

# 硒和硒蛋白在炎症性肠病中的作用

胡玲波, 孙国根, 邹毅\* (通讯作者)

(恩施土家族苗族自治州中心医院, 湖北 恩施 445300)

**摘要:** 至今炎症性肠病 (Inflammatory bowel disease) 的病因不明, 许多免疫细胞与疾病有关。有研究已经揭示了微量元素硒和硒蛋白具有影响疾病发病机理中炎症信号通路的能力。特别是涉及免疫细胞活化的两种转录因子核因子  $\kappa$ B 和过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ , 它们也分别涉及炎症和消退的各个阶段。这篇文章回顾两种转录因子在 IBD 期间免疫细胞活化中的作用。

**关键词:** IBD; 硒; 硒蛋白; NF- $\kappa$ B; PPAR $\gamma$

中图分类号: R977.6

文献标识码: A

DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.97.016

本文引用格式: 胡玲波, 孙国根, 邹毅. 硒和硒蛋白在炎症性肠病中的作用 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(97): 33-34.

## The role of Selenium and Selenoprotein in Inflammatory Bowel Disease

HU Ling Bo, SUN Guo-gen, ZOU Yi\*

(Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Central Hospital, Enshi Hubei 445300)

**ABSTRACT:** The cause of Inflammatory bowel disease has not been known so far, and many immune cells are associated with diseases. Studies have revealed that trace elements selenium and selenoproteins have the ability to affect inflammatory signaling pathways in disease pathogenesis. In particular, two transcription factors, nuclear factor  $\kappa$ B and peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , which are involved in the activation of immune cells, are also involved in various stages of inflammation and regression, respectively. This article reviews the role of two transcription factors in immune cell activation during IBD.

**KEY WORDS:** IBD; Selenium; Selenoprotein; NF- $\kappa$ B; PPAR $\gamma$

### 1 炎症性肠病

炎症性肠病 (IBD) 专指病因未明的炎症性肠病, 包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。IBD 患者出现腹部疼痛, 直肠出血和贫血等虚弱症状<sup>[1]</sup>。IBDs 是由于遗传倾向导致对肠道微生物群的免疫反应失调<sup>[2]</sup>。IBD 期间微生物群落多样性降低, 特别是厌氧菌, 包括乳酸杆菌, 埃希氏菌和拟杆菌等<sup>[3]</sup>。由于它涉及免疫应答, 转录因子和核受体包括核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 和过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), 已经与 IBD 的发病机制有关<sup>[4]</sup>。目前, IBD 是无法治愈的。这些疾病的治疗旨在缓解症状, 以确保长期缓解。为了治疗炎症, 常常使用抗炎类固醇和免疫抑制剂。甚至在极端情况下, 切除部分肠道是作为治疗的替代手段。然而, 这些抗炎剂和免疫抑制剂在使用它们的患者中有 20% 的患者无效, 并且可能导致与由免疫系统抑制引起的感染相关的有害副作用<sup>[5]</sup>。因此, 需要新的治疗剂, 这种治疗剂要求增强减轻炎症的免疫调节, 同时不存在任何有害的副作用。

### 2 硒与硒蛋白

硒是一种必需的微量元素, 主要以硒代半胱氨酸的形式存在。一些流行病学研究表明, 溃疡性结肠炎和克罗恩病患者的 Se 水平降低。克罗恩氏病患者血清中硒蛋白 P 下降, 谷胱甘肽过氧化物酶活性下降<sup>[6-7]</sup>。当硒的含量降低, 溃疡性结肠炎患者血浆中前列腺素 E2 增加<sup>[8]</sup>。当对小鼠形成结肠炎的模式, 通过补硒后, 发现症状缓解, 并且促炎症细胞因子如 IL-1 $\beta$ , 肿瘤坏死因子  $\alpha$  和干扰素  $\gamma$  减少和抗炎症标记物如精氨酸酶 1 增加了<sup>[9]</sup>。因此, 硒的补充可以减轻炎症, 同时主动免疫。

### 3 NF- $\kappa$ B

NF- $\kappa$ B 参与了很多生物学上重要的功能, 如调节应激反应, 免疫反应和炎症。这些转录因子可以激活或者降低某些基因的表达<sup>[10]</sup>。在未受刺激条件下, NF- $\kappa$ B 与 I $\kappa$ B 蛋

白家族的成员结合并失活, 从而阻止 NF- $\kappa$ B 的活性<sup>[11]</sup>。当配体如脂多糖和细胞因子受到刺激时, 通过由调节亚基 NF- $\kappa$ B 必需调节剂 (NEMO)、IKK $\alpha$  (IKK1) 和 IKK $\beta$  (IKK2) 组成的 I $\kappa$ B 激酶 (IKK) 的作用, 导致 I $\kappa$ B 的磷酸化, 随后其蛋白酶体发生降解, 释放 NF- $\kappa$ B 并与靶基因的启动子结合。在肠道正常情况下, NF- $\kappa$ B 的激活用来维持肠道上皮细胞内环境的平衡, 从而保持上皮细胞的完整性<sup>[12]</sup>。有人认为, NF- $\kappa$ B 对维持上皮的完整性至关重要, 但所进行的研究存在着一些矛盾。例如, Pasparakis 报告说, 肠上皮中的 NF- $\kappa$ B 信号是维持肠道内稳态环境的一个组成部分。在没有任何形式的上皮损伤的情况下, 缺乏 NEMO 的小鼠也会出现结肠炎。进一步的研究发现, 小鼠的肠道上皮细胞死亡增加, 这可能成为结肠炎的触发因素, 因为共生菌可能会通过这种障碍而突破上皮屏障<sup>[13]</sup>。然而, 在缺乏 IKK2 的小鼠未出现自发性结肠炎。随后发现, NEMO 和 IKK2 基因敲除小鼠之间的这种差异是 IKK2 基因敲除小鼠 NF- $\kappa$ B 的典型通路的部分抑制, 而在 NEMO 基因敲除小鼠中是被完全抑制。作为一个氧化还原敏感转录因子, NF- $\kappa$ B 也受硒蛋白的调节。以往的研究表明, 在补充硒后, 巨噬细胞中的 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化被抑制, 即使有 LPS 刺激, NF- $\kappa$ B 的活化仍被抑制。通过硒来负调节 NF- $\kappa$ B 活化的能力取决于花生四烯酸代谢产物 15d-PGJ2 的产生<sup>[14]</sup>。15d-PGJ2 中存在的环戊烯酮部分是抑制 IKK2 的关键因子, 15d-PGJ2 与半胱氨酸反应, 而这个半胱氨酸又是 IKK2 活性结构所必需的, 所以当它们结合就会导致激酶活性降低<sup>[15]</sup>。

综上所述, 我们认为硒蛋白参与氧化还原反应, 直接和间接的降低了 NF- $\kappa$ B 的激活, 从而达到减轻炎症的目的。

### 4 PPAR $\gamma$

过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  是一种核激素受体, 参与脂质的生物合成和代谢<sup>[16-17]</sup>。PPARs 通过脂肪酸代谢产

物的内源性配体激活它们的功能。PPAR $\gamma$  与其他的 PPARs 一起被外源性配体如噻唑烷二酮类激活时具有抗炎功能。活化的 PPAR $\gamma$  可以通过多种机制有效地调控下游靶基因。维甲酸 X 受体  $\alpha$  (RXR $\alpha$ ) 与 PPAR $\gamma$  相互作用, 与其与下游靶基因启动子内的过氧化物酶体增长因子反应元件结合<sup>[18]</sup>。PPAR $\gamma$  是一种在结肠上皮细胞中大量表达的关键受体, 其次是脂肪组织。据相关研究, 在 IBD 期间 NF- $\kappa$ B 的表达增加, 但对于 PPAR $\gamma$  的表达情况下, 发现了相反的表达情况。并且与患有克罗恩病的患者相比, 在患有溃疡性结肠炎的患者中 PPAR $\gamma$  的表达降低更严重<sup>[19]</sup>。尽管关于 PPAR $\gamma$  在炎症消退过程中的作用的大多数信息都局限于巨噬细胞, 但已经证明 PPAR $\gamma$  也能影响 T 细胞的活化, 因为它在激活后作为 T 细胞的负调节剂, 通过其活化抑制了 T 细胞活化因子 (NFAT)。NFAT 是一种参与调节 IL-2 的转录因子, 对 T 细胞增殖有重要的影响<sup>[20-21]</sup>。Dubuquoy 等人从分别患有溃疡性结肠炎和克罗恩氏病的患者中获取样本, 他们两者的 PPAR $\gamma$  mRNA 表达都降低, 并且患溃疡性结肠炎的患者下降更多<sup>[22]</sup>。由于 IBD 如溃疡性结肠炎和克罗恩病中的 PPAR $\gamma$  降低, 并且已经有研究证实硒可以增加 PPAR $\gamma$  及其配体 15d-PGJ2 的活性, 当在补充硒的状态下, 该疾病会出现降低。该现象可能是由于 PPAR $\gamma$  的上调抑制了包括肠上皮细胞, 巨噬细胞和树突细胞在内的多种细胞类型中 NF- $\kappa$ B 的活化, 从而阻止了参与 IBD 的促炎细胞因子的产生。

## 5 总结

转录因子 NF- $\kappa$ B 和 PPAR $\gamma$  是 IBD 期间两种主要的调节因子。并且当有硒蛋白参与的情况下, 激活 PPAR $\gamma$  也会使 NF- $\kappa$ B 失活。通过对许多免疫细胞中进行抑制 NF- $\kappa$ B 或者激活 PPAR $\gamma$  来解决 IBD, 然而在这个过程中, 硒是可以发挥重要作用的。硒可能通过其对 NF- $\kappa$ B 和 PPAR $\gamma$  活化的影响, 影响免疫机制, 从而达到有效缓解的目的。本综述提供了硒作为 IBD 辅助治疗潜在饮食因素的作用的见解, 然而, 需要进一步的研究来完全理解疾病发病以及缓解后的机制。

## 参考文献

- [1] Lange K M D, Barrett J C. Understanding inflammatory bowel disease via immunogenetics[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2015, 64: 91-100. Bartel D P. MicroRNAs: genomic s, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [2] Zhang Y Z, Li Y Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(1): 91-99.
- [3] Han Y M, Koh J, Kim J W, et al. NF- $\kappa$ B activation correlates with disease phenotype in Crohn's disease[J]. *Plos One*, 2017, 12(7): e0182071.
- [4] Dubuquoy L, Rousseaux C, Thuru X, et al. PPAR $\gamma$  as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases[J]. *Gut*, 2006, 55(9): 1341.
- [5] Sang L, Bing C, Zhu J, et al. Dextran sulfate sodium-induced acute experimental colitis in C57BL/6 mice is mitigated by selenium[J]. *International Immunopharmacology*, 2016, 39: 359-368.
- [6] Andoh A, Hirashima M, Maeda H, et al. Serum selenoprotein-P levels in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Nutrition*, 2005, 21(5): 574-579.
- [7] Reimund J M, Hirth C, Koehl C, et al. Antioxidant and immune status in active Crohn's disease. A possible relationship[J]. *Clinical Nutrition*, 2000, 19(1): 43-48.
- [8] Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Tarasow E, et al. Transforming growth factor beta(1) and prostaglandin E2 concentrations are associated with bone formation markers in ulcerative colitis patients[J]. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 2005, 78(1-4): 160-168.
- [9] Kaushal N, Kudva A K, Patterson A D, et al. Crucial role of macrophage selenoproteins in experimental colitis[J]. *Journal of Immunology*, 2014, 193(7): 3683.
- [10] Ahmed S, Dewan M Z, Xu R. Nuclear factor- $\kappa$ B in inflammatory bowel disease and colorectal cancer[J]. *Digest, Dis*, 2014, 1: 84-96.
- [11] Baeuerle P A, Baltimore D I. I $\kappa$ B: A specific inhibitor of the NF- $\kappa$ B transcription factor[J]. 1988, 242(4878): 540-546.
- [12] Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation[J]. *Nature*, 2007, 446(7135): 557.
- [13] Pasparakis M. IKK/NF- $\kappa$ B signaling in intestinal epithelial cells controls immune homeostasis in the gut. [J]. *Mucosal Immunology*, 2008, 1 Suppl 1(1s): S54.
- [14] Vunta H, Davis F, Palempalli UD, 等. The anti-inflammatory effects of selenium are mediated through 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 in macrophages. [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(25): 17964-17973.
- [15] Rossi A, Kapahi P, Natoli G, et al. Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of I $\kappa$ B kinase. [J]. *Nature*, 2000, 403(6765): 103-108.
- [16] Kliewer S A, Lenhard J M, Willson T M, et al. A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation[J]. *Cell*, 1995, 83(5): 813-819.
- [17] Forman B M, Tontonoz P, Chen J, et al. 15-Deoxy-delta 12,14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. [J]. *Cell*, 1995, 83(5): 803-12.
- [18] Kliewer S A, Umesono K, Noonan D J, et al. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors[J]. *Nature*, 1992, 358(6389): 771-774.
- [19] Auboeuf D, Rieusset J, Fajas L, et al. Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptor-alpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients[J]. *Diabetes*, 1997, 46(8): 1319-1327.
- [20] Choi J M, Bothwell A L. The nuclear receptor PPARs as important regulators of T-cell functions and autoimmune diseases[J]. *Molecules & Cells*, 2012, 33(3): 217-222.
- [21] Yang X Y, Wang L H, Chen T, et al. Activation of Human T Lymphocytes Is Inhibited by Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) Agonists PPAR $\gamma$  CO-ASSOCIATION WITH TRANSCRIPTION FACTOR NFAT[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(7): 4541-4544.
- [22] Dubuquoy L, Jansson E A, Deeb S, et al. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis. [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(5): 1265-1276.