

磁敏感加权成像及全身铁代谢指标 在帕金森病中的应用

马松华¹, 王小乐², 邵雅楠¹, 江齐群¹, 张玲玲¹, 陆健美²

1. 南通市第二人民医院神经内科, 江苏 南通 226002;

2. 南通市第二人民医院影像科, 江苏 南通 226002

摘要: **目的** 探讨磁敏感加权成像(SWI)黑质标准化体积、相位值及血清铁代谢指标在帕金森病的诊断及病情评估中的临床应用。**方法** 选取 2015 年 2 月至 2017 年 4 月帕金森病患者 33 例(PD 组)和健康志愿者 20 例(对照组),PD 组按 Hoehn-Yahr 分级分为早期 PD(≤ 2.5 级)17 例和中晚期 PD(> 2.5 级)16 例。对所有受试者应用 3.0T MRI 仪进行 SWI,测量黑质标准化体积并计算相位值,采用化学发光法检测所有对象血清铁、铁蛋白、转铁蛋白、总铁结合力,并进行统计学分析。**结果** PD 组黑质标准化体积及相位值均低于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。中晚期 PD 黑质标准化体积与相位值低于早期 PD(P 均 < 0.01)。黑质标准化体积与 Hoehn-Yahr 分级呈负相关($r = -0.525, P < 0.01$);相位值与 Hoehn-Yahr 分级呈负相关($r = -0.873, P < 0.01$)。血清铁代谢指标(铁、铁蛋白、转铁蛋白、总铁结合力)在对照组和 PD 组之间差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。**结论** SWI 技术通过对黑质的体积和相位值测量在帕金森病的早期诊断及病情评估具有重要的临床价值,而血清铁代谢指标与帕金森脑铁沉积无明显关系。

关键词: 帕金森病; 磁敏感加权成像; 相位值; 黑质; 标准化体积; 铁代谢指标

中图分类号: R 742.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)02-0224-03

Application of Susceptibility-Weighted Imaging and the indicators of iron metabolism in diagnosis and severity evaluation of Parkinson's Disease

MA Song-hua*, WANG Xiao-le, SHAO Ya-nan, JIANG Qi-qun, ZHANG Ling-ling, LU Jian-mei

* Department of Neurology, The Second People Hospital of Nantong, Nantong, Jiangsu 226002, China

Corresponding author: WANG Xiao-le, E-mail: 15963850@qq.com

Abstract: Objective To investigate the clinical application of standardized substantia nigra (SN) volume, phase values of susceptibility weighted imaging (SWI) and serum iron metabolism index in the diagnosis and disease evaluation of Parkinson's disease. **Methods** Thirty-three patients with Parkinson's disease were selected from February 2015 to April 2017 (PD group) and 20 healthy volunteers were served as control group. According to Hoehn-Yahr classification, the patients in PD group were divided into early PD subgroup(grade $\leq 2.5, n = 17$) and moderate or advanced PD subgroup(grade $> 2.5, n = 16$). 3.0T magnetic resonance imaging(MRI)-SWI was used in all subjects to measure the SN standardized volume and calculate phase values. The serum iron, ferritin, transferrin and total iron binding capacity were detected by chemiluminescence method and analyzed statistically. **Results** The SN standardized volume and phase value in PD group significantly reduced compared with control group(all $P < 0.01$). SN standardized volume and SN phase value in moderate or advanced PD subgroup were significantly lower than those in early PD subgroup(all $P < 0.01$). Both SN area ($r = -0.525, P < 0.01$) and phase value ($r = -0.873, P < 0.01$) were negatively correlated with Hoehn-Yahr grading. There were no significant differences in serum iron metabolism indexes among control group and two PD subgroups(all $P > 0.05$). **Conclusion** SWI technique has important clinical value in the early diagnosis and assessment of Parkinson's disease by measuring the standardized volume and phase value of substantia nigra, but there is no significant relationship between serum iron metabolism index and brain iron deposition in Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease; Susceptibility-Weighted Imaging; Phase value; Substantia nigra; Standardized

volume; Indicators of iron metabolism

帕金森病是一种常见于中老年人的神经系统变性疾病,中国目前有帕金森病患者约两百万人,在 60 岁以上的老年人中发病率约 1%,且有年轻化发病的趋势^[1]。帕金森病主要的组织病理学特征多认为是黑质多巴胺能神经元大量变性丢失以及路易小体的形成,但确切的发病病因至今仍未完全明确^[2]。研究表明,铁过多在中脑和基底节区沉积诱发氧化应激反应,过多自由基产生导致细胞死亡,出现帕金森等神经系统退行性病变^[3]。本研究对帕金森病患者采取磁敏感加权成像(SWI)技术测定其黑质体积及相位值,同时检测其全身铁代谢指标来探讨 SWI 在早期帕金森诊断及严重程度判断中的应用价值,并分析脑铁沉积与血液铁代谢指标的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 2 月至 2017 年 4 月在本院住院及门诊治疗的帕金森病 33 例(PD 组),男 16 例,女 17 例;年龄 46~86(67.9±6.8)岁,所有帕金森病患者均符合 2015 年运动障碍协会(MDS)推出的帕金森诊断新标准,病程 4~11 年。将 PD 组按 Hoehn-Yahr 分级(1 级 5 例,1.5 级 3 例,2 级 5 例,2.5 级 4 例,3 级 7 例,4 级 6 例,5 级 3 例),分级≤2.5 级的 17 例为早期 PD,分级>2.5 级的 16 例为中晚期 PD。健康志愿者 20 例为对照组(NC 组),男 10 例,女 10 例;年龄 42~78(66.8±6.6)岁;无内外科疾病。

1.2 方法 采用 GE 3.0T 磁共振成像系统,SWI 参数设置:重复时间(TR)/回波时间(TE)为 16/23,视野(FOV)为 24 mm,矩阵为 448×448,层厚为 20 mm,带宽设为 41.67 Hz,间距为 0 mm,翻转角度为 15°。所有 PD 组及 NC 组对象均抽取空腹静脉血 3 ml,血清铁、总铁结合力、铁蛋白、转铁蛋白均采用化学发光法检测,采用贝克曼 dxi800 化学发光仪,检测试剂、定标液、指控品为仪器配套提供。

1.3 图像与数据处理 根据 SWI 图像,在轴位上画出双侧黑质的轮廓,再将各层面积分别乘以层厚,即为黑质体积。同时在轴位和矢状位上测得颅腔的最大上下径、左右径和前后径,再计算得出个体颅腔体积及平均颅腔体积。为避免头颅大小对结果的影响,对黑质体积进行标准化处理。计算式 $V_{\text{标}} = V_{\text{原}} \times V_{\text{均}}/V_{\text{n}}$ ($V_{\text{标}}$ = 标准化后的黑质体积, $V_{\text{均}}$ = 平均颅腔体积, V_{n} = 受试者颅腔体积)。将扫描所获图像传入 GE 软件分析系统,在 SWI 序列轴位图上测量感兴趣

区域的相位值,所有区域相位值均采用盲法测量,由 2 位高年资的影像科医师独立进行测量 3 次,取其平均值。

1.4 统计学分析 使用 SPSS17.0 分析处理数据。相位值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态性的资料,两组间比较采用独立样本 t 检验;含亚组的多组间比较采用方差分析;多重比较采用 Bonferroni 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 各组黑质标准化体积和相位值比较 PD 组黑质标准化体积和相位值均低于 NC 组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01);中晚期 PD 黑质标准化体积与相位值低于早期 PD(P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 相关性分析 将所有 PD 患者按 Hoehn-Yahr 分级(1 级 5 例,1.5 级 3 例,2 级 5 例,2.5 级 4 例,3 级 7 例,4 级 6 例,5 级 3 例),Pearson 相关分析显示,黑质标准化体积与 Hoehn-Yahr 分级呈负相关($r = -0.525, P < 0.01$);相位值与 Hoehn-Yahr 分级呈负相关($r = -0.873, P < 0.01$)。

2.3 两组血清铁代谢指标比较 两组血清铁代谢各指标比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。

表 1 PD 及 PD 各期和对照组黑质标准化体积、相位值比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 标准化体积(cm^3) | 相位值(10^{-3}) |
|--------|----|------------------------|-----------------------------|
| NC 组 | 20 | 1.51±0.18 | 672.45±168.33 |
| PD 组 | 33 | 1.34±0.22 ^a | -403.91±230.53 ^a |
| 早期 PD | 17 | 1.73±0.25 | 69.76±28.64 |
| 中晚期 PD | 16 | 1.29±0.26 ^b | -827.36±337.90 ^b |

注:与 NC 组比较,^a $P < 0.01$;与早期 PD 比较,^b $P < 0.01$ 。

表 2 PD 组、NC 组血清铁代谢相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 铁 ($\mu\text{mo/L}$) | 总铁结合力 ($\mu\text{mo/L}$) | 转铁蛋白 (mg/dl) | 铁蛋白 ($\mu\text{g/L}$) |
|-------|----|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| PD 组 | 33 | 14.38±5.51 | 51.73±9.74 | 247.29±57.71 | 28.66±6.93 |
| NC 组 | 20 | 16.45±7.25 | 47.02±7.85 | 231.09±42.73 | 26.59±5.15 |
| t 值 | | 1.306 | 1.859 | 1.215 | 1.632 |
| P 值 | | 0.196 | 0.067 | 0.228 | 0.177 |

3 讨论

帕金森病发病率高,是仅次于阿尔茨海默病的第二大变性疾病,不少患者出现明显的帕金森病症状时,多巴胺神经元已经丢失 70% 左右,如若早期诊断帕金森病,可为早期修饰治疗、延缓进展带来机会。众多研究证实 PD 患者的黑质有大量铁沉积^[4-6]。

黄新明等^[7]利用 SWI 评价 PD 患者黑质铁沉积面积情况。铁可诱发氧化应激从而产生羟自由基破坏多巴胺神经元膜或直接破坏细胞 DNA,从而导致多巴胺能神经元变性,脑多巴胺含量减少^[8]。黑质多巴胺能神经元受到损伤和破坏后,可引起细胞数量减少及体积缩小,从而导致黑质体积的缩小^[9]。铁为顺磁性物质,脑铁沉积会导致脑内磁敏感变化,在 SWI 图像上引起相位值的降低^[10]。本研究结果显示,PD 患者黑质体积较 NC 组明显缩小,与 Ziegler 等^[11]的研究相符。PD 组相位值亦较 NC 组明显降低,与 Zhang 等^[12]的研究结果相符。黑质体积和相位值均与 Hoehn-Yahr 分级呈负相关。在临床上常用的全身铁代谢指标有血清铁、转铁蛋白、总铁结合力、铁蛋白,本研究结果显示,上述指标在 NC 组与 PD 组之间无统计学差异,提示 PD 患者黑质铁沉积与外周铁代谢无关,可能与脑内铁代谢紊乱或相关核团对铁的亲嗜性有关^[13],与 Madenci 等^[14]的研究结果一致。Farhoudi 等^[15]对 PD 患者进行 1 年的血清铁和铁蛋白的监测,也发现与正常对照组比较无明显差异,且在不同分级的 PD 中未发现差异。

综上所述,PD 患者早期即有黑质异常铁沉积及体积缩小,且与 Hoehn-Yahr 分级有良好的相关性,故 SWI 对黑质体积及相位值的测定,在 PD 的早期诊断及病情监测上有很好的指导作用。PD 组血清铁、转铁蛋白、总铁结合力、铁蛋白水平与健康组对比无统计学差异,表明 PD 黑质铁沉积与外周铁无关,可能与脑内局部区域或脑脊液铁代谢紊乱有关。

参考文献

- [1] de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(6): 525 - 535.
- [2] 孙怡. 实用中西医结合神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [3] Andersen HH, Johnsen KB, Moos T. Iron deposits in the chronically inflamed central nervous system and contributes to neurodegeneration[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(9): 1607 - 1622.
- [4] Oakley AE, Collingwood JF, Dobson J, et al. Individual dopaminergic neurons show raised iron levels in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2007, 68(21): 1820 - 1825.
- [5] 陈晓鹏. 磁敏感加权成像测量脑铁含量在帕金森病中的应用研究[D]. 徐州: 徐州医科大学, 2010.
- [6] 任洁明, 王万华. 联合应用美多巴与普拉克索治疗帕金森病的临床疗效[J]. *中国临床研究*, 2016, 29(11): 1482 - 1484.
- [7] 黄新明, 孙斌, 薛蕴菁, 等. 磁敏感加权成像在测量帕金森病黑质铁沉积面积中的初步应用[J]. *中华神经医学杂志*, 2011, 10(9): 922 - 925.
- [8] Chung CY, Khurana V, Auluck PK, et al. Identification and rescue of α -synuclein toxicity in Parkinson patient-derived neurons[J]. *Science*, 2013, 342(6161): 983 - 987.
- [9] Rizzo G, Zanigni S, De Blasi R, et al. Brain MR contribution to the differential diagnosis of parkinsonian syndromes; an update[J]. *Parkinson's Disease*, 2016, 2016: 1 - 27.
- [10] 刘放, 申宝忠, 王丹, 等. 应用磁敏感加权成像检测帕金森病患者脑铁含量变化的初步研究[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(30): 5845 - 5847, 5910.
- [11] Ziegler DA, Wonderlick JS, Ashourian P, et al. Substantia nigra volume loss before basal forebrain degeneration in early Parkinson disease[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(2): 241 - 247.
- [12] Zhang J, Zhang Y, Wang J, et al. Characterizing iron deposition in Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging: an in vivo MR study[J]. *Brain Res*, 2010, 1330: 124 - 130.
- [13] Saeed U, Compagnone J, Aviv RI, et al. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts[J]. *Transl Neurodegener*, 2017, 6: 8.
- [14] Madenci G, Bilen S, Arli B, et al. Serum iron, vitamin B12 and folic acid levels in Parkinson's disease[J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(7): 1436 - 1441.
- [15] Farhoudi M, Taheraghdam A, Farid GA, et al. Serum iron and ferritin level in idiopathic Parkinson[J]. *Pak J Biol Sci*, 2012, 15(22): 1094 - 1097.

收稿日期: 2017-07-17 修回日期: 2017-08-08 编辑: 周永彬