

补钙预防结肠直肠腺瘤和癌的发生

周琦 周建烈

结直肠的新生物发生总是被认为与饮食习惯有关,部分病因可能归咎于胆酸的变化,在动物模型试验中它已被证实能促进新生物形成。Newmark 和他的同事们提出钙在肠腔内能与胆酸结合,从而抑制了它们促进增生和致癌的作用。已有动物实验表明,食物中的钙对胆酸引起的肠粘膜损伤和实验性肠内致癌效应有一种保护作用。大量的动物研究也支持钙在结直肠内有抗新生物的作用:①钙能抑制由胆酸和其他致癌物质引起的肠内粘膜损伤和过度增生;②一项实验室研究表明钙能抑制肿瘤 ras 基因突变;③钙的作用是通过与磷酸钙形成复合物使胆酸或粪便脂肪沉淀。补钙能降低粪便的细胞毒性,降低胆酸池中的二次性胆酸比例以及降低粪便中胆酸的浓度。

1 抑制结直肠腺瘤

1999 年 Baron 等^[1]对 930 例近期有过结肠直肠腺瘤病史的患者做随机双盲,安慰剂对照试验,补钙组每日服用钙尔奇 D 600 片剂两片(即每日服用 1200 mg 钙和 250 IU 维生素 D);对照组服安慰剂。结果表明,补钙组患者腺瘤复发率较低。在 1 年和 4 年后两次随访之间复发一个腺瘤以上者,补钙组 127 名低于对照组 159 名。复发可能性补钙组与对照组比为 0.81:1。按复发腺瘤的数目统计,为 0.76:1。笔者认为:①碳酸钙可能对结直肠的新生物有某种化学抑制作用;②钙尔奇 D 比其他类型的抗肿瘤药物便宜、毒副作用少,且能防治骨质疏松。钙尔奇 D 的效益/风险比值很高。

2001 年 Rozen 等^[2]对 52 例结直肠腺瘤患者(无家族结直肠新生物史)随机试验,33 例每日接受 3.75 g 碳酸钙(1500 mg 钙),19 例未治疗,共 1 年。结果表明:①直肠上皮增生指数:补钙组减少 58%,明显高于未治疗组减少的 26% ($P = 0.04$);②低脂

肪、高碳水化合物、高纤维素和高液体摄入的膳食分别有助于减少直肠上皮增生指数($P = 0.02, 0.001, 0.02$ 和 0.08)。笔者结论:长期补钙能明显抑制腺瘤患者的直肠上皮增生,长期良好饮食习惯有助于这种作用。

2000 年 Bonithon-Kopp 等^[3]对 665 例有结直肠腺瘤病史的患者随机分成 3 组:葡萄糖乳酸钙和碳酸钙组每日摄入钙 2000 mg,纤维素组摄入 3.5 g ispasnula 壳和安慰剂组。研究 3 年后作结肠镜检查。结果显示:①23 例死亡,15 例失随访,45 例拒绝结肠镜检查,5 例不能做结肠镜检查;②552 例结肠镜检查中,有 94 例早期就停止试验;③补钙组有 15.9% 患者(28/176)发生 1 例以上的腺瘤,和安慰剂组比较,其相对复发率为 0.66(95% CI:0.38 ~ 1.17, $P = 0.16$);而纤维素组为 1.67(95% CI:1.01 ~ 2.76, $P = 0.042$)。笔者结论:补钙能中度但不明显地降低结直肠腺瘤复发率。

2 抑制结直肠癌^[4-15]

2002 年 Wu 等^[4]对 87998 例妇女(护士健康研究)和 47344 例男子(健康专业随访研究)作膳食营养调查。结果表明:①626 例女性和 399 例男性发生结肠癌;②摄入钙最高组(> 1250 mg/d)和最低组(≤ 500 mg/d)的远端结肠癌发生率呈负相关关系:摄入钙最高组女性相对发生率 0.73(95% CI:0.41 ~ 1.27);男性为 0.58(95% CI:0.32 ~ 1.05);两者合并为 0.65(95% CI:0.43 ~ 0.98);③近端结肠癌无此类相关关系;④每日摄入钙 700 mg 后额外补钙的作用增加很小。笔者结论:①高钙摄入可以伴有远端结肠癌减少;②中等量钙摄入人群额外补钙不可能使结肠癌发生率进一步减少;③应集中在特殊癌肿部位和补钙剂量——效应关系上作进一步研究。

有两项男性前瞻性研究(WESFAT 和 BCCPS)结果表明:较高的钙摄入能明显降低结直肠癌的发生^[5,6],其相对危险度为 0.60(95% CI = 0.40 ~ 0.90)^[6]和 0.32($P \leq 0.05$)^[5]。BCPPS 的随机临床研究结果表明:每日补充 1200 mg 钙能减少 20% 结直

作者单位:200336 上海,GE Medical Systems Asia(周琦);Wyeth 健康药物部(周建烈)

通讯作者:周琦,Email:qiq.zhou@med.ge.com

表 1 钙与结肠直肠癌复发的随机试验

研究	试验人数 (人) (年)		设计	钙的剂量	结 果
Baron, 1999 NEJM	832	4	随机对照多中心临床试验(单个复发腺瘤)	1200 mg 钙组与对照组	相对危险度 = 0.81(0.67 ~ 0.99)腺瘤变小
Bonithon-Kopp, 2000, Lancet	552	3	随机对照多中心临床试验(多个复发腺瘤)	2000 mg 钙组与对照组	相对危险度 = 0.66(0.38 ~ 1.17, $P = 0.16$); 右半结肠的相对危险度 = 0.48(0.22 ~ 1.07, $P = 0.019$)

肠腺癌的复发危险,其相对危险度为 0.81(95% CI = 0.67 ~ 0.99),具有统计学意义^[6]。

1996 年 Kearney 等^[7]和 1996 年 Martinez 等^[8]研究表明:钙摄入量高低和结直肠癌或结肠癌发生率存在适度的负相关关系,但无统计学意义。

1992 年 Peters 等^[8]的一项 746 例结肠癌的病例对照研究结果发现:乙状结肠癌发生率与钙摄入量多少的负相关关系最强,每天补充 295 mg 钙者的升结肠癌相对不补钙者的发生率为 0.91(95% CI = 0.78 ~ 1.05);横结肠和降结肠癌为 0.87(95% CI = 0.74 ~ 1.01);乙状结肠癌为 0.86(95% CI = 0.77 ~ 0.97)。

2000 年 Kampman 等^[10]对 1993 例结肠癌患者和 2410 例对照患者作病例对照研究发现:远端结肠癌患者钙摄入量和其癌发生率呈较强的负相关关系,具有统计学意义,而近端结肠癌的这种关系比远端的弱。

1990 年 Stemmermann 等^[11]对 11000 例在夏威夷居住的日本人作前瞻性研究发现:钙摄入量与乙状结肠癌发生危险性的负相关关系更深,钙摄入量最低组相对钙摄入量最高组的乙状结肠癌发生率为 1.7(95% CI = 1.1 ~ 2.8,在 113 例患者中)。

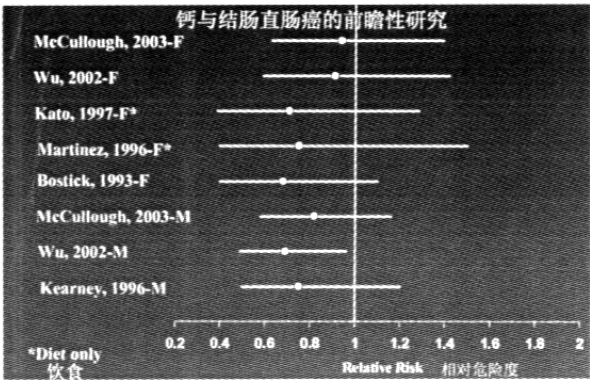


图 1 钙与结肠直肠癌的前瞻性研究

2002 年 Terry 等^[12]对 61463 例妇女膳食营养和疾病随访 11.3 年。结果发现:①572 例发生结肠直肠癌;②钙摄入量和结肠直肠癌发生率存在负相关关系,摄入钙量最高组(平均 914 mg/d)与最低组(平

均 486 mg/d)比较,其结肠直肠癌相对发生率为 0.72(95% CI:0.056 ~ 0.93, $P = 0.02$);③这种负相关关系在远端结直肠癌亚组和老年妇女亚组最明显;④钙摄入量本身比钙剂来源更主要。笔者结论:高钙摄入可能减少结肠直肠癌的发生危险。

总之,长期补钙能明显抑制结直肠上皮增生,降低粪便的细胞毒性,降低胆醒地中的二次性胆酸比例以及降低粪便中胆酸的浓度。高钙摄入可能减少结肠直肠癌和癌的发生危险,特别是远端的乙状结肠和直肠腺瘤和癌发生的危险性。

【参 考 文 献】

[1] Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. N Engl J Med, 1999, 340: 101-107.

[2] Roan P, Lubin F, Papo N, et al. Calcium supplements interact significantly with long-term diet while suppressing rectal epithelial proliferation of adenoma patients. Cancer, 2001, 91: 833-840.

[3] Bonithon-Kopp C, Krothorg O, Giacosa A, et al. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group. Lancet, 2000, 356(9238): 1300-1306.

[4] Wu K, Willett WC, Fuchs CS, et al. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. J Natl Cancer Inst, 2002, 94: 437-446.

[5] Garland C, Shekelle RB, Bnd-Connor E, et al. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. Lancet, 1985, 1: 307-309.

[6] Pietinen P, Malila N, Virtanen M, et al. Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. Cancer Causes Control, 1999, 10: 387-396.

[7] Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, et al. Calcium, vitamin D, and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. Am J Epidemiol, 1996, 143: 907-917.

[8] Martinez ME, Giovannucci E, Rimm EB, et al. Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among women. J Natl Cancer Inst, 1996, 88: 1375-1382.

[9] Peters RK, Pike MC, Garabrant D, et al. Diet and colon cancer in Los Angeles County, California. Cancer Causes Control, 1992, 3: 457-473.

[10] Kampman E, Slattery ML, Caan B, et al. Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk (United States). Cancer Cause Control, 2000, 11: 459-466.

(下转第 528 页)

(上接第 516 页)

- [11] Stemmermann GN, Nomura A, Chyou PH. The influence of dairy and nondairy calcium on subsite large-bowel cancer risk. *Dis Colon Rectum*, 1990, 33: 190-194.

- [12] Terry P, Baron JA, Bergkvist L, et al. Dietary calcium and vitamin D intake and risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in women. *Nutr-Cancer*, 2002, 43: 39-46.

(收稿日期: 2004-10-25)