

铁死亡在神经退行性疾病中的研究进展

徐婧晖^{1,2} 杨晓春^{1,2} 通讯作者

1 昆明理工大学医学院 云南昆明 650500 2 云南省第一人民医院昆明理工大学附属医院 云南昆明 650032

【摘要】铁死亡是近来公认的一种新型的细胞程序性死亡方式，其特征是铁依赖性和脂质过氧化介导的细胞死亡。铁死亡的调控机制主要涉及铁代谢、氨基酸代谢及氧化应激。神经退行性疾病是由神经元或其髓鞘的丧失所致，随着时间的推移而恶化，出现功能障碍，主要包括阿尔茨海默病（AD）、帕金森病（PD）、亨廷顿氏病（HD）等。已有研究发现铁死亡在神经退行性疾病的发生发展过程中起着关键作用，但其具体的发生机制尚不明确，本文就铁死亡在神经退行性疾病中的作用机制进行综述。

【关键词】铁死亡；神经退行性疾病；阿尔兹海默症；帕金森；亨廷顿氏病

【中图分类号】R741

【文献标识码】A

【文章编号】1005-4596 (2020) 03-184-02

1 铁死亡

铁死亡 (Ferroptosis) 是一种新型的细胞死亡方式，它在形态、生物化学和基因水平上，均不同于目前已知的细胞凋亡、自噬、坏死和其他形式的细胞死亡。2012年 Dixon 等发现，erastin、RAS 选择性致死小分子 3 (RAS-selective lethal small molecule 3, RSL3) 等试剂可特异性诱导细胞发生新型程序性死亡，细胞经该类诱导剂处理后，线粒体缩小且线粒体嵴消失，其生化特征也发生一系列变化，如细胞膜脂质过氧化物和源自铁代谢的致死性活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 的积累、还原型谷胱甘肽 (Reduced glutathione, GSH) 耗竭等^[1]。凋亡、坏死等其他细胞程序性死亡抑制剂不可抑制由 erastin、RSL3 诱导的细胞死亡^[2]，但一些铁螯合剂如去铁胺 (Deferoxamine)、甲磺酸去铁胺 (Desferrioxamine mesylate) 和脂质过氧化抑制剂如铁抑素 (Ferrostatin)、脂氧抑素 (Liproxstatin) 和齐留通 (Zileuton) 却可逆转该类细胞死亡的发生^[3]。因为这种新的细胞程序性死亡形式与铁代谢密切相关，所以称为铁死亡。随着人类对铁死亡的研究进展，发现铁死亡在铁代谢、氨基酸代谢及氧化应激方面起着非常重的作用。

2 神经退行性疾病

神经元是神经系统的基础，包括大脑和脊髓。神经元通常不会繁殖或自我替代，因此当它们受损或死亡时，它们将无法被修复替代。神经退行性疾病是一系列病症（神经元的结构或功能逐渐丧失）的总称，主要影响人脑中的神经元，包括神经元的死亡。许多神经退行性疾病，包括帕金森氏症 (Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease, AD)、亨廷顿氏病 (Dementia in Huntington disease, HD)、运动神经元疾病 (Motor neuron disease, MND)、脊髓小脑性共济失调 (Spinocerebellar ataxias, SCA) 和脊髓性肌萎缩 (Spinal muscular atrophy, SMA) 等是由于神经退行性过程而发生^[4]。神经退行性疾病原因复杂，作用机制复杂，其主要有蛋白质的异常聚积、氧化应激异常、金属离子紊乱、DNA 损伤修复等^[5-8]。越来越多的发现证明，铁死亡在神经退行性疾病的进程中发挥着重要的作用。

3 铁死亡与神经退行性疾病

3.1 铁死亡与 PD

PD 是中枢神经系统常见的退行性疾病，其病理特征为黑质致密部中多巴胺能神经元的丧失和黑质纹状体途径中多巴胺的消耗^[9]。PD 发病机制至今尚未研究明确，但广泛认为铁离子代谢紊乱、氨基酸代谢异常及氧化应激等均可能参与 PD 多巴胺能神经元的变性死亡过程。

在整个人体的代谢过程中，特别是在高耗氧量的组织（例如中枢神经系统）中，铁是必需的辅助因子。黑质致密部中的不稳定铁过多已成为 PD 的病理标志，并导致有害活性氧的产生增加，后者在 PD 中也很普遍。相反，铁缺乏会损害能量产生^[10]，还会引起小鼠多巴胺能神经变性^[11]。在哺乳动物模型中，清除细胞内铁的螯合剂可防止氧化性神经元损伤。但是，这些强铁螯合方案旨在治疗全身性铁死亡，并且不适合 PD 患者，因为可能会导致医源性铁耗竭和贫血。

谷胱甘肽 (Glutathione, GSH) 的合成及还原作用是氨基酸代谢途径调控铁死亡机制的核心。在铁死亡过程中抑制 xCT 胱氨酸/谷氨酸逆转蛋白可防止胱氨酸摄入细胞并导致谷胱甘肽合成水平降低^[12]。研究发现 PD 患者和正常人的脑组织相比，PD 患者黑质区的 GSH 水平降低，而其他部位则正常。通过 RNA 干扰技术降低移植至小鼠脑部脑胶质瘤中 SLC7A11 的表达，可减少其谷胱氨酸的分泌，从而延缓小鼠周围正常脑组织的神经退化^[13]。

氧化应激源于细胞氧化还原活性的失调，其中活性氧的产生超过了内源性抗氧化酶和分子伴侣的清除率。从早期 PD 患者收集的数据表明，氧化应激升高是疾病初期阶段的重要特征，发生于严重的神经元丧失之前^[14]。这暗示不受控制的 ROS 产生是多巴胺能神经元死亡的潜在病因，而不是对进行性神经变性的继发反应。吡格列酮 (Glitazones) 能够抑制磷脂生物合成的基因 ACSL4，在与铁离子抑制剂 Liproxstatin1 协同作用下，降低脂质过氧化物的堆积，能够抑制铁死亡的发生^[15]。同时，研究发现使用格列酮类降糖药的患者 PD 发病率较低，进一步证实了铁死亡在 PD 发病过程中的作用^[16]。

3.2 铁死亡与 AD

AD 是痴呆的主要原因，并且是影响皮层和海马神经元的进行性神经退行性疾病。AD 的特征是由聚集的淀粉样 β 肽 (Amyloid β-protein, Aβ) 和由高磷酸化微管相关蛋白 tau 形成的细胞内神经原纤维缠结 (Neurofibrillary tangles, NFTs) 组成的细胞外老年斑的积累^[17]。虽然 AD 的病理学很大程度上归因于 Aβ 的毒性积累，但减轻 Aβ 负担的临床策略在限制疾病进展方面并未成功。AD 还涉及其他几个因素，如金属稳态、炎症、氧化应激、自噬和溶酶体功能缺陷、线粒体功能障碍和神经胶质功能受损等^[18]。

铁在 AD 大脑中积聚，并与老年斑和 NFTs 相关，使用磁共振成像在大脑受 AD 影响的区域观察到铁积聚^[19]。多项研究表明铁参与了 Aβ 肽的聚集、寡聚、淀粉样变性和毒性，并且 Aβ 缺乏毒性，与其聚集相关的氧化损伤是由于其结合的氧化还原活性金属引起的，如铁^[20, 21]。Aβ 作为 AD 的一个典型的

病理产物,是淀粉样蛋白前体(Amyloid precursor protein, APP)的正常的代谢产物。APP可以调节神经元中铁离子转运通道膜铁转运蛋白(Ferroportin)的水平,促进铁离子输出,当APP膜功能受损时,铁离子输出阻滞,将导致神经元内铁离子含量升高^[22]。在一项纵向研究中,CSF铁蛋白水平与认知能力下降呈正相关,并且可以预测轻度认知障碍向AD的转变,从而支持铁与AD病理学的关系。铁蛋白水平也与ApoE蛋白水平相关,这表明铁稳态与ApoE亚型可能影响AD发病机制有关^[23]。

脂质过氧化反应是铁死亡的标志,且很早就AD脑中被发现^[27]。近年的一项研究中,具有特定大脑皮层和海马神经元GPX4基因敲除的小鼠在水迷宫测试中表现出明显的认知障碍以及海马神经元变性,作者认为,退化的神经元可能正在经历铁死亡,因为当给小鼠喂高维生素E饮食或使用铁死亡抑制剂liproxstatin-1时,神经变性的水平降低了^[28]。最近的一项研究表明,Tau的过度表达和过度磷酸化诱导了神经元的死亡, α -硫辛酸的给药通过下调铁转运蛋白受体降低磷酸化P38水平,上调xCT和GPX4表达来挽救神经元^[29]。这些研究表明,铁死亡可能会影响对学习和记忆重要的神经元。研究结果还表明,铁死亡可能在AD进展期间在神经元死亡中起重要作用^[30]。

3.3 铁死亡与其它神经退行性疾病

HD是另一种进行性神经退行性疾病,可导致快速的自主运动和痴呆症。在实验性HD动物模型和HD患者中已注意到氧化损伤,脂质氧化,铁蓄积,GSH失调和GPX4活性降低^[31-33]。铁螯合剂的使用已显示可改善HD小鼠的认知功能^[34]。有研究使用HD细胞模型来检查铁死亡抑制剂Per-1是否可以预防细胞死亡,数据表明铁死亡在HD进行性神经变性中可能发挥作用^[34]。

长期以来,人们已经认识到氧化应激,脂质过氧化和神经变性之间的联系。值得注意的是,在HD,MND和SCA患者的脑组织和体液中,脂类过氧化水平升高都得到了可靠证明^[35,36]。铁含量升高是帕金森氏病黑质的主要特征,在HD,MND和SCA患者受影响的大脑区域检测到铁含量升高^[37,38]。由于铁

死亡对这些神经退行性疾病调控机制并不完全明确,其在这些退行性疾病中的作用和调控机理仍需进一步探讨研究。

4 结语

铁死亡是调节细胞死亡的独特的形式,其涉及基因组和信号通路与细胞凋亡,坏死,自噬的不同,是谷胱甘肽代谢受损导致线粒体衰竭和有毒脂质过氧化作用最严重的一种铁依赖的调节性细胞死亡形式。越来越多的证据表明,在神经退行性疾病的分子和生化特征上,以及在通过特定的铁变性抑制剂抑制神经元死亡的功能性废除方面,铁死亡都涉及到神经变性。阐明铁死亡如何引起神经退行性疾病变将为治疗这些神经退行性疾病提供新的机会。

参考文献

- [1]Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072
- [2]Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486-541
- [3]Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379
- [4]Khanam H, Ali A, Asif M, et al. Neurodegenerative diseases linked to misfolded proteins and their therapeutic approaches: A review. *Eur J Med Chem*, 2016, 124: 1121-1141
- [5]Lim J and Yue Z. Neuronal aggregates: formation, clearance, and spreading. *Dev Cell*, 2015, 32(4): 491-501
- [6]Kumar V and Gill KD. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in aluminium neurotoxicity and its amelioration: a review. *Neurotoxicology*, 2014, 41: 154-166
- [7]France W and Jean-Marc T. Disorders of heavy metals. 2014, 120(120): -864
- [8]Ross CA and Truant R. DNA repair: A unifying mechanism in neurodegeneration. *Nature*, 2017, 541(7635): 34-35

(上接第 182 页)

J Cardiothorac Vasc Anesth,2002,16(1):27-31.

[37]Popping DM, Elia N, Marret E,etc.Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis[J].*Arch Surg*,2008,143(10):990-999.

[38]Branson RD.The scientific basis for postoperative

respiratory care[J].*Respir Care*,2013,58(11):1974-1984.

[39]Lawrence VA, Cornell JE, Smetana GW,etc.Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians[J].*Ann Intern Med*,2006,144(8):596-608.

[40]Makhbah DN, Martino F, Ambrosino N.Peri-operative physiotherapy[J].*Multidisciplinary Res Med*,2013,8(1):4.

(上接第 183 页)

的医疗负担和痛苦增加。现今大多数学者均对危重症失禁性皮炎患者实施有效预防和护理措施,临床研究中获得丰富的成果。

参考文献

[1]徐瑾,施小红.危重症患者失禁性皮炎的护理研究进展[J].*中华现代护理杂志*,2017,23(8):1180-1184.

[2]张宇,张晓雪,赵晓维等.危重症患者失禁性皮炎的发生

现况及其影响因素[J].*解放军护理杂志*,2018,35(16):16-21,26.

[3]唐霞,吴丽娟,吴海燕等.综合护理干预预防危重症患者失禁性皮炎的临床护理[J].*家庭医药*,2018(9):133-134.

[4]林桂,陈鑫鑫,张金玲等.集束化护理对危重症患者大便失禁性皮炎的干预效果[J].*中国卫生标准管理*,2016,7(12):203-204.

[5]骆爱萍.综合护理干预预防ICU失禁性皮炎临床分析[J].*中国卫生标准管理*,2018,9(20):149-151.