

多种维生素矿物质与衰老、认知和免疫

四十年科学循证

于康

北京协和医院
临床营养科主任
2024.02.28

WHO/FAO：微量营养素缺乏可能会影响免疫、认知和慢性疾病的发生发展



FAO/WHO 《营养问题罗马宣言》

2014年11月，联合国粮食及农业组织（FAO）和世界卫生组织（WHO）举办的第二届国际营养大会（ICN）上通过了《营养问题罗马宣言》及其配套的《行动框架》。

《营养问题罗马宣言》中提到了营养不良的多重挑战，其中就包括微量营养素缺乏。微量营养素缺乏不仅影响人类的**身体和认知发育，损害免疫系统**，而且还**增加了对传染病和非传染性疾病的易感性**。

SECOND INTERNATIONAL CONFERENCE ON NUTRITION



Food and Agriculture
Organization of the
United Nations



World Health
Organization

Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italy - Tel: (+39) 06 57051 - Fax: (+39) 06 5705 4593 - E-mail: ICN2@fao.org - www.fao.org/icn2

Second International Conference on Nutrition

Rome, 19-21 November 2014

Conference Outcome Document: Rome Declaration on Nutrition

Multiple challenges of malnutrition to inclusive and sustainable development and to health

4. Acknowledge that malnutrition, in all its forms, including undernutrition, **micronutrient deficiencies**, overweight and obesity, not only affects people's health and wellbeing by impacting negatively on human physical and cognitive development, compromising the immune system, **increasing susceptibility to** communicable and **noncommunicable diseases**, restricting the attainment of human potential and reducing productivity, but also poses a high burden in the form of negative social and economic consequences to individuals, families, communities and States.

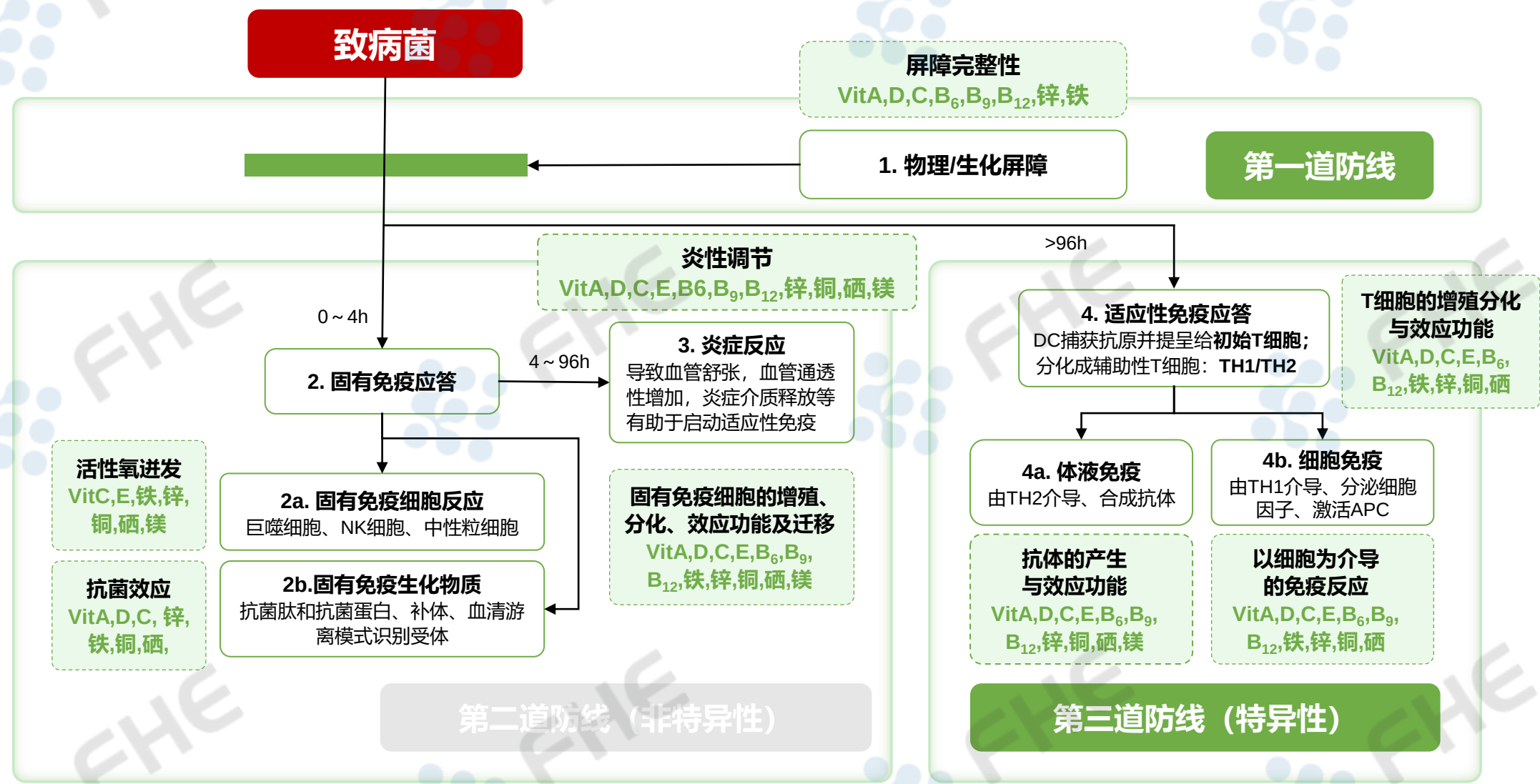
营养：影响认知衰老的关键因素

影响认知衰老的因素



- 功能能力由个人内在能力、环境特征及其两者间的关系组成。营养是环境中至关重要的一部分
- 微量营养素摄入不足可对机体健康产生全身性影响
- 维生素/矿物质通过多种生物途径维持机体健康，对认知的益处具有很强的生物学合理性
- 多因素影响老年人摄取、消化食物和吸收营养物质能力，使之成为营养不良高风险人群

多种维生素矿物质：在免疫应答的每个阶段都发挥着至关重要的协同作用



Gombart AF, Pierre A, Maggini S. Nutrients. 2020 Jan 16;12 (1) :236.

多种维生素矿物质的缺乏可能增加多种慢病风险

免疫力低下

- 维生素A:** 维持和促进免疫功能，缺乏可致免疫功能受损¹。
- 维生素C:** 白细胞吞噬功能有赖于血浆Vit C浓度，能促进抗体形成¹。
- 锌:** 锌缺乏可导致免疫力减退¹。
- 硒:** 若每日膳食硒摄入量不足，会影响正常免疫功能¹。

认知功能受损

- B族维生素:** 进行性神经元和突触缺失是AD早期的重要特征，磷脂是构成包括突触膜在内的神经细胞膜的主要成分，补充B族维生素(叶酸、维生素B12和B6)可增加胆碱和DHA的利用率，进而促进神经细胞膜磷脂合成²。
- 抗氧化维生素:** 维生素A、C、E、锌、铜、硒，抗氧化，降低细胞的氧化应激损伤³。

恶性肿瘤风险

- 维生素A:** 缺乏可以增加肿瘤的发病和缩短诱导期⁶。
- B族维生素:** 参与DNA合成和甲基化过程中关键的一碳单位代谢⁶。叶酸和维生素B12缺乏导致食管鳞状细胞癌发病率显著增加⁶。
- 维生素C:** 阻止氧化损伤，从而预防肿瘤发生发展⁶。
- 锌:** 能减少氧化应激，增强免疫功能，从而预防癌症发生⁶。
- 硒:** 硒代谢物甲基硒酸能诱导癌细胞凋亡，抑制新生血管形成，阻止肿瘤生长或转移⁶。

心血管疾病、糖尿病

- 钾:** 多重机制介导降压作用¹。
- 维生素C:** 可抵御LDL-C的氧化，预防动脉粥样硬化¹。可降低2型糖尿病患者氧化应激水平和血糖值⁴。
- B族维生素:** 叶酸、维生素B6、维生素B12参与Hcy代谢，缺乏可能引起血同升高⁴。
- 硒:** 缺硒后氧化自由基生成过多，促进动脉粥样硬化⁵。具有类胰岛素作用，可调节糖代谢，有利于改善糖尿病症状⁴。
- 锌:** 维持胰岛素的活性，本身也具有胰岛素样作用，可纠正糖耐量异常，并减少并发症⁴。

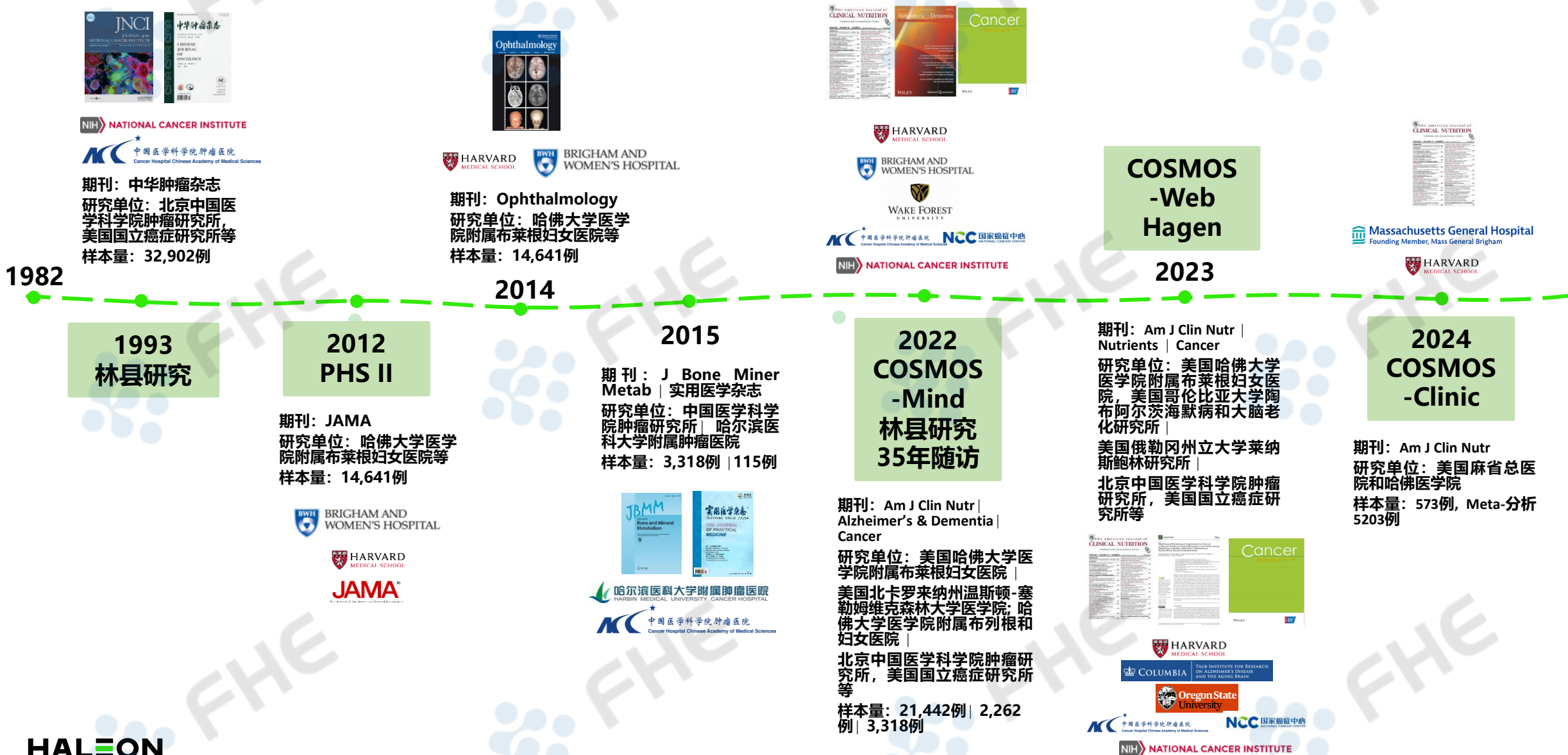


1.中国营养学会.中国居民膳食营养素参考摄入量(2023版).人民卫生出版社.ISBN:978-7-117-35069-3.
2.中华医学会肠外肠内营养学会脑健康营养协作组,阿尔茨海默病脑健康营养干预专家共识撰写组,徐俊,等.中国科学(生命科学),2021,51(12):1762-1788.
3.de Wilde MC, et al. Alzheimers Dement (N Y). 2017 Jun 24;3(3):416-431.
4.中国营养科学全书(第2版).人民卫生出版社.
5.李景岩,张爱君.中国地方病防治杂志,2007,22(6):424-426.
6.中华医学会.中华临床营养杂志,2013,21(1):61-64.

多种维生素矿物质四十年研究循证

(认知、免疫衰老及慢性病)

多种维生素矿物质（善存）四十年循证研究



多种维生素矿物质与认知的研究证据

- COSMOS-Mind研究 (2022)
- COSMOS-Web研究 (2023)
- COSMOS-Clinic研究 (2024)
- Meta Analysis荟萃分析 (2024)

COSMOS 研究框架

COSMOS 3项子研究：研究多种维生素矿物质与认知衰老

COSMOS

16th Mar 2022,
The American Journal of
Clinical Nutrition

每日补充MVM 4年不能降低总体癌症发病率、
总体心血管事件、心血管疾病死亡或全因死亡
率；但可降低**38%**肺癌发生率

样本量 21,442
研究单位：哈佛大学医学院附属布莱根妇女医院

Mind

发表时间：14th Sept, 2022 期刊：Alzheimer's & Dementia
样本量：2262 研究单位：温斯顿-塞勒姆维克森林大学医学院；哈佛大学医学院

Web

发表时间：24th May, 2023 期刊：The American Journal of Clinical Nutrition
样本量：3960 研究单位：美国哥伦比亚大学，哈佛大学医学院

Clinic

发表时间：18th Jan, 2024 期刊：The American Journal of Clinical Nutrition
样本量：573 研究单位：美国马省总医院，哈佛大学医学院

荟萃分析

汇总3项COSMOS子研究，共5000名以上非重合受试者的荟萃分析

多种维生素矿物质与认知衰老相关研究1 COSMOS-Mind (2022)

一项大型、长期、随机、对照试验
证明多种维生素矿物质对老年人群认知功能具有保护作用的**首个证据**

Effects of cocoa extract and a multivitamin on cognitive function: A randomized clinical trial

Laura D. Baker✉, Joann E. Manson, Stephen R. Rapp, Howard D. Sesso, Sarah A. Gaussoin,
Sally A. Shumaker, Mark A. Espeland

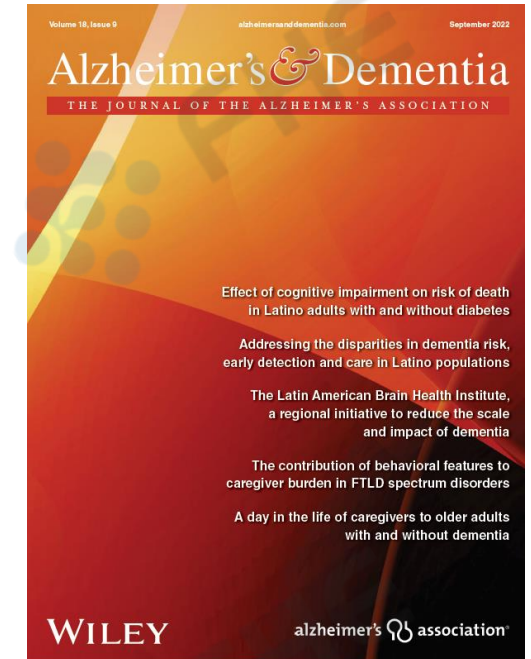
First published: 14 September 2022 | <https://doi.org/10.1002/alz.12767> | Citations: 14

研究机构 美国北卡罗来纳州温斯顿-塞勒姆维克森林大学医学院; **哈佛大学医学院附属布莱根妇女医院**

研究材料支持 **美国银善存, Haleon**

研究经费支持 美国国立卫生研究院国家老龄化研究所

Baker LD, et al. Alzheimers Dement. 2022 Sep 14.



COSMOS-Mind(2022) 研究简介

研究目的

- 评估每日服用可可提取物 (CE) 和/或复合维生素矿物质 (MVM) 是否可以改善老年人认知功能

研究设计

- 大型、随机、安慰剂对照、2x2析因试验
- 每日服用可可提取物 (CE) 和/或复合维生素矿物质 (MVM) * 随机分为
 - 1. 服用安慰剂组;
 - 2. 服用可可提取物 (CE) 组;
 - 3. 服用复合维生素矿物质 (MVM) 组;
 - 4. 服用复合维生素矿物质 (MVM) 和可可提取物 (CE) 组

通过电话/邮件进行基线和年度认知评估

*本研究使用的复合维生素矿物质为美国银善存 (Centrum Silver)

主要终点

- 服用3年可可提取物 (CE) 综合认知能力变化

次要终点

- 服用3年复合维生素矿物质 (MVM) 综合认知能力变化
- 执行功能和记忆综合评分
- 认知能力下降风险较高的预先指定亚组的治疗效果

受试者由COSMOS-Mind 研究中招募
N=2,262, ≥65岁, 60% 女性, 40% 男性

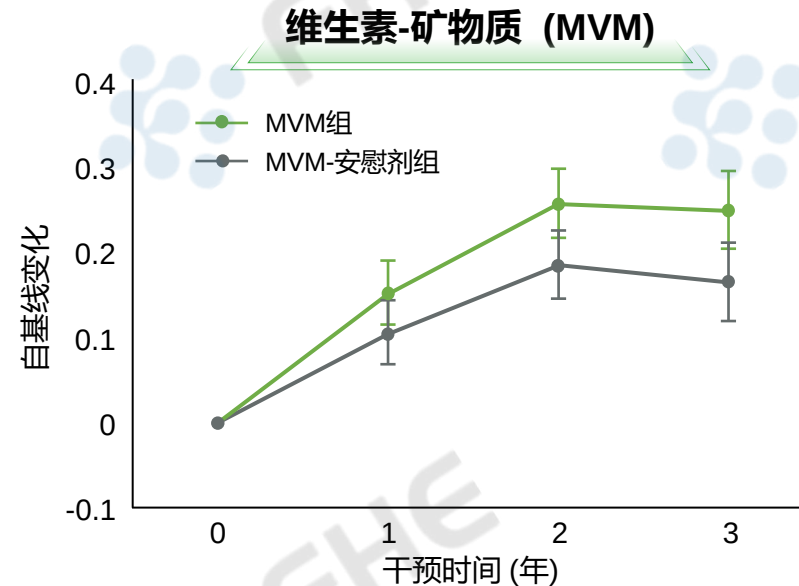
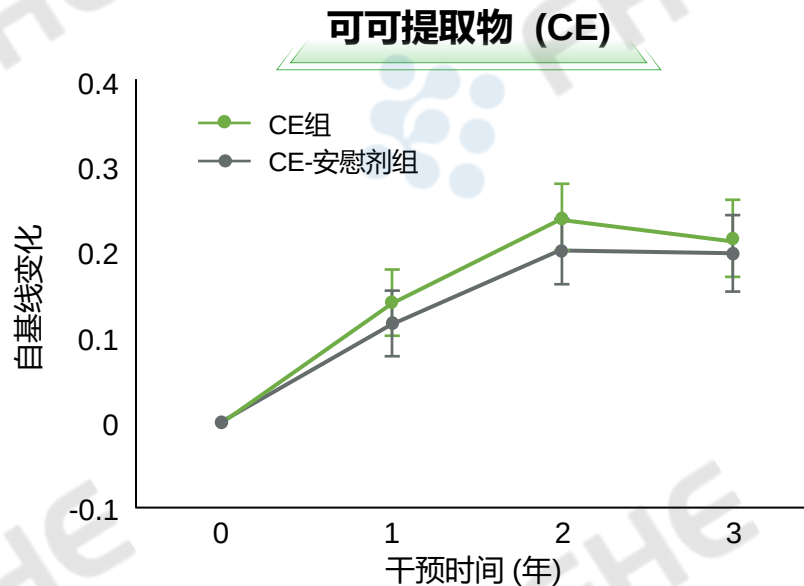


COSMOS-Mind(2022) 研究发现 (一)

3年多多种维生素矿物质干预, 综合认知衰退速度减缓60%

- 相较安慰剂组, 服用多种维生素矿物质后, 综合认知能力**评分显著改善** (平均z分数=0.07, 95%CI: 0.02~0.12; P=0.007)
- 服用多种维生素矿物质3年期间, 认知水平衰退延缓1.8年, 等同于**认知功能下降速度减缓60%**
- CE对综合认知能力无显著影响 (平均z分数=0.03, 95%CI: -0.02,~0.08; P=0.28)

CE和MVM与安慰剂相比, 综合认知评分变化

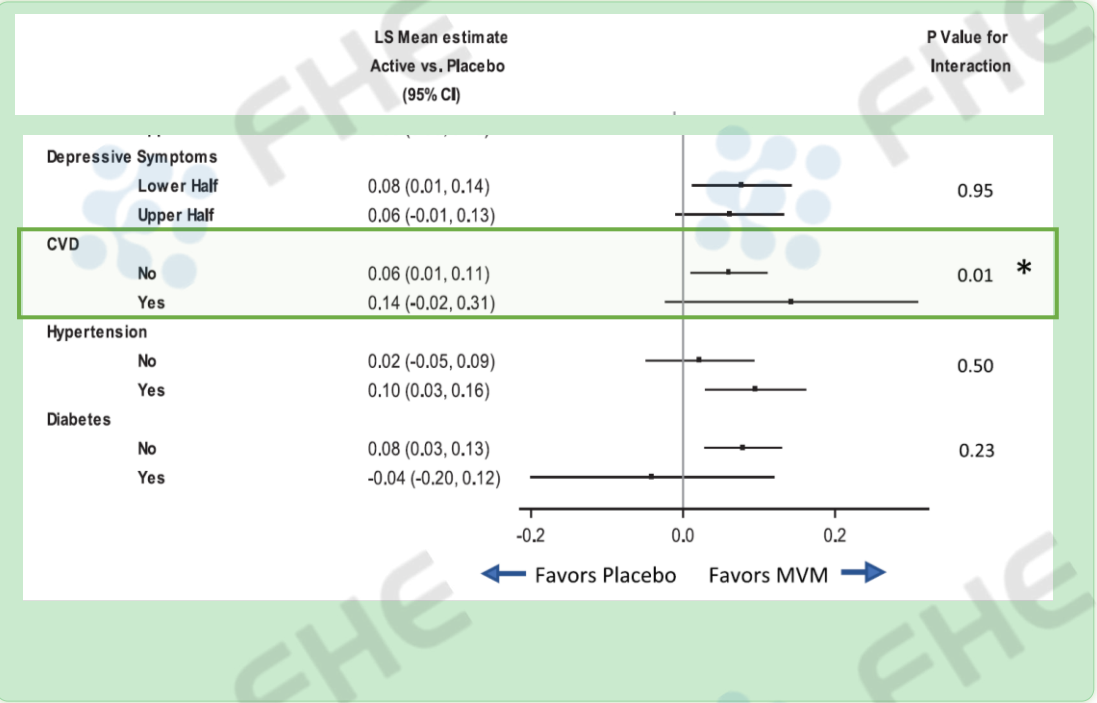


*标绘值为平均标准化 (z) 分数 (相对于基线) 和95%置信区间

COSMOS-Mind(2022) 研究发现 (二)

亚组分析：多种维生素矿物质获益在有心脑血管病史的受试者中更为显著

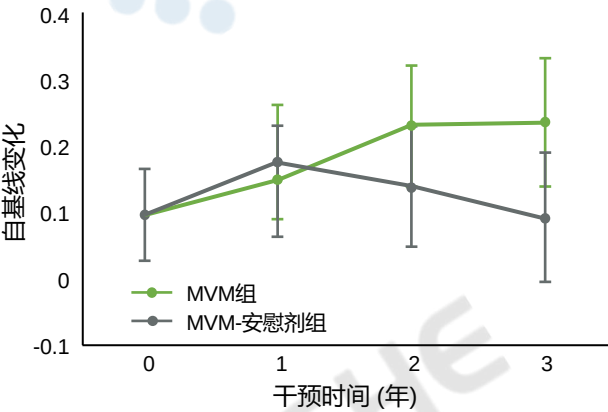
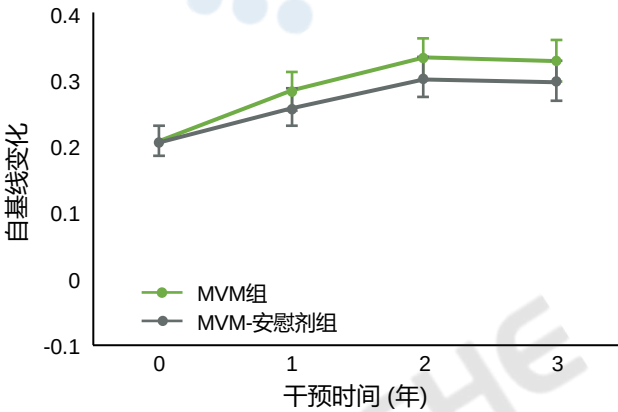
- 多种维生素矿物质获益在有CVD病史的受试者中似乎**更显著**
(无CVD病史: 0.06,95% CI: 0.01~0.11; 有CVD病史:0.14,95% CI:-0.02,~0.31; 交互作用P值=0.01)
- 基线时，无CVD病史受试者的综合认知能力评分优于有CVD病史者 (平均差异=0.22,95% CI: 0.08~0.37;P=0.003)
- 1年后，安慰剂组综合认知能力评分下降，**多种维生素矿物质组则相对改善**



根据有无CVD病史，MVM与安慰剂相比，综合认知评分变化

无CVD病史

有CVD病史



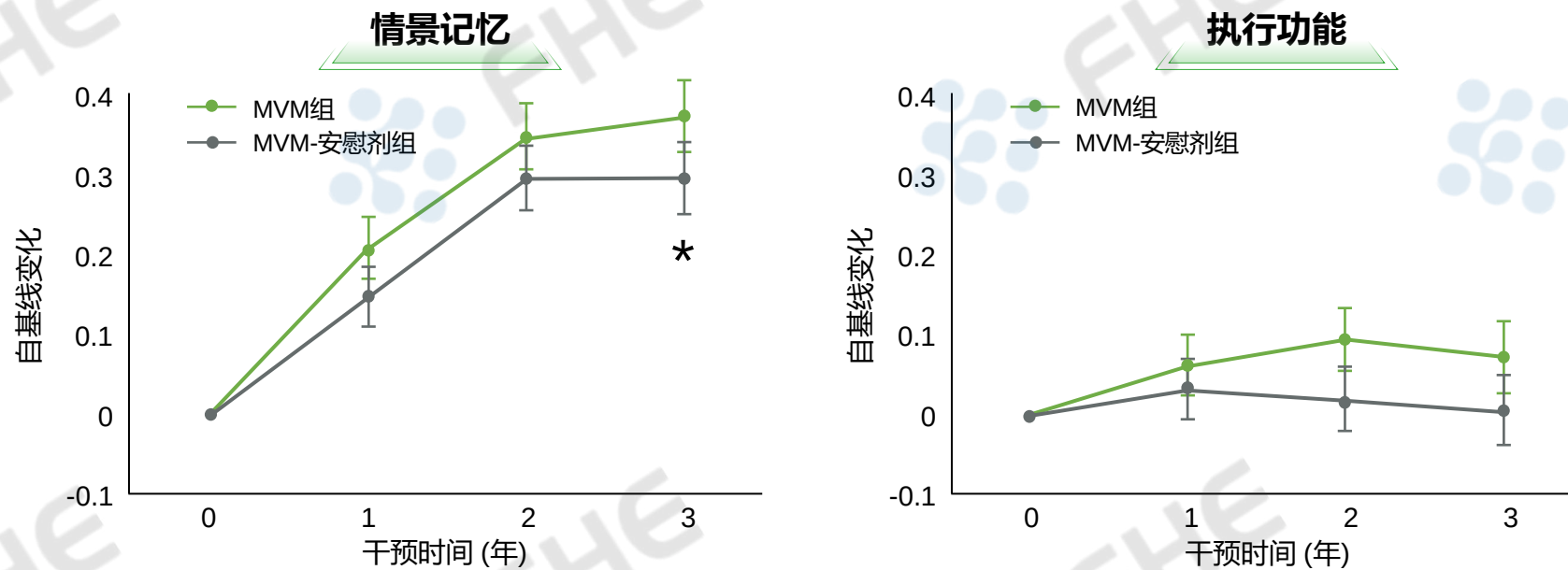
标绘值为平均标准化 (z) 分数和95%置信区间

COSMOS-Mind(2022) 研究发现 (三)

多种维生素矿物质同时显著改善情景记忆和执行功能

- 与安慰剂相比，**多种维生素矿物质能同时显著改善情景记忆和执行功能**
(平均z分数= 0.06, 95% CI: 0.002~0.13; P=0.04; 平均z分数=0.06, 95% CI: 0.01~0.11; P=0.02)

MVM与安慰剂相比，综合情景记忆和综合执行功能评分变化



*标绘值为平均标准化 (z) 分数和95%置信区间

COSMOS-Mind(2022) 研究结论与启示



Cosmos-Mind提供了大样本、长期、随机对照试验的第一个证据，表明**每天使用安全易得且相对低成本的复合维生素矿物质 (MVM) 补充剂**，有可能**改善或保护**老年女性和男性的**认知功能**



这项工作可能最终对改善或保护老年人认知功能的护理标准**具有重要的公共卫生意义**



未来，需要进行更多的试验，在更具代表性的队列研究中**进一步证实这些发现，并探索认知获益的潜在机制**

多种维生素矿物质与认知衰老相关研究2

COSMOS-Web (2023)

另一项采用不同方法的独立、大型、长期、双盲、随机对照研究再次显示：
与安慰剂相比，多种维生素矿物质具有显著获益，可改善老年人记忆力

Original Research Article

Multivitamin Supplementation Improves Memory in Older Adults: A Randomized Clinical Trial

Lok-Kin Yeung¹, Daniel M. Alschuler², Melanie Wall^{2,3}, Heike Luttmann-Gibson^{4,5},
Trisha Copeland⁴, Christiane Hale¹, Richard P. Sloan^{3,6}, Howard D. Sesso^{4,7,8},
JoAnn E. Manson^{4,7}, Adam M. Brickman^{1,9,10}

研究机构 美国哥伦比亚大学陶布阿尔茨海默病和大脑老化研究所，哈佛大学医学院附属布莱根妇女医院

研究材料支持 美国银善存, Haleon

研究经费支持 Mars Edge

Yeung LK, et al. Am J Clin Nutr. 2023 Jul;118(1):273-282.



COSMOS-Web(2023)研究简介

研究目标

- 研究每日补充多种维生素矿物质对老年人记忆的影响

研究设计

- 大型、随机、安慰剂对照研究。
- 3562名老年人每日接受MVM* 或安慰剂治疗
- 每年用一组在线神经心理学测试进行评估 (包括采用对海马功能最敏感和特异的ModRey即时回忆试验) 为期3年

*本研究使用的复合维生素矿物质为美国银善存 (Centrum Silver)

主要终点

- 1年后情景记忆的变化

次要终点

- 1) 3年内情景记忆的变化; 2) 3年内新物体识别和执行功能的神经心理学任务表现的变化

选取来自COSMOS研究的受试者
(N=7494)

2470名受试者拒绝参与
618名受试者未完成基线评估
446名受试者因不充分遵守规则
而被排除在外

随机分组 (N=3960)

服用MVM (N=1962)
1758名受试者纳入ITT队列

服用安慰剂 (N=1998)
1804名受试者纳入ITT队列

86名受试者1年时失访
214名受试者2年时失访
283名受试者3年时失访

81名受试者1年时失访
238名受试者2年时失访
326名受试者3年时失访

1672名受试者
在1年随访时接受评估分析

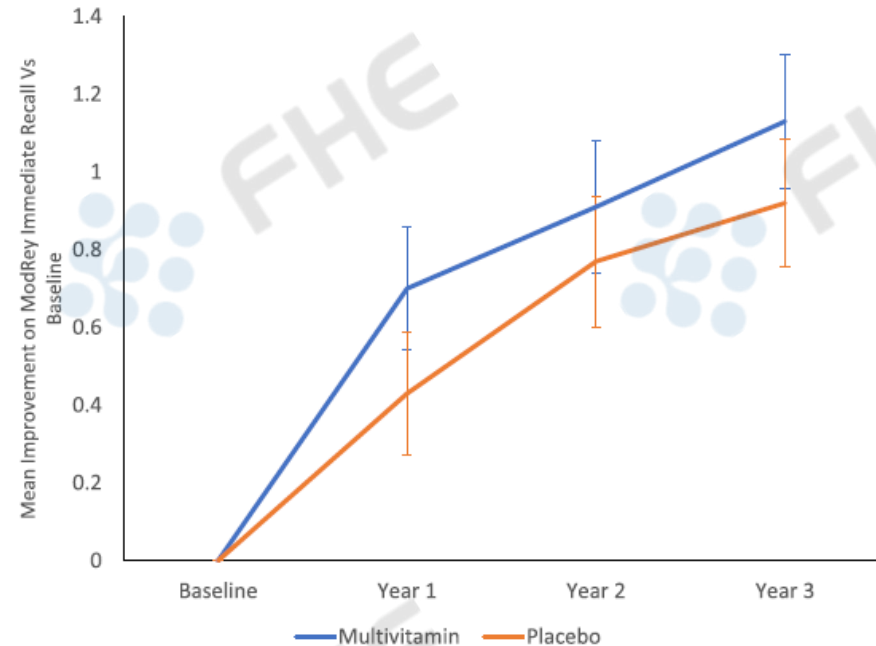
1723名受试者
在1年随访时接受评估分析

COSMOS-Web(2023) 研究发现 (一)

多种维生素矿物质补充1年后相当于提高了3.1年的记忆力

- 研究结果显示：与安慰剂相比，1年后，**每天补充复合维矿的参与者的即时回忆能力显著更佳** ($t(5889)=2.25$, $P = 0.025$), 并且这一改善作用在研究剩余的2年里仍然继续保持 ($t(5889)=2.54$, $P = 0.011$), **改善效果相当于提高了3.1年记忆力**
- 补充MVM对次要结局无显著影响

对Modrey 即时回忆的平均改善变化



COSMOS-Web(2023) 研究发现 (二) 有CVD史的受试者补充多种维生素矿物质后，对即时回忆的改善更显著

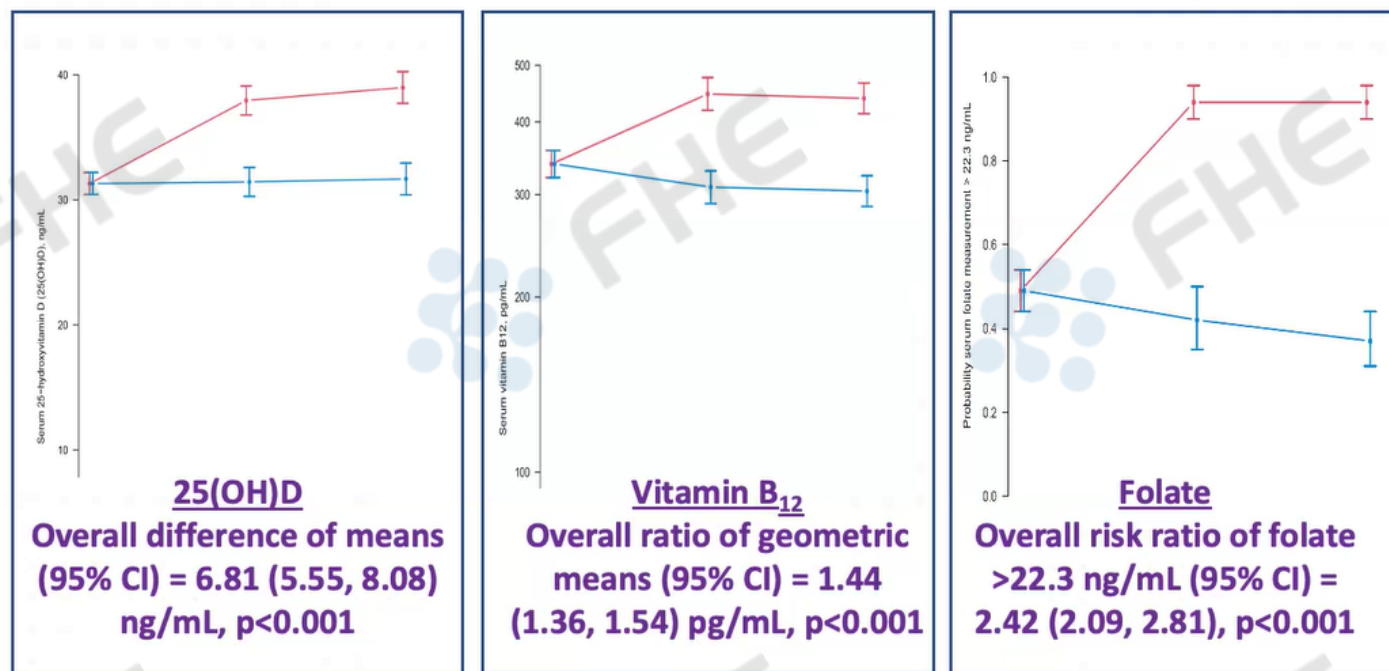
- 与无心血管病史（CVD）的受试者相比，**有CVD史的受试者**在1年随访时，补充复合维生素矿物质**对即时回忆的改善显著高于安慰剂** ($t(5885)=2.60$, $P=0.009$)。
- 有心血管病史的受试者可能从补充MVM中获益更多：
 - CVD患者存在多种维生素和矿物质缺乏
 - 药物-营养素相互作用影响营养状况（如降压药物）

多种维生素矿物质对认知获益的可能机制

- **海马体中的特定受体：**MVM对即时回忆的选择性影响，一种在正常认知衰老中特别容易受到影响的认知操作，提示可能的机制是通过海马体中的微量营养素受体发挥作用
- **维生素营养状况对认知功能的影响：**低维生素状态，包括较低的维生素B12和维生素D状态可能与认知能力下降有关

COSMOS研究测量了一小部分受试者血液中特定的维生素浓度，结果显示，**补充MVM可提高血清25(OH)D、维生素B12和叶酸水平**

血清25(OH)D、维生素B12和叶酸水平与安慰剂组相比增加



COSMOS-Web(2023) 研究结论与启示



补充多种维生素矿物质**有望成为一种安全且具有可及性的方法**，用以维持老年人的认知健康。在COSMOS-Web研究中，该效果**相当于约3.1年的年龄相关记忆力改善**



COSMOS-Web**对COMOS-MIND研究中的发现提供了强有力的再次验证**：在平行和独立的亚队列中，发现多种维生素矿物质对记忆力改善以及在CVD病史受试者中的改善具有类似益处

多种维生素矿物质与认知衰老相关研究3 COSMOS-Clinic (2024) – 最新2024年1月18日发表

第3项大型、长期、双盲、随机、对照试验，再次有力证明了多种维生素矿物质对老年人群的认知获益，该研究侧重于研究认知/记忆衰老

Original Research Article

Effect of multivitamin-mineral supplementation versus placebo on cognitive function: results from the clinic subcohort of the COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS) randomized clinical trial and meta-analysis of 3 cognitive studies within COSMOS

Chirag M Vyas¹✉, JoAnn E Manson^{2,3,4}, Howard D Sesso^{2,3}, Nancy R Cook^{2,3}, Pamela M Rist^{2,3}, Alison Weinberg², M Vinayaga Moorthy², Laura D Baker^{5,6}, Mark A Espeland^{5,7}, Lok-Kin Yeung⁸, Adam M Brickman^{8,9,10}, Olivia I Okereke^{1,3,4}✉

研究机构

研究材料支持

研究经费支持

美国麻省总医院和哈佛医学院

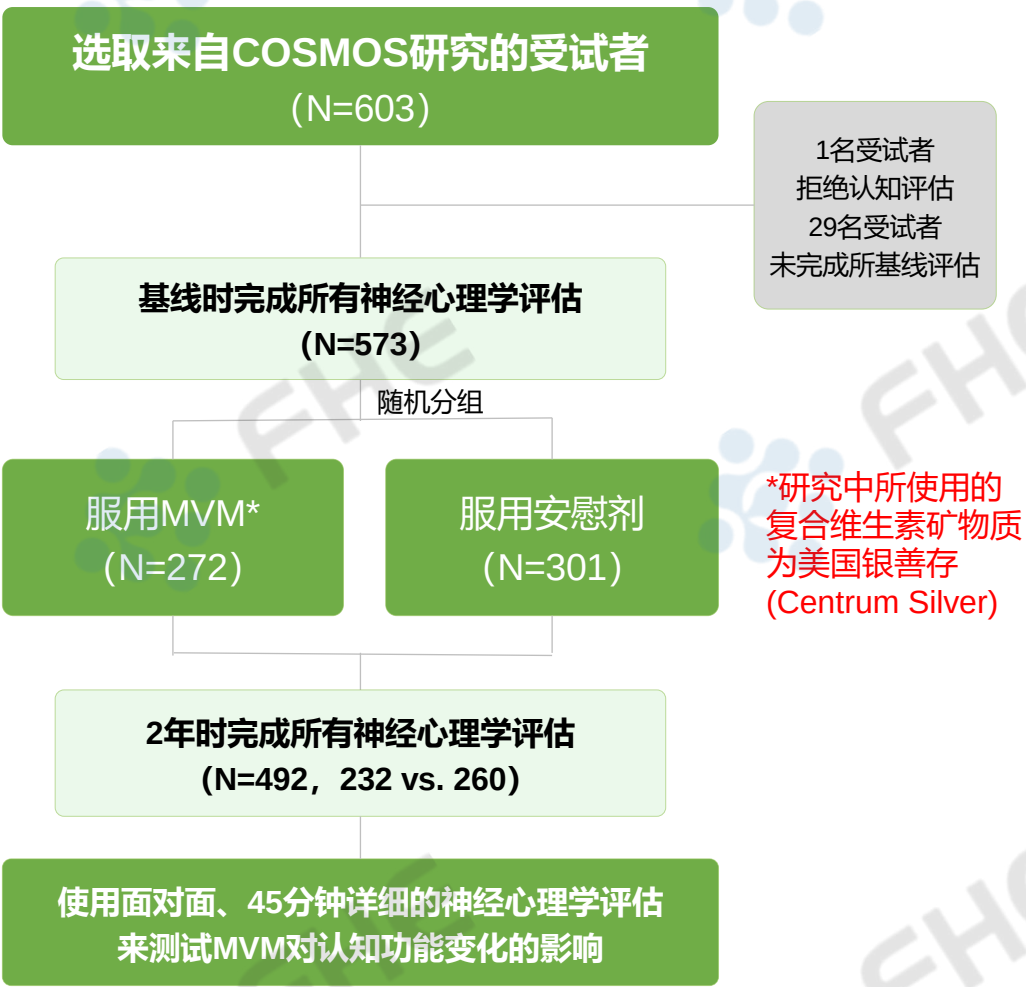
美国银善存，Haleon 提供

美国国立卫生研究院（NIH），Mars Edge



COSMOS-Web(2024) 研究最新进展

补充2年多种维生素矿物质，相当于记忆衰老延缓4.8年

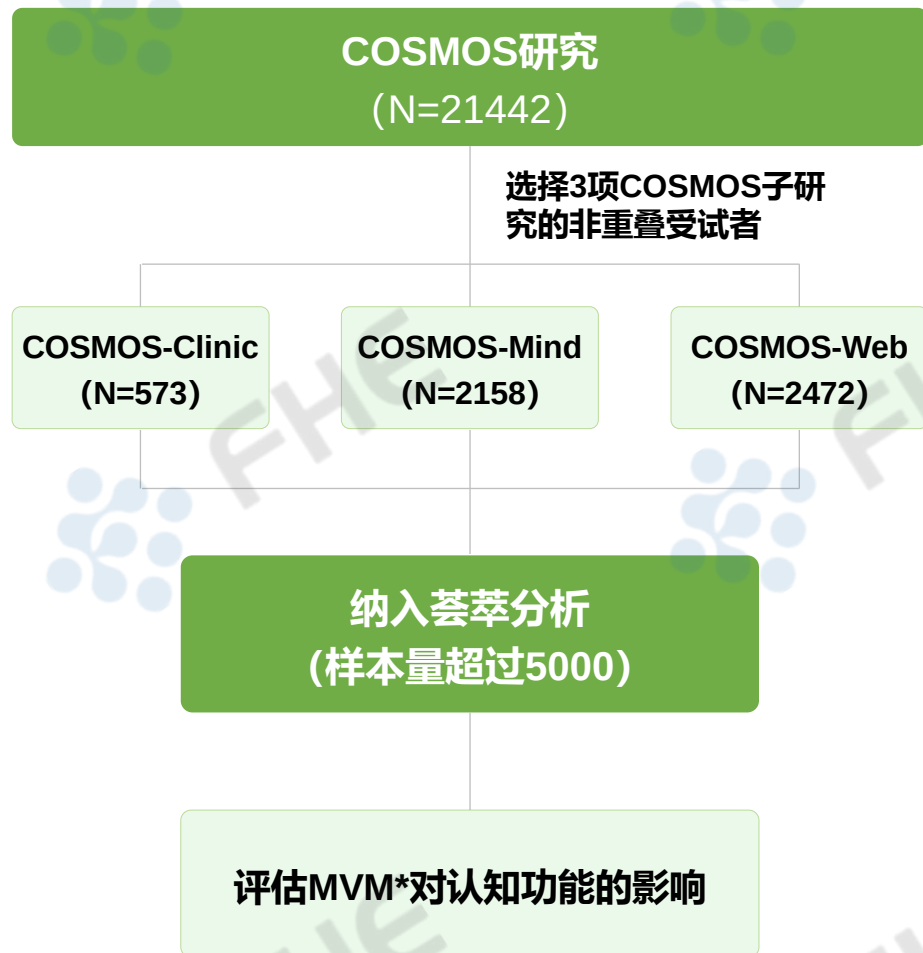


- 研究发现，与安慰剂组相比，补充MVM的受试者在2年内的**整体认知功能得到一定改善**[平均差=0.06 SU(95% CI:-0.003,0.13)]，**情景记忆能力发生显著的更有利的变化**[平均差=0.12 SU(95% CI:0.002,0.23)]
- 进一步分析发现，与对照组相比，补充2年MVM，相当于**情景记忆衰老延缓4.8年**

2年随访中认知功能变化

	MVM组		安慰剂组		调整平均 差, SU (95% CI)
	N	平均值(SE)	N	平均值(SE)	
主要终点：整体认知					
基线	272	0.02(0.03)	301	-0.01(0.03)	
第2年	232	0.19(0.03)	260	0.09(0.03)	0.06 (-0.003,0.13)
次要终点：情景记忆					
基线	272	0.01(0.04)	301	-0.01(0.04)	
第2年	232	0.36(0.04)	260	0.23(0.04)	0.12 (0.002,0.23)

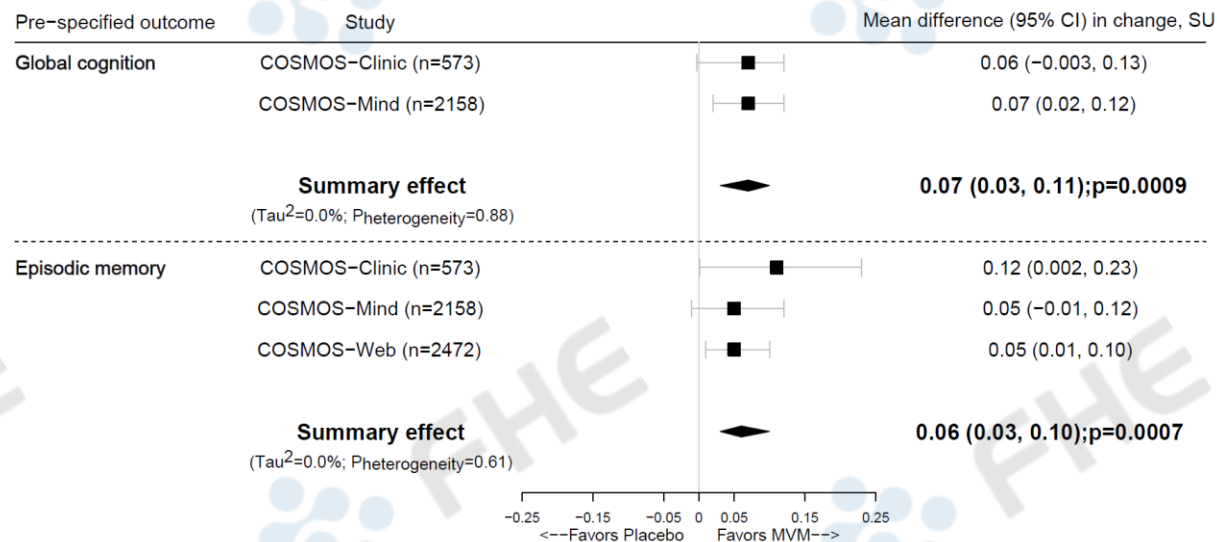
3项COSMOS子研究荟萃分析(2024发表) 补充多种维生素矿物质2-3年里，相当于将认知衰老延缓2年



*研究中所使用的复合维生素矿物质为美国银善存 (Centrum Silver)

- 3项COSMOS研究的荟萃分析，**显示MVM对整体认知和情景记忆的获益具有明确证据：**
 - 与安慰剂组相比，MVM组在整体认知功能方面具有显著的更有利的变化[平均差=0.07 SU(95% CI:0.03,0.11)]; $p=0.0009$]，总体效应不存在异质性 (p -异质性=0.88) 无研究间方差 ($\tau^2=0\%$) ；
 - 情景记忆也具有显著的更有利变化[平均差=0.06 SU(95% CI:0.03,0.10)]; $p=0.0007$] 总体效应不存在异质性 (p -异质性=0.61) 无研究间方差 ($\tau^2=0\%$)
- 每天补充多种维生素矿物质的受试者，在2-3年的时间里对整体认知功能的影响程度相当于将认知衰老延缓2年**

3项研究的荟萃分析结果

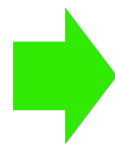


整体认知和情景记忆的临床意义

Global cognition and episodic memory were prespecified as the coprimary cognitive outcomes for this meta-analysis because of their relevance to age-related cognitive decline and ADRD. Global cognition reflects overall ability across multiple cognitive domains; episodic memory declines with aging and is typically the primary cognitive domain affected by AD, the leading cause of dementia [25].

整体认知和情景记忆被预先指定为本荟萃分析的共同主要终点，因为它们与年龄相关的认知衰退和ADRD相关。整体认知反映了跨越多个认知域的综合认知能力；情景记忆随着年龄的增长而下降，通常是阿尔茨海默病影响的主要认知域，也是导致痴呆症的主要原因

ADRD：阿尔茨海默病和相关的痴呆症



- 整体认知和情景记忆均与认知衰退和阿尔茨海默病相关痴呆症有关
- 情景记忆是受阿尔茨海默病影响的主要认知功能
- 情景记忆下降也是痴呆症的主要病因

“整体认知” 和 “情景记忆” 与认知衰老、阿尔茨海默病密切相关，也是脑衰老研究潜在的生物标志物

COSMOS-Mind, Web, Clinic 3项子研究及荟萃分析 研究结论与启示



对3项COSMOS子研究（均为大型、长期、随机、对照研究，后2项为双盲RCT；总样本量>5000）的荟萃分析，**提供了明确证据**，表明每天使用多种维生素矿物质**对老年人的整体认知和记忆均有好处**。对整体认知的影响程度**相当于将认知衰老减少2岁**



作者认为，该结果值得**临床指南委员会考虑推荐日常服用多种维生素矿物质**，用于预防老年人群认知能力下降

多种维生素矿物质与免疫/代谢的研究证据

- Hagen研究 (2023)

多种维生素矿物质与免疫、代谢相关研究 Hagen 研究 (2023)

一项聚焦影响健康状况的指标而非检查疾病相关结果的研究
可能对代谢、免疫健康和潜在地降低衰老病理生理风险具有重要意义

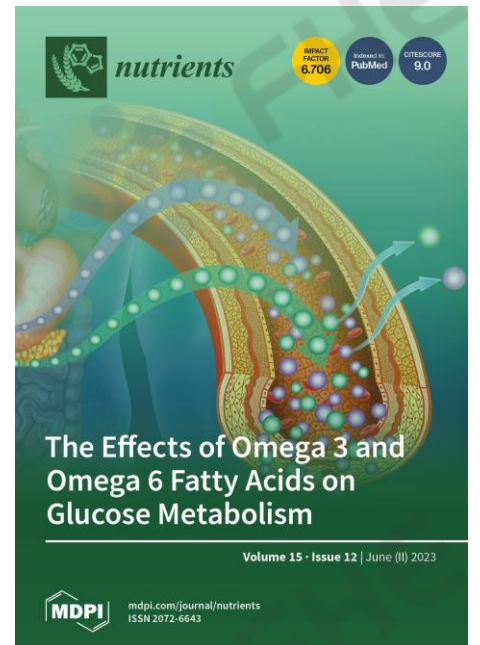
Multivitamin/Multimineral Supplementation Prevents or Reverses Decline in Vitamin Biomarkers and Cellular Energy Metabolism in Healthy Older Men: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

by  Alexander J. Michels ¹  ,  Judy A. Butler ¹ ,  Sandra L. Uesugi ¹ ,  Ken Lee ¹ ,
 Balz B. Frei ^{1,2} ,  Gerd Bohe ^{1,3} ,  Kathy R. Magnusson ^{1,4}  and
 Tory M. Hagen ^{1,2,*} 

研究机构 美国俄勒冈州立大学莱纳斯鲍林研究所

研究材料支持 美国银善存（男士），Haleon

研究经费支持 Pfizer Consumer Healthcare (now Haleon)



Hagen研究简介

研究目标

- 确定每日MVM与安慰剂相比是否能改善血液微量营养素水平，以及营养状况是否影响健康老年男性的代谢能量产生

研究设计

- 双侧、平行、随机、双盲研究
- 每日服用MVM（银善存男性配方）或安慰剂，随机分为2组

主要终点

- 从基线到至少6个月时，MVM或安慰剂组中血液微量营养素生物标志物的变化

次要终点

- 单核细胞中的基础耗氧量（作为细胞代谢的指标）

*研究中所使用的复合维生素矿物质为美国银善存男片



Hagen研究：主要研究发现

健康老年人血液中的维矿浓度

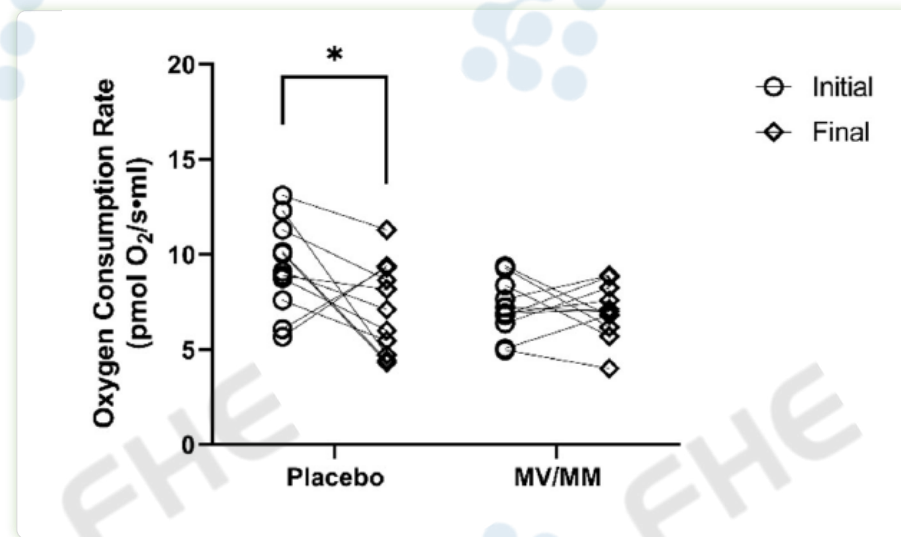
- 补充多种维生素矿物质可改善磷酸吡哆醛、骨化二醇、 α -生育酚和 β -胡萝卜素的血药浓度，安慰剂组普遍表现出血液维生素浓度下降和维生素状态不理想的患病率增加
- 补充多种维生素矿物质不会显著影响血液中的矿物质浓度，例如Ca、Cu、Fe、Mg和Zn等



Michels AJ, et al. Nutrients. 2023 Jun 9;15(12):2691.

细胞耗氧量

- 补充多种维生素矿物质可防止单核细胞O₂消耗率下降 (P=0.89)。在安慰剂组，13名受试者中有10例细胞O₂消耗下降 (P=0.02)
- 基础耗氧率也表现为类似的变化



Hagen研究结论与启示



该研究关注更基本的问题，即多种维生素矿物质如何影响一组无明显并发症的健康老年男性（>65岁）的微量营养素状况



此外，与以前的报告不同，该研究没有检查与疾病相关的结果。相反，**目前的研究聚焦于健康状况的标志物**，即代谢指标（细胞O₂消耗），其改善可能**降低衰老的病理生理学风险**



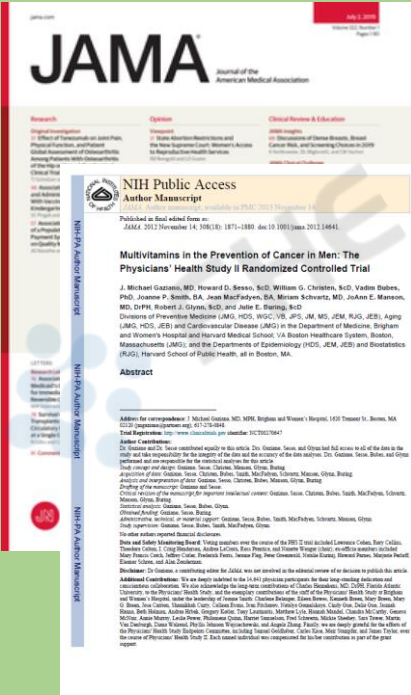
与其他侧重于健康状况其他标志的研究(例如认知健康；血浆同型半胱氨酸水平)相结合，**这些基础工作将有助于阐明多种维生素矿物质补充剂作为一种干预慢性衰老疾病的作用**

多种维生素矿物质与癌症的研究证据

- 美国医师健康研究II (2012)
- 中美林县研究35年随访 (2022)

多种维生素矿物质与癌症相关研究1

医师健康研究II(PHS II) (2012)



研究目的

确定长期补充多种维生素是否能降低男性发生总体和特定部位癌症事件的风险

研究设计

大型、随机、双盲、安慰剂对照、研究
14,641例 ≥50岁的美国男性医生
干预周期 1997.07 – 2011.06, 中位干预随访 11.2 年
每日1片复合维矿 (美国银善存), 400 IU Vit E, 500mg Vit C, 50mg β-胡萝卜素或安慰剂

主要终点

总体癌症事件风险 (不包括非黑色素瘤皮肤癌), 主要心血管事件 (复合终点, 包括非致死性心肌梗死(MI)、非致死性卒中和致死性CVD)

次要终点

前列腺癌、结直肠癌和其他特定部位癌症事件风险、眼科疾病、认知功能

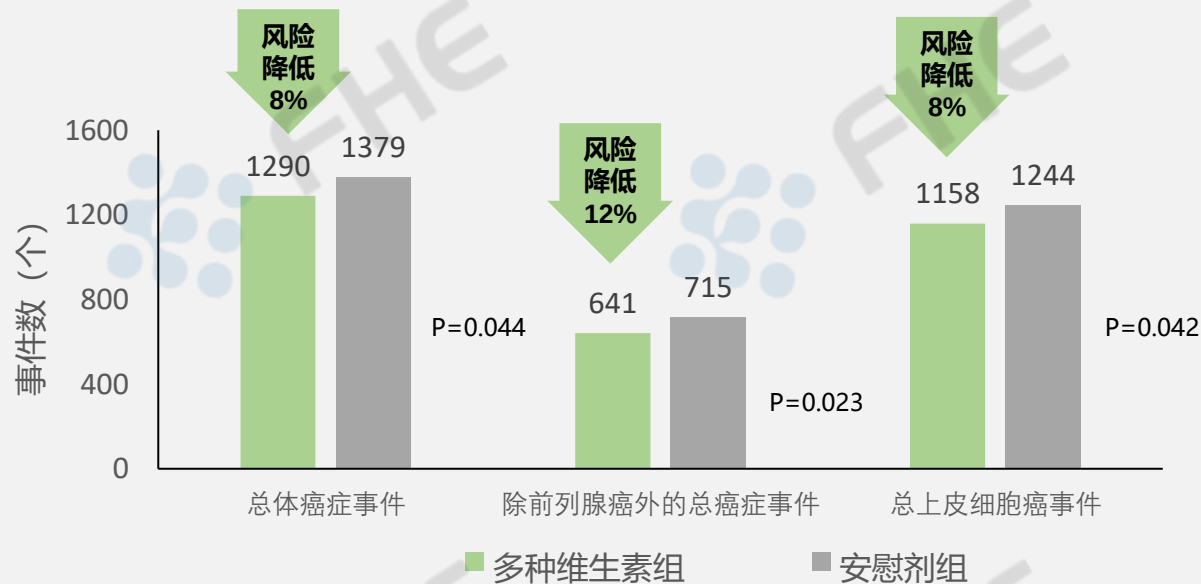
PHS II 研究(2012)结果 (一)

每日服用多种维生素矿物质的男性，总体癌症发病风险降低8%

» 相较安慰剂组，每日服用复合维矿组

- ✓ 总体癌症发病风险**显著** ↓ **8%**
- ✓ 剔除前列腺癌后，总体癌症发生风险**显著** ↓ **12%**
- ✓ 总上皮细胞癌发病风险**显著** ↓ **8%**
- 主要心血管事件组间无显著差异

两组受试者发生不同类型癌症事件的数量



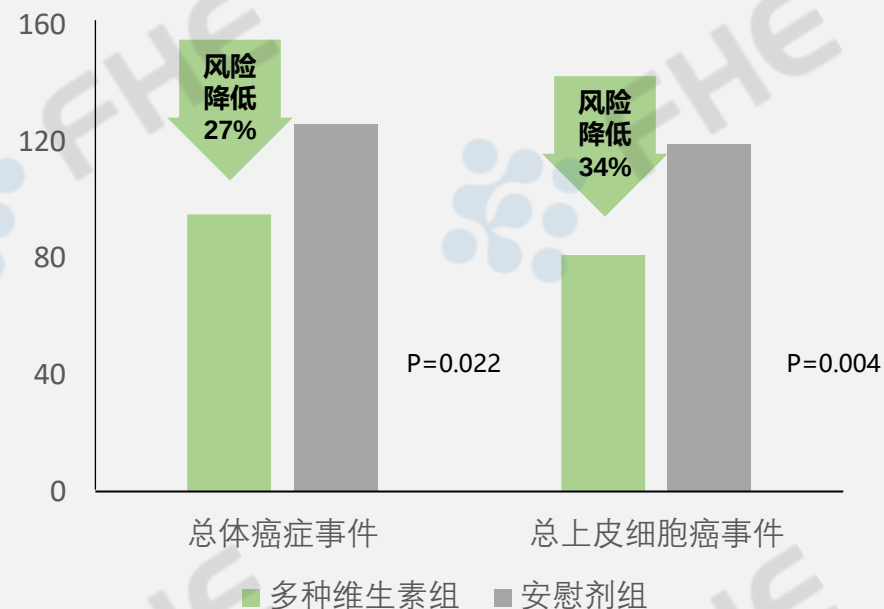
PHS II 研究(2012)结果 (二)

亚组分析：基线癌症史男性服用多种维生素矿物质，总体癌症发生风险降低27%

对入组时有癌症史受试者进行分析，服用复合维矿组

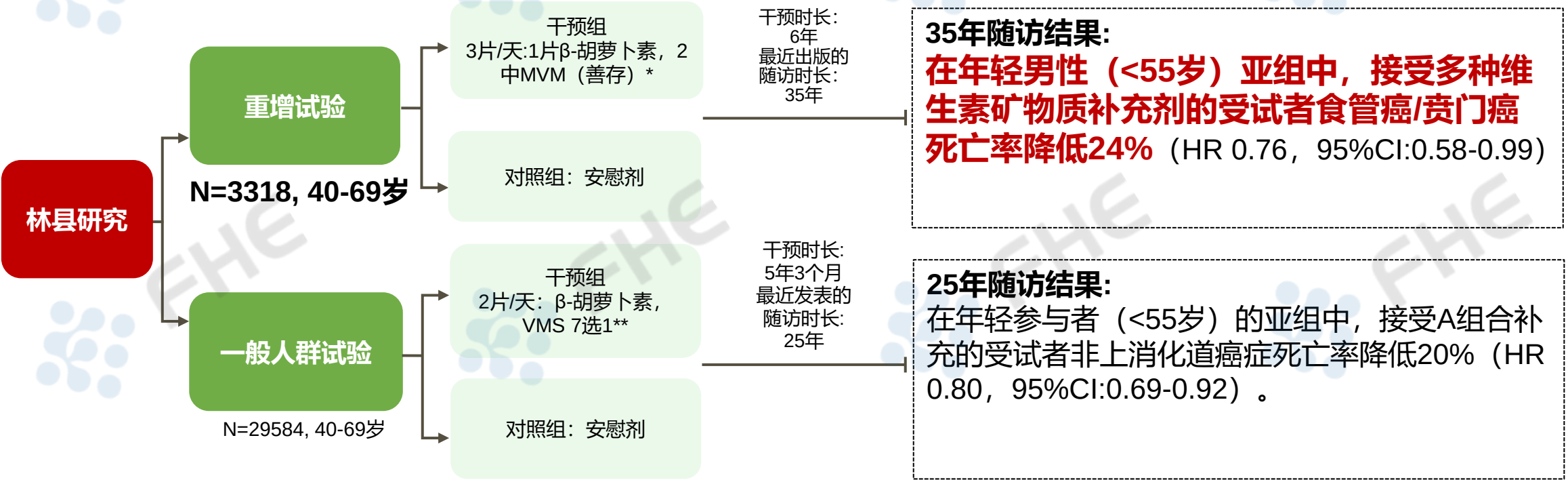
- ✓ 总体癌症风险显著↓ **27%**
- ✓ 总上皮细胞癌风险显著↓ **34%**

基线有癌症史的两组患者
发生不同类型癌症事件的数量



多种维生素矿物质与癌症相关研究2

林县研究35年随访研究进展 (2022发表)



*研究中所使用的MVM为美国善存

**营养素A、B、C、D的四种组合。部分析因设计将干预分为8组:
AB、AC、AD、BC、BD、CD、ABCD和安慰剂
A: 视黄醇+锌, B: 核黄素+烟酸, C: 抗坏血酸+钼, D: β-胡萝卜
素+硒+α-生育酚

**研究启示: 早期 MVM 干预的意义也
可能适用于癌症预防**

1. Wang SM, et al. J Natl Cancer Inst. 2018 Nov 1;110(11):1229-1238.
2. Fan JH, et al. Cancer. 2022 Aug 1;128(15):2939-2948

多种维生素矿物质与癌症相关研究报告3 USPSTF(2022发布于JAMA): 多种维生素矿物质在癌症预防方面有微弱获益, 单一维生素矿物质没有显示出对慢病预防的任何益处



Clinical Review & Education

JAMA | US Preventive Services Task Force | EVIDENCE REPORT
Vitamin and Mineral Supplements for the Primary Prevention
of Cardiovascular Disease and Cancer
Updated Evidence Report and Systematic Review
for the US Preventive Services Task Force

Elizabeth A. O'Connor, PhD, Corinne V. Evans, MPP, Ilya Ilevy, MD, PhD, MBI, Megan C. Rushkin, MPH,
Rachel G. Thomas, MPH, Alisa Martin, MPH, Jennifer S. Liu, MD, MCR

IMPORTANCE Cardiovascular disease and cancer are the 2 leading causes of death in the US, and vitamin and mineral supplementation has been proposed to help prevent these conditions.

OBJECTIVE To review the benefits and harms of vitamin and mineral supplementation in healthy adults to prevent cardiovascular disease and cancer to inform the US Preventive Services Task Force.

DATA SOURCES MEDLINE, PubMed (publisher-supplied records only), Cochrane Library, and Embase (January 2013 to February 1, 2022); prior reviews.

STUDY SELECTION English-language randomized clinical trials (RCTs) of vitamin or mineral use among adults without cardiovascular disease or cancer and with no known vitamin or mineral deficiencies; observational cohort studies examining serious harms.

DATA EXTRACTION AND SYNTHESIS Single extraction, verified by a second reviewer. Quantitative pooling methods appropriate for rare events were used for most analyses.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Mortality, cardiovascular disease events, cancer incidence, serious harms.

RESULTS Eighty-four studies (N=739 803) were included. In pooled analyses, multivitamin use was significantly associated with a lower incidence of any cancer (odds ratio [OR], 0.93 [95% CI, 0.87-0.99]; 4 RCTs [n=48 859]; absolute risk difference [ARD] range among adequately powered trials, -0.2% to -1.2%) and lung cancer (OR, 0.75 [95% CI, 0.58-0.95]; 2 RCTs [n=36 052]; ARD, 0.2%). However, the evidence for multivitamins had important limitations. Beta carotene (with or without vitamin A) was significantly associated with an increased risk of lung cancer (OR, 1.20 [95% CI, 1.01-1.42]; 4 RCTs [n=94 830]; ARD range, -0.1% to 0.6%) and cardiovascular mortality (OR, 1.10 [95% CI, 1.02-1.19]; 5 RCTs [n=94 506]; ARD range, -0.8% to 0.8%). Vitamin D use was not significantly associated with all-cause mortality (OR, 0.96 [95% CI, 0.91-1.02]; 27 RCTs [n=17 082]), cardiovascular disease (eg, composite cardiovascular disease event outcome, OR, 1.00 [95% CI, 0.95-1.05]; 7 RCTs [n=74 925]), or cancer outcomes (eg, any cancer incidence, OR, 0.98 [95% CI, 0.92-1.03]; 19 RCTs [n=86 899]). Vitamin E was not significantly associated with all-cause mortality (OR, 1.02 [95% CI, 0.97-1.07]; 9 RCTs [n=107 772]), cardiovascular disease events (OR, 0.96 [95% CI, 0.90-1.04]; 4 RCTs [n=62 196]), or cancer incidence (OR, 1.02 [95% CI, 0.98-1.08]; 5 RCTs [n=76 777]). Evidence for benefit of other supplements was equivocal, minimal, or absent. Limited evidence suggested some supplements may be associated with higher risk of serious harms (hip fracture [vitamin A], hemorrhagic stroke [vitamin E], and kidney stones [vitamin C, calcium]).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Vitamin and mineral supplementation was associated with little or no benefit in preventing cancer, cardiovascular disease, and death, with the exception of a small benefit for cancer incidence with multivitamin use. Beta carotene was associated with an increased risk of lung cancer and other harmful outcomes in persons at high risk of lung cancer.

JAMA. 2022;327(23):2334-2347. doi:10.1001/jama.2021.15650

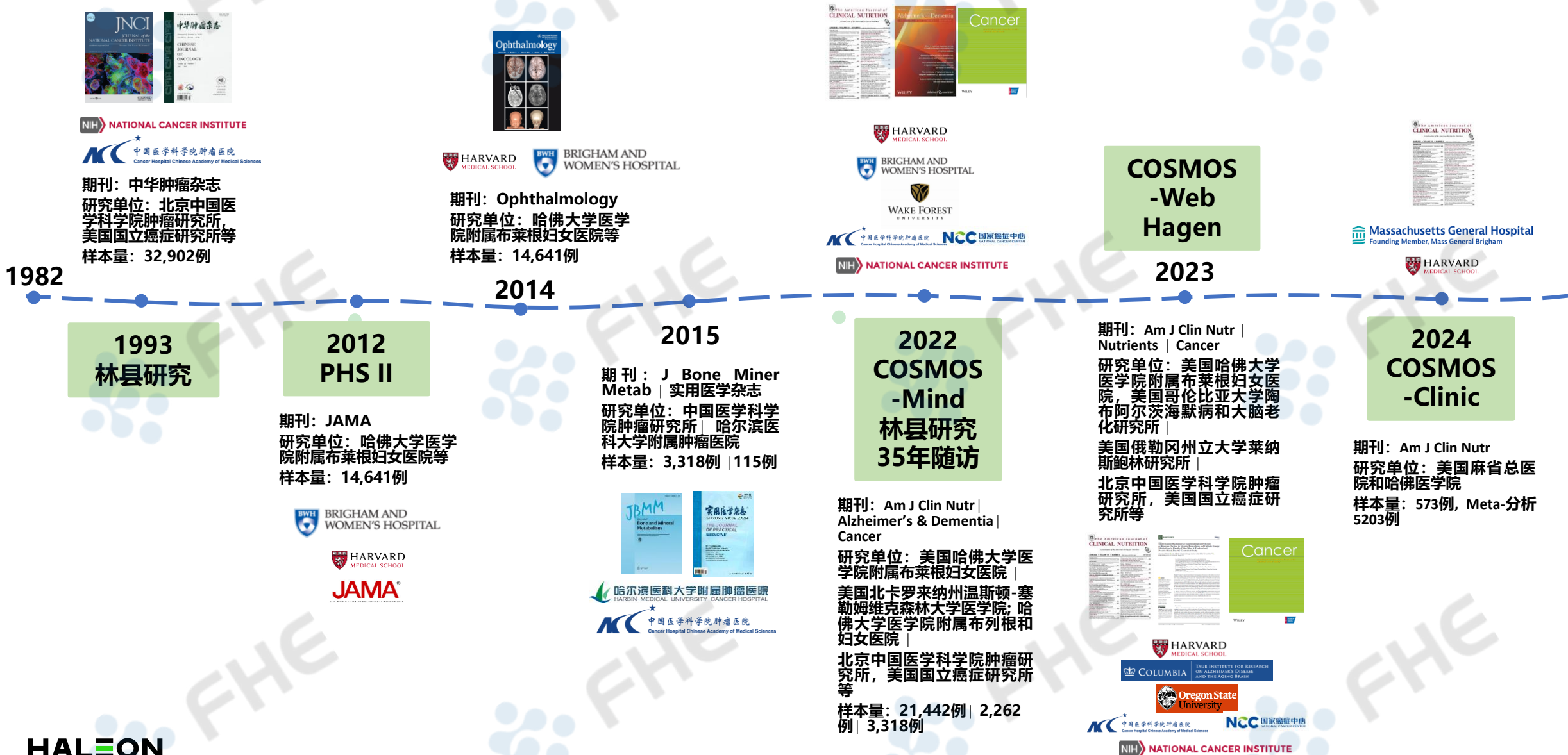
Editorial page 2294
Multimedia
Related article page 2325 and
JAMA Patient Page page 2364
Supplemental content
Related article at
jamainternalscience.com

Author Affiliations: Kaiser Permanente Evidence-based Practice Center, Center for Health Research, Kaiser Permanente, Portland, Oregon (O'Connor, Evans, Ilevy, Rushkin, Thomas, Martin, Liu); Center for Evidence-based Policy, Oregon Health & Science University, Portland (Rushkin).
Corresponding Author: Elizabeth O'Connor, PhD, Kaiser Permanente Evidence-based Practice Center, The Center for Health Research, Kaiser Permanente Northwest, 3820 N Interstate Ave, Portland, OR 97227 (Elizabeth.O'Connor@kpchr.org).

研究背景：在美国，心血管疾病和癌症是导致死亡的两大主要原因。维生素矿物质补充剂被认为是这两种疾病一级预防的手段之一。本报告旨在回顾最新证据，评估维生素矿物质补充对没有维生素矿物质缺乏的健康成年人的风险与获益。报告共纳入 84 项研究 (n=739,803)，分析了四类证据：1) 补充多种维生素矿物质的益处 2) 补充多种维生素矿物质的危害 3) 单一营养素或功能相似维矿组合的益处 4) 单一营养素或功能相似维矿组合的危害。结果显示：

“ 维生素矿物质补充剂在预防癌症、心血管疾病和死亡方面几乎没有益处， **唯一例外的是多种维生素矿物质在癌症预防方面有微弱获益** (OR 0.93 [95%CI, 0.87-0.99]； 4 项 RCT [n=48,859]) ”

多种维生素矿物质循证研究，仍在持续.....



THANK YOU

谢 谢 聆 听