

# 硒与胃癌关系的研究

史奎雄 马冠生 张廷雨 程五凤 毛达娟 潘碧霞 许秀娟

(上海第二医科大学, 上海 200025)

用 Ames 方法测定了硒和硒酵母对 MNNG 诱发 TA100 致突变作用的抑制效果, 并用原子吸收分光光度计测定 12 例浅表性胃炎(SG)、17 例萎缩性胃炎(CAG)、6 例不典型增生(Dys)和 12 例胃癌(GC)病人的头发、血液和部分患者胃液中的硒含量, 并用气相-热能分析仪测定了胃液中的亚硝酸含量。结果表明: 硒和硒酵母有抑制 MNNG 对 TA100 的致突变作用, 抑制率分别为 66.5% 和 37.9%; 患者的血清硒、发硒和胃液硒的含量随胃粘膜病变程度的加重而降低; SG 与 GC 之间差异非常显著( $p < 0.01$ ), 而亚硝酸的含量 SG 明显低于 CAG、Dys 及 GC。应用硒酵母给予患者补充硒(150  $\mu\text{g}/\text{d}$ ), 观察到血硒含量有明显提高, MnSOD 及 LPO 下降, NK 细胞活性增加和胃镜病理活检有好转的变化。

关键词: 硒 胃癌

硒与肿瘤死亡率成负相关国内外已有报道<sup>[1,2]</sup>, 硒对大鼠诱发的腺胃癌、食管癌、支气管鳞状上皮细胞癌、乳腺癌等都有抑制作用。胃癌是我国肿瘤死因中占第一位的肿瘤, 为探索硒对胃癌癌前状态及癌前病变的阻断作用, 我们进行了硒与胃癌关系的研究。

## 1 研究内容及方法

### 1.1 亚硒酸钠和硒酵母对甲基硝基亚硝基胍(MNNG)致突变性的抑制作用

应用 Ames 试验的 TA100 改良预培养法。

### 1.2 头发、血清、胃液的硒水平与胃粘膜病变的关系

1.2.1 对象。以胃镜和活检病理证实的浅表性胃炎(SG)12 例作对照(男 10 例, 女 2 例, 平均年龄 25—42 岁), 胃炎(CAG)17 例(男 9 例, 女 8 例, 平均年龄 46—69 岁), 胃不典型增生(Dys)6 例(男 3 例, 女 3 例, 平均年龄 51—53 岁), 胃癌(GC)12 例(男 11 例, 女 1 例, 平均年龄 51—58 岁)。

1.2.2 硒的测定方法。取病人枕部头发 1g, 剪碎, 洗涤精浸泡, 热水冲洗, 去离子水冲洗三次, 烘干, 消化。血清和胃液用消化液( $\text{HNO}_3:\text{H}_2\text{O} = 1:1$ )消化后, 用美国 IL 公司生产的 VIDEO22 型原子吸收分光光度计石墨炉法测定。

### 1.3 胃液中亚硝酸含量测定

用上海市肿瘤研究所化学病因研究室的气相-热能分析仪(GC-TEA)测定。

### 1.4 膳食中硒摄入量调查

用询问法回顾做胃镜前三天的每餐食谱及进食量, 按北京的食物成分表计算硒的摄入量。

### 1.5 硒酵母对胃癌癌前状态及癌前病变的治疗观察

硒酵母由上海酵母厂生产。我们用 50  $\mu\text{g}$  一次、每日三次、共 150  $\mu\text{g}$  的剂量, 给 19 例有慢性萎缩性胃炎或伴有肠腺化生或伴有不典型增生病人志愿服用三个月, 对照 16 例, 同时测定血清硒、血清 SOD 活性、LPO 及 NK 细胞活性。

## 2 研究结果

## 2.1 硒对MNNG致突变的抑制作用

亚硒酸钠在浓度 $5 \times 10^{-3}$ 时,对MNNG致TA100菌株突变性的抑制率为66.5%。硒酵母在 $0.16 \mu\text{g}/\text{皿}$ 时,对MNNG致TA100突变性的抑制率为37.9%(见表1、2)。

表1 亚硒酸钠对MNNG致突变性的抑制作用

Table 1 The inhibition effects against MNNG mutagenesis of sodium selenite toward *S. typhimurium* TA 100

亚硒酸钠/ $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$	每皿硒含量/ $\mu\text{g}$	每皿MNNG/ $\mu\text{g}$	每皿回变菌落数( $\bar{X} \pm SD$ )	抑制率/%
Sodium selenite	Se Contents of per plate	MNNG of per plate	No. of revertants per plate	Inhibition rate
0	0	0.5	124.9 ± 68.8	0
$10^{-2}$	78.96	0.5	680.5 ± 186.3	45.5
$10^{-3}$	7.90	0.5	528 ± 66.0	57.7
$10^{-4}$	0.79	0.5	435.0 ± 44.9	65.2
$5 \times 10^{-5}$	0.39	0.5	418.2 ± 62.6	66.5
$2.5 \times 10^{-5}$	0.20	0.5	547.5 ± 41.5	56.2
$10^{-5}$	0.08	0.5	470.3 ± 40.8	62.3
$10^{-2}$	78.96	0	187.7 ± 15.9	
溶剂对照 DMSO	0	0	143.7 ± 24.6	
自发回变 Spontaneous revertants	0	0	203.0 ± 13.9	

表2 硒酵母提取液对MNNG致突变性的抑制作用

Table 2 The inhibition effects against MNNG mutagenesis of the abstracts of selenium yeast toward *S. typhimurium* TA 100

硒酵母提取液	每皿硒含量/ $\mu\text{g}$	每皿MNNG/ $\mu\text{g}$	每皿回变菌落数( $\bar{X} \pm SD$ )	抑制率/%
Abstracts of selenium yeast	Se Contents of per plate	MNNG of per plate	No. of revertants per plate	Inhibition rate
0	0	0.5	1249.5 ± 68.8	0
I	0.62	0.5	1222.0 ± 96.4	2.2
II	0.31	0.5	1011.5 ± 96.9	19.0
III	0.16	0.5	775.7 ± 58.0	37.9
I	0.62	0	288.3 ± 42.3	
溶剂对照 DMSO	0	0	143.7 ± 24.6	
自发回变 Spontaneous revertants	0	0	203.0 ± 13.9	

## 2.2 血清、头发、胃液的硒及摄入水平与胃粘膜病变的关系

血清中的硒水平 $\text{SG} > \text{CAG} > \text{Dys} > \text{GC}$ 。除CAG与Dys之间外其他各组间均有非常显著差别( $p < 0.01$ )。头发硒 $\text{SG} > \text{Dys} > \text{CAG} > \text{GC}$ 。胃液硒 $\text{SG} > \text{CAG} > \text{Dys} > \text{GC}$ 。说明胃粘膜病变程度加重硒水平亦低。胃镜诊断前的硒摄入水平亦是 $\text{SG} > \text{CAG} > \text{Dys} > \text{GC}$ 。后三者均低于供给量标准( $50 \mu\text{g}/\text{d}$ )(见表3)。

## 2.3 胃液中的亚硝酸盐测定

亚硝酸盐与病变的关系,SG(一般中老年症状的人群中90%以上有浅表性胃炎) $< \text{CAG} < \text{Dys} < \text{GC}$ 。SG与后三者之间有明显的差别( $p < 0.05$ )(见表4)。亚硝酸盐总量与血硒、

发硒、胃液硒呈负相关, 相关系数分别为-0.1842, -0.2925, -0.0564, 但差别均不显著。

表3 血清硒、发硒、胃液硒及摄入硒水平( $\bar{X} \pm SD$ )与胃粘膜病变的关系

Table 3 The relationship between the selenium levels in hair, serum, gastric juice and the dietary intake, and the lesions in gastric mucosa

组别 Groups	例数 No. of cases	血清硒/ $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ Se in serum	发硒/ $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ Se in hair	胃液硒/ $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ Se in G.J.	摄入硒/ $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ Se intake
SG	12	70.4±9.8	222.5±35.5	121.8±14.4(n=3)	52.45±16.37
CGA	17	52.1±7.2	152.5±25.9	90.3±3.5(n=2)	37.05±15.11
Dys	6	50.0±5.8	153.7±12.7	90.5(n=1)	33.23±17.94
GC	12	40.3±4.1	140.3±34.6	62.9±0.9(n=5)	29.66±16.53

表4 胃液中亚硝胺含量和胃粘膜病变的关系

Table 4 The relationship between the nitrosamine levels in gastric juice and the lesions in gastric mucosa

组别 Groups	例数 No. of cases	二甲基亚硝胺/ $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ DMN	二乙基亚硝胺/ $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ DEN	亚硝基吡咯烷/ $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ NP	亚硝基哌啶/ $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ NPP	其他/ $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ Others	亚硝胺总量/ $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ Total Nitrosamines
SG	12	1.99±5.88	0.21±0.72	0.57±0.86	0.01±0.05	0	2.78±5.57
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
GC	12	10.95±8.81	5.23±13.21	5.99±12.92	0.76±1.47	0	25.36±30.00

## 2.4 硒酵母对胃癌癌前状态及癌前病变的治疗观察

硒酵母治疗后可见到血硒水平的明显提高和MnSOD的明显下降, 症状和胃镜病理活检也有好转, 但由于观察时间仅3个月, 难以观察最终结果(表5)。

表5 硒酵母治疗前后自身对象的各项指标变化( $\bar{X} \pm SD$ )

Table 5 Some differences in index changes before and after the treatment with selenium yeast

组别 Group	例数 No. of cases	血硒浓度/ $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ Se level in serum	MnSOD/ $\text{nmol} \cdot \text{l}^{-1}$ in serum	LPO/ $\text{nmol} \cdot \text{l}^{-1}$ in serum	NK细胞活性/ % Activity of NK cells	症状好转/% Symptoms improvement	胃镜活检好转 observed by gastrofiberscopy
硒酵母组 Selenium yeast	19	+5.34 ±6.99	-72.95 ±154.06	-0.22 ±0.46	+2.14 ±8.75	89	3/5
对照组 Control	16	-0.87 ±3.39	+84.60 ±193.26	-0.03 ±0.48	-3.48 ±6.40	81	0/3
<i>p</i>		<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

## 3 讨 论

(1) 硒水平与胃癌的关系: Allaway<sup>[1]</sup>报道, 美国10个4—7万人口城市人群血硒浓度与癌症死亡率呈负相关, 相关系数 $r = -0.96$ ,  $p < 0.001$ , Willett收集4480人的血清, 随访5年, 用对比比较111名癌症和210名正常人血清中硒的浓度, 癌症者血硒浓度为约 $0.129 \pm 0.002 \mu\text{g/g}$ , 显著低于正常对照组 $0.136 \pm 0.002 \mu\text{g/g}$ , 尤以胃肠道癌和前列腺癌为显著。低血清硒组患癌的危险

险性为高血清硒组的2倍,我国吕永昌<sup>[3]</sup>报道血硒水平与胃癌死亡率呈负相关。男性 $r = -0.642$ ,女性 $r = -0.659$ 。本文研究表明,血清硒水平 $SG > CAG > Dys > GC$ ,除CAG与Dys两者无显著差异外,其他各组间差异均显著。发硒与胃液中的硒水平SG亦均明显大于其他三者,说明随胃粘膜病变程度的加重,机体的硒水平随之降低。血清硒反映近期的硒营养状况,受膳食因素影响。发硒则反映过去一般时间的硒营养状况。随胃粘膜的病变发展程度,硒的每日摄入量 and 血硒、发硒和胃液硒水平均有减少的情况,且萎缩性胃炎组、不典型增生组及胃癌组病人的硒摄入量均低于每日需要的供给量标准,故对胃癌癌前状态及癌前病变的病人补硒是合适的。

(2)胃癌癌前状态及癌前病变的病人用硒酵母治疗初步观察有一定的效果,胃癌癌前病变的病人经用硒酵母治疗三个月后血硒水平有明显提高( $p < 0.01$ ),由平均 $51.86\text{ng/g}$ ,上升到 $54.71\text{ng/g}$ ,提高 $5.34\text{ng/g}$ ;而对照组治疗前 $52.74\text{ng/g}$ ,治疗后 $52.01\text{ng/g}$ ,下降了 $0.87\text{ng/g}$ 。Mn SOD活性有明显下降,症状及病变有好转趋势,无副作用,因此硒酵母的治疗仍可继续进一步研究。

硒能抑制MNNG的致突变作用。从氧自由基致癌学说来讨论,硒有提高机体的抗氧自由基的能力,能保护细胞膜及线粒体膜,因此对胃粘膜具有保护作用,且硒酵母中硒以有机硒氨基酸的形式存在,毒性较无机硒为低,且酵母中含有B族维生素 $B_1$ 、 $B_2$ ,对改善人体的营养状况亦是有益的,我们尚在进一步研究之中。

#### 参 考 文 献

- 1 Allaway W H et al. *Arch Environ Health*, 1968; 16:342
- 2 Willett C W. *Lancet*, 1983; 2:130
- 3 吕永昌等. 中国营养学会第二届微量元素专题讨论会论文摘要汇编, 1988; 1:61

### The relationship between selenium and gastric cancer

Shi Kuixiong Ma Guansheng Zhang Tingyu Cheng Wufeng  
Mao Dajuan Pan Bixia Xu Xiuxian

(Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025)

#### Abstract

Both sodium selenite and selenium yeast were chosen to block the MNNG mutagenesis. The inhibition rates were 66.5% and 37.9% respectively. The selenium levels in hair, serum and gastric juice, and the contents of nitrosamines in gastric juice were also determined. The results showed that the selenium levels were  $SG > CAG$  and  $Dys > GC$  ( $p < 0.01$ ), and the contents of nitrosamines were  $SG > CAG$ ,  $Dys$  and  $GC$  ( $p < 0.05$ ). 19 cases of CAG patients treated with selenium yeast and 16 cases of the control were observed. After 10 weeks, the selenium levels in serum for the treated group were significantly increased. The symptoms of CAG patients seemed to be alleviated.

**Keywords:** Selenium Gastric cancer