

硒的生物学效应与环境相关性疾病的研究进展^①

熊咏民, 杨晓莉, 张丹丹, 李强, 张迪, 李昭芳

(西安交通大学医学部公共卫生学院地方病研究所, 国家卫健委微量元素与地方病重点实验室, 西安 710061)

摘要: 微量元素硒是人体的必需微量元素, 在人体内发挥着抗氧化、增强免疫力等重要功能。近年来越来越多的研究揭示硒还具有拮抗毒素、调节信号转导以及表观修饰等效应, 这些新的研究进展为深入探索环境相关性疾病的病因、发病机制及防治提供了新的思路。本文就硒的生物学作用、表观修饰效应及其与环境相关性疾病的关系的研究进展进行综述, 以期进一步深入探索微量元素硒的生物学潜能及健康效应, 更好地造福于人类。

关键词: 硒; 表观修饰; 健康效应; 环境相关性疾病

中图分类号: R12 文献标识码: A

硒是人体生命过程中的必需微量元素, 是体内多种酶的重要组成部分。由于硒在地壳中的含量和分布不均匀, 造成水源和土壤中硒含量有明显的地区性及地带性差异, 通过食物链影响人体硒摄入量^[1], 最终诱发一系列健康问题。我国从东北到西南存在一个狭长的缺硒地带, 大骨节病和克山病主要流行在这个区域, 而且已证实微量元素硒缺乏是这两种地方病的主要环境危险因素之一^[2]。此外, 硒与环境相关性疾病如糖尿病、心血管疾病及肿瘤等疾病的进程有关, 然而硒在这些疾病中的分子机制有待进一步明确。近年来硒的表观修饰作用日益凸显, 为深入研究环境与疾病关系提供了新的策略。本文对微量元素硒的生物学作用、表观修饰效应及其与环境相关性疾病的关系的研究进展进行综述, 以期进一步深入探索微量元素硒的生物学潜能及分子机制。

1 硒的生物学作用

硒作为人体必需的微量元素之一, 主要以无机硒和有机硒两种方式存在。无机硒主要以硒酸盐和亚硒酸盐等形式存在, 有机硒则主要以硒代胱氨酸、硒代半胱氨酸和硒代蛋氨酸等形式存在于蛋白质肽链中, 一般把以硒代半胱氨酸形式掺入到多肽链中的蛋白称为硒蛋白^[3]。微量元素硒主要通过硒蛋白的形式在体内发挥生物学作用。现在已发现的硒蛋白种类主要有 25 种, 包括谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)家族(5 种)、硫氧还蛋白还原酶

(thioredoxin reductase, TR)家族(3 种)、脱碘酶家族(3 种)、硒磷酸化酶合成酶、15ku 前列腺上皮硒蛋白、硒蛋白 H、硒蛋白 I、硒蛋白 K、硒蛋白 M、硒蛋白 N、硒蛋白 O、硒蛋白 P、硒蛋白 R、硒蛋白 S、硒蛋白 T、硒蛋白 V 和硒蛋白 W 等^[4-5]。硒在我国的分布极其不均衡, 据 WHO 的报道, 我国是 40 个缺硒国家之一^[6]。随着近年来对硒及硒蛋白的深入研究, 硒除了具有抗氧化、调节免疫等功能, 近期研究发现硒还具有拮抗毒素、调节信号通路等作用。

1.1 硒的抗氧化作用

硒的抗氧化作用主要通过 GPX、TR 等含硒蛋白实现。GPX 家族的抗氧化作用已得到明确的证实, GPX 以还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)为其特异底物, 将各种有机氢过氧化物催化还原成水和相关的有机醇。研究发现硒的摄入会引起机体超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性及总抗氧化能力显著升高^[7]。

TR 是含硒的黄素酶, 含有一个硒代半胱氨酸, 由 TR1、TR2、TR3 共同组成 TR 家族。TR 以黄素腺嘌呤二核苷酸为辅基, 在还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸存在时催化 5-二硫-2 硝基苯甲酸的还原反应, 在硫氧还蛋白存在时催化还原胰岛素。该酶可直接或间接通过硫氧还蛋白发挥多种生物学效应, 当甲状腺细胞内的 H₂O₂ 增加时可刺激甲状腺硫氧还蛋白合成, 从而拮抗 H₂O₂ 引起的损伤效应。补硒能增加 TR 的活性, 对成纤维细胞、脑纹状体细胞、乳腺

基金项目: 国家自然科学基金项目(81573104; 81773372; 81673117; 81673115)资助。

作者简介: 熊咏民(1957—), 女, 湖南株洲人, 博士, 教授, 主要从事地方病病因及发病机制研究。E-mail: xiongyim@mail.xjtu.edu.cn

上皮细胞发挥抗氧化的保护作用^[8]。

机体缺硒时引起体内含硒的抗氧化物质减少,活性降低,从而导致其清除过氧化物的速度和能力下降,抗氧化能力减弱,引发一系列疾病。反之,增加适量的硒,体内含硒的抗氧化物质的含量及活性均上升,机体清除过氧化物的能力和速率均提高,抗氧化能力增强。多项试验表明,硒处理组的抗氧化能力高于对照组^[9-11]。

1.2 硒的免疫调节作用

硒是维持机体免疫功能的一种有效的抗氧化剂,可调节 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞等细胞的免疫功能^[12],高水平的硒有助于增强细胞的先天性免疫和获得性免疫。同时硒还参与非特异性免疫,影响巨噬细胞在细胞内的杀伤活性和吞噬效率。CD4⁺ T 淋巴细胞活化期间,膳食硒水平可调节特异性信号传导和游离巯基表达,影响该细胞的增殖和分化。多项试验研究表明,缺硒会减弱免疫系统对感染、癌症和其他刺激的反应,而硒能抑制肿瘤生长和转移,降低细胞因子及炎症因子的水平^[13-15]。此外,动物试验表明,硒缺乏可使其非特异性免疫功能明显减弱,低硒饲料饲喂牛 26 周后,中性粒细胞杀菌能力较高硒组降低 60%,提示缺硒动物中性粒细胞的趋化性移动能力受到严重抑制^[16]。

1.3 硒对毒素的拮抗作用

粮食 T-2 毒素污染是大骨节病发生的另一重要环境危险因素。T-2 毒素是镰刀菌在生长过程中产生的有毒代谢产物,可通过改变软骨细胞内多种物质的表达来影响软骨细胞增殖与凋亡,硒可部分拮抗这些毒素的作用。研究显示,T-2 毒素可上调凋亡相关 P53、Caspase-3 表达,下调抗凋亡蛋白 Bcl-xL 表达,从而诱发软骨细胞凋亡^[17]。硒可部分调节 P53、Caspase-3 和 Bcl-xL 表达从而对软骨细胞发挥保护作用。此外,硒能通过调节整合素表达改善 T-2 毒素对软骨细胞增殖的抑制作用^[18]。硒还可部分拮抗 T-2 毒素诱导的线粒体功能紊乱、氧化损伤和软骨细胞凋亡^[19]。在体外培养的大骨节病软骨细胞中,观察到硫酸软骨素纳米硒能够有效抑制 T-2 毒素诱导的软骨细胞凋亡,并降低 T-2 毒素诱导的软骨细胞早期凋亡率^[20-21]。研究发现,大骨节病儿童和低硒条件下 T-2 毒素中毒的大鼠关节软骨核心蛋白聚糖表达均减少,同时在体外培养的软骨细胞中,T-2 毒素可导致核心蛋白聚糖 mRNA 的表达明显降低,T-2 毒素上调软骨细胞蛋白聚糖酶-1 和蛋白聚糖酶-2 的表达,从而促进蛋白聚糖降解,而硒对蛋白聚糖的降

解有一定保护作用^[22]。

在大骨节病毒毒素中毒说的研究中,还发现脱氧雪腐镰刀菌烯醇(deoxynivalenol, DON)毒素可通过调节聚集蛋白聚糖硫酸化修饰相关酶类的表达水平影响软骨蛋白聚糖硫酸化,从而影响聚集蛋白聚糖的合成,补硒在一定程度上可改善这种状况^[23]。雪腐镰刀菌烯醇(nivalenol, NIV)毒素可下调软骨细胞骨架蛋白中肌动蛋白和波形蛋白的表达,补硒使蛋白表达升高^[24]。NIV 毒素还能抑制软骨细胞生长,补硒后软骨细胞损伤改善^[25]。低硒条件下,T-2、DON、NIV 毒素均可引起软骨细胞分解代谢加速,聚集蛋白聚糖和型胶原丢失,还可增加型胶原和基质金属蛋白酶表达,促进软骨细胞的肥大化,硒可部分改善这些变化^[26]。

另有研究报道,亚硒酸钠能使细胞内志贺样毒素浓度降低 40% ~ 60%,细胞外毒素浓度降低 80% ~ 90%,并下调志贺毒素 1 基因和志贺毒素 2 基因的表达,表明亚硒酸钠可通过减少志贺样毒素介导的病理改变减弱出血性大肠杆菌的感染^[27]。

1.4 硒对信号通路分子的调控作用

近期研究发现,硒可通过调控一些信号通路相关分子的表达从而在疾病进程中发挥重要作用。Du 等^[28]研究指出,在大骨节病患者中,PI3K/Akt 信号通路相关分子的蛋白表达水平高于健康对照者;在软骨细胞氧化损伤模型中,经叔丁基过氧化氢(tert-butyl hydroperoxide, tBHP)处理的软骨细胞中也出现类似变化,并且软骨细胞凋亡数目增加,而硒预保护则会使 PI3K/Akt 信号通路分子蛋白表达水平下降。在 tBHP 氧化损伤细胞模型中发现,JNK、AP-1 及 NF- κ B p65 信号通路分子蛋白水平升高,补硒可使软骨细胞中这些分子蛋白表达水平降低。这些研究表明硒可通过下调 PI3K/Akt、JNK、AP-1 及 NF- κ B 信号通路来发挥抗凋亡作用^[29-31]。

另一项研究显示,ERK 信号通路中的 pRaf-1、pMek1/2 和 pErk1/2 在大骨节病患者中的表达下降,tBHP 处理的软骨细胞中这些分子表达亦降低,而硒预保护则使这些分子表达水平升高^[32]。在糖尿病性心脏病中,氧化应激和凋亡被认为是该病的主要特征,Xu 等^[33]通过体外实验证明硒与胰岛素联合应用可通过增加 Cbl-b 的表达及抑制 p38MAPK/CBP/ Ku70 通路的活化来减少细胞凋亡。血管钙化是许多疾病的一个显著特征,比如动脉粥样硬化等,Liu 等^[34]发现补硒能显著减弱 PI3K/Akt 和 ERK 信号通路分子的蛋白表达水平,导致血管内皮细胞成骨性的分化降低。

2 硒与表观修饰

表观遗传是指 DNA 序列不发生改变,但基因功能发生可遗传的改变,常见的表观遗传学修饰包括 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化和非编码 RNA 调控。目前认为表观修饰改变在环境相关性疾病中具有重要作用。表观修饰是可逆转的,这使其有望成为疾病防治过程中一些药物的作用靶点。研究发现硒可通过不同的表观修饰途径影响基因表达,进而影响疾病的发生发展。

2.1 硒对甲基化的影响

在高等动物中,基因组胞嘧啶甲基化是研究最多的一种表观遗传修饰,多数研究发现硒可影响 DNA 甲基化水平。Pilsner 等^[35]检测了 287 例孟加拉国成人白细胞基因组 DNA 甲基化水平,并分析了其与血浆硒浓度的关系,结果发现硒浓度与基因组甲基化呈现负相关。在健康人群的直肠黏膜中,硒影响了与年龄相关的 CpG 岛甲基化水平^[36]。

在结肠癌细胞系中,硒缺乏会引起全基因组低甲基化,硒缺乏饲料喂养的大鼠结肠和肝脏中,全基因组 DNA 甲基化水平亦降低,提示在癌症预防中,硒对 DNA 甲基化的影响是一种重要机制^[37]。克山病患者和正常个体的 DNA 甲基化谱表明,硒缺乏能降低 *TLR2* 和 *ICAM1* 基因启动子区域甲基化水平,上调其基因 mRNA 表达和蛋白水平,同时在克山病细胞模型中,硒干预出现类似人群的结果。而在克山病大鼠模型中,亚硒酸盐处理使 *TLR2* 和 *ICAM1* 基因启动子区甲基化水平升高,同时下调其基因 mRNA 表达和蛋白累积水平^[38]。此外,硒可能是通过直接或间接地影响血浆同型半胱氨酸浓度及甲硫氨酸来抑制 DNA 甲基转移酶,从而改变基因组甲基化水平^[39-40]。

2.2 硒对乙酰化的影响

组蛋白乙酰化是一种翻译后修饰,这种修饰控制着组蛋白与 DNA 链的结合,最终影响相应基因的表达,在多种疾病发生发展中,异常组蛋白乙酰化已被发现,并且成为治疗靶标。硒已被证实是组蛋白去乙酰化酶抑制剂,使得组蛋白乙酰化水平升高。在实验性抗癌效应研究中,观察到高剂量硒的抗癌效应与组蛋白去乙酰化酶的抑制以及组蛋白去乙酰化酶抑制剂的合成增加有关^[41]。亚硒酸盐抑制组蛋白去乙酰化酶的活性以维持组蛋白 H3K9 的高乙酰化水平支持基因转录激活^[42]。另一实验表明亚硒酸盐处理的 MCF-7 人乳腺癌腺癌细胞中,组蛋白 H4K16 水平降低^[43]。一种有机硒化合物(甲基硒酸)抑制组蛋白去乙酰化酶的活性,导致组蛋白 H3 乙酰化,明显增加组

蛋白 H3K9 乙酰化水平,还可能通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性抑制低氧诱导因子 1α 表达和血管内皮生长因子分泌^[44-45]。在恶性胶质瘤细胞中,亚硒酸钠通过降低组蛋白去乙酰化酶活性,表现出抗肿瘤特性,其可能成为拮抗肿瘤生长和细胞毒性的新策略之一^[46]。有研究报道异羟肟酸的含硒衍生物可通过抑制组蛋白去乙酰化酶的活性杀伤黑色素瘤细胞,可用于预防黑色素瘤^[47]。

然而,硒亦能降低组蛋白乙酰化水平。亚硒酸盐处理降低原代巨噬细胞和巨噬细胞系中 *COX-2* 和 *TNF- α* 基因启动子区组蛋白 H4K12、H4K16 乙酰化水平, NF- κ B p65 亚基乙酰化水平。另外,亚硒酸盐处理可降低 HIV-1 感染的人类单核细胞中 HIV-1 启动子区组蛋白 H4K12、H4K16 乙酰化水平,佐证了硒能下调病毒基因表达^[48]。

2.3 硒对 microRNA 的影响

MicroRNAs(miRNAs)是一类进化上保守的非编码小分子 RNA,参与转录后调控基因表达。大量研究表明,miRNA 参与不同组织或系统的多种疾病,在许多病理过程中发挥重要作用,如心脏传导、细胞周期调控、细胞凋亡等。有研究表明,硒的添加可以明显改变人结肠腺癌细胞的 miR-185 和 miR-203 以及硒缺乏大鼠中 miR-74 和 miR-7miRNAs 水平^[49-50]。为了探索硒敏感性 miRNA 在结肠癌相关通路调控中的潜在作用,McCann 等^[51]鉴定了 10 个硒敏感 miRNA(HSA-miR-93-5p, HSA-miR106A-5p, HSA-miR205-5p, HSA-miR-2C-3p, HSA-miR-92-5p, HSA-miR3023-3p, HSA-miR-33-3p, HSA-miR-53-5p, HSA-miR55-5p 和 HSA-miR-4454),低硒对一些生物途径的影响,可能部分是由于这 10 个硒敏感 miRNA 的改变。低硒导致的细胞周期失调和应激反应途径可能影响了癌变的一些关键基因的表达。miRNAs 也参与了心肌细胞凋亡的过程,Zheng 等^[52]研究了 miRNA 在硒对氧化应激诱导的细胞凋亡中的作用,表明 miR328 可能参与了亚硒酸钠对 H_2O_2 诱导 H9C2 细胞死亡过程的影响。此外还有相关研究发现,miRNAs 与 miR 复合物可能参与了体外或体内心脏成纤维细胞重新编程为功能性心肌细胞的过程,Wang 等^[53]研究表明,硒提高了 miR 复合物的重编程效率。因此,硒对可能通过影响 miRNA 参与了细胞的生命活动。

3 硒与疾病的关系

3.1 硒与地方病

我国的流行病学调查显示,大骨节病病区分布与

低硒土壤地带大体上一致,病区人群的血、尿、发硒含量均低于非病区人群,提示环境低硒是大骨节病的重要环境因素之一^[54]。Lv 等^[55]等的研究发现,环境中硒生物利用度的较高水平可能与大骨节病的较低风险相关,这归功于充足的硒摄入。与此同时,一些研究显示补硒会改善大骨节病的患病状况。大骨节病区粮食喂养的大鼠可出现类似于大骨节病病理改变的软骨细胞坏死和骨发育障碍,硒及碘的供应可保护生长板软骨细胞,并促进骨小梁的形成^[56]。段琛等^[57]发现适宜的补硒对大骨节病软骨细胞生长具有一定的保护作用,可降低细胞死亡率。网状 Meta 分析结果提示,硒盐、亚硒酸钠和亚硒酸钠联合维生素 C、维生素 E 的补充均可明显促进大骨节病儿童干骺端病变的修复,其中亚硒酸钠联合维生素 E 效果最好^[58]。

克山病是一种原因未明的以心肌病变为主的疾病,亦称地方性心肌病,该病死亡率较高,在临床上分为急型克山病、亚急型克山病、慢型克山病和潜在型克山病 4 型。克山病病因至今未明,主要有两大病因学说:生物病因学说(肠道病毒感染、真菌毒素等)及非生物病因学说(硒缺乏、膳食因素等)。流行病学调查表明,克山病病区亦处于低硒地带,克山病流行区的内外环境硒含量均低于非流行区,补硒有良好的防治效果。1984 年徐光禄教授“硒与克山病关系研究”获得国际生物无机化学家协会克劳斯·施瓦茨奖,揭示了硒与克山病的关系。近年来对新发潜在型克山病的随访调查发现,低硒是潜在型克山病进展为慢型克山病的危险因素之一^[59]。

研究表明,低硒能够激活 AMPK 通路分子 p-AMPK α 蛋白表达并诱导 PGC1 α 表达,低硒条件下心肌细胞线粒体功能异常与克山病心肌损伤相关^[60]。另一研究发现硒蛋白基因 GPX1 变异与克山病发病具有相关性,GPX1 Pro198Leu 与硒缺乏相关,二者之间存在协同交互作用,一项应用 GPX1 Pro198Leu 载体的研究发现硒缺乏与 GPX1 酶活性降低相关,其可能与克山病发病风险升高有关^[61]。

3.2 硒与骨关节病

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种退行性骨关节病,临床表现是关节软骨退行性变及关节骨质增生。有研究表明,硒的摄入量与髌关节骨折的发生率呈负相关^[62]。Zaichick 等^[63]发现,健康人体中硒含量显著高于骨关节炎患者体内硒含量。骨质疏松是一种以单位体积内骨组织量减少为特点的代谢性骨病变。骨质疏松症患者的抗氧化能力较低。有研究表明,缺

硒可导致大鼠骨质流失,并且能够引起生长激素/IGF-1 轴的改变以及尿钙的增加^[64]。类风湿性关节炎是一种自身免疫性疾病,主要表现为骨和软骨的炎症^[65]。研究表明^[66]类风湿性关节炎患者血清硒水平较正常人低。Li 等^[67]发现,在类风湿性关节炎患者中,B 淋巴细胞水平与血清硒水平呈负相关。这些研究提示硒与骨关节病的疾病进程有关。

3.3 硒与心血管病

流行病学调查发现,心血管疾病死亡率的分布存在显著地区差异,芬兰和新西兰是世界上土壤硒含量较低的地区,同时也是心肌梗死发生率较高的国家^[68]。研究发现补硒可增加血清 GPX 的活性,减轻氧化应激反应造成的心肌损伤^[69]。补硒可有效预防 PM2.5 诱导的心血管炎症和氧化应激反应,硒预处理组 TNF- α 和 IL-1 β 水平显著低于 PM2.5 暴露组。在欧洲人群中,硒摄入量较低,Alehagen 等^[70]在 12 a 的随访研究中,使用硒和辅酶 Q10 治疗后发现心血管疾病死亡率降低。有研究发现^[71],缺硒可引起冠心病患者 GPX 活性降低,花生四烯酸代谢紊乱,从而发生动脉粥样硬化,同时还可减少心脏血管中的蛋白质和磷脂。在一项肉鸡试验中,Zamani 等^[72]发现纳米硒可使右心室与全心室重量比(RV:TV)、肝脏丙二醛浓度比例显著降低,表明补硒可以防止右心室肥厚,减少 RV:TV,降低脂质过氧化水平。

3.4 硒与肿瘤

大量流行病学调查研究证明,硒是一种抗突变剂。近年来硒抗肿瘤机制研究集中在硒的抗氧化作用、调控癌基因以及抑癌基因的表达以及调节机体免疫力。动物试验表明,硒具有良好的抗癌效果,并且不同的硒化合物能表现出不同的抗肿瘤能力。高华武等^[73]发现,连续 10 d 用富硒苕云水提物给小鼠灌胃后,抑瘤率与灌胃剂量成正比。

在我国,宫颈癌的发病率有逐年上升的趋势,并且发病有年轻化的趋势。王凤杰等^[74]发现,硒结合蛋白 1(SBP1)可以通过 GPX 发挥调节肿瘤氧化还原微环境的作用,抑制宫颈癌的发生。SBP1 可以防止 DNA 受到过氧化物的损伤,同时还可以增加 Cox-2 和 P53 的表达等促进癌细胞凋亡,抑制癌细胞增殖。大量研究表明,某些硒化合物对于前列腺癌的预防及治疗发挥着重要作用。刘艳波等^[75]发现,甲基硒酸能够使前列腺癌细胞内 STAT3 的表达下降,从而使癌细胞增殖受到抑制并且发生凋亡。刘杰文等^[76]发现,乳腺腺病组织中 SBP1 呈现高表达,而乳腺癌组织中呈现低表达,并且生存曲线提示,乳腺癌患者中,

SBP1 阳性者生存率高于 SBP1 阴性患者。

3.5 硒与糖尿病

有研究报道, 硒在预防糖尿病的发病中起着重要作用。Alghobashy 等^[77]研究表明 1 型糖尿病患儿的血清硒、锌、镁、铜、GSH、GPX 均较低, 糖尿病儿童血清低硒水平可能影响红细胞 GSH-GPX 系统。王红林等^[78]研究表明硒可通过提高机体抗氧化系统防御机能对抗自由基对胰岛细胞的损害, 在一定程度上保护了胰岛细胞, 改善胰岛细胞物质代谢及机能的紊乱。Liu 等^[79]研究表明富硒过氧化氢酶可使 STZ 诱导的糖尿病小鼠血糖、胰岛素和抗氧化酶活性正常化及抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性。此外, 研究发现体外诱导 Min6 胰岛细胞硒蛋白 S 高表达可提高对 H_2O_2 损伤的抵抗能力, 从而增强细胞活力, 保护胰岛 B 细胞免于氧化应激损伤^[80]。

然而, 硒对糖尿病的预防作用也存在争议, kohler 等^[81]研究表明硒补充与 2 型糖尿病风险增加有关。Yarmolinsky 等^[82]研究表明在硒和维生素 E 癌症预防试验中, 硒补充并没有降低总体前列腺癌风险, 却增加了重度前列腺癌和 2 型糖尿病的风险。

4 结语

作为人体必需的微量元素, 硒具有抗氧化、调节免疫、拮抗毒素、调节信号通路等作用, 同时硒还可通过 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化及 microRNA 等表观修饰途径影响基因表达, 从而在地方病、骨关节炎、心血管病、肿瘤和糖尿病等疾病的发生发展中发挥重要作用。进一步的研究若能关注硒与表观修饰方面将有助于探索疾病的病因及发病机制, 同时也有助于寻找疾病治疗的新靶点。

参考文献:

[1] 李日邦, 谭见安, 王五一, 等. 提高食物链硒通量防治大骨节病和克山病示范研究[J]. 地理学报, 1999, 54(2): 64-70

[2] 徐光禄. 硒预防克山病和低硒与克山病关系的研究进展——纪念克山病发现 60 周年暨克山病补硒预防方法创立 30 周年[J]. 地方病通报, 1996(2): 1-6

[3] 高环, 黄兴国. 硒蛋白及其生物学功能研究进展[J]. 饲料与畜牧, 2013(10): 37-39

[4] Bulteau A L, Chavatte L. Update on selenoprotein biosynthesis[J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 23(10): 775-794

[5] Labunsky V M, Hatfield D L, Gladyshev V N. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles[J]. Physiol. Rev., 2014, 94(3): 739-777

[6] Rosenfeld I, Beath O A. Selenium: Geobotany, biochemistry, toxicity, and nutrition[J]. Bulletin of the Torrey Botanical Club, 1964, 92(5): 414

[7] 郑嫩珠, 李丽, 辛清武, 等. 酵母硒、黄芪多糖及其复合剂对半番鸭生长性能、肉品质和抗氧化能力的影响[J]. 动物营养学报, 2016, 28(12): 136-146

[8] 雷联会, 刘铸. 硒与甲状腺功能[J]. 国外医学(医学地理分册), 2000(4): 164-165

[9] 刘颖, 刘萍, 李晓红. 硒及维生素 E 和 C 对帕金森病患者血液抗氧化功能的调节[J]. 中国临床康复, 2006(10): 92-94

[10] 李小华, 王爱民, 刘莉莉, 等. 硒对 4-羟基壬烯酸和 β 淀粉样蛋白诱导的神经细胞凋亡抗氧化保护作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014(4): 428-430

[11] Joshi D, Mittal D K, Shukla S, et al. N-acetyl cysteine and selenium protects mercuric chloride-induced oxidative stress and antioxidant defense system in liver and kidney of rats: A histopathological approach[J]. J. Trace Elem. Biol., 2014, 28(2): 218-226

[12] 樊荟慧, 宾石玉, 蒋桂韬. 硒蛋白生理功能及其在畜禽生产中的应用[J]. 饲料广角, 2018(4): 36-38

[13] Chen Y C, Prabhu K S, Das A, et al. Dietary selenium supplementation modifies breast tumor growth and metastasis[J]. Int. J. Cancer, 2013, 133(9): 2054-2064

[14] Arakawa T, Deguchi T, Sakazaki F, et al. Supplementary seleno-L-methionine suppresses active cutaneous anaphylaxis reaction[J]. Biol. Pharm. Bull., 2013, 36(12): 1969-1974

[15] Hoffmann F W, Hashimoto A C, Shafer L A, et al. Dietary selenium modulates activation and differentiation of $CD4^+$ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols[J]. J. Nutr., 2010, 140(6): 1155-1161

[16] 全宗喜, 康世良, 武瑞. 硒及硒蛋白生物学作用的研究进展[J]. 动物医学进展, 2002(6): 17-19

[17] 杨占田, 陈静宏, 王治伦, 等. 硒对染 T-2 毒素软骨细胞表达 P53、Bcl-xL 和 Caspase-3 的影响[J]. 环境与健康杂志, 2009(4): 283-286

[18] 王加丽, 罗明秀, 李锦, 等. T-2 毒素对软骨细胞整合素表达的影响及硒的拮抗作用[J]. 西安交通大学学报医学版, 2012, 33(3): 271-275

[19] Liu J, Wang L, Guo X, et al. The role of mitochondria in T-2 toxin-induced human chondrocytes apoptosis[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e108394

[20] Han J, Guo X, Lei Y, et al. Synthesis and characterization of selenium-chondroitin sulfate nanoparticles[J]. Carbohydr. Polym., 2012, 90(1): 122-126

[21] 韩晶, 郭雄, 吴翠艳, 等. 硫酸软骨素纳米硒可抑制 T-2 毒素诱导的大骨节病软骨细胞凋亡[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(2): 225-229

[22] 于伯泉, 曹峻岭, 陈静宏, 等. T-2 毒素和硒对人软骨蛋白聚糖酶的影响[J]. 中华地方病学杂志, 2012, 31(1): 46-50

[23] 罗明秀, 王加丽, 李锦, 等. DON 毒素和硒对软骨聚集蛋白聚糖硫酸化修饰的影响[J]. 西安交通大学学报医学版, 2013, 34(5): 39-44

- [24] 李锦, 王加丽, 罗明秀, 等. NIV 毒素对软骨细胞骨架蛋白的影响及硒的拮抗作用[J]. 国外医学医学地理分册, 2013, 34(3): 146–150
- [25] 曹珮华, 曹峻岭, 曹励民, 等. NIV 毒素和硒对软骨细胞 IL-1 β 、TNF- α 分泌的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(4): 313–315
- [26] Lu M, Cao J, Liu F, et al. The effects of mycotoxins and selenium deficiency on tissue-engineered cartilage[J]. *Cells Tissues Organs*, 2012, 196(3): 241–250
- [27] Surendran-Nair M, Kollanoor-Johny A, Ananda-Baskaran S, et al. Selenium reduces enterohemorrhagic Escherichia coli O157: H7 verotoxin production and globotriaosylceramide receptor expression on host cells[J]. *Future Microbiol.*, 2016, 11: 745–756
- [28] Du X A, Wang H M, Dai X X, et al. Role of selenoprotein S (SEPS1) -105G>A polymorphisms and PI3K/Akt signaling pathway in Kashin-Beck disease[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(2): 210–216
- [29] Dai X, Li Y, Zhang R, et al. Effects of sodium selenite on c-Jun N-terminal kinase signalling pathway induced by oxidative stress in human chondrocytes and c-Jun N-terminal kinase expression in patients with Kashin-Beck disease, an endemic osteoarthritis[J]. *Br. J. Nutr.*, 2016, 115(9): 1547–1555
- [30] Wu R, Zhang R, Xiong Y, et al. The study on polymorphisms of Sep15 and TrxR2 and the expression of AP-1 signaling pathway in Kashin-Beck disease[J]. *Bone*, 2018. doi: 10.1016/j.bone.2018.03.026
- [31] 刘继锋, 杨晓莉, 熊咏民, 等. 核转录因子 κ B 在大骨节病患者中的表达及在软骨细胞凋亡中的作用[J]. 中华地方病学杂志, 2018(3): 181–185
- [32] Dai X, Song R, Xiong Y. The expression of ERK and JNK in patients with an endemic osteochondropathy, Kashin-Beck disease[J]. *Exp. Cell Res.*, 2017, 359(2): 337–341
- [33] Xu T J, Liu Y, Li P, et al. Insulin in combination with selenium inhibits HG/Pal-induced cardiomyocyte apoptosis by Cbl-b regulating p38MAPK/CBP/Ku70 pathway[J]. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2016, 20(15): 3297–3303
- [34] Liu H, Li X, Qin F, et al. Selenium suppresses oxidative-stress-enhanced vascular smooth muscle cell calcification by inhibiting the activation of the PI3K/AKT and ERK signaling pathways and endoplasmic reticulum stress[J]. *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2014, 19(3): 375–388
- [35] Pilsner J R, Hall M N, Liu X, et al. Associations of plasma selenium with arsenic and genomic methylation of leukocyte DNA in Bangladesh[J]. *Environ. Health Perspect.*, 2011, 119(1): 113–118
- [36] Tapp H S, Commane D M, Bradburn D M, et al. Nutritional factors and gender influence age-related DNA methylation in the human rectal mucosa[J]. *Aging Cell*, 2013, 12(1): 148–155
- [37] Davis C D, Uthus E O, Finley J W. Dietary selenium and arsenic affect DNA methylation in vitro in Caco-2 cells and in vivo in rat liver and colon[J]. *J. Nutr.*, 2000, 130(12): 2903–2909
- [38] Yang G, Zhu Y, Dong X, et al. TLR2-ICAM1-Gadd45alpha axis mediates the epigenetic effect of selenium on DNA methylation and gene expression in Keshan disease[J]. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2014, 159 (1/2/3): 69–80
- [39] Davis C D, Uthus E O. Dietary selenite and azadeoxycytidine treatments affect dimethylhydrazine-induced aberrant crypt formation in rat colon and DNA methylation in HT-29 cells[J]. *J. Nutr.*, 2002, 132(2): 292–297
- [40] Uthus E O, Ross S A. Dietary selenium affects homocysteine metabolism differently in Fisher-344 rats and CD-1 mice[J]. *J. Nutr.*, 2007, 137(5): 1132–1136
- [41] Speckmann B, Grune T. Epigenetic effects of selenium and their implications for health[J]. *Epigenetics*, 2015, 10(3): 179–190
- [42] Xiang N, Zhao R, Song G, et al. Selenite reactivates silenced genes by modifying DNA methylation and histones in prostate cancer cells[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(11): 2175–2181
- [43] de Miranda J X, Andrade F O, Conti A, et al. Effects of selenium compounds on proliferation and epigenetic marks of breast cancer cells[J]. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2014, 28(4): 486–491
- [44] Kassam S, Goenaga-Infante H, Maharaj L, et al. Methylseleninic acid inhibits HDAC activity in diffuse large B-cell lymphoma cell lines[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(3): 815–821
- [45] Hu C, Liu M, Zhang W, et al. Upregulation of KLF4 by methylseleninic acid in human esophageal squamous cell carcinoma cells: Modification of histone H3 acetylation through HAT/HDAC interplay[J]. *Mol. Carcinog.*, 2015, 54(10): 1051–1059
- [46] Hazane-Puch F, Arnaud J, Trocme C, et al. Sodium selenite decreased HDAC activity, cell proliferation and induced apoptosis in three human glioblastoma cells[J]. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2016, 16(4): 490–500
- [47] Gowda R, Madhunapantula S V, Desai D, et al. Selenium-containing histone deacetylase inhibitors for melanoma management[J]. *Cancer Biol. Ther.*, 2012, 13(9): 756–765
- [48] Narayan V, Ravindra K C, Liao C, et al. Epigenetic regulation of inflammatory gene expression in macrophages by selenium[J]. *J. Nutr. Biochem.*, 2015, 26(2): 138–145
- [49] Maciel-Dominguez A, Swan D, Ford D, et al. Selenium alters miRNA profile in an intestinal cell line: evidence that miR-185 regulates expression of GPX2 and SEPSH2[J]. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2013, 57(12): 2195–2205
- [50] Xing Y, Liu Z, Yang G, et al. MicroRNA expression profiles in rats with selenium deficiency and the possible role of the Wnt/beta-catenin signaling pathway in cardiac dysfunction[J]. *Int. J. Mol. Med.*, 2015, 35(1): 143–152
- [51] Mccann M J, Rotjanapun K, Hesketh J E, et al. Expression profiling indicating low selenium-sensitive microRNA levels linked to cell cycle and cell stress response pathways in the CaCo-2 cell line[J]. *Br. J. Nutr.*, 2017, 117(9): 1212–1221

- [52] Zheng X, Hu X, Ge T, et al. MicroRNA-328 is involved in the effect of selenium on hydrogen peroxide-induced injury in H9c2 cells[J]. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 2017, 31(8)
- [53] Wang X, Hodgkinson C P, Lu K, et al. Selenium augments microRNA directed reprogramming of fibroblasts to cCardiomyocytes via nanog[J]. *Sci. Rep.*, 2016, 6: 23017
- [54] 王权, 李秀霞, 李伦, 等. 硒与大骨节病相关性的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2013(12): 1421-1430
- [55] Lv Y, Yu T, Yang Z, et al. Constraint on selenium bioavailability caused by its geochemical behavior in typical Kashin-Beck disease areas in Aba, Sichuan Province of China[J]. *Sci. Total Environ.*, 2014, 493: 737-749
- [56] Yao Y F, Pei F X, Li X B, et al. Preventive effects of supplemental selenium and selenium plus iodine on bone and cartilage development in rats fed with diet from Kashin-Beck disease endemic area[J]. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2012, 146(2): 199-206
- [57] 段琛, 彭侃, 张晓东, 等. 硒对大骨节病和骨关节炎软骨细胞超微结构的影响[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2016(01): 103-107
- [58] 谢冬梅, 王荣海, 廖玉麟, 等. 补硒治疗大骨节病疗效的网状 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2016(11): 1284-1290
- [59] 刘昕, 杨光, 王立新, 等. 潜在型克山病患者长期跟踪随访及进展危险因素分析[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2016(3): 398-401, 424
- [60] He S L, Tan W H, Zhang Z T, et al. Mitochondrial-related gene expression profiles suggest an important role of PGC-1 α in the compensatory mechanism of endemic dilated cardiomyopathy[J]. *Exp. Cell Res.*, 2013, 319(17): 2604-2616
- [61] Lei C, Niu X, Wei J, et al. Interaction of glutathione peroxidase-1 and selenium in endemic dilated cardiomyopathy[J]. *Clin. Chim. Acta*, 2009, 399(1/2): 102-108
- [62] Zhang J, Munger R G, West N A, et al. Antioxidant intake and risk of osteoporotic hip fracture in Utah: An effect modified by smoking status[J]. *Am. J. Epidemiol.*, 2006, 163(1): 9-17
- [63] Zaichick S, Zaichick V. The content of silver, cobalt, chromium, iron, mercury, rubidium, antimony, selenium, and zinc in osteogenic sarcoma[J]. *Journal of Cancer Therapy*, 2015, 6(6): 493-503
- [64] 刘家远, 曹峻岭. 缺硒是导致骨质疏松的潜在危险因素[J]. *国外医学(医学地理分册)*, 2008(3): 105-107
- [65] Hung L H, Wu C H, Lin B F, et al. Hyperimmune colostrum alleviates rheumatoid arthritis in a collagen-induced arthritis murine model[J]. *J. Dairy Sci.*, 2018, 101(5): 3778-3787
- [66] Yu N, Han F, Lin X, et al. The association between serum selenium levels with rheumatoid arthritis[J]. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2016, 172(1): 46-52
- [67] Li J, Liang Y, Mao H, et al. Effects of B-lymphocyte dysfunction on the serum copper, selenium and zinc levels of rheumatoid arthritis patients[J]. *Pak. J. Med. Sci.*, 2014, 30(5): 1064-1067
- [68] 徐承水. 地质环境中微量元素与人类心血管疾病[J]. *广东微量元素科学*, 2000(4): 22-24
- [69] Du X, Jiang S, Liang B, et al. Effects of vitamin E and ω -3 fatty acids on protecting ambient PM_(2.5)-induced cardiovascular injury[J]. *Journal of Hygiene Research*, 2017, 46(4): 517-537
- [70] Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, et al. Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: A validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e193120
- [71] 王斌, 王盼. 硒的功能与心血管疾病的研究进展[J]. *国外医学(医学地理分册)*, 2013(1): 20-22
- [72] Zamani M A, Mehraei H M, Khajali F, et al. Role of Selenium from different sources in prevention of pulmonary arterial hypertension syndrome in broiler chickens[J]. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2017, 180(1): 164-170
- [73] 高华武, 田丽娜, 龙子江, 等. 富硒芪云水提取物对 S₍₁₈₀₎ 荷瘤小鼠肿瘤微环境影响的实验研究[J]. *中成药*, 2015(3): 623-626
- [74] 王凤杰, 王科坤, 陈显兵, 等. 宫颈癌组织中硒结合蛋白 1 表达与肿瘤微环境中抗氧化酶活性有关[J]. *中国免疫学杂志*, 2016(5): 711-714
- [75] 刘艳波, 孙媛媛, 徐杰, 等. 甲基硒酸对前列腺癌 Lncap 细胞的促凋亡作用[J]. *中国男科学杂志*, 2014(1): 13-17
- [76] 刘杰文, 路喜安, 齐广强. 硒结合蛋白 1 在乳腺癌中的表达及意义[J]. *山西医药杂志*, 2016(12): 1443-1445
- [77] Alghobashy A A, Alkholy U M, Talat M A, et al. Trace elements and oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2018, 11: 85-92
- [78] 王红林, 吴劲, 王治伦. 微量元素硒与糖尿病[J]. *国外医学(医学地理分册)*, 2005(4): 156-158
- [79] Liu Y, Li C, Luo X, et al. Characterization of selenium-enriched mycelia of *Catathelasma ventricosum* and their antihyperglycemic and antioxidant properties[J]. *J. Agric. Food Chem.*, 2015, 63(2): 562-568
- [80] 门莉莉, 周海成, 杜建玲. 硒蛋白 S 与糖尿病及心脑血管疾病的关系[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2013(1): 50-52
- [81] Kohler L N, Florea A, Kelley C P, et al. Higher plasma selenium concentrations are associated with increased odds of prevalent type 2 diabetes[J]. *J. Nutr.*, 2018, 148(8): 1333-1340
- [82] Yarmolinsky J, Bonilla C, Haycock P C, et al. Circulating selenium and prostate cancer risk: A mendelian randomization analysis[J]. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2018, 110(9): 1035-1038

Research Progress in Biological Function of Selenium and Environmentally Associated Diseases

XIONG Yongmin, YANG Xiaoli, ZHANG Dandan, LI Qiang, ZHANG Di, LI Zhaofang

(Institute of Endemic Diseases, School of Public Health, Xi'an Jiaotong University Health Science Center; Key Laboratory of Trace Elements and Endemic Diseases, National Health Commission of the People's Republic of China, Xi'an 710061, China)

Abstract: Selenium is an essential trace element in human body and it exhibits critical functions of antioxidant and improvement immunity in human body. In recent years, more and more studies have revealed other effects of selenium such as antagonistic toxins, regulation of signal transduction and epigenetic modifications, and these novel researches provide new ideas for further exploration of the etiology, pathogenesis, and prevention and treatment of environmental-related diseases. In this paper, we reviewed the research progresses of selenium in biological effects, epigenetic modifications and its relationship with environmental associated diseases to further explore the biological potential and health effects of selenium for benefiting humankind better.

Key words: Selenium; Epigenetic modifications; Health effects; Environmentally associated diseases