

Phân tích hàm lượng selen (Se) trong móng chân bệnh nhân ung thư đại trực tràng

Huỳnh Trúc Phương^{1,*}, Trần Tuấn Anh², Nguyễn Văn Hạnh³, Nguyễn Thị Trúc Linh⁴, Trương Thị Hồng Loan^{1,4}, Hồ Mạnh Dũng⁵, Nguyễn Văn Đông⁶, Đinh Thanh Bình⁷



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

TÓM TẮT

Selenium (Se) là nguyên tố vết có vai trò quan trọng trong các chức năng sinh học của cơ thể con người. Móng chân được xem như là vật liệu thích hợp cho việc tìm ra mối liên hệ giữa hàm lượng nguyên tố vết với bệnh tật ở con người. Mục tiêu của nghiên cứu này là phân tích và đánh giá hàm lượng Se trong móng chân của bệnh nhân ung thư đại trực tràng nhằm tìm ra nguy cơ ung thư ở con người. Hàm lượng Se trong móng chân của 60 bệnh nhân ung thư đại trực tràng (nam giới chiếm 63,3%) và 22 người bình thường (nam giới chiếm 54,5%) được phân tích bằng phương pháp chuẩn hóa k_0 trong kỹ thuật phân tích kích hoạt neutron dụng cụ (k_0 -INAA). Kết quả của phép phân tích cho thấy hàm lượng Se đối với người bình thường là 1,13 $\mu\text{g/g}$ và 1,32 $\mu\text{g/g}$ tương ứng với nam giới và nữ giới; đối với bệnh nhân ung thư đại tràng là 0,70 $\mu\text{g/g}$ và 0,84 $\mu\text{g/g}$ tương ứng với nam giới và nữ giới; đối với bệnh nhân ung thư trực tràng là 0,86 $\mu\text{g/g}$ và 0,82 $\mu\text{g/g}$ tương ứng với nam giới và nữ giới. Bằng phép phân tích thống kê nghiên cứu này cho thấy rằng hàm lượng Se trong móng chân có sự khác biệt đáng kể giữa bệnh nhân và người bình thường ($p < 0,05$), nhưng không có sự khác biệt đáng kể giữa nữ giới và nam giới. Kết luận của nghiên cứu này là móng chân của các bệnh nhân ung thư đại trực tràng có hàm lượng Se thấp hơn so với người bình thường.

Từ khoá: selen, móng chân, đại trực tràng, nguy cơ ung thư đại trực tràng

¹Bộ môn Vật lý hạt nhân, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM

²Viện nghiên cứu hạt nhân Đà Lạt, Viện năng lượng nguyên tử Việt Nam

³Khoa Kỹ thuật Xạ trị, Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh

⁴Phòng thí nghiệm Kỹ thuật hạt nhân, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM

⁵Trung tâm hạt nhân TP.Hồ Chí Minh, Viện Năng lượng Nguyên tử Việt Nam

⁶Bộ môn Hóa phân tích, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM

⁷Khoa Ung bướu, Bệnh viện Đa Khoa Đồng Nai

Liên hệ

Huỳnh Trúc Phương, Bộ môn Vật lý hạt nhân, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM

Email: htphuong@hcmus.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 2020-10-05
- Ngày chấp nhận: 2020-12-17
- Ngày đăng: 2020-12-xx

DOI:



GIỚI THIỆU

Ung thư đại trực tràng là loại ung thư phổ biến trên thế giới, đặc biệt là ở các quốc gia có nền công nghiệp phát triển. Nguyên nhân gây ra ung thư đại trực tràng có thể qua nhiều con đường như di truyền, môi trường sống, lương thực-thực phẩm. Trong đó sự thâm nhập các nguyên tố vết vào cơ thể con người có thể là nguyên nhân chính gây nên các bệnh mãn tính bao gồm ung thư^{1,2}. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng sự thiếu hụt các nguyên tố thiết yếu trong cơ thể có thể góp phần làm tăng nguy cơ mắc một số bệnh ung thư, bao gồm ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày, ung thư phổi và ung thư tuyến tiền liệt³⁻⁶. Một trong những nguyên tố thiết yếu có vai trò quan trọng trong đảm bảo chức năng bình thường của một số quá trình sinh học trong cơ thể con người là selen (Se).

Hàm lượng Se trong cơ thể có liên quan chặt chẽ đến với sức khỏe con người, đặc biệt là với bệnh ung thư⁷ và vài loại bệnh tật khác^{8,9}. Nguồn thâm nhập chính là từ nguồn thức ăn có mối liên hệ với hàm lượng Se trong đất. Hơn nữa, thực phẩm chức năng cũng có thể đóng góp đáng kể hàm lượng Se cho các mô cơ thể¹⁰. Để tìm hiểu mối liên hệ giữa hàm lượng Se trong cơ thể con người và nguy cơ bệnh tật hay ung thư, nhiều

nghiên cứu đã sử dụng các mẫu mô trong cơ thể để phân tích và đánh giá¹¹⁻¹⁷. Milde và cộng sự¹³ đã sử dụng mẫu huyết tương và mô đại tràng để khảo sát nguyên tố vết trong các bệnh nhân ung thư đại trực tràng. Kết quả cho thấy rằng hàm lượng Se trong bệnh nhân có sự khác biệt đáng kể so với người bình thường. Fernandez-Banares và cộng sự¹⁸ cho thấy hàm lượng Se trong huyết tương có mối liên hệ với nguy cơ u tuyến đại trực tràng đối với người sinh sống trong vùng có hàm lượng Se thấp. Trong khi đó Wallace và cộng sự¹⁹ chỉ ra rằng hàm lượng Se trong huyết thanh có liên quan đến nguy cơ tái phát u tuyến đại trực tràng. Các nghiên cứu ở trên cho thấy mô hay huyết tương có thể là mẫu sinh học tốt sử dụng để đánh giá mức phơi nhiễm nguyên tố vết trong cơ thể con người. Tuy nhiên, với các mẫu này thường chỉ đánh giá mức độ phơi nhiễm hiện tại, trong thời gian ngắn mà không phản ánh được mức độ tích lũy của nguyên tố vết trong thời gian dài. Mặt khác, với các mẫu dạng này thường khó khăn trong việc bảo quản, lưu trữ trong thời gian dài. Garland²⁰, Ka He¹, và Przybylowicz¹⁴ cho rằng móng tay và móng chân con người là mẫu sinh học phù hợp cho việc đánh giá mức phơi nhiễm nguyên tố vết trong thời gian dài do tốc độ tăng trưởng chậm

Trích dẫn bài báo này: Phương H T, Anh T T, Hạnh N V, Linh N T T, Loan T T H, Dũng H M, Đông N V, Bình D T. **Phân tích hàm lượng selen (Se) trong móng chân bệnh nhân ung thư đại trực tràng.** *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 5(1):xxx-xxx.

Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



của chúng. Đặc biệt là mẫu móng tay chân có thuận lợi hơn các mẫu khác trong việc xử lý, bảo quản và lưu trữ được trong thời gian dài trước khi đem phân tích. Johnson và cộng sự²¹ đã khảo sát mức độ nguyên tố vết trong móng chân và cho thấy rằng có mối liên hệ giữa ung thư phổi với các nguyên tố As, Ni, và Cr. Campos và cộng sự²² chỉ ra mức độ Zn trong móng chân có mối liên hệ với nguy cơ ung thư dạ dày. Garland²³ tìm ra mối liên hệ giữa các nguyên tố As, Cu, Cr, Fe, và Zn với ung thư vú ở người phụ nữ. Rodushkin and Axelsson²⁴ báo cáo rằng hàm lượng Cd trong móng tay người hút thuốc cao gấp 10 lần so với người không hút thuốc. Huynh và cộng sự²⁵ cho thấy có mối liên hệ giữa các nguyên tố Cr, Fe, Zn trong móng tay người phụ nữ với nguy cơ ung thư vú.

Hòa chung với các nghiên cứu trước đây như đã trình bày ở trên, mục tiêu của nghiên cứu này là khảo sát hàm lượng Se trong móng chân của bệnh nhân ung thư đại trực tràng để tìm ra sự khác biệt của nó so với người bình thường. Hàm lượng Se trong móng chân của bệnh nhân và người bình thường được phân tích bằng phương pháp chuẩn hóa k₀ trong kỹ thuật phân tích kích hoạt neutron. Phương pháp này có độ tin cậy, độ chính xác cao, và đặc biệt là không sử dụng mẫu chuẩn. Nghiên cứu được thực hiện trên cộng đồng người sinh sống tại tỉnh Đồng Nai, Việt Nam, một tỉnh có nhiều khu công nghiệp lớn.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu này được chấp nhận bởi Hội đồng Đạo đức của bệnh viện Đa Khoa Đồng Nai, và được sự đồng ý của tất cả người tham gia.

Chuẩn bị mẫu

Móng chân được thu thập từ 82 người tham gia, trong đó có 30 người ung thư đại tràng (18 nam giới và 12 nữ giới), 30 người ung thư trực tràng (20 nam giới và 10 nữ giới), và 22 người khỏe mạnh (12 nam giới và 10 nữ giới). Độ tuổi của người ung thư từ 23 đến 75 (trung bình 55,6 tuổi), người khỏe mạnh có độ tuổi từ 30 đến 70 (trung bình 52,2 tuổi). Không có sự khác biệt về độ tuổi của hai nhóm tham gia nghiên cứu ($p = 0,86$).

Móng chân được rửa sạch bằng acetone trước khi cắt. Mười móng chân của mỗi người tham gia được cắt bằng kéo với vật liệu thép không gỉ. Mẫu móng chân cho vào túi plastic, đánh kí hiệu, và chuyển đến phòng thí nghiệm.

Tại phòng thí nghiệm, mỗi mẫu móng chân được xử lý bằng phương pháp như đã mô tả chi tiết trong các nghiên cứu trước đây^{25,26}. Có thể trình bày ngắn gọn theo thứ tự như sau: rửa bằng acetone, đánh siêu âm, rửa lại bằng dung dịch Triton X-100 (Merck, Đức), sấy

khô ở nhiệt độ 80°C. Khối lượng khô của mẫu từ 40 mg đến 80 mg. Sau khi xử lý, mỗi mẫu được cho vào túi polyethylen sạch, hàn kín, và dán nhãn.

Chiếu xạ neutron và đo hoạt độ

Mẫu kèm theo đoạn dây hợp kim Al-0,1%Au (dùng để chuẩn hóa thông lượng neutron) được chiếu trong thời gian 10 giờ tại kênh “Mâm quay” của lò phản ứng hạt nhân Đà Lạt. Các thông số phổ neutron tại kênh chiếu này như sau²⁷: độ lệch phổ neutron trên nhiệt $\alpha = 0,073 \pm 0,001$, và tỉ số thông lượng neutron nhiệt/trên nhiệt $f = 37,3 \pm 0,4$. Sau 12 ngày phân rã, mỗi mẫu được đo trong thời gian 2 giờ trên hệ phổ kế gamma HPGe có độ phân giải năng lượng danh định 1,8 keV tại năng lượng 1332 keV của ⁶⁰Co. Phản ứng hạt nhân quan tâm trong nghiên cứu này là ⁷⁴Se(n, γ)⁷⁵Se có chu kỳ bán rã $T = 119,8$ ngày và năng lượng tia gamma được đo $E_{\gamma} = 264,7$ keV. Diện tích đỉnh năng lượng tia gamma thu được nhờ phần mềm Genie 2k.

Hàm lượng nguyên tố Se trong các mẫu được tính bằng phương pháp chuẩn hóa k₀ trong phân tích kích hoạt neutron dụng cụ^{28,29}. Các số liệu hạt nhân liên quan phản ứng ⁷⁴Se(n, γ)⁷⁵Se dùng tính toán hàm lượng được tham khảo từ tài liệu²⁸.

Phân tích thống kê

Trong nghiên cứu này, sự khác biệt hàm lượng Se trong móng chân giữa bệnh nhân ung thư đại trực tràng và người bình thường được đánh giá bằng phép kiểm định *t*-Student. Trong đó, sử dụng phương pháp thống kê mô tả với kiểm định *t*-test hai phía để đánh giá kết quả phân tích. Kiểm định *t*-test cho hai mẫu giả định các phương sai không bằng nhau được sử dụng trong nghiên cứu này. Giá trị $p < 0,05$ được coi là khác biệt đáng kể. Giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, khoảng tin cậy 95% được tính bằng phần mềm Excel với phiên bản 10.

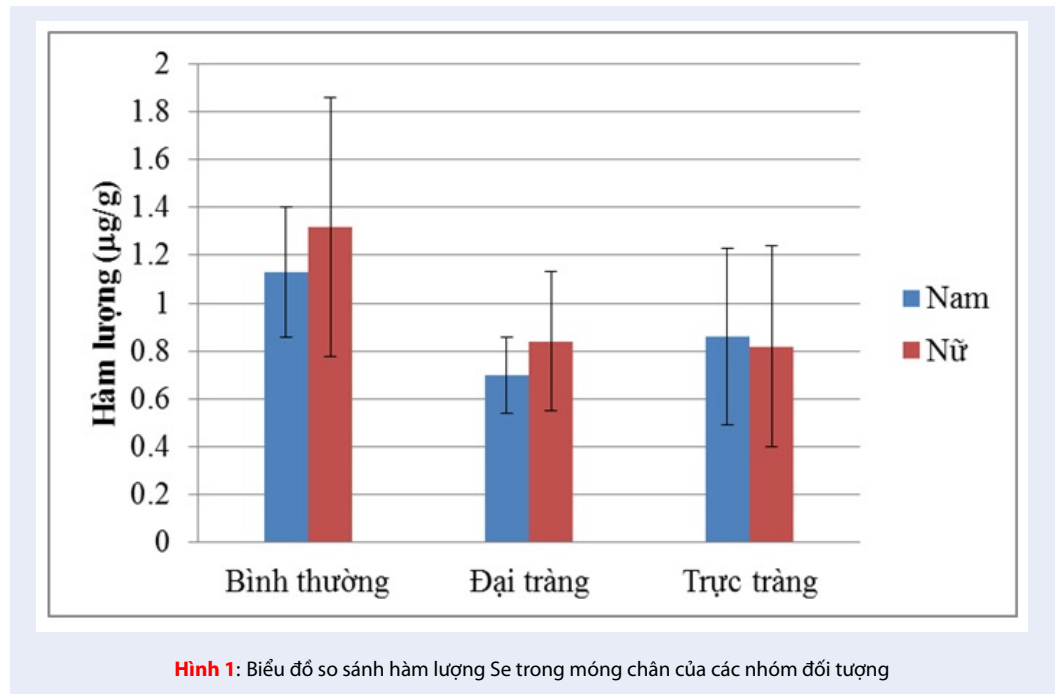
KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Bảng 1 và Hình 1 trình bày hàm lượng, độ lệch chuẩn, khoảng tin cậy 95%, và giá trị *p* của nguyên tố Se trong móng chân của các nhóm đối tượng tham gia trong nghiên cứu này. Hàm lượng Se không có sự khác biệt đáng kể giữa nam giới và nữ giới ở tất cả các nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu ($p > 0,05$). Hàm lượng Se trong móng chân của các bệnh nhân ung thư đại trực tràng thấp hơn so với mức Se trong móng chân của người bình thường. Điều này cho thấy có sự chênh lệch về hàm lượng Se trong móng chân giữa bệnh nhân và người bình thường.

Bảng 2 cho thấy mức độ khác biệt đáng kể về hàm lượng Se giữa bệnh nhân ung thư đại trực tràng và

Bảng 1: Hàm lượng nguyên tố Se trong móng chân của các đối tượng tham gia

Nhóm	Giới tính	Hàm lượng trung bình (µg/g)	Độ lệch chuẩn (µg/g)	Khoảng tin cậy 95%	Giá trị p
Bình thường	Nam	1,13	0,27	0,977 – 1,280	0,33
	Nữ	1,32	0,54	0,985 – 1,660	
Đại tràng	Nam	0,70	0,16	0,626 – 0,774	0,17
	Nữ	0,84	0,29	0,676 – 1,000	
Trực tràng	Nam	0,86	0,37	0,698 – 1,020	0,81
	Nữ	0,82	0,42	0,560 – 1,080	



Hình 1: Biểu đồ so sánh hàm lượng Se trong móng chân của các nhóm đối tượng

người bình thường. Ở cả hai giới tính, giá trị $p < 0,05$. Nghiên cứu này cho thấy đối với bệnh nhân ung thư hàm lượng Se trong móng chân có khuynh hướng giảm so với người bình thường.

Bảng 2: Sự khác nhau đáng kể về hàm lượng Se giữa bệnh nhân và người bình thường

	Giá trị p	
	Nam	Nữ
Đại tràng	<0,001	0,024
Trực tràng	0,032	0,035

Se là nguyên tố hóa học có vai trò quan trọng trong chuyển hóa sinh học của cơ thể con người. Một sự thiếu hụt hay dư thừa hàm lượng Se đều có thể dẫn đến nguy cơ gây ra các bệnh tật mãn tính, kể cả ung

thư. Trong nghiên cứu này, hàm lượng Se trong móng chân của người bình thường quan sát được có thể so sánh với các nghiên cứu trước đây: Garland và cộng sự²⁰ báo cáo rằng hàm lượng Se trong móng chân người bình thường từ 0,83 µg/g đến 0,92 µg/g; trong khi đó Vance³⁰, Takagi³¹, Sureda³², Wee³³ và Biswas³⁴ báo cáo hàm lượng Se lần lượt là 1,06 µg/g; 1,6 µg/g (người Nhật Bản), 0,989 µg/g, 0,998 µg/g và (0,41 µg/g - 2,0 µg/g). Trong nghiên cứu này, không có sự khác biệt đáng kể về hàm lượng Se trong móng chân giữa nữ giới và nam giới bình thường. Kết quả này cũng phù hợp kết quả nghiên cứu của Chaudhary và cộng sự³⁵ ($p = 0,016$).

Đối với bệnh nhân ung thư đại trực tràng, không có sự khác biệt giữa nam giới và nữ giới về hàm lượng Se trong móng chân. Hàm lượng Se tìm được trong nghiên cứu này phù hợp tốt với kết quả nghiên cứu

của Xiao và cộng sự¹¹ về mức độ Se trong móng tay của bệnh nhân ung thư thực quản (0,68 – 0,82 $\mu\text{g/g}$). Đối với bệnh nhân ung thư đại trực tràng, hàm lượng Se trong móng chân tìm thấy phù hợp tốt với kết quả nghiên cứu trước đây (0,51–0,77 $\mu\text{g/g}$ ³; 0,863 $\mu\text{g/g}$ ³⁶, 0,80 – 0,89 $\mu\text{g/g}$ ³⁷.

Trong nghiên cứu này, sự khác biệt đáng kể về hàm lượng Se trong móng chân giữa bệnh nhân ung thư đại trực tràng và người bình thường ($p < 0,05$) đã được quan sát. Hàm lượng Se trong móng chân có khuynh hướng giảm trong bệnh nhân so với người bình thường. Chúng tôi cho rằng hàm lượng Se có mối liên hệ với nguy cơ ung thư đại trực tràng. Phát biểu này cũng phù hợp với các báo cáo trước đây^{4,37}. Hạn chế của nghiên cứu này là số lượng mẫu nhỏ để phân tích có độ tin cậy cao. Một nghiên cứu kỹ hơn cần được thực hiện trong thời gian tới.

KẾT LUẬN

Hàm lượng Se trong móng chân của 60 bệnh nhân ung thư đại trực tràng và 22 người bình thường đã được xác định. Có sự khác biệt đáng kể về hàm lượng Se trong móng chân giữa bệnh nhân ung thư đại trực tràng và người bình thường. Chúng tôi kết luận rằng hàm lượng Se trong móng chân có mối liên hệ với bệnh ung thư đại trực tràng, và có thể sử dụng nguyên tố Se làm chất chỉ thị để dự đoán.

LỜI CẢM ƠN

Các tác giả chân thành cảm ơn đến anh chị trong Nhóm hàn tích kích hoạt neutron, Viện nghiên cứu hạt nhân, đã hỗ trợ trong việc chiếu xạ neutron và đo đạc số liệu. Nhóm tác giả cũng cảm ơn sâu sắc đến các γ - bác sỹ Bệnh viện Đa Khoa Đồng Nai đã hỗ trợ trong việc thu thập mẫu móng chân từ bệnh nhân. Cũng xin bày tỏ lòng biết ơn đến tất cả cộng đồng tham gia nghiên cứu này.

QUỸ HỖ TRỢ

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển khoa học và công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 103.04-2017.311.

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Các tác giả trong bài viết có sự đóng góp như nhau về việc hình thành ý tưởng, thiết kế nghiên cứu, tiến hành lấy mẫu phân tích và biên tập bản thảo.

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả cam kết không có bất kỳ sự xung đột lợi ích nào.

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

k0-INAA: k0- Instrumental Neutron Activation Analysis.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ka H. Trace elements in nails as biomarkers in clinical research. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:98–102. PMID: 20813017. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02373.x>.
2. Prashanth L, Kattapagari KK, Chitturi RT, Baddam VRR, Prasad LK. A review on role of essential trace elements in health and disease. *J Dr NTR Univ Health Sci.* 2015;4(2):75–85. Available from: <https://doi.org/10.4103/2277-8632.158577>.
3. Brandt PA, Goldbohm RA, Veer P, Bode P, Dorant E, Hermus RJJ, Sturmans F. A prospective cohort study on toenail selenium levels and risk of gastrointestinal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993;85:224–229. PMID: 8423627. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/85.3.224>.
4. Juloski JT, Rakic A, Cuk VV, Cuk VM, et al. Colorectal cancer and trace elements alteration. *J Trace Elem Med Biol.* 2020;59:126451. PMID: 31954212. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126451>.
5. Janbabai G, Alipour A, Ehteshami S, Borhani SS, and Farazmandfar T. Investigation of trace elements in the hair and nail of patients with stomach cancer. *Ind J Clin Biochem.* 2018;33(4):450–455. PMID: 30319192. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12291-017-0693-y>.
6. Popescu E, Stanescu AMA. Trace elements and cancer. *Morden Medicine.* 2019;26(4):169–175. Available from: <https://doi.org/10.31689/rmm.2019.26.4.169>.
7. Vinceti M and Rothman KJ. More results but no clear conclusion on selenium and cancer. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:245–246. PMID: 27413135. Available from: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.139469>.
8. Ablonska E, Vinceti M. Selenium and human health: witnessing a copernican revolution? *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2015;33:328–368. PMID: 26074278. Available from: <https://doi.org/10.1080/10590501.2015.1055163>.
9. Vinceti M, Burlingame B, Filippini T, Naska A, Bargellini A, Borella P. The epidemiology of selenium and human health. Springer International Publishing. 2016;p. 365–376. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-41283-2_31.
10. Satia JA, King IB, Morris JS, Stratton K, White E. Toenail and plasma levels as biomarkers of selenium exposure. *Ann Epidemiol.* 2006;16:53–58. PMID: 15961316. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.02.011>.
11. Xiao L, Zhang YH, Li QG, Zhang QX, and Wang K. INAA of elemental contents in fingernails of esophageal cancer patients. *J Radioanal Nucl Chem.* 1995;1:43–49. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02036471>.
12. Arriola H, Longoria L, Quintero A, Guzman D. INAA of trace elements in colorectal cancer patients. *Biolo Trace Elem Res.* 1999;p. 71–72–563–568. PMID: 10676532. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02784244>.
13. Milde D, Altmannova K, Vyslouzil K, and Stuzka V. Trace element levels in serum and colon tissue in colorectal cancer patients. *Chem. Pap.* 2005;59:157–160.
14. Przybylowicz A, Chesny P, Herman M, Parczewski A, Walas S, Piekoszewski W. Examination of distribution of trace elements in hair, fingernails and toenails as alternative biological materials. Application of chemometric methods. *Cent. Eur. J. Chem.* 2012;10:1590–1599. Available from: <https://doi.org/10.2478/s11532-012-0089-z>.
15. Okamoto N, Mikami H, Nakamura Y, Kusakabe M, Yamamoto N. A nobel multivariate index for cancer risk detection based on the serum trace elements: Metallo-Balance Method. *J Cancer Epidemiology and Prevention.* 2020;5:1–9.
16. Lener MR, Gupta S, Scott RJ, Can selenium levels act as a marker of colorectal cancer risk? *BMC Cancer.* 2013;13:214. PMID: 23627542. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-214>.

17. Sohrabi M, Gholami A, Azar MHH, Yaghoobi M, Shahi MM. Trace element and heavy metal levels in colorectal cancer: Comparison between cancerous and non-cancerous tissues. *Biol Trace Elem Res*. 2018;183:1–8. PMID: 28795369. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1099-7>.
18. Fernandez-Banares F, Cabre E, Esteve M. Serum selenium and risk of large size colorectal adenomas in a geographical area with a low selenium status. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2103–2108. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(02\)04287-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(02)04287-9).
19. Wallace K, Byers T, Morris JS. Prediagnostic serum selenium concentration and the risk of recurrent colorectal adenoma: a nested case-controls study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2003;12:464–467. PMID: 12750244.
20. Garland M, Morris JS, Rosner BA. Toenail trace element levels as biomarkers: Reproducibility over a 6-year period. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 1993;2:493–497. PMID: 8220096.
21. Johnson N, Shelton BJ, Hopenhayn C, Tucker TT, Unrine JM, et al. Concentrations of arsenic, chromium, and nickel in toenail samples from Appalachian Kentucky residents. *J Environ Pathology, Toxicology and Oncology*. 2011;30:213–223. PMID: 22126614. Available from: <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.v30.i3.40>.
22. Campos FI, Koriyama C, Akiba S. Toenail zinc level and gastric cancer risk in Cali, Colombia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134:169–178. PMID: 17619905. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00432-007-0266-1>.
23. Garland M, Morris JS, Colditz GA, Stampfer MJ. Toenail trace element levels and breast cancer: a prospective study. *Am J Epidemiol*. 1996;144:653–660. PMID: 8823061. Available from: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008977>.
24. Rodushkin I, Axelsson MD. Application of double focusing sector field ICP-MS for multielemental characterization of human hair and nails. Part II. A study of the inhabitants of northern Sweden. *Sci Total Environ*. 2000;262:21–36. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(00\)00531-3](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(00)00531-3).
25. Huynh PT, Tran TPN, Dinh BT. Analysis of trace elements in the fingernails of breast cancer patients using instrumental neutron activation analysis. *J Radioanal Nucl Chem*. 2020;324:663–671. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10967-020-07093-w>.
26. Truc PH, Pham NTT, Thanh BD, et al. Determination of the concentration of Fe, Se, and Zn elements in nails of Vietnamese women with breast cancer using k0-INAA method. *Sci. Tech. Dev. J*. 2019;22(4):370–377. Available from: <https://doi.org/10.32508/stdj.v22i4.1698>.
27. Manh-Dung H, Quang-Thien T, Van-Doanh H, Dong-Vu C, Thi-Sy N. Quality evaluation of the k0-standardized neutron activation analysis at the Dalat research reactor. *J Radioanal Nucl Chem*. 2016;309:135–143. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10967-016-4795-4>.
28. Corte FD, Simonist A. Recommend nuclear data for use in the k0-standardization of neutron activation analysis. *At Data Nucl Data Tables*. 2003;85:47–67. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0092-640X\(03\)00036-6](https://doi.org/10.1016/S0092-640X(03)00036-6).
29. Dung HM, Hien PD. The application and development of k0-standardization method of neutron activation analysis at Dalat research reactor. *J Radioanal Nucl Chem*. 2003;257:643–647. Available from: <https://doi.org/10.1023/A:1026160731601>.
30. Vance DE, Ehmann WD, Markesbery WR. Trace element content in fingernail and hair of a nonindustrialized US control population. *Bio Trace Elem Res*. 1988;17:109–121. PMID: 2484350. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02795450>.
31. Takagi Y, Matsuda S, Imai S. Survey of trace elements in human nails: an international comparison. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1988;41:690–695. PMID: 3233368. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02021020>.
32. Sureda A, Bibiloni MDM, Julibert A, Aparicio-Ugarriza R. Trace element contents in toenails are related to regular physical activity in older adults. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0185318. PMID: 28985222. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185318>.
33. Wee BS, Ebihara M. Neutron activation analysis and assessment of trace elements in fingernail from residents of Tokyo, Japan. *Sains Malaysiana*. 2017;46(4):605–613. Available from: <https://doi.org/10.17576/jsm-2017-4604-13>.
34. Biswas SK, Abdullah M, Akhter S. Trace elements in human fingernails: Measurement by proton-induced X-ray emission. *J Radioanal Nucl Chem*. 1984;82:111–124. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02227334>.
35. Chaudhary K, Ehmann WD, Rengan K, Markesbery WR. Trace element correlation with age and sex in human fingernails. *J Radioanal Nucl Chem*. 1995;195(1):51–56. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02036472>.
36. Garland M, Morris JS, Stampfer MJ, Colditz GA, Spate VL, et al. Prospective study of toenail selenium levels and cancer among women. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:497–505. PMID: 7707436. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/87.7.497>.
37. Ghadirian P, Maisonneuve P, Perret C. A case-control study of toenail selenium and cancer of the breast, colon, and prostate. *Cancer Detection Prev*. 2000;24:305–313. PMID: 11059562.