

ω -6/ ω -3 多不饱和脂肪酸比值 对不同肿瘤发病风险的系统综述和 Meta 分析

刘向荣,张新胜,杨苾冉,杨雪艳,刘钊,刘英华

(解放军总医院第一医学中心营养科,北京 100853)

摘要:目的 系统评价 ω -6/ ω -3 多不饱和脂肪酸(ω -6/ ω -3 polyunsaturated fatty acids)比值与不同肿瘤发病风险的关系。方法 系统检索9个数据库(Pubmed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、Medline、知网、维普、万方、生物医学文献数据库)截至2024年1月31日有关 ω -6/ ω -3 PUFAs 比值与肿瘤发病风险关系的研究,利用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对最终纳入的文献进行质量评价,R4.3.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入27篇 ω -6/ ω -3 PUFAs 比值对不同肿瘤发病率影响的研究,其中队列研究7项,病例对照研究20项。共纳入研究对象197 401例,病例组和暴露组81 950例,对照组和非暴露组115 451例。Meta 分析结果显示: ω -6/ ω -3 PUFAs 比值与不同肿瘤发病风险关联无统计学意义($OR=1.03$, 95% $CI:0.98\sim 1.09$, $P=0.18$)。亚组分析显示,较高的 ω -6/ ω -3 PUFAs 比值会增加乳腺癌的发病风险($OR=1.05$, 95% $CI:1.01\sim 1.10$, $P=0.01$),而与前列腺癌($OR=1.26$, 95% $CI:0.67\sim 2.38$, $P=0.47$),结直肠癌($OR=0.99$, 95% $CI:0.89\sim 1.10$, $P=0.85$)的发病风险关联无统计学意义。在非欧美地区,较高的 ω -6/ ω -3 PUFAs 比值会显著增加不同肿瘤发病的风险($OR=1.24$, 95% $CI:1.01\sim 1.51$, $P=0.04$),而在欧美地区则没有统计学意义($OR=1.02$, 95% $CI:0.97\sim 1.07$, $P=0.46$),在评估暴露指标与不同肿瘤发病风险的关系中,饮食摄入($OR=1.04$, 95% $CI:0.98\sim 1.09$, $P=0.17$)和基于血液(红细胞、血清、血浆)测定的 ω -6/ ω -3 PUFAs 比值($OR=1.00$, 95% $CI:0.92\sim 1.09$, $P=0.96$),均无统计学意义的关联。针对乳腺癌的亚组分析显示,在欧美地区,较高的 ω -6/ ω -3 PUFAs 比值会增加乳腺癌的发病风险($OR=1.05$, 95% $CI:1.01\sim 1.11$, $P=0.03$),但在非欧美地区则无统计学意义($OR=1.05$, 95% $CI:0.97\sim 1.14$, $P=0.22$)。较高的饮食摄入 ω -6/ ω -3 PUFAs 比值会增加乳腺癌的发病风险($OR=1.05$, 95% $CI:1.01\sim 1.10$, $P=0.02$),而血液中(红细胞、血清、血浆) ω -6/ ω -3 PUFAs 比值对乳腺癌发病的风险关联却没有统计学意义($OR=1.07$, 95% $CI:0.93\sim 1.23$, $P=0.37$)。结论 ω -6/ ω -3 PUFAs 比值与不同肿瘤发病风险的影响尚无明确结论,但较高的 ω -6/ ω -3 PUFAs 比值会增加乳腺癌的发病风险,尤其是在欧美地区。而在非欧美地区,较高的 ω -6/ ω -3 PUFAs 比值会显著增加不同肿瘤发病的风险。此外,较高的饮食摄入 ω -6/ ω -3 PUFAs 比值也会增加乳腺癌的发病风险。上述观点有待通过更多前瞻性干预实验加以实证确认。

关键词: ω -3 多不饱和脂肪酸; ω -6/ ω -3 多不饱和脂肪酸比值; 肿瘤发病风险; 乳腺癌; Meta 分析

中图分类号: R73; R459.3 **文献标志码:** A

Association of the ratio of ω -6/ ω -3 polyunsaturated fatty acids with various tumor types risk: a systematic review and Meta-analysis

LIU Xiangrong, ZHANG Xinsheng, YANG Jinran, YANG Xueyan, LIU Zhao, LIU Yinghua

(Department of Nutrition, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: Objective The purpose of this study was to systematically evaluate the relationship between the ratio of ω -6/ ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -6/ ω -3 polyunsaturated fatty acids) and the risk of various types of

tumors. **Methods** A systematic search was carried out in 9 databases (Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, Medline, CNKI, VIP, Wanfang, CBM) up to January 31, 2024, for studies related to the association between the ratio of ω -6/ ω -3PUFAs and tumor incidence risk. The quality of the finally included literature was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Meta-analysis was performed using the R version 4.3.3 software. **Results** A total of 27 studies investigating the effect of the ratio of ω -6/ ω -3PUFAs on different tumor incidence rates were included, comprising 7 cohort studies and 20 case-control studies. A total of 197,401 subjects were involved, with 81,950 cases and exposed participants and 115,451 controls and unexposed participants. Meta-analysis results showed that there was no statistically significant association between the ratio of ω -6/ ω -3 PUFAs and the incidence risk of different tumors ($OR=1.03$, $95\%CI:0.98-1.09$, $P=0.18$). Subgroup analysis revealed that a higher ratio of ω -6/ ω -3 PUFAs was associated with an increased risk of breast cancer incidence ($OR=1.05$, $95\%CI:1.01-1.10$, $P=0.01$), but not with prostate cancer ($OR=1.26$, $95\%CI:0.67-2.38$, $P=0.47$) or colorectal cancer ($OR=0.99$, $95\%CI:0.89-1.10$, $P=0.85$). In non-European and American regions, a higher ω -6/ ω -3PUFAs ratio significantly increased the risk of various tumor incidences ($OR=1.24$, $95\%CI:1.01-1.51$, $P=0.04$), while in European and American regions, this association was not statistically significant ($OR=1.02$, $95\%CI:0.97-1.07$, $P=0.46$). When evaluating the relationship between exposure indicators and the incidence risk of various cancers, neither dietary intake ($OR=1.04$, $95\%CI:0.98-1.09$, $P=0.17$) nor the ratio of ω -6/ ω -3PUFAs measured in blood components (red blood cells, serum, plasma) ($OR=1.00$, $95\%CI:0.92-1.09$, $P=0.96$) showed statistically significant associations with cancer risk. Subgroup analysis focusing on breast cancer revealed that in European and American regions, a higher ω -6/ ω -3PUFAs ratio was associated with an increased risk of breast cancer incidence ($OR=1.05$, $95\%CI:1.01-1.11$, $P=0.03$), but this link was not statistically significant in non-European and American regions ($OR=1.05$, $95\%CI:0.97-1.14$, $P=0.22$). A higher dietary intake ratio of ω -6/ ω -3PUFAs was correlated with an elevated risk of breast cancer incidence ($OR=1.05$, $95\%CI:1.01-1.10$, $P=0.02$), whereas the ratio of ω -6/ ω -3PUFAs in blood (red blood cells, serum, plasma) did not show a statistically significant association with breast cancer risk ($OR=1.07$, $95\%CI:0.93-1.23$, $P=0.37$). **Conclusion** The influence of the ratio of ω -6/ ω -3PUFAs on the risk of different tumors remains inconclusive. However, a higher ω -6/ ω -3PUFAs ratio is associated with an increased risk of breast cancer, particularly in the European and American regions. In non-European and American regions, a higher ratio was found to significantly increase the risk of various types of tumor. Furthermore, a higher dietary ratio of ω -6/ ω -3PUFAs intake is also associated with an increased risk of breast cancer development. These findings warrant further confirmation through additional prospective interventional studies.

Key words: ω -3 polyunsaturated fatty acids; ω -6/ ω -3 polyunsaturated fatty acids ratio; Risk of carcinogenesis; Breast cancer; Meta-analysis

全球恶性肿瘤发病率正在不断上升,2020 年全球新增恶性肿瘤 1 929 万例,预计 2040 年增量将达到 2 840 万例^[1]。肺癌、肝癌及胃癌占据癌症死亡原因的前三位^[2]。多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) 根据第一个不饱和键出现的位置分为 ω -3PUFAs 和 ω -6PUFAs。在肿瘤的发生和发展过程中, ω -3 和 ω -6PUFAs 的潜在作用机制主要涉及炎症的激活和活性氧的产生,二者推动细胞过度增殖,同时诱导肿瘤远处转移^[3]。而低 ω -6/ ω -3PUFAs 比值饮食,能够有效地遏制核因子 κ 轻链增强子结合蛋白、p65、增殖细胞核抗原以及细胞周期蛋白 D1 等关键蛋白的表达,从而降低肿瘤的发生率^[4]。其中, ω -6PUFAs 通过促进炎症反应,上调促肿瘤氧化脂质,加速血管生成和有丝分裂过程来推动肿瘤发展,体外实验还证明大量摄入 ω -6PUFAs

会通过肿瘤去分化的组织学变化增强肿瘤细胞的恶性程度^[5],而来自 ω -3PUFAs 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 具有抗炎和促进炎症消退的作用,通过抑制花生四烯酸的产生来抑制肿瘤细胞的生长和增殖,并刺激细胞凋亡^[6-7],因此,在评估肿瘤发病风险时,须将 ω -6/ ω -3PUFAs 比值作为一个重要因素纳入考量。Ardisson 等^[8]发现 ω -6/ ω -3PUFA 比值与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤风险相关 ($OR=2.33$, $95\%CI:1.23\sim 4.43$),另一研究^[9]同样表明,降低 ω -6/ ω -3PUFAs 比值可减轻前列腺癌促血管生成介质,从而减缓肿瘤生长,然而, Zhou 等^[10]在利用多变量孟德尔随机化探究慢性阻塞性肺疾病与结直肠癌发生的中介因素发现,较高 ω -6/ ω -3PUFAs 比值对结直肠癌的发生是保护因素。所以,现阶段有关 ω -6/ ω -3PUFAs 比值与各类肿瘤发

病关联的流行病学证据尚未形成一致的定论。

本研究将为探讨 ω -6/ ω -3PUFAs 比值与不同肿瘤发病影响提供最新和较为全面的证据,从而为脂肪酸类功能性营养素预防肿瘤发生和改善临床结局提供临床建议。

1 资料与方法

1.1 文献检索与资料来源

采用主题词和自由词相结合的方式,利用计算机检索 Pubmed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、Medline、知网、维普、万方、生物医学文献数据库截至 2024 年 1 月 31 日有关 ω -6/ ω -3PUFAs 比值与肿瘤发病风险关系的全部研究。中文检索词为“肿瘤 OR 癌 OR 瘤 AND “ ω -3/ ω -6 多不饱和脂肪酸 OR ω -6/ ω -3 多不饱和脂肪酸 OR n-3/n-6 多不饱和脂肪酸 OR n-6/n-3 多不饱和脂肪酸 OR n-3/n-6PUFAs OR n-6/n-3PUFAs OR omega-6/omega-3 OR omega-6/omega-3”。英文检索词为“n-3/n-6 polyunsaturated fatty acids OR n-6/n-3Polyunsaturated fatty acids OR n-3/n-6 PUFAs OR n-6/n-3PUFAs OR n-3/n-6 OR n-6/n-3 OR omega-6/omega-3 OR omega-3/omega-6” AND “cancer OR neoplasm OR carcinoma OR tumor”。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入及排除标准

纳入标准为,①研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、队列研究、病例对照研究。②研究对象:根据病理结果明确诊断为肿瘤的患者,性别、地区以及肿瘤类型不限。③干预措施或暴露因素:不同比值的 ω -6/ ω -3PUFAs。④结局指标:肿瘤发病的比值比(odds ratio, OR)、相对危险度(relative risk, RR)。⑤文献语种为中文和英文。

排除标准为,①非英文和中文文献。②无法获得全文的会议摘要和会议报告等。③动物实验、综述、专家共识、临床体会、个案报道等文献。④需提取的数据不全或缺失。

1.2.2 文献筛选与数据提取

按照既定的检索策略进行计算机检索,删除重复题录。在初步筛选中,只阅读每篇文献的标题和摘要,以确定其是否与研究内容相关,剔除与本研究内容不符的文献;仔细阅读全文,根据纳入标准确定纳入文献。整个过程由两位研究人员独立进行,以确保筛选标准的客观性,对于任何有疑问或需要进

一步讨论的文献,邀请第三位研究人员参与讨论,以共同决定是否将其纳入或排除。

从每项研究中提取以下信息进行系统回顾:一般资料(发表年限、第一作者、地区)、研究类型、肿瘤类别、测量方法、暴露指标、病例组/暴露组例数、对照组/非暴露组例数、OR/RR 值及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)以及 NOS 评分。

1.2.3 文献质量评价

根据纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)的 8 个条目标准,区分病例对照研究和队列研究两大类,两位研究员独立对纳入文献的内容逐一评估,每个条目以“是”、“否”来回答,“是”代表 1 分,“否”代表 0 分,并对总分进行统计。总分 0~3 分为低质量,4~6 分为中等质量,7~9 分为高质量。对于质量评价有争议的文献,采用平均数来决定研究质量。

1.3 统计学处理

应用 R4.3.3 软件进行统计分析。本研究采用纳入研究文献的 RR 或 OR 及其 95%CI 作为效应尺度进行合并,统一合并为 OR 进行分析。

检验各研究间的异质性,采用 Q 检验(Homogeneity test)^[11]进行,综合 P 值和 I^2 值定量分析。如果 $P \leq 0.1$, $I^2 > 50\%$,表示研究间存在异质性,采用随机效应模型(Randomized Effects Model);如果 $P > 0.1$, $I^2 \leq 50\%$,采用固定效应模型(Fixed Effects Model)进行 Meta 分析^[12]。为进一步探究这种异质性的来源,进行亚组分析,敏感性分析,以考察不同因素对 Meta 分析结果的影响。采用 Egger 线性回归分析和漏斗图,评估发表偏倚情况^[13],并采取适当的措施来纠正或解释这种偏倚对 Meta 分析结果的影响。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到 1 278 篇相关文献,其中英文文献 1 166 篇(Pubmed 364 篇、Embase 338 篇、Web of science 174 篇、Cochrane 48 篇、Medline 242 篇),中文文献 112 篇(知网 29 篇、维普 37 篇、万方 22 篇、生物医学文献数据库 24 篇)。经剔除重复文献 543 篇,阅读文题、摘要后剔除不相关文献 638 篇。后进一步阅读全文 97 篇,其中剔除无相应风险指标文献 19 篇,研究类型不符文献 41 篇,数据不完整文献 8 篇,无法获取全文的文献 2 篇,最终纳入 27 篇,中文 0 篇,英文 27 篇,详见图 1。

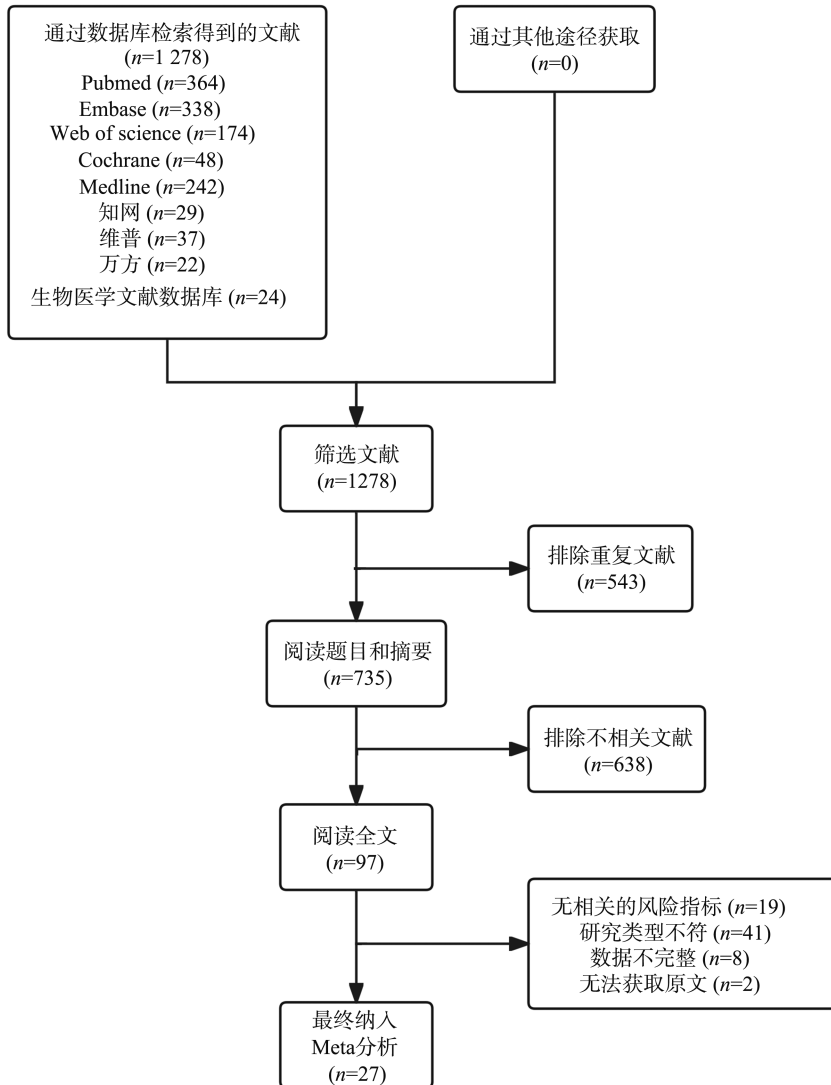


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening flowchart

2.2 文献基本特征及质量评价

最终纳入文献 27 篇,其中队列研究 7 篇,病例对照研究 20 篇。按癌症类型分,乳腺癌 17 篇^[14-30],前列腺癌 3 篇^[31-33],结直肠癌 4 篇^[34-37],子宫内膜癌^[38]、胰腺癌^[39]和膀胱癌^[40]各 1 篇。按地区分,欧美地区 20 篇,非欧美地区 7 篇。暴

露指标为饮食摄入 ω -6/ ω -3PUFAs 比值的有 14 篇,血液中(红细胞、血清、血浆) ω -6/ ω -3PUFAs 比值的有 13 篇。27 篇文献中,NOS 评分 5 分的有 3 篇,6 分的有 7 篇,7 分的有 7 篇,8 分的有 9 篇,9 分的有 1 篇;低质量文献 0 篇,中等质量 10 篇,高质量 17 篇。详见表 1-3。

表 1 纳入研究的基本特征及文献质量评价结果

Table 1 Basic characteristics of included studies and evaluation results of literature quality

发表 年限	第一 作者	地区	研究 类型	肿瘤 类别	测量 方法	暴露指标	病例组/ 暴露组 例数	对照组 /非暴露 组例数	OR/RR 及 其 95% CI	ω -6/ ω -3 PUFAs 比值	NOS 评分
2004	Wirfalt	Sweden	病例 对照 研究	乳腺癌	气相 色谱 法	红细胞中 脂肪酸的量	237	673	0.96(0.78~1.18)	2.70 vs 2.63	8
2016	Khankari	USA	病例 对照 研究	乳腺癌	FFQ	FFQ 测量 的饮食 摄入量	1 463	1 500	1.20(0.85~1.69)	NA	7

续表

发表年限	第一作者	地区	研究类型	肿瘤类别	测量方法	暴露指标	病例组/ 暴露组 例数	对照组/ 非暴露 组例数	OR/RR 及 其 95% CI	ω -6/ ω -3 PUFAs 比值	NOS 评分
2007	Shannon	China	病例 对照 研究	乳腺癌	气相色谱法	红细胞中 脂肪酸的量	322	1 030	0.99(0.59~1.64)	3.70 vs 3.57	8
2012	Park	USA	队列 研究	乳腺癌	FFQ	FFQ 测量的 饮食摄入量	3 153	732	1.10(0.99~1.22)	7.60~9.60	7
2007	Kuriki	Japan	病例 对照 研究	乳腺癌	气相色谱法	红细胞中 脂肪酸的量	103	309	1.73(0.78~3.82)	5.06 vs 4.81	8
2016	Bassett	Australia	病例 对照 研究	乳腺癌	气相色谱法	血浆中脂肪 酸的量	470	2021	1.47(1.06~2.03)	9.10 vs 8.80	5
1993	Vatten	Norway	病例 对照 研究	乳腺癌	气相色谱法	血浆中脂肪 酸的量	87	235	1.10(0.50~2.30)	NA	6
2011	Murff	China	队列 研究	乳腺癌	FFQ	FFQ 测量的 饮食摄入量	712	71 859	1.02(0.77~1.34)	5.18~ 7.64	8
2005	Wakai	Japan	队列 研究	乳腺癌	FFQ	FFQ 测量的 饮食摄入量	13 145	13 146	1.57(0.97~2.56)	3.25~ 4.61	8
2008	Chajes	France	队列 研究	乳腺癌	气相色谱法	血清中脂肪 酸的量	363	702	1.03(0.67~1.56)	4.58 vs 4.58	8
1997	Staessen	Belgium	队列 研究	乳腺癌	FFQ	FFQ 测量的 饮食摄入量	500	0	1.05(0.99~1.12)	6.67	6
2009	Takata	USA	病例 对照 研究	乳腺癌	气相色谱法	血清中脂肪 酸的量	130	257	0.75(0.41~1.37)	8.33 vs 8.33	5
2003	Goodstine	USA	病例 对照 研究	乳腺癌	FFQ	FFQ 测量的 饮食摄入量	565	554	0.82(0.58~1.15)	NA	7
2014	Pouchieu	France	病例 对照 研究	乳腺癌	气相色谱法	血浆中脂肪 酸的量	154	250	1.13(0.5~2.58)	7.69 vs 8.33	7
2009	Thiebaut	France	队列 研究	乳腺癌	FFQ	FFQ 测量的 饮食摄入量	56 007	0	1.06(0.91~1.23)	5.48~ 14.76	6
2023	Shafie	Iran	病例 对照 研究	乳腺癌	FFQ	FFQ 测量的 饮食摄入量	120	240	1.01(0.92~1.1)	4.76 vs 0.80	7
2020	Dydjow- Bendek	Polish	病例 对照 研究	乳腺癌	FFQ	FFQ 测量的 饮食摄入量	201	201	2.04(0.99~4.17)	4.35 vs 5.00	5
2011	Williams	USA	病例 对照 研究	前列 腺癌	FFQ	FFQ 测量的 饮食摄入量	79	187	3.55(1.18~10.69)	9.10 vs 8.60	7
2023	Sadeghi	USA	病例 对照 研究	前列 腺癌	FFQ	FFQ 测量的 饮食摄入量	1 193	14 872	0.92(0.70~1.21)	9.93 vs 10.03	6
2009	Park	USA	病例 对照 研究	前列 腺癌	气相色谱法	红细胞中 脂肪酸的量	376	729	1.05(0.50~2.19)	2.13 vs 2.17	6

续表

发表年限	第一作者	地区	研究类型	肿瘤类别	测量方法	暴露指标	病例组/ 暴露组 例数	对照组/ 非暴露 组例数	OR/RR 及 其 95% CI	ω -6/ ω -3 PUFAs 比值	NOS 评分
2021	Wang	USA	病例 对照 研究	结直 肠癌	气相 色谱法	红细胞中 脂肪酸的量	493	3 801	0.95(0.85~1.06)	5.52 vs 5.42	8
2019	Aglago	Europe	队列 研究	结直 肠癌	FFQ	FFQ 测量的 饮食摄入量	461	461	1.06(1.04~1.09)	2.42~ 2.43	9
2008	Pot	Netherlands	病例 对照 研究	结直 肠癌	气相 色谱法	血浆中 脂肪酸的量	363	498	0.81(0.57~1.16)	33.3 vs 33.3	8
2018	Allen	USA	病例 对照 研究	结直 肠癌	FFQ	FFQ 测量的 饮食摄入量	72	36	0.79(0.44~1.44)	9.20 vs 9.30	7
2013	Arem	USA	病例 对照 研究	子宫 内膜癌	FFQ	FFQ 测量的 饮食摄入量	556	533	0.84(0.71~0.99)	NA	6
2018	Matejcic	Europe	病例 对照 研究	胰腺癌	气相 色谱法	血浆中 脂肪酸的量	375	375	1.03(0.61~1.73)	2.27 vs 2.23	8
2018	Fradj	Tunis	病例 对照 研究	膀胱癌	气相 色谱法	血浆中 脂肪酸的量	250	250	1.83(1.14~2.92)	16.60 vs 14.50	6
总样 本量							81 950	115 451			

注:NA:缺失值;FFQ:食物频率问卷法。

表 2 纳入病例对照研究文献质量评价详表

Table 2 Detailed table of literature quality evaluation for included case-control studies

纳入研究	病例 确定 是否 恰当	病例的 代表性	对照的 选择	对照的 确定	设计和 统计分 析时考 虑病例 和对照 的可比 性	暴露 因素 的 确定	采用相同的 方法确定 病例和 对照的 暴露因素	无应 答率	总分
Wirfalt 2004	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Khankari 2016	1	1	0	1	1	1	1	1	7
Shannon 2007	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Kuriki 2007	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Bassett 2016	1	0	0	1	1	1	1	0	5
Vatten 1993	1	1	0	1	1	1	1	0	6
Takata 2009	1	1	0	1	0	1	1	0	5
Goodstine 2003	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Pouchieu 2014	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Shafie 2023	1	1	0	1	1	1	1	1	7
Dydjow-Bendek 2020	1	1	0	1	0	1	1	0	5
Williams 2011	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Sadeghi 2023	1	1	0	1	1	1	1	0	6
Park 2009	1	1	1	1	0	1	1	0	6
Wang 2021	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Pot 2008	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Allen 2018	1	1	0	1	1	1	1	1	7
Arem 2013	1	0	1	1	1	1	1	0	6
Matejcic 2018	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Fradj 2018	1	1	0	1	1	1	1	0	6

表 3 纳入队列研究文献质量评价详表
Table 3 Detailed table of literature quality evaluation for included cohort studies

纳入研究	暴露组的代表性如何	非暴露队列的选择方法	暴露因素的确定方法	研究开始时无要观察的结局指标	设计和统计分析时考虑暴露组与非暴露组的可比性	研究对于结果的评价是否充分	结果发生后随访是否足够长	暴露组和非暴露组的随访是否充分	总分
Park 2012	0	1	1	1	2	1	1	0	7
Murff 2011	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Wakai 2005	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Chajes 2008	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Staessen1997	0	1	1	1	1	1	1	0	6
Thiebaut 2009	0	1	1	1	1	1	1	0	6
Aglago 2019	1	1	1	1	2	1	1	1	9

2.3 Meta 分析结果

利用 Q 检验对纳入的 27 篇文献进行异质性检验, 根据检验结果选用相应的模型进行 Meta 分析,

结果见表 4。 ω -6/ ω -3PUFAs 比值 ($OR=1.03, 95\%CI: 0.98 \sim 1.09, P=0.18$) 与不同肿瘤发病风险关联无统计学意义, 详见图 2。

表 4 Meta 分析结果
Table4 Results of Meta-analysis

类别	不同肿瘤		乳腺癌	
	OR 及其 95%CI	P	OR 及其 95%CI	P
乳腺癌	1.05 (1.01~1.10)	0.01		
前列腺癌	1.26 (0.67~2.38)	0.47		
结直肠癌	0.99 (0.89~1.10)	0.85		
地区				
欧美地区	1.02 (0.97~1.07)	0.46	1.05 (1.01~1.11)	0.03
非欧美地区	1.24 (1.01~1.51)	0.04	1.05 (0.97~1.14)	0.22
暴露指标				
饮食摄入脂肪酸	1.04 (0.98~1.09)	0.17	1.05 (1.01~1.10)	0.02
血液中 (红细胞、血清、血浆) 脂肪酸	1.00 (0.92~1.09)	0.96	1.07 (0.93~1.23)	0.37

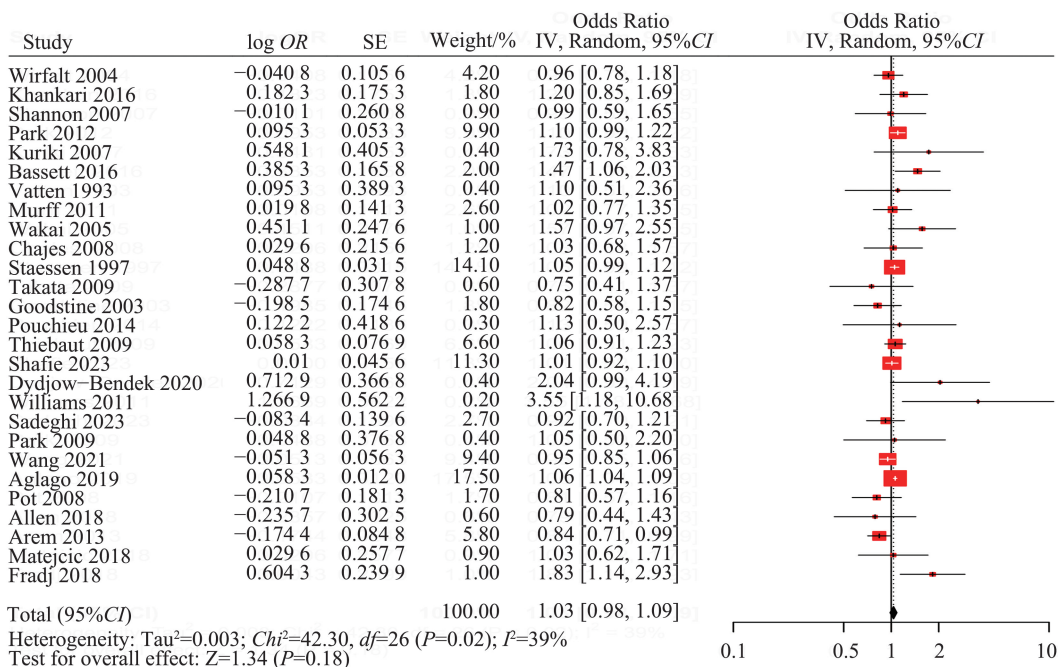


图 2 ω -6/ ω -3PUFAs 比值与不同肿瘤发病风险关联森林图

Figure 2 Forest plot of the association between ω -6/ ω -3PUFAs ratio and risk of different types of cancer

亚组分析显示,较高的 ω -6/ ω -3PUFAs 比值会增加乳腺癌的发病风险 ($OR = 1.05, 95\% CI: 1.01 \sim 1.10, P = 0.01$),而与前列腺癌 ($OR = 1.26, 95\% CI:$

$0.67 \sim 2.38, P = 0.47$) 结直肠癌 ($OR = 0.99, 95\% CI: 0.89 \sim 1.10, P = 0.85$) 的发病风险关联无统计学意义,详见图 3~5。

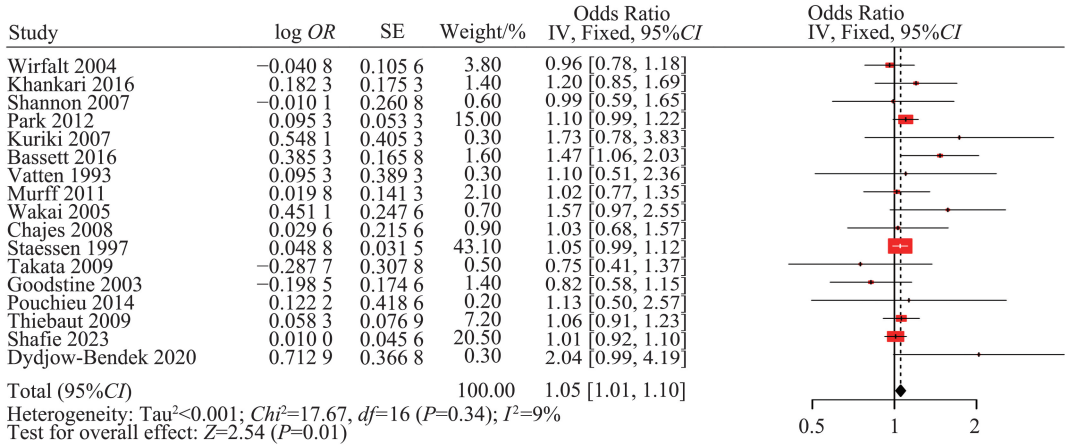


图 3 ω -6/ ω -3PUFAs 比值与乳腺癌发病风险关联森林图
Figure 3 Forest plot of the association between ω -6/ ω -3PUFAs ratio and breast cancer risk

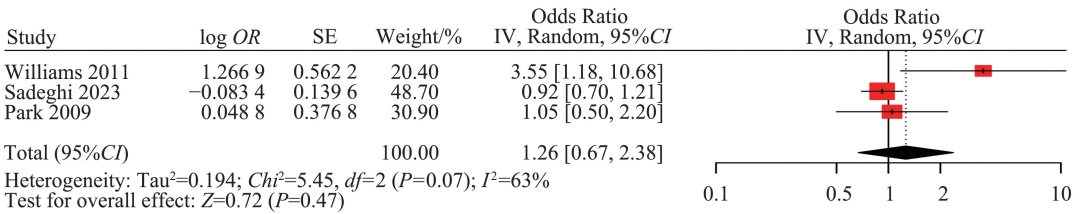


图 4 ω -6/ ω -3PUFAs 比值与前列腺癌发病风险关联森林图
Figure 4 Forest plot of the association between ω -6/ ω -3PUFAs ratio and prostate cancer risk

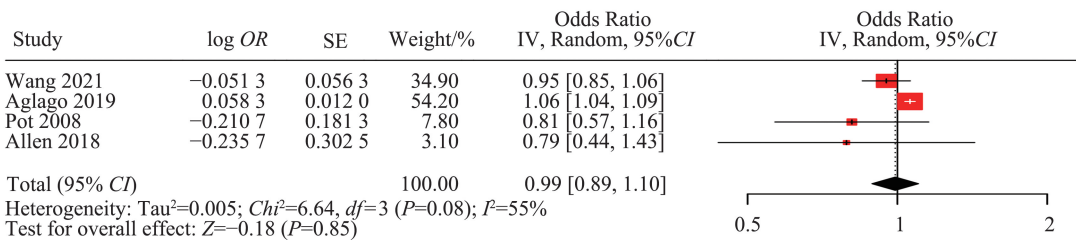


图 5 ω -6/ ω -3PUFAs 比值与结直肠癌发病风险关联森林图
Figure 5 Forest plot of the association between ω -6/ ω -3PUFAs ratio and colorectal cancer risk

在非欧美地区,较高的 ω -6/ ω -3PUFAs 比值会显著增加不同肿瘤发病的风险 ($OR = 1.24, 95\% CI: 1.01 \sim 1.51, P = 0.04$),而在欧美地区, ω -6/ ω -3PUFAs

比值对不同肿瘤发病的风险关联没有统计学意义 ($OR = 1.02, 95\% CI: 0.97 \sim 1.07, P = 0.46$),详见图 6~7。

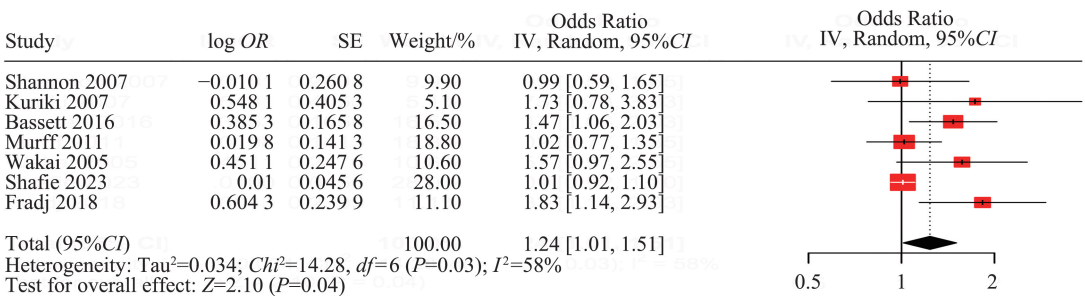


图 6 非欧美地区 ω -6/ ω -3PUFAs 比值与不同肿瘤发病风险关联森林图
Figure 6 Forest plot of the association between ω -6/ ω -3PUFAs ratio and risk of different types of cancer in non-European and non-American regions

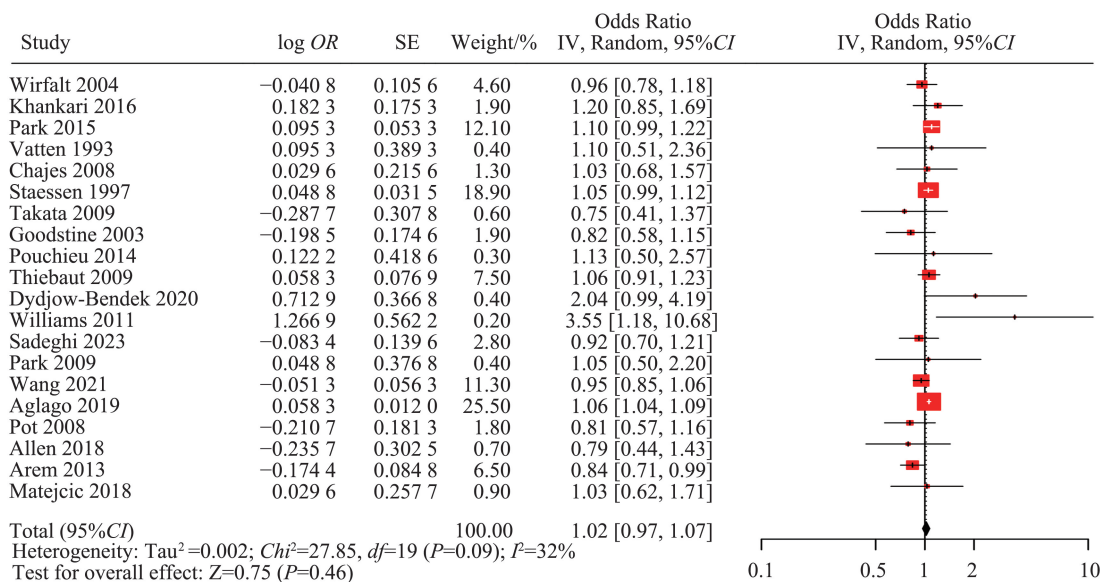


图7 欧美地区 ω-6/ω-3PUFAs 比值与不同肿瘤发病风险关联森林图

Figure 7 Forest plot of the association between ω-6/ω-3PUFAs ratio and risk of different types of cancer in European and American regions

饮食摄入 (OR = 1.04, 95% CI: 0.98 ~ 1.09, P = 0.17) 和血液中(红细胞、血清、血浆) (OR = 1.00, 95% CI: 0.92 ~ 1.09, P = 0.96) ω-6/ω-3PUFAs

比值对不同肿瘤发病的风险关联均没有统计学意义。详见图8~9。

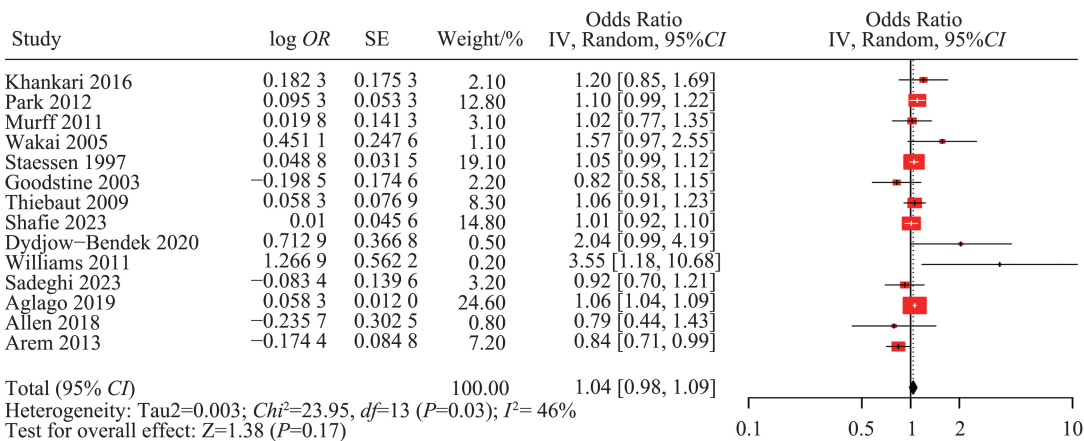


图8 饮食摄入 ω-6/ω-3PUFAs 比值与不同肿瘤发病风险关联森林图

Figure 8 Forest plot of the association between dietary intake of ω-6/ω-3PUFAs ratio and risk of different types of cancer

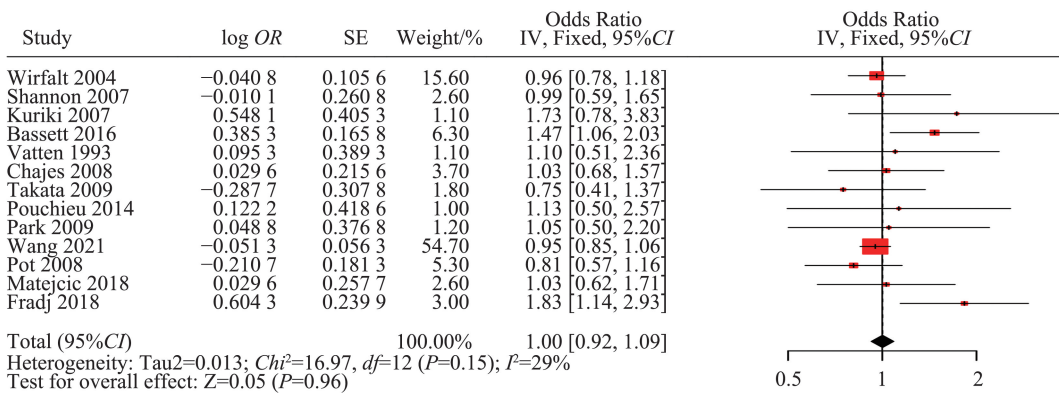


图9 血液中(红细胞、血清、血浆) ω-6/ω-3PUFAs 比值与不同肿瘤发病风险关联森林图

Figure 9 Forest plot of the association between ω-6/ω-3PUFAs ratio in blood (erythrocytes, serum, plasma) and risk of different types of cancer

针对乳腺癌的亚组分析显示,在欧美地区,较高的 ω -6/ ω -3PUFAs比值会增加乳腺癌的发病风险($OR=1.05, 95\%CI: 1.01 \sim 1.11, P=0.03$),但在非欧

美地区则无统计学意义($OR=1.05, 95\%CI: 0.97 \sim 1.14, P=0.22$)。详见图10~11。

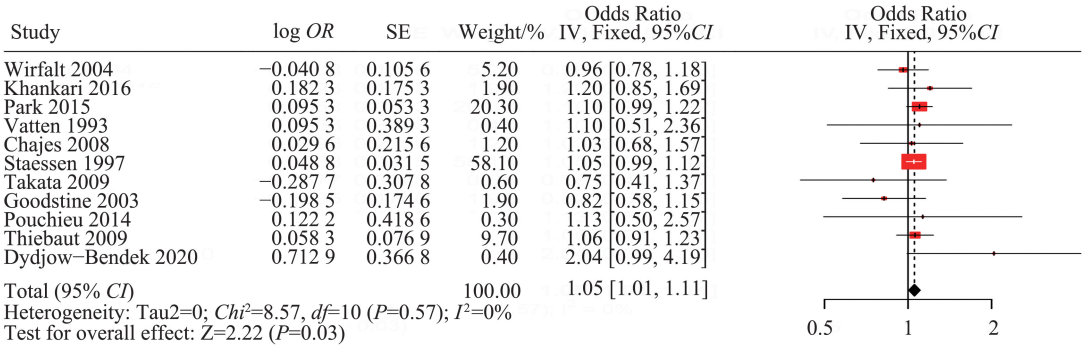


图10 欧美地区 ω -6/ ω -3PUFAs比值与乳腺癌发病风险关联森林图

Figure 10 Forest plot of the association between ω -6/ ω -3PUFAs ratio and breast cancer risk in European and American regions

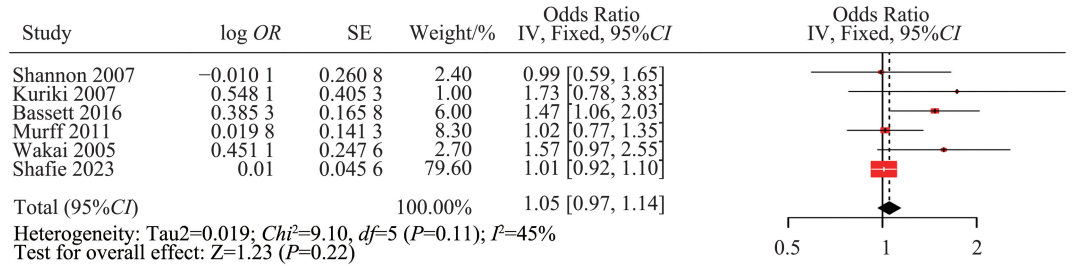


图11 非欧美地区 ω -6/ ω -3PUFAs比值与乳腺癌发病风险关联森林图

Figure 11 Forest plot of the association between ω -6/ ω -3PUFAs ratio and breast cancer risk in non-European and non-American regions

较高的饮食摄入 ω -6/ ω -3PUFAs比值会增加乳腺癌的发病风险($OR=1.05, 95\%CI: 1.01 \sim 1.10, P=0.02$), 而血液中(红细胞、血清、血浆) ω -6/

ω -3PUFAs比值对乳腺癌发病的风险关联却没有统计学意义($OR=1.07, 95\%CI: 0.93 \sim 1.23, P=0.37$)。详见图12~13。

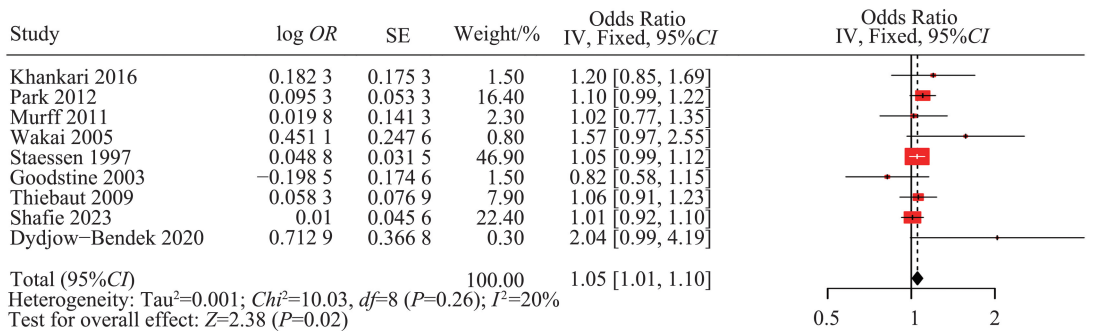


图12 饮食摄入 ω -6/ ω -3PUFAs比值与乳腺癌发病风险关联森林图

Figure 12 Forest plot of the association between dietary intake of ω -6/ ω -3PUFAs ratio and breast cancer risk

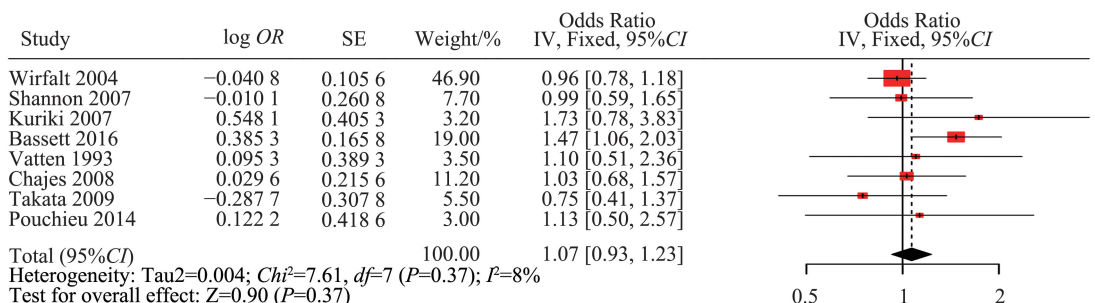


图13 血液中(红细胞、血清、血浆) ω -6/ ω -3PUFAs比值与乳腺癌发病风险关联森林图

Figure 13 Forest plot of the association between ω -6/ ω -3PUFAs ratio in blood (erythrocytes, serum, plasma) and breast cancer risk

2.4 敏感性分析与发表偏倚

利用 R4.3.3 软件采取逐个剔除单项研究的方法探究纳入的每一项研究对合并 OR 值的影响,结果显示逐个剔除所有研究均未对结果产生较大影响,说明本研究结果具有较高的稳定性,详见图 14。为评估纳入研究的发表偏倚,采用漏斗图进行定性

分析,Egger 线性回归和漏斗图(减补法)定量分析,结果显示漏斗图大致对称,详见图 15,Egger 线性回归($P=0.823$),减补后 ω -6/ ω -3PUFAs 比值与不同肿瘤发病风险关联无统计学意义($OR=1.02$, $95\%CI:0.96\sim 1.08$, $P=0.49$),故发表偏倚较小,结果较为可靠,详见图 16~17。

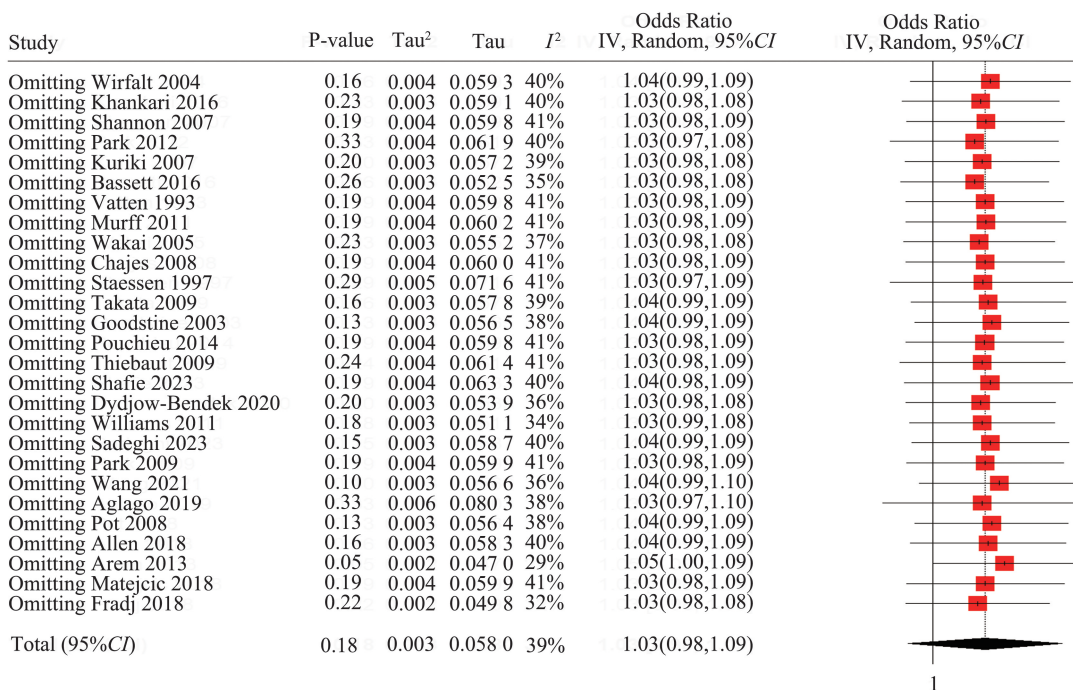


图 14 纳入研究敏感性分析
Figure 14 Sensitivity analysis of included studies

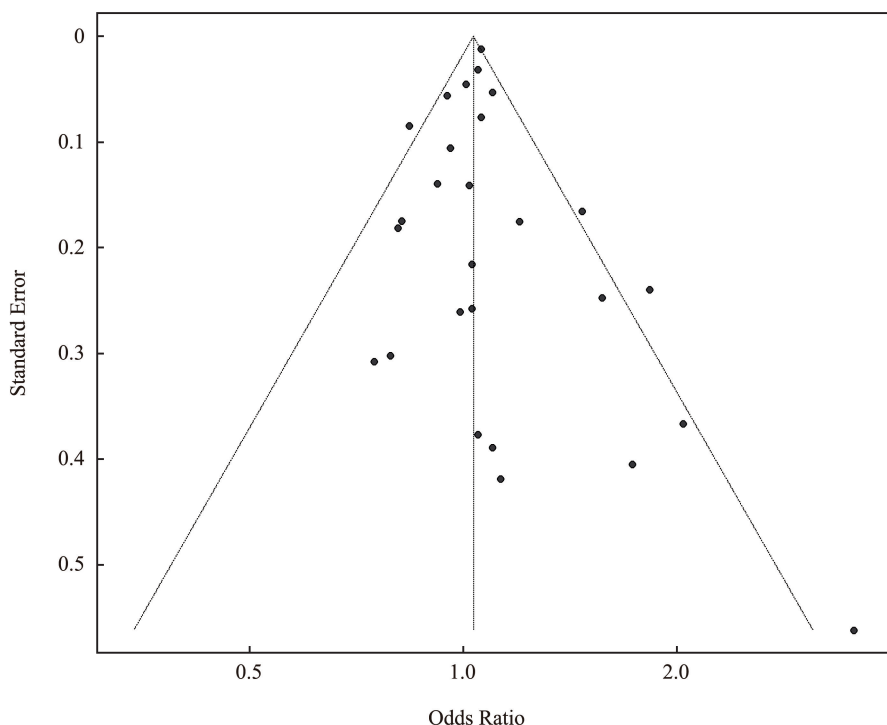


图 15 纳入研究漏斗图
Figure 15 Funnel plot of included studies

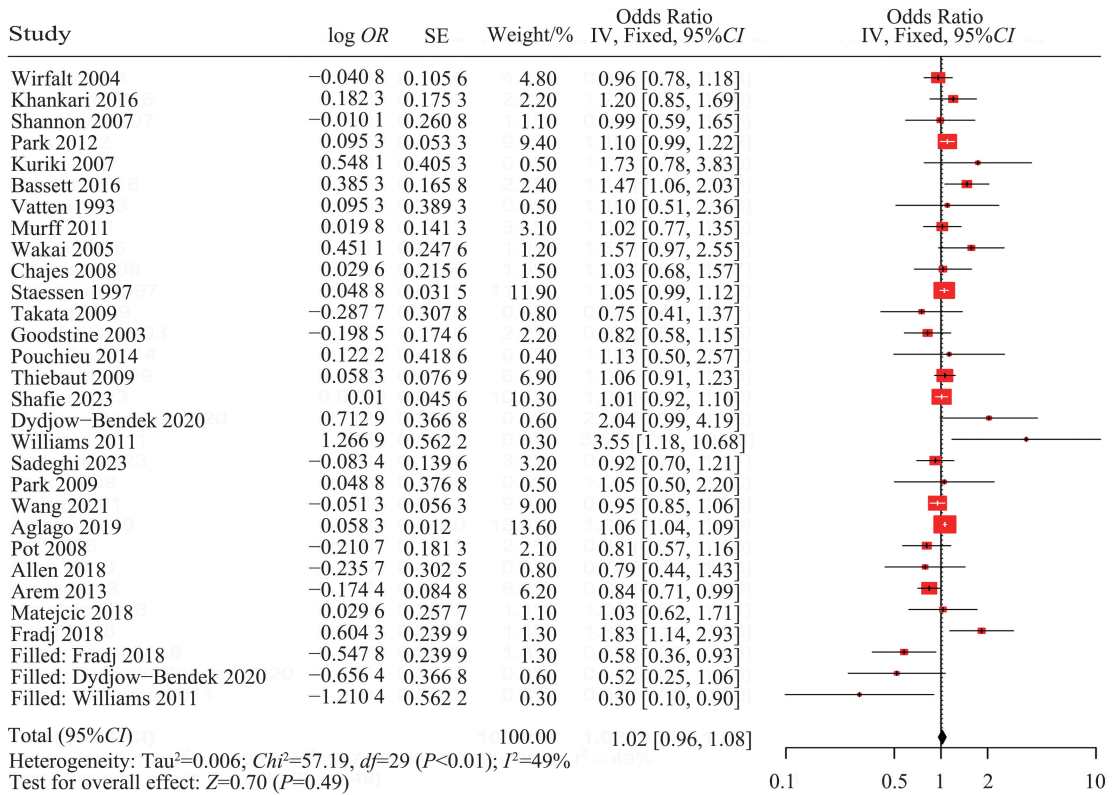
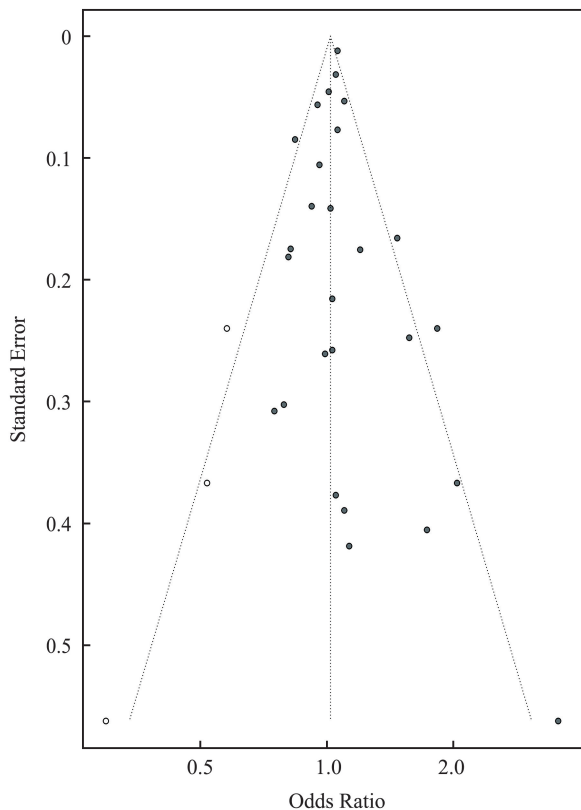
图 16 减补法得到的 ω -6/ ω -3PUFAs 比值与不同肿瘤发病风险关联森林图Figure 16 Forest plot of the association between ω -6/ ω -3PUFAs ratio obtained by trim and fill method and risk of different types of cancer

图 17 减补法得到的漏斗图

Figure 17 Funnel plot obtained by trim and fill method

3 讨论

本研究分析表明, ω -6/ ω -3PUFAs 比值与不同肿瘤发病风险关联结论尚不明确, 亚组分析显示, ω -6/ ω -3PUFAs 比值同样与前列腺癌、结直肠癌发病风险关联无统计学意义, 而较高的 ω -6/ ω -3PUFAs 比值会增加乳腺癌的发病风险 ($OR = 1.05, 95\% CI: 1.01 \sim 1.10, P = 0.01$)。关于乳腺癌的 meta 分析结果与 Dydjow-Bendek^[41]、Yang^[42] 和 Lira 等^[43] 的研究结果一致。Dydjow-Bendek 等共纳入 402 例样本的观察性研究发现, ω -6/ ω -3PUFAs 比值增加可能是乳腺癌的危险因素 ($OR = 2.04, 95\% CI: 0.996 \sim 4.17$)。Simopoulos 等^[44] 的 Meta 分析发现, ω -6/ ω -3PUFAs 比值可能与乳腺癌发病率呈负相关 ($SMD = -0.27, 95\% CI: -0.42 \sim -0.11$)。Lira^[43] 等的研究表明, ω -6PUFAs 和 ω -3PUFAs 与乳腺癌中多种炎症和氧化应激生物标志物相关, ω -6/ ω -3PUFAs 比值与抗炎作用呈负相关。此外, ω -6PUFAs 与 ω -3PUFAs 对它们的生物合成酶存在竞争关系, ω -6PUFAs 会抑制 ω -3PUFAs 的合成和延伸, 因此高 ω -6/ ω -3PUFAs 比值会促进乳腺癌发生。关于前列腺癌的发病率, 一项前瞻性研究^[45] 发现, ω -6/ ω -3PUFAs 比值与调控

细胞增殖分化的血清 IGF-1、IGFBP-1、IGFBP-3 以及 PSA 水平也无统计学意义,但 Sadeghi 等^[46]的研究指出,相对于最高的 ω -6/ ω -3PUFAs 四分位数,最低的四分位数与前列腺癌风险降低显著相关 ($OR = 0.61, 95\% CI: 0.41 \sim 0.90$),且降低程度与年龄分层有关。出现不同的结果,可能由于纳入前列腺癌和结直肠癌相关文献数量较少,样本量较小,异质性均较大,故采用随机效应模型进行 Meta 分析,得到的结果更保守。

根据地区亚组分析显示,在欧美地区,较高的 ω -6/ ω -3PUFAs 比值会增加乳腺癌的发病风险 ($OR = 1.05, 95\% CI: 1.01 \sim 1.11, P = 0.03$),而在非欧美地区,则对乳腺癌的发病风险的影响无统计学意义。一项纳入 275 264 例研究对象的 Meta 分析^[5]发现,与西方国家相比,亚洲国家较高的 ω -3PUFAs 摄入比值与较低的乳腺癌风险相关,降低饮食摄入 ω -6/ ω -3PUFAs 的比值将有助于预防乳腺癌。此外,一项针对波兰人群的病例对照研究也得到类似的结果^[41]。由于人类 ω -6/ ω -3PUFAs 摄入比值逐渐升高:从石器时代的 0.79,到现代亚洲社会的 4~6.1,现代欧美社会的 15.00~16.74^[47],欧美地区与非欧美地区 ω -6/ ω -3PUFAs 比值差距较大,这可能与二者乳腺癌发病率的不同密切相关。关于在两类地区, ω -6/ ω -3PUFAs 比值对不同肿瘤发病的风险亚组分析的结果,欧美地区 ($I^2 = 32, P = 0.09$),非欧美地区 ($I^2 = 58, P = 0.03$) 纳入相关文献的异质性均较大,因此结论还有待进一步验证。

本研究纳入文献的暴露指标包括饮食摄入和血液中(红细胞、血清、血浆) ω -6/ ω -3PUFAs 比值,测量方法分别对应食物频率问卷法(Food Frequency Questionnaire, FFQ)和气相色谱法,研究结果提示较高的饮食摄入 ω -6/ ω -3PUFAs 比值会增加乳腺癌的发病风险 ($OR = 1.05, 95\% CI: 1.01 \sim 1.10, P = 0.02$),而血液中(红细胞、血清、血浆) ω -6/ ω -3PUFAs 比值对乳腺癌发病风险关联无明确结论。一项包含 54 项观察性研究和 4 项孟德尔随机化研究的 Meta 分析发现相似结果^[48],膳食中 ω -6/ ω -3PUFAs 比值与直肠癌风险相关 ($OR = 1.25, 95\% CI: 1.05 \sim 1.48, P = 0.013$),而血液中 ω -6/ ω -3PUFAs 比值与直肠癌风险无统计学意义 ($OR = 0.96, 95\% CI: 0.62 \sim 1.49, P = 0.853$),另一项探讨多不饱和脂肪酸与不同部位大肠癌(近端结肠、远端结肠和直肠)的研究发现^[49],饮食摄入更多海洋来源的 ω -3PUFAs 会降低患近端结肠癌的风险 ($OR = 0.60, 95\% CI: 0.14 \sim 0.88, P = 0.05$),且存在性别差异,但

在远端结肠癌和直肠癌中的关联不具有统计学意义,所以在进一步分析中应针对性别、肿瘤部位等展开亚组分析,提高结果的可靠性,而且结直肠中的结果能否推广到乳腺癌及其他不同肿瘤仍需研究探索。

本研究的局限性:①纳入的文献数量较少且均为观察性研究,没有纳入 RCT,论证强度有所降低。②纳入文献为中、英文文献,可能存在纳入文献不全的情况。③未纳入原文不可直接提取所需结局指标 (OR/RR 值及其 $95\% CI$) 的文献,对本研究的结果的可靠性可能会产生一定影响。

综上所述,较高的 ω -6/ ω -3PUFAs 比值会增加乳腺癌的发病风险,而对前列腺癌、结直肠癌等其他不同肿瘤发病风险的影响尚无明确结论。在非欧美地区,较高的 ω -6/ ω -3PUFAs 比值会显著增加多种肿瘤发病的风险,但对乳腺癌的发病风险没有影响。而在欧美地区,较高的 ω -6/ ω -3PUFAs 比值会增加乳腺癌的发病风险,但对其他类型肿瘤发病的风险关联没有统计学意义。此外,较高的饮食摄入 ω -6/ ω -3PUFAs 比值会增加乳腺癌的发病风险。目前关于 ω -6/ ω -3PUFAs 比值对人体罹患肿瘤风险的具体影响的高质量干预性研究还较少,上述观点有待通过更多前瞻性干预实验加以实证确认。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 姚一菲,孙可欣,郑荣寿.《2022 全球癌症统计报告》分析解读:中国与全球对比[J].中国普外基础与临床杂志, 2024, 31(7): 769-780.
- [3] Zanoaga O, Jurj A, Raduly L, et al. Implications of dietary ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids in breast cancer[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2): 1167-1176.
- [4] 李超友,王安洋.中心型肥胖与头颈癌的关系[J].山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(2): 120-125.
LI Chaoyou, WANG Anyang. The relationship between central obesity and head and neck cancer[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2022, 36(2): 120-125.
- [5] Nindrea RD, Aryandono T, Lazuardi L, et al. Association of dietary intake ratio of n-3/n-6 polyunsaturated fatty acids with breast cancer risk in western and Asian countries: a meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(5): 1321-1327.

- [6] Montecillo-Aguado M, Tirado-Rodriguez B, Antonio-Andres G, et al. Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids Enhance Tumor Aggressiveness in Experimental Lung Cancer Model; Important Role of Oxylipins[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6179. doi:10.3390/ijms23116179.
- [7] Liput KP, Lepczyński A, Ogłuszka M, et al. Effects of dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in inflammation and cancerogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6965. doi:10.3390/ijms22136965.
- [8] Ardisson Korat AV, Chiu YH, Bertrand KA, et al. A prospective analysis of red blood cell membrane polyunsaturated fatty acid levels and risk of non-Hodgkin lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(14): 3351-3361.
- [9] Bilodeau JF, Gevariya N, Larose J, et al. Long chain omega-3 fatty acids and their oxidized metabolites are associated with reduced prostate tumor growth[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2021, 164: 102215. doi:10.1016/j.plefa.2020.102215.
- [10] Zhou , Lin Z, Xie S, et al. Interplay of chronic obstructive pulmonary disease and colorectal cancer development: unravelling the mediating role of fatty acids through a comprehensive multi-omics analysis [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 587. doi:10.1186/s12967-023-04278-1.
- [11] Yu C, Han Y, Wang M, et al. Concordance of ctDNA and tissue mutations in NSCLC: A meta-analysis [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69(8): 89-95.
- [12] Chen Y, Wang J, Wu L, et al. Efficacy of Chinese herbal medicine on nasal itching in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1240917. doi: 10.3389/fphar.2023.1240917.
- [13] Fei XX, Wang SQ, Li JY, et al. The efficacy and safety of sodium nitroprusside in the treatment of schizophrenia: protocol for an updated systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2023, 18(3): e0283185. doi: 10.1371/journal.pone.0283185.
- [14] Wirfält E, Vessby B, Mattisson I, et al. No relations between breast cancer risk and fatty acids of erythrocyte membranes in postmenopausal women of the Malmö Diet Cancer cohort (Sweden) [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2004, 58(5): 761-770.
- [15] Khankari NK, Bradshaw PT, Steck SE, et al. Polyunsaturated fatty acid interactions and breast cancer incidence: a population-based case-control study on Long Island, New York[J]. *Ann Epidemiol*, 2015, 25(12): 929-935.
- [16] Shannon J, King IB, Moshofsky R, et al. Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: a case-control study in Shanghai, China [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(4): 1090-1097.
- [17] Park SY, Kolonel LN, Henderson BE, et al. Dietary fat and breast cancer in postmenopausal women according to ethnicity and hormone receptor status: the Multiethnic Cohort Study [J]. *Cancer Prev Res*, 2012, 5(2): 216-228.
- [18] Kuriki K, Hirose K, Wakai KJ, et al. Breast cancer risk and erythrocyte compositions of n-3 highly unsaturated fatty acids in Japanese [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(2): 377-385.
- [19] Bassett JK, Hodge AM, English DR, et al. Plasma phospholipids fatty acids, dietary fatty acids, and breast cancer risk [J]. *Cancer Causes Control*, 2016, 27(6): 759-773.
- [20] Vatten LJ, Bjerve KS, Andersen A, et al. Polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and risk of breast cancer: a case-control study from the Janus serum bank in Norway [J]. *Eur J Cancer*, 1993, 29A(4): 532-538.
- [21] Murff HJ, Shu XO, Li HL, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and breast cancer risk in Chinese women: a prospective cohort study [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(6): 1434-1441.
- [22] Wakai KJ, Tamakoshi K, Date C, et al. Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: a prospective study in Japan [J]. *Cancer Sci*, 2005, 96(9): 590-599.
- [23] Chajès V, Thiébaud ACM, Rotival M, et al. Association between serum trans-monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC Study [J]. *Am J Epidemiol*, 2008, 167(11): 1312-1320.
- [24] Staessen L, De Bacquer D, De Henauw S, et al. Relation between fat intake and mortality: an ecological analysis in Belgium [J]. *Eur J Cancer Prev*, 1997, 6(4): 374-381.
- [25] Takata Y, King IB, Neuhaus ML, et al. Association of serum phospholipid fatty acids with breast cancer risk among postmenopausal cigarette smokers [J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(4): 497-504.
- [26] Goodstine SL, Zheng TZ, Holford TR, et al. Dietary (n-3)/(n-6) fatty acid ratio: possible relationship to premenopausal but not postmenopausal breast cancer risk in U.S. women [J]. *J Nutr*, 2003, 133(5): 1409-1414.
- [27] Pouchieu C, Chajès V, Laporte F, et al. Prospective associations between plasma saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids and overall and breast cancer risk - modulation by antioxidants: a nested case-control study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e90442. doi: 10.1371/journal.pone.0090442.
- [28] Thiébaud ACM, Chajès V, Gerber M, et al. Dietary intakes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(4): 924-931.
- [29] Shafie F, Tajadod S, Aslany Z, et al. Breast cancer and

- dietary fat quality indices in Iranian women: a case-control study [J]. *Front Oncol*, 2023, 12: 993397. doi: 10.3389/fonc.2022.993397.
- [30] Dydjow-Bendek D, Zagożdżon P. Total dietary fats, fatty acids, and omega-3/omega-6 ratio as risk factors of breast cancer in the Polish population-a case-control study[J]. *In Vivo*, 2020, 34(1): 423-431.
- [31] Williams CD, Whitley BM, Hoyo C, et al. A high ratio of dietary n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of prostate cancer[J]. *Nutr Res*, 2011, 31(1): 1-8.
- [32] Sadeghi H, Lynch CF, Field WR, et al. Dietary omega-6/omega-3 fatty acids and risk of prostate cancer; Is there any potential interaction by organophosphate insecticides among the agricultural health study population [J]. *Cancer Epidemiol*, 2023, 85: 102410. doi: 10.1016/j.canep.2023.102410.
- [33] Park SY, Wilkens LR, Henning SM, et al. Circulating fatty acids and prostate cancer risk in a nested case-control study: the Multiethnic Cohort [J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(2): 211-223.
- [34] Wang L, Hang D, He XS, et al. A prospective study of erythrocyte polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal serrated polyps and conventional adenomas[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(1): 57-66.
- [35] Aglago EK, Huybrechts I, Murphy N, et al. Consumption of fish and long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids is associated with reduced risk of colorectal cancer in a large European cohort[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3): 654-666.
- [36] Pot GK, Geelen A, van Heijningen EM B, et al. Opposing associations of serum n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids with colorectal adenoma risk: an endoscopy-based case-control study[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(8): 1974-1977.
- [37] Mo A, Wu R, Grady JP, et al. Associations of dietary fat with risk of early neoplasia in the proximal colon in a population-based case-control study[J]. *Cancer Causes Control*, 2018, 29(7): 667-674.
- [38] Arem H, Neuhouser ML, Irwin ML, et al. Omega-3 and omega-6 fatty acid intakes and endometrial cancer risk in a population-based case-control study [J]. *Eur J Nutr*, 2013, 52(3): 1251-1260.
- [39] Matejčić M, Lesueur F, Biessy C, et al. Circulating plasma phospholipid fatty acids and risk of pancreatic cancer in a large European cohort [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(10): 2437-2448.
- [40] Ben Fradj MK, Ouanes Y, Hadj-Taieb S, et al. Decreased oleic acid and marine n - 3 polyunsaturated fatty acids in Tunisian patients with urothelial bladder cancer [J]. *Nutr Cancer*, 2018, 70(7): 1043-1050.
- [41] Dydjow-Bendek D, Zagożdżon P. Total dietary fats, fatty acids, and omega-3/omega-6 ratio as risk factors of breast cancer in the Polish population - a case-control study[J]. *In Vivo*, 2020, 34(1): 423-431.
- [42] Yang B, Ren XL, Wang ZY, et al. Biomarker of long-chain n-3 fatty acid intake and breast cancer: Accumulative evidence from an updated meta-analysis of epidemiological studies [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(19): 3152-3164.
- [43] Lira LG, Justa RMDE, Carioca AAF, et al. Plasma and erythrocyte ω -3 and ω -6 fatty acids are associated with multiple inflammatory and oxidative stress biomarkers in breast cancer[J]. *Nutrition*, 2019, 58: 194-200. doi:10.1016/j.nut.2018.07.115 .
- [44] Simopoulos A. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity [J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 128. doi:10.3390/nu8030128.
- [45] Aronson WJ, Kobayashi N, Barnard RJ, et al. Phase II prospective randomized trial of a low-fat diet with fish oil supplementation in men undergoing radical prostatectomy [J]. *Cancer Prev Res*, 2011, 4(12): 2062-2071.
- [46] Sadeghi H, Lynch CF, Field WR, et al. Dietary omega-6/omega-3 fatty acids and risk of prostate cancer; Is there any potential interaction by organophosphate insecticides among the agricultural health study population [J]. *Cancer Epidemiol*, 2023, 85: 102410. doi: 10.1016/j.canep.2023.102410.
- [47] Simopoulos A. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity[J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 128. doi:10.3390/nu8030128 .
- [48] Lu Y, Li D, Wang L, et al. Comprehensive Investigation on Associations between Dietary Intake and Blood Levels of Fatty Acids and Colorectal Cancer Risk [J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 730. doi:10.3390/nu15030730.
- [49] Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, et al. Intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids and development of colorectal cancer by subsite: Japan Public Health Center-based prospective study [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(7): 1718-1729.

(编辑:李伟)