

# 淀粉样脑血管病相关铁代谢紊乱\*

叶晓东 李萍 黄珊珊\* 朱遂强\*

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科,湖北武汉 430030

**摘要** 淀粉样脑血管病(CAA)是一种淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积于皮质、皮质下小动脉及毛细血管的脑小血管病。中枢神经系统(CNS)的生理性铁代谢包括铁进入、代谢和清除过程。A $\beta$ 自身结构易结合铁导致铁积聚,A $\beta$ 沉积原位炎症相关星形胶质细胞活化、A $\beta$ 沉积血管壁继发血脑屏障破坏及出血性事件,如脑出血、非动脉瘤性蛛网膜下腔出血、微出血及皮质表面含铁血黄素沉积等,均可加剧CNS铁沉积、诱发CNS的铁代谢紊乱。同时,铁代谢紊乱诱导A $\beta$ 产生及毒性增加,继发氧化应激、神经炎症和铁死亡,从而加速血管损伤,推动CAA病理及临床事件演变。本综述旨在探讨CAA中的铁代谢紊乱,为CAA潜在可能临床治疗靶点提供依据。

**关键词** 淀粉样脑血管病;铁代谢; $\beta$ -淀粉样蛋白

**中图分类号** R743 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220302

**Dysregulation of iron metabolism in cerebral amyloid angiopathy** YE Xiao-dong, LI Ping, HUANG Shan-shan\*, ZHU Sui-qiang\*. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan, 430030, China

Corresponding author: HUANG Shan-shan, E-mail: shanahuang3@gmail.com

Corresponding author: ZHU Sui-qiang, E-mail: zhuisuiqiang@163.com

**Abstract** Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a type of cerebral small vessel disease with amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) deposition on cortical or subcortical arterioles or capillaries. In the central nervous system (CNS), the entrance, metabolism and clearance of iron normally operate in a regular manner. The facilitation of A $\beta$  structure binding to iron, the A $\beta$  deposition mediating inflammation with reactive astrocyte and the A $\beta$  deposition on cerebral vessel wall resulting in blood-brain barrier damage and hemorrhagic events, including intracerebral hemorrhage, non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage, cerebral microbleeds or cortical superficial siderosis etc., all conceivably drive the exceeded iron deposition and iron dysmetabolism in the CNS. Meanwhile, iron dysmetabolism can evoke the production and cytotoxicity of beta-amyloid, the process of oxidative stress, neuroinflammation and ferroptosis etc., which all potentially contribute to the damage to cerebral vasculature and promote the progression on the pathophysiology and clinical characteristics of CAA. Our review will discuss the dysregulation of iron metabolism in CAA, aiming at providing fundamental evidence on potential treatments of CAA.

**Key words** Cerebral amyloid angiopathy; Iron metabolism; Amyloid- $\beta$

淀粉样脑血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)是一种老龄化疾病,病理上淀粉样蛋白A $\beta$ ( $\beta$ -Amyloid,A $\beta$ )沉积于皮质及皮质下小动脉、毛细血管、小静脉等。临床常表现为反复发作脑叶出血、短暂性局灶性神经系统发作及认知障碍等<sup>[1]</sup>。近来,铁代谢紊乱在CAA得到初步证实,尤其CAA血管病理组织学提示铁沉积增多<sup>[2]</sup>;同时铁代谢紊乱可能在CAA病理演变及临床进展起推动作用<sup>[3,4]</sup>。本综述旨在总结和分析CAA疾病中的铁代谢紊乱,为探寻CAA治疗靶点提供新依据。

## 中枢神经系统铁代谢概述及检测手段

**中枢神经系统铁代谢概述** 铁是人体必需的微量元素之一,参与中枢神经系统(central nervous system,CNS)多项重要生理功能,如髓鞘合成和神经递质(如多巴胺,5-羟色胺, $\gamma$ -氨基丁酸)合成和代谢,对维持大脑神经元组织高能量及代谢需求至关重要<sup>[5]</sup>。生理状态下,铁由肠道吸收入血后再进入中枢代谢,而CNS铁代谢过程主要包括三方面:铁转运入脑、铁在脑中的流通及储存和铁的清除。

### 1. 铁转运入脑:血脑屏障介导血清铁进入CNS

\*基金项目:湖北省技术创新专项(No:2019ACA132);华中科技大学自主创新项目(No:2019kfyXKJC075);

华中科技大学同济医学院附属同济医院科研基金项目(No:2021B22)

\*通信作者:黄珊珊,E-mail:shanahuang3@gmail.com,湖北省武汉市解放大道1095号

朱遂强,E-mail:zhuisuiqiang@163.com,湖北省武汉市解放大道1095号

循环。颅内铁大部分来源于血液中转铁蛋白结合铁,经毛细血管内皮细胞表面转铁蛋白受体介导胞吞进入内皮细胞。而后, $\text{Fe}^{3+}$ 在内皮细胞的囊泡酸性环境下还原为 $\text{Fe}^{2+}$ ,经二价金属转运体 1 (divalent metal-ion transporter-1, DMT1) 入细胞质,后由膜转运蛋白及亚铁氧化酶<sup>[6,7]</sup>或由载脂-转铁蛋白逆向内吞作用经内皮细胞脏层进入 CNS 间质<sup>[8]</sup>。外周循环非转铁蛋白结合铁则可通过乳铁蛋白/乳铁蛋白受体及可溶性黑色素转铁蛋白/GPI 锚定的黑色素转铁蛋白途径进入 CNS<sup>[7]</sup>。

2. 铁在脑内代谢和储存:进入 CNS 间质大部分 $\text{Fe}^{2+}$ 在铜蓝蛋白及亚铁氧化酶的作用下氧化成 $\text{Fe}^{3+}$ ,大部分以转铁蛋白结合铁的形式存在,小部分 $\text{Fe}^{3+}$ 及 $\text{Fe}^{2+}$ 以柠檬酸- $\text{Fe}^{3+}$ (或 $\text{Fe}^{2+}$ )、乳铁蛋白- $\text{Fe}^{3+}$ (或 $\text{Fe}^{2+}$ )等非转铁蛋白结合铁的形式存在于脑间质,后被各种 CNS 细胞摄入、利用或储存<sup>[6]</sup>。不同类型 CNS 细胞摄取不同类型铁,如神经元可大量表达转铁蛋白受体摄取转铁蛋白结合铁,而星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞则以非转铁蛋白结合铁摄取为主<sup>[8]</sup>。例如,星形胶质细胞在铁通过血脑屏障进入大脑,生理状态下经瞬时受体电位离子通道介导、神经炎症经 DMT1/SDR2 介导<sup>[5]</sup>,可对非转铁蛋白结合铁重新分配。

3. 铁的清除:中枢铁主要以转铁蛋白、乳铁蛋白、铁蛋白结合形式由脑脊液经蛛网膜颗粒回流至循环系统<sup>[6]</sup>。小胶质细胞等具吞噬功能细胞可吞噬含铁细胞碎片,辅助中枢铁清除<sup>[9]</sup>。另外,铁螯合剂可与 $\text{Fe}^{3+}$ 结合形成水溶性螯合物,具有清除铁蛋白及含铁血黄素中铁的作用,减少铁在 CNS 的病理性沉积,降低游离铁损害<sup>[10,11]</sup>。

#### CNS 铁代谢检测手段

1. 影像学检测: $\text{T2}^*$ -梯度回波序列( $\text{T2}^*$  Gradient Recalled Echo,  $\text{T2}^*$ -GRE)反映陈旧性出血遗留的含铁血黄素(铁磁性物质)沉积导致的低信号磁敏感伪影区。磁敏感加权成像方法与 $\text{T2}^*$ -GRE 类似,但敏感度更高。以上两种影像学检测均可颅内微小出血性改变,为基于影像学临床诊断 CAA 的基础。以上检测方式优点在于无创性观察颅内异常铁沉积,缺点是无法对细胞内铁精确定位<sup>[12]</sup>。

2. 病理学检测:组织铁染色即普鲁士蓝反应,即 $\text{Fe}^{3+}$ 与亚铁氰化钾可反应生成强烈的蓝色沉淀物。而在普鲁士蓝反应基础上,通过添加二氨基联苯胺四盐酸盐和过氧化氢来修饰,可放大反应信号形成棕色沉淀物,进一步提高检测灵敏度。此种检测方式适用

于有创方式获取脑组织后精确检测颅内铁<sup>[6]</sup>。

3. 放射性标记:通过标记转铁蛋白结合的铁<sup>60</sup>可示踪转铁蛋白结合铁跨越血脑屏障进入中枢、促进 CNS 细胞新陈代谢及通过静脉循环排出过程,借助放射自显影技术,可动态监测铁在中枢系统代谢过程<sup>[6]</sup>。

4. 生化学检测:脑脊液中铁代谢相关分子如铁蛋白、铁浓度可分别由胶乳凝集试验及电感耦合等离子体质谱方法检测,一定程度反映近期颅内出血事件及出血活动性<sup>[13]</sup>。

#### CAA 造成铁代谢紊乱

铁对维持 CNS 正常生理功能必不可少,然而,当细胞及组织内铁蓄积过多超出其可被清除的能力时,亦可造成细胞内大分子损伤,诸如 DNA 和 RNA 损伤及蛋白质和脂质代谢紊乱<sup>[14]</sup>。现有证据表明,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)存在铁沉积增加、铁代谢失衡<sup>[15]</sup>。尽管 CAA 相关铁代谢紊乱证据较少,基于 CAA 与阿尔茨海默病的病理关联, $\text{A}\beta$ 沉积于血管壁亦或引发血管原位及血管周围铁代谢紊乱,本部分将重点讨论 $\text{A}\beta$ 沉积血管壁沉积相关铁代谢紊乱过程。

**$\text{A}\beta$  结构与铁结合**  $\text{A}\beta$ 可通过位于 N 端亲水性区域三个组氨酸(位置 6,13 和 14)和一个酪氨酸(位置 10)残基结合过渡金属(例如,铜、锌及铁)<sup>[16]</sup>。在 AD 中, $\text{A}\beta$ 与铁直接结合亦部分解释人类及动物模型淀粉样斑块内铁的富集的特征<sup>[15]</sup>。同时, $\text{A}\beta$ 沉积的血管壁亦存在铁积聚。在 2018 年,Bulk 等<sup>[2]</sup>在对 4 例遗传型 CAA 及 6 例散发型尸检病理发现 3 例枕叶呈现条索状,组织学病理提示穿支动脉铁沉积及钙化,且以非血红素铁多见,但铁沉积与 $\text{A}\beta$ 在血管壁上相互作用需进一步阐明。

**$\text{A}\beta$  沉积血管壁导致原位炎症反应**  $\text{A}\beta$ 沉积于血管壁可形成血管原位炎症反应,即 CAA 相关炎症<sup>[1]</sup>;该过程产生白细胞介素 $1\beta$ (interleukin- $1\beta$ , IL- $1\beta$ )及肿瘤坏死因子- $\alpha$ ,介导星形胶质细胞活化而细胞表面表达 DMT1,导致易于摄取非转运蛋白结合铁,加速 $\text{Fe}^{2+}$ 入脑转运<sup>[17]</sup>。血管内皮细胞亦产生促炎性细胞因子,加剧上述炎症过程<sup>[18]</sup>。

**$\text{A}\beta$  沉积所致血管壁损伤继发铁代谢紊乱** Freeze 等<sup>[19]</sup>对 11 例诊断 CAA 尸检脑皮层组织分析,发现 CAA 较正常老年人顶枕区的免疫球蛋白 IgG 和血纤维蛋白显著增多,且前述蛋白阳性血管比例与 $\text{A}\beta$ 蛋白血管比例呈正相关,提示 $\text{A}\beta$ 所致血管损伤

和血管渗漏。淀粉样蛋白 A $\beta$  沉积于小动脉或毛细血管后,改变毛细血管基底膜生化成分,致使血管结构病理改变如纤维素样坏死、平滑肌细胞丢失、微动脉瘤形成,导致临床出血事件及征象出现包括脑叶出血、非动脉瘤性蛛网膜下腔出血、微出血及皮质表面含铁血黄素沉积(cortical superficial siderosis, cSS)等,后续血液分解产物沉积继发铁代谢紊乱<sup>[1]</sup>。例如, cSS 作为 CAA 特征性征象之一,常由血管反复渗漏引起,尸检对应局局部区域蛛网膜下腔和浅表皮质层(I~III层)存在铁阳性的含铁血黄素沉积<sup>[9]</sup>。与 A $\beta$  所致铁聚集不同,血管壁损伤相关出血铁沉积主要为血红素铁<sup>[2]</sup>,即由血液成分血红素经血红素加氧酶 1 分解后产生。

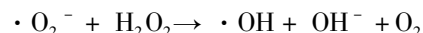
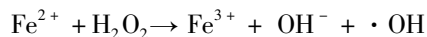
### 铁代谢紊乱加剧 CAA 血管损伤

越来越多证据提示铁代谢紊乱导致 CAA 疾病进展。研究证实,铁沉积与 CAA 病理严重程度正相关,如 Charidimou 等<sup>[9]</sup>对 14 例确诊 CAA 尸检发现核磁共振像中重度 cSS 与脑组织病理学上软脑膜小动脉同心圆样断裂相关。另一方面,铁代谢紊乱亦与 CAA 临床症状进展相关联。2013 年, Linn 等<sup>[4]</sup>报道在 51 例连续纳入改良波士顿标准诊断可能或很可能 CAA,经过中位 35.3 个月随访,结果 cSS 与再发出血相关,且 6 例患者新发凸面蛛网膜下腔出血发生的其中 4 例在 cSS 原部位。类似的, cSS 发生部位亦与 CAA 局部皮质萎缩关联<sup>[20]</sup>。下文将着重讨论铁代谢紊乱引发损伤的效应与 CAA 疾病形成、演变的可能机制。

铁导致 A $\beta$  表达、水解和毒性增加 有报道铁可增加 AD 中神经元 A $\beta$  的产生,包括增加淀粉样蛋白前体(amyloid- $\beta$  protein precursor, A $\beta$ PP)表达及后续淀粉样蛋白前体水解过程<sup>[6]</sup>。与铁蛋白和铁转运蛋白表达过程类似,铁通过调节编码 mRNA 的 5'-UTR 中的铁反应元件增加 A $\beta$ PP 的翻译;在铁低浓度时 A $\beta$ PP 转录和翻译过程是抑制的,而铁高浓度导致 A $\beta$ PP 转录和翻译增加<sup>[21]</sup>。高浓度铁水平除可促进 A $\beta$ PP 翻译外,亦可增加 A $\beta$ PP 水解,通过铁蛋白轻链与 PEN-2( $\gamma$ -分泌酶组成部分)结合并增加分泌酶活性而发生<sup>[22]</sup>。同时,铁与 A $\beta$  聚集体在体外结合使 A $\beta$  表现更强的细胞毒性<sup>[23]</sup>,表明铁含量增高与 A $\beta$  可能协同参与 AD 神经病理发生。Rottkamp 等<sup>[24]</sup>发现经铁螯合剂去铁胺(Deferoxamine)预处理可明显降低 A $\beta$  对神经母细胞瘤系 M17 的细胞毒性,明确 Fe<sup>3+</sup> 参与 A $\beta$  所致的细胞毒性过程。鉴于 CAA 与 AD 共同的 A $\beta$  沉积病理机制,结合 CAA 与 AD 疾病潜在

的连续病理状态<sup>[20]</sup>,铁代谢增加 A $\beta$  表达或为 CAA 病理形成重要部分。

铁诱导的氧化应激作用 脑内氧化还原活性金属(例如铁)失调或为氧化应激产生和病理进展的基础<sup>[14]</sup>。铁氧化应激反应主要由 Fenton 反应和 Haber-Weiss 反应,产生自由基:



由上述反应可知,铁催化形成具破坏性的高反应性氧自由基,形成氧化应激状态。已在多数 CNS 疾病,如 AD 及帕金森氏病等<sup>[3,6]</sup>中, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 可能会使铁还原剂(如超氧化物)存在的情况下形成破坏性·OH 金属的形式,引发中枢神经细胞和组织损伤。

特别地,铁诱导的氧化应激可激发 tau 蛋白过度磷酸化及聚合。在 AD 患者大脑中发现升高的脂质氧化可促进 tau 聚合,并可能进一步促使 AD 继发氧化应激及 tau 蛋白纤维病理形成<sup>[23]</sup>。随后,铁相关氧化应激可启动神经元中多重凋亡信号通路,并损伤凋亡通路关键蛋白质包括 Ca<sup>2+</sup>-ATP 酶、谷氨酸转运蛋白、载脂蛋白 E、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase、NMDA 受体,及脂质包括胆固醇、神经酰胺、多不饱和脂肪酸和鞘磷脂等<sup>[5]</sup>。

铁激活神经炎症反应 中枢铁沉积过载亦可激活小胶质细胞及星形胶质细胞等诱发神经炎症。Zhang 等<sup>[10]</sup>报道 AD 动物模型 APP/PS1 存在铁沉积及小胶质细胞 M1 型转化;当给予铁螯合剂甲磺酸去铁胺后,小胶质细胞 M2 型转化及 IL-1 $\beta$ 、诱导型一氧化氮合酶等炎性指标下降,颅内 A $\beta$  沉积下降。同时,CAA 组织病理提示增加的铁沉积亦与该脑区反应性星形胶质细胞上调相关<sup>[9]</sup>。

铁死亡 铁死亡是一种新的细胞程序性死亡途径,自 2012 年被正式发现并命名<sup>[25]</sup>,被认为是一种铁依赖脂质过氧化调节的细胞死亡途径。主要由三重因素触发,即铁依赖的胞内氧化信号增多、抗氧化信号减弱及胞内铁代谢紊乱。目前已有报道提示铁死亡在 AD 中普遍存在:恢复膜铁转运蛋白 1 功能及抑制铁死亡过程可显著改善 AD 中神经元死亡及记忆损伤<sup>[26]</sup>;AD 脑组织 A $\beta$  和 tau 蛋白亦或增强神经元铁死亡的敏感性<sup>[15]</sup>。虽然铁死亡在 CAA 尚无证据支持,但鉴于 CAA 多发出血事件及 A $\beta$  可介导铁死亡过程<sup>[26,27]</sup>,干预 CAA 相关铁死亡或将成为 CAA 的有效治疗手段。

### 总结与展望

CAA 兼具出血性事件及淀粉样蛋白 A $\beta$  血管沉

积双重特质,一方面可导致颅内铁代谢紊乱,另一方面铁代谢紊乱亦可通过促进 A $\beta$  表达、水解和毒性增加、氧化应激、神经炎症及铁死亡造成脑血管病理损伤。铁代谢相关通路或为 CAA 未来极具前景的治疗及干预靶点。

# 参 考 文 献

- 1 Charidimou A,Boulouis G,Gurol M,et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy[J]. Brain,2017,140(7):1829-1850.
- 2 Bulk M,Moursel LG,van der Graaf LM,et al. Cerebral amyloid angiopathy with vascular Iron accumulation and calcification [J]. Stroke, 2018,49(9):2081-2087.
- 3 Chen P,Totten M,Zhang Z,et al. Iron and manganese-related CNS toxicity:mechanisms diagnosis and treatment [J]. Expert Rev Neurother,2019,19(3):243-260.
- 4 Linn J,Wollenweber FA,Lummel N,et al. Superficial siderosis is a warning sign for future intracranial hemorrhage [J]. J Neurol,2013, 260(1):176-181.
- 5 Lane DJR,Aytans S,Bush AI. Iron and Alzheimer's disease;an update on emerging mechanisms [J]. J Alzheimers Dis,2018,64(s1):S379-S395.
- 6 Rouault TA. Iron metabolism in the CNS:implications for neurodegenerative diseases [J]. Nat Rev Neurosci,2013,14(8):551-564.
- 7 林冬,丁晶,汪昕. 铁代谢异常与中枢神经系统疾病 [J]. 中国临床神经科学,2011,19(1):90-95.
- 8 Moos T,Rosengren Nielsen T,Skjorringe T,et al. Iron trafficking inside the brain [J]. J Neurochem,2007,103(5):1730-1740.
- 9 Charidimou A,Perosa V,Frosch MP,et al. Neuropathological correlates of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy [J]. Brain,2020,143(11):3343-3351.
- 10 Zhang Y,He ML. Deferoxamine enhances alternative activation of microglia and inhibits amyloid beta deposits in APP/PS1 mice [J]. Brain Res,2017,1677:86-92.
- 11 Aalikhani M,Safdari Y,Jahanshahi M,et al. Comparison Between Hesperidin,Coumarin,and Deferoxamine Iron Chelation and Antioxidant Activity Against Excessive Iron in the Iron Overloaded Mice [J]. Front Neurosci-Switz,2022,15:811080.
- 12 Haller S,Haacke EM,Thurnher MM,et al. Susceptibility-weighted Imaging:Technical Essentials and Clinical Neurologic Applications [J]. Radiology,2021,299(1):3-26.
- 13 Banerjee G,Forsgard N,Ambler G,et al. Cerebrospinal fluid metallo-mics in cerebral amyloid angiopathy:an exploratory analysis [J]. J Neurol,2022,269(3):1470-1475.
- 14 Peng Y,Chang XJ,Lang ML. Iron homeostasis disorder and Alzheimer's disease [J]. Int J Mol Sci,2021,22(22):12442.
- 15 Jakaira M,Belaidi AA,Bush AI,et al. Ferroptosis as a mechanism of neurodegeneration in Alzheimer's disease [J]. J Neurochem,2021, 159(5):804-825.
- 16 Atwood CS,Scarpa RC,Hhuang X,et al. Characterization of copper interactions with alzheimer amyloid beta peptides:identification of an attomolar-affinity copper binding site on amyloid beta1-42 [J]. J Neurochem,2000,75(3):1219-1233.
- 17 Pelizzoni I,Zacchetti D,Campanella A,et al. Iron uptake in quiescent and inflammation-activated astrocytes: a potentially neuroprotective control of iron burden [J]. Biochim Biophys Acta,2013,1832(8): 1326-1333.
- 18 Pober JS,Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation [J]. Nat Rev Immunol,2007,7(10):803-815.
- 19 Freeze WM,Bacsai BJ,Frosch MP,et al. Blood-brain barrier leakage and microvascular lesions in cerebral amyloid angiopathy [J]. Stroke,2019,50(2):328-335.
- 20 Kim J,Na HK,Shin JH,et al. Atrophy patterns in cerebral amyloid angiopathy with and without cortical superficial siderosis [J]. Neurology,2018,90(20):e1751-e1758.
- 21 Rogers JT,Randall JD,Cahill CM,et al. An iron-responsive element type II in the 5'-untranslated region of the Alzheimer's amyloid precursor protein transcript [J]. J Biol Chem,2002,277(47):45518-45528.
- 22 Li X,Liu Y,Zheng Q,et al. Ferritin light chain interacts with PEN-2 and affects gamma-secretase activity [J]. Neurosci Lett,2013,548:90-94.
- 23 Aaseth J,Skalny AV,Reas PM,et al. Copper iron selenium and lipoglycemic dysmetabolism in Alzheimer's disease [J]. Int J Mol Sci, 2021,22(17):9461.
- 24 Rottkamp CA,Raina AK,Zhu X,et al. Redox-active iron mediates amyloid-beta toxicity [J]. Free Radic Biol Med,2001,30(4):447-450.
- 25 Dixon SJ,Lemberg KM,Lamprecht MR,et al. Ferroptosis:an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell,2012,149(5): 1060-1072.
- 26 Bao WD,Pang P,Zhou XT,et al. Loss of ferroportin induces memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer's disease [J]. Cell Death Differ,2021,28(5):1548-1562.
- 27 Zhang Z,Wu Y,Yuan S,et al. Glutathione peroxidase 4 participates in secondary brain injury through mediating ferroptosis in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. Brain Res,2018,1701:112-125.

(2022-03-15 收稿)