Open Access
DOI:10.3724/zdxbyxb-2024-0127

铁死亡

·专题报道·

金属污染物通过铁死亡诱导神经毒性的研究进展

秦子玉，陈雨晴，赵新元，于莎莉

南通大学公共卫生学院职业医学与环境卫生学系 南通市环境毒理学重点实验室，江苏 南通 226019

［摘　要］ 研究证实多种金属污染物暴露可诱导神经毒性，并与神经系统相关疾病的发生发展密切相关。铁死亡是细胞响应金属污染物暴露的细胞死亡方式，其与氧化应激、铁代谢、脂质过氧化等密切相关。近年研究发现，在铅、镉、锰、镍和锑等金属诱导的神经毒性中铁死亡发挥重要作用，如铅暴露通过氧化应激、铁代谢紊乱和炎症触发铁死亡；镉可通过铁离子代谢、氧化应激以及铁死亡相关信号通路引发铁死亡；锰可通过线粒体功能障碍、铁代谢紊乱和氧化应激促进铁死亡；镍可通过氧化应激影响线粒体功能以及破坏铁稳态并促进其中枢神经系统的脂质过氧化，激活铁死亡；锑暴露则可以通过激活铁自噬，导致细胞内过量铁沉积诱导谷胱甘肽耗竭，最终引起铁死亡。本文主要围绕铅、镉、锰、镍、锑等金属污染物对铁死亡相关指标的影响，论述了各金属引发铁死亡的具体机制，为开发相关临床干预方案以及寻找防治靶点提供理论依据。

［关键词］ 金属污染物；铁死亡；神经毒性；分子机制；综述
［中图分类号］ R12；R741　　［文献标志码］ A

Research progress on metal pollutants inducing neurotoxicity through ferroptosis

QIN Ziyu, CHEN Yuqing, ZHAO Xinyuan, YU Shali (*Department of Occupational Medicine and Environmental Health, School of Public Health, Nantong University, Nantong Municipal Key Laboratory of Environmental Toxicology, Nantong 226019, Jiangsu Province, China*)

Corresponding author: YU Shali, E-mail: 7693539@ntu.edu.cn, https://orcid.org/0000-0002-2557-7418

收稿日期（Received）：2024-04-08　　**接受日期（Accepted）**：2024-08-01　　**网络预发表日期（Online）**：2024-12-16
基金项目（Funding）：国家自然科学基金（82204085）
第一作者（First author）：秦子玉，硕士研究生，主要从事金属锑的神经毒理学效应研究；E-mail：qinziyu19855360753@163.com；https://orcid.org/0009-0002-0366-0875
通信作者（Corresponding author）：于莎莉，讲师，主要从事环境污染物的神经毒理学效应研究；E-mail：7693539@ntu.edu.cn；https://orcid.org/0000-0002-2557-7418

[**Abstract**] It has been confirmed that exposure to various metal pollutants can induce neurotoxicity, which is closely associated with the occurrence and development of neurological disorders. Ferroptosis is a form of cell death in response to metal pollutant exposure and it is closely related to oxidative stress, iron metabolism and lipid peroxidation. Recent studies have revealed that ferroptosis plays a significant role in the neurotoxicity induced by metals such as lead, cadmium, manganese, nickel, and antimony. Lead exposure triggers ferroptosis through oxidative stress, iron metabolism disorder and inflammation. Cadmium can induce ferroptosis through iron metabolism, oxidative stress and ferroptosis related signaling pathways. Manganese can promote ferroptosis through mitochondrial dysfunction, iron metabolism disorder and oxidative stress. Nickel can promote ferroptosis by influencing mitochondrial function, disrupting iron homeostasis and facilitating lipid peroxidation in the central nervous system. Antimony exposure can induce glutathione depletion by activating iron autophagy, resulting in excessive intracellular iron deposition and ultimately causing ferroptosis. This article reviews the effects of metal pollutants on ferroptosis-related indicators and discusses the specific mechanisms by which each metal triggers ferroptosis. It provides a reference for identifying targets for preventing neurotoxicity and for developing treatment strategies for neurological disorders.

[**Key words**] Metal pollutant; Ferroptosis; Neurotoxicity; Molecular mechanism; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2024, 53(6): 699-707.]

[**缩略语**] 谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GPX);溶质载体家族(solute carrier family,SLC);微RNA(microRNA,miRNA,miR);核转录因子红系2相关因子(nuclear factor-erythroid 2-related factor,Nrf);铁转运蛋白(ferroportin,FPN);铁蛋白重链(ferritin heavy chain,FTH);Toll样受体(Toll-like receptor,TLR);髓样分化因子(myeloid differentiation factor,MyD);核因子κB(nuclear factor κB,NF-κB);超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD);c-Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK);肌醇需求酶(inositol-requiring enzyme,IRE);沉默信息调节因子(silence information regulator,SIRT);腺苷一磷酸活化的蛋白质激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase,AMPK);蛋白激酶B(protein kinase B,Akt);酰基辅酶A合成酶长链家族(acyl-CoA synthetase long-chain family,ACSL);丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK);胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK);热休克蛋白(heat shock protein,HSP)

金属物质广泛分布于地壳,因人类采矿、加工冶炼和废弃回收等活动大量进入水体、土壤、大气等环境介质,最终储积到动植物体内。大多数金属主要通过呼吸道、消化道进入人体,因其生物蓄积特征直接威胁人类健康[1]。已证实多种金属污染物暴露与神经系统疾病有关,但具体发病机制尚未完全阐明[2]。铁死亡能参与多种金属污染物诱导神经系统疾病的过程,通过调节铁死亡来干预相关神经系统疾病的发生发展是目前研究的热点[3]。

铁死亡是在2012年首次提出的一种铁依赖性的调节性细胞死亡形式,主要表现为较强的氧化应激、膜脂质过氧化及铁代谢紊乱[4]。与细胞凋亡、细胞坏死、细胞自噬等细胞程序性死亡方

式比较，铁死亡有明显的细胞形态特征，表现为线粒体嵴减少，线粒体外膜破裂、皱缩，线粒体颜色深染；细胞核形态正常但染色质不凝集[4]。铁死亡易感因素明显超过铁死亡防御系统会引发脂质过氧化物、活性氧积累，以及谷胱甘肽耗竭，随后出现细胞膜破裂，导致细胞发生铁死亡。铁死亡除了与肿瘤、肾损伤、心血管疾病和血液疾病等病理过程密切相关外，还与神经系统疾病有关[5-7]。大脑具有高代谢率、脂质特别是多不饱和脂肪酸含量较高等特点，其抗氧化防御能力较低、易受活性氧毒性的影响，因此神经系统容易发生铁死亡[8-9]。研究还发现，脑组织铁离子代谢失调如游离铁离子富集可引起神经元产生过量活性氧，通过铁死亡相关机制诱发多种神经系统疾病[8-10]。为更好地了解铁死亡在参与金属污染物诱导神经系统毒性过程中的作用，本文综述了几种金属污染物通过铁死亡诱导神经毒性的研究进展，为环境中金属污染物诱导神经系统损伤提供潜在的防治策略和理论依据。

1 铁死亡参与铅诱导的神经毒性

铅中毒是全球范围内的重大公共卫生问题。铅及其化合物可经呼吸道或消化道吸收进入血液循环，对人体各组织均有毒性，目前公认神经系统是铅的主要靶点[11]。早期大量研究指出，铅易渗透到发育中的神经组织，此时血脑屏障相对不完整，可直接影响神经元和突触，或通过小胶质细胞间接影响神经元连接[12-13]。因此，铅在体内长期蓄积造成的神经毒性对儿童的影响更为显著[14-15]，最终可表现为儿童智商下降及行为、记忆和学习障碍[16-17]。

铅诱导神经毒性的机制与铁死亡机制中的氧化应激和铁代谢等密切相关[18]。早期研究提示铅暴露会增加脉络丛上皮细胞中活性氧水平[19]。进一步研究证实铁死亡参与铅暴露诱导的神经毒性过程，具体来说，铅暴露后增加了脉络丛上皮细胞中铁离子水平和脂质活性氧水平，铁死亡抑制剂Fer-1可以恢复细胞活性，并以剂量依赖的方式增加谷胱甘肽含量，减少丙二醛含量，同时上调GPX4和SLC7A11表达，进而影响脂质过氧化过程，提示铁死亡在铅的神经毒性中发挥重要作用[20]。Wang等[21]研究也佐证了这一观点，铅暴露明显提高了脂质活性氧水平，减少谷胱甘肽含量，降低SLC7A11表达；而体内外实验均可通过抑制miR-378a-3p增强SLC7A11的信使RNA表达，缓解神经细胞铁死亡的发生。除氧化应激外，铁代谢紊乱也是引发铁死亡的重要因素之一。研究发现，Nrf2可参与调节FPN1和FTH1表达，从而影响神经元铁代谢，慢性铅暴露可使铁过载并破坏大脑中Nrf2依赖性铁死亡通路，导致认知功能障碍[22]。类似的，在小胶质细胞中也发现铅暴露可以通过铁过载导致铁死亡，进而诱导神经毒性[23]。此外，炎症能将铅暴露诱导的神经毒性与铁死亡紧密联系起来[24]，反过来，神经炎症反应可导致神经系统中炎症介质释放并持续增加炎症反应，促进铁死亡发生[25]。研究发现，小胶质细胞和星形胶质细胞在大脑炎症的发展过程中发挥着重要作用，铅可通过触发TLR4/MyD88/NF-κB信号级联和促炎性细胞因子的产生导致小胶质细胞和星形胶质细胞增生，诱发神经炎症，加剧神经系统损伤[26]。2024年一项最新研究显示，慢性铅暴露后机体的中枢神经系统中存在铁过载的现象，铅通过影响铁离子转运以及铁蛋白储存进而影响铁代谢，且长期低浓度铅暴露后诱导的神经炎症通过影响铁代谢、加速Nrf2参与的氧化应激，增加脂质过氧化物的生成，导致铁死亡[27]。

综上所述，低剂量铅暴露可以通过氧化应激、铁代谢、炎症等诱导神经毒性，同时这些机制相辅相成，但目前研究并不成熟，仅通过铁死亡经典分子的表达变化以及铁死亡经典通路去判别铁死亡是否参与铅诱导的神经毒性。铁死亡发生是否影响下游分子的改变尚不清楚，如是否会影响下游蛋白质翻译后修饰，还需要深入研究。

2 铁死亡参与镉诱导的神经毒性

长期暴露于镉可导致慢性镉中毒，表现为肾脏损害、骨质疏松、神经系统损害和癌症[28-29]。镉主要通过呼吸道和消化道进入人体，也可通过皮肤接触进入人体[30]。镉能穿过血脑屏障，在脑内聚集，诱导神经毒性，导致神经损伤。

镉引起的神经毒性与铁死亡机制中的铁代谢、氧化应激等也密切相关[31]。人体对镉的吸收与铁离子水平呈反向依赖关系，镉在人体的转运与吸收主要依靠FPN1，镉暴露后FPN1表达明显减少，影响铁离子转运，继而导致人体出现低铁

状态,促进机体对镉的吸收,引发镉诱导的神经毒性,表明FPN1在镉诱导的神经毒性中起着重要的作用[32]。同时,FPN1作为运输铁离子和维持铁稳态的关键因素,在铁死亡中的作用不容忽视[33],这初步提示铁死亡可能通过铁离子代谢参与镉诱导的神经毒性过程。氧化应激作为铁死亡的重要机制之一,在镉诱导的神经毒性中也起着不可忽视的作用。镉暴露后,脑组织中线粒体变小,线粒体脊减少甚至消失,线粒体的形态变化是铁死亡最具说服力的证据,且丙二醛表达增加以及SOD、GPX和总抗氧化能力降低,说明在镉暴露后脑组织的抗氧化能力降低,氧化应激增加[34],提示铁死亡可能参与了镉诱导的神经毒性过程。值得关注的是,线粒体形态改变仅在小脑明显,在大脑中并无太大变化,这是镉诱导神经毒性的特殊之处[34]。此外,镉诱导的氧化应激可能导致铁离子的释放和积累。细胞内亚铁离子含量增加时会与过氧化氢发生芬顿反应,生成羟基自由基,导致脂质过氧化,进而加剧铁死亡发生,如氯化镉暴露可诱导果蝇发生铁死亡,导致果蝇生长迟缓和行为障碍[35]。

除上述铁死亡的经典机制,一些铁死亡相关信号通路在镉诱导的神经毒性中也有重要影响。这些通路与经典机制并非完全独立,它们相互作用,共同影响镉诱导的神经毒性。如大脑中增强子结合蛋白同源蛋白、结合免疫球蛋白、JNK和IRE1表达明显增加,FTH1作为JNK下游基因表达减少,提示镉暴露可以激活内质网应激,调节IRE1/JNK/FTH1轴影响铁死亡[36]。研究发现,相比对照组,暴露于氯化镉的大鼠SIRT1、磷酸Akt、磷酸AMPK表达水平降低,SIRT1/AMPK/Akt轴活性减弱,从而减少谷胱甘肽表达,增加丙二醛表达,促进活性氧生成,加速氧化应激;同时镉暴露可激活内质网应激,进而损伤大鼠记忆功能[37]。研究表明,将PC12细胞暴露于镉后,其miR-34a-5p表达增加,活性氧增加,SIRT1表达减少,环氧合酶2、ACSL4和前列腺素过氧化物合成酶表达明显增加,GPX4和FTH1表达明显减少;抑制miR-34a-5p表达能恢复活性氧和铁离子水平,平衡线粒体膜电位,抑制铁死亡进展,推测镉可能通过miR-34a-5p/SIRT1轴介导铁死亡发生,从而诱导神经毒性[38]。目前,镉暴露对生长、行为和认知的影响机制尚未完全阐明,镉的神经毒性与铁死亡之间的关系也须进一步深入研究。

3 铁死亡参与锰诱导的神经毒性

锰作为生命体必需的微量元素,是多种生物过程中辅酶的关键成分,参与了大脑氨清除、神经递质合成等重要生化活动[39]。与铅、镉类似,锰主要通过消化道、呼吸道途径摄入,但不同的是锰还可通过嗅觉绕过血脑屏障进入大脑[40]。过量摄入锰会引起锰中毒,产生一系列神经毒性症状,包括头晕、头痛、疲劳、嗜睡、健忘、下肢无力,严重者甚至可见明显的锥体外系损伤和重度精神障碍[41]。

锰诱导神经毒性的已知机制包括蛋白质(如淀粉样蛋白和α-突触核蛋白)错误折叠、氧化应激、线粒体功能障碍和神经炎症等[42]。动物研究证实了铁死亡参与锰导致的神经毒性。在成年斑马鱼慢性锰暴露模型中,采用多组学分析发现*SLC3A2B*和*GPX4*基因表达明显减少,导致脂质过氧化异常,引发铁死亡发生[43]。在经皮下注射进行锰暴露的小鼠模型中,锰暴露可引起海马体神经元损伤和脂质过氧化水平改变,小鼠体内外检测结果均显示海马体中神经元的线粒体形态异常,亚铁离子表达增加,丙二醛表达增加,GPX4和谷胱甘肽表达减少,铁死亡特异性抑制剂Fer-1干预能使海马体中神经元死亡减少,上述指标恢复正常水平,证实锰暴露诱导神经元铁死亡[44]。还有研究发现小鼠暴露于锰后出现帕金森样症状和认知障碍,在其组织和细胞中检测到SIRT1、GPX4、SOD和谷胱甘肽水平降低,而丙二醛和活性氧水平升高[45]。以上研究均提示铁死亡参与锰诱导的神经毒性与氧化应激密切相关。此外,在锰暴露后细胞内会发生铁过载和铁蛋白自噬[46]。如在锰诱导的条件下添加外源性铁离子,细胞内FTH1含量增加,可以增强细胞抵抗铁死亡的能力,说明锰暴露可通过铁代谢影响铁死亡的发生[46]。除上述氧化应激、铁代谢紊乱的影响外,锰还具有强线粒体毒性,体现在细胞内线粒体对锰高度敏感以及暴露于锰后线粒体损伤恢复缓慢,受损线粒体通过线粒体自噬进行降解,当线粒体自噬稳态异常,大量活性氧在细胞中积聚,促进铁死亡的发生[47]。锰还可通过介导PINK1/PARKIN信号通路阻断线粒体自噬来诱导铁死亡[48]。

目前，尚无特异性药物治疗锰诱导的神经毒性，但一些天然化合物如姜黄素能够缓解锰诱导的谷胱甘肽耗竭并上调血红素加氧酶-1[49]。未来或许可以从铁死亡角度去深入研究锰诱导神经毒性的防治方法。

4 铁死亡参与镍诱导的神经毒性

镍属于亲铁元素，应用广泛，除通过呼吸道、消化道进入人体外，还可以通过皮肤吸收进入人体，职业吸入暴露是镍中毒的主要途径[50-51]。镍能在肾、肺、肝、脑蓄积，并对多器官产生毒性作用，是已知的人类致癌物之一[52]。近年来，镍及其化合物的神经毒性引起广泛关注。镍中毒的神经系统症状包括头痛、头晕、疲倦、睡眠障碍、记忆力减退和共济失调等[53]。

镍诱导的神经毒性与氧化应激和线粒体功能障碍密切相关。在镍处理的虹鳟鱼脑模型中，发现脑神经元中SOD活性降低、谷胱甘肽含量减少，脂质过氧化水平增加[54]，提示氧化应激在镍诱导的神经毒性中起着主要作用，同时镍暴露会诱导神经元产生过量活性氧，而过量活性氧导致线粒体功能损伤，最终造成线粒体功能障碍[55]。镍还能通过脂质过氧化途径诱导铁死亡参与神经损伤过程。斑马鱼镍暴露模型研究证实，铁死亡参与镍诱导的神经发育毒性，镍主要通过激活小胶质细胞损害神经元发育，在镍暴露的斑马鱼子代中发现铁离子和丙二醛含量增加，谷胱甘肽和氧化谷胱甘肽含量减少，表明镍可以通过破坏子代铁稳态并促进其中枢神经系统脂质过氧化，激活铁死亡途径[56]。目前，关于铁死亡在镍诱导的神经毒性过程中的作用尚不明确，机制研究仍处于初级阶段。未来可将铁死亡作为镍诱导神经毒性研究方向之一，深入地研究其中的潜在机制。

5 铁死亡参与锑诱导的神经毒性

锑是一种硬而脆的金属，锑及其化合物在生活中作为阻燃剂和催化剂等应用广泛，目前已被欧盟和美国环境保护局列为优先关注的环境污染物。早在20世纪70年代，学者就已经在人脑组织标本中检测到锑富集[57]，推测锑可能具有神经毒性，但未引起关注。2018年，Tanu等[58]研究发现，锑经小鼠腹腔注射可以在脑组织中富集，小鼠学习记忆功能明显受损，证实了锑是一种新的神经毒物，可能引起头晕、记忆减退等症状。有研究团队长期围绕锑的神经毒性效应及机制开展基础研究，先后发现了锑暴露可以增加活性氧水平，抑制Akt/mTOR信号通路进而抑制自噬，最终导致铁死亡[59]；通过抑制Akt的表达抑制Wnt/β-catenin信号通路导致铁死亡[60]；通过激活NF-κB信号通路[61]、p38 MAPK和ERK信号通路[62]等活化星形胶质细胞诱导神经毒性，从而引发铁死亡；引起小鼠脑组织中β-淀粉样蛋白沉积和τ蛋白过度磷酸化，表明锑是阿尔茨海默病发病的危险因素[63]。一项流行病学研究也显示，锑暴露与认知功能下降有关，体内锑含量较高的人群更容易出现认知障碍[64]。通过细胞实验发现，锑可通过分子伴侣介导的自噬诱导铁死亡：锑暴露可以促进分子伴侣介导的自噬发生，GPX4与HSP90、HSP70、溶酶体相关膜蛋白2A的互作增加，溶酶体内GPX4降解加速，从而导致铁死亡发生，推测铁自噬可能参与锑诱导的神经毒性[65]。铁自噬是一种调节细胞内铁代谢的选择性自噬，核受体共激活因子4介导细胞内铁蛋白转运到自噬溶酶体中，降解铁蛋白释放出游离铁，并通过芬顿反应促进活性氧产生，从而导致铁死亡[66]。正常情况下，铁自噬维持着细胞内铁元素的平衡，当铁自噬过度激活时，细胞内过量铁沉积诱导谷胱甘肽耗竭，降低GPX4表达，加速铁死亡。但铁自噬是否介导锑诱导的神经元铁死亡尚无直接证据，仍须进一步验证。由于锑的神经毒性研究起步较晚，关于其通过铁死亡诱导神经毒性的研究空间依然很大。

6 铁死亡参与其他金属诱导的神经毒性

铁死亡在许多金属诱导的神经毒性中均发挥着重要作用。锌在细胞内是仅次于铁的第二大金属元素。人体内已发现数千种锌蛋白，锌在DNA修复和整个神经发育过程中发挥至关重要的作用[67]。锌在哺乳动物的大脑特别是海马体、大脑皮层和杏仁核区域的浓度特别高，已有大量研究证明锌诱导的神经毒性在血管性痴呆、创伤性脑损伤、卒中、癫痫等神经系统疾病及缺血后神经元损伤中发挥关键作用[68-69]。例如，在小鼠锌暴露模型中发现，血红素加氧酶-1、P62等蛋白表达增加，大脑皮层中脂质过氧化指标丙二醛含

量也发生了明显变化[70]。锌暴露的PC12细胞和小鼠大脑皮层神经元中出现铁蓄积、线粒体功能障碍和脂质过氧化,而Fer-1可以逆转这一现象,抑制铁死亡发生[71]。这些研究均显示锌暴露可以通过氧化应激等途径促使铁死亡,进而诱导神经毒性。铜也是一种必需微量营养素,其在大脑和肝脏中的浓度最高[72]。有研究发现铜与神经退行性疾病如阿尔茨海默病的发病密切相关[73]。有学者提出,铁死亡是一种由铁和铜介导的金属依赖性细胞死亡[74],与锌、铜单独暴露比较,铁、锌和铜的共同暴露可以通过抑制ERK/cPLA2/AA通路增加活性氧和脂质过氧化物,诱导小鼠海马神经元铁死亡[75]。但是,目前关于铁死亡在金属联合暴露时诱导神经毒性的研究还不明确,今后可以更多关注金属联合暴露的神经毒性。

7 结 语

本文探讨了铅、镉、锰、镍和锑等多种金属污染物诱导神经细胞铁死亡引发神经毒性的机制。如附图1所示,铅、镉、锰、镍和锑等金属大部分可通过氧化应激和铁代谢紊乱等方式诱导铁死亡。此外,铅还可通过炎症机制导致铁死亡,锰、镍和锌还可通过线粒体功能障碍引发铁死亡,而锑可通过激活铁自噬途径诱导铁死亡。不同金属污染物诱导铁死亡的靶细胞各不相同,如表1所示。尽管铁死亡参与多种金属诱导的神经毒性过程,但铁死亡在该过程中所起的具体作用以及是否引起下游通路改变尚须进一步验证。此外,金属的联合毒性作用也备受关注,但相关研究却鲜见,今后可以从铁死亡角度深入探讨金属联合暴露对神经系统的影响及机制,为预防和治疗金属慢性中毒及可能导致的神经系统疾病提供理论依据。

本文附图见电子版。

志谢 研究得到国家自然科学基金(82204085)支持

Acknowledgements This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82204085)

医学伦理 研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2024. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

参考文献(References)

[1] 张子阳, 赵新元, 吴启运. 金属污染物通过星形胶质细胞诱发神经毒性的研究进展[J]. **中华劳动卫生职业病杂志**, 2024, 42(2): 155-160.
ZHANG Ziyang, ZHAO Xinyuan, WU Qiyun. Research progress on neurotoxicity induced by metal pollutants through astrocytes[J]. **Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases**, 2024, 42(2): 155-160. (in Chinese)

表1 不同金属导致神经毒性的铁死亡机制一览

Table 1 The ferroptosis mechanisms of neurotoxicity caused by various metals

金属	神经系统临床表现	主要机制	主要靶细胞
铅	头痛、记忆力减退、食欲缺乏[16-17]	氧化应激[19-21,27]、铁代谢紊乱[20-23,27]、神经炎症[24-27]	小胶质细胞[23,26]、星形胶质细胞[26]、神经元[22]
镉	头痛、头晕、神经衰弱等症状,严重时可引发震颤、共济失调等神经系统疾病[29-30]	氧化应激[34]、铁离子代谢[35]、SIRT1/AMPK/Akt通路[37]	神经元[37]
镍	头晕、头疼、疲倦、睡眠障碍、记忆力减退和共济失调等[53]	氧化应激[54,56]、线粒体功能障碍[55]	神经元[54]、小胶质细胞[56]
锰	头晕、头痛、疲劳、嗜睡、健忘、下肢无力、自主神经系统损伤,严重者甚至可见明显的锥体外系损伤和重度精神障碍[41]	氧化应激[44-45]、铁代谢紊乱[44,46]、线粒体功能障碍[47-48]	神经元[44]
锑	头痛、眩晕、记忆减退[58]	氧化应激[59-62]、铁代谢紊乱[59-62]、铁自噬[65]	星形胶质细胞[61-62]、神经元[65]

SIRT:沉默信息调节因子;AMPK:腺苷一磷酸活化的蛋白质激酶;Akt:蛋白激酶B.

[2] JÄRUP L. Hazards of heavy metal contamination[J]. **Br Med Bull**, 2003, 68: 167-182.
[3] ZHANG Y, XIE J. Ferroptosis implication in environmental-induced neurotoxicity[J]. **Sci Total Environ**, 2024, 934: 172618.
[4] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. **Cell**, 2012, 149(5): 1060-1072.
[5] MORRIS G, BERK M, CARVALHO A F, et al. Why should neuroscientists worry about iron? The emerging role of ferroptosis in the pathophysiology of neuroprogressive diseases[J]. **Behav Brain Res**, 2018, 341: 154-175.
[6] WARD R J, ZUCCA F A, DUYN J H, et al. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders [J]. **Lancet Neurol**, 2014, 13(10): 1045-1060.
[7] BELAIDI A A, BUSH A I. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics[J]. **J Neurochem**, 2016, 139(Suppl 1): 179-197.
[8] LARRIEU T, LAYÉ S. Food for mood: relevance of nutritional omega-3 fatty acids for depression and anxiety[J]. **Front Physiol**, 2018, 9: 1047.
[9] OLMEZ I, OZYURT H. Reactive oxygen species and ischemic cerebrovascular disease[J]. **Neurochem Int**, 2012, 60(2): 208-212.
[10] 王福俤. **铁死亡**[M]. 北京: 科学出版社, 2022: 707-734.
WANG Fudi. **Ferroptosis**[M]. Beijing: Science Press, 2022: 707-734. (in Chinese)
[11] SANTA MARIA M P, HILL B D, KLINE J. Lead (Pb) neurotoxicology and cognition[J]. **Appl Neuropsychol Child**, 2019, 8(3): 272-293.
[12] ASCHNER M, COSTA L G. **Neurotoxicity of metals** [M]. Germany: Springer, 2017: 169-189.
[13] KASTEN-JOLLY J, HEO Y, LAWRENCE D A. Central nervous system cytokine gene expression: modulation by lead[J]. **J Biochem Mol Toxicol**, 2011, 25(1): 41-54.
[14] 万欣宇, 罗 辉, 黄莞莞, 等. 广州地区2018年—2021年儿童血铅水平及其与红细胞参数的关系[J]. **中国卫生检验杂志**, 2023, 33(1): 98-101.
WAN Xinyu, LUO Hui, HUAMG Wanwan, et al. Relationship between blood lead level and erythrocyte parameters among children in Guangzhou area from 2018 to 2021[J]. **Chinese Journal of Health Laboratory Technology**, 2023, 33(1): 98-101. (in Chinese)
[15] MIELKE H W, GONZALES C R, POWELL E T. Soil lead and children's blood lead disparities in pre- and post-Hurricane Katrina New Orleans (USA)[J]. **Int J Environ Res Public Health**, 2017, 14(4): 407.
[16] CANFIELD R L, GENDLE M H, CORY-SLECHTA D A. Impaired neuropsychological functioning in lead-exposed children[J]. **Dev Neuropsychol**, 2004, 26(1): 513-540.
[17] WINNEKE G, KRÄMER U. Neurobehavioral aspects of lead neurotoxicity in children[J]. **Cent Eur J Public Health**, 1997, 5(2): 65-69.
[18] LIDSKY T I, SCHNEIDER J S. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates[J]. **Brain**, 2003, 126(Pt 1): 5-19.
[19] STEELAND S, GORLÉ N, VANDENDRIESSCHE C, et al. Counteracting the effects of TNF receptor-1 has therapeutic potential in Alzheimer's disease[J/OL]. **EMBO Mol Med**, 2018, 10(4): e8300.
[20] SHI F, YANG H, SUN G, et al. Pb induces ferroptosis in choroid plexus epithelial cells via Fe metabolism [J]. **Neurotoxicology**, 2023, 95: 107-116.
[21] WANG W, SHI F, CUI J, et al. MiR-378a-3p/SLC7A11 regulate ferroptosis in nerve injury induced by lead exposure[J]. **Ecotoxicol Environ Saf**, 2022, 239: 113639.
[22] HSIEH N H, CHUNG S H, CHEN S C, et al. Anemia risk in relation to lead exposure in lead-related manufacturing[J]. **BMC Public Health**, 2017, 17(1): 389.
[23] 赵宇威, 王伟轩, 师 凡, 等. 醋酸铅暴露致小胶质细胞系BV-2细胞铁死亡的机制研究[J]. **环境与职业医学**, 2022, 39(8): 895-901.
ZHAO Yuwei, WANG Weixuan, SHI Fan, et al. Mechanisms of ferroptosis in microglial cell line BV-2 cells after lead acetate exposure[J]. **Journal of Environmental and Occupational Medicine**, 2022, 39(8): 895-901. (in Chinese)
[24] DENG L, HE S, GUO N, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and relevance to inflammation[J]. **Inflamm Res**, 2023, 72(2): 281-299.
[25] MASUDA T, SANKOWSKI R, STASZEWSKI O, et al. Microglia heterogeneity in the single-cell era[J]. **Cell Rep**, 2020, 30(5): 1271-1281.
[26] CHIBOWSKA K, BARANOWSKA-BOSIACKA I, FALKOWSKA A, et al. Effect of lead (Pb) on inflammatory processes in the brain[J]. **Int J Mol Sci**, 2016, 17(12): 2140.
[27] CAO Y, ZHAO W, ZHONG Y, et al. Effects of chronic low-level lead (Pb) exposure on cognitive function and hippocampal neuronal ferroptosis: an integrative approach using bioinformatics analysis, machine learning, and experimental validation[J]. **Sci Total Environ**, 2024, 917: 170317.
[28] VIAENE M K, MASSCHELEIN R, LEENDERS J, et al. Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study[J]. **Occup Environ Med**, 2000, 57(1): 19-27.
[29] 黎婵华, 罗京京, 彭健超, 等. 铅和镉单独或联合暴露致中枢神经毒性及机制研究进展[J]. **中国药理学与毒理学杂志**, 2023, 37(6): 446-455.
LI Chanhua, LUO Jingjing, PENG Jianchao, et al. Research progress in central neurotoxicity and mechanism of lead and cadmium in individual or combined exposure[J]. **Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology**, 2023, 37(6): 446-455. (in Chinese)

[30] GENCHI G, SINICROPI M S, LAURIA G, et al. The effects of cadmium toxicity[J]. **Int J Environ Res Public Health**, 2020, 17(11): 3782.

[31] AL OLAYAN E M, ALOUFI A S, ALAMRI O D, et al. Protocatechuic acid mitigates cadmium-induced neurotoxicity in rats: role of oxidative stress, inflammation and apoptosis[J]. **Sci Total Environ**, 2020, 723: 137969.

[32] CIROVIC A, DENIC A, CLARKE B L, et al. A hypoxia-driven occurrence of chronic kidney disease and osteoporosis in COPD individuals: new insights into environmental cadmium exposure[J]. **Toxicology**, 2022, 482: 153355.

[33] FUJIKI K, INAMURA H, SUGAYA T, et al. Blockade of ALK4/5 signaling suppresses cadmium- and erastin-induced cell death in renal proximal tubular epithelial cells via distinct signaling mechanisms[J]. **Cell Death Differ**, 2019, 26(11): 2371-2385.

[34] SONG N, XIE J. Iron, dopamine, and α-synuclein interactions in at-risk dopaminergic neurons in Parkinson's disease[J]. **Neurosci Bull**, 2018, 34(2): 382-384.

[35] HU Y, WU H, LU C, et al. Cadmium chloride exposure impairs the growth and behavior of Drosophila via ferroptosis[J]. **Sci Total Environ**, 2023, 865: 161183.

[36] LUAN P, SUN Y, ZHU Y, et al. Cadmium exposure promotes activation of cerebrum and cerebellum ferroptosis and necrosis in swine[J]. **Ecotoxicol Environ Saf**, 2021, 224: 112650.

[37] SHATI A A. Resveratrol protects against cadmium chloride-induced hippocampal neurotoxicity by inhibiting ER stress and GAAD 153 and activating sirtuin 1/AMPK/Akt[J]. **Environ Toxicol**, 2019, 34(12): 1340-1353.

[38] HAO R, GE J, SONG X, et al. Cadmium induces ferroptosis and apoptosis by modulating miR-34a-5p/Sirt1 axis in PC12 cells[J]. **Environ Toxicol**, 2022, 37(1): 41-51.

[39] ERIKSON K M, ASCHNER M. Manganese: its role in disease and health[J]. **Met Ions Life Sci**, 2019, 19.

[40] O'NEAL S L, ZHENG W. Manganese toxicity upon overexposure: a decade in review[J]. **Curr Environ Health Rep**, 2015, 2(3): 315-328.

[41] MATTISON D R, MOMOLI F, ALYANAK C, et al. Diagnosis of manganism and manganese neurotoxicity: a workshop report[J]. **Med Int (Lond)**, 2024, 4(2): 11.

[42] YU G, WU L, SU Q, et al. Neurotoxic effects of heavy metal pollutants in the environment: focusing on epigenetic mechanisms[J]. **Environ Pollut**, 2024, 345: 123563.

[43] ZHANG S, WU L, ZHANG J, et al. Multi-omics analysis reveals Mn exposure affects ferroptosis pathway in zebrafish brain[J]. **Ecotoxicol Environ Saf**, 2023, 253: 114616.

[44] CHEN H, WU J, ZHU X, et al. Manganese-induced miR-125b-2-3p promotes anxiety-like behavior via TFR1-mediated ferroptosis[J]. **Environ Pollut**, 2024, 344: 123255.

[45] LIU Y, LV S, HE G, et al. Ferroptosis at the crossroads of manganese-induced neurotoxicity: a retrospective study[J]. **Toxicology**, 2024, 502: 153727.

[46] TAI Y K, CHEW K, TAN B, et al. Iron mitigates DMT1-mediated manganese cytotoxicity via the ASK1-JNK signaling axis: implications of iron supplementation for manganese toxicity[J]. **Sci Rep**, 2016, 6: 21113.

[47] CONG L, LEI M Y, LIU Z Q, et al. Resveratrol attenuates manganese-induced oxidative stress and neuroinflammation through SIRT1 signaling in mice[J]. **Food Chem Toxicol**, 2021, 153: 112283.

[48] ZHANG Y, HU H T, CAO Y M, et al. Biphasic dose-response of Mn-induced mitochondrial damage, PINK1/Parkin expression, and mitophagy in SK-N-SH Cells [J]. **Dose Response**, 2023, 21(2): 1505919344.

[49] YANG Y, LIU Y, ZHANG A L, et al. Curcumin protects against manganese-induced neurotoxicity in rat by regulating oxidative stress-related gene expression via H3K27 acetylation[J]. **Ecotoxicol Environ Saf**, 2022, 236: 113469.

[50] GENCHI G, CAROCCI A, LAURIA G, et al. Nickel: human health and environmental toxicology[J]. **Int J Environ Res Public Health**, 2020, 17(3): 679.

[51] YANG Q, ZUO Z, ZENG Y, et al. Autophagy-mediated ferroptosis involved in nickel-induced nephrotoxicity in the mice[J]. **Ecotoxicol Environ Saf**, 2023, 259: 115049.

[52] MURPHY A, ROY N, SUN H, et al. Induction of NUPR1 and AP-1 contributes to the carcinogenic potential of nickel[J]. **Oncol Rep**, 2021, 45: 4.

[53] DAS K K, REDDY R C, BAGOJI I B, et al. Primary concept of nickel toxicity—an overview[J]. **J Basic Clin Physiol Pharmacol**, 2018, 30(2): 141-152.

[54] TOPAL A, ATAMANALP M, ORUÇ E, et al. Neurotoxic effects of nickel chloride in the rainbow trout brain: assessment of c-Fos activity, antioxidant responses, acetylcholinesterase activity, and histopathological changes[J]. **Fish Physiol Biochem**, 2015, 41(3): 625-634.

[55] XU S C, HE M D, LU Y H, et al. Nickel exposure induces oxidative damage to mitochondrial DNA in Neuro2a cells: the neuroprotective roles of melatonin [J]. **J Pineal Res**, 2011, 51(4): 426-433.

[56] WANG Z, LI K, XU Y, et al. Ferroptosis contributes to nickel-induced developmental neurotoxicity in zebrafish [J]. **Sci Total Environ**, 2023, 858(Pt 3): 160078.

[57] HÖCK A, DEMMEL U, SCHICHA H, et al. Trace element concentration in human brain[J]. **Brain**, 1975, 98(1): 49-64.

[58] TANU T, ANJUM A, JAHAN M, et al. Antimony-induced neurobehavioral and biochemical perturbations in mice[J]. **Biol Trace Elem Res**, 2018, 186(1): 199-207.

[59] WANG X, ZHU P, XU S, et al. Antimony, a novel nerve

poison, triggers neuronal autophagic death via reactive oxygen species-mediated inhibition of the protein kinase B/mammalian target of rapamycin pathway[J]. **Int J Biochem Cell Biol**, 2019, 114: 105561.

[60] SHI W, TANG Y, ZHI Y, et al. Akt inhibition-dependent downregulation of the Wnt/β-catenin signaling pathway contributes to antimony-induced neurotoxicity[J]. **Sci Total Environ**, 2020, 737: 140252.

[61] ZHANG T, ZHENG Y D, JIAO M, et al. Nuclear factor-κB signaling mediates antimony-induced astrocyte Activation[J]. **Biomed Environ Sci**, 2021, 34(1): 29-39.

[62] ZHENG Y, DING W, ZHANG T, et al. Antimony-induced astrocyte activation via mitogen-activated protein kinase activation-dependent CREB phosphorylation[J]. **Toxicol Lett**, 2021, 352: 9-16.

[63] XU S, YANG Z, ZHI Y, et al. The effects of antimony on Alzheimer's disease-like pathological changes in mice brain[J]. **Sci Total Environ**, 2021, 760: 143235.

[64] WANG X, WANG R, ZHANG Z, et al. Level-specific associations of urinary antimony with cognitive function in US older adults from the National Health and Nutrition Examination Survey 2011—2014[J]. **BMC Geriatr**, 2022, 22(1): 663.

[65] YU S, LI Z, ZHANG Q, et al. GPX4 degradation via chaperone-mediated autophagy contributes to antimony-triggered neuronal ferroptosis[J]. **Ecotoxicol Environ Saf**, 2022, 234: 113413.

[66] LIU M Z, KONG N, ZHANG G Y, et al. The critical role of ferritinophagy in human disease[J]. **Front Pharmacol**, 2022, 13: 933732.

[67] KOGAN S, SOOD A, GARNICK M S. Zinc and wound healing: a review of zinc physiology and clinical applications[J]. **Wounds**, 2017, 29(4): 102-106.

[68] MORRIS D R, LEVENSON C W. Neurotoxicity of zinc [J]. **Adv Neurobiol**, 2017, 18: 303-312.

[69] 刘鑫宇, 裴星瑶, 李　存, 等. 锌诱导神经毒性损伤机制研究进展[J]. **中国兽医杂志**, 2023, 59(4): 103-108.
LIU Xinyu, PEI Xingyao, LI Cun, et al. Research progress on mechanism of zinc-induced neurotoxic injury [J]. **Chinese Journal of Veterinary Medicine**, 2023, 59(4): 103-108. (in Chinese)

[70] ZHANG L, ZHANG Y, JIANG X, et al. Disruption of the lung-gut-brain axis is responsible for cortex damage induced by pulmonary exposure to zinc oxide nanoparticles[J]. **Toxicology**, 2023, 485: 153390.

[71] QIN X, TANG Q, JIANG X, et al. Zinc oxide nanoparticles induce ferroptotic neuronal cell death *in vitro* and *in vivo*[J]. **Int J Nanomedicine**, 2020, 15: 5299-5315.

[72] GRZESZCZAK K, KWIATKOWSKI S, KOSIK-BOGACKA D. The role of Fe, Zn, and Cu in pregnancy [J]. **Biomolecules**, 2020, 10(8): 1176.

[73] LEI P, AYTON S, BUSH A I. The essential elements of Alzheimer's disease[J]. **J Biol Chem**, 2021, 296: 100105.

[74] XUE Q, KANG R, KLIONSKY D J, et al. Copper metabolism in cell death and autophagy[J]. **Autophagy**, 2023, 19(8): 2175-2195.

[75] SHI W, ZHANG H, ZHANG Y, et al. Co-exposure to Fe, Zn, and Cu induced neuronal ferroptosis with associated lipid metabolism disorder via the ERK/cPLA2/AA pathway[J]. **Environ Pollut**, 2023, 336: 122438.

［本文编辑　沈　敏　沈　洁］

· 学术动态 ·

熊旭深研究员团队研发基于深度学习的翻译组预测及疾病机制解析模型

2024年10月23日，浙江大学良渚实验室/医学院附属第二医院熊旭深研究员团队联合麻省理工学院熊磊博士在《自然·机器智能》（*Nature Machine Intelligence*）发表题为“Deep learning prediction of ribosome profiling with Translatomer reveals translational regulation and interprets disease variants”的研究论文（DOI：10.1038/s42256-024-00915-6），构建了基于Transformer架构的多模态深度学习模型Translatomer（以Translatome和Transformer的结合词命名）用于预测细胞特异性翻译过程。该模型整合了来自33种不同组织或细胞系的基因序列和信使RNA（mRNA）表达（RNA测序）数据作为多模态输入，能够准确地从头预测翻译信号，并捕捉到与翻译调控相关的序列特异性信息。该项研究填补了mRNA表达与蛋白质水平之间的差距，解析了复杂疾病的遗传变异对基因翻译的调控作用，并为机制未知的疾病相关遗传变异提供了全新的分子机制见解。

浙江大学良渚实验室何佳临技术员和熊磊博士为论文第一作者。研究得到国家自然科学基金等支持。