

硒和病毒

西安医科大学地方病所 张军芳 编译
 河北省职工医学院附属医院 王咏梅
 西安医科大学地方病所 曹峻岭 审校

摘要 硒是人体必需的微量元素。本文从硒和病毒毒力、硒和病毒遗传学以及硒和病毒疾病等三方面阐述了硒和病毒之间的密切关系。动物实验显示：缺硒能加重柯萨奇病毒心脏毒株引起的心脏损害，且发现维生素 E 缺乏时也产生同样效果；通过改变宿主的饮食类型可使良性病毒株转变成毒性株。但到目前为止，确切的机制仍不清楚。

关键词 硒 病毒 柯萨奇病毒 毒力 硒缺乏 维生素 E 缺乏

硒和病毒毒力

1992年 Levander 等发动大家合作来进一步调查作为病毒毒力决定因素的宿主硒营养状况的作用。第一组实验试图证实中国人早期的研究结果，该研究提示小鼠缺硒能加重由柯萨奇病毒心脏毒性株引起的心脏损害。为此，采用柯萨奇病毒 B3/20 (CVB3/20)，一种引起正常动物心脏损害的 CVB3 株。断奶 4 周预先接种 CVB3/20 的幼鼠喂以缺硒饲料，与相同饲料中补充 0.2mg/kg 硒(亚硒酸钠)的感染小鼠相比，使组织病理学改变分数增长两倍以上(因此表明心脏损害增加)。给 CVB3/20 感染小鼠喂含步鱼油的维生素 E 缺乏饲料，与在相同饲料中补充 38.4mg RRR- α 生育酚酞乙酸盐/kg 的感染小鼠相比，获得心脏损害方面相类似的差别。这样就证实了中国人有关缺硒增强小鼠心脏毒性病毒毒力的研究结果，并扩充到包括维生素 E 缺乏的相似效果。

接下来的实验验证硒和维生素 E 缺乏对柯萨奇病毒无毒株 B3/0 (CVB3/0) [即给予正常(非缺乏)动物不引起明显心脏损害的病毒株]致病性的影响。将 CVB3/0 接种

到硒或者维生素 E 缺乏小鼠体内，引起中等程度的心脏损害，而将该无毒株接种于饲料营养适当的小鼠后却不引起明显的损害。那就是说，改变宿主的饮食类型使良性病毒的表型表达变成致病性。

但是，缺乏两种抗氧化营养物质之一的饲料是如何使得良性病毒转变为致病性呢？因为这两种营养物质均有抗氧化活性，其机制大概涉及氧化应激。此外，喂以步鱼油(一种强力的饮食性原氧化剂)加重维生素 E 缺乏小鼠病毒引起的心脏损害，而喂以合成抗氧化剂 DPPD 却减轻维生素 E 缺乏小鼠病毒引起的心脏病理改变。推测宿主体内的氧化应激“削弱”了心肌细胞以致它们对病毒入侵的抵抗力较小。因营养上受损的宿主低下的免疫反应也可导致相同的最终结果(心脏损害加重)。

另一方面，氧化还原环境改变(如在硒或者维生素 E 缺乏小鼠可能预期的)的宿主细胞内良性病毒的复制可使它转变成致病性？为了回答这个问题，我们进行传代实验，将良性 CVB3/0 株接种到适量硒或缺硒的两组小鼠。10 天后，从小鼠心脏收集病毒，通过培养 HeLa 细胞传代，然后再分别

接种到另外两组小鼠体内,这两组小鼠均喂补硒饲料。在感染了起初在适量硒小鼠体内复制的病毒后,正常小鼠没有任何心脏损害的迹象。然而,在感染了起初在缺硒小鼠体内复制的病毒后,小鼠出现中等程度的心脏病理改变。换句话说,良性无毒株 CVB3/0 通过缺硒小鼠传代病毒多少有点改变,以致随后即使在补硒小鼠也能引起心脏损害。

硒和病毒遗传学

上述的传代实验强力地表明,通过使得 CVB3/0 在缺硒小鼠体内复制,良性病毒株 CVB3/0 转变成称作 CVB3/0 Se⁻的心脏毒性株,这是 CVB3/0 基因组改变的结果。然而,为确证这一点,必须比较起始良性注入病毒株 CVB3/0 和在缺硒小鼠传代 CVB3/0 后获得的新的有毒产出病毒株 CVB3/0 Se⁻的基因组的核苷酸序列。在无毒株 CVB3/0 和两个致心肌炎毒株 CVB3/20 和 CVB3/M 之间有 7 个核苷酸差异。测序结果显示在 7 个差异中,CVB3/0 Se⁻有 6 个转变成和毒性基因型相同的差异。CVB3/0 Se⁻2690 处的另一个核苷酸位点(在毒性和无毒 CVB3 病毒株之间是不同的)没有改变。CVB3/0 经喂维生素 E 缺乏饲料小鼠传代后,观察到了基因组碱基成分确切相同的转移。因此,通过改变宿主饲料的种类,可以改变感染病毒的遗传构成,结果使该病毒从无毒性转变为有毒性。

在氧化上受损的宿主细胞内复制而使病毒转变成毒性株的机制是什么呢? RNA 病毒(如柯萨奇病毒)的基因组并不作为一个精确相同的核苷酸序列集合而存在。相反,这些病毒不断地变化和突变成不同形式而产生一“群”密切相关种属(所谓“准种属”概念)。此种病毒群的基因组序列显然并不意味暗示群体中每个序列确实有相同的多核苷酸成分。相反,该序列真正是一个同感

序列,代表着存在于群体中的所有不同 RNA 病毒的平均碱基序列。如果考虑高态的这种情况,许多可能的机制会导致柯萨奇病毒毒性株的出现。首先,宿主低下的免疫反应可使微异型病毒组分突变并最终控制注入病毒。实际上,在上述模型中,硒或维生素 E 缺乏导致 T 细胞活性减低。群体中一个特殊的病毒亚株由于某种原因可能偏爱在细胞内氧化应激条件下生长。最后,细胞内氧化物种负荷增加可直接攻击基因组的 RNA,从而增加了突变率。还需要进一步的研究来识别这些可能发生的机制。

硒和病毒疾病

尽管研究结果引起分子生物学机制问题的兴趣,但研究结果也有重要的公共卫生意义。饮食/感染相互关系的研究多年来一直是营养研究的一个重要组成部分。1969 年,Scrimshaw 及其同事发表总结当时已进行的大量工作的关于这个主题的广泛详尽的专题文章。该研究领域以轻快的步伐持续发展着。经如,1999 年 4 月 12 日 PubMed (可进入 Medline 中约九百万篇引文的服务)以主题词“营养和感染”检索到 6299 篇文章,其中几乎有一半是 1990 年后出现的。然而,尽管有这种高水平的学术活动,但在 Beck 等报道之前,看来还没有人曾经想到要考虑宿主营养状况对感染病原体基因组成的影响。似乎所有想法都只是直接针对宿主饮食对宿主的影响,特别是对宿主免疫系统的影响。这种示例转变可能要求再考虑一个长期存在的营养/感染观察意见,以决定是否需解释改变。

今后的工作

现在,完全不知道这种现象的影响范围。那就是说,不知道有多少病原体能以柯萨奇病毒的相同方式受硒或维生素 E 缺

(下转第 109 页)

平行。然而这并不表示血压上升是直接由这些结果引起的。有关EPO引发高血压的机制研究资料是矛盾的。用200U/m¹EPO温育的兔主动脉环显现对儿茶酚胺的收缩性提高。CRF患者在接受EPO疗法3个月前后臂血管收缩也增强。虽然已知慢性肾衰时儿茶酚胺类物质增高,但这是否是介体尚有争论。最近, Eggena等证明,大鼠在长期使用EPO后,平滑肌肾素及血管紧张肽原增高,而循环血浆水平正常则提示,血管收缩作用可能是由于局部产生的血管紧张肽II所引起。在CRF大鼠尾动脉环体外试验时,EPO以及血管紧张肽II的缩血管曲线是重叠的。

其他缩血管物质(包括抗利尿激素、血浆内皮素-1和前列腺素)曾被提出为推定的活体内介体,但迄今仍未发现作为机制的物质。这些物质都是在各种组织中发挥局部作用的,而全身用药未必能产生明确的结果。然而,最近有三个观察结果也许与使用EPO后患者发生高血压的机理有关。首先,长期使用EPO的慢性肾衰大鼠平滑肌细胞质中基础钙离子浓度上升。显然是通过磷脂酶C- γ 1的激活和随后的一氧化氮的抗性而发生的。还有,EPO对温育4天后的大鼠动脉环具有明显的血管原性活性(增强4倍)。将动脉环与抗内皮素-1抗体温育时,这种

增生活性受到抑制。最后,如果存在对高血压的遗传因素,EPO所致血压增高可能更为严重。在这方面,EPO诱发的特发性高血压大鼠血管平滑肌细胞DNA合成的刺激作用要比对血压正常的对照组Wistar Kyoto大鼠明显得多。

长期采用EPO疗法还可以引起高血压症和癫痫发作病症并发症。由于目前采用小剂量,这些并发症应该不再出现。至于使用EPO会导致动—静脉通路血栓形成发生率上升的忧虑尚未得到证实。

总而言之,EPO给CRF患者贫血的治疗带来了一场革命。因为如果存在铁缺乏(绝对的或是功能性的)就可见EPO抵抗性,所以需要进行进一步的研究以更确切地确定补铁治疗的最好方法。这种抵抗性可导致EPO剂量增加,以致可发生激素治疗的不良作用。这些有害作用(最常见的是高血压)可使病情恶化和病死率增加。

主要参考文献

- 1 Kurtzman NA *et al* Miner Electrolyte Metab, 1999; 25: 109~ 113
- 2 Fishbane S *et al* Am J Kidney Dis, 1997; 29: 319~ 333
- 3 Bode- Boger SM *et al* J Cardiovasc Pharmacol, 1992; 20: 525~ 528
- 4 Gogusev J *et al* Biochem Biophys Res Commun, 1994; 199: 977~ 983

(上接第106页)

乏的影响,也不知道有多少种不同营养缺乏可通过改变其基因组来影响柯萨奇病毒(或别的病毒)的毒力。此外,显示金、砷和汞对柯萨奇病毒毒力的影响的近来一些研究结果表明,为获取对病毒毒力决定因素的更全面的认识,必须考虑环境毒理学问题。在

认识的这个阶段,必须对病毒疾病病程的各种可能影响加以专注。

主要参考文献

- 1 Levander OA *et al* Br Med Bull, 1999; 55(3): 529~ 533
- 2 Beck MA *et al* Nature Med, 1995; 1: 433~ 436
- 3 Beck MA *et al* Ann Rev Nutr, 1998; 18: 93~ 116