

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.11.034

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190328.1528.016.html>(2019-03-29)

硒与结直肠癌关系的研究进展

朱光烁,王继见,周世骥,李 潼,于 军 综述,朱 鹏[△]审校

(重庆医科大学附属第二医院胃肠肛肠外科 400010)

[摘要] 结直肠癌是人类最常见的恶性肿瘤之一。硒是人体中必需的微量元素之一,近年来硒与结直肠癌关系的研究成为了结直肠肿瘤研究的热点方向。现将就当前国内外学者对硒与结直肠癌关系的研究进展做一综述。

[关键词] 硒;结直肠肿瘤;抗氧化剂;细胞凋亡

[中图分类号] R735.3+4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)11-1930-03

结直肠癌是人类最常见的恶性肿瘤之一。最近国家癌症中心发布的中国癌症报告显示,结直肠癌的发病率在所有癌症中位居第 3,病死率位居第 5^[1]。近年来随着人们生活习惯和饮食结构的改变以及老龄化进程的加速,我国结直肠癌的发病率及病死率呈明显的上升趋势,这给我国社会经济及医疗带来了沉重的负担。流行病学研究显示饮食方式与生活习惯是结直肠癌发生的重要危险因素^[2]。硒是人体必需的微量元素之一,临床研究已经证实了硒与人体的多种疾病密切相关,如克山病、大骨节病等^[3]。近年来硒与肿瘤之间的关系也得到了深入的研究,其中硒与结直肠癌关系的研究尤其受到了国内外广大医学工作者的重视,并涌现出了一大批令人瞩目的成果。本文就当前国内外学者对硒与结直肠癌关系的研究进展做一综述。

1 硒对结直肠癌的预防作用

最近许多流行病学研究结果显示,硒人体摄入量与结直肠癌的发病危险度呈明显的负相关。一项关于英国素食者与结直肠癌发病风险的研究表明低硒状态可能是导致结直肠癌发病风险增高的原因^[4]。另外一项由英国纽卡斯尔大学、国际癌症研究机构以及爱尔兰皇家外科学院共同领导的大型临床研究,研究样本包括了 10 个西欧国家的 52 万参与者,研究人员对参与者的血液样本、饮食及生活方式进行了归纳分析,研究结果证实了血清高硒水平与降低结直肠癌发病风险呈正相关^[5]。LENER 等^[6]通过测量来自波兰及爱沙尼亚的 169 例结直肠癌患者及 169 例健康人的血清硒水平,结果显示血清硒的水平越低,患结直肠癌的风险就越大。JACOBS 等^[7]完成了 3 个临床实验,总计 1 763 名参与者,研究目的是探讨大肠腺瘤切除后腺瘤的复发率与血清硒水平的关系,结果发现血清硒水平越高,大肠腺瘤的复发率越低。由此可见,硒缺乏在结直肠癌的发生、发展的过程中扮演着重要的角色。

2 硒对结直肠癌的治疗作用

2.1 硒可以改善结直肠癌患者的预后 研究显示饮食中常规补充硒制品可以改善结直肠癌患者的预后,并且血硒水平与结直肠癌患者的生存率呈正相关。1989—1993 年在美国东部进行了一项为期 13 年名为“癌症的营养预防”研究,这是一项双盲、随机、安慰剂对照临床试验,一共招募到 1 312 名志愿者,其中一项研究结果为每天服用 200 μg 硒可以降低人群结直肠癌的发病率和病死率^[8]。

2.2 硒能提高结直肠癌患者化疗疗效并减轻化疗不良反应 已经有很多临床研究证实了化疗前后服用较大剂量的硒,可以有效降低肿瘤细胞对化疗药物的耐药性以及增强化疗药物的抗肿瘤活性,还可以减少化疗药物一系列的不良反应,这有助于在临床上合理加大化疗药物的剂量,以达到更好的治疗效果。ME-NON 等^[9]的研究表明硒纳米粒子可以通过抗氧化损伤机制来增强化疗活性,这为癌症治疗提供了新的策略。近期有一项研究发现硒代乙硫氨酸与顺铂合成的小分子组装体通过诱导细胞凋亡机制不仅提高了顺铂的抗癌活性,还降低了顺铂的副作用^[10]。GAO 等^[11]则通过一系列体内及体外实验表明了硒与伊立替康联用不仅可以减少伊立替康的不良反应,还能提高其抗肿瘤疗效。

2.3 硒可以降低结直肠癌转移风险 近期有许多临床研究结果表明,硒的无机和有机形式在恶性肿瘤的进展中扮演着“卫士”的角色,可以降低恶性肿瘤的转移风险。CHEN 等^[12]的研究发现硒化合物及硒蛋白能有效抑制结肠癌细胞的运动、迁移和侵袭,其机制可能是硒化合物及硒蛋白通过抑制血管生成因子的合成导致结肠癌组织的微血管密度降低。

2.4 硒可以加快结直肠癌患者术后康复 有研究^[13]表明无论腹腔镜手术还是开腹手术,均会对结直肠癌患者机体造成应激反应,造成患者术后机体生理与免疫功能下降,影响患者术后恢复速度。TAKA-

HASHI 等^[14]的临床研究发现长期补充有机硒能防止应激反应引起的免疫抑制作用。在手术切除肿瘤的基础上,补硒可以通过提高患者机体免疫功能加快术后康复,最终缩短结直肠癌患者的住院时间。

3 硒在结直肠癌防治中的作用机制

3.1 抗氧化损伤作用 结直肠癌的发生是一个多阶段、多因素的过程,有研究表明自由基暴露和抗氧化防御系统的失衡可能导致机体氧化应激和大分子攻击,从而改变细胞信号传导通路和基因表达,并出现细胞功能障碍,促进结直肠癌的病理生理过程发展^[15]。硒是人体中谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)的活性中心,GPX1 在人体中扮演着细胞膜内脂质自由基抗过氧化物清道夫的角色,主要是保护机体生物膜在结构和功能上的完整性。体外和体内研究的结果表明一旦机体缺硒的话,GPX1 的蛋白水平及酶活性就会显著降低,细胞生物膜将受到过氧化物自由基的破坏,使 DNA 受到损害,可能导致 DNA 突变,通过调节氧化还原反应的信号通路,影响细胞增殖、分化以及代谢,最终引起肿瘤的发生并促进肿瘤的发展^[16]。

3.2 影响某些化学致癌物的代谢 化学致癌物诱导学说是结直肠癌的病因学中很重要的一部分。为了研究硒对化学致癌物诱导的结肠癌的影响,FINLEY 等^[17]把结肠癌的肿瘤前病变-异常隐窝灶(aberrant crypt focus, ACF)作为一种生物标志物,用来检验高硒食物能降低化学致癌物诱导的结肠癌发生率的假说。他们以 Fisher-344 大鼠为实验对象,在喂养大鼠的饲料中加入不同剂量的硒,并在实验早期给大鼠注射相同剂量的化学致癌物,11 周后比较不同分组大鼠 ACF 出现的数量,最终实验结果表明食用硒剂量越高的大鼠 ACF 数量越低。这个结果也证实了硒能抑制化学致癌物引起的肿瘤的发生主要是在化学物致癌的起始和促进阶段,其相关机制可能与硒在癌变早期降低了能激活致癌物的羟化酶如芳香胺羟化酶的活性,并提高能解除致癌物毒性的葡萄糖醛基转移酶的活性,从而阻断致癌物在机体内的活化代谢,也就无法产生能诱导基因突变或蛋白失活的代谢产物,最终保持细胞的正常生理功能,减少了机体癌变风险^[18]。

3.3 增强机体免疫功能 硒通过增强机体免疫功能可以在抗肿瘤过程中发挥重要作用。已经有体外实验证实硒与葡聚糖结合后可以通过增强免疫反应来抑制癌细胞生长^[19]。YAZDI 等^[20]进行的动物实验结果表明经过硒纳米颗粒处理的实验组小鼠存活率明显更高,并且硒纳米颗粒还可刺激 γ 干扰素(IFN- γ)和白细胞介素-12(IL-12)生成。HOFFMANN 等^[21]通过小鼠实验表明硒的免疫增强作用机制可能是硒增加了 IL-2 和 IL-2 受体的高亲和力链的表达,并使 Th1/Th2 平衡向 Th1 表型倾斜,导致 IFN- γ 和 CD40 配体水平升高,还能增加 CD4⁺ T 细胞的游离硫

醇水平,最终介导 CD4⁺ T 细胞的受体信号增加,使 CD4⁺ T 细胞反应升高。

3.4 诱导肿瘤细胞凋亡 硒还可以通过影响肿瘤细胞信号通路来诱导肿瘤细胞凋亡。YANG 等^[22]研究了亚硒酸与结直肠癌细胞凋亡的关系,通过蛋白质印迹法检测亚硒酸处理后结直肠癌细胞和小鼠异种移植肿瘤模型的凋亡和自噬标志物,结果发现在两个结直肠癌细胞系中,亚硒酸通过诱导细胞自噬达到使肿瘤细胞凋亡的作用。其机制被证实可能与硒影响了肿瘤细胞的信号传导通路有关,最近的研究表明硒可以通过活性氧(reactive oxygen species, ROS)介导 PTEN 调控的 AKT/FoxO3a/Bim 信号通路来诱导肿瘤细胞凋亡^[23]。另外也有研究证实了硒可以通过使肿瘤细胞内 Ca²⁺、Mg²⁺、ROS 浓度升高以及 pH 值和线粒体膜电位降低从而诱导肿瘤细胞凋亡^[24]。

3.5 影响癌基因与抑癌基因的表达 结直肠癌发生过程中会发生许多突变事件,包括抑癌基因[如 APC、DCC、抑癌基因(p53)]的杂合性丧失及癌基因(如 K-ras、c-myc)的激活。最近有研究证实了硒可以影响机体癌基因与抑癌基因的表达。ANVAR 等^[25]通过研究硒对人脐带间充质干细胞端粒酶活性影响的体外实验,结果表明补充亚硒酸钠后,癌基因(c-myc)的表达水平明显降低,而 p53 的表达水平则明显升高,并通过抑制端粒酶的活性来阻止肿瘤发生发展及癌细胞的增殖。

3.6 抑制肿瘤血管生成 抗血管生成被认为是癌症治疗的有效策略,因为不受控制的肿瘤生长依赖于肿瘤血管生成和足够的血液供应,因此阻断血管生成可能达到抑制肿瘤生长的结果。SUN 等^[26]通过在鸡胚胎绒毛膜试验中对发光钉修饰硒纳米颗粒进行了体内实验,通过荧光共聚焦显微镜和透射电镜成像研究发现它可以抑制碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)处理的鸡胚胎绒毛膜的发育。这些发现表明发光钉修饰硒纳米颗粒可以抑制血管生成,其机制可能与抑制成纤维细胞生长因子 1 型受体(fibroblast growth factor receptor1, FGFR1)及其下游蛋白激酶(Erk、AKT)的激活有关。

3.7 抑制肿瘤细胞周期进展 硒蛋白 H 是细胞周期进展和防止不受控制的细胞增殖的关键调控因子,硒影响癌症起始和进展的机制可能与硒蛋白 H 有关。BERTZ 等^[27]在人类结直肠癌细胞的敲除研究发现硒蛋白 H 敲除细胞显示了更快的细胞周期转换,高水平的硒蛋白 H 对细胞增殖及细胞有丝分裂的 G₁/S 期有显著的抑制作用。CHIGBROW 等^[28]在实验室中通过分析硒代乙硫氨酸在结肠癌细胞中的细胞周期效应发现,硒抑制肿瘤细胞周期进展的机制可能与硒调节有丝分裂细胞周期蛋白 B 的 RNA 表达和 cdc2 激酶活性有关。因此硒抑制肿瘤细胞周期进展可能是多种机制造成的。

4 存在的问题及发展前景

由于我国多数地区属于缺硒或低硒区,因此中国营养学会已将硒列入人体必需的 15 种每日膳食营养元素之一,并提出硒的适宜摄入量为每日 50~250 μg 。目前许多研究结果证实了在低硒地区补充适宜剂量的硒可以降低人群患结肠癌的风险,但也有研究表明高血硒人群的 2 型糖尿病发病风险陡升^[29]。也有一些大型随机对照试验结果始终没有显示出硒对癌症有任何有益作用,并且出现意外的硒中毒迹象^[30]。因此补硒的同时必须注意硒摄入过量的潜在毒性,血硒在有利与有毒之间的窗口水平还需进一步探索。另外硒在结直肠癌中发挥治疗作用的相关机制也需要继续深入研究,为以后研发硒化合物作为一种新型抗癌药物提供更有力的证据^[31]。目前关于硒与结直肠癌之间关系的研究类型及数量偏少,还需要进行更多前瞻性研究及临床随机对照试验来提供依据。相信随着越来越多国内外医学工作者对硒的关注和研究,关于硒与结直肠癌的关系将会在未来得到更多的发掘。

参考文献

- [1] CHEN W Q, SUN K X, ZHENG R S, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. *Chinese J Cancer Res*, 2018, 30(1): 1-12.
- [2] TAYYEM R F, HA B A, WA D I, L S, et al. Dietary patterns and colorectal cancer[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(3): 848-852.
- [3] LIU H, YU F F, SHAO W Z, et al. Associations between Selenium content in hair and Kashin-Beck disease/keshan disease in children in northwestern China: a prospective cohort study[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 184(1): 16-23.
- [4] SOBIECKI J G. Vegetarianism and colorectal cancer risk in a low-selenium environment: effect modification by Selenium status? A possible factor contributing to the null results in British vegetarians[J]. *Eur J Nutr*, 2017, 56(5): 1819-1832.
- [5] HUGHES D J, FEDIRKO V, JENAB M, et al. Selenium status is associated with colorectal cancer risk in the European prospective investigation of cancer and nutrition cohort[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): 1149-1161.
- [6] LENER M R, GUPTA S, SCOTT R J, et al. Can Selenium levels act as a marker of colorectal cancer risk? [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13(1): 214.
- [7] JACOBS E, JIANG R, ALBERTS D S, et al. Selenium and colorectal adenoma: results of a pooled analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(22): 1669-1675.
- [8] REID M E, DUFFIELD-LILLICO A J, SLATE E A, et al. The nutritional prevention of cancer: 400 mcg per day Selenium treatment[J]. *Nutr Cancer Int J*, 2008, 60(2): 155-163.
- [9] MENON S, KS S D. Selenium nanoparticles; a potent chemotherapeutic agent and an elucidation of its mechanism [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 10(170): 280-292.
- [10] LI T Y, XIANG W T, LI F, et al. Self-assembly regulated anticancer activity of platinum coordinated selenomethionine[J]. *Biomaterials*, 2018, 157(157): 17-25.
- [11] GAO F P, YUAN Q, GAO L, et al. Cytotoxicity and therapeutic effect of irinotecan combined with Selenium nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(31): 8854-8866.
- [12] CHEN Y C, PRABHU K S, MASTRO A M. Is Selenium a potential treatment for cancer metastasis? [J]. *Nutrients*, 2013, 5(4): 1149-1168.
- [13] 牛文博, 周超熙, 张娟, 等. 结直肠癌腹腔镜与开腹手术对免疫功能的影响分析[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(5): 670-673.
- [14] TAKAHASHI L S, BILLER-TAKAHASHI J D, URBINATI E C, et al. Long-term organic Selenium supplementation overcomes the trade-off between immune and antioxidant systems in pacu (*Piaractus mesopotamicus*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2017, 60(60): 311-317.
- [15] PAYUHAKRIT W, KOOMSANG T. Anti-Oxidant, Pro-Oxidant and Anti-Inflammatory effects of unpolished rice relevant to colorectal cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(12): 5047-5056.
- [16] KIPP A P. Selenium-dependent glutathione peroxidases during tumor development [J]. *Adv Cancer Res*, 2017(136): 109-138.
- [17] FINLEY J W, SELENIUM D C. (Se) from high-selenium broccoli is utilized differently than selenite, selenate and selenomethionine, but is more effective in inhibiting colon carcinogenesis[J]. *Biofactors*, 2001, 14(1/4): 191-196.
- [18] 邵世和, 谢立苹, 霍龙. 硒与结肠癌研究进展[J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2003, 4(5): 405-407.
- [19] VETVICKA V, VETVICKOVA J. Addition of Selenium improves immunomodulative effects of glucan [J]. *N Am J Med Sci*, 2016, 8(2): 88-92.
- [20] YAZDI M H, MAHDAVI M, VARASTEHEMORADI B, et al. The immunostimulatory effect of biogenic selenium nanoparticles on the 4T1 breast cancer model: an in vivo study[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2012, 149(1): 22-28.
- [21] HOFFMANN F W, HASHIMOTO A C, SHAFER L A, et al. Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4⁺ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols[J]. *J Nutr*, 2010, 140(6): 1155-1161.
- [22] YANG Y, LUO H, HUI K Y, et al. Selenite-induced autophagy antagonizes apoptosis in colorectal cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1255-1264.
- [23] LUO H, YANG Y, DUAN J, et al. PTEN-regulated AKT/FoxO3a/Bim signaling contributes to reactive oxygen species-mediated apoptosis in selenite-treated colorectal cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2013(4): 481.
- [24] YANG J Y, WANG Z R. The antitumor effects of Selenium compound Na₅SeV₅O₁₈·3H₂O in K562 cell[J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(10): 859-865. (下转第 1936 页)

囊性病变,因缺乏相关临床症状,且病灶的影像学特点不甚符合,暂不考虑。

本研究尚存在以下不足:本研究为回顾性分析,病例均为垂体临床健康的儿童,且 PPBS 内低信号影极小,随访和活检都存在一定困难,因而提出的胚胎学假设难以证实。但随着垂体影像技术的更新和发展,将会对活体垂体成像及其疾病诊断提供新的方向。随后,笔者将在本研究基础之上利用多种 3D 序列对垂体后叶相关疾病,如中枢性尿崩症、垂体柄阻断综合征作进一步的研究。

总之,3D TOF MRA 显示 PPBS 有效,可用于儿童垂体后叶观察,显示垂体前后叶在接触面形态及位置上的特点;垂体后叶内存在良性无症状性低信号影,可能与 Rathke 囊肿有关。

参考文献

- [1] COLOMBO N, BERRY I, KUCHARCZYK J, et al. Posterior pituitary gland: appearance on MR images in normal and pathologic states[J]. *Radiology*, 1987, 165(2): 481-485.
- [2] CÔTÉ M, SALZMAN K L, SOROUR M, et al. Normal dimensions of the posterior pituitary bright spot on magnetic resonance imaging[J]. *J Neurosurg*, 2014, 120(2): 357-362.
- [3] SADE B, MOHR G, VZINA J L. Distortion of normal pituitary structures in sellar pathologies on MRI[J]. *Can J Neurol Sci*, 2004, 31(4): 467-473.
- [4] BONNEVILLE F, CATTIN F, MARSOT-DUPUCH K, et al. T1 signal hyperintensity in the sellar region: spectrum of findings[J]. *Radiographics*, 2006, 26(1): 93-113.
- [5] KLYN V, DEKEYZER S, VAN EETVELDE R, et al. Presence of the posterior pituitary bright spot sign on MRI in the general population: a comparison between 1.5

and 3T MRI and between 2D-T1 spin-echo- and 3D-T1 gradient-echo sequences[J]. *Pituitary*, 2018, 21(4): 379-383.

- [6] 冯飞, 赵武贻, 李中华, 等. 快速与标准三维时间飞跃法 MRA 在颅内动脉成像的对比研究[J]. *磁共振成像*, 2015, 6(6): 422-425.
- [7] 张玉艳, 于台飞, 李桂梅, 等. 正常儿童垂体 MIR 测量研究[J]. *医学影像学杂志*, 2012, 22(5): 703-706.
- [8] 周环, 聂亚玲, 范薇, 等. 矮小症儿童垂体 MRI 检查的应用价值[J]. *解放军医学杂志*, 2013, 38(11): 905-908.
- [9] WANG S S, LIN K Z, XIAO D Y, et al. Mr imaging analysis of posterior pituitary in patients with pituitary adenoma[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5): 7634-7640.
- [10] 林昆哲, 袁邦清, 黄绍宽, 等. 生长激素型与无功能型垂体腺瘤的垂体后叶 MRI 高信号影分析[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2017, 22(3): 158-160.
- [11] RAGHUNATH A, SAMPATH S, DEVI B I, et al. Is there a need to diagnose Rathke's cleft cyst preoperatively? [J]. *Neurol India*, 2010, 58(1): 69-73.
- [12] HAN S J, ROLSTON J D, JAHANGIRI A, et al. Rathke's cleft cysts: review of natural history and surgical outcomes[J]. *J Neurooncol*, 2014, 117(2): 197-203.
- [13] CHO K H, CHANG H, YAMAMOTO M, et al. Rathke's pouch remnant and its regression process in the prenatal period[J]. *Childs Nerv Syst*, 2013, 29(5): 761-769.
- [14] ZHONG W Y, YOU C, JIANG S, et al. Symptomatic rathke cleft cyst[J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(4): 501-508.
- [15] WAJIMA D, YONEZAWA T, MASUI K, et al. Relationship between clinical features and T2-Weighted magnetic resonance images in symptomatic rathke cleft cysts[J]. *World Neurosurg*, 2016(88): 421-427.

(收稿日期:2018-11-25 修回日期:2019-02-18)

(上接第 1932 页)

- [25] ANVAR L H, HOSSEINI-ASL S A, SAGHA M. The telomerase activity of Selenium-Induced human umbilical cord mesenchymal stem cells is associated with different levels of c-Myc and p53 expression[J]. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(1): 34-41.
- [26] SUN D D, LIU Y A, YU Q Q, et al. The effects of luminescent ruthenium(II) polypyridyl functionalized Selenium nanoparticles on bFGF-induced angiogenesis and AKT/ERK signaling[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(1): 171-180.
- [27] BERTZ M, KVHN K, KOEBERLE S C, et al. Selenoprotein H controls cell cycle progression and proliferation of human colorectal cancer cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018(127): 98-107.
- [28] CHIGBROW M, NELSON M. Inhibition of mitotic cyclin

B and cdc2 kinase activity by selenomethionine in synchronized colon cancer cells[J]. *Anticancer Drugs*, 2001, 12(1): 43-50.

- [29] LU C W, CHANG H H, YANG K C, et al. High serum Selenium levels are associated with increased risk for diabetes mellitus Independent of central obesity and insulin resistance[J]. *BMJ*, 2016, 4(1): e000253.
- [30] VINCETI M, FILIPPINI T, CILLONI S, et al. Health risk assessment of environmental Selenium: Emerging evidence and challenges (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5): 3323-3335.
- [31] BARTOLINI D, SANCINETO L, FABRO DE BEM A, et al. Selenocompounds in cancer therapy: Overview[J]. *Adv Cancer Res*, 2017(136): 259-302.

(收稿日期:2018-11-24 修回日期:2019-02-06)