· 循证医学 ·

食管癌患者血清维生素 E 水平 meta 分析*

田亚兰[1], 尹延彦[2], 崔晗[1], 李莉[1], 王艳[1], 吕全军[1], 李文杰[1], 崔玲玲[1]

摘　要: 目的　了解食管癌患者血清维生素 E 水平, 为食管癌的防治及病因探索提供参考依据。**方法**　检索中国知网数据库、万方数据库、PubMed 数据库、Web of Science 数据库, 并辅以手工检索和文献追溯法收集 1980 年 1 月—2015 年 12 月公开发表的关于食管癌患者血清维生素 E 水平的相关文献; 采用 Stata 12.0 软件对纳入的文献进行 meta 分析。**结果**　最终纳入 9 篇文献(中文文献 7 篇, 英文文献 2 篇), 累计病例组患者 358 例, 对照组人群 538 例; meta 分析结果显示, 病例组食管癌患者血清维生素 E 水平较对照组人群低($SMD = -0.50$, 95% $CI = -0.65 \sim -0.36$, $P < 0.001$); 亚组分析结果显示, 国家为中国($SMD = -0.50$, 95% $CI = -0.67 \sim -0.33$)和其他国家($SMD = -0.51$, 95% $CI = -0.77 \sim -0.25$)、对照来源于社区($SMD = -0.54$, 95% $CI = -0.69 \sim -0.39$)、样本量 > 50 例($SMD = -0.56$, 95% $CI = -0.71 \sim -0.41$)、年龄匹配($SMD = -0.57$, 95% $CI = -0.72 \sim -0.42$)、测定方法为高效液相色谱法($SMD = -0.41$, 95% $CI = -0.59 \sim -0.24$)和其他方法($SMD = -0.67$, 95% $CI = -0.91 \sim -0.43$)的研究中病例组食管癌患者血清维生素 E 水平均低于对照组人群(均 $P < 0.001$); 敏感性分析和发表偏倚检验结果显示, 本研究 meta 分析结果稳定, 且不存在发表偏倚。**结论**　食管癌患者血清维生素 E 水平较低。

关键词: 食管癌; 血清; 维生素 E; 水平; meta 分析

中图分类号: R 153.9　**文献标志码**: A　**文章编号**: 1001-0580(2017)04-0681-04　DOI: 10.11847/zgggws2017-33-04-42

Serum vitamin E level in esophageal cancer patients: a meta-analysis

TIAN Ya-lan*, YIN Yan-yan, CUI Han, et al (*Department of Nutrition and Food Hygiene, College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province* 450001, China)

Abstract: Objective　To explore the association between esophageal cancer and serum vitamin E level and to provide evidences for researches and prevention of esophageal cancer. **Methods**　Case-control studies on esophageal cancer and serum vitamin E level published from January 1980 to December 2015 were searched through China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Database, PubMed, and Web of Science. Meta-analysis was performed with Stata 12.0. **Results**　A total of 9 literatures (7 in Chinese and 2 in English), involving in 358 esophageal cancer cases and 538 controls, were included in the meta-analysis. The meta-analysis showed that the serum vitamin E level of esophageal cancer cases was lower than that of the controls (standardized mean difference[SMD] = −0.50, 95% confidence interval[95% *CI*] = −0.65 −0.36, $P < 0.001$). Subgroup analysis found that the serum vitamin E levels of the esophageal cancer cases were lower than those of the controls for the studies conducted in China (SMD = −0.50, 95% *CI* = −0.67 −0.33) and in United States (SMD = −0.51, 95% *CI* = −0.77 −0.25), with the controls selected from communities (SMD = −0.54, 95% *CI* = −0.69 −0.39), with the sample size of larger than 50 (SMD = −0.56, 95% *CI* = −0.71 −0.41), with age-matched controls (SMD = −0.57, 95% *CI* = −0.72 −0.42), and with serum vitamin E level detection using high performance liquid chromatography (HPLC) (SMD = −0.41, 95% *CI* = −0.59 −0.24) and using method other than HPLC (SMD = −0.67, 95% *CI* = −0.91 −0.43) (all $P < 0.001$). Sensitivity analysis and publication bias test showed that the results of the study were stable and there was no publication bias for the literatures included in the study. **Conclusion**　Serum vitamin E level is low in esophageal cancer patients.

Key words: esophageal cancer; serum; vitamin E; level; meta-analysis

食管癌是全球第八大恶性肿瘤, 世界卫生组织公布的最新资料显示, 2012 年全球新发食管癌 45.6 万例, 因食管癌死亡数达到 40 万, 而在中国新发食管癌病例数及死亡数分别达 22.3 和 19.7 万, 均占全球的 49%, 食管癌成为我国第五大恶性肿瘤[1]。维生素 E 能够通过抑制细胞增殖及血管形成来预防食管癌的发生[2-3], 流行病学研究发现膳食中维生素 E 的缺乏可增加患食管癌的发病风险, 通过膳食和补充剂补充维生素 E 的摄入均能降低食管癌的发生风险[4-8]。由于膳食维生素 E 摄入可以影响机体血清维生素 E 水平[9], 因此, 食管癌患者的血清维生素 E 水平可能也会低于正常人群。为了解食管癌患者血清维生素 E 水平, 为食管癌的防治及病因探索提供参考依据, 本研究通过收集 1980 年 1 月 1 日—2015 年 12 月 1 日发表的有关食管癌患者血清维生素 E 水平的相关文献, 对食管癌患者血清

* **基金项目**: 国家自然科学基金(81402670)
作者单位: 1. 郑州大学公共卫生学院营养与食品卫生学教研室, 河南 郑州 450001; 2. 新乡医学院基础医学院
作者简介: 田亚兰(1990 -), 女, 河南安阳人, 硕士在读, 研究方向: 营养与相关疾病。
通讯作者: 崔玲玲, E-mail: cuilingling0613@163.com
数字出版日期: 2016 - 6 - 21 14:13
数字出版网址: http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20160621.1413.030.html

维生素 E 水平进行了 meta 分析。结果报告如下。

1　资料与方法

1.1　文献检索策略　在中国知网数据库、万方数据库、PubMed 数据库、Web of Science 数据库中检索 1980 年 1 月 1 日—2015 年 12 月 1 日公开发表的关于食管癌患者血清维生素 E 水平的相关中、英文文献，末次检索日期为 2015 年 12 月 1 日。中文和英文检索主题词分别为："食管癌/食道癌"、" 维生素 E/生育酚"和"esophageal cancer/esophagus cancer"、" Vitamin E/tocopherol"。同时辅以手工检索和文献追溯法收集更多相关文献。

1.2　纳入与排除标准　纳入标准：(1)研究类型为随机对照研究、队列研究、病例对照研究；(2)研究对象为人群；(3)提供病例组与对照组的样本量和血清维生素 E 水平($\bar{x} \pm s$)。排除标准：(1)非人群研究；(2)横断面研究；(3)未提供样本量或血清维生素 E 水平；(4)重复发表的文献；(5)综述性文献。

1.3　数据提取　由 2 名研究者分别摘录纳入文献中的信息，意见不一致时通过讨论解决分歧。提取的内容包括：第一作者、发表年份、国家、研究类型、对照来源、病例组和对照组样本量、年龄是否匹配、病例组和对照组血清维生素 E 水平、血清维生素 E 测定方法等。

1.4　统计分析　应用 Stata 12.0 软件进行统计分析，效应量采用食管癌患者血清维生素 E 水平的标准化均数差(standardized mean difference, *SMD*)及其 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% *CI*)进行描述。采用 I^2 和 Q 检验评估纳入研究间的异质性；若 $I^2 < 50\%$，且 Q 检验的 $P > 0.05$ 则说明研究间同质性较好，采用固定效应模型；反之，则采用随机效应模型合并[10-12]。按照国家、对照来源、样本量、年龄是否匹配、血清维生素 E 测定方法进行亚组分析。采用逐一剔除法进行敏感性分析，评估效应计量是否稳定可靠。采用漏斗图法以及 Egger's 检验和 Begg's 检验评价纳入的文献是否存在发表偏倚[12]。

2　结　果

2.1　纳入文献一般特征(表 1)　共检索出相关文献 251 篇(中文文献 68 篇，英文文献 183 篇)，根据纳入和排除标准进行剔除，最终纳入 9 篇文献(中文文献 7 篇，英文文献 2 篇)，累计病例组患者 358 例，对照组人群 538 例。

表 1　纳入 meta 分析文献一般特征

第一作者	发表年份	国家	研究类型	对照来源	样本量		年龄匹配	血清维生素 E 水平($\bar{x} \pm s$, μmol/L)		血清维生素 E 测定方法
					病例组	对照组		病例组	对照组	
Nomura AM[13]	1997	美国	病例对照	社区	69	138	是	13.75 ± 1.18[a]	14.26 ± 0.80[a]	高效液相色谱法
王贵吉[14]	1998	中国	病例对照	社区	32	32	是	22.09 ± 3.41	24.59 ± 3.41	微量荧光法
杨金禄[15]	2002	中国	病例对照	社区	45	50	是	17.50 ± 7.40	24.70 ± 6.90	亚铁嗪显色比色法
Lagadu S[16]	2010	法国	病例对照	社区	15	42	是	34.77 ± 12.27	38.73 ± 9.47	高效液相色谱法
赵雍凡[17]	2001	中国	病例对照	医院	23	17	否	9.79 ± 2.44	9.14 ± 2.20	高效液相色谱法
俸家富[18]	2003	中国	病例对照	社区	13	27	否	40.93 ± 13.26	43.53 ± 9.26	菲罗琳比色法
韩培[19]	1993	中国	病例对照	社区	9	80	否	6.93 ± 1.41[a]	7.48 ± 1.69[a]	荧光分析法
王建峰[20]	2006	中国	病例对照	医院	32	32	是	22.09 ± 3.40	24.59 ± 5.13	微量荧光法
肖萍[21]	2006	中国	病例对照	社区	120	120	是	3.84 ± 2.76[a]	5.08 ± 3.03[a]	高效液相色谱法

注：a 单位为 μg/mL。

2.2　食管癌患者血清维生素 E 水平 meta 分析(图 1)　对纳入的 9 篇文献进行异质性检验，结果显示文献间存在显著的同质性($I^2 = 40.6\%$, $P > 0.05$)，故采用固定效应模型。meta 分析结果显示，病例组食管癌患者血清维生素 E 水平较对照组人群低($SMD = -0.50$, 95% $CI = -0.65 \sim -0.36$, $P < 0.001$)。

2.3　亚组分析(表 2)　亚组分析结果显示，国家为中国和其他国家、对照来源于社区、样本量 > 50 例、年龄匹配、测定方法为高效液相色谱法和其他方法的研究中病例组食管癌患者血清维生素 E 水平均低于对照组人群(均 $P < 0.001$)。

2.4　敏感性分析　对每篇文献逐一剔除进行分析，结果发现 1 篇文献[15]对本研究结果影响较大，剔除该文献后，各研究间存在显著同质性($I^2 = 6.2\%$, $P > 0.05$)，采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示，病例组食管癌患者血清中维生素 E 水平较对照组人群低($SMD = -0.44$, 95% $CI = -0.59 \sim -0.29$, $P < 0.001$)，提示本研究 meta 分析结果较为稳定。

2.5　发表偏倚　本研究漏斗图未发现有明显的不对称，提示存在发表偏倚的可能性较小；Egger's 检验($t = 0.64$, $P = 0.542$)和 Begg's 检验($Z = 0.94$, $P = 0.348$)也未显示存在明显的发表偏倚。

中国公共卫生 CPH

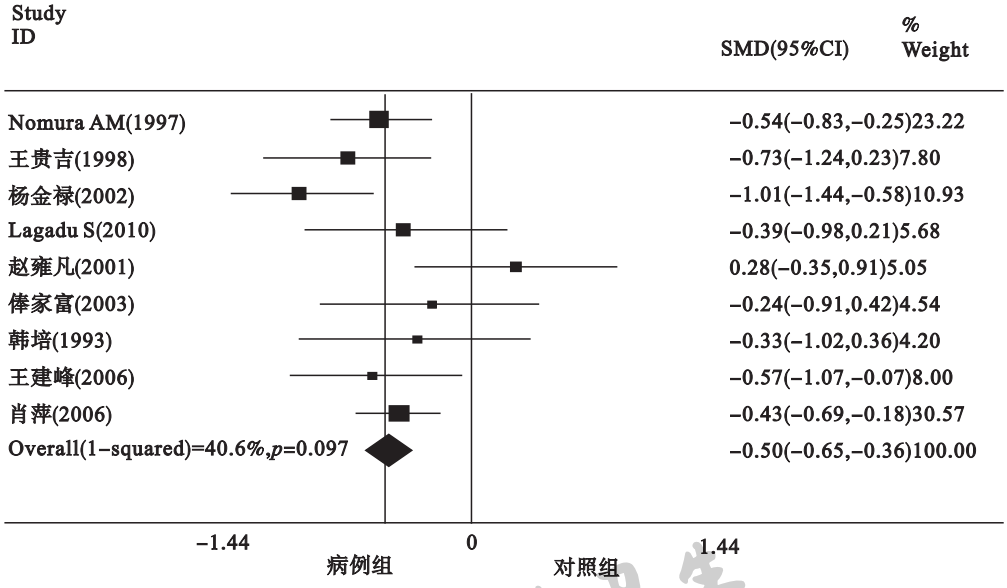

图 1　食管癌患者血清维生素 E 水平的 meta 分析

表 2　食管癌患者血清维生素 E 水平亚组分析

组别		文献数	异质性检验			效应模型	*SMD* 值	95% *CI*	*P* 值
			I^2 值	*Q* 值	*P* 值				
国家	中国	7	54.7	13.25	0.04	固定	−0.50	−0.67 ~ −0.33	<0.001
	其他[a]	2	0.0	0.21	0.65	固定	−0.51	−0.77 ~ −0.25	<0.001
对照来源	医院	2	76.7	4.30	0.04	固定	−0.25	−0.64 ~ 0.15	0.221
	社区	7	17.0	7.23	0.30	固定	−0.54	−0.69 ~ −0.39	<0.001
样本量(例)	≤50	2	19.5	1.24	0.27	固定	0.03	−0.43 ~ 0.49	0.896
	>50	7	6.4	6.41	0.38	固定	−0.56	−0.71 ~ −0.41	<0.001
年龄匹配	否	3	0.0	1.97	0.37	固定	−0.08	−0.46 ~ 0.30	0.684
	是	6	16.1	5.96	0.31	固定	−0.57	−0.72 ~ −0.42	<0.001
测定方法	高效液相色谱法	4	44.1	5.36	0.15	固定	−0.41	−0.59 ~ −0.24	<0.001
	其他[b]	5	21.8	5.12	0.28	固定	−0.67	−0.91 ~ −0.43	<0.001

注：a 包括美国和法国；b 包括微量荧光法、亚铁嗪显色比色法、菲罗琳比色法和荧光分析法。

3　讨　论

维生素 E 是一种脂溶性维生素，其水解产物为生育酚，是主要的抗氧化剂及自由基的清除剂，可抑制脂质过氧化[22]，而维生素 E 预防肿瘤发生的作用可能与其具有强抗氧化性有关[23]。研究表明，维生素 E 可通过抗脂质过氧化阻抑亚硝胺诱导食管癌发生，也可通过增强微粒体过氧化氢酶的活性抑制食管癌发生[21]。此外，大量流行病学研究同样发现维生素 E 可以降低食管癌的发生风险[24-27]，然而也有研究认为维生素 E 的摄入可能并不会影响食管癌的发生[28-29]，为此，本研究对食管癌患者血清维生素 E 水平进行了 meta 分析。结果显示，病例组食管癌患者血清维生素 E 水平较对照组人群低（$SMD = -0.50$，$95\% CI = -0.65 \sim -0.36$，$P < 0.001$）。

亚组分析结果显示，在以社区人群为对照的病例对照研究中，食管癌患者血清维生素 E 水平有所降低，而在以医院为基础的研究中，食管癌患者与对照组血清维生素 E 水平差异无统计学意义，可能是在以医院为基础的研究中，病例组患者改变了原有的生活方式，包括饮食方式及种类等的改变，进而影响了血清维生素 E 的水平，缩小了病例组与对照组之间血清维生素 E 水平的差距。此外，大样本量研究表明病例组食管癌患者血清维生素 E 水平较对照组人群低，但在小样本量研究中并未发现此种关系，原因可能是小样本量研究抽样误差较大、检验差异功效低，从而得出了阴性的结论。血清维生素 E 水平的测定方法较多，包括微量荧光法、亚铁嗪显色比色法、菲罗琳比色法、荧光分析法、高效液相色谱法等。有研究表明，在同时测定血清多种维生素水平时，高效液相色谱法较其他方法更准确、更普遍[30-31]，因此本研究根据血清维生素 E 水平测定方法进行了亚组分析，结果显示，无论采用何种方法测定食管癌患者血清维生素 E 水平均有所降低。

有研究表明,不同国家的生活方式、环境、遗传基因等不同[32-35]以及年龄的不同[36]均会影响血清维生素 E 的水平,因此本研究以研究对象分布国家以及是否经年龄匹配为根据也进行了亚组分析,结果同样显示食管癌患者血清维生素 E 水平较低。

综上所述,食管癌患者血清维生素 E 水平较低,提示维生素 E 可能具有降低食管癌发生的作用。敏感性分析和发表偏倚检验结果显示,本研究 meta 分析结果稳定,且不存在发表偏倚,但是本次纳入 meta 分析的研究均为病例对照研究,较易产生回忆偏倚和入院率偏倚,因此在今后的研究中需要开展大量的随机对照研究及队列研究去证实维生素 E 与食管癌发生的关系,从而为食管癌的病因及防治提供参考依据。

志谢　感谢吕全军教授和李文杰教授对论文的指导;感谢崔玲玲副教授对论文选题及核对数据时做出的贡献;感谢尹延彦,崔晗,李莉和王艳同学为作图及排版做出的贡献

参考文献

[1] World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012[EB/OL]. [2014-12-02]. http//globocan. iarc. fr/Pages/fact_sheets_cancer. aspx.

[2] 杨辉,李宁. 维生素 E 和硒对食管癌干预时间选择性的动物试验研究[D]. 北京:中国疾病预防控制中心博士学位论文,2011.

[3] 刘荣凤,汪治宇,崔彦芝,等. 维生素 E 琥珀酸酯诱导人食管癌 Eca-109 细胞凋亡[J]. 基础医学与临床,2012,32(12):1411-1416.

[4] Kubo A, Corley DA. Meta-analysis of antioxidant intake and the risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2007, 102(10): 2323-2330.

[5] Jessri M, Rashidkhani B, Hajizadeh B, et al. Macronutrients, vitamins and minerals intake and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study in Iran[J]. Nutrition Journal, 2011, 10(1): 137-151.

[6] Hajizadeh B, Jessri M, Akhoondan M, et al. Nutrient patterns and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study[J]. Diseases of the Esophagus, 2012, 25(5): 442-448.

[7] Tang L, Lee AH, Xu F, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of esophageal cancer: a case-control study in north-west China[J]. Dis Esophagus, 2014, 27(8): 777-782.

[8] Lukic M, Segec A, Segec I, et al. The impact of the vitamins A, C and E in the prevention of gastroesophageal reflux disease, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma[J]. Coll Antropol, 2012, 36(3): 867-872.

[9] 唐咏梅,周会,刘毅,等. 儿童抗氧化维生素摄入水平与抗氧化能力关系[J]. 中国公共卫生,2011,27(04):412-414.

[10] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. Stat Med, 2002, 21(11): 1539-1558.

[11] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 327(7414): 557-560.

[12] Egger M, Davey SG, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. BMJ, 1997, 315(7109): 629-634.

[13] Nomura AM, Ziegler RG, Stemmermann GN, et al. Serum micronutrients and upper aerodigestive tract cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1997, 6(6): 407-412.

[14] 王贵吉,高兰梅,王相英. 人体血清维生素 E 水平与食管瘤关系研究[J]. 河南肿瘤学杂志,1998,11(5):386-387.

[15] 杨金禄,孙永忠. 氧化、脂质过氧化在食管癌患者中的变化[J]. 浙江临床医学,2002,4(12):883-884.

[16] Lagadu S, Lechevrel M, Sichel F, et al. 8-oxo-7, 8-dihydro-2′-deoxyguanosine as a biomarker of oxidative damage in oesophageal cancer patients: lack of association with antioxidant vitamins and polymorphism of hOGG1 and GST[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 29(1): 157-166.

[17] 赵雍凡,李建军,刘禄斌. 食管癌手术对游离脂肪酸和维生素 A、E 代谢的影响[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2001,8(3):166-168.

[18] 俸家富,陈渝春. 癌肿患者血清抗氧化维生素与脂质的变化[J]. 现代实用医学,2003,15(9):545-548.

[19] 韩培,刘洪武,葛淑清,等. 常见肿瘤患者血清维生素 A、E、C 水平[J]. 中国肿瘤临床,1993,20(10):759-761.

[20] 王建峰,杨春艳. 血清维生素 A 和 E 水平与食管癌关系的探讨[J]. 医学理论与实践,2006,19(4):385-386.

[21] 肖萍. 生活方式、几种脂溶性维生素与盐亭食管癌关系的研究[D]. 成都:四川大学硕士学位论文,2006.

[22] 区炳庆,何丽烂,崔剑峰. 微量元素硒和维生素 E 抗脂质过氧化研究[J]. 中国公共卫生,2002,18(9):32-33.

[23] Ricciarelli R, Zingg JM, Azzi A. Vitamin E: protective role of a Janus molecule[J]. FASEB J, 2001, 15(13): 2314-2325.

[24] Bollschweiler E, Wolfgarten E, Nowroth T, et al. Vitamin intake and risk of subtypes of esophageal cancer in Germany[J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2002, 128(10): 575-580.

[25] Taylor PR, Li B, Dawsey SM, et al. Prevention of esophageal cancer: the nutrition intervention trials in Linxian, China[J]. American Association for Cancer Research, 1994, 54(7): 2029-2031.

[26] Taylor PR, Qiao YL, Abnet CC, et al. Prospective study of serum vitamin E Levels and esophageal and gastric cancers[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2003, 95(18): 1414-1416.

[27] 王少康,孙桂菊,谢莹,等. 居民膳食营养状况与食管癌和肝癌死亡率关系[J]. 中国公共卫生,2005,21(11):1337-1339.

[28] Wright ME, Virtamo J, Hartman AM, et al. Effects of α-tocopherol and β-carotene supplementation on upper aerodigestive tract cancers in a large, randomized controlled trial[J]. Cancer, 2007, 109(5): 891-898.

[29] Wang GQ, Dawsey SM, Li JY, et al. Effects of vitamin/mineral supplementation on the prevalence of histological dysplasia and early cancer of the esophagus and stomach: results from the general population trial in Linxian, China[J]. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 1994, 3(2): 161-166.

[30] Gueguen S, Herbeth B, Siest G, et al. An isocratic liquid chromatographic method with diode-array detection for the simultaneous determination of μ-tocopherol, retinol, and five carotenoids in human serum[J]. Journal of Chromatographic Science, 2002, 40(2): 69-76.

[31] Epler KS, Ziegler RG, Craft NE. Liquid chromatographic method for the determination of carotenoids, retinoids and tocopherols in human serum and in food[J]. Journal of Chromatography, 1993, 619(1): 37-48.

[32] Villar-Vidal M, Amiano P, Rodriguez-Bernal C, et al. Compliance of nutritional recommendations of Spanish pregnant women according to sociodemographic and lifestyle characteristics: a cohort study[J]. Nutr Hosp, 2015, 31(4): 1803-1812.

[33] 曹明琳,彭珊茁,胡元,等. 放射工作人员血清维生素 C、E 水平的测定[J]. 中国工业医学杂志,2003,16(2):112-113.

[34] 王兵. 不同基因型慢性乙型肝炎患者体内黄嘌呤氧化酶和维生素 E 水平的研究[J]. 临床医药实践,2007,16(9):807-809.

[35] 王培民. 某部复杂电磁环境暴露人群健康问题的现况调查[D]. 重庆:中国人民解放军第三军医大学硕士学位论文,2013.

[36] 范德义,石华英,肖菊荣. 血浆维生素 E 水平与原发性高血压、脑梗死及年龄的关系[J]. 中国医师进修杂志,2008,31(4):24-26.

收稿日期: 2015-12-25　　(郭薇编辑　周欣琳校对)

中国公共卫生 CPH