

现状与进展

[文章编号]1008-8164(2000)01-0039-03

微量元素硒与肾脏病的研究现状

徐刚¹ 黄艳² 鄢巨振¹ 王当金¹ 喻林¹

1 湖北民族学院医学院附属医院 (445000)

2 湖北民族学院成教学院 (恩施 445000)

【关键词】 硒;生物学特性;生理作用;肾脏病

【中图法分类号】 Q581 R33 R692

【文献标识码】 A

自从70年代我国科学家“硒(Se)与克山病关系”的研究成果证实Se是人体必需微量元素以来,国内外学者对Se与健康和研究日益深入。现已证实缺Se与Se过量均对人体有害,但总的认识是Se对人体健康的影响主要是世界性缺Se引起人体生理功能障碍,导致疾病的问题^[1]。缺Se与克山病、冠心病、高血压、多种癌症、妊娠高血压综合征等40余种疾病相关^[1,2]。但Se与肾脏病的相关性研究国内鲜见报道。本文拟对Se与肾脏病相关性的研究进展作一简要综述。

Se的主要生物学特性和作用

Se作为人类重要的必需微量元素之一,对人类的生长发育时期有很重要的作用。人体所有细胞中均含有Se,其浓度随器官部位和食物Se含量及化学构成而变化,一般在肝、胰和肾脏组织中最高。Se在人体组织中存在的主要形式是Se与蛋白质结合的复合物,人体Se的生理需要量(以Se的生物活性形式GPx在血浆中达到恒定饱和为正常生理功能指标)为40 μg/d(全血Se约0.1 μg/ml),最低需要量(以预防克山病发生为界线)为17 μg/d(全血Se约0.05 μg/ml)和界线中毒量(指甲变形)为800 μg/d(全血Se约1.0 μg/ml)^[3]。缺Se可使人类产生心、肝、肾、肌肉等多种组织的病变,过多则可导致急性或慢性中毒。

Se的生物活性形式——含Se酶和蛋白 1973年Rotruck等证实Se是谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)的一个必需组成成分,从而揭示了Se的第一个生物活性形式。随后Flohe发现一个酶分子含四个Se原子。Forstrom和Tapple鉴别出酶的活性中心是Se

半胱氨酸(Se—CyS)。1982年Ursini发现一种位于膜上,具有GPx活性,且可以用磷脂氢过氧化物作为底物的酶——谷胱甘肽磷脂氢过氧化物酶(PHG-Px),是Se的另一种生物活性形式,一分子酶含一原子Se,活性中心也是Se—CyS。GPx和PHGPx的功能主要是抗氧化。1991年成功地得到了Se蛋白—P(Se—P)的cDNA,并从其基因顺序发现它是含10个Se—CyS的特殊Se蛋白。其功能尚不十分清楚,但很可能属于氧化还原酶类。Arthur在对Se与甲状腺功能的关系进行了大量研究后,于1990年肯定了I型5'-脱碘酶是含Se酶,一分子酶含一原子Se,其活性中心是Se—CyS。其功能主要是催化甲状腺激素T₄向其活性形式T₃转化。提示Se尚有非抗氧化作用。

Se的主要生物学作用与生化作用机理 近年研究表明^[3],Se具有抗氧化,调节免疫功能,影响甲状腺激素(TH)代谢,抗癌、抗菌,拮抗有毒金属等作用。本文主要介绍Se与肾脏病发生与发展相关的生物学作用。

(1)、抗氧化作用:已经证实,在许多疾病发病机理的众多理论中,“自由基”学说具有十分重要的临床意义,它可能是对人类威胁极大的许多疾病发病的生物化学基础。氧自由基是指一群广泛存在于生物体内的经单电子途径的生物还原所产生的外层轨道带有奇数电子的原子、原子团或分子,包括超氧阴离子(O₂⁻)、羟自由基(HO⁻)、过氧化氢(H₂O₂)、脂质过氧化氢(ROOH⁻)和单线态氧(O₂)等^[4]。它能连锁反应似的通过“脂质过氧化反应”氧化细胞膜上丰富的不饱和脂肪酸和蛋白质,损害细胞膜和细胞功能,使细胞坏死、纤维化、红细胞溶血,加速人体衰老、诱发癌肿、心血管疾病、中枢神经系统疾病、肾脏疾病、关

节炎等。而 Se 在细胞和体液中,可通过含 Se 抗氧化酶或蛋白(GPx、PHGPx、Se-P 等)消除脂质过氧化物,防止其对细胞膜脂质的过氧化破坏反应,从而阻断活性氧和自由基的致病作用^[1,3]。

(2)、调节免疫功能:许多研究发现微量元素与体内、外的细胞免疫和体液免疫指标相关。其中 Se 与免疫的关系日益受到广泛的重视和关注。实验表明^[1],在细胞免疫情况下,加 Se 培养的淋巴细胞脂质过氧化物(LPO)水平与细胞免疫水平-淋转率呈负相关。提示 Se 对淋巴细胞中 LPO 的清除作用越强(LPO 水平越低),淋转率越高,即淋巴细胞的免疫响应能力越强;在体液免疫情况下,补 Se 后淋巴细胞、血清中 LPO 水平与体液免疫水平-IgG 水平亦呈显著负相关。提示 Se 对 LPO 的清除能力越强(LPO 水平越低),则体液免疫应答水平越高(IgG 越高)。由此可见,Se 对细胞免疫和体液免疫均有促进作用,其作用机理与 Se 清除活性氧自由基有关。此外,Se 还能增强免疫细胞活性和吞噬细胞的吞噬功能^[5]。近年证实,Se 能通过免疫系统(B-淋巴细胞、T-淋巴细胞和巨噬细胞等)中的 GPx,控制 H₂O₂ 释放来调节杀伤作用和保护自身^[3]。

(3)、调节 TH 代谢:90 年代国内外大多数临床和实验研究均发现^[6],严重地方性甲状腺肿及粘肿型克汀病流行区的大多数伴有甲状腺萎缩的病人,血清 T₄、T₃、血 Se 及 GPx 活性均明显低于非流行病区对照组,提示甲状腺损伤或萎缩与缺 Se 及 GPx 活性降低有关。同时也发现 Se 缺乏可导致血清 T₄ 增高,T₃ 下降,rT₃ 无明显变化,且补 Se 后可使 T₄ 恢复正常,说明 Se 缺乏与 TH 代谢之间有联系。近年研究已证实^[3,7],I 型碘甲状腺原氨酸 5'-脱碘酶(Type I iodothyronine 5'-deiodinase,5'-ID-I)是含 Se 酶,其功能是催化 T₄ 向其活性形式 T₃ 转化,5'-ID-I 的表达及其活性的保护依赖于 Se 和维生素 E 的调节^[8,9],缺 Se 可使 5'-ID-I 蛋白含量降低,从而使 5'-ID-I 活性减弱,导致 T₄ 转化为 T₃ 受阻,T₃ 生成减少^[7,10]。可见,Se 在 TH 代谢过程中起着十分重要的作用^[6,11]。

(4)、对血小板代谢和功能的影响:一些研究表明,血清 Se 水平与腺苷二磷酸(ADP)诱导的血小板聚集性呈明显负相关^[12];低 Se 区居民血小板 GPx 活性降低,血浆 TXA₂ 和血小板 TXA₂ 生成和聚集性均显著高于非病区,而补 Se 8-12 周后,血小板 GPx 活性升高,ADP 或花生四稀酸(AA)或凝血酶诱导的血小板聚集性以及血浆 TXA₂ 和血小板 TXA₂ 生成和

聚集性均显著低于未补 Se 居民^[13,14,15];此外,给内源性气喘者补 Se 4 周后,GPx 活性增高,ADP 诱导的血小板聚集性明显下降^[16]。揭示 Se 对血小板代谢和功能有影响。但也有给健康人补 Se 6 周,血小板 GPx 活性明显增高,而对血小板聚集性并无影响的报道^[17]。

(5)、Se 的其它作用:最近的实验研究表明,血 Se 与总胆固醇、LDL-胆固醇呈显著负相关^[18];低 Se 可使动物红细胞变形性,前列环素(PGI₂)水平降低,红细胞压积、红细胞聚集性、红细胞聚集指数、TXA₂ 和 TXA₂/PGI₂ 比值升高^[19],从而导致血液粘滞性增高;低 Se 可使动物组织内血管紧张素 II(Ang-II)水平和血管紧张素 I 转换酶(ACE)活性升高,组织内胶原蛋白含量增加^[20]。

Se 与肾脏病的相关性

Se-氧自由基损伤-肾脏病 一些肾脏疾病如肾小球肾炎、肾病综合征和急、慢性肾功能衰竭时,可通过以下环节导致大量氧自由基产生^[21,22]:①肾小球组织中浸润的炎性细胞在补体激活后释放大量的 O₂⁻;②肾实质细胞如系膜细胞和肾小管上皮细胞在一些物质如血小板激活因子、免疫复合物、补体膜攻击复合物(C_{5b-9})等的刺激下产生大量的 H₂O₂ 和 O₂⁻。氧自由基可通过膜脂质过氧化反应破坏肾小球基底膜(GBM)和上皮细胞,此外,尚可直接损伤 GBM 或通过髓过氧化物酶-过氧化氢-卤素系统损伤 GBM。脂质过氧化反应的代谢产物如丙二醛(MDA)、前列腺素,白三烯和脂质趋化因子等还能引起肾脏的继发性损伤。最近研究表明^[23,24,25],慢性肾炎、IgA 肾病、终末肾患者血浆 GPx 活性下降或伴 LPO 水平升高或伴 MDA 升高。提示机体抗氧化能力下降在肾脏病的发生与发展中起重要作用。Se 是若干抗氧化酶类自由基清除剂如 GPx,PHGPx 和 Se-P 的必需组分,具有保护肾脏免受氧化损伤的功能。Se 还能加强某些非酶类自由基清除剂如维生素 E、辅酶 Q₁₀ 等的抗氧化作用,减轻氧化损伤对肾脏的损害。此外,Se 尚能通过免疫系统中的 GPx 控制 H₂O₂ 的释放来调节杀伤作用^[3],保护肾脏。

Se 与肾脏病的流行病学研究 1994 年 Loughrey CM 等^[26]对 15 例行保守治疗的 CRF 病人和 15 例行正规血透(HD)的 CRF 病人分别进行血 Se、GPx、维生素 E、MDA 测定,发现 HD 组和 CRF 组 MDA 明显高于对照组,而血 Se、维生素 E、GPx 均明显低于对照组。1995 年 Bonomini M 等^[27]为了探讨 HD 对血浆

Se 水平的影响,对 20 例经 HD 治疗的肾脏病病人(透析过程中)和 15 例未经 HD 治疗的 CRF 病人的血浆 Se 水平进行了长达 62.5 ± 49.4 个月的观察,结果表明:HD 组病人血浆 Se 浓度(61.3 ± 8.5 mg/L)和未经 HD 的 CRF 患者血浆 Se 浓度(56.4 ± 10.1 mg/L)均显著低于对照组(78.3 ± 9.7 mg/L, $P < 0.001$)。在未经 HD 治疗的 CRF 患者中,血浆 Se 水平与血清肌酐水平呈显著负相关($P < 0.05$)。HD 组在 HD 后其血浆 Se 水平显著上升(72.8 ± 17.2 mg/L, $P < 0.02$)。1996 年 Bellisola G 等^[24]测定了 14 例 IgA 肾病补 Se 前后的血浆 Se 含量和血小板细胞质中的 GPx(PLTs - GPx)、红细胞细胞质中的 GPx(RBCs - GPx)和血浆 GPx(PL - GPx)的含量及活性。结果显示:补 Se 前 IgA 肾病组血浆 Se 及 Se 酶活性均明显低于正常对照组($P < 0.001$),提示缺 Se 与系膜细胞增殖有关。而补 Se 后只能增加病人的 PLTs - GPx 活性,对 RBC - GPx 和 PL - GPx 活性无影响,提示 IgA 肾病使肾实质的正常机能减退,可引起 PL - GPx 的蛋白合成受损。因此,补 Se 仅能部分恢复 PL - GPx 活性降低者的正常 Se 状态。1997 年 Makropoulos W 等^[11]观察了 28 例急性肾功能衰竭(ARF)伴多脏器功能不全患者的血浆 Se 和 TH 水平,发现血浆 Se 含量低于对照组, T_3 、 T_4 、 rT_3 、 rT_4 也低于对照组, TSH 正常, T_4 和 rT_4 与 Se 含量高低呈正相关,提示 ARF 患者的 TH 水平与血 Se 水平相平行,Se 对 ARF 患者的甲状腺功能可能有影响。Bonomini M 和 Albertazzi A 回顾性分析了慢性尿毒症病人的 Se 缺乏状况后,推测尿毒症病人因体内 Se 缺乏而导致功能失调在其发病中有意义,并断定 Se 缺乏在尿毒症的一些异常表现中起重要作用^[28]。Bonomini M 等^[29]观察了补 Se 对慢性尿毒症病人 HD 时的免疫指标的影响,发现补 Se 6 个月后,尽管患者的免疫活性细胞(如白细胞计数、总淋巴细胞计数和淋巴细胞分类)未见明显变化,但 T 细胞对植物凝集素的反应增强,迟发性超敏反应显著增强,表明 Se 是 HD 病人适宜的免疫刺激物。作者认为尽管还有很多关于尿毒症时 Se 的代谢尚未弄清楚,但适量和安全地补 Se 对慢性肾衰病人是有利的。

综上所述,Se 与肾脏病的发生与发展有密切关系,肾脏是缺 Se 损伤的靶器官之一,缺 Se 可能作为一个重要的非免疫性因素,通过削弱机体的抗氧化能力等环节导致或加重肾脏病变。这为我们研究肾脏病的防治提供了新的途径,适量补 Se 有可能成为肾脏病治疗的一种新疗法。

参 考 文 献

- [1] 刘培隽. 硒资源及其综合开发利用[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 1993: 148 ~ 193
- [2] 韩力, 周世梅. 孕期补硒在预防妊娠高血压综合征中的作用[J]. 中华医学杂志, 1993, 73(11): 647
- [3] 夏奕明. 硒的研究进展概况[J]. 中华医学杂志, 1993, 73(11): 694
- [4] 胡卫列. 超氧化物歧化酶与急性肾功能衰竭[J]. 国外医学泌尿系统分册, 1991, 11(1): 27
- [5] 刘雅琴, 王刚, 王冰梅等. 微量元素硒对小鼠免疫细胞的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 1997, 12(5): 310
- [6] 阎玉芹, 李健群. 硒缺乏与甲状腺激素代谢[J]. 中国地方病防治杂志, 1992, 7(3): 153
- [7] Beckett G J, Russell A, Nicol F, et al. Effect of selenium deficiency on hepatic type I 5' - iodothyronine deiodinase activity and hepatic thyroid hormone level in rat[J]. Biochem J, 1992, 282: 483
- [8] Oertel M, Gross M, Rokos H, et al. Selenium dependent regulation of type I 5' - deiodinase expression[J]. Am J Clin Nutr, 1993, 57(2Suppl): 313
- [9] 岳丽杰, 肖淑芬, 王为等. 低硒低维生素 E 人工饲料喂养大鼠甲状腺激素代谢的变化[J]. 中国地方病学杂志, 1996, 15(3): 143
- [10] Depalo D, Kinlaw WB, Zhao C, et al. Effect of selenium deficiency on type I 5' - deiodinase[J]. J Biol Chem, 1994, 269(23): 16223
- [11] Makropoulos W, Heintz B, Stefanidis I. Selenium deficiency and thyroid function in acute renal failure[J]. Ren Fail, 1997, 19(1): 129
- [12] Salonen JT, Salonen R, Seppanen K, et al. Relationship of serum selenium and antioxidants to plasma lipoproteins, platelet aggregability and prevalent ischemic heart diseases in eastern finnish men[J]. Atherosclerosis, 1988, 70(2): 155
- [13] 徐光禄, 曹曙光, 杨虞勋等. 克山病病区居民血小板血栓素、聚集性和形态的改变及补硒的作用[J]. 中国地方病防治杂志, 1996, 11(6): 322
- [14] Perona G, Schiavon R, Guidi G, et al. Selenium dependent glutathione peroxidase: A Physiological regulating system for platelet function[J]. Throm Haemost, 1990, 64(2): 312
- [15] 化罗明, 徐光禄, 谭武红等. 补硒对克山病病区居民血小板聚集性和 β TG 释放反应的影响[J]. 中国地方病学杂志, 1996, 15(6): 334
- [16] Hasselmark L, malmgren R, ketterstrom D, et al. Selenium supplementation in intrinsic asthma[J]. Allergy, 1993, 48(1): 30
- [17] Van - Dokku M, Van - der - Torre HW, Schafsma O, et al. Supplementation with selenium rich (下转第 44 页)

心认为:临床疗效确切的针灸疗法,其机理定会水落石出,随着现代科学的发展,针灸治疗 NIDDM 的机理探讨会向更深刻的方向发展。

参 考 文 献

[1] 肖培英. 糖尿病的诊断要领及早期发现[J]. 实用糖尿病杂志, 1995, (3): 19

[2] 张鸿恩. 糖尿病中医病机探讨[J]. 吉林中医药, 1989, (1): 11

[3] 宁亚功. 糖尿病机理研究概况[J]. 辽宁中医杂志, 1988, (10): 42

[4] 秦宗昌. 试论糖尿病从肝辨治[J]. 新中医, 1993, 25(4): 13

[5] 龙文君. 耳针治疗糖尿病 25 例[J]. 中西医结合杂志, 1989, 9(11): 665

[6] 刘岩红. 耳针治疗糖尿病 86 例[J]. 中国针灸, 1993, 13(1): 7

[7] 陈玲. 耳压治疗非胰岛素依赖型糖尿病的临床观察[J]. 耳廓医学信息报, 1994: 5

[8] 杨廉德. 针刺治疗糖尿病 48 例临床观察[J]. 甘肃中医学报, 1989, (4): 26

[9] 宋立军. 针灸治疗 II 型糖尿病 25 例[J]. 中国针灸, 1996, (7): 56

[10] 沈麒根. 针灸并用治疗糖尿病 6 例疗效观察[C]. 第三届中国中西医结合糖尿病学术会议论文集, 1995: 105

[11] Lin zhi - cheng and Sun Feng - min. Acupuncture

Treatment of Non - Insulin - Depend - ent Diabetes Mellitus [J]. J clinic Acupun 1994, 5(3): 249

[12] 邹善庭. 生命信息仪配合针刺治疗 II 型糖尿病的临床观察[J]. 中西医结合杂志, 1990, 10(10): 619

[13] 孙凤岷, 刘志诚. 针刺对非胰岛素依赖性糖尿病患者植物神经功能的作用[C]. 第三届中国中西医结合糖尿病学术会议论文集, 1995: 120

[14] 谌剑飞. 针治糖尿病的血浆胰岛素含量变化研究[J]. 中医杂志, 1986, (6): 42

[15] 王端辉. 针刺对大鼠实验性糖尿病的治疗作用与机理研究[J]. 中国针灸, 1998, (10): 609

[16] 曹少鸣. 针灸治疗 NIDDM 大鼠的实验研究[J]. 上海针灸杂志, 1997, 16(5): 28

[17] 许能贵. 针刺对自发性高血压大鼠血压及胰岛素抵抗的效应观察[J]. 中国针灸, 1997, (8): 493

[18] 熊星火. 针刺降低高血糖即时效应的临床观察[J]. 中国针灸, 1994, (3): 9

[19] 潘孝仁. 糖尿病和冠心病患者之脂蛋白和载脂蛋白 AJ 水平[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1986, 2(3): 145

[20] 邱鸿鑫. II 型糖尿病高血糖与高血脂症的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1986, 2(2): 98

[21] 梁超等. 针刺对实验性糖尿病兔血清 HDL - C 含量的影响[J]. 老年学杂志, 1991, 11(4): 245

[22] 陈德成. 电针胰俞穴对糖尿病患者甲皱微循环的影响[J]. 长白山中医药研究与开发, 1998, (2): 7

[23] 孔立红. 针灸对糖尿病大鼠血清 SOD 及 MDA 的影响及其比较观察[J]. 上海针灸杂志, 1998, 17(4): 42

(1999 - 12 - 02 收稿 本文编辑 牟冬生)

(上接第 41 页)

bread does not influence platelet aggregation in healthy volunteers[J]. Eur J Clin Nutr, 1992, 46(6): 445

[18] 张爱元, 杨国钧. 硒与冠心病的研究进展[J]. 微量元素与健康研究, 1995, 12(1): 54

[19] 刘为民, 李广生, 张秀云等. 硒和维生素 E 不足对大鼠血液流变学影响初探[J]. 营养学报, 1995, 17(1): 22

[20] 李保玉, 余毅, 孙波. 硒、维生素 E 对心肌内 Ang - II 含量影响及其与胶原代谢的研究[J]. 中国地方病防治杂志, 1997, 12(2): 66

[21] 胡明昌, 姜新猷. 血清脂质过氧化物在小儿肾小球疾病中的变化[J]. 中华肾脏病杂志, 1991, 7(3): 145

[22] 蔡青. 活性氧集团在肾小球肾炎发病中的作用[J]. 国外医学泌尿系统分册, 1989, 9(5): 214

[23] 金一平, 唐爱国, 杨锡兰等. 慢性肾炎血浆 LPO、GPx 和 Vit E 的测定[J]. 湖南医科大学学报, 1994, 19(1): 61

[24] Bellisola G, Guidi GC, Cingue G, et al. Selenium status

and plasma glutathione peroxidase in patients with Ig A nephropathy[J]. J Trace Elem Med Biol, 1996, 10(3): 189

[25] Winnefeld K, Schirmeister W, Thile R, et al. Selenium and antioxidant status in various diseases[J]. Med klin, 1995, Suppl 1: 7

[26] Loughrey CM, Young IS, Lighbody JH, et al. Oxidative stress in haemodialysis[J]. QJM, 1994, 87(11): 679

[27] Bonomini M, Manfrini V, Marini A, et al. Hemodialysis with regenerated cellulosic membranes does not reduce plasma selenium levels in chronic uremic patients [J]. Artif Organs, 1995 19(1): 81

[28] Bonomini M, Albertazzi A. Selenium in uremia[J]. Artif Organs, 1995, 19(5): 43

[29] Bonomini M, Forster S, De - Risio F, et al. Effects of selenium supplementation on immune parameters in chronic uremic patients on hemodialysis [J]. Nephrol Dial Transplant, 1995, 10(9): 1654

(1999 - 12 - 10 收稿 本文编辑 莫代碧)