

## · 综述 ·

## 铁代谢与糖尿病肾脏病的关系研究

蒋艺婕 张红 华飞

常州市第一人民医院内分泌科, 苏州大学附属第三医院 213003

通信作者: 华飞, Email: huafei1970@suda.edu.cn

**【摘要】** 糖尿病肾脏病是糖尿病主要并发症之一,也是终末期肾病的主要原因。铁在人体生命活动中十分重要,大量研究证据都表明,铁代谢与糖尿病肾脏病密切相关。铁、铁蛋白、转铁蛋白、铁调素等这些铁代谢指标都与糖尿病肾脏病发生、发展有着紧密联系。针对铁代谢的干预将会给糖尿病肾脏病的诊疗提供新的方案。

**【关键词】** 铁代谢;糖尿病肾脏病;铁死亡

**基金项目:** 常州市卫生人才培养工程资助项目(2016ZCLJ020)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210218-02037

**Research on the relationship between iron metabolism and diabetic kidney disease** Jiang Yijie, Zhang Hong, Hua Fei. Department of Endocrinology, The First People's Hospital of Changzhou, The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, China

Corresponding author: Hua Fei, Email: huafei1970@suda.edu.cn

**【Abstract】** Diabetic kidney disease is one of the main complications of diabetes mellitus and the main cause of end-stage renal disease. Iron plays an important role in human life. A large number of studies have shown that iron metabolism is closely related to diabetic kidney disease. These iron metabolic indicators including (iron, ferritin, transferrin and hepcidin) are closely related to the occurrence and development of diabetic kidney disease. The intervention of iron metabolism will provide a new method for the diagnosis and treatment of diabetic kidney disease.

**【Keywords】** Iron metabolism; Diabetic kidney disease; Ferroptosis

**Fund program:** Health Talents Training Project Funded by Changzhou (2016ZCLJ020)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210218-02037

糖尿病肾脏病(DKD)是糖尿病主要的并发症之一。在中国,2010年普通人群中糖尿病相关的慢性肾脏病较肾小球肾炎相关的慢性肾脏病更为普遍,成为终末期肾病的主要原因,并且自2011年以来也一直是住院患者的主要原因<sup>[1]</sup>。铁稳态对肾细胞的正常功能至关重要<sup>[2]</sup>。有大量研究都表明,铁代谢与DKD密切相关<sup>[3-4]</sup>。现就铁代谢与DKD的相关性展开综述,为预防、诊断、治疗DKD提供新的思路。

## 1 铁及铁代谢

铁是人体不可或缺的营养素,细胞正常新陈代谢的维持有赖于铁,铁使重要的含铁酶发挥作用,这些酶参与ATP的合成、DNA的合成、氧的运输和许多其他生理活动<sup>[5]</sup>。铁是通过回收衰老红细胞的

巨噬细胞、吸收膳食铁的十二指肠肠上皮细胞以及肝脏储备而进入循环系统的。铁向体内每个细胞的输送依赖于与转铁蛋白结合的循环铁。转铁蛋白主要在肝脏中产生,是一种具有两个铁结合区的糖蛋白,通过与特定的膜蛋白转铁蛋白受体(TfR)相互作用将铁转运到细胞内。铁蛋白为主要的储铁蛋白,同时也是一种急性时相反应物,在炎症反应中增加。铁调素为全身性铁稳态的关键调节因子,主要由肝细胞产生,抑制肠上皮对铁的摄取,并阻止巨噬细胞释放储存的铁,降低循环中的铁含量<sup>[2]</sup>。

## 2 铁代谢与2型糖尿病

越来越多的证据表明,体内铁储备的增加与2型糖尿病的发展之间存在密切的联系。有临床研究表明,当患有2型糖尿病时,胰腺中的铁沉积过多,

尤其是胰岛中的铁沉积<sup>[6]</sup>。游离  $\text{Fe}^{2+}$  易与过氧化氢( $\text{H}_2\text{O}_2$ )发生芬顿反应,产生羟基自由基,损伤细胞膜。作为芬顿反应的有力催化剂,胰腺铁沉积可能与胰岛  $\beta$  细胞的丢失或死亡有关。长时间的铁超负荷会导致自噬缺陷,这些自噬缺陷导致胰岛素刺激的葡萄糖摄取和胰岛素信号转导受损<sup>[7]</sup>,最终影响胰岛素的分泌并干扰葡萄糖的代谢过程,增加胰岛素抵抗的风险。过多的组织铁浓度会增加自由基的产生,导致代谢活跃的组织及线粒体活性高的器官的功能障碍和破坏<sup>[8]</sup>,这可能与 2 型糖尿病的并发症以及疾病进展有内在联系。

### 3 铁代谢与 DKD

3.1 铁与 DKD Zhao 等<sup>[3]</sup>发现,与正常对照组相比,2 型糖尿病进展至 DKD 的患者肾小管上皮细胞中铁沉积增加,进行性的铁超载可能会产生肾毒性,进一步加速肾脏损伤。铁的肾毒性是由于:(1)芬顿反应产生破坏细胞的反应性自由基。(2)铁死亡:由铁引发的细胞程序性死亡。(3)铁通过上调肾内肾素的表达而诱导肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活<sup>[3]</sup>。Chaudhary 等<sup>[4]</sup>发现,与糖尿病野生型(WT)小鼠相比,使用链脲佐菌素在 *HFE* 基因(属于 HLA I 类样基因,是遗传性血色沉着症候选基因)敲除(*HFE KO*)小鼠中诱导糖尿病导致肾脏铁的积聚显著增加,且铁的积累与血清和肾内肾素表达的增加有关;*HFE KO* 小鼠的 G 蛋白耦联受体 91(*GPR91*) mRNA 水平是 WT 小鼠的 1.5 倍,提示 *GPR91* 可能在铁诱导的肾脏肾素上调中起作用;研究者认为可能通过 *Smad4* (*Smads* 蛋白家族成员)信号上调 *GPR91* 的表达,*GPR91* 发出肾素释放信号,从而激活 RAS,促进 DKD 发生。

DKD 患者除了存在铁超载的情况,也存在功能性缺铁。其特征是体内贮藏铁释放受损,无法满足红细胞生成的需求(也称为网状内皮细胞铁阻塞或铁可获得性降低),尽管有充足的铁储存,贫血仍然存在。除此以外,DKD 患者肾脏损害本身也会导致促红细胞生成素(EPO)缺乏,较低的水平,尤其是在铁状态不佳的情况下,预示着肾功能的快速丧失<sup>[9]</sup>。慢性肾脏病患者常因出现贫血而使用红细胞生成刺激剂(ESAs)治疗,然而,ESAs 的使用也会因促进铁利用而加速铁缺乏。服用铁剂的目的是

改善贫血,但它似乎也会增加铁蛋白和铁调素的水平,这可能会导致功能性铁缺乏的恶化,最终导致对 ESAs 治疗的低反应。

3.2 铁蛋白与 DKD 血清铁蛋白(SF)浓度至少反映了铁代谢的 3 个参数:铁的储存、铁在巨噬细胞和肝细胞之间的分布以及炎症反应的强度。在没有炎症反应的情况下,SF 是铁存储的可靠指标,当身体受到炎症反应等因素的影响时,SF 水平会升高,从而影响胰岛素的分泌,扰乱正常的葡萄糖代谢过程,导致胰岛素抵抗,增加 2 型糖尿病的发生风险<sup>[10]</sup>。在慢性肾脏病中,SF 水平低可以是铁缺乏症的具体指标,但由于炎症反应会导致 SF 水平升高并掩盖铁缺乏症,因此不敏感。因而需要在 DKD 方向上更仔细和纵向地跟踪它,无论是单独使用还是与其他生物标志物联合使用,并测试其变化在多大程度上反映了疾病进展的治疗益处。

3.3 转铁蛋白与 DKD 转铁蛋白(TRF)是一种与白蛋白相对分子质量相似的血浆蛋白。然而,与白蛋白相比,TRF 的阴离子较少,这使得它更容易通过肾小球屏障过滤,相关研究显示,尿 TRF 是 DKD 患者肾小球损害的一个更敏感的标志<sup>[11]</sup>。也有研究发现,血清 TRF 降低与糖尿病终末期肾病相关,且 2 型糖尿病 DKD 患者血清 TRF 水平降低可能与尿 TRF 排泄增加和肾脏铁沉积有关<sup>[3]</sup>。Yasumura 等<sup>[12]</sup>发现,转铁蛋白受体 1(*TfR1*)杂合性缺失可能通过抑制铁相关的氧化应激,减少 DKD 小鼠模型中的肾纤维化,*TfR1* 在大多数细胞中普遍表达,并通过与 TRF 的相互作用在细胞铁摄取中发挥作用。由于肾小管间质病变参与了 DKD 的发展,并与糖尿病的肾脏转归有关,针对 *TfR1* 新的治疗 DKD 的方法有待被研究。

3.4 铁调素与 DKD 慢性肾脏病铁调素(hepcidin)升高部分是由于许多肾脏疾病的发病机制中所涉及的炎症反应所致,部分是由患病的肾脏铁调素清除下降所致<sup>[13-14]</sup>。有研究发现,在肾小球滤过率(GFR)低的 2 型糖尿病 DKD 患者中,血清铁调素-25 水平升高可能预示肾病不良进展<sup>[15]</sup>。DKD 患者肾功能受损,EPO 合成下降。有研究显示,在终末期肾病透析患者中,尽管 ESAs 和红细胞生成产品对铁调素有抑制作用,但铁调素水平仍然很高,减少了铁从

铁库中的吸收和动员,因而推测,当铁蛋白达到一定的阈值时,甚至增加了铁调素的合成,就会导致贫血恶化,铁代谢紊乱,加重肾脏损伤,以及对ESAs治疗的低反应<sup>[16]</sup>。铁调素的表达信号由骨形态发生蛋白(BMP)配体启动,使用铁调素调节蛋白(HJV)作为共受体,结合BMP6和BMP2并激活肝细胞 BMP-Smad 蛋白通路;Erythroferrone(ERFE)是有核红细胞受 EPO 刺激后分泌的一种糖蛋白类激素,是铁调素的一种有效的负调控因子,ERFE通过 BMP/Smad 信号通路介导铁调素抑制<sup>[17]</sup>。ERFE、铁调素、EPO 对铁稳态具有调节作用,这三者在 DKD 人群中有怎样的关联,通过何种机制互相影响,值得进一步探索。

#### 4 铁死亡与 DKD

铁死亡是一种调节性细胞死亡形式,与包括 DKD 在内的多种人类疾病的炎症反应和氧化有关,在急性或慢性肾脏病的发展中起着至关重要的作用<sup>[18]</sup>。Li 等<sup>[19]</sup>发现,在体内和体外 DKD 模型均检测到脂质过氧化产物丙二醛(MDA)和 4-羟色胺(4-HNE)浓度升高;在高糖培养的人肾皮质近曲小管上皮细胞(HK-2)中观察到活性氧簇(ROS)的显著积累,线粒体缩小,膜密度增加,线粒体嵴减少甚至消失,提示铁死亡可能与 DKD 的发生、发展密切相关。铁死亡抑制剂 Fer-1 不仅能显著抑制转化生长因子(TGF) $\beta$ 1 刺激培养的肾小管上皮细胞谷胱甘肽水平和脂质过氧化的变化,抑制细胞死亡;还能显著改善糖尿病小鼠肾脏肥大和蛋白尿,减少肾内过氧化脂质积聚<sup>[20]</sup>;特异性蛋白 1(sp1)介导过氧化物还原酶 6(Prdx6)表达上调可通过减轻氧化应激和铁死亡来预防糖尿病肾脏病足细胞损伤<sup>[21]</sup>。Lee 等<sup>[22]</sup>最近发现,AMP 活化蛋白激酶(AMPK)通过使乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)失活来抑制多不饱和脂肪酸(PUFAs)的合成,从而最终抑制铁死亡。AMPK 可以通过减少足细胞内钙转运的重要介质——瞬时受体电位通道 6(TRPC6)的表达来调节高糖条件下足细胞的细胞骨架动力学,最终改善肾小球滤过屏障和肾功能受损<sup>[23]</sup>。高迁移率族蛋白 1(HMGB1)可通过核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)途径调节高糖诱导的肾小球系膜细胞铁死亡,抑制 HMGB1 对高糖诱导的铁死亡、过度氧化和系膜细胞

炎症反应具有有益作用<sup>[24]</sup>。非诺贝特可能通过上调 Nrf2 的表达来提高糖尿病小鼠肾脏的抗氧化应激能力以及抑制铁死亡来减缓 DKD 的进展<sup>[19]</sup>。此外,罗格列酮也可以通过维持肾功能和通过阻断肾小管细胞铁死亡,抑制促炎细胞因子的产生来改善 DKD<sup>[25]</sup>。由此可见,高糖可直接或间接诱导肾小管上皮细胞、足细胞、肾小球系膜细胞铁死亡影响肾脏,抑制铁死亡有望改善 DKD 的发生、发展。

#### 5 针对铁代谢的 DKD 治疗

除了通过抑制铁死亡改善 DKD, TFR1 可能是治疗肾纤维化的靶点。铁调素与炎症标志物密切相关,炎症反应在 DKD 进展中有关键作用,为此,针对调节炎症反应通路的新疗法也可能产生令人振奋的结果。2021 年《中国肾性贫血诊治临床实践指南》<sup>[26]</sup>指出,针对 DKD 患者应在 CKD 2 期开始筛查血红蛋白(Hb),评估营养状态以及铁代谢等指标,若合并贫血或铁代谢异常应立即启动治疗。肾性贫血治疗以ESAs补充 EPO,或者通过低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂调控内源性EPO为关键,对于存在绝对铁缺乏的患者应补充铁剂治疗。治疗靶目标为:Hb $\geq$ 110 g/L,但不超过 130 g/L。

铁在体内扮演着重要的角色,是生物体中一种必不可少的元素。铁、铁蛋白、转铁蛋白、铁调素通过炎症反应、氧化应激、铁死亡等与 DKD 的发生、发展有着紧密联系。因此,铁代谢与 DKD 的相关研究也越来越被人们重视,针对铁代谢方向的 DKD 治疗也有着较好的前景。然而需要更广泛、大量的研究进一步探讨铁代谢与 DKD 的发病机制,研发更多针对铁代谢方向的药物以及探索药物在临床上的实际治疗效果。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906. DOI:10.1056/NEJMc1602469.
- [2] van Swelm RPL, Wetzels JFM, Swinkels DW. The multifaceted role of iron in renal health and disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(2): 77-98. DOI:10.1038/s41581-019-0197-5.
- [3] Zhao L, Zou Y, Zhang J, et al. Serum transferrin predicts end-stage renal disease in type 2 diabetes mellitus patients[J]. Int J

- Med Sci, 2020, 17 ( 14 ) : 2113-2124. DOI: 10. 7150/ijms. 46259.
- [ 4 ] Chaudhary K, Chilakala A, Ananth S, et al. Renal iron accelerates the progression of diabetic nephropathy in the HFE gene knockout mouse model of iron overload [ J ]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019, 317 ( 2 ) : F512-F517. DOI: 10. 1152/ajprenal. 00184. 2019.
- [ 5 ] Wang F, Lv H, Zhao B, et al. Iron and leukemia: new insights for future treatments [ J ]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38 ( 1 ) : 406. DOI: 10. 1186/s13046-019-1397-3.
- [ 6 ] Coffey R, Knutson MD. The plasma membrane metal-ion transporter ZIP14 contributes to nontransferrin-bound iron uptake by human  $\beta$ -cells [ J ]. Am J Physiol Cell Physiol, 2017, 312 ( 2 ) : C169-C175. DOI: 10. 1152/ajpcell. 00116. 2016.
- [ 7 ] Jahng JWS, Alsaadi RM, Palanivel R, et al. Iron overload inhibits late stage autophagic flux leading to insulin resistance [ J ]. EMBO Rep, 2019, 20 ( 10 ) : e47911. DOI: 10. 15252/embr. 201947911.
- [ 8 ] Tatsch E, De Carvalho JAM, Bollick YS, et al. Low frataxin mRNA expression is associated with inflammation and oxidative stress in patients with type 2 diabetes [ J ]. Diabetes Metab Res Rev, 2020, 36 ( 1 ) : e3208. DOI: 10. 1002/dmrr. 3208.
- [ 9 ] Fujita Y, Doi Y, Hamano T, et al. Low erythropoietin levels predict faster renal function decline in diabetic patients with anemia: a prospective cohort study [ J ]. Sci Rep, 2019, 9 ( 1 ) : 14871. DOI: 10. 1038/s41598-019-51207-8.
- [ 10 ] Liu J, Li Q, Yang Y, et al. Iron metabolism and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review [ J ]. J Diabetes Investig, 2020, 11 ( 4 ) : 946-955. DOI: 10. 1111/jdi. 13216.
- [ 11 ] Zhang D, Ye S, Pan T. The role of serum and urinary biomarkers in the diagnosis of early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes [ J ]. PeerJ, 2019, 7 : e7079. DOI: 10. 7717/peerj. 7079.
- [ 12 ] Yasumura S, Naito Y, Okuno K, et al. Effects of heterozygous TfR1 ( Transferrin Receptor 1 ) deletion in pathogenesis of renal fibrosis in mice [ J ]. Hypertension, 2020, 75 ( 2 ) : 413-421. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 119. 13670.
- [ 13 ] Ueda N, Takasawa K. Impact of inflammation on ferritin, hepcidin and the management of iron deficiency anemia in chronic kidney disease [ J ]. Nutrients, 2018, 10 ( 9 ) : 1173. DOI: 10. 3390/nu10091173.
- [ 14 ] Hayder ZS, Kareem ZS. Resistin hormone in diabetic kidney disease and its relation to iron status and hepcidin [ J ]. Int Urol Nephrol, 2020, 52 ( 4 ) : 749-756. DOI: 10. 1007/s11255-020-02434-w.
- [ 15 ] 刘岳鹏. 血清铁调素-25 水平与 2 型糖尿病肾病中肾功能不良进展的相关性研究 [ J ]. 国际检验医学杂志, 2020, 41 ( 5 ) : 532-535. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2020. 05. 005.
- [ 16 ] Belo L, Rocha S, Valente MJ, et al. Hepcidin and diabetes are independently related with soluble transferrin receptor levels in chronic dialysis patients [ J ]. Ren Fail, 2019, 41 ( 1 ) : 662-672. DOI: 10. 1080/0886022X. 2019. 1635893.
- [ 17 ] Wojtaszek E, Glogowski T, Malyszko J. Iron and chronic kidney disease: still a challenge [ J ]. Front Med ( Lausanne ), 2020, 7 : 565135. DOI: 10. 3389/fmed. 2020. 565135.
- [ 18 ] Tang S, Xiao X. Ferroptosis and kidney diseases [ J ]. Int Urol Nephrol, 2020, 52 ( 3 ) : 497-503. DOI: 10. 1007/s11255-019-02335-7.
- [ 19 ] Li S, Zheng L, Zhang J, et al. Inhibition of ferroptosis by up-regulating Nrf2 delayed the progression of diabetic nephropathy [ J ]. Free Radic Biol Med, 2021, 162 : 435-449. DOI: 10. 1016/j. freeradbiomed. 2020. 10. 323.
- [ 20 ] Kim S, Kang SW, Joo J, et al. Characterization of ferroptosis in kidney tubular cell death under diabetic conditions [ J ]. Cell Death Dis, 2021, 12 ( 2 ) : 160. DOI: 10. 1038/s41419-021-03452-x.
- [ 21 ] Zhang Q, Hu Y, Hu JE, et al. Sp1-mediated upregulation of Prdx6 expression prevents podocyte injury in diabetic nephropathy via mitigation of oxidative stress and ferroptosis [ J ]. Life Sci, 2021, 278 : 119529. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2021. 119529.
- [ 22 ] Lee H, Zandkarimi F, Zhang Y, et al. Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis [ J ]. Nat Cell Biol, 2020, 22 ( 2 ) : 225-234. DOI: 10. 1038/s41556-020-0461-8.
- [ 23 ] Szejder M, Rachubik P, Rogacka D, et al. Metformin reduces TRPC6 expression through AMPK activation and modulates cytoskeleton dynamics in podocytes under diabetic conditions [ J ]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866 ( 3 ) : 165610. DOI: 10. 1016/j. bbadis. 2019. 165610.
- [ 24 ] Wu Y, Zhao Y, Yang HZ, et al. HMGB1 regulates ferroptosis through Nrf2 pathway in mesangial cells in response to high glucose [ J ]. Biosci Rep, 2021, 41 ( 2 ) : BSR20202924. DOI: 10. 1042/BSR20202924.
- [ 25 ] Wang Y, Bi R, Quan F, et al. Ferroptosis involves in renal tubular cell death in diabetic nephropathy [ J ]. Eur J Pharmacol, 2020, 888 : 173574. DOI: 10. 1016/j. ejphar. 2020. 173574.
- [ 26 ] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组; 陈香美, 孙雪峰. 中国肾性贫血诊治临床实践指南 [ J ]. 中华医学杂志, 2021, 101 ( 20 ) : 1463-1502. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20210201-00309.

( 收稿日期: 2021-02-18 )