

硒与癌症流行病学研究现状

启东肝癌研究所 顾公望 李毕澄 综述

摘要 硒与肿瘤的关系为世界所瞩目。相关性研究表明,癌症的发生与硒摄入量呈负相关,然而亦有些肿瘤呈正相关。近来价值较高的前瞻性调查揭示,血清硒水平与癌症发病率亦呈负相关,而美国另有三份报告未见其剂量效应关系。病例对照研究显示癌症患者血硒水平是降低的,以改变硒代谢可能性较小的皮肤癌为模型进行病例对照研究,癌症患者血硒水平亦是降低的,揭示缺硒可能是皮肤癌的原因,而不是其结果。实验流行病学刚起步,已取得了可喜苗头。

关键词 硒 相关性研究 前瞻性调查 病例对照 实验流行病学

纵观 1981~1990 年美国 MEDLINE 数据库,30 种微量元素与恶性肿瘤相关性文章为 7062 篇,其中硒为 421 篇,居碘、钴、铁以后,排列第四位。后 5 年硒与恶性肿瘤文献量为 245 篇,显著高于前 5 年的 176 篇($P < 0.05$),提示硒与恶性肿瘤的研究呈上升趋势。

Lombeck 指出大约有 40 种动物(包括猴)能表现硒反应性疾病。高木和男回顾了硒与人类疾病的关系,发现至少有 22 种疾病可能与低硒有关。Mertz 认为硒今后的研究工作主要是解决“硒—癌”关系。

相关性研究

大量流行病学资料表明,机体内外环境的硒水平与癌症发病率(死亡率)呈负相关。癌症高发区的研究表明,低硒与癌症有关。Schrauzer 等曾研究 27 个国家人群中硒的摄入量,血硒水平与癌症发生率呈负相关。Shamberger 发现美国 5 个州、17 个城市居民的癌死亡率与农作物及血硒的含量呈反比。土壤和动、植物含硒量低的地区,癌症发生率和癌死亡率均高。Schrauzer 等研究指出,乳腺、结肠、直肠、卵巢、前列腺、膀胱、泌尿器官等部位的癌症及白血病的发病率均与低硒环境有关。皮肤癌与肺癌也可能与缺硒有关。加拿大和美国亦有肝癌死亡率与环境中的含硒量呈负相关的报道。美国学者应用 Kubota 等测得的以县为基础的粮硒水平和 1950 年到 1969

年美国各县癌症死亡率资料,并对各县的地区、文明程度、主要人种、重要化学工业及平均年日照水平进行校正。结果表明:与低硒县相比,在中等硒和高硒县,两种性别的癌症发病率均显著降低,其中包括肺癌、结肠癌、直肠癌、膀胱癌、食管癌和胰腺癌。生活在中高硒地区妇女的乳腺癌、卵巢癌和宫颈癌发病率亦较低。然而,粮食含硒量可能与两种性别的肝癌、胃癌发病率呈正相关,也与何杰金氏病、白血病呈正相关^[1]。

Schrauzer 指出日本人饮食习惯的改变(高肉食、高脂肪和高糖食物)造成了硒的摄入减少,从而使乳腺癌发病率增加 4~5 倍。血浆硒小于 $1.2665\mu\text{mol/L}$ ($< 0.1\text{ppm}$) 时,预示乳腺癌危险性增加^[2]。美国和芬兰也有类似报告。Bruguera 等对委内瑞拉 Merida 省 6 个地区的 1350 名健康人群进行了血清硒水平的分析,结果显示高硒地区癌症发病率降低。同时发现土壤硒高于 0.4mg/kg 的地区,癌症总发病率降低。作者认为大量使用硒肥不仅是增加低硒地区居民硒摄入量的有效办法,同时还可降低癌症的发生^[3]。Yu 等随机检测我国 8 个省 24 个地区居民血硒水平,揭示癌症总的标化死亡率与当地人群血硒水平呈负相关($P < 0.01$),呈负相关的肿瘤依次为食管癌、胃癌和肝癌。启东是肝癌高发区,具高发和低发乡之间肝癌发病率相差 4 倍之多。研究这种地理差异可能为肝癌病因研究提供线索。启东

粮食含硒水平与肝癌发病率呈负相关,相关系数玉米为 -0.623 、元麦 -0.631 ($P < 0.01$)。按肝癌发病率高低将全市43个乡分成4个等级,结果肝癌高发区的玉米和元麦硒水平较低发乡明显降低。1972~1981统计资料表明,启东通兴乡肝癌发病率 $47.44/10$ 万高于一河之隔的西宁 $15.44/10$ 万和天汾乡 $17.81/10$ 万。当地元麦含硒水平前者为 $19.9\mu\text{g}/\text{kg}$,后者分别为 $56.4\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 $56.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 。此外,肝癌高低发区的居民血硒水平与肝癌发病率呈负相关($P < 0.001$)^[4]。然而国外有人报道在英格兰西部硒工厂职工中,未发现硒对恶性肿瘤的影响。新西兰营养学家认为,除了克山病之外,硒与人体疾病未见因果关系。Watkinson报告,新西兰人平均饮食硒摄入量为 $56.2\mu\text{g}/\text{d}$,而美国人为 $132.0\mu\text{g}/\text{d}$ 。美国癌症病人血硒含量虽然低于美国健康人,但依然是新西兰健康者的2倍。新西兰虽然也是结肠癌高发国家,但美国和新西兰两国人群血硒水平与结肠癌发病率并不平行。

前瞻性调查

Willett等于1973年收集4480名正常人血清冰冻保存,5年后有111人发生癌症。作者采用配对法测定这111例癌症患者和210名对照组正常人血硒水平,结果前者 $1.6337 \pm 0.0253\mu\text{mol}/\text{L}$ ($0.129 \pm 0.002\mu\text{g}/\text{ml}$)显著低于后者 $1.7224 \pm 0.0253\mu\text{mol}/\text{L}$ ($0.136 \pm 0.002\mu\text{g}/\text{ml}$),尤以胃肠癌和前列腺癌为显著,并指出低血硒者患癌症的危险性为高血硒的2倍。以地理、血脂、血维生素A和E及胡萝卜素等多因素校正未影响上述关系^[5]。Shamberger指出,血清硒小于 $0.57\mu\text{mol}/\text{L}$ 具有相对高的风险性(31倍)^[6]。Jaskiewicz等在南非农村地区研究了食管癌细胞病理学和食物的关系,发现微量元素仅硒与食管癌发生有关,血硒浓度与细胞异常程度有关^[7]。Nomura报道在1971~1975年夏威夷采血贮存的6860日裔男性中,至1987年共有

280名患癌症,他们的血硒含量与肺癌、胃癌、直肠癌无明显关系,但低硒与结肠癌(相对危险性为1.8),膀胱癌(3.1)有关,提示硒的预防作用可能仅限于某些肿瘤。

KOK等于1975~1978年,调查荷兰Zoetermeer的Dutch镇10532名年龄在5岁或以上的居民,并保存其血清标本到1983年底。排除第一年死于肿瘤的不算,共69人死于肿瘤。作者将其与138名到1983年底仍活着的进行配对,结果发现,死于肿瘤的男性40例平均血硒水平为 $1.4779 \pm 0.0507\mu\text{mol}/\text{L}$ ($116.7 \pm 4.0\mu\text{g}/\text{L}$)比对照组 $1.6008 \pm 0.0393\mu\text{mol}/\text{L}$ ($126.4 \pm 3.1\mu\text{g}/\text{L}$)显著降低($P = 0.04$);但女性死于肿瘤与对照组两者血硒浓度相似。男性血硒处于极低水平 $1.2766\mu\text{mol}/\text{L}$ ($< 100.8\mu\text{g}/\text{L}$)时,肿瘤死亡校正危险度为血清水平较高者的两倍多(2.7)。以上资料表明,低硒可增加男性患肿瘤的危险度,但女性不存在^[8]。

芬兰的两次前瞻性研究亦支持硒状态与癌症发病率呈负相关,1972年的血清标本,病人和配对的血硒水平分别为 $0.6459\mu\text{mol}/\text{L}$ 和 $0.6839\mu\text{mol}/\text{L}$ ($51\mu\text{g}/\text{L}$ 和 $54\mu\text{g}/\text{L}$),而1977年收集的第二次标本,血清硒分别为 $0.6839\mu\text{mol}/\text{L}$ 和 $0.7725\mu\text{mol}/\text{L}$ ($54\mu\text{g}/\text{L}$ 和 $61\mu\text{g}/\text{L}$)^[9]。此外,Kmekk等观察1968年至1972年芬兰39268名男女,随访中位数为10年。结果显示男性癌症患者血清硒为 $0.7485\mu\text{mol}/\text{L}$ ($59.1\mu\text{g}/\text{L}$)显著低于男性对照组 $0.7915\mu\text{mol}/\text{L}$ ($62.5\mu\text{g}/\text{L}$),而女性癌症患者和对照组之间差异无显著性。作者认为男性低硒可增加患癌症的危险性^[10]。

Salonen等的一项前瞻性病例对照研究,包括51例癌症病人和性别、年龄、吸烟相配对的对照组。结果发现癌症患者血清硒含量为 $0.6801\mu\text{mol}/\text{L}$ (0.0537ppm)显著低于对照组的 $0.7713\mu\text{mol}/\text{L}$ (0.0609ppm)($P < 0.05$)。血清硒最低组与最高组相比,校正后癌症死亡率相对危险

性为 5.8。血清硒与 α -生育酚两项均最低组与最高组相比,校正后癌症死亡相对危险性为 11.4。

为调查血清营养素与膀胱癌发生的关系, Helzlsouer 对 1974 年华盛顿 25802 人测定了血清硒等,血样保存于 -70°C 。在以后的 12 年内这些人中有 35 例发生膀胱癌。对患者及二个对照组 1974 年的血清浓度比较后发现,患者硒水平显著低于对照组 ($P=0.03$),随血硒水平的下降,危险性呈线性增加 ($P=0.03$)。患者血清维生素 A 及维生素 A 结合蛋白, β -胡萝卜素与对照组无显著差异。这些结果支持硒能预防膀胱癌。然而并非所有前瞻性资料均显示血硒与癌症有关。美国的三项前瞻性调查未发现血清硒水平与癌症发病率呈剂量-效应关系。最近有人报告芬兰采血的 1110 名男性随访 9 年后,发现 109 例癌症患者血清硒含量为 $0.6826 \pm 0.0190 \mu\text{mol/L}$ ($53.9 \pm 1.5 \mu\text{g/L}$) 略低于对照组的 $0.7036 \pm 0.0063 \mu\text{mol/L}$ ($55.3 \pm 0.5 \mu\text{g/L}$),但差别不显著。

病例对照

近来癌症患者血(发)硒和肿瘤组织与非肿瘤组织病例对照报道较多。

Combs 综合 24 个各种癌症病例对照研究,显示大多数癌症病例组血硒含量低于对照组^[1]。在委内瑞拉研究表明,肺癌、胃癌、肝癌及所有肿瘤血清硒含量分别为 $0.5319 \pm 0.0253 \mu\text{mol/L}$ ($42 \pm 2 \mu\text{g/L}$)、 $0.5572 \pm 0.0253 \mu\text{mol/L}$ ($44 \pm 2 \mu\text{g/L}$)、 $0.5066 \pm 0.0127 \mu\text{mol/L}$ ($40 \pm 1 \mu\text{g/L}$) 和 $0.5446 \pm 0.0253 \mu\text{mol/L}$ ($43 \pm 2 \mu\text{g/L}$) 均低于健康对照组的 $0.8105 \pm 0.1520 \mu\text{mol/L}$ ($64 \pm 12 \mu\text{g/L}$),作者认为,除了其他因素之外,血清硒在人类癌症的病因中起着重要作用^[3]。有人用皮肤癌为模型进行病例对照,由于皮肤癌改变硒代谢的可能性极小,而且诊断方便,因此选择此作为研究。他们检测了 192 例的皮肤癌和 60 名健

康对照血浆硒水平,经校正年龄、性别、日光对皮肤损害及血浆维生素 A 和胡萝卜素后,血浆硒最低组 $1.0638 \mu\text{mol/L}$ 和最高组 $2.7989 \mu\text{mol/L}$ 的逻辑计算差异值,鳞状上皮癌患者为 3.03 ($P < 0.05$),基底细胞癌患者为 3.91 ($P < 0.05$);按血浆维生素 A 和胡萝卜素总量将病人和对照组分类,发现这两种营养物质均低的人中,血浆硒值低者,患皮肤癌的危险性更高^[2]。Glattre 等发现甲状腺癌患者血清硒显著降低^[11]。然而有些报道显示癌症患者硒水平并不降低。Peleg 等对佐治亚州 130 例癌症患者对照研究中未发现两组血硒存在差异。Basu 等对 30 例乳腺癌伴远处转移,29 例良性乳腺疾病和 30 名健康人,测定了血清维生素 A 及其转运蛋白(前白蛋白和维生素 A 结合蛋白), β -胡萝卜素,维生素 E 和硒浓度。乳腺癌患者每项参数平均值均较健康人低,然而健康人与患者只有维生素 A 结合蛋白差异显著 ($P < 0.05$)^[12]。

Gerhardsson 等在二项研究中指出,冶炼工人同时暴露于硒和致癌物的空气中,硒对冶炼工人的肺有保护作用。作者对 76 例死亡的冶铜工人的肺组织硒、镉、砷、镉、铬、钴、铜和铅的浓度与 15 例农民及 10 例城市居民进行比较,结果肺癌工人肺组织中含硒量 (71mg/kg 湿重) 显著低于农民组 (110mg/kg) 城市居民组 (136mg/kg) 和这些工人其它死因者 (158mg/kg)。以金属和硒之间商数比较,高商表明硒的保护作用低,反之则硒的保护作用大。28 例肺癌与其它冶炼工人和对照组比较,肺癌病人肺组织的镉、砷、镉、铜、铅、铬、钴与硒的商数中位值均高,前五种元素与硒之间商有明显差异 (P 均 < 0.05)。按照这些金属对抗相应硒浓度的致癌能力,对每一个体不同肺金属浓度进行加权 ($\text{铬} \times 4 + \text{砷} \times 3 + \text{镉} \times 2 + \text{铜} \times 1 + \text{钴} \times 1 + \text{镉} \times 1 + \text{铅} \times 1$),按此计算,硒的保护作用是很明显的^[13]。作者在另一个报告中指出,冶炼工人患肺癌者硒水平低于其它

冶炼工人和对照组,有两例硒值最低是患肺癌的工人。在7例肺癌中,观察到了3例在工作中尽管大量地和持续地暴露于硒,但他们肺组织中硒浓度很低,另外2名肺癌工人也同样暴露于大量硒的环境中,镉在肺癌组织中较高^[14]。

实验流行病学

Shrauzer 认为如果美国膳食中硒水平增加一倍,居民癌症死亡率可能显著降低。硒在人体内的含量与它在自然界(土壤、水、食物、空气)的丰度密切相关。土壤中硒一般在 0.1~3.0mg/kg 之间,如不足 0.05mg/kg,就可能出现缺乏症。为此,新西兰政府批准了低硒牧场使用亚硒酸钠颗粒施田,单施或与肥料混合施用,1公顷不超过 10克硒,结果取得了预期效果,而无严重问题^[1]。丹麦采用土地喷硒的方法。中国启东市采用向农作物叶子喷雾法,每亩施亚硒酸钠 1克,可使玉米和元麦硒水平提高 6倍。硒化合物有多种,包括亚硒酸钠、硒胱氨酸、硒蛋氨酸、硒酵母等。Schwarz 早年工作证明,不同的硒化合物不仅生理活性,而且毒性都有很大的差异^[1]。Waschulewski 等通过实验表明,硒蛋氨酸不是理想的补硒制剂。Vinson 等研究表明,无机硒(亚硒酸钠)的毒性比天然硒(硒酵母)的大 2.94

倍。Lombeck 等每天给低硒儿童服硒酵母 0.56克(相当于硒 45μg),共 120天,8天后,血硒水平明显升高,4周后达正常。人服固体亚硒酸盐 1mg 时,其吸收率为 20%~40%,如将此量溶于水,则吸收率高达 90%~95%。中国启东自 1982年起进行补硒预防肝病的试验,结果表明补硒可降低人、鸭肝炎和肝癌的发病率。

主要参考文献

- 1 Combs GF *et al.* Nutr Rev, 1985; 43(11):325
- 2 Schrauzer GN. Munch Med Wschr, 1985; 127:731
- 3 Burguera JL *et al.* J Trace Elem Electrolytes Health Dis, 1990; 4(2):73
- 4 Yu SY *et al.* Biological Trace Elem Res, 1985; 7:22
- 5 Willet WC *et al.* Lancet, 1983; 2(8342):13
- 6 Shamberger RJ. Nutr Res, 1985;154:19
- 7 Jaskiewicz K *et al.* Anticancer Res, 1989; 125:12
- 8 Kok FJ *et al.* Am J Epidemiol, 1987; 125:12
- 9 Levander OA. Ann Rev Nutr, 1987;7:234
- 10 Knekt P *et al.* J Natl Cancer Inst, 1990; 82(10):864
- 11 Glattre E *et al.* Int J Epidemiol, 1989;18(1):45
- 12 Basu TK *et al.* J Am Coll Nutr, 1989;8(6):45
- 13 Gerhardsson L *et al.* Br J Ind Med, 1985; 42(9):617
- 14 Gerhardsson L *et al.* Acta Pharmacol Toxicol Copenth, 1986;59(7):256

(上接 113 页)

主要参考文献

- 1 Eyre DR *et al.* Rheumatol J, 1987; 14:25
- 2 Miller EJ. Mol Cell Biol, 1976; 13(3):165-192
- 3 Miller EJ *et al.* Methods Enzymol, 1982; 82A:33
- 4 Jackson DS *et al.* J Biophys Biochem Cytol, 1960;7:37
- 5 Miller EJ *et al.* Fed Proc,1974; 33(5):1197
- 6 Robsins SP *et al.* FEBS Lett. 1974;38:334
- 7 莫东旭等. 西安医学院学报副刊,1983;2:117
- 8 许援朝等. 中国地方病学杂志,1988;7(3):152
- 9 Spencer HC *et al.* J Biol Chem, 1973;120(1):257
- 10 Brown RG *et al.* Comp Biochem Physiol,1982;72A:383
- 11 Sweeny PR *et al.* Am J Pathol, 1972;68:479
- 12 Stinson RH. Biochem Biophys Acta, 1975;400:25
- 13 Brown RG. Am J Pathol, 1981;103(2):201
- 14 邹黎明等. 中国地方病学杂志,1985;4:242
- 15 Ploetz P *et al.* Selenium in Biology and Medicine, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg;1989
- 16 Brown PR *et al.* J Nutr, 1967;91:99