

· 论 著 ·

# 精细谷物摄入量与冠心病发病风险的剂量反应 Meta 分析

赵瑞花<sup>1</sup>, 赵瑞芹<sup>2</sup>, 徐春霞<sup>3</sup>, 张春玲<sup>4</sup>

1. 平度市人民医院保健科, 山东 平度 266700; 2. 平度市第二人民医院中医针灸科, 山东 平度 266731;  
3. 平度市人民医院功能检查科, 山东 平度 266700; 4. 平度市人民医院内分泌科, 山东 平度 266700

**摘要:** 目的 已有流行病学研究探讨了精细谷物的摄入量和冠心病发病风险的关系,但是结果并不一致。本文运用剂量反应 Meta 分析方法对精细谷物的摄入量与冠心病发病风险的关系进行分析,以期得到可靠的结果。方法 收集国内外从发表到 2018 年 1 月以来有关精细谷物摄入量与冠心病发病风险的文献,通过 STATE 12.0 软件,采用随机效应模型估计效应值,用限制性立方样条探讨其剂量反应关系。结果 研究结果显示,摄入高剂量的精细谷物较低剂量能够增加冠心病的发病风险 ( $RR = 1.10, 95\% CI: 1.01 \sim 1.21, Z = 1.98, P = 0.045, I^2 = 11.2\%$ )。对纳入研究的地理位置进行亚组分析,发现高剂量的精细谷物仅在亚洲地区对冠心病的发病风险有意义 ( $RR = 1.79, 95\% CI: 1.02 \sim 3.16, Z = 2.01, P = 0.043, I^2 = 0$ ),在美洲和欧洲地区无意义。剂量反应关系结果显示,精细谷物的摄入量和冠心病的发病风险有一种线性关系,精细谷物摄入量每增加 1 serving/week,冠心病的发病风险将增加 0.2% ( $RR = 1.00, 95\% CI: 1.00 \sim 1.01, P = 0.38$ ),但结果尚无统计学意义。结论 高剂量的精细谷物摄入相对于低剂量可能会增加冠心病的发病风险,尤其对于亚洲人群。

**关键词:** 精细谷物; 摄入量; 冠心病; 剂量反应关系; Meta 分析

中图分类号: R 153 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2018)10-1327-06

## Refined grain intake and the risk of coronary heart disease: a Meta analysis of dose-response

ZHAO Rui-hua\*, ZHAO Rui-qin, XU Chun-xia, ZHANG Chun-ling

\* Health Care Department of Pingdu People's Hospital, Pingdu, Shandong 266700, China

Corresponding author: ZHANG Chun-ling, E-mail: qdzcl2017@163.com

**Abstract: Objective** Using a dose-response meta-analysis to obtain a reliable results of the relationship between dietary refined grain intake and the risk of coronary heart disease (CHD). Epidemiological studies have explored the relationship between refined grain intake and the risk of CHD, but the results are inconsistent so far. **Methods** Literatures on fine grain intake and the risk of CHD published until January 2018 were collected. The effects were estimated by random effect model with STATE 12.0 software, and the dose-response relationship was assessed by restricted cubic spline. **Results** The results showed that intake of high-dose refined grains could increase the risk of CHD compared with low-dose refined grains ( $RR = 1.10, 95\% CI: 1.01 - 1.21, Z = 1.98, P = 0.045, I^2 = 11.2\%$ ). Subgroup analysis of the geographical locations included in the study revealed that high doses of refined grains were significant for the risk of CHD only in Asia ( $RR = 1.79, 95\% CI: 1.02 - 3.16, Z = 2.01, P = 0.043, I^2 = 0$ ), but not in America and Europe. The dose-response relationship showed that there was a linear relationship between the intake of refined grains and the risk of CHD. The risk of CHD increased by 0.2% ( $RR = 1.00, 95\% CI: 1.00 - 1.01, P = 0.38$ ) with an increase of 1 serving/week, but the results had no statistically significant. **Conclusion** High doses of refined grains intake may increase the risk of CHD compared with low doses of refined grains, especially in Asian populations.

**Key words:** Refined grain; Intake; Coronary heart disease; Dose-response relationship; Meta analysis

冠心病(coronary heart disease, CHD)是心脏病最常见的形式之一,其发病机制受环境因素、遗传因素

及其相互作用的影响<sup>[1-3]</sup>。据报道,到 2020 年冠心病将成为全球疾病负担的主要原因<sup>[4]</sup>。一些发表的

研究已经证实多种环境因素与冠心病发病风险之间的关系,如增加全谷物的摄入量能够降低冠心病的发病风险<sup>[5-6]</sup>,增加纤维的摄入量也能降低冠心病的发病风险<sup>[7-8]</sup>。Jacobs 等<sup>[9]</sup>对精制谷物进行了分类,包括面条、白米和白面制品等。精制谷物在精炼过程中去除了麸皮和胚芽,保留了比全谷物更多的能量密度,全谷物包含大量的维生素、矿物质、植物化学物质和其他营养物质,内(胚)层<sup>[10]</sup>精细谷物中的营养物质相对于全谷物含量更少。很多研究评估了精制谷物摄入量与冠心病发病风险之间的关系,但是结果并不一致。因此,本研究主要对国内外有关精细谷物摄入量与冠心病发病风险关系的研究结果从剂量反应角度进行荟萃分析,综合评定精细谷物的摄入对冠心病的作用,以期为制定冠心病的干预措施提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 资料来源 通过计算机文献检索(中国生物医学文献数据库、中国学术期刊全文数据库、PubMed, Embase)并辅以文献追溯的方法,收集国内外从发表到 2018 年 1 月以来有关精细谷物摄入量与冠心病发病风险的文献。中文检索词为“精细谷物”或“白米”和“冠心病”或“心血管病”或“心肌梗死”或“缺血性心脏病”。英文检索词为“refined grain” or “white rice” and “cardiovascular disease” or “myocardial infarction” or “coronary heart disease” or “ischemic heart disease”。

1.2 文献纳入标准 两名研究员独立对所有检索的文献进行阅读,所有纳入的文献必须符合以下标准:(1)暴露的因素是精细谷物;(2)出现的结局是冠心病,或心血管病,或心肌梗死,或缺血性心脏病患者;(3)需要提供精细谷物与冠心病发病风险的相对危险度( $RR$ )和 95% 可信区间( $CI$ );(4)对于剂量反应关系来说,精细谷物和冠心病发病风险的每个剂量范围的病例和参加的“人数”或者“人年”必须提供。

1.3 数据提取 两名研究员独立提取以下数据:研究设计;文章第一作者的姓;文章的发表年份;研究的地区;随访的时间;年龄;样本量的大小和病例数;精细谷物分别对应的最高范围和最低范围相比的  $RR$  值和相应的 95%  $CI$ 。剂量反应关系:精细谷物的每个剂量范围的  $RR$  值、95%  $CI$ 、病例数和参加的人数(人年)也要提取。每个研究中精细谷物每个剂量范围的  $RR$  值所对应的值,取这个范围的中位数或者平均值。如果最高剂量的上限未确定,我们假设它的边界和相邻的范围有相同的幅度<sup>[11]</sup>。提取的是调整最多潜在混杂因素的  $RR$  值。

1.4 统计学处理 采用合并每个研究的  $RR$  值和 95%  $CI$  的倒数的逆方差加权平均数来估计精细谷物的摄入量与冠心病发病风险的关系。为同时考虑到研究内部和研究间的变异,采用随机效应模型(random effect model, REM)来进行数据合并,计算合并效应值及其 95%  $CI$ <sup>[12]</sup>。各研究之间的异质性通过  $I^2$  检验来评估<sup>[13]</sup>。用 Meta 回归以及敏感性分析来评估可能存在的对研究间异质性产生影响的协变量<sup>[14]</sup>。采用 Egger 检验(即线性回归)<sup>[15]</sup>法对发表偏倚进行检验。对于剂量反应关系,采用随机效应模型来计算精细谷物的  $\log RR$  值的一个趋势<sup>[16]</sup>。以上分析均采用 Stata 12.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA) 软件执行,双侧检验,检验水准取  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 文献基本情况 根据纳入和排除标准共有 7 篇文献<sup>[9,17-22]</sup>纳入分析。有 2 篇文献<sup>[17-18]</sup>分别有两种不同的疾病结局,有 1 篇文献独立研究了男女不同性别的结局,因此,共有 10 个独立的研究纳入了最终的分析,共 6 280 例冠心病病例和 322 598 名参加者。有 7 项研究来自美国,2 项研究来自中国,1 项研究来自挪威。9 项研究是队列研究,只有 1 项研究是病例对照研究。纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 精细谷物与冠心病的发病风险 相比低剂量的精细谷物摄入,摄入高剂量的精细谷物能够增加冠心病的发病风险( $RR = 1.10$ , 95%  $CI$ : 1.01 ~ 1.21,  $Z = 1.98$ ,  $P = 0.045$ ,  $I^2 = 11.2\%$ , 图 1)。在亚组分析中,根据研究设计、纳入研究的地理位置和性别进行分组分析,以探讨不同亚组中精细谷物的摄入量与冠心病发病风险的关系,结果按照研究设计进行亚组分析,发现在队列研究中高摄入量的精细谷物能增加冠心病的发病风险( $RR = 1.10$ , 95%  $CI$ : 1.00 ~ 1.23,  $Z = 2.02$ ,  $P = 0.041$ ,  $I^2 = 18.4\%$ , 图 2)。通过纳入研究的地理位置进行亚组分析,发现高剂量的精细谷物仅在亚洲地区对冠心病的发病风险有意义( $RR = 1.79$ , 95%  $CI$ : 1.02 ~ 3.16,  $Z = 2.01$ ,  $P = 0.043$ ,  $I^2 = 0$ , 图 3),在美洲和欧洲地区无意义。按照性别进行亚组分析,在男性和女性人群中均未发现高剂量的精细谷物和冠心病有阳性结果(图 4)。

2.3 剂量反应关系 用 5 篇文章 7 项研究的数据<sup>[9,17-20]</sup>进行剂量反应关系分析,包括 5 865 例冠心病病例。结果发现精细谷物的摄入量和冠心病的发病风险有一种线性关系(非线性检验结果,  $P_{\text{for nonlinearity}} = 0.05$ )。精细谷物摄入量每增加 1 serving/week,冠

表 1 纳入研究的基本特征

作者	国家	研究类型	随访时间(年)	病例数	年龄	结局	RR 值(95% CI)
Jacobs (1998)	美国	队列	9	438	55 ~ 69	缺血性冠心病 (IHD)	1.12 (0.77 ~ 1.62)
Jacobs (2007)	美国	队列	17	2934	55 ~ 69	心血管病 (CVD) 冠心病 (CHD)	1.06 (0.91 ~ 1.24) 1.02 (0.82 ~ 1.27)
Liu (2003)	美国	队列	5.5	1869	40 ~ 84	心血管病 (CVD) 心肌梗死 (MI)	1.04 (0.84 ~ 1.27) 0.96 (0.68 ~ 1.36)
Sahyoun (2006)	美国	队列	10	89	60 ~ 98	心血管病 (CVD)	2.16 (1.20 ~ 3.87)
Steffen (2003)	美国	队列	11	535	45 ~ 64	冠心病 (CHD)	1.17 (0.82 ~ 1.66)
Yu (2013)	中国	队列	女:9.8 男:5.4	309	40 ~ 74	冠心病 (CHD)	女:1.53 (0.64 ~ 3.68) 男:2.01 (0.96 ~ 4.23)
Lockheart (2007)	挪威	病例对照	不适合	106	45 ~ 75	心肌梗死 (MI)	1.41 (0.59 ~ 3.37)

注:Jacobs (2007) 和 Liu (2003) 2 篇文献分别有 2 种不同的结局;Yu(2013) 文献分别研究了男女不同性别的结局,因此,共有 10 项独立的研究纳入此 Meta 分析。

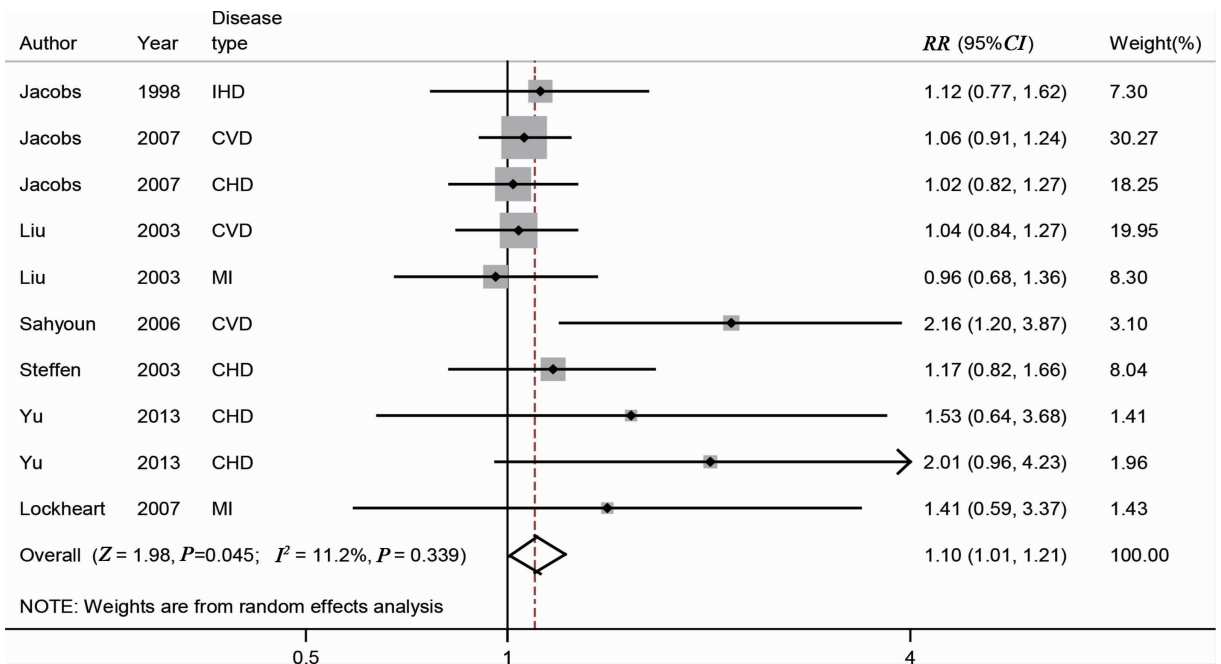


图 1 精细谷物摄入量对冠心病发病风险的 Meta 分析森林图

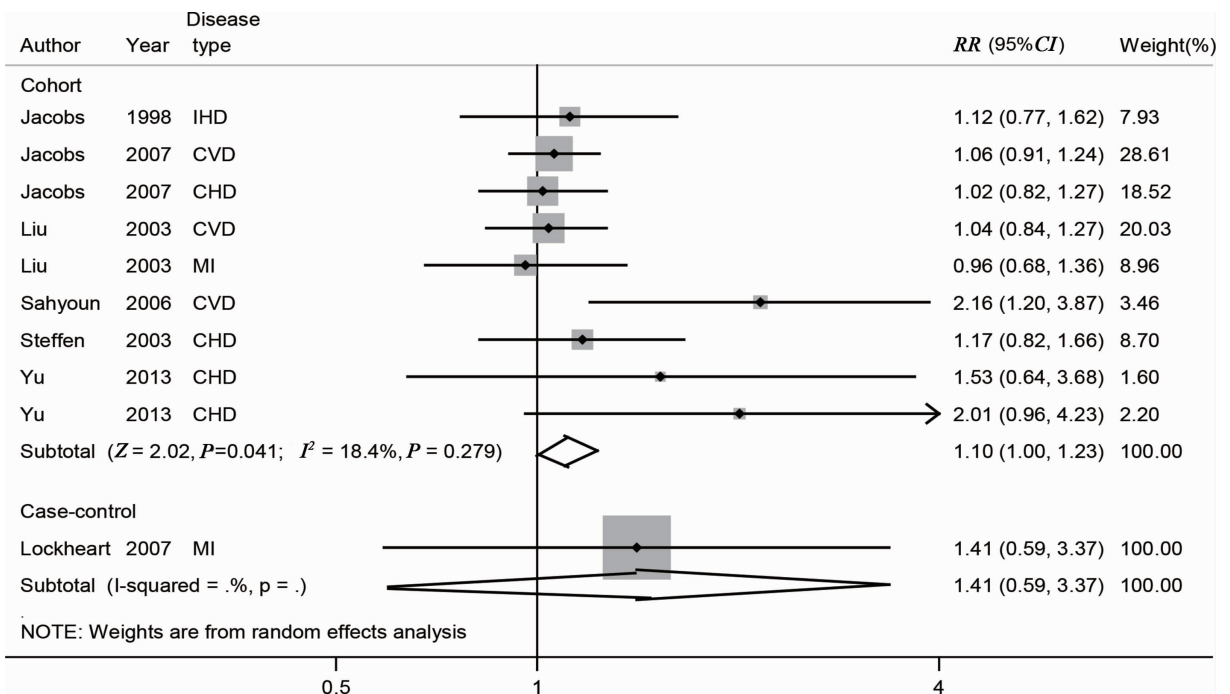


图 2 精细谷物摄入量对冠心病发病风险按照研究设计分组的 Meta 分析森林图

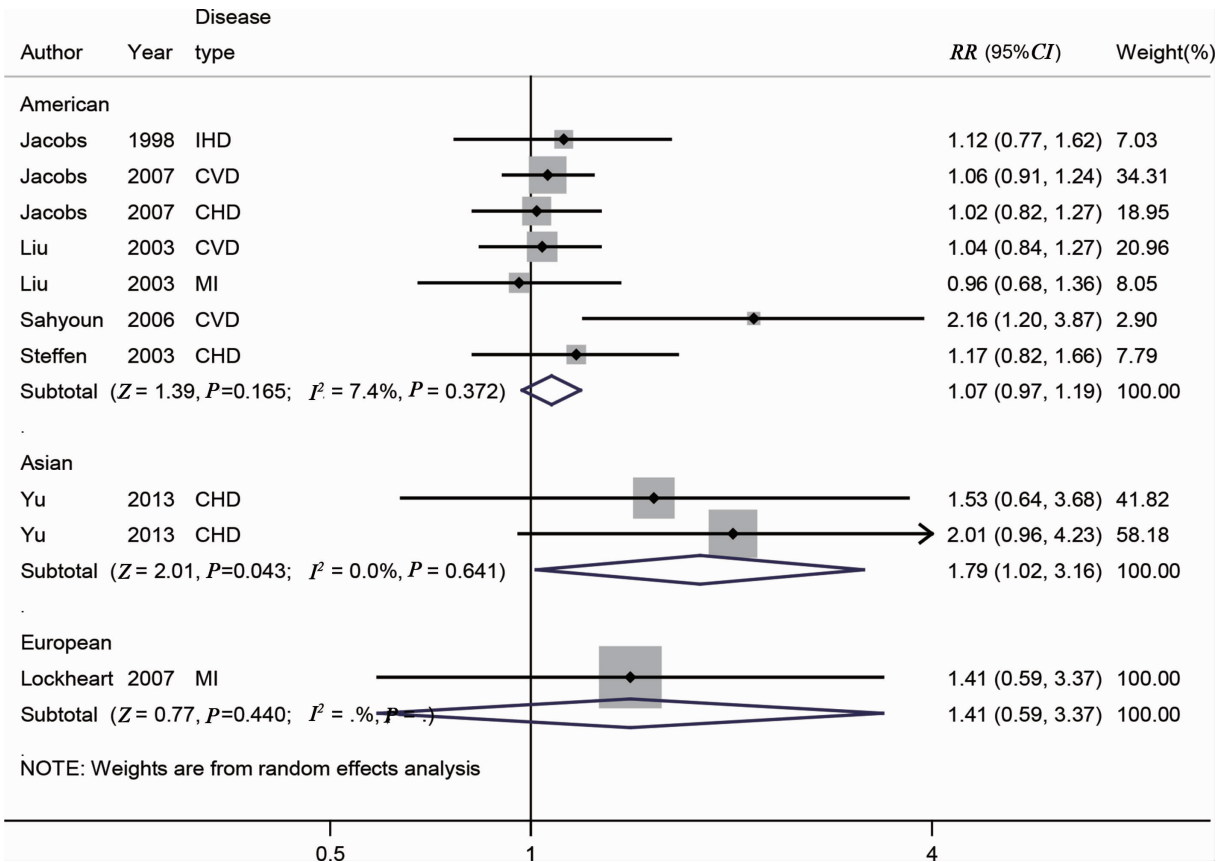


图 3 精细谷物摄入量对冠心病发病风险按照地理位置分组的 Meta 分析森林图

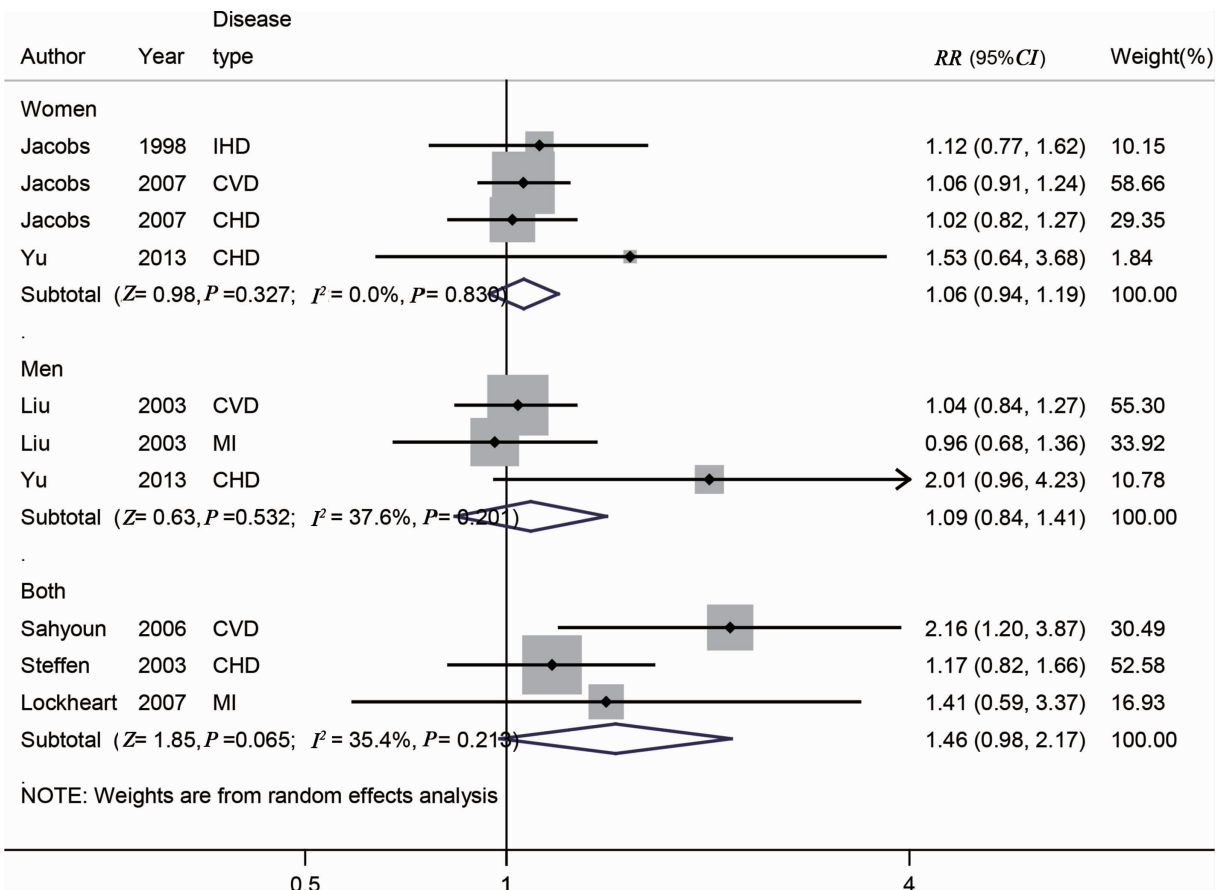


图 4 精细谷物摄入量对冠心病发病风险按照性别分组的 Meta 分析森林图

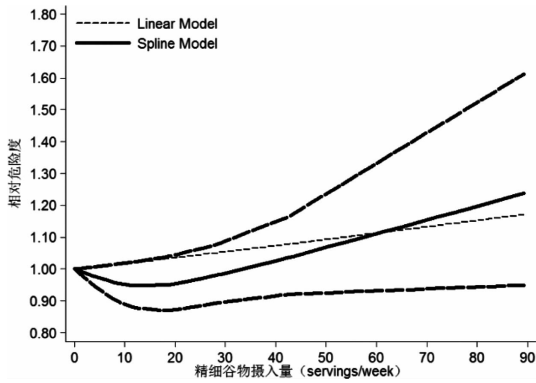


图 5 精细谷物摄入量与冠心病发病风险的剂量反应关系图

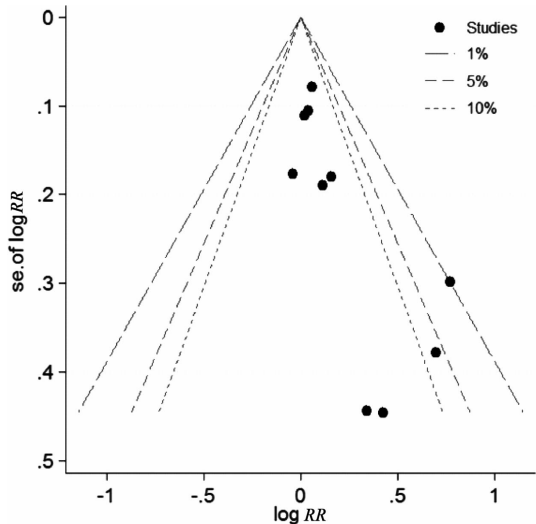


图 6 精细谷物摄入量与冠心病发病风险的漏斗图

心病的发病风险将增加 0.2% ( $RR = 1.00$ , 95%  $CI$ : 1.00 ~ 1.01,  $P = 0.38$ , 图 5), 但结果尚无统计学意义。

2.4 发表偏倚和敏感性分析 用 Egger 检验对精细谷物的摄入量与冠心病发病风险的发表偏倚进行检测, 未发现发表偏倚 ( $P = 0.16$ )。漏斗图见图 6。影响性分析结果显示, 没有一项研究对合并效应值的影响有统计学意义。

### 3 讨论

本研究结果发现, 高剂量的精细谷物有增加冠心病发病风险的趋向, 尤其是对亚洲人群。且精细谷物的摄入量与冠心病的发病风险存在一种线性关系, 每增加 1 serving/week 的精细谷物, 冠心病的发病风险将增加 0.2%, 但结果尚无统计学意义。

从全谷物中除去外麸和胚芽部分时可以产生精制谷物。这一过程导致精制谷物的淀粉含量高于全谷物, 含有较少的纤维、必需脂肪酸和较低含量的维生素、矿物质和植物化学物质<sup>[23]</sup>。研究表明, 摄入高剂量的精制谷物食品可能是一般健康生活习惯较差的标志, 就像较少的体力活动、经常吸烟、较高的脂肪

和酒精摄入量能够增加冠心病的发病风险一样<sup>[24]</sup>。此外, 高剂量精制谷物的摄入会导致血糖诱导的氧化应激、炎症、内皮损伤和晚期糖基化终产物形成介导的血管功能障碍<sup>[25-26]</sup>, 所有这些都可能是导致冠心病的高发病风险。综上所述, 本研究结果和先前观察性研究均支持高剂量精细谷物的摄入量可能增加冠心病发病风险。

本研究首先是汇总了国内外发表的所有关于精细谷物摄入量和冠心病发病风险关系的研究, 这相对于单个独立性研究来说, 有更多的样本量和更高的研究效能, 并且能够得出更加可靠、稳定的结论。第二, 所有的研究均未发现有研究间的异质性, 说明纳入的研究对于总体的研究结果比较稳定。第三, 通过精细谷物的摄入量与冠心病发病风险的剂量反应关系, 进一步探讨冠心病发病的风险与精细谷物摄入量之间的关系。第四, 在所有的研究中均采用随机效应模型, 当异质性较小时, 随机效应模型与固定效应模型的研究结果基本一致; 而当异质性较大时, 随机效应模型的可信区间较固定效应模型的可信区间宽; 所以, 在同等情况下, 如果随机效应模型的研究结果有意义, 则对于总的结果来说更具说服力, 使得结果更保守。

该剂量反应关系中有一些局限性也应该引起注意。第一, 虽然考虑了各研究之间精细谷物摄入的不同剂量, 但原始的研究也可能因精制谷物的摄入类型、精细谷物的定义或精细谷物摄入量准确度的不同而有所不同。此外, 精细谷物产品具有多样性, 这在流行病学研究中很难准确评估它的摄入量, 因此, 某种程度的测量误差不可避免。第二, 当按纳入研究的地理位置进行亚组分析时, 只发现亚洲人群中有正相关性, 但在美洲和欧洲地区却没有。这可能是由于研究和参与者较少所致。因此, 未来还需要具有地理位置详细信息的观察性研究进一步探讨。第三, 高剂量的精细谷物摄入量相对于低剂量可能增加冠心病的发病风险, 但是在剂量反应研究中, 虽然发现精细谷物的摄入量与冠心病的发病风险有一种线性关系, 但并无统计学意义。分析其原因, 在最高剂量比最低剂量的分析中, 纳入了 10 项研究, 而在剂量反应关系的研究中, 仅有 7 项研究的数据符合分析要求, 故可能因纳入研究数量的不同而导致研究结果的不同。因此, 未来还需要精细谷物在每个范围有详细剂量的研究来进一步证实精细谷物和冠心病的剂量反应关系。

总之, 高剂量的精细谷物摄入量相对于低剂量可能会增加冠心病的发病风险, 尤其对于亚洲人群。

## 参考文献

- [1] Wang H, Fu Y, Liu D, et al. The COX-2 rs20417 polymorphism and risk of coronary artery disease: evidence from 17 621 subjects [J]. *Heart Lung Circ*, 2014, 23(6): 572-577.
- [2] Hunnicutt J, He K, Xun P. Dietary iron intake and body iron stores are associated with risk of coronary heart disease in a meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *J Nutr*, 2014, 144(3): 359-366.
- [3] Zhang JZ, Gao Y, Zheng YY, et al. Increased serum resistin level is associated with coronary heart disease [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 50148-50154.
- [4] Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 1997, 349(9064): 1498-1504.
- [5] Tang G, Wang D, Long J, et al. Meta-analysis of the association between whole grain intake and coronary heart disease risk [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(5): 625-629.
- [6] Li B, Zhang G, Tan M, et al. Consumption of whole grains in relation to mortality from all causes, cardiovascular disease, and diabetes: dose-response Meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(33): e4229.
- [7] Kim Y, Je Y. Dietary fibre intake and mortality from cardiovascular disease and all cancers: a Meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016, 109(1): 39-54.
- [8] Threapleton DE, Greenwood DC, Burley VJ. Response to letter regarding article, "dietary fiber intake and risk of first stroke: a systematic review and Meta-analysis" [J]. *Stroke*, 2013, 44(9): e110.
- [9] Jacobs DR Jr, Meyer KA, Kushi LH, et al. Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study [J]. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68(2): 248-257.
- [10] Wang L, Gaziano JM, Liu S, et al. Whole-and refined-grain intakes and the risk of hypertension in women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(2): 472-479.
- [11] Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a Meta-analysis of prospective studies [J]. *JAMA*, 2010, 303(11): 1077-1083.
- [12] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials [J]. *Control Clin Trials*, 1986, 7(3): 177-188.
- [13] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in Meta-analyses [J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560.
- [14] Tobias A. Assessing the influence of a single study in the Meta-analysis estimate [J]. *Stata Technical Bulletin*, 1999, 8(41): 7526-7529.
- [15] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in Meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629-634.
- [16] Orsini N, Li R, Wolk A, et al. Meta-analysis for linear and nonlinear dose-response relations: examples, an evaluation of approximations, and software [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 175(1): 66-73.
- [17] Jacobs DR Jr, Andersen LF, Blomhoff R. Whole-grain consumption is associated with a reduced risk of noncardiovascular, noncancer death attributed to inflammatory diseases in the Iowa Women's Health Study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(6): 1606-1614.
- [18] Liu S, Sesso HD, Manson JE, et al. Is intake of breakfast cereals related to total and cause-specific mortality in men? [J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77(3): 594-599.
- [19] Sahyoun NR, Jacques PF, Zhang XL, et al. Whole-grain intake is inversely associated with the metabolic syndrome and mortality in older adults [J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(1): 124-131.
- [20] Steffen LM, Jacobs DR Jr, Stevens J, et al. Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 78(3): 383-390.
- [21] Yu D, Shu XO, Li H, et al. Dietary carbohydrates, refined grains, glycemic load, and risk of coronary heart disease in Chinese adults [J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 178(10): 1542-1549.
- [22] Lockheart MS, Steffen LM, Rebnord HM, et al. Dietary patterns, food groups and myocardial infarction: a case-control study [J]. *Br J Nutr*, 2007, 98(2): 380-387.
- [23] Liu S. Intake of refined carbohydrates and whole grain foods in relation to risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease [J]. *J Am Coll Nutr*, 2002, 21(4): 298-306.
- [24] Williams PG. Evaluation of the evidence between consumption of refined grains and health outcomes [J]. *Nutr Rev*, 2012, 70(2): 80-99.
- [25] Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury [J]. *Circulation*, 2006, 114(6): 597-605.
- [26] Dickinson S, Brand-Miller J. Glycemic index, postprandial glycemia and cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2005, 16(1): 69-75.

收稿日期: 2018-03-29 修回日期: 2018-04-27 编辑: 李方