

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2016.04.011

• 综述 •

维生素D₃与结直肠癌相关性的研究进展

常晋瑞¹, 曹健¹, 牛利刚², 朱娟霞¹, 朱永香¹**Research Progress of Association of Vitamin D₃ and Colorectal Cancer**CHANG Jinrui¹, CAO Jian¹, NIU Ligang², ZHU Juanxia¹, ZHU Yongxiang¹

1. Department of Physiology, Basic Medical College of Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China; 2. Department of Oncological Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China



Abstract: It is increasingly recognized that low levels of serum vitamin D₃(VD₃) are associated with a greater risk of colorectal cancer(CRC). The majority of observational studies supported that serum 25-(OH)-VD₃ concentration has inverse relationships with the risk of CRC. However, whether oral vitamin D₃ intake or supplemental vitamin D₃ in diet could improve CRC patients' survival remains controversial. This review will summarize the recent findings about the relationship between VD₃ and CRC, and more and more prospectively basic research, clinical trials and population studies will be needed to clarify that whether VD₃ owns a value in CRC prevention and treatment.

Key words: Vitamin D₃(VD₃); Colorectal cancer(CRC); Relationship

摘要: 越来越多的研究证据已经表明, 血清中低水平的维生素D₃(VD₃)与较高的结直肠癌(CRC)风险相关。目前大多数的观察性研究支持血清中25-(OH)-VD₃水平与CRC风险呈负相关性。然而, 口服VD₃或饮食中补充VD₃可否改善CRC患者的总生存期, 目前还存在争议。本文将对近年来VD₃与CRC相关性的研究作一综述, 以期有更多前瞻性的基础研究、临床研究和人群观察性研究对VD₃是否对CRC的预防和治疗有价值做出澄清。

关键词: 维生素D₃; 结直肠癌; 相关性

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)作为国内最常见的消化道恶性肿瘤之一, 因其高发病率和死亡率已严重威胁到患者的身心健康。然而CRC的病因至今未明, 目前主流观点认为环境因素和遗传因素与其发病相关, 其中高脂低纤维饮食、吸烟、肥胖是较为明确的影响因素^[1]。近年来, 越来越多的研究证据发现维生素D₃(vitamin D₃, VD₃)可调节肠上皮的稳态, 影响肠上皮细胞的增殖、分化、凋亡, 而且血清中VD₃水平与CRC的发病率密切相关, 并关系到患者的预后^[2]。本文就近年来发表的VD₃与CRC相关性研究作一综述, 以期后续研究和CRC临床治疗提供新的思路。

1 VD₃的合成、功能和作用机制

维生素D₃又称胆钙化醇, 是一种类固醇脂溶

性维生素, 主要来源于人体自身合成和食物。前者是由储存在皮下的7-脱氢胆固醇在紫外线作用下转化而成。后者是食物中的维生素D₃在小肠被吸收后, 与血液中的维生素D结合蛋白(vitamin D binding proteins, VDBP)结合后运送至肝脏, 在肝细胞内25-羟化酶(由CYP27A1编码)作用下生成25-(OH)-VD₃, 这是维生素D₃在肝内储存和血液运输的主要形式, 在人体的浓度比较稳定, 能反映出维生素D₃的总量和转化能力, 可用于评价人体维生素D状态。25-(OH)-VD₃再经肾小管上皮细胞内1 α -羟化酶(由CYP27B1编码)作用生成维生素D₃的活性形式1,25-(OH)₂-VD₃, 其主要作用是升高血钙和血磷, 促进体内钙和磷的吸收, 促进骨骼生成和钙化。当维生素D₃缺乏或转化障碍时, 儿童出现骨钙化不良, 发生佝偻病, 成人引起软骨病^[3]。

1,25-(OH)₂-VD₃主要通过与其特异性核受体维生素D₃受体(vitamin D₃ receptor, VDR)结合后入核, 再与视黄醇类X受体(retinoid X receptor, RXR)结合形成异源二聚体, 结合到靶基因上游的维生素D反应元件(vitamin D response element, VDRE)上, 从而激活或抑制下游与肿瘤相关的靶基因转录来发挥生物学作用。维生素D₃主要通过

收稿日期: 2015-07-15; 修回日期: 2015-12-10

基金项目: 国家自然科学基金(31400984); 陕西省教育厅专项科研计划项目(15JK1616); 西安医学院学科建设经费

作者单位: 1. 710021 西安, 西安医学院基础医学部生理学教研室; 2. 710061 西安, 西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

作者简介: 常晋瑞(1986-), 女, 博士, 讲师, 主要从事生物活性物质与代谢性疾病

基因调控方式抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞分化、促进肿瘤细胞凋亡。此外, 维生素D₃还可通过调控细胞周期蛋白P21、调节胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF)、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF β) 等多条信号转导通路发挥多种抗肿瘤作用^[4]。

2 VD₃与CRC相关性研究

Tong等^[5]在人正常的结肠上皮细胞和结肠癌细胞中均发现有VDR表达。有意义的是后续研究发现结肠黏膜层亦表达1 α -羟化酶, 而且在早期结肠癌病理标本中检测到VDR和1 α -羟化酶的表达增加, 提示VD₃与结肠癌细胞的生长可能相关。早在1980年, Garland等^[6]通过对美国结肠癌死亡情况的地理分布分析发现, CRC患者死亡率最高的地方接受到阳光的照射最少, 提示VD₃可能与CRC患者存活率存在相关性, 以此便开启了VD₃与CRC相关性的研究领域。

2.1 VD₃与CRC相关性的基础研究

1987年Lointier等^[7]发现离体的结肠癌细胞系中也存在VDR, 且与1,25-(OH)₂-VD₃有较高的亲和力, 采用10 nM~1 mM的1,25-(OH)₂-VD₃即可显著抑制结肠癌细胞系的增殖, 该作用能被钙通道阻滞剂维拉帕米所抑制。该研究提示1,25-(OH)₂-VD₃能特异性抑制结肠癌细胞系的增殖。Hummel等^[8]给予老年雌性C57BL/6J小鼠氧化偶氮甲烷和硫酸葡聚糖钠制备CRC小鼠模型, 在饮食中添加不同剂量的维生素D₃ (100, 400, 1000, 2500, 5000 IU/kg) 喂养6周, 结果发现饮食中VD₃的浓度与结直肠的形态异常程度呈显著负相关, 而且高浓度的饮食VD₃可增加肾脏VD₃合成酶CYP24A1的表达、同时减少VD₃活化酶CYP27B1的表达。该研究提示饮食中摄入VD₃可抑制化学药物诱导的小鼠CRC的发生。

2.2 VD₃与CRC相关性的临床研究

Takahashi等^[9]分析结果显示, 血清25-(OH)-VD₃水平与结直肠腺瘤之间并无明显相关性。有趣的是在冬季采集的血液标本中, 高水平25-(OH)-VD₃的患者结直肠腺瘤的发生风险明显降低, 以直肠和远端结肠最为显著。而夏季采集的血液标本, 高水平的25-(OH)-VD₃与小肠腺瘤(非大肠腺瘤)的发生风险增加相关。该研究提示只有冬季采集的血液标本, 血清25-(OH)-VD₃水平与结直肠腺瘤之间才呈显著的负相关性。Hong等^[10]研究了无临床症状的结直肠腺瘤患者的存活情况与循环中25-(OH)-VD₃水平的相关性。该研究比较了143例无症状的结直肠腺瘤患者和143例年龄、性别相匹

配的正常受试者的25-(OH)-VD₃水平。结果显示两组25-(OH)-VD₃水平分别为(20.0 $\pm$ 11.0)和(25.0 $\pm$ 20.0) ng/ml, 正常受试者组显著高于腺瘤患者组。多变量分析结果显示, 结直肠腺瘤发生风险与循环中25-(OH)-VD₃水平呈显著负相关性。CRC术后血清中25-(OH)-VD₃水平是否可影响到CRC患者的生存预后, Zgaga等^[11]前瞻性纳入了I~III期CRC患者1 598例, 结果显示血清中25-(OH)-VD₃水平与CRC导致的死亡以及任何原因导致的死亡均呈强相关性, 即较高水平的25-(OH)-VD₃提示生存预后更好, 以II期CRC的相关性最强。该研究还发现25-(OH)-VD₃与VDR特定基因之间的相互作用是25-(OH)-VD₃预测CRC患者生存预后的原因之一。徐艳丽等^[12]回顾性分析了249例经结肠镜活检或术后病理证实的CRC患者的临床病理特征与血清中25-(OH)-VD₃水平的相关性。结果发现老年、右半结肠和分期较晚的CRC患者血清25-(OH)-VD₃水平显著性降低。提示血清25-(OH)-VD₃水平可能与CRC患者年龄、发病部位、临床分期有关。Kimmie等^[13]近来研究了1 043例晚期未经治疗的CRC患者血清中25-(OH)-VD₃水平与患者总生存期的相关性。将患者基线水平25-(OH)-VD₃按从小到大分为五个分位区间, 对各种病理学以及临床预后因子进行校正后发现, 最高和最低25-(OH)-VD₃水平区间的患者总生存期分别为32.6和24.5月, 无进展生存期分别为12.2和10.1月, 两指标在两组间差异均有统计学意义。该研究提示较高的25-(OH)-VD₃水平是晚期CRC总生存期较长的预后因子。Wesa等^[14]进行了一项血清25-(OH)-VD₃与IV期CRC生存期的回顾性分析研究, 将207例CRC患者确立诊断时依据血清中25-(OH)-VD₃水平分为充足($\geq$ 30 ng/ml)和缺乏(<30 ng/ml)两组。结果显示大多数新诊断的IV期CRC患者存在明显25-(OH)-VD₃缺乏, 而且血清中25-(OH)-VD₃充足的患者存活时间明显延长。

然而类似的研究结论并不完全一致。Wu等^[15]发表了血清25-(OH)-VD₃水平与CRC风险相关性的巢式病例对照研究的结果, 试验组共纳入179例CRC患者, 对照组为356例年龄和采血日期相匹配的正常受试者。研究结果显示高水平25-(OH)-VD₃与CRC发生风险之间差异无统计学意义, 却只与结肠癌发生风险呈显著负相关性。

3 VD₃与CRC相关性可能的机制

Cross等^[16]报道血清中25-(OH)-VD₃不足可能与

结肠癌发生率增高相关。VD₃与其受体结合后主要通过促进肠上皮细胞的分化、抑制细胞的增殖、诱导细胞凋亡达到抗肠癌发生的作用。Kaler等^[17]报道结肠癌细胞可诱导巨噬细胞释放白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)，后者启动经典的Wnt信号通路靶基因转录，最终促进肿瘤细胞生长和增殖。而给予VD₃可抑制巨噬细胞产生IL-1 β ，通过阻断Wnt信号通路的激活从而抑制了结肠癌细胞的生长。该研究组在随后又发现巨噬细胞释放IL-1 β 可保护HCT116和Hke-3结肠癌细胞免受肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体[tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL]所介导的细胞凋亡。而外源性给予VD₃可抑制巨噬细胞释放IL-1 β ，从而恢复TRAIL所介导的结肠癌细胞凋亡^[18]。Zheng等^[19]发现在腺瘤结肠息肉 (adenomatous polyposis coli, APC) 性结直肠癌中VD₃也作用于Wnt- β -catenin这一通路。研究比较了APC (min/+) 小鼠和APC (min/+) VDR缺失小鼠[VDR (-/-)]发现，两组小鼠在不同年龄阶段小肠肿瘤的数目差异均无统计学意义，然而APC (min/+) VDR (-/-) 组各年龄段小鼠肿瘤体积显著增大。该研究提示VDR信号通路可抑制肿瘤生长却并不能减少肿瘤的发生。Kure等^[20]收集到619例CRC患者病理标本，通过免疫组织化学方法发现其中233例 (38%) VDR呈高表达。多变量回归分析结果显示VDR高表达与KRAS突变和磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 突变存在明显相关性，却与体重指数、CRC家族史、肿瘤分期、肿瘤位置 (结肠或直肠) 无明显相关性。此外VDR的表达与患者存活时间、临床预后也无明确相关性。该结果还发现VDR可能与RAS-促细胞分裂剂激活性蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、PI3K-AKT通路存在相互作用。Murillo等^[21]发现炎症肠疾病所诱导的小鼠结肠癌黏膜细胞中促炎细胞因子Toll-样受体4 (Toll-Like Receptor 4, TLR4) 表达增高，而给予1,25-(OH)₂-VD₃可显著减少TLR4的表达，肿瘤的生长显著受到抑制，提示1,25-(OH)₂-VD₃发挥抗癌作用可能部分通过拮抗了TLR4介导的促炎信号通路实现。Song等^[22]报道了一项巢式病例对照研究，纳入318例结直肠患者和624例相匹配的正常对照受试者，结果显示血清中高水平的25-(OH)₂-VD₃不仅与CRC风险降低相关，而且与肿瘤微环境中增强的免疫反应相关，提示VD₃可能通过增强肿瘤微环境中的免疫反应达到降低CRC的发生风险。Kouchi等^[23]报道1,25-(OH)₂-VD₃可通过上调E-钙黏蛋白诱导SW480结肠癌细胞上皮样分化并表达VDR，其机制是通过上调E-钙黏

蛋白需要依赖I β 型磷脂酰肌醇-5-磷酸盐-4激酶 (phosphatidylinositol-5-phosphate 4-kinase type II beta, PIPK II β) 来实现。Dougherty等^[24]在氧化偶氮甲烷和硫酸葡聚糖钠CRC小鼠模型上敲除VDR基因后发现小鼠CRC的发生率增加。另外在人结肠癌组织中肾素的水平增加时，饮食中补充VD₃后结肠的肾素水平显著降低。提示VDR可能通过抑制结肠的肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 抑制结肠肿瘤的发生。

4 补充外源性VD₃对CRC影响的研究

Belleli等^[25]给予雄性大鼠1,2-二甲基胍二盐酸盐制备大鼠结肠癌模型，分3组分别在模型制备前、制备同时和制备后皮下给予每只大鼠400 ng 1,25-(OH)₂-VD₃，喂养10周后发现模型制备前给予1,25-(OH)₂-VD₃能显著减少50%结肠腺癌的发生，证实1,25-(OH)₂-VD₃具有促进结肠癌细胞分化抑制增殖的作用。Irving等^[26]将早期结肠腺癌大鼠模型分为两组，通过饮食添加的方法，一组接受VD₃ 6~1500 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$ 共4天，另一组接受25-(OH)-VD₃ 60~4500 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$ 共6天，不论是低剂量组的维生素D₃还是低剂量组25-(OH)-VD₃并不能减少现存腺癌和新发腺癌的数目，相反高剂量组的VD₃或者25-(OH)-VD₃均以剂量依赖的方式增加了大鼠结肠癌的数目。该研究提示外源性低剂量补充VD₃并不能减少和降低结肠癌的发生，而且高剂量补充VD₃有加重结肠肿瘤的风险。Grau等^[27]开展了一项随机、多中心、安慰剂对照的前瞻性研究，探讨外源性补充钙剂以及VD₃的状态对结直肠腺瘤复发率的影响。结果显示患者血清中25-(OH)-VD₃ $\leq 29.1 \text{ ng/ml}$ 时，钙剂的补充与结直肠腺瘤复发无相关性。而当25-(OH)-VD₃ $> 29.1 \text{ ng/ml}$ 时，钙剂补充可显著降低结直肠腺瘤复发风险，但是该相关性只在补充钙剂组出现。该研究结果提示只有在补充钙剂时，VD₃的状态才与结直肠腺瘤复发存在相关性。Zheng等^[28]研究了钙和各种微量元素的摄取是否可降低绝经后妇女直肠癌的发病率，涉及到34 702例受试者并持续9年随访，数据主要来源于受试者自我报告和问卷调查。结果显示高剂量钙摄取较低剂量钙摄取直肠癌风险显著降低。与低钙、低VD₃摄取受试者相比，高钙、高VD₃摄取者直肠癌风险降低45%。该研究结果提示，高剂量钙和 (或) VD₃摄取对于预防直肠癌大有裨益。Wactawski-Wende等^[29]进行的一项随机、双盲、安慰剂对照临床研究却得出不同结论。该研究共纳入了36 282例绝经后妇女，其中给予18 176例妇女每日1 000 mg钙元素 (以碳酸钙形式) 和400 IU VD₃，给予另外18 106例安慰剂作为对照，平均给

药时间为7年。结果发现两组间CRC的发生率差异无统计学意义, 两组间发生CRC的肿瘤特征也相似。此外, 另一项涉及60项关于饮食中补充钙、VD₃等其他营养素与CRC相关性的荟萃分析结果显示, 较高的钙摄取对远端结肠癌和直肠癌的保护作用较近端结肠癌更强。VD₃的摄取者较未摄取者CRC的风险降低6%, 然而差异无统计学意义, 推测可能与VD₃摄取的剂量较低有关^[30]。

5 小结和展望

综上所述, 大量的流行病学和临床观察性研究已经证实VD₃缺乏与CRC风险增加相关, 血清中较高的VD₃水平预示CRC患者更好的预后和更长的存活时间。然而外源性补充VD₃是否可显著降低CRC发生风险、是否需要与钙剂联合、VD₃具体补充剂量、是否对CRC发病部位有选择性保护作用等疑问需要后续更多的研究予以证实。重视VD₃与CRC相关性研究有望给CRC的预防和治疗开辟新的道路。

参考文献:

- [1] Li L, Ma BB. Colorectal cancer in Chinese patients: current and emerging treatment options[J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 1817-28.
- [2] Klampfer L. Vitamin D and colon cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2014, 6(11): 430-7.
- [3] Hargrove L, Francis T, Francis H. Vitamin D and GI cancers: shedding some light on dark diseases[J]. *Ann Transl Med*, 2014, 2(1): 9.
- [4] Fleet JC, DeSmet M, Johnson R, *et al*. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms[J]. *Biochem J*, 2012, 441(1): 61-76.
- [5] Tong WM, Bises G, Sheinin Y, *et al*. Establishment of primary cultures from human colonic tissue during tumor progression: vitamin-D responses and vitamin-D-receptor expression[J]. *Int J Cancer*, 1998, 75(3): 467-72.
- [6] Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer?[J]. *Int J Epidemiol*, 1980, 9(3): 227-31.
- [7] Lointier P, Wargovich MJ, Saez S, *et al*. The role of vitamin D₃ in the proliferation of a human colon cancer cell line *in vitro*[J]. *Anticancer Res*, 1987, 7(4B): 817-21.
- [8] Hummel DM, Thiem U, Höbaus J, *et al*. Prevention of preneoplastic lesions by dietary vitamin D in a mouse model of colorectal carcinogenesis[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 136: 284-8.
- [9] Takahashi R, Mizoue T, Otake T, *et al*. Circulating vitamin D and colorectal adenomas in Japanese men[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(7): 1695-700.
- [10] Hong SN, Kim JH, Choe WH, *et al*. Circulating vitamin D and colorectal adenoma in asymptomatic average-risk individuals who underwent first screening colonoscopy: a case-control study[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(3): 753-63.
- [11] Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, *et al*. Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(23): 2430-9.
- [12] Xu YL, Zheng QQ, Chang Y. Clinicopathological characteristics of colorectal cancer and correlation with serum 25-hydroxyvitamin D[J]. *Wei Chang Bing Xue*, 2014, 3(19): 156-60. [徐艳丽, 郑晴晴, 常英. 结直肠癌的临床病理特征及其与血清25羟基维生素D相关性的分析[J]. *胃肠病学*, 2014, 3(19): 156-60.]
- [13] Ng K, Venook AP, Stato K, *et al*. Vitamin D status and survival of metastatic colorectal cancer patients: Results from CALGB/SWOG 80405 (Alliance)[R]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (suppl 3): abstr 507.
- [14] Wesa KM, Segal NH, Cronin AM, *et al*. Serum 25-Hydroxy Vitamin D and Survival in Advanced Colorectal Cancer: A Retrospective Analysis[J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(3): 424-30.
- [15] Wu K, Feskanich D, Fuchs CS, *et al*. A nested case control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of colorectal cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(14): 1120-9.
- [16] Cross HS, Nittke T, Peterlik M. Modulation of vitamin D synthesis and catabolism in colorectal mucosa: a new target for cancer prevention[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(9): 3705-12.
- [17] Kaler P, Augenlicht L, Klampfer L. Macrophage-derived IL-1 β stimulates Wnt signaling and growth of colon cancer cells: a crosstalk interrupted by vitamin D₃[J]. *Oncogene*, 2009, 28(44): 3892-902.
- [18] Kaler P, Galea V, Augenlicht L, *et al*. Tumor associated macrophages protect colon cancer cells from TRAIL-induced apoptosis through IL-1 β -dependent stabilization of Snail in tumor cells[J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11700.
- [19] Zheng W, Wong KE, Zhang Z, *et al*. Inactivation of the vitamin D receptor in APC(min/+) mice reveals a critical role for the vitamin D receptor in intestinal tumor growth[J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(1): 10-9.
- [20] Kure S, Noshio K, Baba Y, *et al*. Vitamin D receptor expression is associated with PIK3CA and KRAS mutations in colorectal cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(10): 2765-72.
- [21] Murillo G, Nagpal V, Tiwari N, *et al*. Actions of vitamin D are mediated by the TLR4 pathway in inflammation-induced colon cancer[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 121(1-2): 403-7.
- [22] Song M, Nishihara R, Wang M, *et al*. Plasma 25-hydroxyvitamin D and colorectal cancer risk according to tumour immunity status[J]. *Gut*, 2015, pii: gutjnl-2014-308852.
- [23] Kouchi Z, Fujiwara Y, Yamaguchi H, *et al*. Phosphatidylinositol 5-phosphate 4-kinase type II β is required for vitamin D receptor-dependent E-cadherin expression in SW480 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 408(4): 523-9.
- [24] Dougherty U, Mustafi R, Sadiq F, *et al*. The renin-angiotensin system mediates EGF receptor-vitamin d receptor cross-talk in colitis-associated colon cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(22): 5848-59.
- [25] Belleli A, Shany S, Levy J, *et al*. A protective role of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in chemically induced rat colon carcinogenesis[J]. *Carcinogenesis*, 1992, 13(12): 2293-8.
- [26] Irving AA, Plum LA, Blaser WJ, *et al*. Cholecalciferol or 25-hydroxycholecalciferol neither prevents nor treats adenomas in a rat model of familial colon cancer[J]. *J Nutr*, 2015, 145(2): 291-8.
- [27] Grau MV, Baron JA, Sandler RS, *et al*. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(23): 1765-71.
- [28] Zheng W, Anderson KE, Kushi LH, *et al*. A prospective cohort study of intake of calcium, vitamin D, and other micronutrients in relation to incidence of rectal cancer among postmenopausal women[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1998, 7(3): 221-5.
- [29] Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, *et al*. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(7): 684-96.
- [30] Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: a meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies[J]. *Nutr Cancer*, 2009, 61(1): 47-69.

[编辑: 黄园玲; 校对: 安凤]