



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.023

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.023

· 继续教育园地 ·

低硒对足细胞的影响及其机制的相关研究进展

杜若梅 王喜悦 岳锐 陈利婷 尚玉 鲍运霞 孔凡武

【摘要】 硒是人体所必需的微量元素,具有抗氧化、调节免疫等多种生物学功能。硒缺乏会导致机体氧化应激水平增高。足细胞是肾小球滤过屏障的重要组成部分,易受氧化应激损伤。本文对低硒与足细胞损伤的研究进展进行综述,介绍低硒对足细胞的影响及其机制。

【关键词】 足细胞; 硒; 氧化应激; 免疫

【中图分类号】 R334+.1 **【文献标识码】** A

硒作为一种必需微量元素,在维持机体正常生理功能方面起关键作用。相关研究发现,低硒与多种疾病的发生与进展密切相关,如甲状腺疾病、心脑血管疾病、肝脏疾病、糖尿病、肾病、恶性肿瘤等^[1]。饮食中硒缺乏会导致肾脏内硒浓度降低,氧化应激水平增加,从而损伤足细胞,导致滤过屏障受损,产生蛋白尿。本文从硒的生物学功能、足细胞及滤过屏障和低硒与足细胞损伤 3 个方面对低硒对足细胞损伤的影响及其机制的研究进展进行综述。

一、硒的生物学功能

硒在人体以硒蛋白的形式发挥生物学作用。目前发现,人类蛋白质组中存在 25 种硒蛋白,主要包括谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、硫氧还蛋白还原酶(TrxRs)、脱碘酶(DIOs)等^[2]。硒的主要生物学功能如下:

1. 抗氧化作用:硒本身并不具有抗氧化效应,而是通过合成 GSH-Px 发挥抗氧化特性。GSH-Px 使还原型谷胱甘肽(GSH)和过氧化物反应,生成氧化型谷胱甘肽(GSSG)和无毒的水(或乙醇)。它可清除体内的过氧化氢(H₂O₂)及脂质过氧化物(LPO),使氧自由基的生成减少,阻断其对人体的损伤,在体内发挥抗氧化的重要作用^[3]。

2. 调节免疫作用:硒缺乏可对免疫系统造成影响,包括非特异性免疫、体液免疫和细胞免疫。Wurgastuti 等^[4]研究发现,给母猪饲喂富硒饮食,其外周血吞噬细胞的活性会显著增加,证明硒缺乏可抑制吞噬细胞(包括单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞)的杀菌活性。T 淋巴细胞主要介导细胞免疫,根据功能不同,可分为辅助性 T 细胞(Th)、细胞毒性 T 细胞(Tc)和抑制性 T 细胞(Ts)。此外,自然杀伤细胞(NK)也参与细胞免疫过程。人和动物实验结果表明,补硒能显著增加 Tc 细胞及 NK 细胞的活性。Roy 等^[5]给衰老大鼠食用富硒饲料、青年大鼠食用不含硒饲料,8 周后衰老补硒大鼠体内 Tc 细胞对肿瘤细胞的杀伤活性可上升至未补硒青年大鼠水平。

二、足细胞及滤过屏障

足细胞又称脏层上皮细胞,位于肾小球基底膜(GBM)外侧,胞体向外伸出许多足状突起。足细胞是终末分化细胞,由胞体、主突和足突三部分组成。足突由胞体向外伸出,两相邻足突相互交错构成直径约为 30~40 nm 的缝隙,称为裂孔,上面覆盖着一层薄膜——裂隙隔膜(SD)。足细胞表面覆盖着一层带负电荷的唾液酸糖蛋白,是构成肾小球滤过膜选择性电荷屏障的主要成分^[6]。足细胞的足突与肾小球毛细血管内皮细胞和 GBM 构成了肾小球的滤过屏障。因此,足细胞的结构和功能受损会造成滤过屏障破坏和蛋白尿的出现^[7]。

三、低硒与足细胞损伤

与人体其他器官相比,肾脏中硒的浓度最高^[8]。黄芙蓉等^[9]通过建立人肾小球系膜细胞系(HMCs)低硒模型表明,低硒条件下,9 种硒蛋白(GpX1、TrxR2、DIO2、DIO3、SelH、SelN、SelR、SelT、SelW)的表达水平显著下降。Han 等^[10]研究发现,饲喂低硒饮食(0.02 mg/kg 食品)的大鼠血清、心肌组织和肾脏中硒水平降低,肾小球、肾小管的超微结构被破坏。肾小球损伤表现为系膜细胞增生、足细胞足突融合和基底膜增厚。此外,低硒会加重嘌呤霉素氨基核苷酸(PAN)诱导的肾病综合征患者出现蛋白尿和其肾脏超微结构受损,电镜下可见足突融合,且足细胞胞质中脂质液泡丰富。

四、足细胞损伤可能的机制

1. 足细胞氧化应激:硒是 GSH-Px 的重要组成部分。硒缺乏会导致 GSH-Px 的含量减少,活性氧自由基的生成增加,从而对足细胞产生氧化损伤。

(1) 谷胱甘肽过氧化物酶 3(Gpx3)可能与足蛋白(Podocin)有关:足细胞在 GBM 上稳定附着和发挥正常功能依赖于 1 组足细胞相关蛋白,包括 nephrin、Podocin、CD2AP 等。Podocin 是一种裂孔膜蛋白,可通过羧基末端与 nephrin、CD2AP 相互作用形成稳定复合体,在 SD 正常滤过功能维持中起重要作用^[11]。Park 等^[12]使用酵母 2 杂交系统确定了 4 种与 Podocin 相互作用的蛋白质,分别是驱动蛋白、Gpx3、固醇载体蛋白 2(Scp2)和组织蛋白酶 H(Ctsh)。研究表明,Podocin 在维持肾小球通透性中起主

基金项目:中国博士后科学基金项目(2017M610213);黑龙江省博士后科学基金项目(LBH-Z18128)

作者单位:150086 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第二医院肾内科

通讯作者:孔凡武, E-mail: kidney1979@163.com

要作用^[13]。Gpx3 是肾小球抗氧化酶(AOE)的一种类型。AOE 活性降低与肾病综合征的发展密切相关^[14]。因此推断出 Gpx3 可能与 Podocin 有关。

(2) Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)途径: Wnt/ β -catenin 信号传导在正常成人中是沉默的,但在多种肾损伤后的模型中重新被激活。糖尿病肾病(DKD)^[15]、IgA 肾病^[16]和狼疮肾炎^[17]患者的肾脏活组织病理检查中,可见多种 Wnt 配体上调和 β -catenin 受体激活。研究证明,在慢性肾脏病(CKD)的大鼠模型中,循环高级氧化蛋白产物(AOPPs,氧化应激的标志物)的增加可诱导 Wnt1 和 Wnt7a 表达,活化 β -catenin,并在体外和体内降低足细胞特异性标志物(podocalyxin 和 nephrin)的表达,诱导结蛋白(足细胞损伤的标志物)产生。阻断 Wnt 信号传导或在足细胞中敲低 β -catenin 基因表达消除了 β -catenin 的活化和由 AOPPs 引发的结蛋白的上调。此外,在用 AOPPs 处理后,足细胞特异性消除 β -catenin 基因(Podo- β -cat-/-)的条件性敲除小鼠被保护免受足细胞损伤和产生蛋白尿。AOPPs 通过晚期糖基化终产物(AGES)诱导烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶活化,促进活性氧(ROS)产生和核因子- κ B(NF- κ B)转录因子的活化,导致 Wnt 配体如 Wnt1 和 Wnt7a 的诱导和 β -catenin 的活化。这种级联事件使足细胞损伤和功能障碍,导致肾小球滤过功能受损和蛋白尿产生^[18]。

(3) PI3K/Akt 通路:磷酸酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路参与细胞生存、增殖、分化及凋亡等过程,过度激活则会导致细胞功能失调。AKT 是 PI3K 的关键下游效应子,在足细胞凋亡中起关键作用。去磷酸化的 AKT 可增加 Bax 蛋白表达并降低 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)表达。Bax 是促凋亡蛋白,而 Bcl-2 是凋亡蛋白的抑制剂。Bax 和 Bcl-2 表达的失衡激活半胱氨酸蛋白酶-9(caspase-9)和 caspase-3 表达,最终诱导足细胞凋亡^[19]。研究表明,在 DN 模型中 ROS 介导的 PI3K/Akt 是介导足细胞凋亡的重要途径^[20]。高糖可增加 DN 中足细胞的 ROS 水平并诱导氧化应激^[21]。同时,ROS 降低 PI3K 表达并抑制 AKT 磷酸化^[22]。AKT 磷酸化的减少会增加 Bax 和 caspase-3 的表达并诱导足细胞凋亡^[19]。因此,ROS 介导的 PI3K/AKT 途径会介导足细胞表型改变,引起足细胞损伤。

2. 足细胞与免疫:除抗氧化作用外,硒的另一个重要生理功能是调节免疫。已经证明微量元素硒可调节免疫的各个方面,包括非特异性免疫和特异性免疫。当相应抗体与靶抗原特异性结合后,形成原位免疫复合物,并诱导补体激活,形成膜攻击复合物 C5b-9,从而破坏足细胞结构^[23]。实验证明补硒能显著抑制流行性出血热患者的补体 C3 活化,并降低死亡率^[24]。但硒缺乏是否可能通过增加补体活化介导足细胞的损伤还需进一步实验证明。此外,研究证明 Th2 细胞激活及其分泌的细胞因子,如白细胞介素(IL)-4、IL-13 可与足细胞表面受体结合,导致足细胞骨架重排,从而引起足细胞损伤^[25]。但是低硒对足细胞 Th2 激活及细胞因子的产生是否有影响还未可知。

综上所述,硒缺乏会导致 GSH-Px 合成减少,机体抗氧化能力下降,对足细胞产生氧化损伤。Gpx3 的活性降低可能对 Podocin 产生影响,导致足细胞结构受损,产生蛋白尿。CKD 患者体内 ROS 产生会诱导 Wnt 配体和 β -catenin 的活化,从而导致足细胞损伤和功能障碍。另一方面,ROS 介导的 PI3K/AKT

是诱导足细胞凋亡的重要途径。此外,低硒还会降低人体的免疫功能。足细胞表面有许多表面抗原,机体内特异性抗体与之结合会产生原位免疫复合物沉积并激活补体,导致足细胞损伤。但低硒是否能通过免疫调节机制损伤足细胞尚未明确。微量元素硒对足细胞影响的研究还有许多未知领域等待探索,其具体的产生机制有待进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] 黄冰霞,支添添,赵志刚,等. 硒元素与人类健康[J]. 宜春学院学报,2019,41(9):95-101.
- [2] 梁润梅. 硒蛋白及其生物学功能[J]. 生物学教学,2004,29(9):5-7.
- [3] 曾静,罗海吉. 微量元素硒的研究进展[J]. 微量元素与健康研究,2003,20(2):52-56.
- [4] Wuryastuti H, Stowe HD, Bull RW, et al. Effects of vitamin E and selenium on immune responses of peripheral blood, colostrum, and milk leukocytes of sows[J]. J Anim Sci, 1993,71(9):2464-2472.
- [5] Roy M, Kiremidjian-Schumacher L, Wishe HI, et al. Supplementation with selenium restores age-related decline in immune cell function[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1995,209(4):369-375.
- [6] Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte[J]. Physiol Rev, 2003,83(1):253-307.
- [7] 吕琴,罗惠民. 足细胞病发病机制的研究进展——循环因子的作用和靶向治疗策略[J]. 临床肾脏病杂志,2014,14(2):68-71.
- [8] Loeschner K, Hadrup N, Hansen M, et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of selenium following oral administration of elemental selenium nanoparticles or selenite in rats[J]. Metallomics, 2014,6(2):330-337.
- [9] 黄芙萌,郭源旭,付荣国,等. 硒对人肾小球系膜细胞硒蛋白表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(21):2245-2249.
- [10] Han J, Liang H, Yi J, et al. Selenium deficiency induced damages and altered expressions of metalloproteinases and their inhibitors(MMP1/3, TIMP1/3) in the kidneys of growing rats[J]. J Trace Elem Med Biol, 2016,34:1-9.
- [11] 徐磊,杨波,郑金亮,等. 足细胞的结构功能与蛋白尿发生的研究进展[J]. 中国医药指南,2013,11(36):364-365.
- [12] Park SJ, Lee BH, Kim DJ. Identification of proteins that interact with podocin using the yeast 2-hybrid system[J]. Yonsei Med J, 2009,50(2):273-279.
- [13] Schwarz K, Simons M, Reiser J, et al. Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin[J]. J Clin Invest, 2001,108(11):1621-1629.
- [14] Wang JS, Yang AH, Chen SM, et al. Amelioration of antioxidant enzyme suppression and proteinuria in cyclosporin-treated puromycin nephrosis[J]. Nephron, 1993,65(3):418-425.
- [15] Dai C, Stolz DB, Kiss LP, et al. Wnt/ β -catenin signaling promotes podocyte dysfunction and albuminuria[J]. J Am Soc Nephrol, 2009,20(9):1997-2008.
- [16] Cox SN, Sallustio F, Serino G, et al. Altered modulation of WNT- β -catenin and PI3K/Akt pathways in IgA nephropathy[J]. Kidney Int, 2010,78(4):396-407.
- [17] Wang XD, Huang XF, Yan QR, et al. Aberrant activation of the WNT/ β -catenin signaling pathway in lupus nephritis[J]. PLoS One, 2014,9(1):e84852.
- [18] Zhou L, Chen X, Lu M, et al. Wnt/ β -catenin links oxidative stress to podocyte injury and proteinuria[J]. Kidney Int, 2019,95(4):830-845.
- [19] Cui FQ, Wang YF, Gao YB, et al. Effects of BSF on Podocyte Apoptosis via Regulating the ROS-Mediated PI3K/AKT Pathway in DN[J]. J Diabetes Res, 2019,2019:9512406.
- [20] Manda G, Checherita AI, Comanescu MV, et al. Redox Signaling in Diabetic Nephropathy: Hypertrophy versus Death Choices in Mesangial Cells and Podocytes[J]. Mediators Inflamm, 2015,2015:604208.
- [21] Piwkowska A, Rogacka D, Audzeyenka I, et al. High glucose concentration affects the oxidant-antioxidant balance in cultured mouse podocytes[J]. J Cell Biochem, 2011,112(6):1661-1672.
- [22] Guo SX, Fang Q, You CG, et al. Effects of hydrogen-rich saline on early acute kidney injury in severely burned rats by suppressing oxidative stress induced apoptosis and inflammation[J]. J Transl Med, 2015,13:183.
- [23] 李超,管音,李航等. 特发性膜性肾病诊断与治疗的新认识[J]. 临床内科杂志,2014,31(5):293-296.
- [24] Hou JC. Inhibitory effect of selenite and other antioxidants on complement-mediated tissue injury in patients with epidemic hemorrhagic fever[J]. Biol Trace Elem Res, 1997,56(1):125-130.
- [25] Chan CY, Ng KH, Chen J, et al. Novel role of Vav1-Rac1 pathway in actin cytoskeleton regulation in interleukin-13-induced minimal change-like nephropathy[J]. Clin Sci (Lond), 2016,130(24):2317-2327.

(收稿日期:2020-04-18)

(本文编辑:余晓曼)