

- (2):19-21.
- [6] Wm C, Jin M, Wu W, et al. The antagonistic effects of flavones of *Carthamus tinctorios* against platelet activation induced by platelet activating factor[J]. *Acta PharmSin*, 2001, 36(12):851-885.
- [7] 金鸣, 王玉芹, 李家实, 等. 红花中黄酮醇类成分的分离和鉴定[J]. *中草药*, 2003, 34(4):306-307.
- [8] 尹宏斌, 何直升, 叶阳. 红花化学成分的研究[J]. *中草药*, 2001, 32(9):776-778.
- [9] 霍贤, 梁忠岩, 张雅君, 等. 红花水溶性多糖 CTP 的结构研究[J]. *高等学校化学学报*, 2005, 26(9):1656-1658.
- [10] 宫汝飞, 周丹, 马新博. 红花、柿叶等抗癌中药药理研究进展[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2012, 33(14):1915-1916.
- [11] 赵钢, 王安虎. 红花的资源及药用价值[J]. *中国野生植物资源*, 2004, 23(3):24-25.
- [12] 郭美丽, 付立波, 张芝玉, 等. UV, HPLC 测定红花中黄色素, 多糖和腺苷的含量[J]. *药品质量及检验*, 1999, 34(8):550-552.
- [13] 张晓莉, 李玉婷, 王亚贤, 等. 红花多糖的提取与含量测定[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(7):19-21.
- [14] 徐永良, 王得利, 石学魁. 红花多糖提取纯化方法研究[J]. *微量元素与健康研究*, 2012, 29(3):17-19, 23.
- [15] 王艳艳, 王团结. 红花多糖提取工艺优化研究[J]. *现代中药研究与实践*, 2010, 24(6):56-58.
- [16] 邹义芳, 任爱农, 姚苗苗, 等. 大孔吸附树脂对红花多糖脱色工艺的影响研究[J]. *中国药房*, 2011, 22(15):1380-1382.
- [17] 杨炫露, 温静雅, 卢运超. 超声波法提取红花多糖工艺研究[J]. *求医问药:学术版*, 2012, 10(9):526.
- [18] 何素芳. 红花多糖的初步研究[D]. 镇江:江苏大学, 2009.
- [19] 何素芳, 王志刚, 任爱农, 等. 红花多糖对 H22 荷瘤小鼠的抑瘤作用及瘤细胞 VEGF, Ki67 表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(6):795-797.
- [20] 石学魁, 阮殿清, 王亚贤, 等. 红花多糖抗肿瘤活性及对 T739 肺癌鼠 CTL, NK 细胞杀伤活性的影响[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(2):215-218.
- [21] 梁颖. 红花多糖对肿瘤转移相关基因表达影响的实验研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2012.
- [22] 梁颖, 张晓莉, 陶冀, 等. 红花多糖对人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖的抑制作用[J]. *中医药学报*, 2011, 39(5):32-35.
- [23] 张晓莉, 程翔, 刘洋, 等. 红花多糖对人肝癌 SMMC-7721 细胞 Bcl-2 与 Bax 基因转录及蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(14):239-244.
- [24] 陶冀. 红花多糖抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 增殖及其转移能力的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2012.
- [25] 马新博, 周振座, 宫汝飞, 等. 红花多糖对人胃癌 SGC-7901 细胞抑制作用的初步研究[J]. *广西医学*, 2012, 34(11):1444-1446.
- [26] 马新博, 杨婧, 陈丽, 等. 红花多糖对人胃癌 SGC-7901 细胞凋亡相关基因 Bcl-2 和 Bax 表达的影响[J]. *广东医学*, 2012, 33(24):3698-3700.
- [27] 石学魁, 阮殿清, 陶冀, 等. 红花多糖对人 PBMC 增殖活性及分泌细胞因子的影响[J]. *天津中医药*, 2010, 27(4):337-339.
- [28] 林小琪, 王爱平, 靳洪涛, 等. 免疫增强中药的研究[J]. *吉林中医药*, 2009, 29(2):160-162.
- [29] 周剑, 刘荣华, 李祥. 红花对 ADP 给药家兔血小板聚集率的影响[J]. *亚太传统医药*, 2008, 4(3):50-51.

(收稿日期:2013-09-08 修回日期:2013-11-22)

## 脐带血间充质干细胞向神经细胞诱导分化及应用\*

杨军政 综述, 李永海<sup>△</sup>, 李 萌, 林俊堂 审校

(新乡医学院生命科学技术学院干细胞与生物治疗技术研究中心, 河南新乡 453003)

**关键词:** 脐带血; 间质干细胞; 神经元; 神经系统疾病; 诱导分化

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.03.043

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)03-0366-04

自 2000 年 Erices 等<sup>[1]</sup>报道脐带血中含有丰富的造血干细胞和间充质干细胞以来, 因脐带血间充质干细胞的多向分化潜能, 免疫调节作用和无伦理问题等优点, 备受研究者的关注。随后, 有学者分别报道了脐带血间充质干细胞在体外可诱导表达神经元标志物和神经胶质细胞标志物<sup>[2-3]</sup>。目前人们已经可以成功地体外分离培养脐带血间充质干细胞, 并且对其生物学特性、表面标志和免疫原性有了进一步的了解。近年来成功地诱导脐带血间充质干细胞分化为骨、脂肪、软骨、肝脏及神经等成体细胞, 展示了脐带血间充质干细胞的无限分化潜能和广阔的应用前景。从而为体外诱导脐带血间充质干细胞分化各种

成体细胞和各种疾病的治疗提供了新的思路。

### 1 脐带血间充质干细胞的特性及诱导分化

**1.1 脐带血间充质干细胞的分离与培养** 脐带血间充质干细胞的分离主要有以下几种方法<sup>[4]</sup>: 密度梯度离心法、贴壁细胞分离法、流式细胞分离法和免疫磁珠法等。目前采用最多的是密度梯度离心法, 但分离的纯度不高。流式细胞分离法和免疫磁珠法都是通过脐带血间充质干细胞表面的特殊标志对细胞进行筛选, 分离的细胞纯度较高, 但成本较高。

目前在脐带血间充质干细胞培养方面没有统一的标准。常用的培养基有 DMEM/F12、DMEM、IMEM 和 Mesencult<sup>TM</sup>

等,在培养基中添加胎牛血清或者生长因子的含量和种类也不尽一致,传代培养的方案也不完全相同。由于胎牛血清的成分的复杂性和对结果的不可预知性,目前在干细胞培养过程中,大多采用低血清甚至是无血清的培养基来进行培养,无血清培养方法的进一步成熟有望统一干细胞的培养方法,也为干细胞的基础及临床应用研究奠定了基础。

**1.2 脐带血间充质干细胞向神经样细胞诱导分化** 脐带血间充质干细胞是一种多潜能干细胞,具有很强的生命力,并且在体外一定的诱导条件下可以分化为各种神经样细胞。近年来利用脐带血间充质干细胞诱导为神经样细胞实验研究比较多。目前常用的诱导物和诱导方法包括以下几种:(1)生长因子类,包括 bFGF、EGF、BNGF 和 RA 等;(2)抗氧化剂类,包括 DMSO、 $\beta$ -巯基乙醇、黄芪苷、丹参提取物、枸杞多糖等;(3)基因转染,通过一些基因诸如 Noggin、Notch 等在脐带血间充质干细胞中表达来获得神经样细胞;(4)细胞共培养,即采用与神经细胞、神经胶质细胞或者其他类神经细胞共培养的方法,通过细胞之间分泌的有关生长或者营养因子、细胞信号等来诱导脐带血间充质干细胞分化为神经样细胞。

有学者分别报道了脐带血间充质干细胞在体外可诱导表达神经标志物和神经胶质细胞标志物以来<sup>[2-3]</sup>,许多学者采用不同的诱导方法都成功地诱导获得了神经样细胞。如 Arinen-Zakay 等<sup>[5]</sup>采用 IFN-gamma 诱导脐带血间充质干细胞后,发现 IFN-gamma 可以提高脐带血间充质干细胞向神经细胞的分化,并且可以增强  $\beta$ -tubulin、MAP-2、NF-M、NSE 等神经标志物表达。而 Li 等<sup>[6]</sup>采用 10  $\mu$ mol/L 全反式维甲酸诱导脐带血间充质干细胞 12 d 后发现,细胞呈现出神经细胞形态,并且表达 TH 和 DAT 多巴胺神经标志物。Slovinska 等<sup>[7]</sup>采用磁珠细胞分选法获得 CD133<sup>+</sup> 和 CD133<sup>-</sup> 两种细胞,采用 EGF 和 bFGF 诱导后发现两者都可以诱导表达神经标志物,并且 CD133<sup>+</sup> 细胞表达 MAP2、RIP 和 S100 的阳性率要比 CD133<sup>-</sup> 细胞高。

而 Yang 等<sup>[8]</sup>采用细胞共培养的方法,通过羊膜上皮细胞分泌的多效生长因子刺激脐带血间充质干细胞向神经细胞分化,从而获得多巴胺神经元。Devarajan 等<sup>[9]</sup>采用腺病毒作为载体通过表达 Atoh1 首次诱导脐带血间充质干细胞为听毛细胞样细胞。随后,管让宪等<sup>[10]</sup>证明了中药黄芩苷体外诱导人脐带血间充质干细胞向神经样细胞分化的可行性。黄仕雄等<sup>[11]</sup>则采用体外转染的方法,用 Nurr1 基因修饰人脐带血间充质干细胞,成功分化为多巴胺神经元。最近,Divya 等<sup>[12]</sup>采用免疫荧光、荧光激活细胞筛选和 PCR 的方法研究发现脐带血间充质干细胞存在两种细胞群体,两者都表达 CD29 和 CD105,一种细胞群体具有与生俱来的神经形成潜力,同时表达 Oct4、Nanog、Sox2、ABCG2 等多潜能干细胞标志物和神经外胚层标志物 nestin,在简单的刺激下可以像神经细胞分化;而另一种细胞群体则表现为间充质特性,需要多种生长因子刺激下才能分化为神经细胞。

## 2 脐带血间充质干细胞在治疗神经系统疾病中的研究

脐带血间充质干细胞作为最有潜力的多潜能干细胞之一,其来源丰富、采集方便、安全、无伦理问题,且具有免疫调节作用等特点,决定了其在临床治疗方面具有很大的应用前景。目前干细胞的临床应用有两种方法:一是直接将脐带血间充质干细胞移植体内,通过体内的微环境诱导其为相应的细胞,发挥相应的作用;二是将脐带血间充质干细胞体外培养,定向诱导其分化为目的神经样细胞,然后通过一定的方法植入到体内,治疗相关神经系统疾病。

**2.1 在脑部损伤中的治疗作用** 2001 年 Chen 等<sup>[13]</sup>在脑卒中行为缺陷的大鼠模型中,静脉注射人脐带血间充质干细胞,发现大鼠的行为缺陷行为有明显的改善。证明脐带血间充质干细胞对脑损伤疾病有一定的治疗作用。随后, Kim 等<sup>[14]</sup>在大鼠幼鼠模型中研究发现,脐带血间充质干细胞在治疗永久性大脑中动脉闭塞引起的重度脑损伤也有很好的治疗作用。2013 年, Ahn 等<sup>[15]</sup>将  $1 \times 10^5$  个脐带血间充质干细胞注射到脑出血的 SD 大鼠的侧脑室部位,发现由脑室内出血引起的出血性脑积水和脑损伤得到很好的改善。2010 年 Sun 等<sup>[16]</sup>对 184 名儿童进行了自体脐带血静脉灌注治疗神经损伤,研究发现,自体脐带血静脉灌注治疗儿童神经损伤是安全可行的(除了有 3 名儿童存在灌注反应外),从而为脐带血间充质干细胞治疗神经损伤疾病提供了直接的临床证据。

**2.2 在神经系统变性疾病中的治疗作用** 2001 年 Ende 等<sup>[17-18]</sup>将人脐带血细胞注射到过表达人阿尔兹海默病淀粉样前体蛋白的小鼠体内和亨廷顿氏舞蹈病的小鼠体内,研究发现这些小鼠的寿命有了明显的延长,病情得到好转。证明了脐带血间充质干细胞在治疗神经变性疾病过程中发挥着重要作用。

2011 年, Bigini 等<sup>[19]</sup>研究发现,单边脑室内注射人脐带血单核细胞到家族性肌萎缩脊髓侧索硬化症小鼠模型中可以延长小鼠的寿命;检测发现脐带血间充质单核细胞存在于侧脑室,可以保持 4 个月之久,同时分泌一些具有抗炎性的可以改善运动神经元变性疾病的细胞因子和趋化因子。同年, Veeravalli 等<sup>[20]</sup>将脐带血间充质干细胞用于颤抖性小鼠模型中发现,脐带血间充质干细胞可以存在并在脑内迁移,髓鞘碱性蛋白表达明显上调,1 个月后小鼠颤抖完全消失,很好的证明了脐带血间充质干细胞在治疗髓鞘脱落或髓鞘形成不足等神经性疾病中有很好的作用。最近, Seo 等<sup>[21]</sup>将脐带血间充质干细胞注射到发病之前的 NPC 小鼠的海马组织,研究发现,死亡的神经细胞数量下降,运动缺陷有所改善。

**2.3 在脊髓损伤中的治疗作用** Kao 等<sup>[22]</sup>采用关闭压力在 55 g 的动脉钳压迫小鼠 1 min 致使小鼠脊髓损伤后,将小鼠分为椎板切除术组、椎板切除术+脊髓损伤+CD34<sup>-</sup> 细胞组、椎板切除术+脊髓损伤+CD34<sup>+</sup> 细胞组和椎板切除术+脊髓损伤+生理盐水四组, CD34 细胞核生理盐水通过尾静脉注射。研究发现,来源于人脐带血的 CD34<sup>+</sup> 细胞通过刺激产生 VEGF 和 GDNF,对脊髓损伤引起的脊髓梗塞、细胞凋亡和四肢功能异常具有很好的治疗作用。而 Cho 等<sup>[23]</sup>首先将脐带血祖细胞诱导分化成神经祖细胞,随后移植到脊髓损伤的 SD 小鼠中 10 周后发现,小鼠在行动方面有了明显的改观,肢体感觉诱发电位得到回升,并且这些移植的细胞在坏死穴周围呈现少突细胞表型,这些结果表明由脐带血衍生的神经祖细胞对神经损伤具有一定的治疗作用。2009 年, Dasari 等<sup>[24]</sup>在雄性大鼠脊髓损伤模型中研究发现脐带血间充质干细胞修复脊髓损伤过程中可以抑制神经细胞凋亡。随后, Kaner 等<sup>[25]</sup>在大鼠半切脊髓损伤模型中证明脐带血间充质干细胞在脊髓损伤疾病中的治疗具有很好的效果。

最近, Schira 等<sup>[26]</sup>将一种从人脐带血中分离出来的明确已知的无限制的成体干细胞移植到一只脊索严重损伤的免疫抑制成年大鼠的第 8 胸椎背部半切损伤部位附近,检测后发现,肝细胞生长因子在体内发生定向移动,并在损伤部位聚集,伤口明显变小,并且有利于轴突再生和显著的功能性运动改善。

## 3 展望

脐带血间充质干细胞不仅具有多分化潜能的特性,而且来

源丰富、采集方便、安全、无伦理问题,且具有免疫调节作用,使其比胚胎干细胞和骨髓间充质干细胞具有更好的临床应用前景,有可能成为治疗人类遗传疾病特别是中枢神经系统疾病的种子细胞。但其中还存在着一些问题亟待解决:(1)脐带血间充质干细胞的生物学特性还不甚清楚,至今还没有分离鉴定脐带血间充质干细胞的统一的特异性标志,对脐带血间充质干细胞临床应用标准化造成了很大的障碍。(2)当前培养脐带血间充质干细胞的条件还不甚一致。只有采用一致的和标准的无血清培养才能够为进一步的临床应用奠定基础。(3)在体外诱导脐带血间充质干细胞定向分化方面,技术还不是很成熟。譬如向神经元样细胞方向诱导分化,虽然各种各样的方法都可以成功获得神经样细胞,但各种方法诱导的效率并不高,尚不能有效地获得单一种类神经元细胞,这给进一步临床应用造成很大的不便。(4)成功诱导脐带血间充质干细胞为神经元样细胞的机制还不很清楚,这方面的研究还处于初级阶段。(5)脐带血间充质干细胞在治疗中枢神经系统疾病方面还处于动物实验阶段,距离临床应用还有一定的距离。

总之,脐带血间充质干细胞作为最有潜力的多潜能干细胞,具有多向分化潜能,在体外能够定向诱导分化为各种神经细胞,为神经系统疾病的治疗提供了新的思路。

#### 参考文献:

- [1] Erices A, Conget P, Minguell JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood[J]. *Br J Haematol*, 2000, 109(1): 235-242.
- [2] Sanchez-Ramos JR, Song S, Kamath SG, et al. Expression of neural markers in human umbilical cord blood[J]. *Exp Neurol*, 2001, 171(1): 109-115.
- [3] Buzanska L, Machaj EK, Zablocka B, et al. Human cord blood derived cells attain neuronal and glia features in vitro[J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(10): 2131.
- [4] 段轶滢, 乔鑫, 税青林. 脐带血间充质干细胞的培养及诱导分化的研究进展[J]. *西南军医*, 2009, 11(5): 939-941.
- [5] Ariens-Zakay H, Lecht S, Bercu MM, et al. Interferon-gamma-induced neuronal differentiation of human umbilical cord blood-derived progenitors[J]. *Leukemia*, 2009, 23(10): 1790-1800.
- [6] Li X, Li H, Bi J, et al. Human cord blood-derived multipotent stem cells (CB-SCs) treated with all-trans-retinoic acid (ATRA) give rise to dopamine neurons[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 419(1): 110-116.
- [7] Slovinska L, Novotna I, Kubes M, et al. Umbilical cord blood cells CD133<sup>+</sup>/CD133<sup>-</sup> cultivation in neural proliferation media differentiates towards neural cell lineages[J]. *Arch Med Res*, 2011, 42(7): 555-562.
- [8] Yang S, Xue DD, Wu B, et al. Pleiotrophin is involved in the amniotic epithelial cell-induced differentiation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells into dopaminergic neuron-like cells[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 539: 86-91.
- [9] Devarajan K, Forrest ML, Detamore MS, et al. Adenovector-mediated gene delivery to human umbilical cord mesenchymal stromal cells induces inner ear cell phenotype[J]. *Cell Reprogram*, 2013, 15(1): 43-54.
- [10] 管让宪, 颜小华, 陈启文. 中药单体黄芩苷体外诱导人脐血间充质干细胞向神经元样细胞的分化[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(14): 2787-2792.
- [11] 黄仕雄, 刘军, 文国强, 等. Nurr1 基因修饰人脐血间充质干细胞源性多巴胺能神经元移植治疗帕金森病[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2009, 30(5): 522-526.
- [12] Divya MS, Roshin GE, Divya TS, et al. Umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells consist of a unique population of progenitors co-expressing mesenchymal stem cell and neuronal markers capable of instantaneous neuronal differentiation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2012, 3(6): 57.
- [13] Chen J, Sanberg PR, Li Y, et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats[J]. *Stroke*, 2001, 32(11): 2682-2688.
- [14] Kim ES, Ahn SY, Im GH, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell transplantation attenuates severe brain injury by permanent middle cerebral artery occlusion in newborn rats[J]. *Pediatr Res*, 2012, 72(3): 277-284.
- [15] Ahn SY, Chang YS, Sung DK, et al. Mesenchymal stem cells prevent hydrocephalus after severe intraventricular hemorrhage[J]. *Stroke*, 2013, 44(2): 497-504.
- [16] Sun J, Allison J, McLaughlin C, et al. Differences in quality between privately and publicly banked umbilical cord blood units: a pilot study of autologous cord blood infusion in children with acquired neurologic disorders[J]. *Transfusion (Paris)*, 2010, 50(9): 1980-1987.
- [17] Ende N, Chen R, Ende-Harris D. Human umbilical cord blood cells ameliorate Alzheimer's disease in transgenic mice[J]. *J Med*, 2001, 32(3/4): 241-247.
- [18] Ende N, Chen R. Human umbilical cord blood cells ameliorate Huntington's disease in transgenic mice[J]. *J Med*, 2001, 32(3/4): 231-240.
- [19] Bigini P, Veglianese P, Andriolo G, et al. Intracerebroventricular administration of human umbilical cord blood cells delays disease progression in two murine models of motor neuron degeneration[J]. *Rejuvenation Res*, 2011, 14(6): 623-639.
- [20] Veeravalli KK, Dasari VR, Fassett D, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells upregulate myelin basic protein in shiverer mice[J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20(5): 881-891.
- [21] Seo Y, Yang SR, Jee MK, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells protect against neuronal cell death and ameliorate motor deficits in Niemann Pick type C1 mice[J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(7): 1033-1047.
- [22] Kao CH, Chen SH, Chio CC, et al. Human umbilical cord blood-derived CD34<sup>+</sup> cells may attenuate spinal cord injury by stimulating vascular endothelial and neurotrophic factors[J]. *Shock*, 2008, 29(1): 49-55.
- [23] Cho SR, Yang MS, Yim SH, et al. Neurally induced umbilical cord blood cells modestly repair injured spinal cords[J]. *Neuroreport*, 2008, 19(13): 1259-1263.

- [24] Dasari VR, Veeravalli KK, Tsung AJ, et al. Neuronal apoptosis is inhibited by cord blood stem cells after spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(11): 2057-2069.
- [25] Kaner T, Karadag T, Cirak B, et al. The effects of human umbilical cord blood transplantation in rats with experimentally induced spinal cord injury [J]. *J Neurosurg Spine*, 2010, 13(4): 543-551.

- [26] Schira J, Gasis M, Estrada V, et al. Significant clinical, neuropathological and behavioural recovery from acute spinal cord trauma by transplantation of a well-defined somatic stem cell from human umbilical cord blood[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 2): 431-446.

(收稿日期: 2013-08-23 修回日期: 2013-11-03)

· 综 述 ·

## 铁过载与糖尿病及其神经并发症的研究进展

张琳<sup>1</sup>综述, 李竞<sup>2</sup>, 赵滢<sup>3△</sup>审校

(1. 湖北省荆门市第一人民医院内分泌科 448000; 2. 武汉大学人民医院内分泌科, 武汉 430060; 3. 湖北省武汉市中心医院内分泌科, 武汉 430014)

**关键词:** 铁超负荷; 糖尿病; 神经病变; 铁代谢; 糖代谢

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2014. 03. 044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)03-0369-03

铁是人体中最丰富的过渡金属, 它既是许多含铁蛋白发生重要生化反应的必需元素, 又能作为生物氧化损伤的催化剂, 通过 Fenton 反应, 产生大量高细胞毒性的羟自由基造成组织器官损伤。近年来大量研究提示铁在 2 型糖尿病(T2DM) 发生、发展过程中扮演着重要角色, 两者之间是相互影响的, 铁代谢影响了糖代谢, 而长期高血糖又损伤铁代谢通路, 在相互关系中, 氧化应激和炎症因子可能起到枢纽作用<sup>[1]</sup>。本文就铁过载与糖尿病及其神经并发症的相关性作一综述。

### 1 铁过载概述

铁过载是指铁在体内过度沉积, 导致重要器官的损害和功能障碍, 尤其是心脏、肝脏、胰腺、垂体和关节。这是由于当铁供给超过铁需求时, 机体内缺乏清除过多铁的机制, 从而导致体内总铁量增高, 造成组织损伤, 引起毒性表现。

生理情况下, 成人每天从食物中摄取 1~2 mg 铁。当饮食中铁被十二指肠和空肠上端黏膜吸收入血后, 与转铁蛋白结合, 运输到全身各细胞加以利用。机体铁储存量的调节主要靠小肠吸收和机体铁需要之间的平衡<sup>[2]</sup>。当机体缺铁时, 增加了小肠对铁的吸收; 铁负荷过多时, 这种调节机制却并不完善, 因此易导致铁负荷水平过高, 进而促发肝脏、心血管、糖尿病等疾病。血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 能反映体内铁存储量及机体的营养状态, 是判定体内铁缺乏及铁负荷过大的有效指标, 通常认为 SF > 300 μg/L, 转 SF 饱和度大于 45%, 即可诊断为铁超负荷。据估计, 目前全世界约有几百万人患有铁超负荷症<sup>[3]</sup>。

### 2 铁过载与糖尿病

**2.1 铁过载与糖尿病相关的临床及流行病学证据** 越来越多的流行病学研究表明: 不论是 1 型糖尿病、T2DM 还是妊娠糖尿病, 都有部分患者普遍存在铁代谢指标异常, 表现为血清铁、SF、转 SF 饱和度显著高于普通人群。Ren 等<sup>[4]</sup>在对 T2DM 家系研究中发现, SF 水平由高至低依次为: T2DM 患者、葡萄糖耐量降低者、糖耐量正常伴一级亲属家族史者、健康对照者, 说明铁在糖尿病发病进程中有相当重要的地位。雷海燕等<sup>[5]</sup>研究发现, T2DM 患者 SF 水平显著高于健康者, 且 T2DM 患者 SF 水平与空腹血糖、低密度脂蛋白水平及胰岛素抵抗指数呈正相关, 与餐后胰岛素、C 肽水平以及胰岛素分泌指数呈负相

关。张惠英等<sup>[6]</sup>研究发现与健康人相比, 单纯糖尿病组和并发症组 SF 含量较高, 可溶性转 SF 受体 (sTfR) 含量较低。Rajpathak 等<sup>[7]</sup>也发现 sTfR 水平升高与患有糖尿病风险有关, 未来可以检测 sTfR 水平, 并且通过干预 sTfR 水平降低体内铁储存, 减少糖尿病的发病率。同时, 研究发现放血治疗可引起糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平下降, 胰岛素分泌及胰岛素敏感性得到改善<sup>[8]</sup>。经常献血者的铁负荷下降已被证实能改善餐后高胰岛素血症, 增加胰岛素的敏感性, 是避免发生糖尿病的一个保护因素。而在糖尿病大鼠模型中, 无论饮食中有没有加入过量的铁, 都可以引起铁代谢异常, 铁调素与转 SF-1 表达<sup>[9]</sup>。Jiang 等<sup>[10]</sup>发现在糖尿病患者中铁调素水平较高, 这可能是由于血清 SF 和 IL-6 升高所致, 其中铁调素可能通过减少铁的吸收, 从而在 T2DM 中发挥重要作用。

de Oliveira Otto 等<sup>[11]</sup>的研究亦证明了摄取来自红肉中的血红素铁, 而非来源于其他, 增加了患者代谢综合征、T2DM、冠心病风险。一项回归分析表明, 随着 SF 水平的升高, 糖尿病发生的危险度逐步增大, 提示体内铁含量过高是 T2DM 的一个独立危险因素<sup>[12]</sup>。查英等<sup>[13]</sup>对 1 591 名老年 T2DM 和糖耐量受损 (IGT) 患者调查发现, 老年 T2DM 患者体内铁超负荷; 随着 SF 的升高, 胰岛素抵抗逐渐增加, 而胰岛 β 细胞功能呈下降趋势。

**2.2 铁与胰岛 β 细胞** 早期就有研究发现, 铁过载的非糖尿病及糖尿病患者胰岛细胞内铁沉积增多, 并选择性储存在胰岛 β 细胞内, 引起 β 细胞凋亡。1994 年 MacDonald 等<sup>[14]</sup>在用 20 mmol/L 的葡萄糖溶液处理小鼠胰岛细胞时意外地发现, 胰岛 β 细胞内存在大量的脱铁 SF, 铁离子选择性滞留在 β 细胞并引起糖尿病。在我国, 冯婷等<sup>[15]</sup>在正常离体大鼠胰岛细胞体外灌注实验发现, 胰岛细胞经过一定浓度 (0.05 mmol/L、0.1 mmol/L) 氨基三醋酸铁 (FeNTA) 的培养液孵育 5 h 后, 试用含 16.7 mmol/L 葡萄糖的刺激液灌注, 胰岛素分泌相与单纯的高糖刺激对照组完全不同, 与对照组相比, FeNTA 组一相胰岛素分泌峰值几乎完全消失。研究表明, 一定浓度的铁负荷可能通过损害胰岛素一相分泌而导致糖代谢的异常。Cooksey 等<sup>[16]</sup>对糖尿病肥胖大鼠模型限制了饮食铁或口服铁螯合剂治疗后,