

重金属失衡与帕金森病的相关性研究进展

李颖 张英莹 贺志会 凌丽

河北大学附属医院,河北保定 071000

通信作者:凌丽

【摘要】 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种好发于老年人的神经变性病。在 PD 病例中,约 90% 的病例无法用遗传背景解释,因此,环境因素在 PD 中起十分重要的作用,其中重金属在神经系统中发挥多种生理和病理作用,人体必需重金属元素失衡及有毒重金属元素过量积累会导致氧化应激、线粒体功能障碍、 α -突触核蛋白形成,从而导致多巴胺能神经元的损伤。本文对这些重金属如何影响大脑生理及病理过程,以及在进行重金属与 PD 的相关性研究时生物标志物的选择问题作一综述。

【关键词】 帕金森病;重金属;生物样本;必需微量元素;有毒微量元素;危险因素

【中图分类号】 R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2022)08-1006-06

基金项目: 2021 年度河北省医学科学研究课题计划(编号:20210704);2021 年度院内重点科研基金项目(编号:2021Z005)

Progress of research on the correlation between heavy metal imbalance and Parkinson's disease

LI Ying, ZHANG Yingying, HE Zhihui, LING Li

Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China

Corresponding author: LING Li

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease that predominantly affects the elderly. Approximately 90% of PD cases cannot be explained by genetic background, therefore, environmental factors play a very important role in PD. Among them, heavy metals play various physiological and pathological roles in the nervous system, and imbalance of essential heavy metal elements and excessive accumulation of toxic heavy metal elements can lead to oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and α -synaptic nuclear protein formation, resulting in dopaminergic neuronal damage. In this review, we explore how these heavy metals affect brain physiological and pathological processes and the selection of biomarkers when conducting studies on the relevance of heavy metals to PD.

【Key words】 Parkinson's disease; Heavy metals; Biological samples; Essential trace elements; Toxic trace elements; Risk factors

PD 是第二大神经退行性疾病^[1]。随着社会人口老龄化,其发病率呈逐年增长的趋势,2016 年,全球约有 610 万人患 PD^[2],到 2030 年,中国 PD 患者将增加到 494 万人,占全球 PD 患者的一半^[3]。PD 一旦发病往往不可逆,且无很好的治疗手段^[4],带来越来越大的社会和经济负担^[2],因此,寻找 PD 的病因及可疑危险因素,做好疾病的一级预防十分重要。流行病学

研究表明,PD 与长期接触铅、汞、铜和锌等重金属之间存在明显关联^[5],重金属在 PD 的发病上占有重要地位。

国内外学者在进行重金属与 PD 的相关性研究时选取了不同的生物标志物,包括血液、尿液、脑脊液、头发、指甲等,这些生物标志物各有优势。本文将就 PD 与重金属之间的相关性,以及在进行相关研

DOI:10.12083/SYSJ.220578

本文引用信息: 李颖,张英莹,贺志会,凌丽. 重金属失衡与帕金森病的相关性研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志,2022,25(8):1006-1011. DOI:10.12083/SYSJ.220578

Reference information: LI Ying, ZHANG Yingying, HE Zhihui, LING Li. Progress of research on the correlation between heavy metal imbalance and Parkinson's disease[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(8): 1006-1011. DOI: 10.12083/SYSJ.220578

究时生物样本选择问题上进行探讨。

1 重金属与 PD 的关系

人体存在常量元素与微量元素两大类,其中微量元素仅占人体质量的 0.05%,却在人体发挥至关重要的作用。微量元素又分为必需微量元素和非必需微量元素,非必需微量元素中汞、镉、铅、砷等具有高度毒性,也被列为有毒微量元素。部分重金属也被视为微量元素,因它们在人体中以痕量浓度(生物体中含量 < 0.01%)存在。有研究显示,人体微量元素中某些重金属元素与 PD 的发病密切相关,本文将重点对人体必需微量元素及有害微量元素中的与帕金森病发病密切相关的重金属进行探讨。

1.1 人体必需微量元素与 PD 人体必需微量元素包括铁、氟、碘、铜、锌、硒、钼、锰、钒、铬、钴、镍、锡、硅,其中重金属铁、锌、铜与 PD 发病密切相关。

1.1.1 铁与 PD: 铁是参与氧气运输、线粒体呼吸和 DNA 合成等基本生物过程的重要辅助因子。由于各种因素,包括血-脑屏障通透性升高、大脑中铁的重新分布、炎症以及铁稳态的变化,人体总铁浓度随着年龄的增长而增加,并且随着年龄的增长,黑质、苍白球、壳核和尾状核中铁的浓度会增加^[6]。最近一项研究发现,所有阶段的 PD 患者黑质中的铁水平均有所增加^[7]。

动物研究同样证实了铁与 PD 的相关性。大鼠单侧鼻腔内注射低剂量的铁会引起运动行为的时间依赖性改变,并伴随同侧纹状体中多巴胺浓度减少 95%^[8]。此外,内源性铁络合配体(如神经黑色素)可能会改变铁沉积的有害影响,与神经黑色素结合可能是铁的关键储存形式^[6]。有学者利用大鼠模型将神经黑色素-铁悬浮液注射到大鼠左侧黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNpc)的外侧区域,注射 8 周后多巴胺神经元数量减少 50%。但这个剂量的铁不能观察到运动异常,也没有多巴胺的减少,表明在这些实验条件下引起了亚临床多巴胺能病变^[8]。

在病理机制上,铁诱导多巴胺能黑质纹状体系统的氧化应激及蛋白质异常折叠而产生毒性作用,如 SNpc 和外侧苍白球中铁的过量积累通过 Haber-Weiss 和 Fenton 反应产生高反应性羟基自由基离子导致多巴胺能神经元损伤,从而破坏神经元的结构完整性。此外, α -突触核蛋白是一种高酸性蛋白质,其 C 端含有 16 ~ 42(38%)个酸性氨基酸(谷氨酸和天冬氨酸),这些酸性氨基酸为铁蛋白与蛋白质

(神经丝)的结合提供了合适的环境。微摩尔浓度的 α -突触核蛋白在细胞内与二价铁相互作用并以剂量依赖性方式形成 α -突触核蛋白聚集体,并且铁促进了 PD 患者 SNpc 中的 α -突触核蛋白从 α -螺旋向 β -折叠构象的转化^[5]。

铁螯合剂去除 Fe 可能是一种合适的治疗方法^[9],用螯合剂(如去铁酮或去铁胺)治疗 PD 动物模型可防止黑质神经元丢失并减轻运动障碍^[6]。在一项双盲安慰剂对照试验中,患者服用去铁酮 12 个月后,与服用安慰剂相比,统一帕金森病评定量表-III(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS-III)降低了 3 分^[10]。同时,有研究显示,去铁胺是治疗老年人群神经退行性变的强有力的候选药物^[11]。由此可见,降低铁浓度对 PD 有一定的治疗作用。铁作为人体必需元素,如果去除过量同样会引起疾病的发生,如缺铁性贫血。如何合理去除黑质中过量的铁,仍需要进一步研究。

1.1.2 锌与 PD: 锌是浓度仅次于铁的第二种微量元素^[5]。有研究显示,PD 患者体内锌水平较低^[12],然而也有其他研究表明,PD 患者体内锌水平升高^[13-14]。最近的 Meta 分析研究指出,与健康对照组相比,PD 患者的血清和血浆以及脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中的锌水平较低^[15]。

锌对 PD 具有保护作用。血液系统中锌水平降低和 PD 之间的关联可以通过其抗氧化作用解释,因这种微量元素对于参与氧化应激和炎症的各种酶和蛋白质(氧化超氧化物歧化酶、金属硫蛋白和白细胞介素)的活性及生物学效应发挥至关重要的作用^[16]。一项针对大鼠的动物研究表明,外源性锌可以通过多种机制产生有益作用,锌通过增加金属硫蛋白的表达来抑制 6-羟基多巴(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)诱导的氧化应激,并降低甲基苯丙胺诱导的多巴胺能神经毒性^[8]。

过量的锌对 PD 有毒性作用。过量的离子型 Zn^{2+} 存在于 PD 患者体内,并且与多巴胺能神经变性有关。锌暴露已被确定为 PD 的环境危险因素,尸检研究显示,在特发性 PD 患者的黑质(substantia nigra, SN)和纹状体中锌沉积过多^[17]。PD 动物模型实验表明,在雄性大鼠中锌暴露导致黑质中锌大量积累,多巴胺能神经元数量减少,纹状体多巴胺含量下降, α -突触核蛋白表达和聚集升高,而左旋多巴治疗部分恢复了这些影响和行为变化^[18]。更重要的是,用细胞内锌螯合剂治疗可防止由许多神经毒素(6-OHDA 和百草枯等)引起的神经退行性变,证实了细胞溶质

Zn²⁺的积累会导致多巴胺能神经元丢失^[19]。然而,导致 PD 患者 SN 中 Zn²⁺积累的机制知之甚少。

综合来看,内源性 Zn²⁺是 PD 病理生理学中的关键因素。然而,这种阳离子的作用似乎非常复杂,因细胞内 Zn²⁺的有益和有害作用都与 PD 有关。Zn 对多巴胺能神经元的作用机制仍有待阐明。

1.1.3 铜与 PD: 血-脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是铜进入大脑中枢神经系统(central nervous system, CNS)的主要途径。除肝脏外,大脑是铜含量最高的器官^[20]。

铜在 PD 中的作用是有争议的。因铜是人体必需微量元素,最近一项 Meta 分析显示,PD 患者 SN 中铜水平显著降低^[21],但也有证据表明,铜在 PD 病理学中是有害的^[14,22-23]。在病理机制上,铜是氧化还原活性金属,是线粒体能量和神经递质合成过程中所需的重要微量元素。然而游离铜能够增加氧化应激,促进 α -突触核蛋白寡聚化,从而导致路易体形成^[24-25]。此外,铜促进儿茶酚胺的自氧化不仅会增加超氧化物的产生,而且由儿茶酚胺氧化产物和铜产生的复合物也会氧化损伤 DNA,该观察结果已用于解释神经退行性疾病,特别是 PD 中的铜神经毒性^[26]。然而,补充铜和使用血-脑屏障可渗透的铜络合物已被证明在动物模型中具有神经保护作用,而铜螯合剂不具有神经保护作用^[26]。因此,铜在 PD 中的作用目前尚有争议。

1.2 有毒元素与 PD 所谓人体有毒重金属元素,是指其在体内无论含量多少,均对人体有危害作用,人体有害元素包括重金属铅、汞、镉。

1.2.1 铅与 PD:铅是一种有毒重金属,以金属无机盐和有机铅的形式存在。研究表明,铅对心脏、肠道、骨骼、生殖、肾脏和神经系统等各种器官和组织有毒性作用^[5]。铅暴露途径包括受污染的空气、水、土壤、食物和消费品等,职业接触是成人铅中毒的常见原因。最近一项 Meta 分析研究表明,暴露于铅使得患 PD 风险增加 50%^[27],表明铅暴露与 PD 风险增加之间存在相关性。

铅导致 PD 发生、发展的作用机制有以下几个方面:铅暴露通过线粒体功能障碍、氧化应激和星形胶质细胞中的胶质丝增加来减少多巴胺能神经传递。铅容易通过 BBB 并与改变各种抗氧化酶和增加脂质过氧化有关。大鼠大脑和肝脏中脂质过氧化物水平的升高证实了慢性铅中毒会导致氧化应激,铅容易通过蛋白激酶 C 激活诱导氧化应激,从而导致神经毒性^[28]。同时有学者证实,铅导致 Tau 蛋白过度磷酸

化和 α -突触核蛋白在大脑的积累,导致细胞凋亡和自噬的激活^[29],从而导致 PD 的发生和发展。

铅为有毒重金属,临床上及机制上均证明了其毒性作用。然而,有学者在进行 PD 患者血样重金属检测的研究中却发现,与对照组相比,PD 患者的铅水平显著降低^[30]。可能是由于 PD 患者营养不良的风险较高,而这种情况会直接影响重金属在血液样本中的含量,可以选择受人体内环境波动较小的样本,如头发。关于铅与 PD 相关性的研究尚少,样本量不充足,机制研究不充分,未来需要进一步研究。

1.2.2 汞与 PD:众所周知,汞可以从牙科修复体和其他植入物中释放出来,并通过 BBB 进入大脑。汞与 PD 密切相关。研究显示,接触汞(牙科汞合金填充物)的患者 PD 发病率是未接触汞的患者的 6 倍^[31]。环境中的汞也在 PD 中起作用。鱼类中的汞含量稳步增加^[32],这可能是 PD 发病率增加的原因之一。大气中的汞通过大气-水-土壤循环分布于世界各地^[33],这与 PD 的全球流行相吻合。男性在工业职业中更容易接触到汞,男性更有可能患 PD^[2],这与 PD 的性别差异相吻合。汞在人体细胞中的含量随年龄增长而增加^[34],这可能是 PD 症状在晚年增加的原因。

在机制上同样支持汞与 PD 的相关性。汞有多种毒性作用,包括产生自由基、自身免疫性炎症,以及附着在线粒体、溶酶体和高尔基体等细胞器中富含巯基的细胞膜上,这些特征都与 PD 的发病机制有关^[35]。最新研究显示,汞存在于受疾病影响的大脑区域的神经元和少突胶质细胞中,并通常与聚集的 α -突触核蛋白共定位^[35]。汞与 α -突触核蛋白的聚集有关,可能参与路易体形成。

1.2.3 镉与 PD:根据有毒物质和疾病登记局(Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR)在环境污染物中的排名,镉是毒性第七大的不可生物降解重金属^[36]。镉暴露常见于通过接触工业废物或通过采矿、地下水、商业产品等途径,以剂量依赖性方式引起细胞毒性。慢性重金属暴露与促进某些神经退行性和年龄相关疾病的进展有关,包括 PD 和 AD^[5,37]。

机制上,镉影响细胞中的许多过程,并可通过多种机制引起毒性。最新研究显示,镉影响 α -突触核蛋白聚集体在细胞内的分布,减少 α -突触核蛋白的清除,并加剧 α -突触核蛋白的毒性^[38]。另外,镉能够干扰氧化还原代谢和诱导氧化应激^[38]。镉通过激活氧化还原敏感性转录因子诱导氧化应激,造成多巴胺能神经元变性并产生帕金森病样症状^[39]。此外,

镉能够改变 BBB 的完整性^[40],对神经细胞带来直接的毒性作用。然而,镉与 PD 相关性的临床样本量小,且镉影响疾病过程的机制仍不完全清楚,未来需要进一步研究。

2 PD 相关重金属检测的生物标志物选择

在进行生物检测时,需要依据研究的目的选择适合的生物标志物,生物标志物大体分为两类,一类会随着人体的新陈代谢而发生实时的变化,反映人体短期内的重金属暴露,如血液、尿液、脑脊液、唾液等。另一类生物标志物在人体内稳定存在,不易随人体新陈代谢而发生变化,且能长期保存,能够反映重金属的长期积累,如头发、指甲。现将生物各种生物标志物的特点总结如下。

2.1 短期生物标志物 在过去的几年中,人们对机体中有毒元素和必需元素产生了相当大的兴趣,因它们会破坏器官的稳态,导致许多健康问题。在大多数情况下,研究者选择分析全血、血清、血浆和尿液^[41]。血液和尿液样本是在职业和环境毒理学中用于生物监测重金属暴露的最广泛使用和接受的基质^[42]。浓度水平可以单独解释,因其参考值和基于毒理学的值已由国际人体生物监测机构(如美国国家职业安全卫生研究所、美国劳工部职业安全卫生管理局、美国环境保护署、美国毒物与疾病登记署等)建立^[43]。人体短期生物标志物主要包括血液、尿液、脑脊液、唾液。

2.1.1 血液:血液在人体各个器官中处于稳定状态,参与全身物质代谢,能够代表人体内金属暴露水平,血管内的红细胞介导金属的全身传播。通常血液会给出瞬时浓度并反映最近的暴露,但由于血液在人体的瞬息万变,这也使得在使用血液作为生物标志物进行研究时容易受到人体健康状况的影响,如急性炎症、近期饮食状况,存在不稳定因素干扰,易影响实验结果。

2.1.2 尿液:肾脏是人体的重要代谢器官^[41],参与人体内的物质代谢,生成尿液,排泄代谢废物,许多重金属也通过肾脏代谢出现在尿液中,尿液相比血液更容易获得而且无创,患者更容易接受尿液取样。与血液相同,尿液也反映人体近期的重金属暴露,并且容易受到肾功能的影响,如在研究时,常常需要排除肌酐值的影响。

2.1.3 脑脊液:脑脊液由侧脑室脉络丛分泌产生,留在脑和脊髓的表面,脑脊液是大脑生存的最直接液体环境。在进行 PD 研究时,检测脑脊液中的重金属

含量是具有代表性的,为很好的检测重金属的短期生物标志物之一,但由于脑脊液在取样时会给患者造成较大的创伤,临床上患者依存性不高,在研究上受到一定的限制。

2.1.4 唾液:我们关注的另一种生物标志物是唾液。由于其易获取和非侵入性采样性质,唾液可作为血液或尿液样本的理想生物基质替代品,用于一般人群的大规模生物监测。使用唾液作为适合分析目的的样本存在一些局限性,如唾液流速的变化、唾液采集过程中潜在的污染、缺乏标准或经过认证的参考材料、缺乏可靠的人群参考值等。由于必需金属离子不是被动地从腺体扩散到唾液,而是主动转运到唾液中,因此,唾液和血液之间的金属水平缺乏相关性。

2.2 长期生物标志物 经典的生物样本(血液和尿液)在测定重金属含量方面存在一些局限性,侵入性较小的生物样本(如头发和指甲)作为替代品在生物监测方面体现了重要性。尽管血液和尿液分析是评估人体微量元素水平的传统方法,但随着时间的推移,这些化合物会稳定地掺入头发或指甲中^[42]。人体长期生物标志物主要包括头发、指甲。

2.2.1 头发:人类头发是一种有趣的基质,因头发中的浓度比血液或尿液样本中的浓度高出 10 倍^[43]。头发被美国环保署认为是用于元素环境监测的最重要的生物材料之一,它也被国际原子能机构(International Atomic Energy Agency, IAEA)用于监测元素水平的趋势^[42]。头发分析似乎是一种强大的非侵入性技术,用于评估重金属的暴露程度,这些重金属在毛发生长过程中容易积聚在头发基质中^[44]。使用头发有许多优点,包括稳定性更强、易于收集和运输、方便储存以及比其他生物指示剂有更高的元素浓度。描述头发重金属含量的科学著作很多^[45-46],到目前为止,头发已被用于各种前瞻性试点研究,以识别受污染地区风险增加的人群亚群,并用于生物监测研究,以识别环境或职业暴露于有毒元素。头发中元素浓度与其在身体中的水平之间的相关性,无论是在生理状态还是病理状态下,都证实了头发作为诊断工具的有效性^[41]。

与血液和尿液样本不同,头发在进行元素分析之前必须清除外部污染物^[43]。头发生长于体表,容易受到环境中污染物的影响,难以区分是内源性重金属沉积还是外源性重金属污染,因此,在使用头发作为生物标志物研究重金属与 PD 相关性的研究很少。近期有文献指出,头发在经过适当的洗涤之后,

头发中外源性污染可以忽略不计^[47],为使用头发作为重金属与PD相关性的研究奠定了基础。

2.2.2 指甲:指甲是新陈代谢的终产物,在生长过程中会将金属掺入其结构中。与头发相似^[48],指甲分析提供了4~8周内的暴露量,消除了血液和尿液测量中发生的日常变化^[49]。指甲是重金属暴露的合适生物标志物,因微量元素与头发和指甲中角蛋白结合的浓度远高于任何其他生物样品。与血液和尿液相比,指甲是实用的生物材料,因样品的收集和保存相对容易,此外,还为处理样品的分析人员提供了生物安全性^[48]。

3 总结与展望

大量研究表明,PD与人体必需重金属失衡存在很大的相关性,而对于有毒重金属的研究很少,目前尚无法定论重金属是否为PD的潜在危险因素,且重金属与PD发生、发展的机制问题仍不十分明确。在未来,需要有更多的专家学者进行深入研究。

在进行重金属与PD的相关性研究时,需要考虑生物样本的选择,血液、脑脊液、尿液等生物样本较为传统,更能够被广泛认可。但在探讨重金属长期暴露方面,头发、指甲等生物标志物似乎更有优势。重金属或将为PD的早期预防提供新的思路,重金属螯合剂或将成为PD治疗的新方向。

4 参考文献

[1] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5):385-397. DOI:10.1016/s1474-4422(21)00030-2.

[2] BLOEM B R, OKUN M S, KLEIN C. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10291) : 2284-2303. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00218-x.

[3] LI G, MA J, CUI S, et al. Parkinson's disease in China: a forty-year growing track of bedside work [J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8:22. DOI:10.1186/s40035-019-0162-z.

[4] 包才华, 贺娟, 舒意凯. PET/CT多巴胺受体显像早期诊断帕金森病的研究发展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(18): 1650-1656. DOI:10.12083/SYSJ.2021.11.031.

[5] RAJ K, KAUR P, GUPTA G D, et al. Metals associated neurodegeneration in Parkinson's disease: Insight to physiological, pathological mechanisms and management [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 753:135873. DOI:10.1016/j.neulet.2021.135873.

[6] BJORKLUND G, HOFER T, NURCHI V M, et al. Iron and other metals in the pathogenesis of Parkinson's disease: Toxic effects and possible detoxification [J]. *J Inorg Biochem*, 2019, 199: 110717. DOI:10.1016/j.jinorgbio.2019.110717.

[7] LI K R, AVECILLAS-CHASIN J, NGUYEN T D, et al. Quantitative evaluation of brain iron accumulation in different stages of Parkinson's disease [J]. *J Neuroimaging*, 2022, 32(2): 363-371. DOI:10.1111/jon.12957.

[8] SIKORA J, OUAGAZZAL A M. Synaptic Zinc: An Emerging Player in Parkinson's Disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):

4724. DOI:10.3390/ijms22094724.

[9] WARD R J, DEXTER D T, MARTIN-BASTIDA A, et al. Is Chelation Therapy a Potential Treatment for Parkinson's Disease? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (7) : 3338. DOI: 10.3390/ijms22073338.

[10] DEVOS D, MOREAU C, DEVEDJIAN J C, et al. Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21 (2) : 195-210. DOI: 10.1089/ars.2013.5593.

[11] FARR A C, XIONG M P. Challenges and Opportunities of Deferoxamine Delivery for Treatment of Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Intracerebral Hemorrhage [J]. *Mol Pharm*, 2021, 18 (2) : 593-609. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00474.

[12] 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) : e83060. DOI: 10.1371/journal.pone.0083060.

[13] DOS SANTOS A B, KOHLMEIER K A, ROCHA M E, et al. Hair in Parkinson's disease patients exhibits differences in Calcium, Iron and Zinc concentrations measured by flame atomic absorption spectrometry-FAAS [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 47:134-139. DOI:10.1016/j.jtemb.2018.02.003.

[14] FATTAH A, AMIRI F, MOHAMMADIAN M, et al. Dysregulation of body antioxidant content is related to initiation and progression of Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 736: 135297. DOI:10.1016/j.neulet.2020.135297.

[15] ADANI G, FILIPPINI T, MICHALKE B, et al. Selenium and Other Trace Elements in the Etiology of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies [J]. *Neuroepidemiology*, 2020, 54 (1) : 1-23. DOI: 10.1159/000502357.

[16] MARREIRO D D, CRUZ K J, MORAIS J B, et al. Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2017, 6(2):24. DOI:10.3390/antiox6020024.

[17] GENOUD S, ROBERTS B R, GUNN A P, et al. Subcellular compartmentalisation of copper, iron, manganese, and zinc in the Parkinson's disease brain [J]. *Metallomics*, 2017, 9 (10) : 1447-1455. DOI:10.1039/c7mt00244k.

[18] 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. DOI:10.1007/s11010-017-3239-y.

[19] TAMANO H, MORIOKA H, NISHIO R, et al. Blockade of Rapid Influx of Extracellular Zn(2+) into Nigral Dopaminergic Neurons Overcomes Paraquat-Induced Parkinson's Disease in Rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56 (6) : 4539-4548. DOI: 10.1007/s12035-018-1398-9.

[20] WEN M H, XIE X, HUANG P S, et al. Crossroads between membrane trafficking machinery and copper homeostasis in the nerve system [J]. *Open Biol*, 2021, 11 (12) : 210128. DOI: 10.1098/rsob.210128.

[21] GENOUD S, SENIOR A M, HARE D J, et al. Meta-Analysis of Copper and Iron in Parkinson's Disease Brain and Biofluids [J]. *Mov Disord*, 2020, 35 (4) : 662-671. DOI: 10.1002/mds.27947.

[22] BALDARI S, DI ROCCO G, TOIETTA G. Current Biomedical Use of Copper Chelation Therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):1069. DOI:10.3390/ijms21031069.

[23] LI Y, YANG C, WANG S, et al. Copper and iron ions accelerate the prion-like propagation of alpha-synuclein: A vicious cycle in Parkinson's disease [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163: 562-573. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.06.274.

- [24] RAMIS R, ORTEGA-CASTRO J, VILANOVA B, et al. Cu(2+), Ca(2+), and methionine oxidation expose the hydrophobic alpha-synuclein NAC domain [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 169:251–263. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.12.018.
- [25] CRUCES-SANDE A, RODRIGUEZ-PEREZ A I, HERBELLO-HERMELO P, et al. Copper Increases Brain Oxidative Stress and Enhances the Ability of 6-Hydroxydopamine to Cause Dopaminergic Degeneration in a Rat Model of Parkinson's Disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(4):2845–2854. DOI:10.1007/s12035-018-1274-7.
- [26] BULCKE F, DRINGEN R, SCHEIBER I F. Neurotoxicity of Copper [J]. *Adv Neurobiol*, 2017, 18:313–343. DOI:10.1007/978-3-319-60189-216.
- [27] GUNNARSSON L G, 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. DOI:10.3390/ijerph16030337.
- [28] ROGERS J T, VENKATARAMANI V, WASHBURN C, et al. A role for amyloid precursor protein translation to restore iron homeostasis and ameliorate lead (Pb) neurotoxicity [J]. *J Neurochem*, 2016, 138(3):479–494. DOI:10.1111/jnc.13671.
- [29] ZHANG J, CAI T, ZHAO F, et al. The role of alpha-synuclein and tau hyperphosphorylation-mediated autophagy and apoptosis in lead-induced learning and memory injury [J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(7):935–944. DOI:10.7150/ijbs.4499.
- [30] GUPTA V, ANSARI N G, GARG R K, et al. Determination of Cd, Cr, Pb and Ni contents among Parkinson's disease individuals: a case-control study [J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(9):770–775. DOI:10.1080/00207454.2016.1251917.
- [31] PIEROZAN P, BIASIBETTI H, SCHMITZ F, et al. Neurotoxicity of Methylmercury in Isolated Astrocytes and Neurons; the Cytoskeleton as a Main Target [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8):5752–5767. DOI:10.1007/s12035-016-0101-2.
- [32] SCHATUP A T, THACKRAY C P, QURESHI A, et al. Climate change and overfishing increase neurotoxicant in marine predators [J]. *Nature*, 2019, 572(7771):648–650. DOI:10.1038/s41586-019-1468-9.
- [33] GUSTIN M S, BANK M S, BISHOP K, et al. Mercury biogeochemical cycling: A synthesis of recent scientific advances [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 737:139619. DOI:10.1016/j.scitotenv.2020.139619.
- [34] PAMPHLETT R. The prevalence of inorganic mercury in human cells increases during aging but decreases in the very old [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):16714. DOI:10.1038/s41598-021-96359-8.
- [35] PAMPHLETT R, BISHOP D P. Mercury is present in neurons and oligodendrocytes in regions of the brain affected by Parkinson's disease and co-localises with Lewy bodies [J]. *PLoS One*, 2022, 17(1):e0262464. DOI:10.1371/journal.pone.0262464.
- [36] PAUL B T, MANZ D H, TORTI F M, et al. Mitochondria and Iron: current questions [J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(1):65–79. DOI:10.1080/17474086.2016.1268047.
- [37] KIM A C, LIM S, KIM Y K. Metal Ion Effects on Abeta and Tau Aggregation [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1):128. DOI:10.3390/ijms19010128.
- [38] LORENTZON E, HORVATH I, KUMAR R, et al. Effects of the Toxic Metals Arsenite and Cadmium on alpha-Synuclein Aggregation In Vitro and in Cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21):11455. DOI:10.3390/ijms222111455.
- [39] KHOI P N, XIA Y, LIAN S, et al. Cadmium induces urokinase-type plasminogen activator receptor expression and the cell invasiveness of human gastric cancer cells via the ERK-1/2, NF-kappaB, and AP-1 signaling pathways [J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(4):1760–1768. DOI:10.3892/ijo.2014.2558.
- [40] BJORKLUND G, STEJSKAL V, URBINA M A, et al. Metals and Parkinson's Disease: Mechanisms and Biochemical Processes [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(19):2198–2214. DOI:10.2174/0929867325666171129124616.
- [41] NOUIOUI M A, ARAOUD M, MILLIAND M L, et al. Evaluation of the status and the relationship between essential and toxic elements in the hair of occupationally exposed workers [J]. *Environ Monit Assess*, 2018, 190(12):731. DOI:10.1007/s10661-018-7088-2.
- [42] GIL F, HERNANDEZ A F, MARQUEZ C, et al. Biomonitorization of cadmium, chromium, manganese, nickel and lead in whole blood, urine, axillary hair and saliva in an occupationally exposed population [J]. *Sci Total Environ*, 2011, 409(6):1172–1180. DOI:10.1016/j.scitotenv.2010.11.033.
- [43] OLMEDO P, PLA A, HERNANDEZ A F, et al. Validation of a method to quantify chromium, cadmium, manganese, nickel and lead in human whole blood, urine, saliva and hair samples by electrothermal atomic absorption spectrometry [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2010, 659(1/2):60–67. DOI:10.1016/j.aca.2009.11.056.
- [44] PERILLO L, ARFUSO F, PICCIONE G, et al. Quantification of Some Heavy Metals in Hair of Dairy Cows Housed in Different Areas from Sicily as a Bioindicator of Environmental Exposure-A Preliminary Study [J]. *Animals (Basel)*, 2021, 11(8):2268. DOI:10.3390/ani11082268.
- [45] JURSA T, STEIN C R, SMITH D R. Determinants of Hair Manganese, Lead, Cadmium and Arsenic Levels in Environmentally Exposed Children [J]. *Toxics*, 2018, 6(2):19. DOI:10.3390/toxics6020019.
- [46] EQANI S, TANVEER Z I, QIAOQIAO C, et al. Occurrence of selected elements (Ti, Sr, Ba, V, Ga, Sn, Tl, and Sb) in deposited dust and human hair samples: implications for human health in Pakistan [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2018, 25(13):12234–12245. DOI:10.1007/s11356-017-0346-y.
- [47] REN M, YAN L, PANG Y, et al. External interference from ambient air pollution on using hair metal (loid) s for biomarker-based exposure assessment [J]. *Environ Int*, 2020, 137:105584. DOI:10.1016/j.envint.2020.105584.
- [48] NAKAONA L, MASEKA K K, HAMILTON E M, et al. Using human hair and nails as biomarkers to assess exposure of potentially harmful elements to populations living near mine waste dumps [J]. *Environ Geochem Health*, 2020, 42(4):1197–1209. DOI:10.1007/s10653-019-00376-6.
- [49] MIDDLETON D R S, MCCORMACK V A, WATTS M J, et al. Environmental geochemistry and cancer: a pertinent global health problem requiring interdisciplinary collaboration [J]. *Environ Geochem Health*, 2019, 42(4):1047–1056. DOI:10.1007/s10653-019-00303-9.