

硒酵母和亚硒酸钠对大鼠诱发性肺癌抑制作用的初步观察

湖北医学院病理解剖学教研室

田鸿生 熊永炎 高文琴 刘铭球 左汝铎

流行病学资料早已提示硒与癌的发病率呈负相关⁽¹⁾。近年来的许多实验研究也证明硒对化学致癌质诱发性皮肤癌⁽²⁾、肝癌^(3,4)、结肠癌^(5,6)、乳腺癌^(7,8)以及病毒诱发性小鼠乳腺癌^(9,10)具有抑制作用。但Thompson等的实验研究却指出,硒不能降低1—甲基—1—亚硝基脲(1—methyl—1—nitrosourea)诱发性气管肿瘤的发生率⁽¹¹⁾。

鉴于国内外文献中尚未见到有关硒对肺癌抑制作用的研究报告,而肺癌又是恶性肿瘤中增长最快的。为此,我们利用自己建立的大鼠肺鳞癌模型,进行了本课题的初步实验。实验结果表明,硒酵母和亚硒酸钠对甲基胆蒎(MCA)诱发性大鼠支气管鳞状细胞癌均具有抑制作用。现报告如下。

材料与方法

1. 硒酵母及亚硒酸钠:由华中工学院化学系提供。用纸上层析等方法证明硒酵母中硒以硒代蛋氨酸形式存在。用荧光分光光度计测定其含硒量为200~300微克/克,并证明本硒酵母与美国硒酵母的物理和化学性质基本相同⁽¹²⁾。

2. 诱癌药物:按1毫升碘油内含MCA(3—甲基胆蒎)80毫克的浓度配制备用。

3. 操作方法:采用我们建立大鼠肺癌模型的方法⁽¹³⁾作肺叶支气管内定位灌注MCA碘油诱癌。

4. 实验动物:采用中国科学院上海细胞生物研究所提供的近交系Wistar大鼠82只(诱癌前因麻醉致死的4只动物未计在内),年龄3~4个月,体重180~220克,雌雄兼有。动物分为三组:

I组(硒酵母组):动物26只。喂以添加硒酵母的饲料(每克基础饲料中含有机硒

2微克),任意饮水。

II组(亚硒酸钠组):动物28只。喂以基础饲料,任意饮用添加亚硒酸钠(每毫升饮水中含硒1.5微克)的水。

III组(对照组):动物28只。喂以基础饲料,任意饮水。

实验前对三组动物进行取血,检查正常血硒水平。I、II两组动物分别喂以添加硒酵母的饲料和饮用含亚硒酸钠的水后三周,再次取血检查血硒水平升高的程度。确认该两实验组动物血硒水平升高后,三组动物同时作肺叶支气管内定位灌注MCA碘油溶液。每只动物只灌注一次,剂量为0.1毫升(内含MCA 8毫克)。灌注后立即拍摄X线胸片,以检查MCA碘油的准确部位。在诱癌过程中定期拍片观察MCA碘油的吸收情况和肺脏诱发癌的发生发展情况。

根据X线拍片观察,灌注MCA碘油后的第39天,将全部动物处死,常规解剖,进行肉眼及显微镜观察。

结 果

根据肉眼及显微镜下的观察结果,证明本实验所诱发的大鼠肺癌均为支气管鳞状细胞癌,未见其它类型的良、恶性肿瘤。实验结果还证明硒可以降低MCA诱发性大鼠支气管鳞状细胞癌的诱发率,促进癌周淋巴细胞的浸润,对支气管上皮细胞增生具有明显的抑制作用,但对支气管上皮的鳞状化生则硒酵母组与亚硒酸钠组的抑制作用不同。现将实验结果按组别比较如下:

1. 诱癌率的比较: I组26只动物中有20只发生了支气管鳞状细胞癌,6只未见癌,诱癌率为76%; II组28只动物中,23只发生了支气管鳞状细胞癌,5只未见癌,诱癌率为82%; III组28只动物,全部发生了支气管鳞状细胞癌,诱癌率为100%。

上述结果经直接计算概率法统计处理, I组和Ⅱ组相比, $P < 0.01$ ($P = 0.0088$), 证明两组的差异具有高度显著性。Ⅱ组和Ⅲ组相比, $P < 0.05$ ($P = 0.025$), 表明两组的差异具有显著性。详见表1。

2. 癌周淋巴细胞浸润的比较: 我们发现两个实验组和对照组的癌周淋巴细胞的浸润程度显著不同(图1, 2)。带癌动物中, 癌周淋巴细胞浸润明显(淋巴细胞密集、浸润带宽广、包绕于癌巢周围)者: I组为18/20, Ⅱ组为10/23, Ⅲ组为13/28; 癌周淋巴细胞稀少或缺乏(淋巴细胞散在、稀疏分布或缺如)者: I组为2/20, Ⅱ组为13/23, Ⅲ组为15/28。I组和Ⅲ组相比, $P < 0.01$, 说明两组癌周淋巴细胞浸润的差异具有高度显著性。但Ⅱ组和Ⅲ组相比, $P > 0.05$, 则说明两组癌周淋巴细胞浸润的差异无显著性。详见表2。

表1 硒对大鼠诱发肺癌的抑制作用的比较

组别	鼠数	带癌鼠数	无癌鼠数	P值
I组(硒酵母组)	26	20	6	<0.01
Ⅱ组(对照组)	28	28	0	
I组(亚硒酸钠组)	28	23	5	<0.05
Ⅲ组(对照组)	28	28	0	

表2 各组大鼠肺癌癌周淋巴细胞浸润的比较

组别	带癌鼠数	癌周淋巴细胞浸润		P值
		明显	稀少或缺如	
I组(硒酵母组)	20	18	2	<0.01
Ⅱ组(对照组)	28	13	15	
I组(亚硒酸钠组)	23	10	13	>0.05
Ⅲ组(对照组)	28	13	15	

3. 支气管上皮细胞增生的比较: 根据各组带癌动物的非癌区支气管和无癌动物支气管上皮增生程度的不同, 区分为轻度增生(粘液细胞增多, 上皮呈灶性复层化)和明显增生(粘液细胞明显增多, 上皮广泛复层化)。各组比较详见表3。

表3 各组大鼠支气管上皮细胞增生的比较

组别	鼠数	轻度增生	明显增生	P值
I组(硒酵母组)	26	13	13	<0.05
Ⅱ组(对照组)	28	6	22	
I组(亚硒酸钠组)	28	20	8	<0.05
(对照组)	28	6	22	

上述结果表明, I组和Ⅲ组相比, 以及Ⅱ组和Ⅲ组相比, 上皮细胞增生的差别均具有显著性($P < 0.05$) (图3)。

4. 支气管上皮鳞状化生的比较: 根据各组带癌动物肺脏非癌区和无癌动物的支气管上皮发生鳞状化生的不同程度, 区分为轻度鳞状化生(支气管上皮部分复层化, 且少数表层细胞变为扁平细胞)和明显鳞状化生(支气管大部分上皮复层化且多数表层细胞变为扁平细胞, 甚至出现角化)。各组观察结果见表4。

表4 各组大鼠支气管上皮鳞状化生的比较

组别	鼠数	轻度鳞状化生	明显鳞状化生	P值
I组(硒酵母组)	26	18	8	<0.01
Ⅱ组(对照组)	28	9	19	
I组(亚硒酸钠组)	28	12	16	>0.05
Ⅲ组(对照组)	28	9	19	

从上表可以看出, I组和Ⅲ组相比, $P < 0.01$, 说明两组的支气管上皮鳞状化生的差别具有高度显著性(图4)。但Ⅱ组和Ⅲ组相比, $P > 0.05$, 说明两组支气管上皮鳞状化生的差别无显著性。

讨 论

早在1915年, Walker和Klein⁽¹⁴⁾就提出过硒的抗肿瘤作用。其后一些研究报告也提出过相同的观点。然而, 上述观点和有意义的观察却一直未能引起人们的重视。因为长期以来人们只注意了硒的有毒的一面, 而忽视了硒的有益的一面。

根据我们的实验结果以及统计学处理的数据看来, 初步说明一定剂量的硒酵母或亚硒酸钠可以降低MCA诱发大鼠支气管鳞状细胞癌的发生率, 对诱癌过程中支气管上皮的增生也具有较显著的抑制作用。在我们的实验中, 考虑到无机硒毒性大(预备实验证实了这一点), 所用无机硒的剂量没能达到有机硒的使用剂量。但实验结果显示, 硒酵母在对诱发性肺癌的抑制、促进癌周淋巴细胞浸润以及对支气管上皮鳞状化生的抑制等方面, 均较亚硒酸钠明显。提示硒酵母的抑癌作用可能较亚硒酸钠显著。但最后的结论尚待进一步研究。

关于硒的抑癌机理。多数学者认为与保护细胞不被氧化损害的谷胱甘肽过氧化酶有关。谷胱甘肽过氧化酶含有硒原子, 所以硒

鼻咽癌形态发生学的研究

中山医学院肿瘤研究所病理免疫室

张汝逢 宗永生 陈灼怀

鼻咽粘膜上皮细胞如何癌变, 异型增生及鳞状化生与癌变的关系如何, 目前仍不清楚。本文从形态发生的角度探讨其相互关系。

材料和方法

鼻咽活检1049例, 各例均带有粘膜上皮, 无上皮者不包括在内, 按活检有无癌组织分成癌组(783例)和非癌组(266例)。切片作常规染色, 观察粘膜上皮的类型、增生、化生及早期癌变的情况。

结 果

一、鼻咽癌组与非癌组的粘膜上皮变化: 粘膜上皮包括表面和陷窝上皮。(表1)

1. 鼻咽癌组上皮类型: (1) 正常或单纯性增生和化生的上皮, 共570例, 占72.80%。其中柱状上皮258例, 柱状上是该酶的必需成份。因此有人将谷胱甘肽过氧化物酶称为硒酶(Selenoenzyme)。

此外, Spaltholz等⁽¹⁵⁾(1975)的报告认为硒可以激发免疫反应, 从而具有防癌的作用。我们的实验结果, 发现硒酵母组的癌周淋巴细胞明显浸润, 与对照组相比, 两组的差异具有高度显著性($P < 0.01$)。因此, 我们支持上述作者的观点。

大量研究表明, 生物结合形式的硒的效用较亚硒酸钠之类无机硒化合物的效用大, 以有机硒形式存在于酵母中的硒容易被人体吸收且毒性低。因此, 研究硒酵母在肺癌防治中的作用是有一定前途的。目前我们正在继续这方面的研究工作, 特别是研究硒酵母的抑癌机理, 提高其抑癌率, 达到防治肺癌的目的, 是具有重要的理论意义和实用价值的。

小 结

本文报告了硒酵母和亚硒酸钠对MCA诱发性大鼠支气管鳞状细胞癌的抑制作用。实验结果初步表明, 硒酵母和亚硒酸钠能降低MCA诱发性大鼠支气管鳞状细胞癌的发生率, 对支气管上皮的增生均具

皮鳞状化生126例, 鳞状上皮186例; (2) 异型增生及化生的上皮, 共213例, 占27.10%, 其中柱状上皮异型增生97例, 异型增生可累及上皮全层、使上皮弥漫性增厚或向表面呈疣状突起或向粘膜下生长形成“上皮突”, 有时上皮向下反褶凹陷。有些病例、异型增生主要是基底层细胞向下伸展形成“上皮突”。柱状上皮异型鳞状化生是指柱状细胞异型增生的同时部分细胞出现鳞化现象共69例。鳞状上皮异型增生47例; (3) 癌变的上皮, 98例在粘膜上皮内有早期的癌变灶。其中发生于柱状上皮者56例, 占57.14%, 鳞状上皮者24占24.9%, 柱状上皮鳞状化生者18例, 占18.37%。

2. 非癌组的上皮类型: 属于正常或单纯性增生及化生的上皮占75.18%, 异型增生及化生的上皮占24.81%, 与癌组比较有较明显的抑制作用。实验结果还提示, 硒酵母的抑癌作用可能优于亚硒酸钠, 但最后结论还有待进一步研究、证实。作者认为深入研究硒酵母的抑癌机理, 提高其抑癌率, 在肺癌的防治工作中不仅具有重要的理论意义, 而且具有实用价值。(本文图见封三)

参考文献

1. Jansson B, et al: Cancer, 36:2373, 1975.
2. Shamberger RJ: J Natl Cancer Inst, 44:931, 1970.
3. Griffin AC, et al: Cancer Lett, 3:177, 1977.
4. Clayton CC, et al: Cancer Res, 9:575, 1949.
5. Griffin AC: Adv Cancer Res, 29: 419, 1979.
6. Jacobs MM, et al: Cancer Lett, 2:133, 1977.
7. Ip C: Cancer Res, 41: 2683, 1981.
8. Thompson HJ, et al: J Natl Cancer Inst, 65:1299, 1980.
9. Medina D, et al: Cancer Lett, 8:241, 1980.
10. Schrauzer GN, et al: Ann Clin Lab Sci, 4: 441, 1974.
11. Thompson HJ, et al: Cancer Lett, 7:215, 1979.
12. 徐辉碧等: 华中工学院学报, 12:81, 1984.
13. 田鸿生等: 肿瘤防治研究, 9:2, 1982.
14. Walker CH, et al: Amer Med 628, 1915.
15. Spaltholz JE, et al: Proc Soc Exp Biol Med, 148: 37, 1975.

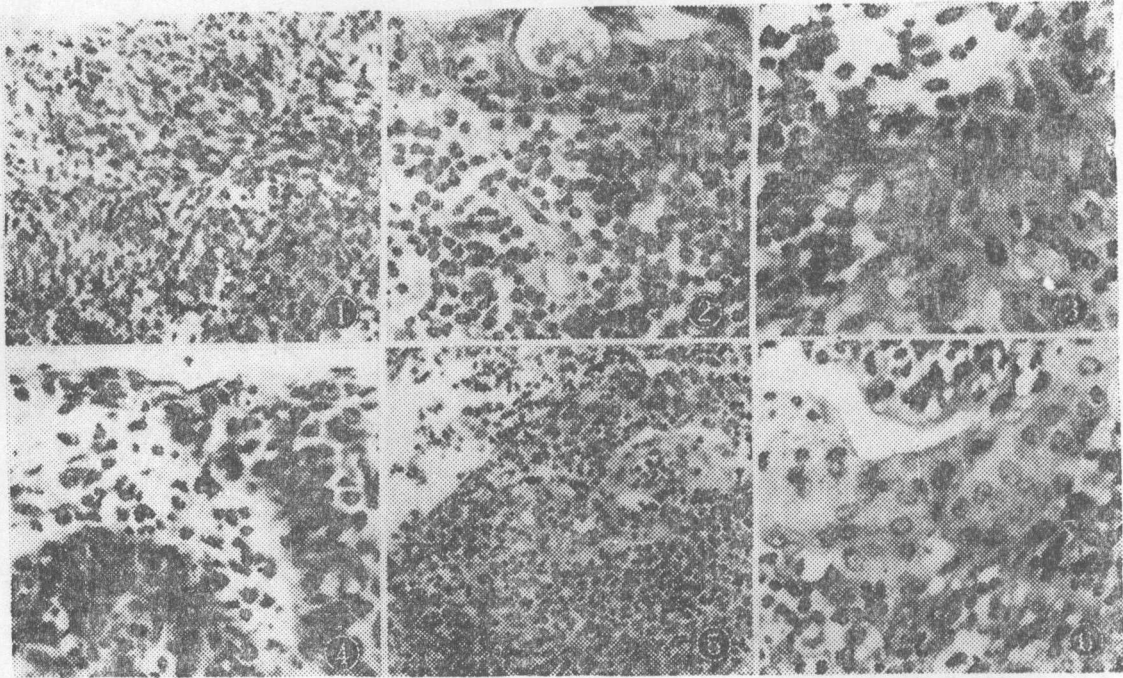
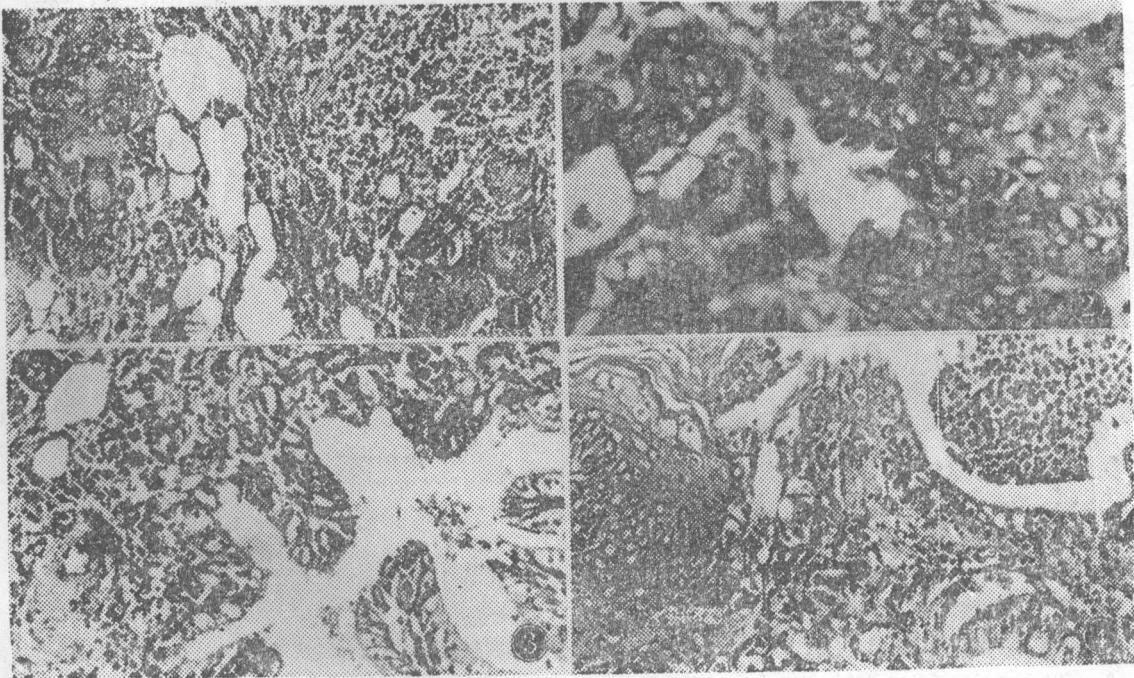


图1. 上皮异型增生形成上皮内癌 活检83806 200×
图2. 柱状上皮鳞状化生, 基底细胞呈‘钉突状’生长, 活检75456 ×400
图3. 基底细胞异型增生, 癌变, 形成微小浸润癌 活检75524 400×
图4. 上皮鳞状化生, 癌变 活检75471 400×
图5. 上皮曲褶处细胞异型增生, 癌变 活检84007 200×
图6. 陷窝一侧上皮鳞状化生, 基底异型细胞增生、癌变 活检88461 400×

硒酵母和亚硒酸钠对大鼠诱发性肺癌抑制作用的初步观察



(见正文124页)

图1: 硒酵母组。癌巢周围淋巴细胞明显浸润。肿瘤为高分化鳞状细胞癌。 HE ×150
图2: 对照组。癌周淋巴细胞稀少。 HE ×250
图3: 硒酵母组。支气管上皮呈轻度增生。左上为高分化鳞癌组织。 HE ×120
图4: 对照组。支气管上皮呈明显鳞状化生。 HE ×200