

· 综 述 ·

铁氧化应激与脑血管病的研究进展

王丽娇, 范鹰*

(哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科, 哈尔滨 150001)

【摘 要】 血清铁蛋白可作为炎症、贫血及肿瘤的标志性指标,是体内铁代谢及铁储存的重要指标。铁超载后,体内血清铁蛋白水平相应升高,过多的铁可以通过 Fenton 反应产生过多自由基,后者可通过氧化应激及脂质代谢、动脉粥样硬化等过程引起相关血管性疾病。本文对脑梗死、脑出血及脑白质疏松 3 种类型脑血管病中铁氧化应激的研究现状进行综述,以期从铁氧化应激的角度,寻求防治脑血管疾病的办法。

【关键词】 脑白质疏松症;脑梗死;脑出血;脑血管病;铁超载;血清铁蛋白;氧化应激

【中图分类号】 R743 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.01.018

Research progress in relation of iron oxidative stress and cerebrovascular diseases

WANG Li-Jiao, FAN Ying*

(Department of Geriatrics, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

【Abstract】 Serum ferritin, an important indicator of iron metabolism and iron storage in the body, can be used as a marker for inflammation, anemia and tumor. Iron overload results in increased serum ferritin, and excessive iron can generate excessive free radicals through Fenton reaction, which can contribute to occurrence of vascular diseases through oxidative stress, lipid metabolism and atherosclerosis. In this paper, we reviewed the status quo of the research on iron oxidative stress in cerebral infarction, cerebral hemorrhage and leukoaraiosis in a view to finding a way to prevent and treat cerebrovascular diseases in consideration of oxidative stress of iron.

【Key words】 leukoaraiosis; cerebral infarction; cerebral hemorrhage; cerebrovascular diseases; iron overload; serum ferritin; oxidative stress

This work was supported by Projects for Youth Reserve Talents of Science and Technology Bureau of Harbin Municipality (2014RFQJ042).

Corresponding author: FAN Ying, E-mail: fanyingyan@163.com

氧化应激是指机体受各种内外环境有害刺激时,机体或细胞内氧自由基的产生与清除失衡,细胞内活性氧生成速度大于清除速度,致使活性氧在体内大量蓄积,从而打破了氧化与抗氧化平衡,对核酸、蛋白质和脂质产生损伤,破坏了细胞的正常功能。铁作为人体必需的一种微量元素,可作为催化剂参与机体活性氧的产生,使机体处于氧化应激状态,并参与癌症、炎症、动脉硬化等多种疾病的发生^[1]。

1 铁氧化应激

铁主要通过胃肠道吸收,并在十二指肠上皮细胞中以 3 种形式存在,即游离二价铁、三价铁及血红

素铁。三价铁首先由十二指肠细胞色素 b 还原为二价铁,然后通过二价金属转运体-1 转运至肠细胞的顶膜。血红素铁通过血红素载体蛋白 1 被吸收,随后被血红素氧合酶 1 降解以释放出铁。所吸收的铁构成肠细胞的不稳定铁池,既可以储存在铁蛋白中,也可以借助铁转运蛋白穿过基底外侧膜运输,通过铜蓝蛋白将二价铁氧化成三价铁。三价铁最终与血浆转铁蛋白结合,在血浆转铁蛋白与转铁蛋白受体 1 复合物结合后,传递到不同的组织^[2]。当体内铁超载时,过多的铁一部分可生成铁蛋白(重链铁蛋白和轻链铁蛋白),另一部分可通过 Fenton 反应产生大量的活性氧(超氧阴离子、羟自由基及过氧化氢),其中羟自由基的活性最强,可使机体处于氧化

收稿日期: 2018-05-02; 接受日期: 2018-07-16

基金项目: 哈尔滨市科技局青年后备人才项目(2014RFQJ042)

通信作者: 范鹰, E-mail: fanyingyan@163.com

应激状态,并可能参与动脉硬化^[3]、脂质过氧化、蛋白质破坏及内皮细胞凋亡的产生和进展。研究发现,动脉粥样硬化斑块中氧化还原型铁的出现及斑块中重链铁蛋白和轻链铁蛋白的高水平表达间接证明了动脉硬化与铁超载有关^[4]。同时研究表明,糖尿病患者的铁蛋白水平存在明显升高现象^[5],而在慢性并发症(心脏血管、脑血管、肾脏血管及视网膜血管病变等)患者中升高的现象最为明显^[4],证实铁超载时对血管性疾病有一定危害。

2 颅脑铁代谢

正常情况下,铁进入颅脑是通过循环中的转铁蛋白与位于脑内皮细胞顶膜的转铁蛋白受体1结合后以细胞溶胶或受体介导的内吞模型进入大脑。靠近脑内皮细胞顶膜的星形胶质细胞可释放低分子化合物,如抗坏血酸盐、柠檬酸等,结合从脑内皮细胞顶膜释放出来的铁,增加大脑的非转铁结合铁池。颅内的铁既可以储存在铁蛋白中,也可以通过膜铁转运蛋白1和循环中的铜蓝蛋白从星形胶质细胞中输出。但铁从颅内输出过程中需要淀粉样前体蛋白对膜铁转运蛋白1的稳固,并通过微管相关蛋白转运到细胞膜上。在核内酸化时,三价铁从转铁蛋白或铁蛋白中释放出来,被还原成二价铁,通过二价金属转运体-1进入神经元细胞质中,而适量的铁可参与髓鞘的合成及神经传递过程^[6]。铜蓝蛋白缺乏症患者铁输出减少,导致颅脑内铁增多,过多的铁产生自由基,使氧化应激标志物升高,说明铁超载时颅脑内存在氧化应激。铁超载时产生的大量自由基,可增加活性氧的浓度和脂质过氧化,从而引起血-脑屏障破坏、动脉硬化和神经元死亡^[7]。当组织存在缺血、出血等血管损伤时,可进一步加重缺血/再灌注损伤^[8]。

3 铁氧化应激和脑血管病

3.1 铁氧化应激和脑梗死

高素玲等^[9]发现血清铁蛋白水平升高是缺血性脑卒中进展的重要危险因素。Dávalos等^[10]研究了100例发病在24 h内的急性脑梗死患者,发现此类患者血清铁蛋白及脑脊液铁蛋白浓度均明显增高,提示早期血清铁蛋白升高与脑梗死进展明显相关,血清铁蛋白>275 g/L是脑卒中进展的危险因素。有文献报道,大脑内皮细胞中铁含量的增加会导致脑卒中患者病情进展和预后恶化,同时在某些类型(脑出血、脑梗死)的卒中发生后,使用螯合剂去除多余的铁元素可对机体产生治疗效应^[11]。国

外一项动物实验显示,铁超载与小鼠脑梗死体积增加呈正相关,血清铁蛋白在铁超载组小鼠中明显高于对照组,表明铁超载可能加速受损脑组织死亡^[12]。另有研究发现,缺血再灌注增加了铁调素和白细胞介素-6的表达,铁调素诱导膜铁转运蛋白1内化降解,减少铁的流出,从而导致铁的积累;其次,缺血再灌注可上调重组人缺氧诱导因子-1 α 水平,进而上调转铁蛋白受体1表达,最终加速缺血组织中铁的积累^[13]。

3.2 铁氧化应激和脑出血

临床研究发现,脑出血患者72 h内的脑血肿体积与高血清铁蛋白有显著相关性^[14]。Yang等^[15]在100例脑出血患者和75例对照组中亦测得预后较差的患者血清铁蛋白明显升高,血清铁蛋白与第1天和第3天的相对水肿量(或比值)及第1天的水肿量显著正相关。动物实验研究表明,与健康组比较,脑出血小鼠模型在14 d和1个月后脑血肿周围铁沉积显著增多^[16]。脑出血后,脑内的铁超负荷产生大量的活性氧,导致神经毒性,此时丙二醛的水平在脑出血后亦出现升高,这与神经细胞凋亡相关,表明铁氧化应激参与了脑出血诱导的脑损伤。

二价铁螯合剂能够结合铁,改善脑出血后的神经系统,减轻脑水肿。铁超载引起的活性氧生成增加在脑出血后继发性脑损伤中起关键作用,应用铁螯合剂后减少血肿面积,减轻脑损伤^[17]。动物研究表明,大鼠脑出血模型1~28 d内颅周血肿中铁离子浓度均明显高于对照组,但给予铁螯合剂后,铁离子的浓度明显减少,同时小胶质细胞分泌的神经毒性因子如肿瘤坏死因子的数量亦明显减少,血肿周围组织神经元的丢失显著减少,神经系统的缺陷分数显著降低。分析认为脑出血后血肿的红细胞开始溶解,释放大量的血红蛋白,铁从血红蛋白中降解,进而铁在血肿及周围脑组织中不断聚集,导致铁超载,异常升高的铁离子可以作用于神经小胶质细胞和神经元,诱导脂质氧化和自由基形成,进一步引起局部神经元的氧化损伤,在应用铁螯合剂后通过清除血肿周围脑组织的铁离子,抑制了小胶质细胞的过度活化,减少了脑出血的神经元死亡,从而改善了继发性神经功能障碍^[18]。此外,脑出血后应用二价铁螯合剂能够使二价金属转运体-1下调、膜铁转运蛋白1表达增加,减少颅内铁摄入,增加铁输出,从而减轻颅内铁超载,减轻脑水肿和活性氧的产生,改善神经系统^[19]。

3.3 铁氧化应激和脑白质疏松

脑白质疏松(leukoaraiosis)由Hachinski等在

1986年首次提出,指脑室周围及皮质下(半卵圆中心)在CT上的低密度带或磁共振成像T2加权像上的高信号区,病变呈弥漫的斑点或斑片状,边缘模糊不清,也被称为白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)、白质脑病或白质疾病等。脑白质疏松与腔隙性脑梗死、脑微出血共同组成脑小血管病,其患病率是脑卒中的5倍,临床症状通常隐匿,如认知障碍、损伤、痴呆和抑郁,同时使卒中的风险增加3倍,痴呆的风险增加2倍,并且死亡风险也随之增加^[20]。脑白质疏松的高危因素包括年龄、高血压、高盐饮食、吸烟、颅外血管狭窄、高同型半胱氨酸、血小板平均体积、血脂异常、颈动脉内膜中层厚度增加(即颈动脉粥样硬化)等^[21-23]。脑白质疏松可见于正常老年人,但其发病机制尚不明确。大量研究认为内皮功能障碍、氧化应激、血-脑屏障损伤、炎症反应、低灌注、 β 淀粉样蛋白沉积以及遗传因素等参与脑白质疏松的发病^[24]。铁氧化应激参与动脉粥样硬化^[3]和血-脑屏障损伤^[8],故也可能参与脑白质疏松的发病。而脑白质疏松是否存在铁沉积、铁超载是脑白质疏松的结果还是原因,需进一步研究并探讨相关机制。

超敏核磁共振成像技术测量颅脑铁含量发现,大脑白质中的铁沉积增加^[25]。有研究认为,铁沉积可能是一种小血管疾病的指标,会导致白质损伤,进而影响认知功能,分析可能原因为脑白质疏松患者因脱髓鞘改变,导致脑组织对铁的需求减少,使颅内处于相对铁沉积状态^[26]。铁染色病理研究显示,与正常对照组比较,脑白质疏松组织弥漫性铁染色增加,推测铁的增多促进了自由基的产生,这可能是脑白质疏松发展的一个潜在因素^[27]。分析其机制可能为:脑白质疏松组织中沉积的铁可能来源于髓磷脂或少突胶质细胞碎片及巨噬细胞中的浓缩铁,同时脑白质疏松慢性缺血状态可能导致自由基的积累和酸中毒,这均有利于铁的沉积。此外,铁的大量沉积是一种强大的趋化刺激,会吸引大量储存铁的巨噬细胞,通过触发免疫级联,增加活性氧生成,引起氧化应激,加速髓磷脂的破坏,从而破坏大脑白质区域的髓鞘。然而近来有研究者分析核磁共振成像R2*(有效横向弛豫率,用来反映该处的铁含量)检查结果,发现重度脑白质疏松患者苍白球中的R2*较低,脑白质疏松体积与R2*水平没有相关性,因此提出脑白质疏松疾病本身导致了脱髓鞘改变而苍白球中铁沉积并没有增加的观点,推测在缺血性小血管疾病发病机制中没有铁积累的作用^[28]。笔者分析出现上述文献结论不一致的原因可能有以下几

方面:(1)纳入标准不一致;(2)颅内测量铁沉积方法之间存在一定差异;(3)可能与患者病情程度有一定关系,即轻中度脑白质疏松患者表现为铁沉积,当患者处于重度脑白质疏松时,体内处于铁耗竭状态。总之,有待于综合更多研究进行证实。

4 小结与展望

脑大血管疾病中铁氧化应激的本质是铁超载,而在脑白质疏松时铁沉积的意义尚需进一步探讨。临床上存在脑血管疾病风险者可检测血清铁蛋白,指导铁蛋白升高者应用铁螯合剂,减轻铁超载,同时发挥其抗凋亡、抗氧化应激、抗吞噬、抗炎作用,预防及治疗脑血管疾病。

【参考文献】

- [1] Runge MS, Molnar K, Madamanchi NR. "Old" hearts and arteries: the role of oxidative stress[J]. Trans Am Clin Climatol Assoc, 2010, 121(1): 52-58.
- [2] Belaidi AA, Bush AI. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics[J]. J Neurochem, 2016, 139(1): 179-197. DOI: 10.1111/jnc.13425.
- [3] 徐伟伟, 王晓晶, 魏晓慧. 铁超载致动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2016, 1(36): 238-240. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.01.108.
- Xu WW, Wang XJ, Wei XH. Advances in atherosclerosis caused by iron overload[J]. Chin J Geriatr, 2016, 1(36): 238-240. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.01.108.
- [4] 王晶, 刘哲. 血清铁蛋白在2型糖尿病及其慢性并发症病人中的变化及临床意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(22): 2693-2694. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2016.22.035.
- Wang J, Liu Z. Changes and clinical significance of serum ferritin in patients with type 2 diabetes and its chronic complications[J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2016, 14(22): 2693-2694. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2016.22.035.
- [5] Guo LN, Yang YZ, Feng YZ. Serum and salivary ferritin and Hcpidin levels in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus[J]. BMC Oral Health, 2018, 18(1): 63. DOI: 10.1186/s12903-018-0524-4.
- [6] Kuhn LC. Iron regulatory proteins and their role in controlling iron metabolism[J]. Metallomics, 2015, 7(2): 232-243. DOI: 10.1039/c4mt00164h.
- [7] Ding R, Chen Y, Yang S, et al. Blood-brain barrier disruption induced by hemoglobin *in vivo*: involvement of up-regulation of nitric oxide synthase and peroxynitrite formation[J]. Brain Res, 2014, 1571: 25-38. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.04.042.
- [8] Wang W, Knovich MA, Coffman LG, et al. Serum ferritin: past, present and future[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1800(8): 760-769. DOI: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011.
- [9] 高素玲, 刘国荣, 陈瑞英, 等. 进展性缺血性脑卒中患者血清铁蛋白测定的临床意义[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(2): 171-172.

- Gao SL, Liu GR, Chen RY, *et al.* Measurement of serum ferritin level in patients with progressive ischemic stroke and its clinical significance[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2013, 15(2): 171-172.
- [10] Dávalos A, Castillo J, Marrugat J, *et al.* Body iron stores and early neurologic deterioration in acute cerebral infarction [J]. Neurology, 2000, 54(8): 1568-1574.
- [11] Kaluza J, Wolk A, Larsson SC. Heme iron intake and risk of stroke: a prospective study of men[J]. Stroke, 2013, 44(2): 334-339. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.679662.
- [12] García-Yébenes I, Sobrado M, Moraga A. Iron overload, measured as serum ferritin, increases brain damage induced by focal ischemia and early reperfusion [J]. Neurochem Int, 2012, 61(8): 1364-1369. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.09.014.
- [13] Ding H, Yan CZ, Shi H, *et al.* Hepcidin is involved in iron regulation in the ischemic brain[J]. PLoS One, 2011, 6(9): e25324. DOI: 10.1371/journal.pone.0025324.
- [14] Bakhshayesh B, Hosseini-zhad M, Saadat SN, *et al.* Iron overload is associated with perihematoma edema growth following intracerebral hemorrhage that may contribute to in-hospital mortality and long-term functional outcome[J]. Curr Neurovasc Res, 2014, 11(3): 248-253.
- [15] Yang G, Hu R, Zhang C, *et al.* A combination of serum iron, ferritin and transferrin predicts outcome in patients with intracerebral hemorrhage[J]. Sci Rep, 2016, 6: 21970. DOI: 10.1038/srep21970.
- [16] Cao S, Hua Y, Keep RF, *et al.* Minocycline effects on intracerebral hemorrhage-induced iron overload in aged rats: brain iron quantification with magnetic resonance imaging [J]. Stroke, 2018, 49(4): 995-1002. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019860.
- [17] Dai S, Hua Y, Keep RF, *et al.* Minocycline attenuates brain injury and iron overload after intracerebral hemorrhage in aged female rats[J]. Neurobiol Dis, 2018, 9961(18): 30173-30176. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.06.001.
- [18] Sun YM, Wang YT, Jiang L, *et al.* The effects of deferoxamine on inhibition for microglia activation and protection of secondary nerve injury after intracerebral hemorrhage in rats[J]. Pak J Pharm Sci, 2016, 29(3): 1087-1093.
- [19] Wang G, Hu W, Tang Q, *et al.* Effect comparison of both iron chelators on outcomes, iron deposit, and iron transporters after intracerebral hemorrhage in rats [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(6): 3576-3585. DOI: 10.1007/s12035-015-9302-3.
- [20] DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2010, 341: e3666. DOI: 10.1136/bmj.e3666.
- [21] Ihara M, Yamamoto Y. Emerging evidence for pathogenesis of sporadic cerebral small vessel disease[J]. Stroke, 2016, 47(2): 554-560. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009627.
- [22] Demirtas H, Özkaynak C, Durmaz MS. Leukoaraiosis and carotid artery stenosis: evaluation with CT angiography [J]. J Comput Assist Tomogr, 2013, 37(3): 327-332. DOI: 10.1097/RCT.0b013e318284604e.
- [23] Liao SQ, Li JC, Zhang M, *et al.* The association between leukoaraiosis and carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Neurosci, 2015, 125(7): 493-500. DOI: 10.3109/00207454.2014.949703.
- [24] Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease [J]. Stroke Vasc Neurol, 2016, 1(3): 83-92. DOI: 10.1136/svn-2016-000035.
- [25] Yan S, Sun J, Chen Y, *et al.* Brain iron deposition in white matter hyperintensities: a 3-T MRI study [J]. Age (Dordr), 2013, 35(5): 1927-1936. DOI: 10.1007/s11357-012-9487-6.
- [26] Valdés Hernández M, Allerhand M, Glatz A, *et al.* Do white matter hyperintensities mediate the association between brain iron deposition and cognitive abilities in older people? [J]. Eur J Neurol, 2016, 23(7): 1202-1209. DOI: 10.1111/ene.13006.
- [27] Gebril OH, Simpson JE, Kirby J, *et al.* Brain iron dysregulation and the risk of ageing white matter lesions[J]. Neuromol Med, 2011, 13(4): 289-299. DOI: 10.1007/s12017-011-8161-y.
- [28] Gattringer T, Khalil M, Langkammer C, *et al.* No evidence for increased brain iron deposition in patients with ischemic white matter disease[J]. Neurobiol Aging, 2016, 45: 61-63. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.05.008.

(编辑: 张美)