



铁代谢在运动改善阿尔茨海默病中的作用与机制研究进展

Research Progress on the Role and Mechanism of Iron Metabolism in Improving Alzheimer's Disease by Exercise

黎超洋, 崔凯茵, 房国梁*

LI Chaoyang, CUI Kaiyin, FANG Guoliang*

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种中枢神经系统退行性疾病,脑内大量铁堆积是AD重要的病理学特征之一。运动能够调节机体脑部铁代谢,从而改善AD,但其潜在机理尚未完全阐明。通过回顾国内外相关研究,分析运动干预与铁代谢和AD之间的关系,研究发现:运动通过影响脑内炎症因子、铁调素、铁调控蛋白的表达进而调节脑内铁代谢相关蛋白的表达,改善脑铁代谢,并抑制脑细胞铁超载情况的发生。铁超载的改善可以通过减少芬顿反应、淀粉样蛋白非正常降解、糖原合酶激酶相关通路激活、脂质过氧化产生,进一步降低脑内氧化应激水平、 β -淀粉样蛋白毒性与沉积、Tau蛋白异常磷酸化水平和减少神经元的铁死亡,从而改善和延缓AD的发生。

关键词: 阿尔茨海默病;运动;铁代谢;铁超载;铁死亡

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by a large amount of iron deposition in the brain as one of the pathological features. Exercise can improve AD by regulating iron metabolism in the brain, but its mechanism has not been fully elucidated. By reviewing relevant literature at home and abroad and analyzing the relationship between exercise intervention, iron metabolism, and AD, this study found that: Exercise regulates the expression of iron metabolism-related proteins in the brain, improves brain iron metabolism, and inhibits the occurrence of iron overload in brain cells via adjusting the expression of inflammatory factors, hepcidin, and iron regulatory protein in the brain. The improvement of iron overload can reduce the level of oxidative stress, the toxicity and deposition of amyloid- β (A β), abnormal phosphorylation of Tau protein, and ferroptosis of neurons by reducing the Fenton reaction, abnormal degradation of amyloid protein, activation of glycogen synthase kinase-related pathways, and production of lipid peroxidation, thus improves and delays AD process.

Keywords: Alzheimer's disease; exercise; iron metabolism; iron overload; ferroptosis

中图分类号: G804.7 **文献标识码:** A

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种慢性神经系统退行性疾病,以进行性认知功能障碍和记忆衰退为主要临床症状(Nelson et al., 2009)。AD主要以神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)(Kadavath et al., 2015)、 β -淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)沉积(Cheignon et al., 2018)等为显著病理学特征。但由于AD的发病机制尚未明确,目前用于治疗AD的临床药物,如乙酰胆碱酯酶抑制剂以及N-甲基-D-天门冬氨酸受体拮抗剂等只能在一定程度上延缓AD进程,无法达到根治的效果(Fisher, 2008)。因此,通过非药物手段预防AD发生至关重要。

近年来,大量研究表明,科学、规律的运动锻炼能够有效提高大脑认知功能和学习记忆能力(Arrieta et al., 2018; Song et al., 2019)。研究表明,运动可以调节AD动物模型

基金项目:

国家重点研发计划“科技冬奥”重点专项(2019YFF0301600);国家自然科学基金项目(31801004);国家体育总局体育科学研究所基本科研业务费资助项目(基本22-39)

第一作者简介:

黎超洋(1998-),男,在读硕士研究生,主要研究方向为运动预防神经退行性疾病的理论与方法、运动与健康促进, E-mail: lichaoyang@ciss.cn。

*通信作者简介:

房国梁(1984-),男,副研究员,博士,硕士研究生导师,主要研究方向为运动预防神经退行性疾病的理论与方法, E-mail: fanguoliang@ciss.cn。

作者单位:

国家体育总局体育科学研究所,北京100061
China Institute of Sport Science, Beijing 100061, China.

脑内铁调素(hepcidin, Hpc)和铁代谢相关蛋白的表达,缓解脑细胞中铁超载情况,从而减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)及A β 对神经细胞的毒害作用(Belaya et al., 2021)。但目前国内外鲜见综述性研究报道运动调节铁代谢进而改善AD的作用与机制。基于此,本研究旨在分析脑内神经元铁代谢的分子机制,梳理铁超载与A β 沉积、Tau蛋白异常磷酸化、铁死亡和运动之间的关系,阐明运动通过调节铁代谢进而改善AD的作用机制。

1 铁的生理作用及铁代谢过程

1.1 铁的生理作用

铁元素是体内含量最多且不可或缺的微量矿物质,正常成年人的铁含量为3~5 g。铁在机体内主要参与氧的运输和储存、电子传递、神经递质合成等,而铁代谢是铁在体内吸收、转运、转化、利用、排出的过程。在生物体内,铁以二价铁(Fe²⁺)或三价铁(Fe³⁺)的形式存在,二者之间可以相互转换。Fe²⁺较为容易被正常生理条件下的O₂以及细胞能量代谢过程中产生的H₂O₂氧化,通过芬顿反应形成Fe³⁺及超氧阴离子、羟基自由基等ROS(Walling et al., 1975)。而铁诱导产生ROS引起的氧化应激反应会促使铁蛋白、血红素铁、铁硫簇进一步释放铁,形成铁释放和氧化应激之间的细胞毒性正反馈循环,加剧细胞和组织损伤(MacKenzie et al., 2008)。因此,机体内铁代谢的失调,特别是游离态Fe²⁺的增加会对细胞产生毒害作用(González-Domínguez et al., 2014)。但在正常情况下,机体内大多数游离态的铁都会与相应的蛋白质结合生成对应的铁蛋白。同时,细胞内也存在谷胱甘肽(glutathione, GSH)等抗氧化系统,以避免过多的铁对细胞产生毒害作用(Reichert et al., 2020)。

1.2 膳食铁吸收和铁转运

膳食中摄入的铁可分为血红素铁和非血红素铁。血红素铁的吸收途径尚未明确,目前研究集中关注的途径为血红素载体蛋白1(heme carrier protein 1, HCP-1)受体介导的内吞途径:胃蛋白酶原使血红素蛋白分离出血红素,随后被近端肠粘膜上皮细胞膜上的HCP-1通过受体介导的内吞作用运输至细胞膜内,并在血红素氧合酶-1的作用下降解为Fe²⁺(Silva et al., 2015),最终进入可变铁池(labile iron pool, LIP)。此外,血红素铁的摄入还可能通过猫白血病病毒C亚型受体2(feline leukemia virus subgroup C receptor 2, FLVCR-2)、血红素敏感基因1(heme-responsive gene 1, HRG-1)等受体吸收(宋陆茜等, 2020; Rajagopal et al., 2008)。非血红素铁的吸收途径则比较明确。非血红素铁一般为Fe³⁺,且不容易被人体吸收,因此需转化为Fe²⁺(Shayeghi et al., 2005),此过程通过十二指肠细胞色素B(duodenal cytochrome B, Dcyt B)以及前列腺六跨膜表皮抗原2(six-transmembrane epithelial antigen

of the prostate 2, STEAP 2)进行(Silva et al., 2015)。被还原的Fe²⁺则可通过十二指肠上皮细胞上的二价金属离子转运体(divalent metal-ion transporter-1, DMT-1)(Shawki et al., 2015)或锌铁调控转运蛋白14(ZRT- and IRT-like protein-14, ZIP-14)转移到细胞内(Pinilla-Tenas et al., 2011; Scheiber et al., 2019),并大多数存储在铁蛋白中。

十二指肠上皮细胞内的Fe²⁺需要通过细胞膜上的膜铁转运蛋白1(ferroportin-1, FPN-1)转运至血浆中,才能使机体利用膳食中的铁(Nemeth et al., 2021)。而转运到血浆中的Fe²⁺通过亚铁氧化酶将其氧化为Fe³⁺,并与转铁蛋白(transferrin, Tf)结合形成转铁蛋白结合铁(transferrin bound iron, TBI),通过循环系统完成铁在机体内的循环(Yeh et al., 2009)。除TBI外,血液中的铁还以非转铁蛋白结合铁(non-transferrin bound iron, NTBI)的形式运输,如柠檬酸-Fe³⁺(或柠檬酸-Fe²⁺)、抗坏血酸-Fe²⁺等(Qian et al., 2001)。

1.3 神经元铁代谢过程

神经元直接摄入血液中的铁有3种方式:1)TBI通过转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)介导的内吞作用进入神经元(黄健等, 2021);2)NTBI通过ZIP-14、ZIP-8、DMT-1受体进入到神经元中(Knutson, 2019; Tuschl et al., 2013);3)血红素铁通FLVCR-2、HRG-1、HCP-1等受体进入到神经元中(Chiabrando et al., 2018; Gozzelino, 2016; Khan et al., 2013)。TBI和NTBI都要先通过脑毛细血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells, BMVECs)进入到血脑屏障内,BMVECs膜上表达TfR1、ZIP-8、ZIP-14(Lajoie et al., 2015; Steimle et al., 2019; Tuschl et al., 2013)。血液中的Tf可以与BMVECs上的TfR1相结合形成pH为酸性的核内体(Moos et al., 2007),并释放出Fe³⁺(Kawabata, 2019)。随后核内体移动到BMVECs的外侧并将Fe³⁺释放到脑细胞外液中(Mills et al., 2010)。而NTBI中的Fe³⁺则要先被还原为Fe²⁺,随后通过BMVECs膜上的ZIP-14和ZIP-8进入到细胞内,再通过FPN-1释放到脑细胞外液中(黄健等, 2021; Mills et al., 2010)。

脑细胞外液存在脑胶质细胞分泌的Tf和柠檬酸(Sonnewald et al., 1991; Ward et al., 2014),这二者与Fe³⁺结合分别形成TBI或NTBI继续在脑细胞外液中运输。神经元细胞膜表面表达TfR1和ZIP-8(Ji et al., 2015; Moos et al., 2007),而细胞内则表达ZIP-14(Knutson, 2019),Tf可以与TfR1再次结合形成核内体并释放Fe³⁺,随后Fe³⁺被STEAP3还原为Fe²⁺并通过DMT-1或ZIP-14穿过核内体膜运输到神经元内(Lane et al., 2018)。而NTBI则可通过神经元膜表面上的DMT-1或者ZIP-8进入到神经元内(Ji et al., 2015)。研究表明,血液中重链铁蛋白还可以通过T细胞免疫球蛋白粘蛋白分子2(T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein-2, Tim-2)(Chiou et al., 2020)或TfR1(Fan

et al., 2018) 进入到少突胶质细胞或神经元中。而神经元吸收血红素铁的分子机制尚未完全阐明, 此过程可能通过 FLVCR-2、HRG-1、HCP-1 等血红素受体进行。

神经元也同样表达 FPN-1, FPN-1 能够转运 Fe^{2+} , 随后在血浆铜蓝蛋白 (ceruloplasmin, CP) 等亚铁氧化酶的作用下氧化为 Fe^{3+} , Fe^{3+} 再与 Tf 或各种小分子化合物结合形成 TBI 或 NTBI, 完成铁的排出。此外, 大脑也存在负责血红素排出的蛋白。有研究报道, ATP 结合盒蛋白 G 超家族成员 2 (ATP-binding cassette subfamily G member-2, ABCG-2) 和 FLVCR-1 是负责脑血红素排出的载体蛋白, ABCG-2 广泛表达于 BMVECs、神经元、胶质细胞中 (Chiabrando et al., 2018; Gozzelino, 2016)。而 FLVCR-1 广泛表达于大脑各个部位, 并分为 FLVCR-1a 和 FLVCR-1b 2 种亚型, 前

者表达于细胞膜, 后者则表达于线粒体膜, 分别负责细胞和线粒体的铁排出 (Chiabrando et al., 2018)。

2 铁代谢与 AD

铁代谢紊乱会使过量的铁在某些细胞和组织内过度堆积, 发生铁超载现象。例如在脑内, 铁代谢相关蛋白, 如 FPN-1、DMT-1、铁调控蛋白 (iron regulatory protein, IRP)、Hepc、铁蛋白、Tf、TfR、CP 以及上述提到的其他铁代谢相关蛋白共同参与铁代谢过程, 维持铁稳态, 避免铁超载的发生。但在 AD 患者脑内, 上述铁代谢相关蛋白的失调导致神经元内铁代谢紊乱 (表 1), 使铁净流入大于净流出, 诱发铁超载, 并在相关脑区形成铁堆积 (Yan et al., 2020)。

表 1 铁代谢相关蛋白的分类、功能以及在 AD 脑中的变化

Table 1 Classification and Function of Iron Metabolism-related Proteins and Their Changes in AD Brain

蛋白类型	蛋白名称	在铁代谢中的功能	AD 脑中的变化
铁调节蛋白	Hepc	降解 FPN-1, 抑制细胞对铁的排出, 维持铁稳态	Hepc 上升, 其对 AD 所产生的影响取决于脑内炎症因子水平
铁贮存蛋白	铁蛋白	负责机体内铁的储存	铁蛋白重链 (heavy-chain ferritin, H-Ft)、轻链 (light-chain ferritin, L-Ft) 和线粒体铁蛋白 (mitochondrial ferritin, MtFt) 均上升, 但 L-Ft 的上升与老年斑和神经元死亡高度正相关
铁转运蛋白	FPN-1	负责细胞 Fe^{2+} 排出	FPN-1 下降
	DMT-1	负责细胞 Fe^{2+} 摄入	DMT-1 上升
	Tf	负责在机体内运输 Fe^{3+}	Tf 上升
	TfR	为 Tf 的特异性受体, 负责 Fe^{3+} 的摄入	TfR1 上升
铁氧化还原蛋白	CP	为亚铁氧化酶, 负责 Fe^{2+} 的氧化并协助铁排出	血清中有活性的 CP 减少, 无活性的 apo-CP 增加, CP 总体活性降低
	钙卫蛋白	具有 Fe^{3+} 还原活性, 并与 Fe^{2+} 配位发挥相应生物学功能 (S100A8/A9)	S100A8/A9 均在小胶质细胞和 $A\beta$ 沉淀显著升高, 并可促进神经炎症的形成

2.1 铁代谢相关蛋白与 AD

2.1.1 FPN-1

FPN-1 是目前唯一已知存在于哺乳动物中的能将 Fe^{2+} 从细胞内转移到细胞外的膜转运蛋白 (Silva et al., 2015)。在 FPN-1 mRNA 5' 端存在铁反应元件 (iron-response element, IRE) 序列, 高铁水平下 IRP 与 IRE 分离, 促进 FPN-1 的表达; 反之, 在低铁水平下, IRP 与 IRE 结合, 抑制 FPN-1 mRNA 与核糖体的结合, 减少 FPN-1 的表达 (Zhou et al., 2017)。研究表明, 在 APP/PS1 小鼠和野生型小鼠的海马组织中, FPN-1 水平随着鼠龄的增长而下降, 在第 9 个月时 APP/PS1 小鼠的 FPN-1 水平与野生型小鼠相比显著下降。在 AD 患者脑组织切片中也发现 FPN-1 水平较正常人减少; 相反, 过表达 FPN-1 能够改善小鼠的神经元铁死亡和记忆衰退 (Bao et al., 2021)。提示, FPN-1 下调和 AD 发生高度相关。AD 患者年龄增长或病情发展诱发 FPN-1 的降解, 降低细胞对铁的排出效率, 诱导铁超载的发生。

2.1.2 DMT-1

DMT-1 是一种 Fe^{2+} 跨膜转运蛋白, 主要负责细胞外

Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Co^{2+} 等二价阳离子的跨膜转运 (MacKenzie et al., 2008)。DMT-1 mRNA 3' 端存在 IRE 序列, 高铁水平 IRP 与 IRE 分离, 抑制 DMT-1 的表达; 反之则增加其表达 (Zhou et al., 2017)。有研究表明, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等炎症因子都会增加 DMT-1 的表达 (Wang et al., 2005)。并且大脑皮质和海马组织中 DMT-1 的表达量与年龄的增长呈正相关 (Lu et al., 2017)。在 APP/PS1 小鼠大脑皮质和海马组织中 DMT-1 的表达量也会显著升高, 并且通过 RNA 干扰沉默内源性 DMT-1, 减少 Fe^{2+} 摄入, 可减少淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的表达和 $A\beta$ 的形成, 增加细胞活性 (Zheng et al., 2009)。提示, 随着衰老和 AD 病程的发展, 脑内 DMT-1 上调并增加 Fe^{2+} 的摄入, 诱导细胞内发生铁超载。

2.1.3 Hepc

Hepc 是一种主要在肝脏合成的肽类铁调节蛋白, 主要作用是和细胞膜上的 FPN-1 结合, 使其膜受体内化或降解, 限制细胞对 Fe^{2+} 的释放 (Kong et al., 2015)。细胞内铁超载、炎症会上调 Hepc 的表达, 而贫血、缺氧则会下调

Hepc的表达。Hepc的调控通路包括Janus激酶/信号转导和转录激活子3(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3, JAK/STAT3)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)/SMAD、细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinases, ERK/MAPK)通路等(Silva et al., 2015)。肝源性Hepc可通过血脑屏障,尤其是在神经炎症引起BMVECs渗透的情况下,Hepc通过受损的血脑屏障进入大脑并影响AD(Raha et al., 2021)。除肝脏以外,靠近脑血管的星形胶质细胞和小胶质细胞也能够表达Hepc从而影响AD(Raha et al., 2021)。衰老本身会伴随着脑部Hepc mRNA水平升高(Wang et al., 2010)。同时,AD患者脑中Hepc mRNA水平也随着病情发展而升高(Chaudhary et al., 2021);并且AD患者脑部的Hepc主要聚集在A β 阳性的神经元纤维周围(Raha et al., 2021)。而AD患者体内的白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)浓度升高可激活JAK/STAT3通路,从而增加全身或脑局部Hepc表达(Lyra e Silva et al., 2021)。此外,神经炎症情况下,JAK/STAT3通路的上调不仅能增加Hepc表达,引起脑细胞FPN-1的降解,并减少铁的净流出,同时还能上调DMT-1表达,增加铁的净流入,造成细胞内的铁堆积(Urrutia et al., 2013)。

2.1.4 铁蛋白

铁蛋白是一种中空的铁贮存蛋白,其外壳由H-Ft和L-Ft组成,内部包裹大量的Fe³⁺(Arosio et al., 2009)。铁蛋白的主要作用是储存机体内的游离铁,最大程度避免游离铁的毒性作用。H-Ft和L-Ft的比例在各个组织中有所不同,二者的生理功能侧重点也各有不同。L-Ft结构更加稳定,能储存更多Fe³⁺,主要分布在肝脏;而H-Ft则具有更强的抗氧化作用,主要分布在心脏和大脑(Zhang et al., 2021)。铁蛋白也存在于线粒体,即MtFt, MtFt只由H-Ft构成(Da Silva et al., 2018)。研究表明, MtFt过表达能够降低线粒体内游离铁水平、减少ROS、抑制细胞凋亡、抑制A β 的生成(Levi et al., 2021)等。铁蛋白也同样受IRP调控,铁蛋白mRNA的5'端存在IRE序列,高铁情况下,IRE与IRP分离,上调铁蛋白的表达(Zhou et al., 2017),反之则反。12月龄APP/PS1小鼠脑内铁蛋白含量显著上升,主要分布于A β 斑块的边缘(Svobodová et al., 2019)。AD患者海马组织H-Ft和L-Ft含量与正常人相比均显著上升,且脑内L-Ft的浓度与老年斑的数量和神经元死亡呈正相关性(Kwiatk-Majkusiak et al., 2015)。此外,AD患者脑中MtFt表达水平升高(Wang et al., 2011)。提示,在AD病理情况下,铁蛋白和MtFt的表达上调是应对脑内铁浓度上升的积极反应。但L-Ft的升高会进一步诱导胶质细胞产生炎症因子,从而加剧AD(Kwiatk-Majkusiak et al., 2015)。

2.1.5 Tf和TfR

Tf是一种铁转运蛋白,多存在于血清中。Tf的主要功能是与Fe³⁺相结合,维持铁在体内运输。Tf能通过与TfR相互结合将铁运输到细胞内。TfR可分为TfR1和TfR2, Tf与TfR1的结合力较TfR2更强, TfR1在脑中主要由神经元和BMVECs表达;而TfR2 mRNA则仅在小脑中检测到(Leitner et al., 2012)。TfR1是脑铁摄入的载体之一。TfR1的表达和DMT-1同样受到IRP和缺氧的影响。在TfR1 mRNA 3'端存在IRE序列,高铁水平下,IRP和IRE分离,抑制TfR1的表达(Zhou et al., 2017),反之则反。缺氧也会诱导TfR1的表达增加。Lu等(2018)发现,3月龄APP/PS1小鼠大脑皮质和海马组织中Tf和TfR表达水平升高。此外,铁可以通过Tf-TfR复合物激活前列腺素D2和E2,诱导衰老素的表达,进而诱发A β 的产生。

2.1.6 CP

CP是一种由肝脏分泌且含Cu²⁺的亚铁离子氧化酶,其主要作用是协助FPN-1将Fe²⁺氧化为Fe³⁺并促进其与Tf结合(Wang et al., 2019)。CP的缺失会引起细胞铁超载(Ward et al., 2014)。AD患者血清中的CP含量明显升高(Park et al., 2014),CP活性指标cCP/iCP下降、非CP结合铜水平明显升高,此外,cCP/iCP与AD痴呆程度呈负相关(Siotto et al., 2016)。提示,AD患者血清中有活性的CP相对减少,无活性的apo-CP增加,使血清CP总体活性降低,进而影响正常铁代谢过程。

2.1.7 钙卫蛋白

钙卫蛋白是S100蛋白家族成员,在人类中以S100A8和S100A9构成异二或异四聚体的形式存在。每个S100A8/A9异二聚体具有4个与Ca²⁺结合的EF手型结构域和2个金属离子配对位点(His3Asp和His6)。在Ca²⁺存在的情况下,2个异二聚体会结合形成异四聚体,并通过His3Asp和His6结合Fe²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺等二价金属离子发挥相应的生物学功能;同时,钙卫蛋白在富氧下能够使Fe³⁺还原为Fe²⁺,具有影响铁稳态的作用(Nakashige et al., 2015, 2017)。而在AD中,钙卫蛋白作为一种促炎蛋白,在小胶质细胞和A β 沉淀周围显著升高(凌园果等, 2021),并通过与Toll样受体4或膜蛋白晚期糖基化终末产物受体结合,使小胶质细胞过度活化,以及通过激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路产生大量TNF- α 等炎症因子,诱发神经炎症的形成,进而导致AD的发生(Kummer et al., 2012),此过程可能会间接诱导Hepc的产生,使胞内铁排出受阻。同时,钙卫蛋白还可与A β ₄₀形成复合物,影响A β ₄₀的聚集,并加重A β ₄₀的神经毒性(Lee et al., 2018)。

2.2 铁超载与AD

在病理状况下,铁代谢相关蛋白表达和功能失调,导致细胞内铁超载的发生,从而诱导AD的发生。细胞中过度的铁超载则会诱发脑组织发生铁沉积。脑铁沉积程度

一般采用核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 的方法进行量化, 而磁定量敏感成像 (quantitative susceptibility mapping, QSM) 以及磁敏感加权成像 (susceptibility weighted imaging, SWI) 在评估脑铁沉积中具有较高的灵敏性和特异性 (Liu et al., 2017)。基于 SWI 技术发现, AD 患者海马和黑质等区域存在病理性铁沉积, 并与病情的发展高度相关 (Haller et al., 2021)。同时, 李思瑶等 (2011) 研究发现, AD 患者的双侧苍白球和壳核、左侧海马和额叶、右侧尾状核和齿状核的 SWI 相位值与认知评分呈正相关。此外, 董俊伊等 (2021) 使用 QSM 发现, 锥体外系核团的磁敏感值与 AD 患者的铁堆积程度呈正相关、与认知评分呈负相关。因此, 大脑皮质相关区域中出现大量铁沉积可以作为 AD 早期发生的有效病理学证据之一。

2.2.1 A β 生成及沉积

脑内大量沉积的 A β 是组成老年斑的主要成分, 也是 AD 典型病理学特征之一, 同时在老年斑中检测到了大量的铁 (Cheignon et al., 2018), 表明 A β 与铁超载关系密切。A β 由 APP 降解形成。在正常状态下, APP 通过非淀粉样蛋白途径降解, APP 先被 α -分泌酶切割降解为 CTF83 和 sAPP α , 随后 CTF83 由 γ -分泌酶切割, 形成可溶性的 P3 肽和 APP 胞内结构域 (APP intracellular domain, AICD)。而在病理状态下, APP 通过淀粉样蛋白途径降解, 先由 β -分泌酶切割, 降解为 CTF99 和 sAPP β , CTF99 随后则被 γ -分泌酶切割形成难溶性的 A β_{40} 或 A β_{42} 以及 AICD (Cheignon et al., 2018)。A β_{40} 或 A β_{42} 如不及时降解或转运, 则会与脑中的铁、铜、锌等相互作用形成 A β 金属离子低聚物, 继而形成 A β 原纤维, 大量堆积形成 A β 沉积 (Cheignon et al., 2018)。随着脑部铁超载的发生, A β 与铁的结合能力随之增加, 显著提高 A β 的细胞毒性 (Schubert et al., 1995)。同时, 由于 A β 与 Fe $^{2+}$ 的结合力比 Tf 强, A β 还会与 Tf 等含铁蛋白争夺铁, 加速 A β 沉积并破坏胞内铁稳态 (Jiang et al., 2009)。此外, 铁超载会下调弗林蛋白酶 (furin) 的转录和翻译, 从而降低 α -分泌酶对 APP 的切割活性; 铁超载也可以通过产生铁依赖性 ROS 上调金属蛋白酶组织抑制剂-2/3 的表达, 从而抑制 α -分泌酶的活性。上述 2 种途径相对提高了 β -分泌酶的活性, 使更多 APP 通过淀粉样蛋白途径降解生成 A β (Silvestri et al., 2008)。此外, 在 APP mRNA 5' 端非编码区存在 IRE 序列, 铁超载情况下会上调 APP (Zhou et al., 2017)。综上, β -分泌酶活性提高以及 APP 上调, 共同促进不可溶性 A β 的生成及沉积, 从而诱导和加剧 AD。

2.2.2 Tau 蛋白异常磷酸化

Tau 蛋白是神经元中的一种微管相关蛋白。正常生理状态下, 其最主要的功能是维持神经轴突微管的形成和结构稳定 (Kadavath et al., 2015)。而在 AD 病理状态

下, Tau 蛋白常发生磷酸化、泛素化、乙酰化等修饰异常, 并产生神经毒性, 其中以异常磷酸化最为常见 (Derry et al., 2020)。微管结合调节激酶、糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 等磷酸化 Tau 蛋白苏氨酸、丝氨酸、酪氨酸等多个位点 (Billingsley et al., 1997), 降低了 Tau 蛋白与微管的结合能力, 引起神经元之间双螺旋纤维形成, 最终沉积形成 NFTs (Wang et al., 2013)。细胞内铁超载与 Tau 蛋白异常磷酸化有关。研究发现, 暴露在游离铁中的神经元会激活 GSK-3 β 相关通路从而引起 Tau 蛋白异常磷酸化 (Han et al., 2021)。同时, 高铁饮食或神经元暴露在 Fe $^{2+}$ 下会引起 Tau 蛋白 Ser202、Thr205、Ser396 位点的磷酸化水平上升 (Wan et al., 2019)。此外, 可溶性 Tau 蛋白的缺失也会诱导 AD 的发生。在铁代谢过程中 APP 与 CP 功能类似, 能够协助神经元细胞膜上的 Fe $^{2+}$ 氧化为 Fe $^{3+}$, 与 Tf 结合后运出细胞 (Duce et al., 2010)。而 Tau 蛋白异常磷酸化导致 NFTs 的形成, 减少了神经元中可溶性 Tau 蛋白, 使 APP 无法正常转运至神经元细胞膜表面, 减少神经元铁的排出 (Lei et al., 2012), 进一步加剧细胞内铁超载和 Tau 蛋白异常磷酸化, 形成恶性循环。

2.2.3 神经元铁死亡

细胞铁超载会通过芬顿反应产生大量 ROS, 诱发铁死亡。铁死亡这一概念由 Dixon 等 (2012) 首次提出, 是指细胞内部 Fe $^{2+}$ 超载诱导大量 ROS 产生, 继而引起细胞膜脂质过氧化, 的新型细胞程序性死亡。铁死亡的诱因为: 细胞内发生 Fe $^{2+}$ 超载并产生大量 ROS; GSH 和谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPx4) 等抗氧化物减少; 细胞膜多不饱和脂肪酸的过氧化 (Reichert et al., 2020)。在 AD 病理状态下, 神经元铁超载会大量产生铁依赖性 ROS, 诱导铁死亡的发生。此外, 研究发现, 在 APP/PS1 小鼠海马组织中, 脂质过氧化物丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 表达上升, 而 GSH 下降 (Bao et al., 2021)。有研究使用 GPx4 BIKO 小鼠研究 AD 模型中大脑皮质和海马组织是否受到铁死亡的影响, 结果表明喂食他莫昔芬诱导 GPx4 BIKO 小鼠脑部 GPx4 选择性缺失后, 其空间记忆和学习记忆能力明显受损, 并出现海马体神经元变性以及铁死亡标志物上升等情况, 如 ERK 通路激活、脂质过氧化和神经炎症增强等 (Hambright et al., 2017)。提示, 在 AD 病理状态下神经元存在铁死亡的情况。目前, 关于铁超载如何介导神经元铁死亡从而诱导 AD 发生的机制鲜见具体报道, 但铁超载可能通过 3 个途经参与神经元铁死亡: 1) 通过生成铁依赖性 ROS 引起脂质过氧化并消耗大量的 GSH 和 GPx4 等抗氧化物; 2) 通过抑制 GSH 合成过程中的限速酶谷氨酰半胱氨酸连接酶 (glutamate-cysteine ligase, GCL) 的活性降低 GSH 的合成速率 (Maher, 2018); 3) 通过诱导线粒体功能障碍引起脑细胞能量代谢紊乱 (Onukwufor et al., 2022) 等。

3 运动与铁代谢

已有研究表明,运动可以调控 Hcp 从而改善 2 型糖尿病(张颖珺等,2015)。此外,运动还可以调节铁代谢,进而改善恶性肿瘤、糖尿病性心脏病等(陈泉等,2018;王海涛等,2022)。

JAK/STAT3 是调控 Hcp 最主要的信号通路,上游为 IL-6(Silva et al., 2015)。有研究表明,小鼠经过 5 周高强度运动干预后血清铁和铁蛋白下降,这是由于 IL-6 水平上升诱导肝源性 Hcp 增加,造成肠道内 FPN-1 内化以及 DMT-1 和 HCP-1 的降解,进而抑制机体从肠道吸收铁(Liu et al., 2011)。Meta 分析表明,急性中、大强度和耐力运动都会诱导炎症反应发生并升高血清 Hcp,但急性运动对血清 Hcp 的影响更显著(王海涛等,2016)。提示,血清 Hcp 受运动强度和运动量的共同影响。此外,运动前的铁水平也影响 Hcp 表达。铁水平较低(血清铁蛋白含量 < 30 $\mu\text{g/L}$),运动后 Hcp 的表达无显著变化;铁水平较高,运动后 Hcp 的表达显著增加(Peeling et al., 2014)。

除 IL-6 外, Hcp 的表达还受低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)、血幼素(hemojuvelin, HJV)和 TfR2 的调控。在运动过程中,血流量的重新分配致使流经肝脏的血流量减少,诱发缺氧,从而激活 HIF-1 α 抑制 Hcp 的表达(Domínguez et al., 2018)。HJV 可分为位于细胞膜上的 mHJV 和可溶性 sHJV,二者互为 BMP 的竞争位点。sHJV 是一种肌细胞因子,在运动过程中会释放到血液中,通过与 mHJV 竞争 BMP 抑制 SMAD 通路激活,抑制 Hcp 表达(Liu et al., 2011)。有研究表明,低氧环境或低氧运动均能上调骨骼肌中 sHJV 的表达(李海洲等,2011)。此外,运动还能影响肝脏 mHJV 的表达,进而调控 Hcp 的表达(刘树欣等,2011)。说明,运动可通过 HJV 途径对体内铁代谢进行调控。在运动对 TfR2 的影响中,有研究对 SD 大鼠进行低氧运动或常氧运动干预发现,运动可减少使肝脏 TfR2 表达,但低氧运动的效应更为明显(李海洲等,2012)。随着 TfR2 的下调,ERK/MAPK 通路受到抑制,从而抑制肝脏 Hcp 的表达。

同时,IRP 也是调控机体铁代谢的重要环节之一。运动对 IRP-1 的调控可能通过增加一氧化氮(nitric oxide, NO)增强 IRP-1 活性,促进 IRP 与相关蛋白 mRNA 上 IRE 序列结合,从而调控铁代谢(王海涛等,2009)。

综上,运动通过调控机体炎症因子、HIF- α 、HJV 和 TfR2 的表达,激活或抑制 JAK/STAT3、SMAD、ERK/MAPK 通路,从而影响肝脏 Hcp 的表达。此外,运动还能通过上调 NO 影响 IRP 的表达,通过 Hcp 和 IRP 调控体内铁代谢。

4 运动调节铁代谢缓解脑铁超载,预防和延缓 AD

4.1 运动调节脑内铁代谢相关蛋白,缓解神经元铁超载,减少 A β 生成和 Tau 蛋白过度磷酸化

Belaya 等(2021)使用 6 周龄 5 \times FAD 小鼠进行为期 6 个月的自主转轮运动实验发现,自主转轮运动能降低 5 \times FAD 小鼠大脑皮质中 IL-6R、JAK1、STAT3、DMT-1、TfR、铁蛋白和 FPN-1 的 mRNA 水平以及 IL-6 和 Hcp 的表达量,并上调 JAK/STAT3 特异性抑制剂蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTP)在大脑皮质中的 mRNA 表达。Choi 等(2021)对 APP-C105 小鼠进行为期 8 周的 70%~85% $\dot{V}O_{2\text{max}}$ 跑台运动干预发现,跑台运动能够降低 APP-C105 小鼠大脑皮质运动区 TfR1、Tf、DMT-1、L-Ft、H-Ft、MtFt、 β -分泌酶和 APP 的表达量,提高 FPN-1、furin、 α -分泌酶的表达量;此外, Morris 水迷宫实验、被动回避实验、新奇物识别实验也表明,运动组小鼠学习和记忆能力相对提高,并且大脑皮质运动区 Fe²⁺、Fe³⁺、总铁含量显著下降。Chen 等(2014)发现,为期 3 个月的游泳运动干预下调雌性 SD 大鼠海马中 FPN-1 的表达量,上调 IRP-1 和 IRP-2 的表达量。云少君等(2009)对 3 月龄 ICR 大鼠进行为期 10 周的跑台运动干预,并通过 D-半乳糖诱导 AD,发现运动能够上调 ICR 大鼠脑部 IRP-2 的基因表达,降低 Morris 水迷宫实验逃避潜伏期。上述研究提示,运动干预能够影响脑部铁代谢相关蛋白的表达,从而调控铁代谢。

机制上,运动通过下调 AD 模型脑部 IL-6 以及 IL-6R,减少 IL-6/IL-6R 受体复合物和 JAK 结合,抑制 JAK 磷酸化;同时,运动通过上调 PTP 表达使 p-STAT3 二聚体和 p-JAK 去磷酸化。这 2 种途径共同抑制 p-JAK 对 STAT3 招募,进而抑制 p-STAT3 与 Hcp 基因启动子的结合,最终下调 Hcp 在脑中的表达。Hcp 的降低上调 FPN-1 膜表达,促使细胞的铁排出。此外,LPS、TNF- α 、IL-6 等炎症因子的降低具有下调 DMT-1 表达及抑制 TfR1 铁转运效率的作用(Vela, 2018a, 2018b),而运动能够抑制小胶质细胞中 MAPK(ERK1/2 和 p38-MAPK)通路的激活,从而阻断 NF- κ B 炎症通路(Leem et al., 2011)。同时提高 IL-10 抗炎因子的水平,使 M1/M2 小胶质细胞的比例降低,共同减少小胶质细胞对 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的释放(Souza et al., 2013; Tang et al., 2016)。这些炎症因子的减少能够直接抑制 DMT-1 和 TfR1 的表达,进而减少细胞对铁的摄入。上述过程中,运动调节各种铁代谢相关分子的表达,从而减少细胞对铁的摄入以及增加对铁的排出,共同缓解细胞内铁超载的情况。

运动通过缓解铁超载情况使细胞内游离铁相对减少,促使 IRP-1 中的铁硫簇断裂,并增强与 IRE 的亲合力。同时,运动可通过提高海马体内源性 NO 的表达使 IRP-1 铁硫簇构象发生改变,增加 IRP-1 活性(Liu et al., 2019; Qi et al., 2020),增加 IRP-1 与铁蛋白和 APP 的 mRNA 5' 端的 IRE 结合量,从而使二者的 mRNA 稳定性下降,抑制其表达。铁蛋白表达的减少降低细胞内铁贮存量,而 APP 表达的减少则能减少不可溶性 A β 的形成。此外,运动可以

缓解铁超载,上调细胞中 furin 的转录和表达,进而降低神经元中 β -分泌酶的活性,提高 α -分泌酶的活性,抑制不可溶性 $A\beta$ 的形成过程。最后,铁超载的缓解也能抑制

GSK-3 β 相关通路的激活,从而抑制 Tau 蛋白过度磷酸化的过程(图 1)。

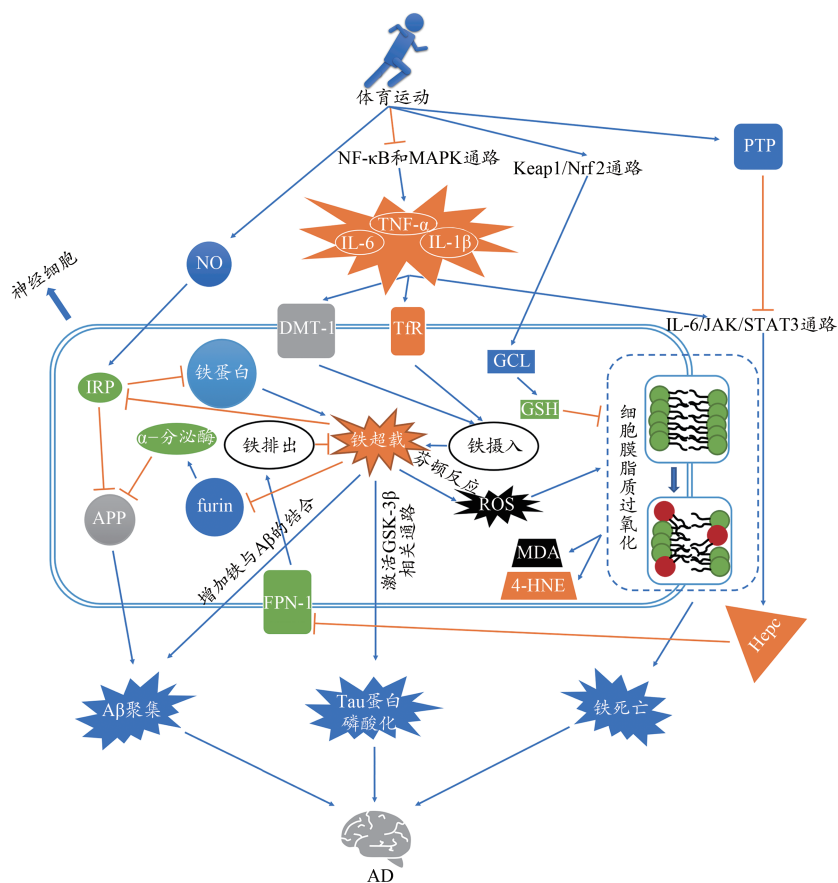


图 1 运动、铁代谢和 AD 病理的关系

Figure 1. Relationship between Exercise, Iron Metabolism, and AD Pathology

4.2 运动降低细胞铁死亡敏感性,抑制神经元死亡

AD 患者脑部存在铁死亡的情况已得到证实,但对于铁死亡如何介导 AD 的发生尚未完全阐明。Choi 等(2021)研究发现,APP-C105 小鼠以 70%~85% $\dot{V}O_{2max}$ 强度进行跑台运动可以降低大脑皮质中 MDA 和 4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)的表达量。Medhat 等(2020)通过 4 周有氧游泳运动联合维生素 D 干预 LPS 诱发 AD 大鼠,发现单纯运动组大鼠大脑 MDA 表达显著下降,GSH 表达显著上升,而运动联合维生素 D 干预能够显著提高脑中 GSH 的表达量。此外,8 周的有氧运动能够激活 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)通路,使 Keap1 构象发生改变,抑制 Nrf2 的泛素化过程,启动下游抗氧化蛋白基因的转录和翻译,从而提高 APP/PS1 小鼠大脑皮质和海马组织 GCL 的表达量(房国梁等,2018)。提示,运动能够抑制脂质过氧化物 MDA 和 4-HNE 的生成,并且通过激活 Keap1/Nrf2 信号通路提高 GCL 表达进而促进 GSH 的表达,促使 GPx4 利用 GSH 作为辅助

因子将膜磷脂氢过氧化物还原为无害的脂醇,从而缓解细胞中脂质过氧化过程。同时,运动缓解铁超载的过程抑制芬顿反应,从而降低了铁依赖性 ROS 的产生,降低神经元铁死亡的敏感性,抑制神经元铁死亡的发生(图 1)。

5 小结与展望

综上所述,铁代谢是一个非常复杂的过程,涉及铁的摄入、排出、储存以及铁代谢相关蛋白之间的相互作用。AD 患者存在铁代谢紊乱的情况,导致铁超载,进而诱导 $A\beta$ 生成和沉积、铁依赖性 ROS 产生、Tau 蛋白异常磷酸化和神经元铁死亡敏感性升高。而运动干预可以通过调节脑内铁代谢相关蛋白缓解以上异常过程,从而延缓和改善 AD 发生。

目前,关于铁代谢在运动预防和延缓 AD 中的机制研究相对较少,未来可重点从铁代谢在运动预防和延缓 AD 中的新机制,以及不同运动方式和运动强度对 AD 患者脑铁代谢影响的异同及其相关机制等方面展开研究,从而进一步揭示运动如何调控 AD 患者脑中铁代谢过程、预防

和延缓AD,为运动防治AD提供新思路。

参考文献:

- 陈泉,黄晓蒂,万嫣,等,2018.运动与恶性肿瘤铁代谢的相关性[J].世界临床药物,39(5):348-353.
- 董俊伊,刘颖秋,高冰冰,等,2021.阿尔茨海默病锥体外系铁沉积的QSM评估[J].阿尔茨海默病及相关病杂志,4(3):231-236,241.
- 房国梁,赵杰修,张漓,等,2018.有氧运动对APP/PS1小鼠大脑皮质和海马组织Keap1/Nrf2信号通路的影响[J].中国运动医学杂志,37(10):839-846.
- 黄健,安红伟,曹诗杰,2021.铁死亡与阿尔茨海默病的研究进展[J].中国病理生理杂志,37(11):2088-2093.
- 李海洲,孙娟,程康康,等,2011.低氧和运动对大鼠血常规以及骨骼肌s-HJV mRNA表达的影响[C]//2011年中国生理学会运动生理学专业委员会会议暨“运动与骨骼肌”学术研讨会论文集.北京:北京体育大学运动生理教研室:62.
- 李海洲,王海涛,杨杰,等,2012.低氧训练对大鼠肝脏转铁蛋白受体2及骨骼肌可溶性铁调素铁调节蛋白mRNA表达的影响[J].中国运动医学杂志,31(6):495-500.
- 李思瑶,何慧瑾,冯晓源,等,2011.磁敏感加权成像相位值评估阿尔茨海默病脑内铁沉积[J].中国医学影像技术,27(4):698-701.
- 凌园果,徐卡娅,仇文进,等,2021.钙卫蛋白S100A8/A9在神经系统疾病中作用的研究进展[J].医学综述,27(7):1278-1283.
- 刘树欣,王海涛,刘玉倩,等,2011.运动性低色素形成过程中大鼠肝脏HJV mRNA表达及血清Hepcidin含量的变化[J].体育科学,31(3):53-57.
- 宋陆茜,常春康,2020.铁代谢、铁评估指标和补铁治疗策略[J].中国血液净化,19(3):157-160.
- 王海涛,刘玉倩,赵斌,等,2009.不同负荷耐力训练中NO对大鼠腓肠肌铁代谢的影响[J].体育科学,29(10):32-36.
- 王海涛,刘玉倩,郑宁,等,2016.不同运动方式对运动员血清抗菌多肽(Hepcidin)的影响[J].体育科学,36(9):78-83.
- 王海涛,杨雯茜,刘玉倩,2022.有氧运动对高脂膳食小鼠心肌损伤中Nrf2/GPX4/Ferroptosis通路的作用[J].中国应用生理学杂志,38(2):143-148.
- 云少君,贺晓娟,张淑华,等,2009.运动对脑老化小鼠铁调节蛋白-2基因表达影响[J].中国公共卫生,25(4):511-512.
- 张颖璐,郑梅,武云哲,等,2015.有氧运动预防大鼠2型糖尿病过程中对机体铁代谢的影响[J].中国运动医学杂志,34(5):456-461.
- AROSIO P, INGRASSIA R, CAVADINI P, 2009. Ferritins: A family of molecules for iron storage, antioxidation and more[J]. Biochim Biophys Acta, 1790(7):589-599.
- ARRIETA H, REZOLA-PARDO C, ECHEVERRIA I, et al., 2018. Physical activity and fitness are associated with verbal memory, quality of life and depression among nursing home residents: Preliminary data of a randomized controlled trial[J]. BMC Geriatr, doi: 10.1186/s12877-018-0770-y.
- BAO W D, PANG P, ZHOU X T, et al., 2021. Loss of ferroportin induces memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer's disease[J]. Cell Death Differ, 28(5):1548-1562.
- BELAYA I, KUCHARIKOVA N, GOROVA V, et al., 2021. Regular physical exercise modulates iron homeostasis in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, doi: 10.3390/ijms22168715.
- BILLINGSLEY M L, KINCAID R L, 1997. Regulated phosphorylation and dephosphorylation of tau protein: Effects on microtubule interaction, intracellular trafficking and neurodegeneration[J]. Biochem J, 323(Pt 3):577-591.
- CHAUDHARY S, ASHOK A, MCDONALD D, et al., 2021. Upregulation of local hepcidin contributes to iron accumulation in Alzheimer's disease brains[J]. J Alzheimers Dis, 82(4): 1487-1497.
- CHEIGNON C, TOMAS M, BONNEFONT-ROUSSELOT D, et al., 2018. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease[J]. Redox Biol, 14:450-464.
- CHEN Q, XIAO D S, 2014. Long-term aerobic exercise increases redox-active iron through nitric oxide in rat hippocampus[J]. Nitric Oxide, 36: 1-10.
- CHIABRANDO D, FIORITO V, PETRILLO S, et al., 2018. Unraveling the role of heme in neurodegeneration[J]. Front Neurosci, doi: 10.3389/fnins.2018.00712.
- CHIOU B, NEELY E B, MCDEVITT D S, et al., 2020. Transferrin and H-ferritin involvement in brain iron acquisition during postnatal development: Impact of sex and genotype[J]. J Neurochem, 152(3): 381-396.
- CHOI D H, KWON K C, HWANG D J, et al., 2021. Treadmill exercise alleviates brain iron dyshomeostasis accelerating neuronal amyloid- β production, neuronal cell death, and cognitive impairment in transgenic mice model of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol, 58(7):3208-3223.
- DA SILVA V K, DE FREITAS B S, DORNELLES V C, et al., 2018. Novel insights into mitochondrial molecular targets of iron-induced neurodegeneration: Reversal by cannabidiol[J]. Brain Res Bull, 139:1-8.
- DERRY P J, HEGDE M L, JACKSON G R, et al., 2020. Revisiting the intersection of amyloid, pathologically modified tau and iron in Alzheimer's disease from a ferroptosis perspective[J]. Prog Neurobiol, doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.101716.
- DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al., 2012. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 149(5):1060-1072.
- DOMÍNGUEZ R, SÁNCHEZ-OLIVER A J, MATA-ORDOÑEZ F, et al., 2018. Effects of an acute exercise bout on serum hepcidin levels[J]. Nutrients, doi: 10.3390/nu10020209.
- DUCE J A, TSATSANIS A, CATER M A, et al., 2010. Iron-export ferroxidase activity of β -amyloid precursor protein is inhibited by zinc in Alzheimer's disease[J]. Cell, 142(6):857-867.
- FAN K L, JIA X H, ZHOU M, et al., 2018. Ferritin nanocarrier traverses the blood brain barrier and kills glioma[J]. ACS Nano, 12(5): 4105-4115.
- FISHER A, 2008. Cholinergic treatments with emphasis on M1 muscarinic agonists as potential disease-modifying agents for Alzheimer's disease[J]. Neurotherapeutics, 5(3):433-442.
- GONZÁLEZ-DOMÍNGUEZ R, GARCÍA-BARRERA T, GÓMEZ-ARIZA J L, 2014. Homeostasis of metals in the progression of Alzheimer's disease[J]. Biometals, 27(3):539-549.
- GOZZELINO R, 2016. The pathophysiology of heme in the brain[J]. Curr Alzheimer Res, 13(2):174-184.
- HALLER S, HAACKE E M, THURNHER M M, et al., 2021. Suscep-

- tibility-weighted imaging: Technical essentials and clinical neurologic applications[J]. *Radiology*, 299(1):3-26.
- HAMBRIGHT W S, FONSECA R S, CHEN L, et al., 2017. Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration[J]. *Redox Biol*, 12:8-17.
- HAN J, FAN Y, WU P, et al., 2021. Parkinson's disease dementia: Synergistic effects of alpha-synuclein, Tau, beta-amyloid, and iron[J]. *Front Aging Neurosci*, doi: 10.3389/fnagi.2021.743754.
- JI C Y, KOSMAN D J, 2015. Molecular mechanisms of non-transferrin-bound and transferrin-bound iron uptake in primary hippocampal neurons[J]. *J Neurochem*, 133(5):668-683.
- JIANG D L, LI X J, WILLIAMS R, et al., 2009. Ternary complexes of iron, amyloid-beta, and nitrilotriacetic acid: Binding affinities, redox properties, and relevance to iron-induced oxidative stress in Alzheimer's disease[J]. *Biochemistry*, 48(33):7939-7947.
- KADAVATH H, HOFELE R V, BIERNAT J, et al., 2015. Tau stabilizes microtubules by binding at the interface between tubulin heterodimers[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112(24):7501-7506.
- KAWABATA H, 2019. Transferrin and transferrin receptors update[J]. *Free Radic Biol Med*, 133:46-54.
- KHAN A A, QUIGLEY J G, 2013. Heme and FLVCR-related transporter families SLC48 and SLC49[J]. *Mol Aspects Med*, 34(2-3):669-682.
- KNUTSON M D, 2019. Non-transferrin-bound iron transporters [J]. *Free Radic Biol Med*, 133:101-111.
- KONG W N, WU Q, SHEN D, et al., 2015. Age-dependent expression of duodenal cytochrome b, divalent metal transporter 1, ferroportin 1, and hephaestin in the duodenum of rats[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 30(3):513-520.
- KUMMER M P, VOGL T, AXT D, et al., 2012. Mrp14 deficiency ameliorates amyloid β burden by increasing microglial phagocytosis and modulation of amyloid precursor protein processing[J]. *J Neurosci*, 32(49):17824-17829.
- KWIATEK-MAJKUSIAK J, DICKSON D W, TACIK P, et al., 2015. Relationships between typical histopathological hallmarks and the ferritin in the hippocampus from patients with Alzheimer's disease[J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 75(4):391-398.
- LAJOIE J M, SHUSTA E V, 2015. Targeting receptor-mediated transport for delivery of biologics across the blood-brain barrier[J]. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 55:613-631.
- LANE D J R, AYTON S, BUSH A I, 2018. Iron and Alzheimer's disease: An update on emerging mechanisms [J]. *J Alzheimers Dis*, 64(s1):S379-S395.
- LEE H J, SVELIEFF M G, KANG J, et al., 2018. Calprotectin influences the aggregation of metal-free and metal-bound amyloid- β by direct interaction[J]. *Metallomics*, 10(8):1116-1127.
- LEEM Y H, LEE Y I, SON H J, et al., 2011. Chronic exercise ameliorates the neuroinflammation in mice carrying NSE/htau23 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 406(3):359-365.
- LEI P, AYTON S, FINKELSTEIN D I, et al., 2012. Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export[J]. *Nat Med*, 18(2):291-295.
- LEITNER D F, CONNOR J R, 2012. Functional roles of transferrin in the brain[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1820(3):393-402.
- LEVI S, RIPAMONTI M, DARDI M, et al., 2021. Mitochondrial ferritin: Its role in physiological and pathological conditions[J]. *Cells*, doi: 10.3390/cells10081969.
- LIU C, LIANG M C, SOONG T W, 2019. Nitric oxide, iron and neurodegeneration[J]. *Front Neurosci*, doi: 10.3389/fnins.2019.00114.
- LIU S F, BUCH S, CHEN Y S, et al., 2017. Susceptibility-weighted imaging: Current status and future directions [J]. *NMR Biomed*, doi: 10.1002/nbm.3552.
- LIU Y Q, CHANG Y Z, ZHAO B, et al., 2011. Does hepatic hepcidin play an important role in exercise-associated anemia in rats? [J]. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 21(1):19-26.
- LU C D, MA J K, LUO Z Y, et al., 2018. Transferrin is responsible for mediating the effects of iron ions on the regulation of anterior pharynx-defective-1 α/β and Presenilin 1 expression via PGE₂ and PGD₂ at the early stage of Alzheimer's disease[J]. *Aging*, 10(11):3117-3135.
- LU L N, QIAN Z M, WU K C, et al., 2017. 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*, 54(7):5213-5224.
- LYRA E SILVA N M, GONÇALVES R A, PASCOAL T A, et al., 2021. Pro-inflammatory interleukin-6 signaling links cognitive impairments and peripheral metabolic alterations in Alzheimer's disease[J]. *Transl Psychiatry*, doi: 10.1038/s41398-021-01349-z.
- MACKENZIE E L, IWASAKI K, TSUJI Y, 2008. Intracellular iron transport and storage: From molecular mechanisms to health implications[J]. *Antioxid Redox Signal*, 10(6):997-1030.
- MAHER P, 2018. Potentiation of glutathione loss and nerve cell death by the transition metals iron and copper: Implications for age-related neurodegenerative diseases[J]. *Free Radic Biol Med*, 115:92-104.
- MEDHAT E, RASHED L, ABDELGWAD M, et al., 2020. Exercise enhances the effectiveness of vitamin D therapy in rats with Alzheimer's disease: Emphasis on oxidative stress and inflammation[J]. *Metab Brain Dis*, 35(1):111-120.
- MILLS E, DONG X P, WANG F, et al., 2010. Mechanisms of brain iron transport: Insight into neurodegeneration and CNS disorders[J]. *Future Med Chem*, 2(1):51-64.
- MOOS T, NIELSEN T R, SKJØRRINGE T, et al., 2007. Iron trafficking inside the brain[J]. *J Neurochem*, 103(5):1730-1740.
- NAKASHIGE T G, NOLAN E M, 2017. Human calprotectin affects the redox speciation of iron[J]. *Metallomics*, 9(8):1086-1095.
- NAKASHIGE T G, ZHANG B, KREBS C, et al., 2015. Human calprotectin is an iron-sequestering host-defense protein[J]. *Nat Chem Biol*, 11(10):765-771.
- NELSON P T, BRAAK H, MARKESBERY W R, 2009. Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: A complex but coherent relationship[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 68(1):1-14.
- NEMETH E, GANZ T, 2021. Hepcidin-ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, doi: 10.3390/ijms22126493.
- ONUWUFOR J O, DIRKSEN R T, WOJTOVICH A P, 2022. Iron dysregulation in mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease[J]. *Antioxidants*, doi: 10.3390/antiox11040692.
- PARK J H, LEE D W, PARK K S, 2014. Elevated serum copper and ceruloplasmin levels in Alzheimer's disease[J]. *Asia Pac Psychiatry*, 6(1):38-45.
- PEELING P, SIM M, BADENHORST C E, et al., 2014. Iron status and the acute post-exercise hepcidin response in athletes [J]. *PLoS One*, doi: 10.1371/journal.pone.0093002.

- PINILLA-TENAS J J, SPARKMAN B K, SHAWKI A, et al., 2011. Zip14 is a complex broad-scope metal-ion transporter whose functional properties support roles in the cellular uptake of zinc and nontransferrin-bound iron[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 301(4):C862-C871.
- QI Y Q, WANG S R, LUO Y M, et al., 2020. Exercise-induced nitric oxide contributes to spatial memory and hippocampal capillaries in rats[J]. *Int J Sports Med*, 41(13):951-961.
- QIAN Z M, SHEN X, 2001. Brain iron transport and neurodegeneration[J]. *Trends Mol Med*, 7(3):103-108.
- RAHA A A, GHAFARI S D, HENDERSON J, et al., 2021. Hepsidin increases cytokines in Alzheimer's disease and Down's syndrome dementia: Implication of impaired iron homeostasis in neuroinflammation[J]. *Front Aging Neurosci*, doi: 10.3389/fnagi.2021.653591.
- RAJAGOPAL A, RAO A U, AMIGO J, et al., 2008. Haem homeostasis is regulated by the conserved and concerted functions of HRG-1 proteins[J]. *Nature*, 453(7198):1127-1131.
- REICHERT C O, DE FREITAS F A, SAMPAIO-SILVA J, et al., 2020. Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, doi: 10.3390/ijms21228765.
- SCHEIBER I F, WU Y, MORGAN S E, et al., 2019. The intestinal metal transporter ZIP14 maintains systemic manganese homeostasis [J]. *J Biol Chem*, 294(23):9147-9160.
- SCHUBERT D, CHEVION M, 1995. The role of iron in beta amyloid toxicity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 216(2):702-707.
- SHAWKI A, ANTHONY S R, NOSE Y, et al., 2015. Intestinal DMT1 is critical for iron absorption in the mouse but is not required for the absorption of copper or manganese [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 309(8):G635-G647.
- SHAYEGHI M, LATUNDE-DADA G O, OAKHILL J S, et al., 2005. Identification of an intestinal heme transporter [J]. *Cell*, 122(5):789-801.
- SILVA B, FAUSTINO P, 2015. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1852(7):1347-1359.
- SILVESTRI L, CAMASCHELLA C, 2008. A potential pathogenetic role of iron in Alzheimer's disease[J]. *J Cell Mol Med*, 12(5A):1548-1550.
- SIOTTO M, SIMONELLI I, PASQUALETTI P, et al., 2016. Association between serum ceruloplasmin specific activity and risk of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 50(4):1181-1189.
- SONG D, YU D S F, 2019. Effects of a moderate-intensity aerobic exercise programme on the cognitive function and quality of life of community-dwelling elderly people with mild cognitive impairment: A randomised controlled trial[J]. *Int J Nurs Stud*, 93:97-105.
- SONNEWALD U, WESTERGAARD N, KRANE J, et al., 1991. First direct demonstration of preferential release of citrate from astrocytes using ¹³C NMR spectroscopy of cultured neurons and astrocytes[J]. *Neurosci Lett*, 128(2):235-239.
- SOUZA L C, FILHO C B, GOES A T R, et al., 2013. Neuroprotective effect of physical exercise in a mouse model of Alzheimer's disease induced by β -amyloid₁₋₄₀ peptide[J]. *Neurotox Res*, 24(2):148-163.
- STEIMLE B L, SMITH F M, KOSMAN D J, 2019. The solute carriers ZIP8 and ZIP14 regulate manganese accumulation in brain microvascular endothelial cells and control brain manganese levels [J]. *J Biol Chem*, 294(50):19197-19208.
- SVOBODOVÁ H, KOSNÁČ D, BALÁZSIOVÁ Z, et al., 2019. Elevated age-related cortical iron, ferritin and amyloid plaques in AP-P_{swc}/PS1_{ΔE9} transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Physiol Res*, 68(Suppl 4):S445-S451.
- TANG Y, LE W D, 2016. Differential roles of M1 and M2 Microglia in neurodegenerative diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 53(2):1181-1194.
- TUSCHL K, MILLS P B, CLAYTON P T, 2013. Manganese and the brain[J]. *Int Rev Neurobiol*, 110:277-312.
- URRUTIA P, AGUIRRE P, ESPARZA A, et al., 2013. Inflammation alters the expression of DMT1, FPN1 and hepcidin, and it causes iron accumulation in central nervous system cells[J]. *J Neurochem*, 126(4):541-549.
- VELA D, 2018a. The dual role of hepcidin in brain iron load and inflammation[J]. *Front Neurosci*, doi: 10.3389/fnins.2018.00740.
- VELA D, 2018b. Hepsidin, an emerging and important player in brain iron homeostasis[J]. *J Transl Med*, doi: 10.1186/s12967-018-1399-5.
- WALLING C, PARTCH R E, WEIL T, 1975. Kinetics of the decomposition of hydrogen peroxide catalyzed by ferric ethylenediaminetetraacetate complex[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 72(1):140-142.
- WAN W B, CAO L, KALIONIS B, et al., 2019. Iron deposition leads to hyperphosphorylation of tau and disruption of insulin signaling[J]. *Front Neurol*, doi: 10.3389/fneur.2019.00607.
- WANG B, WANG X P, 2019. Does ceruloplasmin defend against neurodegenerative diseases?[J]. *Curr Neuropharmacol*, 17(6):539-549.
- WANG J Z, XIA Y Y, GRUNDKE-IQBAL I, et al., 2013. Abnormal hyperphosphorylation of tau: Sites, regulation, and molecular mechanism of neurofibrillary degeneration [J]. *J Alzheimers Dis*, 33(Suppl 1):S123-S139.
- WANG L G, YANG H K, ZHAO S G, et al., 2011. Expression and localization of mitochondrial ferritin mRNA in Alzheimer's disease cerebral cortex[J]. *PLoS One*, doi: 10.1371/journal.pone.0022325.
- WANG S M, FU L J, DUAN X L, et al., 2010. Role of hepcidin in murine brain iron metabolism[J]. *Cell Mol Life Sci*, 67(1):123-133.
- WANG X, GARRICK M D, YANG F, et al., 2005. TNF, IFN- γ , and endotoxin increase expression of DMT1 in bronchial epithelial cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 289(1):L24-L33.
- WARD R J, ZUCCA F A, DUYN J H, et al., 2014. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders [J]. *Lancet Neurol*, 13(10):1045-1060.
- YAN N, ZHANG J J, 2020. Iron metabolism, ferroptosis, and the links with Alzheimer's disease [J]. *Front Neurosci*, doi: 10.3389/fnins.2019.01443.
- YEH K Y, YEH M, MIMS L, et al., 2009. Iron feeding induces ferroportin 1 and hephaestin migration and interaction in rat duodenal epithelium[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 296(1):G55-G65.
- ZHANG N, YU X Q, XIE J X, et al., 2021. New insights into the role of ferritin in iron homeostasis and neurodegenerative diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 58(6):2812-2823.
- ZHENG W, XIN N, CHI Z H, et al., 2009. Divalent metal transporter 1 is involved in amyloid precursor protein processing and A β generation[J]. *FASEB J*, 23(12):4207-4217.
- ZHOU Z D, TAN E K, 2017. Iron regulatory protein (IRP)-iron responsive element (IRE) signaling pathway in human neurodegenerative diseases [J]. *Mol Neurodegener*, doi: 10.1186/s13024-017-0218-4.

(收稿日期:2022-05-24; 修订日期:2023-02-16; 编辑:高天艾)