

巨噬细胞铁代谢 Hepcidin-Fpn1 轴及其在动脉粥样硬化的作用

张 猛¹, 赵洪婷², 蔡 晶¹, 乔 彤¹

(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院血管外科, 2. 南京医科大学第二附属医院心血管病中心, 江苏省南京市 210008)

[关键词] 巨噬细胞铁代谢; Hepcidin-Fpn1 轴; 动脉粥样硬化; 炎症; 感染

[摘 要] 动脉粥样硬化(As)与铁代谢相关联,但斑块中聚集的铁是产生致病作用还是在 As 疾病发生发展过程中溶血等导致的一个单纯后果还存在争议。巨噬细胞在 As 斑块的形成和发展中发挥关键作用。本文总结巨噬细胞铁代谢与 As 的研究进展。首先介绍在巨噬细胞铁代谢中发挥重要作用的 Hepcidin-Fpn1 轴;接着从炎症、感染、斑块内出血 3 个方面介绍巨噬细胞铁代谢对 As 发生发展的影响;最后介绍与铁代谢相关的 As 治疗的新思路。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Hepcidin-Fpn1 axis of macrophage iron metabolism and its role in atherosclerosis

ZHANG Meng¹, ZHAO Hongting², CAI Jin¹, QIAO Tong¹

(1. Department of Vascular Surgery, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, 2. Center for Cardiovascular Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210008, China)

[KEY WORDS] macrophage iron metabolism; hepcidin-Fpn1 axis; atherosclerosis; inflammation; infection

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is associated with iron metabolism. It is still controversial whether the iron gathered in plaque is a pathogenic factor or a simple consequence caused by hemolysis in the development of As disease. Macrophages play a key role in the formation and development of As plaques. This review summarizes the research progress of macrophage iron metabolism and As. This paper first introduces the Hepcidin-Fpn1 axis that plays an important role in macrophage iron metabolism, and then introduces the effect of macrophage iron metabolism on the development of As from 3 aspects of inflammation, infection and hemorrhage in plaque. Finally, the new ideas of As therapy related to iron metabolism are introduced.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是临床常见疾病,是导致人类死亡的最重要原因之一。As 是一种慢性炎症性疾病,多种免疫细胞参与疾病的进展,分泌促炎或抗炎的细胞因子,从而影响斑块的稳定性^[1]。其中巨噬细胞作为炎症因子的主要来源和固有免疫应答中的主要细胞,在 As 的发生发展过程中起到了关键作用^[2]。人 As 斑块中有铁的累积^[3],铁作为氧化剂可以导致脂质氧化和组织损伤。流行病学研究发现绝经后的女性停止周期性失血后 As 的发病率逐渐接近男性^[4],支持了静脉放血减缓 As 形成的研究结果^[5-6]。斑块内出血区域的血红蛋白(hemoglobin, Hb)衍生铁是决定巨噬细胞分化和功能的重要因素^[7]。本文将总结巨噬

细胞铁代谢与 As 发生发展关系的研究进展,并讨论如何据此进一步探索 As 的新疗法。

1 巨噬细胞铁代谢与 Hepcidin-Fpn1 轴

机体所需要的铁绝大多数来自网状内皮系统从衰老红细胞中回收的铁。当机体处于贫血等缺铁状态时,小肠上皮细胞对饮食铁的吸收增加^[8]。血色素沉着症(hemochromatosis)患者,由于肽类激素铁调素(hepcidin)或者铁排出蛋白 1(ferroportin 1, Fpn1)突变,导致机体铁累积。Fpn1 介导巨噬细胞内的铁排出,进入血液,调控血清铁水平。铁调素是 Fpn1 的关键调节因子,铁调素与 Fpn1 结合可

[收稿日期] 2017-09-20

[修回日期] 2018-04-11

[基金项目] 国家自然科学基金资助(81370387)

[作者简介] 张猛,硕士研究生,住院医师,研究方向为铁代谢在动脉粥样硬化发生发展中的作用,E-mail 为 978139861@qq.com。通信作者乔彤,博士,教授,研究方向为铁代谢在动脉粥样硬化发生发展中的作用,E-mail 为 qiaotongmail@aliyun.com。

以介导 Fpn1 内吞降解,从而抑制巨噬细胞内铁的排出,所以 Hepcidin-Fpn1 轴是维持机体铁稳态的主要

调节机制^[9](图 1)。

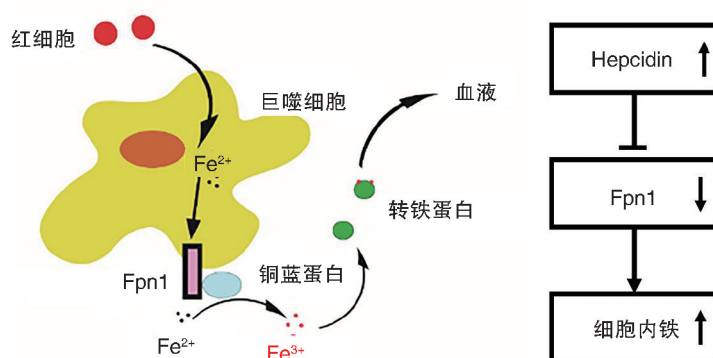


图 1. 巨噬细胞铁代谢及 Hepcidin-Fpn1 轴示意图

Figure 1. Schematic diagram of macrophage iron metabolism and Hepcidin-Fpn1 axis

铁调素是 25 个氨基酸组成的多肽,由肝细胞合成,炎症可以上调铁调素。铁调素的缺失会导致小鼠^[10]和人^[11]出现严重的铁过载。当 Fpn1 与铁调素结合位点(C326S/C326T)发生突变时,其表型与铁调素缺乏小鼠相似,但是 C326S 纯合 Fpn1 突变小鼠会出现不明原因铁诱导的胰腺损伤^[12]。另一方面,铁调素过表达会出现致命的围产期缺铁^[13],给小鼠补充铁调素或类似物会使小鼠发生剂量依赖性的血铁过少^[14],并抑制其对饮食铁的吸收^[15]。最近研究发现巨噬细胞比肠上皮细胞对铁调素敏感^[16],可能是由于铁调素与 Fpn1 的结合活性不同所致。Fpn1 的糖基化水平^[17]、内化机制或蛋白表达水平都可能影响其与铁调素的结合活性,但决定性因素很难确定。体内实验发现核素标记的铁调素大量结合在十二指肠(近端多于远端)和脾脏^[14]。铁调素对十二指肠上皮细胞和脾红髓巨噬细胞中铁稳态具有决定性作用:铁调素浓度增加抑制了小肠对铁的吸收和巨噬细胞对血红素铁的回收利用,铁调素浓度降低导致铁吸收过多和巨噬细胞缺铁。

铁排出蛋白 1 是一个 12 次跨膜蛋白,属于超家族转铁蛋白小分子,两端均位于细胞膜胞质面^[18]。半胱氨酸 C326 的巯基位于细胞外环境,是铁调素的结合位点,研究发现 C326S 和 C326T 突变后,Fpn1 不能结合铁调素^[19]。C326S 突变后,人和小鼠表现为 Fpn1 功能获得表型,导致饮食铁吸收过多,早期出现严重铁过载。铁调素的 N 端 9 个氨基酸可以与 Fpn1 C326S 结合^[20],根据这 9 个氨基酸设计的 mini-Hepcidin,跟铁调素具有相同的效用,并

且比铁调素具有药物特性^[21]。铁调素与 Fpn1 结合,导致 Fpn1 的胞质面出现一个或者多个部分的共价修饰,进而使 Fpn1 的构象发生改变。Fpn1 位于细胞膜中的某些氨基酸改变后,铁调素能够与 Fpn1 正常结合,但干扰了 Fpn1 的构象改变,导致 Fpn1 不能内化^[19],因此 Fpn1 对铁调素出现部分耐受^[22]。Fpn1 的内化依赖于铁调素诱导的赖氨酸的泛素化^[23-24],但目前尚未发现参与 Fpn1 内化的泛素连接酶,Hepridin-Fpn1 轴的作用才被研究者部分理解。

铁调素可以通过 Hepcidin-Fpn1 轴引起细胞质铁聚集,从而引起一系列改变,其中包括铁依赖的缺氧信号通路和铁调节蛋白信号通路,调节巨噬细胞细胞因子的分泌,影响其功能分化。但 Hepcidin-Fpn1 轴影响巨噬细胞抗炎、抗感染功能及分化的机制还不清楚。

2 巨噬细胞铁代谢对炎症的影响及其在 As 发生发展中的作用

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,炎症参与 As 发生发展的各阶段。巨噬细胞是 As 斑块形成的主要基础,巨噬细胞吞噬脂质后形成的泡沫细胞是 As 斑块发生发展过程中最主要的炎性细胞,在心血管疾病发生发展中起重要的作用^[25]。炎症的持续存在刺激了巨噬细胞清道夫受体(scavenger receptor,SR)的表达,促进其对氧化型低密度脂蛋白的摄取,从而形成泡沫细胞,促进 As 的发展^[1]。此外,巨噬细胞分泌的细胞因子还参与调节宿主抗炎

细胞的活性,在固有免疫中也发挥了重要的作用。巨噬细胞铁代谢和宿主免疫能力是相互影响的,铁缺乏地区往往好发严重感染,而治疗铁缺乏往往可以改善感染^[26]。在小鼠低铁饮食模型中,巨噬细胞铁缺乏,加剧脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)导致的炎症反应,铁调素处理后可以阻断这一过程^[27]。但在血色素沉着症小鼠模型(HFE^{-/-})中,巨噬细胞铁缺乏,LPS处理后,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)的水平与野生型小鼠相似^[28]。最近 Zhang 等^[29]利用 Cre-Loxp 基因编辑技术特异性敲除小鼠巨噬细胞 Fpn1,巨噬细胞铁过载,LPS处理后,TNF- α 和IL-6的水平显著高于野生型小鼠。同时,原代巨噬细胞研究发现 SIH(膜渗透性新型脂溶性铁螯合剂)可以减少巨噬细胞 TNF- α 和IL-6的分泌^[30]。综上,巨噬细胞铁缺乏或者过载对炎症的影响并不一致,可能由于各项研究中巨噬细胞的亚型比例不同,有待进一步研究。

动脉粥样硬化斑块处巨噬细胞有3种亚型:(1)M1型巨噬细胞,由TNF- α 和LPS等Th1型细胞因子诱导,分泌促炎因子;(2)M2型巨噬细胞,由IL-4或者IL-13等Th2型细胞因子诱导,分泌IL-10等抗炎因子^[31];(3)M(Hb)型巨噬细胞,由血红蛋白-触珠蛋白复合物(hemoglobin-haptoglobin, HH)诱导,分泌IL-10等抗炎因子和血红素代谢产物,发挥抗炎作用^[7]。M(Hb)型巨噬细胞与M2型巨噬细胞都具有抗炎作用,但基因芯片技术发现M(Hb)型巨噬细胞与M2型巨噬细胞的转录组学有很大差别^[32]。最近有研究发现琥珀酸盐(succinate)可以促使小鼠骨髓来源的巨噬细胞由M1型巨噬细胞向M2型巨噬细胞转化^[33]。斑块内出血导致斑块处铁聚集是M(Hb)型巨噬细胞分化的前提条件,血红素铁在As斑块中发挥着重要的作用^[34]。在出血过程中,As斑块中高氧化环境促进了红细胞的溶解,游离Hb的聚集,使Hb与触珠蛋白结合形成HH。CD163是触珠蛋白和HH的受体,仅在巨噬细胞表面表达,可介导触珠蛋白和HH内吞^[7,32]。在高氧化环境中触珠蛋白与CD163结合受损,HH复合体与CD163结合增加。HH进入巨噬细胞后,Hb的辅基血红素被血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)降解产生抗氧化剂一氧化碳和胆绿素,并释放游离铁(Fe²⁺)^[35]。Fe²⁺一部分以铁蛋白的形式储存,一部分通过Fpn1排出细胞,并被铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)转化为低氧化还原活性的Fe³⁺。我们

研究发现斑块处CP显著降低^[36],并且在RAW264.7细胞模型中验证了脂蛋白累积可以降低巨噬细胞CP表达量^[37]。进一步研究发现铁和脂质双重刺激可使巨噬细胞CP表达量进一步下降,并且脂质累积进一步提高^[38]。斑块处CP表达与As发生发展的关系值得进一步深入研究。

总的来说炎症参与As发生发展的各阶段,巨噬细胞吞噬脂质后形成的泡沫细胞是组成As斑块最主要的炎性细胞。斑块内出血区域血红素铁可以影响巨噬细胞表型,但巨噬细胞铁代谢影响巨噬细胞抗炎功能和巨噬细胞分化的机制还不清楚,所以巨噬细胞铁代谢、炎症和As的关系还需进一步研究。

3 巨噬细胞铁代谢对感染的影响及其在As发生发展中的作用

细菌感染是As斑块处炎症反应的诱因之一,肺炎衣原体感染者As斑块处有肺炎衣原体的存在^[39],肺炎衣原体可以促进实验兔As的发展^[40]。流行病学研究发现冠心病(coronary artery disease, CAD)患者幽门螺杆菌IgG和IgA水平显著高于对照组,幽门螺旋杆菌感染显著降低CAD患者血清铁蛋白水平^[41]。但是临床前瞻性研究随访一年,发现大环内酯类抗生素罗红霉素并不能减少急性心肌梗死患者心血管事件的发生率^[42]。最新流行病学研究发现,尽管传染病患病率高、炎症负担重,Tsimane人群(玻利维亚亚马逊地区的狩猎族群)CAD报告水平是迄今为止最低的族群^[43]。感染在As发生发展中起到重要作用。组织学研究发现,As斑块中有细菌的DNA,焦磷酸测序发现斑块处的细菌来自口腔或肠道^[44],提示外源性细菌或者肠道菌群都可能与As有关。同时细菌需要铁进而繁殖,Hepcidin-Fpn1轴控制巨噬细胞中铁向血浆中的释放,因此巨噬细胞铁代谢对于寄居在巨噬细胞或者在血液中的细菌的繁殖有重要作用^[45]。

在铁调素缺乏小鼠中,巨噬细胞通过Fpn1持续排铁,铁在细胞外聚集,促进细胞外细菌创伤弧菌(*Vibrio vulnificus*)繁殖,导致小鼠快速死亡。而且铁调素类似物可以恢复小鼠对*Vibrio vulnificus*的抵抗能力^[46]。肠道沙门氏菌(*Salmonella enterica*)为寄居在巨噬细胞的细菌,巨噬细胞Fpn1表达上升,巨噬细胞铁缺乏可以抑制细菌繁殖,铁调素可以恢复这类细菌的繁殖能力^[47]。体内实验发现在小鼠感染*Salmonella enterica*的早期几天(小于或等

于 5 天), IL-6 刺激铁调素的合成, Fpn1 内化降解, 铁在巨噬细胞中聚集, 促进细菌的生长^[48]。但是, 体外实验发现慢性炎症中巨噬细胞 Fpn1 的转录水平增加^[49]。同时, 动物实验发现小鼠感染 *Salmonella enterica* 3 周后巨噬细胞 Fpn1 表达上升, 脾脏铁减少^[50]。结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 和李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 均是寄居在巨噬细胞中的细菌, 体外实验发现它们均可以上调巨噬细胞 Fpn1 表达^[51]。

综上, Hecidin-Fpn1 轴介导的巨噬细胞铁代谢的调控对于病原微生物的生长极为重要, 但巨噬细胞铁代谢、感染和 As 三者之间的关系仍然不够明确, 需进一步研究。

4 斑块内出血对巨噬细胞表型的影响及其在 As 发生发展中的作用

Boyle 等^[5,32]首先发现斑块内出血区域的巨噬细胞 CD163 高表达, 且氧化损伤减少, 并将其命名为 M(Hb) 型巨噬细胞。M(Hb) 型巨噬细胞表面甘露糖受体 (mannose receptor, MR, CD206) 和 CD163 高表达, TNF- α 等促炎因子表达降低, 并且无脂质的累积。M(Hb) 型巨噬细胞核受体肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α) 激活, Fpn1 和 CD163 表达上调, 拥有独特的铁处理系统。Bories 等^[52]发现 LXR α 可以上调巨噬细胞 Fpn1, 并降低铁调素, LXR α 可能在血红素铁诱导的巨噬细胞分化中起到了关键性的作用。血红素释放, 激活转录因子 1 (activating transcription factor 1, ATF-1) 磷酸化, 导致 M(Hb) 型巨噬细胞氧化应激上升, 上调 LXR α 与 HO-1^[32]。人单核细胞经 HH 处理后, 由于铁蛋白螯合游离铁增加或者游离铁经 Fpn1 外排增加, 导致细胞内游离铁减少, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平降低。细胞内游离铁和 ROS 降低可以被铁调素预处理逆转, 说明这一过程中 Fpn1 发挥了重要的作用^[53]。而且, 在 M(Hb) 型巨噬细胞中, SR-A1、SR-A2、CD36、SR-B1 等脂质摄取相关基因表达下降, 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)、ABCG1 等脂质外排基因表达上升, M(Hb) 型巨噬细胞抵抗外源性脂质过载的能力强于 M2 型巨噬细胞^[32]。M2 型巨噬细胞 CD163 未上调, Fpn1 表达不变, HO-1 和铁蛋白重链变化很小^[53]。但当 M2 型巨噬细胞予铁处理后, Fpn1、HO-1 和 ABCA1 等 LXR α 依赖的基因表达上

调, 可以模拟 M(Hb) 型巨噬细胞的表型^[53]。

在 As 斑块中, 巨噬细胞铁本身似乎并不会增加细胞氧化应激和脂质累积。相反斑块内出血区域 8-羟基鸟嘌呤染色发现 DNA 氧化损伤减少, 同时发现巨噬泡沫细胞形成减少^[7]。铁调素处理 HH 诱导分化的巨噬细胞后, 巨噬细胞 LXR α 的活性下降, ABCA1 的表达显著降低, 因此 M(Hb) 型巨噬细胞低铁水平促进胆固醇外排^[53]。这些结果为 As 的治疗提供了新的思路: 药物作用于 Hecidin-Fpn1 轴, 降低巨噬细胞铁水平, 增加胆固醇外流, 延缓 As 发展。

5 巨噬细胞铁代谢与 As 的治疗

巨噬细胞铁代谢与炎症、感染密切相关, 还可以改变巨噬细胞脂质摄取和排除, 影响泡沫细胞的形成, 影响 As 的发生和发展。调节巨噬细胞铁代谢可以延缓 As 的发展。铁调素转录水平受骨形态形成蛋白 1 (bone morphogenic protein-1, BMP-1) 信号和 Smad1/5/8 氧化磷酸化的调节^[54]。Dorsomorphin 和 LDN-193189 (LDN) 等 BMP-1 抑制剂通过阻断 BMP-1 受体 ALK2/3/6, 阻断下游 Smad, 有效抑制铁调素的生成^[55-56]。LDN 可以上调巨噬细胞 Fpn1, 减少细胞内铁, 减少细胞因子和 ROS 生成, 上调 ABCA1/G1 表达, 延缓 As 发展^[55]。颈动脉斑块模型小鼠中, 过表达铁调素后, 颈动脉斑块趋于不稳定^[57]。Wang 等^[58]研究发现使用 BMP 信号通路的抑制剂可以显著减轻小鼠感染性和非感染性的小肠结肠炎。这些研究结果表明 Hecidin-Fpn1 轴可以调节机体炎症, 决定巨噬细胞分化。Kautz 等^[59]研究发现 ApoE^{-/-} 小鼠 (As 模型小鼠) 巨噬细胞 Fpn1 发生突变后, 巨噬细胞铁累积, 但小鼠 As 并没有加重, 甚至有所减轻, 对 As “铁假说” 理论提出严重质疑。但是最近我们研究发现 ApoE^{-/-} 小鼠巨噬细胞 Fpn1 敲除后, 巨噬细胞铁累积, 小鼠 As 显著加重。我们猜测可能是由于 Fpn1 突变后虽然排铁功能消失, 但是在维持机体固有免疫方面仍然有一定的作用, 具体机制值得进一步深入研究。

机体铁代谢各个环节, 包括上游 BMP 信号通路、Hecidin-Fpn1 轴、铁和转铁蛋白受体等均可以作为药物靶点, 治疗相关疾病, 但是临床效果还需进一步验证^[60-62]。巨噬细胞铁代谢与 As 发生发展密切相关, 通过干预巨噬细胞铁代谢缓解或者治疗 As 是 As 治疗的新方向。

6 结 语

目前国内外对巨噬细胞铁代谢已有一定研究基础,巨噬细胞铁代谢可能通过炎症、感染、斑块内出血和脂质代谢等各个方面与 As 相关联(图 2)。但是可能由于铁参与了包括多种机制在内的复杂信号网络,多项针对巨噬细胞铁代谢对 As 发生发展影响的研究得出了矛盾的结果^[32,52,57,59,63-64]。可以肯定的是,进一步研究并阐明巨噬细胞铁代谢与 As 发生发展的关系,对 As 的治疗意义重大。

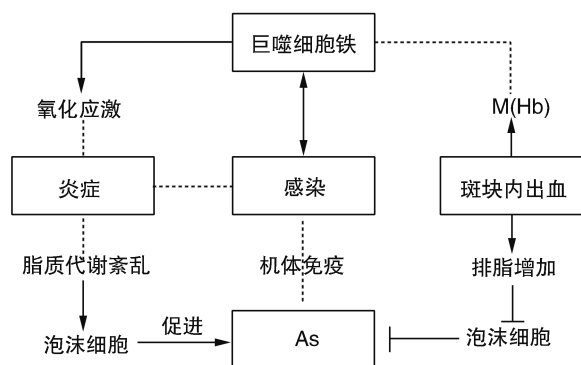


图 2. 巨噬细胞铁代谢在 As 发生发展中的可能机制

Figure 2. The possible mechanism of macrophage iron metabolism in the development and progression of As

[参考文献]

- [1] Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis[J]. Immunity, 2017, 47(4): 621-634.
- [2] Guo L, Akahori H, Harari E, et al. CD163⁺ macrophages promote angiogenesis and vascular permeability accompanied by inflammation in atherosclerosis[J]. J Clin Invest, 2018, 128(3): 1106-1124.
- [3] Yuan XM, Ward LJ, Forssell C, et al. Carotid atheroma from men has significantly higher levels of inflammation and iron metabolism enabled by macrophages[J]. Stroke, 2018, 49(2): 419-425.
- [4] Sullivan JL. Iron and the sex difference in heart disease risk[J]. Lancet, 1981, 1(8233): 1293-1294.
- [5] Boyle JJ, Harrington HA, Piper E, et al. Coronary intraplate hemorrhage evokes a novel atheroprotective macrophage phenotype[J]. Am J Pathol, 2009, 174(3): 1097-1108.
- [6] Yücel H, Zorlu A, Kaya H, et al. Regular blood donation improves endothelial function in adult males[J]. Anatol J Cardiol, 2016, 16(3): 154-158.
- [7] Finn AV, Nakano M, Polavarapu R, et al. Hemoglobin directs macrophage differentiation and prevents foam cell for-

mation in human atherosclerotic plaques[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(2): 166-177.

- [8] Anderson ER, Taylor M, Xue X, et al. Intestinal HIF2 α promotes tissue-iron accumulation in disorders of iron overload with anemia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(50): E4922-E4930.
- [9] Zhang DL, Wu J, Shah BN, et al. Erythrocytic ferroportin reduces intracellular iron accumulation, hemolysis, and malaria risk[J]. Science, 2018, 359(6383): 1520-1523.
- [10] Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(15): 8780-8785.
- [11] 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.
- [12] Altamura S, Kessler R, Gröne HJ, et al. Resistance of ferroportin to hepcidin binding causes exocrine pancreatic failure and fatal iron overload[J]. Cell Metab, 2014, 20(2): 359-367.
- [13] Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(7): 4596-4601.
- [14] Rivera S, Nemeth E, Gabayan V, et al. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferrremia and is concentrated in ferroportin-containing organs[J]. Blood, 2005, 106(6): 2196-2199.
- [15] Knutson MD. Iron transport proteins: Gateways of cellular and systemic iron homeostasis[J]. J Biol Chem, 2017, 292(31): 12735-12743.
- [16] Aschemeyer S, Qiao B, Stefanova D, et al. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin[J]. Blood, 2018, 131(8): 899-910.
- [17] Deschemin JC, JRR M, Zumerle S, et al. Pulmonary iron homeostasis in hepcidin knockout mice[J]. Front Physiol, 2017, 8: 804.
- [18] Pietrangelo A. Ferroportin disease: pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. Haematologica, 2017, 102(12): 1972-1984.
- [19] Fernandes A, Preza GC, Phung Y, et al. The molecular basis of hepcidin-resistant hereditary hemochromatosis[J]. Blood, 2009, 114(2): 437-443.
- [20] Preza GC, Ruchala P, Pinon R, et al. Minihepcidins are rationally designed small peptides that mimic hepcidin activity in mice and may be useful for the treatment of iron overload[J]. J Clin Invest, 2011, 121(12): 4880-4888.
- [21] Ramos E, Ruchala P, Goodnough JB, et al. Minihepcidins

- prevent iron overload in a hepcidin-deficient mouse model of severe hemochromatosis [J]. *Blood*, 2012, 120 (18): 3829-3836.
- [22] Drakesmith H, Schimanski LM, Ormerod E, et al. Resistance to hepcidin is conferred by hemochromatosis-associated mutations of ferroportin [J]. *Blood*, 2005, 106 (3): 1092-1097.
- [23] Ross SL, Tran L, Winters A, et al. Molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin internalization requires ferroportin lysines, not tyrosines or JAK-STAT [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(6): 905-917.
- [24] Qiao B, Sugianto P, Fung E, et al. Hepcidin-induced endocytosis of ferroportin is dependent on ferroportin ubiquitination [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(6): 918-924.
- [25] 张存, 季祥武. MIF 在兔心肌缺血/再灌注及急性心肌梗死中的动态变化 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 7(3): 320-322.
- [26] Drakesmith H, Nemeth E, Ganz T. Ironing out ferroportin [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(5): 777-787.
- [27] Nai A, Rubio A, Campanella A, et al. Limiting hepatic Bmp-Smad signaling by matriptase-2 is required for erythropoietin-mediated hepcidin suppression in mice [J]. *Blood*, 2016, 127(19): 2327-2336.
- [28] Hoeft K, Bloch DB, Graw JA, et al. Iron loading exaggerates the inflammatory response to the Toll-like receptor 4 ligand lipopolysaccharide by altering mitochondrial homeostasis [J]. *Anesthesiology*, 2017, 127(1): 121-135.
- [29] Zhang Z, Zhang F, An P, et al. Ferroportin1 deficiency in mouse macrophages impairs iron homeostasis and inflammatory responses [J]. *Blood*, 2011, 118 (7): 1912-1922.
- [30] Wang L, Johnson EE, Shi HN, et al. Attenuated inflammatory responses in hemochromatosis reveal a role for iron in the regulation of macrophage cytokine translation [J]. *J Immunol*, 2008, 181(4): 2723-2731.
- [31] Ocaña-Guzman R, Vázquez-Bolaños L, Sada-Ovalle I. Receptors that inhibit macrophage activation: Mechanisms and signals of regulation and tolerance [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018(11): 1-14.
- [32] Boyle JJ, Johns M, Kampfer T, et al. Activating transcription factor 1 directs Mhem atheroprotective macrophages through coordinated iron handling and foam cell protection [J]. *Circ Res*, 2012, 110(1): 20-33.
- [33] Mills EL, Kelly B, Logan A, et al. Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages [J]. *Cell*, 2016, 167 (2): 457-470.
- [34] Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 653-667.
- [35] Thomsen JH, Etzerodt A, Svendsen P, et al. The haptoglobin-CD163-heme oxygenase-1 pathway for hemoglobin scavenging [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013 (7416): 523652.
- [36] Ji J, Zhou Y, Hao S, et al. Low expression of ferroxidases is implicated in the iron retention in human atherosclerotic plaques [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464 (4): 1134-1138.
- [37] 王旗, 计佳杰, 乔彤. 铁过载及脂质过载对 RAW264.7 细胞铜蓝蛋白表达的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(32): 2639-2643.
- [38] Wang Q, Ji J, Hao S, et al. Iron together with lipid down-regulates protein levels of ceruloplasmin in macrophages associated with rapid foam cell formation [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(10): 1201-1211.
- [39] Evani SJ, Ramasubramanian AK. Biophysical regulation of Chlamydia pneumoniae-infected monocyte recruitment to atherosclerotic foci [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(2): 19058.
- [40] Saha AK, Mousavi M, Dallo SF, et al. Influence of membrane cholesterol on monocyte chemotaxis [J]. *Cell Immunol*, 2018, 324: 74-77.
- [41] Fallah S, Ahmadi R, Moradi N, et al. Helicobacter pylori infection and iron deficiency in patients with coronary artery disease [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2016, 62(8): 8-14.
- [42] Zahn R, Schneider S, Frilling B, et al. Antibiotic therapy after acute myocardial infarction: a prospective randomized study [J]. *Circulation*, 2003, 107(9): 1253-1259.
- [43] Kaplan H, Thompson RC, Trumble BC, et al. Coronary atherosclerosis in indigenous South American Tsimane: a cross-sectional cohort study [J]. *Lancet*, 2017, 389 (10080): 1730-1739.
- [44] Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (Suppl 1): 4592-4598.
- [45] Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis [J]. *Science*, 2012, 338(6108): 768-772.
- [46] Arezes J, Jung G, Gabayan V, et al. Hepcidin-induced hypoferremia is a critical host defense mechanism against the siderophilic bacterium *Vibrio vulnificus* [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(1): 47-57.
- [47] Chlosta S, Fishman DS, Harrington L, et al. The iron efflux protein ferroportin regulates the intracellular growth of *Salmonella enterica* [J]. *Infect Immun*, 2006, 74(5): 3065-3067.
- [48] Kim DK, Jeong JH, Lee JM, et al. Inverse agonist of estrogen-related receptor γ controls *Salmonella typhimurium*

- infection by modulating host iron homeostasis [J]. *Nat Med*, 2014, 20(4): 419-424.
- [49] Nairz M, Fritsche G, Brunner P, et al. Interferon-gamma limits the availability of iron for intramacrophage *Salmonella typhimurium* [J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(7): 1923-1936.
- [50] Brown DE, Nick HJ, McCoy MW, et al. Increased ferroportin-1 expression and rapid splenic iron loss occur with anemia caused by *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium infection in mice [J]. *Infect Immun*, 2015, 83(6): 2290-2299.
- [51] Haschka D, Nairz M, Demetz E, et al. Contrasting regulation of macrophage iron homeostasis in response to infection with *Listeria monocytogenes* depending on localization of bacteria [J]. *Metallomics*, 2015, 7(6): 1036-1045.
- [52] Bories G, Colin S, Vanhoutte J, et al. Liver X receptor activation stimulates iron export in human alternative macrophages [J]. *Circ Res*, 2013, 113(11): 1196-1205.
- [53] Habib A, Finn AV. The role of iron metabolism as a mediator of macrophage inflammation and lipid handling in atherosclerosis [J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 195.
- [54] Yu PB, Hong CC, Sachidanandan C, et al. Dorsomorphin inhibits BMP signals required for embryogenesis and iron metabolism [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(1): 33-41.
- [55] Saeed O, Otsuka F, Polavarapu R, et al. Pharmacological suppression of hepcidin increases macrophage cholesterol efflux and reduces foam cell formation and atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(2): 299-307.
- [56] Boergemann JH, Kopf J, Yu PB, et al. Dorsomorphin and LDN-193189 inhibit BMP-mediated Smad, p38 and Akt signalling in C2C12 cells [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(11): 1802-1807.
- [57] Li JJ, Meng X, Si HP, et al. Hepcidin destabilizes atherosclerotic plaque via overactivating macrophages after erythrophagocytosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(5): 1158-1166.
- [58] Wang L, Harrington L, Trebicka E, et al. Selective modulation of TLR4-activated inflammatory responses by altered iron homeostasis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(11): 3322-3328.
- [59] Kautz L, Gabayan V, Wang X, et al. Testing the iron hypothesis in a mouse model of atherosclerosis [J]. *Cell Rep*, 2013, 5(5): 1436-1442.
- [60] Crielaard BJ, Lammers T, Rivella S. Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(6): 400-423.
- [61] Derwall M, Malhotra R, Lai CS, et al. Inhibition of bone morphogenetic protein signaling reduces vascular calcification and atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(3): 613-622.
- [62] Cooke KS, Hinkle B, Salimi-Moosavi H, et al. A fully human anti-hepcidin antibody modulates iron metabolism in both mice and nonhuman primates [J]. *Blood*, 2013, 122(17): 3054-3061.
- [63] 黄南清, 郑学鸥. 铁缺乏与左室射血分数保留性心力衰竭的关系 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 8(6): 746-748.
- [64] Mehta NU, Grijalva V, Hama S, et al. Apolipoprotein E^{-/-} mice lacking hemopexin develop increased atherosclerosis via mechanisms that include oxidative stress and altered macrophage function [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(6): 1152-1163.
- (此文编辑 曾学清)