·临床研究·

磁敏感加权成像检测脑内铁沉积在老年认知障碍中的应用价值

张省亮[1]，黄高忠[2*]，李跃华[3]，王 丹[3]，梁 欣[3]

（[1]苏州大学医学部，苏州 215000；上海交通大学附属上海市第六人民医院：[2]老年科；[3]放射科，上海 200233）

【摘 要】**目的** 应用磁敏感加权成像（SWI）分析老年人轻度认知功能障碍（MCI）和阿尔茨海默病（AD）患者脑内铁沉积的特点及其与简易精神状态检查量表（MMSE）评分变化的相关性，评估脑内铁含量增加在预测MCI向AD转化中的价值。**方法** 选取2009年11月至2013年1月入院于上海交通大学附属上海市第六人民医院老年科的MCI患者22例，AD患者20例及认知功能正常的老年人18例，行常规磁共振成像（MRI）及颅脑SWI检查，使用校正相位图计算出相应的角弧度值，量化海马与尾状核头的铁沉积。采用方差分析进行组间比较；角弧度值与MMSE评分的相关性分析采用Pearson相关性分析方法。MCI组患者随访1年，根据再次MMSE评分结果分为AD转化组和非AD转化组。比较随访前后两组间角弧度值的变化量有无差异。**结果** MCI组左侧海马、左侧尾状核头的角弧度值与对照组比较，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；AD组双侧海马、左侧尾状核头的角弧度值与对照组比较，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。双侧海马角弧度值与MMSE评分相关。随访1年后，MCI组22例患者中有5例进展为AD（22.7%），进展为AD的5例患者较稳定于MCI组的17例患者左侧海马角弧度值增加更多（$P < 0.05$）。**结论** 脑内局灶性铁沉积增加与认知功能减退有关；左侧海马铁沉积的异常增加可能是预测MCI向AD进展的敏感指标。

【关键词】磁敏感加权成像；铁沉积；轻度认知功能障碍；阿尔茨海默病

【中图分类号】R743; R741; R749.16 【文献标识码】A 【DOI】10.11915/j.issn.1671-5403.2015.07.117

Value of susceptibility-weighted MRI in determining brain iron deposition for elderly patients with mild cognitive impairment

ZHANG Xing-Liang[1], HUANG Gao-Zhong[2*], LI Yue-Hua[3], WANG Dan[3], LIANG Xin[3]

([1]Medical College of Soochow University, Soochow 215000, China; [2]Department of Geriatrics, [3]Department of Radiology, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

【**Abstract**】**Objective** To investigate the features of brain iron deposition in elderly patients with mild cognitive impairment (MCI) or with Alzheimer's disease (AD) by using susceptibility-weighted imaging (SWI), analyze their correlation with the scores of Mini-Mental State Examination (MMSE), and assess the value of iron concentration increase in the conversion of MCI to AD. **Methods** A total of 18 normal control subjects, 22 MCI patients and 20 AD patients admitted to the Sixth People's Hospital from November 2009 to January 2013 were included in this study. All the subjects underwent conventional magnetic resonance imaging (MRI) and SWI using axial/oblique coronal sequences. Phase images were used to calculate the radian angle value and bilateral iron deposition in the hippocampus and caudate nucleus. Analysis of variance (ANOVA) was employed to make comparison among the groups, the correlation of the radian angle valne with MMSE score was tested using Pearson's correlation. After 1 year's follow-up, MCI patients were surveyed by MMSE again, and were divided into stable MCI group (AD converters) and progressive MCI group (non-AD converters) according to the results of MMSE. The alteration of radian angle value before and after the follow-up was compared between the 2 groups. **Results** There were significant differences in the radian angle values in the left hippocampus and left head of the caudate nucleus between the MCI and normal control (NC) groups ($P < 0.05$), and in the bilateral hippocampus and left head of caudate nucleus between the AD and NC groups ($P < 0.05$). Radian angle values in bilateral hippocampus were positively correlated with MMSE score. During the follow-up, 5 of these 22 MCI patients converted to AD (22.7%), and had significantly higher radian angle values in the left hippocampus than non-AD converters ($P < 0.05$). **Conclusion** Regionally excessive iron deposition in the brain is associated with cognitive deficiency. For MCI patients, abnormal enhancement of iron concentration in the left hippocampus may provide predictive information about the conversion from MCI to AD.

收稿日期： 2015−05−05; **修回日期：** 2015−05−18

通信作者： 黄高忠, E-mail: huanggaozhong@medmail.com.cn

【Key words】 susceptibility-weighted imaging; iron deposition; mild cognitive impairment; Alzheimer's disease
Corresponding author: HUANG Gao-Zhong, E-mail: huanggaozhong@medmail.com.cn

轻度认知功能障碍（mild cognitive impairment，MCI）是介于正常衰老和痴呆之间的一种认知功能损害的状态。随访研究表明，每年有10%～15%的轻度认知功能损害患者发展为阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD），而在正常老年人中每年仅有1%～2%[1]。因此预测MCI如何进展为AD，是近年来研究的热点。Vemuri等[2]认为，相对于脑脊液检查，磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）在预测MCI患者脑功能衰退方面更有优势。

Grundke-Iqbal等[3]研究表明脑内铁的过量沉积在AD的病理生理过程中起着重要作用，AD患者海马老年斑中铁蛋白含量增高，因此脑内铁沉积的变化也许可用来监测AD和MCI的发生和发展。磁敏感加权成像（susceptibility-weighted imaging，SWI）是近年出现的一种新的MRI技术，可对铁的沉积进行相对量化。本研究使用SWI序列测定老年MCI和AD患者的海马和尾状核头的铁含量，随访观察同一组MCI患者不同疾病阶段认知功能、脑内铁沉积的变化及两者间的相关性，评估海马铁沉积对MCI向AD进展的预测价值，并为早期干预治疗提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2009年11月至2013年1月在上海交通大学附属上海市第六人民医院老年科的住院患者作为研究对象。排除标准：哈金斯基缺血指数量表（Hachinski Ischemic Scale，HIS）评分≥4分；汉密尔顿抑郁量表（Hamilton Depression Scale，HAMD）评分≥7分；脑外伤、脑卒中或其他神经系统疾病史；影响神经系统的内科疾病（如肝肾疾病、自身免疫性疾病、甲状腺疾病、贫血、维生素B_{12}或叶酸缺乏、肿瘤等）；因各种原因（如文盲、高龄、听力障碍等）而不能配合检查的患者。

MCI组的诊断标准参照美国精神病学会的《精神障碍诊断和统计手册》第四修订版（Diagnostic and Statistical of Mental Disorders，DSM-Ⅳ）中的轻度神经功能障碍研究用标准和Petersen等制定的标准：有记忆减退主诉，病程＞3个月；日常生活能力正常，即日常生活能力量表（Activities of Daily Living，ADL）评分≤26分；有记忆减退的客观证据，简易精神状态检查量表（Mini-Mental State Examination，MMSE）评分24～27分；不符合痴呆诊断标准，临床痴呆评分量表（Clinical Dementia Rating，CDR）评分0.5分，提示可疑痴呆；排除其他原因引起的认知功能减退。共纳入研究对象22例。

AD组的诊断标准：符合DSM-Ⅳ中的痴呆诊断标准，并符合美国国立神经病、语言交流障碍和卒中研究所——老年性痴呆及相关疾病学会的"很可能AD"的诊断标准；MMSE评分≤23分。共纳入研究对象20例。

对照组的诊断标准：有独立的行为能力，无认知功能及记忆力减退的临床表现，无器质性神经系统疾病，神经检查正常；MMSE评分≥28分。共纳入研究对象18例。

1.2 方法

1.2.1 患者基本情况 收集所有受试者的基本资料和相关病史，包括年龄、性别、高血压和2型糖尿病病史、吸烟史、受教育程度、痴呆家族史等。入组患者当晚空腹10h，于次日晨7：00采集静脉血进行血生化检查。动态监测血压，并记录血压值。

1.2.2 神经心理量表评定 被试者要求完成MMSE、ADL、CDR、HIS、HAMD等神经心理量表，其中以MMSE评分作为诊断及分组的标准。所有测试均由经过培训的同一名老年科医师在安静诊室内一次性完成，且要求被试者对上述检查合作程度良好。

1.2.3 SWI图像采集及数据分析 采用SIEMENS Verio 3.0T超导型磁共振仪与颅脑32通道相控阵头颅线圈。所采用的序列包括常规的MR序列，包括T1加权成像（T1W）、T2加权成像（T2W）、弥散加权成像（diffusion weighted imaging，DWI）、SWI。扫描参数如下：T2W：TR/TE 6000ms/95ms，基本分辨率384×384，层厚6mm，层间距30%，视野（field of view，FOV）250mm；T1W-FLAIR序列参数：轴位和矢状位扫描TR/TE 2000ms/9ms，基本分辨率320×320，层厚6mm，层间距30%，FOV 250mm；SWI：轴位扫描TR/TE 28ms/20ms，基本分辨率320×320，层厚1.2mm，层间距30%，FOV 230mm。使用SWI后处理软件得到校正后相位图，磁矩和SWI最大或最小密度投影。

1.2.4 随访 MCI组患者随访1年，根据随访结束时MMSE量表评分结果将MCI组患者分为AD转化组和AD非转化组，再次行常规MRI及SWI检查。

1.2.5 铁沉积的量化测量 采用相位图进行铁沉积的量化测量。由两名神经放射科医师在西门子工作站手动画出海马、尾状核头作为感兴趣区（regions of interest，ROI）。所得到的相位值（X）再通过以下的公式计算出角弧度值（Y），作为对铁沉积的量化值。$Y = -X \times \pi/4096$，Y值的区间是（−4096～4095），与X的范围（π～−π）相对应。

1.3 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件进行数据分析和处理，计数资料比较应用χ^2检验及Fisher确切概率法。计量资料数据正态分布以$\bar{x} \pm s$表示，多组间比较采用方差分析方法。非正态分布或方差不齐的资料采用非参数Kruskal-Wallis检验。相关性分析采用Pearson直线相关检验法。以$P < 0.05$为差异有统计学意义；以$P < 0.01$为差异具有显著统计学意义。

2 结 果

2.1 3组研究对象一般临床特征及MMSE评分比较

本研究共纳入60例老年患者，其中男32例，女28例，年龄61～85（73.02 ± 6.58）岁，平均受教育年限（7.87 ± 5.26）年，均为右利手。3组患者的年龄、性别、受教育年限、吸烟史、24h平均收缩压（24-hour mean systolic blood pressure，24hmSBP）、24h平均舒张压（24-hour mean diastolic blood pressure，24hmDBP）、空腹血糖（fasting plasma glucose，FPG）及餐后2h血糖（2-hour postprandial blood glucose，2hPBG）、低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、甘油三酯（triglycerides，TG）、血肌酐（serum creatinine，Scr）、游离T3（free tri-iodothyronine，FT3）、游离T4（free thyroxine，FT4）、促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）、维生素B_{12}（vitamin B_{12}，$VitB_{12}$）、叶酸（folacin）等各项临床检查资料比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。3组之间MMSE评分比较，差异有显著统计学意义（$P < 0.01$，表1）。

2.2 基线水平3组间角弧度值比较

基线水平上，MCI组、AD组存在局灶性脑铁沉积增多。MCI组左侧海马、左侧尾状核头的铁沉积量较对照组增高，AD组双侧海马、左侧尾状核头的铁沉积量较对照组增高，差异均有统计学差异（$P < 0.05$）。在左侧海马部位，随着认知水平的减

表1 3组研究对象一般临床特征及MMSE评分比较

Table 1 Comparison of characterisitics and MMSE scores of selected patients among three groups

Index	NC group (n = 18)	MCI group (n = 22)	AD group (n = 20)	F/χ^2
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	70.50 ± 6.41	74.45 ± 6.16	73.70 ± 6.86	2.015
Male[n(%)]	11 (61.1)	10 (45.5)	11 (55.0)	1.009
Education(years, $\bar{x} \pm s$)	8.22 ± 4.91	6.09 ± 5.01	9.50 ± 5.49	2.359
Smoker[n(%)]	4 (22.22)	6 (27.3)	8 (40.0)	1.549
24hmSBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	119.44 ± 12.83	122.73. ± 14.41	124.55 ± 12.70	0.702
24hmDBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	63.50 ± 6.63	63.73 ± 8.04	63.70 ± 7.28	0.109
FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.54 ± 0.70	5.66 ± 0.85	5.70 ± 0.67	0.239
2hPBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	7.94 ± 1.18	8.05 ± 1.37	8.15 ± 1.26	0.128
HbA1c($\bar{x} \pm s$)	6.05 ± 0.51	6.04 ± 0.44	6.07 ± 0.33	0.017
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.47 ± 0.74	4.56 ± 0.66	4.65 ± 0.78	0.273
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.36 ± 0.28	1.38 ± 0.29	1.33 ± 0.46	0.102
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.10 ± 0.61	2.99 ± 0.61	2.81 ± 0.89	0.772
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.20 ± 0.15	1.12 ± 0.16	1.25 ± 0.50	3.783
Cr(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	89.01 ± 17.85	93.27 ± 14.89	94.05 ± 17.06	0.508
FT3(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.17 ± 0.49	3.95 ± 0.60	3.86 ± 0.57	1.451
FT4(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	15.04 ± 3.03	14.80 ± 2.58	14.62 ± 2.97	0.104
TSH(μIU/mL, $\bar{x} \pm s$)	2.33 ± 0.83	2.43 ± 0.69	2.26 ± 0.71	0.271
$VitB_{12}$(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	587.49 ± 146.57	615.65 ± 153.25	579.01 ± 124.61	0.383
folacin(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	11.26 ± 4.88	9.92 ± 3.85	10.36 ± 3.85	0.520
MMSE(score, $\bar{x} \pm s$)	28.22 ± 0.55	26.14 ± 1.04	20.25 ± 2.45	53.58**

MMSE: Mini-Mental State Examination; NC: normal control; MCI: mild cognitive impairment; AD: Alzheimer's disease; 24hmSBP: 24-hour mean systolic blood pressure; 24hmDBP: 24-hour mean diastolic blood pressure; FPG: fasting plasma glucose; 2hPBG: 2 hour postprandial blood glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin Alc; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; Cr: creatinine; FT3: free tri-iodothyronine; FT4: free thyroxine; TSH: thyroid stimulating hormone; $VitB_{12}$: vitamin B_{12}. Compared among three groups, $^{**}P < 0.01$

退，铁沉积量逐渐增高，3组之间比较，差异均有统计学意义（$P < 0.05$，表2）。

2.3 角弧度值与MMSE量表评分的相关性分析

以MMSE评分为应变量，对3组患者各ROI的角弧度值行Pearson相关性分析。结果显示，左、右两侧海马的角弧度值与MMSE评分均有相关性，相关系数分别为0.287和0.481（$P < 0.05$）。双侧尾状核头的角弧度值与MMSE评分无相关性，左、右两侧相关系数分别为0.114和0.234（$P > 0.05$）。

2.4 MCI组随访1年后角弧度值比较

基线水平上，在左侧海马部位，MCI组22例患者中有14例的角弧度值高于认知功能正常组平均角弧度值（−0.45356），另外8例的角弧度值低于认知功能正常组平均角弧度值。随访1年后，MCI组共有5例患者进展为AD（22.7%）。其中14例左侧海马角弧度值高的MCI患者有4例进展为AD（28.6%），8例左侧海马角弧度值低的MCI患者有1例进展为AD（12.5%），Fisher确切概率法比较结果显示，二者差异无统计学意义（$P > 0.05$）。随访1年后MCI组中5例进展为AD的患者左侧海马区角弧度值的变化量较非AD转化组的17例患者增多（$P < 0.05$；表3；图1）。

3 讨 论

铁是脑组织功能活动中必不可少的微量元素，它是线粒体氧化反应的重要物质，并参与了如蛋白质、髓磷脂、多巴胺等多种物质的合成。但近年来的一些研究显示，AD患者有局灶性脑组织铁和铁蛋白含量增高，铁与老年斑相关[4]。Harriss等[5]的研究显示神经元纤维缠结中铁含量增高，并有氧化应激反应的加剧。既往磁共振对脑铁含量的研究多是采用测量信号强度的方法，即采用T2W图像上低信号的程度分级[6]，无法量化铁含量。SWI是近年来发展起来的磁共振新技术，利用不同组织之间存在的磁敏感性差异产生图像对比，是目前显示脑内铁沉积最理想的磁共振序列。王丹等[7]采用相位图上各ROI角弧度的平均值相对量化铁沉积，发现143名健康志愿者尾状核头铁沉积随着年龄而增加，并在60岁达到一个平台期。本研究采用类似方法，采用角弧度值量化AD及MCI患者海马、尾状核头部的铁沉积，有助我们分析认知功能障碍患者脑内铁沉积特点。

迄今多项针对AD患者的SWI的研究表明，AD患者脑内铁含量较认知功能正常的相同年龄匹配者增高。Ding等[8]测量了AD患者及正常对照的双侧基底节、内嗅皮质、双侧海马头部及体部的相位值，发现AD患者双侧海马体部、内嗅皮质、额叶皮质、尾状核头部、壳核等部位的相位值均较正常人比较，差异有统计学意义。复旦大学华山医院李思瑶等[9]通过测量各ROI建议的校正后相位值，发现AD患者双侧海马区的校正后相位值较健康对照者有差异。与以往研究一致，本研究中，AD组患者双侧海马及左侧尾状核角弧度值较对照组差异有统计学意义，MMSE评分与海马角弧度值具有相关性。提示AD患者海马、左侧尾状核铁含量高于对照组，脑组织内铁含量随着痴呆程度的加重而增加，铁的过量沉积可能与其认知功能减退相关。这与以往的病理及生

表2 基线水平三组间角弧度值比较

Table 2 Comparison of radian angle value among three groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Hippocampus		Caudate nucleus	
		Right	Left	Right	Left
NC	18	−(0.66529 ± 1.04409)	−(0.45356 ± 0.95829)	−(2.34424 ± 0.85603)	−(1.99154 ± 0.83141)
MCI	22	−(0.90491 ± 1.07557)	−(1.21265 ± 0.92328)*	−(2.58470 ± 1.12350)	−(3.16373 ± 1.22789)*
AD	20	−(1.78985 ± 1.04472)$^{*\#}$	−(1.86314 ± 1.15976)$^{*\#}$	−(2.85332 ± 1.11225)	−(2.78943 ± 1.02786)*

NC: normal control; MCI: mild cognitive impairment; AD: Alzheimer's disease. Compared with NC group, $^{*}P < 0.05$; compared with MCI group, $^{\#}P < 0.05$

表3 随访一年后MCI组角弧度值变化值比较

Table 3 Comparison of increase in radian angle values after one year in MCI group

($\bar{x} \pm s$)

ROI	AD converter (n = 5)	non-AD converter (n = 17)	t	P
Right hippocampus	0.33699 ± 0.05400	0.19726 ± 0.17731	1.712	0.102
Left hippocampus	0.39344 ± 0.21707	0.18866 ± 0.18238	2.120	0.047
Right caudate nucleus	0.44040 ± 0.33777	0.27091 ± 0.13862	−1.718	0.101
Left caudate nucleus	0.41792 ± 0.15929	0.29109 ± 0.16917	−1.545	0.138

ROI: regions of interest; MCI: mild cognitive impairment; AD: Alzheimer's disease

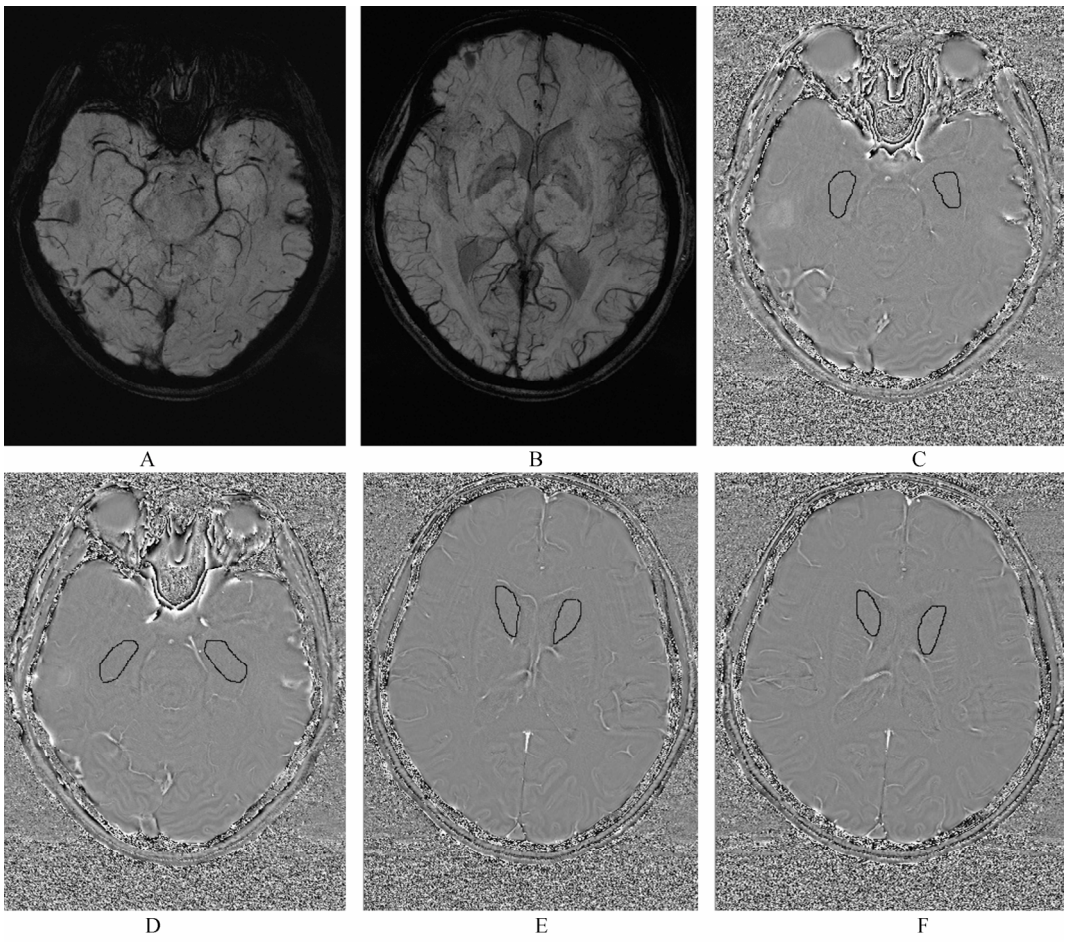


图1 一位75岁进展至AD的男性MCI患者的MR图像

Figure 1 Magnetic resonance imaging of a male MCI subject progressing to dementia

A, B: SWI images. C-F: phase images. C: hippocampus before follow-up; D: hippocampus after follow-up; E: caudate nucleus before follow-up; F: caudate nucleus after follow-up. We manually measured bilateral hippocampus and head of caudate nucleus as regions of interest (ROI). Then the radian angle values were calculated to quantify iron deposition

化研究结果相符[8]。

关于SWI在MCI患者中的研究资料有限且结论并不一致。有学者发现有些MCI患者在病理学上已经表现出AD极早期的病理变化[10]，在海马及内嗅区皮质出现神经元纤维缠结。Haller等[11]研究发现，较之正常对照组，MCI患者右侧苍白球、右侧黑质铁含量增高，右侧红核铁含量减少。而国内李鹏等[12]研究显示，MCI组与正常对照组比较，壳核、海马和颞叶皮质相位值差异有统计学意义，而红核、黑质、苍白球等差异无统计学意义。本研究结果显示，MCI组患者左侧海马区、左侧尾状核的角弧度值较对照组增加，提示在老年认知功能障碍早期可能已经存在脑内局灶性铁含量增加，且脑铁增加部位与病变累及部位一致[6,13]。对该部位铁沉积进行监测有助于早期诊断MCI。

Kirsch等[14]对73名MCI患者及33名正常认知功能者进行了长达50个月的队列研究，结果发现，进展为AD的MCI患者较稳定型MCI左侧壳核铁沉积增加。本研究22例MCI患者中14例左侧海马区角弧度值高于正常对照组，随访1年后，14例患者中有4例进展为AD（28.57%），另外8例仅1例进展为AD（12.5%）。AD转化组左侧海马角弧度值的变化量大于非AD转化组，差异有统计学意义。提示进展为AD的MCI患者较稳定于MCI阶段的患者可能有左侧海马铁沉积异常增加，对其进行监测可能对预测MCI是否向AD进展有重要价值。

尽管目前研究发现脑内铁沉积可能与认知功能障碍相关，但事实上，研究表明Huntington病、帕金森病、多发性硬化症、慢性脑出血、皮质下缺血性血管性痴呆等多种疾病患者均有脑铁含量增加[15-17]，铁的神经毒性作用机制尚不明了。通常认为可能与通过Fenton反应诱导的氧化应激有关[18]。而Weinreb等[19]研究显示，能结合铁离子的分子可延缓AD的疾病进程，提示脑组织内铁沉积的增加可能是AD的发病机制之一。本研究结果与之相符，应用SWI相位图对脑铁沉积的部位进行定量研究有助于我们更好地了解AD的病理生理过程。

本研究的局限性在于，只是对认知功能患者脑铁含量进行了初步的探索性分析，样本量较小，选择的ROI较少，在以后的研究中将进一步扩大样本量并选取更多的脑功能区。

综上所述，SWI可相对量化脑内铁沉积，AD及MCI患者存在局灶性铁沉积增加，左侧海马区铁沉积的增加可能是监测MCI向AD进展的敏感指标。

【参考文献】

[1] Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview [J].CNS Spectr, 2008, 13(1): 45−53.

[2] Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, *et al*. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: predicting future clinical change[J]. Neurology, 2009, 73(4): 294−301.

[3] Grundke-Iqbal J, Fleming Y, Tung C, *et al*. Ferritin is a component of the neuritic (senile) plaque in Alzheimer dementia[J]. Acta Neuropathol, 1990, 81(2): 105−110.

[4] Lovell MA, Robertson JD, Teesdale WJ, *et al*. Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques[J]. J Neurol Sci, 1998, 158(1): 47−52.

[5] Harris FM, Brecht WJ. Xu Q, *et al*. Increased tau phosphorylation in apolipoprotein E4 transgenic mice is associated with activation of extracellular signal-regulated kinase: modulation by zinc[J]. J Biol Chem, 2004, 279(43): 44795−44801.

[6] Akhlaghpoor S, Ghahari A, Morteza A, *et al*. Quantitative $T2^*$ magnetic resonance imaging for evaluation of iron deposition in the brain of β-thalassemia patients[J]. Clin Neuroradiol, 2012, 22(3): 221−227.

[7] Wang D, Li YH. Investigation of age-related iron deposition in brain using susceptibility weighted imaging[J]. Chin J Comput Med Imag, 2014, 20(1): 14−16. [王 丹, 李跃华. 脑铁沉积随年龄变化的SWI量化研究[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2014, 20(1): 14−16.]

[8] Ding B, Chen KM, Ling HW, *et al*. Correlation of iron in the hippocampus with MMSE in patients with Alzheimer's disease[J]. J Magn Reson Imaging, 2009, 29(4): 793−798.

[9] Li SY, He HJ, Feng XY, *et al*. Evaluation on the changes in brain iron deposition in patients with Alzheimer's disease using SWI phase value[J]. Chin J Med Imaging Technol, 2011, 27(4): 698−701. [李思瑶, 何慧瑾, 冯晓源, 等. 磁敏感加权成像相位值评估阿尔茨海默病脑内铁沉积[J]. 中国医学影像技术, 2011, 27(4): 698−701.]

[10] Pujol J, Junque C, Vendrell P, *et al*. Biological significance of iron-related magnetic resonance imaging changes in the brain[J]. Arch Neurol, 1992, 49(7): 711−717.

[11] Haller S, Bartsch A, Nquyen D, *et al*. Cerebral microhemorrhage and iron deposition in mild cognitive impairment: susceptibility-weighted MR imaging assessment[J]. Radiology, 2010, 257(3): 764−773.

[12] Li P. Investigation of SWI of brain iron deposition in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2011: 1−27. [李 鹏. 磁敏感加权成像在阿尔茨海默病及轻度认知障碍脑铁沉积中的测量研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2011: 1−27.]

[13] Wang R, Chen M, Du XK, *et al*. Investigation of T_2^* values of brain iron deposition in patients with Alzheimer's disease[J]. Chin J Clin Radiol, 2008, 27(3): 303−306. [王 蕊, 陈 敏, 杜湘珂, 等. 阿尔茨海默病脑铁沉积的3.0T磁共振T_2^*测量研究[J]. 临床放射学杂志, 2008, 27(3): 303−306.]

[14] Kirsch W, McAuley G, Holshouser B, *et al*. Serial susceptibility weighted MRI measures brain iron and microbleeds in dementia[J]. J Alzheimers Dis, 2009, 17(3): 599−609.

[15] Bartzokis G, Tishler TA. MRI evaluation of basal ganglia ferritin iron and neurotoxicity in Alzheimer's and Huntington's disease[J]. Cell Mol Biol, 2000, (46): 821−823.

[16] Liu C, Li C, Yang J, *et al*. Characterizing brain iron deposition in subcortical ischemic vascular dementia using susceptibility-weighted imaging: an *in vivo* MR study[J]. Behav Brain Res, 2015, 288: 33−38.

[17] Wang Y, Butros SR, Shuai X, *et al*. Different iron-deposition patterns of multiple system atrophy with predominant parkinsonism and idiopathetic Parkinson disease demonstrated by phase-corrected susceptibility-weighted imaging[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2012, 33(2): 266−273.

[18] Hagememier J, Geurts JJ, Zivadinov R. Brain iron accumulation in aging and neurodegenerative disorders[J]. Expert Rev Neurother, 2012, 12(12): 1467−1480.

[19] Weinreb O, Amit T, Mandel S, *et al*. Novel therapeutic approach for neurodegenerative pathologics: multitarget iron-chelating drugs regulating hypoxia-inducible factor 1 signal transduction pathway[J]. Neurodegener Dis, 2012, 10(1−4): 112−115.

（编辑：刘子琪）