

中国林县居民癌症和其它常见病 营养预防试验效果初步报告

黎钧耀 布洛特 李冰 泰勒 郭万德 王雯 刘伯齐 郑素芳
 扬中枢 刘复生 孙玉海 刘树范 王国清 王正颜 张友会 陆士新
 武燕萍 邹小农 沈琼 张德怀 连广亭 胡天圣 王志琪 刘毅
 格林沃尔德 弗劳梅尼

摘要 为了验证补充维生素和矿物质能否降低人类癌症的发病和死亡，为人类癌症的预防与控制提供科学依据和有效途径，中美两国科学工作者于1982～1991年间，在世界食管、贲门癌最高发、其居民又存在营养素不足的河南省林县，进行了两项随机、双盲和以安慰剂作对照的人群干预试验。第一项食管重增试验，受试者3 318名，干预组每日口服26种维生素、矿物质，对照组口服安慰剂，为期6年。第二项普通人群试验，受试者29 584名成年人，使用析因设计，随机分为8组，补以4种复方维生素、矿物质药丸或安慰剂，为期5年零3个月。每月定期核对和按季随机抽血进行生化测定表明，受试者服药合作率非常高。试验终点癌发病和死亡以及其它常见病的诊断，由当地医疗部门提供，并辅以专门的内窥镜及细胞学检查，最后经三级诊断组确诊。重增试验6年内共累积死亡323人；普通人群试验5年多共累积死亡2 127人。此外，试验结束时还进行了眼科检查以评价干眼对老年性白内障的影响。重增试验结果提示，补充多种维生素、矿物质可降低总死亡9%，脑血管病死亡近40%，食管癌死亡17%，虽未达到统计学要求的显著性水平，但可减少眼核性白内障的患病率43%($P<0.01$)。普通人群试验结果证明，补充胡萝卜素、维生素E和硒能降低总死亡9%，总癌死亡13%，胃癌死亡20%，其它癌死亡19%($P<0.05$)；癌发病与死亡情况相似。此外，分析结果还表明，补充核黄素和烟酸不但能显著地降低食管癌的发病(15%， $P<0.05$)，还能大大减少老年人眼睛核性白内障的患病率41%($P<0.001$)。据我们了解，这是世界上首次用随机人群试验证明补充复合维生素和矿物质，不但能显著降低人类癌症的发生和死亡，而且可减少某些常见病的患病风险。

主题词 食管肿瘤 胃贲门肿瘤 脑血管病 老年性白内障 营养预防 随机干预试验

中国林县是世界食管癌、贲门癌最高发的地区^[1]，其死亡率比中国食管癌、贲门癌的平均水平死亡率高10倍，比美国白人高100倍^[2]。林县食管癌、贲门癌如此高发的具体原因仍不清楚，过去几十年的调查研究虽已提出过不少线索，但至今未能得出明确结论。在众多的推论中，比较流行的是食物假说，认为当地居民喜食发酵霉变食物，其中可能污染的致癌物质，以及摄取的营养素中缺乏防癌因素，如核黄素、维生素A、胡萝卜素、维生素C、E和锌、钼等维生素和矿物质，是造成食管、贲门癌高发的

原因^[3,4]。国内外一些流行病学调查研究指出，居民食物中缺少新鲜水果和蔬菜与食管癌及胃癌高发高度相关^[5]，但水果、青菜中何种成分起作用目前仍不清楚，可能是一些微量营养素，如维生素C、核黄素、维生素A、维生素E和胡萝

本文作者单位：100021 北京中国医学科学院肿瘤研究所（黎钧耀、李冰、郭万德、王雯、刘伯齐、郑素芳、刘复生、孙玉海、刘树范、王国清、王正颜、张友会、陆士新、武燕萍、邹小农、王志琪、刘毅）；美国国立癌症研究所（布洛特、泰勒、格林沃尔德、弗劳梅尼）；美国拉特格斯大学（扬中枢）；中国河南医科大学（沈琼）；中国河南林县食管癌研究所（张德怀、连广亭）；中国医学科学院协和医院眼科（胡天圣）

卜素摄取不足所致^[6]。实验室实验结果也表明，这些营养素不足可增强化学致癌作用，若得到适当的补充能抑制肿瘤的形成^[4]。目前，广大群众，特别是西方发达国家的群众，因受一些新闻报道和不可靠调查实验结果的影响，为保健防病目的，已盲目长期大量服用多种市售维生素和微量元素，并且添加维生素微量元素的保健食品更是层出不穷，它们对广大人民群众健康影响是好是坏也亟待评价。鉴于中国林县居民食管癌、胃癌发病死亡率极高，其病因可能与某些食物营养素不足有关，当地政府和居民迫切要求预防和控制癌症的危害，并且中国过去在癌高发区现场防治工作已积累了丰富的经验，因此，中美两国有关科学家一致选择林县作为基地，进行两项随机双盲和以安慰剂作对照的营养预防试验，以验证补充各种复合维生素和矿物质能否降低癌症发病率及死亡率。这项研究不但具有巨大的科学价值，而且有重要的现实意义，本文将报告这一研究的初步结果。

材料与方法

一、研究地区和人群

鉴于：(1) 林县是世界上食管、贲门癌最高发的地区，癌已成为危害当地居民生命和健康最严重的疾病，群众迫切要求找出预防和控制的有效办法，当地政府也给予大力支持。(2) 林县人群不但食管癌高发，其癌前病变食管上皮重度增生的患病率也非常高，可为重增试验取得足够受试对象。(3) 林县居民普遍存在的营养素不足被怀疑为与癌发生有关，补充维生素和矿物质受到人们的普遍欢迎。(4) 中国科学家长期在林县建点进行食管癌的防治，为开展营养预防试验奠定了良好基础。(5) 林县县、乡、村三级医疗卫生机构已建成较为完整可靠的食管癌防治网，为确定研究终点创造了必要的前提。因此，中美科学工作者一致选择中国林县作为本试验的研究现场。此外，由于该县北部患癌风险明显高于南部，因此本试验选择县北部的姚村、任村、东岗三乡进行此项研究。

根据以往食管细胞学普查结果，该地区年龄在40~69岁居民食管重增(包括一、二期)的检出率约占25%，通过普查可得到约3500名重增患者作为重增试验的受试对象。因除外参加重增试验的重增患者后，北部三个乡的普通人群未能满足所需样本数，所以另选姚村附近交通较便的横水乡作为普通人群试验补充基地。

二、研究设计

研究分两项。第一项：食管上皮重增试验，用经过细胞学普查诊断为食管上皮重度增生的患者作为受试对象，以验证多种维生素和矿物质对癌前病变的影响。第二项：普通人群试验，用当地高癌风险人群为受试对象，专门评价不同复合维生素、矿物质对居民癌症和其它常见病的特异预防效果。

1. 重增试验：采用有效药丸与安慰剂两组随机双盲对照设计，受试对象按年龄、性别和所在乡分层随机分为十个区组进行试验，以验证补充14种维生素和12种矿物质对食管和胃癌的发生及死亡，以及食管上皮重度增生转归的影响(表1)，补充剂量一般相当于美国建议食物允许量的2~3倍，范围从1/3至6倍(见美国国立科学院，1980年)^[6]，每人每日服三丸，包括一颗硬明胶胶囊(商品名为Solatene™的β-胡萝卜素，或相应的安慰剂，系霍夫曼拉罗奇公司产品)和两颗多种维生素矿物质片剂(商品名为Centrum™，或相应的安慰剂，系莱得利实验室公司产品)。

2. 普通人群试验：采用四因素分数析因设计，以评价不同配方维生素、矿物质对降低癌发生及死亡，以及其它常见死因的特殊效果。这四种配方包括9种可能对癌症预防有效的维生素、矿物质，因难以在一次试验中同时评价9种维生素、矿物质的干预效果，所以只能将它们合并分为四类(表2)，使用半数重复 2^4 析因设计对它们的主效应加以评价^[7]，补充量相当于美国建议的食物允许量的1.5~3倍。所有受试对象按年龄、性别、所在乡随机分层并组成：安慰剂、AB、AC、AD、BC、BD、CD及AB-CD共八组，使每种配方均有一半受试对象服

地区年龄在
期)的检出
00名重增
除参加重
的普通人群
附近交通
基地。

重增试验，
度增生的
素和矿物
通人群试
，专门评
症和其它

安慰剂两组
、性别和所
，以验证
管和胃癌的
转归的影
国建议食物
(见美国国
三丸，包括
e™的β-
夫曼拉罗奇
片剂(商品
系莱得利

分分析因
对降低癌
特殊效果。
有效的维
同时评价9
只能将它们
析因设计
量相当于美
所有受试对
件组成：安
CD及AB-
受试对象服

表1 中国林县重增试验补充的
微量营养素种类和每日剂量*

种 类	实 给 物 质	剂 量
β-胡萝卜素		15mg
维生素A	醋酸盐	10,000IU
维生素E	dL-alpha 醋酸生育酚	60IU
维生素C	抗坏血酸	180mg
叶 酸		800μg
维生素B ₁	一硝酸硫胺	5mg
维生素B ₂	核黄素	5.2mg
烟酸胺		40mg
维生素B ₆	盐酸吡哆醇	6mg
维生素B ₁₂	氰钴胺	18μg
维生素D		800IU
生物素		90μg
泛酸	泛酸钙	20mg
钙	二磷酸钙	324mg
磷	二磷酸钙	250mg
碘	碘化钾	300μg
铁	延胡索酸亚铁	54mg
镁	氧化镁	200mg
铜	氧化铜	6mg
锰	硫酸锰	15mg
钾	氯化钾	15.4mg
氯化物	氯化钾	14mg
铬	氯化铬	80μg
钼	钼酸钠	30μg
硒	硒酸钠	50μg
锌	硫酸锌	45mg

* 受试者每日服两片多种维生素多种矿物质片剂(Gentrum™, Lederle Laboratories, Inc.)和一颗β-胡萝卜素胶囊(Solatene™, Hoffmann-LaRoche, Inc.)或相应的安慰剂

表2 中国林县普通人群试验补充的
微量营养素种类和每日剂量

复 方	微 营 养 素	每 日 剂 量
A	维生素A(棕榈酸盐)	5 000IU
	锌(氧化锌)	22.5mg
B	核黄素	3.2mg
	烟 酸(烟酰胺)	40mg
C	抗坏血酸	120mg
	钼(钼酵母复合物)	30μg
D	β-胡萝卜素	15mg
	硒(硒酵母)	50μg
	a-生育酚	80mg

到有效药，另一半服不到。例如，AB、AC、AD和ABCD组全都每日得到维生素A和锌补充，而BC、BD、CD和安慰剂组则否。每个

受试对象每日服两颗药丸，包括一颗硬明胶胶囊(商品名为Solatene™的β-胡萝卜素，或相应的安慰剂，系霍夫曼拉罗奇公司产品)和一颗复合维生素、矿物质片剂(专门配制的制剂或相应安慰剂，编号0-8，含不同维生素、矿物质组分，系霍夫曼拉罗奇公司产品)。

三、受试对象选择标准及随机分组情况

1. 重增试验：(1) 年龄为40~69岁，家住林县北部三个乡的健康居民。(2) 经食管细胞学拉网检查确诊为食管上皮重度增生的患者。(3) 签具同意书同意参加的受试者。(4) 非经常服用维生素或癌预防中草药者。(5) 非癌症或其它严重慢性病患者。

2. 普通人群试验：选择标准除不必经食管细胞学拉网检查确诊为食管上皮重度增生及研究地区扩大至横水乡外，其它与重增试验相同。表3系经合格和除外标准筛选证明合格，最后参加随机化分组和统计分析的受试对象队列。

四、干预过程和执行情况

1. 可行性试验：为了验证在林县进行大规模营养干预试验是否可行，我们于1982~1983年间在姚村乡组织了一个小规模的可行性试验。结果证明，在林县可以取得足够的受试对象，试验参加者高度合作，当地居民确实存在多种维生素的明显不足，经补充后均得到显著改善，并且研究的组织实施方法满意，因此证明在林县开展大人群营养预防研究是可行的。

2. 重增试验：1983年11~12月，为了获得重增试验所需的食管上皮重度增生受试对象，我们在姚村、任村、东岗三乡进行了一次以人群为基础的食管细胞学拉网普查，参加者13 000人(占应检人数的37%)，年龄为40~69岁，其中3 656人被诊断为I、II度食管上皮重度增生患者，可作为重增试验的受试对象。1984年8~10月间，其中约3 400人(92%)被邀请参加服药前普查和体检，并用问卷调查了每个人的人口学、生活方式、危险因素、及健康状况的有关信息，以确定是否符合受试对象标准；同时还收集了血清及指甲等生物样品长期保存，

表3 林县营养干预试验按合格标准、
除外条件选取并经随机化分组后的受试总人数

	重增试验	普通人群试验
可能合格总人数	3 656	49 950
非受试对象		
拒绝参加	35	7 992
外出	162	5 994
病重	22	1 499
其它原因	43	4 182
普查总人数	3 377	30 134
随机分组人数*	3 394	30 283
随后排除†		
细胞学不合格△	12	54
普查时自己报告已患癌	26	238
干预前已被诊断为癌	26	254
干预前已死亡	12	153
最后有效分析队列	3 318	29 584

* 受试者随机分组在美国国立癌症研究所按中方提供的名单进行，收到普查资料后发现重增试验普查资料丢失 17人，普通人群试验丢失 149人。

† 重增试验随后除外 76人，安慰剂组 36人，服药组 40人。普通人群试验随后除外 699人，安慰剂组 94人，AB组 93人，AC组 76人，AD组 85人，BC组 91人，BD组 92人，CD组 87人，ABCD组 81人。

△ 根据 1983 年细胞学普查结果，重增试验 12人不是重增（1正常，6单纯性增生，3近癌，2癌），全部除外。普通人群试验共有 6 873人参加1983年细胞学普查（6 626正常或单纯性增生，77重增，35近癌，19癌，116不明）；最后除外 54癌或近癌。

供将来分析研究之用。1985年1月从细胞学诊断为II度食管上皮重度增生患者中随机抽取 773名进行内镜检查，其中有 520人（67%）接受检查，除组织形态学外，还做了氯胸腺嘧啶脱氧核苷标记检测，以评价干预对食管上皮增殖的影响。普查结束至正式开始服药，因干预药丸未到，全部重增试验受试对象均开展了半年淘汰期(Run-in period)试服药；因此，1985年5月重增试验正式开始，1991年4月结束，为期 72个月。此外，本试验进行了 30个月后，曾于1987年10~11月间组织了一次中期评价，其内容包括问卷调查、简单体检、细胞学和内镜检查，其中 2 826人（88%）做了细胞学拉网检查，833人（63%）做了内镜检查。1991年3~5月干预结束，所有重增试验存活对象 2 765人均进行了最后评价普查，检查内容包括问卷调查（2 398，占应检数 87%）、简单体检（2 413，占

应检数 87%）、细胞学拉网普查（1 943，占应检数 70%）、眼科检查（2 274，占应检数 82%）、内镜检查（419，占应检数 59%），同时还收集了血浆、红细胞、白细胞（2 315，占应检数 85%）和指甲（2 366，占应检数 86%）等生物样品低温保存，以备进一步深入研究。

3. 普通人群试验：姚村，任村，东岗三乡所有 40~69岁成人，除参加重增试验者外，65%合格对象（22 733人）愿意参加服药，未达所需样本数要求，故另选横水乡 40~69岁居民补充，最后有 30 134人（61%合格对象）参加了 1985年3~5月的服药前普查，普查方法和重增试验相同。1985年7月进行随机分组，1986年3月开始服药，1991年5月干预结束，为期 63个月，比预期长 3个月。1991年3~5个月进行了干预效果评价，其内容和重增试验相同。尚存活的 27 015人中，有 22 180人（82%）进行了问卷调查，21 319人（79%）做了简单体检，20 911人（77%）收集了指甲。此外，任村乡还选取一些村进行了专门的眼科检查，细胞学检查和血样收集，在 4 402 应检人中，3 675人（83%）做了眼科检查，3 033人（69%）做了细胞学检查，3 872人（88%）抽了血。最后，还从任村抽取两个最大的村，对其中细胞学检查未发现患癌、年龄在 70 岁以下的受试对象 451人（79%），做了内镜检查。

五、药丸分发和合作率估计

总数超过 300 名乡村医生承担本试验的药丸分发与核查工作，以保证不同干预药丸或安慰剂能按随机方案及时正确分送到受试对象手中。普查合格并愿意参加干预试验的对象，由资料处理中心在美国用计算机进行随机分组，并将分组密码保存在计算机内。药丸的供应由现场分药组按资料处理中心分配的密码在姚村统一进行，每月预先将每个受试对象应服的药瓶加上识别号、写上姓名，并把药瓶上特备的两个标签之一取下贴在分药表上，然后再由送药员按月送达，待受试对象收到后立即将第二个标签取下贴于送药控制表上，以保证药丸分发正确无误。送药员分发新药的同时，收回前

次发给的药瓶，记下未服药丸数，并用问卷调查询问有否副作用。如果服药对象外出，则由分药组按月邮寄。

服药合作率高低使用两种方法进行评价，一种系送药员每月计数未服药丸多少。为了鼓励和督促受试对象坚持服药，现场工作人员使用了有线广播、壁报、电影、集会等宣传媒介来宣传推动受试对象按时服药，并组织了三级检查核对小组进行抽查核对；另一评价措施是每季随机抽9个村进行生化检查，每村按年龄、性别分层随机抽36名重增受试对象，120名普通人群受试对象，进行24小时食物问卷调查和取血检查维生素A、E、 β -胡萝卜素(Yang, et al. 1986年)、维生素C(Omaye, et al. 1979年)、维生素B₂(Saunderlich, et al. 1972年)的水平。最后统计，重增试验对象中有76%，普通人群试验对象中有67%做了生化监测检查。

六、终点判定

采用了癌发病、死亡以及其它常见病的死亡或患病指标作为评价干预效果的终点。从服药开始，所有送药员每月在领取新药退回旧药瓶的同时，必须按要求将新发和死亡的癌症病人，或其它死因死者用特制的报告单报到现场临床诊断组，现场临床诊断组经核对证实为受试对象后，立即派调查员前往患者或死者家中及所在村卫生所进行核实，并访问参加试验地区的各级医疗卫生机构，包括村卫生所、乡卫生院、县医院、县和安阳地区肿瘤医院、安阳市医院等，收集一切能收到的有关诊断依据，供三级终点诊断组(姚村、医科学院肿瘤医院及国际诊断小组)检查确诊之用。任何受试对象，一旦被发现有可疑癌症状，乡村医生即动员患者到医科学院姚村医疗队，以便免费进行包括细胞学和内窥镜等进一步检查。此外，我们还在1987和1991年对部分重增试验和普通人群试验对象，进行了专门的细胞学和内窥镜普查。最后，所有癌发病或死亡病例的诊断，均由中美双方细胞学、病理学、放射学专家组成的国际终点评估委员会(IERC)开会共同核对确定，而

眼白内障的诊断则由中国医学科学院协和医院眼科和美国国立眼科研究所的专家共同确定。

七、统计分析

采用的统计分析方法包括各种率的计算，简单列联表，以及使用考克斯(Cox)和罗杰斯蒂克(Logistic)回归模型，对分层随机分组变量及非随机分布基线危险因素进行了调整，其中一些统计将干预第一年数据剔除后再行分析，以反映干预的真正效果。从干预第二年开始，每年对资料均进行检查，以便确定差别达到统计显著水平($P < 0.001$, Peto, et al. 1976年)时，能及时终止试验。此外，还组织了一个三人资料安全和监测委员会，对试验资料进行定期评估并提出建议。

重增试验的统计分析，分别比较了6年干预期间，补充多种维生素、矿物质组与安慰剂组的癌发生、死亡及其它常见死因和患病情况；死亡终点的相对危险度，使用连续时间考克斯(Cox)比例风险模型估计；癌发病终点的相对危险度，使用离散时间改进型考克斯比例风险罗杰斯蒂克回归模型进行估计。有效处理组和安慰剂组的比较，在计算了全部相对危险度和可信限后，对年龄、性别、住处等分层因素，以及服药组重增II比例高于安慰剂组的情况，均作了相应的调整。普通人群试验的统计分析，集中评估了服药5年零3个月后，四种维生素、矿物质复方每种对总死亡及癌亡的影响，其中包括食管、胃和其它癌死亡，脑血管病死亡，以及其它死因。此外，还计算了总癌、食管、胃和其它癌的发病率，使用泊松回归分析调整了配对变量，以估计四种复方各自对死亡和癌发病相对危险的主效应和相应的95%可信区间^[8]；由于附加调整吸烟、父母癌家族史基线资料后，未发现这些因素对该人群食管、胃癌有任何严重影响，所以本文未予报告。为了估计干预效应发生前潜伏期的影响，还用服药最初12个月或更长时间的终点数据和一年进行了回归分析，以便以四个自由度综合显著性试验，对四种因素有关的总差别进行比较评价。虽然也能计算因素两两之间的交互作用，但由

于使用了分数析因设计，仅能计算六个中的三个两两交互作用。例如，任何两个因素之间的交互作用，如A和B，在数学上与其余两个因素(C和D)相等，使一对交互效应无法与另一对鉴别，因此，本文未做进一步分析。除了计算5年零3个月年率外，我们还按季度图示了干预期间的累积死亡和发病趋势。本文所有用于比较服药与不服药效应的P值均系双侧显著性

检验结果。

结 果

一、随机分组结果

表4为处理组间各种因素的均衡情况，除重增试验受试对象在1985年干预开始时的平均年龄(54岁)，稍高于普通人群试验受试对象(52岁)，并且食管癌和胃癌家族史前者也比后者常

表4 林县营养干预试验受试者按处理组分组后的特征

受试者特征	重增试验		普通人群试验	
	安慰剂人数(%)	服药组人数(%)	全部参加人数	各个处理因子范围
受试对象数	1 661 (50)	1 657 (50)	29 584	3 692~3 709
开始干预时年龄(岁)				
<50	537 (32)	545 (33)	42%	42%
50~59	743 (45)	717 (43)	35%	34%~35%
60+	381 (23)	395 (24)	23%	23%~24%
性别				
男	731 (44)	730 (44)	45%	44%~45%
女	930 (56)	927 (56)	55%	55%~56%
1983细胞学 ^a				
重增1级	1 302 (78)	1 243 (75)	—	—
重增2级	359 (22)	414 (25)	—	—
教育程度				
从未	685 (41)	719 (43)	40%	39%~41%
曾受	876 (59)	938 (57)	60%	59%~61%
烟草(曾有规律地吸烟超过6个月)				
不吸	1 184 (71)	1 180 (71)	70%	70%~71%
曾吸	477 (29)	477 (29)	30%	29%~30%
酒 ^b (过去12个月喝过)				
不喝	1 359 (82)	1 328 (81)	77%	76%~77%
曾喝	321 (18)	321 (19)	23%	23%~24%
酸菜(过去12个月冬或春季吃过)				
不吃	1 492 (90)	1 489 (90)	91%	90%~92%
曾吃	169 (10)	168 (10)	9%	8%~10%
发霉食物 ^c (过去12个月吃过)				
不吃	1 321 (80)	1 333 (81)	82%	81%~83%
曾吃	322 (20)	316 (19)	18%	17%~19%
食管癌家族史 ^d				
无	992 (60)	984 (60)	71%	70%~72%
有	661 (40)	665 (40)	29%	28%~30%
胃癌家族史 ^e				
无	1 602 (97)	1 597 (97)	97%	96%~97%
有	51 (3)	52 (3)	3%	3%~4%

^a重增度在两处理组间差别P值=0.02

^b重增试验：16人资料丢失(8安慰剂，8处理组)；普通人群试验：104人资料丢失

^c重增试验：35人资料丢失(18安慰剂，19处理组)；普通人群试验：112人资料丢失

^d重增试验：16人资料丢失(8安慰剂，8处理组)；普通人群试验：108人资料丢失

^e重增试验：16人资料丢失(8安慰剂，8处理组)；普通人群试验：108人资料丢失

衡情况，除
始时的平均
受试对象(52
也比后者常

验

人群因子范围

92~3709

42%

~35%

~24%

~45%

~56%

~41%

~61%

~71%

~30%

~77%

~24%

~92%

~10%

~83%

~19%

~72%

~30%

~97%

~4%

见(43%:33%)外，其它因素两试验组间或各处理组间无显著统计学差异，证明随机分组是成功的。眼科检查重增试验组2141人(77%应检数)，普通人群试验组3249人(69.1%应检数)，重增试验组检查对象比普通人群试验组较老、女性较多，收缩压较高及健康欠佳的比例较常见外，其它特点相近。

二、服药合作率

回收药瓶计数统计结果表明(表5)，重增
表5 林县营养干预试验受试对象服药合作情况

	重增试验 ^a (%)	普通人群试验 ^b (%)								
		安慰剂	有效药	安慰剂	AB	AC	AD	BC	BD	CD
服药%										
100	33	34	27	26	26	26	26	27	26	27
90~99	54	55	60	59	60	60	60	60	60	60
80~89	5	3	5	5	5	5	6	6	6	6
70~79	1	1	1	1	2	2	2	1	1	2
60~69	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
50~59	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<50	4	4	5	6	5	5	5	5	5	5
每年总服药数										
第1年	96	96	93	92	93	93	93	93	93	93
第2年	95	96	95	95	95	95	95	95	95	95
第3年	95	95	94	93	94	94	94	93	94	93
第4年	93	93	92	91	92	92	92	92	92	92
第5年	92	92	92	91	92	92	92	91	91	90
第6年*	92	92	90	89	91	90	91	89	90	90
总服药	94	94	93	92	93	93	93	93	93	93

^a统计至1991年3月，^b统计至1991年5月 *普通人群
试验仅5年零3个月

试验有近90%受试对象服用了90%以上药丸，仅4%不满意(少于50%)，药丸总消失率为94%，各处理组间无差别，随时间稍有降低，与三级核查结果符合率相差不大。普通人群试验服药合作情况也非常好，86%受试对象服用了90%药丸，仅5%不满意，药丸总消失率为93%，各处理组间差别很小，随时间改变不大。生化测定结果也证明，重增试验6年间，服药组与安慰剂组服药前各种营养素水平差别很小，而整个干预期间服药组与安慰剂组之间有显著不同，其中尤以血β-胡萝卜素水平差别最大，比服药前和安慰剂组高10倍。干预期间安

慰剂组受试对象的核黄素和抗坏血酸含量也有提高，表明试验期人群的总营养状况有很大改善(表6)。普通人群试验5年零3个月期间，受试对象服药前水平，除抗坏血酸含量服药组显著低于对照组外，维生素A、核黄素、和β-胡萝卜素在两组间无不同，而整个干预期间补充组均明显高于非补充组，其中尤以β-胡萝卜素增加的比例最为明显。干预期间测定的四种维生素含量均比基线水平高，表明林县人群一般营养状况确有很大改善(表7)。

三、死亡率、发病率和患病率

1. 重增试验：1985年5月~1991年4月6年间，共有323受试对象死亡，其中癌亡177人(55%)，脑血管病死亡57人(18%)，其它死因89人(28%)，后者没有一个死因多于总死亡的5%。癌死亡中食管癌为82，胃癌78(贲门区67，其它部位11)，其它癌17。表8为重增试验服药组与安慰剂组常见死因死亡数、死亡率及相对危险度，有效干预组总死亡比对照组少9%(RR=0.91, 95%CI=0.73~1.13, P<0.10)，但和其它常见死因专率一样，其间差异无显著意义。维生素矿物质补充组癌亡的相对危险度为0.96(95%CI=0.72~1.29)，以食管癌的降低最大(RR=0.83, 95%CI=0.54~1.28)，而胃癌则增加(RR=1.20, 95%CI=0.77~1.87)；脑血管病死亡下降近40%，效果最明显(RR=0.61, 95%CI=0.36~1.04, P<0.07)；6年干预期间，服药组与安慰剂组的总死亡、总癌亡和脑血管病死亡趋势如图1, 2, 3所示。6年随访期间，共报告新发癌症病例462例，其中近一半属1987年和1991年普查发现(表

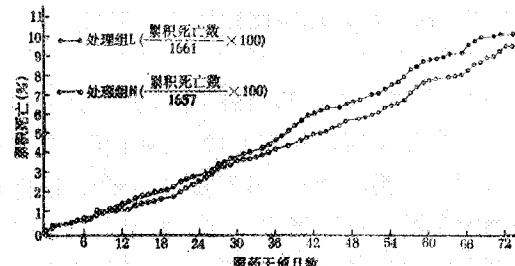


图1 食管上皮重度增生试验安慰剂组(L)、服药组(M)累积总死亡趋势

表 12 林县普通人群试验服不同维生素、矿物质复方后各种死因的相对危险度和95%可信区间

死 因	死亡人数	处 理 组			
		A	B	C	D
总死亡	2 127	1.00(0.92~1.09)	0.97(0.90~1.06)	1.01(0.93~1.10)	0.91(0.84~0.98)
总死亡	797	0.93(0.85~1.12)	0.98(0.85~1.12)	1.06(0.92~1.21)	0.87(0.76~1.00)
食管癌	360	0.93(0.76~1.15)	0.90(0.73~1.11)	1.05(0.85~1.29)	0.96(0.78~1.18)
胃 癌	334	1.03(0.83~1.28)	1.00(0.80~1.23)	1.08(0.87~1.34)	0.80(0.65~0.99)
其他癌	103	0.97(0.66~1.43)	1.24(0.84~1.83)	1.02(0.69~1.50)	0.81(0.55~1.19)
脑血管病	525	0.99(0.83~1.18)	0.94(0.79~1.11)	1.04(0.88~1.23)	0.90(0.76~1.07)
其他死因	807	1.03(0.90~1.19)	1.00(0.87~1.15)	0.95(0.82~1.09)	0.96(0.84~1.11)

注: A = 维生素A、锌; B = 核黄素、烟酸; C = 维生素C、钼; D = β -胡萝卜素、维生素E、硒

表 13 林县普通人群试验服不同维生素矿物质复方后癌发病的相对危险度和95%可信区间

癌 种	发病人数	处 理 组			
		A	B	C	D
总 癌	1 307	1.00 (0.90~1.11)	0.95 (0.85~1.06)	1.06 (0.95~1.18)	0.92 (0.83~1.08)
食管癌	634	1.07 (0.92~1.25)	0.85 (0.73~0.99)	1.06 (0.91~1.24)	1.01 (0.87~1.18)
胃 癌	546	0.96 (0.81~1.14)	1.04 (0.88~1.23)	1.09 (0.92~1.28)	0.84 (0.71~0.99)
其他癌	122	0.81 (0.57~1.16)	1.10 (0.77~1.53)	0.97 (0.68~1.38)	0.88 (0.61~1.25)

注: A = 维生素A、锌; B = 核黄素、烟酸; C = 维生素C、钼; D = β -胡萝卜素、维生素E、硒

1.00), 其中尤以胃癌($RR=0.80$)和其它癌($RR=0.81$)最为明显, 食管癌则下降不大($RR=0.96$)。其它三组(A, B, C)未看出此效应; 服D组营养素可降低胃贲门癌18% ($RR=0.82$)和非贲门胃癌24% ($RR=0.76$)。如将一年滞后期(干预效应显效期)放入泊松回归分析, 则服 β -胡萝卜素/维生素E/硒酵母与不服间的差别更显著: 总癌死亡的相对危险度是0.86 ($0.74\sim0.99$, $P<0.039$), 胃癌的RR是0.78 ($0.62\sim0.99$, $P<0.041$), 食管癌的RR是0.96 ($0.77\sim1.19$, $P>0.10$), 其它癌的RR是0.75 ($0.49\sim1.14$, $P>0.10$)。这种滞后效应从总癌和胃癌死亡曲线趋势(图5, 6)可以清晰地看到, 从开始干预到18个月或更后, 癌率是重叠的, 随后才逐渐分开, 其它复方未见如此趋势。癌发病情况与死亡情况相似, 研究期间总累积发癌数为1 307例, 其中49%为食管癌, 42%为胃癌(34%为贲门癌, 8%为非贲门癌), 9%为其它癌。四个复方主效应的综合试验(4个自由度)未发现总癌、食管癌、胃癌或其它癌发病有显著差别。然而, 与死亡发现相同, 服 β -胡萝卜素、维生素E、硒酵母可

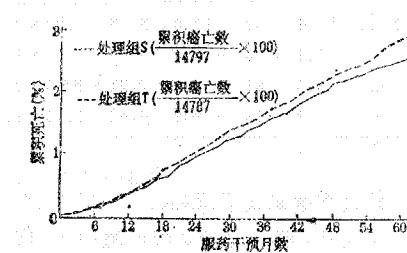


图 5 普通人群试验补充 β -胡萝卜素/维生素E/硒组(S)与非补充组(T)累积癌死亡趋势

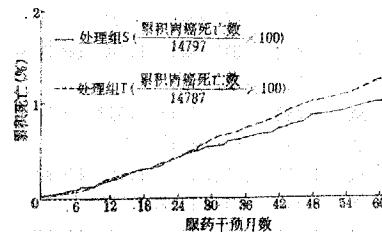


图 6 普通人群试验补充 β -胡萝卜素/维生素E/硒组(S)与非补充组(T)累积胃癌死亡趋势

降低总癌发病8% ($RR=0.92$, 95% CI = 0.83~1.03) 和胃癌发病16% ($RR=0.84$, 95% CI = 0.71~0.99)(表13), 贲门、非贲门癌相等。服核黄素和烟酸受试者也能降低食管癌发病15%

($RR = 0.85$, 95%CI = 0.73~0.99, $P < 0.04$), 但总癌发病率降低不大($RR = 0.95$, 95%CI = 0.85~1.06)。普通人群试验受试对象眼科检查结果表明, 和重增试验情况相似, 55岁以前, 核性白内障和所有年龄后囊下白内障均属罕见, 因此罗杰斯蒂克回归分析仅限于55~74岁。分析显示, 服核黄素烟酸的患病比数比为0.59 ($P < 0.001$, 95%CI = 0.45~0.79), 具明显的保护作用, 尤以65~74岁最为突出(表14), 但该复方对极罕见的后囊下白内障却有不利影响 ($OR = 2.64$, 95%CI = 1.31~5.35), 虽然A、C组也有类似保护效应, 但它们的效果不明显。

表14 林县普通人群试验干预对
55~74岁*受试对象眼核性晶体混浊
患病率影响的罗杰斯蒂克回归分析

处理组 ^A	晶体混浊检出率		比数比	患病95%可信区间
	补充	不补充		
A	0.120	0.151	0.77	0.58~1.02
B	0.107	0.169	0.59**	0.45~0.79
(55~64岁)	0.0577	0.0581	0.99	0.62~1.59
(65~74岁)	0.213	0.378	0.45**	0.31~0.64
C	0.121	0.150	0.78	0.59~1.04
D	0.146	0.125	1.19	0.90~1.59

* 因45~54岁核性混浊患病率仅7/1398=0.5%, 所以未予统计, 本分析仅用1851人作统计

** $P < 0.001$

^A A = 维生素A、锌; B = 核黄素、烟酸; C = 维生素C、锌; D = β -胡萝卜素、维生素E、硒

罗杰斯蒂克回归中年龄-处理组B交互作用显著性; 同时也提供了年龄分层统计结果

用的地区林县进行的, 这里的社会组织条件特别有利于组织这类大规模的现场人群研究, 人群相对稳定, 绝大部分受试对象欢迎和愿意参加本试验。事实证明, 执行干预计划的合作情况相当满意, 试验终点的数目足够大、随访完整、诊断可信。此外, 由于使用了析因设计, 这项普通人群试验可同时评价多种有希望的防癌因素。因此, 这两项试验的初步结果, 必将推动今后癌症预防和控制研究的进一步开展。

重增试验初步结果表明, 在每日补充了足量多种维生素矿物质6年, 消除人群营养素不足情况后, 有效处理组死亡比安慰剂组稍有下降(9%), 虽然至今尚未发现对癌死亡和发病有保护作用, 但可使脑血管病死亡大大降低。过去的观察性报告提示, 抗氧化剂和其它食物营养成分能降低脑中风的发生和使它的主要危险因素高血压下降^[8~11]。还有研究表明, 补充钾也可降低血压^[6, 10, 12]。由于处理组降低脑血管病死亡的可信区间太宽, 这些早期试验结果并不能肯定补充多种维生素、矿物质对这个食管上皮重度增生成年人群有否好处。

当然, 在解释研究发现时也应考虑到本试验存在的不足之处。首先, 由于重增试验受试对象在干预前均系食管上皮重度增生患者, 处于癌前病变阶段, 其患癌风险高于林县普通人群, 可能由于干预太晚, 单纯营养素补充已无法逆转其进展; 其次, 虽然营养素补充按美国标准已足够, 但剂量仍不够高; 也有可能是各营养素之间存在相互拮抗, 一种维生素或矿物质作用可被另一种消除或减弱, 例如, 实验表明亚硒酸钠的癌抑制作用可被维生素C阻断^[13]。此外, 一种营养素在体内的水平可受另一种营养素影响, 如维生素E的血浆水平由于日服15mg β -胡萝卜素9个月而降低40%^[14]; 最后, 可能干预或随访时间还不够长, 以致至今未能发现有意义的效应, 因此还须继续进行随访, 以评估它们对癌发病和其它病的长期干预效果。

普通人群试验的发现表明, 5年零3个月干预后, 服 β -胡萝卜素、维生素E和硒酵

讨 论

随机双盲和以安慰剂作对照的人群预防试验, 是评价和验证新假说最可靠、最有效的方法, 可提供特定维生素矿物质能否降低人类癌症发病或死亡风险的明确结论, 为预防和控制癌症提供科学依据和有效途径。本文报告的在中国林县进行的两项营养干预试验, 有一些突出的特点: 它们是国际上目前开展的最大规模的癌症化学预防试验, 是在世界上食管癌、贲门癌最高发、营养素不足被怀疑起着重要病因作

母可使总死亡降低 9%，总癌亡降低 13%，胃癌死亡降低 20% ($P < 0.05$)，服核黄素和烟酸可使食管癌发病降低 15% ($P < 0.05$)。本试验采用了分层随机分组方法，保证了各组之间包括未知因素之间的均衡，有助于避免混杂，并且服药合作情况极好，药丸消失率超过 90%。血生化测定证明，血清 β -胡萝卜素平均水平补充组为 $84 \pm 3.7 \mu\text{g/dl}$ ，非补充组为 $12 \pm 0.7 \mu\text{g/dl}$ ，差别非常明显。同时，共有超过 2 000 个死亡，1 300 名癌发病，有充分功效和精确度估价有关试验效果。然而，在解释试验结果时，应注意几个问题：首先是设计，虽然析因设计可同时试验几个假说，但当使用多个比较来试验四个因素主效应时，会使 0.036 显著水平的结果变为 0.14。分析表明，四因素对总死亡或癌亡效应差别的 4 自由度综合检验不显著，仅 β -胡萝卜、维生素 E 和硒的效应检验显著。其次，分数析因设计混杂了主效应与三个两两交互作用的效应，因此，我们拟归于因素 D 的效应，实际上是由 ABC 的交互作用的结果。不过，这样的交互作用似乎比一个单一因子所致的效应小，并可能被消除。由于林县这个人群非常特殊，试图将这次研究结果外推到其它人群时，必须格外小心谨慎。

尽管这个试验有 90% 功效去分别发现 14% 总死亡和 23% 总癌亡的下降，但补充 5 年零 3 个月维生素 A/锌，核黄素/烟酸，或维生素 C/钼后，未能发现它们对死亡有明显保护作用。根据维生素 A 在保持细胞分化上的生物学作用，一些维甲类化合物在动物实验中可抑制化学引瘤，因此，维生素 A 对抑癌可能是有利的。但实验提示，在某些情况下维生素 A 和它的衍生物也可提高致癌作用^[6]。虽然在本研究开始时，流行病学研究曾提示过维生素 A 对预防食管癌可能有效，但最近的分析性研究未能证实食物或血清维生素 A 对食管或胃癌有保护效应，而认为其保护作用只与维生素 A 的前身物 β -胡萝卜素有关^[15, 16]。然而，合成维甲类衍生物全反式维甲酸(Isotretinoin)，在临床试验中已被证明能降低口腔癌病人第二个头

颈部原发癌的发生^[17]。虽然锌与人类癌症关系的资料不多，但它能增加机体组织维生素 A 含量，实验也表明，缺锌可促进大鼠食管的致癌作用^[18]。值得注意的是，在林县邻县所进行的随机试验结果显示，补充维生素 A(50 000IU/周)、锌(50 mg/周)及高剂量核黄素(200 mg/周)，未发现对食管癌前损害有保护作用^[19]，虽然补充维生素 A、锌和核黄素可降低食管微核的形成，但处理组和安慰剂组口腔微核频率并无差别^[20]。

全世界食管癌高发地区(既中国林县、伊朗和南非)的共同特点之一是，居民从食物摄入 B 族维生素少，尤以核黄素、烟酸更为突出^[21]。与美国比较，林县居民摄入核黄素情况(红细胞谷胱甘肽活性测定)严重不足(至少 90% 人群有不足)^[22~25]。核黄素缺少可引起狒狒食管增生，使亚硝胺的代谢发生改变^[26, 27]，相反，玉米为饲料补以核黄素、烟酸、锌、镁和钼，则可抑制大鼠食管的致癌作用^[28]。我们的试验发现，每日补充核黄素、烟酸能降低食管癌发病 15% ($P < 0.05$)，死亡 9% ($P > 0.05$)，然而总癌发病和死亡降低不大，因此其保护作用证据还不充分。

维生素 C 曾被认为对几种癌，特别是胃癌有保护作用^[6]，虽然实验研究结果不一致，但大多数胃癌和食管癌病例一对照研究均发现，病人从食物摄入维生素 C 都低^[5]。研究证明，维生素 C 可抑制亚硝胺的内合成，是抗氧化剂和游离基捕获剂，并有抑制致癌作用的其它生物学特性^[29]。本试验结果未能发现，每日向受试者补充剂量相当于美国容许量 2 倍的维生素 C/钼，能明显降低癌的发病和死亡 (RR = 1.0)。

本试验未能证明向受试者补充维生素 A/锌、核黄素/烟酸、或维生素 C/钼可显著降低癌的死亡，其原因可能是干预及随访为时尚短。事实上，如果这些营养素只对癌或其它病早期发生有保护作用的话，则本试验只对 40 岁以上成年人加以补充，由于干预过迟，显然还难以发现干预对死亡率的影响。因此，目前的干预试验结果，只能证明没有短期效应，要得出

类癌症关系
维生素A含
管的致癌作
所进行的随
000IU/周)、
0mg/周),
[10], 虽然补
管微核的形
频率并无差

国林县、伊朗
食物摄入B
突出[21]。与
情况(红细胞
少90%人群
把拂拂食管增
71, 相反, 玉
镁和钼, 则
我们的试验发
食管癌发病
.05), 然而总
保护作用证据

特别是胃癌
果不一致, 但
研究均发现,
。研究证明,
是抗氧化剂
作用的其它生
现, 每日向受
2倍的维生素
(RR=1.0)。
充维生素A/
可显著降低
访为时尚短。
或其它病早期
只对40岁以
退, 显然还难
比, 目前的干
效应, 要得出

是否真正有效, 还必须对这些受试对象继续进行监视。

令人兴奋的是, 本试验结果表明, 补充复方 β -胡萝卜素、维生素E和硒, 可显著降低受试对象的总死亡, 尤其是癌死亡风险。并且对不同部位癌, 其效应不一样, 虽然相对风险度的可信区间有重迭, 但干预可显著降低胃癌死亡20%, 其它癌19%, 而食管癌则否。其原因可能与细胞类型有关, 因为胃癌为腺癌, 食管癌几乎全为鳞状细胞癌。

动物实验研究已证明, β -胡萝卜素、维生素E和硒对癌的发生有抑制作用^[4, 6]。例如, β -胡萝卜素可抑制紫外线引发的皮肤癌、二甲基苯蒽引发的口腔癌、二甲肼引发的结肠癌, 虽然也有一些研究结果与此不同, 未发现有抑制作用, 甚至还能提高致癌性^[4, 6], 但以不同引癌物所作的另一些实验中, 维生素E和硒确有降低肿瘤发病率的效果, 并且维生素E已被证明能抑制亚硝胺引起的小鼠食管癌^[20]。有资料表明, β -胡萝卜素、维生素E和硒对癌的保护作用, 可能是与它们的抗氧化特性有关^[6]。这些化合物, 特别是 β -胡萝卜素能消除自由基, 保护DNA免受氧化损害, 能抑制亚硝基化合物的内合成。这些亚硝基化合物中, 有一些在动物实验是可以致瘤的, 已被怀疑为人类胃和食管癌的致瘤因素^[21]。我们的研究发现, 亚硝胺与林县食管癌高发可能有关, 但至今还未得出结论^[22]。同时, β -胡萝卜素、维生素E和硒对机体的免疫监视机制, 也可能有保护和其它作用^[6]。

流行病学调查积累的证据表明, 摄入新鲜水果和青菜, 与食管、胃和其它几个癌的患癌风险降低有关^[5], 其中尤以柑桔和其他水果、鲜菜(绿黄蔬菜)摄入量最高的人, 其患癌风险降低最显著, 据报道仅相当于摄入量最低者的一半。过去胃癌的研究大都集中在窦部和其它非贲门部, 但有限的资料提示, 贲门癌和其他部位胃癌的食物危险因素是类似的^[23]。虽然其有效成分尚未弄清, 但中国^[24~26]和其它地区^[5]食管和胃癌的病例对照研究已经提示,

β -胡萝卜素, 可能还有其它类胡萝卜素与此有关。由于很难估计食物中维生素E和硒的摄入量, 以致无法准确评估它们的致癌作用。至今已完成的最大的胃癌病例一对比调查发现, 胃癌, 包括胃贲门癌与食物维生素E指数相关较与 β -胡萝卜素相关更密切^[27]。但加拿大的报告与此相反^[28], 而且林县进行的有关这些癌的病例一对比研究, 也未能证实这些微量营养素或其它食物因素对癌有保护作用^[21]。

相关研究指出, β -胡萝卜素、维生素E和硒的血水平与几种癌, 包括食管和胃癌的患癌风险呈负相关。中国农村县的生态调查发现, 硒的血浆水平与食管和胃癌的死亡率呈负相关, 胃癌死亡率高的县, 居民血浆 β -胡萝卜素水平明显低^[29~41]。在林县, 居民血浆 β -胡萝卜素、维生素E水平显著低于西方国家标准, 硒水平稍低于西方标准^[22~26]。目前, 使用血清库贮存血清进行摄入病例一对比研究已引起科学界的极大兴趣。美国、英国、瑞士的研究显示, 胃癌病人诊断前血清 β -胡萝卜素水平很低^[16], 但血清维生素E和硒水平, 除芬兰男性胃癌病人血硒水平显著降低外, 未见明显不同^[42]。

至今, 只有几项观察性研究评估过维生素或矿物质补充与癌风险的关系。美国一个包含133名食管癌病人的、以医院为基础的研究表明, 补充维生素E者风险可降低50%^[43]。另一个包含超过1000名美国病人的全国性研究也指出, 补充维生素E者口腔癌风险可下降50%^[44], 但至今没有任何随机临床研究报告证明, 补充 β -胡萝卜素、维生素E或硒对食管或胃癌患癌风险有保护作用。有一个癌试验报告, 每日给非黑色素皮肤癌病人补充50mg β -胡萝卜素, 未发现能抑制第二个原发基底或鳞状细胞皮肤癌的发生^[45]。然而, β -胡萝卜素和维生素E可使口腔癌前病变(口腔白斑)向正常逆转^[46, 47]。用 β -胡萝卜素和维生素A结合治疗, 可降低菲律宾咀嚼槟榔者颊部微核的发生频率^[48], 甚至 β -胡萝卜素单独也能降低荷兰吸烟者痰细胞的微核率^[49]

率^[49]。目前， β -胡萝卜素和/或维生素E的人群干预试验正在美国和芬兰进行，虽然预计这些试验可能提供的食管或胃癌病例数比林县要少得多，但仍有可能评估它们对这些癌的预防效果。

已有几个报告提到，营养素中的抗氧化剂能降低脑血管病的患病风险或防止其进展^[50]，并且也许能使其最重要的危险因子高血压大大降低^[51, 52]。但我们的试验仅发现，接受贝特—胡萝卜素、维生素E和硒补充者，他们的脑血管病死亡下降了10%，接受多种维生素、矿物质补充者降低了39%（双侧检验， $P=0.07$ ），虽未达到统计学显著水平，而在生物学上是可信的。重增试验降低较大，也许是其中包含有抗高血压作用的钾和其它矿物质所致。有人认为，抗氧化剂对脑血管病的作用是通过防止脑血管破裂，但更普遍的看法是对循环系统的全面影响所致。已有报告表明，补充维生素E可降低美国男女脑血管病患病的风险。在美国医生进行的一个随机临床试验中发现， β -胡萝卜素可减少慢性心绞痛病人冠状动脉病死亡风险44%。还有报告指出，血浆胡萝卜素、维生素E和C水平与心绞痛成负相关^[53]。由于林县受试者仅有1%死亡为冠心病引起，因此难以对此干预效果进行评价，但我们至今未发现接受 β -胡萝卜素、维生素E和硒补充的受试者，他们的心血管病死亡有任何明显降低。

两个随机试验结果均提示，补充维生素、矿物质对眼核性白内障患病风险都有保护作用，特别是对老年人（65~74岁）更明显。正如普通人群试验表明那样，各种维生素、矿物质中，尤以核黄素、烟酸效果最好，因为两组试验结果相似，更增加了其可信度。但这些干预对皮性或混合型白内障无作用，核黄素、烟酸甚至可能对非常少见的后囊下白内障有不良影响。许多调查研究均提示，眼晶体很易被氧化而使上皮、纤维细胞膜、以及晶体纤维中控制能量代谢、电解质平衡的酶受损害。因此，干预对核性白内障的保护效果完全可用抗氧化作用来加以解释。观察性流行病学调查早已发现，营养状况

与白内障风险有关。三个大临床基础病例对照研究，曾用食物问卷调查探讨过营养与不同类型白内障的关系^[54~56]。印度的研究发现，生活较富裕者核性、混合性及后囊性白内障风险减小^[51]。美国的结果表明，高抗氧化指数（根据食物中核黄素、抗坏血酸、维E和胡萝卜素摄入量确定）可减少皮性、核性和混合型白内障风险一半以上^[52]。但另一研究未能证实这个假说^[57]。我们的随机、双盲、安慰剂对照试验首次提供了可信的证据证明：补充维生素矿物质可降低核性白内障的患病风险，这对预防常见眼病有重要意义，但在解释和将这个结论推及到富裕人群时要谨慎小心。

总的说来，重增试验结果提示，6年维生素、矿物质干预对癌发病或死亡的短期好处不明显，但能使总死亡稍有降低，其中尤以脑血管病死亡降低最大，并且老年人眼核性白内障患病率减少也非常明显。普通人群试验结果，如与流行病调查、实验研究及现有其它生物学证据一道加以考察，似乎可以相信，补充 β -胡萝卜素、维生素E和硒能降低总癌、特别是胃癌的发病和死亡率，核黄素、烟酸也能减少食管癌的发病率和老年人核性白内障的患病率。这些重要的结论值得在第四阶段扩大的人群干预研究中进一步加以验证。虽然本试验服药已于1991年夏季停止，但继续随访停药后的受试对象，对了解这些趋势和维生素、矿物质补充的长期预防效果都是十分有意义的。此外，以本试验的初步结果为基础，进一步分析干预过程中收集的各种生物样品，对开发干预试验的中间终点和探讨维生素、矿物质的预防机理也有很大价值。

〔林县人民政府卫生局，姚村、任村、东岗、横水乡政府、卫生院；美国 Westat 公司；俄克拉何马大学医学院，纽约斯隆—凯特林癌研究所；中国医学科学院肿瘤研究所的李广义、李连第、陈志坚、曹士国、曹箭、周彬、李欣庆、金玉生、王秀荣、石惠珍、周红、杨侃、杨秋萍、余宇、杨谷晨、薛青华、谢永强、宋林华、刘新伏、龚占奎、郭彦锐、郭成润等同志；美国 Westat 公司的卡希尔、黄苏珊—雷克兴、兰农、克兰斯顿、邦德、梅尔、赫福〕

病例一对营养与不同研究结果发后下囊性白，高抗氧化、维E和胡核性和混合一研究未能证明、补充患病风险，在解释和将小心。

，6年维生短期好处不尤以脑血管性白内障患结果，如与生物学证据充 β -胡萝卜特别是胃能减少食管患病率。这的人群干预实验服药已于后的受试对物质补充的此外，以本分析干预过程预试验中的防机理也有

东岗、横水乡河马大学医学科学院肿瘤科、曹箭、周彬、杨侃、杨秋萍、刘新伏、龚公司的卡希德、梅尔、赫福

德、威尔逊、尼瓦、艾加、纽伦；林县有关乡防癌医生崔红海、王连臣（姚村）、岳增福（任村）、王用生（东岗）、王用生（横水）；河南林县卫生局李彩英、食管癌研究所张中兴等参加了部分工作；美国国立癌症研究所的斯通为资料分析做了大量工作；路易斯安那州大学的科利亚、哈佛大学公共卫生学院的拉加柯斯、福克斯蔡斯癌中心的恩格斯罗姆作为资料安全和监视委员会成员为本试验作了很大贡献，在此一并志谢！

参 考 文 献

- Li JY. Epidemiology of esophageal cancer in China. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982, 62:113.
- Biot WJ, Li JY. Some considerations in the design of a nutrition intervention trial in Linxian. *Natl Cancer Inst Monogr*, 1985, 69:8.
- Li JY, et al. A casecontrol study of cancer of the esophagus and gastric cardia in Linxian. *Int J Cancer*, 1989, 43:755.
- Birt DF. Update on the effects of vitamins A, C, and E and selenium on carcinogenesis. *Proc Soc Exper Biol Med*, 1986, 183:311.
- Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit and cancer: I. Epidemiology. *Cancer Causes Control*, 1991, 2:325.
- National Research Council. *Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk*. National Academy Press, Washington, 1989.
- Davies OL. *Design and Analysis of Industrial Experiments*. Hafner, New York, 1963.
- Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research II. The Design and Analysis of Cohort Studies*. 1987, IARC Sci Pub 82, Lyon.
- Acheson RM, Williams DR. Does consumption of fruit and vegetables protect against stroke? *Lancet*, 1983, 1:1191.
- Salonen JT. Dietary fats, antioxidants and blood pressure. *Ann Med*, 1991, 23:235.
- Bulpitt CJ. Vitamin C and blood pressure. *J Hypertension*, 1990, 8:1071.
- Ceriello A, Giegliamo D, Quatraro A, LeFebvre PJ. Anti-oxidants show an antihypertensive effect in diabetic and hypertensive subjects. *Clinical Sci*, 1991, 81:739.
- Ip C. Interaction of vitamin C and selenium supplementation in the modification of mammary carcinogenesis in rats. *J Natl Cancer Inst*, 1988, 77:299.
- Xu MO, et al. Reduction in plasma and skin alpha-tocopherol concentration with long-term oral administration of beta-carotene in humans and mice. *J Natl Cancer Inst*, 1992, 84:1559.
- Mayne ST, Graham S, Zheng T. Dietary retinol: prevention vs. promotion of carcinogenesis in humans? *Cancer Causes Control*, 1991, 2:443.
- Comstock GW, Bush TL, Helzlsouer K. Serum retinol, beta-carotene, vitamin E and selenium as related to subsequent cancer at specific sites. *Am J Epidemiol*, 1992, 35:115.
- Hong WK, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 1990, 323:793.
- Gabriel GN, Schrager TF, Newberne PM. Zinc deficiency, alcohol and a retinoid: association with esophageal cancer in rat. *J Natl Cancer Inst*, 1982, 68:785.
- Munoz N, et al. No effect of riboflavin, retinol, and zinc on prevalent precancerous lesions of oesophagus. *Lancet*, 1985, 2:111.
- Munoz N, et al. Effect of riboflavin, retinol and zinc on micronuclei of buccal mucosa and esophagus: a randomized double-blind intervention study in China. *J Natl Cancer Inst*, 1987, 79:687.
- Van Rensburg SJ. Epidemiologic and dietary evidence for a specific nutrition predisposition to esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1981, 67:243.
- Yang CS, et al. Diet and vitamin nutrition of the high esophageal cancer risk population in Linxian, China. *Nutr Cancer*, 1992, 4:154.
- Yang CS, et al. Vitamin A and other deficiencies in Linxian, a high esophageal cancer incidence area in northern China. *J Natl Cancer Inst*, 1984, 73:1419.
- Thurnham DI, et al. Comparison of riboflavin, vitamin A, and zinc status of Chinese population at high and low risk for esophageal cancer. *Nutr Cancer*, 1985, 7:131.
- Zheng SF, et al. Nutritional status in Linxian, China: effects of season and supplementation. *International J Vit Nutr Res*, 1989, 59:199.
- Foy H, Kondi A. The vulnerable esophagus: riboflavin deficiency and squamous cell dysplasia of the skin and esophagus. *J Natl Cancer Inst*, 1984, 72:941.
- Wang T, et al. Effects of riboflavin deficiency on metabolism of nitrosamines on rat liver microsomes. *J Natl Cancer Inst*, 1985, 74:1291.
- Van Rensburg S, Hall JM, Gathercole PS. Inhibition of esophageal carcinogenesis in corn-fed rats by riboflavin, nicotinic acid, selenium, molybdenum, zinc and magnesium. *Nutr Cancer*, 1986, 8:163.
- Henson DE, Block G, Levine M. Ascorbic acid: biologic functions and relation to cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1991, 83:547.
- Odeleye OE, et al. Vitamin E protection against nitrosamine-induced esophageal tumor incidence in mice immunocompromised by retroviral infection. *Carcinogenesis*, 1992, 13:1811.
- Mirvish S. The etiology of gastric cancer: intragastric nitrosamine formation and other theories. *J Natl Cancer Inst*, 1983, 71:629.
- Yang CS. Research on esophageal cancer in China: a review. *Cancer Res*, 1980, 40:2633.
- Palli D, et al. A case-control study of cancer of the gastric cardia in Italy. *Br J Cancer*, 1992, 65:263.
- You WC, et al. Diet and high risk of stomach cancer in Shandong province. *Cancer Res*, 1988, 48:

- 3518.
35. Hu J, et al. Diet and cancer of the stomach: a case-control study in China. *Int J Cancer*, 1988, 41: 331.
36. Cheng KK, et al. Pickled vegetables in the aetiology of esophageal cancer in Hong Kong Chinese. *Lancet*, 1992, 339:1314.
37. Buiatti E, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy: II. Association with nutrients. *Int J Cancer*, 1990, 45:896.
38. Risch HA, et al. Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. *Am J Epidemiol*, 1985, 122:947.
39. Yu S, et al. Regional variation of cancer mortality and its relation to selenium levels in China. *Biol Trace Elem Res*, 1985, 7:21.
40. Kneller RW, et al. Risk factors for stomach cancer in sixty-five Chinese counties. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention*, 1992, 1:113.
41. Guo W, et al. Correlations of dietary intake and blood nutrient levels with esophageal cancer mortality in China. *Nutr Cancer*, 1990, 13:121.
42. Knekt P, et al. Serum selenium and subsequent risk of cancer among Finnish men and women. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82:864.
43. Barone J, et al. Vitamin supplement use and risk of oral and esophageal cancer. *Nutr cancer*, 1992, 13: 31.
44. Gridley G, et al. Vitamin supplement use and reduced risk of oral and pharyngeal cancer. *Am J Epidemiol*, 1992, 135:1088.
45. Greenberg ER. A clinical trial of beta-carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancer of the skin. *N Engl J Med*, 1990, 323:789.
46. Stich H, Rosin MP, Hornby AP. Remission of oral leukoplakia and micronuclei in tobacco/betel gum chewers treated with beta-carotene and with beta-carotene plus vitamin A. *Int J Cancer* 1988, 42: 195.
47. Benner SE, et al. Regression of oral leukoplakia with α -tocopherol: a community clinical oncology program chemo prevention study. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85:44.
48. Stich MF, Rosin MP, Villejera MO. Reduction with vitamin A and beta-carotene administration of proportion of micronucleated buccal mucosal cells in Asian betel nut and tobacco chewers. *Lancet*, 1984, 1:1204.
49. Van Poppel G, Kok FJ, Hermans RJ. Beta-carotene supplementation smokers reduce the frequency of micronuclei in sputum. *Br J Cancer*, 1992, 66:1164.
50. Riemersma RA. Rise of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E and carotene. *Lancet*, 1991, 337:1.
51. Mohan M, et al. India-US case-control study of age-related cataracts. *Arch Ophthalmol*, 1989, 107: 670.
52. Leske MC, Chylack LT, Wu SY. The Lens Opacities Case-Control Study Group. The lens opacities case-control study. Risk factors for cataract. *Arch Ophthalmol*, 1991, 109:244.
53. The Italian-American Cataract Study Group. Risk factors for age-related cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts. *Am J Epidemiol*, 1991, 133:541.

(收稿: 1993-03-12)

PRELIMINARY REPORT ON THE RESULTS OF NUTRITION PREVENTION TRIALS OF CANCER AND OTHER COMMON DISEASES AMONG RESIDENTS IN LINXIAN, CHINA

Li Jun-Yao, Li Bing, et al

Cancer Institute, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021

William J. Blot, Philip R. Taylor et al

National Cancer Institute Bethesda, MD 20892, USA

To examine whether vitamin/mineral supplementation may lower mortality and incidence from human cancer and mortality from other diseases as well as to provide the scientific basis and feasible approach for human cancer prevention and control, between 1982~1991 scientists from China and USA conducted two randomized, double-blind,

and placebo-controlled nutrition intervention trials in Linxian, China, where the esophageal/gastric cardia cancer mortality rates are among the highest in the world and there is suspicion that the population's chronic deficiencies of multiple nutrients are etiologically involved. In the first trial, the Dysplasia Trial, 3 318 individuals with a cytologic diagnosis of esophageal dysplasia received daily 26 vitamin/mineral supplements or placebos for 6 years; The second trial, the General Population Trial, involved 29,584 individuals and used an one-half replicate of a 2^4 fractional factorial design which randomized to 8 groups for testing the effects of daily supplementation of 4 different vitamin/mineral combinations and placebo for a period of 5 1/4 years. Compliance assessed by monthly pill counts and quarterly monitoring of biochemical assays indicated that the participant compliance was excellent. As endpoints of the trials, incident cancers and deaths were identified through all medical facilities in local areas, supplemented by special endoscopy and cytology examinations, and confirmed by 3-level review groups. A total of 323 deaths occurred during 6 year period among participants in the dysplasia trial, and 2 127 deaths from the general population trial during 5 1/4 years. Besides, an eye examination, which included detailed lens evaluations, was included in the extensive re-examination protocol to ascertain whether use of the supplements had affected the risk of developing age-related cataracts among participants in the two trials. Results from Dysplasia Trial indicated that after 6 years of daily supplementation with multiple vitamins and minerals, total mortality among those in the active treatment group was slightly (9%) lower than in the placebo group; and deaths of esophageal cancer also declined by 17%, as well as a sizeable reduction in cerebrovascular disease mortality (near 40%) was seen, though none was statistically significant. However, intervention had decreased prevalence of eye nuclear cataract (43%) ($P<0.01$). The findings from the General Population Trial provide support for the hypothesis that intake of specific micronutrients may inhibit cancer development. Significant reduction of total mortality (9%), cancer mortality (13%), gastric cancer mortality (20%), and mortality of the other cancers (19%) occurred among those receiving beta-carotene/vitamin E/selenium supplementation ($P<0.05$). Patterns of cancer incidence, based on 1 307 cases, generally resembled those for cancer mortality. Furthermore, esophageal cancer incidence was also significantly ($P=0.038$) lower among those receiving riboflavin/niacin (RR=0.85, 95% CI=0.73~0.99) and the supplementation of these nutrients also declined the prevalence of age-related eye nuclear cataract (41%, $P<0.001$). To the best of our knowledge, this is the first randomized population trial in the world confirming the supplementations of vitamin/mineral being able not only to reduce human cancer mortality and incidence, but also to decrease prevalence risk of some common diseases.

文题下作者署名的新规定

根据中华医学会杂志社有关编排规范的要求,本刊于1993年开始,文题下作者不再分院(所)、科排列,只按序排作者姓名。具体方案如下:

1. 于文题下作者按作者所列次序排列,不加单位及角码,而在脚注中注明其单位(包括第一作者的邮政编码和所在城市或地区),例如:“本文作者单位:130021长春白求恩医科大学第一临床学院放射科(张×、李×),内科(刘×);长春市胸科医院放射科(钱×),内科(孙×)”。院(所)名体现城市名者不必重复,例如:100730北京医院。
2. 文稿只一名作者或几名作者属同一院(所)的同一科者,脚注只注邮政编码、城市、单位,不必注姓名。
3. 研究生、进修生于姓名右上角加“△”号并脚注;如第一作者的工作单位地址变更,则脚注“现在×××医院”。