

## · 中国慢性病前瞻性研究 ·

# 中国成年人辣食摄入与唇、口腔及咽部恶性肿瘤发病风险的前瞻性队列研究

温俏睿<sup>1</sup> 刘琪<sup>1</sup> 吕筠<sup>1</sup> 郭彧<sup>2</sup> 裴培<sup>3</sup> 杨玲<sup>4</sup> 杜怀东<sup>4</sup> 陈怡平<sup>4</sup> 陈君石<sup>5</sup>

余灿清<sup>1</sup> 陈铮鸣<sup>4</sup> 李立明<sup>1</sup> 代表中国慢性病前瞻性研究项目协作组

<sup>1</sup>北京大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系/北京大学公众健康与重大疫情防控战略研究中心/北京大学分子心血管学教育部重点实验室, 北京 100191; <sup>2</sup>中国医学科学院阜外医院, 国家心血管病中心, 北京 100037; <sup>3</sup>中国医学科学院, 北京 100730; <sup>4</sup>英国牛津大学医学研究委员会人口健康研究组/临床与流行病学研究中心纳菲尔德人群健康系, OX3 7LF; <sup>5</sup>国家食品安全风险评估中心, 北京 100022

通信作者: 余灿清, Email: yucanqing@pku.edu.cn

**【摘要】目的** 探索我国成年人辣食摄入与唇、口腔及咽部恶性肿瘤(LOCPs)发病风险的关联。**方法** 主要利用中国慢性病前瞻性研究项目的基线调查及随访数据, 采用Cox比例风险回归模型估计辣食摄入频率、辣度及开始每周摄入辣食的年龄与LOCPs发病风险之间的关联。**结果** 本研究共纳入510 145名研究对象, 其中每天摄入辣食者占30.1%。在平均随访10.8(2.0)年期间, 共确诊767例LOCPs, 发病率为0.15%。在调整多种潜在混杂因素后, LOCPs的发病风险随着辣食摄入频率的增加而降低(趋势 $P=0.003$ ), 与从不或偶尔摄入辣食的人群相比, 每天摄入辣食者风险比(HR)值(95%CI)为0.69(0.54~0.88)。偏好中等辣度的人群LOCPs风险最低, 相比于从不或偶尔摄入辣食的人群降低了33%[0.67(95%CI: 0.52~0.87)]。开始每周摄入辣食的年龄越晚, 辣食摄入行为对LOCPs发病风险的保护作用越强(趋势 $P=0.004$ ), 18岁及以后开始摄入辣食者LOCPs发病的HR值(95%CI)为0.70(0.54~0.92)。**结论** 辣食摄入可能与LOCPs发病风险降低有关, 且独立于健康生活方式, 提倡摄入中等辣度的辣食伴以更健康的生活方式可能有助于LOCPs的预防。

**【关键词】** 辣食; 唇、口腔及咽部恶性肿瘤; 前瞻性队列研究

**基金项目:** 国家自然科学基金(81530088, 81941018, 91846303, 91843302); 国家重点研发计划(2016YFC0900500, 2016YFC0900501, 2016YFC0900504); 中国香港Kadoorie Charitable基金

## Spicy food consumption and risk of lip, oral cavity and pharynx cancers: a prospective cohort study of Chinese adults

Wen Qiaorui<sup>1</sup>, Liu Qi<sup>1</sup>, Lyu Jun<sup>1</sup>, Guo Yu<sup>2</sup>, Pei Pei<sup>3</sup>, Yang Ling<sup>4</sup>, Du Huaidong<sup>4</sup>, Chen Yiping<sup>4</sup>, Chen Junshi<sup>5</sup>, Yu Canqing<sup>1</sup>, Chen Zhengming<sup>4</sup>, Li Liming<sup>1</sup>, for the China Kadoorie Biobank Collaborative Group

<sup>1</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University/Peking University Center for Public Health and Epidemic Preparedness and Response/Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Sciences (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China; <sup>2</sup>Fuwai Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, National Center for Cardiovascular Diseases, Beijing 100037, China; <sup>3</sup>Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; <sup>4</sup>Nuffield Department of Population Health, Center for Clinical and Epidemiological Studies/Population Health

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210616-00475

收稿日期 2021-06-16 本文编辑 李银鸽

引用格式: 温俏睿, 刘琪, 吕筠, 等. 中国成年人辣食摄入与唇、口腔及咽部恶性肿瘤发病风险的前瞻性队列研究[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(2): 169-174. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210616-00475.

Wen QR, Liu Q, Lyu J, et al. Spicy food consumption and risk of lip, oral cavity and pharynx cancers: a prospective cohort study of Chinese adults[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(2):169-174. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210616-00475.



Research Unit, Medical Research Council, University of Oxford, Oxford OX3 7LF, UK; <sup>5</sup>China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China

Corresponding author: Yu Canqing, Email: yucanqing@pku.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the association of spicy food consumption and risk of lip, oral cavity, and pharynx cancers (LOCPs) in Chinese adults. **Methods** Based on the baseline survey and long-term follow-up of the China Kadoorie Biobank (CKB) study, Cox proportional hazard regression models were used to estimate hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (95%CI) for associations between spicy food consumption and LOCPs incidence. **Results** Of the 510 145 participants included at baseline, 30.1% reported daily spicy food consumption. During a mean follow-up of 10.8 (2.0) years, we documented 767 LOCPs cases. Multivariate adjusted analyses showed that the risk of LOCPs incidence decreased with the frequency of spicy food intake (trend  $P=0.003$ ), with HR of 0.69 (95%CI:0.54-0.88) for daily spicy food consumers, compared with never or occasional consumers. Participants who preferred moderate pungency degrees had the lowest risk of LOCPs, with a 33%[0.67(95%CI:0.52-0.87)] reduced risk compared to those who consumed spicy food less than once per week. The later the starting age, the lower the risk (trend  $P=0.004$ ). Those who started eating spicy food after 18 years old had the lowest risk of LOCPs incidence, with adjusted HR (95%CI) of 0.70(0.54-0.92). **Conclusions** Spicy food intake might be associated with a decreased risk of LOCPs incidence. Such association was independent of healthy lifestyles. Advocating moderate-pungency spicy food consumption and healthy lifestyles might help prevent LOCPs.

**【Key words】** Spicy food; Lip, oral cavity, and pharynx cancers; Prospective cohort study

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81530088, 81941018, 91846303, 91843302); National Key Research and Development Program of China (2016YFC0900500, 2016YFC0900501, 2016YFC0900504); Kadoorie Charitable Foundation in Hong Kong of China

唇、口腔及咽部恶性肿瘤(lip, oral cavity, and pharynx cancers, LOCPs)包括了唇、舌、牙龈和结缔组织、口底、腭、颊及黏膜、腮腺及其他唾液腺、扁桃体及舌腭弓、口咽、鼻咽和下咽等部位的恶性肿瘤,这些部位解剖结构复杂,神经密集,临床治疗难度大且预后较差<sup>[1]</sup>,患病后常导致咀嚼、发音障碍以及面容损毁,严重影响生活质量,给患者带来沉重的健康负担<sup>[2]</sup>。2017年全球LOCPs发病人数达67.9万,多发于欠发达地区<sup>[3]</sup>,同年我国发病人数为4.7万<sup>[4]</sup>。据研究报道,LOCPs的发病率在全球范围及我国均呈上升趋势<sup>[5-6]</sup>。LOCPs的危险因素包括咀嚼槟榔、HPV感染、吸烟及饮酒等<sup>[7-10]</sup>。辣椒是一种常见的食材,在我国人群中,辣食摄入行为与吸烟、饮酒、摄入腌制蔬菜和肥胖等不良生活习惯有关<sup>[11-12]</sup>,已有基于病例对照研究的Meta分析发现辣食摄入与癌症成正相关<sup>[13]</sup>,但中国慢性病前瞻性研究(China Kadoorie Biobank, CKB)项目的分析发现辣椒累积平均摄入量增加与癌症死亡率降低有关<sup>[14]</sup>,以及高辣食摄入频率与低食管癌发病风险有关<sup>[15]</sup>,目前仍缺乏关于辣食摄入与LOCPs风险的研究。本研究旨在利用CKB项目的基线调查及随访数据,探究辣食摄入与LOCPs发病风险的前瞻性关联。

## 对象与方法

1. 研究对象:CKB项目于2004年8月至2008年5月在全国10个项目地区(5个城市和5个农村)开展基线调查,共纳入50万余名研究对象。基线调查完成后,每隔4~5年随机抽取约5%的队列成员进行重复调查,CKB项目的详细介绍参见文献[16-17]。共512 725名30~79岁的研究对象拥有完整基线调查数据,各研究对象完成基线调查后即开始对其进行发病和死亡结局的长期随访。本研究分析时剔除基线自报患有恶性肿瘤( $n=2\ 578$ )以及BMI缺失( $n=2$ )的研究对象,最终纳入510 145人进行分析。

2. 研究内容:基线调查通过问卷面对面收集研究对象的一般人口学信息(性别、年龄、文化程度、家庭年收入、婚姻状况、职业)、生活方式(饮茶、吸烟、饮酒、膳食习惯、体力活动)、个人疾病史和家族史。身高、体重及腰围等指标由经过统一培训的调查员采用统一工具测量。计算BMI为体重(kg)/身高(m)<sup>2</sup>,通过问卷收集过去一年每周从事各类体力活动的时间,计算每日总体力活动水平为将各类型体力活动的代谢当量(metabolic equivalent, MET)值乘以每天从事该活动的小时数,然后将所有活动

的代谢当量小时数相加,即得到总的 MET-h/d<sup>[18]</sup>。

本研究中辣食既包括直接食用鲜辣椒,也包括在烹饪食物过程中或食用时加用干/鲜辣椒或辣椒油/酱、咖喱或其他含辣味的调料。在面对面调查中,调查员询问研究对象的辣食摄入频率(从不、偶尔、1~d/周、3~d/周、6~7d/周),在每周摄入辣食的研究对象中,进一步询问其摄入辣食时偏好的辣度(微辣、中辣、重辣)、开始习惯性( $\geq 1$  d/周)摄入辣食的年龄(岁)以及主要食用的辣物原料类型(多选:鲜辣椒、干辣椒、辣椒油、辣椒酱、其他)。

发病结局确定:疾病分类采用国际疾病分类第 10 版(ICD-10),自基线调查后对研究对象进行随访,至其诊断 LOCPs (C00~C14)、死亡、失访或 2017 年 12 月 31 日(以最先出现的事件为准)。LOCPs 结局的编码包括唇(C00)、舌根(C01)、舌其他部位(C02)、牙龈和结缔组织外(C03)、口底(C04)、腭(C05)、颊及黏膜(C06)、腮腺(C07)、颌下腺、舌下腺及其他大唾液腺(C08)、扁桃体及舌腭弓(C09)、口咽(C10)、鼻咽(C11)、梨状窦(C12)、下咽(C13)、其他和不清楚部位的唇、口腔和咽部的恶性肿瘤(C14)。CKB 项目通过地区 CDC 的居住记录和死亡证明,确定各研究对象的患病状态和死亡原因;通过住院记录、癌症登记、死亡证明和积极随访来确定新发 LOCPs 病例;通过 2009 年在所有研究地区建立全国医保信息系统的电子链接获得 LOCPs 的发病信息,该系统包含详细的住院信息,ICD-10 编码、诊断日期和流程。

3. 统计学分析:采用 logistic 回归(分类变量)及线性回归(连续变量)分析辣食摄入不同频率人群的基线特征。采用 Cox 比例风险回归模型估计辣食摄入与 LOCPs 发病风险之间的关联,计算风险比(HR)值和 95%CI,以从不或仅偶尔摄入辣食者为参照组,分别估计辣食摄入频率(1~d/周、3~d/周、6~7d/周)、辣度(微辣、中辣、重辣)、开始每周摄入辣食的年龄(<8 岁、8~岁、 $\geq 18$  岁)及辣食原料类型(鲜辣椒、干辣椒、辣椒油、辣椒酱)与 LOCPs 发病风

险的关联,将摄入频率及开始每周摄入辣食的年龄赋值为其各组中位数,并作为连续变量进行趋势性检验。根据性别和研究地区分层,以年龄为时间尺度,在模型 1 中调整年龄、文化程度、家庭年收入、职业、婚姻状况,模型 2 在模型 1 的基础上增加调整饮茶、饮酒、吸烟、体力活动、BMI、膳食习惯(新鲜水果、新鲜蔬菜、腌制蔬菜和红肉摄入)以及癌症家族史等多个因素。

健康生活方式的定义参考了既往 CKB,纳入吸烟、饮酒、膳食习惯、体力活动及体格指标相关信息<sup>[19]</sup>,并增加纳入了饮茶。膳食方面考虑了 4 组食物(新鲜水果、新鲜蔬菜、腌制蔬菜和红肉),评分标准:每天摄入新鲜水果、每天摄入新鲜蔬菜、限制腌制蔬菜(<1 d/周)以及红肉摄入(1~6 d/周)<sup>[20-21]</sup>。在每类食物中,符合标准的参与者得到 1 分,不符合标准者得 0 分,膳食评分范围为 0~4 分。具体健康生活方式的定义见表 1。对于各类生活方式,如果符合健康生活方式组则赋值为 1,不符合则赋值为 0,健康生活方式总分分值范围为 0~6 分。

分别按性别、各项生活方式及健康生活方式总分进行分层分析,并检验其与辣食摄入频率是否存在交互作用。此外,分别排除随访不足两年者以及每周摄入辣食者超过 90%(湖南省)或不足 10%(海口市)的地区进行敏感性分析,统计学分析使用 Stata 15.0 软件进行,采用双侧检验( $P < 0.05$ )。

## 结 果

本研究共纳入 510 145 名研究对象,年龄为(52.0 $\pm$ 10.7)岁,41.0% 为男性,55.9% 来自农村地区,调查对象中从不或仅偶尔摄入辣食者占 57.6%,每天摄入辣食者占 30.1%。随着辣食摄入频率增加,研究对象年龄更小,不饮热茶或烫茶、从不或偶尔吸烟、不过量饮酒、高膳食习惯得分、高体力活动、健康体格指标的占比均较低,健康生活方式得分也更低(表 2)。

表 1 健康生活方式的定义

生活方式	分组(a组为健康生活方式组)
饮茶	a. 不饮茶、饮凉茶或温茶;b. 饮热茶或烫茶
吸烟	a. 从不或偶尔吸烟;b. 戒烟或当前吸烟
饮酒	a. 非每日饮酒或男性每日饮酒量<25 g/女性每日饮酒量<15 g;b. 戒酒或当前每日饮酒且饮酒量 $\geq 25/15$ g
膳食习惯	a. 膳食得分 3~4 分;b. 膳食得分 0~2 分
体力活动	a. 总体力活动水平(MET-h/d) $\geq$ 同性别人群 $P_{50}$ ;b. 总体力活动水平(MET-h/d)<同性别人群 $P_{50}$
体格指标 <sup>[22]</sup>	a. BMI 为 18.5~23.9 kg/m <sup>2</sup> ,且男性腰围<90 cm/女性腰围<85 cm;b. BMI(kg/m <sup>2</sup> )<18.5 或>23.9,或腰围 $\geq 90/85$ cm

表 2 研究对象辣食摄入频率的基本特征

特 征	辣食摄入频率(d/周)			
	<1	1~	3~	6~7
人数	293 904	32 951	29 684	153 606
年龄(岁)	53.9	49.7	49.5	49.3
男性(%)	38.8	46.3	46.3	43.2
农村(%)	45.8	40.9	40.4	81.6
已婚(%)	90.4	90.2	90.3	91.2
初中及以上文化程度(%)	47.8	51.5	52.2	50.8
职业(%)				
工农业	56.1	57.4	57.0	55.3
非工农业	12.4	13.7	13.8	13.8
其他或无业	31.5	29.0	29.3	30.9
健康生活方式(%)				
饮茶	82.7	78.9	77.7	76.0
吸烟	69.7	67.1	65.7	64.2
饮酒	90.7	89.1	87.9	85.8
膳食习惯	35.6	32.2	30.7	30.1
体力活动	50.0	52.4	52.3	50.4
体格指标	71.6	69.5	68.8	68.0
健康生活方式得分	4.0	3.9	3.8	3.7

注:除年龄、性别和地区外,所有结果均调整年龄、性别和地区;所有特征在不同辣食摄入频率的研究对象间差异有统计学意义( $P<0.05$ )

表 3 不同辣食摄入习惯者唇、口腔及咽部恶性肿瘤发病风险

分 组	例数	发病率 (/10万人年)	HR 值(95%CI)	
			模型 1	模型 2
频率(d/周)				
<1	458	14.5	1.00	1.00
1~	43	12.0	0.96(0.69~1.32)	0.93(0.67~1.28)
3~	35	10.8	0.85(0.60~1.21)	0.82(0.58~1.17)
6~7	231	13.8	0.75(0.58~0.95)	0.69(0.54~0.88)
趋势 P 值			0.016	0.003
辣度				
微辣	81	11.8	0.88(0.68~1.13)	0.85(0.66~1.10)
中辣	92	11.2	0.71(0.55~0.92)	0.67(0.52~0.87)
重辣	136	16.0	0.96(0.70~1.32)	0.85(0.61~1.17)
趋势 P 值			0.124	0.028
开始每周摄入辣食的年龄(岁)				
<8	141	18.9	1.07(0.79~1.44)	1.00(0.74~1.35)
8~	98	11.1	0.80(0.60~1.05)	0.76(0.57~1.01)
≥18	70	9.7	0.75(0.58~0.97)	0.70(0.54~0.92)
趋势 P 值			0.013	0.004
原料种类				
鲜辣椒	247	12.8	0.77(0.61~0.96)	0.72(0.57~0.90)
干辣椒	219	13.8	0.80(0.63~1.01)	0.74(0.59~0.95)
辣椒油	115	10.7	0.80(0.62~1.02)	0.74(0.57~0.95)
辣椒酱	142	13.9	0.80(0.63~1.01)	0.75(0.59~0.95)
其他	62	11.2	0.75(0.56~1.01)	0.71(0.53~0.95)

注:模型 1 按性别及地区分层,并调整年龄、文化程度、家庭年收入、职业及婚姻状况;模型 2 在模型 1 的基础上增加调整饮茶、饮酒、吸烟、体力活动、BMI、膳食习惯(红肉、新鲜水果、新鲜蔬菜、腌制蔬菜摄入)以及癌症家族史

本研究累计随访 5 525 453 人年,平均随访 10.8(2.0)年。随访期间共确诊 767 例 LOCPs,发病率为 0.15%,累计粗发病密度为 13.9/10 万人年,发病者年龄为(55.2±10.3)岁,其中 59.7% 为男性,51.5% 来自农村地区。不同辣食摄入行为与 LOCPs 风险的关联分析结果见表 3。在调整了多种潜在混杂因素后,与从不或偶尔摄入辣食的人群相比,LOCPs 的发病风险随着辣食摄入频率的增加而降低(趋势  $P=0.003$ ),每天摄入辣食者  $HR=0.69(95\%CI:0.54\sim0.88)$ 。在上述分析基础上,分别排除了随访 2 年内发病的病例(99 人),以及每周辣食摄入者超过 90%(湖南省,59 618 人)或不足 10%(海口市,29 593 人)的地区,上述主要关联结果仍保持一致。按性别进行分层分析未发现男女性中两者关联的差异(交互  $P=0.606$ )。

进一步分析不同辣度与 LOCPs 之间的关联,发现偏好中等辣度的人群 LOCPs 风险最低,相比于从不或偶尔摄入辣食的人群降低了 33%,但未发现线性趋势。开始每周摄入辣食的年龄越晚,辣食摄入行为对 LOCPs 发病风险的保护作用越强(趋势  $P=0.004$ ),18 岁及以后开始摄入辣食者 LOCPs 发病风险的  $HR=0.70(95\%CI:0.54\sim0.92)$ 。不同辣食原料种类对 LOCPs 的作用类似,以鲜辣椒在 4 种原料中对 LOCPs 的保护作用最强,  $HR=0.72(95\%CI:0.57\sim0.90)$ 。

按照各项生活方式及健康生活方式总分进行亚组分析,未发现饮茶、吸烟、饮酒、膳食习惯、体力活动、体格指标以及总健康生活方式得分对辣食摄入频率与 LOCPs 之间的关联存在效应修饰作用(表 4)。

## 讨 论

本研究是首个关于辣食摄入与 LOCPs 发病风险的前瞻性队列研究,利用我国大规模人群调查分析结果显示,每天摄入辣食与 LOCPs 发病风险降低有关,且辣食摄入频率越高,LOCPs 风险越低,偏好中等辣度、18 岁及以后开始规律摄入辣食者 LOCPs 风险较低。

本研究发现了辣食摄入频率对

表 4 不同健康生活方式对辣食摄入频率与唇、口腔及咽部恶性肿瘤关联的亚组分析[HR 值(95%CI)]

分 组	辣食摄入频率(d/周)				趋势 P 值	交互 P 值
	<1	1~	3~	6~7		
饮茶						0.577
健康	1.00	0.98(0.68~1.43)	0.90(0.60~1.35)	0.61(0.45~0.82)	0.001	
不健康	1.00	0.81(0.43~1.53)	0.65(0.31~1.36)	0.97(0.60~1.55)	0.683	
吸烟						0.602
健康	1.00	1.01(0.64~1.58)	0.84(0.50~1.41)	0.71(0.49~1.05)	0.079	
不健康	1.00	0.87(0.55~1.38)	0.83(0.51~1.34)	0.66(0.48~0.92)	0.015	
饮酒						0.747
健康	1.00	0.90(0.62~1.31)	0.80(0.53~1.22)	0.69(0.51~0.92)	0.011	
不健康	1.00	1.05(0.57~1.93)	0.90(0.46~1.75)	0.75(0.48~1.17)	0.205	
膳食习惯						0.984
健康	1.00	1.00(0.56~1.79)	0.80(0.40~1.58)	0.80(0.52~1.25)	0.288	
不健康	1.00	0.90(0.61~1.32)	0.82(0.54~1.24)	0.65(0.48~0.88)	0.005	
体力活动						0.793
健康	1.00	1.07(0.70~1.65)	0.77(0.46~1.30)	0.79(0.54~1.14)	0.150	
不健康	1.00	0.78(0.48~1.28)	0.87(0.54~1.41)	0.61(0.44~0.86)	0.006	
体格指标						0.555
健康	1.00	0.95(0.62~1.46)	0.64(0.38~1.10)	0.66(0.48~0.92)	0.008	
不健康	1.00	0.88(0.54~1.44)	1.03(0.64~1.65)	0.72(0.51~1.05)	0.130	
健康生活方式得分						0.893
0~	1.00	0.92(0.32~2.63)	1.26(0.48~3.31)	1.01(0.49~2.09)	0.897	
2~	1.00	0.84(0.57~1.25)	0.81(0.54~1.23)	0.69(0.51~0.92)	0.011	
5~6	1.00	1.36(0.71~2.60)	0.70(0.28~1.76)	0.77(0.43~1.37)	0.289	

注:分别以不饮茶或饮凉茶/温茶、从不或偶尔吸烟、非每日饮酒或男性每日饮酒量<25 g/女性每日饮酒量<15 g、膳食得分3~4分、总体体力活动水平≥同性别人群 $P_{50}$ 、BMI为18.5~23.9 kg/m<sup>2</sup>且男性腰围<90 cm/女性腰围<85 cm为健康组;模型按性别及地区分层,并调整年龄、文化程度、家庭年收入、职业、婚姻状况、饮茶、饮酒、吸烟、体力活动、BMI、膳食(红肉、新鲜水果、新鲜蔬菜、腌制蔬菜摄入)以及癌症家族史

LOCPs 风险的保护作用存在剂量-反应关系,即摄入频率越高,LOCPs 风险越低,然而未在辣度与 LOCPs 风险的关联中发现类似趋势。目前关于辣食摄入与 LOCPs 的研究很少,仅在我国开展了一项纳入 230 例口腔黏膜病患者的病例对照研究,该研究发现相比于不患口腔黏膜病者,口腔黏膜病患者更喜食辛辣食物( $OR=1.75, 95\%CI: 1.03\sim 2.99$ )<sup>[23]</sup>。此外,基于 CKB 项目的研究还发现了辣食摄入与食管癌发病风险和癌症总死亡率降低有关<sup>[14-15]</sup>。

此外,本研究还发现在 18 岁及以后开始每周吃辣及食用鲜辣椒的人群中,LOCPs 发病风险更低,但上述关联的生物学机制尚不明确。辣椒中的主要生物活性物质为辣椒素,动物实验发现辣椒素可刺激小鼠口腔黏膜,造成轻微组织损伤<sup>[24]</sup>;但也有研究认为辣椒素可通过影响多种蛋白质激活诱导癌细胞凋亡<sup>[25]</sup>、抑制细胞周期调节因子来阻止癌细胞的生长和分裂、干扰常见的血管生成信号通路从而阻止癌症恶化<sup>[26]</sup>,以及抑制癌细胞的糖酵解从而影响其代谢<sup>[27]</sup>,有抗癌作用以及用于治疗癌症的

潜力<sup>[28]</sup>;还有研究认为辣椒素的致癌与抗癌作用取决于剂量<sup>[29]</sup>,提示辣椒素在发挥抗癌或致癌作用之间可能存在一个阈值,本研究发现偏好中等辣度的人群 LOCPs 风险最低,但缺乏对辣椒素含量的测量,故无法进行剂量-反应关系的分析,仍需要具体量化辣椒素摄入含量的研究进行进一步探究。

研究显示,辣食摄入行为与饮茶、吸烟、饮酒等生活方式成正相关,且辣食摄入频率越高,饮烫茶的比例、吸烟量及饮酒量也越高<sup>[11]</sup>,而吸烟饮酒是已知的 LOCPs 危险因素<sup>[7-8]</sup>,提示在分析辣食摄入与 LOCPs 的关联时,需充分考虑吸烟、饮酒等混杂因素的影响。然而本研究在充分考虑上述混杂因素后辣食摄入行为的保护效应仍然存在,提示其健康效应独立于已知的生活方式因素,且未发现这些因素效应修饰作用。

本研究为前瞻性队列设计,调查覆盖地区范围广,样本量较大,对研究对象进行了长期随访,对辣食摄入行为的频率、辣度、开始每周摄入辣食的年龄及辣食原料种类进行了多方面的测量,以及对吸

烟、饮酒等重要混杂因素进行了调整,但也存在一定的局限性。首先,调查时通过问卷收集研究对象自报的一般人口学、生活方式及辣食摄入行为,可能存在信息偏倚。本研究中辣度大小的评价为主观感受,没有测量辣椒素的浓度,也未收集摄入量、烹饪和食用方法,限制了本研究对其进行更全面的评价。其次,本研究缺乏 LOCPs 的一些关键危险因素信息,如咀嚼槟榔的习惯以及 HPV 感染情况。本研究中湖南省及海南省是我国咀嚼槟榔较多的地区<sup>[30]</sup>,在敏感性分析中剔除上述两地区后,研究结果未发生明显变化。

本研究结果提示高频率辣食摄入可能与 LOCPs 发病风险降低有关,且在偏好中等辣度、在 18 岁及以后开始规律吃辣者中保护作用更加明显,但仍需要进一步量化辣椒素摄入量及充分考虑其他 LOCPs 危险因素的研究对本结论进行验证。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**志谢** 感谢所有参加 CKB 项目的队列成员和各项目地区的现场调查队调查员;感谢项目管理委员会、国家项目办公室、牛津协作中心和 10 个项目地区办公室的工作人员

**作者贡献声明** 温俏睿:分析/解释数据、起草文章;刘琪:统计分析;吕筠、余灿清:分析方案确定、结果解释、获取研究经费;郭彧、裴培、杨玲、杜怀东、陈怡平:实施研究、采集数据;陈君石、陈铮鸣、李立明:项目设计和方案制定;所有作者均对文章的知识性内容作批评性审阅

## 参 考 文 献

- [1] Cohen EE, Lingen MW, Vokes EE. The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9):1743-1752. DOI:10.1200/jco.2004.06.147.
- [2] Oskam IM, Verdonck-de Leeuw IM, Aaronson NK, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in long-term oral and oropharyngeal cancer survivors and the perceived need for supportive care[J]. *Oral Oncol*, 2013, 49(5):443-448. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2012.12.005.
- [3] Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(12): 1749-1768. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.2996.
- [4] Yang Y, Zhou MG, Zeng XY, et al. The burden of oral cancer in China, 1990-2017: an analysis for the global burden of disease, injuries, and risk factors study 2017[J]. *BMC Oral Health*, 2021, 21(1):44. DOI:10.1186/s12903-020-01386-y.
- [5] Zhang LW, Li J, Cong X, et al. Incidence and mortality trends in oral and oropharyngeal cancers in China, 2005-2013[J]. *Cancer Epidemiol*, 2018, 57: 120-126. DOI: 10.1016/j.canep.2018.10.014.
- [6] Du M, Nair R, Jamieson L, et al. Incidence trends of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers: global burden of disease 1990-2017[J]. *J Dent Res*, 2020, 99(2): 143-151. DOI:10.1177/0022034519894963.
- [7] Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(2):149-156. DOI:10.1016/s1470-2045(06)70577-0.
- [8] Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence [J]. *Lung Cancer*, 2004, 45 Suppl 2: S3-9. DOI: 10.1016/j.lungcan.2004.07.998.
- [9] Castellsagué X, Alemany L, Quer M, et al. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3 680 patients[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016,

- [10] Guha N, Warnakulasuriya S, Vlaanderen J, et al. Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: a Meta-analysis with implications for cancer control[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(6):1433-1443. DOI:10.1002/ijc.28643.
- [11] Wen QR, Wei YX, Du HD, et al. Characteristics of spicy food consumption and its relation to lifestyle behaviours: results from 0.5 million adults[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2021, 72(4):569-576. DOI:10.1080/09637486.2020.1849038.
- [12] Sun DJ, Lv J, Chen W, et al. Spicy food consumption is associated with adiposity measures among half a million Chinese people: the China Kadoorie Biobank study[J]. *BMC Public Health*, 2014, 14: 1293. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1293.
- [13] Chen YH, Zou XN, Zheng TZ, et al. High spicy food intake and risk of cancer: a Meta-analysis of case-control studies [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(18): 2241-2250. DOI: 10.4103/0366-6999.213968.
- [14] Lv J, Qi L, Yu CQ, et al. Consumption of spicy foods and total and cause specific mortality: population based cohort study[J]. *BMJ*, 2015, 351:h3942. DOI:10.1136/bmj.h3942.
- [15] Chan WC, Millwood IY, Kartsonaki C, et al. Spicy food consumption and risk of gastrointestinal-tract cancers: findings from the China Kadoorie Biobank[J]. *Int J Epidemiol*, 2021, 50(1):199-211. DOI:10.1093/ije/dyaa275.
- [16] Chen ZM, Lee L, Chen JS, et al. Cohort profile: the Kadoorie Study of Chronic Disease in China (KSCDC) [J]. *Int J Epidemiol*, 2005, 34(6): 1243-1249. DOI: 10.1093/ije/dyi174.
- [17] Chen ZM, Chen JS, Collins R, et al. China Kadoorie Biobank of 0.5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(6): 1652-1666. DOI: 10.1093/ije/dyr120.
- [18] On Behalf of the China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Physical activity and sedentary leisure time and their associations with BMI, waist circumference, and percentage body fat in 0.5 million adults: the China Kadoorie Biobank study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(3): 487-496. DOI:10.3945/ajcn.112.046854.
- [19] Zhu NB, Yu CQ, Guo Y, et al. Adherence to a healthy lifestyle and all-cause and cause-specific mortality in Chinese adults: a 10-year prospective study of 0.5 million people[J]. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2019, 16(1):98. DOI: 10.1186/s12966-019-0860-z.
- [20] Lv J, Yu CQ, Guo Y, et al. Adherence to a healthy lifestyle and the risk of type 2 diabetes in Chinese adults[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(5): 1410-1420. DOI: 10.1093/ije/dyx074.
- [21] van Horn L, Carson JAS, Appel LJ, et al. Recommended dietary pattern to achieve adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) guidelines: a scientific statement from the American heart association[J]. *Circulation*, 2016, 134(22): e505-529. DOI:10.1161/cir.0000000000000462.
- [22] World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO expert consultation: Geneva, 8-11 December 2008[M]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [23] 崔丽娟. 230 例老年人口腔黏膜病相关危险因素分析[D]. 大连:大连医科大学, 2013.
- [24] Cui LJ. Analysis of risk factors of 230 cases in elderly oral mucosal lesions[D]. Dalian: Dalian Medical University, 2013.
- [25] Okada N, Muraoka E, Fujisawa S, et al. Effects of curcumin and capsaicin irradiated with visible light on murine oral mucosa[J]. *In Vivo*, 2012, 26(5):759-764.
- [26] Lee HK, Seo IA, Shin YK, et al. Capsaicin inhibits the IL-6/STAT3 pathway by depleting intracellular gp130 pools through endoplasmic reticulum stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 382(2): 445-450. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.03.046.
- [27] Clark R, Lee SH. Anticancer properties of capsaicin against human cancer[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(3): 837-843.
- [28] Mao XL, Zhu HY, Luo DH, et al. Capsaicin inhibits glycolysis in esophageal squamous cell carcinoma by regulating hexokinase-2 expression[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4):6116-6121. DOI:10.3892/mmr.2018.8574.
- [29] Chapa-Oliver AM, Mejía-Teniente L. Capsaicin: from plants to a cancer-suppressing agent[J]. *Molecules*, 2016, 21(8): 931. DOI:10.3390/molecules21080931.
- [30] Zhang SP, Wang D, Huang JY, et al. Application of capsaicin as a potential new therapeutic drug in human cancers[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(1): 16-28. DOI: 10.1111/jcpt.13039.
- [31] Tang QY, He L. A discourse analysis on betel nut chewing in Hunan province, China[J]. *J Psychoactive Drugs*, 2021, 53(1):40-46. DOI:10.1080/02791072.2020.1740362.