

文章编号: 1006 - 446X (2002) 06 - 0018 - 07

# 硒对癌症的预防和临床问题的研究现状

吴英德<sup>1</sup> 吴开国<sup>2</sup>

(1. 广西医科大学附属肿瘤医院, 广西 南宁 530021;

2. 广西医科大学)

**摘要:** 从流行病学、实验室和临床等的研究均表明微量元素硒具有化学防癌的潜力, 特别是近来富硒酵母应用于肺癌、肠癌、前列腺癌和肝癌等临床干预试验, 表现出硒具有强大的保护作用。本文着重论述了硒化合物发展成为化学防癌药物的作用机制问题, 这些机制表现在硒具有抗致癌的生物活性。还讨论了对硒的化学预防试验人群的选择, 硒的干预试验, 临床应用结果和安全范围的指标等问题。

**关键词:** 硒; 肿瘤; 化学预防

**中图分类号:** O 613.52; R 979.1

**文献标识码:** A

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(如肺癌、肠癌、前列腺癌和肝癌等)临床干预试验表现出硒有强大的保护作用, 对心脏病、老年性疾病、肝脏、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(glutathione peroxidases, GPx)类和碘化甲状腺氨酸脱碘酶(iodothyronine deiodinases, IDIs)类等。流行病学研究表明许多癌症都与硒的摄入不足有关, 硒与癌症的关系已成为微量元素硒研究中最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。当前总的看法是硒具有抗致癌力的功能<sup>[1,2]</sup>。

癌症的预防策略就是要减轻病人的痛苦和减轻经济负担。肿瘤化学预防的含义, 是使用一种或多种化学元素来预防或延缓肿瘤发病, 将可以给公众健康带来巨大的潜力和利益。

## 1 化学防癌剂潜在作用的认识问题

癌症是由于一系列复杂的分子蜕变而导致反常生长和异常功能为特征的癌细胞群体结果, 这些漫长过程中形成的知识积累使人们对肿瘤的特点、代谢过程以及其形成病变有了认识和理解。有关化学防癌的科学理论基础以及化学预防剂应用于前临床期、早期临床(、期)研究的策略已有广泛的评述<sup>[3]</sup>。

这些论述涉及药物或营养组成的应用, 预防应该是早在未发生或在肿瘤形成的初期就进行。化学预防剂的选择有很多因素影响: 必须有足够的流行病学和实验室的证据; 其代谢机理, 直接的代谢产物及其最可能的作用机制必须明确。此外, 这些药品必须易于执行(最好是每天口服不多于一次), 副作用要很低, 使人们乐意接受<sup>[4]</sup>。

收稿日期: 2002 - 05 - 15

· 18 ·

## 2 硒代谢的认识

硒已被认为是对动物和人成长和健康方面生理学必需的微量元素,哺乳动物体内不能储存硒,需要定期以食物和或饮水来补充[美国国家研究委员会(NRC)推荐(1989)硒的摄入允许量:男性为 70  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 女性为 55  $\mu\text{g}/\text{d}$ ]。

硒在营养学上的作用是通过一定量硒蛋白的生化功能起作用,硒蛋白由某些极需要的酶,包括抗氧化酶,如硒-依赖谷胱甘肽过氧化物酶(Se-dependent glutathione peroxidases, GPxs),细胞氧化还原酶的硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductases, TRs)和能量代谢所需要的碘化甲状腺氨酸脱碘酶(TIDs),经由转运核糖核酸(tRNA)结合于丝氨酸残端的特定点位,由特定的尿苷-鸟嘌呤-腺嘌呤(uridine-guanine-adenine, UGA)密码转录硒而被结合成。硒的生物化学功能是通过 GPxs 催化过氧化氢或过氧化脂质的分解,在此过程中氧化谷胱甘肽(GSH),降低过氧化氢和磷脂氢氧物的细胞水平,而这些物质可以产生各种活性氧(ROS)。人体的某些急性或慢性病的发生与血浆中硒及 GPx 活性降低有关。如有三种临床上的疾病与地方性缺硒或伴随缺碘有关,这三种病就是克山病(Keshan disease,一种心肌性疾患)、大骨节病(Kashin-Beck disease)和甲状腺功能减退性的侏儒症(hypothyroid cretinism)。有报道在艾滋病(AIDs)、trisomy 21(一种二倍体异常疾患)、Down's 综合症(Down's Syndrom)、克隆氏病(Crohn's disease,节段性回肠炎)、肿瘤及某些慢性病患者的血清、血浆或红细胞中硒水平也降低<sup>[4]</sup>。

## 3 关于硒抗致癌机制的认识

关于补硒可降低一些癌症发病率的机理有几种解释,进一步弄清这些机理将有助于更准确精选有效的硒制剂去做化学防癌试验研究。兹将这些机理学说简述如下<sup>[4]</sup>:

(1) 抗氧化活性的证据:硒的抗癌效应是通过其构成物 GPxs 的抗过氧化活性起中介作用,其理论根据是活性氧类物质(ROS)可以致癌。

(2) 提高免疫监视机制:硒可促进免疫监视对抗癌细胞转移,该学说之所以得到支持,是由于缺硒可导致免疫抑制,而以摄入硒作为化学预防时可见一些免疫指标得到恢复提高。硒对人健康重要基本原理(功能)主要通过甲状腺激素代谢、抗氧化剂防卫系统和免疫功能等几个方面的作用。

(3) 改变致癌原的代谢:硒可以对致癌原-DNA 进行约束而影响其代谢过程,这种影响有望打断癌症形成的初期环节。

(4) 抑制癌的增殖和促进凋亡:硒抑制癌细胞生长发育和干扰其散播环节。有些学者已证明不同的硒化物对癌细胞具有前凋亡的活性(pro-apoptotic activities)。这些癌细胞的生长受抑制和凋亡效应,可能是由于硒的特殊代谢产物,通过不同途径进入癌组织所产生的。

(5) 抑制新生血管生成:肿瘤或成长性病变中的微血管受到硒的抑制。其影响可能是通过对内皮的基质金属蛋白酶(MMP)和血管生成介质、血管内皮生长因子的抑制起介导作用<sup>[5]</sup>。当摄入的硒达化学预防水平时,硒诱导抑制乳腺癌血管生成。增加硒(富硒大蒜、亚硒酸钠)导致乳腺癌肿瘤内微血管密度明显减少,与癌相关的血管生成的抑制可能是体内硒抗癌活性的一种新机理,抗血管活性介导有累及多种机制的可能<sup>[6]</sup>。

## 4 硒是一种化学预防剂

从流行病学、实验室和临床等的研究均表明微量元素硒具有化学防癌的潜力，特别是近来富硒酵母应用于肺癌、肠癌、前列腺癌和肝癌等临床干预试验，表现出硒是具有强大保护作用的化学预防剂<sup>[7,8]</sup>。

### 4.1 硒防癌的流行病学资料

依据生态学和队列研究的结果已表明，在癌肿高发区和癌肿死亡率高的地区土壤含硒量低，从而使食物中硒含量降低，人体血液或组织中的硒水平也降低，这些人体的研究表明，营养性硒状况与癌肿危险性呈负相关<sup>[8]</sup>。Yu 等<sup>[9]</sup>对台北乙肝和丙肝慢性携带者 7342 名男性对象血硒水平与肝细胞癌危险性的队列研究，结果发现患肝细胞癌者平均血硒水平明显低于 HBsAg 阳性的对照者 ( $P=0.01$ )。

在中国土壤明显低硒的地区，三种与缺硒以及缺碘有关的地方病就是克山病 (Keshan disease, 一种心肌性疾患)、大骨节病 (Kashim-Beck disease) 和甲状腺功能减退性的侏儒症 (hypothyroid cretinism)。研究表明低硒明显与发生多种疾病相关，包括心血管病和癌症<sup>[4]</sup>，而大量流行病学研究表明，硒含量减少和肿瘤发病率升高呈负相关乃是以上论点强有力的证据。

### 4.2 硒防癌实验研究

动物肿瘤模型的研究已获得了硒与癌肿关系的主要见证。缺硒会使细胞受氧化伤害，缺乏保护而致癌作用增加。而大量动物实验研究都表明，摄入超营养学需求超量的硒可以抑制和/或延缓肿瘤的致病。Combs 统计超过 100 个研究资料，有 2/3 的研究结果表明肿瘤发病率下降；其中有一半下降达到或超过 50%<sup>[4]</sup>。Vadgama 等<sup>[10]</sup>研究了硒联合阿霉素或泰素对几种不同的癌细胞株的治疗作用。显示硒对这些肿瘤细胞 (乳腺、肺、前列腺、结肠、小肠和肝细胞) 有显著抗肿瘤作用，补硒可增强阿霉素或泰素的疗效，硒加阿霉素或泰素的疗效高于单用此抗癌药。并认为硒对增强其他系肿瘤的抗癌作用亦有潜在益处。提出有必要在今后进一步做临床试验。硒能抑制人脑肿瘤细胞株的生长和凋亡<sup>[11]</sup>。Hiraoka<sup>[12]</sup>等从三株骨肉瘤细胞的体外研究及骨肉瘤移植到裸鼠的体内研究，发现硒对骨肉瘤有抗增殖作用。在体外硒抑制肿瘤生长及其形态学的改变证明硒对肿瘤细胞有凋亡作用。硒抑制裸鼠的骨肉瘤细胞生长而对正常组织无细胞毒的改变。这些发现为骨肉瘤提供了新的治疗模式<sup>[12]</sup>。脂质过氧化反应是顺铂诱导肾损害的一种机制，口服硒对顺铂诱导大鼠肾毒性的疗效，表现在给亚硒酸钠治疗后可降低血清肌酐和肾丙醛水平<sup>[13]</sup>。Caffrey 等<sup>[14]</sup>研究了硒化合物能特异预防人卵巢肿瘤体内顺铂引起的耐药。

## 5 硒对肿瘤高危人群的干预试验和临床应用研究

### 5.1 肿瘤高危人群的干预试验

(1) 肿瘤高危人群中应用硒做干预试验已有多个报告：Clark 等人试验的营养防癌工作，硒作为化学防癌的前瞻性研究。一组 1312 例罹患过鳞状上皮或基底细胞性皮肤癌进行临床试验、随机分组，实验组的补硒剂量为每天给予含硒 200  $\mu\text{g}$  的硒酵母，他们发现补硒组在统计学上有显著意义：包括癌症总死亡率，肺癌、结肠癌及前列腺癌的发病率、死亡率，经过 8 年的期限观察，这些各类癌症死亡率的降低达到 48% ( $P=0.001$ )。并发现男性血硒基线水平最低者补硒使肿瘤降低效率最高，这当中前列腺癌尤其明显。<sup>[4]</sup>

(2) 中国已有多次在低硒摄入地区的肿瘤高发区的高危人群中, 使用补硒干预法进行前瞻性研究。河南省林县是食道癌和胃癌高发地区, Blot 等观察发现在治疗胃癌中辅以硒(富硒酵母每天 50  $\mu\text{g}$ )者, 其病死率明显低于安慰剂组和其他治疗方案组 ( $P=0.03$ ); Yu 等在中国江苏省启东县原发性肝癌高发区一次非随机性干预试验, 使用含亚硒酸钠  $15 \times 10^{-6}$  强化的硒盐片剂, 估计接受干预的人群每天服用该片含的亚硒酸钠为 35 ~ 50  $\mu\text{g}$ , 历经 5 年观察, 结果经年龄校正后总的肝癌发病率降低为 42/10 万 ~ 31/10 万, 其他未服硒的人群肝癌发病率未发生变化。226 例乙肝表面抗原阳性携带者, 随机分组, 试验组每天服用富硒酵母 200  $\mu\text{g}$ , 经 4 年干预试验, 实验组未发现肝癌新病例, 而给安慰剂者则有 7 例肝癌发病 ( $P < 0.05$ )。硒剂作为肝癌的干预治疗可以改善危险人群的肝癌发病状况<sup>[3,4]</sup>。

(3) 硒剂对不同器官部位的特异性研究: 富硒酵母主要是对原发性上皮癌起作用, 尤其是前列腺癌、肺癌、胃癌和肝癌, 但不是皮肤癌。Klein 等<sup>[15]</sup>报道 2001 年 6 月将有两项应用富硒酵母或硒蛋氨酸为化学防癌的随机前瞻性观察大项目由美国和加拿大合作进行, 这些试验结果会提供更直接的依据, 以便更好指导选用那一种硒化合物以防治肺癌和前列腺癌。第一个试验是在一个组间的试验 (E5597 方案), 由东方合作肿瘤组 (ECOG) 进行, 选择对象是经过成功手术切除的非小细胞性肺癌的 A 期病人, 随机区分为硒治疗和安慰剂对照两组, 治疗组为每天每人用口含硒 200  $\mu\text{g}$  的富硒酵母, 观察期 4 年, 目的是预防继发性肺癌的发生。第二个试验是用硒加 Vitamin E 做化学预防试验 (SELECT), 由西南肿瘤组 (SOOOO 方案) 进行, 于 2001 年 6 月开始, 计划入组为 55 岁或以上的健康男性共 32400 人, 无前列腺癌的病史者, 随机区分为 4 组: 第 1 组每人每天服用含硒 200  $\mu\text{g}$  的硒蛋氨酸; 第 2 组为服用 Vitamin E 400 mg/d; 第 3 组为硒和 Vitamin E 兼用, 剂量同上; 第 4 组给安慰剂。观察周期为 7 年。如果这两项研究显示肿瘤发病率或死亡率降低, 则有更充分的理由使用富硒酵母或硒蛋氨酸作防癌干预。但该研究是继发性的肺癌预防研究结果, 男人的肺癌自然增长比例比女人大, 不能说明硒对妇女的防癌效果, 还要增加其他多种肿瘤危险人群包括乳腺癌的预防观察<sup>[15,16]</sup>。

## 5.2 临床应用研究

(1) 预防癌的发生: 几个临床试验表明, 硒缺乏增加癌症的危险, 改善硒营养可以减少几种癌发生, 包括肺、结直肠和乳腺癌发病率<sup>[17]</sup>。血浆硒低者比血浆硒高者发生前列腺癌危险增加 4 至 5 倍, 血浆硒降低与患者年龄相关, 认为补硒特别对男性老年人有益处<sup>[18]</sup>。对很高危前列腺癌患者随机对照化学预防的临床试验: 服用硒酵母 200  $\mu\text{g}/\text{d}$ 。对象为: a) 疑前列腺癌, 但活检无癌依据; b) 高度前列腺上皮内瘤 (intraepithelial neoplasia); c) 确诊前列腺癌, 并选择手术或放疗, 用硒治疗以评价预后。这一试验结果能降低发生前列腺癌约 60% 危险性。这一资料为硒预防前列腺癌提供了重要依据<sup>[19]</sup>。

(2) 硒改善化疗后临床症状和毒副反应: 硒是一种抗氧化物酶成分, 有抗炎特性, 降低内皮细胞粘附分子的表达。对乳腺癌术后臂淋巴水肿治疗有效。用法: 用亚硒酸钠等张溶液口服。第 1 ~ 4 天, 每天 800  $\mu\text{g}$ ; 第 5 ~ 28 天, 每天服 500  $\mu\text{g}$ 。治后淋巴水肿量自然减少, 有关检测参数正常。另一组乳癌术后淋巴水肿病人进行随机双盲对照研究, 第一周接受每天服硒 1000  $\mu\text{g}$ , 第 2, 3 周, 每天服 300  $\mu\text{g}$ , 以后维持剂量为每天 100  $\mu\text{g}$ , 3 个月随访, 全组病例无丹毒样肿胀。认为服亚硒酸钠等张溶液治疗肢体淋巴水肿有效、安全<sup>[20]</sup>。60 例病人随机对照研究, 进行化疗期, 口服硒 200  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 锌 21 mg/d, 共 50 d。结果: 对照组 60 天时全部病人均为营养不良, 血硒锌浓度明显降低, 铜浓度明显升高; 而治疗组有 70% (21/30) 治后营养状况没有进一步恶化, 食欲

增加, 衰弱减少。认为胃肠道癌病人化疗时口服硒、锌能改善病人临床过程的一般状况<sup>[21]</sup>。Hu 等<sup>[22]</sup>对癌症病人用硒保护含 DDP 方案化疗引起的毒性作用: 41 例患者随机分 A 组 (20 例, 第一化疗周期服硒为研究组, 第二化疗周期不服硒为对照组); B 组 (21 例, 第一化疗周期不服硒, 第二化疗周期服硒)。研究组每天服硒卡拉胶 4000  $\mu\text{g}$ , 从化疗前 4 天至化疗后 4 天, 接受硒治疗患者血清硒由  $70.4 \pm 22.86 \text{ ng/mL}$  至  $157.04 \pm 60.03 \text{ ng/mL}$ ,  $P < 0.001$ ; 顺铂剂量第一天为  $60 \sim 80 \text{ mg/mL}$ 。结果显示研究组化疗后 14 天, 末稍血 WBC 计数 [ $(3.35 \pm 2.01) \times 10^9/\text{L}$ ] 明显高于对照组 [ $(2.31 \pm 1.38) \times 10^9/\text{L}$ ],  $P < 0.05$ 。此外, 病例用的 G-CSF 用量 ( $110.1 \pm 82.25 \text{ IU}$ ) 亦明显低于对照组 ( $723.6 \pm 192.6 \text{ IU}$ ),  $P < 0.05$ <sup>[22]</sup>。

## 6 硒的安全性和耐受剂量范围

用化学预防剂的主要目的在于降低广大群众致癌危险度, 而这些制剂应不引起常见的或严重的副作用。摄入过量的硒可引起慢性硒中毒, 其早期症状是呼气有大蒜气味和皮肤干燥, 随后是头发和指甲出现变化。慢性硒病会出现明显的胃肠炎、皮炎、头发和指甲改变和神经综合征, 如肢端感觉异常, 痉挛, 衰弱和意识功能减退<sup>[41]</sup>。

1991 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 制订了摄入硒的参考剂量 (RfD), 在血硒水平为  $1 \mu\text{g/mL}$  ( $1000 \text{ ng/mL} \sim 12.7 \mu\text{mol/L}$ ) 时人体无不良反应。Whanger 等计算, 慢性 (长期) 摄入硒剂量为  $1540 \pm 653 \mu\text{g/d}$  时会产生轻微不适感。他们推荐膳食安全的最大安全量为  $819 \pm 126 \mu\text{g/d}$ 。事实上在中国高硒地区 Enshi 县人们每天硒摄入量经常达到  $1500 \mu\text{g}$  亦未发现副作用<sup>[23]</sup>。根据 Combs 建议的参考剂量 (RfD) 硒为  $7.5 \mu\text{g/kg}$ , 体重经换算则男性摄入安全剂量应为  $600 \mu\text{g/d}$ , 女性为  $475 \mu\text{g/d}$ , 因此 Clark 等采取每天补充硒  $200 \mu\text{g}$  作为长期服用干预剂量, 当血清或血浆水平达  $500 \text{ ng/mL}$  就不足以保证研究中不出现症状, 预期使用该剂量的硒作补充量的方案不合理<sup>[24]</sup>。

当前认为最好是使用富硒酵母, 因为从安全和效果两方面评价均有大量报告资料。关于亚硒酸盐和硒蛋氨酸的应用, 目前尚无资料证明比富硒酵母好, 而且这些纯化合物使用对人的安全和效果研究资料尚有限。根据已报告有关结肠癌、肺癌、前列腺癌和肝癌防治资料, 使用富硒酵母最佳剂量为  $200 \mu\text{g/d}$ , 该剂量有很好耐受性。受试者实验前的血浆硒浓度低于  $106 \text{ ng/mL}$  和  $106 \sim 121 \text{ ng/mL}$  者对肿瘤的发生产生最强的保护, 对将来化学预防试验这可能作为选择病人的基础, 至少那些接受富硒酵母服用者血浆硒浓度应少于  $120 \text{ ng/mL}$ , 因为这些对象反应会最好<sup>[25]</sup>。

## 7 结 论

肿瘤的化学预防对人群健康影响研究已获得很大进展, 多种可用作化学预防制剂已鉴定和将进行鉴定。而其作用效果和益处必须是在危险人群中进行随机化的前瞻性研究观察。需用什么新的生物指标作为临床上硒化学预防效果的评价将有一些这类研究, 如通过硒的大宗的人群干预试验以观察单用硒剂或/和联合 Vitamin E 等对防癌的效果。通过动物实验和细胞培养方法, 证明了一些重要的硒代谢产物起了化学防癌的作用。对于一些新的硒化物, 包括硒酵母在内的制剂进一步探讨, 以及人群干预试验相关阶段性的中间生物指标和最后的肿瘤发病率、死亡率的统计比较等有待更多的研究、补充。

## 参考文献:

- [1] Ganther, H E. Selenium metabolism selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase [J]. *Carcinogenesis*, 1999, 20, 1657~1666.
- [2] Lu J, Jiang C. Antiangiogenic activity of selenium in cancer chemoprevention: metabolite specific effects [J]. *Nutr Cancer*, 2001, 40 (1): 64~73.
- [3] Kelloff GJ, Lieberman R, Steele V E, Boone C W, Lubet R A, Kopelovitch L, Malone W A. Chemoprevention of Prostate Cancer: Concepts and Strategies [J]. *Eur Urol*, 1999, 35. 342~350.
- [4] Raich P C, Lu J, Thompson H J, Combs G F. Selenium in Cancer Prevention: Clinical Issues and Implications [J]. *Cancer Investigation*, 2001, 19 (5): 540~553.
- [5] Brown K M, Arthur J R. Selenium, selenoproteins and human health: a review [J]. *Public Health Nutr*, 2001, 4 (2B): 593~599.
- [6] Jiang C, Jiang W, Ip C, Ganther H, Lu J. Selenium-induced inhibition of angiogenesis in mammary cancer at chemopreventive levels of intake [J]. *Mol Carcinog*, 1999, 26 (4): 213~225.
- [7] Medina D, Morrison D G. Current ideas on selenium as a chemopreventive agent [J]. *Immuno Pathol Res*, 1998, 7: 187~199.
- [8] Combs G F Jr, Gray W P. Chemopreventive agents selenium [J]. *Pharmacol Ther*, 1998, 79: 179~192.
- [9] Yu M W, Horng I S, Hsu K H, Chiang Y C, Liaw Y F, Chen C J. Plasma selenium levels and risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection [J]. *American Journal of Epidemiology*, 1999, 150 (4): 367~374.
- [10] Vadgama J V, Wu Y, Shen D, Hsia S, Block J. Effect of selenium in combination with Adriamycin or Taxol on several different cancer cells [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20 (3A): 139~414.
- [11] Sundaram N, Pahwa A K, Ard M D, Lin N, Perking E, Bowles A P Jr. Selenium causes growth inhibition and apoptosis in human brain tumor cell lines [J]. *J Neurooncol*, 2000, 46 (2): 125~133.
- [12] Hiraoka K, Komiya S, Hamada T, Zenmyo M, Inoue A. Osteosarcoma cell apoptosis induced by selenium [J]. *J Orthop Res*, 2001, 19 (5): 809~814.
- [13] Francescato H D, Costa R S, Rodrigues Camargo S M, Zanetti M A, Lavrador M A, Bianchi M D. Effect of oral selenium administration on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats [J]. *Pharmacol Res*, 2001, 43 (1): 77~82.
- [14] Caffrey P B, Frenkel G D. Effect of oral selenium administration on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2000, 46 (1): 74~78.
- [15] Klein E A, Thompson I M, Lippman S M, Goodman P J, Albanes D, Taylor P R, Coltman C. SELECT: the next prostate cancer prevention trial. Selenium and vitamin E cancer prevention trial [J]. *J Urol*, 2001, 166 (4): 1311~1315.
- [16] Hoque A, Albanes D, Lippman S M, Spitz M R, Taylor P R, et al. Molecular epidemiologic studies with the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT) [J]. *Cancer Causes Control*, 2001, 12 (7): 627~633.
- [17] Costello A J. A randomized, controlled chemoprevention trial of selenium in familial prostate cancer: Rationale, recruitment, and design issues [J]. *Urology*, 2001, 57 (4 Suppl 1): 182~184.
- [18] Brooks J D, Metter E J, Chan D W, Sokoll L J, Landis P, Nelson W G. Plasma selenium level before diagnosis and the risk of prostate cancer development [J]. *J Urol*, 2001, 166 (6): 2034~2038.
- [19] Clark L C, Marshall J R. Randomized, controlled chemoprevention trials in populations at very high risk for prostate cancer: Elevated prostate-specific antigen and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia [J]. *Urology*, 2001, 57 (4 Suppl 1): 185~187.
- [20] Kasseroller R G, Schrauzer G N. Treatment of secondary lymphedema of the arm with physical decongestive therapy and

- sodium selenite: a review [J]. *Am J Ther*, 2000, 7 (4): 273~279.
- [21] Federico A, Iodice P, Federico P, Del Rio A, Mellone M C, Catalano G, Federico P. Effects of selenium and zinc supplementation on nutritional status in patients with cancer of digestive tract [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2001, 55 (4): 293~297.
- [22] Hu YJ, Chen Y, Zhang YQ, Zhou MZ, Song XM, et al. The protective role of selenium on the toxicity of cisplatin contained chemotherapy regimen in cancer patients [J]. *Biol Trace Elem Res*, 1997, 56 (3): 331~341.
- [23] Yang GQ, Xia Y. Studies on human dietary requirements and safe range of dietary intakes of selenium in China and their application in the prevention of related endemic-diseases [J]. *Biomed Environ Sci*, 1995, 8: 187~201.
- [24] Prentice RL. Experimental methods in cancer prevention research [A]. In: Greenwald P, Kramer B, Weed D, Eds. *Cancer Prevention and Control* [C]. New York: Marcel Dekker, 1995. 12, 213~224.
- [25] Yu S Y, Zhu YJ, Li W G. Protective role of selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer in Qidong [J]. *Biol Trace Elem Res*, 1997, 56: 117~124.

## Clinical Issues and Implications Studies of Selenium in Cancer Prevention

WU Ying-de<sup>1</sup>, WU Kai-guo<sup>2</sup>

(1. Tumor Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 5300221, China;

2. Guangxi Medical University)

**Abstract:** The trace element selenium (Se) has been shown to have chemopreventive potential by a converging body of evidence from epidemiological, experimental and clinical studies. In particular, the results of recent clinical intervention trials have shown strong protective effects of Se in the form of Se-enriched yeast for cancers of the lung, colon, prostate, and liver. The present review highlights the key issues surrounding the development of Se compounds as chemopreventive agents in the context of the mechanisms that appear to account for their anticarcinogenic activities. This review also discusses appropriate target population markers of biology, clinical effective in treatment of Se, selenium safety and tolerated dose ranging for cancer preventive efficacy.

**Key words:** selenium; neoplasia; chemoprevention