

硒在免疫调节中的作用与机制研究进展

刘绪^{1,2,3}, 董鑫^{2,4}, 李浩霆², 聂金凤², 张梓滢², 秦梓坤², 黄玥虹², 石廷玉^{1,2,3}, 黄胜^{1,2,3}, 宋添力^{2,5*}

¹硒资源研究与生物应用湖北省重点实验室, 湖北恩施 445000; ²湖北民族大学医学部, 湖北恩施 445000; ³湖北民族大学硒科学与产业研究院, 湖北恩施 445000; ⁴湖北民族大学附属民大医院妇产科, 湖北恩施 445000; ⁵中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京 100700

[中图分类号] R392.11 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2026.0413

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 刘绪,董鑫,李浩霆等. 硒在免疫调节中的作用与机制研究进展[J]. 解放军医学杂志, DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2026.0413.

[收稿日期] 2025-12-24

[录用日期] 2026-03-04

[上线日期] 2026-04-13

[摘要] 硒作为人体必需的微量元素, 通过形式多样的硒蛋白在维持机体氧化还原稳态、调控免疫细胞功能及抵御病原体感染中发挥重要作用。硒蛋白家族涵盖谷胱甘肽过氧化物酶、硫氧还蛋白还原酶和内质网硒蛋白等, 可协同实现抗氧化防御、钙信号调控与内质网稳态, 影响天然免疫与适应性免疫的多个环节。硒在巨噬细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞中发挥免疫调节作用, 促进抗炎表型及免疫细胞活化, 同时调节T细胞分化、增殖及B细胞介导的抗体产生, 参与免疫耐受和免疫平衡维护, 而“肠-免疫轴”是硒调节系统免疫的重要途径。临床研究显示, 硒补充可改善免疫功能和减少炎症损伤, 在自身免疫疾病、HIV感染、COVID-19等免疫相关疾病中具有潜在治疗价值。然而, 硒存在显著的双向剂量效应, 过量摄入可能导致氧化应激和毒性反应, 须精准化的剂量控制。有机硒、纳米硒及功能化硒制剂展现了更优的生物活性和安全性, 为未来免疫治疗提供了重要方案。硒调控免疫系统的分子机制涉及关键硒蛋白维持氧化还原稳态、钙信号调节、氧化还原敏感信号通路及细胞死亡途径的调节。本文综述硒调节免疫系统功能及其多维度分子机制的研究进展, 旨在为相关的临床应用和研究提供参考。

[关键词] 硒; 硒蛋白; 氧化还原稳态; 免疫调节; 天然免疫; 适应性免疫; 免疫疾病

Research progress on the role and mechanism of selenium in immune regulation

Liu Xu^{1,2,3}, Dong Xin^{2,4}, Li Hao-Ting², Nie Jin-Feng², Zhang Zi-Ying², Qin Zi-Kun², Huang Yue-Hong², Shi Ting-Yu^{1,2,3}, Huang Sheng^{1,2,3}, Song Tian-Li^{2,5*}

¹Hubei Provincial Key Laboratory of Selenium Resource Research and Biological Application, Enshi, Hubei 445000, China

²Department of Medicine, ³Institute of Selenium Science and Industry, Hubei Minzu University, Enshi, Hubei 445000, China

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Minda Hospital of Hubei Minzu University, Enshi, Hubei 445000, China

⁵Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

*Corresponding author, E-mail: boiler001@126.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32160141, 82460396), the Natural Science Foundation of Hubei Province (2025AFD156, 2025AFD168), Enshi Prefecture Science and Technology Plan "Selenium Introduction Project" (D20230086), and the Open Fund Project of Key Laboratory of Selenium Resources Research and Biological Applications in Hubei Province (PT10202403)

[Abstract] Selenium, an essential trace element for the human body, is crucial for maintaining redox homeostasis, regulating immune cell function, and combating pathogen infections through its various forms of selenoproteins. The selenoprotein family, which includes glutathione peroxidase, thioredoxin reductase, and endoplasmic reticulum selenoproteins, collaborates to provide

[基金项目] 国家自然科学基金(32160141; 82460396); 湖北省自然科学基金(2025AFD156; 2025AFD168); 恩施州科技计划“硒引工程”项目(D20230086); 湖北省硒资源研究与生物应用重点实验室开放基金(PT10202403)

[作者简介] 刘绪, 博士研究生, 主要从事硒与免疫相关机制方面的研究

[通信作者] 宋添力, E-mail: boiler001@126.com

antioxidant defense, regulate calcium signaling, and maintain endoplasmic reticulum homeostasis, thereby influencing multiple facets of innate and adaptive immunity. Selenium exerts an immunomodulatory effect on macrophages, dendritic cells, and natural killer cells by promoting an anti-inflammatory phenotype and activating immune cells, while also regulating T cell differentiation and proliferation, as well as B cell-mediated antibody production, thereby contributing to immune tolerance and the maintenance of immune balance. The "intestinal-immune axis" is an important pathway through which selenium regulates the immune system. Clinical studies have demonstrated that selenium supplementation holds potential therapeutic value in the context of autoimmune diseases, HIV infection, COVID-19, and other immune-related disorders by enhancing immune function and mitigating inflammatory damage. However, selenium exhibits notable bidirectional dose effects, with excessive intake potentially resulting in oxidative stress and toxic reactions, thereby necessitating precise dosage regulation. Organic selenium, nano selenium, and functionalized selenium preparations have shown enhanced biological activity and safety, offering valuable insights for future immunotherapy applications. The molecular mechanisms through which selenium modulates the immune system involve key selenium proteins that maintain redox homeostasis, regulate calcium signaling, influence redox-sensitive signaling pathways, and control cell death pathways. This article reviews the research progress on selenium modulates immune system function and its molecular mechanisms, aiming to provide reference for clinical applications and research.

[Key words] Selenium; selenoproteins; redox homeostasis; immune regulation; innate immunity; adaptive immunity; immune diseases

硒是广布自然界的微量元素，可通过岩石风化进入土壤和水体。硒的分布和丰度有显著的地域差异，因此，食品中的硒含量与当地土壤硒水平直接相关，而缺硒与“大脖子病”等疾病密切相关^[1]。对于人体，硒蛋白是多种关键酶的活性中心，发挥着不可替代的生理作用；其功能核心是硒蛋白的强还原作用，可协助清除体内自由基和过氧化物，保护细胞膜免受氧化损伤；硒是甲状腺激素代谢的关键因子，对维持正常的甲状腺功能至关重要；此外，它还对免疫系统的正常运作有重要影响^[2](图1)。本文综述硒调节免疫系统功能及其多维度分子机制的研究进展，旨在为相关的临床应用和研究提供参考。

1 硒元素通过硒蛋白参与免疫调控

机体内的硒元素(简称硒)主要存在于硒代半胱氨酸(selenocysteine, Sec)和硒代蛋氨酸(selenomethionine, SeMet)这两种氨基酸形式中。人类基因组编码25种硒蛋白，包括谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)、硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TXNRD)、硒蛋白K(selenoprotein K, SelK)、硒蛋白H(selenoprotein H, SelH)、硒蛋白P(selenoprotein P, SelP)、硒蛋白S(selenoprotein S, SelS)、脱碘酶、甲硫氨酸亚砷还原酶B1、硒蛋白N、硒蛋白T和硒磷酸合酶2等^[3]。

硒通过掺入硒蛋白中调控免疫细胞功能。硒缺乏可致免疫细胞中的蛋白质折叠和钙通量等功能受损，机体抗氧化防御下降、氧化应激增加，巨噬细胞吞噬功能减弱及免疫细胞分化抑制，最终导致细胞和体液免疫功能障碍^[4]。适量硒可促进T细胞增殖与辅助性T1细胞(T helper cell 1, Th1)表型偏移，巨噬细胞向抗炎M2表型极化，增强自然杀伤

(natural killer, NK)细胞活性及 γ 干扰素(interferon gamma, IFN- γ)、白细胞介素(interleukin 2, IL)-2等细胞因子的分泌^[5]。

硒蛋白在免疫系统中的核心功能为通过抗氧化作用维持氧化还原稳态。GPX家族作为一类重要的硒蛋白，可催化过氧化氢、脂质过氧化物还原，具有抗氧化防御功能，可保护机体免受活性氧(reactive oxygen species, ROS)和含氮化合物的损伤，其中GPX4可特异性还原膜磷脂过氧化物，调控铁死亡(ferroptosis)过程而影响细胞存亡状态^[6]；TXNRD家族通过硫氧还蛋白系统调节细胞内氧化还原平衡^[7]；SelH在细胞核内参与抗氧化防御，内质网驻留硒蛋白则通过调节内质网应激和蛋白质折叠维持细胞功能；SelP作为主要硒储存和转运蛋白，通过与LDL受体相关蛋白8受体结合并将硒输送至免疫组织^[8]。

2 硒参与天然免疫的调节

天然免疫又称固有免疫，是机体长期进化形成的一种先天防御体系；它不针对特定病原体，免疫作用范围广，是机体抵御病原体感染的第一道防线^[9]。该系统包括多种组分：皮肤、黏膜等物理屏障，胃酸、溶菌酶等化学屏障，以及吞噬细胞、NK细胞等免疫细胞。当病原体突破屏障后，免疫细胞能迅速识别并被激活，通过吞噬、释放炎症因子或杀伤被感染细胞等方式立即作出反应。天然免疫响应迅速，但缺乏特异性与免疫记忆，其有效的早期防御极为重要，并为后续适应性免疫反应的启动赢得时间^[10]。

2.1 抗感染免疫 硒在抗感染免疫调节中通过多种机制发挥作用。作为抗氧化剂前体，硒可通过提升抗氧化酶活性，改善生物体的抗氧化状态，进而增

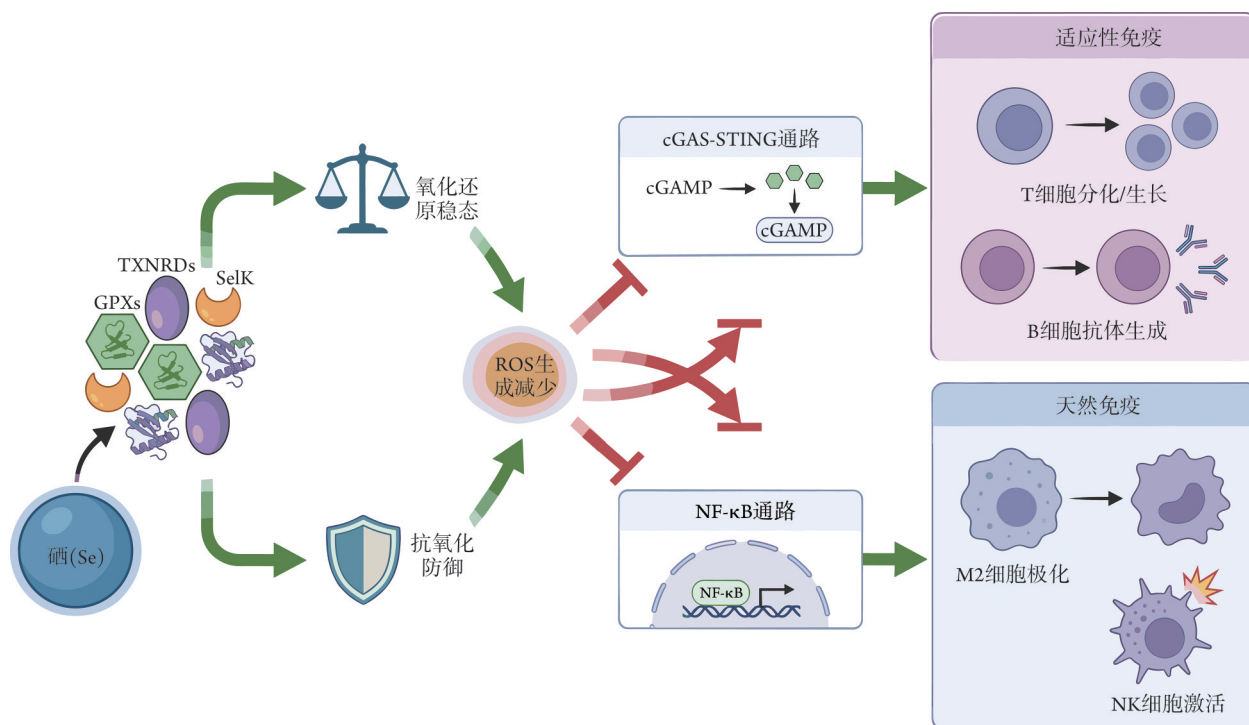


图1 硒在免疫中的作用机制总览

Fig.1 Overview of the mechanism of selenium in immunity

图中红色示抑制作用, 绿色示促进作用。GPXs. 谷胱甘肽过氧化物酶家族; TXNRDs. 硫氧还蛋白还原酶家族; ATP. 腺嘌呤核苷三磷酸; GTP. 鸟嘌呤核苷三磷酸; cGAMP. 环鸟苷酸腺苷酸; NK. 自然杀伤; NF-κB. 核转录因子κB

强天然免疫系统活性。研究显示, 补充有机硒可显著提高体内GPX、血液中白细胞和溶菌酶的活性, 且二者存在显著正相关, 提示硒可通过促进抗氧化功能提升非特异免疫反应; 同时, 补充硒可增加红细胞、血小板及白细胞数量, 增强吞噬细胞的呼吸爆发, 提示其能促进细胞免疫功能的活跃, 这一过程中氧化应激对免疫系统的限制被解除, 从而增强免疫防御机制^[11]。此外, 硒对免疫细胞的分化和功能调节至关重要, 硒缺乏会抑制树突状细胞的分化和免疫功能, 表现为细胞表面标志物表达降低; 同时改变树突状细胞分泌的细胞因子, 使IL-12B和IFN-γ分泌增强, IL-10分泌减少, 导致Th1/Th2免疫平衡向Th1方向偏移^[12]。综上所述, 硒可通过调控氧化还原稳态、增强免疫细胞功能及平衡细胞因子网络等多重机制, 提升机体抗感染免疫防御能力。

2.2 调节巨噬细胞、树突状细胞及NK细胞的功能 硒可调节巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞和NK细胞等多种天然免疫细胞的功能, 是维持机体免疫稳态的重要环节。

对巨噬细胞的研究显示, 硒可调节巨噬细胞的氧化爆发、吞噬作用和细胞因子分泌等功能。如功能化纳米硒(selenium nanoparticles, Se-NPs)可促进巨噬细胞向抗肿瘤的M1型极化, 增强其吞噬、黏附功能及ROS产生, 同时抑制核因子κB(nuclear factor

κB, NF-κB)核转移, 减少IL-6、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor, TNF-α)等促炎因子的表达^[13]; 饮食硒可通过巨噬细胞中的硒蛋白调节花生四烯酸代谢, 促进抗炎性前列腺素D2及其代谢产物生成, 降低促炎性前列腺素E2水平, 维护肠道上皮屏障完整性^[14]。过量硒摄入可能通过上调谷胱甘肽过氧化物酶1(GPX1)促使巨噬细胞向M2抗炎表型转化, 使免疫系统免受氧化应激损伤^[15]。

硒能够促进NK细胞表面受体表达, 增强其对肿瘤细胞的识别和杀伤能力^[16]。多项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)显示, 硒补充对NK细胞功能具有剂量和形式依赖性调节作用, 可促进NK细胞介导的细胞毒性^[17]; 硒对树突状细胞的分化和功能也具有重要调节作用^[18], 调节过程涉及NF-κB、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等多条信号通路, 以及硒蛋白介导的氧化还原信号调控, 共同构成硒在天然免疫中的重要调节网络。

2.3 免疫分子 硒对免疫分子的调节作用广泛而复杂, 涉及细胞因子、免疫球蛋白、补体等多种分子。研究显示, 硒可调节细胞因子的表达和分泌, 影响免疫细胞的活化、增殖和炎症反应。Qin等^[19]发现, 硒可调节小鼠脾细胞中细胞因子的表达, 增加IL-2和IFN-γ的分泌, 同时调节免疫球蛋白水平, 增强

机体的体液免疫功能。对感染性疾病的研究显示, 硒对免疫分子的调节有助于增强机体的抗感染能力。在巨噬细胞中, 硒可减少 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的产生, 降低脂质过氧化和线粒体 ROS 水平, 从而调节炎症反应^[20]。

2.4 天然免疫屏障 硒在调节天然免疫屏障功能方面发挥重要作用。研究显示, 硒可影响肠道、呼吸道等黏膜组织的免疫屏障功能, 硒也可调节免疫细胞在黏膜组织中的分布和功能, 增强黏膜免疫防御^[21]。在感染肠炎沙门菌的蛋鸡, 硒可调节盲肠中 miRNA 的表达, 影响免疫相关基因的调控, 增强肠道对病原体的免疫应答, 维持肠道免疫屏障的稳定; 硒对维持鸡呼吸道黏膜的免疫功能也有重要意义^[22]。

2.5 免疫炎症稳态 炎症稳态是维持机体内环境稳定的重要机制。炎症反应作为抵御病毒感染的第一道防线, 在清除病原体中发挥关键作用, 其失衡可能引发慢性免疫性疾病或炎症风暴。当机体遭遇病毒或某些药物刺激时, 免疫系统可能被过度激活, 导致多种细胞因子(如 IL6、TNF- α 等)短时间内大量释放。这些细胞因子会无差别攻击自身组织, 引发全身性强烈炎症, 甚至造成多器官衰竭, 是轻症向重症和危重症转换的关键节点, 也是导致患者死亡的重要原因^[23]。

转录因子 NF- κ B 在炎症反应中具有关键调节作用, 其激活可促进炎症性细胞因子(如 IL-6、TNF- α)及急性期 C 反应蛋白的产生; 病毒感染后, NF- κ B 通路激活, 进而放大炎症反应, 导致炎症稳态失衡和炎症风暴发生^[24]。重症 COVID-19 存在系统性炎症反应, 血液中炎症相关分子显著升高; 免疫系统过度激活可引发细胞因子风暴。硒作为关键微量营养素, 其缺乏不仅与 COVID-19 患者死亡率增加相关, 还可能加重病毒感染的毒力和进展, 影响凝血机制, 增加静脉血栓的风险^[25]。硒通过抑制 NF- κ B 活化, 可从源头减少炎症因子的过量生成, 避免炎症反应过度放大; 同时, 硒补充可增强 GPXs 活性, 促进体内过氧化物和自由基的清除, 减轻氧化应激损伤, 反馈抑制由氧化应激触发的炎症通路, 维持机体稳态^[26]。

3 硒参与适应性免疫的启动与调控

适应性免疫, 又称特异性免疫, 是机体在接触特定抗原后建立的针对性免疫应答, 具有高度特异性、免疫记忆和自我耐受三大核心特征。硒在协调天然免疫炎症反应的同时, 对于后续特异性适应性免疫应答的启动与调控同样至关重要。

3.1 T 细胞分化、增殖及功能 硒对 T 细胞的增殖、分化、代谢和功能具有多方面的调节作用, 其影响

涉及 T 细胞亚群平衡、增殖能力及效应功能的多个环节。硒蛋白通过参与调节 T 细胞受体诱导的钙通量、T 细胞激活前后的氧化还原状态, 以及将 T 细胞受体诱导的激活与 T 细胞增殖和分化所需的代谢重编程相联系^[27]; 在 T 细胞分化方面, 硒状态可显著影响辅助性 T 细胞亚群平衡及滤泡辅助性 T 细胞 (follicular helper T, T_{fh}) 的分化, T_{fh} 是 CD4⁺T 细胞的一个特殊亚群, 在流感疫苗接种后, 补充硒可增强 T 细胞中 GPX4 的表达, 增加 T_{fh} 细胞数量, 并促进小鼠、人体(年轻、成年人群)的抗体免疫反应, 而硒缺乏可通过铁死亡途径选择性地消除免疫小鼠的 T_{fh} 细胞和生发中心反应^[28]。硒的充足供应是维持 T 细胞正常增殖的关键。硒缺乏时, T 淋巴细胞增殖能力降低; 而硒补充可显著提高 T 细胞增殖率和总 T 细胞百分比^[29]。在 T 细胞功能调节上, 硒通过调控钙信号、氧化还原环境及相关信号通路影响 T 细胞的活化与效应功能; 硒蛋白也通过调节胞内氧化还原状态影响 T 细胞功能, 如 GPX1 和 GPX4 等抗氧化酶可调节 ROS 水平, 饮食硒提升可增加 T 细胞的 GPXs 和 TXNRD 酶活性, 促进 IL-2 等细胞因子的分泌^[27](图 2)。

3.2 B 细胞及抗体产生 硒对体液免疫及抗体反应具有显著的促进作用, 可通过调节免疫细胞内的信号通路(如 PI3K/AKT/mTOR 通路), 影响 T 细胞和 B 细胞的活化、增殖和存活^[30]。以卵清蛋白肽-硒纳米粒子(OP-Se-NPs)形式存在的硒可逆转环磷酰胺诱导的免疫抑制, 促进免疫抑制小鼠脾和胸腺的组织修复, 显著增高免疫球蛋白分泌水平, 并促进脾中 B 细胞的增殖, 加强体液免疫和抗体产生^[31]。相反, 硒缺乏可导致抗体浓度降低、NK 细胞细胞毒性下降、细胞免疫微环境受损, 以及对疫苗接种的反应减弱^[32]。

3.3 适应性免疫记忆 硒在适应性免疫记忆形成过程中发挥重要作用, 影响免疫细胞对病原体的长期识别和应答能力。硒可通过调节免疫细胞的功能和细胞因子的分泌, 促进适应性免疫记忆的形成和维持, 如硒-壳聚糖补充剂可提高小鼠的细胞和体液免疫功能, 增强刀豆蛋白 A 诱导的脾细胞增殖、血浆 IL-2 和 IFN- γ 浓度、脾细胞斑块形成细胞反应、血清溶血水平和迟发型超敏反应, 提示硒有助于增强免疫细胞的活性和免疫记忆的形成^[19]。

研究显示, 硒可加速鸡的树突状细胞分化和成熟, 调节硒蛋白的表达; 而树突状细胞在启动和调节适应性免疫反应中具有关键作用, 其功能增强有助于促进适应性免疫记忆的形成^[33]。注射改良活病毒疫苗时, 同时补充含硒的微量矿物质补充剂, 可提高犊牛对疫苗抗原的体液和细胞介导免疫应答,

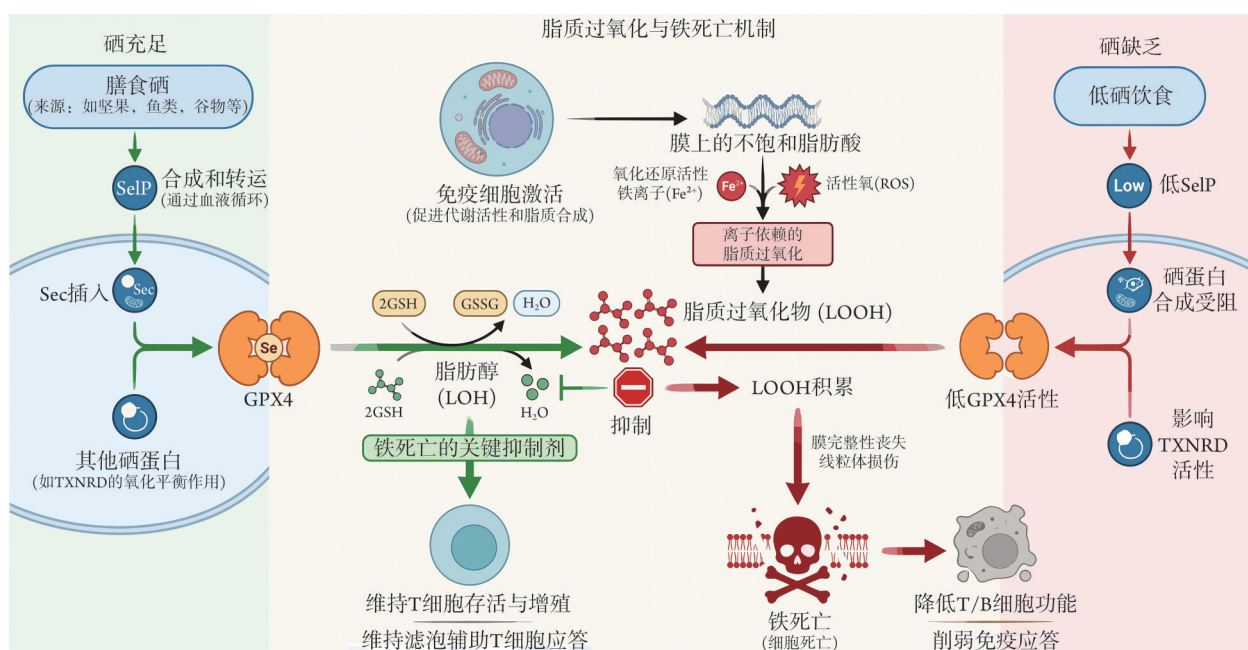


图2 硒通过 GPX4 影响 T 细胞激活时的脂质代谢重编程

Fig.2 Selenium affects the lipid metabolic reprogramming during T cell activation through GPX4

图中绿色代表富硒,红色代表缺硒,箭头代表激活/促进,“T”字形代表抑制。LOOH.脂质过氧化物;GPX4.谷胱甘肽过氧化物酶4;GSH.谷胱甘肽;GSSG.氧化型谷胱甘肽;Sec.硒代半胱氨酸;SeIP.硒蛋白P;Se.硒;Lipid Peroxidation.脂质过氧化;Ferroptosis.铁死亡;TXNRD.硫氧还蛋白还原酶

增加抗体滴度,增强外周血单核细胞对病毒抗原的增殖反应和 $\text{IFN-}\gamma$ 的产生^[34];提示硒可调节免疫细胞对疫苗抗原的应答,促进适应性免疫记忆的形成,提高疫苗的保护效果。

4 硒通过“肠-免疫轴”调节系统免疫

硒与肠道免疫系统之间存在密切的双向互动。膳食硒的摄入可显著影响肠道菌群的组成与功能,而肠道菌群同样参与宿主的硒代谢与稳态调节,构成独特的“肠-免疫轴”,成为硒调节系统免疫的重要途径。

4.1 肠道菌群与硒的互作:代谢与稳态

4.1.1 肠道菌群对硒化合物的代谢转化 肠道菌群是硒代谢的关键参与者。摄入的无机和有机硒化合物可被肠道细菌代谢转化,例如,还原为元素硒或甲基化生成挥发性的甲基硒化物(如甲基硒醇)等次级代谢产物;部分代谢物(如硒代蛋氨酸)可被宿主吸收利用,而挥发性产物则经排泄途径清除,这一过程直接影响硒的生物利用度与体内平衡^[35]。Kasaikina等^[36]发现,膳食硒水平能改变小鼠肠道菌群的多样性,并对拟杆菌门(Bacteroidetes)等特定菌门产生选择性调节。

4.1.2 肠道菌群对宿主硒状态与硒蛋白表达的反向调节 肠道菌群不仅代谢硒,也反向调节宿主的硒稳态。与常规小鼠相比,无菌小鼠肝和肾中的关键

硒蛋白[如GPX1、甲硫氨酸亚砷还原酶B1(MsrB1)]的表达与活性显著降低^[36];这提示肠道微生物可能通过“截留”或竞争性利用硒元素,影响宿主对硒的利用及硒向功能性硒蛋白的转化,从而系统性地调节宿主的抗氧化防御与免疫调控能力。

4.2 硒-肠道菌群互作的免疫效应:从肠道到全身

4.2.1 维护肠道屏障与局部免疫 肠道菌群的硒代谢产物,对肠道物理与免疫屏障具有保护作用。微生物代谢硒产生的活性物质(如2-羟基-4-甲基硒代丁酸)可促进肠道紧密连接蛋白表达,增强上皮屏障完整性;这些产物还可上调肠道分泌型免疫球蛋白A(sIgA)的水平,这是黏膜免疫的第一道防线^[21]。此外,硒能调节肠道局部免疫细胞功能,如促进巨噬细胞向抗炎的M2型转化,减少 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-17 等促炎因子的产生,营造抗炎的肠道微环境^[37]。

4.2.2 产生系统性免疫调节代谢物 肠道菌群代谢硒后产生的某些产物,可作为信号分子影响全身免疫。补充硒酵母能调节肠道菌群,增加产生短链脂肪酸(SCFAs,如丁酸)的有益菌[如苏黎世杆菌属(*Turicibacter*)]丰度;SCFAs被吸收进入循环后,能够抑制组蛋白去乙酰化酶,调节远端免疫细胞(如T细胞、巨噬细胞)的分化和功能,促进抗炎状态^[38]。此外,硒补充还能调节色氨酸代谢等微生物代谢通路,影响具有免疫调节活性的代谢物(如犬尿酸)水平,进而通过芳香烃受体等途径系统性调控炎症与免疫

应答。

4.3 不同硒制剂对肠-免疫轴的差异化调节 不同化学形式的硒补充剂对肠道微生态及系统免疫的调节作用存在显著差异,这与其生物利用度和作用模式有关。

无机硒(如硒酸钠)补充后,可增加肠道内毛螺菌科(Lachnospiraceae)和克里斯滕森菌科(Christensenellaceae)等有益菌的相对丰度;但无机硒的生物利用度相对较低^[39]。有机硒(如硒代甲硫氨酸和硒酵母)通常能更有效地提升双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)等益生菌丰度,并显著提高血清IgG水平,降低IL-6等促炎因子水平^[40]。

纳米硒作为新型制剂,展现出独特的高效性与选择性。纳米尺寸效应使其能更有效地被肠道组织利用,在较低剂量下即可显著增加醋酸杆菌属(*Cetobacterium*)等有益菌,抑制费氏柠檬酸杆菌(*Citrobacter freundii*)等条件致病菌^[41]。生物合成的纳米硒可通过激活AMP依赖的蛋白激酶(AMPK)/核因子E2相关因子2(Nrf2)等信号通路,抑制NLR样受体家族含pyrin结构域成员3(NLRP3)炎症小体,在增强肠道屏障功能、减轻全身性炎症方面展现了突出潜力^[42]。

5 硒影响免疫的分子机制

5.1 参与抗氧化防御 硒蛋白家族通过多种机制参与免疫系统的抗氧化防御,其中GPX、TXNRD及SelK是调控免疫细胞氧化还原稳态的关键分子。GPX和TXNRD作为硒蛋白家族的重要成员,其活性中心的硒半胱氨酸残基是催化氧化应激反应中和的核心,通过解毒ROS维持免疫细胞内环境稳定^[43]。GPX家族中的GPX1和GPX4在巨噬细胞和T细胞中高表达,作为强抗氧化剂可清除过氧化氢及脂质过氧化物,保护免疫细胞免受ROS损伤;其中GPX4是主要的脂质过氧化清除剂,通过GPX4-谷胱甘肽(GSH)-半胱氨酸轴维持膜脂质还原状态,防止免疫细胞铁死亡^[44]。TXNRD 1-3可通过再生还原态硫氧还蛋白维持细胞内氧化还原平衡,是免疫细胞功能维持的关键^[45]。SelK作为内质网跨膜硒蛋白,可调控钙信号转导,参与免疫细胞活化。SelK在淋巴组织中高表达且受饮食硒水平调控,其缺失可导致T细胞、中性粒细胞等免疫细胞钙流减少,增殖、迁移及活化功能降低^[5];此外,SelK与SelS共同维持内质网稳态,通过细胞应激保护机制间接调节免疫细胞功能。

综上,GPX、TXNRD及SelK等关键硒蛋白通过清除ROS、维持氧化还原平衡及调控钙信号等机制,

共同构成免疫系统抗氧化防御的分子基础;其功能依赖于硒的充足供应,且在免疫细胞存活、活化及效应功能中发挥不可替代的作用。

5.2 调控氧化还原信号通路参与炎症调节 硒通过调控多种氧化还原敏感的信号通路及炎症相关分子,实现对免疫细胞功能的精细调节。在NF- κ B信号通路中,GPX4与NF- κ B的激活密切相关。硒补充可抑制NF- κ B的过度激活,如在脂多糖刺激下,硒缺乏细胞中NF- κ B核内转位显著增加,而硒补充能有效抑制该过程,减少诱导型一氧化氮合酶表达,降低巨噬细胞的促炎性反应^[46]。此外,硒还可抑制NF- κ B激酶亚基而抑制NF- κ B信号通路活性,减少肿瘤微环境中TNF- α 、IL-6等促炎因子的表达,缓解免疫抑制^[47];在树突状细胞中,SelK还介导细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路,参与调控细胞迁移及混合淋巴细胞反应,维持免疫细胞活性^[48]。SelK还可通过调控Akt信号通路参与细胞功能调节^[49]。

5.3 对环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cGAS)-干扰素基因刺激蛋白(STING)信号的调控 在炎症反应中,cGAS-STING通路可发挥关键调控作用。硒及Se-NPs对cGAS-STING信号通路的调节主要通过调控氧化应激、改善线粒体功能及抑制通路关键分子激活等多层面分子机制实现^[50]。Se-NPs可诱导GPX2、GPX4、TXNRD1等硒蛋白表达,增强细胞抗氧化能力,抑制X射线诱导的ROS过度生成,保护肠道上皮细胞的线粒体稳态,减少线粒体膜电位损失^[51]。在抑制cGAS-STING通路激活方面,Se-Met预处理可显著降低PM2.5诱导的肺上皮细胞中cGAS、STING及NF- κ B通路关键分子p-p65蛋白的表达,减少TNF- α 、IL-6和IL-8的产生,抑制细胞衰老相关表型^[50]。Se-NPs则通过诱导GPX2、GPX4、TXNRD1等硒蛋白表达而增强细胞抗氧化能力,抑制X射线诱导的ROS过度生成,减少ROS介导的DNA损伤,降低DNA断裂及DNA损伤标志物 γ -H2AX的表达;进而显著抑制cGAS-STING通路激活,降低STING、TANK结合激酶1(TBK1)和干扰素调节因子3(IRF3)的磷酸化水平,减少下游IL-6和TNF- α 的转录与表达^[52]。

5.4 调控免疫细胞不同类型的死亡 硒在免疫细胞死亡及存活机制中可发挥关键调控作用,主要通过影响氧化还原稳态、特定信号通路及关键蛋白表达,参与凋亡、焦亡和铁死亡等细胞死亡方式的调节,并维持免疫细胞存活^[53](图3)。

5.4.1 凋亡 在凋亡调控方面,硒缺乏可通过多种途径促进免疫相关细胞凋亡。例如,有研究显示硒缺乏会导致细胞内ROS大量生成,破坏氧化还原稳态,进而促进牛乳腺上皮细胞的凋亡和炎症反应,

缺硒的 MAC-T 细胞来源的细胞外囊泡 (SeD-EV) 能够激活内质网应激相关蛋白以诱导凋亡, 同时显著抑制 PI3K-AKT-mTOR 信号通路^[54]。SeD-EV 还会显著降低 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 蛋白的表达, 同时上调促

凋亡的 Bcl-2 关联 X 蛋白 (Bax) 和活化胱天蛋白酶 (Caspase)-3, 进一步显示其促凋亡作用。此外, 硒缺乏通过 SeD-EV 抑制抗氧化酶活性, 导致氧化应激加剧, 诱发内质网应激和细胞凋亡^[54]。

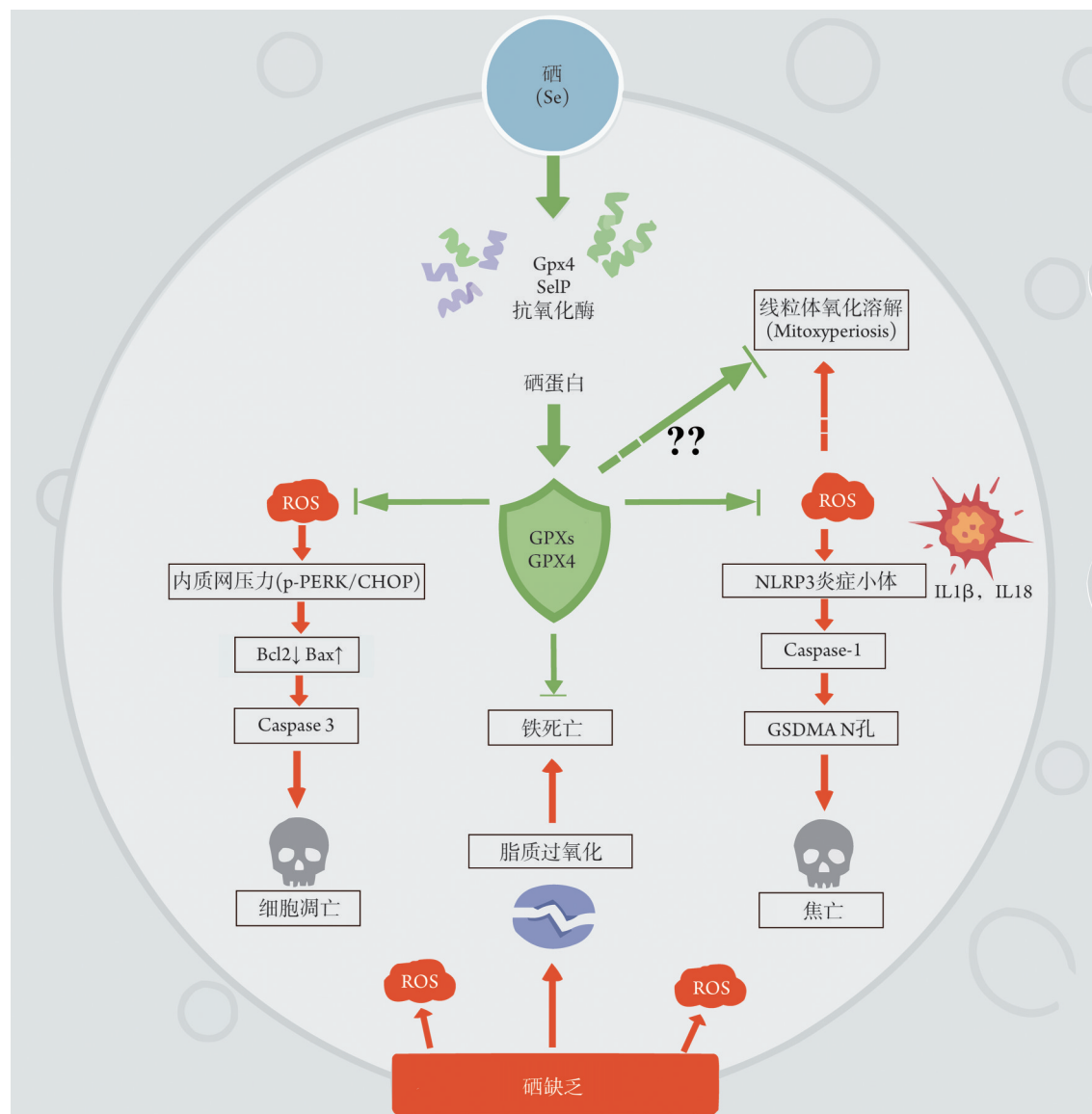


图3 硒调控免疫细胞不同类型的死亡

Fig.3 Selenium regulates different types of immune cells death

绿色示富硒, 红色示缺硒, “→”示激活/促进, “-I”示抑制。GPX4. 谷胱甘肽过氧化物酶4; SelP. 硒蛋白P; GPXs. 谷胱甘肽过氧化物酶家族; ROS. 活性氧; p-PERK. 磷酸化的PRKR样内质网激酶; CHOP. C/EBP同源蛋白; Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2蛋白; Bax. Bcl-2关联X蛋白; Caspase. 胱天蛋白酶; NLRP3. NLR样受体家族含pyrin结构域成员3; IL. 白细胞介素; GSDMA. Gasdermin A蛋白

相反, 硒或其复合物在特定条件下可诱导靶细胞凋亡, 同时促进正常免疫细胞存活。例如, 硒修饰的单克隆抗体可共价结合抗体赖氨酸残基, 形成具有催化活性的硒免疫缀合物。该缀合物在含GSH的条件下能催化产生超氧阴离子, 导致细胞内ROS升高, 在人三阴性乳腺癌细胞中引发细胞膜损伤、线粒体功能丧失和细胞凋亡, 而对健康人乳腺上皮细胞损伤较小; 其机制可能基于硒复合物的氧化还

原循环导致GSH氧化及超氧生成, 诱导氧化应激触发线粒体膜电位下降, 进而激活内源性凋亡途径。对于正常免疫细胞, 补充硒可通过增强抗氧化能力减少凋亡^[55]。

5.4.2 铁死亡 在铁死亡调控上, 硒主要通过含硒蛋白GPX4发挥作用。铁死亡是一种铁依赖性、脂质过氧化驱动的调控性细胞死亡方式; 其特征是线粒体收缩和脂质过氧化积累。GPX4是防止脂质过氧化

及细胞铁死亡的关键酶,其失活会导致脂质过氧化和细胞死亡^[56]。免疫细胞既可诱导其他细胞铁死亡,同时自身也可遭遇铁死亡,例如,IFN- γ 等促炎细胞因子及花生四烯酸等炎症性脂肪酸在肿瘤微环境中可诱导铁死亡,且活化的T细胞通过抑制胱氨酸转运系统促进铁死亡^[57]。此外,硒缺乏可能影响铁死亡的保护机制,例如,小鼠SelP基因缺失导致硒供应不足,使GPX4等抗氧化硒蛋白活性降低,小白蛋白阳性(PVALB⁺)神经元等对氧化应激敏感的细胞难以抵御铁死亡相关的脂质过氧化损伤;提示硒通过GPX4等调控铁死亡,影响免疫细胞存活^[58]。

5.4.3 焦亡 细胞焦亡是一种与炎症密切相关的溶解性程序性细胞死亡方式,其发生机制主要依赖于炎症小体的激活及gasdermin家族蛋白的介导。NLRP3炎症小体通过协调炎症因子释放与焦亡性细胞死亡,在焦亡调控中发挥核心作用,在机体免疫防御及多种疾病的病理生理过程中扮演重要角色^[59]。

硒缺乏可通过多种机制诱导氧化应激,进而激活NLRP3炎症小体及下游信号通路,促进细胞焦亡和组织炎症损伤。临床研究显示,在硒缺乏状态下,外周血单核细胞中抗GPX水平降低,脂质过氧化产物丙二醛(MDA)升高,支持硒缺乏与氧化应激的密切关联^[60]。ROS积累是激活细胞焦亡的关键上游事件;硒缺乏时,升高的ROS可直接激活NLRP3炎症小体,促进其与凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、胱天蛋白酶-1结合形成复合物,进而介导细胞焦亡^[61]。除直接激活外,ROS还通过多条信号通路放大NLRP3炎症小体活化。临床试验显示,硒缺乏时外周血单核细胞中NF- κ B及Toll样受体4(TLR4)mRNA表达上调,而硒补充可抑制NF- κ B的P65亚基磷酸化,缓解炎症反应^[62]。

值得一提的是,线粒体氧化溶解(Mitochondrial oxidative dissolution)是新近提出的一种新型细胞死亡机制;其通过线粒体与细胞膜长期接触引发氧化损伤。通过对骨髓来源的巨噬细胞(BMDMs)构建先天免疫激活和代谢紊乱模型,结果显示,使用Toll样受体(TLR)的配体与碳饥饿处理BMDMs细胞可诱导显著的细胞死亡,该细胞死亡方式不同于常规的凋亡、坏死、焦亡、泛凋亡、铁死亡、铜死亡和氧死亡等细胞死亡方式^[63]。机制上,在线粒体氧化溶解过程中,受损的线粒体与细胞质膜持久接触,且这种接触是局部质膜氧化损伤和细胞裂解的前提,接触后,线粒体通过与质膜的接触点,将ROS传递至质膜,导致后者的局部氧化损伤。这种损伤逐渐积累,最终导致质膜破裂和细胞裂解,雷帕霉素靶蛋白复合物2(mTORC2)通过抑制细胞骨架的活性,特别是抑制片状伪足的形成,从而延长线粒体与质膜的接触时

间,促进线粒体氧化溶解^[63]。目前尚未见硒通过线粒体氧化溶解参与天然免疫的报道;鉴于线粒体氧化溶解过程中的氧化损伤和ROS作用,探究硒通过抗线粒体氧化溶解作用参与天然免疫调节,可能是未来研究的新方向。

5.5 硒过量导致蛋白质稳态失衡 尽管适量的硒在维持机体氧化还原稳态和多种生理功能中扮演关键角色,然而其过量可能引发细胞和机体多层次的毒性反应,尤其涉及蛋白质稳态破坏及细胞信号转导异常。硒过量可促进内质网氧化还原环境过度氧化和未折叠蛋白反应激活,导致蛋白质错误折叠、异常修饰和聚集,形成蛋白质毒性应激,以及细胞增殖抑制、细胞周期阻滞和凋亡;相关机制涉及ROS生成、GSH耗竭、蛋白质稳定性破坏及内质网应激激活,导致组织功能受损和疾病发展^[64]。硒超载还可引起Src酪氨酸蛋白激酶家族特别是LYN、FYN和BLK等成员的氧化修饰,进而扰乱其复杂的信号转导网络,影响免疫细胞发育与功能,导致信号通路紊乱和免疫稳态失衡。信号路径交叉调控异常体现为B细胞抗原受体信号的失控,触发自体免疫和代谢障碍疾病的发生^[65]。

6 硒在免疫系统疾病中的应用

6.1 自身免疫疾病 硒补充剂在自身免疫疾病的相关应用研究涉及甲状腺自身免疫疾病、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)和炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等。针对桥本甲状腺炎、格雷夫斯病等自身免疫性甲状腺疾病,硒补充显示了较为明确的临床益处。多项RCT及荟萃分析显示,补充硒(尤其是对于血清硒<125 μ g/L的患者)可显著降低患者血清中甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab)的滴度^[66]。一项针对产后甲状腺炎(RCT)显示,每日补充200 μ g硒可显著降低产后甲状腺疾病及甲状腺功能减退的发生风险;其潜在机制涉及硒通过上调调节性T细胞(Treg)功能而增强免疫耐受,同时通过硒蛋白(如GPX)的抗氧化活性减轻甲状腺组织的氧化损伤,并可能抑制甲状腺细胞异常的人类白细胞抗原(HLA)-DR分子表达^[21]。

RA患者普遍存在血清硒降低,且与疾病活动度和炎症水平相关。临床研究显示,传统硒补充剂(如亚硒酸钠)可在一定程度上改善RA患者的关节肿胀、疼痛等临床症状及部分免疫指标,但总体效果有限^[67]。SLE患者血清硒可能降低,硒摄入具有理论上的抗炎与抗氧化益处,但目前尚缺乏验证其改变SLE疾病进程或自身抗体谱的大规模、高质量RCT。

包括克罗恩病和溃疡性结肠炎在内的IBD是典型的肠道免疫失衡性疾病,患者常伴硒缺乏。研究显示,溃疡性结肠炎患者补充硒代甲硫氨酸200 μg/d,持续10周,可提升血浆硒水平,降低疾病活动指数,改善生活质量;其作用机制较为多元,一方面可能通过上调沉寂信息调节因子(Sirt1)来抑制NF-κB促炎通路,另一方面调控肠道巨噬细胞向抗炎表型(M2型)极化,减少IL-17、IL-1β等促炎因子分泌,同时促进肠道SIgA分泌,从而多维度修复肠道免疫屏障功能^[68]。

6.2 感染及免疫缺陷疾病 HIV感染可导致CD4⁺T细胞内稳态失调、氧化应激加剧及微量元素代谢紊乱。在人类CD4⁺T淋巴细胞中,硒蛋白表达受环境硒水平的严格调控,其中GPX家族和TXNRD1等应激响应型硒蛋白对硒补充敏感,其活性可通过硒补充提升^[69]。Osuna-padilla等^[70]的RCT试验显示,对长期接受抗反转录病毒治疗的HIV感染者补充酵母硒200 μg/d 6个月后,CD4⁺T细胞百分比显著增加,且单细胞转录组分析显示初始及记忆CD8⁺T细胞中APOBEC3G和CCL5等促免疫功能基因的表达增高,抗病毒免疫能力增强。此外,硒缺乏程度也是HIV感染预后的强预测因子,与艾滋病的发生及死亡率密切相关,200 μg/d硒补充可通过促进淋巴细胞增殖、增加NK细胞活性、增强细胞因子表达及支持Th1细胞分化,减少免疫功能受损风险,降低发病率并提高患者生存率^[67]。HIV感染男性患者血清硒缺乏率达65.9%,且血清硒浓度与IL-1β、IL-6和TNF-α等促炎因子呈显著负相关,中等硒水平患者的CD4⁺T细胞频率显著高于低硒组,提示硒状态与免疫及炎症状态密切相关^[71]。综合来看,硒可能通过调节免疫细胞功能及炎症反应延缓HIV疾病进展,但其具体机制及临床应用尚待进一步探索。

部分COVID-19患者存在血清硒水平降低,且中重度患者硒含量更低,低硒状态与患者病死率升高相关;生存患者的血清硒及SeIP水平随时间恢复,而非存活患者则持续低下;结合血清锌与SeIP水平的复合生物标志物可预测COVID-19患者存活率,提示针对硒和锌的个性化补充可能有助于患者康复^[68]。我国不同地区的观察显示,高硒地区COVID-19患者的治愈率更高,低硒地区病死率更高,且依布硒(Ebselen)作为潜在的SARS-CoV-2主蛋白酶抑制剂,具有临床应用潜力^[72]。硒缺乏与COVID-19患者死亡风险增加相关,补充硒可调节CD4⁺T细胞的活化、增殖与分化,促进Th1型细胞表型形成及INF-γ表达,增强CD8⁺T细胞和NK细胞的细胞毒性活性,从而支持抗病毒免疫应答^[25]。然而,硒缺乏在COVID-19严重程度中的因果作用尚不明确。临床观

察显示,COVID-19严重炎症状态下,硒水平与中性粒细胞-淋巴细胞比率呈负相关,提示硒补充可能在严重感染炎症条件下发挥保护作用^[73],其免疫支持作用在多项研究中得到支持^[32]。

在其他感染及免疫缺陷疾病中,硒也显示出治疗潜力。1型单纯疱疹病毒(HSV-1)感染可在单核细胞系U937中诱导NF-κB依赖性ROS产生,该ROS可能与内在抗病毒机制相关;而硒含抗氧化剂[如硒(甲基)硒代半胱氨酸盐酸盐和硒二氨基酸4]可抑制ROS产生而干扰病毒复制,提示其对免疫缺陷个体HSV感染可能有治疗价值^[74]。对于T-2毒素引起的免疫抑制和造血功能障碍,硒补充可恢复血液中免疫细胞数量,提升脾CD3⁺及CD4⁺T细胞比例和相关免疫因子表达,并减轻骨髓氧化应激和细胞凋亡,保护骨髓微环境及造血功能^[75]。

6.3 适应性免疫相关疾病 硒与多种适应性免疫相关疾病的发生发展密切相关。研究显示,硒补充剂可能有助于降低TPO-Ab水平,预防亚临床甲状腺功能减退^[76]。

硒可调节过敏反应。在小鼠模型中,口服硒补充剂可减轻乳清蛋白诱导的过敏症状,降低抗原特异性免疫球蛋白和肥大细胞蛋白酶-1(MCP-1)的水平;提示硒可能通过调节免疫反应来减轻食物过敏症状^[77]。此外,对COVID-19的相关研究显示,硒参与适应性免疫反应,硒缺乏可能与疾病的严重程度和病死率相关,适量的硒补充可能有助于调节免疫功能,减轻炎症反应,对COVID-19的治疗和预防具有潜在价值^[32,68]。上述研究提示,硒在适应性免疫相关疾病的发生发展和治疗中具有重要作用,进一步探究硒的相关作用机制和补充策略,可能为这些疾病的防治提供新的思路。

6.4 癌症 在癌症的免疫治疗中,硒与其他治疗方法的结合展现了潜在优势。研究显示,硒化合物可通过多种机制增强免疫治疗的效果,如调节肿瘤微环境、激活免疫细胞等^[78-79]。硒-含钆配合物可协同增强NK细胞对前列腺癌细胞的杀伤作用,通过激活TRAIL/FasL信号通路,增强NK细胞的细胞毒性;在体内实验中可抑制肿瘤生长且无明显不良反应,可为前列腺癌的免疫治疗提供新策略^[78]。在乳腺癌治疗中,硒-抗体偶联物被开发用于治疗三阴性乳腺癌,细胞研究显示,硒-抗体偶联物可在不影响正常乳腺上皮细胞的情况下,抑制三阴性乳腺癌细胞的生长,诱导细胞凋亡,为乳腺癌的治疗提供新思路^[79]。这些研究显示,硒用于免疫相关癌症的联合治疗有潜在的应用前景,但仍需进一步的临床研究验证其安全性和有效性,并优化治疗方案。

受益于纳米技术的发展,新型硒制剂Se-NPs在

免疫治疗中展现出显著优势,较传统无机和有机硒化合物具有更高的生物活性和更低的毒性。Se-NPs的半数致死量(LD₅₀)可达113.0 mg/kg,显著高于无机硒化合物硒酸钠的15.7 mg/kg,显示出良好的安全性^[80]。通过引入多糖、壳聚糖、卵清蛋白肽等生物分子进行表面修饰或功能化,有望进一步改善Se-NPs的稳定性、靶向性和免疫调节功能,增强其在免疫治疗中的应用前景。

功能化修饰的Se-NPs在免疫治疗中呈现多样化的应用潜力。硒掺杂黑磷纳米片(Se@BPNSs)经肿瘤细胞膜包裹后,可实现对肿瘤的高效靶向递送,在808 nm激光照射下通过光热效应诱导肿瘤细胞免疫原性死亡,释放肿瘤抗原,联合免疫检查点抑制剂抗程序性细胞死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)可将“冷肿瘤”转变为“热肿瘤”,上调促炎因子(TNF- α 、IL-6、IL-12等)表达和免疫细胞浸润,增强免疫治疗效果^[81]。卵清蛋白肽稳定的OP-Se-NPs在免疫抑制小鼠模型中,不仅能修复脾和胸腺组织损伤,促进IL-1 β 、IFN- γ 等细胞因子及IgA、IgG等免疫球蛋白分泌,还通过激活PI3K-Akt、Rap1等多条信号通路形成调控网络,协同增强先天及适应性免疫功能^[82]。

在免疫调节机制方面,Se-NPs可通过多途径调控先天和适应性免疫。Se-NPs能促进巨噬细胞向抗肿瘤的M1型极化,提高IFN- γ 等抗肿瘤因子分泌,并增强NK细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤能力^[83]。生物合成的Se-NPs经肠上皮细胞胞吞后代谢为二硒代半胱氨酸,可激活AMPK/Nrf2信号通路,抑制NLRP3炎症小体,减少IL-1 β 和IL-18释放,同时增强SOD等抗氧化酶活性,维持肠道屏障完整性^[84]。适应性免疫中,Se-NPs可显著增强V γ 9V δ 2 T细胞的抗肿瘤细胞毒性,通过促进溶酶体定位及 α -微管蛋白乙酰化稳定微管骨架,上调杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1)、CD16和IFN- γ 等细胞毒性分子,下调PD-1表达,并提升线粒体生物合成和呼吸功能^[85]。此外,Se-NPs还可激活自噬,促进小肠杯状细胞的黏液分泌,上调黏蛋白2(Muc2)表达,增加肠道黏液层厚度,强化黏膜免疫防御屏障^[86]。

新型硒制剂的应用还扩展至复合功能体系,如硒富集芽孢杆菌(Se-BP)整合了Se-NPs的抗氧化活性与益生菌的生物功能,可激活ERK和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路,清除自由基并保护细胞免受氧化应激损伤^[87];而乳杆菌制备的Se-NPs则能减轻肠毒性大肠杆菌K88引起的肠上皮屏障功能障碍,维持肠道微生物平衡,进一步支持Se-NPs在肠道免疫调节中的应用价值^[88]。这些研究显示,Se-NPs及新型硒制剂通过功能化修饰和多机制

协同,在抗肿瘤、抗感染及肠道免疫稳态维持中展现了突出优势,为免疫治疗策略开发提供了新思路。

7 硒与免疫关系的临床意义

7.1 硒状态与免疫疾病的关系 硒缺乏或过量与免疫紊乱、感染风险及疾病严重程度密切相关。在自身免疫疾病方面,遗传决定的高硒水平与SLE风险降低相关^[89]。HT的发生与硒缺乏相关,中国陕西高硒地区人群的HT发病率、亚临床甲状腺功能减退率和甲状腺肿发生率显著低于低硒地区,补充硒可降低HT患者TPO-Ab水平,减少产后甲状腺炎风险,其机制可能与硒蛋白的抗氧化、抗炎作用及Tregs功能增强有关^[76]。此外,血管性疾病患者多存在血清硒水平降低,如系统性硬化症、SLE和RA等,其中RA患者表现更为明显,硒缺乏导致GPX活性降低,补充硒可减轻关节疼痛、肿胀及僵硬,改善免疫相关参数^[90]。

硒缺乏常与感染风险增加及感染性疾病加重密切相关。COVID-19患者血清硒水平多降低,且硒水平与抗炎细胞因子IL-10呈强阳性相关;体外实验显示,硒补充可促进B细胞IL-10表达,降低B细胞和CD4⁺T细胞促炎细胞因子的诱导^[91]。长期抗反转录病毒治疗的HIV感染者硒缺乏比例较高,且与免疫系统功能紊乱、疾病进展和感染风险增加相关,补充硒6个月可使CD4⁺T细胞百分比显著增加,并上调初始及记忆CD8⁺T细胞中抗病毒相关基因的表达,提升抗病毒能力^[70]。此外,硒缺乏还会增加病毒致病性,如柯萨奇病毒和流感病毒在硒缺乏时可突变为高度致病毒株,而补充硒有助于改善HIV感染患者CD4⁺T细胞数量、降低病毒载量,并降低结核合并HIV感染患者的病死率和复发风险^[92]。在RNA病毒感染中,硒状态是宿主反应的关键决定因素,硒缺乏会增加感染严重程度,如流感病毒感染时硒缺乏加重肺部炎症,克山病的发生也与硒缺乏及病毒突变相关^[72]。尽管多数研究支持硒缺乏与免疫紊乱及疾病严重程度的关联,但针对部分自身免疫疾病的硒补充疗效仍需更多高质量临床证据验证^[90]。

7.2 硒补充的风险与优势 硒作为人体必需的微量元素,其营养缺乏与毒性水平之间存在极窄的安全窗口,营养剂量与毒性剂量的差异较小,需精准控制摄入量。中国营养学会建议成人推荐硒摄入量为50 μ g/d,上限为400 μ g/d^[93]。免疫功能角度的系统评价和剂量反应元分析显示,硒补充剂提升免疫功能的适宜剂量约为70 μ g/d(对应血浆硒浓度约100 μ g/L),当血浆硒浓度>100 μ g/L, IgA和T细胞水平不再增高,NK细胞计数表现出倒U型剂量反应,在

血浆硒水平低于或高于 120 $\mu\text{g/L}$ 时数量减少, 提示超出此剂量后免疫功能不再改善甚至出现不利影响^[94]。

硒的潜在毒性与其化学形态密切相关, 无机硒的毒性通常高于有机硒。过量无机硒可表现为促氧化作用并产生 ROS。过量硒摄入可致硒中毒, 急性中毒症状包括低血压、心动过速、呼吸困难、运动失调、腹泻、呕吐、腹痛甚至死亡; 慢性中毒则表现为乏力、抑郁、大蒜味呼气、贫血、食欲减退、脱发、指甲脆弱变形、皮疹、关节痛及肝硬化等, 长期高剂量暴露还可能造成肝肾坏死及影响生殖与免疫系统功能^[95]。

流行病学和临床试验数据显示, 硒过度摄入与多种健康风险相关。一项 917 例 40 岁以上人群的 RCT 显示, 过度摄入硒与 2 型糖尿病及高等级前列腺癌风险增加密切相关, 血硒浓度 $>160 \mu\text{g/L}$ (约对应摄入 80 $\mu\text{g/d}$) 时 2 型糖尿病风险显著增加^[96]; 无机六价硒形态的过量暴露还可能与神经变性疾病有关。此外, 长期高剂量 (如 300 $\mu\text{g/d}$) 补充硒可能增加全死亡率, 尽管临床试验中常用剂量多为 200 $\mu\text{g/d}$, 但仍需谨慎控制用量^[35]。值得注意的是, 部分研究揭示硒补充导致不良健康效应的剂量远低于此前预期, 提示现行硒摄入的上限标准可能不足以保障安全。

尽管硒补充存在潜在风险, 但其在特定条件下仍具有优势, 如有效提升血浆及红细胞硒水平, 增强抗氧化酶 (如 GPX) 活性和抗炎状态, 有益于预防某些慢性疾病; 在免疫调节方面, 硒作为硒蛋白的组成部分, 调节细胞抗氧化能力, 抑制 NF- κB 活化以减少促炎细胞因子产生, 甚至在病毒感染中可降低病毒复制和毒力、防止“细胞因子风暴”而改善预后, 例如, 重症病毒性出血热患者服用亚硒酸钠后病死率显著下降^[97]。然而, 硒补充的效果因个体初始硒状态、遗传背景、肠道菌群及硒化学形态而异, 需针对低硒人群进行补充, 避免盲目高剂量使用。

7.3 硒在未来免疫治疗中的应用前景 作为微量元素, 硒可通过调节抗氧化防御、酶活性及免疫反应在体内发挥重要作用。依托纳米技术, Se-NPs 在免疫治疗中展现出巨大潜力, 可作用于先天免疫细胞调控先天免疫, 提升抗癌、抗感染和抗炎效果, 同时激活和恢复不同 T 细胞而实现适应性免疫调节, 有望作为现有化疗的辅助疗法提高治疗效率^[13]。硒作为双相作用物质, 在营养低剂量下通过硒蛋白发挥抗氧化作用保护免疫细胞, 在超营养药理剂量下作为促氧化剂诱导肿瘤细胞死亡, 可逆转肿瘤微环境中的免疫抑制, 激活 M1 型巨噬细胞、CD8⁺ T 细

胞等并促进 γ 干扰素等促炎细胞因子释放, 显示出在联合免疫治疗中的应用潜力^[5]。针对特定人群, 如部分老年人的血浆硒水平不足及低 SeIP 浓度, 硒通过调节 GPX 家族抗氧化酶和 SeIP 表达参与氧化还原平衡及炎症调控, 有助于减缓衰老和相关疾病发展; 而在淋巴水肿患者中, 硒缺乏可能通过增加氧化应激及促进 Th2 细胞分化导致疾病进展, 高剂量无机硒联合常规治疗或可改善症状, 为硒在特定疾病免疫调节中的应用提供思路^[98]。

硒相关免疫调节策略的临床推广尚面临诸多挑战。Se-NPs 的生物相容性、体内代谢机制及制备工艺标准化尚未明确, 安全剂量范围较窄, 过量则易致毒性反应。硒对免疫功能的影响依赖于剂量和形式, 现有 RCT 数据异质性较大, 难以明确硒摄入水平与免疫调节的确切机制及效果, 缺乏足够高质量 RCT 数据制定膳食参考值^[17]。同时, 个体基础硒状态差异要求个性化补充方案, 而长期补充的安全性评估不足, 如淋巴水肿研究中硒缺乏与疾病的因果关系尚未经 RCT 证实。

未来机遇在于通过功能化修饰提升 Se-NPs 的靶向性和生物利用度, 结合化疗、放射治疗等开发联合免疫治疗策略, 并建立标准化制备工艺与国际质量标准。深入解析硒调控免疫细胞功能的信号通路、氧化还原状态及表观遗传调控机制, 如 GPX4、SeIK 等硒蛋白在免疫调节及其他生理过程中的作用, 尚待进一步阐明^[99]。此外, 开展不同年龄组的长期队列研究及设计合理的 RCT, 量化硒摄入与免疫功能的剂量-反应关系, 验证硒联合免疫治疗的安全性和疗效, 将推动硒在免疫治疗中的临床转化。

8 总结与展望

硒作为硒蛋白的核心组份, 广泛参与免疫系统的多层面调控。硒既影响天然免疫系统, 包括巨噬细胞、树突状细胞和 NK 细胞的功能与极化状态, 也深度参与调节适应性免疫中 T 细胞及 B 细胞的分化、增殖和效应活性, 进而影响细胞免疫及体液免疫反应的平衡。临床研究揭示, 硒缺乏与多种免疫相关疾病的病理状态密切相关, 尤以自身免疫性疾病及感染性疾病中表现明显。硒补充在这些疾病中显示出潜在的免疫调节及保护作用, 可改善免疫细胞功能, 减轻氧化应激, 调节炎症反应并改善临床结局。然而, 硒的生物效应呈双相特性, 严密监控其剂量及形态至关重要。

未来免疫学研究和临床应用须进一步揭示硒蛋白介导的分子机制, 明确硒摄入的剂量-效果关系, 并开发安全高效的新型硒制剂和纳米载体, 以实现个体化精准补硒和免疫调节。系统性长期队列研究

和高质量 RCT 的开展, 是推动硒在疾病预防及免疫治疗中转化应用的关键。整体而言, 硒在免疫系统中的多维调节功能和临床应用潜力可为深入理解微量元素与免疫互作提供重要视角, 为相关疾病的治疗策略开发提供新思路。

【参考文献】

- [1] Tolu J, Bouchet S, Helfenstein J, *et al.* Understanding soil selenium accumulation and bioavailability through size resolved and elemental characterization of soil extracts[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6974.
- [2] Karkoszka N, Gibula-tarłowska E, Kotłinska J, *et al.* Selenium intake and postnatal depression—a short review[J]. *Nutrients*, 2024, 16(12): 1926.
- [3] Hilal T, Killam BY, Grozdanović M, *et al.* Structure of the mammalian ribosome as it decodes the selenocysteine UGA codon[J]. *Science*, 2022, 376(6599): 1338-1343.
- [4] Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(7): 705-743.
- [5] Razaghi A, Poorebrahim M, Sarhan D, *et al.* Selenium stimulates the antitumour immunity: insights to future research[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 155: 256-267.
- [6] Fradejas-villar N, Zhao W, Reuter U, *et al.* Missense mutation in selenocysteine synthase causes cardio-respiratory failure and perinatal death in mice which can be compensated by selenium-independent GPX4[J]. *Redox Biol*, 2021, 48: 102188.
- [7] Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, selenoproteins, and immunity[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1203.
- [8] Shahidin, Wang Y, Wu Y, *et al.* Selenium and selenoproteins: mechanisms, health functions, and emerging applications[J]. *Molecules*, 2025, 30(3): 437.
- [9] Carpenter S, O'Neill LAJ. From periphery to center stage: 50 years of advancements in innate immunity[J]. *Cell*, 2024, 187(9): 2030-2051.
- [10] Pradeu T, Thomma B, Girardin SE, *et al.* The conceptual foundations of innate immunity: taking stock 30 years later[J]. *Immunity*, 2024, 57(4): 613-631.
- [11] Biller-takahashi JD, Takahashi LS, Mingatto FE, *et al.* The immune system is limited by oxidative stress: dietary selenium promotes optimal antioxidative status and greatest immune defense in pacu *Piaractus mesopotamicus*[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2015, 47(1): 360-367.
- [12] Sun Z, Xu Z, Wang D, *et al.* Selenium deficiency inhibits differentiation and immune function and imbalances the Th1/Th2 of dendritic cells[J]. *Metallomics*, 2018, 10(5): 759-767.
- [13] Zou X, Fan X, Xu P, *et al.* Selenium-albumin corona rinse ameliorates diabetic periodontitis by inhibiting inflammation, anti-bacterial and improving osteogenesis via activating TrxR1/ROS/ β -catenin anti-oxidation cascade[J]. *Biomaterials*, 2025, 328: 123835.
- [14] Nettleford SK, Zhao L, Qian F, *et al.* The Essential role of selenoproteins in the resolution of citrobacter rodentium-induced intestinal inflammation[J]. *Front Nutr*, 2020, 7: 96.
- [15] Zhu L, Myhill LJ, Andersen-civil AIS, *et al.* Garlic-derived organosulfur compounds regulate metabolic and immune pathways in macrophages and attenuate intestinal inflammation in mice[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(7): e2101004.
- [16] Zingoni A, Vulpis E, Nardone I, *et al.* Targeting NKG2D and NKp30 ligands shedding to improve NK cell-based immunotherapy[J]. *Crit Rev Immunol*, 2016, 36(6): 445-460.
- [17] Fairweather-tait S J, Filippini T, Vinceti M. Selenium status and immunity[J]. *Proc Nutr Soc*, 2023, 82(1): 32-38.
- [18] Deng W, Shang H, Tong Y, *et al.* The application of nanoparticles-based ferroptosis, pyroptosis and autophagy in cancer immunotherapy[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 97.
- [19] Qin S, Huang B, Ma J, *et al.* Effects of selenium-chitosan on blood selenium concentration, antioxidation status, and cellular and humoral immunity in mice[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2015, 165(2): 145-152.
- [20] Akyuva Y, Naziroğlu M, Yıldızhan K. Selenium prevents interferon-gamma induced activation of TRPM2 channel and inhibits inflammation, mitochondrial oxidative stress, and apoptosis in microglia[J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(2): 285-298.
- [21] Liu Z, Qu Y, Wang J, *et al.* Selenium deficiency attenuates chicken duodenal mucosal immunity via activation of the NF- κ B signaling pathway[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 172(2): 465-473.
- [22] Qin L, Zhang Y, Wan C, *et al.* MiR-196-5p involvement in selenium deficiency-induced immune damage via targeting of NF κ BIA in the chicken trachea[J]. *Metallomics*, 2020, 12(11): 1679-1692.
- [23] Mester A, Benedek I, Rat N, *et al.* Imaging cardiovascular inflammation in the COVID-19 era[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(6): 1114.
- [24] Duntas LH. Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms[J]. *Horm Metab Res*, 2009, 41(6): 443-447.
- [25] Bae M, Kim H. Mini-review on the roles of vitamin C, vitamin D, and selenium in the immune system against COVID-19[J]. *Molecules*, 2020, 25(22): 5346.
- [26] Guan Y, Li L, Yang R, *et al.* Targeting mitochondria with natural polyphenols for treating neurodegenerative diseases: a comprehensive scoping review from oxidative stress perspective[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 572.
- [27] Wang F, Zuo Z, Chen K, *et al.* Selenium rescues aflatoxin B₁-inhibited T cell subsets and cytokine levels in cecal tonsil of chickens[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 188(2): 461-467.
- [28] Yao Y, Chen Z, Zhang H, *et al.* Selenium-GPX4 axis protects follicular helper T cells from ferroptosis[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(9): 1127-1139.
- [29] Ma C, Hoffmann PR. Selenoproteins as regulators of T cell proliferation, differentiation, and metabolism[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 115: 54-61.
- [30] Hu L, Sui X, Dong X, *et al.* Low beauvericin concentrations promote PC-12 cell survival under oxidative stress by regulating lipid metabolism and PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 269: 115786.
- [31] Zeng Y, Yang Q, Du Z, *et al.* Ovalbumin peptide-selenium nanoparticles alleviate immune suppression in cyclophosphamide-induced mice: a combined transcriptomic and proteomic approach to reveal the mechanism[J]. *Foods*, 2025, 14(13): 2295.
- [32] Lai YJ, Chang HS, Yang YP, *et al.* The role of micronutrient and immunomodulation effect in the vaccine era of COVID-19[J]. *J Chin Med Assoc*, 2021, 84(9): 821-826.

- [33] Sun Z, Liu C, Pan T, *et al.* Selenium accelerates chicken dendritic cells differentiation and affects selenoproteins expression[J]. *Dev Comp Immunol*, 2017, 77: 30-37.
- [34] Palomares RA, Hurley DJ, Bittar JH, *et al.* Effects of injectable trace minerals on humoral and cell-mediated immune responses to Bovine viral diarrhoea virus, Bovine herpes virus 1 and Bovine respiratory syncytial virus following administration of a modified-live virus vaccine in dairy calves[J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2016, 178: 88-98.
- [35] Ferreira RLU, Sena-evangelista KCM, De Azevedo EP, *et al.* Selenium in human health and gut microflora: bioavailability of selenocompounds and relationship with diseases[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 685317.
- [36] Kasaikina MV, Kravtsova MA, Lee BC, *et al.* Dietary selenium affects host selenoproteome expression by influencing the gut microbiota[J]. *Faseb J*, 2011, 25(7): 2492-2499.
- [37] Li Z, Dong Y, Chen S, *et al.* Organic selenium increased gilts antioxidant capacity, immune function, and changed intestinal microbiota[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 723190.
- [38] Wang H, Shi D, Chen Y, *et al.* Dietary supplementation with novel selenium-enriched *Pichia kudriavzevii* regulates gut microbiota and host metabolism in mice[J]. *Food Funct*, 2024, 15(21): 10896-10912.
- [39] Rodríguez-moro G, Cabrera-rubio R, Selma-royo M, *et al.* Modulation of the gut microbiota and the microbial-produced gut metabolites by diclofenac exposure and selenium supplementation [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2025, 32(28): 16945-16957.
- [40] Kang R, Wang W, Liu Y, *et al.* Dietary selenium sources alleviate immune challenge induced by *Salmonella Enteritidis* potentially through improving the host immune response and gut microbiota in laying hens[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 928865.
- [41] Liu S, Yu H, Li P, *et al.* Dietary nano-selenium alleviated intestinal damage of juvenile grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) induced by high-fat diet: insight from intestinal morphology, tight junction, inflammation, anti-oxidization and intestinal microbiota[J]. *Anim Nutr*, 2022, 8(1): 235-248.
- [42] Li L, Liu Z, Quan J, *et al.* Dietary nano-selenium alleviates heat stress-induced intestinal damage through affecting intestinal antioxidant capacity and microbiota in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2023, 133: 108537.
- [43] Byrns CN, PITTS MW, GILMAN CA, *et al.* Mice lacking selenoprotein P and selenocysteine lyase exhibit severe neurological dysfunction, neurodegeneration, and audiogenic seizures[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(14): 9662-9674.
- [44] Conrad M, Proneth B. Selenium: tracing another essential element of ferroptotic cell death[J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 409-419.
- [45] Schweizer U, Fradejas-villar N. Why 21? The significance of selenoproteins for human health revealed by inborn errors of metabolism[J]. *Faseb J*, 2016, 30(11): 3669-3681.
- [46] Wang G, Zhan Q, Wu H. Suppression of lipopolysaccharide-induced activation of RAW 264.7 macrophages by Se-methylseleno-l-cysteine[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt A): 107040.
- [47] Niu R, Yang Q, Dong Y, *et al.* Selenium metabolism and regulation of immune cells in immune-associated diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(9): 3449-3464.
- [48] Zhang L, Xia H, Xia K, *et al.* Selenium regulation of the immune function of dendritic cells in mice through the ERK, Akt and RhoA/ROCK pathways[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199(9): 3360-3370.
- [49] Zhang W, Yin K, Shi J, *et al.* The decrease of selenoprotein K induced by selenium deficiency in diet improves apoptosis and cell progression block in chicken liver *via* the PTEN/PI3K/AKT pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 189: 20-31.
- [50] Wang X, Lu W, Xia X, *et al.* Selenomethionine mitigate PM2.5-induced cellular senescence in the lung *via* attenuating inflammatory response mediated by cGAS/STING/NF- κ B pathway[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 247: 114266.
- [51] Zhang Y, Wang J, Yang H, *et al.* Rapamycin coated selenium nanoparticles relieve oxidative senescence of vascular endothelium by mitophagy[J]. *Redox Biol*, 2025, 86: 103822.
- [52] Xue Q, Lai H, Zhang H, *et al.* Selenium attenuates radiation colitis by regulating cGAS-STING signaling[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(44): e2403918.
- [53] Xie Y, Kang R, Klionsky DJ, *et al.* GPX4 in cell death, autophagy, and disease[J]. *Autophagy*, 2023, 19(10): 2621-2638.
- [54] Chen Y, Zhang X, Yang J, *et al.* Extracellular vesicles derived from selenium-deficient MAC-T Cells aggravated inflammation and apoptosis by triggering the endoplasmic reticulum (ER) stress/PI3K-AKT-mTOR pathway in bovine mammary epithelial cells[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(12): 2077.
- [55] Mansour AT, Goda AA, Omar EA, *et al.* Dietary supplementation of organic selenium improves growth, survival, antioxidant and immune status of meagre, *Argyrosomus regius*, juveniles[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2017, 68: 516-524.
- [56] Wu L, Guo W, Wang H, *et al.* SIRT7 facilitates ferroptosis resistance of melanocytes *via* activating the SMAD3-ATF3-GPX4 signaling pathway in vitiligo[J]. *J Adv Res*, 2026, 82: 901-916.
- [57] Bell HN, Stockwell BR, Zou W. Ironing out the role of ferroptosis in immunity[J]. *Immunity*, 2024, 57(5): 941-956.
- [58] Schweizer U, Wirth EK, Klopstock T, *et al.* Seizures, ataxia and parvalbumin-expressing interneurons respond to selenium supply in Selenop-deficient mice[J]. *Redox Biol*, 2022, 57: 102490.
- [59] Rao Z, Zhu Y, Yang P, *et al.* Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4310-4329.
- [60] Roshanravan N, Koche GMK, Ghaffari S, *et al.* Sodium selenite and Se-enriched yeast supplementation in atherosclerotic patients: effects on the expression of pyroptosis-related genes and oxidative stress status[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(6): 1528-1537.
- [61] Qi X, Hu Y, Yang J, *et al.* Selenium alleviates *Staphylococcus aureus*-induced mastitis by modulating mitochondrial dynamics and inhibiting the ROS/NLRP3/pyroptosis pathway[J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 53(1): 82.
- [62] An Z, Hu H, Wang Q, *et al.* Dietary Selenium deficiency activates the NLRP3 inflammasome to induce gallbladder pyroptosis by regulating glycolysis and histone lactylation through ROS/HIF-1 α pathway[J]. *J Nutr Biochem*, 2025, 147: 110118.
- [63] Wang Y, Lu J, Carisey AF, *et al.* Innate immune and metabolic signals induce mitochondria-dependent membrane lysis *via* mitoxypertosis[J]. *Cell*, 2025, 188(25): 7155-7174.
- [64] Schomburg L. Selenoprotein P-selenium transport protein, enzyme and biomarker of selenium status[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 191: 150-163.

- [65] Zhang X, Mei D, Zhang L, *et al.* Src family protein kinase controls the fate of B cells in autoimmune diseases[J]. *Inflammation*, 2021, 44(2): 423-433.
- [66] Ala M, Kheyri Z. The rationale for selenium supplementation in inflammatory bowel disease: a mechanism-based point of view[J]. *Nutrition*, 2021, 85: 111153.
- [67] Sun Y, Wang Z, Gong P, *et al.* Review on the health-promoting effect of adequate selenium status[J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1136458.
- [68] Pedrosa LFC, Barros A, Leite-lais L. Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: a narrative review[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2022, 47: 9-27.
- [69] Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, *et al.* Interplay between selenium, selenoproteins and HIV-1 replication in human CD4 T-lymphocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1394.
- [70] Osuna-padilla IA, Rodríguez-moguel NC, Aguilar-vargas A, *et al.* Zinc and selenium supplementation on treated HIV-infected individuals induces changes in body composition and on the expression of genes responsible of naïve CD8⁺ T cells function[J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1417975.
- [71] Osuna-padilla IA, Briceño O, Aguilar-vargas A, *et al.* Zinc and selenium indicators and their relation to immunologic and metabolic parameters in male patients with human immunodeficiency virus[J]. *Nutrition*, 2020, 70: 110585.
- [72] Bermanno G, Méplán C, Mercer DK, *et al.* Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? [J]. *Br J Nutr*, 2021, 125(6): 618-627.
- [73] Liampas A, Zis P, Hadjigeorgiou G, *et al.* Selenium, stroke, and infection: a threefold relationship; where do we stand and where do we go? [J]. *Nutrients*, 2023, 15(6): 1405.
- [74] Marino-merlo F, Papaiani E, Frezza C, *et al.* NF- κ B-dependent production of ROS and restriction of HSV-1 infection in U937 monocytic cells[J]. *Viruses*, 2019, 11(5): 428.
- [75] Zhang J, Han Y, Song M, *et al.* Selenium improves bone microenvironment-related hematopoiesis and immunity in T-2 toxin-exposed mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(5): 2590-2599.
- [76] Hu S, Rayman MP. Multiple nutritional factors and the risk of Hashimoto's thyroiditis[J]. *Thyroid*, 2017, 27(5): 597-610.
- [77] Zhao X, Thijssen S, Chen H, *et al.* Selenium modulates the allergic response to whey protein in a mouse model for cow's milk allergy [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2479.
- [78] Lai H, Zeng D, Liu C, *et al.* Selenium-containing ruthenium complex synergizes with natural killer cells to enhance immunotherapy against prostate cancer *via* activating TRAIL/FasL signaling[J]. *Biomaterials*, 2019, 219: 119377.
- [79] Khandelwal S, Boylan M, Spallholz JE, *et al.* Cytotoxicity of selenium immunoconjugates against triple negative breast cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3352.
- [80] Yang Y, Liu Y, Yang Q, *et al.* The application of selenium nanoparticles in immunotherapy[J]. *Nano Biomed Eng*, 2024, 16(3): 345-356.
- [81] Yan X, Dong H, Gao L, *et al.* Mechanism of selenium-doped black phosphorus nanosheets wrapped with biomimetic tumor cell membrane for prostate cancer immunotherapy[J]. *Biomater Adv*, 2025, 176: 214339.
- [82] Zeng Y, Yang Q, Du Z, *et al.* Ovalbumin peptide-selenium nanoparticles alleviate immune suppression in cyclophosphamide-induced mice: a combined transcriptomic and proteomic approach to reveal the mechanism[J]. *Foods*, 2025, 14(13): 2295.
- [83] Yu T, Zuo Y, Cai R, *et al.* SENP1 regulates IFN- γ -STAT1 signaling through STAT3-SOCS3 negative feedback loop[J]. *J Mol Cell Biol*, 2017, 9(2): 144-153.
- [84] Qiao L, Yang G, Deng T, *et al.* Prophylactic supplementation with biogenic selenium nanoparticles mitigated intestinal barrier oxidative damage through suppressing epithelial-immune crosstalk with gut-on-a-chip[J]. *J Adv Res*, 2026, 80: 197-218.
- [85] Hu Y, Liu T, Li J, *et al.* Selenium nanoparticles as new strategy to potentiate $\gamma\delta$ T cell anti-tumor cytotoxicity through upregulation of tubulin- α acetylation[J]. *Biomaterials*, 2019, 222: 119397.
- [86] Yin Y, Ahmed N, Hassan MF, *et al.* Effect of nano-selenium on biological mechanism of goblet cells of the small intestine within laying hen[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2024, 202(4): 1699-1710.
- [87] Xiao X, Cheng Y, Song D, *et al.* Selenium-enriched *Bacillus paralicheniformis* SR14 attenuates H₂O₂-induced oxidative damage in porcine jejunum epithelial cells via the MAPK pathway[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(15): 6231-6243.
- [88] Xia X, Zhang X, Liu M, *et al.* Toward improved human health: efficacy of dietary selenium on immunity at the cellular level[J]. *Food Funct*, 2021, 12(3): 976-989.
- [89] Soni C, Sinha I, Fasnacht MJ, *et al.* Selenium supplementation suppresses immunological and serological features of lupus in B6.Sle1b mice[J]. *Autoimmunity*, 2019, 52(2): 57-68.
- [90] Sahebari M, Rezaieyazdi Z, Khodashahi M. Selenium and autoimmune diseases: a review article[J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2019, 15(2): 123-134.
- [91] Zhou Y, Yuan S, Xiao F, *et al.* Metal-coding assisted serological multi-omics profiling deciphers the role of selenium in COVID-19 immunity[J]. *Chem Sci*, 2023, 14(38): 10570-10579.
- [92] Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhal MA, *et al.* Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections[J]. *Adv Nutr*, 2015, 6(1): 73-82.
- [93] Bai S, Zhang M, Tang S, *et al.* Effects and impact of selenium on human health, a review[J]. *Molecules*, 2024, 30(1): 50.
- [94] Filippini T, Fairweather-tait S, Vinceti M. Selenium and immune function: a systematic review and meta-analysis of experimental human studies[J]. *Am J Clin Nutr*, 2023, 117(1): 93-110.
- [95] Genchi G, Lauria G, Catalano A, *et al.* Biological activity of selenium and its impact on human health[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2633.
- [96] Laclaustra M, Navas-acien A, Stranges S, *et al.* Serum selenium concentrations and diabetes in U. S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004[J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117(9): 1409-1413.
- [97] Liu Q, Zhao X, Ma J, *et al.* Selenium (Se) plays a key role in the biological effects of some viruses: implications for COVID-19[J]. *Environ Res*, 2021, 196: 110984.
- [98] Pfister C, Dawczynski H, Schingale FJ. Selenium deficiency in lymphedema and lipedema-a retrospective cross-sectional study from a specialized clinic[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1211.