

Wilson 病“精准驱铜”与金属内稳态的调控

王共强 张 杰 叶群荣 胡纪源

摘 要 金属元素通过体内平衡机制的调节和控制,使其保持正常水平和金属内稳态(metal homeostasis, MH)。当 MH 被破坏时,就会对机体造成各种病理性损害。各种金属元素在机体内的分布、含量和作用必须保持相对稳定,不同的金属元素之间存在着相互作用。Wilson 病(Wilson's disease, WD)作为遗传性铜代谢障碍疾病的代表,是少数几个可以治疗的神经变性疾病,在其螯合疗法中出现患者的症状恶化与金属元素的重新分布和 MH 破坏有关。WD 精准驱铜目标是在螯合疗法中弹性调整螯合剂使用剂量,建立精准的铜、铁、锌等金属元素调控目标,减少继发的金属元素介导下蛋白质聚集与氧化应激的级联反应,以恢复机体的 MH。

关键词 Wilson 病 肝豆状核变性 精准驱铜 金属内稳态 铜稳态

中图分类号 R742.4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.10.043

Wilson 病(Wilson's disease, WD)是一种常染色体隐性遗传铜代谢障碍性疾病,主要发病对象为儿童及青少年。其发病机制是由于 WD 基因突变,导致铜(copper, Cu)转运的 P 型 ATP 酶(ATP7B)功能障碍,由于 Cu 代谢紊乱造成铜离子在肝、脑、角膜等组织脏器中过多沉积,患者可出现肝硬化、神经/精神症状、角膜 K-F 环等临床表现,严重者可危及生命^[1]。国外研究资料显示 WD 在不同人群的发生率为 15~30/100 万,携带者频率约 1/90^[2]。随着诊断技术的不断提高,越来越多的患者被确诊,本病受到国内临床医师尤其是神经科医师的广泛重视^[3]。金属内稳态(metal homeostasis, MH)是生物系统金属元素稳定发挥功能的动态平衡状态,是机体健康的一个标志。这种状态一旦被打破,机体便出现疾病,治疗疾病就是应用各种方法使之达到稳态。

一、金属内稳态与疾病

机体每一种金属元素都具有独特的生理特性,金属元素通过参与机体的抗氧化机制,维持体内各种酶系的组成和激活,在维持神经细胞的正常生理功能等方面发挥着不可缺少的作用^[4]。金属元素通过体内平衡机制的调节和控制,使其保持正常水平和 MH,当 MH 被破坏时,就会对机体造成各种病理性损害。目前已经发现最少 258 个病种都与某些金属元素含

量密切相关,而且存在一种疾病的发生与多种金属元素异常相关,或者一种金属元素异常又可与多种疾病发生相关的现象^[5]。近年来研究最多的是关于铁(ferrum, Fe)的内稳态及其相关疾病。其中发现 Fe 过量可能诱发一系列神经退行性疾病,比如 PD(Parkinson's disease, PD)、AD(Alzheimer disease, AD)、WD 以及肌萎缩性侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等疾病都与大脑中铁离子的过度沉积导致神经元坏死有关。Fe 过量除与 AD、PD、WD、ALS 的发病有关外,还与肝脏疾病、癌症疾病、心脑血管等疾病有关,同时 Fe 过量还会影响机体对其他金属元素的吸收^[6]。这些证据都提示这些疾病的发生都与 MH 的破坏有关,所以通过对生物机体内金属元素的含量、分布、化学形态及其功能分析是寻求维持机体 MH 的关键所在,也是目前生命科学研究领域的热点课题之一。

二、铜稳态紊乱与相关疾病

Cu 作为维持机体正常生理功能的必要成分,以各种酶的形式参与机体的各种物质的氧化还原反应,它调节脂质和糖代谢,维护中枢神经系统稳定^[7]。Cu 内稳态破坏是 Menkes 病(Menkes's disease, MD)、WD 和 AD 等神经退行性疾病的共同病理机制^[8]。机体内 Cu 处于稳态时,铜在吸收、分布和利用过程中保持动态平衡。由于外源性 Cu 摄入过多或内源性转铜蛋白缺陷、铜蛋白合成障碍等复杂因素的作用引发 Cu 内稳态的破坏导致 Cu 失衡,从而影响机体神经递质的抑制或兴奋, Cu 作为氧化还原活性的过渡金属通过氧化应激、改变脂质代谢、基因表

基金项目:国家临床重点专科建设开放基金重点项目(2014lck02004);安徽省卫生厅中医药科研基金资助项目(2012zy65)
作者单位:230061 合肥,安徽中医药大学神经病学研究所附属医院
通讯作者:王共强,主任医师,电子信箱:wgq616@163.com

达、突触核蛋白聚集以及 ASM 激活和神经酰胺的释放等途径产生病理变化,由此诱发神经系统疾病^[9]。

在神经系统内生理剂量时 Cu 具有神经毒性保护作用,因为 Cu 离子在神经元内作为信号分子释放到突触终端,起到参与神经元的兴奋性活动和抗氧化的调节功能^[10]。Cu 内稳态破坏会导致不同形态 Cu 含量会重新分布,比如过多的游离 Cu 会导致 WD 患者脑内 γ -氨基丁酸 - A 受体通道受阻塞而引发神经细胞变性。由于 Cu 主要储存在在脑组织的神经胶质细胞中,Cu 稳态破坏会引发脑组织正常细胞蛋白的聚集和活性氧簇的功能受损,导致认知功能下降,这个病理过程被认为与 AD 的发生有关。中枢神经系统内铜稳态破坏如同 Fe 一样也被怀疑是 PD、ALS、朊病毒病、亨廷顿病等几种神经变性疾病病因或促发因素^[11]。

WD 作为遗传性 Cu 代谢障碍疾病的代表,是少数几个可以治疗的神经变性疾病,在基因突变编码铜转运 ATP7B 导致在肝细胞中过多 Cu 的积聚,导致肝细胞 Cu 介导的氧化损伤、肝坏死,在血液中存在大量的游离 Cu 和所有组织包括脑基底核区出现 Cu 超负荷的释放造成神经细胞变性坏死。相反,Cu 的不足也会影响健康而引发机体疾病。研究表明机体 Cu 含量下降会导致小鼠出生后出现嗅觉听觉惊恐及神经行为异常,在哺乳动物中,Cu 缺乏导致新生儿贫血及运动和高级认知功能的永久性损伤^[12,13]。由此可见,金属元素 Cu 在体内需要得到精确的调控,Cu 的过多或不足都会影响健康引发疾病,因此,维持机体 Cu 内稳态平衡至关重要。

三、金属元素之间的相互作用

各种金属元素在机体内的分布、含量和作用并非孤立的,机体中不同的金属元素之间存在着相互作用、此消彼长的关系。目前研究证明机体内 Cu 与 Fe、锌(zinc, Zn)等之间存在相互作用和影响。机体内的 Cu 与 Fe 在肝脏、脑、肠道等多个部位相互作用,同样铅和镉可以改变锌 Zn 和 Cu 在肾和脑中分布和含量。由此可见,一种金属离子的变化会扰乱其他金属元素的含量、分布、作用等动态平衡^[14-16]。由此可见,在对机体内某一种金属元素进行调控时不能忽视金属元素之间的平衡和相互作用的影响,否则会导致机体内更显著的 MH 破坏。

四、WD 与驱铜治疗

目前由于 WD 是神经遗传性退行性疾病中属于能够用药物可控的少数疾病之一。加以蛋白质聚集

与氧化应激被认为是 WD、PD 等神经退行性疾病的主要中间病理学环节,尽管机制还不完全清楚,但二者都受控于金属元素的调节。因此,合理调控机体内金属元素的分布和含量成为治疗这些疾病的关键。有研究通过经颅超声(TCS)影像检测证实 WD 患者豆状核区的异常反射信号变化与金属元素的沉积有关,而且沉积物主要是 Cu 元素,而不是 Fe 元素,并且 TCS 可以用来作为评估螯合治疗效果的非侵入性的工具^[17]。因此,使用金属螯合剂进行金属元素清除、恢复 MH 的过程即是蛋白质聚集与氧化应激和毒性降低的过程。因此通过金属螯合剂控制机体内金属元素浓度,从而达到减缓或治疗 WD 等神经退行性疾病的方法被临床采用。因此,如何寻找精准驱铜(precision decoppering)的调控目标,快而有效恢复机体金属 Cu 的内稳态成为目前迫不及待需要解决的科学问题。

D-青霉胺是在 WD 驱铜治疗成功使用螯合疗法第一药物。D-青霉胺不仅螯合组织 Cu 和促进其从尿中排泄,也通过促进金属硫蛋白的合成,形成以无毒 Cu 的组合排毒。曲恩汀用于替代 D-青霉胺,不仅毒性较低,还能够螯合组织 Cu 和增加它的尿中排泄量。尽管这些铜螯合剂中驱铜治疗疗效得到一定肯定,但临床报道应用 D-青霉胺或曲恩汀对 WD 进行螯合疗法后有高达 20% 的患者出现神经系统症状恶化现象。目前这种神经系统功能恶化的机制还不完全清楚,但似乎是与过高的螯合剂起始剂量有关,神经功能恶化机制可能被螯合剂治疗引发过多的 Cu 动员导致游离 Cu 的升高产生的细胞毒性^[18]。临床上,D-青霉胺治疗剂量增加进行柔性调节以控制游离 Cu 释放可能有助于避免神经功能症状的恶化。但令人担忧的是长期螯合疗法仍有 7% 左右的患者神经系统症状的恶化,这引起对 D-青霉胺和曲恩汀治疗 WD 相关的神经症状疗效的顾虑^[19]。临床经验认为在 WD 螯合治疗必须掌握早期驱铜治疗和维持治疗之间弹性调整,有研究者认为在初始积极驱铜治疗阶段中,当患者 24h 尿铜 < 600 μg 时作为一个精准驱铜的调控目标,需要减少螯合剂量或改用驱铜作用较小的药物以维持正常的 Cu 动态平衡,有助于防止过度驱铜治疗导致 Cu 缺乏^[20]。

虽然金属螯合剂似乎提高 WD 等神经退行性疾病的部分临床疗效,其作用机制仍然不明,而且长期使用的负面影响在很大程度上还是未知。由于目前大多数螯合剂并不是特定针对某一个金属的螯合,

加以 Cu、Fe、Zn 等金属元素之间还存在着相互作用,整合治疗在破坏 Cu 或 Fe 等在机体含量和分布,可能改变大脑中的多种金属元素重新分布,引发 MH 失去平衡,进一步加重神经系统损害,从而导致长期的负面后果^[21]。因此,WD 的整合疗法中出现患者的症状恶化可能与金属元素的重新分布和 MH 破坏有关。

五、展 望

现今,精准医疗的理念已经拉开帷幕,精准医疗又称个性化医疗,是集合现代科技手段与传统医学方法,科学认知人体机能和疾病本质,为患者量身设计出最佳治疗方案,以最有效、最安全、最经济的医疗服务获取个体健康效益最大化的新型医学模式。WD 患者的精准驱铜就是要求具备恢复 MH 的针对性、高效性及预防性三大特征,其目标就是在整合疗法中根据个体化及时弹性调整整合剂使用剂量,建立精准的 Cu、Fe、Zn 等各种金属元素调控目标加以监测,减少继发的金属元素介导下蛋白质聚集与氧化应激的级联反应,只有这样才能真正恢复机体的 MH,促进疾病康复。由此可见,WD 驱铜治疗不能只是着眼于 Cu 元素作为治疗靶点,而要把整个机体的金属元素谱系作为一个治疗整体。目前研究者已经开始尝试运用 X 射线荧光分析仪(RS-XRF)、X 射线吸收近边结构(XANES)等先进的物理技术尝试动态检测各种金属元素在机体中的分布、整合剂去除特定金属元素的效果以及金属整合剂是否扰乱其他金属元素的动态含量变化等。相信今后对 WD 机体金属元素分布及其精准驱铜治疗调控目标以及大脑中金属之间的相互关系会有新的认识,从而以更好的精准医疗技术服务于 WD 患者。

参考文献

- Mak CM, Lam CW. Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2008, 45(3):263-290
- Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease[J]. Lancet, 2007, 369(9559): 397-408
- 胡纪源,吕达平,王共强,等. 肝豆状核变性的临床误诊研究[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(11): 642-644
- Islam MR, Ahmed MU, Mitsu SA, et al. Comparative analysis of serum zinc, copper, manganese, iron, calcium, and magnesium level and complexity of interelement relations in generalized anxiety disorder patients[J]. Biol Trace Elem Res, 2013, 154(1): 21-27
- 李才淑,楼蔓藤,李增禧,等. 血清微量元素含量与疾病相关性数据[J]. 广东微量元素科学, 2012, 19(10): 35-66
- Thompson PM, Jahanshad N. Ironing out neurodegeneration: is iron intake important during the teenage years? [J]. Expert Rev Neurother, 2012, 12(6): 629-631
- Amanda NB, Ujwal S, Svethlana L. Structural organization of human Cu - transporting ATPases: learning from building blocks[J]. Biol Inorg Chem, 2010, 15(1): 47-59
- Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(1): 103-113
- Gaetke LM, Chow - Johnson HS, Chow CK. Copper: toxicological relevance and mechanisms[J]. Arch Toxicol, 2014, 88(11):1929-1938
- Christian P, Braulio M, Fernando JS, et al. Biphasic effects of copper on neurotransmission in rat hippocampal neurons[J]. J Neurochem, 2011, 119(1): 78-88
- Pal A, Prasad R. Recent discoveries on the functions of astrocytes in the copper homeostasis of the brain: a brief update [J]. Neurotox Res, 2014, 26(1): 78-84
- Romana DL, Olivares M, Uauy R. Risks and benefits of copper in light of new insights of copper homeostasis[J]. J Trace Elements Med Bio, 2011, 25(1): 3-13
- Hua H, Georgiev O, Schaffner W, et al. Human copper transporter Ctrl1 is functional in Drosophila, revealing a high degree of conservation between mammals and insects [J]. J Biol Inorg, 2009, 15(1): 107-113
- Baecker T, Mangus K, Pfaender S, et al. Loss of COMMD1 and copper overload disrupt zinc homeostasis and influence an autism - associated pathway at glutamatergic synapses [J]. Biometals, 2014, 27(4): 715-730
- Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Molecular Mediators Governing Iron - Copper Interactions[J]. Annu Rev Nutr, 2014, 34(1): 95-116
- James FC, Joseph RP, Mitchell DK. Metabolic crossroads of iron and copper[J]. Nutr Rev, 2010, 68(3): 133-147
- Uwe W, Marta S, Tomasz L, et al. Lenticular nucleus hyperechogenicity in Wilson's disease reflects local copper, but not iron accumulation[J]. J Neural Transm, 2014, 121(10): 1273-1279
- Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(1): 103-113
- Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(8): 1028-1035
- Weiss KH, Stremmel W. Evolving perspectives in Wilson disease: diagnosis, treatment and monitoring [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2012, 14(1): 1-7
- Hider RC, Ma Y, Molina - Holgado F, et al. Iron chelation as a potential therapy for neurodegenerative disease[J]. Biochem Soc Trans, 2008, 36(6): 1304-1308

(收稿日期:2016-03-03)

(修回日期:2016-03-18)