

复合维生素和矿物质补充对上消化道肿瘤死亡风险的影响：林县食管鳞状上皮重度增生人群营养干预试验 35 年随访结果

杨 欢, 王晓坤, 张锦雨, 范金虎, 乔友林

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021)

摘要: [目的] 分析中国林县营养干预试验队列食管鳞状上皮重度增生人群 (以下简称重增人群) 35 年随访数据资料, 探究复合维生素与矿物质补充与上消化道肿瘤长期死亡风险之间的关系。[方法] 林县重增人群营养干预试验是一项随机、双盲、安慰剂对照试验。研究选取 3318 名 40~69 岁重增人群为受试者, 进行为期 6 年的营养干预并随访至 2020 年 4 月 30 日。以食管癌、贲门癌、非贲门胃癌死亡为研究终点, 采用 COX 风险比例回归模型估计研究对象发生上消化道肿瘤死亡事件的风险比和 95% 可信区间 (95% CI)。[结果] 在 35 年的随访过程中, 共发生上消化道肿瘤死亡 952 例。其中, 食管癌死亡 572 例, 贲门癌死亡 299 例, 非贲门胃癌死亡 81 例。与安慰剂组相比, 营养干预组的上消化道肿瘤死亡风险并未显著下降 ($HR=0.94, 95\%CI: 0.83\sim1.07$)。在不同性别及年龄的受试者中均未观察到复合维生素和矿物质对上消化道肿瘤死亡风险的保护效应 ($HR_{male}=0.87, 95\%CI: 0.73\sim1.04; HR_{female}=0.96, 95\%CI: 0.82\sim1.18; HR_{age<55}=0.88, 95\%CI: 0.74\sim1.04; HR_{age\geq55}=0.99, 95\%CI: 0.82\sim1.19$)。在年龄 <55 岁的男性受试者中, 营养干预使上消化道肿瘤死亡风险降低 24%, 差异具有统计学意义 ($HR=0.76, 95\%CI: 0.58\sim0.98$)。未观察到营养干预对不同年龄段女性上消化道肿瘤死亡风险的保护作用。[结论] 服用复合维生素和矿物质并不能降低重增人群的上消化道肿瘤死亡风险。需要进行进一步研究以验证营养干预的作用。

关键词: 营养干预; 增生; 上消化道肿瘤; 维生素; 矿物质; 死亡; 河南

中图分类号: R73-31; R735 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2021)03-0192-07
doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2021.03.A002

Multivitamins and Minerals Supplementation and the Long-term Risk of Upper Gastrointestinal Cancer Mortality in Esophageal Squamous Severe Dysplasia Population: a 35-year Follow-up Study in Linxian Dysplasia Nutrition Intervention Trial

YANG Huan, WANG Xiao-kun, ZHANG Jin-yu, FAN Jinhu, QIAN You-lin

(National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the association between multivitamins and minerals supplementation and the long-term risk of upper gastrointestinal (UGI) cancer mortality in esophageal squamous severe dysplasia population by analyzing the 35-year follow-up data of the Linxian dysplasia nutrition intervention trial (NIT) cohort. [Methods] The NIT was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. A total of 3318 subjects aged 40 to 69 years with esophageal squamous severe dysplasia received nutrition intervention for 6 years and were followed up until April 30, 2020. The primary endpoints were esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), gastric cardia carcinoma (GCC), and non-cardia gastric carcinoma (NCGC) death. Cox proportional hazard model was used to estimate hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (95% CI). [Results] During the 35-year follow-up, a total of 952 UGI cancer deaths occurred, including 572 ESCC-related, 299-GCC related, and 81 NCGC-related deaths. Compare to placebo group, the long-term risk of UGI cancer mortality in nutrition intervention group did not decrease significantly ($HR=0.94, 95\%CI: 0.83\sim1.07$). Multivitamins and minerals supplementation did not affect participants' UGI cancer mortality in

收稿日期: 2020-10-16; 修回日期: 2021-01-03

基金项目: 中美上消化道癌症预防课题资助项目 (HHSN261201700047C)

通信作者: 范金虎, E-mail: fanjh@cicams.ac.cn

different gender or age groups ($HR_{male}=0.87, 95\%CI:0.73\sim1.04$; $HR_{female}=0.96, 95\%CI:0.82\sim1.18$; $HR_{age\leq 55}=0.88, 95\%CI:0.74\sim1.04$; $HR_{age\geq 55}=0.99, 95\%CI:0.82\sim1.19$). Nutrition intervention reduced UGI cancer mortality by 24% among men under 55, and the difference was statistically significant ($HR=0.76, 95\%CI:0.58\sim0.98$). No effect was observed for deaths from UGI cancer in women of different age groups. [Conclusion] Taking multivitamins and minerals could not reduce the risk of death from UGI cancer among the esophageal squamous severe dysplasia population. Further studies need to be carried out to validate the effect of nutrition intervention.

Key words: nutrition intervention; dysplasia; upper gastrointestinal cancer; vitamin; minerals; death; Henan

食管癌是我国常见的上消化道肿瘤,其起病隐匿,早期症状不明显,患者就诊偏晚,预后较差。2015年中国食管癌新发病例24.57万例,死亡病例18.81万例,发病率和死亡率分别为17.87/10万和13.68/10万,位居中国恶性肿瘤发病和死亡的第6位和第4位;据GLOBOCAN 2018分析,中国食管癌世标死亡率为8.36/10万,其中男性为12.70/10万,女性为4.14/10万,明显高于2018年世界食管癌死亡平均水平(男性:8.3/10万,女性:3.0/10万)^[1-2]。来自实验室和流行病学的证据表明,抗氧化剂和某些微量营养素可能对癌症具有预防作用^[3]。然而,尽管全世界有大量人群服用多种维生素与矿物质补充剂,但其有效性仍不清楚。目前,已有多个大型随机对照试验研究营养干预与癌症预防效果的关系,如芬兰的 α -生育酚、 β -胡萝卜素癌症预防研究(ATBC)、美国的医师健康研究(PHS)、硒和维生素E癌症预防试验(SELECT)等^[4-7]。这些试验在不同人群中使用不同的营养素(单独或组合),评估了长期营养素补充对不同终点(例如癌症、心血管疾病,发病率、死亡率)的影响,但研究结果一直存在争议。

河南省林州(原林县)是中国食管癌高发地区,2012年林州食管癌发病率为83.64/10万,是我国农村地区食管癌发病率的近3倍^[8]。由于该地区人群饮食中摄入的具有抗癌作用的营养物质较少,营养缺乏导致食管癌高发成为比较流行的病因假说^[9-10]。20世纪80年代,中美两国科学家以林县为基地,进行了两项营养干预试验[林县普通人群营养干预试验、食管鳞状上皮重度增生(以下简称重增)人群营养干预试验],以验证补充复合维生素和矿物质是否能够降低恶性肿瘤死亡率。林县普通人群营养干预试验结果表明:干预后10年是观察到复合维生素与

矿物质补充效应的最长作用时间,随后该效应消失。而林县重增人群队列的膳食情况、生活习惯等与普通人群队列存在较大差异,因此,普通人群队列试验中得到的结果可能不适用于重增人群队列。

本研究将林县营养干预试验项目的重增人群作为研究对象,对该人群的1985—2020年随访资料进行分析,探索复合维生素与矿物质补充与上消化道肿瘤长期死亡风险之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

林县重增人群营养干预试验是一项随机、双盲、安慰剂对照研究,其研究设计和结果已在先前的研究进行了描述^[11-12]。该试验的主要目的是评估补充复合维生素和矿物质对重增人群上消化道肿瘤发病率和死亡率的影响。研究对象纳入标准为:①年龄为40~69岁;②居住在林县北部三个乡镇(姚村、任村、东岗)的常住居民;③经食管拉网细胞学检查确诊为食管鳞状细胞重度增生;④签署知情同意书,自愿参加本研究。排除标准为:①曾规律服用维生素或矿物质膳食补充剂;②患有肿瘤、严重的心血管疾病或呼吸系统疾病。

1.2 干预方法

1984年8月至10月进行受试者招募,并于1984年11月进行随机分组。符合条件的受试者被随机分配到营养干预组和安慰剂组,按照年龄、性别和所居住的乡镇分层随机分为10个区组进行试验。干预组($n=1657$)每人每日服用14种维生素和12种矿物质组合的三丸药剂(Table 1),其剂量比美国推荐膳食营养素供给量高2~3倍。安慰剂组($n=1661$)

Table 1 Daily dose and types of nutrients in supplements in the Linxian dysplasia nutrition intervention trial

Vitamin/mineral	As	Dose
Beta carotene		15 mg
Vitamin A	Acetate	10000 IU
Vitamin E	dl-alpha-Tocopheryl acetate	60 IU
Vitamin C	Ascorbic acid	180 mg
Folic acid		800 µg
Vitamin B ₁	Thiamine mononitrate	5 mg
Vitamin B ₂	Riboflavin	5.2 mg
Niacinamide		40 mg
Vitamin B ₆	Pyridoxine HCl	6 mg
Vitamin B ₁₂	Cyanocobalamin	18 µg
Vitamin D		800 IU
Biotin		90 µg
Pantothenic acid	Calcium pantothenate	20 mg
Calcium	Dibasic calcium phosphate	324 mg
Phosphorus	Dibasic calcium phosphate	250 mg
Iodine	Potassium iodide	300 µg
Iron	Ferrous fumarate	54 mg
Magnesium	Magnesium oxide	200 mg
Copper	Cupric oxide	6 mg
Manganese	Manganese sulfate	15 mg
Potassium	Potassium chloride	15.4 mg
Chloride	Potassium chloride	14 mg
Chromium	Chromium chloride	30 µg
Molybdenum	Sodium molybdate	30 µg
Selenium	Sodium selenate	50 µg
Zinc	Zinc sulfate	45 mg

服用相应的安慰剂。自 1985 年 5 月开始对受试者进行干预,干预期限为 6 年。

1.3 基线调查

通过问卷调查收集以下资料:①人口学特征(年龄、性别、地区、教育水平等);②生活方式情况(吸烟、饮酒、保健品使用情况等);③肿瘤家族史;④膳食情况:通过膳食调查了解研究对象对当地常见 10 类食物(柿糠、发霉食物、油制食品、新鲜蔬菜、干菜、酸菜、肉类、蛋类、新鲜水果和干果)的摄入情况;⑤体格检查:测量身高、体重并计算体重指数。吸烟定义为吸纸卷烟、水烟或烟斗 ≥ 1 次/周且持续 6 个月以上;饮酒定义为过去 12 个月内曾饮用酒精制品;肿瘤家族史定义为一级亲属曾被诊断患有恶性肿瘤。

1.4 随访与质量控制

随访期限为 1985 年 5 月 1 日至 2020 年 4 月 30 日。在试验期间(1985—1991 年),乡村医生每月拜访受试者,并审查当地和地区医院病历并核对细

胞学和内镜检查结果,确定癌症的发病与死亡。通过每月计数未使用的药丸以及每 3 个月随机选择受试者测定血液营养水平来评估受试者服药的依从性。在干预期之后,由乡村医生或调查员继续每月随访受试者。对癌症新发病例和所有死亡病例,收集其诊断材料,并由美国和中国专家小组(1991—1996 年)或中国资深医生小组(1996—2020 年)进行审查以最终确定癌症发生和死亡事件,保证判定的准确性。资料录入采用双人平行录入,保证数据录入的准确性。

1.5 伦理声明

本研究得到了美国国家癌症研究所和中国医学科学院肿瘤医院伦理委员会的批准。在受试者入组前告知所有研究程序、研究的总体目标、可能的收益和风险,所有参与者都签署知情同意书,以表明自愿参加本研究。所有研究程序均遵循赫尔辛基宣言。

1.6 统计学处理

采用 Foxbase 2.0 软件录入数据,SPSS 23.0 统计软件包进行数据描述和分析。年龄、体重指数呈正态或近似正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量以频数和百分比表示。采用 t 检验比较组间连续性变量的差异, χ^2 检验比较组间分类变量的差异。以 1985 年 5 月 1 日为起始日期,以上消化道肿瘤患者死亡日期为终点事件日期,计算研究对象的生存时间。采用 COX 比例风险回归模型调整年龄、性别、吸烟饮酒史、乡镇等因素后,探索复合维生素和矿物质补充与上消化道肿瘤长期死亡风险的关系。统计采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

表 2 总结了受试者人口学基线特征 (Table 2)。受试者平均年龄为(53.3 $\pm$ 7.5)岁,其中男性受试者共 1460 名,女性受试者 1854 名。营养干预组和安慰剂组受试者的人口学特征(包括年龄、性别、体重指数、吸烟、饮酒和上消化道肿瘤家族史)差异无统计学意义($P<0.05$)。

排除了 4 名失访受试者和 28 名基线信息不全的受试者后,最终共 3298 名受试者纳入了生存分析。在随访期间(1985—2020 年),共发生 952 例上消化道肿瘤 (upper gastrointestinal cancer, UGI cancer)死亡,包括 572 例食管鳞状细胞癌(esophageal

Table 2 Baseline demographic characteristics and risk factors in the Linxian dysplasia nutrition intervention trial[N(%)]

Characteristics	All participants	Placebo group	Nutrition intervention group	P
No. of participants	3314(100.0)	1658(50.0)	1656(50.0)	
Age(years,mean±SD)	53.3±7.5	53.3 ±7.5	53.2± 7.6	0.77
Body mass index(kg/m ² , mean±SD)	20.35±2.29	20.36±2.30	20.33±2.28	0.57
Gender				
Female	1854(56.0)	927(55.9)	927(56.0)	0.97
Male	1460(44.0)	731(44.1)	729(44.0)	
Smoking*				
Non-smoker	2344(71.1)	1173(71.1)	1167(70.8)	0.86
Smoker	954(28.9)	477(28.9)	481(29.2)	
Alcohol drinking [△]				
Non-drinker	2683(81.3)	1356(82.2)	1327(80.5)	0.22
Drinker	615(18.7)	294(17.8)	321(19.5)	
Family history of esophageal or stomach cancer				
No	1974(59.9)	990(60.0)	984(59.7)	0.87
Yes	1324(40.1)	660(40.0)	664(40.3)	
Commune				
Yaocun	907(27.4)	452(27.3)	455(27.5)	0.99
Rencun	1204(36.3)	604(36.4)	600(36.2)	
Donggang	1203(36.3)	602(36.3)	601(36.3)	

Notes:*,Used to smoke for at least 6 months;[△]:any alcohol consumed in the previous 12 months

Table 3 Hazard ratio(HR) and 95% CI for UGI cancer deaths by cause in the Linxian dysplasia nutrition intervention trial

Items	Placebo group	Nutrition intervention group
Total UGI cancer		
No. of UGI cancer deaths	486	466
Crude HR(95%CI)	1	0.94(0.83~1.07)
Age and gender adjusted HR(95%CI)	1	0.93(0.82~1.06)
Multivariable adjusted HR(95%CI)*	1	0.92(0.81~1.05)
ESCC		
No. of ESCC deaths	291	281
Crude HR(95%CI)	1	0.95(0.81~1.12)
Age and gender adjusted HR(95%CI)	1	0.94(0.80~1.11)
Multivariable adjusted HR(95%CI)*	1	0.93(0.79~1.10)
GCC		
No. of GCC cancer deaths	155	144
Crude HR(95%CI)	1	0.91(0.73~1.15)
Age and gender adjusted HR(95%CI)	1	0.90(0.72~1.13)
Multivariable adjusted HR(95%CI)*	1	0.89(0.71~1.12)
NCGC		
No. of NCGC cancer deaths	40	41
Crude HR(95%CI)	1	1.01(0.65~1.56)
Age and gender adjusted HR(95%CI)	1	1.00(0.64~1.54)
Multivariable adjusted HR(95%CI)*	1	1.00(0.65~1.55)

Notes:UGI:upper gastrointestinal cancer;ESCC:esophageal squamous cell carcinoma; GCC:gastric cardia carcinoma;NCGC:non-cardia gastric carcinoma;*:adjusted for age at baseline (continuous variable),gender,smoking,alcohol drinking,and commune

squamous cell carcinoma,ESCC)死亡、299 例贲门癌 (gastric cardia carcinoma,GCC) 死亡和 81 例非贲门胃癌 (non-cardia gastric carcinoma,NCGC))死亡。复合维生素和矿物质补充剂对总上消化道肿瘤死亡风险与食管癌、贲门癌、非贲门癌死亡风险的保护效果没有统计学意义($HR_{UGI\ cancer}=0.94, 95\%CI:0.83\sim1.07$; $HR_{ESCC}=0.95, 95\%CI:0.81\sim1.12$; $HR_{GCC}=0.91, 95\%CI:0.73\sim1.15$; $HR_{NCGC}=1.01, 95\%CI:0.65\sim1.56$)。在调整了年龄、性别、吸烟、饮酒和乡镇后, 仍未观察到营养干预对死亡风险的影响 (Table 3)。

按性别和年龄分别进行分层后, 补充复合维生素和矿物质对不同性别和年龄的受试者的总上消化道肿瘤死亡率的影响均不显著($HR_{male}=0.87, 95\%CI:0.73\sim1.04$; $HR_{female}=0.96, 95\%CI:0.82\sim1.18$; $HR_{age<55}=0.88, 95\%CI:0.74\sim1.04$; $HR_{age\geq55}=0.99, 95\%CI:0.82\sim1.19$)(Table 4)。

在进行性别和年龄的联合分层后, 补充复合维生素和矿物质对总上消化道肿瘤的死亡率保护作用仅限于<50 岁的男性 ($HR=0.76, 95\%CI:0.58\sim0.98$), 而在年龄 ≥55 岁的男性中未观察到保护作用。在不同年龄女性受试者中, 均未观察到营养补充对总上消化道肿瘤死亡和特定死因上消化道肿瘤死亡率的影响(Table 5)。

3 讨 论

本研究基于对中国林县营养干预试验队列近 35 年的随访,通过对重增人群的营养干预,探究复合维生素和矿物质的补充是否对上消化道肿瘤引起的死亡具有保护作用。本研究发现,服用复合维生素及矿物质并不能降低重增人群的上消化道肿瘤长期死亡风险。根据性别和年龄分层后,除<50 岁男性组外,其余各组均未见保护作用。本队列在数据

Table 4 Hazard ratios(HR) and 95% CI for UGI cancer deaths by cause stratified by gender and age in the Linxian dysplasia nutrition intervention trial

Cause of death	Male		Female		Age < 55 years		Age ≥ 55 years	
	N	HR (95% CI)*	N	HR (95% CI)*	N	HR (95% CI) [△]	N	HR (95% CI) [△]
UGI cancer	478	0.87(0.73~1.04)	474	0.96(0.82~1.18)	511	0.88(0.74~1.04)	441	0.99(0.82~1.19)
ESCC	264	0.86(0.67~1.09)	308	1.01(0.81~1.26)	321	0.91(0.73~1.13)	251	0.97(0.76~1.25)
GCC	176	0.87(0.65~1.17)	123	0.92(0.64~1.30)	144	0.79(0.57~1.10)	155	1.01(0.74~1.39)
NCGC	38	0.94(0.50~1.79)	43	1.04(0.57~1.90)	46	1.00(0.56~1.77)	35	1.03(0.53~2.00)

Notes: UGI: upper gastrointestinal cancer; ESCC: esophageal squamous cell carcinoma; GCC: gastric cardia carcinoma; NCGC: non-cardia gastric carcinoma; *, adjusted for age at baseline (continuous variable), smoking, alcohol drinking and commune; [△]: adjusted for gender, smoking, alcohol drinking and commune

Table 5 Hazard ratios(HR) and 95% CI for UGI cancer deaths by cause among joint strata by age and gender in the Linxian dysplasia nutrition intervention trial

Cause of death	Male, age<55 years		Male, age≥55 years		Female, age<55 years		Female, age≥55 years	
	N	HR(95%CI)*	N	HR(95%CI)*	N	HR(95%CI)*	N	HR(95%CI)*
Total UGI cancer	237	0.76(0.58~0.98)	241	1.01(0.78~1.30)	274	0.99(0.78~1.26)	200	0.97(0.73~1.27)
ESCC	139	0.78(0.55~1.09)	125	0.97(0.68~1.38)	182	1.02(0.76~1.36)	126	0.98(0.69~1.39)
GCC	78	0.70(0.45~1.10)	98	1.02(0.69~1.52)	66	0.88(0.54~1.43)	57	0.96(0.57~1.61)
NCGC	20	0.82(0.34~1.98)	18	1.19(0.47~3.03)	26	1.15(0.53~2.48)	17	0.88(0.34~2.29)

Notes: UGI: upper gastrointestinal cancer; ESCC: esophageal squamous cell carcinoma; GCC: gastric cardia carcinoma; NCGC: non-cardia gastric carcinoma; *, adjusted for age at baseline (continuous variable), smoking, alcohol drinking, and commune

收集和随访过程中严格按照试验设计进行,受试对象接受度高,随访率高(>98%),并进行了严格的终点判断,以上因素均确保了本研究结果的准确性^[13]。

中国河南省的林县、山东省临朐以及河北省磁县居民上消化道肿瘤发病率显著高于周围地区,表现出明显的地域性集中性^[14]。林县的一些研究对该地区居民发病的危险因素进行了探索,结果表明,除遗传因素、肿瘤家族史、文化程度等因素外,热烫饮食、食物粗糙、喜食酸菜或霉变食品、新鲜蔬菜和水果摄入量不足均为发生上消化道肿瘤的可能危险因素^[15-16]。而国内其他上消化道肿瘤高发区的相关研究同样得出了类似的结论,并且进一步论证了饮食习惯给当地居民带来的影响^[9-10]。不良的饮食习惯最直接的影响就是导致人体内多种营养素和矿物质摄入不均衡,从而促进疾病的发生^[17]。科学研究已经证明,通过饮食以及人为补充维生素和矿物质对维持人体健康是有益处的,还有助于防治心血管病、糖尿病、年龄相关性白内障和黄斑病变以及认知功能障碍等慢性病。不仅如此,补充维生素和矿物质在肿瘤预防方面还可能具有重要作用。例如,维生素 B、维生素 C、β-胡萝卜素、叶酸、硒等可以通过调节一碳单位和同型半胱氨酸代谢以调节细胞分化、增殖和凋亡,进而抑制肿瘤的发生、发展。维生素 D 可以通过调节免疫、阻滞癌细胞信号通路等方式,预防消化道肿瘤生长,其在胃癌的研究中表现更明显。维生素 E 也可抑制多种癌细胞遗传物质转录途径促癌细胞

死亡或抑制癌细胞增殖^[18]。据统计,全世界癌症带来的疾病负担与食物、营养和身体活动密切相关,因此营养干预在预防和控制癌症方面起到重要作用^[19]。使用营养素补充剂是短期内迅速并有效地改善目标人群维生素、矿物质缺乏的方式,有助于降低维生素、矿物质缺乏的风险,改善目标人群营养状况,预防肿瘤等慢性病,是现有的能降低总人群疾病负担的各种措施中,相当经济有效的办法。

理论上,复合维生素和矿物质的补充对一般人群预防上消化道肿瘤是具有积极作用的,并且这种干预越早可能带来的效果越好。但营养素作为消耗性物质,其补充对短期内健康促进的作用可能较为明显,而对疾病长期风险的影响存在较大争议。目前,已发表的关于营养干预与疾病风险的大型前瞻性研究结果并不完全一致。芬兰的 α-生育酚、β-胡萝卜素对癌症预防的作用研究(ATBC)结果表明,受试者补充 α-生育酚可以降低其前列腺癌的发病率,但补充 β-胡萝卜素的受试者却增加了患肺癌的风险和总死亡率。该团队的研究同时提示了这些抗氧化剂可能存在的后期作用^[20]。另一项在法国开展的 SU.VI.MAX 研究,共纳入 13 017 名法国成年人(包括 7876 名 35~60 岁女性和 5141 名 45~60 岁男性)进行随机双盲、安慰剂对照的营养素干预试验,研究 β-胡萝卜素和抗坏血酸、维生素 E 等维生素和矿物质对癌症和心血管疾病的影响。结果表明,低剂量补充抗氧化维生素降低了男性的总癌症发病率,而在

营养良好的具有足够抗氧化能力的受试者中,抗氧化维生素的补充可能对癌症的预防无效^[21]。欧洲癌症和营养关联前瞻性调查(the European prospective investigation into cancer and nutrition,EPIC-Heidelberg)^[22]旨在探讨维生素、矿物质补充能否降低癌症、心血管疾病和其他疾病的死亡风险。研究结果表明,抗氧化维生素可能降低癌症和全死因死亡率。以上这些营养干预队列的研究结果表明,合适剂量的维生素、矿物质补充可能对以恶性肿瘤为首的慢性病有预防作用。然而,一些研究例如维生素D评估研究^[23]、林县普通人群营养干预试验^[24]等则表明持续的营养干预不能降低恶性肿瘤、心血管疾病等慢性病的长期死亡风险。这种不一致结果可能是由于不同研究的干预措施、样本量、随访时间和人口特征等因素存在差异。在本研究中,也观察到了补充复合维生素和矿物质可以降低上消化道肿瘤长期死亡风险的结果,与既往的研究具有相似之处,但经分析后并无明确的统计学意义。这可能是由于本研究的受试人群是已经发生食管鳞状上皮重度增生的人群,为这类人群补充维生素和矿物质,无法促使已经发生重度增生的食管鳞状上皮细胞逆转为正常形态,只能在一定程度上延缓发病的时间,无法阻止终点事件的发生。

回顾国内外以前开展的大多数营养干预试验,受干预措施和其它多种因素的影响,往往只能评估一种或两种维生素和/或矿物质补充剂的效果,而本研究则评估了14种维生素和12种矿物质的组合,并对受试者随机分组,在干预后进行了超过20年的随访,随访时间较长。本研究还具有其他优势,例如极好的依从性,病例数多以及极低的失访率。然而,本研究也存在着一定的局限性。本研究在营养缺乏的人群中进行,且食管鳞状上皮细胞重度增生的诊断是依据基线细胞学筛查而非病理学检测做出,由于细胞学筛查的阳性率较低,细胞学筛查为重增的患者较病理学检查为重增的患者病变程度可能更加严重,从而高估上消化道肿瘤死亡率,因此本研究结论可能不能外推到病理诊断为重增的人群及普通人群中。此外,本研究无法将特定营养素的作用区分开来,而且个别维生素和矿物质可能具有相反的作用,因此尚需继续深入研究使用营养素组合是否确实对降低上消化道肿瘤死亡风险有影响。

综上,在进行复合维生素和矿物质营养干预6

年及干预后近30年的随访中,本研究没有观察到复合维生素和矿物质对食管鳞状上皮重度增生人群上消化道肿瘤死亡率的影响。

参考文献:

- [1] 陈茹,郑荣寿,张思维,等. 2015年中国食管癌发病和死亡情况分析[J]. 中华预防医学杂志,2019,53(11):1094-1097. Chen R,Zheng RS,Zhang SW,et al. 2015 analysis of incidence and mortality of esophageal cancer in China,2015 [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine,2019,53(11): 1094-1097.
- [2] Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al. Global cancer statistics 2018:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2018,68(6):394-424.
- [3] Nasir A,Bullo MMH,Ahmed Z,et al. Nutrigenomics:epigenetics and cancer prevention;a comprehensive review[J]. Crit Rev Food Sci,2019,60(1):1-13.
- [4] Hada M,Mondul AM,Weinstein SJ,et al. Serum retinol and risk of overall and site-specific cancer in the ATBC study[J]. Am J Epidemiol,2020,189(6):532-542.
- [5] Huang J,Weinstein SJ,Yu K,et al. Relationship between serum alpha-tocopherol and overall and cause-specific mortality[J]. Circ Res,2019,125(1):29-40.
- [6] Rautiainen S,Gaziano JM,Christen WG,et al. Effect of baseline nutritional status on long-term multivitamin use and cardiovascular disease risk;a secondary analysis of the physicians' health study II randomized clinical trial [J]. JAMA Cardiol,2017,2(6):617-625.
- [7] Vinceti M,Filippini T,Del Giovane C,et al. Selenium for preventing cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018,1(1):CD005195.
- [8] 刘曙正,于亮,李变云,等. 林州市食管癌筛查病例与非筛查病例生存情况比较[J]. 中华预防医学杂志,2018,52(3):238-242. Liu SZ,Yu L,Li BY,et al. Analysis survival of screening and non-screening patients of esophageal cancer in Linzhou city [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2018,52(3):238-242.
- [9] Tian D,Mo SJ,Han LK,et al. Investigation of dietary factors and esophageal cancer knowledge:comparison of rural residents in high- and low-incidence areas [J]. Sci Rep, 2018,8(1):4914.
- [10] Lin Y,Wu C,Yan W,et al. Sociodemographic and lifestyle factors in relation to gastric cancer in a high-risk

- region of China:a matched case-control study [J]. *Nutr Cancer*,2020,72(3):421-430.
- [11] Yang H,Zhang S,Wang J,et al. Oral leukoplakia and the long-term risk of upper gastrointestinal cancer deaths in the Linxian dysplasia population [J]. *Thorac Cancer*, 2020,11(10):2804-2811.
- [12] Zhang S,Wang JB,Yang H,et al. Body mass index and risk of upper gastrointestinal cancer;a 30-year follow-up of the Linxian dysplasia nutrition intervention trial cohort [J]. *Cancer Epidemiol*,2020,65:101683.
- [13] Liang H,Yang Z,Wang JB,et al. Association between oral leukoplakia and risk of upper gastrointestinal cancer death;a follow-up study of the Linxian general population trial[J]. *Thorac Cancer*,2017,8(6):642-648.
- [14] 李道娟,梁迪,靳晶,等. 上消化道恶性肿瘤流行病学趋势[J]. *肿瘤预防与治疗*,2018,31(1):62-68.
Li DJ,Liang D,Jin J,et al.Epidemiological trend of upper gastrointestinal cancer [J]. *Journal of Cancer Control and Treatment*,2018,31(1):62-68.
- [15] Yang H,Zhang S,Yan H,et al. Fresh fruit consumption may decrease the long-term risk of esophageal cancer mortality;a 30-year follow-up study in the Linxian dysplasia nutrition intervention trial (NIT) [J]. *Thorac Cancer*, 2020,11(7):1918-1926.
- [16] 张粟,杨欢,王国清,等. 河南省林州市食管鳞癌及癌前病变的影响因素研究[J]. *中国肿瘤*,2020,29(5):10-16.
Zhang S,Yang H,Wang GQ,et al. Risk factors of esophageal squamous cell carcinoma and precancerous lesions in Linzhou,Henan[J]. *China Cancer*,2020,29(5):10-16.
- [17] Yu E,Malik VS,Hu FB. Cardiovascular disease prevention by diet modification:JACC health promotion series[J]. *J Am Coll Cardiol*,2018,72(8):914.
- [18] 杨蕾,张丹. 多种维生素在恶性肿瘤防治方面研究进展[J]. *临床军医杂志*,2020,48(3):359-360.
Yang L,Zhang D. Advances in the research of multivitamins in the prevention and treatment of malignant tumors [J]. *Clinical Journal of Medical Officers*,2020,48(3):359-360.
- [19] McCullough ML,Patel AV,Kushi LH,et al. Following cancer prevention guidelines reduces risk of cancer,cardiovascular disease,and all-cause mortality [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2011,20(6):1089-1097.
- [20] Middha P,Weinstein SJ,Männistö S,et al. β -carotene supplementation and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol,beta-carotene cancer prevention study:the role of tar and nicotine [J]. *Nicotine Tob Res*,2019,21(8):1045-1050.
- [21] Galan P,Hercberg S. SU.VI.MAX and NutriNet-Santé: lessons from large cohorts[J]. *Rev Prat*,2018,68(1):37-40.
- [22] Li K,Kaaks R,Linseisen J,et al. Vitamin/mineral supplementation and cancer,cardiovascular,and all-cause mortality in a German prospective cohort (EPIC-Heidelberg) [J]. *Eur J Nutr*,2012,51(4):407-413.
- [23] Scragg R,Stewart AW,Waayer D,et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin d assessment study :a randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*,2017,2(6):608-616.
- [24] Wang SM,Taylor PR,Fan JH,et al. Effects of nutrition intervention on total and cancer mortality:25-year post-trial follow-up of the 5.25-year Linxian nutrition intervention trial[J]. *J Natl Cancer Inst*,2018,110(11):1229-1238.