

硒防治肝病的研究进展

符 寒(综述),和水祥(审校)
(西安交通大学第一医院消化内科,西安 710061)

摘要: 硒是维持生命必需的微量元素,它是机体的一种非特异性抗氧化剂—谷胱甘肽过氧化物酶(GSH—Px)的重要成分之一。国内外大量流行病学、实验室和临床等研究均表明硒与肝脏疾病的发生、发展及预后关系密切,并对其作用机理进行了探讨,为相关疾病的防治提供依据。

关键词: 硒;硒化合物;抗氧化作用;肝炎;肝硬化;肝癌

中图分类号: O613.52 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005 - 5320(2005)03 - 0064 - 04

Development of Selenium on Preventing and Treating Liver disease

FU Han, HE Shui - xiang

(Department of internal medicine, First Hospital, Xi ' an Jiaotong University, Xi ' an 710061, China)

Abstract: Selenium is a kind of microelement to maintain the essential life, and it is one of the important compositions of glutathione peroxidase (GSH—Px), which is a kind of non - peculiar antioxidant of an organism. At home and abroad, a large number of researches, such as Epidemiology, laboratory, and clinical, indicate that selenium is in close relation with emergence, development and prognosis of the liver disease, and have carried on the discussion to its function mechanism, which try to offer the basis for prevention and cure of relevant diseases.

Key Words: selenium; selenium chemical compound; resisting the oxidation; hepatitis; hepatocirrhosis; liver cancer

硒是生命活动不可缺少的微量元素之一,它是构成谷胱甘肽过氧化物酶(GSH—Px)的重要成分,催化还原型谷胱甘肽(GSH)变成氧化型谷胱甘肽(GSSG),使有毒的过氧化物变成无毒的羟基化合物。同时,硒还与过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、维生素 E、维生素 C、类胡萝卜素等一起参加脂质氧化酶通路,主要功能是清除各种氧自由基(例如过氧化氢、有机过氧化氢、超氧化物以及羟自由基等),从而维持膜的完整性,降低癌症的发生率,减少变性疾病发生的概率,从而对人体正常生理机能起着关键性作用。1957 年 Schwarz 首先发现了微量元素硒对鸡渗出性素质病有预防作用,1973 年 WHO 确认硒为人体必需的第一类微量元素。近年来人们研究发现,硒与肝脏疾病的发生、发展及预后关系密切,并对它们的作用机理进行探讨,试图为有关疾病的防治提供依据。

1 硒对肝病的作用

肝炎、肝硬化与肝癌三者之间存在着因果关系,并渐进发展。硒的缺乏及 GSH—Px 活力的下降在此类肝脏病变的加重或转化中起着重要促进作用^[1]。大量临床流行病学研究表明,各型肝炎患者均不同程度缺硒或血硒水平低下,并与病情相关^[2]。通过对 126 例肝病患者的血硒水平的比较,结果显示慢性乙肝 > 肝硬化 > 肝癌,且这三种对象的血硒水平

与甲胎蛋白浓度呈负相关^[3]。

1.1 硒与急性慢性肝炎

病毒性肝炎的发病机制非常复杂,自由基及其引发的脂质过氧化反应也是其分子病理学基础之一。血清 Se 及 GSH—Px 水平的显著下降与肝细胞损伤、病变发展关系密切。Korpela 证明 Se 是一种抗肝坏死保护因子,其缺乏时可使肝 Se 的量下降,肝代谢功能发生紊乱,产生过氧化损害及氧化坏死。补硒可保护受损害的肝细胞,增强肝细胞的抗病毒能力,其抗氧化作用并不只局限于含硒酶对体内自由基的清除作用,与硒本身直接清除自由基也关联。硒可以通过提高内源性抗氧化物的 GSH 水平或通过其他途径拮抗自由基水平增高所造成的肝细胞毒性作用。急性肝损伤是持续性肝损伤的第一步,而氧应激在急性肝损伤的发生过程中具有重要作用。李锋等^[4]的研究说明大鼠发生急性肝损伤时,机体对抗氧化营养素的需求明显上升,补硒后,机体抗氧化功能提高,拮抗氧应激所致急性肝损伤能力增强。在 HAV 感染者血清中硒水平显著低于正常人,说明硒对免疫系统功能有着重要的影响,缺硒可以造成机体免疫功能下降,也使人体对 HBV 的易感性增加。

有研究显示,应用超氧化物歧化酶及谷胱甘肽治疗肝病曾获得较好的疗效。慢性肝炎患者的血清硒水平下降,经过补硒治疗可以纠正,有助于抑制患者免疫细胞脂质过氧化反应,调节细胞免疫功能,减轻免疫病理损伤,是慢性肝病的治疗机制之一。慢性活动性肝炎(CAH)患者血中 LPO 含量明

收稿日期: 2004 - 10 - 16

作者简介: 符 寒(1979 -),女,临床医学硕士在读生,研究方向: 肝脏疾病的防治。

显升高,外周血单个核细胞(PBMC)产生白介素(IL-2)活性水平及其膜上IL-2受体表达能力下降,而自由基攻击、脂质过氧化损伤可能是产生上述现象的原因之一。作者对抗人肝细胞脂质过氧化损伤,保护肝细胞超微结构和功能做了一些研究。另外,补硒可抑制脂质过氧化对PBMC损伤,纠正CAH患者IL-2/IL-2R系统紊乱,这也可能是补硒治疗CAH的机理之一^[5~7]。李文广等^[8]对HBsAg携带者补硒后做了定期血检、随访,观察到HBsAg携带者补硒1年,HBsAg转阴率10.8%,抗-HBs阳性率为5.6%,服药前后有显著性差异($P < 0.001$),同时与对照组相比HBsAg转阴率,抗HBs阳性率有显著性差异($P < 0.01$),说明补硒治疗对HBsAg(+)者转归、发生发展具有十分重要的临床意义。

酒精性肝损伤的机制与肝细胞膜脂质过氧化增强密切相关。石同幸等^[9]通过检测酒精组和酒精加硒组大鼠肝组织中脂质过氧化物终末产物丙二醛(MDA)的含量变化及超氧化物歧化酶(SOD)、黄嘌呤氧化酶(XOD)和过氧化氢酶(CAT)的活性,指出在硒加酒精组中SOD、CAT活性明显高于酒精组($P < 0.05$),XOD活性明显低于酒精组($P < 0.05$)。从而证明,硒具有抗酒精所致大鼠肝脏脂质过氧化作用,保护肝脏。

1.2 硒与肝纤维化、肝硬化

肝纤维化发生的机制非常复杂,以肝细胞外基质(ECM)的过度增多和异常沉积为突出表现。机体内在氧化应激状态时产生的自由基可以使肝细胞损伤,通过一系列的反应激活肝星形细胞(HSC)和其它ECM产生细胞(包括内皮细胞和肝细胞等)。HSC和其它ECM产生细胞分泌大量的基质蛋白,使ECM大量增多沉积,导致肝纤维化发生,随着损害的进行性加重而发展为肝硬化。目前认为肝纤维化阶段是可以逆转的,现在一些研究证明硒通过含硒酶类如GSH-Px和PHG-Px等清除自由基,保护肝细胞,枯否细胞和肝星形细胞免受自由基的损伤和激活而产生抗纤维化的效应。动物实验研究也证明缺硒大鼠的肝细胞较易受到自由基的损伤,在饲以缺硒饲料经过20周后,大鼠的体重显著较轻^[10]。Al-bader等^[11]在用硫化乙酰胺致雄性Wistar大鼠肝硬化的研究中发现,肝硬化大鼠的体内硒水平明显降低,而同时在水中添加亚硒酸钠(4 mg/L)的大鼠虽然也发生了肝硬化,但程度较硫化乙酰胺组明显减轻,大鼠的体重较重,而肝组织的重量明显较轻。相关分析表明:Se主要通过提高GSH-Px的活性抑制培养肝细胞、储脂(Ito)细胞基础过氧化脂质产生,继而减少胶原合成、前胶原(PC)分泌及Ito细胞透明质酸(HA)分泌。在实验中观察到硒可促进人胚肝细胞白蛋白合成,抑制I型前胶原分泌^[12]。近来也有报道Se可使体外培养大鼠肝细胞、Ito细胞基础MDA产生减少,GSH-Px活性提高,³H-脯氨酸(³H-Pro)掺入受到抑制,PC分泌降低,Se尚可抑制Ito细胞HA分泌^[13]。

金属蛋白酶抑制剂TIMP-1存在于许多组织中,研究表明它与肝纤维化的发生、发展密切相关。曾有研究应用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)技术,检测补硒组与病理造模组HSC中TIMP-1 mRNA表达的变化,指出适量补硒后TIMP-1 mRNA表达较病理造模组显著降低($P < 0.05$),从

而显著减轻肝纤维化程度^[14]。

因此,我们认为通过补硒来阻止肝纤维化、肝硬化是有可能的。但值得注意的是高剂量的补硒不但不能抑制肝纤维化,甚至可导致肝硬化的发生。刘琼等^[15]就在实验中发现当补硒剂量升到40 μg/(kg·d)或80 μg/(kg·d)时,GSH-Px或硫氧还蛋白还原酶(TR)的mRNA丰度和酶活性呈现出下调趋势,表明大剂量补硒反而抑制硒酶基因表达和酶活性。尽管在此剂量下补硒15 d未见大鼠出现发病或死亡现象,但肝组织切片明显地展示出肝细胞变形和坏死,同时肝组织脂质过氧化水平显著性升高。

1.3 硒与肝癌

原发性肝癌的发生是多因素协同作用的结果,在我国以乙型肝炎病毒、黄曲霉毒素、遗传因素和饮水污染为主,而硒的缺乏则又促进了肝癌的发生发展。大量流行病学调查显示:在土壤和食物含硒量低的国家和地区,其居民癌症的发病率明显高于其它国家和地区,人体血硒浓度与恶性肿瘤发病率与死亡率呈负相关^[16,17]。有实验应用特异性的硒蛋白PcDNA探针,对正常肝脏、肝硬化、肝癌组织进行核酸原位杂交,检测其表达水平^[18],结果显示正常肝细胞和肝硬化肝细胞的胞质及胞核内均出现蓝色的阳性颗粒,正常肝细胞的核阳性强于肝硬化肝细胞。HCC细胞阳性表达颗粒位于胞质,胞核几无表达,进而推测肝癌细胞中存在硒蛋白mRNA的表达缺失,硒蛋白基因的缺失可能与肝癌的发生有关。另一方面,动物试验证明在饲料和饮水中加入硒能够抑制多种致癌物对试验动物的致癌作用。在肝癌高发区江苏省启东县,于树玉等用补充亚硒酸钠的方法研究发现,随着补硒时间的增加,补硒组人群血硒水平显著高于对照组($P < 0.05$),谷胱甘肽过氧化酶(GSH-Px)也逐渐升高。同时,当地居民的肝癌发病率下降,从而获得了硒抑制癌症的直接证据。近年研究表明,癌症患者硒水平下降不仅与摄入硒较少及肝功能受损,导致机体对硒的代谢发生障碍有关,而且与癌组织对硒的富积有关,从而进一步削弱了机体抵抗氧化损害的能力。

硒可能的抗癌机制主要有:抗氧化作用。生物体内存在的自由基和过氧化物引起多种细胞损害。自由基从DNA的戊糖部分提取氢,造成DNA的损伤,改变了核苷酸的结构和排序,破坏其携带的遗传信息,引起突变,导致恶性肿瘤的发生。硒为参与GSH-Px的合成必须组成成分,它通过GSH-Px催化脂质过氧化物还原成无害物质,从而阻断脂质自由基的链锁反应,保护细胞免受氧化损伤;其次含硒磷脂过氧化氢谷胱甘肽过氧化酶(PHG-Px)与GSH-Px同时存在,相互补充,组成一个还原各种过氧化物的多级酶系统。有报道认为,微粒体环氧化酶或羟化酶能活化绝大多数致癌物,生成活性环氧化物和羟化物而致癌。GSH-Px能破坏体内的一些环氧化物,造成环氧化途径堵塞,改变致癌物的代谢方向,从而减少甚至消除致癌危险。现已证明,细胞的膜系统的氧化性损伤与癌变密切相关,硒通过调节谷胱甘肽过氧化酶活性从而达到对膜的保护,是防止细胞癌变的重要作用,即硒的抑癌作用与其抗过氧化作用有密切关系。抗致突变作用。硒可对抗致癌物质诱发的基因突变,抑制癌细胞中DNA合成,促进DNA的损伤修复。以微核为指标研究

的结果表明,肝癌高发区人群补硒对黄曲霉毒素(AFB₁)体外诱发外周淋巴细胞致突变作用耐受力的改变,补硒组人群补硒后微核出现率显著低于对照组($P < 0.05$),提示适量补硒不但可使血硒升高,而且可以增强肝细胞对 AFB₁ 致畸、致突变的耐受性^[19]。阻断癌细胞分裂增殖的信息传递。肿瘤的生长与环化腺苷酸(cAMP)成正比关系,而环化鸟苷酸(cGMP)可使恶性肿瘤细胞逆转。硒可抑制磷酸二酯酶活性,使 cAMP 分解减慢而在癌细胞内堆积,从而抑制癌细胞生长繁殖。诱导细胞凋亡。硒能下调 Bcl-2 蛋白表达,而上调 P53 蛋白,且在正常肝细胞和肝癌细胞中对两种凋亡相关的调节程度有着很大差别,这提示 Bcl-2/P53 的比值可能比 Bcl-2 或 P53 单一的变化价值对于凋亡的调节更为重要。用流式细胞仪检测,5、10 和 20 $\mu\text{mol/kg}$ 的亚硒酸钠引起的大鼠肝细胞凋亡率较对照组显著增高,并且随剂量增高,凋亡率也随之增高,存在着明显的剂量-反应关系,故一定剂量的亚硒酸钠对肝细胞凋亡具有明显的诱导作用。阻止某些化学致癌物的代谢活化,或拮抗其代谢产物,从而抑制其致癌作用。如对于化学致癌物二甲基苯胂,硒能使其转化偶氮甲烷而丧失其毒性。硒还能降低或拮抗体内某些重金属(汞、钾、镉、铊、铜、铬、钼等)的毒性,抑制有机致癌物的终致癌物的生成,加速机体对化学致癌剂的解毒作用,阻断致癌剂与 DNA 形成加合物。硒对肿瘤细胞的生长和/或存活力有明显的抑制作用,即硒对肿瘤细胞具有直接杀伤作用。许多实验表明,硒对正常组织细胞的生长并无明显影响,提示硒具有抑制肿瘤的特异性^[20]。此外,硒能显著影响机体免疫系统,即非特异免疫、体液免疫和细胞免疫,是其防癌抗癌的重要机制之一^[21]。有研究显示,以含硒 2 mg/(kg·d), 4mg/(kg·d) 两种剂量的硒粉溶液灌胃荷瘤小鼠,硒对实体瘤有显著的抑制作用,且可延长荷瘤小鼠的生存时间,提高其生存率^[22]。可能是荷瘤小鼠补硒后,提高了体液和细胞免疫力,增强了机体巨噬细胞和 T 淋巴细胞吞噬和杀伤肿瘤细胞的能力,同时激活淋巴细胞和自然杀伤细胞表面的生长调节因子白介素,阻止了肿瘤发展。

但是,硒具有双重性,补硒的量在 2~5 $\mu\text{g/g}$ 时,硒表现出最高的抑癌活性,如果超过了 5 $\mu\text{g/g}$,不仅不会提高抑癌效果,反而会造造成肝损害。Wilson 的实验室用 L1210 细胞,5 $\mu\text{mol/L}$ Na₂SeO₃ 染毒 24 h 观察到了 DNA 单链断裂。一些学者推荐使用每日服用 50~100 μg 硒进行肿瘤的营养性预防和化学性预防,或者是作为辅剂用于化疗患者,剂量可逐渐增加到 200 $\mu\text{g/d}$ 。但是关于硒对肿瘤的预防效果还有争议,所以不主张盲目补充硒来预防肿瘤。硒缺乏或硒过量都会对肝脏产生毒性作用,氧化应激被认为是重要的机制之一^[23,24],其作用机理仍在进一步研究中。

2 不同形式硒化合物对肝病的作用

近年来研究发现,不同形式的硒化合物所表现出的作用效果不同,无机硒有较大毒性,而有机硒较为安全,且表现出更好的生物学效应,具有更好的生物可利用性。通过有机硒和无机硒对小鼠抗氧化作用比较研究结果表明,与对照组相比硒蛋白和硒多糖不仅能极显著增强小鼠 GSH-Px 活性($P < 0.01$),而且还能显著提高 SOD 活性($P < 0.01$; $P < 0.05$),

亚硒酸钠只能明显提高小鼠 GSH-Px 活性($P < 0.05$),不能增强 SOD 活性($P > 0.05$)。硒是 GSH-Px 的重要组成部分,硒代半胱氨酸为该酶提供活性中心的必需基团,推测硒蛋白中的硒很可能比亚硒酸钠中的硒更易参与 GSH-Px 的合成而构成其活性中心,所以可极显著地增强 GSH-Px 的活性。硒脂多糖是一种有机硒制剂,既保留了硒及多糖的活性,又降低了无机硒的毒性,其多糖成分具有储存能量、增强细胞活力、增强人体免疫功能、抗病毒及抗癌的作用。有研究将硒脂多糖与干扰素联合应用治疗乙型肝炎, HBeAg 及 HBV-DNA 转阴率均优于单用无机硒及单用干扰素的疗效^[25]。用硒酵母(200 $\mu\text{g Se/d}$)治疗慢性活动性肝炎,结果显示,口服补硒可提高患者血硒和谷胱甘肽过氧化物酶的活性水平,降低过氧化脂质 LPO。在肝功能恢复方面,也优于一般治疗对照组^[26]。还有从富硒灵芝菌丝中分离纯化了灵芝硒多糖,观察其对小鼠移植肝腹水癌(Hca-f)的抑制作用及对荷瘤小鼠肝脏和血液 SOD、GSH-Px 活性、脂质过氧化产物(MDA)含量的影响,结果显示灵芝硒多糖增强了内源性氧自由基清除系统的功能,降低了体内 MDA 含量,从而增加了对癌细胞的抑制作用。除此以外,近年来还从富硒大蒜中分离出大蒜硒多糖,从富硒箬叶中也提取到硒多糖的成分,用硒粉和角叉菜胶也合成一种新的有机硒多糖——硒化角叉菜胶,它们均表现出明显优于多糖或亚硒酸钠的生物活性和生物利用度。

过去曾有报道,螺旋藻活性物质具有抗肿瘤作用,其藻蓝蛋白是一种生物活性蛋白质,具有增强免疫力、抗肿瘤、抗辐射等作用。现将螺旋藻经过对无机硒的生物有机化作用可得到富含有机硒的螺旋藻,并从中提取到含硒藻蓝蛋白(Se-SPC),通过与无机硒和 SPC 的保肝作用比较,发现 Se-SPC 对 GPx 和 SOD 活性有明显提高作用,且效果优于无机硒与 SPC。并且 Se-SPC 可能通过相加硒酶活性表达及 SPC 生物学活性,清除 MDA 等过氧化产物并降低 NO 水平等途径,有效的拮抗了试验型小鼠肝损伤。

近来,对纳米红色元素硒对肝损伤的保护作用做了大量的研究^[27,28]。亚硒酸钠等硒化合物虽有较高生物活性,但其毒性也较大,零价元素硒因其尺度大,不溶于水,故无生物活性和毒性,红色元素硒即为零价元素硒。纳米红色元素硒以蛋白质为核,以红色元素硒为膜和以蛋白质为分散剂的新型纳米粒子。它形成以蛋白质和红色元素硒组成的胶体溶液,跨越性的体现出高生物利用价值。通过纳米红色元素硒对 CCL₄ 致小鼠急性肝损伤的保护作用研究,及与葡萄糖醛酸内酯联用对大鼠肝纤维化形成过程的干预作用研究,和抑制肿瘤生长作用研究证实,纳米红色元素硒具有更好的生物利用性和突出的低急性毒性,是一种具有应用价值的硒形态^[29]。还有将纳米红色元素硒与褪黑素结合起来,合成了一种吡啶硒,它是纳米红色元素硒与褪黑素络合而形成的复合物,能以稳定的水溶性胶体溶液存在^[30]。它对 CCL₄ 诱导的小鼠机化学性肝损伤模型具有保护作用,且药效优于单独使用褪黑素或硒。

综上所述,经过多年的研究,人们找到了许多硒与肝脏疾病密切相关的证据。硒及其化合物对肝脏具有保护作用

仍需临床观察得以不断确定,其具体机理也需进一步深入研究。从众多国内外报道可见,在低硒或缺硒地区,补充适量硒,提高血硒水平,可预防病毒性肝炎、肝纤维化、肝硬化及肝癌的发生、发展。

参考文献:

- [1] Young KJ. Intervention studies on cancer [J]. Eur J Cancer Prev, 1999, 8(2): 91 - 103.
- [2] 王志新. 病毒性肝炎患者血硒、过氧化脂质和谷胱甘肽过氧化物酶活力测定的临床意义[J]. 中华传染病杂志, 1990, 8(4): 209 - 210.
- [3] 张启南. 肝病患者的血硒水平与甲胎蛋白浓度的相关性研究[J]. 广东微量元素科学, 2000, 7(9): 23 - 26.
- [4] 李 锋, 李宣海, 谢良民, 等. 维生素 E 和硒对 CCL₄ 大鼠急性肝损伤和抗氧化功能的影响[J]. Chin J Gastroenterol, 2002, 7(6): 338 - 341.
- [5] 和水祥, 舒昌杰, 谢尉玫, 等. 硒防护离体人肝细胞脂质过氧化损伤的初步观察[J]. 中华预防医学杂志, 1995, 29(2): 165 - 167.
- [6] 和水祥, 李长顺, 李红霞, 等. 硒对人外周血单个核细胞 IL - 2 系统的影响[J]. 微量元素与健康研究, 2003, 20(2): 7 - 9.
- [7] 和水祥, 裴新明, 李红霞, 等. 补硒治疗慢性肝病患者 PBMC 功能紊乱的临床价值[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2003, 24(6): 621 - 623.
- [8] 李文广, 颜晓文, 倪正平, 等. HBsAg 携带者补硒对 HBV 转归的影响[J]. Chin J Dis Control rev, 2000, 4(1): 48 - 50.
- [9] 石同幸, 周颖, 麦惠霞, 等. 硒对酒精引起肝损伤的拮抗作用研究[J]. Chin Occup Med, 2002, 29(1): 35 - 36.
- [10] Matsuda A. Influence of selenium deficiency on vital functions in rats. Biol Trace Elem Res, 1998, 61(3): 287 - 301.
- [11] Al - bader A, Abul H, Hussain T et al. Selenium and liver cirrhosis. Mol Cell Biochem, 1998, 185(1 - 2): 1 - 6.
- [12] 和水祥, 舒昌杰, 谢尉玫, 等. 硒对培养人胚肝细胞型前胶原、羟脯氨酸合成的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 1996, 12(1): 10 - 12.
- [13] 高润平, 王淑华, 李广生. 硒对大鼠肝细胞和储脂细胞过氧化脂质及细胞外基质的影响[J]. 中国地方病学杂志, 2000, 19(3): 180 - 182.
- [14] 李宣海, 汪余勤, 程五凤, 等. 维生素 E 和硒对肝星状细胞中金属蛋白酶 1 组织抑制剂 mRNA 表达的影响[J]. 胃肠病学杂志, 2000, 5(2): 99 - 101.
- [15] 刘 琼, 甘 璐, AbdellaAli, 等. 大剂量硒降低硒酶基因表达并致大鼠肝组织损伤[J]. Acta Nutrimenta Sinica, Dec. 2003, 25(4): 378 - 382.
- [16] Knekt P. Is low selenium status a risk factor for lung cancer? [J]. Am J Epidemiol, 1998, 148(10): 975 - 982.
- [17] Persson Moschos ME. Selenoprotein P in plasma in relation to cancer morbidity in middle - aged Swedish men[J]. Natr Cancer, 2000, 36: 19 - 26.
- [18] 南克俊, 随晨光, 韩 玥, 等. 人硒蛋白 PcDNA 探针的制备及其在肝脏组织中的表达[J]. 第四军医大学学报, 2003, 24(19): 1797 - 1800.
- [19] 李文广, 诸亚君. 高危人群补硒预防肝癌的作用[J]. 中华预防医学杂志, 2000, 34(6): 336 - 338.
- [20] Lawson T. Nicotinamide and selenium stimulate the repair of DNA damage produced by N - nitrosobis (2 - oxopropyl) amine [J]. Anticancer Res, 1989, 9: 483 - 486.
- [21] Meyskens, Jr FL. Micronutrients. In: De Vita, Jr VT, Hellmans, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principle of oncology[J]. 5th. New York: Lippincott Raven, 1997, 573 - 579.
- [22] 荆洁线, 韩存芝, 赵先文, 等. 硒对荷瘤小鼠的抗癌及抗氧化研究[J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2003, 25(3): 272 - 274.
- [23] Hoffman DJ. Role of selenium toxicity and oxidative stress in aquatic birds[J]. Aquat Toxicol, 2002, 57(1 - 2): 11 - 16.
- [24] Spallholz JE. Free radical generation by selenium compounds and their pro oxidant toxicity[J]. Biomed Environ Sci, 1997, 10(2 - 3): 260 - 270.
- [25] 章建华. 硒酸脂多糖联合干扰素治疗慢性乙型肝炎[J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(5): 293 - 294.
- [26] 舒昌杰, 和水祥, 张复春. 补硒治疗慢性活动性肝炎的临床评价[J]. 中华传染病杂志, 1996, 14(8): 180 - 181.
- [27] Twaroski TP. Effects of selected polychlorinated biphenyl (PCB) congeners on hepatic glutathione, glutathione - related enzymes, and selenium status: implications for oxidative stress. Biochem Pharmacol, 2001, 62(3): 273 - 281.
- [28] Fischer A. Effect of selenium and vitamin e deficiency on differential gene expression in rat liver. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 285(2): 470 - 475.
- [29] Xueyun Gao. Hollow sphere selenium nanoparticles: their in vitro anti hydroxyl radical effect[J]. Adv Mater, 2002, 14(4): 290 - 293.
- [30] 姜 玲, 王 华, 吴成义, 等. 吡啶硒对小鼠化学性肝损伤的保护作用[J]. 安徽医科大学学报, 2003, 38(3): 179 - 182.