

铁与帕金森病

吴青霞 综述 丁蓓, 陈克敏 审核

【中图分类号】R445.2; R742 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2010)06-0697-02

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种常见的中老年神经系统变性疾病,发病率仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),60岁以上人群中患病率为1%,并随年龄增长而增高。诊断PD主要根据临床表现,由于它与早期帕金森叠加综合征的临床表现相似,误诊率高达25%。需要与PD鉴别的疾病主要有:进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)、多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)、皮质基底节变性(corticobasal degeneration, CBD)、原发性震颤(essential tremor, ET)、药物性和血管性帕金森综合征等。因此,寻找一种可靠、无创且特异性的早期诊断PD的方法,对于监测PD的病程进展和预后非常重要。

PD的病因尚未明确,多数学者认为其发病是遗传易感性与环境因子共同作用的结果。尽管发现遗传因素在部分PD病例中起一定作用,但综合临床病例报道、流行病学研究及动物模型试验等结果,广泛认为环境因素是原发性PD的主要病因。在多种环境因子相互作用中,铁与PD发病的相关性近年来引起关注^[1]。一方面为防止铁缺乏和缺铁性贫血,铁强化食品和补品越来越多;另一方面,随着生活水平的提高,含铁较高的肉类食物摄入量日益增多,铁过量的问题日益凸现。Powers等^[2]调查了250名帕金森患者和388名健康人的饮食,结果显示铁摄入量高于均值25%的被调查者患PD的可能性比铁摄入量低于均值25%者大1.7倍。使用富含铁食物的人群患帕金森的危险性较高。铁代谢失调被认为是PD的重要特征。亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、PD、AD、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、遗传性共济失调(Eriedreich's ataxia, FA)、慢性出血、脑梗塞、贫血、珠蛋白生成障碍性贫血、血色素沉着病、Hallervorden-Spatz、Down氏综合征、AIDS等患者的脑内均有异常的铁沉积。脑内铁的生理作用和分布形式尚不十分清楚。许多神经变性疾病与脑内铁代谢的变化有关系。弄清楚这些代谢异常可能为它们的诊断和治疗提供重要的信息。磁共振是无创检测活体脑内铁沉积的有效工具,铁在脑内不同部位的沉积可以导致R2、R2*、R2'、相位值的变化^[3]。测量这些值的变化,不仅有助于疾病的诊断,还可以了解疾病进展、评价预后,并对相关药物的开发研究有所帮助。

脑铁分布与铁代谢

正常脑内含有多种必需金属。其中钠、钾、镁和锌是无磁性的,不影响磁共振成像,铁、锰和铜离子有磁性,但正常情况下只有铁的浓度可以构成对磁共振成像的影响。从20世纪20年代Spatz^[4]第一次对人脑内铁研究起,对全脑高铁浓度和其神秘分布方式的生理学解释在脑科学研究领域就是一个挑战。

通过在尸体脑内使用普鲁士蓝(Perls)染色技术可以定性地显示脑铁的分布。该反应的强度与铁离子(Fe³⁺)的局部浓度有关。Spatz依据染色的深浅将脑区分为4组,从着色最深的第一组(苍白球和黑质网状部)到几乎无色的第四组(包括脊髓和深层大脑白质)。早先的研究强调铁沉积在深部脑核团中,但当白质通透化后,染料可以通过髓纤维束,白质中也可以检测到高浓度的铁。

Hallgren和Sourander对100例死于非神经系统疾病的尸体解剖,为脑内铁的定量研究提供了标准参考。儿童在各个区域的铁含量水平都很低,随后逐渐增高,30岁在脑内大部分区域达到一个相对稳定的值。多数尸检发现帕金森患者的黑质铁质沉积比同年龄正常人明显增多^[4]。

铁能够通过接受或提供一个电子迅速改变自身的氧化状态。由于铁的这种特性,它具有高度的氧化还原能力,能够催化体内多种生物化学反应。脑内铁含量与血红蛋白代谢无关,与脑外铁储备能力也无关。铁通过血脑屏障的机制尚未阐明,脑毛细血管的内皮细胞表面上排列转铁蛋白受体。Hill等^[5]认为与转铁蛋白受体结合的铁掺入到脑的分子层的树突,通过轴突分离输送,在少突胶质细胞中沉积下来,参与髓鞘代谢。

铁神经毒性在PD中的作用

铁通过Fenton反应产生具有高度活性的羟自由基,它通过作用于蛋白质、核酸和含有大量不饱和脂肪酸的细胞膜,从而引起细胞损伤^[6]。产生氧化应激损伤的一个关键问题就是结合的Fe³⁺必须被还原后才能与H₂O₂反应,产生具有细胞毒作用的羟自由基。在黑质内高浓度的抗坏血酸盐,能够将Fe³⁺还原为Fe²⁺,使其与H₂O₂反应以形成羟自由基。而且,由多巴胺和左旋多巴自身氧化产生的巯基和半醌均能还原结合的铁离子,黑质内的多巴胺自身氧化会形成神经黑素,神经黑素具有高度亲和铁的能力和容量。铁-黑色素反应不仅能使Fe³⁺还原为Fe²⁺,而且能产生大量的羟自由基。黑质部位特异性的氧化损伤,主要指黑质依赖于由多巴胺氧化生成H₂O₂,铁与神经黑素的特异结合,Fe³⁺的还原以及铁催化H₂O₂生成羟自由基。在PD病人黑质多巴胺神经元内有大量与铁有关的神经黑素和铁与神经黑素的结合证明了这种假说。

铁与磁共振成像

磁共振是无创检测活体脑内铁沉积的有效工具^[9,10]。目前,能够相对准确估计脑铁含量的常用MR序列有R2、R2*、R2'和相位成像等。对于脑铁含量的测量,上述方法均具有相当的敏感性和特异性,但究竟哪种方法更具优势,目前尚存争议。

1. R2、R2*、R2'和脑铁含量

R2、R2*、R2'值检测的基本原理是生物组织在外加磁场作用下产生特定感应磁场,该感应磁场依赖于外磁场强度和组织

作者单位:200025 上海,上海交通大学附属瑞金医院放射科

作者简介:吴青霞(1986-),女,河南济源人,硕士研究生,主要从事中枢神经系统影像工作。

基金项目:上海市重点学科建设项目资助(S30203)

分子的磁敏感性。铁蛋白是超顺磁性物质,该物质会改变局部磁场的均匀性,使局部磁场发生质子去相位,从而导致组织 T_2 或 T_2^* 信号的降低。 R_2 、 R_2' 分别 T_2 、 T_2^* 、 T_2' 的倒数,其中 R_2^* 是用于脑铁含量估计的常用指标。采用梯度回波序列在不同的回波时间进行梯度重聚,直接测算出横向弛豫时间,是上述三种方法中成像速度最快的一种。Zywick 等^[11]研究了大鼠的脑铁含量和 R_2^* 之间的关系。 R_2^* 检出的铁含量较大的区域和组织学切片 Pearl 染色证实的高铁区域一致。 R_2^* 和铁沉积量有高度的相关性。Péran 等^[12]在 3T 设备上对 18 名志愿者的红核、黑质、苍白球、壳核、丘脑、尾状核及额叶白质的 R_2^* 进行测定,结果发现 R_2^* 值具有良好的可重复性,且提示存在与年龄相关的铁沉积改变。然而, R_2^* 的缺陷是容易受到其它的背景磁场不均匀因素的干扰^[9]。考虑到 R_2^* 是 R_2 和 R_2' 效应之和,信号衰减中包含了除铁以外许多因素的影响。此外, T_2 值的缩短也依赖于扫描序列所用的回波间隔、水扩散系数和铁蛋白簇的尺寸。

2. 相位成像技术与脑铁含量

相位成像基本原理是利用的体磁化率效应,即不同组织之间磁化率差异可以引起相位差效应。由体磁化率效应引起的质子进动相位角 φ 可以用公式表示:

$$\varphi(\text{TE}) = \Delta B \cdot \text{TE}$$

ΔB 是指质子的旋磁比, ΔB 指血液和周围组织的磁场差异,TE 指回波时间。根据上述原理,所获取的原始图像中的 φ 实际包含了 2 个相位信息。 $\varphi = \varphi_a + \varphi_b$, φ_b 为亚体素(subvoxel)磁敏感性效应引起,而 φ_a 指稳态磁场 B_0 引起的相似的相位位移,通常频率较低。使用低通滤波器对所获取原始 K-空间数据进行滤波,滤去了高频的 φ_a 。将滤过后的相位图(filtered phase)与原始相位图(original phase)相减影就获得了由于磁敏感而引起的相位改变,即校正后的相位图(corrected phase image)。顺磁性的铁蛋白在脑组织中沉积会导致组织的磁性产生变化,由于磁敏感度的差异,会产生亚体素的磁场不均匀,使处于不同位置的质子的自旋频率不一致,在回波时间足够长的情况下,自旋频率不同的质子间将形成相位差。这样,有不同磁敏感度的组织在相位图上可以被区别出来,并可通过相位值来量化分析。从本质上讲,它是也一种 T_2^* 技术,由于使用了相位信息使得局部的磁敏感对比更加强化。因相位与局部磁场成比例,则相位之间的差异也就与磁敏感性差异成比例,从相位信息中可以推算出铁的含量。Ogg 等^[13]研究证实,组织中铁的含量与 SWI 影像中的相位直接相关。Wang 等^[14]应用磁敏感效应测量沙鼠心脏的铁含量,与铁的实际含量有很好的致性。

随着铁相关神经疾病的基因学和分子生物学的进步,以及

高场强磁共振的广泛应用及软件技术的不断发展,脑内铁含量不同所致的磁共振对比能可为一系列神经变性疾病的诊断及进展提供帮助。脑铁沉积成像不仅可以为 PD 提供诊断信息,而且可能对新的临床药物的开发和疗效评估提供有效依据。

参考文献:

- [1] Kaur D. Increased murine neonatal iron intake results in Parkinson-like neurodegeneration with age[J]. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(6):907-913.
- [2] Powers KM. Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes [J]. *Neurology*, 2003, 60(11):1761-1766.
- [3] Schenck JF. Magnetic resonance imaging of brain iron[J]. *J Neurol Sci*, 2003, 207(1-2):99-102.
- [4] Hallgren B, Sourander P. The effect of age on the non-haemin iron in the human brain[J]. *J Neurochem*, 1958, 3(1):41-51.
- [5] Hill JM, Ruff MR, Weber RJ, et al. Transferrin receptors in rat brain: neuropeptide like pattern and relationship to iron distribution[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985, 82(13):4553-4559.
- [6] Koeppe AH. The history of iron in the brain[J]. *J Neurol Sci*, 1995, 134(Suppl):1-9.
- [7] Youdim MB, Stephenson G, Ben D, Shachar. Ironing iron out in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases with iron chelators: a lesson from 6-hydroxydopamine and iron chelators, desferal and VK-28[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1012(3):306-325.
- [8] Kaur D. Genetic or pharmacological iron chelation prevents MPTP-induced neurotoxicity in vivo: a novel therapy for Parkinson's disease[J]. *Neuron*, 2003, 37(6):899-909.
- [9] Haacke EM. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging[J]. *Magn Reson Imaging*, 2005, 23(1):1-25.
- [10] Curnes JT. MR imaging of compact white matter pathways[J]. *AJNR*, 1988, 9(6):1061-1068.
- [11] Zywick HA. Microscopic R_2^* mapping of reduced brain iron in the Belgrade rat[J]. *Ann Neurol*, 2002, 52(1):102-105.
- [12] Péran P, Hagberg G, Luccichenti G, et al. Voxel-based analysis of R_2^* maps in the healthy human brain[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 26(6):1413-1420.
- [13] Ogg RJ, Langston JW, Haacke EM, et al. The correlation between phase shifts in gradient-echo MR images and regional brain concentration[J]. *Magn Reson Imaging*, 1999, 17(8):1141-1148.
- [14] Wang ZJ, Lian L, Chen HQ, et al. $1/T_2$ and magnetic susceptibility measurement in a gerbil cardiac iron overload model[J]. *Radiology*, 2005, 234(3):749-755.

(收稿日期:2009-06-18)