

## 胃癌、不典型增生、萎缩性胃炎病人及对 照组的硒水平及胃液亚硝酸胺含量的测定

上海第二医科大学营养学教研室 马冠生 史奎雄 程五凤 毛达娟

胃癌是我国肿瘤死因中占第一位的疾病,其发病原因至今还不甚清楚。流行病学资料认为与环境因素有关,而其中饮食因素是胃癌发生的最主要原因。近年的病因研究,认为N-亚硝基化合物与胃癌发生有密切联系。某些营养素的缺乏或不平衡,也可增加胃癌发生的危险性。流行病学研究资料还表明胃癌死亡率与人群硒水平成负相关。为了探讨硒、N-亚硝基化合物与胃癌发生的关系,我们进行了本次研究,报道如下。

### 对象和方法

#### 一、对象

在瑞金医院及长宁区中心医院胃镜室收集了经胃镜及病理确诊的病人共47人。根据病理活检材料的病理报告,将病人分为四组:以浅表性胃炎做对照组(C)12人;萎缩性胃炎组(CAG)17人;不典型增生组(DYS)6人;胃癌组(GC)12人。

#### 二、方法

1. 胃液的收集 抽取病人空腹胃液注入盛有5g氨基磺酸铵的塑料瓶中,低温冰箱保存。

2. 头发的采集 剪取病人枕部头发,剪碎,洗净,烘干。

3. 血液的采集 抽取空腹静脉血,离心分离血清,低温冰箱保存。

4. 膳食调查 采用询问法,让被调查者详细回顾做胃镜前3天的每餐食谱及进量,将每人每天各种食物的平均摄入量输入APPLE-II微机,按«食物成分表»计算出各种营养素的平均摄入量,然后进行分析。

(注:由于上海地区各种食物中硒含量成分表尚未测定完成,所以用中国预防医学科学院营养与食品卫生研究所所报道的食物中硒含量做参考值<sup>[1]</sup>,进行估算,用以作为组间的相对比较。)

5. 头发的消化 精确称取发样0.50g,加3ml消化液,置120°C烘箱1h。冷却后,稀释至10ml,待测定。

6. 血清的消化 取血清0.5ml,加消化液1ml,

放100°C水浴加热至澄清,冷却后,稀释至5ml,待测定。

7. 头发、血清中硒含量的测定 石墨炉原子吸收分光光度法。采用美国IL公司生产的VIDEO22型原子吸收分光光度计测定。测定条件:波长196nm,分电流:信号电流5mA,背景电流2.5mA,光谱通带1.0nm;升温温度:110°C,30s,700°C,20s,900°C,20s;原子化温度:2450°C,10s。

8. 胃液中亚硝酸胺含量的测定 用气相-热能分析仪(GC-TEA)分析。用5% FFAP玻璃柱分析胃液样品。气相色谱条件:进样口温度210°C,柱温起始温度100°C,保留时间3min,程序升温10°C/min升至190°C/min。载气为高纯氮,流速24ml/min。

#### 9. 统计方法

(1) 方差分析。

(2) 逐步回归分析 为了分析胃液中亚硝酸胺含量有关的因素,以胃液中亚硝酸胺含量为因变量,下列因素为自变量,进行逐步回归分析。

营养素(每天每人摄入量): (1) 总热能(KJ)、(2)蛋白质(g)、(3)脂肪(g)、(4)碳水化合物(g)、(5)钙(mg)、(6)磷(mg)、(7)铁(mg)、(8)Vit A(μg)、(9)Vit B<sub>1</sub>(mg)、(10) Vit B<sub>2</sub>(mg)、(11) Vit PP(mg)、(12) Vit C(mg)、(13) 硒(μg),其它因素:(14)血清硒(ppm)、(15)发硒(ppm)、(16)胃液pH。

### 结 果

#### 一、血清、头发中硒水平与胃粘膜病变的关系

本文测定了47人血清、头发硒含量水平,发现随病变的严重程度而逐渐下降(见表1)。

各组间血清硒、发硒水平差别的显著性检验见表2,3。

#### 二、胃液中亚硝酸胺含量的测定

本文测定了47例病人空腹胃液中挥发性亚硝酸胺含量,发现有二甲基亚硝酸胺、二乙基亚硝酸胺、亚硝基吡咯烷、亚硝基吡啶及其他五种挥发性亚硝酸胺。所测各组空腹胃液中亚硝酸胺含量以二甲基亚硝酸胺为最

表 1 血清硒、发硒水平与胃粘膜病变的关系

分组	例数	血清硒(ppm) ( $\bar{X} \pm SD$ )	发硒(ppm) ( $\bar{X} \pm SD$ )
C	12	0.0704 ± 0.0098	0.2225 ± 0.0355
CAG	17	0.0521 ± 0.0072	0.1523 ± 0.0259
DYS	6	0.0500 ± 0.0058	0.1537 ± 0.0127
GC	12	0.0403 ± 0.0041	0.1403 ± 0.0346

表 2 各组间血清硒的比较

比 较	q 值	q 的 界 值		结 论
		P=0.05	P=0.01	
C 与 GC	15.11	3.79	4.70	**
C 与 CAG	10.08	2.86	3.82	**
C 与 DYS	8.44	3.44	4.37	**
CAG 与 GC	6.28	3.44	4.37	**
DYS 与 GC	3.90	2.86	3.82	**
CAG 与 DYS	0.89	2.86		

\*\* 差异有高度显著性

表 3 各组间发硒的比较

比 较	q 值	q 的 界 值		结 论
		P=0.05	P=0.01	
C 与 GC	9.50	3.79	4.70	**
C 与 DYS	8.67	3.44	4.37	**
C 与 CAG	6.49	2.86	3.82	**
DYS 与 GC	1.61	2.86		
CAG 与 GC	1.27	3.44		
DYS 与 CAG	0.05	2.86		

\*\* 差别有高度显著性

表 4 胃液中亚硝胺含量 ppb 和胃部病变的关系

组别	例数	二甲基亚硝胺	二乙基亚硝胺	亚硝基吡咯烷	亚硝基吡啶	其 他	亚硝基化合物总量
C	12	1.99 ± 5.88	0.21 ± 0.72	0.57 ± 0.86	0.01 ± 0.05	0	2.78 ± 5.75
CAG	17	13.77 ± 35.11	3.33 ± 10.80	3.50 ± 5.66	0.59 ± 1.73	0.06 ± 0.20	20.86 ± 52.37
DYS	6	17.90 ± 40.23	0.46 ± 1.12	0.82 ± 1.70	0	0.44 ± 1.09	24.63 ± 51.74
DC	12	10.95 ± 8.81	5.23 ± 13.21	5.99 ± 12.92	0.76 ± 1.47	0	25.36 ± 39.00

高。其中C明显低于GC,  $P=3.82$ ,  $P<0.05$ , 差别有显著性。胃液中挥发性亚硝胺化合物的总量, 随胃粘膜病变程度的加重而增加(见表4), 但经统计学处理, 其差别无显著性, 可能是病例数较少所致。

### 三、膳食调查

用回顾法调查病人做胃镜检查前三天的膳食情况, 各组病人每日各种营养素的摄入量见表5。将各

种营养素的每日摄入量的均数与中国营养学会1988年10月修订的每日膳食中营养素供给量相比较, C组仅总热能、钙未达到标准, 而其他三组的大部分营养素摄入量均未达到标准。

### 四、逐步回归分析

以胃液中亚硝胺总量为因变量, 总热量等16个因素为自变量进行逐步回归分析; 结果见表6。

表 5 各组每天营养摄入量比较

营养素分组	C	CAG	DYS	CG
热能(KJ)	7362±2317	6327±1974	6178±1689	4570±835
蛋白质(g)	78.14±26.27	59.19±27.09	46.27±14.63	46.54±23.61
脂肪(g)	34.66±14.33	30.98±19.65	26.91±12.11	15.20±10.01
碳水化合物(g)	282.34±108.44	261.76±79.65	260.88±91.36	191.36±89.70
钙(mg)	492.73±180.16	482.02±249.53	403.19±161.73	236.80±110.08
磷(mg)	1187.06±346.90	901.70±307.04	845.70±255.80	742.34±337.73
铁(mg)	21.09±7.69	18.49±5.68	22.57±13.49	14.39±6.24
VitA(μgRE)	178.95±138.91	138.66±97.03	86.29±52.12	112.93±73.60
Vit B <sub>1</sub> (mg)	1.25±0.47	1.16±0.42	1.06±0.36	0.63±0.27
Vit B <sub>2</sub> (mg)	0.73±0.27	0.54±0.24	0.47±0.15	0.37±0.20
Vit PP(mg)	13.42±4.82	10.91±4.90	9.01±3.19	9.35±7.07
Vit C(mg)	61.67±92.15	66.56±47.63	86.56±93.03	34.11±1.50
Se(μg)	52.45±16.37	37.05±15.11	33.23±17.94	29.66±16.53

表 6 逐步回归分析结果

自变量	相关系数	偏回归系数		
		F = 1	F = 1.5	F = 2
X <sub>1</sub> 总热量	0.1042	—	—	—
X <sub>2</sub> 蛋白质	-0.1250	-0.6486	-0.4724	-0.6332
X <sub>3</sub> 脂肪	0.0962	1.0513	—	—
X <sub>4</sub> 碳水化合物	0.1440	—	—	—
X <sub>5</sub> 钙	-0.0274	-0.0825	—	—
X <sub>6</sub> 磷	-0.0234	—	—	—
X <sub>7</sub> 铁	0.3009	2.3111	2.7375	2.9240
X <sub>8</sub> Vit A	0.0745	—	—	—
X <sub>9</sub> Vit B <sub>1</sub>	0.0496	—	—	—
X <sub>10</sub> Vit B <sub>2</sub>	-0.0037	—	—	—
X <sub>11</sub> Vit PP	0.0114	—	—	—
X <sub>12</sub> Vit C	0.2784	0.1225	—	—
X <sub>13</sub> 摄入硒	-0.0682	—	—	—
X <sub>14</sub> 血清硒	-0.1842	—	—	—
X <sub>15</sub> 发硒	-0.2925	-243.0005	-238.069	—
X <sub>16</sub> 胃液 pH	-0.1311	—	—	—

注:表中“-”为不显著的自变量

## 讨 论

### 一、硒与肿瘤的关系

自 1957 年 Schawrz<sup>[2]</sup>证明硒是一种动物体内必需的微量元素以来,人们对硒与肿瘤的关系进行了大量的研究,认为硒具有抗癌作用。Allaway<sup>[3]</sup>测定了美国 10 个 4~7 万人口城市人群的血硒浓度,发现血硒浓度与癌症死亡率呈负相关,相关系数为 0.96,  $P < 0.001$ 。Willett<sup>[4]</sup>于 1973 年收集了 4,480

人的血清,予以冷冻保存。随访 5 年,用配对法比较 111 名发生癌症者和 210 名正常对照的血清硒浓度,发现前者平均血清硒水平  $0.129 \pm 0.002$  ppm,显著低于后者  $0.136 \pm 0.002$  ppm,其中尤以胃肠道癌和前列腺癌显著。还发现低血清硒者患癌危险性是高血清硒者的两倍;以地理、血脂、血 Vit A、E 及胡萝卜素等因素校正并未影响以上关系。Griffin<sup>[5]</sup>、Shamberger<sup>[6]</sup>等的研究均支持上述观点。本文的研究发现,血清硒水平: C > CAG > DYS > GC,

间差异均有显著性。发硒：C组显著高于其余三组， $P < 0.01$ ，差异有高度显著性。说明随胃粘膜病变程度的加重，机体硒营养水平随之降低。

血清硒反映近期的硒营养状况，受膳食因素影响很大；发硒则反映过去一段时间的硒营养状况。综合硒的每日摄入量、血清硒及发硒水平，可以认为，随胃粘膜病变由浅表性→萎缩性→不典型增生→癌变的发展，机体硒的含量随之减少，这就提示，机体内硒的缺乏或不足，似对胃癌的发生、发展起着一定的作用。

## 二、N-亚硝基化合物和胃癌的关系

实验室研究和流行病学调查积累的大量证据说明N-亚硝基化合物与胃癌病因之间有密切联系。而且人体胃内存在N-亚硝基化合物合成的适宜条件，在有前体物亚硝酸盐、胺类存在时可以合成亚硝胺。Sidney<sup>[7]</sup>分析了12个国家的硝酸盐摄入量与胃癌发病率，发现有明显的正相关。林氏<sup>[8]</sup>报道胃癌高死亡率人群亚硝酸盐的摄入量3.36 mg/d，显著高于胃癌中、低死亡率人群0.21 mg/d、0.73 mg/d， $P < 0.01$ 。我国8个省的大量人群调查发现胃液中亚硝酸盐含量与胃癌死亡率成非常明显的正相关， $P < 0.001$ 。陆氏<sup>[9]</sup>对食管癌高发区林县入胃液中亚硝胺含量的测定，发现胃液中亚硝胺的含量和受检者食管上皮的病变程度：正常、轻度增生、重度增生和癌变呈明显的正相关。本文对47例病人空腹胃液中挥发性亚硝胺进行测定，发现随胃粘膜病变程度加重，亚硝胺化合物总量随之增加，说明亚硝基化合物与胃癌之间有一定关系。

## 三、影响胃液中亚硝胺含量因素

本文用逐步回归分析了膳食因素、机体硒水平与胃液中亚硝胺含量的关系，发现蛋白质、钙的摄入量及发硒水平与亚硝胺含量呈显著负相关，而脂肪、铁、VitC的摄入量与亚硝胺含量呈显著正相关。现就几个主要因素讨论如下：

1. 蛋白质 蛋白质可以抑制亚硝胺的合成。Kurechi<sup>[10]</sup>报道，在pH3时，12%的豆腐，20%的豆浆，1.4%的豆瓣浆及2%的豆浆粉可以有效地降低亚硝酸盐的水平，分别为对照组的71%、70%、76%及58%。还发现，20%的豆腐、60%的豆浆、10%的豆瓣酱、4%的豆浆粉对模拟胃液条件下N-亚硝基二甲胺合成的抑制率分别为46%、51%、74%及44%。用含甲基脲和亚硝酸盐(亚硝胺的前体物质)的饲料，喂饲大鼠，再将其分为含5%的酪蛋白组和

含40%的酪蛋白组，结果发现大鼠胃内形成的亚硝基脲(MNU)的浓度，前者几乎四倍于后者。本文发现蛋白质每日摄入量， $C > CAG > GC > DYS$ ，其中 $C > DYS$ ， $q = 4.28$ ， $P < 0.05$ ，差别有显著性；其余各组未见有显著性差异。逐步回归分析发现亚硝胺含量与蛋白质每日摄入量呈显著负相关。以上结果提示：蛋白质可能通过抑制亚硝化反应，从而减少N-亚硝基化合物的合成，因此，可能起到预防胃癌发生的作用，人们应摄入充足的优质蛋白质。

2. Vit C 研究表明VitC或新鲜水果和蔬菜的摄入量与胃癌死亡率呈负相关；宋氏<sup>[12-17]</sup>等发现中华猕猴桃汁和VitC可以阻断体内、外亚硝胺的合成，与Ohshima<sup>[18]</sup>的所见一致。本文的研究发现：VitC的每日摄入量， $DYS > CAG > C > GC$ ，但各组之间差别无显著性。逐步回归分析显示VitC摄入量与胃液中亚硝胺含量呈显著正相关，与上述报道相左。可能是因为VitC主要来源于蔬菜和水果，而蔬菜也是硝酸盐、亚硝酸盐的主要来源，本次膳食调查，仅根据蔬菜、水果的摄入量计算VitC的摄入量，而未能对膳食中亚硝酸盐的含量予以计算。

3. 硒 流行病学、动物实验及细胞培养等已证实了硒的抗癌作用。在硒和胃癌的关系中，还不清楚硒对胃癌的发生如何发挥作用。是否一方面硒可以通过GSH-px或非酶系统清除过氧自由基，以保护胃粘膜细胞免受致突变物的损伤。这在我们所进行的Ames实验部分所发现的不但无机硒而且有机硒均可降低MNNG的致突变性得到初步证实。另一方面，硒化合物是否可能影响N-亚硝基化合物在胃内的合成，以对胃粘膜起保护作用，这可以从我们所见的胃内硒含量低时其亚硝胺含量增高的结果得到启示，值得进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] 蒯世安等：营养学报1986,1:27
- [2] Schawrz K et al: Am Chem Soc J 1957, 79: 3292
- [3] Allaway K et al: Arch Environ Health 1968, 16: 342
- [4] Willet CW: Lancet 1983, 2: 130
- [5] Griffin AC: Advances in Cancer Res 1979, 29: 417
- [6] Shamberger RJ: Clin Lab Sci 1971, 2: 21
- [7] Sidney SM et al: JNCI 1983, 71(3): 630
- [8] 林东昕等：营养学报1983,10(3):234

- [9] 陆士新等:中华肿瘤杂志 1988,10(5):322  
[10] Kurechi J: Food Cosmet Toxicol 1980, 19 (4): 425  
[11] 宋圃菊:营养学报 1984,6(2):109  
[12] 宋圃菊:营养学报 1984,6(3):241  
[13] 宋圃菊:营养学报 1987,9(3):203  
[14] 宋圃菊:营养学报 1987,9(4):311  
[15] 宋圃菊:营养学报 1988,10(1):50  
[16] 宋圃菊:营养学报 1988,10(2):130  
[17] 宋圃菊:营养学报 1988,10(3):230  
[18] Ohshima H et al: Cancer Res 1981, 41: 3658  
(1991年1月28日收稿)

## DETERMINATION OF SELENIUM LEVELS AND CONCENTRATION OF NITROSAMINES IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER, DYSPLASIA, CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS AND SUPERFICIAL GASTRITIS

*Ma Guan-shen, Shi Kui-wiong, Cheng Yu-feng et al*

*Department of Clinical Nutrition, Shanghai Second Medical University, Shanghai*

The selenium levels in hair and serum and the concentration of nitrosamines in gastric juice in 47 cases of patients with superficial gastritis (SG as NG), chronic atrophic gastritis (CAG), dysplasia (DYS) and gastric cancer (GC) were determined and compared, and the nutrient intakes were also surveyed. The results showed that the selenium levels in hair, serum and the intake also decreased in patients with CAG, Dys, and GC. The Se concentration in patients were NG>CAG>DYS>GC. The degree of Se decreasing levels followed the degree of pathologic change in gastric mucosa. The concentration of the total volatile nitrosamine in gastric juice increased following the degree of pathologic change. By means of stepwise regression analysis, we found the concentration of nitrosamines in gastric juice is negatively related to the daily intake of protein and calcium and hair selenium level, and is positively related to intake of iron and Vitamin C. These illustrated that protein, calcium and selenium might influence the synthesis of nitrosamines in stomach and nitrosamines might initiate gastric cancer.

TUMOR (Shanghai) 1991. 11:92