

文章编号: 1006-446X (2017) 1-0001-033

微量元素与帕金森病

秦俊法

(中国科学院上海应用物理研究所, 上海 201800)

摘要: 帕金森病是世界公认的第二大神经系统疾病, 我国目前的患病人数已超过 245 万, 已成为影响我国人口健康水平的重大社会问题。帕金森病的病因至今不清。该文在分析该病流行状况、危险因素的基础上, 探讨了微量元素与帕金森病的相关关系, 以及微量元素组学研究用于该病预警和早期诊断的可能性。

关键词: 帕金森病; 流行病学; 微量元素; 诊断; 中国

中图分类号: R 742.5 文献标识码: A

DOI:10.16755/j.cnki.issn.1006-446x.2017.01.001

Trace Elements and Parkinson's Disease

QIN Junfa

(Chinese Academy of Sciences Shanghai Institute of Applied Physics, Shanghai 201800, China)

Abstract: Parkinson's disease is recognized as the world's second largest nerve system disease, more than 2.45 million people have already sick of our country, the influence the population health level of our country has become a major social problem. Of Parkinson's disease pathogenesis is not clear. Based on the analysis of the disease epidemic status, risk factors, on the basis of discussing the relationship between the trace elements associated with Parkinson's disease, and trace element profiling used for early warning and the possibility of early diagnosis of the disease.

Key words: parkinson's disease; epidemiology; trace elements; diagnosis; China

帕金森病(PD) 又称震颤麻痹, 是中老年人常见的中枢神经慢性渐进性变性疾病。传统上, 以“运动迟缓、肌肉僵直、静止性震颤和姿势异常”作为其主要临床特征。但近年来发现, PD 还合并认知功能障碍、睡眠障碍、嗅觉障碍、精神障碍等非运动症状, 故 PD 实际上可能是由运动症状和非运动症状共同组成的多系统神经变性疾病。除原发性震颤麻痹(叫作帕金森病)外, 还有继发于神经系统其他疾病的震颤麻痹(称为帕金森综合征或继发性帕金森病), 后者包括帕金森叠加综合征。PD 是现今世界上公认的第二大神经系统变性疾病。到目前为止, 还没有一种很特异性的仪器或检验检查手段能确诊 PD, 也还没有什么治疗可以使 PD 痊愈, PD 的病因也还不很清楚^[1]。无论从社会学角度还是从市场经济角度, PD 已成为影响我国人口健康水平和生活质量, 阻碍经济持续发展的重大社会问题^[2]。本文介绍 PD 的流行病学特征及其与微量元素的关系。

收稿日期: 2015-06-10

• 1 •

1 中国的 PD 流行现状

流行病学资料表明,我国 55 岁以上人群的 PD 患病率和年发病率平均约为 0.95% 和 0.72%, 65 岁以上人群的 PD 患病率和年发病率平均约为 1.55% 和 1.02%, 目前 PD 病人已超过 245 万人。

1.1 PD 的患病率

自上世纪 80 年代以来,我国陆续开展了对 PD 患病率的流行病学调查,例如,在中国 6 城市(1983)、上海(1980)、29 个省市(1986)进行了逐门逐户 PD 调查;在中国 3 个中心地区(北京、西安、上海)进行了以社区为基础的分层、多阶段、横截面调查(2005),等等。这些调查结果表明,中国各地的 PD 患病率差异极大^[3-4]。一项涉及中国 29 个省市和 2 个直辖市共计 4 214 945 人的 Meta 分析报告^[4]说明,中国 PD 患病率范围为 14/10 万到 1 538/10 万,其变化幅度达 109 倍之多(表 1)。但仔细审视个中原因不难发现,造成这一后果的因素除诊断标准不一定相同外,最大的可能是调查对象的不同。事实上,几个患病率最低的调查对象均为全体人群而非老年人。在 50 岁以上人群中,PD 患病率在 169/10 万到 1 114/10 万之间。由不同年龄段 PD 患病率数据(表 2)可以算出,中国 50 岁以上人群 PD 平均患病率为 411/10 万,60 岁以上人群为 658/10 万,70 岁以上人群为 1.0%,80 岁以上人群可达 1.6% 以上。在三个经济和发展状况有着很大不同,环境、生活方式和预期寿命也有差异的中心城市所作的调查表明,55 岁以上人群的 PD 患病率为 1.07%,65 岁以上人群为 1.67%(表 3),经 1990 年中国人口标准化处理后,这两个人群的 PD 患病率分别为 0.96% 和 1.66%,对 2000 年美国人口标准化后分别为 1.34% 和 2.05%。这一结果与欧洲的研究结果(1.7%~2.2%)类似。

表 1 中国不同年龄人群的 PD 患病率^[4]

单位: 1/10³

年龄范围	第一作者(年)	地区	病例数/总人数	患病率/%
所有年龄	LI(1985)	6 城市	28/63 195	0.44
	CHEN(1988)	南宁	19/50 961	0.41
	ZHONG(1991)	广东城乡	24/176 165	0.14
	WANG(1991)	29 省市	566/3 869 162	0.15
	QIN(2000)	四川成都	20/36 835	0.54
≥ 40 岁	CHEN(2001)	台湾	37/10 058	3.68
	CHEN(2009)	台湾	80/11 332	7.06
≥ 50 岁	WANG(1996)	台湾	23/3 915	5.87
≥ 55 岁	ZHANG(2001)	上海	2/1 186	1.69
	ZHANG(2003)	北京	64/5 743	11.14
	ZHANG(2005)	北京	87/8 694	10.21
	ZHANG(2005)	西安	38/4 850	7.63
	ZHANG(2005)	上海	158/15 910	9.93
≥ 60 岁	LIU(2010)	新疆	57/6 145	9.28
	ZHAO(1996)	北京	27/1 755	15.38

表 2 中国 50 岁以上人群的 PD 患病率^[4]

单位: 1/10 万

年龄段	文献数	病例数	调查人数	患病率 /%
50 ~ 59	6	115	378 588	133
60 ~ 69	6	281	258 131	422
70 ~ 79	6	280	129 743	825
≥80	6	94	39 264	1 663
50 ⁺	6	770	805 726	411
60 ⁺	6	655	427 138	658
70 ⁺	6	374	169 007	1 020
80 ⁺	6	94	39 264	1 663

注: 50⁺— 表示 50 岁及以上人群。表 3 中国 55 岁以上人群的 PD 患病率^[5]

单位: %

年龄段	北京(n = 8 694)	西安(n = 4 850)	上海(n = 15 910)	总计(n = 29 454)
55 ~ 64	0.47	0	0.28	0.32
65 ~ 74	1.12	1.27	1.20	1.13
75 ~ 84	3.06	1.76	2.75	2.74
≥ 85	3.10	6.17	4.26	4.03
55 ⁺	1.01	0.80	1.20	1.07
65 ⁺	1.63	1.55	1.74	1.67

注: 55⁺— 表示 55 岁及以上人群。

PD 患病率与年龄、性别和种族等人口学因素有着一定的联系。

① 年龄。文献中关于年龄段的划分有多种方式, 如从 50 岁开始每隔 10 年为一段, 或从 55 岁开始每隔 10 年或 5 年为一段。但不管年龄段如何划分, 似均呈随年龄增加而逐渐增大的趋势(表 4、表 5)。从表 5 可见, 中国 55 岁以上人群的 PD 患病率在 0.78% ~ 1.07% 之间, 平均值为 0.95%。

表 4 中国 50 岁以上人群的 PD 患病率^[4]

单位: %

年龄段	调查年份				
	1986	1993	1998	2001	2008
50 ~ 59	0.23	1.49	0.65	1.21	7.94
60 ~ 69	0.89	5.43	2.84	6.87	5.50
70 ~ 79	1.66	7.03	4.07	18.38	14.67
≥80	1.29	19.87	6.60	43.28	19.61

表 5 中国 55 岁以上人群的 PD 患病率

单位: %

年龄段	周玢 ^[6] (2001)	刘燕 ^[8] (2010)	乔胥 ^[7] (2001)	ZHANG ^[5] (2005)	平均
55 ~	0.14	0.79	0.14	0.32	
60 ~	0.24	0.69			
65 ~	0.54	0.39	1.01	1.13	
70 ~	1.45	1.26			
75 ~	2.17	1.80	1.95	2.74	
80 ~	2.07	1.20			
85 ~	2.42	2.70	2.53	4.03	
90 ~	1.59	2.22			
95 ~		1.11			
55 ⁺	0.99	0.93	0.78	1.07	0.95
60 ⁺	1.13				1.13
65 ⁺	1.42			1.67	1.55
70 ⁺	1.90				1.90

注: ① 文献 [5]、[7] 的年龄段为从 55 岁开始每隔 10 年; ② 55⁺ 表示 55 岁以上人群, 余类同; ③ 55⁺ 人群 PD 患病率(y) 与年龄段(x) 的关系: $y = -2.7050 + 0.0654x$ 。

② 性别。调查结果表明, 男性的 PD 患病率一般高于女性(表 6)。在对总人数 4 144 420 名人群的 11 份研究报告中, 2 073 046 名男性中共有 603 例 PD 患者, 在 2 071 374 名女性中共有 515 例 PD 患者, 男性的粗患病率为 29.1/10 万, 女性的粗患病率为 24.9/10 万, 男性高于女性, 其 OR 值为 1.29(95% CI: 1.05 ~ 1.57)。

③ 种族。在中国新疆喀什地区维吾尔族和汉族 55 岁以上人群进行的调查结果表明^[8], 汉族 PD 患病率为 0.73%(21/2 871), 维吾尔族 PD 患病率为 1.10%(36/3 274), 维吾尔族高于汉族。而在新加坡对 15 000 名 50 岁以上人群进行的随机调查结果则表明^[9], 中国人、印度人和马来人的 PD 患病率比较接近: 中国人群的患病率为 0.33%(0.22 ~ 0.48), 印度人群为 0.28%(0.12 ~ 0.67), 马来人群为 0.29%(0.13 ~ 0.67)。这似乎说明环境因素比由种族决定的遗传因素在 PD 的发病中更为重要。

表 6 中国 PD 患病率的性别差异

单位: 1/10 万

第一作者(年)	男	女	年龄范围	OR(95% CI)
ZHONG(1991)	15.52	11.63	全年龄	1.33(0.59, 3.01)
WANG(1991)	16.88	12.37	全年龄	1.37(1.16, 1.61)
WANG(1996)	610.38	564.39	≥ 50	1.08(0.48, 2.46)
ZHAO(1996)	2 038.51	1 032.11	≥ 60	2.00(0.89, 4.47)

表 6 (续)

第一作者(年)	男	女	年龄范围	OR(95% CI)
QIN(2000)	71.40	37.52	全年龄	1.90(0.76, 4.27)
CHEN(2001)	302.18	431.88	≥ 40	0.70(0.36, 1.35)
ZHANG(2003)	1 161.00	1 076.29	≥ 55	1.08(0.66, 1.77)
ZHANG(2005)	877.08	1 031.28	≥ 55	0.85(0.61, 1.17)
ZHANG(2005)	1 078.43	533.81	≥ 55	2.03(1.05, 3.93)
ZHANG(2005)	1 132.36	889.83	≥ 55	1.28(0.84, 1.95)
CHEN(2009)	1 011.73	515.53	≥ 40	1.97(1.27, 3.07)
合计	29.08	24.86		1.29(1.05, 1.57)
总检验结果		$Z = 2.48, P = 0.01, I^2 = 97.6\%, P = 0.000$		

1.2 PD 的发病率

关于 PD 发病率的数据相对较少。1986 年 1 月 ~ 12 月, 中国人民解放军神经病流行病学调查组^[10]在全国 29 个省(市、自治区)共 117 个调查点对 PD 发病情况进行调查, 在此期间, 在 3 869 162 人中共发生 58 例 PD 患者, 粗发病率为 1.5/10 万·年, 转化成中国标化率为 0.9/10 万·年, 世界标化率为 1.3/10 万·年, 发病年龄在 40 ~ 89 岁之间, 70 岁以上人群发病率最高, 男、女性无明显差异。2008 年—2009 年, 刘燕等^[8]在新疆喀什地区 55 岁以上人群的调查中, 在 6 145 人中发现 57 例 PD 患者, 其中 49 例为首诊, 粗发病率为 797/10 万·年。CHEN 等(2001, 2009)和 WANG 等(1996)在台湾宜兰、基隆和金门地区对 40 岁以上或 50 岁以上人群进行的调查表明, PD 发病率在 169/10 万·年—468/10 万·年之间(表 7)。由此可以推测, 中国 55 岁以上人群的 PD 发病率约为 720/10 万·年, 65 岁以上人群的 PD 发病率约为 1 015/10 万·年。

表 7 中国 40 岁以上人群的 PD 发病率

单位: 1/10 万·年

第一作者(年)	地区	年龄范围	调查人数	发病率/%
ZHONG(1991)	广东	全年龄	176 165	2
WANG(1996)	台湾	≥50	3 915	460
CHEN(2001)	台湾	≥40	10 058	169
CHEN(2009)	台湾	≥40	11 332	468
LIU(2010)	新疆	≥55	6 145	797
合计				$I^2 = 97.1\%, P = 0.000$ 362

1.3 PD 的患病人数

张振馨等^[5]根据北京、西安、上海三地 79 个农村和 58 个城镇共计 29 454 名 55 岁以上人群横截面调查得到的 PD 标化患病率(按中国 1999 年人口标准化), 估计中国 55 岁以上帕金森病人

为 172 万人。根据本文统计,按中国 2010 年人口普查数据^[11],55 岁以上人群的帕金森病人至少有 230 万(表 8)。

表 8 中国不同年龄人群的 PD 病人估计数

	≥55 岁	≥60 岁	≥65 岁
全国总人数(百万)	258.9	177.6	118.9
患病率(1/10 万)	892	1 219	1 546
患病人数(万)	230.9	216.5	183.8

注:如按患病率为 0.95% 估算,中国 55 岁人群的 PD 病人约为 246 万人。

2 中国人群的 PD 危险因素

PD 的病因至今不清,目前认为与老化、环境和遗传三大因素密切相关,三者的交互作用以及其在发病风险预测中的作用近年来特别受到人们的关注。

2.1 危险因素

谭现花等^[12]采用 1:1 配对病理对照研究方法对 157 例 PD 患者进行问卷调查。病理组和对照组的平均年龄分别为(64.6 ± 9.8)岁和(64.6 ± 9.6)岁,经多因素 Logistic 分析发现,家族史、抑郁史、杀虫剂、脑力劳动和饮酒指数为 PD 的危险因素,通径分析表明,杀虫剂对 PD 的作用最大(表 9)。

表 9 PD 的危险因素及作用大小

变 量	OR	作用大小		
		直接作用	间接作用	总作用
家族史	6.754	0.149	—	0.149
脑力劳动	2.365	0.170	—	0.170
杀虫剂	2.423	0.132	0.169	0.301
抑郁史	5.204	0.204	—	0.204
吸烟指数	0.489	-0.218	—	-0.218
饮酒指数	2.029	0.171	0.006	0.177

柏雪等^[13]采用 1:4 配对病例对照方法研究了 91 例 PD 患者(对照组为 364 例)的危险因素。单因素 logistic 回归分析筛选出 15 项重要变量,采用 0.05 作为引入、剔除标准进行多因素 Logistic 分析,最终确定与 PD 发病相关的 6 项主要因素为家族阳性史、母亲孕期吸烟史、母亲怀孕年龄高于 37 岁、农村生活超过 10 年、饮酒史、不经常进行体育活动(表 10)。

表 10 PD 的危险因素及 OR 值

变 量	β 值	Wald χ^2	<i>P</i>	OR(95% CI)
家族阳性史	1. 690	5. 222	0. 022	5. 421(1. 272 , 23. 103)
母亲孕期吸烟史	0. 914	4. 233	0. 040	2. 495(1. 044 , 5. 961)
母亲怀孕年龄 > 37 岁	0. 475	11. 624	0. 001	1. 607(1. 224 , 2. 112)
农村生活 > 10 年	1. 203	5. 967	0. 015	3. 330(1. 268 , 8. 741)
饮酒史	1. 301	12. 114	0. 001	3. 673(1. 766 , 7. 643)
不经常体育活动	0. 764	8. 371	0. 004	2. 147(1. 279 , 3. 602)

叶芳等^[14]用 Meta 方法探讨了中国人群的 PD 危险因素及保护性因素,共检索到中、英文相关文献 208 篇,最终纳入 18 篇病例对照研究,涉及的病例组 1 663 例,对照组 2 630 例。Meta 分析显示,PD 危险因素有 PD 阳性家族史、重大精神创伤或抑郁史、从事脑力劳动、杀虫剂和化肥等毒性接触史,保护性因素有饮茶、吸烟和饮酒(表 11)。

表 11 中国人群 PD 相关因素 Meta 分析结果

变 量	文献数	OR	95% CI	<i>P</i>
1 PD 阳性家族史	7	5. 31	3. 16 ~ 8. 92	<0. 000 01
重大精神创伤史	6	4. 35	2. 76 ~ 6. 84	<0. 000 01
头部外伤史	6	3. 70	2. 36 ~ 5. 81	<0. 000 01
2 饮茶	11	0. 39	0. 23 ~ 0. 67	<0. 000 01
饮酒	11	0. 71	0. 56 ~ 0. 90	0. 005
吸烟	13	0. 58	0. 49 ~ 0. 68	<0. 000 01
喜好油炸食品	3	1. 27	0. 41 ~ 3. 97	0. 65
3 杀虫剂、化肥	12	2. 03	1. 48 ~ 2. 79	<0. 001
饮用井水	8	0. 86	0. 54 ~ 1. 37	0. 53
饮用贮水池水	3	2. 28	0. 85 ~ 6. 09	0. 10
4 收入较高	2	0. 22	0. 03 ~ 1. 88	0. 17
从事脑力劳动	2	2. 08	1. 33 ~ 3. 24	<0. 001
中学以上教育程度	4	0. 94	0. 27 ~ 3. 30	0. 92

注: 可以把 PD 相关因素划为 4 类: 1 — 既往病史, 2 — 生活方式, 3 — 环境因素, 4 — 社会因素。

由上可见,关于吸烟和饮酒在 PD 发病中的作用尚存在分歧。

2.2 致病基因

老龄化是导致 PD 发病率增加的重要因素。这是因为: ① 在老年个体中,多巴胺(DA)能神经元的数量随年龄增长而呈减少趋势,脑内 DA 转运体和 DA 受体表达下降,纹状体 DA 水平明显降低; ② 老化可引起神经营养因子与细胞炎性因子失衡; ③ 老化对诱导机体产生细胞炎性因

子的物质更具敏感性。因此 PD 多发于 40 岁以上人群, 50 岁后发病率明显增高, 而且随年龄增长而逐渐增加。这已在前节中叙述。

在三大类危险因素(老化、遗传、环境)中, 遗传易感性是 PD 发生的重要基础, 其遗传方式分为家族性和散发性两种, 其中家族性 PD 占发病总人数的 10% ~ 15%, 都具有明确的致病基因。虽然所占比例很小, 但已有证据表明, 这些家族性致病基因也可通过同样机制在散发性 PD 的发病中起着重要作用。绝大多数散发 PD 是由遗传、环境和老化因素共同作用导致的, 虽然没有明显的遗传倾向, 但表现为某种遗传易感性, 某些基因的多态性改变将导致发病风险的提高。国外研究证实, 有 10 个基因与 PD 发病有着重要的关联, 它们分别被命名为 Park 1 ~ 10。在这 10 个基因中, 5 个涉及常染色体显性遗传, 4 个以常染色体隐性方式遗传, 另一个可能与晚发性散发有关。经过近 10 年的深入研究, 确定其中有 5 个基因与 PD 的形成有直接关联关系, 而通过检测这 5 个基因中的关键位点多态性变异即可对 PD 的发生和发展产生预警作用^[15]。5 个与 PD 形成直接有关的基因分别为: SNCA(Park 1)、PARKIN(Park 2)、PINK 1(Park 6)、DJ - 1(Park 7) 和 LRRK 2(Park 8)。5 个适宜作 PD 预警检测的多态性位点分别是: T240(包含 2 种多态性突变)、T 313M(1 种多态性突变)、R1441(3 种多态性突变)、G20195(1 种多态性突变) 和 G2385R(1 种多态性突变)。

中国 PD 研究团队在过去几年中在大样本基础上系统分析了中国人 PD 基因突变特点和分布规律, 发现了新的基因突变遗传模式以及多基因相互作用方式^[16]。这些研究成果将有助于进一步了解 PD 的遗传背景、提高对 PD 易感人群的预测能力、寻找可用于早期诊断的生物标记物。中国 PD 研究团队发现:

① 中国人致病基因有一定的分布规律, 并有着某些与欧美国家不同的特点。例如: 唐北沙课题组(2006、2008、2010) 在中国常染色体隐性遗传早发性 PD 家族和中国散发性早发性 PD 患者中发现了 11 种新的致病突变, 得到了某些基因的突变率数据(表 12), 并发现 LRRK 2 基因 19 号外显子的 Pro 755 Leu 突变是中国人特有的突变; A 340 T 多态性可能是晚发性 PD 的危险因素。

表 12 中国人某些致病基因的突变率

单位: %

基 因	隐性遗传早发性 PD 家系	散发早发性 PD 患者
PARKIN	46.7	5.5
PINK 1	10.0	0.9
DJ - 1	6.7	0.0
ATP 13A2	0.0	
LRRK 2		1.3

② 双基因杂合突变致病模式。例如, 唐北沙课题组(2006) 在一个常染色体隐性遗传早发 PD 家系中首次发现突变型 DJ - 1(A39S) 和 PINK 1(P 399 L) 相互作用将丧失对 MPP⁺ 诱导的氧化应激的保护作用, 从而增加 MPP⁺ 诱导的 DA 能神经元的调亡, 为 PD 的发病机制提供了新的研究模式。

③ 致病基因存在两类风险位点。例如, 陈彪课题组(2012) 对多个 PD 相关基因的多态性进行患病风险分析, 发现 LRRK 2 — G2385R、SNCA — rs 356165、GBA — L444P 等突变/多态性

可单独增加 PD 风险, 并且中国人风险位点与欧美人不同。对相关基因各个多态性位点进行联合分析, 发现存在两类风险位点: GBA — L444P 为低频高风险位点, 其在正常人中的分布频率约为 0.2% 左右, PD 风险 OR 值可高达 12.90, 而 LRRK 2、SNCA 和 APT 的多态性位点均为高频低风险位点, 在正常人中分布频率较高, 但对 PD 发病风险, 其 OR 值均不超过 2.1。

④ 多基因作用模式。例如, 陈彪课题组(2012)在对 PD 患者和正常人的 PD 发病风险分析中发现, 多个易感基因位点的组合增加 PD 发病风险: 当只携带 LRRK 2 突变时, PD 风险 OR 值为 1.96, 而三种基因组合时风险增高。在所有基因组合中, 四基因和五基因组合风险最高(表 13)。由此可见, 相较于单个易感基因位点, 多个易感基因位点的组合将能更好地预测 PD 发病风险。

表 13 不同致病基因组合的 PD 发病风险

突变基因	OR 值
1	1.96
1+2+3	4.94
1+4+5	6.20
1+2+3+5	6.43
1+2+3+4+5	6.12

注: 1 — LRRK 2, 2 — SNCA, 3 — MAPT, 4 — BST 1, 5 — PARK 16。

⑤ 携带不同致病基因表现出不同的临床症状。例如, 陈彪课题组(2014)对 1 638 例 PD 患者进行 LRRK 2 和 GBA 突变检测, 将 PD 患者分成携带 LRRK 2 基因突变(LRRK 2 — PD)、携带 GBA 基因突变(GBA — PD) 和不携带上述两种基因突变的 PD 患者(IPD), 结果表明, LRRK 2 — PD 患者与 IPD 患者临床症状类似, 而 GBA — PD 患者与另外两种相比, 发病年龄更轻且 UPDRS 评分更高, 后者表现在运动并发症、认知功能下降以及便秘等发生率显著升高, 社会功能和角色情绪方面评分更差, 首次证实 PD 患者由于携带不同致病基因而表现出不同的临床表现。

2.3 非运动症状

长期以来, PD 被认为是以运动障碍为特征的神经变性疾病。但近年来进行的一项研究表明, 72% 的 PD 患者在运动症状出现前 10 年之内即出现抑郁, 平均患抑郁的时间为 7.9 年, 而另一项长达 15 年的队列研究表明, 非运动症状(NMS) 是 PD 患者最终的致残因素, NMS 成为影响 PD 发生、进展及预后的关键因素。因此, NMS 的研究受到了人们的重视, 运动症状期前的 NMS 有可能成为 PD 早期预警和早期诊断的指标^[16]。

NMS 包括认知功能障碍、睡眠障碍、慢性疲劳、焦虑抑郁、嗅觉障碍、便秘, 自主神经系统紊乱等症状。国外研究显示, PD 患者认知功能障碍的发生率达 25.0% ~ 66.9%, 疲劳发生率达 32% ~ 70%, 其中 PD 早期疲劳患病率就高达 30%。国内楼跃等^[17]研究发现, PD 患者中疲劳患病率为 76.7%, 疲劳不仅与运动障碍程度有关, 还与其他非运动症状、自主神经功能损害等有联系(表 14)。赵鹏等^[18]研究发现, PD 患者的蒙特利尔认知功能评分(MoCA) 显著低于对照组(20.28 ± 4.16) vs (26.28 ± 3.61), $t = 8.036$, $P < 0.001$, 认知功能障碍发生率显著高于对照组(57.7% vs 10.3%, $\chi^2 = 19.200$, $P < 0.001$, 主要特点表现为: 注意与集中、执行功能, 延迟回忆、语言能力、视结构技能、抽象思维和定向力等下降(表 15), Logistic 分析显示, PD 认知

功能障碍与 PD 患者病情严重程度(H-Y 分级)、病程、统一帕金森病评分(UPDRS)有关。孟莉等^[19]研究发现,在 74 例 PD 患者中,以 NMS 起病者有 36 例(占 48.6%),以 MS 起病者 26 例(35.1%),两者同时起病者 12 例(16.2%);以 NMS 起病者在 1~38 年(平均 8.6 年)内出现 MS,而以 MS 起病者在(0.25~4.5)年(平均 1.8 年)内出现 NMS;首发 NMS 依次为:便秘 20 例(27.0%)、出汗异常 8 例(10.8%)、性功能障碍 8 例(10.8%)、夜尿增多 6 例(8.1%)、身体疼痛不适 4 例(5.4%)。

表 14 PD 疲劳与其他临床特征的 Spearman 秩相关分析

项 目	FSS 相关系数	P
H-Y 分期	0.562	0.000
UPDRS		
I 精神、行为、情绪	0.455	0.000
II 日常生活活动	0.534	0.000
III 运动检查	0.541	0.000
震颤评分	0.036	0.765
强直评分	0.425	0.000
运动迟缓评分	0.454	0.000
IV 治疗的并发症	0.523	0.000
HMDS	0.532	0.000
SPOCA-AUT	0.298	0.010

注:① FSS — 疲劳严重程度量表;② H-Y 分期: hoehn — Yahr 病情分级;③ UPDRS — 统一帕金森病评分表;④ HMDS — 汉密尔顿抑郁量表;⑤ SCOPA-AUT — PD 自主神经症状量表。

表 15 PD 患者认知功能障碍的主要特点

因 子	PD 组(n=52)	对照组(n=58)	t	P
注意与集中	2.13	4.22	4.053	<0.001
执行功能	1.93	2.73	2.203	0.001
延迟回忆	1.62	1.86	3.149	<0.001
语言	0.56	1.04	3.850	0.001
视结构技能	0.16	0.75	2.463	0.018
抽象思维	0.82	1.21	3.462	0.001
定向力	0.62	0.78	4.016	<0.001

一般地说,PD 非运动症状发生率较高的临床症状包括便秘、尿急、多汗、疲劳、记忆力减退、情绪低落、悲伤、焦虑、性功能异常、流涎等症(表 16)。揭示 NMS 在 PD 患者中的发生率与临床病程等的关系,有助于深化对 PD 病因和 PD 作为一种全身性疾病的认识,NMS 也有可能

成为 PD 早期诊断或早期预报的新标志物。

表 16 PD 的非运动症状发生率

单位: %

症 状	马建军 ^[21]	杨雪霞 ^[20]	孟莉 ^[19]	平 均
流涎	47.4	46.9	56.8	50.4
味、嗅觉障碍	53.9	47.6	27.0	42.8
吞咽困难	34.2	32.7	45.6	37.5
便秘	55.3	72.8	73.0	67.0
排便不尽感	36.8	47.6		42.2
尿急、尿频	52.6	61.9	44.6	53.0
夜尿增多	56.6	55.8	45.6	52.7
性趣异常	36.8	23.8		30.3
性生活困难	59.2	60.5	32.4	50.7
体位性头晕	39.5	32.7		36.1
多汗	34.2	55.1	67.6	52.3
记忆力减退	39.5	58.5	58.1	52.0
兴趣减退	35.5	36.7	54.1	42.1
注意力不集中	25.0	27.2	40.5	30.9
悲伤		45.6	56.8	51.2
焦虑	22.4	36.7	51.4	36.8
困倦嗜睡	30.3	37.4	45.6	37.8
失眠	39.5	49.7	35.1	41.4
生动梦境	39.5	54.4		47.0
不宁腿	40.8		48.7	44.8
疼痛	39.5	12.2	48.7	33.5
复视	25.0	27.9	10.8	21.2
说梦话、梦游	32.9	40.8		36.9
下肢水肿	22.4	21.1		21.8
调查例数	76	147	74	
平均年龄	66.8	67.4	58.1	
调查地区	河南郑州	贵州贵阳	河北石家庄	

注: 文献 [21] 为早期未治疗患者。

2.4 环境因素

流行病学资料表明, 很多环境因素——农药、杀虫剂、工业化学物品——可以增加 PD 的

发病风险,例如, MPTP(1—甲基—4—苯基—1,2,3,6—四氢吡啶)可能是吸毒人员发生 PD 最密切的神经毒素,百草枯和鱼藤酮可引起 DA 能神经元选择性缺失,长期职业接触铜和锰会增加 PD 的危险性,等等。但环境因素的核心是微量元素。环境是人体微量元素的源泉。外周环境物质的污染,人类生活方式的变异,机体稳态系统的失灵,均可造成体内微量元素的不平衡。在前文^[22]中我们已经详细叙述了微量元素失衡或稳态障碍引发神经退行性疾病的理论基础、实践依据,以及微量元素作为疾病标志物及治疗靶点的应用前景,本文再述这一病因假设在 PD 防治策略中的地位和作用。

3 PD 患者的微量元素水平变化

在人体组织和体液中存在的几十种元素中,目前已经探测到 PD 病人血清、头发和全血中各有 23 种、24 种和 8 种元素含量发生了显著变化。PD 病人的微量元素分布模式有着与其他疾病相似的地方,但也有自身的显著特色。

3.1 血清微量元素水平

不同作者测定了 PD 患者血清中 39 种元素含量,与相应对照组比较,发现共有 23 种元素发生了显著变化(表 17)。检测的元素包括: Ag、Al、As、Ba、Be、Bi、Ca、Cd、Co、Cs、Cu、Cr、Fe、F、Hg、I、K、Li、Mg、Mn、Mo、Na、Ni、P、Pb、Rb、S、Sb、Se、Si、Sn、Sr、Ti、Tl、V、W、Y、Zn、Zr。发生显著变化的元素包括: Al、Ca、Cd、Co、Cu、Fe、Hg、K、Li、Mg、Mn、Mo、Na、Ni、P、Pb、S、Se、Si、V、Zn、Y、Rb。多数研究结果表明,PD 患者血清 Mn、V 含量升高,Zn、Co、Cd 含量降低,其他元素尚需进一步证实或结果不一致。

表 17 PD 患者发生显著变化的血清微量元素

第一作者(年)	显著降低	显著升高
潘宝英(1991)	Cu、Zn、Mo	
陈一薇(2003)	Cu、Zn	
毛辉春(2004)		Mn、Al
BOCCA(2004)	Hg、Cd、Al、Pb	
HEDGE(2004)	Fe、Al、S、Zn	Mg、K、Cu、P
FORTE(2004)	Mg、Al、Cu	Ca
ALIMONI(2007)	Zn、Fe、Co、Cd、Li	V、Si
龚守会(2008)		Mn、Fe
罗韵文(2008)		Mn、Fe
GELLEIN(2008)	Cu、Zn、Fe、Ca、Rb、Se	Hg、Ni、Y
张巍(2010)		Cu、Se
AHMED(2010)	Zn、Fe、Co、S、Se、Cd	Cu、Pb、Mn、Al、K、Mo、Na、 P、V、Ca、Hg、Mg、Ni

表 17 (续)

第一作者(年)	显著降低	显著升高
周佩洋(2011)		Mn、Fe
ZHAO(2013)	Cu、Zn	Se、Fe
侯焕喜(2014)	Cu、Zn	Pb

张巍等^[23]研究了不同病情或不同病程帕金森病(PD)和血管性帕金森综合征(VP)患者的血清4种元素水平,观察到两组病人Cu、Se含量均显著高于健康对照组,但病情不同患者元素含量变化不同:PD I、II期患者Cu、Se、Zn显著高于对照组,III、IV期患者Cu、Pb升高而Zn、Se降低。不同病程VP患者亦有类似情况:病程<5年者Cu、Se、Zn显著高于对照组,而病程>5年者Cu、Zn明显低于对照组(表18)。

表 18 PD 和 VP 患者的血清微量元素水平

单位: $\mu\text{g/L}$

比较对象	组别	Cu	Se	Zn	Pb
不同患者	对照组($n=10$)	703	88	1 274	96
	VP($n=20$)	911*	104*	1 175	88
	PD($n=17$)	1 020*	113*	1 379	92
不同病程 VP	对照组($n=10$)	703	88	1 274	96
	<5年($n=12$)	1 172*	116*	1 497*	94
	>5年($n=8$)	579*	90	1 002*	86
不同病情 PD	对照组($n=10$)	703	88	1 274	96
	I—II期($n=8$)	1 098*	109*	1 504*	89
	III—IV($n=9$)	905*	70*	998	110*

注 “*”表示与对照组比较,但有显著差异。

AHMED等^[24]用ICP-AES和ICP-MS法测定了45例早期未治疗PD病人和42名配对健康人血清中31种元素含量,结果发现,PD病人组有19种元素含量发生了显著变化,其中Al、Cu、K、Mn、Mo、Na、P、V、Ca、Hg、Mg、Ni、Pb显著增高,Co、Fe、S、Se、Zn、Cd显著降低(表19)。此外还有9种元素相互作用模式(关联程度)和10种元素比值发生了显著变化,前者包括:(Cu, Mo)、(P, Mn)、(P, Pb)、(P, Al)、(Se, Cu)、(Se, Co)、(Se, S)、(Zn, Pb)和(Zn, Fe),后者主要涉及Al、Cu、Fe、Mn、Zn(表20)。PD病人中出现的这些变化为PD的早期诊断提供了实际的可能性。

表 19 PD 患者发生显著变化的血清元素

单位: $\mu\text{g/dL}$

元素	对照组($n=42$)	病人组($n=45$)	变化
Al	0.190	0.320	↑↑
Cu	83	98	↑↑

表 19 (续)

元 素	对照组($n = 42$)	病人组($n = 45$)	变化
K	14 200	16 300	↑ ↑
Mn	0. 061	0. 076	↑ ↑
Mo	0. 090	0. 190	↑ ↑
Na	309 000	321 000	↑ ↑
P	10 800	14 700	↑ ↑
V	0. 005	0. 009	↑ ↑
Ca	8 450	10 650	↑
Hg	0. 136	0. 199	↑
Mg	1 750	2 009	↑
Ni	0. 034	0. 044	↑
Pb	0. 048	0. 069	↑
Co	0. 020	0. 014	↓ ↓
Fe	123	110	↓ ↓
S	0. 116	0. 104	↓ ↓
Se	17. 00	1. 800	↓ ↓
Zn	59	43	↓ ↓
Cd	0. 012	0. 007	↓

注: ↑ ↑ — 与对照组比较显著升高, $P < 0.01$; ↑ — $P < 0.05$; ↓ ↓ — 与对照组比较显著降低, $P < 0.01$; ↓ — $P < 0.05$ 。

表 20 PD 病人的血清元素比失衡

元素 x	元素 y	健康人元素比	病人元素比
Al	Cu	0. 002 2	0. 003 2
	Fe	0. 001 3	0. 002 8
	Mn	3. 245 0	4. 210 0
	Zn	0. 003 0	0. 007 0
Cu	Fe	0. 597 0	0. 864 0
	Mn	1 459	1 289
	Zn	1. 360 0	2. 270 0
Fe	Mn	2 442	1 492
	Zn	2. 292 0	2. 637 0
Mn	Zn	0. 000 9	0. 001 7

注: ① 元素比 = 元素 x / 元素 y ; ② 除 Cu/Mn、Fe/Mn 显著降低外, 其余均显著增高。

HEDGE 等^[25]测定了不同病情 PD 病人血清中 12 种元素含量,结果表明,与相应对照组比较,早期 PD 和严重 PD 患者 Al、S 均显著降低, K、Mg、P、Cu 均显著升高。在严重 PD 病人中,还观察到 Fe、Zn 也显著降低。

3.2 头发微量元素水平

不同作者测定了 PD 患者头发中的 33 种元素含量,与相应对照组比较,发现有 24 种元素含量发生了显著变化(表 21)。检测的元素包括: Al、B、Ba、Bi、Ca、Cd、Ce、Co、Cr、Cu、Fe、Ga、Ge、La、Li、Mg、Mn、Mo、Nb、Ni、P、Pb、Rb、Sb、Sc、Sn、Sr、Th、Ti、V、Y、Zn、Zr,有显著变化的元素为: Ba、Ca、Cd、Ce、Cu、Fe、Ge、La、Li、Mg、Mn、Mo、Nb、Ni、P、Pb、Se、Sn、Sr、Ti、V、Y、Zn、Zr。检验结果表明,PD 患者头发 Fe、Mn、Cu 含量显著降低, Ge、P、Y、Mo 含量显著增高,其他大多数元素含量也显著降低,但 Zn 含量测定结果则有矛盾结果。

表 21 PD 患者发生显著变化的头发微量元素

元 素	潘宝英(1991)	乔爱香(2000)	梁琼芳(2003)	FORTE(2005)	陈祥友(2008)
Ba		↓			↓
Ca				↘	↓
Cd		↓			↓
Ce		↓			
Cu	↓		↓		↓
Fe	↓	↓	↓	↓	↓
Ge		↑			↑
La		↓			
Li		↓			
Mg				↘	↓
Mn	↓	↓	↓		↓
Mo					↑
Nb					↓
Ni					↓
P		↑			↑
Pb					↓
Se		↓			
Sn					↓
Sr					↓
Ti		↓			↓
V		↓			↓

表 21 (续)

元 素	潘宝英(1991)	乔爱香(2000)	梁琼芳(2003)	FORTE(2005)	陈祥友(2008)
Y					↑
Zn	↓	↑	↓		↑
Zr		↓			↓

注: ① 作者为第一作者。② ↑ —— 显著升高, ↓ —— 显著降低, ↘ —— 降低。

梁琼芳等^[26]将 60 例 PD 患者按 Webster 评方标准分为轻、中、重三类,同时又按全国锥体处系统疾病讨论会制定的标准划分为 I 型 — 震颤型、II 型 — 少动和强直型、III 型 — 震颤(或少动)和强直伴痴呆型、IV 型 — 震颤(或少动)和强直不伴痴呆型四型。测定头发中微量元素含量后发现,患者 Cu、Zn、Fe、Mn 均明显低于对照组($P < 0.01$),且 Zn、Fe 含量随病情加重而升高, Mn 含量则逐渐降低(表 22)。

表 22 不同病情 PD 患者的头发元素水平

单位: mg/kg

组 别	Cu	Zn	Fe	Mn	Cr
对照组($n = 54$)	10.20	184	34.67	3.32	1.38
PD 组($n = 60$)	8.03**	153**	28.25**	1.38**	1.73
轻($n = 3$)	8.58*	145**	22.85**	1.66	1.16
中($n = 36$)	7.78**	151**	28.64*	1.47*	1.99*
重($n = 11$)	8.20**	173	34.91	1.01	1.66
I($n = 17$)	7.90**	156*	27.04	1.71	1.52
II($n = 15$)	8.11**	149**	26.10*	1.58	2.03
III($n = 13$)	7.93**	175	31.18	0.93*	1.89
IV($n = 15$)	8.09**	142**	29.51	1.25	1.50

注: 与对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

陈祥友^[27]测定了已确诊的 90 例 PD 患者头发中 35 种元素含量并与配对的正常人比较,结果发现患者 Ca、Mg、Fe、Cu、Ni、Mn、Sr、Ti、V、Ba、Nb、Pb、Sn、Cd、Zr 15 种元素含量较正常人低少,而 Zn、Ge、Mo、P、Y 5 种元素含量较正常人高(表 23)。此外还发现与上述元素含量变化相反的特例,这些病人的头发 Ba、Cu、Mn、Sr、Mg、Ca、Sn、Nb 或 Pb 含量显著升高,还有些患者则是 Ni、Cr、Ce、La 或 Ga 含量显著升高。

表 23 PD 患者的头发微量元素水平

单位: mg/kg

元 素	病人组($n = 90$)	对照组($n = 90$)	P
Ba	0.694	1.940	0.002
Bi	0.183	0.148	

表 23 (续)

元 素	病人组($n = 90$)	对照组($n = 90$)	P
Cd	0.032	0.052	0.05
Co	0.033	0.035	
Cr	0.261	0.266	
Cu	8.560	10.240	0.001
Ge	0.458	0.279	0.001
Li	0.021	0.028	
Mn	0.314	0.568	0.001
Mo	0.102	0.065	0.001
Ni	0.207	0.318	0.002
P	173.000	163.000	0.05
Pb	1.630	2.600	0.001
Sb	0.127	0.133	
Sn	0.103	0.165	0.05
Sr	0.964	2.948	0.001
Ti	0.466	0.630	0.01
V	0.041	0.072	0.001
Zn	171.000	143.000	0.001
Zr	0.014	0.020	0.05
Ce	0.101	0.106	
Ga	0.153	0.134	
La	0.036	0.040	
Nb	0.031	0.080	0.005
Sc	0.006	0.008	
Th	0.090	0.102	
Fe	15.590	21.180	0.002
Mg	49.430	69.880	0.05
Ca	549.000	792.000	0.002
B	0.170	0.210	
Al	9.730	11.140	
Y	0.020	0.002	0.01

注: 仅列出有显著差异的 P 。

3.3 全血微量元素水平

不同作者测定了 PD 病人全血中的 15 种元素含量, 与相应对照组比较, 发现患者有 8 种元素含量发生了显著变化(表 24)。测量的元素包括: Al、Be、Ca、Cd、Co、Cr、Cu、Fe、Hg、Mg、Mn、Ni、Pb、V、Zn, 含量发生显著变化的元素为: Al、Ca、Fe、Mg、Mn、Pb、V、Zn。

表 24 PD 患者发生显著变化的全血微量元素

元 素	BOCCA(2004)	FORTE(2004)	TETSUHITO(2010)
Al		↓	
Ca		↑	
Fe		↑	↑
Mg			↑
Mn			↑
Pb	↑		
V	↑		
Zn		↑	

注: ↑ — 显著升高; ↓ — 显著降低。

3.4 尿液和脑脊液微量元素水平

不同作者测定了尿液和脑脊液中 20 种元素含量, 与相应对照组比较, 发现患者有 11 种元素含量发生了显著变化(表 25)。测量的元素包括: Al、Be、Ca、Cd、Co、Cr、Cu、Fe、Hg、K、Mg、Mn、Na、Ni、P、Pb、S、Si、V、Zn, 含量发生显著变化的元素为: Al、Ca、Cd、Co、Cr、Fe、Hg、Mn、Pb、Si、V。从表 25 可见, PD 时体液中有些元素的变化规律是一致的, 如 Al、Ca、Hg, 有些元素则有相反的变化趋势, 如 Fe、Pb, 说明 PD 时存在体内元素的再分布。

表 25 PD 患者体液中的元素含量变化

元 素	尿	脑脊液	血 清	全 血
Al	↓	↓	↓	↓
Ca	↑		↑	↑
Cd		↓	↓	
Co		↓		
Cr		↓		
Cu			↓	
Fe	↑	↓		↑
Hg		↓	↓	
Mg			↓	
Mn		↓		↓

表 25 (续)

元 素	尿	脑脊液	血 清	全 血
Pb	↑	↓	↓	↑
V	↑			↑
Zn				↑
Si	↑			

注: 资料来源: BOCCA(2004), FORTE(2004)。↑ — 显著升高, ↓ — 显著降低, ↘ — 降低。

3.5 不同病种微量元素水平

比较同一研究团队采用相似配对方法和相同测量技术所得结果, 可以获得不同病种的特征性元素的信息。

陈祥友^[27]用 ICP-AES 法测定 90 例 PD、122 例 AD 和 296 例脑中风患者头发中 35 种元素含量, 与各自相应配对(同性别、相同或相近年龄)正常人比较, 发现 3 组患者各有 20、13 和 18 种元素含量异常(表 26)。三类疾病的共同特征是 Ba、Sr、Ca 含量显著降低, Mo、Ge 含量显著升高。PD 独有的特征性元素是 Ti、Cd、Zr 显著降低, Zn、Y、P 显著升高; AD 独有的特征性元素是 Co、Cr 显著降低; 脑中风独有的特征性元素是 Mn、Sb、Ga、La、Sc、Ce、Th、Bi 显著升高。此外还可发现, PD 患者的头发 Mn、Fe、V、Pb 含量变化与脑中风患者恰好相反: 前者降低, 后者增高。

表 26 不同疾病病人与健康人头发元素含量差异

元 素	PD	AD	脑中风	元 素	PD	AD	脑中风
Sr	—	—	—	Zn	+		
Cu	—	—		Mo	+	+	+
Ni	—	—		Ge	+	+	+
Ba	—	—	—	Y	+		
Mn	—	—	+	P	+		
Fe	—		+	Co		—	
V	—		+	Li		—	—
Pb	—		+	Cr		—	
Ca	—	—	—	Sb			+
Ti	—			Ga			+
Mg	—		—	La			+
Nb	—	—		Sc			+
Sn	—	—		Ce			+
Cd	—			Th			+
Zr	—			Bi			+

注: “—”表示显著降低, “+”表示显著增加, PD —— 帕金森病, AD —— 阿尔茨海默病。

ALIMONTI 等^[28]采用多种方法测定了 71 例 PD、53 例 AD 和 60 例多发性硬化症(MS) 患者血清中 26 种元素含量, 与 124 名居住在相同地区的健康人比较, 发现 3 组患者各有 7、5 和 11 种元素含量异常(表 27)。三类疾病的共同特征是 Fe、Zn 和抗氧化能力(SAC) 显著降低、氧化状态(SOS) 显著升高。PD 独有的特征性元素是 V 含量显著升高和 Li 含量显著降低; AD 的特征性元素是 Sn 显著升高; MS 独有的特征性元素是 Be、Cd、Ni、Sb、W、Zr 显著升高。此外还可发现, PD 患者的 Cd 含量变化与 MS 相反, Si 含量变化则相同。

表 27 不同疾病病人与健康人血清元素含量差异

元 素	PD	AD	MS	元 素	PD	AD	MS
Be			+	Si	+		+
Ca		+	+	Sn		+	+
Cd	—		+	V	+		
Co	—	—		W			+
Fe	—	—	—	Zn	—	—	—
Li	—			Zr			+
Ni			+	SOS	+	+	+
Sb			+	SAC	—	—	—

注: “—”表示显著降低, “+”表示显著增加; PD — 帕金森病, AD — 阿尔茨海默病, MS — 多发性硬化症; SOS — 氧化状态, SAC — 抗氧化能力。

4 PD 患者的脑内元素异常

PD 的主要病理特征是黑质多巴胺能神经元变性和缺失、黑质色素变淡、线粒体内错误折叠蛋白(主要是 α -核突触蛋白) 的异常聚集, 以及路易小体的形成。许多微量元素参与了 PD 的这些病理过程。脑金属成像技术的发展为研究脑内元素分布及探讨病理机制提供了常规定量分析工具。

4.1 脑中的铁

越来越多的研究证实, PD 患者脑内的铁稳态遭到了破坏, 铁在黑质部位存在选择性累积, 而在用 MPTP 制备的 PD 小鼠模型和 6-OHDA 制备的 PD 小鼠模型中, 黑质铁含量也明显高于对照组(表 28)。科学家们还发现, 甚至在 PD 早期即可观察到铁含量在黑质区增高; 铁离子的聚集可作为反映 PD 病程进展的一种影像指标。

表 28 报道脑铁累积的部分文献

第一作者(年)	期刊	卷(期): 页码
DEXTER(1989)	J Neurochem	52: 1830 - 1836
RIEDEVER(1989)	J Neurochem	52: 515 - 520
DEXTER(1993)	Adv Neurol	60: 273 - 281
ROUAULT(2001)	Nat Genet	28: 299 - 300
XIE(2003)	Exp Neurol	182: 483 - 489
GOTZ(2004)	Ann NY Acad Sci	100: 193 - 208

表 28 (续)

第一作者(年)	期刊	卷(期): 页码
WANG(2004)	Neurochem Res	29: 2239 - 2243
GAL(2005)	J Neurochem	95: 79 - 88
HARDY(2005)	J Magn Reson Imaging	21: 118 - 127
BERG(2006)	Mov Disord	21: 1299 - 1310
JIANG(2006)	Neurochem	49: 605 - 609
JIANG(2007)	Neurochem Int	51(1): 32 - 36
WANG(2007)	Eur J Neurosci	25(9): 2766 - 2772
UVERSKY(2007)	J Neurochem	103: 17 - 37
GERLACH(2008)	Parkinsonism Relat Disord	14(S2): S185 - 188
XH(2008)	Neurochem Int	52(6): 1044 - 1051
BRAR	Arch Neurol	66(3): 371 - 374
SONG(2010)	Free Radic Biol Med	48(2): 332 - 341
WANG(2013)	Biochem Biophys Acta	1832(5): 618 - 625

我国科学家对铁离子在黑质区的特异性聚集及相关机制展开了系列研究,发现黑质铁选择性聚集的原因可能与铁转入蛋白二价金属离子转运体(DMT 1)的表达增加和膜铁转出蛋白(FP 1)、膜铁转出蛋白辅助蛋白(HP)的表达降低有关^[16]:氧化应激激活胞浆中的铁调节蛋白(IRP 1)与铁反应元件(IRE),两者相互作用增加DMT 1的表达,导致细胞摄铁功能增强以及细胞内的铁累积;IRPs的激活使FP1和HP的表达降低,细胞的铁转出功能下降,细胞内出现铁聚积,这又进一步加重氧化应激,导致多巴胺能神经元的死亡。

和青^[29]的研究结果也表明,铁可导致 α -核突触蛋白(α -syn)的聚集,进而导致细胞功能的破坏。其机理归纳为:铁降低细胞线粒体跨膜电位差 $\Delta\psi_m$ 、产生过多的活性氧成分Ros,产生细胞毒性,诱导细胞凋亡;铁也可通过下调核转录因子Nrf 2和血红素加氧酶HO-1 mRNA表达水平引起细胞内 α -syn的聚集,聚集的 α -syn又进一步加重Nrf 2和HO-1 mRNA水平的下调而实现自身的进一步聚集,从而形成一个恶性循环,最终导致细胞死亡(图1)。

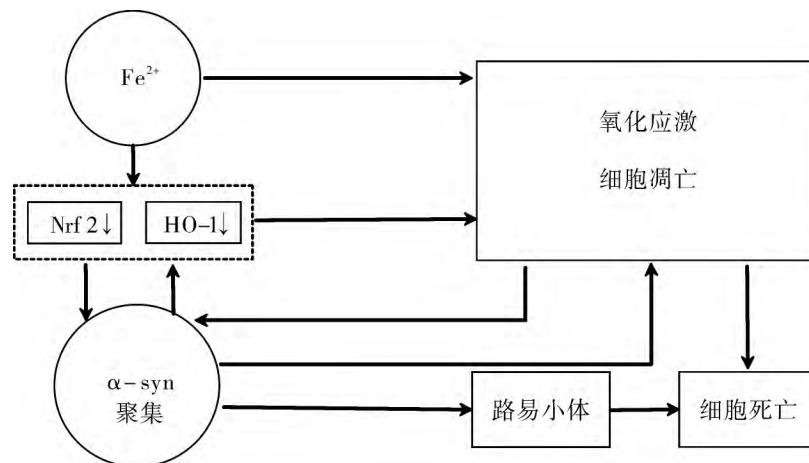


图 1 Fe - a - syn 聚集在 PD 中的作用

4.2 脑中的铜

研究发现^[30], PD 病人脑脊液中的铜水平比对照组高, 其游离铜含量甚至可用作该病的生物化学标志物, 但在与 PD 病理学相关的脑区, 如豆状核或黑质中, 铜水平却是降低的(表 29)。PD 患者的铜结合蛋白, 如铜蓝蛋白(CP)、超氧化物歧化酶(Cu/Zn-SOD), 以及金属硫蛋白(MT)水平也低于对照组。在 PD 病人的诸多铜转运体中, 目前已知黑质中铜转运体 1(CTR 1)是降低的, ATP 酶亚族 ATP 7 B 突变也与 PD 有关。

表 29 PD 患者的脑铜异常

第一作者(年)	期刊	卷(期): 页码	结果
PALL(1987)	LANCET	2(8553): 238-241	Cu ↑
DEXTER(1989)	J Neurochem	52(6): 1830-1836	Cu ↓ Fe ↑
RIEDERER(1989)	J Neurochem	52(2): 515-520	Cu ↓ Fe ↑
LOEFFLER(1996)	Brain Res	738(2): 265-274	Cu ↓
BOLL(1999)	Neurosci Lett	265(3): 155-158	CP ↓
IHARA(1999)	J Neurol Sci	170(2): 90-95	Cu/Zn-SOD ↓
TORS DOTTER(1999)	Pharmacol Toxicol	85(5): 239-243	Cu/Zn-SOD ↓
SECHI(2007)	Parkinsonism Rel Disord	32(2): 122-125	ATP 7 B 变异
BOLL(2008)	Neurochem Res	33(9): 1717-1723	Cu ↑
BOLL(2008)	Neurochem Res	33(9): 1717-1723	CP ↓
DHANASEKARAN(2008)	Neurochem Res	33(6): 980-984	MT 1 ↓
HOZUMI(2011)	J Neurol Sci	303(1-2): 95-99	Cu ↑
JIN(2011)	Brain	134(1): 50-58	CP ↓
AYTON(2013)	Ann Neurol	77(4): 554-559	CP ↓ Cu ↓ Fe ↑
DAVIES(2013)	Movement Disorders	28(1):	CTR 1 ↓

注: ① CP — 铜蓝蛋白, CTR 1 — 铜转运体 1, SOD — 超氧化物歧化酶, ATP 7 B — ATP 酶亚族, MT 1 — 金属硫蛋白 1。② 脑脊液中铜含量升高。

在铜与 PD 的关系中, 以下两点值得注意。一是铜蓝蛋白 CP 的降低与铁的累积密切相关。例如, AYTON 等(2013)从死亡的 PD 患者黑质中不仅观察到铜低铁高的事实, 而且发现亚铁氧化酶活性的严重降低。他们还发现, CP 不足的小鼠神经细胞大量死亡, 而注入 CP 可部分预防黑质中铁的增高及由 MPTP 诱发的多巴胺能神经元细胞死亡。二是金属硫蛋白可能出现补偿性表达增加。在脑中, 金属硫蛋白 MT I 和 MT II 在神经胶质细胞中表达, 而 MT III 表达在神经元中, MT IV 表达在不同的上皮中。PD 患者尸体研究表明, 黑质和皮层胶质细胞 MT I 表达增加, 而在 MPTP 诱发锥体外损伤的齧齿动物中, 则观察到 MT I 表达的降低(DHANASEKARAN 等, 2008; MICHAEL 等, 2011)。

铜的不足或过量都与 α -syn 聚集相关联。

4.3 α -核突触蛋白

α -核突触蛋白(α -syn), 在正常生理条件下, 是一种中枢神经系统突触前膜末端表达的可溶性小分子蛋白质, 黑质、纹状体等脑区的线粒体上富集着大量的 α -syn, 基因或环境的改变可使其可溶性发生变化, 而后出现路易小体(Lewy bodies) 和路易神经突(Lewy neurite), 最终导致多巴胺能神经元受损。细胞外的 α -syn 不仅能促进路易小体的形成, 是产生路易小体的“种子”和主要成分, 同时也能诱导胶质细胞的激活, 促进神经炎性的发生, 从而进一步加剧神经元的损伤。

在健康人和 PD 病人的体液中也存在 α -syn。研究发现, PD 患者的血清(如 YANAMANRA, 等, 2011)、脑脊液(如 KUDA 等, 2010) 和其他体液(如 MALEK 等, 2014) 中的 α -syn 水平均高于健康对照组。有人研究证明, 在各种血液成分中, 外周血中 99% 以上的 α -syn 集中在红细胞中, 李芳菲等^[31]的研究表明, 红细胞 α -syn 寡聚体以及红细胞 α -syn 寡聚体/总蛋白比值可作为鉴别突触核蛋白病与非突触核蛋白病的指标, 而后者有望成为诊断 PD 的外周生物学指标。此前, El-AGNAF 等(2006) 也证明, 血浆 α -syn 可用作 PD 的生物标记物。

α -syn 蛋白是一种铜结合蛋白, 每个单体含有 2 个铜结合部位, 因此 α -syn 对铜有很高的亲和性, 并能有效地引起原纤维形成和类似蛋白质沉积。Cu- α -syn 复合体能诱发铜的氧化还原性质的改变, 而 Cu- α -syn 本身就具有亚铁还原酶的活性, 因而又进一步加重 PD 的氧化应激。另一方面, PD 病人铜水平降低又伴随着铜蓝蛋白水平降低和铁水平升高, 也导致 α -syn 聚集和细胞功能的破坏(图 2)。

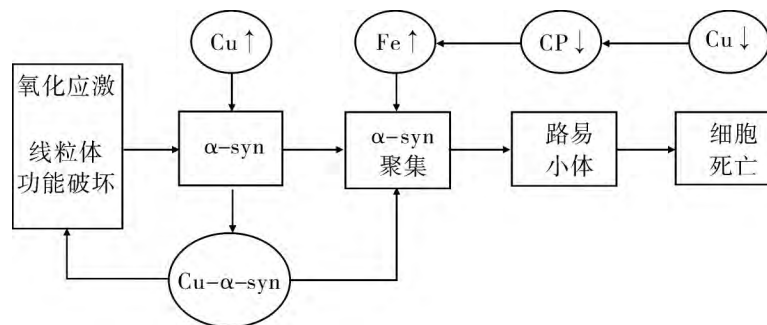


图 2 Cu- α -syn 聚集在 PD 中的作用

4.4 脑金属成像

随着微量元素与神经退行性疾病关系研究的深入发展, 在过去 10 年中, 研究脑内元素分布的成像技术也获得了迅速提高, 一项利用 LA-ICP-MS 技术建立起来的脑金属成像技术(BrainMet imaging technique) 已应用在许多脑研究中(图 3)。与过去研究脑内微量元素的技术(如 SR XRF) 很难获得可靠定量数据不同, BrainMet 技术代表一种具有高空间分辨率、定量成像与金属组学研究相结合的常规分析工具。脑金属成像技术(利用 LA-ICP-MS) 与其他多种分子成像技术(如 MRT、PET、SPET、免疫染色法、分子质谱法等) 相结合, 还可构成金属蛋白显微镜(metalloprotein microscope)。脑金属成像积累的研究成果可为未来生物医学研究及临床影像诊断带来光明的前景^[32]。

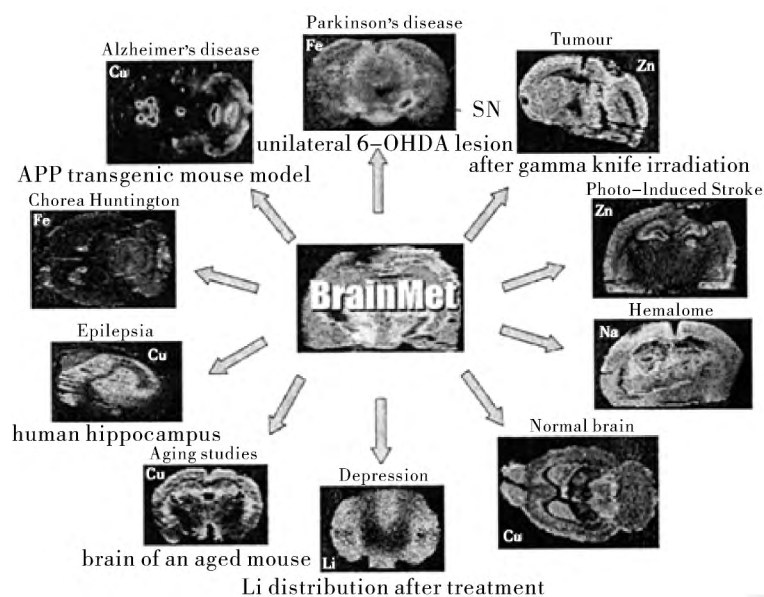


图 3 BrainMet 技术的应用领域

- 从顶左顺时针方向: 1. AD 鼠脑 Cu 影像; 2. PD 鼠脑 Fe 影像; 3. 肿瘤鼠脑 Zn 影像;
4. 中风鼠脑 Zn 影像; 5. 血肿鼠脑冠状切片 Na 影像; 6. 正常鼠脑水平切片 Cu 分布; 7. 抑郁鼠脑 Li 分布;
8. 老年鼠脑 Cu 影像; 9. 癫痫病人海马 Cu 影像; 10. 亨廷顿舞蹈病鼠脑水平切片 Fe 分布。

脑金属成像技术可用于研究生物组织切片的许多元素分布, 其中包括所谓的必需金属(K、Na、Ca、Mg、Mn、Fe、Cu、Zn、Li等)、有毒金属(Pb、Cd、Hg、U、Th等)、非金属(C、P、S、Cl、I等)和类金属(As、Se等)。

在PD的亚急性MPTP小鼠模型研究中, MATNSCH等^[33]应用LA-ICP-MS技术分析了最后一次注射MPTP后2h、7d和28d的鼠脑纹状体和黑质的冠状切片, 观察到2h和7d时的脑室周区和枢椎筋膜铜含量显著降低, 28d时恢复或补偿, 其中嘴侧室周区的增加最为明显(+40%), 在皮质中则稍微降低(-10%)。铁含量在脚间核中显著增加(+40%), 但黑质中未见升高(表30)。这一结果与铜对室周和主质有不同的调节作用及铁的组化学定位结果一致, 也与MPTP在鼠脑中优先结合的区域相一致, 不仅证明了脑金属成像技术在生命科学中的常规应用价值, 也肯定了铜在PD病理学中的作用。SALAZAR等(2008)在急性MPTP PD模型研究中, 证实了铁在PD病理学中的作用: 2d时腹侧中脑铁增高29%, 7d时降低18%, 而在21d时增加10%。

表 30 用 Brain Met 技术测定的 PD 模型小鼠脑元素分布

单位: mg/kg, 湿质量计

元 素	部 位	对照组	MPTP 2 h	MPTP 7 d	MPTP 28 d	Pa	Pb
Fe	脚间核	4.5	5.3	6.2	6.2	—	0.025
Cu	室周	8.9	7.0	7.9	12.3	0.008	—
	水管	5.0	4.2	5.9	5.8	—	—
	腹侧 FD	4.6	3.3	5.2	4.5	0.001	0.005
	背侧 FD	2.2	1.9	2.4	2.2	0.031	0.07

表 30 (续)

元 素	部 位	对照组	MPTP 2 h	MPTP 7 d	MPTP 28 d	Pa	Pb
Zn	海马下脚前部	2.6	2.2	2.6	2.3	—	—
	CA3/齿状回	25.6	22.3	25.3	27.0	0.038	0.07
	背侧 FD	9.5	8.9	9.3	9.3	—	—
Mn	梨状皮质	8.3	9.4	8.6	9.3	—	—
	红核	0.36	0.32	0.35	0.36	—	—
	黑质 TH ⁺ 细胞数	9 459	6 293	5 227	5 148	<0.001	***
	纹状体多巴胺 质量分数/(mg·g ⁻¹)	22.5	5.4	7.8	14.3	<0.001	****

注: ① Pa — 单变量方差分析, Pb — 前两组(对照+2 h)与后两组(2 d+28 d)比较; ② FD — 枢椎筋膜, lascia dentata, TH⁺ — 酪氨酸羟化酶染色阳性; ③ *** — 对照组显著高于其他各组($P < 0.000\ 006$), 2 h 组明显高于 28 d 组($P = 0.04$), 黑质 TH⁺ 细胞数不可逆转; ④ **** — 对照组显著高于其他各组($P < 0.000\ 4$), 28 d 组明显高于 2 h 和 7 d 组($P < 0.002$); ⑤ Zn 和 Mn 在最初稍微降低后即回到对照组水平, C、P、S 未见显著变化。

5 PD 的微量元素诊断法

一般来说, 帕金森病发病 1~2 年后, 大多数病人的症状和体征都比较典型, 但“临床诊断”(根据四大临床主征确立的诊断)并非是真的确诊, 其准确率只有约 85%, 亦即被临床诊断为“PD”的病人中有 15% 左右的病人不是真正的“帕金森病”^[1]。近年来的研究表明, PD 的微量元素诊断有望成为常规临床诊断或其辅助诊断手段。

ZHAO 等^[34]测定了中国华东地区 238 例 PD 病人的血浆 Se、Cu、Zn、Fe 含量, 与 302 名健康正常人比较, PD 患者 Se、Fe 水平显著升高, Cu、Zn 水平显著降低, 关联分析提示, 降低 Se、Fe 可减小 PD 危险性, 而低 Zn 可能是 PD 的危险因素(表 31)。采用血浆 Se、Fe、Zn、Cu 含量和年龄、性别因素可对样品属性作出预报, 对 PD 的预报准确率为(80.97 ± 1.34)%。

表 31 血浆微量元素与 PD 的关系

元 素	Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄	P
Se 质量浓度	<83	83 ~ 106	107 ~ 130.75	>130.75	
OR	0.218	0.252	0.431	1	0.055
Fe 质量浓度	<1 063	1 063 ~ 1 413	1 414 ~ 1 888	>1 888	
OR	0.348	0.386	0.509	1	0.040
Cu 质量浓度	<862	862 ~ 1 038	1 039 ~ 1 192	>1 192	
OR	1.560	1.336	0.830	1	0.250
Zn 质量浓度	<825	825 ~ 1 100	1 101 ~ 1 375	>1 375	
OR	40.728	7.067	2.698	1	0.040

注: ① 元素质量浓度: 单位 μg/L; ② 分析例数: 病人 — 238 例, 正常人 — 302 名。

AHMED 等^[24]测定了印度泰米尔纳德 SRM 医学院收集的 45 例早期 PD 病人和 42 名年龄、性别匹配的健康人血清中 31 种元素含量。方差分析表明,病人组和对照组之间共有 19 种元素含量存在显著差异。利用 87 个样品中 19 种元素作偏最小二乘方判别分析(PLS - DA),发现两组样品可清晰地区别开来(图 4),负荷系数图表明,Al、Cu、Fe、Mn 和 Zn 是区分未治疗 PD 病人和正常人的标记物元素(图 5),其中 Al 可能是触发 P 而导致 PD 血清元素稳态障碍的关键因素(图 6)。在 87 个样品中,随机选择 64 个样品(PD 33 例,正常 31 例)7 个变量(5 种元素含量和年龄、性别)作人工神经网络(ANN)训练,以阈值 $x=0.54$ 作标准: $x \geq 0.55$ 定为 PD 病人, $x \leq 0.54$ 为正常人,对其余 23 个样品作诊断判别试验,结果特异度达 100%,灵敏度达 91%,分类成功率达 95%,比现代临床诊断更准确。

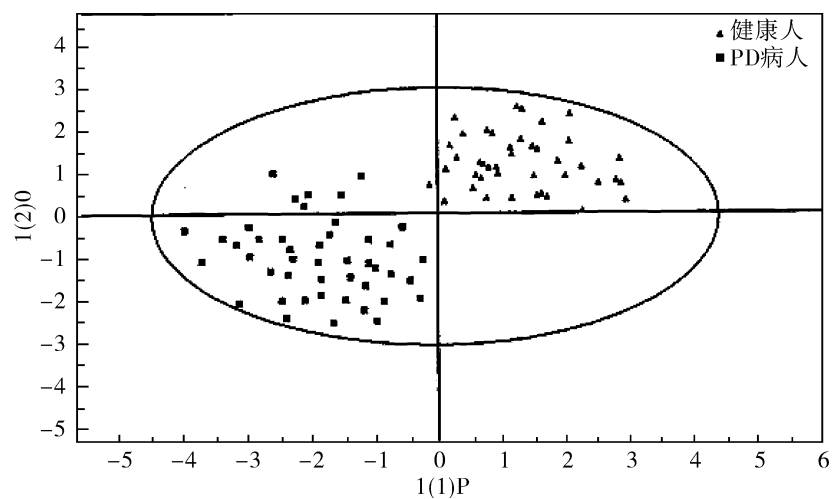


图 4 PD 病人和正常的血清元素 PLS - DA 图

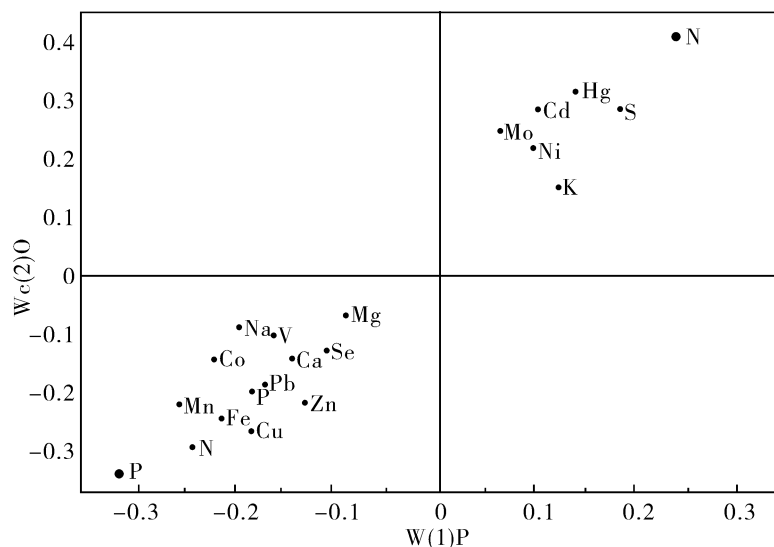


图 5 区分 PD 病人和正常人的血清标志物

• P — PD 病人分布区 • N — 正常人分布区

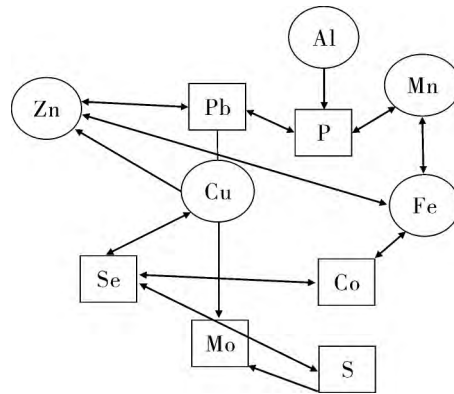


图 6 PD 的脑外生物标志物 —— 血清元素
○ 标志性元素 □ PD 发生显著变化的相关元素

ALIMONTI 等^[28]测定了意大利罗马地区阿尔茨海默病(AD, 53 例)、帕金森病(PD, 71 例), 多发性硬化症(MS, 60 例)病人和健康人(对照组 124 例)血清中 26 种元素含量及氧化应激参数(SOS)和抗氧化能力(SAC), 统计分析发现, 各类病人均有与对照健康人呈显著差异的元素(见表 27), 对 Ca、Fe、Si、Sn、V、Zn、Zr、年龄、SOS 所作的前向判别分析(FDA)产生了 3 个重要的判别函数(表 32), 其中 DF₁以高浓度 Zr、SOS、Ca 及低浓度 Fe、Zn 为特征, 是区分 MS 病人和其他病人的主要贡献因素; DF₂以低浓度 Zr 为特征, 尤其与年龄的关系最为密切, 是区分 AD 和 PD 病人与 MS 病人的主要贡献因素; DF₃以高浓度 V、Si 和低浓度 Sn 为特征, 是区分 AD 和 PD 的主要贡献因素(图 7)。FDA 对各组样品的判别正确率从 96.2% (AD) 到 76.0% (PD), 4 组分类的总准确率为 85.7% (表 33)。

表 32 AD、PD、MS 和健康人的血清判别参数

	DF ₁	DF ₂	DF ₃
矩阵结构系数 ^a			
Zr	0.478 ^b	-0.347	—
Fe	-0.396 ^b	—	—
Zn	-0.352 ^b	—	—
SOS	0.352 ^b	—	—
Ca	0.315 ^b	—	—
年龄	—	0.965 ^b	—
V	—	—	0.632 ^b
Sn	0.441	—	-0.614 ^b
Si	0.320	—	0.469 ^b
贡献率/ %	48.500	40.800	10.700
特征值	2.072	1.740	0.457
典型相关系数	0.821	0.797	0.560

注: a —— 仅列出系数 > 0.30 的元素; b —— 每一变量与任何判别函数之间的最大绝对关联; “—” —— 系数 < 0.30。

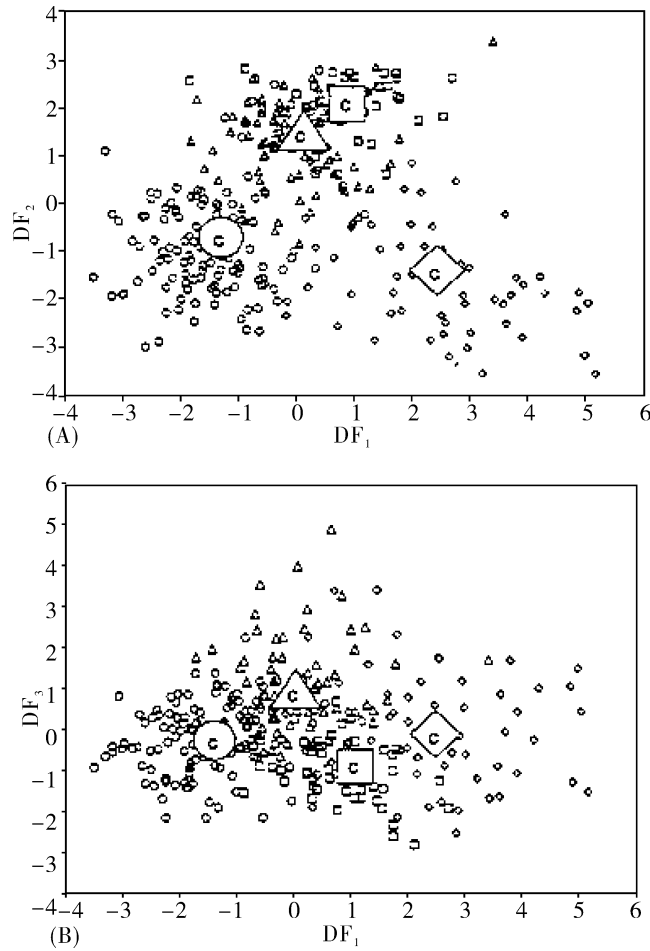


图 7 血清元素 FDA 分类结果散点图

A— F_1 vs F_2 , B— F_1 vs F_3

○ — 健康对照, □ — AD, △ — PD, ◇ — MS, C — 质心

表 33 血清元素 FDA 分类正确率

	健康人	AD	PD	MS	合计
人数					
健康人	111	3	9	1	124
AD	0	51	2	0	53
PD	8	8	54	1	71
MS	6	1	5	48	60
百分数					
健康人	89.5	2.4	7.3	0.8	100
AD	0	96.2	3.8	0	100
PD	11.3	11.3	76.0	1.4	100
MS	10.0	1.7	8.3	80.0	100

注: 4 组判别总准确率为 85.7%。

ANNA 等^[35]测定了前述 4 类人(AD 60 例、PD 71 例、MS 60 例和健康人 109 例)全血中 26 种元素含量,选择 Ca、Co、Cu、Fe、Ni、Pb、Zr 7 种元素作多元判别分析(MDA),得到的总准确率为 70.3%,其中 PD 的判别正确率为 74.6%(表 34),PD 病人以高含量 Co、Ni 和低含量 Ca、Fe 为特征(表 35)。

表 34 全血元素 MDA 分类正确率

	健康人	AD	PD	MS	合计
人数					
健康人	105	1	0	3	109
AD	21	25	1	13	60
PD	11	4	53	3	71
MS	22	10	0	28	60
百分数					
健康人	96.3	0.9	0	2.8	100.0
AD	35.0	41.7	1.7	21.7	100.1
PD	15.5	5.6	74.6	4.2	99.9
MS	36.7	16.7	0	46.7	100.0

注: 4 组判别的总准确率为 70.3%。

从表 32 和表 35 可见,PD 的血清特征元素谱和全血特征元素谱是不同的,对疾病的判别正确率也不相同,虽然在 4 组判别中对 PD 的效果比较接近。

表 35 AD、PD、MS 和健康人的全血判别函数

元 素	DF ₁	DF ₂	DF ₃
Ni	0.680*	—	—
Ca	-0.544*	—	—
Fe	-0.425*	—	—
Cu	—	0.713*	—
Zr	—	0.346*	—
Pb	—	—	0.787*
Co	0.435	—	-0.519*
贡献率/%	65.9	27.8	6.2
特征值	1.694	0.715	0.160
典型相关系数	0.793	0.646	0.372

注: ① 仅列出系数 $y > 0.30$ 的元素; ② “*” 表示最大绝对关联。

6 PD 的防治新策略

目前的 PD 治疗手段主要是药物治疗和手术治疗, 细胞治疗和基因治疗仍处于实验阶段。在药物治疗中, 针对微量元素为治疗靶点的研究和试验已成为研制 PD 候选药物的热点。

6.1 降低铁聚集

PD 病人的一个重要特征是脑内相关部位存在铁的累积(见表 28), 实验研究也表明, 铁剂或高铁饮食能诱发黑质多巴胺能神经元变性(如刘振国等, 2002) 或多巴胺神经元的选择性损伤(如吕占云等, 2010)。

我国科学家针对以铁为治疗靶点的研究获得了肯定的结果。如谢俊霞课题组发现^[16], 杨梅黄酮能螯合细胞内的铁, 降低氧化应激, 从而有效拮抗 6-OHDA 对多巴胺能神经元的毒性作用, 增加纹状体多巴胺及其代谢产物的含量; 姜黄素可逆转 6-OHDA 及细胞内高铁造成的活性氧族(ROS) 增加, 减轻氧化应激及高铁对细胞造成的损伤; 人参皂苷 Rg 1 可通过对铁的螯合作用保护多巴胺能神经元不受损害。宋扬文等(2011) 和陈忻等(2010) 也分别发现, 黄芩苷可抑制鱼藤酮 PD 模型大鼠对铁的累积及可对黑质注射三氯化铁所造成的脑损伤起保护作用。

6.2 铜相关治疗

铜在 PD 中的作用是矛盾的, 某些证据显示 PD 患者脑内铜水平增高, 而其他结果则相反。有些研究还表明, 在 PD 发生过程中早期脑内某些部位铜水平下降而后期则表现过载(见表 30)。有人认为, 总的来说, PD 缺铜比铜过载更有可能, 因而补铜可能是治疗 PD 的一种可供选择的方法^[30]。

RUBIO - OSARMO 等(2009) 采用纹状体内注射 MPP⁺ 诱发的 PD 模型小鼠发现, 在损伤前 24 h 投用硫酸铜处理可防止纹状体内蛋白质硝化、酪氨酸羟化酶表达减少和多巴胺水平降低。最近, 该课题组(2013) 采用类似方法发现, 铜处理可增加铜蓝蛋白表达并防止 MPP⁺ 诱发铜蓝蛋白亚铁氧化酶活性损失及伴随的脂质过氧化增加, 此外还可使纹状体和中脑的铁水平稍微降低。

HUNG 等(2012) 在 4 种不同的 PD 模型动物中发现, 缺氧成像剂(hypoxia imaging agent) Cu(II) 具有神经保护作用, 其机制包括抑制 α -syn 硝化和纤维化。该铜化合物还表明具有保护多巴胺神经元、保持运动功能和降低智力衰退的作用。

ROZAS 等(2004, 2009) 对 MPP⁺ 模型大鼠所作的研究表明, EGB 761(一种银杏树提取物) 可以逆转 MPP⁺ 诱导的纹状体铜缺乏和调节其他脑区的铜稳态; 阻断 MPP⁺ 的神经毒作用。

HENKIN 等(2010) 报道, 嗅觉功能异常病人经反复颅侧磁刺激(γ TMS) 后, 血浆、红细胞和唾液铜水平增加, 表明 γ TMS 能通过改变 PD 患者铜稳态平衡升高血清多巴胺水平, 改善运动功能和味、嗅觉功能。

考虑到 PD 病人存在铜水平增高的可能性, 有人采用铜整合疗法治疗包括 PD 在内的某些神经退行性疾病, 然而结果表明, 铜整合不能对 MPTP 损伤起保护作用(YOU DIM 等, 2007), 在二乙基氨基脲盐(diethyldithiocarbamate) 的情况下还增强神经毒性(RIOS 等, 1995)。因而采用此类治疗策略似应谨慎。

6.3 铝整合治疗

铝被认为是具有神经毒性的元素, 在诸多神经退行性疾病, 如 AD、PD、MS 等患者尸体脑中均检出异常高量的铝(表 36), PD 患者的血清铝含量也较正常人高。尽管铝作为这些疾病的必要发病因素尚存在争议, 但研究表明, 铝能促进这些疾病的发展^[36], 铝和某些其他过渡金属(如

Fe、Cu、Zn、Mn) 在 PD 发病中具有病因学的重要性^[28]。

表 36 PD 脑中的铝沉积举例

第一作者(年)	文 献
CRAPPER(1973)	Science, 180: 151
PERL(1980)	Science, 208: 287
PERL(1982)	Science, 217: 1053
GOOD(1992)	Brain Res, 593: 343
GORELL(2004)	J Neurol Sci, 217(2): 219

减轻铝负荷的药物包括去铁胺、羟基吡啶酮、儿茶酚类、肌醇或其衍生物等铝的螯合剂^[36]。去铁胺与铝螯合的稳定常数为 10^{23} ，能从血、骨及其他组织中将铝夺取，被认为是运用化学反应原理治疗疾病的成功范例之一，但它价格昂贵，有较多副作用，且必须静脉注射。3-羟基吡啶酮化合物在生理 pH 条件下与铝螯合的稳定常数为 10^{24} ，其铝螯合物既溶于水又溶于脂，已用于临床作铝的解毒药物，与去铁胺相比，副作用小，价廉，可口服。针对减轻铝负荷的螯合药物还有 1,3,5-三脱羟基-1,3,5-三(二甲氨基)顺肌醇，1,3,5-三氨基-1,3,5-三脱羟基顺肌醇、儿茶酚类及其衍生物、羟基吡喃酮类。

目前西医治疗 PD 一般采用多巴胺类药物，如苄丝肼-左旋多巴(美多巴)、盐酸苯海索(安坦)等，这类药物虽并非着眼于除去脑中的铝，但多巴胺及其具有最好疗效的左旋多巴均能与铝配位，铝与乙酰胆碱酶也有相互作用。

6.4 元素医学食疗

由第 3 节可知，PD 患者存在多种微量元素的平衡失调，例如，血清中至少有 23 种元素含量异常，头发中至少有 24 种元素含量异常。因此，调节患者的体内元素平衡(多元素平衡而不仅仅是个别元素的平衡)是 PD 治疗的重要策略原则。陈祥友^[37]以富含微量元素的耄乐系列产品治疗 30 例 PD 患者，返回治疗结果的有 21 例，其中男性 15 例，女性 6 例，男性平均年龄为 67.6 岁，女性平均年龄 62.3 岁。21 例中治愈 11 例(占 53.0%)，显效 9 例(占 47.0%)，这表明帕金森病是可以治愈的，并不是不治之症。耄乐系列产品由纯天然药用性食物制成的蜜糕、口服液、仙酒、佐料组成，经检测，耄乐产品中均含有 24 种以上无机元素，18 种水解氨基酸，并富含丰富的其他多种营养素。

7 小 结

(1) PD 是世界公认的第二大神经系统变性疾病。我国 55 岁以上人群 PD 患病率达 0.95%，目前患病人数已超过 245 万。

(2) PD 的病因至今仍不清楚，一般认为与老化、环境和遗传三大因素相关，其中微量元素稳态失衡可能起着关键作用。

(3) PD 的主要病理特征与脑内金属的局部累积或缺失有关，脑金属成像(BrainMet)的发展和研究成果或将为 PD 病因探索及影像诊断带来希望。

(4) 血清或全血微量元素组学研究可将 PD 样本与其他神经退行性疾病病人和健康人样本明

显区分,测定脑外微量元素水平有望成为 PD 预警、鉴别或诊断的新工具。

参考文献:

- [1] 管阳太. 专家诊治帕金森病 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2012: 1-92.
- [2] 张丽娟, 邵海涛, 王跃秀, 等. 帕金森病研究进展 [J]. 生命科学, 2014, 26(6): 560-570.
- [3] 刘颖. 中国林县人群帕金森病流行病学研究 [D]. 中国医科大学 2012 年博士学位论文, 2012.
- [4] MA C I, SU L, XIE J J, et al. The Prevalence and incidence of parkinson's disease in china: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Neurol Transm, 2014, 121: 123-134.
- [5] ZHANG Z X, ROMAN G C, WU C B, et al. Parkinson's disease in china: Prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai [J]. Lancet, 2005, 365: 595-597.
- [6] 周玢, 洪震, 黄茂盛, 等. 上海城乡帕金森病患病率研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2001, 9(6): 330-332.
- [7] 乔霄, 屈秋民, 韩建峰, 等. 西安地区老年人帕金森病患病率调查 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2001, 8(2): 79.
- [8] 刘燕, 张晓莺, 何瑛, 等. 2008—2009 年新疆喀什地区 55 岁以上人群帕金森病患病率调查 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(12): 863-865.
- [9] TAN L C S, VENKETASUBREMANIAN N, HONG C Y, et al. Prevalence of parkinson's disease in singapore: Chinese vs Malays vs Indians [J]. Neurology, 2004, 62: 1999-2004.
- [10] 中国人民解放军神经病流调组. 中国震颤麻痹患病及发病调查 [J]. 中华流行病学杂志, 1991(6): 363-365.
- [11] 国务院人口普查办公室, 国家统计局人口和就业统计局. 中国 2010 年人口普查资料: 上册 [M]. 北京: 中国统计出版社, 2012: 265-267.
- [12] 谭现花, 王莱政, 滕文涛, 等. 帕金森病的危险因素及其通路分析 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(34): 25-27.
- [13] 柏雪, 胡风云. 原发性帕金森病患者危险因素的病例对照研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(9): 941-943.
- [14] 叶芳, 易刚, 肖军. 中国人群帕金森病危险因素及保护因素的 Meta 分析 [J]. 临床神经病学杂志, 2014(2): 111-115.
- [15] 高振坤, 崔岩, 王建夺. 帕金森症致病机理分析及预警基因筛查研究进展 [J]. 现代预防医学, 2012, 39(4): 961-964.
- [16] 张丽娟, 邵海涛, 王跃秀, 等. 帕金森病研究进展 [J]. 生命科学, 2014, 26(6): 560-570.
- [17] 楼跃, 肖勤, 陈生弟. 帕金森疲劳的相关因素研究 [J]. 老年医学与保健, 2012, 18(2): 76-79.
- [18] 赵鹏, 朱红灿, 李玉生, 等. 帕金森病患者认知功能障碍的发生率及影响因素 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2014, 49(6): 869-872.
- [19] 孟莉, 王彦永, 李艳敏, 等. 帕金森病的非运动症状及其影响因素 [J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(4): 248-250.
- [20] 杨雪霞, 李鹏. 帕金森病非运动症状患者的临床特征及影响因素 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33: 1260-1262.
- [21] 马建军, 李学, 杨红旗, 等. 早期未治疗帕金森病患者非运动症状的特点 [J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(1): 35-39.
- [22] 秦俊法. 微量元素与阿尔茨海默病 [J]. 广东微量元素科学, 2015, 22(1): 1-17.
- [23] 张巍, 雷振霖, 陈海波, 等. 血管性帕金森综合征和帕金森病患者血中微量元素的变化 [J]. 中国卒中杂

- 志, 2010, 5(1): 37-41.
- [24] AHMED S S S J, SANTOSH W. Metallomic profiling and linkage map analysis of early parkinson's disease: A new insight to aluminum marker for the possible diagnosis [J]. *Plos One*, 2010, 5(6): 11252.
- [25] HEDGE M L, SHNMUGAVELU P, VENGAMMA B, et al. Serum trace element level and the complexity of inter-element relations in the patients with parkinson's disease [J]. *J Tra Elem Biol*, 2004, 18(2): 163-171.
- [26] 梁琼芳, 陈小薇, 洪嘉铭, 等. 帕金森病与头发微量元素关系的研究 [J]. *中国医师杂志*, 2003(增刊): 223-225.
- [27] 陈祥友. 90 例帕金森氏综合征与正常人头发 35 种元素检验结果比较 [J]. *世界元素医学*, 2008, 15(4): 6-10.
- [28] ALIMONTIA, RISTORI G, GIUBILEI F, et al. Serum chemical elements and oxidative status in Alzheimer's disease, parkinson's disease and multiple sclerosis [J]. *Neurotoxicology*, 2007, 28: 450-456.
- [29] 和青. 铁导致 α -突触核蛋白聚集在帕金森病中的作用研究 [D]. 青岛大学 2010 硕士学位论文, 2010.
- [30] MONTES S, RIVERA-MANCIA S, DIAZ-RUIZ A, et al. Copper and Copper proteins in parkinson's disease [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Uongevity*, 2014, Volume, 2014, 1014: 147251.
- [31] 李芳菲, 郜丽妍, 李鑫, 等. 红细胞 α -突触核蛋白寡聚体作为帕金森病生物标记物研究 [J]. *中国老年心血管病杂志*, 2015, 17(2): 161-163.
- [32] BECKER J S, MATUSCH A, BECKER J S, et al. Mass spectrometric imaging(MSI) of metals using advanced BrainMet techniques for biomedical research [J]. *Int J Mass Spectrometry*, 2011, 307(1/3): 3-15.
- [33] MATUSCH A, DEPBOYLU C, PALM C, et al. Cerebral bioimaging of Cu, Fe, Zn and Mn in the MPTP mouse model of parkinson's disease using laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry (La-ICP-MS) [J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2010, 21: 161-171.
- [34] ZHAO H W, LIN J, WANG X B, et al. Assessing plasma levels of selenium, copper, iron and Zinc in patients of parkinson's disease [J]. *Plos One*, 2013, 8(12): 83060.
- [35] ANNA P, SONIA B, CRISTINA D, et al. Discriminant analysis to study trace elements in biomonitoring: an application on neurodegenerative disease [J]. *Ann Ist Super Sanita*, 2005, 41(2): 223-228.
- [36] 章福平, 毕树平. 铝在阿尔茨海默病和帕金森病及透析病发病中的毒性及减轻铝负荷的药物研究进展 [J]. *无机化学学报*, 2000, 16(3): 395-402.
- [37] 陈祥友. 帕金森综合症食疗 [J]. *世界元素医学*, 2012, 19(3/4): 47-50.