

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.33.025

变应性疾病与结直肠癌相关性的 Meta 分析*

张江国,吕 红,吉明柱[△]
(广东省深圳市蛇口人民医院消化内科 518052)

[摘要] **目的** 通过 Meta 分析明确变应性疾病与结直肠癌发生风险及预后的关系。**方法** 计算机检索 PubMed、Medline、Embase、Web of Science、万方数据库、中国知网,时限为 1988 年 1 月至 2015 年 10 月。通过纳入及排除标准筛选文献及提取资料。采用 Stata12.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 16 篇文献(11 项队列研究、5 项病例对照研究)。Meta 分析结果显示,变应性疾病患者结直肠癌发生风险要明显低于对照组($OR=0.88,95\%CI:0.80\sim0.98,P<0.05$);分层分析发现,枯草热($OR=0.93,95\%CI:0.87\sim0.99,P<0.05$)及变应性皮炎患者($OR=0.73,95\%CI:0.56\sim0.95,P<0.05$)结直肠癌发生风险低于对照组。变应性疾病患者结直肠癌死亡风险明显低于对照组($OR=0.73,95\%CI:0.85\sim0.97,P<0.05$)。**结论** 变应性疾病患者可能通过增强免疫系统的识别能力及破坏肿瘤细胞进而降低结直肠癌发生风险及死亡风险。

[关键词] 变应性疾病;结直肠癌;Meta 分析

[中图分类号] R593.1;R735.3+5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)33-4684-04

Correlation between allergic diseases and colorectal cancer:a meta analysis*

Zhang Jiangguo,Lv Hong,Ji Mingzhu[△]
(Department of Gastroenterology,Shekou People's Hospital,Shenzhen,Guangdong 518052,China)

[Abstract] **Objective** To definite the correlation between allergic diseases with the occurrence risk and prognosis of colorectal cancer by meta analysis. **Methods** The databases of PubMed,MEDLINE,EMBASE,Web of Science,CNKI and Wanfang data were retrieved by computer. The time limit was from January 1988 to October 2015. The literatures were screened and the data were extracted according to the inclusion and exclusion criteria. The meta analysis was performed by using STATA12.0 software. **Results** A total of 16 articles(11 cohort studies,5 case-control studies)were included in this study. The meta analysis showed that the risk of colorectal cancer occurrence in the patients with allergic diseases was significantly lower than that of the control group($OR=0.88,95\%CI:0.80-0.98,P<0.05$;the stratified analysis found that the risk of colorectal cancer occurrence in the patients with hay fever($OR=0.93,95\%CI:0.87-0.99,P<0.05$)and patients with allergic dermatitis($OR=0.73,95\%CI:0.56-0.95,P<0.05$) were lower than that of the control group. Compared with the control group,the death risk of colorectal cancer in the patients with allergic diseases was significantly lower than that of the control group($OR=0.73,95\%CI:0.85-0.97,P<0.05$). **Conclusion** The patients with allergic diseases may reduce the occurrence risk and death risk of colorectal cancer through enhancing the recognition ability of immune system and destroying tumor cells.

[Key words] allergic disease;colorectal cancer;meta analysis

变应性疾病,如哮喘、枯草热和变应性皮炎等,能否增加或减少结直肠癌的发生率及死亡风险一直是人们关注的热点^[1]。有报道指出变应性疾病与结直肠癌发生无相关性^[2],有报道指出变应性疾病可降低结直肠癌发生的风险^[3],同时也有报道指出,其会增加结直肠癌发生的风险^[4]。变应性疾病与结直肠癌死亡风险的相关性研究结果也不一致^[5-6]。本研究通过 Meta 分析探讨变应性疾病和结直肠癌发生及死亡风险的关系。

1 资料与方法

1.1 文献检索

以“atopic disease,allergy,asthma,hay fever,atopic dermatitis,colorectal cancer,morbidity,incidence,mortality”为英文检索词,检索 PubMed、Medline、Embase、Web of Science 数据库。以“变应性疾病、过敏、哮喘、枯草热、变应性皮炎、结直肠癌、发病率、发生率、病死率”为中文检索词检索,检索万方数据库、中国知网。检索时限均从 1988 年 1 月至

2015 年 10 月。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准

(1)已发表的有关变应性疾病与结直肠癌关系的文献;(2)结直肠癌患者均经活检或手术取病理组织检查明确其诊断;(3)有明确的变应性疾病纳入标准;(4)队列研究或病例对照;(5)原始数据提供比值比(OR)、相对危险度(RR)、风险比值(HR)、标化发病比(SIR)及 95%可信区间($95\%CI$)。

1.2.2 排除标准

(1)基础及动物研究;(2)会议、摘要、综述、信息不全的文献;(3)无对照组的文献;(4)未提供相关数据的文献;(5)重复发表的文献。

1.2.3 文献质量评价与资料提取

据纽卡斯卡-渥太华质量评价表(NOS)对所有文献进行评分,共 9 分,总分大于或等于 5 分者,可认为其可靠。2 名评价人员使用统一的表格,提取数

* 基金项目:2015 年度深圳市卫生计生系统科研项目基金支持(201505027)。 作者简介:张江国(1980—),博士,主治医师,主要从事早期结直肠癌筛查等研究。 [△] 通讯作者,E-mail:277100916@qq.com。

据及相关资料,遇有分歧由第 3 位评价员协调解决。提取的文献资料主要包括发表年份、第一作者、终点事件、样本量、国家、性别、随访时间、研究类型、变应性疾病纳入标准、校正混杂因素、效应值及 95%CI。

1.3 统计学处理 采用 Stata12.0 软件进行统计分析,分析的效应量为各个研究的 OR、HR、RR、SIR 值及各效应值的 95%CI。对纳入文献的各个效应量进行异质性检验($P<0.05$, $I^2>50\%$,存在异质性; $P\geq 0.05$, $I^2\leq 50\%$,不存在异质性),纳入的研究间如存在异质性,使用随机效应模型进行合并数据;如不存在异质性,使用固定效应模型进行合并数据。通过亚组分析及敏感性分析探讨异质性来源。运用 Begg 检验和 Egger 检验进行发表偏倚评估。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索结果 获得相关文献 1 063 篇,浏览其文题及摘要后,获得可能相关的 23 篇文献,阅读全文后发现,有 2 篇文献未能得到相关数据,5 篇文献为综述及 Meta 分析,最终有 16 篇文献^[2-17]符合本次 Meta 分析的纳入标准,包括 11 项队列研究、5 项病例对照研究,文献发表年限为 1988~2015 年,文献筛选的流程及结果见图 1。

2.2 文献基本特征及质量评价 纳入研究的基本特征见表 1。15 项研究(15 份数据)有关变应性疾病患者结直肠癌发生风险;3 项研究(4 份数据)有关变应性疾病患者结直肠癌死亡风险。研究人群主要分布在欧洲、美国及澳大利亚和中国台湾。2 篇文献根据国际疾病分类(ICD)诊断变应性疾病,14 篇文献是根据医疗记录及自我回忆报告诊断变应性疾病。所有文献中结直肠癌的诊断均依据病理组织学报告。各项研究均有混杂因素校准。根据 NOS 评价中病例对照研究及队列研究

量表评分,纳入文献得分均大于 5 分。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 变应性疾病与结直肠癌关系 (1)结直肠癌发生风险:纳入的 15 项研究(15 份数据)间存在明显异质性($I^2=78.5\%$, $P<0.05$),故采用随机效应模型进行数据合并及分析,结果显示变应性疾病组结直肠癌发生风险明显低于对照组,合并后 OR 值为 0.88(95%CI:0.80~0.98, $P<0.05$),差异具有统计学意义(图 2)。未发现变应性疾病与结直肠癌侵袭及转移有关的文献,故未进行该项 Meta 分析。(2)结直肠癌死亡风险:纳入的 3 项研究(4 份数据)间不存在异质性($I^2=45.3\%$, $P=0.14$),为确保统计学有效性,仍采用随机效应模型进行数据合并及分析。结果显示,与对照组相比,变应性疾病组患者结直肠癌死亡风险明显降低($OR=0.73$,95%CI:0.85~0.97, $P<0.05$),见图 3。

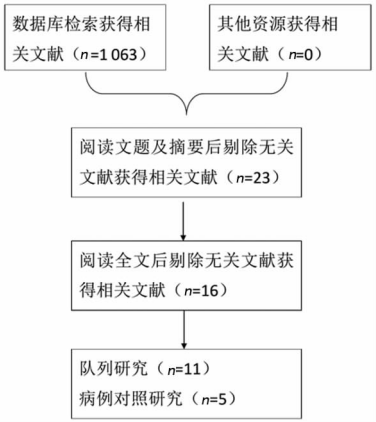


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	年份	样本量 (n)	终点 事件	国家	研究 类型	研究 年限	变应性疾病 纳入标准	校准 因素	质量 评分	OR	95%CI
Whorter 等 ^[2]	1988	6 913	发病	美国	队列	10	哮喘、枯草热等	年龄、种族等	8	1.69	0.92~3.11
Vecchia 等 ^[7]	1991	2 579	发病	意大利	病例对照	5	药物过敏	年龄、性别等	7	0.70	0.53~0.93
Mills 等 ^[8]	1992	34 198	发病	美国	队列	6	哮喘、枯草热	年龄、性别等	8	0.96	0.68~1.34
Köllen 等 ^[9]	1993	64 346	发病	瑞典	队列	14	哮喘	年龄、性别	8	0.66	0.54~0.80
Vesterinen 等 ^[4]	1993	77 952	发病	芬兰	队列	15	哮喘	年龄、性别	6	1.23	1.11~1.35
Eriksson 等 ^[10]	1995	6 593	发病	瑞典	队列	16	哮喘、鼻炎、荨麻疹	病因、性别	6	1.11	0.01~229.01
Negri 等 ^[11]	1999	6 107	发病	意大利	病例对照	4	哮喘、特应性皮炎等	年龄、性别等	7	0.8	0.63~1.00
Alison 等 ^[12]	2003	3 308	发病	澳大利亚	队列	18	哮喘、枯草热等	年龄、体质指数等	8	0.87	0.50~1.50
González-Pérez 等 ^[13]	2006	25 263	发病	英国	病例对照	7	哮喘	年龄、性别等	8	0.86	0.70~1.06
Wang 等 ^[14]	2006	5 643	发病	德国	病例对照	2	哮喘、枯草热及特应性皮炎	年龄、性别等	7	1.03	0.80~1.34
Kune 等 ^[15]	2007	1 442	发病	澳大利亚	病例对照	1	哮喘、过敏、枯草热	年龄、性别	6	0.84	0.70~1.02
Prizment 等 ^[16]	2007	21 292	发病	美国	队列	8	哮喘、花粉热、湿疹等	年龄、吸烟等	8	0.74	0.59~0.94
Hwang 等 ^[3]	2012	367 179	发病	中国台湾	队列	12	哮喘、特应性皮炎等	年龄、性别	8	0.84	0.75~0.94
Jacobs 等 ^[5]	2013	174 917	发病	美国	队列	15	哮喘、枯草热	年龄、性别等	8	0.94	0.85~1.03
Tambe 等 ^[17]	2015	4 834	发病	美国	队列	17	哮喘、枯草热、食物过敏等	年龄、性别等	8	0.86	0.8~0.92
Turner 等 ^[6]	2005	1 102 247	死亡	美国	队列	18	哮喘	年龄、性别	8	0.92	0.86~0.98
Jacobs 等 ^[5]	2013	102 391	死亡	美国	队列	13	哮喘、枯草热	年龄、性别等	8	0.96	0.89~1.04
Jacobs 等 ^[5]	2013	1 102 092	死亡	美国	队列	26	哮喘、枯草热	年龄、性别等	8	0.91	0.81~1.02
Tambe 等 ^[17]	2015	1 363	死亡	美国	队列	17	哮喘、枯草热、食物过敏等	年龄、性别等	8	0.80	0.70~0.91

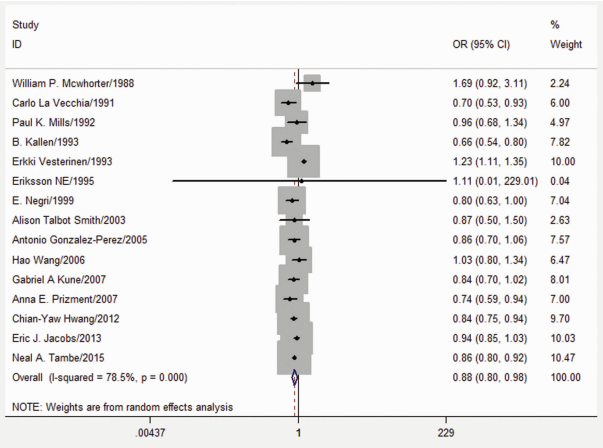


图 2 变应性疾病组与非变应性疾病组结直肠癌发生风险的 Meta 分析

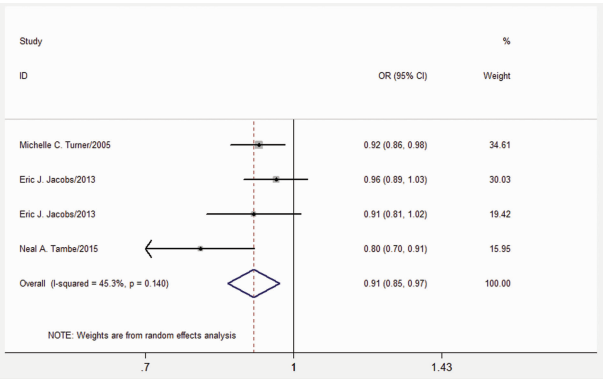


图 3 变应性疾病组与非变应性疾病组结直肠癌死亡风险的 Meta 分析

2.3.2 分层分析 根据研究人群特点进行分层分析,结果见表 2。按研究类型分组后,分层分析结果显示,队列研究异质性为 $I^2=84.4\%$, $P<0.05$,队列研究所含变应性疾病患者结直肠癌发生风险低于对照组,但差异无统计学意义($OR=0.90, 95\%CI: 0.79\sim1.03, P\geq 0.05$); Vesterinen 等^[4]的研究可能为引起异质性的主因,剔除该研究后异质性为 $I^2=54.0\%$, $P<0.05$,较剔除前明显下降,剔除后进行队列研究合并 OR 值,结果显示 $OR=0.85 (95\%CI: 0.77\sim0.93, P<0.05)$,差异具有统计学意义,且与总体结果相似。病例对照研究所含变应性疾病患者结直肠癌疾病发生风险较对照组明显降低($OR=0.84, 95\%CI: 0.76\sim0.94, P<0.05$),差异有统计学意义。按性别分组后,分层分析结果显示,男性及女性变应性疾病患者结直肠癌发生风险均低于对照组,但差异无统计学意义(男 $OR=0.88, 95\%CI: 0.76\sim1.02, P\geq 0.05$; 女 $OR=0.96, 95\%CI: 0.81\sim1.13, P\geq 0.05$)。按变应性疾病类别分组后,分层分析结果显示,哮喘患者结直肠癌发生风险低于对照组,但差异无统计学意义($OR=0.92, 95\%CI: 0.78\sim1.08, P\geq 0.05$); 枯草热及变应性皮炎患者结直肠癌疾病发生风险均较对照组明显降低(枯草热 $OR=0.93, 95\%CI: 0.87\sim0.99, P<0.05$; 变应性皮炎 $OR=0.73, 95\%CI: 0.56\sim0.95, P<0.05$),差异有统计学意义。按肿瘤病变部位分组后,分层分析结果显示,变应性疾病患者结肠癌及直肠癌发生风险均低于对照组,但差异无统计学意义(结肠癌 $OR=0.94, 95\%CI: 0.81\sim1.10, P\geq 0.05$; 直肠癌 $OR=0.88, 95\%CI: 0.71\sim$

$1.10, P\geq 0.05$)。

表 2 亚组分析结果

项目	研究数	OR	(95%CI)	P	异质性	
					I ² (%)	P
研究类型						
队列研究	10	0.9	0.79~1.03	≥0.05	84.4	<0.05
病例对照研究	5	0.84	0.76~0.94	<0.05	5.4	0.37
性别						
男	6	0.88	0.76~1.02	≥0.05	64.0	<0.05
女	7	0.96	0.81~1.13	≥0.05	74.9	<0.05
疾病类型						
哮喘	11	0.92	0.78~1.08	≥0.05	77.6	<0.05
枯草热	6	0.93	0.87~0.99	<0.05	0	0.98
变应性皮炎	3	0.73	0.56~0.95	<0.05	0	0.74
病变部位						
结肠	6	0.94	0.81~1.1	≥0.05	62.8	<0.05
直肠	7	0.88	0.708~1.1	≥0.05	35.5	0.16

2.3.3 敏感性分析 虽然已将纳入的 15 项有关结直肠癌发生风险的研究,按研究类型、性别、变应性疾病类别、肿瘤部位的不同,分亚组进行定量合并分析,但各亚组内异质性检验仍有显著性,见表 2。因此,采用逐一排除方法进行敏感性分析,结果发现 Vesterinen 等^[4]的研究可能是异质性的主要来源。剔除 Vesterinen 的研究后,再行 Meta 分析,采用随机效应模型,结果显示 $OR=0.86 (95\%CI: 0.82\sim0.90, P<0.05)$ 。与剔除该研究前的结果相似,且差异具有统计学意义。另外,异质性检验提示,其余 14 篇文献(14 份数据)异质性明显下降($I^2=21.5\%$, $P\geq 0.05$)。有关结直肠癌死亡风险的研究,各研究不具有明显异质性($I^2=45.3\%$, $P\geq 0.05$)。上述结果表明,本研究定量合并分析结果较为稳定、可靠。

2.3.4 发表偏倚检测 通过 Begg 检验($P=0.37$)和 Egger 检验($P=0.65$)均提示不存在发表偏倚。发表偏倚的漏斗图结果见图 4。

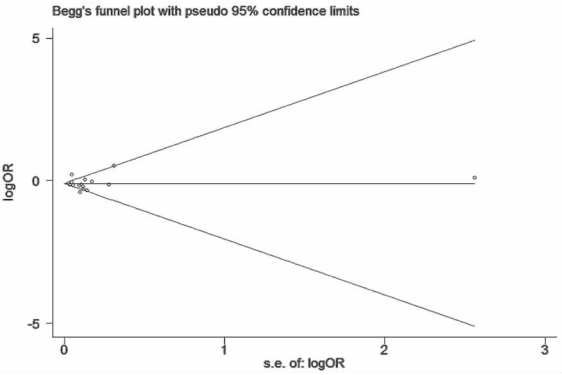


图 4 Begg 检验漏斗图

3 讨 论

本文通过纳入相关的队列研究、病例对照研究进行 Meta 分析,探讨变应性疾病与结直肠癌发生、死亡风险之间可能存在的关系。Meta 分析结果显示,变应性疾病患者结直肠癌发生风险及死亡风险明显低于对照组,这与大多数研究报道相一致,提示变应性疾病对结直肠癌发病有抑制作用。这可能与变应性疾病患者通过增强免疫系统的识别能力及破坏肿瘤细胞

进而降低结直肠癌发生风险及死亡风险^[18]。其可能的分子机制为:(1)免疫球蛋白 E 介导的超敏反应以及免疫球蛋白和肿瘤细胞复合物激活的过度的 Th2 型反应所表现出的抗肿瘤效应;(2)免疫球蛋白 E 介导的细胞毒作用直接的抗癌作用;(3)黏膜表面的过敏反应和炎性反应可以更快速地清除致突变物质进而减少细胞突变^[17]。

尽管相关 Meta 分析曾得出结论:变应性疾病与结直肠癌无明显相关性^[19],但随着最新的大样本队列研究及病例对照研究结果的出现,这一结论有所改变。文献[3,5,17]报道变应性疾病患者结直肠癌发生风险较对照组明显下降。本 Meta 分析中,根据研究类别不同,分层分析发现队列研究异质性大,且合并 OR 值降低具有临界统计学意义,剔除引起明显异质性的一项研究后,队列研究的合并 OR 值具有统计学意义。哮喘患者的结直肠癌发生风险较对照组下降,但 P 值具有临界统计学意义,这可能与哮喘患者纳入诊断的标准差异及自我回忆性报告的误差有关,需要进一步进行相关前瞻性队列研究明确哮喘与结直肠癌之间的关系。枯草热及变应性皮炎患者结直肠癌发生风险较对照明显下降,这与最近几则报道一致^[3,17]。而根据性别及肿瘤发生部位等分层分析后合并 OR 值,均无统计学差异,提示性别等因素在分层中不具有明显意义。变应性疾病患者结直肠癌死亡风险较对照明显下降,与相关报道一致^[6,17]。尽管本研究纳入分析结直肠癌死亡风险的文献仅有 3 篇(4 份数据),但样本量为 577 023 例,仍可认为该结论可靠。

本 Meta 分析异质性较大($I^2 = 78.5\%$, $P < 0.05$),通过敏感性分析发现, Vesterinen 等^[4]的研究对异质性具有较大影响。分析 Vesterinen 的文献发现,其纳入研究对象来自芬兰,该国家的气候寒冷,且该文献的统计标准为标化发病率(SIR),这可能为其异质性较大的原因。尽管如此,单纯因为统计学的异质性就排除这项研究并不合理,有文献指出对流行病学的数据进行 Meta 分析,存在异质性有其有益的一方面^[20]。因此,本 Meta 分析并未排除此项研究,当存在统计学异质性时,采用随机效应模型计算合并效应量及 95%CI。

综上所述,变应性疾病患者结直肠癌发生风险及死亡风险降低,但仍有待更多前瞻性研究进一步证实。

参考文献

- [1] Turner MC,Chen Y,Krewski D,et al. An overview of the association between allergy and cancer[J]. Int J Cancer, 2006,118(12):3124-3132.
- [2] Whorter MC,William P. Allergy and risk of cancer. A prospective study using NHANESI followup data [J]. Cancer,1988,62(2):451-455.
- [3] Hwang CY,Chen YJ,Lin MW,et al. Cancer risk in patients with allergic rhinitis,asthma and atopic dermatitis: a nationwide cohort study in Taiwan[J]. Int J Cancer, 2012,130(5):1160-1167.
- [4] Vesterinen E,Pukkala E,Timonen T,et al. Cancer incidence among 78 000 asthmatic patients[J]. Int J Epidemiol,1993,22(6):976-982.
- [5] Jacobs EJ,Gapstur SM,Newton CC,et al. Hay fever and asthma as markers of atopic immune response and risk of

- colorectal cancer in three large cohort studies[J]. Cancer Epidem Biomar,2013,22(4):661-669.
- [6] Turner MC,Yue C,Daniel K,et al. Cancer mortality among US men and women with asthma and hay fever[J]. Am J Epidemiol,2005,162(3):212-221.
- [7] Vecchia CL,D'Avanzo B,Negri E,et al. History of selected diseases and the risk of colorectal cancer[J]. Eur J Cancer,1991,27(5):582-586.
- [8] Mills PK,Beeson WL,Fraser GE,et al. Allergy and cancer:organ site-specific results from the Adventist Health Study[J]. Am J Epidemiol,1992,136(7):773.
- [9] Köllén B,Gunnarskog J,Conradson TB. Cancer risk in asthmatic subjects selected from hospital discharge registry[J]. Eur Respir J,1993,6(5):694-697.
- [10] Eriksson NE,Holmén A,Hölgstedt B,et al. A prospective study of cancer incidence in a cohort examined for allergy[J]. Allergy,1995,50(9):718-722.
- [11] Negri E,Bosetti C,Vecchia CL,et al. Allergy and other selected diseases and risk of colorectal cancer[J]. Eur J Cancer,1999,35(13):1838-1841.
- [12] Alison TS,Lin F,Divitini ML,et al. Allergy,atopy,and cancer:a prospective study of the 1981 Busselton cohort [J]. Am J Epidemiol,2003,157(7):606-612.
- [13] González-Pérez A,Rueda A,Rivero E. Cancer incidence in a general population of asthma patients[J]. Pharmacoeipidem Dr S,2006,15(2):131-138.
- [14] Wang H,Rothenbacher D Michael L,et al. Atopic diseases,immunoglobulin E and risk of cancer of the prostate,breast,lung and colorectum[J]. Int J Cancer,2006,119(3):695-701.
- [15] Kune GA,Susan K,Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses,operations and medications:case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study 1988 [J]. Int J Epidemiol,2007,36(5):951-957.
- [16] Prizment AE,Folsom AR,Cerhan JR,et al. History of allergy and reduced incidence of colorectal cancer, Iowa Women's Health Study[J]. Cancer Epidem Biomar,2007, 16(11):2357-2362.
- [17] Tambe NA,Wilkens LR,Wan P,et al. Atopic allergic conditions and colorectal cancer risk in the multiethnic cohort study[J]. Am J Epidemiol,2015,181(11).
- [18] Lu H,Ouyang W,Huang C. Inflammation,a key event in cancer development[J]. Mol Cancer Res,2006,4(4):221.
- [19] Vojtechova P,Martin RM. The association of atopic diseases with breast,prostate,and colorectal cancers;a meta-analysis[J]. Cancer Cause Control,2009,20(7):1091-1105.
- [20] Colditz GA,Burdick E,Mosteller F. Heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies;a commentary[J]. Am J Epidemiol,1995,3(4):567-605.