

硒元素与口腔癌发病关联的病例对照研究

陈青¹ 林李嵩² 陈林¹ 林菁¹ 丁言¹ 包晓丹¹ 伍俊锋¹ 林亮坤¹ 鄢灵君¹
王瑞¹ 施斌² 邱宇² 郑晓燕² 潘丽珍² 陈法¹ 汪靖¹ 蔡琳¹ 何保昌¹ 刘凤琼¹
¹福建医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系,福州 350122; ²福建医科大学
附属第一医院口腔颌面外科,福州 350004

陈青和林李嵩对本文有同等贡献

通信作者:刘凤琼, Email:meimei20061986@126.com

【摘要】 目的 探讨硒元素与口腔癌发病的关联。**方法** 采用病例对照的研究方法,收集福建医科大学附属第一医院口腔颌面外科经手术病理确诊的口腔癌新发患者 325 例作为病例组,同期经性别、年龄频数匹配的医院的体检人群和社区健康人群共 650 名作为对照组。应用非条件 logistic 回归计算硒元素与口腔癌发病风险的 aOR 及其 95%CI,并进行分层分析和相乘交互作用分析。**结果** 病例组血清硒水平 [112.42 (80.98 ~ 145.06) $\mu\text{g/L}$] 低于对照组 [164.85 (144.44 ~ 188.53) $\mu\text{g/L}$], 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。无论是否吸烟、是否饮酒及摄入水果、鱼类的频次多少,血清硒与口腔癌的发病风险均存在负相关关系 ($P < 0.05$)。血清硒与吸烟、饮酒、摄入水果、鱼类之间在口腔癌的发生中存在相乘交互作用。**结论** 高水平血清硒是口腔癌发病的保护因素,且血清硒与吸烟、饮酒、摄入水果和摄入鱼类存在相乘交互作用,故减少烟酒消耗和适量增加水果鱼类的摄入可一定程度降低口腔癌的发病风险。

【关键词】 口腔癌; 硒元素; 分层分析; 交互作用

基金项目:福建省科技创新联合资金(2016Y9033, 2017Y9103); 福建省卫生计生中青年骨干人才培养项目(2017-ZQN-57, 2018-1-71); 福建医科大学高层次人才科研启动项目(XRCZX2018001); 福建医科大学启航基金(2017XQ1011)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.07.015

Relationship between selenium and the risk for oral cancer: a case-control study

Chen Qing¹, Lin Lisong², Chen Lin¹, Lin Jing¹, Ding Yan¹, Bao Xiaodan¹, Wu Junfeng¹, Lin Liangkun¹, Yan Lingjun¹, Wang Rui¹, Shi Bin², Qiu Yu², Zheng Xiaoyan², Pan Lizhen², Chen Fa¹, Wang Jing¹, Cai Lin¹, He Baochang¹, Liu Fengqiong¹

¹Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Fujian Medical University, Fuzhou 350122, China; ²Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China

Chen Qing and Lin Lisong contributed equally to the article

Corresponding author: Liu Fengqiong, Email: meimei20061986@126.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between selenium and the risk for oral cancer. **Methods** We performed a case-control study in 325 cases of newly diagnosed primary oral cancer from the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University and 650 controls from the same hospital and community. Unconditional logistic regression and stratification analyses were used to explore the association between selenium and oral cancer. Adjusted OR and corresponding 95% CI were calculated. The analyses on multiple interactions between selenium and smoking or drinking status, and fruit or fish intake frequencies were conducted. **Results** The level of serum selenium was 112.42 (80.98–145.06) $\mu\text{g/L}$ in the case group, which was lower than 164.85 (144.44–188.53) $\mu\text{g/L}$ in control group, the difference was statistical significant ($P < 0.01$). There was a negative correlation between serum selenium level and the risk for oral cancer regardless of smoking and drinking status, and fruits and fish intake frequencies ($P < 0.05$). There were multiple interactions between serum selenium level and smoking or drinking status, and fruit and fish intakes. **Conclusions** The high level of serum selenium is a protective factor for the incidence of oral cancer, and serum selenium has multiple interactions with smoking or drinking status, and fruit and fish intakes. Therefore, reducing tobacco use and alcohol consumption and increasing the intakes of fruit and fish can reduce the risk for oral cancer to some extent.

【Key words】 Oral cancer; Selenium; Stratified analysis; Interaction

Fund programs: Joint Funds for the Innovation of Science and Technology of Fujian Province (2016Y9033, 2017Y9103); Scientific Research Talents Training Project of Health and Family Planning Health Commission in Fujian Province (2017-ZQN-57, 2018-1-71); High-level Talents Research Start-up Project of Fujian Medical University (XRCZX2018001); Qihang Foundation of Fujian Medical University (2017XQ1011)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.07.015

口腔癌是指发生于口腔颌面部的恶性肿瘤,超过90%的病理类型属于口腔鳞状细胞癌。全世界每年的新发口腔癌病例约35万例,死亡病例约17万例,分别占全世界新发和死亡病例的2.0%和1.9%^[1]。硒是人体必需的微量元素之一,在机体内具有重要的生物学功能,如提高机体的抗氧化能力和具有抗炎作用等^[2-4]。现有研究表明,血浆硒水平与前列腺癌的全因死亡率、乳腺癌的死亡风险预测以及喉癌患者的预后改善有关^[5-7]。近年来已有流行病学研究探讨了硒元素与口腔癌的关系,但结果尚存在争议。其中一些研究认为硒元素可降低口腔癌的发病风险^[8],但也有研究显示硒元素与口腔癌的发病并未存在关联^[9]。此外,吸烟、饮酒、摄入水果和鱼类已经被证实与口腔癌的发病有关^[10],在研究血清硒与口腔癌的关系时,这些因素是否存在混杂作用有待研究。为此在福建地区开展病例对照研究,采用分层分析和交互作用分析,探讨硒元素与口腔癌发病的关联,为口腔癌的预防提供科学依据。

对象与方法

1. 调查对象:2010年9月至2018年1月在福建医科大学附属第一医院口腔颌面外科确诊的口腔癌新发患者325例。病例的纳入标准:①经手术取得组织标本,经病理或细胞学检查确诊;②原发性口腔癌的新发病例(采血前未经过放化疗治疗);③病例的性别、年龄和组织病理学分型及分期无任何限制;④在福建省居住>10年。病例的排除标准:经病理或细胞学确诊为口腔炎症、良性病变、继发肿瘤及病情危重不能清晰回答问题者,职业接触重金属的特殊暴露个体。采用频数匹配选取对照,按病例的性别、年龄(± 2 岁)选取同期前往医院的健康体检人群以及社区健康人群作为对照。对照的纳入标准:①社区健康人群;②同家医院的健康体检人群;③在福建省居住>10年。对照的排除标准:①有肿瘤疾病史;②本研究口腔癌病例组的直系亲属;③职业接触重金属的特殊暴露个体。所有研究对象均为>20岁,能清晰回答问题者。本研究通过福建医科大学伦理委员会批准,所有参加者均签署了知情同意书。

2. 调查内容:采用InterCHANGE生活方式调查

问卷,该问卷由美国犹他大学和中国医科院肿瘤医院联合国内著名流行病学专家结合国内实际情况编制而成^[11]。根据知情同意的原则,由经过培训的调查员对调查对象进行面访式问卷调查。调查内容包括:研究对象的一般资料、吸烟史、饮酒史、饮茶史、口腔卫生状况、既往疾病史、肿瘤家族史、职业史、居住环境、膳食因素及膳食相关因素。吸烟是指过去吸烟累积达100支^[12]。饮酒定义为每周饮酒 ≥ 1 次,持续半年以上者^[13]。肿瘤家族史定义为研究对象的亲生父母或兄弟姐妹中的一个及以上在任何部位发生癌症^[14]。

3. 硒元素检测:采集病例及对照外周血液标本,于-80℃冰箱进行保存。血清硒元素经微波消解后绘制标准曲线,然后用质谱调谐液优化电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS)检测血清中硒元素的含量,最后进行质量控制。

4. 质量控制:经由统一培训的调查员,对所有的研究对象进行面访调查。在面访结束后,由调查员对问卷质量进行审核,如发现问题及时予以纠正,并对不合格的问卷进行剔除。

5. 统计学方法:采用EpiData 3.1软件建立数据库,进行数据的双核录入及逻辑纠错,并随机抽样10%复查。采用Stata 13.0软件进行统计学分析。采用 χ^2 检验对病例组和对照组的一般人口学特征进行均衡性检验;采用秩和检验,检验病例组及对照组血清硒元素含量分布是否存在差异。采用非条件logistic回归模型,计算生活方式因素和血清硒元素含量与口腔癌发病风险关系的OR值及其95%CI,及经吸烟、饮酒、摄入水果和摄入鱼类分层后,血清硒元素和口腔癌发病风险的aOR值及其95%CI并进行相乘作用分析和交互作用分析。均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 一般情况:两组经均衡性检验在性别、年龄、民族、婚姻状况差异均无统计学意义($P > 0.05$),但文化程度、居住地、肿瘤家族史、BMI、职业分布差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2. 生活方式因素与口腔癌发病关联分析:调整

表1 病例组(n=325)与对照组(n=650)的一般情况

变量	病例组(%)	对照组(%)	χ^2 值	P值	变量	病例组(%)	对照组(%)	χ^2 值	P值
性别			2.32	0.13	居住地			123.14	<0.01
男	202(62.15)	436(67.08)			农村	164(50.46)	546(84.00)		
女	123(37.85)	214(32.92)			城市	161(49.54)	104(16.00)		
年龄(岁)	61.38±10.45	60.48±12.47	-	0.24 ^a	肿瘤家族史			8.90	<0.01
民族			-	0.34 ^b	无	276(84.92)	593(91.23)		
汉	322(99.08)	648(99.69)			有	49(15.08)	57(8.77)		
其他	3(0.92)	2(0.31)			职业			24.77	<0.01
婚姻状况			1.34	0.25	农民	99(30.46)	306(47.08)		
已婚	302(92.92)	616(94.77)			工人	49(15.08)	79(12.15)		
未婚及其他	23(7.08)	34(5.23)			职员及其他	177(54.46)	265(40.77)		
文化程度			15.54	<0.01	BMI(kg/m ²)			56.61	<0.01
文盲	32(9.85)	90(13.85)			18.5~23.9	205(63.08)	328(50.46)		
小学及初中	194(59.69)	433(66.62)			<18.5	41(12.62)	25(3.85)		
高中及以上	99(30.46)	127(19.53)			≥24.0	79(24.30)	297(45.69)		

注：^aχ²检验；^bFisher确切概率法

性别、年龄、文化程度、民族、婚姻状况、居住地、肿瘤家族史、BMI、职业后,单因素分析结果显示,吸烟、饮酒可增加口腔癌发病风险,摄入禽肉类(≥1次/周)、鱼类(≥3次/周)、海鲜(≥1次/周)、蛋类(≥3次/周)、绿色蔬菜(≥2次/d)、水果(≥3次/周)可降低口腔癌的发病风险(表2)。

3. 两组间血清硒元素含量比较:经正态性检验,血清硒元素水平不符合正态分布,用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。病例组血清硒元素水平[112.42(80.98~145.06) μg/L]低于对照组[164.85(144.44~188.53) μg/L],差异有统计学意义($P < 0.01$)。病例组和对照组血清硒元素水平比较,病例组明显低于对照组(图1)。

4. 血清硒与口腔癌的 logistic 回归分析:按对照组血清硒元素的中位数,将血清硒元素分为低水平组(<164.85 μg/L)和高水平组(≥164.85 μg/L),对照组人数均为325人,高水平和低水平组的病例组人数分别为276人和49人。模型1调整了性别、年龄、文化程度、民族、婚姻状况、居住地、肿瘤家族史、BMI、职业,发现血清硒元素水平与口腔癌的发病风险存在负相关,高水平组患口腔癌的风险是低水平组的0.15(95%CI:0.10~0.22)倍;模型2在模型1基础上进一步调整了吸烟、饮酒、摄入家禽、鱼肉、海鲜、蛋类、绿色蔬菜、水果等变量,高水平组的患口腔癌风险是低水平组的0.16(0.11~0.25)倍。

5. 分层分析:按是否吸烟、饮酒以及水果和鱼类

表2 生活方式因素与口腔癌发病关联分析结果

变量	病例组(%) (n=325)	对照组(%) (n=650)	OR值(95%CI)	aOR值(95%CI) ^a
吸烟				
无	183(56.31)	404(62.15)	1.00	1.00
有	142(43.69)	246(37.85)	1.27(0.97~1.67)	2.15(1.47~3.15)
饮酒				
无	207(63.69)	491(75.54)	1.00	1.00
有	118(36.31)	159(24.46)	1.76(1.32~2.35)	2.67(1.84~3.87)
禽肉类(次/周)				
<1	175(53.85)	296(45.54)	1.00	1.00
≥1	150(46.15)	354(54.46)	0.72(0.55~0.94)	0.57(0.42~0.77)
鱼类(次/周)				
<3	185(56.92)	256(39.38)	1.00	1.00
≥3	140(43.08)	394(60.62)	0.49(0.38~0.64)	0.37(0.27~0.51)
海鲜(次/周)				
<1	182(56.00)	274(42.15)	1.00	1.00
≥1	143(44.00)	376(57.85)	0.57(0.44~0.75)	0.43(0.32~0.59)
蛋类(次/周)				
<3	167(51.38)	297(45.69)	1.00	1.00
≥3	158(48.62)	353(54.31)	0.80(0.61~1.04)	0.65(0.48~0.87)
绿色蔬菜(次/d)				
<2	139(42.77)	170(26.15)	1.00	1.00
≥2	186(57.23)	480(73.85)	0.47(0.36~0.63)	0.50(0.37~0.69)
水果(次/周)				
<3	218(67.08)	235(36.15)	1.00	1.00
≥3	107(32.92)	415(63.85)	0.28(0.21~0.37)	0.19(0.14~0.27)

注：^a调整性别、年龄、文化程度、民族、婚姻状况、居住地、肿瘤家族史、BMI、职业

的摄入频次分别分层,调整混杂因素后,各亚组均发现血清硒元素水平与口腔癌存在负相关,见表3。

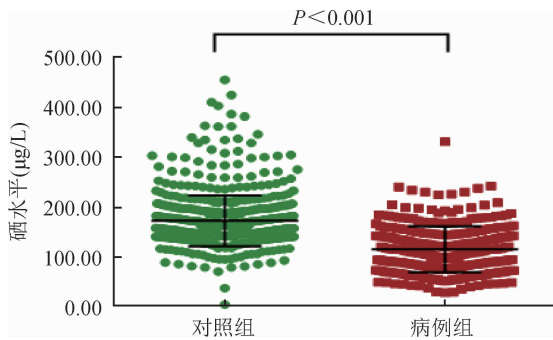


图1 病例组和对照组血清硒水平的比较

表3 硒元素与口腔癌关系的分层分析

因素	硒(μg/L)	
	低水平组(<164.85)	高水平组(≥164.85)
吸烟		
对照组(人)	123	123
病例组(人)	127	15
aOR值(95%CI) ^a	1.00	0.09(0.04 ~ 0.17)
不吸烟		
对照组(人)	202	202
病例组(人)	149	34
aOR值(95%CI) ^a	1.00	0.21(0.13 ~ 0.35)
饮酒		
对照组(人)	70	89
病例组(人)	107	11
aOR值(95%CI) ^b	1.00	0.05(0.02 ~ 0.12)
不饮酒		
对照组(人)	255	236
病例组(人)	169	38
aOR值(95%CI) ^b	1.00	0.22(0.14 ~ 0.35)
水果摄入(<3次/周)		
对照组(人)	134	122
病例组(人)	164	21
aOR值(95%CI) ^c	1.00	0.14(0.08 ~ 0.25)
水果摄入(≥3次/周)		
对照组(人)	191	203
病例组(人)	112	28
aOR值(95%CI) ^c	1.00	0.21(0.12 ~ 0.35)
鱼类摄入(<3次/周)		
对照组(人)	108	127
病例组(人)	191	27
aOR值(95%CI) ^c	1.00	0.10(0.05 ~ 0.18)
鱼类摄入(≥3次/周)		
对照组(人)	217	198
病例组(人)	85	22
aOR值(95%CI) ^c	1.00	0.27(0.15 ~ 0.48)

注:调整性别、年龄、文化程度、民族、婚姻状况、居住地、肿瘤家族史、BMI、职业; ^a额外调整饮酒; ^b额外调整吸烟; ^c额外调整吸烟和饮酒

6. 交互作用分析:血清硒与吸烟、饮酒、水果和鱼类的摄入频次之间存在相乘交互作用,调整后OR值(95%CI)分别为0.22(0.14 ~ 0.34)、0.22(0.14 ~ 0.33)、0.13(0.08 ~ 0.22)和0.16(0.10 ~ 0.25),P值均<0.05(表4)。

表4 血清硒与吸烟、饮酒、饮茶、摄入水果和鱼类的交互作用分析

变量	病例组(%)	对照组(%)	aOR值(95%CI)	交互P值
吸烟 ^a				
是(-)	127(39.08)	123(18.92)	1.00	
否(-)	149(45.85)	202(31.08)	0.59(0.37 ~ 0.95)	0.03
是(+)	15(4.62)	123(18.92)	0.11(0.05 ~ 0.20)	<0.01
否(+)	34(10.45)	202(31.08)	0.12(0.07 ~ 0.21)	<0.01
Se×吸烟			0.22(0.14 ~ 0.34)	<0.01
饮酒 ^b				
是(-)	107(32.92)	70(10.77)	1.00	
否(-)	169(52.00)	255(39.23)	0.32(0.20 ~ 0.51)	<0.01
是(+)	11(3.39)	89(13.69)	0.06(0.03 ~ 0.14)	<0.01
否(+)	38(11.69)	236(36.31)	0.07(0.04 ~ 0.13)	<0.01
Se×饮酒			0.22(0.14 ~ 0.33)	<0.01
水果(次/周) ^c				
<3(-)	191(58.77)	108(16.62)	1.00	
≥3(-)	85(26.15)	217(33.38)	0.17(0.11 ~ 0.26)	<0.01
<3(+)	27(8.31)	127(19.54)	0.12(0.07 ~ 0.20)	<0.01
≥3(+)	22(6.77)	198(30.46)	0.04(0.02 ~ 0.07)	<0.01
Se×水果			0.13(0.08 ~ 0.22)	<0.01
鱼类(次/周) ^c				
<3(-)	164(50.46)	134(20.62)	1.00	
≥3(-)	112(34.46)	191(29.38)	0.39(0.27 ~ 0.57)	<0.01
<3(+)	21(6.46)	122(18.77)	0.14(0.08 ~ 0.25)	<0.01
≥3(+)	28(8.62)	203(31.23)	0.07(0.04 ~ 0.13)	<0.01
Se×鱼类			0.16(0.10 ~ 0.25)	<0.01

注:“+”表示对象血清硒元素处于高水平,“-”表示对象血清硒元素处于低水平;调整性别、年龄、文化程度、民族、婚姻状况、居住地、肿瘤家族史、BMI、职业; ^a额外调整饮酒; ^b额外调整吸烟; ^c额外调整吸烟和饮酒

讨论

硒是人体必需的微量元素之一,可增强机体的免疫功能^[15]、有效清除自由基^[16]、还可以提高机体的抗氧化能力^[17],从而降低患癌风险。本研究结果显示,病例组血清硒水平[112.42(80.98 ~ 145.06) μg/L]低于对照组[164.85(144.44 ~ 188.53) μg/L],差异有统计学意义(P<0.001),并且进一步的调整潜在的混杂因素后,血清硒元素与降低口腔癌的发病风险相关,提示血清硒元素对口腔癌发生起保护作用,与Khanna等^[8]在口腔癌中的研究结果一致。除了口腔癌之外,在其他肿瘤如胃癌^[19]、头颈部肿瘤^[9]等的相关研究中,也观察到血清硒元素可降低癌症的发病风险。但也有研究结果显示硒元素与口腔癌没有关联,如Rogers等^[20]在美国人群中发现,指甲中的硒元素与口腔癌没有关联,造成不同研究之间结果不一致的可能原因是地区和人群差异,以及硒元素的检测方法不同等。

吸烟、饮酒已经被公认为是口腔癌的危险因素之一。本研究按吸烟状况分层,结果显示,吸烟者中高水平血清硒可降低口腔癌的发病风险。进一步进行交互作用分析发现,血清硒与吸烟存在相乘交互

作用($aOR=0.22, 95\%CI:0.14\sim 0.34$)。与低水平血清硒且吸烟者相比,高水平血清硒组中,无论有无吸烟,其对口腔癌的保护作用均大于低水平血清硒组,且差异有统计学意义。本研究交互作用结果还发现,血清硒与饮酒存在相乘交互作用($aOR=0.22, 95\%CI:0.14\sim 0.33$),在高水平血清硒组中,无论有无饮酒,其对口腔癌的保护作用均大于低水平血清硒组。但在高水平血清硒组中,本研究未观察到未吸烟者和吸烟者、未饮酒者和饮酒者之间口腔癌的患病风险差异,可能是硒元素的保护作用太强,以至于掩盖了吸烟、饮酒的作用;也可能因为病例组中高水平硒元素组的例数较少,无法真实反映吸烟、饮酒与高水平硒元素的交互作用。

本研究交互作用分析结果显示,血清硒与摄入鱼类存在相乘交互作用($aOR=0.16, 95\%CI:0.10\sim 0.26$),高水平血清硒且摄入鱼类 ≥ 3 次/周组的保护作用最强,差异具有统计学意义。一方面,鱼类中含有丰富的 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸,有研究表明, $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸作为一种天然的环氧合酶抑制剂,可通过降低环氧合酶 COX-2 和 PGPGE2 的水平从而抑制肿瘤细胞的生长^[21]。另一方面,硒元素具有抗氧化作用,因此血清硒水平与摄入鱼类在口腔癌发病中存在协同作用。

本研究采用病例对照方法,回忆偏倚难以避免,但本研究所采用的病例是新近被诊断的病例,可降低回忆偏倚的影响。本研究是病例对照研究,很难明确低水平血清硒是口腔癌的病因还是口腔癌产生的结果,仅能提示血清硒元素水平与口腔癌的发病有关联,如要进一步明确二者的因果关系需进行前瞻性研究。此外本研究是在较小规模的人群样本用病例对照的设计方式进行的探索性的检测和分析,后期需扩大样本量及进一步研究(尤其是前瞻性研究)对本研究结果加以验证。

综上所述,口腔癌患者人群中血清硒元素水平显著低于健康对照人群,血清硒元素是口腔癌发病的保护因素,但硒元素的血清水平受日常饮食模式的影响较大,并且有关硒元素与口腔癌关系的作用机制尚不明确,需扩大研究样本或开展前瞻性研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Gandin V, Khalkar P, Braude J, et al. Organic selenium compounds as potential chemotherapeutic agents for improved cancer treatment [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 127: 80-97. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.001.
- Kielczykowska M, Kocot J, Paździor M, et al. Selenium — a fascinating antioxidant of protective properties [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2018, 27(2): 245-255. DOI: 10.17219/acem/67222.
- Wrobel JK, Power R, Toborek M. Biological activity of selenium: revisited [J]. *IUBMB Life*, 2016, 68(2): 97-105. DOI: 10.1002/iub.1466.
- Outzen M, Tjønneland A, Larsen EH, et al. Selenium status and risk of prostate cancer in a Danish population [J]. *Br J Nutr*, 2016, 115 Suppl 9: 1669-1677. DOI: 10.1017/S000711451600726.
- Lubiński J, Marciniak W, Muszyńska M, et al. Serum selenium levels predict survival after breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167(2): 591-598. DOI: 10.1007/s10549-017-4525-9.
- Lubiński J, Marciniak W, Muszyńska M, et al. Serum selenium levels and the risk of progression of laryngeal cancer [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0184873. DOI: 10.1371/journal.pone.0184873.
- Khanna S, Udas AC, Kumar GK, et al. Trace elements (copper, zinc, selenium and molybdenum) as markers in oral sub mucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2013, 27(4): 307-311. DOI: 10.1016/j.jtemb.2013.04.003.
- Maasland DHE, Schouten LJ, Kremer B, et al. Toenail selenium status and risk of subtypes of head-neck cancer: the Netherlands Cohort Study [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 83-92. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.003.
- Maasland DHE, van den Brandt PA, Kremer B, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 187. DOI: 10.1186/1471-2407-14-187.
- Radoń L, Paget-Bailly S, Menvielle G, et al. Tea and coffee consumption and risk of oral cavity cancer: results of a large population-based case-control study, the ICARE study [J]. *Cancer Epidemiol*, 2013, 37(3): 284-289. DOI: 10.1016/j.canep.2013.02.001.
- 杨功焕, 马杰民, 刘娜, 等. 中国人群 2002 年吸烟和被动吸烟的现状调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(2): 77-83. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2005.02.001.
- Yang GH, Ma JM, Liu N, et al. Smoking and passive smoking in Chinese, 2002 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2005, 26(2): 77-83. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2005.02.001.
- 张林峰, 赵连成, 周北凡, 等. 男性饮酒与缺血性卒中发病关系的研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(11): 954-957. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2004.11.009.
- Zhang LF, Zhao LC, Zhou BF, et al. Alcohol consumption and incidence of ischemic stroke in male Chinese [J]. *Chin J Epidemiol*, 2004, 25(11): 954-957. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2004.11.009.
- Yan LJ, Chen F, He BC, et al. A novel environmental exposure index and its interaction with familial susceptibility to oral cancer in non-smokers and non-drinkers: a case-control study [J]. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*, 2017, 274(4): 1945-1950. DOI: 10.1007/s00405-016-4427-1.
- Hosnedlova B, Kepinska M, Skalickova S, et al. A summary of new findings on the biological effects of selenium in selected animal species—a critical review [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2209. DOI: 10.3390/ijms18102209.
- Zimmerman MT, Bayse CA, Ramoutar RR, et al. Sulfur and selenium antioxidants: challenging radical scavenging mechanisms and developing structure-activity relationships based on metal binding [J]. *J Inorg Biochem*, 2015, 145: 30-40. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2014.12.020.
- Bai K, Hong B, He J, et al. Preparation and antioxidant properties of selenium nanoparticles-loaded chitosan microspheres [J]. *Int J Nanomed*, 2017, 12: 4527-4539. DOI: 10.2147/IJN.S129958.
- Jaworska K, Gupta S, Durda K, et al. Selenium and the risk of cancer of the lung and larynx. A case-control study from a region with low selenium [J]. *Hered Cancer Clin Pract*, 2012, 10 Suppl 3: A7. DOI: 10.1186/1897-4287-10-S3-A7.
- Mark SD, Qiao YL, Dawsey SM, et al. Prospective study of serum selenium levels and incident esophageal and gastric cancers [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(21): 1753-1763. DOI: 10.1093/jnci/92.21.1753.
- Rogers MAM, Thomas DB, Davis S, et al. A case-control study of oral cancer and pre-diagnostic concentrations of selenium and zinc in nail tissue [J]. *Int J Cancer*, 1991, 48(2): 182-188. DOI: 10.1002/ijc.2910480205.
- Kobayashi N, Barnard RJ, Henning SM, et al. Effect of altering dietary $\omega-6/\omega-3$ fatty acid ratios on prostate cancer membrane composition, cyclooxygenase-2, and prostaglandin E2 [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(15): 4662-4670. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0459.

(收稿日期: 2018-12-02)
(本文编辑: 李银鸽)