

硒及锌、铜元素与胃癌关系的初步探讨

大连医学院 李东光 乔树民 田忠厚 高晓虹

提要 本文对选定的胃癌高、低发区土壤、粮食硒含量做了测定和分析,未发现其含量在胃癌高、低发区间有显著差别。认为硒与胃癌并非简单因果联系。对选定地区胃癌患者与对照者发硒含量测定与分析提示胃癌患者体内低硒可能是患癌结果而非原因。又对该地区土壤锌、铜含量及酸度等与胃癌关系做了探索,发现上述因素均表现为高发区显著高于低发区,为进一步研究胃癌有关因素提供了线索。

关键词 硒 锌 铜 微量元素 土壤酸度 胃癌 病因学

胃癌在世界范围内呈下降趋势,但在我国仍处于持续高发状态,并在许多地区居肿瘤死因之首^[1]。辽南地区是我国胃癌高发区,其中新金县为辽宁胃癌死亡率最高的三个县之一^[2],因此对该县重点乡村胃癌发生进行了病因学探究。

微量元素与癌症的关系正日益受到广泛重视。尤其对硒研究较多。许多动物实验肯定了硒的抑癌作用^[3~5]。流行病学研究结果也较丰富。我国在硒与肝癌关系研究方面做了大量系统工作。但已发表的流行病学报告对硒与胃癌的关系迄今未取得一致结论;国内迄今尚未见有探讨硒与胃癌关系的流行病学报告发表。因此本调查试图在胃癌高、低发区土壤、粮食和人体内硒及其它有关因素的比较分析中寻求胃癌病因学线索。

研究方法

一、选定现场的胃癌死亡率调查

据旅大市1973~1978年肿瘤普查提供的线索。新金县沙包乡和莲山乡互相接壤,居民种族相同,经济、文化水平和风俗习惯十分相近,但胃癌死亡率却有显著差别,前者六年平均为56.77/10万,后者仅29.78/10万。在此基础上我们在84年8月至10月对该二乡1979~1984

年的胃癌死亡情况再度做了挨门逐户的普查,由所得确切数字算出两乡近五年胃癌死亡率。

二、病例及对照发样采集

对两乡尚存活且有一、二级诊断依据的胃癌患者全部查访并采集头发样品。同时按性别、职业、居住村相同,年龄相差不超5岁等条件每个病例匹配两名非胃癌对照,同样查访并采发样。

三、土壤、玉米标本的采集

两乡内每村均匀地选两个屯,各屯选一面积较大的玉米田(当地素以玉米为主粮),按蛇形法在田中取土,经四分法弃舍余1市斤备用。与土样同点采玉米,搓中段粒混匀取1市斤备用。

四、化学分析方法

样品预处理:土样用玛瑙研钵研磨过40目标准筛;玉米用小型粉碎机碾成细粉;头发按标准程序洗涤、45℃烘干。

土壤、玉米和头发中硒的测定均用通行的DAN荧光分光光度法。土壤中锌、铜采用原子吸收分光光度法测定。土壤酸度用pHS-2型酸度计测定。

结果与分析

一、对胃癌死亡率的描述和对选定现场的

评价 (表1)

表1 1979~1983年沙包、莲山两乡胃癌死亡率 (CMR)

年	沙包乡			莲山乡			
	死亡数	人口数	死亡率/10万	死亡数	人口数	死亡率/10万	
1979	男	5	16374.5	30.59	4	15815	25.29
	女	2	15921.5	12.56	2	13417	14.91
	总	7	32296	21.67	6	29232	20.53
1980	男	7	16183.5	43.25	2	15395	12.99
	女	1	15682	6.38	2	13716	14.58
	总	8	31865.5	25.11	4	29111	13.74
1981	男	8	16043	49.87	4	15100	26.49
	女	4	15523.5	25.77	1	15380	6.50
	总	12	31566.5	38.01	5	30480	16.40
1982	男	8	16052	49.84	5	15075	33.17
	女	5	15523.5	32.21	0	15323	0
	总	13	31575.5	41.17	5	30398	16.45
1983	男	9	16165	55.68	4	15449	25.89
	女	2	15627.5	12.80	0	15042	0
	总	11	31792.5	34.60	4	30491	13.16
1979至1983*	男	37	80818	45.78	19	76834	24.73
	女	14	78278	17.89	5	72878	6.86
	总	51	159096	32.05	24	149712	16.03

*1979至1983年死亡率 = $\frac{\text{五年胃癌死亡总人数}}{\text{五年累积人年数}} \times 10\text{万}/10\text{万}$

从表1看出近五年沙包乡胃癌死亡率始终高于莲山乡。

为合理比较两乡胃癌死亡率，特对调查结果做了年龄标化和u检验。标化胃癌死亡率：沙包乡32.37/10万；莲山乡16.08/10万， $u=2.852$ ， $P<0.01$ ，表明沙包乡胃癌死亡率显著高于莲山乡。近五年情况调查结果与以前调查线索综合可见，两乡胃癌死亡率多年来一直高、低不同，表明势必有些因素从中起作用，这为研究微量元素与胃癌关系提供了可供探究的现场。

二、土壤、玉米及头发硒的测定及其与胃癌关系的分析

1. 土壤、玉米硒含量

表2提示两乡土壤、玉米硒水平没有显著差别。与国外资料比较 (见表3) 可见该地区

表2 两乡土壤、玉米中硒元素平均水平ppm

	沙包乡		莲山乡	
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$
土壤Se*	30	0.1806 ± 0.2170	36	0.1727 ± 0.1542
玉米Se*	30	0.0199 ± 0.0206	36	0.0208 ± 0.0089

* $t=0.1722$ $P>0.05$

* $t=0.2427$ $P>0.05$

属较低硒地区，提示两乡胃癌死亡率高、低与土、粮硒水平不呈直接联系。

表3 本次调查土壤、玉米硒含量与国内、外资料比较

内 容	土壤硒 ppm	玉米硒 ppm	刊载文献
美国低硒区	<0.5	0.02	[6]
加拿大低硒区	<0.2		[6]
中国低硒区带	0.130	<0.025	[7]
中国东北低硒区		0.0108	[8]
本次调查：沙包乡	0.1806	0.0199	
莲山乡	0.1727	0.0208	

2. 不同人群发硒含量比较

该地区胃癌患者与对照发硒测定结果如下：

表4 胃癌患者及对照发硒含量配对资料及t检验

被检验的人群亚组	对子数	两组均值 ppm	t	P
沙包乡一组对照		0.5571		
沙包乡胃癌患者	12	0.3459	2.79	<0.01
沙包乡另组对照		0.5701		
沙包乡胃癌患者	12	0.3459	2.96	<0.01
两乡一组对照		0.5430		
两乡胃癌患者	15	0.4009	2.21	<0.05
两乡另组对照		0.6231		
两乡胃癌患者	15	0.4009	2.68	<0.01

进而做两乡对照者之间及不同病程胃癌患者之间发硒含量比较 (见表5)。又做胃癌

表5 不同人群发硒含量均值比较

被比较的人群亚组	例数	$\bar{X} \pm SD$ ppm
沙包乡的对照者*	24	0.5634 ± 0.2158
莲山乡的对照者	6	0.6609 ± 0.4169
病程长的胃癌患者(2-5年)*	10	0.3591 ± 0.0621
病程短的胃癌患者(<2年)	5	0.4854 ± 0.1972

* $t=0.8115$ $P>0.5$

* $t=1.8939$ $0.10>P>0.05$

患者发硒含量与病程的相关分析，得 $r =$

-0.5409, $P < 0.05$ 。

表4、5及相关分析结果提示：两乡正常人之间发硒含量并无显著差异，而两乡胃癌患者发硒却显著低于正常对照者，且有随病程延长而降低的趋势，似说明胃癌患者体内低硒状态发生于患癌后，为患癌结果而非病因。

三、土壤锌、铜含量测定及其与胃癌的联系

表6 沙包、莲山乡土壤锌、铜含量ppm

	沙包乡		莲山乡	
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$
土壤Zn*	30	7.2613 ± 2.5683	36	6.0383 ± 1.2876
土壤Cu*	30	3.7847 ± 2.5905	36	2.7914 ± 0.7144

* $t = 2.4916$ $P < 0.05$

• $t = 2.2052$ $P < 0.05$

表6说明：胃癌高发区沙包乡土壤锌、铜含量显著高于低发区莲山乡，提示该地区胃癌高发与土壤锌、铜高可能有一定联系。虽限于研究范围较小不能确定该联系必然成立，但可为胃癌病因学的进一步研究提供有益线索。

四、土壤pH值测定结果分析

在探讨微量元素与胃癌关系同时，还对与硒的生物学效应有关的因素——土壤酸度进行了测定(结果如表7)。发现胃癌高发区土壤酸度显著高于低发区。关于土壤酸度与胃癌的关系，研究报告较为少见，而环境污染、化肥和农药的使用造成土壤广泛酸化的现实指出对该因素的深入研究具有一定现实意义。

表7 两乡土壤pH值测定结果

沙包乡		莲山乡	
n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$
30	5.72 ± 0.50	36	6.09 ± 0.55
$t = 2.8559$		$P < 0.01$	

讨 论

一、硒与胃癌关系的讨论

已有一些流行病学调查根据国际、州(省)

际间宏观比较研究提出环境、粮食中硒含量与胃癌死亡率之间有线性负相关关系^[9,10]，并有报告提出不同地区居民血硒水平与胃癌死亡率亦呈负相关^[11]。从而形成缺硒是胃癌主要致病因子之一的假说。但在较小的、可确定一些干扰因素均衡可比的地理范围间，这种线性关系是否存在，则是一个有待探索的问题。如果硒与胃癌是确切因果联系，那么在可比的胃癌高、低发区应表现出不同硒背景。

测定结果发现选定胃癌高、低发区土壤、玉米硒含量与胃癌不存在确定联系，并不支持前述假说。实际上硒与胃癌关系的争议一直存在。新西兰、芬兰、我国克山病区等低硒区并无胃癌高发报道；Schrauzer做了27个国家居民摄硒量与17种身体主要部位癌症死亡率相关分析，认为胃癌与摄硒高、低无关^[12]；这些结果连同本调查结果说明硒与胃癌并非一种简单的线性因果联系。

绝大多数慢性病的形成都是多因素、多层次交互作用的结果。本调查并不排除硒与胃癌间有复杂的间接联系，并对调查结果作出几点推论：①因该地区有其它主要促(抑)癌因子存在，加之硒水平较低，所以硒的作用被掩盖；②有某些环节或因素与硒发生相互作用干扰了硒的生物学效应的发挥；③硒在胃癌发病中并无意义。本文认为：作为一种直接的单一的胃癌致病因子，硒并不具普遍意义，在不同情况下硒对胃癌发生所起的作用也不同。

许多调查肯定了胃癌患者体内低硒现象，多认为是体内低硒导致胃癌发生^[9]，并有人由此提出用体硒指标推测患癌预后。本调查结果却倾向于胃癌患者体内低硒可能是患癌结果而非原因的观点。

1979年Robinson在其报告中提出过这种可能。他用几个指标比较不同人群体内硒水平，发现癌症患者血硒低主要表现为血浆硒低而红细胞硒无明显差别。前者是机体近期摄硒情况的反映，后者则反映机体较长时间贮硒代谢，癌症患者低硒是近期变化。因此他提出这种低硒

是患癌结果^[13]。本调查从不同人群、不同地区,以不同指标和方法为这种“逆因果说”提供了新的流行病学支持。

从机体吸收代谢特点来看,胃癌患者由于癌瘤消耗和摄食障碍,或由于胃切除后消化吸收功能受到严重影响,极易发生继发性营养低下,其中包括硒营养缺乏。体内低硒亦可见于长期非肠道营养患者,就支持这一点^[13]。因此本调查胃癌患者发硒低很可能由于患癌后机体营养代谢的实质性变化造成。

二、土壤锌、铜含量与胃癌关系探讨

对锌、铜在癌症发生中的作用,尚无一致意见,但有调查提出土壤锌、铜高与胃癌有关^[14]。对本实验结果,一方面考虑到锌、铜本身是机体必需微量元素,在代谢过程中可能对癌症发生起一定作用;另一方面考虑到微量元素间的相互作用。锌和铜都是硒的拮抗剂,在高锌、铜条件下硒活性均受影响。由此认为:尽管所调查二乡环境硒水平相差无几,但胃癌高发区同时有高锌、铜因素存在,且土壤酸度高,使硒的抑癌作用进一步被削弱。这种元素间分别的和综合的作用参与形成两乡胃癌死亡率的差别。对上述联系的确实性、作用环节及机理都有待进一步研究证实。

A Preliminary Investigation on the Role of Selenium and Other Trace Elements in the Pathogenesis of Gastric Cancer Li Dong-guang, et al., Da Lian Medical College

Starting from reassurance of the areas with high and low gastric cancer mortalities by personal house to house canvass, the soil Se, Cu, Zn and corn-Se concentration in both areas had been sampled and determined. It was found that there were no consistent associations between the Se concentrations in environmental soil or cereals and the mortality of gastric cancers. Then a simple and direct inference to regard Se deficiency as an etiologic factor of stomach cancer was apparently not correct. However, it was disclosed in this survey that the concentration of Zn, Cu and the acidity of soils are significantly higher in the high gastric cancer mortality areas than in low areas. These differences might be relevant to or interfering with antitumour role, if any, of Se, and might provide a lead for further investiga-

tion into the complex web of cancer causation. The determination and comparison of hair Se levels for the selected patients and controls in both areas suggested that the low Se status in patients' body occurred after they had suffered from gastric cancer and seems to be a result of cancer development rather than a causative factor.

Key words Selenium Zinc Copper Trace element Acidity of soil Gastric cancer Etiology

参 考 文 献

1. 李冰, 黎钧耀. 中国恶性肿瘤的死亡情况和分布特点. 中华肿瘤杂志 1980; 2(1): 1.
2. 中国恶性肿瘤死亡资料汇编. 卫生部肿瘤防治研究办公室, 北京: 1980.
3. Schrauzer GN, et al. Inhibition of the genesis of spontaneous mammary tumours in C₃H mice: Effect of selenium and of selenium antagonistic elements and the possible role in human breast cancer. *Bioinorg Chem* 1976; 6(3): 265.
4. Rovinsky J, et al. Factors influencing the inhibitory effect of Se on mice inoculated with tumour. *Science* 1980; 209(4588): 825.
5. Randleman CD, et al. Inhibitory effects of Se on induced rat ovary tumour. *Bios* 1980; 51(2): 86.
6. Vllrey DE. Selenium in the soil-Plant-Food chain. in: *Selenium in Biology and Medicine (proceedings of Intl. Symp.)* 2nd. ed. by Spallholz, 1981: 177.
7. Tan Jianan, et al. Selenium ecological chemical-geography and endemic Se-responsive diseases in China. Abstract of 3rd Intl. Symp. on selenium. Bei Jing: 1984: 66.
8. 程伯容等. 我国东北地区岩石、土壤和粮食中微量元素硒的地球化学背景值. 见: 环境中若干元素的自然背景值及研究方法. 科学出版社, 1982: 159页.
9. Willett WC, et al. Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. *Lancet* 1983; II (July 16): 130.
10. Shamberger RJ. Antioxidants in cereals and in food preservatives and declining gastric cancer mortality. *Cleve Clin Q* 1972; 39: 119.
11. Shamberger RJ. Selenium distribution and human cancer mortality. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1971; 2(2): 221.
12. Schrauzer GN, et al. Cancer mortality correlation studies-III: Statistical associations with dietary selenium intakes. *Bioinorg. Chem.* 1977; 7: 23.
13. Robinson MF, et al. Blood selenium and glu-

tathione peroxidase activity in normal subjects and in surgical patients with and without cancer in New Zealand. Am.J.Clin.Nutr. 1979; 32: 1477.

14. Stocks P, et al. Epil. evidance from chem. and spectrographic analysis that soil is conc-

erned in the causation of cancer. Bri, J.Cancer 1960; 14: 8.

(兹向在本文设计中给予指导的胡克震、来匡速、康白副教授以及对元素测定给予大力支持的大连市防疫站致诚挚谢意)

山东省首次发现恙虫病流行的调查

山东省蒙阴县防疫站 杨玉富 王均利 姚允超
军事医学科学院 陈香蕊 胥照平 汪民

恙虫病立克次体所致恙虫病的流行范围甚广，我国主要分布在长江以南的浙江、福建、广东、广西、云南、四川、湖南、西藏和台湾等省区，长江以北虽曾怀疑过，但未得以证实。1986年9~12月，任山东省沂蒙山区蒙阴县首次发现恙虫病流行，这在长江以北是第一次。

此次流行中，有病历记载并经临床诊断为恙虫病的患者有138例，经临床观察、流行病学调查、特异的血清学反应等综合分析，确诊为恙虫病，报告如下：

一、临床表现：所有患者均持续高烧（39~41℃）4~7天，烧后3~5天出现皮疹（占患病者总数的87%）充血压之褪色。多数患者腋下、腹股沟、躯干及会阴处有焦痂；全身浅表淋巴结肿大；多数患者头痛、头晕、全身酸痛；部分患者腰腿痛、乏力、恶心呕吐、食欲不振、眼结膜充血、颜面潮红和嗜睡等，特别是焦痂，符合恙虫病临床表现特征。

二、血清学检测：24例患者血清外斐氏反应19例（79.17%）与oxk呈阳性反应（≥1:320），而与ox2和ox19均呈阴性反应，其中≥1:640 7例，1:320 12例。

采集10例病后7~21天患者的单份血清，利用斑点法酶免疫测定和间接免疫荧光抗体技术〔3〕，选用四个群（斑疹伤寒、斑点热恙虫病及Q热）中9个血清型的立克次体所感染的鸡胚卵黄囊膜匀浆抗原，检测患者血清IgG及IgM抗体，所查10例中9例（90%）IgG及IgM抗体阳性。酶标染色所测抗体滴度很高，IgG及IgM的最低抗体滴度为1:2560，最高滴度IgG为1:5120，IgM为1:20480远远高于认可阳性阈值（1:80）。具特异性诊断价值，尤其高滴度的IgM抗体水平足以证实属近期感染。少数患者血清与

斑疹伤寒或Q热抗原有低滴度的反应（分别为≤1:80和1:160）。

三、选择病程为6~11天具典型临床症状的6例病人静脉血，于床边腹腔接种小白鼠15只（0.5ml/只），接种后第6天，小白鼠即立毛、弓背、厌食并腹部胀大。15只小白鼠全部病死，早者于接种后第6天死亡，晚者一个月，平均死亡天数为接种后23.8天。解剖10只病死小白鼠，其中9只可见不同程度的病理改变：皮下充血、水肿、腹水、淋巴结及肝脾肿大。取其中6名患者标本所感染的8只小白鼠脏器涂片，经Giemsa染色后镜检，其中5只小白鼠（系5名患者血感染）脏器涂片中查见立克次体，多见于腹膜涂片，其余3只见可疑立克次体颗粒。此与血清学反应结果基本一致。

四、流行病学调查结果也支持临床和实验室诊断结果。蒙阴县所调查的11个乡镇中有该病流行，波及71个村，发病率为206.2/10万，其中蒙阴镇发病率最高（64例），占发病总数的46.4%，一般每村1~3例患者，多者8例。流行呈散在或点状分布。所有患者均家住农村，务农者占85.51%，男性（105人）多于女性（33人），多见于16~55岁者（87.61%）。9月下旬发现首例病人后，10月上旬急剧上升，10月中旬达高峰，10月下旬始降，于12月1日最后1例为止。分布为：9月3例、10月117例、11月17例、12月1例，10月份发病数占发病总数的84.6%。季节性明显，与日本的秋冬季型很相似。

综上所述，山东省蒙阴县秋冬流行的恙虫病发病急、流行快、涉及面广，这是少见的。首次发现长江以北有该病流行有其特殊意义。这提示我们应该注意恙虫病及其它立克次体病疫源地在我国分布情况的研究。