

## 硒防癌抗癌机制的研究进展

### Anti-cancer mechanism of selenium: recent progress

申社林<sup>1</sup>, 李兵<sup>1\*</sup>, 李建广<sup>1</sup>, 李朝争<sup>2</sup>, 郭靠山<sup>1</sup>(1. 邢台医学高等专科学校 基础部, 河北 邢台 054000;  
2. 邢台市矿务局医院 泌尿外科, 河北 邢台 054000)

[摘要] 研究表明, 硒是一种具有防癌、抗癌作用的微量元素, 适量补硒能使癌症的发病率和病死率下降。硒的防癌、抗癌机制是多方面的, 主要包括抗氧化损伤、调控基因表达促进癌细胞凋亡、调节细胞周期促进癌细胞凋亡、稳定 DNA 的结构抵御组织癌变、提高机体免疫功能抵御组织癌变、硒介入某些化学致癌剂的代谢等。但也应指出, 硒的生物学效应具有双重性, 一方面缺硒会引起异常反应, 另一方面高浓度的硒又可引起中毒反应。硒防癌、抗癌机制的阐明将可能为未来肿瘤治疗开辟一条新的途径。

[关键词] 硒; 防癌; 抗癌; 癌细胞凋亡

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2008)06-0598-03

自 1957 年 Schwarz 和 Foltz 首次证明硒是动物和人体的必需微量元素以来, 人们对硒在生物学和医学中的应用进行了逐步深入的研究。大量资料证实, 硒具有广泛的生物学作用, 特别是对癌症、心脏病、老年性疾病等 40 多种疾病有良好的预防和治疗作用。它们主要是通过各种硒酶和硒蛋白(selenoproteins)来实现的, 如谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)类和碘化甲状腺氨酸脱碘酶(iodothyronine deiodinase, IDI)类等<sup>[1,2]</sup>。近年来, 对硒预防和治疗的抗癌作用及其作用机制等进行了广泛和深入研究, 并取得了相应进展, 主要包括抗氧化损伤、调节有关凋亡基因的表达、影响内皮和免疫系统、调节细胞周期促进癌细胞凋亡、介入某些化学致癌剂的代谢等<sup>[3,4]</sup>, 现介绍如下。

#### 1 硒的抗氧化作用

细胞在呼吸过程中, 特别是在氧化磷酸化过程中生成的活性氧代谢物(reactive oxygen metabolites, ROM), 细胞内的 ROM 有很强的毒性, 它具有多方面的作用, 尤其可引起 DNA 插入、点突变、缺失等多种损伤, 这些损伤可能是导致肿瘤发生的直接原因。硒能以硒蛋白的形式, 通过提高谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性来发挥作用, 以清除自由基和过氧化物等, 防止生物大分子发生氧化应激反应, 保护细胞膜的结构和功能, 干扰肿瘤的形成<sup>[5,6]</sup>。GSH-Px 是机体内广泛存在的重要的过氧化物分解酶, 硒是 GSH-Px 酶系的组成成分。它能催化谷胱甘肽(GSH-Px)变为还原型谷胱甘肽(GSSG), 使有毒的过氧化物还原成无毒的羟基化合物, 同时促进 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的分解, 从而保护细胞膜的结构及功能不受过氧化物的干扰及损害, GSH-

Px 的活性中心是硒半胱氨酸, 其活力大小可以反映机体硒水平。因此微量元素硒等可以清除 ROM, 阻止和减轻 ROM 的毒性, 可防止肿瘤的发生<sup>[7]</sup>。但是, ROM 又是某些硒复合物(硒酸盐、硒半胱氨酸等)对组织和细胞毒性作用的产物, 例如硒酸盐、硒半胱氨酸具有浓度依赖性的毒性作用, 从而产生超氧化物、氧自由基等 ROM, ROM 又可能通过它的毒性作用使 DNA 产生羟基脱氧谷胱甘肽复合体, 诱导正常细胞凋亡<sup>[8]</sup>。因此硒防癌、抗癌还应考虑硒复合物的种类及浓度。

#### 2 调控基因表达促进癌细胞凋亡

硒是癌基因表达的重要调控因子, 对肿瘤细胞具有促分化、抑分裂、诱导癌细胞程序性死亡的作用, 硒可以明显影响癌基因与抗癌基因的表达。

p53 基因位于人染色体带 17P13, 是人类恶性肿瘤中最常涉及的一种抑癌基因。它是一种很独特的基因, 正常时是一种肿瘤抑制基因, 突变后则是一种典型的显性癌基因。野生型 p53 基因对凋亡有促进作用, 并可阻碍癌细胞的复制。突变型 p53 则丧失了启动凋亡的能力, 这种突变在大多数人类肿瘤中存在。p53 又是一种细胞核内的磷酸蛋白, 能对复杂的 DNA 损伤系统进行调控, 起转录因子的作用。而硒能使 p53 表达增强, p53 产物则激活其下游的 WAF/CiP1 基因, 而促进了 WAF/CiP1 基因编码的 p21 蛋白的表达, 而 p21

[基金项目] 河北省科学技术研究与发展资助项目(No. 042761265)。Supported by Science and Technology Development Program of Hebei Province (No. 047261265)

[作者简介] 申社林(1966-), 男, 河北省邢台市人, 硕士, 教授, 从事生物化学与分子生物学研究

\* Corresponding author. E-mail: libingyang2008@yahoo.com.cn

蛋白能抑制细胞周期蛋白依赖性激酶( cyclin dependent kinase, CDK ) 的活性,进而抑制细胞周期进程,使细胞停滞在  $G_1 \sim S$  期之间,抑制细胞分裂,癌细胞则在 p53 的中介下进入细胞凋亡途径,起到抑制肿瘤的作用<sup>[9-10]</sup>。

*bcl-2* 基因广泛存在于多种类型的肿瘤细胞中,其基因产物具有抑制细胞凋亡的作用。*bax* 是凋亡促进基因,当细胞的 *bax* 基因高表达时,表明凋亡促进作用增强,细胞发生凋亡。硒化合物可以剂量依赖性诱导癌细胞凋亡,凋亡的发生受 *bcl-2/bax* 基因调控<sup>[11]</sup>。随着硒化合物诱导的凋亡细胞的增多,*bcl-2* 基因表达相应减弱,*bax* 基因表达相应增强。硒抑制癌细胞 *bcl-2* 基因表达和促进 *bax* 基因的表达,激活凋亡信号的传导,通过氧化应激效应产生过氧化物和超氧阴离子从而诱导癌细胞凋亡。

*myc* 基因家族一直是人们的研究热点之一,其表达产物可促进癌细胞的增殖、永生化和去分化和转化等。硒化合物可以抑制诸如 K562 这样的非髓系白血病细胞株 *c-myc* 基因的表达,从而诱导白血病细胞凋亡,抑制癌细胞的增殖<sup>[12]</sup>。硒化合物也能导致 *c-myc* 基因失活而使 *c-fos* 基因激活,后者的作用是调控正常细胞的生长和分化。另外硒化合物还能抑制 MAZ-*c-myc* 活性锌指蛋白的表达,而后者可以调控癌基因 *c-myc* 的活性。

NF- $\kappa$ B 是一种调控多种细胞基因的转录因子,多数细胞中以 p50 和 p65 亚基的二聚体存在,锚定于质膜上,由与其紧密结合的抑制蛋白 I- $\kappa$ B 抑制其活性。当活化因子磷酸化 I- $\kappa$ B 后,释放出 NF- $\kappa$ B, NF2 $\kappa$ B 转位到核中活化靶基因起作用。NF- $\kappa$ B 是许多信号传导通路的共同环节,应激因子、细胞黏附分子、免疫因子、生长因子、凋亡相关因子及活性氧自由基等均是 NF- $\kappa$ B 的激活因子<sup>[13]</sup>。Alexander 等<sup>[14]</sup>报道,用 MSA 和亚硒酸钠分别处理前列腺癌细胞株 DU-145 和 JCA1 后,发现它们都能抑制 I- $\kappa$ B 的降解和磷酸化,减少 NF- $\kappa$ B 因子的释放,从而抑制 NF- $\kappa$ B 的活性。

### 3 调节细胞周期促进癌细胞凋亡

硒可以通过诱导细胞周期蛋白改变,阻止细胞周期  $G_1/S$  向前继续分裂,使 DNA 的合成下降。CDC2<sup>+</sup> 是在非洲栗酒裂殖酵母中已被鉴定的重要的 CDC( cell division cycle, CDC ) 基因,它在细胞周期两个重要调节点  $G_1$  期和  $G_2$  期起作用,决定细胞通过事件程序分别进入 S 期和 M 期。现已知 CDC2<sup>+</sup> 编码一个 34 000 蛋白质,具有蛋白激酶的活性,是一种重要的细胞周期蛋白<sup>[15]</sup>。研究表明,各种形式的硒均可以抑制 CDC2<sup>+</sup> 和 PKC( protein kinase C ) 的活性,推测其抑制机制可能

与半胱氨酸/二硫化物之间的转变有关。在哺乳动物中,催化半胱氨酸/二硫化物转变的酶为巯基还原酶,亦属于一种硒蛋白,具有调节氧化还原反应的重要作用。硒在营养和超营养状态下增加了巯基还原酶的活性,加强了对巯基的还原,从而致使细胞生长受抑,诱导癌细胞的凋亡。

此外甲基硒可抑制细胞周期  $G_0 \sim G_1$  阶段向前进展,改变与凋亡相关基因的表达<sup>[16]</sup>。受硒调控表达的基因可分为三类,第一类:细胞周期关节点控制基因,如 cyclins、cdcs、cdks 家族蛋白、丝/苏氨酸激酶;第二类:凋亡的调节基因,如 Apo-3、c-jun、cdk5、cyclinD1;第三类:信号分子基因,如丝裂原激活蛋白和磷脂酰肌醇-3 激酶基因。

### 4 稳定 DNA 的结构抵御恶变

DNA 甲基化对维持细胞功能有着重要的作用,DNA 甲基化的改变可导致肿瘤的发生,缺硒会引起 DNA 的低甲基化,增加癌症的风险。补硒可调节叶酸缺乏引起的不良反应,包括调节一碳单位的异常代谢,逆转癌前病变<sup>[17]</sup>。硒可诱导 DNA 的修复,这种保护作用涉及到 Ref-1/P53/BRCA-1 蛋白复合体的共同作用。硒可维持 DNA 结构的稳定,Karunasinghe 等<sup>[18]</sup>研究发现血清硒浓度与 DNA 损伤程度成反比。缺硒会诱导 DNA 损伤诱导基因 GADD34 和 GADD45 的表达。Schrauzer GN ( 2000 年 ) 实验表明,硒可降低致癌物引起的 DNA 内收程度或 DNA 损害程度,原位缺口翻译技术显示,硒对  $\gamma$  射线引起的 DNA 链断裂有保护作用。硒以硒蛋白的形式通过清除自由基阻止 DNA 的突变。

### 5 提高机体免疫功能抵御组织癌变

硒能提高机体体液和细胞免疫功能,还可增强非特异性免疫功能,分布在网状内皮细胞的硒可激发 T 淋巴细胞增殖,增加抗体 IgG 和 IgM 的合成。缺硒可导致血凝抗体减少,红细胞免疫效应降低,补硒可得到纠正,动物实验表明,补硒可增加 SRBC 抗体的生成,提高 DTH 反应,但硒浓度过大则能抑制 DTH 反应<sup>[19]</sup>。实验表明,补硒还可阻断紫外线辐射和 3,4-苯并芘对肺癌高危人群外周淋巴细胞的不良反应和提高诱癌荷瘤大鼠的免疫功能,提示硒通过清除自由基,提高机体免疫功能,以抵抗辐射损伤和致癌物的诱癌性。

### 6 硒介入某些化学致癌剂的代谢

许多实验表明,硒对多环芳烃、黄曲霉毒素、偶氮染料等致癌物,均有抑制作用。化学致癌物可诱发遗传物质 DNA 的突变,硒可防止致癌物丙二醛的致突变作用<sup>[20]</sup>。Harbach<sup>[21]</sup>认为硒可抑制二甲基肼( DMH )在

肝的代谢和结肠组织 DNA 的合成, 以对抗 DMH 的致癌作用。Ip 的研究表明, 硒对二甲基苯并蒽 (DMBA) 诱发的乳腺癌有抑制作用, 在诱癌的启动期和增长期, 补硒可预防乳腺癌的发生<sup>[22]</sup>。因此, 硒对致癌物的抑制机制可能是: (1) 阻断前致癌物变成终致癌物; (2) 清除和分解致癌物在体内代谢过程中产生的自由基和有害物质; (3) 直接与致癌物发生反应, 或抑制致癌物活化酶的活性以阻止致癌物到达细胞的关键靶位与 DNA 作用, 对细胞膜起到屏蔽保护作用<sup>[23-24]</sup>。

此外, 硒的生物学效应具有双重性, 其所呈现出的一系列生物学效应与其浓度密切相关。一方面缺硒会引起异常反应, 另一方面高浓度的硒又可引起中毒反应。在硒的抗癌作用中一般都需要较高浓度的硒, 这也从一定程度上限制了硒在临床抗癌中的应用。但目前人们也发现了一些较为安全的硒化合物, 如醋酸硒、乳酸硒等; 以及一些抗癌效果较好的硒化合物, 如基硒代半胱氨酸、甲基硒酸等<sup>[25]</sup>。

综上, 硒的防癌、抗癌机制错综复杂, 可能存在几种机制共同作用。随着对硒化合物功能和机制研究的深入, 研究其对肿瘤细胞的凋亡诱导, 将有利于开发新的抗肿瘤药物, 为硒化合物的临床研究奠定坚实的基础。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Rayman MP. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action [ J ]. Proc Nutr Soc, 2005, 64 ( 4 ): 527-542.
- [ 2 ] Reid ME, Duffield-Lillico AJ, Slate E, et al. The nutritional prevention of cancer: 400 mcg per day selenium treatment [ J ]. Nutr Cancer, 2008, 60( 2 ): 155-163.
- [ 3 ] Tran P, Webster TJ. Enhanced osteoblast adhesion on nanostructured selenium compacts for anti-cancer orthopedic applications [ J ]. Int J Nanomedicine, 2008, 3( 3 ): 391-396.
- [ 4 ] Bley J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults [ J ]. Arch Intern Med, 2008, 168( 4 ): 404-410.
- [ 5 ] Xiang N, Zhao R, Zhong W. Sodium selenite induces apoptosis by generation of superoxide via the mitochondrial-dependent pathway in human prostate cancer cells [ J ]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 63( 2 ): 351-362.
- [ 6 ] Pacheco AM, Scussel VM. Selenium and aflatoxin levels in raw Brazil nuts from the Amazon basin [ J ]. J Agric Food Chem, 2007, 55( 26 ): 11087-11092.
- [ 7 ] Battin EE, Perron NR, Brumaghim JL. The central role of metal coordination in selenium antioxidant activity [ J ]. Inorg Chem, 2006, 45( 2 ): 499-501.
- [ 8 ] Lü J, Jiang C. Selenium and cancer chemoprevention: hypotheses integrating the actions of selenoproteins and selenium metabolites in epithelial and non-epithelial target cells [ J ]. Antioxid Redox Signal, 2005, 7( 11-12 ): 1715-1727.
- [ 9 ] Chun JY, Hu Y, Pinder E, et al. Selenium inhibition of survivin expression by preventing Sp1 binding to its promoter [ J ]. Mol Cancer Ther, 2007, 6( 9 ): 2572-2580.
- [ 10 ] Goel A, Fuerst F, Hotchkiss E, et al. Selenomethionine induces p53 mediated cell cycle arrest and apoptosis in human colon cancer cells [ J ]. Cancer Biol Ther, 2006, 5( 5 ): 529-535.
- [ 11 ] Wei Y, Cao X, Ou Y, et al. SeO<sub>2</sub> induces apoptosis with down-regulation of Bcl-2 and up-regulation of P53 expression in both immortal human hepatic cell line and hepatoma cell line [ J ]. Mutat Res, 2001, 490( 2 ): 113-121.
- [ 12 ] 张敬, 张军, 赵燕, 等. 硒化合物和维生素 E 对白血病细胞凋亡及 c-myc 基因表达的影响 [ J ]. 营养学报, 2001, 23 ( 4 ): 324-326.
- [ 13 ] Christensen MJ, Nartey ET, Hada AL, et al. High selenium reduces NF-kappaB-regulated gene expression in uninduced human prostate cancer cells [ J ]. Nutr Cancer, 2007; 58( 2 ): 197-204.
- [ 14 ] Alexander V, Gasparian, Yao Yajuan, et al. Selenium compounds inhibit IκB kinase ( IKK ) and nuclear factor-κB ( NF-κB ) in prostate cancer cells [ J ]. Mol Cancer Ther, 2002, 10 ( 1 ): 1079-1087.
- [ 15 ] Chighbrow 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.
- [ 16 ] Sinha R, Unni E, Ganther HE, et al. Methylseleninic acid, a potent growth inhibitor of synchronized mouse mammary epithelial tumor cells *in vitro* [ J ]. Biochem Pharmacol, 2001, 61( 3 ): 311-317.
- [ 17 ] Letavayová L, Vlasáková D, Vlcková V, et al. Rad52 has a role in the repair of sodium selenite-induced DNA damage in *Saccharomyces cerevisiae* [ J ]. Mutat Res. 2008, 652( 2 ): 198-203.
- [ 18 ] Letavayová L, Vlcková V, Brozmanová J. Selenium: from cancer prevention to DNA damage [ J ]. Toxicology, 2006, 227( 1-2 ): 1-14.
- [ 19 ] McCarty MF, Block KI. Toward a core nutraceutical program for cancer management [ J ]. Integr Cancer Ther, 2006, 5( 2 ): 150-171.
- [ 20 ] Busby JE, Kamat AM. Chemoprevention for bladder cancer [ J ]. J Urol, 2006, 176( 5 ): 1914-1920.
- [ 21 ] Hadjiolov D, Grueva D. Effect of combined tigason and selenium treatment on colon carcinogenesis [ J ]. J Cancer Res Clin Oncology, 1986, 112( 3 ): 285-286.
- [ 22 ] Ip C, Ganther HE. Comparison of selenium and sulfur analogs in cancer prevention [ J ]. Carcinogenesis, 1992, 13( 7 ): 1167-1170.
- [ 23 ] Rayman MP. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action [ J ]. Proc Nutr Soc, 2005, 64( 4 ): 527-542.
- [ 24 ] Lee JH, Shin SH, Kang S, et al. A novel activation-induced suicidal degradation mechanism for Akt by selenium [ J ]. Int J Mol Med, 2008, 21( 1 ): 91-97.
- [ 25 ] Brigelius-Flohé R. Selenium compounds and selenoproteins in cancer [ J ]. Chem Biodivers, 2008, 5( 3 ): 389-395.

[ 收稿日期 ] 2008-08-08

[ 修回日期 ] 2008-12-01

[ 本文编辑 ] 王莹