

硒在糖尿病及其并发症中的作用

罗 军,张世联

(河北省疾病预防控制中心医学部,石家庄 050021)

摘要:较系统介绍了硒在自然界、生物体内的分布及存在方式,并重点从机理上综述了近十年来国内外有关硒在糖尿病及其并发症中作用的主要研究成果,从多角度探讨了研究中的几个疑点和热点,希望能为该研究领域的学者提供一定帮助。

关键词: 硒;糖尿病;糖尿病并发症

中图分类号: O613.52 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005 - 5320(2003)03 - 0057 - 03

糖尿病(DM)作为医学界的一大难题,其众多的并发症,给人类健康带来了巨大的危害,近年来对于糖尿病的研究更趋深入、全面,而硒这个当今学术界研究的热点微量元素,不仅在心血管疾病中起着重要的作用,在糖尿病治疗及并发症的防治中亦扮演着非常重要而独特的角色。

1 硒的存在形式及分布

硒是近年来才广为受人类重视和研究的元素,直至1957年才为 schwenz 和 foltz 证实为动物必需的微量元素^[1],它与人类及其他物种的生长、发育有着密切的联系,近年来更是在心血管疾病中倍受学者们的重视。

1.1 硒在自然界的存在状态及分布

硒作为一种特殊的微量元素,在自然界中不仅含量甚微而且分布极不平衡,世界绝大部分地区都属于贫硒区。我国自东北向西南地区这一分布带上更属于硒极低水平地区,这也是我国克山病的高发带,经流行病学研究该病与硒摄入量过低有着密切的联系。我国湖北恩施地区是世界闻名的高硒区。硒在自然界以无机态及有机态两种形式存在,无机态多以硒酸盐形式存在于地质、矿石之中,经水溶解后,为生物所利用;而有机态则以硒蛋白及硒多糖形式存在于动、植物体内。经研究,有机态硒的生物利用率要远高于无机态,而硒绝大多数都以无机态存在于自然界,故一些非贫硒区,亦常发生硒缺乏性疾病。硒在体内量—效关系符合 weinberg 曲线,呈最适营养规律^[1],其安全摄入量范围极窄,过低可致克山病等硒缺乏疾病,过高又可致脱发、掉甲等慢性中毒症状。故 james 指出硒生物学效应表现为双向性,过低过高都会造成脂质过氧化物(LPO)上升,造成膜毒性,因此摄入适量的高生物利用率的有机硒对于预防硒相关性疾病有着重要的意义^[2]。

1.2 硒在机体中存在状态和分布

硒在哺乳动物体内主要以硒蛋白形式存在,现已确定

主要有9种^[3]:细胞内谷胱甘肽过氧化物酶(cGPX),细胞外谷胱甘肽过氧化物酶(eGPX),磷脂氢谷胱甘肽过氧化物酶(PHGPX),胃肠谷胱甘肽过氧化物酶(GPX-GI),、型碘化甲状腺原氨酸5-脱碘酶(ID),硒蛋白p及w,均以硒半胱氨酸(SeCys)形式存在于蛋白多肽中,其中前4种均为谷胱甘肽过氧化物酶(GPX),且硒均位于酶的活性中心,以谷胱甘肽(GSH)为底物还原降解H₂O₂,减少体内过氧化物损伤。cGPX,PHGPX,GPX-GI,硒蛋白w均位于细胞内,其中cGPX位于各种组织细胞内,是抗氢过氧化物最重要的酶之一;而GPX-GI主要位于肠胃、肝细胞内;PHGPX位于各种组织细胞的细胞核和线粒体中,是特异的还原磷脂氢过氧化物,而且还有调节蛋白激酶c、钙释放蛋白的作用;硒蛋白w位于肌细胞内,而eGPX位于血浆及细胞外液中,3种ID共同维持甲状腺素平衡;硒蛋白p分布于血浆及细胞外液中,是一种硒转移蛋白,现已成为一个研究热点。

2 硒与糖尿病

2.1 对于型DM—胰岛素依赖型(IDDM),其致病机制主要是胰岛细胞受损,胰岛素分泌绝对不足,致使血糖代谢受阻,血糖升高引起糖尿病。实验证明低Se、VE可引起细胞合成、分泌胰岛素降低^[4],而在实验性糖尿病中,证明由四氧嘧啶、链脲佐菌素引起的糖尿病均与自由基生成过多造成胰岛细胞损伤有关^[5]。在自然发生的型DM的动物模型中,因自身免疫机制引起的胰岛炎亦证实与一氧化氮(NO)自由基有关^[5],实验证明NO具有扩张血管功效,而近期证明DM早期高浓度NO会在O₂作用下产生具有强力氧化作用的ONOO⁻自由基,其具有强烈的膜损伤作用,可降低血管弹性及GPX活性,是DM早期损伤的一个重要原因。其NO升高的原因可能为DM发病时O₂大量增多促使Ca²⁺细胞内流,激活了结构型NOS(cNOS)而使NO增多。另外环磷酸腺苷(cAMP)升高,促内皮素升高,亦可引起NO的升高,产生早期损伤。但同时O₂又可以清除NO,随着病程的延伸,O₂大量增多,NO也随时间的延长而逐渐降低^[7]。而硒作为一种强力自由基清除剂,对自由

收稿日期:2003-01-12 修回日期:2003-02-13

作者简介:罗军(1973-),男,四川人,助教,湖北民族学院在读硕士研究生,从事流行病学教学及科研工作。

基的作用主要是通过体内各种 GPX 发挥出来的,尤其是 cGPX,尽管有实验证明 GPX 的降低不一定由于低硒所致,而补硒的确能提高 GPX 的活性,是催化过程中唯一的原子,通过 $H_2O_2 \rightarrow H_2O$ 方式清除 H_2O_2 这种氢氧自由基,而且硒化合物能与单线态 1O_2 形成电荷迁移配合物,猝灭 1O_2 ^[8],降低自由基对其他的自由基清除酶的损伤,并连锁的提高 SOD, CAT 等酶的活性,从而大大提高了自由基的清除能力。因此在 DM 早期补充适量的硒,不但可以防止胰岛细胞的进一步损伤而且可以有效的清除 DM 中大量产生的自由基。实验证明 DM 早期非酶系统亦有很强的抗自由基的代偿能力^[9],如, Se、VE、VC 等的使用。

2.2 Ⅱ型 DM—非胰岛素依赖型(NIDDM),其机制主要是胰岛素受体敏感性降低,无法启动胰岛素的降糖作用。对于此类 DM,胰岛正常,胰岛素分泌增多,而高胰岛素血症是 DM 性高血压的重要发病原因之一,这在下文中详细说明。在 DM 中,血糖升高,糖的分解直接可以导致自由基的升高,同时糖可以和多种蛋白经 maillard 反应形成非酶糖基化蛋白,对机体造成极大的损伤^[5],包括:损伤多种组织蛋白;破坏多种酶;低密度脂蛋白(LDL)的糖基化很容易发生氧化,这是冠心病的重要发病原因之一;糖化蛋白自身易被 O_2 氧化产生自由基;糖化蛋白沉积血管可进一步形成动脉粥样硬化(AS)。所以血糖的升高是 DM 引起全身性损伤的重要原因,同时其形成的大量自由基,具有很强的生物膜攻击作用,这亦可造成全身系统的损伤。而近年来实验证明硒具有类胰岛素作用,但并不是与胰岛素受体结合发生作用,而很可能是刺激脂肪细胞膜上葡萄糖载体的转运过程^[10],这在体外实验中有所证实,而硒的降糖作用也得到实验的证明^[11]。

2.3 胰岛细胞 在 DM 中还有一种有趣的现象,在 Se 和 VE 缺乏时,DM 大鼠由于胰岛素的显著降低,导致内分泌细胞间功能的严重失衡,细胞大量释放胰高血糖素^[12],使血糖升高更加显著,而联合补充 Se 和 VE 则可明显的改变这种失衡的现象。尽管不能使胰岛素含量升高,但却可以通过类胰岛素样作用和有效的降低胰高血糖素,发挥着降糖的作用。这显然又为 DM 的发病机制及治疗开创了一条新思路。

3 硒与糖尿病并发症

糖尿病是一种危害很大的全身性疾病,血糖的持续升高,会损伤以视网膜、肾脏和末梢神经为代表的一些组织的细小血管及以心、脑、下肢为代表的血管。糖化蛋白可损伤多种组织蛋白、酶类,并产生大量自由基,损伤各种生物膜,导致多系统损伤,出现多种并发症,后果极为严重。如何有效预防和减轻并发症,硒有着巨大的潜力。

3.1 动脉粥样硬化(AS)及冠心病

DM 对于细小血管主要病理改变是血管扩张,通透性增强,基底膜肥厚以及血管腔闭塞和血栓形成,这都是 AS、冠心病的典型表现,其损伤机制大致为:

DM 中 LDL 升高且 LDL 易被氧化和非酶糖化成 G—

LDL(糖化低密度脂蛋白) G—OX—LDL,从而为动脉壁巨噬细胞吞噬引起巨噬细胞泡沫化及内皮细胞损伤,同时内皮细胞膜的多不饱和脂肪酸易受自由基攻击,加重内皮细胞损伤,血管通透性增强^[13],血小板花生四烯酸在自由基作用下发生级联反应,使血栓素(TXA₂)升高,前列腺素(PGL₂)降低, TXA₂ PGL₂ 比值升高^[14],使得血小板及单核细胞聚集能力升高,吸附血管壁,并与巨噬细胞共同释放各种生长因子及细胞因子,促使平滑肌游走和增殖。而硒则可以在一定程度上阻断此过程的关键步骤,阻止 LDL 的糖化及氧化,防止 G—LDL 的进一步氧化,同时在其他步骤中防止自由基的损伤亦起到重要的作用,如,抑制 TXA₂ 上升, PGL₂ 下降及二者比例的升高,抑制血小板聚集。

血红蛋白的糖化,可阻断血红素携氧和解氧能力,造成多器官损伤。硒可有效的阻断其糖化。

信号传导系统。内皮细胞(EC)为自由基损伤后,可促使其 CAMP 升高^[15],而 CAMP 可增加 LDL 与 EC 及平滑肌的结合,增加 EC 对循环脂蛋白的通透性,从而加重 EC 的损伤,这多见于轻中度或早期 AS。而补硒可有效拮抗 CAMP 升高。

补硒同样可预防冠状动脉的粥样硬化,减少 LDL 的产生,增加 HDL 含量,增强 LCAT(卵磷脂胆固醇酰基转移酶)活性^[16],增强肝细胞胆固醇清除能力,减少胆固醇及卵磷脂在 EC 内的沉积,同时可加速心梗区细胞的修复,增大冠脉血流量,降低心肌耗氧,阻断自由基对心肌细胞的损伤,从而减少心梗和心绞痛的发生。

3.2 高血压

据报道 DM 合并高血压约占 DM 患者的 40%,且高血压病发病率远较非 DM 者高,合并高血压者自由基也比单纯性 DM 高^[17],这无疑加大了自由基对 DM 的损伤,DM 并发高血压机制大致如下:

DM 患者高血糖:增加糖在近曲小管重吸收并伴钠重吸收,致使体内钠水储留,血管周围阻力升高;增加血管平滑肌对交感神经反应性,致血管收缩;糖直接作用血管平滑肌细胞,影响血管结构。补硒可有效降低血糖,阻止这方面升压作用。

对 Ⅱ型 DM,常伴发高胰岛素血症,而高胰岛素可导致血压升高^[18],其原因:作用肾小管促 Na^+ 吸收,致体内钠水储留,此为最重要原因;作用膜转运系统,使 Ca^{2+} 细胞内流,激活 $Na^+—H^+—ATP$ 酶,促 $Na^+—H^+$ 交换系统,使细胞外液增加,血压升高;增加去甲肾上腺素水平,使交感神经兴奋,心率加快,心输出量增加;刺激血管平滑肌细胞生长,增加外周血管阻力。而硒是否在 Ⅱ型 DM 中有阻断高胰岛素升压作用,还有待以肥胖性小鼠造模研究,但最近已有实验证明补硒可以通过抑制蛋白激酶 C(PKC)以及 $Na^+—K^+—ATP$ 酶,钙—ATP 酶的活性而达到降压和促进 DM 康复的作用^[19]。

DM 存在 Ca^{2+} 细胞内流现象,这在单纯性高血压患者中亦可见,其机制不明,可能与自由基攻击细胞膜致细胞膜

损伤, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP 酶}$, $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP 酶}$ 活性降低所致^[20], 而细胞内 Ca^{2+} 上升会导致血压的升高: 可致血管平滑肌痉挛, 外周阻力升高升压; 提高平滑肌对肾上腺素, 神经递质和血管紧张素 的反应性; 使血小板聚集及血流粘滞度增高。同时细胞内 Ca^{2+} 异常升高, 可抑制胰岛素受体的去磷酸化, 减弱胰岛素作用^[21], 导致胰岛素抵抗, 这亦是 型 DM 的发病原因及高胰岛素血症的原因之一, 而补硒可降低 LPO 减少细胞膜损伤, 同时 PHGPX 还具有调节钙释放蛋白作用^[3], 这两点都可以降低细胞内 Ca^{2+} , 从而达到降压功效, 并且可在一定程度上预防 型 DM 及降低 型 DM 中高胰岛素的升压作用, 起到双重降压效果, 这其中 Mg^{2+} 与 Ca^{2+} 呈负相关拮抗作用^[22,23]。适当补 Mg^{2+} , 对于降压及预防 型 DM 亦有很重要的作用, 这在 DM 与高血压中都呈现 Mg^{2+} 缺乏得到很好的体现。

DM 及高血压血浆 Se 水平及 GSH—Px 均显著低于健康组, 但血管内皮素 (ET) 却高于正常, 使得血管收缩。而 DM 早期血管 NO 可有一定程度升高, 有一定的拮抗 ET 升压作用, 但随时间延伸 NO 逐渐被增高的氧自由基灭活, 而适当补硒可通过清除氧自由基防止 NO 灭活, 起到一定降压作用。同时由于氧自由基氧化作用, 使得红细胞变形能力降低, 血管通透性增高, 血液粘滞度升高, 血小板聚集, 血液流变性异常, 这都可以导致 DM 患者血压的升高。而补硒则因有抗自由基, 降血糖功效, 能有效的拮抗这种升压作用。

我们可以看到硒可以通过多种机制在糖尿病及其并发症中起到预防和治疗的作用, 在这些机制中仍有许多不明或不肯定因素, 有待进一步研究证明。

参考文献:

[1] 陈春英, 徐辉碧. 化学模拟体系中硒浓度、生物效应与氧自由基关系的研究^[J]. 营养学报, 1996, 18(1): 57 - 59

[2] Navarro Alarcon M, Lopez Martinez M - C. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. Sci - Total - Environ, 2000, 249(1 - 3): 347 - 71

[3] 张在香, 杨晓光, 夏弈明, 等. 哺乳动物硒蛋白的研究进展^[J]. 生理科学进展, 1998, 29(1): 29 - 32

[4] 张桂珍, 任立群, 李广生, 等. 硒和 VE 缺乏对大鼠胰岛功能的影响^[J]. 营养学报, 1996, 18: 441

[5] 桥本俊彦. 糖尿病与自由基^[J]. 日本医学介绍, 1994, 15(7): 298 - 299

[6] 西尾善彦他: 日临床营养, 1998, 92(4): 386

[7] 吴 静, 韩秀云, 周 军, 等. 不同病程糖尿病大鼠肾脏 NO 与氧自由基的关系^[J]. 湖南医科大学学报, 1999, 26(6): 543 - 545

[8] 何照范, 张迪清. 保健食品化学及其检测技术^[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 1998. 36

[9] Naziroglu M, Dilsiz N, Cay M, et al. Protective role of intraperitoneally administered vitamins C and E and selenium on the levels of lipid peroxidation in the lens of rats made diabetic with. Biol - Trace - Elem - Res, 1999, 70(3): 223 - 32

[10] Stapleton S - R. Selenium: an insulin - mimetic. Cell - Mol - Life - Sci, 2000, 57(13 - 14): 1874 - 79

[11] 丁 虹, 除金和, 黎士雄, 等. 硒, 大蒜素对糖尿病小鼠降糖作用的研究^[J]. 营养学报, 1997, 19(4): 384 - 386

[12] 张桂珍, 崔亚南, 薄立华, 等. 胰岛细胞 细胞机能与硒及 VE 关系的研究^[J]. 中国病理生理杂志, 1999, 15(11): 1027 - 1029

[13] Lyons TJ. Lipoprotein glycation and its metabolic consequence. Diabetes, 1992, 41(suppl2): 67

[14] 王福弟, 蔡梅雪, 祝寿嵩, 等. 硒和/或 VE 预防大鼠内皮细胞损伤的实验研究^[J]. 营养学报, 1997, 19(2): 163 - 165

[15] Alexander JJ, Miguel R, Joseph J. Second messenger regulation of lipoprotein uptake by an arterial wall model. J Surg Res, 1993, 55: 176 - 189

[16] 陈华东, 丁克祥. 硒自由基与老年心血管疾病^[J]. 微量元素与健康研究, 1996, 13(1): 62

[17] 张世联, 王 薇. 硒在高血压和糖尿病中的作用^[J]. 临床荟萃, 2000, 15(2): 95

[18] Defronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance. a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care, 1991, 14: 173

[19] Kowluru R - A, Engerman R - L, Kem T - S, et al. Diabetes induced metabolic abnormalities in myocardium: effect of antioxidant therapy. Free - Radic - Res, 2000, 32(1): 67 - 74

[20] 付云峰, 王素敏, 卢振敏, 等. 高血压患者胰岛素抗性与细胞钙代谢失常及膜变化关系^[J]. 中华医学杂志, 1997, 77(6): 443 - 445

[21] Draznin B, Sussman KE, Eckel R, et al. Possible role of cytosolic free calcium concentration in mediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia. J Clin Invest, 1988, 82: 1842 - 1852

[22] 英朝晖, 张梦玺, 关 瑜, 等. 糖尿病和高血压患者淋巴细胞内 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 含量的变化^[J]. 湖南医科大学学报, 1999, 24(5): 472 - 473

[23] Saito N, Abbu GC, Konishi Y, et al. Magnesium, calcium and trace elements in spontaneously hypertensive rats. Clin - Exp - Pharmacol - Physiol - Suppl, 1995, 1: S212 - 4