

## 铁稳态与糖尿病合并认知障碍的相关性研究进展

董舒馨 董齐 伊然 张冰冰 于丹 代瑞雪 张冰雪

哈尔滨医科大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150001

通信作者:董齐,伊然

**【摘要】** 认知障碍现已成为严重威胁老年人身心健康的进展性疾病。而糖尿病被发现是认知障碍出现的独立危险因素。近年来研究发现铁稳态失衡可能参与了糖尿病患者认知功能的损伤过程。本综述对铁失衡参与的糖尿病认知损害过程进行简要总结,并对相关可能的机制进行初步探讨,旨在为糖尿病群体认知功能的减退尽早防治提供参考。

**【关键词】** 铁稳态;糖尿病;认知障碍;铁死亡

**【中图分类号】** R749.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 06-0789-04

**基金项目:** 黑龙江省卫生健康委科研课题(编号:2020-121);哈医大一院科研创新基金(编号:2019M01)

### Progress in the correlation between iron homeostasis and diabetes with cognitive impairment

DONG Shuxin, DONG Qi, YI Ran, ZHANG Bingbing, YU Dan, DAI Ruixue, ZHANG Bingxue

The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: DONG Qi, YI Ran

**【Abstract】** Cognitive impairment has now become a progressive disease that seriously threatens the physical and mental health of the elderly. Diabetes was found to be an independent risk factor for cognitive impairment. In recent years, studies have found that iron homeostasis imbalance may be involved in the process of cognitive impairment in diabetic patients. This review briefly summarizes the process of cognitive impairment in diabetes involving iron imbalance, and preliminarily discusses the possible mechanisms, in order to provide a reference for the early prevention and treatment of cognitive decline in the diabetic population.

**【Key words】** Iron homeostasis; Diabetes; Cognitive impairment; Ferroptosis

认知障碍包括轻微的认知能力下降、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和认知严重损害的痴呆<sup>[1]</sup>。与仅轻微影响日常功能的MCI相较,痴呆的主要类型—阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)以进行性的认知障碍、语言功能减退和人格改变等多领域损害为特点影响着患者的身心健康。近年来,糖尿病被发现是认知障碍的独立危险因素,故AD又有“3型糖尿病”之称<sup>[2-5]</sup>。

### 1 糖尿病相关认知障碍的流行病学特点及机制

糖尿病是一种常见的可影响多系统的慢性代谢病,预计到2045年将影响6.93亿成人<sup>[6]</sup>。其中90%~95%为2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)<sup>[7-8]</sup>。在T2DM中,MCI患病率为20%~30%,而患痴呆的概率约为17.3%<sup>[9]</sup>。另有研究指出在合并有轻度和重度认知障碍的糖尿病患者中,全因死亡风险分别增加了33%和50%<sup>[3]</sup>。

DOI: 10.12083/SYSJ.220348

本文引用信息:董舒馨,董齐,伊然,张冰冰,于丹,代瑞雪,张冰雪.铁稳态与糖尿病合并认知障碍的相关性研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(6):789-792. DOI: 10.12083/SYSJ.220348

**Reference information:** DONG Shuxin, DONG Qi, YI Ran, ZHANG Bingbing, YU Dan, DAI Ruixue, ZHANG Bingxue. Progress in the correlation between iron homeostasis and diabetes with cognitive impairment [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(6): 789-792. DOI: 10.12083/SYSJ.220348

目前 T2DM 相关认知损害的具体机制尚未完全清楚。除了慢性高血糖会在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中产生更多对神经元具有潜在毒性的晚期糖基化终产物和活性氧(reactive oxygen species, ROS)以外,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、淀粉样沉积、线粒体损伤、氧化应激等因素可能也参与了认知功能的损伤过程<sup>[10-11]</sup>。而近年研究发现铁代谢紊乱可能与上述途径有着密切联系<sup>[12-16]</sup>。

## 2 铁对大脑的影响

铁在健康成人脑中浓度约为 40 mg/g,是脑内含量最丰富的 D 形块状金属离子<sup>[17-18]</sup>,这对维持正常的大脑功能至关重要<sup>[19]</sup>。作为生理过程中常见的辅助因子,铁参与了核酸、蛋白质、髓磷脂及神经递质(如多巴胺)的合成并促进了神经髓鞘的发生与生长<sup>[20-21]</sup>。神经元表达了高水平的转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, TfR1),转铁蛋白(transferrin, Tf)与 TfR1 识别是其主要铁转运方式<sup>[22]</sup>。体内 Fe<sup>3+</sup>主要通过结合转铁蛋白(Tf)后经血-脑屏障(blood brain barrier, BBB)上的 TfR1 识别,以 Tf/TfR1 复合物跨膜转运至脑实质内,这个过程依赖于膜上的二价金属离子转运蛋白 1 入胞和铁排出蛋白(ferroportin, FPN)出胞。当进入胞内的铁过量时,后者被结合到不稳定铁池(labile iron pool, LIP)中。正常情况下,胞质内铁主要用于:(1)在线粒体中用于合成铁硫簇和血红素假体基团,铁硫簇对 DNA 的合成和修复酶的生物学功能、铁调节蛋白 1 及 ATP 的生成都至关重要<sup>[23-25]</sup>,因此,铁失衡会对线粒体功能产生影响;(2)胞质中储存为铁蛋白(ferritin, Fn);(3)或经 FPN 介导排到细胞外液中<sup>[22,26]</sup>。

铁在脑中的分布也存在差异。铁含量最丰富的是锥体外系,尤其是基底节区域,而大脑皮质中铁含量相对较低,白质和延髓的含量最低<sup>[18]</sup>。脑铁沉积可见于 AD、帕金森病等神经退行性疾病<sup>[27]</sup>。脑铁水平过高对认知能力有不利影响。过量的铁沉积于尾状核、海马体和丘脑中时与记忆力减退相关,而在壳核中时则与 MCI 相关<sup>[28]</sup>。另有研究通过建立铁沉积的动物模型,发现了其脑内类似 AD 的病理特征<sup>[29]</sup>。

## 3 T2DM 的脑铁沉积现象及原因

既往研究提示 T2DM 患者出现认知障碍的病因可能是多方面的,新出现的证据表明其与大脑中的铁过载有关,特别是海马中<sup>[30]</sup>。影像技术的进步促

使定量磁化率图(quantitative susceptibility mapping, QSM)成为评估脑铁含量的热门手段。QSM 代表了一种最新的 MRI 技术,使脑铁沉积的非侵入性定量分析成为可能,其提供了对大脑区域铁负荷的近距离评估,并有力预测了认知能力的下降,可替代组织中的铁水平<sup>[27]</sup>。脑 QSM 图是根据复杂的多回波 ME-GRE 图像数据,使用支持形态学的偶极子倒置和自动均匀脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)零参考算法(MEDI+0)计算的<sup>[31]</sup>。与正常受试者相比, T2DM 的脑铁在纹状体和额叶中显著增加,提示其执行功能下降可能与脑铁负荷有关。此外,丘脑、纹状体和额叶的平均磁化率值与中文版 Trail-making Test 评分显著相关,可能反映了铁沉积在 T2DM 过程中的关键作用<sup>[32]</sup>。因此, QSM 中敏感值的变化可能是早期评估 T2DM 认知损害的潜在定量成像标志物。

然而, T2DM 中铁沉积的潜在机制仍不清楚。T2DM 的发病机制以 IR 为主。大部分胰岛素经主动转运通过 BBB 至大脑中<sup>[33]</sup>,除了维持大脑供能外,还参与了铁进入细胞的过程。脑内高水平的胰岛素促使 TfR 重新分布到细胞表面增加对铁的摄取,导致神经元铁过载<sup>[34-35]</sup>。另有报道指出, T2DM 患者血清中铁调素呈现低水平<sup>[36]</sup>。LIU 等<sup>[30]</sup>发现 T2DM 大鼠海马铁沉积与铁调素的表达密切相关,其缺乏是导致体内铁过载的原因。铁调素主要是由肝细胞产生的一种广泛分布于脑和肝的抗菌肽,是铁稳态的重要调节剂<sup>[30]</sup>。大脑中的铁调素主要来自血液和脑内的神经胶质细胞<sup>[37]</sup>,其可以通过诱导其位于细胞膜上的受体 FPN 的内化和降解来抑制巨噬细胞和肝细胞释放铁,从而调节肠道铁吸收和血浆铁浓度,并降低组织铁含量。体内铁的过度负荷与铁调素缺乏有关,如血色素沉着病<sup>[30]</sup>。基于此, T2DM 脑内 IR 状态、铁调素的缺乏可能影响了铁的正常代谢过程,导致细胞内呈铁过载状态。

## 4 铁稳态失衡参与 T2DM 相关认知损伤的途径

### 4.1 淀粉样蛋白沉积

AD 和 T2DM 为两种最常见的淀粉样蛋白源性疾病,具有着共同的病理症状,即分别由淀粉样蛋白 $\beta$ (A $\beta$ )和胰淀素肽组成的淀粉样蛋白沉积物。胰淀素在胰岛细胞中的积累是大多数 T2DM 的特征之一。胰淀素与胰岛素同时分泌,是一种由无活性的前肽蛋白水解产生的肽激素。这些蛋白质的病理变化可能是胰岛素信号通路失调的结果之一。铁能够促进具有金属结合能力的 A $\beta$ 寡聚体的形成,也可通过 Fenton 反应和 Haber-Weiss 反应成

为促氧化剂,产生  $H_2O_2$  和下游的高活性 ROS。众所周知,AD 脑内特征性的病理表现为淀粉样斑块 (amyloid plaques, APs) 的沉积和神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 的形成。而在 APs 和 NFTs 周围同样发现了明显的铁沉积。铁的积累会导致蛋白质的错误折叠和聚集,淀粉样蛋白沉积不仅局限于大脑,还表现在 T2DM 胰岛中。胰淀素过度蓄积可导致胰岛  $\beta$  细胞中毒,进而加重 T2DM 的进展。此外,  $A\beta$  和过度磷酸化的 tau 也可能在胰岛功能障碍和外周组织的胰岛素敏感性降低和葡萄糖摄取方面发挥作用。这表明铁过载对相关淀粉样蛋白沉积过程的促进又会加重 T2DM 及 AD 的进展。

**4.2 氧化应激** 大脑中富含多不饱和脂肪酸的脂质,因此脂质过氧化是脑内氧化损伤的主要类型。T2DM 由于葡萄糖氧化作用增强,可产生大量 ROS。过量的易改变氧化状态的铁与 ROS (如  $H_2O_2$ ) 反应,将会产生高反应性的羟基自由基,进而可以诱导铁从线粒体内的铁硫簇和铁蛋白中释放出来,再次进入循环,放大 ROS 的产生效应。这将诱导氧化应激,导致 DNA 完整性丧失、脂质过氧化、线粒体损伤、蛋白质错误折叠,促使神经细胞死亡<sup>[28]</sup>。

此外,铁死亡是 2012 年由 DIXON 团队发现的一种不同于传统细胞死亡途径的新型细胞死亡方式<sup>[38]</sup>。铁死亡的形态特征是没有气泡的完整细胞膜,没有染色质凝聚的大小正常的细胞核,致密的小线粒体和退化的嵴。过量的铁可以参与脂质过氧化物自由基的形成与增殖,这在铁死亡的机制中起到关键作用。 $Fe^{2+}$  主要构成胞内 LIP,增多的 LIP 通过 Fenton 反应可产生过多的 ROS,使细胞更容易发生铁死亡。且进入线粒体的  $Fe^{2+}$  增加也会损伤其功能。随着研究发现了铁死亡途径参与了 T2DM 相关认知损伤的过程。除了糖尿病大鼠海马线粒体的变化与在铁死亡中的线粒体变化相似<sup>[39]</sup>,研究还发现,在铁死亡信号通路中编码 FPN 的关键基因 SLC40A1 在糖尿病大鼠的海马体中也明显低于对照组。SLC40A1 的下调会影响细胞内铁的输出,导致铁过载<sup>[39]</sup>。因此,由 SLC40A1 基因下调引起的铁死亡途径可能是与糖尿病相关认知障碍的一个重要发病机制。

T2DM 脑内 IR 状态可以使神经细胞表面的 TfR 重新分布,促进  $Fe^{3+}$  过多的进入神经细胞内。过量的  $Fe^{3+}$  通过与 Tf-TfR 结合以胞吞形式入胞后游离转为  $Fe^{2+}$ ,经 DMT1 释放到胞质内。正常状态下,部分  $Fe^{2+}$  参与了线粒体的组成及正常活动,部分储存在 Fn 中,部分经 FPN 排至胞外参与循环,维持细胞内铁的水

平稳定。当胞内  $Fe^{2+}$  过度时,这不仅对线粒体功能有所影响,还会堆积参与构成 LIP,促进铁死亡途径中 ROS 的过度生成,导致细胞膜的脂质过氧化,最终膜破裂造成细胞功能不可逆损伤。

## 5 总结与展望

T2DM 发病率的不断升高促使相关的认知损害越来越成为患者家庭和社会沉重的负担。而在临床前期找到有效的生物标志物成为近年来研究的热点。有研究示 CSF 中 Fn 升高与认知减退有关,增加了携带 ApoE $\epsilon$ 4 遗传基因的正常个体认知恶化的风险,促进 MCI 转化为 AD。血中 Fn 水平与 AD 的  $A\beta$  沉积程度呈显著正相关,这可发生在 AD 发病的非常早期。尽管如此,外周血及脑脊液中铁代谢相关标志物水平与认知障碍的关系尚存有争议。铁失衡参与 T2DM 群体认知损害的具体途径在未来仍需深入探索。这将为 T2DM 群体认知损害的早期防治提供更好的参考。

## 6 参考文献

- [1] PETERSEN R C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity [J]. *J Intern Med*, 2004, 256(3): 183-194. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.
- [2] SRIKANTH V, SINCLAIR A J, HILL-BRIGGS F, et al. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction-towards effective management of both comorbidities [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(6): 535-545. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30118-2.
- [3] DE GALAN B E, ZOUNGAS S, CHALMERS J, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(11): 2328-2336. DOI: 10.1007/s00125-009-1484-7.
- [4] 郑娜,刘希. 慢性糖尿病性肾损伤对 AD 小鼠脑内海马区淀粉样斑块的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(9): 743-747. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.09.025.
- [5] 薛慧,彭小妍,程程,等. 老年 2 型糖尿病患者缺血性脑白质病变严重程度的危险因素分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(13): 1140-1146. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.12.031.
- [6] COLE JB, FLOREZ J C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7): 377-390. DOI: 10.1038/s41581-020-0278-5.
- [7] LYU F, WU D, WEI C, et al. Vascular cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus: An overview [J]. *Life Sci*. 2020, 254: 117771. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117771.
- [8] WANG N, ZHU F, CHEN L, et al. Proteomics, metabolomics and metagenomics for type 2 diabetes and its complications [J]. *Life Sci*. 2018, 212: 194-202. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.09.035.
- [9] 中华医学会内分泌学分会. 糖尿病患者认知功能障碍专家共识 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(7): 678-694. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210527-00291.
- [10] KARVANI M, SIMOS P, STAVRAKAKI S, et al. Neurocognitive impairment in type 2 diabetes mellitus [J]. *Hormones (Athens)*, 2019, 18(4): 523-534. DOI: 10.1007/s42000-019-00128-2.

- [11] ZHANG W, GAO CL, QING Z, et al. Hippocampal subfields atrophy contribute more to cognitive impairment in middle-aged patients with type 2 diabetes rather than microvascular lesions [J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58(8): 1023–1033. DOI: 10.1007/s00592-020-01670-x.
- [12] AN J R, SU J N, SUN G Y, et al. Liraglutide Alleviates Cognitive Deficit in db/db Mice: Involvement in Oxidative Stress, Iron Overload, and Ferroptosis [J]. *Neurochem Res*. 2022, 47(2): 279–294. DOI: 10.1007/s11064-021-03442-7.
- [13] ONUKWUFOR J O, DIRKSEN R T, WOJTOVICH A P. Iron Dysregulation in Mitochondrial Dysfunction and Alzheimer's Disease [J]. *Antioxidants (Basel)*. 2022, 11(4): 692. DOI: 10.3390/antiox11040692.
- [14] WANG F, WANG J, SHEN Y, et al. Iron Dyshomeostasis and Ferroptosis: A New Alzheimer's Disease Hypothesis? [J]. *Front Aging Neurosci*. 2022, 14: 830569. DOI: 10.3389/fnagi.2022.830569.
- [15] JOPOWICZ A, WISNIOWSKA J, TARNACKA B. Cognitive and Physical Intervention in Metals' Dysfunction and Neurodegeneration [J]. *Brain Sci*. 2022, 12(3): 345. DOI: 10.3390/brainsci12030345.
- [16] ROSENBLUM S L, KOSMAN D J. Aberrant Cerebral Iron Trafficking Co-morbid With Chronic Inflammation: Molecular Mechanisms and Pharmacologic Intervention [J]. *Front Neurol*. 2022, 13: 855751. DOI: 10.3389/fneur.2022.855751.
- [17] LIU Y, NGUYEN M, ROBERT A, et al. Metal Ions in Alzheimer's Disease: A Key Role or Not? [J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52(7): 2026–2035. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00248.
- [18] WANG L, YIN Y L, LIU X Z, et al. Current understanding of metal ions in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9: 10. DOI: 10.1186/s40035-020-00189-z.
- [19] WOJTUNIK-KULESZA K, ONISZCZUK A, WAKSMUNDZKA-HAJNOS M. An attempt to elucidate the role of iron and zinc ions in development of Alzheimer's and Parkinson's diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 1277–1289. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.140.
- [20] 李海, 董健健, 程楠. 铁死亡与神经变性疾病的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(20): 113–116. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.20.028.
- [21] AYERDEM G, BOSMA M J, VINKE J S J, et al. Association of Endogenous Erythropoietin Levels and Iron Status With Cognitive Functioning in the General Population [J]. *Front Aging Neurosci*. 2022, 14: 862856. DOI: 10.3389/fnagi.2022.862856.
- [22] GRUBIC KEZELE T, CURKO-COFEK B. Age-Related Changes and Sex-Related Differences in Brain Iron Metabolism [J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2601. DOI: 10.3390/nu12092601.
- [23] MUSALLAM K M, TAHER A T. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? [J]. *Curr Med Res Opin* 2018, 34(1): 81–93. DOI: 10.1080/03007995.2017.1394833.
- [24] PAUL B T, MANZ D H, TORTI F M, et al. Mitochondria and Iron: current questions [J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(1): 65–79. DOI: 10.1080/17474086.2016.1268047.
- [25] CARDENAS-RODRIGUEZ M, CHATZI A, TOKATLIDIS K. Iron-sulfur clusters: from metals through mitochondria biogenesis to disease [J]. *J Biol Inorg Chem*, 2018, 23(4): 509–520. DOI: 10.1007/s00775-018-1548-6.
- [26] URRUTIA P J, BORQUEZ D A, NUNEZ M T. Inflaming the Brain with Iron [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(1): 61. DOI: 10.3390/antiox10010061.
- [27] MASALDAN S, BUSH AI, DEVOS D, et al. Striking while the iron is hot: Iron metabolism and ferroptosis in neurodegeneration [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 221–233. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.033.
- [28] SPENCE H, MCNEIL C J, WAITER G D. The impact of brain iron accumulation on cognition: A systematic review [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0240697. DOI: 10.1371/journal.pone.0240697.
- [29] ASHRAF A, SO P W. Spotlight on Ferroptosis: Iron-Dependent Cell Death in Alzheimer's Disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 196. DOI: 10.3389/fnagi.2020.00196.
- [30] LIU J, HU X, XUE Y, et al. Targeting hepcidin improves cognitive impairment and reduces iron deposition in a diabetic rat model [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(8): 4830–4839.
- [31] LI J, ZHANG Q, ZHANG N, et al. Increased Brain Iron Deposition in the Putamen in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Detected by Quantitative Susceptibility Mapping [J]. *J Diabetes Res*. 2020, 2020: 7242530. DOI: 10.1155/2020/7242530.
- [32] LI J, ZHANG Q, ZHANG N, et al. Increased Brain Iron Detection by Voxel-Based Quantitative Susceptibility Mapping in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With an Executive Function Decline [J]. *Front Neurosci*. 2021, 14: 606182. DOI: 10.3389/fnins.2020.606182.
- [33] PARDRIDGE W M, EISENBERG J, YANG J. Human blood-brain barrier insulin receptor [J]. *J Neurochem*, 1985, 44(6): 1771–8. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1985.tb07167.x.
- [34] MEDHI B, CHAKRABARTY M. Insulin resistance: an emerging link in Alzheimer's disease [J]. *Neurol Sci*, 2013, 34(10): 1719–25. DOI: 10.1007/s10072-013-1454-1.
- [35] TANNER L I, LIENHARD G E. Insulin elicits a redistribution of transferrin receptors in 3T3-L1 adipocytes through an increase in the rate constant for receptor externalization [J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(19): 8975–80.
- [36] ALTAMURA S, KOPF S, SCHMIDT J, et al. Uncoupled iron homeostasis in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(12): 1387–1398. DOI: 10.1007/s00109-017-1596-3.
- [37] VELA D. Hepcidin, an emerging and important player in brain iron homeostasis [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 25. DOI: 10.1186/s12967-018-1399-5.
- [38] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–72. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [39] HAO L, MI J, SONG L, et al. SLC40A1 Mediates Ferroptosis and Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetes [J]. *Neuroscience*, 2021, 463: 216–226. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2021.03.009.