

膳食营养素与肝癌关系的流行病学研究进展

拓嘉怡^{1,2,3}, 谭玉婷^{2,3}, 谭靖宇^{1,2,3}, 吴景^{1,2,3}, 郑加荔¹, 项永兵^{2,3,1}

(1. 上海交通大学医学院公共卫生学院, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院癌基因及相关基因国家重点实验室, 上海 200032; 3. 上海市肿瘤研究所流行病学研究室, 上海 200032)

摘要:原发性肝癌是进展快、预后较差的恶性肿瘤之一,但有效的干预将有助于控制其发生和进展。近年来,饮食因素与癌症之间的关系越来越引起公众和流行病学家的重视。全文对膳食营养素与肝癌关系的流行病学研究证据进行系统总结,包括碳水化合物、脂类、蛋白质等宏量营养素以及多种维生素、矿物质等微量营养素,期望为肝癌的一级预防和公共卫生决策提供可靠的参考依据。

关键词:肝癌;饮食;膳食营养素;流行病学;预防

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2021)12-0926-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2021.12.A008

Research Progress on Epidemiological Studies of the Relationship Between Dietary Nutrients and Liver Cancer

TUO Jia-yi^{1,2,3}, TAN Yu-ting^{2,3}, TAN Jing-yu^{1,2,3}, WU Jing^{1,2,3}, ZHENG Jia-li¹, XIANG Yong-bing^{2,3,1}

(1. School of Public Health, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. State Key Laboratory of Oncogenes and Related Genes, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200032, China; 3. Department of Epidemiology, Shanghai Cancer Institute, Shanghai 200032, China)

Abstract: Primary liver cancer is a highly malignant tumor with rapid progression and poor prognosis, however, effective intervention may prevent its occurrence and progression. In recent years, the relationship between dietary factors and cancer has attracted more and more attention from epidemiologists as well as from the public. This article reviews the recent epidemiological evidence of the association between liver cancer and dietary nutrients, including macronutrients(carbohydrates, lipids, proteins) and micronutrients(vitamins and minerals). Hopefully it may provide some insights for prevention and control of primary liver cancer.

Key words: liver cancer; diet; dietary nutrients; epidemiology; prevention

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC, 以下简称肝癌)是一种恶性程度高、进展快、预后差的癌症^[1],根据病理组织学类型可分为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC, 约占75%~85%)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC, 约占10%~15%)以及其他罕见类型^[2]。2020年GLOBOCAN统计报告显示,全球肝癌新发病例数约为90.57万,居新发恶性肿瘤第6位,死亡病例数约为83.02万,居恶性肿瘤死亡第3位^[3]。而我国肝癌的疾病负担尤为严重,据报道,我国肝癌的新发病例数约为41.00万,

居新发恶性肿瘤第5位,死亡病例数约为39.12万,居恶性肿瘤死亡第2位^[4]。肝癌发病率随年龄增长而增加,男性肝癌发病率和死亡率为女性的2~3倍^[5]。肝癌发病的影响因素种类多而复杂,遗传因素、环境因素、饮食因素等都可能诱发肝癌的发生^[6]。目前已经得到证实的危险因素包括乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)的慢性感染、非酒精性脂肪性肝病和黄曲霉毒素暴露^[7-10]等,吸烟、饮酒、肥胖和糖尿病^[7-9]等也可能增加肝癌的发病风险。近几十年来,饮食因素与癌症之间的关系越来越引起公众和流行病学家的重视。病因学研究显示,一些常见膳食因素在肝癌的发生、发展及预防中发挥着重要的作用,但部分研究结果仍然存在结论不明确或不一致

收稿日期:2021-09-13;修回日期:2021-10-15

基金项目:国家重点研发计划项目(2016YFC1302503)

通信作者:项永兵, E-mail: ybxian@shsci.org

的问题。因此,我们对膳食营养素与肝癌关系的流行病学证据进行系统总结,期望为肝癌的一级预防和公共卫生决策提供可靠的理论依据。

1 宏量营养素

1.1 碳水化合物

1.1.1 可消化的碳水化合物

可消化的碳水化合物(糖、淀粉等)是能够被小肠消化吸收并维持血糖水平的碳水化合物,是人体最主要的能量来源。前期实验研究表明,摄入过多可消化的碳水化合物会快速升高血糖,迅速增加胰岛素分泌和胰岛素样生长因子(IGF-1)合成,抑制细胞凋亡、刺激细胞增殖和性激素合成来促进肿瘤的发展^[10-12]。但目前的人群研究尚不能确定可消化的碳水化合物与肝癌有关。1992—2010年进行的EPIC队列研究^[13]随访了477 206名欧洲成年人,其中191人诊断为HCC,结果表明每增加100 g/d的总糖摄入会增加HCC的发病风险($RR=1.43, 95\%CI:1.17\sim1.74$),而每增加100 g/d的淀粉摄入能够降低肝癌的发病风险($RR=0.70, 95\%CI:0.55\sim0.90$)。Polesel等^[14]招募了185例HCC患者和412例对照,结果发现总糖的摄入与HCC发病呈负相关($T3$ vs $T1:OR=0.46, 95\%CI:0.23\sim0.90$,而连续型OR无统计学意义),表明淀粉的摄入与HCC发病无显著性关联(趋势性检验 $P>0.05$)。由于研究中总糖的类型不明确,而且病例对照研究的样本量较小,与HCC的关系需要进一步探索和验证。

血糖负荷(GL)通常反映碳水化合物摄入量引起人体血糖升高的程度。病例对照研究显示,高GL膳食与肝癌(特别是感染过HBV/HCV)呈正相关。例如,Rossi等^[15]招募了185例HCC患者(147例曾感染HBV/HCV)和412例对照,分析发现GL与HCC发病风险增加相关($Q5$ vs $Q1:OR=3.02, 95\%CI:1.49\sim6.12$),其中感染过HBV/HCV的病例关联最明显($Q5$ vs $Q1:OR=3.25, 95\%CI:1.46\sim7.22$)。希腊的一项病例对照研究^[16]招募333例HCC患者(250例曾感染HBV/HCV)和360例对照,发现感染过HBV/HCV的患者其GL与HCC发病呈正相关($Q4$ vs $Q1:OR=1.95, 95\%CI:1.09\sim3.48$)。但前瞻性研究如NIH-AARP队列研究^[17]随访了446 177名美国中老

年人,其中310人诊断为肝癌,结果发现GL与男、女性肝癌发病均呈负相关(男性: $Q5$ vs $Q1:RR=0.47, 95\%CI:0.23\sim0.95$;女性: $Q5$ vs $Q1:RR=0.18, 95\%CI:0.04\sim0.79$)。EPIC队列研究则显示较高的GL与HCC发病无关。GL与肝癌发病存在关联的流行病学证据目前存在争议,需要进一步积累证据。

1.1.2 膳食纤维

膳食纤维是不能被小肠消化吸收的碳水化合物,在人体内能够增加饱腹感、降低血糖和胆固醇。前期研究表明,膳食纤维可通过降低人体餐后血糖和血脂水平,减少肝脏脂肪的合成和蓄积,减轻肝脏的代谢负担,降低肝癌发生风险^[18-19];此外,膳食纤维可刺激健康的肠道微生物群,以减少炎症和肝损伤的发生^[20]。多项人群研究的结果均证明了膳食纤维与肝癌的关系呈负相关。例如EPIC队列研究^[13]发现,每增加100 g/d的膳食纤维摄入能够有效降低肝癌的发病风险($RR=0.70, 95\%CI:0.52\sim0.93$)。Rizk等^[21]招募了181例患有肝硬化的HCC患者和401例肝硬化对照,结果表明膳食纤维的摄入量高于4.03 g/d能够抑制肝硬化发展为HCC($T3$ vs $T1:OR=0.49, 95\%CI:0.28\sim0.86$)。在Polesel的病例对照研究^[14]中,膳食纤维的摄入与HCC发病也呈负相关而无统计学意义(趋势性检验 $P>0.05$)。现有流行病学证据提示膳食纤维的摄入与较低的肝癌发生风险有关。

1.2 脂类

1.2.1 脂肪酸

脂肪酸分为饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸(包括单不饱和脂肪酸与多不饱和脂肪酸)。饱和脂肪酸摄入过多会导致血胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇升高,而单不饱和脂肪酸则能够有效降低三者水平;多不饱和脂肪酸可分为 $\omega-3$ 和 $\omega-6$ 多不饱和脂肪酸,二者比例适当可以有效增强人体免疫力、提高注意力和思维能力。研究结果表明,饱和脂肪酸相比单不饱和脂肪酸更能加速肝脏的脂肪代谢,促进肝脏脂肪变性和癌症发生^[22-23];不饱和脂肪酸中 $\omega-6$ 相比 $\omega-3$ 更能够激发机体的炎症反应,增加癌症的发病风险^[24-25]。人群研究也获得了相似的关联性结论。NIH-AARP队列研究^[26]结果表明,当饱和脂肪酸提供的能量超过12%的总能量时,会增加HCC的发病风险($Q5$ vs $Q1:RR=1.87, 95\%CI:1.23\sim2.85$)。

EPIC 队列研究^[27]则显示,单不饱和脂肪酸的摄入可以降低 HCC 的发病风险(Q4 vs Q1:RR=0.53,95%CI:0.27~1.01;校正后每 5 g/d RR=0.71,95%CI:0.55~0.92)。Sawada 等^[28]随访了 90 296 名日本中老年人,其中 398 人诊断为 HCC,分析发现每天摄入量高于 0.74 g 二十碳五烯酸(EPA)、高于 0.19 g 二十二碳五烯酸(DPA)、高于 1.19 g 二十二碳六烯酸(DHA)可以降低 HCC 的发病风险(EPA:Q5 vs Q1:RR=0.56,95%CI:0.36~0.85;DPA:Q5 vs Q1:RR=0.64,95%CI:0.41~0.98;DHA:Q5 vs Q1:RR=0.56,95%CI:0.35~0.87)。新加坡的一项随访研究^[29]包括 63 257 名新加坡华人,其中 488 人诊断为 HCC,结果发现摄入过量的 ω -6 多不饱和脂肪酸会增加 HCC 的发病风险(Q4 vs Q1:RR=1.49,95%CI:1.08~2.07)。但在这些研究中,其他脂肪酸的摄入与肝癌的关联则无统计学意义,需要增大样本量和饮食的精确测量。可以看出,饱和脂肪酸和 ω -6 多不饱和脂肪酸会增加肝癌的发病风险,单不饱和脂肪酸和 ω -3 多不饱和脂肪酸则可能降低其风险。

1.2.2 胆固醇

胆固醇是细胞膜的重要成分,也是体内许多活性物质的合成材料。胆固醇也与高脂血症、动脉粥样硬化的形成密切相关。动物实验结果发现,胆固醇会通过诱发严重的肝脏脂肪变性、炎症和小叶中心纤维化,加速肝癌的发生与进展^[30-31]。人群研究也发现了胆固醇(特别是肥胖者体内的胆固醇)与肝癌呈正向关联。NHANESI 队列研究^[32]共有 9 221 名美国成年人,其中 123 人发生肝硬化或肝癌,分析发现胆固醇的摄入量高于 511 mg/d 会增加肝硬化或肝癌的发病风险(Q4 vs Q1:RR=2.45,95%CI:1.30~4.70)。因此可认为过多摄入胆固醇与较高的肝癌发病风险有一定关系。

1.3 蛋白质

蛋白质是机体细胞、组织和器官的重要组成部分,构成体内各种重要的生物活性物质,调节机体的生理功能。小鼠试验结果显示,低动物蛋白饮食与肝损伤减少和肝细胞癌发病率降低相关^[33]。而人群研究尚不能明确不同来源的蛋白质与肝癌发病存在关联。NHANESI 队列研究^[32]发现蛋白质的摄入量高于 89 g/d 会增加肝硬化或肝癌的发病风险(Q4 vs Q1:RR=2.40,95%CI:1.20~4.90),但研究缺乏不同来源

的蛋白质信息。而在 NHS 和 HPFS 队列研究^[34],以及 Polesel^[14]和 Rizk 等^[21]的病例对照研究中,总蛋白质以及不同来源蛋白质的摄入与肝癌发病关联存在矛盾且均无统计学意义。故人群中蛋白质与肝癌的关系还需要进一步开展研究进行验证。

2 微量营养素

2.1 维生素

2.1.1 维生素 B₉

维生素 B₉ 也称叶酸,在人体内主要作为一碳单位的载体参与嘌呤和嘧啶核苷酸的合成,在细胞分裂和增殖中发挥作用。动物和人群研究数据表明,当叶酸含量在中国居民膳食营养素参考摄入量(DRI)范围时与健康人群结肠癌风险降低有关,而叶酸含量过高可能导致结肠癌发病率增加^[35]。而目前人群研究针对叶酸摄入量与肝癌发病的关联尚不明确。Rizk 等^[21]的病例对照研究发现,叶酸的摄入量高于 62.19 μ g/d 可抑制肝硬化发展为 HCC(T3 vs T1:OR=0.56,95%CI:0.33~0.95)。但中国广州的一项病例对照研究^[36]招募了 411 例肝癌患者和 411 例对照,分析结果发现叶酸的摄入量高于 326.45 μ g/d 与肝癌发病呈正相关(T3 vs T1:OR=1.97,95%CI:1.13~3.46)。NIH-AARP 队列研究^[37]则显示,叶酸的摄入量为 419.2~737.0 μ g/d 能够降低 HCC 的发病风险(T2 vs T1:RR=0.77,95%CI:0.61~0.97),当摄入量高于 737.0 μ g/d 时二者的关联性消失。因此我们认为叶酸摄入量与肝癌发生的关系仍不清楚,需要进一步研究确定。

2.1.2 维生素 A

维生素 A 主要参与维持视觉细胞健康、调控细胞生长与分化、抗氧化等多种生理功能,食物来源主要包括 β -胡萝卜素和视黄醇。动物试验结果显示,维生素 A 可通过发挥抗增殖和诱导肿瘤细胞凋亡的作用,降低肝癌的发病风险^[38-39]。人群研究的结果也证明了维生素 A 与肝癌的发生呈负相关。中国广州的一项病例对照研究^[40]招募了 644 例肝癌患者和 644 例对照,分析发现胡萝卜素的摄入量高于 6 356 μ g/d、视黄醇的摄入量高于 308 μ g/d、维生素 A 的摄入量高于 1 421 μ g/d 与肝癌发病呈负相关(胡萝卜素:Q4 vs Q1:OR=0.35,95%CI:0.25~0.49;视黄

醇:Q4 vs Q1:OR=0.37,95%CI:0.27~0.52; 维生素 A:Q4 vs Q1:OR=0.34,95%CI:0.24~0.48)。在 Polesel 等^[14]的病例对照研究中发现, β -胡萝卜素的摄入量与 HCC 发病呈负相关(T3 vs T1:OR=0.48,95%CI:0.24~0.93)。在 Rizk 等^[21]的病例对照研究、上海一项健康队列研究^[41]以及 JPHC 队列研究^[42]中,维生素 A 与肝癌发病也呈负相关而无统计学意义(趋势性检验 $P>0.05$)。因此可认为维生素 A 与较低的肝癌发生风险相关。

2.1.3 维生素 E

维生素 E 在体内发挥修复 DNA 损伤、抗氧化、增强免疫系统等作用。研究表明,维生素 E 可以通过防止肝癌细胞系的氧化性 DNA 损伤以及脂质过氧化,预防肝癌的发生^[43-44]。多项人群研究也发现维生素 E 与肝癌发生低风险有关。Rizk 等^[21]的病例对照研究发现,维生素 E 的摄入量高于 4.14 mg/d 能够抑制肝硬化发展为 HCC(T3 vs T1:OR=0.52,95%CI:0.30~0.89)。上海一项健康队列研究^[41]随访了 72 486 名女性,118 人诊断为肝癌,随访了 60 351 名男性,149 人诊断为肝癌,结果发现维生素 E 的摄入量高于 16.176 mg/d 可以降低女性肝癌的发病风险(Q4 vs Q1:RR=0.49,95%CI:0.26~0.90),与男性肝癌发病也呈负相关而无统计学意义(趋势性检验 $P>0.05$)。在 Polesel 等^[14]的病例对照研究中,维生素 E 的摄入量与 HCC 发病也呈负相关但无统计学意义(趋势性检验 $P>0.05$)。上述结果提示,膳食维生素 E 与肝癌的发病风险降低有关。

2.2 矿物质

2.2.1 钠

钠是细胞外液中带正电的主要离子,参与体内水的代谢,保证体内水的平衡,调节体内水分与渗透压。但是过量的钠摄入,也会增加高血压等疾病的发病率。以往研究结果发现,由于钠的摄入水平和单核细胞数量之间存在强正相关^[45],钠摄入量的增加伴随着促炎细胞因子白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-23(IL-23)的增加,以及抗炎细胞因子白细胞介素-10(IL-10)的减少^[46],因此高钠饮食有可能导致过度的免疫反应,损害机体的免疫稳态,增加癌症的发病风险。而人群研究也发现钠的摄入量与肝癌的发生存在正向关联。Rizk 等^[21]的病例对照研究发现,钠的摄入量高于 402.26 mg/d(相当于食盐 2.02 g/d)

会促进肝硬化发展为 HCC(T3 vs T1:OR=2.00,95%CI:1.14~3.53)。中国开滦的一项队列研究^[47]随访了 97 006 名健康成年人,其中 397 人诊断为肝癌,结果也表明钠的摄入量高于 4 g/d(相当于食盐 10.17 g/d)会增加肝癌的发病风险(T3 vs T1:RR=1.98,95%CI:1.22~3.22)。在 Polesel 等^[14]的病例对照研究中,钠的摄入量与 HCC 发病呈正相关而无统计学意义(趋势性检验 $P>0.05$)。因此可以认为膳食钠的较低摄入量与较低的肝癌发生风险相关。

2.2.2 镁

镁在机体内作为多种酶的激活剂,能够参与蛋白质、核酸的生物合成,抑制钾和钙离子通道等生理过程。研究表明,镁对于脱氧核糖核酸的合成和修复以及维持基因组的稳定性至关重要,因此摄入镁可以抑制肿瘤的异常增殖^[48]。此外,镁可以调控钙通道的开放,控制慢性炎症的进展^[49],进而降低癌症的发生风险。多项人群研究也发现镁与肝癌的发生存在负相关。例如 NIH-AARP 队列研究^[50]结果表明,镁的摄入量高于 499 mg/d 可以降低肝癌的发病风险(Q4 vs Q1:RR=0.65,95%CI:0.48~0.87),其中与男性肝癌发病呈负相关(Q4 vs Q1:RR=0.64,95%CI:0.45~0.89),与女性肝癌发病也呈负相关但无统计学意义(趋势性检验 $P>0.05$)。美国一项 PLCO 癌症筛查试验^[51]随访受试者 104 025 人,其中 116 人诊断为肝癌,同样发现饮食中镁的摄入量高于 358.1 mg/d 可以降低肝癌的发病和死亡风险(T3 vs T1:RR=0.41,95%CI:0.22~0.76;T3 vs T1:RR=0.34,95%CI:0.18~0.66)。在 Rizk 等^[21]的病例对照研究中,镁的摄入量与 HCC 发病呈负相关但无统计学意义(趋势性检验 $P>0.05$)。上述结果提示,膳食镁可能与肝癌的发病风险降低有关。

2.2.3 铁

铁在机体内主要参与氧的运送和组织呼吸,以及维持正常造血功能等。动物试验结果表明,高铁饮食会增加小鼠肝癌细胞的生长^[52]。而人群研究对铁与肝癌发病的关联存在争议。Polesel 等^[14]的病例对照研究发现,摄入过量的铁与 HCC 发病呈正相关(T3 vs T1:OR=3.00,95%CI:1.25~7.23)。而 Rizk 等^[21]的病例对照研究结果表明,铁的摄入量高于 2.83 mg/d 能够抑制肝硬化发展为 HCC(T3 vs T1:OR=0.56,95%CI:0.33~0.96)。上海一项健康队列研究^[53]未发

现铁与肝癌发生的关系,而在巢式病例对照研究中发现,铁的摄入量高于 24.26 mg/d 与男性肝癌发病呈负相关(Q5 vs Q1:OR=0.26,95%CI:0.09~0.77),与女性肝癌发病呈负相关但无统计学意义(趋势性检验 $P>0.05$)。目前关于饮食中铁与肝癌相关性的流行病学证据尚不统一,需要进一步研究加以确定。

2.2.4 锰

锰作为金属蛋白酶的辅助因子,在促进骨骼生长和发育、营养物质代谢和抵抗活性氧等方面发挥着重要作用。已有研究报道,锰是超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)的辅助因子,其强大的抗氧化活性有助于清除活性氧自由基,预防癌症发生^[54]。同时,人群研究也发现了锰与肝癌发生存在负相关。Rizk 等^[21]的病例对照研究发现,锰的摄入量高于 1.18 mg/d 能够抑制肝硬化发展为 HCC(T3 vs T1:OR= 0.56,95%CI:0.32~0.97)。上海一项健康队列研究^[53]结果也表明,锰的摄入量高于 7.31 mg/d 可降低男性肝癌的发病风险(Q5 vs Q1:RR= 0.51,95%CI:0.32~0.79),与女性肝癌发病也呈负相关但无统计学意义(趋势性检验 $P>0.05$)。综上可认为锰的摄入与较低的肝癌发生风险有关。

3 总结与展望

肝癌的发生、发展是基因和环境等多因素暴露共同作用的结果,其中膳食营养素是影响其发生、发展不可忽视的重要因素。目前的流行病学证据表明,摄入适量的膳食纤维、单不饱和脂肪酸、 ω -3 多不饱和脂肪酸(EPA、DPA、DHA 等)、维生素 A 和 E、镁、锰能够降低肝癌的发病风险;而摄入过量的饱和脂肪酸、 ω -6 多不饱和脂肪酸、胆固醇、钠则会增加肝癌的发病风险。可消化碳水化合物(糖、淀粉等)、蛋白质、叶酸、铁与肝癌发病存在关联的流行病学证据目前存在争议,需要进一步积累证据。

膳食营养素与肝癌关联的结果不一致或矛盾,可能是由于研究设计和样本大小不同、研究人群差异(如欧美与亚洲、成年人与仅中老年、健康人群与医院对照等),或者饮食模式及摄入量的差异造成的,也可能与营养素的膳食来源不同等有关。此外,多数研究在多变量分析时混杂因素调整不够充分(如未调整 HBV/HCV、肥胖等变量),可能会造成研

究结果的不同。因此,今后在研究膳食营养素和肝癌的关系时,需要从研究设计上优先考虑大规模前瞻性队列研究,进行更加精确的饮食指标测量,充分考虑不同来源且作用各异的营养素作用,同时在统计分析时要控制好混杂因素等。

参考文献:

- [1] Wallace MC,Preen D,Jeffrey GP,et al. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global perspective[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2015,9(6):765-779.
- [2] Llovet JM,Kelley RK,Villanueva A,et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers,2021,7(1):1-28.
- [3] Sung H,Ferlay J,Siegel RL,et al. Global cancer statistics 2020:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.
- [4] Petrick JL,Florio AA,Znaor A,et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012[J]. Int J Cancer,2020,147(2):317-330.
- [5] Valery PC,Laversanne M,Clark PJ,et al. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide[J]. Hepatology,2018,67(2):600-611.
- [6] 苗艳艳,孔心涓,田字彬. 原发性肝癌危险因素及其致癌机制的研究进展 [J]. 青岛大学医学院学报,2012,48(1):91-92,94.
Miao YY,Kong XJ,Tian ZB. Research progress on risk factors and carcinogenesis mechanism of primary hepatocellular carcinoma[J]. Acta Academiae Medicinae Qingdao Universitatis,2012,48(1):91-92,94.
- [7] Tanaka K,Tsuji I,Wakai K,et al. Cigarette smoking and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among Japanese [J]. Jpn J Clin Oncol,2006,36(7):445-456.
- [8] Zoller H,Tilg H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma[J]. Metabolism,2016,65(8):1151-1160.
- [9] Pang Y,Kartsonaki C,Turnbull I,et al. Diabetes,plasma glucose,and incidence of fatty liver,cirrhosis,and liver cancer: a prospective study of 0.5 million people[J]. Hepatology,2018,68(4):1308-1318.
- [10] 马睿玲,王新斌,张秋菊.长链非编码 RNA 调控肝癌干细胞的作用[J].肿瘤学杂志,2020,26(4):341-345.
Ma RL,Wang XB,Zhang QJ. Long non-coding RNA regulates liver cancer stem cells[J]. Journal of Chinese Oncology,2020,26(4):341-345.
- [11] Renehan AG,Zwahlen M,Minder C,et al. Insulin-like

- growth factor(IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis [J]. *Lancet*, 2004, 363(9418): 1346–1353.
- [12] Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I [J]. *Proc Nutr Soc*, 2001, 60(1): 91–106.
- [13] Fedirko V, Lukanova A, Bamia C, et al. Glycemic index, glycemic load, dietary carbohydrate, and dietary fiber intake and risk of liver and biliary tract cancers in Western Europeans [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(2): 543–553.
- [14] Polesel J, Talamini R, Montella M, et al. Nutrients intake and the risk of hepatocellular carcinoma in Italy [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(16): 2381–2387.
- [15] Rossi M, Lipworth L, Maso LD, et al. Dietary glycemic load and hepatocellular carcinoma with or without chronic hepatitis infection [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(10): 1736–1740.
- [16] Lagiou P, Rossi M, Tzonou A, et al. Glycemic load in relation to hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis infection [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(10): 1741–1745.
- [17] George SM, Mayne ST, Leitzmann MF, et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of cancer: a prospective cohort study [J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 169(4): 462–472.
- [18] Babio N, Balanza R, Basulto J, et al. Dietary fibre: influence on body weight, glycemic control and plasma cholesterol profile [J]. *Nutr Hosp*, 2010, 25(3): 327–340.
- [19] Chen J, Huang Y, Xie H, et al. Impact of a low-carbohydrate and high-fiber diet on nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2020, 29(3): 483–490.
- [20] Pérez-Montes De Oca A, Julián MT, Ramos A, et al. Microbiota, fiber, and NAFLD: is there any connection? [J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 3100.
- [21] Rizk M, Guilloteau A, Mouillot T, et al. Dietary components modulate the risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients [J]. *Nutr Res*, 2019, 61: 82–94.
- [22] Muir K, Hazim A, He Y, et al. Proteomic and lipidomic signatures of lipid metabolism in NASH-associated hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(15): 4722–4731.
- [23] Puri P, Baillie RA, Wiest MM, et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2007, 46(4): 1081–1090.
- [24] Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, et al. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids [J]. *J Nutr Metab*, 2012, 2012: 539426.
- [25] Jump DB. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2008, 19(3): 242–247.
- [26] Freedman ND, Cross AJ, McGlynn KA, et al. Association of meat and fat intake with liver disease and hepatocellular carcinoma in the NIH-AARP cohort [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(17): 1354–1365.
- [27] Duarte-Salles T, Fedirko V, Stepien M, et al. Dietary fat, fat subtypes and hepatocellular carcinoma in a large European cohort [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(11): 2715–2728.
- [28] Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(7): 1468–1475.
- [29] Koh WP, Dan YY, Goh GBB, et al. Dietary fatty acids and risk of hepatocellular carcinoma in the Singapore Chinese health study [J]. *Liver Int*, 2016, 36(6): 893–901.
- [30] Kainuma M, Fujimoto M, Sekiya N, et al. Cholesterol-fed rabbit as a unique model of nonalcoholic, nonobese, non-insulin-resistant fatty liver disease with characteristic fibrosis [J]. *J Gastroenterol*, 2006, 41(10): 971–980.
- [31] Bakiri L, Hamacher R, Graña O, et al. Liver carcinogenesis by FOS-dependent inflammation and cholesterol dysregulation [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(5): 1387–1409.
- [32] Ioannou GN, Morrow OB, Conbole ML, et al. Association between dietary nutrient composition and the incidence of cirrhosis or liver cancer in the United States population [J]. *Hepatology*, 2009, 50(1): 175–184.
- [33] Cheng Z, Hu J, King J, et al. Inhibition of hepatocellular carcinoma development in hepatitis B virus transfected mice by low dietary casein [J]. *Hepatology*, 1997, 26(5): 1351–1354.
- [34] Liu Y, Yang W, Vopham T, et al. Plant-based and animal-based low-carbohydrate diets and risk of hepatocellular carcinoma among US men and women [J]. *Hepatology*, 2021, 73(1): 175–185.
- [35] Moazzen S, Dolatkhan R, Tabrizi JS, et al. Folic acid intake and folate status and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt A): 1926–1934.
- [36] 周瑞芬, 陈晓玲, 兰秋野, 等. 膳食叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 摄入量与原发性肝癌关系的病例对照研究 [J]. *热带医学杂志*, 2016, 16(1): 5–9.
- Zhou RF, Chen XL, Lan QY, et al. Dietary intake of folate, vitamin B₆, vitamin B₁₂ and risk of primary liver cancer in a case-control study [J]. *Journal of Tropical Medicine*, 2016, 16(1): 5–9.
- [37] Persson EC, Schwartz LM, Park Y, et al. Alcohol consumption, folate intake, hepatocellular carcinoma, and liver

- disease mortality[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(3):415–421.
- [38] Moreno FS, Wu TS, Naves MMV, et al. Inhibitory effects of beta-carotene and vitamin A during the progression phase of hepatocarcinogenesis involve inhibition of cell proliferation but not alterations in DNA methylation [J]. *Nutr Cancer*, 2002, 44(1):80–88.
- [39] Bast A, van der Plas RM, van den Berg H, et al. Beta-carotene as antioxidant[J]. *Eur J Clin Nutr*, 1996, 50 (Suppl 3):S54–S56.
- [40] Lan QY, Zhang YJ, Liao GC, et al. The association between dietary vitamin A and carotenes and the risk of primary liver cancer: a case-control study[J]. *Nutrients*, 2016 8(10):624.
- [41] Zhang W, Shu XO, Li H, et al. Vitamin intake and liver cancer risk: a report from two cohort studies in China[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(15):1173–1181.
- [42] Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, et al. Vegetable, fruit and antioxidant nutrient consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study in Japan[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(1):181–184.
- [43] Ju J, Picinich SC, Yang Z, et al. Cancer-preventive activities of tocopherols and tocotrienols [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(4):533–542.
- [44] Yang CS, Luo P, Zeng Z, et al. Vitamin E and cancer prevention: studies with different forms of tocopherols and tocotrienols[J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(4):365–389.
- [45] Yi BQ, Titze J, Rykova M, et al. Effects of dietary salt levels on monocytic cells and immune responses in healthy human subjects: a longitudinal study[J]. *Transl Res*, 2015, 166(1):103–110.
- [46] Fogarty AW, Lewis SA, McKeever TM, et al. Is higher sodium intake associated with elevated systemic inflammation? A population-based study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(6):1901–1904.
- [47] Sun M, Cui H, Liang M, et al. Perceived dietary salt intake and the risk of primary liver cancer: a population-based prospective study[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2020, 33(6):833–840.
- [48] Hartwig A. Role of magnesium in genomic stability [J]. *Mutat Res*, 2001, 475(1–2):113–121.
- [49] Shahi A, Aslani S, Ataollahi M, et al. The role of magnesium in different inflammatory diseases[J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(4):649–661.
- [50] Shah SC, Zhu X, Dai Q, et al. Magnesium intake is associated with a reduced risk of incident liver cancer, based on an analysis of the NIH-American Association of Retired Persons(NIH-AARP) Diet and Health Study prospective cohort[J]. *Am J Clin Nutr*, 2021, 113(3):630–638.
- [51] Zhong GC, Peng Y, Wang K, et al. Magnesium intake and primary liver cancer incidence and mortality in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(6):1577–1586.
- [52] Hann HW, Stahlhut MW, Blumberg BS. Iron nutrition and tumor growth: decreased tumor growth in iron-deficient mice[J]. *Cancer Res*, 1988, 48(15):4168–4170.
- [53] Ma X, Yang Y, Li HL, et al. Dietary trace element intake and liver cancer risk: results from two population-based cohorts in China[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(5):1050–1059.
- [54] Finley JW, Johnson PE, Johnson LK. Sex affects manganese absorption and retention by humans from a diet adequate in manganese[J]. *Am J Clin Nutr*, 1994, 60(6):949–955.