

硒与艾滋病关系研究的新进展

陈春英¹⁾ 周井炎 徐辉碧

(华中理工大学化学系, 武汉 430074)

摘要 硒是人体必需微量元素, 硒与癌症、动脉硬化、心脏病的关系已为人们所熟悉. 近年来硒在艾滋病发生发展中的作用越来越引起人们的关注. 在 HIV 感染者及 AIDS 病人具有渐进性硒衰竭的症状, 而病毒及 T 细胞有可能具有编码硒蛋白的功能, 其中一种病毒编码的硒蛋白可能对 HIV 的表达起抑制作用. 在体外, 硒对 HIV-1 的复制具有调节作用. 这些为硒的临床应用提供了潜在的前景.

关键词 硒, 艾滋病, AIDS, 治疗

法国的 Mantagnier 和美国的 Gallo 于 1983 年共同发现人类免疫缺损病毒 (human immunodeficiency virus, HIV), 该病毒主要侵犯机体的免疫系统, 造成免疫功能障碍, 导致免疫缺陷, 继发机会性感染而危及生命, 至今尚无治愈的药物和疫苗, 引起人们极大的关注和恐惧. 由 HIV 感染到发展成为艾滋病, 美国疾病控制中心 (CDC) 将其分为 I、II、III、IV 四型, 即急性感染期, 无症状 (AC) 期, 艾滋病相关综合症 (ARC) 和艾滋病 (AIDS).

HIV 的发病机理还不十分清楚, 其潜伏期有数月、数年、或长达十几年才发病. HIV 感染者和 AIDS 病人的抗氧化剂 (包括硒) 呈渐进性降低, 而脂质过氧化程度增加, 因此氧化应激 (oxidative stress) 在 HIV 感染者潜伏期的活化及疾病的进程的作用引起人们广泛的重视. 硒是人体必需的微量元素, 为谷胱甘肽过氧化物酶 GSH-Px 活力所必需, 该酶催化分解 H_2O_2 及其他氢过氧化物; 膜上的磷脂氢过氧化物谷胱甘肽过氧化物酶则分解膜中磷脂氢过氧化物; 血浆中大部分的硒以硒蛋白 P 的形式存在, 硒蛋白 P 在体内的生物功能可能主要是起抗氧化作用. 因此硒被认为是氧化应激反应中的重要调节因子. 本文就硒与艾滋病的关系研究的新进展作一介绍.

1 HIV 感染及 AIDS 患者硒衰竭状况

由于硒缺乏和 HIV 感染的病理状态存在潜在的联系, 一些学者正致力于调查 HIV 阳性个体在不同发病阶段硒的状况的研究. Dworkin 等^[1]报道了 12 例 AIDS 病人与 27 例健康者, 病人体重平均减轻 (16.1 ± 9.6) kg, 血清白蛋白 (3.5 ± 0.7) g/dl, 健康者为 (4.7 ± 0.3) g/dl, 血浆硒 (0.043 ± 0.01) mg/L, 健康者为 (0.096 ± 0.016) mg/L ($P < 0.0001$), 红细胞硒 (0.099 ± 0.03) mg/L, 健康者为 (0.130 ± 0.02) mg/L ($P < 0.005$). 血浆硒和血清白蛋白显著相关 ($r = 0.77$, $P < 0.001$), 但体重减轻与 Se 状况没有相关性. 对另外 12 例 AIDS 和 ARC 病人调查表明, ARC 病人血浆硒降低 33%, AIDS 病人降低 53%, ARC 与 AIDS 病人之间存在显著性差异 ($P < 0.001$)^[2]. Cirelli^[3]报道无症状 HIV 感染者血清硒水平保持正常, 而 ARC 及 AIDS 病人硒水平显著下降. 数据提示 Se 缺乏随发病程度加深而加深.

GSH-Px 也呈下降趋势, 其活力 (28.9 ± 1.4) U/g Hb (AIDS), (38.4 ± 6.9) U/g Hb (ARC), (52.3 ± 1.7) U/g Hb (健康者). Se

¹⁾ 现在中国科学院高能物理研究所, 北京 100080.

收稿日期: 1996-07-11, 修回日期: 1996-12-27

和 GSH-Px 活力存在很强的相关性 ($r = 0.77$, $P < 0.001$). 总淋巴细胞计数与血浆 Se ($r = 0.53$, $P < 0.002$), GSH-Px ($r = 0.65$, $P < 0.001$), 具有很好的相关性. 血流比容值与血浆 Se ($r = 0.78$, $P < 0.001$) 和 GSH-Px 活力 ($r = 0.66$, $P < 0.001$) 也存在显著相关性^[2].

8 例 AIDS 病人心脏组织处于低 Se 状态, 为 (0.327 ± 0.082) mg/kg 干重 (8 例), 健康者 (0.534 ± 0.184) mg/kg ($P < 0.001$), 心脏重量, 血清磷酸肌酶水平无差异. 组织病理检查 AIDS 病人心脏异常, 其中两例肌细胞坏死成纤维化, 单核细胞浸润等类似克山病的反常症状^[4,5]. Constant 等^[6]跟踪 95 位病人一年的时间, 其中包括 28 名妇女, 67 名男性, 平均年龄 36 岁, 有 2 名静脉吸毒者, 38 名同性恋者. 其间有 64 名患者正在服用 AZT, 有 34 名患者死亡, 47 名出现机会性感染. 按照 CD4 细胞计数分为四组 $< 50/\text{mm}^3$, $50 \sim 200/\text{mm}^3$, $200 \sim 400/\text{mm}^3$, $> 400/\text{mm}^3$, 血清 Se 分别为 (0.055 ± 0.014) mg/L, (0.066 ± 0.017) mg/L, (0.070 ± 0.016) mg/L, (0.072 ± 0.009) mg/L. 血清 Se 与 CD4 细胞计数显著相关 ($r = 0.447$, $P < 0.0001$), 与 P24 抗原正相关 ($r = 0.601$, $P < 0.001$). 死亡率与 CD4 计数呈负相关 ($r = -0.709$, $P < 0.001$), 与 P24 抗原正相关 ($r = 0.94$, $P < 0.001$), 与血清 Se 负相关 ($r = -0.416$, $P < 0.001$). 机会性感染出现率与 CD4 细胞 ($r = -0.735$, $P < 0.001$), P24 抗原 ($r = 0.662$, $P < 0.001$), β_2 微球蛋白 ($r = 0.372$, $P < 0.002$), 血清 Se ($r = -0.416$, $P < 0.001$) 也呈现出不同的相关性.

但 Longombe 等^[7]指出生活在扎伊尔东北部缺硒及边缘地区的病人血清硒水平与健康者无明显差异, 分别为 (0.718 ± 0.262) $\mu\text{mol/L}$ (健康者), (0.801 ± 0.264) $\mu\text{mol/L}$ (CDC II), (0.678 ± 0.280) $\mu\text{mol/L}$ (CDC IV). 这可能与硒在此地区环境食物中的分布有关. 因此评价硒缺乏在 AIDS 渐进性恶化中的作用, 还须更多地加以证实.

2 硒缺乏的可能机理

由于 AIDS 病人免疫功能受损, 极易感染各种病菌引起胃肠功能紊乱, 发生率达 50% ~ 70%, 并常伴随着厌食腹泻, 特别是在发展中国家和热带地区的艾滋病患者, 腹泻发生率高. 从而导致外源性 Se 吸收不良和内源性 Se 丢失, 艾滋病相关肾功能损害可导致 Se 从尿中排出, 导致硒渐进性衰竭. 饮食摄取不足也是造成 Se 缺乏的原因之一. 对处于不同发病阶段的门诊和住院病人 72 h 饮食观察, 计算机分析结果表明热量和蛋白质摄取充分, 而硒摄取不足在症状稳定 HIV 的阳性门诊患者为 17%, 住院患者为 71%^[8].

Taylor 等^[9]采用计算机对艾滋病毒遗传密码 RNA 结构进行分析, 发现在 HIV 存在编码框架 (open reading frames, ORFs) 重叠基因, 可由核糖体框架移位 (ribosomal frameshifting) 和终端抑制表达几种编码硒蛋白. 发现一些潜在 RNA 的茎环假结, 可能指导合成硒代半胱氨酸 (SeC) 所需的 -1 框架移位融合蛋白, 这些假结一个处于长末端重复序列 (LTR), 几个处于 pol 密码中与高度保守酶活性位点顺序恰好相吻合, 还有一个处于 env 基因 gp41 密码区. 并且含有几个 UGA 密码的 -1 编码框架的相关编码处于 HIV-1 的高保守区. 而 UGA 对应于蛋白质中的硒代半胱氨酸. 因此, HIV 感染者 Se 不断减少的症状可能不仅仅归咎于硒的吸收障碍或摄取不足, 病毒蛋白对 Se 的剥离作用也是重要因素.

此外, 在 ARC 和 AIDS 病人血浆 Se 呈渐进性下降, T 细胞急剧降低. Taylor^[10]发现 +1 已知的重叠基因以及几种 T 细胞相关 (CD4, CD8, HLA-DR P33) 的 mRNA 编码框架含有 10 个 UGA 密码子, 与硒蛋白 P 的 mRNA 相似, 一些潜在 RNA 的茎环结构显示出 SeC 插入序列, AUG (N) mAAA (N) nUGA, 与 HIV 的 RNA 有些相似. 提示这些 mRNAs 除编码已为大家熟悉的 T 细胞糖蛋白外, 还可能编码硒蛋白, 硒蛋白对 T 细胞发

挥正常的生理功能可能有一定作用. 如果事实如此, 那么硒在免疫系统的作用可进一步阐明, 硒缺乏造成机体免疫力下降, T 细胞计数减少也可得到一定解释. 在艾滋病患者中 Se 与 T 细胞也显著正相关, 患者体内每天有数千万 T 淋巴细胞产生与丧失, 淋巴细胞中的 Se 也随之消耗, 除非硒可 100% 重新被利用. 这进一步加剧 Se 的衰竭.

3 硒对 HIV 复制的调节作用

氧化应激 (oxidative stress) 在 HIV 的发病机理中的作用引起人们极大的关注, 有人认为淋巴细胞的凋亡与机体的氧化不平衡有极大的关系. HIV 感染后细胞内抗氧化剂减少可能是导致 HIV 感染者的 T 细胞对细胞凋亡敏感的原因之一^[11]. 活性氧对处于潜伏期的 HIV 复制可能有激活作用. ROS 在体外是 HIV 复制的一种激活因子, 通过激活 NF- κ B, 该因子控制长末端重复序列 (long terminal repeat, LTR) 启动子的转录活性, 刺激 HIV 的基因表达. 在不受刺激的细胞中, 胞浆里 NF- κ B 处于非活性异二聚体由 p50 和 p65 组成, 并与一抑制单位 I κ B 结合成异三聚体. I κ B 抑制 NF- κ B 的 DNA 结合活性, 阻止其核转位 (nuclear translocation), 而 NF- κ B 的 DNA 结合活性为 HIV 复制所必需. 活性氧激活 NF- κ B 的机制是氧化损伤引起 NF- κ B-I κ B 复合物解离, 靶部位为 32 及 36 位丝氨酸残基被活化的蛋白激酶 C (PKC) 催化磷酸化导致 I κ B 蛋白的降解^[12].

NF- κ B 的活化可由过氧化物类, 多种可诱导氧化应激的刺激物细胞因子、TNF、紫外辐射等激活. 氧化应激作为第二信使参与 NF- κ B 的激活过程^[13], 这一假设为许多事实所支持. 硒也能抑制 H₂O₂ 导致的 NF- κ B 的激活^[14]. 在不含硒的 Jurkat 和 Esb-L T 淋巴细胞系中, 加硒可显著增加 GSH-Px 的活力, 抑制 TNF 激活的 NF- κ B 与 DNA 结合活性. 同时 NF- κ B 控制 HIV-1 LTR 的基因表达可被硒抑制, 并呈剂量依赖关系. 硒对 NF- κ B 的作

用具有特异性而对另一转录因子 AP-1 的活性无影响. 数据表明加硒能调节 NF- κ B 靶基因和 HIV 的表达^[15].

Taylor^[9]发现病毒编码的硒蛋白蛋白酶假结指导的-1 框架移位融合蛋白, 可作为 HIV 转录的阻遏物, 能与 HIV 基因起始端附近的操纵子相结合, 妨碍 HIV 基因转录.

4 硒的临床应用

Olmsted^[16]给 19 位 AIDS 和 ARC 男性患者补充以硒酵母形式的硒 400 μ g/d, 70 d 可使硒水平 (0.142 ± 0.040) mg/L 增至 (0.280 ± 0.08) mg/L, GSH-Px 活性提高. 14 名患者症状减轻, 胃肠功能增加, 食欲增加, 四例患者口腔念珠菌病得到改善, 1 例健康恶化, 4 例无变化. 另一研究以亚硒酸钠形式补硒 2 个月 80 μ g/d, 症状有所改善. 并对 AIDS 儿童患者病毒诱导的心肌疾病, 以及 10 名 AIDS 非阻塞性心肌疾病患者, 其中 8 名缺硒, 通过补硒可提高心脏功能^[17].

另一研究^[17]选择 13 名 III 期, 2 名 IV 期患者, 口服亚硒酸钠, 每天 100~300 μ g Se, 时间 3~8 个月. 未见副作用, 食欲胃肠功能提高, 腹泻减少, 体重保持或有所增加, 皮肤疾病消失. CD4 细胞数仍在下降, 但程度较轻, CD8 计数趋向减少, 这样 CD4/CD8 比值上升. 血浆硒水平与 CD4 细胞数关系不大, 但与 CD8 数成负相关关系.

综上所述, Se 与 HIV 感染的激活、发生发展密切相关. 对 HIV 复制可能起关键作用. 缺硒导致 T 细胞免疫功能下降, 氧化防御体系减弱, 可能将会促进艾滋病恶化和免疫功能低下, 形成恶性循环. 结果提示补硒可提高血清硒水平, 改善患者症状, 在 AIDS 辅助治疗中进行大规模的临床实验有一定的应用前景.

参 考 文 献

- 1 Dworking B M, Rosenthal W, Wormser C R *et al.* Selenium deficiency in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Paraneural Enterol Nutr*, 1986, **10**: 405~407
- 2 Favier A, Sappey C, Leclerc P *et al.* Antioxidant status and

- lipid peroxidation in patients infected with HIV. *Chem Biol Interact*, 1994, **91**: 165~ 180
- 3 Cireli A, Ciardi M, Simone C D *et al.* Serum selenium concentration and disease progress in patients with HIV infection. *Clin Biochem*, 1991, **24**: 211~ 214
 - 4 Dworking B M, Antonecchia P P, Smith F *et al.* Reduced cardiac selenium content in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Parenteral Enteral Nutr*, 1989, **13**: 644~ 667
 - 5 Kavanaugh-McHugh R A, Perlman E, Hutton N *et al.* Selenium deficiency and cardiomyopathy in acquired immunodeficiency syndrome. *J Parenteral Enteral Nutr*, 1991, **15**: 347~ 349
 - 6 Constans J, Pellegrin J L, Simonoff M *et al.* Serum selenium predicts outcome in HIV infection. *J Acquired Immune Deficiency Syn*, 1995, **10** (3): 392
 - 7 Quay B D, Malinverni R, Lauterburg B. Glutathione depletion in HIV infected patients: role of cysteine deficiency and effect of oral N-acetyl cysteine. *AIDS*, 1992, **6**: 815~ 819
 - 8 Dworkin B M, Wormser G P, Axelrod F *et al.* Dietary intake in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients with AIDS-related complex, and serological positive human immunodeficiency virus patients: Correlations with nutritional Status. *J Parenteral Enteral Nutr*, 1990, **14**: 605~ 609
 - 9 Taylor E W, Ramanathan C S, Jlluri R K *et al.* A Basis for new approaches to the chemotherapy of AIDS: novel genes in HIV-1 potentially encoded selenoproteins expressed by ribosomal frameshifting and termination suppression. *J Med Chem*, 1994, **37**: 2637~ 2654
 - 10 Taylor E W. Selenium and cellular immunity evidence that selenoproteins may be encoded in the + 1 reading frame overlapping the human CD4, CD8, and HLA-DR genes. *Bio Trace Elem Res*, 1995, **49**: 85~ 95
 - 11 Palombella V J, Rando O J, Goldberg A L *et al.* The ubiquitin-proteasome pathway is required for processing the NF- κ B precursor protein and the activation of NF- κ B. *Cell*, 1995, **78**: 773~ 785
 - 12 Traenckner EB-M, Pahl H L, Henkel T *et al.* Phosphorylation of I κ B-X on serines 32 and 36 controls I κ B-X proteolysis and NF- κ B activation in response to diverse stimuli. *EMBO J*, 1995, **11**: 2876~ 2883
 - 13 Schmidt K N, Amstad P, Cerutti P A *et al.* The roles of hydrogen peroxide and superoxide as messengers in the activation of transcription factor NF- κ B. *Chem Biol*, 1995, **2**: 13~ 22
 - 14 Sappy C, Legrand-Poels S, Best-Belpomme M *et al.* Stimulation of glutathione peroxidase activity decrease HIV type 1

activation after oxidative stress. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1994, **10**: 1451~ 1461

- 15 Makropoulos V, Brüning T, Osthoff K S. Selenium-mediated inhibition of transcription factor NF- κ B and HIV-1 LTR promoter activity. *Arch Toxicol*, 1996, **70** (5): 277 ~ 283
- 16 Olmsted L, Schrauzer G N, Flores-Arce M *et al.* Selenium supplementation of symptomatic immunodeficiency virus infected patients. *Biol Trace Ele Res*, 1989, **25**: 89~ 96
- 17 Schrauzer G N, Sacher J. Selenium in the maintenance and therapy of HIV-infected patients. *Chem-Biol Interact*, 1994, **91** (2-3): 199~ 205

Advances in the Studies of Relationship Between Selenium and Human Immunodeficiency Virus.

CHEN Chunying, ZHOU Jingyan, XU Huibi
(*Department of Chemistry, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China*).

Abstract Selenium is an essential trace element for human, which correlated to cancer, atherosclerosis and heart disease. Recently the role of selenium in the activation of latent period and progression of HIV infected individuals was investigated. Significantly a progressive selenium depletion in AIDS-related complex (ARC) and AIDS patients has been described. The mRNAs of T cells as T4 and T8 and viral RNA have potential structures that may encoded selenoprotein, one of the viral selenoproteins has a potential function to decrease HIV replication. *in vitro*, selenium has the regulatory role on HIV replication by inhibition of transcription factor NF- κ B and HIV-1 long terminal repeat (LTR) promoter activity. These demonstrated a basis for the potential therapy use of Se to control disease process.

Key words selenium, human immunodeficiency virus, AIDS, therapy