



## Hepcidin对机体铁稳态的平衡调节作用

作者:李梦云 陈代文 张克英

期号:2006年第23期

**摘要** Hepcidin是最近发现的一种由肝脏分泌的小分子抗菌肽,能抑制某些细菌和真菌生长繁殖,是机体“天然免疫”的重要效应分子;同时Hepcidin可调控小肠铁吸收、单核巨噬细胞系统铁释放和母胎间铁的转运。机体铁状况、贫血、缺氧和炎症可调控Hepcidin的表达,Hepcidin的表达还受转录因子(如C/EBPα)的调控,Hepcidin表达量病理增加可引起贫血症。了解Hepcidin及其在铁代谢中的作用,可作为治疗血色病和炎症引起贫血的新手段。

**关键词** Hepcidin; 铁代谢; 机理; 表达调控

中图分类号 S816.79

The regulatory roles of hepcidin on body iron homeostasis

Li Mengyun, Chen Daiwen, Zhang Keying

**Abstract** Hepcidin, a newly identified antimicrobial peptide made by hepatocytes, exerts antibacterial and antifungal activities and may be a new mediator of innate immunity. Hepcidin modulates intestinal iron absorption, iron release from macrophages, and iron transport across the placenta. Hepcidin expression is regulated by body iron status, anemia, hypoxia and inflammation, and is also affected by transcription factors, such as C/EBPα. Hepcidin expression is decreased in hemochromatosis patients. The discovery of Hepcidin and its role in iron metabolism could lead to new therapies for hemochromatosis and anemia of inflammation.

**Key words** Hepcidin; iron metabolism; mechanisms; expression regulation

Hepcidin (hepatic bactericidal protein) 是最近发现的一种由肝脏分泌的小分子抗菌肽,能抑制某些细菌和真菌生长繁殖,并可通过调节铁的吸收和利用而维持机体铁稳态的平衡。Hepcidin对肠道铁吸收可起负调控作用,而同时对网状内皮组织(如脾脏)的巨噬细胞铁储存起正调控作用。当机体缺铁时,Hepcidin表达水平下降;而铁超载时,Hepcidin表达水平增高。Hepcidin在母胎间铁的转运调节中也可能具有重要作用。Hepcidin与慢性贫血、某些遗传性色素沉着症的发生密切相关。现将有关Hepcidin最新研究进展作一综述。

### 1 Hepcidin的结构特点

Krause等(2000)首先从人的血液分离到这种肝脏表达的抗菌肽(1iver-expressed antimicrobial peptide, LEAP-1),随后Park等(2001)从人尿液中也分离出一个富含半胱氨酸的肽,因为它来源于肝脏并具有抗菌特性,所以首次命名为Hepcidin。尽管首先是在血液和尿液中分离出来,但Hepcidin主要在肝脏中表达,在心脏和脑中也有少量表达(Pigeon等,2001)。

Hepcidin基因序列和结构在各物种间高度保守。人类Hepcidin基因定位于19号染色体,有3个外显子和2个内含子。Hepcidin基因5-端上游侧翼序列上具有转录因子CCAAT增强子结合蛋白α(CCAAT/enhancer binding protein α, C/EBPα)、核因子-κB(NF-κB)和肝细胞核因子(hepatic nuclear factor, HNF)的结合位点。小鼠和猪有2个Hepcidin基因,均定位于7号染色体,人类和小鼠的Hepcidin基因均含3个外显子和2个内含子,第三个外显子编码人尿液中分离的成熟肽(Pigeon等,2001)。各物种间Hepcidin的氨基酸序列见图1。

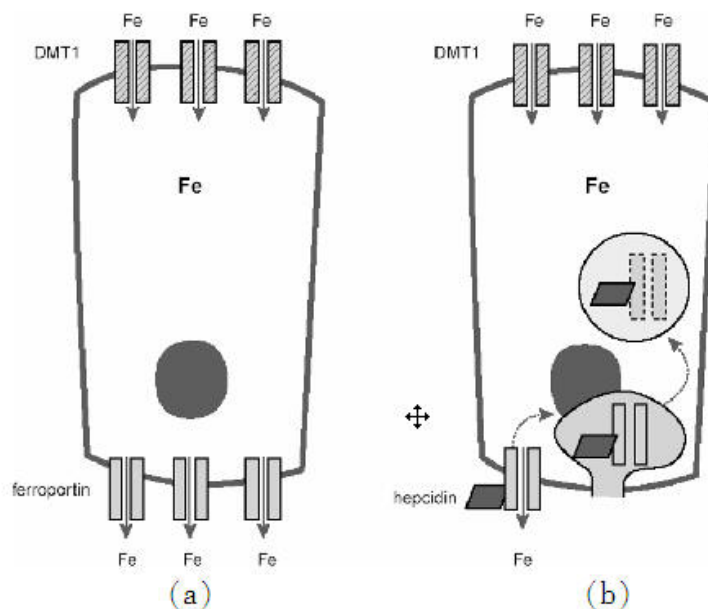


图2 Hepcidin调控小肠铁吸收的作用机制(Tomas Ganz,2005)

Hepcidin氨基酸序列在不同物种间也高度保守,均富含精氨酸、赖氨酸等带正电的氨基酸残基和8个半胱氨酸(Cys)残基,属防卫蛋白家族。人类Hepcidin前体蛋白由84个氨基酸残基组成,在N端被前肽转化酶截断形成成熟肽。经质谱和化学分析方法研究证实,8个Cys残基间形成四个链内二硫键,分子呈夹夹结构(Ganz,2003)。人尿液中存在三种成熟Hepcidin分子,分别为Hepcidin-25、Hepcidin-22和Hepcidin-20。小鼠Hepcidin1和Hepcidin2前体蛋白均由83个氨基酸残基组成,成熟Hepcidin1和Hepcidin2蛋白由25个氨基酸残基组成,两者68%序列相同,但8个半胱氨酸残基的位点高度保守。小鼠成熟Hepcidin1分子C端序列与人类成熟Hepcidin分

**会员登录**

用户名:

密码:

验证码:  3828

登陆  注册

**相关文章**

- 禽胰多肽研究进展
- 乳铁蛋白肽的研究现状及进展...
- 垂体腺苷酸环化酶激活多肽(...)
- 双酶复合水解解淀粉制备小肽...
- 酪蛋白磷酸肽(CPPs)对肉仔...
- 改进Tricine-SDS-PAGE法分析...
- 小肽转运蛋白(PepT1)的活性...
- 小肽饲料营养价值及评价方法...
- 二肽PEPT1吸收方式通过b0,+...
- 禽胰多肽对肉鸡增重及内分泌...

**合作伙伴**

子的同源性达76% (Pigeon等, 2001)。

## 2 Hepcidin对机体铁代谢的调节作用

Hepcidin可通过抑制小肠铁吸收、单核巨噬细胞系统铁释放来调节铁的吸收和利用而维持机体铁稳态的平衡,对母体胎盘间铁的转运也可能具有重要作用。同时Hepcidin还与慢性贫血、某些遗传性血色病的发生密切相关。

### 2.1 Hepcidin抑制小肠铁吸收

Pigeon等(2001)第一次发现Hepcidin与铁代谢之间的关系,他们发现,和正常肝脏相比,铁负荷的肝细胞中Hepcidin的mRNA增加,Hepcidin的mRNA不仅被日粮和母体铁负荷诱导,而且用脂多糖处理的小鼠其Hepcidin的mRNA含量也增加,Hepcidin的表达随铁负荷的增加而增加,随铁的耗竭而降低。Nicolas等(2002)进一步研究上游激活因子2(upstream stimulatory factor 2,USF2)敲除的小鼠铁负荷现象,结果发现肝中和血清中铁含量增加,而巨噬细胞中铁含量未改变,但在人血色病中发生突变的基因——HFE(人白蛋白抗原相关色素沉着症基因)和TfR2(转铁蛋白受体2)基因在USF2敲除小鼠中并未发生突变,这使他们寻求一个新的基因来解释这种铁超载现象,进而发现Hepcidin在USF2<sup>-/-</sup>小鼠的肝脏中缺乏,因此,USF2<sup>-/-</sup>小鼠铁超载被认为是Hepcidin缺乏而不是USF2缺乏(Nicolas等,2002),因为Hepcidin位于USF2基因下游(Pigeon等,2001)。为了证明Hepcidin是体内铁稳态的感受器,Nicolas等(2002)采用转基因小鼠模型,使肝中Hepcidin过量表达,结果这些转基因小鼠体内铁水平降低,出现严重的红细胞贫血症,这表明Hepcidin可能是一种调节铁代谢激素,可限制小肠铁的吸收,促进铁在网状内皮组织细胞中的贮留。

Nicolas等(2001)提出了Hepcidin调节体内铁稳态模型。TfR2可使肝细胞中转铁蛋白结合铁增加,从而导致肝脏合成和分泌的Hepcidin增加;增加的Hepcidin通过血液循环与TfR1-HFE-β2M复合体结合并相互作用,引起十二指肠隐窝细胞中铁的吸收增加和增加RE巨噬细胞中铁的贮留;隐窝细胞成熟并分化成肠上皮细胞,使肠上皮细胞中转铁蛋白表达量降低,因而降低日粮中铁的吸收。Anderson等(2003)又提出了另一种Hepcidin调节机体铁平衡模式,即肝脏可通过TfR2和HFE/TfR检测到转铁蛋白水平的改变,进而调控Hepcidin的分泌和表达,Tf/TfR比例增加可导致肝脏合成和分泌的Hepcidin增加。血浆中Hepcidin直接作用于小肠细胞,从而调控肠绒毛中FPN1的表达,因而影响铁的吸收。

Frazier等(2002)也证实,Hepcidin的表达量与十二指肠铁转运体和铁吸收的表达量之间存在着负相关,而且Hepcidin表达量的降低与十二指肠铁转运体表达量的增加无时间上的延迟。

### 2.2 Hepcidin促进巨噬细胞铁贮留

Hepcidin对小肠铁吸收起负调控作用,而对巨噬细胞铁的存储起正调控作用。机体中三分之二的铁存在于红细胞的血红蛋白中,衰老或被损伤的红细胞被肝脏、骨髓和脾等网状内皮组织的巨噬细胞吞噬,随后血红蛋白被降解,释放出游离铁,其出路一是贮存在细胞内,一是被输出再回到血液循环中。最近有研究表明,Hepcidin可调控巨噬细胞中FPN1表达水平(Knutson等,2005),进而调控巨噬细胞中铁的贮留与释放。Ferroportin1(FPN1)也被称为IREG-1或MTP-1,是一种参与调控机体铁平衡的跨膜蛋白,在十二指肠,FPN1位于肠细胞基底外侧膜,负责将细胞内的铁输出到门脉循环(Abboud和Haile,2000)。FPN1在肝脏、骨髓和脾等网状内皮组织中也有丰富的表达,表明FPN1同样参与巨噬细胞中铁的输出,当FPN1在巨噬细胞中过量表达时,可使铁的释放量增加。而FPN1发生突变可导致肝脏巨噬细胞中铁含量增加。Nemeth等(2004)用500~700 nmol/l的Hepcidin处理HEK293细胞,发现FPN1快速降解,而细胞内铁的存留量增加。

### 2.3 Hepcidin对母胎间铁的转运调控

Courselaud等(2002)研究发现,小鼠Hepcidin mRNA水平在整个胚胎发育过程中均检测不到,仅在出生时出现快速、短暂而较强的表达,提示Hepcidin可能参与了母胎间铁转运过程的调节。在Hepcidin过量表达的转基因小鼠中,Hepcidin在妊娠末期的胎儿中就有表达,而且在整个发育期一直保持着较高水平。这种表达模式有可能改变母婴间铁的转运,导致新生小鼠出现严重的缺铁性贫血

(Nicolas等,2002),这进一步证实Hepcidin在胎儿铁调节中起着重要作用。现已陆续发现胎盘也存在DMT1(二价金属离子转运体)、FPN1铁代谢分子,因此目前认为铁进入滋养层合体细胞后,母体铁逆浓度梯度转运的后续过程主要是通过DMT1将铁从内吞小体中释放出来,然后再通过胎盘滋养层合体细胞基底膜面的FPN1转入胎儿血液循环内。Gambling等(2004)在研究不同铁膳食条件下孕鼠胎盘铁转运相关蛋白表达情况时发现,孕鼠缺铁时除TfR明显增高外,DMT1均明显增高,说明孕鼠缺铁时通过胎盘TfR、DMT1和FPN1通路进行铁转运的能力增加。通过胎盘进行母胎间铁转运的调控机制是否直接与胎儿自身感受铁浓度,再通过改变胎儿血液循环中Hepcidin浓度来调节胎盘铁转运有关还有待于研究。

### 2.4 Hepcidin与慢性贫血

慢性贫血(anemia of chronic diseases, ACD)主要指由慢性感染、炎症、肿瘤等引起的贫血,其原因主要与其红细胞寿命缩短、骨髓对贫血的代偿不足、铁的释放及利用障碍等有关。ACD时网状内皮组织(如脾脏)铁异常增高,血清铁和总铁结合力降低,而血清铁蛋白却异常增高,呈明显的铁代谢紊乱表现。Nicolas等(2002)用松节油处理小鼠16 h后,即可观察到Hepcidin mRNA表达水平较对照组增加6倍,而血清铁浓度则降低50%,用同样方法对缺乏Hepcidin基因表达的小鼠进行处理则不出现低铁血症,表明Hepcidin的异常表达与ACD时铁代谢紊乱的发生密切相关。Weinstein等(2002)发现患有肝脏腺瘤时,Hepcidin呈异常高表达,当手术切除肝脏腺瘤后,随着Hepcidin表达水平降低,贫血自然恢复,提示肝脏腺瘤产生的Hepcidin高水平表达,进而引起的铁代谢紊乱可能是导致ACD的最主要原因。

## 3 Hepcidin调控铁吸收的作用机理

Hepcidin是一种在机体铁上升或下降、炎症、缺氧或贫血时调控机体铁代谢的抗菌肽。Nemeth等(2004)首先在Science上论述了Hepcidin调控铁吸收的作用机理,Hepcidin与其受体FPN1结合,促使FPN1内吞进入细胞,然后Hepcidin-FPN1复合物在溶酶体内降解,使铁锁定在细胞内(主要是肠上皮细胞、肝细胞和巨噬细胞),导致小肠铁的吸收以及血清铁浓度降低。Ganz(2005)较为详细地阐述了Hepcidin调控铁吸收的作用机制。他指出,Hepcidin通过调控位于小肠基底外侧膜的FPN1的表达来调控小肠铁的吸收,而FPN1可决定是否将细胞内铁转运到血浆转运蛋白或者是随脱落的肠细胞排出体外。当机体铁贮备较低时,Hepcidin的表达受到抑制,FPN1存在于肠细胞基底外侧膜,将肠细胞中的铁转运到血浆转运蛋白(见图2a),通过血液循环供其它组织利用。当日粮铁或机体铁贮备过高时,诱导肝脏中的Hepcidin表达量增加,高水平的Hepcidin促使FPN1内陷降解,阻断了铁从肠细胞转运到血浆的唯一通道(见图2b),从而将铁锁在细胞内,使从肠细胞输出的铁量降低,而充满铁的细胞2 d内脱落到肠腔中,排出体外,这样进入血浆中的铁含量降低。同样,Hepcidin和FPN1相互作用可以解释如何调控巨噬细胞铁的再循环,即在炎症状态下,Hepcidin表达量增加,促使FPN1进入细胞后降解,铁的转出被阻断,铁就被锁在巨噬细胞中。Yeh等(2004)证实,Hepcidin可调控FPN1的表达,当由脂多糖诱导的Hepcidin表达量增加时,肝脏和小肠中FPN1表达量显著降低。



图2 Hepcidin 调控小肠铁吸收的作用机制(Tomas Ganz, 2005)

另外，细胞膜上FPN1的浓度也可被调控，有证据表明，铁也可调控FPN1表达量，当铁过量时，FPN1 mRNA含量增加（Frazer等，2002）。除了FPN1对铁转运的直接效应，Hepcidin也对铁的转运吸收有一定影响，这是因为Hepcidin阻断细胞内铁的输出，导致细胞内铁的浓度上升，而抑制了DMT的合成，进而影响铁的吸收（Frazer等，2003）。

#### 4 Hepcidin的表达调控

##### 4.1 铁对Hepcidin表达的调控

已发现肝脏Hepcidin mRNA转录水平可随体内铁浓度的变化而相应变化，即铁超载时其转录水平增高，缺铁时其转录水平降低。Pigeon等(2001)采用高铁饮食喂养或胃肠外途径给铁，造成小鼠铁负荷增多，结果小鼠肝细胞Hepcidin mRNA表达水平显著上升，并与铁累积剂量呈正相关。但铁调控Hepcidin表达的细胞和分子机制还不清楚。研究表明，转录因子C/EBP $\alpha$ 参与铁的调控，人和小鼠Hepcidin基因启动子-250/-230区域有转录因子C/EBP $\alpha$ 的结合位点，C/EBP $\alpha$ 可激活Hepcidin基因启动子活性，诱导其转录水平增加，敲除C/EBP $\alpha$ 的小鼠，其Hepcidin基因表达量显著降低，并同时伴有肝铁含量显著增加（Courselaud等，2002）。但体外研究表明，人肝细胞铁负荷增加，而Hepcidin mRNA含量降低（Nemeth等，2003），这与体内研究结果不一致，表明体内铁贮备对Hepcidin表达调控更复杂。

Hepcidinm的表达还与肝细胞的分化状态有关，正常情况下，在妊娠末期的胎儿肝中检测不到Hepcidin或其表达量极低，在出生时有短暂的提高，成年时才有较高水平的表达（Courselaud等，2002）。

##### 4.2 贫血对Hepcidin表达的调控

Nicolas等（2002）通过多次放血和腹腔内注射苯胂，分别制成小鼠失血性贫血和溶血性贫血动物模型，来研究贫血对Hepcidin基因表达的影响，结果发现静脉放血使红细胞数、血红蛋白和红细胞比容下降70%，肝脏中Hepcidin mRNA含量下降80%。苯胂是一种氧化剂，可引起溶血性贫血，注射苯胂后，脾肿大，肝脏中Hepcidin基因表达量和对照组相比降低了3倍，但同时肝铁水平正常甚至增加，这进一步说明Hepcidin基因表达水平下调并不是缺铁引起的。

##### 4.3 缺氧对Hepcidin表达的调控

Hepcidin是红细胞系统的调控子，缺氧可刺激红细胞生成素（Erythropoietin,EPO）的产生，而EPO可促进红细胞的合成，进而提高氧气的需求量。为了研究缺氧对Hepcidin基因表达的影响，Nicolas等（2002）将人肝细胞瘤细胞株HepG2和Hep3B在体外缺氧环境培养24 h后，或小鼠低氧环境喂养1~4 d后，发现肝细胞Hepcidin表达水平下降3倍，说明缺氧是调节Hepcidin基因表达水平的一个重要因素。缺氧时Hepcidin表达的降低可促使小肠铁吸收增加和铁从网状内皮细胞的释放，这样使更多的铁用于红细胞的生成。Nicolas等给小鼠静脉注射EPO，发现肝细胞Hepcidin表达水平在注射后24 h和48 h几乎完全受到抑制，提示贫血和缺氧时Hepcidin表达下调可能是通过EPO介导的。

##### 4.4 炎症对Hepcidin表达的调控

致炎物质松节油、福氏完全佐剂和脂多糖（LPS）可显著提高肝细胞Hepcidin mRNA含量，而炎症产生的细胞因子如IL-6对诱导Hepcidin表达起着非常重要的作用。Kemna等（2005）给健康的人注射LPS（一种导致炎症的上游激活剂）发现，注射后3 h IL-6含量急剧上升，6 h后尿液中Hepcidin浓度达到顶峰，而血清铁浓度显著降低。Ganz(2005)从四个方面阐述了IL-6是Hepcidin表达的关键诱导因子。第一，IL-6可显著诱导Hepcidin基因表达，而IL-1 $\alpha$ 和TNF- $\alpha$ 却无诱导作用；第二，用LPS处理的人肝细胞中，抗IL-6的抗体抑制Hepcidin mRNA水平；第三，IL-6敲除的小鼠，注射松节油后不能诱导Hepcidin表达；第四，注入IL-6 2 h后，人尿液中Hepcidin浓度提高7.5倍。

#### 5 结语

Hepcidin由肝脏分泌，是调控机体内铁吸收和铁平衡的激素，日粮铁过量和炎症诱导Hepcidin的生成，贫血和缺氧抑制其合成。Hepcidin的作用机理主要是Hepcidin与铁转运蛋白体结合，诱导其进入细胞内并降解，使铁滞留在巨噬细胞和肝细胞内，血浆中铁含量降低，从而降低日粮铁的吸收。Hepcidin过量可能是贫血的病理特征，这一点对于治疗新生仔猪贫血具有重要的诊断意义。同时，营养对Hepcidin表达的影响，是否可以通过营养手段对Hepcidin表达进行调控，进而改善新生仔猪贫血症有待于进一步的研究。

（参考文献18篇，刊略，需者可函索）

（编辑：刘敏跃，lm-y@tom.com）

...评论...

发表  
评论

\*40字以内

提交

重置