

# 血清硒水平与癌症死亡率关联及剂量-反应关系的 meta 分析

蒋成, 鲁小敏, 刘春桂, 严爱婷

海安市人民医院, 江苏 南通 226600

**摘要:** **目的** 使用 meta 分析的方法探讨血清硒水平与癌症死亡率的关联性以及两者之间的剂量-反应关系。 **方法** 计算机检索 PubMed、Web of Science、Cochrane Library、中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台以及维普数据库 (VIP) 中公开发表的有关血清硒水平与癌症死亡率关系的前瞻性观察性研究, 2 位研究者严格按照文献纳入及排除标准筛选文献, 应用 Stata 12.0 软件对纳入文献进行统计学分析。 **结果** 共纳入 7 篇文献 (2 篇文献为巢式病例对照研究, 5 篇文献为队列研究), 总样本量为 36 861 例。使用随机效应模型合并效应量值, meta 分析结果显示, 高血清硒水平与人群癌症死亡率呈负相关关系 ( $RR=0.76, 95\%CI:0.59\sim0.98$ ); 剂量-反应分析结果显示, 血清硒浓度每增加 50 ng/ml 可以明显降低人群癌症死亡率 ( $RR=0.86, 95\%CI:0.81\sim0.91$ )。 **结论** 高血清硒水平可以降低人群癌症死亡率。

**关键词:** 血清硒水平; 癌症; 死亡率; 前瞻性观察性研究; meta 分析

**中图分类号:** R730.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2022)10-1202-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.10.011

## Meta-analysis on association and dose-response relationship between serum selenium level and cancer mortality

JIANG Cheng, LU Xiao-min, LIU Chun-gui, YAN Ai-ting

The People's Hospital of Haian City, Nantong, Jiangsu 226600, China

Corresponding author: LU Xiao-min, E-mail: 122098624@qq.com

**Abstract:** **Objective** To explore the correlation and dose-response relation between serum selenium level and cancer-related mortality based on a meta-analysis. **Methods** PubMed, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, Wanfang Database and VIP Database were searched for prospective observational studies on the relationship between serum selenium level and cancer-related mortality, and two researchers independently selected the literatures according to the inclusion and exclusion criteria. The included literatures were statistically analyzed by Stata 12.0 software. **Results** A total of 7 articles (2 nested case-control studies and 5 cohort studies) were included, involving 36,861 participants. A random effect model was used to combine effect quantity. The results of meta-analysis revealed that high serum selenium level was negatively correlated with cancer-related mortality in the population ( $RR=0.76; 95\%CI:0.59-0.98$ ). The results of dose-response relationship analysis displayed that every 50 ng/ml increase in serum selenium level could significantly decline cancer-related mortality in the population ( $RR=0.86; 95\%CI:0.81-0.91$ ). **Conclusion** High level of serum selenium can decline the mortality of cancer in the population.

**Keywords:** serum selenium level; cancer; mortality; prospective observational study; meta-analysis

随着人口老龄化以及生活方式的改变, 全球癌症总体发病率和死亡率呈上升趋势, 癌症仍是人类健康的“头号杀手”<sup>[1-3]</sup>。因此, 探索恶性肿瘤死亡的危险因素, 并确定高风险人群, 对于预防和治疗癌症有重要意义。硒是人体必需的微量元素之一, 硒缺乏与衰老、

免疫功能低下、心脑血管疾病以及内分泌疾病等密切相关<sup>[4]</sup>。硒是谷胱甘肽过氧化物酶的组成成分, 谷胱甘肽过氧化物酶具有抗氧化作用, 可抑制活性氧、自由基损伤机体<sup>[5]</sup>; 硒也可通过下调细胞因子和黏附分子的表达, 使淋巴细胞、自然杀伤性细胞以及淋巴因子激活杀伤细胞的活性增加, 从而增强免疫力<sup>[4]</sup>。已有多项研究结果表明<sup>[6-8]</sup>, 人体内硒水平与多种癌症的发生呈负相关; 亦有研究证据表明<sup>[9-10]</sup>, 高血清硒水平可提高癌症患者的生存率。然而, 目前关于血清硒对人

**基金项目:** 南通市科技计划项目 (MSZ19124)

**作者简介:** 蒋成 (1988-), 女, 本科, 江苏海安人, 主管护师, 研究方向: 食管癌与肺癌等。

**通信作者:** 鲁小敏, E-mail: 122098624@qq.com。

群中癌症死亡率的影响仍存在较大争议,相关研究的结论并不一致。因此,本研究着力于血清硒水平与人群癌症死亡率的关联性,选择较以往研究可行度更高的前瞻性研究进行分析,并进一步对两者之间的剂量-反应关系进行研究,旨在为预防人群中癌症的发生以及降低人群癌症死亡率提供科学依据。

## 1 资料与方法

1.1 文献检索策略 系统检索 PubMed、Web of science、the Cochrane Library、中国知网、万方数据知识服务平台、维普数据库中从建库至 2021 年 8 月公开发表的有关血清硒水平与人群癌症死亡率的论文。英文数据库检索策略为 (serum selenium or selenium) and (cancer mortality or tumor mortality or neoplasm mortality or cancer death or tumor death or neoplasm death); 中文检索策略为 (血清硒或硒) 和 (癌症死亡率或肿瘤死亡率)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①有关血清硒水平与癌症死亡率的前瞻性研究,包括队列研究和巢式病例对照研究;②血清硒为暴露因素;③研究人群为 18 岁及以上普通人群;④结局指标为癌症死亡率;⑤文献提供了多因素调整的相对危险度 (risk ratio, *RR*) 风险比 (hazard ratio, *HR*) 或比值比 (odds ratio, *OR*) 和 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% *CI*)。排除标准:①综述及评论类文章;②病例报告;③细胞系实验及动物实验研究;④重复报道文献;⑤无可用数据。

1.3 文献数据收集及质量评价 两名研究员严格按照文献的纳入及排除标准独立筛选文献,文献筛选结束后,核对最终纳入文献,若最终纳入文献出现不一致,通过协商讨论进行解决。文献筛选完成后,两名研究员独立提取各纳入文献的以下数据资料:第一作者姓名、文献发表年份、研究进行的国家或地区、研究设计类型、随访时间、研究的癌症种类、样本总量、研究对象的平均年龄或年龄范围、血清硒水平最高组对比最低组的风险效应指标以及调整的潜在混杂因素。数据提取结束后,两名研究者互相核对提取的数据资料,如果出现资料的不一致,则通过协商讨论进行解决。

文献的质量评价则采用纽卡斯尔-渥太华量表 (the Newcastle-Ottawa Scale, *NOS*)<sup>[11]</sup>,该量表从对象的选择、可比性、暴露 (病例对照研究) 或结局 (队列研究) 3 个方面评价文献的质量,满分为 9 分。

1.4 统计学分析 采用 Stata 12.0 软件进行统计学分析,评价血清硒水平与人群中癌症死亡率之间的关

系。研究间异质性的检验采用 *Q* 检验,采用  $I^2$  作为异质性检验的指标, $I^2$  值为 0%、25%、50% 和 75% 分别代表无、低、中和高度异质性,当研究间的异质性为中度或高度异质性时 ( $I^2 \geq 50\%$ ),采用随机效应模型合并效应量值,反之则采用固定效应模型合并数据。对纳入研究按研究地区、研究类型、随访时间、癌症种类、总样本量以及性别进行亚组分析,并通过单变量 meta 回归探讨相关因素是否为研究间异质性的可能来源。敏感性分析通过观察固定效应模型和随机效应模型所计算的合并效应值,并对其一致程度进行比较,可在一定程度上反映合并效应值的可靠性,以评估单个研究是否会对合并效应量产生显著影响。采用 Begg's 和 Egger's 检验进行定量分析,检验潜在的发表偏倚。

采用 Greenland 和 Longnecker<sup>[12]</sup> 以及 Orsini 等<sup>[13]</sup> 的方法进行剂量-反应 meta 分析,此方法需研究提供至少三组不同水平的原始数据,包括:不同暴露组中血清硒水平的中位数或平均值以及相对应的患者数、样本量总数和 *RR* (95% *CI*) 值。将所有纳入文献中血清硒的浓度单位转换为 ng/ml 后拟合数据。采用三节点限制性立方样函数 (3 个节点的位置分别为 10%、50% 和 90%) 和广义的最小二乘法回归模型构建血清硒水平和人群癌症死亡率的剂量-反应非线性模型,采用 Wald 检验进行非线性检验,若  $P < 0.05$ ,则认为两者之间存在非线性剂量-反应关系;反之则认为两者之间存在线性剂量-反应关系。

## 2 结果

2.1 文献的筛选结果及纳入文献基本特征 初检共获得相关文献 795 篇,剔除重复文献后,获得文献 699 篇。通过阅读论文题目和摘要,严格按照文献排除标准,排除不相关文献,初步获得文献 27 篇;进一步阅读全文,最终纳入文献 7 篇,均为英文文献<sup>[14-20]</sup>,其中 2 篇文献<sup>[14, 16]</sup> 的研究类型为巢式病例对照研究,5 篇文献<sup>[15, 17-20]</sup> 的研究类型为队列研究,共纳入研究对象 36 861 例。纳入文献的发表时间为 1985—2013 年,研究所在的国家包括中国、芬兰、比利时、美国 and 丹麦,随访时间为 3.7~16 年。所有纳入文献的质量评分较高,为 7~9 分,平均分为 7.70 分。纳入文献的具体特征见表 1。

2.2 meta 分析结果 7 项研究 (包括 13 个效应量值) 报道了血清硒浓度与癌症死亡率关系的风险效应值,各研究间存在明显异质性 ( $I^2 = 65.33\%$ ,  $P = 0.001$ ),采用随机效应模型合并效应量值,结果显示,血清硒浓度最高组癌症死亡率较最低组癌症死亡率降低 24%

( $RR=0.76,95\%CI:0.59\sim0.98$ ),见图 1。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家/地区	研究类型	随访时间(年)	样本量	基线年龄(岁)	癌症种类	调整变量	质量评分
Salonen 1985 <sup>[14]</sup>	芬兰	巢式病例对照研究	3.7	102	30~64	任何类型癌症	年龄、性别、是否吸烟、血清视黄醇水平、血清 α-生育酚水平	7
Mark 2000 <sup>[15]</sup>	中国	队列研究	4.5	2 141	57.1(平均年龄)	食管癌、贲门癌、胃非贲门癌	年龄、性别	7
Kornitzer 2004 <sup>[16]</sup>	比利时	巢式病例对照研究	10	734	62.4(平均年龄)	任何类型癌症	BMI、总能量摄入、脂肪摄入量、饮酒情况、吸烟情况、维生素 C 摄入量、β-胡萝卜素摄入量、血清视黄醇浓度	7
Wei 2004 <sup>[17]</sup>	中国	队列研究	15	1 103	56.6(平均年龄)	食管癌、贲门癌、胃非贲门癌以及其他类型癌症	年龄、血清胆固醇浓度、吸烟史、饮酒情况、BMI	8
Bleys 2008 <sup>[18]</sup>	美国	队列研究	12	13 887	44.8(平均年龄)	任何类型癌症	年龄、性别、种族、受教育程度、家庭年收入、绝经状态(女性)、吸烟情况、血清可替宁水平、饮酒量	8
Suadicani 2012 <sup>[19]</sup>	丹麦	队列研究	16	3 333	62.9(平均年龄)	肺癌	年龄、吸烟年限、酒精摄入量、饮食指标	9
Goyal 2013 <sup>[20]</sup>	美国	队列研究	14.2	16 008	≥20	任何类型癌症	性别、年龄、受教育程度、家庭年收入、BMI、吸烟情况、血清可替宁水平、酒精摄入量、蔬菜水果摄入量、体力活动情况、血清总胆固醇水平、其他慢性病患病情况、是否服用荷尔蒙(女性)	8

注:BMI 为体质指数。

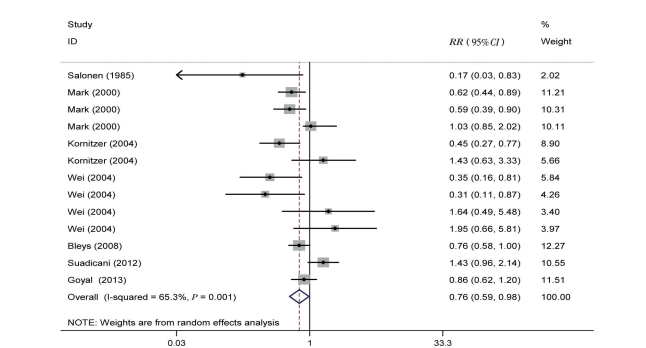


图 1 血清硒浓度与癌症死亡率的 meta 分析森林图

2.3 亚组分析 亚组分析结果显示,在随访时间<10 年、研究的癌症种类为消化系统癌症以及样本量>10 000例的研究中,高血清硒浓度可降低癌症死亡的风险,见表 2。

表 2 血清硒水平与癌症死亡率的亚组分析

亚组	RR(95%CI)	异质性检验	
		I <sup>2</sup> (%)	P 值
地区			
中国	0.70(0.48~1.02)	59.11	0.023
欧美地区	0.82(0.56~1.19)	72.04	0.003
研究类型			
队列研究	0.80(0.62~1.04)	63.88	0.003
巢式病例对照研究	0.56(0.20~1.53)	73.39	0.023
随访时间(年)			
<10	0.67(0.46~0.98)	56.62	0.075
>10	0.82(0.58~1.15)	69.01	0.001
癌症种类			
任何类型癌症	0.71(0.50~1.02)	59.77	0.041
消化系统癌症	0.67(0.65~0.82)	45.66	0.087
呼吸系统癌症	1.28(0.92~1.78)	—	0.348
总样本量(例)			
<10 000	0.74(0.52~1.05)	70.74	<0.001
>10 000	0.80(0.65~0.99)	—	0.571
性别			
男	0.78(0.44~1.39)	85.35	0.001
女	0.89(0.70~1.14)	6.87	0.342

2.4 meta 回归分析 由于各纳入研究间存在显著异质性,因此,对相关因素进行 meta 回归分析,结果显示,研究地区、研究类型、随访时间、癌症种类、总样本量大小的 meta 回归 P 值分别为 0.675、0.495、0.507、0.167 和 0.842,均大于 0.05,提示纳入研究间的异质性不能通过这些因素进行解释。

2.5 敏感性分析及发表偏倚检测 同时应用固定效应模型和随机效应模型合并效应量值,结果显示,两种方法的合并 RR 值相接近,提示合并结果基本可靠。发表偏倚的检测结果显示,Egger's 检验和 Begg's 检验的 P 值分别为 0.560 和 0.760,均大于 0.05,提示不存在明显的发表偏倚。

2.6 剂量-反应关系 将符合要求的 3 项研究<sup>[18~20]</sup>纳入后,将血清硒浓度最低组(55.27 ng/ml)作为参照组,通过最小二乘法评估血清硒水平与癌症死亡风险之间的关系,血清硒水平与癌症死亡率之间呈线性关系( $P=0.073$ )。线性剂量-反应分析结果显示,血清硒浓度每增加 50 ng/ml 能够明显降低人群癌症死亡率( $RR=0.86,95\%CI:0.81\sim0.91$ ),见图 2。

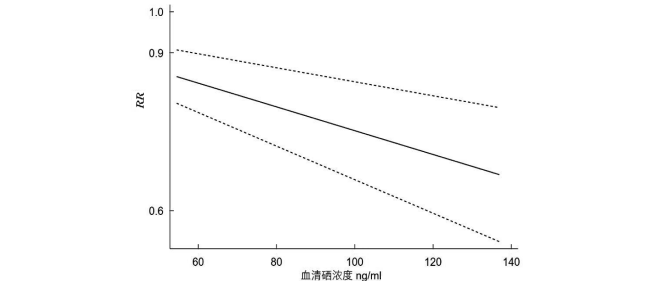


图 2 血清硒水平与人群癌症死亡率的剂量-反应关系

3 讨论

本研究系统评价了血清硒水平与人群癌症死亡率



之间的关系,并首次使用剂量-反应分析对其相关性进行了定量分析。随机效应模型结果显示,血清硒浓度最高组癌症死亡率较最低组癌症死亡率降低 24%,与 Vinceti 等<sup>[21]</sup>的结果一致,进一步的剂量-反应分析显示,血清硒水平与癌症死亡率的关系呈线性关系,且血清硒浓度每增加 50 ng/ml 能够明显降低癌症的死亡率。

高血清硒浓度可降低癌症死亡率,其原因可通过以下机制进行解释:①硒对肿瘤细胞的抑制主要体现在其抗氧化性,许多硒结合蛋白以硒为活性中心,激活如谷胱甘肽过氧化物酶,可抑制自由基所引起的损伤以及脂质过氧化反应<sup>[22]</sup>,保护细胞膜、线粒体膜及溶酶体免遭损伤;②硒可增强机体的免疫活性,使淋巴细胞、自然杀伤性细胞以及淋巴因子激活杀伤细胞的活性增加<sup>[4]</sup>;③提高 DNA 的损伤修复,Laffon 等<sup>[23]</sup>的实验研究结果显示,使用博来霉素对人类白细胞进行 DNA 损伤诱导,添加硒代蛋氨酸可明显降低博来霉素诱导的 DNA 断裂,有利于 DNA 损伤的修复;④此外,甲基硒代半胱氨酸产生单甲基硒被认为是抗癌机制中的关键步骤,甲基硒代半胱氨酸与三苯氧胺可协同诱导乳腺癌细胞中半胱氨酸蛋白酶介导的细胞凋亡<sup>[24-25]</sup>。

与既往研究<sup>[21]</sup>相比,本研究所纳入的文献均为前瞻性研究,且样本量较为充足,随访时间均较长,结果具有更强的说服力。此外本研究在既往 meta 分析的基础上增加了剂量-反应关系分析,增强了因果关系的推断,论证了血清硒浓度在降低癌症死亡率方面的定量关系。但本研究仍然存在以下不足:①文献的筛选范围为公开发表的中英文文献,并不能排除潜在发表偏倚;②纳入的部分研究并未对部分潜在混杂因素(比如是否吸烟、酒精摄入量、超重或肥胖)进行调整或控制,对研究结论的准确性造成影响,并在效应量值的合并中可能导致异质性的产生;③剂量-反应关系分析中所纳入的 3 项研究的研究人群均为欧美人群,研究结论是否可用于亚洲人群尚有待验证。

综上所述,高血清硒水平可能会降低人群癌症死亡率,受纳入研究数量以及研究人群影响,研究结论尚待更多高质量的前瞻性队列研究予以验证。

## 参考文献

- [1] Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends - an update [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016,25(1):16-27.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018,68(6):394-424.
- [3] 兰蓝, 赵飞, 蔡玥, 等. 中国居民 2015 年恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018,39(1):32-34
- [4] Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role

- for human health[J]. Metallomics, 2014,6(1):25-54.
- [5] 师雪, 何琪杨. 硒预防肿瘤及机制研究进展[J]. 中国公共卫生, 2018,34(6):934-936.
- [6] Cabral M, Kuxhaus O, Eichelmann F, et al. Trace element profile and incidence of type 2 diabetes, cardiovascular disease and colorectal cancer: results from the EPIC-Potsdam cohort study[J]. Eur J Nutr, 2021,60(6):3267-3278.
- [7] Gong Y, Dong F, Geng Y, et al. Selenium concentration, dietary intake and risk of hepatocellular carcinoma - a systematic review with meta-analysis[J]. Nutr Hosp, 2019,36(6):1430-1437.
- [8] Hurst R, Hooper L, Norat T, et al. Selenium and prostate cancer: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Clin Nutr, 2012,96(1):111-122.
- [9] Pietrzak S, Wójcik J, Scott RJ, et al. Influence of the selenium level on overall survival in lung cancer[J]. J Trace Elem Med Biol, 2019,56:46-51.
- [10] Lubinski J, Marciniak W, Muszyńska M, et al. Serum selenium levels predict survival after breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018,167(2):591-598.
- [11] Stang A. Critical evaluation of the newcastle-ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. Eur J Epidemiol, 2010,25(9):603-605.
- [12] Greenland S, Longnecker MP. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis [J]. Am J Epidemiol, 1992,135(11):1301-1309.
- [13] Orsini N, Li R, Wolk A, et al. Meta-analysis for linear and nonlinear dose-response relations: examples, an evaluation of approximations, and software[J]. Am J Epidemiol, 2012,175(1):66-73.
- [14] Salonen JT, Salonen R, Lappeteläinen R, et al. Risk of cancer in relation to serum concentrations of selenium and vitamins A and E: matched case-control analysis of prospective data [J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1985,290(6466):417-420.
- [15] Mark SD, Qiao YL, Dawsey SM, et al. Prospective study of serum selenium levels and incident esophageal and gastric cancers [J]. J Natl Cancer Inst, 2000,92(21):1753-1763.
- [16] Kornitzer M, Valente F, De Bacquer D, et al. Serum selenium and cancer mortality: a nested case-control study within an age- and sex-stratified sample of the Belgian adult population [J]. Eur J Clin Nutr, 2004,58(1):98-104.
- [17] Wei WQ, Abnet CC, Qiao YL, et al. Prospective study of serum selenium concentrations and esophageal and gastric cardia cancer, heart disease, stroke, and total death [J]. Am J Clin Nutr, 2004,79(1):80-85.
- [18] Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults [J]. Arch Intern Med, 2008,168(4):404-410.
- [19] Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Serum selenium level and risk of lung cancer mortality: a 16-year follow-up of the Copenhagen Male Study [J]. Eur Respir J, 2012,39(6):1443-1448.
- [20] Goyal A, Terry MB, Siegel AB. Serum antioxidant nutrients, vitamin A, and mortality in U.S. adults [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013,22(12):2202-2211.
- [21] Vinceti M, Filippini T, Del GC, et al. Selenium for preventing cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018,1(1):D5195.
- [22] Steinbrenner H, Speckmann B, Klotz LO. Selenoproteins: antioxidant selenoenzymes and beyond [J]. Arch Biochem Biophys, 2016,595:113-119.
- [23] Laffon B, Valdiglesias V, Pásaro E, et al. The organic selenium compound selenomethionine modulates bleomycin-induced DNA damage and repair in human leukocytes [J]. Biol Trace Elem Res, 2010,133(1):12-19.
- [24] Abdulah R, Miyazaki K, Nakazawa M, et al. Chemical forms of selenium for cancer prevention [J]. J Trace Elem Med Biol, 2005,19(2/3):141-150.
- [25] Li Z, Carrier L, Rowan BG. Methylseleninic acid synergizes with tamoxifen to induce caspase-mediated apoptosis in breast cancer cells [J]. Mol Cancer Ther, 2008,7(9):3056-3063.