

铁与脂质代谢关系的研究进展

张丽翠¹, 程江², 付锦艳^{1*}

摘要: 近年来, 机体内铁稳态失调影响脂质代谢, 从而影响血脂水平成为研究热点。作为生物代谢过程中大部分酶的辅助因子, 铁参与机体内各种代谢过程以及氧气和电子的运输, 因此铁缺乏或过量都可引发各种疾病。本综述分别从铁缺乏和超载两方面如何影响脂质代谢进行综述报道。

关键词: 铁; 铁缺乏; 铁超载; 脂质代谢

Progress of Studies on Relationship between Iron and Lipid Metabolism ZHANG Li-cui¹, CHENG Jiang², FU Jin-yan^{1*} (1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832002, China; 2. Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of the Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832002, China). *Address correspondence to FU Jin-yan; E-mail: fjjy8635_cn@sina.com

Abstract: In recent years, the blood lipid level disturbance resulted from affected lipid metabolism by body iron homeostasis disorders became a research hotspot. As a critical cofactor of many redox enzymes, iron involved in a wide range of biological processes, as well as in oxygen and electron transportation. Lack of iron or excess of iron can result in many diseases. The effects of iron deficiency and iron overload on lipid metabolism were summarized here.

Key Words: iron; iron deficiency; iron overload; lipid metabolism

铁是人体中最丰富的过渡金属, 几乎所有组织都含有铁, 是人体生长发育的“建筑材料”。尽管它只占人体质量的 0.006%, 但和其他微量元素相比, 它对机体的健康具有更直接、更广泛的影响。随着对铁代谢的深入研究, 发现铁具有促进脂肪消化、脂类运转, 调节脂质代谢等广泛的生物学功能。流行病学调查、动物实验等均表明, 机体铁失衡与血脂异常有密切关系^[1-2]。据文献报道 2005 年我国大陆 18 岁及以上成人血脂异常总患病率已超过 18%, 估计血脂异常人数达 1.6 亿以上^[3]。在美国全国健康和营养检查调查 (NHANES) 中发现 12~19 岁青少年中血脂异常患病率高达 20.3%, 在肥胖人群中甚至达到 43%^[4]。高脂血症已经严重影响人类的健康, 随着人们对心血管疾病认识的进一步深入, 探讨铁失衡与脂质代谢之间的关系意义深远。

1 铁与脂质代谢的关系

铁是生物体内酶、激素、维生素等的重要组成部分, 是机体生命活动所必需的微量元素之一。而这些重要的酶、激素等物质在脂质代谢过程中发挥很大的作用。在健康状态时, 体

内游离铁浓度很低, 不会发生氧化应激和脂质过氧化等异常生命活动, 从而维持正常的脂质代谢。铁不仅在细胞生成中具有重要作用, 还通过催化氧化-还原反应参与机体所有组织的能量代谢、解毒等生理过程。在以往对铁与健康关系的研究中多注意铁缺乏的危害。目前, 随着经济的发展和防治铁缺乏各种措施的大范围推广, 强化铁食品越来越多, 铁超载开始出现。近年来有关铁超载引起的脂代谢紊乱进而引发心血管损伤越来越引起人们的关注^[5]。最新的研究报告显示血脂异常与铜、锌等微量元素关系密切, 而铜等微量元素代谢与铁代谢之间又相互影响, 也可推断铁元素与脂质代谢有一定关系^[6]。

2 铁缺乏与脂质代谢异常

2.1 铁缺乏与含铁酶

铁是细胞色素和细胞色素氧化酶等多种含铁酶的组成部分, 参与细胞的氧化-还原反应, 能促进磷脂的形成。而磷脂是脂肪酸吸收过程中不可缺少的物质, 铁缺乏时磷脂合成受阻, 从而影响脂肪的吸收和利用。机体缺铁还可降低催化胆固醇转变为胆酸的 7 α -羟化酶和 12 α -羟化酶的活性, 导致胆酸合成和清除减少, 胆固醇排出障碍, 进而出现高胆固醇血症^[1]。铁缺乏影响脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 的合成, 导致 LPL 活性下降, 使极低密度脂蛋白 (VLDL) 分解减少, 引起清除障碍, 并容易迅速氧化, 更不利于清除。同时血浆三酰甘油 (TG) 清除也发生障碍, 组织对 TG 的摄取减少, 使血浆 TG 水平升高, 形成高三酰甘油血症, 最终产生脂质代谢紊乱^[7]。此外, 铁缺乏还可引起与脂肪合成有关酶的变化, 降低一系列酶的活

[基金项目] 国家自然科学基金 (编号: 30600500)

[作者简介] 张丽翠 (1984—), 女, 硕士生; 研究方向: 临床分子生物学;

E-mail: lisa19841118@sina.com

[*通信作者] 付锦艳副教授; E-mail: fjjy8635_cn@sina.com

[作者单位] 1. 石河子大学医学院生化教研室, 新疆 石河子 832002;

2. 石河子大学医学院第一附属医院检验科, 新疆 石河子 832002

性,从而影响脂肪消化率。大量的研究证明铁缺乏可影响脂质代谢,而脂类亦可促进铁的吸收。临床研究发现患缺铁性贫血儿童的血清TG、胆固醇、VLDL水平均比正常儿童高。动物实验亦证明母鼠在怀孕期和哺乳期饲喂缺铁饲料会造成仔鼠高脂血症,使血清TG和磷脂升高,严重铁缺乏可影响脂质代谢^[8]。患铁缺乏症的鸡、大鼠,其血清TG、脂质浓度升高,血清和组织中LPL活性下降。此外,铁可促进肥胖鼠骨骼肌中解偶联蛋白2(UCP2)以及mRNA的表达,有利于增加脂肪动员,增加能量的消耗^[9]。

2.2 铁缺乏与肉碱

肉碱是体内活化的长链脂肪酸进入线粒体内进行氧化代谢的唯一载体,而参与肉碱在体内生物合成过程的2个还原酶中含有铁,这说明铁缺乏可影响内源性肉碱的生物合成,进而影响脂质代谢。机体肉碱缺乏将直接导致脂肪酸氧化障碍,造成脂肪酸在细胞内积累,引起TG、胆固醇等水平升高,促使形成高脂血症,高TG症或高胆固醇症等血脂代谢紊乱疾病^[10]。另外肉碱缺乏影响糖代谢,而糖代谢与脂代谢息息相关,高糖可引起高脂血症、高胆固醇血症。临床发现血液透析患者连续口服2个月的肉碱后,血浆中TG、VLDL水平下降,同时高密度脂蛋白胆固醇水平升高。李克等^[11]研究发现补充肉碱对高脂血症兔血清胆固醇、TG、低密度脂蛋白(LDL)以及载脂蛋白B水平升高有明显的抑制作用,同时能相对提高血清高密度脂蛋白水平。

3 铁超载与脂质代谢异常

3.1 铁与氧化应激(oxidative stress, OS)、脂质过氧化

诸多研究表明铁作为生物分子氧化损伤的催化剂,是引起OS的一个重要因素。OS是由自由基在体内产生的一种负面作用,是指机体在遭受各种有害刺激时,机体或细胞内氧自由基的产生与清除失衡,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)在体内或细胞内蓄积而引起的氧化损伤过程,过度的ROS活性状态与动脉粥样硬化有关。铁离子在体内代谢过程中可以产生活性氧及中间产物自由基。CRIST等^[12]研究发现LDL在ROS作用下,“原始”LDL成为氧化LDL(ox-LDL),ox-LDL是还原型辅酶Ⅱ(reduced form of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶激活物,而NADPH是体内许多合成代谢的供氢体,包括胆固醇、脂肪酸等的生物合成,能增强其活性、促进ROS产生,也更有利于LDL氧化为ox-LDL。ox-LDL在动脉粥样硬化的过程中起着重要的作用。同时铁增加可致铁依赖性自由基生成增多,促进动脉平滑肌细胞对LDL的氧化作用。此外动物实验研究表明过量铁导致β-胰岛细胞产生OS,降低胰岛素的分泌能力,从而影响脂质代谢^[13]。此外,铁离子使不饱和脂肪酸过氧化,产生过氧化自由基及终产物丙二醛(malonaldehyde, MDA),自由基攻击细胞膜上脂的不饱和链,启动脂质过氧化。KING等^[2]在研究中给予低铁组年轻女性日补充铁法,补铁期间铁状态逐渐改变,铁蛋白值逐渐升高的同时脂质过氧化的生物标记物也在增加。在动物实验中发现,高铁饮食可降低机体的抗氧化能力,导致脂质过氧化损伤,而低铁饮食正相反,主动脉铁的沉积量与动脉粥样硬化

的严重程度呈相反趋势^[14]。高铁饮食可增加LDL的脂质过氧化。脂质过氧化过程中发生的ROS与生物膜的磷脂、酶和膜受体相关的多不饱和脂肪酸的侧链等大分子物质起脂质过氧化反应形成脂质过氧化产物如MDA等,从而使细胞膜磷脂成分减少,流动性降低,膜上受体分布发生改变,此时腺苷酸环化酶活性下降,间接阻碍脂肪动员,从而使TG分解减慢,同时当线粒体膜流动性明显降低时,线粒体内外膜中的脂酰辅酶A不能活化,从而干扰了脂肪酸的氧化。

3.2 铁与胰岛素抵抗

研究表明铁超载与胰岛素抵抗关系密切^[15]。近年来更有学者提出铁负荷指标(如铁蛋白)可以用于预测发生异常糖代谢的指标。铁离子是一种脂质氧化的催化剂,可以增加脂质氧化,特别是游离脂肪酸的氧化,游离脂肪酸的氧化增加会减少肌肉组织对葡萄糖的利用,增加肝脏的葡萄糖异生,导致胰岛素抵抗。RAJPATHAK^[16]、SUN^[13]等均发现铁蛋白水平与胰岛素抵抗成正相关,铁超负荷可通过降低组织对胰岛素的代谢、增加胰岛β细胞胰岛素的生成,进而产生高胰岛素血症和胰岛素抵抗。当发生胰岛素抵抗时,胰岛素的抗脂解作用减弱,血中游离脂肪酸(FFA)升高,导致肝脏FFA流量增加,TG合成的限速酶肝脏脂酰辅酶A活性及其mRNA水平升高,导致TG水平升高。在生理情况下,胰岛素具有促进糖原和脂肪合成,并抑制脂肪分解的作用。而铁超负荷会引起胰岛素生成增加,进而促进机体脂肪合成的过程,而同时使得氨基酸合成LPL的能力降低,临床上则表现为血中脂肪酸量增多,肝合成的TG含量增加。

4 结语

近年来,随着医学的飞速发展,人们对铁缺乏造成机体健康危害的认识进一步加深,但是随着补铁试剂的广泛应用,铁超载对人体的危害也不容忽视。铁是一把双刃剑,铁超载或缺乏均可造成机体脂质代谢紊乱。血脂异常已经成为潜在的、影响重大的公共卫生问题。希望随着铁代谢研究的深入,越来越多的研究者可以用科学的实验,设计出许多切实可行的措施来缓解铁失衡所造成的机体损伤,并能够有效的预防因为铁失衡所造成的高脂血症等。

参考文献:

- [1] ZHANG J, LEWIS RM, WANG C, et al. Maternal dietary iron restriction modulates hepatic lipid metabolism in the fetuses[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2005, 288(1): R104-R111.
- [2] KING SM, DONANGELO CM, KNUTSON MD, et al. Daily supplementation with iron increases lipid peroxidation in young women with low iron stores[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2008, 233(6): 701-707.
- [3] 赵文华, 张坚, 由悦, 等. 中国18岁及以上人群血脂异常流行特点研究[J]. 中华预防医学杂志, 2005, 39(5): 306-310.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Prevalence of abnormal lipid levels among youths --- United States, 1999-2006[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010, 59(2): 29-33.

- [5] NADADUR SS, SRIRAMA K, MUDIPALLI A. Iron transport and homeostasis mechanisms: their role in health and disease[J]. Indian J Med Res, 2008, 128(4): 533-544.
- [6] TOSCO A, FONTANELLA B, DANISE R, et al. Molecular bases of copper and iron deficiency-associated dyslipidemia: a microarray analysis of the rat intestinal transcriptome[J]. Genes Nutr, 2010, 5(1): 1-8.
- [7] 王勇, 尹瑞兴. 脂蛋白脂酶基因多态性与血脂水平和冠心病的关系[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(5): 822-825.
- [8] LEBLANC C P, SURETTE M E, FISET S, et al. Maternal iron deficiency and its effect on essential fatty acid and eicosanoid metabolism and spatial memory in the guineapig offspring[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2009, 81(1): 1-8.
- [9] SUN W, SUN C, WANG S, et al. Effect of iron on the expression of uncoupling protein 2, 3 gene of obese rat[J]. Wei Sheng Yan Jiu, 2002, 31(3): 174-177.
- [10] FLANAGAN J L, SIMMONS P A, VEHIGE J, et al. Role of carnitine in disease[J]. Nutr Metab, 2010, 7: 30.
- [11] 李克, 孙庆宝, 刘小传, 等. 补充不同剂量肉碱对高脂血症兔血脂水平的影响[J]. 医学研究生学报, 2009, 22(9): 930-935.
- [12] CRIST B L, ALELEL D L, RITLAND L M, et al. Association of oxidative stress, Iron, and centralized fat mass in healthy postmenopausal women[J]. J Womens Health (Larchmt), 2009, 18(6): 795-801.
- [13] SUN L, FRANCO O H, HU F B, et al. Ferritin concentrations, metabolic syndrome, and type 2 diabetes in middle-aged and elderly chinese[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(12): 4690-4696.
- [14] 乔爱国, 曹颖莉. 微量元素锌铁与高血脂和动脉粥样硬化关系的实验研究[J]. 中国医疗前沿, 2007, 2(22): 17-20.
- [15] WREDE C E, BUTTNER R, BOLLHEIMAR L C, et al. Association between serum ferritin and the insulin resistance syndrome in a representative population[J]. Eur Endocrinol. 2006, 154(2): 333-340.
- [16] RAJPATHAK S N, CRANDALL J P, WYLIE-ROSETT, et al. The role of iron in type 2 diabetes in humans[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1790(7): 671-681.

(收稿日期: 2010-07-26)

(英文编审: 金克峙; 编辑: 徐新春; 校对: 王晓宇)

【告知栏】

《环境与职业医学》来稿撰写要求

“论著”及“专题研究”类稿件请附中、英文结构式摘要和3~8个关键词。摘要须分目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)、结论(Conclusion)四个层次。“目的”采用无人称写法,“方法”对关键点须阐述清楚,“结果”应列出关键性数据,“结论”要准确、明晰。英文摘要前须列清英文文题(每单词首字母均大写)、作者姓名(汉语拼音,姓在前,名在后,全拼,姓全部大写,名首字母大写,复名两字间加半字线相连。)、英文单位全称及地名、邮编。同时,在文稿首页左下角附第一作者简介,内容包括出姓名、生年、性别、职称、学位及主要研究方向。必要时,注明通信作者姓名、职称及E-mail。

综述、讲座、述评及有新意的论文,应著录英文文题、作者及单位名称,并附200字以内的中英文摘要及关键词3~8个。

获国家及部、省、直辖市级科学基金资助者或属攻关项目、获科技成果奖及国际学术会议宣读论文者,请在文稿首页左下角注明,并列出项目号、获奖号等,其批件或证书复印件随稿寄来,本刊可优先发表。

正文中各级标题序号依次为1、1.1、1.1.1、1.1.1.1、①。序号前顶格,后空一格。无层次标题,可不列序号。

文中(包括摘要部分)首次出现中、英文缩略词均须加括号,写出英文全称,并在括号前写明中文全称。

计量单位一律采用(或换算成)法定计量单位。如m(米)、kg(千克)、L(升)、h(小时)、d(天)、min(分钟)、s(秒)、dB(分贝)、Hz(赫兹)、kPa(千帕)、r/min(转每分)

等及其导出单位。ppm非量符号,应弃用。血压单位仍用mmHg。数值18%~25%、(3~5)×10⁹,不得写成18~25%、3~5×10⁹。公差可写作:(55±4)%或55%±4%,但不应写成55±4%。组合单位符号中斜分数线只限一条,如8 mg/kg/d应改为8 mg/(kg·d)或8 mg·(kg·d)⁻¹。统计分析应注明所用方法,要注清具体分析对象及统计量如t值、F值、u值、χ²值、q值等,后列出P值。统计学符号一律用斜体。

表格和图须直接插入文中相应部位,论著和专题研究的图表标题、纵横标目及备注均须用中、英两种文字表示。照片须挑选清晰者,需做彩色者请注明,将另收制版费。

参考文献仅列作者亲自阅读过的由正式刊物公开发表或由出版社正式出版者,原则上尽量引用近5~10年内的文献。内部资料、译文、文摘或转载者请勿引用。按正文中引用排序列于正文末。正文引用处右上角以方括号顺序标注。参考文献书写时必须项目齐全。本刊规定具体格式如下:

期刊类:[序号](左顶格)作者[3位者全部列出,姓名间加逗号,3位以上者只写前3位,后加“等”;日文加“他”;英文加“et al”;俄文加“ИДР”;外文作者姓(全称)在前,名(首字母)在后,字母间不加标点,全部大写].文题[J].刊名,年份,卷(期):起页-迄页。

书籍类:[序号]文章作者.文题名[M]//主编姓名.书名.版次(第1版可略).出版地:出版者,年份:起页-迄页。

上述如为电子文献,则需注明[引用日期]和获取或访问路径。