

血清維生素A濃度與肝癌相關性之重疊病例 對照研究

謝秀幸¹ 于明暉² 潘文涵³

楊照雄⁴ 陳建仁^{2,3}

本研究係利用重疊病例對照研究法，探討血清維生素A和肝癌發生的關係。對9775名台灣地區男性世代追蹤六年後，發現35名肝癌病例。再以年齡、居住地、採血時間配對方式，選取140名健康對照。所有研究對象於進入研究之初即已採血並貯存血清於-30℃。在調整B型肝炎帶原狀態、黃綠色蔬菜攝食頻率、素食習慣之後，血清維生素A對肝癌有顯著的保護作用，血清維生素A濃度和肝癌危險性之間有顯著的負向劑量效應關係。進一步只分析血清檢體採集至發病之時間間隔在一年以上的肝癌病例及其對照之血清維生素A，亦有相同的趨勢。利用多變項條件對數複迴歸分析，調整B型肝炎帶原狀態、血清維生素A、素食習慣等危險因子後，黃綠色蔬菜每週攝食少於10餐者，其得肝癌之危險性，為每週攝食10餐以上者的9.95倍(95% C.I.: 1.42~69.92)。蔬菜中除含類胡蘿蔔素外，也含有其他營養素，又攝食蔬菜較多者，也可能有較健康的生活型態。黃綠色蔬菜攝食頻率所反映的保護作用，仍有待進一步探討。(中華衛誌 1995；14(2)：159-168)

關鍵詞：維生素A，肝癌，重疊病例對照研究

前 言

原發性肝癌在歐美地區並不多見，但卻是非洲及亞洲某些地區男性主要癌症之一。國際比較及移民研究皆顯示，中國人比其他

種族有較高的肝癌危險性，可能的解釋是遺傳和環境的差異；B型肝炎病毒的慢性感染是目前已知最重要的肝癌危險因子，然而為什麼只有1/5的帶原者會產生肝癌？這似乎意謂著，B型肝炎病毒並非是肝癌的唯一致病因子；在B型肝炎病毒誘導肝癌的發展過程中，尚需要其他輔助因子的作用。

Doll及Peto針對美國人癌症進行評估[1]，發現引起癌症的原因中，有90%可歸因於環境，其中35%與飲食有關。在營養流行病學的領域中，脂溶性維生素如維生素A、β-胡蘿蔔素、維生素E對上皮細胞惡性腫瘤的預防效果，已被相繼報告[2-8]，但結果並不一致，可能是研究癌症部位的不同、或癌症臨床前期之病理變化影響所致。

¹ 嘉南藥專醫務管理科

² 台大公共衛生學院

³ 中央研究院生物醫學科學研究所

⁴ 台大醫學院微免所

聯絡人：陳建仁

台北市仁愛路一段1號

收稿日期：83年5月

接受日期：84年2月

維生素A是視覺色素的前驅物，亦是調節生殖，黏液分泌，上皮組織分化、生長、增殖的必需營養素[9]。維生素A主要包括兩類，一類是已成形維生素A (preformed vitamin A)，包括視黃酯(retinyl ester)、視黃醛(retinal)、視黃醇(retinol)，另一類是維生素A原(provitamin A)，主要是 β -胡蘿蔔素及一些可作為視黃醇代謝前驅物的類胡蘿蔔素，如： α -胡蘿蔔素、蕃茄紅素(lycopene) [10]。一般攝取的已成形維生素A是來自動物肝臟、蛋、乳製品等食物，主要是視黃酯，而維生素A原主要來自植物類食物，如胡蘿蔔、黃綠色蔬菜。人體中維生素A主要來自類胡蘿蔔素，而視黃醇是維生素A在血液中輸送的型態[11]。

非活體實驗(in vitro)發現，維生素A能將已被初發(initiated)的成形不良上皮細胞(dysplastic epithelium)還原成分化正常的細胞[12]。活體實驗(in vivo)發現維生素A可抑制癌症的發生，但仍有許多研究顯示維生素A與癌症無關[13]，可能是因各實驗使用的動物品種不同、不同的致癌物質、維生素A給予的途徑不同、不同的劑量、不同的作用時間，因此需更嚴謹的實驗進一步探討維生素A與癌症的關係。臨床實驗發現，維生素A可使人類皮膚角化病(keratosis)及口腔白斑回復正常(regress) [14]。

自從1975年，Bjelke發表第一篇飲食攝取維生素A和肺癌呈顯著負相關的研究[15]後，已有許多維生素A與癌症相關之流行病學研究陸續發表，研究結果並不一致。

目前維生素A與肝癌相關之探討，多侷限於實驗室研究[13]，至於血清維生素A與肝癌之流行病學研究[2,16]顯示，維生素A的濃度與肝癌的發生呈負相關，甚有危險對比值高達87 [2]，可惜此為病例對照研究，因果時序性不好，不知是肝癌導致維生素A濃度的降低，抑是維生素A導致肝癌的發生。早期的研究[15,17]顯示，維生素A與肺癌呈顯著負相關，但維生素A的估計是採飲食估計，可能無法正確估計其攝取量，且Connett等人[18]研究發現，血清測得的營養

素與問卷評估的營養素攝取量呈低度相關；不過血清維生素A與肺癌亦呈顯著相關[4, 19]；胃癌、結直腸癌、膀胱癌、胰臟癌、前列腺癌、口咽癌、乳癌的研究結果亦不一致[6,8,20,21,22,23,24,25,26]，因此維生素A與上皮癌的相關，值得進一步探討。

本研究的目的：係以重疊病例對照研究法，在台灣地區進行血清維生素A濃度與肝癌相關之探討。

材料與方法

本研究係利用台灣地區六個鄉鎮長期追蹤的研究世代，以重疊病例對照研究法，探討血清中維生素A與肝癌的相關。以下分別說明研究對象的選取、問卷訪視、血液的採集及血清病毒感染標記(HBsAg、Anti-HCV)的測定、血清維生素A的測定及統計分析：

研究對象的選取

本研究世代係於民國73年至74年間，新竹縣關西鎮、新埔鎮、橫山鄉、宜蘭縣員山鄉、屏東縣竹田鄉及車城鄉六個地區，同意接受長期追蹤研究之35歲以上男性，共9775人。此世代進入研究之初，無人曾被醫師診斷罹患癌症。

癌症病例組係此一世代，追蹤至民國79年，根據死亡證明書，確定55名罹患肝癌(ICD 155)的病例。其中僅35名肝癌病例存有凍藏血清，可進行維生素A的測定。

健康對照組亦來自此世代，於民國73年至79年間，未被診斷罹患癌症。選取方式係以年齡、居住鄉鎮、採血時間與肝癌病例依集團配對的方式，以1：4的比例隨機選出140名的健康對照。

問卷訪視

此世代進入研究之初，即請公共衛生護士用結構式問卷，以標準化訪視取得危險因子資料。問卷內容包括基本人口學特徵、抽菸、喝酒的暴露史、日常飲食攝取頻率及個人肝病既往史。

血液的採集及血清病毒感染標記的測定

所有研究對象於進入研究之初，亦收集其非禁食血液10毫升，當日經離心分裝後，儲存於-30℃。直至實驗進行時，將血清分裝成幾個小管，分別進行血清病毒感染標記及維生素A的測定。HBsAg是以反轉被動血球凝集法(RPHA)測定，因顧及此檢驗方法的敏感度較低，可能會導致對HBsAg帶原者發生肝癌相對危險性的低估，故本研究針對所有呈陰性反應之肝癌病例及對照，以放射免疫分析法(RIA)進行再次確認。Anti-HCV是以第二代酵素免疫分析法來檢驗。所有實驗皆是在實驗者未知受檢個案是病例或對照的情況下操作。

血清維生素A的測定

血清維生素A的測定，是採高效率液相層析法(high performance liquid chromatography, HPLC)進行；設備包括高效率液相層析儀(Waters, Millipore, Mass, USA)，分離管(建吾公司Inertsil 5 ODS；內徑4.6 mm，長度15 cm，內部填充顆粒直徑5 μm)，保護管(Merck Lichrocart)；移動相是LC級甲醇(methanol)，氰甲烷(acetonitrile)及氯仿(chloroform)的混合溶液，溶液混合比例是甲醇：氰甲烷：氯仿=47：47：6。標準溶液的配置，均需在昏黃的燈光下進行，將標準品全反式視黃醇秤適當重量後，以少量氯仿溶解，再以乙醇稀釋成八種不同濃度的維生素A標準溶液。 α -tocopheryl acetate標準溶液的配製亦同，但只需配製單一濃度。將八種不同濃度的維生素A標準溶液與 α -tocopheryl acetate溶液混合均勻，此時維生素A的濃度分別是0.075、0.15、0.3、0.45、0.1、0.75、3、6 μg/ml， α -tocopheryl acetate的濃度為25 μg/ml。各取100 μl不同濃度的標準溶液置於自動樣品注入器，以15 μl注入層析儀分析， α -tocopheryl acetate係用做內部標準物質，求得維生素A的標準曲線(相關係數=0.9989)。

為避免系統性誤差產生，每一梯次的實驗均包括病例及與其配對的對照，且採雙盲方式進行實驗分析。血清樣品前處理的過

程，是以100 μl的血清加入100 μl濃度為25 μg/ml的內部標準物質後，震盪混合30秒，再加入200 μl的石油醚進行萃取，震盪混合5分鐘後，以1000 rpm的轉速離心5分鐘，取上層澄清液；將剩餘的溶液再加入100 μl 100%的乙醇，震盪混合30秒後，加入200 μl的石油醚進行萃取，震盪混合5分鐘後，以1000 rpm的轉速離心5分鐘，取上層澄清液；將兩次萃取的上層澄清液混合，並以氮氣吹乾，再加入100 μl 100%的乙醇，混合均勻，置於自動樣品注入器，每次注射樣品量為15 μl，流速設定為1.5 ml/min，設定紫外光多波長檢測器，3.5分鐘以內，波長325 nm，吸光值感度0.1 AUFs，以偵測樣品中維生素A的吸光反應。血清維生素A測定之回收率分別是108.6%、107.2%、103.39%，而重覆萃取同一血清樣品維生素A濃度的變異係數是6.25%。

統計分析

本研究是採用SAS 6.04版及PECAN軟體進行資料處理。因血清維生素A的分佈接近常態分佈。單變項及多變項調整後的對比值，是以條件對數複迴歸模式計算，並由此模式計算獲得的迴歸係數標準誤，進行Z檢定，判定對比值是否有統計顯著意義。

結 果

社會人口學特性與單變項分析

肝癌病例組與其配對對照組之年齡、教育程度、居住鄉鎮分佈相近(見表1)。表2顯示病例組之HBsAg陽性率是60%，顯著高於對照組(6.4%)，對比值為33.62 (95% C.I.: 7.82~144.50)。Anti-HCV陽性者的對比值為Anti-HCV陰性者的7.90倍(95% C.I.: 1.49~41.79)。其HBsAg調整後的對比值為51.82 (95% C.I.: 3.66~732.9)。有肝病既往史者的對比值為無肝病既往史者的6倍(95% C.I.: 1.42~25.45)，其HBsAg調整後的對比值為7.81 (95% C.I.: 0.77~78.85, P值=0.082)。抽菸習慣、每日平均喝酒量、醃製肉類、豆製

表1. 35名肝癌病例及其配對對照之人口學特徵分佈狀況

變 項	分 組	病例組	對照組	P+
		人數(%)	人數(%)	
年齡(歲)	≤40	1 (2.9)	4 (2.9)	>0.05
	41-50	6 (17.1)	24 (17.1)	
	51-60	12 (34.3)	48 (34.3)	
	>60	16 (45.7)	64 (45.7)	
教育程度	不識字	4 (11.4)	13 (9.3)	>0.05
	小學	22 (62.9)	89 (63.6)	
	初中以上	8 (22.9)	35 (25.0)	
居住鄉鎮	員山	7 (20.0)	28 (20.0)	>0.05
	新埔	6 (17.1)	24 (17.1)	
	關西	3 (8.6)	12 (8.6)	
	橫山	4 (11.4)	16 (11.4)	
	竹田	9 (25.7)	36 (25.7)	
	車城	6 (17.1)	24 (17.1)	
省籍	閩南	13 (37.1)	52 (37.1)	>0.05
	客家	22 (62.9)	88 (62.9)	

註：病例組教育程度有1名不詳，對照組有3名不詳。

+: 卡方檢定結果。

食品、肝臟類食物、黃綠色蔬菜攝食頻率、及素食習慣與肝癌的相關，皆未達顯著意義；即使調整HBsAg之後，亦同。但有素食習慣者，仍有偏高危險性，對比值介於3.06～5.96。黃綠色蔬菜之攝食每週小於10餐者，有偏高的危險性，調整HBsAg前後，對比值由1.41升高至2.89。

調整HBsAg及素食習慣之後，黃綠色蔬菜之攝食每週小於10餐者有顯著偏高的危險性，對比值是6.77 (95% C.I.: 1.22～37.58)。調整HBsAg、Anti-HCV及素食習慣之後，黃綠色蔬菜之攝食每週小於10餐者亦有顯著偏高的危險性，對比值是9.31 (95% C.I.: 1.31～66.01)。

若將血清維生素A濃度以連續變項方式進入條件對數迴歸模式，發現血清維生素

A濃度每增加1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ，罹患肝癌之危險性降為0.94；若血清維生素A濃度每增加2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ，罹患肝癌之危險性降為 $0.94 \times 0.94 = 0.8836$ ，即減少患肝癌機會 $1 - 0.8836 = 0.1174$ 。顯示血清維生素A濃度和肝癌間有顯著負劑量效應關係。表3是將血清維生素A分為高、中、低三組進行分析，血清維生素A濃度愈高，罹患肝癌之危險對比值愈低，若以低血清維生素A組為參考組，高血清維生素A組發生肝癌的危險對比值為0.09 (95% C.I.: 0.02～0.43)。

多變項分析

表4是肝癌的多重危險因子條件對數迴歸模式分析結果。模式一顯示，調整HBsAg後，高血清維生素A組有顯著偏低的

表2. B型肝炎病毒帶原狀態、Anti-HCV陽性率、肝病既往史、抽菸及喝酒習慣、食物攝取頻率對發生肝癌之粗對比值，及HBsAg調整化對比值

變 項	分組	病例組	對照組	粗對比值 (95% C.I.)	HBsAg調整化 對比值 (95% C.I.)
		人數(%)	人數(%)		
HBsAg	陰性	14 (40.0)	131 (93.6)	1	——
	陽性	21 (60.0)	9 (6.4)	33.62 (7.82~144.50)***	
Anti-HCV	陰性	29 (82.9)	132 (94.3)	1	1
	陽性	5 (14.3)	4 (2.9)	7.90 (1.49~ 41.79)*	51.82 (3.66~732.90)**
肝病既往史	無	29 (82.9)	132 (94.3)	1	1
	有	5 (14.3)	4 (2.9)	6.00 (1.42~ 25.45)*	7.81 (0.77~ 78.85)+
抽菸習慣	無	10 (28.6)	41 (29.3)	1	1
	有	25 (71.4)	98 (70.0)	1.05 (0.45~ 2.45)	1.14 (0.36~ 3.64)
平均喝酒量(毫升/天)					
	<50	29 (82.9)	121 (86.4)	1	1
	≥50	2 (5.7)	9 (6.4)	0.91 (0.19~ 4.44)	1.43 (0.18~ 11.20)
醃製肉類攝食(餐/月)					
	≤ 5	29 (82.9)	123 (87.9)	1	1
	> 5	5 (14.3)	12 (8.6)	1.65 (0.55~ 4.93)	2.07 (0.45~ 9.64)
豆製食品攝食(餐/月)					
	≤ 2	23 (65.7)	106 (75.7)	1	1
	> 2	11 (31.4)	31 (22.1)	1.67 (0.71~ 3.90)	1.27 (0.43~ 3.78)
肝臟類食物攝食(餐/月)					
	≤ 2	30 (85.7)	126 (90.0)	1	1
	> 2	3 (8.6)	11 (7.9)	1.05 (0.28~ 3.84)	0.73 (0.09~ 5.72)
黃綠色蔬菜攝食(餐/週)					
	≥10	25 (71.4)	109 (77.9)	1	1
	<10	9 (25.7)	29 (20.7)	1.41 (0.54~ 3.70)	2.89 (0.73~ 11.44)++
素食習慣	無	30 (85.7)	129 (92.1)	1	1
	有	5 (14.3)	9 (6.4)	3.06 (0.77~ 12.07)	5.96 (0.95~ 37.48)+

*** P<0.001, ** P<0.01, * P<0.05, +0.05 < P<0.1, ++0.1 < P<0.2

C.I.：信賴區間

- 註：1. 病例組Anti-HCV有1名不詳，對照組有4名不詳。
 2. 病例組肝病既往史有1名不詳，對照組有4名不詳。
 3. 對照組抽煙習慣有1名不詳。
 4. 病例組平均喝酒量有4名不詳，對照組有10名不詳。
 5. 病例組醃製肉類攝食有1名不詳，對照組有5名不詳。
 6. 病例組豆製食品攝食有1名不詳，對照組有3名不詳。
 7. 病例組肝臟類食物攝食有2名不詳，對照組有3名不詳。
 8. 病例組黃綠色蔬菜攝食有1名不詳，對照組有2名不詳。
 9. 對照組素食習慣有2名不詳。

表3. 血清維生素A對發生肝癌之粗對比值

變 項	病例組	對照組	粗對比值 (95% C.I.)
	人數(%)	人數(%)	
血清維生素A (μg/dl)+			
低	14 (45.7)	35 (25.0)	1
中	12 (28.6)	35 (25.0)	0.65 (0.25~1.70)
高	9 (25.7)	70 (50.0)	0.09 (0.02~0.43)***

+根據肝癌對照組血清維生素A分佈，以第一四分位及中位數分三組。

*** P<0.01

C.I.：信賴區間

表4. 不同肝癌多重危險因子條件對數複迴歸模式之分析結果

血清維生素A (μg/dl)	危險對比值(95% C.I.)		
	高	中	低
模式一	0.06 (0.01~0.50)**a	0.40 (0.09~1.70)	1
模式二	0.13 (0.03~0.64)*b	0.94 (0.34~2.63)	1
模式三	0.13 (0.01~1.30)++c	0.86 (0.16~4.50)	1
模式四	0.03 (0.002~0.42)*	0.39 (0.07~2.03)	1
模式五	0.02 (0.001~0.42)*	0.40 (0.08~2.10)	1
模式六	0.03 (0.001~0.65)*	0.45 (0.07~3.04)	1
模式七	0.02 (0.001~1.00)+	1.04 (0.17~6.47)	1

++0.05 < P<0.1, + P=0.05, * P<0.05, ** P=0.01

趨勢檢定之P值：a=0.009, b=0.016, c=0.073

C.I.：信賴區間

註：模式一：Y = $\beta_0 + \beta_1 * (\text{維生素A}) + \beta_2 * (\text{HBsAg})$

模式二：Y = $\beta_0 + \beta_1 * (\text{維生素A}) + \beta_2 * (\text{Anti-HCV})$

模式三：Y = $\beta_0 + \beta_1 * (\text{維生素A}) + \beta_2 * (\text{HBsAg}) + \beta_3 * (\text{Anti-HCV})$

模式四：Y = $\beta_0 + \beta_1 * (\text{維生素A}) + \beta_2 * (\text{HBsAg}) + \beta_3 * (\text{黃綠色蔬菜攝食頻率}) + \beta_4 * (\text{素食習慣})$

模式五：Y = $\beta_0 + \beta_1 * (\text{維生素A}) + \beta_2 * (\text{HBsAg}) + \beta_3 * (\text{黃綠色蔬菜攝食頻率}) + \beta_4 * (\text{素食習慣}) + \beta_5 * (\text{抽菸習慣})$

模式六：Y = $\beta_0 + \beta_1 * (\text{維生素A}) + \beta_2 * (\text{HBsAg}) + \beta_3 * (\text{黃綠色蔬菜攝食頻率}) + \beta_4 * (\text{素食習慣}) + \beta_5 * (\text{抽菸習慣}) + \beta_6 * (\text{平均喝酒量})$

模式七：Y = $\beta_0 + \beta_1 * (\text{維生素A}) + \beta_2 * (\text{HBsAg}) + \beta_3 * (\text{黃綠色蔬菜攝食頻率}) + \beta_4 * (\text{素食習慣}) + \beta_5 * (\text{Anti-HCV})$

危險性。調整Anti-HCV之後(模式二)，高血清維生素A組亦有顯著偏低的危險性；調整HBsAg、Anti-HCV之後(模式三)，高血清維生素A組的對比值是0.13, P值介於0.05~0.1

間，模式四及五顯示，無論有無調整抽菸習慣，HBsAg陽性帶原者及黃綠色蔬菜之攝食每週小於10餐者有顯著偏高的危險性，高血清維生素A組有顯著偏低的危險性。有素食

習慣者，對比值介於9.31~11.51間，P值是0.052~0.055間；若再調整每日平均喝酒量(模式六)，HBsAg陽性帶原者有顯著偏高的危險性，高血清維生素A組有顯著偏低的危險性，而黃綠色蔬菜之攝食每週小於10餐者的對比值是7.91 (95% C.I.: 0.95~65.76, P值=0.056)；若調整HBsAg、Anti-HCV、素食習慣後(模式七)，黃綠色蔬菜之攝食每週小於10餐者仍有顯著偏高的危險性，而高血清維生素A組的對比值是0.02 (95% C.I.: 0.001~1.00, P值=0.05)。趨勢檢定顯示，血清維生素A濃度與肝癌有顯著的劑量效應關係(模式一、二)。且35名肝癌病例血清維生素A濃度，並不因追蹤時間(即採血至疾病被診斷的時間)愈長，血清維生素A濃度愈低。

若只分析血清檢體採集至發病之間一年以上的27名肝癌病例及其配對對照個案，結果與表4類似，但因樣本數太少，未達統計顯著。調整HBsAg或Anti-HCV或同時調整HBsAg及肝病既往史之後，高血清維生素A組有偏低的危險性，P值介於0.05~0.1之間。趨勢檢定顯示，血清維生素A濃度與肝癌有劑量效應關係，但未達統計顯著。

討 論

長期貯存的血清中維生素A濃度是很穩定的[7]。但Petrakis發現，若重覆解凍多次，暴露在UV光下超過24小時，貯存於-18℃的血清維生素A濃度會降低[27]，因此血清保存時間的長短、保存狀況的好壞及解凍次數的多寡，會影響血清維生素A的濃度，本研究由於血清貯存於-30℃，8年且貯存期間重覆解凍多次，測得的視黃醇濃度較其他研究低[3,5,6]，不過本研究在對照組選取方面，係採與病例採血時間配對的方式，且病例組與對照組的貯存條件都一樣，應不致影響結果。

本研究採非禁食的血液進行分析，由於血清維生素A濃度反映的是長期維生素A的攝食狀況[28]，本研究利用非禁食血液檢體進行維生素A之分析，並不致影響結果。人體具有特殊之恒定機轉調節維生素A的濃

度，肝臟為維生素A的儲存器官，當飲食缺乏維生素A時，肝臟中的維生素A會釋放到循環血液，以供給周邊細胞的營養，故血清維生素A濃度較低，反映的是長期缺乏維生素A的狀況，血清維生素A的濃度和肝臟維生素A之濃度相關[29]。

維生素A是調節細胞分化與增殖的必需營養素[9]，而癌症基本上是細胞分化失調的結果，因此維生素A可能在致癌機轉上扮演重要的角色；活體實驗已發現，維生素A抑制自發性或化學物質誘導之癌症的發展[13]，非活體實驗發現，維生素A抑制化學致癌物質的形成，DNA損壞及致癌基因的活化[30]。亦有許多流行病學研究顯示，維生素A與癌症呈負相關[2,4,6,8,15,16,17,18,19,20,21,22,23]；然目前有關肝癌與維生素A的研究相當有限，本研究結果顯示，調整了HBsAg、Anti-HCV、素食習慣、黃綠色蔬菜攝食頻率後，若一個人血清維生素A濃度較正常人高1 $\mu\text{g/dl}$ ，危險性降為0.94；如此則一個人血清維生素A濃度較正常人高2 $\mu\text{g/dl}$ ，罹患肝癌之危險性降為 $0.94 \times 0.94 = 0.8836$ ，即減少患肝癌機會 $1 - 0.8836 = 0.1174$ 。血清維生素A濃度較高者，對肝癌有顯著的保護效果，此結果亦被證實[2]。

由於癌症的潛伏期很長，約二、三十年，本研究只追蹤了5、6年，是血清維生素A濃度低，導致肝癌的發生？抑是肝癌臨床前期病理變化，而致血清維生素A濃度的降低？所以本研究嘗試只將民國76年以後發病的人納入分析，發現血清維生素A濃度與肝癌呈負相關，調整HBsAg之後，血清維生素A濃度大於中數值者的對比值是0.07，P值為0.053；調整肝病既往史後，血清維生素A濃度與肝癌仍呈負相關；且35名肝癌病例血清維生素A濃度，並不因追蹤時間(即採血至疾病被診斷的時間)愈長，血清維生素A濃度愈低。又健康B型肝炎帶原者與非帶原者的血清維生素A濃度並無差異[31]，加上活體實驗的佐證[13]，建議維生素A作用在致癌機轉的晚期(late stage)，但本研究無法證明維生素A是否有早期作用。

調整血清維生素A、HBsAg及黃綠色蔬

菜攝食頻率之後，有素食習慣者得肝癌之危險性為無素食習慣者的9.31倍(95% C.I.: 0.95~90.99, P值介於0.05~0.1間)，可能是台灣地區的素食者，大多攝食非新鮮蔬果，而這些食物在製作、烹飪、或貯存過程，受到細菌或黴菌污染之故。調整血清維生素A、HBsAg及素食習慣之後，黃綠色蔬菜之攝食每週小於10餐者的對比值，是每週10餐以上者的9.95倍(95% C.I.: 1.42~69.92)；維生素A的主要來源是黃綠色蔬菜，然黃綠色蔬菜中尚含有其他營養素(如硒、維生素C、類胡蘿蔔素)，本研究在調整維生素A之後，黃綠色蔬菜低攝食頻率者仍有顯著較高的危險性，可能是黃綠色蔬菜中其他營養素的作用，尚需測其他的營養素，加以調整，才能定論。

雖有研究指出，抽菸者的血清維生素A濃度較低，且隨著抽菸量的增加，濃度呈線性降低[9]，但本研究發現抽菸與血清維生素A的濃度無關，在多變項分析中，控制抽菸的作用，血清維生素A之濃度和肝癌的相對危險性亦未改變。

本研究追蹤了5、6年，若這群人的飲食習慣改變，又維生素A被認為作用於致癌過程的晚期，可能導致本研究低估血清維生素A與肝癌的關係。且本研究是採重疊病例對照研究法，屬於無差異性的錯誤分組(non-differential misclassification)，易低估兩者的相關，在此種情形下，仍能發現血清維生素A、黃綠色蔬菜攝食頻率與肝癌呈顯著的相關，可見其非常有可能有相關存在。

誌 謝

本研究得以順利完成，要謝謝所有曾為本研究熱心付出的人。感謝林東明教授，林瑞雄教授及藍守仁教授對本文提供寶貴的意見。

參考文獻

1. Doll R, Peto R. The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in

- the United States Today. *J Natl Cancer Inst* 1981; **66**(6): 1226-1235.
2. Pan W H, Wang CY, Huang SM, et al. Vitamin A, E, or beta-carotene status and hepatitis B-related Hepatocellular carcinoma? *Ann epidemiol* 1993; **3**: 217-224.
3. Wald NJ, Thompson SG, Densem JW, et al. Serum beta-carotene and subsequent risk of cancer: results from the BUPA study. *Br J Cancer* 1988; **57**: 428-433.
4. Knekt P, Aromaa A, Maatela J, et al. Serum vitamin A and subsequent risk of cancer: cancer incidence follow-up of the Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1990; **132**: 857-70.
5. Wald NJ, Boreham J, Hayward JL, Bulbrook RD. Plasma retinol, β -carotene and vitamin E levels in relation to the future risk of breast cancer. *Br J Cancer* 1984; **49**: 321-324.
6. Willett WC, Polk BF, Underwood BA, et al. Relation of serum vitamins A and E and carotenoids to the risk of cancer. *N Engl J Med* 1984; **310**: 430-4.
7. Nomura AM, Stemmermann GN, Heibrun LK, et al. Serum vitamin levels and the risk of cancer of specific sites in men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Research* 1985; **45**: 2369-2372.
8. Stahelin HB, Rosel F, Buess E, et al. Cancer, vitamins, and plasma lipids: prospective Basel study. *J Natl Cancer Inst* 1984; **73**: 1463-1468.
9. Linder MC. Nutrition and Cancer prevention. In: Linder MC, eds. *Nutritional Biochemistry and Metabolism* 1991; 475-505.
10. Peto R, Doll R, Buckley JD, et al. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981; **290**: 201-208.
11. Goodman DS. Vitamin A and retinoids: recent advances. introduction, background, and general overview. *Federation proceedings* 1979; **38**(11): 2501-3.
12. Sporn MB. Carcinogenesis and cancer: different perspectives on the same disease. *Cancer Research* 1991; **51**: 6215-6218.
13. Birt DF. Update on the effects of vitamins A, C, and E and selenium on carcinogenesis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1986; **183**: 311-320.
14. Garewal HS, Meyskens FL Jr, Killen D, et al. Response of oral leukoplakia to beta-carotene. *J Clin Oncol* 1990; **8**: 1715-1720.
15. Bjelke E. Dietary vitamin A and human lung cancer. *Int J Cancer* 1975; **15**: 561-565.
16. 于明暉：台灣地區原發性肝癌之流行病學研究。台北，台大公共衛生研究所 1991。

17. Mettlin C, Graham S, Swanson M. Vitamin A and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1979; **62**(6): 1435-1438.
18. Connett JE, Kuller LH, Kjelsberg MO, et al. Relationship between carotenoids and cancer. the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) Study. *Cancer* 1989; **64**: 126-134.
19. Wald N, Idle M, Boreham J. Low serum-vitamin-A and subsequent risk of cancer. *Lancet* 1980; 813-5.
20. Graham S, Marshall J, Mettlin C, et al. Diet in the the epidemiology of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1982; **116**: 68-75.
21. Mettlin C, Graham S. Dietary risk factors in human bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1979; **110**: 255-263.
22. Hsing AW, Comstock GW, Abbey H, et al. Serologic precursors of cancer. retinol, carotenoids, and tocopherol and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990; **82**: 941-946.
23. Schober SE, Comstock GW, Helsing KJ, et al. Serologic precursors of cancer I. prediagnostic serum nutrients and colon cancer risk. *Am J Epidemiol* 1987; **126**: 1033-41.
24. Burney PGJ, Comstock GW, Morris JS. Serologic precursors of cancer: serum micronutrients and the subsequent risk of pancreatic cancer. *Am J Clin Nutr* 1989; **49**: 895-900.
25. Helzlsouer KJ, Comstock GW, Morris JS. Selenium, lycopene, α -tocopherol, β -carotene, retinol, and subsequent bladder cancer. *Cancer Research* 1989; **49**: 6144-6148.
26. Zheng W, Blot WJ, Diamond EL, et al. Serum micronutrients and the subsequent risk of oral and pharyngeal cancer. *Cancer Research* 1993; **53**: 795-798.
27. Petrakis NL. Biologic banking in cohort studies, with special reference to blood. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; **67**: 193-198.
28. Willett WC, Stampfer MJ, Underwood BA, et al. Vitamins A, E, and carotene: effects of supplementation on their plasma levels. *Am J Clin Nutr* 1983; **38**: 559-66.
29. David E. ONG. Retinoid metabolism during intestinal absorption. *J Nutr* 1993; **123**: 351-355.
30. Mark A. Morse, Gary D. stoner. Cancer chemoprevention: principles and prospects. *Carcinogenesis* 1993; **14**: 1737-1746.
31. Schottenfeld D, Winawer SJ. Large intestine. In: Schottenfeld D, Fraumeni J Jr, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia: WB saunders Co., 1982; 703-738.

SERUM RETINOL LEVEL AND LIVER CANCER IN TAIWAN: A NESTED CASE-CONTROL STUDY

HSIU-HSING HSIEH¹, MING-WHEI YU², WEN-HARN PAN³,
CZAU-SIUNG YANG⁴, CHIEN-JEN CHEN^{2,3}

Nutrients play important roles in human carcinogenesis. To investigate the relationship between serum retinol level and subsequent risk of liver cancer, a nested case-control study was conducted within a cohort of 9775 male adults recruited from 1984 to 1986. A total of 35 liver cases newly diagnosed during the follow-up period were identified, and 140 cancer-free controls matched to liver cancer cases on age, residential area, and time of blood collection were also randomly selected. The blood samples collected in 1984-1986 from all study subjects were stored at -30°C until examinations. Serum retinol levels of cases and controls were determined by high performance liquid chromatography blindly. There was a significant association between serum retinol level and risk of liver cancer. After adjustment for HBsAg carrier status, darkgreen and yellow vegetable consumption frequency,

vegetarian habit; the odds ratio of developing liver cancer for those who had the highest serum retinol level was 0.03 (95% confidence interval = 0.002~0.42) compared with those who had the lowest level as the referent. There was also a statistically significant dose-response relation between serum retinol level and liver cancer risk. In the further analysis of data for cases who developed liver cancer after 1987 and their matched controls, the association remained unchanged. After adjustment for HBsAg carrier status, serum retinol level, and vegetarian habit; the odds ratio of developing liver cancer for those who consumed darkgreen and yellow vegetable less than ten meals per week was 9.95 (95% confidence interval = 1.42~69.9) compared with those who consumed more than ten meals a week as the referent. (*Chin J Public Health (Taipei)*: 1995; 14(2): 159-168)

Key words: Vitamin A, Liver Cancer, Nested Case-control Study

¹ Chia-Nan Junior College of Pharmacy

² College of Public Health, National Taiwan University

³ Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica

⁴ Institute of Microbiology & Immunology, College of Medicine, National Taiwan University