

# 中国成年人排便频率与结直肠癌发病风险的前瞻性关联分析

杨淞淳<sup>1</sup> 申泽薇<sup>1</sup> 余灿清<sup>1</sup> 郭彧<sup>2</sup> 卞铮<sup>2</sup> 谭云龙<sup>2</sup> 裴培<sup>2</sup> 魏永越<sup>3</sup> 陈峰<sup>3</sup>  
陈君石<sup>4</sup> 陈铮鸣<sup>5</sup> 吕筠<sup>1,6</sup> 李立明<sup>1</sup> 代表中国慢性病前瞻性研究项目协作组

<sup>1</sup>北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 100191; <sup>2</sup>中国医学科学院, 北京 100730; <sup>3</sup>南京医科大学公共卫生学院生物统计学系 211166; <sup>4</sup>国家食品安全风险评估中心, 北京 100022; <sup>5</sup>英国牛津大学临床与流行病学研究中心纳菲尔德人群健康系 OX3 7LF; <sup>6</sup>北京大学分子心血管学教育部重点实验室 100191

通信作者: 吕筠, Email: lvjun@bjmu.edu.cn

**【摘要】** 目的 分析排便频率与结直肠癌发病风险的前瞻性关联。方法 研究对象来自于中国慢性病前瞻性研究, 基线调查开展的时间为 2004 年 6 月至 2008 年 7 月, 在剔除基线时自报患有恶性肿瘤的个体后, 最终有 510 134 人纳入分析。本研究使用的随访数据截止到 2016 年 12 月 31 日, 采用 Cox 比例风险回归模型计算排便频率和结直肠癌发病的关联。结果 研究对象平均随访 9.9 年, 随访期间 3 056 人发生结直肠癌; 在分癌种分析时, 纳入结肠癌 1 548 例, 直肠癌 1 475 例。控制潜在混杂因素后, 与排便频率基本 1 次/d 者相比, 排便频率 > 1 次/d 者发生结直肠癌、结肠癌和直肠癌的 HR 值分别为 1.24 (95% CI: 1.12 ~ 1.39)、1.12 (95% CI: 0.95 ~ 1.31) 和 1.37 (95% CI: 1.18 ~ 1.59)。按随访时间进行亚组分析, 随访前 5 年对应的 HR 值分别为 1.59 (95% CI: 1.36 ~ 1.86)、1.43 (95% CI: 1.14 ~ 1.80) 和 1.76 (95% CI: 1.41 ~ 2.19); 随访 5 年后, 上述关联均无统计学意义 (交互  $P < 0.05$ )。与排便频率基本 1 次/d 者相比, 排便频率更低者的发病风险无统计学意义。结论 排便频率 > 1 次/d 者在随访前 5 年发生结直肠癌的风险升高。异常增加的排便频率作为一个容易识别的症状, 应该在自我健康管理和结直肠癌早期筛检的实践工作中加以重视。

**【关键词】** 结直肠肿瘤; 排便频率; 队列研究

**基金项目:** 国家重点研发计划精准医学研究重点专项 (2016YFC0900500, 2016YFC0900501, 2016YFC0900504); 国家自然科学基金 (81530088); 中国香港 Kadoorie Charitable 基金; 英国 Wellcome Trust (202922/Z/16/Z, 088158/Z/09/Z, 104085/Z/14/Z)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.04.003

## Association between the frequency of bowel movements and the risk of colorectal cancer in Chinese adults

Yang Songchun<sup>1</sup>, Shen Zewei<sup>1</sup>, Yu Canqing<sup>1</sup>, Guo Yu<sup>2</sup>, Bian Zheng<sup>2</sup>, Tan Yunlong<sup>2</sup>, Pei Pei<sup>2</sup>, Wei Yongyue<sup>3</sup>, Chen Feng<sup>3</sup>, Chen Junshi<sup>4</sup>, Chen Zhengming<sup>5</sup>, Lyu Jun<sup>1,6</sup>, Li Liming<sup>1</sup>, for the China Kadoorie Biobank Collaborative Group

<sup>1</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; <sup>2</sup>Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; <sup>3</sup>Department of Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; <sup>4</sup>China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China; <sup>5</sup>Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford OX3 7LF, UK; <sup>6</sup>Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Sciences, Ministry of Education, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: Lyu Jun, Email: lvjun@bjmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To examine the association between the frequencies of bowel movement (BMF) and the risk of colorectal cancer (CRC). **Methods** In this study, 510 134 participants from the China Kadoorie Biobank (CKB) were included, after excluding those who reported as having been diagnosed with cancer at the baseline survey. The baseline survey was conducted from June 2004 to July 2008. The present study included data from baseline and follow-up until December 31, 2016. We

used the Cox proportional hazards regression models to estimate the *HR* and the 95% *CI* of incident CRC with BMF. **Results** During an average follow-up period of 9.9 years, 3 056 participants were documented as having developed colorectal cancer. In the site-specific analysis, 1 548 colon cancer and 1 475 rectal cancer were included. Compared with participants who had bowel movements on the daily base, the multivariable-adjusted *HR* (95% *CI*) for those who had more than once of BMF were 1.24 (1.12–1.39) for CRC, 1.12 (0.95–1.31) for colon cancer, and 1.37 (1.18–1.59) for rectal cancer. We further examined the association between BMF and CRC, according to the stages of follow-up, the corresponding *HR* (95% *CI*) for CRC, colon and rectal cancer were 1.59 (1.36–1.86), 1.43 (1.14–1.80), and 1.76 (1.41–2.19) for the first five years, while such associations became statistically insignificant in the subsequent follow-up (*P* for all interactions were <0.05), as time went on. As for CRC, colon or rectal cancers among participants who had lower bowel movements, the risks were not significantly different from those who had bowel movements everyday. **Conclusions** Participants who had BMF more than once a day, appeared an increased risk of CRC in the subsequent five years. Since abnormal increase of bowel movements is easily recognizable, programs should be set up on health self-management and early screening for CRC.

**【Key words】** Colorectal neoplasms; Bowel movement frequency; Cohort study

**Fund programs:** National Key Research and Development Program of China (2016YFC0900500, 2016YFC0900501, 2016YFC0900504); National Natural Science Foundation of China (81530088); Kadoorie Charitable Foundation in Hong Kong of China; Wellcome Trust in the UK (202922/Z/16/Z, 088158/Z/09/Z, 104085/Z/14/Z)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.04.003

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球新发病例数居前三位的癌症之一<sup>[1]</sup>。在我国, 结直肠癌在男性和女性中的新发病例数分别位居所有癌症中的第五和第四位<sup>[2]</sup>。结直肠癌患者的生存率与诊断时期直接相关, 早期发现可改善预后<sup>[3]</sup>。排便食物经过消化道的最后阶段, 排便频率和粪便性状是衡量肠道健康的指标之一<sup>[4]</sup>, 也能在一定程度上反映肠道菌群的状况<sup>[5]</sup>, 较低或较高的排便频率均可能与结直肠癌风险存在关联<sup>[6-7]</sup>。已有较多的病例对照研究对排便频率与结直肠癌的关联进行探讨, 也有 Meta 分析结果显示便秘可能与结直肠癌有关<sup>[8]</sup>, 但这些研究均存在回忆偏倚, 仅有的 8 项前瞻性研究结果也不一致<sup>[9-16]</sup>, 且均为国外前瞻性队列研究。本研究旨在利用中国慢性病前瞻性研究 (China Kadoorie Biobank, CKB) 项目的 10 年随访数据, 探究排便频率与结直肠癌发病风险的前瞻性关联。

## 对象与方法

1. 研究对象: CKB 项目在全国 5 个城市和 5 个农村项目地区开展。基线调查的时间是 2004 年 6 月至 2008 年 7 月, 内容包括问卷调查、体格测量和血标本采集。最终项目纳入 512 715 名有完整基线调查数据并签署知情同意书的研究对象。项目介绍参见既往文献<sup>[17-19]</sup>。剔除 BMI 信息缺失 (2 例)、基线调查后即失访 (1 例) 及自报患有恶性肿瘤 (2 578 例) 的研究对象, 共 510 134 人纳入分析。

2. 暴露评价: 基线调查时, 经过统一培训的调查员通过询问获得研究对象的排便频率信息: “通常

情况下, 你一般多久解 1 次大便?”。调查对象可以选择的答案为: “>1 次/d”、“1 次/d”、“隔天 1 次”或“<3 次/周”。

更多其他协变量的评价包括, 基线调查时, 调查员通过问卷收集社会人口学特征 (年龄、性别、文化程度、职业、家庭年收入、婚姻状况), 生活方式 (吸烟、饮酒、体力活动水平<sup>[20]</sup>), 肉类、新鲜蔬菜、新鲜水果的摄入频率, 个人健康情况 (消化性溃疡病史、服药状况), 癌症家族史。身高 (m)、体重 (kg)、腰围 (cm)、臀围 (cm) 均采用统一校正的工具测量。BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) 为体重 (kg) 与身高 (m) 平方的比值, 腰臀比为腰围 (cm) 与臀围 (cm) 的比值。

3. 随访结局评价: 队列成员的发病和死亡信息通过多种途径获取, 包括当地的死亡和常规疾病监测系统、全民医保数据库、以及主动的定向监测。发病或死因分类采用国际疾病分类第 10 版 (ICD-10)。本研究以新发的结直肠癌 (C18~20)、结肠癌 (C18) 以及直肠癌 (C20) 分别作为结局。直肠与乙状结肠连接处的肿瘤 (C19) 发病例数较少, 因此没有单独进行分析。由于少部分研究对象在随访期间记录了 C18~20 中的 2 种或 3 种诊断, 我们在分癌种分析时, 只将最先记录的癌种纳入相应的分析中; 在其他癌种的独立分析中, 该各个体视作未发生研究结局, 随访信息贡献止于最先发生癌种的诊断时间。

4. 统计学分析: 本研究的随访人年从研究对象完成基线调查的时间开始算起, 到最早出现下列任一事件的时间为止: 结直肠癌发病、任意原因死亡、

失访或 2016 年 12 月 31 日。采用 Cox 比例风险模型,以年龄为时间尺度(time scale),计算排便频率与结直肠癌发病的风险比(hazard ratio, HR)及其 95%CI。考虑到不同年龄和 10 个地区发病风险的组别效应,模型以年龄(5 岁 1 组)和项目地区(10 个地区)进行联合分层。

本研究参考既往文献[9-16],分步调整以下可能的混杂因素:模型 1 调整性别(分性别分析时不调整);模型 2 进一步调整文化程度(正规上过小学、小学、初中、高中、大专、大学),职业(农林牧渔劳动者、工人、行政及管理人员、专业技术人员、销售及服务人员、离退休、家务、私营业主、待业/下岗、其他),家庭收入(<2 500、2 500~、5 000~、10 000~、20 000~、≥35 000 元),婚姻状况(已婚、丧偶、分居/离婚、从未结婚),癌症家族史(有、无、缺失值),吸烟(从不/偶尔吸、非因病戒烟、当前吸烟或因病戒烟前 1~、15~ 和 ≥25 支/d),体力活动(MET-h/d);模型 3 进一步调整新鲜蔬菜、新鲜水果、肉类及其制品的摄入频率(每天都吃、摄入频率为 4~6 d/周、1~3 d/周、每月吃数次、不吃/极少吃),饮酒(非每周饮酒、曾经每周饮酒、每周但非每天饮酒、每天纯酒精摄入 <15、15~、30~、≥60 g/d 者);模型 4 进一步调整 BMI (kg/m<sup>2</sup>),腰臀比,以及基线时的消化性溃疡状况(是、否)。另外,按随访期(随访前 5 年,随访 5 年

后)、年龄(<60、≥60 岁)、城乡(农村,城市)进行了亚组分析,比较不同亚组中排便频率与结直肠癌发病风险的关联是否一致。

为检验效应值的稳健性,在模型 4 的基础上又进行了敏感性分析:①剔除基线调查时患有消化性溃疡的个体,并在模型中不再调整消化性溃疡状况作为协变量;②剔除基线调查时患有冠心病、中风/小卒中的个体;③剔除随访前 2 年内发生的病例;④进一步调整大米、腌制蔬菜、杂粮、面食的摄入频率;⑤进一步调整水产或海鲜品、家禽及其制品、豆制品、乳类及其制品、蛋类及其制品的摄入频率;⑥进一步调整辣食的摄入频率;⑦进一步调整饮茶频率、服用心血管病药物及其他营养品的情况。

进行线性趋势检验时,对各排便频率组按类别中点值进行赋值,作为连续变量纳入模型。交互检验采用似然比检验,比较有、无交互项模型间的差异是否有统计学意义。数据分析采用 Stata 15.0 软件进行,双侧检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般情况:各排便频率组在基线调查时的基本特征见表 1。在纳入分析的 510 134 名研究对象中,平均年龄为 52.0 岁,女性占 59.0%,城市居民占 44.1%。与其他排便频率组相比,排便频率 >1 次/d

表 1 CKB 队列人群不同排便频率组的基线特征分布

| 变量                      | >1 次/d      | 1 次/d         | 隔天 1 次      | <3 次/周      | 合计             |
|-------------------------|-------------|---------------|-------------|-------------|----------------|
| 人数(%)                   | 48 926(9.6) | 390 126(76.5) | 48 579(9.5) | 22 503(4.4) | 510 134(100.0) |
| 女性(%)                   | 46.9        | 57.6          | 71.9        | 81.6        | 59.0           |
| 平均年龄(岁)                 | 53.4        | 51.9          | 51.1        | 51.7        | 52.0           |
| 城市(%)                   | 34.3        | 44.8          | 44.8        | 50.6        | 44.1           |
| 初中及以上文化程度(%)            | 46.8        | 49.6          | 49.2        | 48.3        | 49.2           |
| 农业劳动者或工人(%)             | 56.7        | 55.9          | 56.2        | 55.7        | 56.0           |
| 家庭收入 ≥1 万元(%)           | 70.6        | 72.4          | 69.7        | 68.7        | 71.8           |
| 已婚(%)                   | 91.1        | 90.7          | 90.0        | 89.0        | 90.6           |
| 当前吸烟(%)                 |             |               |             |             |                |
| 男性                      | 67.9        | 67.3          | 70.3        | 72.5        | 67.6           |
| 女性                      | 2.7         | 2.8           | 3.0         | 3.4         | 2.8            |
| 每日饮酒(%)                 |             |               |             |             |                |
| 男性                      | 25.0        | 20.7          | 15.0        | 14.3        | 20.7           |
| 女性                      | 1.0         | 1.0           | 0.8         | 0.7         | 0.9            |
| 体力活动水平(MET-h/d)         | 21.5        | 21.2          | 20.8        | 20.3        | 21.1           |
| 每周摄入 4~6 d(%)           |             |               |             |             |                |
| 红肉                      | 46.9        | 47.4          | 46.8        | 45.1        | 47.2           |
| 新鲜蔬菜                    | 98.5        | 98.3          | 98.5        | 98.2        | 98.3           |
| 新鲜水果                    | 27.7        | 28.6          | 27.1        | 24.0        | 28.2           |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 24.5        | 23.7          | 22.9        | 22.6        | 23.7           |
| 腰臀比                     | 0.897       | 0.882         | 0.869       | 0.866       | 0.882          |
| 消化性溃疡(%)                | 4.6         | 3.7           | 4.1         | 5.0         | 3.9            |
| 癌症家族史(%)                | 18.3        | 16.6          | 16.8        | 17.2        | 16.8           |

注:MET:体力活动代谢当量;研究对象人数不作调整,年龄仅调整性别,城市地区仅调整年龄(连续变量)和性别,其余各项均同时调整年龄(连续变量)、性别(分性别分析时不调整)和 10 个项目地区;将各排便频率组按类别中点值赋值后进行线性趋势检验,赋值方式:>1 次/d = 14, 1 次/d = 7, 隔天 1 次 = 4, <3 次/周 = 1.5;除新鲜水果( $P = 0.089$ )外,其他基线特征线性趋势检验  $P < 0.05$

者中男性和农村居民所占的比例最高,平均BMI也最高。在男性中,排便频率>1次/d者中每日饮酒的比例最高。

2. 排便频率与结直肠癌发病风险的关联:研究对象平均随访时间9.9年(标准差1.8年),累计随访5 058 194人年。随访期间共3 056人发生了结直肠癌,其中部分研究对象先后出现2种(532人)或3种(31人)结直肠癌亚类的诊断。按照分癌种分析时以首个诊断为准的原则,最终纳入分析的结肠癌1 548例,直肠癌1 475例。控制潜在混杂因素后,与排便频率基本1次/d者相比,排便频率>1次/d者发生结直肠癌、结肠癌和直肠癌的HR值依次为1.24(95%CI:1.12~1.39)、1.12(95%CI:0.95~1.31)和1.37(95%CI:1.18~1.59);而排便频率更低者的发病风险无统计学意义(表2)。排便频率与结直肠癌风险之间的关联存在有统计学意义的线性趋势。上述关联在男女性间的差异无统计学意义。与排便频率1次/d或隔天1次者相比,排便频率>1次/d者在男性和女性中的HR值分别为:结直肠癌:男性

1.26(95%CI:1.09~1.45),女性1.27(95%CI:1.07~1.49)(交互P=0.972);结肠癌:男性1.19(95%CI:0.97~1.47),女性1.06(95%CI:0.83~1.35)(交互P=0.688);直肠癌:男性1.32(95%CI:1.09~1.61),女性1.50(95%CI:1.19~1.88)(交互P=0.692)。

按随访时间进行亚组分析,在随访前5年,与排便频率1次/d或隔天1次者相比,排便频率>1次/d者发生结直肠癌、结肠癌和直肠癌的风险均显著升高,HR值分别为1.59(95%CI:1.36~1.86)、1.43(95%CI:1.14~1.80)和1.76(95%CI:1.41~2.19);但在随访5年后,其关联无统计学意义(均P>0.05),但存在交互作用(均交互P<0.05)(表3)。按年龄和城乡进行亚组分析时,均未发现有统计学意义的交互作用。

更多敏感性分析显示,在剔除基线时患有消化性溃疡的个体、剔除基线时患有冠心病或中风/小卒中的个体,或额外调整其他潜在混杂因素后,排便频率与各结局之间的效应值均无明显变化。在剔除随访前2年内发生的病例后,原排便频率>1次/d者发生结直肠癌和直肠癌的关联强度减弱。

表2 CKB队列人群中排便频率与结直肠癌风险的前瞻性关联分析

| 模型               | 合计<br>(n=510 134) | >1次/d<br>(n=48 926) | 1次/d<br>(n=390 126) | 隔天1次<br>(n=48 579) | <3次/周<br>(n=22 503) | 趋势性P值  |
|------------------|-------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------|
| <b>结直肠癌</b>      |                   |                     |                     |                    |                     |        |
| 随访人年数            | 5 058 194         | 486 621             | 3 865 664           | 483 328            | 222 581             |        |
| 发病例数             | 3 056             | 400                 | 2 315               | 236                | 105                 |        |
| 粗发病密度(例/1 000人年) | 0.60              | 0.82                | 0.60                | 0.49               | 0.47                |        |
| 模型1              |                   | 1.27(1.14~1.42)     | 1.00                | 0.89(0.78~1.02)    | 0.81(0.67~0.99)     | <0.001 |
| 模型2              |                   | 1.28(1.15~1.42)     | 1.00                | 0.89(0.78~1.02)    | 0.81(0.67~0.99)     | <0.001 |
| 模型3              |                   | 1.27(1.14~1.41)     | 1.00                | 0.90(0.78~1.03)    | 0.82(0.67~1.00)     | <0.001 |
| 模型4              |                   | 1.24(1.12~1.39)     | 1.00                | 0.91(0.80~1.05)    | 0.84(0.69~1.02)     | <0.001 |
| <b>结肠癌</b>       |                   |                     |                     |                    |                     |        |
| 随访人年数            | 5 061 773         | 487 181             | 3 868 356           | 483 535            | 222 702             |        |
| 发病例数             | 1 548             | 180                 | 1 188               | 129                | 51                  |        |
| 粗发病密度(例/1 000人年) | 0.31              | 0.37                | 0.31                | 0.27               | 0.23                |        |
| 模型1              |                   | 1.14(0.97~1.34)     | 1.00                | 0.94(0.78~1.13)    | 0.74(0.56~0.98)     | 0.009  |
| 模型2              |                   | 1.15(0.98~1.34)     | 1.00                | 0.94(0.78~1.13)    | 0.74(0.56~0.99)     | 0.008  |
| 模型3              |                   | 1.14(0.97~1.34)     | 1.00                | 0.94(0.79~1.13)    | 0.75(0.56~0.99)     | 0.010  |
| 模型4              |                   | 1.12(0.95~1.31)     | 1.00                | 0.96(0.80~1.16)    | 0.76(0.58~1.02)     | 0.031  |
| <b>直肠癌</b>       |                   |                     |                     |                    |                     |        |
| 随访人年数            | 5 061 856         | 487 087             | 3 868 456           | 483 626            | 222 686             |        |
| 发病例数             | 1 475             | 214                 | 1 099               | 108                | 54                  |        |
| 粗发病密度(例/1 000人年) | 0.29              | 0.44                | 0.28                | 0.22               | 0.24                |        |
| 模型1              |                   | 1.41(1.21~1.63)     | 1.00                | 0.86(0.71~1.05)    | 0.91(0.69~1.20)     | <0.001 |
| 模型2              |                   | 1.41(1.22~1.64)     | 1.00                | 0.86(0.71~1.05)    | 0.91(0.69~1.20)     | <0.001 |
| 模型3              |                   | 1.40(1.20~1.62)     | 1.00                | 0.87(0.72~1.07)    | 0.92(0.70~1.22)     | <0.001 |
| 模型4              |                   | 1.37(1.18~1.59)     | 1.00                | 0.89(0.73~1.08)    | 0.94(0.71~1.24)     | <0.001 |

注:括号外数据为HR值,括号内数据为95%CI;Cox回归模型以年龄为时间尺度,同时以年龄(5岁1组)和项目地区(10个地区)进行联合分层。模型1调整性别;模型2进一步调整文化程度、职业、家庭收入、婚姻状况、癌症家族史、吸烟、体力活动;模型3进一步调整新鲜蔬菜、新鲜水果、肉类及其制品的摄入频率、饮酒;模型4进一步调整BMI、腰臀比、以及基线时自报消化性溃疡患病情况

表 3 按随访时间对排便频率与结直肠癌的关联进行亚组分析

| 随访时间              | 关联变量              | 合计        | >1次/d             | 1次/d或隔天1次 | <3次/周             | 趋势性P值  | 交互P值   |       |
|-------------------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|--------|--------|-------|
| <b>结直肠癌</b>       |                   |           |                   |           |                   |        |        |       |
| 前5年               | 人数                | 510 134   | 48 926            | 438 705   | 22 503            |        | <0.001 |       |
|                   | 随访人年数             | 2 512 312 | 240 294           | 2 161 825 | 110 192           |        |        |       |
|                   | 发病例数              | 1 236     | 194               | 988       | 54                |        |        |       |
|                   | 粗发病密度(例/1 000人年)  | 0.49      | 0.81              | 0.46      | 0.49              |        |        |       |
|                   | 多变量调整后的HR值(95%CI) | -         | 1.59(1.36 ~ 1.86) | 1.00      | 1.06(0.81 ~ 1.40) | <0.001 |        |       |
|                   | 5年后               | 人数        | 492 721           | 47 013    | 424 221           | 21 487 |        |       |
| 5年后               | 随访人年数             | 2 545 883 | 246 327           | 2 187 167 | 112 388           |        |        |       |
|                   | 发病例数              | 1 820     | 206               | 1 563     | 51                |        |        |       |
|                   | 粗发病密度(例/1 000人年)  | 0.71      | 0.84              | 0.71      | 0.45              |        |        |       |
|                   | 多变量调整后的HR值(95%CI) | -         | 1.04(0.90 ~ 1.20) | 1.00      | 0.70(0.53 ~ 0.92) | 0.097  |        |       |
|                   | <b>结肠癌</b>        |           |                   |           |                   |        |        |       |
|                   | 前5年               | 人数        | 510 134           | 48 926    | 438 705           | 22 503 |        | 0.021 |
| 随访人年数             |                   | 2 513 083 | 240 442           | 2 162 417 | 110 224           |        |        |       |
| 发病例数              |                   | 626       | 88                | 513       | 25                |        |        |       |
| 粗发病密度(例/1 000人年)  |                   | 0.25      | 0.37              | 0.24      | 0.23              |        |        |       |
| 多变量调整后的HR值(95%CI) |                   | -         | 1.43(1.14 ~ 1.80) | 1.00      | 0.91(0.61 ~ 1.37) | 0.003  |        |       |
| 5年后               |                   | 人数        | 493 034           | 47 069    | 424 463           | 21 502 |        |       |
| 5年后               | 随访人年数             | 2 548 690 | 246 739           | 2 189 473 | 112 478           |        |        |       |
|                   | 发病例数              | 922       | 92                | 804       | 26                |        |        |       |
|                   | 粗发病密度(例/1 000人年)  | 0.36      | 0.37              | 0.37      | 0.23              |        |        |       |
|                   | 多变量调整后的HR值(95%CI) | -         | 0.92(0.74 ~ 1.15) | 1.00      | 0.67(0.45 ~ 0.99) | 0.749  |        |       |
|                   | <b>直肠癌</b>        |           |                   |           |                   |        |        |       |
|                   | 前5年               | 人数        | 510 134           | 48 926    | 438 705           | 22 503 |        | 0.008 |
| 随访人年数             |                   | 2 513 105 | 240 412           | 2 162 480 | 110 212           |        |        |       |
| 发病例数              |                   | 594       | 102               | 463       | 29                |        |        |       |
| 粗发病密度(例/1 000人年)  |                   | 0.24      | 0.42              | 0.21      | 0.26              |        |        |       |
| 多变量调整后的HR值(95%CI) |                   | -         | 1.76(1.41 ~ 2.19) | 1.00      | 1.25(0.86 ~ 1.83) | <0.001 |        |       |
| 5年后               |                   | 人数        | 493 072           | 47 064    | 424 509           | 21 499 |        |       |
| 5年后               | 随访人年数             | 2 548 751 | 246 675           | 2 189 602 | 112 474           |        |        |       |
|                   | 发病例数              | 881       | 112               | 744       | 25                |        |        |       |
|                   | 粗发病密度(例/1 000人年)  | 0.35      | 0.45              | 0.34      | 0.22              |        |        |       |
|                   | 多变量调整后的HR值(95%CI) | -         | 1.16(0.95 ~ 1.42) | 1.00      | 0.75(0.50 ~ 1.12) | 0.053  |        |       |

注:多变量模型调整了性别、文化程度、职业、家庭收入、婚姻状况、癌症家族史、吸烟、体力活动、新鲜蔬菜、新鲜水果、肉类及其制品的摄入频率、饮酒、BMI、腰臀比、以及基线时自报消化性溃疡患病情况

### 讨 论

本研究利用CKB项目10年随访数据分析了排便频率与结直肠癌发病风险的关联。结果显示,调整潜在混杂因素后,与排便频率1次/d者相比,基线排便频率>1次/d者在随访前5年发生结直肠癌的风险升高;但随着随访时间的进一步延长,排便频率与结直肠癌风险无统计学意义;而排便频率<3次/周者在整个随访期内发生结直肠癌的风险差异无统计学意义。

既往国外的前瞻性研究关于排便频率与结直肠癌发病风险的关联研究结论并不一致。美国的3项前瞻性队列研究和日本公共卫生中心前瞻性研究(Japan Public Health Center-Based Prospective, JPHC)均未发现较高的排便频率与结直肠癌发病风险之间

存在关联<sup>[9, 12, 15-16]</sup>;而在基于荷兰队列研究(Netherlands Cohort Study, NLCS)的病例队列研究发现,排便频率>1次/d者发生结直肠癌(尤其是远端结肠癌和直肠癌)的风险更高<sup>[14]</sup>,基于英国诺福克队列(European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk, EPIC-Norfolk)的巢式病例对照研究和日本癌症风险评价合作性队列(Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk, JACC)也提示了较高的排便频率者有更高的结直肠癌发病风险<sup>[10, 13]</sup>。不过,除美国护士健康研究(Nurses' Health Study, NHS)和NLCS外,其他研究均未进一步比较近期与远期随访的风险差异。NHS比较了随访前10、11~18、19~28年内不同排便频率人群结直肠癌的发病风险,其差异均无统计学意义<sup>[15]</sup>。NLCS在随访7年后仍能发现,基线排便

约2次/d者与排便频率1次/d者相比,结直肠癌( $HR=1.26, 95\% CI: 1.03 \sim 1.54$ )和直肠癌( $HR=1.47, 95\% CI: 1.04 \sim 2.08$ )发病风险升高;由于NLCS中排便>2次/d者的人数较少,该研究未观察到有统计学显著性的关联<sup>[14]</sup>。

对既往病例对照研究的Meta分析显示,便秘可能是结直肠癌的危险因素<sup>[8]</sup>;但对相关横断面研究进行Meta分析结果则发现,比较因便秘而接受结肠镜检查者与因其他下消化道症状而接受检查者中结肠癌的患病情况,前者的患病风险反而低于后者<sup>[8]</sup>。部分前瞻性研究同样未在低排便频率组观察到有统计学意义的关联。JACC仅在排便频率 $\leq 1$ 次/6d的女性中观察到结直肠癌的风险升高( $HR=2.47, 95\% CI: 1.01 \sim 6.01$ ),但该组实际发生的病例数仅5例,且剔除随访前3年的病例后,该差异无统计学意义<sup>[10]</sup>。日本宫城队列在以排便频率 $\geq 1$ 次/d者为参照组时,观察到排便频率 $< 1$ 次/d者发生结直肠癌( $HR=1.35, 95\% CI: 0.99 \sim 1.84$ ),尤其是结肠癌( $HR=1.47, 95\% CI: 1.00 \sim 2.17$ )的风险可能更高<sup>[11]</sup>。NLCS中观察到排便频率和发生便秘的频率与结直肠癌风险之间的关联均存在有统计学意义的线性趋势,但在较低的排便频率组中未发现有统计学意义的关联<sup>[14]</sup>。

便秘会使粪便中的毒素在结直肠中长期聚集,从而更容易导致结直肠癌<sup>[6]</sup>。但包括本研究在内的多数前瞻性研究都不支持这个假说,而已有病例对照研究难以控制因果倒置的影响<sup>[8]</sup>。也有学者提出腹泻和稀便可能会刺激肠粘膜,诱发肠上皮细胞病理性增殖、肠上皮结构异常和肿瘤形成<sup>[7]</sup>,而刺激物的产生可能与肠道菌群失调密切相关<sup>[21]</sup>。本研究观察到排便频率较高者仅表现为随后中短期内结直肠癌的风险升高,提示排便频率升高可能是肠道菌群失调、癌前病变、癌症早期的症状表现之一<sup>[22]</sup>。

本研究的优势包括大样本的前瞻性设计,随访时间长、观察到的新发结直肠癌数较多,有机会按随访时间进行亚组分析,且在分析中尽可能地控制了已知的混杂因素。本研究存在局限性。首先,排便频率信息通过研究对象自报获得,可能存在无差异错分,使结果趋向于无效假设。其次,本研究仅使用基线调查时的排便频率信息作为暴露分组的依据,无法考虑排便频率随时间的变化情况。最后,基线调查时并未收集通便药的使用情况,也缺乏粪便性状、腹痛、腹胀、便秘与腹泻交替情况等反映肠道健康的其他信息。

综上所述,本研究利用CKB项目近50万人平均随访10年的数据发现,每天排便多次者,未来5年内被诊断为结直肠癌的风险增加。异常增加的排便频率作为一个容易识别的症状,应该在自我健康管理和结直肠癌早期筛查的实践工作中加以重视。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**志谢** 感谢所有参加CKB项目的队列成员和各项目地区的现场调查队调查员;感谢项目管理委员会、国家项目办公室、牛津协作中心和10个项目地区办公室的工作人员

## 参 考 文 献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [2] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] Cancer Research UK. Bowel cancer survival statistics [EB/OL]. (2016-10-05) [2018-08-20]. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer/survival#heading-Three>.
- [4] Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders [J]. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1393-1407.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
- [5] Hadizadeh F, Walter S, Belheouane M, et al. Stool frequency is associated with gut microbiota composition [J]. Gut, 2017, 66(3): 559-560. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311935.
- [6] Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum [J]. Cancer, 1971, 28(1): 3-13. DOI: 10.1002/1097-0142(197107)28:1<3:AID-CNCR2820280104>3.0.CO;2-N.
- [7] Northover J. Causes and control of colorectal cancer. A model for cancer prevention [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1997, 9(3): 317. DOI: 10.1097/00042737-199703000-00021.
- [8] Power AM, Talley NJ, Ford AC. Association between constipation and colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(6): 894-903. DOI: 10.1038/ajg.2013.52.
- [9] Dukas L, Willett WC, Colditz GA, et al. Prospective study of bowel movement, laxative use, and risk of colorectal cancer among women [J]. Am J Epidemiol, 2000, 151(10): 958-964. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010139.
- [10] Kojima M, Wakai K, Tokudome S, et al. Bowel movement frequency and risk of colorectal cancer in a large cohort study of Japanese men and women [J]. Br J Cancer, 2004, 90(7): 1397-1401. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601735.
- [11] Watanabe T, Nakaya N, Kurashima K, et al. Constipation, laxative use and risk of colorectal cancer: The Miyagi Cohort Study [J]. Eur J Cancer, 2004, 40(14): 2109-2115. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.06.014.
- [12] Otani T, Iwasaki M, Inoue M, et al. Bowel movement, state of stool, and subsequent risk for colorectal cancer: The Japan public

health center-based prospective study [J]. *Ann Epidemiol*, 2006, 16(12):888-894. DOI:10.1016/j.annepidem.2006.03.004.

[13] Park JY, Mitrou PN, Luben R, et al. Is bowel habit linked to colorectal cancer? — Results from the EPIC-Norfolk study [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(1):139-145. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.002.

[14] Simons CCJM, Schouten LJ, Weijenberg MP, et al. Bowel movement and constipation frequencies and the risk of colorectal cancer among men in the Netherlands cohort study on diet and cancer [J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 172(12):1404-1414. DOI:10.1093/aje/kwq307.

[15] Zhang XH, Wu KN, Cho EY, et al. Prospective cohort studies of bowel movement frequency and laxative use and colorectal cancer incidence in US women and men [J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(5):1015-1024. DOI:10.1007/s10552-013-0176-2.

[16] Citronberg J, Kantor ED, Potter JD, 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. DOI:10.1038/ajg.2014.233.

[17] Chen ZM, Lee L, Chen JS, et al. Cohort profile: The Kadoorie study of chronic disease in China (KSCDC) [J]. *Int J Epidemiol*, 2005, 34(6):1243-1249. DOI:10.1093/ije/dyi1d74.

[18] Chen ZM, Chen JS, Collins R, et al. China Kadoorie Biobank of 0.5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up [J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(6):1652-1666. DOI:10.1093/ije/dyr120.

[19] 李立明, 吕筠, 郭彧, 等. 中国慢性病前瞻性研究: 研究方法和调查对象的基线特征 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(3):249-255. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.001.

Li LM, Lv J, Guo Y, et al. The China Kadoorie Biobank: related methodology and baseline characteristics of the participants [J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(3):249-255. DOI:10.3760/cmaj.issn.0254-6450.2012.03.001.

[20] 樊萌语, 吕筠, 郭彧, 等. 中国慢性病前瞻性研究: 10 个项目地区成人体力活动和休闲静坐时间特征差异的分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(8):779-785. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.08.002.

Fan MY, Lv J, Guo Y, et al. Regional differences on patterns of physical activity and leisure sedentary time: findings from the China Kadoorie Biobank study, including a million people from 10 regions [J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(8):779-785. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.08.002.

[21] Zou SM, Fang LK, Lee MH. Dysbiosis of gut microbiota in promoting the development of colorectal cancer [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2018, 6(1):1-12. DOI:10.1093/gastro/gox031.

[22] John SKP, George S, Primrose JN, et al. Symptoms and signs in patients with colorectal cancer [J]. *Colorectal Dis*, 2011, 13(1):17-25. DOI:10.1111/j.1463-1318.2010.02221.x.

(收稿日期:2018-09-04)

(本文编辑:李银鸽)

## 中华流行病学杂志第七届编辑委员会成员名单

(按姓氏汉语拼音排序)

|       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 名誉总编辑 | 郑锡文 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 顾问    | 曲成毅 | 王滨有 | 乌正赉 | 张孔来 | 赵仲堂 | 庄辉  |     |     |     |     |
| 总编辑   | 李立明 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 副总编辑  | 曹务春 | 冯子健 | 顾东风 | 何耀  | 贺雄  | 姜庆五 | 汪华  | 徐建国 | 詹思延 |     |
| 编辑委员  | 毕振强 | 蔡琳  | 曹广文 | 曹务春 | 陈峰  | 陈坤  | 陈可欣 | 陈维清 | 程锦泉 | 杜建伟 |
|       | 段广才 | 方向华 | 冯子健 | 龚向东 | 顾东风 | 郭志荣 | 何耀  | 何剑峰 | 贺雄  | 胡东生 |
|       | 胡国良 | 胡永华 | 胡志斌 | 贾崇奇 | 姜宝法 | 姜庆五 | 阚飙  | 康德英 | 李丽  | 李群  |
|       | 李敬云 | 李俊华 | 李立明 | 廖苏苏 | 刘静  | 刘民  | 刘殿武 | 刘天锡 | 卢金星 | 陆林  |
|       | 栾荣生 | 罗会明 | 吕繁  | 吕筠  | 马文军 | 孟蕾  | 米杰  | 潘凯枫 | 祁禄  | 乔友林 |
|       | 邱洪斌 | 仇小强 | 沈洪兵 | 施榕  | 施小明 | 时景璞 | 苏虹  | 谭红专 | 唐金陵 | 汪华  |
|       | 汪宁  | 王蓓  | 王岚  | 王鸣  | 王定明 | 王建华 | 王全意 | 王素萍 | 吴凡  | 吴先萍 |
|       | 吴尊友 | 夏洪波 | 项永兵 | 徐飏  | 徐爱强 | 徐建国 | 许汴利 | 闫永平 | 严延生 | 杨维中 |
|       | 叶冬青 | 于普林 | 于雅琴 | 余宏杰 | 俞敏  | 詹思延 | 张瑜  | 张博恒 | 张建中 | 张顺祥 |
|       | 张作风 | 赵方辉 | 赵根明 | 赵亚双 | 周宝森 | 周晓农 | 朱谦  | 庄贵华 |     |     |