

新鲜水果可能降低男性吸烟人群中食管癌的长期死亡风险:林县营养干预试验 30 年随访研究

梁 赫¹,王少明¹,杨 召¹,于 佩¹,Philip R. Taylor²,Christian C. Abnet²,范金虎¹,乔友林¹

(1.国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京 100021;2.美国国立癌症研究所,代谢流行病学、癌症流行病学和基因研究部,美国 马里兰州)

摘 要:[目的] 探讨新鲜水果摄入是否可以降低吸烟人群食管癌的长期死亡风险。[方法] 选取年龄为 40~69 岁 8862 名男性吸烟人群为研究对象,开展基线人口学特征、生活习惯、疾病史及饮食习惯的调查,随后对该人群进行随访至今约 30 年。以食管癌死亡病例作为研究终点。利用 Log-rank 检验比较不同新鲜水果摄入频率受试人群中食管癌累积死亡率间的差异。风险比(HR)和 95%可信区间(CI)则通过 Cox 等比例风险模型进行估计,用来表示受试者死于食管癌的相对风险。[结果] 截至 2015 年 12 月 31 日,共计发生食管癌死亡病例 891 例。经过 30 年随访后,男性吸烟人群中,不同新鲜水果摄入频率受试人群中食管癌的 30 年累积死亡率分别为 21.91%、16.48%、14.08%、11.03%和 12.09%,且随着新鲜水果摄入频次的增加,食管癌 30 年累积死亡率呈下降趋势。与不食用新鲜水果受试人群相比,每月吃、1~3 次/周、4~6 次/周和每天吃的受试者食管癌的死亡风险分别降低 27%(HR=0.73,95%CI:0.61~0.87)、39%(HR=0.61,95%CI:0.50~0.75)、49%(HR=0.51,95%CI:0.35~0.73)和 49%(HR=0.51,95%CI:0.35~0.75)。在调整年龄、性别、地区、体重指数、教育水平、饮酒史和家族史、干预因素后,每周摄入新鲜水果 1 次以上仍可以降低食管癌的死亡风险(HR=0.87,95%CI:0.76~1.00),这种保护性效应在平原地区(HR=0.78,95%CI:0.63~0.96)和无饮酒史(HR=0.82,95%CI:0.68~1.00)的受试人群中尤为明显。[结论] 新鲜水果的摄入可能降低男性吸烟人群中食管癌的长期死亡风险。

关键词:食管肿瘤;水果;吸烟;前瞻性队列研究

中图分类号:R735.1 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2017)12-0953-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.12.A006

Fresh Fruit Intake and Long-term Risk of Esophageal Cancer Among Male Smokers: Finding from the Linxian Nutrition Intervention Trials After 30 Years of Follow Up

LIANG He, WANG Shao-ming, YANG Zhao, et al.

(National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the long-term risk of esophageal cancer for fresh fruit consumption in male smokers in Linxian. [Methods] A cohort of 8862 male smokers participated in the Linxian Nutrition Intervention Trial (NIT) from March to May 1985 and followed up till December 31, 2015 with a median of 31.79 years of observation. The primary endpoint was death of esophageal cancer, hazards ratio and 95% confidence interval were calculated using Cox proportional hazard model for fresh fruit consumption. [Results] A total of 891 esophageal cancer deaths occurred during followed-up. The 30-year cumulative mortality rates of esophageal cancer in the population with different frequency of fresh fruit intake were 21.91%, 16.48%, 14.08%, 11.03%, 12.09% respectively, and with the increased frequency of intake of fresh fruits, the tendency of 30-year cumulative mortality rates was decreasing ($\chi^2=175.58, P<0.001$). As compared with participants who never or rarely consumed fresh fruit, the risk of esophageal cancer death in participants who consumed fresh fruit monthly, 1~3 times/week, 4~6 times/week and daily were decreased by 27% (HR=0.73, 95% CI: 0.61~0.87), 39% (HR=0.61, 95% CI: 0.50~0.75), 49% (HR=0.51, 95% CI: 0.35~0.73) and 49% (HR=0.51, 95% CI: 0.35~0.75), respectively. After age, sex, region, BMI, education, drinking history, family history and intervention factors were adjusted, the risk of esophageal cancer death decreased by 13% (HR=0.87, 95% CI: 0.75~1.00) among those who had fresh fruit intake more than once a week, especially among those who lived in plain area (HR=0.78, 95% CI: 0.63~0.96) or had no history of drinking (HR=0.82, 95% CI: 0.68~0.99). [Conclusion] Higher intake of fresh fruit is probably associated with a lower risk of esophageal cancer death in male smokers in Linxian.

Key words: esophageal neoplasms; fruit; smoking; prospective cohort study

收稿日期:2017-06-21;修回日期:2017-09-27

通讯作者:范金虎, E-mail: fanjh@cicams.ac.cn

食管癌是世界范围内常见的恶性肿瘤,2012 年全球约有 45.6 万食管癌新发病例和 40 万死亡病例,中国食管癌发病和死亡病例均约占全球的 50%,占发展中国家的 60%^[1],特别是位于太行山脉南部地区的河北省涉县、磁县、河南省林州市(林县)、山西省阳城县,都是世界范围内的食管癌高发区。本研究团队早期的研究结果显示,增加水果和蔬菜摄入可降低心血管疾病、中风和部分肿瘤的死亡率^[2]。IARC 研究发现经常摄入水果对人群有明显的保护作用,尤其在吸烟人群中,究其原因可能是由于吸烟者饮食贫乏,增加其发生氧化性应激相关疾病的风险^[3]。本研究团队近期的研究结果再一次证实,水果摄入可明显降低食管癌长期死亡风险,尤其在男性、吸烟人群中尤为明显^[4],因此本研究拟在前期研究基础上进一步探讨食管癌高发区的男性吸烟人群中新鲜水果摄入与食管癌长期死亡风险的关系。

1 资料与方法

1.1 研究人群

研究人群来源于中国医学科学院肿瘤医院和美国国家癌症研究所在河南林县开展的普通人群营养干预试验队列,研究选取受试者 29 584 名成人,使用半数重复 24 析因设计,随机分为 8 组,补充 4 种复方维生素、矿物质药丸和安慰剂,为期 5 年零 3 个月^[5]。研究经过中国医学科学院肿瘤医院和美国国家癌症研究所伦理委员会的批准。研究人群纳入标准:①年龄为 40~69 岁的当地长期居民;②签署知情同意书;③非经常服用维生素或癌预防中草药者;④非癌症或其他严重慢性疾病患者。排除标准:经食管细胞学拉网检查确诊为食管上皮重度增生的患者。本研究根据基线调查资料的结果选取 8862 名男性吸烟人群(有规律抽纸烟或烟斗达 6 个月或更长时间)且具有完整基线调查信息的受试者确定为本次研究对象。

1.2 基线调查

所有受试者于 1985 年 3~5 月参与试验前普查和健康体检。接受过培训的调查员使用统一的问卷调查收集受试对象的一般人口学特征(年龄、性别、地区和教育水平等)、生活习惯、饮酒史(过去 12 个月饮用含酒精饮料如甜酒、啤酒或白酒的频率,包括

次/天、次/天、次/周、次/月、次/年和很少或不喝五类)、疾病史(是否曾经被诊断过癌症)及饮食习惯等信息。其中,回顾性膳食调查包括 10 种常见的食物种类:柿糠、发霉食物、油制食品、蔬菜、干菜、酸菜、新鲜水果、干果、肉类和蛋类。受试者被询问:过去十二个月内不同季节您吃上述食物的频率(分为次/天、次/周、次/月、次/年和不吃五类)。

1.3 队列随访与研究终点的判定

1991 年营养干预试验结束后,课题组对该队列人群开展长期随访,每月由接受过严格培训的乡村医生定期随访和监测,收集各种肿瘤发病和死亡数据,并将相关的检查资料(如病理学、细胞学、影像学等)送至北京由专家会诊,确定恶性肿瘤发生和死亡事件,确保研究终点的准确性。本研究以食管癌死亡病例为主要研究终点,截至 2015 年 12 月 31 日,随访期为 31.79 年,人群失访率<2%。研究对象的失访日期、死亡日期或统计截止日期中最早发生者用于计算其随访时间。

1.4 统计学分析

所有统计分析在 SAS9.3 软件包进行。采用 χ^2 检验比较不同新鲜水果摄入频次受试人群的一般人口特征、饮酒史和肿瘤家族史分布之间的差异。Kaplan-Meier 法用来估计不同新鲜水果摄入频次下受试人群食管癌的累积死亡率,Log-rank 法用来检验不用组别受试人群累积死亡率之间的差异。风险比(hazard ratio,HR)和 95%可信区间(confidence interval,CI)则通过 Cox 等比例风险模型进行估计,用来表示受试者死于食管癌的相对风险。所有的检测均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 新鲜水果摄入情况

8862 名受试者纳入本项研究,其基线平均年龄为 (56.20 ± 8.39) 岁,基线膳食调查结果显示,4.26% 的受试者报告每天至少摄入新鲜水果 1 次,4.66% 的受试者每周摄入新鲜水果 4~6 次,27.36% 的受试者每周摄入新鲜水果 1~3 次,47.36% 的受试者每月摄入新鲜水果 1 次,还有 16.35% 的受试者不食用新鲜水果。此外,随着年龄的增加新鲜水果的摄入量呈减少趋势($P<0.001$);平原地区($P<0.001$)、体重指

数 $<24.0\text{kg/m}^2$ ($P<0.001$)、教育水平高 ($P<0.001$) 和无饮酒史 ($P<0.001$) 受试者新鲜水果摄入量较高,在干预与非干预组中分布均匀 (Table 1)。此外,超过 99.5% 的受试者每天蔬菜的摄入至少 1 次。

2.2 新鲜水果摄入与食管癌长期死亡风险的关系

经过 31.79 年的随访,共发现食管癌死亡病例 891 例。Cox 等比例风险模型的结果显示,新鲜水果的摄入可以降低食管癌的死亡风险;且随着新鲜水果摄入频率的增加食管癌的死亡风险呈下降趋势 ($P_{\text{Trend}}=0.019$) (Figure 1)。与不食用新鲜水果的受试者相比,每月吃、1~3 次/周、4~6 次/周和每天吃的受试者食管癌的死亡风险分别降低 27% ($\text{HR}=0.73, 95\%\text{CI}$:

0.61~0.87)、39% ($\text{HR}=0.61, 95\%\text{CI}:0.50\sim0.75$)、49% ($\text{HR}=0.51, 95\%\text{CI}:0.35\sim0.73$) 和 49% ($\text{HR}=0.51, 95\%\text{CI}:0.35\sim0.75$) (Table 2)。在调整年龄、性别、地区、体重指数、教育水平、吸烟史和饮酒史及干预因素后,每周摄入新鲜水果 1 次以上仍可以降低食管癌的死亡风险 ($\text{HR}=0.87, 95\%\text{CI}:0.76\sim1.00$),且这种现象在平原地区 ($\text{HR}=0.78, 95\%\text{CI}:0.63\sim0.96$) 和具有饮酒史 ($\text{HR}=0.82, 95\%\text{CI}:0.68\sim1.00$) 的人群中尤为明显 (Table 3)。

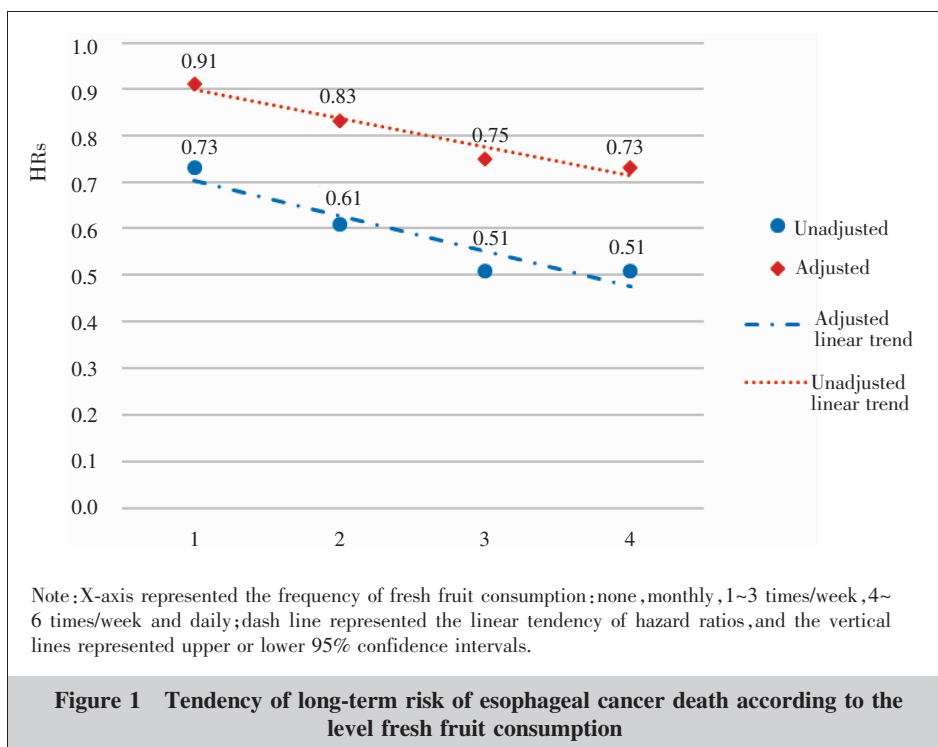
2.3 不同新鲜水果摄入频率受试者食管癌的累积死亡率

基线膳食调查报告不食用新鲜水果、每月吃、1~

Table 1 Distribution of the frequency of fresh fruit consumption among baseline characteristics in Linxian Nutrition Intervention Trial Cohort

Covariates	Frequency of fresh fruit consumption					χ^2	P
	None (N=1449)	Monthly (N=4197)	1~3 times/week (N=2425)	4~6 times/week (N=413)	Daily (N=378)		
Age(years)							
<50	338(23.33)	1535(36.57)	1057(43.59)	217(52.54)	182(48.15)	328.02	<0.001
50~59	515(35.54)	1559(37.15)	857(35.34)	137(33.17)	138(36.51)		
≥ 60	596(41.13)	1103(26.28)	511(21.07)	59(14.29)	58(15.34)		
Region						245.54	<0.001
Plain area	527(36.37)	2433(57.97)	1402(57.81)	231(55.93)	157(41.53)		
Mountain area	922(63.63)	1764(42.03)	1023(42.19)	182(44.07)	221(58.47)		
Body mass index(kg/m^2)						32.39	<0.001
<24.0	1322(91.24)	3749(89.33)	2141(88.29)	347(84.02)	325(85.98)		
24.0~27.9	124(8.56)	426(10.15)	258(10.64)	63(15.25)	49(12.96)		
≥ 28.0	3(0.21)	22(0.52)	26(1.07)	3(0.73)	4(1.06)		
Education						247.03	<0.001
None	420(28.99)	787(18.75)	394(16.25)	54(13.08)	65(17.2)		
Primary education	856(59.08)	2615(62.31)	1508(62.19)	249(60.29)	212(56.08)		
>Primary education	103(7.11)	560(13.34)	450(18.56)	96(23.24)	88(23.28)		
Unknown	70(4.83)	235(5.60)	73(3.01)	14(3.39)	13(3.44)		
Drinking						187.37	<0.001
No	1015(70.05)	2322(55.33)	1265(52.16)	177(42.86)	161(42.59)		
Yes	434(29.95)	1875(44.67)	1160(47.84)	236(57.14)	217(57.41)		
Family history of cancer						6.54	0.162
No	965(66.6)	2652(63.19)	1538(63.42)	264(63.92)	250(66.14)		
Yes	484(33.4)	1545(36.81)	887(36.58)	149(36.08)	128(33.86)		
Intervention factors						1.29	0.862
Factor A	728(50.24)	2110(50.27)	1215(50.1)	204(49.39)	197(52.12)		
No factor A	721(49.76)	2087(49.73)	1210(49.9)	209(50.61)	181(47.88)	0.67	0.955
Factor B	728(50.24)	2110(50.27)	1215(50.1)	204(49.39)	197(52.12)		
No factor B	721(49.76)	2087(49.73)	1210(49.9)	209(50.61)	181(47.88)	5.44	0.245
Factor C	744(51.35)	2115(50.39)	1176(48.49)	192(46.49)	188(49.74)		
No factor C	705(48.65)	2082(49.61)	1249(51.51)	221(53.51)	190(50.26)	5.13	0.275
Factor D	728(50.24)	2134(50.85)	1167(48.12)	208(50.36)	182(48.15)		
No factor D	721(49.76)	2063(49.15)	1258(51.88)	205(49.64)	196(51.85)		

Note: factor A: retinol, Zinc; factor B: riboflavin niacin; factor C: ascorbic acid, molybdenum; factor D: selenium, β -carotene, Vitamin E.



3次/周、4~6次/周和每日吃的受试人群其30年食管癌的累积死亡率分别为21.91%、16.48%、14.08%、11.03%和12.09%，且随着新鲜水果摄入量的增加食管癌累积死亡率呈显著性下降趋势($\chi^2=175.58$, $P<0.001$)。与不食用新鲜水果的受试者相比，随着随访时间的延长，摄入新鲜水果频率越高其食管癌的长期死亡风险缓慢升高(Figure 2)。

3 讨论

大量的研究证实吸烟是食管癌的一个主要危险因素。国际癌症研究所(IARC)将吸烟列为可能引起食管癌的因素^[6]。一项Meta分析显示与无吸烟史的受试者相比，具有吸烟史人群食管癌的发病风险增加5.8倍^[7]。此外，本研究团队发现新鲜水果摄入可明显降低食管癌长期死亡风险，尤其在吸烟人群和男性人群中^[4]，为进一步明确新鲜水果对食管癌长期死亡风险的影响，本研究基于林县营养干预队列在特定的男性吸烟人群中进一步明确新鲜水果摄入与食管癌长期死亡风险的关系。

研究发现，在吸烟人群中，水果的保护作用更明显^[8]。一项欧洲前瞻性研究发现水果摄入和食管鳞

癌的风险在吸烟者中呈显著负相关，而在不吸烟的亚组中，没有发现不同水果摄入和食管鳞癌有关联^[9]。在日本男性人群中，与从未吸烟、以往吸烟人群相比，食管鳞癌死亡与总水果和蔬菜摄入呈负相关^[10]。但是有研究显示没有观察到水果摄入与吸烟存在明显的相互作用。在荷兰一项队列研究显示吸烟人群较不吸烟人群摄入水果可降低食管癌死亡风险，但这种影响没有统计学差异($P=0.25$)^[11]。在NIH-AARP研究中，对于吸烟者，非吸烟者和目前吸烟者，总的水果和蔬菜摄入量的腺癌和

鳞癌风险估计值似乎相似，而中国一项研究同样发现，新鲜水果可降低食管癌死亡风险，但在吸烟与不吸烟人群中无明显差异^[12]。国际上目前对于补充维生素目前仍存在争议，国外两项大型营养干预研究CARET对石棉工人和ATBC对男性吸烟人群的肺癌干预研究目前已停止补充维生素，研究发现胡萝卜素和维生素可能增加肺癌风险，尤其是吸烟人群^[13,14]。本研究基于营养干预队列30年随访数据发现，在男性吸烟人群中，新鲜水果的摄入可能降低食管癌的长期死亡风险，这种现象在不饮酒的受试人群中尤为明显，且随着摄入频次的增加食管癌的长期死亡风险呈下降趋势($P<0.01$)。我们推测这可能与林县低营养状况有关，多项研究表明林县居民摄入新鲜蔬菜、豆类及豆制品、蛋类较多，而动物类食品和新水果摄入较少，这可能与当地经济水平有关^[15]。同时吸烟会导致机体氧化应激和DNA损伤，同时降低血液中抗氧化剂微量营养素的水平，而水果中含有丰富的维生素、矿物质、纤维和其他抗氧化剂成分，可以减少或防止烟草引起的氧化损伤^[16]。此外，人类的药理学研究已经显示抗氧化剂改善氧化和内皮功能的生物学标志物，可抵抗烟草的有害作用^[17]。其次，新鲜水果中的类黄酮可抑制血小板聚

Table 2 Hazard ratios and 95% confidential intervals according to baseline characters

Covariates	Frequency of fresh fruit consumption					χ^2	P
	None (N=1449)	Monthly (N=4197)	1~3 times/week (N=2425)	4~6 times/week (N=413)	Daily (N=378)		
Unadjusted	1	0.73(0.61~0.87)	0.61(0.50~0.75)	0.51(0.35~0.73)	0.51(0.35~0.75)	9.70	0.02
Adjusted	1	0.91(0.76~1.09)	0.83(0.68~1.02)	0.75(0.52~1.08)	0.73(0.50~1.08)	3.01	0.39
Age(years)							
<50	1	0.76(0.53~1.09)	0.72(0.49~1.07)	0.83(0.47~1.45)	0.43(0.21~0.90)	2.91	0.41
50~59	1	0.96(0.73~1.27)	0.83(0.61~1.14)	0.59(0.32~1.10)	0.83(0.48~1.46)	3.57	0.31
≥60	1	0.96(0.70~1.31)	0.95(0.66~1.36)	0.81(0.35~1.89)	1.22(0.56~2.67)	0.58	0.90
Region							
Plain area	1	0.97(0.71~1.32)	0.83(0.59~1.16)	0.40(0.20~0.82)	0.67(0.33~1.37)	8.59	0.04
Mountain area	1	0.86(0.68~1.07)	0.84(0.65~1.09)	1.06(0.69~1.61)	0.75(0.47~1.18)	1.69	0.64
Body mass index(kg/m ²)							
<24.0	1	0.87(0.72~1.04)	0.82(0.66~1.00)	0.81(0.57~1.17)	0.67(0.44~1.01)	1.94	0.58
24.0~27.9	1	2.07(0.87~4.92)	1.41(0.53~3.74)	—	2.53(0.70~9.15)	1.91	0.59
≥28.0	1	—	—	—	—	0.00	1.00
Education							
None	1	0.85(0.60~1.20)	0.71(0.47~1.08)	1.29(0.63~2.62)	1.14(0.56~2.33)	3.56	0.31
Primary education	1	0.92(0.73~1.16)	0.83(0.64~1.07)	0.62(0.38~1.00)	0.70(0.43~1.16)	4.44	0.22
> Primary education	1	1.05(0.46~2.38)	1.18(0.51~2.69)	1.31(0.45~3.79)	0.50(0.13~1.97)	2.23	0.53
Unknown	1	0.93(0.39~2.23)	0.92(0.32~2.63)	—	0.61(0.07~5.05)	0.17	0.98
Drinking							
No	1	0.86(0.69~1.07)	0.74(0.57~0.96)	0.74(0.45~1.21)	0.73(0.42~1.27)	2.03	0.57
Yes	1	1.03(0.74~1.44)	1.02(0.71~1.45)	0.82(0.47~1.43)	0.80(0.46~1.41)	1.74	0.63
Family history of cancer							
No	1	1.02(0.81~1.30)	0.96(0.73~1.26)	0.90(0.57~1.44)	0.75(0.44~1.28)	1.82	0.61
Yes	1	0.77(0.59~1.02)	0.69(0.50~0.94)	0.58(0.32~1.03)	0.70(0.40~1.22)	1.73	0.63
Intervention factors							
Factor A	1	1.03(0.79~1.34)	0.95(0.71~1.28)	0.91(0.56~1.49)	0.91(0.54~1.52)	0.76	0.86
No factor A	1	0.80(0.63~1.03)	0.72(0.54~0.96)	0.61(0.35~1.06)	0.57(0.31~1.02)	2.89	0.41
Factor B	1	0.88(0.69~1.12)	0.74(0.56~0.98)	0.58(0.34~1.02)	0.57(0.32~1.01)	5.68	0.13
No factor B	1	0.94(0.72~1.22)	0.93(0.70~1.25)	0.93(0.57~1.51)	0.92(0.54~1.56)	0.01	1.00
Factor C	1	0.84(0.65~1.08)	0.76(0.57~1.02)	0.75(0.45~1.25)	0.65(0.37~1.12)	1.44	0.70
No factor C	1	0.99(0.76~1.28)	0.91(0.68~1.21)	0.76(0.45~1.27)	0.83(0.48~1.42)	1.75	0.63
Factor D	1	0.93(0.72~1.21)	0.79(0.58~1.06)	0.74(0.44~1.24)	0.71(0.41~1.24)	3.07	0.38
No factor D	1	0.89(0.70~1.14)	0.87(0.66~1.15)	0.77(0.46~1.29)	0.76(0.44~1.30)	0.69	0.88

Note: adjusted covariates included age(<50, 50~59, ≥60), sex(male, female), region(plain area, mountain area), body mass index(BMI, <24.0, 24.0~27.9, ≥28.0kg/m²), education level(none, primary school, middle school and above, unknown), smoking(yes, no) and drinking(yes, no).

集,其可部分抵消烟草对血液黏度的影响,同时,类黄酮通过细胞色素 P450 酶或通过解毒和细胞防御酶抑制致癌物质的代谢活化^[18]。

本研究有明显的优势:基于林县营养干预试验前瞻性研究,该队列自 1985 年建立且随访至今,调查员接受专业培训,每月定期进行随访和监测。人群样本量大、失访率低,在严格的质量控制下,有效避免了信息偏倚,30 年的随访数据极其宝贵,为癌症的病因学研究提供宝贵资料。早期研究林县地区

人群新鲜水果摄入量变化情况的调查结果发现,该地区人群 15 年间新鲜水果摄入量变化不大,为本研究分析提供一定基础^[19]。同时,研究终点均由中美双方专家组成的国际重点评估小组(IERC)共同核对确定,结果准确,可信度高。但本研究也有一定的局限性:①本研究未考虑其他膳食因素的摄入状况,无法评估其他膳食因素对新鲜水果摄入与吸烟人群食管癌两者相关性的影响,其可能导致本研究高估新鲜水果摄入与食管癌长期死亡风险的关联。②本研

Table 3 Long-term risk of esophageal cancer death among those subjects whose fresh fruit consumption were ≥ 1 times/week according to baseline characters

Covariates	Frequency of fresh fruit consumption (<1 time/week vs ≥ 1 times/week)	
	HR	95%CI
Unadjusted	0.74	0.65~0.85
Adjusted	0.87	0.76~1.00
Age (years)		
<50	0.87	0.68~1.11
50~59	0.82	0.66~1.02
≥ 60	0.98	0.75~1.29
Region		
Plain area	0.78	0.63~0.96
Mountain area	0.95	0.95~1.14
Body mass index (kg/m ²)		
<24.0	0.89	0.77~1.03
24.0~27.9	0.69	0.40~1.20
≥ 28.0	1.00	0.06~15.99
Education		
None	0.91	0.66~1.23
Primary education	0.84	0.70~1.00
>Primary education	1.05	0.68~1.61
Unknown	0.76	0.35~1.62
Drinking		
No	0.82	0.68~1.00
Yes	0.93	0.76~1.15
Family history of cancer		
No	0.91	0.76~1.10
Yes	0.82	0.66~1.02
Intervention factors		
Factor A	0.92	0.76~1.12
No factor A	0.81	0.66~0.99
Factor B	0.77	0.63~0.94
No factor B	0.98	0.80~1.19
Factor C	0.85	0.69~1.04
No factor C	0.89	0.73~1.08
Factor D	0.81	0.66~1.00
No factor D	0.92	0.76~1.12

究中采用的是基线膳食调查中新鲜水果的摄入频率，其无法进行精确的定量。③研究期间的时间跨度较长，且随着随访年限的增加受试者新鲜水果摄入频次和量、吸烟量改变或者戒烟等情况也随时间发生变化，其可能导致高估新鲜水果摄入对食管癌长期死亡风险的影响。

此外，本研究也存在一些缺点。例如未测量的混杂因子可能掩盖或是加大吸烟人群中水果摄入和食管癌发生风险之间的关系。首先，经常摄入水果和蔬菜

的吸烟者健康意识可能更强。欧洲的一项前瞻性研究证明水果摄入的频率与每天吸烟的数量成反比，这可能有助于降低风险^[20]。其次，增加水果的摄入可能使其更易成功戒烟。最后，规律的水果摄入可能与其他健康习惯有关，也可能会对结果造成混淆^[21]。

综上所述，本研究提示新鲜水果摄入可能降低男性吸烟人群食管癌的长期死亡风险，但其适用性仍需在其他地区进一步验证。

参考文献：

[1] International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012;estimated cancer incidence,mortality and prevalence worldwide in 2012,2015[EB/OL]. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.

[2] Wang JB,Fan JH,Dawsey SM,et al. Dietary components and risk of total,cancer and cardiovascular disease mortality in the Linxian Nutrition Intervention Trials cohort in China [J]. Sci Rep,2016,6(5):22619.

[3] Jennifer B,McClure GD,Gwen Alexander,et al. A comparison of smokers' and nonsmokers' fruit and vegetable intake and relevant psychosocial factors[J]. Behavioral Medicine,2009,35 (1):14.

[4] Yang Z,Wang SM,Liang H,et al. Fresh fruit intake may reduce the risk of long-term death from esophageal cancer [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology,2016,43 (18): 808-813. [杨召,王少明,梁赫,等. 新鲜水果摄入可能降低食管癌长期死亡风险[J]. 中国肿瘤临床,2016,43 (18):808-813.]

[5] Li B,Taylor PR,Li JY,et al. Linxian nutrition intervention trials design,methods,participant characteristics,and compliance [J]. Ann Epidemiol,1993,3(6):577-585.

[6] Coglian VJ,Baan R,Straif K,et al. Preventable exposures associated with human cancers[J]. J Natl Cancer Inst, 2011,103(24):1827-1839.

[7] Akhtar S. Areca nut chewing and esophageal squamous-cell carcinoma risk in Asians;a meta-analysis of case-control studies[J]. Cancer Causes & Control:CCC,2013,24 (2):257-265.

[8] McClure JBDG,Alexander G. A comparison of smokers' and nonsmokers' fruit and vegetable intake and relevant psychosocial factors [J]. Behav Med,2009,35(1):14-22.

[9] Jeurnink SM,Buchner FL,Bueno-de-Mesquita HB,et al. Variety in vegetable and fruit consumption and the risk of gastric and esophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [J]. Int J Cancer,2012,131(6):E963-E973.

[10] Yamaji T,Inoue M,Sasazuki S,et al. Fruit and vegetable

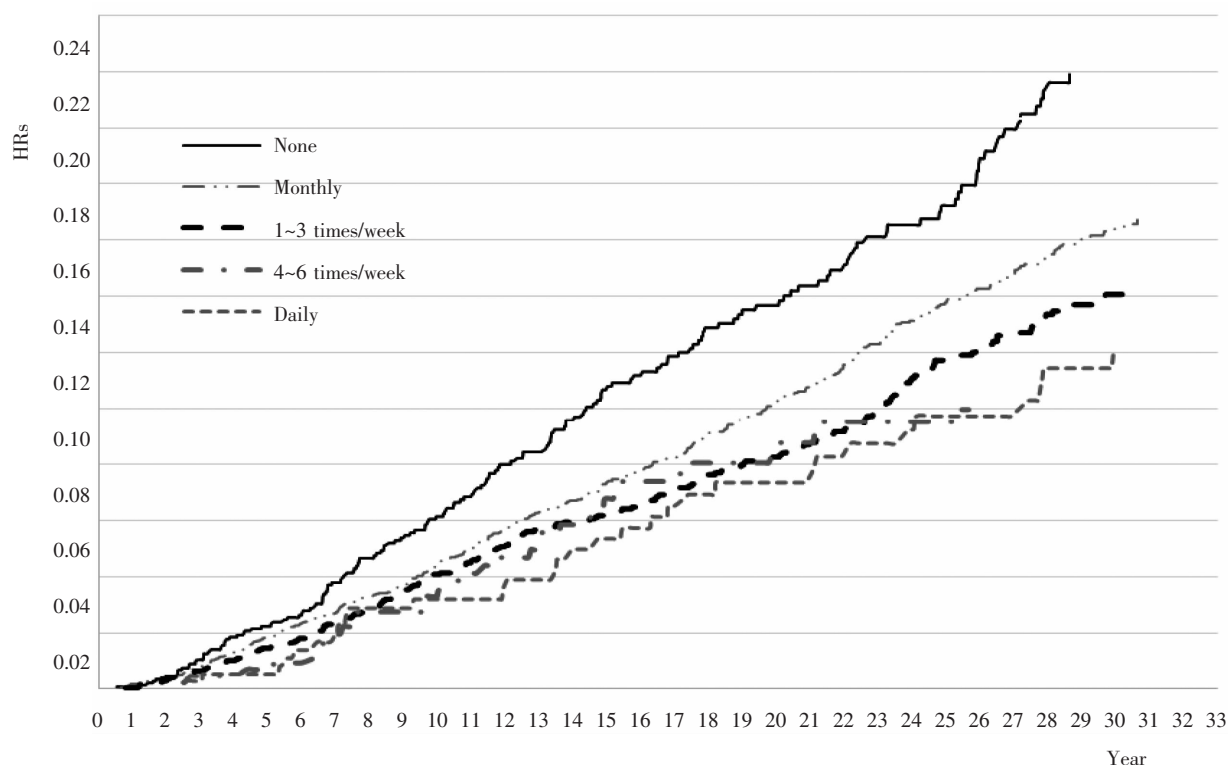


Figure 2 30-year cumulative mortality of esophageal cancer death among subjects according to the level of fresh fruit consumption

- consumption and squamous cell carcinoma of the esophagus in Japan; the JPHC study[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(8): 1935–1940.
- [11] Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, et al. Vegetables and fruits consumption and risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(11): 2681–2693.
- [12] Song Q, Zhao L, Li J, et al. Fruit consumption reduces the risk of esophageal cancer in Yanting, People's Republic of China [J]. *Asia Pac J Public Health*, 2015, 27(4): 469–475.
- [13] Bowen DJ, Thornquist M, Anderson K, et al. Stopping the active intervention; CARET[J]. *Control Clin Trials*, 2003, 24(1): 39–50.
- [14] Endo S, Dousei T, Yoshikawa Y, et al. Gastric neuroendocrine tumors in our institutions according to the WHO 2010 classification [J]. *Int Sur*, 2012, 97(4): 335.
- [15] Yang CS, Sun Y, Yang QU, et al. Vitamin A and other deficiencies in Linxian, a high esophageal cancer incidence area in northern China[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1984, 73(6): 1449–1453.
- [16] Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, et al. Systemic effects of smoking [J]. *Chest*, 2007, 131(5): 1557–1566.
- [17] Stadler N, Eggermann J, Voo S, et al. Smoking-induced monocyte dysfunction is reversed by vitamin C supplementation in vivo [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(1): 120–126.
- [18] Keum YS, Jeong WS, Kong AN. Chemoprevention by isothiocyanates and their underlying molecular signaling mechanisms[J]. *Mutat Res*, 2004, 555(1–2): 191–202.
- [19] Zou XN, Zheng SF, Wang W, et al. Dietary nutrition status of Linzhou residents in high incidence area of esophageal cancer[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2003, 18(2): 148–151. [邹小农, 郑素芳, 王雯, 等. 食管癌高发区林州市居民膳食营养状况调查[J]. *实用肿瘤杂志*, 2003, 18(2): 148–151.]
- [20] Skuladottir H, Tjoenneland A, Overvad K, et al. Does insufficient adjustment for smoking explain the preventive effects of fruit and vegetables on lung cancer? [J]. *Lung Cancer*, 2004, 45(1): 1–10.
- [21] Garrett NA, Alesci NL, Schultz MM, et al. The relationship of stage of change for smoking cessation to stage of change for fruit and vegetable consumption and physical activity in a health plan population[J]. *Am J Health Promot*, 2004, 19(2): 118–127.