

结直肠腺瘤性息肉的相关因素及机制研究进展

陆瑶, 赵公芳*, 徐泉, 张曦予

昆明医科大学第二附属医院 消化内科, 云南 昆明 650000

【摘要】 结直肠腺瘤性息肉(colorectal adenomatous polyps,CAP)是结直肠癌(colorectal cancer,CRC)的癌前病变,随着饮食习惯、生活方式的改变,CAP的发病率逐年上升。大多数CAP一般以“腺瘤-腺癌”发展,发现并控制CAP的危险因素和保护因素是降低CRC发病率的关键。CAP的发生与遗传、年龄、饮食习惯、肠道环境等多种因素相互作用有关,因此,深入研究CAP的危险因素,对降低CAP的发生具有重要意义。本文对CAP的相关因素和机制的研究进展进行一综述,以期通过控制CAP的相关因素降低CRC的发病率。

【关键词】 结直肠腺瘤性息肉; 相关因素; 相关机制; 综述

Research progress of related factors and mechanisms of colorectal adenomatous polyps

Lu Yao, Zhao Gongfang*, Xu Quan, Zhang Xiyu

Digestive Medicine Department, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650000, Yunnan, China

【Abstract】 Colorectal adenomatous polyps (CAPs) are recognized precancerous lesion of colorectal cancer (CRC).With the change of the diet and lifestyle, the incidence of CAP rise in recent years.Most of CAP will develop following a adenoma-cancer process. To find and control the risk factors and protective factors of CAP are the key to reduce the incidence of CRC.Research have shown that the occurrence of CAP is related to many factors such as genetic, age, diet and the intestinal environment interaction.Therefore, it is great significant for reducing the occurrence of CAP to research the risk factors of CAP deeply. In this paper, we summarize some advances of the research in the related factors and mechanism of CAP,in order to reduce the incidence of CRC.

【Key words】 Colorectal adenomatous polyps; Related factors; Related mechanism; Review

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界第三大常见癌症^[1],发病率随年龄逐渐上升。大多数CRC是散发的,CRC由结直肠腺瘤性息肉(colorectal adenomatous polyps, CAP)发展而来的占70%~80%,尤其是晚期腺瘤(高级别上皮内瘤变,HGD)^[2]。CAP演变为CRC的平均时间为10年,通常以腺瘤-腺癌序列发展,癌变率在5%左右^[3]。CAP是公认的CRC的癌前病变之一,CAP产生的相关因素非常多,包括基因、年龄、性别、生活方式等,但其没有明确的相关因素和发病机制。因此,明确CAP的危险因素和保护因素仍然是降低CRC发病率和死亡率的重要途径之一。

1 CAP组织分型

结肠息肉是常见的结肠疾病之一。按组织类型划分,

结肠息肉分为非肿瘤性息肉和肿瘤性息肉,非肿瘤性息肉包括增生性、炎症性、错构瘤性等;肿瘤性息肉包括腺瘤和锯齿状病变,CAP是在黏膜上形成的腺样生长,其中的肠上皮被异常增生上皮所取代,CAP形态不规则,表面腺管明显错乱,细胞核明显变长大于细胞直径1/3,腺腔明显延长^[4]。根据病理类型,CAP可细分为管状腺瘤、绒毛-管状腺瘤、绒毛状腺瘤、腺体上皮内瘤变,每个病理类型的高危组均为CRC癌前病变^[2],绒毛增多、表面分叶、直径>2 cm的腺瘤癌变的可能性大。2006年美国多社会工作队发布了监测CRC时风险分层,根据监测期间发展为晚期肿瘤的可能性区分了2个主要风险组,①低危组:1~2个直径<10 mm的管状腺瘤;②高危组:有绒毛结构,高度不典型增生,直径≥10 mm或3个或更多腺瘤的腺瘤^[5]。

2 结直肠腺瘤性息肉的相关因素

2.1 CAP的危险因素 目前多项研究提出了CAP的危险

第一作者:陆瑶,硕士研究生

*通信作者:赵公芳,副主任医师,E-mail:zhaogongfang@163.com

因素,主要危险因素包括年龄、男性、肥胖、高血脂、代谢综合征(metabolic syndrome,MS)和家族史^[6,7]。2013年美国国家综合癌症网络指南提出腺瘤及CRC家族史未知的人应在40岁时开始筛查CRC^[8]。研究发现28.87%的40岁男性和10.45%的同龄女性通过结肠镜检查发现了CAP,50岁以前男性患腺瘤风险比女性高^[6]。有CRC病史或有CRC家族史的患者,腺瘤发生率明显增高^[7]。许多观察性研究报告肥胖[体质量指数(body mass index,BMI)≥30 kg/m²]是CAP的高危因素^[9]。这些结果得到两项meta分析表明CAP与BMI和腰围均呈显著的正相关^[10,11]。在一项大型前瞻性队列研究中发现女性儿童早期(5岁)和晚期(10岁)的肥胖与普通腺瘤的风险有一定的正相关,而成年后体脂增加和成年早期体重增加的人群更容易患上CAP,因此,幼年女性的肥胖对CAP有潜在影响^[12]。此外,内脏脂肪与高风险腺瘤明显相关,且与腺瘤大小和数量呈正相关。

葡萄牙的一项前瞻性研究发现MS与腺瘤和CRC患病率的增加有关^[6]。MS的特征至少有以下3个因素:高血压、糖耐量受损、腹型肥胖和血脂异常。Kim等^[13]在分析男性CAP亚组时发现,甘油三酯升高和高密度脂蛋白降低导致的血脂异常是高危因素,其中高甘油三酯使CAP患病风险增加了2倍,甘油三酯水平升高使肿瘤细胞生长会更加明显。在大肠息肉中丙酮酸代谢和甘油三酯代谢被激活,代谢改变可能会促进细胞增殖而诱发息肉癌变^[14]。

目前CAP的危险因素还涉及环境因素,许多环境因素会影响CAP的发生、发展及转化,吸烟、酗酒、长期食用加工过的红肉、高脂、低纤维饮食和缺乏运动与CAP有关^[15]。

2.2 CAP的保护因素

一项以大肠癌为终点的大规模初级随机试验,每天以2000U的剂量补充维生素D对低血清1,25(OH)₂D₃的CAP患者有潜在益处^[16]。这些发现为维生素D补充对CRC发生早期的影响提供了新数据,并对未来的研究有一定的意义。男女腺瘤的检出率有差异是由于雌激素在肿瘤发展过程中起保护作用。此外,非甾体类抗炎药如阿司匹林的使用、叶酸、钙和纤维的高摄入量等因素显著降低了CAP的风险^[17]。

3 结直肠腺瘤性息肉发生和发展相关机制

3.1 CAP发生和发展机制

氧化应激可能通过Wnt信号和DNA损伤相互作用而诱导CAP。结肠上皮细胞中的慢性炎症和活性氧(reactive oxygen species,ROS)的产生会损害Wnt/β-连环蛋白(β-catenin)碱基切除修复途径,使结直肠息肉产生并发展。DNA氧化性损伤与DNA聚合酶错误的并存能促进腺瘤细胞,导致腺瘤细胞表型超突变诱发腺瘤生长^[18]。

长期低剂量暴露于有机污染物会增加腺瘤的风险,例如有机氯农药和多氯联苯。有机杀虫剂二氯二苯三氯乙烷(dichlorodiphenyltrichloroethane,DDT)的代谢产物可诱导Wnt/β-catenin和Hedgehog/Gli1(Hh)通路激活,导致原癌基因和细胞周期蛋白D1的超表达以及腺瘤细胞的增

殖。DDT代谢产物通过活化NADPH氧化酶来增加大肠癌细胞中的ROS水平,并降低抗氧化酶的表达^[19]。多氯联苯通过改变肠黏膜中紧密连接蛋白的表达来改变肠道屏障功能和通透性^[20],可能导致肠道微炎症利于腺瘤形成。

在腺瘤形成中不同途径的基因功能的缺失突变与肠道菌群种类和数量的改变存在协同作用。由于不同生活方式和环境因素的影响,机体通过适应氧化应激稳态,导致结肠上皮微环境变化和免疫应答调节,从而在特定结直肠区域诱发腺瘤。

管状腺瘤向绒毛状腺瘤的转变可能是由于原癌基因、抑癌基因、特定细胞和单倍体内的线粒体DNA(mtDNA)突变的积累^[21],这些突变可能具有特异性并作为CAP的预测因子。mtDNA的变异可能引起蛋白质亚基的细微变化,这一变化使ROS水平升高。细胞中ROS的积累和DNA氧化性损伤不可逆,并可能导致特定的线粒体基因组标记可能与结直肠癌的发生和发展有关^[22]。另外,线粒体DNA突变使细胞具有增殖优势,导致细胞异常生长,最终导致结直肠肿瘤生长^[23]。在分析CAP的mtDNA时发现,3个不同病理类型的序列变异频率存在明显差异,这种差异区分了管状腺瘤,管状-绒毛腺瘤和绒毛状腺瘤,绒毛结构越多,mtDNA差异越明显,这表明线粒体可能参与了CAP的形成和发展过程。

肠上皮是由肠道干细胞(intestinal stem cell,ISC)连续不断地更新,ISC的活性和增殖受许多信号通路和复杂机制的严格控制^[24,25]。ISC致癌基因突变可以大大增强小鼠中腺瘤的形成。其中G蛋白偶联受体182(G protein-coupled receptors182,GPR182)在ISC中表达,能够抑制细胞增殖。单纯的Gpr182表达减少不会在体内稳态过程中改变肠道增殖,但携带Apc(Min/+)合并Gpr182表达减少的小鼠肠腺瘤负荷增加^[26]。

CAP局部生长变异,肠黏膜局部增生或细胞异常积聚。随着时间的推移,这些异常的细胞分裂时基因变异,逐步浸润肠壁并进一步扩散到相邻淋巴结,最终远处转移,从而形成癌^[27]。普通腺瘤通过染色体变异途径发展为CRC,其特征是K-Ras激活,抑癌基因APC和p53的失活以及18号染色体长臂杂合性丧失^[28]。p53基因突变使腺瘤细胞增殖加快,改变细胞周期,加速腺瘤病变的进程^[29]。

3.2 CAP相关标志物

有研究表明,与非CAP组和对照组相比,CAP组的白介素18(interleukin 18,IL-18)和Ki-67表达明显增高,IL-18及炎症小体3形成过程所产生的炎症因子在CAP形成过程中被激活,可能参与CAP的形成^[4]。但这一结论仍有争议^[30],有研究发现炎症小体3通路产生的IL-18能抑制肠炎相关性肠癌的形成,降低肠道的肿瘤负荷^[31]。

此外,有学者注意到CAP患者胃泌素(gastrin,GAS)和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2,COX-2)的表达明显上调^[32],COX-2表达受GAS的调控,COX-2的表达从正常肠黏膜至CAP及上皮内瘤变逐渐增加。刘模荣等^[32]发现

Ki-67在GAS、COX-2同时表达时明显增高($P<0.05$),提示在CAP的生长、分化或癌变过程中,GAS可能刺激COX-2的表达,并共同刺激腺瘤细胞的增殖,在一定程度上可能有诱发息肉组织细胞恶变的作用。以腺瘤-腺癌模型鼠的研究表明COX-2 mRNA的相对表达量从正常黏膜、息肉、腺瘤、腺癌逐渐升高,从腺瘤到腺癌的表达量显著升高^[33],这意味着腺瘤COX-2表达增多加速了病变进程。

3.3 CAP与肠道菌群 结直肠作为人体消化器官之一,单一的食物对CAP的影响较弱,长期的饮食习惯对疾病的影响更为显著^[34]。原因可能为长期摄入高脂、低纤维食物,降低胆汁的分泌,改变肠道环境使肠道菌群失调,参与肠道代谢的菌群及代谢产物的发生改变,增加肠道内致癌物的产生及滞留时间^[35]。肠道中细菌量数以亿计,肠道内全部细菌的基因被称为肠道菌群基因组,而肠道菌群基因组数量是人体自身基因组的150倍^[36]。肠道菌群通过调节免疫反应,增强上皮屏障功能和刺激细胞增殖,在肠道的生理稳态中起关键作用。肠道内的细菌分为两种:一种是存在肠腔中的;另一种是存在肠壁上的。根据肠道内主导细菌的种类不同,结肠菌群分为3种“肠型”,以普氏菌属和瘤胃球菌属主导肠型是健康个体,CAP患者主要以拟杆菌主导的肠型^[37]。CAP患者肠道腺体和细胞产生黏蛋白减少,肠道菌群为了适应新环境,大肠埃希菌通过基因丢失和获取来调整基因组得到永久性定植^[38,39],基因组的改变突出了适应新环境能力和致病性,肠道菌群的改变影响肠道微环境动态平衡和Wnt信号组件的差异表达,进而诱发腺瘤产生。正常肠黏膜中的大肠埃希菌以活动性和蛋白水解活性为特征,而从腺瘤及邻近组织的分离物发现大肠埃希菌具有较强的生物膜生产力、较差的蛋白质水解活性和较弱的活动性^[40]。

3.4 MS在CAP中作用 MS以胰岛素抵抗为发病基础,2型糖尿病早期表现为胰岛素抵抗状态。胰岛素有抗炎作用,摄入微量胰岛素又能够启动促炎反应,胰岛素还与促炎转录因子有关。胰岛素抵抗干扰了抗炎作用和促炎转录因子活动,炎症反应相关基因可能被激活,从而增强炎症反应^[41],可促进大肠腺瘤局部微炎症反应。胰岛素能够调控炎症标志物IL-1 β 、IL-6、巨噬细胞迁移抑制因子和肿瘤坏死因子- α ^[42]。胰岛素的致病与胰岛素受体和内源性激素代谢有关。具体而言,胰岛素促进胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1,IGF-1)产生并激活IGF-1,IGF-1可以在营养过度的状态下促进细胞增殖^[41],诱导腺瘤异常增殖。在一项研究中,研究人员发现胰岛素和IGF1可以促进细胞增殖并抑制细胞凋亡^[43]。高胰岛素血症影响脂质代谢,促进甘油三酯在脂肪细胞中的储存,表现为腹型肥胖。胰岛素通过抑制cAMP水解酶、磷酸二酯酶-3B活性,导致蛋白激酶A和激素敏感性脂肪酶的活化降低,进而抑制甘油三酯水解^[44]。脂代谢紊乱对大肠息肉病理类型有显著影响,而晚期腺瘤的发生与高胰岛素血症关系

密切。

3.5 CAP的相关保护机制 低剂量维生素D的摄入在血清低1,25(OH)₂D₃中对结直肠肿瘤有抑制作用,由于1,25(OH)₂D₃受体在大多数组织中表达,因此预测1,25(OH)₂D₃有广泛抗癌作用,其中包括抑制炎症,调节细胞增殖,诱导细胞凋亡和分化^[45]。但是维生素D对结直肠肿瘤的影响可能因维生素D受体或受体结合蛋白的遗传变异而不同^[46]。饮食中新鲜蔬菜和水果等食物能降低癌症风险,浆果类、全麦谷物类、咖啡等植物性食物富含抗氧化剂^[47],各种抗氧化剂相互协同抑制癌症,因此,有少量研究^[48]通过研究饮食中的总抗氧化能力(total antioxidant capacity,TAC)与CRC的关系,TAC对预防腺瘤和CRC均起着关键作用。这些机制包括:降血脂、维持正常体重,防止氧化应激和炎症反应,抗氧化剂清除自由基,防止自由基破坏细胞DNA,改变腺瘤形成过程中涉及的生长因子、肠道微生物及其代谢产物^[49]。

4 总结和展望

综上所述,CAP与性别、吸烟、饮酒、肥胖、MS、长期高脂低纤维饮食等因素密切相关,CAP的发生与发展与多种因素互相协同,CAP癌变后预后差,影响患者生活质量和心理健康,降低CAP的发病和抑制进程能够有效降低大肠癌的发病率和死亡率,改善患者生命质量。目前我国人口基数大,全面实施结肠镜筛查困难,而且肠道准备、设备水平和操作者主观判断等因素影响CAP检出率。中国无症状CAP患者多,筛查高危人群特别重要,因此迫切需要进一步证实结肠腺瘤相关危险因素,提高诊疗过程中的警惕,进行有目的性的结肠镜检查。

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] 方三高, 魏建国, 陈真伟. WHO(2019)消化系统肿瘤分类[J]. 诊断病理学杂志, 2019, 26(12): 865-870.
- [3] INOMATA H, TAMAI N, AIHARA H, et al. Efficacy of a novel auto-fluorescence imaging system with computer-assisted color analysis for assessment of colorectal lesions [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(41): 7146-7153.
- [4] 贺芝兰, 谢文瑞, 何君连, 等. 白介素18、炎症小体在大肠腺瘤性息肉患者体内的表达及其临床意义 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35(23): 3644-3649.
- [5] WINAWER SJ, ZAUBER AG, FLETCHER RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society [J]. Gastroenterology, 2006, 130(6): 1872-1885.
- [6] NAKANISHI H, SAWADA T, KAIZAKI Y, et al. Significance of gene mutations in the Wnt signaling pathway in traditional serrated adenomas of the colon and rectum [J]. PLoS One, 2020,

- 15(2): e0229262.
- [7] WANG H, WANG P, LIU X, et al. Factors predicting the colorectal adenoma detection rate in colonoscopic screening of a Chinese population: A prospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(15): e15103.
- [8] BURT RW, CANNON JA, DAVID DS, et al. Colorectal cancer screening[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(12): 1538–1575.
- [9] DORE MP, LONGO NP, MANCA A, et al. The impact of body weight on dysplasia of colonic adenomas: a case-control study[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55(4): 460–465.
- [10] HONG S, CAI Q, CHEN D, et al. Abdominal obesity and the risk of colorectal adenoma: a meta-analysis of observational studies[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2012, 21(6): 523–531.
- [11] OMATA F, DESHPANDE GA, OHDE S, et al. The association between obesity and colorectal adenoma: systematic review and meta-analysis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(2): 136–146.
- [12] LO CH, HE X, HANG D, et al. Body fatness over the life course and risk of serrated polyps and conventional adenomas[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(7): 1831–1844.
- [13] KIM YJ, LEE KJ, PARK SY, et al. Association between Dyslipidemia and the Prevalence of Colon Polyps Based on a Health Evaluation of S subjects at a Hospital [J]. *Korean J Fam Med*, 2014, 35(3): 143–151.
- [14] GU J, XIAO Y, SHU D, et al. Metabolomics Analysis in Serum from Patients with Colorectal Polyp and Colorectal Cancer by (1)H-NMR Spectrometry [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 3491852.
- [15] HE X, WU K, OGINO S, et al. Association between Risk Factors for Colorectal Cancer and Risk of Serrated Polyps and Conventional Adenomas [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(2): 355–373.
- [16] SONG M, LEE IM, MANSON JE, et al. No Association Between Vitamin D Supplementation and Risk of Colorectal Adenomas or Serrated Polyps in a Randomized Trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, S1542–3565(20)30177–4.
- [17] BAILIE L, LOUGHREY MB, COLEMAN HG. Lifestyle Risk Factors for Serrated Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(1): 92–104.
- [18] ACETO GM, CATALANO T, CURIA MC, et al. Molecular Aspects of Colorectal Adenomas: The Interplay among Microenvironment, Oxidative Stress, and Predisposition [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:1726309.
- [19] SONG L, LIU J, JIN X, et al. p, p'-Dichlorodiphenyldichloroethylene induces colorectal adenocarcinoma cell proliferation through oxidative stress[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112700.
- [20] CHOI YJ, SEELBACH MJ, PU H, et al. Polychlorinated Biphenyls Disrupt Intestinal Integrity via NADPH Oxidase-Induced Alterations of Tight Junction Protein Expression [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(7): 976–981.
- [21] THEODORATOU E, DIN FVN, FARRINGTON SM, et al. Association between common mtDNA variants and all-cause or colorectal cancer mortality [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(2): 296–301.
- [22] AIKHIONBARE FO, MEHRABI S, KUMARESAN K, et al. Mitochondrial DNA sequence variants in epithelial ovarian tumor subtypes and stages[J]. *J Carcinog*, 2007, 6(1): 1.
- [23] NISHIKAWA M, OSHITANI N, MATSUMOTO T, et al. Accumulation of mitochondrial DNA mutation with colorectal carcinogenesis in ulcerative colitis [J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(3): 331–337.
- [24] CLEVERS H. The intestinal crypt, a prototype stem cell compartment[J]. *Cell*, 2013, 154(2): 274–284.
- [25] SCOVILLE DH, SATO T, HE XC, et al. Current view: intestinal stem cells and signaling [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(3): 849–864.
- [26] KECHELE DO, BLUE RE, ZWARYCZ B, et al. Orphan Gpr182 suppresses ERK-mediated intestinal proliferation during regeneration and adenoma formation [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(2): 593–607.
- [27] SIMON K. Colorectal cancer development and advances in screening[J]. *Clin Interv Aging*, 2016, 11: 967–976.
- [28] LESLIE A, CAREY FA, PRATT NR, et al. The colorectal adenoma-carcinoma sequence [J]. *Br J Surg*, 2002, 89(7): 845–860.
- [29] 江康伟, 陈焕伟, 杨利敏. 结肠腺瘤性息肉中 p53、Ki-67、CD34 表达及意义[J]. *广东医科大学学报*, 2018, 36(1): 67–69.
- [30] KANAK MA, SHINDO Y, SAIKUMAR P, et al. Role of Inflammasomes in the Development of Gastrointestinal Diseases [J]. *Exp Suppl*, 2018, 108: 235–268.
- [31] RATSIMANDRESY RA, INDRAMOHAN M, DORFLEUTNER A, et al. The AIM2 inflammasome is a central regulator of intestinal homeostasis through the IL-18/IL-22/STAT3 pathway[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(1): 127–142.
- [32] 刘模荣, 赵遼, 王红, 等. 胃泌素和 COX-2 在结肠腺瘤中的表达及意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2008, 83(4): 206–209.
- [33] 方兴国, 李波涛, 刘模荣, 等. 环氧化酶-2、5-脂氧合酶及代谢产物对结肠腺瘤-腺癌发生发展的影响[J]. *遵义医学院学报*, 2019, 42(4): 428–434.
- [34] 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.
- [35] 张鹏, 李斌, 韩怡. 老年结直肠息肉的危险因素及其与脂肪肝的相关性分析[J]. *实用老年医学*, 2019, 33(7): 697–700.
- [36] SUN T, LIU S, ZHOU Y, et al. Evolutionary biologic changes of gut microbiota in an 'adenoma-carcinoma sequence' mouse colorectal cancer model induced by 1, 2-Dimethylhydrazine[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 444–457.
- [37] GOEDERT JJ, GONG Y, HUA X, et al. Fecal Microbiota

- Characteristics of Patients with Colorectal Adenoma Detected by Screening: A Population-based Study [J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(6): 597-603.
- [38] VILA J, SAEZ-LOPEZ E, JOHNSON JR, et al. *Escherichia coli*: an old friend with new tidings [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2016, 40(4): 437-463.
- [39] LEIMBACH A, HACKER J, DOBRINDT U. *E. coli* as an all-rounder: the thin line between commensalism and pathogenicity [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2013, 358: 3-32.
- [40] AMBROSI C, SARSHAR M, APREA MR, et al. Colonic adenoma-associated *Escherichia coli* express specific phenotypes [J]. *Microbes Infect*, 2019, 21(7): 305-312.
- [41] JEE SH, KIM HJ, LEE J. Obesity, insulin resistance and cancer risk [J]. *Yonsei Med J*, 2005, 46(4): 449-455.
- [42] DANDONA P, ALJADA A, CHAUDHURI A, et al. Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation [J]. *Circulation*, 2005, 111(11): 1448-1454.
- [43] KHANDWALA HM, MCCUTCHEON IE, FLYVBJERG A, et al. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth [J]. *Endocr Rev*, 2000, 21(3): 215-244.
- [44] BELFRAGE P, FREDRIKSON G, NILSSON NO, et al. Regulation of adipose-tissue lipolysis by phosphorylation of hormone-sensitive lipase [J]. *Int J Obes*, 1981, 5(6): 635-641.
- [45] FELDMAN D, KRISHNAN AV, SWAMI S, et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(5): 342-357.
- [46] BARRY EL, PEACOCK JL, REES JR, et al. Vitamin D Receptor Genotype, Vitamin D3 Supplementation, and Risk of Colorectal Adenomas: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(5): 628-635.
- [47] MILLER HE, RIGELHOF F, MARQUART L, et al. Antioxidant content of whole grain breakfast cereals, fruits and vegetables [J]. *J Am Coll Nutr*, 2000, 19(3 Suppl): 312S-319S.
- [48] RAFIEE P, JAFARI NASAB S, BAHRAMI A, et al. Dietary total antioxidant capacity and colorectal cancer and colorectal adenomatous polyps: a case-control study [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2020, 30(1): 40-45.
- [49] FLISS-ISAKOV N, KARIV R, WEBB M, et al. Mediterranean dietary components are inversely associated with advanced colorectal polyps: A case-control study [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(24): 2617-2627.

·读者·作者·编者·

本刊最新出版发行情况说明

《消化肿瘤杂志(电子版)》(国际标准连续出版物号 ISSN 1674-7402, 国内统一连续出版物号 CN 11-9301/R)是国家卫生健康委员会主管、人民卫生出版社有限公司主办的消化肿瘤专业电子学术期刊。本刊目前为中国科技核心期刊被《中国科技论文统计源期刊》《中国核心期刊(遴选)数据库》《中国学术期刊网络出版总库》《中文科技期刊数据库》全文收录。本刊旨在为广大医务工作者提供了一个优秀的专业论文发表和交流平台。本刊每年主办或参与举办的全国性和区域性大型学术会议达 10 余次,大大促进了消化肿瘤学术领域的交流,同时出版发行量大、覆盖范围广,在国内具有一定的影响力。欢迎各位同仁向本刊投稿,同时欢迎订阅。