

天然营养丰富(NNR)评分与结直肠癌死亡风险的相关性

黄学文, 王亚旭*

重庆医科大学附属第二医院胃肠外科, 重庆

收稿日期: 2026年4月15日; 录用日期: 2026年5月9日; 发布日期: 2026年5月19日

摘要

目的: 结直肠癌(CRC)是全球主要癌症死因之一, 饮食是可调控的风险因素。天然营养丰富(NNR)评分可量化整体饮食质量。本研究旨在探讨NNR评分与CRC死亡风险的关联。方法: 纳入美国PLCO筛查试验中98,415名参与者, 通过饮食史问卷收集饮食信息, 采用NNR评分评估高营养密度饮食依从性。使用Cox回归和限制性立方样条分析关联及剂量反应关系。结果: 平均随访15年, 记录到497例CRC死亡。校正潜在混杂因素后, 与最低四分位组相比, 最高四分位组参与者的CRC死亡风险较低(HR = 0.75; 95% CI: 0.58~0.97; 趋势P = 0.005)。限制性立方样条分析显示线性关联(非线性P = 0.027)。结论: 坚持高NNR饮食模式与美国成年人群结直肠癌死亡风险较低存在关联。这一发现为NNR评分在公共卫生领域的推广提供了新的科学依据, 同时也提示了饮食干预与结直肠癌结局的关联。

关键词

结直肠癌, 天然营养丰富评分, 死亡率, 饮食质量

The Association of the Natural Nutrient Rich (NNR) Score with Colorectal Cancer Mortality Risk

Xuwen Huang, Yaxu Wang*

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

Received: April 15, 2026; accepted: May 9, 2026; published: May 19, 2026

Abstract

Objective: Colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of cancer-related death worldwide,

*通讯作者。

文章引用: 黄学文, 王亚旭. 天然营养丰富(NNR)评分与结直肠癌死亡风险的相关性[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1430-1443. DOI: 10.12677/acm.2026.1651944

and diet is a modifiable risk factor. The Natural Nutrient Rich (NNR) score quantifies overall diet quality. This study aims to investigate the association between the NNR score and CRC mortality. **Methods:** A total of 98,415 participants from the US PLCO Screening Trial were included. Dietary information was collected using a Diet History Questionnaire, and adherence to a nutrient-dense diet was assessed using the NNR score. Cox regression and restricted cubic splines were used to analyze the association and dose-response relationship. **Results:** Over a mean follow-up of 15 years, 497 CRC deaths were recorded. After adjusting for potential confounders, participants in the highest quartile of the NNR score had a significantly lower risk of CRC mortality compared with those in the lowest quartile (HR = 0.75; 95% CI: 0.58~0.97; P-trend = 0.005). Restricted cubic spline analysis indicated a linear association (P-nonlinearity = 0.027). **Conclusion:** Adherence to a high-NNR dietary pattern is associated with a lower risk of colorectal cancer mortality among the adult population in the United States. This finding provides new scientific evidence for promoting the NNR score in the field of public health and also suggests an association between dietary interventions and colorectal cancer outcomes.

Keywords

Colorectal Cancer, Natural Nutrient Rich (NNR) Score, Mortality, Diet Quality

Copyright © 2026 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

结直肠癌(CRC)作为消化系统最常见的恶性肿瘤之一,全球疾病负担持续加重。根据国际癌症研究机构最新统计数据,CRC在全球癌症发病率中排名第三,在癌症相关死亡率中高居第二。仅2023年,美国预计新增153,020例CRC病例,导致52,550例死亡,凸显了该疾病对公共卫生系统的严峻挑战[1]。

从病因学角度看,CRC的发生发展是遗传易感性与环境因素长期相互作用的结果,其中饮食因素被认为扮演关键角色[2]。既往大量研究证实,特定饮食模式和营养素摄入与CRC风险存在关联:红肉和加工肉制品过量摄入、膳食纤维摄入不足、抗氧化维生素(如维生素D、E、C)缺乏等均为CRC的独立危险因素[3]-[9]。然而,这些研究多聚焦于单一营养素或食物组别,难以全面反映日常饮食的复杂性和整体质量。随着营养流行病学的发展,研究者逐渐认识到采用综合指标评估整体饮食模式的重要性。

在此背景下,天然富含营养(NNR)评分应运而生。该评分通过计算14种有益营养素与总能量的比值均值,为评价饮食的营养密度提供了量化工具[10]。其独特价值在于能够反映多种营养素的协同效应,而非孤立评估单一成分[11]。已有研究表明,较高的NNR评分与心血管疾病、2型糖尿病等多种慢性疾病的风险较低存在关联[12],但其与CRC的关系尚未得到充分研究。特别值得注意的是,目前缺乏大规模前瞻性队列证据来阐明NNR评分与CRC不同临床结局的关联特征,这一知识缺口限制了将NNR评分应用于CRC预防实践的可行性。

基于上述背景,本研究利用PLCO癌症筛查试验这一高质量前瞻性队列资源,旨在评估NNR评分与CRC患者长期生存结局的相关性及剂量-反应关系,为制定个性化营养干预策略提供理论支持。

2. 方法与材料

2.1. 研究人群纳入说明

本研究数据源自一项大型多中心随机对照试验——PLCO(前列腺癌、肺癌、结直肠癌和卵巢癌)癌症

筛查试验, 该试验旨在评估多种筛查方法对上述四种癌症的有效性。PLCO 试验的详细信息已在先前文献中充分描述[13]。简言之, 1993 年至 2001 年间, 试验发起方在美国全国范围内竞争性筛选出 10 个筛查中心, 经严格纳入排除后, 共招募了 154,887 名基线年龄为 55~74 岁的参与者。所有参与者按 1:1 随机分配至对照组(接受常规护理)或干预组(接受额外筛查护理, 如结肠镜检查、前列腺特异性抗原检测等)[14]。基线时, 参与者通过自我报告问卷(包括基线问卷 BQ、补充问卷 SQX 和饮食历史问卷 DHQ)提供了个体特征信息, 涵盖饮食习惯及其他癌症相关风险因素。

根据研究目标, 我们进一步排除了以下人群: (1) 未完成 BQ 者($n = 4918$); (2) 未完成有效 DHQ 者——有效 DHQ 定义为具有完成日期、缺失频率回答少于 8 个、完成 DHQ 时仍存活且无极端热量摄入(即参与者不处于该性别分组的第一或最后百分位数) ($n = 38,462$); (3) 有任何癌症病史(色素瘤皮肤癌除外)者($n = 9684$); (4) 在完成 DHQ 前退出者($n = 114$); (5) 存在极不合理能量摄入者: 男性摄入 < 800 kcal 或 > 4200 kcal, 女性摄入 < 600 kcal 或 > 3500 kcal [15] ($n = 3294$)。最终, 98,415 名参与者被纳入本研究分析(图 1)。

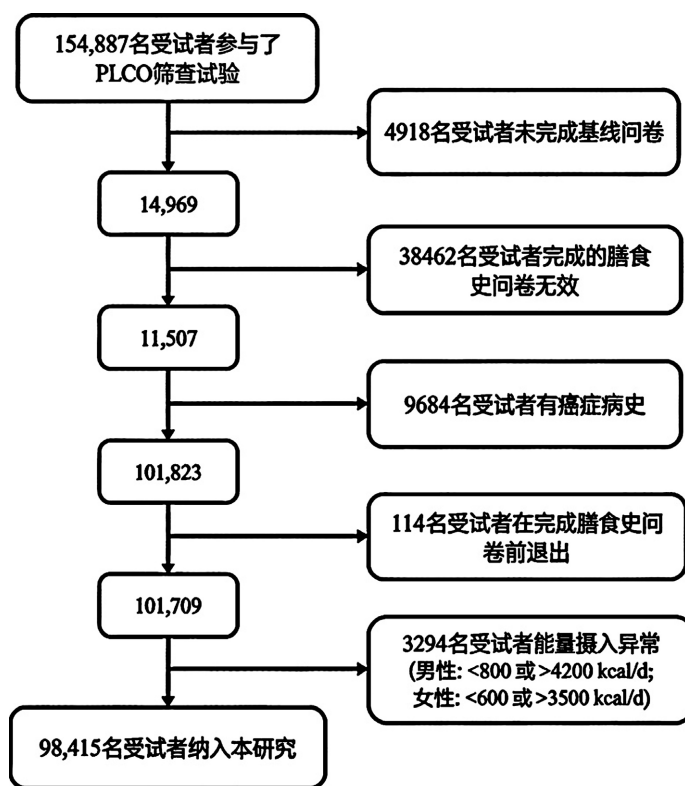


Figure 1. Process diagram for inclusion of study population

图 1. 纳入研究人群流程图

2.2. NNR 饮食评分依从性评估

膳食摄入数据通过经过验证的 124 份饮食历史问卷(DHQ)收集。该问卷由美国国家癌症研究所风险因素监测与方法学部门开发, 包含详细的食物频率、分量大小及膳食补充剂使用情况等问题。DHQ 的有效性和可靠性已在多项研究中得到证实[16]。NNR 评分的计算基于美国食品与营养委员会制定的膳食参考摄入量标准。具体而言, 我们选取了 14 种对 CRC 预防可能具有重要意义的营养素, 包括: 蛋白质、维生素 A、C、D、E、B1(硫胺素)、B2(核黄素)、B12、钙、锌、铁、叶酸、钾以及不饱和脂肪酸。对于

每种营养素, 首先计算其在个体每日摄入量中占 2000 千卡标准饮食推荐量(Daily Value, DV)的百分比, 然后将这 14 个百分点值取平均数即得到 NNR 评分。这种计算方法确保了 NNR 评分能够客观反映每千卡能量中营养素的密度, 而非单纯的绝对摄入量, 从而更准确地评估饮食质量。数学表达式为:

$$NNR\ score = \sum DV\%2000\ kcal/14 \quad (1)$$

2.3. 协变量的评估

BQ、DHQ 和 SQX 用于收集与人口学和生活方式相关的信息, 包括年龄、性别、种族、体质量指数 (Body Mass Index, BMI)、吸烟状况、吸烟包年数、饮酒状况、身体活动水平、阿司匹林的使用、布洛芬的使用、CRC 家族史、憩室炎史、结直肠息肉史、结肠相关合并症史(包括溃疡性结肠炎、克罗恩病、加德纳综合征或家族性息肉病)、膳食能量摄入、膳食蛋白质摄入、膳食碳水化合物摄入和膳食脂肪摄入等。其中饮食相关的协变量, 如来自饮食的能量摄入、蛋白质摄入、碳水化合物摄入和脂肪摄入, 通过 DHQ 收集; 身体活动水平数据来自 SQX, 其余协变量均来源于 BQ。在本研究中, 种族被分为白人和非白人两类, BMI 通过体重(千克)除以身高(米)的平方来计算, 吸烟状况分为从不吸烟者和曾经吸烟/当前吸烟者, 身体活动水平则通过自报的每周中等至剧烈活动的总分钟数来评估。

2.4. 结局事件的评估

PLCO 采用多种方式识别结直肠癌(CRC)死亡病例, 主要方法为向参与者发放年度研究更新表格。该表格收集癌症相关信息, 包括癌症类型、诊断日期、具体部位以及主治医师的联系方式。对于未回应者, 研究中心通过电话或电子邮件进行追踪。癌症报告来源包括自我报告、家属陈述及死亡证明。此外, 研究人员还会详细审查医学记录, 作为确诊的补充依据。CRC 的定义遵循国际疾病分类肿瘤学专辑第二版(ICD-O-2)标准。参与者的死亡通知通常来自家属或邮政服务。若未收到通知, PLCO 中心会主动跟进, 必要时查询社会保障死亡指数或讣告。通过发送通讯和生日卡片, 也可能促使家属报告死亡情况。对于持续未回应的参与者, 每年会进行国家死亡指数检索。收到死亡通知后, 筛查中心将从州公共卫生统计局获取死亡证明, 并由死亡审查委员会采用国际疾病分类-9 (ICD-9)编码认证死亡原因。本研究的主要结局是 CRC 相关死亡的发生。

2.5. 统计学分析

本研究部分变量存在数据缺失。针对缺失值占比 < 5% 的分类变量, 采用众数填补, 涉及变量包括: 癌症家族史、吸烟状况、阿司匹林使用情况、布洛芬使用情况、憩室炎史、结直肠息肉史、结肠合并症史及结直肠癌(CRC)家族史; 针对缺失值占比 < 5% 的连续协变量, 如体重指数(BMI)、吸烟包年数, 采用中位数填补; 针对缺失值占比 > 25% 的变量(如身体活动水平), 采用多重插补法填补。数据填补的具体详情见表 1。

Table 1. Distribution of covariates with missing data before and after imputation

表 1. 具有缺失数据的协变量在填补前后的比例

变量	插补前	插补后	缺失值数量(%)
结直肠癌家族史			757 (0.77%)
否	85,251 (87.30%)	86,008 (87.39%)	
是	10,019 (10.26%)	10,019 (10.18%)	
可能	2388 (2.44%)	2388 (2.43%)	

续表

体重指数(kg/m ²)	27.21 ± 4.82	27.20 ± 4.79	1293 (1.31%)
吸烟状态			20 (0.02%)
从不	47,196 (47.97%)	47,216 (47.98%)	
当前	8987 (9.13%)	8987 (9.13%)	
从前	42,212 (42.90%)	42,212 (42.89%)	
吸烟包年数	17.66 ± 26.49	17.49 ± 26.39	1104 (1.12%)
阿司匹林使用			426 (0.43%)
否	51,792 (52.85%)	52,218 (53.06%)	
是	46,197 (47.15%)	46,197 (46.94%)	
布洛芬使用			422 (0.43%)
否	70,421 (71.86%)	70,843 (71.98%)	
是	27,572 (28.14%)	27,572 (28.02%)	
憩室炎病史			623 (0.63%)
否	91,160 (93.22%)	91,783 (93.26%)	
是	6632 (6.78%)	6632 (6.74%)	
结肠合并症史			863 (0.88%)
否	96,246 (98.66%)	97,109 (98.67%)	
是	1306 (1.34%)	1306 (1.33%)	
结直肠息肉史			602 (0.61%)
否	91,272 (93.31%)	91,874 (93.35%)	
是	6541 (6.69%)	6541 (6.65%)	
身体活动水平(分钟/周)	125.16 ± 123.33	122.08 ± 109.00	24,900 (25.30%)

注: 值为所示的平均值(标准差)或计数(百分比)。

本研究采用 Cox 比例风险回归分析, 计算 NNR 评分与结直肠癌(CRC)发病关联的风险比(HRs)及 95% 置信区间(CIs)。随访时间自完成膳食调查问卷(DHQ)起, 至 CRC 确诊、CRC 相关死亡、其他原因死亡、失访或随访终止为止(以先发生事件为准), 其中癌症数据收集截止至 2009 年 12 月 31 日, 死亡数据收集截止至 2018 年, 上述时间跨度作为模型的时间变量(见图 2)。按照 NNR 评分由低至高将研究对象分为四个四分位组, 以第一四分位组为参照组; 将各四分位组的中位数赋值给组内个体, 用于 Cox 回归分析及趋势性 P 值检验。模型中纳入预设混杂因素进行调整: 模型 1 调整年龄、性别、种族; 模型 2 在模型 1 基础上, 进一步调整 BMI、吸烟状态、吸烟包年数、饮酒状态、身体活动水平、规律服用阿司匹林、规律服用布洛芬、CRC 家族史、憩室炎史、结直肠息肉史、结肠共病史、膳食能量摄入、膳食蛋白质摄入、膳食碳水化合物摄入及膳食脂肪摄入。为进一步探究 NNR 评分与 CRC 风险的非线性剂量 - 反应关系, 基于模型 2 构建限制性立方样条(RCS)模型进行分析。

本研究开展预设亚组分析, 以探索 NNR 评分相关的潜在效应修饰因素, 亚组划分依据包括: 年龄(≤65 岁 vs. >65 岁)、性别(男 vs. 女)、BMI(≤30 kg/m² vs. >30 kg/m²)、身体活动水平(≤104 分钟/周 vs. >104 分钟/周)、吸烟状况(从不吸烟 vs. 现吸烟/曾吸烟)、当前饮酒状态(是 vs. 否)、规律服用阿司匹林(是 vs. 否)、CRC 家族史(是 vs. 否)、结直肠息肉史(是 vs. 否)、结直肠并发症史(是 vs. 否)及膳食能量摄入

(≤ 1615 千卡/天 vs. > 1615 千卡/天)。为验证研究结果的稳健性, 进行四项敏感性分析: ① 排除合并糖尿病史的研究对象; ② 排除合并心脏病史的研究对象; ③ 排除近 3 年内接受过结肠镜检查或大便隐血试验的研究对象; ④ 排除随访前 2 年内确诊 CRC 的研究对象。所有数据分析采用 R 软件完成, 双侧检验 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

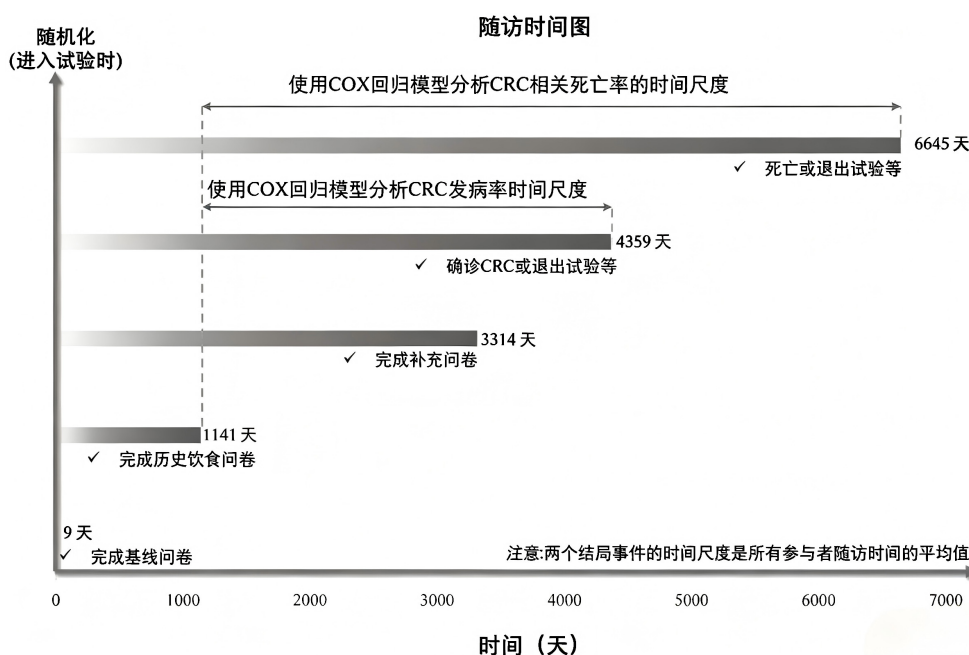


Figure 2. Follow-up time plot
图 2. 随访时间图

3. 结果

3.1. 研究人群的基线特征

本研究共纳入了 98,415 名年龄在 55 至 74 岁之间的美国参与者。如表 2 所示, 参与者的平均年龄(标准差)为 65.52 (5.73), 平均 NNR 饮食评分(标准差)为 1.30 (0.29)。根据参与者的 NNR 评分将其分为四个四分位数: [Quartile 1, $n = 24,604$; Quartile 2, $n = 24,604$; Quartile 3, $n = 24,603$; Quartile 4, $n = 24,604$]。NNR 评分越高表示对 NNR 饮食评分的依从性越好。在所有纳入的参与者中, 我们发现那些对 NNR 饮食评分依从性更高的人倾向于为女性(Quartile 4: 63.51%; Quartile 1: 41.24%)、BMI 较低(Quartile 4: 26.98 ± 4.90 kg/m²; Quartile 1: 27.10 ± 4.59 kg/m²)、更可能为从不吸烟者(Quartile 4: 54.47% vs. Quartile 1: 39.68%)、从不饮酒者(Quartile 4: 31.62% vs. Quartile 1: 23.14%)、未定期使用阿司匹林(Quartile 4: 53.46% vs. Quartile 1: 53.82%; 见表 2)。

Table 2. The baseline information of participants included in the study according to their NNR diet scores

表 2. 根据 NNR 饮食评分划分的研究人群的基线信息

	总体	Q1	Q2	Q3	Q4
	N = 98,415	N = 24,604	N = 24,604	N = 24,603	N = 24,604
饮食得分	1.30 \pm 0.29	0.98 \pm 0.11	1.19 \pm 0.04	1.35 \pm 0.05	1.68 \pm 0.24
年龄	65.52 \pm 5.73	64.96 \pm 5.70	65.39 \pm 5.69	65.65 \pm 5.69	66.08 \pm 5.78

续表

性别:					
男性	47,183 (47.94%)	14,464 (58.79%)	12,721 (51.70%)	11,019 (44.79%)	8979 (36.49%)
女性	51,232 (52.06%)	10,140 (41.21%)	11,883 (48.30%)	13,584 (55.21%)	15,625 (63.51%)
种族:					
白人	91,179 (92.65%)	22,233 (90.36%)	23,021 (93.57%)	23,113 (93.94%)	22,812 (92.72%)
非白人	7236 (7.35%)	2371 (9.64%)	1583 (6.43%)	1490 (6.06%)	1792 (7.28%)
体重指数(kg/m ²)	27.20 ± 4.79	27.10 ± 4.59	27.36 ± 4.76	27.37 ± 4.88	26.98 ± 4.90
吸烟状态:					
从不	47,216 (47.98%)	9762 (39.68%)	11,515 (46.80%)	12,538 (50.96%)	13,401 (54.47%)
当前/从前	51,199 (52.02%)	14,842 (60.32%)	13,089 (53.20%)	12,065 (49.04%)	11,203 (45.53%)
吸烟包年数(支/年)	17.49 ± 26.39	22.76 ± 29.49	18.12 ± 26.77	15.67 ± 24.95	13.40 ± 23.00
饮酒史:					
否	26,666 (27.10%)	5694 (23.14%)	6351 (25.81%)	6841 (27.81%)	7780 (31.62%)
是	71,749 (72.90%)	18,910 (76.86%)	18,253 (74.19%)	17,762 (72.19%)	16,824 (68.38%)
体力活动水平(分钟/周)	122.04 ± 108.95	106.15 ± 102.70	117.95 ± 106.51	125.42 ± 109.07	138.64 ± 114.62
糖尿病史:					
否	91,950 (93.43%)	23,563 (95.77%)	23,027 (93.59%)	22,718 (92.34%)	22,642 (92.03%)
是	6465 (6.57%)	1041 (4.23%)	1577 (6.41%)	1885 (7.66%)	1962 (7.97%)
阿司匹林使用情况:					
否	52,218 (53.06%)	13,243 (53.82%)	12,962 (52.68%)	12,860 (52.27%)	13,153 (53.46%)
是	46,197 (46.94%)	11,361 (46.18%)	11,642 (47.32%)	11,743 (47.73%)	11,451 (46.54%)
结直肠癌家族病史:					
否	86,008 (87.39%)	21,448 (87.17%)	21,542 (87.55%)	21,531 (87.51%)	21,487 (87.33%)
是/可能	12,407 (12.61%)	3156 (12.83%)	3062 (12.45%)	3072 (12.49%)	3117 (12.67%)
结肠相关并发症史:					
否	97,109 (98.67%)	24,234 (98.50%)	24,289 (98.72%)	24,301 (98.77%)	24,285 (98.70%)
是	1306 (1.33%)	370 (1.50%)	315 (1.28%)	302 (1.23%)	319 (1.30%)
结直肠息肉病史:					
否	91,874 (93.35%)	22,933 (93.21%)	23,011 (93.53%)	22,930 (93.20%)	23,000 (93.48%)
是	6541 (6.65%)	1671 (6.79%)	1593 (6.47%)	1673 (6.80%)	1604 (6.52%)
总能量摄入(千卡/天)	1728.59 ± 658.00	1805.48 ± 686.25	1774.23 ± 666.31	1729.36 ± 649.77	1605.29 ± 609.58
营养素摄入量/推荐摄入量					
蛋白质	1.02 ± 0.43	0.92 ± 0.38	1.05 ± 0.43	1.08 ± 0.45	1.05 ± 0.45
维生素 A	2.29 ± 1.56	1.24 ± 0.49	1.77 ± 0.66	2.34 ± 0.93	3.79 ± 2.15
维生素 C	2.24 ± 1.23	1.39 ± 0.68	1.91 ± 0.80	2.38 ± 0.96	3.26 ± 1.45
维生素 E	0.70 ± 0.30	0.59 ± 0.17	0.64 ± 0.17	0.68 ± 0.19	0.88 ± 0.46

续表

维生素 B12	2.19 ± 0.96	1.63 ± 0.50	2.01 ± 0.59	2.28 ± 0.72	2.83 ± 1.34
维生素 D	0.49 ± 0.28	0.32 ± 0.14	0.44 ± 0.19	0.54 ± 0.25	0.67 ± 0.35
钙	0.68 ± 0.26	0.50 ± 0.15	0.62 ± 0.18	0.72 ± 0.23	0.87 ± 0.31
铁	0.95 ± 0.27	0.76 ± 0.16	0.89 ± 0.17	0.99 ± 0.20	1.17 ± 0.32
锌	1.12 ± 0.35	0.90 ± 0.18	1.05 ± 0.20	1.16 ± 0.26	1.38 ± 0.48
叶酸	1.06 ± 0.32	0.80 ± 0.19	0.96 ± 0.18	1.09 ± 0.20	1.37 ± 0.36
维生素 B1	1.41 ± 0.33	1.14 ± 0.22	1.33 ± 0.19	1.46 ± 0.21	1.70 ± 0.37
核黄素	1.62 ± 0.44	1.26 ± 0.24	1.50 ± 0.25	1.70 ± 0.30	2.03 ± 0.50
不饱和脂肪酸	1.33 ± 0.35	1.44 ± 0.36	1.42 ± 0.32	1.31 ± 0.31	1.14 ± 0.32
钾	1.11 ± 0.27	0.90 ± 0.21	1.05 ± 0.19	1.16 ± 0.20	1.34 ± 0.25

注: 数值表示为平均值 ± 标准差或计数(百分比)。

3.2. NNR 饮食评分与结直肠癌发生及死亡风险

在平均 15 年的随访期间, 我们记录到了 497 例 CRC 相关死亡病例。在调整了潜在的 CRC 风险因素后, 与最低四分位数相比, 在最高四分位数中的参与者 CRC 风险更低(HRQ4 vs. Q1: 0.75; 95% CI: 0.58, 0.97; P-trend = 0.005; 表 3)。RCS 模型表明我们发现的 NNR 评分与 CRC 发生率之间的关联是线性的(P-nonlinearity = 0.027) (见图 3)。

Table 3. The association between the NNR diet and colorectal cancer mortality

表 3. NNR 饮食与结直肠癌死亡率之间的关系

分组	总体	病例	人年数	风险比(95%置信区间)		
				Unadjusted	Model 1 ^a	Model 2 ^b
Quartile 1	24,604	151	366452.60	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Quartile 2	24,604	134	372479.00	0.87 (0.69, 1.10)	0.79 (0.68, 1.09)	0.93 (0.74, 1.17)
Quartile 3	24,603	114	373631.60	0.74 (0.58, 0.94)	0.80 (0.57, 0.94)	0.81 (0.64, 1.03)
Quartile 4	24,604	98	373604.30	0.63 (0.49, 0.82)	0.74 (0.48, 0.81)	0.75 (0.58, 0.97)
P for trend				0.001	0.001	0.005

注: a. 调整了年龄(岁), 性别(男性/女性)和种族(白种人/非白种人)。b. 在模型 1 的基础上调整了体质指数(千克/平方米)、吸烟状态(从不/目前或曾经吸烟)、吸烟包年数、饮酒状态(否/是)、身体活动水平(分钟/周)、阿司匹林使用史(无/有)、布洛芬使用史(无/有)、CRC 家族史(无/有)、憩室炎或憩室病史(无/有)、结直肠息肉史(无/有)、结肠共病史(包括溃疡性结肠炎、克罗恩病、加德纳综合征或家族性息肉病)(无/有)、总能量摄入量(千卡/天)、膳食蛋白质摄入量(克/天)、膳食碳水化合物摄入量(克/天)和膳食脂肪摄入量(克/天)。

风险比是根据年龄(岁)、性别(男性/女性)、种族(白种人/非白种人)、体质指数(千克/平方米)、吸烟状况(从不吸烟/目前或曾经吸烟)、吸烟包年数、饮酒状态(不饮酒/饮酒)、身体活动水平(分钟/周)、阿司匹林使用史(无/有)、布洛芬使用史(无/有)、CRC 家族史(无/有)、憩室炎或憩室病史(无/有)、结直肠息肉史(无/有)、结肠共病史(包括溃疡性结肠炎、克罗恩病、加德纳综合征或家族性息肉病)(无/有)、总能量摄入量(千卡/天)、膳食蛋白质摄入量(克/天)、膳食碳水化合物摄入量(克/天)和膳食脂肪摄入量(克/天)进行调整的。

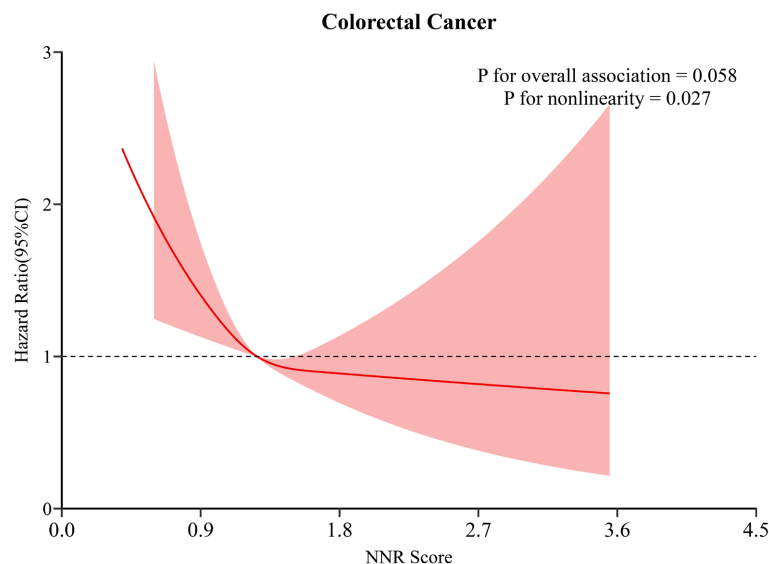


Figure 3. Dose-response analysis of NNR diet and colorectal cancer incidence
图 3. NNR 饮食与结直肠癌发病率的剂量 - 反应分析

3.3. NNR 亚组分析与敏感性分析

亚组分析结果显示, 没有潜在因素与 NNR 存在交互作用, 包括年龄、性别、BMI、身体活动水平、吸烟状况、饮酒状况、常规服用阿司匹林、家族癌症史、结肠息肉史、结肠并发症史和饮食中的能量摄入(所有 P -interaction > 0.05; 见表 4)。在排除有糖尿病史、心脏病史、过去 3 年内接受过结肠镜检查或大便潜血测试的参与者, 以及在 2 年内被诊断为 CRC 的参与者后, NNR 评分与 CRC 发生风险之间的关联仍然存在(P -trend < 0.05), 这进一步证明了我们研究结果的稳健性(见表 5)。

Table 4. Subgroup analyses on the association of NNR diet scores with the mortality risk of colorectal cancer
表 4. NNR 饮食评分与 CRC 死亡风险之间的亚组分析

变量	分类	个体数/死亡数	P value	P for interaction	HR (95% CI)
年龄				0.534	
	≤65 岁	51,285/179	0.406		0.8 (0.48, 1.35)
	>65 岁	47,130/318	0.078		0.71 (0.48, 1.04)
性别				0.203	
	男性	47,183/271	0.009		0.56 (0.36, 0.86)
	女性	51,232/226	0.738		0.92 (0.58, 1.47)
吸烟状况				0.157	
	否	47,216/220	0.083		0.66 (0.41, 1.06)
	是	51,199/277	0.234		0.78 (0.52, 1.17)
饮酒状况				0.197	
	否	26,666/128	0.368		0.73 (0.37, 1.44)
	是	71,749/369	0.058		0.71 (0.49, 1.01)
家族癌症病史				0.757	

续表

	否	86,008/415	0.077	0.73 (0.52, 1.03)
	是	12,407/82	0.217	0.62 (0.29, 1.32)
结直肠息肉史				0.372
	否	91,874/449	0.003	0.61 (0.44, 0.85)
	是	6541/48	0.033	2.81 (1.09, 7.29)
体重指数				0.559
	≤30	76,131/361	0.043	0.69 (0.48, 0.99)
	>30	22,284/136	0.252	0.69 (0.37, 1.3)
身体活动水平				0.112
	≤104 分钟/周	49,177/334	0.011	0.61 (0.41, 0.89)
	>104 分钟/周	49,238/163	0.935	1.02 (0.59, 1.77)
总能量摄入				0.564
	≤1615 千卡/天	49,208/246	0.054	0.66 (0.43, 1.01)
	>1615 千卡/天	49,207/251	0.15	0.73 (0.47, 1.12)
阿司匹林使用情况				0.738
	否	52,218/271	0.147	0.74 (0.49, 1.11)
	是	46,197/226	0.093	0.67 (0.42, 1.07)
结直肠并发症				0.78
	否	97,109/492	0.027	0.7 (0.51, 0.96)
	是	1306/5	0.568	0.25 (0, 29.92)

Table 5. Sensitivity analyses on the association of NNR diet scores with the mortality risk of overall colorectal cancer
表 5. NNR 饮食评分与 CRC 死亡风险关系的敏感性分析

排除项目	总体	病例	风险比(95%置信区间)				P for trend
			Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
排除糖尿病史	91,950	453	1.00 (reference)	0.95 (0.73, 1.23)	0.84 (0.63, 1.12)	0.71 (0.51, 0.99)	0.032
排除心脏病史	90,356	448	1.00 (reference)	0.94 (0.72, 1.22)	0.83 (0.62, 1.11)	0.77 (0.56, 1.06)	0.035
排除过去 3 年内接受过结肠镜检查或大便潜血测试的参与者	55,017	301	1.00 (reference)	0.99 (0.72, 1.37)	1.06 (0.75, 1.5)	0.77 (0.51, 1.16)	0.001
排除在 2 年内确诊者	98,400	482	1.00 (reference)	0.95 (0.74, 1.23)	0.8 (0.61, 1.06)	0.68 (0.49, 0.93)	0.009

4. 讨论

本研究基于美国成年人群的队列数据, 首次系统探讨了天然营养丰富(Naturally Nutrient Rich, NNR)评分与结直肠癌死亡风险之间的剂量反应关系。研究结果表明, 较高的 NNR 评分与 CRC 死亡风险的较低水平呈线性剂量反应关系, 即随着 NNR 评分的升高, CRC 死亡风险呈下降趋势, 未见明显的阈值效应。这一发现为膳食营养密度在结直肠癌预防与预后中的核心作用提供了新的流行病学证据, 也拓展了饮食质量与癌症生存结局关联的研究视野。

NNR 评分由 Drewnowski 于 2005 年首次提出, 其计算基于 14 种有益营养素(蛋白质、维生素 A、C、D、E、B1、B2、B12、钙、锌、铁、叶酸、钾和不饱和脂肪酸)在 2000 千卡食物中的平均每日摄入量百分比[11]。与传统膳食质量评估工具相比, NNR 评分专注于食物本身的营养素密度, 排除了食物加工方式、饮食习惯等行为因素的干扰, 更直接地反映了膳食营养质量的客观内涵。既往研究中, Streppel 等在鹿特丹研究中发现, 较高的 NRF9.3 指数与全因死亡风险较低存在关联, 提示营养密集型饮食可能改善生存结局[17]。Hassanpour Ardekanizadeh 等在伊朗成年人中进行的一项病例对照研究发现, 较高的 NNR 评分与 CRC 风险存在负向关联, 调整混杂因素后比值比为 0.92 (95% CI: 0.88~0.97, $P = 0.03$) [18]。然而, 该研究主要关注疾病的发生风险, 本研究聚焦于更具临床终局意义的 CRC 死亡结局, 并首次证实了 NNR 评分与 CRC 死亡风险之间的线性剂量反应关系, 从而在更广泛的流行病学背景和更严格的结局定义下, 确认并深化了先前的研究发现。

将 NNR 评分置于现有膳食评分体系中进行比较, 有助于理解其独特价值。全球癌症更新计划(CUP Global)的系统综述指出, 地中海饮食、健康饮食指数(HEI)/替代健康饮食指数(AHEI)和 DASH 饮食模式与较低的结直肠癌风险之间存在“有限-提示性”证据[19]。Jacobs 等在多种族队列研究中发现, 替代地中海饮食评分(aMED)与 CRC 特异性死亡率仅在非洲裔美国女性中存在负相关, 而 HEI-2010、AHEI-2010 和 DASH 指数与 CRC 特异性或全因死亡率均无显著关联[20]。这些发现表明, 不同的膳食质量评分在预测 CRC 生存结局方面存在明显的异质性。相较而言, NNR 评分专注于营养素密度本身, 具有跨人群的普适性。此外, 本研究所观察到的线性剂量反应关系提示, 在 NNR 评分的某些区间内, 小幅提升膳食营养密度也可能与生存获益存在关联, 这一发现对制定渐进式膳食改良的公共卫生策略具有重要指导意义。

饮食模式影响结直肠癌发生与进展的机制涉及多条生物学通路, 其中慢性炎症和氧化应激扮演着核心角色。功能性食品中富含多酚、类黄酮、类胡萝卜素和 Omega-3 脂肪酸等生物活性化合物, 这些成分具有强大的抗氧化、抗炎和抗肿瘤特性[21]。膳食多酚(如儿茶素、花青素、槲皮素和白藜芦醇)已被证实能够缓解结肠炎症[22]。与此同时, 促炎性饮食模式则与 CRC 风险较高存在关联。Wu 等开展的一项纳入 22 项研究、涉及超过 90 万参与者的剂量反应 Meta 分析显示, 最高膳食炎症指数(DII)组相较于最低 DII 组, CRC 风险增加了 61% ($OR = 1.61$, 95% CI: 1.42~1.83), 且呈现非线性剂量反应关系[23]。另一项包含 33 项前瞻性研究的 Meta 分析进一步证实, 与最低 DII 相比, 最高 DII 与 CRC 风险增加 30% 相关 ($RR = 1.30$, 95% CI: 1.16~1.44) [24]。Chang 等基于 NHANES 2005~2018 年的数据分析也发现, 较高的 DII 与胃肠道癌症风险较高存在关联[25]。这些发现从反面进一步印证了以高营养素密度为特征的膳食模式——即高 NNR 评分所代表的饮食——通过抑制炎症反应和减轻氧化应激, 可能对 CRC 死亡风险产生累积性的保护效应。

NNR 评分涵盖的 14 种营养素在结直肠癌化学预防中各自具有潜在的生物学功能。一项针对 CRC 幸存者的系统综述和 Meta 分析表明, 全谷物和钙的摄入与全因死亡率存在负向关联, 风险比(HR)分别为 0.83 (95% CI: 0.69~0.99)和 0.84 (95% CI: 0.73~0.97), 而健康的膳食模式总体上有利于改善生存结局[26]。维生素 D 在癌症预防和预后中也发挥着重要调节作用, Naji 等的系统综述指出, 维生素 D 缺乏可能恶化 CRC 预后, 而补充维生素 D 可通过影响血清水平、免疫调节和肠道微生物群来改善结局[27]。此外, 膳食纤维的摄入与 CRC 风险较低存在关联, Aune 等的剂量反应 Meta 分析显示, 每日增加 10 g 膳食纤维摄入, CRC 风险降低 10% [28]。水果、蔬菜和膳食纤维的联合摄入也显示出对多种癌症的保护作用[3]。维生素 C 和维生素 E 作为天然抗氧化剂, 在抑制结直肠癌细胞增殖和代谢中具有潜在价值[5] [6]。

这些营养成分的协同作用, 而非某一单一营养素的独立效应, 可能解释了 NNR 评分与 CRC 死亡风险之间的关联。膳食质量评分与血清代谢生物标志物的关联研究也进一步支持了这一观点[12]。这一观点也与目前营养素流行病学的主流认识相一致——全食物膳食模式的整体效应往往优于单一营养素的补充策略。

本研究是首个系统评估 NNR 评分与 CRC 死亡风险的剂量反应关系的研究, 这对于制定公共卫生干预策略具有重要指导价值。我们的研究也存在一些局限性。首先, 尽管我们在多变量模型中校正了众多已知混杂因素, 但仍无法完全排除未测量或残余混杂因素(如社会经济学地位、烹饪方式、食物加工程度等)对关联估计的潜在影响。其次, 所有用于计算 NNR 评分的饮食信息仅通过基线时的一次饮食历史问卷收集, 未能反映研究期间参与者饮食习惯的动态变化。这种单次测量的暴露评估可能导致饮食行为的错误分类, 尤其在长达 15 年的随访中, 饮食模式的改变可能削弱或扭曲真实的关联强度。第三, 本研究在样本筛选过程中排除了大量参与者: 初始 154,887 名 PLCO 参与者中, 因未完成有效饮食问卷、有癌症病史、极端能量摄入等原因, 最终纳入 98,415 名(纳入率约 63.5%)。高比例的被排除人群可能引入选择性偏倚, 从而限制本研究结果向更广泛的一般人群(包括那些饮食信息不完整或依从性较低的人群)的外推性。第四, 部分协变量存在不同程度的缺失数据, 尽管我们采用了多重插补法进行处理, 但插补模型依赖于“缺失随机”的假设, 且不能完全还原真实数据分布, 由此引入的不确定性可能影响效应估计的精确度和稳健性。第五, 亚组分析中未发现显著的效应修饰因子, 因此本研究无法为特定亚组(如不同肿瘤分期、分子分型)提供精确的风险分层指导。第六, 本研究的对象均为 55~74 岁的美国成年人, 其结果是否适用于其他年龄段、种族/民族背景、不同饮食文化或医疗体系的国家和地区, 尚待进一步验证。最后, 作为观察性研究设计, 本研究无法确立 NNR 评分与结直肠癌死亡风险之间的因果关系, 观察到的关联仍不能排除反向因果或残余混杂的可能。未来需开展具有重复饮食测量、更广泛人群覆盖及更长随访时间的前瞻性队列研究, 并辅以随机对照试验或孟德尔随机化研究, 以更可靠地评估 NNR 评分与 CRC 死亡结局的关联。

5. 结论

总之, 我们的结果表明, 在美国的成年人中, 遵循 NNR 与 CRC 死亡风险较低之间呈现出线性的剂量反应关系。我们的研究结果进一步提示了 NNR 模式与 CRC 发生风险较低之间的关联, 为 NNR 在癌症预防中的应用提供了新的有力证据, 同时也为 NNR 的推广和实施提供了坚实的科学依据。

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。

声 明

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] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Onyiah, E.F., Hsu, W., Chang, L., Lee, Y., Wu, M. and Chiu, H. (2019) The Rise of Colorectal Cancer in Asia: Epidemiology, Screening, and Management. *Current Gastroenterology Reports*, **21**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0703-8>
- [3] Bradbury, K.E., Appleby, P.N. and Key, T.J. (2014) Fruit, Vegetable, and Fiber Intake in Relation to Cancer Risk: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *The American Journal of Clinical Nutrition*, **100**, 394S-398S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071357>

- [4] Kus, T., Isbilen, E., Aktas, G. and Arak, H. (2022) The Predictive Value of Vitamin D Follow-Up and Supplementation on Recurrence in Patients with Colorectal Cancer. *Future Oncology*, **18**, 2247-2256. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-1410>
- [5] Alves Ribeiro, R.R., Rolim de Brito, I., Andrade Souza, K., de Castro Souza, L., Almeida de Oliveira, T. and Weller, M. (2021) Risk of Colorectal Cancer in a Brazilian Population Is Differentially Associated with the Intake of Processed Meat and Vitamin E. *Nutrition and Cancer*, **74**, 820-829. <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1926519>
- [6] Cenigaonandia-Campillo, A., Serna-Blasco, R., Gómez-Ocabo, L., Solanes-Casado, S., Baños-Herraiz, N., Puerto-Navado, L.D., *et al.* (2021) Vitamin C Activates Pyruvate Dehydrogenase (PDH) Targeting the Mitochondrial Tricarboxylic Acid (TCA) Cycle in Hypoxic *kras* Mutant Colon Cancer. *Theranostics*, **11**, 3595-3606. <https://doi.org/10.7150/thno.51265>
- [7] Weng, W. and Goel, A. (2022) Curcumin and Colorectal Cancer: An Update and Current Perspective on This Natural Medicine. *Seminars in Cancer Biology*, **80**, 73-86.
- [8] Xin, J., Wang, H., Sun, N., Bughio, S., Zeng, D., Li, L., *et al.* (2021) Probiotic Alleviate Fluoride-Induced Memory Impairment by Reconstructing Gut Microbiota in Mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **215**, Article ID: 112108. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112108>
- [9] Zhang, X., Hong, R., Bei, L., Yang, J., Zhao, X., Hu, Z., *et al.* (2022) Selenium Binding Protein 1 Inhibits Tumor Angiogenesis in Colorectal Cancers by Blocking the Delta-Like Ligand 4/Notch1 Signaling Pathway. *Translational Oncology*, **18**, Article ID: 101365. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101365>
- [10] Wallace, T., Murray, R. and Zelman, K. (2016) The Nutritional Value and Health Benefits of Chickpeas and Hummus. *Nutrients*, **8**, Article No. 766. <https://doi.org/10.3390/nu8120766>
- [11] Drewnowski, A. (2005) Concept of a Nutritious Food: Toward a Nutrient Density Score. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **82**, 721-732. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.4.721>
- [12] Vahid, F., Hoge, A., Hébert, J.R., Bohn, T., Alkerwi, A., Noppe, S., *et al.* (2023) Association of Diet Quality Indices with Serum and Metabolic Biomarkers in Participants of the ORISCAV-LUX-2 Study. *European Journal of Nutrition*, **62**, 2063-2085. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03095-y>
- [13] Kramer, C.S., Szmidt, M.K., Sicinska, E., Brzozowska, A., Santoro, A., Franceschi, C., *et al.* (2019) The Elderly-Nutrient Rich Food Score Is Associated with Biochemical Markers of Nutritional Status in European Older Adults. *Frontiers in Nutrition*, **6**, Article No. 150. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00150>
- [14] Gohagan, J.K., Prorok, P.C. and Greenwald, P. (2015) The PLCO Cancer Screening Trial: Background, Goals, Organization, Operations, Results. *Reviews on Recent Clinical Trials*, **10**, 173-180. <https://doi.org/10.2174/15748871106666150730123004>
- [15] Zhu, C.S., Pinsky, P.F., Kramer, B.S., Prorok, P.C., Purdue, M.P., Berg, C.D., *et al.* (2013) The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial and Its Associated Research Resource. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, **105**, 1684-1693. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt281>
- [16] Csizmad, I., Boucher, B.A., Lo Siou, G., Massarelli, I., Rondeau, I., Garriguet, D., *et al.* (2016) Using National Dietary Intake Data to Evaluate and Adapt the US Diet History Questionnaire: The Stepwise Tailoring of an FFQ for Canadian Use. *Public Health Nutrition*, **19**, 3247-3255. <https://doi.org/10.1017/s1368980016001506>
- [17] Streppel, M.T., Sluik, D., van Yperen, J.F., Geelen, A., Hofman, A., Franco, O.H., *et al.* (2014) Nutrient-Rich Foods, Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: The Rotterdam Study. *European Journal of Clinical Nutrition*, **68**, 741-747. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.35>
- [18] Hassanpour Ardekanizadeh, N., Mousavi Mele, M., Mohammadi, S., Shekari, S., Zeinalabedini, M., Masoumivand, M., *et al.* (2023) Naturally Nutrient Rich (NNR) Score and the Risk of Colorectal Cancer: A Case-Control Study. *BMJ Open Gastroenterology*, **10**, e001242. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2023-001242>
- [19] Chu, A.H., Lin, K., Croker, H., Kefyalew, S., Markozannes, G., Tsilidis, K.K., *et al.* (2025) Dietary-Lifestyle Patterns and Colorectal Cancer Risk: Global Cancer Update Programme (CUP Global) Systematic Literature Review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **121**, 986-998. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2025.01.014>
- [20] Jacobs, S., Harmon, B.E., Ollberding, N.J., Wilkens, L.R., Monroe, K.R., Kolonel, L.N., *et al.* (2016) Among 4 Diet Quality Indexes, Only the Alternate Mediterranean Diet Score Is Associated with Better Colorectal Cancer Survival and Only in African American Women in the Multiethnic Cohort. *The Journal of Nutrition*, **146**, 1746-1755. <https://doi.org/10.3945/jn.116.234237>
- [21] Cheng, M., Li, Y., Liang, D. and Wu, C. (2025) Synergistic Power of Functional Foods and Exercise in Colorectal Cancer Control: Targeting Metabolism, Mitochondrial Function, Redox Homeostasis, Exercise Performance, Neuroimmune Signaling, and Brain-Gut Axis Crosstalk. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article ID: 1640092. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1640092>
- [22] Tan, B.L., Zulkifli, F. and Norhaizan, M.E. (2025) Dietary Polyphenols as Modulators of Cell Signaling and

-
- Inflammation in Colorectal Carcinogenesis. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article ID: 1691590. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1691590>
- [23] Wu, Y., Wang, W., Wang, Y. and Xu, H. (2025) Dietary Inflammatory Index and the Risk of Colorectal Adenomas and Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrition Journal*, **24**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1186/s12937-025-01202-9>
- [24] Wang, M., Zhang, J., Fu, X., Ke, Y., Zhang, W., Liu, G., *et al.* (2025) Dose-Response Association of Dietary Inflammatory Potential with Risk of Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *European Journal of Cancer Prevention*, **34**, 110-119. <https://doi.org/10.1097/cej.0000000000000980>
- [25] Chang, Y., Yu, C., Dai, X., Sun, H. and Tang, T. (2024) Association of Dietary Inflammatory Index and Dietary Oxidative Balance Score with Gastrointestinal Cancers in NHANES 2005-2018. *BMC Public Health*, **24**, Article No. 2760. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-20268-4>
- [26] Hoang, T., Kim, H. and Kim, J. (2020) Dietary Intake in Association with All-Cause Mortality and Colorectal Cancer Mortality among Colorectal Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Cancers*, **12**, E3391. <https://doi.org/10.3390/cancers12113391>
- [27] Naji, B., Eltawil, M., Nemer, N., Abdelazim, O., Patil, J.D. and Fredericks, S. (2025) Vitamin D Deficiency, Supplementation, and Colorectal Cancer Outcomes: Interactions with Obesity and Risk Profiles. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article ID: 1657534. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1657534>
- [28] Aune, D., Chan, D.S.M., Lau, R., Vieira, R., Greenwood, D.C., Kampman, E., *et al.* (2011) Dietary Fibre, Whole Grains, and Risk of Colorectal Cancer: Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *BMJ*, **343**, d6617. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6617>