

大豆异黄酮摄入与卵巢癌关系的 Meta 分析

沈丹萍, 王小平, 秦立强

(苏州大学 公共卫生学院, 江苏 苏州 215123)

摘要:检索了 PubMed、中国期刊网等中英文数据库中有关大豆异黄酮/豆制品与卵巢癌关系的病例对照研究和队列研究, 并进行 Meta 分析, 研究了大豆异黄酮摄入与卵巢癌发病风险的关系。经筛选, 最终有 6 篇研究纳入了 Meta 分析。与最低摄取水平比较, 最高摄取水平的合并相对危险度(RR)为 0.68(95% CI 0.49~0.94), 剂量-反应关系显示每摄取 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 大豆异黄酮可降低 1.7% 的发病风险。富含大豆异黄酮豆腐的合并 RR 为 0.61(0.44~0.85), 此 Meta 分析没有发现明显的发表偏倚。因此, 大豆异黄酮摄取可以降低卵巢癌发病风险。

关键词:大豆异黄酮; 豆腐; 卵巢癌; Meta 分析

中图分类号: R151.3

文献标识码: A

文章编号: 1000-9841(2013)06-0814-04

Isoflavones Intake and Risk of Ovarian Cancer: A Meta-Analysis of Epidemiological Study

SHEN Dan-ping, WANG Xiao-ping, QIN Li-qiang

(School of Public Health of Soochow University, Suzhou 215123, China)

Abstract: In order to investigate the relationship between isoflavones intake and the risk of ovarian cancer, case-control studies and cohort studies that observed the association of isoflavones/soyfood with ovarian cancer were searched by PubMed, CNKI and other databases. Meta-analysis was performed to calculate summary relative risk(RR). A total of 6 studies were included in the final analysis. The summary RR of ovarian cancer for the highest compared with the lowest isoflavones intake was 0.68 (95% CI 0.49-0.94). Dose-response analysis showed that every $1.0 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ increment in isoflavones intake was associated with a significant 1.7% reduction in ovarian cancer risk. The summary RR for bean curd was 0.61(0.44-0.85). There was no obvious publication bias in the Meta-analysis. The results demonstrated that isoflavones intake decreased the risk of ovarian cancer.

Key words: Isoflavone; Bean curd; Ovarian cancer; Meta-analysis

卵巢癌是常见女性恶性肿瘤之一, 全球每年约有 22 万新发病例, 约 14 万女性死于卵巢癌^[1]。在我国, 卵巢癌和宫颈癌、子宫体癌一样位居女性肿瘤发病的前 10 位, 其发病率为 $8.50/10^5$ ^[2]。由于卵巢癌的确切病因尚不明确, 早期症状也不明显, 因此研究其危险因素及其预防同样重要^[3]。除了激素水平、口服避孕药等因素外, 近年来的流行病学研究开始关注包括饮食和营养素在内的生活方式对卵巢癌发病的影响。大豆异黄酮是大豆中主要的植物化学物, 主要有金雀异黄素、大豆黄素以及它们与葡萄糖苷等的结合形式。大豆异黄酮具有抗氧化和抗肿瘤活性^[4-5], 但是大豆制品(如豆腐)以及大豆异黄酮和肿瘤发生的流行病学证据并不一致, 解决这种不一致的方法之一是对同类流行病学资料进行 Meta 分析。以往的 Meta 分析已经证实摄取大豆异黄酮能预防乳腺癌、结肠癌、肺癌、胃

癌和内分泌相关的妇科肿瘤^[6-10]。在内分泌相关妇科肿瘤的 Meta 分析中, 只有 4 篇(3 篇以大豆异黄酮为暴露因素, 另一篇暴露因素为豆腐)卵巢癌的资料^[11-14], 因此无法单独分析。本文则进一步收集资料, 用 Meta 分析的方法单独探讨大豆异黄酮在卵巢癌发病中的作用, 为卵巢癌的防治提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 文献检索

以主题词、关键词“soy, soyfood, isoflavones, phytoestrogen, daidzein, genistein”作为暴露因素; “ovarian cancer”作为研究结局, 搜索 PubMed、Medline 和 Embase 数据库, 并用以上搜索词相应的中文在中国期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库搜索国内研究文献和学位论文, 截止日期为 2013 年 4 月 1 日。

收稿日期: 2013-05-09

基金项目: 国家自然科学基金(81273067); “东吴学者计划”高层次人才项目(R5139001)。

第一作者简介: 沈丹萍(1989-), 女, 硕士, 主要从事营养相关性疾病的研究。E-mail: shendanping0602@hotmail.com。

通讯作者: 秦立强(1970-), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事营养相关性疾病的研究。E-mail: qinliqiang@suda.edu.cn。

为了防止遗漏,浏览检索到的文章所列的参考文献。

1.2 纳入标准

入选的研究需符合以下标准:(1)研究设计为病例对照研究和队列研究;(2)暴露因素为摄取大豆异黄酮和大豆制品,本 Meta 分析包括大豆制品是因为大豆异黄酮主要存在于大豆制品中,大豆异黄酮和大豆制品的摄取量呈正相关^[11];(3)同一研究被重复报道时,选择样本含量大的文献;(4)提供了大豆制品、大豆异黄酮与卵巢癌发病危险之间的比值比(OR)或者相对危险度(RR)以及 95% 可信区间(CI),或者所提供数据能够计算 OR/RR 和 95% CI;(5)选择最大程度调整混杂因素的数据纳入分析。

1.3 统计分析

由于无统一的分层标准,因此提取每篇研究中最高摄入水平与最低摄入水平相比较的 RR/OR 和 95% CI。由于卵巢癌的发病率很低,可以认为病例对照研究的 OR 接近队列研究的 RR 值,最终合并值以 RR 表示。合并 RR 值采用 STATA11.0 软件(StataCorp LP, College Station, TX)的 metan 命令计

算并绘制森林图。各研究结果之间的异质性采用 Q 检验分析,Q 检验服从卡方分布。 $P>0.1$ 判断为无异质性,采用固定效应模型,否则采用随机效应模型。另外,还进行了剂量-反应关系分析^[15]、分层分析和灵敏度分析。剂量-反应关系分析采用 STATA11.0 软件的 GLST 命令计算。发表偏倚除了绘制漏斗图直观判断,还进行 Begg's 检验和 Egger's 检验。

2 结果与分析

2.1 纳入文献的特征

共检索到 407 篇文献,392 篇文献通过浏览题目和摘要而予以排除。对 15 篇相关的文献全文阅读,依据纳入标准进行筛选。8 篇文献研究的是其他因素(没有提供可供分析的大豆制品、大豆异黄酮的信息)对卵巢癌的影响;2 篇文献为同一个研究^[14,16],因此按纳入标准剔除其中 1 篇^[16]。最终对 6 个研究进行 Meta 分析^[11-14,17-18](表 1),其中 3 篇是病例对照研究,3 篇是队列研究;2 篇研究人群来自亚洲,4 篇来自欧美。

表 1 纳入 Meta 分析的文献的基本情况

Table 1 Characteristics of studies selected for Meta-analysis

研究设计 Design of study	作者 Author	发表时间 Year	国家 Country	病例/对照(人数) Case/Control (population)		大豆异黄酮摄入量 Isoflavones intake	RR/OR	95% CI
病例对照研究 Case control study	Bandera	2011	新西兰 New Zealand	205	390	$<71.8 \text{ vs } \geq 497.98 \mu\text{g} \cdot 1000 \text{ kcal}^{-1}$	0.88	0.53 ~ 1.46
	Rossi	2008	意大利 Italy	1031	2411	$>32.5 \text{ vs } <12.8 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$	0.51	0.37 ~ 0.69
	Zhang	2004	中国 China	254	652	$>32.8 \text{ vs } <11.6 \text{ mg}$	0.51	0.31 ~ 0.85
队列研究 Cohort study	Hedelin	2011	瑞士 Switzerland	163	47140	$>36 \text{ vs } <0.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1} \cdot \text{MJ}^{-1}$	1.26	0.79 ~ 2.01
	Chang	2007	美国 USA	280	97275	$>3 \text{ vs } \leq 0.7 \text{ mg}$	0.56	0.33 ~ 0.96
	Sakauchi	2007	日本 Japan	77	65341	每天 * $\text{vs } \leq 1 \sim 2 \text{ 次/周}$	0.61	0.26 ~ 1.45

* 暴露因素为富含大豆异黄酮的豆腐。
* The exposure factor is tofu which is rich in isoflavones.

2.2 Meta 分析结果

在入选的 6 个研究中,5 个研究发现大豆异黄酮具有保护作用,其中 3 个具有统计学意义。由于存在异质性($Q=12.63, P=0.027$),所以选用随机效应模型进行分析,合并 RR 值为 0.68 (95% CI 0.49 ~ 0.94),显示大豆异黄酮摄取降低了 32% 的

卵巢癌发病风险(图 1)。3 个研究关注了豆腐对卵巢癌发病风险的影响,其 RR 值为 0.61 (0.44 ~ 0.85),同样表明豆腐摄取显著降低了卵巢癌的发病风险。分层分析显示大豆异黄酮的保护作用主要来自病例对照研究和亚洲的研究,大豆异黄酮主要成分的合并 RR 具有统计学意义(表 2)。

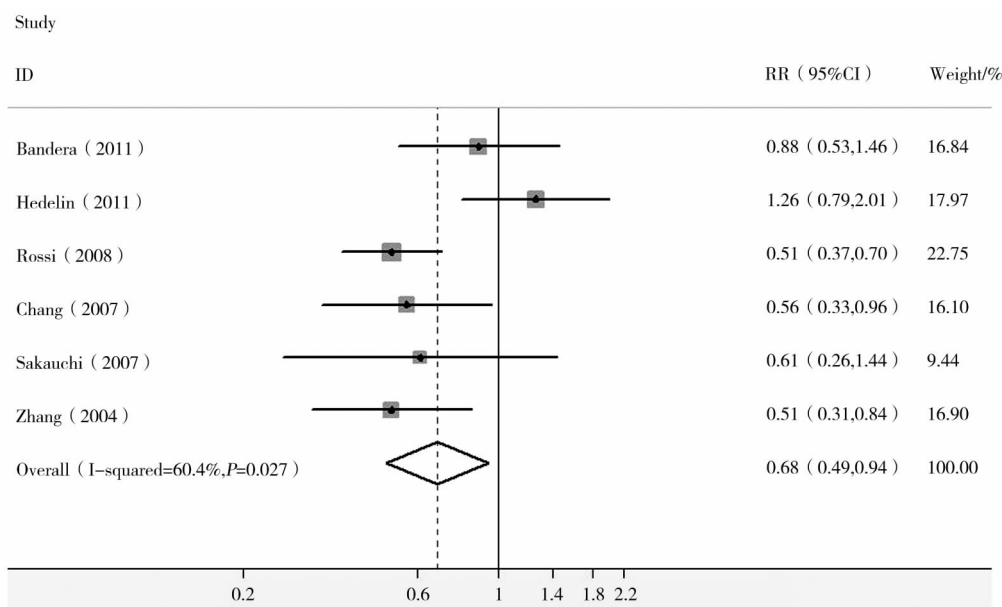


图1 大豆异黄酮与卵巢癌关系的森林图

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

表2 大豆异黄酮与卵巢癌关系的分层分析

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

分组 Group		文献数 Number	合并 RR Summary RR (95% CI)	异质性 P 值 P for heterogeneity	I ² / %
全部 Total		6	0.68 (0.49 ~ 0.94)	0.027	60.4
豆腐 Bean curd		3	0.61 (0.44 ~ 0.85)	0.484	0
研究设计 Design of study	病例对照研究 Case control study	3	0.57 (0.45 ~ 0.73)	0.174	42.8
	队列研究 Cohort study	3	0.79 (0.44 ~ 1.40)	0.059	64.6
地区 Area	亚洲 Asia	2	0.53 (0.35 ~ 0.82)	0.725	0
	欧美 Europe and America	4	0.74 (0.48 ~ 1.14)	0.009	73.9
成分 Composition	大豆异黄酮 Isoflavone	5	0.69 (0.48 ~ 0.99)	0.013	68.3
	金雀异黄酮 Genistein	3	0.67 (0.50 ~ 0.88)	0.257	26.4
	大豆黄素 Daidzein	3	0.69 (0.52 ~ 0.91)	0.422	0

2.3 剂量-反应关系分析

5 个以大豆异黄酮为暴露因素的研究提供的数据满足剂量-反应关系分析的要求,结果显示每增加一个单位的合并 RR 值为 0.983 (0.970 ~ 0.996), 即每增加 1 mg · d⁻¹大豆异黄酮摄取可以降低 1.7% 的卵巢癌发病风险,并具有统计学意义 ($P = 0.013$)。

2.4 灵敏度分析

每次去除一篇研究后再合并剩余的研究,效应值的变动范围在 0.64 (0.45 ~ 0.93) 和 0.74 (0.51 ~ 1.06) 之间。除了权重最大的研究^[14]外,其他研究对合并 RR 值的影响不大。

2.5 发表偏倚的检验

漏斗图没有发现明显的不对称, Begg's 和 Egger's 检验 P 值分别是 0.57 和 0.28,说明没有发

表偏倚。

3 讨论

由于缺少随机对照试验的证据,因此对现有的观察流行病学资料(病例对照研究、队列研究)进行 Meta 分析,能够提供更为可靠的结论。本文中 Meta 分析发现摄取大豆异黄酮能降低 32% 的卵巢癌的发病风险,并呈剂量依赖关系。豆腐是最为常见的豆制品,含有丰富的大豆异黄酮,虽然目前只有 3 个相关的研究,但摄取豆腐能降低 39% 的发病风险。

本文中 Meta 分析没有发现明显的发表偏倚,亚组分析和灵敏度分析也表明结论比较可靠。除了在研究数量上更新了 Myung 等^[10]的分析,本研究还计算了豆腐消费与卵巢癌发病风险的关系,并分析了大豆异黄酮摄取与卵巢癌发病风险的剂量反应

关系。当然,本次 Meta 分析纳入文献仍然比较少,需要更多的设计完善的流行病学研究进一步验证所得结论。另外,病例对照研究容易产生回顾偏倚和选择偏倚,这可能是病例对照研究和队列研究分层后结果不一致的原因之一。在分层分析中,我们还发现亚洲人群摄取大豆异黄酮能更为有效地预防卵巢癌,这可能是由于亚洲人群和欧美人群摄入量的差别所致,Zhang 等^[11]所观察的中国人群的最高摄入量是 $11.6 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,而 Rossi 等^[14]所研究的意大利人群最高摄入量也仅为 $32.5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$,Chang 等^[12]在美国加利福尼亚的研究中人群的最高摄入量也只有 $3.0 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,由此可见欧美国家的最高摄入量都远低于亚洲国家的最低摄入量。

由于大豆异黄酮与雌激素分子结构相似,在不同的体内激素条件下既可表现为弱雌激素活性,又可表现为抗雌激素活性,因此是一种理想的选择性雌激素受体调节器。芬兰的全国性调查发现服用雌二醇-孕酮的女性增加了卵巢癌的发病风险($\text{RR } 1.21, 1.06 \sim 1.37$)^[19]。健康女性补充大豆类食物一个生理周期,雌二醇降低了 25%,孕酮降低了 45%^[20]。因此,大豆/大豆异黄酮可能通过调节女性激素水平从而预防卵巢癌。Hwang 等^[21]用卵巢癌细胞 BG-1 证实了金雀异黄素抑制雌二醇刺激的细胞增殖。Ouyang 等^[22]把金雀异黄素加入人卵巢癌细胞 HO-8910 中,发现 G2/M 期阻滞和细胞凋亡,细胞凋亡与降低 Bcl-2/Bax 和 Bcl-xL/Bax 和 Akt 磷酸化等有关。

总之,目前的流行病学证据支持摄取大豆异黄酮(富含大豆异黄酮的豆腐)降低了卵巢癌的发病风险。本文结论需要进一步的流行病学研究和随机对照试验加以验证,并进一步探讨大豆异黄酮预防卵巢癌的机制。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] 郑荣寿, 张思维, 吴良有, 等. 中国肿瘤登记地区 2008 年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(1): 1-12. (Zheng R S, Zhang S W, Wu L Y, et al. Report of incidence and mortality from China Cancer Registries in 2008[J]. China Cancer, 2012, 21(1): 1-12.)
- [3] Hunn J, Rodriguez G C. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology[J]. Clinical Obstetrics and Gynecology, 2012, 55(1): 3-23.
- [4] 徐春华, 张治广, 谢明杰. 大豆异黄酮的抗氧化和抗肿瘤活性研究[J]. 大豆科学, 2010, 29(5): 870-873. (Xu C H, Zhang Z G, Xie M J. Research on antioxygenic and antitumor activities of soybean isoflavones[J]. Soybean Science, 2010, 29(5): 870-873.)
- [5] Li Y, Kong D, Bao B, et al. Induction of cancer cell death by isoflavone; the role of multiple signaling pathways[J]. Nutrients, 2011, 3(10): 877-896.
- [6] 任国峰, 杨俊峰, 王萌, 等. 大豆异黄酮摄入对乳腺癌发病风险影响的荟萃分析[J]. 大豆科学, 2012, 31(5): 817-821. (Ren G F, Yang J F, Wang M, et al. Meta analysis for soybean isoflavones intake and the risk of breast cancer[J]. Soybean Science, 2012, 31(5): 817-821.)
- [7] Yan L, Spitznagel E L, Bosland M C. Soy consumption and colorectal cancer risk in humans; a meta-analysis[J]. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2010, 19(1): 148-158.
- [8] Yang G, Shu X O, Chow W H, et al. Soy food intake and risk of lung cancer: evidence from the Shanghai women's health study and a meta-analysis[J]. American Journal of Epidemiology, 2012, 176(10): 846-855.
- [9] 童星, 李伟, 秦立强. 豆制品、豆腐和酱油摄入与胃癌关系的 meta 分析[J]. 中华预防医学杂志, 2010, 44(3): 215-220. (Tong X, Li W, Qin L Q. Meta-analysis of the relationship between soybean product consumption and gastric cancer[J]. Chinese Journal of Prevention Medicine, 2010, 44(3): 215-220.)
- [10] Myung S K, Ju W, Choi H J, et al. Soy intake and risk of endocrine-related gynecological cancer: a meta-analysis[J]. An International Journal of Obstetrics and Gynecology, 2009, 116(13): 1697-705.
- [11] Zhang M, Xie X, Lee A H, et al. Soy and isoflavone intake are associated with reduced risk of ovarian cancer in Southeast China[J]. Nutrition and Cancer, 2004, 49(2): 125-130.
- [12] Chang E T, Lee V S, Canchola A J, et al. Diet and risk of ovarian cancer in the California teachers study cohort[J]. American Journal of Epidemiology 2007, 165(7): 802-813.
- [13] Sakauchi F, Khan M M H, Mori M, et al. Dietary habits and risk of ovarian cancer death in a large-scale cohort study (JACC Study) in Japan[J]. Nutrition and Cancer, 2007, 57(2): 138-145.
- [14] Rossi M, Negri E, Lagiou P, et al. Flavonoids and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy[J]. International Journal of Cancer, 2008, 123(4): 895-898.
- [15] Greenland S, Longnecker M P. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis[J]. American Journal of Epidemiology, 1992, 135(11): 1301-1309.
- [16] Rossi M, Bosetti C, Negri E, et al. Flavonoids, proanthocyanidins, and cancer risk: a network of case-control studies from Italy[J]. Nutrition and Cancer, 2010, 62(7): 871-877.
- [17] Bandera E V, King M, Chandran U, et al. Phytoestrogen consumption from foods and supplements and epithelial ovarian cancer risk: a population-based case control study[J]. BMC Womens Health, 2011, 11: 40.
- [18] Hedelin M, Löf M, Andersson T M, et al. Dietary phytoestrogens and the risk of ovarian cancer in the women's lifestyle and health cohort study[J]. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2011, 20(2): 308-317.
- [19] Sarkar F H, Li Y. The role of isoflavones in cancer chemoprevention[J]. Frontiers in Bioscience, 2004, 9(5): 2714-2724.
- [20] Lu L J, Anderson K E, Grady J J, et al. Decreased ovarian hormones during a soy diet: implications for breast cancer prevention[J]. Cancer Research, 2000, 60(15): 4112-4121.
- [21] Hwang K A, Kang N H, Yi B R, et al. Genistein, a soy phytoestrogen, prevents the growth of BG-1 ovarian cancer cells induced by 17 β -estradiol or bisphenol A via the inhibition of cell cycle progression[J]. International Journal of Oncology, 2013, 42(2): 733-740.
- [22] Ouyang G, Yao L, Ruan K, et al. Genistein induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis of human ovarian cancer cells via activation of DNA damage checkpoint pathways[J]. Cell Biology International, 2009, 33(12): 1237-1244.