线慢性结肠炎、肠息肉和恶性肿瘤患者及基本资料不全者, 以金昌队列 3 次随访期间新发结直肠癌患者 145 例为病例组, 以随访未发生结直肠癌的人群作为对照来源, 根据同期随访、基线年龄 ± 2 岁和同性别进行 1:4 个体匹配, 获得对照组 580 名, 最终纳入 725 名研究对象。通过条件 Logistic 回归分析探究常规循环肝功能标志物与结直肠癌发病风险的关系, 计算比值比(odds ratio, OR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI), 采用限制性立方样条分析相关因素与结直肠癌发病的剂量-反应关系。[结果] 研究对象平均年龄为 61.24 岁, 男性占比 71.72%。多因素条件 Logistic 回归分析结果显示, 在调整混杂因素后, 发现总胆红素第 2 四分位数组研究对象发生结直肠癌的风险是第 1 四分位数组的 0.490 倍(OR=0.490, 95%CI: 0.273~0.879), 处于白蛋白第 2、3、4 四分位数组的研究对象发生结直肠癌的风险分别较处于第 1 四分位数组的研究对象降低 41.6%(OR=0.584, 95%CI: 0.342~0.996)、42.9%(OR=0.571, 95%CI: 0.337~0.970)和 42.7%(OR=0.573, 95%CI: 0.330~0.996)。对结直肠癌发病部位进行分区, 以白蛋白第 1 四分位数组为对照, 第 3、4 四分位数组的个体发生结直肠癌的风险分别降低 66.6%(OR=0.334, 95%CI: 0.139~0.804)和 80.7%(OR=0.193, 95%CI: 0.066~0.566)。未发现白蛋白与直肠癌发病风险之间具有统计学意义。白蛋白与结直肠癌发病风险之间存在明显的负向线性剂量-反应关系($P_{\text{总趋势}} < 0.050$, $P_{\text{非线性}} = 0.191$), 结直肠癌发病风险随白蛋白的升高而降低。[结论] 白蛋白和总胆红素水平的升高与结直肠癌发病风险降低相关, 且白蛋白与结直肠癌的发病风险存在剂量-反应关系。白蛋白与结直肠癌发病风险存在较强的负相关性, 而与直肠癌不存在关联。

关键词: 金昌队列; 结直肠癌; 循环肝功能标志物; 巢式病例对照研究; 白蛋白; 总胆红素

中图分类号: R73-31; R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2023)10-0789-08

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2023.10.A011

A Nested Case-Control Study on Relationship of Circulating Liver Function Markers with Incidence of Colorectal Cancer Based on Jinchang Cohort

WANG Zhongge¹, YIN Chun², ZHANG Lizhen¹, CHEN Ruirui¹, DOU Qian¹, CHEN Yarong¹, LI Siyu¹, LI Jing¹, XU Lulu¹, HU Yujia¹, ZHANG Desheng², BAI Yana¹

(1. School of Public Health, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Workers' Hospital of Jinchuan Group CO., Jinchang 737100, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the relationship between conventional circulating liver function markers and the risk of colorectal cancer. [Methods] The nested case-control study method was adopted in the study. Excluding those with chronic colitis, intestinal polyps and malignant tumors and incomplete basic information in the baseline population, 145 new cases of colorectal cancer during the follow-up period of the cohort were selected as the case group. In those without colorectal cancer during follow-up, 580 controls were matched according to the same period, same gender and similar age (± 2 years) of patients participating in the cohort. Univariate and multivariate conditional Logistic regression models were used to explore the relationship between conventional circulating liver function markers and colorectal cancer risk. Restricted cubic splines were used to analyze the dose-response relationship between related factors and the risk of colorectal cancer. [Results] The average age of the participants was 61.24 years old, and males accounted for 71.72%. The results of multivariate conditional Logistic regression analysis showed that after adjusting for relevant confounding factors, the risk of colorectal cancer in the second quantile of total bilirubin was 0.490 times that of the first quantile (OR=0.490, 95%CI: 0.273~0.879), and the risks of colorectal cancer in the second, third and fourth quartiles of albumin were reduced by 41.6%(OR=

收稿日期: 2023-03-14; 修回日期: 2023-05-22

基金项目: 校企合作项目(金科综 2020-02)

通信作者: 白亚娜, E-mail: baiyana@lzu.edu.cn

张德生, E-mail: zds@jnmcc.com

0.584, 95% CI: 0.342~0.996), 42.9% (OR=0.571, 95% CI: 0.337~0.970) and 42.7% (OR=0.573, 95% CI: 0.330~0.996) compared with the first quantile respectively. For the colon cancer, individuals in the third and fourth quartiles of albumin the risk was reduced by 66.6% (OR=0.334, 95% CI: 0.139~0.804) and 80.7% (OR=0.193, 95% CI: 0.066~0.566), respectively, compared with that in the first quartile. No statistically significant association between albumin and the risk of rectal cancer was found. There was a significant negative linear dose-response relationship between albumin and colorectal cancer risk (P for overall <0.050, P for non-linear=0.191). [Conclusion] Elevated levels of albumin and total bilirubin are associated with a reduced risk of colorectal cancer, and there is a linear dose-response relationship between albumin and the occurrence of colorectal cancer. There is a stronger negative association between albumin and colon cancer risk, but not with rectal cancer.

Key words: Jinchang cohort; colorectal cancer; circulating liver function markers; nested case-control study; albumin; total bilirubin

结直肠癌是全球第三大常见的癌症，也是第二大病死原因^[1]，每年有近 90 万人因结直肠癌死亡^[2]。据国际癌症研究署报道^[1]，2020 年世界范围内结直肠癌新发病例近 193 万例，死亡病例 93.5 万例。其中，中国结直肠癌的新发和死亡病例分别为 55.5 万例和 28.6 万例^[3]，在全球结直肠癌病例中占比较大。全球及中国结直肠癌的疾病负担较重，已成为当前社会面临的重大健康问题。早期结直肠癌患者的 5 年生存率可接近 90%，而晚期发生远处转移的患者 5 年生存率仅为 13.1%^[4]，因此，早发现、早诊断、早治疗对结直肠癌患者显得至关重要。

研究表明，肝功能与结直肠癌的发生存在关联。约 25%~30% 的结直肠癌患者在病程中发生肝转移^[5]，同时也发现谷氨酸^[6]、胆汁酸^[7]和胆红素^[8]等肝脏来源的代谢物与结直肠癌的发生及进展存在潜在联系。常规循环肝功能标志物包括丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、 γ 谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总蛋白(TP)和白蛋白(ALB)，这些标志物能够反映肝脏代谢、生物合成、解毒和免疫功能^[9]。对上述标志物和结直肠癌发病关系的现有研究结果并不一致^[10-13]。因此，本研究依托金昌队列平台，采用巢式病例对照研究方法，探索常规循环肝功能标志物与结直肠癌发病风险之间的关系，以期对结直肠癌的早期筛查策略提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究队列

研究队列来自中国一项随访 10 年的大型前瞻

性队列——金昌队列。金昌队列^[14]是以金川集团股份有限公司(以下简称金川公司)职工医院每两年对全体职工和退休人员的综合性健康体检为切入点，于 2011 年 6 月—2013 年 12 月将所有参加健康体检的员工纳入金昌队列(共 48 001 人)^[15]，收集队列人群的流行病学调查、体格检查和生理生化检测数据。随后平均每两年对队列进行随访，截至 2020 年共完成 3 期随访数据的收集，随访数据包括流行病学调查数据、体检数据、门诊数据、病案数据和死因数据。

金昌队列研究通过了兰州大学公共卫生学院医学伦理委员会(LZDXPLI-20140019)和金川公司职工医院伦理委员会(JCZYLI-2011006)的审核。

1.2 研究方法

剔除基线慢性结肠炎、肠息肉和恶性肿瘤患者及基本资料不全者，选定金昌队列 3 次随访期间新发结直肠癌患者 145 例为病例组(其中结肠癌 63 例，直肠癌 80 例，未明确分型肠癌 2 例)，以随访未发生结直肠癌的人群作为对照来源，根据同期随访、基线年龄 ± 2 岁和同性别进行 1:4 个体匹配，获得对照组 580 名，共纳入 725 名研究对象。采用巢式病例对照研究，调取研究对象基线数据，包括职业、文化程度、吸烟、饮酒、饮茶、食用新鲜蔬菜、食用红肉、体育锻炼、结直肠癌家族史、体质指数(BMI)、ALT、AST、TBIL、GGT、ALP、TP 和 ALB，研究数据与结直肠癌发病之间的关系。

所有病例分类均采用《国际疾病分类》(第 10 版)(ICD-10)，其中结肠恶性肿瘤 ICD-10 编码 C18，直肠乙状结肠交界处恶性肿瘤 ICD-10 编码 C19，直肠恶性肿瘤 ICD-10 编码 C20。

1.3 数据收集

采用自行设计的标准化问卷,在所有参与者签署知情同意后,由经过统一规范培训的调查员对其进行面对面访谈收集数据。问卷内容主要包括基本人口学和社会经济学信息、生活方式、饮食习惯、自述疾病史和家族疾病史等。体格检查和生理生化检测由金川公司职工医院的专业人员完成。体格检查内容主要包括体重、身高、血压、心电图、B超等,采用SK-X80/TCS-160D-W/H型电脑人体秤(深圳双佳电子有限公司)进行体重和身高测量^[16]。对所有队列人员进行空腹静脉采血,由医院临床检测中心进行血常规、肝肾功能、血脂分析、尿常规和电解质等54项生理生化指标的检测,采用7600-020型全自动生化分析仪(日本Hitachi公司)进行检测。

1.4 变量定义

①吸烟指数:用于计算参与者的终生烟草摄入量。吸烟指数(包年)=每天吸烟包数×吸烟年数。②饮酒指数:用于计算参与者的终生酒精摄入量。饮酒指数(千克年)=每天饮用千克数×饮酒年数×酒精浓度。其中,白酒、红酒和啤酒的酒精浓度分别为54%、12%和4%。③饮茶:平均每周至少饮茶3次,连续6个月以上定义为经常饮茶。④食用新鲜蔬菜:指未烹饪的生重;⑤食用红肉:指猪、牛、羊肉未烹饪的生重;⑥体育锻炼:平均每周锻炼3次以上,每次超过30 min定义为经常体育锻炼;⑦BMI:衡量人体胖瘦程度的常用指标, $BMI(kg/m^2)=\text{体重}/\text{身高}^2$ 。

1.5 统计学处理

采用SPSS 26和R 4.2.2进行统计学分析。年龄和BMI均符合正态分布,用 $\bar{x}\pm s$ 进行描述,采用 t 检验进行组间分析。性别、职业、文化程度、吸烟指数、饮酒指数等计数资料用构成比进行描述,采用卡方检验进行组间分析。运用单因素及多因素条件Logistic回归模型,将研究因素根据对照组四分位数进行分组并纳入模型,探索常规循环肝功能标志物与结直肠癌发病之间的关系,并计算比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)。采用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)分析相关因素与结直肠癌发病风险的剂量-反应关系。所有统计分析采用双侧检验, $P<0.050$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本人口学特征

725名研究对象平均年龄为61.24岁,男性占比较高,为71.72%,约70%的研究对象为工人。与对照组相比,病例组文化水平较高者(大专及以上学历)的人数比例较大,饮酒、饮茶、新鲜蔬菜摄入较多(每周 ≥ 2.5 kg)、红肉摄入较多(每周 >0.35 kg)、经常体育锻炼者占比较低,而吸烟者占比较高。病例组结直肠癌家族史者(2.76%)较对照组(1.03%)占比略高。同时病例组BMI水平分布也较对照组略高(Table 1)。

2.2 常规循环肝功能标志物与结直肠癌发病风险的单因素条件 Logistic 回归分析

对BMI、吸烟指数、饮酒指数、ALT、AST、TBIL、GGT、ALP、TP和ALB进行Spearman秩相关分析发现,各因素之间不存在强相关性[相关系数(r_s) <0.700]。以上述常规循环肝功能标志物对照组四分位数进行分层,以是否发生结直肠癌作为因变量构建单因素条件Logistic回归模型(Table 2)。处于TBIL第2四分位数组的研究对象发生结直肠癌的风险是处于第1四分位数组的0.509倍(OR=0.509, 95%CI:0.293~0.884),处于ALB最高四分位数组的研究对象发生结直肠癌的风险比处于第1四分位数组的研究对象降低42.5%(OR=0.575, 95%CI:0.340~0.972)。ALT、AST、GGT、ALP和TP与结直肠癌发病风险之间未发现具有统计学意义($P>0.050$)。

2.3 常规循环肝功能标志物与结直肠癌发病风险的多因素条件 Logistic 回归分析

对上述单因素分析有意义($P<0.050$)的变量纳入多因素条件Logistic回归模型进行分析(Table 3)。TBIL和ALB的升高与结直肠癌发病风险的降低存在统计学意义。在调整结直肠癌家族史、吸烟指数、饮酒指数、是否经常体育锻炼、是否经常饮茶、食用新鲜蔬菜、食用红肉、BMI后,发现处于TBIL第2四分位数组的研究对象发生结直肠癌的风险是处于第1四分位数组的0.490倍(OR=0.490, 95%CI:0.273~0.879),处于ALB第2、3、4四分位数组的研究对象发生结直肠癌的风险分别较处于第1四分位数组的研究对象降低41.6%(OR=0.584, 95%CI:0.342~0.996)、

Table 1 Basic demographic characteristics of the study subjects[n(%)]

Factor	New cases(N=145)	Controls(N=580)	Total(N=725)	P
Age(years old)	61.83±10.78	61.24±10.90	61.24±10.90	0.561
Gender				
Male	104(71.72)	416(71.72)	520(71.72)	1.000
Female	41(28.28)	164(28.28)	205(28.28)	
Occupation				
Cadre	31(21.38)	98(16.90)	129(17.79)	0.244
Technical personnel	3(2.07)	22(3.79)	25(3.45)	
Worker	93(64.14)	407(70.17)	500(68.96)	
Logistics staff	18(12.41)	53(9.14)	71(9.79)	
Education level				
Elementary school or below	46(31.72)	195(33.62)	241(33.24)	0.302
Middle school	35(24.14)	175(30.17)	210(28.96)	
High school or technical secondary school	39(26.90)	133(22.93)	172(23.72)	
Junior college or above	25(17.24)	77(13.28)	102(14.07)	
Alcohol index(kg-year)				
0.00	108(74.48)	409(70.52)	517(71.31)	0.097
0.01~	4(2.76)	43(7.41)	47(6.48)	
115.45~	8(5.52)	43(7.41)	51(7.03)	
275.95~	17(11.72)	43(7.41)	60(8.28)	
≥810.94	8(5.52)	42(7.24)	50(6.90)	
Smoking index(pack-year)				
0.00	56(38.62)	263(45.34)	319(44.00)	0.222
0.01~	31(21.38)	80(13.79)	111(15.31)	
14.01~	21(14.48)	80(13.79)	101(13.93)	
27.01~	18(12.41)	78(13.45)	96(13.24)	
≥41.01	19(13.10)	79(13.62)	98(13.52)	
Regular physical activity				
No	46(31.72)	181(31.21)	227(31.31)	0.904
Yes	99(68.28)	399(68.79)	498(68.69)	
Often drinking tea				
No	77(53.10)	273(47.07)	350(48.28)	0.227
Yes	68(46.90)	307(52.93)	375(51.72)	
Vegetables consumption(kg/week)				
<2.5	29(20.00)	103(17.76)	132(18.21)	0.532
≥2.5	116(80.00)	477(82.24)	593(81.79)	
Red meat consumption(kg/week)				
≤0.35	41(28.28)	156(26.90)	197(27.17)	0.738
>0.35	104(71.72)	424(73.10)	528(72.83)	
Family history of CRC				
No	141(97.24)	574(98.96)	715(98.62)	0.119
yes	4(2.76)	6(1.03)	10(1.38)	
BMI(kg/m ²)	24.65±2.83	24.40±3.20	24.45±3.13	0.360

Notes: All categorical variables were represented as numbers (percentages), and all numeric variables were normally distributed, presented as means ± standard deviations. CRC: colorectal cancer; BMI: body mass index

Table 2 Univariate conditional Logistic regression analysis of conventional circulating liver function markers and colorectal cancer risk

Factor	New cases(N=145)	Controls(N=580)	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
ALT(U/L)					
Q1(<20.0)	41	161			1.000
Q2(20.0~)	39	134	0.236	0.627	1.129(0.692~1.844)
Q3(26.0~)	38	144	0.006	0.940	1.019(0.619~1.679)
Q4($\geq$ 37.0)	27	141	1.182	0.277	0.736(0.424~1.279)
AST(U/L)					
Q1(<27.0)	38	152			1.000
Q2(27.0~)	44	161	0.105	0.746	1.082(0.670~1.748)
Q3(33.0~)	35	132	0.043	0.837	1.056(0.629~1.774)
Q4($\geq$ 40.0)	28	135	0.463	0.496	0.827(0.478~1.430)
TBIL(μ mol/L)					
Q1(<13.2)	47	147			1.000
Q2(13.2~)	25	148	5.746	<0.050	0.509(0.293~0.884)
Q3(15.9~)	34	144	1.628	0.202	0.717(0.429~1.196)
Q4($\geq$ 20.0)	39	141	0.360	0.548	0.861(0.529~1.403)
GGT(U/L)					
Q1(<19.0)	38	152			1.000
Q2(19.0~)	40	147	0.101	0.750	1.088(0.648~1.828)
Q3(26.0~)	29	140	0.456	0.500	0.821(0.464~1.455)
Q4($\geq$ 40.0)	38	141	0.050	0.823	1.064(0.617~1.836)
ALP(U/L)					
Q1(<59.0)	40	154			1.000
Q2(59.0~)	34	140	0.058	0.810	0.939(0.561~1.571)
Q3(69.0~)	40	142	0.100	0.752	1.087(0.649~1.820)
Q4($\geq$ 82.0)	31	144	0.518	0.472	0.819(0.476~1.410)
TP(g/L)					
Q1(<73.1)	37	151			1.000
Q2(73.1~)	41	140	0.581	0.446	1.218(0.734~2.020)
Q3(76.3~)	28	149	0.852	0.356	0.778(0.457~1.325)
Q4($\geq$ 79.2)	39	140	0.296	0.587	1.150(0.695~1.901)
ALB(g/L)					
Q1(<45.9)	52	148			1.000
Q2(45.9~)	31	144	3.831	0.050	0.603(0.364~1.001)
Q3(47.5~)	32	146	3.752	0.053	0.609(0.368~1.006)
Q4($\geq$ 49.0)	30	142	4.268	<0.050	0.575(0.340~0.972)

Notes:OR;odds ratio;CI;confidence interval;ALT;alanine transaminase; AST;aspartate transaminase; TBIL;total bilirubin; GGT;gamma glutamyl transferase; ALP;alkaline phosphatase; TP;total protein; ALB;albumin

42.9%(OR=0.571,95%CI:0.337~0.970)和 42.7%(OR=0.573,95%CI:0.330~0.996)。

进一步对结直肠癌发病部位进行分层,分别探究结肠癌和直肠癌的发病风险(Table 4)。以 ALB 第 1 四分位数组为对照,第 3、4 四分位数组的个体发生结肠癌的风险分别降低 66.6%(OR=0.334,95%CI:0.139~0.804) 和 80.7%(OR=0.193,95%CI:0.066~0.566)。未发现 ALB 与直肠癌,TBIL 与结肠癌、直肠

癌发病风险之间具有统计学意义($P>0.050$)。

2.4 ALB 与结直肠癌发病风险的剂量-反应关系

对 ALB 进行限制性立方样条模型分析(Figure 1),调整因素与模型调整因素(Table 4)一致。结果表明,ALB 与结直肠癌发病风险之间存在明显的负向线性剂量-反应关系($P_{\text{总趋势}}<0.050$, $P_{\text{非线性}}=0.191$),结直肠癌发病风险随 ALB 的升高而降低。对结直肠癌发病部位进行分层,发现 ALB 与结肠癌发病风险之间

Table 3 Multivariate conditional Logistic regression analysis of conventional circulating liver function markers and colorectal cancer risk

Factor	Model 1		Model 2	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
TBIL($\mu\text{mol/L}$)				
Q1(<13.2)	1.000		1.000	
Q2(13.2~)	0.508(0.291~0.889)	<0.050	0.490(0.273~0.879)	<0.050
Q3(15.9~)	0.765(0.455~1.287)	0.314	0.713(0.412~1.233)	0.226
Q4(≥ 20.0)	0.937(0.569~1.541)	0.796	0.901(0.530~1.529)	0.698
ALB(g/L)				
Q1(<45.9)	1.000		1.000	
Q2(45.9~)	0.594(0.355~0.993)	<0.050	0.584(0.342~0.996)	<0.050
Q3(47.5~)	0.586(0.352~0.976)	<0.050	0.571(0.337~0.970)	<0.050
Q4(≥ 49.0)	0.563(0.330~0.960)	<0.050	0.573(0.330~0.996)	<0.050

Notes:OR;odds ratio; CI;confidence interval; TBIL;total bilirubin; ALB;albumin
 Model 1;included TBIL (<13.2,13.2~,15.9~, $\geq 20.0 \mu\text{mol/L}$) and ALB (<45.9,45.9~,47.5~, $\geq 49.0 \text{ g/L}$)
 Model 2;included TBIL(<13.2,13.2~,15.9~, $\geq 20.0 \mu\text{mol/L}$),ALB(<45.9,45.9~,47.5~, $\geq 49.0 \text{ g/L}$),family history of colorectal cancer(yes,no),smoking index(no smoking,0.01~,14.01~,27.01~, $\geq 41.01 \text{ pack-years}$),alcohol index (no drinking,0.01~,115.45~,275.95~, $\geq 810.94 \text{ kg-years}$),regular physical activity (yes,no),often drinking tea(yes,no),vegetables consumption (<2.5, $\geq 2.5 \text{ kg per week}$),red meat consumption (≤ 0.35 , $>0.35 \text{ kg per week}$) and body mass index(BMI)(continuous)

Table 4 Multivariate conditional Logistic regression analysis of conventional circulating liver function markers and risk of colon cancer and rectal cancer

Factor	Colon cancer		Rectal cancer	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
TBIL($\mu\text{mol/L}$)				
Q1(<13.2)	1.000		1.000	
Q2(13.2~)	0.430(0.157~1.175)	0.100	0.632(0.294~1.358)	0.240
Q3(15.9~)	0.966(0.370~2.520)	0.943	0.656(0.309~1.394)	0.273
Q4(≥ 20.0)	0.840(0.344~2.052)	0.702	1.161(0.556~2.424)	0.692
ALB(g/L)				
Q1(<45.9)	1.000		1.000	
Q2(45.9~)	0.519(0.224~1.201)	0.126	0.536(0.250~1.149)	0.109
Q3(47.5~)	0.334(0.139~0.804)	<0.050	0.789(0.383~1.627)	0.521
Q4(≥ 49.0)	0.193(0.066~0.566)	<0.050	0.827(0.400~1.711)	0.609

Notes:OR;odds ratio; CI;confidence interval; TBIL;total bilirubin; ALB;albumin
 Model included TBIL(<13.2,13.2~,15.9~, $\geq 20.0 \mu\text{mol/L}$),ALB(<45.9,45.9~,47.5~, $\geq 49.0 \text{ g/L}$),family history of colorectal cancer(yes,no),smoking index(no smoking,0.01~,14.01~,27.01~, $\geq 41.01 \text{ pack-years}$),alcohol index (no drinking,0.01~,115.45~,275.95~, $\geq 810.94 \text{ kg-years}$),regular physical activity(yes,no),often drinking tea(yes,no),vegetables consumption (<2.5, $\geq 2.5 \text{ kg per week}$),red meat consumption (≤ 0.35 , $>0.35 \text{ kg per week}$) and body mass index(BMI)(continuous)

存在负向线性剂量-反应关系 ($P_{\text{总趋势}} < 0.050$, $P_{\text{非线性}} = 0.518$),与直肠癌发病风险之间不存在剂量-反应关系($P_{\text{总趋势}} = 0.621$)。

3 讨 论

研究表明,ALB 水平降低会导致肝细胞对毒性的易感性增加^[17],肝酶浓度升高等肝功能标志物水

平的减低也提示肝脏功能降低^[18]。本研究结果显示,结直肠癌的发病风险会随着 ALB 的升高而降低,TBIL 升高也与较低的结直肠癌发病存在联系。对结直肠癌发病部位分层后发现,ALB 与结肠癌发病风险存在更强的负相关性,而与直肠癌不存在关联。本研究结果可以为肝脏与肠道健康之间的联系提供证据。

本研究发现,ALB 水平的增加会降低结直肠癌的发病风险,且呈线性剂量-反应关系。基于开滦队列进行 ALB 与癌症发病的前瞻性队列研究^[19],结果显示处于 ALB 最高四分位数组的研究对象发生结直肠癌的风险比处于第 1 四分位数组的研究对象降低 57% [风险比(hazard ratio,HR)=0.43,95%CI:0.26~0.72]。来自瑞典的 AMORIS 队列研究结果表明^[12],以 ALB 第 1 四分位数组为对照,最高四分位数组的研究对象与结直肠癌发病存在临界负相关(HR=0.91, 95%CI:0.83~1.00)。He 等^[13]利用英国生物库 37 万普通人群随访 10 年数据进行的前瞻性队列研究结果显示,TP、ALB、TBIL、ALT、AST 和 GGT 循环水平的升高与结直肠癌发病风险降低均相关。而 Katzke 等^[18]基于欧洲癌症与营养的前瞻性研究海德堡队列的病例队列样本,分析常见循环肝酶与慢性病发病与死亡风险的研究发现,ALP、GGT、ALT 和 AST 与结直肠癌的发病风险未发现统计学意义,与本研究结果一致。血清胆红素与结直

肠癌发病风险的联系尚不清楚。相关研究结果显示,低血清胆红素水平与结直肠癌风险增加相关^[20-21],与本研究结果一致,而 Monroy-Iglesias 等^[22]利用 AMORIS 队列的研究结果并未发现高水平血清胆红素与结直肠癌发病之间存在相关性[HR(Q4 vs Q1)=0.92,95%CI:0.84~1.02]。研究结果的差异性可能是由于既往研究大多采用前瞻性研究或病例对照研究方法,本研究采用巢式病例对照研究,控制性别和年

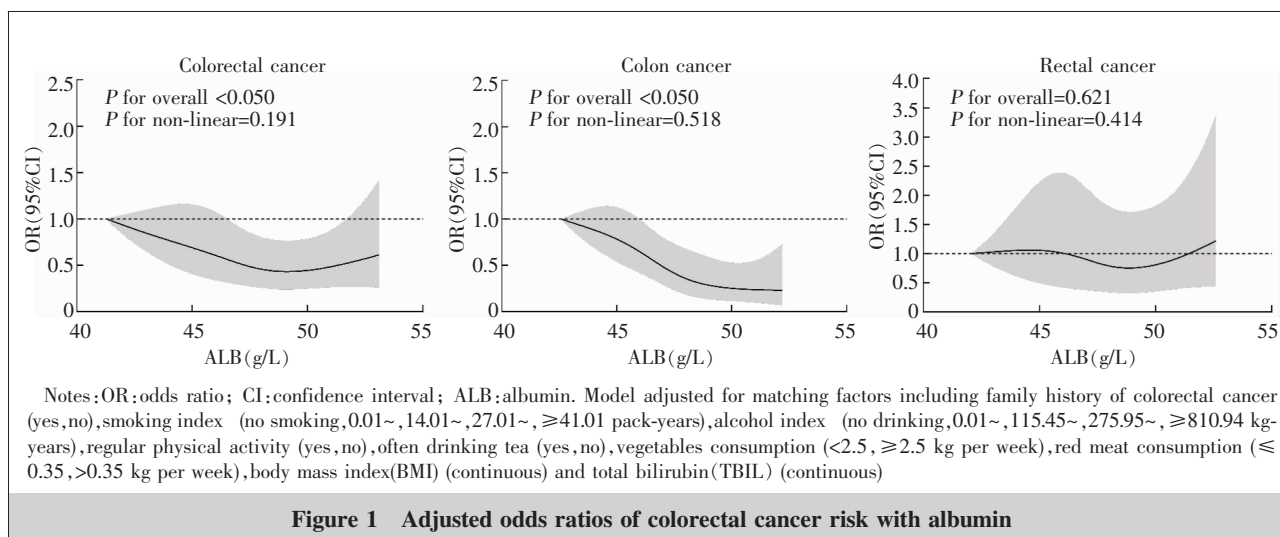


Figure 1 Adjusted odds ratios of colorectal cancer risk with albumin

龄对结果的影响,使结果更具有说服力;同时,研究对象所处地区不同以及种族基因的差异也会导致结果不同,需要在未来研究中进一步证实。

炎症和氧化应激被认为是致癌的主要因素,尤其是结直肠癌^[23]。ALB 是一种阴性急性期蛋白,因此炎症有抑制 ALB 生成的作用,从而导致 ALB 浓度降低。一项回顾性队列研究提示^[24],结直肠癌患者的低 ALB 血症会增加全身炎症反应。此外,ALB 具有重要的抗氧化作用,能够显著降低负氧损伤^[25-27]。ALB 的抗氧化特性主要取决于其分子结构,其组成成分 Cys34 能够维持血管内稳态,同时 S-亚硝基化和 S-鸟苷酸化形式等 Cys34 加合物在临床应用中也发挥重要作用^[28]。胆红素作为一种强氧化剂,当其水平较低时可能会导致机体对氧化应激诱导损伤的防御机制受损^[29]。

本研究结果显示,ALB 与结直肠癌发病风险之间的关联主要与结肠癌相关,而非直肠癌。先前的研究证据表明,肠道-微生物群-肝轴对结肠癌的发展至关重要^[30]。结肠中肝源性代谢物浓度高,微生物种群丰富,在肠道稳态和宿主防御中发挥重要作用。

本研究采用巢式病例对照研究,前瞻性地探索循环肝功能标志物与结直肠癌发病风险之间的关联,论证因果推断的能力较强;所有生物标志物均在同一实验室使用相同的测量方法进行,最大限度地减少了测量误差。尽管如此,本研究仍然存在不足:本研究尚未涉及指标的持续变化对结直肠癌发病风险的影响,这或可成为未来的研究方向之一。

综上所述,ALB 和 TBIL 水平的升高与结直肠

癌发病风险降低相关,且 ALB 与结直肠癌的发生存在剂量-反应关系。ALB 与结肠癌发病风险存在更强的负相关性,而与直肠癌不存在关联。

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] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer [J]. Lancet, 2019, 394(10207):1467-1480.
- [3] 周雄, 胡明, 李子帅, 等. 2020 年全球及中国结直肠癌流行状况分析[J]. 海军军医大学学报, 2022, 43(12):1356-1364.
Zhou X, Hu M, Li ZS, et al. Colorectal cancer in the world and China in 2020: an analysis of epidemic status [J]. Academic Journal of Naval Medical University, 2022, 43(12):1356-1364.
- [4] Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening[J]. Clin Interv Aging, 2016, 11:967-976.
- [5] Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, et al. Colorectal cancer liver metastases—a population-based study on incidence, management and survival[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):78.
- [6] Massafra V, Milona A, Vos HR, et al. Farnesoid X receptor activation promotes hepatic amino acid catabolism and ammonium clearance in mice[J]. Gastroenterology, 2017, 152(6):1462-1476.e10.
- [7] Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(2):111-128.

- [8] Hamoud AR, Weaver L, Stec DE, et al. Bilirubin in the liver-gut signaling axis [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(3): 140–150.
- [9] Newsome PN, Cramb R, Davison SM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests [J]. *Gut*, 2018, 67(1): 6–19.
- [10] Mok Y, Son DK, Yun YD, et al. γ -glutamyltransferase and cancer risk: the Korean cancer prevention study [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(2): 311–319.
- [11] Kühn T, Sookthai D, Graf ME, et al. Albumin, bilirubin, uric acid and cancer risk: results from a prospective population-based study[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(10): 1572–1579.
- [12] Ghuman S, Van Hemelrijck M, Garmo H, et al. Serum inflammatory markers and colorectal cancer risk and survival[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(10): 1358–1365.
- [13] He MM, Fang Z, Hang D, et al. Circulating liver function markers and colorectal cancer risk: a prospective cohort study in the UK Biobank [J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(8): 1867–1878.
- [14] 白亚娜, 蒲宏全, 代敏, 等. 中国金昌队列研究进展[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2015, 41(6): 29–33, 38.
Bai YN, Pu HQ, Dai M, et al. Study progress on China Jinchang cohort [J]. *Journal of Lanzhou University(Medical Sciences)*, 2015, 41(6): 29–33, 38.
- [15] Bai Y, Yang J, Cheng Z, et al. Cohort profile update: the China metal-exposed workers cohort study (Jinchang cohort)[J]. *Eur J Epidemiol*, 2022, 37(6): 641–649.
- [16] Zhang L, Wang Z, Chen R, et al. Fasting plasma glucose and alanine aminotransferase on the risk of hepatocellular carcinoma: a nested case-control study [J]. *Cancer Epidemiol*, 2023, 84: 102362.
- [17] Pyzik M, Rath T, Kuo TT, et al. Hepatic FcRn regulates albumin homeostasis and susceptibility to liver injury[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(14): E2862–E2871.
- [18] Katzke V, Johnson T, Sookthai D, et al. Circulating liver enzymes and risks of chronic diseases and mortality in the prospective EPIC—Heidelberg case-cohort study [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(3): e033532.
- [19] Yang Z, Zheng Y, Wu Z, et al. Association between pre-diagnostic serum albumin and cancer risk: results from a prospective population-based study[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(12): 4054–4065.
- [20] Seyed Khoei N, Anton G, Peters A, et al. The association between serum bilirubin levels and colorectal cancer risk: results from the prospective cooperative health research in the region of Augsburg(KORA) study in Germany[J]. *Antioxidants(Basel)*, 2020, 9(10): 908.
- [21] Jirásková A, Novotný J, Novotný L, et al. Association of serum bilirubin and promoter variations in HMOX1 and UGT1A1 genes with sporadic colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(7): 1549–1555.
- [22] Monroy-Iglesias MJ, Moss C, Beckmann K, et al. Serum total bilirubin and risk of cancer: a Swedish cohort study and meta-analysis[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(21): 5540.
- [23] Basak D, Uddin MN, Hancock J. The role of oxidative stress and its counteractive utility in colorectal cancer (CRC)[J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(11): 3336.
- [24] Almasaudi AS, Dolan RD, Edwards CA, et al. Hypoalbuminemia reflects nutritional risk, body composition and systemic inflammation and is independently associated with survival in patients with colorectal cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7): 1986.
- [25] Nazha B, Moussaly E, Zaarour M, et al. Hypoalbuminemia in colorectal cancer prognosis: nutritional marker or inflammatory surrogate? [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2015, 7(12): 370–377.
- [26] Halliwell B. Albumin—an important extracellular antioxidant? [J]. *Biochem Pharmacol*, 1988, 37(4): 569–571.
- [27] Ferrer R, Mateu X, Maseda E, et al. Non-oncotic properties of albumin. A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11(2): 125–137.
- [28] Anraku M, Chuang VT, Maruyama T, et al. Redox properties of serum albumin[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(12): 5465–5472.
- [29] Inoguchi T, Nohara Y, Nojiri C, et al. Association of serum bilirubin levels with risk of cancer development and total death[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 13224.
- [30] Søreide K. Gallstone disease and cancer risk: finding the bug in the system[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(8): 1825–1828.