

不同硒化合物在Wistar 大鼠主要组织器官中的分布*

王子健 周杰 彭安

(中国科学院生态环境研究中心, 北京, 100085)

苏怀德 梁立平 彭俊

(北京医科大学药学院, 北京, 100083)

摘要

对 Wistar 大鼠一次性灌服亚硒酸钠、硒代硫酸软骨素、硒代蛋氨酸和硒酵母后, 硒在小肠、肝脏、肾脏和心脏中的含量均有提高, 不同硒化合物在不同脏器中的时效规律不完全相同, 但主要脏器的硒排出过程均符合指数扩散规律, 硒代蛋氨酸在脑中积累, 在其他脏器中表现明显滞留效应。脏器硒含量顺序为硒代蛋氨酸 > 亚硒酸钠 ≈ 硒代硫酸软骨素 > 硒酵母。

关键词: 硒化合物; 大鼠; 生物效应。

前言

动物吸收的不同外源性硒化合物均能迅速地分布到各组织中。但是由于各组织中硒的代谢半衰期不同, 随着时间的变化硒的分布情况也将发生明显的变化。以往的工作结果表明, 在相对变化的硒摄入情况下, 大鼠组织中的硒含量顺序可以归纳为^[1,2]:

营养剂量: 肾 > 肝 > 胰腺 > 心 > 脾 > 皮肤 > 脑 > 骨骼;

中毒剂量: 肝 > 肾 > 脾 > 骨骼 > 心 > 肺;

缺乏状态: 睾丸、大脑、胸腺和脾的含硒量占摄入硒的绝大部分。

为了保持体内硒的最佳营养水平, 常用的补硒药物有无机硒及有机硒两类, 如在中国大骨节病区和克山病区已经广泛采用了亚硒酸钠作为补硒药物。关于不同硒化合物生物利用度和生物活性的研究结果, 一般认为有机硒的生物活性较高, 更能有效地在体内同化, 且毒性较无机硒小。因此相当多的研究工作报道了实验室合成的新型含硒化合物, 如硒酵母、硒代硫酸软骨素**、硒代卡拉胶^[3]、Ebselen 等, 并针对这些化合物的生物活性进行了相当多的工作。本实验的目的在于通过了解不同硒化合物在 Wistar 大鼠主要组织器官中的分布, 探讨不同形态的硒化合物的生物利用度和代谢异同性。

实验部分

体重 170 ± 30 g 的 Wistar 大鼠在 20°C , 50—70% 的相对湿度下饲养。按实验化合物

* 本工作由国家自然科学基金和天然药物及仿生药物国家重点实验室支持

** 彭斌, 中国科学院生态环境研究中心硕士论文, 1988

亚硒酸钠(Se(IV)), 硒代硫酸软骨素(Se-Chs), 硒代蛋氨酸(Se-Met), 硒酵母(Se-yeast)分为四组, 每组四十只。在零时间按 0.5mg Se/kg 体重剂量一次性灌胃不同硒化合物的水溶液(其中硒酵母配成悬浊液, 灌胃前摇匀)。各组实验动物在灌药后 2, 8, 24h, 2, 4, 12, 20 和 32d 各五只从眼眶取全血后处死, 分离所需组织, 立即用蒸馏水洗净血污, 并封装在铝箔中在低温下保存。在实验周期内第 20 天处死五只未灌药大鼠作为实验对照。大鼠脏器在测定前解冻后称重, 其中小肠从中间剪开后用蒸馏水反复漂洗, 再用滤纸吸去水分后称重。硒含量用 DAN-荧光检测法测定^[4]。

亚硒酸钠购自北京化工厂; 硒代硫酸软骨素(硒酸酯多糖)由本实验室制备; 硒酵母由华中理工大学合成并提供(检验结果, 不含无机硒酸盐); 硒代蛋氨酸和 DAN 荧光衍生剂购自 SIGMA 公司。

结果与讨论

小肠硒含量的时间响应结果见表 1。由表 1 可见, 24h 内不同硒化合物在大鼠小肠上的吸收顺序为: 硒代蛋氨酸 > 亚硒酸钠 ≈ 硒代硫酸软骨素 > 硒酵母。24h 后, 除硒代蛋氨酸组, 其他三种硒化合物均降低到接近 20d 对照组水平。四种化合物 48h 后在小肠中的含量接近, 均降低到 20d 对照组水平。由此可见, 小肠对不同硒化合物的吸收主要发生在 24h 之内, 而硒代蛋氨酸在小肠中的滞留达 48h, 略长于其他实验化合物。

表 1 48h 内 小 肠 硒 动 态 变 化

Table 1 Time response of selenium in intestine of the rat following an oral administration

时间, h	小 肠 硒 浓 度, mg/kg 湿重			
	亚硒酸钠	硒代硫酸软骨素	硒代蛋氨酸	硒酵母
2	0.22 ± 0.04	0.28 ± 0.06	0.35 ± 0.03	0.20 ± 0.05
8	0.25 ± 0.05	0.25 ± 0.04	0.39 ± 0.09	0.18 ± 0.04
24	0.10 ± 0.04	0.14 ± 0.03	0.35 ± 0.11	0.12 ± 0.01
48	0.11 ± 0.01	0.14 ± 0.02	0.14 ± 0.01	0.14 ± 0.03

注: n = 5, 结果以均值 ± SD 表示
20d 对照: 0.10 ± 0.04

小肠对可溶性含硒化合物的吸收是高效的, 以往的工作表明, 大鼠小肠对亚硒酸钠、硒代蛋氨酸和硒代胱氨酸的吸收分别达到 92, 91 和 81 %^[5-6]。其中亚硒酸钠的吸收和剂量之间的关系不大, 而硒代蛋氨酸则通过浓度梯度扩散进入血液^[7]。从表 1 的结果也可以看出, 无机的亚硒酸钠或合成亚硒酸酯在小肠的吸收过程基本类似, 但和硒代蛋氨酸的吸收机制不同, 硒代蛋氨酸在小肠中的滞留作用明显高于其他化合物, 推测其和肠粘膜有较强的结合。同等剂量下硒酵母所导致较低的小肠硒含量和硒酵母的水溶性较差有关。

硒在大鼠血清和全血中的时间进程见图 1。在给药后的 48h 内, 大鼠全血硒及血清硒含量由 2h 的较高值很快降低, 表明四种硒化合物均在很短时间内进入大鼠体内。其中

硒代蛋氨酸实验组所能达到的血液硒水平略高于其他三种化合物, 硒酵母实验组所能达到的血液硒水平最低; 亚硒酸钠组和硒代硫酸软骨素实验组之间无显著差异. 在 12d 后, 四个实验组的血清硒含量在实验误差范围内基本稳定, 并和 20d 对照组血清硒含量相同 (图 1-A). 在全血进程中的行为和血清类似, 但和 20d 对照组相比, 除硒酵母外, 其他三种化合物均提高了全血硒含量, 水平类似 (图 1-B). 这一区别体现了红血球硒含量在补硒后有所提高.

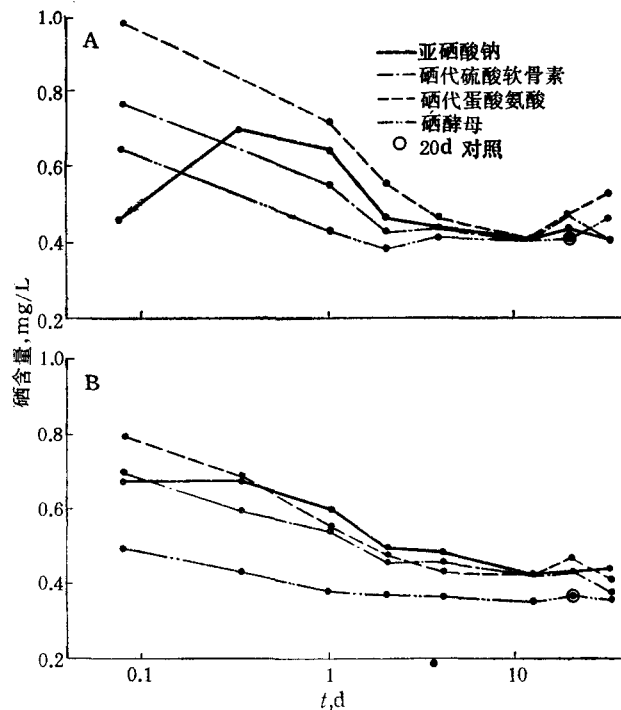


图 1 补充不同硒化合物后大鼠血清(A)和全血(B)硒含量的时间响应

Fig. 1 Variation in selenium contents in serum(A) and whole blood(B) of the rat following an oral administration of various selenium compounds

不同硒化合物在肝脏和肾脏中的时间响应见图 2. 肝脏是进行蛋白质代谢合成的主要器官. 四种硒化合物在肝脏中的代谢转化基本上在 24h 内完成. 不同化合物有较明显的差异, 在 2h 肝脏的硒含量顺序为: 硒代硫酸软骨素 > 亚硒酸钠 > 硒代蛋氨酸 > 硒酵母; 8h 后转变为: 硒代蛋氨酸 > 亚硒酸钠 > 硒代硫酸软骨素 > 硒酵母. 四种硒化合物在肝脏中的存留时间均很短, 硒代硫酸软骨素 ($t_{1/2} = 1.0d$) 和亚硒酸钠 ($t_{1/2} = 1.1d$) 在肝脏中的存留时间又略低于硒代蛋氨酸 ($t_{1/2} = 1.3d$) 和硒酵母 ($t_{1/2} = 1.3d$), 在 4d 内按照指数规律衰减 ($0.75 < r < 0.99, n = 5$), 表明肝脏硒含量的降低受扩散过程控制. 根据不同硒化合物在肝脏中的滞留作用可以将无机亚硒酸钠和硒代硫酸软骨素及硒代蛋氨酸大致划分为两组行为不同的化合物, 有机硒化合物在肝组织中的滞留作用略强. 硒酵母组所导致的肝脏硒含量显著低于其他组, 同样和其水溶性差有直接关系.

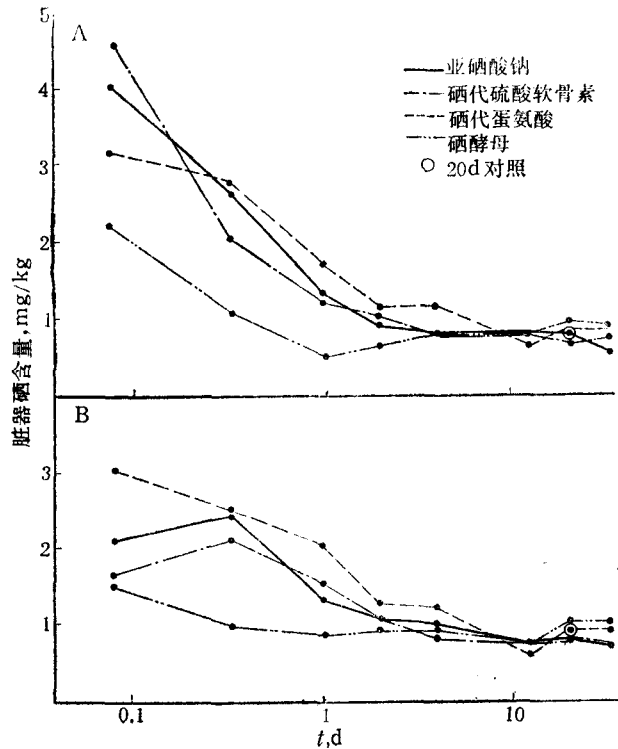


图 2 补充不同硒化合物后大鼠肝脏(A)和肾脏(B)硒含量的时间响应

Fig. 2 Variation in selenium contents in liver(A) and kidney(B) of the rat following an oral administration of various selenium compounds

肾脏硒含量顺序为硒代蛋氨酸组>硒代硫酸软骨素组 \approx 亚硒酸钠组>硒酵母组。按指数衰减规律计算得到的生物半衰期分别为 1.6, 3.4 和 2.9d ($0.82 < r < 0.99, n = 4$), 排出过程同样受扩散机制控制, 硒酵母组在 24h 即达到 20d 对照组水平。不同硒化合物在 2h 肾脏中的含量小于肝脏, 在 8—12h 后转变为大于肝脏。亚硒酸钠和硒代硫酸软骨素行为类似, 8h 数据高于 2h, 而硒代蛋氨酸和硒酵母在肾脏中的含量随时间减少。

已有工作证明, 尿液中排泄的硒中 20—50% 为三甲基硒离子^[8], Ganther^[9] 等人的工作则表明三甲基硒离子可以通过硒代蛋氨酸或硒代胱氨酸合成, 推测亚硒酸钠和硒代硫酸软骨素组在 8h 处的升高和大鼠体内由无机物合成解毒代谢产物过程有关。

不同硒化合物在心脏和脑中的时间响应见图 3。除酵母外, 其他硒化合物在心脏中的硒含量达到最高值的时间均为 8h, 说明心肌组织也有某种合成或富积硒的生物功能。24h 后, 仅硒代蛋氨酸有蓄积, 其它化合物显然不能在心脏中蓄积, 这点和不同硒化合物在大脑中的行为类似。硒代蛋氨酸在脑中有明显量的蓄积, 其它化合物实验组的大脑硒含量和 20d 对照组无明显差异。硒代蛋氨酸在脑组织中的蓄积可能同其亲脂性有关。这一结果亦表明, 硒代蛋氨酸本身或其代谢物形式可以通过血脑屏障, 其他化合物无类似性质。

脑是体内硒的一个调节性储库, 具有贮存过剩硒的功能^[10]。因此作为补硒药物硒代

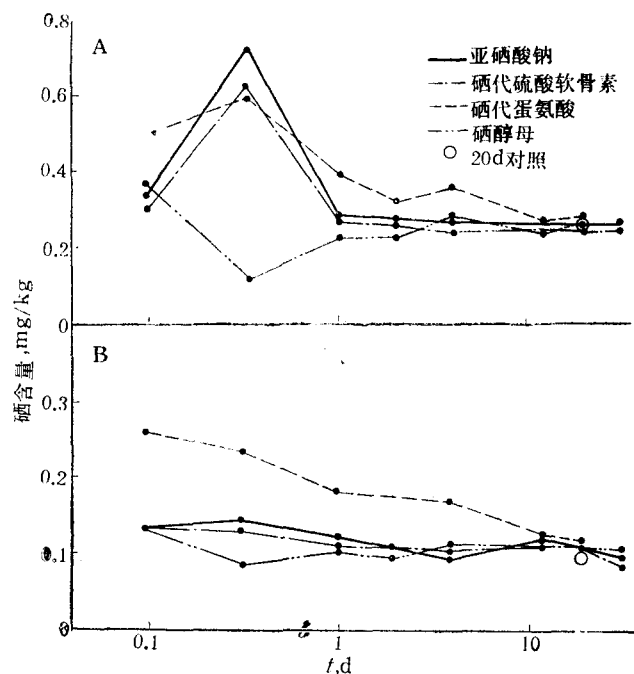


图 3 补充不同硒化合物后大鼠心脏(A)和肾脏(B)硒含量的时间响应

Fig. 3 Variation in selenium contents in heart(A) and brain(B) of the rat following an oral administration of various selenium compounds

蛋氨酸应该优于其它实验化合物。同时也有研究工作表明低硒状态下投入亚硒酸钠硒在大脑、睾丸、脑垂体和脾脏中亦有显著蓄积^[11], 推测进入这些贮库的硒在性质上类似, 可能和硒代蛋氨酸或其代谢中间体有关。

综上所述, 不同硒化合物所导致的主要脏器硒含量和水溶性关系紧密, 亚硒酸钠和硒代硫酸软骨素行为相同, 而硒代蛋氨酸在相当多的脏器中表现出滞留和蓄积, 说明该化合物在大鼠体内有和无机的亚硒酸钠或硒代硫酸软骨素不同的结合方式。由于相同溶解性硒化合物的吸收利用度类似, 而且和化合物种类及给药方式无关^[11], 本实验又观察到不同硒化合物在脏器中的含量分布规律表现出类似性, 主要代谢部位发生在肝脏和肾脏, 在主要脏器中的排出过程类似, 均符合指数扩散规律。进入大鼠血液中的不同硒化合物很快被排出血液, 代谢转化主要发生在 48h 以内。我们在文献 [12] 中还证明了四种化合物进入生物体后均产生共同的代谢中间体 (四价亚硒酸), 即存在一个共同的代谢通道。硒代蛋氨酸 (或硒酵母) 和亚硒酸钠 (或酯) 在血液中行为的主要区别是, 前者更趋向于和分子量 30—200k Da 的血清组分相对稳定的结合, 两者所结合的血清蛋白组分不完全相同。短时间内血清中的极大分子和小分子含硒组分均为不稳定状态, 有合成中等分子量蛋白的趋势。进入大鼠体内的硒代蛋氨酸在相当多的脏器中的行为不同于亚硒酸钠或亚硒酸酯多糖。因此可以认为硒代蛋氨酸主要在与脏器组织结构单元的结合上存在独立的方式, 具有相对稳定和缓释放的优点。因此, 由综合观点来看, 硒代蛋氨酸作为补硒药物其

生物利用度优于其他推广应用的含硒化合物。Gronbak 等人的工作^[13]表明,在中枢神经系统各组织中 L-硒代蛋氨酸所导致的硒含量和滞留作用均显著高于亚硒酸钠,例如,亚硒酸钠给药 2d 后小脑中硒的排出率为 50—70%,而硒代蛋氨酸仅为 20—40%。硒代蛋氨酸的这种滞留效应,同样表现在补充上述两种化合物(2周)时,亚硒酸钠的尿液和粪便排出率(分别为 18%和 5%)明显较硒代蛋氨酸高(分别为 9%和 2%)^[14]。这些结果和本实验所观察到的结果一致。

主要结论

进入大鼠体内的四种实验硒化合物能提高所测定脏器硒含量,进入主要脏器的硒大部分在 24h 内排出。硒代蛋氨酸在所测定脏器中均有较其它化合物明显的滞留甚至蓄积效应。硒酵母不表现预期的类似行为与其水溶性较差有关。硒代硫酸软骨素在 Wistar 大鼠体内的行为和亚硒酸钠基本类似,表明合成物的主要优点为其有较低的毒性。

参 考 文 献

- [1] Jones G B *et al.* *Nature*, 1962, 196: 1294
- [2] Schroeder H A *et al.* *J Chron Dis*, 1979, 23: 227
- [3] 唐家骏等. *生物化学与生物物理杂志*, 1988, 20: 259
- [4] 王子健等. *环境科学学报*, 1988, 8(1): 121
- [5] Thomson C D *et al.* *Br J Nutr*, 1973, 30: 139
- [6] Thomson C D *et al.* *Br J Nutr*, 1975, 34: 501
- [7] McConnell K P *et al.* *Am J Phy-Soil*, 1965, 208: 1191
- [8] Palmer I S *et al.* *Biochem Biophys Acta*, 1970, 177: 336
- [9] Ganther H E *et al.* In: Combs G F, ed. *Selenium in biology and medicine*. New York: AVI Book Pub, 1987: 53
- [10] Behn D *et al.* *Biochem Biophys Acta*, 1988, 966: 12
- [11] Burk R F *et al.* *J Nutr*, 1972, 102: 1049
- [12] 王子健等. *卫生研究*, 1992, 21(2): 96
- [13] Gronbak H *et al.* *Fourth International Symposium, W-Gemeny*, 1988: 120
- [14] Griffiths *et al.* *Br J Nutr*, 1976, 35: 373

1990年11月1日收到

SELENIUM DISTRIBUTION IN ORGANS OF RAT FOLLOWING AN ORAL ADMINISTRATION OF VARIOUS SELENIUM COMPOUNDS

Wang Zijian, Zhou Jie, Peng An

(Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100085)

Shu Huaide, Liang Liping, Peng Jun

(Beijing Medical University)

ABSTRACT

Raised selenium levels in blood, intestine, liver, kidney, heart, and brain of rat were observed following an oral administration of selenite, seleno-chondroitine sulfate, selenomethionine, or seleno-yeast. Selenium contents in these organs decreased exponentially and behaved differently among the compounds tested. Seleno-methionine showed to be accumulated in the brain and to be more detained in other organs when compared with selenite and seleno-chondroitine sulfate. The maximum level of selenium in different organs obtained by administering selenium compounds decreased follows an order of seleno-methionine > selenite \approx seleno-chondroitine sulfate > seleno-yeast.

Keywords: selenium compounds, wistar rat, organ distribution.