

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.12.018

文章编号: 1005-8982(2016)12-0082-07

蛋白质及碳水化合物摄入量与结直肠癌关系的 meta 分析*

郭添羽¹, 王欣², 侯菲³, 黄昌浩², 袁伟杰²

(1.中南大学湘雅医学院 检验 1501 班,湖南 长沙 410013;2.中南大学湘雅医院 胃肠外科,湖南 长沙 410008;3.大连医科大学附属第一医院 营养科,辽宁 大连 116000)

摘要:目的 探讨蛋白质及碳水化合物的摄入量对结直肠癌发病率的影响,并对性别和结肠直肠进行亚组分析。**方法** 在 Pubmed、Embase 和 Cochrane Library 数据库里通过检索式检索,选取 1991 年 1 月 1 日 -2015 年 12 月 31 日的蛋白质及碳水化合物摄入量与结直肠癌关系的英文文献,筛选文献并对纳入文献进行质量评分和数据提取,使用 Stata 12.0 统计软件进行 meta 分析。**结果** 最终共纳入 22 个研究,16 012 例患者。蛋白质摄入与结直肠癌发生率无关($RR:1.03, 95\%CI:0.85, 1.25$);碳水化合物摄入与结直肠癌发生率无关($RR:1.15, 95\%CI:0.99, 1.33$)。仅分析其中的病例对照研究,碳水化合物摄入可以增加结直肠癌的发生率($RR:1.35, 95\%CI:1.07, 1.69$)。亚组分析显示男性的碳水化合物摄入可以增加结直肠癌的发生率($RR:1.21, 95\%CI:1.01, 1.45$)。然而,碳水化合物相关研究则发现了明显的发表偏倚 Begg($P=0.000$)或 Egger's($P=0.001$)。**结论** 笔者的结论并没有足够的证据说明在目前的研究中蛋白质/碳水化合物摄入与结直肠癌存在关联性,对于该争议还需要进一步随机对照实验及机制研究来考量。

关键词: 蛋白质;碳水化合物;结直肠癌;meta 分析

中图分类号: R735.3

文献标识码: B

Protein/carbohydrate intake and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies*

Tian-yu Guo¹, Xin Wang², Fei Hou³, Chang-hao Huang², Wei-jie Yuan²

(1. Class 1501, Department of Medical Laboratory, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan 410013, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China; 3. Department of Nutriology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China)

Abstract: Objective To explore the association between protein/carbohydrate intake and the risk of colorectal cancer. To explore the effects of sex and tumor site on the risk of colorectal cancer. **Methods** We conducted a meta-analysis of studies published in the database of pubmed, embase and cochrane library between January 1, 1991 and December 31, 2015 to assess the association between protein/carbohydrate consumption and the risk of colorectal cancer via Stata 12.0. **Results** A total of 22 studies and 16,012 cases were included in the meta-analysis. The summary relative risk (RR) indicated no significant association between protein ($RR:1.03, 95\%CI:0.85, 1.25$) and carbohydrate ($RR:1.15, 95\%CI:0.99, 1.33$) intake and the risk of colorectal cancer. A significant positive associa-

收稿日期:2016-04-29

* 基金项目:中南大学湘雅临床大数据系统项目(No:2013-27)

[通信作者] 袁伟杰, E-mail: ywj0927@126.com, Tel:0731-89753507

tion with the risk of colorectal cancer was observed in the case-control studies of carbohydrate intake (RR : 1.35, 95%CI: 1.07, 1.69) and in male subgroup of carbohydrate intake (RR : 1.21, 95%CI: 1.01, 1.45). However, publication bias was evident with either Egger's test ($P = 0.001$) or Begg's test ($P = 0.000$) in studies of carbohydrate.

Conclusions There is not enough evidence to confirm the association between protein/carbohydrate intake and the risk of colorectal cancer in our research. Further studies, especially, randomized, double-blind and placebo-controlled studies, should be performed to explore the new views mentioned in our article.

Keywords: protein; carbohydrate; colorectal cancer; meta-analysis

随着人们生活水平的不断提高,特别是饮食习惯和饮食结构的改变,结直肠癌的发病率和死亡率均呈逐年上升的趋势,如何找到罹患结直肠癌的危险因素,并从病因学上尽早开展一级预防成为临床医师必须面对的问题。

统计资料表明,在结直肠癌发病率高的国家,人均动物蛋白质、动物脂肪的消费量大,与结直肠癌呈正相关。高脂、高蛋白食物能使粪便中甲基胆蒽物质增多。动物实验已表明甲基胆蒽可诱发结直肠癌。此外,相关实验研究表明,肉类、鱼类食物高温烹调产生的热解物中含有多种能诱发大鼠结直肠癌的诱变剂和致癌物质。高纤维和高钙高维生素 D 饮食可减少结直肠癌的发生。但其确切的饮食病因尚不清楚。

最新的动物和人的研究表明,低蛋白高碳水化合物饮食可以使人长寿和健康,反之高蛋白及低碳水化合物饮食会增加罹患癌症的风险,这似乎与大多数人类膳食计划,包括比较流行的阿特金斯健康饮食法背道而驰。该实验认为热量限制和节食能够促进健康的原因是蛋白质摄入的消减并不是曾经坚信不疑的低卡路里饮食。因此,一个既新颖而又富有争议的理念正在酝酿之中,低蛋白高碳水化合物饮食可以延长生命并减少癌症发生^[1]。

饮食和健康之间的关系相当复杂,对于消化道肿瘤的影响更是存在很多迷惑。本文通过采用观察性研究的 Meta 分析方法旨在了解蛋白及碳水化合物摄入对罹患结直肠癌的风险的影响,并进一步验证和探讨其临床价值。

1 资料与方法

根据流行病学对于观察性研究的指导方针,笔者进行了荟萃分析和结果报告。

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 数据库,检索时限为 1991 年 1 月 1 日 -2015 年 12 月 31 日。

PubMed 检索式为:(diet[tiab] OR diets[tiab] OR dietetic [tiab] OR dietary [tiab] OR eating [tiab] OR intake[tiab] OR nutrient*[tiab] OR nutrition[tiab] OR consumption [tiab] OR “food and beverages”[MeSH Terms]) AND (protein[tiab] OR carbohydrate[tiab]) AND (“colorectal Neoplasms” [Mesh] OR malign*[tiab] OR cancer* [tiab]) OR carcinoma* [tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR hyperplasia[tiab]) AND (colon*[tiab] OR rectum[tiab] OR rectal[tiab]) AND (“cohort studies” [mesh] OR “case-control studies”[mesh] OR “comparative study”[pt] OR “risk factors”[mesh] OR “cohort”[tw] OR “compared”[tw] OR “groups”[tw] OR “case control”[tw] OR “multivariate”[tw]) NOT (Meta-Analysis[ptyp] OR Review [ptyp] OR systematic [sb]) NOT (rat OR Rats OR Mouse OR Mice OR pig OR pigs OR cow OR cows OR sheep OR chicken* OR dog OR dogs NOT human [mesh])

Embase 检索式为:(‘diet’:ab,ti OR ‘diets’:ab,ti OR ‘dietetic’:ab,ti OR ‘dietary’:ab,ti OR ‘eating’:ab,ti OR ‘intake’:ab,ti OR ‘nutrient’:ab,ti OR ‘nutrition’:ab,ti OR ‘consumption’:ab,ti OR ‘food and beverages’/exp) AND (‘protein’:ab,ti OR ‘carbohydrate’:ab,ti) and ‘colorectal neoplasms’/exp OR (malign*:ab,ti OR cancer*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR ‘hyperplasia’:ab,ti) AND (colon*:ab,ti OR ‘rectum’:ab,ti OR ‘rectal’:ab,ti)and (‘clinical article’/exp OR ‘controlled study’/exp OR ‘major clinical study’/exp OR ‘prospective study’/exp OR ‘cohort analysis’/exp OR ‘cohort’:ti,ab OR ‘compared’:ti,ab OR ‘groups’:ti,ab OR ‘case control’:ti,ab OR ‘multivariate’:ti,ab NOT ([review]/lim)) NOT (‘rat’:ab,ti OR ‘rats’:ab,ti OR ‘mouse’:ab,ti OR ‘mice’:ab,ti OR ‘pig’:ab,ti OR ‘pigs’:ab,ti OR ‘cow’:ab,ti OR ‘cows’:ab,ti OR

'sheep':ab,ti OR chicken*:ab,ti OR 'dog':ab,ti OR 'dogs':ab,ti NOT 'human'/exp)。

1.2 纳入排除标准

文献选取由 2 名研究者独立完成,如遇分歧,共同讨论或由第 3 方决定。通过阅读题目及摘要等信息排除无关联的文献。检索文献,获得全文并阅读全文,进一步排除不合理和研究意义低的文献。对于数据不全的文献,以邮件方式向作者索取,若无法获取,则排除该文献。合格的研究必须符合下列入选标准:

- ①只限于人类研究,排除研究血清、血浆、尿液或粪便样本;
- ②只包括病例对照和队列研究;
- ③只关注蛋白质和碳水化合物的摄入量;
- ④只研究结直肠癌的发病率;
- ⑤要求报告大于等于 3 个等级的蛋白质和碳水化合物的摄入量,及它们的相对风险(summary relative risks,RRs)/优势比(odds ratios,ORs)和相应的 95%可信区间(confidence interval,CI)。另外,笔者只纳入以英文发表的文献,没有试图寻找未发表的文献。

1.3 数据提取

全文数据提取由 2 名研究者独立完成。每篇确定的文章要求提取出:研究类型(队列或病例对照),第一作者姓氏,出版年份,研究地点,参与者年龄范围,病例数对照数(队列研究为参与者),研究时限,亚组分析,蛋白质或碳水化合物摄入量的分级。对应的 RRs(ORs)和 95%CI。

1.4 统计学方法

笔者提取每个病例对照和 / 或队列研究中最高剂量组相对于最低剂量组的 \hat{RR} / \hat{OR} 及 95%CI, 然后进行二分类 Meta 分析,得到效应量 \hat{RR} / \hat{OR} 合并值,如果这个合并 \hat{RR} / \hat{OR} 值差异有统计学意义,说明暴

露与疾病之类是有关联,就可以进一步进行剂量 - 反应性 meta 分析,否则只进行合并效应量的 meta 分析。笔者使用 Q 检验 ($P < 0.05$) 和 Higgins 的 I^2 指标鉴定研究间的异质性。当 $I^2 > 50\%$ 时,认为存在异质性,则使用随机效应模型,反之使用固定效应模型进行分析。另外笔者绘制漏斗图,使用 Begg 或 Egger's 检验来检测发表偏倚,并创建一个敏感性分析来挖掘可以影响结果的单个研究。亚组分析主要针对性别、肿瘤部位两大方面。

所有统计分析通过 STATA 12.0 统计软件进行数据分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出 470 篇文献,经逐层筛选后,最终纳入 22 篇文献^[2-23],共 16 012 例患者。NOQAS 大致范围在 6 ~ 9 星之间,平均 7.36 星。见图 1 和附表。

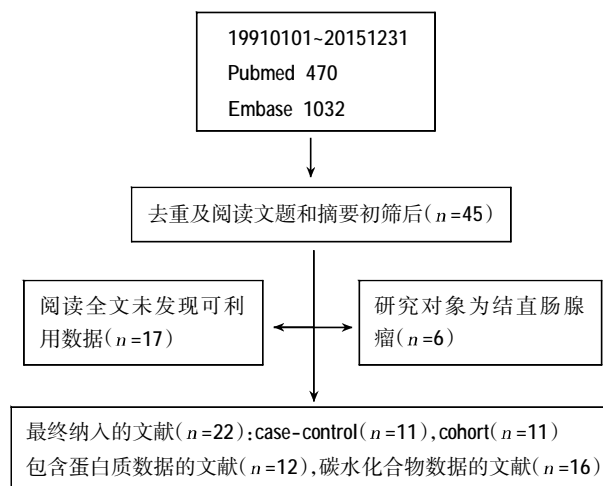


图 1 蛋白质及碳水化合物摄入量与结直肠癌关系的文献筛选流程及结果

附表 22 篇纳入研究的基本特征和质量评估

文献来源和评分	研究地点参与者年龄 / 岁	研究类型和参与者数	亚组分析	OR(95%CI)	RR(95%CI)		摄入量分级
					下限	上限	
Iscovich, J. M. 1992 (6 星)	Argentina	Case-control 110 : 220	Colon	Pro 1.03	0.33	3.21	>140.50 g/d vs ≤89.15 g/d
				Car 4.46	1.45	13.71	>309.70 g/d vs ≤167.41 g/d
Goldbohm, R.A 1994 (7 星)	Netherlands 55~69	Cohort 3.3 y 120 852 : 215	Colon Gender	Pro 0.90	0.57	1.42	90 g/d vs 61 g/d
Slattery, M.L. 1994 (7 星)	American 40~79	Case-control 99 : 179	Gender	Pro Men 3.7	1.3	10.5	Men >99.9 g vs ≤58.7 g
			Age Colon	Women 2.7	0.9	7.7	Women >79.1 g vs ≤49.7 g
Ghadirian, P. 1997 (8 星)	Canada 35~79	Case-control 402 : 668	Colon	Car 0.86	0.59	1.26	Not given
				Pro 1.11	0.77	1.61	
Slattery, M. L. 1997	American	Case-control	Colon	Pro Men 1.73	1.11	2.68	Pro Men >512 kcal/d vs ≤263 kcal/d

续附表

文献来源和评分	研究地点参与者年龄 / 岁	研究类型和参与者数	亚组分析	OR(95%CI)	RR(95%CI)		摄入量分级
					下限	上限	
Slattery, M. L. 1997 (7 星)	30~79 岁	1 993 : 2 410	Gender	Women 0.91	0.56	1.48	Women>399 kcal/dvs≤209 kcal/d
			Age	Car Men 1.47	0.98	2.22	Car Men>1 670 kcal/d vs ≤882 kcal/d
				Women 1.27	0.82	1.97	Women>1 336 kcal/d vs ≤710 kcal/d
Pietinen, P. 1999 (8 星)	Finland	Cohort 8 y	Male	Pro 0.9	0.50	1.50	115.9 g vs 83.8 g
	50~69 岁	29 133 : 185					
Borugian, M. J 2002 (9 星)	Canada	Case-control 473 : 1 192	Gender	Car Men 1.7	1.10	2.70	Men>256 g/d vs ≤192 g/d
			Tumorsite	Women 2.7	1.50	4.80	Women>217 g/d vs ≤160 g/d
Levi, F. 2002 (6 星)	switzerland	Case-control	None	Pro 1.1	0.70	1.70	>372 g/d vs ≤282 g/d
	26~74 岁	286 : 550					
Terry, P. D. 2003 (7 星)	American	cohort 16.5 y	Tumorsite	Car 1.01	0.68	1.51	≥249 g/d vs<143 g/d
	40~59 岁	49 124/616	Female				
Higginbotham, S. 2004(7 星)	American	Cohort 7.9y	Female	Car 2.41	1.10	5.27	267 g/d vs 177 g/d
	>45 岁	38 451 : 174					
Wakai, K. 2006 (8 星)	American	Case-control	Tumor site	Colon Pro 0.74 (0.51~1.07)Car 1.16	0.76	1.79	Not given
			Gender	Rectal Pro 0.71 (0.47~1.06)Car 1.54	0.96	2.47	
Larsson, S. C. 2007 (7 星)	Sweden	cohort	Tumor site	Car 1.10	0.85	1.44	≥246 g/d vs <211 g/d
	40~76 岁	39 227 : 1 997	Female				
Strayer, L. 2007 (8 星)	American	cohort 8.5 y 45 561 : 479	Female	Car 0.70	0.50	0.97	>162 g/d vs <114 g/d
Howarth, N. C. 2008 (9 星)	American	cohort 8 y 191 004 : 2 379	Tumor site	Car Men 1.09	0.84	1.40	Men≥331.2 g/d vs <243.9 g/d
			Gender	Women 0.71	0.53	0.95	Women≥281.1 g/d vs 210.7 g/d
Kabat, G. C. 2008 (7 星)	American	Cohort 7.8 y 158 800 : 147	Tumor site	Car 0.89	0.64	1.25	≥260.1 g/d vs <131.6 g/d
			Female				
Prentice, R. L. 2009 (6 星)	American	cohort 59 105 : 240	Tumor site	Pro Colon 0.96	0.64	1.44	Not given
			Female	Rectum 1.08	0.48	2.41	
Williams, C. D. 2010 (7 星)	American	Case-control 945 : 959	race	Pro Whites 0.57	0.32	1.01	Whites 115.4 g/d vs 47.0 g/d
				African Americans 0.58	0.16	2.10	African Americans 122.0 g/d vs 38.4 g/d
Li, H. L. 2011 (8 星)	China	cohort 9.1 y 73 061 : 475	Tumor site	Car 0.87	0.66	1.15	>292.4 g/d vs ≤253.4 g/d
			Female				
De Stefani, E. 2012 (7 星)	Uruguay	Case-control 611 : 1 362	Tumor site	Car 1.28	0.96	1.70	Not given
Sun, Z. 2012 (7 星)	Canada	Case-control	None	Pro 0.85	0.69	1.00	106.7 g/d vs 68.4 g/d
	20~74 岁	1 760 : 2 481		Car 0.81	0.63	1.00	341.5 g/d vs 229.1 g/d
Sieri, S. 2015 (8 星)	Italy	cohort 11.7 y 47 749 : 421	Tumor site	Car 1.51	0.97	2.34	350 g/d vs 237g/d
Tayyem, R. F. 2015 (8 星)	Jordan	case~control 169 : 248	None	Pro 3.62	1.63	8.04	Not given
				Car 1.41	0.68	2.99	

2.2 Meta 分析结果

17 组数据分析结果显示,蛋白摄入与结直肠癌发生率无关($\hat{R}R:1.03, 95\%CI:0.85, 1.25$),研究之间存在显著的异质性($P=0.001, I^2=58.0\%$)。20 组数据

分析结果显示,碳水化合物摄入与结直肠癌发生率无关($\hat{R}R:1.15, 95\%CI:0.99, 1.33$)。研究之间存在显著的异质性($P=0.000, I^2=67.2\%$),然而仅分析其中的病例对照研究,碳水化合物摄入可以增加结直肠癌的

发生率($\hat{R}R: 1.35, 95\%CI: 1.07, 1.69$),存在显著的异质性($P=0.000, I^2=68.3\%$)。见图 2~3。

笔者还进行蛋白及碳水化合物摄入量与结直肠癌发生率在结肠/直肠间及性别间的亚组分析,结果显

示男性的碳水化合物摄入量可以增加结直肠癌的发生率($\hat{R}R: 1.21, 95\%CI: 1.01, 1.45$),且没有实质性的异质性($I^2=25.6\%, P=0.251$)。其余各亚组差异无统计学意义。见图 4。

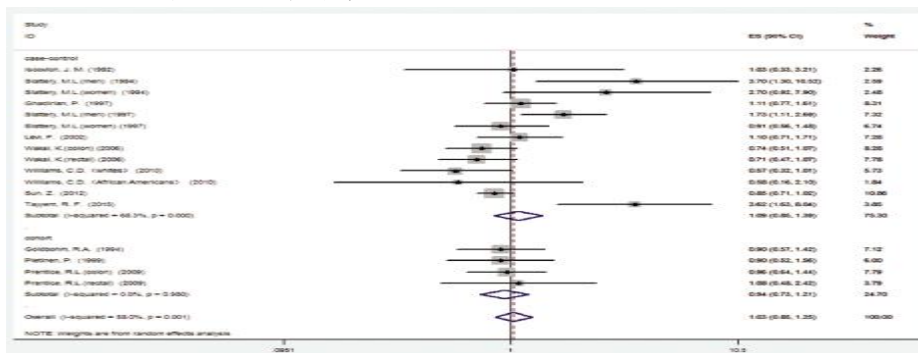


图 2 蛋白质摄入量与结直肠癌发生率的关系

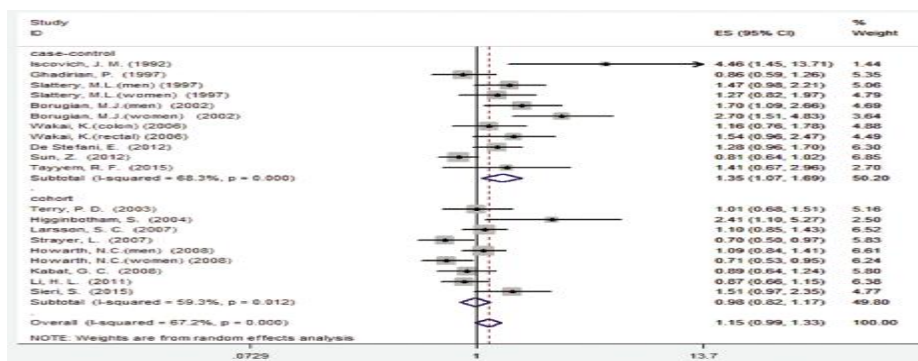


图 3 碳水化合物摄入量与结直肠癌发生率的关系

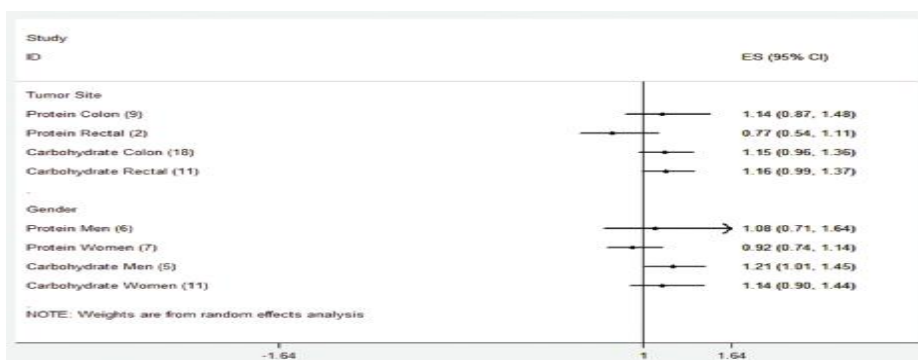


图 4 蛋白及碳水化合物摄入与结直肠癌发生率在结肠/直肠间及性别间的亚组分析

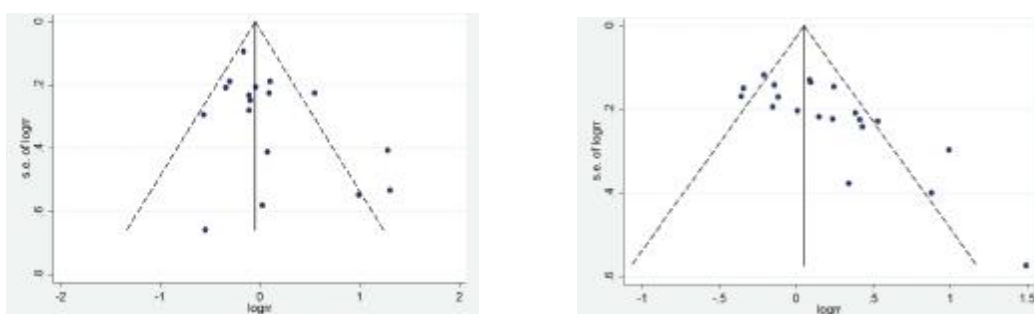


图 5 蛋白质及碳水化合物摄入量与结直肠癌关系的 meta 分析漏斗图

蛋白相关研究未发现明显的发表偏倚 Begg ($P=0.434$)或 Egger's ($P=0.082$)。碳水化合物相关研究发现,明显的发表偏倚 Begg ($P=0.000$)或 Egger's ($P=0.001$)。两组研究漏斗图。敏感性分析并未出现影响结果改变的另类研究。见图 5。

3 讨论

本文采用 meta 分析增大研究样本量,更全面综合地分析蛋白质和碳水化合物摄入与结直肠癌发生率之间的关系,但总的合并结果显示两者与结直肠癌无关联,无法进一步进行剂量 - 反应性 meta 分析。并且研究仍存在各种混杂因素导致的异质性,异质性的产生可能由于病例对照研究和队列研究所采用的研究方法的不同。在各项病例对照研究中笔者发现碳水化合物摄入可以增加结直肠癌的发生率。但存在较为明显的发表偏倚,纳入研究可能由于存在阳性结果而获可得到优先发表,而一些灰色文献尚无法获取。故该结论是否可靠还需更多的研究来证实。

目前,来自澳大利亚悉尼大学的营养生理学家 STEPHEN SIMPSON 和老年学家 DAVID LE COU-TEUR 研究表明,每餐摄入 5~15%蛋白质和 40~60%碳水化合物的老鼠可以活到约 150 周,而每餐摄入 50%蛋白质的老鼠仅能活到约 100 周。而低蛋白高碳水化合物组的老鼠血压水平更低些,更佳的糖耐量,更正常的胆固醇水平,它们的脂肪摄入水平则没有对结果造成多大影响^[24]。南加州大学老年学研究者 VALTER LONGO 和其研究生 MORGAN LEVINE 从 6 381 例参加《美国国家健康与营养调查》的 50 岁以上成人中发现,那些自述有高蛋白饮食习惯(至少有 20%的卡路里来自蛋白质)的 65 岁以下的成人比 10%或更少的卡路里来自蛋白质的成人,具有较高的疾病和死亡风险。同时,据他们调查 18 岁以上的高蛋白饮食者死于癌症的几率可高出 4 倍。然而,对于大于 65 岁的老年人,那些进食高蛋白的人平均寿命更高。因此,蛋白质的价值在老年人群中得到体现。可能原因是老年人对于蛋白质的消化吸收功能降低,所以需要摄入更多^[25]。而碳水化合物的高摄入状态,类似于机体遇到应激性事件时产生的血糖升高,这也许可以解释为什么肥胖的人要比消瘦的人更长寿,这一流行病学家的难题^[1]。

在结直肠癌的发生发展的分子生物学方面,消减蛋白质的摄入可以降低胰岛素样生长因子 -1 (insulin-like growth factor I, IGF- I)的水平,IGF-

I 可以刺激结肠直肠癌的生长,诱导细胞增殖和抑制细胞凋亡,低 IGF-1 水平可以延长寿命并减少结直肠癌及糖尿病的发生^[26]。限制蛋白质的消费又可以减少 mTOR 的产生,mTOR 蛋白是一种细胞周期的激活剂^[27],进而成为一种肿瘤的催化剂,上调蛋白激酶 B/mTOR 信号通路可以增加细胞周期进程,从而引起结直肠癌的发生,并与结直肠癌的侵袭性、恶性度和不良预后有关。同时,研究发现,低 mTOR 可以延长小鼠的寿命,预防肿瘤,抑制胞内磷脂酰肌醇激酶 / 蛋白激酶 B/mTOR 通路为研制新的化疗药物提供思路^[1]。

然而,笔者的结论并没有足够的证据说明在目前的研究中蛋白质 / 碳水化合物摄入与结直肠癌存在关联性。根据调整蛋白质和碳水化合物饮食结构预防结直肠癌的发生方面似乎存在一些依据,但不会成为决定性因素,让每个人保持定量的蛋白及碳水化合物饮食习惯也不切实际,而且不同种族对能量限制可能产生不同的反应。Meta 分析提高分析的样本量,增加了研究结果的可信度,但也积累相应的研究偏倚。所以对于该争议还需要进一步随机对照实验及机制研究来考量。

参 考 文 献:

- [1] COUZIN-FRANKEL J. Nutrition diet studies challenge thinking on proteins versus carbs[J]. Science, 2014, 343(6175): 1068.
- [2] ISCOVICH J M, L'ABBE K A, CASTELLETO R, et al. Colon cancer in Argentina II: risk from fibre, fat and nutrients[J]. Int J Cancer, 1992, 51(6): 858-861.
- [3] GOLDBOHM R A, VAN DEN B P A, VAN' T V P, et al. A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer[J]. Cancer Res, 1994, 54(3): 718-723.
- [4] SLATTERY M L, POTTER J D, SORENSON A W. Age and risk factors for colon cancer (United States and Australia): are there implications for understanding differences in case-control and cohort studies[J]. Cancer Causes Control, 1994, 5(6): 557-563.
- [5] GHADIRIAN P, LACROIX A, MAISONNEUVE P, et al. Nutritional factors and colon carcinoma: a case-control study involving French Canadians in Montreal, Quebec, Canada[J]. Cancer, 1997, 80(5): 858-864.
- [6] SLATTERY M L, CAAN B J, POTTER J D, et al. Dietary energy sources and colon cancer risk[J]. Am J Epidemiol, 1997, 145(3): 199-210.
- [7] PIETINEN P, MALILA N, VIRTANEN M, et al. Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men[J]. Cancer Causes Control, 1999, 10(5): 387-396.

- [8] BORUGIAN M J, SHEPS S B, WHITTEMORE A S, et al. Carbohydrates and colorectal cancer risk among Chinese in north America [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11 (2): 187-193.
- [9] LEVI F, PASCHE C, LUCCHINI F, et al. Macronutrients and colorectal cancer: a Swiss case-control study [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(3): 369-373.
- [10] TERRY P D, JAIN M, MILLER A B, et al. Glycemic load, carbohydrate intake, and risk of colorectal cancer in women: a prospective cohort study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95 (12): 914-916.
- [11] HIGGINBOTHAM S, ZHANG Z F, LEE I M, et al. Dietary glycemic load and risk of colorectal cancer in the women's health study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(3): 229-233.
- [12] WAKAI K, HIROSE K, MATSUO K, et al. Dietary risk factors for colon and rectal cancers: a comparative case-control study [J]. *J Epidemiol*, 2006, 16(3): 125-135.
- [13] LARSSON S C, GIOVANNUCCI E, WOLK A. Dietary carbohydrate, glycemic index, and glycemic load in relation to risk of colorectal cancer in women [J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 165(3): 256-261.
- [14] LORI S, DAVID R, JACOBS J R, et al. Dietary carbohydrate, glycemic index, and glycemic load and the risk of colorectal cancer in the BCDDP cohort [J]. *Cancer Causes Control*, 2007, 18(8): 853-863.
- [15] HOWARTH N C, MURPHY S P, WILKENS L R, et al. The association of glycemic load and carbohydrate intake with colorectal cancer risk in the multiethnic cohort study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(4): 1074-1082.
- [16] KABAT G C, SHIKANY J M, BERESFORD S A, et al. Dietary carbohydrate, glycemic index, and glycemic load in relation to colorectal cancer risk in the women's health initiative [J]. *Cancer Causes Control*, 2008, 19(10): 1291-1298.
- [17] PRENTICE R L, SHAW P A, BINGHAM S A, et al. Biomarker-calibrated energy and protein consumption and increased cancer risk among postmenopausal women [J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 169(8): 977-989.
- [18] WILLIAMS C D, SATIA J A, ADAIR L S, et al. Associations of red meat, fat, and protein intake with distal colorectal cancer risk [J]. *Nutr Cancer*, 2010, 62(6): 701-709.
- [19] LI H L, YANG G, SHU X O, et al. Dietary glycemic load and risk of colorectal cancer in Chinese women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(1): 101-107.
- [20] DE STEFANI E, RONCO A L, BOFFETTA P, et al. Nutrient-derived dietary patterns and risk of colorectal cancer: a factor analysis in Uruguay [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(1): 231-235.
- [21] SUN Z, LIU L, WANG P P, et al. Association of total energy intake and macronutrient consumption with colorectal cancer risk: results from a large population-based case-control study in Newfoundland and Labrador and Ontario, Canada [J]. *Nutr J*, 2012, 11: 18.
- [22] SIERI S, KROGH V, AGNOLI C, et al. Dietary glycemic index and glycemic load and risk of colorectal cancer: results from the EPIC-Italy study [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(12): 2923-2931.
- [23] TAYYEM R F, BAWADI H A, SHEHADAH I N, et al. Macro-and micronutrients consumption and the risk for colorectal cancer among Jordanians [J]. *Nutrients*, 2015, 7(3): 1769-1786.
- [24] SOLON-BIET S M, MITCHELL S J, COOGAN S C, et al. Dietary protein to carbohydrate ratio and caloric restriction: comparing metabolic outcomes in mice [J]. *Cell Rep*, 2015, 11(10): 1529-1534.
- [25] LEVINE M E, SUAREZ J A, BRANDHORST S, et al. Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(3): 407-417.
- [26] ERARSLAN E, CO?KUN Y, T?RKAY C, et al. IGF-I levels and visceral fat accumulation in colonic neoplasia [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2014, 38(1): 99-105.
- [27] FONTANA L, ADELAIYE R M, RASTELLI A L, et al. Dietary protein restriction inhibits tumor growth in human xenograft models [J]. *Oncotarget*, 2013, 4(12): 2451-2461.

(张蕾 编辑)