

Brain Iron Deposition, Body Iron Overload and Cognitive Impairment*

Xin Wang^{1,2}

¹Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai

²Institute of Brain Science and State Key Laboratory of Medical Neurobiology, Fudan University, Shanghai

Email: wang.xin@zs-hospital.sh.cn

Received: Jun. 20th, 2013; revised: Jul. 3rd, 2013; accepted: Jul. 8th, 2013

Copyright © 2013 Xin Wang. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract: Increasing evidence indicates that brain iron deposition contributes to cognitive impairment, but the mechanism remains unclear. Clinical studies found increased brain iron accumulation significantly correlated with cognitive impairment. Histopathological studies confirmed that patients with body iron overload had increased brain iron accumulation. Several clinical trials showed systemic administration of iron chelation agent could slow the decline rate of cognitive function. Thus, systemic iron dysregulation was assumed as one contributor to brain iron accumulation. Herein, we reviewed the relationship of brain iron deposition, systemic iron status and associated cognitive impairment.

Keywords: Brain Iron Deposition; Body Iron Overload; Cognitive Impairment

脑铁沉积、外周铁过载与认知功能障碍研究进展*

汪 昕^{1,2}

¹复旦大学附属中山医院神经内科, 上海

²复旦大学脑科学研究院神经生物学国家重点实验室, 上海

Email: wang.xin@zs-hospital.sh.cn

收稿日期: 2013年6月20日; 修回日期: 2013年7月3日; 录用日期: 2013年7月8日

摘要: 多项研究发现脑铁沉积与认知功能障碍密切相关, 但具体机制尚待明确。临床研究发现外周铁过载患者脑内存在脑铁异常沉积, 与患者认知功能下降显著相关。组织病理学研究亦证实外周铁过载患者同时存在脑铁异常沉积。外周给予铁螯合剂可改善患者认知功能减退。综上, 外周铁代谢紊乱被认为可能是脑铁沉积的原因之一, 为脑铁代谢异常相关疾病的诊疗提供新思路。本文就脑铁沉积、外周铁代谢异常与认知功能损伤的相关性做一综述。

关键词: 脑铁沉积; 铁过载; 认知功能障碍

1. 引言

既往研究已证实: 铁缺乏可致认知功能损伤, 补铁治疗可显著改善缺铁患者的认知功能^[1-3], 但铁沉积或铁过载对认知功能的影响尚未明确。Hallervorden

和 Spatz 最早报道了一组因 Pantothenate Kinase 2 (PANK2) 基因突变所致脑铁沉积和 Pantothenate Kinase 相关的神经元变性, 临床表现为进行性肌张力障碍和痴呆的患者, 病理检测发现神经元缺失、轴索肿胀、胶质增生和基底节区铁沉积, 自此铁代谢与神经变性及相关认知障碍的研究日益受到重视^[4]。

*资助信息: 本课题受上海市科委基础处项目资助(10JC1402800, 13DJ1400301)。

许多组织病理学研究已证实,在阿尔兹海默病(Alzheimer's Disease, AD)、帕金森病(Parkinson's Disease, PD)等中枢神经退行性变疾病患者脑内存在铁异常沉积。脑铁异常沉积参与了中枢神经系统变性疾病的病理生理过程,引起或加重神经功能改变。研究显示,脑铁含量异常升高可能与患者认知功能下降相关。Santillo 等报道了一例表现为额颞叶痴呆和肌萎缩侧索硬化的晚发型脑铁沉积相关神经系统变性病(Neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA)。该男性患者于 66 岁起病,表现为人格改变:失抑制、情感愚钝,构音障碍,肌张力障碍和皮质脊髓束损伤;核磁共振成像显示广泛大脑皮质萎缩、双侧苍白球铁沉积(“虎眼征”);神经心理学检查发现全面性认知功能减退,尤以执行功能损伤最为明显^[5]。在肝脏疾病等影响外周铁代谢的患者中,也发现患者脑内额叶-基底节-丘脑回路的铁含量异常增加与认知功能下降显著相关。多因素分析提示脑内铁含量异常增加是轻微肝性脑病的独立危险因素^[6]。

有关脑铁沉积的机制目前尚待深入研究明确。有研究提示脑内铁的异常沉积可能受外周铁代谢改变的影响。Eng 及其同事对 3 位因酒精性肝硬化死亡的患者进行尸检,使用免疫组织化学染色的方法检测各器官内铁沉积情况,并检测血清铁蛋白及转铁蛋白饱和度。结果发现:所有患者血清铁蛋白及转铁蛋白饱和度明显高于正常值,提示存在循环铁含量异常增高;同时,在这些患者多个脏器发现铁异常沉积。Eng 等还首次在一位患者的脑内发现铁的异常沉积,提示循环铁含量的异常增高,可能影响脑内铁含量^[7]。最新的研究也发现,乙肝肝硬化患者血清转铁蛋白饱和度升高,总铁结合力及血清转铁蛋白降低,提示循环铁过载。这些患者血清铁调素 hepcidin 水平显著降低,并与脑内铁异常沉积程度显著正相关,提示外周铁调节紊乱与脑内铁含量存在密切的关系^[8]。本文就脑铁沉积、外周铁代谢异常与认知功能损伤的相关性做一综述。

2. 脑铁沉积对认知功能损伤的临床研究

已有多项研究发现脑铁沉积与认知功能障碍密切相关。Zhu 等采用磁共振成像技术发现 AD 患者双侧海马、顶叶、壳核、尾状核和齿状核的铁含量显著

高于对照组,且双侧顶叶的脑铁沉积与 AD 患者认知功能损害的严重程度呈正相关^[9]。Ding 等使用磁敏感成像技术定量检测 20 位阿尔茨海默病患者脑内各感兴趣区铁含量情况,发现这些患者海马区铁含量较正常对照组明显增高,且与患者的简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分及病程显著相关^[10]。Haller 等采用磁敏感成像技术发现,与对照组相比,轻度认知功能损害(Mild cognitive impairment, MCI)患者右侧苍白球与右侧黑质的铁含量显著增高,且铁含量分析软件可区分 MCI 患者与正常对照组(准确率 84%,敏感度 89%,特异度 85%)及稳定型 MCI 与进展型 MCI(准确率 85%,敏感度 84%,特异度 83%)^[11]。华盛顿大学阿尔茨海默病研究中心的神经病理学研究发现,亚临床 AD/MCI 患者的皮层和小脑均发现大量铁沉积,亚临床 AD 患者小脑的胶质细胞内含有大量氧化活性铁,且随着认知功能的进行性减退而升高。该研究提出脑铁稳态的破坏导致神经元变性进而促成了 AD 的发生,且脑铁失衡无明显脑区特异性^[12]。

Kirsch 及其同事使用磁敏感加权成像技术对 73 位 MCI 患者及 39 位认知功能正常的对照组进行 50 月的随访。在随访期间,每 2 年随访 1 次认知功能评估;每 9~14 月进行头颅磁共振随访。随访结束时,认知功能正常组中有 2 人认知功能下降,被归入 MCI 组,1 人归入痴呆组;4 人脱离试验。试验前 MCI 组中,46 人认知功能水平下降不明显,仍为 MCI 组(24 人因非影响因素脱离试验);26 人因认知功能进一步下降而被归入痴呆组。因此,在试验结束时,正常对照组 33 人, MCI 组 23 人,痴呆组 27 人。Kirsch 等对这 58 位受试者颅内 14 个感兴趣区的磁敏感加权成像进行分析发现:随访前后认知功能下降明显的患者(痴呆组)左侧壳核相位值较随访前相位值明显下降;试验前后认知功能下降不明显的正常对照组及 MCI 组受试者,各感兴趣区相位值变化不明显;受试者认知功能变化与脑内微出血数量无明显相关,因此结果提示:受试者认知功能下降与脑内铁含量的异常沉积增多密切相关^[13]。Edith 等观察了 10 名非痴呆老年人(男、女各 5 名)的脑铁沉积情况与认知功能的相关性,发现痴呆量表评分(Dementia rating scale, DRS)和注意测验的反应时间延长与尾状核和壳核的铁异常沉积

相关；而 MMSE 评分和数字符号测验(Digit-Symbol Test, DST)评分的下降与丘脑的铁沉积相关^[14]。

3. 外周铁代谢与认知功能关系的临床研究

临床研究显示，体内铁含量异常可能与认知功能下降相关。Lam 等对 1451 位居住于社区内年龄大于 60 岁的非痴呆老人进行横断面研究，检测血清铁等微量金属物质含量及进行 12 种认知功能量表评估，研究发现：被调查者血清铁含量与长时记忆及计算力呈“U”字形关联，即在所有受试者中，血清铁含量过高或过低的受试者长时记忆力及计算力较差。在 849 位女性被调查者中，血清铁含量水平与长时、短时记忆及注意力呈负性相关^[15]。

Schiepers 及同事对 818 位非痴呆老年受试者(50~70 岁)进行血清铁代谢指标、HFE 基因检测，并通过认知功能量表(Visual Verbal Word Learning Task, the Stroop Color-Word Interference Test, the Concept Shifting Test, the Letter Digit Substitution Test, the Verbal Fluency Test)评估认知功能，并进行 3 年的随访研究。在入组时横断面研究发现，血清铁蛋白或血清铁含量升高与受试者特定领域的认知功能(sensorimotor speed, complex speed, information-processing speed)下降密切相关^[16]。然而，Milward 团队进行的有关血清铁含量及认知功能关系的横断面研究得到不一致的结果。他们在 1994 年，2003 年分别对 800 位居住在社区的年龄大于 60 岁的老年人进行血清铁，血清转铁蛋白饱和度，血清铁蛋白；同时使用剑桥认知功能测试(The Cambridge Cognitive Test, CAMCOG)，改良剑桥老年精神性疾病测试，澳洲成人阅读水平测试(National Reading Testing, NART)对受试者进行认知功能筛选，CAMCOG < 84 分的受试者，试者使用临床痴呆评级量表(Clinical Dementia Rating Scale)进行评估。结果显示：痴呆及非痴呆受试者之间血清铁代谢指标无明显差异，血清铁代谢指标水平与认知功能无明显相关^[17]。有关外周铁含量及认知功能改变之间关系的研究仍需进一步临床试验探究。

分析原因，可能与各研究采用认知评估量表不同有关。现临床常用评估认知功能的量表可分为综合性评估量表和单项功能评估量表。常用综合评估筛查量表包括：MMSE，蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)。评估记忆力量表包括 Rey 听觉词

语学习测试，California 词语学习测试，韦氏记忆量表等。评估执行功能的量表包括，数字符号测验，数字广度和连线测试，语言流畅性测验等。Milward 研究中使用综合认知功能评估量表，而 Schieper 则使用更偏向于测试执行功能的认知功能量表，推测这可能是造成研究结果不同的原因之一。至今，有关外周铁代谢指标及认知功能相关性的临床研究较少，仍需要大样本量的临床研究阐明。

4. 祛铁治疗改善认知功能的临床试验

Mandel 综述了多项临床试验和动物实验均已发现喝绿茶可显著降低 AD 等神经系统变性疾病的发生率，尤其肯定了绿茶中富含的儿茶酸(Catechin, EGCG)作为一种抗氧化剂、铁螯合剂的神经保护作用^[18,19]。多种铁螯合剂，如 VK-28、M-30、EGCG、脱铁氨(Desferrioxamine, DFO)、氯碘羟喹(Clioquinol)、哌嗪(Piperazine)均可抑制 APP 全蛋白(Holo-protein)的表达，减少 A β 分泌^[20]。

脱铁氨(Desferrioxamine, DFO)是最早用于治疗铁过载相关疾病的螯合剂，也是美国 FDA 唯一指定的祛铁剂。McLachlan 进行的一项持续 2 年的单盲临床试验，48 位被诊断为 AD 的患者被随机分成 DFO 治疗组，安慰剂对照组(口服卵磷脂)和空白对照组。DFO 治疗组中，给予患者每 12 h 肌肉注射铁螯合剂 DFO 500 mg，连续注射 3 d 后暂停 1 d，随后继续以相同的剂量治疗 2 d，暂停 1 d。按此方法总共治疗 17 d；之后便以每 12 h 肌肉注射 125 mg 铁螯合剂 DFO 维持治疗 2 年。在试验 6、12、18 和 24 个月时，研究人员分别使用录像记录所有受试者日常行为能力，并在试验 12 和 24 个月时，用韦氏成人智力量表-修订版(Wechsler Adult Intelligence Scale-revised)、韦氏记忆量表 I (Wechsler Memory Scale form I)和西方失语症成套测验(Westen Aphasia battery, WAB)对所有受试者的智力、记忆力及语言能力进行评估。录像记录的受试者日常行为能力总共分为 3 部分，包括自主运动、定向、执行能力。每一部分又细分为多条项目，正确完成的项目占所有项目的百分比及每部分中准确完成项目的百分比作为最后得分。将不同时期同一患者的得分进行线性拟合，所得直线的斜率来反映该受试者病情发展的速度。该结果显示，铁螯合剂治疗组患者日常行为能力下降速度较其他两组受试者明

显减缓($P = 0.038$), 提示 DFO 维持治疗可减缓 AD 患者的痴呆发展速度^[21]。

第一代 8-OH 喹啉衍生物, 氯碘羟喹, Clioquinol (PBT1) 是一种强效金属蛋白解毒剂(Metal-protein attenuating compounds, MPAC), 螯合铁、铜、锌等金属, 具有减少 A β 沉积或清除 A β 的作用, 被认为是 AD 治疗的新方向。Ritchie 团队在 2003 年进行了一项随机、双盲的 2 期临床试验前期试验。试验为期 36 周, 总共 36 位阿尔茨海默病患者随机分为 2 组(每组 18 人), 分别口服 Clioquinol 或安慰剂。Clioquinol 口服剂量为: 前 12 周每天服用 250 mg; 13~24 周每天服用 500 mg; 25~36 周每天服用 700 mg, 每天药物剂量均分 2 次服用。在第 4、12、24、36 周随访患者的认知功能(Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-cog 评分); 每 4 周随访血浆 A β 、血清微量金属等水平。总共 32 位患者完成试验, 结果发现, 在第 20 周, 服用 Clioquinol 组血浆 A β 42 较服用前水平显著下降; 而安慰剂组患者血浆 A β 42 较服用前水平上升。在第 8 周、32 周、36 周两组患者血浆 A β 40 也呈现相似的变化趋势。然而, 两组所有患者服药后 ADAS-cog 评分变化没有显著差异。但将所有患者分层分析发现, 服药前 ADAS-cog 评分高于 25 分的中重度 AD 患者服用 Clioquinol 后第 4、24 周的认知功能水平下降速度较安慰剂组同类患者显著缓慢^[22]。

5. 小结与展望

许多临床研究显示循环铁含量异常增高及脑内铁沉积都可引起认知功能损伤。随着铁过载引起的神经毒性逐渐受到人们的重视, 铁螯合剂为治疗 AD、PD 等与脑铁代谢异常相关疾病治疗提供新的思路。但是, 有关铁螯合剂的疗效仍有待大规模的临床试验证实。有关脑铁沉积、外周铁代谢紊乱与认知功能改变间关系的研究目前仍少并存在争议。调控外周铁代谢水平与脑铁含量改变、认知功能变化的意义, 尚待大规模的临床试验及深入的基础研究明确。

参考文献 (References)

- [1] S. Grantham-McGregor, C. Ani. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *Journal of Nutrition*, 2001, 131(2S-2): 649S-666S.
- [2] W. M. Mohamed, et al. Methylphenidate improves cognitive

- deficits produced by infantile iron deficiency in rats. *Behavioural Brain Research*, 2011, 216(1): 146-152.
- [3] M. B. Youdim. Brain iron deficiency and excess; cognitive impairment and neurodegeneration with involvement of striatum and hippocampus. *Neurotoxicity Research*, 2008, 14(1): 45-56.
- [4] J. M. Pearce. Neurodegeneration with brain iron accumulation: A cautionary tale. *European Neurology*, 2006, 56(1): 66-68.
- [5] A. F. Santillo, et al. Frontotemporal dementia-amyotrophic lateral sclerosis complex is simulated by neurodegeneration with brain iron accumulation. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 2009, 23(3): 298-300.
- [6] J. Y. Liu, et al. T2* MRI of minimal hepatic encephalopathy and cognitive correlates in vivo. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2013, 37(1): 179-186.
- [7] S. C. Eng, et al. Hepatic iron overload in alcoholic end-stage liver disease is associated with iron deposition in other organs in the absence of HFE-1 hemochromatosis. *Liver International*, 2005, 25(3): 513-517.
- [8] D. Lin, et al. Decreased Serum Hcpidin Concentration Correlates with Brain Iron Deposition in Patients with HBV-Related Cirrhosis. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65551.
- [9] W. Z. Zhu, et al. Quantitative MR phase-corrected imaging to investigate increased brain iron deposition of patients with Alzheimer disease. *Radiology*, 2009, 253(2): 497-504.
- [10] B. Ding, et al. Correlation of iron in the hippocampus with MMSE in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2009, 29(4): 793-798.
- [11] S. Haller, et al. Cerebral microhemorrhage and iron deposition in mild cognitive impairment: susceptibility-weighted MR imaging assessment. *Radiology*, 2010, 257(3): 764-773.
- [12] M. A. Smith, et al. Increased iron and free radical generation in preclinical Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2010, 19(1): 363-372.
- [13] W. Kirsch, et al. Serial susceptibility weighted MRI measures brain iron and microbleeds in dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2009, 17(3): 599-609.
- [14] E. V. Sullivan, et al. Relevance of Iron Deposition in Deep Gray Matter Brain Structures to Cognitive and Motor Performance in Healthy Elderly Men and Women: Exploratory Findings. *Brain Imaging and Behavior*, 2009, 3(2): 167-175.
- [15] P. K. Lam, et al. Plasma trace elements and cognitive function in older men and women: the Rancho Bernardo study. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 2008, 12(1): 22-27.
- [16] O. J. Schiepers, et al. Serum iron parameters, HFE C282Y genotype, and cognitive performance in older adults: Results from the FACIT study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 2010, 65(12): 1312-1321.
- [17] E. A. Milward, et al. A cross-sectional community study of serum iron measures and cognitive status in older adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2010, 20(2): 617-623.
- [18] S. A. Mandel, et al. Simultaneous manipulation of multiple brain targets by green tea catechins: A potential neuroprotective strategy for Alzheimer and Parkinson diseases. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2008, 14(4): 352-365.
- [19] S. A. Mandel, et al. Cell signaling pathways and iron chelation in the neurorestorative activity of green tea polyphenols: Special reference to epigallocatechin gallate (EGCG). *Journal of Alzheimer's Disease*, 2008, 15(2): 211-222.
- [20] S. Mandel, et al. Iron dysregulation in Alzheimer's disease: Multimodal brain permeable iron chelating drugs, possessing neuroprotective-neurorescue and amyloid precursor protein-processing regulatory activities as therapeutic agents. *Progress in Neurobiology*, 2007, 82(6): 348-360.
- [21] M. D. Crapper, et al. Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease. *Lancet*, 1991, 337(8753): 1304-1308.
- [22] C. W. Ritchie, et al. Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting A beta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease—A pilot phase 2 clinical trial. *Archives of Neurology*, 2003, 60(12): 1685-1691.