

· 综 述 ·

蛛网膜下腔出血后铁代谢和神经细胞自噬的关系

方 翌 综述 武永康 审校

【关键词】蛛网膜下腔出血;自噬;铁离子;早期脑损伤

【文章编号】1009-153X(2018)11-0763-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743.9

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)后往往伴有早期脑损伤(early brain injury, EBI)。近年来,研究发现自发性SAH后EBI与病人预后有密切的关系,其中铁代谢产生具有神经毒性的氧自由基在EBI中起重要作用^[1]。此外,发生EBI后,作为人体防卫机制的自噬也存在一定程度的激活^[2]。目前,铁代谢及自噬在EBI中的作用机制仍不明确。本文就SAH后铁代谢与自噬的关系作一综述。

1 SAH后铁离子的作用

铁是神经细胞生长发育过程中所必需的微量元素,参与神经递质合成、DNA合成,对神经细胞正常功能的维持起着重要作用^[2]。研究表明SAH后红细胞本身对脑组织并无明显损伤作用,而红细胞在溶解过程中释放的血红蛋白,以及血红蛋白溶解过程中产生的铁离子和活性氧(reactive oxygen species, ROS)具有强烈的神经毒性,能够诱导神经细胞死亡^[3]。当动脉瘤破裂后,大量动脉血被释放入蛛网膜下腔,远远超过机体能够代偿吸收的水平,从而导致这些代谢产物逐步积聚。随着渗入脑组织的血红蛋白发生代谢,脑脊液中铁离子水平显著增高,导致神经组织发生“氧化应激”,诱发蛋白、膜脂质和核酸的损伤,最终导致细胞功能障碍,甚至死亡^[4]。

红细胞被吞噬和分解代谢至少需要16~32 h^[4]。Regan等^[5]研究发现,血红蛋白在渗入脑组织的早期,并不存在明显的神经毒性,而随着血红蛋白分解,铁代谢产生大量的ROS会导致神经细胞损伤。在SAH早期,如果通过脑脊液引流,或者利用去铁剂清除沉积在颅内的血红蛋白,能够缓解ROS的神

经毒性作用^[6],从而缩小血肿周围水肿,减轻脑组织的损伤^[7]。近来,研究表明ROS能够诱导自噬,而自噬的激活能够有效地保护损伤的神经元^[2]。然而,一旦自噬过度激活,同样会导致神经组织不可逆的损伤^[8]。自噬一定程度上的激活,能够有效拮抗ROS导致的脑损伤,如果因大量诱导因子刺激导致其过度激活,自噬很可能也会促进神经细胞死亡。

2 SAH后自噬的作用

除了铁代谢在SAH后72 h内显著增加之外^[5], SAH早期自噬水平也有个显著增加的过程^[2]。自噬普遍存在于真核细胞之中,能够对受损细胞器以及可降解细胞物质进行吞噬、降解,属于机体的一种自稳机制^[9]。正常生理水平下,自噬小体在自噬相关基因(autophagy-related gene, Atg)的调控之下,持续形成,从而调节神经元生理,是神经组织必不可少的一种自稳机制^[10]。研究发现,在SAH后24 h,自噬水平达到顶峰^[11,2]。Lee等^[11]发现自噬特异性相关蛋白Atg8(LC3)和Atg6(Beclin-1)在SAH后24 h内表达显著增加。SAH后,自噬水平出现明显提高,并持续存在,自噬的峰值与红细胞被吞噬分解的高峰段大致相仿^[4]。研究表明,自噬可以明显减少SAH后EBI,并且能够促进神经元的存活^[12,13]。自噬不仅能够通过特异性降解那些能够导致神经细胞凋亡的异常蛋白或细胞器,避免正常细胞受损,还可以减少细胞色素C等凋亡因子的释放,促进神经细胞的存活^[11]。然而,某些病理状态下,自噬的激活反而会导致溶酶体膜通透性的增加,引起神经元死亡,即自噬性细胞死亡^[8]。在自噬诱导过程中,大量濒死细胞的胞质内均产生诸多饱含着细胞成分的膜性结构,即自噬体^[14],这是自噬性细胞死亡的特征性细胞形态学标志,同时表明EBI后自噬的确存在负面效应。

3 自噬与铁代谢

3.1 铁离子增加与自噬的激活 目前,自噬分为宏自

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.11.023

作者单位:225009 江苏扬州,扬州大学附属医院神经外科(方 翌、武永康)

通讯作者:武永康,E-mail:yzwyk@163.com

噬、微自噬以及选择性高的分子伴侣介导的自噬三种,以宏自噬研究较多^[15]。传统认为的宏自噬,是在细胞受到氧化应激损伤、线粒体损伤、感染或缺氧等病理刺激后,通过 Atg 以及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路,诱导自噬的产生,从而降解衰老蛋白以及功能受损的细胞器^[16]。mTOR 通路中,当 AMP 依赖的蛋白激酶大量活化, mTOR 失活,自噬体形成增加,而当 mTORC1 被激活,自噬体合成便受道明显抑制,进而蛋白质降解减少^[17]。非 mTOR 通路之中,主要以 Atg 进行调控。Beclin1 表达水平在自噬过程中会相应提高,并通过聚集 Atg12-Atg5 以及 Atg16L、LC3,诱导吞噬泡的聚积,组装以及自噬体的成熟^[18]。

SAH 后,铁离子超载会出现一系列生化反应,而反应过程中所产生的氧自由基,能够致使神经组织不可逆性损伤,这期间还会激活神经细胞自噬^[9]。Bao 等^[20]证实,LC3-II/LC3-I 比值在注射氯化亚铁后 6 h 和 24 h 内均显著升高,与此同时,Beclin-1、Atg5 表达水平也相应升高,并在 24 h 达到峰值。这意味着随着蛛网膜下腔铁离子水平升高,自噬水平明显提高。虽然这个结果不能说明自噬跟铁离子的确切关系,但是结果足以提示铁离子水平的升高,可通过某种机制诱导发生自噬。

铁离子诱导自噬的机制目前研究较少。铁离子对神经组织造成损伤,最重要的一个途经就是通过 Fenton 反应产生超氧负离子和氢氧自由基。生理水平的 ROS 作为重要的信号分子,涉及调节细胞新陈代谢、增殖、分化和生存等多种细胞信号转导^[21],而过高的 ROS 会导致“氧化应激”,诱发细胞器损伤^[4]。同时,ROS 积累会激活转录因子 p53 等调控自噬的蛋白,或者通过 PI3K/Akt 途径抑制 mTOR,从而激活自噬^[22]。可见,SAH 后铁离子代谢过程中产生的 ROS 能够引起自噬水平的提高。

Bao 等^[20]发现铁离子超载可诱导自噬性细胞死亡,但不足的是,未证明自噬性细胞死亡是否导致脑损伤,也未证实这种自噬性细胞死亡是否由其他因素引起。Wang 等^[14]将柠檬酸亚铁注入大鼠纹状体模拟亚铁积累,发现 LC3-II 水平升高以及自噬性细胞死亡的增加,抑制神经元的过度自噬,则能够缓解脑损伤。这说明铁超载不仅具有直接神经毒性,还能够诱导自噬性细胞死亡加重脑损伤。SAH 后 24 h 内,LC3-II 和 Beclin-1 在神经元和星形胶质细胞中表达水平显著增加^[9],意味着,随着游离铁的增多,有自噬水平的提高,可一旦自噬被过度激活,那么自噬

的正面效应不仅会减退,反而会加剧神经组织的损伤^[8]。蛛网膜下腔出血量越多,这种自噬导致的负面效应可能更为明显。

综上所述,SAH 后,随着血红蛋白的分解,短期内铁离子水平快速升高,自噬水平在铁代谢产生的 ROS 作用下也会随之被诱导激活^[18]。虽然自噬是细胞的一种自稳机制,在神经系统受损时,可以让神经细胞在病理情况下存活,然而其作用存在一定的临界值。若颅内短时间内出现血红蛋白聚集,不仅会导致铁代谢水平过高,还会导致神经细胞内自噬小体过度积聚,反而会加速细胞的死亡。

铁离子能够诱导自噬,尤其 SAH 急性期,会导致自噬水平的显著升高,甚至还能通过自噬机制介导细胞死亡。降低脑脊液铁离子水平,很可能为以后 SAH 的治疗提供一个新的方向。尤其是在红细胞裂解前后的 24 h 之内,此时血红蛋白未导致神经组织不可逆损伤,有助于神经细胞存活。

【参考文献】

- [1] Li Y, Yang H, Ni W, *et al.* Effects of deferoxamine on blood-brain barrier disruption after subarachnoid hemorrhage [J]. *PloS One*, 2017, 12(3): e0172784.
- [2] Niu M, Dai X, Wei Z, *et al.* Autophagy, endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in intracerebral hemorrhage [J]. *Transl Neurosci*, 2017, 8(1): 37-48.
- [3] Gomes JA, Selim M, Coteleur A, *et al.* Brain iron metabolism and early brain injury following subarachnoid hemorrhage: iCeFISH-pilot (CSF iron in SAH) [J]. *Neurocrit Care*, 2014, 21(2): 285-293.
- [4] Retta SF, Gladg AJ. Oxidative stress and inflammation in cerebral cavernous malformation disease pathogenesis: two sides of the same coin [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 81 (Pt B): 254-270.
- [5] Regan RF, Panter SS. Neurotoxicity of hemoglobin in cortical cell culture [J]. *Neurosci Lett*, 1993, 153(2): 219-222.
- [6] 李志峰,陈 勇,方红娟,等.腰大池持续引流治疗外伤性蛛网膜下腔出血的系统评价[J]. *北京医学*, 2017, 39(1): 26-30.
- [7] Xie Q, Gu Y, Hua Y, *et al.* Deferoxamine attenuates white matter injury in a piglet intracerebral hemorrhage model [J]. *Stroke*, 2014, 45(1): 290-292.
- [8] 邹 利,王云甫.线粒体自噬及其机制在神经系统疾病

中的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2016, (4):302-308.

[9] Liu Y, Levine B. Autosis and autophagic cell death: the dark side of autophagy [J]. Cell Death Differ, 2015, 122(3): 367-376.

[10] Maday S. Mechanisms of neuronal homeostasis: autophagy in the axon.[J].Brain Res, 2016, 1649(Pt B):143-150.

[11] Lee JY, He Y, Sagher O, *et al.* Activated autophagy pathway in experimental subarachnoid hemorrhage [J]. Brain Res, 2009, 1287: 126-135.

[12] Jing CH, Wang L, Liu PP, *et al.* Autophagy activation is associated with neuroprotection against apoptosis via a mitochondrial pathway in a rat model of subarachnoid hemorrhage [J]. Neuroscience, 2012, 213(2):144-153.

[13] Galluzzi L, Pedro BS, Blomgren K, *et al.* Autophagy in acute brain injury [J]. Nat Rev Neurosci, 2016, 17(8): 467-484.

[14] Wang LF, Yokoyama KK, Chen TY, *et al.* Male-specific alleviation of iron-induced striatal injury by inhibition of autophagy [J]. Plos One, 2015, 10(7): e0131224.

[15] Beek NV, Klionsky DJ, Reggiori F. Genetic aberrations in macroautophagy genes leading to diseases [J]. Biochim Biophys Acta, 2018, 1865(5): 803-816.

[16] Liu W, Shang G, Yang S, *et al.* Electroacupuncture protects against ischemic stroke by reducing autophagosome formation and inhibiting autophagy through the mTORC1-ULK1 complex-Beclin1 pathway [J]. Int J Mol Med, 2015, 37(2): 309-318.

[17] Zhao J, Zhai B, Gygi SP, *et al.* mTOR inhibition activates overall protein degradation by the ubiquitin proteasome system as well as by autophagy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(52): 15790-15797.

[18] Kim SH, Park S, Yu HS, *et al.* The antipsychotic agent clozapine induces autophagy via the AMPK-ULK1-Beclin1 signaling pathway in the rat frontal cortex [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 81: 96-104.

[19] Scherfler C, Schiefficker AJ, Delazer M, *et al.* Longitudinal profile of iron accumulation in good-grade subarachnoid hemorrhage [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2016, 3(10): 781-790.

[20] 鲍武乔. 铁离子在大鼠大脑中诱导自噬性细胞死亡的研究[D]. 浙江大学, 2013.

[21] Dodson M, Redmann M, Rajasekaran NS, *et al.* KEAP1-NRF2 signalling and autophagy in protection against oxidative and reductive proteotoxicity [J]. Biochem J, 2015, 469(3): 347-355.

[22] Xu J, Wu Y, Lu G, *et al.* Importance of ROS-mediated autophagy in determining apoptotic cell death induced by physapubescin B [J]. Redox Biol, 2017, 12: 198-207.

(2018-04-11 收稿, 2018-06-14 修回)

(上接第 713 页)

[2] Ebersole JS, Pacia SV. Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns [J]. Epilepsia, 1996, 37(4): 386-399.

[3] Malikova H, Kramska L, Vojtech Z, *et al.* Different surgical approaches for mesial temporal epilepsy: resection extent, seizure, and neuropsychological outcomes [J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2014, 92(6): 372-380.

[4] Spencer D, Burchiel K. Selective amygdalohippocampectomy [J]. Epilepsy Res Treat, 2012, 2012: 382095.

[5] Sherman EM, Wiebe S, Fay-McClymont TB, *et al.* Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates [J]. Epilepsia, 2011, 52(5): 857-869.

[6] Helmstaedter C, Petzold I, Bien CG. The cognitive consequence of resecting nonlesional tissues in epilepsy surgery-Results from MRI- and histopathology-negative patients with temporal lobe epilepsy [J]. Epilepsia, 2011, 52(8): 1402-1408.

[7] Gül G, Yandim KD, Özerden M, *et al.* Cognitive outcome after surgery in patients with mesial temporal lobe epilepsy [J]. Noro Psikiyatr Ars, 2017, 54(1):43-48.

[8] Schmeiser B, Wagner K, Schulze-Bonhage A, *et al.* Surgical treatment of mesiotemporal lobe epilepsy: which approach is favorable [J]. Neurosurgery, 2017, 81(6): 992-1004.

[9] McCormick C, Quraan M, Cohn M, *et al.* Default mode network connectivity indicates episodic memory capacity in mesial temporal lobe epilepsy [J]. Epilepsia, 2013, 54(5): 809-818.

[10] Martin RC, Sawrie SM, Edwards R, *et al.* Investigation of executive function change following anterior temporal lobectomy: selective normalization of verbal fluency [J]. Neuropsychology, 2000, 14(4): 501-508.

(2018-07-05 收稿, 2018-09-18 修回)