

文章编号:1006-446X(2000)05-0001-04

# 硒在癌症治疗中的作用

吴建民 陈婉蓉

(上海市华东师范大学生物学系, 上海 200062)

**摘要:**通过对近几年国内外文献检索,综述了微量元素硒防癌抗癌作用的研究进展。近年来的研究表明,硒对癌症有明显的预防和治疗作用,适量补硒能使癌症的发病率和死亡率下降。硒的防癌抗癌机制是多方面的,硒能通过多种途径诱导肿瘤细胞发生凋亡是其抗癌的重要机制之一。

**关键词:** 硒; 癌症; 治疗作用

**中图分类号:** R 730.1; R 730.53; O 613.52 **文献标识码:** A

近年来国内外对微量元素的研究进展非常快,自1957年 Schwarz 和 Foltz 首次证明硒是动物和人体的必需微量元素以来,人们对硒在生物学和医学中的应用进行了深入研究。大量的资料证实或提示,硒具有广泛的生物学作用,特别是对癌症、心脏病、老年性疾病、肝脏及胰脏疾病、不孕症、高血压、糖尿病及贫血等四十多种疾病有良好的预防治疗作用。这些作用的实现主要是通过各种硒酶和硒蛋白(selenoproteins)来实现的,如谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)类和碘甲腺原氨酸脱碘酶(DI)类等。流行病学研究表明许多癌症都与硒的摄入不足有关<sup>[1]</sup>,硒与癌症的关系已成为微量元素硒研究中最为令人关注的领域之一。近年来,对硒预防和治疗癌症的作用及抗癌作用机理等进行了广泛和深入研究,取得了重大进展。一些结果表明硒在降低人类癌症,特别是在胃肠道、肝脏和呼吸系统癌症发病率方面可能有着重要作用<sup>[2]</sup>,补硒能使其发病率和死亡率下降。在癌症高发区采用硒干预也获得了良好的防癌效果。美国癌症研究所的医学专家指出,适量的硒几乎可以防止一切癌变。

适量的硒有预防和治疗疾病的作用,其防癌抗癌机理是多方面的,其中硒通过氧化致肿瘤细胞凋亡和调节有关凋亡基因的表达是其防癌抗癌的重要途径之一,兹将近年来这方面的进展介绍如下。

## 1 硒对肿瘤的防治作用

二十世纪70年代,科学家发现硒具有抗肿瘤作用,研究证实硒是乳腺癌、肝癌、皮肤癌、结肠癌和胃癌等的强有力抑制剂。动物实验表明,在饮食中加入适量硒化合物可以有效地对抗化学致癌剂(如3-甲基胆蒎、3-甲基-4-二甲基氨基偶氮苯、黄曲霉毒素B<sub>1</sub>、苯骈芘等)的致癌作用,大大降低肿瘤的发生率。组织培养研究也证明,硒能使某些致癌剂的活性降低,在药理或毒性剂量下硒对某些肿瘤细胞株(如L 1210白血病、艾氏腹水癌、Guerin肉瘤和M-1肉瘤)的生长有抑制作用。流行病学调查表明,饮食中硒摄入量与乳腺癌、结

收稿日期:2000-03-04

· 1 ·

肠癌和肺癌的死亡率呈明显的负相关<sup>[3,4]</sup>。

地理环境中的硒分布存在着明显的地域差异,目前世界上 40 多个国家和我国 72 % 地区都处于缺硒或低硒状态中。医学地理学研究表明,肿瘤的发病率和死亡率与硒的地理分布呈负相关,低硒地区肿瘤的发病率及死亡率较高,肿瘤患者体内硒水平较正常人低,特别是皮肤癌和胃肠癌更为明显。

硒能调节人体内维生素 A、C、E 等的吸收和消耗,参与辅酶 A、Q 的合成,对某些致癌物有较强的拮抗作用。研究发现硒对免疫功能有广泛的影响,而免疫抑制或免疫缺陷都会为病毒性肝炎演变成肝硬化、肝癌提供有利条件。适量补硒不仅可增强免疫力,还能抑制癌细胞的增殖和生长。硒还具有保护细胞膜的作用,可防止肝细胞坏死。

随着研究的深入,有越来越多的证据表明,硒对肿瘤有一定的预防和治疗作用。硒可改变致癌原的代谢。动物实验指出,把已有癌细胞的子宫割掉一部分后,如果食物中有硒,癌细胞复活的机会减少了许多。硒对恶性淋巴瘤、口腔癌等也有一定预防和辅助治疗作用<sup>[5]</sup>。口腔癌患者术后补硒能降低复发率,术前补硒口腔肿瘤有不同程度的缩小趋势,大部分患者口腔肿瘤生长出现迟缓和停滞。

硒能减轻化疗药物的副反应,增加药物耐受性。硒作为治疗癌症的佐剂,可减轻顺铂(DDP)对肾的毒性,而不影响其抗癌活性<sup>[6]</sup>。临床研究也表明,硒制剂硒卡拉胶和硒力口服液可预防和减轻顺铂的肾毒性,可使血、尿<sub>2</sub>-微球蛋白下降 50 % 以上,并可减轻化疗引起的白细胞下降程度及由此引起的需输血量及 GM-CSF 量。

利用硒治疗癌症时,一般都使用高剂量,才会收到效果。而且硒在体内不能积存,要使它发生效果,必须天天吃,而且要有足够的量,至少能维持血液中一定的浓度。等到血中硒升到正常的标准时,一些癌肿就有消退的情形。至于用硒后,要多长时间才能对癌症发生疗效,用多少硒才能保持效果,尚需要进一步研究,但硒在防癌抗癌上的地位,已是不容置疑的。

## 2 硒的防癌、抗癌机理

关于硒抗肿瘤作用机理的研究有不少报道,但总的来说,其防癌、抗癌的机理仍不十分清楚。目前有以下几种解释。

### 2.1 诱导氧化致凋亡<sup>[7~9]</sup>

在用硒处理的细胞中可以观察到典型的凋亡形态现象。研究发现凋亡可由亚硒酸盐、硒代胱胺所激发的超氧阴离子和氧自由基发动,同时实验结果证明凋亡是硒诱导的细胞死亡的主要形式。在硒诱导的氧化中,细胞内伴有还原型谷胱甘肽减少,氧化型的谷胱甘肽增加,凋亡还可被超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶所削弱。而且去铁胺也验证了在硒诱导的氧化致凋亡中,其机制与硒的防癌抗癌作用有关。

### 2.2 调节有关凋亡基因的表达<sup>[10~12]</sup>

有的硒化合物(硒在体内的甲基化代谢产物)可以调节 p53 肿瘤抑制基因的活性,促进野生型 p53 的表达,野生型的 p53 能诱导细胞凋亡。p53 是一种细胞核内的磷酸蛋白,能对复杂的 DNA 损伤系统进行调控,起转录因子的作用。而硒导致的 DNA 损害又使 p53 表达增强,p53 产物则激活其下游的 WAF/Cip1 基因,而促进了 WAF/Cip1 基因编码的 p21 蛋白的表达,而 p21 蛋白能抑制细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinase, CDK)的活性,进而抑

制细胞周期进程,使细胞停滞在 G1~S 期之间,抑制细胞分裂,癌细胞则在 p53 的中介下进入细胞凋亡途径。并且 p53 基因能降低内源性凋亡抑制基因 Bcl-2 的表达并抑制其功能,在恶性肿瘤中 p53 蛋白与 Bcl-2 蛋白的表达呈明显负相关。

### 2.3 合成与凋亡有关的硒蛋白<sup>[13]</sup>

有关研究发现硒在体内最主要的存在形式并不是谷胱甘肽过氧化物酶,而是许多不同的含硒蛋白。实验表明一种天然的含硒物质 selenodiglutathione (SDG) 并不具备氧化的特征,但可抑制肿瘤细胞 DNA 加合物的形成,并诱导肿瘤细胞凋亡。实验结果表明在诱导凋亡中起作用的是一种未知的含硒蛋白。

### 2.4 抑制肿瘤细胞的物质合成功能<sup>[14]</sup>

研究发现含硒的化合物如亚硒酸钠、苯甲硒氰 (benzylselenocyanate, BSC) 和苯二甲硒氰 [1,4-phenylenebis(methylene)selenocyanate, p-XSC] 可拮抗肿瘤细胞内 cGMP 的增加,抑制 DNA、RNA 和蛋白质的合成及线粒体跨膜运输电位的形成,降低肿瘤细胞的分裂增殖速度。

## 3 结 语

许多研究表明,适量的硒具有防癌抗癌作用,但其机理仍未研究清楚。正如 James<sup>[15]</sup>所指出的一样,硒的生物学效应具有双向性。与其它的必需元素一样,硒所呈现出的一系列的生物学效应与其浓度密切相关。一方面缺硒会引起异常反应,另一方面高浓度的硒又可引起中毒反应。在硒的抗癌的作用中,一般都需要较高浓度的硒,这也是进一步揭示硒的抗癌机理的出发点。

### 参考文献:

- [1] Clark L C, Alberts D S. Selenium and cancer: Risk or protection[J]. J Natl Cancer Inst, 1995, 87: 473.
- [2] Blot WJ, Li Y Y, Taylor P R, et al. Nutrition intervention trials in linxian, China: Supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population [J]. J Natl Cancer Inst, 1993, 85: 1483.
- [3] Willet W G, Morris J S, Perssel S, et al. Prediagnostic serum selenium and risk of cancer [J]. Lancet, 1983, 1 (8342): 130.
- [4] Salonen J T, Alfthan G, Huttanen J K, et al. Association between serum selenium and the risk of cancer [J]. Am J Epidemiol, 1984, 120: 342.
- [5] Toma S, Micheletti A, Gacherro A, et al. Selenium therapy in patients with precancer and malignant oral cavity lesions: preliminary results [J]. Cancer Detect Prev, 1991, 15 (6): 491.
- [6] Ohkawa K, Tsudada Y, Dohzono H, et al. The effect of co administration of selenium and cis-platin (CDDP) on CDDP-induced toxicity and antitumor activity [J]. Br J Cancer, 1988, 58 (1): 38.
- [7] Zhu Z, Kimura M, Itokawa Y, et al. Apoptosis induced by selenium in human glioma cell lines Biol Trace Elem Res, 1996, 54 (2): 123~134.
- [8] Shen H M, Yang C F, Ong C N. Sodium selenite-induced oxidative stress and apoptosis in human hepatoma HepG2 cells [J]. Int J Cancer, 1999, 81 (5): 820~828.
- [9] Stewart M S, Spallholz J E, Neldner K H, et al. Selenium compounds have disparate abilities to impose oxidative stress and induce apoptosis [J]. Free Radic Biol Med, 1999, 26 (1~2): 42~48.

- [10] Lu J, Kaeck M, Jiang C, et al. Selenite induction of DNA strand breaks and apoptosis in mouse leukemic L1210 cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 1994, 47 (9): 1531 ~ 1535.
- [11] Lanfear J, Fleming J, Wu L, et al. The selenium metabolite selenodiglutathione induces p53 and apoptosis: relevance to the chemopreventive effects of selenium? *Carcinogenesis*, 1994, 15 (7): 1387 ~ 1392.
- [12] Sinha R, Medina D. Inhibition of cdk2 kinase activity by methylselenocysteine in synchronized mouse mammary epithelial tumor cells [J]. *Carcinogenesis*, 1997, 18 (8): 1541 ~ 1547.
- [13] Harrison P R, Lanfear J, Wu L, et al. Chemopreventive and growth inhibitory effects of selenium [J]. *Biomed Environ Sci*, 1997, 10 (2 ~ 3): 235 ~ 245.
- [14] Ronai Z, Tillotson J K, Traganos F, et al. Effects of organic and inorganic selenium compounds on rat mammary tumor cells [J]. *Int J Cancer*, 1995, 63 (3): 428 ~ 435.
- [15] James E O. The two face of selenium [J]. *J Nutr*, 1987, 117: 2002.

## The Effects of Selenium on Prevention and Treatment of Cancers

WU Jian - min , CHEN Wan - rong

(Biology Department of East China Normal University, Shanghai 200062, China)

**Abstract:** A review with 15 references is given on the effects of selenium on prevention and treatment of cancers through studies in the recent years. The results showed the supplement of selenium may reduce the incidence and death rates of these cancers. The mechanism of prevention and treatment of selenium on the cancers is multifactorial .

**Key words:** selenium; prevention; treatment; apoptosis

### 《广东微量元素科学》论文 已被《科学引文索引》(SCI) 刊载

继本刊入选美国《化学文摘》(CA) 千种表并位居我国期刊前列后, 本刊发表的多篇论文又被国际学术界公认的三大权威检索刊物之一——《科学引文索引》(SCI) 刊载。这一喜讯是最近通过湖北省图书馆外文书刊部检索而获悉的。据不完全统计, 1997~1998 年本刊已有以下论文被 SCI 刊载。

周晓钢, 刘瀛龙, 叶纪诚等. 内蒙古牧区蒙、汉族人发铜、锌、铁、镉及钙的 X 射线荧光光谱法测定. *广东微量元素科学*, 1995, 2(5): 48

李增禧, 梁业成, 李小樑等. 广州地区血清元素百分位数含量的研究. *广东微量元素科学*, 1994, 1(3): 14

孙长英, 张美怡. 用流动注射在线预浓集、原子吸收光谱法测定痕量镉. *广东微量元素科学*, 1996, 3(3): 72

王卓龙, 麦凤婵. 肾小球疾病时微量元素代谢的变化. *广东微量元素科学*, 1995, 2(3): 17

许秀娣. 肺癌患者头发中的微量元素分析. *广东微量元素科学*, 1995, 2(2): 53

本刊向这些作者表示祝贺! 可以相信, 随着本刊影响不断扩大, 将会有更多的论文被 SCI 刊载, 从而进一步确立和提高我国微量元素科学在世界学术界的地位。