DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250213

结直肠癌的环境风险因素与预防策略

贺东强[1]，祝唯敬[1]，李学良[1]，张雅兰[1]，刘帆[1]，李玉民[1,2,3]*

［1.兰州大学第二医院（第二临床医学院），甘肃 兰州 730030；
2.兰州大学环境肿瘤学中心，消化系肿瘤转化与创新工程中心，甘肃 兰州 730000；
3.甘肃省环境肿瘤重点实验室，甘肃 兰州 730030］

【摘要】结直肠癌是（CRC）全球发病率和致死率较高的癌症之一，其发生与多种环境风险因素密切相关，如饮食习惯、生活方式、生活环境和肠道微生物等。本文将综述这些因素对CRC发生发展的影响，并探讨相应的预防策略和未来的研究方向，旨在为CRC早期预防和干预提供参考。

【关键词】结直肠癌；环境风险因素；饮食习惯；生活方式；预防策略

中图分类号：R735.3，R730.1　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2025）02-0090-07

Environmental risk factors and prevention strategies for colorectal cancer

He Dongqiang[1], Zhu Weijing[1], Li Xueliang[1], Zhang Yalan[1], Liu Fan[1], Li Yumin[1,2,3]*

(1. The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China;
2. Environmental Oncology Center, Engineering Center for Translational and Innovation Research in Digestive System Tumors, Lanzhou 730000, Gansu, China;
3. Key Laboratory of Environmental Oncology of Gansu Province, Lanzhou 730030, Gansu, China)

【Abstract】Colorectal cancer(CRC) is one of the cancers with high incidence and mortality rates globally. Its occurrence is closely related to various environmental risk factors such as dietary habits, lifestyle, living environment, and gut microbiota. This article reviews the impact of these factors on the initiation and progression of colorectal cancer and explores corresponding prevention strategies and future research directions, aiming to provide guidance for early prevention and intervention of colorectal cancer.

【Keywords】Colorectal cancer; Environmental risk factors; Dietary habits; Lifestyle; Prevention strategies

结直肠癌（Colorectal Cancer，CRC）是全球最常见且致死率较高的癌症之一，根据全球癌症负担统计，CRC已成为全球第三大最常见癌症，并且在癌症相关死亡中位居第二，仅次于肺癌[1]。随着全球人口的增长和生活方式的改变，CRC的发病率近年来持续上升。CRC的发生不仅与遗传易感性密切相关，还受到多种环境因素的影响。研究表明，饮食习惯、生活方式、生活环境以及肠道微

收稿日期：2025-04-25；**修回日期：**2025-06-06

基金项目：兰州大学中央高校科研专项资金项目（lzujbky-2022-sp08）；甘肃省科技重大专项计划项目（22ZD6FA050；22JR9KA002）；甘肃省教育科技创新项目（2021jyjbgs-02）

通信作者：李玉民（1962-），男，甘肃民勤人，教授，博士研究生导师，主要从事消化系统肿瘤领域的研究，E-mail：liym@lzu.edu.cn

生物等因素在CRC的发病和进展中起着重要作用[2]。本文旨在综述环境因素对CRC的影响，探讨这些因素如何通过不同的生物学机制促进CRC的发生与发展。同时提出具体的防控措施，强调公共卫生政策、健康教育和早期筛查的重要性，为降低CRC发生率提供可行的对策。

1 饮食习惯与CRC

饮食习惯与CRC的发生密切相关，尤其是高脂饮食与CRC的发展紧密相连。研究发现，模拟西方饮食习惯的小鼠模型中，即使没有致癌因素的干预，西方饮食也能诱导结肠癌的发生[3]。高脂饮食和高糖饮食显著增加小鼠的体重、血糖水平及CRC相关基因（如*SDF-1*、*CRCX4*、*VEGF*、*MMP-9*）的表达，促进CRC细胞增殖、克隆形成，并增强细胞迁移和侵袭能力[4]。高脂饮食也可以通过激活PPAR-δ信号通路，增加肠道干细胞和祖细胞的数量与功能，当肿瘤抑制因子Apc丧失时，这些细胞更容易发生癌变[5]。同时，高脂饮食通过增加结肠内胆汁酸的含量，进一步提升CRC风险。去氧胆酸能破坏肠道细胞完整性，诱发炎症反应，并通过调控miR-199a-5p和*CAC1*促进癌症发展[6-7]。胆汁酸转运体OSTβ在CRC中的下调也促进了肿瘤的发生[8]。此外，高脂饮食还会导致肠道菌群失调，改变肠道微生物群并损害肠道屏障功能，增加CRC的发生风险[9]。研究表明，高脂饮食与*K-ras*突变共同作用，可通过改变肠道微生物群来促进肠道肿瘤的发生[10]。高脂饮食还增加血管生成拟态和内皮间充质转化，通过激活血管内皮生长因子受体2促进血管生成，增强CRC细胞增殖和间充质转化，同时影响CRC细胞的黏附和外渗能力[11-12]。高脂饮食可能影响乙酰辅酶A的生成，调节癌症中的脂质代谢和组蛋白乙酰化修饰，进而在CRC等疾病的发生和进展中发挥重要作用[13]。综上所述，高脂饮食通过多种机制，显著增加CRC的发生和发展风险。

膳食纤维是植物中难以被人体消化酶分解的成分，与肠道菌群状态及CRC的发生密切相关。研究发现，膳食纤维能显著改变肠道微生物的丰度和代谢特征[14]。以水果和豆类纤维为主的农耕饮食模式下，肠道菌群多样性更高，拟杆菌占优势，而高糖高脂、低纤维的西方饮食模式则减少了厚壁菌门的丰度，提升了结肠疾病的风险[15]。另外，低纤维饮食（如高脂饮食）可通过显著降低肠道菌群的丰度，影响结肠细胞增殖和更新，诱发低水平的炎症和代谢综合征，通过在高脂饮食中加入膳食纤维（如菊粉）可恢复肠道菌群的平衡，并显著降低代谢综合征[16]。随访研究也发现，低纤维膳食与CRC的风险增加相关[17]，而高纤维饮食（尤其是谷类纤维）能显著降低CRC患者的特异性死亡率和全因死亡率[18]。膳食纤维还与肠道炎症相关，大量高糖、动物脂肪和亚油酸的饮食是炎性肠病的高危因素，而高纤维饮食则能降低肠道炎症的发病风险[19]。低纤维饮食易导致便秘，严重者可能使用泻药。研究发现，使用非纤维性泻药的人群CRC的发病风险较高[20]。因此，膳食纤维通过调节肠道菌群、改善炎症反应、降低CRC风险等多重机制，发挥着重要的预防作用。

红肉及加工肉的摄入与CRC的发病密切相关，长期食用红肉和加工肉类制品会显著增加CRC的风险[21-22]。根据对800项流行病学研究的回顾性分析，世界卫生组织确认了加工肉类制品的致癌特性。研究显示，每天摄入50 g加工肉类制品，CRC的风险增加18%[23]。国际癌症研究机构预估，全球每年约有3.4万人因高加工肉膳食而罹患癌症死亡，其中高加工肉的摄入使CRC的发病风险增加约9%[24]。红肉和加工肉中含有若干有害物质，如血红素铁、N-亚硝基化合物、杂环芳香族胺等，这些物质具有DNA毒性，能够诱发DNA突变，进而促使肿瘤的形成。特别是红肉中的羟乙酰神经氨酸，它能够通过促进慢性炎症和活性氧的产生，影响CRC的发生和发展。牛肉、猪肉和羊肉中的羟乙酰神经氨酸在进入人体后，会引发一种名为“Xenosialitis”的炎症反应，这种炎症会诱导CRC的发生[25]。此外，有实验证实，抗羟乙酰神经氨酸抗体可以作为红肉摄入相关疾病的生物标志物，并且与CRC的发病风险呈正相关关系[26]。红肉中含有的饱和脂肪酸和血红素铁也与CRC的发生相关。血红素铁与内源性N-亚硝基化合物的形成有关，这些化合物能够与DNA结合，导致遗传物质损伤，特别是O6-甲基鸟嘌呤的形成。O6-甲基鸟嘌呤具有较强的突变性、染色体断裂和致癌特性，是CRC的重要诱因[27]。此外，加工肉比红肉对人体的危害可能更大，研究显示每天100 g未加工红肉对肿瘤的发病风险没有显著影响，但每天50 g加工肉的摄入则显著增加前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌、CRC等的风险[28]。因此，红肉和加工肉的摄入可以通过多种机制，如血红素铁、N-亚硝基化合物的生成、羟乙酰神经氨酸引发的炎症反应等，显著增加CRC及其他肿瘤的发生风险。

摄入较多蔬菜和水果与CRC的风险降低密切

相关。研究显示，蔬菜和水果的高摄入能够显著降低CRC全因死亡率，并且与心血管疾病死亡风险呈负相关关系[29]。增加蔬菜水果的摄入可有效降低癌症的发病风险，每增加一份蔬菜水果摄入，肿瘤发病风险降低11%[30]。蔬菜水果的抗肿瘤作用可能与其中所含的膳食纤维和植物化学物质有关。膳食纤维能够通过靶向CRC干细胞和调节肠道微生物群，降低CRC的发病率，并改善其预后[31]。黄酮类化合物和类胡萝卜素等成分通过调节活性氧清除酶活性、阻断细胞周期、诱导细胞凋亡和自噬等途径，展现出抗癌活性[32]。研究发现，黄酮类化合物如槲皮素和芹菜素能显著降低CRC的发病风险，而类胡萝卜素则通过作用于一些关键蛋白（如类胡萝卜素受体、AP-1、PPAR等）展现出抗癌活性[33-34]。维生素C也具有抗癌作用，在小鼠模型中，维生素C能够通过诱导HIF-1的脯氨酸羟基化，选择性地杀死*KRAS*突变的CRC细胞[35]；同样在另一项研究中发现，维生素C能够抑制CRC细胞的增殖，诱导凋亡，并且在动物模型中，高剂量维生素C显著抑制肿瘤生长和腹膜转移，尤其在*MALAT1*基因高表达的CRC中，抑制作用更为显著[36]。综上所述，蔬菜水果中的植物素、黄酮类化合物、类胡萝卜素和维生素C等成分通过多种机制，如调节细胞周期、抑制细胞增殖、诱导凋亡等，发挥显著的抗肿瘤和健康促进作用。

2 生活方式与CRC

生活方式显著影响着CRC的发生、疗效和患者生存质量。长期大量饮酒与CRC死亡风险增加成正比，乙醇可能通过调节*COLCA1*/*COLCA2*基因表达的DNA甲基化促进CRC的发病[37-38]。咖啡的摄入则与较低的CRC发生风险相关[39]。此外，吸烟是CRC的另一大风险因素[40]。研究表明，吸烟显著增加微卫星不稳定型和*BRAF*突变型CRC的发生风险[41]。

定期锻炼身体对于降低CRC的发生风险以及改善患者术后康复水平和生活质量起着至关重要的作用。运动能够有效减少癌症相关的疲劳感，提高患者的治疗效果和生存质量[42]。良好的睡眠质量也是CRC患者恢复过程中的一个重要因素。有研究发现，睡眠质量较好的患者能够较快恢复，并显著减少术后疲劳[43]。体重管理问题也与CRC的发生密切相关，肥胖患者患CRC的风险显著高于正常体重者[44]。因此，减少吸烟、饮酒、增加运动、改善睡眠质量和管理体重是预防CRC的重要生活方式调整。此外，健康的饮食和生活习惯不仅有助于降低CRC的风险，还能够改善患者的康复效果和生活质量。

3 生活环境因素与CRC

生活环境因素在CRC的发生中也扮演着重要角色，尤其是在饮用水、烹饪油烟、空气污染、农药残留，以及环境中的重金属污染等方面的暴露与CRC的风险增加密切相关。饮用水中的消毒副产物，特别是三卤甲烷和亚硝酸盐，与CRC的发生密切相关，长期暴露于这些化学物质中，可能通过促进炎症反应和氧化应激反应，增加CRC的风险[45]。饮用水中的氯化水也被认为是CRC的危险因素[46]。烹饪油烟，尤其是使用煤炭等生物质燃料的群体，CRC的死亡风险显著增加[47]。空气污染也被认为是显著的环境致癌因素。研究表明，长期暴露于$PM_{2.5}$、二氧化氮和二氧化硫会显著增加老年人患CRC的风险，尤其是长期暴露于$PM_{2.5}$的女性群体，CRC的发病风险较高[48-49]，$PM_{2.5}$暴露通过引起自噬失调，表现为结肠细胞的异常增殖，IL-8产生增加，p62/SQSTM1积累和溶酶体膜损伤，说明$PM_{2.5}$可能通过自噬失调介导对细胞的毒性影响[50]。农药残留，尤其是除草剂和杀虫剂的暴露与结肠癌的发生密切相关，荟萃分析表明，暴露于这些农药的个体CRC的风险增加[51]。环境中的重金属污染，特别是铅、镉、铬和砷等，也可能通过引发氧化应激、损害DNA等机制增加CRC的风险。尽管一些研究结果未能完全明确表明重金属直接致癌，但在肿瘤组织中发现多种重金属（如铅和砷）浓度显著高于非肿瘤组织[52-53]。这些环境因素通过多种机制，如促进慢性炎症、氧化应激、改变肠道微生态等，增加CRC的风险。因此，减少这些污染物的暴露对于预防CRC至关重要，尤其是改善饮用水质量、减少空气污染、规范农药使用及减少重金属暴露都应作为减少CRC风险的关键措施。

4 肠道微生物与CRC

肠道细菌和病毒通过多种机制参与CRC的发生和进展。研究表明，pks^+大肠埃希菌通过产生大肠杆菌毒素，引发细胞DNA链间交联，促进DNA的突变，可能在CRC的发生中发挥致病作用[54]；肠毒性脆弱分枝杆菌分泌的脆弱分枝杆菌毒素通过降解E-cadherin促进β-Catenin的核转位，激活增殖信号通路，促进CRC的形成[55]；梭状芽孢杆菌通过其黏附素FadA结合E-cadherin，上调Annexin

A1/β-Catenin复合体的表达，激活增殖信号通路，促进肿瘤生长[56]；沙门氏菌通过AvrA激活AKT介导的β-Catenin磷酸化，促进结肠肿瘤发生[57]；厌氧肠球菌通过生成活性氧诱导染色体不稳定，进而促进肿瘤发生[58]；肠毒性脆弱分枝杆菌和艰难分枝杆菌通过促进IL-17介导的炎症反应，促进肿瘤转化[59]；梭状芽孢杆菌通过下调METTL3表达，抑制m6A RNA甲基化，改变mRNA翻译，促进癌症转移[60]。以上这些肠道细菌主要通过毒素产生、炎症激活和基因表达改变等机制，推动CRC的发生和进展。此外，JC病毒和EB病毒均与CRC的发生密切相关。荟萃分析结果显示，JC病毒的存在显著增加了CRC的发生风险，具体表现为CRC的发生概率增加了4.7倍[61]；EB病毒感染可能通过潜伏感染、肠道损伤及炎症反应等机制，促进CRC的发生[62]。通过对转基因小鼠模型研究发现，JC病毒T抗原通过特定细胞类型的激活，在CRC的自发性发展中发挥重要作用。T抗原在靶器官中的mRNA发生选择性剪接，这一现象进一步支持了其在消化系统癌症中的致癌作用[63]。

部分肠道细菌还可抑制CRC的进展。毛螺菌科细菌作为组织驻留共生菌，在CRC的正常组织中富集，能够通过降解溶血甘油磷脂，抑制其对$CD8^+$ T细胞活性的负面影响，从而增强免疫监视功能，可有效抑制CRC的进展[64]。

5 CRC的预防策略

CRC的预防关键在于早期筛查。常用的筛查方法包括粪便隐血试验、癌胚抗原检测、结肠镜检查，其中结肠镜检查是首选方式[1]，能有效发现早期癌症及其前期病变。此外，阿司匹林等药物已被证明能有效降低CRC的发生[65]，因此可能作为预防措施之一。

针对CRC的主要环境风险因素，预防策略应从饮食、生活方式、环境因素和肠道微生物等多方面入手，形成综合防控措施。饮食方面，建议增加高纤维食物的摄入，如全谷物、蔬菜和水果，这些食物有助于促进肠道有益菌群的繁殖，抑制致癌菌的生长，从而有效降低CRC的发生风险。同时，应减少高脂肪、高蛋白和加工肉类的摄入。生活方式方面，保持健康的体重和增加体育活动同样也是预防CRC的重要措施。除了饮食和运动，环境因素的控制同样至关重要，特别是在高风险职业环境中，应加强监管并制定保护措施，减少有害污染物的暴露，确保工人免受有害物质的伤害。肠道微生物群的健康管理也是预防策略的重要组成部分。通过改善肠道菌群的平衡，特别是避免JC病毒等病原体感染，可以有效降低CRC的风险。改善卫生条件并及时治疗肠道感染，也有助于降低患CRC的风险。

此外，应重视公共卫生政策、健康教育和早期筛查的重要性。公共卫生政策应加强早期筛查的普及和推广，尤其在高危人群中，应确保筛查覆盖率的提高。健康教育则应关注饮食、运动和环境保护等方面，提高公众的健康意识，倡导健康的生活方式。进一步的公共卫生倡导还应着重推广便捷的筛查方法，使其成为社会健康管理的核心部分，从而早期发现潜在的癌前病变和早期癌症。总之，CRC的预防需要综合考虑饮食、运动、环境和微生物群管理等多种因素，通过全方位的健康干预，减少CRC的发生率，推动早期筛查和防控工作的开展。

6 总结与展望

综上所述，CRC的发生与饮食、生活方式、环境因素及肠道微生物密切相关。高脂饮食、红肉和加工肉类的摄入显著增加CRC风险，而蔬菜水果的摄入则有助于降低风险。吸烟、饮酒和缺乏运动是重要的生活方式风险因素，通过改善饮食结构、增加运动和控制体重等措施，可显著减少CRC发生率。环境因素，特别是空气污染、水源污染及农药残留，可以增加CRC的风险，这些因素的有效控制将有助于降低CRC发病率。

CRC的预防主要依赖于早期筛查、饮食调节、健康的生活方式以及减少环境暴露等措施。早期筛查，如结肠镜检查，有助于及早发现癌前病变并进行干预[1]。饮食方面，低脂饮食、增加膳食纤维的摄入、减少红肉和加工肉类制品的摄入有助于降低风险。保持健康体重、增加体育锻炼、避免吸烟和过度饮酒也是有效的预防手段。此外，减少职业暴露和避免空气污染等环境因素的影响，也是预防CRC的重要措施。

展望未来，CRC的预防将更加依赖于多学科综合干预。随着对环境污染和生活方式因素影响的深入了解，未来的研究应聚焦环境污染物与遗传易感性之间的相互作用，探索更精准的预防和干预措施。肠道微生物，尤其是JC病毒和其他可能的病毒与CRC的关系仍需进一步研究，未来可能开发出更有效的疫苗或抗病毒治疗策略。通过加强早期筛查、改善公共卫生政策和普及健康教育，可以有效减少CRC的发生与发展，提高社会整体的健康水平。

参考文献

[1] ZHANG C, STAMPFL-MATTERSBERGER M, RUCKSER R, et al. Colorectal cancer[J]. Wien Med Wochenschr, 2023, 173(9-10): 216-220.

[2] PALLIYAGURU N, PALLIYAGURU D, LIYANAGE S. Geographical mapping of biological and environmental risk factors of colorectal cancer in the United States[J]. JCO Global Oncology, 2024, 10(Supplement_1): 87.

[3] NEWMARK H L, YANG K, LIPKIN M, et al. A western-style diet induces benign and malignant neoplasms in the colon of normal C57Bl/6 mice[J]. Carcinogenesis, 2001, 22(11): 1871-1875.

[4] ZHANG J, GUO S, LI J, et al. Effects of high-fat diet-induced adipokines and cytokines on colorectal cancer development[J]. FEBS Open Bio, 2019, 9(12): 2117-2125.

[5] BEYAZ S, MANA M D, ROPER J, et al. High-fat diet enhances stemness and tumorigenicity of intestinal progenitors[J]. Nature, 2016, 531(7592): 53-58.

[6] LIU L, DONG W, WANG S, et al. Deoxycholic acid disrupts the intestinal mucosal barrier and promotes intestinal tumorigenesis[J]. Food Funct, 2018, 9(11): 5588-5597.

[7] KONG Y, BAI P S, SUN H, et al. The deoxycholic acid targets miRNA-dependent CAC1 gene expression in multidrug resistance of human colorectal cancer[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(12): 2321-2332.

[8] ZHOU Y, YE C, LOU Y, et al. Epigenetic mechanisms underlying organic solute transporter β repression in colorectal cancer[J]. Mol Pharmacol, 2020, 97(4): 259-266.

[9] YANG J, WEI H, ZHOU Y, et al. High-fat diet promotes colorectal tumorigenesis through modulating gut microbiota and metabolites[J]. Gastroenterology, 2022, 162(1): 135-149.

[10] SCHULZ M D, ATAY C, HERINGER J, et al. High-fat-diet -mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity[J]. Nature, 2014, 514(7523): 508-512.

[11] SONG X, AN Y, CHEN D, et al. Microbial metabolite deoxycholic acid promotes vasculogenic mimicry formation in intestinal carcinogenesis[J]. Cancer Sci, 2021, 113(2): 459-477.

[12] STRATHEARN L S, STEPANOV A I, FONT BURGADA J. Inflammation in primary and metastatic liver tumorigenesis-under the influence of alcohol and high-fat diets[J]. Nutrients, 2020, 12(4): 933.

[13] HE W, LI Q, LI X. Acetyl-coa regulates lipid metabolism and histone acetylation modification in cancer[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2023, 1878(1): 188837.

[14] WILSON A S, KOLLER K R, RAMABOLI M C, et al. Diet and the human gut microbiome: An international review[J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(3): 723-740.

[15] SIMPSON H L, CAMPBELL B J. Review article: Dietary fibre-microbiota interactions[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 42(2): 158-179.

[16] ZOU J, CHASSAING B, SINGH V, et al. Fiber-mediated nourishment of gut microbiota protects against diet-induced obesity by restoring IL-22-mediated colonic health[J]. Cell Host Microbe, 2018, 23(1): 41-53.

[17] YAO Y, SUO T, ANDERSSON R, et al. Dietary fibre for the prevention of recurrent colorectal adenomas and carcinomas[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 1(1): Cd003430.

[18] SONG M, WU K, MEYERHARDT J A, et al. Fiber intake and survival after colorectal cancer diagnosis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(1): 71-79.

[19] FRITSCH J, GARCES L, QUINTERO M A, et al. Low-fat, high-fiber diet reduces markers of inflammation and dysbiosis and improves quality of life in patients with ulcerative colitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 19 (6): 1189-1199.

[20] CITRONBERG J, KANTOR E D, POTTER J D, et al. A prospective study of the effect of bowel movement frequency, constipation, and laxative use on colorectal cancer risk[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(10): 1640-1649.

[21] MEHTA S S, ARROYAVE W D, LUNN R M, et al. A prospective analysis of red and processed meat consumption and risk of colorectal cancer in women[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2020, 29(1): 141-150.

[22] BERNSTEIN A M, SONG M, ZHANG X, et al. Processed and unprocessed red meat and risk of colorectal cancer: Analysis by tumor location and modification by time[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135959.

[23] WILDE P, POMERANZ J L, LIZEWSKI L J, et al. Legal feasibility of US government policies to reduce cancer risk by reducing intake of processed meat[J]. Milbank Q, 2019, 97(2): 420-448.

[24] GODFRAY H C J, AVEYARD P, GARNETT T, et al. Meat consumption, health, and the environment[J]. Science, 2018, 361(6399): 5324.

[25] TURESKY R J. Mechanistic evidence for red meat and processed meat intake and cancer risk: A follow-up on the international agency for research on cancer evaluation of 2015[J]. Chimia (Aarau), 2018, 72(10): 718-724.

[26] SAMRAJ A N, BERTRAND K A, LUBEN R, et al. Polyclonal human antibodies against glycans bearing red meat -derived non-human sialic acid N-glycolylneuraminic acid are stable, reproducible, complex and vary between individuals: Total antibody levels are associated with colorectal cancer risk[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0197464.

[27] SEIWERT N, HEYLMANN D, HASSELWANDER S, et al. Mechanism of colorectal carcinogenesis triggered by

heme iron from red meat[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873(1): 188334.

[28] WOLK A. Potential health hazards of eating red meat[J]. J Intern Med, 2017, 281(2): 106-122.

[29] WANG X, OUYANG Y, LIU J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. BMJ, 2014, 349: g4490.

[30] WU S, FISHER HOCH S P, REININGER B M, et al. Fruit and vegetable intake is inversely associated with cancer risk in mexican-americans[J]. Nutr Cancer, 2019, 71(8): 1254-1262.

[31] GANESAN K, JAYACHANDRAN M, XU B. Diet-derived phytochemicals targeting colon cancer stem cells and microbiota in colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 3976.

[32] KOPUSTINSKIENE D M, JAKSTAS V, SAVICKAS A, et al. Flavonoids as anticancer agents[J]. Nutrients, 2020, 12(2): 457.

[33] CHANG H, LEI L, ZHOU Y, et al. Dietary flavonoids and the risk of colorectal cancer: An updated meta-analysis of epidemiological studies[J]. Nutrients, 2018, 10(7): 950.

[34] SHARONI Y, DANILENKO M, DUBI N, et al. Carotenoids and transcription[J]. Arch Biochem Biophys, 2004, 430(1): 89-96.

[35] CENIGAONANDIA CAMPILLO A, SERNA BLASCO R, GÓMEZ OCABO L, et al. Vitamin C activates pyruvate dehydrogenase (PDH) targeting the mitochondrial tricarboxylic acid (TCA) cycle in hypoxic KRAS mutant colon cancer[J]. Theranostics, 2021, 11(8): 3595-3606.

[36] CHEN J, QIN F, LI Y, et al. High-dose vitamin C tends to kill colorectal cancer with high MALAT1 expression[J]. J Oncol, 2020, 2020: 2621308.

[37] XIE P, WU S, KUO Z, et al. Association of modifiable lifestyle with colorectal cancer incidence and mortality according to metabolic status: Prospective cohort study [J]. Front Oncol, 2023, 13: 1162221.

[38] ZHOU X, WANG L, XIAO J, et al. Alcohol consumption, DNA methylation and colorectal cancer risk: Results from pooled cohort studies and mendelian randomization analysis[J]. Int J Cancer, 2022, 151(1): 83-94.

[39] DENG Y, HUANG J, WONG M. Associations of alcohol and coffee with colorectal cancer risk in East Asian populations: A mendelian randomization study[J]. Eur J Nutr, 2023, 62(2): 749-756.

[40] SCHERÜBL H. Smoking tobacco and cancer risk[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2021, 146(6): 412-417.

[41] AMITAY E L, CARR P R, JANSEN L, et al. Smoking, alcohol consumption and colorectal cancer risk by molecular pathological subtypes and pathways[J]. Br J Cancer, 2020, 122(11): 1604-1610.

[42] VLASKI T, CASPARI R, FISCHER H, et al. Lifestyle factors before and after colorectal cancer treatment and their association with fatigue[J]. Eur J Public Health, 2024, 34(Supplement_3).

[43] LI Y C, HSU H H, YANG S P, et al. Healthy lifestyle and quality of life in post-operative colorectal cancer patients: A five-month observational study[J]. Nutrients, 2023, 16 (1): 68.

[44] ZUNIGA K B, GRAFF R E, FEIGER D B, et al. Lifestyle and non-muscle invasive bladder cancer recurrence, progression, and mortality: Available research and future directions[J]. Bladder Cancer, 2020, 6(1): 9-23.

[45] VILLANUEVA C M, ESPINOSA A, GRACIA LAVEDAN E, et al. Exposure to widespread drinking water chemicals, blood inflammation markers, and colorectal cancer[J]. Environ Int, 2021, 157: 106873.

[46] ElTAWIL A M. Colorectal cancers and chlorinated water [J]. World J Gastrointest Oncol, 2016, 8(4): 402-409.

[47] REZAEI N, SHARAFKHAH M, FARAHMAND Y, et al. Population attributable fractions of cancer mortality related to indoor air pollution, animal contact, and water source as environmental risk factors: Findings from the golestan cohort study[J]. PLoS One, 2024, 19(6): e0304828.

[48] IHENACHO U, TSENG C, WU J, et al. Abstract A048: Association between ambient particulate matter and colorectal cancer incidence: The multiethnic cohort study[J]. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2024, 33 (9_Supplement): A048.

[49] ZHAO D, ZHU M. Invisible foes: How air pollution and lifestyle conspire in the rise of colorectal cancer[J]. QJM, 2025.

[50] CHENG H J, HSU W L, LIN P, et al. Involvement of autophagy and gut dysbiosis in ambient particulate matter-induced colonic inflammation[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2024, 286: 117171.

[51] XIE P P, ZONG Z Q, QIAO J C, et al. Exposure to pesticides and risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Environ Pollut, 2024, 345: 123530.

[52] SARKAR S, MUKHERJEEM S, ROY K, et al. Evaluation of role of heavy metals in causation of colorectal cancer[J]. J Evol Med Dent Sci, 2020.

[53] QAYYUM M A, FAROOQ T, BAIG A, et al. Assessment of essential and toxic elemental concentrations in tumor and non-tumor tissues with risk of colorectal carcinoma in Pakistan[J]. J Trace Elem Med Biol, 2023, 79: 127234.

[54] DZIUBAŃSKA KUSIBAB P J, BERGER H, BATTISTINI F, et al. Colibactin DNA-damage signature indicates mutational impact in colorectal cancer[J]. Nat Med, 2020, 26(7): 1063-1069.

[55] WU S, MORIN P J, MAOUYO D, et al. Bacteroides fragilis enterotoxin induces c-Myc expression and cellular proliferation[J]. Gastroenterology, 2003, 124(2): 392-400.
[56] RUBINSTEIN M R, WANG X, LIU W, et al. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/β - catenin signaling via its FadA adhesin[J]. Cell Host Microbe, 2013, 14(2): 195-206.
[57] LU R, WU S, ZHANG Y G, et al. Enteric bacterial protein AvrA promotes colonic tumorigenesis and activates colonic beta-catenin signaling pathway[J]. Oncogenesis, 2014, 3(6): e105.
[58] WANG X, HUYCKE M M. Extracellular superoxide production by enterococcus faecalis promotes chromosomal instability in mammalian cells[J]. Gastroenterology, 2007, 132(2): 551-561.
[59] GEIS A L, FAN H, WU X, et al. Regulatory T-cell response to enterotoxigenic bacteroides fragilis colonization triggers IL17 dependent colon carcinogenesis[J]. Cancer Discov, 2015, 5(10): 1098-1109.
[60] CHEN S, ZHANG L, LI M, et al. Fusobacterium nucleatum reduces METTL3-mediated m(6)A modification and contributes to colorectal cancer metastasis[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1248.
[61] SHAVALEH R, KAMANDI M, FEIZ DISFANI H, et al. Association between JC virus and colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis[J]. Infect Dis, 2020, 52(3): 152-160.
[62] JAFARI MASKOUNI E, JAMALVANDI T, TABATABAEI F, et al. Association between Epstein-Bar virus and colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Microb Pathog, 2023, 179: 106087.
[63] ZHENG H C, XUE H, SUN H Z, et al. The potential oncogenic effect of tissue-specific expression of JC polyoma T antigen in digestive epithelial cells[J]. Transgenic Res, 2023, 32(4): 305-319.
[64] ZHANG X, YU D, WU D, et al. Tissue-resident Lachnospiraceae family bacteria protect against colorectal carcinogenesis by promoting tumor immune surveillance [J]. Cell Host Microbe, 2023, 31(3): 418-432.e8.
[65] WALUGA M, ZORNIAK M, FICHNA J, et al. Pharmacological and dietary factors in prevention of colorectal cancer[J]. J Physiol Pharmacol, 2018, 69(3): 325-336.

（上接第89页）

用机制研究[J]. 生理科学进展, 2023, 54(1): 33-37.
[9] 魏建行, 李利华. 低氧诱导因子HIF-1α与高血压关系的研究进展[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2018, 39(4): 276-281.
[10] ZHU J, KE Y, LIU Q, et al. Engineered *Lactococcus lactis* secreting Flt3L and OX40 ligand for in situ vaccination-based cancer immunotherapy[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 7466.
[11] PENA E, BRITO J, EL ALAM S, et al. Oxidative stress, kinase activity and inflammatory implications in right ventricular hypertrophy and heart failure under hypobaric hypoxia[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 6421.
[12] 秦鹏蕊, 王迦南, 刘诗颖, 等. 模拟海拔5 000 m低氧环境对小鼠肠道免疫和肠道菌群的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(8): 1401-1407.
[13] ZARNDT R, PILOTO S, POWELL F L, et al. Cardiac responses to hypoxia and reoxygenation in Drosophila[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2015, 309(11): R1347-R1357.
[14] SEMENZA G L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine[J]. Cell, 2012,148(3): 399-408.
[15] WILSON W R, HAY M P. Targeting hypoxia in cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(6): 393-410.
[16] 袁芳, 美丽姑·买买提, 徐丽, 等. 间歇性低压低氧预处理对SD大鼠肝脏照射后缺氧诱导因子-1α表达的影响[J]. 医学综述, 2020, 26(8): 1614-1618.
[17] KEITH B, SIMON M C. Hypoxia-inducible factors, stem cells, and cancer[J]. Cell, 2007, 129(3): 465-472.
[18] 马玉滨, 燕速, 于鹏杰, 等. 低氧诱导因子-1α在胃癌组织中表达水平及分子作用机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(12): 1799-1803.
[19] PAPANDREOU I, CAIRNS R A, FONTANA L, et al. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively down-regulating mitochondrial oxygen consumption[J]. Cell Metab, 2006, 3(3): 187-197.
[20] 丁元, 赵芳芳, 胡江, 等. 不同海拔牦牛肾脏线粒体形态和功能相关基因表达特征分析[J]. 中国畜牧杂志, 2024, 60(11): 262-267.
[21] PARK J, SHIN D W, HAN K, et al. Associations between kidney function, proteinuria, and the risk of kidney cancer: A nationwide cohort study involving 10 million participants[J]. Am J Epidemiol, 2021, 190(10): 2042-2052.
[22] 张子龙. 青海高原地区胃癌患者与健康人群肠道菌群组成特征的相关研究[D]. 兰州: 西北民族大学, 2022.
[23] 何光鹏. 低氧肝癌微环境中巨噬细胞M2型极化的研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
[24] RANKIN E B, GIACCIA A J. Hypoxic control of metastasis[J]. Science, 2016, 352(6282): 175-180.
[25] 熊辉霞, 李占全, 崔森, 等. 青海地区汉族和藏族人群HIF-1α基因rs11549465多态性与慢性高原病的关系[J]. 环境与健康杂志, 2014, 31(11): 999-1002.