

# 大蒜素和硒预防消化道肿瘤的远期效果观察

郑国华 李颖 范万滕 李会庆

**【摘要】** 目的 评价大蒜素、硒预防消化道肿瘤的远期效果。方法 以 1989-1991 年在山东省胃癌高发区栖霞县进行的服用大蒜素、硒预防胃癌的干预研究的队列为对象,随访到 2001 年收集各种死因死亡及相关资料,分析其预防消化道肿瘤的远期效果。结果 停药后 5 年(1992-1996 年)干预组总肿瘤和消化道肿瘤的累积死亡率相比于对照组分别下降了 45.5% 和 41.2%,其中胃癌下降 63.6%。经分层分析,干预组男性相应的累积死亡率比对照组分别下降 51.5%、51.5% 和 67.7%,相对危险度分别为对照组的 0.48、0.47 和 0.30 倍,差异有统计学意义;干预组女性相对危险度分别为对照组的 0.74、0.92 和 0.70 倍,差异未见统计学意义。停药后 6-10 年(1997-2001 年)两组男女性各类癌症累积死亡率差异无统计学意义。结论 服用大蒜素、硒能有效预防消化道肿瘤的发生,其保护率可达 50% 并维持到停药后 5 年。

**【关键词】** 消化道肿瘤;大蒜素;硒;效果评价

**Study on the long-time effect on allitridum and selenium in prevention of digestive system cancers**  
 ZHENG Guo-hua\*, LI Hao, FAN Wan-teng, LI Hui-qing. \*School of Public Health, Shandong University, Jinan 250012, China

Corresponding author: LI Hui-qing, The Institute of Basic Medicine, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the long-time effect on allitridum and selenium in preventing cancer of digestive system. **Methods** Persons who were recruited into the intervention group and took allitridum and selenium to prevent gastric cancer in Qixia county of China from 1989-1991 were followed up to 2001 and data of deaths was collected. The long effect on allitridum and selenium in preventing cancer of digestive system was analysed. **Results** Data were compared to placebo group five years(1992-1996) after the termination of intervention to have found that the accumulative mortality rate of all cancer, digestive system cancer and gastric cancer had decreased 45.5%, 41.2% and 63.3% in the intervention group respectively. By stratum analysis, accumulative mortality rate of all cancer, digestive system cancer and gastric cancer had decreased 51.5%, 51.5% and 67.7% in males of the intervention group, respectively. Relative risks for males in the intervention group were 0.48, 0.47 and 0.30 times more than the placebo group, respectively. All of them were statistically significant. Relative risks for females in the intervention group were 0.74, 0.92 and 0.70 times more than placebo group. Six to ten years later after the termination of intervention, the accumulative mortality rate and relative risk of all cancers in two groups became similar. **Conclusion** Allitridum and selenium had the effect of decreasing the incidence risk of digestive cancer with a protective rate more than 50% for five years after the termination of intervention program.

**【Key words】** Cancer of digestive system; Allitridum; Selénium; Evaluation

山东省 1970-1974 年恶性肿瘤死亡回顾性调查发现,胃癌高发区栖霞县的死亡率为 34.74/10 万,而苍山县的死亡率为 2.88/10 万。两县相距约 300 km,地理、气候、居民饮食和生活习惯基本相同,主要差异是苍山县为我国著名的大蒜产地,居民年人均食大蒜较多,而栖霞县居民年人均食用大蒜

较少。同时对苍山县大蒜成分分析发现硒含量高于其他地区<sup>[1]</sup>。在随后的病例对照研究中也发现多吃大蒜对胃癌有保护作用<sup>[2,3]</sup>。在此基础上,我们于 1989-1991 年在胃癌高发区栖霞县 7 个乡镇 22 万人口的社区范围内,对 35~74 岁的高危人群进行了大蒜素、硒预防胃癌的干预研究;现将结果报告如下。

## 对象与方法

1. 对象:1989-1991 年对山东省栖霞县松山乡、蛇窝镇及苏家店口乡等七个乡镇 35~74 岁的高

作者单位:250012 济南,山东大学公共卫生学院(郑国华);山东大学齐鲁医院血液科(李颖);山东省栖霞市卫生局(范万滕);山东省医学科学院基础所(李会庆)

通讯作者:李会庆, 250062 济南,山东省医学科学院基础所

危人群进行了大蒜素、硒预防胃癌的干预研究。高危人群的选择标准包括:①有胃病史(包括慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡和其他胃病),②胃癌家族史,③吸烟或大量饮酒,④年龄为35~74岁。其中具有①~③中的任何一项同时需要满足第④项者,即可作为研究对象。符合条件的观察对象要签订协议书,以村为单位、按年龄和性别将参加者随机分入干预组和对照组。

## 2. 干预内容及方法:

(1)用量和时间:大蒜素为连云港东风制药厂人工合成,由威海制药厂制成肠溶软胶囊,每粒含大蒜素100 mg,亚硒酸钠片由山东省地方病研究所提供,每片含硒100  $\mu\text{g}$ 。以玉米油做成相同剂型的软胶囊和淀粉片为安慰剂。为了考核观察对象服药的顺应性,两组同时给予维生素 B2 每日10 mg,每组随机抽样30~50例检查尿中硫胺素含量,评价服药率。

干预组服大蒜素胶囊每日2粒,亚硒酸钠片隔日一片,连续1个月;对照组服安慰剂。药物标签名为“防癌素”A和B两种,投药网由县、乡、村三级医务人员组成,药物由研究组人员分送到各乡,再由乡人员分送到各村,整个投药过程采用双盲法进行,每年投药一次,连续3年。服药时间分别为1989、1990和1991年的11月。

(2)随访和质量控制:每次服药的第二周和服药后进行随访观察。每人建立一个随访卡,村乡医生随时记录服药者的服药反应,登记两组观察对象的健康、发病和死亡情况。肿瘤及胃癌要由县级及以上医院确诊。恶性肿瘤诊断分类按ICD-9标准进行。

3. 评价指标及统计学分析:评价指标为累积死亡率、相对危险度(RR)及95%可信限(CI)。统计分析方法采用Pearson  $\chi^2$  检验和logistic回归模型,由SPSS 10.0软件完成。

## 结 果

1. 两组人群服药情况:三次服药期间随访结果显示,干预组人群能耐受该药物剂量,很少有不良反应,偶见胃部有烧灼感觉。从干预组和对照组随机抽取110人和108人测定尿中硫胺素含量,结果分别为(356  $\pm$  80)  $\mu\text{g}$  和(320  $\pm$  50)  $\mu\text{g}$ 。表明研究对象服药的顺应性较好。

2. 两组观察人群基本情况比较:对两组观察人群的性别、年龄、胃病史、胃癌家族史及吸烟、饮酒等入选条件进行均衡性比较,经Pearson  $\chi^2$  检验均未

发现差异有统计学意义,结果见表1。

表1 干预组与对照组相关因素的比较

变 量	对照组		干预组		$\chi^2$ 值	P 值
	人数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)		
性别					1.935	0.164
男	1672	63.6	1743	65.4		
女	957	36.4	921	34.6		
年龄(岁)					1.585	0.663
35~	879	35.1	851	33.8		
45~	745	30.1	796	31.6		
55~	618	24.7	615	24.4		
65~	254	10.1	258	10.2		
胃病史					5.036	0.412
无胃病	688	26.7	627	24.6		
慢性浅表性胃炎	515	20.0	509	20.0		
慢性萎缩性胃炎	99	3.8	114	4.5		
胃溃疡	148	5.8	160	6.3		
十二指肠溃疡	497	19.3	523	20.5		
其他胃病	625	24.3	613	24.1		
胃癌家族史					0.338	0.561
无	2381	90.6	2320	91.1		
有	241	9.4	228	8.9		
饮酒					0.119	0.73
否	1499	58.7	1507	59.2		
是	1054	41.3	1039	40.8		
吸烟					0.610	0.435
否	1357	53.2	1326	52.1		
是	1196	46.8	1221	47.9		

注:资料不全者未列入计算

3. 停药后两组人群各种肿瘤死亡对比分析:停药后5年(1992-1996年)干预组总肿瘤、消化道肿瘤累积死亡率比对照组分别下降了45.5%和41.2%,其中胃癌下降63.6%;按性别分层后,干预组男性总肿瘤、消化道肿瘤累积死亡率比对照组分别下降51.5%和51.5%,胃癌下降67.7%,差异有统计学意义;女性虽有下降,但未达到显著性水平。停药后1997-2001年两组间各类肿瘤死亡差异均未有统计学意义,结果见表2。

4. 两组各类肿瘤死亡相对危险度分析:由分析结果可见,经男女分层后,干预组男性患各类癌症死亡的风险是对照组的0.48倍,各类消化道癌症死亡的风险为对照组的0.47倍,其中患胃癌死亡的风险是对照组男性的0.30倍,均具有统计学意义。调整年龄、胃癌家族史、胃病史及饮酒和吸烟后,其结果变化不大。说明干预药物对男性消化道癌症,尤其是胃癌,有显著的保护作用,保护率可达50%以上。干预组女性的各类癌症的死亡风险比对照组虽有所降低,分别为对照组的0.74和0.92倍,其中胃癌为0.70倍,但未达到显著性水平。从分类看,对肝癌保护作用不明显,对消化道肿瘤主要是对胃癌、食管癌和结肠癌有保护作用。结果见表3。

表2 停药后 1992-1996 年、1997-2001 年两组人群肿瘤死亡死因对比分析(/10 万)

性别	组别	观察 人年数	干预停药后(1992-1996 年)				干预停药后(1997-2001 年)			
			总肿瘤 累积死亡率	消化道肿瘤 累积死亡率	胃癌累积 死亡率	肝癌累积 死亡率	总肿瘤 累积死亡率	消化道肿瘤 累积死亡率	胃癌累积 死亡率	肝癌累积 死亡率
男	干预组	16 530	96.8*	96.8*	36.3*	48.4	108.9	84.7	36.3	48.4
	对照组	15 940	200.8	200.8	119.2	50.2	131.7	94.1	25.1	62.7
女	干预组	8 700	80.5	80.5	22.9	22.9	91.9	68.9	45.9	22.9
	对照组	9 140	109.4	87.5	32.8	32.8	54.7	54.7	32.8	21.9
合计	干预组	25 230	91.2*	91.2*	31.7*	39.6	103.1	79.3	39.6	39.6
	对照组	25 080	167.5	159.5	87.7	43.9	103.7	79.7	27.9	47.8

注:总肿瘤包括消化道肿瘤、肺癌、乳腺癌、子宫癌、膀胱癌、白血病;消化道肿瘤包括食管癌、胃癌、结肠、肝癌(下同);\* 与对照组比较 P<0.05

表3 干预停药后 5 年(1992-1996 年)两组各类肿瘤死亡相对危险度分析

变 量	男 性		女 性	
	RR* (95% CI)	RR# (95% CI)	RR* (95% CI)	RR# (95% CI)
干预组(相比于对照组)				
总肿瘤死亡	0.48(0.26~0.87)	0.49(0.26~0.88)	0.73(0.27~1.94)	0.76(0.28~2.01)
消化道肿瘤死亡	0.47(0.26~0.88)	0.48(0.26~0.89)	0.92(0.33~2.54)	0.89(0.32~2.53)
胃癌死亡	0.30(0.12~0.76)	0.30(0.12~0.77)	0.70(0.12~4.19)	0.63(0.10~3.92)
肝癌死亡	0.94(0.36~2.58)	0.98(0.37~2.65)	1.58(0.26~9.47)	1.56(0.25~9.64)

\* 未作调整的值; # 调整年龄、饮酒、吸烟、胃癌家族史及胃病史后的值

讨 论

大蒜是一种重要的食用植物,早在 20 世纪 70 年代山东省医学科学院发现苍山县是山东省胃癌发病率最低发县,该县居民常年以大蒜佐餐。后来在流行病学调查中发现居民食大蒜的量与胃癌死亡率呈显著的负相关( $r = -0.7267$ ),病例对照研究和实验研究也显示大蒜有保护作用<sup>[2-4]</sup>。该观点被后来国内外众多研究所证实<sup>[5-8]</sup>。本研究中,停药后 5 年干预组男性消化道肿瘤发病死亡的风险为对照组的 0.47 倍,其中胃癌风险为对照组的 0.30 倍,而对女性的效果不明显,其可能的原因是,女性胃癌死亡率比男性低,资料显示栖霞县 35 岁以上男女胃癌死亡率为 2.18:1,观察样本数应在男性的 2 倍以上,而在本研究中女性观察人数仅为男性的一半,因而可能女性胃癌发病少而未能分析出显著性差异。大蒜素的主要成分为烯丙基硫化物,包括二烯丙基硫醚、烯丙基甲基二硫醚及二烯丙基二硫醚等。近来研究表明烯丙基硫化物可通过对 I 相酶、II 相酶等抗氧化酶的选择性诱导作用来抑制致癌物的活性<sup>[9]</sup>;增强机体免疫力<sup>[10]</sup>;诱导肿瘤细胞凋亡及分化等来抑制肿瘤生长<sup>[11,12]</sup>。本研究为前瞻性干预后随访观察,结果表明大蒜素对高危人群胃癌发病有一定的预防作用,其保护效力可达 5 年,进一步证明了过去的研究结论。

硒作为一种人体必需的微量元素,具有许多重要的生理功能和抗癌功效。本研究中,大蒜素与硒

联合应用显示了一定的保护作用,但硒是起独立作用还是协同作用还有待研究。

参 考 文 献

- 刘希举,刘清前.山东省栖霞、苍山两地区膳食中微量元素含量.营养学报,1998,20:87-91.
- 李会庆,金世宽,袁新荣,等.大蒜与肿瘤关系的流行病学调查研究.第四次全国肿瘤学术会议文摘.北京:万国学术出版社,1990.307.
- Takezaki T, Gao CM, Wu JZ, et al. Dietary protective and risk factors for esophageal and stomach cancers in a low-epidemic area for stomach cancer in Jiangsu province, China: comparison with those in a high-epidemic area. Jpn J Cancer Res, 2001, 92: 1157-1165.
- 王美玲,高春义,朱有名,等.大蒜抗癌机理研究.第四次全国肿瘤学术会议文摘.北京:万国学术出版社,1990.83.
- Fleischauer AT, Poole C, Arab L. Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. Am J Clin Nutr, 2000, 72: 1047-1052.
- You WC, Chang YS, Yang ZT, et al. Etiological research on gastric cancer and its precursor lesions in Shandong, China. IARC Sci Publ, 1991, 105: 33-38.
- You WC, Blot WJ, Chang YS, et al. Allium vegetables and reduced risk of stomach cancer. J Natl Cancer Inst, 1989, 81: 162-164.
- Buiatti E, Palli D, Decarli A, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. Int J Cancer, 1989, 44: 611-616.
- Yang CS. Mechanisms of inhibition of chemical toxicity and carcinogenesis by DAS and related compounds from garlic. J Nutr, 2001, 131(3s): 1041-1045.
- Sundaram SG, Milner JA. Diallyl disulfide suppresses the growth of human colon tumor cell xenografts in athymic nude mice. J Nutr, 1996, 126: 1355-1361.
- Kwon KB, Yoo SJ, Ryu DG, et al. Induction of apoptosis by diallyl disulfide through activation of caspase-3 in human leukemia HL-60 cells. Biochem Pharmacol, 2002, 63: 41-47.
- Collins SJ. Acute promyelocytic leukemia: relieving repression induces remission. Blood, 1998, 91: 2631-2633.

(收稿日期:2004-06-17)

(本文编辑:尹廉)