

• 综 述 •

大肠癌与冠心病相关性研究进展*

曾雪丽¹综述, 郑 盛^{2△}, 杨 涓²审校

(1. 大理大学临床医学院, 云南 大理 671003; 2. 大理大学第二附属医院, 云南 昆明 650011)

[摘 要] 大肠癌是全世界最常见的癌症死亡原因之一, 冠心病与大肠癌的关系密切, 相互影响。共同的发病机制与危险因素使得同时罹患大肠癌与冠心病的风险增加, 早期识别发病高危人群并对其进行有效的预防能降低大肠癌及冠心病的发生率及死亡率, 从而提高生活质量。该文就大肠癌与冠心病的流行病学联系、共同病理生理机制、共同危险因素、联合筛查及共同药物预防的研究进展进行了综述。

[关键词] 大肠癌; 冠心病; 病理生理; 风险评估; 预防; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.20.026

中图法分类号: R541.2

文章编号: 1009-5519(2024)20-3553-05

文献标识码: A

Research progress on the correlation between colorectal cancer
and coronary heart disease*

ZENG Xueli¹, ZHENG Sheng^{2△}, YANG Juan²

(1. School of Clinical Medicine, Dali University, Dali, Yunnan 671003, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Dali University, Kunming, Yunnan 650011, China)

[Abstract] Colorectal cancer is one of the most common causes of cancer death in the world. Coronary heart disease and colorectal cancer are closely related and influence each other. The common pathogenesis and risk factors increase the risk of both colorectal cancer and coronary heart disease at the same time. Early identification and effective prevention of high-risk groups can reduce the incidence and mortality of colorectal cancer and coronary heart disease, and improve the quality of life. This article reviews the epidemiological relationship, common pathophysiological mechanism, common risk factors, joint screening and joint drug prevention between colorectal cancer and coronary heart disease.

[Key words] Colorectal cancer; Coronary heart disease; Pathophysiology; Risk assessment; Prevention; Review

大肠癌(CRC)是全球第三大常见的癌症,也是癌症的第二大死亡原因。据统计,2020 年全球大肠癌的新发病例数超 190 万例,死亡病例数超 90 万例,分别占全球癌症发病总数和死亡总数的 10.7% 和 9.5%, 预计 2024 年全球将新发大肠癌病例 320 万例,死亡病例将增加至 160 万例以上^[1]。目前,心血管疾病是大肠癌患者非癌症死亡的主要原因^[2]。通常会认为大肠癌与冠心病是相互独立的 2 种疾病,但大量研究发现,大肠癌与冠心病之间存在很强的共存性,冠心病患者罹患大肠癌的风险增加,同样,大肠癌患者罹患冠心病的风险也显著增加。本文就大肠癌与冠心病的流行病学联系、共同的病理生理机制、共同的危

险因素、联合筛查和风险评估及共同药物预防等几个方面进一步阐述大肠癌与冠心病之间的相关性。

1 大肠癌与冠心病的流行病学联系

多项研究表明,结直肠肿瘤与心血管疾病之间存在很强的相关性。大肠癌的发生发展过程会累及到心血管系统,同时癌症治疗也会对心脏产生一定的不良反应,导致大肠癌患者患心血管疾病的风险增加。在台湾的一项研究中表明,大肠癌患者在确诊后的前 3 年内发生冠心病的风险高于一般人群,在该研究中发现大肠癌晚期患者和自癌症诊断后第 2 年以来未接受化、放疗或手术的患者患心血管疾病的风险更高^[3]。KWOK 等^[4]对美国接受 PCI 治疗的患者进行

* 基金项目:云南省地方高校(部分)基础研究联合专项面上项目(202301BA070001-029、202301BA070001-044);云南省高层次科技人才及创新团队选拔专项-中青年学术和技术带头人后备人才项目(202405AC350067)。

△ 通信作者, E-mail: zheng_sheng523@163.com。

研究发现,与非癌症患者相比,癌症患者因急性心肌梗死 90 d 再入院的风险增加,大肠癌患者急性心肌梗死 90 d 再入院风险为 10.8%,仅次于肺癌(12.1%)。

冠心病患者发生结直肠肿瘤的风险也很高,NIEDERSEER 等^[5]在一个无胃肠道症状的高加索人群队列中研究发现,与无冠心病病史者相比,有冠心病病史患者患结直肠腺瘤或进展期肿瘤的风险更高。CHEN 等^[6]纳入了 14 项队列研究发现,冠心病患者发生癌症的风险高于无冠心病患者,在随访>1 年后冠心病患者发生癌症的风险还在继续增加。LIU 等^[7]对 93 797 例未发现癌症的冠心病患者进行长期随访,在近 5 年的随访中,有 14.0%的冠心病患者死亡,病死于癌症的患者占 15.9%,其中大肠癌占 12.8%,居于第 3 位。因此,对大肠癌患者尽早关注其心血管疾病危险因素并进行早期干预,可改善其预后。

2 大肠癌与冠心病的共同病理生理机制

炎症是癌症与动脉粥样硬化之间的病理生理学联系。慢性炎症是一种以持续活跃的炎症反应和组织破坏为特征的病理状态,分别促进了心血管疾病和癌症的发生^[8]。癌症的发展不仅取决于肿瘤的表现遗传,还取决于肿瘤微环境和全身宿主环境之间复杂的相互作用^[8]。炎症是肿瘤微环境的重要组成部分,是肿瘤进展的驱动因素,大肠癌有 3 种炎症形式:肿瘤发生前的慢性炎症、肿瘤诱发的炎症和治疗诱发的炎症。由感染、免疫反应失调或环境因素引起的慢性炎症可通过诱导 DNA 损伤或表观遗传变化(例如氧化应激、上皮屏障缺陷导致干细胞区暴露于诱变化合物)或持续受到炎症增殖刺激来启动和促进肿瘤发生。在肿瘤发展过程中,由于缺氧导致的细胞死亡、上皮屏障的破坏及随后微生物产物的涌入会引发炎症反应,而炎症反应往往有利于肿瘤的生长。同样地,肿瘤治疗也可通过坏死细胞释放损伤相关分子模式(DAMPs)而诱发炎症,是治疗反应和肿瘤复发的重要决定因素^[9]。

冠心病是以脂代谢异常为基础的慢性炎症性疾病,从最初的斑块形成到斑块破裂均有炎症的参与。冠状动脉疾病与促炎细胞因子水平升高有关,例如白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、干扰素- γ (INF- γ)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)^[10]。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及其氧化形式(oxLDL-C)在动脉粥样硬化中起着至关重要的作用,oxLDL-C 水平的升高会触发血管中 TNF- α 基因表达,TNF- α 水平的升高会增加血管对血液大分子的通透性,导致炎症细胞进入受损的血管组织,从而促进动脉粥样硬化斑块的形成^[11]。COL-

CA1 和 COLCA2 是最初由 PELTEKOVA 等^[12]发现,其表达水平与大肠癌易感性 SNP 显著相关的基因。LI 等^[11]首次在心血管疾病中研究 COLCA1,并证实 oxLDL 可以上调冠状动脉内皮细胞中 COLCA1 的表达,引起细胞产生持续的炎症反应,进而导致动脉粥样硬化和硬化斑块的形成。SUN 等^[10]研究表明,癌症与冠心病严重程度有关,2 种疾病之间的相关性在高炎症患者中比低炎症患者中显著。

血小板是动脉粥样硬化与癌症之间的另一联系。血小板通过单核细胞分化、炎性细胞因子释放和低密度脂蛋白氧化来促进动脉粥样硬化的进展。此外,血小板通过释放促血管生成因子、免疫逃逸和肿瘤-血小板聚集体的血行播散来促进肿瘤进展和转移。肿瘤还可以通过增加血小板活化、释放微颗粒、细胞外囊泡和血小板颗粒来影响血小板的行为,这可能会加速动脉粥样硬化斑块的形成并增加心血管事件的风险^[13]。

3 大肠癌与冠心病的共同危险因素

大肠癌与冠心病均是遗传因素与环境因素共同参与的多因素疾病。二者之间存在许多共同的危险因素,包括吸烟、饮酒,运动量过少、肥胖、血脂异常等可改变的高危因素及性别、年龄、高血压、糖尿病、遗传易感性等不可改变的高危因素^[14-15],因此二者同时发生率很高。高血压是大肠癌与冠心病常见的共同危险因素,高血压可能通过 β -AR 信号通路、炎症反应、肠道菌群、代谢异常等机制促进大肠癌的发生与发展。WANG 等^[16]研究发现,与左侧大肠癌的患者相比,右侧大肠癌患者患冠心病的风险更高,并且高血压、高脂血症等常见心血管疾病风险的发生率也更高。糖尿病是冠心病的另一典型危险因素,糖尿病可导致内皮功能障碍和心血管损伤,从而加速动脉粥样硬化的进程,使得糖尿病患者发生冠心病的风险比非糖尿病患者高 2~4 倍^[17]。不仅如此,糖尿病还与大肠癌的风险增加有关。美国的一项前瞻性队列研究发现,糖尿病会导致大肠癌患病风险增加,且较短病程(2~5 年)的糖尿病患者大肠癌的患病率更高,这是因为糖尿病早期高胰岛素血症可能通过促进肿瘤细胞的葡萄糖摄取及与胰岛素受体相互作用来激活增殖信号通路,从而增加大肠癌的风险^[18]。当多个危险因素聚集于同一个体时,会使得癌症与冠心病的患病风险增加。

4 大肠癌与冠心病的联合筛查和风险评估

4.1 冠状动脉钙化评分(CACS) CACS 是使用非对比计算机断层扫描量化心血管风险的有效工具,是冠状动脉粥样硬化斑块总负荷的粗略标志物,是未

来临床冠心病的一个有效预测因素。同时,冠状动脉钙化水平的增加也与癌症发病和死亡风险增加有关,可以用来识别癌症风险增加的人群。一项纳入 6 271 例参与者的动脉粥样硬化多民族研究发现,无论是男性还是女性,大肠癌的发病率随着 CAC 评分的增加而显著增加^[19]。CHEN 等^[20]研究表明,与 CACS=0 的参与者相比,中等水平的 CACS(CACS=1~100 分)的参与者结直肠肿瘤的风险增加了 1.34 倍,CACS>100 分的参与者发生结直肠肿瘤的风险明显增加。因此,CACS 在联合大肠癌与冠心病风险评估中发挥潜在作用。

4.2 Framingham 风险评分(FRS) FRS 是 Framingham 研究团队 1967 年创建,用于评估未来 10 年心血管发病风险的工具,是世界上第一个冠心病危险评分,该评分已成为公认的预测个体未来冠心病事件风险及制定预防管理决策的基础。BASYIGIT 等^[21]研究发现,冠心病高风险者发生晚期结直肠肿瘤的风险增加了约 4 倍。近来一篇荟萃分析发现^[20],FRS 可能有助于识别罹患晚期结直肠肿瘤风险增加的亚组,与低冠心病风险(FRS<10%)的参与者相比,FRS>20%的无症状人群中罹患晚期结直肠肿瘤和晚期结直肠腺瘤的风险增加。

5 大肠癌与心血管疾病的共同药物预防

5.1 阿司匹林 阿司匹林被广泛应用于急性冠状动脉综合征、冠状动脉支架植入术后和冠状动脉旁路移植术后二级预防等领域。较低剂量的阿司匹林可通过抑制环加氧酶-1(COX-1)的活性使得血小板活性受到抑制,从而降低动脉粥样硬化风险。冠心病患者若无禁忌证都应长期口服阿司匹林或 P2Y₁₂ 受体抑制剂^[22]。

阿司匹林在大肠癌防治领域中的地位也越来越重要。在美国,阿司匹林是唯一推荐同时用于预防心血管疾病和大肠癌的一种预防性药物。2017 年美国国立综合癌症网络(NCCN)发布的指南推荐阿司匹林用于大肠癌根治术后的“辅助治疗”,以达到二级预防的目的^[23]。2021 年美国胃肠病学会(ACG)发布的指南也建议:50~69 岁、未来 10 年心血管风险≥10%的人群使用低剂量阿司匹林,并且愿意服用阿司匹林至少 10 年,能降低罹患大肠癌的风险^[24]。

虽然阿司匹林预防结直肠肿瘤的确切机制尚未阐明,但目前认为其抑制环加氧酶-2(COX-2)减少前列腺素 E₂(PGE₂)的产生,从而增加细胞凋亡、降低细胞增殖能力,是阿司匹林降低癌症风险的主要途径。阿司匹林还可以使 COX-1 乙酰化,从而下调磷酸化 S6,阻断大肠癌的早期发生。另外,COX-1 抑制

剂可减少血小板的活化,阻止血小板与癌细胞之间的相互作用,以减少癌细胞的数量和转移的可能性^[25]。DIANA 等^[26]研究发现,在东亚人群中,小剂量阿司匹林的使用与 11 %的低大肠癌风险相关,并且当小剂量阿司匹林在 60 岁之前开始使用时,这种相关性更大。BURN 等^[27]发表在《Lancet》的一项随机对照试验强有力的证明了 Lynch 综合征(遗传性非息肉病性大肠癌)患者使用阿司匹林可以预防大肠癌。一项来自挪威的全国性队列研究发现,服用低剂量阿司匹林的人群发生大肠癌的风险较低^[28]。

5.2 他汀类药物 血脂调控是防治冠心病的重要措施,他汀类药物是羟甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,可竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶,从而达到降脂的目的。他汀类药物不仅能显著降低总胆固醇(TC)、LDL-C、甘油三酯(TG)和载脂蛋白 B(Apo B)水平,还能轻度升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,具有改善内皮功能、减少氧化应激和炎症、稳定斑块及延缓冠状动脉斑块进展等作用,可预防 I~II 级冠心病,明显降低冠状动脉不良事件发生率、病死率及致残率^[29]。

HMG-CoA 还原酶是甲羟戊酸途径的限速酶,破坏肿瘤细胞中的这一途径可减少肿瘤的发生、生长或转移。他汀类药物可抑制人类大肠癌细胞系的增殖并促进细胞凋亡^[30]。此外,微生物群部分介导了他汀类药物在大肠癌中的保护作用,HAN 等^[31]研究发现,使用他汀类药物有利于降低结直肠腺瘤的复发率,从而降低患大肠癌的风险,并且通过阿托伐他汀治疗后的 Apcmin 小鼠罗伊氏乳杆菌及色氨酸分解产物吲哚-3-乳酸(ILA)等丰度增加,ILA 抑制结肠中 TH17 细胞的分化,从而发挥抗肿瘤作用。有研究发现,与单纯冠心病患者相比,冠心病合并大肠癌患者的血脂水平受到了肿瘤的影响,并且他汀类药物对冠心病合并大肠癌患者的血脂有一定的调节治疗作用^[32]。OUAHOUD 等^[33]研究他汀类药物在不同分子亚型中的效果,研究证实无论分子亚型如何,使用他汀类药物都与罹患大肠癌的风险降低有关。瑞典的一项全国性队列研究发现,炎症性肠病(IBD)患者使用他汀类药物可降低发生大肠癌、大肠癌相关死亡率和全因死亡率的风险,并且使用他汀类药物≥2 年后风险显著降低^[34]。

6 小 结

全球大肠癌发病率与死亡率均处于较高水平,尽管大肠癌的治疗手段提高了患者的生存率,但目前大肠癌的防治仍然面临巨大的压力。冠心病作为其重要的心血管伴随疾病,二者之间存在许多共同的病理

生理机制及危险因素,通过调整健康的生活方式、戒烟戒酒、加强身体锻炼等方式来减轻同时罹患这 2 种疾病的风险,采取协调一致的方法去预防及治疗这 2 种疾病,最重要的是多学科联合、多学科合作。在冠心病早期进行结肠镜筛查有助于提高大肠癌的检出率,并且可以尽早对其进行干预。对大肠癌患者进行健康检测,重点筛查其血脂、血糖、血压等高危因素,及时干预以减少伴发心血管疾病的风险。从规避危险因素开始的联合预防策略能降低大肠癌及冠心病的发生率及死亡率,从而提高生活质量。

参考文献

[1] MORGAN E, ARNOLD M, GINI A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN[J]. Gut, 2023, 72(2): 338-344.

[2] FENG Y Q, JIN H M, GUO K B, et al. Causes of death after colorectal cancer diagnosis: a population-based study[J]. Front Oncol, 2021, 11: 647179.

[3] HSU H Y, CHERN Y J, HSIEH C T, et al. Increased standardised incidence ratio of cardiovascular diseases among colorectal cancer patients[J]. Int J Colorectal Dis, 2022, 37(4): 887-894.

[4] KWOK C S, WONG C W, KONTOPANTELIS E, et al. Percutaneous coronary intervention in patients with cancer and readmissions within 90 days for acute myocardial infarction and bleeding in the USA[J]. Eur Heart J, 2021, 42(10): 1019-1034.

[5] NIEDERSEER D, STADLMAYR A, HUBER-SCHÖNAUER U, et al. Cardiovascular risk and known coronary artery disease are associated with colorectal adenoma and advanced neoplasia[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(18): 2348-2350.

[6] CHEN H H, LO Y C, PAN W S, et al. Association between coronary artery disease and incident cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. PeerJ, 2023, 11: e14922.

[7] LIU J, CHEN S Q, ZHOU Y, et al. Proportion and number of incident cancer deaths in coronary artery disease[J]. Cancer Med, 2023, 12

(19): 20140-20149.

[8] ZHAO Y W, YAN K X, SUN M Z, et al. Inflammation-based different association between anatomical severity of coronary artery disease and lung cancer[J]. J Geriatr Cardiol, 2022, 19(8): 575-582.

[9] SCHMITT M, GRETEN F R. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(10): 653-667.

[10] SUN M Z, ZHU S N, WANG Y H, et al. Effect of inflammation on association between cancer and coronary artery disease[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2024, 24(1): 72.

[11] LI M P, HAO Z C, YAN M Q, et al. Possible causes of atherosclerosis: lncRNA COLCA1 induces oxidative stress in human coronary artery endothelial cells and impairs wound healing[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(6): 286.

[12] PELTEKOVA V D, LEMIRE M, QAZI A M, et al. Identification of genes expressed by immune cells of the colon that are regulated by colorectal cancer-associated variants[J]. Int J Cancer, 2014, 134(10): 2330-2341.

[13] LEIVA O, ABDELHAMEID D, CONNORS J M, et al. Common pathophysiology in cancer, atrial fibrillation, atherosclerosis, and thrombosis[J]. JACC, 2021, 3(5): 619-634.

[14] WHELTON S P, BERNING P, BLUMENTHAL R S, et al. Multidisciplinary prevention and management strategies for colorectal cancer and cardiovascular disease[J]. Eur J Intern Med, 2021, 87: 3-12.

[15] KASTRINOS F, KUPFER S S, GUPTA S. Colorectal cancer risk assessment and precision approaches to screening: brave new world or worlds apart? [J]. Gastroenterology, 2023, 164(5): 812-827.

[16] WANG S C, SCHULMAN-MARCUS J, FANTAUZZI J, et al. Colon cancer laterality is associated with atherosclerosis and coronary artery disease[J]. J Gastrointest Oncol, 2019, 10(1): 30-36.

[17] CHEN H Y, GAO F Y, BAO Y, et al. Blimp-1 inhibits Th9 cell differentiation and attenuates diabetic coronary heart disease[J]. Int Immu-

nopharmacol,2021,95:107510.

[18] LAWLER T, WALTZ Z L, STEINWANDER M, et al. Type 2 diabetes and colorectal cancer risk[J]. JAMA Network Open, 2023, 6 (11): e2343333.

[19] DZAYE O, BERNING P, DARDARI Z A, et al. Coronary artery Calcium is associated with increased risk for lung and colorectal cancer in men and women; the multi-ethnic study of atherosclerosis (Mesa) [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2022, 23(5): 708-716.

[20] CHEN Y W, CHEN X C, WANG X, et al. Association of cardiovascular risk assessment with early colorectal neoplasia detection in asymptomatic population: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Epidemiol, 2020, 12: 865-873.

[21] BASYIGIT S, OZKAN S, UZMAN M, et al. Should screening for colorectal neoplasm be recommended in patients at high risk for coronary heart disease: a cross-sectional study [J]. Medicine (Madr), 2015, 94(20): e793.

[22] 许海燕. 冠心病患者的精细化管理 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(7): 673-675.

[23] 邵仟仟, 林国乐. 2017. V1 版《NCCN 结直肠癌诊治指南》更新解读 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(6): 635-638.

[24] SHAUKAT A, KAHN C J, BURKE C A, et al. ACG clinical guidelines: colorectal cancer screening 2021 [J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(3): 458-479.

[25] DEVANSH S. Aspirin chemoprevention in colorectal cancer: network meta-analysis of low, moderate, and high doses [J]. Br J Surg, 2023, 110(12): 1691-1702.

[26] DIANA H M. Association between Low-Dose aspirin use and colorectal cancer incidence in Taiwan [J]. JAMA Network Open, 2020, 3(11): e2026494.

[27] BURN J, SHETH H, ELLIOTT F, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2020, 395 (10240): 1855-1863.

[28] NAFISI S, STØER N C, VEIERØD M B, et al. Low-dose aspirin and prevention of colorectal cancer: evidence from a nationwide Registry-Based cohort in Norway [J]. Am J Gastroenterol, 2024, 119(7): 1402-1411.

[29] 李春莉. 调脂类药物治疗冠心病研究进展 [J]. 现代临床医学, 2023, 49(1): 61-63.

[30] KATONA B W, WEISS J M. Chemoprevention of colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2020, 158(2): 368-388.

[31] HAN J X, TAO Z H, WANG J L, et al. Microbiota-derived tryptophan catabolites mediate the chemopreventive effects of statins on colorectal cancer [J]. Nature Microbiol, 2023, 8(5): 919-933.

[32] 朱芩, 谢柠聪, 杨茜, 等. 冠心病合并结直肠癌患者血脂水平及他汀类药物调脂的意义 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(S1): 101-102.

[33] OUAHOUD S, JACOBS R J, KODACH L L, et al. Statin use is associated with a reduced incidence of colorectal cancer expressing SMAD4 [J]. Br J Cancer, 2022, 126(2): 297-301.

[34] SUN J W, HALFVARSON J, BERGMAN D, et al. Statin use and risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease [J]. E Clin Med, 2023, 63: 102182.

(收稿日期: 2024-01-29 修回日期: 2024-06-26)