

Wilson 病患者的铁代谢相关指标研究

徐 文, 杨任民

(安徽中医学院神经病学研究所附属医院 230061)

关键词 Wilson 病; 肝豆状核变性; 铁代谢; 转铁蛋白; 转铁蛋白受体

摘要 目的: 研究 Wilson 病(WD)患者的血清铁代谢相关指标水平。方法: 选取未接受过正规驱铜治疗的 WD 患者 103 例(WD 组), WD 组再依据 MRI 异常分为 3 个亚组: WD-MRI 无异常组、WD-MRI 长 T2 组和 WD-MRI 短 T2 组。另选取健康志愿者 25 名(正常对照组)和乙肝患者 18 例(乙肝对照组)为研究对象。WD 组患者于入院时进行血清铜蓝蛋白以及血清铁代谢指标测定; 正常对照组及乙肝对照组均检测铁代谢指标。结果: WD 各亚组高铁铁蛋白水平与正常对照组比均显著增高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与乙肝对照组比较则显著降低($P<0.01$)。WD 组转铁蛋白明显降低, 与正常对照组和乙肝对照组比较, 均差异有显著统计学意义(均 $P<0.01$)。WD 各亚组的人转铁蛋白受体与乙肝对照组比较, 差异有显著统计学意义($P<0.01$); 乙肝对照组与正常对照组比较, 差异有显著统计学意义($P<0.01$)。结论: WD 患者存在铁代谢异常, 但不同于乙肝对照组的人转铁蛋白受体高表达, 可能是转铁蛋白的低调节所致。

The Research of the Iron Metabolism Relative Indexes of the Patients with Wilson's Disease XU Wen, YANG Ren-Min The Affiliated Hospital, Institute of Neurology, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061, China

KEY WORDS Wilson's disease; iron metabolism; transferrin; transferrin receptor

ABSTRACT **Aim:** To study the serum indexes of iron metabolism of patients with Wilson's disease, normal control group and patients with HBV. **Methods:** 103 cases of WD patients without the formal anticopper therapy were selected. 25 healthy people constituted a control group and 18 HBV patients constituted a HBV control group. Serum CP and serum indicators of iron metabolism were detected on WD patients. While the normal control group and the HBV control group were only detected with iron metabolism. **Results:** The Ferr level of the WD patients increased statistically significantly compared with the normal control group($P<0.05$), while decreased statistically significantly compared with the HBV control group($P<0.01$). TF of the WD patients was decreased statistically significantly compared with the normal control group and the HBV group($P<0.01$). There was significant difference between the TFR of the WD patients and the HBV control group($P<0.01$). And there was significant difference between the HBV control group and the normal control ($P<0.01$). **Conclusion:** The abnormal iron metabolism mechanism of WD was different from TFR high expression in the HBV. It may be regulated by the TF.

[文章编号] 1008-0678(2012)01-0016-05

[中图分类号] R742.4

[文献标识码] A

[作者简介] 徐文, 男(1983-), 安徽省肥西县人, 中山大学附属第三医院神经科博士研究生, 主要从事肝豆状核变性和神经系统脱髓鞘病的研究。

[通讯作者] 杨任民, E-mail: yrm724120@sina.com

Wilson 病(Wilson's disease, WD) 又称肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD), 是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍疾病^[1,2]。Vogt(1929)和Haurowitz (1930)率先证明 WD 的主要发病机制为铜代谢障碍引起的体内铜沉积。1993 年证明 WD 由位于 13q14.3 的编码 ATP7B 酶的基因突变引起铜代谢障碍所致^[5], 而基因治疗迄今尚处于实验室阶段, 临床治疗仍以驱铜治疗为主。杨任民等^[3]于 1990 年统计的综合强力驱铜治疗 WD 患者 418 例, 总有效率虽高达 93%, 但显效率仅 26.64%。因此, 综合强力驱铜治疗的疗效虽较过去单用青霉胺和(或)锌制剂的疗效提高, 但仍不十分理想^[4]。有报道称 WD 和血色素沉着症都属以铜或铁的过量蓄积为特征的常染色体隐性遗传病^[5], 而且部分 WD 患者在 MRI 也显示有大脑基底节区短 T2 的异常信号^[6], 这种短 T2 异常信号酷似阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)的铁沉积信号, 提示 WD 有铁沉积的可能。故进一步对 WD 的铁代谢进行研究, 对其发病机制与临床治疗方向具有较为重要的价值, 但迄今国内外尚缺乏对 WD 铁代谢的系统研究。本研究复习了铜蓝蛋白(copper-protein)与铁代谢异常的机制, 并收集了 103 例 WD 患者为研究对象, 试图初步探讨 WD 患者体内铁代谢情况。

对象与方法

病例选择 选择 2008 年 3 月至 2009 年 1 月在安徽中医学院神经病学研究所附属医院(我院)住院的 103 例 WD 患者为研究对象, 其中男性 54 例、女性 49 例; 发病年龄为 4~47 岁, 平均年龄(17.1 ± 5.23)岁(表 1)。所有病例入院时测定血清铜、铜蓝蛋白及铜氧化酶等铜代

谢指标, 均符合 WD 的诊断标准^[6], 并在入院前均未接受过正规驱铜治疗。另选取乙肝患者 18 例, 其中男性 10 例、女性 8 例。以及健康志愿者 25 名, 其中男性 13 名、女性 12 名。

分组

1. WD 组: 103 例 WD 患者再依据头颅 MRI 基底节区所见分为 3 个亚组: ①头颅 MRI 未发现异常信号的 WD 患者(WD-MRI 无异常组)28 例; ②长 T1、长 T2 异常信号组(WD 长 T2 组)65 例(图 1); ③长 T1、长 T2 夹杂短 T2 组(WD 短 T2 组)10 例(图 2)。

2. 乙肝对照组: 18 例乙肝患者为安徽中医学院第一附属医院感染科已确诊的、尚未经输血的乙肝病毒感染住院病例。诊断标准见参考文献[7]。

3. 正常对照组: 25 名健康志愿者, 其血清铜、铜蓝蛋白及铜氧化酶等铜代谢指标和肝功能, 以及肝炎病毒标志物检验均正常。

试剂 ①血清铁(serum iron)试剂盒(北京舒棠医药科技有限公司, 批号: 2400065); ②转铁蛋白(transferrin)试剂盒(浙江伊利康生物技术有限公司, 批号: 3400719); ③高铁铁蛋白(ferritin)定量测定试剂盒(北京源德生物医学工程有限公司, 批号: 3400144); ④总铁结合力(total iron-binding capacity)试剂盒(北京利德曼生化技术有限公司, 批号: 3400600); ⑤人转铁蛋白受体(transferrin receptor)ELISA 试剂盒(美国贝克曼公司)。

标本采集 WD 组、乙肝对照组及健康对照组均于清晨 7~8 h 空腹采静脉血标本, 静置后 3 000 g 离心 10 min, 取上层血清分装, -20℃ 冰箱保存待测。

实验方法 血清铁及转铁蛋白均使用我院所购日本日立公司 7020 全自动生化分析仪测定。总铁结合力采用

表 1 研究对象一般资料

Tab 1 General information of the patients and the controls

分 组 Group	例数 Case	男 (例) Male(case)	女 (例) Female(case)	年龄(岁) Age(year)	病程(月) Course of disease(month)
WD-MRI 无异常组 Non-MRI abnormality group	28	17	11	17.1±5.23	54.1±18.1
WD-MRI 长 T2 组 Hyperintensity T2 group	65	31	34	24.9±9.02	61.2±15.9
WD-MRI 短 T2 组 Hypointensity T2 group	10	6	4	25.7±8.63	83.2±19.7
乙肝对照组 Hepatitis B control group	18	10	8	28.2±9.12	32.6±13.2
正常对照组 Normal control group	25	13	12	23.3±7.47	

注: WD=Wilson 病
Notes: WD=Wilson's disease

Ferene 法测定。转铁蛋白饱和度(degree of saturation with transferrin)用公式计算得到: 转铁蛋白饱和度 = (血清铁 / 总铁结合力) × 100%。

铁蛋白测定 使用放免法测定, 每孔各加入校准品

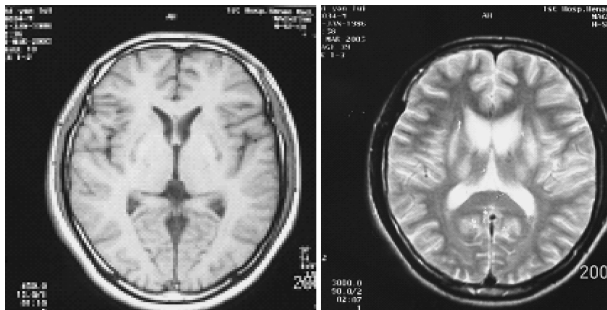


图1 WD 男性患者(10岁)双侧基底节区
对称性长 T1 长 T2 信号(1.0T)

Fig 1 A male WD patient with hyperintensity on
T2-weighted images in the basal ganglia (1.0T)

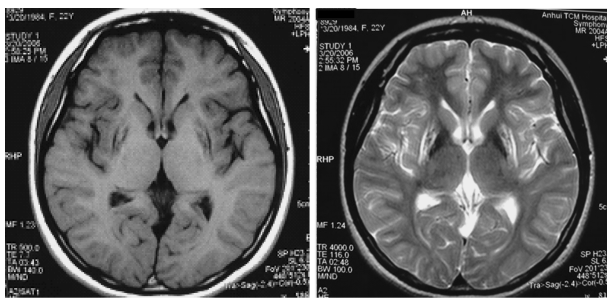


图2 WD 女性患者(22岁)MRI 示双侧基底节区
对称性混杂信号(1.5T)

Fig 2 A female WD patient with hyperintensity mixed with
hypointensity on T2-weighted images in the basal ganglia (1.5T)

或质控品或样品 20 μL , 然后加入 100 μL 酶结合物; 室温振荡温育 30 min; 倒出反应液, 加入洗涤液将反应板充分洗涤不少于 5 次; 洗涤后每孔加显色剂 A 和 B 工作液各 50 μL , 振荡片刻, 避光反应 5 min。将标本放入 MPC-1 型微孔板单光子计数仪, 并利用 Bright Genius 免疫测定及数据分析管理软件分析得出结果。

人转铁蛋白受体测定 用 ELISA 方法测定, 每孔各加入校准品或质控品或样品 25 μL , 然后加入 25 μL 样品稀释液, 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱温育 1 h。加入洗涤液充分洗涤不少于 5 次。然后加 80 μL streptavidin-HRP。再次 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱温育 30 min; 彻底洗板不少于 5 次。每孔加工作液 A 和 B 各 50 μL 温育 10 min 后加入终止液。利用全自动酶标仪得出结果。

统计学方法 采用 SPSS 11.5 统计软件进行统计分析, 定量数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两样本间采用独立样本 t 检验, 多样本间采用方差检验。

结 果

血清铁水平 WD 各亚组血清铁水平与正常对照组比较, 差异无统计学意义, 但显著低于乙肝对照组 ($P < 0.01$); WD 各亚组间比较, 差异无统计学意义(表 2)。

铁蛋白水平 WD 各亚组铁蛋白水平与正常对照组比较, 均显著增高 ($P < 0.05$); 但显著低于乙肝对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

转铁蛋白水平 WD 各亚组转铁蛋白水平明显降低, 与正常对照组比较, 差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$); WD 组与乙肝对照组比较, 差异也有显著统计学意义 ($P < 0.01$)

表 2 WD 各亚组、正常对照组和乙肝对照组各项铁代谢指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of the iron metabolism relative indexes in the patients with WD, HBV, and that of the control group ($\bar{x} \pm s$)

分 组 Group	病例数 (case)	血清铁 SI ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	高铁铁蛋白 Ferr ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	转铁蛋白 TF ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	人转铁蛋白受体 TFR ($\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	总铁结合力 TIBC ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	转铁蛋白 饱和度(%) DST(%)
正常对照组 Normal control group	25	17.92 \pm 6.96	157.12 \pm 126.36	3.46 \pm 0.56	62.26 \pm 13.05	56.97 \pm 12.29	30.95 \pm 12.23
乙肝对照组 Hepatitis B control group	18	21.27 \pm 13.85	379.87 \pm 207.49 ²	1.94 \pm 0.76 ²	1 456.93 \pm 640.03 ²	42.37 \pm 11.85 ²	51.16 \pm 27.29 ²
WD-MRI 无异常组 Non-MRI abnormality group	28	15.62 \pm 5.33 ³	239.76 \pm 162.82 ^{1,3}	2.42 \pm 0.36 ^{2,3}	55.32 \pm 9.87 ³	55.04 \pm 8.46 ³	24.46 \pm 10.7 ³
WD-MRI 长 T2 组 Hyperintensity on T2 group	65	14.78 \pm 6.64 ³	242.58 \pm 189.96 ^{1,3}	2.39 \pm 0.57 ^{2,3}	57.46 \pm 11.36 ³	54.01 \pm 9.86 ³	28.76 \pm 15.61 ³
WD-MRI 短 T2 组 Hypointensity on T2 group	10	13.47 \pm 3.73 ³	247.68 \pm 188.18 ^{1,3}	2.26 \pm 0.42 ^{2,3}	58.24 \pm 10.23 ³	55.51 \pm 10.37 ³	24.34 \pm 5.7 ³

注: 与正常对照组比较, ¹ $P < 0.05$; 与正常对照组比较, ² $P < 0.01$; 与乙肝对照组比较, ³ $P < 0.01$

Notes: Vs the normal control group, ¹ $P < 0.05$; Vs the normal control group, ² $P < 0.01$; Vs the Hepatitis B control group, ³ $P < 0.01$; SI=serum iron;

TF=transferrin; TFR=transferrin receptor; Ferr=ferritin; TIBC=total iron-binding capacity; DST=degree of saturation with transferrin

(表 2)。

人转铁蛋白受体水平 WD 各亚组人转铁蛋白受体水平与正常对照组比较无明显差异；但乙肝对照组与 WD 各亚组和正常对照组比较，差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 2。

总铁结合力及转铁蛋白饱和度水平 WD 各亚组总铁结合力及转铁蛋白饱和度水平与正常对照组比较，差异无统计学意义；但乙肝对照组总铁结合力均显著低于 WD 各亚组和正常对照组；乙肝对照组转铁蛋白饱和度水平均高于 WD 各亚组及正常对照组(表 2)。

讨 论

铁与铜都是维持生命必不可少的微量金属元素。研究显示，铁的功能远比人们原先想象的重要，它不仅参与了氧的转运和利用，还可以作为多种酶的辅助因子，参与蛋白质合成、DNA 复制和膜蛋白构筑等^[8-11]。成人男性体内的铁总量为 3~5 g；女性较低，为 0.5~1 g。主要从饮食中摄食，饮食中平均含铁量约 12 mg·d⁻¹，通常吸收率为 5%~10%。食物中的铁分为亚铁血红素铁与非亚铁血红素铁两大类，它们分别由非竞争性途径进入肠黏膜上皮细胞^[8,9]。亚铁血红素铁依赖肠黏膜细胞膜的亚铁血红素携带蛋白(heme carrier protein)进入细胞内，并经亚铁血红素氧化酶-1(heme oxygenase-1)还原为 Fe²⁺；另一方面非亚铁血红素由十二指肠内的细胞色素 b 即 Fe³⁺ 还原酶(ferric reductase)还原为 Fe²⁺；Fe²⁺ 又通过二价金属转移酶(divalent metal transporter-1)进入细胞内。进入细胞内的 Fe²⁺，一部分作为高铁铁蛋白的铁被储存，而其余大部分 Fe²⁺ 则通过亚铁蛋白-1(ferroportin-1)向细胞外排泄，进入血液中，再由具有亚铁氧化酶(ferroxidase)活性的铜蓝蛋白氧化为 Fe³⁺，并同时促进 Fe³⁺ 与铁离子转运蛋白相结合与运转^[10,11]。机体内的细胞多数通过细胞膜上的转铁蛋白受体从转铁蛋白获取铁，并将得到的铁大部分供给线粒体，主要用于细胞呼吸链的电子传递过程；也可用于合成细胞色素、血红蛋白、肌红蛋白等血红素蛋白；少数还可用于合成非血红素蛋白，如一些含铁酶等。铁的转运除通过转铁蛋白-人转铁蛋白受体(TF-TFR)途径外，少数可通过乳铁蛋白、黑素转铁蛋白、铜蓝蛋白、二价金属离子转运蛋白等实现^[11,12]。因此，铁代谢的任何一个环节出现异常表达，均可能会引起铁在脏器内的沉积。业已证实，从储存铁的组织向血浆中动员铁的方面，具有亚铁氧化酶功能的铜蓝蛋白起到重要作用。但细胞内铁浓度的调节是铁应答元素(iron responsive element)和铁调节蛋白(iron

regulatory protein)起着重要作用，而铜蓝蛋白对细胞内调节铁浓度的影响，尚未完全阐明。

成人脑内含铁量约 60 mg，在脑内的分布特征为：苍白球、红核、黑质、壳核含铁量最多，小脑齿状核、尾状核及大脑白质次之，即锥体外系组织含量较多^[12]。但这些部位在刚出生时几乎不含有铁，出生后随年龄增长含铁量也渐渐增加。至 30 岁左右，含铁量增加渐缓慢，达 60 岁左右含铁量基本恒定。向脑内的铁供应，主要是血液中的转铁蛋白透过血脑屏障，将铁运入脑内^[14-16]。进入脑内后的转铁蛋白，与血管内皮细胞的转铁蛋白受体结合形成核内体(endosome)，并转入细胞质内，铁在核内体的酸性环境下，从转铁蛋白游离出来，同时由 Fe³⁺ 还原为 Fe²⁺，并渐渐向基底膜移动至星形细胞突足间，释放到细胞间隙^[14]。

铁在中枢神经系统内沉积引起的疾病，一般分为原发性铁代谢相关蛋白基因异常引起的遗传性铁代谢异常症和继发性铁沉积相关的一组疾病^[13,16]，后者包括老年性痴呆、PD、亨廷顿舞蹈病及多发性硬化等。尽管这组疾病引起铁沉积的机制各不相同，但铁沉积引起加速神经细胞损害的后果却是共同的，即过多的铁沉积引起氧化应激亢进和多种含铁酶对铁的利用障碍^[15,16]。脑代谢原本需氧量较多，含铁量也较丰富，而抗氧化物质却较少，具备了易受氧化应激损害的因素^[17]。氧化应激的亢进促使细胞内 Fe²⁺ 与内源性过氧化氢(H₂O₂)反应，可产生强力自由基羟基(·OH)^[16,17]，·OH 既可与神经细胞膜的不饱和脂肪酸反应，引起脂质过氧化；还可直接与 DNA 链的盐基和蛋白的 SH 产生反应，其结果是产生细胞膜破裂和渗透性改变，膜受体的灭活化以及细胞质内代谢酶灭活化等，这些变化更进一步惹致自由基的产生和氧化应激，构成连锁反应。因此，多数作者试行摸索铁络合疗法对继发性铁沉积损伤的疗效^[16-19]。

以铜蓝蛋白减少(缺乏)引起的疾病主要有无铜蓝蛋白血症、Menkes 病与 WD，但这 3 种疾病的发病机制迥异。实验表明^[1]，以缺乏铜的食物饲养的猪，由于减少了与前铜蓝蛋白结合的铜，使铜蓝蛋白生成低下，并可造成铁的代谢过程障碍，虽然组织内铁储量仍充分保持，但由于不能从组织中动员铁，而使血中铁浓度减少；如对实验猪静脉注射铜蓝蛋白后，血中铁浓度便迅速增加，这是由于铜蓝蛋白从细胞内将 Fe²⁺ 动员进入血液中的缘故。但大鼠与猪不同，由于大鼠体内的铜蓝蛋白不具有亚铁氧化酶活性，因此对缺乏铁的实验大鼠静脉注射铜蓝蛋白，起不到铁的动员作用。众所周知，无铜蓝蛋白血症患者及其动物模型，均由于缺乏铜蓝蛋白引致

铁的动员障碍而产生组织内铁过剩蓄积。近年文献亦有报告 WD 患者的血浆铜蓝蛋白浓度低于正常的 5% 以下时,血清铁浓度也可减少^[17]。血浆铜蓝蛋白浓度显著减少的男性 WD 患者,也发现血清铁减少,并且在肝脏内还可见铁沉积^[14]。更有国外文献提及 WD 在 MRI 上发现短 T2 信号的存在,怀疑可能为铁沉积^[12]。喻绪恩等^[6]统计 132 例 WD 患者的头颅 MRI 发现,120 例 1.0T MRI 扫描仅发现在壳核、丘脑、尾状核等处显示长 T1、长 T2 异常信号;而另 12 例 1.5T 高磁场 MRI 检测则显示 T2WI 或(及)T1WI 存在高信号混杂低信号,其中 10 例次(83.3%) 在 T2WI 高信号中混杂低信号,5 例次(41.7%)示 T1WI 低信号中混杂有高信号;3 例次既有 T2WI 高信号中混杂有低信号,也有 T1WI 低信号混杂有高信号,提示 WD 患者基底节区除存在铜沉积外,也可能同时有铁沉积的可能。但国内外迄今尚无进一步关于 WD 患者铁代谢的临床研究。

本试验显示,对于转铁蛋白,WD 组患者显著低于正常对照组;而人转铁蛋白受体,WD 组与正常对照组比较则无显著差别;值得关注的是乙肝对照组人转铁蛋白受体显著增高约 10 倍余。有研究已经表明,乙肝病被认为存在铁代谢异常^[21]。因此,本研究表明,乙肝病与 WD 造成的肝脏损伤虽然同样引起转铁蛋白-人转铁蛋白受体的铁转运途径异常,但乙肝对照组为人转铁蛋白受体异常,而 WD 组主要存在转铁蛋白和总铁结合力的显著减低。转铁蛋白是一个能与铁相结合的蛋白家族,基本功能是结合、运输 Fe^{3+} ,它在肝脏内合成,合成的速度主要根据体内对铁的需求和铁储存状态而调节,从而控制、调节血液中游离铁离子水平,提供可利用铁、阻止铁的沉积^[20]。因此,WD 可能存在与转铁蛋白与总铁结合力显著减低有关的铁代谢异常。在 WD 患者中,血清铜蓝蛋白的减少是临床诊断的重要标准,本研究不能排除 WD 患者的转铁蛋白减低和总铁结合力低下可能与体内铁沉积有关,也可能与铜蓝蛋白的缺乏有间接关系,虽然各 WD 亚型组间铜蓝蛋白有差异,但是对于引起差异的原因还有待进一步验证。

有研究指出^[22],目前对 WD 的认识主要认为是编码 ATP7B 酶的基因缺陷所致的铜代谢障碍,主要的治疗药物仍是 D-青霉胺和锌剂等驱铜药物。目前临床治疗中,不少 WD 患者尤其是在那些经驱铜治疗效果不佳的患者中,补铁治疗会导致症状加重。通过本试验证实了 WD 患者可能存在铁代谢异常,建议在临床治疗 WD 时不予补铁。而对于驱铜治疗效果较差,并且 MRI 在基底节区呈现短 T2 的 WD 患者,是否在铜代谢障碍同时存在铁

代谢障碍,并以铁沉积作为靶目标治疗的可能性,有待进一步研究证实。

参考文献

- [1] 杨任民.肝豆状核变性的病因及治疗进展[J].中国临床神经科学,2003,11:417-419
- [2] 杨任民.肝豆状核变性[M].第一版,合肥:安徽科技出版社,1995:16-205
- [3] 杨任民,杨兴涛.中西医结合治疗肝豆状核变性 418 例分析[J].中西医结合杂志,1990,10:134-136
- [4] 杨任民,程楠.中西医结合治疗 198 例肝豆状核变性患者的近期疗效及随访观察[J].中国中西医结合杂志,2002,22:657-673
- [5] Hussain SP, Raja K, Amstad PA, et al. Increased p53 mutation load in nontumorous human liver of Wilson disease and hemochromatosis: Oxylradical overload diseases[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000,97:12770-12775
- [6] 喻绪恩,杨任民.肝豆状核变性 132 例颅脑 MRI 扫描分析[J].中风与神经疾病杂志,2007,24:30-34
- [7] 中华医学会肝病学会、感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华肝脏病杂志,2005,13:881-891
- [8] Beard JL, Dawson HD. Iron: In: Dell BL and Sunde RA (eds.) [M]. New York: Marcel Dekker Inc, 1997:278-280
- [9] Kaplan J. Mechanisms of cellular iron acquisition: another iron in the fire[J]. Cell, 2002,111:603-606
- [10] Le NT, Richardson DR. Ferroportin1: a new iron export molecule? [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2002,34:103-108
- [11] 王从珠,王登平,郑佐娅.转铁蛋白介导作用的应用进展[J].放射免疫学杂志,2003,16:304-306
- [12] Beard J, Han O. Systemic iron status[J]. Biochim Biophys Acta, 2009,1790:584-588
- [13] Bradbury MW. Transport of iron in the blood-brain cerebrospinal fluid system[J]. J Neurochem, 1997,69:443-454
- [14] Moos T, Rosengren Nielsen T, Skjærringe T, et al. Iron trafficking inside the brain[J]. J Neurochem, 2007,103:1730-1740
- [15] Benarroch EE. Brain iron homeostasis and neurodegenerative disease[J]. Neurology, 2009,72:1436-1440
- [16] Stankiewicz J, Panter SS, Neema M, et al. Iron in chronic brain disorders: imaging and neurotherapeutic implications[J]. Neurotherapeutics, 2007,4:371-386
- [17] Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? [J]. J Neurochem, 2006,97:1634-1658
- [18] Molina-Holgado F, Hider RC, Gaeta A, et al. Metals ions and neurodegeneration [J]. Bimetal, 2007,20:639-654
- [19] Gaeta A, Hider RC. The crucial role of metal ions in neurodegeneration: the basis for a promising therapeutic strategy [J]. Br. J Pharmacol, 2005,146:1041-1059
- [20] Whinall M, Richardson DR. Iron: a new target for pharmacological intervention in neurodegenerative diseases[J]. Semin Pediatr Neurol, 2006,13:186-197
- [21] Piperno A, D'Alba R, Fargion S, et al. Liver iron concentration in chronic viral hepatitis: a study of 98 patients[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1995,7:1203-1208
- [22] Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: an update[J]. Hepatology, 2008,47:2089-2111

(2011-10-09 收稿 2011-10-31 修回)