

## 微量元素硒在对抗 COVID-19 中的作用研究进展

高敏宜<sup>1§</sup>, 徐笑<sup>1§</sup>, 高已雯<sup>1§</sup>, 陈鹰<sup>2</sup>, 马钲斐<sup>3</sup>, 袁林喜<sup>1\*</sup>

1.西交利物浦大学理学院健康与环境科学系, 江苏 苏州 215123;

2.西交利物浦大学药学院, 江苏 苏州 215123;

3.西英格兰大学, 英国 布里斯托 BS16 1QY

**摘要:** 自新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)疫情爆发以来,严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的各类临床表现和后续并发症受到了广泛关注。有研究发现,COVID-19死亡率具有地域差异性,中度或重度缺硒地区感染人群常常具有更高的死亡率,因此硒可能在对抗COVID-19中具有一定的作用。总结了硒缺乏COVID-19患者的临床表现、硒对抗COVID-19的临床效应、以及硒对抗COVID-19的作用机制等方面的研究进展。从目前的研究结果来看,硒在应对感染SARS-CoV-2以及避免过激免疫反应导致的细胞因子风暴过程中具有积极作用,但仍然缺乏临床试验研究证据。

**关键词:** COVID-19; 硒; 硒缺乏; 硒蛋白; 细胞因子风暴

**DOI:** 10.19586/j.2095-2341.2022.0168

中图分类号: O613.52, R563.1

文献标志码: A

## Narrative Review on the Roles of Selenium Against COVID-19

KAU Minyi<sup>1§</sup>, XU Xiao<sup>1§</sup>, GAO Yiwen<sup>1§</sup>, CHEN Ying<sup>2</sup>, MA Zhengfei<sup>3</sup>, YUAN Linxi<sup>1\*</sup>

1. Department of Health and Environmental Sciences, School of Science, Xi'an Jiaotong-Liverpool University, Jiangsu Suzhou 215123, China;

2. Wisdom Lake Academy of Pharmacy, Xi'an Jiaotong-Liverpool University, Jiangsu Suzhou 215123, China;

3. University of the West of England, Bristol BS16 1QY, UK

**Abstract:** Since the outbreak of corona virus disease 2019 (COVID-19) in 2019, the symptoms and complications caused by severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV-2) have received much attention. Some studies have found that the case fatality rate varies among the different areas, in which moderate or severe selenium (Se) deficiency areas had higher case fatality rates, indicating Se might play some roles during development of COVID-19. The symptoms of Se deficient COVID-19 patients, the use of Se supplements in COVID-19 treatment and the possible mechanism of Se against COVID-19 were summarized through a systematic literature review. From current outcomes, Se could play positive roles in adjusting the immune system and relieving inflammation, which could help avoid the cytokine storm, but need more clinical studies to verify.

**Key words:** COVID-19; selenium; selenium deficiency; selenoproteins; cytokine storm

2019年,新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎, coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情爆发,根据世界卫生组织统计,截至2022年8月7号,全球已有5.818亿例确诊病患和640万例死亡病患<sup>[1]</sup>。

新型冠状病毒肺炎是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的呼吸系统疾病,初期临床表现包含发热、咳嗽、呼吸困难、肌肉疼痛或困

收稿日期:2022-10-11; 接受日期:2022-11-14

基金项目:西交利物浦大学大学生暑期研究奖学金项目(SURF 2022153)。

联系方式:§高敏宜、徐笑与高已雯为本文共同第一作者。高敏宜 E-mail: Minyi.Kau19@student.xjtlu.edu.cn;

徐笑 E-mail: Xiao.Xu19@student.xjtlu.edu.cn; 高已雯 E-mail: Yiwen.Gao20@student.xjtlu.edu.cn;

\* 通信作者: 袁林喜 E-mail: Linxi.Yuan@xjtlu.edu.cn

倦,少数伴有头痛、咳血及腹泻等症状<sup>[2]</sup>。SARS-CoV-2 属于  $\beta$  冠状病毒,同病毒属中还包括严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)2 种高致病性病毒。RNA 序列结果显示 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 高度同源,相似度达 79.5%<sup>[3]</sup>,且感染机制同为通过细胞受体血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)进入细胞<sup>[4]</sup>。SARS-CoV-2 需借由 ACE2 入侵细胞,其在人体组织中的分布决定了各器官是否受病毒感染,而 ACE2 在肺部、心血管系统、肠道、肾脏、中枢神经系统中皆有分布,因此 SARS-CoV-2 也可能感染循环和消化系统<sup>[5]</sup>。然而除了病毒入侵细胞,COVID-19 对于人体的主要伤害来源于过激免疫反应。研究显示,感染 SARS-CoV-2 后病毒在体内大量繁殖易引发强烈免疫反应,单核细胞 CD14<sup>+</sup> 和 CD16<sup>+</sup> 过度激活,伴随白介素-6(interleukin-6, IL-6)高度表达,发炎反应剧增进而引发细胞因子风暴<sup>[6]</sup>。而由细胞因子风暴导致的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)和多重器官衰竭是新冠患者死亡的主要因素,且临床数据显示,新冠患者的重症率和死亡率也和年龄、性别及糖尿病、高血压、心脏病等基础疾病相关<sup>[7-8]</sup>。

硒作为合成硒酶和硒蛋白的必要成分,是人和动物必需的微量元素,具有提高免疫力、减少癌变风险、抗氧化、抗病毒等功效<sup>[9]</sup>。硒被证实能够抵抗 DNA 病毒如乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)<sup>[10]</sup>,以及 RNA 病毒如人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、埃博拉病毒(ebolavirus, EBOV)和科萨其病毒(coxsackie virus)等<sup>[11]</sup>,在调节免疫系统和炎症反应中发挥作用。

一项 2021 年的研究指出,中国新冠肺炎病例死亡率具地域差异性,湖北省以外的地区中黑龙江省死亡率普遍高于其他地区<sup>[12]</sup>,而黑龙江爆发过大规模的克山病,当地居民的头发硒含量只有 0.26 mg·kg<sup>-1</sup>,属于严重缺硒区。除此之外,全中国新冠病死率较高(病死率 1.52%~8.51%不等)的地区都集中在中度和重度缺硒地区<sup>[12]</sup>。在湖北恩施,新冠爆发初期的治愈率为 36.4%,湖北其他地区为 13.1%<sup>[12]</sup>;恩施地区居民普遍有较高的硒摄

入量,女性头发硒含量为 3.13±1.91 mg·kg<sup>-1</sup>,男性为 2.21±1.14 mg·kg<sup>-1</sup>;而在湖北省(除恩施外)这一数值(平均值)仅为 0.55 mg·kg<sup>-1</sup><sup>[7]</sup>。同时,在关注美国本土 COVID-19 的病死率时,研究者发现,在硒及其他微量元素浓度较低的美国东南部地区,COVID-19 的病死率较高<sup>[10]</sup>。这些流行病学数据结果提示环境硒含量及人群硒摄入量有可能影响 COVID-19 患病率及死亡率。本综述总结了微量元素硒对抗 COVID-19 作用与机制的最新研究成果,包括硒缺乏患者的临床数据、补硒对于新冠肺炎的作用以及研究局限等,以期为了了解和研究微量元素硒在预防和辅助治疗 COVID-19 提供科学参考。

## 1 硒缺乏在 COVID-19 患者上的临床表现

在一项针对 COVID-19 病患和已康复的 COVID-19 病患血浆硒蛋白 p(Sepp1)的对比研究中发现,COVID-19 病患体内的硒蛋白 p 浓度相对于两组已治愈的 COVID-19 病患较低,均值分别为 4.5、5.5 和 6.8 mg·mL<sup>-1</sup><sup>[14]</sup>。同样,在一项针对妊娠期患 COVID-19 孕妇的研究中,研究者每 3 个月对孕妇进行一次血清硒水平以及其他参数的检查,发现母体对硒摄入量的需求随胎儿生长而提高。同时,患新冠肺炎的孕妇在进入第 2 和第 3 期妊娠后硒水平显著低于未患病孕妇,中性粒细胞(neutrophil)、淋巴细胞(lymphocyte)和白细胞(white blood cell, WBC cells)水平低于健康孕妇,而 IL-6 水平高于健康孕妇<sup>[15]</sup>。在南印度的一项临床研究中,研究者发现,新冠肺炎患者血清硒浓度为 69.2±8.7 μg·mL<sup>-1</sup>,低于血清硒水平处于临界值(79.1±10.9 μg·mL<sup>-1</sup>)的对照组<sup>[16]</sup>。在韩国的一项针对新冠肺炎患者体内营养状况的研究中,发现 76% 的患者体内缺乏维生素 D,42% 的患者血硒水平低于临界值(40 ng·mL<sup>-1</sup>)。在此前一项针对韩国健康成年人的研究中,男性血硒浓度为 103.2 μg·L<sup>-1</sup>,而女性血硒浓度是 120.8 μg·L<sup>-1</sup>。同时,在这项针对新冠患者的研究中,成人血硒水平中位数(男性 101.4 μg·L<sup>-1</sup>,女性 96.7 μg·L<sup>-1</sup>)也低于健康成人的硒水平<sup>[17]</sup>。

在德国的一项 COVID-19 死亡风险研究中,研究人员收集了 33 名 COVID-19 患者的 166 份血

清样本,发现与欧洲平均数据相比(总硒:  $84.4 \pm 23.4 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 硒蛋白P:  $4.3 \pm 1.0 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ),患者的血清总硒水平( $50.8 \pm 15.7 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )和硒蛋白P水平( $3.0 \pm 1.4 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )显著降低。此外,与死亡病例相比,幸存者的硒状态明显更高(硒:  $53.3 \pm 16.2 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  vs.  $40.8 \pm 8.1 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 硒蛋白P:  $3.3 \pm 1.3 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  vs.  $2.1 \pm 0.9 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )<sup>[18]</sup>。

## 2 硒对抗 COVID-19 的临床效应

在土耳其的一项研究中,治疗前被定义为患有低硒血症(患者血清硒水平低于  $95 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )的新冠肺炎患者占有所有病例的 86.7%,而给药(法维匹拉韦和羟氯喹)治疗后这一占比减小至 70%,即使药物中并不存在硒和铁的补充成分,相较给药前,患者体内的硒和铁浓度也有显著升高。虽然在该项研究中没有给出硒对于新冠肺炎治疗的直接效果,但研究者认为法维匹拉韦和羟氯喹对硒蛋白抑制炎症效力可能有药理刺激作用<sup>[19]</sup>。相似地,在德国的一项临床研究中,参与试验的患者在治疗基础上每天静脉注射 0.1 g 硒营养,主要成分为亚硒酸钠,发现谷胱甘肽过氧化物酶 3(GPx3)活性随时间推移增加,同时标定炎性细胞活性的白介素水平显著降低,然后在给药后 CD3<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T 细胞达到正常值。给硒治疗患者体内的硒蛋白 P 浓度和炎症标志物降钙素原(procalcitonin, PCT)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素(IL-1B、IL-6 和 IL-10)均成反比;和细胞毒性 T 细胞(CTL; CT8<sup>+</sup>T)、自然杀伤细胞(NK cell)、免疫球蛋白以及氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )均成正比<sup>[20]</sup>。在一项对用于鉴定抑制主要蛋白酶的抗病毒含硒杂环化合物对抗 SARS-CoV-2 的研究中,高剂量的含硒化合物如依布硒琳在细胞中与 SARS-CoV-2 MPro 的活性残基 Cys145 共价结合,以抑制的方式进行残基修饰,从而达到抗病毒效果<sup>[21]</sup>。在一项针对疫苗接种后的研究中,发现受种者在接种后提供硒补充剂可以增加人体内的谷胱甘肽氧化酶 4(GPx4)表达和免疫球蛋白 G(IgG)滴度,同时补充硒也对健康成人接种疫苗后的诱导抗体滴度有积极影响<sup>[22]</sup>。IgG 滴度的增加有益于疫苗抗体在人体内更好地发挥作用,而 GPx4 的增加可以更好地保护细胞避免脂质过氧化而导致铁死亡<sup>[22]</sup>。

## 3 硒对抗 COVID-19 的作用机制

### 3.1 基本免疫机制

研究发现,负责 SARS-CoV-2 病毒复制的主蛋白酶(main protease, Mpro)与人体内的硒酶——谷胱甘肽过氧化物酶 1(GPx1)可能存在相互作用。由于有机物依布硒琳和谷胱甘肽过氧化物酶在影响 ROS 方面的机制类似,即硒基氧化后被谷胱甘肽还原,研究者把依布硒琳作为谷胱甘肽过氧化物酶的模拟物,发现其对 Mpro 表现出较强的抑制作用。同时,研究者在 SARS-CoV-2 与人类蛋白进行互作的研究中,使用野生型和催化不活跃的突变型 Mpro 进行筛选后确定了高可信度的互作蛋白,即组蛋白去乙酰化酶 2(HDAC2)、tRNA(鸟嘌呤-26-(N-2))-二甲转移酶(TRMT1)和 GPx1。这 2 项平行发现进一步解释了 GPx1 与 SARS-CoV-2 Mpro 之间的相互作用<sup>[23]</sup>。此外,硒蛋白 K 和硒蛋白 P 以及谷胱甘肽过氧化物酶相互作用可以调节炎症和免疫反应<sup>[24]</sup>。在人呼吸道上皮细胞培养物 A549 中添加亚硒酸钠可增加谷胱甘肽过氧化物酶的活性,并抑制过氧化氢的形成和 NF-KB 的活化。亚硒酸钠不仅通过增加谷胱甘肽过氧化物酶的活性来调节 NF-KB 的活性,还可能通过该转录因子中关键巯基的直接氧化来调节。亚硒酸钠中的硒作为四价阳离子出现,可以与病毒蛋白二硫键异构酶活性中心的巯基反应,从而使病毒失活<sup>[24]</sup>;而有机硒化合物如硒代蛋氨酸(SeMet)可以作为强力的抗氧化剂使用,具有保护细胞免受氧化应激并维持氧化还原稳态的作用,能够在与氧化应激相关的所有病理生理过程中发挥其活性,例如炎症、微生物和病毒感染<sup>[24]</sup>。

### 3.2 SARS-CoV-2 与硒的竞争关系

实验发现非洲绿猴肾细胞(Vero-E6 Cell)在感染 SARS-CoV-2 48 h 后,硒蛋白表达明显减少,且细胞因子白介素-6 表达增加,受影响的硒蛋白包含了 GPx4、TXNRD3 及硒蛋白 S、K、F、M;其中,保护细胞避免脂质过氧化而导致铁死亡的 GPx4 减少了 69.4%,调节内质网应激作用及细胞因子的硒蛋白 S、K 减少了 61.1% 和 71.3%,而调控氧化还原稳态以及促进内质网蛋白折叠的硒蛋白 F、M 分别减少了 76.9% 和 56.2%。此外, TXNRD3 的 mRNA 浓度减少了 36.9%,由于抑制 TXNRD 会减

少 DNA 合成进而促进 RNA 合成,且 HIV-1 和埃博拉(Ebola)病毒具有类似机制,推测 SARS-CoV-2 通过反义 RNA 抑制 TXNRD3 以达到增加复制的效果<sup>[25]</sup>。由此可知,在对抗 SARS-CoV-2 的过程中,硒参与的防御机制遭到攻击,无法发挥最大效用,并且在重症新冠肺炎患者标志性的临床表现中,缺氧以及白介素-6 急剧升高已被证实会抑制肝脏中硒蛋白 P 表达,进而导致可输送的硒蛋白减少和组织中硒缺乏<sup>[26-27]</sup>。

#### 4 现阶段研究的局限性

尽管硒水平与 COVID-19 的治愈率之间存在着相对显著的关系,但由于研究人员尚无法对个体进行临床分析和差异性处理,只能在整体水平上对我国现有 COVID-19 病例的省份和城市进行调查统计,这导致可能混杂其他因素,如患者的年龄、基础疾病、患病前体内的硒水平等<sup>[28]</sup>;另一方面,与硒有关的个体营养素摄入的数据有限,无法进行营养评估和统计学分析,从而导致目前尚无法对硒在 COVID-19 中的作用做出准确判断。到目前为止,仍然没有临床试验设计评估硒给药对 COVID-19 的治疗效果且没有单独的硒干预试验研究。从目前的观察性结果来看<sup>[29]</sup>,大多数情况下,硒相当于一种“催化剂”,仅仅起着促进和增强作用,但不能起到与维生素 D、E 类似的直接作用<sup>[30]</sup>。因此,仍然需要更多的临床研究来确认硒对于 COVID-19 预防或治疗的有效性。

#### 5 展望

从现有的研究结果(图 1)来看,硒具有调节免疫系统和减缓发炎反应的能力,分别对应预防

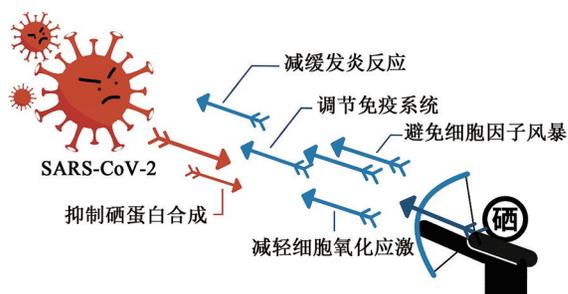


图 1 微量元素硒对抗 SARS-CoV-2 病毒的示意图  
Fig. 1 Counteraction diagram of Se on SARS-CoV-2

感染 SARS-CoV-2 以及避免过激免疫反应导致的细胞因子风暴。此外,硒与其他营养素如锌、维生素 D 和 E 存在正向联合作用,能帮助减轻新冠肺炎患者的细胞氧化应激压力和发炎程度。而在硒充足地区观察到较低的新冠肺炎患病率及死亡率也符合“硒对于对抗 SARS-CoV-2 有益处”这一推论,然而单独将硒和其他营养素相比,新冠肺炎病患的临床数据却不足以支撑硒的重要作用和显著性,仅能发挥辅助作用。但 SARS-CoV-2 能抑制硒相关蛋白的合成,而 COVID-19 重症患者常发生的缺氧和白介素-6 急剧升高亦能损害硒在人体内的运输,说明硒和 SARS-CoV-2 并非是单方面压制而是互相掣肘的关系。为了阐明硒在预防或治疗 SARS-CoV-2 中的完整机制,亟需展开单独针对硒和新冠肺炎患者的临床研究,如在不同感染时期补硒、以及各类硒蛋白浓度和炎症标志物在感染周期中的变化等。总之,基于现有研究揭示的微量元素硒在对抗 COVID-19 过程中的辅助作用和潜在机制,值得进一步在人群调查、环境营养、临床机理、分子机制等方面开展深入研究。

#### 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19-10 August 2022[EB/OL]. [2022-08-10]. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---10-august-2022>.
- [2] JIANG F, DENG L, ZHANG L, *et al.*. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. *J. Gen. Intern. Med.*, 2020, 35(5): 1545-1549.
- [3] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, *et al.*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579: 270-273.
- [4] HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, *et al.*. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. *Cell*, 2020, 181(2): 271-280.
- [5] GHEBLAWI M, WANG K, VIVEIROS A, *et al.*. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2[J]. *Circ. Res.*, 2020, 126(10): 1456-1474.
- [6] ZHOU Y, FU B, ZHENG X, *et al.*. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients[J]. *Nat. Sci. Rev.*, 2020, 7(6): 998-1002.
- [7] HUANG C, WANG Y, LI X, *et al.*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395: 497-506.
- [8] MUSTAFA M I, ABDELMONEIM A H, MAHMOUD E M, *et al.*. Cytokine storm in COVID-19 patients, its impact on organs and potential treatment by QTY code-designed detergent-free

- chemokine receptors[J/OL]. *Mediat. Inflamm.*, 2020, 2020: 8198963[2022-08-14]. <https://doi.org/10.1155/2020/8198963>.
- [9] RAYMAN M. The importance of selenium to human health[J]. *Lancet*, 2000, 356(9225): 233-241.
- [10] CHENG Z, ZHI X, SUN G, *et al.* Sodium selenite suppresses hepatitis B virus transcription and replication in human hepatoma cell lines[J]. *J. Med. Virol.*, 2016, 88: 653-663.
- [11] STEINBRENNER H, AL-QURAIISHY S, DKHIL M A, *et al.* Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections[J]. *Adv. Nutr.*, 2015, 6(1): 73-82.
- [12] ZHANG H Y, ZHANG A R, LU Q B, *et al.* Association between fatality rate of COVID-19 and selenium deficiency in China[J/OL]. *BMC Infect. Dis.*, 2021, 21: 452[2022-07-31]. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06167-8>.
- [13] CHEN Y, MA Z F, YU D, *et al.* Geographical distribution of trace elements (selenium, zinc, iron, copper) and case fatality rate of COVID-19: a national analysis across conterminous USA[J/OL]. *Environ. Geochem. Health.*, 2022, 44: 4423-4436.
- [14] SKESTERS A, KUSTOV D, LECE A, *et al.* Selenium, selenoprotein P, and oxidative stress levels in SARS-CoV-2 patients during illness and recovery[J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30: 499-503.
- [15] EROL S A, POLAT N, AKDAS S, *et al.* Maternal selenium status plays a crucial role on clinical outcomes of pregnant women with COVID-19 infection[J]. *J. Med. Virol.*, 2021, 93: 5438-5445.
- [16] MAJEED M, NAGABHUSHANAM K, PRAKASAN P, *et al.* Can selenium reduce the susceptibility and severity of SARS-CoV-2?—a comprehensive review[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23: 4809[2022-07-31]. <https://doi.org/10.3390/ijms23094809>.
- [17] IM J, JE Y, BAEK J, *et al.* Nutritional status of patients with COVID-19[J]. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, 100: 390-393.
- [18] MOGHADDAM A, HELLER R A, SUN Q, *et al.* Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19[J/OL]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 2098[2022-07-29]. <https://doi.org/10.3390/nu12072098>.
- [19] OZDEMIR K, SARUHAN E, BENLI T, *et al.* Comparison of trace element (selenium, iron), electrolyte (calcium, sodium), and physical activity levels in COVID-19 patients before and after the treatment[J/OL]. *J. Trace. Elem. Med. Biol.*, 2022, 73: 127015 [2022-07-29]. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127015>.
- [20] NOTZ Q, HERRMANN J, SCHLESINGER T, *et al.* Clinical significance of micronutrient supplementation in critically ill COVID-19 patients with severe ARDS[J/OL]. *Nutrients*, 2021, 13: 2113[2022-07-23]. <https://doi.org/10.3390/nu13062113>.
- [21] RAKIB A, NAIN Z, SAMI S, *et al.* A molecular modelling approach for identifying antiviral selenium-containing heterocyclic compounds that inhibit the main protease of SARS-CoV-2: an in silico investigation[J]. *Brief. Bioinform.*, 2021, 22(2): 1476-1498.
- [22] DEMIRCAN K, CHILLON T, SUN Q, *et al.* Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccination in relation to selenium status[J/OL]. *Redox Biol.*, 2022, 50: 102242[2022-07-29]. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102242>.
- [23] SEALE L A, TORRES D J, BERRY M J, *et al.* A role for selenium-dependent GPX1 in SARS-CoV-2 virulence[J]. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2020, 112(2): 447-448.
- [24] MAL'TSEVA V N, GOLTYAEV M V, TUROVSKY E A, *et al.* Immunomodulatory and anti-inflammatory properties of selenium-containing agents: their role in the regulation of defense mechanisms against COVID-19[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23(4): 2360[2022-07-23]. <https://doi.org/10.3390/ijms23042360>.
- [25] WANG Y, HUANG J, SUN Y, *et al.* SARS-CoV-2 suppresses mRNA expression of selenoproteins associated with ferroptosis, endoplasmic reticulum stress and DNA synthesis[J/OL]. *Food Chem. Toxicol.*, 2021, 153: 112286[2022-08-03]. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112286>.
- [26] BECKER N P, MARTITZ J, RENKO K, *et al.* Hypoxia reduces and redirects selenoprotein biosynthesis[J]. *Metallomics*, 2014, 6(5): 1079-1086.
- [27] MARTITZ J, BECKER N P, RENKO K, *et al.* Gene-specific regulation of hepatic selenoprotein expression by interleukin-6[J]. *Metallomics*, 2015, 7(11): 1515-152.
- [28] GORINI F, SABATINO L, COI A, *et al.* Thyroid dysfunction and COVID-19: the emerging role of selenium in this intermingled relationship[J/OL]. *Int. J. Environ.*, 2022, 19(11): 6912 [2022-08-02]. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116912>.
- [29] PECORARO L, MARTINI L, SALVOTTINI C, *et al.* The potential role of zinc, magnesium and selenium against COVID-19: a pragmatic review[J]. *Child Adolescent Obesity*, 2021, 4(1): 127-130.
- [30] MUHAMMAD Y, KANI Y A, ILIYA S, *et al.* Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: a cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria [J/OL]. *SAGE Open Med.*, 2021, 9: 2050312121991246[2022-02-01]. <https://doi.org/10.1177/2050312121991246>.