

锰离子作为影像增强剂对神经系统功能的影响

张君^{1,2}, 胡运韬², 盛迅伦³

作者单位:¹(750004)中国宁夏回族自治区银川市,宁夏医科大学附属医院眼科;²(100083)中国北京市,北京大学眼科中心;³(050051)中国山东省青岛市开发区第一医院眼科

作者简介:张君,硕士研究生。

通讯作者:盛迅伦,女,毕业于西安医科大学,硕士,主任医师,教授,研究方向:遗传性视网膜色素变性. shengxunlun@163. com

收稿日期:2010-01-11 修回日期:2010-03-03

Effect of manganese as image intensifier on the function of nervous system

Jun Zhang^{1,2}, Yun-Tao Hu², Xun-Lun Sheng³

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China; ²Eye Center, Peking University, Beijing 100083, China; ³Department of Ophthalmology, the First Hospital of Qingdao Development Zone, Qingdao 050051, Shandong Province, China

Correspondence to: Xun-Lun Sheng, Department of Ophthalmology, the First Hospital of Qingdao Development Zone, Qingdao 050051, Shandong Province, China. shengxunlun@163. com

Received: 2010-01-11 Accepted: 2010-03-03

Abstract

• As the manganese has been applied continually in the imaging studies and experimental researches, its toxic injury has been a hotspot. Many studies have demonstrated that the damage of large accumulation of manganese, as a body trace element, is expressed mainly in the nervous system. This article will summarize the papers concerned with the delivery method, body injury and neurotoxic mechanism of manganese, while manganese was applied as an image intensifier.

• KEYWORDS: manganese; image intensification; neurotoxicity; mechanism

Zhang J, Hu YT, Sheng XL. Effect of manganese as image intensifier on the function of nervous system. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010;10(5):905-907

摘要

随着锰在影像学和实验研究中的不断应用,其毒性损伤已经成为近期人们研究的热点。大量研究证明,锰作为机体微量元素,堆积后的损伤主要表现为于神经系统。我们从锰作为影像增强剂这一角度对其给药方式、机体损伤和损伤机制的研究做一综述。

关键词:锰;影像增强;神经毒性;机制

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2010. 05. 026

张君,胡运韬,盛迅伦. 锰离子作为影像增强剂对神经系统功能的影响. 国际眼科杂志 2010;10(5):905-907

0 引言

影像学的发展对医学进步起着推动作用,其中核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)自问世以来一直受到人们的重视。然而随着科技需求的不断提高,MRI空间分辨率受到了限制,其常规扫描已无法满足人们对更细微组织结构区分的需求。借此锰离子脱颖而出,凭借极大的提高MRI图像对比分辨率和清楚显示细微组织结构,成为目前研究中枢神经系统缺陷的良好手段,并已初步跨入视神经的研究领域。

1 锰离子作为影像增强剂的进展

1.1 锰离子的生物学特性 (1)二价锰离子的离子半径与Ca²⁺类似,能通过钙离子通道进入可兴奋细胞,并在细胞内沉积。通过探测锰离子在细胞内部的蓄积量,可以观察兴奋性诱导的锰增强磁共振功能成像(ME-MRI),并根据锰离子的分布反映胶质细胞、神经元及其线粒体活性^[1]。(2)根据锰离子通过钙离子通道进入可兴奋细胞的特性,锰离子可以作为顺行性示踪剂,在MRI图像上观察神经纤维走行^[2]。(3)由于锰离子对不同脑组织的生物亲和性有差别,不同脑区神经元密度和兴奋性不同,经静脉或脑室内注射锰离子后,脑解剖结构的强化效果不同,有助于脑形态学和细胞排列结构的研究^[3]。

1.2 锰离子在研究中的应用 利用锰离子的这些特性,Lin等^[1]在1997年首次提出利用二价锰离子作为影像增强剂动态活体观察神经传导和功能。发现ME-MRI的图像敏感性和信噪比较高,可获得薄层、高空间分辨率的图像。在高空间分辨率扫描、尤其当空间分辨率达到显微成像水平时该方法显著优于其他成像方法。此后,这一技术受到越来越多研究者的重视。ME-MRI在中枢神经系统领域中的研究最为突出:(1)ME-MRI可用来观测功能或病理状态下Ca²⁺在神经细胞内外以及神经突触间的传递过程,并以此来记录和反映神经元的功能活动。应用该技术可以观测脑缺血细胞内Ca²⁺超载过程,显示缺血最严重的脑区,为准确定位缺血组织提供影像学依据^[4,5]。(2)ME-MRI能清楚显示小脑皮层的3层细胞结构:分子层和颗粒细胞层呈高信号、蒲肯野细胞层为低信号,三者分界清楚。(3)此外,ME-MRI还能明确区分嗅脑和大脑皮层的6层细胞结构。针对ME-MRI在中枢神经系统中的表现,科学家们提出多种假说。Akai等提出锰离子在脑内不均匀分布可能与生物亲和性有关^[6,7]。Pautler等^[8]提出锰离子在神经元内的沉积差异可能与神经元的密度和兴奋性有关。虽然ME-MRI作用于中枢神经系统的原理尚未完全清晰,但对中枢神经系统发展的巨大推动力量足以引起众多眼科研究者的关心。不少研究者运用ME-MRI成功得到了活体示踪视神经的MRI影像。其中Yamada等^[9]已将ME-MRI用于灵长类动物,显影的视神经通路与先前ME-MRI显影鼠视神经和视束通路的报道

相一致^[10,11]。近期美国食品和药品监督管理局也批准了一种锰离子整合剂—二吡啶羧基二磷酸(dipyridoxyl diphosphate, Mn2DPDP)作为MR对比剂应用于肝脏和其他器官的MR增强扫描^[12]。可见锰离子引导的神经影像学革命即将爆发。

2 锰离子作为影像增强剂的给药方式

锰离子溶液用蒸馏水稀释后,需缓冲pH值并矫正渗透压后方可给药^[13]。在中枢神经系统的应用以全身给药为主^[3,6,7],亦有直接注入脑的相应部位观测鼠的神经通路的报道^[8,10,11,45]。全身给药包括静脉注射,腹膜内给药及皮下注射3种。经研究,不同的给药途径,对中枢神经系统的增强显影没有显著性差别^[16]。其中腹腔全身给药比静脉给药有高剂量低毒性的优点。在眼科的应用多以玻璃体腔注射观察视神经为主。然而这种给药方式容易出现锰离子毒性损伤和很多非特异性并发症,如白内障、散光、眼内炎、玻璃体出血、视网膜脱离等^[17]。为了降低锰离子毒性,玻璃体腔多次注射被提出。但该方法会极大的增加上述并发症的发生几率^[18]。因此锰离子活体示踪视神经的研究还存在很大阻隔。

3 锰离子作为影像增强剂引起的损伤

锰离子作为影像增强剂,无论何种给药方式,都会堆积在很多组织当中,如肝、肾、心、脑^[19-21]。其中脑基底核和脑部其他区域的锰离子蓄积已经在鼠^[22],猴^[23]和人^[24]中得到证实。这种蓄积可导致细胞死亡。依据中枢神经系统损伤时抽搐和类帕金森征的表现,损伤可能包括:(1)破坏Ca²⁺电压门控通道,使Ca²⁺过度蓄积^[25]。(2)蓄积于线粒体,释放线粒体细胞色素-C,抑制电子转移,增加活性氧,导致神经细胞死亡^[26]。而眼科应用中亦有不同损伤表现,其中Bearer等^[27]已证实,小鼠玻璃体腔注射100mM锰离子后即可破坏视网膜电活动。可以说锰离子的毒性损伤大大阻碍了其作为影像增强剂的发展。

4 锰离子作为影像增强剂引起损伤的可能机制

锰作为机体微量元素,在神经毒性方面的研究已超过150a,对其毒性损伤机制也有了多方面进展。锰作为影像增强剂引起损伤的可能机制也应包含如下。

4.1 锰离子在机体的转运方式

锰离子在正常浓度时,主要是通过血管内皮细胞进入中枢神经系统;而高浓度时,则主要是通过脉络丛进入^[28,29]。实验证明,人工注射MnCl₂后,1h脉络丛表现出锰离子高浓度蓄积,3d后主要积聚在黑质塞梅林氏神经节、齿状回、豆状核和小脑^[30]。然而锰离子是如何透过中枢神经系统的两个屏障,即血-脑屏障和血-脑脊液屏障,进入脑组织的呢?有学者研究锰的转运机制时发现,脑外的转运机制与铁相似,而脑内的转运机制取决于锰的价态。在体内锰虽可以Mn²⁺, Mn³⁺, Mn⁴⁺的形式存在,却主要以Mn³⁺的形式存在于循环系统,血清转铁蛋白(transferrin, Tf)运输Mn³⁺至血-脑屏障,然后与血-脑屏障内皮细胞上的TfR结合,通过TfR介导形成内吞小体,把Mn³⁺送入内皮细胞,而内皮细胞中的Mn³⁺以目前未知的机制离开内皮细胞,与脑内合成的Tf结合,再以和脑外类似的机制把Mn³⁺分布于脑组织^[31]。Mn⁴⁺可以在体内还原为Mn³⁺离子进行上述转运。而Mn²⁺离子与血浆蛋白结合可透过中枢系统屏障,直接进入中枢神经系统(CNS)。

4.2 锰离子在机体的神经毒作用机制

关于锰离子神经毒作用的机制已从多方面进行过研究,但尚不十分明确。目前认识的主要与以下几方面有关。

4.2.1 自由基介导的神经细胞变性

锰中毒时,大量锰离子被氧化成高价态,在价态转化过程中,可抑制超氧化物歧化酶(SOD),使其对超氧阳离子的歧化作用减弱,导致体内自由基堆积^[32-34];过量锰也可通过激活细胞色素P450氧化酶,产生自由基。进而引发多巴胺自氧化、线粒体损伤及生物大分子改变,形成大量过氧化物、超氧化物、醌类等细胞毒物^[35]。使脑内谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)、氧化型谷胱甘肽(GSSG)还原酶活性降低,诱发氧化应激,引起多巴胺神经元变性,导致一系列神经精神症状和体征^[36]。

4.2.2 锰可直接损伤神经细胞及其细胞器功能

锰对星形神经细胞有高的亲和力和溶解度,星形神经细胞是锰毒作用早期功能损害的主要位点。长期接触锰可伴有阿尔海默氏II型星形细胞的特征性改变。在星形细胞的基因表达中,这些潜在性改变可导致能量代谢障碍,产生各种氧化反应及提高细胞外谷氨酸盐的浓度和兴奋性毒作用,引起神经细胞死亡^[37]。锰还可抑制线粒体内三羧酸循环、氧化磷酸化及呼吸链等一系列重要酶系^[38],导致神经细胞变性和神经突触中介质传导功能紊乱。

4.2.3 改变大脑神经递质

过量的锰离子吸收进入大脑细胞后积聚在大脑黑质-苍白球区。该区锰浓度增加引起神经细胞退化,向下丘脑核的输出减少,谷氨酸由下丘脑核向黑质区输入调节障碍,导致纹状体的多巴胺神经元功能障碍,引起锰中毒。

4.2.4 溶酶体自消化

溶酶体是人体内的“清道夫”。锰中毒时自由基增多,可增加神经细胞的代谢、提高溶酶体活性、膜通透性增强、溶酶体酶逸出至胞质,引起细胞成分发生不可逆的损害。

4.2.5 细胞膜结构功能改变

锰离子可致细胞处于氧化应激状态;使抗氧化指数明显下降;产生脂质氧化的速度超过抗氧化酶的防御作用,最终致细胞损伤,细胞膜结构功能发生改变^[39,40]。且锰离子染毒后,细胞分裂均停留在S期,而S期是细胞DNA合成期,造成了细胞遗传物质的合成障碍,同样引起细胞凋亡^[41],其中的机制可能与JNK信号传导通路的激活及线粒体跨膜电位崩溃有关^[42]。

4.2.6 神经突触传导中的作用

亚细胞微结构及组织化学研究证明^[43],高浓度锰离子可影响突触传递,破坏突触的传递功能。损伤机制是基于Mn²⁺半径与Ca²⁺半径相近^[44]。体内微量渗析实验也表明^[45],由谷氨酸能神经末梢释放入突触间隙的锰离子,激活了谷氨酸门控的阳离子通道,干扰了酶的蛋白质代谢,导致神经细胞的功能紊乱和病理损伤,影响神经突触的传导能力^[46]。

4.2.7 影响神经发育

神经系统的发育经历了诱导、增殖、迁移、分化、突触形成与神经元回路建立以及神经细胞死亡等一系列过程。彼此间紧密联系,有的互相重叠,其中任何一个环节发生错误都将损害整体功能。而锰离子几乎对每个环节都产生毒害影响,而且这种损害具有持久性和不可逆性^[47]。

4.2.8 神经细胞内金属元素的平衡失调

锰离子可破坏其他金属元素(钙、铁、铜、锌、镁等)在中枢神经系统的平衡状态,使依赖于该金属离子的酶活性降低,进而对神经细胞造成损害。

综上所述,锰离子作为影像增强剂在医学领域中的应用已渐进广泛,但其面对的阻隔也是不容忽视的。只有排除阻隔才能使该技术从实验室走向临床,完成影像学上的革命。

参考文献

- Lin YJ, Koretsky AP. Manganese ion enhances T1-weighted MRI during brain activation: an approach to direct imaging of brain function. *Magn Reson Med* 1997;38:378-388
- Trygve BL, Jan GB, Anna D, et al. In vivotracing of major rat brain pathways using manganese-enhanced magnetic resonance imaging and three dimensional digital atlas. *Neuro Image* 2003;20:1591-1600
- Aoki I, Wu YJ, Silva AC, et al. In vivodetection of neuroarchitecture in the rodent brain using manganese-enhanced MRI. *Neuro Image* 2004;22:1046-1059
- Li YX, Fang K, Tang SM, et al. Mn²⁺ enhanced magnetic resonance molecular imaging. *Clin J Inter Imaging Ther* 2004;11:65-70
- Aoki IN, Tanaka C. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) of brain activity and application to early detection of brain ischemia. *Neuroimage* 2004;16:441-448
- Natt O, Watanabe T, Boretius S, et al. High-resolution 3D MRI of mouse brain reveals small cerebral structures in vivo. *Neurosci Methods* 2002;120:203-209
- Watanabe T, Natt O, Boretius S, et al. In vivo3D staining of mouse brain after subcutaneous application of MnCl₂. *Magn Reson Med* 2002;48:852-859
- Pautler RG, Koretsky AP. Tracing odor-induced activation in the olfactory bulbs of mice using manganese-enhanced magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2002;16:441-448
- Yamada M, Momoshima S, Masutani Y, et al. Diffusion-tensor neuronal fiber tractography and manganese-enhanced MR imaging of primate visual pathway in the common marmoset: preliminary results. *Radiology* 2008;249(3):855-864
- Lin CP, Tseng WY, Cheng HC, et al. Validation of diffusion tensor magnetic resonance axonal fiber imaging with registered manganese-enhanced optic tracts. *Neuroimage* 2001;14:1035-1047
- Watanabe T, Michaelis T, Frahm J. Mapping of retinal projections in the living rat using highresolution3D gradient-echo MRI with Mn²⁺-induced contrast. *Magn Reson Med* 2001;46:424-429
- Federle M, Chezmar J, Rubin DL, et al. Efficacy and safety of mangafodipir trisodium (MnDPDP) injection for hepatic MRI in adults : results of the U. S. multicenter phase III clinical trials. Efficacy of early imaging. *Magn Reson Imag* 2000;12:689-701
- Silva AC, Lee JH, Aoki I, et al. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) : methodological and practical considerations. *NMR Biomed* 2004;17(8):532-543
- Ryu S, Brown SL, Kolozsvary A, et al. Noninvasive detection of radiation-induced optic neuropathy by manganese-enhanced MRI. *Radiat Res* 2002;157:500-505
- Allegrini PR, Wiessner C. Three-dimensional MRI of cerebral projections in rat brain in vivo after intracortical injection of MnCl₂. *NMR Biomed* 2003;16:252-256
- Kuo YT, Herlihy AH, So PW, et al. In vivomeasurements of T1 relaxation times in mouse brain associated with different modes of systemic administration of manganese chloride. *Magn Reson Imaging* 2005;21(4):334-339
- Zeng S, Hu C, Wei H, et al. Intravitreal pharmacokinetics of liposome-encapsulated amikacin in a rabbit model. *Ophthalmology* 1993;100:1640-1644
- Henry K, Cantrill H, Fletcher C, et al. Use of intravitreal ganciclovir (dihydroxy propoxymethyl guanine) for cytomegalovirus retinitis in a patient with AIDS. *Am J Ophthalmol* 1987;193:17-23
- Wolf GL, Baum L. Cardiovascular toxicity and tissue proton T1 response to manganese injection in the dog and rabbit. *Am J Roentgenol* 1983;141:193-197
- Kang YS, Gore JC. Studies of tissue NMR relaxation enhancement by manganese: dose and time dependences. *Invest Radiol* 1984;19:399-407
- Hollis DP, Bulkley BH, Nunnally RL, et al. Effect of manganese ion on phosphorus nuclear magnetic-resonance spectra of perfused rabbit heart-possible new membrane probe. *Clin Res* 1978;26:A240
- Wan XM, Fu TC, Smith PH, et al. Magnetic resonance imaging study of the rat cerebral ventricular system utilizing intracerebrally administered contrast agents. *Magn Reson Med* 1991;21:97-106
- Newland MC, Ceckler TL, Kordower JH, et al. Visualizing manganese in the primate basal ganglia with magnetic resonance imaging. *Exp Neurol* 1989;106:251-258
- Lucchini R, Albini E, Placidi D, et al. Brain magnetic resonance imaging and manganese exposure. *Neurotoxicology* 2000;21:769-775
- Castelli L, Tanzi F, Taglietti V, et al. Cu²⁺, Co²⁺, and Mn²⁺ modify the gating kinetics of high-voltage-activated Ca²⁺ channels in rat palaeocortical neurons. *J Membr Biol* 2003;195:121-136
- Zhang S, Zhou Z, Fu J. Effect of manganese chloride exposure on liver and brain mitochondria function in rats. *Environ Res* 2003;93:149-157
- Bearer EL, Zhang X, Jacobs RE. Live imaging of neuronal connections by magnetic resonance: Robust transport in the hippocampal-septal memory circuit in a mouse model of Down syndrome. *Neuroimage* 2007;37(1):230-242
- Murphy VA, Wadhvani KC, Smith QR, et al. Saturable transport of manganese (II) across the rat blood-brain barrier. *Neurochem* 1991;57:948-954
- Rabin O, Hegedus L, Bourre JM, et al. Rapid brain uptake of manganese(II) across the blood-brain barrier. *Neurochem* 1993;61:509-517
- Takeda A, Akiyama T, Sawashita J, et al. Brain uptake of trace metals, zinc and manganese, in rats. *Brain Res* 1994;640:341-344
- Moos T. Immunohistochemical localization of intraneuronal transferrin receptor immunoreactivity in the adult mouse central nervous system. *J Comp Neurol* 1996;375:675-692
- Stepniewski M, Kolarzyk E, Pietrzycka A, et al. Antioxidant enzymes and pulmonary function in steelmillwelders. *Int J Occup Med Environ Health* 2003;16(1):41-47
- Maher P. SchubertD1 Signaling by reactive oxygen species in the nervous system. *Cell Mol Life Sci* 2000;57(829):1287-1305
- 徐文,陈景元,王枫,等. 锰对多巴胺能神经细胞 SN4741 生长及细胞周期分布的影响. *中国职业医学* 2003;30(1):12-14
- Dobson AW, Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity. *Ann NY Acad Sci* 2004;10(12):115-128
- Chang LW, Dyer RS. Handbook of Neurotoxicology. New York: Mekker Inc 1995:91-104
- Hazell AS. Astrocytes and manganese neurotoxicity. *Neurochem Int* 2002;41(4):271-277
- Brown S, Taylor NL. Could mitochondrial dysfunction play a role in manganese toxicity? *Environmental Toxicology and Pharmacology* 1999;7:49-57
- 陈小霞,陈醒觉,朱长才. 电焊作业对工人血清抗氧化系统的影响. *工业卫生与职业病* 2006;32(3):136-138
- 杜凤其,姜岳明,莫雪安,等. 锰神经毒性机制的研究进展. *铁道劳动安全卫生与环保* 2006;33(2):109-111
- 吴萍,张杰,李洁,等. 锰的神经毒性机制探讨. *中国公共卫生* 2005;21(7):800-802
- 陆彩玲,郭松超. 锰与神经细胞凋亡. *中国药物与临床* 2004;4(3):173-175
- Smaili SS, Hsu YT, Carvalho AC, et al. Mitochondria, calcium and pro-apoptosis proteins as mediators in cell death signaling. *Med Biol Res* 2003;36(2):183-190
- Kitazawa M, Wagner JR, Kirby ML, et al. Oxidative stress and mitochondrial mediated apoptosis in dopaminergic cells exposed to methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl. *Pharmacol Exp Ther* 2002;302(1):26-35
- Oubrahim H, Chock PB, Stadtman ER. Manganese induced apoptosis cell death in NIN3T3 cells via caspase-12-path. *Biochem* 2002;27(23):20135-20138
- 李秀菊. 锰的神经毒性机制. *中国工业医学杂志* 2007;20(6):396-398
- 姜岳明,韦东禄,付雪,等. 锰的发育毒性. *铁道劳动安全卫生与环保* 2005;32(2):96-99