

Correlation study between BMI and VFA and colorectal cancer

Zhikai Li¹ Zhiyong Wang² Zizhan Li² Wei Zhang² Jipan Liu^{2*}

1. Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei, 053000, China

Abstract

With the Westernization transition of modern dietary patterns, high-fat and high-sugar dietary structures have progressively become predominant, contributing to a sustained increase in obesity and visceral fat accumulation among populations. As clinically established anthropometric indices, body mass index (BMI) and visceral fat area (VFA) have been demonstrated to exhibit significant associations with the pathogenesis and progression of chronic metabolic diseases and malignant tumors. Within gastrointestinal malignancies, colorectal cancer demonstrates particularly prominent correlations with obesity. Substantial epidemiological evidence indicates that overweight and obese populations exhibit markedly elevated colorectal cancer incidence compared to individuals with normal weight. However, the specific molecular mechanisms underlying the impact of adiposity parameters on colorectal carcinogenesis remain incompletely elucidated. This review synthesizes current research advances regarding the correlation between BMI, VFA, and colorectal cancer, with particular emphasis on investigating how these indices independently or synergistically influence cancer risk. The findings aim to provide a theoretical foundation for optimizing colorectal cancer screening protocols and developing evidence-based prevention strategies.

Keywords

BMI; VFA; Colorectal Cancer; Mechanisms

BMI、VFA 与结直肠癌的相关性研究

李智凯¹ 王智勇² 李子展² 张伟² 刘继攀^{2*}

1. 承德医学院, 中国·河北承德 067000

2. 衡水市人民医院, 中国·河北衡水 053000

摘要

随着现代饮食模式的西方化转型, 高脂、高糖膳食结构逐渐成为主流生活方式, 由此引发的肥胖及内脏脂肪堆积人群数量呈现持续攀升态势。作为临床常用的人体测量指标, BMI和VFA已被证实与慢性代谢性疾病及恶性肿瘤的发生发展存在显著关联。在消化系统肿瘤中, 结直肠癌与肥胖的相关性尤为突出, 大量流行病学研究显示超重及肥胖人群的结直肠癌发病率较正常体重人群显著升高。然而, 目前关于体脂参数影响结直肠癌的具体分子机制尚未完全阐明。本文就BMI、VFA与结直肠癌的相关性研究进展做一综述, 为探索BMI、VFA如何独立或协同影响结直肠癌风险, 旨在为结直肠癌的筛查与防治提供依据。

关键词

BMI; VFA; 结直肠癌; 机制

1 引言

结直肠癌 (Colorectal cancer, CRC) 已成为全球第三大常见恶性肿瘤, 也是癌症相关死亡的第二大原因^[1]。其疾病负担呈现显著上升趋势, 在过去的几十年中, 早发结直肠癌的发病率在全球范围内有所增加。根据 20 个欧洲国

家的国家和地区癌症登记, 20-29 岁人群结直肠癌发病率从 1990 年的 0.8/10 万上升到 2016 年的 2.3/10 万 (从 2004 年到 2016 年, 年百分比变化为 7.9%); 30-39 岁人群从 2006 年的 2.8% 到 2016 年的 6.4% (2005 年至 2016 年的年百分比变化为 4.9%); 40-49 岁的人口从 2005 年的 15.5 增加到 2016 年的 19.2 (2004 年至 2016 年的年百分比变化为 1.6%)^[2]。同时在高收入国家的研究表明, 几乎所有国家和地区 50 岁以下成年人的 CRC 发病率都在增加^[3]。许多流行病学调查发现, 肥胖、内脏脂肪堆积的相互作用可能通过代谢炎症、肠道菌群失调和表观遗传调控等多重机制, 共同推动结直肠癌的发生与发展^[4]。本文就 BMI、VFA 与结

【作者简介】李智凯 (2000-), 男, 中国黑龙江省虎林人, 在读硕士, 从事胃肠道疾病诊治研究。

【通讯作者】刘继攀 (1976-), 男, 中国河北衡水人, 硕士, 主任医师, 从事结直肠及肛门外科研究。

直肠癌的相关性研究进展做一综述，为探索 BMI、VAF 如何独立或协同影响结直肠癌风险，旨在为结直肠癌的筛查与防治提供依据。

2 概念定义

2.1 身体质量指数

BMI (Body mass index, 身体质量指数) 作为肥胖评估的标准化指标, 在临床实践与公共卫生领域中被广泛应用于肥胖筛查, 其定义为个体体重 (kg) 与身高 (m) 平方的比值 ($BMI = \text{体重} / \text{身高}^2$)。目前, BMI 仍是全球范围内体格检查中判定肥胖程度的核心量化参数^[5], 尽管其在区分体成分 (如肌肉与脂肪比例) 及脂肪分布模式方面存在一定局限性^[6]。

2.2 内脏脂肪面积

VFA (Visceral fat area, 内脏脂肪面积) 是指腹部内脏脂肪组织的横截面积 (单位: cm^2), 反映内脏脂肪堆积程度。内脏脂肪主要分布于腹腔内器官周围 (如肝脏、肠道、胰腺), 与代谢紊乱和慢性炎症密切相关^[7]。患者取仰卧位, 采用计算机断层扫描 (Computed Tomography, CT) 于 L3 椎间隙水平进行腹部横断面成像^[8]。该影像学方法基于组织密度差异精准区分脂肪分布, 具有较高的诊断一致性与可重复性。

3 BMI 与结直肠癌

3.1 BMI 与结直肠癌的联系

CRC 作为高发恶性肿瘤, 不仅显著损害患者的生存质量, 更导致患者家庭医疗支出激增, 形成多维度的健康经济负担。研究表明, 肥胖者患结直肠癌的风险更大, 并且这种风险随着 BMI 的增加而增加。国际癌症研究机构报告称, 与 BMI 最低的人相比, BMI 最高的人患 CRC 的可能性增加了 30%^[9]。最近一项对前瞻性研究的荟萃分析显示, 将最高 BMI 类别与最低 BMI 类别进行比较, 患结肠癌的风险增加 47%, 患直肠癌的风险增加 15%^[10]。护士健康研究 (Nurses' Health Study) 显示, 成年早期超重 ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) 的女性, 结直肠癌风险增加 63% ($RR 1.63, 95\% CI 1.01-2.61$)^[11]。在德国的一项病例对照研究中, 即使在没有 CRC 家族史的人群中, 20 岁或 30 岁 BMI 升高也是早发结直肠癌 (YO-CRC) 发生的危险因素^[12]。Paragomi 等^[13]的研究发现, 当男性的 $BMI > 30.0$ 时, CRC 死亡风险显著升高, 且风险随 BMI 增加呈线性趋势 ($P < 0.001$)。然而, 对于女性却未发现 BMI 与 CRC 死亡的显著关联, 可能受激素保护或筛查依从性影响^[14]。同时, 发现结肠癌患者的 BMI 相关死亡风险显著高于直肠癌 (结肠癌 $AHR=1.32$ vs 直肠癌 $AHR=1.19$), 可能与内脏脂肪的代谢效应相关^[14]。根据上述研究表明, BMI 与 CRC 的发生可能有很大的关联, 高 BMI 的人群应该有所注意, 从而预防 CRC 的发生。

3.2 高 BMI 引起结直肠癌的机制

BMI 升高直接导致 CRC 的生物学机制尚不明确。研究表明, 腹部肥胖升高, 进而增大高胰岛素血症的可能, 导致胰岛素功能异常和 IGF-1 领域系统修改, 促进细胞增殖, 以至于可能影响结直肠癌发展的可能性和由此产生的死亡率^[15]。同时, 高水平的血清瘦素和低水平的血清脂联素与肥胖密切相关。脂肪细胞分泌的分子, 即激素 (最相关的是脂联素、瘦素、抵抗素和生长素释放肽)、生长因子和促炎细胞因子介导肥胖症的炎症反应, 通过细胞生长、增殖、血管生成和表达过程干扰 CRC 的发病机制。由于脂肪因子的失衡, 使其促炎与抗炎的平衡被打破, 形成肿瘤细胞所需的微环境。除此之外, 肥胖导致的肠道菌群失调与 CRC 也有着联系。肥胖可能会使肥胖与厚壁菌门/拟杆菌门比率增高, 这一观点仍存在争议。但是, 来自于美国的一项研究表明: 厚壁菌门会促进次级胆汁酸的生成。次级胆汁酸通过破坏结肠黏膜细胞膜完整性引发细胞死亡, 代偿性增殖形成的高增殖状态可增强致癌物敏感性, 从而提升肿瘤风险。胆汁酸 (尤其是次级胆汁酸如脱氧胆酸) 的生成, 这些物质通过诱导氧化应激、DNA 损伤和促炎因子释放, 促进结直肠上皮细胞异常增殖。由此可见, 高 BMI 导致 CRC 的机制十分复杂多样, 未来还需进一步研究明确其生物学机制。

4 VFA 与结直肠癌

4.1 VFA 与结直肠癌的联系

BMI 被认为是最可靠的肥胖人体测量指标之一, 但是随着医学影像技术的进步, 基于计算机断层扫描 (CT) 的内脏脂肪面积 (VFA) 测量方法已成为评估内脏脂肪沉积的精准手段。Yamamoto S 等研究发现, 内脏脂肪面积与早期结直肠癌风险显著相关。但是, 在最近的一项研究表明, 内脏肥胖是结直肠癌的独立危险因素, 但它不是早期 CRC 的危险因素。在中国的一项前瞻研究表明, VFA 是体脂量的可靠指标, 与营养、免疫和炎症状态有关, 并且发现尤其在消化道肿瘤当中较低的 VFA 与较差的预后之间存在很强的相关性。有研究发现, 高 VFA 而 BMI 正常与结肠癌择期结肠切除术后 30 天主要发病率的风险呈正相关, $\geq 191\text{cm}^2$ 的 VFA 患者比 $191\text{cm}^2 < \text{VFA}$ 患者患重症的可能性显著更高 (相对风险比 2.69, $p = 0.004$)。

现有研究表明, VFA 相较于 BMI 在评估结直肠癌患者预后方面具有更高的临床价值, 但其与结直肠癌发病风险的相关性仍存在显著异义。这种异义主要源于以下原因: (1) VFA 测量方法的不统一 (如 CT 扫描的解剖定位差异) 可能导致结果偏倚; (2) 患者临床分期的不同 (尤其是进展期癌症伴发的恶病质状态) 可能干扰内脏脂肪的评估; (3) 结直肠癌的发病机制涉及遗传易感性、环境致癌物暴露、慢性炎症等多因素相互作用, 进一步增加了 VFA 与风险关联的复杂性。此外, 现有研究多来源于已确诊患者, 缺

乏对未患病人群内脏脂肪动态变化的前瞻性研究。因此，未来需开展大规模纵向队列研究，通过标准化VFA测量方法，并进行多方面分析，系统阐明内脏脂肪积累在结直肠癌发生发展中的生物学作用及其潜在分子机制。

4.2 高VFA引起结直肠癌的机制

结直肠癌的发病机制呈现显著的代谢依赖性，其中内脏脂肪堆积被证实为独立致癌因素。研究发现，高内脏脂肪面积人群呈现BMI非依赖性的促炎细胞因子分泌特征，其IL-6释放水平较单纯肥胖受试者进一步显著升高，导致IL-6会诱导激活STAT3通路，进而促进结直肠肿瘤的发展。IL-6/SAT3通路会直接调节肿瘤免疫细胞从而抑制肿瘤免疫，还上调多种致癌蛋白的表达，帮助驱动CRC。除此之外，内脏脂肪增多会释放出大量的游离脂肪酸（Free fatty acid, FFA）。研究表明，游离脂肪酸促进KRAS/p53突变体，进而促进肿瘤的发生发展。同时，游离脂肪酸刺激活性氧（ROS）的产生，从而导致CRC转移。

有研究表明，内脏脂肪堆积人群与健康人群相比菌群分类结构不平衡，具核梭菌（*Fusobacteria nucleatum*）和产肠毒素脆弱拟杆菌（*Bacteroides fragilis*）等产肠毒素物种是致癌物种，产生遗传毒性物质，导致肠道炎症、异常细胞增殖，随后形成肿瘤。除此之外，菌群失衡可能导致分泌其他毒力因子，这些毒素可诱导细胞周期停滞、DNA损伤和细胞凋亡，并且协助破坏肠道血管屏障促进CRC转移。尽管上述机制揭示了内脏脂肪在CRC中的潜在作用，但具体如何直接接触肿瘤起始和进展仍需进一步研究，例如FFA与基因突变的因果关系、菌群毒素的具体作用靶点以及多机制间的协同效应等。

5 总结与展望

现有研究表明，肥胖和内脏脂肪堆积均与结直肠癌（CRC）的发生、发展及预后密切相关。BMI作为传统肥胖指标，虽存在无法区分体成分的局限性，但其升高与CRC风险呈显著正相关，尤其在结肠癌中关联性更为突出。机制上，BMI相关代谢紊乱（如胰岛素抵抗、脂肪因子失衡）及肠道菌群失调可能通过炎症微环境、促癌信号通路激活等途径驱动CRC进展。而VFA作为内脏脂肪沉积的精准指标，其与CRC的关联更具复杂性：研究提示高VFA可能通过IL-6/STAT3通路激活、游离脂肪酸介导的基因突变及肠道菌群毒素释放等机制独立促进CRC发展，但其与发病风险的因果关系仍需进一步验证。值得注意的是，VFA在评估CRC患者预后方面展现更高临床价值，但其测量标准化不足、研究人群异质性及混杂因素干扰仍是当前争议的核心。未来需深入解析肥胖（BMI）及内脏脂肪面积（VFA）与结直肠癌（CRC）发病机制间的关联，从而指导预防和治疗方案的制定，最终实现CRC发病率降低、治疗成功率提升及患者预后的显著改善。

参考文献

- [1] Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 16;325(7):669-685. doi: 10.1001/jama.2021.0106. PMID: 33591350.
- [2] Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, Lieu CH, Boland CR. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;7(3):262-274. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00426-X. Epub 2022 Jan 26. PMID: 35090605.
- [3] Spaander MCW, Zauber AG, Syngal S, Blaser MJ, Sung JJ, You YN, Kuipers EJ. Young-onset colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Apr 27;9(1):21. doi: 10.1038/s41572-023-00432-7. PMID: 37105987; PMCID: PMC10589420.
- [4] Akimoto N, Ugai T, Zhong R, Hamada T, Fujiyoshi K, Giannakis M, Wu K, Cao Y, Ng K, Ogino S. Rising incidence of early-onset colorectal cancer - a call to action. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Apr;18(4):230-243. doi: 10.1038/s41571-020-00445-1. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33219329; PMCID: PMC7994182.
- [5] Borga M, West J, Bell JD, Harvey NC, Romu T, Heymsfield SB, Dahlqvist Leinhard O. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med*. 2018 Jun;66(5):1-9. doi: 10.1136/jim-2018-000722. Epub 2018 Mar 25. PMID: 29581385; PMCID: PMC5992366.
- [6] Sweatt K, Garvey WT, Martins C. Strengths and Limitations of BMI in the Diagnosis of Obesity: What is the Path Forward? *Curr Obes Rep*. 2024 Sep;13(3):584-595. doi: 10.1007/s13679-024-00580-1. Epub 2024 Jul 3. Erratum in: *Curr Obes Rep*. 2024 Dec;13(4):831. doi: 10.1007/s13679-024-00584-x. PMID: 38958869; PMCID: PMC11306271.
- [7] Meyer HJ, Wienke A, Pech M, Surov A. Computed Tomography-Defined Fat Composition as a Prognostic Marker in Gastric Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis*. 2023;41(2):177-186. doi: 10.1159/000527532. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36228589; PMCID: PMC10015760.
- [8] Matsui R, Inaki N, Tsuji T. Impact of preoperative muscle quality on postoperative severe complications after radical gastrectomy for gastric cancer patients. *Ann Gastroenterol Surg*. 2021 Mar 13;5(4):510-518. doi: 10.1002/ags3.12452. PMID: 34337300; PMCID: PMC8316729.
- [9] Cong YJ, Gan Y, Sun HL, Deng J, Cao SY, Xu X, Lu ZX. Association of sedentary behaviour with colon and rectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Br J Cancer*. 2014 Feb 4;110(3):817-26. doi: 10.1038/bjc.2013.709. Epub 2013 Nov 21. PMID: 24263062; PMCID: PMC3915109.
- [10] Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F,

- Straif K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):794-8. doi: 10.1056/NEJMSr1606602. PMID: 27557308; PMCID: PMC6754861.
- [11] Liu PH, Wu K, Ng K, Zauber AG, Nguyen LH, Song M, He X, Fuchs CS, Ogino S, Willett WC, Chan AT, Giovannucci EL, Cao Y. Association of Obesity With Risk of Early-Onset Colorectal Cancer Among Women. *JAMA Oncol.* 2019 Jan 1;5(1):37-44. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4280. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2019 Apr 1;5(4):579. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0286. PMID: 30326010; PMCID: PMC6382547.
- [12] Li H, Boakye D, Chen X, Jansen L, Chang-Claude J, Hoffmeister M, Brenner H. Associations of Body Mass Index at Different Ages With Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2022 Apr;162(4):1088-1097.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.239. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34914944.
- [13] Paragomi P, Zhang Z, Abe SK, Islam MR, Rahman MS, Saito E, Shu XO, Dabo B, Pham YT, Chen Y, Gao YT, Koh WP, Sawada N, Malekzadeh R, Sakata R, Hozawa A, Kim J, Kanemura S, Nagata C, You SL, Ito H, Park SK, Yuan JM, Pan WH, Wen W, Wang R, Cai H, Tsugane S, Pourshams A, Sugawara Y, Wada K, Chen CJ, Oze I, Shin A, Ahsan H, Boffetta P, Chia KS, Matsuo K, Qiao YL, Rothman N, Zheng W, Inoue M, Kang D, Luu HN. Body Mass Index and Risk of Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Asia. *JAMA Netw Open.* 2024 Aug 1;7(8):e2429494. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.29494. PMID: 39196559; PMCID: PMC11358861.
- [14] Slattery ML, Potter JD, Curtin K, Edwards S, Ma KN, Anderson K, Schaffer D, Samowitz WS. Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer. *Cancer Res.* 2001 Jan 1;61(1):126-30. PMID: 11196149.
- [15] Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr.* 2007 Sep;86(3):s836-42. doi: 10.1093/ajcn/86.3.836S. PMID: 18265477.