

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.05.027

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211123.1531.004.html\(2021-11-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211123.1531.004.html(2021-11-23))

膳食炎症指数与女性生殖系统肿瘤风险关系的 meta 分析*

李雪颖, 张 霄, 孙 铮[△]

(山东第一医科大学/山东省医学科学院护理学院, 济南 250000)

[摘要] **目的** 系统评价膳食炎症指数(DII)与女性生殖系统肿瘤风险之间的相关性。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、Embase、Web of Science、中国知网和万方数据库, 收集 DII 与女性生殖系统肿瘤相关性的病例-对照研究或队列研究, 检索时限均从建库至 2021 年 1 月 24 日。由 2 名研究人员独立筛选文献、提取资料并评价纳入文献的偏倚风险后, 采用 Stata15.0 软件进行 meta 分析。**结果** 共纳入 9 个病例-对照研究, 包括 14 663 例研究对象。meta 分析结果显示, 与最低 DII 类别的个体比较, 处于最高类别的女性患生殖系统癌症的风险增加($OR=1.34, 95\%CI:1.20\sim 1.50, P<0.05$)。按研究国家所属洲际、癌症类型和对照来源进行亚组分析, 组间仍存在异质性。**结论** DII 的升高与更高的女性生殖系统肿瘤风险独立相关。

[关键词] 膳食炎症指数; 女性生殖系统; 肿瘤; meta 分析; 病例对照研究; 队列研究

[中图分类号] R737.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)05-0842-05

Meta-analysis of the relationship between dietary inflammatory index and female genital neoplasm risk*

LI Xueying, ZHANG Xiao, SUN Zheng[△]

(School of Nursing, Shandong First Medical University/Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan, Shandong 250000, China)

[Abstract] **Objective** To systematically review the correlation between the dietary inflammatory index (DII) and female genital neoplasm. **Methods** PubMed, the Cochrane Library, Embase, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wanfang Data databases were searched to collect the case-control studies and cohort studies on the correlation between DII and female genital neoplasm from the inception to January 24, 2021. The literature were independently screened and extracted by two researchers, and the risk of bias of the included studies was assessed. Stata15.0 software was used to conduct the meta-analysis. **Results** A total of nine case-control studies involving 14 663 subjects were included. The meta-analysis results showed that compared with that of the individuals in the lowest DII category, the women in the highest category had an increased risk of genital neoplasms ($OR=1.34, 95\%CI:1.20-1.50, P<0.05$). According to the intercontinental, cancer type and control source of the study country, the subgroup analysis showed that heterogeneity still existed between the groups. **Conclusion** The increase in DII is independently associated with a higher risk of female genital tumors.

[Key words] dietary inflammatory index; female genital system; tumor; meta-analysis; case control study; cohort study

宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌是女性生殖系统中常见的恶性肿瘤, 发病率和病死率也一直处于较高水平^[1]。据 2018 年全球癌症统计报告的数据显示: 宫颈癌是女性第四常见的癌症, 也是导致癌症死亡的第四大原因; 子宫体癌是女性第六常见的癌症; 卵巢癌是女性第八常见的癌症, 也是导致癌症死亡的第八大原因^[2]。因此, 预防女性生殖系统恶性肿瘤的发生至

关重要。

现有证据表明, 慢性炎症会促进肿瘤的发生、发展^[3]。在慢性炎症中, 炎性细胞和上皮细胞会释放活性氧/氮, 造成器官的 DNA 损伤, 从而导致癌症的发生^[4]。研究表明, 膳食成分可以在体内产生与慢性炎症有关的生物活性物质^[5]。此外, 还有证据表明, 饮食的潜在炎症和患癌症的风险之间存在联系^[6], 膳食

* 基金项目: 2018 年山东省专业学位研究生教学案例库立项项目 (SDYAL18094); 山东省泰安市科技创新发展项目 (2020ZC318)。作者

简介: 李雪颖 (1998—), 护士, 在读硕士研究生, 主要从事临床护理研究。△ 通信作者, E-mail: sunzhengtaish@126.com。

中的一些营养成分能通过促进或抑制炎症增加或降低癌症的发生风险。2014年,SHIVAPPA等^[7]设计和开发了一种基于文献和人群的膳食炎症指数(dietary inflammatory index, DII)来比较不同人群饮食的炎症潜力。DII由45种膳食成分组成,其中36个具有抗炎作用,9个具有促炎作用。根据食物中的膳食成分对6种炎症标志物——白细胞介素(IL)-1 β 、IL-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和C反应蛋白的影响进行评分,DII分数越高表示饮食越促炎,而DII分数越低表示饮食越抗炎^[7]。因此,DII可用量化个人饮食中的炎症因素,并对饮食中炎症因素的作用从抗炎至促炎进行连续性分类^[8]。

最近,虽然许多研究评估了DII与女性生殖系统肿瘤之间的关系,但其研究结果之间存在争议性。因此,本研究采用meta分析评价国内外发表的DII与女性生殖系统肿瘤之间的相关性研究,探讨是否可以将DII用作预测女性生殖系统肿瘤发生、发展的工具,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机全面检索PubMed、Cochrane图书馆、Embase、Web of Science、中国知网和万方数据库,搜集有关DII与女性生殖系统肿瘤发生相关性的病例对照研究或前瞻性队列研究,检索时限均从建库至2021年1月24日。检索采用主题词和自由词相结合的方式。英文检索词为“dietary inflammatory index”“ovarian neoplasms”“uterine neoplasms”“uterine cervical neoplasms”等;中文检索词为“膳食炎症指数”“饮食炎症性指数”“卵巢癌”“宫颈癌”“子宫内膜癌”等。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究类型为病例-对照研究或队列研究;(2)病例组为经病理学诊断为生殖系统肿瘤(卵巢癌、子宫颈癌、子宫体癌、输卵管癌、阴道癌、外阴癌)的女性患者,对照组为未患生殖系统恶性肿瘤的女性;(3)DII使用食物频率法调查问卷(food frequency questionnaire, FFQ)衍生的膳食数据计算。排除标准:(1)无法获得全文的文献;(2)重复发表的文献;(3)非中、英文文献;(4)未报告相关结局指标或相关数据[如比值比(OR)]无法提取的文献。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究人员独立筛选文献、提取相关资料并交叉核对,如有分歧,则通过讨论或咨询第三方以协

助判断。文献筛选时先阅读文题和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定是否纳入。资料提取内容包括:(1)纳入研究的基本信息,如研究题目、第一作者、发表时间等;(2)研究对象的基线特征,如样本含量、研究对象的年龄等;(3)偏倚风险评价的关键要素;(4)所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 偏倚风险评价

由2名研究人员独立使用NOS量表对纳入的病例-对照研究的偏倚风险进行评价,并交叉核对结果。

1.5 统计学处理

采用Stata15.0软件进行meta分析,利用OR及其95%CI来评估相关性,Q检验和I²定量判断纳入研究之间异质性的。若P \geq 0.05且I² \leq 50%说明异质性可接受,则采用固定效应模型进行meta分析。反之,若各研究结果间存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行meta分析。若异质性过于明显,则采用亚组分析、敏感分析或meta回归分析等方法,或只对结果进行描述分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献522篇,经逐层筛选,最终纳入9个病例对照研究^[9-17],包括14663例研究对象。文献筛选流程及结果见图1。

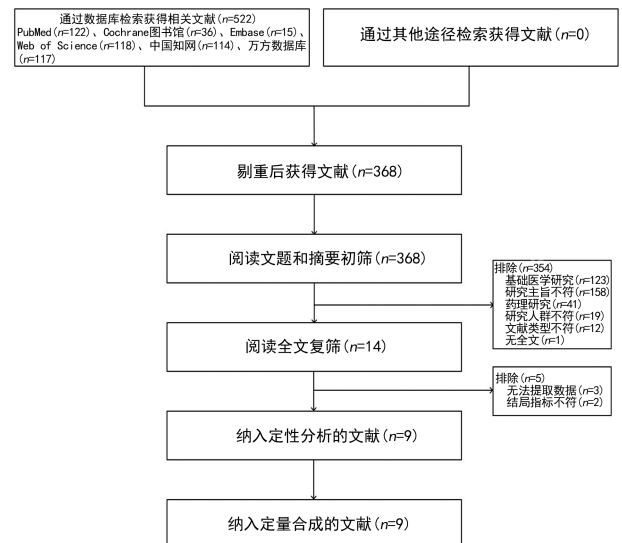


图1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征及偏倚风险评价结果见表1。

表1 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果

项目	年限	国家	癌症类型	样本量 (病例/对照, n/n)	年龄 (病例/对照, 岁)	DII成分 (FFQ 条目)	NOS评分
SHIVAPPA等 ^[9]	2018	美国	卵巢癌	205/390	>21	29(110)	8分
SHIVAPPA等 ^[10]	2016	意大利	上皮性卵巢癌	1 031/2 411	56/57	31(78)	7分

续表1 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果

项目	年限	国家	癌症类型	样本量 (病例/对照, n/n)	年龄 (病例/对照, 岁)	DII成分 (FFQ 条目)	NOS评分
PERES等 ^[11]	2017	美国	上皮性卵巢癌	493/662	20~79	27(110)	8分
TANG等 ^[12]	2020	中国	上皮性卵巢癌	500/500	59.1/59.7	24(125)	7分
NAGLE等 ^[13]	2019	澳大利亚	卵巢癌	1 375/1 415	58/56	31(139)	8分
RICCERI等 ^[14]	2017	意大利	子宫内膜癌	297/307	61.49/60.40	24(260)	7分
NAGLE等 ^[15]	2020	澳大利亚	子宫内膜癌	1 287/1 435	18~79	33(95)	7分
SHIVAPPA等 ^[16]	2016	意大利	子宫内膜癌	454/908	60/61	31(139)	7分
SREEJA等 ^[17]	2019	韩国	宫颈癌	764/229	48/43	31(78)	7分

2.3 meta分析结果

2.3.1 DII与女性生殖系统肿瘤风险的相关性

因纳入研究间存在中度统计学异质($I^2 = 43.2\%$, $P = 0.080$),应采用固定效应模型进行meta分析,结果显示:与最低DII类别的个体相比,处于最高类别的女性患生殖系统癌症的风险增加($OR = 1.34$, $95\%CI: 1.20 \sim 1.50$, $P < 0.001$),见表2。

2.3.2 亚组分析

按研究洲际分布、癌症类型、对照来源进行亚组分析,以探讨纳入研究中潜在的异质性来源。结果表明,研究洲际分布、癌症类型和对照来源并不是本研究异质性的来源,见表3。

表2 纳入研究的合并效应值

项目	OR(95%CI)	权重(%)
SHIVAPPA等 ^[9]	1.39(0.82, 2.35)	4.55
SHIVAPPA等 ^[10]	1.47(1.07, 2.01)	12.69
PERES等 ^[11]	1.72(1.17, 2.51)	8.85
TANG等 ^[12]	1.47(1.04, 2.07)	10.64
NAGLE等 ^[13]	1.31(1.06, 1.62)	27.24
RICCERI等 ^[14]	3.28(1.30, 8.27)	1.48
NAGLE等 ^[15]	0.98(0.77, 1.24)	22.22
SHIVAPPA等 ^[16]	1.46(1.02, 2.10)	9.55
SREEJA等 ^[17]	1.98(1.01, 3.88)	2.78
合计($I^2 = 43.2\%$, $P = 0.080$)	1.34(1.20, 1.50)	100.00

表3 DII与女性生殖系统肿瘤风险相关性 meta分析的亚组分析结果

项目	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	meta分析结果		组间异质性
		P	$I^2(\%)$		OR(95%CI)	P	
研究洲际分布							0.066
北美洲	2	0.519	0	固定	1.60(1.18, 2.17)	0.003	
欧洲	3	0.255	26.9	固定	1.54(1.22, 1.94)	<0.001	
亚洲	2	0.440	0	固定	1.56(1.15, 2.12)	0.004	
大洋洲	2	0.076	68.2	随机	1.15(0.98, 1.35)	0.087	
癌症类型							0.126
卵巢癌	5	0.805	0	固定	1.42(1.24, 1.64)	<0.001	
子宫内膜癌	3	0.016	76.0	随机	1.16(0.95, 1.41)	0.137	
宫颈癌	1	—	—	—	1.98(1.01, 3.88)	0.047	
对照来源							0.055
社区	4	0.070	57.5	随机	1.23(1.07, 1.42)	0.004	
医院	5	0.503	0	固定	1.55(1.29, 1.86)	<0.001	

—:无数据。

2.3.3 敏感性分析

采用逐一排除单个研究的方法对女性生殖系统肿瘤的风险进行敏感性分析,并记录异质性的变化。当NAGLE等^[15]研究被移除时异质性降低($I^2 = 0\%$, $P = 0.604$),而当其他研究被移除时异质性没有太大变化。删除某项研究后meta分析的异质性见表4。

表4 删除某项研究后 meta分析的异质性结果

项目	$I^2(\%)$	P
SHIVAPPA等 ^[9]	50.2	0.050
SHIVAPPA等 ^[10]	49.0	0.056

续表4 删除某项研究后 meta分析的异质性结果

项目	$I^2(\%)$	P
PERES等 ^[11]	42.9	0.092
TANG等 ^[12]	49.2	0.055
NAGLE等 ^[13]	50.1	0.051
RICCERI等 ^[14]	33.0	0.165
NAGLE等 ^[15]	0	0.604
SHIVAPPA等 ^[16]	49.5	0.054
SREEJA等 ^[17]	45.2	0.078

3 讨论

研究表明,慢性炎症会增加患癌症的风险并促进

肿瘤进展^[18-19]。饮食在慢性炎症中的作用也得到了广泛的研究,许多膳食成分都会参与炎症过程并影响炎症标志物的表达^[20]。人乳头瘤病毒(HPV)持续感染是子宫颈癌最主要的危险因素,而大量摄入具有抗氧化和抗病毒特性的营养素、维生素和矿物质可有效地防止 HPV 感染^[21]。此外,食用低血糖指数和血糖负荷的食物在预防宫颈癌中起着重要作用^[22]。子宫内膜癌主要是由于雌激素过度刺激引起,但肥胖、高血压、糖尿病等也是子宫内膜癌的高危因素^[23]。研究表明,总脂肪和饱和脂肪的摄入与子宫内膜癌的风险呈正相关^[24],而血糖指数和血糖负荷与子宫内膜癌的风险无关联^[25]。卵巢癌的病因目前尚未明确,可能与遗传因素、绝经后雌激素的使用、不孕及生活方式有关^[26]。流行病学研究表明,较高的血糖负荷与卵巢癌的风险呈正相关^[27],同时,大量摄入饱和脂肪和反式脂肪也会增加卵巢癌的风险且不同的组织学亚型对脂肪的敏感性也不同^[28]。因此,女性生殖系统肿瘤是一组由多种因素引起的疾病,除遗传、激素、感染和环境因素外,饮食因素也与之密切相关。

DII 是一种基于文献和人群衍生的用以量化个体饮食中炎症潜力的膳食工具^[29],已被广泛应用于人群癌症筛查或公共卫生干预^[30],以帮助减少炎症水平并降低某些慢性病的风险。计算 DII 时需要从 FFQ 中获取饮食信息,先计算各种膳食成分的含量,然后根据 45 种膳食成分的促炎或抗炎指数来计算个体的 DII。DII 不仅限于微量营养素和大量营养素,还包含了常见的生物活性成分,包括黄酮类化合物、香料和茶^[7]。此外,DII 已被证实与炎症因子如 IL-6、TNF- α 和 C 反应蛋白有正相关性,这些炎症因子可进一步促进肿瘤的发展。

本研究系统地回顾了已发表的关于 DII 与女性生殖系统肿瘤风险之间关系的流行病学研究,最终纳入了 9 个研究,共 14 663 例研究对象,其结果显示:处于最高 DII 类别的女性患生殖系统癌症的风险是最低类别个体的 1.34 倍。当按癌症类型对结果进行亚组分析时发现 DII 评分与卵巢癌($OR = 1.42, 95\% CI: 1.24 \sim 1.64$)、子宫内膜癌($OR = 1.16, 95\% CI: 0.95 \sim 1.41$)和宫颈癌($OR = 1.98, 95\% CI: 1.01 \sim 3.88$)的风险呈正相关。此外,以地区进行亚组分析时,美国女性的 DII 和生殖系统肿瘤风险之间的关联性强于亚洲、欧洲和大洋洲,原因可能为美国人更倾向于西方饮食模式,而西方饮食模式的特点是高热量、高脂肪和高蛋白质^[31]。因此,推断 DII 可用作预测女性生殖系统肿瘤风险和评估人类健康状况的工具。在保证饮食均衡和营养的前提下,减少促炎性膳食成分的摄入而增加抗炎性膳食成分的摄入对预防女性生殖系统肿瘤的发生具有重要的指导意义。

本研究的局限性:(1)纳入的研究均为病例-对照研究,因果推断的证明能力较弱,选择、实施、测量等

偏倚不可避免。若 DII 是根据参与者的自我报告从 FFQ 中提取的,这可能会导致一定程度的回忆偏倚;(2)纳入的研究仅限中、英文文献,可能存在发表偏倚;(3)纳入的文章数较少,其代表性还需要进一步验证。

综上所述,与处于最低 DII 类别的女性相比,处于最高 DII 类别的女性患生殖系统癌症的风险增高。因此,DII 可作为筛查女性生殖系统肿瘤风险的工具。但由于受纳入研究存在许多局限性,上述结论仍需要对范围更广的人群进行深入研究加以验证。

参考文献

- [1] WEIDERPASS E, LABRECHE F. Malignant tumors of the female reproductive system[J]. *Saf Health Work*, 2012, 3(3): 166-180.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] DANFORTH D N. The role of chronic inflammation in the development of breast cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15): 3918.
- [4] MURATA M. Inflammation and cancer[J]. *Environ Health Prev Med*, 2018, 23(1): 50.
- [5] ZITVOGEL L, PIETROCOLA F, KROEMER G. Nutrition, inflammation and cancer[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(8): 843-850.
- [6] JAYEDI A, EMADI A, SHAB-BIDAR S. Dietary inflammatory index and site-specific cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Adv Nutr*, 2018, 9(4): 388-403.
- [7] SHIVAPPA N, STECK S E, HURLEY T G, et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index[J]. *Public Health Nutr*, 2014, 17(8): 1689-1696.
- [8] 黄利, 杨国超, 王敏娟, 等. 膳食炎症指数的研究进展及应用[J]. *实用医药杂志*, 2019, 36(6): 572-576.
- [9] SHIVAPPA N, HEBERT J R, PADDOCK L E, et al. Dietary inflammatory index and ovarian cancer risk in a New Jersey case-control study[J]. *Nutrition*, 2018, 46: 78-82.
- [10] SHIVAPPA N, HEBERT J R, ROSATO V, et al. Dietary inflammatory index and ovarian cancer risk in a large Italian case-control study[J]. *Cancer Causes Control*, 2016, 27(7): 897-906.

- [11] PERES L C, BANDERA E V, QIN B, et al. Dietary inflammatory index and risk of epithelial ovarian cancer in African American women[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(3):535-543.
- [12] TANG L, PHAM N M, LEE A H, et al. Dietary inflammatory index and epithelial ovarian cancer in southern chinese women: a case-control study[J]. *Cancer Control*, 2020, 27(1):1148412467.
- [13] NAGLE C M, IBIEBELE T, SHIVAPPA N, et al. The association between the inflammatory potential of diet and risk of developing, and survival following, a diagnosis of ovarian cancer[J]. *Eur J Nutr*, 2019, 58(4):1747-1756.
- [14] RICCERI F, GIRAUDO M T, FASANELLI F, et al. Diet and endometrial cancer: a focus on the role of fruit and vegetable intake, mediterranean diet and dietary inflammatory index in the endometrial cancer risk[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):757.
- [15] NAGLE C M, IBIEBELE T, SHIVAPPA N, et al. Dietary inflammatory index, risk and survival among women with endometrial cancer[J]. *Cancer Causes Control*, 2020, 31(2):203-207.
- [16] SHIVAPPA N, HEBERT J R, ZUCCHETTO A, et al. Dietary inflammatory index and endometrial cancer risk in an Italian case-control study[J]. *Br J Nutr*, 2016, 115(1):138-146.
- [17] SREEJA S R, LEE H Y, KWON M, et al. Dietary inflammatory index and its relationship with cervical carcinogenesis risk in Korean women: a case-control study[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8):1108.
- [18] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203):436-444.
- [19] COLOTTA F, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(7):1073-1081.
- [20] CALDER P C, ALBERS R, ANTOINE J M, et al. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition [J]. *Br J Nutr*, 2009, 101(Suppl 1):S1-45.
- [21] CHIH H J, LEE A H, COLVILE L, et al. A review of dietary prevention of human papillomavirus-related infection of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Nutr Cancer*, 2013, 65(3):317-328.
- [22] SREEJA S R, SEO S S, KIM M K. Associations of dietary glycemic index, glycemic load and carbohydrate with the risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: a case-control study[J]. *Nutrients*, 2020, 12(12):3742.
- [23] AMANT F, MOERMAN P, NEVEN P, et al. Endometrial cancer [J]. *Lancet*, 2005, 366(9484):491-505.
- [24] ZHAO J, LYU C, GAO J, et al. Dietary fat intake and endometrial cancer risk: a dose response meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(27):e4121.
- [25] HARTMAN T J, MCCULLOUGH M L, HODGE J M, et al. Dietary energy density, glycemic load, glycemic index, and risk for endometrial cancer in the CPS-II nutrition cohort[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018, 27(1):113-115.
- [26] MATULONIS U A, SOOD A K, FALLOWFIELD L, et al. Ovarian cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16061.
- [27] QIN B, MOORMAN P G, ALBERG A J, et al. Dietary carbohydrate intake, glycaemic load, glycaemic index and ovarian cancer risk in African-American women[J]. *Br J Nutr*, 2016, 115(4):694-702.
- [28] QIU W, LU H, QI Y, et al. Dietary fat intake and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24):37390-37406.
- [29] LIU Z Y, GAO X P, ZHU S, et al. Dietary inflammatory index and risk of gynecological cancers: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30(3):e23.
- [30] SHIVAPPA N, STECK S E, HURLEY T G, et al. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS)[J]. *Public Health Nutr*, 2014, 17(8):1825-1833.
- [31] SHIVAPPA N, HEBERT J R, RIETZSVHEL E R, et al. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study[J]. *Br J Nutr*, 2015, 113(4):665-671.