

硒

駱菲莉 陳語辛

營養生化生理功能

一、理化性質

硒 (Selenium, Se) 是地殼中含量極少但分布廣泛的微量元素。硒的原子量是 78.96，在週期表中，與氧、硫、碲同為 VIA 族元素，具有 -2、0、+4、+6 等化學價，因此可以構成多種有機或無機的硒化合物⁽¹⁾。硒與硫的離子半徑 (ionic radius)、共價半徑 (covalent radius) 及負電性 (electronegativity) 非常相似，因此許多含硒及含硫的化合物在生物細胞內不易被區分。

動物組織內的硒型態主要為 selenomethionine (甲硒胺酸，簡稱 SeMet) 與 selenocysteine (硒半胱胺酸，簡稱 SeCys)。人體無法合成甲硒胺酸；甲硒胺酸由植物合成後，因硒與硫相似的緣故，甲硒胺酸可取代甲硫胺酸 (Methionine, 簡稱 Met) 併入動、植物的含硒蛋白質 (Se-containing proteins) 中。甲硒胺酸與甲硫胺酸的生理功能並無差異。硒半胱胺酸則出現於動物的硒蛋白質 (selenoproteins)，執行硒在生物體內特定的功能；硒半胱胺酸無法取代人體的半胱胺酸 (Cysteine, Cys)。硒酸鹽 (selenate, SeO_4^{2-}) 與亞硒酸鹽 (selenite, SeO_3^{2-}) 並非飲食中的主要型態，但普遍用於硒強化食物或補充劑⁽¹⁾。

二、營養生化功能

硒藉著多種硒蛋白質 (selenoproteins) 在動物體內發揮硒的生化功能。硒蛋白質的定義是指含有固定硒原子數

之蛋白質。目前已發現人體有 25 個硒蛋白質對應基因^(2,3)，其中已有 20 個硒蛋白質之功能被確認，包括：四種硒依存性穀胱甘肽過氧化酶 (Se-dependent glutathione peroxidases, GPX 1–4) 及硒蛋白質主要功能均為對抗氧化壓力。此外血漿中 selenoprotein P (SelP) 能將肝臟儲存之硒運輸至腎臟及周邊組織利用的功能⁽⁴⁾、selenoprotein W (SelW) 參與骨骼肌與心肌代謝、selenoprotein R (SelR) 參與蛋白質修復及甲硫胺酸代謝、selenoprotein M (SelM) 影響內質網蛋白質之折疊，selenoprotein H (SelH) 則為 DNA 結合蛋白質，調控 GSH 生合成之基因，以及 phase II 解毒功能。Selenoprotein S (SelS) 調控免疫反應，及移除折疊錯誤蛋白質。硒依存性碘酪胺酸脫碘酶 (Se-dependent iodothyronine deiodinases) 有三種，負責調控甲狀腺素代謝。硒蛋白質還包括三種硫氧化還原酶 (thioredoxin reductases) 還原分子內雙硫鍵及氧化的抗壞血酸；硒代磷酸鹽合成酶 (Se-dependent isoform of selenophosphate synthetase) 參與硒的代謝之關鍵步驟。硒代磷酸鹽合成酶-2 (Selenophosphate synthetase-2) 則與硒蛋白質之生合成有關。另外 Sel15 是個 15 kD 的硒蛋白質，除了有還原分子內雙硫鍵及氧化的抗壞血酸功能外，也參與不完全摺疊蛋白反應 (unfolded protein response, UPR)⁽⁵⁾。

綜合以上所述，已知的硒之生化功能包括藉助多種硒蛋白質完成對抗氧化壓力、調控甲狀腺素活動、維生素 C 與其他分子之氧化還原狀況、調節免疫反應等。

三、生理吸收代謝、個體存量與排泄

(一) 吸收

各類型的硒化合物之吸收率均高；吸收率並非調控動物體硒之恆態的機制。在有機硒方面，甲硒胺酸是飲食主要硒型態，吸收率可達 90 % 以上，以與甲硫胺酸相同的機制吸收。硒半胱胺酸之吸收機制尚不明確，但吸收率亦很高⁽⁶⁾。

在無機硒方面，硒酸鹽幾乎完全被吸收；但併入組織前，大部分會由尿中排除。亞硒酸鹽則可能因與腸道中物質的交互作用，吸收率較有變化，但仍高達 80 % 以上。一但吸收後，保留程度高於硒酸鹽^(7,8)。

(二) 分布

人體與動物有二個儲存池。其一為身體蛋白質中的甲硒胺酸：儲存量視飲食中甲硒胺酸含量而定。此儲存池提供硒給動物運用的量，決定於動物體甲硫胺酸儲存池的轉換率，而非動物硒的需求⁽⁹⁾。其二為肝臟穀胱甘肽過氧化酶 (GPX-1) 中的硒：在大白鼠體內，此儲存量佔身體總硒含量的 25 %。當飲食硒含量有限而不敷硒蛋白質之合成時，穀胱甘肽過氧化酶之 mRNA 的合成量受抑制，而使有限的硒可用於其他硒蛋白質之合成⁽¹⁰⁾。

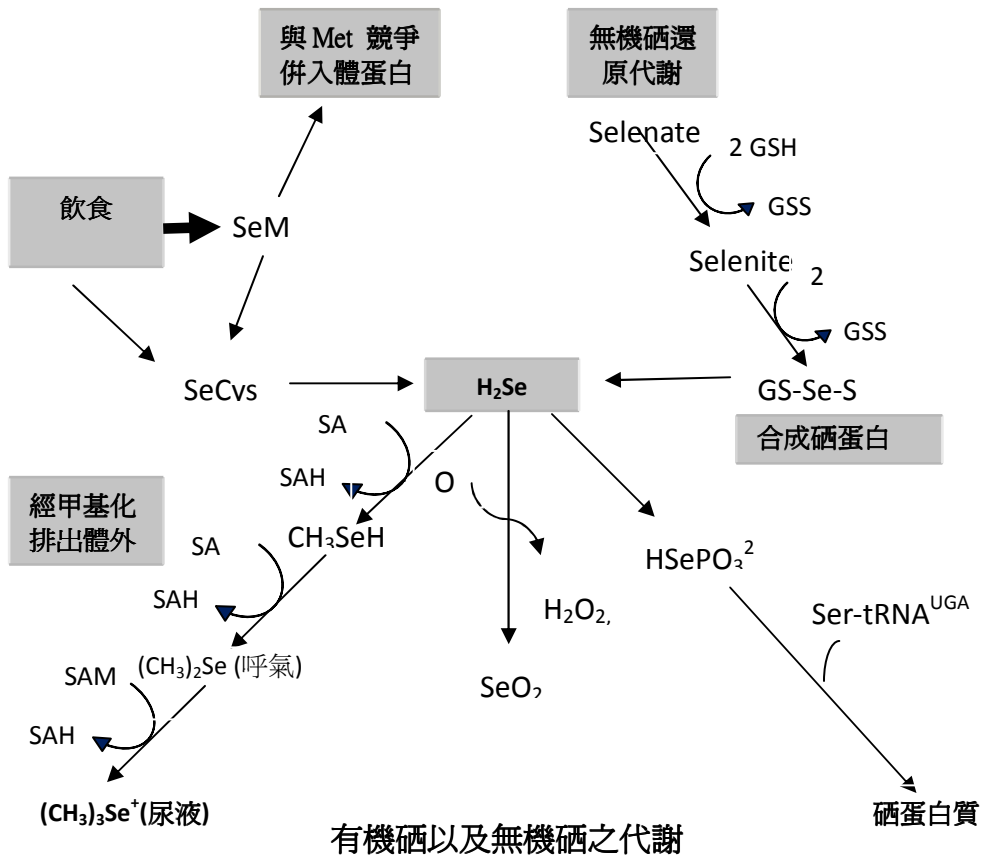
代謝過程中，甲硒胺酸進入身體的甲硫胺酸代謝池，與甲硫胺酸進行相同代謝程序，最後經轉硫程序 (transsulfuration) 而異化分解，形成的硒半胱胺酸繼續分解，釋放出 selenide⁽¹¹⁾。

硒酸鹽、亞硒酸鹽、硒半胱胺酸均被代謝成

selenide, selenide 可與執行 chaperone 功能的蛋白質結合⁽¹²⁾，代謝成 selenophosphate 後，可成為硒蛋白質中硒半胱氨酸的先質，或 tRNA 中的硒⁽¹³⁾，或經甲基化作用轉變為排除型態⁽¹⁴⁾。

(三) 排泄

動物體內生合成硒排除型態的機制之調控尚未完全清楚，但動物研究顯示動物體內硒的恆態 (homeostasis) 之維持主要由體內硒的排除來負責⁽¹⁵⁾。硒的排除型態主要出現於尿液；當大量排除時，具揮發性的硒排除型態 (dimethylselenide) 可由呼氣中排出⁽¹⁶⁾。下圖可說明有機硒以及無機硒於哺乳動物體內之代謝流程。



評估營養素需要量與營養缺乏症

一、營養素缺乏

硒缺乏在動物與人體造成的影響包括以下症狀：

1. 動物研究

硒缺乏造成含硒酵素活性下降。若硒以外之營養狀況良好，硒缺乏僅造成輕微的臨床症狀。營養不良、化學藥物、感染等壓力會導致硒缺乏的動物出現嚴重病症。例如：在硒缺乏的動物，維生素 E 缺乏可導致大鼠與豬的脂質過氧化與肝臟壞死，及豬、牛、羊的心臟損傷⁽¹⁷⁾。在受感染的小鼠體內，硒缺乏可導致非致病性的 coxsackie B3 virus 轉變為具致病性的病毒，而造成小鼠的心肌炎⁽¹⁸⁾。

2. 克山病 (Keshan disease)

此病是以多發性心肌壞死為主要症狀的地方性心肌炎。僅發生於大陸東北到西南很寬的低硒地區。發生於硒缺乏兒童的心肌病變 (cardiomyopathy)，可能由感染或化學物質暴露而引發⁽¹⁹⁾。

3. 大骨節病 (Keshin-Beck disease)

此疾病為地域性、多發性、變形性骨關節病變，出現於亞洲低硒地區青春期前兒童與青少年。上述症狀僅發生於硒缺乏者，但改善硒營養狀況無法避免此疾病。因此硒缺乏在此疾病發生過程的角色仍待釐清。

4. 全靜脈營養使用者之缺硒症狀

有關人類單純因缺硒造成的臨床症狀之報導曾見於使用全靜脈營養 (total parental nutrition, TPN) 的病患。患者在使用缺硒的 TPN 注射液 20–30 天後出現肌肉疼

痛萎縮、心肌病變等現象，患者之血漿與紅血球硒含量及穀胱甘肽過氧化酶 (GPX-1) 活性都降至非常低的程度(20,21)。

總而言之，單獨硒的缺乏鮮少造成明顯的疾病；但可使動物先前暴露的疾病或壓力進一步發展，而造成生化改變。

二、生化/功能性指標

(一) 需要量之研究方法

美國 Food and Nutrition Board 之 Institute of Medicine 考慮以下因素，以評估成人的硒之估計平均必需量 (estimated average requirement, EAR)：

1. 克山病

克山病是幾乎僅發生於兒童的心肌病變，為人類疾病中唯一與硒缺乏有密切關係的疾病。患者的硒攝取量低，血液與頭髮硒含量亦低⁽²²⁾。中國大陸嚴重硒缺乏族群，克山病發生的頻率不一；但克山病的發生顯示該族群屬於硒缺乏者⁽¹⁹⁾。

2. 頭髮與指甲之硒含量

雖然毛髮與指 (趾) 甲內的硒型態未定，但其含量與飲食攝取量有關，因飲食硒型態與甲硫胺酸含量、髮色會影響硒併入毛髮與指 (趾) 甲的量。此外，美加地區有些洗髮精含硒，因此必須有嚴格控制的研究方可利用毛髮與指 (趾) 甲硒含量評估硒的 EAR。所以此指標的運用價值有限，並不適用於測定各族群的硒需要量。

3. 血液硒含量

在特定的硒攝取量以內，血液中硒蛋白質之濃度隨硒攝取量增加而上升。當硒攝取量之上升不再影響含硒酵素活性時，表示為滿足硒蛋白質合成的硒需要量已達到⁽²³⁾。到達此飽和點時，人體血漿的硒蛋白質含有 0.8–1.1 $\mu\text{mol/L}$ (7–9 $\mu\text{g/dL}$) 硒⁽²⁴⁾。若血漿硒含量低於此硒蛋白質含量的飽和點，表示飲食中硒的提供不足。在此情況下，血漿硒含量是合適的硒營養狀況指標。

攝取量超過此上限時，硒蛋白質之濃度與血漿硒濃度則受遺傳、攝食硒型態與環境因素調控，此時血漿硒濃度未必與硒攝取量呈現很好的正相關。由於甲硒胺酸不受恆態調控，若以甲硒胺酸為硒攝取型態，血液硒含量會較高⁽²⁵⁾。

綜合上述，血漿硒含量低於 0.8 $\mu\text{mol/L}$ (7 $\mu\text{g/dL}$) 時，硒蛋白質之合成未達飽和，此標準可以用於評估各種型態的硒攝取量。超過此飽和點時，飲食的硒型態是影響血漿硒濃度的重要因素。

4. 血液中穀胱甘肽過氧化酶及 selenoprotein P

血液中的硒蛋白質包括血漿中的穀胱甘肽過氧化酶 (GPX-3) 與 selenoprotein P (SeIP)，以及紅血球與血小板中的穀胱甘肽過氧化酶 (GPX-1)。因血紅素干擾穀胱甘肽過氧化酶的測量，因此無足夠的研究數據，以作為訂定硒的需要量之參考。近年來多用血漿穀胱甘肽過氧化酶 (GPX-3)，因為容易準確測量，且血漿穀胱甘肽過氧化酶活性在反映組織含硒酵素方面，較紅血球的穀胱甘肽過氧化酶理想⁽²⁶⁾。

血漿 SeIP 含量亦為理想的硒營養狀況指標⁽²⁴⁾。然而目前分析方法並不普及，因此沒有足夠的研究數據用以建立硒的需要量。

5. 硒的抗腫瘤功能

動物研究顯示餵予動物高於需要量的硒，使硒蛋白質之合成達飽和，可降低癌症的發生率⁽²⁷⁾。

在隨機的人體研究方面，Blot 等人以中國農村貧窮、營養不良者為受試對象，同時給予 8 種合併測試，包括：每天接受 50 μg (0.6 μmole) 硒、50 mg β -carotene、30 mg α -tocopherol。結果胃癌死亡率顯著降低 21%，各類原因的總死亡率顯著降低 9%；但無法證實這些結果是因硒之補充所致⁽²⁸⁾。

在 Clark 等人以 1312 位非黑色素瘤皮膚癌 (nonmelanoma skin cancer) 早期患者 (約有 75% 為男性) 為受試對象的隨機安慰劑控制研究 (randomized placebo control study) 中，受試者每天接受 200 μg (2.5 μmole) 酵母型態的硒，平均長達 4.5 年，前列腺、大腸及總癌症死亡率顯著降低⁽²⁹⁾。

在 Yoshizawa 等人針對 Health Professional Follow-up Study 中的 nested case-control 研究，結果顯示男性受試者每天接受 200 μg (2.5 μmole) 的硒，前列腺癌的危險性為接受安慰劑組的 1/3。研究顯示腳趾甲硒含量與前列腺癌末期之危險性不受年齡、其他飲食因子、吸菸、身體質量指數、地域、家族前列腺癌史、或輸精管切除 (vasectomy) 等因素的干擾⁽³⁰⁾。

上述三個人體研究的結果似乎均顯示攝取超過滿足

身體合成硒蛋白質所需之硒的攝取量，有助於抗癌；但仍需更大規模研究進一步證實。目前癌症的相關指標尚不宜作為訂定硒需要量的依據。

6. 尿液硒排除量

尿液硒排除量雖與硒營養狀況成正比，但此指標對短期內硒攝取的改變較敏感，較適合在硒攝取不足時，作為短期硒攝取變化的指標。尿液硒濃度為 $1.20 \mu\text{mol/L}$ (95 % CI : 0.88–1.51) 或 $0.21 \mu\text{mol/g creatinine}$ (95 % CI : 0.14–0.29)。

(二) 硒營養狀況評估之理想指標評比

為瞭解硒攝取量對人體健康的影響，並篩選評估硒營養狀況之高靈敏度生物指標，Ashton 等人收集 18 項人體硒補充研究 (其中 9 項為隨機控制實驗) 進行交叉分析⁽³¹⁾。由於甲硒胺酸是飲食中最主要的硒型式，因此相關研究成為評估焦點。研究顯示飲食硒攝取量與下列各項硒生物指標呈統計正相關，約在補充甲硒胺酸 6 週後達到飽和，此時：

加權平均後的血漿硒濃度為 $0.90 \mu\text{mol/L}$ (95 % CI : 0.67–1.14)、紅血球硒濃度為 $1.40 \mu\text{mol/L}$ (95 % CI : 1.16–1.64) 或 $1.48 \text{ nmol/g hemoglobin}$ (95 % CI : 0.45–2.52)、全血硒濃度為 $1.07 \mu\text{mol/L}$ (95 % CI : 0.39–1.76)、血漿 SeP 濃度為 $2.19 \mu\text{g/mL}$ (95 % CI : 0.25–4.12)、血漿穀胱甘肽過氧化酶活性為 $0.37 \mu\text{mol NADPH oxidized/min/g protein}$ (95 % CI : 0.15–0.60)、血小板穀胱甘肽過氧化酶活性為 69.4 nmol NADPH

oxidized/min/g protein (95 % CI : 12.6–126.2)、紅血球穀胱甘肽過氧化酶活性為 3.37 μmol NADPH oxidized/min/g protein (95 % CI : -0.99–7.74)、全血穀胱甘肽過氧化酶活性為 3.18 μmol NADPH oxidized/min/g hemoglobin (95 % CI : 0.07–6.24)。

目前的研究資料尚不足以提供人種性別等因素對與各項評估指標的關聯。

(三) 影響需要量的因素

1. 生物可獲性

飲食中半數以上的硒之型態為甲硒胺酸，其吸收代謝機轉與甲硫氨酸相同，經轉硫程序異化代謝，產生硒半胱胺酸後，併入硒蛋白質；生物可獲性高達 90 % 以上⁽³²⁾。飲食中硒半胱胺酸的生物可獲性亦很高⁽³³⁾。其他：例如魚類中的硒，生物可獲性較低^(34,35)。

無機硒如硒酸鹽、亞硒酸鹽 (selenate、selenite) 是補充劑中的硒型態，其生物可獲性可高達 84 % 以上⁽¹⁾。

2. 性別

在 1980 年代硒缺乏問題較嚴重時期，認為育齡婦女較好發克山病。過去 20 年間報導的硒缺乏例子均為兒童，且男女盛行率相當⁽³⁶⁾。因此，克山病發生之危險性的性別差異，可能在硒攝取極低的情況下存在；在目前硒營養狀況較佳的情況下，則顯現不出來。然而，因為過去女性患克山病的危險性較高，計算各年齡層的硒需要量時，各國皆根據各年齡層男性 (或平均體重較高者) 的參考體重為計算標準，以確保男女性皆可以得到充足的硒攝取。

硒參考攝取量

1. 0–6 個月嬰兒：AI = 15 µg/day

因缺少嬰兒硒營養狀況的功能性指標，而母乳是嬰兒出生後的最初 4–6 個月的最佳食物來源，故以充足攝取量 (adequate intake, AI) 反映母乳哺餵健康嬰兒的硒攝取量，以作為嬰兒硒建議攝取量的參考值。

IOM 參考美國各地有關母乳硒含量的文獻資料後，由母乳硒含量估算 0–6 個月嬰兒的 AI。文獻報導初乳硒含量最高，為 33–80 µg (0.4–1.0 µmol)/L。婦女生產後一週內，母乳硒含量快速降至 18–29 µg (0.2–0.4 µmol)/L。在哺乳 2–6 個月期間，硒含量穩定，但會隨母親之硒攝取量而有差異。加拿大與美國地區之平均母乳硒含量為 15–20 µg (0.19–0.25 µmol)/L⁽⁶⁾。由美國 17 州母乳硒含量分析結果，土壤硒含量高地區的母乳硒含量為 28 µg (0.35 µmol)/L，土壤硒含量低地區的母乳硒含量為 13 µg (0.16 µmol)/L，母乳之平均硒濃度為 18 µg (0.23 µmol)/L⁽³⁷⁾。因此 IOM 訂定以此數值作為估算嬰兒硒之 AI 的依據。

若考慮台灣並非低硒地區，哺乳婦女之母乳硒含量則參照美國，以 18 µg (0.23 µmol)/L 為平均硒濃度。由於我國訂定 780 ml 為每日平均的母乳分泌量，因此相乘後，得到平均每日母乳硒含量，再調整至較接近的 5 µg 之倍數，訂定 0–6 個月嬰兒之硒的 AI 為 15 µg/day。

2. 7–12 個月嬰兒：AI = 20 µg/day

美國 IOM 估計此年齡層嬰兒硒之 AI 的方法有二：其一為估算 7–9 個月及 10–12 個月嬰兒的飲食硒來

源，包括：母乳與副食品之硒含量。因此由母乳硒含量與副食品中的硒含量合計 AI。其二是由 0–6 個月嬰兒之 AI 代入以下的代謝體重比率公式 (metabolic weight ration method) 估算⁽³⁸⁾，再調整至最接近的 5 μg 的倍數，計算得到 AI = 20 μg/day。

$$AI_{7-12\text{ mo}} = AI_{0-6\text{ mo}} \times (Wt_{7-12\text{ mo}}/Wt_{0-6\text{ mo}})^{0.75}$$

若由母乳及嬰兒副食品估計，7–12 個月嬰兒之母乳攝取量約為 0.6 L，其中含硒量為 11 μg/d⁽³⁹⁾。7–12 個月嬰兒之平均熱量攝取約為 845 kcal/d；由母乳所得熱量約為 450 kcal，由副食品所提供之熱量則約為 395 kcal。根據德國的研究顯示，20 位 5–20 個月嬰兒的平均硒攝取量為 34 μg (0.4 μmol)/day；嬰兒食物硒含量中數為 27 μg (0.34 nmol)/g wet wt⁽⁴⁰⁾。以此數值估算美國嬰兒食物硒含量，並假設嬰兒食物平均熱量為 1 kcal/g，所以 395 kcal × 0.027 μg/kcal = 11 μg，母乳與嬰兒副食品之總硒攝取量為 11 μg + 11 μg = 22 μg，調整後亦為 20 μg/day，與由 0–6 個月的代謝體重比率公式推算所得數值相符⁽³⁸⁾。因此訂定 7–9 個月及 10–12 個月嬰兒之硒的充足攝取量 (AI) 為 20 μg/day。

3. 1–18 歲之兒童與青少年：RDA = 20–55 μg/day

目前無研究數據建立兒童與青少年之 EAR 與 RDA，因此利用代謝體重比率公式⁽³⁸⁾，由成人之硒估計平均需要量的數值推算。由於女性患克山病的危險性可能較高，估算時採用各年齡層男性 (或較高) 的參考體重為計算基準。

估計平均需要量 (Estimated Average Requirement，

EAR) 時，將可使成人血漿穀胱甘肽過氧化酶活性達到最高的飲食硒攝取量 (EAR_{adult})，代入以下的代謝體重比率公式，配合生長因子 (growth factor) 之調整，則得到各年齡層之硒的 $EAR^{(38)}$ 。

$$EAR_{child} = EAR_{adult} \times (BW_{child} / BW_{adult})^{0.75} \times (1 + \text{growth factor})$$

假設 CV 為 10%， $RDA = EAR \times (1 + 2 CV)$ 。將各年齡層之 EAR 乘以 1.2，則得到各年齡層硒的 RDA。

4. 19 歲以上及成人：RDA = 55 $\mu\text{g}/\text{day}$

用以考慮估計成人之硒平均需要量的指標包括血漿 SeP 與穀胱甘肽過氧化酶均可作為硒營養狀況的指標。根據中國大陸的研究：住在克山病區域者之硒攝取量均低於 11 μg (0.14 μmol)/d；而住在非克山病區域者之硒攝取量均高於 17 μg (0.22 μmol)/d。中國其他地區，若硒攝取量高於 20 μg (0.25 μmol)/d 可防止克山病的發生^(23,39)。

紐西蘭與芬蘭的研究顯示，硒攝取量僅為 25 μg (0.32 μmol)/d 者可避免克山病的發生^(6,41)。Hill 等人與 Xia 等人之研究顯示硒缺乏時，血漿 SeP 下降程度高於穀胱甘肽過氧化酶；克山病患者之血漿穀胱甘肽過氧化酶活性仍為此活性最高值之 37%。因此決定以使血漿含硒蛋白質濃度達最高的硒攝取量為硒之需要量^(24,42)。

在中國大陸 Yang 等人的介入研究 (Intervention studies) 報導：男性受試者，18–42 歲，平均硒攝取量為 11 μg (0.14 μmol)/d。分別補充 0、10、30、60、90 μg (0、0.13、0.38、0.76、1.14 μmol)/d 之 DL-甲硒胺酸，為期 8 個月 (n = 8 或 9)。未補充硒前之血漿穀胱甘肽過氧化酶活性

為補充後的 35 %；補充後受試者血漿穀胱甘肽過氧化酶活性均上升。第 4 個月結束後，接受 30、60、90 μg (0.38、0.76、1.14 μmol)/d 之受試者的血漿穀胱甘肽過氧化酶活性均達到一致的最高值。顯示 41 μg (0.52 μmol)/d [11 μg + 30 μg = 41 μg] 的硒攝取足以使血漿穀胱甘肽過氧化酶達到飽和⁽²⁸⁾。

中國成人男性之參考體重為 60 kg；美國為 76 kg。IOM 在換算體重差異後，計算得到硒之 EAR 為 52 μg (0.66 μmol)/day。

若根據紐西蘭的研究：受試者為 52 位成人，19–59 歲，17 位男性，35 位女性，平均硒攝取量為 $28 \pm 15 \mu\text{g}$ ($0.35 \pm 0.19 \mu\text{mol}$)/d。分別補充 0、10、20、30、40 μg (0、0.13、0.25、0.38、0.51 μmol)/d 之甲硒胺酸，為期 20 週 (各組 n=10)。未補充前之血漿穀胱甘肽過氧化酶活性為補充後最高值的 75 %。補充後血漿穀胱甘肽過氧化酶活性均上升；增加幅度不多。補充 10 μg (0.13 μmol)/d 與補充 40 μg (0.51 μmol)/d 組，在提昇血漿穀胱甘肽過氧化酶活性的能力相似。因此保守的訂硒之 EAR 為 38 μg (0.52 μmol)/d [38 = 10 + 28]。

因此美國 IOM 採用大陸研究結果換算美國成人平均體重所得之硒的 EAR 與紐西蘭建議量之平均值，訂 19–30 歲、31–50 歲的男性與女性之硒的 EAR 為 45 μg (0.57 μmol)/d。因此 RDA = EAR \times 120 %，再調整至最近的 5 μg 的倍數，為 55 μg (0.70 μmol)/day。

中國大陸的計算法為將硒的 EAR 分別考慮安全因子或標準差，分別得到：

$$41 \mu\text{g/day} \times 1.3 (\text{安全因子}) = 53.3 \mu\text{g/day}$$

$$41 \mu\text{g/day} \times 1.2 (1 + 2 \text{SD}) = 49.2 \mu\text{g/day}$$

因此訂 50 $\mu\text{g/day}$ 為建議量 (RDA)。

由於幾乎無種族的差異存在，在訂定第六版與第七版之硒膳食參考攝取量時，國人之硒的估計平均需要量均根據中國之研究結果 (41 $\mu\text{g/day}$ ，0.52 $\mu\text{mol/day}$)，調整體重差異後訂定之。由於我國成人各年齡分組參考體重之最高值為 64 kg，因此調整後，我國成人之硒的 EAR 為 44 μg (0.55 μmol)/day。將 RDA = EAR \times 120%，再調整至最近的 5 μg 的倍數，為 55 μg (0.70 μmol)/day。

5. 51 歲以上的成人：RDA = 55 $\mu\text{g/day}$

目前無此年齡層以上的硒缺乏病例報導。硒營養狀況之指標均與其他年齡層相同。老化過程對硒的吸收與利用無負面影響。因此 51–70 歲、70 歲以上的男性與女性的硒之 RDA 均訂為與成人相同⁽⁶⁾。

6. 懷孕婦女：RDA = 60 $\mu\text{g/day}$

評估 EAR 的依據為懷孕期間的硒需要量應使胎兒體內積存足量硒，使含硒蛋白質含量達飽和。估計人體硒含量為 250 μg (3.2 μmol)/kg 體重。體重為 4 kg 的胎兒含 1000 μg (12.6 μmol) 的硒。平均分布於懷孕的 270 天中，每天須增加 4 μg (0.05 μmol) 的硒⁽⁶⁾。

依此原則計算，我國 14–18 歲、19–30 歲、31–50 歲的孕婦之 EAR 為 48 μg (0.61 μmol)/day，RDA 為 60 μg (0.76 μmol)/day。

若比較其他健康懷孕婦女的硒攝取狀況：美國為 73

μg (0.92 μmol)/day。高硒地區懷孕婦女硒的保留量：早期為 21 μg (0.27 μmol)/day；後期：34 μg (0.43 μmol)/day。紐西蘭：28 μg (0.35 μmol)/day，對新生兒無不良影響⁽⁶⁾。上述建議量之訂定，應屬合宜。

7. 哺乳婦女：RDA = 70 μg/day

評估 EAR 的依據是母乳平均硒含量為 18 μg (0.23 μmol)/L。嬰兒平均母乳攝取量：0.78 L/day 含 14 μg 硒。母乳中的硒主要為甲硒胺酸，生物可獲性大於 90 %，不需校正吸收率的差異。因此，美國訂定 14–18 歲、19–30 歲、31–50 歲的哺乳婦女硒的 EAR 為 59 μg (0.75 μmol)/day [45 + 14]，RDA 為 70 μg (0.89 μmol)/day。中國則將成人之每日硒建議攝取量 (50 μg/day) 加上每日母乳硒含量(15 μg/day)，訂哺乳婦女之每日硒建議攝取量為 65 μg/day⁽⁴³⁾。

由於我國 16 歲以上各年齡分組之男女性之 EAR 為 44 μg/day，加上提供為母乳之 14 μg/day，RDA 訂為 70 μg/day。

國人硒營養狀態與慢性疾病風險相關性

一、主要食物來源

我國的食物成分資料庫目前尚無食物硒含量的數據。食物硒含量因土壤、飼料、肥料硒含量而異。根據世界衛生組織的報導，內臟肉類與海鮮的硒含量約為 0.4–1.5 μg/g；肌肉肉類為 0.1–0.4 μg/g；穀類及其製品為 < 0.1–0.8 μg/g；乳製品為 < 0.1–0.3 μg/g；蔬菜、水果為 < 0.1 μg/g。同類食物中硒含量差異可達 10 倍以上⁽⁴⁴⁾。

植物中的硒是因硒取代硫而進入植物體，其含量依土壤硒含量而異。植物中的硒型態有：甲硒胺酸、硒半胱胺酸與其代謝產物，以及其他尚未被證實的有機型態硒。動物生長需要硒，在攝食植物時獲得硒（甲硒胺酸）。因此，考慮國人的飲食型態，肉類與海鮮是可靠的硒來源，硒含量因其中的甲硒胺酸含量而異。

二、攝取量

(一) 食物：

根據 22 位美國馬里蘭州居民飲食的實際測量結果，飲食的平均硒攝取量為 $81 \pm 41 \mu\text{g}$ ($1.0 \pm 0.5 \mu\text{mol}$)/day。由 FDA 分析美國各地食物之硒含量而估計之硒攝取量中數為 $87 \mu\text{g}$ ($1.1 \mu\text{mol}$)/day，範圍在 $79\text{--}104 \mu\text{g}$ ($1.0\text{--}1.3 \mu\text{mol}$)/day。美國 NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) 根據飲食紀錄及食物成分表估算美國民眾之硒攝取量的中數為 $106 \mu\text{g}$ ($1.3 \mu\text{mol}$)/day (由食物提供)；使用補充劑者之硒攝取量中數為 $108 \mu\text{g}$ ($1.4 \mu\text{mol}$)/day。加拿大民眾之硒攝取量範圍是 $113\text{--}220 \mu\text{g}$ ($1.4\text{--}2.8 \mu\text{mol}$)/day⁽⁶⁾。

影響硒攝取量的因素包括：食物產地的土壤硒含量、飲食中的肉類攝取量。硒攝取量最低的族群通常是居住在低硒地區的素食者。例如：中國大陸低硒地區的硒缺乏者，因貧窮無法購買肉類及其他地區食物所致。美加地區食物硒含量差異雖大，但食物運銷系統發達，因而得以緩衝此差異。

國內過去未曾有關於國人硒之飲食攝取量的研究。為

瞭解國人之硒及其他營養素之攝取狀況，某教學醫院營養師收集六日根據營養原則設計之正常飲食（熱量為 2000 kcal/day），經秤重、混合、均質、乾燥後，分析其中之硒與多種營養素含量。分析結果顯示六日飲食之硒攝取量範圍是 104–124 μg (1.3–1.6 μmol)/day，平均值為 112 μg (1.4 μmol)/day⁽⁴⁵⁾。由於台灣並非處於低硒地區，加上國際貿易發達、接觸外來食物的機會非常頻繁，因此正常飲食中提供與美加相當量的硒是合理的。由此亦可推測國人的硒營養狀況應無缺乏的問題。

(二) 飲水：

由台灣各縣市自來水公司提供之水質檢驗資料顯示，各地區飲水提供之硒非常有限。國際間僅在特定有含硒礦岩地區，井水或灌溉用水的硒含量可能很高。

血清硒濃度：

血漿含硒蛋白質達最大濃度時的血清（漿）硒濃度：7–9 $\mu\text{g/dL}$ (0.8–1.1 $\mu\text{mol/L}$)。NHANES III 分析 17,630 位 9–70 歲受試者的血清硒濃度，結果顯示：中數為 12.4 $\mu\text{g/dL}$ (1.4 $\mu\text{mol/L}$)，第 1 百分位為 9.5 $\mu\text{g/dL}$ (1.1 $\mu\text{mol/L}$)，第 99 百分位為 16.3 $\mu\text{g/dL}$ (1.9 $\mu\text{mol/L}$)，顯示 99 % 以上的美國人之硒需要量均已滿足⁽⁶⁾。

(三) 補充劑攝取量：

美加食物未強化硒。嬰兒配方奶通常添加硒，以確保僅以嬰兒配方奶哺餵的嬰兒硒攝取足夠。1998 年，LSRO Expert Panel 建議硒添加量的下限為 1.5 $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ (10 $\mu\text{g/L}$)，上限為 5 $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ (33 $\mu\text{g/L}$)⁽⁶⁾。

美國 NHANES III 結果指出其調查對象中使用之補充劑含硒者僅佔成人之 9 %。不論是否補充硒，硒攝取量均超過各年齡層的 EAR。

三、慢性疾病風險相關性

硒補充與慢性疾病之關係：近年大型硒補充之研究結果

1. NCP (Nutrition and Cancer Prevention) Trial

英國、澳洲硒之DRI書面資料提及，之前美國在訂 DRI 時，曾經參考 Ip 與 Clark 於 1996 年發表的 Nutrition and Cancer Prevention Trial (NCP Trial) 評估硒與癌症之關係。該研究以硒酵母方式 (主要硒型式為 SeMet) 每日補充 200 μg 硒，為一個大型的隨機、使用安慰劑、補充平均 4.5 年、長期持續追蹤平均 6.4 年的人體試驗⁽⁴⁶⁾，使 1312 位受試者之肺癌、大腸癌、前列腺癌之相對危險性 (relative risk) 分別下降 46 %、58 %、64 %，硒酵母補充組之總癌症發生率也下降至對照組的 63 %，但對於原本研究的評估標的---皮膚癌，並無明顯改善效果。對該研究追蹤 10 年後的分析報告顯示：硒補充對癌症發生率的抑制趨勢仍在，但對肺癌、大腸癌、前列腺癌之相對危險性 (relative risk) 分別下降為 29 %、53 %、48 %，硒酵母補充組之總癌症發生率也降低至對照組的 75 %，但硒補充的保護效益在結直腸癌與肺癌已不達顯著水準，且對肺癌的保護效益，只限於男性吸菸者血清硒濃度為最低三分位者 (42–106 ng/ml)⁽⁴⁷⁾。Duffield-Lillico 等人所發表對上述 NPC Study Group 所進行的雙盲隨機安慰劑控制臨床研究顯示，該研究進行至 1996 年 1 月 31 日時，所得

之分析結果發現：當對研究初期之皮膚癌相關指標加以控制後，長期每日 200 μg 之硒補充與 squamous cell carcinoma 之危險性上升 25 %，以及 nonmelanoma skin cancer 之危險性上升 17 % 有關⁽⁴⁸⁾。因此英國、澳洲均將此新研究資料列入收集文獻。

2. 法國防癌研究

法國於 2007 年發表該國所進行的長期硒與抗氧化營養素補充，對皮膚癌發生率的研究：該研究募集 5,141 位男性、7,876 位女性成年人，配對分組後，每日給予 120 mg 維生素 C、30 mg 維生素 E、6 mg β -胡蘿蔔素、100 μg 硒、20 mg 鋅，平均補充期間為 7.5 年。在校正許多因子（包括陽光曝曬程度）後，結果顯示長期抗氧化維生素與礦物質（包括硒）的補充，使女性的皮膚癌危險率顯著上升 (adjusted HR = 1.68, $P = 0.03$)，對男性的皮膚癌發生率則無影響⁽⁴⁹⁾。而在此研究之初，男性的血清硒濃度 (89–90 ng/ml) 顯著高於女性 (85–86 ng/ml)。

3. SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer-prevention Trial)

SELECT 為第三期大型臨床實驗，在 2008 年 11 月發表，於 2001 年開始，對象為 50 歲以上，未罹患前列腺癌且血漿 PSA (prostate specific antigen) 濃度小於 4 之男性，共 35,633 位。受試者分為四組，每日分別給予維生素 E (400 IU/d 之 all rac- α -tocopheryl acetate)、硒 (200 $\mu\text{g}/\text{d}$ 之 L-甲硒胺酸)、共同補充維生素 E 及硒，或二者均不補充的控制組。持續追蹤七年之後，發現給予硒

補充並無法降低前列腺癌之發生率；反之，維生素E補充組罹患前列腺癌之風險，相較於控制組有增加之趨勢，但未達顯著差異 ($P = 0.06$)；硒補充組罹患第二型糖尿病之風險則有些微增加之情形 (RR, 1.07; 99 % CI, 0.94–1.22; $P=0.16$)。經過討論後，該計畫已於 2008 年 10 月 23 日宣布暫停⁽⁵⁰⁾。在上述幾個大規模、長期人體硒補充研究所使用之硒的量 (每日100–200 μg)，僅為硒之每日建議攝取量 (55 μg) 的 2 或 4 倍。由此可知，長期硒補充的安全性，確實需要研究加以評估。

4. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004

NHANES 2003–2004 調查結果發現：血液硒含量超過 147 $\mu\text{g/L}$ 者，相較於血漿硒含量較低 (小於124 $\mu\text{g/L}$) 之受試者，其第二型糖尿病發生率與空腹血糖皆顯著較高，顯示較高的血液硒含量，與較高的空腹血糖及第二型糖尿病發生率有關。而過量的硒與糖尿病發生之相關機制目前尚不清楚⁽⁵¹⁾。

過量危害與毒性

一、毒性

危害之確認

(一) 慢性硒中毒 (chronic selenosis)

有機硒與無機硒造成的臨床中毒症狀相似，但中毒速率與組織硒含量不同。常報導的症狀包括毛髮、指甲易碎裂脫落、腸胃不適、皮膚疹、呼氣有蒜味、疲倦、煩躁、

神經系統異常⁽⁵²⁻⁵⁵⁾。

中國大陸湖北恩施地區與陝西紫陽縣，selenosis 盛行，研究 380 位硒攝取量高者，硒攝取量皆高於 850 $\mu\text{g}/\text{day}$ ；血液硒濃度均大於 100 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (12.7 $\mu\text{mol}/\text{L}$)⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾。

(二) 急性硒中毒

曾有自殺者喝 gun blueing solution，硒攝取量以克計，造成急性硒中毒。解剖結果顯示腸、腎壞死、心肌病變、嚴重肺水腫。美國市售補充劑的硒含量一般都低於 100 μg (1.3 μmol)。曾有報導指出，因業者配方錯誤，使 13 位使用者服下 27.3 mg 的硒，而產生中毒現象⁽⁵⁶⁾。

(三) 硒中毒的生化指標

含硒蛋白質含量在硒需要量達到後，呈現飽和狀態，不再隨硒攝取量增加而上升。無法用於評估硒的毒性。測量組織硒含量（包括：血液、血漿）有助於評估硒中毒的危險性。

有機硒（如：甲硒胺酸）因取代甲硫胺酸併入體蛋白，使組織硒含量大增。雖不致造成急性毒害，但長期大量攝取，會產生與無機硒相似的中毒症狀。補充劑中的硒主要是無機硒，通常不造成組織硒含量大增；但可在較低濃度造成硒的毒性。硒的甲基化代謝物因測量誤差大，且受許多因素影響，不適用於硒中毒指標。尿液硒排除量在特定控制之條件下，可作為硒毒性的指標。

因此由於「毛髮、指甲易碎裂脫落」的現象較其他症狀常被報導，故被選為重要的評估終點⁽⁶⁾。硒攝取主要來自食物。食物硒含量決定於土壤硒含量。美國雖有高硒

地區，但美國農業部已確認這些地區，並禁止飼養動物作為食物來源。美加地區食物運銷系統發達，確保個人不會只攝食到當地農產，使硒攝取量不致過高或過低⁽⁶⁾。

二、過量危害及上限攝取量之訂定

上限攝取量 (Tolerable Upper Intake Level, UL) 的定義為：對所有個體的健康不造成不良影響的最高營養素攝取量。各年齡層之 UL 係參考以下劑量效應之評估 (Dose-Response Assessment) 而訂定。

1. 成人：

確定 NOAEL 與 LOAEL：

中國研究 5 位 selenosis 患者。在 1986 年，患者最低血液硒含量為 105 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (13.3 $\mu\text{mol}/\text{L}$)，最低硒攝取量為 913 μg (12 μmol)/day，因此訂 LOAEL 為 913 μg (12 μmol)/day。患者之平均血液硒含量是 135 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (16.9 $\mu\text{mol}/\text{L}$)，硒攝取量範圍在 913–1,907 μg (12–24 μmol)/day。

在 1992 年，患者已由硒中毒恢復，指甲仍有易碎裂現象；平均血液硒含量為 97 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (12.3 $\mu\text{mol}/\text{L}$)⁽⁵⁶⁾，平均硒攝取量為 800 μg (10 μmol)/day，因此訂 NOAEL 為 800 μg (10 μmol)/day，將攝取量的 95 % CI 之下限：600 μg (7.6 μmol)/day 訂為 NOAEL 之 95 % CI 的下限。

美國 Longnecker 等人研究 142 位在懷俄明州東部，及南達可答州西部等高硒地區的男女居民，其平均硒攝取量為 239 μg (3 μmol)/day。最高硒攝取量為 724 μg (9 μmol)/day。飲食硒型態主要是甲硒胺酸。半數以上的受試

者，硒攝取量都超過 200 µg (2.5 µmol)/day，但均無硒中毒現象出現。飲食硒攝取量與全血、血清、腳趾甲、尿液硒含量呈高度正相關，相關酵素活性、凝血酶原時間、血液檢查均正常⁽⁵⁷⁾。因此，在比較中國與美國研究後，IOM 認為訂定 NOAEL 為 800 µg (10 µmol)/day 是合理的⁽⁶⁾。

有關不確定因子 (uncertainty factor, UF) 之評估，由於中毒症狀不很嚴重，但不會很快恢復，加上相關研究資料之樣本人數少，並可能有種族之差異，因此為保護較敏感者，將 UF 訂為 2。

2. 19 歲以上成人 UL 之計算：

$$UL = NOAEL \div UF = [800 \mu\text{g} / \text{day}] \div 2 = 400 \mu\text{g} (5.1 \mu\text{mol})/\text{day}$$

3. 懷孕及哺乳婦女

Bratter 等人研究委內瑞拉高土壤硒地區，哺乳婦女的硒攝取量對甲狀腺素代謝的影響。受試者之硒攝取量範圍是 170–980 µg (2.2–12.4 µmol)/day。硒攝取量與 free T3 呈負相關，但數值在正常範圍。高硒攝取但未達中毒程度之婦女所生的嬰兒，沒有畸形或硒中毒的報導。因此認為懷孕、哺乳婦女的 UL 應與非懷孕、非哺乳婦女相同，亦為 400 µg (5.1 µmol)/day⁽⁵⁸⁾。

4. 嬰兒與兒童

根據 Shearer 與 Hadjimarkos 之研究的保守估計，母乳硒含量高達 60 µg (0.8 µmol)/L 不致對嬰兒造成負面影響。因此訂定 0–6 個月嬰兒的 NOAEL 為 47 µg (0.6 µmol)/d (60 µg (0.8 µmol)/L × 0.78 L/day)⁽³⁷⁾。以該年齡層

嬰兒之單位體重表示 NOAEL 則約為 $7 \mu\text{g}$ (90 nmol)/kg/day。

委內瑞拉研究顯示，高硒地區婦女之母乳硒含量為 $60\text{--}90 \mu\text{g}$ ($0.8\text{--}1.1 \mu\text{mol}$)/L，嬰兒之平均血清硒含量介於高硒地區與低硒地區嬰兒之數值之間；對照組之母乳硒含量為 $46 \mu\text{g}$ ($0.6 \mu\text{mol}$)/L。

母乳硒含量高達 $60 \mu\text{g}$ ($0.8 \mu\text{mol}$)/L 並不會造成母親與嬰兒的硒中毒，UF 訂為 1。因此，0–6 個月嬰兒的 UL 為 $47 \mu\text{g}$ ($0.6 \mu\text{mol}$)/d ($60 \mu\text{g}$ ($0.8 \mu\text{mol}$)/L \times 0.78 L/day)，或 $7 \mu\text{g}$ (90 nmol)/kg/day。

5. 其他年齡層

嬰兒與成人的 UL 在體重之基礎應是相似的。各年齡層對硒毒性之靈敏度應相同。因此以 $47 \mu\text{g}$ ($0.6 \mu\text{mol}$)/day 為基準，根據各年齡層的參考體重計算 UL，再將數據調整至最近的 $5 \mu\text{g}$ 的倍數。

6. 日本 UL

日本於 2010 年修訂 DRI 時，調降上限攝取量，其依據為大型人體實驗，如 NCP Trial，發現硒補充僅降低受試前血漿硒含量較低之受試者的前列腺癌發生率；受試前血漿硒含量較高者於硒補充後，前列腺癌之發生率並無變化。而於同一批受試者中，受試前血漿硒濃度為 $126 \mu\text{g/L}$ 以上者，經給予硒補充 ($200 \mu\text{g/day}$) 平均經過 7.7 年後，其第二型糖尿病發生機率顯著增加。這些受試者每日飲食中硒攝取量約為 $84 \mu\text{g/day}$ ，再加上補充的 $200 \mu\text{g}$ ，總計為 $284 \mu\text{g}$ 。在 SELECT 試驗中也發現類似情

形，持續追蹤七年之後，發現給予硒補充並無法降低前列腺癌之發生率；反之，硒補充組罹患第二型糖尿病之風險有些微增加之情形 (RR, 1.07; 99 % CI, 0.94–1.22; $P=0.16$)。日本考慮其國民每日平均硒攝取量約為 100 $\mu\text{g}/\text{day}$ ，再加上硒補充劑 200 μg ，每日約可獲得 300 μg 之硒。這個攝取量並未發現有明顯影響健康情形之證據。故以此量為硒上限攝取量 (30–49 歲男性)，並以此推論其它年齡族群之上限攝取量。

由於在不同國家且長期追蹤的大規模人體實驗中，均發現給予人體硒營養狀況正常或偏高者長期硒補充 (200 μg 硒)，並不能預防絕大多數腫瘤之發生，反而會增加罹患糖尿病之風險。目前估計國人飲食平均硒攝取量為 112 μg (1.4 μmol)/day，與日本之狀況相近，而各年齡分層國人之平均體重較日本高，上限攝取量是否仍為 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ ，實需累積更多證據審慎評估之。

未來展望

含硒酵素之基因多型性對於硒需求之影響

研究顯示 selenoprotein P 以及穀胱甘肽過氧化酶 (GPX4) 之基因多型性，會影響補充硒 100 $\mu\text{g}/\text{d}$ 六週後，硒之生理指標變化程度 (如血漿硒含量以及 selenoprotein P, GPX3)。以 selenoprotein P 最常見之兩種基因型式在實驗開始前後，其硒生理指標不同。GPX 4 之基因多型性會影響淋巴球中 GPX 4 及其它含硒蛋白質濃度。GPX 1 之基因多型性 (Pro198Leu) 在硒缺乏情況下，GPX 1 之活性降低程度更嚴重，並有可能影響不同

硒營養狀況下穀胱甘肽過氧化酶 (GPX 1) 活性。這些不同含硒蛋白質之基因多型性未來或許可以作為評估個人長期硒需求的生化指標⁽⁵³⁾。

結論

硒藉由數個具抗氧化功能的酵素完成其功能。硒的 RDA 之訂定以使血漿穀胱甘肽過氧化酶之合成量達到最高為標準。男性與女性皆為 55 μg (0.7 μmol)/day。飲食中主要硒型態的可獲性很高。硒攝取量因地而異；美國 (81 μg (1.0 μmol)/day)、加拿大 (113–220 μg (1.4–2.8 μmol)/day) 平均攝取量高於 RDA。成人之 UL 訂為 400 μg (5.1 μmol)/day，以硒中毒為其副作用。

參考文獻

1. Sunde RA. Ch. 18, Selenium. In: O'Dell BL, Sunde RA, eds. Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements. 1997; 493-556.
2. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigó R, Gladyshev VN. Characterization of mammalian selenoproteomes. Science. 2003 300:1439-43.
3. Castellano S, Gladyshev VN, Guigó R, Berry MJ. SelenoDB 1.0 : a database of selenoprotein genes, proteins and SECIS elements. Nucleic Acids Res. 2008;36:332-8.
4. Behne D, Kyriakopoulos A. Mammalian selenium-containing proteins. Annu Rev Nutr. 2001;21:453-73.
5. Ehrenreich A, Forchhammer K, Tormay P, Veprek B, Bock A. Selenoprotein synthesis in E. coli. Purification and characterization of the enzyme catalyzing selenium activation. Eur J Biochem. 1992; 206:767-73.
6. IOM (Institute of Medicine). Ch. 7. Selenium. In: Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium

- and Carotenoids. Food and Nutrition Board. National Academy Press, Washington, D.C. 2000; 284-324.
7. Martin RF, Janghorbani M, Young VR. Experimental selenium restriction in healthy adult humans: changes in selenium metabolism studies with stable-isotope methodology. *Am J Clin Nutr.* 1989;49:854-61.
 8. Patterson BH, Levander OA, Helzlsouer K. Human selenite metabolism: a kinetic model. *Am J Physiol.* 1989;257:R556-67.
 9. Waschulewski IH, Sunde RA. Effect of dietary methionine on tissue selenium and glutathione peroxidase (EC 1.11.1.9) activity in rats given selenomethionine. *Br J Nutr.* 1988;60:57-68.
 10. Sunde RA. Intracellular glutathione peroxidases-Structure, regulation, and function. In: Burk RF, ed. *Selenium in Biology and Human Health.* New York: Springer Verlag. 1994; 45-78.
 11. Esaki N, Nakamura T, Tanaka H, Soda K. Selenocysteine lyase, a novel enzyme that specifically acts on selenocysteine. Mammalian distribution and purification and properties of pig liver enzyme. *J Biol Chem.* 1982;257:4386-91.
 12. Lacourciere GM, Stadtman TC. The NIFS protein can function as a selenide delivery protein in the biosynthesis of selenophosphate. *J Biol Chem.* 1998; 273:30921-6.
 13. Veres Z, Tsai L, Scholz TD, Politino M, Balaban RS, Stadtman TC. Synthesis of 5-methylaminomethyl-2-selenouridine in tRNAs: 31P NMR studies show the labile selenium donor synthesized by the selD gene product contains selenium bonded to phosphorus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:2975-9.
 14. Mozier NM, McConnell KP, Hoffman JL. S-Adenosyl-L-methionine: thioether S-methyltransferase, a new enzyme in sulfur and selenium metabolism. *J Biol Chem.* 1988;263:4527-31.
 15. Burk RF, Brown DG, Seely RJ, Scaife CC III. Influence of

- dietary and injected selenium on whole-body retention, route of excretion, and tissue retention of $^{75}\text{SeO}_3^{2-}$ in the rat. *J Nutr.* 1972;102:1049-1055.
16. McConnell KP, Portman OW. Excretion of dimethyl selenide by the rat. *J Biol Chem.* 1952 ;195:277-82.
 17. Van Vleet JF. Current knowledge of selenium-vitamin E deficiency in domestic animals. *J Am Vet Med Assoc.* 1980;176:321-325.
 18. Beck MA, Levander OA. Dietary oxidative stress and the potentiation of viral infection. *Annu Rev Nutr.* 1998; 18:93-116.
 19. Ge K, Xue A, Bai J, Wang S. Keshan disease-An endemic cardiomyopathy in China. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1983;401:1-15.
 20. Johnson RA, Baker SS, Fallon JT, Cohen HJ. An occidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency. *N Engl J Med.* 1981;304:1210-2.
 21. Van Rij AM, Thomson CD, McKenzie JM, Robinson MF. Selenium deficiency in total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1979;32:2076-85.
 22. Keshan Disease Research Group. Observations on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease. *Clin Med J.* 1979;92:471-6.
 23. Yang G-Q, Zhu L-Z, Liu S-J, Gu L-Z, Qian P-C, Huang J-H, Lu M-D. Human selenium requirements in China. In Combs GF Jr, Levander OA, Spalholz JE, Oldfield JE, eds. *Selenium in Biology and Medicine.* New York: Avi. 1987;589-607.
 24. Hill KE, Xia Y, Akesson B, Boeglin ME, Burk RF. Selenoprotein P concentration in plasma is an index of selenium status in selenium-deficient and selenium-supplemented Chinese subjects. *J Nutr.* 1996;126: 138-145.
 25. Burk RF, Levander OA. Selenium. In: Shil ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9th ed. Baltimore, MD, Williams & Wilkins.

- 1999; 265-76.
26. Cohen HJ, Chovaniec ME, Mistretta D, Baker SS. Selenium repletion and glutathione peroxidase-differential effects on plasma and red blood cell enzyme activity. *Am J Clin Nutr.* 1985; 41:735-47.
 27. Ip C. Lessons from basic research in selenium and cancer prevention. *J Nutr.* 1998;128:1845-54.
 28. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey SM, Li B. The Linxian trials: mortality rates by vitamin-mineral intervention group. *Am J Clin Nutr.* 1995; 62:1424S-6S.
 29. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, Davis LS, Glover RA, Graham GF, Gross EG, Krongrad A, Leshner JL, Park HK, Sanders BB, Smith CL, Taylor JR. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 1996;276:1957-63.
 30. Yoshida M, Iwami K, Yasumoto K J. Determination of nutritional efficiency of selenium contained in processed skipjack meat by comparison with selenite. *Nutr Sci Vitaminol.* 1984;30:395-400.
 31. Ashton K, Hooper L, Harvey LJ, Hurst R, Casgrain A, Fairweather-Tait SJ. Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009;89:2025s-39s.
 32. Thomson CD, Robinson MF. Urinary and fecal excretions and absorption of a large supplement of selenium: Superiority of selenite over selenate. *Am J Clin Nutr.* 1986; 44:659-663.
 33. Swanson CA, Patterson BH, Levander OA, Veillon C, Taylor PR, Helzlsouer K, McAdam PA, Zech LA. Human [⁷⁴Se] selenomethionine metabolism: a kinetic model. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:917-26.
 34. Cantor AH, Tarino J. Comparative effects of inorganic and organic dietary sources of selenium on selenium levels and selenium-dependent glutathione peroxidase

- activity in blood of young turkeys. *J Nutr* 1982;112:2187-2196.
35. Yoshida M, Iwami K, Yasumoto K J. Determination of nutritional efficiency of selenium contained in processed skipjack meat by comparison with selenite. *Nutr Sci Vitaminol*. 1984;30:395-400.
 36. Cheng YY, Qian PC. The effect of selenium-fortified table salt in the prevention of Keshan disease on a population of 1.05 million. *Biomed Environ Sci*. 1990 ;3:422-8.
 37. Shearer RR, Hadjimarkos DM. Geographic distribution of selenium in human milk. *Arch Environ Hlth*. 1975;30:230-233.
 38. IOM (Institute of Medicine). Ch. 3. Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and β -Carotene and Other Carotenoids: Methods. In: *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids*. Food and Nutrition Board. National Academy Press, Washington, D.C. 2000;58-72.
 39. Dewey KG, Finley DA, Lonnerdal B. Breast milk volume and composition during late lactation (7-20 months). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* . 1984; 3:713-720.
 40. Lombeck I, Ebert KH, Kasperek K, Feinendegen LE, Bremer HJ. Selenium intake of infants and young children, healthy children and dietetically treated patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1984;143:99-102.
 41. Aro A, Kumpulainen J, Alfthan G, Voshchenko AV, Ivanov VN. Factors affecting the selenium intake of people in Transbaikalian Russia. *Biol Trace Elem Res*. 1994;40:277-85.
 42. Xia YM, Hill KE, Burk RF. Biochemical studies of a selenium-deficient population in China: Measurement of selenium, glutathione peroxidase, and other oxidant defense indices in blood. *J Nutr*. 1989;119:1318-26.
 43. 中國營養學會。中國居民膳食營養素參考攝入量。第七章 微量元素 第四節 硒。中國輕工業出版社，北

京。2000;210-25.

44. WHO (World Health Organization) Selenium. A Report of the International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 58. Geneva: WHO. (1987)
45. 劉珍芳、駱菲莉、王慈圓、陳巧明、蕭寧馨、高美丁、莊佳穎、黃青真均衡飲食中維生素 E、硒、礦物質及一般營養成份分析。中華營誌 2002;27:221-231。
46. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW: Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. *J Am Med Assoc* 1996; 276:1957-85.
47. Duffield-Lillico AJ, Redi ME, Turnbull BW, Slate EH, Wilkins PA, Combs GF Jr: Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the nutritional prevention of cancer trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:630-9.
48. Duffield-Lillico AJ, Slate EH, Redi ME, Turnbull BW, Wilkins PA, Combs GF Jr, Park HK, Gross EG: Selenium supplementation and secondary prevention of nonmelanoma skin cancer in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 003; 95:1477-81.
49. Heberg S, Ezzedine K, Guinot C: Antioxidant supplementation increases the risk of skin cancers in women but not in men. *J Nutr.* 2007;137:2098-105.
50. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2009;301:39-51.
51. Lacourciere GM, Stadtman TC. The NIFS protein can function as a selenide delivery protein in the biosynthesis of selenophosphate. *J Biol Chem.* 1998; 273:30921-6.
52. Helzlsouer K, Jacobs R, Morris S. Acute selenium intoxication in the United States. *Fed Proc.* 1985;44:1670.

53. Fairweather-Tait SJ, Collings R, Hurst R. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1484S–91S.
54. Yang G-Q, Wang S-Z, Zhou R-H, Sun S-Z. Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am J Clin Nutr.* 1983;37:872-81.
55. Yang G-Q, Yin S, Zhou R-H, Gu L, Yan B, Liu Y, Li X. Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. II. Relation between Se-intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine. *J Trace Elem Electrolytes Hlth Dis.* 1989;3:123-30.
56. Yang G-Q, Zhou R-H. Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. *J Trace Elem Electrolytes Hlth Dis.* 1994;8:159-65.
57. Longnecker MP, Taylor PR, Levander OA, Howe M, Veillon C, McAdam PA, Patterson KY, Holden JM, Stampfer MJ, Morris JS, Willett WC. Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:1288-94.
58. Bratter P, Negretti de Bratter VE. Influence of high dietary selenium intake on the thyroid hormone level in human serum. *J Trace Elem Med Biol.* 1996;10:163 -6.
59. Yang G-Q, Zhou R-H, Yin S, Gu L, Yan B, Liu Y, Li X. Studies of safe maximal daily dietary selenium intake in a seleniferous area in China. I. Selenium intake and tissue selenium levels of the inhabitants. *J Trace Elem Electrolytes Hlth Dis.* 1989;3:77-87.