

· 综述 ·

硒蛋白 S 与糖尿病及大血管并发症

于珊珊 杜建玲

【摘要】 硒蛋白 S 为一种膜蛋白,其组织分布广泛,与炎症反应、氧化应激及内质网应激关系密切。研究发现,不同组织的硒蛋白 S 在糖尿病及其大血管并发症发生、发展中的作用不同。胰腺及血管中的硒蛋白 S 发挥抗氧化及抗内质网应激的保护效应,而肝脏、脂肪组织及骨骼肌中的硒蛋白 S 反而促进糖尿病及胰岛素抵抗的发生、发展。因此,全面地剖析硒蛋白 S 在各组织中的作用特点及机制,可为糖尿病及其大血管并发症提供新的防治策略。

【关键词】 硒蛋白 S;糖尿病;大血管并发症;单核苷酸多态性

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81570727,30970841)

Relationship between selenoprotein S, diabetes and its macrovascular complications Yu Shanshan, Du Jianling. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China

Corresponding author: Du Jianling, Email: dujianling63@163.com

【Abstract】 Selenoprotein S is identified as a transmembrane protein and expressed in numerous tissues. It is closely related to inflammatory response, oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. Selenoprotein S in different tissues has been suggested to play different roles in the pathogenesis and progression of diabetes and its macrovascular complications. Selenoprotein S in pancreatic and vascular exerts anti-oxidative and anti-endoplasmic reticulum stress capacity, while selenoprotein S in liver, adipose tissue and skeletal muscle can promote the pathogenesis and progression of diabetes and insulin resistance. Thus, analyzing the function and mechanism of selenoprotein S in various tissues comprehensively can provide new strategies for the prevention and treatment of diabetes and its macrovascular diseases.

【Key words】 Selenoprotein S; Diabetes mellitus; Macrovascular complications; Single nucleotide polymorphism

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81570727, 30970841)

糖尿病及其大血管并发症对公众健康的威胁日趋严重,探索影响其发生、发展的关键因素并寻求有效防治策略,已然成为研究者肩负的重要使命。炎症反应、氧化应激及内质网应激为糖尿病及大血管并发症的重要病理生理基础,且它们互为因果、相互促进、共同参与疾病的发生、发展,故找寻一种可以同时干预上述病理生理过程的关键分子将具有重要意义。硒蛋白 S 因与炎症反应、氧化应激及内质网应激关系密切,故其在糖尿病及心、脑血管疾病中的作用日渐受到国内、外学者的关注。目前,硒蛋白 S 与糖尿病及其并发症的关系因组织器官的不同而异,本文将就硒蛋白 S 在糖尿病及其大血管并发症

发生、发展中的利弊作一综述。

1 硒蛋白 S 的组织器官分布

硒蛋白 S 为定位于细胞膜和内质网膜的跨膜蛋白,具有高度种属同源性、组织学分布广泛的特点,发挥重要的生物学功能。早前发现其在肝脏、骨骼肌、脂肪、下丘脑及睾丸组织中均有分布,近年的研究分别证实了血管内皮细胞、血管平滑肌细胞及肠上皮细胞中硒蛋白 S 的表达^[1-3]。此外,Gao等^[4]在 HepG2 肝细胞培养上清及人血清中检测到了分泌型硒蛋白 S 的存在。

2 硒蛋白 S 在糖代谢中作用的两面性

2.1 肝脏硒蛋白 S 与糖代谢 Walder 等^[5]发现,2 型糖尿病沙鼠禁食 24 h 后其肝脏硒蛋白 S 表达增加 3.1 倍,在糖耐量减低沙鼠中也观察到了该趋势,但差异无统计学意义,而禁食并不影响糖耐量正常

沙鼠肝脏硒蛋白 S 的表达,提示糖代谢异常沙鼠肝脏硒蛋白 S 的表达调控出现问题。随后发现未禁食状态下,糖耐量减低和 2 型糖尿病沙鼠肝脏硒蛋白 S 的表达低于糖耐量正常的沙鼠,线性相关分析发现,肝脏硒蛋白 S 的表达与血糖、血胰岛素水平呈负相关,多元线性回归分析显示,硒蛋白 S 的表达仅与血糖浓度有关;并在体外培养的 HepG2 肝细胞中再次证实,葡萄糖呈浓度依赖性抑制硒蛋白 S 的表达,而低于 5 mmol/L 的葡萄糖则可诱导 HepG2 肝细胞硒蛋白 S 表达增加^[6]。由此可见,肝脏硒蛋白 S 与机体糖代谢过程有关。

为深入探讨肝脏硒蛋白 S 在糖代谢中的作用及机制,Gao 等^[7]发现,高表达硒蛋白 S 的 H4IIE 肝癌细胞(与体内肝细胞具有相似的生物学特性)基础状态下(即无胰岛素刺激时)糖原合成及糖原含量、细胞葡萄糖摄取均较未转染组及空载体转染组减少;在胰岛素刺激下高表达的硒蛋白 S 降低 H4IIE 细胞糖原合成和糖原含量的作用较基础状态更为显著,提示肝脏硒蛋白 S 可减少肝糖利用,参与肝脏胰岛素抵抗的发生。同时,他们还分析了硒蛋白 S 对肝糖输出的影响。磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)为肝脏糖异生过程的限速酶,正常情况下其表达受胰岛素的抑制,降低肝糖输出。而 Gao 等^[7]发现,高表达的硒蛋白 S 减弱了胰岛素对 PEPCK 表达的抑制作用,导致肝糖异生增加,即肝脏硒蛋白 S 可增加肝糖输出。为阐明硒蛋白 S 参与拮抗胰岛素作用的机制,Gao 等^[7]进一步测定了 H4IIE 细胞胰岛素受体的表达及胰岛素受体磷酸化水平,发现二者未受影响,说明硒蛋白 S 可能在胰岛素信号通路的更下游发挥作用。而硒蛋白 S 对基础状态肝糖代谢的影响可能与其他蛋白分子有关,血清淀粉样蛋白 A(SAA)可以与硒蛋白 S 结合,短病程(≤ 1 年)2 型糖尿病患者血清 SAA 水平高于健康对照组,提示 SAA 在糖尿病的发生、发展中可能扮演重要角色^[5,8]。随后 Marzi 等^[9]通过 7 年的前瞻性研究发现,血清高浓度 SAA 可使 2 型糖尿病的风险增加 1.28 倍,推测 SAA 可能和硒蛋白 S 参与糖尿病及胰岛素抵抗过程有关。此外,硒蛋白 S 启动子区含有核因子- κ B 结合位点,作为核因子- κ B 的靶分子,硒蛋白 S 可能通过核因子- κ B 信号通路参与糖尿病和胰岛素抵抗的发生、发展^[10]。

2.2 脂肪组织硒蛋白 S 与糖代谢 早前在体外培养的 3T3-L1 脂肪细胞中证实,葡萄糖或胰岛素呈浓

度依赖性地抑制硒蛋白 S 表达^[5]。Karlsson 等^[11]比较了 10 例 2 型糖尿病患者及 11 名年龄和体重相匹配的健康人皮下脂肪组织硒蛋白 S mRNA 表达,发现两组差异无统计学意义;进行高胰岛素-正常血糖钳夹试验后,2 型糖尿病组脂肪组织硒蛋白 S mRNA 的表达增加(1.67 倍),而健康对照组无显著变化,提示高胰岛素可提高 2 型糖尿病患者皮下脂肪组织硒蛋白 S 的表达。笔者研究组分析了 2 型糖尿病患者($n=10$)和非糖尿病者($n=12$)网膜脂肪组织硒蛋白 S mRNA 的表达,结果发现,2 型糖尿病患者网膜脂肪组织硒蛋白 S 的表达高于非糖尿病者,Pearson 相关分析证实,网膜脂肪组织硒蛋白 S 表达与稳态模型评估-胰岛素抵抗指数呈正相关^[12]。提示内脏脂肪组织硒蛋白 S 表达参与 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗过程。早前 3T3-L1 脂肪细胞的实验结果主要是在单纯葡萄糖无胰岛素或单纯胰岛素无葡萄糖的体外条件下研究所得,它不同于体内葡萄糖-胰岛素共存的复杂微环境,这可能是造成其研究结果与 Karlsson 和笔者研究组不一致的重要原因。而 Karlsson 和笔者研究组关于脂肪组织硒蛋白 S 表达在糖尿病与非糖尿病人群间的比较结果存在差异,可能与皮下脂肪组织和内脏脂肪组织间的差异以及二者样本构成不同有关,Karlsson 等研究的受试者均为男性,而笔者研究组的受试者近 70% 为女性。另外,二者的样本量分别为 21 例和 22 例(< 50 例),均为小样本试验,有必要扩大样本量后探讨脂肪组织硒蛋白 S 表达在 2 型糖尿病与非糖尿病人群中的差异。

值得关注的是,Karlsson 和笔者研究组除发现了胰岛素及胰岛素抵抗与脂肪组织硒蛋白 S 的内在联系,提示脂肪组织硒蛋白 S 可能在 2 型糖尿病胰岛素抵抗的发生、发展中发挥重要作用外,均证实血清 SAA 水平与脂肪组织硒蛋白 S 表达呈正相关^[11-12]。因此推测 SAA 可能参与了硒蛋白 S 与胰岛素抵抗相互作用的过程。

2.3 骨骼肌硒蛋白 S 与糖代谢 脂肪组织硒蛋白 S 与糖代谢研究中出现的矛盾同样地出现于骨骼肌硒蛋白 S 与糖代谢有关的研究中。Walder 等^[5]在体外培养的 C2C12 肌细胞中证实,葡萄糖或胰岛素呈浓度依赖性地抑制硒蛋白 S 的表达,而 Karlsson 等^[11]的体内临床研究则发现,骨骼肌硒蛋白 S mRNA 表达在 2 型糖尿病患者和健康人中无差异,前述的体内、外微环境不同可能是其中的重要原因。

虽然 Karlsson 等未对胰岛素与骨骼肌硒蛋白 S 相关性进行分析,但他们证实了骨骼肌硒蛋白 S 表达与血清 SAA 水平呈正相关,推测骨骼肌硒蛋白 S 可能也通过 SAA 参与胰岛素抵抗的发生、发展。

2.4 胰腺硒蛋白 S 与糖代谢 胰岛 β 细胞进行性凋亡为糖尿病发生、发展的重要特征,而高糖引起的氧化应激损伤为致胰岛 β 细胞凋亡的原因之一。Gao 等^[6]研究发现,体外诱导 Min6 胰岛细胞硒蛋白 S 高表达可提高其对 H_2O_2 损伤的抵抗能力,增强其细胞活力,提示在胰岛,硒蛋白 S 为一保护因子,可保护胰岛 β 细胞免于氧化应激损伤。

硒蛋白的主要特征为其分子结构中含有与氧化还原作用有关的硒代半胱氨酸,而硒蛋白 S 作为硒蛋白的一种,其抗氧化作用机制可能与此有关。Christensen 等^[13]研究发现,硒蛋白 S 分子结构中 174 位半胱氨酸与 188 位硒代半胱氨酸间形成的硒硫键赋予硒蛋白 S 还原酶活性。且 Liu 等^[14]研究证实,该还原活性依赖于硫氧还蛋白的作用,即硒蛋白 S 为硫氧还蛋白依赖性的还原酶。阐明了硒蛋白 S 抗氧化保护胰岛 β 细胞的可能机制。

2.5 分泌型硒蛋白 S 与糖代谢 Gao 等^[4]收集了 3T3-L1 脂肪细胞、L6 骨骼肌细胞、HepG2 肝细胞、HEK293 肾细胞、Min6 胰岛 β 细胞及 RAW264.7 巨噬细胞的培养液,应用 Western 印迹方法仅在 HepG2 肝细胞的培养液中检测到了分泌型硒蛋白 S,且发现肝细胞培养液中硒蛋白 S 水平在 24 h 内随时间延长而稳步增高,并证实该分泌型硒蛋白 S 与膜硒蛋白 S 具有相同的相对分子质量(21 000),说明硒蛋白 S 以其原型完整地由细胞分泌而未经过蛋白酶酶切,且在核糖体肽酰基转移酶抑制剂环己酰亚胺或布雷菲德菌素 A(抑制蛋白从内质网向高尔基体转运)预处理后,硒蛋白 S 的分泌被完全阻断,提示肝细胞硒蛋白 S 的分泌是通过经典的“基因胞核转录—核糖体翻译—内质网加工折叠—高尔基体包装—转运至胞膜并胞吐至胞外”过程。因前述肝细胞硒蛋白 S 对糖代谢的影响,Gao 等^[4]分析了分泌型硒蛋白 S 与糖代谢的关系,他们在部分健康人(41.7%, 27.8 $\mu\text{g/L}$)、1 型糖尿病患者(23.2%, 34.0 $\mu\text{g/L}$)和 2 型糖尿病患者(27.9%, 34.3 $\mu\text{g/L}$)的血清中检测到了硒蛋白 S,但 3 组硒蛋白 S 的平均水平无差异。因此,关于血清硒蛋白 S 的功能及其临床价值尚待深入研究。

3 硒蛋白 S 与大血管并发症

大血管并发症为糖尿病患者的主要致死原因,

以炎症反应、氧化应激以及内质网应激等病理过程参与引起动脉粥样硬化(AS)为主要特点^[15]。硒蛋白 S 可调节炎症因子如白细胞介素(IL)-1 β 及 IL-6 等产生,硒蛋白 S 为炎症因子 SAA 的受体、硒蛋白 S 基因启动子区含有核因子- κB 结合位点、硒蛋白 S 为硫氧还蛋白依赖性的还原酶、硒蛋白 S 参与内质网中未折叠或错误折叠蛋白的降解,可见硒蛋白 S 与炎症反应、氧化应激及内质网应激息息相关^[5,10,14,16-17]。另有研究发现,血管内皮细胞及血管平滑肌细胞可表达硒蛋白 S^[1,3]。故探讨血管硒蛋白 S 与 AS 的关系将为防治糖尿病大血管并发症带来重要启示。

血管内皮细胞在维持心血管稳态中发挥重要作用,而内皮功能障碍是 AS 发生的始动环节^[18]。笔者研究组通过体外诱导人脐静脉内皮细胞(HUVEC)硒蛋白 S 高/低表达后, H_2O_2 刺激下 HUVEC 的生存率及超氧化物歧化酶活力降低、丙二醛生成增加,说明在血管内皮细胞硒蛋白 S 为保护因子,可增加 HUVEC 对氧化应激损伤的抵抗能力^[1]。

血管平滑肌细胞(VSMC)是血管壁中膜层的重要组成部分,其异常增殖参与早期 AS 斑块形成,而进展期 AS 斑块中 VSMC 的凋亡将引起其胶原产生减少,使纤维帽变薄而降低斑块的稳定性,易致急性心血管事件的发生^[19]。最新研究发现,抑制 VSMC 硒蛋白 S 表达能够加重 H_2O_2 或衣霉素(内质网应激诱导物)引起的细胞损伤、增加 VSMC 凋亡,推测硒蛋白 S 可提高 VSMC 对氧化应激及内质网应激损伤的抵御能力^[3]。

笔者研究组进一步发现,高表达的硒蛋白 S 可抑制 H_2O_2 引起蛋白-1 的增高,而当硒蛋白 S 表达被抑制后,则蛋白-1 和蛋白激酶 $\text{C}\alpha$ (PKC α) 的表达增加^[1]。提示硒蛋白 S 保护 HUVEC 抵抗氧化应激损伤与调节蛋白-1、PKC α 表达有关。Ye 等^[3]研究证实,抑制 VSMC 硒蛋白 S 表达使 H_2O_2 刺激下丝裂原活化蛋白激酶和 c-Jun 氨基末端激酶磷酸化水平进一步增加,说明硒蛋白 S 通过丝裂原活化蛋白激酶/c-Jun 氨基末端激酶通路提高 VSMC 对氧化应激损伤的抵御能力。此外,血管硒蛋白 S 的抗氧化作用可能也与前述其分子结构中 188 位 Sec 有关。同时,Liu 等^[14]的研究还发现,硒蛋白 S 具有过氧化物酶的活性,可将 H_2O_2 分解为 H_2O ,阐明了硒蛋白 S 发挥其大血管保护作用的可能机制。

4 硒蛋白 S 基因多态性与糖尿病及大血管并发症的关系

不同组织器官表达的硒蛋白 S 在糖尿病及血管病变发生、发展中扮演不同的角色,而不同个体间硒蛋白 S 的基因多态性也衍生了不同的效应。Curran 等^[20]在来自 92 个家庭共 522 人组成的群体中发现了 13 种硒蛋白 S 的单核苷酸多态性(SNP),并分析了硒蛋白 S SNP 与血清 IL-6、IL-1 β 及肿瘤坏死因子- α 的相关性,发现硒蛋白 S 启动子区 -105 位 G \rightarrow A 的变异(rs28665122)与上述炎症因子具有显著相关性,说明了硒蛋白 S 基因多态性在介导炎症反应过程中发挥重要作用,为硒蛋白 S 基因多态性与糖尿病及大血管病变关系的研究提供了新的方向。

Martínez 等^[21]以西班牙人群为研究对象,比较了 1 型糖尿病患者($n=310$)与非 1 型糖尿病健康对照者($n=550$)间 6 种硒蛋白 S SNP 的基因型频率,结果显示,两组硒蛋白 S SNP rs11327127、rs28665122、rs4965814、rs12917258、rs4965373 及 rs2101171 的基因型频率并无差异,以性别进行分层比较后仍无差异,说明上述 6 种硒蛋白 S SNP 不是 1 型糖尿病的危险因素。目前尚无其他针对硒蛋白 S SNP 与糖尿病关系的研究,尚需涉及更多硒蛋白 S SNP、不同人种及更大样本的病例对照研究。

Hyrenbach 等^[22]以意大利和德国人群为研究对象,发现硒蛋白 S 启动子区 -105 位 G \rightarrow A 的变异(rs28665122)与原发性颈动脉夹层所致缺血性卒中(脑血管疾病)无关。同时,Alanne 等^[23]从纽芬兰 FINRISK 调查研究中选取 2 222 例研究对象进行病例对照研究,也证实硒蛋白 S rs28665122 多态性与心血管疾病及缺血性卒中无关,但他们发现了携带 SNP rs8025174 的女性患心血管疾病和缺血性卒中的风险比为 2.95;携带 SNP rs7178239 的人群患缺血性卒中的风险比为 1.75,在女性该风险比则高达 3.35。随后,Li 等^[24]以中国人群为对象进行病例对照研究(缺血性卒中组 239 例,非缺血性卒中对照组 240 例),发现携带硒蛋白 S SNP rs4965814 可增加患缺血性卒中风险达 1.65 倍。此外,Cox 等^[25]将欧美糖尿病心脏病 DHS 研究中 2 型糖尿病患者($n=1\ 220$)作为研究对象,分析了 10 种硒蛋白 S 基因多态性与 2 型糖尿病患者发生 AS 风险的关系,发现硒蛋白 S SNP rs28665122、rs4965814、rs28628459、rs7178239、rs12917258 与亚临床 AS 相关,硒蛋白 S SNP rs4965814、

rs28628459、rs9806366 与临床 AS 相关。提示硒蛋白 S 基因多态性有望成为预测非糖尿病及 2 型糖尿病患者发生大血管病变风险评估的指标之一、作为对携带相关 SNP 的人群采取早期、强化大血管并发症一级预防措施的理论依据之一。

综上,硒蛋白 S 在不同的组织器官具有不同的生物学作用,胰岛及血管高表达的硒蛋白 S 可发挥其抗氧化保护作用,并可提高 VSMC 对内质网应激损伤的抵御能力;而肝脏、脂肪组织及骨骼肌表达的硒蛋白 S 则可促进糖尿病及胰岛素抵抗的发生、发展。依据硒蛋白 S 上述作用特点,如何特异性地调控其表达以充分利用硒蛋白 S 的优势同时削弱其不利影响尚需深入探究。硒蛋白 S 基因多态性与糖尿病及非糖尿病患者 AS 及脑卒中相关,有望成为深入研究糖尿病及其大血管并发症发生机制及防治策略的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Zhao Y, Li H, Men LL, et al. Effects of selenoprotein S on oxidative injury in human endothelial cells[J]. J Transl Med, 2013, 11:287. DOI: 10.1186/1479-5876-11-287.
- [2] Speckmann B, Gerloff K, Simms L, et al. Selenoprotein S is a marker but not a regulator of endoplasmic reticulum stress in intestinal epithelial cells[J]. Free Radic Biol Med, 2014, 67:265-277. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.001.
- [3] Ye Y, Fu F, Li X, et al. Selenoprotein S is highly expressed in the blood vessels and prevents vascular smooth muscle cells from apoptosis[J]. J Cell Biochem, 2016, 117(1):106-117. DOI: 10.1002/jcb.25254.
- [4] Gao Y, Pagnon J, Feng HC, et al. Secretion of the glucose-regulated selenoprotein SEPS1 from hepatoma cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 356(3):636-641.
- [5] Walder K, Kantham L, McMillan JS, et al. Tanis: a link between type 2 diabetes and inflammation[J]. Diabetes, 2002, 51(6):1859-1866.
- [6] Gao Y, Feng HC, Walder K, et al. Regulation of the selenoprotein SelS by glucose deprivation and endoplasmic reticulum stress-SelS is a novel glucose-regulated protein[J]. FEBS Lett, 2004, 563(1-3):185-190.
- [7] Gao Y, Walder K, Sunderland T, et al. Elevation in Tanis expression alters glucose metabolism and insulin sensitivity in H4IIE cells[J]. Diabetes, 2003, 52(4):929-934.
- [8] Du JL, Liu JF, Men LL, et al. Effects of five-year intensive multifactorial intervention on the serum amyloid A and macroangiopathy in patients with short-duration type 2 diabetes mellitus[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(21):2560-2566.

(下转第 423 页)

- 展[J]. 国际儿科学杂志, 2011, 38(6):554-556. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2011.06.009.
- [4] 郭雯, 徐朝阳, 茅国芳, 等. 多发性内分泌自身免疫综合征 III 型一例[J]. 江苏医药, 2013, 39(6):737-738.
- [5] 邵红, 薛淑云, 孙亚东. 多发性内分泌自身免疫综合征 1 例报告[J]. 中国社区医师:综合版, 2004, (10):43.
- [6] 王文俊, 张家庆. 多发性内分泌自身免疫综合征[J]. 国际内科学杂志, 1985, (10):467-470.
- [7] Neufeld M, Blizzard RM. Symposium on autoimmune aspects of endocrine disorders//Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Baschieri L, eds. Polyglandular autoimmune diseases [M]. New York: Academic Press, 1980:357-365.
- [8] Kisand K, Lilic D, Casanova JL, et al. Mucocutaneous candidiasis and autoimmunity against cytokines in APECED and thymoma patients: clinical and pathogenetic implications [J]. Eur J Immunol, 2011, 41 (6): 1517-1527. DOI: 10.1002/eji.201041253.
- [9] Ballarini A, Lee-Kirsch MA. Genetic dissection of autoimmune polyendocrine syndrome type 2: common origin of a spectrum of phenotypes[J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1110:159-165. DOI: 10.1196/annals.1423.018.
- [10] Schneller C, Finkel L, Wise M, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome: a case-based review[J]. Pediatr Ann, 2013, 42(5):203-208. DOI: 10.3928/00904481-20130426-12.
- [11] Mandel LR. Endocrine and autoimmune aspects of the health history of John F. Kennedy [J]. Ann Intern Med, 2009, 151(5): 350-354.
- [12] Lindmark E, Chen Y, Georgoudaki AM, et al. AIRE expressing marginal zone dendritic cells balances adaptive immunity and T-follicular helper cell recruitment [J]. J Autoimmun, 2013, 42: 62-70. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.11.004.
- [13] Rottembourg D, Deal C, Lambert M, et al. 21-Hydroxylase epitopes are targeted by CD8 T cells in autoimmune Addison's disease [J]. J Autoimmun, 2010, 35(4):309-315. DOI: 10.1016/j.jaut.2010.07.001.
- [14] Maclaren NK, Riley WJ. Inherited susceptibility to autoimmune Addison's disease is linked to human leukocyte antigens-DR3 and/or DR4, except when associated with type I autoimmune polyglandular syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1986, 62(3):455-459. DOI:10.1210/jcem-62-3-455.
- [15] Reato G, Morlin L, Chen S, et al. Premature ovarian failure in patients with autoimmune Addison's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(8):E1255-E1261. DOI: 10.1210/jc.2011-0414.
- [16] Majeroni BA, Patel P. Autoimmune polyglandular syndrome, type II [J]. Am Fam Physician, 2007, 75(5):667-670.
(收稿日期:2015-09-14)

(上接第 411 页)

- [9] Marzi C, Huth C, Herder C, et al. Acute-phase serum amyloid A protein and its implication in the development of type 2 diabetes in the KORA S4/F4 study [J]. Diabetes Care, 2013, 36(5): 1321-1326. DOI: 10.2337/dc12-1514.
- [10] Zhang N, Jing W, Cheng J, et al. Molecular characterization and NF- κ B-regulated transcription of selenoprotein S from the Bama mini-pig [J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(7):4281-4286. DOI: 10.1007/s11033-010-0551-y.
- [11] Karlsson HK, Tsuchida H, Lake S, et al. Relationship between serum amyloid A level and Tanis/SelS mRNA expression in skeletal muscle and adipose tissue from healthy and type 2 diabetic subjects [J]. Diabetes, 2004, 53(6):1424-1428.
- [12] Du JL, Sun CK, Lü B, et al. Association of SelS mRNA expression in omental adipose tissue with Homa-IR and serum amyloid A in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chin Med J (Engl), 2008, 121(13):1165-1168.
- [13] Christensen LC, Jensen NW, Vala A, et al. The human selenoprotein VCP-interacting membrane protein (VIMP) is non-globular and harbors a reductase function in an intrinsically disordered region [J]. J Biol Chem, 2012, 287(31):26388-26399. DOI: 10.1074/jbc.M112.346775.
- [14] Liu J, Li F, Rozovsky S. The intrinsically disordered membrane protein selenoprotein S is a reductase in vitro [J]. Biochemistry, 2013, 52(18):3051-3061. DOI: 10.1021/bi4001358.
- [15] Chistiakov DA, Sobenin IA, Orekhov AN, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis and diabetic macrovascular complications [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014:610140. DOI: 10.1155/2014/610140.
- [16] Fradejas N, Serrano-Pérez Mdel C, Tranque P, et al. Selenoprotein S expression in reactive astrocytes following brain injury [J]. Glia, 2011, 59(6):959-972. DOI: 10.1002/glia.21168.
- [17] 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]. J Biol Chem, 2015, 290(50):29941-29952. DOI: 10.1074/jbc.M115.680215.
- [18] Tousoulis D, Simopoulou C, Papageorgiou N, et al. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches [J]. Pharmacol Ther, 2014, 144(3):253-267. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.003.
- [19] Rotllan N, Wanschel AC, Fernández-Hernando A, et al. Genetic evidence supports a major role for akt1 in VSMCs during atherogenesis [J]. Circ Res, 2015, 116(11):1744-1752. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305895.
- [20] Curran JE, Jowett JB, Elliott KS, et al. Genetic variation in selenoprotein S influences inflammatory response [J]. Nat Genet, 2005, 37(11):1234-1241.
- [21] Martínez A, Santiago JL, Varadé J, et al. Polymorphisms in the selenoprotein S gene: lack of association with autoimmune inflammatory diseases [J]. BMC Genomics, 2008, 9:329. DOI: 10.1186/1471-2164-9-329.
- [22] Hyrenbach S, Pezzini A, del Zotto E, et al. No association of the -105 promoter polymorphism of the selenoprotein S encoding gene SEPS1 with cerebrovascular disease [J]. Eur J Neurol, 2007, 14(10):1173-1175.
- [23] Alanne M, Kristiansson K, Auro K, et al. Variation in the selenoprotein S gene locus is associated with coronary heart disease and ischemic stroke in two independent Finnish cohorts [J]. Hum Genet, 2007, 122(3-4):355-365.
- [24] Li XX, Guan HJ, Liu JP, et al. Association of selenoprotein S gene polymorphism with ischemic stroke in a Chinese case-control study [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2015, 26(2):131-135. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000202.
- [25] Cox AJ, Lehtinen AB, Xu J, et al. Polymorphisms in the Selenoprotein S gene and subclinical cardiovascular disease in the Diabetes Heart Study [J]. Acta Diabetol, 2013, 50(3):391-399. DOI: 10.1007/s00592-012-0440-z.
(收稿日期:2015-10-08)