

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.23.008

文章编号: 1005-8982 (2019) 23-0038-04

综述

Hepcidin 的研究进展

王亮¹, 邵宗鸿²

(1. 天津医科大学第四中心临床学院, 天津 300140; 2. 天津医科大学总医院, 天津 300052)

摘要: 铁是生物体必需的元素, 在氧的携带、细胞内呼吸及其他许多生物代谢途径中发挥着重要的作用。Hepcidin 是调节机体铁代谢的关键激素, 当机体处于慢性炎症、肿瘤等病理状态时, Hepcidin 的合成增加, 机体铁代谢失衡造成低铁血症, 并且可致慢性病贫血 (ACD) 发生。许多因子如红细胞生成素 (EPO)、白细胞介素-6 (IL-6)、生长分化因子 15 (GDF15), 以及红细胞铁蛋白 (ERFE) 均可影响 Hepcidin 的生成。部分肿瘤细胞可合成少量的 Hepcidin, 通过降低膜铁转运蛋白, 限制铁排出肿瘤细胞, 与肿瘤的侵袭生长密切相关, 因此通过影响 Hepcidin 的生成来治疗 ACD 及肿瘤有广阔的应用前景。

关键词: 慢性病贫血 / 贫血; Hepcidin; 生长分化因子 15; 红细胞铁蛋白

中图分类号: R556

文献标识码: A

Research progress of hepcidin

Liang Wang¹, Zong-hong Shao²

(1. The Fourth Central Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300140, China;
2. Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China)

Abstract: Iron is an essential element of organisms, and plays important roles in oxygen transport, intracellular respiration and many other biological metabolic pathways. Hepcidin is a key hormone that regulates iron metabolism in the body, when the body is in chronic inflammatory disease, tumor or other pathological conditions, the synthesis of hepcidin increased, and iron metabolism imbalance can caused hypoferriemia, and anemia of chronic disease (ACD). Many factors, such as erythropoietin (EPO), interleukin-6 (IL-6), growth differentiation factor 15 (GDF15) and erythroferrone (ERFE), can affect the production of hepcidin. Some tumor cells can synthesize a small amount of hepcidin too, and limit the iron excretion from tumor cells through reducing the membrane iron transporter, and promote the growth of tumor. Therefore, the strategy of influencing the generation of hepcidin to treat ACD and tumor have broad application prospects.

Keywords: anemia; hepcidins; growth differentiation factor 15; erythrocytes

Hepcidin 是近些年发现的, 并已从血浆和尿液中成功分离获得的一种抗菌肽, 其属于抗菌肽中防卫素蛋白家族成员, 主要在肝细胞中合成, 在肝细胞的表达水平较高。除肝细胞外, Hepcidin 在肾脏、心脏、脂肪组织、脊髓及其他组织细胞中也可以合成, 但表达水平极低^[1]。在人类及许多动物的肝脏中均检测到 Hepcidin

的同源基因, 并且发现其基因结构和序列在不同物种间高度保守。人类 *Hepcidin* 基因为单拷贝基因, 其基因定位于 19 号染色体 (19q13) 的长臂上, 基因编码包含 3 个外显子和 2 个内含子, 人的 3 种成熟 Hepcidin 分子的编码序列均位于 3 号外显子上。最初研究发现, Hepcidin 与铁代谢密切相关, 随着进一步的研究发现

Hepcidin 不仅在铁代谢方面有重要作用, 而且与炎症及肿瘤密切相关。在此将关于 Hepcidin 的研究结果做一综述。

1 Hepcidin 与铁代谢及慢性病贫血

铁作为金属元素, 是生物体必需的营养素, 是构成血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素酶等的重要成分, 在氧的携带、细胞内呼吸及其他许多生物代谢途径中发挥重要的作用。生理情况下人体每天仅需摄取大约 1 ~ 2 mg 铁, 与日常因肠黏膜细胞和表皮细胞脱落基础丢铁相平衡。但当存在大便失血、育龄妇女月经失血等丢铁时, 就需要通过代偿机制使铁吸收增多及利用储备铁保持铁平衡。人体内小肠是吸收铁的唯一部位, 十二指肠隐窝细胞可以敏锐地感知机体铁变化。肝脏和网状内皮系统是储存铁的主要部位。虽然铁是人体必需的元素, 但铁过量时对细胞毒性也很大, 因此生理状态下人体对铁有着严格调控机制^[2]。长久以来人们一直推测机体血浆内存在着一种调节铁稳态的可溶性的类似激素样物质, 其通过感知机体的铁状况, 从而可在铁的吸收、利用、储存等不同铁池间进行信号传递。随着 2000 年从人的血浆和尿液中分离获得 Hepcidin, 从此 Hepcidin 开始引起重视。通过对铁超负荷小鼠模型的研究发现饮食铁含量升高或者肝脏铁增加可导致其肝脏中 Hepcidin 水平接近 10 倍的提高, 并与铁累积剂量呈正相关, 从而第一次阐明机体铁代谢与 Hepcidin 间存在着密切联系^[3]。研究证明 Hepcidin 持续高水平表达可导致严重的铁代谢异常, 而对敲除 *Hepcidin* 基因的小鼠即使给予炎症等物质刺激, 也未见血清铁降低。而通过阻断 Hepcidin 作用可以加速膳食中铁的摄取, 使得循环铁和肝脏铁沉积增加^[4]。

对遗传性血色沉着症 (hereditary hemochromatosis, HH) 的研究发现, 几乎所有这些患者 Hepcidin 水平降低, 研究表明在 HH 发病过程中, 在转铁蛋白受体 2 和铁调素调节蛋白参与下, 通过对 Hepcidin 表达的抑制等机制, 导致组织铁过载, 支持 Hepcidin 在铁调控中的重要作用^[5-6]。幼年血色沉着症患者, 因为 *Hepcidin* 基因突变, 导致铁过载而过早地发展至 HH^[7], 表明 Hepcidin 缺乏在发展至 HH 过程中起关键作用。在发现 Hepcidin 缺乏与幼年血色沉着症有关联后不久, 又发现 Hepcidin 调节铁代谢与骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 的参与密切相关^[8]。

Hepcidin 是小分子肽激素, 主要与十二指肠上皮细胞和巨噬细胞表面的膜铁转运蛋白 1 (Ferroponin 1, FP1) 结合, 通过诱导 FP1 内吞并降解, 使得十二指肠黏膜铁吸收减少, 并抑制巨噬细胞铁释放使铁贮存于网状内皮系统中, 造成循环铁减少, 最终降低血清铁含量, 导致低铁血症。因此 Hepcidin 在肠道铁吸收、单核-巨噬细胞系统铁释放和抑制母婴铁转运中发挥关键作用^[9]。生理情况下, 当机体铁贮量增多时, 通过信号转导及转化通路使肝细胞上调 Hepcidin mRNA 的表达, 增加 Hepcidin 的合成, 进而降低肠道铁吸收和阻止铁从组织中输出到血液中, 以保护机体对抗体内铁的过量积累和过量分布循环。反之当机体铁贮量减少时, 通过信号转导及转化通路使肝细胞下调 Hepcidin mRNA 的表达减少 Hepcidin 合成, 促进肠黏膜吸收更多的铁、单核-巨噬细胞内铁释放促进铁の利用。因此 Hepcidin 作为一种重要的负性铁调节激素, 在维持机体铁稳态方面发挥着至关重要的作用。在慢性感染、非感染性炎症、缺氧、肿瘤等病理情况下, Hepcidin 的合成增多, 通过抑制肠道铁吸收和单核巨噬细胞系统铁释放, 使机体铁代谢失衡造成低铁血症, 进而因铁失利用可致慢性病贫血 (anemia of chronic disease, ACD)^[10]。因此, Hepcidin 是一种调节机体铁代谢稳态效应物, 是铁代谢的中心环节, 故也称其为铁调素, 是研究 ACD 发病机制里程碑性发现。与缺铁性贫血 (iron deficiency anemia, IDA) 体内贮存铁绝对缺乏不同, ACD 是铁的释放和利用障碍, 与 ACD 患者 Hepcidin 水平常升高不同, IDA 患者 Hepcidin 水平通常降低, 因而 Hepcidin 也被作为区别 ACD 与 IDA 的重要因子^[11]。实验证明应用 Hepcidin 会导致许多病理疾病, 尤其是慢性病贫血与慢性肾脏疾病相关的贫血^[12]。

Hepcidin 是 ACD 发病机制中最为重要的下游效应分子之一, 还存在着一些调节 Hepcidin 表达的上游始动因子, 如 IL-6 已证实是调控 Hepcidin 的重要因子。IL-6 调控 Hepcidin 表达的分子机制是通过 IL-6/Janus 激酶 2 (JAK2)-信号转导和转化激活因子 3 (STAT3) 通路进行。与 IL-6 受体结合的配体激活 JAK2, 而 JAK2 又活化磷酸化信号转导和转化激活因子 STAT3。磷酸化 STAT3 向细胞核转运并与 Hepcidin 近端启动子中的 STAT3 结合位点结合, 上调 Hepcidin 表达^[13], 这一信号转导及转化活化机制为抑制 IL-6-STAT3 通路阻断 Hepcidin 的产生提供理论依据。

给实验小鼠静脉注射红细胞生成素 (Erythropoietin, EPO) 发现肝细胞 Heparin 表达水平在 EPO 治疗后明显受到抑制, 说明 EPO 是影响 Heparin 基因表达的一个重要激素^[14]。动物实验证明, EPO 治疗后可以使铁的吸收增强, HH 对铁摄取调控直接影响红系细胞^[15]。

Erythroferrone (ERFE) 是新近发现的, 在 EPO 作用下由红细胞分泌的一种强有力的 Heparin 抑制剂, 可以抑制肝脏中的 Heparin 转录^[16]。不同于 IL-6 通过 STAT3 信号转导通路调节 Heparin, ERFE 对 Heparin 的调控是通过一种未知的信号通路。在失血或溶血后, ERFE 通过下调 Heparin 可为红细胞生成提供更多的铁; 而在无效红细胞生成时, 如 β -地中海贫血, ERFE 则会导致铁过载^[16], 在小鼠 β -地中海贫血模型中发现 ERFE 介导 Heparin 的抑制作用, 并参与铁过载的形成^[17], 这是重型地中海贫血患者死亡的主要原因。而在 ERFE 缺乏的动物实验中, 即使在上述贫血情况下, 因 ERFE 缺乏丧失对 Heparin 的抑制作用, 并不增加铁吸收与利用, 反而可因血清 Heparin 的增加使铁失利用, 延缓贫血的恢复^[18]。关于 ERFE 研究可能预示将来对这些贫血患者治疗方法的革新, 如通过调节铁的吸收、储存和动员紊乱环节来治疗铁调节异常性疾病。

TANNO 等^[19]的研究发现生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF15) 水平升高可以抑制肝细胞 Heparin 的分泌, 使肠道铁吸收增多, 而加重铁过载。在组织缺铁、组织缺氧程度明显严重时, 该因素协助生理性调节机制共同作用可抑制 Heparin 的生成, 在 GDF15 过表达时, 抑制 Heparin 生成的作用尤其明显, 进一步证明这种抑制作用受 GDF15 影响, 也证明 GDF15 在铁代谢中起重要作用。不过也有不同的结论, 认为在骨髓增生异常综合征患者中, GDF15 表达水平与 Heparin 无相关性^[20]。因此 GDF15 对 Heparin 的影响仍需进一步研究明确。

2 Heparin 与肿瘤

Heparin 主要在肝细胞合成, 而在一些肿瘤细胞中合成量极其微小^[21]。研究显示铁促进肿瘤细胞的增殖和转移^[22], 在肿瘤的发生、发展中也起重要作用。而 Heparin 在恶性肿瘤患者中表达明显上调, 并且发现, 合成 Heparin 的肿瘤可以自分泌方式降低膜铁转运蛋白, 从而限制铁排出肿瘤细胞, 通过增加铁在肿瘤细胞中含量来促进肿瘤的生长^[23]。铁的获取和滞留机制在

癌细胞中得到增强^[22], 调控铁代谢的基因的表达可以预测癌症患者的预后^[24], 提示可以抑制 Heparin 使铁排出肿瘤从而耗尽癌细胞内的铁来抑制肿瘤的生长。因此, 调节铁的代谢可作为一种抗肿瘤策略^[25-26], 且已有拮抗及抑制 Heparin 生成的相关药物研究报道。体外实验显示, 经抗体阻断 Heparin 可降低前列腺癌及乳腺癌细胞的增殖^[21, 26]。通过减少 Heparin 的生成有助于延缓肿瘤的生长速度, 由此开发抑制或拮抗 Heparin 的药物有广阔的临床应用前景。

3 抑制 Heparin 生成研究

ACD 是因铁失利用发生的贫血, 与 Heparin 表达升高明显相关, 贫血严重时显著影响患者的生活质量。重组人红细胞生成素联合静脉铁剂治疗 ACD 虽然总体效果尚可, 但仍有部分患者效果不佳, 并且对一些合并 ACD 的恶性肿瘤患者, 因肿瘤细胞 (如乳腺癌、卵巢癌等) 的细胞膜上存在 EPO 的受体, EPO 治疗还存在刺激肿瘤生长的潜在危险。而通过减少 Heparin 产生从而提高铁的吸收, 并动员机体现有的铁贮备, 提高铁的生物利用度, 促进红细胞生成治疗 ACD, 以及通过影响 Heparin 生成来降低铁在肿瘤细胞内的浓度对抗肿瘤, 并且无需担心 EPO 治疗相关不良事件。目前研究的药物主要通过几种不同的机制来抑制 Heparin 生成和发挥作用, 如抗 Heparin 生成的单克隆抗体^[26], 干扰 Heparin 与铁蛋白间的相互作用的药物, 以及抑制这些促肝细胞 Heparin 转录及合成途径的药物等^[27-28]。BMP 是诱导 Heparin 转录的一种共受体, 能与受体排斥导向分子 RGM 结合, 激活下游信号并将信息传递到细胞核, 进而驱动 Heparin mRNA 转录及 Heparin 合成^[29]。抗血凝素抗体 (H5F9-AM8) 是临床上为治疗慢性贫血开发的的人源化单克隆抗体, 在组织培养中, H5F9-AM8 降低 BMP 刺激 HepG2 细胞及其他癌细胞的 Heparin 合成。正如所期望高效的 Heparin 生成抑制剂的那样, 动物实验证明 H5F9-AM8 有效下调 Heparin 水平, 同时升高血清铁水平, 说明 H5F9-AM8 能明确抑制 Heparin 生成^[3-4, 29]。此外研究的药物还有抑制 IL-6 介导的通过激活 STAT3 来增强 Heparin mRNA 转录的信号通路抑制剂, 期望通过抑制 Heparin 转录, 减少 Heparin 生成来治疗贫血与肿瘤。相信今后会不断有新的研究, 并推动临床治疗效果的提高。

参 考 文 献:

- [1] PINNIX Z K, MILLER L D, WANG W, et al. Ferroportin and iron regulation in breast cancer progression and prognosis[J]. *Sci Transl Med*, 2010, 29(43): 43-56.
- [2] LEONG W I, LONNERDAL B. Hfe, the recently identified peptide that appears to regulate iron absorption[J]. *J Nutr*, 2004, 134(1): 1-4.
- [3] TORTI S V, LEMLER E, MUELLER B K, et al. Effects of anti-repulsive guidance molecule C (RGMc/Hemojuvelin) antibody on hepcidin and iron in mouse liver and tumor xenografts[J]. *Clin Exp Pharmacol*, 2016, 6(6):223.
- [4] DEMICHEVA E, CUI Y F, BARDWELL P, et al. Targeting repulsive guidance molecule A to promote regeneration and neuroprotection in multiple sclerosis[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(11): 1887-1888.
- [5] GAO J, CHEN J, KRAMER M, et al. Interaction of the hereditary hemochromatosis protein HFE with transferrin receptor 2 is required for transferrin-induced hepcidin expression[J]. *Cell Metab*, 2009, 9(3): 217-227.
- [6] SCHMIDT P J, ANDREWS N C, FLEMING M D. Hfe induction by transgenic overexpression of Hfe does not require the Hfe cytoplasmic tail, but does require hemojuvelin[J]. *Blood*, 2010, 116(25): 5679-5687.
- [7] ROETTO A, PAPANIKOLAOU G, POLITOU M, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis[J]. *Nat Genet*, 2003, 33(1): 21-22.
- [8] MEYNARD D, KAUTZ L, DARNAUD V, et al. Lack of the bone morphogenetic protein BMP6 induces massive iron overload[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(4): 478-481.
- [9] YAMAJI S, SHARP P, RAMESH B, et al. Inhibition of iron transport across human intestinal epithelial cells by hepcidin[J]. *Blood*, 2004, 104(7): 2178-2180.
- [10] KROOT J J, TJALSMA H, FLEMING R E, et al. Hfe in human iron disorders: diagnostic implications[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(12): 1650-1669.
- [11] GEERTS I, VERMEERSCH P, JOOSTEN E. Evaluation of the first commercial hepcidin ELISA for the differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in hospitalized geriatric patients[J]. *ISRN Hematol*, 2012, 2012: 567491.
- [12] BLANCHETTE N L, MANZ D H, TORTI F M, et al. Modulation of hepcidin to treat iron deregulation: potential clinical applications[J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9(2): 169-186.
- [13] MARIA V V F, MAJA V S, REGINA K, et al. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation[J]. *Blood*, 2007, 109(1): 353-358.
- [14] DARSHAN D, ANDERSON G J. Interacting signals in the control of hepcidin expression[J]. *Biometals*, 2009, 22(1): 77-87.
- [15] RAMOS P, GUY E, CHEN N, et al. Enhanced erythropoiesis in Hfe-KO mice indicates a role for Hfe in the modulation of erythroid iron homeostasis[J]. *Blood*, 2011, 117(4): 1379-1389.
- [16] KAUTZ L, JUNG G, VALORE E V, et al. Identification of erythro ferrone as an erythroid regulator of iron metabolism[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(7): 678-684.
- [17] KAUTZ L, JUNG G, DU X, et al. Erythro ferrone contributes to hepcidin suppression and iron overload in a mouse model of β -thalassemia[J]. *Blood*, 2015, 126(7): 2031-2037.
- [18] KAUTZ L, JUNG G, NEMETH E, et al. Erythro ferrone contributes to recovery from anemia of inflammation[J]. *Blood*, 2014, 124(16): 2569-2574.
- [19] TANNO T, BHANU N V, ONEAL P A, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin[J]. *Nat Med*, 2007, 13(9): 1096-1101.
- [20] SANTINI V, GIRELLI D, SANNA A, et al. Hfe levels and their determinants in different types of myelodysplastic syndromes[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): 23109.
- [21] TESFAY L, CLAUSEN K A, KIM J W, et al. Hfe regulation in prostate and its disruption in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(11): 2254-2263.
- [22] MROSS K, RICHLY H, FISCHER R, et al. First-in-human phase I study of PRS-050 (Angiocal), an Anticalin targeting and antagonizing VEGF-A, in patients with advanced solid tumors[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(12): 83232.
- [23] TORTI S V, TORTI F M. Iron and cancer: more ore to be mined[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(5): 342-355.
- [24] LANE D J, MILLS T M, SHAFIE N H, et al. Expanding horizons in iron chelation and the treatment of cancer: role of iron in the regulation of ER stress and the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1845(2): 166-181.
- [25] YU Y, GUTIERREZ E, KOVACEVIC Z, et al. Iron chelators for the treatment of cancer[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(17): 2689-2702.
- [26] XIAO J J, KRZYZANSKI W, WANG Y M, et al. Pharmacokinetics of anti-hepcidin monoclonal antibody Ab 12B9m and hepcidin in cynomolgus monkeys[J]. *AAPS J*, 2010, 12(4): 646-657.
- [27] SCHWOEBEL F, van EIJK L T, ZBORALSKI D, et al. The effects of the anti-hepcidin Spiegelmer NOX-H94 on inflammation-induced anemia in cynomolgus monkeys[J]. *Blood*, 2013, 121(12): 2311-2315.
- [28] FUNG E, SUGIANTO P, HSU J, et al. High-throughput screening of small molecules identifies hepcidin antagonists[J]. *Mol Pharmacol*, 2013, 83(3): 681-690.
- [29] KOVAC S, BÖSER P, CUI Y, et al. Anti-hemojuvelin antibody corrects anemia caused by inappropriately high hepcidin levels[J]. *Haematologica*, 2016, 101(5): 173-176.

(张西倩 编辑)