维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)03-0366-03

硒与糖尿病

倪银星 综述；张素华 审校
（重庆医科大学临床学院内分泌科 重庆 400016）

【中国图书分类法分类号】R587.14 【文献标识码】A 【收稿日期】2000-01-26

糖尿病是严重危害人类健康的常见病、多发病，其患病率呈明显上升的趋势，到1998年底，全球糖尿病患者已逾1.48亿，其中约95%以上为2型糖尿病。尽管糖尿病的病因及发病机理至今尚不完全清楚，但近十余年来的一些研究表明，人体内微量元素与糖尿病之间存在着某种内在联系，比如，锌、铬已成为人们熟知的重要的胰岛素辅助因素用于治疗糖尿病，其中铬对维持正常葡萄糖耐量很重要，而且在药用酵母中发现的铬复合物，即葡萄糖耐量因子（GTF）具有很强的活性。最近发现，一些人体必需微量元素，如硒和钒通过胰岛素受体后的激酶抑制作用，具有一定的生理胰岛素样效应[1]，因此极有可能对糖代谢有良好的作用。近代科技的飞速发展，使对生物体内微量元素进行更深入的研究成为可能，到目前为止，可以说硒是人体必需微量元素中研究得最为广泛的元素之一，而硒与糖尿病的关系也正在受到人们的关注。近期的研究表明[2]，硒缺乏可引起大鼠的胰岛β细胞分泌功能改变，胰岛素分泌储备减少。2型糖尿病患者血清硒均值明显低于健康人，而补硒后血糖明显下降[3]，表明硒与糖尿病之间有着某种相关性。

1 硒的抗氧化作用与糖尿病

有资料表明[4]，2型糖尿病病人体内存在自由基的升高，其抗氧化酶活性，尤其谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）活性降低，脂质过氧化物（Lpo）水平增高，而补硒可改善上述状态，缓解糖尿病病情。另有报道[5]，2型糖尿病患者体内有硒代谢紊乱，并且有抗氧化酶活性降低，提示硒与糖尿病之间具有高度相关性。

胰岛是过氧化损害的敏感组织之一，其原因有三：①所有组织中胰岛内超氧化物歧化酶（SOD）含量是最低的，说明其抗自由基损伤系统存在先天的薄弱环节。②胰岛内分泌细胞含大量的内质网，富含多聚不饱和脂肪酸的内质网膜，在低硒状态下易成为自由基攻击的主要目标。③内质网是合成多肽类激素场所，如果GSH-Px活性降低，使内质网中的自由基排除受阻，自由基即可在原位直接损害内质网膜结构。许多研究证实糖尿病因葡萄糖和糖基化蛋白质自动氧化等可产生大量自由基，同时机体抗氧化物质如抗氧化酶活性下降，维生素E、胡萝卜素等血浆浓度降低，对自由基清除能力减弱，从而产生明显的氧化应激。过多的自由基积累可引发生物膜磷脂中不饱和脂肪酸的一系列自由基反应，即脂质过氧化。膜的流动性发生不可逆的改变，脆性增加；由于胰岛素受体蛋白的三维结构和功能与生物膜的完整性密切相关，氧化应激使与膜结构相联系的胰岛素受体可受到不同程度的影响，从而减弱与胰岛素的结合；毛细血管基底膜的脂质过氧化可使基底膜通透性增高。这些改变是糖尿病时葡萄糖代谢障碍和发生微血管病变的重要机制。

硒是GSH-Px的活性中心物质，在糖代谢的磷酸戊糖途径中，恢复糖尿病患者肝组织中的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。另一方面，由于GSH-Px能分解过氧化物，减少自由基产生，故能保护胰岛素A、B肽键间二硫键免受氧化破坏，从而表现出降血糖作用；同时由于阻止脂质过氧化的连锁反应，保持生物膜结构和生物化学的完整性，改善膜的生理状态。

近年来一些学者提出了自由基在实验性糖尿病发病机制中的作用。张桂珍[6]等证实食饵性低硒可引起大鼠胰岛B和D两种内分泌细胞功能障碍，主要表现为血清胰岛素、C肽水平下降，胰岛素、C肽的分泌储备减少，与此同时伴有全血及胰腺GSH-Px活性减退及Lpo含量升高，似表明胰岛功能变化与自由基的损害有关。食饵性补硒的结果是提高了血及胰腺GSH-Px的活性，降低了Lpo含量，同时胰岛功能指标也明显改善，提示硒缺乏引起的过氧化损害可能是胰岛功能变化的主要机制。在研究硒、维生素E缺乏症大鼠的自由基清除系统与胰岛素分泌机能、耐糖能力等的相关性时发现[2]：硒缺乏组、维生素E和硒联合缺乏组GSH-Px活性均明显降低，胰岛素分泌能力也降低，而联合缺乏还可引起糖耐量低下，但仅维生素E缺乏则上述指标较对照组无明显变化。由于胰岛对过氧化损害敏感，故对其他组织不足以引起损伤的轻度自由基应激即可对胰岛产生破坏性影响，并可能使胰岛素受体破坏或减少，从而造成糖尿病的发生。杜红伟等[7]证实STZ对大鼠胰岛β细胞损害存在着过氧化反应，补充硒能提高大鼠GSH-Px活性，因而能阻止这种损害，使胰岛β细胞保持分泌与释放胰岛素的功能。

由此可见，糖尿病的发病与自由基损害有关，补充适当的硒有助于改善胰岛自由基防御系统和内分泌细胞的代谢功

作者介绍：倪银星（1963- ），女，讲师，硕士。
主要研究方向：糖尿病。

维普资讯 http://www.cqvip.com

能，这为糖尿病的预防提供了新的依据。

2 硒的胰岛素样作用与糖尿病

2型糖尿病的病因虽不完全清楚，但胰岛素抵抗与胰岛素分泌不足是糖尿病的重要发病机理已被广泛认可。胰岛素的主要功能是促进外周组织细胞对葡萄糖的摄取及其在细胞内的氧化利用，葡萄糖氧化供能是机体能量的中心环节之一。当机体在缺硒条件下，糖尿病大鼠心肌细胞胰岛素含量降低，而补硒可明显增加心肌细胞对胰岛素的摄取[8]。胰岛素对心肌细胞机能代谢具有多方面的调节作用。胰岛素可活化肌浆网Ca^{2+}刺激的ATP酶活性，增加心肌的正性肌力作用。加速心肌细胞膜载体对葡萄糖的转运，促进葡萄糖的氧化速率。而当硒缺乏时，心肌细胞摄取胰岛素减少，会直接影响心肌细胞能量代谢。

硒具有胰岛素样作用[9]。进一步的体外实验表明，硒能刺激脂肪细胞膜上葡萄糖载体的转运过程，提高cAMP磷酸二酯酶的活性，但对胰岛素受体激酶活性没有影响，而当有胰岛素受体存在的条件下，硒可以提高胰岛素受体激酶的活性。似表明硒的胰岛素样作用是通过受体后机制引起的。硒缺乏时，胰岛素对脂肪细胞内葡萄糖氧化的促进作用降低[1]。提示硒既具有胰岛素样作用，又具有与胰岛素协同的作用，从而使硒在糖尿病发病机制中的作用更为引人注意。

有文献报道[10]，在每天1次，连续四天注射硒酸盐后，可以降低慢性糖尿病大鼠的血糖，而血清胰岛素水平无明显增加；在给予胰切除大鼠硒酸盐后，血中未测得有胰岛素，但血糖水平下降，提示硒可以不依赖胰岛素而降低糖尿病鼠的高血糖。另有资料证实[11]，用亚硒酸钠治疗因STZ诱发的糖尿病大鼠七周，导致血糖下降，而胰岛素水平并不升高；硒通过其类胰岛素作用可以持续地改善STZ诱导的糖尿病大鼠体内的血糖水平，维持血糖平衡[12]。

硒具有胰岛素样作用，能促进靶组织利用葡萄糖，达到降血糖的同时，不增加血中胰岛素水平，这为糖尿病高胰岛素血症患者的治疗提供了机遇。

3 硒的其他作用与糖尿病

糖尿病慢性并发症是目前糖尿病患者致残、致死的主要原因，严重威胁人民的健康，其中糖尿病性心脏病是2型糖尿病死亡的首因。有资料表明[13]缺硒可以影响花生四烯酸（AA）代谢产物水平，使具有促凝血和缩血管作用的血栓素（TXA_2）水平升高，具有相反作用的前列环素（PGI_2）的合成减少，使PGI_2/TXA_2的比值下降，致血栓形成，血管壁损伤区胆固醇沉积及血管平滑肌增生，促进动脉粥样硬化。补硒后可纠正上述血液流变学指标的变化，这有益于改善胰岛素敏感性和保护血管内皮[14]。此外，缺硒组人群的高密度脂蛋白（HDL）含量显著低于正常人，而且能反应卵磷脂胆固醇酰基转移酶（LCAT）活性的物质AP-CL的含量亦显著低于正常含硒组，当HDL含量偏低时，HDL上的载脂蛋白A含量相应减少，细胞内游离胆固醇流出减少而堆积。同时，LCAT活性的降低，使得胆固醇进入肝细胞予以清除的能力降低，容易造成卵磷脂和游离胆固醇的积累。硒可以改善糖尿病时血液粘滞性增高状态。因而硒可以延缓糖尿病相关并发症的发生，改善糖尿病的预后。

此外，新近的研究表明[15]，硒缺乏时，不仅GSH-Px活性降低，而且GSH-Px的酶蛋白量和它的mRNA量降低说明硒状态对GSH-Px的影响是在转译和转录的基因水平上的调节。硒能促进核酸，蛋白质的生物合成。它的作用之一是通过改变机体核糖体相关蛋白质而影响其蛋白质的合成。核糖体相关蛋白质是指蛋白质合成过程中，结合在核糖体上的各种调节因子（如起始因子，延长因子和终止因子等）。实验证明[16]，低硒组大鼠肝核糖体相关蛋白质的种类和数量均明显减少，补硒能在一定程度上改善上述变化。由此可见，体内低硒状态可以在基因水平上影响核酸及蛋白质，而糖尿病是与遗传有关的疾病，缺硒是否会在基因水平对其发病产生影响尚待进一步探讨。

4 硒与糖尿病关系研究的前景

硒是哺乳动物和人类必需的微量元素，是人体重要的含硒酶和硒蛋白的必需组成部分，其在人体内约1/3参与GSH-Px的合成，其余以硒蛋白形式存在，如前所述，GSH-Px具有抗脂质过氧化作用，故目前认为硒最重要的生物学功能是抗氧化性，另外，硒可构成具有突出特征功能的硒蛋白，其主要存在于人体骨骼肌中，在肌肉细胞的生物氧化过程中发挥电子传递作用。目前，动物实验和临床研究都已经表明了硒与糖尿病的发病密切相关。这为我们对糖尿病的防治提供了新的途径。现在已有研究成果显示，含硒杂环化合物ebselen或称p251，经临床试用表明其有显著的抗炎、补硒作用，是一种很有前途的抗氧化药。此外，一些富含硒的中药如黄芪、地黄等具有降糖作用，并且也能在一定程度上改善外周胰岛素抵抗。因此，含硒化合物和含硒中药都有可能成为临床防治糖尿病的极有前途的药物。

值得注意的是，硒与人类疾病的关系已成为学者们研究的热门课题，且近几年进展迅速。到目前为止，已经克隆并测定cDNA顺序的哺乳动物硒蛋白有几十种，如硒蛋白P、硒蛋白W等。在对胰岛β细胞相关基因（胰淀粉样多肽-IAPP和Ⅰ型蛋白激酶A-PKA等）的研究中发现，硒蛋白P的mRNA在βTC3细胞中的表达量增加，推测Se-P影响胰岛素的代谢[17]。硒蛋白W的功能不清，它在肌肉中比其他组织中含量高，提示它在肌肉代谢中可能起重要作用。而其他硒蛋白的研究，尤其是硒蛋白基因表达的研究还有许多问题有待于进一步深入。有证据表明[18]，还有更多的硒蛋白存在，而硒蛋白的分布、生物学特点、表达调控等方面各有不同，这

维普资讯 http://www.cqvip.com

使硒与糖尿病的关系变得更为复杂。所以，相关的研究必须充分考虑这种复杂性。

参 考 文 献

[1] Hei YJ, Farahbshian S, Chen X, et al. Stimulation of MAP kinase and S6 kinase by vanadium and selenium in rat adipocytes[J]. Mol Cell Biochem, 1998;178(1-2):367-375.

[2] Tong WM, Wang F. Alterations in rat pancreatic islet beta cells induced by Keshan disease pathogenic factors:protective action of selenium and vitamin E [J]. Metabolism, 1998.47(4): 415-419.

[3] 邹文华，刘泽林，饶国华，等. 硒对126例2型糖尿病的疗效[J]. 中国临床药学杂志，1998;7(2):71-74.

[4] 姚文华，孙丽娟. 硒对糖尿病人血抗氧化酶活性和脂质过氧化物含量的影响[J]. 中国糖尿病学杂志，1995;3(2):119-121.

[5] Adnan EI, Legayada E. Urinary selenium in healthy and diabetic Saudi Arabians[J]. Biol Trac Elem Res, 1996; 52(1): 55-63

[6] 张桂珍，任立群，李广生，等. 硒缺乏对大鼠胰岛内分泌细胞功能的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志，1995;1(1):32-35.

[7] 杜红伟，秦新梅，胡克恒，等. 微量元素对链脲佐菌素所致大鼠胰岛β细胞损害预防作用的实验观察[J]. 白求恩医科大学学报，1995;21(1):4-7.

[8] 张桂珍，刘景英，薄立华，等. 糖尿病大鼠心肌胰岛素含量与硒和维生素E的关系[J]. 营养学报，1999;21(2):177-180.

[9] Osamu Ezaki. The insulin-like effects of selenate in rat adipocytes[J]. J Biol Chem, 1990;265(2):1124-1127.

[10] Iizuka Y. Effects of selenium on the serum glucose and insulin levels in diabetic rats[J]. Nippon Yukurigaku Zasski, 1992;100(2):151-154.

[11] McNeill JH, Delgatty HM, Battell M. Insulin-like effects of odium selenate in streptozoocin-induced diabetic rats[J]. Diabetes, 1991;40(12):1675-1678.

[12] Becker DJ, Reul B, Ozcelikay AT, et al. Oral selenate improves glucose homeostasis and partly reverses abnormal expression of liver glycolytic and gluconeogenic enzymes in diabetic rats[J]. Diabetologia, 1996;39(1):3-11.

[13] 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):22-25.

[14] Douillet C, Bost M, Accominotti M, et al. Effect of selenium and vitamin E supplementation on lipid abnormalities in plasma, aorta, and adipose tissue of Zucker rats[J]. Biol Trace Elem Res, 1998;65(3):221-225.

[15] Sunde RA. Intracellular glutathione peroxidase-structure, regulation and function. In:Selenium in Biology and Human Health[M]. Burk RF ED. Springer-Verlage NY, 1994;45-78.

[16] 阎小君，李广元. 硒对大鼠肝细胞核糖体相关蛋白含量的影响[J]. 中国地方病学杂志，1991;10(1):15-18.

[17] Niwa H, Harrison LC, DeAizpurua HJ, et al. Identification of pancreatic beta cell-related genes by representational difference analysis[J]. Endocrinology, 1997;138(4):1419-1426.

[18] Behne D, Nowak CW, Kalckosch M, et al. Studies on the distribution and characteristics of new mammalian selenium-containing proteins[J]. Analyst, 1995;120:823-825.

（上接第336页）

[4] Smith MR, Liu YL, Matthews NT, et al. PLC- γ1 can induceDNA synthesis by a mechanism independent of its lipase activity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994;91(14):6554-6558.

[5] York JD, Majerus PW. Nuclear phosphotidylinositols decrease during S-phase of the cell cycle in Hela cells[J]. J Biol Chem, 1994;269 (11):7847-7850.

[6] Smrcka AV, Sternweis PC.Regulation of purified subtypes of Phosphatidylinositol-specific Phospholipase β by G protein and β γ subunits [J]. J Biol Chem, 1993;268(13):9667-9674.

[7] Feng JF,Rhee SG,Im MJ.Evidence that PLC- δ1 is the effector in the Gh(transglutaminase Ⅱ)-mediated signaling[J].J Biol Chem, 1996;271(28):16451 -16454.

[8] Kim HK, Kim JW, Zilberstein A, et al. PDGF stimulation of inositol phospholipid hydrolysi requires PLC- γ 1 phosphorylation on tyrosine residues 783 and 1254[J]. Cell, 1991;65(3):435-441.

[9] Uehara Y, Ishu M, Isnimitsu J, et al.Enhanced Phospholipase C activity in the Vascular wall of Spontaneous hypertensive rats[J].Hypertension, 1988;11(1): 28-33.

[10] Heagerty AM, Ouerenshaw JD, Swales JD. abnormal vascular phosphoinositide hydrolysis in spontaneouly hypertenive rats[J]. Br J Pharmacol, 1986;89(4):803-807.

[11] Kato H,Fukami K,Shibasaki F,et al.Enhancement of phospholipase C δ 1 activity in the aortas of spontaneously hypertensive rats[J].J Biol Chem,1992;267(10): 6483-6487.

[12] Ek TP, Campbell MD, Deth RC, et al. Reducation of norepinephrine-induced tonic contraction on phosphoinositide turnover in arteries of spontaneously hypertensive rats.A possible role for protein kinase C[J]. Am J Hypertens, 1989;2(1): 40-45.

[13] Haynes JC, Hodson EAM, Lymn JS. Differential expression of phospholipase C δ1 in Wistar Kyoto compared to spontaneously hypertensive rats[J]. Biochem Soci Trans, 1998; 26(2):133.

[14] B ü hler FR, Resink TJ, Tkachuk VA, et al. Abnormal cellular calcium regulation in esential hypertension[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1986;8(suppl18):145-149.

[15] Yagisawa H, Tanase H, Nojima H. Phospholipase C - δ gene of the spontaneously hypertensive rat harbors point mutations causing amino acid substitutions in a catalytic domain [J]. J Hypertens, 1991;9 (11):997-1004.