

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.15.015

文章编号: 1005-8982(2016)15-0081-06

论著

T2* 值评价健康成年人脑铁含量及其与性别的相关性研究*

王波, 马莎, 芮茂萍, 陈婧, 张宏江, 代红樱, 陈渝晖, 张洁

[云南省第一人民医院(昆明理工大学附属医院), 云南 昆明 650032]

摘要:目的 采用 3.0T 磁敏感加权成像定量测量健康成年人额叶白质区及灰质核团的 T2* 值, 探讨灰质核团与性别的相关性。**方法** 选取年龄 25~85 岁的 128 例年龄相匹配的男性组及女性组进行磁共振成像(MRI)常规及磁敏感加权成像(SWI)扫描, 经后处理在 T2* 图像上分别测量左右侧额叶白质区、红核、黑质网状带、黑质致密带、尾状核头、壳核、苍白球和丘脑的 T2* 值, 分析 T2* 值与性别的相关性。**结果** 男、女性组左、右侧的 T2* 值在苍白球最低, 其次为黑质网状带、红核, 额叶白质区的最高。男性组右侧黑质网状带、黑质致密带 T2* 值小于左侧, 女性组右侧黑质网状带 T2* 值小于左侧 ($P < 0.05$)。壳核、丘脑的 T2* 值男、女性组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其余感兴趣区的 T2* 值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 健康成年人的壳核、丘脑的脑铁含量与性别具有相关性。

关键词: 磁共振成像; 脑铁沉积; 性别

中图分类号: R445.2

文献标识码: A

Study of gender-related iron deposition in brain using T2* value*

Bo Wang, Sha Ma, Mao-ping Rui, Jing Chen, Hong-jiang Zhang,
Hong-ying Dai, Yu-hui Chen, Jie Zhang

[The First People's Hospital of Yunnan Province (The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology), Kunming, Yunnan 650032, China]

Abstract: Objective To quantitatively analyze the iron deposition in deep brain gray nuclei and frontal white matter in healthy population and its correlation with gender using susceptibility-weighted imaging (SWI) with 3.0 Tesla scanner. **Methods** A total of 128 healthy subjects (64 males and 64 females, aged 25 to 85 years) were scanned with routine sequences and SWI sequences by 3.0T MR. T2* value was measured in left and right frontal white matter, red nucleus, substantia nigra pars reticulata, substantia nigra pars compacta, globus pallidus, putamen, head of caudate nucleus and thalamus; the correlations between the T2* value and gender were analyzed. **Results** The T2* value was the lowest in the globus pallidus, followed by substantia nigra reticulata and red nuclei. The highest T2* value was seen in the frontal white matter. The T2* value of the right substantia nigra compacta and substantia nigra pars reticulata was lower than that of the left-side one in the males ($P < 0.05$), and the T2* value of the right substantia nigra pars reticulata was lower than that of the left-side one in the females ($P < 0.05$). The T2* value of putamen and thalamus was significantly different between the males and the females ($P < 0.05$). **Conclusions** Using T2* value, a significant correlation has been found between putamen and thalamus iron deposition and gender in health population.

Keywords: magnetic resonance imaging; brain iron deposition; gender

收稿日期: 2015-12-04

* 基金项目: 云南省教育厅科学研究基金重点项目 (No: 2015Z052); 云南省第一人民医院昆华·奥新科技计划项目 (No: 2014DS008)

[通信作者] 张洁, E-mail: 994100457@qq.com; Tel: 13808709420

在健康人群的生长过程中, 以及一些神经退行性疾病的病理生理过程中, 脑铁沉积起着一定的作用。而在各种神经退行性疾病中, 男性的发病率要较女性高, 男性的发病年龄亦较女性早^[1], 推测与男性的脑铁含量相对较高有关^[2]。目前能进行准确、无创的活体脑铁含量检测成为迫切需要解决的问题, 而磁敏感加权成像 (susceptibility weighted imaging, SWI) 的应用使人们可以进行无创脑铁含量测量。本研究对一组年龄相匹配的健康成人志愿者进行颅脑常规及 SWI 扫描, 研究脑内灰质核团及额叶白质区的脑铁含量与性别的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

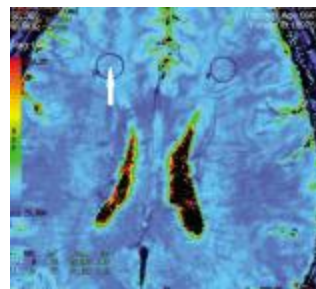
选取 2011 年 1 月 -2015 年 7 月本院 128 例右利手的成年健康志愿者作为研究对象, 行常规颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)扫描及 SWI 检查无异常, 其中男性组及女性组各 64 例, 年龄匹配, 25 ~ 85 岁, 平均 58.25 岁。所有志愿者排除可能影响神经系统的系统性疾病及代谢性疾病, 既往无神经系统、精神疾病病史, 扫描前均签署知情同意书。

1.2 扫描方法

1.2.1 MRI 的扫描 使用 GE Signa HDXt 3.0T 超导型磁共振仪和 8 通道颅脑线圈 (德国 GE 通用电气公司)。扫描参数有: 横轴位自旋回波序列 (spin echo, SE) T₂ 加权图像 (T₂ weighted imaging, T₂WI): 重复时间 (repeating time, TR) 2 820 ms, 回波时间 (echo time, TE) 111 ms; 液体衰减反转恢复成像 (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) SE T₁ 加权图像 (T₁ weighted imaging, T₁WI) (TR/TE: 1 777 ~ 1 823/26.8 ms, TI: 860 ms); FLAIR SE T₂WI (TR/TE: 8 002/146 ~ 153 ms, TI: 2 000 ~ 2 250 ms)。SWI 横轴位: Oblic 3D Mode, 快速扰相梯度回波 (fast spoiled gradient echo, FSPGR), TR/TE: 68.2 ms/6.06、13.44、20.81、28.18、35.55、42.92、50.30 和 57.67 ms, 层厚 / 层间距: 2/0 mm, 翻转角 20°, 信号平均次数 (number of signal averaged, nsa) 1, 扫描视野 (field of view, FOV) 240 mm, Bandwith 31.25, 距阵 512 × 512。

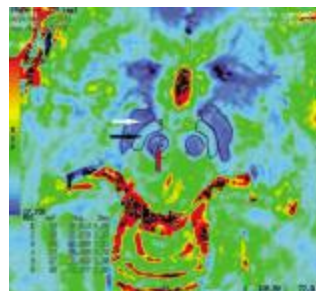
1.2.2 T₂* 图像后处理及 T₂* 值的测量 扫描完成后在 aw 4.4 工作站的 Functool 软件对 SWI 强度和相位的信息进行图像后处理, 得到相位图、幅值图及 T₂* 图像。在相位图、幅值图上剔除基底节区并发钙

化的病例, 全部数据由 2 位 MRI 医师使用多边形测量工具, 分别测量得出双侧额叶白质区、红核、黑质网状带、黑质致密带、尾状核头、壳核、苍白球和丘脑的 T₂* 值 (见图 1 ~ 3), 并取其均值以尽可能减少人为误差, 不同意见共同协商达成一致意见。



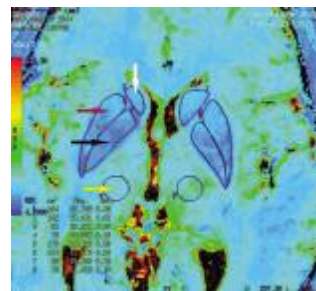
白色箭头示额叶白质区

图 1 双侧额叶白质区感兴趣区示意图



红色箭头示红核; 黑色箭头示黑质致密带; 白色箭头示黑质网状带

图 2 红核、黑质致密带、黑质网状带感兴趣区示意图



白色箭头示尾状核头; 红色箭头示壳核; 黑色箭头示苍白球; 黄色箭头示丘脑

图 3 双侧尾状核头、壳核、苍白球及丘脑感兴趣区示意图

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用配对 *t* 检验分别比较男性组及女性组左、右侧各额叶白质区及灰质核团的 T₂* 值, 用独立样本 *t* 检验比较男性组与女性组不同侧别各脑深部核团及额叶白质区 T₂* 值, 用协方差分析来分析各额叶白质区及灰质核团的性别差异, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 男性组及女性组各感兴趣区的脑铁含量分布

男性组及女性组苍白球的 T2* 值最低,其次为黑质网状带、红核,额叶白质区的 T2* 值最高,说明男性组及女性组苍白球脑铁含量最高,其次为黑质网状带、红核,额叶白质区的脑铁含量最少。男性组左、右侧黑质网状带、黑质致密带的 T2* 值比较,经配对 *t* 检验,差异有统计学意义($t=2.052$ 和 2.525 , $P=0.044$ 和 0.014),女性组左、右侧黑质网状带的 T2* 值比较,经配对 *t* 检验,差异有统计学意义($t=3.317$, $P=0.002$);其余感兴趣区的 T2* 值比较差异无统计学意义。见表 1、2。

2.2 男性组与女性组不同侧别各感兴趣区的脑铁含量比较

男性组与女性组不同侧别各感兴趣区的 T2* 值比较,经独立样本 *t* 检验,差异有统计学意义(左侧壳核: $t=1.995$, $P=0.048$;右侧丘脑: $t=-2.072$, $P=$

0.040),说明女性在壳核的脑铁含量低于男性,而丘脑的脑铁含量高于男性。余大脑区域的 T2* 值比较差异无统计学意义。见表 3、4。

2.3 大脑不同感兴趣区的脑铁含量与性别的相关性

由于年龄的增长伴随着脑铁含量逐渐增加,因此本课题采用男性组与女性组年龄相匹配以剔除年龄的影响。本组数据采用协方差分析,其中年龄作为协变量,性别作为自变量,以控制年龄对脑铁含量的影响。各个不同感兴趣区中,性别和年龄间均不存在交互作用($P>0.05$)。红核、黑质网状部、黑质致密部、壳核、苍白球、丘脑、尾状核头、额叶白质区的 T2* 值与年龄之间存在线性关系 ($F=11.276、10.540、11.673、52.928、18.688、11.741、30.454$ 和 6.952 , $P=0.001、0.001、0.001、0.000、0.000、0.001、0.000$ 和 0.009) (见图 4)。控制年龄的影响后,红核、黑质网状部、黑质致密部、苍白球、尾状核头、额叶白质区的 T2* 值与性别无关 ($F=0.013、0.991、1.592、3.479、0.056$ 和

表 1 男性组左、右侧各感兴趣区的 T2* 值的比较 (ms, $\bar{x} \pm s$)

部位	红核	黑质网状带	黑质致密带	壳核	苍白球	丘脑	尾状核头	额叶白质区
左侧	28.12 ± 3.48	27.36 ± 3.69	41.82 ± 5.10	32.64 ± 4.73	27.06 ± 3.38	47.65 ± 4.89	38.00 ± 5.79	50.53 ± 4.73
右侧	27.74 ± 3.60	26.49 ± 3.45	40.32 ± 4.89	32.23 ± 4.50	26.30 ± 3.44	47.13 ± 4.49	37.14 ± 5.73	50.63 ± 4.52
<i>t</i> 值	1.084	2.052	2.525	1.164	1.853	0.727	1.375	-0.174
<i>P</i> 值	0.282	0.044	0.014	0.249	0.069	0.470	0.174	0.862

表 2 女性组左、右侧各感兴趣区的 T2* 值的比较 (ms, $\bar{x} \pm s$)

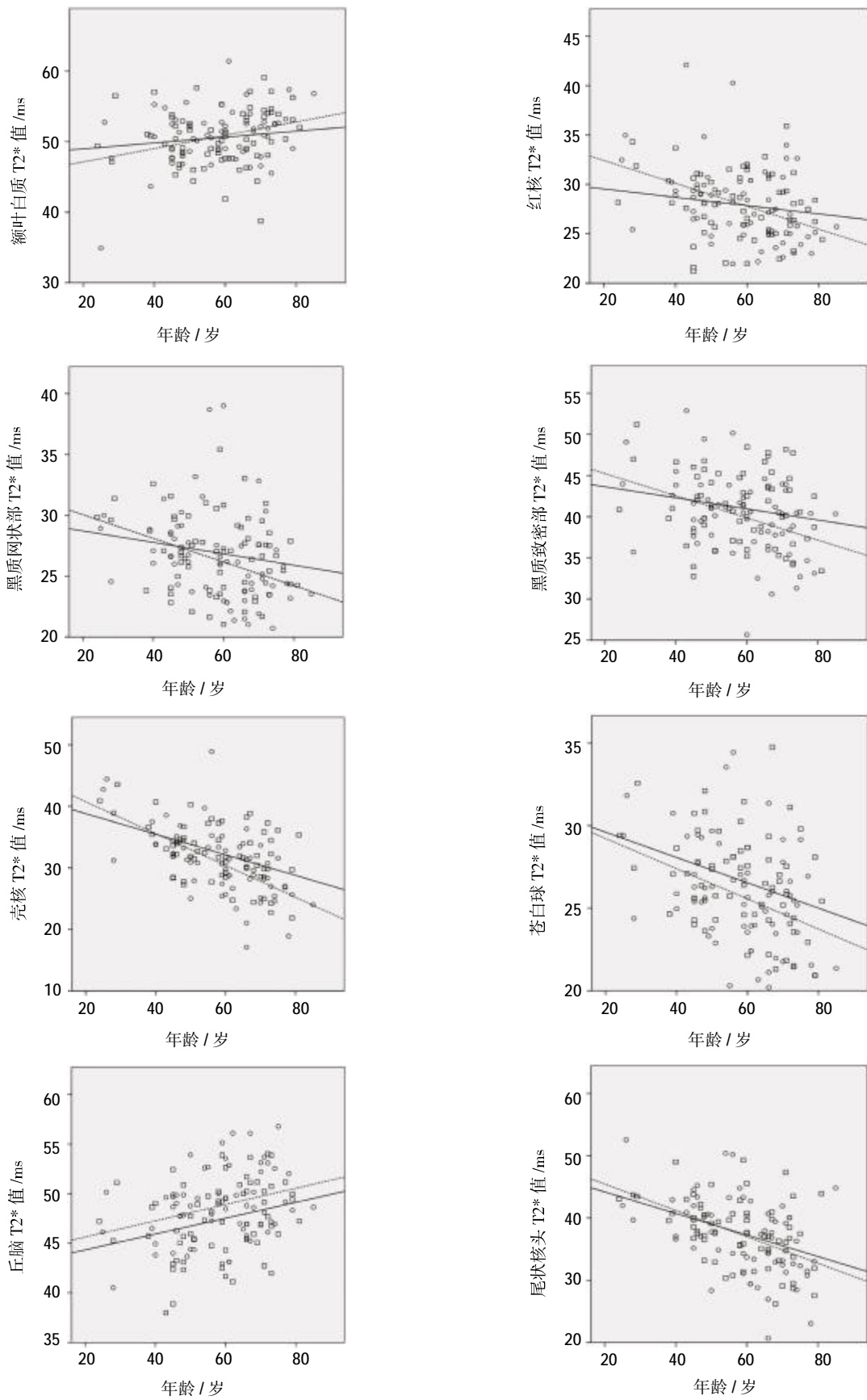
部位	红核	黑质网状带	黑质致密带	壳核	苍白球	丘脑	尾状核头	额叶白质区
左侧	28.10 ± 4.50	27.05 ± 4.34	40.46 ± 5.46	30.80 ± 5.64	25.85 ± 3.65	48.84 ± 5.00	37.69 ± 7.26	51.08 ± 5.78
右侧	27.89 ± 3.89	25.64 ± 3.68	39.73 ± 4.91	30.92 ± 5.76	25.61 ± 3.17	48.68 ± 3.98	37.03 ± 5.85	50.40 ± 3.75
<i>t</i> 值	0.590	3.317	1.310	-0.442	0.727	0.227	1.147	0.909
<i>P</i> 值	0.557	0.002	0.195	0.660	0.470	0.821	0.256	0.367

表 3 男、女性组各感兴趣区左侧的 T2* 值的比较 (ms, $\bar{x} \pm s$)

部位	红核	黑质网状带	黑质致密带	壳核	苍白球	丘脑	尾状核头	额叶白质区
男性	28.10 ± 4.50	27.05 ± 4.34	40.46 ± 5.46	30.80 ± 5.64	25.85 ± 3.65	48.84 ± 5.00	37.69 ± 7.26	51.08 ± 5.78
女性	28.10 ± 4.50	27.05 ± 4.34	40.46 ± 5.46	30.80 ± 5.64	25.85 ± 3.65	48.84 ± 5.00	37.69 ± 7.26	51.08 ± 5.78
<i>t</i> 值	0.026	0.431	1.454	1.995	1.935	-1.364	0.269	-0.592
<i>P</i> 值	0.979	0.667	0.149	0.048	0.055	0.175	0.788	0.555

表 4 男、女性组各感兴趣区右侧的 T2* 值的比较 (ms, $\bar{x} \pm s$)

部位	红核	黑质网状带	黑质致密带	壳核	苍白球	丘脑	尾状核头	额叶白质区
男性	27.74 ± 3.60	26.49 ± 3.45	40.32 ± 4.89	32.23 ± 4.50	26.30 ± 3.44	47.13 ± 4.49	37.14 ± 5.73	50.63 ± 4.52
女性	27.89 ± 3.89	25.64 ± 3.68	39.73 ± 4.91	30.92 ± 5.76	25.61 ± 3.17	48.68 ± 3.98	37.03 ± 5.85	50.40 ± 3.75
<i>t</i> 值	-0.239	1.346	0.681	1.366	1.180	-2.072	0.115	0.319
<i>P</i> 值	0.811	0.181	0.497	0.174	0.240	0.040	0.908	0.750



□ 男性;○ 女性;实线示男性各脑区 T2* 值的线性回归图;虚线示各脑区 T2* 值的线性回归图

图 4 T2*值随年龄变化的散点图

0.055, $P=0.910, 0.331, 0.209, 0.065, 0.813$ 和 0.814), 说明该 6 个脑区的 T2* 值不受性别差异的影响; 而壳核、丘脑的 T2* 值与性别比较, 差异有统计学意义 ($F=4.204$ 和 $4.961, P=0.042$ 和 0.028), 说明性别对这 2 个脑区的 T2* 值有影响。

3 讨论

3.1 SWI 的 T2* 值检测脑铁含量的可靠性及可行性

局部磁场的均匀性是 SWI 用来显示脑铁分布的基本原理^[3-4]。SWI 采用的是薄层三维容积扫描, 较常规磁共振检查能更清晰地显示脑深部核团的细微形态和解剖结构, 为本研究的测量提供较好的图像质量, 得到的数据就更为准确。由于铁的顺磁效应可缩短 T2* 弛豫时间, 造成 T2* 的缩短、信号降低, 因此脑内铁的沉积量与 T2* 值相关^[5]。本研究通过直接测量脑内结构的 T2* 值来推测脑铁沉积的分布变化, 为反映脑内铁沉积分布、测量和观察其变化提供一种可靠的活体检测方法。

3.2 脑铁的分布及含量

铁是脑组织新陈代谢所必需的微量元素之一, 参与着体内氧气运输、细胞的有氧代谢活动等多项重要的生理功能。铁为许多重要酶能够发挥正常功能提供基础, 并且参与髓鞘中脂质和胆固醇的合成^[6]。不同的脑细胞摄取铁的能力不一致, 并且在不同脑区铁的密度亦不同, 因而脑铁的分布具有不平衡性^[7], 说明不同脑区对铁的需求量不同形成不同的功能区, 尤其是苍白球与黑质网状部的铁含量最多, 反应铁在锥体外系具有重要意义。SPATZ^[8]于 1922 年采用 Perls 染色法首先进行脑铁含量的系统研究, 发现人体脑铁分布不一致, 深部核团最高, 皮质次之, 白质最低。随后 HALLGREN 等^[9]对 81 例死者脑标本的组织化学分析亦得出类似结果, 锥体外系脑铁浓度最高, 其次是灰质, 白质最低。本课题的研究亦发现在苍白球脑铁含量最高, 其次为黑质网状带、红核, 额叶白质区的铁含量最少, 与文献报道一致^[8-10]。

3.3 两侧脑铁含量的差异

本研究中男性组右侧黑质网状带、黑质致密带脑铁含量大于左侧, 女性组右侧黑质网状带脑铁含量大于左侧, 其余额叶白质区、红核、尾状核头、壳核、苍白球和丘脑左、右侧的脑铁含量比较, 差异无统计学意义。说明左、右侧黑质网状带、黑质致密带脑铁含量存在侧别差异, 与文献报道不一致^[10-12]。夏爽等^[10]

采用磁敏感图对不同年龄 63 例健康志愿者脑铁含量进行定量测量, 除壳核外, 黑质、红核、苍白球、尾状核头、丘脑和额叶白质区的铁含量均为右侧大于左侧, 得出左右两侧脑结构的铁含量存在不对称性。XU 等^[11]研究得出, 右侧壳核、苍白球、黑质、丘脑以及额叶白质的脑铁含量低于右侧。而张京刚等^[12]研究认为, 右侧壳核、苍白球、黑质及尾状核的铁含量低于左侧, 推测可能与人脑运动功能的半球优势差异及多巴胺系统半球有关。究其原因分析如下: ①感兴趣区选取。本课题中除额叶白质外, 各核团的勾画均在解剖结构清晰的最大层面 SWI 图像上人工进行, 能更准确地测量脑铁含量; ②成像方法的选择。XU^[11]和张京刚等^[12]采用的是 SWI 相位图的成像方法。国内外部分学者认为, SWI 相位图是测量局部脑铁含量的较好方法^[13-14]。但脑铁含量与相位值之间的绝对关系仍需进一步研究来加以证实^[15]。而本研究直接测量 T2* 值来评价脑铁沉积的分布变化, 较相位值更为可靠。③志愿者的选取及数量分布。据文献报道正常人深部灰质核团随着年龄的增长, 铁在其部位的沉积逐渐增多^[16-17]。本研究结果亦证明, 大脑各脑区的 T2* 值与年龄之间存在线性关系。因此本研究选取年龄相匹配的受试者进行统计学分析, 剔除年龄变化对脑铁含量的影响, 较以上 3 种方法更为准确。

3.4 脑铁含量与性别的相关性

本研究中女性在壳核的脑铁含量低于男性, 而丘脑的脑铁含量高于男性, 而在额叶白质区、黑质网状带、黑质致密带、红核、苍白球和尾状核头无性别差异, 与文献报道不一致^[11]。BARTZOKIS 等^[12]采用磁场依赖性 R2 增加技术对脑铁进行测量, 得出脑铁含量存在性别差异。而 XU 等^[11]对 78 例(男性 40 例, 女性 38 例)年龄在 22 ~ 70 岁的成年健康志愿者进行 SWI 扫描, 测量黑质、红核、苍白球、壳核、尾状核头、丘脑和额叶白质区的平均相位值, 经统计学处理, 男性与女性比较差异无统计学意义, 而认为成年人的脑铁含量不存在性别差异。分析原因, 与成像方法、感兴趣区人为误差、志愿者的选取及数量分布、习惯、人种的差别等有关。

3.5 神经系统变性疾病的特定部位脑铁含量变化

国内外多位学者研究证实, 神经系统变性疾病患者存在中枢神经系统铁的异常沉积^[5-6, 18-20]。常见的有帕金森病 (parkinson disease, PD)、阿尔茨海默病 (alzheimer disease, AD)、运动神经元病和多系统萎缩等。王波等^[18]采用 SWI 的 T2* 值对 40 例原发

性帕金森患者组及 40 例年龄、性别相匹配的正常对照组进行常规序列及 SWI 序列的扫描,发现在 PD 的亚临床期就有铁的异常沉积,局部铁含量的增加与单侧症状 PD 的发病有关,但与病情的严重程度无关;PD 铁异常沉积的部位包括黑质致密部、黑质网状部、红核,与苍白球、壳核、丘脑和尾状核无关。SMITH 等^[9]研究发现,轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)的患者皮质和小脑均有铁含量升高,采用 SWI 对 MCI 患者进行 4 年多的随访,发现进展为 AD 的 MCI 患者左侧壳核的铁含量增长速度较快,提示左侧壳核铁异常增加可能与认知功能减退密切相关。

综上所述,本研究得出成年男性黑质网状带、黑质致密带和女性黑质致密带脑铁含量存在侧别差异;成年男、女性在壳核及丘脑的脑铁含量存在性别差异。该结果使笔者对于生理状态下脑铁沉积有进一步的认识,为某些神经功能障碍性疾病中脑内过度铁沉积的鉴别及临床诊断提供依据。

参 考 文 献:

- [1] TAYLOR K S, COOK J A, COUNSELL C E. Heterogeneity in male to female risk for parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(8): 905-906.
- [2] BARTZOKIS G, TISHLER T A, LU P H, et al. Brain ferritin iron influence age-and gender-related risks of neurodegeneration[J]. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(3): 414-423.
- [3] HAACKE E M, CHENG N Y, CHENG Y C, et al. Susceptibility weighted imaging (SWI)[J]. *Magn Reson Med*, 2004, 52(3): 612-618.
- [4] SEHGAL V, DELPROPOSTO Z, HAACKE E M, et al. Clinical applications of neuroimaging with susceptibility-weighted imaging[J]. *Magn Reson Imaging*, 2005, 22(4): 439-450.
- [5] 王波, 马莎, 戴敏方, 等. 原发性单侧症状帕金森病 SWI 脑铁沉积的定量研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2013, 24(4): 234-238.
- [6] 张静, 张云亭, 何宁, 等. 磁敏感加权成像对帕金森病患者丘脑底核的显示价值初探[J]. *磁共振成像*, 2011, 2(5): 353-357.
- [7] MOOS T, NIELSEN T R, SKJORRINGE T, et al. Iron trafficking inside the brain[J]. *J Neurochem*, 2007, 103(5): 1730-1740.
- [8] SPATZ H. Über den eisennachweis im gehirn, besonders in zentren des extrapyramidal-motorischen systems. I. Teil[J]. *Zeitschrift Für Die Gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 1922, 77(1): 261-290.
- [9] 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.
- [10] 夏爽, 柴超, 沈文, 等. MR 定量磁敏感图评估正常人脑铁含量的初步研究[J]. *中华放射学杂志*, 2014, 48(9): 730-735.
- [11] XU X J, WANG Q D, ZHANG M M. Age, gender, and hemispheric differences in iron deposition in the human brain: an in vivo MRI study[J]. *NeuroImage*, 2008, 40(1): 35-42.
- [12] 张京刚, 胡春洪, 邢伟, 等. 正常人脑核团铁含量分布及年龄相关性 MR 磁敏感成像初步研究[J]. *实用放射学杂志*, 2012, 28(8): 1159-1163.
- [13] HAACKE E M, AYAZ M, KHAN A. Establishing a baseline phase behavior in magnetic resonance imaging to determine normal and abnormal iron content in the brain[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 26(2): 256-264.
- [14] ZHANG W, SUN S G, JIANG Y H, et al. Determination of brain iron content in patients with parkinson's disease using magnetic susceptibility imaging[J]. *Neurosci Bull*, 2009, 25(6): 353-360.
- [15] HAACKE E M, MITTAL S, WU Z, et al. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(1): 19-30.
- [16] 毛磊, 戴建平, 孙波. 磁敏感加权成像观察健康人群脑内铁含量[J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(6): 996-998.
- [17] 苗延巍, 刘婷, 伍建林, 等. 磁敏感加权成像评价正常人大脑灰质铁代谢[J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(3): 377-379.
- [18] 王波, 戴敏方, 王云勇, 等. 帕金森病脑内铁沉积的 SWI 定量研究[J]. *放射学实践*, 2012, 27(11): 1174-1179.
- [19] SMITH M A, ZHU X W, TABATON M, et al. Increased iron and free radical generation in preclinical Alzheimer disease and mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2010, 19(1): 363-372.
- [20] de REUCK J, AUGER F, CORDONNIER C, et al. Comparison of 7.0-T T2W magnetic resonance imaging of cerebral bleeds in post-mortem brain section of Alzheimer patient with their neuropathological correlates[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2011, 31(5): 511-517.

(童颖丹 编辑)