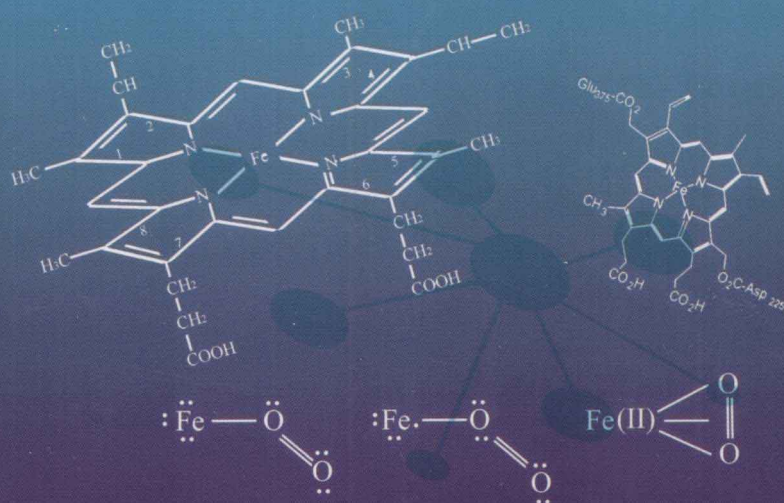


铁代谢失衡疾病的 分子生物学原理

主编 常彦忠 段相林



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



铁代谢失衡疾病的 分子生物学原理

主编 曹晓风 副主编

第二版

第
二
版

2020

2020

科学出版社

铁代谢失衡疾病的分子生物学原理

主 编 常彦忠 段相林

主 审 钱忠明

副主编 樊玉梅 于 鹏
石振华 郭艳苏
姜 宏 赵书娥

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

铁代谢失衡疾病的分子生物学原理/常彦忠等主编.

—北京: 人民卫生出版社, 2012. 6

ISBN 978 - 7 - 117 - 15663 - 9

I. ①铁… II. ①常… III. ①铁 - 代谢病 - 分子生物学 - 研究 IV. ①R589. 9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 065901 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

铁代谢失衡疾病的分子生物学原理

主 编: 常彦忠 段相林

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010 - 59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

010 - 59787586 010 - 59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 15

字 数: 364 千字

版 次: 2012 年 6 月第 1 版 2012 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 15663 - 9/R · 15664

定 价: 39.00 元

打击盗版举报电话: 010 - 59787491 E - mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

内 容 简 介

本书分为五篇十九章共计 40 多万字。开篇介绍了目前临床常见的与铁代谢紊乱相关的疾病,首先使读者对铁代谢紊乱在人类疾病的发病过程中的重要作用有一个初步认识。第二篇介绍了机体铁代谢及其调控的分子生物学原理,为认识铁代谢相关疾病的分子机制奠定了基础。第三篇较为详细地剖析了遗传性缺铁性贫血、慢性炎症性贫血、运动性贫血发病的分子生物学基础,总结了在遗传性血色病沉着症、神经退行性疾病、动脉粥样硬化、糖尿病、骨质疏松、肿瘤的发生发展中铁代谢紊乱的分子生物学机制。对全面认识铁代谢紊乱相关疾病发病的分子机制具有重要的参考价值。第四篇介绍了铁代谢水平相关指标的检测方法,尤其是首次以中文形式介绍了 hepcidin 在血液和脑脊液中的检测;活体脑成像测定脑铁水平的方法;利用硬 X 射线精确对脑组织中不同区域,不同类型细胞铁测定的探索。第五篇根据目前铁代谢紊乱与相关疾病领域研究的进展,简述了铁代谢失衡相关疾病的防治策略。本书不仅可供高等医学院校、综合性大学相关专业的本科生、研究生、教师和相关科研单位的研究人员参考,也可对临床医生了解和研究铁代谢紊乱相关疾病有所帮助。

编者

(按姓氏汉语拼音排序)

- 蔡琳琳 (河北师范大学)
常彦忠 (河北师范大学)
崔 红 (中日友好医院)
董爱莲 (国家纳米科学中心)
段相林 (河北师范大学)
樊玉梅 (河北师范大学)
范 佳 (国家纳米科学中心)
范婧琪 (河北师范大学)
付玉健 (河北师范大学)
葛 兰 (河北师范大学)
耿丽娜 (河北师范大学)
关 鹏 (河北师范大学)
郭晓强 (第四军医大学)
郭艳苏 (河北医科大学第二医院)
姜 宏 (青岛大学医学院)
孔卫娜 (河北化工医药职业技术学院)
雷宇华 (河北医科大学)
刘上元 (河北师范大学)
刘玉倩 (河北师范大学)
聂广军 (国家纳米科学中心)
宁 波 (国家纳米科学中心)
沈永青 (河北医科大学)
- 石彦波 (中国科学院上海生命科学院生物
化学与细胞生物学研究所;美国国
立卫生研究院)
石振华 (河北师范大学)
万 莉 (中国科学院生物物理研究所)
王 岚 (河北师范大学)
王 娜 (河北医科大学)
王胜南 (河北师范大学)
吴 琼 (河北师范大学)
武文双 (河北师范大学)
徐华敏 (青岛大学医学院)
尤琳浩 (河北师范大学)
于 鹏 (河北师范大学)
张 明 (河北师范大学)
张丽红 (河北师范大学)
赵保路 (中国科学院生物物理研究所)
赵晨阳 (河北师范大学)
赵书娥 (河北医科大学第三医院)
赵亚硕 (河北师范大学)
郑 鑫 (河北师范大学)
钟春玖 (复旦大学附属中山医院)
秘 书 关鹏 (河北师范大学)

序

铁是人体必需的微量元素之一。早在 1831 年, Fordisch 就证明缺铁性贫血患者血液中铁含量比健康人低, 从而, 确认了铁是人体必需微量元素。到 20 世纪 30 年代, 人们开始了对人体组织和器官铁含量的测定以及年龄对器官中铁含量影响的研究, 获得了一系列的研究成果。了解到铁是血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素系统、呼吸链的主要复合物、过氧化物酶和过氧化氢酶等的重要组成成分, 广泛参与机体生理功能和生化反应。在神经系统发育过程中, 铁参与髓鞘的合成和多种神经递质的合成。铁缺乏不但会导致缺铁性贫血, 还能严重影响神经系统发育和神经系统各种功能的正常发挥。在某些病理情况下, 也会导致铁代谢的紊乱。然而, 铁代谢及其调控的分子生物学机制的研究一直没有显著进展。直到最近十几年, 铁代谢的研究才取得了突飞猛进的发展, 在铁代谢相关临床病例研究的基础上, 利用先进的分子生物学、细胞生物学、生物化学和遗传学等多种技术, 逐渐揭示了机体铁摄取、转运、储存、释放和利用的分子机制, 基本清楚了在这一过程中铁稳态调控的分子机制, 为认识临床上发现的相关疾病的病理过程奠定了基础, 为该类疾病的预防和治疗提供了新思路。同时, 在临床上发现的新的与铁代谢相关的疾病为铁代谢基础理论的研究也增添了新的动力。

在近十几年铁代谢研究快速发展的时期, 常彦忠教授进入这一研究领域, 并在国内建立了专门研究铁代谢及其应用的实验室, 组建了研究团队。系统研究铁代谢及其调控的分子机制、铁代谢失衡与相关疾病的发病机制, 并探索了对该类疾病预防和治疗的新途径。经过十余年的深入研究, 在脑铁代谢及其调控的分子机制, 脑铁代谢与帕金森病、老年痴呆症、脑卒中, 机体铁吸收、转运和调节的分子机制等方面取得了重要进展、有了较深刻的认识。根据近年来国内外对铁代谢分子机制研究的最新进展, 常彦忠教授组织我国从事铁代谢与相关疾病研究的知名专家编著了《铁代谢相关疾病的分子生物学基础》一书, 从初步认识铁代谢失衡相关疾病入手, 在全面阐述铁代谢及其调控分子机制的基础上, 较深入地剖析了铁代谢失衡相关疾病发病的分子生物学原理, 使读者能够很快找到对自己有帮助的相关内容, 便于学习掌握。本书还介绍了铁代谢研究相关指标的检测方法, 其中包含了最新 hepcidin 的测定, 活体脑成像测定脑铁和利用硬 X 射线精确测定组织中铁的方法, 为临床和科研工作者提供了最新的研究手段。最后根据目前铁代谢紊乱与相关疾病领域研究的进展, 简述了铁代谢失衡相关疾病的防治策略。

值得一提的是, 随着我国老龄化社会的到来, 与年龄有关疾病的发病种类和发病人数急剧上升, 最新的研究也发现, 铁代谢紊乱与多种老年性相关疾病关系密切, 如帕金森病、老年

痴呆、亨廷顿病、脊髓侧索硬化症、糖尿病、动脉粥样硬化等。但目前对这些疾病还缺乏详尽的认识,因此也留给了广大科研和医务工作者广泛的探索空间。

在本书出版之际,谨向所有参与本书编写的工作人员致以衷心的祝贺,向医学、生物学、营养学方面的专家和学生推荐这本内容新颖、丰富的参考书,并希望铁代谢及其相关疾病的研究在我国不断取得新的成果。



中国工程院院士
2012年1月于石家庄

前言

提到铁,人们自然会想到缺铁性贫血、婴幼儿的神经精神发育迟缓等疾病。然而,如果提到老年痴呆、帕金森病、动脉粥样硬化、糖尿病等与铁过载密切相关,恐怕让人颇感诧异。尽管人们对铁代谢的认识已经有了 100 多年的历史,但对于铁代谢的分子生物学原理认识十分有限。人们甚至都不清楚铁是通过何种途径被消化系统吸收的,这一摄取过程又是如何被调控的?直到 20 世纪 90 年代中期,随着二价金属离子转运体的发现,铁代谢研究有了突飞猛进的发展,使人们对机体铁代谢及其调控机制的认识逐渐清晰,并认识到越来越多的人类疾病与铁代谢紊乱具有重要的相关性。然而,目前我国尚缺乏专门介绍铁代谢失衡相关疾病发病分子机制方面的书籍,学校也没有开设该方面的课程,极大地制约了我国各级临床医院医生对该类疾病的认识,延误了该类疾病的诊疗过程。本书不仅可供高等医学院校、综合性大学相关专业的本科生、研究生、教师和相关科研单位的研究人员参考,还将对临床医生了解和研究铁代谢紊乱相关疾病有所帮助。

全书共 40 多万字,分为五篇十九章。首先让读者对铁代谢失衡相关的疾病有一个初步认识,然后系统介绍了机体铁代谢及其调控的分子生物学基础理论,为认识铁代谢相关疾病的分子机制奠定了基础。第三篇重点总结了近年来对铁代谢失衡相关疾病的分子机制的认识。第四篇介绍了铁代谢水平相关指标的检测方法,尤其是介绍了最新的 hepcidin 在血液和脑脊液中的检测;活体脑成像测定脑铁水平的方法;利用硬 X 射线精确测定组织中铁的方法,为临床和科研工作者提供了最新的研究和诊断方法。第五篇根据目前铁代谢紊乱与相关疾病领域研究的进展,简述了铁代谢失衡相关疾病的防治策略。

本书的编写凝聚了所有作者的大量心血,是他们在百忙之中抽出时间认真地完成了有关章节的编写任务,使得本书的编写工作得以顺利完成。在此我衷心地向所有参与编写的同道致以最诚挚的谢意!在本书的编写过程中得到了我的导师香港理工大学钱忠明教授、河北医科大学第二医院李春岩院士、中国科学院生物物理研究所赵保路研究员无微不至的关怀及大力指导和帮助。钱忠明教授还抽出宝贵时间作为主审为本书把关,李春岩院士欣然为本书作序,让我感受到恩师们对学生的厚爱和对我国铁代谢研究与应用领域所给予的厚望,我将铭记他们对我的期望,不断地努力探索。

本书的编写得到了国家自然科学基金重点项目(30930036)和面上项目(30570957; 30871260; 10979025; 30870265; 31000632; 81072064);河北省杰出青年基金(C2010002032);河北省自然科学基金(C2006000152; C2006000155; C2007000251; C2010000409; C2010000410;

前 言

B2010000378)的支持,得到了细胞生物学国家重点学科、河北省强势特色学科和河北师范大学科研经费的大力支持,本书的部分内容就是这些科研成果的总结和由此产生的新认识。尤其是本书的出版得到了人民卫生出版社的热心支持和帮助,在此一并表达我最衷心的感谢!

由于编者的水平和能力有限,书中难免存有错误和理解偏差,恳请读者予以谅解惠正。

常彦忠

2012年1月于石家庄

目 录

第一篇 铁代谢失衡相关疾病概述

第一章 铁缺乏相关疾病	1
第一节 缺铁性贫血	1
第二节 慢性炎症性贫血	3
第三节 铁缺乏性神经系统发育障碍	4
第二章 铁过载相关疾病	8
第一节 遗传性血色素沉着症	8
第二节 脑铁代谢与神经退行性疾病	10
第三节 动脉粥样硬化	14
第四节 皮肤老化	16
第五节 骨质疏松	17
第六节 铁过载在丙型肝炎发病过程中的作用	18

第二篇 铁代谢分子生物学基础

第一章 铁代谢相关分子	23
第一节 与铁结合的相关分子	23
第二节 摄取铁的相关分子	37
第三节 释放铁的相关分子	52
第四节 调节铁代谢的相关分子	60
第二章 铁代谢调控机制	92
第一节 铁调节蛋白与铁反应元件的调控机制	92
第二节 铁调素对铁代谢的调控	96
第三节 IRE/IRP 与 hepcidin/FPN1 调节系统在机体铁稳态调控中的作用	100
第四节 线粒体铁代谢的调控机制	101

第三篇 铁代谢失衡相关疾病发病的分子生物学基础

第一章 遗传因素引起的缺铁性贫血的发病机制	113
-----------------------------	-----

第二章 慢性炎症性贫血的发病机制	118
第一节 炎症诱发单核-巨噬细胞系统铁阻滞的分子机制	118
第二节 炎症抑制肠铁吸收的分子机制	121
第三章 运动性贫血的发病机制	124
第四章 遗传性血色素沉着症发病的分子机制	131
第五章 脑铁代谢失衡与神经退行性疾病发病的分子机制	138
第一节 脑铁代谢失衡与帕金森病	138
第二节 脑铁代谢失衡与阿尔茨海默病	143
第三节 脑铁代谢失衡与亨廷顿病	146
第四节 脑铁代谢失衡与肌萎缩侧索硬化	147
第五节 炎症、铁代谢与神经退行性疾病	149
第六节 铁代谢失衡与弗里德赖希共济失调	151
第六章 铁代谢异常与动脉粥样硬化	164
第七章 铁过载与糖尿病分子机制	168
第一节 铁代谢与糖代谢	168
第二节 铁过载与 2 型糖尿病的关系	169
第三节 铁过载相关的 2 型糖尿病的预防和治疗	170
第八章 铁过载与骨质疏松发病的分子机制	173
第九章 铁在肿瘤发生发展中的作用机制	178
第一节 铁与肿瘤	178
第二节 铁对肿瘤中 AP-1 和 NF- κ B 转录因子的调节	179
第三节 铁参与肿瘤中低氧信号转导通路的调节	180
第四节 铁参与细胞周期调控	180
第四篇 铁代谢水平相关指标的临床检验	
第一章 血液铁水平的常规检测方法	185
第二章 生物体液中人铁调素定量检测方法的研究进展	190
第三章 脑成像技术在脑铁水平检测中的应用	196
第四章 活检组织铁水平检测	201
第五篇 铁代谢失衡相关疾病的防治策略	
第一章 铁缺乏相关疾病的防治策略	207
第一节 常规补铁剂	207
第二节 铁脂质体的补铁效果	210

第三节 基因治疗与分子机制调控	216
第二章 铁过载相关疾病的防治策略	218
第一节 铁螯合剂治疗	218
第二节 放血对铁过载相关疾病的治疗	220
第三节 抗氧化剂和铁螯合剂对于铁过载相关疾病的预防和治疗	221
英中文对照词表	225

第一篇 铁代谢失衡相关疾病概述

缺铁性贫血是被人们广泛认识的与机体铁代谢相关的重要疾病,即便是这一常见疾病,过去除了知道与饮食铁缺乏相关外,人们对其他造成缺铁性贫血的分子机制几乎一无所知。一些与遗传因素有关的疾病如血色素沉着症在临床上也不罕见,但人们并不了解这些疾病发病的分子机制。还有些疾病如神经退行性疾病、糖尿病、动脉粥样硬化、骨质疏松、皮肤老化等的发生,人们很少了解到与铁过载还有关系。本篇概述了对铁代谢失衡相关疾病的最新了解,其中有些疾病与铁代谢紊乱的相关性才刚刚得到人们的关注,其发病机制尚需进一步研究。

第一章 铁缺乏相关疾病

铁是细胞维持正常生理功能所必需的微量元素。它作为多种酶的重要组成部分参与DNA、RNA和蛋白质的合成,电子传递,细胞呼吸,细胞增殖和分化以及基因表达调节等生命过程。在神经系统中,铁参与髓磷脂和多种神经递质(如:多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺)的合成。机体铁缺乏除了引起缺铁性贫血影响机体正常发育外,还会引起神经递质合成障碍,导致语言、运动平衡等行为学功能的延迟。

第一节 缺铁性贫血

缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)是体内贮存铁缺乏,影响血红素合成的低色素性贫血,也是临床上最常见的一种贫血性病症。据世界卫生组织统计,全球IDA患者达十亿人^[1]。

一、病因

人体内的铁主要从食物中获取,以海带、木耳、香菇等含量较丰富,十二指肠和空肠上段黏膜是铁吸收的主要部位。铁每天主要随胃肠道上皮细胞脱落、胆汁等排出。正常情况下,人体每天从食物中吸收和排出的铁各约1mg。体内缺铁是一个发展的过程,早期是体内贮存铁耗尽,继之红细胞内发生缺铁,这时称为缺铁性红细胞生成,最后发展为缺铁性贫血。以上三个阶段统称铁缺乏症。铁缺乏症和缺铁性贫血发生的原因多种多样,分为如下几类:

(一) 营养因素

饮食中缺乏足量的铁或食物结构不合理导致铁吸收和利用减少,尤其是婴幼儿、孕妇、

哺乳期妇女及青春期女性等铁需要量大的高危人群,如不注意营养就极易引起铁缺乏症和缺铁性贫血。

(二) 慢性失血和铁丢失过多

慢性失血是缺铁性贫血最常见的病因之一。胃肠道出血是成年男性缺铁性贫血最常见的病因,其中包括痔疮、胃十二指肠溃疡出血、小肠息肉等。月经量过多是月经期引起妇女缺铁性贫血最主要的原因。反复献血、咯血、血红蛋白尿等也是慢性失血的常见原因。

(三) 铁吸收障碍

肠道因铁吸收障碍而发生缺铁性贫血者,多见于胃全部或次全切除及迷走神经切断的胃肠吻合术。多于手术数年后,当体内铁贮存耗竭时始发生缺铁性贫血。

二、其他与缺铁性贫血相关的因素

(一) 幽门螺杆菌与缺铁性贫血

幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*)是一种感染人体胃部的革兰氏阴性杆菌,在过去的十年间,幽门螺杆菌感染与缺铁性贫血之间的关系一直存在争议^[2,4],但是,根除幽门螺杆菌确实能改善缺铁性贫血^[5,6]。

幽门螺杆菌的存活需要铁,对难治性缺铁性贫血患者来说,其感染率明显高于正常人群,同时幽门螺杆菌特异性 IgG 升高与血清铁蛋白(ferritin, Ft)降低具有相关性^[7]。幽门螺杆菌可能通过诱导 hepcidin 上调和(或)ferroportin(FPN)下调,使人类的铁调节机制向有利于它本身的,但对宿主有害的方向转变^[8,9]。Lee^[10]等发现缺铁性贫血患者无论伴或不伴幽门螺杆菌感染,其血清 prohepcidin 均升高,幽门螺杆菌根除及口服铁剂后血清 prohepcidin 水平明显下降,同时缺铁性贫血改善。因此,幽门螺杆菌感染所致的缺铁性贫血可能与机体铁摄取、重利用障碍和幽门螺杆菌的铁消耗有关。

(二) 肾病与缺铁性贫血

贫血是终末肾病(end-stage renal disease, ESRD)的常见并发症,主要是由于肾脏促红细胞生成素的进行性生成降低所致。重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rh-EPO)可用于治疗终末肾病性贫血患者,但许多患者对于 EPO 治疗反应差或抵抗,使 ESRD 患者的死亡率增加^[11]。EPO 抵抗的最常见原因是铁缺乏,40%的 EPO 抵抗患者血清铁蛋白(Ft)或转铁蛋白(transferrin, Tf)饱和度降低。由于铁是血红蛋白的必需成分,铁缺乏时,血红蛋白产生减少,因此,ESRD 患者 EPO 抵抗常常反映潜在的铁稳态失衡。

对于 ESRD 患者,静脉补铁可显著改善 rh-EPO 的治疗效果^[12]。但是,有些患者对铁治疗反应差,称为铁难治性缺铁性贫血(iron-refractory iron deficiency anemia, IRIDA),以低色素性、小红细胞性贫血为特征,同时转铁蛋白(Tf)饱和度低,铁吸收异常。其病因不清,最近的研究为揭示这一机制提出了新见解^[13]。研究指出,慢性或终末期肾病患者血浆或血清 hepcidin 水平升高,与铁吸收减少及血红蛋白水平降低相一致。Dallaglio^[14]等报道 hepcidin 除了对铁代谢的作用外,还对红细胞生成有直接影响。在细胞培养水平,hepcidin 能拮抗 EPO 介导的红细胞系集落形成,提示 hepcidin 可能抑制红系前体生长和(或)存活。

(三) 遗传因素所致的缺铁性贫血

由于铁的摄取和吸收量不足、需求量增加、铁利用障碍或铁丢失过多导致细胞内的铁供不应求,从而不能满足正常的红细胞生成,因而导致缺铁性贫血。遗传原因引起的铁转运相关蛋白的表达异常经常会导致铁缺乏,常见的遗传因素有跨膜丝氨酸蛋白酶 6(transme-

membrane serine protease 6, TMPRSS6) 突变、膜铁转运蛋白 (ferroportin 1) 突变、铜蓝蛋白 (ceruloplasmin) 突变、膜铁转运辅助蛋白 (hephaestin) 突变等。

(郭艳苏)

第二节 慢性炎症性贫血

慢性炎症性贫血 (anemia of chronic disease, ACD) 是指在慢性感染、慢性炎症和恶性肿瘤患者中出现的一种贫血现象, 是临床上常见的贫血病症类型, 发生率仅次于缺铁性贫血。其主要特征为红细胞寿命缩短, 血清铁水平降低, 但单核-巨噬细胞系统的铁积累却异常增高。ACD 是一种常见的临床并发症, 贫血现象一般并不严重, 多表现为正常细胞、正色素型, 贫血程度与疾病严重度成正比, 但贫血的症状多不明显, 常被原发疾病的临床表现所掩盖, 但贫血的出现加剧了原发疾病对身体的损伤, 从而给这些疾病的治疗及预后带来不利影响。

一、ACD 的发病原因

(一) 慢性感染

慢性感染是 ACD 最为常见的病因之一, 一般持续有 1~2 个月以上的感染。常见于结核病、亚急性细菌性心内膜炎、脓胸、慢性肾盂肾炎、慢性骨髓炎等细菌性感染, 亦可见于慢性真菌感染、病毒性感染 (如病毒性肝炎)、寄生虫感染 (如疟疾等)。

(二) 肿瘤

血液系统及实体肿瘤, 包括霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、肉瘤、转移癌、多发性骨髓瘤等均可引起 ACD。例如, 糖原累积病患者往往具有严重 ACD 和肝脏腺瘤, 且一般腺瘤越大, ACD 的程度越重。患者经腺瘤手术摘除后, 即使未经输血和补铁治疗, ACD 也可自行改善, 铁代谢指标也能逐渐恢复正常, 说明肝脏腺瘤在这些患者 ACD 发病过程中具有重要作用。

(三) 慢性病

包括慢性肾脏疾病、充血性心力衰竭、肝病、炎性肠病等。例如, 慢性肾脏疾病患者普遍存在肾性贫血。此外, 尿毒症维持性血液透析患者由于血管通路、反复穿刺、免疫功能低下等原因也会导致感染的发生率明显增加, 慢性炎症状态会导致尿毒症患者病死率增加。结缔组织病包括系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等也是 ACD 的诱发原因之一。

二、ACD 的病理生理改变

(一) 单核-巨噬细胞系统铁阻滞

红细胞生成中铁的来源有两条途径, 即饮食及单核-巨噬细胞系统对衰老红细胞的分解。饮食中的铁主要通过近端十二指肠上皮吸收细胞被吸收, 然而, 大部分铁来源于单核-巨噬细胞系统 (mononuclear phagocyte system)。单核-巨噬细胞系统不仅可以通过吞噬衰老的红细胞或受体介导的途径回收利用铁, 还可以作为过量铁的贮存库, 在机体需铁时将其释放到血液, 对维持机体铁稳态起到了十分重要的作用。例如, 正常成年男性每天从体外吸收的铁只有 1~2mg, 而用于生成红细胞的铁量大约为 20mg, 其中大量是通过单核-巨噬细胞系统循环再利用的铁。富含单核-巨噬细胞的器官主要有肝脏、脾和骨髓^[15]。研究发现, 在 ACD 患者体内, 血清铁及骨髓铁水平均出现显著降低, 但单核-巨噬细胞系统的铁积累却异常增高 (称为单核-巨噬细胞系统铁阻滞), 造成可利用铁量的减少。铁是血红素生成的基本

原料,铁的缺乏造成血红蛋白生成和红细胞生成的减少,导致贫血的发生。

(二) 红细胞寿命缩短

研究显示,健康人输注 ACD 患者的红细胞,红细胞寿命正常;而将正常红细胞输给 ACD 患者,则红细胞寿命缩短。这可能是由于慢性炎症引起炎性细胞因子的增加导致红细胞吞噬作用增强,从而缩短红细胞寿命,因此,在 ACD 患者体内以年轻红细胞为主^[16]。红细胞吞噬增强的病因尚未被完全阐明,但可能存在两种机制:一是肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 介导红细胞膜的损伤,这一破坏作用可激活巨噬细胞对红细胞的清除,导致红细胞破坏增多,寿命缩短^[17];二是炎症促使机体氧化应激水平升高,使红细胞膜发生脂质过氧化反应,导致红细胞脆性增加、寿命缩短^[18]。

(三) 红细胞生成速度减慢

促红细胞生成素(human erythropoietin, EPO)由肾脏产生,在红细胞生成过程中发挥重要作用。EPO 可以直接作用于造血器官的红系祖细胞,促进其向成熟红细胞分化并防止细胞发生凋亡;EPO 还可以使骨髓幼红细胞的摄铁能力增强,血红蛋白合成增加。在慢性炎症或感染情况下,EPO 的合成减少。例如,研究发现,给小鼠注射细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)后,肾脏 EPO 的 mRNA 水平显著降低,血液中 EPO 的水平也随之减少。炎症导致 EPO 合成减少的原因为各种致炎因子刺激机体产生大量炎性细胞因子,引起高细胞因子血症,各种细胞因子如干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ 、TNF- α 及白细胞介素-1 等诱导活性氧的大量生成,从而损伤 EPO 生成细胞,造成 EPO 合成减少。各种炎性细胞因子还可以下调红系祖细胞上 EPO 受体的表达,使红系祖细胞对 EPO 的敏感性下降。此外,炎性细胞因子还可以对抗 EPO 的抗凋亡效应,诱导造血前体细胞早期即发生凋亡^[19]。在上述几种原因的综合作用下红细胞的生成速度减慢。

(孔卫娜 赵书娥 常彦忠)

第三节 铁缺乏性神经系统发育障碍

铁缺乏是儿科的常见疾病,尽管其常见特征是贫血,但铁缺乏常会导致儿童出现多种神经系统损伤表现,包括发育迟缓、脉搏及呼吸短暂抑制、静脉血栓以及大脑假性肿瘤等。尽管缺铁性贫血能够通过补充铁剂而纠正,但其认知行为损伤却不能恢复。

一、铁缺乏性神经系统障碍发生机制

整个脑组织都有铁的分布,但分布不均匀,含铁最丰富的区域是锥体外系的核团,如基底节、苍白球、黑质、红核,其次是小脑及大脑的某些区域。铁缺乏可导致中枢神经递质、有关酶活性及多巴胺神经系统等异常,进而导致儿童神经系统发育障碍。

(一) 铁缺乏对神经递质及其酶的影响

脑组织中含有多种含铁酶及铁依赖酶,它们的活性均依赖于铁的存在。另外,神经递质如 NE、DA、5-HT 等是中枢神经系统中信号传递的信使,铁缺乏可导致酶活性及神经递质水平的改变,进而影响中枢神经系统发育。

缺铁时,酶的活性降低。动物实验提示,缺铁可致大鼠脑醛氧化酶活性降低 35%,醛氧化酶是 5-HT 的降解酶,缺铁时该酶活性降低可导致 5-HT 降解障碍,造成 5-HT 含量增高,最终导致注意力和学习能力减低。经过补铁治疗后这种症状可以得到明显改善,脑生化改变