- 10 陈浩特, 故泾敏, 岳崇太, 等. 急性杀虫脒中毒对心血管的影响. 临床心血管病杂志, 1991, 7: 173
- 11 周宗梅. 急性杀虫脒中毒的心脏损害——附33例分析. 陕西医学杂志, 1990, 19: 47
- 12 匡兴亚, 薛寿征, 张红, 等. 单甲脒包装工人心血管效应的观察. 劳动医学, 1996, 13 (2): 80
- 13 吴德生, Costa LG, Murphy SD. 杀虫脒和双甲脒对大鼠前脑 α_2 肾上腺素受体结合抑制效应的研究. 华西医科大学学报, 1990, 21: 17
- 14 Costa LG, Murphy S D. Interaction of the pesticide chlordimeform with adrenergic receptors in mouse brain an in vitro study. Arch Toxicol, 1987, 59: 323
- 15 Costa L G, Murphy S D. Alpha-adrenoreceptor as a target for formemidine pesticide in vitro and in vivo studies in mice. Toxicol Appl Pharmacol, 1988, 93: 219
- 16 Ali Em ran. Blockade of adrenal catecholamine release of chlordimeform and its metabolites. Bull Environ Contam Toxicol, 1988, 23: 197
- 17 Stoker T E. Influence of chlordimeform on alpha-adrenergic receptor associated mechanisms of hormonal regulation in the rat Pituitary and adrenocortical secretion. Toxicology, 1991, 69: 257
- 18 Hsu W H. Effect of amitiz on heart rate and aortic blood pressure in conscious dogs. Influence of atropine, prazosin, tolazoline and yohimbine. Toxicol Appl Pharmacol, 1986, 84: 418
- 19 王贤才, 主编. 临床药物大典. 青岛: 青岛出版社, 1994, 12, P455
- 20 王淑洁, 等. 单甲脒毒性和早期诊断指标的探讨. 卫生研究, 1992, 21: 6
- 21 匡兴亚, 等. 儿茶酚胺类药物对单甲脒中毒豚鼠的实验治疗研究 (待发表).

(收稿: 1997-01-15 修回: 1997-04-27)

微量元素硒的职业保健意义

吴少平 (综述) 熊世洲 (审校)

硒是人和动物的必需微量元素之一, 具有广泛的生物学作用, 近年来备受关注. 本文就硒拮抗职业毒物的作用加以综述, 探讨硒在职业保健中的意义.

1 硒与职业肿瘤

近2年来, 硒的抗癌作用引起了广泛重视, 硒对某些职业肿瘤有明显的防治作用.

硒能降低致癌物的诱癌性. Combs等发现硒可通过大鼠肝线粒体, 减少苯并芘、7, 12-二甲基苯并蒽等致癌物引起的癌突变物生长^[1], 增强环氧化物水解酶、葡萄糖醛基转移酶和谷胱甘肽过氧化物转移酶将环氧化物致癌中间代谢产物灭活为非致癌物质的活性和功能. 1978年, Marshall等发现硒可使苯并芘的代谢产物减少, 并使乙酰基芘 (AAF) 活性代谢产物 N-OH-AAF和 OH-AAF减少.

硒对机体遗传物质有保护作用. 硒对苯并芘和煤焦沥青致人胚肺细胞癌前变化有保护作用, 表现为形态学转化程度减轻, 染色体损伤减轻. Francis等研究

多种元素抑制 N-甲基 N'-亚硝基胍所诱导的 TA₁₀₀ 株突变活性中发现, 硒有最强的抑突变活性^[2]. 亚硒酸钠能延缓和抑制三甲基胆蒽诱发小鼠肉瘤, 抑制青石棉诱发大鼠间皮瘤的作用, 表现为补硒后间皮瘤发生率降低, 发生时间推迟, 患瘤鼠平均存活时间延长, 生存率提高. 硒可拮抗汞、镉等重金属离子引起的 DNA 损伤, 调节细胞有丝分裂速度, 促进细胞内 DNA 的修复过程. 短期人淋巴细胞培养发现, 亚硒酸钠能拮抗砷、铅、二氧化硫引起的染色体畸变和姐妹染色体互换作用, 表明适量的硒可减少这些毒物对基因的损害^[3].

流行病学调查发现, 硒与肺癌发病有关. 测定死亡炼钢工人肺组织硒含量发现, 死于肺癌者含硒量为 71 μ g/kg 湿重, 死于其他原因者为 158 μ g/kg 湿重^[4]. Sweden 同样观察到冶炼工人患肺癌死亡的肺组织中具有低硒高镉的特点.

2 硒与金属毒物

生物体内, 硒极可能以硒醇、硒醚或氢硒基团等形式存在, 在生理 pH 条件下, 巯基基团主要以质子化的形式存在, 而氢硒基团主要以阴离子形式存在, 后者不仅是非常好的亲核物质, 而且是非常好的离子基团, 它能与重金属铅、镉、汞紧密结合, 形成硒-金属复合物.

作者单位: 43003(武汉) 同济医科大学劳动卫生与职业病教研室 (吴少平*, 熊世洲)

* 现在北京市卫生防疫站 (100013)

2.1 硒与铅

大量研究表明,铅暴露工人血硒水平降低,并且血铅水平与血硒水平呈明显负相关。铅可影响人体硒水平,反之,硒能促进尿铅排泄,减轻铅的毒害。铅抑制血氨基酮戊酸脱氢酶(ALAD),导致血铅升高,引起贫血。铅加硒同时给药组与单纯铅组比较,则没有这些症状。有人认为,低膳食水平的硒可明显拮抗铅毒性,较高剂量硒则增加铅毒性^[5]。然而,Rastogi等研究发现,较高剂量硒可部分保护维生素E缺乏合并铅中毒的大鼠。Flora进一步证实,硒可拮抗铅中毒,表现为硒治疗组大鼠抑制铅诱导的贫血、蛋白尿、尿ALA排泄增加、血ALAD活力下降,及血、肝、肾铅的吸收^[6]。本文作者通过硒茶对铅中毒大鼠实验及铅作业工人饮硒茶前后对比试验表明,硒茶可以拮抗铅所致机体脂质过氧化作用及免疫抑制作用,促进尿铅排泄。体外细胞培养发现,硒茶能拮抗铅所致遗传毒性和免疫毒性。硒对铅所致神经系统损害也有保护作用。铅能抑制大脑、小脑琥珀酸脱氢酶、乙酰胆碱酯酶、ATP酶的活性,大鼠口服铅同时服硒则能拮抗铅的这些毒作用^[7]。硒抗铅的可能机制是,硒与铅竞争结合位点,或形成可逆性复合物,如硒-铅复合物,减少了铅离子在血中的浓度。

2.2 硒与汞

接汞蒸气工人尿硒水平与血汞水平呈负相关,与正常对照相比,接汞工人尿硒排出减少。Ellingsen研究发现,工人接触低浓度汞蒸气后,尿硒排出减少,尿汞分泌增加,提示低剂量汞暴露也可减少尿中硒浓度^[8]。动物实验表明,硒可拮抗汞对子代的毒作用。怀孕大鼠饲料中含硒0.1ppm可拮抗氯化甲汞对胎鼠的毒作用,当母体摄硒量降低时,胎鼠肝中硒的生物活性明显降低。怀孕大鼠吸入汞蒸气前注入亚硒酸钠,可使汞在母体中保留时间延长,但能降低胎鼠体内汞浓度^[9]。体外实验表明,低浓度硒化物(亚硒酸、硒胱氨酸、硒蛋氨酸)能拮抗汞对羊精子活动度及氧耗的抑制作用。有关硒抗汞的机制,Lourdes总结有5点:硒引起汞在体内重新分布;硒与汞竞争结合位点;两者形成硒-汞复合物;使有毒形式的汞转换成其他形式以及硒防止汞所致氧化损害^[10],但硒预防汞中毒的机制还不完全清楚。

2.3 硒与镉

长期接触镉导致镉进行性蓄积。硒可增加镉排泄,降低其吸收利用,拮抗镉对过氧化物酶活性及脂质过氧化产物的影响。Omaye等发现,皮下注射亚硒酸钠

可防止镉所致谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性下降^[11]。皮下给镉引起大鼠睾丸出血,睾丸组织脂质过氧化物含量显著增加;给镉同时补硒则出血减轻,脂质过氧化物含量明显降低^[12]。姜惠敏也证实口服硒后可提高镉中毒大鼠肝肾中抗氧化酶的活性^[13]。硒在多方面可拮抗镉毒性。韩国安研究发现,4ppm硒水对镉致胚胎毒性有明显抑制效果,并对镉致母鼠生长发育迟缓有明显拮抗作用,而高剂量硒则无此作用^[14]。Parizek等研究表明,给硒可降低致死剂量镉对大鼠的死亡率^[15]。

2.4 硒与镍、锰、钴

镍作业工人血清硒含量下降,补硒一年后,硒水平升高,脂质过氧化物含量下降,细胞免疫功能增高,表明补硒能有效地拮抗镍的毒害作用。朱茂祥等通过对96名工人的研究证实,补硒对镍致脂质过氧化损害有较好的拮抗或防护效果^[16]。

动物注射大剂量锰后,血清和心肌硒含量明显降低,硒与锰呈负相关,硒可降低锰在体内的吸收利用,并能影响锰的毒性。大鼠给锰同时补硒,尿锰排泄增加^[17],锰毒性降低,而硒缺乏则导致锰毒性增加。

Van Vlee等研究表明,注射硒和维生素E对钴所致仔猪心肌损害有保护作用^[18]。硒对大鼠钴心肌病有明显保护作用。崔建奇认为,硒的保护作用可能与其抗脂质过氧化作用无关,而是防止钴对细胞琥珀酸脱氢酶的抑制和脂代谢障碍的发生,从而保证细胞能量代谢正常运行,使心肌免遭损害^[19]。

3 硒与非金属毒物

3.1 硒与氟

过量的氟在体内蓄积可造成牙齿、骨骼等组织器官的损害。硒能促进实验性氟中毒大鼠尿氟的排泄,升高血钙,使氟中毒山羊GSH-Px活性、淋巴细胞转化率增高。熊咏民等发现,硒具有抗氟效果好,且能改善机体的生化代谢作用^[20]。氟对人脑细胞具有毒性,主要表现为线粒体等细胞膜性结构损伤,加硒后细胞病变减轻,范围减小。将亚硒酸钠用于低硒高氟地区氟骨症、氟斑牙患者,发现患者血、尿、发硒升高,尿氟排泄增加,血氟下降。GSH-Px、超氧化物歧化酶(SOD)活性增高,脂质过氧化物含量降低^[21]。故认为补硒可提高氟中毒患者机体抗氧化能力,减轻脂质过氧化物对机体的损害,拮抗体内高氟。

3.2 硒与二硫化碳(CS₂)、四氯化碳(CCl₄)

1991年,Kok发现,动脉粥样硬化病人血浆低硒^[22],硒具有明显加速动脉粥样硬化消退的作用。大

鼠给 CS_2 同时饮含硒 0.34 mol/L 茶水,能明显抑制 CS_2 对脂质过氧化及血脂的影响,表现为 GSH-Px 活性增加,脂质过氧化物含量下降,血清甘油三酯、总胆固醇及低密度脂蛋白含量显著降低,高密度脂蛋白则回升至对照水平^[23]。

给大鼠注射 CCl_4 花生油导致慢性肝损伤,补硒后丙氨酸转氨酶含量降低,血清白蛋白回升。肝组织病理改变减轻,肝组织含硒量及 GSH-Px 活性增高,超微结构显示补硒后有明显改善,表明硒具有保肝和促进肝再生作用^[24]。

3.3 硒与辐射

电离辐射可引起机体脂质过氧化反应速度增加,适量补硒可以提高 GSH-Px 活力,对辐射损伤有一定防护作用和恢复能力,降低电离辐射引起的小鼠畸形^[25]。硒不但可防护电离辐射,而且与放射辐射有较密切的联系。 γ 射线照射小鼠 24 小时后,血硒降低,1 周后仍很低。有人将亚硒酸钠加入鼻咽低分化鳞癌细胞株 CNE-2 中,接受 γ 射线照射后再培养,结果加硒放射组与单纯放射组比较,克隆抑制率降低,提示硒对体外培养细胞有辐射防护作用。硒蛋白对人细胞照射溶血有极好的预防效果,同时采用电子自旋共振法发现它对羟自由基有明显的清除作用,具有剂量-效应关系。

4 补硒注意事项及形式

由于硒毒作用带窄,补硒时要注意以下几点: (1) 硒的生理需要量与中毒量很接近。根据 1982-1990 年杨光圻研究结果,硒的生理需要量与界限中毒量分别为 $40 \mu\text{g/d}$, $800 \mu\text{g/d}$, 因此补硒要严格控制,过少达不到预期效果,过多不但起不到保健作用,而且可引起毒害,高硒还有致突变作用。(2) 不同化学形式硒有不同代谢途径、毒性、生物利用率,故补硒最好选择生物效用高、毒性低的硒化合物(如硒酵母,其毒性仅相当于亚硒酸盐的 $1/3$ ^[26])。(3) 硒毒性除与硒的化学形式、进入途径等有关外,还与受试者的个体素质及食物、环境中与硒具有协同、拮抗作用的其他物质影响等因素有关。因此,应根据个体的实际情况适量调整补硒量,最好在补硒前后对血硒监测。(4) 我国有些高硒地区(如湖北恩施),居民血硒水平较高不宜补硒。(5) 加强硒知识宣传,统一管理,避免盲目强化硒,引起补硒过量。

目前市场上硒制品主要有两类:无机硒类,以补充亚硒酸钠为主,如硒盐、附硒茶,此种硒经济,成本低,易保存;另一类是有机硒,如各种硒酵母、硒蛋白、高硒植物。后一类毒性较低,补充后有富裕硒,能增加人体硒水平,但价格较贵,难于大范围推广。

总之,硒可拮抗某些职业肿瘤、金属毒物及其他一些有害毒物,随着人们对硒的进一步开发利用,经济、生物利用率高且毒性小的硒产品会逐渐增多,硒在职业保健中将有广阔的应用前景。

5 参考文献

- Combs GF, et al. Nutr Rev, 1985, 43: 325
- Francis AR, et al. Toxicol Lett, 1988, 42 (2): 193
- Beckman L, et al. Hum-Hered, 1986, (6): 397
- Gerhardsson L, et al. Br J Int Med, 1985, 42: 617
- Cerklewski FL, et al. J Nutri, 1976, 106: 778
- Flora STS, et al. Acta Pharmacol et Toxicol, 1983, 53: 28
- Nehru-B, et al. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 1994, 13 (4): 265
- Ellingsen DG, et al. J Appl Toxicol, 1995, 15 (1): 33
- Danielson BR, et al. Pharmacol Toxicol, 1990, 67 (3): 222
- Lourdes A, et al. Ectotoxicol Environ Safety, 1991, 21: 348
- Omaye ST, et al. Res Commi Pathol Pharma, 1975, 12 (4): 695
- Sugawara N, et al. J Appl Biochem, 1984, (6): 199
- 姜惠敏,等. 山东医科大学学报, 1994, 32 (2): 127
- 韩国安,等. 山东医科大学学报, 1994, 32 (1): 5
- Parizek J, et al. J Reprod Ferti, 1968, 128: 591
- 朱茂祥,等. 职业医学, 1995, 22 (1): 10
- Bogden JD, et al. J Nutri 1986, 116: 2432
- Van Vleet JF, et al. Am J Vet Res, 1977; 38: 991
- 崔建奇,等. 中国药理学通报, 1992, 8 (2): 135
- 熊咏民,等. 中国地方病防治杂志, 1992, 7 (3): 164
- 边建朝,等. 营养学报, 1994, 16 (1): 56
- Kok FJ, et al. Atherosclerosis, 1991, 86: 85
- 吴少平,等. 中国公共卫生, 1997, 13 (2): 106
- 张复春,等. 西安医科大学学报, 1994, 15 (3): 257
- Cekan E, et al. Acta Radiol Oncol, 1985, (5): 459
- 原瑜. 国外医学医学地理分册, 1991, 12 (4): 148

(收稿: 1997-03-21 修回: 1997-08-11)