

血硒与肺癌

李谨峰

(浙江省乐清虹桥医院, 乐清 325608)

万献尧

(浙江省温州医学院附属一院, 温州 325000)

摘要

硒是谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)的组成成分,是人体生命活动所必需的微量元素。本文主要就血硒的流行病学研究、人体硒状况的估价、硒的抗癌机制以及血硒在肺癌诊断和防治中的意义等方面作一概述。

关键词: 硒, 谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX), 肺肿瘤。

“硒-癌”关系的研究是近几十年来十分引人注目的课题。自从1817年Berzelius发现硒元素以来,人们逐渐认识到硒对生物体的毒性作用及其营养作用。1943年Nelson等^[1]首次报道了高硒饲料能引起肝硬化和低级癌而将其定为有毒元素。此后相当长一段时间硒被认为是致癌物质。1957年Schwarz等^[2]证明硒是动物的一种必需微量元素,1973年世界卫生组织将硒确定为人体必需营养元素之一。此外,一些学者亦相继证实了硒与多种人类癌症的发病率呈显著负相关^[3,4],且硒能抑制实验动物自发性、移植性及化学致癌剂或病毒诱发的肿瘤的生长^[5,6]。目前,硒有防癌和抗癌作用已被公认,随着现代科学技术的迅速发展,人们有可能从分子、亚分子水平揭示硒的抗癌机制。本文主要就硒与肺癌的关系作一概述。

1 流行病学研究

1968年Allaway等^[7]报道美国10个城市居民的癌症病死率与血硒浓度呈显著负相关($r = -0.96, P < 0.001$);美国饲料作物中平均硒含量大于0.76 nmol/g的31个州,1965年癌症死亡率(134.0±12.3)/10万,明显低于平均硒含量小于0.63 nmol/g的17个州癌症死亡率(172.0±3.5)/10万($P < 0.001$)^[8]。Bogden等^[9]亦发现肺癌高发国家的烟草中平均硒含量(2.03±0.63 nmol/g)明显低于肺癌低发国家(6.20±2.78 nmol/g)($P < 0.0001$)。

总之,众多的调查研究表明缺硒地区或血硒水平低的人们癌症发病率较高。但也有人持反对意见,认为血硒水平是发生癌症后的结果,理由是新西兰低硒地区居民癌症发病率并没有高于美国、英国高硒地区居民^[10]。然而,发生癌症并非某一因素单独作用而是由多个因素综合作用的结果,因此有人强调,低硒虽不能直接致癌,但可增加机体对致癌物质的敏感性^[11]。

2 人体硒状况的估价

对人体硒状况的估价,最常用的方法为血清(或浆)或全血硒的测定。由于土壤和食物中硒含量和可获得性波动很大,因此健康人的血硒水平与地理环境、性别、年龄、饮食习惯等有很大关系。作者^[12]曾对 30 例癌症患者进行血清硒测定,结果发现癌症组($0.92 \pm 0.25 \mu\text{mol/L}$)明显低于健康组($1.41 \pm 0.18 \mu\text{mol/L}$) ($P < 0.01$),而肺癌组织硒($7.94 \pm 3.45 \text{nmol/g}$)明显高于癌旁肺组织硒($1.83 \pm 0.96 \text{nmol/g}$);魏华臣等^[13]也有类似报道。说明肺癌组织有富集血中硒的现象^[14]。至于发硒测定有无意义,意见不一,作者基本持否定态度。

3 硒的抗癌机制

大量的研究资料表明硒具有防癌抗癌作用,但其作用机制迄今尚未肯定,可能通过下列途径发挥作用。

3.1 抗氧化作用

1957 年 Mills^[15]从红细胞中发现一种以谷胱甘肽(GSH)为底物、可将 H_2O_2 或 ROOH 还原为水的酶,即谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)。它是迄今为止在哺乳动物中唯一确证含硒的酶,硒是其必需组成成分,能提高该酶的活性,从而阻断体内脂质过氧化过程以降低宿主血清中具有致癌性的脂质过氧化物的浓度^[16,17],并能催化许多过氧化物的还原代谢,使之失去致癌活性。

3.2 抑制癌细胞分裂、增殖

Vernie 等^[18]研究证明了硫醇和亚硒酸钠的各种反应产物均能抑制白血病细胞的蛋白质合成,并导致细胞死亡,利用超微结构分析发现癌细胞线粒体基质中有高电子密度包涵体,从而认为硒可能是通过调节线粒体功能,使后者不能提供充足的能量而抑制癌细胞的生长^[19]。有人用 $12.66 \mu\text{mol/L}$ 的亚硒酸钠就可抑制肺腺癌细胞生长周期中各期的进程,而用 $63.29 \mu\text{mol/L}$ 的亚硒酸钠对人胚肺二倍体细胞无抑制作用^[20]。据推测这可能是硒选择性抑制肺癌细胞能量代谢和蛋白质、DNA、RNA 合成的结果。

3.3 阻断病毒的致癌途径

有研究证明,硒可阻止病毒基因组与 DNA 的整合,从而阻断病毒致癌途径^[21]。

3.4 促进癌细胞分化和逆转

有人认为,无机硒化合物对 Eriend 小鼠红白血病细胞有诱导分化作用,其作用机制可能是硒直接抑制 DNA 甲基化酶,导致 DNA 甲基化不足^[22]。此外,硒还可选择性地影响癌细胞依赖于 cAMP 的蛋白激酶同工酶,进而抑制癌细胞的分裂,并促使其分化和逆转^[23]。

3.5 改变致癌物质的代谢

1978 年,Marshall 等^[24]发现硒可使苯并芘的代谢产物减少,并使乙酰氨基芘(AAF)的活性代谢产物(N-OH-AAF)和环 OH-AAF 的形成减少。此外,硒还可增强环氧化物水解酶、葡萄糖醛酸转移酶和谷胱甘肽环氧化物转移酶将环氧化物致癌中间代谢产物灭活为非致癌物

质的活性和功能^[25]。

3.6 抑制化学物质的致突变作用

亚硒酸钠能降低二甲基苯并芘 (DMBA) 诱发的人淋巴细胞染色体畸变率^[26]；硒能通过肝脏微粒体系统减弱 DMBA 和吡啶橙的致突变活性以及机体对致癌剂的敏感性^[27]。

3.7 影响免疫功能

硒对体液免疫有一定的激活作用，可提高机体合成 IgG、IgM 等抗体的能力；对细胞免疫也有一定作用，亚硒酸钠能增强淋巴细胞抑制肝癌的功能。可能是硒通过激活淋巴细胞的一些酶系而加强淋巴细胞的抑癌功能。

4 临床意义

硒与癌症有如此密切的关系，从而成为肺癌诊断和判断预后的一项指标，并为人们提供了防癌抗癌的理论依据。

4.1 诊断

作者等^[12]曾检测癌性和结核性胸水患者血清和胸水硒，结果发现癌性组血清和胸水硒 (分别为 $0.92 \pm 0.25 \mu\text{mol/L}$ 和 $0.51 \pm 0.16 \mu\text{mol/L}$) 均明显低于结核组 (分别为 $1.50 \pm 0.24 \mu\text{mol/L}$ 和 $0.84 \pm 1.14 \mu\text{mol/L}$) ($P < 0.01$ 和 $P < 0.0001$)。若以胸水 $0.70 \mu\text{mol/L}$ 和血清硒 $1.20 \mu\text{mol/L}$ 为界限，则癌性组的敏感性均为 90.00%，特异性均为 88.64%，提示血清、胸水硒测定可作为鉴别癌性和结核性胸水的一项指标。

4.2 判断预后

尽管肺癌与血硒的因果关系尚有争议，但有一点可以肯定，患肺癌时血硒水平是下降的。有人曾将 110 例癌症患者分为三组，发现血硒水平与癌症的转移距离、癌症的体积和病人的存活期呈反比关系^[28]。魏华臣等^[29]也证明了肺癌的病理分型和癌块体积能明显影响血硒水平，即肺癌的分化程度愈高癌块体积愈大，则血硒水平愈低。因此，血硒可作为评价肺癌临床分期或病情进程的一项指标。

4.3 防癌和抗癌

硒的抗癌机制已如上述，因此人们试图通过增加硒的摄入量来达到防癌抗癌之目的，有关这方面的研究大多尚处于动物试验阶段。据报道，美国有人建议在香烟中增加硒的含量，以降低吸烟者的肺癌高发率，但尚未见准确的结果。由于硒的生理需要量与中毒量较接近，因此准确制定生理需要量以获得最适的微量元素营养对防治肺癌是极其重要的。今后也可在大规模的防治克山病的实践中观察硒对肺癌的防治作用。

参 考 文 献

- 1 Nelson A A et al. Cancer Res. 1943. 3 : 230
- 2 Schwarz K et al. Am Chem Soc. 1957. 79 : 3292
- 3 Shamberger R J et al. CRC Crit Rev Clin Lab Sci. 1971. 2 : 211
- 4 Clark L C. Fed Proc. 1985. 44 : 2584

- 5 Whanger D P et al. Appl Toxicol. 1983. 3 : 424
- 6 Milner J A. Fed Proc. 1985. 44 : 2568
- 7 Allaway W H et al. Arch Environ Health. 1968. 16 : 342
- 8 Shamberger R J et al. Can Med Assoc J. 1969. 100 : 582
- 9 Bogden J D et al. TNCL. 1981. 66 : 27
- 10 Tompson C D. Robinson M F. Am J Clin Nutr. 1980. 33 : 323
- 11 Schrauzer G N et al. Am J Clin Nutr. 1980. 33 : 1892
- 12 万献尧等. 中华结核和呼吸杂志. 1992. 15 : 252
- 13 魏华臣等. 中华预防医学杂志. 1987. 21 : 3
- 14 Shamberger R J et al. J Natl Cancer Inst. 1973. 50 : 863
- 15 Mills G C. J Biol Chem. 1957. 229 : 187
- 16 Shamberger R J et al. JNCL. 1974. 53 : 1771
- 17 于树玉等. 中华肿瘤杂志. 1984. 6 : 5
- 18 Vernie L N et al. Biochem Biophys Acta. 1983. 739 : 1
- 19 敖 鹏等. 中华肿瘤杂志. 1987. 9 : 408
- 20 Medina D et al. Cancer Res. 1983. 2100
- 21 Balansky R M et al. Experimental. 1981. 37 : 1194
- 22 Ebert P S et al. Biochem Biophys Res Commun. 1979. 86 : 340
- 23 刘庆燕等. 中华肿瘤杂志. 1986. 8 : 339
- 24 Marshall M V et al. Cancer Lett. 1979. 7 : 331
- 25 Witting C et al. J Cancer Res Clin Oncol. 1982. 104 : 109
- 26 Shamberger R J et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1973. 70 : 461
- 27 Schillaci M et al. Mutation Res. 1982. 101 : 31
- 28 McConell K P et al. J Nutr. 1975. 105 : 1026
- 29 魏华臣等. 北京医科大学学报. 1988. 20 : 73

(收稿日期: 1995. 5. 31)

Serum Se and Lung Cancer

Li Jinfeng

(Hongqiao Hospital of Yueqing. Yueqing 325608)

Wan Xianyao

(The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College. Wenzhou 325000)

Abstract

Se is one of the compositions of glutathione peroxydase (GSH-PX), and it is the essential trace element of the body life activities. This article mainly makes a summarization of epidemiologic studies on serum Se, the evaluation of the Se state in human body, the mechanism of Se anticancer and the significance of Se in diagnosis and protection against lung cancer.

Keywords: Se. Glutathione peroxydase. Lung cancer.