

# 类胡萝卜素与癌症风险相关性的研究

翟艳丽<sup>1</sup>, 惠伯棣<sup>1\*</sup>, 蔡 靳<sup>2</sup>, 刘 蕊<sup>3</sup>, 王英明<sup>3</sup>

(1.北京联合大学应用文理学院食品科学系, 北京 100191; 2.河北大学生命科学学院, 河北 保定 071002;

3.新疆红帆生物科技有限公司, 新疆 巴音郭楞蒙古自治州 841100)

**摘要:** 通过综述多种研究的结论试图论证类胡萝卜素和癌症发病率之间的关系。这些研究是在多个水平上展开的, 包括分子、细胞、动物模型、临床以及流行病学水平。得出的结论可概括为: 增加富含类胡萝卜素化合物的食物的摄入量可影响细胞生长失调和癌变中发生的生物和生化进程, 从而在某种程度上降低癌症发病的风险。但该结论并不适用于所有癌症。总之, 膳食类胡萝卜素在降低癌症发病风险上将会有很现实的意义。由于流行病学研究数据的可信度不高以及动物模型与人体的差异等因素, 这一结论能在人类征服癌症的漫长过程中起到多大的作用还值得商榷。

**关键词:** 类胡萝卜素; 癌症; 膳食; 摄入量; 预防

## Relationship Between Carotenoids and Cancer Risk

ZHAI Yan-li<sup>1</sup>, HUI Bo-di<sup>1\*</sup>, CAI Jin<sup>2</sup>, LIU Rui<sup>3</sup>, WANG Ying-ming<sup>3</sup>

(1. Department of Food Science, College of Applied Arts and Science, Beijing Union University, Beijing 100191, China;

2. College of Life Science, Hebei University, Baoding 071002, China; 3. Xinjiang Tomato Red Co. Ltd., of Biological Science and Technology, Mongolian Autonomous Prefecture of Bayingolin 841100, China)

**Abstract:** Through an extensive review of the literature, this article attempts to demonstrate the relationship between carotenoids and cancer risk. These studies were conducted on the multiple levels such as molecular, cellular, animal, clinical and epidemiological levels. Conclusions made from these studies can be outlined as: an increased amount of diets rich in carotenoids was able to have an influence on biological and biochemical processes involved in the development of cell growth dysregulation and carcinogenesis and reduced the risk of cancer. However, this conclusion was not analogous between cancers. Anyway, it has a practical significance for dietary carotenoid-induced cancer risk reduction. Due to the poor reliability of epidemiological study and difference between animal and clinical trails, this conclusion is going to be questionable on a long way to conquer cancer.

**Key words:** carotenoid; cancer; dietary pattern; intake; preventive effect

中图分类号: TS201.4

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2013)13-0307-07

doi:10.7506/spkx1002-6630-201313065

癌症是世界上发病率和死亡率高的主要病症之一。根据世界卫生组织统计, 2006年癌症死亡病例高达760万, 占人类总死亡率的13%<sup>[1]</sup>。

研究发现, 癌症的发病率、死亡率与膳食结构有关。膳食可提供营养和许多其他的生物活性物质, 而这些物质与癌症进程中的细胞和分子存在着一定的关系<sup>[2-3]</sup>。在过去30年里, 癌症的存活率有所增加, 但那些有癌症病史的个人依然存在病症复发和患新癌症的风险。这使得人们关注膳食结构对癌症的影响, 包括膳食中类胡萝卜素对致癌风险和癌症患者存活率的影响。膳食类胡

萝卜素与癌症风险的相关性需要大量的实验方能予以证明, 而对这一相关性的研究还需要以多级癌变为基础。多遗传基因和表观遗传基因均可以引发癌症, 其中表观遗传基因包括典型致癌基因、肿瘤抑制基因以及在致癌过程中抑制致癌基因转移的基因<sup>[4]</sup>。遗传基因虽然能够影响致癌过程中分子遗传变异的敏感性, 但应注意的是: 即使存在具有高突变性的显性基因, 膳食中的功能因子对这一过程仍具有一定的影响力<sup>[5]</sup>。因此, 每个国家和地区的经济程度不同, 膳食结构也不同, 癌症发病的形式也不一样。在过去几十年里有很多关于膳食与癌症

收稿日期: 2012-07-19

基金项目: “十一五”国家科技支撑计划项目(2008BAI58B06)

作者简介: 翟艳丽(1988—), 女, 硕士研究生, 研究方向为类胡萝卜素化学及生物化学。E-mail: 219zy1@163.com

\*通信作者: 惠伯棣(1959—), 男, 教授, 博士, 研究方向为类胡萝卜素化学及生物化学。E-mail: bodi\_hui@ygi.edu.cn

关系的研究, 这些研究<sup>[6-7]</sup>均表明: 选择性摄入相关食物或某些功能因子可预防30%~40%的癌症。生活中的膳食影响因素也具有这种作用。膳食影响因素包括食物的多样性、膳食成分及生活方式(如体力活动)等。

类胡萝卜素是食品中分布广泛的一类天然产物。膳食中类胡萝卜素对癌症的影响为人们所广泛关注。这方面的研究有巨大的吸引力和挑战性。

类胡萝卜素(carotenoid)是一种天然产物的总称, 是细胞此生代谢产物, 结构上属萜烯类。目前, 人类在自然界中发现的类胡萝卜素已超过700种, 大部分为C40化合物。这类化合物分子由多种末端基团及中央共轭多烯链组成。根据其含氧与否, 又分为含氧类胡萝卜素(又称叶黄素)及不含氧类胡萝卜素(又称胡萝卜素)。类胡萝卜素分子在自然界中有广泛的分布, 包括:  $\alpha$ -胡萝卜素( $\alpha$ -carotene)、 $\beta$ -胡萝卜素( $\beta$ -carotene)、叶黄素(lutein)、番茄红素(lycopene)、玉米黄素(zeaxanthin)、 $\beta$ -隐黄质( $\beta$ -cryptoxanthin)、虾青素(astaxanthin)及斑蝥黄素(canthaxanthin)等, 其结构(图1)已有的证据表明对人体的健康有着显著的影响。

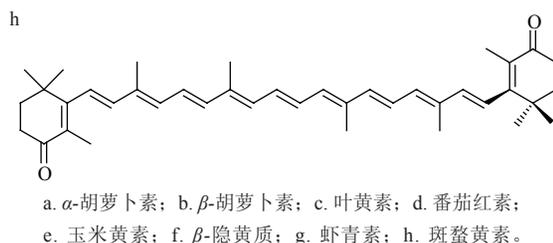
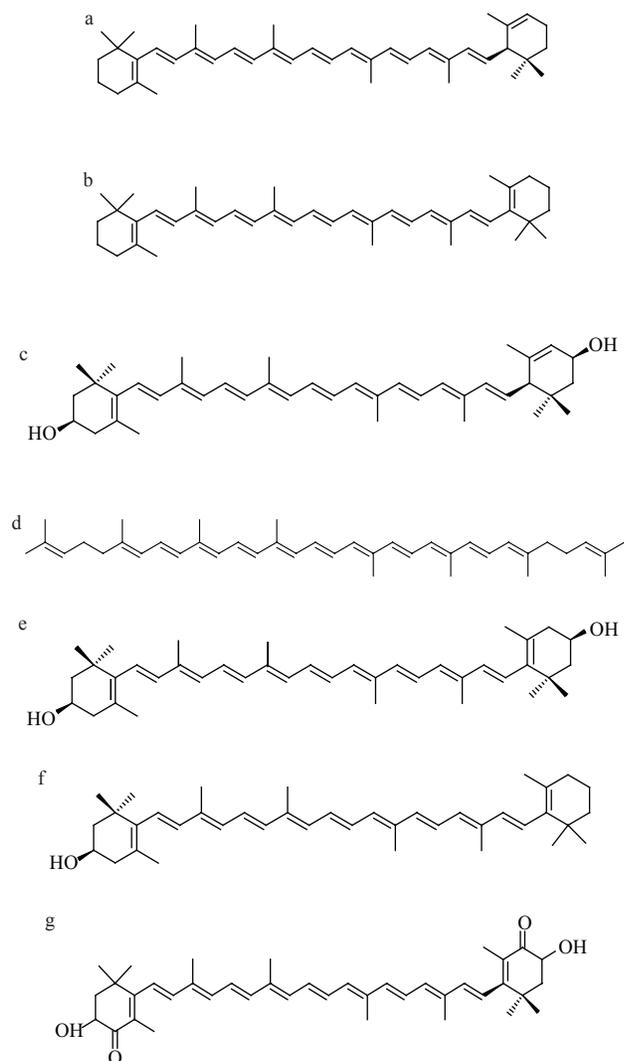


图1 常见的膳食类胡萝卜素分子结构

Fig.1 The molecular structure of carotenoids encountered in diets

关于类胡萝卜素对癌症的影响的研究经常集中在两个方面: 分子水平的研究和流行病学调查研究。在分子水平的研究中已证实类胡萝卜素具有预防或延缓癌变进程、抗氧化和调节细胞生长的功能<sup>[8]</sup>。例如: 类胡萝卜素可以抑制癌细胞生长和转移, 促使细胞凋亡。这类似于视黄醛对癌细胞的作用。在过去的几十年里, 遗传和表观遗传研究也取得了一系列的进展, 证实了类胡萝卜素对人体癌细胞中的某种特定分子产生效应。流行病学研究结果表明癌症风险与类胡萝卜素的摄入量有关。但是, 一般来说, 与膳食相关的调查数据很容易受个体差异和测量方法的局限, 且与生物标记法相比, 测量结果也不精确。因此, 可能会导致一些有关的错误结论。例如, 来自纽约大学一份自述性女性健康报告报道蔬菜和水果摄入量与原发性乳腺癌风险没有显著相关性<sup>[9]</sup>。而其他研究结果表明血浆类胡萝卜素浓度与原发性乳腺癌风险之间存在显著的负相关性<sup>[10]</sup>。因此, 在这种研究中, 人们不能只依靠膳食摄入量数据做出结论, 而应选择合适的标记物来指示膳食类胡萝卜素的摄入量, 这样得到的结果会可靠得多。目前, 大多数研究人员认为类胡萝卜素膳食补充剂的临床随机实验可能是测定类胡萝卜素与癌症风险相关性的最好方法。但是, 对这些结果做出结论还是很困难, 因为这些研究大多涉及到有高致癌风险或已发生癌前病变或患有原发性癌的个人。例如, 研究 $\beta$ -胡萝卜素补充剂与宫颈癌风险关系的实验会涉及到一些已患有宫颈增生的女性<sup>[11]</sup>; 研究 $\beta$ -胡萝卜素补充剂对结肠癌的实验也只集中在其发展与进程的某一个阶段<sup>[12]</sup>。现有的数据和资料已表明类胡萝卜素或者富含类胡萝卜素的蔬菜和水果对癌症有一定的影响, 但我们仍无法对其加以解释。综述已有的研究资料可以看到类胡萝卜素的摄入会影响下列癌症的发生风险: 肺癌、乳腺癌、前列腺癌、大肠癌(结肠和直肠)、头部和颈部(口腔、咽、喉)癌、宫颈癌和卵巢癌。

## 1 肺癌

肺癌是世界上最常见的一种癌症。肺癌也是世界上第二大常见的有性别区分的癌症。男性和女性的肺癌死亡率分别为31%和26%, 发病率分别为13%和12%<sup>[3,13]</sup>。许

多证据表明吸烟是引起肺癌的主要环境因素。

在流行病学研究中发现摄入较高剂量的富含类胡萝卜素的蔬菜和水果可降低肺癌风险<sup>[14-15]</sup>。早期的研究结果表明肺癌风险与总VA(包括VA以及VA原—— $\beta$ -胡萝卜素)或蔬菜(特别是橙黄色和深绿色蔬菜)的摄入量呈负相关,与血清或血浆 $\beta$ -胡萝卜素含量也呈负相关。最近,流行病学研究表明其他类胡萝卜素也具有相似的保护效应。而且,许多研究已表明肺癌风险与 $\alpha$ -胡萝卜素、叶黄素、番茄红素以及 $\beta$ -胡萝卜素的摄入量或其血浆浓度呈负相关。例如,有研究发现在不吸烟人群中,类胡萝卜素和富含类胡萝卜素的食物(如西红柿、生菜、胡萝卜等)对预防肺癌有一定作用<sup>[16]</sup>。有的临床研究探讨了 $\beta$ -胡萝卜素补充剂对肺癌发病率或死亡率的影响<sup>[17-18]</sup>。研究结果表明摄入 $\beta$ -胡萝卜素补充剂使肺癌的发病率反而增加,尤其是那些吸烟和喝酒较多的受试者更明显<sup>[19-20]</sup>。在后续的动物实验中发现,高剂量的 $\beta$ -胡萝卜素(30mg/d)及裂解产物会消耗组织维甲酸,干扰正常的维甲酸信号<sup>[21]</sup>。但组织培养研究结果却表明 $\beta$ -胡萝卜素能够使肺癌细胞发生形态学变化,还可降低肺癌细胞的恶性增值<sup>[22]</sup>。显然,这可能与组织细胞的主动吸收和类胡萝卜素的生物学效应有关。

各种研究资料表明类胡萝卜素和肺癌风险之间的关系类似于一条钟形曲线,吸烟和饮酒是修饰基因。当从食物中获得的剂量达到某一生理浓度时,类胡萝卜素表现的是积极预防肺癌的生物活性。当浓度过高时,类胡萝卜素及其分解产物对细胞就有了消极作用,会增加肺癌风险。这可能与组织细胞的主动吸收和类胡萝卜素的生物学效应有关。只要保证膳食剂量,不只是 $\beta$ -胡萝卜素,其他有些类胡萝卜素也可以降低肺癌风险。番茄红素对单线态氧的猝灭、自由基的清除、阻断亚硝胺形成、抑制细胞增殖、诱导细胞分化、增加免疫力、减少DNA损伤及对细胞间隙连接通讯的影响等多种作用方式,起到预防癌症和心血管疾病的作用。另一个有对照控制的实验也发现胡萝卜、番茄酱、西红柿与肺癌风险呈显著负相关性<sup>[23]</sup>。综上所述,目前虽然还不清楚食物中的类胡萝卜素是不是惟一的或者主要的功能性成分,但实验室研究表明在这些可降低肺癌风险的食物中,至少类胡萝卜是其中的一种有利因素。

## 2 乳腺癌和卵巢癌

乳腺癌和卵巢癌均为与性激素相关的癌症,具有生物相似性。2006年,美国乳腺癌死亡率占到了女性癌症死亡率的15%,卵巢癌死亡率占女性癌症死亡率的6%<sup>[13]</sup>。卵巢癌死亡率远低于乳腺癌。

### 2.1 乳腺癌

与肺癌相比,早期关于膳食和乳腺癌的风险的观测

性研究大都只研究了 $\beta$ -胡萝卜素,没有其他的类胡萝卜素。一些流行病学研究探索了富含类胡萝卜素的蔬菜和水果的摄入量与乳腺癌风险的相关性,而这些食物中的有效防化因子可能是类胡萝卜素<sup>[19,24]</sup>。病例对照的结果表明类胡萝卜素能预防乳腺癌,但队列研究方法可能得到不一致的结果。目前,很少有研究去探讨血浆或血清类胡萝卜素浓度和乳腺癌的相关性。在一个研究血浆类胡萝卜素浓度和乳腺癌风险关系的实验中发现,血浆中 $\beta$ -胡萝卜素、 $\alpha$ -胡萝卜素、叶黄素的浓度与乳腺癌风险呈负相关<sup>[10]</sup>。其他的一些小型研究在乳腺癌风险分析中通过测定血浆类胡萝卜素浓度发现控制其他影响因素,血清 $\beta$ -胡萝卜素、番茄红素、总类胡萝卜素会起预防作用<sup>[25-26]</sup>。

有8个流行病学研究集中在富含类胡萝卜素的蔬菜和水果的摄入量与乳腺癌存活率之间的关系上,其中5个研究结果表明富含类胡萝卜素的蔬菜和水果对已患有乳腺癌的女性的存活率有一定的影响<sup>[27]</sup>。一项随访期为7a、研究对象为1511名患有乳腺癌的女性的研究表明血浆总类胡萝卜素浓度较高的女性患者患新乳腺癌(旧病复发或新的乳腺癌)的风险可以降低43%<sup>[28]</sup>。

一份关于女性健康饮食和生活的调查研究了增加蔬菜和水果摄入量对那些已患有乳腺癌的女性的复发率和存活率的影响。在这项研究中,参与测试的女性被随机分配,接受强化治疗(膳食辅导),从而增加类胡萝卜素摄入量,进而 $\alpha$ -胡萝卜素、 $\beta$ -胡萝卜素、叶黄素、番茄红素的血浆浓度增加,且在随后4a里都可很好地保持着这个水平。平均随访期为7.3a。调查结束时发现乳腺癌复发率或死亡率与其无相关性<sup>[29]</sup>。但是,在评估那些超过实验设计时限的研究时发现类胡萝卜素会与高的乳腺癌存活率有关<sup>[30]</sup>。

流行病学研究的结果可能缺乏一致性,特别是那些依靠自我报告饮食数据的研究。与此相比,实验室研究结果则显得更加一致和令人信服,即类胡萝卜素可以预防乳腺癌<sup>[31]</sup>。细胞培养实验也强有力地证明了非VA原类胡萝卜素和VA对乳腺癌有积极预防作用,可降低患乳腺癌风险和延缓其进展<sup>[32]</sup>。

### 2.2 卵巢癌

有少数流行病学研究探索了膳食中的类胡萝卜素和卵巢癌风险的相关性。有研究发现卵巢癌的预防与蔬菜和水果的摄入量有关<sup>[33]</sup>,与类胡萝卜素的摄入量也有关<sup>[34]</sup>。一个大型的队列研究的结果表明类胡萝卜素摄入量在卵巢癌发展的各阶段中均具有重要意义。还有研究发现早期摄入类胡萝卜素或富含类胡萝卜素的蔬菜和水果可预防卵巢癌<sup>[35]</sup>。但一项关于血浆类胡萝卜素浓度与卵巢癌风险的研究发现血浆类胡萝卜素浓度和卵巢癌风险之间没有关系<sup>[36]</sup>。另一项关于卵巢癌存活率与各种膳食因素关系的流行病学研究发现蔬菜摄入量较高的女性存活率比摄入量低的女性高<sup>[37]</sup>。

临床实验还无法明确证实添加类胡萝卜素或改变膳食结构能够影响卵巢癌风险。所以,关于类胡萝卜素摄入量与卵巢癌风险相关性的数据仍被质疑,但也可能存在积极作用。

### 3 前列腺癌

前列腺癌是发达国家最常见的一种男性浸润性癌。在美国,前列腺癌占新发病例的33%。2006年,美国男性前列腺癌的死亡率占癌症死亡率的9%。

许多流行病学研究探讨了类胡萝卜素或富含类胡萝卜素的食物与前列腺癌风险的关系,但是这些研究结果并不一致。通常,番茄红素或番茄制品对前列腺癌的预防作用在流行病学研究中可予以证明。例如,在一项流行病学研究中发现:番茄红素摄入量高的比摄入量低的受试者患前列腺癌的风险可降低10%~20%<sup>[38]</sup>。一项健康调研记录了47365个同组群男性的番茄红素膳食摄入量和前列腺癌发病率的关系。结果表明:番茄红素或番茄酱摄入量较高可降低前列腺癌风险<sup>[39]</sup>。

与乳腺癌类似,很少有关于前列腺癌风险和类胡萝卜素血清浓度关系的流行病学研究报道。在一项大型研究中,调查了14916个同组群男性的血清样本,其中578例表明当血清番茄红素浓度较高时前列腺癌风险会有统计学意义上的显著性降低<sup>[40]</sup>。另外两项小型研究也测定了血清番茄红素浓度,但无法确定番茄红素对前列腺癌有预防作用<sup>[41-42]</sup>。在一个设有安慰剂对照组的临床实验中,研究人员试图研究 $\beta$ -胡萝卜素补充剂对肺癌的影响。结果却发现 $\beta$ -胡萝卜素补充剂对前列腺癌有预防作用<sup>[43]</sup>。一项生理健康研究还在15000个55岁的美国男人中调查了 $\beta$ -胡萝卜素补充剂(50mg/d)对前列腺癌的影响。实验室研究资料和一些可以检测到前列腺癌生物标记物的临床实验已表明番茄红素和类胡萝卜素的食物来源对前列腺癌风险有一定预防作用。

目前,现有的资料均表明类胡萝卜素可降低前列腺癌风险,但要对此种关系给予肯定显然还需要更多的证据。尽管番茄红素可降低前列腺癌风险,但是一直都没有关于它与癌症疗效的随机临床实验的报道。而且,要对已报道的流行病学和实验室研究结果加以解释也很难,特别是番茄红素。

### 4 结肠癌

结肠癌也是世界上最常见的癌症之一。最近几年,其发病率一直稳步上升,尤其是在发达国家。在美国,男性与女性的结肠癌发病率分别占到10%和11%,死亡率占到了癌症死亡率的10%。

生态移民研究结果表明膳食是影响结肠癌风险的重要环境因素。大量流行病学研究表明类胡萝卜素或富含类胡萝卜素蔬菜和水果的摄入量与结肠癌风险有关。多数病例对照研究发现类胡萝卜素或蔬菜和水果摄入量、血清类胡萝卜素浓度与结肠癌风险呈负相关。在一些需要预先检测血清类胡萝卜素浓度的研究中也发现了这种现象。例如,一项病例对照研究发现叶黄素摄入量与结肠癌风险呈负相关,然而其他类胡萝卜素的作用并不显著<sup>[44]</sup>。与病例对照研究结果相反,有队列研究表明蔬菜和水果对结肠癌风险无作用<sup>[45]</sup>。腺瘤性息肉是结肠癌前病变。临床资料表明腺瘤变异至少需要20a。大部分腺瘤性息肉没有发展成结肠癌。两项关于腺瘤性息肉复发的随机实验没有发现 $\beta$ -胡萝卜素补充剂对腺瘤性息肉有预防作用。另一项随机实验的结果表明增加富含类胡萝卜素的蔬菜和水果的摄入量,同时减少脂肪摄入量可降低腺瘤复发率<sup>[46]</sup>。

与各种流行病学和临床实验相比,结肠癌细胞株的细胞培养实验得到的数据则表明类胡萝卜素会影响患结肠癌风险。其机制涉及抗氧化和细胞生长调节活动<sup>[47]</sup>。

收集和解释流行病学研究中的膳食数据本身就具有较大的不确定性,且干预研究的目的和研究范围有限。因此,流行病学研究、临床实验与实验室研究得到的有关类胡萝卜素和结肠癌风险的相关性可能会有所不一致。

### 5 口腔、咽、喉、头部和颈部癌

在美国,口腔癌和咽喉癌约占到癌症发病率的2%,占癌症死亡率的1%。与其他癌症相比,这些癌症的存活率很低。有56%癌症患者只有5a的存活时间。大量流行病学研究表明:类胡萝卜素,特别是 $\beta$ -胡萝卜素和蔬菜及水果的摄入量与这些癌症的风险率降低有关。此外,还有的研究探讨了 $\beta$ -胡萝卜素补充剂对癌前病变(如口腔黏膜白斑)的影响。大多数临床实验显示了类胡萝卜素有益的作用,癌症缓解率显著增加。在实验室动物(啮齿动物)模型中发现 $\beta$ -胡萝卜素可预防口腔癌<sup>[48]</sup>。

一项随机对照研究报道了 $\beta$ -胡萝卜素补充剂对头部和颈部癌症的影响。264个近期有头部和颈部癌症患病史的男性和女性被随机分配,然后摄入 $\beta$ -胡萝卜素或安慰剂(50mg/d),随访期为4a。研究结果发现:原发性头部和颈部癌复发率和总死亡率没有显著性变化,但可预防继发性头部和颈部癌症<sup>[49]</sup>。因此,流行病学和实验室研究结果一致,表明 $\beta$ -胡萝卜素可降低头部和颈部癌风险。临床实验也证明了这一结论。然而,只有极少的临床实验研究了类胡萝卜素对这些癌症风险的影响。但这些临床实验还只是集中在整个癌症发病过程的某一个阶段。关于类胡萝卜素和这些癌症的关系,由于缺乏充分的科

学证据,以至于无法得到一个确切的结论,即类胡萝卜素可降低头部和颈部癌症风险或延缓其进展。

## 6 宫颈癌

宫颈癌是全世界女性中另一个比较常见的癌症。像结肠癌一样,浸润性宫颈癌是由上皮细胞恶化形成的。在整个过程中又可分为宫颈上皮内瘤变I、II、III和癌原位病灶。其中,癌原位病灶出现在宫颈癌早期阶段。尽管有多种影响因素,包括膳食结构等,宫颈癌的主要病因仍然被认为是人乳头状瘤病毒(HPV)的存在。

许多研究结果一致表明摄入富含类胡萝卜素的食物或增加血浆(血清)中的类胡萝卜素浓度与宫颈异常增生的风险和进展呈负相关<sup>[50]</sup>。与关于类胡萝卜素摄入量的自述性膳食调查的研究相比,使用血浆(血清)类胡萝卜素浓度作为指标的研究结果具有较高的可信性。一项关于血清类胡萝卜素与HPV感染关系的研究发现,在两个时间点上,HPV均呈阳性的女性比另一些只在一个时间点上HPV呈阳性或呈阴性的女性的血浆中 $\beta$ -胡萝卜素、 $\beta$ -隐黄质、叶黄素平均浓度要低24% ( $P < 0.05$ )<sup>[51]</sup>。在另一项研究中,研究人员会发现蔬菜的摄入量较高时,HPV的存留风险会下降54%<sup>[52]</sup>。此外,在一些研究中还发现血清番茄红素的浓度与HPV的存留率降低有关。

有5项随机对照实验研究了 $\beta$ -胡萝卜素补充剂与宫颈不典型增生的相关性。研究结果表明 $\beta$ -胡萝卜素补充剂并没有预防作用<sup>[53]</sup>。在另一项随机临床实验中,人们研究了增加富含类胡萝卜素的蔬菜和水果的摄入量对已患有癌前病变的女性的宫颈不典型增生的复原率的影响。结果表明通过膳食可增加血浆类胡萝卜素浓度,但对复原率没有显著影响<sup>[54]</sup>。总体而言,增加类胡萝卜素摄入量,可降低肿瘤病灶在一年里复发的可能性。这与流行病学研究结果一致。事实上,任何一种药剂(包括类胡萝卜素补充剂)对宫颈癌的化学预防作用,经常会受到很多因素的影响<sup>[55]</sup>。大多数的干预实验,即富含类胡萝卜素的膳食干预研究,均缺乏有力的统计学数据以明确类胡萝卜素在宫颈癌发病过程中的积极预防作用。细胞培养实验的结果表明类胡萝卜素可诱导宫颈癌细胞生长发育迟缓、感染HPV的细胞凋亡等,这与流行病学研究结果相一致<sup>[55]</sup>。

采用临床实验方法,在研究宫颈不典型增生的持久性或复原性时发现, $\beta$ -胡萝卜素补充剂或蔬菜和水果的较高摄入量对宫颈癌没有预防作用。但研究方法局限和有限的研究对象可能使这些研究结果的可靠性被质疑。也就是说,我们仍无法确定类胡萝卜素是否会影响宫颈癌风险。

从目前的实验室数据来看,类胡萝卜素可影响宫颈癌风险,但缺乏对其机理的了解。

## 7 其他癌症

一些研究 $\beta$ -胡萝卜素补充剂的临床实验把焦点放在了另外一些不常见的癌症上。在早期的流行病学研究中,发现若干种膳食因素,包括 $\beta$ -胡萝卜素,与食管癌、胃癌风险呈负相关。在两项随机对照实验中,采用了 $\beta$ -胡萝卜素补充疗法。其中,有一项研究探讨了每天给3318个患有食管不典型增生(癌前病变)的人群提供15mg补充剂,包括 $\beta$ -胡萝卜素、多种维生素和矿物质。但没有发现有预防作用<sup>[56]</sup>。在同一地区进行了另外一项健康调查研究,结果却发现每天提供15mg的 $\beta$ -胡萝卜素、VE和硒会显著降低胃癌风险<sup>[33]</sup>。另一个关于 $\beta$ -胡萝卜素补充剂的随机对照实验证实摄入一定量的 $\beta$ -胡萝卜素补充剂可使患有胃癌的病人复原率有所改善<sup>[57]</sup>。

解释上述结果不太容易。原因是人们没有足够的证据可以表明类胡萝卜素对其他癌症有积极的预防作用。因此,增加对有关机理的研究是必要的。

## 8 结语

在实验研究、流行病学研究和临床实验中,有很多关于类胡萝卜素与癌症的研究结果对确定类胡萝卜素与癌症风险的关系起了决定性作用,整合这些研究成果时涉及了对资料本身的关键性评价。在实验室研究中已证实类胡萝卜素具有生物活性,可以预防癌症或延缓癌症进程。增加富含类胡萝卜素化合物的食物的摄入量可影响细胞生长失调和癌变中发生的生物和生化进程,从而在某种程度上降低癌症发病的风险。然而,在过去的几年或几十年里,一系列的遗传和表观遗传已发生了变化,所以证实类胡萝卜素对人类癌细胞的某种特定的分子学效应也就富有了很大的挑战性。

虽然实验室研究中细胞培养实验明确了这些类胡萝卜素可以使细胞生长失调,影响癌变的生化、生物分子进程,为这一相关性提供了强有力的证据,使得机理研究也取得了较大进展。但是迄今为止,由于时间、目的和实验对象缺乏科学理论依据,且多数集中在对某一种类胡萝卜素的研究上,因此,这一结论是否与人类癌症漫长的过程和多因子性质有关还值得商榷,解释其发展机理更是难上加难。增加对有关基础知识和机理的理解可使我们更好地了解这一关系。

在许多关键性生物学特性上,实验室动物模型无法与人体相比,而这些生物学特性可能与类胡萝卜素代谢和人类癌症的发展息息相关。流行病学研究,特别是那些以自述膳食数据为基础的研究,会受到许多因素的制约,因为它们的研究对象往往是富含类胡萝卜素的食物,而不是类胡萝卜素纯品,把这种有利作用归因于类胡萝卜素可能还缺乏一定依据。

从目前掌握的资料来看,最科学的结论就是摄入一定量的富含类胡萝卜素的蔬菜和水果可降低癌症发病率,但这需要通过特定的食物去满足相关生物活性物质的剂量需求。膳食,包括富含类胡萝卜素的蔬菜和水果,是一个科学的被认可的低风险体系,因此,膳食类胡萝卜素在降低癌症风险上将会有某种现实意义,而且今后还会被加以应用。

#### 参考文献:

- [1] World Health Organization. Fact sheet No. 297: cancer[R]. WHO, 2006.
- [2] MILNER J A. Molecular targets for bioactive food components[J]. *Nutr*, 2004, 134(9): 2492-2498.
- [3] KRIS-ETHERTON P M, HECKER K D, BONANOME A, et al. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer[J]. *Am J Med*, 2002, 113(9): 71-88.
- [4] HARRIS C C. Chemical and physical carcinogenesis: advances and perspectives for the 1990s[J]. *Cancer Res*, 1991, 51(18): 5023-5044.
- [5] KOTSOPOULOS J, OLOPADO O I, GHADRIAN P, et al. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers[J]. *Breast Cancer Res*, 2005, 7(5): 833-843.
- [6] WILLET W C. Goals for nutrition in the year 2000[J]. *CA Cancer J Clin*, 1999, 49(6): 331-352.
- [7] WILLET W C. Diet and cancer[J]. *The Oncologist*, 2000, 5(5): 393-404.
- [8] BERTRAM J S. Carotenoids and gene regulation[J]. *Nutr Rev*, 1999, 57(6): 182-191.
- [9] SMITH-WARNER S A, SPIEGELMAN D, YAUN S S, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies[J]. *JAMA*, 2001, 285(6): 769-776.
- [10] TONIOLO P, van KAPPEL A L, FERRARI P, et al. Carotenoids and breast cancer[J]. *Am J Epidemiol*, 2001, 153(12): 1142-1147.
- [11] ROCK C L, MICHAEL C W, REYNOLDS R K, et al. Prevention of cervix cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2000, 33(3): 169-185.
- [12] ROCK C L. Primary dietary prevention: is the fiber story over?[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2007, 174: 171-177.
- [13] American Cancer Society. Cancer statistics 2006[R]. Atlanta: American Cancer Society, 2006.
- [14] ROHAN T E, JAIN M, HOWE G R, et al. A cohort study of dietary carotenoids and lung cancer risk in women[J]. *Cancer Causes and Control*, 2002, 13(3): 231-237.
- [15] HOLICK C N, MICHAUD D S, MAYNE S T, et al. Dietary carotenoids, serum  $\beta$ -carotene, and retinol and risk of lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cohort study[J]. *Am J Epidemiol*, 2002, 156(6): 536-547.
- [16] BRENNAN P, FORTES C, BUTLER J, et al. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers[J]. *Cancer Causes and Control*, 2000, 11: 49-58.
- [17] OMENN G S, GOODMAN G E, THORNQUIST M D, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin a on lung cancer and cardiovascular disease[J]. *New Engl J Med*, 1996, 334(18): 1150-1155.
- [18] HENNEKENS C H, BURING J E, MANSON J E, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease[J]. *New Engl J Med*, 1996, 334(18): 1145-1149.
- [19] OMENN G S, GOODMAN G E, THORNQUIST M D, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in caret, the beta-carotene and retinol efficacy trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(21): 1550-1559.
- [20] COOK N R, LEE I M, MANSON J E, et al. Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the physicians' health study (United States)[J]. *Cancer Causes Control*, 2000, 11(7): 617-626.
- [21] RUSSELL R M. Beta-carotene and lung cancer[J]. *Pure Appl Chem*, 2002, 74(8): 1461-1467.
- [22] PRAKASH P, MANFREDI T G, JACKSON C L, et al.  $\beta$ -Carotene alters the morphology of NCI-H69 small cell lung cancer cells[J]. *J Nutr*, 2002, 132(1): 121-124.
- [23] DARBY S, WHITLEY E, DOLL R, et al. Diet, smoking and lung cancer: a case-control study of 1000 cases and 1500 controls in South-West England[J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(5): 728-735.
- [24] GANDINI S, MERZENICH H, ROBERTSON C, et al. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients[J]. *Eur J Cancer*, 2000, 36(5): 636-646.
- [25] SATO R, HELZLSOUER K J, ALBERG A J, et al. Prospective study of carotenoids, tocopherols, and retinoid concentrations and the risk of breast cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11(5): 451-457.
- [26] CHING S, INGRAM D, HAHNEL R, et al. Serum levels of micronutrients, antioxidants and total antioxidant status predict risk of breast cancer in a case control study[J]. *J Nutr*, 2002, 132: 303-306.
- [27] ROCK C L, DEMARK-WAHNEFRIED W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence[J]. *Am Soci Clin Oncol*, 2002, 20(15): 3302-3316.
- [28] ROCK C L, FLATT S W, NATARAJAN L, et al. Plasma carotenoids and recurrence-free survival in women with a history of breast cancer[J]. *Am Soci Clin Oncol*, 2005, 23(27): 6631-6638.
- [29] PIERCE J P, NATARAJAN L, CAAN B J, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer[J]. *JAMA*, 2007, 298(3): 289-298.
- [30] ROCK C L, NATARAJAN L, THOMSON C A, et al. Longitudinal biological exposure to carotenoids is associated with breast cancer-free survival in the women's healthy eating and living study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(2): 486-494.
- [31] SUMANTRAN V N, ZHANG R, LEE D S, et al. Differential regulation of apoptosis in normal versus transformed mammary epithelium by lutein and retinoic acid[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9(3): 257-263.
- [32] PARAZZINI F, CHATENOU D, CHIANTERA V, et al. Population attributable risk for ovarian cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2000, 36(4): 520-524.
- [33] ROCK C L, KUSLUSKI R A, GALVEZ M M, et al. Carotenoids induce morphological changes in human mammary epithelial cell cultures[J]. *Nutr Cancer*, 2005, 23(2): 319-333.
- [34] CRAMER D W, KUPER H, HARLOW B L, et al. Carotenoids, antioxidants and ovarian cancer risk in pre- and postmenopausal women[J]. *J Cancer*, 2001, 94(1): 128-134.
- [35] FAIRFIELD K M, HANKINSON S E, ROSNER B A, et al. Risk of ovarian carcinoma and consumption of vitamins A, C, and E and specific carotenoids[J]. *Cancer*, 2001, 92(9): 2318-2326.
- [36] HELZLSOUER K J, ALBERG A J, NORKUS E P, et al. Prospective study of serum micronutrients and ovarian cancer[J]. *Natl Cancer Inst*, 1996, 88(1): 32-37.

- [37] NAGLE C M, PURDIE D M, WEBB P M, et al. Dietary influences on survival after ovarian cancer[J]. *Int J Cancer*, 2003, 106(2): 264-269.
- [38] ETMINAN M, TAKKOUCHE B, CAAMANO-ISORNA F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(3): 340-345.
- [39] GIOVANNUCCI E, RIMM E B, LIU Y, et al. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk[J]. *Natl Cancer Inst*, 2002, 94(5): 391-298.
- [40] GANN P H, MA J, GIOVANNUCCI E, et al. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels results of a prospective analysis[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(6): 1225-1230.
- [41] GIOVANNUCCI E. A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer[J]. *Biol Med*, 2002, 227(10): 852-859.
- [42] HADLEY C W, MILLER E C, SCHWARTZ S J, et al. Tomatoes, lycopene, and prostate cancer: progress and promise[J]. *Exp Biol Med*, 2002, 227(10): 869-880.
- [43] COOK N R, STAMPFER M J, MA J, et al.  $\beta$ -Carotene supplementation for patients with low baseline levels and decreased risks of total and prostate carcinoma[J]. *Cancer*, 1999, 86(9): 1783-1792.
- [44] SLATTERY M L, BENSON J, CURTIN K, et al. Carotenoids and colon cancer[J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(2): 575-582.
- [45] MICHELS K B, GIOVANNUCCI E, JOSHIPURA K J, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers[J]. *Natl Cancer Inst*, 2000, 92(21): 1740-1752.
- [46] SCHATZKIN A, LANZA E, CORLE D, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas[J]. *New Engl J Med*, 2000, 342(16): 1149-1155.
- [47] PALOZZA P, SERINI S, MAGGIANO N, et al. Prooxidant effects of  $\beta$ -carotene in cultured cells[J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2003, 24(6): 353-362.
- [48] IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-preventive Agents. IARC handbooks of cancer prevention[M]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1998.
- [49] MAYNE S T, CARTMEL B, BAUM M, et al. Randomized trial of supplemental  $\beta$ -carotene to prevent second head and neck cancer cancer[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(4): 1457-1463.
- [50] POTISCHMAN N, BRINTON L A. Nutrition and cervical neoplasia[J]. *Cancer Causes Control*, 1996, 7(1): 113-126.
- [51] GIULIANO A R, PAPENFUSS M, NOUR M, et al. Antioxidant nutrients: associations with persistent human papillomavirus infection[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1997, 6: 917-923.
- [52] SEDJO R L, ROE D J, ABRAHAMSEN M, et al. Vitamin A, carotenoids, and risk of persistent oncogenic human papillomavirus infection[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11: 876-884.
- [53] FOLLEN M, MEYSKENS F L, ATKINSON N, et al. Why most randomized phase II cervical cancer chemoprevention trials are uninformative: lessons for the future[J]. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(17): 1293-1296.
- [54] ROCK C L, MOSKOWITZ A, HUIZAR B, et al. High vegetable and fruit diet intervention in premenopausal women with cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Am Diet Assoc*, 2001, 101(10): 1167-1174.
- [55] MUTO Y, FUJII J, SHIDOJI Y, et al. Growth retardation in human cervical dysplasia-derived cell lines by beta-carotene through down-regulation of epidermal growth factor receptor[J]. *Am J Clin Nutr*, 1995, 62(6): 1535-1540.
- [56] LI J Y, TAYLOR P R, LI B, et al. Nutrition intervention trials in linxian, china: multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence, and disease-specific mortality among adults with esophageal dysplasia[J]. *Natl Cancer Inst*, 1993, 85(18): 1492-1498.
- [57] GREENBERG E R, BARON J A, STUKEL T A, et al. A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin[J]. *New Engl J Med*, 1990, 323(12): 789-795.