

大豆异黄酮摄入对乳腺癌发病风险影响的荟萃分析

任国峰, 杨俊峰, 王 萌, 黄忆明

(中南大学 公共卫生学院, 湖南 长沙 410078)

摘要:通过荟萃分析研究饮食摄入大豆异黄酮对妇女乳腺癌发病风险的影响。以“大豆异黄酮”、“大豆”、“植物雌激素”和“乳腺癌”为主题词及关键词,联合检索1996年1月至2011年12月Medline、Pubmed、Embase、CNKI和万方数据库发表的有关文献。纳入文献限于队列研究和巢式病例对照研究。使用RevMan软件进行效应值的合并和异质性检验,使用Stata12.0统计软件进行Meta回归,并通过漏斗图和Egger回归计算发表偏倚。研究共纳入16篇文献,包括6159名乳腺癌病例。通过比较最高摄入组和最低摄入组乳腺癌的发病风险,大豆异黄酮能够使绝经后妇女乳腺癌发病风险降低20% (合并RR=0.80, 95% CI:0.71~0.91; $I^2=34\%$, $P=0.17$),对绝经前妇女乳腺癌发病风险的影响不具有统计学意义;大豆异黄酮能降低亚洲人群乳腺癌发病风险 (合并RR=0.82, 95% CI:0.70~0.96; $I^2=23\%$, $P=0.26$),但是对欧美人群乳腺癌发病风险的影响不具有统计学意义 (合并RR=0.98, 95% CI:0.90~1.08; $I^2=33\%$, $P=0.14$)。表明饮食摄入大豆异黄酮可降低绝经后妇女乳腺癌的发病风险,对于亚洲妇女作用尤其明显。

关键词:大豆异黄酮;乳腺癌;荟萃分析

中图分类号:R151.3

文献标识码:A

文章编号:1000-9841(2012)05-0817-05

Meta Analysis for Soybean isoflavones Intake and the Risk of Breast Cancer

REN Guo-feng, YANG Jun-feng, WANG Meng, HUANG Yi-ming

(School of Public Health, Central South University, Changsha 410078, Hunan, China)

Abstract: To study the association between soybean isoflavones intake and the risk of breast cancer by conducting Meta analysis. Using the key words, soybean isoflavones, soy, phytoestrogen, in combination with breast cancer, the databases of the Medline, Pubmed, Embase, CNKI and Wanfang from January 1996 to December 2011 were searched. The epidemiological studies met the inclusion criteria, and extracted data using a standardized form were selected. The cohort study and nested case-control study were included only. The analysis of combine RR/OR and homogeneity was performed using Review Manager. Meta-regression was conducted by Stata12.0, and the funnel plot and the Egger's test were adopted to examine the potential publication bias. A total of sixteen studies met the inclusion criteria and were included, with the cases number of 6159. Compared the highest with the lowest intake, soybean isoflavones intake significantly reduced the breast cancer risk by 20% in post-menopausal women (pooled RR=0.80, 95% CI:0.71-0.91; $I^2=34\%$, $P=0.17$), but it had no significance association in pre-menopausal women. The protective effect of soy isoflavones was observed only among studies conducted in Asian women (pooled RR=0.82, 95% CI:0.70-0.96; $I^2=23\%$, $P=0.26$), but not in western women (pooled RR=0.98, 95% CI:0.90-1.08; $I^2=33\%$, $P=0.14$). Results suggest soybean isoflavones intake could reduce the risk of breast cancer in post-menopausal women, especially for Asian women.

Key words: Soybean isoflavones; Breast cancer; Meta analysis

乳腺癌是全球女性最常见的肿瘤和首要的肿瘤死亡原因,年龄标化发病率为100/10万,病死率25/10万,3/4发生在绝经后的女性^[1]。近年来乳腺癌发病率在全世界范围内呈逐年上升趋势,但流行病学研究发现不同国家和地区之间存在着差异,中国、日本及一些亚洲国家的乳腺癌死亡率较美国及欧洲国家低^[2]。中国是乳腺癌发病率增长最快的国家之一,且发病年龄呈逐渐年轻化的趋势^[3]。这提示膳食构成和饮食习惯很有可能影响人群乳腺癌的发病风险^[4]。传统的东亚居民膳食中富含

大豆制品,大豆异黄酮(soybean isoflavones)是植物雌激素的一大类,广泛存在于大豆及其制品中,具有广泛的生物学效应。已有研究显示,增加大豆异黄酮的摄入可降低体内类固醇激素水平,从而可能降低乳腺癌的发病危险^[5]。但也有报道提出乳腺癌的发病率与食用富含异黄酮的大豆没有关系^[6]。这些研究结果存在较大差异,至今难以获得可信度较高、较为统一的结论。本研究旨在运用荟萃分析(Meta分析)探讨饮食摄入大豆异黄酮对乳腺癌发病风险的影响。

收稿日期:2012-06-15

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30500407)。

第一作者简介:任国峰(1973-),男,副教授,主要从事营养与慢性疾病预防研究。E-mail:renguofeng@csu.edu.cn。

1 材料与方法

1.1 资料来源

以“大豆异黄酮(isoflavones)”、“大豆(soy)”, “植物雌激素(phytoestrogen)”和“乳腺癌(breast cancer)”为主题词及关键词联合检索 Medline、Pubmed、Embase、CNKI 和万方中文数据库,收集国内外近 16 年来(1996 年 1 月~2011 年 12 月)公开发表的大豆异黄酮和乳腺癌发病风险的有关文献。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:①观察终点是乳腺癌的发生,而非复发;②各文献研究假设及研究方法相似,数据完整,对大豆异黄酮的摄入量、血清水平或尿液水平等有具体的说明;③有“病例数和队列人数/人年数”或“病例组和对照组人数”,且文中直接提供或者有足够的数据计算 RR 值或 OR 值及其 95% 可信区间;④汇总后的结果可以用相应的统计学指标表达;⑤各个研究之间不能直接相关,对于重复研究数据的文献,仅选择其中最新且规模最大的一篇;⑥仅纳入前瞻性研究,即队列研究和巢式病例对照研究。

排除标准包括重复发表,乳腺癌复发研究,数据不完整、未提供摄入量或者暴露水平而无法利用的文献,不能提取可供统计分析的数据、无法计算 RR/OR 值的研究,未对混杂因素进行校正和处理的研究等。

1.3 大豆异黄酮摄入水平的估计

大豆异黄酮的摄入水平主要通过通过对大豆或豆类食品的摄入量以及内暴露水平进行估计。如果原文直接提供了大豆异黄酮的摄入量,但单位不同,则将原始数据统一转换为“mg/d”;如果文中提

供的是一定时间内食用豆类食品的次数,则统一转换为“次/周”估计摄入量。还有部分文献提供了大豆异黄酮及其代谢产物(染料木黄酮, genistein; 大豆素, daidzein)的内暴露水平,即血清、血浆、尿液含量,则通过其估计大豆异黄酮的摄入水平。

1.4 统计分析

按 Meta 分析的要求整理数据,建立数据库,并核校数据。采用优势比 Q 检验法,对研究资料进行齐性检验,如一致性较好($P > 0.10$),采用固定效应模型进行分析;否则认为各研究间存在异质性,采用随机效应模型(D-L 法)进行分析。通过荟萃分析专用软件 RevMan 5.1 进行统计分析,计算 RR 值或 OR 值及其 95% CI,并绘制森林图。运用亚组分析来评估研究中绝经状态等各种因素的影响,对于异质性较大的合并分析,则根据可能导致异质性产生的因素通过 Stata 12.0 统计软件采用 REML 法建立多个协变量 Meta 回归模型。采用漏斗图和 Egger 直线回归法估计发表偏倚。

2 结果与分析

2.1 文献检索概况及信息提取

根据文献纳入与排除标准,共检索出符合入选标准的文献 16 篇,全部为国外文献。10 篇为队列研究(cohort study),6 篇为巢式病例对照研究(nested case-control study, NECC)。纳入文献发表时间为 1999 年至 2009 年,共包括 6 159 名乳腺癌病例,各项前瞻性研究的随访时间平均为 7.5 年(范围:1.6~13 年),亚洲人群的大豆异黄酮摄入量大多高于西方人群的摄入量。各项研究的基本特征见表 1。

表 1 大豆异黄酮摄入与乳腺癌发病风险相关研究文献的基本特征

Table 1 Characteristics of 16 studies selected for analysis

资料来源 Data sources	国家 Country	研究类型 Study type	对象数量 Number		随访时间(年) Follow-up time(year)	摄入水平的对比 Comparison of intake
			病例 Case	队列/对照 Cohort/Control		
Key 1999	日本	cohort	427	34759	12	豆类食品(豆腐)摄入量 5 次/周: 1 次/周
Horn-Ross 2002	美国	cohort	711	111526	2	染料木黄酮摄入量 Q5: Q1 1.1 mg/d: 0.29 mg/d
Yamamoto 2003	日本	cohort	179	21852	9.6	大豆异黄酮摄入量 Q4: Q1 25.3 mg/d: 6.9 mg/d
Keinan-Boker 2004	荷兰	cohort	280	15555	5.2	大豆异黄酮摄入量 Q4: Q1 0.77 mg/d: 0.19mg/d
Touillaud 2006	法国	cohort	402	26868	4.2	大豆异黄酮摄入量 36-112 mg/d: 1-22mg/d

续表 1

资料来源 Data sources	国家 Country	研究类型 Study type	对象数量 Number		随访时间(年) Follow-up time(year)	摄入水平的对比 Comparison of intake
			病例 Case	队列/对照 Cohort/Control		
Nishio 2007	日本	cohort	145	30454	7.6	豆类食品(豆腐)摄入量 ≥3 次/周: <1 次/周
Travis 2008	英国	cohort	585	37643	7.4	大豆异黄酮摄入量 ≥20 mg/d: <10 mg/d
Wu 2008	新加坡	cohort	629	35303	10	大豆异黄酮摄入量 ≥10.6: <10.6(mg/1000kcal)
Hedelin 2008	瑞典	cohort	1014	45448	13	大豆异黄酮摄入量 Q4: Q1
Lee 2009	中国	cohort	592	73223	7.4	大豆异黄酮摄入量 Q5: Q1 ≥44.2 mg/d: ≤15.9 mg/d
Tonkelaar 2001	荷兰	NECC	88	268	9	尿染料木黄酮水平 Q3: Q1
Grace 2004	英国	NECC	92	181	7	血清染料木黄酮水平 Q3: Q1 7.7 ng/mL: 5.0 ng/mL
Verheus 2007	荷兰	NECC	383	383	6.5	血浆染料木黄酮水平 Q3: Q1
Ward 2008	欧洲	NECC	237	952	9.5	血清大豆异黄酮高水平: 低水平
Iwasaki 2008	日本	NECC	144	288	10.6	血浆大豆素水平 Q4: Q1
Goodman 2009	美国	NECC	251	462	1.6	尿大豆异黄酮水平 75th: 25th

2.2 大豆异黄酮摄入与乳腺癌发病风险的关系

经过合并分析,大豆异黄酮高摄入组相对于低摄入组其乳腺癌发病风险降低了 7%(合并 RR = 0.93,95% CI:0.85-1.01;I² = 46%,P = 0.02),见图 1。将队列研究和巢式病例对照研究分开进行合并

分析发现,队列研究结果具有统计学意义(合并 RR = 0.91,95% CI:0.84 ~ 0.99;I² = 25%,P = 0.21),但巢式病例对照结果没有统计学意义(合并 OR = 0.92,95% CI:0.77 ~ 1.10;I² = 63%,P = 0.02),且后者的异质性相对于前者较大。

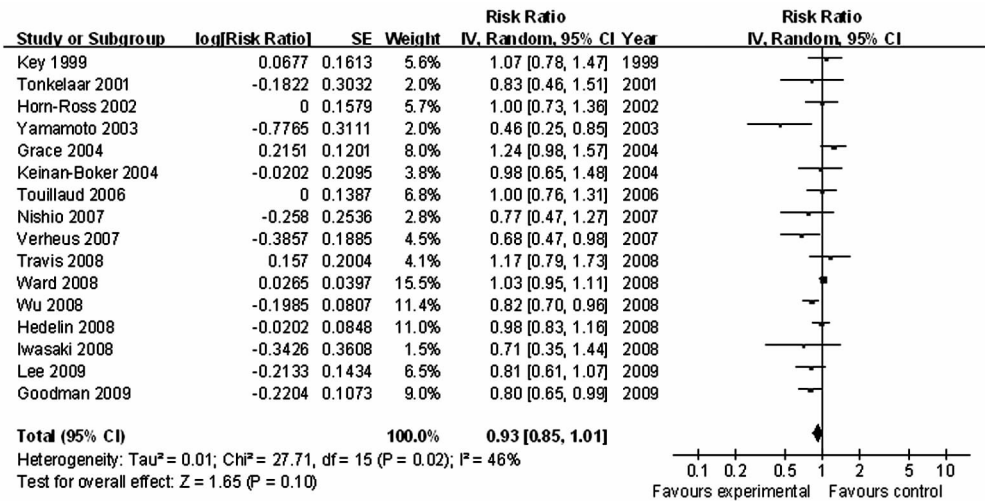


图 1 大豆异黄酮摄入和乳腺癌发病风险关系的森林图

Fig. 1 The forest graph of the association between soybean isoflavones intake and the risk of breast cancer

根据绝经状态分期、随访时间、人群特点、摄入量的估计方式(食物或血清水平)进行亚组分析发现(表 2),大豆异黄酮摄入能够降低绝经后妇女乳腺癌发病风险 20%(合并 RR = 0.80,95% CI:0.71 ~ 0.91),但对绝经前妇女乳腺癌发病风险的影响不具有统计学意义(合并 RR = 1.04,95% CI:0.91 ~ 1.19)。在亚洲妇女中,高摄入组相对于低摄入

组的乳腺癌发病风险降低了 18%(合并 RR = 0.82, 95% CI:0.70 ~ 0.96),但是对欧洲妇女乳腺癌发病风险的影响没有统计学意义(合并 RR = 0.98,95% CI:0.90 ~ 1.08)。此外,摄入量估计方式的亚组分析显示,通过食物估计摄入量的亚组结果具有统计学意义(合并 RR = 0.91,95% CI:0.84 ~ 0.99),但内暴露组的结果不具有统计学意义,且存在一定异

质性(合并 $RR = 0.92$, 95% $CI: 0.77 \sim 1.10$; $I^2 = 63\%$, $P = 0.02$)。其他亚组间结果比较未发现有显著差异。

2.3 Meta 回归

通过比较合并分析结果的异质性发现,大豆异黄酮研究的合并结果存在一定异质性,需进一步进

行 Meta 回归。由于并非所有的研究都针对绝经期进行了分组,所以没有将绝经分期作为影响因素纳入 Meta 回归,具体选择的影响因素和分析结果见表 3。Meta 回归方程中所有影响因素的 P 值均大于 0.05,研究的异质性有所下降(I^2 从 46% 降至 37%)。

表 2 大豆异黄酮摄入对乳腺癌发病风险影响的亚组分析

Table 2 Subgroup analysis of effect of soybean isoflavones intake on the risk of breast cancer

组别 Group	数量 Number	RR/OR (95% CI)	I^2	P
研究类型				
队列	10	0.91 (0.84-0.99)	25%	0.21
巢式病例对照	6	0.92 (0.77-1.10)	63%	0.02
绝经状态				
绝经前	7	1.03 (0.90-1.18)	0%	0.55
绝经后	7	0.80 (0.71-0.91)	34%	0.17
研究地域				
亚洲	6	0.82 (0.70-0.96)	23%	0.26
欧美	10	0.98 (0.90-1.08)	33%	0.14
病例数量				
>300	8	0.91 (0.84-0.99)	21%	0.26
<300	8	0.91 (0.77-1.08)	58%	0.02
随访时间				
>8	7	0.92 (0.80-1.05)	55%	0.04
<8	9	0.93 (0.81-1.07)	42%	0.09
摄入量估计方式				
内暴露水平	6	0.92 (0.77-1.10)	63%	0.02
食物摄入量	10	0.91 (0.84-0.99)	25%	0.21

表 3 Meta 回归 (REML 法) 结果

Table 3 Result of Meta-regression with REML method

Meta 回归的因素 Regressor variables	t	$P > t $	原始 I^2	Primary I^2	回归后 I^2	I^2 after regression
研究类型 (Cohort, NECC)	-0.28	0.786				
发表时间	1.02	0.333				
研究地区 (亚洲, 欧美)	-1.80	0.102	46%			37%
病例数 (<300 例, >300 例)	0.05	0.960				
随访时间 (<8 年, >8 年)	0.42	0.685				

2.4 发表偏倚

本次 Meta 分析采用了漏斗图定性判断和 Egger 回归方法定量计算可能存在的发表偏倚。漏斗图采用 RR 与标准误 (SE) 倒数的比值,见图 2。通过

漏斗图可以发现,各研究的漏斗图中的散点基本对称。通过 Egger 回归法计算的 P 值为 0.098,说明 16 篇纳入文献存在发表偏倚的可能性很小。

3 讨论

大豆异黄酮作为植物雌激素的一种,其抗肿瘤作用一直被各国学者关注,多数流行病学研究认为其可能降低乳腺癌的发病率。2010 年,封传悦等^[7]对 1999~2009 年 13 项大豆异黄酮摄入与乳腺癌发生风险的病例对照研究的分析结果显示,经常食用大豆的人群其乳腺癌的发病风险相比很少食用的人群降低了 21% ($RR = 0.79$, 95% $CI: 0.66 \sim 0.94$),但是其结果异质性较大 ($I^2 = 77.3\%$),且文中没有包括队列研究。本次荟萃分析针对队列研究和巢式病例对照研究等前瞻性研究,结果发现大

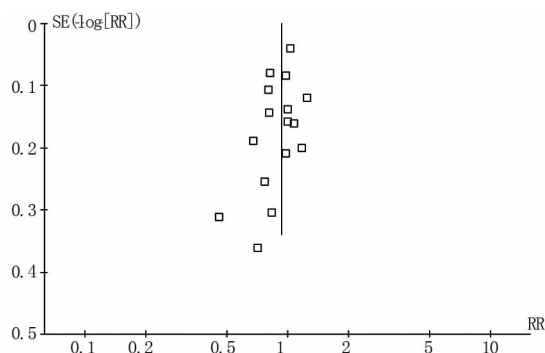


图 2 文献资料漏斗图

Fig. 2 The funnel plot of literature data

豆异黄酮可能对乳腺癌的发病率存在一定影响,将队列研究合并后发现大豆异黄酮高摄入组显著降低了乳腺癌发病率,且结果异质性较小($I^2 = 25\%$, $P = 0.21$)。亚组分析结果显示大豆异黄酮能够降低亚洲妇女乳腺癌的发病风险,对欧美国家的人群的影响没有统计学意义,这可能与两个地区人群的饮食结构不同,豆类食品摄入量存在一定差异有关,从纳入文献中查阅其数据发现,日本和中国大豆异黄酮摄入量比美国和荷兰等国家更高;也有可能是由于亚洲人群从小开始食用豆腐、豆浆等豆类食品,其暴露时间比欧美人群长。有流行病学研究曾就摄入豆类的时间长短对乳腺癌发病的影响进行调查发现,成年人越早食用豆类食物将更有可能避免乳腺癌的发生^[8]。本次研究还发现绝经状态也可能是大豆异黄酮对于乳腺癌发病影响的一个重要因素,大豆异黄酮能降低绝经后妇女乳腺癌发病率,但是对绝经前妇女的影响却不明显。这可能是由于大豆异黄酮的作用机制与妇女卵巢激素分泌水平和月经周期相关,其更容易作用于雌激素水平较低的绝经后妇女^[9]。

在本次文献检索过程中还发现一项合并 8 项食用富含大豆异黄酮食物对妇女乳腺影响的临床随机试验(clinical randomized trial, CRT), Meta 分析结果显示,大豆异黄酮对于绝经后的妇女的乳腺组织密度没有影响,但轻微增加了绝经前妇女的乳腺密度^[10]。由于食物对于癌症的影响是一个长期的过程,而大豆异黄酮对于乳腺癌发生的影响可能与长期或较早食用豆类食品有关,因此 CRT 对于这种关联的研究时间相对过短,相比流行病学长期的随访和干预,可能会存在一定缺陷。本次 Meta 分析纳入的大豆异黄酮对妇女乳腺癌发病影响的文献均为前瞻性研究,这样能够很大程度上减少选择偏倚和回顾偏倚。此外,除了 Horn-Ross 的队列选取的是教师以外,所有研究均为全人群资料,较好的避免了选择偏倚。本研究的主要局限性是将所有研究合并后存在一定的异质性,使得结果的可信性受到一定影响,且需要通过亚组分析来解释,不过通过绝经分期和研究地区两种亚组分析已经明显降低了研究的异质性。另外,有部分研究认为乳腺组织雌激素受体表达的差异也与大豆异黄酮作用于乳腺癌的发生有一定影响,因此以后还有必要对其进行进一步的分析和研究。

综上所述,饮食摄入大豆异黄酮可降低绝经后妇女乳腺癌的发病风险,对于亚洲妇女作用尤其明显,具有预防妇女乳腺癌的前景。

参考文献

- [1] 杨月欣,葛可佑. 牛奶及奶制品与癌症的关系 Meta 分析研究现状[J]. 营养学报,2010,32(5):425-432. (Yang Y X, Ge K Y. The current status about Meta-analyses of the relation between milk or its products and cancer[J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2010, 32(5):425-432.)
- [2] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2011, 61(2):69-90.
- [3] 郑莹,李德禄,向泳梅,等. 上海市区乳腺癌流行现状及趋势分析[J]. 外科理论与实践,2001,6(4):219-221. (Zheng Y, Li D L, Xiang Y M, et al. The status and trend of breast cancer incidence in Shanghai[J]. Journal of Surgery Concepts & Practice, 2001, 6(4):219-221.)
- [4] 陈君石,刘兆平,宋雁,等译. 食物、营养、身体活动和癌症预防[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2008:215-216. (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, eds. Chen J S, Liu Z P, Song Y, et al. trans. 2008. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective [M]. Beijing: Union Medical University Press, 2008:215-216.)
- [5] Kumar N B, Cantor A, Allen K, et al. The specific role of isoflavones on estrogen metabolism in premenopausal women[J]. Cancer, 2002, 94(4):1166-1174.
- [6] Ward H A, Kulhne G GC, Mulligan A A, et al. Breast, colorectal, and prostate cancer risk in the european prospective investigation into cancer and nutrition-norfolk in relation to phytoestrogen intake derived from an improved database[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2010, 91(2):440-448.
- [7] 封传悦,朱俊东. 大豆异黄酮摄入与乳腺癌发生风险的 Meta 分析[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2010,4(3):307-312. (Feng C Y, Zhu J D. Soy isoflavones intake and the risk of breast cancer; a Meta analysis[J/CD]. Chinese Journal of Breast Disease (Electronic Edition), 2010, 4(3):307-312.)
- [8] Thanos J, Cotterchio M, Boucher B A, et al. Adolescent dietary phytoestrogen intake and breast cancer risk (Canada) [J]. Cancer Causes & Control, 2006, 17(10):1253-1261.
- [9] Lu L J, Anderson K E, Grady J J, et al. Effects of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women; implications for breast cancer risk reduction[J]. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 1996, 5(1):63-70.
- [10] Hooper L, Madhavan G, Tice J A, et al. Effects of isoflavones on breast density in pre-and post-menopausal women; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Human Reproduction Update, 2010, 16(6):745-760.