



生物微量元素——硒

徐辉碧 编著

华中工学院出版社

生物微量元素——硒

徐辉碧 编著



华中工学院出版社

一九八三年五月

生物微量元素——硒

徐辉碧 编 著

责任编辑 焦 微

*

华中工学院出版社出版

(武昌喻家山)

湖北省新华书店发行 各地新华书店经售

湖北省通山县印刷厂印刷

*

开本: 787×1092 1/32 印张: 5.75 字数: 122,000

1984年5月第1版 1984年5月第1次印刷

插图1张

印数: 1—4,000

统一书号: 13255—015 定价: 0.80元

内 容 提 要

硒作为重要的生物微量元素之一而被研究，是近十几年才开始的，现已引起了全世界的注意。我国至今尚未有这方面的专著，本书堪称第一部。

全书共分十章，其中包括：作为生物微量元素硒的发现；硒与生命的关系；硒的临床应用；硒的无机化学和有机化学；硒的生物化学；硒的分析测定及硒的毒性等内容。

本书取材丰富，既有对硒在临床效果上的研究，又有理论上的分析，反映了国内外有关这方面研究的新进展。阅读本书，既可入门，又利于深入探讨。

本书可作为高等院校化学、生物及医疗卫生专业学生的生物无机化学的参考书，也可供从事化学、生物、医药及医学临床等工作的读者参考。

序

生物无机化学从一开始就与实际问题的紧密结合。它从医药卫生、农牧业生产等领域中抽取了一系列有关生物体内各种元素参与的化学过程，用化学的理论和手段研究这些过程的本质，反过来为医药卫生、农牧业生产服务。与此同时，各种元素及其化合物在生物体内表现的特殊化学性质对传统的化学理论又提出了挑战，转而促进了化学的进一步发展。目前，无机化学正处在一个新高潮的前锋。这个高潮的特征是无机化学与生命科学的相互结合，其中一个重要领域就是生物无机化学在临床实践中的应用，即临床生物无机化学。

临床生物无机化学是用生物无机化学的观点、理论和方法从分子水平研究各种必需和非必需元素的化合物在病理、毒理、药理过程中所起的作用。通过研究这些化合物的构效关系来探索调节、补充、排除某种元素的途径，从而为临床提供新的防治疾病的方法。

硒的临床生物无机化学是这个研究领域中的一个典型范例。尽管从流行病学角度来研究硒与人、畜疾病的关系已有不少年的历史，然而在临床上见效以及对其生物功能的化学基础有所了解，却是近十几年的成果。目前我国用补充硒的方法大规模防治克山病已经引起了全世界的注意。从这个课题的研究过程可以得到发展临床生物无机化学的途径。

徐辉碧同志近几年从事生物微量元素硒的研究，理论

与实践均多有所得。这本书从硒的无机化学、有机化学、生物化学，讲到硒与某些疾病的关系以及防治的方法，对于从事化学工作和从事医学临床工作的读者都有帮助。在此把它推荐给读者。希望它作为我国临床生物无机化学专著的第一部，将导致更多的这方面著作问世。

王 夔

一九八二年九月

前 言

生物微量元素是生物无机化学的一个重要组成部分，也是一个多学科相互渗透的新领域。它主要研究微量元素和健康、疾病的关系。因此，也可称之为“临床生物无机化学”。在已知的生命所必需的微量元素中，硒是较引人注目的一种。这是由于它在防治一些重要疾病中表现出了明显的效果。在此作为这个领域发展的一个缩影，我想用前年召开的一次国际学术讨论会的情况来说明这一点。1980年5月在美国Texas召开了硒在生物学和医学中应用的第二次国际学术讨论会。有十二个国家的一百四十位科学工作者参加，其中包括了中国医学科学院的代表。与十四年前的第一次这种学术讨论会相比，硒在生物学及医学方面应用的研究有了很大的进展。硒的生物化学作用已通过它是谷胱甘肽过氧化物酶的组分得到了初步阐明。关于硒的毒性的讨论已很少了，而普遍研究的是有关缺硒产生的各种疾病。动物饲料中补充硒的问题已基本解决，生产饲料的公司注意了在各种需要加入不同含量的硒。根据科学工作者的建议已确定了适于人所需要的硒的量。这些在几年前都是不可能的事，因为过去人们仅把硒看成是毒物。科学实验的结果表明：硒还是重要的、不可缺少的营养微量元素，这些正确的结论越来越被更多的人所了解和接受。在这次讨论会上最引人注目的是中国关于“缺硒和克山病的关系”的报告。这是世界上第一个有关人体补充硒而达到防治特殊疾病的报告。

这项研究工作涉及到几百万人。现在克山病已基本得到了控制,这是一个了不起的成就。该会是在生物微量元素的奠基人及硒作为微量营养元素的发现者K. Schwarz 1978年逝世之后召开的第一次会议。会上,G. N. Schrauzer教授代表国际生物无机化学学会把K. Schwarz奖章授给了M. L. Scott教授,以表彰他对硒的营养作用的研究所作的重大贡献。这种奖章将鼓舞更多的科学工作者在生物微量元素硒这个有关生命科学的新兴的领域内攀登科学高峰,为人类幸福贡献自己的力量。

本书对生物微量元素硒作了较全面的介绍。如:从实际应用(硒和克山病、心脏病、癌的关系)到基础理论(硒的生物化学、无机化学、有机化学);从硒对生命过程的有利一面到硒的毒性,都有所涉及。

初稿完成后,承北京医学院王夔教授、华中工学院施文赵教授进行了审阅。中国医学科学院肿瘤研究所于树玉教授也审阅了其中部分章节。他们对本书的编写提出了极其宝贵的意见。王夔教授在百忙中,还为本书撰写了序言。在编写过程中,还得到华中工学院生物无机科研组的同志及钱巧玲、胡松洲同志的具体帮助,得到华中工学院朱九思院长的关心及支持。在此,一并表示衷心感谢!

限于自己的水平和时间的仓促,书中的缺点、错误在所难免,请读者批评指正。

徐辉碧

一九八二年九月于华中工学院

目 录

第一章	硒的营养重要性	1
第二章	硒和克山病及其他地方病	12
第三章	硒和癌	25
第四章	硒的补充	51
第五章	植物和微生物中的硒	66
第六章	硒的生物化学作用	84
第七章	硒的无机化学	105
第八章	硒的有机化学	123
第九章	生物样品中硒的测定	147
第十章	硒的毒性	163

第一章 硒的营养重要性

在化学元素周期表中,硫、硒、碲通称为硫族元素。就地壳中原子的百分含量而言,硫只占0.048%,硒、碲就更少了,各仅占 $10^{-8}\%$ 。因此,人们常称硒、碲为稀有元素。

硒是从硫酸厂的铅室泥中发现的,它的化学性质和碲相似。在希腊文中,碲的意思是地球,而硒的意思是月亮。在硫酸生产中发现硒并不奇怪,因为自然界中的硒往往是以极少的量存在于某几种硫化矿内,很难找到单独存在的硒矿。

长期以来,各种书刊在描述硒的性质时,都说“所有硒化合物都是有毒的”。无疑,这是事实。但这仅仅反映了硒的化合物性质的一个方面。近二十多年来,人们逐渐认识到微量的硒对生命过程有重大作用。如果人体内血硒的含量长期低于0.1ppm就有可能引起肝坏死、心肌损害、癌症、关节炎等疾病。因此,硒不仅被看成是生物体内所必需的微量营养元素之一⁽¹⁾,而且是目前已知的微量元素中较重要的一种⁽²⁾。

(一) 硒作为微量营养元素的发现

J. J. Berzelius于1818年发现了硒。这个元素的化学性质介于金属与非金属之间。由于硒具有一些特殊的性质,因而有着许多完全不同的用途。

开始,人们对硒的毒性研究较多。然而硒的营养作用又是怎样被认识的呢?这里面有一段曲折的过程。

K. Schwarz在第二次世界大战期间,由于目睹许多人因营养不良而患肝坏死病,促使他对这类病与营养元素的关系着手进行研究。在这以前,人们曾认为肝坏死病主要是由于

蛋白质的缺乏所引起的,其中尤其与含硫氨基酸,如胱氨酸、蛋氨酸(甲硫氨酸)的缺乏有关。但是K. Schwarz通过动物实验却发现⁽³⁾,除了“因素1”(含硫氨基酸)与“因素2”(维生素E)有保护肝的效果外,还有一种他称之为“因素3”的尚未被认识的物质也能保护肝,并且从防止肝坏死病发展的角度来看,“因素3”在三者中效果最佳。1951年K. Schwarz参加了国际卫生研究所NIH实验室的工作,集中精力研究神奇的“因素3”。在实验室里,他从酪蛋白的乙醇萃取液中得到了所谓“因素3”,并观察到它有很高的生物活性。直到1956年,正当K. Schwarz勤奋工作以鉴定未知的“因素3”时,他在实验中得到了一种具有强烈气味的馏分,即浓缩的“因素3”。在场的他的一位来自南达科他州的朋友觉得这种强烈的类似于大蒜的气味很象南达科他州吃了含硒饲料的牛呼出的气味,并建议他测定其中的硒。这启发了K. Schwarz,后来通过对浓缩“因素3”进行多次分析测定,1957年5月17日K. Schwarz终于发现,这种具有很高的生物活性的“因素3”所含的成份正是过去历来被认为是有害物的硒化合物。硒作为生物微量营养元素的发现是整个生物微量元素研究中的一个重要发现,它引起了更多科学家的重视和研究。

对“因素3”的化学性质,根据实验结果已有了一些推论⁽⁴⁾。从分子量来看,“因素3”可能是低分子量的有机化合物;从分子所带有基团来看,可能是脂肪族化合物而不是芳香族化合物;从它在溶液中的酸、碱性来看,它呈酸性;从硒的价态来看,可能与亚硒酸盐或硒酸盐相似。综合以上几点,“因素3”可能是脂肪族的硒酸或亚硒酸。

和其他微量营养元素相似,“因素3”也广泛分布于动物组织中和谷类中。啤酒酵母及酪蛋白的乙醇提取液是“因素3”的丰富来源。从许多天然物质中都可分离“因素3”,其中猪肾粉是提炼“因素3”的重要原料。

继上述重要发现之后,从1958至1973年,K. Schwarz和他的同事们用了15年时间合成并研究了约850种含硒的有机化合物^{(5)~(9)},摸索出一些有关其结构和生物效应之间关系的规律。

(二) 动物营养学中的硒

给雏鸡及其他家禽喂以缺乏维生素E的饲料,可能引起脑软化病、渗出性素质、肌肉营养不良等几种疾病综合症。其中名为“渗出性素质”的病可用在饲料中加硒的方法来防治。K. Schwarz奖章的第一个获得者M. L. Scott⁽¹⁰⁾早在1951年就发现,维生素E低的饲料可引起火鸡后肢踝关节病,这种病可以通过在饲料中加入维生素E而部分地防止,特别是若在饲料中加10%酿造啤酒的干酵母,此病则可完全防止。啤酒酵母中究竟是什么成份在起作用呢?M. L. Scott在1953年虽然观察到,啤酒酵母中的菸酸对防止火鸡和鸡的腿病有一定的作用,但干酵母中显然还存在着另一种未知的因素,它是完全防止这种病所必需的。M. L. Scott改用鸡进行实验,并把自己的工作与K. Schwarz的工作联系起来。他所用的喂鸡的饲料与K. Schwarz用于研究大鼠肝坏死的饲料基本相同。当用这种饲料喂雏鸡时,虽不再出现很严重的腿病,但几乎100%的雏鸡患有严重的渗出性素质。所谓渗出性素质就是伴以毛细血管壁异常通透性的一种皮下脂肪组织水肿,这种病不能用抗氧化剂或胱氨酸加以防止,

但可用维生素E或啤酒酵母加以防止。M.L.Scott和K.Schwarz在共同的研究中发现，M.L.Scott用以防止鸡的渗出性素质的所有组分对防止大鼠的肝坏死也是有效的。而K.Schwarz所用的不论是来自啤酒酵母还是来自猪肾的饲料，只要它们能防止大鼠肝坏死病，就必能防止雏鸡的渗出性素质。后来更多事实证明，这是由于微量元素硒在起作用。下面我们就雏鸡及家畜营养学中的硒作些介绍，以进一步说明硒的营养重要性。

K.Schwarz和M.L.Scott等的研究结果说明，在Torula酵母中(该酵母含缺乏硒、维生素E及含硫氨基酸的蛋白质)加入“因素3”、亚硒酸钠或硒代胱氨酸等，不仅可预防雏鸡的渗出性素质，还能刺激家禽的生长。从食用加入亚硒酸钠饲料的奶牛所得到的富硒牛奶，在防止鸡渗出性素质方面比亚硒酸盐更有效。这就说明，对于某些营养性疾病，有机硒化合物比无机硒化合物更有效。

预防由喂Torula酵母所引起的雏鸡和家禽渗出性素质所需的“因素3”剂量比防止大白鼠肝坏死所需的剂量高2~3倍。若将预防渗出性素质和刺激生长率同时考虑，则每100克饲料需要加硒10微克(以硒化合物的形式)，但单质硒基本无效。

渗出性素质所引起的一个重要生化变化是使血清蛋白合成减少，引起异常的血清蛋白和球蛋白比率(A/G)，而血红蛋白和总红细胞计数的降低也是疾病综合症的一部分。研究表明，在恢复血清蛋白水平、正常的A/G比率及红细胞计数的异常改变等方面，硒均有效。饲料中硒水平为0.1ppm时能使雏鸡的血清蛋白水平和A/G比率恢复到正常值，而当饲料中硒水平增到1.0ppm时，血清蛋白的增加和血液成份的改变却不如0.1ppm时明显。这一对比结果说明，过量的硒对雏鸡可产



北林图 A00061378

生有毒作用。

在一些地区，由于牧草营养不全，会引起羔羊白肌病。若在母羊产前喂以 1 ppm 的含硒饲料（亚硒酸钠）可减少羔羊肌营养不良病的发生。无论是预防性或治疗性应用亚硒酸钠或硒酸钠均有效。同时人们还发现，在母羊饲料中加硫（硫酸钠）~0.2% 会妨碍硒的保护作用，这可能是硫对硒有拮抗效应的缘故。

在牧业发达的新西兰，许多地区流行着羊（出生后9~12个月）的先天性白肌病及延缓性白肌病。当地牧民在母羊产前1~3周内给饲料添加适量的硒，几乎可以完全防止这种病的发生。在新西兰还流行着一种特殊的家畜缺硒病。许多研究者在现场或某些实验条件下都观察到，硒对此疾病具有良好的防治效果。除了上述两种家畜流行病外，新西兰还曾流行过羊的脊瘦症和羊的牙周病。实验证明，硒也可治疗这些病。部分动物的缺硒病理表现见表1-1。

表1-1 部分动物的“因素3”易感缺乏症

动物 \ 病症	坏 死			肌肉营 养不良	钙化	肺出血	胰萎缩	血清蛋 白改变
	肝	肾	心					
大白鼠	+	+	(-)	(+)	+	(+)	(+)	+
小白鼠	+	+	+	+		(-)	+	+
家兔	+					+		
貂			+	+				
猪	+			+				
羊			+	+	+			
牛			+	+	+			
马				+				
鳟鱼	+							

337151

+ ——明显病理改变；（+）——不常可检出；（-）——偶然出现；空格——尚未研究。

（三）硒——多功能性的营养品

硒是一种多功能性的营养品。它可以保护心脏、防治克山病、大骨节病、肝病及癌症。下面重点介绍它对几种病的治疗效果。

早在1915年就有人提出过硒有抗肿瘤的作用。1949年，一些研究报告指出，若大鼠在饮食中得到适量的硒后再接触化学致癌剂，则肿瘤的生长速度大为降低。然而，上述这些有意义的观察，一直未能引起重视。其原因之一就是，人们长期以来只了解硒有毒的一面，不了解它有益的另一面。直到1957年硒被确认为重要的生物微量营养元素后，才开始研究硒和肿瘤的关系。

硒和肿瘤究竟有着怎样的关系呢？这是许多学者，如R.J. Shamberger和G.N. Schrauzer两人及其领导的研究组多年研究的课题。1966年，R.J. Shamberger报导了硒对巴豆油促癌作用具有抑制效力。后来，他还作了一些类似的动物模拟实验，这些实验也表明硒能抑制某些化学致癌剂和促癌剂的作用。1973年，他报告了颇为令人吃惊的一个发现：对美国的34个城市进行调查，位于膳食含硒较高地区的17个城市，癌症死亡率在每10万居民中约为127；但含硒较低的城市死亡率则高达175。进而初步得出了不同地区的土壤、食物、动物和人体组织中的硒水平与人群的癌症死亡率之间的关系。为了进一步研究硒与癌的直接关系，他们又对美国上千病人进行了观察。结果也表明：癌症发病率最高的人群，其血中

的硒含量也最低。对这一结果，美国的学者们评述说：“癌的发生和血液中硒的含量竟有如此分明的负相关关系，实在令人惊异。”

谈到癌病的诊断，四十年代R.J.Savignac⁽¹¹⁾和M.M.Black⁽¹²⁾曾分别报导过一种诊断的方法。其原理较简单，只需测定一定量的亚甲基蓝与所研究的血浆作用时，出现退色所需的时间。开始，这种方法所得的结果还是令人鼓舞的，但后来的实践说明，仅50%的结果正确⁽¹³⁾，故不适合于临床诊断。在研究这种方法的过程中，对其可能涉及的化学反应人们也作过某些探讨。曾有人指出，这种方法本质上是测定血浆中的游离巯基量。但实验结果表明⁽¹⁴⁾，每摩尔血清蛋白中的游离巯基量对于癌症病人和健康人是相同的。后来，有人⁽¹⁵⁾从实验中发现，巯基还原亚甲基蓝的反应速度，由于添加硒及某些过渡金属离子所引起的催化作用而大大加快，证实了亚甲基蓝的还原时间是由血浆中硒含量决定的。从而得出结论：“硒和癌之间可能存在某种联系。”这个观点与动物实验及流行病学的研究结果是相符的。

硒和癌关系的揭示，使微量元素硒的研究开始了一个新阶段。人们相信，有朝一日对于和体内缺硒有关的肿瘤，只要注意每天补充约200微克或适当更多一点的硒，在一定的程度上就可能防止肿瘤的产生，为防癌提供一种简单而又安全的方法。在癌症的恐怖乌云笼罩着的天空上，能出现一、两朵白云，这该是多么引人注目的事啊！在1979年国际生物无机化学学术讨论会上⁽¹⁶⁾，科学家们一致认为：现在，“应该是从考虑人体内缺硒这点出发来研究如何防癌的时候了！”

近十几年来，研究硒对癌的抑制作用已成为一个活跃的课题。G.N. Schrauzer等对27个国家和地区的有关情况进行了调查。结果表明，癌症的死亡率与这些国家主食中的硒含量成负相关。调查中包括的癌有乳腺癌、子宫癌、直肠癌、前列腺癌及血癌等，但与硒关系较大的癌中未包括肝癌。我国于树玉等⁽¹⁷⁾在江苏启东县及其他地区所作的流行病学的研究表明：“肝癌死亡率与人体内硒水平，也呈现负相关关系。”

目前人们已经做了许多有关硒抑制化学致癌剂作用的动物实验，公开报导的就有不少。发现在饲料中，一般加入1~2ppm的硒就能使肿瘤发病率降低30~40%。为了使动物实验尽可能接近人体的情况，人们又进一步研究了硒对C₃H纯种雌鼠的自发肿瘤的影响，结果同样是令人鼓舞的。在小鼠的饮水中，加入1~2ppm亚硒酸钠，肿瘤的发病率从不加硒时的80%降到10%。

随着人们对微量元素硒防癌作用研究的深入，一个新的问题提出来了。如果一个人缺硒而又不能从饮食中得到所需要的量，该通过什么途径来补充？哪一种硒的化合物易于吸收而又无毒呢？这个问题已有了初步的研究结果。在国外市场上能买到的含硒制品有三种⁽¹⁸⁾：一是含有机硒的酵母，它是通过在含硒溶液中培养酵母而得到的；二是人造的含硒酵母；三是无机硒——亚硒酸钠片剂。初步实验表明：比较来说，第一种效果最好。研究高效无毒的含硒制品以满足防癌的需要，是一个有关提高人民健康水平、战胜疾病的有意义的研究课题。

硒为什么能抑制肿瘤的发生？这更是一个远未解决的问题。目前初步提出了几种看法⁽¹⁹⁾，如：参与谷胱甘肽