

铁与帕金森病

刘卓 孙莉 张巍

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种常见的神经变性疾病,病因尚未明确,目前倾向于认为PD是由老化、遗传易感性与环境因素共同作用的结果。近年研究发现,导致PD的环境因素包括1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)、杀虫剂鱼藤酮、除草剂百草枯及柴油机尾气颗粒等。铁作为诸多环境因素中的一种,其与PD的相关性一直受到关注。本文将从脑铁分布、代谢及生理功能、铁与PD的关系、铁导致多巴胺(dopamine, DA)能神经元变性、死亡的可能机制、铁沉积的检测方法及以铁为靶标的治疗等方面进行综述。

一、脑铁分布、代谢及生理功能

1. 脑铁分布:脑是人体中铁贮存量较高的组织,铁在人脑的分布呈现年龄相关性。Hallgren等通过尸检发现,脑铁含量随年龄增高而增加,30岁左右达到相对恒定的水平,60岁后再次以较慢的速度蓄积,其测量结果仍是目前脑铁含量的主要标准。正常脑组织内铁的分布具有组织差异性,其含量从高至低依次为苍白球、壳核、黑质、尾状核、大脑白质及小脑,脑铁含量最丰富的区域也是DA能神经元富集的区域,即苍白球、壳核及黑质。铁的分布还具有细胞差异性,小胶质细胞和少突胶质细胞均含有大量的铁,其中以少突胶质细胞含铁量最高,星形胶质细胞是啮齿类动物中惟一不含铁及相关蛋白的神经胶质细胞。

2. 脑铁代谢及生理功能:脑铁主要以非血红素铁的形式存在,主要包括以下形式:(1)游离铁离子:包括二价铁离子(Fe^{2+})和三价铁离子(Fe^{3+})。(2)与小分子物质,包括柠檬酸、氨基酸、神经黑色素等结合。其中神经黑色素是神经元贮存铁的主要方式,神经黑色素能根据脑铁含量来调节其与铁的结合,可防止超氧自由基的产生,具有神经保护作用,以对抗铁介导的神经毒性。(3)与转铁蛋白(transferrin, Tf)结合:Tf是重要的铁结合、转运及贮存蛋白,是体内重要的铁代谢调节蛋白,参与维持铁代谢平衡。Tf主要位于少突胶质细胞等非神经元的细胞中,但一项猴和大鼠的研究发现,黑质中DA能神经元中也有Tf的选择性蓄积,其中部分存在于线粒体中。胃肠道吸收入血的铁(主要是 Fe^{3+})无法直接通过血脑屏障,需与Tf结合、由转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)介导才能进入脑内。通过TfR的内吞作用进入细胞内的 Fe^{3+} 在酸化的内涵体(endosome)中转变为 Fe^{2+} ,在二价金属转运蛋白-1(divalent metal transporter-1, DMT-1)的介导下从Tf-TfR复合体中释放出来,进入细胞内液。进入细胞内液的 Fe^{2+} 一部分进入线粒体,另一部分转化形成主

要的储铁蛋白即铁蛋白(ferritin, Fer)。(4)与Fer结合: Fer是另一种重要的铁结合、转运及贮存蛋白,在调节铁代谢中发挥重要作用,与Tf共同维持铁代谢的稳态。

Fer由中空的球形外壳和内部的铁离子组成,根据其结构的不同分为重链铁蛋白(heavy-Ferritin, H-Fer)和轻链铁蛋白(light-Ferritin, L-Fer)。H-Fer主要将有毒性的 Fe^{2+} 转换成毒性较小的 Fe^{3+} ,参与铁的快速吸收和利用,分布在神经细胞内;L-Fer与铁离子的长期贮存有关,主要分布在胶质细胞内,也可表达在神经黑色素颗粒上。少突胶质细胞可同时表达H-Fer和L-Fer。在生理情况下, Fer是脑中星形胶质细胞贮存铁的主要形式,既可减少体内铁过多所致的毒性作用,当铁减少时又可作为铁的来源。

二、铁与PD的关系

1. PD时脑铁沉积及其分布特点:早在1924年,Lehermitte等就已发现PD患者脑铁含量显著增加;随后,大量组织病理学研究及尸检定量检测结果均提示PD患者黑质内存在铁的异常沉积,铁总量增加25%~100%,铁离子含量增高225%^[1-2]。X线放射分析显示,正常人黑质网状带的铁含量较黑质致密带(Substantia nigra compacta zone, SNpc)多,而生化分析表明,PD患者黑质铁沉积具有一定的部位特异性,主要发生在SNpc,表明SNpc的铁沉积在PD发病中发挥了独特的作用。进一步研究发现,黑质铁含量与病情的严重程度相关,即大部分症状重的PD患者黑质铁含量明显增加,而症状轻的患者黑质铁含量没有明显的变化。

铁沉积在PD患者DA神经元及胶质细胞中均存在。研究者在PD患者黑质区域含有神经黑色素的DA能神经元及病理学标志物——路易小体中发现了铁的沉积,在此区域的小胶质细胞、少突胶质细胞及星形胶质细胞中也发现了铁的沉积。进一步研究发现,PD患者黑质区的胶质细胞不仅富含大量的Fer,而且其中的小胶质细胞明显激活,并与含有神经黑色素的DA能神经元的变性密切相关。同时研究显示,PD患者黑质增加的铁主要为非血红素铁(主要是 Fe^{3+}),黑质内 $Fe^{3+}: Fe^{2+}$ 含量由正常1:2增加为2:1,提示 Fe^{3+} 在PD发病中发挥了重要作用。

2. PD时黑质铁沉积的原因:PD时,黑质铁异常沉积的原因尚不清楚,可能与以下因素有关。

(1)铁代谢异常:大量研究发现,PD患者存在全身铁代谢紊乱,因此,铁代谢异常可能是铁异常沉积的主要原因。正常情况下, Fer与Tf系统可有机地调节脑铁含量,避免过多的铁产生神经毒性作用。在PD前期患者中发现,尽管其脑铁总量正常,但已经出现铁的重新分布及代谢紊乱,可能是通过细胞内作用,如铁从胞质进入线粒体及细胞间作用,如从少突胶质细胞进入神经元实现的。神经元周围的神经纤维内铁含量的异常增加提示了胶质细胞内铁代谢的异常^[3]。

PD患者黑质中黑色素化的神经元内TfR密度明显减少,而Fer的含量显著增加。与年龄匹配的正常人相比,PD患者位于基底核白质纤维束中含Tf的星形胶质细胞明显增加,而脑脊液和脉络丛液中的Tf的含量比血清中Tf的含量明显降低,提示脑

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.17.050

基金项目:国家重点基础研究发展计划资助项目(2011CB504100);国家自然科学基金项目(81071015);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划资助项目(2009-3-26);北京市优秀人才培养资助项目(20071D0300400076);首都临床特色应用研究(Z12110700100000, Z121107001012161);首都医科大学基础-临床科研合作基金(10JL49)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经内科

通讯作者:张巍, Email: ttyzw@yahoo.com.cn

内非 Tf 结合铁含量增加。研究发现,PD 初期基底核中的 Fer 就已经增加, Fer 结合铁的水平升高增加了 PD 进展的危险性^[4]。PD 患者黑质内 H-Fer 而非 L-Fer 的水平增加,这一结论在催化型 H-Fer 过表达的转基因动物模型中得到证实^[5]。另外的一些研究显示,PD 时黑质神经元及微血管内乳铁蛋白受体增加,神经元内乳铁蛋白含量亦有增加。

(2) 外源性铁摄入增多: Powers 等^[6]发现,食用富含铁食物的人群患 PD 的危险性增加 1.7 倍;另一项 400 余例患者的临床研究发现,铁摄入增多与 PD 发病风险的增加相关。进一步研究发现,总铁摄入增多并不增加 PD 发病风险,非含铁血黄素铁增多与 PD 发病相关^[7]。在动物研究中,使新生小鼠摄入过多的外源性铁导致黑质部位 DA 减少及 DA 能神经元变性^[8],表明外源性铁摄入增多可能参与了黑质的铁沉积,加速 DA 能神经元的变性,导致 PD 的发生。

(3) 遗传因素: 黑质铁沉积可能与铁转运及铁结合蛋白相关基因的突变有关。近年来提出的神经性铁蛋白病是一种主要由遗传引起的、与 PD 相关的运动功能失调性疾病,其分子机制是 L-Fer 链突变引起不稳定 Fer 的形成,导致细胞内铁和氧化损伤的增加。最近, Barbeito 等^[9]报道, L-Fer 突变可能从基因水平上导致铁代谢异常,同时增加非血红素铁、脂质和蛋白质的氧化修饰。另外,无家族史的 60 岁以后发病的 PD 患者存在 Tf 的 G258S 基因多态性,即高频率的 G 等位基因。

(4) 血脑屏障破坏: 最新研究表明,黑质铁沉积的增加可能与血脑屏障的破坏导致外周血中的铁进入脑内的量增加有关。Leenders 等通过标记维拉帕米进行头颅 PET 研究发现,与同年龄正常老年人相比,PD 患者中脑的血脑屏障功能较差,为血清铁进入脑内提供了可能性。

三、铁沉积致 PD 的机制

铁沉积是 PD 的原发性病因还是继发性改变? 这个问题一直存在争议。Oakley 等^[3]对 PD 患者黑质新鲜标本进行检测,发现了 PD 的黑质神经元内铁含量异常增加,而且铁含量与残存的 DA 能神经元的数目无关,提示铁沉积不是神经元凋亡后的继发性改变,因此倾向于认为铁沉积是 PD 的原发性病因,并通过以下机制导致 PD 的发生。

1. 氧化应激机制: 目前普遍认为,氧化应激是铁导致 DA 能神经元变性死亡的主要机制之一。体内铁代谢失衡导致 Fer 构象发生变化,释放出铁离子。过多的铁离子,特别是 Fe^{2+} 作为电子供体可催化、诱导氧化应激,通过 Fenton 反应生成具有高度活性和毒性的羟自由基,同时生成 Fe^{3+} , 参与 Haber-Weiss 反应,产生恶性循环,源源不断地生成羟自由基,损伤神经元。不仅如此,铁可催化 DA 氧化,生成具有毒性的 6-羟基-DA 和异喹啉样物质,共同诱发 DA 能神经元的变性,死亡,导致 PD 的发生。

2. 神经免疫炎症机制: 近年研究发现,以小胶质细胞过度激活为特征的神经免疫炎症与 PD 的发病及进展密切相关。在 PD 患者和动物模型中,在黑质大量 DA 能神经元变性、坏死的同时发现了激活的小胶质细胞及其产生的多种神经免疫炎症因子和细胞毒性因子,包括白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 及一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等水平的升高;而且,小胶质细胞激活的程度与 DA 能神经元的丢失及 PD 病情的进展相一致^[10]。研究发现, MPTP、百草枯、鱼藤酮等多种外源性物质以及神经黑色素、 α -突触核蛋白 (α -Synuclein) 等多种内源性物质可激活小胶质细胞,释放以上多种细胞毒性因子,损伤

DA 能神经元,死亡的神经元释放出内容物,继续激活小胶质细胞,导致上述过程不断重复进行,形成恶性循环,促进 PD 进行性恶化^[11]。在离体实验中发现,神经黑色素-Fe 复合体也可激活小胶质细胞,导致 TNF- α 、IL-6 及 NO 等神经毒性因子的释放,进一步加剧神经元的变性。除草剂百草枯是与 PD 密切相关的外源性神经毒物之一,研究发现其与铁一起激活小胶质细胞产生超氧化物 (O_2^-) 的尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (b-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 家族成员中的 NOX2, 对 DA 能神经元起协同损伤作用^[12]。

进一步研究发现,NOX2 是 PD 时小胶质细胞被激活、启动神经免疫炎症、产生大量神经毒性因子、驱动 DA 能神经元进行性变性的靶点。NOX2 激活后迅速产生大量 O_2^- , 其中大部分 O_2^- 进入小胶质细胞内,使细胞内活性氧类物质 (intracellular reactive oxygen species, iROS) 的水平明显升高, iROS 作为第二信使,启动了多种信号分子通路,包括蛋白激酶 C、丝裂原活化蛋白激酶及核因子- κ B, 产生并放大了一系列下游神经毒性因子,如羟自由基、脂质过氧化酶及其产物过氧化氢以及神经免疫炎症因子,如 NO、IL-1 β 、TNF- α 及 PGE2 等的表达,使 DA 能神经元最终走向死亡的结局。

铁、神经免疫炎症与 DA 能神经元进行性变性、死亡之间的关系如何? 神经免疫炎症中的主要扮演者——小胶质细胞发挥了怎样的作用? 关于这些问题的研究较少。我们采用模拟人 SNpc 细胞环境的多种中脑原代细胞培养体系,对不同剂量 (1 ~ 25 μ mol/L) 及价态的铁离子 (Fe^{2+} 和 Fe^{3+}) 进行研究发现,铁离子通过神经免疫炎症机制,激活小胶质细胞 NOX2, 损伤 DA 能神经元^[11,13]。

3. 与其他内源性物质相互作用,并通过多种机制损伤 DA 能神经元: 特异性 DA 能神经元的损伤与神经元内神经黑色素颗粒有关。研究发现,PD 时铁离子与神经黑色素颗粒的结合增加,当结合位点达到饱和后,呈疏松结合的过多的 Fe^{2+} 被释放,促发氧化-还原反应。Faucheux 等研究发现,与正常同龄人相比,PD 患者含神经黑色素的 DA 能神经元的数目减少了大约 70%, 但非血红素铁含量明显高于正常,且神经黑色素颗粒的氧化-还原能力明显高于正常,这种铁与神经黑色素相互作用在那些神经元丢失较严重的 PD 患者中更加明显,表明铁与神经黑色素的相互作用能选择性损伤 DA 能神经元。

α -Synuclein 为神经元胞质及细胞膜上的正常成分,在维持神经突触、神经递质转运等方面发挥重要作用,但 α -Synuclein 聚集或突变后即成为 PD 病理学标志——路易小体的主要成分。研究表明,铁可诱导 α -Synuclein 聚集,而聚集和突变的 α -Synuclein 通过激活小胶质细胞的 NOX2, 产生大量的 O_2^- 、iROS 及 PGE2, 导致 DA 能神经元的损伤^[14]。

四、检测脑铁沉积的方法

1. 头核磁共振: (1) R2 及 R2* 测量: R2 为横向弛豫时间 T2 的倒数,即 $R2 = 1/T2$ 。脑内非血红素铁,尤其是铁蛋白和含铁血黄素为顺磁性物质,会缩短 T2, 提高 R2, 因此,理论上, R2 值能反映脑铁沉积的情况。但 R2 值除受组织铁浓度影响外,也受组织水含量的影响。在 PD 发展过程中,DA 能神经元的丢失会增加局部水含量,水分子造成的 T2 增加抵消了铁沉积引起的 T2 降低,影响检测结果。

R2* 为有效横向弛豫时间 T2* 的倒数,即 $R2^* = 1/T2^*$, 但其特异性不高,因为除了组织铁导致的信号减低外,其他可以

引起局部磁场不均匀的因素也会造成信号减低,影响 T2 * 或 R2 * 的测量结果。

(2)磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI):近几年新出现的 SWI 是一种以 T2 * 序列为基础并进行多项改进的磁共振扫描技术,其通过校正相位值(corrected phase, CP)的变化来显示脑铁的分布,CP 值大小与脑铁沉积成负相关,即含铁量越高,CP 值越低。SWI 对非血红素铁(如 Fer 等)检测清晰,可以显示黑质、红核、苍白球、壳核、尾状核、小脑齿状核等微细解剖结构及铁沉积,还能清晰分辨 SNpc 和黑质网状带,显示红核内分隔大、小细胞带的髓板,甚至使血容量不同的灰、白质之间的对比明显增加。Haacke 等利用 SWI 序列测量脑铁含量,指出这种方法比 R2 * 的敏感性增加 8 倍。但其他顺磁性的金属离子及钙化等也能一定程度上影响 CP 值,故 SWI 在脑铁测量上具有一定的局限性;另外,颅底骨气界面对顺磁性金属离子及钙化比较敏感,可能会影响对靠近颅底的神经核团的观察。

采用 SWI 对健康成人进行研究^[15]发现,脑铁沉积具有半球侧别差异性,即左侧高于右侧,提示可能与 DA 系统的半球差异性以及人脑运动存在半球优势相关。研究还发现,壳核、红核及额叶白质等部位随着年龄的增加铁沉积增多,老年人黑质部位的铁沉积明显高于中青年。

目前,SWI 已用于多种神经系统疾病,特别是 PD 脑铁沉积的检测。研究显示,SWI 检测结果对于诊断 PD 的敏感性及特异性均为 60% 左右^[16]。最近一项研究显示,PD 患者 SNpc、壳核及红核的铁含量较正常对照者明显增加,有助于 PD 的诊断及对患者进行长期的病情监测^[16]。另一项研究表明,黑质和苍白球铁含量均有增加,且 Hoehn-Yahr 分期在 III ~ IV 期的 PD 患者黑质铁沉积较 I、II 期患者明显增多,与尸解结果一致,提示铁在 PD 进行性恶化中发挥重要作用。Zhang 等^[17]研究发现,肢体症状明显的对侧脑区黑质相位值差别更加显著,表明黑质铁沉积具有一定的侧别相关性。

采用 SWI 检测脑铁沉积可作为鉴别 PD 与其他帕金森综合征的手段之一^[18]。研究发现,PD 患者铁沉积多位于 SNpc 及苍白球,而多系统萎缩则多位于壳核,但此研究检测例数偏少,且缺乏与其他疾病的对照研究。

尽管 SWI 已用于帮助诊断 PD 及鉴别诊断 PD 和帕金森综合征,但仍需深入研究。SWI 检测结果对于诊断 PD 的敏感性及特异性均为 60% 左右^[16],进一步提高其检测 PD 的敏感性及特异性十分必要;SWI 检测脑铁沉积与 PD 类型及 PD 非运动症状的关系也是较少被涉足的领域,有待深入研究。

2. 经颅超声成像(transcranial sonography, TCS):TCS 是一种新的、非侵入性超声成像技术。应用 TCS 进行研究发现,PD 患者的黑质区普遍有回声增强现象,而正常人群的这一比例不足 10%,在国内一项 40 例正常人群的研究中发现这一比例为 13.3%。

(1)TCS 检测黑质异常回声的分级法:依据回声的强度或面积对黑质异常回声有不同的评测方法。最早 Becker 等界定黑质回声面积 $\geq 0.19 \text{ cm}^2$ 为异常回声。随后, Walter 等研究认为,正常黑质高回声面积的上限为 $\leq 0.20 \text{ cm}^2$,黑质回声 $\geq 0.25 \text{ cm}^2$ 为异常回声。目前常用的评测方法是 Okawa 等^[19]通过大样本临床研究建立的半定量四级评测法,分别为 I 度:没有回声或模糊回声;II 度:可疑回声;III 度:确切回声;IV 度:显著回声。

(2)优势及缺点:研究发现,大约 8% ~ 10% 的正常人表现出黑质高回声,¹⁸F-DOPA PET 发现¹⁸F-DOPA 聚集显著下降,表

明无锥体外系症状者可能已经存在黑质的亚临床损害。Gaenslen 等^[20]在诊断尚不明确的早期震颤患者中发现,TCS 诊断 PD 的灵敏度为 90.7%,特异度为 82.4%,阳性预测值为 92.9%、准确性为 88.3%。Stockner 等^[21-24]发现,90% 的 PD 患者黑质区回声增强。因此,TCS 检查在诊断 PD 的阳性预测值较高。

Berg 等^[25]研究了 330 例 PD 患者,发现黑质的高回声通常与运动迟缓、强直和高龄(60 岁以上)有关。Bartova 等观察到黑质高回声和面积扩大在对称性运动迟缓和强直的患者中更多见,随后的研究表明,出现 PD 样症状肢体的对侧黑质回声较同侧更强。因此,黑质高回声与 PD 的症状的类型相关。

但是,研究发现,黑质回声强度、面积与 PD 病程及病情严重程度并不相关,因此,目前倾向认为 TCS 有助于 PD 的早期诊断,但不能用于评价 PD 的进展,对此,还需要临床大样本的研究。另外,10% 的健康人、抑郁症^[26]以及有注意力缺陷的多动症患者^[27]存在黑质高回声,但这些患者并没有 PD 的症状,因此对黑质高回声的意义尚需要进一步研究,并给予定论。

(3)黑质异常回声的原因:黑质异常回声的原因尚不明确,目前倾向于认为其与铁代谢异常导致铁沉积有关。动物实验及尸检结果都已证实,黑质异常强回声与铁沉积有关;组织学研究发现,黑质异常回声的面积和铁及 H-Fer、L-Fer 的含量呈显著的正相关。研究发现,苍白球铁含量虽有增加却无回声增强现象,表明 TCS 对检测黑质部位的铁沉积具有一定的特异性;在 PD 综合征患者中,黑质铁含量虽然也有增加但无强回声表现,表明 TCS 对于检测 PD 患者的铁沉积具有一定的特异性。

最近一项研究表明,TCS 显示的黑质异常强回声还可能与小胶质细胞的激活有关。在对 33 例 PD 患者的一项分析中,在排除了铁及神经黑色素的因素后,异常强回声仍与小胶质细胞的激活有独立的相关性^[28],但铁是否通过神经免疫炎症机制在黑质沉积,并在 TCS 上表现为异常回声有待进一步研究。

总之,与其他神经影像技术相比,TCS 对于帮助诊断及鉴别诊断 PD 均具有一定的特异性及敏感性,具有无创、价廉、操作简单及实时成像等优点,可作为一种理想的筛查 PD 的方法。

五、以铁为靶标的 PD 治疗

1. 铁螯合剂:由于脑铁沉积在 PD 发病机制中占据重要地位,寻找安全、有效的铁离子螯合剂日益成为研究的热点。

大量动物实验表明,铁离子螯合剂,如去铁胺、氯碘羟喹^[29]以及 EUK-189^[12](一种人工合成的超氧化物歧化酶的类似物)及抗氧化剂等均能有效地减少 DA 能神经元的死亡,增加脑内 DA 含量,延缓 PD 进展。

去铁胺在体内可以与高价铁离子结合成无毒、稳定的螯合物,从尿中排出。Sangchot 等发现,去铁胺能减轻神经元的脂质过氧化,从而减轻氧化应激,并防止线粒体的损伤。Kaur 等发现,去铁胺能减轻 MPTP 和蛋白酶体抑制剂对 DA 能神经元的损伤。迷迭香酸(rosmarinci acid, RA)^[30]、纳米粒子以及碳水化合物类的铁螯合剂也可以减少铁神经毒性作用,保护 DA 能神经元。

上述铁离子螯合剂的研究多在 PD 动物模型中进行,尚未发现其对人体具有清除脑铁及神经保护作用。而且,铁螯合剂,如去铁胺不能通过血脑屏障,氯碘羟喹会产生亚急性脊髓-视神经病的严重不良反应,因此,限制了铁离子螯合剂在临床上的应用。

综上,急需研究并开发可溶性、能通过血脑屏障、安全、无毒的铁离子螯合剂,为 PD 治疗提供新的手段。

2. 针灸:大量PD动物模型及临床研究表明,针灸可增加黑质-纹状体DA含量,改善动物的行为学和患者的临床症状^[31-32]。一项关于电针改善PD模型小鼠行为学的研究^[33]显示,电针可以通过降低脑铁含量、增加Fer的表达而提高小鼠脑的抗氧化能力,保护DA能神经元。进一步研究发现,其主要通过增加H-Fer的表达、减少铁对DA能神经元的损伤发挥神经保护作用^[34]。针灸治疗PD的确切机制尚不明确,可能与其减少脑铁沉积有关,需要进行深入的基础研究及大规模的临床试验,但这并不妨碍其作为一种治疗PD的行之有效的办法。

综上,脑铁代谢异常、外源性铁摄入过多、遗传基因突变及血脑屏障破坏等原因导致黑质存在特异性铁沉积,通过氧化应激、神经免疫炎症等多种机制导致DA神经元变性、死亡,促发PD的发生及进展;SWI及TCS可作为PD患者黑质铁沉积有效、安全的检测手段,对于PD的诊断及鉴别诊断具有一定的辅助作用;铁螯合剂及针灸治疗等可能通过减少黑质铁沉积而成为行之有效的PD治疗方法。

参 考 文 献

- Arreguin S, Nelson P, Padway S, et al. Dopamine complexes of iron in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *J Inorg Biochem*, 2009, 103: 87-93.
- Altamura S, Muckenthaler MU. Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis. *J Alzheimers Dis*, 2009, 16: 879-895.
- Oakley AE, Collingwood JF, Dobson J, et al. Individual dopaminergic neurons show raised iron levels in Parkinson disease. *Neurology*, 2007, 68: 1820-1825.
- Brar S, Henderson D, Schenck J, et al. Iron accumulation in the substantia nigra of patients with Alzheimer disease and parkinsonism. *Arch Neurol*, 2009, 66: 371-374.
- Kaur D, Rajagopalan S, Andersen JK. Chronic expression of H-ferritin in dopaminergic midbrain neurons results in an age-related expansion of the labile iron pool and subsequent neurodegeneration: implications for Parkinson's disease. *Brain Res*, 2009, 1297: 17-22.
- Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, et al. Dietary fats, cholesterol and iron as risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15: 47-52.
- Logroscino G, Gao X, Chen H, et al. Dietary iron intake and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*, 2008, 168: 1381-1388.
- Kaur D, Peng J, Chinta SJ, et al. Increased murine neonatal iron intake results in Parkinson-like neurodegeneration with age. *Neurobiol Aging*, 2007, 28: 907-913.
- Barbeito AG, Garringer HJ, Baraibar MA, et al. Abnormal iron metabolism and oxidative stress in mice expressing a mutant form of the ferritin light polypeptide gene. *J Neurochem*, 2009, 109: 1067-1078.
- Ouchi Y, Yagi S, Yokokura M, et al. Neuroinflammation in the living brain of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15 Suppl 3: S200-204.
- 闫兆芬, 高俊华, 张巍. 小胶质细胞激活与多巴胺能神经元变性. *中华神经科杂志*, 2011, 44: 354-357.
- Peng J, Peng L, Stevenson FF, et al. Iron and paraquat as synergistic environmental risk factors in sporadic Parkinson's disease accelerate age-related neurodegeneration. *J Neurosci*, 2007, 27: 6914-6922.
- 高俊华, 闫兆芬, 张巍. 小胶质细胞 NOX2 是神经免疫炎症驱动多巴胺能神经元进行性变性的潜在靶点. *中华神经科杂志*, 2011, 44: 493-499.
- Li WJ, Jiang H, Song N, et al. Dose- and time-dependent alpha-synuclein aggregation induced by ferric iron in SK-N-SH cells. *Neurosci Bull*, 2010, 26: 205-210.
- Xu X, Wang Q, Zhang M. Age, gender, and hemispheric differences in iron deposition in the human brain: an *in vivo* MRI study. *Neuroimage*, 2008, 40: 35-42.
- Zhang W, Sun SG, Jiang YH, et al. Determination of brain iron content in patients with Parkinson's disease using magnetic susceptibility imaging. *Neurosci Bull*, 2009, 25: 353-360.
- Zhang J, Zhang Y, Wang J, et al. Characterizing iron deposition in Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging: an *in vivo* MR study. *Brain Res*, 2010, 1330: 124-130.
- 冯逢, 有慧, 王含, 等. 相位加权成像在多系统萎缩与帕金森病的鉴别诊断中的作用. *中国医学科学院学报*, 2009, 31: 129-133.
- Okawa M, Miwa H, Kajimoto Y, et al. Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations. *Intern Med*, 2007, 46: 1527-1531.
- Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 417-424.
- Stockner H, Sojer M, K KS, et al. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov Disord*, 2007, 22: 414-417.
- Huang YW, Jeng JS, Tsai CF, et al. Transcranial imaging of substantia nigra hyperechogenicity in a Taiwanese cohort of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007, 22: 550-555.
- Kim JY, Kim ST, Jeon SH, et al. Midbrain transcranial sonography in Korean patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007, 22: 1922-1926.
- Kolevski G, Petrov I, Petrova V. Transcranial sonography in the evaluation of Parkinson disease. *J Ultrasound Med*, 2007, 26: 509-512.
- Berg D, Becker G, Zeiler B, et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology*, 1999, 53: 1026-1031.
- Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Herpertz SC, et al. Substantia nigra hyperechogenicity in depressive subjects relates to motor asymmetry and impaired word fluency. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2009, 259: 92-97.
- Romanos M, Weise D, Schliesser M, et al. Structural abnormality of the substantia nigra in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 2010, 35: 55-58.
- Berg D, Godau J, Riederer P, et al. Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. *J Neural Transm*, 2010, 117: 1287-1292.
- Stankiewicz J, Panter SS, Neema M, et al. Iron in chronic brain disorders: imaging and neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics*, 2007, 4: 371-386.
- 杜婷婷, 宋宁, 谢俊霞, 等. 迷迭香酸的铁离子螯合作用. *齐鲁医学杂志*, 2010, 25: 399-401.
- Jia J, Sun Z, Li B, et al. Electro-acupuncture stimulation improves motor disorders in Parkinsonian rats. *Behav Brain Res*, 2009, 205: 214-218.
- Ren XM. Fifty cases of Parkinson's disease treated by acupuncture combined with madopar. *J Tradit Chin Med*, 2008, 28: 255-257.
- 关涛, 孙红梅, 张琳, 等. 电针对帕金森病模型小鼠黑质铁染色细胞和铁蛋白表达的影响. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2008, 17: 427-431.
- Choi YG, Park JH, Lim S. Acupuncture inhibits ferric iron deposition and ferritin-heavy chain reduction in an MPTP-induced parkinsonism model. *Neurosci Lett*, 2009, 450: 92-96.

(收稿日期:2012-03-19)

(本文编辑:戚红丹)