

金属离子诱导帕金森病的研究进展

王晶莹¹, 任彬彬², 马素娜¹, 关梦雅¹, 杨悦悦¹, 吴松¹

1. 河南中医药大学康复医学院, 河南 郑州 450000
2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000



DOI 10.11836/JEOM23138

摘要:

帕金森病(PD)是神经退行性疾病的研究热点之一,其发病机制尚存在争议。微量金属元素在人体正常生长发育中发挥重要的作用,金属离子会穿过血脑屏障进入大脑导致 α -突触核蛋白聚集、线粒体功能破坏并导致多巴胺能神经元变性,继而诱发PD的发生。本文主要回顾了不同金属元素对PD影响的作用机制以及探讨了人体内常见微量金属铜、铁、锰、锌代谢失衡在PD中的作用,并为PD的治疗提出新见解。

关键词: 帕金森病; 金属; 铜; 铁; 锰; 锌

Research progress on metal ion-induced Parkinson's disease WANG Jingying¹, REN Binbin², MA Suna¹, GUAN Mengya¹, YANG Yueyue¹, WU Song¹ (1. Rehabilitation Medicine College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China)

Abstract:

Parkinson's disease (PD) is one of the hotspots in the research field of neurodegenerative diseases, and its pathogenesis is still controversial. Trace metal elements play an important role in normal growth and development of the human body. Metal ions can cross the blood-brain barrier and enter the brain, leading to α -synuclein aggregation, mitochondrial dysfunction, and degeneration of dopaminergic neurons, and then inducing the occurrence of PD. This article mainly reviewed the potential mechanisms of metal elements in PD, discussed the role of metabolic imbalance of common trace metals (copper, iron, manganese, and zinc) in PD, and put forward new insights into the treatment of PD.

Keywords: Parkinson's disease; metal; copper; iron; manganese; zinc

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于阿尔茨海默病的中枢神经退行性疾病第二好发疾病,多发于65岁以上的老年人。作为一个主要的全球性健康问题,已经出现几种假设来阐明PD的发病基础和发病机制。金属稳态在PD发展中发挥重要作用,其稳态失衡会引起线粒体氧化应激及功能障碍、谷胱甘肽(glutathione, GSH)减少、脂质过氧化等一系列变化^[1]。本文主要对与PD中常见金属离子代谢失衡所诱导的毒性分子机制以及基于金属螯合疗法和星形胶质细胞的治疗前景进行综述,强调了人体内金属稳态平衡的重要性,并为以后发展新型药物等方面开辟新的治疗途径。

1 PD概述

PD是一种常见的中枢神经系统退行性疾病,目前全世界患者约有1000多万,随着世界人口老龄化的继续发展,各国PD的发病率逐年递增,引发社会关注^[2]。PD在临床表现上主要以运动迟缓、肌僵直、静止性震颤和步态姿势异常形成的运动症状为主要特征,并随着疾病的发展出现认知功能障碍及自主神经功能障碍等非运动症状^[3]。国际上对于PD的发病机制尚未有统一的定论,线粒体功能障碍、金属毒性、环境、遗传等危险因素均会导致疾病的发生^[4]。PD的病理特征包括黑质纹状体系统中多巴胺能神经元(dopaminergic neurons,

基金项目

2022年度河南省中医药拔尖人才培养项目专项课题项目(2022ZYBJ09); 中医药传承与创新人才工程(仲景工程)项目(CZ0262-10-02)

作者简介

王晶莹(1999—),女,硕士生;
E-mail: WJY081499@163.com

通信作者

任彬彬, E-mail: iibinbin@163.com

作者中包含编委会成员 无

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2023-05-05

录用日期 2023-07-07

文章编号 2095-9982(2023)11-1334-07

中图分类号 R12

文献标志码 A

引用

王晶莹,任彬彬,马素娜,等. 金属离子诱导帕金森病的研究进展[J]. 环境与职业医学, 2023, 40(11): 1334-1340.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM23138

Funding

This study was funded.

Correspondence to

REN binbin, E-mail: iibinbin@163.com

Editorial Board Members' authorship No

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2023-05-05

Accepted 2023-07-07

To cite

WANG Jingying, REN Binbin, MA Suna, et al. Research progress on metal ion-induced Parkinson's disease[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2023, 40(11): 1334-1340.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM23138

DA)的丧失,主要表现为由错误折叠的 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)形成路易小体(Lewy小体)^[5]。大多数PD病例被归类为散发性,其他10%~15%涉及家族性PD中常染色体显性遗传或隐性遗传的关键遗传危险因素。编码 α -syn基因错义突变(A30P、A53T、E46K、A53E、H50Q和G51D)直接参与家族性PD的发生^[6]。加强对PD发病机制及治疗方法的研究,对于应对我国的老龄化问题及提升人民幸福水平有重要的意义。

2 人体内金属

近年来,多项研究表明环境所产生的有害金属或者体内金属离子过多会导致PD的发生。金属离子与人体健康之间有着直接的关系^[7]。农药暴露诱导金属离子含量增加,继而使PD发病率呈递增状态^[8]。铜(Cu)、铁(Fe)、锰(Mn)、锌(Zn)金属离子对于人类生活至关重要,均以极低浓度存在于大脑某些区域并维持稳态平衡^[9]。稳态改变会导致疾病的发生,如阿尔兹海默症、PD、心血管疾病、缺血性脑卒中等。人体内金属离子过度沉积可引发神经毒性、 α -syn过度表达、氧化应激、线粒体损伤等,引起DA变性进而诱导PD发生^[10]。

2.1 铜离子与PD

铜元素是人体所必需的金属元素,通常以 Cu^{2+} 在人体中存在,在大脑、肝脏、肾脏中含量最高,其中大脑是负责代谢的主要器官^[11]。铜在各种生物过程中的重要性主要通过多种铜蛋白中作为辅助因子或结构成分体现^[12]。铜通过蛋白质腺苷三磷酸酶7A(adenosine triphosphatase, ATP7A)进入血液,而腺苷三磷酸酶7B(triphosphatase, ATP7B)负责平衡组织中的铜^[13]。近年来,通过放射性和稳定性同位素的实验对铜代谢有了进一步了解^[14]。铜以 Cu^+ 和 Cu^{2+} 两种状态存在,在细胞中主要表现的 Cu^+ ,在多种生物学过程中发挥作用,包括铁稳态、氧代谢、多巴胺氧化、神经递质的合成等^[15]。铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)是一种含有多铜的糖蛋白,主要在肝脏中生物合成,铜作为CP的一种成分,含有高达95%的循环铜^[16]。铜与CP相互作用将 Fe^{2+} 转化为 Fe^{3+} ,参与血浆中的铁转运^[17]。铜还可以通过芬顿反应作为催化剂促使羟基自由基的形成: $\text{Cu}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Cu}^+ + \cdot\text{O}^-\text{H} + \text{H}^+$ 、 $\text{Cu}^+ + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Cu}^{2+} + \cdot\text{OH} + \text{OH}^-$ ^[18]。研究发现PD患者的黑质和脑脊液中铜浓度升高^[19]。当机体铜含量增加时,细胞内活性氧(active oxygen species, ROS)的水平显著增高^[20]。当

ROS浓度超过了机体抗氧化的浓度时,易引起氧化应激,参与PD的发生^[21]。另一方面ROS也能增强大脑中的铜积累。例如6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)是一种DA特异性ROS发生器,在PD大鼠模型中诱导与DA途径相关的大脑区域中铜的增加^[22]。DA的变性是PD的发病机制之一,越来越多的证据表明多巴胺本身在促进细胞死亡方面起作用。铜已被证明可以增加多巴胺的氧化过程,导致多种潜在的有毒物质^[23]。一项研究报告,硫酸铜直接注射到啮齿动物的黑质中可以引起DA细胞毒性,例如多巴胺减少、氧化应激增加和细胞凋亡^[24]。GSH在体内具有抗氧化的作用,且GSH神经保护功能的丧失及耗竭是早期PD的主要特征^[25],GSH代谢的改变也可能参与了PD的发病机制并可能与铜毒性有关^[26]。

α -syn富集在许多神经元的突触前末端, α -syn聚集被认为是PD发病机制的关键事件^[27]。同时研究表明mmol浓度铜会促进部分折叠的淀粉样蛋白构象的形成,这些构象更易聚集^[28]。铜和 α -syn N末端和C末端的两个结合位点具有高亲和力,生理状态下加速 α -syn形成^[29]。当铜离子与 α -syn结合时引起其纤维化并进一步沉淀形成路易小体继而促使自由基的形成,使其处于氧化应激状态^[30]。 α -syn的错误折叠及氧化应激都是PD的发病机制。

铜作为一种神经毒性金属,参与氧化还原反应,是细胞色素c氧化酶、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的组成部分。此外,铜是多巴胺 β -羟化酶的成分,参与儿茶酚胺的生物合成^[31]。铜过量是PD发病的关键事件,纠正受到干扰的铜稳态可能是治疗神经退行性疾病的前提^[28]。

2.2 铁离子与PD

铁是人体所必需的微量元素,在人体内发挥关键作用,但它也会引起毒性问题,因此铁的缺乏和铁的过量均会导致疾病的产生^[32]。当铁摄入量过少不满足机体生理病理活动需要时,则导致机体引发贫血等疾病的发生^[33]。当游离铁过量时,会在体内造成严重的后果。20世纪后期,在PD患者黑质致密部以及其他大脑区域发现铁沉积增加,包括壳核、红核和苍白球^[34]。更多研究报道了铁沉积参与DA的死亡,因为铁可作为酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TyrH)的辅助因子限制神经递质的合成^[35]。TyrH是一种启动细胞质中酪氨酸转化为DA的酶^[36]。Cho等^[37]通过磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术对PD患者进行诊断,结果显示中脑黑质(substantia nigra, SN)

中铁含量过载引起 DA 的退化诱导 PD 的发生并验证了上述机制。

铁具有氧化还原的特性,使 Fe^{3+} 与 Fe^{2+} 之间相互转换, Fe^{2+} 由膜铁转运蛋白(ferroportin 1, FPN1)进入间质液,而肠液中的 Fe^{2+} 可被膜所结合的 CP 或者膜铁转运辅助蛋白(hephaestin, Hp)氧化为 Fe^{3+} ,也可以被周细胞和星形胶质细胞所分泌的 CP 氧化为 Fe^{3+} [13]。 Fe^{2+} 与 Fe^{3+} 之间的平衡功能障碍通过芬顿反应使 ROS 的产生而破坏氧化应激环境[38]。铁离子通过芬顿反应产生 ROS 以及高活性的羟基自由基在黑质中形成导致氧化应激继而促使 PD 的发生: $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \cdot\text{OH} + \text{OH}^-$ [39]。PD 脑中的铁代谢主要通过转铁蛋白(transferrin, Tf)驱动与高亲和力的 Fe^{3+} 结合位点, Tf 结合的 Fe^{3+} 在转铁蛋白受体-1(transferrin receptor1, Tfr-1)的帮助下通过内吞作用被吞噬到细胞中,随后被还原为 Fe^{2+} ,并通过二价金属转运蛋白-1(divalent metal transporter 1, DMT1)释放到细胞质中[40]。细胞内铁水平由 DMT1 和 Tfr-1 协同作用的铁调节蛋白(iron regulatory protein, IRP)进一步控制[41]。在缺铁细胞中, IRP 选择性地与铁响应元件(iron response element, IRE)结合,稳定 Tfr-1 和 DMT1 的 mRNA 编码来促进铁的摄取。转铁蛋白受体 2(transferrin receptor2, Tfr-2)没有 IRE 也存在于黑质致密部的 DA 中,并且更多地集中在这些细胞的线粒体内,PD 中 Tf 和 Tfr-2 水平升高表明铁的氧化还原反应促进线粒体氧化应激的发生。

神经黑色素(neuromelanin, NM)是一种深色颗粒状色素,存在于 SN 的 DA 中,对金属离子具有较强的结合能力,且为铁离子提供了结合位点从而捕获铁发挥神经保护作用[42]。其色素沉着从儿童早期到成年早期增加,中年达到平台期,并在第 6 个十年下降。PD 患者的 SN 中, NM 颗粒不仅存在于内部,还存在于神经元外部[43]。 Fe^{3+} 与 NM 结合可以捕获大量铁,阻断芬顿效应产生的羟基自由基[44]。在 PD 的 SN 中发现的组织铁增加可能会使 NM 上的铁螯合位点饱和,而铁和 NM 之间更疏松地结合导致更高浓度的有毒游离铁可能导致自由基物种的产生增加,从而导致 PD 中观察到的神经元损伤[45]。在 PD 中铁、DA 代谢和 NM 之间的平衡对细胞稳态至关重要。

α -syn 也被认为与 PD 的发病机制相关, α -syn 是散发性和家族性 PD 的病理特征,也是路易小体的重要组成部分[46]。典型的 α -syn 聚集形态涉及天然展开的单体繁殖到最终形成原纤维结构的低聚物种[47]。PD 中过量铁的沉积使 α -syn 构象发生改变引起其纤

维化[48]。 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 均可与 α -syn 结合,且有研究发现 Fe^{3+} 具有更强的结合能力,诱导 α -syn 增加聚集[49]。多巴胺以及过氧化氢的存在也可以增强铁对 α -syn 的聚集作用[50]。

2.3 锰离子和 PD

锰是正常发育不可或缺的一种微量元素,以氧化态的形式在人体内存在[51]。锰具有氧化还原的特性,主要以 Mn^{2+} 和 Mn^{3+} 最为常见,且是多种酶的辅助因子如精氨酸酶、谷氨酰胺合成酶、丙酮酸羧化酶和锰超氧化物歧化酶等,这些酶是神经递质合成和代谢及神经元和胶质细胞所必需的[52]。人体内锰状态的改变对神经系统造成伤害,影响运动功能及认知功能导致神经退行性变化[53]。由于大多数食品中锰含量较高,故膳食锰的缺乏病例在生活中较为罕见,相比之下,过量锰的暴露导致的疾病较为常见。多项研究对生活在工业区及长期使用农药等居民进行调查,锰在人体的含量显著增高[54]。Du[55]所进行的一项荟萃分析显示 PD 患者血清中的锰水平明显高于正常对照组,而脑脊液中锰水平没有明显的变化,并在死后 PD 患者中 SN 中 DMT1 水平升高,且锰/Tf 通过 Tfr 内吞转运到小鼠海马和纹状体神经元细胞,因此 DMT1 和 Tf/Tfr 将锰从脑脊液转运到神经元中。长期职业性接触锰、铜、铁、铅等是导致 PD 的危险因素。锰的沉积使大脑基底节内苍白球、纹状体、尾状核内多巴胺的水平下降从而影响神经传递诱导了 PD 病变[56]。

锰暴露可触发 α -syn 过表达导致 α -syn 的聚集和错误折叠引起神经毒性[52]。 α -syn 最初通过减少线粒体依赖性凋亡信号传导来防止锰诱导的神经毒性,而长期暴露于锰会显著改变 α -syn 蛋白的稳定性,增加聚集 α -syn 蛋白量[57]。其次持续暴露 Mn^{2+} 导致产生大量的 ROS,当 ROS 过度积累时与糖皮质激素的表达增强氧化损伤[58]。SOD 是生物体内的抗氧化剂,锰超氧化物歧化酶是线粒体内清除超氧化物防止氧化应激的主要抗氧化剂,持续地暴露于重金属,锰超氧化物歧化酶这些酶的活性也会下降,抗氧化剂和 ROS 水平不平衡时,生物体内发生氧化应激[59]。线粒体是生物体内产生腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)主要的细胞器,功能障碍会导致产生退行性疾病。锰在线粒体的积聚破坏了线粒体的稳态释放 ROS 导致坏死、细胞凋亡以及线粒体自噬的保护作用受损[60]。最新研究表明锰诱导蛋白激酶 1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)的 S-亚硝化通过 PINK1/ParKin 介导线粒体自噬功能的抑制,最终导致细胞损伤[61]。因

此研究得出结论金属锰的暴露是导致 PD 的危险因素之一。

2.4 锌离子与 PD

锌作为人体内第二大微量元素,对中枢神经系统功能的重要性越来越受到重视^[62]。锌促进神经发生,提高免疫力并作为多种酶的辅助因子参与突触传递以及细胞凋亡^[63]。体内锌稳态主要有胃肠道调节吸收继而经肾脏排泄。体内超过 90%的锌贮存在骨骼和骨骼肌中,以 Zn^{2+} 的形式稳定存在^[64]。大脑中锌主要位于谷氨酸神经元中,约占总含量的 1.5%。大脑中细胞的锌总共分为三部分:(1)主要与金属酶与金属蛋白结合,约占大脑中锌含量的 80%;(2)以不稳定 Zn^{2+} 形式存在于突触囊泡和细胞器内;(3)极小部分存在细胞质中^[65]。锌是 SOD 的一部分,可以催化超氧阴离子自由基歧化生成氧和过氧化氢。通常在中 SN 的 DA 中以高浓度的形式存在,充当自由基清除剂的角色,保护神经元免受氧化应激的影响^[66]。与其他金属一样,生物体内高浓度或者低浓度锌均会对身体产生负面影响,锌含量不足导致脂质过氧化、红细胞膜脆性增加以及氧化应激^[67]。同样锌含量过高导致神经元变性促使 PD 发生^[68]。锌通过与 α -syn 聚集对 PD 产生一定影响,在硫酸锌治疗的雄性大鼠中,锌对泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)损伤有显著影响,导致 α -syn 聚集和 DA 的最终神经变性^[69]。因此,维持锌稳态对人体的正常功能至关重要,锌稳态障碍可能是 PD 的原因之一^[70]。

最近的一项 Meta 分析中,与健康对照组相比,PD 患者血清、血浆及脑脊液中锌水平相对较低^[71]。在生理浓度下,锌表现出神经保护性。Petering^[72] 研究发现外源性锌抑制 6-OHDA 诱导的氧化应激以及增加金属硫蛋白表达阻止 ROS 的产生。金属硫蛋白是一组对锌具有高亲和力的金属结合蛋白,可作为锌的储存站点。另外,大量证据表明 Zn^{2+} 在 PD 发病机制中的作用,早期在 PD 患者尸检中黑质区域以及纹状体区域出现了大量的 Zn^{2+} 的沉积^[73]。并在 PD 动物模型的体内及体外实验中得知,胞质内 Zn^{2+} 积累是导致 DA 退化的主要原因^[74]。而细胞内锌螯合剂可保护 DA 预防由 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)、鱼藤酮、6-OHDA 引起的神经变性^[75]。在遗传和分子研究中,锌在 PD 中有害作用与人 PARK9(ATP13A2)基因编码阳离子泵有关^[76]。PARK9(ATP13A2)属于跨膜 p5 型 ATP 酶家族与常染色体隐性早发性 PD 相关,该泵可作为溶酶体隔离细胞

质 Zn^{2+} 的转运蛋白^[77]。PARK9 的缺乏会导致细胞内 Zn^{2+} 稳态失衡继而诱发 α -syn 积累、氧化应激及线粒体功能障碍^[78]。

大脑中大部分 Zn^{2+} 包装在谷氨酸能神经元的突触囊泡中,因此突触内 Zn^{2+} 稳态不平衡影响着大脑内锌稳态^[79]。在突触活动时囊泡锌与谷氨酸一起释放,并通过与突触受体 N-甲基-d-天冬氨酸(NMDA)和 γ -氨基丁酸 A 型(GABA-A)受体结合,从而影响大脑中的兴奋性和抑制性突触传递^[80]。谷氨酸能皮质通路的多动被认为是导致 PD 症状以及 DA 毒性发展的关键病理生理机制^[81]。因此, Zn^{2+} 与谷氨酸一起过量释放可能会进入受伤的 DA 并加剧持续的神经毒性^[82]。在 PD 6-OHDA 的小鼠模型中,突触 Zn^{2+} 诱导认知缺陷及运动障碍^[83]。锌作为 PD 的新兴参与者,在 PD 中发挥重要作用。

3 基于金属螯合剂在 PD 中治疗方法

目前临床上治疗金属诱导 PD 的方法是螯合疗法,这是一种用于治疗许多疾病中重金属中毒的常用治疗方法^[84]。螯合剂疗法基于它们选择性结合特定原子/离子的能力,形成稳定的复杂环状结构,其是否有用取决于螯合作用,金属螯合剂是将金属浓度保持在生理水平的最有前途的工具之一^[85]。最初的金属螯合疗法基于 8-羟基喹啉类似物,在 PD 患者的 II 期临床试验中测试的 8-羟基喹啉类似物之一是氯喹啉醇(chloroquinol, CQ)化合物;CQ 的第二代化合物是一种中度亲和性 8 羟基喹啉过度金属配体 PBT2,该化合物被证明在溶解度、穿过血脑屏障以及增强转基因小鼠的认知等方面优于 CQ 的药物;最后,SOD 模拟化合物也被设计作为金属螯合剂,其活性与 CQ 相似。这些小分子金属螯合物在临床阶段存在争议,因此可能应该开发一种新的金属螯合疗法策略来治疗神经退行性疾病^[86]。目前,肽作为金属螯合剂在治疗神经退行性疾病中正在被广泛研究,神经肽为其中一种^[87]。神经肽是由神经元产生和释放的小分子,包括许多亚家族的组。相对而言关于神经肽研究较少,希望这些研究将鼓励神经肽作为金属螯合剂治疗 PD 等退行性疾病^[88]。

4 星形胶质细胞作为神经毒性的主要靶标

生活中环境污染的增加和重金属含量的增加以及相关的神经毒性正受到广泛的关注,金属毒性会影响大脑发育,损害人类的认知、记忆和学习,长期过量

摄入金属会引起神经系统症状,这些症状也可能预示着神经退行性过程的开始,因此金属神经毒性的有效管理可被视为预防或延缓神经退行性疾病的潜在策略^[89]。星形胶质细胞是中枢神经系统的稳态细胞,维持着神经组织电离平衡。过量重金属暴露破坏神经组织的完整性,影响神经胶质神经元相互作用,因此星形胶质细胞可能成为金属毒性的主要靶标^[90]。谷氨酸和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)分别是大脑中主要的兴奋性和抑制性神经递质,它们的分解代谢依赖于星形胶质细胞^[91]。谷氨酰胺是谷氨酸的无毒前体,在神经元处通过磷酸盐活化的谷氨酰胺合成酶转化为谷氨酸。金属离子失衡,可抑制谷氨酰胺合成酶活性和下调谷氨酸转运体等,影响谷氨酸/GABA-谷氨酰胺穿梭体的表达和功效,严重破坏谷氨酸稳态^[92]。金属诱导的谷氨酸兴奋性毒性引发病理性 Ca^{2+} 信号传导和细胞内 Ca^{2+} 损伤,触发氧化应激,破坏线粒体,并引发细胞死亡^[93]。尽管对兴奋性毒性机制的研究仍在继续,但目前还没有药物干预措施能够在PD的临床环境中提供显著的神经保护。因此,减轻兴奋性毒性损伤的靶点最近成为较为关注的热点。

5 结局与展望

金属离子对于维持人体健康必不可少,自由使用金属离子以及环境、农业等因素的影响使PD的发病率逐渐递增。PD病因复杂多变,常见金属离子与PD之间的关联不容忽视。金属离子通过增强代谢活动以及消除受损途径在大脑中的积累,导致 α -syn增加、氧化应激以及DA变性从而引发PD产生。PD的治疗策略正在取得进展,本综述中所提到的金属螯合疗法以及星形胶质细胞作为神经毒性的重要特异靶标或可成为治疗PD的新方法并有助于开发PD治疗药物。

参考文献

- [1] RAJ K, KAUR P, GUPTA GD, et al. Metals associated neurodegeneration in Parkinson's disease: insight to physiological, pathological mechanisms and management [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 753: 135873.
- [2] BJØRKLUND G, DADAR M, CHIRUMBOLO S, et al. The role of xenobiotics and trace metals in Parkinson's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(3): 1405-1417.
- [3] REICH SG, SAVITT JM. Parkinson's disease [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(2): 337-350.
- [4] CHEN Z, LI G, LIU J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 134: 104700.
- [5] VIJIARATNAM N, SIMUNI T, BANDMANN O, et al. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(7): 559-572.
- [6] JANKOVIC J, TAN E K. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(8): 795-808.
- [7] POLISSIDIS A, PETROPOULOU-VATHI L, NAKOS-BIMPOS M, et al. The future of targeted gene-based treatment strategies and biomarkers in Parkinson's disease [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6): 912.
- [8] ROJAS-RUEDA D, MORALES-ZAMORA E, ALSUFYANI WA, et al. Environmental risk factors and health: an umbrella review of meta-analyses [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(2): 704.
- [9] GUNNARSSON LG, BODIN L. Occupational exposures and neurodegenerative diseases—a systematic literature review and meta-analyses [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(3): 337.
- [10] SURMEIER DJ. Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease [J]. *FEBS J*, 2018, 285(19): 3657-3668.
- [11] BALSANO C, PORCU C, SIDERI S. Is copper a new target to counteract the progression of chronic diseases? [J]. *Metallomics*, 2018, 10(12): 1712-1722.
- [12] ARIÖZ C, WITTUNG-STAFSHEDE P. Folding of copper proteins: role of the metal? [J]. *Q Rev Biophys*, 2018, 51: e4.
- [13] TARNACKA B, JOPOWICZ A, MAŚLIŃSKA M. Copper, iron, and manganese toxicity in neuropsychiatric conditions [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7820.
- [14] ALTARELLI M, BEN-HAMOUDA N, SCHNEIDER A, et al. Copper deficiency: causes, manifestations, and treatment [J]. *Nutr Clin Pract*, 2019, 34(4): 504-513.
- [15] GAETKE LM, CHOW-JOHNSON HS, CHOW CK. Copper: toxicological relevance and mechanisms [J]. *Arch Toxicol*, 2014, 88(11): 1929-1938.
- [16] LIU Z, WANG M, ZHANG C, et al. Molecular functions of ceruloplasmin in metabolic disease pathology [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15: 695-711.
- [17] KARPENKO MN, ILYICHEVA EY, MURUZHEVA ZM, et al. Role of copper dyshomeostasis in the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2018, 164(5): 596-600.
- [18] 黄辉, 陈俊, 卢会茹, 等. 帕金森病中的关键金属元素 [J]. *化学进展*, 2018, 30(10): 1592-1600.
- [18] HUANG H, CHEN J, LU HR, et al. Neurotoxicity of key metals in Parkinson's disease [J]. *Progress in Chemistry*, 2018, 30(10): 1592-1600.
- [19] HOZUMI I, HASEGAWA T, HONDA A, et al. Patterns of levels of biological metals in CSF differ among neurodegenerative diseases [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 303(1/2): 95-99.
- [20] ANANDHAN A, RODRIGUEZ-ROCHA H, BOHOVYCH I, et al. Overexpression of alpha-synuclein at non-toxic levels increases dopaminergic cell death induced by copper exposure via modulation of protein degradation pathways [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 81: 76-92.
- [21] LAN AP, CHEN J, CHAI ZF, et al. The neurotoxicity of iron, copper and cobalt in Parkinson's disease through ROS-mediated mechanisms [J]. *Biometals*, 2016, 29(4): 665-678.
- [22] TAROHDA T, ISHIDA Y, KAWAI K, et al. Regional distributions of manganese, iron, copper, and zinc in the brains of 6-hydroxydopamine-induced parkinsonian rats [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2005, 383(2): 224-234.
- [23] BEHL T, MADAAN P, SEHGAL A, et al. Mechanistic insights expatiating the redox-active-metal-mediated neuronal degeneration in Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 678.
- [24] YU WR, JIANG H, WANG J, et al. Copper (Cu^{2+}) induces degeneration of dopaminergic neurons in the nigrostriatal system of rats [J]. *Neurosci Bull*, 2008, 24(2): 73-78.

- [25] BJØRKLUND G, PEANA M, MAES M, et al. The glutathione system in Parkinson's disease and its progression[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 120: 470-478.
- [26] LIDDELL JR, WHITE AR. Nexus between mitochondrial function, iron, copper and glutathione in Parkinson's disease[J]. *Neurochem Int*, 2018, 117: 126-138.
- [27] BURRÉ J, SHARMA M, SÜDHOF T C. Cell biology and pathophysiology of α -synuclein[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(3): a024091.
- [28] GROMADZKA G, TARNACKA B, FLAGA A, et al. Copper dyshomeostasis in neurodegenerative diseases-therapeutic implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9259.
- [29] MEZZAROLA L, ALFIERI DF, COLADO SIMÃO AN, et al. The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases[J]. *Neuro-Toxicology*, 2019, 74: 230-241.
- [30] 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.
- [31] CADENAS C. Highlight report: toxicology of copper[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(12): 2471-2472.
- [32] LI Y, HUANG X, WANG J, et al. Regulation of iron homeostasis and related diseases[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 6062094.
- [33] CANÇADO RD. Iron deficiency anemia in women: pathophysiological, diagnosis, and practical management[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2023(suppl 1): e20235112.
- [34] LANGLEY J, HE N, HUDDLESTON DE, et al. Reproducible detection of nigral iron deposition in 2 Parkinson's disease cohorts[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(3): 416-419.
- [35] DUCE JA, WONG BX, DURHAM H, et al. Post translational changes to α -synuclein control iron and dopamine trafficking: a concept for neuron vulnerability in Parkinson's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 45.
- [36] GÖTZ ME, DOUBLE K, GERLACH M, et al. The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1012: 193-208.
- [37] CHO SJ, BAE YJ, KIM JM, et al. Iron-sensitive magnetic resonance imaging in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2021, 268(12): 4721-4736.
- [38] ABEYAWARDHANE DL, LUCAS HR. Iron redox chemistry and implications in the Parkinson's disease brain[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4609702.
- [39] CHANG KH, CHEN CM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(7): 597.
- [40] SALAZAR J, MENA N, HUNOT S, et al. Divalent Metal Transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(47): 18578-18583.
- [41] CHENG R, DHORAJIA VV, KIM J, et al. Mitochondrial iron metabolism and neurodegenerative diseases[J]. *Neurotoxicology*, 2022, 88: 88-101.
- [42] KNÖRLE R. Neuromelanin in Parkinson's disease: from Fenton reaction to calcium signaling[J]. *Neurotox Res*, 2018, 33(2): 515-522.
- [43] UENO F, IWATA Y, NAKAJIMA S, et al. Neuromelanin accumulation in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 132: 1205-1213.
- [44] PIZARRO-GALLEGUILLOS B M, KUNERT L, BRÜGGEMANN N, et al. Iron- and Neuromelanin-weighted neuroimaging to study mitochondrial dysfunction in patients with Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 13678.
- [45] PENG C, GATHAGAN RJ, LEE VM Y. Distinct α -synuclein strains and implications for heterogeneity among α -Synucleinopathies[J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 109: 209-218.
- [46] SHARMA S K, PRIYA S. Expanding role of molecular chaperones in regulating α -synuclein misfolding; implications in Parkinson's disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(4): 617-629.
- [47] DEAS E, CREMADES N, ANGELOVA PR, et al. Alpha-synuclein oligomers interact with metal ions to induce oxidative stress and neuronal death in Parkinson's disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24(7): 376-391.
- [48] CHEN B, WEN X, JIANG H, et al. Interactions between iron and α -synuclein pathology in Parkinson's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 141: 253-260.
- [49] OSTREROVA-GOLTS N, PETRUCELLI L, HARDY J, et al. The A53T alpha-synuclein mutation increases iron-dependent aggregation and toxicity[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(16): 6048-6054.
- [50] PROUDFOOT O. Manganese in manganese, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and batten disease: a narrative review[J]. *Neurol India*, 2017, 65(6): 1241-1247.
- [51] MARTINS AC JR, MORCILLO P, IJOMONE OM, et al. New insights on the role of manganese in Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(19): 3546.
- [52] BALACHANDRAN RC, MUKHOPADHYAY S, MCBRIDE D, et al. Brain manganese and the balance between essential roles and neurotoxicity[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(19): 6312-6329.
- [53] TINKOV AA, PAOLIELLO MM B, MAZILINA AN, et al. Molecular targets of manganese-induced neurotoxicity: a five-year update[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4646.
- [54] DU K, LIU MY, PAN YZ, et al. Association of circulating manganese levels with Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 665: 92-98.
- [55] KWAKYE GF, PAOLIELLO MM B, MUKHOPADHYAY S, et al. Manganese-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease: Shared and Distinguishable Features[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(7): 7519-7540.
- [56] HARISCHANDRA DS, JIN H, ANANTHARAM V, et al. α -Synuclein protects against manganese neurotoxic insult during the early stages of exposure in a dopaminergic cell model of Parkinson's disease[J]. *Toxicol Sci*, 2015, 143(2): 454-468.
- [57] LI L, YANG X. The essential element manganese, oxidative stress, and metabolic diseases: links and interactions[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7580707.
- [58] WANG X, GAO XQ, WANG XY, et al. Bioaccumulation of manganese and its effects on oxidative stress and immune response in juvenile groupers (*Epinephelus moara* ♀ × *E. lanceolatus* ♂)[J]. *Chemosphere*, 2022, 297: 134235.
- [59] PAJARILLO E, NYARKO-DANQUAH I, DIGMAN A, et al. Mechanisms of manganese-induced neurotoxicity and the pursuit of neurotherapeutic strategies[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1011947.
- [60] LIU K, LIU Z, LIU Z, et al. Manganese induces S-nitrosylation of PINK1 leading to nerve cell damage by repressing PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 834: 155358.
- [61] SUN R, WANG J, FENG J, et al. Zinc in cognitive impairment and aging[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(7): 1000.
- [62] MAYWALD M, RINK L. Zinc in human health and infectious diseases[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(12): 1748.
- [63] LIU S, WANG N, LONG Y, et al. Zinc homeostasis: an emerging therapeutic target for neuroinflammation related diseases[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(3): 416.

- [64] MARET W. Zinc in cellular regulation: the nature and significance of "zinc signals" [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2285.
- [65] SUN H, LIU X, GE H, et al. Association between serum zinc levels and the risk of Parkinson's disease: a meta-analysis [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 179(1): 45-51.
- [66] JUROWSKI K, SZEWCZYK B, NOWAK G, et al. Biological consequences of zinc deficiency in the pathomechanisms of selected diseases [J]. *J Biol Inorg Chem*, 2014, 19(7): 1069-1079.
- [67] SZEWCZYK B. Zinc homeostasis and neurodegenerative disorders [J]. *Front Aging Neurosci*, 2013, 5: 33.
- [68] KUMAR V, SINGH D, SINGH B K, et al. Alpha-synuclein aggregation, ubiquitin proteasome system impairment, and L-Dopa response in zinc-induced parkinsonism: resemblance to sporadic Parkinson's disease [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 444(1/2): 149-160.
- [69] WOJTUNIK-KULESZA K, ONISZCZUK A, WAKSMUNDZKA-HAJNOS M. An attempt to elucidate the role of iron and zinc ions in development of Alzheimer's and Parkinson's diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 1277-1289.
- [70] DU K, LIU MY, ZHONG X, et al. Decreased circulating Zinc levels in Parkinson's disease: a meta-analysis study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3902.
- [71] PETERING DH, MAHIM A. Proteomic high affinity Zn²⁺ trafficking: where does metallothionein fit in? [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1289.
- [72] DEXTER DT, WELLS FR, LEE AJ, et al. Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease [J]. *J Neurochem*, 1989, 52(6): 1830-1836.
- [73] TAMANO H, MORIOKA H, NISHIO R, et al. AMPA-induced extracellular Zn²⁺ influx into nigral dopaminergic neurons causes movement disorder in rats [J]. *Neurotoxicology*, 2018, 69: 23-28.
- [74] TAMANO H, MORIOKA H, NISHIO R, et al. Blockade of rapid influx of extracellular Zn²⁺ into nigral dopaminergic neurons overcomes paraquat-induced Parkinson's disease in rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(6): 4539-4548.
- [75] TAMANO H, NISHIO R, MORIOKA H, et al. Extracellular Zn²⁺ influx into Nigral dopaminergic neurons plays a key role for pathogenesis of 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease in rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(1): 435-443.
- [76] PARK JS, BLAIR NF, SUE CM. The role of ATP13A2 in Parkinson's disease: clinical phenotypes and molecular mechanisms [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(6): 770-779.
- [77] SIKORA J, OUAGAZZALA M. Synaptic zinc: an emerging player in Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4724.
- [78] PARK JS, SUE CM. Hereditary parkinsonism-associated genetic variations in PARK9 locus lead to functional impairment of ATPase type 13A2 [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2017, 18(7): 725-732.
- [79] KRALL RF, TZOUNOPOULOS T, AIZENMAN E. The function and regulation of zinc in the brain [J]. *Neuroscience*, 2021, 457: 235-258.
- [80] ANDERSON CT, KUMAR M, XIONG S, et al. Cell-specific gain modulation by synaptically released zinc in cortical circuits of audition [J]. *Elife*, 2017, 6: e29893.
- [81] YANG TC, WU PC, CHUNG IF, et al. Cell death caused by the synergistic effects of zinc and dopamine is mediated by a stress sensor gene Gadd45b - implication in the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *J Neurochem*, 2016, 139(1): 120-133.
- [82] SIKORA J, KIEFFER BL, PAOLETTI P, et al. Synaptic zinc contributes to motor and cognitive deficits in 6-hydroxydopamine mouse models of Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 134: 104681.
- [83] AASETH JO, NURCHI VM. Chelation combination-a strategy to mitigate the neurotoxicity of manganese, iron, and copper? [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1713.
- [84] BALDARI S, DI ROCCO G, TOIETTA G. Current biomedical use of copper chelation therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1069.
- [85] ZHENG H, GAL S, WEINER LM, et al. Novel multifunctional neuroprotective iron chelator-monoamine oxidase inhibitor drugs for neurodegenerative diseases: *in vitro* studies on antioxidant activity, prevention of lipid peroxide formation and monoamine oxidase inhibition [J]. *J Neurochem*, 2005, 95(1): 68-78.
- [86] ADLARD PA, CHERNY RA, FINKELSTEIN DI, et al. Rapid restoration of cognition in Alzheimer's transgenic mice with 8-hydroxy Quinoline analogs is associated with decreased interstitial Aβ [J]. *Neuron*, 2008, 59(1): 43-55.
- [87] RELKIN NR. Testing the mettle of PBT2 for Alzheimer's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(9): 762-763.
- [88] CACCIATORE I, MARINELLI L, DI STEFANO A, et al. Chelating and antioxidant properties of L-Dopa containing tetrapeptide for the treatment of neurodegenerative diseases [J]. *Neuropeptides*, 2018, 71: 11-20.
- [89] BEN-SHUSHAN S, MILLER Y. Molecular mechanisms and aspects on the role of neuropeptide Y as a Zn²⁺ and Cu²⁺ chelator [J]. *Inorg Chem*, 2021, 60(1): 484-493.
- [90] SONNINEN TM, HÄMÄLÄINEN RH, KOSKUVI M, et al. Metabolic alterations in Parkinson's disease astrocytes [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14474.
- [91] SCHOUSBOE A, SCAFIDI S, BAK LK, et al. Glutamate metabolism in the brain focusing on astrocytes [J]. *Adv Neurobiol*, 2014, 11: 13-30.
- [92] SIDORYK-WEGRZYNOWICZ M, ASCHNER M. Manganese toxicity in the central nervous system: the glutamine/glutamate-γ-aminobutyric acid cycle [J]. *J Intern Med*, 2013, 273(5): 466-477.
- [93] VOGEL CF A, CHARRIER JG, WU D, et al. Physicochemical properties of iron oxide nanoparticles that contribute to cellular ROS-dependent signaling and acellular production of hydroxyl radical [J]. *Free Radic Res*, 2016, 50(11): 1153-1164.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)