

微量元素硒与糖尿病

陈亚军 高秋华 黄开勋 徐辉碧

(华中理工大学化学系, 武汉 430074)

摘要 糖尿病严重威胁着人类健康。生物微量元素硒与糖尿病的关系引起了很多研究者的兴趣。本文从糖尿病患者的机体硒水平、硒的类胰岛素作用和硒对糖代谢的影响等三个方面综述了有关这一领域的研究进展。

关键词: 微量元素硒, 糖尿病, 类胰岛素作用, 糖代谢。

糖尿病是一种严重威胁人类健康的疾病。有关糖尿病与微量元素关系的报道很多^[1-3]。研究表明, 糖尿病与脂质过氧化密切相关^[4]。众所周知, 一定剂量的微量元素硒具有清除自由基作用, 而硒酶在机体抗氧化系统中更是起着举足轻重的作用^[5]。因此, 硒与糖尿病的关系近年来受到人们的关注, 现就有关硒与糖尿病的研究进展作一简单综述。

1 糖尿病病人的硒水平

关于糖尿病病人的硒水平变化情况, 不同研究者有着不同甚至是矛盾的报道。1980年, 有人用中子活化法测定了糖尿病病人尿样中包括硒在内十几种微量元素的含量, 发现患者硒水平明显低于正常人^[6]。Simonoff等报道糖尿病患者血清硒水平比正常人显著降低^[7]。Wang Lifan等通过对非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)病人全血硒含量的调查, 认为糖尿病病人全血硒水平明显低下^[8]。Schlieuger亦有类似报道^[9]。Adnan等人在1996年报道, 在使用胰岛素治疗或具有眼部疾病的NIDDM病人尿样中, C_{Se}/C_{creat} (C_{Se} —尿中Se浓度, C_{creat} —尿中肌酸苷浓度)与对照组相比显著降低^[10]。然而, 亦有报道认为糖尿病患者血清硒含量与正常人无显著差异^[11]。

在芬兰, 1984年前, 糖尿病儿童血清硒水平明显高于其健康亲属和其他儿童, 而糖尿病儿童健康亲属血清硒水平又稍高于其他对照组(但不具有统计学意义)。1984年芬兰全国开始实施补硒营养计划, 这一差别逐渐消失。到1992年, 糖尿病儿童及其健康亲属与其它健康对照组之间的硒水平趋于等同。Wang等人发现当硒的摄入较低时, 给予糖尿病人以平衡营养的饮食, 其血清硒高于正常饮食的健康人, 而当硒的摄入充分时, 血清硒水平的差异消失^[12]。

糖尿病与微量元素硒的关系具有高度的相关性和可逆性, 糖尿病患者体内硒代谢紊乱。慢性未控制的高血糖症可引起这类微量营养物质代谢的异常, 反过来这些营养物质又可直接影响糖尿病的自稳态。不同作者的研究结果不尽一致, 可能与受试者个体差异及方法学不同有关^[1]。Adnan认为可能与所检测的糖尿病患者的硒摄入及代谢不同有关^[10]。考虑缺硒大鼠及大鼠缺硒补给后不同组织中硒的利用情况^[13], 推测在不同硒供应情况下, 不同组织对硒的吸收利用可能存在不同的机制。而关于硒水平与糖尿病之间的因果关系, 仍需进一步研究确证。

2 硒的类胰岛素样作用

胰岛素在体内葡萄糖代谢中起着至关重要的作用。而硒具有类似胰岛素的作用^[3]。Ezaki 运用大鼠脂肪细胞体外研究表明, 硒酸钠具有一定的类似胰岛素的活性: 促进葡萄糖的转运、激活 cAMP 磷酸二酯酶、刺激核糖体 S₆ 蛋白的磷酸化作用^[3]。

华中理工大学化学系阎邦波等用昆明种小鼠做实验, 研究了硒酸钠对正常小鼠及糖尿病动物的降血糖作用。结果表明: 适当剂量的硒酸钠对正常小鼠有降血糖作用。硒酸钠对四氧嘧啶致糖尿病小鼠亦有明显降血糖作用。且表现出剂量 - 效应关系。而在正常生理需要范围内的硒酸钠无降血糖作用^[14]。另有研究表明亚硒酸钠对链脲佐菌素致糖尿病也有显著的降血糖作用, 重复给药后, 可使血糖恢复到正常水平^[15]。

糖尿病与脂质过氧化有着密切的关系。研究表明, 糖尿病患者体内脂质过氧化水平明显升高, SOD 水平下降, 表明其抗氧化系统受到破坏^[4,16]。而硒与许多抗氧化酶有关, 并且许多非酶硒在适当浓度范围内亦有清除活性氧自由基的作用^[5]。虽然有研究表明硒不是糖尿病患者机体 GSH - Px 活性下降的直接因素, 但临床补硒可以提高其活性^[4,16]。也许能够以硒的抗氧化作用来解释其对糖尿病小鼠的防治作用, 而硒对四氧嘧啶致糖尿病的预防作用^[14]估计亦同其抗氧化功能有关。

胰岛素之所以能够加快细胞对葡萄糖的利用, 是由于它能促使葡萄糖转运蛋白的细胞外在化; 另外, 第二信使 cAMP 能激活细胞内的其它激酶, 启动级联反应。cAMP 在磷酶二酯酶作用下水解为 AMP 而失去第二信使作用。SeO₄²⁻ 和胰岛素都具有激活磷酸二酯酶活性的作用, 并且两者的剂量 - 效应曲线相似, 说明两者具有相似的作用机制^[3]。Ezaki 指出, SeO₃²⁻ 和 SeO₄²⁻ 均能促进葡萄糖向细胞内转运。进一步研究表明, SeO₄²⁻ 的作用是由于它能够促进葡萄糖转运蛋白从细胞内转移到细胞表面^[3], 而这正是胰岛素的作用所在。

Ezaki 的研究还表明^[3], 1 mmol/L SeO₄²⁻ 可以使 170 -、95 -、60 - KDa 的蛋白酪氨酸磷酸化, 胰岛素亦有此作用。但硒却不能激活胰岛素受体激酶, 不能抑制磷酸酪氨酸磷酸酶的活性, 表明它可能诱导了其它酪氨酸激酶的活性。同时, 在 SeO₄²⁻ 诱导的胰岛素受体磷酸化的位点上, SeO₄²⁻ 并未能激活受体激酶的活性。因此, 硒的类胰岛素活性的机理, 可能同钒^[18] 和 II B 组元素金属离子^[19] 一样, 通过了一个后胰岛素受体激酶活性机制。至于 SeO₄²⁻ 对胰岛素介导的 170 -、95 -、60 - KDa 蛋白的酪氨酸磷酸化, 可能是由于它增强了胰岛素介导的受体激酶的活性。

另外, 受体聚集在信号传递中起着重要作用, 作为 -SH 基团氧化的催化剂, 硒酸盐(亚硒酸盐)有可能促进了受体基团的氧化, 引起受体的聚集或应答性改变, 从而表现出类胰岛素活性。

3 硒对糖代谢的影响

硒对糖代谢的影响, 有关报道不尽相同。有报道认为硒能够降低血糖。阎邦波亦证实硒酸钠对正常及四氧嘧啶致糖尿病小鼠有降血糖作用, 并且可以抑制肾上腺素致血糖升高, 而对以丙氨酸为前驱的肝糖元异生无抑制作用^[14]。

一般认为, 降血糖药物的作用机制主要涉及两个方面^[20]: 一方面, 促进胰岛素分泌和释

放；另一方面，影响胰岛素受体作用后代谢的某些环节，主要是抑制肝糖元的异生。如上所述，硒可以激活葡萄糖转运蛋白的外在化，从而激活葡萄糖的转运过程。硒酸钠可能影响了胰岛素与受体作用后糖代谢的某些环节^[3]，可以用硒的类胰岛素活性来解释它的降血糖作用。硒可能象胰岛素那样，在脂肪、肌肉等周围组织中促进细胞对糖的吸收和利用，在肝脏抑制肝糖元异生和分解，增加肝糖元的合成。

同时，硒可能保护了胰岛素功能的正常发挥。在糖代谢磷酸戊糖途径过程中，恢复糖尿病患者肝组织中 GSH - Px 活性，有利于 NADPH 的合成，保护肝功能，从而维护肝在糖代谢中的重要作用。由于 GSH - Px 能分解过氧化物，减少自由基产生，故能够保护胰岛素 A、B 肽链间二硫键免受氧化破坏。硒是 GSH - Px 的活性中心，因此硒能通过 GSH - Px 保证胰岛素的结构完整；或者适当剂量的非酶硒直接发挥清除自由基作用，保证胰岛素分子的完整结构和功能，从而表现出降血糖作用。

然而高剂量的硒又可以升高血糖，甚至诱发糖尿病^[21]。根据硒生物效应的活性氧自由基机理，高剂量的硒可催化产生自由基^[5]。机体内有过多的自由基会破坏胰岛素分子的完整结构，甚至影响胰岛素与受体作用以后糖代谢的顺利进行。

总而言之，糖尿病与微量元素硒有着密切联系。但机体硒水平的高低与糖代谢的关系，特别是有关硒的类胰岛素样作用的确切机理仍然需要进一步研究，这对于糖尿病的微量元素辅助治疗，具有一定的意义。

参 考 文 献

- 1 黄海明编译. 糖尿病与微量元素. 国外医学内分泌学分册, 1996, 15 (1): 22
- 2 周慕英等. 血清八种微量元素与糖尿病关系的探讨. 天津医药, 1989, 1: 23
- 3 Ezaki O. J. Biol. Chem., 1990, 265: 1124 ~ 1128
- 4 姚文华, 孙丽娟. 硒对糖尿病病人血抗氧化酶活性和脂质过氧化物含量的影响. 中国糖尿病杂志, 1995, 3 (2): 119
- 5 徐辉碧主编. 硒的化学、生物化学及其在生命科学中的应用. 武汉: 华中理工大学出版社, 1995.
- 6 Tadashi I et al. Radioisotopes, 1980, 29 (6): 282 ~ 284
- 7 Simonoff M et al. Trace Element Medicine. 1988, 5 (2): 64 ~ 69
- 8 Wang Lifeng et al. In: International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry. China, 1990. 23 ~ 26
- 9 Schlienger J L et al. Disorders of plasma trace elements in diabetes. Relation to blood glucose equilibrium. Presse Medicine, 1988, 17: 1076 ~ 107
- 10 Adnan El-Yazigi et al. Urinary selenium in healthy and diabetic saudi arabians. Biological Trace Element Research, 1996, 52: 55 ~ 63
- 11 Yadav S et al. Selenium and diabetes in the tropics. Pancreas, 1991, 6: 528 ~ 533
- 12 Wang W -C et al. Serum selenium levels in diabetic children. Biol. Trace Element Research, 1995, 47: 355 ~ 364
- 13 Bermano et al. Selenoprotein gene expression during selenium - repletion of selenium-deficient rats. Biological Trace Element Research, 1996, 51: 211 ~ 223
- 14 阎邦波. 微量元素硒对实验性糖尿病的作用及其机理研究. 华中理工大学硕士研究生毕业论文.
- 15 Iizuka Y et al. Effect of selenium on the serum glucose and insulin levels in diabetic rats, Nippon Yakurigaku Zasshi, 1992, 100, 151 ~ 156
- 16 张世联, 王钢柱等. 糖尿病血硒与抗氧化酶活性的临床和实验研究. 微量元素与健康研究, 1997, 14 (2): 1

- 17 Strowt H V et al. *Endocrinology*, 1988, 124: 1918 ~ 1924
- 18 Ezaki O. *J. Biol. Chem.*, 1989, 264: 16118 ~ 16122
- 19 陈其明等. *药学报*, 1987, 22 (3): 161 ~ 165
- 20 Bunk M J. *J. Nutr.*, 1980, 110: 743

(收稿日期: 1997. 11. 15)

Trace Element Selenium and Diabete Mellitus

Chen Yajun, Gao Qihua, Huang Kaixun, Xu Huibi

(Department of Chemistry, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074)

Abstract A review with 20 references is given on the relationship between trace element selenium and diabete mellitus including the insulin-like effect of selenium, the influence of selenium on glucose metabolism as well as the mechanisms.

Keywords: Diabete mellitus, Selenium, Insulin-like effect, Glucose metabolism.