

# 膳食维生素摄入与胶质瘤关联性的病例对照研究

王磊, 张维春, 庄维维, 王婵媛, 郭伟, 易晓平, 韩丽军  
首都医科大学附属北京天坛医院神经肿瘤综合治疗, 北京 100070

**摘要:**目的 了解中国人群中膳食维生素 A、维生素 C 和维生素 E 与胶质瘤的关系。方法 基于 1:1 个体匹配的病例对照研究, 对 343 例胶质瘤患者和 343 例健康对照进行问卷调查和体格测量, 通过食物频率问卷评估三种膳食维生素的摄入量, 采用 logistic 回归分析膳食维生素摄入量与胶质瘤风险的关联性, 并探索二者之间的剂量-反应关系。结果 与最低分位数相比, 最高分位数的膳食维生素 A 摄入量与胶质瘤总体风险 ( $OR = 0.10, 95\% CI: 0.04 \sim 0.30$ )、星形细胞瘤风险 ( $OR = 0.71, 95\% CI: 0.59 \sim 0.86$ )、胶质母细胞瘤风险 ( $OR = 0.86, 95\% CI: 0.78 \sim 0.96$ )、低级别胶质瘤风险 ( $OR = 0.65, 95\% CI: 0.47 \sim 0.91$ ) 和高级别胶质瘤风险 ( $OR = 0.87, 95\% CI: 0.80 \sim 0.94$ ) 降低有关, 最高分位数的膳食维生素 C 摄入量与胶质瘤总体风险 ( $OR = 0.02, 95\% CI: 0.01 \sim 0.08$ )、星形细胞瘤风险 ( $OR = 0.69, 95\% CI: 0.54 \sim 0.87$ )、胶质母细胞瘤风险 ( $OR = 0.82, 95\% CI: 0.74 \sim 0.91$ )、低级别胶质瘤风险 ( $OR = 0.75, 95\% CI: 0.62 \sim 0.91$ ) 和高级别胶质瘤风险 ( $OR = 0.79, 95\% CI: 0.72 \sim 0.86$ ) 降低有关。但膳食维生素 E 摄入量仅与星形细胞瘤风险升高有关 ( $OR = 2.99, 95\% CI: 1.23 \sim 7.30$ )。膳食维生素 A 和维生素 C 摄入量与胶质瘤风险之间存在显著的剂量-反应关系。结论 摄入较多的膳食维生素 A 和维生素 C 可能与胶质瘤风险降低相关, 但维生素 E 对不同临床亚型的胶质瘤的影响并不一致。在未来, 应通过前瞻性研究进一步验证这些膳食维生素与胶质瘤的关联性。

**关键词:** 胶质瘤; 膳食调查; 维生素; 神经肿瘤护理

中图分类号: R739.4 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)04-619-06

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202304217

## Associations between dietary vitamin and glioma: a case-control study based on Chinese

WANG Lei, ZHANG Wei-chun-bai, ZHUANG Wei-wei, WANG Chan-yuan,  
GUO Wei, YI Xiao-ping, HAN Li-jun

Department of Comprehensive Neuro-Oncology Treatment, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University,  
Beijing 100070, China

**Abstract:** **Objective** To understand the relationship between dietary vitamins A, vitamin C and vitamin E and glioma in Chinese population. **Methods** Based on the case-control study of 1:1 individual matched, a questionnaire survey was carried out on 343 patients with glioma and 343 healthy controls. The intake of three dietary vitamins was evaluated through the food frequency questionnaire, and the intake of dietary vitamins and glioma was analyzed by logistic regression, and explored the dose-response relationship between the two. **Results** Compared with the lowest quantile, the highest quantile of dietary vitamin A intake was associated with a decrease in overall glioma risk ( $OR = 0.10, 95\% CI: 0.04 - 0.30$ ), astrocytoma risk ( $OR = 0.71, 95\% CI: 0.59 - 0.86$ ), glioblastoma risk ( $OR = 0.86, 95\% CI: 0.78 - 0.96$ ), low-grade glioma risk ( $OR = 0.65, 95\% CI: 0.47 - 0.91$ ), and high-grade glioma risk ( $OR = 0.87, 95\% CI: 0.80 - 0.94$ ). The highest quantile of dietary vitamin C intake was associated with a decrease in overall glioma risk ( $OR = 0.02, 95\% CI: 0.01 - 0.08$ ), astrocytoma risk ( $OR = 0.69, 95\% CI: 0.54 - 0.87$ ), glioblastoma risk ( $OR = 0.82, 95\% CI: 0.74 - 0.91$ ), low-grade glioma risk ( $OR = 0.75, 95\% CI: 0.62 - 0.91$ ) and high-grade glioma risk ( $OR = 0.79, 95\% CI: 0.72 - 0.86$ ). However, dietary vitamin E intake was only associated with an increased risk of astrocytoma ( $OR = 2.99, 95\% CI: 1.23 - 7.30$ ). There was a significant linear dose-reaction relationship between the two, but the results of vitamin E were inconsistent and should be treated with caution. **Conclusion** High intake of dietary vitamin A and vitamin C may be associated with a reduced risk of glioma, but the impact of vitamin E on different clinical subtypes of glioma is not consistent. In the future, prospective studies should be conducted to further verify the association between these dietary vitamins and glioma.

基金项目: 北京天坛医院人才引进(RCYJ-2020-LWB); 2020 年国家和省级临床重点专科能力建设项目

作者简介: 王磊(1980—), 女, 本科, 主管护师, 研究方向: 神经肿瘤护理

通信作者: 韩丽军, E-mail: 13811129266@163.com

**Keywords:** Glioma; Diet; Vitamins; Nutritional care

胶质瘤是起源于神经胶质细胞的原发性颅内肿瘤,与其他类型的肿瘤相比,其发病率较低,年发病率仅为 5.7/10 万,是最常见的恶性中枢神经系统肿瘤<sup>[1]</sup>。由于胶质瘤的预后较差,即使经过包含手术切除、放射治疗以及化学治疗的标准治疗后,其生存时间仍不理想,远低于其他恶性肿瘤。由于中国人口基数大,即使发病率较低,也导致了相对较多的胶质瘤患病人数,已造成了严重的疾病负担<sup>[2]</sup>。因此,早期预防胶质瘤是降低其死亡率的关键。尽管对胶质瘤病因学的研究已进行了数十年,但目前胶质瘤仍有许多潜在的影响因素尚不明确<sup>[3]</sup>。饮食被认为与肿瘤的关系紧密,它与胶质瘤可能也不例外。在诸多饮食因素中,膳食抗氧化剂,如维生素 A、维生素 C 和维生素 E 等,一直备受关注。由于这些膳食维生素是自由基清除剂,其潜在的抗氧化能力提示它们可能在预防胶质瘤中发挥重要作用<sup>[4]</sup>,但迄今为止,大部分研究集中在西方人群<sup>[5]</sup>,尚无亚洲人群的研究被报道。考虑中国饮食与西方饮食的差异性,本研究通过病例对照研究,采用食物频率问卷,收集研究对象相关膳食的摄入量,探索三种常见膳食维生素与胶质瘤的关联性。

## 1 材料与方法

**1.1 对象来源** 选取了 2022 年 12 月至 2023 年 5 月在首都医科大学附属北京天坛医院肿瘤中心就诊的胶质瘤患者作为病例组。所有病例均由神经肿瘤医生和病理科医生根据 2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤诊断标准进行确诊<sup>[6]</sup>。对照组来自社区招募的健康人群,并按照性别相同和年龄相差 5 岁以内进行 1:1 匹配。纳入标准:①所有研究对象的年龄 $\geq 18$  岁;②病例组为神经肿瘤医生和病理科医生共同诊断为胶质瘤的患者。排除标准:①孕产妇;②病理信息缺失;③除胶质瘤外,患有其他恶性肿瘤;④接受调查前 5 年内饮食行为存在重大改变;⑤能量摄入异常(大于 5 000 kcal/d 或小于 400 kcal/d);⑥因语言障碍等原因无法完成调查。最终分别纳入 343 例胶质瘤患者和健康对照。本研究经首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会批准(KY2022-203-02),所有受试者均知情并同意参与研究。

## 1.2 资料收集

**1.2.1 问卷调查** 本研究中涉及的数据资料主要通过问卷调查完成的。所有参与问卷调查的研究人员均具有医学背景,且经过统一培训考核合格后方可进行调查。资料收集过程中,研究人员采用一对一、面

对面的形式对研究对象进行调查。调查内容包括人口学资料(出生日期、性别、文化程度、家庭收入)、生活习惯(吸烟和饮酒行为)、恶性肿瘤家族史和膳食信息。

**1.2.2 膳食维生素摄入量评估** 膳食调查通过食物频率问卷完成。这份食物频率问卷共涉及 114 项食物条目,接受调查的研究对象需要填写在过去一年内食物频率问卷中涉及的每种食物的摄入情况,包括是否食用了食物,摄入频率(每天/周/月的摄入量),以及每次的平均摄入量。本次问卷的有效性和重复性在先前的研究中已得到验证,食物组消费量和营养素摄入量的相关系数均在 0.380~0.847 之间<sup>[7]</sup>。

食物每日摄入量根据食物摄入的频率和每次平均摄入量计算。根据《中国食物成分表》<sup>[8]</sup> 提供了各类食物中维生素 A、维生素 C 和维生素 E 的单位含量,通过对各类食物每日摄入量和维生素的单位含量乘积后求和计算为相应维生素的总摄入量。能量摄入情况也按照此方法进行计算。

**1.2.3 体格测量** 体格测量数据主要包括身高和体重,由经过培训的工作人员使用标准测量方法以及经过校准的设备在研究对象接受调查前测量,并计算体质指数(Body mass index, BMI) = 体重(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>),结果精确到小数点后两位,并根据 BMI 的正常范围( $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 24 \text{ kg/m}^2$ )划分为正常和异常两类<sup>[9]</sup>。

**1.2.4 协变量** 文化程度根据研究对象所接受的最高教育水平划分为小学及以下、中学和大学及以上。经济收入情况划分为 3 000 元/月以下和 3 000 元/月及以上。吸烟情况划分为吸烟(至今总计吸烟超过 100 支)和不吸烟(至今总计吸烟未超过 100 支)。饮酒情况划分为饮酒(过去一年内每周饮酒至少一次)和不饮酒(过去一年内不曾每周饮酒)。恶性肿瘤家族史被定义为研究对象三代以内的直系亲属曾患有恶性肿瘤。体力活动水平根据国际体力活动问卷进行调查后,计算相应的代谢当量,并划分为低、中和高三个水平。

**1.3 统计分析** 采用 SPSS 26.0 和 R 4.1.1 进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, $t$  检验比较组间差异;计数资料以百分比表示,卡方检验比较组间差异。采用 logistic 回归分别计算维生素 A、维生素 C 和维生素 E 与胶质瘤的关联性,并计算比值比(Odds ratio, OR)和 95% 置信区间(Confidence interval, CI)。单因素模型为未调整任何混杂变量的粗模型,多因素模型调整了年龄、文化程度、经济收入

情况、吸烟情况、饮酒情况、恶性肿瘤家族史、体力活动水平和能量。为进一步探索维生素摄入量与胶质瘤的关系,基于多因素模型,采用限制性立方样条函数描述二者的剂量-反应关系,其节点设置在维生素摄入量的第 20、40、60 和 80 的百分位数,参考值( $OR = 1$ )设为第 10 的百分位数。检验标准为  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 研究对象的基本情况** 本研究共纳入了 343 例胶质瘤患者和 343 例健康对照,其中,病例组平均年龄( $42.56 \pm 13.16$ )岁,对照组平均年龄( $40.97 \pm 12.95$ )岁,两组在年龄的差异没有统计学意义( $P = 0.110$ ),性别构成高度一致( $P = 1.000$ )。与病例组相比,对照组人群具有较低的 BMI( $P < 0.001$ ),较高的文化程度( $P < 0.001$ ),较低比例的恶性肿瘤家族史( $P = 0.013$ )以及较低比例的高体力活动水平( $P < 0.001$ ),在经济收入方面也有显著差异( $P < 0.001$ )。但二者在吸烟( $P = 0.107$ )和饮酒( $P = 0.394$ )方面无显著差异(见表 1)。

表 1 研究人群基本情况 [ $n(\%)$ ]

Table 1 Basic characteristics of the study population

变量	病例组	对照组	$\chi^2$	P 值
年龄(岁)	42.56 ± 13.16	40.97 ± 12.95	1.600	0.110
性别			1.000	1.000
男	196(57.1)	196(57.1)		
女	147(42.9)	147(42.9)		
BMI 情况			4.904	0.027
正常	156(45.5)	185(53.9)		
异常	187(54.5)	158(46.1)		
文化程度			34.247	<0.001
小学及以下	19(5.5)	10(2.9)		
中学	145(42.3)	80(23.3)		
大学及以上	179(52.2)	253(73.8)		
月收入(元/月)			14.335	<0.001
<3 000	27(7.9)	60(17.5)		
≥3 000	316(92.1)	283(82.5)		
吸烟情况			2.603	0.107

表 3 三种膳食维生素摄入量与胶质瘤的关联性 [ $OR(95\% CI)$ ]

Table 3 Association between intake of three dietary vitamins and glioma

膳食维生素	Q1	Q2	Q3	Q4	连续 c
维生素 A( $\mu\text{gRAE}/\text{天}$ )	<306.41	306.41 - 448.94	448.94 - 652.52	>652.52	
病例/对照	109/63	106/65	83/89	45/126	
模型 1 <sup>a</sup>	1	0.79(0.49 ~ 1.26)	0.48(0.30 ~ 0.78)	0.19(0.11 ~ 0.31)	0.88(0.84 ~ 0.92)
模型 2 <sup>b</sup>	1	0.96(0.39 ~ 2.40)	0.29(0.11 ~ 0.74)	0.10(0.04 ~ 0.30)	0.84(0.78 ~ 0.90)
维生素 C( $\text{mg}/\text{天}$ )	<49.28	49.28 ~ 83.73	83.73 ~ 143.18	>143.18	
病例/对照	128/44	107/64	79/93	29/142	
模型 1 <sup>a</sup>	1	0.51(0.31 ~ 0.84)	0.29(0.17 ~ 0.48)	0.07(0.04 ~ 0.12)	0.85(0.82 ~ 0.88)
模型 2 <sup>b</sup>	1	0.28(0.11 ~ 0.73)	0.34(0.14 ~ 0.81)	0.02(0.01 ~ 0.08)	0.80(0.75 ~ 0.86)
维生素 E( $\text{mg}/\text{天}$ )	<13.45	13.45 ~ 22.34	22.34 ~ 29.75	>29.75	
病例/对照	66/106	67/104	115/57	95/76	

(续表)

变量	病例组	对照组	$\chi^2$	P 值
吸烟	237(69.1)	256(74.6)		
不吸烟	106(30.9)	87(25.4)		
饮酒情况			0.726	0.394
饮酒	206(60.1)	195(56.9)		
不饮酒	137(39.9)	148(43.1)		
肿瘤家族史			6.183	0.013
有	108(31.5)	79(23.0)		
无	235(68.5)	264(77.0)		
体力活动水平			88.846	<0.001
低	47(13.7)	150(43.7)		
中	144(42.0)	127(37.0)		
高	152(44.3)	66(19.3)		

病例组与对照组三种维生素摄入情况如表 2 所示,对照组维生素 A( $P < 0.001$ )和维生素 C( $P < 0.001$ )的摄入量显著高于病例组,但维生素 E 摄入量显著低于病例组( $P = 0.048$ )。

表 2 三种膳食维生素摄入情况

Table 2 Intake of three dietary Vitamins

膳食维生素	病例组	对照组	P 值
维生素 A( $\mu\text{gRAE}/\text{d}$ )	449.95 ± 346.18	721.98 ± 705.22	<0.001
维生素 C( $\text{mg}/\text{d}$ )	73.00 ± 47.24	137.79 ± 81.81	<0.001
维生素 E( $\text{mg}/\text{d}$ )	23.95 ± 9.62	22.13 ± 14.14	0.048

**2.2 三种维生素与胶质瘤的关联性** 三种维生素摄入情况与胶质瘤的关联性如表 3 所示,对于维生素摄入量的分类变量,与第一分位数相比,最高分位数维生素 A 摄入量与胶质瘤风险降低有关( $OR = 0.10, 95\% CI: 0.04 \sim 0.30$ ),最高分位数维生素 C 摄入量与胶质瘤风险降低有关( $OR = 0.02, 95\% CI: 0.01 \sim 0.08$ ),最高分位数维生素 E 摄入量与胶质瘤风险升高有关( $OR = 2.68, 95\% CI: 1.03 \sim 6.95$ )。对于维生素摄入量的连续变量,维生素 A 和维生素 C 的结果与分类变量一致,但维生素 E 则不具有统计学意义( $OR = 1.25, 95\% CI: 0.92 \sim 1.70$ )。

(续表)

膳食维生素	Q1	Q2	Q3	Q4	连续 <sup>c</sup>
模型 1 <sup>a</sup>	1	1.05(0.69 ~ 1.60)	3.02(1.94 ~ 4.70)	1.99(1.27 ~ 3.11)	1.14(1.01 ~ 1.30)
模型 2 <sup>b</sup>	1	1.56(0.75 ~ 3.26)	7.55(2.97 ~ 19.21)	2.68(1.03 ~ 6.95)	1.25(0.92 ~ 1.70)

注:a. 模型 1:未调整的粗模型;b. 模型 2:调整了年龄、BMI、文化程度、经济收入情况、吸烟情况、饮酒情况、肿瘤家族史、体力活动水平和能量;c. 维生素 A 每单位变化 100μgRAE/天,维生素 C 和维生素 E 每单位变化 10 mg/天。

**2.3 三种维生素与胶质瘤临床亚型的关联性** 胶质瘤的病理亚型如表 3 所示,对于星形细胞瘤,维生素 A( $OR = 0.71, 95\% CI: 0.59 \sim 0.86$ )和维生素 C( $OR = 0.69, 95\% CI: 0.54 \sim 0.87$ )与其风险降低有关,维生素 E 与其风险升高有关( $OR = 2.99, 95\% CI: 1.23 \sim 7.30$ )。对于胶质母细胞瘤,维生素 A ( $OR = 0.86, 95\% CI: 0.78 \sim 0.96$ )和维生素 C( $OR = 0.82, 95\% CI: 0.74 \sim 0.91$ )与其风险降低有关,维生素 E 则不具有统计学意义( $OR = 1.24, 95\% CI: 0.77 \sim 2.00$ )。

胶质瘤的病理分级如表 4 所示。对于低级别胶质瘤,维生素 A( $OR = 0.65, 95\% CI: 0.47 \sim 0.91$ )和维生素 C( $OR = 0.75, 95\% CI: 0.62 \sim 0.91$ )与其风险降低有关,维生素 E 则不具有统计学意义( $OR = 1.64, 95\% CI: 0.80 \sim 3.35$ )。对于高级别胶质瘤,维生素 A ( $OR = 0.87, 95\% CI: 0.80 \sim 0.94$ )和维生素 C( $OR = 0.79, 95\% CI: 0.72 \sim 0.86$ )与其风险降低有关,维生素 E 与其风险升高无关( $OR = 1.30, 95\% CI: 0.87 \sim 1.94$ )。

表 4 三种膳食维生素摄入量与胶质瘤临床亚型的关联性[ $OR(95\% CI)$ ]

Table 4 Association between intake of three dietary vitamins and clinical subtypes of glioma

临床亚型 <sup>c</sup>	模型 1 <sup>a</sup>	P 值	模型 2 <sup>b</sup>	P 值
星形细胞瘤				
维生素 A	0.85(0.76 ~ 0.95)	0.003	0.71(0.59 ~ 0.86)	<0.001
维生素 C	0.83(0.76 ~ 0.90)	<0.001	0.69(0.54 ~ 0.87)	0.002
维生素 E	1.09(0.85 ~ 1.40)	0.516	2.99(1.23 ~ 7.30)	0.016
胶质母细胞瘤				
维生素 A	0.87(0.82 ~ 0.93)	<0.001	0.86(0.78 ~ 0.96)	0.005
维生素 C	0.85(0.81 ~ 0.89)	<0.001	0.82(0.74 ~ 0.91)	<0.001
维生素 E	1.14(0.96 ~ 1.35)	0.136	1.24(0.77 ~ 2.00)	0.370
低级别胶质瘤				
维生素 A	0.81(0.71 ~ 0.93)	0.002	0.65(0.47 ~ 0.91)	0.011
维生素 C	0.84(0.78 ~ 0.91)	<0.001	0.75(0.62 ~ 0.91)	0.004
维生素 E	1.11(0.86 ~ 1.45)	0.431	1.64(0.80 ~ 3.35)	0.177
高级别胶质瘤				
维生素 A	0.89(0.85 ~ 0.94)	<0.001	0.87(0.80 ~ 0.94)	0.001
维生素 C	0.86(0.82 ~ 0.89)	<0.001	0.79(0.72 ~ 0.86)	<0.001
维生素 E	1.15(0.99 ~ 1.33)	0.065	1.30(0.87 ~ 1.94)	0.197

注:a. 模型 1:未调整的粗模型;b. 模型 2:调整了年龄、BMI、文化程度、经济收入情况、吸烟情况、饮酒情况、肿瘤家族史、体力活动水平和能量;c. 维生素 A 每单位变化 100μgRAE/天,维生素 C 和维生素 E 每单位变化 10 mg/天。

**2.4 维生素与胶质瘤的剂量 - 反应关系** 基于限制性立方样条函数,我们探索了多因素回归模型中具有显著意义的维生素与胶质瘤的剂量 - 反应关系。维生素 A 与胶质瘤风险之间存在显著的非线性剂量 - 反应关系 ( $P_{\text{非线性}} = 0.0457$ ), 其摄入量超过 473.96μgRAE/天时,胶质瘤风险显著下降,在 636.71 μgRAE/天之后,趋势近于平稳。维生素 C 与胶质瘤之间存在显著的线性剂量 - 反应关系 ( $P_{\text{非线性}} = 0.4167$ )其摄入量超过 82.88 mg/天时,胶质瘤风险显著下降,在 216.05 mg/天之后,趋势近于平稳(见图 1)。

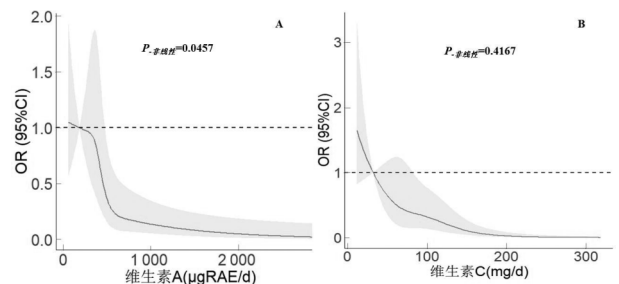


图 1 膳食维生素与胶质瘤的剂量 - 反应关系(A:维生素 A, B:维生素 C)

Fig. 1 Dose - response relationship between dietary vitamins and glioma (A: Vitamin A, B: Vitamin C)

### 3 讨论

目前在本研究中发现,增加来源于膳食的维生素 A 和维生素 C 的摄入量与胶质瘤风险降低关系密切,且呈显著的剂量-反应关系。对于维生素 E,虽然在总人群中观察到显著的结果——较高的摄入量可能与胶质瘤风险升高有关,但在连续变量的结果中并未观察到具有统计意义,并且在临床亚型中的结果并不一致,因此应谨慎对待这一结果。

维生素 A 是维持视觉健康、预防感染和细胞生长和分化所必需的微量营养素<sup>[10]</sup>。由于  $\beta$ -胡萝卜素在体内也可以转化为维生素 A<sup>[10]</sup>,因此人类摄取维生素 A 主要依赖于富含维生素 A 或胡萝卜素的的食物,如深绿色蔬菜和橘黄色蔬菜。早期有关维生素 A 和胶质瘤的研究,也是围绕评估这些食物摄入量进行的,发现摄入深绿色蔬菜 ( $OR = 0.80, 95\% CI: 0.66 \sim 0.98$ ) 和橘黄色蔬菜 ( $OR = 0.79, 95\% CI: 0.66 \sim 0.96$ ) 均对胶质瘤具有保护作用<sup>[11]</sup>。并且关于维生素 A 摄入量与胶质瘤的 Meta 分析仍表明膳食维生素 A 摄入量与胶质瘤风险降低显著相关 (Relative risk,  $RR = 0.80, 95\% CI: 0.62 \sim 0.98$ )<sup>[12]</sup>,与我们的结果一致。但目前极少有相关机制的研究被报道。早期细胞研究发现,维生素 A 类似物对胶质瘤细胞具有抗增殖作用,也可以与鸟氨酸脱羧酶抑制剂在此基础上发挥协同作用<sup>[13]</sup>。Liang 等人的研究则通过不同浓度的维生素 A 衍生物处理胶质瘤细胞系发现,与空白对照组相比,处理组胶质瘤细胞的迁移、侵袭和增殖受到显著抑制,细胞凋亡率显著升高,且存在剂量依赖性,并认为这一现象与金属蛋白酶-2 表达能力下调有关<sup>[14]</sup>。

维生素 C 是膳食中最广为人知的抗氧化剂。在既往研究中也得到了与本研究一致的结果, Tedeschi - Blok 等人进行的膳食抗氧化剂与胶质瘤的病例对照研究发现,较高的维生素 C 摄入量与胶质瘤风险降低相关 ( $OR = 0.70, 95\% CI: 0.51 \sim 0.94$ )<sup>[15]</sup>。Heydari 等基于伊朗人群建立的胶质瘤病例对照研究也发现了相似的结果 ( $OR = 0.14, 95\% CI: 0.05 \sim 0.36$ ), 并与我们的结果接近<sup>[5]</sup>。此外, Preston - martin 等发现产前补充维生素 C 可显著降低儿童患有包括胶质瘤在内的脑肿瘤的风险 ( $RR = 0.50, 95\% CI: 0.30 \sim 0.90$ ), 并且摄入量与脑瘤风险之间存在剂量-反应关系<sup>[16]</sup>。但针对成人的维生素 C 补充剂研究却并没有发现显著结果<sup>[17]</sup>。目前相关机制并不清晰。一方面,维生素 C 可以以剂量依赖的方式抑制和减少大鼠 C6 胶质瘤细胞中 N-乙酰转移酶活性和 2-氨基苊-DNA 加合物的形成<sup>[18]</sup>。另一方

面,大鼠实验发现,在维生素 C 等抗氧化剂喂养的大鼠中,发现了两种与脑肿瘤增殖相关的标记物——血小板衍生生长因子受体和 Ki-67 显著减少,提示在大鼠模型中,维生素 C 等抗氧化剂对限制胶质瘤的侵袭性具有一定的积极作用<sup>[19]</sup>。此外,维生素 C 似乎可以作为胶质瘤治疗药物的佐剂。维生素 C 能够协同二氯乙酸盐促进 BCL2A1 和 CDC25A 这两种蛋白的降解,进而抑制胶质瘤细胞的迁移侵袭等行为<sup>[20]</sup>。类似地还有替莫唑胺等<sup>[21]</sup>。

尽管维生素 E 也具有一定的抗氧化作用,但其结果却与其他两种维生素相反。虽然 Gile 等人在澳大利亚男性人群中也发现维生素 E 摄入量与胶质瘤的正向关联 ( $OR = 1.68, 95\% CI: 1.07 \sim 2.63$ )<sup>[22]</sup>,但在队列研究中并未观察到相似的结果<sup>[7]</sup>。一项纳入 10 项研究的 Meta 分析也得出了维生素 E 摄入与胶质瘤风险无关的结论 ( $RR = 0.88, 95\% CI: 0.69 \sim 1.12$ )<sup>[23]</sup>。但前瞻性胶质瘤血清代谢组学的结果显示,血清  $\alpha$ -生育酚 (维生素 E 最具生物活性的形式) 浓度与胶质瘤风险显著负相关<sup>[24]</sup>。考虑这可能与不同临床亚型的胶质瘤有关,根据我们的研究发现,膳食维生素 E 对不同病理亚型和病理级别的胶质瘤影响存在差异。相关的预后分析中也发现,仅高维生素 E 摄入量的 III 级恶性胶质瘤患者生存率更高<sup>[25]</sup>。因此,针对维生素 E 与胶质瘤的关联性仍需谨慎看待。

本研究采用 1:1 匹配的病例对照研究设计,无法确定膳食维生素与胶质瘤的因果关系,因此在以后的研究中需要更大样本的队列研究去验证。但考虑胶质瘤发病率极低,病例对照研究仍是目前研究胶质瘤的最常见研究方法之一。此外,也无法避免病例对照研究固有的偏倚,如回忆偏倚。针对此,我们也采用验证食物频率问卷的有效性和重复性,以及在调查过程中通过膳食图谱辅助调查等方式尽量减少相关偏倚的影响。但本研究仍有几个优点,首先这是目前为止基于中国人群样本量最大的膳食维生素与胶质瘤的研究,其结果具有一定的代表性。其次,首次针对不同临床亚型进行分析,并发现维生素 E 对不同类型胶质瘤的影响存在差异。并且,这也是第一次描述了膳食维生素摄入量与胶质瘤的剂量-反应关系。这些均为胶质瘤的一级预防提供一定的科学依据。

综上,摄入较多的膳食维生素 A 和维生素 C 可能与胶质瘤风险降低相关,它们之间存在剂量-反应关系,建议在日常饮食中应注意这些维生素的补充,在一定程度上可能降低胶质瘤的风险。

**利益冲突声明** 本研究不存在任何利益冲突

### 参考文献

[1] Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, et al. CBTRUS statistical report;

- primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014 – 2018[J]. *Neuro – Oncology*, 2021, 23 (12 Suppl 2): iii1 – iii105.
- [2] 中国抗癌协会胶质瘤专业委员会. 中国抗癌协会脑胶质瘤整合诊治指南(精简版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(16): 811 – 818.
- Glioma Professional Committee of the Chinese Anti – Cancer Association. Guidelines for integrated diagnosis and treatment of brain gliomas (Simplified version) by China Anti – cancer Association[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2022, 49 (16): 811 – 818.
- [3] Ostrom QT, Francis SS, Barnholtz – Sloan JS. Epidemiology of brain and other CNS tumors [J]. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2021, 21(12): 68.
- [4] Bielecka J, Markiewicz – Zukowska R. The influence of nutritional and lifestyle factors on glioma incidence[J]. *Nutrients*, 2020, 12 (6): 1812.
- [5] Heydari M, Shayanfar M, Sharifi G, et al. The association between dietary total antioxidant capacity and glioma in adults[J]. *Nutrition and Cancer – An International Journal*, 2021, 73(10): 1947 – 1956.
- [6] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. *Neuro – Oncology*, 2021, 23(8): 1231 – 1251.
- [7] Zhang WCA, He YQ, Kang X, et al. Association between dietary minerals and glioma: A case – control study based on Chinese population[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2023, 10: 1118997.
- [8] 中国疾病预防控制中心营养与健康所. 中国食物成分表标准版 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2018.
- Nutrition and Health Institute, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Chinese food composition table; Standard edition [M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2018.
- [9] 中国超重肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会. 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(9): 525 – 540.
- China Expert Consensus Compilation Committee on Medical Nutrition Treatment of Overweight and Obesity. Chinese consensus on overweight/obesity medical nutrition therapy (2016) [J]. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2016, 8(9): 525 – 540.
- [10] Takahashi N, Saito D, Hasegawa S, et al. Vitamin a in health care: suppression of growth and induction of differentiation in cancer cells by vitamin a and its derivatives and their mechanisms of action[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2022, 230: 107942.
- [11] Zhang WCA, Jiang J, Li XY, et al. Dietary factors and risk of glioma in adults: a systematic review and dose – response meta – analysis of observational studies[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2022, 9: 834258.
- [12] Lv W, Zhong X, Xu LM, et al. Association between dietary Vitamin A intake and the risk of glioma: Evidence from a meta – analysis[J]. *Nutrients*, 2015, 7(11): 8897 – 8904.
- [13] Chapman SK. Antitumor effects of vitamin A and inhibitors of ornithine decarboxylase in cultured neuroblastoma and glioma cells [J]. *Life Sciences*, 1980, 26(16): 1359 – 1366.
- [14] Liang C, Yang L, Guo SW. All – trans retinoic acid inhibits migration, invasion and proliferation, and promotes apoptosis in glioma cells in vitro[J]. *Oncology Letters*, 2015, 9(6): 2833 – 2838.
- [15] Tedeschi – Blok N, Lee M, Sison JD, et al. Inverse association of antioxidant and phytoestrogen nutrient intake with adult glioma in the San Francisco Bay Area: a case – control study [J]. *BMC Cancer*, 2006, 6: 148.
- [16] Preston – martin, Pogoda JM, Mueller BA, et al. Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors [J]. *International Journal of Cancer*, 1998, 78(S11): 17 – 22.
- [17] Lee M, Wrensch M, Miike R. Dietary and tobacco risk factors for adult onset glioma in the San Francisco Bay Area (California, USA) [J]. *Cancer Causes & Control*, 1997, 8(1): 13 – 24.
- [18] Hung CF, Lu KH. Vitamin C inhibited DNA adduct formation and arylamine N – acetyltransferase activity and gene expression in rat glial tumor cells [J]. *Neurochemical Research*, 2001, 26(10): 1107 – 1112.
- [19] Hervouet E, Staehlin O, Pouliquen D, et al. Antioxidants delay clinical signs and systemic effects of ENU induced brain tumors in rats[J]. *Nutrition and Cancer – An International Journal*, 2013, 65(5): 686 – 694.
- [20] 张晓宇, 龙妮妮, 刘健, 等. 二氯乙酸盐协同维生素 C 抑制神经胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭及其作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(2): 275 – 286.
- Zhang XY, Long NY, Liu J, et al. Dichloroacetate and vitamin C synergistically suppress proliferation, migration and invasion of glioma U87 and U251 cells[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2023, 39(2): 275 – 286.
- [21] 陈明生, 赵海康, 程莹莹, 等. 维生素 C 联合替莫唑胺对胶质瘤细胞的毒性作用及其机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2020, 36(6): 616 – 621.
- Chen MS, Zhao HK, Cheng YY, et al. Toxic effects of Vitamin C combined with temozolomide on glioma cells and its mechanism [J]. *Chinese Journal of Applied Physiology*, 2020, 36(6): 616 – 621.
- [22] Giles GG, Mcneil JJ, Donnan G, et al. Dietary factors and the risk of glioma in adults: results of a case – control study in Melbourne, Australia[J]. *International Journal of Cancer. Journal International du Cancer*, 1994, 59(3): 357 – 362.
- [23] Qin S, Wang M, Zhang T, et al. Vitamin E intake is not associated with glioma risk: evidence from a meta – analysis[J]. *Neuroepidemiology*, 2014, 43(3 – 4): 253 – 258.
- [24] Huang JQ, Weinstein SJ, Kitahara CM, et al. A prospective study of serum metabolites and glioma risk [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 70366 – 70377.
- [25] Delorenze GN, McCoy L, Tsai AL, et al. Daily intake of antioxidants in relation to survival among adult patients diagnosed with malignant glioma[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 215.