

· 综述 ·

铁过载与代谢性疾病的关系

李霞 雷涛

【摘要】 研究发现,铁过载与 2 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病和骨质疏松关系密切,其可能通过氧化应激途径导致机体活性氧簇与抗氧化系统失衡。同时,铁过载还能促进炎症因子如白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的表达,引起组织细胞损伤,导致代谢性疾病发病风险增加。临床上早期发现及纠正铁过载可能有益于防治代谢性疾病的发生、发展。

【关键词】 铁过载; 2 型糖尿病; 非酒精性脂肪性肝病; 骨质疏松; 氧化应激

基金项目: 863 课题科研专项基金(2014AA022301)

Relationship between iron overload and metabolic diseases Li Xia*, Lei Tao. * Department of Endocrinology, The Six Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China
Corresponding author: Lei Tao, Email: 13611756518@126.com

【Abstract】 Researches have indicated that iron overload is closely related to type 2 diabetes mellitus, nonalcoholic fatty liver and osteoporosis. Iron overload may induce oxidative stress which leads to imbalance between reactive oxygen species and antioxidant system and promote the genesis of inflammatory cytokines such as interleukin-6, tumor necrosis factor- α , which would eventually lead to tissue damage and contribute to the development of a variety of metabolic diseases. Early detection and intervention in iron overload may prevent the occurrence and development of metabolic diseases.

【Key words】 Iron overload; Type 2 diabetes mellitus; Nonalcoholic fatty liver; Osteoporosis; Oxidative stress

Fund program: National 863 Program (2014AA022301)

饮食中摄入的铁大部分用于合成血红蛋白,多余的铁以铁蛋白或含铁血黄素的形式贮存于肝、脾、骨髓等器官的单核巨噬细胞系统。人体缺乏有效的排铁系统,机体铁稳态主要通过调节肝脏铁调素的表达来完成,膜铁转运蛋白是位于小肠细胞、肝细胞、巨噬细胞上向细胞外运输铁离子的载体,铁调素与膜铁转运蛋白结合诱导其内化降解,减少铁的释放。铁代谢平衡对维持机体正常生理功能至关重要。铁缺乏易导致缺铁性贫血,而铁过载时,人体心脏、肝脏、胰岛等实质脏器铁沉积过多,导致受累器官纤维化甚至硬化,引起功能障碍甚至衰竭。随着人类生活方式、饮食结构、人口比例的改变,代谢性疾病的发病率逐年增加,铁离子参与体内多个代谢通路,对代谢性疾病的起病及进展有一定影响,本文综述了铁过载与代谢性疾病之间的关系。

1 铁过载与 2 型糖尿病

1.1 铁过载增加 2 型糖尿病的发病风险 自从发现遗传性血色病患者 2 型糖尿病患病风险增加以来,铁过载与 2 型糖尿病之间的联系受到国内、外学者的重视。病理性铁过载(铁蛋白 $>1\,000\ \mu\text{g/L}$)可导致 2 型糖尿病患病风险增加。临床上有一部分人群铁蛋白浓度偏高,但未达到病理性铁过载,是否对胰岛功能有影响尚不明确。第Ⅲ次全美营养健康体检调查显示,成年男性铁蛋白升高组 2 型糖尿病患病风险增加 4.94 倍,女性增加 3.61 倍(男性以 $300\ \mu\text{g/L}$ 为界,女性以 $150\ \mu\text{g/L}$ 为界)。2012 年的一项荟萃分析显示,血清铁蛋白、转铁蛋白结合受体水平与 2 型糖尿病患病风险呈正相关,每日膳食中每增加 1 mg 血红素铁的摄入可使 2 型糖尿病患病风险增加 1.16 倍^[1]。Pechlaner 等^[2]对 675 例研究对象进行 10 年随访后发现,进展为 2 型糖尿病者基础铁调素/铁蛋白比值显著低于糖耐量正常者,认为铁调素的不足可能参与 2 型糖尿病的发病。Batchuluun 等^[3]研究发现,女性 2 型糖尿病患者铁蛋白水平显著高于非糖尿病患者,2 型糖尿病患者

HbA1c $\geq 7\%$ 组铁蛋白水平显著高于 HbA1c $< 7\%$ 组,提示铁蛋白水平与血糖控制状态有一定关联。

1.2 铁过载参与 2 型糖尿病发病的可能机制 db/db 小鼠是一种因瘦素受体基因点突变导致胰岛素抵抗、糖代谢紊乱的 2 型糖尿病小鼠模型。Lee 等^[4]研究发现,db/db 小鼠与野生型小鼠相比,肝细胞中铁调素表达水平较高,膜转铁蛋白减少,铁蛋白 H 链水平显著升高,且肝细胞中磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶及过氧化物酶体增殖物活化受体协同刺激因子 1 α 较高,肝脏糖异生增加。进一步细胞研究证实,上述作用与 p38 丝裂原活化蛋白激酶和转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白- α 等通路的激活、氧化应激产物增加有关,去铁胺或抗氧化剂乙酰半胱氨酸能抑制该通路,阻断活性氧簇的毒性作用。ob/ob 小鼠与 db/db 小鼠表型类似,是一种因瘦素缺乏的 2 型糖尿病小鼠模型,有研究发现,适当限制 ob/ob 小鼠膳食铁的摄入能增加胰岛素敏感性,降低胰岛素抵抗程度^[5]。还有研究发现,低铁饮食小鼠肌细胞葡萄糖转运蛋白-4 及胰岛素受体表达较高,有利于肌肉组织摄取葡萄糖合成糖原^[6]。

铁过载可能通过引起胰岛细胞损伤和胰岛素抵抗导致 2 型糖尿病发病。胰岛细胞膜表面二价金属离子转运体表达较高,而膜转铁蛋白表达较低,因此当机体铁过载时胰岛细胞较早受累。胰岛细胞线粒体含量丰富,铁过载可通过 Fenton 反应产生大量 OH^- 导致胰岛 β 细胞损伤或凋亡,使胰岛素分泌减少。铁过载诱发的胰岛素抵抗与氧化应激、炎症反应等途径有关。铁过载诱导的氧化应激导致不可逆性线粒体功能障碍及氧化呼吸链中关键酶(如细胞色素 C 氧化酶)活性降低,使线粒体能量转换障碍,组织内 ATP 缺乏。研究发现,铁离子能促进单核细胞白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎症因子的表达,而上述炎症因子可通过促进肝细胞中细胞因子信号转导抑制蛋白的表达,降解胰岛素受体底物-1,导致肝细胞胰岛素抵抗的发生^[7]。遗传性血色病患者虽然胰岛 β 细胞分泌功能下降,但胰岛素敏感性增加,而后天因素如输血、饮食等导致的继发性铁过载主要表现为胰岛素抵抗,这可能与脂肪细胞脂联素表达的差异有关。Gabrielsen 等^[8]研究指出,脂肪细胞表面有膜铁转运蛋白表达,遗传性血色病患者肝细胞铁调素表达或作用缺陷,膜铁转运蛋白将脂肪细胞内铁转移至胞外,脂肪细胞脂联素表达增加,使胰岛素敏感性增加;而继发性铁过载患者体内铁调素水平较高,脂肪细胞膜转铁蛋白内化降解,脂肪细胞内铁过载,下调脂联素的表达,

导致胰岛素抵抗。

2 铁过载与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)

2.1 铁过载增加 NAFLD 的发病风险 近年来,铁过载与 NAFLD 的关系日益受到关注,NAFLD 患者中约三分之一存在铁过载现象。一项包含 2 410 名韩国男性的前瞻性队列研究显示,校正吸烟、体重指数、C 反应蛋白、代谢综合征组分及胰岛素抵抗指数等因素后,铁蛋白水平与 NAFLD 的发病率呈正相关^[9]。铁蛋白不但促进 NAFLD 的发病,而且可作为非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和进展性肝纤维化的独立预测因子。Kowdley 等^[10]对美国 NAFLD 临床研究数据库中 628 例 NAFLD 患者铁蛋白水平与 NASH 及肝纤维化程度进行相关分析,结果显示,血清铁蛋白升高(> 1.5 倍参考上限)与谷丙转氨酶、谷草转氨酶、 γ -谷氨酰转肽酶、NAFLD 活动性评分及进展性肝纤维化水平显著相关。血清铁蛋白是一种急性期反应蛋白,易受炎症反应等因素影响,肝铁染色直观,稳定性高,是评估 NAFLD 的金标准。Nelson 等^[11]对美国 NASH 临床协作网的 849 例 NAFLD 患者肝组织标本铁染色,结果显示,293 例(34.5%)患者存在肝铁沉积,其中 63 例(7.4%)为肝细胞染色模式,91 例(10.7%)为网状内皮系统模式,139 例(16.4%)为混合模式,而网状内皮系统模式更易出现纤维化、门静脉周围炎、肝细胞气球样变等进展性肝病的组织学特征,校正年龄、性别、体重指数等因素后,网状内皮系统模式是肝纤维化的独立预测因子。Maliken 等^[12]亦研究指出,网状内皮系统中铁沉积与 NASH、肝细胞氧化应激、凋亡相关。

2.2 铁过载参与 NAFLD 发病的可能机制 NAFLD 的发病机制复杂,因病因不同而存在差异,但“二次打击”学说目前被广泛接受,初次打击是指胰岛素抵抗引起的肝细胞内脂质沉积,二次打击是指活性氧簇增多导致脂质过氧化引起的肝细胞炎症反应、坏死。铁过载可改变胰岛素信号转导,影响细胞内碳水化合物和脂肪酸的代谢,导致肝细胞脂质沉积。武玉平等^[13]用 0.5 mmol/L 油酸分别与不同浓度 Fe^{2+} 共同处理人肝癌 HepG2 细胞,结果显示,随着 Fe^{2+} 浓度的增加,细胞内脂滴含量逐渐增多,脂酰 CoA 合成酶、肉碱棕榈酰基转移酶显著降低,而脂肪酸合成酶显著增加,提示 Fe^{2+} 可能通过影响脂肪酸的 β 氧化参与 NAFLD 的发病。Graham 等^[14]研究发现,铁可诱导羟甲戊二酸单酰辅酶 A 还原酶的表达,增加肝脏胆固醇的合成,加剧肝细胞脂肪沉积。肝脏是储存多余铁的主要器官,因此肝脏也是铁过

载毒害的主要器官。研究发现,铁过载能增加肝细胞氧化应激,导致机体活性氧簇与抗氧化系统失衡,过多的活性氧簇可破坏肝内细胞器,导致溶酶体稳定性下降、破裂,造成肝细胞脂肪变性、炎症反应改变,同时,活性氧簇作为第二信使,激活核因子- κ B 信号通路,促进炎症因子 IL-6、TNF- α 的表达,进一步加重肝细胞损伤^[15]。肝脏巨噬细胞及星状细胞铁沉积与脂肪性肝炎相关,铁过载诱导的氧化应激可激活肝脏星状细胞,促进细胞外基质的合成,诱发肝纤维化^[16]。

3 铁过载与骨质疏松

3.1 铁过载增加骨质疏松的发病风险 Valenti 等^[17]报道指出,87 例遗传性血色病中骨质疏松患者占 25%,骨量减少患者占 41%,腰椎及股骨骨密度与铁蛋白水平呈负相关,提示铁过载可能与骨质疏松发病相关。绝经后女性体内雌激素水平下降,而铁蛋白从绝经前至绝经后增高 2~3 倍,铁过载可能是绝经后骨质疏松发病的危险因素。2012 年 Kim 等^[18]开展的一项队列研究发现,虽然绝经女性体内铁蛋白水平比同龄男性低,但绝经女性血清铁蛋白水平与骨量丢失速率及骨折风险呈正相关。2008—2010 年韩国健康营养研究调查数据显示,年龄 ≥ 45 岁的女性体内铁蛋白水平与脊柱、股骨骨密度呈负相关,且铁蛋白与骨源性碱性磷酸酶呈正相关,提示铁过载可能通过加速绝经后女性骨转换水平导致骨量丢失^[19]。王兵等^[20]研究发现,绝经后股骨颈脆性骨折患者骨铁含量显著高于年轻女性外伤骨折患者,绝经后女性骨铁含量与骨密度呈负相关。目前关于铁过载与骨质疏松的临床流行病学研究较少,上述结论仍有争议,需进一步深入研究。

3.2 铁过载参与骨质疏松发病的可能机制 药物或者遗传因素导致的铁过载小鼠模型均存在骨代谢异常。Tsai 等^[21]用右旋糖酐铁建立的铁过载小鼠模型表现为骨皮质变薄,松质骨稀疏,小鼠体内活性氧及炎症因子(IL-6、TNF- α)含量增加,而抗氧化剂——乙酰半胱氨酸能部分改善铁过载对小鼠骨骼系统的毒性作用。HFE^{-/-}或 Hpcidin1^{-/-}小鼠不仅表现为肝脏铁蓄积,而且骨铁表面积与骨组织表面积之比亦显著增加,导致松质骨体积降低,骨微结构异常^[22]。铁过载与去卵巢骨质疏松(OVX)小鼠骨质丢失有一定关系,Liu 等^[23]通过切除小鼠卵巢建立骨质疏松模型,探讨年龄相关性铁沉积与绝经后骨质疏松的相关性,结果显示,OVX 小鼠体内铁含量增加,口服铁螯合剂能减轻 OVX 小鼠骨质丢失及骨微结构破坏。Xiao 等^[24]研究认为,铁过载与雌

激素缺乏对骨质疏松的发病具有协同作用,去势小鼠高铁饮食组骨丢失显著高于 OVX 小鼠普通饮食组,去势小鼠高铁饮食小鼠体内丙二醛水平显著增高,而超氧化物歧化酶水平显著降低,提示铁过载可能通过氧化应激介导骨质破坏。

Hpcidin1^{-/-}小鼠骨钙素水平较低,铁过载可能通过抑制骨形态发生蛋白/骨形态发生蛋白受体/Smad1/5/8 信号通路,导致成骨细胞活性降低^[25]。Zarjou 等^[26]研究发现,铁蛋白能抑制成骨细胞引起的钙化以及骨源性碱性磷酸酶、骨钙素及核心结合因子 $\alpha 1$ 的表达,这一作用与铁蛋白的亚铁氧化酶活性相关,铁蛋白重链基因的突变使之失去亚铁氧化酶活性后,其对成骨细胞的抑制作用明显减弱。与此类似,赵理平等^[27]研究显示,铁离子干预组成骨细胞活性、钙结节、细胞增殖均显著低于正常对照组。近期的一项研究指出,铁离子或铁蛋白能抑制骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,抑制 Runx2、骨源性碱性磷酸酶、骨钙素的表达,并且抑制细胞外基质的钙化^[28]。研究发现,铁离子可促进破骨细胞祖细胞及巨噬细胞增殖,而去铁胺能抑制破骨细胞降解钙、磷结晶的能力^[29]。

总之,铁过载与 2 型糖尿病、NAFLD 及骨质疏松等代谢性疾病之间关系密切,铁过载可能通过氧化应激等多种途径引起组织细胞功能损伤,导致代谢性疾病的发病,临床上早期发现及纠正铁过载可能有益于防治代谢性疾病的发生、发展。

参 考 文 献

- [1] Bao W, Rong Y, Rong S, et al. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Med, 2012, 10: 119. DOI: 10.1186/1741-7015-10-119.
- [2] Pechlaner R, Weiss G, Bansal S, et al. Inadequate hepcidin serum concentrations predict incident type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(2): 187-192. DOI: 10.1002/dmrr.2711.
- [3] Batchuluun B, Matsumata T, Batchuluun B, et al. Serum ferritin level is higher in poorly controlled patients with type 2 diabetes and people without diabetes, aged over 55 years [J]. Diabet Med, 2014, 31(4): 419-424. DOI: 10.1111/dme.12343.
- [4] Lee HJ, Choi JS, Lee HJ, et al. Effect of excess iron on oxidative stress and gluconeogenesis through hepcidin during mitochondrial dysfunction [J]. J Nutr Biochem, 2015, 26(12): 1414-1423. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.07.008.
- [5] Cooksey RC, Jones D, Gabrielsen S, et al. Dietary iron restriction or iron chelation protects from diabetes and loss of beta-cell function in the obese (ob/ob lep^{-/-}) mouse [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 298(6): E1236-E1243. DOI: 10.1152/

- ajpendo. 00022. 2010.
- [6] Mehdad A, Campos NA, Arruda SF, et al. Iron deprivation may enhance insulin receptor and Glut4 transcription in skeletal muscle of adult rats [J]. *J Nutr Health Aging*, 2015, 19 (8) : 846-854. DOI:10. 1007/s12603-015-0541-9.
- [7] Andrews Guzmán M, Arredondo Olguín M. Association between ferritin, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and relative abundance of Hepcidin mRNA with the risk of type 2 diabetes in obese subjects [J]. *Nutr Hosp*, 2014, 30 (3) : 577-584. DOI:10. 3305/nh. 2014. 30. 3. 7647.
- [8] Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122 (10) : 3529-3540. DOI:10. 1172/JCI44421.
- [9] Kim CW, Chang Y, Sung E, et al. Serum ferritin levels predict incident non-alcoholic fatty liver disease in healthy Korean men [J]. *Metabolism*, 2012, 61 (8) : 1182-1188. DOI:10. 1016/j. metabol. 2012. 01. 007.
- [10] Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2012, 55 (1) : 77-85. DOI:10. 1002/hep. 24706.
- [11] Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2011, 53 (2) : 448-457. DOI:10. 1002/hep. 24038.
- [12] Maliken BD, Nelson JE, Klintworth HM, et al. Hepatic reticuloendothelial system cell iron deposition is associated with increased apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2013, 57 (5) : 1806-1813. DOI:10. 1002/hep. 26238.
- [13] 武玉平, 叶琪, 郑全森, 等. 游离脂肪酸和铁诱导非酒精性脂肪肝病的协同作用机制研究 [J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48 (10) : 904-908. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 0253-9624. 2014. 10. 012.
- [14] Graham RM, Chua AC, Carter KW, et al. Hepatic iron loading in mice increases cholesterol biosynthesis [J]. *Hepatology*, 2010, 52 (2) : 462-471. DOI:10. 1002/hep. 23712.
- [15] Ruddell RG, Hoang-Le D, Barwood JM, et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells [J]. *Hepatology*, 2009, 49 (3) : 887-900. DOI:10. 1002/hep. 22716.
- [16] Otogawa K, Kinoshita K, Fujii H, et al. Erythrophagocytosis by liver macrophages (Kupffer cells) promotes oxidative stress, inflammation, and fibrosis in a rabbit model of steatohepatitis: implications for the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170 (3) : 967-980. DOI:10. 2353/ajpath. 2007. 060441.
- [17] Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis [J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20 (4) : 549-555. DOI:10. 1007/s00198-008-0701-4.
- [18] Kim BJ, Ahn SH, Bae SJ, et al. Iron overload accelerates bone loss in healthy postmenopausal women and middle-aged men: a 3-year retrospective longitudinal study [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27 (11) : 2279-2290. DOI:10. 1002/jbmr. 1692.
- [19] Kim BJ, Lee SH, Koh JM, et al. The association between higher serum ferritin level and lower bone mineral density is prominent in women ≥ 45 years of age (KNHANES 2008-2010) [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24 (10) : 2627-2637. DOI:10. 1007/s00198-013-2363-0.
- [20] 王兵, 赵环, 姜习凤, 等. 绝经后女性股骨头铁含量与骨密度的相关性 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2013, 6 (1) : 9-14. DOI:10. 3969/j. jssn. 1674-2591. 2013. 01. 003.
- [21] Tsay J, Yang Z, Ross FP, et al. Bone loss caused by iron overload in a murine model: importance of oxidative stress [J]. *Blood*, 2010, 116 (14) : 2582-2589. DOI:10. 1182/blood-2009-12-260083.
- [22] Guggenbuhl P, Fergelot P, Doyard M, et al. Bone status in a mouse model of genetic hemochromatosis [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22 (8) : 2313-2319. DOI:10. 1007/s00198-010-1456-2.
- [23] Liu G, Men P, Kenner GH, et al. Age-associated iron accumulation in bone: implications for postmenopausal osteoporosis and a new target for prevention and treatment by chelation [J]. *Biometals*, 2006, 19 (3) : 245-251. DOI:10. 1007/s10534-005-6666-2.
- [24] Xiao W, Beibei F, Guangsi S, et al. Iron overload increases osteoclastogenesis and aggravates the effects of ovariectomy on bone mass [J]. *J Endocrinol*, 2015, 226 (3) : 121-134. DOI:10. 1530/JOE-14-0657.
- [25] Shen GS, Yang Q, Jian JL, et al. Hepcidin1 knockout mice display defects in bone microarchitecture and changes of bone formation markers [J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 94 (6) : 632-639. DOI:10. 1007/s00223-014-9845-8.
- [26] Zarjou A, Jeney V, Arosio P, et al. Ferritin ferroxidase activity: a potent inhibitor of osteogenesis [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25 (1) : 164-172. DOI:10. 1359/jbmr. 091002.
- [27] 赵理平, 徐又佳, 林华, 等. 高铁环境对成骨细胞生物活性的影响 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2010, 3 (4) : 256-262. DOI:10. 3969. j. issn. 1674-2591. 2010. 04. 006.
- [28] Balogh E, Tolnai E, Nagy B Jr, et al. Iron overload inhibits osteogenic commitment and differentiation of mesenchymal stem cells via the induction of ferritin [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862 (9) : 1640-1649. DOI:10. 1016/j. bbadis. 2016. 06. 003.
- [29] Xie W, Lorenz S, Dolder S, et al. Extracellular iron is a modulator of the differentiation of osteoclast lineage cells [J]. *Calcif Tissue Int*, 2016, 98 (3) : 275-283. DOI:10. 1007/s00223-015-0087-1.

(收稿日期:2017-06-03)