

离子组学在中枢神经系统性疾病中的研究进展

徐向楠¹, 崔昌萌^{2*}, 王长水², 许彪¹, 沈嵩民¹, 安刚¹

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院神经外科, 山东 济宁

收稿日期: 2024年11月25日; 录用日期: 2024年12月18日; 发布日期: 2024年12月30日

摘要

离子在人类健康和疾病中起着重要作用。近年来, 离子组学被应用于各种生理和病理过程中的分布、调控、功能和串扰。它结合高通量元素分析技术和生物信息学方法, 阐明多种元素与疾病的代谢和稳态之间的关系。本综述旨在概述离子组学在中枢神经系统性疾病研究的新进展, 主要关注不同生物样本离子组的分析研究, 揭示了不同离子及复杂的动态离子网络对疾病发生与发展的影响, 这为中枢神经系统性疾病早期诊断、治疗措施和预后等方面提供了潜在益处。

关键词

离子组学, 创伤性脑损伤, 中风, 阿尔茨海默病, 帕金森病, 肌萎缩侧索硬化

Research Progress of Ionomics in Central Nervous System Diseases

Xiangnan Xu¹, Changmeng Cui^{2*}, Changshui Wang², Biao Xu¹, Songmin Shen¹, Gang An¹

¹Clinical College of Jining Medical University, Jining Shandong

²Neurosurgery Department of Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Nov. 25th, 2024; accepted: Dec. 18th, 2024; published: Dec. 30th, 2024

Abstract

Ions play an important role in human health and disease. In recent years, ionomics has been applied to the distribution, regulation, function and crosstalk in various physiological and pathological processes. It combines high-throughput elemental analysis techniques and bioinformatics approaches to elucidate the relationship between multiple elements and metabolism and homeostasis in diseases. The aim of this review is to provide an overview of new advances in ionomics in the study of

*通讯作者。

文章引用: 徐向楠, 崔昌萌, 王长水, 许彪, 沈嵩民, 安刚. 离子组学在中枢神经系统性疾病中的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2161-2167. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34306

CNS disorders, with a primary focus on analytical studies of the ionome of different biological samples, revealing the impact of different ions and complex dynamic ion networks on disease onset and progression, which offers potential benefits in terms of early diagnosis, therapeutic measures and prognosis of CNS disorders.

Keywords

Ionomics, TBI, Stroke, AD, PD, ALS

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

元素是构成物质的基本单位, 根据在生物体内的相对含量分为常量元素和微量元素, 它们在生命过程中发挥着重要作用[1]。其中碳(C)、氢(H)、氧(O)、氮(N)、磷(P)、硫(S)、钾(K)、钙(Ca)、钠(Na)、氯(Cl)等在生物体内含量相对较高, 属于常量元素。而锌(Zn)、铜(Cu)、铁(Fe)、硒(Se)、铬(Cr)、钴(Co)、碘(I)、锰(Mn)、钼(Mo)、氟(F)、钒(V)、镍(Ni)等在生物体内含量相对较低, 属于微量元素[1]。它们参与许多重要的生理学功能, 包括催化作用、细胞信号的传导、蛋白质的合成与代谢等[2]。

近年来, 随着基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等生物信息技术发展, 金属组学和离子组学等新概念应运而生[3][4]。离子组学是一门专注测量和分析特定系统中离子含量和组成及其与表型相关性的学科。离子组学最早应用于生态学和环境科学相关领域, 目前在疾病中逐渐开始了应用, 并揭示了疾病与离子之间的关系[5][6]。

近些年, 离子组学技术也开始逐渐被应用于研究中枢神经系统性疾病当中, 这为探索其机制发生、发展和寻求新的治疗方案提供了一个手段。故本文将对近些年来中枢神经系统性疾病相关的离子组学现状进行综述。

2. 离子组学在中枢神经系统疾病中的研究

2.1. 创伤性脑损伤研究(TBI)

TBI是由头部遭受不同程度外伤引起了大脑组织结构和功能发生紊乱的一种严重性疾病[7]。对于TBI临床中的离子组学研究, Roberts 等[8]人通过电感耦合等离子质谱法(ICP-MS)检测因严重 TBI 死亡患者的脑组织中的 10 种元素, 发现 Co 水平显著增高(死亡发生后<3 小时), 而 Cu, Mg, Mn, P, K, Rb, Se 和 Zn 保持不变, 这可能是 Co 在伤后死亡患者脑中受到调节分布的结果。Belater 等[9]人采用电化学原子吸收光谱法(AAS)测定严重 TBI 昏迷患者的血清中重金属和微量元素的浓度, 发现 Fe、Cu、Cr 和 Se 水平差异具有统计学意义, 而 Mn 和 Cd 水平可能在严重 TBI 患者的死亡中发挥作用。上述两项研究表明, TBI 患者中发生了离子稳态变化, 且在不同组织中存在明显差异。

在动物实验研究中, 当同一物种在不同生长阶段遭受 TBI 时, 其大脑内的离子水平也存在差异。Portbury 等[10]人使用激光烧蚀-电感耦合等离子体质谱法(LA-ICP-MS)对 3 月龄的小鼠进行脑金属含量图像的研究, 发现在同侧和对侧整个半球中比较显示 Fe 水平是显著增加, Zn 和 Cu 水平没有显著变化。后来他们针对 24 月龄小鼠进行相同的研究, 发现随着年龄增加, Fe、Zn 和 Cu 在两侧大脑半球中都有所增加[11]。我们可以看到, 年龄能够影响 TBI 后脑内离子水平的变化。

此外,对于同一年龄阶段遭受重复性轻度 TBI (r-mTBI)后不同时期的动物,其脑内离子分布也存在明显差异。Juan 等[12]人使用 LA-ICP-MS 对 r-mTBI 小鼠模型金属水平和金属蛋白复合物进行表征,在 $5 \times \text{TBI}$ 后 1 个月,对侧皮层中 Fe 和铁蛋白水平显著升高; $5 \times \text{TBI}$ 后,两侧半球 Zn 水平均未发生变化,但 $5 \times \text{TBI}$ 后同侧锌结合蛋白减少; $5 \times \text{TBI}$ 后,两侧半球铜水平显著升高,铜结合蛋白无变化。后来他们对伤后 1 年小鼠脑组织进行 ICP-MS 分析,发现 $5 \times \text{TBI}$ 的动物顶叶皮层同侧半球总 Fe 含量略有下降趋势,而对侧明显增加;同样的是,对侧半球的总 Zn 和 Cu 含量也显著增加,同侧半球的总 Zn 和 Cu 水平没有变化[13]。以上研究中可以看出,r-mTBI 后不同时期大脑内离子水平具有动态变化性,同时离子稳态失调可能参与 TBI 后的神经退行性变疾病的发生发展,这为 TBI 新的治疗方法提供了依据。

2.2. 脑卒中

脑卒中又称“中风(stroke)”,是由血管因素导致的急性中枢神经系统损伤性疾病。针对脑卒中的离子组学研究,Lin 等[14]人利用 ICP-MS 分析急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清和尿液中重金属(Pb、Hg、As 和 Cd)的水平,研究发现,首次发病的 AIS 患者的血 Hg 和尿 Hg 均较低。波兰研究者采用 AAS 法评估波兰北部地区 AIS 患者血清矿物质浓度,结果显示,患者的血 Se 和 Zn 浓度明显降低,Cu 浓度无差异;还发现血清中 Cu/Zn 和 Cu/Se 摩尔比的明显紊乱可作为 AIS 患者营养状况和氧化应激水平的重要指标[15]。后来他们又进一步研究发现 AIS 患者血 Cd 浓度明显升高,Cd/Zn 和 Cd/Pb 的摩尔比显著增高,此外,还发现 Cd/Zn 摩尔比可能是 AIS 患者动脉粥样硬化的生物标志物[16]。Yen 等[17]人也对 AIS 患者进行了临床研究,发现血清 Cd 和 Pb 升高会增加中国台湾南部地区患者 AIS 风险,在 AIS 患者中,高血压与高水平血 As 之间存在关联,吸烟可能导致血 Cd 和血 Pb 增高,饮酒可能导致血 Pb、血 Cd、尿 Pb 和尿 Hg 增高。同样,Wen 等[18]人研究发现血 Al、As 和 Cd 水平与 IS 风险成正相关,血 Fe 和 Se 与 IS 风险成负相关。

而 Karadas 等[19]人采用 AAS 法测定了急性出血性脑卒中患者血清中的多种离子水平,发现血 Cd、Pb、Fe 水平升高,血 Cu、Zn、Mg 和 Mn 水平降低,但血 Co 水平没有变化。另 Yang 等[20]人对 1304 例卒中患者(1035 例缺血性卒中和 269 例出血性卒中)测定了 24 种等离子体金属浓度,他们发现血浆 Cu、Mo 和 Ti 与缺血性卒中风险较高相关,而血浆 Rb 和 Se 与出血性卒中风险较低相关。

综上所述,脑卒中患者的不同体液离子水平均存在异常,且离子浓度和摩尔比与其风险有关,同时发现脑卒中后体液中离子变化的结果具有不一致性,这也证明了离子组学具有高度复杂性和特异性。

最近有研究同时对金属蛋白谱也进一步的发掘,Nahan 等[21]人使用尺寸排阻色谱耦合等离子体质谱法(SEC-ICP-MS)等技术,分析了患者血浆中的金属和金属蛋白质谱,他们发现,在卒中病例中蛋白质结合的辅助因子 Se 含量高于各自的对照组,Se 蛋白可能作为卒中类型诊断的生物标志物,在总金属浓度的相关系数中发现,在 AIS 中 Cu-Al、Al-Zn 相关性较强,ICH 中 Cu-Se 具有中等相关性。Kodali 等[22]人通过配对 t 检验发现不同组间金属蛋白具有明显差异,这些金属蛋白可能代表不同卒中表型,另 Mn、Cu 和 Zn 等必需金属与 Pb、Ni 等有毒金属直接相关,部分元素(对照组:Cu;出血性中风:Co、Sr、Ag;缺血性中风:Ni、Sr、Ag、Cd)与其他金属没有显著相关性。对此,一些金属蛋白可能能够代表着不同卒中类型,同时不同类型中离子关系既可能是独立的也可能相互的。

2.3. 阿尔茨海默症(AD)

AD 是一种常见的慢性神经退行性疾病,主要以进行性和不可逆性认知功能障碍和行为异常为特征表现,是老年人痴呆常见的病因[23]。关于 AD 的不同组织和体液中离子组学临床研究中,Babić 等[24]人使用不同统计学测试了离子与 AD 脑脊液(CSF)生物标志物关联,他们发现必需金属(Ca、Co、Cu、Fe、

Mg、Mn、Mo、Na、K 和 Zn)、重金属(As、Cd、Hg、Ni、Pb 和 Tl)和必需非金属(P、S 和 Se)与 CSF AD 生物标志物(磷酸化的 tau 亚型、VILIP-1、S100B、NFL 和 YKL-40)呈正相关。Koseoglu 等[25]人测量了 AD 患者头发和指甲中的离子水平,结果是不同组织离子水平存在特异性差异,另有趣的是指甲中 Na 水平与严重程度相关。另 Lin 等[26]人评估血清离子组在遗忘性轻度认知障碍(aMCI)和 AD 患者认知能力下降方面的作用,发现血 B、Bi、Th 和 U 水平随病情严重程度的增加而降低,血 B、Hg 和 Th 水平可以区分疾病分组,较高水平血 B、Zr、Th 和 Mn 与 aMCI 和 AD 患者的快速认知能力下降相关。我们可以看到,AD 患者的不同体液和组织中离子组学具有特异性,并且在疾病严重程度中发挥了重要作用。

在动物实验研究中,Wang 等[27]人对 AD 小鼠模型进行同步辐射微束 X 射线荧光(SR- μ XRF)照射,结果表明,部分离子(如 Cu、Fe、Zn 和 Ca)表现出年龄依赖性升高,Fe、Cu 和 Zn 在大脑特定区域(皮层和海马体)中明显富集。Rao 等[28]人利用 LA-ICP-MS 技术表征 tau 蛋白病小鼠模型中时空脑金属离子组学特征,结果显示脑 Fe 水平与年龄依赖性增加,与 Fe 蛋白等金属蛋白结合的 Fe 水平与年龄相关。Tabanez 等[29]人研究链脲佐菌素(STZ)所诱导的 AD 大鼠模型中血浆、脑组织等离子水平,发现 STZ 组血 Co 降低,而额叶皮层 Ca、Cu 在 STZ + HT 组升高,而在抗氧化剂羟基酪醇(HT)治疗后的 Cu 恢复正常。从上可以发现,AD 动物中部分离子水平具有年龄依赖性,另抗氧化剂可能具有调节离子水平而发挥治疗作用。

2.4. 帕金森病(PD)

PD 也是常见的神经退行性疾病,主要表现为运动迟缓、运动不能、静止性震颤和肌肉僵硬等运动症状,以及各种非运动症状[30]。过去发现 PD 患者在体液中离子的平衡发生了紊乱[31] [32]。近年来,有了更多更有利的证据。Sanyal 等[33]人整合了离子组学、多变量分析和人工神经网络方法(ANN)研究大量印度人群的 PD 患者 CSF 和血液的元素谱,发现在两种体液中,Ca、Mg 和 Fe 水平变化存在一致性,并且 ANN 分析 CSF 和血清检测疾病具有 99%的准确率。Kim 等[34]人分析了血清离子与 PD 风险和临床特征关系,结果显示较高 Cu 水平与低风险有关,较高 Cu 水平和较低 Fe 水平与女性运动障碍的风险有关,血清 Cu 水平与 MMSE 评分负相关。Rajput 等[35]人研究不同阶段 PD 患者头发和血液中离子变化,发现头发样本中 Ca 和 Mg 含量较高,在 PD 不同临床阶段,离子稳态存在紊乱,在重度阶段紊乱更为明显。从上可以看到离子稳态失衡与 PD 风险具有相关性,但可以发现以上所研究的离子均是在疾病诊断后所测量的,结果可能会受到反向因果关系的影响,为此,Zhao 等[36]人在一项大型前瞻性研究中评估 PD 风险与 PD 诊断前的离子水平之间的关联,他们并没有强有力的证据去支持离子在 PD 进展中起作用。对此,可以认为离子稳态失调发生于 PD 之后,而非先于 PD。

有趣的是,离子组学与代谢组学可能存在关系,为 PD 的病理生理提供认识。对此,Lucio 等[37]人使用了同一组 PD 患者和健康对照组的 CSF 样本,应用块稀疏偏最小二判别分析(Block-sPLS)分析不同类型数据集,结果表明,氧化还原活性金属铁(Fe)和 Cu 以及脂肪酸是 PD 的主要影响因素,代谢废物对甲酚硫酸盐和 Ni 是 PD 的潜在重要因素。我们可以看到两种组学方法的数据整合开辟了新的视角,对数据解释和生物现象新信息的披露有了新的思路。

2.5. 肌萎缩侧索硬化(ALS)

ALS,又名渐冻症,是一种进行性、致命性的中枢神经系统性神经退行性疾病,其特征是上下运动神经元功能逐渐丧失,其发生机制复杂且尚无定论[38]。近些年国内外研究发现,离子暴露与 ALS 发病可能存在相关性。Roos 等[39]人分析了 ALS 患者 CSF 和血浆中的金属浓度,CSF 中 Mn、Al、Cd、Co、Cu、Zn、Pb、V 和 U 的浓度显着升高,且还高于在血浆中的浓度。Peters 等[40]人通过大规模血液分析

发现 Se 和 Zn 水平显著低于对照组, Cu 水平显著高于对照组, 且上述相关性在统计学上显著。De Benedetti 等[41]人评估了意大利散发 ALS 患者的血清和全血离子组浓度, 发现高浓度的 Se、Mn 和 Al 与疾病相关, 另低浓度 As 与病程呈正相关。Oggiano 等[42]人分析了不同阶段的 ALS 患者血液、尿液和头发中多种离子含量, 发现高血 Pb 与 ALS 严重程度有关, 而 Se 水平可能具有保护作用。Patti 等[43]人比较了 ALS 亚型脑脊液中的离子组, 相比参考值, ALS 患者有更高水平的 Cu、Se 和 As。从上可以看到, 国外研究结果似乎并不一致, 这可能归因于生物体液离子组学的高度变异性。我国的研究也证明了这些特点, Qin 等[44]人评估了中国西北地区散发性 ALS 患者离子组, 高 Cu 和 Fe 水平可能是 ALS 潜在危险因素, Cd、Pb、Ca 和 Cu 与严重程度呈正相关。

3. 结语与展望

离子代谢和稳态的失调在疾病中发挥重要作用, 近年来, 离子组学在人类疾病领域得到了快速发展。本文重点综述了离子组学在中枢神经系统相关疾病中的最新研究, 可以看到离子组学表现出高度复杂性、特异性、动态变化性等特征, 它不仅有助于描述疾病发病机制中不同离子之间相关性, 同时也为疾病的诊断、治疗和预防提供了帮助。目前离子组学在人类疾病领域仍处于开始阶段, 未来仍需在中枢神经系统疾病中进行更大的、有代表性的样本及更复杂离子网络组成进行研究, 建立相关数据库, 并与其他组学数据整合为中枢神经系统疾病的研究提供方法和手段。

基金项目

山东省自然科学基金(ZR2023MH365); 济宁医学院高层次人才培育项目(JYGC2021FKJ009)。

参考文献

- [1] Mertz, W. (1981) The Essential Trace Elements. *Science*, **213**, 1332-1338. <https://doi.org/10.1126/science.7022654>
- [2] Jomova, K., Makova, M., Alomar, S.Y., Alwasel, S.H., Nepovimova, E., Kuca, K., et al. (2022) Essential Metals in Health and Disease. *Chemico-Biological Interactions*, **367**, Article ID: 110173. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110173>
- [3] Mounicou, S., Szpunar, J. and Lobinski, R. (2009) Metallomics: The Concept and Methodology. *Chemical Society Reviews*, **38**, 1119-1138. <https://doi.org/10.1039/b713633c>
- [4] Baxter, I. (2009) Ionomics: Studying the Social Network of Mineral Nutrients. *Current Opinion in Plant Biology*, **12**, 381-386. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2009.05.002>
- [5] Kuzan, A., Wujczyk, M. and Wiglus, R.J. (2021) The Study of the Aorta Metallomics in the Context of Atherosclerosis. *Biomolecules*, **11**, Article 946. <https://doi.org/10.3390/biom11070946>
- [6] Temurer Afşar, Z., Ayçiçek, B., Tütüncü, Y., Çavdar, Ü. and Sennaroğlu, E. (2023) Relationships between Microvascular Complications of Diabetes Mellitus and Levels of Macro and Trace Elements. *Minerva Endocrinology*, **48**, 305-310. <https://doi.org/10.23736/s2724-6507.20.03139-9>
- [7] Lizzo, J.M. and Waseem, M. (2024) Brain Trauma (Archived). StatPearls.
- [8] Roberts, B.R., Hare, D.J., McLean, C.A., Conquest, A., Lind, M., Li, Q., et al. (2015) Traumatic Brain Injury Induces Elevation of Co in the Human Brain. *Metallomics*, **7**, 66-70. <https://doi.org/10.1039/c4mt00258j>
- [9] Belatar, B., Elabidi, A., Barkiyou, M., El Faroudi, M., Eljaoudi, R., Lahlou, L., et al. (2018) The Influence of Heavy Metals and Trace Elements on Comatose Patients with Severe Traumatic Brain Injury in the First Week of Admission. *Journal of Toxicology*, **2018**, Article ID: 7252606. <https://doi.org/10.1155/2018/7252606>
- [10] Portbury, S.D., Hare, D.J., Sgambelloni, C., Finkelstein, D.I. and Adlard, P.A. (2016) A Time-Course Analysis of Changes in Cerebral Metal Levels Following a Controlled Cortical Impact. *Metallomics*, **8**, 193-200. <https://doi.org/10.1039/c5mt00234f>
- [11] Portbury, S.D., Hare, D.J., Sgambelloni, C.J., Bishop, D.P., Finkelstein, D.I., Doble, P.A., et al. (2017) Age Modulates the Injury-Induced Metallomic Profile in the Brain. *Metallomics*, **9**, 402-410. <https://doi.org/10.1039/c6mt00260a>
- [12] Juan, S.M.A., Daglas, M., Gunn, A.P., Lago, L. and Adlard, P.A. (2022) Characterization of the Spatial Distribution of Metals and Profile of Metalloprotein Complexes in a Mouse Model of Repetitive Mild Traumatic Brain Injury. *Metallomics*,

- 14, mfac092. <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfac092>
- [13] Juan, S.M.A., Daglas, M., Truong, P.H., Mawal, C. and Adlard, P.A. (2023) Alterations in Iron Content, Iron-Regulatory Proteins and Behaviour without Tau Pathology at One Year Following Repetitive Mild Traumatic Brain Injury. *Acta Neuropathologica Communications*, **11**, Article No. 118. <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01603-z>
- [14] Lin, C., Hsu, Y., Yen, C., Chen, H., Tseng, C., Lo, Y., *et al.* (2018) Association between Heavy Metal Levels and Acute Ischemic Stroke. *Journal of Biomedical Science*, **25**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0446-0>
- [15] Mironczuk, A., Kapica-Topczewska, K., Socha, K., Soroczyńska, J., Jamiolkowski, J., Kułakowska, A., *et al.* (2021) Selenium, Copper, Zinc Concentrations and Cu/Zn, Cu/Se Molar Ratios in the Serum of Patients with Acute Ischemic Stroke in Northeastern Poland—A New Insight into Stroke Pathophysiology. *Nutrients*, **13**, Article 2139. <https://doi.org/10.3390/nu13072139>
- [16] Mironczuk, A., Kapica-Topczewska, K., Socha, K., Soroczyńska, J., Jamiolkowski, J., Chorąży, M., *et al.* (2023) Disturbed Ratios between Essential and Toxic Trace Elements as Potential Biomarkers of Acute Ischemic Stroke. *Nutrients*, **15**, Article 1434. <https://doi.org/10.3390/nu15061434>
- [17] Yen, C., Chen, H., Hsu, Y., Tseng, C. and Lin, C. (2022) Effects of Heavy Metals in Acute Ischemic Stroke Patients: A Cross-Sectional Study. *Medicine*, **101**, e28973. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000028973>
- [18] Wen, Y., Huang, S., Zhang, Y., Zhang, H., Zhou, L., Li, D., *et al.* (2019) Associations of Multiple Plasma Metals with the Risk of Ischemic Stroke: A Case-Control Study. *Environment International*, **125**, 125-134. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.037>
- [19] Karadas, S., Sayın, R., Aslan, M., Gonullu, H., Katı, C., Dursun, R., *et al.* (2013) Serum Levels of Trace Elements and Heavy Metals in Patients with Acute Hemorrhagic Stroke. *The Journal of Membrane Biology*, **247**, 175-180. <https://doi.org/10.1007/s00232-013-9621-0>
- [20] Xiao, Y., Yuan, Y., Liu, Y., Yu, Y., Jia, N., Zhou, L., *et al.* (2019) Circulating Multiple Metals and Incident Stroke in Chinese Adults. *Stroke*, **50**, 1661-1668. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.025060>
- [21] Nahan, K.S., Walsh, K.B., Adeoye, O. and Landero-Figueroa, J.A. (2017) The Metal and Metalloprotein Profile of Human Plasma as Biomarkers for Stroke Diagnosis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **42**, 81-91. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.04.004>
- [22] Kodali, P., Chitta, K.R., Landero Figueroa, J.A., Caruso, J.A. and Adeoye, O. (2012) Detection of Metals and Metalloproteins in the Plasma of Stroke Patients by Mass Spectrometry Methods. *Metallomics*, **4**, 1077-1087. <https://doi.org/10.1039/c2mt20092a>
- [23] Soria Lopez, J.A., González, H.M. and Léger, G.C. (2019) Alzheimer's disease. *Handbook of Clinical Neurology*, **167**, 231-255. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-804766-8.00013-3>
- [24] Babić Leko, M., Mihelčić, M., Jurasović, J., Nikolac Perković, M., Španić, E., Sekovanić, A., *et al.* (2022) Heavy Metals and Essential Metals Are Associated with Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 467. <https://doi.org/10.3390/ijms24010467>
- [25] Koseoglu, E., Koseoglu, R., Kendirci, M., Saraymen, R. and Saraymen, B. (2017) Trace Metal Concentrations in Hair and Nails from Alzheimer's Disease Patients: Relations with Clinical Severity. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **39**, 124-128. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.09.002>
- [26] Lin, Y., Liang, C., Tsai, C., Tsai, C., Lee, J., Sung, Y., *et al.* (2022) A Metallomic Approach to Assess Associations of Plasma Metal Levels with Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: An Exploratory Study. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 3655. <https://doi.org/10.3390/jcm11133655>
- [27] Wang, H., Wang, M., Wang, B., Li, M., Chen, H., Yu, X., *et al.* (2012) The Distribution Profile and Oxidation States of Biomarkers in APP Transgenic Mouse Brain: Dyshomeostasis with Age and as a Function of the Development of Alzheimer's Disease. *Metallomics*, **4**, 289-296. <https://doi.org/10.1039/c2mt00104g>
- [28] Rao, S.S., Lago, L., Gonzalez de Vega, R., Bray, L., Hare, D.J., Clases, D., *et al.* (2019) Characterising the Spatial and Temporal Brain Metal Profile in a Mouse Model of Tauopathy. *Metallomics*, **12**, 301-313. <https://doi.org/10.1039/c9mt00267g>
- [29] Tabanez, M., Santos, I., Ikebara, J., Camargo, M., Dos Santos, B., Freire, B., *et al.* (2023) The Impact of Hydroxytyrosol on the Metallomic-Profile in an Animal Model of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 14950. <https://doi.org/10.3390/ijms241914950>
- [30] Murakami, H., Shiraishi, T., Umehara, T., Omoto, S. and Iguchi, Y. (2023) Recent Advances in Drug Therapy for Parkinson's Disease. *Internal Medicine*, **62**, 33-42. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8940-21>
- [31] Forte, G., Bocca, B., Senofonte, O., Petrucci, F., Brusa, L., Stanzione, P., *et al.* (2004) Trace and Major Elements in Whole Blood, Serum, Cerebrospinal Fluid and Urine of Patients with Parkinson's Disease. *Journal of Neural Transmission*, **111**, 1031-1040. <https://doi.org/10.1007/s00702-004-0124-0>
- [32] Alimonti, A., Bocca, B., Pino, A., Ruggieri, F., Forte, G. and Sancesario, G. (2007) Elemental Profile of Cerebrospinal

- Fluid in Patients with Parkinson's Disease. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **21**, 234-241. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2007.05.001>
- [33] Sanyal, J., Ahmed, S.S.S.J., Ng, H.K.T., Naiya, T., Ghosh, E., Banerjee, T.K., *et al.* (2016) Metallomic Biomarkers in Cerebrospinal Fluid and Serum in Patients with Parkinson's Disease in Indian Population. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 35097. <https://doi.org/10.1038/srep35097>
- [34] Kim, M., Oh, S., Kim, J., Kim, K., Ryu, H., Kim, M.S., *et al.* (2018) Association of Metals with the Risk and Clinical Characteristics of Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **55**, 117-121. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.05.022>
- [35] Rajput, K., Afridi, H.I., Kazi, T.G., Talpur, F.N. and Baig, J.A. (2020) Sodium, Potassium, Calcium, and Magnesium in the Scalp Hair and Blood Samples Related to the Clinical Stages of the Parkinson's Disease. *Biological Trace Element Research*, **199**, 2582-2589. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02399-y>
- [36] Zhao, Y., Ray, A., Broberg, K., Kippler, M., Lill, C.M., Vineis, P., *et al.* (2023) Prediagnostic Blood Metal Levels and the Risk of Parkinson's Disease: A Large European Prospective Cohort. *Movement Disorders*, **38**, 2302-2307. <https://doi.org/10.1002/mds.29602>
- [37] Lucio, M., Willkommen, D., Schroeter, M., Sigaroudi, A., Schmitt-Kopplin, P. and Michalke, B. (2019) Integrative Metabolomic and Metallomic Analysis in a Case-Control Cohort with Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **11**, Article 331. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00331>
- [38] Feldman, E.L., Goutman, S.A., Petri, S., Mazzini, L., Savelieff, M.G., Shaw, P.J., *et al.* (2022) Amyotrophic Lateral Sclerosis. *The Lancet*, **400**, 1363-1380. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01272-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01272-7)
- [39] Roos, P.M., Vesterberg, O., Syversen, T., Flaten, T.P. and Nordberg, M. (2012) Metal Concentrations in Cerebrospinal Fluid and Blood Plasma from Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Biological Trace Element Research*, **151**, 159-170. <https://doi.org/10.1007/s12011-012-9547-x>
- [40] Peters, T.L., Beard, J.D., Umbach, D.M., Allen, K., Keller, J., Mariosa, D., *et al.* (2016) Blood Levels of Trace Metals and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *NeuroToxicology*, **54**, 119-126. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.03.022>
- [41] De Benedetti, S., Lucchini, G., Del Bò, C., Deon, V., Marocchi, A., Penco, S., *et al.* (2017) Blood Trace Metals in a Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis Geographical Cluster. *BioMetals*, **30**, 355-365. <https://doi.org/10.1007/s10534-017-0011-4>
- [42] Oggiano, R., Solinas, G., Forte, G., Bocca, B., Farace, C., Pisano, A., *et al.* (2018) Trace Elements in ALS Patients and Their Relationships with Clinical Severity. *Chemosphere*, **197**, 457-466. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.01.076>
- [43] Patti, F., Fiore, M., Chisari, C.G., D'Amico, E., Lo Fermo, S., Toscano, S., *et al.* (2020) CSF Neurotoxic Metals/Metalloids Levels in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: Comparison between Bulbar and Spinal Onset. *Environmental Research*, **188**, Article ID: 109820. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109820>
- [44] Qin, X., Wu, P., Wen, T., Jia, R., Zhang, R., Jin, J., *et al.* (2022) Comparative Assessment of Blood Metal/Metalloid Levels, Clinical Heterogeneity, and Disease Severity in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *NeuroToxicology*, **89**, 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.01.003>