

· 临床论著 ·

还原型谷胱甘肽联合二巯丙磺钠治疗神经型 Wilson 病的临床效果

高雁楠, 张静, 唐露露, 杨文明

安徽中医药大学第一附属医院神经内科, 安徽 合肥 230031

摘要: **目的** 评估还原型谷胱甘肽(rGSH)联合二巯丙磺钠(DMPS)治疗神经型 Wilson 病(NWD)的有效性和安全性,同时探讨联合治疗对氧化应激水平的影响。**方法** 回顾分析 2020 年 5 月 2022 年 3 月安徽中医药大学第一附属医院 118 例接受 rGSH 联合 DMPS(观察组, $n=62$)或 DMPS 单药治疗(对照组, $n=56$)的 NWD 患者的临床资料。收集年龄、性别、临床疗效、不良反应、改良 Young 量表评分、白细胞、血小板、铜蓝蛋白(CER)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)等资料并进行统计学分析。**结果** 观察组 62 例患者中,有 46 例神经系统症状改善,15 例保持稳定,1 例在治疗期间恶化;对照组 56 例患者中,31 例神经系统症状改善,18 例趋于稳定,7 例恶化;观察组神经系统症状改善情况优于对照组($U=2.381, P=0.017$)。两组患者的改良 Young 量表评分均明显下降($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。两组的白细胞、血小板和 CER 水平都保持稳定($P>0.05$)。联合治疗在促进 24 h 尿铜排泄、改善肝功能指标(AST、ALT)和机体抗氧化应激水平(SOD、MDA)方面均优于 DMPS 单药治疗($P<0.05$)。两组的不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.102, P>0.05$)。**结论** 与 DMPS 单药治疗相比,rGSH 联合 DMPS 治疗 NWD 患者能有效改善神经系统症状,增强尿铜排泄,提高抗氧化应激水平,安全性高。

关键词: Wilson 病; 还原型谷胱甘肽; 二巯丙磺钠; 铜代谢异常; 神经系统症状; 氧化应激

中图分类号: R453.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)04-0549-05

Effect of reduced glutathione in combination with sodium dimercaptosulphonate in the treatment of neurological Wilson's disease

GAO Yannan, ZHANG Jing, TANG Lulu, YANG Wenming

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230031, China

Corresponding author: YANG Wenming, E-mail: yangwm8810@126.com

Abstract: **Objective** To evaluate the effectiveness and safety of reduced glutathione (rGSH) in combination with sodium dimercaptosulphonate (DMPS) for neurological Wilson's disease (NWD), and to explore the effect of the combined treatment on oxidative stress levels. **Methods** Retrospective analysis of clinical data of 118 NWD patients who received rGSH combined with DMPS (observation group, $n=62$) or DMPS monotherapy (control group, $n=56$) at the First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine from May 2020 to March 2022. Clinical data such as age, gender, clinical outcome, adverse effects, modified Young scale score, white blood cells, platelets, ceruloplasmin (CER), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) were collected and statistically analysed. **Results** Of the 62 NWD patients in the observation group, neurological symptoms improved in 46 cases and remained stable in 15 cases, while worsened in 1 case. Of the 56 NWD patients in the control group, neurological symptoms improved in 31 cases and remained stable in 18 cases, while worsened in 7 cases. The improvement of neurological symptoms in the observation group was better than

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.04.013

基金项目: 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(2019XZZX-NB001); 国家自然科学基金区域创新发展联合基金项目(U22A20366); 安徽高校协同创新项目(GXXT-2020-025)

通信作者: 杨文明, E-mail: yangwm8810@126.com

出版日期: 2024-04-20

that in the control group ($U=2.381, P=0.017$). The modified Young scale score was significantly decreased in both groups ($P<0.05$), and that in the observation group was lower compared to the control group ($P<0.05$). The levels of white blood cell, platelet, and CER remained stable in both groups ($P>0.05$). The combination treatment greatly facilitated 24-hour urinary copper excretion, and improved liver function (AST, ALT) and anti-oxidative stress levels (SOD, MDA) ($P<0.05$). Similar adverse reactions occurred in both groups ($\chi^2=0.102, P>0.05$). **Conclusion** Compared to DMPS monotherapy, rGSH plus DMPS for NWD patients can effectively ameliorate neurological symptoms, enhance urinary copper excretion and improve anti-oxidative stress levels with a high safety.

Keywords: Wilson's disease; Reduced glutathione; Sodium dimercaptosulphonate; Abnormal copper metabolism; Neurological symptom; Oxidative stress

Fund program: Evidence Based Capacity Building Project of National Administration of Traditional Chinese Medicine (2019XZZX-NB001); Regional Innovation and Development Joint Fund Project of National Natural Science Foundation of China (U22A20366); Anhui University Collaborative Innovation Project (GXXT-2020-025)

Wilson病(Wilson's disease, WD)是一种由铜转运P型ATP酶(ATP7B)基因突变引起的铜代谢异常家族遗传性疾病,多于儿童和青少年期起病,WD的全球患病率为1/2 600~1/30 000^[1]。临床上多以神经精神症状起病,而神经型Wilson病(NWD)患者在早期或接受大剂量驱铜药物时,常会出现症状恶化^[2]。D-青霉胺和曲恩汀为WD初始一线治疗药物,但其不良反应和神经系统症状的恶化及药物的昂贵,致使药物的安全性、应用性受到质疑。二巯丙磺钠(DMPS)在中国WD防治指南中被强烈推荐应用于急性肝衰竭等重症WD、神经精神症状的WD患者,以及对D-青霉胺过敏或疗效欠佳需要快速驱铜的患者^[3]。此外,临床研究发现DMPS具有2.6倍于D-青霉胺的驱铜效果,强有力地支持DMPS应用于临床的必要性。还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, rGSH)是一种普遍存在于细胞中的多功能化合物,其活性巯基含量丰富,可与重金属及多种毒性物质相结合,发挥解毒作用^[4]。此外,谷胱甘肽(glutathione, GSH)是机体强抗氧化应激物质,有助于上调抗氧化应激水平,从而改善神经功能和肝功能^[5-8]。临床研究发现,GSH可改善WD患者的整体症状^[9],但仍需大样本循证医学研究以验证其临床价值。本研究旨在评估rGSH联合DMPS治疗伴有神经系统症状的WD患者的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2020年5月至2022年3月安徽中医药大学第一附属医院118例NWD接受GSH联合DMPS或者DMPS单独治疗患者的临床资料。所有患者均满足包括典型神经系统症状、阳性家族史、铜蓝蛋白(CER, <20 mg/dL)、24 h

尿铜排泄水平(>100 $\mu\text{g}/24\text{ h}$)以及阳性Kayser-Fleischer(K-F)环在内的最低NWD诊断标准^[10],同时满足初次诊断以及近期未接受驱铜治疗的纳入标准。本研究经医院伦理委员会批准(批准号:2020AH-31)。

1.2 治疗方案 118例NWD患者,根据治疗方案分为观察组62例和对照组56例。两组患者均治疗4周,每个疗程包括连续5 d的驱铜治疗,然后2 d的停药期以减少不良反应^[11]。所有收集的NWD患者都严格执行低铜饮食方案,对照组给予规律DMPS静脉滴注驱铜治疗,观察组在对照组治疗基础上联合rGSH静脉滴注,其中DMPS[批号:31180104、31190606,0.125 g/支,上海禾丰制药,上海(中国)]从5~10 mg/(kg·d)开始,1周内增加到15~20 mg/(kg·d),每天1次^[12];rGSH注射液[批号:2111457、1910426,0.9 g/支,上海复旦复华药业,上海(中国)],成人剂量为1.8 g/d,体重大于40 kg儿童剂量与成人相同,体重小于40 kg儿童剂量0.9 g/d,每日1次,此剂量维持治疗全程。

1.3 指标评估 (1)收集医疗记录,包括种族、性别、年龄、体重、遗传史、病程、K-F环、神经功能、血清CER、24 h尿铜排泄水平、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)。(2)既往常采用WD大体评定量表和统一WD评定量表评估神经系统症状^[13-14],本研究利用改良Young量表评估神经系统症状变化。该量表包括8个方面:语言、咽部肌张力障碍、肢体肌张力障碍、共济失调、震颤、舞蹈样动作、步态状况和高级皮质功能;每个方面有2个项目,每个项目根据相应症状的严重程度进行5分制评分,从0(轻)到4(重),通过累计各项目得分(范围在0~64)得

到总积分。根据改良 Young 量表总积分变化判定疗效,基线总分增加 2 分及以上表示神经系统症状恶化,减少 2 分及以上表示神经系统症状改善,其他情况表示神经系统症状稳定。(3) 记录治疗过程中出现的不良事件。

1.4 统计学方法 统计分析通过 SPSS 25.0 软件完成。定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分别用成组 t 检验和秩和检验;定性数据以例(%)表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验比较。 $P < 0.05$ (双侧)为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组患者均有类似的特征:黄种人、角膜 K-F 环、血清 CER 降低 ($< 20 \text{ mg/dL}$) 和 24 h 尿铜排泄水平升高 ($> 100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$),均无精神症状。患者表现出典型的神经系统异常,包括肢体肌张力障碍 96 例 (81.36%),构音障碍 81 例 (68.64%),运动迟缓 90 例 (76.27%),饮水和吞咽困难 38 例 (32.20%),头部和肢体震颤 92 例 (77.97%),共济失调 46 例 (38.98%),以及步态异常 68 例 (57.63%)。118 例 NWD 患者的年龄为 10~50 岁,其中男性 60 例,女性 58 例。观察组 62 例,对照组 56 例。两组一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 血细胞计数 两组 WBC 和 PLT 计数治疗前后组内和组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 肝功能 两组治疗前 ALT、AST 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 4 周,两组的 ALT、AST 水平均下降 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。研究中所有肝功能正常的 NWD 患者均未出现肝功能恶化的情况。见表 3。

2.4 血清 CER 和 24 h 尿铜 治疗前,两组的血清 CER、24 h 尿铜排泄水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 4 周,两组的血清 CER 与治疗前相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但两组 24 h 尿铜排泄水平都明显增加 ($P < 0.05$),且观察组明显高于对照组 ($P < 0.01$)。见表 4。

2.5 神经系统症状 治疗 4 周,观察组神经系统症状改善情况优于对照组 ($U = 2.381, P = 0.017$)。两组患者的改良 Young 量表评分均明显下降 ($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 1 两组患者的一般资料 [例(%)]

Tab. 1 General data of the two groups [case(%)]

项目	观察组 (n=62)	对照组 (n=56)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
肝功能损伤	22(35.48)	19(33.93)	0.030	0.859
病程(月, $\bar{x} \pm s$)	26.90 \pm 5.16	28.68 \pm 5.54	1.807	0.073
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	28.71 \pm 7.14	28.77 \pm 7.16	0.046	0.964
男性	32(51.61)	28(50.00)	0.031	0.861
体重[kg, $M(P_{25}, P_{75})$]	62.26 (57.75, 67.00)	61.36 (57.00, 67.00)	0.440	0.658

表 2 NWD 患者 WBC 和 PLT 计数 ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 WBC and PLT counts in NWD patients ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC		PLT	
		治疗前	治疗 4 周	治疗前	治疗 4 周
观察组	62	5.85 \pm 1.19	5.63 \pm 1.11	134.11 \pm 18.80	135.16 \pm 17.27
对照组	56	5.86 \pm 1.27	5.42 \pm 0.82	137.55 \pm 18.78	137.04 \pm 17.33
t 值		0.045	1.176	0.993	0.590
P 值		0.965	0.242	0.323	0.557

表 3 NWD 患者 ALT 和 AST 水平 (IU/L, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 ALT and AST levels in NWD patients (IU/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT		AST	
		治疗前	治疗 4 周	治疗前	治疗 4 周
观察组	62	46.48 \pm 10.68	38.55 \pm 7.52 ^a	32.74 \pm 6.14	26.68 \pm 3.28 ^a
对照组	56	45.39 \pm 10.90	41.41 \pm 7.87 ^a	34.50 \pm 4.97	28.63 \pm 3.29 ^a
t 值		0.585	2.018	1.700	3.220
P 值		0.292	0.046	0.092	0.002

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 4 NWD 患者血清 CER 和 24 h 尿铜排泄水平 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 The levels of serum CER and 24 h urinary copper excretion in NWD patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CER(mg/L)		尿铜排泄 ($\mu\text{g}/24 \text{ h}$)	
		治疗前	治疗 4 周	治疗前	治疗 4 周
观察组	62	26.94 \pm 6.76	26.98 \pm 6.58	190.15 \pm 13.91	1396.76 \pm 41.19 ^a
对照组	56	27.57 \pm 7.10	27.56 \pm 7.09	188.39 \pm 14.68	1319.11 \pm 44.14 ^a
t 值		0.494	0.461	0.669	9.884
P 值		0.623	0.646	0.505	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.6 氧化应激水平 治疗前两组血清 SOD 和 MDA 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 4 周,两组血清 SOD 水平显著上升 ($P < 0.05$),血清 MDA 水平下降 ($P < 0.05$),且观察组比对照组表现出更优的改善 ($P < 0.05$)。见表 6。

2.7 不良反应 观察组有 9 例患者 (14.52%) 发生不良反应,包括关节疼痛 3 例、食欲不振 3 例、皮疹 2 例和白细胞减少 1 例。对照组有 7 例患者 (12.50%) 发生不良反应,包括 2 例关节疼痛、3 例食欲不振、1 例皮疹和 1 例口唇发紫。两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.102, P > 0.05$)。

表5 NWD患者改良Young量表评分及神经系统症状

Tab. 5 Modified Young scale score and neurological symptoms in NWD patients

组别	例数	改良Young量表评分($\bar{x}\pm s$)		神经系统症状(例)		
		0周	4周	恶化	稳定	改善
观察组	62	14.81±2.09	10.79±1.96 ^a	1	15	46
对照组	56	14.23±2.34	11.64±1.90 ^a	7	18	31
<i>t</i> /U值		1.422	2.387	2.381		
<i>P</i> 值		0.162	0.018	0.017		

注:与本组治疗前比较,^a*P*<0.05。

表6 NWD患者血清SOD和MDA水平($\bar{x}\pm s$)Tab. 6 Serum SOD and MDA levels in NWD patients ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	SOD(U/mL)		MDA($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗4周	治疗前	治疗4周
观察组	62	36.63±5.42	66.27±5.66 ^a	7.80±0.49	6.49±0.50 ^a
对照组	56	37.07±4.94	56.20±5.99 ^a	7.69±0.48	6.95±0.37 ^a
<i>t</i> 值		0.600	9.39	1.230	5.716
<i>P</i> 值		0.550	<0.001	0.262	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a*P*<0.05。

3 讨论

铜代谢障碍导致WD发生,早期驱铜和终身药物治疗是其基本治疗原则,一旦WD诊断明确,需及时进行治疗,尤其是NWD。DMPS因其具有强大的铜螯合能力,在我国已广泛应用于临床上神经精神型、重度肝功能损伤、青霉胺不耐受以及有快速驱铜需求的WD患者,DMPS通过快速、有效的驱铜机制,可减轻组织损伤,改善临床症状,而且不良反应较少,多年临床实践已证实DMPS治疗WD的有效性和安全性。rGSH是一种由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的三肽化合物,以巯基作为功能活性基团与细胞内金属离子络合,从而起到解毒作用^[15],且对巯基亲和力越高,络合金属离子能力越强^[16-17]。此外,GSH作为生物因子参与人体免疫功能的调节^[18]。本团队前期报道显示,接受DMPS与GSH联合治疗的患者在夜间遗尿和神经精神症状方面取得了相当大的改善^[19]。本研究中,两组患者的不良反应发生率、治疗后WBC和PLT水平基本相似,rGSH联合DMPS治疗NWD患者神经症状改善率高达74.19%(46/62),显著高于对照组的55.36%(31/56),且神经功能改良Young评分、ALT和AST均显著低于对照组,24h尿铜排泄水平高于对照组,充分证实了rGSH和DMPS应用的安全性和有效性,与前期研究结果相一致。本团队另一篇前期研究发现单独使用DMPS治疗NWD患者,表现出神经功能改善率50%,神经功能恶化率16.7%,不良反应率53.33%,这可能源于rGSH自身所含活性巯基在体内与铜离子结合形成络合物从而促进铜的排出,改善了WD神经系统

症状和肝功能损伤^[20]。

各种不良因素所致的氧化应激是导致脑组织损伤的重要机制,过量的铜沉积可产生过量的活性氧簇(ROS),诱导持续的氧化应激反应,破坏线粒体的结构和完整性,进而导致神经细胞损伤或进行性神经系统的损害。近来研究发现,WD模型大鼠纹状体及肝脏组织氧化应激水平明显活跃,促凋亡蛋白及神经、肝脏细胞凋亡明显增加,通过调节氧化应激水平以达组织细胞保护作用^[21]。Kalita等^[22-23]发现,NWD患者抗氧化应激水平较肝型、无症状型WD患者明显降低。rGSH作为体内有效抗氧化因子,参与机体多种信号通路及生物效应,可有效减少ROS的生成,显著提高氧化应激水平,减轻机体细胞组织损伤,进而改善神经系统症状。研究发现,GSH能够降低ROS、MDA水平,减轻氧化应激损伤,增强呼吸链酶复合体活性,改善帕金森病模型大鼠神经系统症状^[24]。机体存在天然抗氧化活性物质,SOD作为一种具有抗氧化应激功能的酶类物质,通过氧化还原反应,抑制过氧化物合成,达到抗活性氧介导损伤的作用。MDA是生物膜中的一种脂质过氧化物,氧化应激损伤时显著升高,同时能够损伤神经末梢抗氧化能力,铜中毒时肝脏和脑MDA含量最高^[25],因此可反映WD患者机体氧化应激水平。对WD患者氧化应激指标研究发现,不同证型、疾病不同阶段WD患者中血清SOD、MDA水平存在差异,随着MDA升高,神经系统症状恶化进展^[26-27]。本研究显示,rGSH联合DMPS治疗后SOD水平较对照组升高,而MDA水平较对照组下降,提示联合治疗可提高WD患者总抗氧化能力,减轻铜沉积所致氧化应激反应对脑的损害,从而改善WD患者的神经系统症状。与Kalita等^[22]研究实施抗氧化应激治疗导致临床症状和预后改善的结果一致。

本研究仍存在局限之处。研究选择的患者年龄跨度大,可能会因为他们的抗氧化能力、药物耐受性和吸收率的不同而带来选择偏差;WD作为神经科罕见病种,其诊疗对专业性要求较高,安徽中医药大学第一附属医院作为WD国家诊疗中心,每年接收大量WD患者,以上特殊性导致研究中心的单一性;WD患者的基因序列数据有限,对建立基因型和临床表型之间的相关性构成挑战。

综上所述,rGSH联合DMPS能有效改善NWD患者的神经系统症状、肝功能,促进体内金属铜离子的排出,提高机体抗氧化应激水平,同时证实了作为替代方案治疗WD伴神经系统症状患者的安全性和有效性。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Gao JL, Brackley S, Mann JP. The global prevalence of Wilson disease from next-generation sequencing data[J]. Genet Med, 2019, 21(5): 1155-1163.
- [2] Zhang J, Xiao LL, Yang WM. Combined sodium Dimercaptopropionate and zinc versus D-penicillamine as first-line therapy for neurological Wilson's disease[J]. BMC Neurol, 2020, 20(1): 255.
- [3] 侯维,郑素军,段钟平.《肝豆状核变性诊疗指南(2022年版)》解读[J].中华肝病杂志,2022,30(3):276-278.
- Hou W, Zheng S, Duan Z. Interpretation of the 2022 edition guidelines for hepatolenticular degeneration diagnosis and treatment[J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(3): 276-278.
- [4] Wen K, Li XG, Huang R, et al. Application of exogenous glutathione decreases chromium translocation and alleviates its toxicity in soybean (*Glycine max L.*)[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 234: 113405.
- [5] Liddell JR, White AR. Nexus between mitochondrial function, iron, copper and glutathione in Parkinson's disease[J]. Neurochem Int, 2018, 117: 126-138.
- [6] Averill-Bates DA. The antioxidant glutathione [M]//Vitamins and Hormones. Amsterdam: Elsevier, 2023: 109-141.
- [7] Bjørklund G, Peana M, Maes M, et al. The glutathione system in Parkinson's disease and its progression[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2021, 120: 470-478.
- [8] Li YY, Liang K, Yuan L, et al. The role of thioredoxin and glutathione systems in arsenic-induced liver injury in rats under glutathione depletion[J]. Int J Environ Health Res, 2024, 34(1): 547-563.
- [9] 戚功玉,张波.排铜化微汤联合还原型谷胱甘肽治疗肝豆状核变性疗效观察[J].山西中医,2022,38(12):38-39.
- Qi GY, Zhang B. Observation on therapeutic effect of Paitonghuazheng Decoction combined with reduced glutathione on hepatolenticular degeneration[J]. Shanxi J Tradit Chin Med, 2022, 38(12): 38-39.
- [10] Alkhouri N, Gonzalez-Peralta RP, Medici V. Wilson disease: a summary of the updated AASLD Practice Guidance [J]. Hepatol Commun, 2023, 7(6): e0150.
- [11] Chen DB, Zhou XX, Hou HM, et al. Clinical efficacy of combined sodium dimercaptopropionatesulfonate and zinc treatment in neurological Wilson's disease with D-penicillamine treatment failure [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2016, 9(4): 310-316.
- [12] Xu SQ, Li XF, Zhu HY, et al. Clinical efficacy and safety of chelation treatment with typical penicillamine in cross combination with DMPS repeatedly for Wilson's disease [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2013, 33(5): 743-747.
- [13] Aggarwal A, Aggarwal N, Nagral A, et al. A novel global assessment scale for Wilson's disease (GAS for WD)[J]. Mov Disord, 2009, 24(4): 509-518.
- [14] Leinweber B, Möller JC, Scherag A, et al. Evaluation of the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease[J]. Mov Disord, 2008, 23(1): 54-62.
- [15] Sauser L, Kalvoda T, Kavas A, et al. Cyclic octapeptides composed of two glutathione units outperform the monomer in lead detoxification[J]. Chem Med Chem, 2022, 17(15): e202200152.
- [16] He KL, Yu XX, Qin L, et al. CdS QDs: facile synthesis, design and application as an "on-off" sensor for sensitive and selective monitoring Cu²⁺, Hg²⁺ and Mg²⁺ in foods[J]. Food Chem, 2022, 390: 133116.
- [17] Zhang YL, Zhang LJ, Liang XJ, et al. Competitive exchange between divalent metal ions [Cu(II), Zn(II), Ca(II)] and Hg(II) bound to thiols and natural organic matter [J]. J Hazard Mater, 2022, 424: 127388.
- [18] Ventriglio A, Bellomo A, Donato F, et al. Oxidative stress in the early stage of psychosis[J]. Curr Top Med Chem, 2021, 21(16): 1457-1470.
- [19] Zhang SJ, Li LY, Wang JX. Wilson disease patient with rare heterozygous mutations in ATP7B accompanied by distinctive nocturnal enuresis: a case report[J]. Medicine, 2020, 99(28): e20997.
- [20] Zhang J, Xie DJ, Guo YB, et al. Evaluation of efficacy and safety of gandouling plus sodium dimercaptosulphonate in treatment of patients with neurological Wilson's disease from China[J]. J Tradit Chin Med, 2018, 38(5): 781-786.
- [21] Xu RJ, Liang J, Cheng MM, et al. Liver and urine metabolomics reveal the protective effect of Gandou Decoction in copper-laden hepatolenticular degeneration model rats [J]. J Chromatogr B, 2021, 1179: 122844.
- [22] Kalita J, Kumar V, Misra UK, et al. Adjunctive antioxidant therapy in neurologic Wilson's disease improves the outcomes [J]. J Mol Neurosci, 2020, 70(3): 378-385.
- [23] Kalita J, Kumar V, Misra UK, et al. A study of oxidative stress, cytokines and glutamate in Wilson disease and their asymptomatic siblings[J]. J Neuroimmunol, 2014, 274(1/2): 141-148.
- [24] 周厚广,鲍远程,陆建明,等.还原型谷胱甘肽保护性治疗帕金森病的机制研究[J].中风与神经疾病杂志,2005,22(3):248-250.
- Zhou HG, Bao YC, Lu JM, et al. The experimental study of glutathione on cyto-protection function in Parkinson disease rat [J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2005, 22(3): 248-250.
- [25] Kumar V, Kalita J, Bora HK, et al. Relationship of antioxidant and oxidative stress markers in different organs following copper toxicity in a rat model[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 293: 37-43.
- [26] 孙泰,陆雅春,宁芬,等.肝豆状核变性的中医证型特点及其肝肾功能、氧化应激指标的变化情况[J].环球中医药,2021,14(9): 1701-1704.
- Sun T, Lu YC, Ning F, et al. Characteristics of TCM syndrome types of hepatolenticular degeneration and changes of liver and kidney function and oxidative stress index [J]. Glob Tradit Chin Med, 2021, 14(9): 1701-1704.
- [27] Zhou XX, Xiao X, Qin HL, et al. Study on different pathogenic factors in different disease stages of patients with Wilson disease [J]. Neurol Sci, 2021, 42(9): 3749-3756.

收稿日期:2023-07-14 修回日期:2023-09-11 编辑:王娜娜