

微量元素 与恶性肿瘤

顾公望 张宏伟 编著

上海科学技术文献出版社

微量元素与恶性肿瘤

顾公望 张宏伟 编

上海科学技术文献出版社

(沪)新登字301号

微量元素与恶性肿瘤

顾公望 编

沈吕南 审

*

上海科学技术文献出版社出版发行
(上海市武康路2号 邮政编码200031)

全国新华书店经销

上海科技文献出版社昆山联营厂印刷

*

开本 787×1092 1/32 印张 7.25 字数 175,400

1993年9月第1版 1993年9月第1次印刷

印数: 1—2,000

ISBN 7-5439-0226-5/R·147

定价: 5.50元

《科技新书目》293—293

序

微量元素与人类健康的关系,是继抗生素、维生素、激素之后,医药卫生界研究的重要课题之一。微量元素与恶性肿瘤的关系,是上述研究深入发展的一个分支,亦是当今引人注目的一个研究领域。之所以引起人们重视,是因为微量元素含量虽微,作用甚大,它参与许多酶、蛋白质、激素、维生素的合成,构成体内的重要载体,控制自由基的水平,对人体的生理功能有着较大的影响。从某种意义上讲,它与蛋白质、脂肪、糖类等人类所熟知的营养物质同样重要。

恶性肿瘤是一种常见病,对人类的危害极其严重。恶性肿瘤的发生是多因素、多阶段作用的结果。这些都已成为人们的共识,而微量元素在其中究竟起何作用呢?根据流行病学调查、动物实验、临床观察和干预试验的结果,业已证明有些微量元素有致癌作用,有些起抗癌作用,有些微量元素的丰缺有双重效应,有些微量元素的作用至今尚未明了。由于其分布极广,功效“微妙”,广大科技人员对此颇感兴趣,仅美国每年发表的有关论文就有万篇以上。看来,该领域内的研究有着广阔的天地,诸如微量元素在体内的存在形式,吸收与代谢,相互间的拮抗作用,对免疫、遗传的影响等都有需要研究阐明的问题。对微量元素与恶性肿瘤发生、发展的关系,两者的相关程度或因果关系等还有不少需要填补的空白。在微量元素的分析测定、应用开发方面也大有文章可做。因此,希望本书的出版能有助于读者更多地了解这方面的进展和动态,起到一定的推动作用。

本书以较多篇幅综述了硒、锌、铜、钼、锰、锗、铁、镍、镉、砷、铬等11种微量元素与恶性肿瘤的关系,同时对碘、钴、镭、钍等与癌症的关系也一一作了介绍。尽管如此,尚难概揽全貌,无法包罗万象,如能充当“导游”,则作者的写作意图也算达到了目的。如能将微量元素既当靶子,又当武器,加以研究应用,在肿瘤的防治研究中发挥作用,这更是作者和我的共同心愿。

本书由上海第二医科大学沈吕南教授审阅,谨此致谢。

江苏省启东肝癌防治研究所

朱源荣

1993年9月

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 微量元素概述.....	(1)
第二节 文献计量学分析.....	(3)
第三节 微量元素与恶性肿瘤相关性的三种可能性...	(6)
第四节 微量元素之间的相互影响.....	(7)
第五节 微量元素的含量与存在形式均能影响肿瘤的 发生和发展.....	(9)
第六节 检测及其他方面.....	(9)
第二章 自由基、微量元素与癌症	(12)
第一节 自由基概念.....	(12)
第二节 硒与谷胱甘肽过氧化物酶.....	(14)
第三节 超氧化物歧化酶.....	(17)
第四节 过氧化氢酶.....	(19)
第五节 结语.....	(20)
第三章 硒与恶性肿瘤流行病学	(22)
第一节 相关性研究.....	(22)
第二节 前瞻性观察.....	(26)
第三节 病例对照.....	(29)
第四节 实验流行病学.....	(32)
第五节 结语.....	(34)
第四章 硒与癌症的实验研究	(37)
第一节 体外实验.....	(38)

第二节	动物实验·····	(40)
第三节	临床实验·····	(45)
第四节	结语·····	(48)
第五章	硒抗癌机理·····	(50)
第一节	降低致癌物质的诱癌性·····	(50)
第二节	选择性抑制癌细胞·····	(51)
第三节	对机体遗传物质的保护作用·····	(54)
第四节	对机体代谢酶的影响·····	(59)
第五节	增强免疫功能·····	(62)
第六节	结语·····	(64)
第六章	硒与某些微量元素之间的相互作用·····	(67)
第一节	流行病学·····	(67)
第二节	动物实验·····	(69)
第三节	临床观察·····	(73)
第四节	硒与其他微量元素的拮抗机理·····	(74)
第五节	结语·····	(75)
第七章	锌与恶性肿瘤·····	(78)
第一节	流行病学·····	(78)
第二节	实验研究·····	(81)
第三节	肿瘤组织锌含量·····	(83)
第四节	血清(头发)锌测定的临床意义·····	(84)
第五节	锌的抗癌机理·····	(88)
第六节	结语·····	(90)
第八章	恶性肿瘤中铜、铜/锌比值的临床流行病学·····	(94)
第一节	消化道肿瘤·····	(94)
第二节	肝脏肿瘤·····	(97)
第三节	其他肿瘤·····	(101)

第四节	血清铜、铜/锌比值增加的机理·····	(104)
第五节	结语·····	(105)
第九章	钼的抗癌作用·····	(107)
第一节	流行病学·····	(107)
第二节	实验研究·····	(111)
第三节	抗癌机理·····	(112)
第四节	钼与其他微量元素的拮抗作用·····	(114)
第五节	干预实验·····	(115)
第六节	结语·····	(116)
第十章	锰的抗癌研究·····	(118)
第一节	流行病学·····	(118)
第二节	病例对照·····	(120)
第三节	实验研究·····	(126)
第四节	锰的吸收·····	(128)
第五节	结语·····	(129)
第十一章	有机锗的抗癌作用·····	(132)
第一节	实验研究·····	(132)
第二节	临床观察·····	(137)
第三节	抗癌机理·····	(139)
第四节	应用开发·····	(145)
第五节	结语·····	(147)
第十二章	铁与恶性肿瘤·····	(149)
第一节	流行病学·····	(150)
第二节	病例对照·····	(154)
第三节	实验研究·····	(157)
第四节	铁负荷过多的致癌机理·····	(161)
第五节	结语·····	(163)

第十三章 镍致癌研究	(166)
第一节 流行病学.....	(166)
第二节 病例对照.....	(168)
第三节 实验研究.....	(169)
第四节 镍与其他元素的拮抗作用.....	(171)
第五节 镍致癌机理.....	(173)
第六节 结语.....	(176)
第十四章 镉的可疑致癌作用	(179)
第一节 流行病学.....	(179)
第二节 病例对照.....	(180)
第三节 实验研究.....	(182)
第四节 镉与其他微量元素之间的相互关系.....	(183)
第五节 镉致癌机理.....	(186)
第六节 结语.....	(187)
第十五章 砷的致癌作用	(190)
第一节 流行病学.....	(190)
第二节 实验研究.....	(193)
第三节 临床观察.....	(194)
第四节 致癌机理.....	(195)
第五节 结语.....	(197)
第十六章 铬致癌研究	(199)
第一节 流行病学.....	(199)
第二节 实验研究.....	(202)
第三节 临床观察.....	(203)
第四节 致癌机理.....	(204)
第五节 结语.....	(205)
第十七章 其他微量元素与癌症	(207)

第一节	镭和钍诱癌·····	(207)
第二节	铅与铍可疑致癌·····	(210)
第三节	铂、钼、铝和铈的致癌作用·····	(212)
第四节	碘、钴、锡、铋与恶性肿瘤·····	(212)
第五节	钡、铈、氮和氟与恶性肿瘤·····	(214)

第一章 绪 论

微量元素对生物尤其是人类，有极其重要的生理和病理意义。其与人类健康的关系，已被世人所公认。加拿大多伦多大学生物无机化学教授 Sarkar 指出：“全世界正掀起微量元素在生物学、医学、生态学及环境科学领域的巨大浪潮”。有人预言，微量元素不“微”，它将和抗生素、维生素、激素并驾齐驱，为人类的健康作出新的贡献。

微量元素与肿瘤的关系是当前十分引人注目的重大课题。根据大量地球物理化学、流行病学、实验研究和临床观察表明，微量元素与肿瘤的发生和发展密切相关，因而为某些肿瘤的防治提供了线索，有的已出现了可喜的苗头。如启东市是肝癌高发区，又是贫硒地区，经补硒后初步显示能阻断鸭和人的肝炎和肝癌的发生，预示补硒的光明前景^(1,2)。

第一节 微量元素概述

人体是由元素构成的，依其在体内含量的多少，分为宏（常、巨）量元素及微量元素两类。凡占人体重量 1/万 以上者，如碳、氢、氧、氮、钙、磷、镁、钠、钾、氯、硫等称宏量元素，共占人体重量的 99.95%；凡占人体重量的 1/万 以下者，如铁、铜、锌、钴等 41 种，称微量元素，共占人体重量的 0.05% 左右⁽³⁾。

一、微量元素分类

孔祥瑞以微量元素的营养作用及生理功能把其分为 4 大

类：(1) 必需微量元素：凡已被多数国际微量元素学术会议及 WHO 公认，在人体或高等动物体内构成细胞或体液的特定生理成分，具有明显营养作用，人体生理过程中必不可少，缺乏该元素后产生特殊的生化紊乱、病理变化及疾病，补充该元素能纠正特殊病理变化或治愈缺乏其引起的疾病者，列为必需微量元素。其中包括铁、锌、铜、锰、铬、钼、钴、硒、镍、钒、锡、氟、碘和硅 14 种；(2) 可能必需微量元素：凡具有一定有益的生物学作用，它具有某些必需微量元素生物及生化特征，目前尚未被 WHO 及许多国际学术组织确认为必需微量元素的归于此类，例如砷、锂、锶、溴、铷、硼等；(3) 无毒微量元素：凡未发现有营养作用，又无明显毒性作用的微量元素，如钡、钛、铈、锆等；(4) 有害微量元素：未见其营养作用，又有明显毒性者，如铅、汞、铍、镉、铊、锑、铝等^[3]。

二、微量元素主要生理功能

从某种意义上分析，微量元素比蛋白质、脂肪或糖类更为重要，因为蛋白质、脂肪等能全部或部分由机体合成，而微量元素在体内则不能合成。

微量元素主要有 4 方面生理功能：(1) 参与酶的构成与激活：当今世界上已分离出近 3000 种酶，人体内发现近 1000 种酶，竟有 50~70% 以上的酶需要微量元素参与或激活。至 1987 年，已知锌酶达 200 多种。如将微量元素从酶中移出，便使酶失去活性；如把其再放入，则酶恢复了功能。(2) 构成体内重要载体及电子传递系统：铁参与血红蛋白及肌红蛋白的合成和携带氧；铁形成的细胞色素系统、NADH 脱氢酶等均是重要的电子传递物质，参加许多生化反应体系。(3) 参与激素和维生素的合成：碘与钴分别参与甲状腺素和维生素 B₁₂ 的合成，必需微量元素锌、铜、锰、铬等缺乏及铅、铁、钼、镍过多，均能影响丘脑

下部-垂体-靶腺-外周组织的全部内分泌环节。(4) 调控自由基水平: 自由基能损伤细胞, 攻击细胞膜, 被认为是癌肿、衰老和许多严重疾病的原因, 而正常量的锌、铜、锰、铁和硒及其形成的酶能消除自由基⁽³⁾。

三、致癌物质分类

国际癌症研究机构工作组根据实验资料和流行病学调查, 建议把所有致癌物质分为 3 类: 第一类包括 23 种物质和 7 种工业产品, 他们对人的致癌作用已十分肯定, 其中就有微量元素砷、铬及其化合物; 第二类对人可能有致癌性, 其中包括铍、镍和镉等金属。因铅的致癌资料相互矛盾, 国际癌症研究机构将其列入第三类。本组尚包括某些从对人致癌观点无法分类的化合物。

第二节 文献计量学分析

文献计量学(Bibliometrics)是近年来迅速发展的一个新的专业领域, 是用数理统计方法对反映科学技术事业的各种文献进行定量研究, 从而引出各种结果以说明事物现象、本质和规律的一门综合性边缘学科。我们以肿瘤论文为对象, 运用文献计量学方法, 探讨微量元素与恶性肿瘤的研究现状和发展趋势。

一、论文数量对比分析

1981 年初至 1990 年底 10 年间美国 MEDLINE 数据库总文献量为 3 023 469 篇, 其中涉及恶性肿瘤文献为 284 097 篇, 占 9.40%。仅 30 种微量元素与恶性肿瘤相关的文献为 7 062 篇, 占恶性肿瘤的 2.49%。依次为碘 2 316、钴 1 116、铁 444、硒 421、锌 371、铜 289、镉 233、铬 226、砷 175、镍 159、铅 154、钽 143、钨 133、镉 129、铀 100、铯 92、锰 82、钛 78、钼 73、锡 68、铷 61、

锑45、锗39、汞38、硅24、铍19、钒18、铈10、碲4和铌2篇。

如把文献量多少分为四个等级：

(一) 在289篇文献以上，依次为碘、钴、铁、硒、锌和铜，这些都是人体必需的微量元素，具有很重要的生理功能，也是微量元素与恶性肿瘤研究中最活跃的领域。碘与甲状腺肿大及其防治有关，⁶⁰钴治疗肿瘤的文献较多，因此近10年来专家们对铁、硒、锌、铜与肿瘤的关系特别感兴趣。尤其是铁的丰缺均可诱发肿瘤，已引起全球性关注，是微量元素与恶性肿瘤相关性研究中热点，然而国内在这方面研究较少，希望引起关注。其次是微量元素硒，我国研究较多，处于领先地位。如启东市肝癌高发现场多年来从描述、分析和实验流行病学以及动物实验研究均揭示肝癌与低硒有关^(1,2)。

(二) 101~288篇文献依次为镭、铬、砷、镍、铅、钍、氟、镉，这些大多被认为是致癌元素，早已引起人们的关注，现在已有了新的进展。云南锡矿是我国肺癌高发区，坑下作业工人肺癌发病率竟高达716.9/10万，为无坑史人群的32.2倍⁽⁴⁾。根据Sun等研究认为，云南锡矿工人肺癌病因中，接触镭射线的作用约为矿尘滞留的7倍⁽⁵⁾。尽管这些可疑致癌元素诱发多种肿瘤，但亦有侧重点，如铬常诱发肺癌、上呼吸道癌；砷与皮肤癌、肺癌更密切；钍与肝癌有关。铬、砷、镍和镉等往往与职业性癌症相联系；砷、钍诱癌与临床诊治用药有关。

(三) 61~100篇依次为锂、铍、锰、钛、钼、锡、铷，这些大多是对机体有保护作用的元素。国内研究钼、锰与恶性肿瘤的报道较多，而对这类其他元素研究较少，甚至有的元素尚属空白，实际上应积极开发，发挥其防癌作用。

(四) 60篇以下依次为锑、锗、汞、硅、铍、钒、铈、碲和铌，研究这些元素文献量少的原因有三种可能：(1)国际上对有机锑研

究较多,具有防癌作用,但不研究单纯的锗元素,可能检索不到。
(2) 这些元素可能与肿瘤关系不大。(3) 与肿瘤有关,但尚未被人们所认识。

二、发展趋势

从 MEDLINE 数据库 1981~1985 年和 1986~1990 年前后 5 年中微量元素与恶性肿瘤文献数据变化中,找寻其间的发

表 1.1 微量元素与恶性肿瘤文献量分析(篇)

	碘	钴	铁	硒	锌	铜	锗	铬
1981~1985年	940	628	241	176	192	148	158	129
1986~1990年	1376	488	203	245	179	141	75	97
合计	2376	1116	444	421	371	289	233	226
p 值	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01			<0.01	<0.05

	砷	镍	铅	钼	氟	镉	锂	铈	锰	钛	钨	锡
1981~1985	92	86	73	92	40	59	56	46	42	29	43	29
1986~1990	83	73	81	51	93	70	44	46	40	49	30	39
合计	175	159	154	143	133	129	100	92	82	78	73	68
p 值				<0.01	<0.01	<0.01				<0.05		

	钽	铈	锗	汞	硅	铍	钼	铈	铈	铈	合计
1981~1985	27	33	28	27	5	16	10	6	2	1	3454
1986~1990	34	12	11	11	19	3	8	4	2	1	3608
合计	61	45	39	38	24	19	18	10	4	2	7062
p 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					

注:空白表示 $P > 0.05$

展趋势。前 5 年总文献量为 1 432 203 篇,后 5 年为 1 591 266 篇,比前 5 年增加 11.11%。其中涉及恶性肿瘤的文献量分别为

134 225 篇和 149 872 篇,后 5 年比前 5 年增加 11.66%。仅 30 种微量元素与肿瘤相关的文献量分别为 3 454 篇和 3 608 篇,后 5 年比前 5 年增加 4.46%。提示微量元素与恶性肿瘤文献量的增长不如总文献量和肿瘤文献量快。

前后 5 年单个微量元素同整个微量元素与恶性肿瘤文献量比较,显示钴、铁、镉、铬、钽、铈、锆、汞和铍等文献是明显减少,提示国际上对这些元素与恶性肿瘤的研究在降温;而碘、硒、氟、镉、钛和硅明显增加,提示全球对这些元素与肿瘤的关系更加关注(表 1.1)。

第三节 微量元素与恶性肿瘤 相关性的三种可能性

一、微量元素的丰缺是恶性肿瘤的结果

启东市肝癌患者与自然人群头发中铜水平分别为 $16.2 \pm 4.3 \text{ mg/kg}$ 和 $13.4 \pm 3.47 \text{ mg/kg}$ ($p < 0.01$); 而启东市肝癌高发区通兴乡和低发区西宁乡自然人群头发中铜含量分别为 $13.4 \pm 3.4 \text{ mg/kg}$ 和 $13.5 \pm 3.5 \text{ mg/kg}$ ($p > 0.05$)^[1], 暗示人发铜含量增加是肝癌的结果。国内外大量报道表明恶性肿瘤患者血清锌降低,而铜、铜/锌比值升高;在手术或治愈后血清锌恢复到原有水平。这可作为肿瘤诊断、鉴别诊断、评价治疗效果、监视复发和估计预后的重要参数。因此,提出这两种元素的升降主要是肿瘤存在的结果,而不是肿瘤的原因。然而亦有个别报道血清铜增加者患癌的危险性亦增加。Kok 报道前瞻性观察 10 532 人,随访 6~8 年,发现 64 例癌症,以 1:2 和正常人对照,检测储存血清中锌和铜含量,发现癌症组血清铜为 $20.93 \pm 5.98 \mu\text{mol/L}$ ($1.33 \pm 0.38 \text{ mg/L}$),而正常对照组为 $19.67 \pm 4.41 \mu\text{mol/L}$ ($1.25 \pm$

0.28mg/L), 相对危险性为 3.3, 而血清锌则无明显差异^[6]。此外, 实验发现患乳腺癌时, 胃肠道对铜的吸收增加; 血锌的下降可能与低蛋白血症和某些激素有关, 肿瘤病人胃肠道摄取锌能力降低, 尿锌排出量明显增加等, 也可能是血清锌降低的原因。因此, 癌症患者血清铜、锌水平的升降主要是恶性肿瘤的结果。

二、微量元素的缺乏是恶性肿瘤发生的条件因素

在启东市曾多次研究表明, 肝癌发病率(死亡率)与机体内环境的硒水平呈负相关。但世界上有些低硒地区肝癌发病率并不增加, 提示缺硒可能不是肝癌的直接病因。也只有当环境中存在大量致癌物质时, 肝癌才高发。Robinson 等调查新西兰低硒地区人群, 其摄入量、尿排出量和血硒浓度通常只是美国人的 1/3, 但其肿瘤发病率却并不高⁽⁷⁾。因此, 缺硒是肿瘤发生和发展过程中的一个条件因子。国内外大量研究表明, 钼与食管癌有关。钼主要阻断亚硝胺类致癌物对机体的损伤。同样, 缺钼亦可能是食管癌的条件因子。

三、有些微量元素的丰缺是恶性肿瘤的病因

微量元素中国际上公认肯定致癌的为砷和铬, 可能致癌的为铍、镍和镉等。Popper 指出暴露于化学致癌物中引起人类肝细胞癌, 迄今仅限于氯乙烯和钽造影剂⁽⁸⁾。而其他微量元素缺乏直接引起恶性肿瘤的证据尚不足。

第四节 微量元素之间的相互影响

据目前所知, 地壳表层存在的 90 多种元素, 人体中几乎全部存在。这些元素在人体内的含量均与它们在自然界的丰度密切相关。但由于元素之间相互影响, 致使并不一致。如启东市成