

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220102

• 综述 •

中枢神经系统铁沉积与血管性认知障碍研究进展

谷正盛, 杜冰滢, 吴 汶, 殷 歌, 孙 瑞, 毕晓莹*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院神经内科, 上海 200433

[摘要] 血管性认知障碍(VCI)是仅次于阿尔茨海默病的第二大常见认知障碍性疾病,目前尚无有效的干预手段。铁是人体必需的一种金属元素,不仅参与ATP和DNA合成,还与髓鞘合成、神经递质循环密切相关,当铁稳态被破坏时出现中枢神经系统铁沉积。研究表明中枢神经系统铁沉积与认知障碍性疾病有关,如阿尔茨海默病和VCI,但目前对这种联系的具体机制所知甚少。本文总结了中枢神经系统铁沉积的形成过程和分类,概述了中枢神经系统铁沉积与不同类型VCI的相关性,初步探讨了中枢神经系统铁沉积引发VCI的可能机制,试图寻找中枢神经系统铁沉积与VCI的基础及临床联系。

[关键词] 铁沉积;铁代谢;血管性认知障碍;认知障碍

[中图分类号] R 749.13

[文献标志码] A

[文章编号] 2097-1338(2022)03-0301-07

Iron deposition in central nervous system and vascular cognitive impairment: research progress

GU Zheng-sheng, DU Bing-ying, WU Wen, YIN Ge, SUN Rui, BI Xiao-ying*

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Vascular cognitive impairment (VCI) is the second most common cognitive impairment disease after Alzheimer disease (AD), and there is no effective intervention method at present. Iron is an essential metal element for human body. It is not only involved in the synthesis of ATP and DNA, but also closely related to myelin synthesis and neurotransmitter cycle. When iron homeostasis is disrupted, iron deposition occurs in the central nervous system. Several studies have shown that iron deposition in central nervous system is associated with cognitive disorders, such as AD and VCI, but the specific mechanism of this association is still poorly understood. This paper summarizes the formation and classification of iron deposition in central nervous system, overviews the correlation between iron deposition in central nervous system and different types of VCI, preliminarily discusses the possible mechanism of iron deposition in central nervous system to induce VCI, and tries to understand the basic and clinical relationship between iron deposition in central nervous system and VCI.

[Key words] iron deposition; iron metabolism; vascular cognitive impairment; cognitive impairment

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(3): 301-307]

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是脑血管病变及其危险因素导致的一大类智能障碍谱系疾病,范围从轻度认知障碍到痴呆不等,临床发病率仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)^[1]。目前为止,临床上尚无针对VCI的特异性干预药物,沉重的疾病负担给家庭和社会带来了极大的经济压力。因此早期诊断VCI和寻找防止脑血管疾病发展为VCI的方法具有重

大的医学和社会意义。

铁代谢是人体重要生理过程,与髓鞘合成、线粒体功能稳定及神经递质的循环密切相关。铁稳态破坏会导致铁沉积,通过氧化应激等途径损伤认知功能。血管性脑损伤常伴随局部铁代谢紊乱,易出现铁沉积现象,因此越来越多的研究开始关注中枢神经系统铁沉积与VCI的病理生理及临床联系。本文总结中枢神经系统铁沉积与VCI的研究进展,

[收稿日期] 2022-01-27

[接受日期] 2022-03-09

[基金项目] 国家自然科学基金(81871040). Supported by National Natural Science Foundation of China (81871040).

[作者简介] 谷正盛,硕士生. E-mail: gzs526047@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161939, E-mail: bixiaoying2013@163.com

并对这种联系的可能机制进行探讨,希望为全面了解中枢神经系统铁沉积与VCI的关系提供一定参考。

1 铁代谢与中枢神经系统铁沉积

对于人体而言,食物是铁的主要来源,但食物中的铁绝大部分是高铁(Fe^{3+}),不易被吸收,摄入后需借助小肠上部肠黏膜上皮细胞刷状缘上的 Fe^{3+} 还原酶和十二指肠细胞色素b将 Fe^{3+} 还原成 Fe^{2+} ,再经二价金属离子转运体1(divalent metal ion transporter 1, DMT1)进入小肠黏膜上皮细胞,之后 Fe^{2+} 在亚铁氧化酶或铜蓝蛋白的作用下再转换为 Fe^{3+} 并经铁转运蛋白1(ferroportin 1, FPN1)穿过十二指肠黏膜进入血液循环。由于血脑屏障和血-脑脊液屏障的存在,外周循环中的 Fe^{3+} 先与转铁蛋白结合形成 Fe^{3+} -转铁蛋白复合物,然后在脑毛细血管细胞表面转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)的介导下通过胞吞作用进入细胞内并形成内吞小体。之后 Fe^{3+} 在内吞小体的酸性环境下经前列腺6次跨膜上皮抗原3转化为 Fe^{2+} ,并在DMT1的作用下转移至神经元胞质内。为防止细胞质和细胞核内的游离铁浓度过高,一部分细胞质内的 Fe^{2+} 经氧化还原反应转换为 Fe^{3+} 并以与铁蛋白结合的形式储存下来,另外一部分 Fe^{2+} 通过铁转运蛋白排出神经元,还有一部分 Fe^{2+} 可进入线粒体参与其呼吸链的氧化还原反应。

当游离 Fe^{2+} 异常增多并超出神经元中铁相关蛋白质储存、转运和调节铁的代偿能力时,铁代谢的稳态便受到破坏,导致神经元摄铁增加和铁排出减少,从而形成铁沉积。除此之外,慢性蛛网膜下腔出血使红细胞扩散至脑脊液中,当红细胞总量超出吞噬细胞的清除能力时便会发生溶血,释放出的血红蛋白被代谢为铁离子,与铁蛋白结合后形成含铁血黄素沉积在脑和脊髓表面的细胞中。因此,中枢神经系统铁沉积可分为脑皮质表面铁沉积(cortical superficial siderosis, cSS)和皮质下铁沉积,其中皮质下铁沉积的累及部位主要为深部的灰质核团,以基底节区、黑质、红核和丘脑等最为常见。中枢神经系统铁沉积引起的临床表现与铁沉积的部位有一定的关系,如累及海马和基底节区可出现认知功能障碍,累及小脑可出现小脑性共济失调和痉挛步态,累及黑质、尾状核、壳核可出现舞蹈症、手足

徐动症等。既往在多种神经系统疾病中均观察到了脑铁沉积的形成,包括AD、多发性硬化、帕金森病、亨廷顿病、多系统萎缩、脑组织铁沉积神经变性病等,提示铁沉积已成为中枢神经系统疾病发生、发展的重要因素和特征^[2]。

2 中枢神经系统铁沉积与VCI的联系

不同于AD,VCI以血管性损伤为核心特征,患者认知障碍具有阶梯性加重和波动性的特点。根据病因,VCI分为危险因素相关性、缺血性、出血性、其他脑血管病性及脑血管病合并AD等。中枢神经系统铁沉积广泛存在于VCI患者的脑皮质表面和皮质下部位,在VCI的发生、发展过程中中枢神经系统铁沉积的作用逐渐受到关注。

2.1 皮质下铁沉积与VCI 各种原因所致的皮质下颅内血管损伤均可引起铁沉积,以缺血性和出血性损伤最为多见。目前国内外尚缺少皮质下铁沉积在VCI患者中的检出率等流行病学数据,但铁沉积异常多见于海马、壳核、尾状核、苍白球等部位^[3]。由于病变部位较深,临床上主要借助影像学技术观察皮质下铁沉积的产生,尚缺少病理学研究的报道。常用的影像学技术有横向弛豫率(R_2)、表观横向弛豫率(R_2^*)、有效横向弛豫时间(T_2^*)、磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)和定量磁化率图(quantitative susceptibility mapping, QSM),目前以SWI和QSM的应用最为广泛。

SWI是一种利用不同组织间磁化率的差异及血氧水平依赖效应增强图像对比度,以提高各种磁化率来源的组织可见性、促进临床和影像学诊断的MRI技术。它结合了高空间分辨率、完全流动补偿和三维梯度回波序列,以带有相位掩膜的方式突出顺磁性和反磁性物质,可以对中枢神经系统铁沉积进行半定量评估,且无论铁是以脱氧血红蛋白、铁蛋白还是含铁血黄素的形式出现,SWI对于中枢神经系统铁沉积的检测都非常敏感。

QSM是一种利用生物组织内在的磁化率信息,通过梯度回波的磁共振相位像定量测量组织磁化特性的新兴MRI技术。受限于磁化率引起的非局部性场图变化,SWI技术很难对磁化率进行定量分析,无法评估中枢神经铁沉积的具体含量,而QSM则可通过场图与磁化率之间的反演关系实现

脑铁含量的定量评估。

2.1.1 皮质下铁沉积与缺血性 VCI 早在 1988 年就有影像学研究发现,急性缺血性脑损伤后基底节区、丘脑、皮质下白质区域等部位出现铁沉积增加的现象^[4],这在随后的一项研究^[5]中得到了证实。动物实验研究也发现,在双侧颈动脉闭塞所致的慢性脑缺血状态下,大鼠的海马部位出现局部铁沉积且与其认知功能障碍相关^[6]。以上结果初步说明,铁沉积在急性或慢性脑缺血事件发生后均可出现且可能与随后的认知功能障碍有关。为进一步验证这一结论,有研究利用 T2* 梯度回波序列探究了急性小卒中发生后基底节区铁沉积与卒中 1 年后认知水平的关系,发现基线水平基底节区铁沉积无法预测小卒中远期的认知功能变化^[7],但该研究选取的观察部位单一,随访时间和样本量有限,定量评估铁沉积的能力不足,且卒中后认知障碍本身具有波动性特点,这些局限性可能影响了最终结论。

此外,随着研究的深入,越来越多的研究者意识到卒中后认知障碍可能与卒中损伤的部位无直接联系,而与病灶的远隔部位病变有关^[8]。基于此,有研究聚焦了急性脑梗死后远隔丘脑的铁沉积状况与长期临床预后的关系,发现梗死远隔部位的丘脑铁沉积含量与较差的长期认知预后独立相关^[9];而在另一项针对梗死后远隔黑质的研究中,未发现黑质铁沉积含量与脑梗死后长期的认知预后相关^[10]。未来或许可以针对不同梗死部位和相应的多个远隔部位开展相关研究,进一步验证梗死远隔部位铁沉积与 VCI 的关系。

除了大血管病变引起的 VCI,小血管和微血管病变引起的脑小血管病所导致的 VCI 因其起病隐匿和症状轻微亦应予以警惕,铁沉积在这个过程中扮演着重要角色。根据起病特点,脑小血管病可分为急性和慢性脑小血管病。已有研究表明,无论是轻度 VCI^[11]还是血管性痴呆^[12],铁沉积在慢性脑小血管病患者大脑中分布广泛且与多个认知域的损伤密切相关,并推测这种相关性可能与血脑屏障的持续破坏有关^[13]。最新研究表明,急性脑小血管病患者的皮质微梗死和铁沉积相关^[14],提示急性脑小血管病的临床预后亦可能和铁沉积有关,但这一结论尚需组织病理学进行验证。

2.1.2 皮质下铁沉积与出血性 VCI 脑出血是引起出血性 VCI 的主要疾病,通常是指高血压性脑

出血。与缺血性脑卒中相比,脑出血相关认知障碍研究较少,这主要与脑出血较高的致死率和致残率使相关研究开展较困难有关^[15]。发生脑出血时,血管破裂使红细胞流出,过剩的红细胞最终代谢为 Fe^{2+} 或 Fe^{3+} 沉积在血肿周围。既往动物实验已证实脑出血产生的过量铁沉积与继发性脑损伤有关,且这种持续的损伤与认知功能障碍等脑出血相关不良预后相关^[16]。进一步研究发现脑出血的不良预后可能与 Fe^{2+} 对血管内皮细胞的破坏所导致的血脑屏障功能障碍有关^[17]。有学者采用影像学技术对脑出血患者血肿周围的铁沉积情况进行分析,发现血肿周围的铁沉积随出血后的时间推移而增加,且不随血肿大小发生改变^[18]。这一研究结果在人体层面证实了脑出血后铁沉积的发生,且铁沉积会随时间逐渐累积,最终造成一系列脑损伤后果如 VCI 等的出现。

2.1.3 皮质下铁沉积与危险因素相关性 VCI 危险因素相关性 VCI 是指在无明确脑卒中病史且影像学无明显血管损伤病灶的情况下,长期血管危险因素如高血压病、糖尿病等导致的认知损害。为了在临床上早期识别和干预 VCI,越来越多的研究开始关注血管危险因素对认知功能的影响,铁沉积可能是危险因素相关性 VCI 发生和发展的重要原因之一。正常情况下,铁沉积随着年龄增长在大脑中逐渐积累,但可能仅从老年期才开始对认知功能造成影响^[19],包括记忆和执行功能等,且这种影响与髓鞘脱失有关^[20]。

先前的一项病理学研究发现,在年龄 > 70 岁且无明确脑卒中病史的死者脑组织标本中可以检出含铁血黄素沉积即脑微出血,并且高血压病史可能并非脑微出血的必要条件^[21]。随后一项研究发现铁沉积含量在高血压患者大脑中广泛增加,并可作为大脑衰老和萎缩的敏感标志物^[22],这一结果在最近的一项研究中得到证实^[23]。最新的一项研究利用 QSM 技术探究了铁沉积与高血压患者认知功能之间的关系,发现高血压伴认知障碍患者的尾状核、壳核和齿状核等部位铁沉积含量明显升高且与认知评估结果相关^[24],进一步证明铁沉积与危险因素相关性 VCI 有关。以上研究结果提示临床医师有必要在早期就开始关注铁沉积的影响,而不仅仅是在发生脑血管事件后,且随着血管危险因素的出现,铁沉积含量会进一步增加,

以至于对患者造成不良影响(如导致认知功能障碍等)。

除了高血压病,糖尿病也是VCI的独立危险因素,糖尿病患者的认知功能常存在多个认知域缺陷,皮质下铁沉积也经常出现在糖尿病患者中^[25]。有研究利用QSM技术分析了2型糖尿病伴或不伴认知功能障碍患者的皮质下铁沉积情况,发现糖尿病伴认知功能障碍患者的多个部位铁沉积含量明显增高且与认知评估结果呈负相关^[26]。也有研究发现糖尿病伴认知障碍患者的海马和丘脑部位铁沉积含量降低,推测可能和糖尿病代谢紊乱引起的钙沉积有关^[27]。

2.2 cSS与VCI cSS是含铁血黄素在脑皮质表面形成的线样沉积物,主要见于淀粉样脑血管病,认知功能障碍是其典型的临床表现之一。流行病学数据显示,cSS在认知障碍人群中的患病率为3.4%^[28],血管性痴呆患者的cSS患病率可高达13%^[29]。最新的一项研究发现,社区老年人群中cSS的患病率为0.43%;并且在之后的随访过程中42.4%的cSS患者发生了卒中事件,3.8%的cSS患者发生了痴呆^[30]。cSS与认知测试表现更差和海马体积更小相关^[31],这在中晚期淀粉样脑血管病及有血管因素参与的AD中表现得尤为突出^[32]。此外,预先存在的cSS也与脑出血前的认知功能减退有关^[33]。最近的一项针对淀粉样脑血管病的病理学研究显示,cSS与蛛网膜下腔和浅表皮质铁离子阳性的含铁血黄素沉积相对应,且cSS的严重程度与反应性星形胶质细胞的增殖有关^[34],揭示了cSS产生继发性脑损伤的可能机制。上述结果表明cSS与VCI相关,尤其是在淀粉样脑血管病患者中,目前尚不清楚cSS的严重程度是否与VCI认知功能的变化有关。

3 中枢神经系统铁沉积引起VCI的可能机制

铁代谢稳定是维持大脑功能的重要环节,其异常情况包括铁过载和铁含量降低。中枢神经系统铁沉积是铁过载的结果,铁过载与脑血管事件的发生、发展密切相关,因此任何与铁过载有关的神经细胞损伤机制均可能引起VCI,其中以炎症与氧化应激、铁死亡等最为常见。此外,遗传因素在铁沉积所致VCI的发病机制中可能也发挥了一定的作用。

3.1 炎症与氧化应激 脑血管疾病是引起VCI的主要原因,在不同脑血管事件造成认知损害的共同途

径中,炎症与氧化应激是最常见的机制之一。近年研究发现,神经炎症影响铁稳态的维持,而铁稳态失调在神经炎症的产生中扮演关键角色,两者相互影响、相互作用,形成以氧化应激反应为特征的环路,共同导致神经元死亡^[35]。在脑血管事件发生后,一方面,小胶质细胞和星形胶质细胞诱导促炎细胞因子的产生,引起铁调素功能紊乱^[36];另一方面,在炎症因子的刺激下DMT1表达增加、FPN1表达减少,两者共同导致中枢神经细胞摄铁增加和铁排泄减少,最终造成中枢神经系统铁沉积^[37]。过量沉积的铁产生活性氧,激活氧化应激反应,从而破坏线粒体功能、促进炎症反应及加速细胞凋亡,并通过表观遗传学机制损伤DNA和线粒体DNA,与此同时活性氧还可诱导铁蛋白释放铁离子并借助芬顿反应生成更多的活性氧,形成恶性循环并进一步加重神经元的损伤和死亡^[38],从而引起VCI。

3.2 铁死亡 铁死亡是一种氧化性、铁离子依赖性的程序性细胞死亡方式,其发生机制包括铁稳态失调、谷胱甘肽耗竭和脂质过氧化,反映在病理改变中即为铁沉积。已有研究表明,铁死亡介导了脑卒中的病理生理过程,抑制铁死亡可改善脑卒中患者的预后^[39]。对于铁稳态失调而言,一方面细胞内铁过载和铁依赖性的脂质活性氧的产生和积累可诱发铁死亡、损伤神经元并引起认知障碍,而这一过程可被铁螯合剂缓解^[40]。另一方面,脑血管事件引起的缺血-再灌注损伤也可通过自噬途径引起铁蛋白过度降解,导致神经元中游离铁增加^[41],进而造成后续的认知功能损害。

脂质过氧化是铁死亡形成的另一关键机制。既往研究表明,VCI患者血清脂质过氧化标志物水平升高^[42],提示脂质过氧化在VCI的病理生理过程中发挥重要作用。在脂质过氧化物的形成过程中,脂氧合酶和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸发挥着重要作用,两者在中枢神经系统中过度表达会造成海马神经元死亡和神经功能缺失,引发认知功能障碍^[43]。此外,在脑小血管病中,一些脂质过氧化物可破坏轴突髓鞘,通过损伤白质引起认知功能障碍^[44]。

近年来,研究者的注意力又逐渐转移至氨基酸与铁死亡的关系,其中以谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)最受关注。作为唯一可以将脂质过氧化物还原为无毒脂质醇的酶,GPX4一旦受损,脂质过氧化物及其降解产物

便会逐渐积累, 诱发铁死亡, 从而导致 VCI。GPX4 发挥清除脂质活性氧的作用时必须以谷胱甘肽为底物, 谷胱甘肽的耗竭会影响 GPX4 的激活、扰乱抗氧化防御机制、促进脂质过氧化物的积累、诱导铁死亡的发生。最新研究表明, 谷胱甘肽水平在缺血性脑卒中患者和大脑中动脉闭塞的动物模型中明显降低^[45], 证实了谷胱甘肽对于脑卒中发生及预后的重要作用。

3.3 遗传因素 大脑中铁稳态的维持是新陈代谢和遗传过程之间复杂的相互作用的结果。铁沉积的形成倾向与编码铁调节蛋白有关的基因发生突变有关, 如血色素沉着病蛋白 (hemochromatosis, *HFE*) 基因、铁调素调节蛋白基因、*FPN1* 基因及转铁蛋白受体基因等, 此外载脂蛋白 E 基因的表达情况也与铁沉积的发生有一定联系, 目前以载脂蛋白 E 基因和 *HFE* 基因研究得最为广泛^[46]。有研究指出携带载脂蛋白 E $\epsilon 4$ 基因型是血管性痴呆患者铁沉积形成的危险因素^[47], 在载脂蛋白 E $\epsilon 4$ 存在的背景下铁沉积的形成具有区域偏向性, 以苍白球的铁沉积最为显著^[48]。携带载脂蛋白 E $\epsilon 2$ 基因型的患者有更多 cSS 形成和远期颅内出血风险上升的趋势^[49]。

HFE 基因突变被认为与铁沉积具有较强的相关性, 但其对认知功能的影响存在着争议。最新研究发现携带 *HFE* 基因突变型 C282Y 和 H63D 的患者较非携带者表现出更高的壳核铁沉积负荷, 但壳核铁沉积的含量与执行功能呈正相关, 而在非携带者中则相反^[50]。另一项大型队列研究发现, 携带 *HFE* C282Y 纯合子的患者更容易出现脑铁沉积且是痴呆发生的危险因素, 而 C282Y 杂合子与痴呆风险之间无相关性^[51]。此外, 有研究指出, C282Y 的突变降低了 AD 和血管性痴呆的发生风险, 并中和了载脂蛋白 E $\epsilon 4$ 基因的不利影响, 对认知功能有保护作用, 而 H63D 仍是 AD 和血管性痴呆的危险因素之一^[47]。以上研究结果表明遗传易感性在 VCI 发病机制中的作用是综合性的, 有利和不利影响可能同时存在, 且内外环境的混杂因素亦可能起到了一定的作用, 在未来的研究过程中需考虑不同基因之间及基因与环境因素之间的相互作用。

4 小 结

目前我国是全球脑卒中风险最高和疾病负担

最重的国家, VCI 严重影响着我国人民生活质量和水平。中枢神经系统铁沉积广泛存在于 VCI 患者的脑皮质表面和皮质下部位, 通过炎症与氧化应激、铁死亡、遗传因素等机制介导认知功能损害, 与临床常用的认知评估方法相关性较好且有多种手段对其进行检测, 可作为评估 VCI 患者认知障碍严重程度的生物标志物。中枢神经系统铁沉积与 VCI 认知功能变化的关系及铁沉积引起 VCI 的作用机制仍需进一步明确。

[参 考 文 献]

- [1] 中国医师协会《中国血管性认知障碍诊治指南》编写组. 2019 年中国血管性认知障碍诊治指南[J]. 健康指南, 2020; 11-12.
- [2] LI Y K, HUANG X L, WANG J J, HUANG R L, WAN D. Regulation of iron homeostasis and related diseases[J/OL]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 6062094. DOI: 10.1155/2020/6062094.
- [3] 杨珍珍, 张媛媛. 铁沉积定量测量在认知功能障碍中的研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2021, 44: 30-34.
- [4] DIETRICH R B, BRADLEY W G Jr. Iron accumulation in the basal Ganglia following severe ischemic-anoxic insults in children[J]. Radiology, 1988, 168: 203-206.
- [5] BAENZIGER O, MARTIN E, STEINLIN M, GOOD M, LARGO R, BURGER R, et al. Early pattern recognition in severe perinatal asphyxia: a prospective MRI study[J]. Neuroradiology, 1993, 35: 437-442.
- [6] LI Y X, HE Y S, GUAN Q, LIU W C, HAN H J, NIE Z Y. Disrupted iron metabolism and ensuing oxidative stress may mediate cognitive dysfunction induced by chronic cerebral hypoperfusion[J]. Biol Trace Elem Res, 2012, 150: 242-248.
- [7] VALDÉS HERNÁNDEZ M D C, CASE T, CHAPPELL F M, GLATZ A, MAKIN S, DOUBAL F, et al. Association between striatal brain iron deposition, microbleeds and cognition 1 year after a minor ischaemic stroke[J/OL]. Int J Mol Sci, 2019, 20: 1293. DOI: 10.3390/ijms20061293.
- [8] 徐亮. 皮层下梗死后远隔部位的变化及其与认知功能的相关性研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2015.
- [9] KUCHCINSKI G, MUNSCH F, LOPES R, BIGOURDAN A, SU J, SAGNIER S, et al. Thalamic alterations remote to infarct appear as focal iron accumulation and impact clinical outcome[J]. Brain, 2017, 140: 1932-1946.
- [10] LINCK P A, KUCHCINSKI G, MUNSCH F, GRIFFIER R, LOPES R, OKUBO G, et al. Neurodegeneration of the substantia nigra after ipsilateral infarct: MRI R2* mapping and relationship to clinical outcome[J]. Radiology, 2019, 291: 438-448.

- [11] SUN Y W, GE X, HAN X, CAO W W, WANG Y, DING W N, et al. Characterizing brain iron deposition in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment using quantitative susceptibility mapping: a potential biomarker[J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 81. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00081.
- [12] LIU C, LI C M, YANG J, GUI L, ZHAO L, EVANS A C, 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.
- [13] UCHIDA Y, KAN H, SAKURAI K, ARAI N, INUI S, KOBAYASHI S, et al. Iron leakage owing to blood-brain barrier disruption in small vessel disease CADASIL[J/OL]. *Neurology*, 2020, 95: e1188-e1198. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010148.
- [14] WIEGERTJES K, CHAN K S, TELGTE A T, GESIERICH B, NORRIS D G, KLIJN C J, et al. Assessing cortical cerebral microinfarcts on iron-sensitive MRI in cerebral small vessel disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41: 3391-3399.
- [15] POTTER T, LIOUTAS V A, TANO M, PAN A L, MEEKS J, WOO D, et al. Cognitive impairment after intracerebral hemorrhage: a systematic review of current evidence and knowledge gaps[J/OL]. *Front Neurol*, 2021, 12: 716632. DOI: 10.3389/fneur.2021.716632.
- [16] WAN J R, REN H L, WANG J. Iron toxicity, lipid peroxidation and ferroptosis after intracerebral haemorrhage[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4: 93-95.
- [17] IMAI T, IWATA S, HIRAYAMA T, NAGASAWA H, NAKAMURA S, SHIMAZAWA M, et al. Intracellular Fe²⁺ accumulation in endothelial cells and pericytes induces blood-brain barrier dysfunction in secondary brain injury after brain hemorrhage[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9: 6228. DOI: 10.1038/s41598-019-42370-z.
- [18] WEI J L, NOVAKOVIC N, CHENEVERT T L, XI G H, KEEP R F, PANDEY A S, et al. Perihematomal brain tissue iron concentration measurement by MRI in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26: 896-901.
- [19] DEL C VALDÉS HERNÁNDEZ M, RITCHIE S, GLATZ A, ALLERHAND M, MUÑOZ MANIEGA S, GOW A J, et al. Brain iron deposits and lifespan cognitive ability[J/OL]. *Age (Dordr)*, 2015, 37: 100. DOI: 10.1007/s11357-015-9837-2.
- [20] BIEL D, STEIGER T K, BUNZECK N. Age-related iron accumulation and demyelination in the basal ganglia are closely related to verbal memory and executive functioning[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11: 9438. DOI: 10.1038/s41598-021-88840-1.
- [21] FISHER M, FRENCH S, JI P, KIM R C. Cerebral microbleeds in the elderly: a pathological analysis[J]. *Stroke*, 2010, 41: 2782-2785.
- [22] RODRIGUE K M, HAACKE E M, RAZ N. Differential effects of age and history of hypertension on regional brain volumes and iron[J]. *NeuroImage*, 2011, 54: 750-759.
- [23] LI X, JIN D Y, ZHU Y H, LIU L Y, QIAO Y Q, QIAN Y F, et al. Quantitative susceptibility mapping to evaluate brain iron deposition and its correlation with physiological parameters in hypertensive patients[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2021, 9: 1582. DOI: 10.21037/atm-21-5170.
- [24] QIN Z J, WU W J, LIU D X, ZHENG C S, KANG J M, ZHOU H Y, et al. Quantitative susceptibility mapping of brain iron relating to cognitive impairment in hypertension[J/OL]. *J Magn Reson Imaging*, 2022 Jan 5. DOI: 10.1002/jmri.28043.
- [25] LI J, ZHANG Q H, CHE Y N, ZHANG N, GUO L F. Iron deposition characteristics of deep gray matter in elderly individuals in the community revealed by quantitative susceptibility mapping and multiple factor analysis[J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 611891. DOI: 10.3389/fnagi.2021.611891.
- [26] YANG Q F, ZHOU L N, LIU C, LIU D H, ZHANG Y, LI C, et al. Brain iron deposition in type 2 diabetes mellitus with and without mild cognitive impairment-an *in vivo* susceptibility mapping study[J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12: 1479-1487.
- [27] PARK M, MOON W J, MOON Y, CHOI J W, HAN S H, WANG Y. Region-specific susceptibility change in cognitively impaired patients with diabetes mellitus[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13: e0205797. DOI: 10.1371/journal.pone.0205797.
- [28] ZHOU C H, LIU K Q, YAN S Q, JIN Y. Association between cortical superficial siderosis and dementia in patients with cognitive impairment: a meta-analysis[J/OL]. *Front Neurol*, 2019, 10: 8. DOI: 10.3389/fneur.2019.00008.
- [29] SHAMS S, MARTOLA J, CHARIDIMOU A, CAVALLIN L, GRANBERG T, SHAMS M, et al. Cortical superficial siderosis: prevalence and biomarker profile in a memory clinic population[J]. *Neurology*, 2016, 87: 1110-1117.
- [30] SHOAMANESH A, AKOUDAD S, HIMALI J J, BEISER A S, DECARLI C, SESHADRI S, et al. Cortical superficial siderosis in the general population: the Framingham Heart and Rotterdam studies[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16: 798-808.
- [31] KIM J, NA H K, SHIN J H, KIM H J, SEO S W, SEONG J K, et al. Atrophy patterns in cerebral amyloid angiopathy with and without cortical superficial siderosis[J/OL]. *Neurology*, 2018, 90: e1751-e1758. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005524.
- [32] M E N D E S A , H E R R M A N N F R , SCHEFFLER M, GABRIEL G, SVEIKATA L, RAKOTOMIARAMANANA B, et al. Cortical superficial siderosis: a descriptive analysis in a memory clinic population[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73: 1467-1479.
- [33] BANERJEE G, WILSON D, AMBLER G, OSEI-

- BONSU APPIAH K, SHAKESHAFT C, LUNAWAT S, et al. Cognitive impairment before intracerebral hemorrhage is associated with cerebral amyloid angiopathy[J]. *Stroke*, 2018, 49: 40-45.
- [34] CHARIDIMOU A, PEROSA V, FROSCHE M P, SCHERLEK A A, GREENBERG S M, VAN VELUW S J. Neuropathological correlates of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Brain*, 2020, 143: 3343-3351.
- [35] URRUTIA P J, BÓRQUEZ D A, NÚÑEZ M T. Inflaming the brain with iron[J/OL]. *Antioxidants* (Basel), 2021, 10: 61. DOI: 10.3390/antiox10010061.
- [36] PETROVA J, MANOLOV V, VASILEV V, TZATCHEV K, MARINOV B. Ischemic stroke, inflammation, iron overload—connection to a hepcidin[J]. *Int J Stroke*, 2016, 11: NP16-NP17.
- [37] YAN N, ZHANG J J. The emerging roles of ferroptosis in vascular cognitive impairment[J/OL]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 811. DOI: 10.3389/fnins.2019.00811.
- [38] YEUNG A W K, TZVETKOV N T, GEORGIEVA M G, OGNJANOV I V, KORDOS K, JÓŻWIK A, et al. Reactive oxygen species and their impact in neurodegenerative diseases: literature landscape analysis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34: 402-420.
- [39] STOCKWELL B R, ANGELI J P F, BAYIR H, BUSH A I, CONRAD M, DIXON S J, et al. Ferroptosis: a regulated cell death Nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171: 273-285.
- [40] TUO Q Z, LEI P, JACKMAN K A, LI X L, XIONG H, LI X L, et al. Tau-mediated iron export prevents ferroptotic damage after ischemic stroke[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22: 1520-1530.
- [41] LI C, SUN G C, CHEN B L, XU L, YE Y F, HE J Y, et al. Nuclear receptor coactivator 4-mediated ferritinophagy contributes to cerebral ischemia-induced ferroptosis in ischemic stroke[J/OL]. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105933. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105933.
- [42] SURIDJAN I, HERRMANN N, ADIBFAR A, SALEEM M, ANDREAZZA A, OH P I, et al. Lipid peroxidation markers in coronary artery disease patients with possible vascular mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58: 885-896.
- [43] SHAH R, SHCHEPINOV M S, PRATT D A. Resolving the role of lipoxygenases in the initiation and execution of ferroptosis[J]. *ACS Cent Sci*, 2018, 4: 387-396.
- [44] SWARDFAGER W, YU D, SCOLA G, COGOMOREIRA H, CHAN P, ZOU Y, et al. Peripheral lipid oxidative stress markers are related to vascular risk factors and subcortical small vessel disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 59: 91-97.
- [45] LIU J H, WANG T W, LIN Y Y, HO W C, TSAI H C, CHEN S P, et al. Acrolein is involved in ischemic stroke-induced neurotoxicity through spermidine/spermine-N1-acetyltransferase activation[J/OL]. *Exp Neurol*, 2020, 323: 113066. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.113066.
- [46] BADAR S, BUSTI F, FERRARINI A, XUMERLE L, BOZZINI P, CAPELLI P, et al. Identification of novel mutations in hemochromatosis genes by targeted next generation sequencing in Italian patients with unexplained iron overload[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91: 420-425.
- [47] TISATO V, ZULIANI G, VIGLIANO M, LONGO G, FRANCHINI E, SECCHIERO P, et al. Gene-gene interactions among coding genes of iron-homeostasis proteins and APOE-alleles in cognitive impairment diseases[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13: e0193867. DOI: 10.1371/journal.pone.0193867.
- [48] YIM Y, CHOI J D, CHO J H, MOON Y, HAN S H, MOON W J. Magnetic susceptibility in the deep gray matter may be modulated by apolipoprotein E4 and age with regional predilections: a quantitative susceptibility mapping study[J/OL]. *Neuroradiology*, 2022. DOI: 10.1007/s00234-021-02859-9.
- [49] NA H K, PARK J H, KIM J H, KIM H J, KIM S T, WERRING D J, et al. Cortical superficial siderosis: a marker of vascular amyloid in patients with cognitive impairment[J]. *Neurology*, 2015, 84: 849-855.
- [50] KALPOUZOS G, MANGIALASCHE F, FALAHATI F, LAUKKA E J, PAPENBERG G. Contributions of HFE polymorphisms to brain and blood iron load, and their links to cognitive and motor function in healthy adults[J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2021, 41: 393-404.
- [51] ATKINS J L, PILLING L C, HEALES C J, SAVAGE S, KUO C L, KUCHEL G A, et al. Hemochromatosis mutations, brain iron imaging, and dementia in the UK biobank cohort[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 79: 1203-1211.

[本文编辑] 杨亚红