

铁及氧化应激在多发性硬化中的作用 机制及其MRI研究进展

陈睿蓝, 叶海琪, 陈唯唯*



作者单位: 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科, 武汉 430030

*通信作者: 陈唯唯, E-mail: chenweiwei_tjh@163.com;

中图分类号: R445.2; R742 文献标识码: A DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2021.01.020

本文引用格式: 陈睿蓝, 叶海琪, 陈唯唯. 铁及氧化应激在多发性硬化中的作用机制及其MRI研究进展[J]. 磁共振成像, 2021, 12(1): 89-92.

[摘要] 多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是中枢神经系统最常见的一种炎性脱髓鞘疾病, 其发病机制迄今不明。近年来研究表明铁和氧化应激均参与到MS的发病机制中, 但其具体的时间空间动态变化规律尚未完全被阐明。因此, 借助多参数MRI进行在体无创性定量评估MS病灶内的铁及氧化应激水平, 对揭示MS各期不同病理特征具有重要意义。作者就铁及氧化应激在多发性硬化中的潜在致病机制和相应MRI研究进展进行综述。

[关键词] 多发性硬化; 氧化应激; 铁沉积; 磁共振成像

The pathogenesis of iron and oxidative stress in multiple sclerosis and advances in MRI

CHEN Qianlan, YE Haiqi, CHEN Weiwei*

Department of Radiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

*Correspondence to: Chen WW, E-mail: chenweiwei_tjh@163.com

Received 08 Aug 2020, Accepted 20 Nov 2020; DOI:10.12015/issn.1674-8034.2021.01.020

ACKNOWLEDGMENTS This article is supported by the National Natural Science Fund (No. 81401390).

Cite this article as: Chen QL, Ye HQ, Chen WW. The pathogenesis of iron and oxidative stress in multiple sclerosis and advances in MRI[J]. Chin J Magn Reson Imaging, 2021, 12(1): 89-92.

Abstract Multiple sclerosis (MS) is the most common inflammatory demyelinating disease in the central nervous system, and its pathogenesis is still unknown. In recent years, studies have shown that iron and oxidative stress are involved in the pathogenesis of MS, but the specific temporal and spatial dynamic changes have not been fully clarified. Therefore, the non-invasive quantitative evaluation of iron and oxidative stress in MS lesions with multi-parameter MRI is of great significance to reveal the different pathological characteristics of MS in different stages. This article reviews the potential pathogenic mechanism of iron and oxidative stress in multiple sclerosis and the corresponding research progress of MRI.

Key words multiple sclerosis; oxidative stress; iron deposition; magnetic resonance imaging

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病, 其临床症状、影像学表现具有异质性^[1]。尽管病因不明, 但近年来研究表明铁和氧化应激均参与到MS发病机制中^[2]。尽管铁沉积可于MRI上检出^[3], 但其具体的时间空间动态变化规律尚未完全被阐明。目前对于MS的MRI横断面研究具有一定局限性, 同时, 对于MS疾病早期的发生发展机制研究主要依赖于动物模型, 而动物模型不能完全模拟并揭示出人体疾病发生发展全过程。所以针对个体的纵向研究更能真实反映MS发生发展过程。因此, 借助多参数MRI进行在体无创定量评估MS病灶内铁及氧化应激水平, 对揭示MS各期不同病理特征具有重要意义。

1 MS组织病理学分类

迄今为止, MS的组织病理学分类很多, 尚缺乏统一意见^[4-6]。Frischer等^[4]根据脱髓鞘的程度将MS斑块分为: 活动性病灶(早期、晚期)、阴燃病灶(缓慢扩张病灶)、非活动性病灶和影子病灶(完全髓鞘再生斑块)。Kuhlmann等^[5]综合炎性细胞种类及其在MS病灶内分布形式及免疫组化等信息将MS病灶分为以下六种: 活动期病灶(脱髓鞘早期、晚期、后期)、活动性和静止混合性病灶(脱髓鞘、脱髓鞘后期)、静止性病灶。基于此, 笔者综合MR影像及组织病理学研究进展, 将MS病灶归纳为急性活动期病灶, 慢性活动期病灶和慢性非活动期病灶,

其中缓慢扩张/阴燃病灶归为慢性活动期病灶^[5]。各期MS病灶的临床及组织病理学特征如下: (1)急性活动期: 最常见于病程短和(或)复发缓解型MS (relapsing-remitting MS, RRMS)。病灶内含有大量巨噬细胞及小胶质细胞, 髓鞘丢失, 融合不清, 整个病变区浸润CD68+细胞(血源性单核细胞或小胶质细胞), 病灶边缘未见铁沉积。(2)慢性活动期(阴燃/缓慢扩张病灶): 多见于病程超过10年和(或)进展期MS。髓鞘丢失, 活化的巨噬细胞及小胶质细胞主要聚集于病灶周围成环状, 而病灶中心较少。病灶边缘存在铁沉。(3)慢性非活动期: 多见于病程超过15年和(或)继发进展型MS (secondary progressive MS, SPMS)尚未发作的患者。病灶内成熟的少突胶质细胞几乎完全耗尽, 只有极少数T细胞和小胶质细胞或巨噬细胞, 病灶边缘未见巨噬细胞或小胶质细胞, 轴突显著丢失^[7]。

2 增强MRI

MS急性炎症期, 血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏, 渗透性增高, 炎性细胞浸润。慢性活动期BBB逐渐修复关闭, 炎症持续存在。慢性非活动期, BBB处于修复、关闭状态或受到永久性破坏。钆(gadolinium, Gd)对比MRI增强成像通过检测经由BBB漏出然后聚集于组织间隙中的钆剂多少来反映BBB的破坏程度。超小超顺磁性氧化铁颗粒(ultrasmall

收稿日期: 2020-08-08 接受日期: 2020-11-20

基金项目: 国家自然科学基金(编号:81401390)

superparamagnetic iron oxide particles,USPIO) MRI 增强成像则反映病灶局部炎性单核细胞的浸润情况^[8]。

2.1 Gd MRI 增强成像

Gd 对比 MRI 增强成像主要反映 BBB 的破坏情况,病灶 Gd 强化表明局部存在 BBB 破坏,病灶处于急性炎症期^[9],是目前用于判断颅内 MS 病灶是否处于活动期的有效手段^[10]。MS 病灶 Gd 强化主要呈结节状和环状,而动态增强扫描(dynamic contrast-enhanced,DCE)根据病灶内部强化先后顺序又分为离心型和向心性。不同强化模式与病灶发生发展进程之间的对应关系有多种实验结果。部分研究结果显示环形强化病灶较结节状强化病灶具有更严重的炎症反应及组织损伤^[11]。Gaitán 等^[12]采用 DCE 增强及 25 d 的纵向研究发现 MS 病灶强化模式从离心型转变为向心性,提示结节状和环状这两种强化模式极有可能代表新发病灶形成初期病理变化过程的不同阶段,而非同一阶段的不同病灶类型,并认为最初 BBB 开放的部位是从中央血管转变为周围血管。然而,MS 病灶 Gd 强化时间窗较窄,增加了 MS 早期诊断和全面评估的难度。BBB 的开放是针对炎症反应的一过性表现,通常持续约 1 个月,5 周后 BBB 通透性和炎症明显降低^[13],BBB 会逐渐修复关闭。强化时间窗窄,临床疑似患者可能因无法捕捉到强化病灶而达不到 MS 的时间多发性(dissemination in time,DIT)的诊断标准,从而难以进行早期诊断。

2.2 USPIO MRI 增强成像

对比剂 USPIO 能被炎性单核细胞特异性吞噬,对于反映 MS 病灶的早期炎症状态具有潜在的临床应用价值^[14]。Tourdias 等^[15]研究发现联合使用 USPIO 和 Gd 较单独使用 Gd 能发现更多 MS 强化病灶,甚至在 Gd 强化病灶很少的进展型 MS 中也能发现 USPIO 强化病灶,并且该研究通过 6 个月的随访发现,与仅使用一种增强对比剂发现的病灶相比,使用两种对比剂均发现的强化病灶更大、持续强化的时间更久,认为两种对比剂均强化的病灶可能具有更严重的演变趋势。随后 Kerbrat 等^[16]对 15 例临床孤立综合征患者同时采用 Gd 和 USPIO 两种增强对比剂,发现 22 个 USPIO 强化病灶在距基线扫描三个月后不再强化,证明在 MS 早期病灶中存在炎性巨噬细胞浸润,且 USPIO 强化是一过性,并且经 3 年的随访研究发现证实两种对比剂均强化的病灶较单一 Gd 强化病灶具有更明显的组织损伤。

3 铁沉积与磁敏感加权成像

正常情况下,铁存在于少突胶质细胞和髓鞘中^[17],髓鞘破坏时,铁从细胞内释放到细胞外,随后被巨噬细胞或小胶质细胞吞噬、消化、清除。组织学及影像学研究结果均表明:从急性活动期、慢性活动期到慢性非活动期的发生发展过程中 MS 病灶内铁含量呈显著动态变化^[18-19]。Hametner 等^[20]认为铁代谢的改变更倾向于脱髓鞘和神经变性的放大因子。

3.1 急性活动期

MS 病灶内未见显著铁沉积,尤其是炎症早期阶段。Lee 等^[21]借助绒猴实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis,EAE)模型发现炎症细胞,包括小胶质细胞或巨噬细胞、T 细胞以及超氧化物歧化酶(氧化应激的标志)都比铁更早出现在病灶内,说明炎性细胞的浸润是铁沉积的前期事件。MRI 影像学在体研究也得到了一致的结果。Chen 等^[18]和 Zhang 等^[19]采用磁量图(quantitative susceptibility mapping,QSM)成像定量 MS 病灶内磁化率,发现 Gd 强化的急性活动期病灶内无显著磁化率改变,从 Gd 强化病灶转化为不强化病灶的过程中,病灶内的磁化率显著快速增加。

3.2 慢性活动期

组织学研究证实,在脱髓鞘过程中,颅内的铁会重新分布^[22],颅内铁代谢的失衡可能通过以下几种机制致病:(1)过多的铁会加剧氧化应激,由于氧自由基的过多产生阻碍髓鞘

再生同时通过激活小胶质细胞和巨噬细胞来增加炎症介质的释放,从而加剧氧化应激反应,导致脱髓鞘及轴索损伤^[2]。(2)与氧自由基产生的神经毒性相关,因为大脑对氧化应激非常敏感^[23]。(3)巨噬细胞存在 M1 和 M2 两种亚型,M1 型分泌高水平的促炎细胞因子和氧自由基,并具有较强的杀伤微生物能力;而 M2 型可抑制促炎细胞因子水平,具有较高的清除能力,对于后期组织修复至关重要^[24]。而脱髓鞘病灶中的铁过载会阻碍修复,并促进促炎性 M1 型的活性^[25],使其不仅失去清除病灶内髓鞘碎片的能力,并阻止少突胶质细胞或其前体细胞进入损伤部位进行髓鞘再生和修复^[25]。

MS 病灶边缘出现显著铁沉积,促进炎症持续,且与缓慢扩张病灶的形成相关^[26]。慢性活动期病灶内的铁主要分布在病灶边缘,磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging,SWI)和 QSM 成像呈顺磁性环,病理为含铁的小胶质细胞或巨噬细胞^[26-27],因此也称为“铁环征”。铁环征主要见于慢性活动期病灶,研究表明铁环征的出现可能反映了非急性炎症期的慢性组织损伤,可作为 MS 慢性活动性病变潜在炎症的候选生物标志物^[28]。尽管此前有研究发现强化病灶在相位图上也可呈环形低信号改变,但两者之间具体的区别有待纵向研究去进一步阐明^[15]。近年来研究认为慢性活动期的阴燃病灶往往预示着 MS 的不良进展^[29]。Yao 等^[30]基于 QSM 及髓鞘水成像的研究表明铁环征的出现以及环的厚度均与 MS 病灶内脱髓鞘的严重程度成正相关。Harrison 等^[31]研究发现“铁环征”更多见临床症状更重的患者。Absinta 等^[32]纵向研究发现持续存在的“铁环征”病灶可能标志着早期病变修复失败,不可逆的组织损伤,随后 Zhang 等^[33]通过纵向研究对比新发的 MS 强化病灶在 QSM 上是否后续出现铁环征发现具有铁环征的 MS 病灶较不具备者表现为更大的病灶体积、顺磁性更高、铁沉积持续时间更久,说明组织进行性损伤的可能性更大。

值得注意的是,组织病理学研究大多基于 MS 晚期患者的尸检标本,少数脑活检标本和 EAE 模型,多反映长期或病灶晚期的病理改变,且为横断面研究,难以对 MS 病灶的整个病程进行纵向研究。借助 SWI 及 QSM 技术使得在体检测脑铁含量成为可能,为在体纵向研究 MS 病灶内铁超载情况及致病机制提供了有效手段。尤其 QSM 技术去除了 SWI 相位图上的相位卷褶伪影,仅对磁源本身成像,对磁源的定量更准确^[34]。

3.3 慢性非活动期

MS 病灶较周围正常表现脑白质区呈现更低的铁负荷,说明病灶内的铁已被清除,这也被 MRI 及组织病理学研究所证实:慢性非活动期斑块的边缘未见富含铁的小胶质细胞和巨噬细胞,铁含量很低^[26]。相反,含铁巨噬细胞在血管周围出现积聚,表明它们可能通过血管周围引流进入颈部淋巴结来清除病变中的铁,这也为示踪巨噬细胞的 USPIO 在体研究所证实^[35]。

4 氧化应激和内源性活性氧磁共振成像

研究发现,无论是 MS 患者,还是临床孤立综合征患者,氧化应激都是重要的致病机制之一,极有可能成为有助于疾病进展预测的生物标志物^[27,36]。内源性活性氧(reactive oxygen species,ROS)主要来源包括线粒体、过氧化物酶体、内质网和巨噬细胞。其中耗氧量较高的巨噬细胞是产生 ROS 的主要来源,且巨噬细胞来源的 ROS^[37],被认为是诱导 MS 中脱髓鞘和轴索损伤的介质^[38]。

4.1 急性活动期

由于 MS 病灶内局部炎症诱导氧化应激,打破了机体自身氧化/抗氧化平衡,导致局部 ROS 增加进而通过诱导 BBB 破坏来引起 MS 病灶形成,增强白细胞迁移和髓鞘吞噬作用,进一步促进炎症发展^[39],破坏少突胶质细胞和髓鞘。研究表明,相对于星形胶质细胞而言,少突胶质细胞祖细胞和神经元由于无法产生高水平的自由基清除剂谷胱甘肽,因而对氧化损伤的敏感性更高^[40]。随后,储存在髓鞘和少突胶质细胞中的铁

又释放到细胞外,进一步激活巨噬细胞/小胶质细胞,诱导线粒体损伤,促进炎症介质的释放和ROS的产生,最终放大并加剧氧化损伤,进而加剧髓鞘脱失和轴索损伤。应该说,炎症-氧化应激-铁三者互为因果,环环相扣,相互促进。

4.2 慢性活动期

由于此前脱髓鞘释放到细胞外间隙的铁被活化的巨噬细胞或小胶质细胞所摄取,吞噬铁的小胶质细胞增加了促炎细胞因子的释放,并从静止表型转变为促炎表型^[41],进一步加剧了少突胶质细胞释放铁的恶性循环,同时,小胶质细胞在高铁负荷下表现出细胞死亡的组织学迹象,因此可能进一步释放铁再次引发/加剧氧化应激^[42]。Siotto等^[43]通过血清学检测发现在缓解期的轻度残疾MS患者中也可检测到氧化应激和抗氧化反应状态的改变,这表明慢性氧化应激在轻度残疾,病程短的MS患者缓解期也起到一定作用,即不仅在MS早期,缓解期也会出现系统性亚临床炎症。Padureanu等^[44]的研究也得出了一致的结果,他利用氧化应激标记物于非急性期RRMS患者血清中检测出氧化应激水平的增高并伴有抗氧化能力的下降,并认为这将进一步导致不可逆性神经元的损伤。这些结果均表明氧化应激和炎症是导致MS疾病进展的关键因素,需要在疾病早期进行适当干预来维持机体抗氧化能力的动态平衡以延缓疾病进展。

4.3 慢性非活动期

病灶内活化的小胶质细胞或巨噬细胞逐渐被清除,因此病灶内的铁含量也有所下降^[5],这一现象在QSM上表现为病灶磁化率的下降^[18]。同时为了抵抗ROS的损伤作用,中枢神经系统内存在一系列内源性抗氧化酶,这些酶受转录因子NF-E2相关因子2 (Nrf2)的调节。当暴露于ROS时,Nrf2易位到细胞核,允许各种抗氧化酶的转录激活。DJ1是一种蛋白质,参与Nrf2的稳定,也是Nrf2驱动的抗氧化保护的正调节因子。van Horssen等^[39]通过免疫组化的研究发现DJ1蛋白在慢性非活动期MS病变的星形胶质细胞中表达明显增加,推测在MS慢性非活动期,机体的抗氧化能力增强,相应的局部氧化应激水平有所下降,从而降低了ROS所导致的细胞损伤。但这一推测仍需进一步研究证实。

4.4 ROS-MRI 成像

上述ROS在MS致病机制中的作用大多是基于体外和动物实验得出的结果和推论,尚需在体实验和纵向研究进一步验证。然而,在体无创性氧化应激水平检测的手段尚处在研究初期阶段。近年来,借助淬火辅助(quench-assisted) MRI通过测量T1值可实现在体间接反映氧化应激水平^[45-46],该技术目前已应用于小鼠胚胎大脑的局部氧化应激测量及评估基于氧化应激机制听力受损患者的抗氧化治疗的疗效^[47-48]。然而,多种因素可影响T1值,因此借助T1值对于氧化应激水平的评估缺乏相对特异性。Tain等^[49]研究发现ROS可改变质子交换速率,因此,基于化学交换饱和和转移序列研发出来的质子交换速率(proton exchange rate, kex) MRI能实现在体可视化并通过测量Kex值对内源性ROS进行定量,目前其对ROS成像的高敏感度及特异度已于小鼠模型中得到证实,并且已成功应用于健康志愿者^[50]。

5 总结

炎症-氧化应激-铁三者在MS发生发展过程中互为因果,相互促进,且于疾病不同阶段存在较大差异,因而,除炎症因子之外,铁和氧化应激也是可潜在反映MS严重程度或复发的生物标记物。QSM成像可通过在体定量铁含量,帮助区分MS病灶的各个病程,特别有助于慢性活动期病灶的检出,为MS的早期诊断(早期确立DIT),全面评估病情提供有效的手段。Kex MRI技术的研发已实现氧化应激水平的在体检测和定量评估,为进一步深入研究ROS对MS的致病机制提供在体无创性检测手段。联合QSM及Kex MRI等多参数MRI新技术进行在体无创性可视化MS病灶内铁含量和氧化应激水平将对MS

的早期诊断、致病机制、病情监测以及针对这些致病机制的新的治疗手段(如:驱铁治疗、抗氧化治疗)的临床疗效评估具有重要研究价值,也是未来的研究方向。

作者利益冲突声明:全体作者均声明无利益冲突。

参考文献[References]

- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*, 2000, 47(6): 707-717. DOI: 10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q
- Stephenson E, Nathoo N, Mahjoub Y, et al. Iron in multiple sclerosis: roles in neurodegeneration and repair. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(8): 459-468. DOI: 10.1038/nrneuro.2014.118
- Ropele S, Enzinger C, Fazekas F. Iron Mapping in multiple sclerosis. *Neuroimag Clin N Am*, 2017, 27(2): 335-342. DOI: 10.1016/j.nic.2016.12.003
- Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol*, 2015, 78(5): 710-721. DOI: 10.1002/ana.24497
- Kuhlmann T, Ludwin S, Prat A, et al. An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(1): 13-24. DOI: 10.1007/s00401-016-1653-y
- van der Valk P, De Groot CJ. Staging of multiple sclerosis (MS) lesions: pathology of the time frame of MS. *Neuropath Appl Neuro*, 2000, 26(1): 2-10. DOI: 10.1046/j.1365-2990.2000.00217.x
- Mews I, Bergmann M, Bunkowski S, et al. Oligodendrocyte and axon pathology in clinically silent multiple sclerosis lesions. *Mult Scler*, 1998, 4(2): 55-62. DOI: 10.1177/135245859800400203
- Engberink RD, van der Pol SM, Walczak P, et al. Magnetic resonance imaging of monocytes labeled with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide using magneto-electroporation in an animal model of multiple sclerosis. *Mol Imaging*, 2010, 9(5): 268-277. DOI: 10.2310/7290.2010.00016
- Brück W, Bitsch A, Kolenda H, et al. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol*, 1997, 42(5): 783-793. DOI: 10.1002/ana.410420515
- Granziera C, Reich DS. Gadolinium should always be used to assess disease activity in MS-Yes. *Mult Scler*, 2020, 26(7): 765-766. DOI: 10.1177/1352458520911174
- Davis M, Auh S, Riva M, et al. Ring and nodular multiple sclerosis lesions: a retrospective natural history study. *Neurology*, 2010, 74(10): 851-856. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d31df5
- Gaitán MI, Shea CD, Evangelou IE, et al. Evolution of the blood-brain barrier in newly forming multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*, 2011, 70(1): 22-29. DOI: 10.1002/ana.22472
- Maggi P, Macri SM, Gaitán MI, et al. The formation of inflammatory demyelinated lesions in cerebral white matter. *Ann Neurol*, 2014, 76(4): 594-608. DOI: 10.1002/ana.24242
- Kirschbaum K, Sonner JK, Zeller MW, et al. In vivo nanoparticle imaging of innate immune cells can serve as a marker of disease severity in a model of multiple sclerosis. *P Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(46): 13227-13232. DOI: 10.1073/pnas.1609397113
- Tourdias T, Roggerone S, Filippi M, et al. Assessment of disease activity in multiple sclerosis phenotypes with combined gadolinium- and superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging. *Radiology*, 2012, 264(1): 225-233. DOI: 10.1148/radiol.12111416
- Kerbrat A, Combès B, Commowick O, et al. USPIO-positive MS lesions are associated with greater tissue damage than gadolinium-positive-only lesions during 3-year follow-up. *Mult Scler*, 2017, 24(14): 1852-1861. DOI: 10.1177/1352458517736148
- Connor JR, Menzies SL, Martin SM, et al. Cellular distribution of transferrin, ferritin, and iron in normal and aged human brains. *J Neurosci Res*, 1990, 27(4): 595-611. DOI: 10.1002/jnr.490270421
- Chen W, Gauthier SA, Gupta A, et al. Quantitative susceptibility mapping of multiple sclerosis lesions at various ages. *Radiology*, 2014, 271(1): 183-192. DOI: 10.1148/radiol.13130353
- Zhang Y, Gauthier SA, Gupta A, et al. Longitudinal change in magnetic susceptibility of new enhanced multiple sclerosis (MS) lesions measured on serial quantitative susceptibility mapping (QSM). *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(2): 426-432. DOI: 10.1002/jmri.25144
- Hametner S, Dal Bianco A, Trattng S, et al. Iron related changes in MS lesions and their validity to characterize MS lesion types and dynamics with Ultra-high field magnetic resonance imaging. *Brain Pathol*, 2018, 28(5): 743-749. DOI: 10.1111/bpa.12643

- [21] Lee NJ, Ha SK, Sati P, et al. Potential role of iron in repair of inflammatory demyelinating lesions. *J Clin Invest*, 2019, 129(10): 4365-4376. DOI:10.1172/JCI126809
- [22] Haider L, Simeonidou C, Steinberger G, et al. Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *J Neurol Neurosurg Ps*, 2014, 85(12): 1386-1395. DOI:10.1136/jnnp-2014-307712
- [23] Zivadinov R, Heininen-Brown M, Schirda CV, et al. Abnormal subcortical deep-gray matter susceptibility-weighted imaging filtered phase measurements in patients with multiple sclerosis: a case-control study. *NeuroImage*, 2012, 59(1): 331-339. DOI:10.1016/j.neuroimage.2011.07.045
- [24] Martinez FO, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 451-483. DOI:10.1146/annurev.immunol.021908.132532
- [25] Kroner A, Greenhalgh AD, Zarruk JG, et al. TNF and increased intracellular sclerosis iron alter macrophage polarization to a detrimental M1 phenotype in the injured spinal cord. *Neuron*, 2014, 83(5): 1098-1116. DOI:10.1016/j.neuron.2014.07.027
- [26] Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(1): 25-42. DOI:10.1007/s00401-016-1636-z
- [27] Dunham J, Bauer J, Campbell GR, et al. Oxidative injury and iron redistribution are pathological hallmarks of marmoset experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuropath Exp Neur*, 2017, 76(6): 467-478. DOI:10.1093/jnen/nlx034
- [28] Elliott C, Wolinsky JS, Hauser SL, et al. Slowly expanding/evolving lesions as a magnetic resonance imaging marker of chronic active multiple sclerosis lesions. *Mult Scler*, 2019, 25(14): 1915-1925. DOI:10.1177/1352458518814117
- [29] Rubin R. "Smoldering" brain lesions might signal severe multiple sclerosis. *JAMA*, 2019, 322(12): 1133. DOI:10.1001/jama.2019.14344
- [30] Yao Y, Nguyen TD, Pandya S, et al. Combining quantitative susceptibility mapping with automatic zero reference (QSM0) and myelin water fraction imaging to quantify iron-related myelin damage in chronic active MS lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(2): 303-310. DOI:10.3174/ajnr.A5482
- [31] Harrison DM, Li X, Liu H, et al. Lesion heterogeneity on high-field susceptibility MRI is associated with multiple sclerosis severity. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(8): 1447-1453. DOI:10.3174/ajnr.A4726
- [32] Absinta M, Sati P, Schindler M, et al. Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions. *J Clin Invest*, 2016, 126(7): 2597-2609. DOI:10.1172/JCI86198
- [33] Zhang S, Nguyen TD, Hurtado Rúa SM, et al. Quantitative susceptibility mapping of time-dependent susceptibility changes in multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(6): 987-993. DOI:10.3174/ajnr.A6071
- [34] de Rochefort L, Liu T, Kressler B, et al. Quantitative susceptibility map reconstruction from MR phase data using bayesian regularization: validation and application to brain imaging. *Magn Reson Med*, 2010, 63(1): 194-206. DOI:10.1002/mrm.22187
- [35] Oude Engberink RD, Blezer EL, Dijkstra CD, et al. Dynamics and fate of USPIO in the central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis. *NMR Biomed*, 2010, 23(9): 1087-1096. DOI:10.1002/nbm.1536
- [36] Agresti C, Mechelli R, Olla S, et al. Oxidative status in multiple sclerosis and off-targets of antioxidants: the case of edaravone. *Curr Med Chem*, 2019, 27(13): 2095-2105. DOI:10.2174/0929867326666190124122752
- [37] Nikić I, Merkler D, Sorbara C, et al. A reversible form of axon damage in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Nat Med*, 2011, 17(4): 495-499. DOI:10.1038/nm.2324
- [38] Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *J Neurol*, 2004, 251(3): 261-268. DOI:10.1007/s00415-004-0348-9
- [39] van Horsen J, Schreiber G, Drexhage J, et al. Severe oxidative damage in multiple sclerosis lesions coincides with enhanced antioxidant enzyme expression. *Free Radical Bio Med*, 2008, 45(12): 1729-1737. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.023
- [40] Thorburne SK, Juurlink BH. Low glutathione and high iron govern the susceptibility of oligodendroglial precursors to oxidative stress. *J Neurochem*, 1996, 67(3): 1014-1022. DOI:10.1046/j.1471-4159.1996.67031014.x
- [41] Zhang X, Surguladze N, Slagle-Webb B, et al. Cellular iron status influences the functional relationship between microglia and oligodendrocytes. *Glia*, 2006, 54(8): 795-804. DOI:10.1002/glia.20416
- [42] Haider L. Inflammation, iron, energy failure, and oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 725370. DOI:10.1155/2015/725370
- [43] Siotto M, Filippi MM, Simonelli I, et al. Oxidative stress related to iron metabolism in relapsing remitting multiple sclerosis patients with low disability. *Front Neurosci*, 2019, 13: 86. DOI:10.3389/fnins.2019.00086
- [44] Padureanu R, Albu CV, Mititelu RR, et al. Oxidative stress and inflammation interdependence in multiple sclerosis. *J Clin Med*, 2019, 8(11): 1815. DOI:10.3390/jcm8111815
- [45] Berkowitz BA. Oxidative stress measured in vivo without an exogenous contrast agent using QUEST MRI. *J Magn Reson*, 2018, 291: 94-100. DOI:10.1016/j.jmr.2018.01.013
- [46] Berkowitz BA, Lewin AS, Biswal MR, et al. MRI of retinal free radical production with laminar resolution in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(2): 577-585. DOI:10.1167/iovs.15-18972
- [47] Berkowitz BA, Romero R, Podolsky RH, et al. QUEST MRI assessment of fetal brain oxidative stress in utero. *NeuroImage*, 2019, 200: 601-606. DOI:10.1016/j.neuroimage.2019.05.069
- [48] Köhl A, Dixon A, Hali M, et al. Novel QUEST MRI in vivo measurement of noise-induced oxidative stress in the cochlea. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16265. DOI:10.1038/s41598-019-52439-4
- [49] Tain RW, Scotti AM, Cai K. Improving the detection specificity of endogenous MRI for reactive oxygen species (ROS). *J Magn Reson Imaging*, 2019, 50(2): 583-591. DOI:10.1002/jmri.26629
- [50] Shaghghi M, Chen W, Scotti A, et al. In vivo quantification of proton exchange rate in healthy human brains with omega plot. *Quant Imaging Med Surg*, 2019, 9(10): 1686-1696. DOI:10.21037/qims.2019.08.06



《磁共振成像》杂志
官方网站

办精品期刊 促学科发展 惠百姓健康

打造世界一流的磁共振媒体