

- oxide[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20:1209-1215.
- [24] Immenschuh S, Hinke V, Ohlmann A, et al. Transcriptional activation of the haem oxygenase-1 gene by cGMP via a cAMP response element/activator protein-1 element in primary cultures of rat hepatocytes[J]. *Biochem J*, 1998, 334:141-146.
- [25] Datta PK, Lianos EA. Nitric oxide induces heme oxygenase-1 gene expression in mesangial cell[J]. *Kidney Int*, 1999 May, 55(5):1734-1739.
- [26] Chen K, Maines MD. Nitric oxide induces heme oxygenase-1 via mitogen-activated protein kinases ERK and P38[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2000 May, 46(3):609-617.
- [27] Panahian N, Maines MD. Site of injury-directed induction of heme oxygenase-1 and -2 in experimental spinal cord injury: differential functions in neuronal defense mechanisms[J]? *J Neurochem*, 2001 Jan, 76(2):539-554.
- [28] Hara E, Takahashi K, Takeda K, et al. Induction of heme oxygenase-1 as a response in sensing the signals evoked by distinct nitric oxide donors[J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58:227-236.
- [29] Motterlini R, Foresti R, Bassi R, et al. Endothelial heme oxygenase-1 induction by hypoxia. Modulation by inducible nitric-oxide synthase and nitrothiols[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275:13613-13620.
- [30] Maines MD, Ewing JF, Huang TJ, et al. Nuclear localization of biliverdin reductase in the rat kidney: response to nephrotoxins that induce heme oxygenase-1[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001 Mar, 296(3):1091-1097.
- [31] Maines MD. The heme oxygenase system and its functions in the brain[J]. *Cell Mol Biol*, 2000 May, 46(3):573-585.

(收稿日期:2002-03-18;修回日期:2002-07-29)

文章编号:1006-3617(2003)03-0242-04

中图分类号:R730.231

文献标识码:A

【综述】

## 硒及其化合物防癌抗癌机制新进展

黄海花 综述; 苏敏 审校

### Advances in the Study on Selenium and its Chemoprevention and Mechanisms of Anticarcinogenic Effect

HUANG Hai-hua, SU Ming (Medical college of Shantou University, Guangdong, 515031, China)

关键词: 硒; 肿瘤; 抗癌作用

Key Words: selenium; neoplasm; carcinoma prevention

硒具有三个方面的特性: 是人和哺乳动物必需的微量元素; 存在于 13 种以上酶中; 作为第 21 种氨基酸的硒代半胱氨酸, 可以 UGA 作为密码子共翻译入蛋白质中。大量的研究资料表明硒具有广泛的生物学作用, 在超营养水平时, 其具有阻止多种肿瘤发生发展的作用(化学预防/抗癌作用), 这种作用已被大量的流行病学调查、实验研究和临床干预试验所证实。但事物总有两面性, 如大量和长时间摄入硒化合物则会引起中毒反应。为更好的利用硒, 必须了解其作用机制, 因此本文着重就硒的防癌抑癌作用及其机制进行总结。

#### 1 硒在防癌抑癌方面的研究资料

1.1 流行病学调查方面 众多的流行病学调查均提示硒具有预防人类多种肿瘤的作用<sup>[1]</sup>。于树玉等对我国八省 24 个地区人群血硒水平进行调查, 发现血硒水平与总癌症死亡率呈负相关, 高、中硒地区胃癌、食道癌、肝癌的发病率明显低于低硒地区<sup>[2]</sup>。Schrauzer 对 27 个国家和地区的膳食中摄入量进行研究, 发现包括前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、白血病和肠癌在内的多种癌症的死亡率与硒的摄入量呈负相关<sup>[3]</sup>。另外还有许多低血硒与患癌风险性呈负相关的报道<sup>[4]</sup>。但并非所有硒与癌症关系的流行病学调查结果都一致, 也有发现硒与癌症发生没

有多大关系的报道<sup>[5]</sup>, 这可能与病例的选择, 干扰因素(如其他抗氧化剂如维生素 E、胡萝卜素等)的排除等有关。

1.2 实验室资料 体外培养的癌细胞系和肿瘤动物模型是研究硒抗癌作用的重要方法, 两者均可人为的进行实验条件的控制, 并去除各种干扰, 从而得出较为准确的结果。大量的体外和体内实验证实硒具有明显的防癌抗癌作用。体外细胞培养研究表明, 药理或毒性剂量的有机硒或无机硒对一些肿瘤细胞系的生长有抑制作用, 并呈剂量依赖关系, 如肝癌细胞系(H22)<sup>[6]</sup>、人白血病细胞系(HL-60)<sup>[7]</sup>。另外在动物实验中发现, 硒不但能抑制化学致癌物和病毒诱发肿瘤的发生, 而且在自发性和移植性肿瘤模型中, 硒也有抑制肿瘤发生和生长的作用。一般在动物饲料或饮水中加硒或给动物注射硒, 硒的抑癌作用与硒的化学形式、给硒的剂量和给硒的途径有关, 实验发现, 必需在饲料或饮水中预先加硒或与致癌剂同时给, 才能发挥硒的抑癌作用, 因为硒仅在肿瘤发生的启动期或启动后期发挥抑癌作用。Ip 等发现亚硒酸钠和 1,4-phenylene-bis(methylene)selenocyanate(p-XSC)能抑制 DMBA 诱导的小鼠的乳腺癌, 浓度为 15 ppm( $15 \times 10^{-4} \%$ ) p-XSC 预先两周给药, 肿瘤发生率为 24%, 在给 DMBA 后一周再给相同浓度的 p-XSC, 则肿瘤的发生率为 48%, 浓度为 3 ppm( $3 \times 10^{-4} \%$ ) 亚硒酸钠预先给药, 肿瘤的发生率为 68%, 而在给 DMBA 后一周再给相同浓度的亚硒酸钠, 肿瘤的发生率为 52%, 对照组肿瘤的发生率为 88%, 这说明两种硒化合物在肿瘤启动期和启动后期均有抑制肿瘤发生的

作者单位: 汕头大学医学院病理教研室, 广东 汕头 515031

作用,亚硒酸钠在肿瘤发生的启动后期比启动早期有效,而 p-XSC 则相反,说明两者的机制可能不同<sup>[8]</sup>。

1.3 人群干预试验研究 启东县是我国肝癌的高发区,对 226 名携带 HBV 的志愿者进行补硒实验,将他们随机分为两组,一组给 200  $\mu\text{g}/\text{d}$  的硒酵母,另一组给安慰剂,4 年后,给硒组未发现肝癌患者,而对照组有 7 人患上肝癌<sup>[9]</sup>。1996 年,Clark 等发现,在人群中补充硒酵母能降低肿瘤的总发病率和死亡率将近 50%。在该试验中,作者进行双盲、随机和安慰剂对照试验,对包括 1 312 名有皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌手术史的病人在内的人群进行补硒,每人每天给 200  $\mu\text{g}$  Se 或安慰剂,每年对 8 271 人进行随访,共进行 4.5 年,发现补充硒酵母的人发生和死于肺癌、肠癌或前列腺癌的明显减少<sup>[10]</sup>。王明荣(1995)用含硒盐[含亚硒酸钠 15 ppm(15  $\times 10^{-4}$  %)]进行人群干预试验发现补硒能较明显地减低癌的总死亡率和胃癌的死亡率,对肝癌和食管癌可能也有作用<sup>[11]</sup>。但也有作者发现干预试验作用不大的,故有必要进一步扩大实验对象,同时应选好人群、补硒形式、补硒剂量和排除其他干扰因素。

以上资料均说明硒化合物对肿瘤具有化学预防或抑制癌作用,这种作用与硒浓度、化学形式和反应活性有关。硒的化学预防作用需在饮食中补充超营养水平的硒,且需不断的补充以维持具有反应活性硒离子的代谢水平,从而不断的使更多的敏感癌细胞产生氧化应激和发生凋亡,硒之所以可能发挥化学预防作用,是因为癌细胞和正常细胞对硒诱导凋亡的敏感性不同。国内学者于 1983 年证明<sup>[12]</sup>,1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的亚硒酸钠能有效地抑制体外培养的食管癌细胞分裂和增殖,而对正常的人胚肺细胞则无影响,这也说明了癌细胞和正常细胞对硒的反应不同。自从发现硒对肿瘤有抑制作用以来,硒的抑癌机制一直是人们研究的热点,但直到目前尚未完全阐明,以下将就这一方面的进展进行综述。

## 2 硒及其化合物抗癌抗瘤机制

2.1 增强抗氧化作用 谷胱甘肽过氧化物酶是体内第一个被公认的具有抗氧化作用的含硒酶,大部分研究资料显示,GSHPx 有抗氧化作用,充足的 GSHPx 有助于防止癌症、心脏疾病和病毒感染<sup>[13]</sup>。谷胱甘肽过氧化物酶、磷脂氢过氧化物酶、硫氧还蛋白还原酶和过氧化氢酶等含硒酶家族的成员,均具有抗氧化作用。机体细胞在进行有氧作用时,氧经呼吸链旁路反应可产生活性氧,包括自由基如  $\text{O}_2^-$ 、HO·、HOO· 和非自由基含氧物  $\text{H}_2\text{O}_2$ 、ROOH 等,这些物质能引起遗传物质(如 DNA)的损伤,因而可能导致癌症的发生<sup>[14]</sup>。上述酶可控制引起蛋白质、细胞和细胞器膜及 DNA 损伤的过氧化氢和氧自由基的水平,从而起到抑制肿瘤发生的作用。硒化合物与自由基作用保护蛋白质大分子物质的机制在于它们能优先与自由基作用,使自由基减少,因此超营养水平硒的摄入可使谷胱甘肽过氧化物酶和其他硒蛋白的合成达到最大,可降低癌发生的风险。实验研究发现,通过提高膳食中硒的摄入或将硒化合物注射到动物体内,均能降低动物或人肿瘤的发生率。在人类膳食中硒主要为植物性食物中的 L-硒蛋氨酸和动物性食物中的 L-硒蛋氨酸和 L-硒半胱氨酸及微量的 L-硒甲基硒代半胱氨酸、L-谷氨酰胺-硒

-甲基硒代半胱氨酸和其他硒化合物,所有这些硒化合物均能提高谷胱甘肽过氧化物酶和其他硒蛋白含量,当硒和谷胱甘肽过氧化物酶缺乏时,均能被上述任何一种硒化合物纠正对体内硒充足的动物和人,需摄入药理剂量的硒才有化学预防作用,这种剂量水平的硒不是用于进一步提高组织中硒酶和硒蛋白的水平,因此我们有理由认为当硒蛋白已处于饱和状态时硒的化学预防作用与在膳食中提供充足的硒无关。

2.2 硒对免疫系统的作用 免疫在人体肿瘤的控制和预防方面有着重要的作用。有实验发现,饮食中加入亚硒酸盐或注射硒和(或)维生素 E 能增加免疫鼠的抗体产生量,故有学者认为硒的抗癌作用与刺激免疫系统有关,而后来其他实验也证实了这一点<sup>[15]</sup>。补充营养水平硒可增强 T 细胞和 NK 细胞系统的细胞免疫反应。此外硒能选择性的被鼠的 T 细胞吸收。许多动物实验方面的报道显示超营养水平的硒似乎能刺激免疫系统的所有方面,如细胞免疫、体液免疫和非特异性免疫。通过对人群补充维生素 E 和硒 8 周的观察发现,硒可刺激延迟型过敏反应,可能通过刺激白介素和其他相关的 T 细胞因子增强细胞免疫<sup>[16]</sup>。硒缺乏可使动物易患病毒感染。另外研究发现,缺硒与 AIDS 的发生发展有关<sup>[17]</sup>。虽然,目前认为硒与免疫有关,但其机制远未阐明。

2.3 影响致癌物的代谢 硒能影响致癌物(来源于食物和体内正常的代谢产物)的代谢。许多致癌物(如 MNNG、MNV、DMBA、AAF 等)是通过诱发细胞的 DNA 突变而致癌的,而实验证明硒能影响由 DMBA 和黄曲霉素诱导的癌的发生。它可能:通过直接与致癌物结合而阻止其连接到 DNA 上;硒通过形成活化的硒代谢产物与致癌物结合使其转化为无致癌性的物质;通过增加致癌物诱发 DNA 链断裂的修复功能,从而减轻致癌物对 DNA 的损伤作用。另外补充充足的硒可提高肝 Phase 1 and Phase 2 xenobiotic 酶(致癌物代谢和解毒作用有关),一些研究发现补充硒可提高肝酶、混合功能的氧化酶(hydroxylating enzyme)或细胞色素 P450 等修饰致癌物的酶的作用,从而加速致癌物的排出和阻止致癌物连接到 DNA 上<sup>[18-19]</sup>。总而言之,硒可能通过影响致癌物的代谢,阻止其对细胞遗传物质的损伤,发挥其抗癌作用。

2.4 影响细胞周期和蛋白合成 大多数硒化合物在影响细胞活力、细胞周期、蛋白合成和 DNA 完整性上均有显著作用。不同硒化合物对体外培养的不同细胞系表现出不同的作用。亚硒酸盐在浓度为 5~10 mmol/L 时主要表现为细胞毒性作用(如细胞脱壁、细胞内空泡增多、细胞膜破裂和细胞坏死或急性溶解),并伴有 DNA 合成减少和阻断细胞周期于 S/G<sub>2</sub>-M 期。此外,还能引起 DNA 损伤和细胞死亡,也在作用几小时内就可引起 DNA 单链的断裂。它引起细胞死亡的形式主要为坏死或急性溶解,而有机硒化合物如 p-XSC、甲基硒酸、硒蛋氨酸和硒-甲基硒代半胱氨酸等作用方式则不同,它们在 10 mmol/L,甚至更高浓度时对细胞形态的改变不大,虽对细胞生长有抑制作用,但较温和,一般不引起 DNA 单链的断裂,另外,它阻断细胞周期于 G<sub>1</sub> 期,主要通过细胞凋亡引起细胞死亡<sup>[23]</sup>。能阻止癌细胞生长的更具潜力的硒化合物可能为硒氧化谷胱甘肽、亚硒酸盐、硒代半胱氨酸和甲基硒酸。根据作用剂量,在体外影响细

胞周期作用较小的硒化合物可能为有机硒化合物,如 p-XSC、硒蛋氨酸和硒-甲基硒代半胱氨酸,三甲基硒化合物在任何硒浓度下对细胞周期几乎没有什么作用。一些硒化合物影响细胞周期和蛋白合成的原因可能为酶抑制和改变细胞的氧化还原状态,即 GSH/GSSG 的比率。这些硒化合物怎样在细胞内开始这些改变有待于进一步研究。

2.5 诱导细胞凋亡 凋亡,又称程序性死亡,是基因控制下细胞的主动死亡。肿瘤细胞是正常细胞由于某些 DNA 改变和生长失去抑制而转化的细胞。因此,一般来说,肿瘤细胞是不会死亡的、能继续分裂和无限增殖的。药物、蛋白、或射线能诱导正常细胞和转化的细胞凋亡。它们通过改变细胞线粒体的完整性来诱导和控制凋亡<sup>[24~26]</sup>。线粒体是细胞中主要的能量转换地。产生能量的线粒体膜电势的破坏可使线粒体肿胀和破裂,引起细胞色素 c 的释放。线粒体损伤和细胞色素 c 的释放能激活一系列细胞自杀蛋白如 caspases 而诱导不可逆性细胞凋亡<sup>[27~28]</sup>。最近发现能形成甲基硒离子的硒化合物,在抗癌浓度下能诱导细胞凋亡<sup>[29]</sup>。现在我们知道线粒体肿胀是细胞色素 c 释放和凋亡的早期事件,在高的抗癌浓度下,硒化合物可诱导细胞凋亡也可引起细胞变性或坏死。不同硒化合物所诱导的细胞凋亡的机制不同,有机硒化合物诱导的细胞凋亡可能与细胞毒性作用无关,它既不引起 DNA 的损伤,也不需抑癌基因 P53 的参与<sup>[30]</sup>,而硒-甲基硒代半胱氨酸则是通过激活 caspases 诱导细胞凋亡<sup>[29]</sup>。另有一些研究认为,氧化应激与细胞凋亡有关。氧化应激就是随着时间的推移,一个细胞中产生的氧化环境的程度。它可分为在短时间的高氧化应激或更长时间的低氧化应激和介于两者之间。但不管那种氧化应激,结果是相同的,凋亡的诱导只发生于两个不同时段。除了硒化合物,许多不含硒的化合物也可引起氧化应激和诱导凋亡,包括 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、乙醇、二酰胺。还原型谷胱甘肽能将甲基硒酸或硒氨基酸、L-硒蛋氨酸或 L-硒甲基半胱氨酸等还原为低氧化态形式,低氧化态硒在被 O<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 或其他过氧化物氧化成高氧化态形式的同时可产生活性氧自由基,高氧化状态硒又不断被还原为低氧化态硒,如此不断循环。细胞中硒浓度越高,产生的氧自由基越多,氧化应激也越大,从而通过诱导凋亡或产生毒性作用致细胞死亡<sup>[31]</sup>。最近 Shen 等报道亚硒酸盐可通过自由基机制诱导细胞凋亡,亚硒酸盐和谷胱甘肽反应形成一个高氧化态硒(GSSe),它是一种能和 GSH 反应产生超氧化的硒代过硫化物(selenopersulfide)<sup>[32~33]</sup>。以前知道亚硒酸盐能和 GSH 反应而降低氧化细胞色素 c 和氧化亚甲基,从而引起线粒体肿胀(凋亡的前驱),因此线粒体是硒诱导氧化应激和凋亡的主要靶目标。据报道定位于线粒体内的巯基对氧化作用很敏感,通过氧化它可引起细胞色素 c 释放而诱导凋亡。文献报道的硒化合物化学预防及抗癌作用不尽相同,这可能与使用的硒化合物、实验模型、给硒浓度和动物对硒的生物利用度,培养细胞中加硒的量和硒的形式,硒被细胞代谢所形成的硒化合物的溶解度和反应性质以及细胞的抗氧化保护能力不同有关。在体外巯基(GSH)与硒存在剂量依赖关系,氧化还原循环中它和硒化合物结合(Ar-Se-)并产生超氧化。在体外我们可以利用这些硒结合物来抑制癌细胞的生长,另外这种结合对硒影响细胞生长和病毒感染是必要

的。这些实验显示硒化合物的氧化还原循环、自由基产生和因此形成的氧化应激可能与体外细胞和病毒的抑制有关。

2.6 通过体内代谢产生具有化学预防或抑癌作用的硒化合物 不论是有机硒还是无机硒,不论是天然的还是人工制造的硒化合物,补充的超营养水平的硒在体内反应产生的代谢产物和硒的抗癌作用和毒性作用有关。过去的研究使我们了解硒的一般代谢和具有化学预防作用的硒代谢产物可能是甲基硒(CH<sub>3</sub>SeH)。食物来源的无机硒如亚硒酸盐和硒氨基酸可通过还原代谢途径产生硒化氢(H<sub>2</sub>Se),硒化氢又可在谷胱甘肽过氧化酶中转化为硒氨酸或其他硒蛋白。另外 H<sub>2</sub>Se 也可通过三步甲基化形成尿中的代谢产物—三甲基硒化合物。<sup>[34]</sup> Ip 等在乳腺癌的动物模型中研究了各种硒代谢产物的化学预防作用,得出的结论是具有化学预防作用的活性硒代谢产物为甲基硒(CH<sub>3</sub>SeH),具有化学预防作用的最有效和最容易形成甲基硒离子的硒化合物为硒甜菜碱和 L-硒-甲基硒代半胱氨酸。另外,在其他研究中发现将甲基硒酸(CH<sub>3</sub>SeOOH)喂给动物时,它很容易被还原而产生甲基硒离子(CH<sub>3</sub>Se<sup>-</sup>),因此甲基硒酸也具有化学预防作用;另外大蒜和花茎甘蓝中含有的硒氨基酸、L-硒-甲基硒代半胱氨酸,当添加到动物食谱中,发现它们比亚硒酸钠或 L-硒蛋氨酸具有更强的化学预防作用,因此天然的 L-硒-甲基硒代半胱氨酸和人工制造的甲基硒酸这两种硒化合物,当添加到动物食谱中时,具有相同的化学预防作用。在肿瘤细胞培养中则发现甲基硒酸比 L-硒-甲基硒代半胱氨酸具有更强的抑制细胞生长的作用。为什么会有这样的差别?因为在细胞培养中,甲基硒酸可被肿瘤细胞中的谷胱甘肽快速的还原为甲基硒离子,但被研究的肿瘤细胞缺乏将 L-硒-甲基硒代半胱氨酸代谢形成甲基硒离子所需的  $\gamma$ -裂解酶,因此 L-硒-甲基硒代半胱氨酸不能形成甲基硒离子,所以其缺乏抑制癌细胞生长的作用。最近发现脂肪族的硒醚经  $\gamma$ -裂解酶和其他酶的作用形成硒-烯丙基硒代半胱氨酸(Se-allylselenocysteine)对体外培养的肿瘤细胞的生长没有抑制作用,但如果在培养基中加入甲硫氨酸  $\gamma$ -裂解酶,则其具有抑制细胞生长的作用。 $\gamma$ -裂解酶和其他酶广泛存在与人和动物的组织中,它们可将目标硒的前体物质在靶细胞中激活产生硒酸离子(RSe<sup>-</sup>)<sup>[35]</sup>,因此,组织中存在的  $\gamma$ -裂解酶和类似的活性酶是理解硒化学预防作用的关键。L-硒蛋氨酸和 L-硒-甲基硒代半胱氨酸在低浓度时对体外培养的细胞的抑制作用是很不明显的,但在体内,通过形成甲基硒离子则具有很强的化学预防作用,这是因为体外培养的细胞缺乏产生甲基硒离子的  $\gamma$ -裂解酶和类似的活性酶。

目前对硒的研究主要集中于它对肿瘤的化学预防和抑制作用的机制方面;大量实验研究发现,硒的抑癌作用与硒的化学形式、补硒的剂量和硒的体内代谢有关,故进一步寻找低毒、有效的补硒形式是促进硒在防癌领域应用的关键。另外应进一步扩大人群的补硒干预试验,为硒进入临床应用积累更多有用的资料。

#### 参考文献:

- [1] Combs GF, Gray WP. Chemopreventive agents: selenium [J]. Pharmacol Therapy, 1998, 79(3): 179-192.

- [2] Yu SY, Chu Y, Gong XL, et al. Regional variation of cancer mortality and its relation to selenium levels in China[J]. Biol Trace Elem Res, 1985, 7: 21-291.
- [3] Schrauzer GN, White DA, Schneider CJ. Cancer mortality correlation studies: statistical associations with dietary selenium intake[J]. Bioinorg Chem, 1977, 7(1): 23-31.
- [4] Clark LG, Graham GF, Reid ME, et al. Plasma selenium concentration predicts the prevalence of colorectal adenomatous polyps[J]. Cancer Epidemiol Biomark. Pre, 1993, 2: 41-46.
- [5] Coates RJ, Weiss NS, Daling JR, et al. Serum levels of selenium and retinal and the subsequent risk of cancer[J]. Am J Epidemiol, 1988, 128: 515-523.
- [6] Shanlin L, Dongyun S, Guanzhong L, et al. Roles of Se and Noin apoptosis of hepatoma cells[J]. Life Sciences, 2000, 68: 603-610.
- [7] Tacho K, Uhee J, Dae Y, et al. Se-Methylselenocysteine induces apoptosis through caspase activation in HL-60 cell[J]. Carcinogenesis, 2001, 22(4): 559-565.
- [8] Clement Ip, Karam EB, Pramod U, et al. Comparative effect of inorganic and organic selenocyanate derivatives in mammary cancer chemoprevention[J]. Carcinogenesis, 1994, 15(2): 187-192.
- [9] Yu SY, Zhu Y, Li WG. Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong[J]. Biol Trace Elem Res, 1997, 56(1): 117-124.
- [10] Clark LC, Combs GF, Tumbull BW, et al. Effects of selenium supplementation of cancer prevention in patients with carcinoma of the skin[J]. Am Med Assoc, 1996, 276: 1957-1985.
- [11] 王明荣, 于树玉. 食盐加硒对消化系统肿瘤的防治观察[J]. 肿瘤, 1995, 15(1): 13-16.
- [12] 敖鹏, 于树玉, 赵玫, 等. 亚硒酸钠对于体外培养的人肺腺癌细胞和人胚肺二倍体成纤维细胞的不同效应[J]. 中华肿瘤杂志, 1987, 9(6): 408-410.
- [13] Rayman MP. The importance of selenium to human health[J]. The Lancet, 2000, 356: 233-241.
- [14] Kang CR, Sweers S, Boylan JE, et al. Oxygen toxicity in biological defense systems and immunity-A historical perspective[J]. Journal of Nutritional Immunology, 1994, 3: 51-84.
- [15] Hegazy SM, Adachi Y. Comparison of the effects of dietary selenium, zinc and selenium and zinc supplemented on growth and immune response between chick groups that were inoculated with salmonella and aflatoxin or salmonella[J]. Poultry Science, 2000, 79: 331-335.
- [16] Beck MA. Selenium and host defense towards viruses[J]. Proceedings of the Nutrition Society, 1999, 58: 707-711.
- [17] Baum MK, Miguez M, Campa A, et al. Swlwnium and interleukins in persons infected with human immunodeficiency virus type 1[J]. Journal of Infectious Disease, 2000, 182: S69-73.
- [18] Gairola C, Chow CK. Dietary selenium. hepatic aryhydrocarbon hydroxylase and mutagenic activation of benzo (a) pyrene-2-aminoanthracene and 2-aminofluorene[J]. Toxicology Letters, 1982, 11: 281-287.
- [19] Clement Ip, Lisk DJ. Modulation of phase I and phase II xenobiotic-metabolizing enzymes by selenium enriched garlic in rats[J]. Nutrition and Cancer, 1997, 28: 184-188.
- [20] Rao CV, Simi B, Hirose Y, et al. Mechanisms in the chemoprevention of colon cancer: modulation of protein kinase C, tyrosine protein kinase and diacylglycerol kinase activities by 1, 4-phenylenebis (Methylene) selenocyanates and impact of low-fat diet[J]. International Journal of Oncology, 2000, 16: 519-527.
- [21] Sinha R, Unni E, Ganther HE, et al. A potent growth inhibitor of synchronized mouse mammary epithelial tumor cells of in vitro[J]. Biochemical Pharmacology, 2001, 61: 311-317.
- [22] Chigbrow M, Nelson M. Inhibition of mitotic cyclin B and cdc2 kinase activity by selenomethionine in synchronized colon cancer cells[J]. Anti-cancer Drugs, 2001, 12: 45-50.
- [23] Clement Ip. Lessons from basic research in selenium and cancer prevention[J]. J Nutr, 1998, 128: 1845-1854.
- [24] Susin SA, Zanzami N, Kroemer G. Mitochondria as regulators of apoptosis: doubt no more[J]. Biochimica & Biophysica Acta, 1998, 1366: 151-165.
- [25] Bernardi P, Scarrano L, Colonna R, et al. Mechanistic aspects and methodological issues[J]. European Journal of Biochemistry, 1999, 264: 687-70.
- [26] Loeffler M, Kroemer G. The mitochondrion in cell death control: certainties and incognita[J]. Experimental Cell Research, 2000, 256: 19-26.
- [27] Martinou JC, Desagher S, Antonosson B. Cytochrome c release from mitochondria: all or Nothing[J]. Nature Cell Biology, 2000, 2: E41-E43.
- [28] Goldstein JC, Waterhouse NJ, Juin P, et al. The coordinate release of cytochrome c during apoptosis in rapid, Complete and Kinetically Invariant[J]. Nature Cell Biology, 2000, 2: 156-162.
- [29] Tacho K, Uhee J, Dae Y, et al. Se-methylselenocysteine induces apoptosis through caspase activation in HL-60 cells[J]. Carcinogenesis, 2001, 22(4): 559-565.
- [30] Kaeca ML, Lu J, Strange R, et al. Differential induction of growth arrest inducible genes by selenium compounds[J]. Biochem Pharmacol, 1997, 53: 921-926.
- [31] Ganther HE. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanism of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase[J]. Carcinogenesis, 1999, 20(9): 1657-1666.
- [32] Shen HM, Yang F, Ong DN. Induction of oxidative stress and apoptosis in sodium selenite treated human hepatoma cells (Hep G2) [J]. International Journal of Cancer, 1999, 81: 820-828.
- [33] Shen HM, Yang F, Ding WX, et al. Superoxide radical initiated apoptotic signaling pathway in selenite treated human hepatoma cells (Hep G2): mitochondria serve as the main target[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2001, 30: 9-21.
- [34] Ip C, Thompson HJ, Zhu Z, et al. In vitro and in vivo studies of methylseleninic acid: evidence that a monomethylated selenium metabolite is critical for cancer chemoprevention[J]. Cancer Research, 2000, 60: 2882-2886.
- [35] Commandeur JN, Andreadou I, Rooseboom M, et al. Bioactivation of selenocysteine se-conjugates by a highly purified rat renal cysteine conjugate Beta lyase/ glutamine transaminase K[J]. Journal of Pharmacological Experimental Therapeutics, 2000, 294: 753-761.

(收稿日期: 2002-06-07; 修回日期: 2002-10-09)