

硒及硒蛋白在眼部疾病的生物学功能研究进展

王春苗, 冉瑞金

引用: 王春苗, 冉瑞金. 硒及硒蛋白在眼部疾病的生物学功能研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(4):660-663

基金项目: 湖北省卫生健康委员会 2019~2020 年度青年人才项目 (No. WJ2019Q024)

作者单位: (445000) 中国湖北省恩施市, 湖北民族大学附属民大医院眼科 风湿性疾病发生与干预湖北省重点实验室

作者简介: 王春苗, 毕业于重庆医科大学, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 眼表免疫性疾病。

通讯作者: 冉瑞金, 毕业于重庆医科大学, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病、眼外伤的临床和基础研究. 179410664@qq.com

收稿日期: 2020-05-02 修回日期: 2021-02-26

摘要

硒是哺乳动物所必需的一种微量元素, 广泛存在于人体多个组织和器官中, 主要以硒代半胱氨酸的形式发挥其生物学功能, 在提高人体免疫力、改善心肌缺血、减轻氧化应激反应等多方面发挥着重要作用。眼作为人体中含硒较多的视觉器官, 多种眼部疾病都与硒及硒蛋白密切相关, 本文从硒及硒蛋白在眼表疾病、白内障、眼底疾病、甲状腺相关眼病的生物学功能研究方面总结, 为研究硒及硒蛋白在眼部的作用提供有价值的参考资料。

关键词: 硒; 硒蛋白; 眼部疾病; 生物学功能; 微量元素; 人体免疫力

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.4.19

Research advance of biological functions of selenium and selenoprotein in ocular diseases

Chun-Miao Wang, Rui-Jin Ran

Foundation item: The Youth Talent Project of the Health Commission of Hubei Province (2019-2020) (No. WJ2019Q024)

Department of Ophthalmology, Minda Hospital of Hubei Minzu University, Hubei Provincial Key Laboratory of Occurrence and Intervention of Rheumatic Diseases, Enshi 445000, Hubei Province, China

Correspondence to: Rui-Jin Ran. Department of Ophthalmology, Minda Hospital of Hubei Minzu University, Hubei Provincial Key Laboratory of Occurrence and Intervention of Rheumatic Diseases, Enshi 445000, Hubei Province, China. 179410664@qq.com

Received: 2020-05-02 Accepted: 2021-02-26

Abstract

• Selenium is an essential microelement required as a nutrient by human organism to perform important biological functions, mainly in the form of selenocysteine.

It plays an important role in improving human immunity and the myocardial nutritional blood flow, and preventing oxidative stress. Various ocular diseases are closely associated with selenium and selenoprotein due to the presence of high concentration of selenium. This article mainly aims to review the present research advance of biological functions of selenium and selenoprotein in ocular diseases, and provide some valuable reference for deeper study of selenium in human eyes.

• **KEYWORDS:** selenium; selenoproteins; ocular diseases; biological functions; trace elements; human immunity

Citation: Wang CM, Ran RJ. Research advance of biological functions of selenium and selenoprotein in ocular diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(4):660-663

0 引言

硒普遍存在于自然界中, 是哺乳动物必需的一种微量元素, 存在于人体多个组织及器官中, 主要以硒代半胱氨酸的形式合成硒蛋白来发挥其重要生物学功能。迄今为止, 已发现 24 种鼠和 25 种人的硒蛋白基因^[1]。由于硒在提高机体免疫力、改善心肌营养、减轻氧化应激反应等代谢方面发挥着重要作用, 且硒在人体内的有益剂量宽度极窄, 目前对硒及硒蛋白的重要生物学功能已成为一大研究热点。眼作为人体的重要视觉器官, 也是人体最富含硒的代表性器官之一, 研究发现硒及硒蛋白在眼部通过不同作用方式发挥着重要生物学功能, 本文从硒及硒蛋白在眼表疾病、白内障、眼底疾病、甲状腺相关眼病的生物学功能研究方面进行总结。

1 硒及硒蛋白在眼表疾病中的作用

多种眼表疾病发病机制的中心环节均涉及到氧化应激反应, 且眼表组织含硒浓度较高, 所以硒及硒蛋白在眼表疾病特别是免疫性眼表疾病中的抗氧化作用已经成为研究焦点。研究发现角膜、虹膜、晶状体和视网膜中硒的浓度为 0.23 ~ 0.41 μg/g, 而房水中硒的浓度为 0.008 μg/mL, 比血浆中硒的浓度 (0.21 μg/mL) 低得多, 房水中蛋白质的浓度约为血浆的 1.0%^[2], 这为硒及硒蛋白在眼表疾病中的研究奠定了基础。

硒及硒蛋白在预防角膜炎, 促进角膜修复等方面发挥着重要作用。适量的硒在预防角膜疾病中发挥重要作用, 随着角膜接触镜的广泛使用, 角膜接触镜相关角膜炎发病率逐渐升高, Mathews 等^[3]研究发现配戴角膜接触镜细菌增殖诱发的眼表炎症, 可通过在角膜接触镜表面涂上活性硒, 利用其超氧化反应减轻角膜炎的发生。硒不仅在预防角膜炎中起着重要作用, 并且在促进角膜愈合, 防止角膜溃疡等方面也发挥着重要作用。Sieradzki 等^[4]在角膜炎的兔眼模型中, 运用维生素 E 硒溶液能够加速角膜溃疡

的愈合证实了这一重要作用。同样的,许多硒蛋白也对不同类型的角膜炎起着促进修复等作用。谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)作为最常见的硒蛋白,在机体内广泛存在,是一种重要的过氧化物分解酶, Petrovich 等^[5]发现激活 GPx 活性可减轻单纯疱疹病毒性角膜炎的脂质过氧化反应。然而, Karcioğlu 等^[6]通过观察 1 例长期患有疱疹性角膜炎患者的角膜,发现其组织中硒的含量很少,具体原因现不明确,推测这可能与长期抗氧化作用导致的硒耗竭有关。Kot 等^[7]在兔棘阿米巴角膜炎组织中发现眼组织中的 GPx 活性显著降低,推测抗氧化酶的失衡可能在棘阿米巴角膜炎的发病机制中发挥着重要作用。Hua 等^[8]证明活性氧(reactive oxygen species, ROS)诱导的氧化损伤通过 p38 MAPK 途径抑制了谷胱甘肽过氧化物酶 1(GPx1)的活性,参与了真菌性角膜炎的发病,这也说明了 GPx1 在真菌性角膜炎发病中的重要作用,与 Leema 等^[9]研究结果一致。

干眼是泪液质或量的改变导致眼部不适,各种类型的干眼发病机制复杂。目前针对各种类型干眼的特效药较少,由于硒及硒蛋白独特的免疫抑制、抗氧化应激作用,其在干眼发病、治疗方面同样发挥着重要作用。Higuchi 等^[10-11]发现泪液中含有丰富的硒蛋白 P(selenoprotein P, SeP),推测泪液中 SeP 是保护眼表细胞免受环境氧化的关键分子,为眼表上皮提供硒,并维持眼表微环境,由此开发出了含硒化合物的眼药水,并研制出 Se-COMP 滴眼液作为治疗角膜疾病的新药。同时,自体血清治疗免疫性干眼的治疗作用已经得到了广泛印证,血浆中含有大量的 SeP,通过提取自体血清,制成含有丰富 SeP 的眼药水应用于干眼大鼠模型,证实 SeP 治疗干眼的有效性^[12]。由于 GPx1 在结膜及睑板腺组织中广泛表达,其同样在维持正常眼表微环境中发挥了重要作用,研究发现 GPx 同样也参与了不同类型免疫性干眼的发病,其可作为下游信号分子提示干眼的程度、预后及转归^[13-14],硒化合物如硒-乳铁蛋白通过乳铁蛋白受体进入角膜上皮细胞中发挥干眼的治疗作用^[15]。

综上,硒及硒蛋白通过多种方式参与了真菌性角膜炎、单纯疱疹病毒性角膜炎、棘阿米巴角膜炎、干眼等眼表疾病的发病,这为以后的靶向性治疗提供了新方向,但其作用的具体通路尚未研究成熟,仍待进一步深入研究。

2 硒及硒蛋白在白内障中的作用

白内障的发病机制与晶状体上皮细胞的氧化应激、晶状体蛋白的糖基化等多种作用有关,其中氧化应激是其重要的关键环节,晶状体中硒含量丰富,硒及硒蛋白在白内障中的抗氧化应激方面发挥关键作用。

硒及硒蛋白通过保护晶状体上皮细胞、减轻蛋白质异常折叠等多种方式参与白内障的发病。研究发现暴露于高浓度硒中的斑马鱼产生的下一代晶状体中有较高的硒浓度,并且是首先出现高硒浓度的数个组织器官之一,这说明硒及硒蛋白在晶状体疾病中有着重要作用^[16]。Langford-Smith 等^[17]通过质谱法检测晶状体组织,发现在晶状体组织中硒含量随年龄的增加而显著减少。许多研究者从基因层面验证了各种不同类型的硒蛋白在白内障中的重要作用,Post 等^[18]分析了年龄相关性白内障患者血清硒水平和谷胱甘肽过氧化物酶基因 1 和 4(GPX-1 和 GPX-4)之间的相关性,认为血清硒降低可能是年龄相关性白内障的潜在危险因素。Dai 等^[19]研究了硒蛋白 R

(selenoprotein R, SelR)基因敲除对 d-半乳糖诱导的晶状体上皮细胞凋亡的影响,显示 siRNA 引起的 d-半乳糖和 SelR 基因敲除均能引起氧化应激,结果表明 SelR 可能参与保护晶状体上皮细胞线粒体并减轻凋亡,这表明硒作为微量营养元素可能在晶状体上皮细胞中起重要作用。也有研究认为通过上调 SelR 的表达可保护晶状体上皮细胞,对抗 ROS 和氧化蛋白的生成^[20],这与 Marchetti 等^[21]研究结果一致。硒蛋白 15(the 15-kDa selenoprotein, Sep15)作为内质网驻留蛋白,调控内质网中糖蛋白折叠, Kasaikina 等^[22]认为白内障可能是由 Sep15 缺乏引起的晶状体蛋白折叠异常引起的。同时,后发性白内障也与硒蛋白有关,硒代半胱氨酸涂层的人工晶状体可降低后发性白内障的发生^[23]。

多项研究发现硒及硒蛋白在白内障中的重要作用,但硒及硒蛋白通过何种信号通路发挥作用研究尚不成熟, Zhu 等^[24]发现硒在保护人晶状体上皮细胞(human lens epithelial cells, HLECs)免受 1,2-二羟基萘诱导的细胞凋亡中起着至关重要的作用,但与磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-K)/蛋白激酶 B 途径关系不大。Jia 等^[25-26]认为 MsrB1 可能通过抑制 F-肌动蛋白和介导细胞外调节蛋白激酶(ERK)失活、抑制 caspase-3 的活化和 DNA 的氧化损伤等来保护晶状体上皮细胞。

上述研究均揭示硒及硒蛋白对白内障的重要影响,但要硒产品运用于临床仍任重道远,补充硒可能通过减轻晶状体中的氧化应激反应而减慢白内障的发展^[27]。但是过量的硒补充可能诱导产生核性白内障^[28]。Christen 等^[29]研究发现每天或长期补充硒和/或维生素 E 对年龄相关性白内障发病的有益影响并不大,所以补充硒的剂量、时间、方式、有效性等方面仍需进一步研究。

3 硒及硒蛋白在眼底疾病中的作用

眼内组织富含血管,细胞因子丰富,眼底疾病的发病也很复杂,硒及硒蛋白通过各种有效途径保护视功能,减少自身免疫反应,减轻氧化应激,在各种眼底疾病中发挥重要作用。在改善视功能方面, Crary 等^[30]发现使用远远超过生理需求的硒可延缓某些视网膜疾病导致的视力下降,但其未说明大剂量硒使用的安全性, Akşit 等^[31]研究发现硒减轻了顺铂对视网膜细胞中碳水化合物的还原作用, Ali 等^[32]发现硒可通过降低氧化应激水平抑制丙炔酰胺诱导的视网膜毒性并起到保护作用。Pascual 等^[33]研究发现视网膜是具有较高水平的 MsrB mRNA 表达的人体组织之一, MsrB 在保护视锥细胞免受多种类型的氧化应激过程中起着重要作用,并且对于保护中央视力可能至关重要。视黄醛在触发视觉反应方面起着重要作用,研究发现硒蛋白 F 过表达会降低视黄醇的产量,从而产生更多的视黄醛来改善视功能^[34]。然而,并不是所有的视网膜组织都对硒有大量的需求, Eckhart 等^[35]检测发现视网膜组织的发育并不受硒的影响,最主要是影响视网膜血管组织。Behroozi 等^[36]通过构建含硒化物的脂质体延缓年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)的发展,为 ARMD 的靶向治疗提供了新思路。但是 Aberami 等^[37]通过病理解剖发现晚期 ARMD 患者脉络膜和视网膜中硒含量却显著增加。有研究发现硒也可减轻视网膜细胞的缺血再灌注损伤,能够保护视网膜^[38]。糖尿病性视网膜病变是糖尿病患者眼部的主要并发症,随着病情进展,严重影响视力甚至后期可能会导致失明,其发病的主

要损伤机制是氧化应激反应,González de Vega等^[39]认为硒可通过减轻视网膜色素上皮细胞的氧化应激反应来保护神经细胞,Di Leo等^[40]研究发现通过长期(4mo)补充牛磺酸、维生素E、硒可延缓糖尿病大鼠视网膜病变的发生。Okunuki等^[41]通过蛋白组学技术检测视网膜自身抗原发现,某种硒结合蛋白可作为视网膜自身抗原参与白塞氏病的自身免疫反应。总之,硒及硒蛋白在一些眼底病中发挥着重要作用,相关信号通路及补充硒的浓度及有效性有待更深入的研究。

4 硒及硒蛋白在甲状腺相关眼病中的作用

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是一种继发于Graves病的眼部常见自身免疫性疾病,主要累及眼眶组织,其发病机制目前尚不清楚,主要表现为眼睑迟落、眼睑退缩、眼球突出等,严重影响患者的生活质量,甚至后期导致暴露性角膜炎等疾病,可引起角膜溃疡穿孔^[42]。TAO发病机制也涉及细胞免疫、免疫失衡、氧化应激等多个方面,硒及硒蛋白在Graves眼病的发病中也起到了重要作用,并且很多硒制剂广泛应用于临床治疗Graves眼病,取得了很好的效果^[43-44]。20世纪90年代已发现硒作为激活甲状腺激素酶的重要组成部分,开始在甲状腺亢进症中的研究。Wang等发现硒缺乏是甲状腺功能亢进症的危险因素^[45],Rotondo Dottore等^[46]认为硒以硒代半胱氨酸的形式减轻了TAO患者眼眶中成纤维细胞的氧化应激反应,减少促炎因子的分泌。欧洲甲状腺协会(ETA)有38.2%的成员建议,没有继发TAO的Graves病患者需要及时补充硒,有绝大多数成员建议轻度、中度至重度眼部受累患者都应该补充硒来减缓疾病进展。欧洲Graves病治疗指南建议轻度TAO患者需要连续补硒6mo,其余患者却未推荐^[43]。循证医学统计发现,早期患有轻度Graves眼病的患者补充硒,可以减少眼部炎症反应,同时还可以改善患者的生活质量,然而补充硒对中度至重度Graves眼病的影响需要进一步研究^[47]。大量研究发现硒在Graves眼病中起着重要作用,目前很多硒产品已广泛应用于临床来控制该疾病,延缓其进展,但补充硒的形式及剂量暂无统一标准,并且其作用机制尚不清楚,仍需要更多的研究来证实硒在TAO中的重要作用。

5 总结

综上所述,硒及硒蛋白通过抗氧化应激,减轻炎症因子的产生等方式在眼表疾病、白内障、眼底疾病、TAO中发挥着重要作用。适时、适量地补充硒或硒蛋白可延缓多种疾病的进展,减轻炎症反应,改善眼部疾病的症状。到目前为止,硒及硒蛋白在上述眼部疾病中的重要作用仍存在一定争议,具体的机制尚不清楚,仍需继续深入研究并为其应用于临床提供理论依据。

参考文献

- 冯琳琳,孟雪莲,王森林,等. 硒蛋白在阿尔茨海默病的作用研究进展. *生命科学* 2019; 31(6): 574-582
- McGahan MC, Grimes AM. Selenium concentration in ocular tissues and fluids. *Ophthalmic Res* 1991; 23(1): 45-50
- Mathews SM, Spallholz JE, Grimson MJ, et al. Prevention of bacterial colonization of contact lenses with covalently attached selenium and effects on the rabbit cornea. *Cornea* 2006; 25(7): 806-814
- Sieradzki E, Olejarz E, Strauss K, et al. The effect of selenium and vitamin E on the healing process of experimental corneal lesions in the eye of the rabbit. *Klin Oczna* 1998; 100(2): 85-88

- Petrovich luA, Terekhina NA, Shmagel KV. Effect of sodium selenite on glutathione peroxidase and superoxide dismutase activity in eye tissues in herpetic keratitis. *Biull Eksp Biol Med* 1987; 103(4): 405-407
- Karcioglu ZA, Caldwell DR. Corneal argyrosis: histologic, ultrastructural and microanalytic study. *Can J Ophthalmol* 1985; 20(7): 257-260
- Kot K, Kosik-Bogaacka D, Kupnicka P, et al. Antioxidant defense in the eyes of immunocompetent and immunosuppressed mice infected with *Acanthamoeba* spp. *Parasit Vectors* 2020; 13(1): 123
- Hua X, Chi W, Su L, et al. ROS-induced Oxidative Injury involved in Pathogenesis of Fungal Keratitis via p38 MAPK Activation. *Sci Rep* 2017; 7(1): 10421
- Leema G, Muralidharan AR, Annadurai T, et al. Oxidative stress in experimental rodent corneas infected with aflatoxigenic and nonaflatoxigenic *Aspergillus flavus*. *Cornea* 2013; 32(6): 867-874
- Higuchi A. Development of New Pharmaceutical Candidates With Antioxidant Activity for the Treatment of Corneal Disorders. *Cornea* 2019; 38 Suppl 1: S45-S49
- Higuchi A, Takahashi K, Hirashima M, et al. Selenoprotein P controls oxidative stress in cornea. *PLoS One* 2010; 5(3): e9911
- Higuchi A. Autologous Serum and Serum Components. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(14): DES121-DES129
- Nezzar H, Mbekeani JN, Noblanc A, et al. Investigation of antioxidant systems in human meibomian gland and conjunctival tissues. *Exp Eye Res* 2017; 165: 99-104
- Park B, Lee IS, Hyun SW, et al. The Protective Effect of *Polygonum cuspidatum* (PCE) Aqueous Extract in a Dry Eye Model. *Nutrients* 2018; 10(10): 1550
- Higuchi A, Inoue H, Kaneko Y, et al. Selenium-binding lactoferrin is taken into corneal epithelial cells by a receptor and prevents corneal damage in dry eye model animals. *Sci Rep* 2016; 6: 36903
- Choudhury S, Thomas JK, Sylvain NJ, et al. Selenium preferentially accumulates in the eye lens following embryonic exposure: a confocal X-ray fluorescence imaging study. *Environ Sci Technol* 2015; 49(4): 2255-2261
- Langford-Smith A, Tilakaratna V, Lythgoe PR, et al. Age and Smoking Related Changes in Metal Ion Levels in Human Lens: Implications for Cataract Formation. *PLoS One* 2016; 11(1): e0147576
- Post M, Lubiński W, Lubiński J, et al. Serum selenium levels are associated with age-related cataract. *Ann Agric Environ Med* 2018; 25(3): 443-448
- Dai J, Liu H, Zhou J, et al. Selenoprotein R Protects Human Lens Epithelial Cells against D-Galactose-Induced Apoptosis by Regulating Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress. *Int J Mol Sci* 2016; 17(2): 231
- Jia Y, Dai J, Zhang L, et al. Effect of Exogenous Zinc on MsrB1 Expression and Protein Oxidation in Human Lens Epithelial Cells. *Biol Trace Elem Res* 2019; 190(1): 60-64
- Marchetti MA, Pizarro GO, Sagher D, et al. Methionine sulfoxide reductases B1, B2, and B3 are present in the human lens and confer oxidative stress resistance to lens cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(6): 2107-2112
- Kasaikina MV, Fomenko DE, Labunskyy VM, et al. Roles of the 15-kDa selenoprotein (Sep15) in redox homeostasis and cataract development revealed by the analysis of Sep 15 knockout mice. *J Biol Chem* 2011; 286(38): 33203-33212
- Pot SA, Chandler HL, Colitz CM, et al. Selenium functionalized intraocular lenses inhibit posterior capsule opacification in an *ex vivo* canine lens capsular bag assay. *Exp Eye Res* 2009; 89(5): 728-734
- Zhu X, Guo K, Lu Y. Selenium effectively inhibits 1, 2 -

- dihydroxynaphthalene-induced apoptosis in human lens epithelial cells through activation of PI3-K/Akt pathway. *Mol Vis* 2011; 17: 2019-2027
- 25 Jia Y, Zhou J, Liu H, et al. Effect of methionine sulfoxide reductase B1 (SelR) gene silencing on peroxynitrite-induced F-actin disruption in human lens epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 443(3): 876-881
- 26 Jia Y, Li Y, Du S, et al. Involvement of MsrB1 in the regulation of redox balance and inhibition of peroxynitrite-induced apoptosis in human lens epithelial cells. *Exp Eye Res* 2012; 100: 7-16
- 27 Zhu X, Lu Y. Selenium supplementation can slow the development of naphthalene cataract. *Curr Eye Res* 2012; 37(3): 163-169
- 28 陆萍. 血-视网膜屏障的发育与大鼠硒性白内障形成的关系. 国际眼科杂志 2017; 17(12): 2218-2221
- 29 Christen WG, Glynn RJ, Gaziano JM, et al. Age-related cataract in men in the selenium and vitamin e cancer prevention trial eye endpoints study: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(1): 17-24
- 30 Crary EJ, Mccarty MF. Potential clinical applications for high-dose nutritional antioxidants. *Med Hypotheses* 1984; 13(1): 77-98
- 31 Akşit D, Yazıcı A, Akşit H, et al. Selenium Protects Retinal Cells from Cisplatin-Induced Alterations in Carbohydrate Residues. *Balkan Med J* 2016; 33(4): 441-447
- 32 Ali MA, Aly EM, Elawady AI. Effectiveness of selenium on acrylamide toxicity to retina. *Int J Ophthalmol* 2014; 7(4): 614-620
- 33 Pascual I, Larrayoz IM, Campos MM, et al. Methionine sulfoxide reductase B2 is highly expressed in the retina and protects retinal pigmented epithelium cells from oxidative damage. *Exp Eye Res* 2010; 90(3): 420-428
- 34 Tian J, Liu J, Li J, et al. The interaction of selenoprotein F (SELENOF) with retinol dehydrogenase 11 (RDH11) implied a role of SELENOF in vitamin A metabolism. *Nutr Metab(Lond)* 2018; 15: 7
- 35 Eckhert CD, Lockwood MK, Shen B. Influence of selenium on the microvasculature of the retina. *Microvasc Res* 1993; 45(1): 74-82
- 36 Behroozi F, Abdkhodaie MJ, Abandansari HS, et al. Smart liposomal drug delivery for treatment of oxidative stress model in human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells. *Int J Pharm* 2018; 548(1): 62-72
- 37 Aberami S, Nikhalashree S, Bharathselvi M, et al. Elemental concentrations in Choroid-RPE and retina of human eyes with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2019; 186: 107718
- 38 Yazici A, Aksit H, Sari ES, et al. Comparison of pre-treatment and post-treatment use of selenium in retinal ischemia reperfusion injury. *Int J Ophthalmol* 2015; 8(2): 263-268
- 39 González de Vega R, García M, Fernández-Sánchez ML, et al. Protective effect of selenium supplementation following oxidative stress mediated by glucose on retinal pigment epithelium. *Metallomics* 2018; 10(1): 83-92
- 40 Di Leo Ma, Ghirlanda G, Gentiloni Silveri N, et al. Potential therapeutic effect of antioxidants in experimental diabetic retina: a comparison between chronic taurine and vitamin E plus selenium supplementations. *Free Radic Res* 2003; 37(3): 323-330
- 41 Okunuki Y, Usui Y, Takeuchi M, et al. Proteomic surveillance of autoimmunity in Behcet's disease with uveitis: selenium binding protein is a novel autoantigen in Behcet's disease. *Exp Eye Res* 2007; 84(5): 823-831
- 42 Wang Y, Zhao F, Rijntjes E, et al. Role of Selenium Intake for Risk and Development of Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(2): 568-580
- 43 Negro R, Hegedüs L, Attanasio R, et al. A 2018 European Thyroid Association Survey on the Use of Selenium Supplementation in Graves' Hyperthyroidism and Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2019; 8(1): 7-15
- 44 Salehi B, Martorell M, Arbiser J, et al. Antioxidants: Positive or Negative Actors? *Biomolecules* 2018; 8(4): 124
- 45 刘薇, 马超, 李昊宇, 等. 脂肪组织异常增殖在甲状腺相关眼病中的作用. 国际眼科杂志 2019; 19(11): 1877-1880
- 46 Rotondo Dottore G, Leo M, Casini G, et al. Antioxidant Actions of Selenium in Orbital Fibroblasts: A Basis for the Effects of Selenium in Graves' Orbitopathy. *Thyroid* 2017; 27(2): 271-278
- 47 Bednarczuk T, Schomburg L. Challenges and perspectives of selenium supplementation in Graves' disease and orbitopathy. *Hormones(Athens)* 2020; 19(1): 31-39