

# 大肠癌患者硒与免疫功能关系的研究

郁宝铭 王 敏 许叔祥 李东华 郑民华

**摘要** 作者将大肠癌患者44例分为治疗组与对照组,观察投药前后血清硒浓度与T淋巴细胞亚群NK、LA K细胞活性的变化,同时测定35例大肠癌及正常组织内硒含量,结果显示大肠癌患者血硒水平( $0.81 \pm 0.14 \mu\text{mol/L}$ )低于正常,补硒后血硒明显升高,与对照组差别显著( $P < 0.01$ )。治疗组的 $\text{CD}_3$ 、 $\text{CD}_4$ 、 $\text{CD}_4/\text{CD}_8$ 及NK、LA K细胞活性投药后有明显升高,与对照组相比差别显著,表明适量补硒能促进人体细胞免疫功能。此外,大肠癌组织的硒含量为 $22.13 \pm 1.76 \mu\text{mol/g}$ ,明显低于周围正常大肠组织的硒含量 $24.30 \pm 1.96 \mu\text{mol/g}$  ( $P < 0.01$ ),提示大肠癌可能与局部低硒以致免疫力降低有关。

**关键词** 结直肠肿瘤 硒 免疫活性

**The relationship between selenium and immunity in large bowel cancer** Yu Bao ming, Wang Min, Li Donghua, et al. Department of Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025

**Abstract** 44 patients with large bowel cancer were randomly divided into two groups, therapeutic and control group. The level of serum selenium, T lymphocyte subsets consisted of  $\text{CD}_3$ ,  $\text{CD}_4$ ,  $\text{CD}_8$ ,  $\text{CD}_4/\text{CD}_8$ , NK and LA K cell activity were measured preoperation and postoperation. Simultaneously selenium content in tumor and normal tissue of the large bowel were measured in 35 cases. Serum selenium level ( $0.81 \pm 0.14 \mu\text{mol/L}$ ) was lowered in patients with large bowel cancer and increased significantly after supplementation in the therapeutic group ( $P < 0.01$ ). It was significantly different from that of the control group ( $P < 0.01$ ).  $\text{CD}_3$ ,  $\text{CD}_4$ ,  $\text{CD}_4/\text{CD}_8$ , NK and LA K cell activity were obviously increased postoperatively in the therapeutic group and significantly different from those of the control group. The results suggest that supplement of Se can promote cell-mediated immunity in humans. In addition, Se can promote cell-mediated immunity in humans. The Se level of  $22.13 \pm 1.76 \mu\text{mol/g}$  in tumor was significantly lower than that of  $24.30 \pm 1.96 \mu\text{mol/g}$  in normal mucosa in case of large bowel cancer ( $P < 0.01$ ). This indicates that there may be a close relationship between low selenium level and the carcinogenesis of the colon and rectum.

**Key words** Colorectal Neoplasms Selenium Immunocompetence

硒是一种人体必需的微量元素, 又是最有希望的肿瘤化学预防药物之一。流行病学资料表明, 地理环境、食物、血硒水平与肿瘤的发病率和死亡率呈负相关<sup>[1,2]</sup>。Willett指出血硒浓度最低组的癌症发生率是最高组的二倍。低硒时人群肿瘤发病的相对危险性增高<sup>[3]</sup>。动物实验显示, 硒可抑制自发性肿瘤<sup>[4-6]</sup>, 但硒抑制肿瘤复发的机理目前尚未阐明。无疑, 通过免疫系统起作用可能是极为重要的一个环节, 而细胞免疫在抗肿瘤免疫中起着重要作用。动物实验已显示硒促进细胞免疫功能, 从而提高对肿瘤的杀伤力<sup>[7,8]</sup>。但在临床上对大肠癌患者进行血

硒和组织硒测定及其与免疫功能关系的研究则鲜有报道。本研究通过血清组织中硒及细胞免疫指标T淋巴细胞亚群( $\text{CD}_3$ 、 $\text{CD}_4$ 、 $\text{CD}_8$ )、人自然杀伤细胞(NK)和淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)活性的测定, 探索硒对人体细胞免疫功能的影响, 以及临床上补充适量硒对大肠癌的治疗作用。

## 资料与方法

1. 研究对象: 随机将1994年3月至1995年1月住院手术大肠癌44例分为治疗组和对照组(详见表1)。对两组各10例分别测定了T淋巴细胞亚群、NK和LAK活性, 各6例测定T淋巴细胞亚群, 各6例测定NK和LAK活性。同时自35例大肠癌手术切除后的标本中取大肠肿瘤

作者单位: 200025 上海第二医科大学附属瑞金医院外科 (郁宝铭、王 敏、李东华、郑民华); 上海南洋放射免疫检测中心(许叔祥)



表1 44例大肠癌患者一般情况

分 组	例数	性别(男/女)	中位年龄(岁)	结肠癌	直肠癌	Dukes 分期			
						A	B	C	D
治疗组	22	15/7	58	7	15	7	7	7	1
对照组	22	12/10	58.5	6	16	9	4	4	5
总 计	44	27/17	58.5	13	31	16	11	11	6

和正常组织测定硒含量。其中男20例,女15例,中位年龄54岁(28~85岁),结肠癌9例,直肠癌26例。按Dukes分期法,A期10例,B期7例,C期13例,D期5例。

2 观察方法:治疗组和对照组的大肠癌患者术前未经化疗,放疗及免疫治疗。患者入院后测定血硒 $CD_3$ 、 $CD_4$ 、 $CD_8$ 、NK和LAK活性各项指标,并于手术前七天给予硒力口服液(100ug/10ml),每日二次,每次20ml,手术后第四天起继续给予服用七天;随后再次测定血硒浓度及上述各项免疫指标,对照组除不给予硒外均同治疗组。

血硒及组织硒测定以及免疫指标测定均由专人负责操作。全部数据由上海第二医科大学数理统计教研室电脑程序SA S软件处理,显著性检验采用配对t及方差检验。

## 结 果

### 一、硒测定

1. 血硒测定:44例大肠癌患者入院后血硒平均值为 $0.81 \pm 0.14 \mu\text{mol/L}$ ,低于正常值 $1.23 \mu\text{mol/L}$ ( $0.95 \sim 1.50 \mu\text{mol/L}$ ),差异非常显著( $P < 0.01$ )。手术前,治疗组与对照组血硒浓度均低于正常值。手术后,对照组仍低于正常,而治疗组升高到正常范围(表2)。血硒水平在大肠癌Dukes分期之间无显著差异(表3)。

表2 治疗前后大肠癌患者血清硒浓度的变化( $\mu\text{mol/L}$ )

分组	例数	血硒浓度( $\bar{x} \pm s_x$ )		P
		手术前	手术后	
治疗组	22	$0.78 \pm 0.15$	$0.97 \pm 0.20$	$< 0.01$
对照组	22	$0.84 \pm 0.13$	$0.83 \pm 0.21$	$> 0.05$
P		$> 0.05$	$< 0.05$	

2 组织硒测定:大肠癌患者癌组织中硒含量 $22.13 \pm 1.76 \mu\text{mol/g}$ ,低于正常大肠粘膜的

$24.30 \pm 1.96 \mu\text{mol/g}$ ,差异非常显著( $P < 0.01$ )。组织硒水平在大肠癌Dukes病理分期之间无显著差异(表4)。

表3 术前血清硒水平与大肠癌Dukes病理分期的关系( $\mu\text{mol/L}$ )

分 组	例数(N)	血清硒( $\bar{x} \pm s_x$ )
A	16	$0.78 \pm 0.14$
B	11	$0.82 \pm 0.10$
C	11	$0.81 \pm 0.17$
D	6	$0.88 \pm 0.17$

表内各组硒值比较:  $P > 0.05$

表4 组织硒水平与大肠癌Dukes病理分期的关系( $\mu\text{mol/L}$ )

分组	例数	癌组织( $\bar{x} \pm s_x$ )	正常大肠粘膜( $\bar{x} \pm s_x$ )
A	10	$22.00 \pm 1.86$	$24.22 \pm 1.72$
B	7	$22.48 \pm 2.70$	$25.44 \pm 3.22$
C	13	$22.21 \pm 1.28$	$23.79 \pm 1.29$
D	5	$21.65 \pm 1.45$	$24.16 \pm 1.49$

表内各组硒值比较  $P > 0.05$

### 二、大肠癌患者细胞免疫功能测定

治疗前后患者T淋巴细胞亚群测定结果,NKC活性测定和LAK细胞活性,对照活性(周围淋巴细胞活性)测定结果分别见表5~7。

## 讨 论

国内外资料一致显示大肠癌患者血硒浓度下降<sup>[9,10]</sup>。与正常人有显著差别。本研究进一步显示治疗组补硒后血硒明显升高,与对照组有显著差别,表明低硒是大肠癌时一个比较突出的现象。虽然它与癌症的因果关系尚无定论,但从流行病学和我们以往的实验研究提示低硒是大肠癌高发的重要因素<sup>[6,11]</sup>。

关于大肠癌组织中硒含量的研究报道不多,结果也不一致。本研究发现大肠癌组织中硒含量明显低于正常大肠组织。一般认为微量元素在局部组织中的浓度至关重要<sup>[12]</sup>,大肠癌的

发生可能与局部硒浓度降低后组织丧失了硒的保护作用而发生癌变有关。目前认为过氧化物自由基在癌的发病机制中起重要作用。硒是谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)的重要成分及活性因子。GSH-PX可以分解过氧化氢和有机超氧化物,清除自由基,并降低由于细胞氧化而引起膜对致癌物质转运的改变。缺硒时该作用减弱。在大肠组织固有层和粘膜下层广泛存在着淋巴细胞,局部缺硒的GSH-PX活性降低,自由基及活性氧在细胞微环境蓄积,严重影响免疫活性细胞的作用,因而局部缺硒的大肠组织易发生癌变。

Brogamer<sup>[12]</sup>测定了110例癌症患者的血硒水平,结果表明血硒浓度可能与肿瘤生物学特性如远处转移,多原发灶,多处复发,生存期

短等相关。本研究中未发现硒水平与大肠癌的浸润深度和扩散范围有关联。

动物实验显示,低硒使小鼠T淋巴细胞对各种有丝分裂原刺激的增殖反应能力显著降低,硒能明显影响T淋巴细胞对有丝分裂原或同种抗原刺激的增殖反应,并增强其应答能力<sup>[7]</sup>。本研究显示,大肠癌病人补硒后细胞免疫指标(CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>)与治疗前或与对照组相比均有明显升高。NK细胞先于T细胞发挥作用,是机体防御肿瘤生长,发展的第一道防线。本研究显示大肠癌患者NK细胞活力降低,治疗组补硒后升高显著。朱明等<sup>[13]</sup>通过研究发现,补硒可提高诱癌荷癌大鼠的NK活性。另实验

表5 治疗前后大肠癌患者外周血T细胞亚群的变化( $\bar{x} \pm s\bar{x}$ )

分 组	正常值	治疗组		P 值	对照组		P 值
		术前	术后		术前	术后	
CD <sub>3</sub>	65	61.13 ± 2.66	61.75 ± 2.41	> 0.05	61.19 ± 2.76	53.81 ± 2.63*	> 0.05
CD <sub>4</sub>	40	31.69 ± 1.98	39.00 ± 2.21	< 0.05	35.25 ± 1.80	30.25 ± 1.95**	< 0.05
CD <sub>8</sub>	30	30.06 ± 3.02	28.50 ± 1.96	> 0.05	28.94 ± 1.60	26.38 ± 1.87	> 0.05
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	20	1.17 ± 0.09	1.43 ± 0.09	< 0.01	1.26 ± 0.08	1.20 ± 0.09	> 0.05

治疗组与对照组比较\* P < 0.05, \*\* P < 0.01

发现缺硒小鼠的NK细胞在体外对肿瘤细胞的破坏能力明显下降;而给大鼠补充硒则能增强NK细胞介导的对肿瘤细胞的破坏<sup>[8]</sup>。硒本身对NK细胞具有激化作用,硒可能通过改变NK细胞膜和靶细胞膜上的某些表面结构或成分,促使更多效应细胞与靶细胞结合,扩大NK的杀伤效应。

表6 治疗前后大肠癌患者外周血NK活性变化的变化(%)

例数	正常值(x)	NK活性( $\bar{x} \pm s\bar{x}$ )		P 值
		术前	术后	
治疗组 16	17.5	10.35 ± 1.58	13.83 ± 1.37	< 0.05
对照组 16	17.5	12.82 ± 1.42	10.09 ± 1.22	> 0.05
P		> 0.05	< 0.05	

表7 治疗前后大肠癌患者LAK及周围淋巴细胞活性的变化( $\bar{x} \pm s\bar{x}$ %)

分组	例数	LAK细胞活性		P 值	周围淋巴细胞活性		P 值	相关活性*		P 值
		术前	术后		术前	术后		术前	术后	
治疗组	16	18.48 ± 2.40	23.39 ± 2.57	> 0.05	11.01 ± 2.01	10.13 ± 1.27	> 0.05	7.31 ± 1.51	13.27 ± 2.27	< 0.05
对照组	16	19.02 ± 2.48	15.10 ± 2.22	> 0.05	9.02 ± 1.36	9.92 ± 1.88	> 0.05	10.06 ± 1.61	5.19 ± 1.05	< 0.05
P 值		> 0.05	< 0.05		> 0.05	> 0.05		> 0.05	< 0.01	

\* 相差活性为LAK活性与周围淋巴细胞活性差值

另外,硒可在体外扩大r-干扰素对人NK细胞毒性的增强作用,也许是硒促使NK活性的又一机制<sup>[14]</sup>。动物实验表明缺硒小鼠的LAK细胞活性明显低于正常小鼠,补充适量硒,可使LAK活性升高<sup>[15]</sup>。本研究发现大肠癌患者补硒

后LAK活性升高,与对照组有明显差别。LAK细胞是由L-2激活的能杀伤NK抵抗性肿瘤细胞的免疫效应细胞。研究发现,硒可增加巨噬细胞产生L-1, L-2并提高淋巴细胞对L-1, L-2的反应。结论提示硒是调节免疫应答的一种介

质,促使各免疫活性细胞的增殖和对肿瘤细胞的作用<sup>[6]</sup>。我们发现硒对未加外源性IL-2的周围淋巴细胞活性无影响,而治疗组补硒后的相对活性较治疗前及对照组均有明显提高,可能硒增加LAK细胞活性,与其影响IL-2的产生及其活性有关。由此可见低血硒是大肠癌发生的高危因素之一,缺硒使T细胞介导的肿瘤特异性免疫和NK与LAK细胞介导的非特异性免疫受抑制。补硒可提高机体细胞免疫,硒可能通过影响体内活性免疫介质(如IL-2等),调节体内各种免疫活性细胞的功能来增强免疫监视机能和提高对肿瘤细胞的杀伤效应,从而在抗肿瘤过程中发挥重要作用。

总之,在大肠癌患者中血硒和免疫功能呈明显降低,补硒后免疫功能随着血硒的上升也有明显提高,显示了硒对机体免疫功能确有意义。因此对大肠癌患者给予补充微量元素硒,将有助发挥机体自身抗癌的能力,是一个合理和有益的辅助治疗。

### 参 考 文 献

1. Clark IC. The epidemiology of selenium and cancer. Fed Proc, 1985, 44:2584
2. Virtano J, Valkeila A, Alfthan, et al. Serum selenium and risk of cancer. Cancer, 1987, 60:145
3. Willet WC, Polk BF, Morris JS, et al. Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. Lancet, 1983, 322:130
4. Nayini JR, Sugies EL, Bayoumy K, et al. Effect of dietary benzylseleno zyanato on azoxymethane induced colon carcinogenesis in male F344 rats. Nutr Cancer, 1991, 15:129
5. Reddy BS, Sugie S, Maruyama H, et al. Chemoprevention of colon carcinogenesis by the synthetic organoselenium compound 1, 4 phenylenobis (methylene) selenocyanate. Cancer Res, 1992, 52:5635
6. 郁宝铭, 吴金, 周锡庚. 硒、钙、锗对大肠癌的阻抑作用. 中华外科杂志, 1995, 33:167
7. Roy M, Kirem idjian-schumacher, W ishe H I, et al. Selenium and immune cell functions: I. effect on lymphocyte-mediated cytotoxicity. Proc Soc Exp Biol Med, 1990, 193:143
8. Koller LD, Exon JH, Talcott PA, et al. Immune responses in rats supplemented with selenium. Clin Exp Immunol, 1986, 63:570
9. Pothier L, Warren WL, Bhargava A, et al. Plasma selenium levels in patients with advanced upper gastro-intestinal cancer. Cancer, 1987, 60:2251
10. Kok FJ, Bruin AM, Hofman A, et al. Is serum selenium a risk factor for cancer in men only. Am J Epidemiol, 1987, 125:12
11. 卿三华, 周锡庚. 血浆和红细胞硒水平与大肠癌的关系. 肿瘤, 1991, 11:210
12. Broghamer JR, Mc Connell KP, Blotcky AL. Relationship between serum selenium levels and patients with carcinoma. Cancer, 1976, 37:1384
13. 朱明, 张月明, 陈君石, 等. 硒对N-甲基苄基亚硝酸(NMB2A)诱发大鼠食道肿瘤及免疫功能的影响. 中华肿瘤杂志, 1992, 14:42
14. 祝念林, 张玲珍, 孙宪涛. 微量元素硒对人天然杀伤细胞毒性(NK)功能的体外影响. 中华微生物学和免疫学杂志, 1989, 9:168
15. 胡先珍, 张友会. 缺硒和补充硒对小鼠肿瘤免疫反应的影响. 中华肿瘤杂志, 1990, 12:328
16. Wang RD, Wang CS, Feng LH, et al. Investigation on the effect of selenium of T lymphocyte proliferation and its mechanism. J Tongji Med Univ, 1992, 12:33

(收稿: 1995-06-20 修回: 1995-09-11)

(本文编辑: 秦学军)

## 全国第三届危重病医学研讨会征文通知

中华医学会外科学会和中华外科杂志编辑部研讨会将于1996年11月初在北京组织召开“全国第三届危重病医学专题研讨会。拟对危重病医学的有关问题进行讨论,届时邀请有关专家进行专题报告。

1. 征文内容: (1)全身性炎症反应综合征(SIRS)与多器官功能不全综合征(MODS)的发生机理与防治的探讨; (2)感染性休克时的血流动力学及组织灌注; (3)急性肺损伤(ALI)及急性呼吸窘迫综合征(ARDS)诊断标准的讨论; (4)机械通气相关性肺伤; (5)机械通气模式的选择与策略; (6)危重病状态下不同通气模式对血流动力学的影响; (7)ICU获得性感染流行病学调查及分析; (8)全身性感染时抗菌素的应用策略; (9)有关炎症介质在感染中作用的实验性研究; (10)全身性感染时组织器官的损伤及器官功能支持。

2. 征文要求: (1)稿件要求科学性强,文字简练,字迹工整未公开发表过; (2)请寄文章全文及1500字以内的摘要,并要求加盖单位公章; (3)征文截止日期为1996年8月31日,以当地邮戳为准,来稿请寄:北京东四西大街42号中华外科杂志编辑部,100710,请注明危重病医学会议设稿; (4)会议征文恕不退稿,请自留底稿。