

维生素B族摄入量和结直肠癌风险的相关性

陈 果*, 唐云昊[#]

重庆医科大学第二附属医院胃肠外科, 重庆

收稿日期: 2025年2月5日; 录用日期: 2025年2月28日; 发布日期: 2025年3月6日

摘 要

目的: 本研究基于前列腺癌、肺癌、CRC和卵巢癌筛查试验(PLCO)的数据, 探讨了维生素(Vit) B族亚型(VitB2、B3、B6、B9和B12)摄入量与结直肠癌(CRC)及其不同亚部位发病风险之间的关系。方法: 研究纳入98,400名年龄在55至74岁之间的男性和女性, 使用Cox回归模型评估了Vit摄入量与CRC发病率之间的关联。结果: 研究发现, 维生素B族亚型摄入量与CRC发病率显著负相关, 且作用在不同亚部位表现出差异性。例如, VitB2和VitB6对直肠癌的保护作用显著, VitB9和VitB12则显著降低近端结肠癌的风险。此外, 研究还揭示了BMI对Vit保护作用的调节效应, VitB6对BMI较低人群具有更强的保护作用, 而VitB9在BMI较高人群中的保护作用更加显著。不吸烟人群中VitB9的保护作用也得到了进一步确认。补充剂来源的VitB9和VitB12与CRC风险显著负相关, 而饮食来源的VitB2、B3和B6未表现出显著影响。结论: 研究发现支持了VitB族在CRC预防中的潜在作用, 并强调了个性化营养干预的重要性, 并为CRC的预防策略和健康政策提供了重要依据。

关键词

B族Vit, CRC, 癌症预防, 流行病学, 炎症

The Correlation between Vitamin B Intake and Colorectal Cancer Risk

Guo Chen*, Yunhao Tang[#]

Department of Gastrointestinal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 5th, 2025; accepted: Feb. 28th, 2025; published: Mar. 6th, 2025

Abstract

Objective: This study, based on data from the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening

*第一作者。

[#]通讯作者。

文章引用: 陈果, 唐云昊. 维生素 B 族摄入量和结直肠癌风险的相关性[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 276-293.
DOI: 10.12677/acm.2025.153614

Trial (PLCO), explored the relationship between the intake of B-vitamin subtypes (VitB2, B3, B6, B9, and B12) and the risk of colorectal cancer (CRC) and its various subsite incidences. Methods: The study included 98,400 men and women aged 55 to 74. Cox regression models were used to assess the association between vitamin intake and CRC incidence. **Results:** The study found a significant negative correlation between B-vitamin intake and CRC incidence, with varying effects across different subsites. For instance, VitB2 and VitB6 were significantly protective against rectal cancer, while VitB9 and VitB12 were significantly associated with reduced risk of proximal colon cancer. Additionally, the study revealed a moderating effect of BMI on the protective role of vitamins. VitB6 showed stronger protective effects in individuals with lower BMI, while VitB9 exhibited a more pronounced protective effect in those with higher BMI. The protective effect of VitB9 in non-smokers has also been further confirmed. Supplement-derived VitB9 and VitB12 were significantly negatively associated with CRC risk, while dietary VitB2, B3, and B6 showed no significant effects. **Conclusion:** The study supports the potential role of B-vitamins in CRC prevention, emphasizing the importance of personalized nutritional interventions. It provides crucial evidence for CRC prevention strategies and health policies.

Keywords

B-Vitamin, CRC, Cancer Prevention, Epidemiology, Inflammation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

癌症是 85 岁以下人群死亡的主要原因, 在美国构成重大公共卫生威胁。CRC 是一个相当大的负担, 预计 2024 年将会有近 152,000 例新病例和 53,000 例的相关死亡[1], 给美国社会造成了巨大的健康和经济负担。这凸显了迫切需要有效的预防策略来降低结直肠癌的发病率。

CRC 的主要危险因素包括饮食、生活方式、遗传和环境影响, 其中饮食因素在 CRC 的发生和发展中发挥着关键作用[2]。有研究表明, 不健康的饮食模式(如高脂、高蛋白、高糖饮食)与 CRC 的发病风险显著相关, 而某些营养素的摄入可能具有预防作用[3]。例如 VitB 族因其在一碳代谢中的关键作用而受到广泛关注。VitB 族中的几种亚型, 如 VitB9(叶酸)、VitB2(核黄素)、VitB6(吡哆醇)和 VitB12(钴胺素), 是维持正常一碳代谢的核心要素。这些 Vit 在体内共同作用, 影响 DNA 的甲基化状态、DNA 的修复与合成以及细胞增殖过程[4][5]。已有研究表明, VitB 族的摄入不足可能导致 DNA 甲基化紊乱, 从而增加癌症的发生风险[5]。然而, 不同 VitB 族亚型对 CRC 风险的具体作用机制尚不明确, 不同研究之间也存在结果差异。某些流行病学研究发现高叶酸摄入量与 CRC 风险降低相关[6][7], 但也有研究显示过量叶酸可能促进癌症的发生[8]。因此, 进一步探讨 VitB 族亚型摄入量与 CRC 风险之间的关系具有重要的研究价值。

因此, 我们进行了一项前瞻性分析, 以调查 VitB 族亚型摄入量与结直肠癌风险之间的关系。基于饮食问卷中各种 VitB 亚族的摄入量, 我们评估了 55 至 74 岁个体 VitB2、B3、B6、B8、B12 和 CRC 风险之间的关联, 为膳食脂肪在预防 CRC 中的潜在作用提供了新的见解。

2. 方法与材料

2.1. 研究设计

前列腺癌、肺癌、结直肠癌和卵巢癌筛查试验(Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening

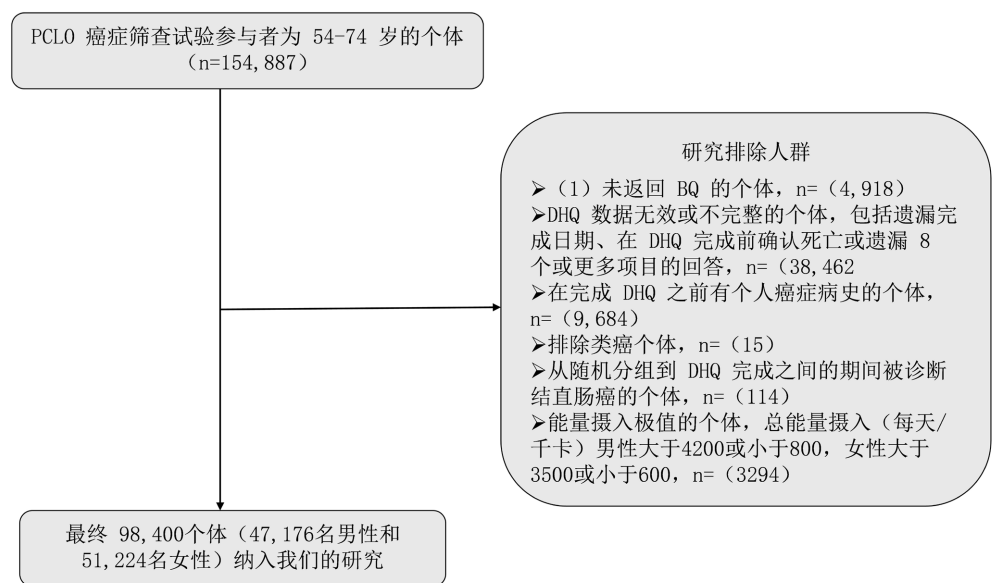
Trial, PLCO)是一项由美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)资助的大规模随机对照试验[9]。该试验包括大约 155,000 名年龄在 55 至 74 岁之间的男性和女性参与者, 他们被随机分配到筛选组或常规护理组(对照组) [9] [10]。PLCO 筛查试验计划获得了 NCI 机构审查委员会和每个参与筛查中心的审查委员会的批准, 所有参与者都提供了明确、知情的书面同意[11]。PLCO 试验的细节, 包括其研究设计、筛选程序、随访方案和数据收集方法, 已在以前的出版物中详细记录[10] [12] [13]。

2.2. 数据收集和协变量评估

作为 PLCO 试验的一部分, 参与者通过自填问卷(基线问卷, BQ)在基线时提供了详细的人口统计和生活方式数据。本研究中考虑的主要变量包括年龄、性别、种族、教育水平、吸烟状况、以包年为单位的吸烟支数、饮酒状况、总能量摄入、体力活动水平、基线体重指数(BMI)、阿司匹林使用史、结肠镜或粪便隐血检查史、憩室炎史、结直肠息肉、结肠相关的合并症、CRC 家族史、铁摄入量、纤维摄入量、红肉摄入量。BMI 通过体重(KG)除以身高的平方(M²)。此外, 在 PLCO 试验中, 通过食物频率问卷(FFQ), 也称为历史饮食问卷(DHQ), 收集饮食数据。膳食摄入量数据是在入组后三年收集的。该工具详细记录了参与者在过去一年中的食物消费以及营养补充剂的使用频率和剂量, DHQ 是 PLCO 实验中的核心数据收集工具之一, 其有效性和可靠性已在多个独立研究中得到了充分验证[14] [15]。

2.3. 纳入分析的人群

在基线时, 我们排除了以下组的数据: (1) 未返回 BQ 的个体, n = (4918); (2) DHQ 数据无效或不完整的个体, 包括遗漏完成日期、在 DHQ 完成前确认死亡或遗漏 8 个或更多项目的回答, n = (38,462); (3) 在完成 DHQ 之前有个人癌症病史的个体, n = (9684); (4) 排除类癌个体, n = (15); (5) 从随机分组到 DHQ 完成之间的期间被诊断 CRC 的个体, n = (114); (6) 能量摄入极值的个体, 总能量摄入(每天/千卡)男性大于 4200 或小于 800, 女性大于 3500 或小于 600, n = (3294)。最终, 我们的分析样本包括 98,400 人(47,176 名男性和 51,224 名女性) (图 1)。



PLCO、前列腺癌、肺癌、结直肠癌和卵巢癌筛查试验; BQ, 基线问卷; DHQ, 饮食史问卷。

Figure 1. Process diagram for inclusion of study population
图 1. 纳入研究人群的流程图

2.4. 饮食数据收集

膳食数据来源于 PLCO 实验中的饮食历史问卷(Dietary History Questionnaire, DHQ), 该问卷由参与者在试验入组后 3 年内完成。问卷不仅详细记录了参与者过去一年中的食物消费情况, 还涵盖了营养补充剂的摄入频率及其剂量信息。DHQ 的数据为评估 VitB 族(如 B2、B3、B6、B9 和 B12)摄入量及其来源(膳食或补充剂)提供了基础。此外, 问卷还收集了其他膳食相关变量, 如总能量摄入量、膳食纤维、红肉和铁的摄入情况。

2.5. 结局事件

在试验期间, 所有新诊断的 CRC 都将通过积极随访得到确认。主要的随访工具是每年进行一次的年度研究更新(ASU)问卷, 该问卷询问参与者在过去一年中是否接受过任何癌症诊断以及有关诊断的具体类型和诊断日期的详细信息。对于那些不返回 ASU 问卷的人, 使用邮件和电话来最大限度地减少信息缺失。PLCO 项目团队通过医疗记录来验证自我报告的癌症诊断, 他们检索和审查参与者的详细医疗记录以确认诊断的准确性。为了确保数据的完整性和准确性, PLCO 将参与者报告的数据与国家癌症登记处的诊断信息进行补充和交叉验证。

本研究中的 CRC 病例使用国际疾病分类(ICD)-O2 代码按解剖亚位点分类: 近端结肠(C180~C185)、远端结肠(C186~C187)和直肠(C199~C209)。在分析结直肠亚位点时, 编码为 C188、C189、C212 和 C218 的 CRC 病例被删除。

2.6. 统计分析

在数据收集中, 某些协变量表现出不同程度的缺失数据。对于缺失率低于 5%的分类变量(例如教育水平、吸烟状况、阿司匹林使用史、结肠镜或粪便隐血检查史、憩室炎史、结直肠息肉、结肠相关的合并症、CRC 家族史), 使用固定数据填补缺失值。对于缺失数据少于 5%的连续变量, 例如 BMI 和吸烟包年数, 使用中位数进行插补。对于缺失率约为 25%的体力活动水平使用多种插补方法来解决[16][17]。有关输入变量类型及其各自缺失率的全面详细信息, 请参见表 1。

Table 1. Distribution of covariates with missing data before and after interpolation
表 1. 插补前后具有缺失数据的协变量的分布

变量	插补前	插补后	缺失值数量 (%)
体重指数	27.2 ± 4.8	27.20 ± 4.8	1293 (1.31%)
吸烟年包数	17.7 ± 26.5	17.5 ± 26.4	1104 (1.12%)
体力活动水平(分钟/周)	125.2 ± 123.2	123.3 ± 108.8	24,892 (25.30%)
癌症家族史: 否	43,027 (43.85%)	43,309 (44.01%)	282 (0.29%)
教育水平: 大学以下	62,362 (63.38%)	62,558 (63.58%)	196 (0.20%)
结直肠息肉史: 否	91,260 (92.74%)	91,862 (93.36%)	602(0.61%)
吸烟状况: 否	47,192 (47.96%)	47,212 (47.98%)	20 (0.02%)
阿司匹林使用: 否	51,785 (52.63%)	52,211 (53.06%)	426 (0.43%)
结直肠癌家族史: 否	85,236 (86.62%)	85,993 (87.39%)	757 (0.77%)
结肠镜检查史: 否	51,871 (52.71%)	55,006 (55.90%)	3135 (3.19%)
憩室炎: 否	91,148 (92.63%)	91,771 (93.26%)	623 (0.63%)
炎症肠病史: 否	96,231 (97.80%)	97,094 (98.67%)	863 (0.88%)

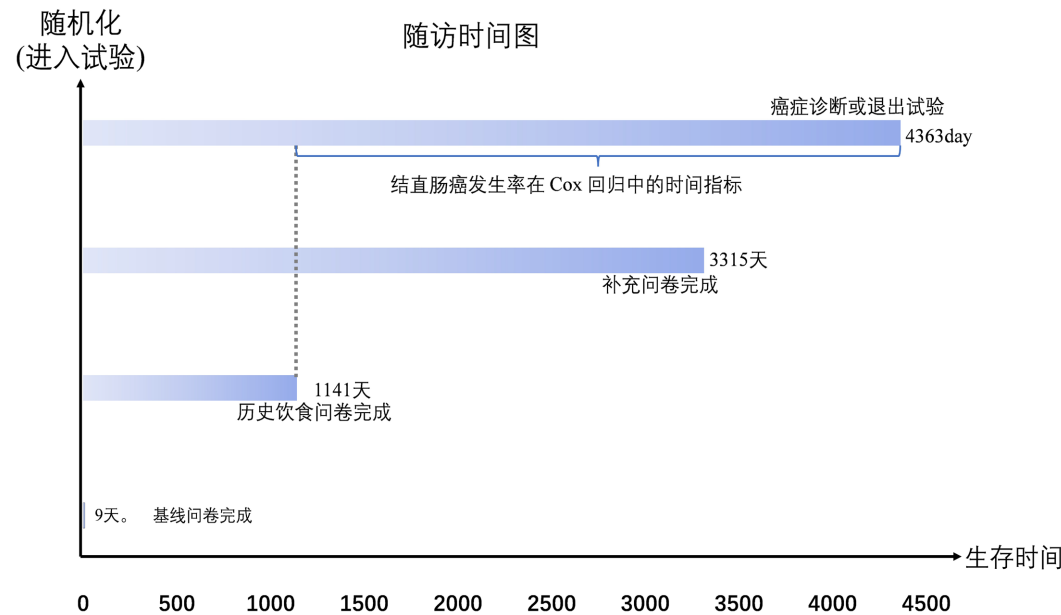


Figure 2. Research schedule and plan
图 2. 研究的时间表和计划

在这项研究中,生存时间作为主要的时间指标,定义为完成 DHQ 和诊断结直肠恶性肿瘤之间的间隔时间。随访时间从 DHQ 完成日期到最早发生以下事件之一:诊断为 CRC、死亡、失访或 2009 年 12 月 31 日,该日期标志着 PLCO 试验中癌症发病率随访结束(图 2)。

在我们的研究中,基线点设定在饮食史问卷完成之日。

采用 Cox 比例风险回归模型,以随访时间为时间指标,估计 VitB 族亚型与相关结局事件之间关联的 HR 和 95% CI。Vit 摄入值的中位数用于评估线性趋势,其中 P 值表示统计显著性。回归模型中的混杂变量是根据已知的 CRC 危险因素和研究人员的临床专业知识来选择的[18] [19],这些变量被纳入模型以减轻潜在的混杂效应。模型 1 未经调整;模型 2 根据人口统计学特征进行了调整,包括性别、年龄、种族和教育水平;模型 3 在模型 2 的基础上进一步调整了行为、医学和饮食因素,包括吸烟状况、以包年为单位的吸烟支数、饮酒状况、总能量摄入、体力活动水平、基线体重指数(BMI)、阿司匹林使用史、结肠镜或粪便隐血检查史、憩室炎史、结肠息肉、结肠相关的合并症、CRC 家族史、铁摄入量、纤维摄入量、红肉摄入量消费。通过预先指定的亚组,分析了几个关键因素对 VitB 族亚型与 CRC 发病率发病率之间关联的潜在影响。这些亚组根据年龄、性别、教育水平、吸烟状况、饮酒状况、BMI、总能量摄入进行划分。为了防止虚假的亚组效应,在进行亚组分析之前,通过比较有和没有交互项的模型来计算交互作用 P 值。此外,使用既定方法计算每个亚组内两个分数的四分位数趋势的 P 值。

为了提高研究结果的稳健性,对 VitB 组亚型及其不同来源进行了三项敏感性分析:(1) 排除了在随访第一年或第二年内发生的 CRC 事件,以评估潜在的反向因果关系,(2) 忽略了具有 CRC 家族史的高危个体。所有统计分析均使用 RStudio 软件 4.4.1 版进行,统计显著性设置为小于 0.05 的双尾 P 值。

3. 结果

在这项研究中,纳入人群的年龄平均值(标准差)为 65.5 (5.7),人群教育水平 63.6%为大学以下,48%的人从不吸烟,27%的人从不饮酒。表 2 提供了人群的基线特征。在平均 12 年(4363 天)的随访中,记录了 1039 例结直肠恶性肿瘤,包括 618 近端结肠癌、212 例远端结肠癌和 189 例直肠癌。

Table 2. Baseline characteristics of study population by gender
表 2. 按照性别划分的研究人群的基线特征

项目	总体 N = 98,400	男性 N = 47,176	女性 N = 51,224
年龄:	65.5 ± 5.7	65.8 ± 5.7	65.3 ± 5.7
种族:			
白人, 非西班牙裔	89,758 (91.2%)	42,942 (91.0%)	46,816 (91.4%)
黑人, 非西班牙裔	3119 (3.2%)	1210 (2.6%)	1909 (3.7%)
西班牙裔	1408 (1.4%)	806 (1.7%)	602 (1.2%)
其他种族/民族 ¹	4115 (4.2%)	2218 (4.7%)	1897 (3.7%)
教育水平:			
大学以下	62,558 (63.6%)	27,161 (57.6%)	35,397 (69.1%)
大学及研究生	35,842 (36.4%)	20,015 (42.4%)	15,827 (30.9%)
体重指数(kg/m ²)	27.2 ± 4.8	27.5 ± 4.0	27.0 ± 5.4
吸烟状态:			
从不	47,212 (48.0%)	17,863 (37.9%)	29,349 (57.3%)
当前/从前	51,188 (52.0%)	29,313 (62.1%)	21,875 (42.7%)
体力活动水平(分钟/周)	123.3 ± 108.8	133.9 ± 113.2	113.6 ± 103.6
吸烟包年数(支/年)	17.5 ± 26.4	23.3 ± 29.9	12.2 ± 21.3
饮酒史: 否	26,660 (27.1%)	10,970 (23.3%)	15,690 (30.6%)
阿司匹林使用: 否	52,211 (53.1%)	22,712 (48.1%)	29,499 (57.6%)
总能量摄入(千卡/天)	1728.6 ± 658.0	1970.2 ± 694.6	1506.2 ± 533.2
结直肠癌家族史:			
否	85,993 (87.4%)	41,398 (87.8%)	44,595 (87.1%)
是	10,019 (10.2%)	4309 (9.1%)	5710 (11.1%)
可能	2388 (2.4%)	1469 (3.1%)	919 (1.8%)
饮酒量(克/天)	8.8 ± 19.3	12.8 ± 24.5	5.1 ± 11.5
结直肠息肉史: 否	91,862 (93.4%)	43,378 (91.9%)	48,484 (94.7%)
憩室炎病史: 否	91,771 (93.3%)	44,686 (94.7%)	47,085 (91.9%)
结肠相关合并症史: 否	97,094 (98.7%)	46,673 (98.9%)	50,421 (98.4%)
结肠镜检查史: 否	55,006 (55.9%)	27,469 (58.2%)	27,537 (53.8%)
膳食及微量元素摄入量:			
红肉(克/天)	60.9 ± 49.1	78.1 ± 56.5	45.0 ± 34.2
脂肪(克/天)	62.2 ± 31.1	71.8 ± 33.6	53.3 ± 25.5
纤维素(克/天)	18.0 ± 8.1	19.2 ± 8.4	17.0 ± 7.6
总铁(毫克/天)	23.7 ± 11.4	24.3 ± 11.6	23.2 ± 11.1

¹ “其他种族/民族”是指亚洲、太平洋岛民或美洲印第安人。

VitB 族亚型与 CRC 风险

多变量 cox 回归分析评估了 VitB 族亚型(B2、B3、B6、B9、B12)与 CRC 及其亚部位发病率之间的关联, 如表 3 所示。在调整了潜在的混杂因素后, 与最低四分位数的参与者相比: VitB2 总摄入量最高四分位数的参与者直肠癌发病率降低(模型 3, $HR_{Q4vs.Q1}$: 0.54; 95% CI: 0.29, 0.99; P trend = 0.048); VitB3 总摄入量增加与近端结肠癌发病率降低有关(模型 3, $HR_{Q4vs.Q1}$: 0.67; 95% CI: 0.48, 0.94; P trend = 0.022); VitB6 总摄入量增加与 CRC 发病率降低有关(模型 3, $HR_{Q4vs.Q1}$: 0.70; 95% CI: 0.55, 0.90; P trend = 0.032), 同时在直肠癌发病率中显现出更明显的负相关(模型 3, $HR_{Q4vs.Q1}$: 0.52; 95% CI: 0.28, 0.97; P trend = 0.012); VitB9 总摄入量增加与近端结肠癌发病率降低有关(模型 3, $HR_{Q4vs.Q1}$: 0.59; 95% CI: 0.40, 0.87; P trend = 0.007); VitB12 总摄入量增加在近端结肠癌中呈保护性因素(模型 3, $HR_{Q4vs.Q1}$: 0.61; 95% CI: 0.44, 0.87; P trend = 0.002)。

在基于人口统计学和行为特征的分层亚组分析中, 我们发现: 在女性人群中, VitB3 总摄入量对 CRC 风险保护因素更强(模型 3, $HR_{Q4vs.Q1}$: 0.64; 95% CI: 0.44, 0.94; P value = 0.022; P for interaction = 0.045); 对于 BMI < 27 的人群, 适当增加 VitB6 的摄入可能会降低患 CRC 风险(模型 3, $HR_{Q4vs.Q1}$: 0.67; 95% CI: 0.47, 0.96; P value = 0.027; P for interaction = 0.016); 对应的在 BMI > 27 的人群中, 增加 VitB9 的摄入可能会降低患 CRC 风险(模型 3, $HR_{Q4vs.Q1}$: 0.65; 95% CI: 0.47, 0.91; P value = 0.013; P for interaction = 0.028), 同时 VitB9 在不吸烟人群中显现出对 CRC 的保护作用(模型 3, $HR_{Q4vs.Q1}$: 0.53; 95% CI: 0.33, 0.84; P value = 0.007; P for interaction = 0.020) (参见表 4~8)。

同时, 此研究在 Cox 回归模型 3 中, 独立分析了构成上述 5 种 VitB 亚型饮食来源及补充剂来源与 CRC 风险之间的关系, 来源于补充剂的 VitB9 摄入量与 CRC 风险降低相关(模型 3, $HR_{Q4vs.Q1}$: 0.71; 95% CI: 0.56, 0.90; P trend = 0.009)。来源于补充剂的 VitB12 摄入量也与 CRC 风险降低相关(模型 3, $HR_{Q4vs.Q1}$: 0.75; 95% CI: 0.59, 0.95; P trend = 0.014)。然而, 未观察到膳食来源以及补充剂来源的 VitB2、VitB3、VitB6 摄入量与 CRC 的风险之间存在显著关联(所有 P 值均>0.05; 详见表 9)。

在敏感性分析中, 排除了在随访第一年或第二年内发生的 CRC 事件, 以及忽略了具有 CRC 家族史的高危个体后, 我们的结果依然稳健, 详见表 10。

Table 3. Association between the total intake of vitamin B subtypes and the incidence rate of colorectal cancer according to the main anatomical location

表 3. B 族维生素亚型摄入量与结直肠癌发病率之间根据主要解剖位置的关联

结果	B 族维生素亚型摄入量, HR (95% CI)		P trend ¹	Continuous (每 SD 增量)
	Quartile 1 (最低)	Quartile 4 (最高)		
VitB2 总摄入量	0.854	1.807		
总体: 人年数	218,400	216,475		
结直肠癌病例, n	310	232		
95%置信区间 ²	1.42 (1.27, 1.59)	1.07 (0.94, 1.22)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	0.82 (0.64, 1.05)	0.145	0.83 (0.64, 1.07)
近端结肠病例, n	180	139		
95%置信区间 ²	0.82 (0.71, 0.95)	0.64 (0.54, 0.76)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	0.82 (0.60, 1.12)	0.261	0.83 (0.59, 1.15)
远端结肠病例, n	68	51		

续表

95%置信区间 ²	0.31 (0.25, 0.39)	0.24 (0.18, 0.31)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	1.26 (0.76, 2.08)	0.352	1.29 (0.75, 2.21)
直肠病例, n	59	36		
95%置信区间 ²	0.27 (0.21, 0.35)	0.17 (0.12, 0.23)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	0.54 (0.29, 0.99)	0.048	0.53 (0.28, 0.99)
VitB3 总摄入量	2.841	3.997		
总体: 人年数	215,987	217,004		
结直肠癌病例, n	299	224		
95%置信区间 ²	1.38 (1.24, 1.55)	1.03 (0.91, 1.18)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	0.79 (0.61, 1.03)	0.122	0.84 (0.67, 1.05)
近端结肠病例, n	184	133		
95%置信区间 ²	0.85 (0.74, 0.98)	0.61 (0.52, 0.73)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	0.67 (0.48, 0.94)	0.022	0.71 (0.53, 0.95)
远端结肠病例, n	59	44		
95%置信区间 ²	0.27 (0.21, 0.35)	0.20 (0.15, 0.27)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	1.35 (0.77, 2.36)	0.195	1.36 (0.85, 2.18)
直肠病例, n	54	43		
95%置信区间 ²	0.25 (0.19, 0.33)	0.20 (0.15, 0.27)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	0.86 (0.47, 1.59)	0.686	0.90 (0.54, 1.51)
VitB6 总摄入量	0.896	3.197		
总体: 人年数	216,499	217,093		
结直肠癌病例, n	315	220		
95%置信区间 ²	1.45 (1.30, 1.62)	1.01 (0.89, 1.16)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	0.70 (0.55, 0.90)	0.032	0.90 (0.83, 0.99)
近端结肠病例, n	191	139		
95%置信区间 ²	0.88 (0.77, 1.02)	0.64 (0.54, 0.76)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	0.64 (0.47, 0.88)	0.131	0.91 (0.81, 1.03)
远端结肠病例, n	65	47		
95%置信区间 ²	0.3 (0.24, 0.38)	0.22 (0.16, 0.29)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	1.17 (0.71, 1.93)	0.537	1.06 (0.88, 1.28)
直肠病例, n	57	29		
95%置信区间 ²	0.26 (0.20, 0.34)	0.13 (0.09, 0.19)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	0.52 (0.28, 0.97)	0.012	0.73 (0.58, 0.93)
VitB9 总摄入量	5.637	6.794		
总体: 人年数	215,388	217,955		
结直肠癌病例, n	299	237		

续表

95%置信区间 ²	1.39 (1.24, 1.55)	1.09 (0.96, 1.23)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	0.80 (0.60, 1.08)	0.1	0.82 (0.65, 1.04)
近端结肠病例, n	59	25		
95%置信区间 ²	0.83 (0.72, 0.96)	0.63 (0.53, 0.74)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	0.59 (0.40, 0.87)	0.007	0.66 (0.48, 0.89)
远端结肠病例, n	63	53		
95%置信区间 ²	0.29 (0.23, 0.37)	0.24 (0.19, 0.32)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	2.05 (1.09, 3.87)	0.112	1.53 (0.91, 2.57)
直肠病例, n	55	39		
95%置信区间 ²	0.26 (0.20, 0.33)	0.18 (0.13, 0.24)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	0.79 (0.39, 1.63)	0.669	0.88 (0.50, 1.55)
VitB12 总摄入量	0.8544153	1.8066481		
总体: 人年数	217,428	215,691		
结直肠癌病例, n	310	232		
95%置信区间 ²	1.42 (1.27, 1.59)	1.07 (0.94, 1.22)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	0.82 (0.64, 1.05)	0.145	0.83 (0.64, 1.07)
近端结肠病例, n	193	143		
95%置信区间 ²	0.89 (0.77, 1.02)	0.66 (0.56, 0.78)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	0.61 (0.44, 0.87)	0.002	0.64 (0.49, 0.84)
远端结肠病例, n	64	59		
95%置信区间 ²	0.29 (0.23, 0.38)	0.27 (0.21, 0.35)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	1.63 (0.93, 2.86)	0.422	1.21 (0.76, 1.94)
直肠病例, n	56	42		
95%置信区间 ²	0.26 (0.20, 0.33)	0.19 (0.14, 0.26)		
模型 3 ³	1.00 (参考)	0.57 (0.30, 1.07)	0.089	0.65 (0.40, 1.07)

¹使用 B 族维生素摄入量对数转换后的四分位数的中位数作为连续变量进行趋势检验。²每 1000 人年计算发病率。³模型 3 还控制了饮酒史(是、否)、上消化道恶性肿瘤家族史(否、是、可能)、阿司匹林使用(否、是)、实验分组(干预组、控制组)、饮酒史(是、否)、结直肠检查史(是、否)、结肠并发症史(是、否)、结肠憩室炎(是、否)、吸烟状况(从不、当前或以前)、总能量摄入(连续)、基线体重指数(连续)、包年吸烟(连续)、饮酒量(连续)、红肉消费量(连续)、脂肪摄入量(连续)、纤维素(连续)和体力活动水平(连续)。

Table 4. Subgroup analysis of the relationship between vitamin B2 and the risk of colorectal cancer
表 4. 维生素 B2 与结直肠癌风险关系的亚组分析

项目	分类	个体数/病例数	P value	HR (95% CI)	P for interaction
年龄	≤65 岁	51,279/378	0.022	0.62 (0.41, 0.93)	0.643
	>65 岁	47,121/661	0.845	0.97 (0.72, 1.31)	
性别	男性	47,176/564	0.613	0.91 (0.64, 1.30)	0.184
	女性	51,224/475	0.071	0.73 (0.52, 1.03)	

续表

教育水平	大学以下	62,558/705	0.021	0.70 (0.52, 0.95)	0.988
	大学及以上	35,842/334	0.607	1.12 (0.73, 1.70)	
体重指数	<27	54,324/532	0.106	0.75 (0.53, 1.06)	0.154
	≥27	44,076/507	0.605	0.91 (0.65, 1.29)	
吸烟状况	否	47,212/466	0.193	0.79 (0.55, 1.13)	0.152
	是	51,188/573	0.384	0.86 (0.62, 1.20)	
饮酒状况	否	26,660/273	0.49	0.85 (0.54, 1.34)	0.335
	是	71,740/766	0.155	0.81 (0.61, 1.08)	
阿司匹林使用	否	52,211/571	0.027	0.68 (0.48, 0.96)	0.080
	是	46,189/468	0.985	1.00 (0.70, 1.43)	
体力活动水平	≤100 (分钟/周)	49,714/643	0.200	0.82 (0.60, 1.11)	0.708
	>100 (分钟/周)	48,686/396	0.413	0.85 (0.57, 1.26)	
总能量摄入	≤平均值	49,200/524	0.235	0.82 (0.59, 1.14)	0.585
	>平均值	49,200/515	0.202	0.79 (0.55, 1.13)	

Table 5. Subgroup analysis of the relationship between vitamin B3 and the risk of colorectal cancer
表 5. 维生素 B3 与结直肠癌风险关系的亚组分析

项目	分类	个体数/病例数	P value	HR (95% CI)	P for interaction
年龄	≤65 岁	51,279/378	0.042	0.63 (0.40, 0.98)	0.843
	>65 岁	47,121/661	0.48	0.89 (0.64, 1.23)	
性别	男性	47,176/564	0.748	0.94 (0.65, 1.36)	0.045
	女性	51,224/475	0.022	0.64 (0.44, 0.94)	
教育水平	大学以下	62,558/705	0.015	0.67 (0.49, 0.93)	0.853
	大学及以上	35,842/334	0.697	1.09 (0.70, 1.72)	
体重指数	<27	54,324/532	0.276	0.82 (0.56, 1.18)	0.332
	≥27	44,076/507	0.172	0.77 (0.53, 1.12)	
吸烟状况	否	47,212/466	0.274	0.81 (0.55, 1.19)	0.456
	是	51,188/573	0.781	0.96 (0.69, 1.32)	
饮酒状况	否	26,660/273	0.548	0.86 (0.53, 1.40)	0.258
	是	71,740/766	0.091	0.77 (0.56, 1.04)	
阿司匹林使用	否	52,211/571	0.076	0.72 (0.50, 1.03)	0.257
	是	46,189/468	0.58	0.90 (0.61, 1.32)	
体力活动水平	≤100 (分钟/周)	49,714/643	0.219	0.81 (0.58, 1.13)	0.817
	>100 (分钟/周)	48,686/396	0.244	0.78 (0.51, 1.19)	
总能量摄入	≤平均值	49,200/524	0.064	0.70 (0.48, 1.02)	0.161
	>平均值	49,200/515	0.808	0.95 (0.65, 1.41)	

Table 6. Subgroup analysis of the relationship between vitamin B6 and the risk of colorectal cancer
表 6. 维生素 B6 与结直肠癌风险关系的亚组分析

项目	分类	个体数/病例数	P value	HR (95% CI)	P for interaction
年龄	≤65 岁	51,279/378	0.008	0.57 (0.38, 0.86)	0.716
	>65 岁	47,121/661	0.143	0.8 (0.59, 1.08)	
性别	男性	47,176/564	0.078	0.73 (0.51, 1.04)	0.169
	女性	51,224/475	0.02	0.67 (0.48, 0.94)	
教育水平	大学以下	62,558/705	0.001	0.61 (0.45, 0.82)	0.693
	大学及以上	35,842/334	0.708	0.92 (0.61, 1.41)	
体重指数	<27	54,324/532	0.027	0.67 (0.47, 0.96)	0.016
	≥27	44,076/507	0.096	0.75 (0.53, 1.05)	
吸烟状况	否	47,212/466	0.129	0.76 (0.54, 1.08)	0.152
	是	51,188/573	0.018	0.66 (0.47, 0.93)	
饮酒状况	否	26,660/273	0.081	0.67 (0.42, 1.05)	0.688
	是	71,740/766	0.027	0.72 (0.54, 0.96)	
阿司匹林使用	否	52,211/571	0.002	0.58 (0.42, 0.82)	0.082
	是	46,189/468	0.521	0.89 (0.62, 1.27)	
体力活动水平	≤100 (分钟/周)	49,714/643	0.036	0.72 (0.53, 0.98)	0.666
	>100 (分钟/周)	48,686/396	0.087	0.70 (0.46, 1.05)	
总能量摄入	≤平均值	49,200/524	0.028	0.69 (0.50, 0.96)	0.359
	>平均值	49,200/515	0.132	0.75 (0.52, 1.09)	

Table 7. Subgroup analysis of the relationship between vitamin B9 and the risk of colorectal cancer
表 7. 维生素 B9 与结直肠癌风险关系的亚组分析

项目	分类	个体数/病例数	P value	HR (95% CI)	P for interaction
年龄	≤65 岁	51,279/378	0.322	0.77 (0.47, 1.29)	0.044
	>65 岁	47,121/661	0.319	0.83 (0.57, 1.20)	
性别	男性	47,176/564	0.211	0.77 (0.51, 1.16)	0.076
	女性	51,224/475	0.450	0.84 (0.54, 1.31)	
教育水平	大学以下	62,558/705	0.025	0.66 (0.46, 0.95)	0.484
	大学及以上	35,842/334	0.543	1.17 (0.70, 1.97)	
体重指数	<27	54,324/532	0.724	0.93 (0.61, 1.41)	0.028
	≥27	44,076/507	0.117	0.71 (0.46, 1.09)	
吸烟状况	否	47,212/466	0.007	0.53 (0.33, 0.84)	0.020
	是	51,188/573	0.639	1.10 (0.74, 1.63)	
饮酒状况	否	26,660/273	0.210	1.42 (0.82, 2.48)	0.428
	是	71,740/766	0.012	0.64 (0.45, 0.91)	
阿司匹林使用	否	52,211/571	0.008	0.57 (0.37, 0.86)	0.059
	是	46,189/468	0.416	1.20 (0.78, 1.84)	

续表

体力活动水平	≤100 (分钟/周)	49,714/643	0.270	0.80 (0.55, 1.18)	0.398
	>100 (分钟/周)	48,686/396	0.540	0.86 (0.53, 1.39)	
总能量摄入	≤平均值	49,200/524	0.067	0.65 (0.42, 1.03)	0.401
	>平均值	49,200/515	0.895	0.97 (0.64, 1.48)	

Table 8. Subgroup analysis of the relationship between vitamin B12 and the risk of colorectal cancer
表 8. 维生素 B12 与结直肠癌风险关系的亚组分析

项目	分类	个体数/病例数	P value	HR (95% CI)	P for interaction
年龄	≤65 岁	51,279/378	0.537	0.87 (0.56, 1.35)	0.528
	>65 岁	47,121/661	0.019	0.67 (0.48, 0.94)	
性别	男性	47,176/564	0.183	0.79 (0.55, 1.12)	0.498
	女性	51,224/475	0.058	0.68 (0.45, 1.01)	
教育水平	大学以下	62,558/705	0.021	0.69 (0.50, 0.94)	0.599
	大学及以上	35,842/334	0.478	0.85 (0.53, 1.34)	
体重指数	<27	54,324/532	0.107	0.74 (0.51, 1.07)	0.244
	≥27	44,076/507	0.103	0.73 (0.50, 1.06)	
吸烟状况	否	47,212/466	0.023	0.62 (0.42, 0.94)	0.187
	是	51,188/573	0.32	0.84 (0.59, 1.19)	
饮酒状况	否	26,660/273	0.235	1.34 (0.82, 2.19)	0.05
	是	71,740/766	0.001	0.58 (0.43, 0.80)	
阿司匹林使用	否	52,211/571	0.022	0.67 (0.48, 0.94)	0.126
	是	46,189/468	0.49	0.87 (0.60, 1.28)	
体力活动水平	≤100 (分钟/周)	49,714/643	0.036	0.72 (0.53, 0.98)	0.662
	>100 (分钟/周)	48,686/396	0.498	0.86 (0.56, 1.32)	
总能量摄入	≤平均值	49,200/524	0.003	0.52 (0.34, 0.80)	0.506
	>平均值	49,200/515	0.52	0.89 (0.62, 1.27)	

置信区间受: 年龄(连续)、性别(男性、女性)、种族(非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人、西班牙裔、其他种族/民族)、教育水平(大学以下, 大学及研究生)、饮酒史(是、否)、上消化道恶性肿瘤家族史(否、是、可能)、阿司匹林使用(否、是)、实验分组(干预组、控制组)、饮酒史(是、否)、结直肠检查史(是、否)、结肠并发症史(是、否)、结肠憩室炎(是、否)、吸烟状况(从不、当前或以前)、总能量摄入(连续)、基线体重指数(连续)、包年吸烟(连续)、饮酒量(连续)、体力活动水平(连续)、红肉消费量(连续)、脂肪摄入量(连续)、纤维素(连续)和体力活动水平(连续)控制。

Table 9. The relationship between VitB subtypes from different sources and CRC risk
表 9. 不同来源的 VitB 亚型与 CRC 风险之间的关系

结果	不同来源维生素 B 族维生素摄入量, HR (95% CI)		P trend ¹	Continuous (每 SD 增量)
	Quartile 1 (最低)	Quartile 4 (最高)		
膳食来源 B2 摄入量	0.693	1.295		
人年数	217,190	215,486		
病例, n	284	250		

续表

Incidence rate (95% CI) ²	1.31 (1.16, 1.47)	1.16 (1.03, 1.31)		
模型 3 ³	1.00 (reference)	0.84 (0.64, 1.09)	0.141	0.72 (0.47, 1.11)
补充剂来源 B2 摄入量	0	1.757		
人年数	317,921	217,424		
病例, n	438	235		
Incidence rate (95% CI) ²	1.38 (1.25, 1.51)	1.08 (0.95, 1.23)		
模型 3 ³	1.00 (reference)	0.82 (0.64, 1.05)	0.145	0.83 (0.64, 1.07)
膳食来源 B3 摄入量	2.572	3.458		
人年数	215,840	216,975		
病例, n	279	265		
Incidence rate (95% CI) ²	1.29 (1.15, 1.45)	1.22 (1.08, 1.38)		
模型 3 ³	1.00 (reference)	0.94 (0.70, 1.24)	0.301	0.85 (0.62, 1.16)
补充剂来源 B3 摄入量	0	3.942		
人年数	312,082	217,202		
病例, n	426	247		
Incidence rate (95% CI) ²	1.37 (1.24, 1.5)	1.14 (1, 1.29)		
模型 3 ³	1.00 (reference)	0.88 (0.71, 1.09)	0.113	0.96 (0.91, 1.01)
膳食来源 B6 摄入量	0.737	1.335		
人年数	216,776	216,275		
病例, n	274	244		
Incidence rate (95% CI) ²	1.26 (1.12, 1.42)	1.13 (1.00, 1.28)		
模型 3 ³	1.00 (reference)	0.84 (0.63, 1.12)	0.205	0.74 (0.46, 1.18)
补充剂来源 B6 摄入量	0	3.292		
人年数	308,346	217,278		
病例, n	430	238		
Incidence rate (95% CI) ²	1.39 (1.27, 1.53)	1.10 (0.96, 1.24)		
模型 3 ³	1.00 (reference)	0.81 (0.66, 0.99)	0.141	0.96 (0.90, 1.02)
膳食来源 B9 摄入量	5.378	6.319		
人年数	214,427	218,963		
病例, n	273	240		
Incidence rate (95% CI) ²	1.27 (1.13, 1.43)	1.10 (0.97, 1.24)		
模型 3 ³	1.00 (reference)	0.89 (0.66, 1.20)	0.522	0.91 (0.67, 1.23)
补充剂来源 B9 摄入量	0	6.725		
人年数	322,369	217,130		
病例, n	446	228		
Incidence rate (95% CI) ²	1.38 (1.26, 1.52)	1.05 (0.92, 1.20)		
模型 3 ³	1.00 (reference)	0.71 (0.56, 0.90)	0.009	0.96 (0.93, 0.99)

续表

膳食来源 B12 摄入量	1.128	2.116		
人年数	217,721	215,479		
病例, n	263	245		
Incidence rate (95% CI) ²	1.21 (1.07, 1.36)	1.14 (1.00, 1.29)		
模型 3 ³	1.00 (reference)	0.84 (0.66, 1.07)	0.171	0.85 (0.67, 1.07)
补充剂来源 B12 摄入量	0	2.566		
人年数	344,336	217,497		
病例, n	470	233		
Incidence rate (95% CI) ²	1.36 (1.25, 1.49)	1.07 (0.94, 1.22)		
模型 3 ³	1.00 (reference)	0.75 (0.59, 0.95)	0.014	0.90 (0.82, 0.98)

¹使用 B 族维生素摄入量对数转换后的四分位数的中位数作为连续变量进行趋势检验。²每 1000 人年计算发病率。³模型 1 未调整。模型 2 受年龄(连续)、性别(男性、女性)、种族(非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人、西班牙裔、其他种族/民族)、教育水平(大学以下, 大学及研究生)控制。模型 3 还控制了饮酒史(是、否)、上消化道恶性肿瘤家族史(否、是、可能)、阿司匹林使用(否、是)、实验分组(干预组、控制组)、饮酒史(是、否)、结直肠检查史(是、否)、结肠并发症史(是、否)、结肠憩室炎(是、否)、吸烟状况(从不、当前或以前)、总能量摄入(连续)、基线体重指数(连续)、包年吸烟(连续)、饮酒量(连续)、红肉消费量(连续)、脂肪摄入量(连续)、纤维素(连续)和体力活动水平(连续)。

Table 10. Sensitivity analysis of intake of sub vitamins and risk of colorectal cancer
表 10. 亚族维生素的摄入量与结直肠癌风险的敏感性分析

项目	总体	病例	变量	HR _{Q4vs.Q1} (95% CI) ¹	P trend
排除随访 1 年内确诊个体	98,289	928	总 B12	0.72 (0.55, 0.95)	0.003
			补充 B12	0.79 (0.62, 1.01)	0.031
			补充 B9	0.73 (0.57, 0.94)	0.007
排除随访 2 年内确诊个体	98,169	808	总 B12	0.72 (0.53, 0.97)	0.005
			补充 B12	0.79 (0.60, 1.03)	0.042
			补充 B9	0.74 (0.56, 0.96)	0.024
排除有结直肠癌家族史个体	85,993	880	总 B12	0.72 (0.54, 0.96)	0.003
			补充 B12	0.74 (0.57, 0.95)	0.021
			补充 B9	0.71 (0.52, 0.92)	0.017

¹模型受年龄(连续)、性别(男性、女性)、种族(非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人、西班牙裔、其他种族/民族)、教育水平(大学以下, 大学及研究生)、饮酒史(是、否)、上消化道恶性肿瘤家族史(否、是、可能)、阿司匹林使用(否、是)、实验分组(干预组、控制组)、饮酒史(是、否)、结直肠检查史(是、否)、结肠并发症史(是、否)、结肠憩室炎(是、否)、吸烟状况(从不、当前或以前)、总能量摄入(连续)、基线体重指数(连续)、包年吸烟(连续)、饮酒量(连续)、红肉消费量(连续)、脂肪摄入量(连续)、纤维素(连续)和体力活动水平(连续)控制。

4. 讨论

通过多变量 Cox 回归分析, 本研究发现 VitB 族亚型的摄入量与 CRC 及其亚部位的发病率存在显著关联。研究显示, VitB2、B3、B6、B9 和 B12 的摄入在不同部位的 CRC 中表现出一定程度的保护作用, 尤其是 VitB2 和 VitB6 对直肠癌的保护作用显著, 而 VitB9 和 VitB12 对近端结肠癌的保护作用尤

为突出。

这一结果与既往研究的结论基本一致,同时也揭示了一些新的发现。已有大量文献支持 VitB9(叶酸)摄入与 CRC 风险降低之间存在显著的负相关关系[20] [21],这可能归因于叶酸在 DNA 甲基化调控和核酸合成中的关键作用,从而有助于维持基因组稳定性和正常细胞代谢[22] [23]。此外, VitB6 在某些研究中也被发现显著降低 CRC 的发病率[24] [25],这可能与其在抗炎和抗氧化过程中发挥的重要作用相关,尤其是其在抑制慢性炎症和氧化应激导致的细胞损伤方面的潜在保护效果[26]。然而,对于其他 B 族 Vit(如 VitB2 和 VitB12),研究结果存在不一致性,一些文献未发现这两种 Vit 对 CRC 整体风险的显著保护作用[27] [28]。但本研究进一步分析表明,它们可能在 CRC 的特定亚部位(如近端结肠癌)中具有显著保护效果。这种亚部位的差异可能与这些 Vit 在局部生物学功能和代谢途径中的独特性有关[28],但这一假设需要进一步的机制研究加以验证。

此外,本研究另一个重要亮点在于探讨了不同 BMI 人群中 Vit 摄入与 CRC 风险之间的关系。研究发现, VitB6 在 BMI 小于 27 的人群中具有更显著的保护作用,而 VitB9 对 BMI 大于 27 的人群的保护作用更为突出。这表明,个体的代谢状态可能在 Vit 与 CRC 风险之间的关系中起到调节作用[29],为个性化营养干预和癌症预防提供了新的思路。同时,本研究首次系统揭示了 BMI 对 Vit 保护作用的调节效应。例如, VitB6 在 BMI 较低人群中可能通过改善炎症状态发挥作用[30],而 VitB9 在 BMI 较高人群中的保护作用可能与其调节代谢综合征相关路径的能力有关[31]。这一发现进一步强调了个体代谢状态对 Vit 功能的潜在影响。此外,研究还发现, VitB9 在不吸烟人群中的显著保护作用可能源于吸烟对叶酸代谢的干扰。吸烟会通过增加叶酸分解代谢和降低其生物利用度来削弱叶酸的保护效果,而在不吸烟人群中,叶酸代谢环境更加稳定,因此其抗癌作用更为显著。

研究显示,来自补充剂的 VitB9 和 VitB12 摄入与 CRC 风险显著负相关,提示补充剂可能通过提高摄入量或弥补膳食不足对癌症预防发挥重要作用。然而,对于 VitB2、B3 和 B6,本研究未发现补充剂或膳食来源与 CRC 风险之间的显著关联。这可能反映了饮食和补充剂形式在剂量效应或生物利用度方面的差异[32] [33],需要进一步的剂量-反应关系研究加以阐明。

研究的局限性

该研究为观察性研究,无法确定 VitB 摄入与 CRC 风险降低之间的因果关系,可能存在混杂因素或反向因果关系。例如,健康意识较强的人群可能更注重 VitB 的摄入,同时也更可能采取其他健康的生活方式,从而降低 CRC 风险。依赖于食物频率问卷(FFQ),容易受到回忆偏差和测量误差的影响,无法准确反映个体的实际 VitB 摄入量。FFQ 通常只调查食物的种类和频率,难以准确评估食物的份量和营养素的含量。本研究仅观察到 VitB 与 CRC 风险之间的关联,缺乏对潜在生物学机制的探讨。例如, VitB 如何影响 DNA 甲基化、DNA 修复、细胞增殖等过程,以及这些过程如何影响 CRC 的发生发展。膳食数据经过对数转换处理,不能完全反映 VitB 族摄入量和 CRC 风险关系。

5. 总结

本研究为 B 族 Vit 与 CRC 风险之间的关联提供了重要的新见解。然而,未来研究需要采用更加精细的方法以进一步探索 VitB 族在调节 CRC 风险中的作用:通过设计随机对照试验(RCT),系统验证补充剂与 CRC 风险之间的因果关系。深入研究环境与遗传因素如何影响 VitB 族的作用效果。提出基于 BMI、性别和吸烟状态等个体特征的差异化营养指导策略。

这项研究不仅验证了 VitB 族摄入对 CRC 的总体保护作用,还揭示了亚部位、BMI 和吸烟状态等关键分层变量的调节效应。本结果对未来的癌症预防策略和个性化健康政策具有重要指导意义。

缩 写

CRC: 结直肠癌; Vit: 维生素; BMI: 体重指数; PLCO: 前列腺癌、肺癌、CRC 和卵巢癌筛查试验; BQ: 基线问卷; DHQ: 历史饮食问卷; HR: 风险比; CI: 置信区间; SD: 标准差。

致 谢

我们衷心感谢 PLCO 研究组和 PLCO 参与者。

本研究是使用 PLCO-1733 下的 PLCO 资源(<https://cdas.cancer.gov/plco/>)进行的。

作者的贡献

陈果和唐云昊为研究设计和数据分析做出了贡献。陈果和唐云昊为手稿的数据解释和撰写做出了贡献。陈果为本分析的数据收集和数据管理做出了贡献。所有作者都审阅或修订了手稿。所有作者都为文章做出了贡献并批准了提交的手稿。论文中的报告工作由作者完成, 除非文中明确说明。

数据和材料的可用性

由于美国国家癌症研究所的数据政策, 本文中使用的原始数据不可用。访问数据集应通过邮件联系美国国家癌症研究所。有关如何提交申请以访问 PLCO 数据库的信息, 请按照 <https://cdas.cancer.gov/plco/> 中的说明进行操作。

伦理审批和知情同意

PLCO 癌症筛查试验是在赫尔辛基宣言之后进行的, 并得到了美国国家癌症研究所和 10 个参与研究中心的机构审查委员会的批准。在入组前获得所有参与者的知情同意。PLCO 癌症筛查试验在招募过程中获得了研究中包括的所有个体参与者的知情同意。NCI 已批准我们目前的研究(项目 ID: PLCO-1733)。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Giaquinto, A.N. and Jemal, A. (2024) Cancer Statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 12-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
- [2] Vernia, F., Longo, S., Stefanelli, G., Viscido, A. and Latella, G. (2021) Dietary Factors Modulating Colorectal Carcinogenesis. *Nutrients*, **13**, Article 143. <https://doi.org/10.3390/nu13010143>
- [3] Chan, A.T. and Giovannucci, E.L. (2010) Primary Prevention of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, **138**, 2029-2043.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.057>
- [4] Murphy, M.M. and Guéant, J.L. (2020) B Vitamins and One Carbon Metabolism Micronutrients in Health and Disease. *Biochimie*, **173**, 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.04.018>
- [5] Lyon, P., Strippoli, V., Fang, B. and Cimmino, L. (2020) B Vitamins and One-Carbon Metabolism: Implications in Human Health and Disease. *Nutrients*, **12**, Article 2867. <https://doi.org/10.3390/nu12092867>
- [6] Martínez, M.E., Giovannucci, E., Jiang, R., Henning, S.M., Jacobs, E.T. (2000) Thompson, P., Smith-Warner, S.A. and Alberts, D.S. (2006) Folate Fortification, Plasma Folate, Homocysteine and Colorectal Adenoma Recurrence. *International Journal of Cancer*, **119**, 1440-1446. <https://doi.org/10.1002/ijc.21978>
- [7] Sanjoaquin, M.A., Allen, N., Couto, E., Roddam, A.W. and Key, T.J. (2005) Folate Intake and Colorectal Cancer Risk: A Meta-Analytical Approach. *International Journal of Cancer*, **113**, 825-828. <https://doi.org/10.1002/ijc.20648>
- [8] Van Guelpen, B., Hultdin, J., Johansson, I., Hallmans, G., Stenling, R., Riboli, E., Winkvist, A. and Palmqvist, R. (2006) Low Folate Levels May Protect Against Colorectal Cancer. *Gut*, **55**, 1387-1389. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.085480>
- [9] Gohagan, J.K., Prorok, P.C., Hayes, R.B., Kramer, B.-S. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: History, Organization, and Status. *Controlled Clinical Trials*, **21**, 251S-272S. [https://doi.org/10.1016/S0197-2456\(00\)00097-0](https://doi.org/10.1016/S0197-2456(00)00097-0)
- [10] Prorok, P.C., Andriole, G.L., Bresalier, R.S., Buys, S.S., Chia, D., Crawford, E.D., Fogel, R., Gelmann, E.P., Gilbert, F.,

- Hasson, M.A., Hayes, R.B., Johnson, C.C., Mandel, J.S., Oberman, A., O'Brien, B., Oken, M.M., Rafla, S., Reding, D., Rutt, W., Weissfeld, J.L., et al. (2000) Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Controlled Clinical Trials*, **21**, 273S-309S. [https://doi.org/10.1016/S0197-2456\(00\)00098-2](https://doi.org/10.1016/S0197-2456(00)00098-2)
- [11] Zhu, C.S., Pinsky, P.F., Kramer, B.S., Prorok, P.C., Purdue, M.P., Berg, C.D. and Gohagan, J.K. (2013) The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial and Its Associated Research Resource. *Journal of the National Cancer Institute*, **105**, 1684-1693. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt281>
- [12] Click, B., Pinsky, P.F., Hickey, T., Doroudi, M. and Schoen, R.E. (2018) Association of Colonoscopy Adenoma Findings with Long-Term Colorectal Cancer Incidence. *JAMA*, **319**, 2021-2031. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.5809>
- [13] Laiyemo, A.O., Doubeni, C., Pinsky, P.F., Doria-Rose, V.P., Bresalier, R., Hickey, T., Riley, T., Church, T.R., Weissfeld, J., Schoen, R.E., Marcus, P.M. and Prorok, P.C. (2015) Occurrence of Distal Colorectal Neoplasia among Whites and Blacks Following Negative Flexible Sigmoidoscopy: An Analysis of PLCO Trial. *Journal of General Internal Medicine*, **30**, 1447-1453. <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3297-3>
- [14] Subar, A.F., Thompson, F.E., Kipnis, V., Midthune, D., Hurwitz, P., McNutt, S., McIntosh, A. and Rosenfeld, S. (2001) Comparative Validation of the Block, Willett, and National Cancer Institute Food Frequency Questionnaires: The Eating at America's Table Study. *American Journal of Epidemiology*, **154**, 1089-1099. <https://doi.org/10.1093/aje/k114086>
- [15] Willett, W.C., Sampson, L., Stampfer, M.J., Rosner, B., Bain, C., Witschi, J., Hennekens, C.H. and Speizer, F.E. (1985) Reproducibility and Validity of a Semiquantitative Food Frequency Questionnaire. *American Journal of Epidemiology*, **122**, 51-65. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114086>
- [16] Sinharay, S., Stern, H.S. and Russell, D. (2001) The Use of Multiple Imputation for the Analysis of Missing Data. *Psychological Methods*, **6**, 317-329. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.6.4.317>
- [17] Donders, A.R., van der Heijden, G.J., Stijnen, T. and Moons, K.G. (2006) Review: A Gentle Introduction to Imputation of Missing Values. *Journal of Clinical Epidemiology*, **59**, 1087-1091. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.01.014>
- [18] Dekker, E., Tanis, P.J., Vleugels, J.L.A., Kasi, P.M. and Wallace, M.B. (2019) Colorectal Cancer. *The Lancet*, **394**, 1467-1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
- [19] Kuipers, E.J., Grady, W.M., Lieberman, D., Seufferlein, T., Sung, J.J., Boelens, P.G., van de Velde, C.J. and Watanabe, T. (2015) Colorectal Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, **1**, Article No. 15065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>
- [20] Moazzen, S., Dastgiri, S., Dolatkhah, R., Abdolahi, H.M., Alizadeh, B.Z. and de Bock, G.H. (2020) Folic Acid Supplement Intake and Risk of Colorectal Cancer in Women; A Case Control Study. *Annals of Global Health*, **86**, 23. <https://doi.org/10.5334/aogh.2664>
- [21] Kennedy, D.A., Stern, S.J., Moretti, M., Matok, I., Sarkar, M., Nickel, C. and Koren, G. (2011) Folate Intake and the Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology*, **35**, 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.11.004>
- [22] Kim, Y.I. (2004) Folate, Colorectal Carcinogenesis, and DNA Methylation: Lessons from Animal Studies. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **44**, 10-25. <https://doi.org/10.1002/em.20025>
- [23] Choi, S.W. and Mason, J.B. (2000) Folate and Carcinogenesis: An Integrated Scheme. *The Journal of Nutrition*, **130**, 129-132. <https://doi.org/10.1093/jn/130.2.129>
- [24] Zhang, X.H., Ma, J., Smith-Warner, S.A., Lee, J.E. and Giovannucci, E. (2013) Vitamin B6 and Colorectal Cancer: Current Evidence and Future Directions. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 1005-1010. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i7.1005>
- [25] Larsson, S.C., Orsini, N. and Wolk, A. (2010) Vitamin B6 and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *JAMA*, **303**, 1077-1083. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.263>
- [26] Komatsu, S., Yanaka, N., Matsubara, K. and Kato, N. (2003) Antitumor Effect of Vitamin B6 and Its Mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, **1647**, 127-130. [https://doi.org/10.1016/S1570-9639\(03\)00076-1](https://doi.org/10.1016/S1570-9639(03)00076-1)
- [27] Yoon, Y.S., Jung, S., Zhang, X., Ogino, S., Giovannucci, E.L. and Cho, E. (2016) Vitamin B2 Intake and Colorectal Cancer Risk; Results from the Nurses' Health Study and the Health Professionals Follow-Up Study Cohort. *International Journal of Cancer*, **139**, 996-1008. <https://doi.org/10.1002/ijc.30141>
- [28] Shrubsole, M.J., Yang, G., Gao, Y.T., Chow, W.H., Shu, X.O., Cai, Q., Rothman, N., Gao, J., Wagner, C. and Zheng, W. (2009) Dietary B Vitamin and Methionine Intakes and Plasma Folate Are Not Associated with Colorectal Cancer Risk in Chinese Women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **18**, 1003-1006. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-1200>
- [29] Fu, Y., Zhu, Z., Huang, Z., He, R., Zhang, Y., Li, Y., Tan, W. and Rong, S. (2023) Association between Vitamin B and Obesity in Middle-Aged and Older Chinese Adults. *Nutrients*, **15**, Article 483. <https://doi.org/10.3390/nu15030483>
- [30] Ueland, P.M., McCann, A., Midttun, Ø. and Ulvik, A. (2017) Inflammation, Vitamin B6 and Related Pathways.

-
- Molecular Aspects of Medicine*, **53**, 10-27. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.08.001>
- [31] Ulloque-Badaracco, J.R., Hernandez-Bustamante, E.A., Alarcon-Braga, E.A., Al-Kassab-Córdova, A., Cabrera-Guzmán, J.C., Herrera-Añazco, P., *et al.* (2023) Vitamin B12, Folate, and Homocysteine in Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, 1221259. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1221259>
- [32] Temova Rakuša, Ž., Roškar, R., Hickey, N. and Geremia, S. (2022) Vitamin B₁₂ in Foods, Food Supplements, and Medicines—A Review of Its Role and Properties with a Focus on Its Stability. *Molecules*, **28**, Article 240. <https://doi.org/10.3390/molecules28010240>
- [33] McNulty, H. and Pentieva, K. (2004) Folate Bioavailability. *The Proceedings of the Nutrition Society*, **63**, 529-536. <https://doi.org/10.1079/PNS2004383>