

# 硒提高肿瘤患者NK细胞和T淋巴细胞功能

刘庆伦<sup>①</sup> 李 瑞 蔡体育

(中山医科大学肿瘤研究所, 广州, 510060)

**提 要** 硒对肿瘤患者细胞免疫功能促进作用的体外试验表明, 当亚硒酸钠( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ )的作用浓度为  $4.34 \times 10^{-7} \text{mol/L}$  时, 20 例患者淋巴细胞转化明显加强,  $^3\text{H-TdR}$  掺入量由  $1.07(\pm 0.57) \text{KBq}/10^6$  淋巴细胞增加到  $1.59(\pm 0.75) \text{KBq}/10^6$  淋巴细胞,  $P < 0.01$ , 同时, 硒还显著提高NK细胞杀伤活性, 14 例患者NK细胞介导的 $^3\text{H-TdR}$  释放率由  $30.97\% \pm 13.9\%$  增至  $40.28\% \pm 13.01\%$ ,  $P < 0.05$ 。提示适宜浓度的硒可能是一种免疫促进剂, 硒在免疫功能低下的肿瘤患者的综合治疗中可能具有临床的应用价值。

**主题词** 硒/免疫学; 肿瘤/免疫学; 杀伤细胞, 天然; T淋巴细胞

**中图分类号** R730.51

硒是自然界中一种人体必需的微量元素, 是人体一些重要酶类的不可少成分, 一些肿瘤的发生率和死亡率也与硒有关<sup>[1,2]</sup>, 部分肿瘤患者的血硒水平较正常人明显低下<sup>[3]</sup>, 硒的抗肿瘤效应已有实验证明<sup>[4]</sup>。通过提高机体免疫功能而发挥抗癌效应, 可能是硒具有抗癌作用的重要原因之一<sup>[5]</sup>。有关硒提高肿瘤患者免疫功能的报道较少, 本实验对此进行了研究。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验对象

20 例肿瘤患者的外周血: 男 15 例, 女 5 例。年龄最大 67 岁, 最小 24 岁, 平均 47.5 岁。其中肺癌 6 例, 鼻咽癌 5 例, 肝癌 3 例, 何杰金氏淋巴瘤 2 例, 纵膈恶性肿瘤 1 例, 直肠癌 1 例, 贲门腺癌 1 例, 恶性黑色素瘤 1 例, 均为在中山医科大学肿瘤医院确诊而未经治疗的住院患者。

### 1.2 试 剂

亚硒酸钠( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ) SIGMA 公司产品,  $^3\text{H-TdR}$  (氟化胸腺嘧啶核苷) 购自中国科学院原子能研究所, RPMI-1640, 植物血球凝集素(PHA)。

### 1.3 淋巴细胞转化试验

用 $^3\text{H-TdR}$  掺入法测定: 每份血样均分为实验组(加 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ )与对照组(不加 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ), PHA 终浓度为  $100\mu\text{g/ml}$ ,  $^3\text{H-TdR}$  掺入量换算成  $\text{kBq}/10^6$  淋巴细胞表示。

$10^6$  淋巴细胞表示。

### 1.4 自然杀伤细胞(NK细胞)活性试验

用 $^3\text{H-TdR}$  释放法测定NK细胞活性<sup>[6]</sup>, 每份血样均分成实验组(加 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ )和对照组(不加 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ )。效、靶细胞比例为 50:1。

## 2 结 果

### 2.1 最适 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ 浓度的选择

对 6 例患者预试验表明: 当 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  浓度为  $2.17 \times 10^{-7} \text{mol/L}$  时,  $^3\text{H-TdR}$  掺入量与对照组分别为  $1.14(\pm 0.38) \text{kBq}/10^6$  淋巴细胞及  $1.16(\pm 0.35) \text{kBq}/10^6$  淋巴细胞, 几无区别; 浓度大于  $2.17 \times 10^{-7} \text{mol/L}$  小于  $8.67 \times 10^{-7} \text{mol/L}$  时, 可不同程度促进淋巴细胞转化; 浓度为  $4.34 \times 10^{-7} \text{mol/L}$  时, 作用最明显 [ $1.66(\pm 0.58) \text{kBq}/10^6$  淋巴细胞], 浓度过高反起抑制作用。

### 2.2 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ 对患者淋巴细胞转化的影响

表 1  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  对肿瘤患者淋巴细胞转化的影响

病例数	淋巴细胞 $^3\text{H-TdR}$ 掺入率 ( $\text{kBq}/10^6$ 淋巴细胞 $\bar{x} \pm s$ )	
	对照	$\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ( $4.34 \times 10^{-7} \text{mol/L}$ )
20	$1.07 \pm 0.57$	$1.59 \pm 0.75$

实验表明,  $4.34 \times 10^{-7} \text{mol/L}$  浓度的亚硒酸钠

<sup>①</sup> 第一作者, 1943 年出生, 男, 副研究员

在体外对肿瘤患者的淋巴细胞转化有非常显著的促进作用( $t=5.88 P<0.001$ )。

### 2.3 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ 对肿瘤患者 NK 细胞活性的影响

表 2  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  对肿瘤患者 NK 细胞活性的影响

病例数	$^3\text{H-TdR}$ 释放率(%) $\bar{x}\pm s$	
	对 照	$\text{Na}_2\text{SeO}_3(4.34\times 10^{-7}\text{mol/L})$
14	30.97±13.65	40.28±13.01

由表 2 可见,  $4.34\times 10^{-7}\text{mol/L}$  浓度的亚硒酸钠可显著提高肿瘤患者的 NK 细胞活性( $t=2.684 P<0.05$ )。

## 3 讨 论

绝大多数肿瘤患者的免疫功能比正常人低下<sup>[7]</sup>, 而免疫功能好的患者预后亦较好<sup>[8]</sup>, 要想提高治疗效果和改善预后, 提高患者的免疫功能是重要的环节。在机体的抗肿瘤免疫应答中, T 细胞和 NK 细胞起着重要的作用, Tc 细胞可特异性杀伤肿瘤细胞, 而 NK 细胞则不需抗原事先激活, 在肿瘤发生的早期即可发挥杀伤肿瘤细胞的作用。本研究证明了适宜浓度的亚硒酸钠有促进淋巴细胞转化和提高 NK 细胞活性的作用。而硒的价格不贵, 使用方便, 进一步探讨硒临床应用的可能性是很有意义的。

硒调节免疫功能的机制尚未完全清楚, 有报道认为缺硒时, 体内谷胱甘肽过氧化物酶活性降低, 导致细胞外羟自由基( $\cdot\text{OH}$ )和其它活性氧在细胞微环境的堆积, 进而损伤免疫活性细胞的功能, 而低剂量的补硒可使细胞表面或其附近的还原型谷胱甘肽(GSH)和硒化氢( $\text{H}_2\text{Se}$ )或  $\text{HSe}^-$  增加, 使细胞对抗原或有丝分裂原、淋巴因子的刺激更敏感, 从而加强

免疫功能<sup>[9]</sup>。高浓度的硒对免疫功能的抑制, 则可能是由于过多的硒与多种酶里的-SH 基结合, 抑制了酶的活性, 影响细胞正常代谢所致。

## 参 考 文 献

- 1 Young VR. Selenium: a case for its essentiality in man. N Engl J Med, 1981, 304: 1228
- 2 Steas RJ, Hinks LJ, Hodson ME, et al. Selenium deficiency and possible increased risk of carcinoma in adults with cystic fibrosis. Lancet, 1985, 2(8406): 862
- 3 黄家琛, 杨容甫, 冯公侃, 等. 鼻咽癌病人与健康人血硒含量的比较. 肿瘤防治研究, 1984, 11(3): 156
- 4 谢根法, 张 强, 王 会, 等. 硒抑瘤作用的实验研究. 癌症, 1992, (1): 40
- 5 陈 清, 陆国珵, 李长生, 等. 微量元素与健康. 北京: 北京大学出版社, 1989. 178
- 6 吴厚生, 谢 琦, 姜小玲, 等. 用 $^3\text{H-TdR}$  释放法测量细胞介导的细胞毒功能. 上海免疫学杂志, 1987, 7(4): 230
- 7 李 莉, 李先兴, 孔宪涛, 等. 肿瘤患者淋巴细胞的抗肿瘤活性. 上海免疫学杂志, 1992, 12(2): 930
- 8 陈正良, 冯家兴. 长期存活恶性肿瘤病人 NK 细胞活性和 T 细胞功能的观察. 贵阳医学院学报, 1992, 17(3): 191
- 9 Schumacher LK. Review. Selenium and immune responses. Environ Res, 1987, 42(2): 277

(1995-04-28 收稿 1995-07-04 修回)

# THE AUGMENTING EFFECT OF SELENTUM ON NK ACTIVITY AND LYMPHOCYTE TRANSFORMATION IN TUMOR PATIENTS

Liu Qinglun Li Duan Cai Tiyu

(Cancer Institute, Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510060)

This article reported the in vitro augmenting effect of selenium on cell-mediated immunity in tumor patients. The lymphocyte transformation and NK cell activity were tested by  $^3\text{H-TdR}$  incorporation and release assay. The results showed that sodium selenite ( $4.34 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$ ) significantly enhanced the lymphocyte transformation in response to PHA: The uptake of  $^3\text{H-TdR}$  was elevated from  $1.07(\pm 0.57) \text{ kBq}/10^6$  lymphocytes to  $1.59(\pm 0.75) \text{ kBq}/10^6$  lymphocytes,  $P < 0.001$ . In the presence of sodium selenite ( $4.34 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$ ), the NK cell activity also increased markedly: The specific cytotoxic release of  $^3\text{H-TdR}$  was elevated from  $30.97\% \pm 13.95\%$  to  $40.28\% \pm 13.01\%$ ,  $P < 0.05$ . These results suggested that selenium may serve as an agent for improving the immunological activity in tumor patients.

**Subject headings** selenium/immunology; neoplasms/immunology; killer cell, natural; T-lymphocyte

.....

(上接第 38 页)

# DIAGNOSIS OF MALIGNANT MELANOMA APPLYING HISTOCHEMISTRY, IMMUNOHISTOCHEMISTRY AND ELECTRON MICROSCOPY

Wu Qiuliang<sup>1</sup> Yun Jingping<sup>1</sup> Hou Jinghui<sup>1</sup> Luo Tianxi<sup>1</sup> Lu Xianyu<sup>1</sup>  
Zhao Meiqing<sup>1</sup> Xiao Yongbo<sup>1</sup> Wang Zhenmei<sup>2</sup> Zhang Qihong<sup>3</sup>

(1 Cancer Center, Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510060; 2 Department of Pathology, Hesen Memorial Hospital, Panyu; 3 Department of Oncology, Yangjiang People's Hospital)

The authors studied 191 cases of malignant melanoma of the skin and mucous membrane by various staining methods. Among the 191 cases, 40 cases with minor melanotic or non-melanotic malignant melanoma were stained for Vimentin(VIM), S-100 and HMB-45 (ABC method). The positivity were 100%, 100% and 95% respectively. All of the 40 cases showed negative CK and EMA reaction. The results suggested that Vimentin, S-100 and HMB-45 were sensitive criteria for diagnosing malignant melanoma, HMB-45 was relatively specific. Three cases with non-melanotic melanoma were observed under electron microscope. Melanotic bodies were found in the cytoplasm in these 3 cases.

**Subject headings** melanoma/diagnosis; immunohistochemistry; microscopy, electron