

- [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¹综述, 李竞², 赵滢^{3△}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^[1]。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^[2]。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^[3]。

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^[4]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^[5]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^[6]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^[7]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^[8]。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^[9]。Jiang 等^[10]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^[11]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^[12]。查英等^[13]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^[14]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^[15]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^[16]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,

显著增加胰岛素敏感性和 β 细胞功能,使大鼠保持正常糖耐量,效果持久而可逆。

2.3 铁与胰岛素抵抗 胰岛素抵抗在 T2DM 的发生和发展中扮演举足轻重的角色。铁过载可能正是通过胰岛素抵抗途径来参与糖尿病的发生和发展的。在伊朗德黑兰的一个横断面研究发现^[17],糖尿病患者有较高的胰岛素抵抗、HbA1c 和血清 SF,其中血清 SF 与胰岛素抵抗、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)均呈正相关,揭示了 T2DM 患者体内铁储存,炎症和胰岛素抵抗之间的相关性^[1]。Andrews 等^[18]在体外培养肝细胞和脂肪细胞时,加入 20、40 $\mu\text{mol/L}$ 铁剂,并用 20 mmol/L 葡萄糖后加以诱导,铁过载的肝细胞增加了 NF- κB , IL-6 和 TNF- α mRNA 的表达,降低 Mfn-2 mRNA 表达;铁过载的脂肪细胞增加 NF- κB 的 mRNA 表达,并降低 Mfn-2 的表达。其中 IL-6 和 TNF- α 是脂肪组织分泌的促炎症细胞因子,可以导致胰岛素抵抗,肝脏中 IL-6 和 TNF- α 通过抑制磷酸化人胰岛素受体底物 1(IRS1)的泛素化诱导胰岛素抵抗。由此可见,在胰岛素抵抗的发展过程中,铁是 T2DM 的危险因素。Frederic 等^[19]研究发现体内 SF 水平和转 SF 饱和度与糖代谢异常呈正相关,支持了铁代谢有可能引起胰岛素抵抗和 T2DM 发生的假设。Pollak 等^[20]研究发现,具有神经保护功能的铁螯合化合物 M30 能降低肝 SF 水平,增加肝脏胰岛素受体和葡萄糖转运体-1 水平,能改善 T2DM 小鼠的糖耐量。

2.4 铁代谢、糖代谢与氧化应激 以上这些研究提示体内铁过载可能对糖尿病的发生、发展起到了推动作用。其机制目前主要认为是铁过载引起的体内氧化应激所致。氧化应激是胰岛素抵抗、糖尿病和心血管疾病的病理生理基础^[21]。体内大量的铁离子,作为生物氧化应激损伤的催化剂,主要通过 Fenton 反应($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH} \cdot + \text{OH}^-$)产生具有高活性,高细胞毒性羟自由基 $\text{OH} \cdot$,从而引起胰岛 β 细胞损伤,诱发胰岛素抵抗和糖尿病并发症。过量活性氧自由基可以使脂质过氧化,膜流动性大幅度降低,严重影响到细胞膜和细胞内各种带膜细胞器或亚细胞结构(如线粒体、溶酶体等)的物质交换功能^[22],最终导致细胞破裂,引起蛋白质失活、交联和变性;对糖类的损伤导致主要由糖蛋白构成的细胞膜上各种受体功能的改变,影响细胞信号传导。氧自由基其对细胞的损伤主要是对溶酶体、线粒体两种细胞器产生破坏。肝细胞、心肌细胞和胰岛 β 细胞富含线粒体,因此容易受到氧化应激的损伤。

在正常的生理情况下,转铁蛋白(TF)足以结合血清中存在的大部分游离铁离子,只有小部分血清铁是以非转 SF 结合铁形式存在,从而保证没有足够游离铁来催化氧化应激的发生。而糖尿病患者体内铁代谢平衡被破坏,使循环 SF 和 TF 中铁结合位点利用率显著降低,导致血浆中游离铁大量增加而致氧化应激发生^[23]。

3 铁过载与糖尿病神经病变

铁促进氧化应激是神经细胞损伤的重要病理机制,铁主要通过芬顿化学反应产生羟自由基等高活性自由基,这些高活性自由基使线粒体电子传递系统受损,胞内钙平衡紊乱,蛋白酶作用加强,膜脂质过氧化反应增强,最终导致细胞死亡及多种神经系统疾病^[24]。在体外试验中发现,神经细胞在含低浓度铁培养基(5 $\mu\text{mol/L}$)中可以正常生长,而在含高浓度铁的培养基($\geq 10 \mu\text{mol/L}$)中,7 d 以后就出现大量死亡,这些细胞死亡的原因是由于铁浓度的增高诱发的氧化应激反应所致。随着铁浓度增加,神经元死亡率增加,丙二醛的含量增加,这些结果说明,高浓度铁培养的神经元死亡可能是由于铁诱导的脂质过

氧化反应所致,铁过载可能加速了神经元的衰老和死亡。

氧自由基的活性升高,已证明与糖尿病及血管并发症的病因有关^[25]。最近的研究表明,神经内膜灌注受损是实验性糖尿病神经纤维功能障碍的主要原因。自由基清除剂治疗,防止了对糖尿病大鼠神经传导功能异常的发展。在体外实验表明,由过渡金属离子催化的葡萄糖自氧化反应是糖尿病自由基的潜在来源。早在 1995 年 Cameron 等发现去铁胺可以恢复糖尿病大鼠运动和感觉神经传导速度,坐骨神经血流灌注及神经滋养血管的内皮依赖性舒张功能。在大鼠诱导糖尿病后 2 个月,其坐骨神经传导速度减少了 20%,而有 90% 在去铁胺治疗 2 周后恢复正常。大鼠坐骨神经的神经营养内膜血流量患糖尿病后减少 45%,但可被去铁胺完全矫正。相比之下,去铁胺对非糖尿病大鼠血流传导速度则没有影响。因此,由过渡金属代谢紊乱催化的葡萄糖自氧化反应所产生的活性氧自由基是糖尿病早期神经血管病变的主要原因。2001 年 Cameron 等^[26]又继续深化了这个实验,发现糖尿病大鼠在 8 周后,坐骨神经血流量和传导速度分别减少了 48.3% 和 19.9%。静脉注射了 2 周羟乙基淀粉去铁胺后,可以纠正这些现象。若只注射淀粉是无效的,在注射去铁胺第一天神经血流量迅速增加,第 9 天时达到正常血流速度,到第 27 天时又下降至糖尿病神经血流量水平。相比之下,神经传导速度改变则较慢,到第 6 天时达到正常传导速度,27 d 时又下降至糖尿病水平。这说明铁的催化反应在实验性糖尿病神经血管病变中发挥了重要作用。在人体体内试验中,亦获得如此效果。但是糖尿病神经病变、铁代谢水平、氧化应激三者是否相关尚无明确证据,目前关于这方面研究较少。

综上所述,铁过载与糖尿病及其神经并发症的发生、发展都有着十分密切的关系。但确切的机制尚未明确阐明,有待进一步研究和探讨。

参考文献:

- [1] Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Crosstalk between Iron metabolism and diabetes[J]. Diabetes, 2002,51(8):2348-2354.
- [2] Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in US adults[J]. Diabetes Care, 2004,27(10):2422-2428.
- [3] 陈敏,田浩明. 铁代谢异常与糖尿病关系的研究进展[J]. 国外医学:内分泌学分册,2004,24(z1):43-46.
- [4] Ren Y, Tian H, Li X, et al. Elevated serum ferritin concentrations in a glucose-impaired population and in normal glucose tolerant first-degree relatives in familial type 2 diabetic pedigrees[J]. Diabetes Care, 2004,27(2):622-623.
- [5] 雷海燕,顾萍,邵加庆,等. 血清铁蛋白与 2 型糖尿病及其相关危险因素的关系[J]. 中国全科医学,2010,13(1):36-38.
- [6] 张惠英,李瑞,刘秀英. 2 型糖尿病患者铁营养状况研究[J]. 宁夏医科大学学报,2011,33(10):940-943.
- [7] Rajpathak SN, Wylie-Rosett J, Gunter MJ, et al. Biomarkers of body Iron stores and risk of developing type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2009,11(5):472-479.
- [8] Fernández-Real JM, Pearroja G, Castro A, et al. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2002,25(12):2249-2255.

- [9] Silva M, de Brito Magalhes CL, de Paula Oliveira R, et al. Differential expression of Iron metabolism proteins in diabetic and diabetic iron-supplemented rat liver[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2012, 26(3): 123-129.
- [10] Jiang F, Sun ZZ, Yang YT, et al. Hcpidin expression and Iron parameters change in Type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 93(1): 43-48.
- [11] de Oliveira Otto MC, Alonso A, Lee DH, et al. Dietary intakes of Zinc and heme Iron from red meat, but not from other sources, are associated with greater risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease[J]. J Nutr, 2012, 142(3): 526-533.
- [12] 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.
- [13] 查英, 刘军, 徐炯, 等. 老年 2 型糖尿病和糖耐量受损患者血清铁蛋白与胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能相关[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(5): 399-403.
- [14] MacDonald MJ, Cook JD, Epstein ML, et al. Large amount of (apo)ferritin in the pancreatic insulin cell and its stimulation by glucose[J]. FASEB J, 1994, 8(10): 777-781.
- [15] 冯婷, 杨波, 张祥迅, 等. 铁超负荷对胰导 β 细胞分泌胰岛素功能的影响[J]. 四川医学, 2008, 28(12): 1341-1343.
- [16] 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.
- [17] Ashourpour M, Djalali M, Djazayeri A, et al. Relationship between serum ferritin and inflammatory biomarkers with insulin resistance in a Persian population with type 2 diabetes and healthy People[J]. Int J Food Sci Nutr, 2010, 61(3): 316-323.
- [18] Andrews M, Arredondo M. Hepatic and adipocyte cells respond differentially to iron overload, hypoxic and inflammatory challenge[J]. Biometals, 2012, 25(4): 749-759.
- [19] Fumeron F, Péan F, Driss F, et al. Ferritin and transferrin are both predictive of the onset of hyperglycemia in men and women over 3 years[J]. Diabetes Care, 2006, 29(9): 2090-2094.
- [20] Pollak Y, Mechlovich D, Amit T, et al. Effects of novel neuroprotective and neurorestorative multifunctional drugs on Iron chelation and glucose metabolism [J]. J Neural Transm, 2013, 120(1): 37-48.
- [21] Park K, Gross M, Lee DH, et al. Oxidative stress and insulin resistance [J]. Diabetes Care, 2009, 32(7): 1302-1307.
- [22] Gilca M, Stoian I, Atanasiu V, et al. The oxidative hypothesis of senescence[J]. J Postgrad Med, 2007, 53(3): 207.
- [23] Van Campenhout A, Van Campenhout C, Lagrou AR, et al. Iron-binding antioxidant capacity is impaired in diabetes mellitus[J]. Free Radic Biol Med, 2006, 40(10): 1749-1755.
- [24] Moos T, Morgan EH. The metabolism of neuronal Iron and its pathogenic role in neurological disease: review[J]. Ann N Y Acad Sci, 2004, 1012(1): 14-26.
- [25] Saito K, Ishizaka N, Aizawa T, et al. Iron chelation and a free radical scavenger suppress angiotensin II-induced up-regulation of TGF-beta1 in the heart [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 288(4): 1836-1843.
- [26] Cameron NE, Cotter MA. Effects of an extracellular metal chelator on neurovascular function in diabetic rats[J]. Diabetologia, 2001, 44(5): 621-628.

(收稿日期: 2013-07-28 修回日期: 2013-11-22)

• 综 述 •

药物治疗心力衰竭新进展

赵 凯 综述, 李永健 审核

(天津市南开医院心血管内科 300100)

关键词: 心力衰竭; 药物治疗; 进展

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.03.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)03-0371-04

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心血管疾病发展的最后阶段,已成为世界范围内主要公共卫生问题。随着人口老龄化和对急性心肌梗死、高脂血症、高血压病二级预防水平的提高, HF 的发病率和医疗耗资日益增加。据统计,欧洲 47 个国家近 10 亿人口中, HF 患者约占 5%, 美国总人口的 2.3% 亦受到了 HF 的影响^[1]。我国 HF 患者已达 400 万, 用于 HF 诊断和治疗的医疗卫生支出高于其他疾病。治疗 HF 是对心脏疾病干预治疗的最后机会, 以往 HF 的治疗重点是强心、利尿、扩

血管, 目前 HF 的常规治疗是血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、 β 受体阻滞剂、利尿剂。为了更有效地治疗 HF, 提高患者的生存率, 人们在不断探索新型药物。本文就近几年国内外最新用于治疗 HF 的药物予以综述, 以期指导临床治疗。

1 血管加压素受体拮抗剂

精氨酸加压素(AVP)的过量分泌导致血管收缩, 加重了 HF 时的液体滞留。托伐普坦是一种非肽类 AVP 2 受体拮抗剂, 可以阻断肾小管细胞的 V1a、V2 受体, 具有排水不排钠的