

DOI: 10.3724/cbls.2026043

CSTR: 32203.14.cbls.2026043

文章编号: 1004-0374(2026)08-1429-17



丁秋蓉, 博士, 中国科学院上海营养与健康研究所研究员。本科毕业于南京大学, 于中国科学院上海生命科学研究院获得博士学位, 并在哈佛大学干细胞研究所进行博士后研究。入选海外高层次人才引进计划青年项目, 获国家自然科学基金委杰出青年基金支持, 北美华人糖尿病学会(CADA)青年研究员, 中国科学院优秀导师等称号。课题组致力于结合干细胞生物学和基因编辑技术, 探索肝脏代谢、再生和内分泌调控功能。代表性成果发表在*Nat Metab*、*Mol Cell*、*Cell Stem Cell*等期刊。作为负责人承担国家自然科学基金重点项目、国家重点研发计划、中国科学院先导课题等。

从硒代谢到肝病干预: 硒蛋白的合成、功能与分子机制

杨 丽¹, 张宇薇¹, 丁秋蓉^{1,2*}

(1 中国科学院上海营养与健康研究所, 上海 200031; 2 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 硒是人体必需微量元素中的关键一员, 其相关研究已深入分子层面, 涵盖了硒的体内代谢途径、硒蛋白的生物合成及其在调控氧化应激、免疫炎症与代谢适应等重要生理过程中的功能。肝脏作为机体代谢与免疫调节的核心器官, 是全身物质与能量代谢的枢纽, 也是硒代谢和硒蛋白表达的关键场所。大量证据表明, 硒通过其特有的硒蛋白, 在维持肝脏正常生理功能中扮演不可或缺的角色。本文拟从硒的体内代谢过程出发, 系统阐述硒蛋白的合成机制、主要生物学功能, 并重点探讨其在代谢功能障碍相关脂肪性肝病、病毒性肝炎、肝纤维化及肝癌等多种肝脏疾病发生发展中的作用与潜在机制, 以期对硒与肝脏健康的深入研究提供理论参考与新的思路。

关键词: 硒; 硒蛋白; 肝脏代谢; 氧化应激; 肝脏疾病

中图分类号: Q581; Q593+.1

文献标识码: A

Selenoproteins in liver health and disease: synthesis, function, and underlying mechanisms

YANG Li¹, ZHANG Yu-Wei¹, DING Qiu-Rong^{1,2*}

(1 Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China;

2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

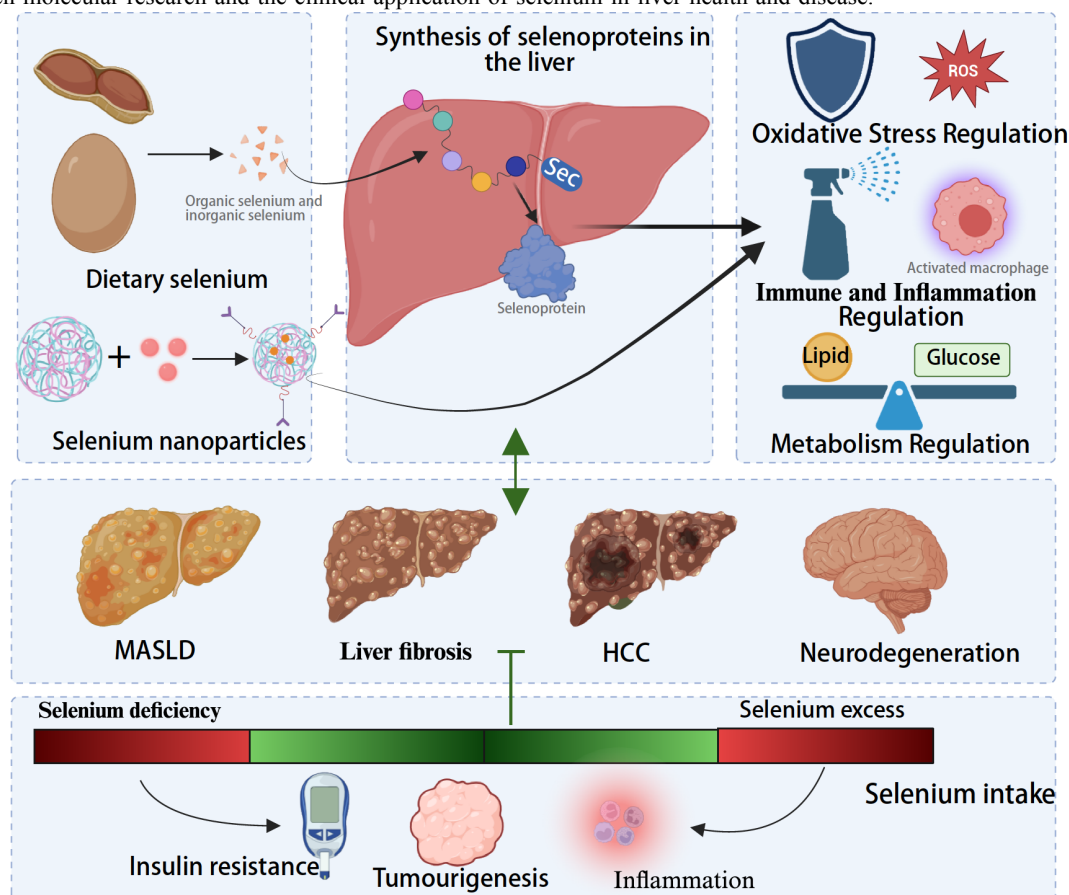
Abstract: Selenium (Se), an essential trace element, has attracted increasing research interest as the vital role of micronutrients in human physiology becomes ever more apparent. Its biological functions are primarily mediated through selenoproteins, in which selenium is incorporated as the 21st amino acid selenocysteine (Sec), forming the active center. These proteins are indispensable for regulating key processes such as oxidative stress, immune-inflammatory responses, and metabolic homeostasis. The liver, a central organ governing both metabolism and immunity, serves as a hub for systemic energy and material exchange and is the primary site for selenium metabolism and selenoprotein expression. Accumulating evidence underscores that selenium status is closely linked to normal liver function. This review systematically explores the intricate relationship between selenium and liver health. We begin by summarizing the dietary sources and metabolic dynamics of selenium *in vivo*, along with recent advances in novel selenium intervention strategies. A key focus is the unique

收稿日期: 2025-12-31; 修回日期: 2026-02-23

基金项目: 恩施州科技计划研究与开发“硒与健康”专项; 国家自然科学基金项目(82425013, 82330028)

*通信作者: E-mail: qrding@sinh.ac.cn

biosynthesis of selenoproteins, particularly the sophisticated UGA recoding mechanism that enables the precise incorporation of Sec into polypeptide chains. We also discuss the hierarchical regulation of selenoprotein synthesis, a crucial adaptive strategy that prioritizes essential physiological functions during fluctuations in selenium availability. Furthermore, this article provides a comprehensive overview of the multifaceted roles that major selenoproteins play in maintaining liver homeostasis. We examine their involvement and potential mechanisms in the pathogenesis and progression of various liver diseases, including metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), viral hepatitis, liver fibrosis, and hepatocellular carcinoma (HCC). By evaluating both the potential benefits and limitations of selenium supplementation in clinical practice, we address the challenge posed by its complex “U-shaped” dose-response relationship, which complicates therapeutic application. Finally, we offer perspectives on future research directions, highlighting the need for personalized and precisely targeted nutritional strategies. This review aims to provide a theoretical foundation and novel insights that bridge the gap between molecular research and the clinical application of selenium in liver health and disease.



Key words: selenium; selenoproteins; liver metabolism; oxidative stress; liver diseases

近年来,随着生命科学研究的不断深入,微量元素在人体生理功能中的关键作用日益凸显。其中,硒(selenium, Se)作为一种必需微量元素,因其独特的生物学功能而备受瞩目。硒不仅是多种硒蛋白的活性中心,更是调节机体氧化还原平衡、免疫应答和代谢稳态不可或缺的因子。本文旨在系统探讨硒与肝脏功能及疾病之间的内在联系,全面梳理其在体内的代谢途径、硒蛋白的特异合成机制、多样化生物学功能及其在各类肝脏病理过程中的作用机理。

本文首先概述膳食硒的来源、在体内的代谢动

态及新型硒干预策略的发展;进而聚焦于硒蛋白的核心合成机制,重点阐述硒代半胱氨酸(Sec)作为“第21种氨基酸”如何通过独特的UGA重编码机制被精准整合至硒蛋白肽链中,并解析其合成过程的层级调控特点,以阐明机体在硒供给波动时如何优先保障关键生理功能。在此基础上,本文系统综述了主要硒蛋白在维持肝脏稳态中的多重生理功能,并深入探讨硒状态与多种肝脏疾病(如代谢功能障碍相关脂肪性肝病、病毒性肝炎、肝纤维化及肝癌)发生发展的关联机制,评述硒干预在肝脏疾病防治中的潜在价值与局限。最后,本文对当前硒研究领

域的挑战与未来方向进行展望,指出尽管硒的分子功能研究已较为深入,但其临床转化仍受限于硒与健康之间复杂的“U”形量效关系,并进一步探讨如何建立个体化、精准化的硒营养干预策略,以期在肝脏健康维护与疾病防治中的合理应用提供科学依据与理论参考。通过以上系统的梳理与论述,我们期望能为相关领域的研究者提供一份整合现有知识、展望未来方向的综述,共同促进硒与肝脏健康研究的进一步深化与转化。

1 膳食硒的构成、代谢概况及新型硒干预策略

1.1 膳食硒的化学形式及代谢概况

硒(selenium, Se)是人体必需的微量元素,对维持人类正常生理健康至关重要,膳食摄取是其主要来源。膳食硒主要分为无机硒和有机硒两种化学形式。无机硒主要包括硒酸盐和亚硒酸盐,亚硒酸盐通过被动扩散或硫酸盐转运体迅速被肠黏膜细胞吸收,并经硫氧还蛋白还原酶或其他反应还原为硒化物,不再以原型存在于体内其他部位^[1]。有机硒主要包括硒代蛋氨酸(selenomethionine, Semet)和硒代半胱氨酸(selenocysteine, Sec)。Semet是人类膳食硒摄取的主要形式,也是植物蛋白中硒的主要存在形式,与无机硒相比, Semet拥有更高的吸收率和生物利用度^[2]。Semet在小肠通过蛋氨酸转运体被高效吸收,进入人体蛋氨酸池。蛋氨酸池中的Semet可随机插入新合成蛋白质的甲硫氨酸位点,也可以在肝脏中通过转硫途径转化为Sec^[3]或者以甲基硒醇为中间体合成硒化物^[4]。Sec是动物蛋白中硒的主要存在形式,在肠道中主要通过碱性氨基酸转运系统被吸收;在肝脏中,它被硒代半胱氨酸裂解酶(selenocysteine lyase)特异性分解为硒化物和丙氨酸,为硒蛋白合成提供硒原料^[3]。

各种形式的硒在肝脏生成硒化物后,通过硒磷酸合成酶-2(selenophosphate synthetase-2, SPS2)生成单硒磷酸盐,为硒蛋白合成提供硒源。硒在肝脏掺入硒蛋白后,主要以硒蛋白P(selenoprotein P, SepP)的形式分泌至全身各处,参与局部组织硒循环^[5]。当硒蛋白合成达到饱和,硒化物则转化为分泌代谢物,排出体外(图1)。当硒摄入量超过机体生理需求时,过量的硒主要通过尿液排出体外以维持机体硒稳态。当尿液排泄受阻或人体硒过载,超过肾脏排泄能力时,粪便、汗液等也可作为硒的排泄途径^[6]。

1.2 新型硒干预策略研究进展

伴随着硒相关研究水平的深入,学者发现传统膳食硒的应用安全范围较窄,于是开发兼具高生物利用度和低毒性的新型硒干预策略已成为当前的研究热点之一^[7]。其中,硒纳米颗粒(selenium nanoparticles, SeNPs)作为一种新型的零价硒(Se^0),因其独特的纳米特性和生物惰性,表现出比传统硒形态更低的毒性和更高的生物利用度^[8]。另外,为进一步提升SeNPs的安全性和效用性,靶向递送系统应运而生。通过在SeNPs载体表面修饰靶向特定细胞表面受体的配体,可实现“分子导航”,促使其更加精准地富集于目标部位。有研究将肝癌细胞表面高表达的CD44受体的天然配体透明质酸(hyaluronic acid, HA)修饰于SeNPs表面,并装载HES5-siRNA,构建多功能纳米体系,最终可实现对肿瘤的高效靶向抑制^[9]。此外,将硒与其他生物活性物质整合以发挥协同作用也成为重点研究方向之一。例如,利用乳酸杆菌和亚硒酸钠合成的富硒益生菌处理高脂高果糖诱导的代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic associated-dysfunction steatotic liverdisease, MASLD)大鼠可通过激活AMPK/SIRT-1途径促进自噬,加速肝细胞内脂滴清除,改善大鼠代谢指标及肝脏损伤^[10]。还有研究利用棒状乳杆菌合成新型SeNPs,发现其不仅可以通过PPAR α 调节饮食诱导的MASLD小鼠肝脏的脂肪酸和甘油三酯代谢,减轻肝脏脂肪变性,还可以抑制血红素氧合酶1(heme oxygenase 1, HMOX1)和转铁蛋白受体(transferrin receptor, TFRC)表达,减少胞内铁蓄积,抑制铁死亡,最终缓解肝脏损伤^[11]。

2 硒蛋白的合成与生理功能

2.1 硒蛋白的合成机制

硒蛋白是硒在机体发挥各种重要生物功能的载体,人类共有25种硒蛋白,其翻译合成具有一个共同特点:任何硒蛋白都至少插入一个硒代半胱氨酸(Sec)。Sec被称为“第21种氨基酸”,其独特之处在于不与其他任何一种氨基酸共享密码子,而是通过将“UGA”重新解码为Sec,插入正在合成的肽链。在标准的遗传密码表中,“UGA”通常作为终止密码子,指示肽链合成终止。然而,在硒蛋白的mRNA翻译过程中,特定“UGA”密码子被重编码为Sec,实现这一重编码过程需要一些特殊翻译元件的参与^[12]。

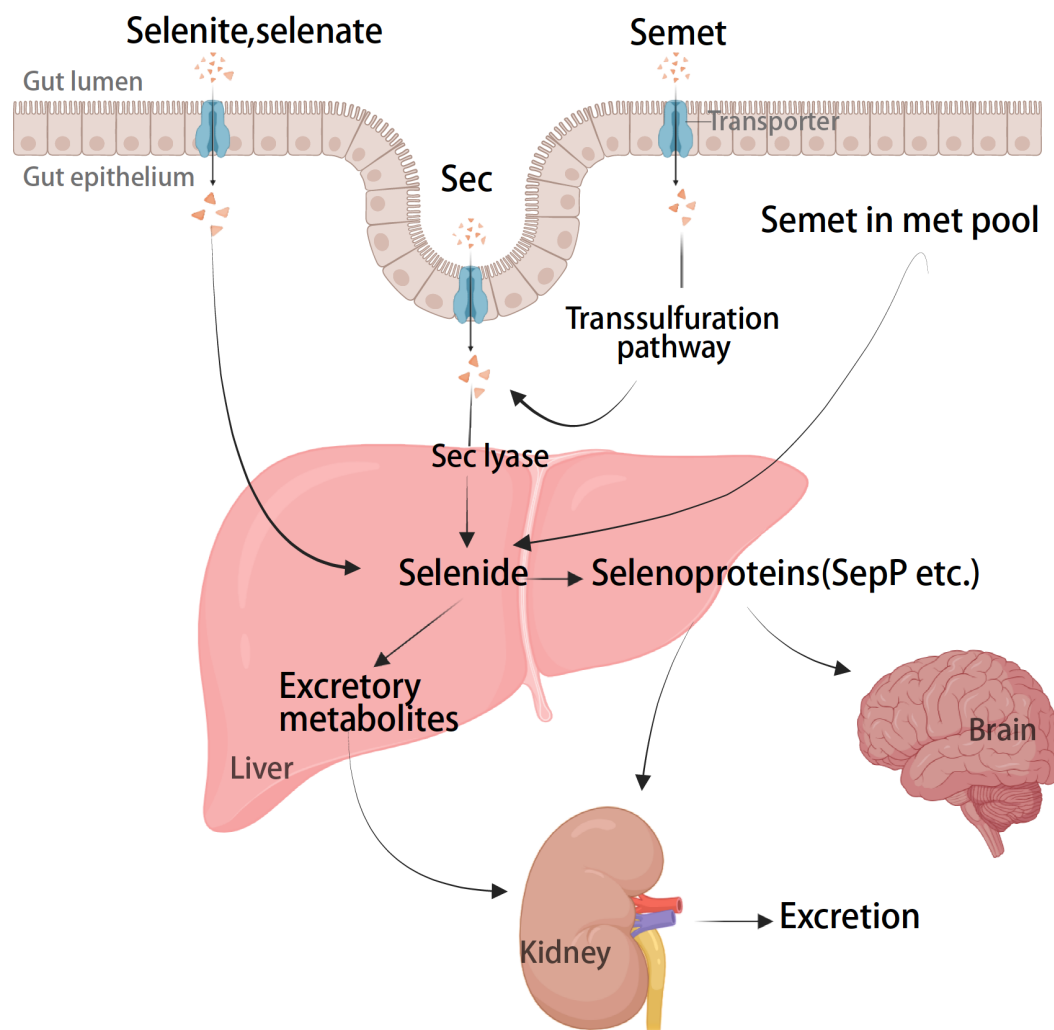


图1 硒在体内的代谢概况

亚硒酸盐、硒酸盐、硒代蛋氨酸和硒代半胱氨酸在小肠中被吸收入体内后,在肝脏中通过各种途径生成硒化物,最终参与合成硒蛋白并分布至全身各组织,或生成分泌代谢物通过尿液排泄。Selenite,亚硒酸盐;Selenate,硒酸盐;Sec,硒代半胱氨酸;Semet,硒代蛋氨酸;Transsulfuration pathway,转硫途径;Sec lyase,硒代半胱氨酸裂解酶;Selenide,硒化物;Semet in met pool,蛋氨酸池中的硒代蛋氨酸;Selenoproteins,硒蛋白;SepP,硒蛋白P。

Figure 1 Overview of selenium metabolism *in vivo*

Selenite, selenate, selenomethionine (Semet), and selenocysteine (Sec) are absorbed in the small intestine and subsequently converted to selenide in the liver through various pathways. Selenide is then utilized for the synthesis of selenoproteins which are distributed to tissues throughout the body, or converted into excretory metabolites for urinary excretion.

在一般翻译过程中,tRNA直接装载目的氨基酸并识别密码子,将其掺入肽链。而硒代半胱氨酸装载的tRNA($tRNA^{[Ser]Sec}$)是一种非常特殊的tRNA,它首先识别丝氨酸(Ser),在丝氨酰-tRNA合成酶(seryl-tRNA synthetase)的作用下,丝氨酸被连接到 $tRNA^{[Ser]Sec}$ 上,形成Ser-tRNA $^{[Ser]Sec}$ 。随后,在磷酸丝氨酰-tRNA激酶(phosphoseryl-tRNA kinase, PSTK)的作用下,Ser残基被磷酸化,形成P-Ser-tRNA $^{[Ser]Sec}$ 。接着在硒代半胱氨酸合成酶(selenocysteine synthase, SecS)的催化下,P-Ser-tRNA $^{[Ser]Sec}$ 上的磷酸丝氨酸

被单硒磷酸盐提供的硒替换为硒代半胱氨酸,最终形成 $tRNA^{[Ser]Sec}$ ^[12]。这种先装载氨基酸再进行修饰的机制在蛋白质合成中实属罕见。

为了区分硒蛋白mRNA上的UGA是终止信号还是Sec信号,硒代半胱氨酸插入序列(selenocysteine insertion sequence, SECIS)作为指示器发挥作用,指导 $tRNA^{[Ser]Sec}$ 识别特定的UGA密码子并将其装载的Sec插入正在合成的肽链中。在真核生物中,SECIS元件位于编码区下游的3'非翻译区(3' untranslated region, 3' UTR),该序列在此形成独特

的茎环二级结构,对于招募 $\text{tRNA}^{[\text{Ser}]\text{Sec}}$ 及必需的反式作用因子至关重要。SECIS元件二级结构主要由内环、顶环、GA四联体隔开的两个螺旋构成^[13]。GA四联体是SECIS元件的核心结构,位于第二螺旋的基部,由G·A/A·G两个串联的、非Watson-Crick互作的碱基对构成,是SECIS元件招募硒蛋白翻译相关反式作用因子的必需结构^[14]。

SECIS结合蛋白2(SECIS-binding protein 2, SBP2)是硒蛋白合成的限制因素,敲低SBP2可降低硒蛋白表达水平^[15]。SBP2包括三个结构域,中间的Sec插入结构域和C端的RNA结合结构域介导了它与SECIS及其他翻译因子的互作。硒代半胱氨酸特异延长因子(Sec-specific eukaryotic elongation factor, eEFSec)是硒蛋白合成特异延长因子,虽然和经典延长因子一样具有GTP酶活性,但特殊的是它只招募 $\text{tRNA}^{[\text{Ser}]\text{Sec}}$ 。eEFSec由多个结构域构成,C端特殊的结构域IV主导其与SECIS顶端AAR基序的相互作用,而包括结构域IV在内的多个结构域均参与招募并结合 $\text{tRNA}^{[\text{Ser}]\text{Sec}}$ 。当核糖体沿硒蛋白mRNA移动翻译至“UGA”密码子,SBP2以高亲和力、高特异性结合至SECIS元件,稳定mRNA构象及其与核糖体的相互作用,预先形成编码平台,eEFSec

多结构域协同招募 $\text{tRNA}^{[\text{Ser}]\text{Sec}}$ 进入核糖体A位点,从而将其携带的硒代半胱氨酸插入正在合成的肽链^[16](图2)。

2.2 硒蛋白层级调控

适量的硒摄入对维持机体正常生理功能至关重要。为更好地支持机体稳态,硒蛋白的合成具有层级调控的特点,其具体含义是指在缺硒条件下,硒源会被优先供应于合成某些组织中的特定硒蛋白^[17]。在组织层面,非缺硒条件下,硒蛋白在肝脏、肾脏、脑、脾等组织中丰度均较高。但在缺硒条件下,硒蛋白合成不足,各组织分布丰度呈现不均下降,其中肝脏中的硒蛋白丰度下降最显著,而脑组织受影响最小^[18]。在硒蛋白合成层面,人体内共有25种硒蛋白,根据其合成特点可被分为管家硒蛋白(housekeeping selenoproteins)和应激相关硒蛋白(stress-related selenoproteins)。管家硒蛋白合成水平相对稳定,而应激相关硒蛋白受微环境影响较大。在缺硒条件下,硒蛋白合成原料供应不足,有限的硒会被优先供应于合成管家硒蛋白,如谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPx4)、硒蛋白O(selenoprotein O, SelO)等。而应激相关硒蛋白,如GPx1、GPx3、硒蛋白H(selenoprotein H,

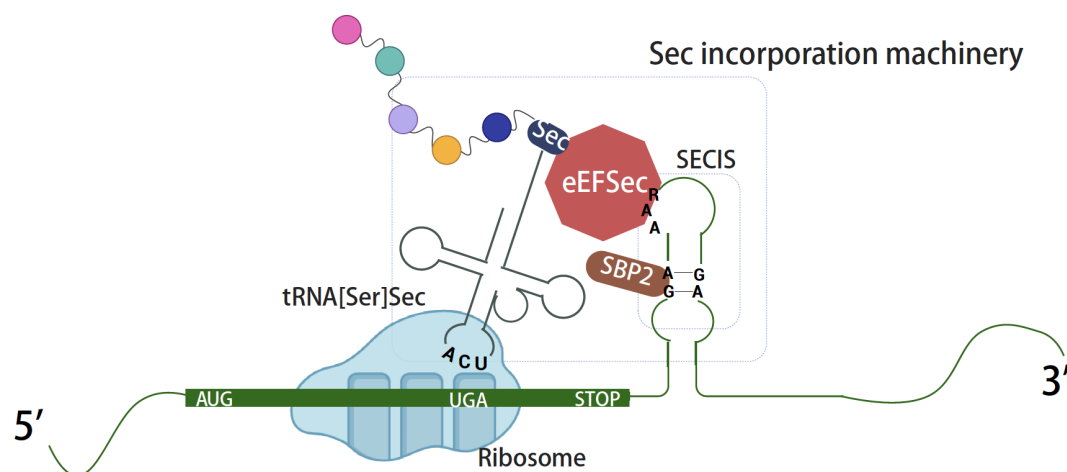


图2 硒代半胱氨酸插入合成肽链

在硒蛋白翻译过程中,SECIS元件作为桥梁,通过G·A四联体与SBP2结合,并通过顶端AAR基序招募eEFSec,从而使eEFSec招募的 $\text{tRNA}^{[\text{Ser}]\text{Sec}}$ 识别“UGA”位点,并将携带的Sec插入正在合成的肽链中。Ribosome,核糖体;Sec,硒代半胱氨酸; $\text{tRNA}^{[\text{Ser}]\text{Sec}}$,携带硒代半胱氨酸的tRNA;SECIS,硒代半胱氨酸插入序列;SBP2,SECIS结合蛋白2;eEFSec,硒代半胱氨酸特异延长因子;Sec incorporation machinery,硒代半胱氨酸插入机器。

Figure 2 Incorporation of selenocysteine into the nascent peptide chain

During selenoprotein translation, the selenocysteine insertion sequence (SECIS) element acts as a scaffold to bind SECIS-binding protein 2 (SBP2) via the G·A quartet and recruits the Sec-specific eukaryotic elongation factor (eEFSec) through its apical AAR motif. This complex enables the eEFSec-recruited $\text{tRNA}^{[\text{Ser}]\text{Sec}}$ to recognize the UGA codon and insert its selenocysteine (Sec) cargo into the nascent peptide chain.

SelH)等,对硒供应不足更敏感,在硒缺乏条件下,转录下降更显著^[17]。

硒蛋白层级调控网络受多个环节影响。作为硒磷酸合成关键酶的SPS2本身即是硒蛋白,其表达受硒水平严格调控,在缺硒时迅速降解,减少硒供应,从而从源头抑制非必需硒蛋白的合成,构成调控的第一道关卡^[19]。在此基础上,硒蛋白层级表达的核心机制在于mRNA翻译水平的激烈竞争。在翻译过程中,硒蛋白mRNA的每个“UGA”密码子都是一个决策点,面临着三种命运:1)在SECIS顺式作用元件、SBP2和eEFSec等反式因子构成的翻译复合体辅助下,成功插入Sec,继续翻译;2)被翻译终止因子识别,导致翻译提前终止;3)因翻译过早提前终止而触发无义介导的mRNA降解(nonsense-mediated decay, NMD)。这一竞争的结果直接导致了硒蛋白表达的层级分化:拥有高亲和力的SECIS元件和优化序列背景的硒蛋白mRNA,其Sec插入效率更高, mRNA更稳定,蛋白表达水平和优先级也越高^[20]。

另外,独立于外源硒浓度,氧化应激同样参与硒蛋白的层级表达。利用H₂O₂等诱导HEK293细胞发生氧化应激,发现高硒条件下,所有硒蛋白的表达均呈现基础性上调,但GPx1、GPx4、SelK等硒蛋白表达显著上升,而SelM和SepP对氧化应激不敏感,表达水平无显著变化,证明硒蛋白在应激中同样存在层级调控^[21]。另外,2022年的一项研究通过敲除巨噬细胞的硒蛋白W(selenoprotein W, SelW),发现巨噬细胞基础活性氧(reactive oxygen species, ROS)上升,细胞GPx1、GPx4等抗氧化硒蛋白出现补偿性响应,表达水平显著上调^[22]。两项研究均证实氧化应激可以通过促进细胞SBP2、eEFSec等翻译因子表达及核转位,实现不依赖硒浓度调控硒蛋白的表达。但关于氧化应激条件下,何种ROS传感器介导硒蛋白的表达调控及细胞识别并显著上调主要的氧化应激调节硒蛋白表达的具体机制仍未明晰。

2.3 硒蛋白的生理功能

自20世纪50年代起,硒的营养学和生物学功能开始受到关注,到20世纪90年代,硒相关研究进入分子水平,硒蛋白作为硒生理功能的载体,每种硒蛋白的具体功能的差异和联系逐渐成为该领域的研究热点(图3)。

2.3.1 氧化应激调节

在正常代谢过程中,细胞会不可避免地产生

ROS,例如线粒体电子传递链泄漏产生超氧阴离子(O₂⁻)和过氧化氢(H₂O₂)等。正常情况下,细胞处于氧化还原稳态,适度的ROS可作为信号分子发挥作用。然而,当促氧化系统活性显著强于抗氧化系统时,氧化还原稳态被打破,细胞发生氧化应激。过量的ROS会导致细胞大分子(如DNA、蛋白质和脂质)发生氧化损伤,进而引发炎症、衰老、癌症等一系列病理过程^[23]。

谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)家族是最早被发现的高效抗氧化硒蛋白,其通过催化谷胱甘肽(glutathione, GSH)生成氧化型谷胱甘肽(glutathione disulfide, GSSG),将H₂O₂等过氧化物还原为水或醇,从而减少活性氧和活性氮^[24]。已知人类有8种GPx,其中GPx1、GPx2、GPx3、GPx4和GPx6是硒蛋白,活性中心包含Sec。GPx1是最常见的GPx,广泛存在于细胞质中,主要负责清除细胞质内的H₂O₂。研究表明,H₂O₂处理后,细胞内GPx1棕榈酰化水平显著升高,而GPx1棕榈酰化修饰可通过抑制缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,抑制血管生成^[25]。研究还报道,硒缺乏会通过下调GPx1活性,导致H₂O₂积累,激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)通路,最终上调肾脏血管紧张素II 1型(angiotensin II type 1, AT1)受体,增强尿钠重吸收,最终导致硒缺乏大鼠出现持续性高血压^[26]。

GPx4是GPx家族中另一个承担重要生理功能的硒蛋白,被认为是预防细胞铁死亡(ferroptosis)的核心酶。铁死亡是一种铁依赖性的程序性细胞死亡,其核心生化特征是胞内多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)活化并与膜磷脂整合,进一步氧化生成脂质氢过氧化物,同时细胞内活性铁(主要是亚铁离子)与其发生芬顿反应启动/放大自由基链式反应,最终触发细胞死亡^[27]。该过程的上游受到酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)的精密调控。ACSL4作为铁死亡的关键启动因子,负责将胞内花生四烯酸、肾上腺酸等PUFAs活化,并经由LPCAT3等酶酯化,与细胞膜磷脂分子整合,形成极易被氧化的PUFA磷脂(PL-PUFA)^[28]。随后15-脂氧合酶(15-lipoxygenase,

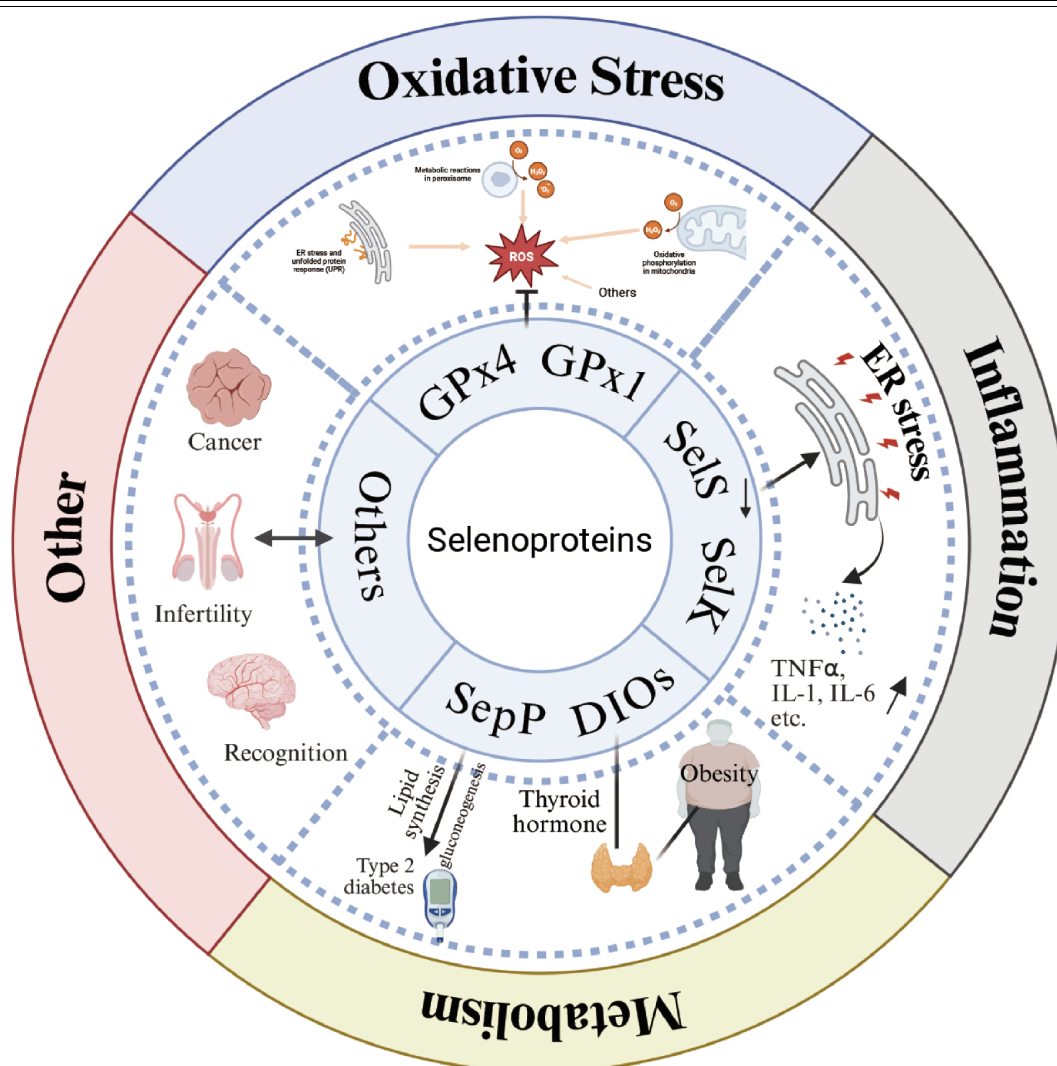


图3 硒蛋白的生理功能

各种硒蛋白在氧化应激、免疫炎症、代谢调节及其他生理病理过程中发挥重要的生理功能。GPx4/1,谷胱甘肽过氧化物酶4/1; SelS,硒蛋白S; SelK,硒蛋白K; SepP,硒蛋白P; DIOs,碘甲状腺原氨酸脱碘酶家族; Oxidative stress,氧化应激; Inflammation,炎症; Metabolism,代谢。

Figure 3 Physiological functions of selenoproteins

Various selenoproteins play crucial physiological roles in processes such as oxidative stress, immune-inflammation, metabolic regulation, and other physiological and pathological pathways.

15-LO)与支架蛋白PEBP1形成功能性复合体,该复合体能够特异性识别并氧化细胞膜上的PUFA-PLs,生成脂质氢过氧化物,从而启动并放大大致死性的自由基链式反应^[29]。GPx4作为高效抗氧化剂,能够拮抗15-LO-FEBP1复合物的氧化作用,利用谷胱甘肽将生成的脂质氢过氧化物还原为无毒性的脂质醇。因此,当细胞内存在充足的PUFA-PLs底物时,一旦GPx4的还原能力受损或弱于15-LO-FEBP1的氧化能力,细胞内脂质氢过氧化物失控性累积,最终破坏细胞膜完整性,触发铁死亡^[27]。GPx4与铁死亡相关的研究近年来已成为肿瘤领域

最受关注的焦点之一。在处于上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)状态的癌细胞中,间质转化关键转录因子ZEB1会上调多不饱和脂肪酸合成酶表达,促进细胞内脂质与脂质氢过氧化物积累,从而增强癌细胞对GPx4的依赖性;抑制GPx4可诱发铁死亡,选择性地杀死间质状态的癌细胞^[30]。因此,靶向GPx4或其上游途径,可能将成为肿瘤治疗的高效靶点之一。近期崔隽及其团队发现,通过抑制GPx4棕榈酰化修饰酶ZDHHC8可以增加铁死亡诱导剂的疗效,显著降低肿瘤细胞的活力^[31]。

2.3.2 免疫与炎症调节

机体免疫系统的功能受到多种因素调控,包括营养状态。硒在调节免疫细胞及免疫系统生理功能中发挥至关重要的作用。硒缺乏可导致部分硒蛋白表达下降,打破机体氧化还原稳态,引起活性氧与活性氮累积,进而造成某些炎症及免疫相关信号过度激活^[32]。硒缺乏还可能直接损伤免疫系统功能,如T细胞增殖受限、细胞因子产生异常以及对病毒和细菌感染的抵抗力下降。一项英国的临床补硒研究显示,试验者每天补充50 μg 、100 μg 的硒或安慰剂,15周后,补硒组T细胞增殖显著增强。尽管50 μg 和100 μg 两组试验者细胞毒性T细胞数量相似,但辅助性T细胞和总T细胞数量与补硒浓度呈正相关^[33]。补硒还可通过重塑巨噬细胞代谢网络,抑制糖酵解酶表达,促进巨噬细胞M2型(抗炎表型)极化,从而驱动炎症消退^[34]。在横向主动脉缩窄术诱导压力超负荷小鼠模型中,高硒饮食可以显著缓解心肌肥大与纤维化,同时减少肺泡巨噬细胞、树突细胞和T细胞的过度激活,减轻肺部炎症^[35]。

硒蛋白S(selenoprotein S, SelS)和硒蛋白K(selenoprotein K, SelK)都是主要定位于内质网膜的跨膜硒蛋白。研究表明SelS-SelK-p97(VCP)复合物的形成对内质网相关降解(ER-associated protein degradation, ERAD)途径至关重要。SelS驱动p97(VCP)向内质网转位并与SelK结合,最终促进泛素化底物提取与降解,维持内质网稳态。敲低SelS或SelK均显著抑制ERAD底物降解和降低细胞活力^[36]。同时, SelS负责将错误折叠的蛋白质从内质网转运到细胞质进行降解,并参与钙离子平衡的调节。有研究通过遗传变异检测与分析,发现SelS变异与炎症标志物相关联,推断SelS可以通过调控促炎细胞因子表达影响炎症反应^[37]。SelK同样参与调控细胞钙离子平衡,并调节免疫细胞吞噬能力。敲除未成熟树突状细胞(imature dendritic cells, imDCs)中的SelK,可导致imDCs胞内钙离子水平升高, RhoA信号通路激活,细胞迁移能力增强但吞噬功能减弱^[38]。另外, SelK可以通过调控其他蛋白的棕榈酰化修饰来调节细胞代谢与免疫功能。SelK通过其SH3结合域与棕榈酰转移酶DHHC6形成复合物,促进CD36的棕榈酰化修饰及其在COPII囊泡的装载与转运,最终使CD36在细胞膜的定位增加^[39,40]。在小胶质细胞中过表达SelK或外源补

充硒可通过棕榈酰化修饰促进CD36膜定位,从而增强小胶质细胞对淀粉样蛋白 β 的吞噬作用,改善阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)小鼠的认知障碍^[41]。还有研究截断SelK结合域,破坏其与DHHC6互作,发现MyD88棕榈酰化显著减少,其下游NF- κ B/p38 MAPK通路被抑制,高脂饮食诱导的MASLD小鼠肝脏炎症被明显改善^[42]。

2.3.3 代谢调节

代谢稳态是机体维持正常生命活动的核心基础,一旦失衡,将显著提高人体肥胖、糖尿病、代谢功能障碍相关脂肪性肝病和动脉粥样硬化等多种慢性疾病的发生概率。机体硒水平与多种慢性代谢疾病密切相关。

甲状腺激素通过与甲状腺素核受体结合,对全身能量代谢、脂质合成与分解产生深刻影响^[43]。碘甲状腺原氨酸脱碘酶(iodothyronine deiodinases, DIOs)家族,包括DIO1、DIO2和DIO3,是参与调节甲状腺激素代谢的关键硒蛋白成员。DIOs通过将无活性的前体甲状腺素(T4)转化为有活性的三碘甲状腺原氨酸(T3)(DIO1、DIO2)或者将T4转化为反式T3,彻底失活甲状腺素(DIO3),调节局部组织的活性甲状腺素浓度^[44]。DIO1主要在肝脏和肾脏中表达,通过影响肝脏的甲状腺激素活性,调节肝脏的脂质代谢,包括胆固醇和甘油三酯的合成与清除^[45]。DIO2主要在棕色脂肪组织和骨骼肌中表达,参与能量消耗和产热调节。敲除DIO2,小鼠出现产热障碍、脑功能受损及短暂的生长迟缓^[6]。

SepP作为硒蛋白家族中的明星成员之一,其硒携带和转运功能引人注目。SepP结构独特,与一般硒蛋白仅携带单个Sec不同,其不仅在N端功能域携带一个Sec, C端功能域更是高度富集9个Sec。这种多Sec结构使SepP能够在肝脏合成后,作为主要的硒载体蛋白,将硒高效分配至全身各组织器官,从而维持局部硒稳态^[46]。研究证实在运动诱导的成年海马体神经生成中, SepP及其低密度脂蛋白受体相关蛋白-8(low-density lipoprotein receptor-related protein 8, LRP8)是必需的^[47]。除了经典的硒转运功能外, SepP还被证实是调控机体代谢平衡的关键肝脏分泌因子。在MASLD患者和动物模型中,肝脏和血浆SepP水平均显著升高,并且SepP可能通过调控脂蛋白代谢进而影响机体血脂水平^[48]。同时, SepP还是关联肝脏与高发综合性代谢疾病、胰岛素

抵抗的重要肝因子之一。在小鼠中过表达SepP会导致其血糖升高和胰岛素敏感性下降,而敲低SepP则可以显著改善小鼠由饮食诱导的胰岛素抵抗并抑制小鼠脂肪细胞肥大^[49]。相关分子机制研究表明,SepP通过多重途径损害胰岛素信号通路。一方面,SepP可以直接抑制胰岛素受体(insulin receptor, IR)及其下游激酶AKT的磷酸化,从而阻碍细胞对葡萄糖的摄取及糖原合成,同时上调Pck1和G6pc等糖异生关键酶的表达。另一方面,SepP通过识别并结合肝素受体LRP1上调PP2C活性,进而使AMPK去磷酸化失活。失活的AMPK不仅抑制GLUT4对葡萄糖的摄取,还会通过降低ACC2的磷酸化水平,解除其对脂肪酸合成的抑制,最终导致细胞内二酰甘油和神经酰胺等有毒脂质中间体的累积,进一步加剧SepP对IR/AKT信号通路的抑制效应^[50,51]。

2.3.4 其他

其他硒蛋白成员同样参与了重要的生理过程调节和病理过程发展,例如硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductases, TrxR)家族。TrxR家族是硫氧还蛋白系统(thioredoxin system)的关键硒蛋白酶,Sec位于TrxR的C末端活性位点。TrxR催化NADPH依赖性还原硫氧还蛋白(Trx),使其从氧化态(Trx-S₂)还原为活性还原态(Trx-(SH)₂)。还原态的Trx进而作为底物,通过还原二硫键参与多种细胞过程,包括DNA合成、细胞增殖和抗氧化防御^[52]。TrxR1是肿瘤细胞生长和存活的重要酶,其活性在许多癌症中上调,为肿瘤细胞提供赖以生存的脱氧核糖核苷酸^[53],暗示靶向TrxR1的抑制剂可能会成为潜在的抗癌药物。TrxR2在线粒体中通过还原Trx2保护线粒体免受氧化损伤,对于线粒体功能和细胞存活至关重要。TrxR2缺陷会导致线粒体氧化应激增强,影响细胞能量代谢,进而导致细胞凋亡^[54]。

硒蛋白H(selenoprotein H, SelH)特异定位于细胞核,是一种氧化还原感应的高迁移率族DNA结合蛋白,它通过AT-hook基序与DNA相互作用,在氧化应激下可以上调谷氨酰半胱氨酸合成酶(γ -glutamylcysteine synthetase, γ -GCS)和谷胱甘肽-S-转氨酶(glutathione S-transferase, GST)mRNA水平,以促进细胞抗氧化功能^[55]。大量研究暗示其可能与神经退行性疾病的恶化、癌症的发展相关^[56,57]。

甲硫氨酸亚砷还原酶1(methionine sulfoxide reductase B1, MSRB1)是动物中唯一一种属于硒蛋

白的甲硫氨酸亚砷还原酶家族成员,它对亚砷形式蛋氨酸的还原效率远远高于其他含有半胱氨酸的同源酶^[58]。MSRB1在肝、肾、脑中高度表达,其表达缺陷与多种器官损伤密切相关。有研究证明,MSRB1表达缺陷小鼠对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤更敏感^[59]。

3 硒与肝脏疾病的联系

肝脏在全身硒代谢中处于核心位置,调控硒在各个组织的合成及分布,同时肝脏对硒状态的响应最为敏感,其自身正常生理功能的维持与硒息息相关。一项涵盖12 975名个体的公共数据分析表明,慢性肝病患者(肝炎、肝硬化、肝癌)的硒水平显著低于健康对照组^[60],暗示多种肝脏疾病的进展与硒水平可能存在强相关性。

3.1 代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)

MASLD已成为全球性的慢性肝病。最近的统计数据显示,MASLD全球流行率已高达38%,其中代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)流行率约5.27%^[61,62]。另外据分析,至2040年,全球可能将有超过一半人口罹患MASLD^[63]。MASLD的特点是肝脏脂肪变性伴随系统性代谢异常,包括超重或肥胖、身体质量指数(body mass index, BMI) ≥ 23 kg/m²、2型糖尿病,以及 ≥ 2 项代谢综合征如高血压、高甘油三酯等^[64]。随着病程发展,患者肝脏可能从单纯性脂肪肝逐渐发展为MASH,并可能进一步恶化为肝硬化和肝癌。目前FDA正式批准的专门用于治疗MASLD/MASH伴有纤维化的药物只有2024年3月通过的Resmetirom。Resmetirom作为一种甲状腺激素受体 β (thyroid hormone receptor beta, THR β)选择性激动剂,可以促进肝脏活性T3合成和脂肪酸氧化,从而抑制肝脏脂肪变性^[65]。除了Resmetirom,目前还有一些其他的热门靶点应用于缓解MASH。基于过往机制研究,一项研究比较了THR β 激动剂、成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)类似物、胰高血糖素样肽1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1Ras)、GLP-1多聚激动剂和泛过氧化物酶增殖体激活受体(panperoxisome proliferator-activated receptor, Pan-PPAR)激动剂这5种靶点治疗MASLD的疗效,结果发现GLP-1多聚激动剂缓解肝脏脂肪变性最有效,

FGF21类似物改善肝脏硬度的疗效最显著,THR β 激动剂综合代谢改善作用突出^[66]。除了靶点药物直接干预,营养学在MASLD干预治疗中的重要性也逐渐突出。硒作为最重要的必需微量元素之一,其在MASLD的干预中同样发挥着重要作用。

肝脏脂质堆积是MASLD的核心特征,也是病程发展的第一步。肝脏内脂肪合成活动增强、线粒体氧化受阻或者外周脂肪脂解增强都会使输送至肝脏的游离脂肪酸增多,导致肝脏脂质堆积,进一步诱发炎症或其他病理变化^[67]。一项应用meta分析整合公共数据的研究显示,硒补充可以显著降低极低密度脂蛋白胆固醇(very-low-density lipoprotein cholesterol, VLDL)水平,总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)虽然总体无显著差异,但在亚组分析中,硒剂量低于200 $\mu\text{g}/\text{d}$ 或干预时间长于24周时,TC显著降低而LDL-C在 ≤ 8 周的短期干预内显著降低,证明硒干预对人体脂质代谢存在一定的影响^[68]。由于硒蛋白是硒功能的主要承担者,一些研究聚焦于具体的硒蛋白,探索了其对机体脂质代谢的影响。前文提及的铁死亡近几年已被确定为MASLD肝损伤的核心机制,MASLD患者肝脏中依赖活性铁产生的ROS会氧化累积的脂质特别是多不饱和脂肪酸,导致脂质过氧化物大量产生,破坏肝细胞膜的完整性,最终造成肝细胞死亡^[69]。GPx4作为氧化应激调节作用最突出的硒蛋白之一,可以通过直接还原脂质过氧化物,抑制铁死亡,最终实现对MASLD患者肝脏细胞的保护^[70]。特异性地敲除肝脏硒蛋白I(selenoprotein I, SelI)可使实验小鼠肝脏磷脂代谢重构,磷脂酰胆碱增加而磷脂酰乙醇胺减少,同时脂解相关基因表达上调^[71]。最新的研究发现,饮食补硒可以通过SelH介导的PPAR α -FAO轴,促进肝脏脂肪酸氧化,从而减缓饮食诱导的MASLD/MASH小鼠肝脏脂质累积^[72]。虽然硒状态与MASLD发展的关系仍存在一定争论,但现在已有一部分研究利用硒联合其他物质成功干预MASLD。与普通猕猴桃相比,富硒猕猴桃可以显著降低高脂饮食小鼠血清TC、LDL-C水平,下调SREBP-1c、FAS等脂肪合成相关基因,上调PPAR α 促进脂肪酸氧化,减轻肝脏脂肪变性^[73]。低剂量硒和镁(Se 0.05 mg/kg·bw+Mg 5.83 mg/kg·bw)联用同样可以通过调节胆固醇代谢和抑制脂肪酸合成改善高脂

饮食大鼠的动脉粥样硬化指数,保护肝功能^[74]。

除了直接调控脂质代谢,硒还可以通过调节机体胰岛素抵抗影响MASLD发展。用含有5个梯度浓度硒(0.01、0.04、0.07、0.10、0.13 mg/kg)的饲料饲养小鼠持续4个月,发现当饲料硒浓度 ≤ 0.10 mg/kg时,小鼠表现出渐进性糖耐量受损和胰岛素抵抗,证明一定浓度的硒摄入对维持机体正常生理代谢至关重要^[75]。值得注意的是,硒与胰岛素抵抗的关系并非简单的线性相关,而是呈现更为复杂的“U”型量效曲线,具体将在“挑战与展望”部分讨论。最后,硒还能够通过多种途径抑制炎症通路激活,减轻炎症反应。利用合成的无定形硒纳米点干预高脂饮食诱导的MASLD大鼠模型,发现大鼠肝脏JNK/p38通路被显著抑制,IL-1 β 、IL-6等炎症因子水平显著下降^[76]。

综上所述,硒与MASLD发展的关键病理过程、脂肪变性、炎症维持等均密切相关(图4)。

3.2 酒精性肝病

世界卫生组织报道显示,每年高于40%的肝脏疾病与酗酒相关,乙醇不仅直接抑制肝脏的GSH合成,还会在肝脏代谢过程中耗尽细胞内的GSH,产生大量ROS和有毒代谢产物乙醛,导致严重的氧化应激和线粒体功能障碍,进一步产生炎症、细胞坏死等病理反应^[77]。临床研究显示酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)患者血清硒显著低于健康对照组,GPx活性降低而氧化损伤标志物丙二醛(malondialdehyde, MDA)和蛋白质羰基(protein carbonyl, PC)显著升高,暗示ALD病程可能与硒相关^[78]。硒作为重要的氧化还原调节器,能够通过激活抗氧化通路抑制酒精诱导的肝脏氧化应激损伤。利用富硒螺旋藻处理乙醇诱导损伤的肝细胞,发现与普通螺旋藻相比,富硒螺旋藻处理抑制凋亡标志物Caspase3,同时上调细胞存活通路p70s6k,细胞存活率显著提升;动物实验进一步证明富硒螺旋藻可以明显改善ALD小鼠的肝脏脂肪变性、炎症浸润及细胞坏死^[79]。利用从富硒花生中提取的蛋白处理酒精诱导损伤的肝原代细胞和小鼠,也可以观察到细胞活力回升,小鼠肝脏损伤和脂质堆积情况显著改善,暗示富硒膳食可以作为ALD干预策略^[80]。此外,联合使用硒和益生菌能够通过激活抗氧化通路、上调乙醇代谢关键肝酶活性、调节菌群平衡和抑制促炎菌水平等多途径显著改善酒精

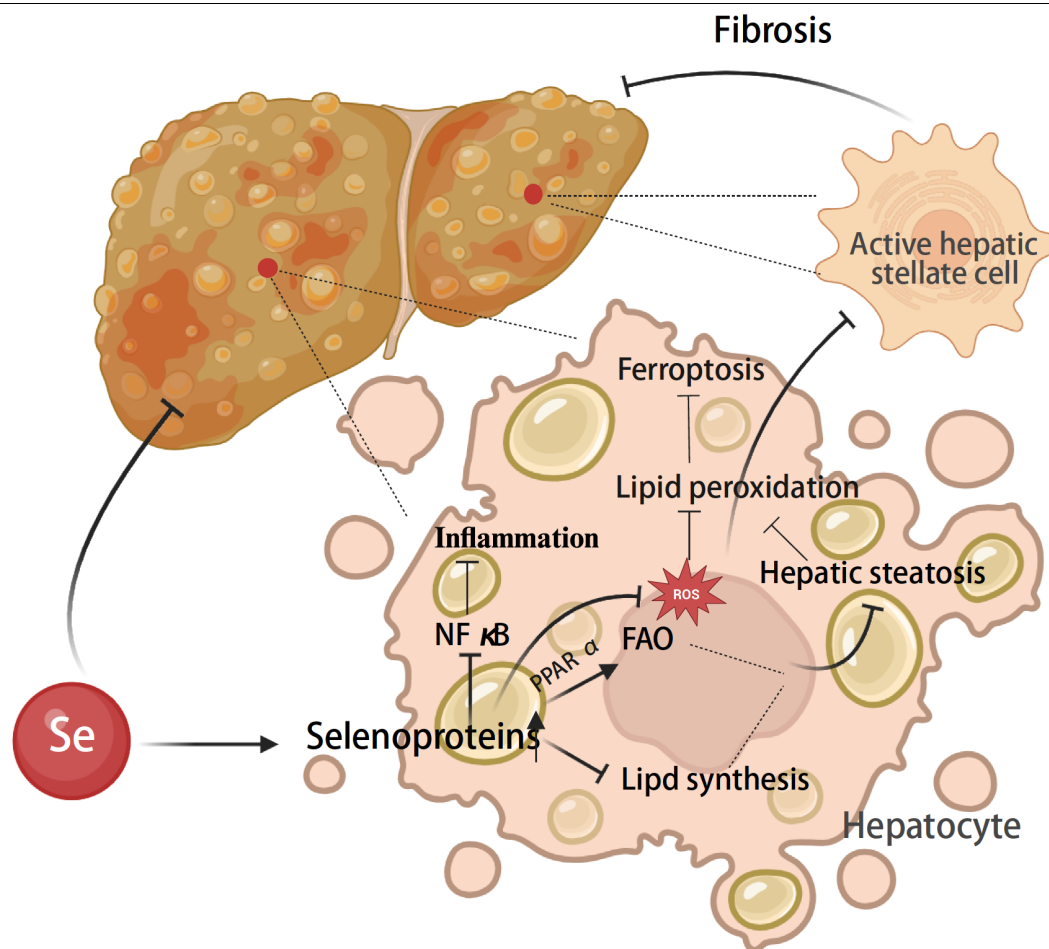


图4 补硒延缓MASLD进展的潜在机制

硒在肝脏中合成硒蛋白后,可以通过调节肝脏脂肪酸氧化、脂质合成等脂质代谢过程抑制MASLD肝脏脂肪变性,通过消除脂质过氧化物抑制细胞铁死亡,通过抑制炎症减轻肝细胞损伤,最后还可以通过抑制肝星状细胞激活减轻肝纤维化,从而实现延缓MASLD进展。Hepatocytes,肝细胞;Selenoproteins,硒蛋白;FAO,fatty acid oxidation,脂肪酸氧化;Lipid synthesis,脂质合成;Hepatic steatosis,肝脏脂肪变性;Lipid peroxidation,脂质过氧化;Ferroptosis,铁死亡;Inflammation,炎症;Active hepatic stellate cell,活化的肝星状细胞;Fibrosis,纤维化;NFκB,Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells,核因子κB。

Figure 4 Potential mechanisms by which selenium supplementation ameliorates the progression of MASLD

After being incorporated into selenoproteins in the liver, selenium can ameliorate the progression of MASLD through several mechanisms. It suppresses hepatic steatosis by regulating lipid metabolism (e.g., fatty acid oxidation and lipid synthesis), inhibits ferroptosis by eliminating lipid peroxides, alleviates hepatocyte injury by suppressing inflammation, and mitigates liver fibrosis by inhibiting the activation of hepatic stellate cells.

性肝病^[79,81]。

3.3 病毒性肝炎

乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)在部分地区广泛流行,是慢性肝损伤和肝癌的主要病因之一。病毒在肝脏内的持续复制以及机体为清除病毒而产生的长期免疫应答,均会导致患者肝脏长期处于低炎症反应和慢性损伤修复状态,最终诱发肝硬化甚至肝癌^[82]。前文已经提及硒和多种硒蛋白与免疫细胞及免疫系统的功能水平息息相关。

一项长达8年的针对HBV高流行率人群的随访研究证明,与无补硒处理组相比,补硒组人群肝癌发病率降低35.1%^[83]。另一项研究对接种HBV疫苗的糖尿病患者进行补硒处理,发现与对照组相比,补硒组的HBV疫苗保护效果提升25.8%^[84]。其背后具体机制可能涉及硒对HBV转录和复制过程的抑制作用,但具体过程尚不明晰^[85]。

3.4 肝纤维化

肝纤维化(liver fibrosis)是各种慢性肝损伤的

共同修复反应,肝硬化是纤维化的终末阶段,肝脏被纤维瘢痕填充,结构和功能严重受损。肝纤维化/肝硬化的病理特征是肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的活化和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的过度沉积,而氧化应激是HSC活化的关键始动因素之一^[86]。一项基于美国第三次国家健康与营养调查数据的研究发现在MASLD患者中,血清硒水平与肝纤维化负相关^[87]。还有研究发现缺硒饮食的大鼠肝脏MMPs表达上升而TIMP1/3表达下降,肝脏门静脉区出现显著纤维化^[88]。研究还证明补硒可以抑制四氯化碳诱导的小鼠肝脏HSCs活化并缓解肝纤维化^[89];富硒益生菌可以通过诱导活化的HSC凋亡从而改善四氯化碳诱导的肝纤维化^[90];此外,富硒益生菌还可通过激活肝沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)信号,抑制MAPK信号,进一步缓解肝纤维化^[91]。

3.5 肝细胞癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝病相关的最主要死亡原因,也是多种慢性肝病的终末阶段。慢性炎症和氧化应激导致的DNA损伤和基因组不稳定是肝癌发生的重要基础^[92]。综合前文所述的硒与相关硒蛋白在氧化应激和免疫炎症中的调节作用,硒与HCC发展存在关联是可预期的。与正常肝组织相比, HCC肝组织的SepP表达水平显著降低,而肝脏SepP水平又与整体硒水平高度相关^[93]。针对硒蛋白与癌症的联系,还有研究证明SepH缺失会导致核仁功能紊乱,通过RPL5/RPL11-MDM2激活p53,诱导细胞周期阻滞和凋亡^[94]。

3.6 其他

硒在一些肝脏的急性损伤干预中也有潜在作用。在过度使用抗生素导致肠道菌群破坏、肝脏出现脂质代谢紊乱的小鼠中补充低剂量亚硒酸钠,可以重塑肠道菌群,改善脂质代谢,缓解抗生素导致的继发性肝损伤^[95]。另外,硒代蛋氨酸可以通过miR-155/ TRAF3/ MAPK轴抑制细胞坏死性凋亡,从而显著缓解脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的鸡肝脏坏死,提示补硒或许可以成为LPS相关肝损伤(如细菌感染)治疗中的营养干预策略^[96]。

硒不仅会影响肝脏的生理健康,还会以肝脏作为中转站影响其他组织器官的功能稳态。前文已提及SepP是主要的硒转运蛋白, N端携带多个Sec残基,在肝脏合成后分泌,分布至全身组织,为其他组

织硒蛋白合成提供硒源^[46]。SepP是肝脏作为全身硒代谢核心枢纽的重要媒介,肝脏SepP表达缺陷会引发全身硒水平波动,进而引发其他组织器官产生病理变化。特异性敲除肝细胞SepP后,血浆SepP水平降至正常值的4%;同时联合缺硒饮食,小鼠肝脏出现硒蓄积而其他组织如肾、睾丸硒含量显著降低,雄性出现严重的不育,精子生成数量大幅下降,且易发生形态异常^[97]。另外,大脑作为全身组织中硒分布层级调控的最高级也会发生硒缺乏。全身性敲除SepP后,小鼠脑硒水平特别是GPx4和SelW的表达显著下降并发生严重的神经损伤甚至死亡^[47]。有趣的是,在其他研究中特异性敲除肝脏SepP,血浆SepP水平显著降低,但脑硒水平仍能维持在一定水平,脑功能不受显著影响,暗示肝脏来源的SepP不是脑的唯一硒源,脑中存在局部硒循环^[98]。

4 挑战与展望

综上所述,硒对肝脏及全身正常组织生理功能的维持至关重要。前期多项针对各种硒蛋白功能机制的研究从分子水平揭示了硒在机体稳态维持中的关键作用。然而,目前已经有多个研究证明硒与健康的量效关系并非简单的正相关,而是呈现“U”形曲线,即适量补硒会提升机体硒蛋白表达水平及生理功能,但过量补硒则会产生毒理作用。血硒水平与2型糖尿病发病风险的相关性研究是补硒与健康的量效关系呈现“U”形曲线的证明之一。一项meta分析利用公共数据库挖掘了补硒对心脏代谢疾病患者胰岛素抵抗的影响,发现给心脏代谢疾病患者低剂量(100~200 $\mu\text{g}/\text{d}$)短期补硒干预(4~24周)可以显著改善患者的胰岛素抵抗^[99]。而另外一项长达7年的追踪实验证明,每天摄入200 μg 硒的个体与对照个体(摄入安慰剂)相比,2型糖尿病发病风险更高^[100]。以上暗示缺硒或过量补硒都会成为2型糖尿病的风险因素。此外,过量补硒还会诱发呕吐、腹泻、脱发、神经损伤以及心脏和肝脏衰竭等病理反应^[89]。

关于硒的膳食推荐摄入量(dietary reference intakes, DRI)和可耐受最高摄入量(upper intake levels, UL),全球范围内并无统一标准。在英国,男性推荐每天摄入硒75 μg , 女性推荐每天摄入硒60 μg , 这远远高于世界卫生组织的DRI标准:男性,不高于34 $\mu\text{g}/\text{d}$;女性,不高于26 $\mu\text{g}/\text{d}$ ^[6]。补硒标准

难以统一的主要原因是人体硒需求因地域、种族和饮食习惯等各异。例如,在西方等高脂饮食习惯的国家,肥胖人群比例较高,而肥胖患者可能由于长期低水平炎症抑制肝脏SepP合成,各组织硒源供应降低,因此与正常人相比,肥胖患者可能需要更高的膳食硒摄入水平以维持全身各组织硒蛋白的合成水平和生理功能^[101]。

为了推动未来硒相关研究进一步深入及转化应用,未来的研究应聚焦临床补硒的精准营养学,实现精准剂量和个体化干预。(1)开发更灵敏、精准的机体硒状态标志物从而更好地反映机体的硒状态。MsrB1被认为是目前最灵敏的硒状态标志物,对硒摄入量微小变化即可产生反应^[58]。SepP因其局部组织循环利用特性可以作为整体硒状态、硒转运和硒蛋白表达的标志物。未来应根据患者疾病背景及诊疗需求开发更加特异、适用的硒状态标志物。(2)关注疾病发展阶段与硒需求量的动态变化,探索补硒干预治疗的最佳窗口。疾病不同阶段硒状态有一定差异,例如MASLD早期肝SepP出现代偿性升高以对抗氧化损伤,而发展至终末阶段,出现肝硬化及肝癌后,患者血清硒和SepP水平显著降低^[48,93]。在慢性疾病发生发展早期,补硒可以通过抑制氧化应激介导的炎症水平,促进组织器官退出慢性损伤阶段^[102]。当慢性疾病发展至终末阶段,细胞发生癌变,表现出高度亲硒性,跨膜受体SLC7A11表达增加,硒吸收和硒蛋白合成活动增强,从而为肿瘤增殖、存活提供一定优势^[103,104]。一定的硒可能通过维持癌症细胞内氧化还原稳态,抑制铁死亡和细胞凋亡而促进癌细胞生存和发展。但当硒在胞内过度累积而产生毒理作用时,又能转变为抑癌剂^[104]。因此,硒限制和过度补硒都可成为癌症治疗的潜在方案,这两种方法均依赖于对肿瘤硒及硒蛋白状态的精准把控。

参考文献

- [1] Wang Y, Fu L. Forms of selenium affect its transport, uptake and glutathione peroxidase activity in the caco-2 cell model. *Biol Trace Elem Res*, 2012, 149: 110–6.
- [2] Thiry C, Ruttens A, Pussemier L, et al. An *in vitro* investigation of species-dependent intestinal transport of selenium and the impact of this process on selenium

- bioavailability. *Br J Nutr*, 2013, 109: 2126–34.
- [3] Burk RF, Hill KE. Regulation of selenium metabolism and transport. *Annu Rev Nutr*, 2015, 35: 109–34.
- [4] Okuno T, Motobayashi S, Ueno H, et al. Purification and characterization of mouse hepatic enzyme that converts selenomethionine to methylselenol by its α,γ -elimination. *Biol Trace Elem Res*, 2005, 106: 77–94.
- [5] Peters MM, Hill KE, Burk RF, et al. Altered hippocampus synaptic function in selenoprotein P deficient mice. *Mol Neurodegener*, 2006, 1: 12.
- [6] Mojadadi A, Au A, Salah W, et al. Role for selenium in metabolic homeostasis and human reproduction. *Nutrients*, 2021, 13: 3256.
- [7] Chen N, Yao P, Zhang W, et al. Selenium nanoparticles: enhanced nutrition and beyond. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63: 12360–71.
- [8] Xiao X, Deng H, Lin X, et al. Selenium nanoparticles: properties, preparation methods, and therapeutic applications. *Chem Biol Interact*, 2023, 378: 110483.
- [9] Xia Y, Guo M, Xu T, et al. siRNA-loaded selenium nanoparticle modified with hyaluronic acid for enhanced hepatocellular carcinoma therapy. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 1539–52.
- [10] Pant R, Sharma N, Kabeer S W, et al. Selenium-enriched probiotic alleviates western diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in rats via modulation of autophagy through AMPK/SIRT-1 pathway. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201: 1344–57.
- [11] Zhang Z, Fan B, Zhou C, et al. Biomimetic selenium-nanocomposites alleviate MASH by modulating lipid and iron homeostasis. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14: e2500467.
- [12] Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev*, 2014, 94: 739–77.
- [13] Walczak R, Westhof E, Carbon P, et al. A novel RNA structural motif in the selenocysteine insertion element of eukaryotic selenoprotein mRNAs. *RNA*, 1996, 2: 367–79.
- [14] Goody TA, Melcher SE, Norman DG, et al. The kink-turn motif in RNA is dimorphic, and metal ion-dependent. *RNA*, 2004, 10: 254–64.
- [15] Papp LV, Lu J, Striebel F, et al. The redox state of SECIS binding protein 2 controls its localization and selenocysteine incorporation function. *Mol Cell Biol*, 2006, 26: 4895–910.
- [16] Hilal T, Killam BY, Grozdanović M, et al. Structure of the mammalian ribosome as it decodes the selenocysteine

- UGA codon. *Science*, 2022, 376: 1338–43.
- [17] Hatfield DL, Schweizer U, Tsuji PA, et al. Selenium: its molecular biology and role in human health[M]. Cham: Springer International Publishing, 2016.
- [18] Schomburg L, Schweizer U. Hierarchical regulation of selenoprotein expression and sex-specific effects of selenium. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2009, 1790: 1453–62.
- [19] Xu XM, Carlson BA, Irons R, et al. Selenophosphate synthetase 2 is essential for selenoprotein biosynthesis. *Biochem J*, 2007, 404: 115–20.
- [20] Seeher S, Mahdi Y, Schweizer U. Post-transcriptional control of selenoprotein biosynthesis. *Curr Protein Pept Sci*, 2012, 13: 337–46.
- [21] Touat-Hamici Z, Legrain Y, Bulteau AL, et al. Selective up-regulation of human selenoproteins in response to oxidative stress. *J Biol Chem*, 2014, 289: 14750–61.
- [22] Misra S, Lee TJ, Sebastian A, et al. Loss of selenoprotein W in murine macrophages alters the hierarchy of selenoprotein expression, redox tone, and mitochondrial functions during inflammation. *Redox Biol*, 2022, 59: 102571.
- [23] Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*, 2015, 4: 180–3.
- [24] Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med*, 2016, 95: 27–42.
- [25] Ma Y, Yuan X, Wei A, et al. Enhancing Gpx1 palmitoylation to inhibit angiogenesis by targeting PPT1. *Redox Biol*, 2024, 77: 103376.
- [26] Lei L, Zhang F, Huang J, et al. Selenium deficiency causes hypertension by increasing renal AT1 receptor expression via GPx1/H2O2/NF- κ B pathway. *Free Radic Biol Med*, 2023, 200: 59–72.
- [27] Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25: 424–42.
- [28] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol*, 2017, 13: 91–8.
- [29] Wenzel SE, Tyurina YY, Zhao J, et al. PEBP1 wards ferroptosis by enabling lipoxygenase generation of lipid death signals. *Cell*, 2017, 171: 628–41.e26.
- [30] Viswanathan VS, Ryan MJ, Dhruv HD, et al. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway. *Nature*, 2017, 547: 453–7.
- [31] Zhou L, Lian G, Zhou T, et al. Palmitoylation of GPX4 via the targetable ZDHHC8 determines ferroptosis sensitivity and antitumor immunity. *Nat Cancer*, 2025, 6: 768–85.
- [32] Hariharan S, Dharmaraj S. Selenium and selenoproteins: it's role in regulation of inflammation. *Inflammopharmacology*, 2020, 28: 667–95.
- [33] Fairweather-Tait SJ, Filippini T, Vinceti M. Selenium status and immunity. *Proc Nutr Soc*, 2023, 82: 32–8.
- [34] Korwar AM, Hossain A, Lee TJ, et al. Selenium-dependent metabolic reprogramming during inflammation and resolution. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100410.
- [35] Bhattarai U, Xu R, He X, et al. High selenium diet attenuates pressure overload-induced cardiopulmonary oxidative stress, inflammation, and heart failure. *Redox Biol*, 2024, 76: 103325.
- [36] Lee JH, Park KJ, Jang JK, et al. Selenoprotein S-dependent selenoprotein K binding to p97(VCP) protein is essential for endoplasmic reticulum-associated degradation. *J Biol Chem*, 2015, 290: 29941–52.
- [37] Curran JE, Jowett JBM, Elliott KS, et al. Genetic variation in selenoprotein S influences inflammatory response. *Nat Genet*, 2005, 37: 1234–41.
- [38] Xia H, Wang Y, Dai J, et al. Selenoprotein K is essential for the migration and phagocytosis of immature dendritic cells. *Antioxidants*, 2022, 11: 1264.
- [39] Meiler S, Baumer Y, Huang Z, et al. Selenoprotein K is required for palmitoylation of CD36 in macrophages: implications in foam cell formation and atherogenesis. *J Leukoc Biol*, 2013, 93: 771–80.
- [40] You M, Wu F, Gao M, et al. Selenoprotein K contributes to CD36 subcellular trafficking in hepatocytes by accelerating nascent COPII vesicle formation and aggravates hepatic steatosis. *Redox Biol*, 2022, 57: 102500.
- [41] Ouyang P, Cai Z, Peng J, et al. SELENOK-dependent CD36 palmitoylation regulates microglial functions and $\alpha\beta$ phagocytosis. *Redox Biol*, 2024, 70: 103064.
- [42] You M, Zhang Y, Gao M, et al. Selenoprotein K-dependent MyD88 palmitoylation promotes hepatic metaflammation in high-fat diet fed mice. *Free Radic Biol Med*, 2025, 236: 144–59.
- [43] Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*, 2000, 356: 233–41.
- [44] Köhrle J, Frädrich C. Deiodinases control local cellular and systemic thyroid hormone availability. *Free Radic Biol Med*, 2022, 193: 59–79.
- [45] Sakane Y, Kanamoto N, Yamauchi I, et al. Regulation of type I iodothyronine deiodinase by LXR α . *PLoS One*, 2017, 12: e0179213.
- [46] Burk RF, Hill KE. Selenoprotein P: an extracellular

- protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu Rev Nutr*, 2005, 25: 215–35.
- [47] Leiter O, Zhuo Z, Rust R, et al. Selenium mediates exercise-induced adult neurogenesis and reverses learning deficits induced by hippocampal injury and aging. *Cell Metab*, 2022, 34: 408–23.e8.
- [48] Polyzos SA, Kountouras J, Goulas A, et al. Selenium and selenoprotein P in nonalcoholic fatty liver disease. *Hormones*, 2020, 19: 61–72.
- [49] Misu H, Takamura T, Takayama H, et al. A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab*, 2010, 12: 483–95.
- [50] Takamura T. Hepatokine selenoprotein P-mediated reductive stress causes resistance to intracellular signal transduction. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 33: 517–24.
- [51] Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13: 509–20.
- [52] Lu J, Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic Biol Med*, 2014, 66: 75–87.
- [53] Gencheva R, Arnér ESJ. Thioredoxin reductase inhibition for cancer therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2022, 62: 177–96.
- [54] Scalcon V, Bindoli A, Rigobello MP. Significance of the mitochondrial thioredoxin reductase in cancer cells: an update on role, targets and inhibitors. *Free Radic Biol Med*, 2018, 127: 62–79.
- [55] Panee J, Stoytcheva ZR, Liu W, et al. Selenoprotein H is a redox-sensing high mobility group family DNA-binding protein that up-regulates genes involved in glutathione synthesis and phase II detoxification. *J Biol Chem*, 2007, 282: 23759–65.
- [56] Bertz M, Kühn K, Koeberle SC, et al. Selenoprotein H controls cell cycle progression and proliferation of human colorectal cancer cells. *Free Radic Biol Med*, 2018, 127: 98–107.
- [57] Cui J, Zhou J, He W, et al. Targeting selenoprotein H in the nucleolus suppresses tumors and metastases by isovalerylspiramycin I. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41: 126.
- [58] Tarrago L, Kaya A, Kim HY, et al. The selenoprotein methionine sulfoxide reductase B1 (MSRB1). *Free Radic Biol Med*, 2022, 191: 228–40.
- [59] Kim KY, Kwak GH, Singh MP, et al. Selenoprotein MsrB1 deficiency exacerbates acetaminophen-induced hepatotoxicity via increased oxidative damage. *Arch Biochem Biophys*, 2017, 634: 69–75.
- [60] Lin Y, He F, Lian S, et al. Selenium status in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2022, 14: 952.
- [61] Lim GEH, Tang A, Ng CH, et al. An observational data meta-analysis on the differences in prevalence and risk factors between MAFLD vs NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21: 619–29.e7.
- [62] Younossi ZM, Zelber-Sagi S, Lazarus JV, et al. Global consensus recommendations for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and steatohepatitis. *Gastroenterology*, 2025, 169: 1017–32.e2.
- [63] Le MH, Yeo YH, Zou B, et al. Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28: 841–50.
- [64] Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2020, 158: 1999–2014.e1.
- [65] Petta S, Targher G, Romeo S, et al. The first MASH drug therapy on the horizon: current perspectives of resmetirom. *Liver Int*, 2024, 44: 1526–36.
- [66] Lin R T, Sun QM, Xin X, et al. Comparative efficacy of THR- β agonists, FGF-21 analogues, GLP-1R agonists, GLP-1-based polyagonists, and pan-PPAR agonists for MASLD: a systematic review and network meta-analysis. *Metabolism*, 2024, 161: 156043.
- [67] Carli F, Della Pepa G, Sabatini S, et al. Lipid metabolism in MASLD and MASH: From mechanism to the clinic. *JHEP Rep*, 2024, 6: 101185.
- [68] Saadh MJ, Khaleel AQ, Merza MS, et al. The effects of selenium supplementation on lipid profile in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2024, 175: 106901.
- [69] Cui S, Ye J. MAFLD: a ferroptotic disease. *Trends Mol Med*, 2025: S1471491425001947.
- [70] Tong J, Li D, Meng H, et al. Targeting a novel inducible GPX4 alternative isoform to alleviate ferroptosis and treat metabolic-associated fatty liver disease. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12: 3650–66.
- [71] Zhang X, Xiong W, Gao F, et al. Impacts and mechanism of liver-specific knockout of selenoprotein I on hepatic phospholipid metabolism, selenogenome expression, redox status, and resistance to CCl₄ toxicity. *Free Radic Biol Med*, 2025, 235: 426–42.
- [72] Zhang Y, Wang Y, Li B, et al. Selenoprotein H functions as a PPAR α coactivator to link selenium homeostasis to hepatic lipid metabolism and protect

- against steatohepatitis. *Adv Sci*, 2026, 13: e19563.
- [73] Zhang X, Xia H, Wang J, et al. Effect of selenium-enriched kiwifruit on body fat reduction and liver protection in hyperlipidaemic mice. *Food Funct*, 2021, 12: 2044–57.
- [74] Zhang Q, Qian ZY, Zhou PH, et al. Effects of oral selenium and magnesium co-supplementation on lipid metabolism, antioxidative status, histopathological lesions, and related gene expression in rats fed a high-fat diet. *Lipids Health Dis*, 2018, 17: 165.
- [75] Huang YC, Wu TL, Zeng H, et al. Dietary selenium requirement for the prevention of glucose intolerance and insulin resistance in middle-aged mice. *J Nutr*, 2021, 151: 1894–900.
- [76] Zhu M, Niu Q, Zhang J, et al. Amorphous selenium nanodots alleviate non-alcoholic fatty liver disease via activating VEGF receptor 1 to further inhibit phosphorylation of JNK/p38 MAPK pathways. *Eur J Pharmacol*, 2022, 932: 175235.
- [77] Lieber CS. Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments. *J Hepatol*, 2000, 32: 113–28.
- [78] Rua R M, Ojeda M L, Nogales F, et al. Serum selenium levels and oxidative balance as differential markers in hepatic damage caused by alcohol. *Life Sci*, 2014, 94: 158–63.
- [79] Yi HW, Zhu XX, Huang XL, et al. Selenium-enriched bifidobacterium longum protected alcohol and high fat diet induced hepatic injury in mice. *Chin J Nat Med*, 2020, 18: 169–77.
- [80] Gao L, Yuan J, Cheng Y, et al. Selenomethionine-dominated selenium-enriched peanut protein ameliorates alcohol-induced liver disease in mice by suppressing oxidative stress. *Foods*, 2021, 10: 2979.
- [81] Yang Z, Lian J, Yang Y, et al. Selenium enrichment enhances the alleviating effect of lactobacillus rhamnosus GG on alcoholic liver injury in mice. *Curr Res Food Sci*, 2025, 10: 100964.
- [82] Rizzo GEM, Cabibbo G, Craxi A. Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Viruses*, 2022, 14: 986.
- [83] Yu YS, Zhu YJ, Li WG. Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. *Biol Trace Elem Res*, 1997, 56: 117–24.
- [84] Janbakhsh A, Mansouri F, Vaziri S, et al. Effect of selenium on immune response against hepatitis B vaccine with accelerated method in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Caspian J Intern Med*, 2013, 4: 603–6.
- [85] Niu R, Yang Q, Dong Y, et al. Selenium metabolism and regulation of immune cells in immune-associated diseases. *J Cell Physiol*, 2022, 237: 3449–64.
- [86] Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18: 151–66.
- [87] Reja M, Makar M, Visaria A, et al. Increased serum selenium levels are associated with reduced risk of advanced liver fibrosis and all-cause mortality in NAFLD patients: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Ann Hepatol*, 2020, 19: 635–40.
- [88] Han J, Liang H, Yi J, et al. Long-term selenium-deficient diet induces liver damage by altering hepatocyte ultrastructure and MMP1/3 and TIMP1/3 expression in growing rats. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 175: 396–404.
- [89] Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet*, 2012, 379: 1256–68.
- [90] Liu Y, Liu Q, Ye G, et al. Protective effects of selenium-enriched probiotics on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats. *J Agric Food Chem*, 2015, 63: 242–9.
- [91] Liu Y, Liu Q, Hesketh J, et al. Protective effects of selenium-glutathione-enriched probiotics on CCl₄-induced liver fibrosis. *J Nutr Biochem*, 2018, 58: 138–49.
- [92] Foerster F, Gairing SJ, Müller L, et al. NAFLD-driven HCC: safety and efficacy of current and emerging treatment options. *J Hepatol*, 2022, 76: 446–57.
- [93] Li CL, Nan KJ, Tian T, et al. Selenoprotein P mRNA expression in human hepatic tissues. *World J Gastroenterol*, 2007, 13: 2363–8.
- [94] Cox AG, Tsomides A, Kim AJ, et al. Selenoprotein H is an essential regulator of redox homeostasis that cooperates with p53 in development and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113: E5562–71.
- [95] Huertas-Abril PV, Prieto-Álamo MJ, Jurado J, et al. A selenium-enriched diet helps to recover liver function after antibiotic administration in mice. *Food Chem Toxicol*, 2023, 171: 113519.
- [96] Zhao Z, Zhang Q, Xu C, et al. Methionine selenium antagonizes LPS-induced necroptosis in the chicken liver via the miR-155/TRAF3/MAPK axis. *J Cell Physiol*, 2021, 236: 4024–35.
- [97] Hill KE, Wu S, Motley AK, et al. Production of selenoprotein P (Sepp1) by hepatocytes is central to selenium homeostasis. *J Biol Chem*, 2012, 287: 40414–24.

- [98] Schweizer U, Streckfuß F, Pelt P, et al. Hepatically derived selenoprotein P is a key factor for kidney but not for brain selenium supply. *Biochem J*, 2005, 386: 221–6.
- [99] Ouyang J, Cai Y, Song Y, et al. Potential benefits of selenium supplementation in reducing insulin resistance in patients with cardiometabolic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2022, 14: 4933.
- [100] Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007, 147: 217–23.
- [101] Fontenelle LC, Feitosa MM, Freitas TEC, et al. Selenium status and its relationship with thyroid hormones in obese women. *Clin Nutr ESPEN*, 2021, 41: 398–404.
- [102] Liu C, Chen K, Xu Z, et al. Potential applications and risks of supranutritional selenium supplementation in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a critical review. *Nutrients*, 2025, 17: 2484.
- [103] Zhang Y, Swanda RV, Nie L, et al. mTORC1 couples cyst(e)ine availability with GPX4 protein synthesis and ferroptosis regulation. *Nat Commun*, 2021, 12: 1589.
- [104] Schomburg L. Selenoprotein P - selenium transport protein, enzyme and biomarker of selenium status. *Free Radic Biol Med*, 2022, 191: 150–63.