

肝豆状核变性的铁代谢研究

徐文, 杨任民

(安徽中医学院神经病学研究所, 安徽 合肥 230038)

关键词: 肝豆状核变性; 铁代谢

中图分类号: R742.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-2219(2009)01-0062-03

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)又称 Wilson 病(Wilson's disease, WD), 是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍疾病^[1]。由于铜离子在机体各组织尤其是肝脏和大脑的豆状核等部位及全身慢性沉积, 出现肝脏和(或)脑损害为主的全身临床表现。HLD 是神经遗传学中最常见的疾病之一, 同时也是少数几种可以治疗的遗传病。自 Vogt(1929 年)和 Haurowitz(1930 年)先后证实本病属铜代谢障碍引起体内铜沉积为主要发病机制, 70 余年来, 国内外学术界主要认为 HLD 是由基因诱导的铜代谢障碍引起的, 所以研究主要集中在铜代谢障碍方面, 而对铁代谢的研究报道则很少见。有报道称, HLD 和血色素沉着病一样都是以肝脏的铜和铁的过量蓄积为特征的常染色体隐性遗传病^[2], 而且影像学也显示有大量的铁蓄积的证据, 故对 HLD 与铁

代谢的进一步研究对本病的发病机制与临床治疗都具有重要的价值。

1 铁代谢

一般成人体内含铁量 3~5 g, 平均每千克体质量含铁 35 mg, 铁几乎存在于全身所有组织, 而以肝脾含量最高, 肾和肺次之。铁是人体许多生物学途径的必需微量元素之一, 然而当机体铁过量蓄积时便会造造成许多器官和组织的损伤, 已有学者报道许多神经系统变性疾病如阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)等都有着铁的代谢异常。

铁代谢的实质就是铁的转运和组织细胞对铁的摄取、利用。铁在体内存在两种形式, 可分为铁卟啉和非铁卟啉两大类。前者包括血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素及酶类; 后者则有转铁蛋白(transferrin, Tf)、铁蛋白、乳铁蛋白、含铁血黄素以及无机铁和不稳定的贮存铁或铁池。当铁缺乏或过多时,

作者简介: 徐文(1983—), 男, 硕士研究生

着人类健康。目前国内外对抗结核药的研究没有明显突破, 仍反复使用西药, 每年耐药和多耐药数量成倍上升, 多重耐药菌和药物的毒性和不良反应已成为化疗失败的主要原因。应探索具有增效减毒作用的中医药治疗方法, 以提高抗结核治疗的效果。孙良梅等对近年来中医药治疗肺结核的研究现状、取得的成效及存在的问题进行了探讨, 建议抗结核治疗应发挥中医药特色, 中西医相互配合以取长补短, 既可调节机体的功能状态, 又能延缓耐药性的产生。

3.6 支气管扩张 陈燕对支气管扩张的概念、病理机制、诊断和鉴别诊断、辨证论治、西医治疗原则和方法进行了系统论述。指出该病病位在肺络, 主脏属肺, 与肝脾肾相关; 病性为本虚标实、虚实夹杂; 总以肺脾两虚为本, 外邪侵犯及痰、热、瘀为标, 肺脏本虚、肺络损伤贯穿病程始末。治疗应当遵病机, 急则治标, 缓则治本。该病西医治疗以纠正或消除原发病因、促进痰液排出、控制感染和出血、必要时手术切除为原则。

3.7 其他病证研究 李泽庚教授对肺气虚证进行了深入研究, 探讨了肺气虚证肺功能分级法的可行性, 初步确立肺气虚证的肺功能分级标准。同时对 COPD 肺气虚证和肺阴虚证患者细胞因子差异给予比较, 结果提示两证患者血清白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)均在高水平, 肺阴虚证增高更明显。苗青等对经多导睡眠监测确诊为睡眠呼吸暂停综合征(sleep apnea syndrome, SAS)的 80 例

患者采用横断面调查问卷方法进行中医证型分析, 结果发现 SAS 证候多为虚实夹杂, 以痰证和血瘀证多见, 轻度以痰证为主, 中度以痰瘀互结为主, 重度以血瘀证为主。全战旗对中医治疗肺癌现状进行研究, 指出中医治疗肺癌的优势和不足, 建议应多学科合作, 加强对共识的学习和指导, 加强多单位协作, 通过学会组织开展一些前瞻性研究。温学红等观察肿瘤患者康莱特联合顺铂胸腔灌注后胸腔积液中纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、TNF- α 的变化, 证实两药联合治疗的疗效较两药单独使用为优。

此外, 此次学术会议交流了黄吉康、晁恩祥、王有奎、黄春林、刘伟胜、周仲瑛、邵长荣、董国立、邱志楠、董德懋等一批全国性名老中医的学术经验, 为传承发展中医事业做出了贡献。总结本次学术会议, 笔者认为, 近年来肺系疾病的中医药研究取得了较大进展, 但也存在不少问题, 今后仍需在上述方面努力: ①重视中医证候学调查, 得出流行病学资料, 规范发展中医肺系病证诊治。进一步加强前瞻性的临床研究, 选择一些中医药疗效确切的病证, 依据循证医学的原则进行严格设计, 开展多中心的合作研究; ②不断加强中医肺系病证的理论研究, 重视动物实验在中医病证研究创新中的作用; ③深入研究一些临床疗效确切的药物的作用机制; ④充分利用现代科学技术, 加强多学科合作, 积极借鉴其他学科发展经验, 推动中医肺系病证研究进一步向前发展。

(收稿日期: 2008-11-20)

都会造成各方面的功能紊乱。

食物中的铁虽然在整个胃肠道都有吸收作用,但主要在十二指肠及空肠上部被吸收,肠黏膜微绒毛在铁吸收转运过程中发挥了重要作用。食物中的铁大部分为三价铁,铁进入肠黏膜细胞后一部分与细胞内的去铁蛋白结合成铁蛋白暂存贮于肠上皮细胞的铁池内;另一部分通过肠黏膜细胞入血,与血浆中的转铁蛋白结合,随血液循环运送到骨髓等需铁或储铁组织。一般人体的血浆内含铁3~4 mg,大多数以Tf形式存在。因此,血浆铁与血浆铁蛋白可反映铁的吸收和体内铁的平衡状态。

铁以无机铁及血红蛋白铁的形式在小肠中被吸收。铁从肠道细胞被吸收后与Tf在吸收铁的细胞基底膜上结合。而Tf将铁送到骨髓的红系祖细胞中,铁被用作合成血红蛋白,并在红细胞中停留120 d。随后红细胞被单核-吞噬细胞系统(mononuclear phagocyte system, MPS)中的巨噬细胞吞噬,释放的铁在其胞浆中再与转铁蛋白结合。如机体的储存铁足够,部分铁会储存在MPS,而大部分则从MPS放出,与Tf结合再进入骨髓。

脑组织内的铁对大脑的功能活动至关重要,铁是电子传递者,是线粒体氧化反应和氧运输不可或缺的物质。作为众多生命过程的辅助因子,铁参与各种生物大分子的合成,并与神经髓鞘的发生和发展以及多巴胺神经递质的生产有关。临床一系列研究表明,铁过量会引起自由基反应而导致神经细胞死亡进而产生多种多样的中枢神经系统疾病。

2 HLD患者铁代谢平衡的调节机制

2.1 脾功能亢进 脾功能亢进可导致红细胞破坏增加,铁从红细胞中释出。①过分阻留作用:正常人脾内并无贮藏红细胞或白细胞的作用,但约1/3血小板及部分淋巴细胞却被阻留在脾脏。肝豆状核变性患者脾脏有病理学显著肿大时,不但更多血小板(50%~90%)及淋巴细胞在脾内阻留,而且也可有30%以上的红细胞在脾内滞留,导致周围血中血小板及红细胞减少。②过分筛选及吞噬作用:脾功能亢进时脾内MPS过度活跃,而脾索内异常红细胞(如球形细胞及受体、氧化剂或其他化学毒物、物理因素损伤的红细胞等)明显增多,并为巨噬细胞所清除,导致周围血中红细胞明显减少,外周血中铁浓度显著增加。

2.2 肝细胞损伤或坏死 肝细胞损伤或坏死时,贮存铁即铁蛋白和含铁血黄素从损伤的肝细胞溢出,进入血液。铁蛋白是储存铁的主要成分,主要贮存于肝细胞内。当肝细胞受破坏后,铁蛋白以血清铁蛋白(serum ferritin, SF)的形式释放到血液中,同时有肝内铁代谢异常,使血清铁增加^[3]。铁作为一种强力催化剂,可促进氧化自由基的产生,导致肝细胞亚细胞膜脂质过氧化反应,特别是对线粒体和微粒体膜的过氧化损伤^[4-5]。因此,通过检测铁代谢指标血清铁,可初步估计肝豆状核变性患者机体铁负荷情况。有学者^[6]报道,SF的测定与肝活检组织铁定量相关性很好($r=0.637, P<0.01$)。因此可通过检测SF判断肝脏铁沉积情况。

2.3 铁在细胞外液和血液的运输机制 铁在细胞外液和血液的运输主要依靠Tf,但Tf只能结合 Fe^{3+} ,所以从细胞中

释放出来的 Fe^{2+} 需在氧化酶、HP或铜蓝蛋白(copper protein, CP)的作用下氧化为 Fe^{3+} ,才能与血浆Tf结合。每个Tf最多可结合两分子的 Fe^{3+} 。正常情况下,体内有充足的转铁蛋白结合铁,经细胞表面的转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)介导的内吞作用进入脑细胞内,且完全饱和并发挥作用。而在HLD患者,就可能有下列两个途径决定着铁代谢途径的异常。

2.3.1 通过TfR调节:机体控制铁代谢的生化机制比较复杂。Ward等首次在1982年报道了铁对TfR的调节作用,之后许多学者对其调节机制进行了探讨,认为机体铁的平衡就是通过铁对TfR的调节来实现的^[7]。Louache进一步研究认为,铁对转铁蛋白受体的调节是通过改变TfR在细胞内的合成速率来完成的。可以这样说,这些研究表明,TfR在调节铁水平中发挥着关键作用。TfR的分子量约为53 kD,主要分布在增殖迅速的细胞膜表面,其功能主要是与结合有铁的转铁蛋白特异结合,向需铁的细胞内运输铁,不同的组织及生理环境均可间接影响TfR的表达^[8]。其分布在一定程度上反映了该细胞的新陈代谢水平^[9],有理由认为其铁代谢的超载,可能与TfR的高表达有关,导致铁在脑局部组织的富集,而产生相应的神经系统症状。

2.3.2 通过CP调节:血浆CP是在肝脏合成的一种可以结合铜的 α_2 -糖蛋白,它能携带血液中95%的铜。而在无CP血症患者的铁代谢环节中,血浆CP作为亚铁氧化酶可以将 Fe^{2+} 氧化为 Fe^{3+} ,体内铜蓝蛋白的缺失会导致 Fe^{2+} 大量蓄积在网状内皮系统和实质细胞^[10-11]。CP分为在血浆中被分泌的分泌型蛋白和与细胞膜结合的糖基磷脂酰肌醇(glycosyl-phosphatidyl inositol, GPI)结合蛋白两大类。分泌型在肝脏合成,不能透过血脑屏障;而GPI结合型不仅在肝脏,并分布于脑、视网膜等全身组织;存在于星型胶质细胞内担负起铁代谢中心的功能^[12-13]。

Roeser发现,当HLD患者的血浆CP降至正常人的5%以下时,血清铁同时减少,实际上血浆CP显著减少的男性HLD患者,血清铁减少同时可见肝脏内铁的沉积^[14-15]。病理研究显示,在低CP血症患者的肝脏、胰腺、视网膜和中枢神经系统均有大量的铁蓄积,同时在新纹状体、齿状核和丘脑却有明显的神经细胞丢失^[16-17]。尽管在低CP血症的神经系统损害机制尚未明确,但由铁介导的自由基损害被推测为导致神经细胞死亡的主要原因,临床症状所对应的神经解剖位置在尸检中被发现有神经退行性变及铁沉积。同样,在HLD患者中,CP的缺失是临床诊断的重要标准。因此,可以认为HLD患者的铁代谢异常与CP的缺乏有直接关系。尽管中山大学闫振文等^[18]认为HLD不存在铁代谢异常是由于肝外CP的合成足以使CP浓度达到正常值的5%以上,完全可以维持血中铁离子的代谢平衡,但却没有给出明确的数据支持。

3 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)研究报道

HLD在MRI上表现为T1W1呈等或低信号,T2W1呈高信号,尤以T2W1和液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列显示最为清晰。有文献报

告在未经治疗或治疗效果较差的患者中,铜在脑组织的聚积量逐渐增多,同时病变部位铁的沉积量也随之增加,这种顺磁性作用使病变局部表现为 T2W1 低信号,主要发生于基底节区^[19]。笔者也在临床中发现部分 HLD 有 T2W1 低信号,这说明在基底神经节和齿状核 T2W1 有明显的低信号,这些信号与铁沉积是相符的^[20-25]。

4 展望

通过文献及临床影像学,可以了解到在 HLD 患者中可能存在部分或全部患者有铁代谢异常,尤其是那些经驱铜治疗效果不佳的患者。鉴于目前 HLD 的认识和治疗,我们仅仅将目光局限于驱铜治疗以及其他辅助治疗。因此,通过对 HLD 患者血清中多项铁代谢指标以及对肝脏和影像学的研究及分析,我们会对 HLD 患者有无铁代谢异常有一个全新的认识,会拓展 HLD 的研究及治疗思路。

参考文献:

- [1] Slavka Vrabelova, Ondrej Letocha, Marek Borsky, et al. Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype/phenotype correlation in 227 patients with Wilson disease [J]. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2005, 86(1-2): 277-285.
- [2] S Perwez Hussain, Kamran Raja, Paul A Amstad, et al. Increased p53 mutation load in nontumorous human liver of Wilson disease and hemochromatosis: Oxylradical overload diseases [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(23): 12770-12775.
- [3] 陈文彬. 诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 4081.
- [4] Iancu TC, Deugnier Y, Hallicay JW, et al. Morphologic characteristics of HBV markers and products of iron metabolism in liver tissue in patients with hepatitis B virus [J]. *Vojnosanit pregl*, 1992, 49 (3): 477.
- [5] Ishida M, Nakagawara G, Imanura Y, et al. Iron and copper deposition in chronic active hepatitis and liver cirrhosis: Pathogenetic role in progressive liver cell damage [J]. *Eur J Histochem*, 1995, 39 (3): 221.
- [6] Akiyoshi F, Stata M, Uchimura Y, et al. Hepatic iron stainings in chronic hepatitis C patients with low HCV RNA levels: A predictive marker for IFN therapy [J]. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92 (9): 1463.
- [7] Ward RJ, Zhang Y, Crichton RR. Aluminium toxicity and iron homeostasis [J]. *J Inorg Biochem*, 2001, 87 (1-2): 9.
- [8] Tacchinil, Bianchil. Transferrin receptor induced by hypoxia. HIF-1 mediated transcriptional activation and cell-specific Post-transcriptional regulation [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274 (34): 24142.
- [9] Gregory L, David L, Steven M. The distribution of iron in the brain: A phylogenetic analysis using iron histochemistry [J]. *Dev Brain Res*, 1999, 93(1-2): 120.
- [10] Miyajima H, Nishimura Y, Mizoguchi K, et al. Familial aceruloplasmin deficiency associated with blepharospasm and retinal degeneration [J]. *Neurology*, 1987, 37(5): 761-767.
- [11] Harris LZ, Klomp WJ, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: An inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis [J]. *Am J Clin Nutr*, 1998, 67 (5): 972-977.
- [12] Hellman NE, Kono S, Miyajima H, et al. Biochemical analysis of a missense mutation in aceruloplasminemia [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(2): 1375-1380.
- [13] Jeong SY, David S. Glycosyl phosphatidyl inositol-anchored ceruloplasmin is required for iron efflux from cells in the central nervous system [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (29): 27144-27148.
- [14] Harris ZL, Durley AP, Man TK, et al. Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96 (19): 10812-10817.
- [15] Patel BN, Dunn RJ, Jeong SY, et al. Ceruloplasmin regulates iron levels in the CNS and prevents free radical injury [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(15): 6578-6586.
- [16] Kohno S, Miyajima H, Takahashi Y, et al. Defective electron transfer in complexes I and IV in patients with aceruloplasminemia [J]. *J Neurol Sci*, 2000, 182(1): 57-60.
- [17] Klomp LW, Gitlin JD. Expression of the ceruloplasmin gene in the human retina and brain: Implications for a pathogenic model in aceruloplasminemia [J]. *Hum Mol Genet*, 1996, 5(12): 1989-1996.
- [18] 闫振文, 杨春水. 铜蓝蛋白血症 [J]. 国外医学: 遗传学分册, 2000, 23(4): 186-188.
- [19] Hitoshi S, Iwata M, Yoshikawa K. Mid-brain pathology of Wilson's disease, MRI analysis of three cases [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991, 54(7): 624-626.
- [20] Kawanami T, Kato T, Daimon M, et al. Hereditary caeruloplasmin deficiency: clinicopathological study of a patient [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, 61(5): 506-509.
- [21] Okamoto N, Wada S, Oga T, et al. Hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis [J]. *Hum Genet*, 1996, 97(6): 755-758.
- [22] Miyajima H, Takahashi Y, Kamata T, et al. Use of desferrioxamine in the treatment of aceruloplasminemia [J]. *Ann Neurol*, 1997, 41(3): 404-407.
- [23] Daimon M, Moriai S, Susa S, et al. Hypoaceruloplasminemia with heteroallelic caeruloplasmin gene mutation: MRI of the brain [J]. *Neuroradiology*, 1999, 41(3): 185-187.
- [24] Loréal O, Turlin B, Pigeon C, et al. Aceruloplasminemia: New clinical, pathophysiological and therapeutic insights [J]. *J Hepatol*, 2002, 36(6): 851-856.
- [25] Miyajima H, Kono S, Takahashi Y, et al. Cerebellar ataxia associated with heteroallelic ceruloplasmin gene mutation [J]. *Neurology*, 2001, 57(12): 2205-2210.

(收稿日期: 2008-10-16)