

文章编号: 1007-7847(1999)04-0292-07

# 硒对后肠微生物酵解作用和结肠癌的影响<sup>\*</sup>

邢廷铤

(中国科学院 长沙农业现代化研究所, 中国湖南 长沙 410125)

**摘要:** 给供试动物日粮添补较大剂量的硒(Se), 既能影响机体内(如血浆)Se的含量, 也能影响结肠微生物群落的酵解活性。由于日粮中Se的含量变化, 需Se的结肠微生物对低Se或高Se的反应特性不同。随着添补量的增加, 产生酸的能力也明显增加, 这说明日粮中的Se能影响后肠某些元素的释放、结肠微生物群落的组成及其酵解作用, 使之有利于动物的结肠健康。所以, Se对结肠肿瘤有一定的防治作用。

**关键词:** 硒; 后肠微生物; 结肠癌

**中图分类号:** Q938.15; R735.35 **文献标识码:** A

## Effects of Selenium on the Fermentation of Microflora and Colorectal Cancer

XING Ting-xian

(Changsha Institute of Agricultural Modernization, Chinese Academy of Sciences,  
Changsha 410125, Hunan, China)

**Abstract:** While maximal Se was supplemented to the diet of experimental animal (Sprague Dawley), diet Se can affect both the Se status of host as well as affecting the fermentative activity of CMC (Colonic Microbial Community). The latter reflects a differential response of the Se-requiring members of the CMC to low/high Se exposure which, in this case, was effected by altering the Se content of the diet. The butyrate-producing capacity can be increased as the increase of Se-supplementation. This response may indicate that dietary Se, to the extent that it affects the hind gut delivery of the element, may play a role in affecting the composition/fermentative activity of the CMC in a way that may be beneficial to the health of the large bowel. It is possible that such an effect may be involved, at least in part, in the protective effects observed for Se-compounds against CRC (colorectal cancer).

**Key words:** Selenium; hind microflora; colorectal cancer

\* 本文系作者在美国康乃尔大学工作期间所写的综述报告。在美期间得到香港王宽诚教育基金会的资助, 谨此致谢。

收稿日期: 1999-02-07; 修回日期: 1999-09-05

基金项目: 香港王宽诚教育基金会资助项目

作者简介: 邢廷铤(1937-), 男, 湖北阳新人, 中国科学院长沙农业现代化研究所研究员, 中国科学院农业研究委员会委员, 湖南省微量元素与食物链研究会理事长, 从事动物营养学研究, 曾在澳大利亚墨尔本大学和美国康乃尔大学从事草食动物营养合作研究, 在国内外26种核心刊物发表论文70余篇, 出版专著两本。Tel: 0731-4615239, E-mail: office@ms.csiam.ac.cn, Fax: 0731-4612683.

结肠癌(Clorectal Cancer, CRC)是世界上第二大常见恶性肿瘤, 约占各种癌的 9%, 据统计, 美国每年结肠癌发病人数为 15.5 万人, 死亡为 6.1 万人. 虽然引起结肠癌发生的原因尚不十分清楚, 但是食物和遗传易感性是发生这种病的两个重要病因学因素. 在食物因素中, 主要与脂肪、总能摄入量、纤维素、维生素和矿物质元素有关, 其中又以硒(Se)和纤维素与 CRC 的关系最为密切. 流行病学研究表明, Se 有防治 CRC 的作用, 因为食品 Se 量缺乏与结肠息肉或组织癌变有关. 动物致癌试验也表明, 日粮中添补 Se 能防止体内组织发生癌变, 这种“补硒抑癌”作用与结肠中微生物群落(Colonial Microbial Community, CMC)对 Se 的特殊反应有关, 因为 Se 能影响微生物进行有利于结肠健康的酵解作用. 提出这一论点的依据是: 1) 肠道对 Se 的吸收和滞留差异很大, 其变化范围是 44% ~ 99%<sup>[1]</sup>. 因此添补 Se 或富含 Se 食物能提高后肠 Se 的含量; 2) 后肠中的细菌(包括厌氧性细菌)都需要一定的 Se<sup>[2, 3]</sup>; 3) CMC 的酵解作用, 能产生含有丁酸的短链脂肪酸(Short-Chain fatty acids, SCFAs) SCFAs 能影响机体细胞的增殖和分化<sup>[4~8]</sup>; 4) 不同人的结肠微生物群落——短链脂肪酸物质(CMC-SCFAs)有实质性的差异<sup>[9]</sup>. 动物模拟实验表明, 日粮添补 Se, 能影响 CMC 的酵解作用, 提高丁酸含量. 鉴于日粮纤维素有利于后肠微生物的酵解作用, 故推知 Se 对 CMC 的作用也因日粮纤维素水平的不同而有很大差异.

# 1 硒与结肠癌关系的研究进展

## 1.1 流行病学研究

许多研究表明, 结肠癌(CRC)患者与健康者比, 血浆中 Se 含量较低<sup>[10]</sup>. 病理组织切片证明, 如果患者血浆中的 Se 低于一般人平均值(123  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), 其结肠组织可查出一个或多个癌变(或息肉)的病灶<sup>[11]</sup>. Willett 等报道<sup>[12]</sup>, CRC 患者血浆 Se 的质量分数为 114  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 而正常人为 136  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 考虑到 Se 与 CRC 的特性有关, 这一测定值是很有意义的, 应引起注意.

## 1.2 硒的添补水平与结肠癌的关系

若干研究表明, 给动物日粮中添补大量的硒化物, 能抑制动物发生(包括由化学因素而诱发的)恶性肿瘤(见表 1).

表 1 硒添补量对抑制动物致癌的影响

致癌物/ 试验动物 T umorigenesis matter/ experimental animal	硒源/ 配给方式 Se source/ route	Se 作用有效量 Effective Se level	肿瘤发病率 Reduct ion in tumors %	参考文献 Reference
DMH <sup>1)</sup> / 家鼠	NaSeO <sub>3</sub> / 饮水	4	72	13
	NaSeO <sub>3</sub> / 饮水	4	43	
DM H/ 小白鼠	NaSeO <sub>3</sub> / 饮水	1	12	14
AOM <sup>2)</sup> / 家鼠	NaSeO <sub>3</sub> / 日粮饲喂	2.5	64	15
	BseCN <sup>5)</sup> / 日粮饲喂	10	38	16
	MBS <sup>6)</sup> / 日粮饲喂	19	48	17
MAMA <sup>3)</sup> / 家鼠	NaSeO <sub>3</sub> / 饮水	4	40	18
BOP <sup>4)</sup> / 家鼠	NaSeO <sub>3</sub> / 饮水	2	39	

1) DMH = dim ethylhydrazine (二 甲 基 胍); 2) AOM = azoxymethane (氧化偶氮甲烷); 3) MAMA = methylazoxymethanolactate (甲基氧化偶氮甲醇乙酸酯); 4) BOP= bis (2-oxopropyl) nitrosamine [双(2-氧代丙基)亚硝酸氮];  
5) BSeCN= benzylselenocyanate (苄基氰酸硒); 6) MBS= p-methoxybenzeneselenol (对甲氧基苯硒醇).

由表 1 可知: 1) 能抑制肿瘤发生的 Se 水平, 大大超过动物一般营养需要的 Se 水平, 通常超过  $1 \sim 4 \text{ mg/kg}$ , 最高达  $19 \text{ mg/kg}$ (小白鼠等试验动物的日粮为  $0.1 \text{ mg/kg}$ , 饮水为  $0.05 \text{ mg/kg}$ ; 2) 不同化学致癌物引起癌变的动物, 需添补的有效 Se 的水平不同. 如因 DMH 引起癌变的供试鼠, 需添补有效 Se 的水平为  $4 \text{ mg/kg}$ ; 而由 AOM 引起癌变的鼠, 则需添补  $10 \sim 19 \text{ mg/kg}$ ; 3) 同一致癌物(如 DMH)能引起不同动物癌变, 其“抑癌”的有效 Se 添补量不同(如家鼠和小白鼠分别为  $4 \text{ mg/kg}$  和  $1 \text{ mg/kg}$ ); 4) 添补有效 Se 后, 一般能降低癌变的发生率 40%, 最高达 70% 左右.

有人研究 Se 在正常营养水平下对动物代谢的影响, 一是测定 Se 在机体代谢中的作用<sup>[19]</sup>, 二是探索 Se 对抑制癌变的作用<sup>[20]</sup>. 但是, 仍然有许多问题是不清楚的. 例如, 较低量 Se 是如何引起癌变发生的, 而较高量 Se 又是何以抑制癌变发生的, 其机制都不十分清楚. 目前, 一般认为, 超营养(Se)需要量与低营养需要量比, 对动物代谢作用的影响是明显不同的. 因此, 微量元素硒在应用时有其一定的限制性作用.

### 1.3 硒对防治结肠癌作用的机理

一般认为, 结肠癌(CRC)是由多种遗传因子(包括已激活和未激活而处隐匿状态的因子)聚集作用(aggregate effects)的结果. 由环境因素(包括日粮)间接诱发的肿瘤, 在一定条件下甚至可以遗传给下一代<sup>[21]</sup>. Se 之所以有一定的防治结肠癌的作用, 可能与防止不利的环境因素对肌体的损害和修复癌变组织有关. 由于硒是过氧化物酶的主要成分, 故可能在过氧化物酶的抗氧化作用中起主导地位. 研究证明, 用 DMH(二甲基肼)饲喂家鼠, 能提高鼠体结肠中线粒体膜类脂质的过氧化作用<sup>[22]</sup>, 并在癌变组织中出现大量具有活性的氧化细菌<sup>[23]</sup>, 这说明抗氧化对防治结肠癌有一定的作用, Se 能降低结肠粘膜过氧化物的活性. 研究还表明, 给动物添补高剂量的硒能改变肌体肿瘤组织的代谢作用, 导致产生出大量的鸟氨酸二碳木糖酶(Drnrithine decarboxylase, DDC), 并促进谷胱甘肽过氧化酶(SeGSHpx)的活性, 加速 DNA 的修复作用, 使大量的 DNA 亚甲基化和提高结肠微生物的酵解作用, 从而有利于结肠的健康.

### 1.4 细菌对 Se 的需要

研究表明, 若干厌氧性细菌对 Se 有一定的需要量. 事实上, 许多种细菌含有几种与 Se 结合的酶(见表 2). Se 既能与某些细菌的 tRNAs 发生特异性组合, 也能与细菌蛋白发生特异性结合<sup>[36]</sup>, 这说明 Se 在某些厌氧细菌的代谢中发挥重要作用. 因此, 当日粮缺 Se 时, 则动物(或人)的后肠进行正常代谢的 Se 也不足. 在日粮中添补 Se, 由 CMC 的作用, 使 Se 选择性地形成 Se-tRNA 和 Se-蛋白质形态, 这种形态的 Se 可被后肠微生物所吸收利用, 从而有利于后肠的健康.

## 2 不同硒水平的日粮对结肠微生物群落特性的影响

Combs 等报道<sup>[37]</sup>, 用 Sprague-Dawley 鼠作为供试动物(共 20 只分为 4 组), 研究不同硒水平日粮( $0.05 \text{ mg/kg}$  和  $0.9 \text{ mg/kg}$ )对结肠微生物群落特性的影响, 并把各组鼠粪加到 3 种不同基质料(玉米粉、树脂和  $\text{H}_2$  与  $\text{CO}_2$ )中进行体外(*In vitro*)酵解试验, 同时测定各组的 SCFAs 的含量(见表 3 和表 4).

表 2 微生物中与硒结合的酶

Table 2 Recognized Se-dependent enzymes in microorganisms

与硒结合的酶	细菌种类	参考文献
Se-enzymes	Species	Reference
<i>Glycine reductase</i>	<i>Clostridium sticklandii</i>	
( 甘氨酸还原酶)	<i>Eubacterium acidaminophilum</i>	24
Formate dehydrogenases	<i>Escherichia coli</i>	
( 甲酸脱氢酶)	<i>Methanococcus vannielii</i>	25
	<i>Clostridium thermoaceticum</i>	26
	<i>Escherichia coli</i>	27
	<i>Mathanobacterium formicicum</i>	28
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	29
	<i>Salmonella typhimurium</i>	29
	<i>Serratia marcescens</i>	29
	<i>Proteus mirabilis</i>	29
Hydrogenases	<i>Methanococcus vannielii</i>	30
( 氢化酶)	<i>Methanococcus voltae</i>	31
	<i>M. thermoautotrophicum</i>	32
	<i>Desulfovibrio baculatus</i>	33
Oicotinic acid hydroxylase	<i>Clostridium spp.</i>	34
( 烟酸羟化酶)	<i>Clostridium barkeri</i>	35

表 3 不同 Se 水平日粮对试鼠的影响

Table 3 Effect of dietary Se level on responses of rats

指 标	试验时间 (周)	试鼠数量 (只)	日粮中 Se 实际含量 (mg/kg)		显著性差异
Index	Weeks	Rat (n)	(0.05)	(0.9)	Significance
			Dietary Se added		
增重 (g/ 只)	7	20	150± 13	155 ± 14	无显著性
耗料 (g/ 只)	7	20	719± 44	737 ± 43	无显著性
料重比	7	20	4. 80± 0. 27	4. 77± 0. 33	无显著性
耗 Se 量 (μg/ 只 · d <sup>-1</sup> )	7	20	0. 73± 0. 01	13. 54± 0. 78	P< 0. 01
SeGSHpx (mol/g · min <sup>-1</sup> )	7	20	10. 90± 1. 79	29. 82± 6. 04	P< 0. 01
血浆 Se 含量 (μg/L)	7	20	169± 30	460± 34	P< 0. 01
粪量	3	4	3. 12± 0. 58	2. 99± 1. 16	无显著性
( 干物质 g/ 只 · d <sup>-1</sup> )	5	4	3. 34± 1. 12	3. 21± 1. 23	无显著性
	7	4	2. 23± 1. 07	2. 41± 0. 84	无显著性
粪中 Se 含量	3	4	0. 22± 0. 03	2. 51± 0. 16	P< 0. 01
( 干物质 μg/g)	5	4	0. 17± 0. 03	2. 68± 0. 06	P< 0. 01
	7	4	0. 13± 0. 01	2. 54± 0. 21	P< 0. 01
粪中排出 Se 量	3	4	0. 70± 0. 10	7. 39± 2. 45	P< 0. 01
( μg/ 只 · d <sup>-1</sup> )	5	4	0. 55± 0. 11	8. 60± 3. 37	P< 0. 01
	7	4	0. 30± 0. 15	6. 07± 1. 95	P< 0. 01

表 4 日粮中硒对后肠微生物 SCFA 含量的影响

Table 4 Effects of dietary Se of rats on hindgut bacterial SCFA production

日粮中硒水平 Dietary Se mg/kg	酵解方式 Incubation	醋酸盐 Acetate V/mL	丙酸 Propionate V/mL	丁酸 Butyrate V/mL
0.05	不加基质料	267	179	78
	加淀粉	440	139	140
	加纯淀粉	173	- 40	62
0.90	不加基质料	213	137	67
	加淀粉	345	107	172
	加纯淀粉	132	- 31	105

由表 3 和 4 可知: 1) 两组供试鼠的增重、耗料和料重比虽有一定差异, 但无显著性差异 ( $P > 0.05$ ); 2) 两组间供试鼠血浆中 Se 含量和 SeGSHpx (Se-谷胱甘肽酶) 活性的差异十分显著 ( $P < 0.01$ ), 添补组比未添补组分别高出 173.6% 和 172.2%. 说明添补硒后, 不仅提高了血浆中 Se 的含量, 也大大提高了 Se-GSHpx 酶的活性; 3) 日粮中 Se 水平的增加导致后肠 Se 量明显增加, 由粪排出的 Se 也大为增加. 后肠 Se 的增加, 有利于后肠中需 Se 微生物的活动和对纤维素的酵解作用, 从而也有利于结肠的健康; 4) 粪酵解试验证明, 在没有任何外援性物质的条件下, 粪经一定体外酵解作用, 醋酸盐、丙酸和丁酸类物质有明显增加. 在淀粉作基质料时, 丁酸和醋酸含量显著增加, 而丙酸却有所下降, 但无显著性差异. 在用树脂或  $H_2/CO_2$  混合气体进行酵解时, 各组间的 SCFA s 含量基本没有太大的变化, 故表中一概未列出.

参考文献:

[1] COMBS G F Jr, COMBS S B. Absorption, excretion and metabolism of selenium[M]. New York: Academic Press, 1986. 179.

[2] AXLEY M J, STADTMAN T C. Selenium metabolism and selenium-dependent enzymes in microorganism[J]. Ann Rev Nutr, 1989, 9: 127.

[3] BOCK A, FORCHHAMMER K, HEIDER J, *et al.* Selenoprotein synthesis: an expansion of the genetic code[J]. TIBS, 1991, 16:463.

[4] KRU H J. Effects of sodium butyrate, a new pharmacological agent, on cells in culture[J]. Mol Cell Biochem, 1982, 42: 65.

[5] WHITEHEAD R H, YOUNG G P, BHATHAL P S. Effects of short chain fatty acids on a new human colon carcinoma cell line (LIM 1215)[J]. Gut, 1986. 27: 1457.

[6] SAKATA T. Stimulatory effect of short-chain fatty acids on epithelial cell proliferation in the rat intestine: a possible explanation for trophic effects of fermentable fiber, gut microbes and luminal tropic factors[J]. Br J Nutr, 1987,58: 95.

[7] AWAD A B, HORVATH P J, ANDERSEN M S. Influence of butyrate on lipid metabolism, survival and differentiation of colon cancer cells[J]. Nutr Cancer, 1991, 16: 125.

[8] BARTRAM H P, SCHEPPACH W, SCHMID H, *et al.* Proliferation of human colonic mucosa as a intermediate biomarker of carcinogenesis[J]. Cancer Res, 1993, 53: 3283.

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://

- [9] WEAVER G A, KRAUSE J A, MILLER T L, *et al.* Short Chain fatty acid distributions of enema samples from a sigmoidoscopy population: an association of high acetate and low butyrate ratios with adenomatous polyps and colon cancer[J]. Gut, 1988, 29: 1539.
- [10] McCONNELL K P, BROGHAMMER W I Jr, BLOTCKY A J, *et al.* Selenium levels in human blood and tissues in health and disease[J]. J Nutr, 1991, 105: 1026.
- [11] CLARK L C, HIXON L J, COMBS G F Jr, *et al.* Plasma selenium concentration predicts the prevalence of colorectal adenomatous polyps[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1993, 2: 41.
- [12] WILLETT W C, POLK B F, MORRIS J S, *et al.* Prediagnostic serum selenium and risk cancer[J]. Lancet, 1983, 2: 130.
- [13] JACOBS M M, FORST C F, BEAMS F A. Biochemical and clinical effects of selenium on dimerthylhydrazine-induced colon cancer in rats[J]. Cancer Res, 1981, 41: 4458.
- [14] TEMPLE N J, BASU T K. Selenium and cabbage and colon carcinogenesis in mice[J]. J Nat Cancer Inst, 1987, 79: 1131.
- [15] REDDY B S, SUGIE S, MARUYAMA H, *et al.* Effect of dietary excess of inorganic Selenium during initiation and post-initiation phases of colon carcinogenesis in F344 rats[J]. Cancer Res, 1988, 48: 1777.
- [16] REDDY B S, SUGIE S, MARUYAMA H, *et al.* Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary organo-selenium, benzylselenocyanate, in F344 rats[J]. Cancer Res, 1987, 47: 5901.
- [17] REDDY B S, TANAKA T, EI-BAYOUMY K. Inhibitory effect of dietary P-methoxybenzeneselenol on azoxymethane-induced colon and kidney carcinogenesis in female F344 rats[J]. J Nat Cancer Inst, 1985, 74: 1325.
- [18] BIRT D F, LAWSON T A, JULIUS A D, *et al.* Inhibition by dietary selenium of colon cancer induced in the rat by bis(2-oxopropyl) nitrosamine[J]. Cancer Res, 1982, 42: 4455.
- [19] PENCE B C, BUDDINGH F. Effect of dietary selenium deficiency on incidence and size of 1, 2-dimethylhydrazine-induced colon tumors in rats[J]. J Nutr, 1985, 115: 1196.
- [20] REDDY B S, TANAKA T. Interaction of selenium deficiency, vitamin E, polyunsaturated fat, and saturated fats on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats[J]. J Nat Cancer Inst, 1986, 76: 1157.
- [21] FEARON E R, JONES P A. Progressing toward a molecular description of colorectal cancer development[J]. FASEB J, 1992, 6: 2783.
- [22] RANA R S, STEVENS H, OBERLEY L, *et al.* Evidence for a defective mitochondrial membrane in 1, 2-dimethylhydrazine-induced colon adenocarcinoma in rat: enhanced lipid peroxidation potential *in vitro*[J]. Cancer Lett, 1980, 9: 237.
- [23] KASHAVARZIAN A, ZAPEDA D, LIST T, *et al.* High level of reactive oxygen metabolites in colon cancer tissue: analysis by chemiluminescence probe[J]. Nutr Cancer, 1992, 17: 243.
- [24] SCHRADER T, ANDRESEN J R. Purification and Characterization of protein (c), a component of glycine reductase from *Eubacterium Acidaminophilum*[J]. Eur J Biochem, 1992, 206: 1.
- [25] JONES J B, STAETMAN T C. Selenium-dependent and selenium-independent formate dehydrogenases of *Methanococcus vannielii*. Separation of the two forms and characterization of the purified selenium-independent form[J]. J Biol Chem, 1981, 256: 656.
- [26] YAMAMOTO I, SAIKI T, LIU S M, *et al.* Purification and properties of NADPH-dependent formate dehydrogenase from *Clostridium thermoaceticum*, a tungsten-selenium-iron protein[J]. J Biol Chem, 1983, 258: 1826.
- [27] INGLEDEW W J, POOLE R K. The respiratory chains of *Escherichia coli*[J]. Microbiol Rev, 1994, 58: 1-23.

1984, 48:222.

- [ 28] SHUBER A P, ORR C E, RECNY M A, *et al.* Cloning ,expression, and nucleotide sequence of the fomate dehydrogenase genes from *M.athanobacterium formicum*[ J]. J Biol Chem, 1986, 261: 12942.
- [ 29] HEIDER T, FORCHHAMMER K, SAWERS R, *et al.* Interspecies compatibility of selenoprotein biosynthesis in *Enterobacteriaceae*[ J]. Arch Microbiol, 1991, 155: 221.
- [ 30] YAMAZAKI S. A selenium-containing hydrogenase from *Methanococcus vannielii*: identification of the selenium moiety as a selenocysteine residue[J]. J Biol Chem, 1982, 257:7926.
- [ 31] MUTH E, MORSHEL E, KLEIN A. Purification and characterization of an 8-hydroxy-5-deazaflavin – reducing hydrogenase from the achaeobacterium *Methanococcus voltae* [ J]. Eur J Biochem, 1987, 169: 571.
- [ 32] FOX J A, LIVINGSTONE K J, ORME-JOHNSIN W H, *et al.* 8-hydroxy-5-deazaflavin-reducing hydrogenase from *Methanobacterium thermoautotrophicum*. 1. Purification and characterization[J]. Biochem, 1987, 26: 4219.
- [ 33] MENON N K, PECK H D Jr, Gall J Le, *et al.* Cloning and sequencing of the gene encoding the large and small subunits of the periplasmic (NiFeSe) hydrogenase of *Desulfovibrio baculatus*[J]. J Bacteriol, 1988, 170: 4429.
- [ 34] HOLCENBERG J S, STADTMAN T C. Nicotinic acid metabolism. . Purification and properties of a nicotinic acid hydroxylase[ J]. J Biol Chem, 1987, 264: 1194.
- [ 35] IMHOFF D, ANDREESEN J R. Nicotinic acid hydroxylase from *clostridium barkeri*: Selenium-dependent formation of an active enzyme[J]. FEMS Microbiol Lett, 1991, 5: 155.
- [ 36] AXLEY M J, STADTMAN. Selenium metabolism and selenium-dependant enzymes in microorganisms[ J]. Ann Rev Nutr, 1989, 9: 127.
- [ 37] COMBS G F, WEAVER G A, KRAUSE J A. Effects of dietary selenium on the hind gut microflora[J]. The Proceedings of Cornell Nutrition Conference for Feed Manufacturers, 1993, 82-89.