维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1993年第18卷第1期

硒抗乳腺癌的作用机制

第一医院普外科 汪康莹 综述 吴凯南 审校

中图分类号 R737.9

本世纪四十年代开始探讨微量元素硒与癌的关系。资料表明，硒与乳腺癌有密切关系。实验证实，硒有某种对抗乳腺癌的作用。本文对有关硒抗乳腺癌的作用机制作一综述。

硒在实验性乳房肿瘤发生发展过程中抑制肿瘤作用的研究在八十年代初期已深入开展，以下观点基本得到公认。

硒能抑制C_3H鼠自发性及实验性乳腺癌的发生。硒量增加，肿瘤发生延迟，发病率降低，癌灶数减少[1]。硒主要对实验性肿瘤早期起抑制作用，对已癌变的细胞抑制作用很小。故在肿瘤增殖期补硒，保护作用降低[2]。这种对乳腺癌早期的抑制作用是可逆转的。要获得最大的保护作用必须持续补硒，并且补硒量应大于肿瘤生长的适宜水平[3]。

硒在营养水平（0.5ppm）和非毒性高水平（2.0ppm）状态均可抑制由二甲基苯并蒽（DMBA）诱发的乳腺癌发生过程。当补硒量超过1.0ppm，虽然癌灶数目明显减少，但出现慢性硒中毒表现。

一些学者通过实验比较无机硒和有机硒的抗癌作用，认为无机硒对降低癌症发病率及癌灶数目比有机硒（硒蛋氨酸、硒胱氨酸）更明显，且毒性作用低；[5]另外观察到苄氨硒氰酸盐和硒谷胱甘肽在延长肿瘤潜伏期、减少肿瘤的发病率，以及对肿瘤早期和增殖阶段的抑制作用都比无机硒（亚硒酸钠）更强；IP(1991)也发现，甲基化的硒化物是饮食中硒的主要代谢产物，其抗癌作用最强。他报道了硒甲基硒胱氨酸和二甲基氧化硒两种新的硒化合物在DMBA诱发大鼠乳腺癌中的抗癌作用。以亚硒酸钠和硒胱氨酸作为对照组，从抑癌效果看，硒甲基硒胱氨酸＞亚硒酸钠＞硒胱氨酸＞二甲基氧化硒。他认为：①凡能形成稳定状态甲基硒化物者，其抗癌作用最强。②硒氨基酸的抗癌作用弱是因为在其形成后，很快转变失效。其机制不清楚，可能是通过不规则途径与蛋白质结

[16] Cohen MV. Ann Inter Med 1989; 111:918
[17] Fridovich I. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1983; 23:239
[18] McCord JM. N Engl J Med 1985; 3:159
[19] Aust SD, et al. Free Radical in Biology. Vol. V New York: Academic Press 1984; 1—28
[20] Otani H, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 9:290
[21] Antonius, et al. ibid 1989, 80:158
[22] Ambresio G, et al. ibid 1987; 75:282
[23] Prasad K, et al. Am Heart J 1989; 117:1196
[24] Bernier M, et al. Circ Res 1986; 58:331
[25] Nojima J, et al. Circulation 1989; 79:143

（收稿日期 1992-03-04）

维普资讯 http://www.cqvip.com

合。③二甲基氧化硒代谢很快，定量分析发现，它很快转变为三甲基硒化物并排出体外[7]。

硒的抗乳腺癌作用得到以上实验结果的支持、近年来一些作者从以下几方面对硒抗乳腺癌的作用机制进行研究。

1. 乳腺癌发生后对硒生化代谢的影响

硒的抗癌机制最终依赖于对该元素的生物化学代谢过程的进一步认识。硒是在真核细胞中进行降解。当它进入机体内时，表现为一种不稳定的形式（H_2Se）。最初阶段未参与酶的形成，表现为复杂的GSSeSG形式，后者被依赖谷胱甘肽（GSH）为底物的$NADPH+H^+$，首先还原为GSSeH，然后再被还原为（H_2Se）。在硒摄入量适当的条件下，（H_2Se）被S—腺苷蛋氨酸甲基化形成（CH_3）$_3$ Se^+（三甲基硒化物）由小便排出。当摄取硒量达毒性水平时，观察到有更多的甲基化产物（CH_3）$_2$ Se（二甲基硒化物）形成。该产物易挥发，可经呼吸道排出，以维持体内硒动态平衡[8]。

为了解硒在体内分布，用^{75}se示踪发现鼠体内80%的硒以硒半胱氨酸形式存在于蛋白质中，其中1/3的硒结合在谷胱甘肽过氧化物酶（GSH—Px）活性部位，另外2/3的硒与其它蛋白质结合，如硒-P-蛋白，它的分子量约75000，具有转运功能。有实验报道，Se^{75}与蛋白质结合，在细胞内主要位于细胞质内，其次位于线粒体中[9]。

肿瘤发生后，体内硒代谢可发生相应变化。颜学先、王鼎年(1989)曾报道，在给予营养水平硒的情况下，绝大多数肿瘤细胞浆内的硒都结合在两种非谷胱甘肽过氧化物酶的蛋白质上，GSH—Px仍具有抗氧化活性，但几乎无硒沉积。给予抑瘤剂量的硒后，除部份仍与非GSH—Px的蛋白质结合，绝大多数硒又沉积到GSH—Px上。他们认为这种变化可能与硒干扰肿瘤细胞的代谢有关[10]。

Gavalieri等通过实验研究证明，各种不同类型肿瘤对Se^{75}都有明显的亲和力。因为在代谢活跃的细胞中，合成蛋白质功能旺盛。体循环中大部份Se^{75}与蛋白质结合，进入肿瘤细胞。肿瘤组织从体循环中吸取硒血浆蛋白的含量比正常组织高得多，这一过程是通过吞饮作用进行的[11]。L'Abbe等(1989)检测了Se^{75}DMBA诱发鼠乳腺肿瘤组织中的积聚作用。结果表示，肿瘤组织中Se^{75}保持较高水平且不随饮食硒摄入量而变化，这可能是肿瘤组织中硒的转换非常缓慢[12]。但是，肿瘤组织中的高硒状态产生的其它原因及其在肿瘤发展中的作用还有待进一步研究。

2. 乳腺癌发病过程中谷胱甘肽过氧化物酶（GSH—Px）对硒的作用的影响

近年来，报道GSH—Px与癌症关系的文章较多，但涉及乳腺癌的研究尚少。前面已肯定了硒对实验性乳腺癌有明确的抗癌作用且已证明硒是GSH—Px的活性中心，硒主要通过GSH—Px发挥其生物学效应[13]。在乳腺癌发病过程中硒是否也通过GSH—Px发挥其抗癌作用必然引起多方关注。有人通过实验证明，尽管乳腺癌组织硒含量很高，但GSH—Px活性并不随之升高，故认为硒在抑制乳腺癌发病过程中与GSH—Px无关。并推论，乳腺癌组织中硒和GSH—Px的变化是不成比例的[14]。IP(1985)认为：虽然GSH—Px在肿瘤发展中没有直接抗氧化作用，但是GSH—Px造成的低氧环境可间接增强硒在抗癌方面的保护能力[15]。Singh等(1990)首次对人类正常乳腺和癌变组织中GSH—Px、谷胱甘肽转硫酶(GST)和谷胱甘肽还原酶的水平进行测定，发现同一种酶在不同个体中，不同的酶在同一个体中并不同时增高或降低[16]。此结论有助于理解乳腺癌组织中硒与GSH—Px的含量不成比例变化；还提示我们，研究硒的抗乳腺癌机制，不应局限在硒与GSH—Px的相互关系上，而应从整体上考虑它种酶类的作用。

维普资讯 http://www.cqvip.com

3. 在乳腺癌发病过程中，V_E对硒作用的影响

七十年代中期，已知硒和V_E在对抗膜脂质过氧化反应中所产生的自由基能共同发挥作用。IP近十年来，通过一系列实验证明，硒在抑制乳腺癌发病过程中与V_E关系密切。他认为：V_E缺乏可增加乳腺癌发病率，然而，超量供给V_E并不能阻止肿瘤的发生。V_E在乳腺癌发病过程中，主要是加强硒的抗癌作用。他推测，V_E可创造一个有利的低氧环境，并通过其它机制加强硒对肿瘤的抑制作用。总之，V_E缺乏后可增加乳腺癌的发病率，降低硒的抗肿瘤作用[17]。

4. 硒抑制乳腺癌发生中的拮抗因素

近几年来开始研究重金属元素砷、锌、铅拮抗硒抑制乳腺癌作用。IP(1983)有关重金属对硒拮抗作用的实验显示：单独给鼠3.0ppm亚硒酸钠，肿瘤发病率降低了50%，如同时投用5.0ppm亚砷酸钠，则减弱了硒的抑瘤作用。因此，砷对硒的抗癌作用有明显的拮抗性[18]。Hurely的实验说明，砷的投入降低了亚硒酸钠的总吸收，且改变了硒在血液和组织中的分布[19]。并认为许多重金属元素对硒的摄取、运输、代谢和生理功能均产生影响，从而降低硒对乳腺癌发生的保护作用。

IP (1986)通过实验还提出V_c可拮抗亚硒酸钠在肿瘤发生过程中的保护作用。其主要原因是亚硒酸钠被V_c还原成硒元素，而不能被组织摄取[20]。

5 硒抗乳腺癌发病过程的基因调节作用

为了进一步说明硒拮抗乳腺癌的作用机制，有学者从基因调节水平上对以下问题进行研究。

（1） 硒对乳腺癌细胞增殖周期的影响。Medina (1983) 通过乳腺细胞株YN-4培养证明，该细胞株经硒处理后，细胞生长受阻于S-G_2期，这可能与影响DNA多聚酶及核苷缴酶的活性有关。他由此提出硒不仅能抑制癌变的发生，延长癌变的潜伏期，而且对癌变后的增殖阶段亦有作用[21]。

（2） 硒对DMBA与乳腺细胞中DNA结合的影响，IP等(1985)发现，不同的饮食硒水平，不仅对DMBA与乳腺细胞中DNA的结合部位无影响，而且对DMBA诱发乳腺癌初期的DMBA、DNA复合物的形成也无作用。由此推论，硒抗乳腺癌的机制不是通过改变致癌物作用的结合部位和抑制DMBA：DNA复合物的形成过程而发挥作用的[22]。

（3） 硒对乳腺癌细胞DNA合成的影响。Morrison 等 (1988) 用放射自显影术发现，鼠乳腺细胞株中有两种细胞生长形式。一种为LP细胞 (Logphase cells)，另一种为CP细胞 (confluent phase cells)。LP细胞株58k硒蛋白含量少，DNA合成旺盛，细胞增殖快，而CP细胞株情况刚好相反。这是由于亚硒酸钠全部以共价键形式结合在CP细胞的蛋白质上形成硒蛋白所致[23]。这一结果表明，在硒蛋白水平高的细胞中，DNA合成受到抑制。由此推论，硒可能具有阻止致癌物诱导的癌基因的去抑制作用。Morrison通过另一实验指出：蛋氨酸、丝氨酸都可提高硒对乳腺细胞中DNA合成的抑制作用[24]。

（4） 硒对乳腺癌细胞中蛋白质合成的影响。Lewko等 (1985) 研究证明，当硒浓度>1.0μg/ml时，乳腺癌组织中蛋白质合成受阻。这也是由于癌细胞中DNA的复制和转录及RNA的翻译过程障碍所致。蛋白质合成受阻导致肿瘤细胞增殖速度减慢。他认为乳腺肿瘤的早期，硒是通过调节蛋白质的合成从而直接改变肿瘤细胞的生长速度的[25]。

当然，硒抗乳腺癌的作用机制还有待从动物实验过渡到人类，除进一步完善其流行

维普资讯 http://www.cqvip.com

病学和实验室研究外，尚需着重探讨硒在正常人群癌前及患癌期体内的代谢情况，并从细胞生物学水平逐步完善硒的抗癌机理。

参考文献

[1] Shamberger RJ.Biochemistry of Selenium Plenum Pess. N.Y. and London 1983; 215

[2] Medina D.Carcinogenesis 1981; 2:451

[3] Schrau zer GN, et al. Carcinogenesis 1980; 1:199

[4] L' Abbe MR,et al. J Nutr. 1989 119:757

[5] Thompson HJ,et al. Cancer Res 1984; 47:2803

[6] Lame HW,et al,Cancer Lett 1990,50:39

[7] IP C, et al.Cancer Res 1991; 51:595

[8] Prasda A. Current topic in nutrition and disease 1988; 18:211

[9] Medina D,et al. Cancer lett 1982; 15:301

[10] 颜学先，王鼎年.重庆医科大学学报 1989;14(2):85

[11] CavalieriRR,et al. J Nucl Med 1966; 7:197

[12] L' Abbe MR, et al. Biol Trace Elem Res.1989; 5:179

[13] Rotruck JT, et al. Science 1973; 179:588

[14] L' Abbe MR,et al. J Nutr 1989,119:766

[15] IPc. Fed proc 1985; 44:2573

[16] Singh Sv,et al.Cancer Lett. 1990; 51:43

[17] IPC. Carcinogesis 1982; 3:1453

[18] IPC. et al.Carcinogenesis 1983,9:1481

[19] Hurely Ls, et al. Trace elements in Man and Animals N.Y and London 1988; 6:551

[20] IPC.J Nati Cancer Inst. 1986; 7:299.

[21] Medina D,et al. Cancer Res 1983; 43:2460

[22] IPC, Danel FB.Cancer Res 1985; 45:61

[23] Morrison DG,et al.Cancer Lett 1988; 43:227

[24] Morrison D, et al. Carcinogenesis 1988; 8:1811

[25] Lewkowh. proc Soc Exp Biol med 1985, 180:33

(收稿日期 1992-03-13)

(上接83页)

体　会

1. 使用微机统计处方，可使处方管理数据化，既省时省力，准确性也高。

2. 药房调剂窗口最能反映药品的发放及获得利润情况。因此使用本系统再结合盘存、药库管理系统可以实现药剂科各部门的金额管理以及用药量、用药品种的变化，这对于制定合理的购药计划及资金分配将起某些决策性作用，减少盲目性。