

铁在帕金森病发病过程中的研究进展

李映霞¹,李海霞¹,程芸¹,谷有全²,雒扬²

摘要 黑质多巴胺能(DA)神经元和其他非DA神经元不可逆死亡是帕金森病(PD)的主要病理基础,但造成这种神经元进行性死亡的原因并不清楚。因此,临床上仍然缺乏根治性的治疗方案,仍无法中断疾病的进展。越来越多的研究发现铁离子异常代谢可能是引起PD相关机制的触发点。本文拟从铁代谢异常机制及其涉及的氧化应激、蛋白质紊乱、基因突变等方面,探索诊治PD的新思路。

关键词 帕金森病;铁代谢异常;氧化应激;蛋白质紊乱;铁螯合剂

中图分类号 R741;R741.02;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210682

本文引用格式:李映霞,李海霞,程芸,谷有全,雒扬.铁在帕金森病发病过程中的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2022,17(2):89-91.

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是患病率较高的神经退行性疾病,在我国已达1.7%^[1]。黑质多巴胺能(dopaminergic, DA)神经元和其他非DA神经元不可逆死亡是其主要病理基础,但造成这种神经元进行性死亡的原因并不清楚。现有的研究机制倾向于神经炎症、小胶质细胞激活、肠道菌群失调及蛋白质平衡失调之间的相互作用^[2]。最新研究表明也可能与铁进行性沉积有关,铁离子的沉积会激发大量的小胶质细胞及氧化应激反应^[3,4]。探讨异常铁离子沉积,有利于探索PD的诊治新方案。

1 铁的生物活性

铁是人体内含量较高的微量元素,可作为酪氨酸羟化酶的辅因子,在细胞质中将酪氨酸转化为DA。铁的生物化学功能主要依存于其氧化还原电位,该电位允许铁离子从亚铁状态(Fe^{2+})向三价铁离子(Fe^{3+})的可逆转变,从而催化电子转移^[5]。伴随着氧气和过氧化氢的产生,该氧化物通过Haber-Weiss和Fenton氧化反应形成一种具有高强度反应性和高度破坏性的十二羟基自由基^[3,6]。该途径在许多与铁代谢相关的慢性疾病有重要作用。服用铁螯合剂可改善PD患者的症状^[7,8]。最近的一项II期临床试验数据也证明了该观点^[9]。

2 PD中可能存在的铁代谢异常

脑铁代谢涉及多种功能蛋白,例如铁蛋白、二价金属转运蛋白1(divalent metal transporter 1, DMT1)、转铁蛋白(Transferrin, Tf)及其受体(Transferrin receptor, TfR)、铁调节蛋白(iron regulatory proteins, IRP)。铁蛋白、DMT1和Tf-TfR分别负责铁的存储和摄取,与Tf-TfR途径相关性较大的是TfR1;IRP负责控制细胞内铁水平。在铁缺乏的细胞中,IRP与铁反应元件(iron responsive element, IRE)结合编码TfR1与DMT1的mRNA,促进铁的吸收^[10]。铁输出蛋白(ferroportin, FPN)在肝素和铜蓝蛋白的协助下,负责铁的输出。铁调素是由肝脏产生的一种铁

调节因子,其主要通过结合FPN发挥作用。当铁调素与FPN1结合时,铁离子向细胞外的释放受到抑制,最终导致细胞内铁含量病理性增加。

2.1 铁转运体在PD患者黑质铁沉积中的作用

正常衰老伴随着大脑中铁的逐渐积累,在黑质、壳核、苍白球、尾状核和皮质等区域最明显,这些部位的功能异常是引发神经退行性疾病的主要部位^[11]。抑制TfR1后,中枢神经系统(central nervous system, CNS)中的铁水平降低,并显著改善鱼藤酮引起的果蝇神经变性表型。敲除TfR1基因后鱼藤酮诱导的PD模型中活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平明显降低,这种对散发性PD的挽救作用都可以被Malvolio过表达抑制^[12]。这提示CNS中的TfR1在黑质铁沉积中发挥重要的作用。除了TfR,研究证明DMT1在脑铁代谢中也起关键作用,并在黑质神经元中高表达。研究显示,PD患者的DMT1+IRE水平显著升高,显著导致PD患者黑质中的铁蓄积^[13]。辅助FPN1输出铁的铜蓝蛋白和肝素在PD患者中明显降低,敲除铜蓝蛋白和肝素后,小鼠脑内出现明显的铁沉积。

2.2 L型电压门控钙通道在PD患者黑质铁沉积中的作用

L型电压门控钙通道(L-type-voltage-gated calcium channel, LTCC)有Cav1.2型和Cav1.3型2种,神经元中主要表达Cav1.2型。在PD患者黑质中LTCC表达水平显著高于正常对照。在PD模型小鼠中发现铁离子可以通过LTCC与钙离子竞争进入PC12细胞和N-2a细胞,在铁超载条件下这种情况可能会加剧。研究还表明,LTCC阻滞剂硝苯地平可以缓解铁超负荷产生,进而减少DA神经元变性和大鼠黑质中的铁蓄积^[14]。另外Wang等^[15]通过LTCC阻断剂伊拉地平抑制黑质中L型Cav1.2和Cav1.3钙通道后,MPTP诱导的PD小鼠神经毒性和铁蓄积显著降低。这些证据表明,LTCC在PD患者黑质铁的选择性蓄积过程中有重要作用。

2.3 ATP敏感性钾通道在PD患者黑质铁沉积中的

作者单位

1. 兰州大学第一临床医学院
兰州 730000
2. 兰州大学第一医院
兰州 730000

基金项目

- 国家自然科学基金(No. 81960293);
甘肃省自然科学基金(No. 20JR10RA671);
甘肃省高等学校创新能力提升项目(No. 2019B-003);
兰州大学中央高校基本科研业务费专项资助基金项目(No. lzujbky-2019-kb21, kb22)
- 收稿日期**
2021-10-06
- 通讯作者**
谷有全
guyq@lzu.edu.cn

作用

ATP 敏感性钾 (ATP-sensitive potassium, K-ATP) 通道在 CNS 中广泛表达,参与神经元电活动调节及 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -Syn) 调控。成熟的 DA 神经元中的 K-ATP 通道由内向整流钾通道家族成员 Kir6.2 为主。K-ATP 通道可能通过诱导细胞膜超极化来增强 DMT1 对 SK-N-SH 细胞的铁吸收功能,进而促使细胞铁的浓度增加和氧化应激的产生。Zhang 等^[16]发现敲除 Kir6.2 基因能极大地减轻 MPTP 诱导的 PD 样运动功能障碍。可能的机制是弱化 IRP-IRE 调节系统的铁吸收作用,抑制重链铁蛋白的过量产生,缓解了小鼠脑中过多的铁蓄积,保护黑质 DA 神经元免受 MPTP 攻击。K-ATP 通道、铁反应元件及铁调节蛋白对黑质铁沉积的作用,应进一步探索。

2.4 自噬溶酶体途径在 PD 患者黑质铁沉积中的作用

人体储蓄的铁及铁蛋白主要通过自噬溶酶体途径 (Autophagy-Lysosome Pathway, ALP) 和蛋白酶体消化释放。溶酶体通过自噬降解含铁底物或巨噬细胞吞噬红细胞而回收铁,当细胞铁通过 Tf 输出或者通过药物螯合耗尽胞内游离铁时,铁蛋白会通过 ALP 及蛋白酶体降解铁蛋白补充铁的供应。ALP 途径维持了铁蛋白和其他含铁成分的降解及细胞铁循环。当该途径受损时,会使铁蛋白大量沉积^[17],导致 DA 神经元和黑质致密部细胞中的自噬缺陷,造成 α -Syn 水平和 ROS 水平的升高,进而导致黑质致密部细胞通过 DMT1 和 α -Syn 增加对 Fe^{2+} 的吸收,反作用于溶酶体自噬和细胞死亡^[18]。

2.5 轴突运输在 PD 患者黑质铁沉积中的作用

FPN 主要分布在神经元的胞体、轴突和树突中,但是大部分神经元中仍有铁离子,表明铁在神经元内存在轴向运输。研究证明,在脑室内注射 ^{59}Fe -转铁蛋白 24 h 后,在远离脑室的脚间核检测到铁的放射性,表明浆核内侧核接受到远处轴突传来的投射。后研究发现腹侧海马及丘脑的铁可以通过内侧前额叶皮质到黑质,形成了 2 条黑质铁沉积的投射系统。Wang 等^[19]发现黑质被编程为只能存储从内侧前额叶皮质转移的铁,但不将其导出。因此,轴突运输可能是黑质铁沉积的另一重要通路。

3 铁在 PD 发病机制中的作用

3.1 铁和氧化应激

氧化应激和小胶质细胞的过量激活是 PD 病因研究的热点。研究表明铁沉积除了可通过 Fenton 反应促进大量异形小胶质细胞激活^[20],产生大量的炎症级联反应外,还可以通过其调节因子铁调素,引起细胞铁代谢的紊乱。铁调素的表达受许多细胞内信号的调节,在缺氧、高铁微环境和炎症等情况下会导致 Hpcindin 过表达,减弱对 FPN 的作用,抑制铁的输出、诱导神经元内铁超载、大量氧化应激反应产生、线粒体功能障碍和细胞死亡。因此,铁调素和铁代谢与氧化应激有着密切关系。另一方面,产生的 ROS 既是细胞信号分子,又是有害氧化剂^[21]。ROS 在线粒体中的产生和大量积累会肆意攻击细胞,引起线粒体损伤或线粒体膜超极化。受损的线粒体通过向细胞质中大量释放凋亡蛋白 cytC 激活经典的细胞程序性死亡途径,进而导致 DA

神经元凋亡,促进 PD 的发生^[22,23]。

3.2 铁和泛素-蛋白酶体系

泛素-蛋白酶体系 (Ubiquitin-Proteasome System, UPS) 是泛素介导的降解错误折叠和异常蓄积蛋白质的复杂且高度特异的细胞自我修复的途径,真核生物中绝大部分的蛋白受到其调控。黑质中的 UPS 损伤和铁的积聚有密切关系。过量的铁可损害 UPS,微量注射蛋白酶抑制剂 lactacystin 可缓解该通路异常引起的 DA 丢失。DFO 及膜透性铁螯合剂 VK-28 和 M30 不仅对 lactacystin 诱导的黑质纹状体变性具有神经保护作用,而且还具有神经恢复作用^[24]。所以,铁螯合作用可通过 UPS 发挥保护 DA 神经元的作用,并减缓 DA 神经元退化。另外,当 UPS 发生损伤时,又会通过 IRPS 引起铁的积累^[25]。因此,UPS 的调节失调和铁的积累成恶性循环,即 UPS 受损会导致铁超载,而铁水平的增加则会进一步加剧 UPS 功能障碍。

3.3 铁和 α -Syn 聚集

α -Syn 的聚集与许多因素有关,是 PD 发生的关键事件。铁可能通过 IRP-IRE 信号通路调控 α -Syn 的转录和合成。Chen 等^[26]发现在体外人 SK-N-SH 细胞中, α -Syn 的 mRNA 水平在 IRP1 敲低后上调。当 IRP 不能与 IRE 结合,敲除 IRP1,细胞中会形成大量有害的 α -Syn 聚集。研究证明铁可通过其氧化还原活性造成 α -Syn 反平行聚集^[27,28]。Kostka M 等^[29]提出在乙醇或二甲亚砜存在的条件下, Fe^{3+} 诱导的抗氧化的 α -Syn 寡聚体能在脂质平面双层中形成孔,最终通过增加膜通透性导致细胞毒性。另外, α -Syn 也起细胞亚铁还原酶的作用,能将 Fe^{3+} 还原为可利用的 Fe^{2+} ^[30]。这证明 PD 中 α -Syn 表达增加可能导致 Fe^{2+} 过量生成。 α -Syn 的聚集可进一步导致亚铁还原酶活性的丧失,更加造成 Fe^{3+} 的积累^[31],加速 DA 神经元的死亡。

3.4 铁和基因突变

Parkin、 *α -Syn*、*LRRK2*、*PINK1* 和 *DJ-1* 是已知与 PD 相关的几种基因,上述基因的缺陷会导致磷脂膜合成、髓鞘形成或髓鞘维持受损。功能失调的膜可能导致溶酶体和线粒体损伤,导致 ROS 产生和铁摄取上调。铁沉积可进一步改变 *Parkin* 基因的溶解度,并导致其在细胞内聚集^[32]。另外,在与 α -Syn、*LRRK2*、*PINK1* 或 *DJ-1* 基因突变有关的 PD 的筛查中,经频多普勒检查发现与健康对照组相比,PD 患者均显示黑质的高回声性^[33],间接表明黑色素铁水平升高。

4 铁在 PD 治疗中的作用

铁与 PD 病理的相关性表明铁螯合剂可能是一种有前途的治疗策略。2012 年,Kwiatkowski 等^[34]探索了去铁酮对轻度 PD 患者的疗效。治疗前该患者双侧齿状核、黑质和红色核中铁水平均升高,经长期使用去铁酮治疗后,患者双侧齿状核中的铁显著减少,并在治疗 1 年后患者的状况得到积极改善,并无明显的神经或血液学副作用。近期,Devos 等^[7]的一项双盲随机实验显示:用去铁酮 (30 mg/kg/d) 治疗 12 个月以上的早期 PD 患者,运动障碍和黑质中的铁明显得到改善。虽然铁螯合治疗对缓解 PD 症状有积极的作用,但其疗效可能受到膜亲和性和通透性的

影响,且有可能与其他神经精神类药物相互作用,造成额外的神经元的损伤。因此寻找天然低毒的铁螯合剂显得尤为重要,研究发现黄芩的主要成分黄芩苷、大豆主要成分染料木素、姜黄科植物中的姜黄素、杨梅素及人参中活性成分人参皂甙和银杏黄酮能发挥很强的铁螯合作用^[35]。与药物相比,这些典型的天然化合物具有抗神经毒性的作用且副作用较少的优势,值得进一步探索。

5 结论与展望

从与铁代谢紊乱的相关通路出发,寻找新的PD治疗方法有重要意义。除了寻找天然低毒具有神经保护作用的天然铁螯合化合物,还因从编码铁的基因蛋白及调控铁的铁调素出发,寻找铁调素抗体及K-ATP、LTCC通路阻断剂,保护天然自噬通路等。此外,PD一经诊断其症状就不可逆转,所以开发非侵入性高分辨率成像技术,帮助PD患者早期识别细胞内铁沉积,并追踪高危个体,对降低PD疾病的进展也具有重要意义。

参考文献

- [1] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review[J]. JAMA, 2020, 323: 548-560.
- [2] Cerri S, Milanese C, Mastroberardino PG. Endocytic iron trafficking and mitochondria in Parkinson's disease[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2019, 110: 70-74.
- [3] Agrawal S, Berggren KL, Marks E, et al. Impact of high iron intake on cognition and neurodegeneration in humans and in animal models: a systematic review[J]. Nutr Rev, 2017, 75: 456-470.
- [4] D'Mello SR, Kindy MC. Overdosing on iron: Elevated iron and degenerative brain disorders[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2020, 245: 1444-1473.
- [5] Bjorklund G, Hofer T, Nurchi VM, et al. Iron and other metals in the pathogenesis of Parkinson's disease: Toxic effects and possible detoxification[J]. J Inorg Biochem, 2019, 199: 110717.
- [6] Chiou B, Neely EB, McDevitt DS, et al. Transferrin and H-ferritin involvement in brain iron acquisition during postnatal development: impact of sex and genotype[J]. J Neurochem, 2020, 152: 381-396.
- [7] Devos D, Cabantchik ZI, Moreau C, et al. Conservative iron chelation for neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neural Transm (Vienna), 2020, 127: 189-203.
- [8] Gutbier S, Kyriakou S, Schildknecht S, et al. Design and evaluation of bi-functional iron chelators for protection of dopaminergic neurons from toxicants[J]. Arch Toxicol, 2020, 94: 3105-3123.
- [9] Devos D, Moreau C, Devedjian JC, et al. Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 21: 195-210.
- [10] Jiang H, Wang J, Rogers J, et al. Brain Iron Metabolism Dysfunction in Parkinson's Disease[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54: 3078-3101.
- [11] Ghassaban K, Liu S, Jiang C, et al. Quantifying iron content in magnetic resonance imaging[J]. Neuroimage, 2019, 187: 77-92.
- [12] Xue J, Wang HL, Xiao G. Transferrin1 modulates rotenone-induced Parkinson's disease through affecting iron homeostasis in Drosophila melanogaster[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 531: 305-311.
- [13] Ndayisaba A, Kairstorfer C, Wenning GK. Iron in Neurodegeneration - Cause or Consequence[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 180.
- [14] Ma Z, Zhou Y, Xie J. Nifedipine prevents iron accumulation and

reverses iron-overload-induced dopamine neuron degeneration in the substantia nigra of rats[J]. Neurotoxicity research, 2012, 22: 274-279.

- [15] Wang QM, Xu YY, Liu S, et al. Isradipine attenuates MPTP-induced dopamine neuron degeneration by inhibiting up-regulation of L-type calcium channels and iron accumulation in the substantia nigra of mice[J]. Oncotarget, 2017, 8: 47284-47295.
- [16] Zhang Q, Li C, Zhang T, et al. Deletion of Kir6.2/SUR1 potassium channels rescues diminishing of DA neurons via decreasing iron accumulation in PD[J]. Mol Cell Neurosci, 2018, 92: 164-176.
- [17] Chen LL, Huang YJ, Cui JT, et al. Iron Dysregulation in Parkinson's Disease: Focused on the Autophagy-Lysosome Pathway[J]. ACS Chem Neurosci, 2019, 10: 863-871.
- [18] Le W. Role of iron in UPS impairment model of Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20: S158-161.
- [19] Wang Z, Zeng YN, Yang P, et al. Axonal iron transport in the brain modulates anxiety-related behaviors[J]. Nat Chem Biol, 2019, 15: 1214-1222.
- [20] Song N, Wang J, Jiang H, et al. Astroglial and microglial contributions to iron metabolism disturbance in Parkinson's disease[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864: 967-973.
- [21] Prange S, Metereau E, Thobois S. Structural Imaging in Parkinson's Disease: New Developments[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019, 19: 50.
- [22] Ammal Kaidery N, Ahuja M, Thomas B. Crosstalk between Nrf2 signaling and mitochondrial function in Parkinson's disease[J]. Mol Cell Neurosci, 2019, 101: 103413.
- [23] Artyukhova MA, Tyurina YY, Chu CT, et al. Interrogating Parkinson's disease associated redox targets: Potential application of CRISPR editing[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 144: 279-292.
- [24] Zhu W, Li X, Xie W, et al. Genetic iron chelation protects against proteasome inhibition-induced dopamine neuron degeneration[J]. Neurobiol Dis, 2010, 37: 307-313.
- [25] Jiao Q, Du X, Wei J, et al. Oxidative Stress Regulated Iron Regulatory Protein IRP2 Through FBXL5-Mediated Ubiquitination-Proteasome Way in SH-SY5Y Cells[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 20.
- [26] Chen B, Wen X, Jiang H, et al. Interactions between iron and alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 141: 253-260.
- [27] Abeyawardhane DL, Lucas HR. Iron Redox Chemistry and Implications in the Parkinson's Disease Brain[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 4609702.
- [28] Abeyawardhane DL, Fernandez RD, Murgas CJ, et al. Iron Redox Chemistry Promotes Antiparallel Oligomerization of alpha-Synuclein[J]. J Am Chem Soc, 2018, 140: 5028-5032.
- [29] Kostka M, Hogen T, Danzer KM, et al. Single particle characterization of iron-induced pore-forming alpha-synuclein oligomers[J]. J Biol Chem, 2008, 283: 10992-11003.
- [30] Lingor P, Carboni E, Koch JC. Alpha-synuclein and iron: two keys unlocking Parkinson's disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2017, 124: 973-981.
- [31] Bi M, Du X, Jiao Q, et al. alpha-Synuclein Regulates Iron Homeostasis via Preventing Parkin-Mediated DMT1 Ubiquitylation in Parkinson's Disease Models[J]. ACS Chem Neurosci, 2020, 11: 1682-1691.
- [32] Arber CE, Li A, Houlden H, et al. Insights into molecular mechanisms of disease in neurodegeneration with brain iron accumulation: unifying theories[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2016, 42: 220-241.
- [33] Hinarejos I, Machuca C, Sancho P, et al. Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress and Neuroinflammation in Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA)[J]. Antioxidants, 2020, 9: 1020.
- [34] Kwiatkowski A, Ryckewaert G, Jissendi Tchoko P, et al. Long-term improvement under deferiprone in a case of neurodegeneration with brain iron accumulation[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2012, 18: 110-112.
- [35] Wang YQ, Wang MY, Fu XR, et al. Neuroprotective effects of ginkgetin against neuroinjury in Parkinson's disease model induced by MPTP via chelating iron[J]. Free Radic Res, 2015, 49: 1069-1080.

(本文编辑:唐颖馨)