

硒及硒蛋白在慢性肾脏疾病中的研究进展*

余敏 何杨阳 李怡 李贵森 综述 钟翔 审校

(四川省人民医院·电子科技大学附属医院肾内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 慢性肾脏疾病(CKD)是全球公共卫生问题之一,其患病率高、预后差,给家庭与社会带来了极大的经济负担。硒是人体内一种至关重要的微量元素。不仅可参与合成谷胱甘肽过氧化酶,清除细胞内自由基,还能合成硒蛋白,结合体内的重金属离子,参与调控细胞内的氧化应激。而氧化应激是促 CKD 进展的关键因素之一,持续增强的氧化应激可导致细胞外基质过度沉积和肾组织的过度修复。硒及其硒蛋白对 CKD 有重要的作用。鉴于此,本文拟从硒及硒蛋白概述、硒及硒蛋白与 CKD、硒与硒替代治疗三个方面综述硒及硒蛋白在 CKD 中的研究进展,以期阐明硒及硒蛋白对 CKD 的具体作用与机制打下基础。

【关键词】 慢性肾脏疾病;硒;硒蛋白;硒替代治疗

【中图分类号】 R593.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 02. 027

Research progress of selenium and selenoprotein in chronic kidney disease

YU Min, HE Yangyang, LI Yi, LI Guisen checking ZHONG Xiang reviewing

(Department of Nephrology, Sichuan Provincial People's Hospital, Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Chronic kidney disease (CKD) is one of the global public health problems, with low awareness, high morbidity and poor prognosis, which brings great economic burden for families and society. Selenium is a vital trace element in the human body. It can not only participate in the synthesis of glutathione peroxidase, scavenge free radicals in cells, but also synthesize selenoprotein, bind heavy metal ions in the body, and participate in the regulation of oxidative stress in cells. Oxidative stress is one of the key factors in promoting the progression of CKD, and continuous increased oxidative stress can lead to excessive deposition of extracellular matrix and excessive repair of renal tissue. Selenium and selenoprotein have significant effect on CKD. Therefore, this article intends to review the research progress of selenium and selenoprotein in CKD from three aspects: overview of selenium and selenoprotein, selenium and selenoprotein in CKD, selenium and selenium replacement therapy, in order to elucidate the specific role and mechanism of selenium and selenoprotein on CKD for human healthy.

【Key words】 Chronic kidney disease; Selenium; Selenoprotein; Selenium replacement therapy

慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)是全球范围的公共健康问题,全球 CKD 的患病人数在 2017 年高达 730 万,死亡人数高达 120 万,且 CKD 患病率近年来还呈现出逐年递增的趋势^[1]。我国第六次中国慢性病及其危险因素监测结果提示我国的成人 CKD 患病率高达 8.2%。尽管 CKD 的患病

率高,但我国 CKD 的知晓率仅有 10%^[2]。CKD 早期治疗成本较高而知晓率低,给人类家庭和社会带来了沉重的负担^[3]。因此,CKD 防治是我国健康领域攻克的重点问题。硒是人体内一种至关重要的微量元素。在机体中,硒可参与合成谷胱甘肽过氧化酶,进一步清除细胞内自由基,从而保护细胞膜的完整性^[4]。硒还可以硒代半胱氨酸的形式合成硒蛋白,结合体内的重金属离子,参与调控细胞内的氧化应激^[5]。而氧化应激是促 CKD 进展的关键因素之一,持续增强的氧化应激可导致细胞外基质过度沉积和肾组织的过度修复^[6]。既往研究^[7]显示血清硒及硒蛋白水平均在终末期肾病患者体内显著下降,提示硒与 CKD 进展有潜在的临床相关。鉴于硒对 CKD 有重要的作用,本文拟从硒及硒蛋白概述、硒及硒蛋白与 CKD、硒与硒替

基金项目:国家自然科学基金项目(81970641);四川省科技厅重大研发计划项目(2021YFS0372)

通信作者:钟翔, E-mail: zxiang626@126.com

引用本文:余敏,何杨阳,李怡,等. 硒及硒蛋白在慢性肾脏疾病中的研究进展[J]. 西部医学, 2025, 37(2): 304-307, 312. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 02. 027

代治疗三个方面综述硒及硒蛋白在 CKD 中的研究进展,以期阐明硒及硒蛋白对 CKD 的具体作用与机制打下基础。

1 硒及硒蛋白概述

1957 年以前,硒一直被人类认为是危害健康的工业危害品。直到 Schwarz 与 Foltz 发现硒能预防大鼠维生素 E 缺乏的肝细胞坏死以后。硒相关研究的逐渐深入使得人们意识到硒是人体所必须的微量元素^[8]。

人体摄入硒的形式各异,膳食中硒的主要以硒酸盐、亚硒酸盐的无机形式及硒蛋氨酸、硒代半胱氨酸、硒-甲基硒代半胱氨酸的有机形式存在^[9],硒有较好的生物利用度。摄入体内的硒经过一系列代谢过程可以生成中间产物硒化氢(Hydrogen selenide, H₂Se)。硒化氢进一步促进硒整合到硒蛋白中的硒代半胱氨酸残基中^[10]。硒代半胱氨酸作为人体内第 21 种氨基酸,也是硒蛋白发挥活能的主要形式,故体内硒缺乏会导致硒蛋白活性下降^[11]。目前,哺乳动物体内发现有 25 种硒蛋白,主要包括谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GPX)家族、硫氧还蛋白还原酶(Thioredoxin reductases, TrxR)家族、脱碘酶(Iodothyronine deiodinases, DIO)家族等。其中,GPX 家族是体内最主要的硒蛋白,研究^[12]发现哺乳动物体内有 8 个 GPX 家族成员,研究较多的硒蛋白是 GPX1-GPX4 及 GPX6,它们含有硒代半胱氨酸残基。硒蛋白能够维持机体氧化还原平衡、调控甲状腺素分泌、调控免疫等作用^[13]。体内需要排泄的硒需首先生成中间产物 H₂Se。无机硒通过还原代谢合成,而有机硒通过裂解酶生成 H₂Se。H₂Se 可转化成为硒糖的形式从尿液排出,或者是甲基化生成 CH₃SeH, CH₃SeH 再甲基化生成二甲基硒或是三甲基离子通过尿液或者呼吸道排出体外^[9]。

硒可降低癌症死亡率、心血管事件发生率、改善胰岛素抵抗、抑制感染等。但硒的摄入与疾病及健康成“U”型关系,其缺乏或者过量都会对健康造成不利影响^[13]。硒的过度摄入也会导致毛发和指/趾甲脱落、龋齿等硒中毒症状。硒摄入的不足会影响硒蛋白合成效率。Bermano 等^[14]在硒缺乏的大鼠肝脏与心脏中检测到 GPXs 与 DIO1 表达显著下调。另有一项研究^[15]随机对照试验结果表明,低硒状态的患者按超过 300 g/d 的剂量持续补硒 5 年,其全因死亡率显著增加,故不提倡过度补充硒元素。因此,硒的代谢与剂量控制对其临床应用具有重要的意义。

2 硒及硒蛋白与 CKD

2.1 硒及硒蛋白与糖尿病肾病

糖尿病肾病是全球 CKD 的最主要病因之一^[16]。我国糖尿病肾病的患病率不断增长,在住院患者统计中已超过肾小球肾炎成为 CKD 的首要病因^[17]。胰岛素抵抗与糖代谢紊乱等因素促进糖尿病向糖尿病肾病进展^[18]。硒代谢状态与胰岛素抵抗密切相关。人体内适宜的硒水平能够改善胰岛素抵抗,而硒水平过高会降低胰岛素的敏感性,导致胰岛素抵抗^[19]。因此,硒可能通过影响胰岛素抵抗影响糖尿病肾病的发生和进展。

硒及硒蛋白还能够抵抗糖尿病肾病的氧化应激损伤。亚硒酸钠是临床常用的一种硒补充制剂。查火兵等^[20-21]以亚硒酸钠治疗链脲菌素诱导的糖尿病肾病大鼠,结果显示亚硒酸

钠干预后糖尿病肾病大鼠体内脂联素表达上调伴随肾小球基底膜损伤的缓解及肾功能的恢复。此外,既往有研究^[22]报道高糖刺激系膜细胞可降低多种硒蛋白的表达,提示可能有多种硒蛋白可参与到糖尿病肾病的进展中来。GPX 酶是抗氧化功能较强的硒酶,它们可以通过清除氧自由基延缓糖尿病肾病进展。Wiedenmann^[23]发现糖尿病患者的肾组织中 GPX1 及 GPX4 水平明显低于正常人,且高糖刺激足细胞后 GPX1 表达上调,提示相关保护性机制的启动。当 GPX1 缺失时,GPX4 可显著上调以替代 GPX1 行使其保护功能。以上研究提示了硒蛋白 GPX1 与 GPX4 对糖尿病肾病有潜在的保护性作用。

硒的相关制剂在糖尿病肾病中的研究也很广泛。其中,依布硒林不仅模拟 GPX1 的抗氧化作用,还可以抑制促纤维化因子如血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)、结缔组织生长因子(Connective tissue growth factor, CTGF)、血管细胞黏附分子(Vascular Cell Adhesion Molecule, VCAM-1)、单核细胞趋化因子 1(Monocyte Chemotactic Protein 1, MCP-1)等的表达,缓解糖尿病肾损伤^[24]。Chew 等^[24]使用依布硒林干预糖尿病载脂蛋白 E/GPX1 双敲糖尿病小鼠模型,发现依布硒林可以改善糖尿肾病小鼠的肾脏结构功能。壳聚糖硒纳米粒子是一种新型的硒制剂,壳聚糖与硒糖结合可以保留硒的胃肠道滞留时间、稳定性与生物活性^[25]。Khater 等^[26]观测到壳聚糖硒纳米粒子联合二甲双胍比单用二甲双胍能够更好地降低 STZ 与高脂饮食所诱导的糖尿病肾病大鼠体内氧化指标的水平,提示硒可以通过抗氧化功能延缓糖尿病肾病的进程。上述研究结果表明硒及硒蛋白能增强肾脏的抗氧化能力,从而抵抗糖代谢紊乱时的氧化损伤,有助于延缓糖尿病肾病。

2.2 硒及硒蛋白与肾脏衰老

衰老是一个脏器功能退化的渐进性过程。我国逐渐进入老龄社会,而增龄是导致 CKD 的主要危险因素之一,CKD 的发病率随着衰老而逐渐增加^[27]。肾脏衰老会伴随着肾结构的改变,例如肾硬化、肾小球基底膜增厚、系膜增宽和细胞外基质的沉积等^[28]。肾脏衰老的进展与线粒体功能障碍、细胞内的氧化损伤密切相关^[28]。既往研究^[29]显示,硒水平可随着年龄的增加而下降,提示随着衰老的发生体内抗氧化能力储备有所下降。Chu 等^[30]证明了过表达 GPX1 的转基因老龄鼠可清除体内 H₂O₂ 减轻氧化损伤来保护线粒体、改善肾脏组织结构,延缓肾衰老及 CKD。此外,一项 RCT 研究^[31]中分别给予 69~88 岁低硒状态的老年 CKD 患者每天 200 mg 辅酶 Q 与 220 g/d 的硒酵母或安慰剂治疗 4 年,发现辅酶 Q 与 220 μg/d 的硒酵母治疗组中的老龄 CKD 患者肾功能相对安慰剂组有显著的改善。由此可见,补充硒可有效延缓肾脏衰老及肾功能的下降,但是其具体机制尚不清楚,还需深入探讨硒的抗衰老机制。

2.3 硒代谢与肾纤维化

肾纤维化是各种 CKD 发展成为终末期肾脏疾病(End stage renal disease, ESRD)的共同通路和病理特征。肾纤维化在病理上主要表现为肾小球硬化、肾小管扩张与细胞外基质的过度沉积。氧化损伤及炎症是肾纤维化进展的重要诱因。硒蛋白调控清除氧自由基,也可抑制炎症因子,如核因子 κB(Nuclear factor kappa B, NF-κB)和缺氧诱导

因子-1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 等^[32]。Lin 等^[33]发现在体内外的缺硒模型中抗氧化剂谷胱甘肽 (Glutathione, GSH) 水平下降及氧化损伤指标丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) 的水平上升, 硒缺乏会导致促纤维化因子 WNT 家族 5A (Wnt family member 5A, WNT5A)、 β -连锁蛋白 (β -catenin) 等上调, 肾脏发生纤维化。此外, Ma JQ 等^[34]使用富含硒的灵芝酸 A 治疗四氯化碳诱导的肾脏纤维化小鼠后发现富含硒的灵芝酸 A 上调了 TrxR/Trx 通路, 抑制炎症因子 NF- κ B 的活性, 下调致纤维化因子表达。

GPX4 作为体内重要的硒蛋白之一, 具有抗脂质过氧化损伤的重要作用^[35]。Zhang 等^[36]发现 UUO 小鼠肾小管上皮细胞 GPX4 的下降伴随着脂质过氧化损伤指标显著增加, 利用铁死亡抑制剂治疗后, 小鼠肾脏 GPX4 上调并抑制了纤维化相关因子转化生长因子 β 1 (Transforming growth factor beta 1, TGF- β 1)、CTGF 和血小板衍生生长因子 (Platelet derived growth factor, PDGF) 的表达, 相反, 敲低 GPX4 可促进肾小管上皮细胞中纤维化相关因子的表达。Xie 等^[37]也在草酸钙结石诱导纤维化改变后的肾小管上皮细胞中检测到 GPX4 下调伴随活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 堆积、线粒体损伤及脂质氧化损伤标记物上升, 使用铁死亡抑制剂后使得小管上皮细胞 GPX4 上调, 肾纤维化及小管损伤缓解。GPX3 是一种分泌型的硒酶, 合成后可分泌到细胞外发挥抗氧化损伤作用。Li 等^[38]检测到纤维化肾脏中的 GPX3 明显下调。为了探索 GPX3 在肾纤维化的机制, 他们将 HK2 细胞 GPX3 表达抑制后, 收集其上清液培养大鼠间质成纤维细胞, 检测到上清液的氧化酶及 ROS 水平明显升高, 纤维化、增殖及活化的指标表达上调, 这提示了 GPX3 缺少可使得细胞外环境 ROS 堆积, 并诱导成纤维细胞增殖活化, 促进纤维化进展。以上研究结果提示 GPX 作为重要的硒蛋白可以通过抗减少 ROS 堆积, 减轻氧化损伤, 抑制致纤维化因子表达, 缓解肾脏纤维化。

2.4 其他 除了以上疾病, 还有研究^[39]报道了体内硒代谢与 IgA 肾病、膜性肾病等肾脏疾病相关。IgA 肾病是全球范围内导致 CKD 最常见的原发性肾小球疾病。一项自身前后对照研究^[40]对 IgA 肾病患者进行口服补充 0.13 mol 硒/kg \cdot d 持续 60 天后检测到血清硒活性增加、血小板的 GPX 酶上升, 肾功能异常的 IgA 肾病患者肌酐清除清除率显著上升。膜性肾病也是导致 CKD 的主要病因之一, 且逐年增加。目前研究认为膜性肾病是一种自身免疫性肾病, 其中炎症通路的激活与氧化损伤可加剧膜性肾病病理损伤。ROS 的代谢物可以降解基底膜并诱导肾小管损伤, 并且可以促进肾小球炎症细胞浸润, 加速膜性肾病的进程^[41]。有学者^[42]发现氨基核苷嘌呤霉素诱导的肾病综合征和抗 FX1A IgG 诱导的 Heymann 肾炎大鼠膜型中, 补硒治疗组相对缺硒组 GPXs 含量显著升高且蛋白尿降低。上述研究提示硒及硒蛋白的抗氧化作用可能会缓解膜性肾病的氧化损伤。CKD 的病因复杂多样, 硒及硒蛋白在其他原发及继发肾病的报道相对较少, 且相关研究多为小样本、观察性研究。因此, 硒对其它病因所致的 CKD 作用还需进一步研究。

3 硒及硒蛋白治疗

3.1 膳食补充 健康人群通过膳食摄入补充硒, 其中肉食类、谷类与蔬菜是膳食硒的主要来源。我国谷物和动物性食物的平均硒含量分别为 0.002 1~2.11 mg/kg 与 0.004 2~2.46 mg/kg。蔬菜硒含量差异大, 与所在地土壤及水硒含量有关, 在 0.000 8~5.37 mg/kg 之间, 平均值为 0.067 mg/kg^[9]。硒的推荐摄入量为男性平均每天 60 μ g, 女性平均每天 53 μ g^[43]。为了满足我国各类人群的营养需求, 我国营养协会 2023 年修订了《中国居民膳食营养素参考摄入量》, 其内容根据参考摄入量根据人的性别、年龄阶段、身体状况做了修订, 从而指导居民合理营养。

3.2 硒替代治疗 临床常用硒替代治疗药物为亚硒酸钠与硒酵母。亚硒酸钠与硒酵母分别是无机硒制剂与有机硒制剂。在大鼠体内, 以血浆硒与硒代蛋氨酸水平分别计算补充硒酵母亚硒酸钠的相对生物利用度, 研究^[44]结果显示硒酵母比亚硒酸钠拥有更高的生物利用度。终末期肾病患者体内普遍存在硒含量显著下降, 近年来, 围绕 CKD 硒替代治疗已有相关的临床研究。Tonelli 等^[45]将低硒状态的维持性血液透析纳入研究对象, 分组补充 50 mcg/d 或 75 mcg/d 硒持续 180 d, 但该研究结果显示并未能成功纠正患者的硒缺乏。此外, 有临床研究拟通过腹透液来增加机体内的硒含量, 但是该研究不幸因新冠疫情被迫终止试验 [NCT03812679]。目前尚缺乏硒替代治疗相关的大样本、多中心临床随机对照试验, 因此临床亟需更多高质量的研究来明确硒替代治疗的作用。

4 小结与展望

硒及硒蛋白通过抗炎、抗氧化应激等对 CKD 发挥保护作用, 但临床上仍然存在一些需要解决的问题, 比如 CKD 患者硒水平的目标值、CKD 患者硒缺乏的诊断标准、硒替代治疗指征; 对于各类型的硒替代治疗药物的选择及其代谢过程与生物利用度也缺乏相关高质量的大型多中心临床研究证据。因此, 未来我们期待有更多深入的基础和临床研究明确硒在 CKD 的具体分子机制和作用, 规范化 CKD 患者硒水平的检测、管理与硒替代治疗。

【参考文献】

- [1] GBD CHRONIC KIDNEY DISEASE COLLABORATION. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017; a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. Lancet, 2020, 395(10225):709-733.
- [2] WANG L M, XU X, ZHANG M, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance[J]. JAMA Intern Med, 2023, 183(4):298-310.
- [3] JHA V, AL-GHAMDI S M G, LI G S, *et al.* Global economic burden associated with chronic kidney disease: a pragmatic review of medical costs for the inside CKD research programme [J]. Adv Ther, 2023, 40(10):4405-4420.
- [4] FLOHÉ L, TOPPO S, ORIAN L. The glutathione peroxidase family: discoveries and mechanism[J]. Free Radic Biol Med, 2022, 187:113-122.
- [5] SUN H Y, CHEN J, XIONG D W, *et al.* Detoxification of selenium yeast on mycotoxins and heavy metals: a review[J]. Biol

- Trace Elem Res, 2023,201(11):5441-5454.
- [6] SHI Y Y, ZHOU L, ZHENG G Z, *et al.* Therapeutic mechanism exploration of polysaccharides from *Dendrobium officinale* on unilateral ureteral obstruction operation-induced renal fibrosis based on improving oxidative stress injury mediated by AhR/NOX4 pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253 (Pt 3):126920.
- [7] CAO M R, ZHENG S, ZHANG W H, *et al.* Progress in the study of nutritional status and selenium in dialysis patients[J]. *Ann Med*, 2023,55(1):2197296.
- [8] SCHWARZ K, FOLTZ C M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. 1951[J]. *Nutrition*, 1999,15(3):255.
- [9] HU W L, ZHAO C, HU H B, *et al.* Food sources of selenium and its relationship with chronic diseases[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5):1739.
- [10] NEWTON T D, BOLTON S G, GARCIA A C, *et al.* Hydrolysis-based small-molecule hydrogen selenide (H₂Se) donors for intracellular H₂Se delivery[J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143 (46):19542-19550.
- [11] VINDRY C, GUILLIN O, WOLFF P, *et al.* A homozygous mutation in the human selenocysteine tRNA gene impairs UGA recoding activity and selenoproteome regulation by selenium[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023,51(14):7580-7601.
- [12] PEI J, PAN X Y, WEI G H, *et al.* Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxidation[J]. *Front Pharmacol*, 2023,14:1147414.
- [13] ZHANG F, LI X L, WEI Y M. Selenium and selenoproteins in health[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(5):799.
- [14] BERMANO G, NICOL F, DYER J A, *et al.* Tissue-specific regulation of selenoenzyme gene expression during selenium deficiency in rats[J]. *Biochem J*, 1995,311(Pt 2):425-430.
- [15] RAYMAN M P, WINTHER K H, PASTOR-BARRIUSO R, *et al.* Effect of long-term selenium supplementation on mortality: results from a multiple-dose, randomised controlled trial[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018,127:46-54.
- [16] DENG Y J, LI N, WU Y, *et al.* Global, regional, and national burden of diabetes-related chronic kidney disease from 1990 to 2019[J]. *Front Endocrinol*, 2021,12:672350.
- [17] ZHANG L X, LONG J Y, JIANG W S, *et al.* Trends in chronic kidney disease in China[J]. *N Engl J Med*, 2016,375(9):905-906.
- [18] NAKASHIMA A, KATO K, OHKIDO I, *et al.* Role and treatment of insulin resistance in patients with chronic kidney disease: a review[J]. *Nutrients*, 2021,13(12):4349.
- [19] ZHAO J X, ZOU H, HUO Y L, *et al.* Emerging roles of selenium on metabolism and type 2 diabetes[J]. *Front Nutr*, 2022, 9:1027629.
- [20] 查火兵,魏倩萍.亚硒酸钠对糖尿病肾病大鼠肾脏脂联素表达的影响[J].第二军医大学学报,2009,30(7):798-803.
- [21] 查火兵,魏倩萍.亚硒酸钠对糖尿病肾病大鼠肾脏 Nephin 表达的影响与意义[J].生命科学研究,2009,13(6):526-531.
- [22] 黄芙蓉,赵莉,程丽荣,等.硒元素及硒蛋白在糖尿病肾病中的表达变化[J].西安交通大学学报(医学版),2018,39(4):562-566.
- [23] WIEDENMANN T, DIETRICH N, FLEMING T, *et al.* Modulation of glutathione peroxidase activity by age-dependent carbonylation in glomeruli of diabetic mice[J]. *J Diabetes Complications*, 2018,32(2):130-138.
- [24] CHEW P, YUEN D Y, STEFANOVIC N, *et al.* Antiatherosclerotic and renoprotective effects of ebselen in the diabetic apolipoprotein E/GPx1-double knockout mouse[J]. *Diabetes*, 2010, 59(12):3198-3207.
- [25] CHEN W W, LI X J, CHENG H, *et al.* Chitosan-based selenium composites as potent Se supplements: synthesis, beneficial health effects, and applications in food and agriculture[J]. *Trends Food Sci Technol*, 2022,129:339-352.
- [26] KHATER S I, MOHAMED A A, ARISHA A H, *et al.* Stabilized-chitosan selenium nanoparticles efficiently reduce renal tissue injury and regulate the expression pattern of aldose reductase in the diabetic-nephropathy rat model[J]. *Life Sci*, 2021, 279:119674.
- [27] 程庆砾,杨继红,赵卫红,等.老年慢性肾脏病诊治的中国专家共识(2018)[J].中华老年病研究电子杂志,2018,5(3):1-8.
- [28] FANG Y D, GONG A Y, HALLER S T, *et al.* The ageing kidney: molecular mechanisms and clinical implications[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 63:101151.
- [29] GIACCONI R, PIACENZA F, AVERSANO V, *et al.* Uncovering the relationship between selenium status, age, health, and dietary habits: insights from a large population study including nonagenarian offspring from the MARK-AGE project[J]. *Nutrients*, 2023,15(9):2182.
- [30] CHU Y, LAN R S, HUANG R, *et al.* Glutathione peroxidase-1 overexpression reduces oxidative stress, and improves pathology and proteome remodeling in the kidneys of old mice[J]. *Ageing Cell*, 2020,19(6):e13154.
- [31] ALEHAGEN U, AASETH J, ALEXANDER J, *et al.* Selenium and coenzyme Q10 supplementation improves renal function in elderly deficient in selenium: observational results and results from a subgroup analysis of a prospective randomised double-blind placebo-controlled trial[J]. *Nutrients*, 2020, 12 (12):3780.
- [32] SIES H. Oxidative eustress: on constant alert for redox homeostasis[J]. *Redox Biol*, 2021,41:101867.
- [33] LIN T T, TAO J Q, CHEN Y, *et al.* Selenium deficiency leads to changes in renal fibrosis marker proteins and Wnt/ β -catenin signaling pathway components[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(3):1127-1139.
- [34] MA J Q, ZHANG Y J, TIAN Z K. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-fibrosis effects of ganoderic acid A on carbon tetrachloride induced nephrotoxicity by regulating the Trx/TrxR and JAK/ROCK pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 344:109529.
- [35] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z P, *et al.* The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019,575(7784):688-692.

- tol, 2022, 76(2):311-318.
- [37] 张群, 时克, 王宪波. 肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者再出血预测模型的建立[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(11): 2493-2498.
- [38] YANG J Q, ZENG R, CAO J M, *et al.* Predicting gastro-oesophageal variceal bleeding in hepatitis B-related cirrhosis by CT radiomics signature[J]. Clin Radiol, 2019, 74(12): 976. e971-976. e979.
- [39] LIU H, SUN J, LIU G, *et al.* Establishment of a non-invasive prediction model for the risk of oesophageal variceal bleeding using radiomics based on CT[J]. Clin Radiol, 2022, 77(5): 368-376.
- [40] GAO Y, YU Q, LI X H, *et al.* An imaging-based machine learning model outperforms clinical risk scores for prognosis of cirrhotic variceal bleeding[J]. Eur Radiol, 2023, 33(12): 8965-8973.
- [41] 蒋彤, 陈灵, 邓悦, 等. 内镜下支架置入治疗晚期食管癌合并食管静脉曲张三例报告[J]. 遵义医科大学学报, 2023, 46(9): 896-899.
- [42] 赫捷, 陈万青, 沈洪兵, 等. 中国人群肝癌筛查指南(2022, 北京)[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(8): 587-631.
- [43] YU J H, CHO S G, JIN Y J, *et al.* The best predictive model for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B infection[J]. Clin Mol Hepatol, 2022, 28(3): 351-361.
- [44] CHEN S P, ZHANG Z H, WANG Y, *et al.* Using Quasispecies Patterns of Hepatitis B Virus to Predict Hepatocellular Carcinoma With Deep Sequencing and Machine Learning[J]. J Infect Dis, 2021, 223(11): 1887-1896.
- [45] LIU W, LIU X, PENG M, *et al.* Artificial intelligence for hepatitis evaluation[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(34): 5715-5726.
- [46] YANG H, LI X X, CAO H Y, *et al.* Using machine learning methods to predict hepatic encephalopathy in cirrhotic patients with unbalanced data[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2021, 211: 106420.
- [47] 向守书, 谈军涛, 文元久, 等. 肝硬化伴自发性细菌性腹膜炎的诊断模型研究及验证[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(20): 2226-2234.
- [48] EATON J E, VESTERHUS M, MCCAULEY B M, *et al.* Primary Sclerosing Cholangitis Risk Estimate Tool (PREsTo) Predicts Outcomes of the Disease: A Derivation and Validation Study Using Machine Learning[J]. Hepatology, 2020, 71(1): 214-224.
- [49] KANWAL F, TAYLOR T J, KRAMER J R, *et al.* Development, Validation, and Evaluation of a Simple Machine Learning Model to Predict Cirrhosis Mortality[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(11): e2023780.
- [50] GUO A X, MAZUMDER N R, LADNER D P, *et al.* Predicting mortality among patients with liver cirrhosis in electronic health records with machine learning[J]. PloS One, 2021, 16(8): e0256428.
- [51] DAMICO G, COLLI A, MALIZIA G, *et al.* The potential role of machine learning in modelling advanced chronic liver disease[J]. Dig Liver Dis, 2023, 55(6): 704-713.

(收稿日期: 2024-05-05; 修回日期: 2024-06-13; 编辑: 王小菊)

(上接第 307 页)

- [36] ZHANG B, CHEN X, RU F, *et al.* Liproxstatin-1 attenuates unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis by inhibiting renal tubular epithelial cells ferroptosis[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(9): 843.
- [37] XIE J N, YE Z H, LI L, *et al.* Ferrostatin-1 alleviates oxalate-induced renal tubular epithelial cell injury, fibrosis and calcium oxalate stone formation by inhibiting ferroptosis[J]. Mol Med Rep, 2022, 26(2): 256.
- [38] LI L, LU M Z, PENG Y L, *et al.* Oxidatively stressed extracellular microenvironment drives fibroblast activation and kidney fibrosis[J]. Redox Biol, 2023, 67: 102868.
- [39] 黄晶, 汤荟, 张春. 硒蛋白与肾脏疾病的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(2): 165-170.
- [40] BELLISOLA G, GUIDI G C, CINQUE G, *et al.* Selenium status and plasma glutathione peroxidase in patients with IgA nephropathy[J]. J Trace Elem Med Biol, 1996, 10(3): 189-196.
- [41] WANG Y N, MIAO H, YU X Y, *et al.* Oxidative stress and inflammation are mediated via aryl hydrocarbon receptor signaling in idiopathic membranous nephropathy[J]. Free Radic Biol Med, 2023, 207: 89-106.
- [42] KERJASCHKI D, NEALE T J. Molecular mechanisms of glomerular injury in rat experimental membranous nephropathy (Heymann nephritis)[J]. J Am Soc Nephrol, 1996, 7(12): 2518-2526.
- [43] RAYMAN M P. Selenium and human health[J]. Lancet, 2012, 379(9822): 1256-1268.
- [44] ZHANG S Q, SHEN S, ZHANG Y. Comparison of bioavailability, pharmacokinetics, and biotransformation of selenium-enriched yeast and sodium selenite in rats using plasma selenium and selenomethionine[J]. Biol Trace Elem Res, 2020, 196(2): 512-516.
- [45] TONELLI M, WIEBE N, THOMPSON S, *et al.* Trace element supplementation in hemodialysis patients: a randomized controlled trial[J]. BMC Nephrol, 2015, 16: 52.

(收稿日期: 2023-10-09; 修回日期: 2024-03-10; 编辑: 王小菊)