

· 综述 ·

脑铁沉积与衰老关系的研究进展

刘旭, 刘文虎*

(首都医科大学附属北京友谊医院肾病内科·首都医科大学肾病学系, 北京 100050)

【摘要】 铁是人类机体内重要的微量元素,具有重要的生理功能。铁的生理代谢受到机体精密地调节。当大脑内铁稳态发生失衡,出现铁的异常沉积,可导致细胞损伤,而这一过程与机体的衰老密切相关。本文简要总结了机体内铁稳态的调节机制及其与生命体的衰老和预期寿命的联系,阐述了脑铁沉积与衰老之间的密切关系,同时回顾了脑铁沉积测定方法以及去铁治疗的最新研究进展,旨在为铁代谢和衰老相关神经系统疾病的研究提供参考。

【关键词】 铁;衰老;脑

【中图分类号】 R741

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.07.114

Research progress on relationship between brain iron deposition and aging

Liu Xu, Liu Wenhui*

(Department of Nephrology, Beijing Friendship Hospital, Division of Nephrology, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Iron is an important trace element in human body and has important physiological functions. There is a precise mechanism to regulate physiological metabolism of iron in the body. When iron homeostasis in the brain is out of balance and abnormal iron deposition occurs, cell damage can be caused, and this process is closely related to the aging of the brain. This paper briefly summarized the regulatory mechanism of iron homeostasis in the body and its relationship with aging and life expectancy, elaborated the close relationship between brain iron deposition and aging, and reviewed the latest research progress of determination methods of brain iron deposition and iron removal therapy. We hope that this review can provide a reference for the research of iron metabolism and aging related nervous system diseases.

【Key words】 iron; aging; brain

This work was supported by Special Funding of Hospitals Clinical Medicine Development of Beijing Municipal Administration (ZYLX201824).

Corresponding author: Liu Wenhui, E-mail: wenhuliu@mail.ccmu.edu.cn

铁是人类体内含量最丰富的微量元素,分布在几乎所有组织和器官中,包括肝、脾、肾、心脏、肌肉和脑^[1]。人体约含有4~5 g铁,其中约65%结合在血红蛋白中,30%~35%以铁蛋白形式储存在肝脏。铁还是多种酶的辅助基团,参与一系列重要生理过程^[2]。

大脑是人体代谢最活跃的器官之一,尽管只占体质量的2%,却消耗身体能量的20%。大约75%~80%的能量用于维持神经元信号活动,其余用于维持各种神经细胞的功能^[3]。铁在维持大脑功能中发挥重要作用,包括氧转运、脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)合成、线粒体呼吸、髓鞘合成及神经递质合成^[4]。当铁代谢障碍时,细胞内沉积过多的铁可导致铁超载,产生神经毒性^[5]。脑铁沉积也是许多神经系统疾病的病理表现,包

括帕金森病、阿尔茨海默病等^[6]。目前主流观点认为,细胞铁超载可能导致铁死亡——这是一种新型的铁依赖性细胞死亡,是以细胞内铁超载和脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累而介导的过氧化为特征的细胞死亡方式,并引起衰老的加速发生^[7]。然而,有学者提出不同观点,认为细胞衰老先于铁沉积发生,衰老细胞中沉积的铁并没有启动机体自我新陈代谢的调节性死亡方式——铁死亡,从而使衰老细胞逃避了清除,加速了机体老化^[8]。因此,铁与衰老的发生发展存在密切的关系,铁就像一把双刃剑,需要精确地调节其细胞水平,在吸收、循环、储存和调节之间保持微妙的平衡。本文综述了脑铁沉积与衰老之间的关系,以及脑铁沉积测定和去铁治疗方面的研究进展。

收稿日期: 2022-10-08; 接受日期: 2022-11-04

基金项目: 北京市医院管理局临床医学发展专项(ZYLX201824)

通信作者: 刘文虎, E-mail: wenhuliu@mail.ccmu.edu.cn

1 铁稳态调节与衰老及预期寿命

铁稳态的调节是一个复杂过程,涉及分子、细胞和全身水平的多种调节机制。不同水平之间的交叉对话是机体感知铁水平、相应地调整铁的吸收与循环的关键,它们共同维持生物体的铁稳态。维持安全水平的铁稳态对于机体至关重要,在细胞和系统水平上控制铁的吸收、循环、储存和调节,可以限制铁过量或异常分布的毒性作用^[9]。肝细胞分泌的铁调素(hepcidin)是铁代谢负性调节的关键蛋白,血浆和组织中的铁水平增加会刺激肝脏中的肝磷脂生成,降低肠上皮细胞上的膜铁转运蛋白水平,抑制铁的吸收,降低血清铁浓度^[10]。另一方面,细胞铁稳态也通过影响信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)翻译来控制。机体内铁状态的变化可以导致铁稳态的铁调节蛋白和铁调节元件系统的补偿变化,进而影响铁蛋白的翻译表达^[11]。

衰老是指机体受遗传因素和环境因素影响,各种系统、器官和组织的生理功能和心理适应能力因年龄增长而进行性降低并逐渐趋向死亡的自然生命过程^[12]。近年来,人们越来越关注铁在衰老中的作用。研究显示铁离子在衰老细胞中的过度积累会产生过多的 ROS,从而导致 DNA 损伤并抑制其修复功能,加速衰老过程^[13]。

铁参与细胞内 ROS 的形成^[14]。ROS 是含有氧的化学活性物质,包括超氧化物、氧自由基和过氧化物。生物体内的 Fe^{2+} 和过氧化氢可氧化各种基质并造成生物损伤,同时产生羟基自由基和铁的高氧化状态^[14]。铁与许多底物交换单电子的能力可导致 ROS 的产生、氧化应激、脂质过氧化和 DNA 损伤,导致基因组不稳定和 DNA 修复缺陷,最终损害细胞活力并促进细胞程序性死亡^[15]。

自由基理论提出,衰老的原因在于线粒体水平上 ROS 的产生,ROS 会导致广泛的线粒体和细胞功能障碍^[16]。最近,对酵母和哺乳动物的研究表明,线粒体中的铁随着年龄的增长而增加,尤其是在细胞应激状态下,这可能是年龄相关线粒体功能障碍的潜在原因^[17,18]。当线粒体铁转运机制异常时,线粒体内铁积累,从而导致线粒体内蛋白质、脂质和核酸等结构成分的衰退,诱导铁依赖性氧化应激和衰老的发生^[19]。衰老过程中的线粒体功能障碍表现为随着年龄的增长线粒体中血红素和铁硫簇生物合成的多个缺陷,这可能导致生物体的能量代谢失衡和基因组的不稳定^[20]。总之,上述结果表明铁与线粒体衰老密切相关,铁调节可能是干预衰老的潜在靶点。

细胞内铁含量随年龄逐渐增加,导致 ROS 生成增加,这种生物学效应的影响也体现在寿命缩短^[21]。在多种实验生物如蠕虫、果蝇和酵母中,使

用铁螯合剂结合游离铁,防止氧化物诱导的损伤,或通过基因操作调节铁代谢过程已被证明可以延长寿命^[22]。近期的一项研究显示,在酿酒酵母中,通过限制铁来诱导自噬以延长寿命。自噬对于延长寿命至关重要,研究显示通过限制或耗尽铁可能是延长寿命的最终手段,而过量的铁则会促进衰老^[23]。热量限制是已知最强大的延长寿命的干预措施之一,有研究提示这种方法促进长寿的作用机制可能与减少肝脏、肾脏和大脑中的铁有关^[24]。总之,铁是许多延长寿命干预措施的共同环节,铁与衰老密切相关,控制体内铁储存可能是延长寿命的重要途径。

2 脑铁沉积与衰老密切相关

大脑中铁代谢的调控机制较为复杂,机体需要维持铁稳态,以利用其在细胞功能中的效用,同时防止其有害的作用。当基因突变导致各种铁调节蛋白功能异常或丧失,可发生脑铁沉积^[25]。随年龄增长,大脑中铁代谢的调节机制的各种蛋白变化,可能是引起脑铁沉积的原因之一;血脑屏障对维持脑内铁稳态至关重要,当血脑屏障随年龄增长出现受损,会增加脑铁沉积;脑和脑脊液之间存在铁的转运系统,脑细胞外液和脑脊液循环的系统,如淋巴液系统,在健康老化时也效率较低;此外,脑微出血也是引起脑铁浓度变化的潜在原因^[5]。

近年来,越来越多的证据表明,脑铁沉积与许多神经系统疾病及并发症相关,如阿尔茨海默病、帕金森病、遗传性铜蓝蛋白缺乏症、神经铁蛋白变性病和其他神经功能障碍,以及共济失调、认知障碍、情感障碍、精神运动迟缓等^[9]。

衰老可能导致铁调节的多重失效,是多种神经系统疾病的重要危险因素。与年龄相关的脑铁蓄积可作为脑功能缺陷的预测因子,包括认知下降和运动障碍,提示脑铁参与年龄相关脑功能下降的可能^[26]。铁衰老主要发生在神经系统,这和铁在脑中过度沉积密切相关,而脑铁代谢相对特殊^[13]:首先,大脑位于血管屏障后,限制其从血浆获取铁;其次,关于铁如何转运并释放到大脑及其调节机制,目前尚未完全阐明,深入了解这种转运机制对于理解过量铁如何在脑中积聚并引发疾病至关重要;最后,不同脑区和细胞类型间的铁浓度差异很大。

研究表明,基底神经节中的黑质和苍白球中的铁浓度随着年龄增加而增加^[27]。近期的研究还发现,在衰老的大脑中,铁与小胶质细胞的比率升高,尤其是在基底节,而铁与星形胶质细胞的比率在纹状体中较低,但在黑质和苍白球中升高。在衰老过程中,星形胶质细胞易受铁累积和氧化损伤的影响^[28]。Burgetova 等^[29]的研究发现,基底神经节中的铁累积随年龄线性增加,而在丘脑、枕叶、中央前皮质和楔

前叶中,铁累积遵循二次或指数模式。在大脑皮层中,涉及运动(中央前区和中央后区、运动前皮质)、认知(前额叶皮质、颞上回、岛叶、楔前叶)和视觉(枕回、楔叶、后扣带回、梭形回、跟骨回和舌回)功能相关的区域,铁的积累随着年龄的增长而增加。Venkatesh 等^[30]的研究发现,与年龄相关的铁含量与受试者记忆能力下降相关。海马和尾状体的铁含量变化为中低等,壳核和苍白球的铁含量为中高等。这种模式与铁相关神经胶质增生的不同阶段相一致,从可能影响细胞内扩散的星形胶质增生到可能影响所有扩散来源的小胶质增生和血管通透性增加。此外,海马限制性扩散与记忆能力显著相关,这与海马体中铁含量较高的星形胶质细胞增生症与记忆力较差的假设相一致。Khattar 等^[31]关注了脑铁含量和髓鞘含量之间的关系,研究发现受试者的全脑髓鞘水分数与大多数脑区的铁含量呈负相关,表明较低的髓鞘含量对应较高的铁含量。此外,在大多数结构中,随着年龄增长铁含量显著升高,男性较女性呈现出铁含量更高的趋势。在所有研究的脑区中,全脑髓鞘水分数和年龄之间的关系表明,大脑髓鞘形成持续到中年,然后在老年时退化。

3 脑铁沉积的测定方法的研究进展

大脑中不同区域的铁含量测定方法主要分为直接测定和间接测定。

3.1 直接定量测量法

铁沉积的直接定量测量通常在死后标本上进行。Ramos 等^[32]通过微波辅助助消化样本后,采用石墨炉原子吸收光谱法的方法,对 42 例没有神经系统或精神疾病的成年患者的不同脑区铁水平进行测定,发现成人脑中的铁分布是相当不均的,其最高水平出现在壳核和苍白球,最低水平出现在脑桥和延髓。McAllum 等^[33]研究了 7 例无神经病理的死后人类大脑的 10 个解剖结构中区域铁水平的异质性,采用 Allen 人脑图谱和定量尺寸排阻色谱-电感耦合等离子体质谱法,研究铁水平和铁调节蛋白的转录组表达模式,评估细胞质铁结合的分子团的脑区差异。在近期的一项研究中,Zeng 等^[34]结合了多种物理科学方法,用于研究阿尔兹海默症患者的脑铁沉积情况,包括 X 射线能量色散光谱学、聚焦离子束和电子能量损失光谱学,结合磁共振成像、组织学和光学显微镜,取得了很好的结果。

3.2 间接定量测量法

间接测定脑铁含量是目前判断脑铁沉积程度的首选方式,主要依赖于磁共振成像技术,如场强依赖弛豫成像法(field-dependent relaxometry imaging, FDMI)技术与磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)技术可评估脑铁沉积。但是,FDRI 扫

描时间长,影像分辨率低,数据误差大;SWI 技术可以定性检测铁沉积,但不能进行定量分析,因此并非理想的检测方法^[35]。定量磁敏感图(quantitative susceptibility mapping, QSM)是在 SWI 技术的基础上发明出来的,可定量测量人体组织磁化率,用于精准定量脑内感兴趣区和全脑体素水平的铁含量变化^[36]。脑组织的磁化率受髓鞘、钙和脱氧血红蛋白的影响。而在基底节和其他灰质结构中,QSM 主要受铁蛋白饱和度影响^[37]。横向弛豫率 $R2^*$ 可以为 QSM 提供补充信息,两者均随组织中铁含量增加,而髓鞘组织 $R2^*$ 提高,QSM 降低^[38]。

4 铁沉积治疗的研究进展

铁螯合剂可以结合铁离子,形成稳定的大分子化合物,从而防止铁诱导的氧化应激反应,这提示铁螯合是改善脑铁沉积的其他铁代谢异常神经系统疾病的潜在治疗方法。铁螯合剂具有高度可溶性和容易跨越血脑屏障的特性,它们还必须对铁离子的螯合具有高度的特异性和选择性。临床上常见的铁螯合剂包括去铁胺、去铁酮和去铁氨酸^[39]。一些天然多酚由于其螯合金属离子的能力,在疾病的治疗中发挥着重要作用。同时,这些多酚本身具有抗氧化和抗炎作用,可以有效缓解金属离子引起的氧化应激。例如姜黄素是一种从姜黄中提取的天然植物化学物质,是具有抗氧化作用的铁螯合剂,有研究证实姜黄素治疗铁超载安全有效^[40]。槲皮素作为抗氧化剂和螯合剂具有双重功能,研究显示其共轭形式在临床应用中降低了氧化铁纳米颗粒的神经毒性^[41]。褪黑素具有很高的铁螯合能力和直接清除自由基的活性,有研究表明,可以抑制铁超载引起的脂质过氧化过程,可能成为铁过载相关疾病的潜在补充疗法^[42]。此外还有一些新型的铁螯合剂在研究中显示出潜在的治疗效果,总之,通过去铁药物抑制大脑铁的增加或将铁还原至正常水平是所有与铁相关的神经系统疾病的主要治疗策略。

5 小结

综上,铁是生物体必须的微量元素,维持铁稳态对机体的正常生理功能尤为重要。铁的蓄积可导致 ROS 的产生,线粒体功能障碍,最终导致细胞衰老。铁在大脑中的沉积会影响大脑的正常功能,并导致许多与年龄相关的神经系统疾病的发生。然而,铁在细胞衰老中的作用在一定程度上仍不确定,铁超载究竟是衰老的原因还是结果尚存在争议。因此,关于铁代谢对衰老和衰老相关疾病的作用机制的研究还需要继续探索。

【参考文献】

[1] Abbate V, Hider R. Iron in biology[J]. Metallomics, 2017, 9(11):

- 1467–1469. DOI: 10.1039/c7mt90039b.
- [2] Sheykhsari S, Kozielski K, Bill J, *et al.* Redox metals homeostasis in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: a review[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 348. DOI: 10.1038/s41419-018-0379-2.
- [3] Magistretti PJ, Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging[J]. *Neuron*, 2015, 86(4): 883–901. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.03.035.
- [4] Salvador GA. Iron in neuronal function and dysfunction[J]. *Biofactors*, 2010, 36(2): 103–110. DOI: 10.1002/biof.80.
- [5] Dev S, Babitt JL. Overview of iron metabolism in health and disease[J]. *Hemodial Int*, 2017, 21 (Suppl 1): S6–S20. DOI: 10.1111/hdi.12542.
- [6] Kim Y, Connor JR. The roles of iron and HFE genotype in neurological diseases[J]. *Mol Aspects Med*, 2020, 75: 100867. DOI: 10.1016/j.mam.2020.100867.
- [7] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, *et al.* Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273–285. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021.
- [8] Masaldan S, Clatworthy SAS, Gamell C, *et al.* Iron accumulation in senescent cells is coupled with impaired ferritinophagy and inhibition of ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2018, 14: 100–115. DOI: 10.1016/j.redox.2017.08.015.
- [9] Svetel M, Dragašević N, Petrović I, *et al.* NBIA syndromes: a step forward from the previous knowledge[J]. *Neurol India*, 2021, 69(5): 1380–1388. DOI: 10.4103/0028-3886.329603.
- [10] Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era[J]. *Haematologica*, 2020, 105(2): 260–272. DOI: 10.3324/haematol.2019.232124.
- [11] Iwai K. Regulation of cellular iron metabolism: iron-dependent degradation of IRP by SCF (FBXL5) ubiquitin ligase[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 64–68. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.011.
- [12] Chakravarti D, LaBella KA, DePinho RA. Telomeres: history, health, and hallmarks of aging[J]. *Cell*, 2021, 184(2): 306–322. DOI: 10.1016/j.cell.2020.12.028.
- [13] Sfera A, Bullock K, Price A, *et al.* Ferrosenescence: the iron age of neurodegeneration? [J]. *Mech Ageing Dev*, 2018, 174: 63–75. DOI: 10.1016/j.mad.2017.11.012.
- [14] Wlaschek M, Singh K, Sindrilaru A, *et al.* Iron and iron-dependent reactive oxygen species in the regulation of macrophages and fibroblasts in non-healing chronic wounds[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 262–275. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.036.
- [15] Poprac P, Jomova K, Simunkova M, *et al.* Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(7): 592–607. DOI: 10.1016/j.tips.2017.04.005.
- [16] Ghosh-Choudhary SK, Liu J, Finkel T. The role of mitochondria in cellular senescence[J]. *FASEB J*, 2021, 35(12): e21991. DOI: 10.1096/fj.2021011462R.
- [17] Hughes CE, Coody TK, Jeong MY, *et al.* Cysteine toxicity drives age-related mitochondrial decline by altering iron homeostasis[J]. *Cell*, 2020, 180(2): 296–310. e18. DOI: 10.1016/j.cell.2019.12.035.
- [18] Wang L, Zhou Q, Chen L, *et al.* Iron-mediated lysosomal-mitochondrial crosstalk: a new direction in the treatment of aging and aging-related diseases[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52(11): 1293–1295. DOI: 10.1093/abbs/gnaa115.
- [19] Issitt T, Bosseboeuf E, De Winter N, *et al.* Neuropilin-1 controls endothelial homeostasis by regulating mitochondrial function and iron-dependent oxidative stress[J]. *iScience*, 2019, 11: 205–223. DOI: 10.1016/j.isci.2018.12.005.
- [20] Mendoza A, Karch J. Keeping the beat against time: mitochondrial fitness in the aging heart[J]. *Front Aging*, 2022, 3: 951417. DOI: 10.3389/fragi.2022.951417.
- [21] Zeidan RS, Han SM, Leeuwenburgh C, *et al.* Iron homeostasis and organismal aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 72: 101510. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101510.
- [22] Mangan D. Iron: an underrated factor in aging[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(19): 23407–23415. DOI: 10.18632/aging.203612.
- [23] Montella-Manuel S, Pujol-Carrion N, Mechoud MA, *et al.* Bulk autophagy induction and life extension is achieved when iron is the only limited nutrient in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Biochem J*, 2021, 478(4): 811–837. DOI: 10.1042/BCJ20200849.
- [24] Utami FA, Lee HC, Su CT, *et al.* Effects of calorie restriction plus fish oil supplementation on abnormal metabolic characteristics and the iron status of middle-aged obese women[J]. *Food Funct*, 2018, 9(2): 1152–1162. DOI: 10.1039/c7fo01787a.
- [25] Yu P, Chang YZ. Brain iron metabolism and regulation[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1173: 33–44. DOI: 10.1007/978-981-13-9589-5_3.
- [26] Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, *et al.* The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(10): 1045–1060. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70117-6.
- [27] Walker T, Michaelides C, Ekonomou A, *et al.* Dissociation between iron accumulation and ferritin upregulation in the aged substantia nigra: attenuation by dietary restriction[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(10): 2488–2508. DOI: 10.18632/aging.101069.
- [28] Ashraf A, Michaelides C, Walker TA, *et al.* Regional distributions of iron, copper and zinc and their relationships with glia in a normal ageing mouse model[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 351. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00351.
- [29] Burgetova R, Dusek P, Burgetova A, *et al.* Age-related magnetic susceptibility changes in deep grey matter and cerebral cortex of normal young and middle-aged adults depicted by whole brain analysis[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2021, 11(9): 3906–3919. DOI: 10.21037/qims-21-87.
- [30] Venkatesh A, Daugherty AM, Bennett IJ. Neuroimaging measures of iron and gliosis explain memory performance in aging[J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42(17): 5761–5770. DOI: 10.1002/hbm.25652.
- [31] Khattar N, Triebswetter C, Kiely M, *et al.* Investigation of the association between cerebral iron content and myelin content in normative aging using quantitative magnetic resonance neuroimaging[J]. *Neuroimage*, 2021, 239: 118267. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.118267.
- [32] Ramos P, Santos A, Pinto NR, *et al.* Iron levels in the human brain: a post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2014, 28(1): 13–17. DOI: 10.1016/j.jtemb.2013.08.001.
- [33] McAllum EJ, Hare DJ, Volitakis I, *et al.* Regional iron distribution and soluble ferroprotein profiles in the healthy human brain[J]. *Prog Neurobiol*, 2020, 186: 101744. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2019.101744.
- [34] Zeng Y, DiGiacomo PS, Madsen SJ, *et al.* Exploring valence states of abnormal mineral deposits in biological tissues using correlative microscopy and spectroscopy techniques: a case study on ferritin and iron deposits from Alzheimer's disease patients[J]. *Ultramicroscopy*, 2021, 231: 113254. DOI: 10.1016/j.ultramicro.2021.113254.
- [35] Lehericy S, Roze E, Goizet C, *et al.* MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation[J]. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33(4): 462–473. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000844.
- [36] Jung W, Bollmann S, Lee J. Overview of quantitative susceptibility mapping using deep learning: current status, challenges and opportunities[J]. *NMR Biomed*, 2022, 35(4): e4292. DOI: 10.1002/nbm.4292.
- [37] Langkammer C, Bredies K, Poser BA, *et al.* Fast quantitative susceptibility mapping using 3D EPI and total generalized variation[J]. *Neuroimage*, 2015, 111: 622–630. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.02.041.
- [38] Treit S, Naji N, Seres P, *et al.* R2* and quantitative susceptibility mapping in deep gray matter of 498 healthy controls from 5 to 90 years[J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42(14): 4597–4610. DOI: 10.1002/hbm.25569.
- [39] Iankova V, Karin I, Klopstock T, *et al.* Emerging disease-modifying therapies in neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) disorders[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 629414. DOI: 10.3389/fneur.2021.629414.
- [40] Moinpour N, Barati M, Sahebkar A, *et al.* Protective effects of curcumin against iron-induced toxicity[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2022, 23(8): 1020–1027. DOI: 10.2174/1389201022666210914122846.
- [41] Bardestani A, Ebrahimpour S, Esmaili A, *et al.* Quercetin attenuates neurotoxicity induced by iron oxide nanoparticles[J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 327. DOI: 10.1186/s12951-021-01059-0.
- [42] Yang J, Tang Q, Zeng Y. Melatonin: potential avenue for treating iron overload disorders[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 81: 101717. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101717.