



图 2 健康人单次口服硒酸酯多糖胶囊后尿中药(硒)累积排泄率-时间曲线

讨 论

动物实验表明,兔口服硒酸酯多糖胶囊的体内过程为一室模型^[2]。与动物实验结果相似,健康人口服硒酸酯多糖的药代动力学模型为一室模型,药物在体内转运和消除等近似一级过程,其速率常数不受剂量的影响,表现在剂

量与峰浓度及曲线下面积呈一定的比例关系。给药后药物在体内迅速吸收,4~5 h 左右血药浓度达高峰值,半衰期大约 21~26 h。各剂量血药峰浓度(C_{max})及曲线下面积(AUC)随剂量的递增而增加,而达峰时间及其他各常数 K_e、K_a、t_{1/2}(K_a)、t_{1/2}(K_e)等均接近。

饭后与饭前口服硒酸酯多糖胶囊 50 mg 所测得的各项数值相近,说明进食对正常人药代动力学无明显影响。

硒酸酯多糖在体内的排泄较慢,口服不同剂量药物后尿中的累积排泄率基本接近。给药后 24 h 尿累积排泄率为 9.97%~20.67%,96 h 的尿累积排泄率为 34.78%~41.10%,提示尽管硒的排泄可能有多种途径,但经尿排泄无疑是一条重要途径。另外,亦不能完全排除该药有一定体内蓄积的可能性。

参 考 文 献

- 1 杨树德,林跃文,刘群,等. 微机催化极谱法测定人血清硒. 中华医学检验杂志,1991,14(6) 336
- 2 张建芳,徐惠南,吕玉真,等. 硒卡拉胶胶囊在兔体的生物利用度. 上海医科大学学报,1996,22(增刊) 37

(收稿:1998-02-09)

微量元素硒的防癌抗癌作用

徐兵河 孙 燕

(中国医学科学院 中国协和医科大学,北京 100021)

摘要 目的与方法: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研究进展。**结果与结论:**近年来的研究表明,硒对动物和人体肿瘤有预防和治疗作用,特别是胃肠道癌和肝癌等受硒的影响最明显,补硒能使其发病率和死亡率下降。硒的防癌抗癌机制是多方面的,其中,硒能增强机体免疫系统功能是其防癌抗癌的重要机制之一。

关键词 硒;恶性肿瘤;预防/治疗作用

THE EFFECTS OF PREVENTION AND TREATMENT OF SELENIUM ON HUMAN CANCERS

Xu Binhe, Sun Yan

(Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical college, Beijing 100021)

ABSTRACT OBJECTIVE AND METHODS: By consulting the literature of the last

few years all over the world ,to review the effects of prevention and treatment of selenium on animal as well as human cancers have been made a thorough study in recent years. **RESULTS AND CONCLUSION:**The study 's results have showed the incidence and mortality of various human cancers ,especially gastrointestinal and hepatic cancers are related to lower levels of selenium. Supplement of selenium may reduce the incidence and mortality of these cancers. Mechanisms of prevention and treatment of selenium on the cancers may be multifactorial.

KEY WORDS Selenium ;Malignance ;Prevention/ treatment

硒与癌的关系是微量元素硒研究中最关注的领域之一。近年来,对硒的抗癌作用机理、预防和治疗肿瘤的作用等进行了广泛和深入研究,取得了很大进展。

1 硒对动物肿瘤的防治作用

70 年代,科学家发现硒具有抗肿瘤作用,其后的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。大量动物实验表明,在水或饲料中加入硒化合物,浓度范围为 $0.1 \sim 6.0 \mu\text{g/g}$,可有效对抗化学致癌剂(3-甲基胆蒽,3-甲基-4-二甲基氨基偶氮苯,2-乙酰氨基苄,黄曲霉毒素 B_1 ,苯并芘,1,2-二甲基胍等)的致癌作用,降低小鼠和大鼠皮肤癌、肝癌、结肠癌和乳腺癌的发生率。在基础饲料中加硒 ($0.15 \sim 0.45 \mu\text{g/g}$) 和水中加硒 ($0.1 \sim 5.0 \mu\text{g/ml}$) 可使小鼠自发肿瘤减少 $36\% \sim 88\%$ ^[1-3]。

硒对动物肝癌的预防作用受到了人们的重视,研究表明,硒能使二甲基氨基偶氮苯、黄曲霉毒素 B_1 和乙酰氨基苄等化学致癌剂所引起的肝癌发病率下降。Nyandieka 与 Wakhisi 报道了 60 只大鼠用黄曲霉毒素致肝癌实验,第 1 组饲料喂食大鼠为对照组,第 2 组饲料中加入维生素及硒,两组大鼠均以黄曲霉毒素持续喂食 24 个月,结果第 1 组绝大部分大鼠发生肝癌,第 2 组由于维生素和硒防止黄曲霉毒素诱发微粒体酶变性,故极少发生肝癌^[4]。

组织培养研究也表明,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。

2 硒对人体肿瘤的防治作用

硒在环境中的分布存在明显的地域差异。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。流行病学调查表明,饮食中硒摄入量与乳腺癌、结肠癌和肺癌的死亡率呈明显的负相关^[1,5,6]。

中国预防医学科学院与美国康乃尔大学编写的《中国农村居民营养和膳食状况与癌症死亡率的关系》指出硒营养越差,食管癌和胃癌死亡率越高。中国医学科学院肿瘤研究所于树玉等对江苏省启东县肝癌高发区不同地区的粮硒进行分析,发现硒水平的分布有明显的地理差异,且与肝癌流行呈负相关,例如,在肝癌发病率为 $15 \sim 39$ 人/10 万的地区,玉米与元麦中硒含量分别为 $15.1 \pm 4.4 \text{ ng/g}$ 和 $42.3 \pm 1.9 \text{ ng/g}$,在发病率为 60.6 人/10 万的地区,玉米与元麦中硒含量分别为 $9.7 \pm 0.83 \text{ ng/g}$ 和 $18.1 \pm 4.54 \text{ ng/g}$,对该县肝癌死亡率高 (> 55 人/10 万)、中 ($35 \sim 55$ 人/10 万)、低 ($15 \sim 20$ 人/10 万) 的 3 个乡镇居民的血硒水平测定表明,各乡间的差异极显著,提示肝癌死亡率与血硒水平呈负相关。另外,癌症总的标化死亡率与当地人群血硒水平也呈负相关,其明显程度依次为食管癌、胃癌和肝癌^[2,7]。

国外学者的研究提示胃肠道和呼吸道癌受硒的影响最明显^[5]。Shamberger 在美国、加拿大高硒及低硒地区进行各种肿瘤死亡率的对比,发现高硒地区人群中胃、大小肠、肾、膀胱、乳腺、子宫、卵巢等器官癌肿所致死亡数明显低于低硒区。Schraucer 在 27 个国家中的 17 个地区调查,也发现硒摄入量及血硒水平与结直

肠癌、肺癌、前列腺癌、卵巢癌及白血病发病率呈显著负相关。

越来越多的证据表明,硒对人体肿瘤有一定的预防和治疗作用。早在 1912 年和 1915 年, Dalber、Walker 和 Kein 就相继用硒治疗癌症。Walker 和 Kein 指出发生在皮下的肿物用硒治疗会发生液化、坏死,然后愈合,而对深部肿物无效。1935 年 Todd 发现给转移性乳腺癌病人放疗中补硒可以发挥其辅助作用。Weisharg 报告硒胱氨酸对人的急慢性白血病有治疗作用, Jacods 发现在饮水中加入 4 mg/L 硒可减少由 DMH(1,2-二甲基肼)诱发的结肠癌达 50% 以上。芬兰瓦赫宁根农科大学给乳牛饲料中加入硒-蛋氨酸 (Se-methionine) 可提高乳品中硒含量,以预防因硒不足引起的人类疾病。美国学者的研究也表明,补硒可以降低结肠癌、乳腺癌等的发病率。

要证实硒与人类癌症是否相关,一种最重要的方法是采用大规模人群干预试验。目前至少有 3 项干预研究获得了有意义的结果:第 1 项是美国对皮肤癌进行的干预;第 2 项是美国和中国学者在河南林县对食管癌的干预;第 3 项是我国在江苏启东地区对肝癌的干预^[3]。

我国学者对硒的防癌作用也进行了深入研究。于树玉等经过 10 余年的研究,指出亚硒酸钠可使肿瘤细胞的增殖、分化及恶性表型逆转。李文广和于树玉等^[6]报道了江苏省启东肝癌高发人群吃硒盐预防原发性肝癌前瞻性研究。通过观察 6 年,吃硒盐的居民血硒明显升高。肝癌发病率逐年下降,1984 年 52.84 人/10 万,1990 年降为 34.49 人/10 万。对照组居民肝癌发病率仍维持较高水平,提示补硒可以预防肝癌。1987 年启东病毒性肝炎流行,硒盐乡居民肝炎发病率明显较对照组低 ($P < 0.01$)。于树玉在肝癌高发区,也是贫硒地区,进行了 3 项营养性补硒预防肝癌的试验:第 1 项试验在 130471 例普通人群中,将其分为食加硒食盐 (含 15ppm Na_2SeO_3) 组及对照组 (食普通食盐),为期 8 年,服硒组肝癌发生率较对照组平均下降 49% ($P < 0.01$);第 2 项试验受试者

为 HBsAg 携带者 266 名,随机分为服硒组 (服含 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ 硒的富硒酵母) 及对照组 (服外表相同的普通酵母) 各 133 例,4 年试验中,服硒组未发生 1 例肝癌,对照组发生 7 例肝癌,两组相差显著 ($P < 0.05$);第 3 项试验受试者为肝癌高发家族一级亲属 3 849 人,随机分为给硒酵母组 2 364 人,对照组 1 485 人,连续 2 年,肝癌发病率实验组为对照组的 50% ($P < 0.01$),并且发现服硒组肝癌发病的高峰年龄比对照组推迟 10 年。另有作者报道在食盐中添加 15 ppm 亚硒酸钠,结果显示:服硒对降低癌的总死亡率和胃癌死亡率有较肯定的效果,4 年死亡率分别下降 12% 及 18%。对肝癌和食管癌可能也有作用,后 4 年比前 2 年分别下降 22% 及 15%。对结肠、直肠、肛门癌和肺癌未见有何作用^[9]。

硒对恶性淋巴瘤、口腔癌等也有一定预防和辅助治疗作用^[10]。我国学者报道给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^[11]。

硒能减轻化疗药物的副反应,增加药物耐受性。硒也能降低顺铂的肾毒性,而不影响其抗癌活性^[12]。我国学者^[13]的临床研究也表明,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 β_2 -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。

3 硒的防癌、抗癌机理

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。可能为^[14,15]:降低致癌因子的诱变性。硒能降低某些能激活致癌原的羟化酶如芳基羟化酶(AHH)的活性和提高解毒酶系统如葡萄糖醛基转移酶的活性。体外实验表明,硒能使 AHH 的活性降低 50% 以上,并使多环芳烃化合物转变为致癌物的代谢减弱。硒还可以通过致毒性金属离子相互作用拮抗它们的毒性。

选择性抑制癌细胞。硒的水平可以明显影响癌基因与抗癌基因的表达。体外 BEL-7420

人癌细胞培养,补充亚硒酸钠后利用点杂交技术发现,C-myc(癌基因)表达明显降低,而C-fos(抗癌基因)表达则升高,整体小鼠的实验也获得了类似的结果,而且硒也能选择性抑制癌细胞的能量代谢系统。保护机体遗传物质,动物实验中补硒动物组由黄曲霉毒素 AFB₁ 所致的染色体异常率明显低于单用 AFB₁ 的对照组。调节谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽磷脂氢过氧化物酶 3 (PHGPx) 的活性、防止脂质过氧化,保护生物膜不受损害,防止突变。调节机体免疫系统,增强人体免疫系统的抗癌能力。研究表明,硒能增强动物和人的体液和细胞免疫功能,增强 T 细胞介导的肿瘤特异性免疫,并有利于细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的诱导并明显加强 CTL 的细胞毒活性。我们的多中心随机分组双盲临床试验,观察了恢复期和化、放疗病人口服硒酸酯多糖(治疗组)与安慰剂(对照组)对免疫功能的影响,结果表明口服硒酸酯多糖能显著提高恢复期肿瘤病人辅助性 T 细胞(T₄)数量及 T₄/T₈(抑制性 T 细胞)比值,并能降低化、放疗病人过高的 T₈ 细胞数量,增加 T₄ 细胞数量及 T₄/T₈ 比值,从而改善病人的细胞免疫功能,硒酸酯多糖还能显著提高巨噬细胞吞噬率和化、放疗病人血清 IgG、IgA 含量,这些结果证实硒酸酯多糖是一种有效的免疫调节剂。拮抗肿瘤细胞内 cGMP 的增加,抑制 DNA、RNA 及蛋白质的合成等。

参 考 文 献

- 1 柴希运,温同春. 硒与肿瘤. 国外医学医学地理分册, 1991,12(4) 155
- 2 高秋华. 硒和癌. 见:徐辉碧主编. 硒的化学、生物化学及

- 其在生命科学中的应用. 第 1 版. 武汉:华中理工大学出版社,1994. 209 ~ 226
- 3 徐辉碧,范华汉. 硒. 见:王 主编. 生命科学中的微量元素. 第 2 版. 北京:中国计量出版社,1996. 650 ~ 652
 - 4 方正. 微量元素硒对心血管疾病和肿瘤作用的观察. 国外医学老年医学分册,1995,16(3) 111
 - 5 Willet WG, Morris JS, Perssel S, et al. Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. *Lancet*, 1983, 1(8342) 130
 - 6 Salonen JT, Alftan G, Huttanen J K, et al. Association between serum selenium and the risk of cancer. *Am J Epidemiol*, 1984, 120 342
 - 7 李文广,谢金荣,于树玉,等. 启东县原发性肝癌地理分布特点与硒水平的关系. 中华肿瘤杂志,1986,8(4) 262
 - 8 李文广,黄启生,柳柳,等. 硒盐预防原发性肝癌前瞻观察六年. 癌症,1993,12(2) 108
 - 9 王明荣,于树玉,诸亚君. 食盐加硒对消化系统肿瘤的防治观察. 肿瘤,1995,15(1) 13
 - 10 Toma S, Micheletti A, Gacherro A, et al. Selenium therapy in patients with precancer and malignant oral cavity lesions: preliminary results. *Cancer Detect Prev*, 1991, 15 (6) 491
 - 11 张海钟,柳春明,步荣发,等. 口腔癌患者补硒的初步研究. 军医进修学院学报,1995,16(2) 100
 - 12 Ohkawa K, Tsudada Y, Dohzono H, et al. The effect of co administration of selenium and cis-platin (DDP) on DDP-induced toxicity and antitumour activity. *Br J Cancer*, 1988, 58(1) 38
 - 13 周际昌,周立强,唐谨,等. 硒预防顺铂肾毒性的临床观察. 中华医学杂志,1993,73(11) 681
 - 14 顾公望,孙燕. 硒抗癌机理研究进展. 中国肿瘤临床, 1994, 21(2) 139
 - 15 Meyskens, Jr FL. Micronutrients. In: DeVita, Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principle & Practice of Oncology*. 5th edit. New York: Lippincott-Raven, 1997. 573 ~ 579

(收稿:1998—02—09)

(本栏责任编辑 孙燕)

沉痛悼念李芾教授

中国共产党优秀党员,我国著名的药剂学专家华西医科大学药学院教授,博士研究生导师李芾同志,因病医治无效于 1998 年 3 月 15 日逝世,享年 63 岁。

李芾教授生前对《中国新药杂志》一直给予热情的支持与关心。他的不幸逝世,是我们的一大损失,也使药学界失去了一位勤奋耕耘的著名专家。李芾教授严谨治学、献身于药学事业的精神及崇高的思想品德,将永远留在我们心中。

李芾教授安息吧!

《中国新药杂志》编辑部

1998 年 4 月 17 日

— 179 —