

• 临床研究 •

大豆异黄酮摄入与乳腺癌发生风险的 Meta 分析

封传悦 朱俊东

【摘要】 目的 探讨大豆异黄酮摄入与乳腺癌发生风险的关系。**方法** 应用 Meta 分析的方法,对近 10 年来国内外发表的关于大豆异黄酮摄入与乳腺癌发生风险的病例对照研究资料,以乳腺癌组与对照组大豆异黄酮摄入的优势比(OR)为效应指标,经一致性检验后进行 OR 合并,并进行偏倚评估。**结果** 符合入选标准的病例对照研究一共有 13 项,病例数 6328,对照数 8987。以进食大豆异黄酮的量分为常食组与偶食组,经 Meta 分析后,合并后 OR 为 0.79,经常食用大豆异黄酮人群乳腺癌发生风险低于不食或偶食者($Z=2.65, P=0.008$)。**结论** 大豆异黄酮摄入是乳腺癌发生的保护性因素,常进食者乳腺癌发生风险降低。

【关键词】 大豆异黄酮;乳腺肿瘤;Meta 分析

【中图分类号】 655.8

【文献标识码】 A

Soy isoflavones intake and the risk of breast cancer: a Meta analysis FENG Chuan-yue, ZHU Jun-dong. Department of Nutrition and Food Hygiene, Third Military Medical University, Chongqing Key Laboratory of Nutrition and Food Safety, Chongqing 400038, China

【Abstract】 Objective To study the correlation of soy isoflavones intake with the risk of breast cancer. **Methods** Meta analysis was adopted to analyze the case-control study the data on soy isoflavones intake and the risk of breast cancer published in the past 10 years. The odds ratio (OR) value of soy isoflavones intake in the breast cancer group and the control group was taken as the effect indicator. Consistency test was performed and publication bias was evaluated with combined OR of soy isoflavones intake. **Results** A total of 13 case-control studies met the inclusion criteria and were included, with the cases number of 6328 and the controls number of 8987. The Meta analysis of regular consumption of soy isoflavones and never or occasional consumption of soy isoflavones showed the combined $OR = 0.79$. The population of regular consumption of soy isoflavones had a lower risk of breast cancer than people who never or occasionally consume soy isoflavones ($Z=2.65, P=0.008$). **Conclusion** Soy isoflavone has a protective role in breast cancer, regular consumption of soy isoflavones can reduce the risk of breast cancer.

【Key words】 Soy isoflavones; Breast cancer; Meta analysis

1986 年美国一学者在做大豆胚芽制品时发现了大豆异黄酮,并对其组分进行了全面分析^[1]。大豆异黄酮(soy isoflavone, SIF)是一种能与雌激素受体结合、诱导产生弱雌激素样作用的植物化学物质,是大豆生长中形成的一类次生代谢产物,是一种非营养性成分。大豆经加工、微生物发酵或人体摄取后在肠道细菌葡萄糖苷酶的作用下,异黄酮的糖苷配基脱离,释放出有生物活性的三羟异黄酮(genistein, Gen),二羟异黄酮(daidzein, Dai)

和 6-甲氧基大豆素(glycitein)。近年来研究发现 SIF 具广泛的生物效应,能降低血脂,抗动脉粥样硬化,改善妇女更年期综合征,改善骨质疏松等。同时,众多研究表明,它是一种很有潜力的癌症化学预防剂。1990 年,美国国家癌症研究所(American Cancer Institute,ACI)根据它的功能作用,邀请有关专家对其抗癌效果进行研讨,结果表明大豆异黄酮是较佳抗癌防癌物质。饮食中每 20 克豆类食品中含大豆异黄酮 40 mg。自此以后,在全球范围内掀起了大豆异黄酮抗癌作用研究的热潮,目前有关大豆异黄酮膳食补充剂、保健品的报道也越来越多,上述产品的消费量也在逐年增加。

流行病学调查资料表明,居民豆制品的摄入量与乳腺癌发病率呈负相关,中国、日本等亚洲国家的乳腺癌死亡率较低,这与传统的东亚居民膳食中富含大豆制品是分不开的。另外,不少动物实验研究证实大豆异黄酮对乳腺癌的生长具有抑制作用。有关大豆异黄酮抗癌作用更多的证据是来自于体外细胞培养实验研究,研究证实大豆异黄酮通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡等多种途径发挥抗癌效应^[2]。近年较多文献报道了关于大豆类食品与乳腺癌发生关系研究,但尚无一致结论^[3]。笔者对近 10 年来国内外关于大豆异黄酮摄入乳腺癌发生风险相关文献进行 Meta 分析,对大豆异黄酮摄入与乳腺癌发生风险进行综合评价。

1 资料和方法

1.1 文献资料来源

利用 Medline、EMBASE 以及中文 CNKI 数据库对近 10 年来发表的关于大豆异黄酮与乳腺癌发生风险的国内外文献进行综合分析,大豆异黄酮是豆类食品中的有效成分,中英文关键词包括:三羟基异黄酮(genistein),大豆黄酮(daidzein),大豆(soy),豆腐(tofu),豆豉(natto),新鲜大豆(soybeans),膳食(diet),植物雌激素(phytoestrogens),乳腺癌(breast cancer)。所有检索文献根据 Meta 分析要求进行筛选分析。

1.2 文献资料入选标准

(1)1999~2009 年公开发表的有关大豆及豆制品摄入与乳腺癌关系的病例对照研究;(2)各文献研究方法相似,报告数据完整,有病例组和对照组的观察人数或阳性率等指标;(3)由于在所查到的文献中,对于豆类食物或豆制品摄入多少的标准不完全相同,但比较相近,我们根据文献的原始分组将豆类或豆制品的摄入量粗略分为经常摄入大豆异黄酮组和偶尔或不摄入大豆异黄酮组。(4)样本大小有明确规定;(5)资料有优势比(OR)及 95% CI 或可以转化为 OR 值及 95% CI;(6)汇总的结果可以用相应的统计指标表达。

1.3 统计学方法

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,采用固定效应模型进行分析;否则,采用随机效应模型(D-L 法)进行分析。采用 Meta 分析专用软件 RevMan4.2 进行统计分析。计算 OR 值及其 95%CI。

2 结果

2.1 文献检索概况及信息提取

根据文献入选标准,共检索符合入选标准的国内外文献 13 篇。其中国外文献 11 篇,国内文献 2 篇。所有研究均为病例对照研究。大豆异黄酮摄入情况以进食各类豆制品及豆类蛋白量或尿异黄酮排出量为标准,划分为常食及偶食。总病例数 6328 人,对照人数 8987 人,均为女性。其中正相关结论文献 10 篇(常进食大豆异黄酮可降低乳腺癌风险),负相关结论文献 3 篇(常进食大豆异黄酮不降低乳腺癌发生风险)。各项研究概况见表 1。

表 1 大豆异黄酮摄入与乳腺癌关系的相关研究文献总结

资料来源	常食		偶食		OR 值	95%CI
	病例数	总人数	病例数	总人数		
Dai, et al. 2001 年 ^[4]	1403	2911	56	104	0.80	0.54~1.18
Horn Ross, et al. 2001 年 ^[5]	173	380	931	2094	1.04	0.84~1.30
Den Tonkelaar, et al. 2001 年 ^[6]	27	117	31	117	0.83	0.46~1.51
Wu, et al. 2002 年 ^[7]	228	544	273	550	0.63	0.52~0.77
Linseisen, et al. 2004 年 ^[8]	123	456	155	483	0.78	0.59~1.04
Grace, et al. 2004 年 ^[9]	17	58	80	226	0.76	0.40~1.42
Hirose, et al. 2005 年 ^[10]	20	158	59	335	0.68	0.39~1.17
Shannon, et al. 2005 年 ^[11]	213	748	165	700	1.29	1.02~1.63
Kim, et al. 2008 年 ^[12]	48	125	108	167	0.34	0.21~0.55
Wu, et al. 2009 年 ^[13]	423	909	465	804	0.73	0.49~1.09
Cui, et al. 2007 年 ^[14]	364	753	345	734	1.06	0.86~1.29
Zhao, et al. 1999 年 ^[15]	163	363	102	167	0.52	0.36~0.75
Tao, et al. 2003 年 ^[16]	209	763	147	518	0.95	0.74~1.22

2.2 大豆异黄酮摄入与乳腺癌发生的关系

13 项研究均为病例对照研究,经合并分析以及一致性检验,13 项研究存在异质性,采用随机效应模型计算合并的 OR 为 0.79,95%CI 为 0.66~0.94,将各项研究的效应指标和合并的结果绘制森林图,可见各项研究的 OR 值和 95%CI 的分布情况。资料合并分析表明经常进食大豆异黄酮能够降低乳腺癌发生风险($P<0.01$,图 1)。

2.3 发表性偏倚

漏斗图是评价 Meta 分析发表性偏倚的工具。本研究文献发表性偏倚漏斗采用 OR 与标准误倒数的比值。漏斗图基本对称,无发表性偏倚(图 2)。

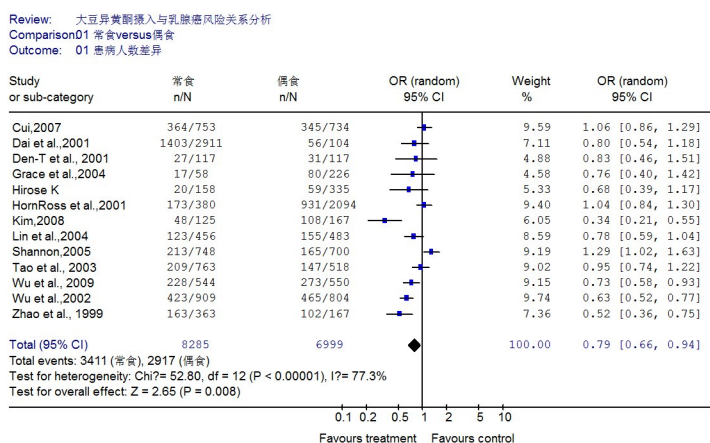


图 1 13 项研究 Meta 分析森林图

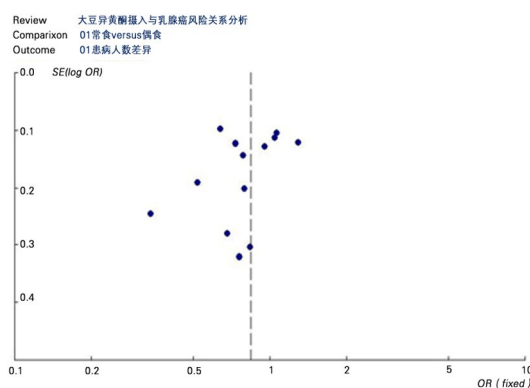


图 2 文献资料漏斗图

3 讨论

近年来,乳腺癌全球发病率呈不断增高趋势,在欧美国家乳腺癌发生居妇女恶性肿瘤第一位,包括中国在内的大多数亚洲国家乳腺癌发病率虽然也呈逐年增高趋势,但总体发生率明显低于欧美国家。根据流行病学研究发现,这可能与东西方人群在饮食上的差异有相关性,同时基础研究也发现豆类食品中主要成分大豆异黄酮具有抑制乳腺癌细胞生长和增殖的作用。因此有必要全面综合探讨人群中大豆异黄酮摄入与乳腺癌发生风险的关系。Meta 分析是应用特定的设计和统计学方法,对已有的具有相同研究目的的多个独立研究资料结果进行综合评价和定量合并分析的一系列过程,它可解决原始研究结果的不一致性,改善效应估计值,增强研究结果的统计学效力,以获得对某一研究问题客观全面且真实可靠的综合性结论。本研究按照 Meta 分析的要求及过程,对近 10 年来国内发表的有关豆类及其制品与乳腺癌的病例对照研究文献进行再分析和综合评价,从而找出豆类及其制品与乳腺癌的关系。

本研究采用随机效应模型合并原始数据后,OR 值为 0.79,95%CI 为 0.66~0.94。研究表明大豆异黄酮摄入是乳腺癌发生的保护性因素。经漏

斗图分析无发表性偏倚,经常进食豆类食品人群乳腺癌发生风险低于不进食或少进食的人群,两者差异有统计学意义($P < 0.01$),与目前多数流行病学研究相符,也与当前亚洲国家有较高的大豆异黄酮摄入,而较低的乳腺癌发生率相一致。陶梦华等^[16]对上海地区女性饮食因素与乳腺癌发生的风险病例对照研究发现新鲜豆类的摄入与乳腺癌发生有相关性,对乳腺癌的发生有保护作用。Wu 等^[3]对新加坡妇女来类食品摄入与乳腺癌关系研究中发现绝经后的妇女中豆类食品摄入量高能明显降低乳腺癌危险性,建议妇女每进进食含大豆异黄酮 10 mg 的豆制品,可以有效预防乳腺癌的发生。本研究与其他 Meta 分析一样存在一定的缺陷,文献中豆类食品或豆制品进食量并不能统一,不同文献所采用的标准不尽相同,使研究存在一定的复杂性,这也是本研究中存在较高异质性的原因,最好是能量化各类豆类及其制品的摄入量,如统一换算成异黄酮含量。另一方面,包括乳腺癌在内的各种恶性肿瘤均为多因素致病疾病,单纯大豆异黄酮这一单因素所起的作用可能有限。同时,对研究人群年龄、月经状态等与乳腺癌相关的因素未进行亚组分类,研究人群多为亚洲人,在不同人种中的意义尚有待于进一步深入研究,这些因素对结果均有不同程度的影响。因此,对大豆异黄酮摄入与乳腺癌关系的研究有待于更细致、深入的研究。

参考文献

- [1] 肖硕,王培玉,张玉梅. 大豆异黄酮与乳腺癌关系研究进展. 中国公共卫生,2008,24:530-531.
- [2] Kim SH, Kim SH, Kim YB, et al. Genistein inhibits cell growth by modulating various mitogen-activated protein kinases and AKT in cervical cancer cells. Ann N Y Acad Sci,2009,1171:495-500.
- [3] Wu AH, Koh WP, Wang R, et al. Soy intake and breast cancer risk in Singapore Chinese Health Study. Br J Cancer,2008,99:196-200.
- [4] Dai Q, Shu XO, Jin F, et al. Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai. Br J Cancer,2001, 85:372-378.
- [5] Horn Ross P, John EM, Lee M, et al. Phytoestrogen consumption and breast cancer risk in a multiethnic population. Am J Epidemiol,154:435-442.
- [6] Den Tonkelaar I, Keinan Boker L, Veer PV, et al. Urinary phytoestrogens and postmenopausal breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2001,10,223-228.
- [7] Wu AH, Wan P, Hankin J, et al. Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. Carcinogenesis,2002,23: 1491-1496.
- [8] Linseisen J, Piller R, Hermann S, et al. Dietary phytoestrogen intake and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. Int J Cancer,2004,110:284-290.
- [9] Grace PB, Taylor JI, Low YL, et al. Phytoestrogen concentrations in serum and spot urine as biomarkers for dietary phytoestrogen intake and their relation to breast cancer risk in European prospective investigation of cancer and nutrition-norfolk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2004,13:698-708.
- [10] Hirose K, Imaeda N, Tokudome Y, et al. Soybean products and reduction of breast cancer risk: a case-control study in Japan. Br J Cancer,2005,93:15-22.
- [11] Shannon J, Ray R, Wu C, et al. Food and botanical groupings and risk of breast cancer: a case-control study in shanghai,

China. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14: 81-90.

- [12] Kim MK, Kim JH, Nam SJ, et al. Dietary intake of soy protein and tofu in association with breast cancer risk based on a case-control study. Nutr Cancer, 2008, 60: 568-576.
- [13] Wu A H, Yu MC, Tseng CC, et al. Dietary patterns and breast cancer risk in asian American women. Am J Clin Nutr, 2009, 89: 1145-1154.
- [14] Cui XH, Dai Q, Tseng M, et al. Dietary patterns and breast cancer risk in the Shanghai Breast Cancer Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16: 1443-1448.
- [15] 赵扬冰, 史宗道, 刘立岷, 等. 成都地区女性乳腺癌危险因素的病例对照研究. 中华流行病学杂志, 1999, 20: 91-94.
- [16] 陶梦华, 金凡, 刘大可, 等. 饮食因素与女性乳腺癌危险性的病例对照研究. 中国肿瘤, 2003, 12: 78-82.

(收稿日期: 2010-03-08)

(本文编辑: 范林军)

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.