

## 前列腺癌新发病例硒水平与对照组比较

陈娜, 张宝元(介评) 周玲(审校)

(西安交通大学医学院公共卫生系, 陕西 西安 710061)

**摘要:** 硒的防癌作用已探讨多年, 关于血浆、趾甲中不同硒浓度的影响和作用尚存在争议。用电感耦合等离子体动态反应室质谱分析法分析前列腺癌患者与对照组趾甲硒浓度。2 组硒浓度的结果用 Wilcoxon 检验进行统计学分析。硒浓度与年龄、体重指数、吸烟习惯、前列腺癌的可能相关关系使用多元回归分析。结果显示, 肿瘤组和对照组趾甲硒浓度的中位数分别为 528 ng/g (393~ 4274 ng/g) 和 502 ng/g (201~ 831 ng/g) (*P* 值没有统计显著性)。另外, 硒浓度与年龄、体重指数、吸烟间无相关性。结论为, 新近被诊断且尚未接受治疗的前列腺癌患者, 其趾甲硒浓度与对照组相比并无差异。体内硒的浓度可能对前列腺癌的发生率无影响。硒对前列腺癌的防护作用值得怀疑。

**关键词:** 硒; 前列腺癌; 趾甲

中图分类号: Q581; R737.25

文献标识码: B

文章编号: 1001-8883(2005)02-0062-03

许多研究都力图证实硒在前列腺癌发生与进展中的防护作用。硒是一种必需微量元素, 是谷胱甘肽过氧化物酶的重要组成部分。这种酶通过降低细胞膜中的过氧化氢或脂质过氧化物而达到抗氧化作用。硒缺乏将会对身体多种功能造成严重损伤。

硒的每日摄入量地区间差异很大, 主要是由于土壤中硒含量的不同造成的。至于硒的每日允许量, 差异也很大, 大致在以下范围内: 最低的是世界卫生组织推荐的女性 30 μg/d, 男性 40 μg/d; 最高的是杨和周推荐的 750~ 800 μg/d。德国营养协会推荐为 20~ 100 μg/d, 美国是 55 μg/d。已发表的关于硒对肿瘤可能具有的防护作用一直存在争议, 总的来说, 硒对肿瘤的防护作用还没有取得一致意见。

Lipsky 等的研究目的是测定前列腺癌患者的趾甲硒浓度, 并与对照组比较。

前瞻性研究是从 2001 年 1 月到 2002 年 12 月进行的为期 2 年的调查, 包括 150 名男性。其中 70 名是新近被诊断且尚未接受治疗的前列腺癌患者。对照组包括 80 名经确诊患有非恶性泌尿道疾病的患者。对照组要求最小年龄为 45 岁。对照组患者未与癌症患者配对。所有的 150 例患者均为白人。患

者提供了剪掉的趾甲。对每个患者进行访问以了解他们的吸烟、身高、体重、年龄和疾病史。此外, 对所有患者都进行了问卷调查, 以获取他们的营养习惯, 如饮酒量、补硒量及其他营养素(包括维生素)的补充情况等。补硒的患者在分析中予以排除。对药物的评估包括非那司提(治疗良性前列腺增生药)和抑制血脂升高的药物。

趾甲样本中硒的分析用密闭式微波消解法消化趾甲后, 用电感耦合等离子体动态反应室质谱分析法测定硒的 3 种天然同位素: <sup>78</sup>Se, <sup>80</sup>Se, 和 <sup>82</sup>Se。方法的可行性是通过测定参考物质 BCR 397“人发”中硒的浓度来验证的, 已知该物质中硒的含量为 (2.00 ± 0.08) μg/g, 其基质与被研究的趾甲接近。为达到验证目的, 将参考物质的量不断增加, 用上述方法测定。平均回收率为 (98.9% ± 2.2)% (95% 可信区间), 故可认为该方法测定趾甲中硒的含量是准确的。

用 Wilcoxon 检验来比较前列腺癌组和对照组患者的硒含量, 并比较由年龄、体重指数和吸烟习惯调整组别后的各组硒含量。计算硒含量超过 700 ng/g 的前列腺癌患者和对照组患者的优势比。用多元回归分析评价硒含量与年龄、体重指数、吸烟习惯和前列腺癌之间的可能相关性。

研究结果显示, 癌症组和对照组的平均年龄分别为 65 岁 (48~ 90 岁)、69 岁 (49~ 95 岁)。在癌症组, 从组织活检到趾甲的取样, 其时间的中位值和平均值分别为 57 d 和 79 d (范围为 32~ 485 d)。癌症

收稿日期: 2004-11-01

作者简介: 陈娜(1980-), 女, 安徽宿州人, 在读硕士, 主要从事营养因子与功能因子的研究。

审校者: 周玲, 教授, 硕士生导师, 主要从事营养因子与功能因子的研究。



组和对照组硒浓度的中位值分别为 528 ng/g (范围为 393~4274ng/g) 和 502 ng/g (范围为 201~831ng/g) (W ilcoxon 检验,  $P$  值无统计学意义)。总的来看, 硒水平与年龄、体重指数或吸烟状况之间无相关性。将吸烟与不吸烟者和过去 5 年内与未吸烟者作比较, 其硒浓度的中位值分别为 509 ng/g 和 516 ng/g (W ilcoxon 检验,  $P$  值无统计学意义)。低于 70 岁和高于 70 岁的患者硒浓度的中位值分别为 519 ng/g 和 504 ng/g (W ilcoxon 检验,  $P$  值无统计学意义)。在癌症组的 70 人中体重指数大于 25 的有 51 人 (占 74%), 对照组的 80 人中有 54 人 (占 68%)。体重指数在 25 及以上的及体重指数低于 25 的患者硒浓度中位值分别为 514 ng/g 和 517 ng/g (W ilcoxon 检验,  $P$  值无统计学意义)。营养问卷评估显示, 在癌症组 70 名患者中从不饮酒、偶尔饮酒、经常饮酒的人数分别为 20 (29%)、29 (41%) 和 21 (30%), 对照组为 36 (44%)、24 (30%) 和 20 (25%)。在癌症组的 70 名患者中补充维生素的有 6 人 (9%), 对照组的 80 人中有 7 人 (9%)。对药物的评估显示: 在癌症组无人服用非那司提, 在对照组的 80 人中有 4 人 (5%); 服用血脂类药物的在癌症组的 70 人中有 7 人 (10%), 对照组的 80 人中有 7 人 (9%)。

多元回归分析显示, 硒浓度与年龄 (相关系数 [CC]- 0.07,  $P = 0.39$ )、体重指数 (CC 0.0005,  $P = 0.67$ )、前列腺癌 (CC 0.09,  $P = 0.31$ )、吸烟状况 (CC - 0.0062,  $P = 0.9$ ) 等因素之间无相关性。硒浓度高于 700 ng/g 的在癌症组的 70 人中有 7 人 (10%), 对照组的 80 人中有 6 人 (8%) ( $P = 0.77$ , Fisher 的精确概率检验; 优势比 0.74; 95% 可信区间 0.22~ 2.71;  $P = 0.58$ )。

研究认为, 流行病学研究显示, 在土壤硒含量低的地区, 癌症的发生率更高, 提示低硒摄入可能会加速肿瘤的发展。诸如全血、血清、血浆、红细胞、尿液、头发和指甲等生物样品能够反映硒的消耗情况。

已有研究者测定过血浆或趾甲的硒含量, 这两者可以反映更长时间段内的硒水平。血液硒浓度对硒摄入的短期变化更为敏感。L ip sky 等的试验未对血浆硒进行分析, 这将不能够做出患者的趾甲硒含量与血浆硒含量之间的关联, 这是 L ip sky 等的试验的一个不足之处。但关于血浆硒含量与趾甲硒含量之间的相关性已被证实。

硒由肾脏排出体内, 半衰期为 6 周。然而, 肾清除率还要取决于硒的摄入、肾脏功能, 因此变化很

大。Hunter 等和 O vaskainen 等提出硒的摄入量显著影响趾甲硒的含量。

营养学预防癌症研究小组的 Clark 等提出: 补充硒 200  $\mu\text{g}/\text{d}$  与硒摄入量仅为基础水平的安慰剂组相比, 在降低前列腺癌的发生率上有显著的统计学差异 (63%), 但是有关前列腺癌的结果仅作为继发性疾病来进行研究的。该研究小组最新的研究结果显示: 在补硒组中, 前列腺癌和其他癌症的发生率都降低。然而, 将患者按基础硒值分为三等分, 则基线硒值最高的 1/3 患者癌的风险最大。关于特异位点癌症发生率与硒含量三等分关系尚无报道。Brooks 等发现在血浆硒含量低的患者中发生前列腺癌的危险度会增加 4~5 倍, 这也支持硒可能降低前列腺癌发生风险的假设。Nomura 等发现血清硒浓度与前列腺癌发生率之间只有在硒浓度很高、及前列腺癌晚期病例中才具有负相关性, 且这种显著性只有在调整了吸烟状况后才具有。

只有为数不多的研究关注普通饮食中摄入的硒与前列腺癌危险度之间的关系。因此, L ip sky 等研究设计中没有提供额外的硒。Y oshizaw a 等对美国卫生职业随访研究中的 50000 多名患者进行了趾甲硒含量的分析, 以确定前列腺癌风险与诊断前趾甲中硒含量之间的联系。结果显示只有在趾甲硒含量最高的 1/5 患者当中的晚期前列腺癌患者, 癌症风险降低 60%。但研究并没有详细描述硒浓度与临床 A、B 期前列腺癌的关系。研究者报道硒具有保护作用的临界值为 700 ng/g。

总的来看, L ip sky 等的研究中只有 13 名患者 (癌症组 7 个, 对照组 6 个) 硒的含量高于 700 ng/g。其优势比未显示出保护作用。Y oshizaw a 等的结论是更高的硒摄入量可能会降低晚期前列腺癌的风险, 但并没有提到硒对致癌因素和癌症早期阶段的可能影响。与此相反, L ip sky 等的研究主要包括的是局限性前列腺癌患者。并没有观察到癌症组和对照组在趾甲硒含量上有差异。因此, 硒在前列腺癌中的作用可能并不与致癌因素有关, 而和疾病的进展有关。

EURAM IC 研究显示正常的硒浓度范围变化很大, 从 450 ng/g (德国) 至 800 ng/g (芬兰)。北美进行的研究结果表明, 硒的平均含量为 960 ng/g。与此相比, 欧洲的水平则很低。据报道, 与欧亚的许多地方相比, 北美洲的土壤富硒量很高, 这可能解释北美人和欧洲人趾甲硒含量存在的差异。

(下转第 87 页)

能获得较好的远期效果。在美国,没有应用抗生素治疗患者 11% 发展为慢性关节炎,然而即使这些患者经过抗生素治疗后,也未再来复诊。但 30%~40% 仍残留无关节炎的疼痛。只有在美国对莱姆关节炎的长期疗效进行了观察,而在欧洲尚未进行。研究认为,这是因为在欧洲该病的长期临床疗效也许更优于美国。然而,在法国,2 例基因型 II 型 Burgdorferi 疏螺旋体关节炎病例对抗生素治疗没有反应。2 例虽未诊断为关节炎,但均有持续性关节及肌肉疼痛,目前还无法解释这些症状。基因型亚型通过免疫印迹法已经被研究,大多数病例为三型混合型,呈交叉反应。1 例患者对基因型 I 型强烈反应。据报道,没有患者只对基因型 II 型或 III 型或对中国尚未发现的

另一基因型(B Valaisiana)反应。相比之下,在美国,只发现基因型 I 型。

总之,研究显示欧洲的莱姆性关节炎患者通过正确的抗生素治疗能获得满意的疗效。

#### 参考文献:

- [1] Renaud I, Cachin C, Gerster. Good outcomes of Lyme arthritis in 24 patients in an endemic area of Switzerland [J]. *Joint Bone Spine*, 2004, 71: 39-43
- [2] Dejn kova H, Hulinska D, Tegzova D, *et al*. Seronegative Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii* Case report [J]. *Clin Rheumatol*, 2002, 21: 330-334
- [3] Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E, *et al*. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20 year follow-up [J]. *J Infect Dis*, 2001, 184: 174-180

(上接第 63 页)

有报道,奥地利人的血浆硒含量低。据推测,比较合适的补硒量为  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重。奥地利人普通饮食中补硒量的平均值在  $35.5 \sim 47.9 \mu\text{g}/\text{d}$  之间。然而, Lip sky 等的研究人群的这种低硒水平可以为以后进行的补硒所可能具有的化学防护作用的研究提供一个很好的基础。

在 Lip sky 等的研究中,除了病例组和对照组之间没有差异性外,也未发现年龄、吸烟、体重指数和趾甲硒含量之间的相关性。研究是根据访谈来估计患者的身高、体重,而不是通过实际的测量,这是研究的不足。尽管北美洲人的趾甲硒含量是 Lip sky 等研究的 2 倍,其前列腺癌的发生率仍然高于欧洲。最近的报道显示,美国白种男性 1992~1999 年的前列腺癌发生率的年平均值为  $172.9/10$  万。而同期内男性前列腺癌发生率的年平均值在奥地利全国范围内是  $67.3/10$  万,在实验中观察到的奥地利 Styria 地区内是  $56.9/10$  万,该地区也是研究患者的主要来源地。因此,单独的硒看来并不能对前列腺癌的发展提供很强的保护作用。然而, van den Brandt 等最近在荷兰的队列研究显示,硒含量最高的 1/5 患者与硒含量最低的 1/5 患者相比,其原发性前列腺癌的危险度下降了 31%。但是,癌症组 ( $530 \text{ ng}/\text{g}$ ) 和对照组 ( $547 \text{ ng}/\text{g}$ ) 患者硒浓度平均值的差异仅为中等水平。尽管 Lip sky 等的研究与荷兰的队列研究中的硒含量比较相似,但两者的数据仍无可比性,因为 Lip sky 等的研究对患者的研究是在被确诊为肿瘤之后,而荷兰的队列研究仅在基线调查时期取样,这一时期通常不进行前列腺特异性抗原的测定。因此, Lip sky 等的研究缺乏患者在被确诊为癌症时的硒

含量信息。相反,胡萝卜素和维生素 A 功效试验小组的 Goodman 等报道,前列腺癌和对照组患者在硒含量水平之间无差异,这与 Lip sky 等的研究结果相似。他们的结果也是在四分位数调整和吸烟状况之后更为明显。SELECT 研究的结果(预计 2013 年完成),将有希望给这一领域提供更多的详细资料。32000 多名男性将会被平均分到 4 个研究小组内(补充维生素 E 和硒组、维生素 E 和安慰剂组、硒和安慰剂组和安慰剂和安慰剂组)。

尽管欧洲人趾甲硒含量只有北美洲人硒含量的一半,但这种差异没有影响到任何一个洲的前列腺癌发生率。另外,长期的前瞻性调查尤其是对普通饮食中硒的摄入量与前列腺癌发生率之间相关性的研究将是回答该问题所必需的。

结论是,前列腺癌组和对照组患者的硒含量水平无显著差异。奥地利男性趾甲硒含量在欧洲的平均范围之内,但显著低于美国的水平。数据并不支持硒能抑制前列腺癌发生的假说。

#### 参考文献:

- [1] Lip sky K, Zigeuner R, Zischka M, *et al*. Selenium level of patients with newly diagnosed prostate cancer compared with control group [J]. *Urology*, 2004, 63: 912-916
- [2] Brooks JD, Metter EJ, Chan DW, *et al*. Plasma selenium level before diagnosis and the risk of prostate cancer development [J]. *J Urol*, 2001, 166: 2034-2038
- [3] van den Brandt PA, Zeegers M PA, Bode P, *et al*. Toenail selenium levels and the subsequent risk of prostate cancer: a prospective cohort study [J]. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 2003, 12: 866-871