

- gene product in esophageal squamous cell carcinoma and its association with vessel invasion and survival[J]. BMC Cancer, 2001, 1 (1):3.
- [7] Bilitou A, Watson J, Gartner A, et al. The nm23 family in development[J]. Mol Cell Biochem, 2009, 329(1/2):17-33.
- [8] Nakayama T, Ohtsuru A, Nakao K, et al. Expression in human hepatocellular carcinoma of nucleoside diphosphate kinase, a homologue of the nm23 gene product[J]. J Natl Cancer Inst, 1992, 84 (17):1349-1354.
- [9] 郑晓勇, 林芷英, 刘银坤, 等. 原位微环境与 nm23-H1、H-ras mRNA 量及肝癌肝内转移的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 1998, 20(1): 13-15.
- [10] 王志刚, 窦科峰, 李海民, 等. 肝细胞癌和癌旁肝组织中转化生长因子- β 1 的表达与 nm23-H1 蛋白表达的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(4):78-81.
- [11] Liu YB, Gao SL, Chen XP, et al. Expression and significance of heparanase and nm23-H1 in hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(9):1378-1381.
- [12] 陈晚平, 易继林, 李兴睿, 等. 肝细胞性肝癌中 E-cadherin 和 nm23-h1 的表达与转移的关系[J]. 临床外科杂志, 2004, 12(11): 673-675.
- [13] 陆建明, 董磊, 杨勇骥, 等. 肝细胞癌癌旁组织 nm23-H1 蛋白表达与门静脉转移的关系[J]. 实用医药杂志, 2006, 23(4):393-395.
- [14] 崔石昌, 张世杰, 宋晨朝, 等. 肝癌组织中 nm23-H1/PTEN 的表达及其临床病理的意义[J]. 北京医学, 2010, 32(12):958-960.
- [15] 张松平, 倪灿荣, 戴益民, 等. nm23-H1 肿瘤转移抑制基因在肝癌中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 1998, 25(5): 346-348.
- [16] 卢海英, 李继承, 梁晓岳, 等. 肝细胞癌 nm23H1 基因遗传不稳定性与临床病理特征的相关性研究[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(9):1732-1736.
- [17] 熊仁海, 孙权. 生存素和 nm23-H1 在肝细胞肝癌中的表达及临床意义[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(1):30-32.
- [18] 张建民, 高宗伟, 王钦存, 等. Survivin 和 nm-23h1 在肝细胞癌中的表达相关性及其临床意义[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2009, 12(12):1850-1851.
- [19] 龚道军, 谢志徵. 肝细胞癌组织中 MMP-9, CD44V6 与 nm23-H1 表达的相关性及意义[J]. 肝胆胰外科杂志, 2006, 18(6):352-354.
- [20] 何萍, 张雁瑞, 徐雪冬, 等. 影响肝细胞癌生物学行为及预后的相关因子分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2006, 22(1):61-64.
- [21] 赵爱志, 窦科峰, 李开宗, 等. 肝细胞肝癌中血管内皮生长因子 nm23-H1 蛋白的表达[J]. 第四军医大学学报, 2000, 21(11): 1336-1337.
- [22] 崔明新. 肝细胞肝癌中 nm23-H-1 和 VEGF 的表达及其临床意义[D]. 南宁: 广西医科大学, 2010.
- [23] 王光锋, 孙伟, 尹相丛, 等. nm23-H1 在血清、胃癌组织中表达与胃癌临床 TNM 分期的关系[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(1):11-12.
- [24] 郭建海, 杨仁杰. 血清 nm23-H1 水平对肝细胞肝癌 TACE 治疗预后的影响[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19(6):463-465.

(收稿日期: 2014-01-22)

• 综述 •

铁过载与糖尿病的关系研究进展

谢宗林¹, 陶康¹, 赵先英² 综述, 刘毅敏^{2△} 审校

(第三军医大学: 1. 学员旅 12 队; 2. 药学系化学教研室, 重庆 400038)

关键词: 铁过载; 糖尿病; 机制

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.11.038

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)11-1463-03

铁是人体必需的微量元素, 它广泛参与机体的生化反应, 具有重要的生理功能。糖尿病是一组由于胰岛素分泌或作用缺陷引起的以血糖增高为特征的代谢病, 受免疫、遗传和环境等多种因素共同作用。已证实, 糖尿病的发病与铁代谢异常有关, 铁过载可能是 2 型糖尿病(T2DM)的独立危险因素^[1]。近年来, 有关铁过载与 2 型糖尿病的关系研究, 已成为糖尿病研究的热点之一。本文就铁过载与 T2DM 关系的研究进展综述如下。

1 铁代谢与铁过载概述

铁是人体中水平最高的必需微量元素, 健康人体内铁总量约 4~5 g。人体中约 70% 的“功能性铁”存在于血红蛋白、肌红蛋白、血红素酶类、辅助因子及运载铁中, 另外约 30% 的“贮存铁”, 主要以铁蛋白和含铁血黄素的形式存在于肝、脾和骨髓中。铁的主要生理功能是造血, 参与氧的转运和利用, 还具有增强免疫功能的作用。

铁主要由十二指肠和空肠上段吸收, Fe^{2+} 吸收后在铜蓝蛋白的作用下氧化成 Fe^{3+} , 之后与转铁蛋白结合被转运到各组

织, 在组织细胞内 Fe^{3+} 与转铁蛋白分离并被还原成 Fe^{2+} , 血浆转铁蛋白将大部分铁转运到骨髓, 用于合成血红蛋白, 小部分运送到组织细胞用于合成含铁蛋白质或储存。而铁的排泄是一被动过程, 主要通过皮肤、胃肠道、泌尿道排出。当调节铁平衡的任何过程发生紊乱, 过量的铁将在血液及组织中积聚, 导致铁过载。铁过载是由于铁供给超过铁的需要, 引起体内总铁量过多, 铁的积聚超过体内贮存力, 导致组织的损伤, 从而引起毒性表现。

关于铁过载发生的原因有两大突破性进展, 一是 1996 年遗传性血色素沉积症基因的发现, 二是 2000 年铁调素的发现。近年来研究表明, 机体铁过载的发生是多样性的, 原因主要分为原发性铁过载和继发性铁过载两类。原发性铁过载是由一系列铁代谢相关蛋白异常而引起的, 包括遗传性血色素病、青少年血色素沉着症(JH)、转铁蛋白受体 2($TfR2$)基因突变所致的铁过载、膜铁转运蛋白基因突变所致的铁过载等。继发性铁过载的发生不是由铁代谢相关蛋白异常所引起的, 它包括诸如地中海贫血等红细胞生成障碍性贫血而引起的铁过载、医

源性铁过载、膳食铁过载、慢性肝脏疾病引起的铁过载等。研究表明,很多慢性疾病的发生都与铁过载有关,铁过载可以诱发肝脏疾病、糖尿病、心脏病、激素紊乱和免疫异常等^[2]。

2 铁过载与糖尿病

2.1 遗传性血色素沉着症与糖尿病 遗传性血色素沉着症(HH)是一种迟发性的,常染色体隐性障碍导致的慢性铁过载综合征,大多数这类患者在染色体6p21.3上携带有C282Y和H63D HFE基因突变。众多学者表示,HH是影响全身各个器官功能结构的内分泌代谢疾病,与脂质代谢异常、胰岛素抵抗、非酒精性脂肪性肝炎相关。Turlin等^[3]和Solanas-Barca等^[4]发现,在无糖尿病或肝硬化的患者中,铁的损耗增强急性胰岛素反应但不会影响胰岛素敏感性。但在HH个体研究中显示,患者由于HH引起铁过载但并没有糖尿病或肝硬化发生时,发现其胰岛素敏感性与健康个体没有差别,但胰岛素对葡萄糖应激反应的测量早期,胰岛素分泌依旧减少。Hatunic等^[5]的研究显示,氧自由基可能导致糖尿病及其并发症的发生,抗氧化剂/氧化剂失衡对其组织损伤起了一定作用。他们调查发现,HH患者铁蛋白和转铁蛋白饱和度的正常化能改善胰岛素的分泌和活性。这可能是由于胰岛素在外围组织的作用增强,葡萄糖耐受能力同时得到提升所致,此研究显示,患者铁糖代谢高度相关。在动物实验中,Ramey等^[6]对hepcidin基因敲除后出现高铁症状的小鼠模型研究,发现胰岛β细胞中出现铁沉积,β细胞分泌胰岛素受到阻滞的小鼠葡萄糖耐受能力明显低于胰腺细胞出现铁沉积的小鼠。Cooksey等^[7]发现,hepcidin基因敲除的小鼠较正常小鼠更易患糖尿病,其胰岛素对葡萄糖的敏感程度同时降低。以上实验充分说明铁过载导致胰岛素分泌能力下降,铁毒性导致的β细胞分泌障碍是HH患者患T2DM的重要原因。HH患者中自由铁可降低肝脏对胰岛素的敏感度,造成高血糖和T2DM的发展。故有30%~60%的HH患者会发展为T2DM^[8]。研究显示,无糖尿病HH患者早期治疗也许能够一定程度上逆转铁过载对葡萄糖代谢的毒性效应^[5],故对于HH患者应预防早期糖尿病和糖尿病引发的并发症。

2.2 铁代谢与妊娠糖尿病

2.2.1 遗传因素影响 妊娠糖尿病(GDM)与铁代谢之间存在遗传因素的影响。周信芳等^[9]认为,HLA-II类基因是与GDM相关性很高的基因,它在人体中主要以参与和启动人体免疫功应答为主。这种遗传因素也存在遗传异质性,它体现于不同人的GDM与HLA-II类基因中不同的等位基因有关。梁彤等^[10]认为,凋亡基因Bcl-2、Bax等在胎盘中存在异常表达,从而造成胎盘细胞过度凋亡,这可能也是GDM发病原因之一,同时从林等^[11]则发现了甘露聚糖结合蛋白(MBP)基因突变可能参与了GDM的发病,从基因的角度提出了发病机制的一种可能性。

2.2.2 糖类物质影响 Afkhami-Ardekani等^[12]研究发现,在患者体内血糖代谢与胰岛素两者关联的生理基础是孕妇体内胎盘的线粒体丰富与胰岛素酶的过度分泌。Petridou等^[13]也总结出,在患者怀孕期间,胰岛β细胞会出现异常增大,分泌过多胰岛素,而与此同时也存在胰岛素的降解,造成胰岛素抵抗加重的现象。他们研究发现,随着血清蛋白水平的上升,转铁蛋白受体相应增加,直接对铁水平的升高造成重要影响。并且,以铁为中心原子的螯合物参与体内血糖运输,间接影响了体内血红蛋白等的水平,最终造成了体内血糖的升高。

2.2.3 脂质类物质影响 在GDM患者体内同样发现了脂质

类物质的水平异常。孕妇母血内氧化脂质、超氧化物歧化酶水平发生变化,同时由于体内血清铁蛋白的作用,造成体内脂肪堆积,孕妇的肥胖也会加剧,皮下脂肪与内脏脂肪组织均显著增加^[14]。陈玲等^[15]经过相似的小鼠实验发现,铁代谢异常在小鼠体内引起的脂质异位堆积,会对胰腺造成损害,导致胰腺发生病变,胰岛细胞也会进行代偿性异常旺盛分裂。而Afkhami-Ardekani等^[12]也发现,当人体内由于长期的高血糖导致游离脂肪酸(FFA)水平异常升高,同样会引起体内脂质代谢异常。杨素青等^[16]在病例中同样发现了妊娠期人体内糖脂的代谢异常与紊乱。而脂质的异常也会加重血糖代谢异常,两者互相影响,这可能是GDM复杂的病因所在。

2.3 其他因素影响 研究证明,糖尿病与血浆铜蓝蛋白异常相关。血浆铜蓝蛋白缺乏症是一种较罕见的常染色体隐性疾病的突变,患者血浆铜蓝蛋白的缺乏和功能障碍使得患者体内铁过载。临床研究显示,糖尿病与血浆铜蓝蛋白缺乏症相关性很高。大多数学者认为,铁过载是导致该类患者并发糖尿病的重要原因。但关于GDM和铜蓝蛋白缺乏的研究表明,此类患者主要因胰岛细胞的数量的减少引起,似乎表明该类患者所引发的糖尿病不是因为细胞内铁过载的影响,而可能是缺陷的血浆铜蓝蛋白基因导致^[17]。此外,β型地中海贫血患者同样存在患糖尿病的风险。Cavallo-Perin等^[18]研究显示,该类患者肝脏对胰岛素敏感程度降低是导致高胰岛素血症的主要原因,铁过载可能是引发其产生的重要因素,并且患者体内铁水平异常导致胰岛素抵抗是使患者糖代谢紊乱的重要原因。

3 铁过载与糖尿病的机制

3.1 铁过载与糖类代谢 铁过载与糖类代谢主要与葡萄糖激酶(GK)等物质作用的机制有关。Li等^[19]在实验中发现患有铁过载和糖尿病的小鼠的肝脏发生病变最为严重,同时其抗氧化酶的活性与对脂质类物质的抗过氧化能力明显下降,这些都是可以造成肝脏功能障碍的因素。Hatunic等^[5]在动物模型里发现GK对机体内葡萄糖稳态起到了很重要的作用,当GK减少或者活性下降时,糖尿病的发生与GK的氧化和硝化概率上升。Silva等^[20]也发现,当铁过载存在时,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)活性也会增加,降低线粒体ATP生产能力,间接导致了糖类的新生水平降低,造成代谢异常。

3.2 铁过载与胰岛素 目前关于铁过载引起的糖代谢紊乱有两个主流理论,一是胰岛素抵抗,二是胰岛素分泌能力下降。Tsuchiya等^[21]的实验数据证实肝铁代谢与胰岛素抵抗有着相当高的联系,患有肝铁过载的患者身上大部分出现胰岛素抵抗情况。而Choi等^[22]的实验则发现,铁过载发生时会诱导铁沉积,引发胰岛素蛋白表达下降,同时胰岛素的合成也会下降。以肝抗菌多肽为例,肝抗菌多肽部分在β细胞中表达,这就与胰岛素的表达和合成形成竞争关系。当铁过载时,肝抗菌多肽表达增强,从而抑制胰岛素的合成。Toyoukuni^[23]实验也显示,过量的Fe²⁺可以通过胰岛β细胞表面的二价金属转运体(DMT1),从而使得细胞产生氧化应激效应,进一步造成胰岛素分泌下降,导致高血糖的产生。

3.3 铁过载与炎性因子 炎性因子与铁代谢之间互相影响。微量铁即可促进细菌生长,促进机体感染,而炎症又会对铁代谢造成影响。Wang等^[24]研究发现,正常情况下由铁蛋白保护而无法被细菌利用的铁在炎性因子诱导下会过度在实质器官中积累,而肝脏的炎性因子基因和IL-1β、IL-6也会在铁过载情况下显著表达,造成铁代谢异常。同样也发现铁吸收与铁转运都会受到炎性因子的影响,两者之间相互影响存在某种潜在机

制。几种常见的细胞因子,如白细胞介素等通过刺激 STAT3 磷酸化和核易位可激活肝脏抗菌多肽的转录,表明过多的铁沉积会引发炎症通路^[25]。总的来说,炎性因子与铁代谢之间存在互相影响的机制,炎症和胰岛素抵抗之间的联系信号通路已经发现。

3.4 铁过载与氧化应激 胰岛素刺激铁蛋白合成和促进铁吸收。相反,铁减少肝利用和代谢胰岛素,导致周边血高胰岛素,这可能增加氧化应激作用,抑制了胰岛素促进细胞吸收葡萄糖的作用。体内生成活性氧的金属氧化剂,如铁氧化剂可能对细胞造成损伤,损伤包括生成的自由基和增加脂质的过氧化,进而导致线粒体功能障碍,溶酶体脆弱,DNA 损伤和细胞死亡。Masini 等^[26]发现,铁诱导氧化应激导致了不可逆转的线粒体功能障碍与线粒体呼吸链酶活性合成错乱,使线粒体能量转换功能下降,引起组织 ATP 缺乏。氧化应激的同时可引发细胞内质网应激,后者一直与 T2DM 的发病机制和抑制胰岛素信号有着一定联系。研究显示,尽管当肝细胞细胞质铁过量,线粒体仍可保持正常水平的铁,但铜、锰、锌元素以及铜依赖的细胞色素 C 氧化酶和锰依赖超氧化物歧化酶活度由于铁过载而大幅度降低^[27]。铁过载实验也显示,脂质过氧化与肝线粒体和微粒体功能障碍有关。铁过载能显著增加肝脏的脂肪细胞因子的表达和加强胰岛素抵抗,从而增加机体患 T2DM 的风险。

综上所述,体内铁过载是导致 T2DM 发生的重要原因。改善体内铁环境,阻止铁过载和 T2DM 的相互促进作用,并早期积极治疗是预防和改善 T2DM 患者发展的重要手段。目前,仍然没有铁过载对糖尿病发病率的准确评估,需要后续统计学分析。

参考文献

- [1] Jiang R, Manson JE, Meigs JB, et al. Body Iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women[J]. *JAMA*, 2004, 291(6):711-717.
- [2] Kangi O. Chronic iron overload and toxicity[J]. *Clin Lab Sci*, 2001, 14(3):209-219.
- [3] Turlin B, Mendler MN, Moirand R, et al. Histologic features of the liver in insulin resistance-associated iron overload. A study of 139 patients[J]. *Am J Clin Pathol*, 2001, 116(2):263-270.
- [4] Solanas-Barca M, Mateo-Gallego R, Calmaza P, et al. Mutations in HEF causing hemochromatosis are associated with primary hypertriglyceridemia[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(11):4391-4397.
- [5] Hatunic M, Finucane FM, Norris S, et al. Glucose metabolism after normalization of markers of iron overload by venesection in subjects with hereditary hemochromatosis[J]. *Metabolism*, 2010, 59(12):1811-1815.
- [6] Ramey G, Faye A, Durel B, et al. Iron overload in Hepc1(−/−) mice is not impairing glucose homeostasis[J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(5):1053-1057.
- [7] 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):1236-1243.
- [8] Mensud H, Finucane FM, Brennan AM, et al. Effect of iron overload on glucose metabolism in patients with hereditary hemochromatosis[J]. *Metabolism*, 2010, 59(3):380-384.
- [9] 周信芳, 沈雁平. HLA-II 类基因与妊娠期糖尿病的相关性研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2006, 27(10):1219-1220.
- [10] 梁彤, 康佳丽, 陈茜. Bcl-2、Bax、Fas 在妊娠期糖尿病胎盘绒毛细胞中表达及意义[J]. 中外医疗, 2010(34):21-22.
- [11] 丛林, 严小艳, 祝艺虹, 等. 妊娠期糖尿病孕妇血清甘露糖结合凝集素水平和胰岛素抵抗的关系[J]. 中华围产医学杂志, 2009, 12(6):458-459.
- [12] Afkhami-Ardekani M, Rashidi M. Iron status in women with and without gestational diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2009, 23(3):194-198.
- [13] Petridou VS, Sarafidis K. Association of increased maternal ferritin levels with gestational diabetes and intra-uterine growth retardation[J]. *Diabetes Metab*, 2010, 36(1):58-63.
- [14] Telejko BL, Kuzmicki M, Zonenberg A, et al. Visfatin in gestational diabetes: serum level and mRNA expression in fat and placental tissue[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 84(1):68-75.
- [15] 陈玲, 张晓琳, 李娟, 等. 糖尿病小鼠胰腺脂质异位堆积半定量分析方法的探讨[J]. 药学学报, 2011, 46(6):664-668.
- [16] 杨素青, 孙群燕, 周崇恩. 妊娠期高血压疾病患者糖脂代谢变化及临床意义[J]. 全科医学临床与教育, 2012, 10(2):176-178.
- [17] Kato T, Makoto D, Kawanami T, et al. Islet changes in hereditary ceruloplasmin deficiency[J]. *Hum Pathol*, 1997, 28(4):499-502.
- [18] Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous β-thalassemia[J]. *Metabolism*, 1996, 44(3):281-286.
- [19] Li XL, Li HL, Lu NH, et al. Iron increases liver injury through oxidative/nitrative stress in diabetic rats: involvement of nitrotyrosination of glucokinase[J]. *Biochimie*, 2012, 94(12):2620-2627.
- [20] Silva M, Silva ME, de Paula H, et al. Iron overload alters glucose homeostasis, causes liver steatosis, and increases serum triacylglycerols in rats[J]. *Nutr Res*, 2008, 28(6):391-398.
- [21] Tsuchiya H, Yu E, Sakabe T, et al. High-fat, high-fructose diet induces hepatic iron overload via a hepcidin-independent mechanism prior to the onset of liver steatosis and insulin resistance in mice[J]. *Metabolism*, 2013, 62(1):62-69.
- [22] Choi JS, Koh IU, Lee HJ, et al. Effects of excess dietary iron and fat on glucose and lipid metabolism[J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(9):1634-1644.
- [23] Toyookuni S. Iron-induced carcinogenesis—the role of redox regulation[J]. *Free Radic Biol Med*, 1996, 20(4):553-566.
- [24] Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism[J]. *Biochem J*, 2011, 434(3):365-381.
- [25] Weiss G. Modification of iron regulation by the inflammatory response[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2005, 18(2):183-201.
- [26] Masini A, Ceccarelli D, Giovannini F, et al. Iron-induced oxidant stress leads to irreversible mitochondrial dysfunctions and fibrosis in the liver of chronic iron-dosed gerbils. The effect of silybin[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2000, 32(2):175-182.
- [27] Jouihan HA, Cobine PA, Cooksey RC, et al. Iron-mediated inhibition of mitochondrial manganese uptake mediates mitochondrial dysfunction in a mouse model of hemochromatosis[J]. *Mol Med*, 2008, 14(3/4):98-108.

(收稿日期:2014-02-12)