

## 铁死亡中铁稳态在阿尔茨海默病的研究进展\*

罗陈亮<sup>1,2</sup> 吴桂有<sup>1</sup> 李振中<sup>2</sup> 黄忠仕<sup>3\*\*</sup>

<sup>1</sup>广西中医药大学研究生院, 南宁 530200; <sup>2</sup>右江民族医学院药学院, 百色 533000;

<sup>3</sup>右江民族医学院基础医学院, 百色 533000

**[摘要]** 铁死亡是一种特殊的细胞死亡形式, 在阿尔茨海默病 (AD) 的脑组织中广泛存在。铁死亡参与了神经退行性病变、肿瘤和骨质疏松等多种疾病的进展且相关差异表达基因在 AD 相关基因中高度富集。铁稳态异常是铁死亡过程的一种重要机制, 在中枢神经系统中铁对于维持线粒体能量供应、髓磷脂和神经递质合成等多种基础生理过程发挥重要作用。本文就铁死亡中几种铁稳态关键因子与 AD 典型病理过程的相互作用进行综述。

**[关键词]** 阿尔茨海默病; 铁死亡; 铁稳态; 铁稳态调节因子

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.04.018

### Research progress of the role of iron homeostasis in ferroptosis in Alzheimer's disease

Luo Chenliang<sup>1,2</sup>, Wu Guiyou<sup>1</sup>, Li Zhenzhong<sup>2</sup>, Huang Zhongshi<sup>3\*\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200; <sup>2</sup>School of Pharmacy, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000; <sup>3</sup>School of Basic Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000

\*\* Corresponding author: Huang Zhongshi, email: hzs1004@163.com

**[Abstract]** Ferroptosis is a distinct type of cellular demise frequently identified in the cerebral tissues of individuals afflicted with Alzheimer's disease (AD). It contributes to the advancement of several disorders, including dementia, malignancies, and osteoporosis, with the differentially expressed genes associated with it being significantly enriched in Alzheimer's disease-related genes. Disordered iron homeostasis is a critical mechanism in the process of ferroptosis. Iron is essential in the central nervous system for sustaining mitochondrial energy production, synthesizing myelin and neurotransmitters, and facilitating other fundamental physiological functions. This article offers an extensive analysis of the interactions among many critical elements related to iron homeostasis, ferroptosis, and the common pathogenic mechanisms linked to Alzheimer's disease (AD).

**[Key words]** Alzheimer's disease, Ferroptosis, Iron homeostasis, Iron homeostasis regulators

铁死亡是一种铁依赖性的细胞死亡形式, 它在形态学、生物化学、基因和蛋白表达水平上, 均不同于其他形式的细胞死亡<sup>[1]</sup>。阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 亦称老年性痴呆, 常发生于 65 岁以上的老年人群, 是一种以近期记忆障碍为主要临床症状, 以老年斑 (Senile plaque, SP)、神经原纤维缠结 (Neurofibrillary tangles, NFT) 和神经元丢失为主要病理改变的进行性神经退行性病变<sup>[2]</sup>。Fe<sup>2+</sup> 的蓄积是铁死亡的标志性特征, AD 患者的海马和皮层等区域的 Fe<sup>2+</sup> 含量显著增加, 尤其在  $\beta$ -淀粉样蛋白 (Amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )、SP 和 NFT 周围蓄积最为严重<sup>[3]</sup>。铁死亡与 AD 之间关系密切, 但需进一步探明确切机制。本文以 AD 和铁死亡为基础, 阐述铁死亡中铁稳态相关因子的研究进展, 为 AD 诊断工具的开发和精准治疗提供新的思路和方法。

### 1 铁死亡和铁稳态调节

#### 1.1 铁死亡

铁死亡以脂质过氧化、铁蓄积、谷胱甘肽耗竭及谷胱甘肽过氧化物酶活性 (Glutathione peroxidase 4, GPX4) 下降为主要特征<sup>[4]</sup>。铁死亡的调节途径主要包括: 谷氨酰胺分解途径; 铁死亡抑制蛋白 1 (Ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) 调控途径, 即铁死亡抑制蛋白 1/辅酶 Q10/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (Ferroptosis suppressor protein 1/Coenzyme Q10/Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, FSP1/CoQ10/NADPH); GPX4 调控途径, 即胱氨酸-谷氨酸逆向转运系统/谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶 4 轴 (Cysteine glutamate reverse transport system/Glutathione/Glutathione peroxidase 4, Xc-系统/GSH/GPX4) 和铁离子稳态调节等<sup>[5]</sup>。目前在铁死亡调节通路研究较多的是 GPX4 调控途径, 多种铁死亡诱导剂如 Erastin 正是

收稿日期: 2024-12-05 修回日期: 2025-02-06 录用日期: 2025-02-14

\* 百色市科技计划项目 (百科 20224139; 百科 20211807)

\*\* 通信作者: 黄忠仕, 电子邮箱 hzs1004@163.com

通过抑制 Xc-系统减少胱氨酸输入, 导致 GSH 合成减少, 使反应活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 聚集而诱导铁死亡。铁和铁稳态对铁死亡的调节同样重要, 以下对铁稳态的调节进行重点阐述。

## 1.2 铁稳态的调节

铁稳态是指生物体内通过多元调控机制, 维持铁的摄入、运输、储存、利用和排泄的动态平衡状态。铁是血红蛋白、过氧化氢酶和过氧化物酶等多种蛋白和酶的重要组成因子, 在氧化还原体系中具有不可或缺的作用, 如生物催化、呼吸链电子传递、氧的运输和免疫调控等<sup>[6]</sup>。生理条件下, 人体以多种调节方式维持铁稳态的平衡, 铁稳态的调节可概括为全身水平和细胞水平两个方面。全身水平的铁稳态调节涉及肝脏、十二指肠、骨髓、脾脏等多个组织脏器, 主要由铁调素进行调节; 细胞水平的铁稳态调节主要是由铁响应元件-铁调节蛋白 (Iron response element-Iron regulatory protein, IRE-IRP) 系统和细胞内外的铁转运、代谢、储存等因子进行调节。

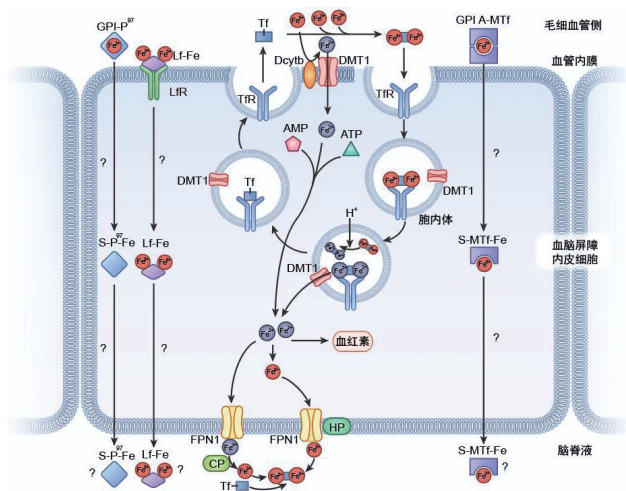
铁在体内的循环主要包括以下几个方面: ①吸收, 巨噬细胞吞噬衰老红细胞, 释放的铁入血可供机体重复使用, 在胃肠道, 铁以  $Fe^{3+}$  的形式经空肠和十二指肠吸收; ②转运, 以转铁蛋白铁 (Transferrin-Fe, Tf-Fe) 的形式存在于血液循环并转运到各组织, Tf-Fe 与细胞表面的转铁蛋白受体 (Transferrin receptor, TfR) 结合进入细胞内维持细胞功能; ③储存, 多余的铁以铁蛋白 (Ferritin, Fn) 的形式在细胞内储存; ④输出, 通过膜铁转运蛋白 (Ferroportin1, Fpn1) 输出到细胞外进入血液循环。

铁进入中枢神经系统受到血脑屏障的阻隔, 绝大部分的铁以 Tf-Fe 的形式由转铁蛋白/转铁蛋白受体复合物 1 (Transferrin/Transferrin receptor1, Tf/TfR1) 吞噬进入神经元, 受到多种激素、多条信号通路的调节<sup>[7]</sup>。随着年龄的增长, 大脑皮质灰质、海马体中的转铁蛋白 (Transferrin, Tf) 水平会降低或保持稳定, 而铁和 Fn 的水平通常会增加, 在 AD 患者中这些情况会加剧。铁进入血脑屏障和神经细胞的机制如图 1、图 2<sup>[8-9]</sup>。

## 2 AD 与铁稳态失衡

### 2.1 铁稳态与 AD

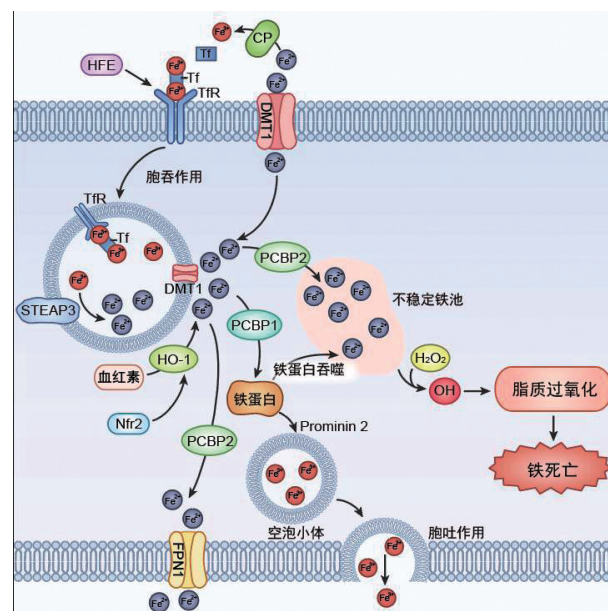
铁的超量蓄积可以通过增加血脑屏障的通透性, 诱发炎症, 影响脑内各营养成分的重新分布, 进而持续改变中枢神经的铁代谢, 形成恶性循环, 对神经系统造成不良后果<sup>[10]</sup>。越来越多的证据表明, 细胞内异常的铁积累和异常水平的铁调节分子与 AD 发病机制有关, 与 SP、NFT 和认知衰退的严重程度呈正相关<sup>[11]</sup>。AD 患者和铁稳态之间存在必然性, 尤其是血清铁含量显著降低和 AD 患者脑内特定区域的铁超载现象。不仅如此, 铁



注: GPII-P<sup>97</sup>, 黑色素转铁蛋白; S-P<sup>97</sup>-Fe, 内吞黑色素转铁蛋白铁复合物; Lf-Fe, 乳铁蛋白铁复合物; LfR, 乳铁蛋白受体; Tf, 转铁蛋白; TfR, 转铁蛋白受体; DMT1, 二价金属转运体 1; Dcytb, 十二指肠细胞色素 b; AMP, 腺苷一磷酸; FPN1, 膜铁转运蛋白 1; CP, 铜蓝蛋白; HP, 铁氧化酶; GPI A-MTI, 糖基磷脂酰肌醇酸性金属蛋白酶-转铁蛋白复合物; S-MTI-Fe, 内吞糖基磷脂酰肌醇酸性金属蛋白酶铁复合物

图 1 铁由血脑屏障进入脑脊液的机制

Fig. 1 Mechanisms of iron entering cerebrospinal fluid through the blood brain barrier



注: HFE, 遗传性血色病蛋白; TfR, 转铁蛋白受体; Tf, 转铁蛋白; STEAP3, 前列腺六次跨膜上皮抗原 3; Heme, 血红素; Nrf2, 核因子红系 2 相关因子 2; HO-1, 血红素加氧酶 1; DMT1, 二价金属转运体 1; FPN1, 膜铁转运蛋白 1; PCBP1, 多聚胞苷酸结合蛋白 1; PCBP2, 多聚胞苷酸结合蛋白 2; Prominin2, 造血干细胞抗原 CD133 相关蛋白 2; CP, 铜蓝蛋白

图 2 铁由脑脊液进入神经细胞的机制

Fig. 2 Mechanism of iron entering nerve cells from cerebrospinal fluid

代谢调节因子的表达和AD的病理生物标志物,如脑脊液A $\beta_{42}$ 、磷酸化微管相关蛋白(Tau protein, p-tau)等均相互影响<sup>[12]</sup>。另有研究者从血脑屏障完整性、大脑炎症和氧化状态来评估不同年龄的大脑状态,发现这些关键特征都与衰老过程和脑内铁稳态极度相关<sup>[13]</sup>。依布硒啉,在铁死亡细胞模型降低二价金属转运体1(Divalent metal transporter 1, DMT1)和Fn轻链、增加了Fpn1的表达来改善的铁过载,通过控制不稳定铁池缓解细胞衰老和改善AD<sup>[14]</sup>。阿司匹林具有确切的抗炎作用,它可以显著抑制白细胞介素-6诱导的铁调素的表达,降低轻链Fn的含量,增加Fpn1的表达,该机制可能是阿司匹林缓解焦虑抑郁、帕金森病和AD的原因之一<sup>[15]</sup>。

## 2.2 铁稳态相关因子与AD

铁在中枢神经系统的稳态调节受多种调节因子的影响。大脑铁稳态以参与铁输入、铁输出和铁储存的蛋白因子为基础,由IRE-IRP和铁调素之间的互相作用来维持。

### 2.2.1 Fn

Fn以无氧化还原活性形式存储铁,除了众所周知的过氧化防御体系:如超氧化物歧化酶、GPX4等之外,Fn在抵抗铁的毒性作用方面发挥着重要作用<sup>[16]</sup>。生理条件下,细胞内铁含量高时Fn合成增加,并在机体铁需求增加时降解而释放出铁。然而AD患者脑脊液中的铁和Fn明显增加,而且p-tau蛋白、总tau蛋白之间存在正相关,与相关炎症因子之间亦存在显著关联<sup>[17-18]</sup>。载脂蛋白E(Apolipoprotein E, ApoE)是脑内的胆固醇载体,其中ApoE4被认为是AD的遗传风险因素<sup>[19]</sup>。Fn和脑脊液中ApoE基因存在显著的正相关,从认知功能障碍发展到AD的过程中,脑脊液的Fn水平显著增加,可能是认知能力恶化的原因之一<sup>[20]</sup>。据报道,AD转基因小鼠APP/PS1的A $\beta$ 斑块形成初期,Fn积聚在A $\beta$ 斑块附近边缘并参与A $\beta$ 斑块的恶化过程<sup>[21]</sup>。AD患者的认知障碍与星形胶质细胞铁死亡相关,单细胞RNA测序表明,铁蛋白重链1(Ferritin heavy chain 1, FTH-1)的mRNA过表达加重星形胶质细胞铁死亡过程<sup>[22]</sup>。莫诺昔激活核因子红细胞2相关因子2/抗氧化反应元件(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2/Antioxidant response element, Nrf2/ARE)信号通路,上调FTH-1的表达,修复了线粒体损伤,抑制了ROS和异常的脂质过氧化<sup>[23]</sup>。麝香水提取物激活Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/Nrf2途径,上调FTH-1使脂质过氧化物的积累显著减少,抑制铁死亡进程,进而有助于减轻对神经的损害,以此方式减慢AD病程的进展<sup>[24]</sup>。以上证据表明Fn可能为潜在的AD生物标志物。

### 2.2.2 Tf和TfR

Tf和TfR是调节脑内铁稳态的重要角色,Tf/TfR/DMT1途径是铁进入中枢神经

细胞的主要途径,Tf-Fe与TfR结合,经内吞作用进入细胞,铁释放后Tf-TfR经过DMT1的介导又返回细胞外进行再利用。Tf和TfR参与的铁稳态调节对细胞的铁摄取、Fn储存、线粒体活性、能量产生和细胞成熟至关重要。据报道,Tf与氧化应激和自由基损伤相关,Tf基因被建议作为AD的候选基因座<sup>[25]</sup>。研究者分析实验组人群脑脊液中转铁蛋白异构体与p-tau蛋白存在平行涨幅的关系<sup>[26]</sup>。另有研究报道了铁依赖Tf和TfR的转运激活环氧化酶2(Cyclooxygenase 2, COX-2),导致A $\beta$ 产生和沉积加重AD的进展<sup>[27]</sup>。在药剂学领域,研究者制备了装载有维生素B<sub>12</sub>(Vitamin B<sub>12</sub>, VB<sub>12</sub>)、槲皮素、没食子酸的Tf脂质体,增加了药物的脂溶性,并验证了药物的脂质体复合物能够延迟A $\beta$ 纤维的形成,显示出AD治疗的优势潜力<sup>[28]</sup>。

TfR有TfR1和TfR2两个亚型,TfR1在脑内尤其是血脑屏障分布更广,因此在AD领域的研究更加宽泛。研究表明,TfR1与A $\beta$ 的产生和积累相关,并且其表达水平在不同AD阶段差异较大,在AD病程的初期TfR1的表达升高,随着病情的恶化,TfR1的表达逐渐降低。NFT的分期越高,TfR阳性和p-tau蛋白表达越丰富<sup>[29]</sup>。TfR可输送药物到脑毛细血管内皮细胞,因此,将具有AD治疗作用的药物制作成TfR抗体-药物融合蛋白可以提高药物的脑内浓度<sup>[30]</sup>。使用抗TfR单克隆抗体和抗A $\beta$ 功能的药物制成纳米颗粒后递送到大脑中,也可提高AD的靶向治疗效果<sup>[31]</sup>。另有研究表明,髓系细胞触发受体2靶向TfR治疗AD小鼠显著增强了小胶质细胞清除A $\beta$ 的能力,并增强了小胶质细胞对A $\beta$ 的吞噬作用<sup>[32]</sup>。酸枣仁汤通过激活帕金森病蛋白7(Parkinson disease protein 7, PARK7)/Nrf2信号通路,减少了AD导致的神经元损伤和铁死亡,其中TfR1蛋白表达显著下降<sup>[33]</sup>。

### 2.2.3 Fpn1

Fpn1是存在于细胞表面的唯一将铁释放的哺乳动物蛋白,受多种因子调控,如Nrf2、铁调素等。Fpn1病是Fpn1基因突变的显性遗传病,以血液系统的病变为主要表现,侧面揭示了Fpn1在全身铁稳态调节的重要地位<sup>[34]</sup>。AD患者脑内Fpn1的表达水平降低可能与铁升高后蓄积,诱导氧化应激损伤神经元有关<sup>[35]</sup>。当归多糖通过上调Fpn1的表达,促进十二指肠对铁的摄取并影响铁的运出,提高细胞的抗氧化应激能力,从而显著减轻神经元氧化损伤,延缓AD病程进展<sup>[36]</sup>。小檗碱调节Nrf2的转录增加GPX4、Fpn1和溶质载体家族7成员11(Solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)的表达,并控制A $\beta$ 斑块形成和tau蛋白的过度磷酸化,减轻AD小鼠的认知障碍、神经元损伤和铁死亡过程<sup>[37]</sup>。ApoE是AD的遗传风险因素,ApoE基因沉默小鼠的脑铁含量随年龄

的增长而逐渐增加, ApoE 依赖的脑铁稳态调节过程是 IRP/Fpn1 相关的细胞铁输出减少引起的<sup>[38]</sup>。

**2.2.4 DMT1** DMT1 是维持细胞内外二价金属离子稳态的转运蛋白, 参与多种二价金属离子的转运, 与细胞内  $Fe^{2+}$  的含量相关。DMT1 作为脑内神经元及神经胶质细胞的主要的  $Fe^{2+}$  转运体, 可将细胞外  $Fe^{2+}$  转运到胞质中<sup>[14]</sup>。DMT1 的分布与异常表达存在于细胞衰老、凋亡的全过程, 相比野生型小鼠, DMT1 在 AD 小鼠模型的皮层和海马区表达显著上调, 使大量的  $Fe^{2+}$  入脑并进入神经细胞, 引发芬顿反应导致细胞铁死亡<sup>[35]</sup>。大脑铁的含量随年龄的增加可能部分是由于 DMT1 表达的增加, 与 AD 的病理性标志物 (如 NFT、 $A\beta$  等) 相关, DMT1 的过度表达可能加重 AD 的发生发展。DMT1 的失活主要由泛素化进行修饰与调控, 该过程由神经前体细胞发育下调蛋白 4 (Neural precursor cell expressed developmentally down-regulated protein 4, Nedd4) 家族介导, 从而减少细胞内铁积累, 抑制  $A\beta$  和 tau 蛋白异常聚集, 延缓 AD 病程进展<sup>[39]</sup>。白细胞介素-6 过表达激活酪氨酸激酶 2 亚家族成员 1/信号转导因子和转录激活因子 3 (Janus kinase 1/Signal transducer and activator of transcription 3, JAK1/STAT3) 信号轴, 上调 DMT1 的表达, 加重了细胞内铁超载, 加速 SP 和 NET 的形成, 引起神经元衰老与死亡<sup>[40]</sup>。当小胶质细胞的 DMT1 被依布硒啉抑制后, tau 蛋白磷酸化水平降低,  $A\beta$  的形成和聚集也显著减少,  $A\beta$  诱导的神经炎症明显减弱, 并稳定了细胞内铁平衡, 对 AD 具有神经保护作用<sup>[41]</sup>。

**2.2.5 铁调素和 IRP** 铁调素是由肝脏细胞分泌的肽类激素, 通过与 Fpn1 结合之后, 使 Fpn1 发生内化和降解, 减少铁进入血液循环, 具有调节人体铁代谢的重要功能, 对维持机体铁稳态至关重要, 铁调素水平往往与血浆铁水平呈负相关<sup>[42]</sup>。铁调素能防止神经元中铁超载和维持脑中铁稳态。AD 患者脑内多个区域铁调素的含量降低, 并可观察到相应区域的铁蓄积, 而外源性铁调素使 Fpn1 的水平增加, 降低了脑中铁的水平, 铁调素的干预有效抑制了  $A\beta$  诱导的炎症, 降低因铁过载而导致的氧化应激, 保护细胞免受氧化损伤<sup>[43]</sup>。敲除铁调素基因的小鼠, 出现了 AD 样的海马和齿状回的神经元丢失和神经发生减少, 神经炎症活跃<sup>[44]</sup>。铁调素对铁的调控作用不仅仅是通过诱导 Fpn1 减少使细胞铁增加, 而且能够抑制 TfR1 和 DMT1 的表达<sup>[45]</sup>。减少细胞内铁沉积, 增强神经元功能, 延缓细胞衰老和 AD 的进程。

IRP 包括 IRP1 和 IRP2, 两者结构相似, 都能与 IRE 的 mRNA 序列结合, 感应铁的含量来调节 IRE 的翻译过程或稳定 mRNA 结构, 该过程受多种因素 (如缺氧、一氧化氮等) 的调节<sup>[46]</sup>。IRP 可调控范围广泛, Fn、Tf 及 TfR 等均具备 IRE 结构

域, 从而可以与 IRP 结合<sup>[47]</sup>。细胞内铁浓度降低时, IRP 与 Fn 的 mRNA 5'非翻译区结合, 阻断 Fn 的翻译过程; IRP 也可以与 TfR1 的 mRNA 3'非翻译区结合, 促进 TfR1 表达, 使细胞内的铁浓度增高<sup>[48]</sup>。有研究在淀粉样前体蛋白 mRNA 的 5'非翻译区中发现了一种新的功能性 IRE, 可以与 IRP 特异结合, 淀粉样前体蛋白 mRNA 的 5'非翻译区阻断剂—赛林 (Posiphen), 是一种新型的胆碱酯酶非竞争性抑制剂, 可以减少神经元  $A\beta$  产生, 现已进入 AD 治疗的临床试验<sup>[49]</sup>。白细胞介素-1 $\beta$  是一种 AD 中的促炎因子, 可以增加 IRP1 和 TfR1 的表达, 同时减少 Fpn1 的表达, 加重细胞铁累积<sup>[50]</sup>。因此, 该类抑制剂可以维持铁稳态, 可能是一个 AD 预防和治疗的靶点。

### 3 小结与展望

在 AD 患者脑组织的不同区域中出现了不同程度的铁沉积, 铁稳态的失衡是铁死亡发生和进展的重要过程, 本文对 Fn、Tf、DMT1、Fpn1、铁调素等铁代谢相关蛋白及调节因子与 AD 的关系做了阐述, 未来的研究还应以铁为契机, 阐明铁的失衡是发生在 AD 之前, 之中, 还是之后, 以及具体的关联机制, 以更全面地解释 AD 的病因、发展、预防及治疗。

### 参考文献

- [1] Ang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2):107-125.
- [2] Zhang C. Etiology of Alzheimer's disease [J]. *Discov Med*, 2023, 35(178):757-776.
- [3] 马晓蓉, 谢群, 郭静, 等. circ\_0001461/miR-145-5p/TFRC 在宫颈癌患者中调控铁死亡及其预后价值 [J]. *国际老年医学杂志*, 2024, 45(3):314-319.  
Ma X R, Xie Q, Guo J, et al. circ\_0001461/miR-145-5p/TFRC regulation of ferroptosis and the prognostic value in cervical cancer [J]. *Int J Geriatr*, 2024, 45(3):314-319.
- [4] Flórez A F, Alborzina H. Ferroptosis: concepts and definitions [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1301:1-5.
- [5] Yan H F, Zou T, Tuo Q Z, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):49.
- [6] Coates T D, Cazzola M. Introduction to a review series on iron metabolism and its disorders [J]. *Blood*, 2019, 133(1):1-2.
- [7] Ajoalabady A, Aslkhodapasandhokmabad H, Libby P, et al. Ferritinophagy and ferroptosis in the management of metabolic diseases [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(7):444-462.
- [8] Yu P, Chang Y Z. Brain iron metabolism and regulation [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1173:33-44.
- [9] Levenson C W, Tassabehji N M. Iron and ageing: an introduction to iron regulatory mechanisms [J]. *Ageing Res*

- Rev, 2004,3(3):251-263.
- [10] Sousa L, Oliveira M M, Pessôa M, et al. Iron overload; effects on cellular biochemistry [J]. *Clin Chim Acta*, 2020,504:180-189.
- [11] Peng Y, Chang X, Lang M. Iron homeostasis disorder and Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22):12442.
- [12] Crespo A C, Silva B, Marques L, et al. Genetic and biochemical markers in patients with Alzheimer's disease support a concerted systemic iron homeostasis dysregulation [J]. *Neurobiol Aging*, 2014,35(4):777-785.
- [13] Mezzanotte M, Ammirata G, Boido M, et al. Activation of the hepcidin-ferroportin1 pathway in the brain and astrocytic-neuronal crosstalk to counteract iron dyshomeostasis during aging [J]. *Sci Rep*, 2022,12(1):11724.
- [14] Mukem S, Sayoh I, Maungchanburi S, et al. Ebselen, iron uptake inhibitor, alleviates iron overload-induced senescence-like neuronal cells SH-SY5Y via suppressing the mTORC1 signaling pathway [J]. *Adv Pharmacol Pharm Sci*, 2023,2023:6641347.
- [15] Huang S N, Ruan H Z, Chen M Y, et al. Aspirin increases ferroportin 1 expression by inhibiting hepcidin via the JAK/STAT3 pathway in interleukin 6-treated PC-12 cells [J]. *Neurosci Lett*, 2018,662:1-5.
- [16] Gurel B, Cansev M, Sevinc C, et al. Early stage alterations in CA1 extracellular region proteins indicate dysregulation of IL6 and iron homeostasis in the 5XFAD Alzheimer's disease mouse model [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018,61(4):1399-1410.
- [17] Gong L, Sun J, Cong S. Levels of iron and iron-related proteins in Alzheimer's disease; a systematic review and meta-analysis [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2023, 80:127304.
- [18] Pan R, Luo S, Huang Q, et al. The associations of cerebrospinal fluid ferritin with neurodegeneration and neuroinflammation along the Alzheimer's disease continuum [J]. *J Alzheimers Dis*, 2022,88(3):1115-1125.
- [19] 李嘉瑗, 柳婷, 孟胜喜. 载脂蛋白 E 参与阿尔茨海默病的作用机制研究进展 [J]. *国际老年医学杂志*, 2025,46(1):91-95.  
Li J Y, Liu T, Meng S X. Research progress on the mechanisms of apolipoprotein E in Alzheimer's disease [J]. *Int J Geriatr*, 2025,46(1):91-95.
- [20] Ayton S, Faux N G, Bush A I, et al. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid predict Alzheimer's disease outcomes and are regulated by APOE [J]. *Nat Commun*, 2015,6:6760.
- [21] Svobodová H, Kosnáč D, Balázsová Z, et al. Elevated age-related cortical iron, ferritin and amyloid plaques in APP(swe)/PS1(deltaE9) transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Physiol Res*, 2019, 68(Suppl 4):S445-S451.
- [22] Dang Y, He Q, Yang S, et al. FTH1- and SAT1-induced astrocytic ferroptosis is involved in Alzheimer's disease; evidence from single-cell transcriptomic analysis [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022,15(10):1177.
- [23] Li M, Zhang J, Jiang L, et al. Neuroprotective effects of morroniside from *Cornus officinalis* sieb. Et zucc against Parkinson's disease via inhibiting oxidative stress and ferroptosis [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023,23(1):218.
- [24] Song C, Chu Z, Dai J, et al. Water extract of moschus alleviates erastin-induced ferroptosis by regulating the Keap1/Nrf2 pathway in HT22 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024,326:117937.
- [25] Hussain R I, Ballard C G, Edwardson J A, et al. Transferrin gene polymorphism in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies in humans [J]. *Neurosci Lett*, 2002,317(1):13-16.
- [26] Hoshi K, Ito H, Abe E, et al. Transferrin biosynthesized in the brain is a novel biomarker for Alzheimer's disease [J]. *Metabolites*, 2021,11(9):616.
- [27] Lu C D, Ma J K, Luo Z Y, et al. Transferrin is responsible for mediating the effects of iron ions on the regulation of anterior pharynx-defective-1 $\alpha/\beta$  and presenilin 1 expression via PGE(2) and PGD(2) at the early stage of Alzheimer's disease [J]. *Aging (Albany NY)*, 2018,10(11):3117-3135.
- [28] Andrade S, Ramalho M J, Loureiro J A, et al. Transferrin-functionalized liposomes loaded with vitamin VB12 for Alzheimer's disease therapy [J]. *Int J Pharm*, 2022,626:122167.
- [29] Banerjee P, Sahoo A, Anand S, et al. The oral iron chelator, deferiasirox, reverses the age-dependent alterations in iron and amyloid- $\beta$  homeostasis in rat brain; implications in the therapy of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016,49(3):681-693.
- [30] Bourassa P, Alata W, Tremblay C, et al. Transferrin receptor-mediated uptake at the blood-brain barrier is not impaired by Alzheimer's disease neuropathology [J]. *Mol Pharm*, 2019,16(2):583-594.
- [31] Loureiro J A, Gomes B, Fricker G, et al. Cellular uptake of PLGA nanoparticles targeted with anti-amyloid and anti-transferrin receptor antibodies for Alzheimer's disease treatment [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016,145:8-13.
- [32] van Lengerich B, Zhan L, Xia D, et al. A TREM2-activating antibody with a blood-brain barrier transport vehicle enhances microglial metabolism in Alzheimer's disease models [J]. *Nat Neurosci*, 2023,26(3):416-429.
- [33] Long Q, Li T, Zhu Q, et al. SuanZaoRen decoction alleviates neuronal loss, synaptic damage and ferroptosis of AD via activating DJ-1/Nrf2 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024,323:117679.
- [34] Tian H, Xiong Y, Zhang Y, et al. Activation of NRF2/FPN1 pathway attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats by regulating iron homeostasis and ferroptosis [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2021,27(2):149-164.
- [35] Lu L N, Qian Z M, Wu K C, et al. Expression of iron transporters and pathological hallmarks of Parkinson's and

- Alzheimer's diseases in the brain of young, adult, and aged rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2017,54(7):5213-5224.
- [36] Zhang Y, Guo T, Huang L, et al. Protective effect of *Angelica sinensis* polysaccharide on pregnant rats suffering from iron deficiency anemia via regulation of the hepcidin-FPN1 axis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024,256(Pt 2):128016.
- [37] Li X, Chen J, Feng W, et al. Berberine ameliorates iron levels and ferroptosis in the brain of 3 × Tg-AD mice[J]. *Phytomedicine*, 2023,118:154962.
- [38] Ma J, Guo Q, Shen M Q, et al. Apolipoprotein E is required for brain iron homeostasis in mice[J]. *Redox Biol*, 2023,64:102779.
- [39] Lin N, Gao X Y, Li X, et al. Involvement of ubiquitination in Alzheimer's disease [J]. *Front Neurol*, 2024, 15:1459678.
- [40] Xie Q, Wang J, Li R, et al. IL-6 signaling accelerates iron overload by upregulating DMT1 in endothelial cells to promote aortic dissection [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(11):4222-4237.
- [41] Xie L, Zheng W, Xin N, et al. Ebselen inhibits iron-induced tau phosphorylation by attenuating DMT1 up-regulation and cellular iron uptake [J]. *Neurochem Int*, 2012,61(3):334-340.
- [42] Billesbølle C B, Azumaya C M, Kretsch R C, et al. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms[J]. *Nature*, 2020,586(7831):807-811.
- [43] Xu Y, Zhang Y, Zhang J H, et al. Astrocyte hepcidin ameliorates neuronal loss through attenuating brain iron deposition and oxidative stress in APP/PS1 mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020,158:84-95.
- [44] Bai X, Wang B, Cui Y, et al. Heparin deficiency impairs hippocampal neurogenesis and mediates brain atrophy and memory decline in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2024,21(1):15.
- [45] Du F, Qian Z M, Luo Q, et al. Heparin suppresses brain iron accumulation by downregulating iron transport proteins in iron-overloaded rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2015,52(1):101-114.
- [46] Yao Z, Fu L, Jia F, et al. Rethinking IRPs/IRE system in neurodegenerative disorders: looking beyond iron metabolism[J]. *Ageing Res Rev*, 2022,73:101511.
- [47] Cardona C J, Montgomery M R. Iron regulatory proteins: players or pawns in ferroptosis and cancer? [J]. *Front Mol Biosci*, 2023,10:1229710.
- [48] Zhang T, Liu Q, Chen Q, et al. Iron regulatory protein two facilitates ferritinophagy and DNA damage/repair through guiding ATG9A trafficking [J]. *J Biol Chem*, 2024,300(10):107767.
- [49] Tahmasebinia F, Emadi S. Effect of metal chelators on the aggregation of beta-amyloid peptides in the presence of copper and iron[J]. *Biometals*, 2017,30(2):285-293.
- [50] Yang J, Du C, Li Y, et al. Contrasting iron metabolism in undifferentiated versus differentiated MO3.13 oligodendrocytes via IL-1 $\beta$ -Induced iron regulatory protein 1 [J]. *Neurochem Res*, 2024,49(2):466-476.

## 片语健康

### 食物线索反应强度

面对同样的食物线索,不同的人可表现出不同程度的反应,有人不为所动,有人却必食之而后快。前者的食物线索反应强度低,后者的强度高。食物线索反应强度是个体对食物线索的敏感程度,可影响进食行为。

一些恒定因素(如遗传因素)影响食物线索反应强度<sup>[1]</sup>。食物线索激活大脑奖赏系统,尤其是中脑边缘多巴胺系统,这一系统因遗传背景而不同。在看到如美食图片的食物线索时,强反应个体大脑的奖赏系统往往有更强的“吃”的冲动。

瞬时因素如个体的情绪状态、昼夜节律、睡眠质量、环境因素都能改变食物线索反应强度<sup>[1]</sup>。焦虑、无聊和应激的个体更容易被食物线索吸引。应激时产生的皮质醇释放促进饥饿素(Ghrelin)的分泌,引发“情绪性进食”。习惯用零食缓解应激的人,其大脑会逐渐将食物线索与愉悦感绑定<sup>[1]</sup>。昼夜节律紊乱(如轮班工作、熬夜)的人的大脑奖赏系统对高糖高脂食物的反应更强烈。睡眠不足的个体会分泌更多的饥饿素,因此增加对高热量食物的渴望。工作场所的零食、24小时营业的外卖平台,都在无形中强化对食物线索的敏感度。儿童的食物线索反应可被长期暴露的食物线索(如垃圾食品广告)增强,这种增强会改变他们的饮食偏好和习惯。

超重或肥胖的个体通常都是食物线索反应的“强”者,强在即使饱腹仍不节制进食<sup>[1]</sup>。

#### 参考文献

- [1] Hayashi D, Edwards C, Emond J A, et al. What is food noise? A conceptual model of food cue reactivity[J]. *Nutrients*, 2023, 15(22):4089.

(作者:于永利)