

硒与认知功能

余海立¹, 陈智仙¹, 张彦^{1*}, 朱杰¹, 张双庆^{2*} (1. 酵母功能湖北省重点实验室, 宜昌 443003; 2. 中国疾病预防控制中心营养与健康所, 北京 100050)

摘要 目的: 探索硒在认知功能中的作用, 硒化合物作为认知功能损伤防治药物的可能性。方法: 查阅硒与认知功能的动物试验和人群研究文献, 总结硒在认知功能中的作用。结果与结论: 硒对维持中枢神经系统的生物学功能具有重要作用, 认知功能下降与硒水平下降有关, 硒化合物具有成为认知功能损伤防治药物的潜力。

关键词: 硒; 氧化应激; 认知功能; 硒蛋白

中图分类号: R749 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)04-0385-06
doi:10.16153/j.1002-7777.2019.04.006

On Selenium and Cognitive Function

Yu Haili¹, Chen Zhixian¹, Zhang Yan^{1*}, Zhu Jie¹, Zhang Shuangqing^{2*} (1. Hubei Provincial Key Laboratory of Yeast Function, Yichang 443003, China; 2. National Institute for Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To explore the role of selenium in cognitive function and the possibility of selenium compounds as drugs to prevent and cure cognitive impairments. **Methods:** The literature on experiments and population study on selenium and cognitive function were searched and reviewed. The role of selenium in cognitive was summarized. **Results and Conclusion:** Selenium plays an important role in maintaining the biological function of the central nervous system. Cognitive decline is related to the decrease of selenium level and selenium compound has the potential to be a therapeutic drug for cognitive impairment.

Keywords: selenium; oxidative stress; cognitive function; selenoprotein

硒是人体必需的微量元素, 它是硒蛋白的活性部位, 通过增加硒蛋白如谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 的活性, 清除胞内活性氧 (ROS) 等途径保护组织免受氧化损伤。当硒摄入不足时, 脑是最后出现硒浓度下降的器官, 长期缺硒会引起认知功能损伤^[1]。

ROS和活性氮是人体正常代谢不可缺少的物质, 它们参与正常血管生理、细胞氧感应以及基因

组稳定性和转录调节^[2]。但是, 高浓度的ROS和活性氮对脂质、蛋白质和DNA等生物大分子具有很强的毒性, 是癌症、心血管疾病和神经退行性疾病的主要诱因。氧气是细胞呼吸所必需的气体, 体内约5%的氧气转化为ROS, 所有细胞都会受到氧化应激。由于脑部抗氧化体系相对来说较为缺乏, 氧化应激的风险更高。脑内不平衡的氧化还原状态导致氧化应激的发展, 引起认知功能损伤^[3]。据报

基金项目: 湖北省自然科学基金 (编号2017CFB572; 编号2018CFB612)

作者简介: 余海立, 硕士; E-mail: yuhl@angelyeast.com

通信作者: 张彦, 教授级高工; E-mail: zhangyan@angelyeast.com

张双庆, 研究员; E-mail: zhangshq@hotmail.com

道,体内硒含量会随年龄增长而逐渐降低,老年人体内硒含量与认知表现之间存在正相关。与健康对照组相比,患有认知功能损伤疾病的个体在血液、脑脊液和指甲中的硒浓度显著降低,硒缺乏会引起氧化应激并可能导致认知功能障碍(如阿尔兹海默症、帕金森症、癫痫等)。这表明维持人体硒水平正常可以降低年龄相关认知能力障碍疾病发生的风险^[4]。研究发现,硒作为抗氧化剂防止氧化损伤在维持认知功能方面有一定作用,补充硒化合物可以改善认知功能。然而,目前有关含硒药物的文献报道主要集中于治疗某些地方病、抗高血压、预防肿瘤发生和提高人体免疫力等方面。对于硒预防或治疗认知功能障碍的报道相对较少,缺乏对其作用机理的深入探讨。本文从动物试验和人群研究两方面对硒在认知功能中的作用和机制进行总结,并探讨硒化合物作为认知功能下降防治药物的可能性。

1 氧化应激与认知功能

氧化应激被认为是认知功能损伤的主要原因,涉及多种神经退行性疾病的形成^[5]。大脑仅占体重的2%,却消耗了总氧气的五分之一,神经系统需要大量氧气参与能量供应以维持正常功能,活性氧是细胞代谢的副产物。因脑部含有高浓度的不饱和脂肪酸,很容易受到ROS的攻击而产生脂质过氧化。此外,谷氨酸的过度累积等因素均会引起大脑神经元的氧化损伤,神经元是有丝分裂后的细胞,自由基对脑部的损害会随着时间的推移而累积,从而导致认知功能损伤^[6]。

细胞虽拥有健全的抗氧化防御系统以维持正常生理功能,主要包括抗氧化酶、小分子抗氧化剂和氧化还原敏感蛋白转录因子^[7]。但脑部的抗氧化防御系统却相对匮乏,极易产生氧化损伤^[8]。研究发现,含硒化合物在脑中抗氧化防御体系中非常重要,其特征就在于硒作为抗氧化酶的组成元素和硒代半胱氨酸的抗氧化活性中心。硒缺乏的直接影响就是硒蛋白的表达降低,脑部硒蛋白含量的下降与抗氧化能力的降低,使得脑部参与学习记忆等认知功能的细胞与结构极易产生氧化应激,引起脑部疾病的发生发展。

2 硒与认知功能的动物研究

人脑中发挥抗氧化防御系统功能的主要硒蛋白^[8-10]是硒蛋白P(SelP)、硒蛋白M(SelM)、

硒蛋白R(SelR)、GPx、硫氧还蛋白还原酶(TrxR)和脱碘酶。

SelP是一种富含硒代半胱氨酸的细胞外糖蛋白。它的主要功能有抗氧化防御和维持硒稳态^[11]。SelP在抗氧化防御中的作用在星形胶质细胞试验中被发现:当脑中存在足够含量的硒维持神经细胞功能时,GPx对ROS进行清除。当脑部硒水平下降时,该功能由组成型表达的SelP进行。此外,SelP的表达以剂量依赖方式上调,且硒由SelP运输至脑,而其本身通过载脂蛋白E受体转运进入脑,所以SelP是其他硒酶在脑中表达所必需。SelP的缺失导致GPx4的mRNA表达降低^[11]。这是与SelP作为硒的运输和储存分子的功能有关。在SelP基因敲除小鼠中,大脑中的硒水平降低至正常条件下的10%。给予小鼠缺硒食物,会造成脑部缺硒并引起脑干和丘脑的退化^[12]。

SelM是一种内质网硒蛋白,在小鼠的各种组织中表达,在大脑中有较高的表达水平^[13]。关于小鼠神经元的试验表明,它可以起到降低脑内ROS水平和钙调节的作用^[14]。SelM的过表达可以降低ROS水平和减少细胞凋亡,SelM的低表达会导致细胞凋亡,这与加入过氧化氢引起的结果相当^[14]。此外,硒蛋白W、硒蛋白H和硒蛋白K也具有抗氧化功能,但只有硒蛋白W在脑中表现出更高的表达水平^[15]。

SelR属于甲硫氨酸亚砷还原酶家族的一员,可以降低由ROS氧化甲硫氨酸残基生成的甲硫氨酸亚砷的含量^[16]。神经退行性疾病与甲硫氨酸亚砷水平升高有关。此外, β 淀粉样蛋白(A β)中第35位甲硫氨酸的氧化和聚集程度与其对细胞毒性大小有关,表明SelR可以显著性降低认知功能损伤。与野生型对照小鼠脑相比,甲硫氨酸亚砷还原酶A基因敲除小鼠的神经退行性疾病增加,TAU蛋白磷酸化增加,星形胶质细胞完整性丧失和A β 沉淀增大^[17]。硒缺乏会引起SelR活性降低,导致甲硫氨酸亚砷的含量增加,从而促进A β 小纤维寡聚体的形成,加速了认知功能损伤的发展。

GPx属于硒酶家族的一员,催化活性氧代谢物还原为羟基化合物,从而防止氧化应激损伤^[18]。在AD小鼠模型中,硒缺乏导致海马和大脑皮质中的GPx的水平降低,通过补硒可以显著性降低认知功能损伤。在AD小鼠的大脑中,GPx4含量减少,反

式4-羟基壬烯酸和脂质过氧化的其他副产物水平升高^[19]。此外,与同龄对照组相比,GPx基因敲除杂合小鼠中重组人 β 位淀粉样前体蛋白裂解酶1的表达和活性增加,在过表达淀粉样前体蛋白的小鼠中淀粉样斑块的数量和A β 水平都有所增加。从GPx基因敲除小鼠中分离并培养的神经元细胞显示出对A β 诱导的氧化应激的敏感性增高。通过补硒的方式可以显著性提高GPx活性并降低A β 诱导的神经毒性。从而证实了GPx在淀粉样蛋白生成途径中的调节作用^[20]。

TrxR是一种还原型辅酶Ⅱ依赖的二聚体硫酶,通过其作为电子源来产生硫氧还原蛋白(Trx)。研究表明,Trx在AD小鼠中能降低A β 毒性,提高细胞存活率。脂质过氧化的副产物丙烯醛直接抑制TrxR,导致细胞氧化损伤加剧。作为补偿响应诱导TrxR基因表达增加^[21]。大鼠原代海马细胞培养试验中发现,外源性Trx或TrxR能增强细胞抵御A β 产生的细胞毒性^[22]。

甲状腺激素是调节突触发生、髓鞘形成和神经细胞分化的重要因子^[23],较低浓度的甲状腺激素是引起认知功能下降的一个重要因素^[24]。硒是碘甲状腺原氨酸脱碘酶的重要组成部分^[25],硒对正常甲状腺代谢非常重要。研究发现,与正常组相比,缺硒大鼠甲状腺激素分泌较低。开阔场实验和Morris水迷宫等实验发现,甲状腺功能低下的大鼠有较高的运动潜伏期,且认知功能下降。补充硒可以逆转甲状腺功能减退引起的认知功能下降^[26]。综上,认知功能下降与硒水平下降引起的氧化应激有关。硒缺乏会降低脑中抗氧化酶的保护作用,引起脑组织损伤和认知功能降低。

3 硒与认知功能的人群研究

从胚胎发育到个体死亡的整个生命周期中,硒发挥着重要的作用。胚胎发育过程中脑细胞的形成、生长和发育十分迅速^[27],硒在整个过程中发挥重要作用,缺硒会引起认知功能损伤^[28]。2015年的一项母婴队列研究中发现,不同孕期血清硒水平与1~2岁儿童精神运动功能发育相关,怀孕早期母亲硒水平与1岁时运动发育呈正相关,脐带血硒水平与2岁时语言发育呈显著正相关。但在孕中期,血清硒水平与测试的认知功能没有显著的关联性^[29]。

怀孕第27~28周母亲,血硒水平与1.5岁女孩精神运动功能发育具有显著相关性^[30]。目前,尚未有

文献报道,性别对硒介导的认知功能有显著性影响,但大鼠试验中发现雌激素可以影响脑中硒的转运^[31]。母亲长期缺硒会导致后代在子宫中的发育相对迟缓,母亲硒缺乏也与后代在空间学习和记忆缺陷有显著相关性^[32]。脐带血清硒水平对新生儿神经行为发育的影响研究表明,硒水平与新生儿行为神经学评分之间存在倒U关系^[33]。硒含量与新生儿行为神经学评分之间的剂量反应关系不是线性的,硒缺乏和过量摄入都可能导致认知功能损伤^[34]。

控制其他影响因素进行的埃塞俄比亚儿童认知能力研究中发现,在韦氏学龄前及初小儿童智力测量和入学准备测试中,硒缺乏儿童的得分显著低于硒水平充足的儿童^[35]。导致个体硒水平较低的原因有两点:一是饮食中缺乏硒,二是相关疾病必须减少富硒饮食的摄入。苯丙酮尿症患者必须食用低蛋白饮食,面临硒缺乏风险^[36]。苯丙酮尿症患者表现较低的硒水平,在认知功能测试中,与正常组相比处于低硒水平的苯丙酮尿症患者有显著性差异^[37]。

硒水平随着年龄的增长而降低,可能导致老年人认知功能下降^[38]。1991~1993年,1389名受试者被招募进行为期9年的纵向研究,随访6次。通过认知功能测试发现,认知能力下降与血浆硒的减少有关。血浆硒水平降低的受试者中,血浆硒降低越多认知能力下降的概率越高。血浆硒水平升高的受试者中,硒水平增加最少的受试者的认知能力下降更多,且有显著性差异^[39-40]。2003~2005年,对我国2000名65岁以上的农村老人进行了横断面调查,表明硒水平与认知功能显著相关,终生处于低硒水平的人群认知功能较低。通过测定指甲中硒含量,发现硒水平与认知功能的相关性,指甲硒含量较高人群认知功能也显著提升^[41]。综上,硒对维持中枢神经系统的生物学功能具有重要作用,认知功能下降与体内硒水平下降有关,维持老年人体内硒水平可预防认知功能减退。

4 硒化合物作为认知功能降低防治药物的潜力

1970年至今,硒化学的发展推动了含硒药物的开发和应用,含硒药物主要分为无机硒和有机硒。无机硒中亚硒酸钠成功应用于我国克山病、大骨节病等地方病的防治。有机硒药物主要包括硒蛋白、硒代氨基酸、硒多糖以及人工合成的有机硒化合物等,正在进行临床研究的代表性药物有依布

硒、硒唑呋喃和乙烷硒啉等。药理学活性主要集中在抗氧化、抗癌、抗炎、抗高血压及神经保护作用等方面。认知功能损伤的病因及发生机制较为复杂,迄今尚无有效的防治药物。最新研究发现,硒化物可有效改善AD的多种病理学特征,具有成为认知功能降低防治药物的潜力。

Xie等^[42]研究了依布硒在三转基因AD(3×Tg-AD)小鼠认知功能障碍和神经病理学治疗、AD模型细胞中的作用。依布硒降低AD模型细胞和AD小鼠脑中的氧化应激水平,增加GPx和超氧化物歧化酶活性,降低p38丝裂原激活的蛋白激酶活性。通过降低淀粉样前体蛋白和 β -分泌酶的表达,依布硒降低了AD神经元和小鼠大脑中A β 的水平。依布硒显著改善了AD小鼠的空间学习记忆能力。此外,Jin等^[43]发现补充无机硒药物亚硒酸钠可显著提高蛋白磷酸酶2的活性,提高AD模型小鼠海马组织和原代培养神经元的 β -连环蛋白活性,抑制糖原合成酶激酶-3 β 活性,激活Wnt/ β -catenin信号通路,并激活靶基因。同时抑制淀粉样前体蛋白剪切形成A β 、减少神经元的凋亡,从而改善认知功能。

富硒酵母中硒元素主要以硒代蛋氨酸和硒代胱氨酸的形式存在,其中硒代蛋氨酸约占70%。Zhang等^[44]发现富硒酵母对预防和治疗AD有很好的作用。富硒酵母通过抑制3×Tg-AD小鼠脑内糖原合成酶激酶-3 β 活性,减少tau蛋白磷酸化水平,降低脑内炎症反应和氧化应激,逆转突触缺陷,增强神经元活性,改善认知功能。Zhang等^[45]首次比较了硒代蛋氨酸和富硒酵母对AD的影响,表明硒代蛋氨酸和富硒酵母均能显著提高脑内海马区和皮层的硒水平,增强抗氧化能力,减少氧化应激,降低A β 和tau蛋白磷酸化水平,改善3×TG-AD小鼠认知功能。硒酵母在体内的安全性更高,硒酵母对AD小鼠认知能力的改善作用优于硒代蛋氨酸。综上,硒化合物具有成为认知功能降低防治药物的潜力。

5 结语

硒对维持中枢神经系统的生物学功能具有重要作用,认知功能下降与硒水平下降有关,硒对认知功能损伤的预防和治疗作用越来越受到人们的重视。动物实验表明,硒缺乏会降低脑中抗氧化酶的保护作用,引起脑组织损伤和认知功能降低,硒可

以预防和逆转甲状腺功能减退所致的认知能力下降。人群试验发现,硒缺乏与认知功能低下有关,母亲体内硒水平与新生儿的认知能力有关,维持老年人体内硒水平可预防AD、认知功能减退。

迄今为止,尚未发现一种针对认知功能障碍有效的含硒药物。探究原因:一方面引起认知功能下降的病因是多方面的,如衰老和氧化应激、基因突变、神经细胞凋亡等;另一方面高剂量的硒有一定的毒性,其安全隐患阻碍了含硒药物的发展。此外,含硒药物的毒性不仅取决于硒的剂量,也与硒的形态有关。无机硒的毒性显著高于有机硒,富硒植物、富硒动物、富硒真菌中含硒蛋白和含硒多肽的毒性较低,可作为营养素强化剂和预防药物开发的理想硒形态。富硒植物和富硒动物的硒含量受到土壤中硒含量的影响较大,硒取代硫的过程具有随机性使植物和动物中硒蛋白含量存在不确定性,影响其作为药物的开发。微生物富硒具有繁殖速度快、生产可控等诸多优点。富硒酵母已经实现工业生产,对于AD的很多病理特征有改善作用,具有作为认知功能防治药物的应用潜力,但仍需进行临床试验和作用机制等方面的研究。

参考文献:

- [1] Steimbrenner H, Sies H. Protection against Reactive Oxygen Species by Selenoproteins [J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2009, 179 (11): 1478-1485.
- [2] Alfadda A A, Sallam R M. Reactive Oxygen Species in Health and Disease [J]. J Biomed Biotechn, 2012, 201 (1): 1-14.
- [3] Berr C, Balansard B, Arnaud J, et al. Cognitive Decline Is Associated with Systemic Oxidative Stress: the EVA Study [J]. J Am Geriatr Soc, 2000, 48 (10): 1285-1291.
- [4] Fukui K, Omoi N O, Hayasaka T, et al. Cognitive Impairment of Rats Caused by Oxidative Stress and Aging, and Its Prevention by Vitamin E [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 959 (1): 275-284.
- [5] Cui K, Luo X, Xu K, et al. Role of Oxidative Stress in Neurodegeneration: Recent Developments in Assay Methods for Oxidative Stress and Nutraceutical Antioxidants [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2004, 28 (5): 771-799.

- [6] Calabrese V, Cornelius C, Mancuso C, et al. Cellular Stress Response: A Novel Target for Chemoprevention and Nutritional Neuroprotection in Aging, Neurodegenerative Disorders and Longevity [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33 (12) : 2444-2461.
- [7] Crouch P J, Harding S M E, White A R, et al. Mechanisms of A β Mediated Neurodegeneration in Alzheimer's Disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40 (2) : 181-198.
- [8] Liu J Q, Luo G, Mu Y. Selenoproteins and Mimics[M]. Hangzhou: Springer-Zhejiang University Press, 2011: 330.
- [9] Solovyev N D. Importance of Selenium and Selenoprotein for Brain Function: from Antioxidant Protection to Neuronal Signalling [J]. *J Inorg Biochem*, 2015, 153: 1-12.
- [10] Pitts M W, Byrns C N, Ogawa-Wong A N, et al. Selenoproteins in Nervous System Development and Function [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2014, 161 (3) : 231-245.
- [11] Hoffmann P, Hoge S, Li P F, et al. The Selenoproteome Exhibits Widely Varying, Tissue-Specific Dependence on Selenoprotein P for Selenium Supply [J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35 (12) : 3963-3973.
- [12] Valentine W M, Hill K E, Austin L M, et al. Brainstem Axonal Degeneration in Mice with Deletion of Selenoprotein P [J]. *Toxicol Pathol*, 2005, 33 (5) : 570-576.
- [13] Novoselov S V, Rao M, Onoshko N V, et al. Selenoproteins and Selenocysteine Insertion System in the Model Plant Cell System, *Chlamydomonas Reinhardtii* [J]. *EMBO J*, 2014, 21 (14) : 3681-3693.
- [14] Reeves M A, Bellinger F P, Berry M J. the Neuroprotective Functions of Selenoprotein M and Its Role in Cytosolic Calcium Regulation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12 (7) : 809-818.
- [15] Morozova N, Forry E P, Shahid E, et al. Antioxidant Function of a Novel Selenoprotein in *Drosophila Melanogaster* [J]. *Genes Cells*, 2010, 8 (12) : 963-971.
- [16] Hwa-Young K, Vadim N G. Methionine Sulfoxide Reductases: Selenoprotein Forms and Roles in Antioxidant Protein Repair in Mammals [J]. *Biochem J*, 2007, 407 (3) : 321-329.
- [17] Pal R, Oien D B, Ersen F Y, et al. Elevated Levels of Brain-Pathologies Associated with Neurodegenerative Diseases in the Methionine Sulfoxide Reductase a Knockout Mouse [J]. *Exp Brain Res*, 2007, 180 (4) : 765-774.
- [18] Berry M J. Selenium and Selenoproteins in the Brain and Brain Diseases [J]. *J Neurochem*, 2010, 86 (1) : 1-12.
- [19] Yoo M H, Gu X X, Kim J Y, et al. Delineating the Role of Glutathione Peroxidase 4 in Protecting Cells Against Lipid Hydroperoxide Damage and in Alzheimer's Disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12 (7) : 819-827.
- [20] Chen K, Kazachkov M, Yu P H. Effect of Aldehydes Derived from Oxidative Deamination and Oxidative Stress on Beta-Amyloid Aggregation; Pathological Implications to Alzheimer's Disease [J]. *J Neural Transm*, 2007, 114 (6) : 835-853.
- [21] Yong S P, Misonou Y, Fujiwara N, et al. Induction of Thioredoxin Reductase as an Adaptive Response to Acrolein in Human Umbilical Vein Endothelial Cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 327 (4) : 1058-1065.
- [22] Lovell M A, Xie C, Gabbita S P, et al. Decreased Thioredoxin and Increased Thioredoxin Reductase Levels in Alzheimer's Disease Brain [J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 28 (3) : 418-427.
- [23] Johnson L A, Hall J R, O'Bryant S E. A Depressive Endophenotype of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (7) : e68848.
- [24] Klein R Z, Mitchell M L. Maternal Hypothyroidism and Cognitive Development of the Offspring [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2002, 14 (4) : 443-446.
- [25] Beckett G J, Arthur J R. Selenium and Endocrine Systems [J]. *J Endocrinol*, 2005, 184 (3) : 455-465.
- [26] Dias G R M, Francielli Ara ú jo V, Fernando D, et al. Diphenyl Diselenide Diet Intake Improves Spatial Learning and Memory Deficits in Hypothyroid Female Rats [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2012, 30 (2) : 83-89.
- [27] Cedric C, Nicolas G, Alan Charles E, et al. Normative Fetal Brain Growth by Quantitative in Vivo Magnetic Resonance Imaging [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206 (2) : 171-173.
- [28] Georgieff M K. Nutrition and the Developing Brain: Nutrient Priorities and Measurement [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85

- (2): 614S–620S.
- [29] Polanska K, Krol A, Sobala W, et al. Selenium Status during Pregnancy and Child Psychomotor Development[Mdash] Polish Mother and Child Cohort Stud[J]. *Early Hum Dev*, 2016, 79 (6): 863–869.
- [30] Helena M S, Jena D H, Tofail F, et al. Selenium Status in Pregnancy Influences Children's Cognitive Function at 1.5 Years of Age[J]. *Clin Nutr*, 2015, 34 (5): 923–930.
- [31] Zhou X, Smith A M, Failla M L, et al. Estrogen Status Alters Tissue Distribution and Metabolism of Selenium in Female Rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23 (6): 532–538.
- [32] 洪良利, 田东萍, 苏敏, 等. 低硒对F344纯系大鼠子代神经行为发育和学习记忆能力的影 [J]. *卫生研究*, 2006, 35 (1): 54–58.
- [33] Yang X, Yu X D, Fu H H, et al. Different Levels of Prenatal Zinc and Selenium Had Different Effects on Neonatal Neurobehavioral Development[J]. *Neurotoxicology*, 2013, 37 (3): 35–39.
- [34] Organization W H. Trace Elements in Human Nutrition and Health[J]. *Indian J Med Res*, 1997, 105 (5): 246–247.
- [35] Gashu D, Stoecker B J, Bougma K, et al. Stunting, Selenium Deficiency and Anemia are Associated with Poor Cognitive Performance in Preschool Children from Rural Ethiopia[J]. *Nutr J*, 2015, 15 (1): 38–51.
- [36] Van B M, Printzen G B, Wiesmann U. Antioxidant and Thyroid Hormone Status in Selenium–Deficient Phenylketonuric and Hyperphenylalaninemic Patient[J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72 (4): 976–1011.
- [37] Gassi ó R, Artuch R, Vilaseca M A, et al. Cognitive Functions and the Antioxidant System in Phenylketonuric Patients[J]. *Neuropsychology*, 2008, 22 (4): 426–443.
- [38] Patrizia M, Maria C P. Antioxidant Clinical Trials in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 20 (18): 21–28.
- [39] Akbaraly T N, Hininger–Favier I, Carri è re I, et al. Plasma Selenium over Time and Cognitive Decline in the Elderly[J]. *Epidemiology*, 2007, 18 (1): 52–58.
- [40] Berr C, Arnaud J, Akbaraly T N. Selenium and Cognitive Impairment: A Brief–Review Based on Results from the EVA Study[J]. *Biofactors*, 2012, 38 (2): 139–144.
- [41] Cossentino M, Galland S, Gaud N, et al. Selenium Level and Cognitive Function in Rural Elderly Chinese[J]. *Am J Epidemiol*, 2008, 4 (4): 955–965.
- [42] Xie Y, Tan Y, Zheng Y, et al. Ebselen Ameliorates β –amyloid Pathology, Tau Pathology, and Cognitive Impairment in Triple–Transgenic Alzheimer's Disease Mice [J]. *J Biol Inorg Chem*, 2017, 22 (6): 851–865.
- [43] Jin N, Zhu H, Liang X, et al. Sodium Selenate Activated Wnt/ β –catenin Signaling and Repressed Amyloid– β Formation in a Triple Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease[J]. *Exp Neurol*, 2017, 297: 36–49.
- [44] Zhang Z, Wen L, Wu Q, et al. Long–Term Dietary Supplementation with Selenium–Enriched Yeast Improves Cognitive Impairment, Reverses Synaptic Deficits and Mitigates Tau Pathology in a Triple Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease[J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65 (24): 4970–4979.
- [45] Zhang Z H, Wu Q Y, Chen C, et al. Comparison of the Effects of Selenomethionine and Selenium–Enriched Yeast in the Triple–Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease[J]. *Food Funct*, 2018, 9 (7): 3965–3973.

(收稿日期 2018年12月11日 编辑 范玉明)