

微量元素硒的体内过程及生物学效应研究进展

潘利斌¹, 范辉政², 蒋建东¹, 王 琰^{1*}

(1. 中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050; 2. 中南民族大学, 湖北 武汉 430070)

摘要: 硒 (Se, 相对分子质量 78.96), 是一种人体必需的非金属微量元素。近年来, 越来越多的研究发现, 体内硒的水平低可能是影响人类某些重大疾病发生的原因之一, 使对硒的研究逐步成为关注的热点。本文阐明了元素硒在体内的生物转化途径以及吸收、分布、代谢、排泄的过程, 综述了硒在体内的活性形式硒蛋白 (主要 SelP) 与多种疾病 (如心血管疾病、阿尔兹海默症/帕金森氏症神经退行性疾病、癌症等) 发生的相关机制和生物学效应的最新进展, 解释并分析了微量元素硒在体内的代谢过程对药理学的意义; 同时, 也提示硒蛋白及相关作用机制将可能成为药物研究与发现的新靶点而需引起广泛关注。

关键词: 硒元素; 硒蛋白; 生物学效应; 体内代谢

中图分类号: R961

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 12-1849-10

Advance in the *in vivo* metabolism and the biological effects of selenium

PAN Li-bin¹, FAN Hui-zheng², JIANG Jian-dong¹, WANG Yan^{1*}

(1. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 2. South-Central University For Nationalities university, Wuhan 430070, China)

Abstract: Selenium (molecular weight 78.96), is a necessary non-metallic trace elements. In recent years, more and more studies have found that selenium is closely related to human disease and could not be ignored. In this paper, we elucidate the *in vivo* absorption and metabolism of selenium; the active substance –selenoprotein P and so on; the correlation between selenium and pathogenesis of various diseases such as cardiovascular disease, AD/PD neurodegenerative diseases and cancer, *etc.* The aim is to achieve a more comprehensive understanding of selenium, and to research the *in vivo* process and the biological effects of selenium. At the same time, selenoproteins and related mechanisms might also be a new target for drug research and discovery.

Key words: selenium; selenoprotein; biological effect; metabolism

硒 (Se, 相对分子质量 78.96), 是一种人体必需的非金属微量元素。上个世纪初, 硒被作为一种潜在的毒性元素被关注。从 1957 年开始, 硒才被发现是对人体有益的必需微量元素, 这种认识的转变主要

是由于硒在人体内有效浓度的范围较窄所致。随着研究的深入, 越来越多的结果表明硒对人类疾病与健康的影响至关重要而不应被忽视。在人体内硒主要以硒蛋白的形式发挥生理学功能, 表现出抗癌、保护心血管、提升精子活力、增强免疫力等诸多生物活性^[1]。本文总结了近年来微量元素硒在体内的过程及生物学效应的最新研究进展, 阐述了硒在体内的活性形式硒蛋白 (SelP 等) 与多种疾病发生的相关机制, 并为今后药物的研究与发现提供有价值的科学依据。

收稿日期: 2017-09-12; 修回日期: 2017-11-18.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573493, 81402997); 创新药物非临床药物代谢及药代/药效研究北京市重点实验室项目 (2014AA020803); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助 (2016-I2M-3-011).

*通讯作者 Tel: 86-10-63165238, E-mail: wangyan@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0905

1 硒蛋白

硒以硒蛋白的形式在生物体内发挥重要的生物学功能,如抗氧化、抗病毒、促进生育或形成甲状腺激素等^[2]。目前,已经有25种硒蛋白从人类的基因组中被鉴定^[3],包括谷胱甘肽过氧化物酶、硫氧还蛋白还原酶和甲状腺激素脱碘酶以及几种未表征的硒蛋白。所有硒蛋白都含有硒代半胱氨酸 (selenocysteine, SeCys) 活性中心。硒代半胱氨酸插入形成硒蛋白的过程是由特定条件下的 mRNA 的 UGA 密码子决定。在低硒条件下,一些硒蛋白(例如,谷胱甘肽过氧化物酶, GPx4) 的合成优先于其他硒蛋白^[4],产生明显的硒蛋白层级 (selenoprotein hierarchy)。

1.1 谷胱甘肽过氧化物酶 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidases, GPxs) 系抗氧化酶家族, GPx1-4 是以硒代半胱氨酸 (SeCys) 为催化中心的硒蛋白。他们的主要功能是中和细胞内和细胞外的过氧化氢和有机过氧化物,影响信号传导和防止氧化损伤。他们与维生素 E 协同作用保护细胞,避免 H₂O₂ 或有机过氧化物的积累从而确保细胞膜的持续完整性。它们的酶活性与硒摄入量成正比,因此,硒的缺乏与机体被氧化有密切的相关性。

GPx-1 存在于细胞质中,保护细胞免受氧化应激,其缺乏会导致心脏病^[5]; GPx-2 多存在于胃肠道组织中,有助于维持肠道黏膜的完整性^[6]; GPx-3 存在于血浆中,为细胞外液中的抗氧化剂,主要由肾脏产生,可减少 H₂O₂ 的产生,从而减弱炎症反应^[5]; GPx-4 与膜相关,在睾丸中活性最强且含量最多^[7],为精子活力和存活所必需,除抗氧化活性之外,它还保护细胞膜免受过氧化降解(在大脑中有重要的作用)。

1.2 碘化甲状腺氨酸脱碘酶 碘化甲状腺氨酸脱碘酶 (iodothyronine deiodinases, DIOs) 是3个同一家族结构相似的酶^[8],所有的 DIOs 都是以硒代半胱氨酸残基作为活性中心的氧化还原酶,其主要作用为产生具有活性的甲状腺激素 T₃ 和 rT₃^[9]。这些甲状腺激素调节各种代谢过程,如脂质代谢、产热等,对于维持机体稳态必不可少。DIO1 主要表达于肝、肾、甲状腺和垂体腺,用于在甲状腺及其周边组织产生 T₃; DIO2 在心脏、中枢神经系统、脑垂体和骨骼肌中较多,作用在外周组织而产生 T₃; 而 DIO3 则主要存在于大脑皮层、皮肤、胎盘、妊娠子宫中^[10],用于产生 rT₃ 和防止胎儿过度暴露于 T₃^[11]。

1.3 SelP SelP 是细胞外糖蛋白,于1993年在人类体内被发现,是血浆中最丰富的硒蛋白,在脑、肝和

睾丸中高度表达,其在体内平衡和运输中起着重要的作用。有证据支持 SelP 在 Se 运输和稳态过程中发挥功能,在 SelP 基因敲除小鼠的脑、睾丸和胎儿中 Se 的浓度非常低,并引起各个组织产生严重的病理生理后果^[12]。由此证明了 SelP 是硒在体内具有转运功能的重要蛋白。

1.4 硫氧还蛋白还原酶 硫氧还蛋白还原酶 (thioredoxin reductase, TrxRs) 属于吡啶核苷酸硫化物氧化还原酶的黄素蛋白家族,其作用机制为电子从 NADPH 通过辅酶 FAD 转移到 TrxR 的二硫化物活性位点,然后使硫氧还蛋白浓度降低来调节硫醇氧化还原状态,从而降低蛋白质二硫化物^[13]。TrxR1 具有广泛的底物特异性,位于细胞质和细胞核内,具有控制转录因子活动、细胞增殖、细胞凋亡以及通过降低表达水平来减缓肿瘤细胞生长的作用。因此 TrxR 成为目前开发癌症治疗新型疗法的研究重点。TrxR 与细胞周期控制的关系是多方面的,已知它直接激活 p53 肿瘤抑制因子,并通过减少 Trx 与细胞凋亡调控密切相关。近期研究的三氧化二砷 (arsenic trioxide, ATO) 治疗急性早幼粒细胞白血病的机制也归因于 Trx 系统介导的细胞凋亡^[14]。TrxR2 位于线粒体中,与心肌细胞活力密切相关。

1.5 其他硒蛋白 除上述硒蛋白外还有其他硒蛋白,如硒蛋白 S (selenoprotein S, SEPS1)^[15],定位于内质网上,具有抗炎作用,对由于内质网应激而诱导凋亡的细胞有保护作用,并导致与葡萄糖摄取、糖原合成和 PEPCK 调节相关的胰岛素抵抗;硒蛋白 K (selenoprotein K, SelK) 与内质网相关联,降解折叠错误的蛋白质^[16]以及诸多与硒代谢及未知功能的硒蛋白,其报道尚少。

2 硒的体内过程

2.1 吸收和代谢 硒以有机形式 [硒代甲硫氨酸 (SeMet) 和硒代半胱氨酸 (SeCys)] 或无机形式 (亚硒酸盐或硒酸盐) 从食物或膳食补充剂中被人体吸收。硒的生物利用度取决于硒的化学形式,并影响其在体内的分布。

硒的吸收主要在十二指肠和盲肠^[17]。在正常生理条件下,几乎所有形式的 Se (包括无机硒和有机硒) 都可被完全吸收,总吸收效率为 70%~90%^[18]。但几类元素会降低硒的吸收速率,如硫、铅、砷、钙和铁 (Fe³⁺)。Fe³⁺ 可以将硒沉淀,转化为不能被肠细胞吸收的复合形式;而硫在浓度超过一定范围后,通过竞争受体而降低硒的吸收^[19]。

硒的代谢可分为两部分, 以硒化氢 (HSe^-) 为中间体: 在 HSe^- 中间体的下游, 所有来自于膳食中的硒化合物都会参与到硒蛋白合成、甲基化和排泄途径; 而 HSe^- 中间体的上游, 每种化合物的代谢途径都是独特的, 但不同结构的含硒化合物最终都被还原成硒化氢 (HSe^-), HSe^- 是利用和排泄硒的主要形式。

亚硒酸盐在 TrxRs 和硫氧还蛋白的作用下可以直接还原成 HSe^- ^[20]。Ganther^[21]发现在还原型谷胱甘肽 (GSH) 存在时, 亚硒酸盐可以与谷胱甘肽反应生成硒代谷胱甘肽 (selenodiglutathione, GSSeSG); GSSeSG 在谷胱甘肽还原酶及 NADPH 的作用下还原成谷胱甘肽硒基硫醚 (selenenylsulfide, GSSeH); 最后, GSSeH 与 GSH 反应产生 HSe^- 。硒酸盐通过相同的途径还原成硒化合物从而被蛋白质同化。

硒代氨基酸——SeMet 和 SeCys 通过转运蛋白介导的跨细胞膜途径被吸收, 且含硫类似物会与其竞争转运蛋白。其中 SeMet、Se-甲基硒代半胱氨酸 (SeMCys) 和 SeCys, 通过一系列肠 (或肾) 的氨基酸转运蛋白, 特别是 B (0) 和 b (0, +) rBAT 系统进行有效的转运^[22]。

SeMet 主要通过 Na^+ 依赖过程被吸收, 也可非特异性地随机替代甲硫氨酸掺入到蛋白质, 例如掺入血红蛋白当中^[23]; SeMet 也可以在肠细菌甲硫氨酸酶的作用下直接释放 HSe^- ; 或者 SeMet 也可经过反式硫化途径 (*trans*-sulfuration pathway) 转化为 SeCys, 即 SeMet 在胱硫醚 β -合酶 (cystathionine β -synthase) 和胱硫醚 γ -裂解酶 (cystathionine γ -lyase) 的作用下转化成 SeCys^[24]。通过蛋白质分解代谢而释放的 SeMet 也以相同的方式进入代谢相互转化过程。

SeMCys 的吸收途径与 SeMet 相似。饮食中的 SeMCys 可以在胱硫醚 γ -裂解酶催化下转化成甲基硒 (CH_3SeH)^[25], 继而去甲基生成 HSe^- 。Dong 等^[26]推测, Se-双肽 (Se-dipeptide, GGSeMCys) 可能是 SeMCys 的载体。在肠道中大多数的 GGSeMCys 被 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -glutamyl transpeptidase) 水解, 释放 SeCys, 从而被吸收利用。同时, 一定量的 GGSeMCys 也可以类似于 SeCys 的方式被胃肠道吸收, SeCys 在硒代半胱氨酸 β -裂解酶 (selenocysteine β -lyase) 的作用下释放硒 (HSe^-)。

2.2 硒蛋白的合成 硒在生物体内以蛋白质的形式发挥生物学功能, 而硒蛋白的合成是复杂的。具有高反应性的还原形式的硒或硒化氢在硒磷酸合成酶的作用下以 ATP 依赖的方式合成硒磷酸 (selenophos-

phate, SePph)。SePph 通过一系列反应将硒引入到蛋白质中, 其生物合成路线如下^[27]: 首先, 在 seryl-tRNA 合成酶 (SerRS) 的作用下 tRNA^{Sec} 被丝氨酸 (Ser) 氨酰化成 tRNA^{[Ser] Sec} 启动生物合成, tRNA^{Sec} 是一种氨基酰化丝氨酸, 为 SeCys 提供碳骨架; 随后, 在特异性激酶 (phosphorylated by *O*-phosphoseryl-tRNA^{Sec} kinase, PSTK) 的作用下, Ser 的羟基部分被磷酸基团取代, 形成 *O*-磷酸基-tRNA^{[Ser] Sec}; 最后, SeCys 合成酶 (SeCysS) 与活化的 SePph 交换磷酸基团形成 SeCys-tRNA^{[Ser] Sec}。tRNA^{[Ser] Sec} 读取密码子 UGA, UGA 通常是终止密码子, 故其需要在特定的顺式作用元件和反式作用因子下翻译, 将 SeCys 整合到氨基酸序列中形成 Se 蛋白, 所述蛋白质因子包括 SECIS 结合蛋白-2 (SECIS-binding protein-2, SBP-2) 和 Sec 特异性平移延伸因子 (Sec-specific translational elongation factor, EFsec) 等^[28]。

2.3 分布 胃肠道吸收的硒首先被转运至肝脏, SeMet 以 Se-白蛋白 (SeAlb)^[29] 的形式被转运, 而硒酸盐和其他有机硒的转运机制尚不明确。肝脏是硒的代谢中心, 它通过生成硒的代谢物来调节全身硒的分布, 并通过血浆将硒蛋白 P (plasma selenoprotein P, SePP) 分布到其他组织。SePP 会根据分布在组织中 SePP 受体 (载脂蛋白 E 受体 2, apoER2) 的表达, 产生组织硒蛋白层级^[30]; N-末端 SePP 被另一种受体 (巨蛋白, Lrp2) 吸收在肾近端小管^[31]。因此, SePP 可调节全身总量的硒并转移到有需要的细胞, 然后再转移到有需要的重要硒蛋白上, 形成全身硒蛋白层级。而 apoER2 的表达决定了大多数组织从体循环中吸收硒的能力^[32]。

SePP 是硒的主要循环转运形式, 占血浆中硒量的 60%^[33], 并且与硒的摄入水平有关。在人体中, SePP 是由 366 个氨基酸组成的糖基化蛋白。大约 2/3 的分子 (1~244 位氨基酸残基) 被折叠成包括一个 SeCys 残基的 N-末端结构域, 而较小的 C-末端结构域包括 9 个 SeCys, 提供硒转运能力^[31]。饮食中硒缺乏、血浆硒浓度下降将导致 SePP 合成减少。SePP 基因敲除小鼠的表型特征表现为体内硒含量降低, 部分组织硒浓度降低, 并且伴随着硒蛋白活性的变化^[34], 再一次验证 SePP 在硒分布中的重要作用。

2.4 排泄 人体中硒的排泄有两种可能途径: 甲基化和硒糖通路, 而两种途径中硒均被甲基化。主要代谢物的比例取决于硒的形式和状态, 并且硒排泄代谢产物的种类和数量具有明显的个体差异。

由于甲基化代谢产物的毒性低，故甲基化被认为是解毒途径。所以在补充了硒或硒达到中毒量时，其主要代谢产物为三甲基硒化物 (TMSe⁺) 和二甲基硒化物 (DMSe)^[35]。过程为甲基转移酶 [包括硫醇-S-甲基转移酶 (thiol-S-methyltransferase) 和硫醚-S-甲基转移酶 (thioether-S-methyltransferase)] 从 S-腺苷-L-甲硫氨酸 (S-adenosyl-L-methionine, SAM) 向 HSe⁻ 逐步转移甲基。最新研究表明 TMSe⁺ 的形成有显著的个体差异，而这种差异可以用吲哚胺 N-甲基转移酶 (indolethylamine N-methyltransferase gene, INMT) 的单核苷酸的多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 来解释。产生 TMSe⁺ 的女性尿中硒的浓度比不产生 TMSe⁺ 明显高，这进一步阐明了硒的代谢途径对于研究其在人类健康中的重要性^[36]。

硒在低剂量时，以另一种途径进行代谢^[37]：硒化物先被转化为中间体硒代糖-GS 结合物 (GS-Se-N-乙酰半乳糖胺, GS-SeGal)，然后转化成 SeMethyl-N-乙酰半乳糖胺 (MSeGalNAc)，排泄到尿液中^[38]。通过尿液排泄的硒糖还包括 SeMethyl-N-乙酰半乳糖胺 (MSeGluNAc) 和 SeMethyl-N-氨基-半乳糖胺 (MSeGalNH₂)，但其含量较少。

3 硒的生物学效应

3.1 硒摄入量对健康的影响 硒作为一种与人体健康密切相关的微量元素，其在人体内的含量与其生

理学作用呈现明显的 U 型关联，硒的缺乏以及过量都会对人体造成很大的危害。严重的硒缺乏与两种地方性疾病直接相关，具体为发生在中国和俄罗斯缺硒地区的克山病 (Keshan diseases)^[39] 和大骨节病 (Kashin-Beck)^[40]。

硒过量对人体健康也会造成很大的影响，急性单次口服极高水平的 Se 会引发恶心、呕吐、腹泻，偶尔出现心动过速；而多次口服摄入非常高的硒，在硒代谢中，表现出以脱发为特征的特定病理学。相关毒性效应主要由内分泌紊乱造成，包括甲状腺激素和生长激素的合成以及胰岛素样生长因子的代谢紊乱。

土壤中硒的分布差异很大，从而导致不同地区人群每日硒生理需求量的巨大差异。SePP 的饱和度被用作成年人摄入硒参考值的标准^[41]。对于中国地区的人来说，最低每日摄入量为 60 μg。而近期一项研究表明，目前中国居民的头发总硒含量与 20 年前居住在同一地理区域的居民相比，下降了 24%~46%。头发硒含量的下降可能与主食米的整体减产和硒含量较低有关^[42]。

3.2 对神经系统疾病的影响 大脑的硒分布具有明显的区域特征，在灰质和腺体部位分布较多^[43]。在膳食硒缺乏的条件下，体内各器官由于硒层级的存在而使硒的含量明显不同，硒对大脑的供应和在大脑中的储存优先于其他的器官^[44]；且硒供体基因的敲

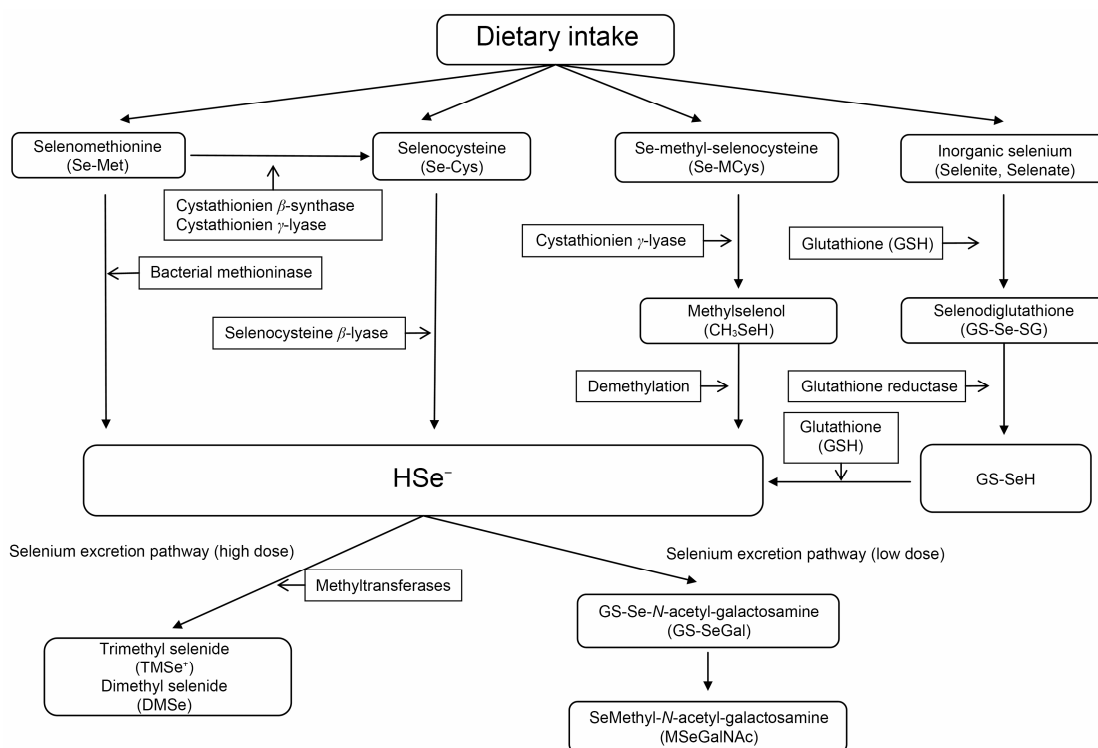


Figure 1 Selenium absorption and metabolism

除伴随着严重的神经功能障碍的发生^[45]。这些结果表明, 硒蛋白在脑中有重要作用, 这可能也与氧消耗升高而高度暴露于氧化应激相关。

阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经退行性疾病, 其关键病理特征为 β -淀粉样蛋白聚集体 (斑块) 细胞外沉积以及超磷酸化 tau 蛋白的细胞内沉积^[46]。氧化应激是 AD 发病机制的重要组成部分, 活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 对线粒体功能、突触传递、轴突运输和刺激神经炎症有不利影响。Rueli 等^[47]在 AD 患者死后脑中发现, SelP 与老年斑和神经原纤维缠结共同作用, 并且在 AD 患者的脉络丛和脑脊液中浓度升高。考虑到氧化应激是 AD 的标志, 这些数据表明, SelP 可能通过抗氧化作用或通过将 Se 转运合成其他抗氧化硒蛋白来保护神经元免受氧化损伤。Du 等^[48]发现 SelP 和 Sec-to-Cys 突变型硒蛋白 M (SelM) 中富含 His 的结构域能够结合过渡金属离子, 调节 Zn^{2+} 介导的 β -淀粉样蛋白聚集, 减少 ROS 生产, 降低神经毒性。

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是另一种神经退行性疾病, 其特征为在黑质 (substantia nigra, SN) 中丧失大量多巴胺能神经元以及路易氏小体 (Lewy body) 的存在, 其中黑质在正常条件下观察到极高水平的硒蛋白表达^[49]。多巴胺能神经元易受到氧化损伤, 故氧化应激对 PD 发病机制起着核心作用。SelP 位于 SN 神经元的细胞体、轴突和突触前末梢, 且在 PD 患者中 SelP 与路易氏小体共定位^[50]。与 SelP 一样, GPx4 在 PD 患者脑的 SN 中也减少, 但相对于存活神经元, 其蛋白密度增加; 同时, GPx4 与多巴胺能神经元中的色素 NM (pigment NM) 共定位, 并且可以在不存在谷胱甘肽的情况下促进 pigment NM 的产生^[51]。

癫痫是一种正常脑功能暂时中断的大脑异常放电活动。Yüzbaşıoğlu 等^[52]发现, 严重癫痫患者切除的脑组织中硒蛋白 SelW、GPx1 和 TrxR1 的表达增加, 表明癫痫患者硒利用率增加, 用于对抗过量的氧化应激。

另外, Solovyev 等^[53]发现硒和神经传递之间的可能关系。硒蛋白可能在 GABA 能小清蛋白阳性大脑皮质和海马中间神经元的发育和功能中起到重要作用。多巴胺途径也可能是硒依赖性的, 最近发现硒参与乙酰胆碱神经递质传递。此外, 通过与突触后 ApoER2 的相互作用, 提示 SelP 的直接信号传导功能。

3.3 免疫防御和炎症性疾病 硒蛋白同样在炎症和

免疫中发挥重要作用, 硒蛋白参与驱动先天和适应性免疫反应细胞的活化、增殖和分化。膳食硒和硒蛋白不仅对启动或增强免疫力是重要的, 而且还参与免疫调节, 这对于预防自身免疫或慢性炎症的过度反应至关重要。Se 通过多种机制影响免疫力。

通过介导 H_2O_2 的作用, GPx 可以作为白细胞活化的第二信使。 H_2O_2 直接作为用于氧化邻近 Cys 残基的信号分子和用于氧化还原调节的 Cys 残基形成二硫键, 导致其激活状态的改变。在这种情况下, 由于 H_2O_2 被 GPxs 耗尽可能会中断信令过程^[54]。

Hoffmann 等^[55]研究发现, 在 $CD4^+$ T 细胞活化期间, 膳食 Se 水平可调节游离巯基表达和特异性信号传导事件, 影响其增殖和分化。如在 T 细胞中, TrxRs 通过 Trx 介导二硫键的还原, 游离硫醇刺激 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 的功能, 影响氧化突发和细胞因子调节过程, 诱导的信号包括 Ca^{2+} 通量和活化 T 细胞的核因子 (nuclear factors of activated T cells, NFAT)^[55]。

硒水平对巨噬细胞二十碳烯类物质 (eicosinoids) 合成产生特异性影响, 从而影响促炎和抗炎前列腺素 (PG) 之间的平衡。PG 合成是通过 COX-1 和 COX-2 的作用下从花生四烯酸 (AA) 形成前列腺素 H_2 (PGH_2)。 PGH_2 随后在特异性 PG 合成酶、微粒体 PGE 合成酶-1、血栓烷合成酶和 PGD 合成酶 (PGDS) 作用下, 分别形成前列腺素 E_2 (PGE_2)、血栓素 A_2 和前列腺素 D_2 (PGD_2)^[56]。在炎症分解阶段, AA 的代谢从产生 PGE_2 转变为生成 PGD_2 及其下游产物 $15d-PGJ_2$ ^[57]。H-PGDS (hematopoietic PGDS) 是巨噬细胞中催化 PGH_2 转化为 PGD_2 的酶, H- PGD_2 受巨噬细胞氧化还原状态的调节, 取决于它们的 Se 状态以及差异性调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 和 $NF-\kappa B$ ^[58]。由此硒作用于 AA 的代谢转向 PGD_2 的产生, 从而促进了炎症的消退。最近, Pan 等^[59]还发现饮食缺硒会降低 SelT 的表达及其对氧化应激的调节, 并且抑制了免疫应答的多效机制。

3.4 硒与糖尿病 II 型糖尿病 的发生是由于胰岛素分泌缺陷和胰岛素抵抗作用。GPx1 的过度表达或者基因敲除会改变细胞内 ROS 状态, 随后对胰岛素的合成和分泌进行调节。 H_2O_2 作为胰岛素信号传递中的第二信使发挥重要作用。 H_2O_2 氧化 Cys 残基, 导致酪氨酸磷酸酶 1B (tyrosine phosphatase 1B, PTP-1B)、磷酸酶 (phosphatase) 和张力蛋白同源蛋白 (tensin homolog protein, PTEN) 失活。PTP-1B 使胰岛素受体

底物 (insulin receptor substrate, IRS) 失活, 而 PTEN 抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K), 使得葡萄糖摄取信号通路产生总体刺激。而 GPx1 和 GPxs 减少 H_2O_2 在细胞内的含量, 因此它们对上述 H_2O_2 介导的信号级联具有抑制作用^[60]。实验证据支持这一假设, 过表达 GPx1 的转基因小鼠表现出胰岛素抵抗^[61], 而 GPx1 的敲除改善了胰岛素敏感性。另外, Loh 等^[62]发现, GPx1 在小鼠中的过表达导致高胰岛素血症的原因可能与胰岛素基因转录因子近端启动子区域中的 H3 和 H4 组蛋白乙酰化 (hyperacetylate) 相关, 原因在于 H_2O_2 的清除增强。

SelP 在人体中由 *SEPP1* 基因编码, 为 Se 转运蛋白。有研究^[57]报道, 在肝癌细胞模型中, 可通过叉头转录因子 1a (forkhead box transcriptional factor, FOXO1a) 增强 *SEPP1* 基因启动子, 而胰岛素会减弱 *SEPP1* 基因启动子活性; 并且, 在过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子 1 α (PGC-1 α) 和转录因子 FOXO1a 及肝细胞核因子-4 α 的协同作用下, SelP 的调控与葡糖异生酶葡萄糖-6-磷酸酶相似, 表现出高水平表达^[63]。此外, 研究发现用高葡萄糖处理大鼠肝细胞导致 *SEPP1* mRNA 表达和分泌增加, 且二甲双胍治疗后诱导了 *SEPP1* mRNA 表达和分泌的剂量依赖性下调^[64]。相比之下, 遗传缺失或者 RNA 干扰介导的 SelP 敲除改善了小鼠的全身胰岛素敏感性和葡萄糖耐量。

硒与 II 型糖尿病的相关性比较复杂, 硒含量升高可能导致 GPx1 及其他硒蛋白 (包括 SelS 和 SelP 等) 的活性升高, 使得胰岛素的合成和分泌增加, 导致高胰岛素血症 (hyperinsulinaemia); 但是, 过度消除细胞内 H_2O_2 , 减弱 PTP-1B 和 PTEN 等的氧化抑制, 会加剧胰岛素抵抗, 故硒的浓度升高可能具有致 II 型糖尿病作用。但是, 仍有很多机制不清楚, 尚待研究。

3.5 硒与心血管疾病 氧化应激可以定义为抗氧化防御系统与自由基 (free radicals) 之间的不平衡, 氧化应激会损伤血管内皮细胞从而加剧心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD), 如动脉粥样硬化、高血压和充血性心力衰竭; 而 Se 蛋白能够参与细胞抗氧化防御系统, 故硒的补充被推测有助于 CVD 的治疗和预防^[65]。尽管已有大量研究的调查结果, 但目前仍没有形成统一的结论。有研究报道了 12 项试验 (7 项至少持续 3 个月), 其中 19 715 名参与者被随机分组, 但结果缺乏有效试验证据, 尚不能支持 CVD 的预防中使用硒补充剂^[66]。而 Zendedel 等^[67]研究发现

硒通过降低 TNF- α 改善末梢神经缺血再灌注损伤。Alehagen 等^[68]报道: 血清硒浓度小于 $65 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的心血管疾病死亡率高于硒浓度大于 $85 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 其次, 硒浓度不大于 $85 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时补充的硒具有心脏保护作用。当血清硒大于 $85 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 并没有明显的硒缺乏时, 硒的补充没有明显影响。

另一研究表明, 线粒体和其他来源产生的 ROS 在介导心肌梗塞后心室重构和心力衰竭发展中起重要作用, 硫氧还蛋白作为心脏中主要的抗氧化剂可清除 ROS, 从而保持细胞环境中 ROS 减少, 并抑制心脏的心室重塑, 故推测硫氧还蛋白还原酶 (硒蛋白) 可通过硫氧还蛋白来影响 ROS 清除^[69]。

与 CVD 关联更为密切的是另一种硒蛋白——DIO1^[70]。该蛋白控制 T4 到 T3 的转化, T3 是甲状腺激素的活性形式, 在正常脂质代谢中起关键作用。甲状腺功能减退引起体内循环脂蛋白的结构改变。因此, 在高胆固醇血症期间, DIO1 的适当活动对于有效维持脂质代谢的体内平衡是特别重要的, 而脂质代谢与 CVD 直接相关。

3.6 硒与癌症 补充硒可以降低肝、食管、胰腺、前列腺、结肠和乳腺癌发病率。硒在癌症方面的影响机制主要包括^[71]: 细胞周期和细胞凋亡的调节; 血管发生和细胞外基质的调节; 免疫系统调节; 组蛋白脱乙酰酶抑制; 致癌物解毒; DNA 损伤的改变和修复; 以及抗氧化作用及诸多硒蛋白的抑癌作用 (特别是 GPx1、GPx4、Sep15、SEPP 和 TrxRs 的抑癌作用)。而硒对癌症的影响具有动物种属、剂量和癌症类型特异性并可能受到基因型的影响。

对于食管、胃、小肠、结肠、胰腺、肝和胆道等胃肠癌症, 2007 年发表的分析研究表明, 硒补充与胃肠癌症减少 25%~60% 发病率有关^[72], 对结肠癌 (colorectal cancer, CRC) 具有保护作用^[73]。另有研究结果表明^[74], CRC 风险与血清 Se 水平升高之间存在负关联, 这在女性中更为明显。虽然有多个研究表明硒与胃肠癌发生相关, 但其机制尚不明确。有研究表明硒的缺乏显著促进 N-硝基甲基苄基胺 (NMBzA) 诱导的食管肿瘤发生, 而氧化应激和 DNA 损伤可能是 NMBzA 在大鼠食道中诱导致癌作用的关键途径之一^[75]。

原发性肝癌 [如肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 和肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICCs)] 是最常发生的癌症类型之一, 位于癌症死亡率的第二位^[76]。越来越多的实验和观察证

据表明, 微量元素硒的最优摄入量有助于预防和治疗肝癌。人的原代肝细胞和动物体内的数据表明, 硒在肝癌发生和治疗中有积极作用^[77]。在肝癌的直接致病因素中, 由病毒性肝炎转化的肝癌占到很高的比重。而低硒的摄入被认为增加了病毒感染的易感性, 这可能是病毒性肝炎和肝癌相互转化的主要机制之一。从慢性 HBV 或 HCV 携带者的研究中发现, HCC 发生风险与血浆中硒浓度呈负相关^[78]。

此外, 研究也表明 GPx1 多态性与乳腺癌风险之间的关联, GPX1 多态性可能是改变乳腺癌患者氧化应激反应的重要因素^[79]。

3.7 硒与其他疾病 除上述疾病外, 有研究还报道了硒与甲状腺病理、病毒感染、生殖系统疾病等息息相关。如硒是维持甲状腺功能所必需的元素, 主要通过脱碘酶等硒蛋白发挥生物学功能, 并在甲状腺激素的合成和功能上具有重要作用。此外, 硒浓度低会导致甲状腺自身免疫, 因此硒缺乏在自身免疫性甲状腺炎的发病机制中至关重要; 且由于其对细胞周期的调节, 硒浓度的降低会对甲状腺癌的发展产生影响^[80]。另外, 病毒感染与硒缺乏密切相关, 特别是艾滋病毒和流感病毒, 这与硒增强免疫系统功能相关。而雄性生殖器官的发育需要睾丸中硒含量的最佳水平, 缺少或过量都会导致发育的异常^[81]。硒蛋白包括 GPx1、GPx3 和 GPx5 等均会影响精液质量和生育能力。

4 讨论与展望

正如本综述所概述的那样, 学者对于硒的代谢及生理学作用进行了大量的研究, 但仍然有很多没有解决的问题, 如硒的吸收机制没有被阐明, 诸多硒蛋白的作用等待表征, 硒与很多疾病的关系等待进一步的认识。硒对人体健康的影响是复杂的, 需要进一步的研究来优化这种微量元素的益处并降低其风险。另外还需要关注硒摄入量与人体正常的生理状态之间有着不可分割的 U 型关联: 即额外增加的硒摄入量 (如硒补充剂) 可能会使硒缺乏的人受益; 而身体健康的人可能会因此受到不利影响, 不应服用硒补充剂。

近年来, 由于越来越多的研究发现硒与人类某些重大疾病的发生息息相关而促使研究者对硒的研究逐步深入。本文深入阐述了元素硒在体内的吸收代谢及形成的活性物质 (硒蛋白 SelP 等)、与多种疾病 (如心血管疾病、AD/PD 神经退行性疾病以及癌症等) 发病机制以及生物学效应等诸多方面, 为全面认识

微量元素硒在体内的过程及今后疾病的治疗提供了科学依据。综上所述, 微量元素硒在体内的代谢过程及药理学意义将有利于今后药物的研究与发现, 尤其是硒蛋白及相关作用位点将可能成为药物作用的新靶点而引起广泛关注。但是, 目前关于硒的很多基础研究尚处在起步阶段, 仍需持续探索。

References

- [1] Rayman MP. Selenium and human health [J]. *Lancet*, 2012, 379: 1256–1268.
- [2] Jackson-Rosario SE, Self WT. Targeting selenium metabolism and selenoproteins: novel avenues for drug discovery [J]. *Metallomics*, 2010, 2: 112–116.
- [3] Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes [J]. *Science*, 2003, 300: 1439–1443.
- [4] Reeves MA, Hoffmann PR. The human selenoproteome: recent insights into functions and regulation [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66: 2457–2478.
- [5] Brigelius-Flohé R, Maiorino M. Glutathione peroxidases [J]. *Basic Life Sci*, 2013, 1830: 3289–3303.
- [6] Florian S, Krehl S, Loewinger M, et al. Loss of GPx2 increases apoptosis, mitosis, and GPx1 expression in the intestine of mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49: 1694–1702.
- [7] Maiorino M, Scapin M, Ursini F, et al. Distinct promoters determine alternative transcription of *gpx-4* into phospholipid-hydroperoxide glutathione peroxidase variants [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 34286–34290.
- [8] Baqui M, Botero D, Gereben B, et al. Human type 3 iodothyronine selenodeiodinase is located in the plasma membrane and undergoes rapid internalization to endosomes [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 1206–1211.
- [9] Schmutzler C, Mentrup B, Schomburg L, et al. Selenoproteins of the thyroid gland: expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3 [J]. *Biol Chem*, 2007, 388: 1053–1059.
- [10] Schomburg L, Köhrle J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52: 1235–1246.
- [11] St Germain DL, Hernandez A, Schneider MJ, et al. Insights into the role of deiodinases from studies of genetically modified animals [J]. *Thyroid*, 2005, 15: 905–916.
- [12] Kasaikina MV, Hatfield DL, Gladyshev VN. Understanding selenoprotein function and regulation through the use of rodent models [J]. *Acta Mol Cell Res*, 2012, 1823: 1633–1642.

- [13] Arnér ES. Focus on mammalian thioredoxin reductases – important selenoproteins with versatile functions [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790: 495–526.
- [14] Lu J, Chewand EH, Holmgren A. Targeting thioredoxin reductase is a basis for cancer therapy by arsenic trioxide [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104: 12288–12293.
- [15] Gao Y, Walder K, Sunderland T, et al. Elevation in Tanis expression alters glucose metabolism and insulin sensitivity in H4IIE cells [J]. *Diabetes*, 2003, 52: 929–934.
- [16] Schomburg L, Schweizer U. Hierarchical regulation of selenoprotein expression and sex-specific effects of selenium [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790: 1453–1462.
- [17] Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, et al. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions [J]. *Molecules*, 2013, 18: 3292–3311.
- [18] Fairweather-Tait SJ, Collings R, Hurst R. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91: 1484S–1491S.
- [19] Spears JW, Weiss WP. Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows [J]. *Vet J*, 2008, 176: 70–76.
- [20] Weekley CM, Aitken JB, Vogt S, et al. Metabolism of selenite in human lung cancer cells: X-ray absorption and fluorescence studies [J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 18272–18279.
- [21] Ganther HE. Reduction of the selenotrisulfide derivative of glutathione to a persulfide analog by glutathione reductase [J]. *Biochemistry*, 1971, 10: 4089–4098.
- [22] Nickel A, Kottra G, Schmidt G, et al. Characteristics of transport of selenoamino acids by epithelial amino acid transporters [J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 177: 234–241.
- [23] Suzuki KT, Ogra Y. Metabolic pathway for selenium in the body: speciation by HPLC-ICP MS with enriched Se [J]. *Food Addit Contam*, 2002, 19: 974–983.
- [24] Rayman MP. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake [J]. *Br J Nutr*, 2008, 100: 238–253.
- [25] Pinto JT, Lee JI, Sinha R, et al. Chemopreventive mechanisms of α -keto acid metabolites of naturally occurring organoselenium compounds [J]. *Amino Acids*, 2011, 41: 29–41.
- [26] Dong Y, Lisk D, Block E, et al. Characterization of the biological activity of gamma-glutamyl-Se-methylselenocysteine: a novel, naturally occurring anticancer agent from garlic [J]. *Cancer Res*, 2001, 61: 2923–2928.
- [27] Turanov AA, Xu XM, Carlson BA, et al. Biosynthesis of selenocysteine, the 21st amino acid in the genetic code, and a novel pathway for cysteine biosynthesis [J]. *Adv Nutr*, 2011, 2: 122–128.
- [28] Bubenik JL, Miniard AC, Driscoll DM. Characterization of the UGA-recoding and SECIS-binding activities of SECIS-binding protein 2 [J]. *RNA Biol*, 2014, 11: 1402–1413.
- [29] Schrauzer GN. Selenomethionine: a review of its nutritional significance, metabolism and toxicity [J]. *J Nutr*, 2000, 130: 1653–1656.
- [30] Olson GE, Winfrey VP, Nagdas SK, et al. Apolipoprotein E receptor [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 12290–12297.
- [31] Olson GE, Winfrey VP, Hill KE, et al. Megalin mediates selenoprotein P uptake by kidney proximal tubule epithelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 6854–6860.
- [32] Burk RF, Hill KE. Regulation of selenium metabolism and transport [J]. *Ann Rev Nutr*, 2015, 35: 109–134.
- [33] Hill KE, Xia Y, Akesson B, et al. Selenoprotein P concentration in plasma is an index of selenium status in selenium-deficient and selenium-supplemented Chinese subjects [J]. *J Nutr*, 1996, 126: 138–145.
- [34] Hill KE, Zhou J, McMahan WJ, et al. Deletion of selenoprotein P alters distribution of selenium in the mouse [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 13640–13646.
- [35] Kuehnelt D, Juresa D, Francesconi KA, et al. Selenium metabolites in urine of cancer patients receiving *L*-selenomethionine at high doses [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 220: 211–215.
- [36] Kuehnelt D, Engström K, Skräöder H, et al. Selenium metabolism to the trimethylselenonium ion (TMS_e) varies markedly because of polymorphisms in the indolethylamine *N*-methyltransferase gene [J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102: 1406–1415.
- [37] Gammelgaard B, Bendahl L. Selenium speciation in human urine samples by LC- and CE-ICP-MS – separation and identification of selenosugars [J]. *J Anal At Spectrom*, 2004, 19: 135–142.
- [38] Marschall TA, Bornhorst J, Kuehnelt D, et al. Differing cytotoxicity and bioavailability of selenite, methylselenocysteine, selenomethionine, selenosugar 1 and trimethylselenonium ion and their underlying metabolic transformations in human cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60: 2622–2632.
- [39] Li S, Wang T, Ye C, et al. An approach to assessment of Keshan disease elimination at the township level [J]. *Int Health*, 2016, 8: 398–404.
- [40] Yu FF, Liu H, Guo X. Integrative multivariate logistic regression analysis of risk factors for Kashin-Beck disease [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 174: 274–279.
- [41] Kipp AP, Strohm D, Brigelius-Flohé R, et al. Revised reference values for selenium intake [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2015, 32: 195–199.
- [42] Li S, Bañuelos GS, Wu L, et al. The changing selenium

- nutritional status of Chinese residents [J]. *Nutrients*, 2014, 6: 1103–1114.
- [43] Gao Y, Hannan NR, Wanyonyi S, et al. Activation of the selenoprotein SEPS1 gene expression by pro-inflammatory cytokines in HepG2 cells [J]. *Cytokine*, 2006, 33: 246–251.
- [44] Steinbrenner H, Sies H. Selenium homeostasis and antioxidant selenoproteins in brain: implications for disorders in the central nervous system [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2013, 536: 152–157.
- [45] Renko K, Werner M, Renner-Müller I, et al. Hepatic selenoprotein P (SePP) expression restores selenium transport and prevents infertility and motor-incoordination in Sepp-knockout mice [J]. *Biochem J*, 2008, 409: 741–749.
- [46] Butterfield DA, Perluigi M, Sultana R. Oxidative stress in Alzheimer's disease brain: new insights from redox proteomics [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 545: 39–50.
- [47] Rueli RHLH, Parubrub AC, Dewing AST, et al. Increased selenoprotein P in choroid plexus and cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease brain [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44: 379–383.
- [48] Du X, Li H, Wang Z, et al. Selenoprotein P and selenoprotein M block Zn²⁺-mediated A β ₄₂ aggregation and toxicity [J]. *Metallomics*, 2013, 5: 861–870.
- [49] Halliday GM, Ophof A, Broe M, et al. α -Synuclein redistributes to neuromelanin lipid in the substantia nigra early in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2005, 128: 2654–2664.
- [50] Bellinger FP, Raman AV, Rueli RH, et al. Changes in selenoprotein P in substantia nigra and putamen in Parkinson's disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2012, 2: 115–126.
- [51] Bellinger FP, Bellinger MT, Seale LA, et al. Glutathione peroxidase 4 is associated with neuromelanin in substantia nigra and dystrophic axons in putamen of Parkinson's brain [J]. *Mol Neurodegener*, 2011, 6: 1–10.
- [52] Yüzbaşıoğlu A, Karataş H, Gürsoy-Özdemir Y, et al. Changes in the expression of selenoproteins in mesial temporal lobe epilepsy patients [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2009, 29: 1223–1231.
- [53] Solovyev ND. Importance of selenium and selenoprotein for brain function: from antioxidant protection to neuronal signaling [J]. *J Inorg Biochem*, 2015, 153: 1–12.
- [54] Fomenko DE, Koc A, Agisheva N, et al. Thiol peroxidases mediate specific genome-wide regulation of gene expression in response to hydrogen peroxide [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108: 2729–2734.
- [55] Hoffmann FW, Hashimoto AC, Shafer LA, 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: 1155–1161.
- [56] Osterud B, Bjorklid E. Role of monocytes in atherogenesis [J]. *Physiol Rev*, 2003, 83: 1069–1112.
- [57] Smith WL, Dewitt DL, Allen ML. Bimodal distribution of the prostaglandin I₂ synthase antigen in smooth muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 1983, 258: 5922–5926.
- [58] Gandhi UH, Kaushal N, Ravindra KC, et al. Selenoprotein-dependent up-regulation of hematopoietic prostaglandin D₂ synthase in macrophages is mediated through the activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286: 27471–27482.
- [59] Pan T, Liu T, Tan S, et al. Lower selenoprotein T expression and immune response in the immune organs of broilers with exudative diathesis due to selenium deficiency [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017. DOI: 10.1007/s12011-017-1110-3.
- [60] Steinbrenner H, Speckmann B, Pinto A, et al. High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolism [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2011, 48: 40–45.
- [61] Wang XD, Vatamaniuk MZ, Wang SK, et al. Molecular mechanisms for hyperinsulinaemia induced by overproduction of selenium-dependent glutathione peroxidase-1 in mice [J]. *Diabetologia*, 2008, 51: 1515–1524.
- [62] Loh K, Deng H, Fukushima A, et al. Reactive oxygen species enhance insulin sensitivity [J]. *Cell Metab*, 2009, 10: 260–272.
- [63] Speckmann B, Walter PL, Alili L, et al. Selenoprotein P expression is controlled through interaction of the coactivator PGC-1 α with FoxO1a and hepatocyte nuclear factor 4 α transcription factors [J]. *Hepatology*, 2008, 48: 1998–2006.
- [64] Speckmann B, Sies H, Steinbrenner H. Attenuation of hepatic expression and secretion of selenoprotein P by metformin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 387: 158–163.
- [65] Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health [J]. *Metallomics*, 2014, 6: 25–54.
- [66] Rees K, Hartley L, Day C, et al. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 1: CD009671.
- [67] Zendedel A, Gharibi Z, Anbari K, et al. Selenium ameliorate peripheral nerve ischemic-reperfusion injury *via* decreased TNF- α [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 176: 328–337.
- [68] Alehagen U, Alexander J, Aaseth J. Supplementation with selenium and coenzyme Q10 reduces cardiovascular mortality in elderly with low selenium status. A secondary analysis of a randomised clinical trial [J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0157541.
- [69] Ago T, Sadoshima J. Thioredoxin and ventricular remodeling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 41: 762–773.

- [70] Dhingra S, Bansal MP. Hypercholesterolemia and tissue-specific differential mRNA expression of type-1 5'-iodothyronine deiodinase under different selenium status in rats [J]. *Biol Res*, 2006, 39: 307–319.
- [71] Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, et al. Selenium in human health and disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14: 1337–1383.
- [72] Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, et al. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 3: CD004183.
- [73] Azeem S, Gillani SW, Siddiqui A, et al. Diet and colorectal cancer risk in Asia – a systematic review [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16: 5389–5396.
- [74] Hughes DJ, Fedirko V, Jenab M, et al. Selenium status is associated with colorectal cancer risk in the European prospective investigation of cancer and nutrition cohort [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136: 1149–1161.
- [75] Yang H, Li Y, Fang J, et al. Effect of vitamin E and selenium deficiency on esophageal tumorigenesis and its oxidative stress mechanism [J]. *J Hyg Res (卫生研究)*, 2013, 42: 23–30.
- [76] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 69–90.
- [77] Moustafa ME, Carlson BA, Anver MR, et al. Selenium and selenoprotein deficiencies induce widespread pyogranuloma formation in mice, while high levels of dietary selenium decrease liver tumor size driven by TGF α [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e57389.
- [78] Yu MW, Horng IS, Hsu KH, et al. Plasma selenium levels and risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection [J]. *Am J Epidemiol*, 1999, 150: 367–374.
- [79] Jablonska E, Gromadzinska J, Peplonska B, et al. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity relationship in breast cancer depends on functional polymorphism of GPX1 [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 657–669.
- [80] Lacka K, Szeliga A. Significance of selenium in thyroid physiology and pathology [J]. *Pol Med J*, 2015, 38: 348–353.
- [81] Foresta C, Flohé L, Garolla A, et al. Male fertility is linked to the selenoprotein phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase1 [J]. *Biol Reprod*, 2002, 67: 967–971.