

赵楠, 蒋瑞, 熊柳林. 乳铁蛋白在中枢神经系统疾病中的作用机制及其研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(2): 106-112.

Zhao N, Jiang R, Xiong LL. Mechanism of action and progress of research into lactoferrin in central nervous system diseases [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(2): 106-112.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.02.014

# 乳铁蛋白在中枢神经系统疾病中的作用机制及其研究进展

赵楠<sup>1,3</sup>, 蒋瑞<sup>2,3</sup>, 熊柳林<sup>2,3\*</sup>

(1. 遵义医科大学附属口腔医院麻醉科, 贵州 遵义 563000; 2. 遵义医科大学附属医院麻醉科, 贵州 遵义 563000; 3. 遵义医科大学研究生院, 贵州 遵义 563000)

**【摘要】** 乳铁蛋白是动物初乳中的一种多功能天然蛋白质, 不仅参与铁的转运, 还具有广谱抗菌、抗氧化、抗癌、调节免疫系统等强大生物功能。近年来研究发现乳铁蛋白可通过受体介导的胞吞作用进入血脑屏障, 激活小胶质/巨噬细胞耦合以诱导促炎反应, 在调节铁稳态、炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、血管形成中都发挥着重要作用。本文从乳铁蛋白的生物学特性、功能及其在早期神经发育和认知功能、中枢神经系统退行性疾病、脑出血、急性缺血性脑卒中及中枢神经系统肿瘤等多种疾病中的相关机制及研究进展作一综述, 以期为相关研究提供参考。

**【关键词】** 乳铁蛋白; 中枢神经系统疾病; 铁稳态; 炎症反应; 氧化应激

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 02-0106-07

## Mechanism of action and progress of research into lactoferrin in central nervous system diseases

ZHAO Nan<sup>1,3</sup>, JIANG Rui<sup>2,3</sup>, XIONG Liulin<sup>2,3\*</sup>

(1. Department of Anesthesia, Hospital of Stomatology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China.

2. Department of Anesthesia, the Affiliate Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000.

3. Graduate School of Zunyi Medical University, Zunyi 563000)

**【Abstract】** Lactoferrin is a natural multifunctional protein found in animal colostrum. It is involved in iron transport and has powerful biological functions involved in regulating the immune system and fighting broad-spectrum bacteria, oxidation and cancer. Recent studies have found that lactoferrin can pass the blood-brain barrier through receptor-mediated cytotocytosis and activate microglia/macrophage coupling to induce pro-inflammatory responses. Thus, lactoferrin plays an important role in regulating iron homeostasis, inflammatory responses, oxidative stress, apoptosis, and angiogenesis. Therefore, this article reviews the biological characteristics and functions of lactoferrin and its related mechanisms and the progress of research into early neural development and cognitive functions, neurodegenerative diseases of the central nervous system, intracerebral hemorrhage, acute ischemic stroke, and tumors of central nervous system to provide a reference for related research.

**【Keywords】** lactoferrin; central nervous system diseases; iron steady state; inflammatory response; oxidative stress

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

**【基金项目】** 国家自然科学基金资助项目(82001604, 82060243); 贵州省中医药管理局(QZYY-2021-111); 遵义市科技合作基金(HZ2022-391)。

**【作者简介】** 赵楠(1989—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 麻醉与脑保护。E-mail: zn89926@sina.cn

**【通信作者】** 熊柳林(1991—), 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 神经疾病损伤修复及干细胞干预治疗。E-mail: 499465010@qq.com

中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病是以头痛眩晕、惊厥抽搐、意识和认知功能障碍为主的脑和脊髓疾病。其中神经细胞的凋亡坏死、神经炎症、氧化应激、胶质细胞的活化等多种病理生理学机制在 CNS 的发生发展中具有重要作用。乳铁蛋白(lactoferrin, LF)是转铁蛋白家族中的多功能铁结合糖蛋白。研究证实,LF 可以通过受体介导的胞吞作用进入血脑屏障(blood brain barrier, BBB),激活小胶质细胞/巨噬细胞耦合以促进它们的吞噬/清除来诱导促炎反应。此外,它在调节铁稳态、炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、血管形成等病理生理功能中都发挥着重要作用<sup>[1]</sup>。LF 生物学功能的多样性使其成为生物学、医学领域中的研究热点。近来研究发现,LF 在多种 CNS 疾病中表达增加,并与其中多种疾病的神经发育及保护相关<sup>[2]</sup>,但其具体作用机制尚未明确。本文主要从 LF 的生物学特性、功能及其在早期神经发育和认知功能、CNS 退行性疾病、脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)、急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)及 CNS 肿瘤等多种 CNS 疾病中的相关机制及最新进展作一综述。

## 1 LF 的生物学特性及功能

LF 是一种分子量约为 80 kDa 的铁结合多功能糖蛋白,属于转铁蛋白家族,于 1960 年年初从人和牛乳中分离纯化出来<sup>[3-4]</sup>。在结构上,LF 是由 703 个氨基酸组成的多肽链,以及具有四个域的两个高度同源的球状叶组成,称为 N-叶和 C-叶。每个叶能够以高亲和力可逆地结合单个铁离子。LF 主要由外分泌腺产生,广泛分布于各种体液中,包括初乳、牛奶、眼泪、唾液、血浆、胆汁和胰液。此外,LF 大量存在于中性粒细胞的次级颗粒中,在炎症或感染时大量释放,同时具有杀菌活性。研究证实,LF 与人体多种生物功能如抗菌活性、抗病毒活性、免疫调节和抗炎活性以及抗癌活性等,与其结构的高度灵活性有关。

抗菌活性是 LF 被研究最早、最广泛的生物学功能。LF 有一个高度带正电的 N-末端区域,通过与细菌的负电荷元素相互作用而破坏微生物细胞膜的脂质双层,导致通透性增加、细胞内容物损失和死亡<sup>[5]</sup>。LF 还可以通过与其脂质 A 结构域结合来中和脂肪酶(lipase, LPS)等微生物分子,阻止 LPS 结合蛋白与内毒素进一步相互作用,从而阻断 LPS 与膜白细胞分化抗原 14(cluster of differentiation 14,

CD14)的结合以起到灭活内毒素的作用<sup>[6]</sup>。LF 的抗病毒活性可有效对抗感染人类和动物的非包膜和包膜 DNA/RNA 病毒<sup>[7]</sup>,主要作用于感染早期阶段,不仅可以防止病毒感染宿主细胞,而且在宿主细胞被感染后,仍然有抑制病毒生长的作用<sup>[8]</sup>。研究表明,LF 可能是通过几下游途径起到抗病毒的作用:结合并阻断糖胺聚糖病毒受体,尤其是硫酸乙酰肝素来抑制病毒颗粒进入宿主细胞,从而阻止病毒与宿主细胞之间的相互作用<sup>[9]</sup>;通过抑制 HIV-1 逆转录酶和剪接酶的活性从而抑制了宿主细胞中的病毒复制<sup>[10]</sup>;结合细胞膜上硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)促进其入侵细胞以阻断病毒的细胞内化<sup>[11]</sup>。除此之外,近来研究认为 LF 可以通过与 HSPG 结合,阻断病毒与宿主细胞的附着以及作为抗病毒免疫反应的免疫调节剂,在新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)的预防和治疗中发挥其独特潜力<sup>[12]</sup>。

当机体发生炎症时,中性粒细胞释放的次级颗粒中包含大量的 LF<sup>[13]</sup>。首先,LF 可以作为铁结合蛋白减少由活性氧(reactive oxygen species, ROS)引起的氧化应激,从而发挥其强大的抗炎活性,对抗 ROS 形成所导致的脂质、核酸和蛋白质损伤。Okazaki 等<sup>[14]</sup>的研究中将 LF 用于次氨基三乙酸铁诱导的肾小管氧化损伤大鼠模型中,结果显示 LF 预处理可以抑制血清肌酐和尿素氮的升高,HE 染色下大鼠肾小管损伤减轻,证明了摄入 LF 可预防由铁诱导的肾小管氧化损伤。其次,在早期对脂多糖触发的全身炎症反应小鼠的研究中发现 LF 预处理可减轻脂多糖介导的肠紊乱。与此同时,证明了 LF 可通过促进 Th1 和 Th2 细胞因子的平衡,触发细胞防御机制并诱导 B 细胞产生属于某些 IgG 亚类的调理抗体以抵御脂多糖刺激,从而调节免疫稳态来防御脂多糖引发的小鼠全身炎症反应<sup>[15]</sup>。此外,对其他模型的研究表明,LF 还能刺激抗炎细胞因子白细胞介素 10(interleukin 10, IL-10)的分泌,并通过抑制 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)相关通路减少肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-6 和 IL-1 $\beta$  等促炎细胞因子的合成以起到抗炎的作用<sup>[16]</sup>。

迄今为止,研究者们已经通过免疫组织化学的方法在大脑中观察到了 LF 与衰老有关<sup>[2]</sup>。越来越多的证据揭示了 LF 在多种 CNS 疾病中的重要作用,包括婴幼儿发育迟缓, CNS 退行性病变、ICH 以及 CNS 肿瘤等<sup>[17]</sup>。众所周知, CNS 疾病的发病机

制主要与神经炎症和氧化应激有关<sup>[18]</sup>。而 LF 可以通过调节氧化应激和天然免疫从而发挥其强大的抗炎活性,在 CNS 疾病的发生、发展及预后中起到有益作用。然而,LF 在 CNS 疾病中的作用是复杂的、有争议的,我们对其在 CNS 疾病的发生、发展中的作用机制了解有限。本文总结了文献中描述的 LF 在 CNS 疾病中的主要功能和作用。

## 2 乳铁蛋白在中枢神经系统疾病中的研究进展

### 2.1 LF 与早期神经发育和认知功能

铁是一种普遍存在的金属,缺铁会影响神经元代谢、神经递质功能和髓鞘形成,尤其在神经发育的早期对大脑的影响最大。唾液酸(sialic acid, SIA)是合成脑神经节苷脂和 SIA 糖蛋白的关键单糖,在大脑和认知发育中起着关键作用<sup>[19]</sup>。LF 的独特之处在于它是母乳中含量最丰富的唾液酸化糖蛋白之一,具有铁结合特性,因此其在神经发育和认知方面的潜能越来越引起人们的关注<sup>[20]</sup>。

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在神经元的传递和可塑性中起着重要作用,同时它还参与记忆和学习的形成、神经元的存活以及促进新神经元和突触的生长和分化。为了验证 LF 在改善神经发育和认知功能中的作用,Chen 等<sup>[21]</sup>在新生猪模型的饮食中进行了 LF 补充,结果发现 LF 可激活海马 BDNF 信号通路及上调多聚唾液酸(polysialic acid, PSA)的表达。当 BDNF 的转录和翻译水平上调时,会增加环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)的磷酸化从而诱导基因的转录。而 CREB 是 BDNF 信号通路的下游靶标,是神经发育和认知中至关重要的蛋白质。研究通过测定 CREB 的总蛋白水平检查了 LF 诱导的 CREB 磷酸化水平的影响。结果表明 LF 上调了仔猪海马中磷酸化 CREB 的稳态水平,验证了 LF 可能是通过诱导 BDNF 水平的增加,以及 BDNF 对信号转导级联的后续影响来增强认知和记忆功能<sup>[22]</sup>。此外,研究将对照组和 LF 组之间的差异基因进行分析,结果显示 LF 主要是通过调节细胞突起的数量、微管动力学以及神经突生长的形成和组织等多种途径来对神经发育和认知产生积极影响<sup>[23]</sup>。

胎儿宫内发育迟缓(intrauterine growth restriction, IUGR)不仅与围产期死亡风险增加有关,而且还与日后大脑发育的损害、生长发育中的疾病/残疾率的增加有关<sup>[24]</sup>。LF 是一种糖蛋白,在初

乳和成熟乳中含量最高。研究证明,LF 不仅可以降低低出生体重新生儿迟发性细菌和真菌败血症的发病率,并且在神经退行性疾病和衰老期间其在 CNS 中的表达上调,表明了 LF 的内源性神经保护机制<sup>[25]</sup>。为了验证 LF 在早期神经发育和认知中的作用,Somm 等<sup>[26]</sup>对地塞米松暴露诱导的 IUGR 幼鼠给予 LF 的补充。结果表明,LF 可以通过增加海马分子层、促进胼胝体的发育、增加神经元和神经胶质细胞的密度以及增加参与神经元存活、分化和生长、铁转运和谷氨酸信号传导的基因的表达以促进 IUGR 幼鼠的神经发育和神经保护。此外,哺乳期间在母体食物中补充 LF 可以减轻急性和长期脂多糖所诱导的脑室扩大、脑组织损失和微结构改变等脑部改变<sup>[27]</sup>。这些证据表明,LF 可作为预防性神经保护方法以促进婴幼儿脑神经发育和认知功能。

### 2.2 LF 与 CNS 退行性疾病

CNS 退行性疾病是指一组由慢性进行性的中枢神经组织退行性变性而产生疾病的总称。表现为神经元进行性变性、坏死,引起认知及行为异常。主要包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、肌萎缩侧索硬化(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等。其病因和发病机制尚不清楚,在众多假说中,氧化应激、神经炎症、兴奋毒性、金属紊乱、细胞凋亡等受到广泛重视<sup>[28-29]</sup>。

#### 2.2.1 LF 与 AD

AD 是一种神经退行性疾病,是影响老年人的最常见的痴呆症形式。越来越多的证据表明,AD 的典型病理特征是细胞外  $\beta$ -淀粉样蛋白( $\text{amyloid-}\beta, \text{A}\beta$ )高度沉积形成老年斑(senile plaque, SP),并与神经元中的微管相关的 Tau 蛋白过度磷酸化导致神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)形成,以及脑内铁沉积和氧化损伤。除上述途径外,AD 也可以由神经炎症途径触发<sup>[30]</sup>:AD 患者脑内有大量激活的胶质细胞,这些胶质细胞可以促进 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和  $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )等炎症因子的表达。

作为铁结合蛋白和炎症调节剂,LF 在 AD 患者的大脑中强烈上调,且沉积于 AD 转基因动物模型大脑边缘系统的 SP 和 NFT 中<sup>[31]</sup>。LF 作为一种多功能蛋白参与包括炎症反应、氧化应激、调节铁的稳态和免疫激活在内的多种生物学过程,而这些都与 AD 的发生发展密切相关。其中,抑制炎症反应

是其重要功能之一。LF 不仅可以作为铁结合蛋白和炎症调节剂,通过抑制 TLR4 相关通路减少 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的表达发挥其抗炎作用,还可以通过抑制补体 C3 的活化和沉积从而抑制 AD 中的补体途径<sup>[32]</sup>。氧化应激被认为是 AD 中神经元细胞死亡的潜在原因之一。研究证实,LF 可以通过抑制铁诱导的芬顿反应显著增加超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的含量,从而发挥调节 ROS 的作用<sup>[33]</sup>;其次,在 AD 模型的研究中还证实到 LF 不仅可以通过稳定 ERK1/2-CREB 和缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 信号通路,从而激活整合素金属蛋白酶 10 (a disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10) 的表达<sup>[34]</sup>,还可以通过抑制星形胶质细胞的活性、增加载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 的分泌,上调神经元核抗原 (neuronal nuclei, NeuN)、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)、线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 及 ATP 结合盒转运子 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 蛋白水平的表达<sup>[35]</sup>;此外 Mohamed 等<sup>[36]</sup>发现,LF 能够通过调节 p-Akt/PTEN 通路以降低 A $\beta$ 42、胆固醇、氧化应激标志物和抗炎标志物半胱氨酸蛋白酶-3 (caspase-3)、Tau 蛋白、丝裂原活化蛋白激酶-1 (mitogen-activated protein kinase-1, MAPK-1) 和抑癌基因 PTEN 的表达,从而缓解 AD 病理联级和认知能力的下降。

### 2.2.2 LF 与 PD

PD 是由中脑黑质多巴胺能 (dopamine, DA) 神经元的进行性丢失、 $\alpha$ -突触核蛋白及路易小体沉积所导致的慢性进展性神经系统退行性病变。其病因和发病机制尚未明确,但研究证明铁代谢异常、炎症、氧化应激和免疫介导被认为可能导致 PD 中 DA 神经元的丢失<sup>[37]</sup>。

证据显示,PD 患者中黑质致密部 (substantia nigra pars compacta, SNc) 的胶质细胞和多巴胺能神经元中观察到铁的沉积,且其水平与疾病的严重程度相关<sup>[38]</sup>。铁代谢功能障碍已被证明在 PD 的发病机制中起关键作用。研究表明,LF 通过调节二价金属离子转运蛋白 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 和膜铁转运蛋白 1 (ferroportin 1, Fpn1) 的表达抑制神经毒素 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 模型小鼠的外周铁代谢紊乱<sup>[39]</sup>。然而,LF 在体外也表现出神经

保护作用,因此,LF 对神经的保护作用不仅仅限于与铁的结合。除了通过影响铁代谢来保护 DA 神经元外,LF 能上调黑质中铜/锌-超氧化物歧化酶 (Cu/Zn-superoxide dismutase, Cu/Zn-SOD) 的表达以促进 O<sup>2-</sup> 转化为过氧化氢,防止神经发生氧化应激<sup>[40]</sup>。还可以通过 ERK-CREB 通路和 HIF-1 $\alpha$  依赖的机制增强 BDNF 的表达,从而改善 PD 引起的脑异常和运动障碍<sup>[41]</sup>。最近的研究表明,LF 可以减轻 MPTP 引发的 DA 神经元的凋亡、神经炎症和组织学改变。经过 LF 处理后 MPTP 小鼠的 caspase-3 蛋白表达减少,癌基因 Bcl2 表达上调,可通过调节 Bcl2/Bax 介导的线粒体凋亡途径和 caspase 蛋白家族介导的 Fas/FasL 外源性凋亡途径发挥抗凋亡作用<sup>[42]</sup>。

LF 通过螯合铁、调节炎症反应和参与氧化应激参与神经退行性疾病的发生发展已经得到了广泛的印证,值得关注的是近年来研究证实 LF 还具有调节脂质代谢、促进细胞生长以及调节神经突生长、神经元传递及突触可塑性的作用<sup>[43]</sup>,但其确切的机制还有待进一步探讨。由于神经退行性疾病病因复杂,发病机制不清,其病变过程是多因素共同参与的结果。因此,采用具有多种生物学活性的 LF 从多途径对其发病进程的抑制作用进行探讨,可能有益于神经退行性疾病的预防和治疗。

### 2.3 LF 与 ICH

ICH 是一种具有高死亡率的破坏性神经疾病,通过血肿形成对脑组织的压迫和毒性物质成分(血红蛋白、中性粒细胞、铁)的释放、胶质细胞的激活和血源性免疫细胞浸润可诱导致命的 ROS 产生和脂质过氧化,从而导致继发性脑损伤<sup>[44]</sup>。研究证实,铁可以通过影响氧化应激(芬顿反应)、脯氨酰羟化酶介导的缺氧诱导因子失稳、铁诱导的脂质过氧化物积累引起的铁死亡以及诱发促炎反应等机制对神经元产生损害,从而影响患者预后<sup>[45]</sup>。事实上,铁螯合疗法已在临床前 ICH 研究中显示出疗效<sup>[46]</sup>。

ICH 后中性粒细胞是最先进入脑内并在血肿周围聚集,它们被认为是有害分子如基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、ROS 和 TNF- $\alpha$  的重要来源,与加重 BBB 通透性、脑水肿以及不良预后相关<sup>[47]</sup>。渗入的中性粒细胞也会释放有益分子,包括 LF,这可能有助于中和铁和血红素等有毒成分来促进血肿的解毒、减少损伤和促进功能恢复。研究表明,ICH 后免疫调节因子 IL-27 的表达被激活

的小胶质细胞触发<sup>[48]</sup>。IL-27 可改变骨髓中中性粒细胞的成熟,抑制它们产生促炎/细胞毒性产物,同时增加它们产生 LF。LF 具有独特的高铁结合亲和力,并且可以有效地穿透 BBB 紧密地结合铁并降低溶血产物对神经元的毒性。同时,LF 可以通过促进小胶质细胞对凋亡细胞的清除能力、减少 ICH 引起的脑组织脂质过氧化及脑水肿以达到改善 ICH 预后的目的<sup>[49-50]</sup>。

#### 2.4 LF 与 AIS

AIS 是指由于脑供血动脉狭窄或闭塞、脑供血不足导致脑组织坏死的总称。数据显示,AIS 已成为全球第二大死因<sup>[51]</sup>,其中国内终生脑卒中发生风险高达 39.3%<sup>[52]</sup>。AIS 的主要病因是大脑供血及供氧的突然中断,继而诱发脑组织大面积损伤及坏死,抢救不及时甚至危及生命;即使抢救及时,也会因缺血缺氧而导致机体发生一系列炎症反应,造成大脑及周围神经功能的损伤,致残致死率居高不下,影响患者运动功能及生活质量。

LF 修饰的纳米制剂具备穿透血脑屏障的能力,可有效传递药物到达脑部,并持续发挥改善脑梗死的作用<sup>[53]</sup>。研究者通过对小鼠颈动脉进行“结扎-松弛”操作以构建脑缺血再灌注模型,结果发现 LF 在大脑局部缺血模型中具有保护作用<sup>[54]</sup>。进一步研究显示,LF 可通过抑制缺氧、复氧和缺血再灌注诱导的 TLR-4 及其下游炎症蛋白的蛋白表达,预防 AIS 引起的脑损伤<sup>[55]</sup>。

#### 2.5 LF 与 CNS 肿瘤

CNS 肿瘤是常见的中枢神经疾病之一,从新生儿到老年人均可发病,致残率及死亡率较高。因此,寻找有效的预防及治疗方案一直是控制肿瘤进展的重要手段。早在 20 世纪 90 年代,LF 就被发现具有抗肿瘤的功效,其抗肿瘤的作用机制被认为是多途径的:活化自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞和中性粒细胞,诱导集落刺激因子的活性,使一些抗癌细胞因子如 IL-18 水平增高以利于增加 T 细胞和 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用<sup>[56]</sup>;改变细胞程序性死亡相关基因的表达及激活自噬相关蛋白以诱导肿瘤细胞的凋亡和坏死<sup>[57]</sup>;调节肿瘤发生阶段酶的活性,如抑制细胞色素 P450 的过表达以减轻超氧化物和炎症水平带来的损伤;通过调节各种激酶的磷酸化和激活 VEGFR2-PI3K/Akt-Erk1/2 来抑制肿瘤血管的生长和恶性程度<sup>[58]</sup>;此外,近年来发现其可以作为药物的理想纳米载体应用于癌症治疗中也引起了研究者们极大的兴趣<sup>[59]</sup>。

事实上,LF 的抗癌作用在宫颈癌、结肠癌、乳腺癌、胃癌等多种恶性肿瘤的研究中已经得到了广泛的应用<sup>[60-62]</sup>。值得注意的是,近年来研究发现 LF 是一些疏水性治疗剂的理想纳米载体,并且具有穿过 BBB 的能力。此外,研究发现 LF 的受体在胶质母细胞瘤细胞表面的过表达增强了癌细胞对 LF 的特异性摄取<sup>[63]</sup>。因此,LF 是制造纳米载体以在脑肿瘤的情况下特异性递送药物的良好候选者<sup>[64]</sup>。虽然其抑制脑肿瘤生长的主要机制还需要进一步探索和验证,但 LF 在癌症治疗和纳米医学领域的多种应用可能代表着一种有前途的抑制脑肿瘤和脑转移的治疗策略。

### 3 总结与展望

本文对 LF 在多种常见 CNS 疾病中的研究、应用进行归纳总结,并陈述了其在各疾病中的主要激活及调节机制。总体而言,LF 在调节铁稳态、抗炎、抗菌、抗氧化应激、延缓细胞衰老等方面的功效已经得到了人们的广泛认可,但对于 LF 在 CNS 疾病中的确切作用机制尚无定论,仍有很大潜力可以挖掘。近年来,运用纳米技术的 LF 运载系统具备相对良好的生物相容性及稳定性,并且还能有效包裹足量药物,通过血液循环穿过 BBB 进入 CNS。将 LF 应用于 CNS 疾病的治疗,或将其作为药物载体用于 CNS 疾病的治疗提供了广阔的前景。但是,目前关于 LF 在 CNS 疾病中的探索几乎都限于动物实验研究,在临床中的实际应用相对较少。因此,如何实现临床前研究转化为人类可使用的安全剂量及类型仍然是一项巨大的挑战。此外,如何利用其纳米载体的特性实现精准靶向治疗,如何对给药效果进行评估等问题还亟待解决。综上所述,随着 LF 在 CNS 相关领域研究的深入,LF 有望成为诊断和治疗 CNS 疾病的新型“武器”。

#### 参考文献:

- [1] Zhang Y, Lu C, Zhang J. Lactoferrin and its detection methods: a review [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2492.
- [2] Li B, Zhang B, Liu X, et al. The effect of lactoferrin in aging: role and potential [J]. *Food Funct*, 2022, 13(2): 501-513.
- [3] Johanson B. Isolation of an iron containing red protein from human milk [J]. *Acta Chemica Scand*, 1960, 14(2): 510-512.
- [4] Groves ML. The isolation of a red protein from milk2 [J]. *J Americ Chemic Soci*, 1960, 82(13): 3345-3350.
- [5] Leon-Sicairos N, Canizalez-Roman A, de la Garza M, et al. Bactericidal effect of lactoferrin and lactoferrin chimera against

- halophilic *Vibrio parahaemolyticus* [J]. *Biochimie*, 2009, 91(1): 133-140.
- [6] Britigan BE, Lewis TS, Waldschmidt M, et al. Lactoferrin binds CpG-containing oligonucleotides and inhibits their immunostimulatory effects on human B cells [J]. *J Immunol*, 2001, 167(5): 2921-2928.
- [7] Weimer KED, Roark H, Fisher K, et al. Breast milk and saliva lactoferrin levels and postnatal cytomegalovirus infection [J]. *Am J Perinatol*, 2021, 38(10): 1070-1077.
- [8] Małaczewska J, Kaczorek-Lukowska E, Wójcik R, et al. Antiviral effects of nisin, lysozyme, lactoferrin and their mixtures against bovine viral diarrhoea virus [J]. *BMC Vet Res*, 2019, 15(1): 318.
- [9] Pietrantonio A, Fortuna C, Remoli ME, et al. Bovine lactoferrin inhibits Toscana virus infection by binding to heparan sulphate [J]. *Viruses*, 2015, 7(2): 480-495.
- [10] Wong JH, Liu Z, Law KW, et al. A study of effects of peptide fragments of bovine and human lactoferrins on activities of three key HIV-1 enzymes [J]. *Peptides*, 2014, 62: 183-188.
- [11] Sarrazin S, Lamanna WC, Esko JD. Heparan sulfate proteoglycans [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(7): a004952.
- [12] Hu Y, Meng X, Zhang F, et al. The *in vitro* antiviral activity of lactoferrin against common human coronaviruses and SARS-CoV-2 is mediated by targeting the heparan sulfate co-receptor [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1): 317-330.
- [13] Kruzel ML, Zimecki M, Actor JK. Lactoferrin in a context of inflammation-induced pathology [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1438.
- [14] Okazaki Y, Kono I, Kuriki T, et al. Bovine lactoferrin ameliorates ferric nitrilotriacetate-induced renal oxidative damage in rats [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2012, 51(2): 84-90.
- [15] Zong X, Cao X, Wang H, et al. *Porcine* lactoferrin-derived peptide LFP-20 modulates immune homeostasis to defend lipopolysaccharide-triggered intestinal inflammation in mice [J]. *Br J Nutr*, 2019, 121(11): 1255-1263.
- [16] Li HY, Yang HG, Wu HM, et al. Inhibitory effects of lactoferrin on pulmonary inflammatory processes induced by lipopolysaccharide by modulating the TLR4-related pathway [J]. *J Dairy Sci*, 2021, 104(7): 7383-7392.
- [17] Zhao X, Ting SM, Sun G, et al. Beneficial role of neutrophils through function of lactoferrin after intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2018, 49(5): 1241-1247.
- [18] Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 3391-3396.
- [19] Chung Y, Mohanakrishnan R, Brossmer R, et al. A mouse model and <sup>19</sup>F NMR approach to investigate the effects of sialic acid supplementation on cognitive development [J]. *FEBS Lett*, 2020, 594(1): 135-143.
- [20] Li YQ, Guo C. A review on lactoferrin and central nervous system diseases [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1810.
- [21] Chen Y, Zheng Z, Zhu X, et al. Lactoferrin promotes early neurodevelopment and cognition in postnatal piglets by upregulating the BDNF signaling pathway and polysialylation [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(1): 256-269.
- [22] Lee YS, Silva AJ. The molecular and cellular biology of enhanced cognition [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(2): 126-140.
- [23] Wang B. Molecular determinants of milk lactoferrin as a bioactive compound in early neurodevelopment and cognition [J]. *J Pediatr*, 2016, 173: S29-S36.
- [24] Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, et al. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis [J]. *Int J Epidemiol*, 2002, 31(6): 1235-1239.
- [25] Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2009, 302(13): 1421-1428.
- [26] Somm E, Larvaron P, van de Looij Y, et al. Protective effects of maternal nutritional supplementation with lactoferrin on growth and brain metabolism [J]. *Pediatr Res*, 2014, 75: 51-61.
- [27] Ginot V, van de Looij Y, Petrenko V, et al. Lactoferrin during lactation reduces lipopolysaccharide-induced brain injury [J]. *Biofactors*, 2016, 42(3): 323-336.
- [28] 毕殿勇, 王利, 何竹青, 等. 复方地黄颗粒对帕金森病模型大鼠小胶质细胞激活及神经行为的干预研究 [J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(6): 749-757.
- [29] Huang F, Pariante CM, Borsini A. From dried bear bile to molecular investigation: a systematic review of the effect of bile acids on cell apoptosis, oxidative stress and inflammation in the brain, across pre-clinical models of neurological, neurodegenerative and neuropsychiatric disorders [J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 99: 132-146.
- [30] Butovsky O, Weiner HL. Microglial signatures and their role in health and disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(10): 622-635.
- [31] Wang L, Sato H, Zhao S, et al. Deposition of lactoferrin in fibrillar-type senile plaques in the brains of transgenic mouse models of Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 481(3): 164-167.
- [32] Lian H, Yang L, Cole A, et al. NFκB-activated astroglial release of complement C3 compromises neuronal morphology and function associated with Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 2015, 85(1): 101-115.
- [33] Trentini A, Maritati M, Rosta V, et al. Vaginal lactoferrin administration decreases oxidative stress in the amniotic fluid of pregnant women: an open-label randomized pilot study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 555.
- [34] Guo C, Yang ZH, Zhang S, et al. Intranasal lactoferrin enhances α-secretase-dependent amyloid precursor protein processing via the ERK1/2-CREB and HIF-1α pathways in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(13): 2504-2515.
- [35] 许昱琛, 桑子扬, 阎思伯, 等. 乳铁蛋白对 APP/PS1 转基因小鼠神经病理的抑制作用 [J]. *中国实用神经疾病杂志*,

- 2020, 23(5): 369-373.
- [36] Mohamed WA, Salama RM, Schaal MF. A pilot study on the effect of lactoferrin on Alzheimer's disease pathological sequelae: impact of the p-Akt/PTEN pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 714-723.
- [37] Mahoney-Sánchez L, Bouchaoui H, Ayton S, et al. Ferroptosis and its potential role in the physiopathology of Parkinson's Disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 196: 101890.
- [38] Hopes L, Grolez G, Moreau C, et al. Magnetic resonance imaging features of the nigrostriatal system: biomarkers of parkinson's disease stages? [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0147947.
- [39] 曲艳. 乳铁蛋白对 MPTP 诱导的 PD 模型小鼠的神经保护作用及机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [40] Montes S, Rivera-Mancia S, Diaz-Ruiz A, et al. Copper and copper proteins in Parkinson's disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 147251.
- [41] Xu SF, Zhang YH, Wang S, et al. Lactoferrin ameliorates dopaminergic neurodegeneration and motor deficits in MPTP-treated mice [J]. *Redox Biol*, 2019, 21: 101090.
- [42] Liu H, Wu H, Zhu N, et al. Lactoferrin protects against iron dysregulation, oxidative stress, and apoptosis in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced Parkinson's disease in mice [J]. *J Neurochem*, 2020, 152(3): 397-415.
- [43] Chen Y, Wang B, Yang C, et al. Functional correlates and impact of dietary lactoferrin intervention and its concentration-dependence on neurodevelopment and cognition in neonatal piglets [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(8): e2001099.
- [44] Shao Z, Tu S, Shao A. Pathophysiological mechanisms and potential therapeutic targets in intracerebral hemorrhage [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1079.
- [45] Wan J, Ren H, Wang J. Iron toxicity, lipid peroxidation and ferroptosis after intracerebral haemorrhage [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4(2): 93-95.
- [46] Wang J, Tang XQ, Xia M, et al. Iron chelation suppresses secondary bleeding after intracerebral hemorrhage in angiotensin II-infused mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(11): 1327-1338.
- [47] Chen Y, Chen S, Chang J, et al. Perihematomal edema after intracerebral hemorrhage: an update on pathogenesis, risk factors, and therapeutic advances [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 740632.
- [48] Zhao X, Ting SM, Liu CH, et al. Neutrophil polarization by IL-27 as a therapeutic target for intracerebral hemorrhage [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 602.
- [49] Zhao X, Kruzel M, Aronowski J. Lactoferrin and hematoma detoxification after intracerebral hemorrhage [J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(1): 97-101.
- [50] Xiao Z, Shen D, Lan T, et al. Reduction of lactoferrin aggravates neuronal ferroptosis after intracerebral hemorrhagic stroke in hyperglycemic mice [J]. *Redox Biol*, 2022, 50: 102256.
- [51] Gorelick PB. The global burden of stroke: persistent and disabling [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 417-418.
- [52] 安凌波, 王琼康. 老年女性颈动脉斑块合并缺血性脑卒中的影响因素分析 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(11): 1189-1192.
- [53] 吴忻晶, 关月, 郭桂萍, 等. 竹节参皂苷 IVa 纳米体系对脑梗死的靶向治疗 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(5): 857-861.
- [54] Li HY, Li P, Yang HG, et al. Investigation and comparison of the protective activities of three functional proteins-lactoferrin,  $\alpha$ -lactalbumin, and  $\beta$ -lactoglobulin-in cerebral ischemia reperfusion injury [J]. *J Dairy Sci*, 2020, 103(6): 4895-4906.
- [55] Yang HG, Li HY, Li P, et al. Modulation activity of heat-treated and untreated lactoferrin on the TLR-4 pathway in anoxia cell model and cerebral ischemia reperfusion mouse model [J]. *J Dairy Sci*, 2020, 103(2): 1151-1163.
- [56] Sun X, Jiang R, Przepiorski A, et al. "Iron-saturated" bovine lactoferrin improves the chemotherapeutic effects of tamoxifen in the treatment of basal-like breast cancer in mice [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 591.
- [57] Ueda K, Shimizu M, Ohashi A, et al. Albumin fusion at the N-terminus or C-terminus of human lactoferrin leads to improved pharmacokinetics and anti-proliferative effects on cancer cell lines [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 155: 105551.
- [58] Li HY, Li M, Luo CC, et al. Lactoferrin exerts antitumor effects by inhibiting angiogenesis in a HT29 human colon tumor model [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(48): 10464-10472.
- [59] Singh I, Swami R, Pooja D, et al. Lactoferrin bioconjugated solid lipid nanoparticles: a new drug delivery system for potential brain targeting [J]. *J Drug Target*, 2016, 24(3): 212-223.
- [60] Ramírez-Sánchez DA, Arredondo-Beltrán IG, Canizalez-Roman A, et al. Bovine lactoferrin and lactoferrin peptides affect endometrial and cervical cancer cell lines [J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(1): 149-158.
- [61] Tanaka H, Gunasekaran S, Saleh DM, et al. Effects of oral bovine lactoferrin on a mouse model of inflammation associated colon cancer [J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(1): 159-165.
- [62] Zhang Z, Lu M, Chen C, et al. Holo-lactoferrin: the link between ferroptosis and radiotherapy in triple-negative breast cancer [J]. *Theranostics*, 2021, 11(7): 3167-3182.
- [63] Sabra S, Agwa MM. Lactoferrin, a unique molecule with diverse therapeutical and nanotechnological applications [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 1046-1060.
- [64] Kondapi AK. Targeting cancer with lactoferrin nanoparticles: recent advances [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2020, 15(21): 2071-2083.

[收稿日期] 2022-08-26