

铁代谢失衡与糖尿病及其并发症关系的研究进展

王 瑛 马艳琦 刘露霞 刘靖芳

摘 要 铁是维持生物体生命活动的重要微量元素之一,铁代谢失衡所致的铁过载或铁缺乏与糖尿病及糖尿病并发症密切相关。铁过载可以通过氧化应激、炎症反应、胰岛素抵抗、胰岛素缺乏、肝功能障碍等增加糖尿病的患病风险。铁大量沉积在血管壁中可导致氧化应激、血管功能障碍、内皮细胞结构及功能异常,参与糖尿病大血管并发症的发生;另外铁过载可上调肾素-血管紧张素系统的表达,通过氧化应激、铁死亡等促进糖尿病视网膜膜病变和肾病的发生、发展。饮食中铁缺乏促进糖尿病周围神经病变的发生。铁螯合剂治疗可以改善或延缓糖尿病及糖尿病并发症的发生、发展。

关键词 铁代谢 铁过载 铁缺乏 糖尿病 糖尿病并发症

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.01.002

糖尿病已经成为一个主要的公共卫生问题。据估计到2040年,全球成年糖尿病患者的比例预计将增加到10.4%,即6.42亿糖尿病患者^[1]。相关报道显示,在新诊断的2型糖尿病患者中,约25%以上的患者合并一种或多种糖尿病慢性并发症^[2]。糖尿病并发症常常是糖尿病患者死亡的主要原因。近年来研究显示,铁代谢失衡与糖尿病及糖尿病并发症的发生、发展密切相关,本文就铁代谢失衡与糖尿病及其并发症关系的研究进展进行综述,旨在为临床上糖尿病及其并发症的早期诊断和治疗提供新的临床思路。

铁是机体内重要的微量元素,在细胞水平(代谢、能量产生和DNA合成)和全身(氧气运输)发挥着多种功能。正常人维持体内铁平衡每天需摄入铁10~15mg,孕期及哺乳期妇女需20~40mg。体内铁的正常来源为食物摄入和衰老红细胞中血红蛋白的释放。铁主要通过十二指肠及空肠上段吸收,吸收的 Fe^{2+} 在小肠黏膜上皮细胞中氧化为 Fe^{3+} ,并与转铁蛋白结合成铁蛋白。吸收入血的 Fe^{2+} 经铜蓝蛋白氧化为 Fe^{3+} 与血浆中的转铁蛋白结合后被转运到各组织中。铁主要以铁蛋白和含铁血黄素形式贮存于单核-吞噬细胞系统中。最后,铁通过体表或消化道细胞脱落排出。机体通过严密的控制体系调节铁代

谢的平衡,铁代谢失衡可引起多种疾病,而很多疾病也可以导致铁代谢的失衡。

铁代谢失衡是人类最常见的疾病之一,从缺铁到铁超载性疾病,临床表现多种多样。与其他过渡金属类似,铁以亚铁(Fe^{2+})形式参与芬顿反应,导致氧自由基和脂质过氧化物的产生,使得组织中氧化应激水平增加,导致细胞的死亡。近年来研究显示,铁代谢失衡与糖尿病及糖尿病并发症的发生、发展密切相关。

一、铁过载与糖尿病

典型遗传性血色病沉着症患者全身铁过载导致糖尿病的患病率增高,表明铁过载可导致糖代谢的异常^[3]。铁过载患者2型糖尿病的发生率增加,而使用铁螯合剂可通过降低铁负荷改善糖尿病^[4]。铁过载诱导糖尿病发生的确切机制尚不明确,目前认为其可能与氧化应激、炎症反应、胰岛素抵抗、胰岛素缺乏及肝功能障碍有关。

氧化应激是引起胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能障碍、糖耐量受损和2型糖尿病的主要因素之一^[5]。铁诱导三磷酸腺苷和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的合成是胰岛 β 细胞分泌胰岛素的必要条件,维持铁稳态对胰岛 β 细胞的功能至关重要。研究发现,胰岛 β 细胞能够表达铁代谢途径中的一种关键调节因子——铁调素,它可缓解铁过载状态,维持铁在胰岛 β 细胞代谢稳态^[6]。当胰岛 β 细胞内铁稳态被破坏时铁过载对其造成的氧化损伤会促进胰岛细胞凋亡、分化障碍以及胰岛素分泌减少。另外铁过载可以诱导胰岛素抵抗,主要表现为脂联素的减少和抑制胰岛素受体,脂肪组织内的铁过载可以导致脂联素

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81960155);甘肃省卫生行业科研项目(GSWSKY-2019-07);甘肃省自然科学基金资助项目(20JR10RA690)

作者单位:730000 兰州大学第一临床医学院(王瑛、马艳琦、刘露霞、刘靖芳);730000 兰州大学第一医院内分泌科(刘靖芳)

通信作者:刘靖芳,副教授,博士生导师,电子信箱:lj824168@126.com

分泌减少,这可能与铁通过 FoxO1 负调控脂联素有关^[7]。铁过载可导致巨噬细胞内肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 等炎性细胞因子分泌增加,抑制脂联素的表达^[8]。铁过载产生的 ROS 通过肝脏激酶-B1/丝裂原活化蛋白激酶信号通路抑制胰岛素受体在肝脏、脂肪组织、肌肉等组织中的磷酸化,降低胰岛素受体的敏感度^[9]。

糖尿病患者实际处于一种慢性炎性状态,炎性细胞因子会影响铁代谢稳态,诱导铁在实质器官中累积,进一步加强铁过载^[10]。铁过载会增加糖尿病的患病风险,而糖尿病也会引起铁代谢稳态失衡,形成恶性循环,这种恶性循环加速了糖尿病及其并发症的进程。

二、铁过载与糖尿病并发症

1. 铁过载与糖尿病心血管并发症:研究表明,糖尿病患者动脉粥样硬化和心肌梗死的风险增加,其心血管疾病的死亡风险高于非糖尿病患者^[11]。Zacharski 等^[12]对糖尿病、非糖尿病心血管疾病患者进行了一项铁还原反应的临床随机试验,结果表明,在相同的铁蛋白水平下,糖尿病患者合并心血管疾病的风险更高。动脉粥样硬化是糖尿病大血管并发症的主要危险因素。动脉粥样硬化的形成主要通过糖氧化和脂氧化,铁主要作为过渡金属参与蛋白质的晚期糖基化以及低密度脂蛋白的氧化修饰,导致动脉粥样硬化的形成^[13]。Vincini 等^[14]研究发现,与铁蛋白水平正常的血清载脂蛋白 E 基因敲除 (apolipoprotein E-deficient, ApoE-/-) 小鼠比较,铁过载的 ApoE-/- 膜铁转运蛋白基因突变小鼠动脉粥样硬化程度加重。另有研究发现,铁和脂质代谢的相互作用发生在富含巨噬细胞的动脉粥样硬化斑块中,斑块中巨噬细胞中的铁含量是动脉粥样硬化进展的关键因素,该研究通过建立巨噬细胞特异性的膜铁转运蛋白 (ferroportin, Fpn)1 缺乏型 ApoE-/- 小鼠模型,结果发现巨噬细胞中 Fpn1 的缺乏显著加速小鼠动脉粥样硬化的进展^[15]。糖尿病时大量铁沉积在血管壁中,铁过载导致的氧化应激、脂质分布改变、血管通透性增强、内皮持续活化、炎性介质水平升高加剧了动脉粥样硬化的发生。

2. 铁过载与糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病:糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是最主要的糖尿病微血管并发症,是导致糖尿病患者失明和终末期肾病的主要原因。糖尿病患者眼内铁超载的原因目前认为可能与高血糖导致血红蛋白和肌红蛋白中血红素分子的完全破坏,将游离铁释

放到组织间隙有关;其次,视网膜内和玻璃体出血可能导致增殖性视网膜病变患者铁超载^[16]。糖尿病患者眼内铁水平的升高会导致光感受器氧化损伤,锥状体的损伤大于杆状体。在人类增殖性视网膜病变患者的视网膜 Bruch 膜中存在高水平过氧化脂质,其是由局部铁聚集所引起的脂质过氧化导致。玻璃体出血的增殖性视网膜病变患者也存在相同情况,玻璃体出血后,局部释放的游离铁催化了超氧化物生成物的重新激活。另外,有研究证实视网膜铁稳态受损与吞噬缺陷有关,糖尿病患者视网膜色素上皮细胞存在吞噬功能缺陷,因此,对凋亡细胞和局部碎屑的吞噬作用延迟和受损,导致自身抗原的积累和促炎性细胞因子的合成增加^[17]。

糖尿病小鼠视网膜中铁过载通过琥珀酸受体信号通路上调肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 的表达,加速糖尿病视网膜病变的进展^[16]。另外视网膜铁过载通过促进氧化应激和核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族含热蛋白结构域蛋白 3 炎性小体信号转导而影响视网膜屏障的完整性,加速视网膜周细胞的丢失^[18]。最后,视网膜中铁积累可能加速小鼠神经细胞的损失,导致视网膜内外屏障功能障碍^[19]。糖尿病高铁基因敲除 (high Fe iron knockout, HFE KO) 小鼠与正常对照、非糖尿病 HFE KO、野生型糖尿病小鼠比较,糖尿病 HFE KO 小鼠肾脏中铁含量显著增加,进一步研究发现,肾脏中铁蓄积可以增强肾素活性,激活 RAS,从而导致肾脏血流动力学的改变,加速 DN 的发生、发展^[20]。另一项研究发现,DN 与铁死亡有关,铁死亡的特征铁依赖性的脂质过氧化物的积累达到致死水平,该研究采用链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 和 db/db 小鼠建立 DN 模型,结果显示,DN 小鼠组织中铁死亡相关标志物酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 (acyl-coa synthetase long-chain family member, ACSL) 4 的表达水平增加和谷胱甘肽过氧化物酶 4 的表达水平降低,脂质过氧化产物和铁含量增加;同时在体外,铁死亡诱导剂可诱导肾小管细胞死亡,而铁和高水平的 ACSL4 增加细胞对铁死亡的敏感度;最后,当 ACSL4 抑制剂用于 DN 小鼠时,其肾功能及存活率较前改善,体内脂质过氧化产物和铁含量降低^[21]。提示抑制铁死亡可能是未来 DN 治疗的一个方向。

三、铁缺乏与糖尿病周围神经病变

周围性神经病变是糖尿病的主要并发症之一,其发病机制目前尚不明确。Baum 等^[22]研究发现,STZ

诱导的糖尿病大鼠运动纤维都受到影响,但只有低铁饮食的糖尿病大鼠出现坐骨神经的感觉传导速度减慢,而且低铁饮食糖尿病大鼠坐骨神经中的炎症细胞数量高于其他实验组,高铁饮食组未观察到上述现象。因此是饮食铁缺乏而不是铁过载促进了 STZ 诱导的糖尿病大鼠的周围神经病变的发生。Paeschke 等^[23]研究显示,高铁饮食对糖尿病 db/db 小鼠的神经传导的有益作用,高铁饮食喂养的糖尿病小鼠坐骨神经的促炎活性降低,而低铁饮食相反;高铁 db/db 组小鼠血糖和糖化血红蛋白水平较低,而胰岛素浓度较高,饮食中补充非血红素铁可部分改善糖尿病小鼠的神经功能障碍,其机制可能是补充非血红素铁后降低了外周神经系统促炎性细胞因子的活性。这可能是糖尿病周围神经病治疗的一个新思路。

四、铁螯合剂对糖尿病及糖尿病并发症的影响

铁螯合剂可显著影响细胞内外铁的水平,其早期研究主要集中在从地中海贫血患者的组织中去除铁的能力,铁螯合剂的一个主要优势是可穿透细胞膜并螯合细胞内铁^[24]。临床上主要用于治疗铁过载。

Zou 等^[25]等研究报道,口服去铁酮可通过调节促炎-促纤维化因子缓解大鼠糖尿病性心肌病。该研究发现,糖尿病心肌病大鼠血清铁、铁蛋白和转铁蛋白饱和度水平明显高于对照组大鼠,且心肌细胞排列紊乱和细胞间胶原积聚,提示去铁酮可能通过降低大鼠中铁的积累减轻氧化应激和炎症反应改善糖尿病心肌病大鼠的心肌损伤或纤维化。

铁螯合剂可以保护糖尿病视网膜色素上皮细胞免受氧化应激诱导的细胞死亡^[16]。另外,糖尿病大鼠如果口服铁螯合剂可减轻肾组织的氧化应激、炎症和纤维化,对大鼠肾脏具有保护作用^[26]。提示铁螯合剂可延迟糖尿病患者、糖尿病动物模型肾病的进展。

去铁胺是最常见的铁螯合剂,但它的使用有一些局限性,包括需要胃肠外给药,不良反应和成本较高等。其他一些安全有效的口服铁螯合剂,如去铁酮和地拉罗司也可使铁超负荷状态得到改善,但这些药物还未得到广泛的应用。当然,这些铁螯合剂在预防和治疗糖尿病及其糖尿病并发症中的有效性需要更多的药物随机临床试验证实。

五、展 望

铁是维持生物体生命活动的重要微量元素之一,铁代谢失衡,如铁过载或铁缺乏与糖尿病及糖尿病并发症的发生、发展密切相关。铁过载导致糖尿病的发生风险增加,促进糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病的

发生、发展;而动物实验表明铁缺乏与糖尿病周围神经病变相关。因此,对糖尿病及糖尿病并发症患者体内铁代谢指标的监测,维持铁代谢平衡的治疗可能是未来糖尿病及糖尿病并发症患者一个新的诊断和治疗策略,特别是铁螯合剂在预防和治疗糖尿病及其糖尿病并发症中的有效性需要更多地研究来证实。

参考文献

- Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, *et al.* IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 [J]. *Diabetes Res Clin Pra*, 2017, 128: 40-50
- Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, *et al.* Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Cur Vas Pharmacol*, 2020, 18(2): 117-124
- Zhang W, Huang J, Ou XJ, *et al.* [Hemochromatosis International: therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p. Cys282Tyr homozygous genotype] [J]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi*, 2019, 27(12): 980-981
- Bao W, Chavarro JE, Tobias DK, *et al.* Long-term risk of type 2 diabetes in relation to habitual iron intake in women with a history of gestational diabetes: a prospective cohort study [J]. *Ame J Clin Nutr*, 2016, 103(2): 375-381
- Newsholme P, Keane KN, Carlessi R, *et al.* Oxidative stress pathways in pancreatic β -cells and insulin-sensitive cells and tissues: importance to cell metabolism, function, and dysfunction [J]. *Ame J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(3): C420-C433
- Shu T, Lv Z, Xie Y, *et al.* Hepsidin as a key iron regulator mediates glucotoxicity-induced pancreatic β -cell dysfunction [J]. *Endocrine Connect*, 2019, 8(3): 150-161
- Dahyaleh K, Sung HK, Prioriello M, *et al.* Iron overload reduces adiponectin receptor expression via a ROS/FOXO1-dependent mechanism leading to adiponectin resistance in skeletal muscle cells [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(7): 5339-5351
- Hu X, Cai X, Ma R, *et al.* Iron-load exacerbates the severity of atherosclerosis via inducing inflammation and enhancing the glycolysis in macrophages [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18792-18800
- Nakamura T, Naguro I, Ichijo H. Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases [J]. *Biochim Biophys Acta (BBA) - General Subjects*, 2019, 1863(9): 1398-1409
- Musina NN, Saprina TV, Prokhorenko, *et al.* Correlations between iron metabolism parameters, inflammatory markers and lipid profile indicators in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus [J]. *J Personal Med*, 2020, 10(3): 70
- Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2019, 21(4): 21
- Zacharski LR, Shamayeva G, Chow BK. Iron reduction response and demographic differences between diabetics and non-diabetics with cardiovascular disease entered into a controlled clinical trial [J]. *Metallomics : Integrated Biometal Science*, 2018, 10(2): 264-277

(下转第 83 页)

- 6 王秋月, 王丽, 刘韬. 新生儿重症高胆红素血症的病因及危险因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(21): 4902 – 4904
- 7 Yu YF, Du LZ, Chen An, *et al.* Study of gilbert's syndrome-associated UGT1A1 polymorphism in jaundiced neonates of ABO incompatibility hemolysis disease[J]. *Am J Perinatol*, 2020, 37(6): 652 – 658
- 8 Hassan MM, Monir SH, Javad A, *et al.* Effects of Gly71Arg mutation in UGT1A1 gene on neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(10): 1575 – 1585
- 9 Wang J, Yin JS, Xue M, *et al.* Roles of UGT1A1 Gly71Arg and TATA promoter polymorphisms in neonatal hyperbilirubinemia: a Meta-analysis[J]. *Gene*, 2020, 30(736): 144409
- 10 钟勇, 蒋晓梅, 冯于玲, 等. UGT1A1 基因多态性与不同民族间新生儿高胆红素血症的关系[J]. 临床儿科杂, 2013, 31(4): 324 – 327
- 11 卜爱林, 李贵南. UGT1A1 基因多态性与新生儿不明原因高胆红素血症的相关性[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(11): 1736 – 1738
- 12 日孜万古丽·买吐送, 邱红, 塔西甫拉提·阿力马斯. UGT1A1 基因 Gly71Arg 突变与维吾尔族新生儿高胆红素血症患儿相关性研究[J]. 中华新生儿科杂志, 2020, 35(2): 127 – 129
- 13 Yang H, Wang Q, Zheng L, *et al.* Multiple genetic modifiers of bilirubin metabolism involvement in significant neonatal hyperbilirubinemia in patients of Chinese descent[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132034
- 14 Weng YH, Chiu YW, Cheng SW, *et al.* Risk assessment of gene variants for neonatal hyperbilirubinemia in Taiwan[J]. *BMC Pediatr*, 2016, 16(1): 144
- 15 陈伟, 林美丽, 王玉, 等. UGT1A1 基因多态性与新生儿不明原因非结合性高胆红素血症相关性研究[J]. 中华新生儿科杂志, 2019, 34(2): 81 – 86
- 16 Xiaoxia S, Sem A, Ahmed SK, *et al.* A novel UGT1A1 gene mutation causing severe unconjugated hyperbilirubinemia: a case report [J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1): 173
- 17 Li WX, Yang L, Zhou WH, *et al.* A novel deletion with two pathogenic variants of UGT1A1 causing Crigler-Najjar syndrome in two unrelated Chinese[J]. *Clin Biochem*, 2019, 71: 67 – 68
- 18 Zhu YD, Pang HL, Zhou QH, *et al.* An ultra sensitive and easy-to-use assay for sensing human UGT1A1 activities in biological systems [J]. *J Pharmaceut Anal*, 2020, 10(3): 263 – 270

(收稿日期: 2021 – 07 – 03)

(修回日期: 2021 – 08 – 16)

(上接第 8 页)

- 13 Calderon Moreno R, Navas – Acien A, Escolar E, *et al.* Potential role of metal chelation to prevent the cardiovascular complications of diabetes [J]. *J Clin Endocrinol and Metabo*, 2019, 104(7): 2931 – 2941
- 14 Vinchi F, Porto G, Simmelbauer A, *et al.* Atherosclerosis is aggravated by iron overload and ameliorated by dietary and pharmacological iron restriction [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(28): 2681 – 2695
- 15 Cai J, Zhang M, Liu Y, *et al.* Iron accumulation in macrophages promotes the formation of foam cells and development of atherosclerosis [J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 137
- 16 Chaudhary K, Promsote W, Ananth S, *et al.* Iron overload accelerates the progression of diabetic retinopathy in association with increased retinal renin expression [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3025
- 17 Mandala A, Armstrong A, Girresch B, *et al.* Fenofibrate prevents iron induced activation of canonical Wnt/ β – catenin and oxidative stress signaling in the retina [J]. *NPJ Aging Mechanisms Dis*, 2020, 6:12
- 18 Gelfand BD, Wright CB, Kim Y, *et al.* Iron toxicity in the retina requires alu rna and the nlrp3 inflammasome [J]. *Cell Rep*, 2015, 11(11): 1686 – 1693
- 19 Daruich A, Le Rouzic Q, Jonet L, *et al.* Iron is neurotoxic in retinal detachment and transferrin confers neuroprotection [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(1): eaau9940
- 20 Chaudhary K, Chilakala A, Ananth S, *et al.* Renal iron accelerates the progression of diabetic nephropathy in the HFE gene knockout mouse model of iron overload [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(2): F512 – F517
- 21 Wang Y, Bi R, Quan F, *et al.* Ferroptosis involves in renal tubular cell death in diabetic nephropathy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 888:173574
- 22 Baum P, Kosacka J, Estrela – Lopis I, *et al.* The role of nerve inflammation and exogenous iron load in experimental peripheral diabetic neuropathy (PDN) [J]. *Metabolism*, 2016, 65(4): 391 – 405
- 23 Paeschke S, Baum P, Toyka KV, *et al.* The Role of iron and nerve inflammation in diabetes mellitus type 2 – induced peripheral neuropathy [J]. *Neuroscience*, 2019, 406:496 – 509
- 24 Kim JJ, Kim YS, Kumar V. Heavy metal toxicity: an update of chelating therapeutic strategies [J]. *J Trace Elements Med Biol*, 2019, 54:226 – 231
- 25 Zou C, Liu X, Xie R, *et al.* Deferiprone attenuates inflammation and myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(4): 930 – 936
- 26 Zou C, Liu X, Liu R, *et al.* Effect of the oral iron chelator deferiprone in diabetic nephropathy rats [J]. *J Diabetes*, 2017, 9(4): 332 – 340

(收稿日期: 2021 – 06 – 26)

(修回日期: 2021 – 08 – 11)