

文章编号: 1006 - 446X (1999) 10 - 0023 - 04

高危人群补硒预防肝癌的作用

李文广¹ 诸亚君² 张启南¹ 李学汤² 倪正平¹ 沈卓才¹ 姚红玉¹ 朱健¹

(1. 江苏省启东肝癌研究所, 江苏 启东 226200; 2. 中国医学科学院肿瘤医院研究所, 北京 100000)

摘要: 通过调查、抽血检测男性 20~65 岁 18000 人, 检出 HBsAg⁺、AFP (-)、肝功能 (ALT) 基本正常的患者 2065 例, 按地区随机分为补硒组 1112 例及对照组 953 例。补硒组每人每天服亚硒酸钠 0.5 mg 1 片, 对照组则服安慰剂 1 片。通过服药前瞻观察 2 年, 补硒组血硒显著升高, 与对照组比较有明显差异 ($P < 0.01$); 相应谷胱甘肽过氧化物酶随之升高, 与对照组比较亦有显著差异 ($P < 0.01$); 相反补硒组外周血淋巴细胞微核检出率显著低于对照组 ($P < 0.01$)。补硒组肝癌发病率 1708.63/10 万 (19/1112), 对照组 4302.20/10 万 (41/953), 有非常显著差异 ($P < 0.01$), 进一步证实实在肝癌高发区高危人群中, 尤其是低硒地区, 补硒可以预防肝癌, 补硒方法简单, 易于推广。

关键词: 硒; 亚硒酸钠; 预防; 原发性肝癌

中图分类号: R 735.7; O 613.52 **文献标识码:** A

硒与肝癌的关系, 作者于八十年代初开始研究, 并列为国家“六五”、“七五”、“八五”、“九五”重点攻关项目。从流行病学^[1]、动物实验^[2]、基础研究、防治试验^[3]等方面研究, 证实硒与原发性肝癌具有高度相关性, 补硒可预防肝癌。本研究是国家“九五”攻关项目, 高危人群 HBsAg⁺ 携带者补硒预防肝癌实验研究部分资料分析如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

(1) 确立对象: 1996 年 10 月对启东市 17 个乡镇进行调查筛选, 抽血检测 20~65 岁男性 18000 人, 检测肝功能 (ALT)、HBsAg、AFP 等项目, 对 HBsAg⁺ 者、AFP (-)、肝功能 (ALT) 基本正常的患者 2065 例, 按地区随机分为补硒组 1112 例及对照组 953 例。

(2) 补硒组每人每天服按“九五”项目指定的山东枣庄希力药业有限公司提供的亚硒酸钠糖衣片 0.5 mg 1 片; 对照组则服安慰剂 1 片, 两组均配备送药员负责发药、随访记录。

1.2 资料来源

(1) 每年年终对补硒组及对照组人群复查肝功能 (ALT)、乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、甲胎蛋白 (AFP)。发现可疑肝癌病人给予 B 超、CT 检查确诊。

(2) 随机抽样检测补硒组及对照组人群血硒、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH - Px)、外周血淋巴细胞微核率的变化。

(3) 核实补硒组及对照组人群中肝癌发病及死亡登记报告资料。每年一次统计分析, 考核补硒预防肝癌的效果。

*基金项目: 国家“九五”攻关项目

收稿日期: 1999 - 06 - 14

2 结果

2.1 随访复查率

HBsAg⁺携带者 2065 例,按地区随机分为补硒组(1112 例)、对照组(953 例)。两年随访复查率分别为 81.47%和 79.85%;两年随访复查率为 83.72%和 79.96%,两组差异无显著性($P > 0.05$)。

2.2 血硒水平的测定

启东是低硒地区,当地居民血硒偏低,通过口服山东枣庄希力药业有限公司生产的亚硒酸钠 0.5 mg/片/d 后,补硒组血硒明显上升(见表 1、表 2),同时谷胱甘肽过氧化物酶随之升高。

表 1 服药实验观察一年血硒、GSH-Px、微核率结果

	血硒/mol L ⁻¹	GSH-Px	微核率/%
补硒组	1.51 ±0.36	159.1 ±23.8	3.40 ±1.26
对照组	1.07 ±0.30	147.7 ±19.1	4.95 ±1.04
P 值	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 服药实验观察两年血硒、GSH-Px 结果

	血硒/mol L ⁻¹	GSH-Px
补硒组	1.52 ±0.33	181.7 ±14.3
对照组	0.99 ±0.23	165.2 ±25.0
P 值	<0.01	<0.01

2.3 补硒防治肝炎

“七五”、“八五”期间,通过动物实验,人群干预补硒可以降低病毒性肝炎的发病率。本研究普查检测出 HBsAg⁺、转氨酶(ALT) > 30 u 的肝炎患者 226 例,随机分为两组,补硒组(服亚硒酸钠 0.5 mg/片/d)、对照组(不加硒安慰剂 1 片),两组均采用保肝治疗(益肝灵、护肝片或肝太乐等)。服药后 1 个月复查结果表明,补硒组对象通过调节免疫功能,提高了 ALT 降低或转阴的有效率(见表 3)。

2.4 补硒一年血清中乙肝病毒 X 抗原(HBxAg)检出率

该实验用多克隆抗-HBs 抗体,采用 ELISA 检测血清中 HBsAg,结果表明硒有降低乙肝表面抗原阳性患者体内 HBs 表达产物的水平,即降低了 HBsAg 阳性的检出率,硒能抑制 HBx 的表达水平。这为硒能预防乙肝发展成肝癌提供了新的实验依据(见表 4)。

表 3 补硒治疗慢性乙型肝炎例效果观察

组别	血检数	有效数	有效率	P 值
补硒组	90	74	82.22	<0.01
对照组	92	43	46.41	

表 4 补硒一年 HBsAg 检出率

组别	血检数	HBsAg(++)	检出率/%	P 值
补硒组	47	2	4.25	<0.05
对照组	60	10	16.67	

注:有效指服药后肝功能(ALT)转阴及降低。

2.5 肝癌发病率

见表 5。

表 5 肝癌发病率的统计

补硒时间	组别	肝癌发生数	发病率(1/10万)	P 值
1 年	补硒组	10/1112	899.28	<0.01
	对照组	18/953	1888.77	
2 年	补硒组	19/1112	1708.63	<0.01
	对照组	41/953	4302.20	

高危人群 HBsAg⁺者服药后一年、两年肝癌发病率登记资料表明,补硒组肝癌累积发病率分别为 899.25/10 万、1708.60/10 万;对照组则为 1888.77/10 万、4302.20/10 万。补硒组肝癌发病率显著低于对照组 ($P < 0.01$) (表 5),补硒后肝癌发病率下降到 48%~40%。

3 讨 论

(1) 江苏启东是我国肝癌高发区之一,又是低硒地区,流行病学调查表明:启东不同地区粮硒水平和自然人群中血硒水平与肝癌发病率呈负相关。动物实验亦证明应用补硒可以阻断黄曲霉毒素 B₁ 诱发大白鼠原发性肝癌。肝癌高危人群口服硒酵母可以降低肝癌发病率。提示补硒对预防肝癌有一定潜在作用。本实验确立肝癌高危人群为男性 HBsAg⁺携带者。其依据是:Beasley 等的前瞻调查,报告我国台湾 HBsAg 阳性组比阴性组发生肝癌的相对危险性高 217 倍^[4]。启东肝癌研究所报道 HBsAg⁺携带者与肝癌关系的配对前瞻调查,HBsAg⁺者人群肝癌发生率比 HBsAg 持续阴性者相对危险性可高达 202 倍^[5]。另外,启东自然人群中肝癌发病率男性显著高于女性,性别比例 3.46:1。因此,把男性 HBsAg 阳性者视为高危人群。

(2) 本实验观察人群补硒组每人每天口服亚硒酸钠片 0.5 mg (含硒 228 μg)。连续观察一年、两年血硒水平显著高于对照组 ($P < 0.01$),因为硒是参与 GSH - Px 合成必需组成成分,而且硒能保护细胞膜的结构和功能,通过形成 GSH - Px 分解过氧化物,防止细胞膜脂质的过氧化破坏反应,保护细胞膜、肝线粒体膜、微粒体膜及溶酶体免遭损害,并能消除自由基,从而保护机体,起到防病作用。

(3) 补硒对体外诱发人体外周血淋巴细胞微核率的影响。为确立硒对补硒人群接触黄曲霉毒素(AFB₁)是否有防护效果,以微核率为指标研究肝癌高危人群 HBsAg⁺携带者对 AFB₁ 体外诱发外周血淋巴细胞致突变作用耐受力的改变。补硒一年微核出现率(%)为 3.40 ± 1.26,显著低于对照组 4.95 ± 1.04, $P < 0.01$ 。提示适量补硒可使血硒升高,而且可以增强体细胞对 AFB₁ 致畸、致突变、致癌作用的耐受性,在肝癌高发区,尤其是低硒地区人群补硒具有十分重要的意义,与 1993 年张启南报道一致^[6]。

(4) 补硒对预防肝癌的效果评价。作者曾报道原发性肝癌高危人群中服硒酵母预防肝癌实验研究结果表明补硒可以降低肝癌发病率。本实验以男性 HBsAg⁺携带者随机分为补硒组和对照组,持续观察两年。补硒组肝癌发病率显著低于对照组 ($P < 0.01$)。由此可见,在肝癌高发区,尤其高危人群补硒是预防肝癌极为重要的手段之一,开辟了预防肝癌的新途径。

参考文献:

- [1] YU Shu - yu et al. Regional variation of cancer mortality incidence and its relation to selenium levels in China [J]. Biological Trace Element Research, 1985, 21: 7.
- [2] 李文广等. 硒阻断黄曲霉毒素 B₁ 诱发大白鼠原发性肝癌实验 [J]. 中华预防医学杂志, 1987, 21 (1): 1.
- [3] 李文广等. 原发性肝癌高危人群硒酵母预防效果初步观察 [J]. 中华预防医学杂志, 1992, 26 (5): 263.
- [4] Beasley R P, et al. Hepatoma risk among HBsAg carriers [J]. Am J Epidemiol, 1978, 108: 247.
- [5] 陆建华等. HBsAg 携带者与肝癌关系的配对前瞻调查 [J]. 中华肿瘤杂志, 1983, 5: 407.
- [6] 张启南等. 服硒对 AFB₁ 体外诱发 HBsAg 阳性者外周血淋巴细胞微核率的影响 [J]. 肿瘤防治研究,

1993, 20 (17) : 3.

Effects of Se Supplement on Preventing Liver Cancer

LI Wen - guang¹, ZHU Ya - jun², ZHANG Qi - nan¹ et al

(1. Qidong Liver Cancer Institute, Jiangsu Province, Qidong 226200 China;

2. Tumor Institute, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100000 China)

Abstract: Adding selenium to prevent primary liver cancer is one of the projects during “the ninth five years”. Blood samples of 18000 male persons aged from 20 to 65 have been collected and tested in this study. It reveals that there are 2065 cases of HBsAg positive, AFP negative and normal liver function (with normal ALT values). According to their living areas, this screened population is divided randomly into two groups: 1112 persons of adding selenium and 953 persons of controls. One tablet of 0.5 mg Na_2SeO_3 is given to each person of adding selenium group per day, and the same doses of placebos for control group. With two years of drug administration and observation, the blood selenium concentration of adding selenium group is conspicuously improved with significant difference comparing with that of control group ($P < 0.01$). The relative glutathione peroxides is also improved comparing with that of control group ($P < 0.01$). On the contrary, the testing rate of micronucleus of adding selenium group in peri-blood lymphocytes is significantly lower than that of control group ($P < 0.01$). The HCC incidence of adding selenium group and control group are respectively 1708.63/100000 (19/1112) and 4302.20/100000 (41/953). There is conspicuous difference between them ($P < 0.01$). It further confirms that adding selenium in high dangerous population in high HCC prevalent area, especially in lower selenium area, can prevent liver cancer. It's simple to add selenium and easy to popularize.

Key words: selenium; prevention; primary liver cancer