

硒水平对食管癌发病率影响的初步研究*

张绮玲¹⁾ 张光弟¹⁾ 葛晓立²⁾ 刘新平²⁾
罗代洪²⁾ 侯 浚³⁾ 李绍森⁴⁾ Don Appleton⁵⁾

(1)地矿部矿床地质研究所,100037,北京; 2)地矿部岩矿测试技术研究所,100037,北京;
3)河北省肿瘤研究所,050011,石家庄; 4)河北省磁县肿瘤研究所,056500,磁县; 5)英国地质调查局(BGS))

摘 要 对比研究显示食管癌高发区磁县土壤、粮食、水和正常人发硒的质量分数[分别为 0.42×10^{-9} 、 0.08×10^{-9} 、 1.24×10^{-9} 、 1.16×10^{-6}]最高,中发区临漳县次之[分别为 0.174×10^{-9} 、 0.049×10^{-9} 、 0.68×10^{-9} 、 0.97×10^{-6}],低发区魏县最低[分别为 0.148×10^{-9} 、 0.026×10^{-9} 、 0.24×10^{-9} 、 0.91×10^{-6}],但未发现硒水平与食管癌危险性的联系性。用硒含量水平作为指示食管癌高危险性的标准是困难的。根据湖北恩施高硒区食管癌和其它癌症发病率全国最低、动物试验结果显示硒剂量大多接近中毒水平有抑癌作用和林县营养干预试验,推测硒在磁县、林县等地居民体内的水平足以抑制食管癌的发生,人体硒水平过低且补硒剂量不足,可能是食管癌高发区硒作用不明显的原因。

关键词 食管癌,硒水平,土壤,粮食,人发

分类号 R735

硒与癌症的关系是人们关心的课题之一,多数研究者认为硒具有抑制癌症的作用。大量资料表明,癌症与机体内环境低硒有关^{[1][2]}。食管癌是常见的高发癌症,在癌症中排第四位^[3],发病原因至今未阐明,对其病因众说纷纭,本文通过食管癌高发地区土壤、粮食、水和人发硒水平的研究,结合食管癌病因的研究成果,探讨硒在食管癌预防中的作用和效果。

1 研究方法

1.1 研究现场与对象 河北省虽是全国食管癌高发区,但食管癌的地理分布具有明显的地区性特征,高、低发区相距不远,发病率却相差悬殊。由磁县—临漳县—魏县、地形从山区—丘陵—平原,食管癌发病率从高—中—低。根据 1969~1978 年卫生部进行的全国癌症全死

* 中英合作项目“硒与人体健康”资助

收稿日期:1997-11-03

第一作者简介:张绮玲,女,1961年9月生,副研究员,矿床地球化学专业

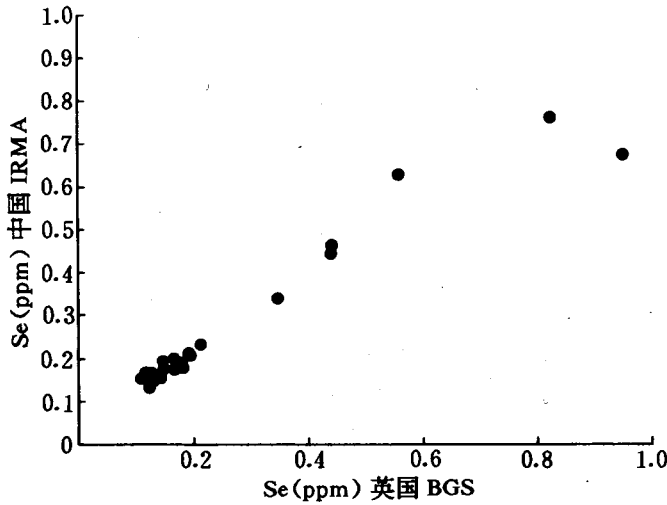


图 1 中英双方土壤样品结果关系

Fig. 1 The comparison of BGS and IRMA soil data

食粮食、男主人或女主人的头发及居民饮用水分别进行取样。

采集土壤样品时尽量做到让 5 个样品围绕着行政村均匀分布,每个样品先用取样器在所选 20×20m² 见方的产粮耕地的四个顶点取(地表深度为 10~25cm),然后将四个土壤样品放入一张干净的塑料纸上混合并剔除杂物,再用四分法取一半,重约 1kg. 粮食样品为小麦或玉米,取 500g 左右. 水样品为井水或坑水,经过滤器存入 20ml 洁净塑料瓶内. 头发样品取 5~10g,取样对象均是 20~60 岁的健康人,没有染发和烫发.

1.2 样品处理与测试方法 样品测试主要由英国地质调查局完成,中国地质科学院测试所抽测 30% 样品. 双方测试方法基本相同.

土壤及粮食样品分别粉碎,过 200 目筛后,称重(干重). 头发样品预先用洗发液(不含 Se)浸泡,再用去离子水将头发冲净,晾干后称重. 取 0.2~0.5g 处理过的样品,用王水消化,加 TiCl₃ 将六价硒还原成四价硒,再取部分样品,加入 HCl 使被测溶液成为 10% HCl 介质,用原子荧光光谱仪(AFS)(灵敏度为 0.05mg/kg)测试硒含量.

因调查,磁县的食管癌标化死亡率 147/10 万,它与相邻的涉县和林县一起构成太行山食管癌高发区. 临漳县食管癌标化死亡率为 98/10 万,魏县为 31/10 万^[4]. 作者在研究区做的 1993~1995 年全死因回顾调查,磁县、临漳县和魏县分别作为食管癌粗死亡率分别为 91.27/10 万、71.38/10 万和 41.71/10 万. 因此,研究中把磁县、临漳县和魏县分别作为食管癌高、中、低发区,每县各选 5 个有代表性的乡,每个乡选一个生产大队,对每个生产大队的 5 个农户耕地土壤、自产自

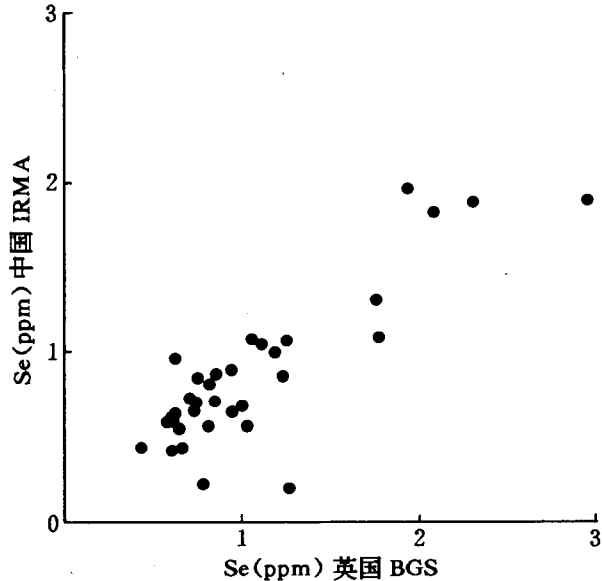


图 2 中英双方头发样品结果关系

Fig. 2 The comparison of BGS and IRMA hair data

2 结果

2.1 中英双方分析结果对比 图 1~2 是英国地质调查局与中国地质科学院测试所土壤和头发样品分析数据关系图解. 从图中看出,中英双方分析结果基本上呈直线关系,表明双方结果比较一致,因此样品分析质量比较可靠.

2.2 土壤、粮食、水和人发硒水平 磁县、临漳县和魏县耕地土壤的硒含量统计值如表 1 所示,从食管癌高发区、中发区到低发区,硒水平逐渐下降. *t* 检验显示出高发区与中、低发区的土壤值不属于相同的总体,统计学上有极其显著的差异($P < 0.001$);而中、低发区之间的差异比较显著($P < 0.05$).

表 1 食管癌高、中、低发区土壤硒统计值(mg/kg)
Table 1 Statistics of selenium of soils from high, medium and low esophageal cancer incident areas

地区	样品数 n	平均值 x	标准差 s
1 高发区	35	0.420	0.223 1
2 中发区	35	0.174	0.373
3 低发区	35	0.148	0.032 3

$t_{12}=t_{13}=5.000.000, P \ll 0.001; t_{23}=3.11, P < 0.05$

粮食硒含量从高—中—低发区逐渐降低(表 2),将 3 组分析值做了 2 组间的两两比较, *t* 检验表明 Se 的含量在高发区与中发区、中发区与低发区和高发区与低发区之间有统计学上非常显著的差别($P < 0.001$). *F* 检验再一次肯定了食管癌高、中、低发区粮食硒水平差异十分显著($P < 0.001$).

表 2 食管癌高、中、低发区粮食硒含量统计值(mg/kg)
Table 2 Statistics of selenium of grains from high, medium and low esophageal cancer incident areas

地区	样品数 n	平均值 x	标准差 s
1 高发区	31	0.080 5	0.048 6
2 中发区	35	0.049 4	0.020 3
3 低发区	35	0.026 0	0.009 3

$t_{12}=3.46, P < 0.001; t_{23}=5.82, P < 0.001; t_{13}=12.74, P \ll 0.001$

表 3 食管癌高、中、低发区正常人发硒含量统计值(mg/kg)
Table 3 Statistics of selenium of hairs from high, medium and low esophageal cancer incident areas

地区	样品数 n	平均值 x	标准差 s
1 高发区	35	1.159	0.577 6
2 中发区	35	0.972	0.388 4
3 低发区	35	0.912	0.556 7

$t_{12}=1.11, P=0.28; t_{23}=0.36, P=0.72; t_{13}=1.28, P=0.21$

水硒的分析值磁县、临漳县和魏县分别为 1.24、0.68 和 0.24ng/l(样品数均为 5),也显示了从食管癌高—中—低发区逐渐降低的趋势.

表3所示正常人发Se平均值仍然从食管癌高一中一低发区逐渐降低。但t检验表明正常人发Se的含量在高发区、中发区和低发区之间没有统计学上的显著差异($P>0.2$)。

3 讨论与结论

3.1 内外环境硒水平与食管癌发病率 磁县—临漳县—魏县所代表的食管癌高一中一低发区土壤硒呈逐渐降低的趋势,磁县的土壤硒平均值大于全国土壤(A层)背景值 0.290mg/kg ^[5]。3县的粮食硒平均值都大于中国低硒带的粮食硒(0.025×10^{-6})^[6],且磁县的粮食和水硒平均值比其它两县高,说明食管癌高发区的环境中不缺硒。统计分析显示食管癌高、中和低发区的土壤、粮食硒含量分别属于3个不同的总体,反映出它们的环境是有差别的。

头发是人体微量元素沉淀和排泄的场所之一,尽管受洗涤方法、被采者年龄、性别、采集部位、食物结构及采集季节等内部和外部因素的影响,但它能一定程度地反映膳食中微量元素的摄入量。从食管癌高发区、中发区到低发区,土壤、粮食、水和正常人发的硒水平同步下降,符合微量元素硒从自然环境土壤—粮食和水—人体中的循环过程,说明人体内的硒水平受环境和饮食影响。而正常人发的硒含量在高、中、低发区之间没有统计学上的差别,反映了人体对硒吸收渠道的复杂性;还表明发硒水平与3个地区的食管癌发病率无明显相关性。磁县、临漳县和魏县的正常人发硒平均值都高于北京市和包头市正常人发硒值(0.576 和 $0.76\mu\text{g/g}$)^{[7][8]},同时也高于詹慧芳(1992)提供的75例食管癌病人和52位健康人发硒值(0.193 和 $0.288\mu\text{g/g}$)^[9]。看来,仅以硒含量水平作为指示食管癌(或其它癌症)高危险性的标准是困难的。有研究显示食管癌患者血清硒和发硒含量分别低于健康者^{[9][10]},李文杰等(1991)发现硒含量和谷胱甘肽过氧化物酶在食管癌高低两地正常人群红细胞中没有统计学上的差异,癌患组比正常组红细胞和谷胱甘肽过氧化物酶活性显著下降($P<0.05$)^[11]。由此可见,环境和人体内(头发、血)硒低不是引发食管癌的主要原因。

3.2 硒与食管癌的关系 近20年来,对微量元素Se具有抗肿瘤的作用已逐渐得到认可,多数动物实验研究都表明硒具有抑制多种致癌物的作用,硒能明显降低致癌剂对肝癌、结肠癌和乳腺癌的诱发率^{[2][9]}。硒可能有以下抗癌机理:1. 影响致癌物质的代谢及抑制癌细胞的生长;2. 减少化学致癌物质的诱变性;3. 抗氧化作用;和4. 增强机体的免疫能力。然而硒的抗癌机理十分复杂,有些机理还远未阐明。流行病学调查既有显示人群的硒水平与癌症的危险性呈负相关,又有显示不相关的结果^{[1][2][3]}。导致这种结果的原因有多种多样,如取样对象和方法,样本数量,样品间的可对比性,分析方法和误差等,另外硒与其他微量元素的协同、拮抗作用也要考虑,一方面硒可拮抗和降低镉、汞、砷等重金属的毒性,还对铝、铬、铜、锌、硫等有相互作用;另一方面,其他微量元素也影响机体硒的代谢^[14]。本研究仅从环境和流行病学角度未显示硒对食管癌的抑制作用。

3.3 补硒在食管癌预防中的作用 虽然低硒与患癌的因果关系尚无定论,但许多科学家相信适当提高人群硒水平可减少高危险人群患癌的敏感性,补硒能抑制化学致癌物。中美科学家在我国食管癌高发区的河南林县进行了长达6年人体随机干预营养试验,发现人体补充核黄素和烟酸能降低食管癌死亡率15%左右,补充 β -胡萝卜素、维生素E和微量元素硒,可使胃癌死亡率下降20%,但对食管癌影响不明显^[15]。

杨光圻等在研究湖北恩施地区硒中毒时曾指出“许多动物试验观察到硒的抑癌作用大都接近中毒剂量,而以往建议的人体最安全摄入量 $200\mu\text{g}/\text{d}$ 亦系由动物的适宜膳食水平推算而来”。研究发现,人体摄入硒最大界线剂量可达 $750\sim 800\mu\text{g}/\text{d}$,最安全摄入量 $550\mu\text{g}/\text{d}$ 。实验上不少高硒区居民每日摄入硒量已达 $1\ 335.4\mu\text{g}$ ^[6]。恩施州食管癌死亡率只有 $7.52/10$ 万,胃癌死亡率 $6.49/10$ 万,肝癌死亡率 $4.70/10$ 万*,是全国最低的,而当地土壤硒、粮食硒和人发硒分别达到 9.54 、 1.25 ± 0.29 和 $14.16\pm 1.04\mu\text{g}/\text{g}$ ^[16],远远高于磁县地区土壤、粮食和人发硒平均水平(分别为 0.42 、 0.08 和 $1.16\mu\text{g}/\text{g}$),可见磁县硒平均水平虽然比临漳县和魏县高,但与恩施相比还是很低的。在林县随机干预试验中补充硒的剂量为 $50\mu\text{h}/\text{d}$,并未降低食管癌的死亡率^[5],此水平与居民饮食硒之和离最高安全剂量相差不少,也远远低于中毒水平。由此推测,硒在林县、磁县居民体内水平不足以抑制食管癌的发生,人体硒水平过低且补硒剂量不足,可能是食管癌高发区硒作用不明显的原因。张廷雨等给慢性萎缩性胃炎(胃癌的癌前变化)病人补富硒酵母 $150\mu\text{g}/\text{d}$,患者血硒升高且临床症状有明显改善^[17]。今后对食管癌的干预试验可在原有的维生素 E 和 β -胡萝卜素及核黄素剂量上,增加硒的剂量,也许会取得预期效果。

参 考 文 献

- 1 顾公望,季毕澄. 硒与癌症流行病学研究现状. 国外医学医学地理分册,1994,15(3):108~111
- 2 王夔,徐辉碧,唐任寰等. 生命科学中的微量元素. 北京:中国计量出版社,1992.189~236
- 3 李连弟,鲁凤珠,张思维等. 中国恶性肿瘤死亡率 20 年变化趋势和近期预测分析. 中华肿瘤杂志,1997,19(1):3~9
- 4 中华人民共和国恶性肿瘤地图集编委会. 中华人民共和国恶性肿瘤地图集. 北京:中华地图学社,1980
- 5 中国环境监测总站主编. 中国土壤元素背景值. 北京:中国环境科学出版社,1990
- 6 张学林. 硒的世界地理分布. 国外医学医学地理分册,1992,13(1):1~3
- 7 陈清,王耐芬,颜春红. 北京成人血、发和脏器硒参照值研究. 中华预防医学杂志,1994,28(5):267~271
- 8 李九明,王黎园,高洪萍. 包头市区 400 名健康成年人发硒值测定. 卫生研究,1995,24(3):152~153
- 9 詹慧芳,邓广业. 微量硒与恶性肿瘤. 微量元素与健康研究,1992.增刊:31~32
- 10 张秀兰,李学东,李成柱. 食管贲门癌患者血清和发硒含量的初步分析. 肿瘤,1990,10(5):228
- 11 李文杰,朱明君,王德英等. 硒和谷胱甘肽过氧化物酶在食管癌高低发区不同人群红细胞中水平研究. 中华肿瘤杂志,1991,13(1):265~267
- 12 J Chen, C Geissler, B Parpia *et al.* Antioxidant status and cancer mortality in China. *International Journal of epidemiology*, 1992,21(4):625~635
- 13 Nakadair H, Endoh K, Yamamoto M *et al.* Distribution of selenium and molybdenum and cancer mortality in Niigata, Japan. *Archives of Environmental Health*, 1995,50(5):374~380
- 14 廖鲁兴,李巧云,赖玉熔. 硒与体内酶活性及其它元素分布的关系. 国外医学医学地理分册,1995,16(2):53~55
- 15 黎钧耀,布洛特,李冰等. 中国林县居民癌症和其它常见病营养预防试验效果初步报告. 中华肿瘤杂

* 彭祥全,刘义奇,高硒区人群肿瘤发病率及其分布

志,1993:15(3):165~179

16 杨光圻,蔺士安,顾履珍等. 硒的人体最大安全摄入量的研究. 卫生研究,1990,19(2):24~28

17 张廷雨,史奎雄,程五凤等. 富硒酵母对慢性萎缩性胃炎患者疗效的初步观察. 肿瘤,1991,11(5):221~223

STUDY OF THE SELENIUM STATUS EFFECTS ON ESOPHAGEAL CANCER MORTALITY

Zhang Qiling¹⁾ Zhang Guangdi¹⁾ Ge Xiaoli²⁾ Liu Xinping²⁾ Luo Daihong²⁾
Hou Jun³⁾ Lishaosen⁴⁾ Don Appleton⁵⁾

(1)Institute of Mineral Deposits, CAGS,100037, Beijing, PRC;

2)Institute of Rock and Mineral Analysis, CAGS,100037,Beijing, PRC;

3)Hebei Cancer Institute, 050011,Shijiazhuang, PRC;

4)Cixian Tumour Prevention and Cure Research Institute, 056500, Cixian;

5)British Geological Survey,UK)

Abstract The soil, grain, water and hair of good-health inhabitants samples were collected from Cixian, Linzhangxian and Weixian of Hebei province considered as high, medium and low esophageal cancer (EC) incident areas respectively in this study. The results showed that Cixian with highest incident of EC had the highest selenium (soil 0.42ppm, grain 0.08ppm, water 1.24ppb and human hair 1.16ppm) whilst Weixian with lowest incident of EC had lowest levels (soil 0.15ppm, grain 0.026ppm, water 0.24ppb, hair 0.91ppm). However, there is no correlation between hair selenium and the mortality of esophageal cancer. It is therefore too simplistic to relate esophageal cancer incident just to levels of selenium in the environment. Based on the Se-rich area of Enshi where EC and other cancer incidence is the lowest in our country, from experimental animal studies showing Se has an agent of cancer inhibition when it is approaching toxic level and the results of nutrition prevention trials of cancer in Linxian, China, we infer that the Se levels in the body of Linxian and Cixian inhabitants are not enough to block the esophageal carcinogenesis. When levels of selenium in the human body are low and selenium supplemented is not enough, selenium has not a critical effect in an area with high incidence of esophageal cancer.

Keywords esophageal cancer, selenium level, soil, grain, hair