

综述

胶质细胞在帕金森病神经元铁聚积及退变中的作用

徐华敏, 王俊, 宋宁, 姜宏, 谢俊霞*

青岛大学医学院生理学教研室, 山东省神经相关疾病重点实验室, 山东省神经退变疾病协同创新中心, 青岛 266071

摘要: 越来越多的证据表明胶质细胞在中枢神经系统发育、神经元的存活、神经修复与再生、突触传递及免疫炎症等方面均具有重要的功能。近年来, 胶质细胞在帕金森病(Parkinson's disease, PD)中的作用受到越来越多的关注。大量的研究证实, 中脑黑质(substantia nigra, SN)部位铁聚积参与了PD多巴胺(dopamine, DA)神经元的死亡。目前PD铁沉积的研究主要集中在DA神经元, 但实际上脑内胶质细胞在中枢神经系统铁稳态调节中发挥着重要的作用。因此, 本文综述了胶质细胞铁代谢及其参与DA神经元铁聚积及死亡的作用机制, 为揭示PD患者SN部位铁聚积的机制以及发现潜在的治疗靶点提供理论依据。

关键词: 帕金森病; 铁; 胶质细胞; 多巴胺

中图分类号: R338

Glial cells are involved in iron accumulation and degeneration of dopamine neurons in Parkinson's disease

XU Hua-Min, WANG Jun, SONG Ning, JIANG Hong, XIE Jun-Xia*

Department of Physiology, Shandong Provincial Key Laboratory of Pathogenesis and Prevention of Neurological Disorders, Shandong Provincial Collaborative Innovation Center for Neurodegenerative Disorders, Medical College of Qingdao University, Qingdao 266071, China

Abstract: A growing body of evidence suggests that glial cells play an important role in neural development, neural survival, nerve repair and regeneration, synaptic transmission and immune inflammation. As the highest number of cells in the central nervous system, the role of glial cells in Parkinson's disease (PD) has attracted more and more attention. It has been confirmed that nigral iron accumulation contributes to the death of dopamine (DA) neurons in PD. Until now, most researches on nigral iron deposition in PD are focusing on DA neurons, but in fact glial cells in the central nervous system also play an important role in the regulation of iron homeostasis. Therefore, this review describes the role of iron metabolism of glial cells in death of DA neurons in PD, which could provide evidence to reveal the mechanisms underlying nigral iron accumulation of DA neurons in PD and provide the basis for discovering new potential therapeutic targets for PD.

Key words: Parkinson's disease; iron; glial cells; dopamine

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 亦称为震颤麻痹, 由 James Parkinson 于 1817 年首次描述, 是一种多发于中老年人的神经系统变性疾病。其病变主要位于黑质 (substantia nigra, SN)- 纹状体系统,

由于 SN 致密部 (substantia nigra pars compacta, SNpc) 多巴胺 (dopamine, DA) 神经元变性缺失, 导致纹状体 DA 含量降低, 从而产生一系列的临床症状。目前 PD 的确切病因尚不完全清楚, 基因突变及环境

Received 2016-02-25 Accepted 2016-04-27

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81430024, 31371081) and "Taishan Scholars Construction Project" of Shandong Province, China.

*Corresponding author. Tel: +86-532-85955891; Fax: +86-532-83780136; E-mail: jxixie@public.qd.sd.cn

等多种因素都被认为参与了 PD 的发病。虽然目前以左旋多巴为主的药物治疗和以深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 为主的手术治疗能够缓解 PD 的症状, 但二者均不能有效延缓 SN 的 DA 神经元的退行性病变。

近年来, 神经胶质细胞在神经退行性疾病发生和发展中的作用倍受关注。在炎症、感染、缺血、神经退行性疾病等多种神经病理状态下均可见到中枢神经系统内星形胶质细胞及小胶质细胞的激活。活化的星形胶质细胞和小胶质细胞通过释放营养因子或清除受损的细胞而保护神经元, 也可通过释放促炎因子等介导神经元损伤。虽然 PD 的确切病因不清, 但大量的研究证实, PD 患者中脑 SN 部位铁聚积参与了 SN 的 DA 神经元的死亡^[1-3]。Dexter 等报道 PD 患者铁水平在 SNpc 明显增加, 而在 SN 网状部无明显变化^[4]。随后许多研究者应用生物化学、组织化学和影像学等各种技术均证实 PD 患者 SN 铁水平明显高于正常人^[5, 6]。大约有 90% 的原发性 PD 患者经颅超声 (transcranial sonography, TCS) 检查可以检测到 SN 的超声过多。进一步实验证实 SN 发生回波的区域与 SN 内铁含量及铁蛋白的含量呈正相关^[7, 8]。SN 超声波过强是 PD 及临床前期 SN-纹状体系统损伤的典型特征, 这些发现证实 TCS 可以检测 PD 患者早期的 SN 铁水平, 为 PD 的早期诊断及治疗效果的检测提供新的方法。近年来采用核磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI)^[9, 10], 磁敏感加权成像 (susceptibility-weighted imaging, SWI)^[11, 12] 及增强梯度回波 T2* 加权血管成像序列 (enhanced gradient echo T2* weighted angiography, ESWAN)^[13] 等技术均证实 PD 患者 SN 铁含量增加。此外, 实验表明 SN 铁水平在 PD 患者早期即出现升高, 这一现象与 PD 患者运动症状的严重程度相关^[14-17]。磁敏感定量成像 (quantitative susceptibility mapping, QSM) 是近年来比较新的一项成像技术, 研究发现其可能是检测 PD 患者 SN 铁增加的更为灵敏的定量技术^[18]。

目前 PD 铁沉积的研究主要集中在 DA 神经元, 但是实际上脑内胶质细胞也参与了中枢神经系统铁稳态调节。有研究发现原代培养的神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞均有能力存储大量的铁, 但与神经元相比, 胶质细胞能够更有效地存储铁^[19]。胶质细胞的储铁功能的改变将导致 DA 神经元的铁沉积并加剧铁介导的神经损伤。同时, 由于星形胶质

细胞参与血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 的形成, 在铁跨 BBB 转运及脑铁稳态的维持中至关重要^[20], 可能是神经元和小胶质细胞内铁的主要来源。此外, 研究发现铁负载能够促进激活的小胶质细胞及星形胶质细胞释放炎症因子及营养因子, 参与 DA 神经元铁代谢的调控^[21]。本文就胶质细胞铁代谢及其参与 PD 铁聚积的作用机制进行综述。

1 小胶质细胞的激活与PD的DA神经元铁聚积

1.1 小胶质细胞的激活及其在PD中的作用

小胶质细胞是中枢神经系统的一种组织巨噬细胞, 也是脑内主要的免疫效应细胞, 约占全脑细胞总数的 15% 左右。作为中枢神经系统固有的免疫细胞, 小胶质细胞具有免疫监视作用, 能够清除细胞碎片和外来异物。小胶质细胞的激活被认为是一把“双刃剑”。一方面, 活化的小胶质细胞参与脑内的免疫炎症反应, 细胞因子、内毒素、错误折叠蛋白和 ATP 等均能通过可逆性结合细胞表面的受体来激活小胶质细胞^[22-24]。活化的小胶质细胞可以合成多种炎症因子, 加剧脑内的炎症反应^[25]。尸检结果显示, PD 患者脑内存在着大量激活的小胶质细胞, 且主要分布于 SN 区发生退变的 DA 神经元周围, 这主要是由于正常脑内 SN 区小胶质细胞的分布密度最高^[26]。Nurr1 属于核受体超家族, 是一个潜在的 PD 易感性基因。研究证实激活 Nurr1 能够保护 PD 动物模型^[27]。此外, Nurr1 能够影响小胶质细胞和星形胶质细胞促炎因子的释放从而参与 PD 的炎症过程。抑制 Nurr1 的表达能够增强小胶质细胞及星形胶质细胞的炎症反应, 加速 DA 神经元的死亡; 而激活 Nurr1 可以通过抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的促炎因子的分泌, 从而保护 PD 的 DA 神经元, 其机制可能与抑制核转录因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB) 相关的炎症因子的表达有关^[28, 29]。虽然并不清楚小胶质细胞的激活在 PD 中的因果关系, 但是无论其在 PD 患者发病中是病因还是继发的结果, 小胶质细胞激活导致的炎症反应和神经元损伤之间的恶性循环加剧了 PD 的症状^[23, 30]。而另一方面, 活化的小胶质细胞产生和释放神经营养因子、清除异物及受损的细胞等作用对神经元发挥保护作用。近期研究显示在 BBB 损伤时, 嘌呤能受体 P2RY12 介导的小胶质细胞的趋化作用能够使 BBB 快速关闭而发挥其保护作用^[31]。

传统观念认为, 在激活的小胶质细胞引起的神

神经元损伤中, 神经元只是被动的受害者, 但是实际上神经元不仅仅是被动的受害者, 它也可以调节小胶质细胞的激活^[32]。目前普遍接受的是在中枢神经系统, 神经元和胶质细胞相互作用共同维持组织内稳态。研究显示在中枢神经系统, CD200-CD200受体 (CD200 receptor, CD200R) 通路可能参与了神经元对小胶质细胞激活的调控。CD200 属于免疫球蛋白超家族, 参与免疫反应的调节。CD200 主要表达于神经元, 可以作用于小胶质细胞 CD200R, 使小胶质细胞处于静息状态^[33]。SN 区 CD200-CD200R 通路受损引起的小胶质细胞的激活可能参与 PD 中 DA 神经元的退行性变^[34]。进一步研究神经元与小胶质细胞的激活之间的作用及相关机制将有利于通过调控小胶质细胞的激活而保护 DA 神经元。

1.2 小胶质细胞激活在DA神经元铁聚积及神经元存活中的作用

来自形态、生物化学、脑成像技术的各方证据表明, 铁代谢障碍在 PD 确系一个关键因素^[35-38]。铁在脑内的转运方式有两种: 转铁蛋白结合铁 (transferrin-Fe, Tf-Fe) 和非转铁蛋白结合铁 (non-transferrin bound iron, NTBI)。转铁蛋白 (transferrin, Tf) 主要转运三价铁。本研究组及其它实验室已经在 PD 动物和细胞模型中证实, 铁水平的增加与二价铁转入蛋白二价金属离子转运蛋白 1 (divalent metal transporter 1, DMT1)、二价铁转出蛋白 ferroportin1 (FPN1) 的表达失调有关, 这归因于细胞内铁调节蛋白 (iron regulatory proteins, IRPs) 的异常激活^[1, 3, 39, 40]。在 PD 患者尸检时, 在其脑中亦观察到铁及 DMT1 的表达增加^[40]。二价铁离子由于其细胞毒作用和促进羟自由基的产生, 成为 PD 患者 DA 神经元损伤的重要因素之一。

炎症因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 及转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 能够上调小胶质细胞的二价铁转入蛋白 DMT1 并抑制铁转出蛋白 FPN1 的表达, 通过增加铁转入, 降低铁转出促进铁在小胶质细胞的聚积^[41]。提示在中枢神经系统炎症损伤中这两种炎症因子的表达可能通过小胶质细胞的铁聚积降低细胞外铁水平, 从而保护 DA 神经元。有研究表明小胶质细胞还参与了二价铁对中脑 DA 神经元的选择性损伤, 其机制可能是铁激活小胶质细胞中的 β -烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 (beta nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2,

NOX₂), 通过产生大量的神经免疫炎症因子及神经毒性因子, 进而参与 DA 神经元的选择性损伤^[42]; 实验证实了 NOX₂^{-/-} 小鼠能够抵抗铁诱导的 DA 神经元的损伤, 提示铁诱导的 DA 神经元的选择性损伤依赖于小胶质细胞 NOX₂ 的激活。进一步的研究证实铁通过激活蛋白激酶 C δ 使其磷酸化水平升高, 引起细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)、P38 和 JNK 的磷酸化, 进而使 NOX₂ 胞浆亚单位 P47 及胞膜亚单位 gp91 的基因及蛋白表达明显升高, 导致 P47 向细胞膜转移并与 gp91 结合, 启动 NF- κ B 表达, 产生大量超氧化物, 选择性地损伤 DA 神经元^[42]。因此, 通过抑制铁过度激活的小胶质细胞 NOX₂ 可能是治疗 PD 药物开发的新靶点。

此外, 小胶质细胞还可以影响神经元的铁代谢进而参与 PD DA 神经元的损伤。研究表明小胶质细胞通过分泌促炎因子调节 DA 神经元的退行性变^[43, 44]。在 PD 患者的脑脊液、SN 和纹状体区观察到激活的小胶质细胞释放的促炎因子——TNF- α 和白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 含量明显增加^[43, 44], 而直接向脑组织中注入 IL-1 β 和 TNF- α 会诱导 DA 神经元的变性死亡^[45]。提示激活的小胶质细胞释放的 IL-1 β 和 TNF- α 参与了 PD DA 神经元的损伤。本研究组前期研究证实在体外铁负载状态下, 激活的小胶质细胞 TNF- α 和 IL-1 β 的释放明显增加。释放的 TNF- α 和 IL-1 β 可诱导原代培养的腹侧中脑神经元铁转入蛋白 DMT1 的表达上调和铁转出蛋白 FPN1 的表达下调, 进而引起铁转入增多而转出减少, 导致 DA 神经元的铁聚积, 而 TNF- α 和 IL-1 β 对铁转运蛋白的表达调控归因于神经元中 IRP1 和铁调素 (hepcidin) 表达上调, 进一步的实验证实细胞内活性氧物质 (reactive oxygen species, ROS) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 生成增加是 IRPs 激活的主要因素^[21]。提示 SN 区过量的铁可能通过激活的小胶质细胞释放促炎因子, 进而加重神经元内的铁聚积; 而铁的聚积进一步激活小胶质细胞, 由此导致小胶质细胞激活和神经元铁聚积的恶性循环。小胶质细胞影响神经元铁代谢的另一个可能的机制与星形胶质细胞的激活有关。有研究发现 LPS 能够诱导小胶质细胞表达和释放 IL-6, IL-6 通过上调 hepcidin 引起神经元铁转出蛋白 FPN1 的内化, 抑制神经元铁输出, 导致神经元铁聚积及死亡^[46]。以上结果为 PD 中神经炎症和铁代谢异常之间的相互作用

以及二者对 DA 神经元的损伤机制提供了实验依据, 并为 PD 的临床抗炎治疗提供更加详实的理论依据。

激活的小胶质细胞除了可以释放 TNF- α , IL-1 β 等炎症因子外, 也可以释放乳铁蛋白 (lactoferrin, Lf)。Lf 是一种转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TfR) 家族的非血红素铁结合糖蛋白, 其结构与 Tf 相似。Lf 的二级结构主要由 α -螺旋和 β -折叠交替排列组成, 在二级结构基础上折叠形成的高级结构是两个极其相似而且对称的球状叶, 通过可逆性与两个三价铁离子结合, 参与铁在机体内的代谢及转运。Lf 对铁的亲和力比 TfR 高出 300 倍, 具有很强的铁螯合能力。在 SN 部位, Lf 的 mRNA 仅在小胶质细胞上表达, 只有激活的小胶质细胞可以释放 Lf, 而其受体 LfR 主要表达在神经元上。有研究显示 Lf 在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 诱导的 PD 小鼠脑中表达增高^[47], 提示小胶质细胞 Lf 的合成和释放可能影响 DA 神经元的功能, 继而参与 PD。在体内, Lf 主要以两种形式存在: 不含铁形式 Lf (apo-lactoferrin, apo-Lf) 和铁饱和形式 Lf (holo-lactoferrin, holo-Lf)。本研究组前期实验证实, 在体外铁负载状态下, 激活的小胶质细胞 Lf 的释放明显增强。同时证实 apo-Lf 和 holo-Lf 在原代培养的腹侧中脑神经元中均可通过其受体 LfR 对抗 MPP⁺ 的神经毒性, 发挥神经保护作用, 其机制与保护线粒体、抗氧化和抗凋亡有关^[48]。因此, 小胶质细胞既可以通过促炎因子的释放加重神经元的铁聚积, 又可能通过 Lf 的释放发挥神经保护作用。

2 星形胶质细胞与 PD 的 DA 神经元铁聚积

2.1 星形胶质细胞的激活及其在 PD 中的作用

星形胶质细胞是中枢神经系统内数量最多的胶质细胞, 具有重要的生理功能, 如调节细胞外离子浓度、调控突触可塑性及营养支持等。多种脑损伤, 如神经退行性疾病、外伤、缺血等均能够引起星形胶质细胞激活, 表现为星形胶质细胞增生、胞体肥大、突起明显、骨架蛋白——胶质纤维酸性蛋白表达增强、细胞内多种分子表达改变等。星形胶质细胞的这种反应对于限制损伤区域及损伤后修复具有重要作用, 可以通过释放保护性因子等多种机制保护中枢神经系统内的神经元^[49, 50]。但是过强的损伤因素也可使星形胶质细胞的调节保护能力减弱, 并表现出损伤作用, 如大量谷氨酸释放、钾离子外漏、

NO 及 ROS 生成等, 造成细胞毒性^[51]。

有研究显示, 在 SN 部位星形胶质细胞的激活可影响 DA 神经元变性坏死。IL-1 β 定位注射预先激活 SN 部位星形胶质细胞, 能够有效保护 DA 神经元免受 6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA) 毒性损伤^[52]。而 MPTP 制备的小鼠 PD 模型中观察到, 在 MPTP 处理 24 h 即观察到脑内星形胶质细胞的激活, 激活的星形胶质细胞可持续存在 1 个月, 并对受损的 DA 神经元具有一定的保护作用^[53], 但是其机制尚不清楚。本研究组研究结果表明血红素加氧酶-1 (heme oxygenase, HO-1) 的激活可能参与了星形胶质细胞对 DA 神经元的保护作用。在 MPTP 制备的 PD 小鼠模型中星形胶质细胞的 HO-1 激活可通过抗氧化应激作用保护 DA 神经元^[54]。星形胶质细胞中 HO-1 的更早上调可能是其不易受损的原因。另一方面, 星形胶质细胞激活后可产生多种炎症因子, 如 TNF- α 、NO、前列腺素 E-2、IL-6、IL-1 β 等, 并激活细胞内多种信号转导通路, 加重 DA 神经元的损伤。活化的星形胶质细胞还可产生基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9, 加速神经元脱髓鞘, 并严重破坏 BBB, 进一步加重神经元损伤。有研究者推测该机制可能参与 PD 的 SN 退行性变的发生和发展^[55–59]。此外, 星形胶质细胞可以继发性地激活小胶质细胞, 介导 DA 神经元的退行性变。研究发现星形胶质细胞内 α -突触核蛋白聚积能够启动神经元自发死亡。其机制为 α -突触核蛋白聚积使星形胶质细胞调节 BBB 及谷氨酸转运体的功能异常, 这些功能异常可直接激活中脑的小胶质细胞, 并最终造成 DA 神经元的退行性改变^[60], 提示星形胶质细胞可能通过影响小胶质细胞的激活参与 DA 神经元的退行性变。由此可见, 星形胶质细胞在神经元和小胶质细胞的功能调控中均发挥作用。

2.2 星形胶质细胞铁代谢与 DA 神经元铁聚积

铁进入脑内受到 BBB 的严格限制。由于星形胶质细胞参与 BBB 的形成, 可以调控铁由脑外转运到脑内的过程。而星形胶质细胞的终足将毛细血管内皮细胞与神经纤维网分离, 可以调控铁向其它脑细胞的运输, 并在 BBB 受损时保护脑内其它细胞免受铁过量导致的神经毒性^[20]。因此, 星形胶质细胞在铁跨 BBB 转运及脑铁稳态的维持中发挥着至关重要的作用。研究显示星形胶质细胞并不是高铁代谢细胞, 基础状态下其铁含量仅约 10 nmol/mg

蛋白^[61, 62], 但这些细胞具有极强的铁运输能力, 可以转运 Tf-Fe, NTBI (包括二价铁和三价铁) 及血红素铁。研究显示星形胶质细胞在体内不表达 Tf 或 TfR1^[63], 然而这两种蛋白均在体外培养的星形胶质细胞上表达^[61], 从而参与 Tf-Fe 的转运。DMT1 被认为参与星形胶质细胞二价铁的吸收^[64]。此外, 已发现锌转运体 Zip14^[65] 和瞬时受体电位通道 (resident transient receptor potential channels, TRP channels)^[66] 在星形胶质细胞 NTBI 吸收过程中发挥作用。星形胶质细胞中这些转运蛋白所介导的 NTBI 铁吸收能够缓冲细胞外的高铁水平, 进而降低高铁对 DA 神经元的损伤。由此可见, 星形胶质细胞在脑内铁稳态的调节、保护脑内其它细胞免受铁介导的氧化应激损伤中发挥重要的调节作用。许多研究认为, 在体或离体星形胶质细胞铁摄取不以 Tf-Fe 为主^[62, 67-70]。在培养的星形胶质细胞^[70, 71] 及其与血管内皮细胞相连的终足内^[72, 73] 可检测到 DMT1 的表达, 血管内皮细胞释放的铁可以被附近的星形胶质细胞通过 DMT1 摄取, 然后重新分布到脑实质的细胞间隙, 推测 DMT1 与铁在脑内的重新分布有关。此外, 星形胶质细胞表达高效储铁蛋白, 可以通过细胞内铁蛋白储存铁, 并通过铁转出蛋白 FPN1 将铁释放。FPN1 与聚糖磷脂酰肌醇 (glycophosphatidylinositol, GPI) 锚定型铜蓝蛋白 (ceruloplasmin, Cp) 共表达于星形胶质细胞表面^[70]。Cp 是一种亚铁氧化酶, 在脑内主要以 GPI-Cp 形式结合在星形胶质细胞膜上, 具有氧化酶活性^[74], 可以有效的将 Fe^{2+} 氧化成 Fe^{3+} , 促进 FPN1 介导的铁释放。

研究发现 $\text{Cp}^{-/-}$ 小鼠脑内多个脑区出现铁聚积^[75]。Cp 的表达降低后, 使得 Fe^{2+} 被氧化成 Fe^{3+} 的量减少, 从而引起非 Tf 介导的 Fe^{2+} 摄取增加; 此外, Cp 减少导致细胞铁释放减少, 加重铁聚积。体外实验证实 Cp 的亚铁氧化活性可抑制 Fe^{2+} 介导的脂质过氧化反应^[76]。而 Cp 的氧化可能导致其亚铁氧化活性降低使铁代谢异常进而参与 PD 的发病^[75]。本研究组在 6-OHDA 诱导的 PD 模型大鼠中观察到损毁侧 SN 的 Cp 的 mRNA 及蛋白水平均下降, 提示 SN 的 Cp 表达降低可能是引起 6-OHDA 损毁大鼠 SN 铁聚积进而参与 DA 神经元死亡的关键因素之一^[77]。

星形胶质细胞内的铁水平可以改变铁转运蛋白的表达。有研究发现三价铁孵育能够上调铁蛋白的表达并降低 TfR 的表达^[61]。这种调节有利于在高

铁环境中降低细胞铁摄取并抑制细胞内铁水平, 降低铁介导的氧化应激损伤, 从而保护细胞。本研究组研究证实星形胶质细胞在神经毒素 6-OHDA 处理后 NTBI (二价铁) 铁代谢的调控机制与 DA 神经元显著不同。6-OHDA 处理的 DA 神经元二价铁转入增强、转出降低, 进而引起 DA 神经元的铁聚积, 而 6-OHDA 处理的星形胶质细胞二价铁转入和转出均增强。其机制与铁转入蛋白 DMT1+IRE、铁转出蛋白 FPN1 的表达均明显升高有关。这种星形胶质细胞铁调节能力的改变可以防止自身铁积聚, 提高其自身对氧化应激的耐受。另一方面, 星形胶质细胞可能影响 PD DA 神经元的铁代谢。星形胶质细胞的营养功能对于 DA 神经元的存活有着重要作用, 主要表现为分泌多种神经营养因子, 如脑源性神经生长因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 和胶质源性神经营养因子 (glial-derived neurotrophic factor, GDNF) 等。Lui 等观察到在 6-OHDA 制备大鼠 PD 模型的造模早期 (单侧注射 6-OHDA 后 5 天、7 天), 损毁侧纹状体及 SN 内 BDNF 表达升高, 损毁侧纹状体内 GDNF 升高; 而造模 14 天后两者水平下降。他们推测 PD 模型早期星形胶质细胞合成、分泌的 BDNF、GDNF 可以促进周围细胞的生存, 起到自我修复的作用^[78]。本研究组的研究表明, 星形胶质细胞分泌的两种神经营养因子——BDNF 和 GDNF 在星形胶质细胞激活状态下分泌明显增加, 进一步的实验证实 BDNF 和 GDNF 能够下调神经元中铁转入蛋白 DMT1 的表达, 从而减轻神经元中神经毒素 6-OHDA 诱导的铁聚积。细胞内 MEK/ERK 和 PI3K/Akt 信号通路的激活通过调控细胞内 IRP 表达水平, 介导了上述 DMT1 的表达下调^[79], 这些研究结果证实星形胶质细胞释放的神经营养因子可影响神经元铁代谢稳态和存活, 这也为 BDNF、GDNF 为靶点的 PD 神经营养因子治疗提供了新的实验依据。

3 少突胶质细胞铁代谢

少突胶质细胞在中枢神经系统髓鞘形成中发挥关键作用。少突胶质细胞内存在大量的铁, 并可以合成 Tf, 两者均为轴突髓鞘化及少突胶质细胞成熟所必需。在出生后的前两周, 大部分的铁存储在小胶质细胞, 随后铁逐渐转向少突胶质细胞, 并成为成年人中枢神经系统主要的含铁细胞。与少突胶质细胞铁摄取同时发生的是髓鞘形成, 铁缺乏动物髓

鞘形成受损。已证实 Tf 是髓磷脂生物合成必要的分子, Tf 过表达转基因小鼠表现出髓鞘形成增加^[80]。

少突胶质细胞的铁大多以铁蛋白或 Tf 的形式存于细胞内。研究表明, 脑内少突胶质细胞存在铁蛋白的结合位点^[81], 提示铁蛋白受体介导的铁转运机制^[82]。已证实重链铁蛋白 (H-ferritin, HFt) 的受体是 T 细胞免疫球蛋白域黏蛋白域蛋白 2 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein-2, Tim2), 它可以绑定和内化 HFt^[83]。目前体内和体外研究均证实 Tim2 表达于少突胶质细胞, 而文献证实成熟的少突胶质细胞既不表达 TfR 也不表达 DMT1^[84], 而在脑中少突胶质细胞比其它细胞含有更多的铁, 因此 Tim2 被认为是少突胶质细胞摄取铁的主要机制^[84]。另一项研究表明清道夫受体 5 (scavenger receptor class A member 5, scara5) 作为轻链铁蛋白受体表达于小鼠胚胎和成年肾脏细胞。Scara5 可以绑定轻链铁蛋白或 Tf (但不能结合 HFt), 从而调节它的内吞作用^[85]。铁蛋白受体的发现为铁转运机制及其在神经退行性疾病中的作用提供了新的实验依据。目前认为少突胶质细胞可能不会在 PD 的发生和发展中发挥关键作用, 它们可能更多地参与 PD 晚期的疾病进展^[86], 但是其确切的机制尚不清楚。

4 结语

综上所述, 胶质细胞的铁代谢紊乱通过其释放的促炎因子、神经营养因子等影响 DA 神经元的铁代谢稳态和神经元的存活。除此以外, 胶质细胞之间也存在着复杂的调控机制, PD 中的小胶质细胞的激活可以引起星形胶质细胞的激活, 反之亦然, 即星形胶质细胞的激活亦可以引起小胶质细胞的激活, 最终诱发 DA 神经元的神经毒性、神经网络紊乱及可塑性的改变, 提示胶质细胞和神经元之间在铁代谢调控中存在紧密而复杂的联系, 但是胶质细胞与神经元之间的相互作用及铁代谢调控机制尚不清楚, 需要更多的研究以进一步阐明其相关机制。此外, 在 PD 中铁究竟聚积在哪种类型的神经细胞尚不清楚。而目前关于铁代谢的研究主要依赖于实验动物, 特别是啮齿动物模型, 这些模型并不能完全模拟老年人脑内铁代谢改变及 DA 神经元退行性改变。因此进行人类诱导多能干细胞及 PD 患者尸检脑组织的研究对于阐明胶质细胞铁代谢及其在 PD 患者 DA 神经元死亡中的作用至关重要。总之,

胶质细胞的过度激活及其引起的 DA 神经元铁聚积及损伤在 PD 的发生和发展中发挥着重要作用, 调控胶质细胞的功能使其向保护 DA 神经元的方向发展可能为 PD 的治疗提供全新的研究思路。

参考文献

- 1 Jiang H, Song N, Xu H, Zhang S, Wang J, Xie J. Up-regulation of divalent metal transporter 1 in 6-hydroxydopamine intoxication is IRE/IRP dependent. *Cell Res* 2010; 20(3): 345–356.
- 2 Song N, Wang J, Jiang H, Xie J. Ferroportin 1 but not hephaestin contributes to iron accumulation in a cell model of Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med* 2010; 48(2): 332–341.
- 3 Wang J, Jiang H, Xie JX. Ferroportin1 and hephaestin are involved in the nigral iron accumulation of 6-OHDA-lesioned rats. *Eur J Neurosci* 2007; 25(9): 2766–2772.
- 4 Dexter DT, Wells FR, Lees AJ, Agid F, Agid Y, Jenner P, Marsden CD. Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1989; 52(6): 1830–1836.
- 5 Sofic E, Paulus W, Jellinger K, Riederer P, Youdim MB. Selective increase of iron in substantia nigra zona compacta of parkinsonian brains. *J Neurochem* 1991; 56(3): 978–982.
- 6 Dexter DT, Carayon A, Javoy-Agid F, Agid Y, Wells FR, Daniel SE, Lees AJ, Jenner P, Marsden CD. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain* 1991; 114(Pt 4): 1953–1975.
- 7 Berg D. *In vivo* detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography--a new approach for early detection of substantia nigra damage. *J Neural Transm (Vienna)* 2006; 113(6): 775–780.
- 8 Zecca L, Berg D, Arzberger T, Ruprecht P, Rausch WD, Musicco M, Tampellini D, Riederer P, Gerlach M, Becker G. *In vivo* detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord* 2005; 20(10): 1278–1285.
- 9 Drayer BP, Olanow W, Burger P, Johnson GA, Herfkens R, Riederer S. Parkinson plus syndrome: diagnosis using high field MR imaging of brain iron. *Radiology* 1986; 159(2): 493–498.
- 10 Ryvlin P, Broussolle E, Piollet H, Viallet F, Khalfallah Y, Chazot G. Magnetic resonance imaging evidence of decreased putamenal iron content in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995; 52(6): 583–588.
- 11 Bandyopadhyay S, Rogers JT. Alzheimer's disease therapeutics targeted to the control of amyloid precursor protein

- translation: maintenance of brain iron homeostasis. *Biochem Pharmacol* 2014; 88(4): 486–494.
- 12 Rossi M, Ruottinen H, Soimakallio S, Elovaara I, Dastidar P. Clinical MRI for iron detection in Parkinson's disease. *Clin Imaging* 2013; 37(4): 631–636.
- 13 Wang C, Fan G, Xu K, Wang S. Quantitative assessment of iron deposition in the midbrain using 3D-enhanced T2 star weighted angiography (ESWAN): a preliminary cross-sectional study of 20 Parkinson's disease patients. *Magn Reson Imaging* 2013; 31(7): 1068–1073.
- 14 Wallis LI, Paley MN, Graham JM, Grunewald RA, Wignall EL, Joy HM, Griffiths PD. MRI assessment of basal ganglia iron deposition in Parkinson's disease. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28(5): 1061–1067.
- 15 Pavese N, Brooks DJ. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792(7): 722–729.
- 16 Martin WR, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status. *Neurology* 2008; 70(16 Pt 2): 1411–1417.
- 17 Pavese N, Brooks DJ. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792(7): 722–729.
- 18 Barbosa JH, Santos AC, Tumas V, Liu M, Zheng W, Haacke EM, Salmon CE. Quantifying brain iron deposition in patients with Parkinson's disease using quantitative susceptibility mapping, R2 and R2*. *Magn Reson Imaging* 2015; 33(5): 559–565.
- 19 Bishop GM, Dang TN, Dringen R, Robinson SR. Accumulation of non-transferrin-bound iron by neurons, astrocytes, and microglia. *Neurotox Res* 2011; 19(3): 443–451.
- 20 Dringen R, Bishop GM, Koeppe M, Dang TN, Robinson SR. The pivotal role of astrocytes in the metabolism of iron in the brain. *Neurochem Res* 2007; 32(11): 1884–1890.
- 21 Wang J, Song N, Jiang H, Wang J, Xie J. Pro-inflammatory cytokines modulate iron regulatory protein 1 expression and iron transportation through reactive oxygen/nitrogen species production in ventral mesencephalic neurons. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(5): 618–625.
- 22 Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol* 2010; 11(5): 373–384.
- 23 Neher JJ, Neniskyte U, Zhao JW, Bal-Price A, Tolkovsky AM, Brown GC. Inhibition of microglial phagocytosis is sufficient to prevent inflammatory neuronal death. *J Immunol* 2011; 186(8): 4973–4983.
- 24 Langosch JM, Gebicke-Haerter PJ, Norenberg W, Illes P. Characterization and transduction mechanisms of purinoceptors in activated rat microglia. *Br J Pharmacol* 1994; 113(1): 29–34.
- 25 Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8(1): 57–69.
- 26 Beach TG, Sue LI, Walker DG, Lue LF, Connor DJ, Caviness JN, Sabbagh MN, Adler CH. Marked microglial reaction in normal aging human substantia nigra: correlation with extraneuronal neuromelanin pigment deposits. *Acta Neuropathol* 2007; 114(4): 419–424.
- 27 Zhang Z, Li X, Xie WJ, Tuo H, Hintermann S, Jankovic J, Le W. Anti-parkinsonian effects of Nurr1 activator in ubiquitin-proteasome system impairment induced animal model of Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012; 11(6): 768–773.
- 28 Saijo K, Winner B, Carson CT, Collier JG, Boyer L, Rosenfeld MG, Gage FH, Glass CK. A Nurr1/CoREST pathway in microglia and astrocytes protects dopaminergic neurons from inflammation-induced death. *Cell* 2009; 137(1): 47–59.
- 29 De Miranda BR, Popichak KA, Hammond SL, Jorgensen BA, Phillips AT, Safe S, Tjalkens RB. The Nurr1 activator 1,1-bis(3'-indolyl)-1-(p-chlorophenyl)methane blocks inflammatory gene expression in BV-2 microglial cells by inhibiting nuclear factor kappaB. *Mol Pharmacol* 2015; 87(6): 1021–1034.
- 30 Block ML, Hong JS. Chronic microglial activation and progressive dopaminergic neurotoxicity. *Biochem Soc Trans* 2007; 35(Pt 5): 1127–1132.
- 31 Lou N, Takano T, Pei Y, Xavier AL, Goldman SA, Nedergaard M. Purinergic receptor P2RY12-dependent microglial closure of the injured blood-brain barrier. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113(4): 1074–1079.
- 32 Biber K, Neumann H, Inoue K, Boddeke HW. Neuronal 'On' and 'Off' signals control microglia. *Trends Neurosci* 2007; 30(11): 596–602.
- 33 Lyons A, Downer EJ, Crotty S, Nolan YM, Mills KH, Lynch MA. CD200 ligand receptor interaction modulates microglial activation *in vivo* and *in vitro*: a role for IL-4. *J Neurosci* 2007; 27(31): 8309–8313.
- 34 Wang XJ, Zhang S, Yan ZQ, Zhao YX, Zhou HY, Wang Y, Lu GQ, Zhang JD. Impaired CD200-CD200R-mediated microglia silencing enhances midbrain dopaminergic neurodegeneration: roles of aging, superoxide, NADPH oxidase, and p38 MAPK. *Free Radic Biol Med* 2011; 50(9): 1094–1106.
- 35 Mochizuki H, Yasuda T. Iron accumulation in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2012; 119(12): 1511–1514.
- 36 Mounsey RB, Teismann P. Chelators in the treatment of iron accumulation in Parkinson's disease. *Int J Cell Biol* 2012; 2012: 983245.
- 37 Hirsch EC. Iron transport in Parkinson's disease. *Parkinson-*

- ism Relat Disord 2009; 15 Suppl 3: S209–S 211.
- 38 Zhu W, Li X, Xie W, Luo F, Kaur D, Andersen JK, Jankovic J, Le W. Genetic iron chelation protects against proteasome inhibition-induced dopamine neuron degeneration. *Neurobiol Dis* 2010; 37(2): 307–313.
- 39 Wang J, Xu HM, Yang HD, Du XX, Jiang H, Xie JX. Rgl reduces nigral iron levels of MPTP-treated C57BL6 mice by regulating certain iron transport proteins. *Neurochem Int* 2009; 54(1): 43–48.
- 40 Salazar J, Mena N, Hunot S, Prigent A, Alvarez-Fischer D, Arredondo M, Duyckaerts C, Szdovitch V, Zhao L, Garrick LM, Nunez MT, Garrick MD, Raisman-Vozari R, Hirsch EC. Divalent metal transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(47): 18578–18583.
- 41 Rathore KI, Redensek A, David S. Iron homeostasis in astrocytes and microglia is differentially regulated by TNF-alpha and TGF-beta1. *Glia* 2012; 60(5): 738–750.
- 42 Zhang W, Yan ZF, Gao JH, Sun L, Huang XY, Liu Z, Yu SY, Cao CJ, Zuo LJ, Chen ZJ, Hu Y, Wang F, Hong JS, Wang XM. Role and mechanism of microglial activation in iron-induced selective and progressive dopaminergic neurodegeneration. *Mol Neurobiol* 2014; 49(3): 1153–1165.
- 43 Mogi M, Harada M, Kondo T, Riederer P, Inagaki H, Minami M, Nagatsu T. Interleukin-1 beta, interleukin-6, epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha are elevated in the brain from parkinsonian patients. *Neurosci Lett* 1994; 180(2): 147–150.
- 44 Mogi M, Harada M, Narabayashi H, Inagaki H, Minami M, Nagatsu T. Interleukin (IL)-1 beta, IL-2, IL-4, IL-6 and transforming growth factor-alpha levels are elevated in ventricular cerebrospinal fluid in juvenile parkinsonism and Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1996; 211(1): 13–16.
- 45 Carvey PM, Chen EY, Lipton JW, Tong CW, Chang QA, Ling ZD. Intra-parenchymal injection of tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1-beta produces dopamine neuron loss in the rat. *J Neural Transm* 2005; 112(5): 601–612.
- 46 Qian ZM, He X, Liang T, Wu KC, Yan YC, Lu LN, Yang G, Luo QQ, Yung WH, Ke Y. Lipopolysaccharides upregulate hepcidin in neuron via microglia and the IL-6/STAT3 signaling pathway. *Mol Neurobiol* 2014; 50(3): 811–820.
- 47 Fillebeen C, Mitchell V, Dexter D, Benaissa M, Beauvillain J, Spik G, Pierce A. Lactoferrin is synthesized by mouse brain tissue and its expression is enhanced after MPTP treatment. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 72(2): 183–194.
- 48 Wang J, Bi M, Liu H, Song N, Xie J. The protective effect of lactoferrin on ventral mesencephalon neurons against MPP+ is not connected with its iron binding ability. *Sci Rep* 2015; 5: 10729.
- 49 Sofroniew MV. Reactive astrocytes in neural repair and protection. *Neuroscientist* 2005; 11(5): 400–407.
- 50 Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol* 2010; 119(1): 7–35.
- 51 Nedergaard M, Dirnagl U. Role of glial cells in cerebral ischemia. *Glia* 2005; 50(4): 281–286.
- 52 Saura J, Pares M, Bove J, Pezzi S, Alberch J, Marin C, Tolosa E, Marti MJ. Intranigral infusion of interleukin-1beta activates astrocytes and protects from subsequent 6-hydroxydopamine neurotoxicity. *J Neurochem* 2003; 85(3): 651–661.
- 53 Iravani MM, Leung CC, Sadeghian M, Haddon CO, Rose S, Jenner P. The acute and the long-term effects of nigral lipopolysaccharide administration on dopaminergic dysfunction and glial cell activation. *Eur J Neurosci* 2005; 22(2): 317–330.
- 54 Xu X, Song N, Wang R, Jiang H, Xie J. Preferential heme oxygenase-1 activation in striatal astrocytes antagonizes dopaminergic neuron degeneration in MPTP-intoxicated mice. *Mol Neurobiol* 2015. DOI: 10.1007/s12035-015-9437-2
- 55 Gao HM, Hong JS. Why neurodegenerative diseases are progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression. *Trends Immunol* 2008; 29(8): 357–365.
- 56 Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol* 2009; 8(4): 382–397.
- 57 McGeer PL, McGeer EG. Glial reactions in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23(4): 474–483.
- 58 Aloisi F. The role of microglia and astrocytes in CNS immune surveillance and immunopathology. *Adv Exp Med Biol* 1999; 468: 123–133.
- 59 Liuzzi GM, Mastroianni CM, Latronico T, Mengoni F, Fasano A, Lichtner M, Vullo V, Riccio P. Anti-HIV drugs decrease the expression of matrix metalloproteinases in astrocytes and microglia. *Brain* 2004; 127(Pt 2): 398–407.
- 60 Gu XL, Long CX, Sun L, Xie C, Lin X, Cai H. Astrocytic expression of Parkinson's disease-related A53T alpha-synuclein causes neurodegeneration in mice. *Mol Brain* 2010; 3: 12.
- 61 Hoepken HH, Korten T, Robinson SR, Dringen R. Iron accumulation, iron-mediated toxicity and altered levels of ferritin and transferrin receptor in cultured astrocytes during incubation with ferric ammonium citrate. *J Neurochem* 2004; 88(5): 1194–1202.
- 62 Riemer J, Hoepken HH, Czerwinska H, Robinson SR, Dringen R. Colorimetric ferrozine-based assay for the quantitation of iron in cultured cells. *Anal Biochem* 2004; 331(2): 370–375.
- 63 Moos T. Immunohistochemical localization of intraneuronal transferrin receptor immunoreactivity in the adult mouse

- central nervous system. *J Comp Neurol* 1996; 375(4): 675–692.
- 64 Tulpule K, Robinson SR, Bishop GM, Dringen R. Uptake of ferrous iron by cultured rat astrocytes. *J Neurosci Res* 2010; 88(3): 563–571.
 - 65 Bishop GM, Scheiber IF, Dringen R, Robinson SR. Synergistic accumulation of iron and zinc by cultured astrocytes. *J Neural Transm (Vienna)* 2010; 117(7): 809–817.
 - 66 Pelizzoni I, Zacchetti D, Campanella A, Grohovaz F, Codazzi F. Iron uptake in quiescent and inflammation-activated astrocytes: a potentially neuroprotective control of iron burden. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(8): 1326–1333.
 - 67 Swaiman KF, Machen VL. Iron uptake by glial cells. *Neurochem Res* 1985; 10(12): 1635–1644.
 - 68 Oshiro S, Nozawa K, Cai Y, Hori M, Kitajima S. Characterization of a transferrin-independent iron uptake system in rat primary cultured cortical cells. *J Med Dent Sci* 1998; 45(3): 171–176.
 - 69 Takeda A, Devenyi A, Connor JR. Evidence for non-transferrin-mediated uptake and release of iron and manganese in glial cell cultures from hypotransferrinemic mice. *J Neurosci Res* 1998; 51(4): 454–462.
 - 70 Jeong SY, David S. Glycosylphosphatidylinositol-anchored ceruloplasmin is required for iron efflux from cells in the central nervous system. *J Biol Chem* 2003; 278(29): 27144–27148.
 - 71 Erikson KM, Aschner M. Increased manganese uptake by primary astrocyte cultures with altered iron status is mediated primarily by divalent metal transporter. *Neurotoxicology* 2006; 27(1): 125–130.
 - 72 Burdo JR, Menzies SL, Simpson IA, Garrick LM, Garrick MD, Dolan KG, Haile DJ, Beard JL, Connor JR. Distribution of divalent metal transporter 1 and metal transport protein 1 in the normal and Belgrade rat. *J Neurosci Res* 2001; 66(6): 1198–1207.
 - 73 Wang XS, Ong WY, Connor JR. A light and electron microscopic study of the iron transporter protein DMT-1 in the monkey cerebral neocortex and hippocampus. *J Neurocytol* 2001; 30(4): 353–360.
 - 74 Patel BN, David S. A novel glycosylphosphatidylinositol-anchored form of ceruloplasmin is expressed by mammalian astrocytes. *J Biol Chem* 1997; 272(32): 20185–20190.
 - 75 Patel BN, Dunn RJ, Jeong SY, Zhu Q, Julien JP, David S. Ceruloplasmin regulates iron levels in the CNS and prevents free radical injury. *J Neurosci* 2002; 22(15): 6578–6586.
 - 76 Gutteridge JM, Quinlan GJ. Antioxidant protection against organic and inorganic oxygen radicals by normal human plasma: the important primary role for iron-binding and iron-oxidising proteins. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1156(2): 144–150.
 - 77 Wang J, Bi M, Xie J. Ceruloplasmin is involved in the nigral iron accumulation of 6-OHDA-lesioned rats. *Cell Mol Neurobiol* 2015; 35(5): 661–668.
 - 78 Lui NP, Chen LW, Yung WH, Chan YS, Yung KK. Endogenous repair by the activation of cell survival signalling cascades during the early stages of rat Parkinsonism. *PLoS One* 2012; 7(12): e51294.
 - 79 Zhang HY, Song N, Jiang H, Bi MX, Xie JX. Brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor inhibit ferrous iron influx via divalent metal transporter 1 and iron regulatory protein 1 regulation in ventral mesencephalic neurons. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843(12): 2967–2975.
 - 80 Saleh MC, Espinosa de los Monteros A, de Arriba Zerpa GA, Fontaine I, Piaud O, Djordjijevic D, Baroukh N, Garcia Otin AL, Ortiz E, Lewis S, Fiette L, Santambrogio P, Belzung C, Connor JR, de Vellis J, Pasquini JM, Zakin MM, Baron B, Guillou F. Myelination and motor coordination are increased in transferrin transgenic mice. *J Neurosci Res* 2003; 72(5): 587–594.
 - 81 Hulet SW, Hess EJ, Debinski W, Arosio P, Bruce K, Powers S, Connor JR. Characterization and distribution of ferritin binding sites in the adult mouse brain. *J Neurochem* 1999; 72(2): 868–874.
 - 82 Fisher J, Devraj K, Ingram J, Slagle-Webb B, Madhankumar AB, Liu X, Klinger M, Simpson IA, Connor JR. Ferritin: a novel mechanism for delivery of iron to the brain and other organs. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293(2): C641–C649.
 - 83 Chen TT, Li L, Chung DH, Allen CD, Torti SV, Torti FM, Cyster JG, Chen CY, Brodsky FM, Niemi EC, Nakamura MC, Seaman WE, Daws MR. TIM-2 is expressed on B cells and in liver and kidney and is a receptor for H-ferritin endocytosis. *J Exp Med* 2005; 202(7): 955–965.
 - 84 Todorich B, Zhang X, Slagle-Webb B, Seaman WE, Connor JR. Tim-2 is the receptor for H-ferritin on oligodendrocytes. *J Neurochem* 2008; 107(6): 1495–1505.
 - 85 Li JY, Paragas N, Ned RM, Qiu A, Viltard M, Leete T, Drexler IR, Chen X, Sanna-Cherchi S, Mohammed F, Williams D, Lin CS, Schmidt-Ott KM, Andrews NC, Barasch J. Scara5 is a ferritin receptor mediating non-transferrin iron delivery. *Dev Cell* 2009; 16(1): 35–46.
 - 86 Halliday GM, Stevens CH. Glia: initiators and progressors of pathology in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(1): 6–17.