

乳铁蛋白在靶向神经退行性疾病中的研究进展

张艳禹, 王浩男, 武明明, 王田野, 张桐瑞

宁夏理工学院, 宁夏 石嘴山 753000

DOI:10.61369/MRP.2026060036

摘 要 : 神经退行性疾病 (Neurodegenerative Diseases, NDDs) 以神经元进行性损伤、丢失及功能障碍为核心特征, 伴随铁代谢紊乱、氧化应激、神经炎症、异常蛋白聚集等病理改变, 是威胁老年人群健康的重大疾病。乳铁蛋白 (Lactoferrin, LF) 是一种多功能铁结合糖蛋白, 具备穿越血脑屏障、螯合金属离子、抗氧化、抗炎及调控细胞凋亡等多重生物学活性, 可通过多靶点、多通路干预神经退行性疾病的病理进程。本文重点阐述其在阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化等主要神经退行性疾病中的作用机制, 总结基于乳铁蛋白的靶向递送系统, 展望其在神经退行性疾病防治中的应用前景, 为开发新型神经保护药物提供理论依据与研究思路。

关 键 词 : 神经退行性疾病; 血脑屏障; 铁代谢; 氧化应激; 神经炎症; 靶向递送

Research Progress of Lactoferrin in Targeting Neurodegenerative Diseases

Zhang Yanyu, Wang Haonan, Wu Mingming, Wang Tianye, Zhang Tongrui

Ningxia Institute of Science and Technology, Shizuishan, Ningxia 753000

Abstract : Neurodegenerative diseases are characterized by progressive neuronal damage, loss, and dysfunction, accompanied by pathological changes such as iron metabolism disorders, oxidative stress, neuroinflammation, and abnormal protein aggregation, posing a significant threat to the health of the elderly. Lactoferrin is a multifunctional iron-binding glycoprotein with multiple biological activities, including crossing the blood-brain barrier, chelating metal ions, antioxidant, anti-inflammatory, and regulating apoptosis, and it can intervene in the pathological process of neurodegenerative diseases through multiple targets and pathways. This article focuses on elaborating its mechanisms of action in major neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis, summarizes lactoferrin-based targeted delivery systems, and looks forward to its application prospects in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases, providing theoretical basis and research ideas for the development of new neuroprotective drugs.

Keywords : neurodegenerative diseases; blood-brain barrier; iron metabolism; oxidative stress; neuroinflammation; targeted delivery

引言

神经退行性疾病发病机制复杂, 临床缺乏根治手段, 随着全球人口老龄化加剧, 神经退行性疾病的发病率逐年攀升, 给社会医疗体系带来沉重负担, 因此探索安全、高效、多靶点的防治策略成为神经科学领域的研究热点。乳铁蛋白是一种相对分子质量约 80 kDa 的转铁蛋白家族成员, 广泛存在于哺乳动物乳汁、唾液、泪液、黏液等外分泌液及中性粒细胞中, 具备铁转运、免疫调节、神经保护等功能, 可通过受体介导穿越血脑屏障, 成为 NDDs 防治的理想候选分子^[1]。

一、乳铁蛋白的结构特性与核心生物学功能

(一) 结构特性

LF 由单一多肽链构成, 含 N 端、C 端两个同源结构域, 各有 1 个高亲和力铁结合位点, 可结合 Fe^{3+} 、 Cu^{2+} 等金属离子; 分子表面有受体结合、糖基化等功能位点, 脱铁型 LF 金属螯合能力更强^[1]。

(二) 核心生物学功能

乳铁蛋白具有多重核心生物学功能, 可高亲和力螯合脑内游离铁、调控铁转运蛋白表达以维持铁稳态, 减少金属离子介导的神经毒性^[1]; 同时直接清除活性氧、上调抗氧化酶活性, 抑制脂质过氧化, 减轻神经元氧化损伤^[2]; 并能抑制小胶质细胞过度活化、减少促炎因子分泌、促进抗炎因子表达, 调节脑内免疫微环

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划项目 (202512544010)。

作者简介: 张艳禹 (2002—), 女, 主要研究方向为生物药剂学。E-mail: 2338358625@qq.com

境^[3]；还可通过受体介导胞吞作用穿越血脑屏障，作为脑靶向递送载体^[4]；此外，乳铁蛋白可结合异常蛋白抑制其聚集，调控凋亡相关蛋白表达，抑制神经元凋亡。

二、乳铁蛋白在主要神经退行性疾病中的作用机制

（一）阿尔茨海默病（AD）

LF可结合 A 单体抑制其聚集，促进小胶质细胞清除 A；抑制 tau 蛋白磷酸化激酶活性，减少神经原纤维缠结；螯合游离铁抑制铁死亡，减轻氧化应激^[5]；调节小胶质细胞表型，缓解神经炎症，改善认知功能^[6]。

（二）帕金森病（PD）

LF 阻断 α -突触核蛋白（ α -syn）错误折叠与聚集，促进其降解；螯合黑质区铁，减少活性氧（Reactive Oxygen Species, ROS）生成，上调酪氨酸羟化酶（Tyrosine Hydroxylase, TH）表达保护多巴胺能神经元^[7]；抑制小胶质细胞活化，改善线粒体功能，减轻运动障碍^[8]。

（三）肌萎缩侧索硬化（ALS）

LF 结合突变型超氧化物歧化酶 1（Superoxide dismutase 1, SOD1）抑制其聚集，清除 ROS 减轻氧化损伤；抑制胶质细胞活化，减少促炎因子与谷氨酸释放，缓解神经炎症与兴奋性毒性，保护运动神经元^[9]。

（四）其他疾病

LF 可抑制亨廷顿病突变型亨廷顿蛋白（Huntingtin, Htt）聚集，减少神经元凋亡；抑制多发性硬化症免疫细胞浸润，减轻炎症并促进髓鞘修复^[10]。

三、基于乳铁蛋白的靶向递送系统研究

（一）LF 修饰纳米载体

利用乳铁蛋白对脂质体、PLGA 纳米粒等纳米载体进行表面修

饰，借助其受体介导的靶向特性，可显著提升姜黄素、神经营养因子等多种药物的脑内递送效率^[11 12]，增强药物在脑组织中的富集程度。

（二）LF 融合蛋白

通过基因工程构建的 Fc-Lf 融合蛋白，能有效延长体内循环半衰期、增强血脑屏障穿透能力；而重组人乳铁蛋白则具有纯度高、生物相容性好、安全性佳等优势，适合工业化规模化制备^[13]。

（三）LF 介导基因递送

乳铁蛋白可通过静电作用与 DNA、siRNA 等核酸物质结合形成稳定复合物，经受体介导胞吞作用实现脑组织靶向递送，从而达到致病基因沉默、神经营养因子补充等治疗目的。

四、讨论与结论

LF 凭借其穿越血脑屏障、金属螯合、抗氧化、抗炎、抑制异常蛋白聚集等多重生物学功能，在神经退行性疾病的预防与治疗中展现出巨大的应用潜力，而基于 LF 的靶向递送系统则可进一步提升其脑内富集度与治疗效果。未来研究需深入解析 LF 在 NDDs 中的分子作用机制，优化其结构修饰与递送系统，开展大样本、多中心、随机对照临床试验以验证临床疗效与长期安全性，并积极探索 LF 与现有治疗药物的联合应用方案，从而推动 LF 成为安全、高效、多靶点的新型天然神经保护药物。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 姚露露, 曹云涛. 乳铁蛋白的神经保护作用 [J]. 海南医学, 2018, 29(22): 3189-3192.
- [3] Giansanti F, Torosantucci A, Scimeca M, et al. Lactoferrin: a natural glycoprotein involved in inflammation and immunity[J]. Molecules, 2016, 21(10): 1325.
- [4] 王艳, 李丽, 赵刚. 乳铁蛋白与血脑屏障相互作用的研究进展 [J]. 神经解剖学杂志, 2022, 38(4): 478-482.
- [5] Zhang Y, Li J, Wang H, et al. Astrocyte-derived lactoferrin inhibits neuronal ferroptosis by reducing iron content and GPX4 degradation in APP/PS1 transgenic mice[J]. Redox Biology, 2025, 62: 102789.
- [6] 黄勇, 郑华, 林晓. 乳铁蛋白联合多奈哌齐对阿尔茨海默病患者认知功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(11): 2645-2648.
- [7] Xu S, Yan-Hui Z, S W, et al. Lactoferrin ameliorates dopaminergic neurodegeneration and motor deficits in MPTP-treated mice[J]. Redox Biology, 2018, 14: 112-120.
- [8] Karav S, Eker F, Bolat E, et al. Lactoferrin: neuroprotection against Parkinson's disease and secondary molecule for potential treatment[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2023, 15: 1204149.
- [9] 陈明, 周丽, 吴刚. 乳铁蛋白对肌萎缩侧索硬化模型小鼠运动神经元的保护作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(5): 921-927.
- [10] Silva M, Costa A, Teixeira J. Lactoferrin as a potential therapeutic agent for multiple sclerosis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(15): 8123.
- [11] 李娟, 王浩, 张宇. 乳铁蛋白靶向递送系统在神经退行性疾病中的应用 [J]. 药学报, 2024, 59(3): 567-576.
- [12] Liu X, Chen L, Zhao Y. Lactoferrin-modified nanocarriers for brain-targeted drug delivery in Alzheimer's disease[J]. Journal of Drug Targeting, 2022, 30(8): 890-902.
- [13] 张伟, 刘敏, 陈静. 重组人乳铁蛋白的制备及生物活性研究 [J]. 生物技术通报, 2024, 40(2): 289-297.