

黄一羚,罗嘉强,彭鹏. 脑铁沉积动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(8): 1102-1106.

Huang YL, Luo JQ, Peng P. Research progress on animal models of brain iron deposition [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(8): 1102-1106.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.08.012

脑铁沉积动物模型的研究进展

黄一羚,罗嘉强,彭鹏*

(广西医科大学第一附属医院放射科, 南宁 530021)

【摘要】 铁是大脑中最丰富的金属元素,铁稳态是保证大脑发挥正常生理功能的基础。当脑内铁代谢紊乱引起铁沉积,过量的铁会促进自由基的形成和氧化应激,从而导致神经元死亡。为充分研究脑铁沉积疾病,需要建立动物模型。本文就不同建模方式及其实验鼠品种、铁剂种类进行综述,为脑铁沉积模型建立提供参考。

【关键词】 脑;铁代谢;铁沉积;动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 08-1102-05

Research progress on animal models of brain iron deposition

HUANG Yiling, LUO Jiaqiang, PENG Peng*

(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Corresponding author: PENG Peng. E-mail: doublep@126.com

【Abstract】 Iron is the most abundant metal element in the brain, and iron homeostasis ensures normal physiological functions occur in this organ. When iron metabolism is disrupted in the brain, excess iron promotes the formation of free radicals and oxidative stress, leading to neuronal death. To fully study cerebral iron deposition diseases, animal models need to be established. This article reviews different modeling method, experimental mouse species, and iron types, and provides a reference for the establishment of brain iron deposition models.

【Keywords】 brain; iron metabolism; iron deposition; animal model

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

铁是大脑中含量最丰富的微量金属元素之一。与所有细胞一样,神经元和胶质细胞在其生理学的许多方面都需要铁,包括电子传递、还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 活性、轴突髓鞘形成,以及作为参与神经递质合成的几种酶的辅助因子^[1]。正常情况下,机体内铁主要来源于膳食以及从衰老红细胞中回收^[2],由于人体缺乏排泄过多铁的机制,使得脑铁浓度随着年龄逐渐增加(生理性)。

研究表明某些血液病或神经退行性疾病的患者大脑存在铁沉积,如地中海贫血^[3-4]、帕金森病

(Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、Friedreich 共济失调症、神经铁蛋白病、多发性硬化、亨廷顿病 (Huntington disease, HD) 等^[5-7]。但到目前为止,脑铁沉积量的准确性、铁沉积引起脑功能紊乱的原因及发病机制尚不十分明确,临床对这类疾病尚无有效治愈手段。因此,建立脑铁沉积动物模型是解决以上问题不可或缺的重要环节。

1 脑铁沉积的机制

正常情况下,哺乳动物大脑中的铁稳态受到严

【基金项目】 国家自然科学基金(81760305,81641066,81460260),国家卫健委地中海贫血防治重点实验室开放课题(GJWJWDP202209)。

Funded by National Natural Science Foundation of China(81760305,81641066,81460260), Open Project of the Key Laboratory of Thalassemia Prevention and Control of the National Health and Medical Commission(GJWJWDP202209).

【作者简介】 黄一羚(1998—),女,在读硕士研究生,研究方向:铁代谢疾病影像诊断。Email:1182785507@qq.com

【通信作者】 彭鹏(1977—),男,医学博士,主任医师,研究方向:腹部疾病影像研究。Email:doublep@126.com

格调节,它依赖于血—脑脊液屏障(blood-brain barrier, BBB)和许多参与血液循环铁运输的分子^[8]。目前,铁如何通过血脑屏障尚不十分清楚,但有研究表明,转铁蛋白-转铁蛋白受体(transferrin/transferrin receptor, Tf/TfR)途径是铁跨越脑毛细血管内皮管腔膜的主要途径^[9],当铁通过血脑屏障后,经转铁蛋白结合铁(transferrin-bound iron, Tf-Fe)和非转铁蛋白结合铁(non-transferrin-bound iron, NTBI)两种转运形式被脑细胞摄取^[10]。

由于每天从饮食中摄入的铁量(1~2 mg)相当于通过消化、皮肤和尿路等排出的铁量^[11],且体内红细胞衰老和破坏不断释放铁,因此,随着年龄的增长,铁逐渐在大脑中沉积,尤其是在皮质、苍白球、红核、齿状核、尾状核和黑质中^[7,12]。在脑铁沉积疾病中,不同疾病的铁沉积方式可能不同,如帕金森病可能与 DMT1 表达增加^[13-14]、乳铁蛋白受体(LfR)表达增加^[15]有关;多发性硬化症可能与炎症过程^[16]有关;而铁蛋白病可能与铁蛋白轻链基因突变^[17-19]有关。

大量证据表明 PD 患者几种铁转运蛋白的失调(负责铁的流入/吸收或流出/释放)导致异常铁沉积^[20]。有研究报道,PD 患者黑质中二价金属转运蛋白 1(recombinant divalent metal transporter 1, DMT1)^[13-14]和脑内乳铁蛋白受体(lactoferrin receptor, LfR)^[21]表达增加促进了神经元内铁沉积以及黑质内多巴胺能神经元变性。此外,PD 患者脑血管系统中 LfR 表达增高,可能与 PD 患者血脑屏障的改变有关^[21]。在生理条件下,过氧化-抗氧化系统处于平衡状态^[22]。当脑内发生铁沉积,过多的游离铁诱导氧化应激,可导致神经元过氧化损伤、变性甚至死亡,这是诱发神经退行性疾病的重要原因之一^[5]。

2 脑铁沉积动物模型的建立

2.1 实验动物选择

动物与人类不同,有些可以排出体内过多的铁,因此选择的实验动物应与人体生理机制类似,同时遵循 3R 原则。由于人类和其他哺乳动物缺乏控制铁排泄的机制^[23],故在建立脑铁沉积模型时,鼠、恒河猴模型均有报道,但研究者采用鼠模型较为多见。由于建立模型方法不同,鼠的品种选择往往不一。

如在应用腹腔注射铁剂或羰基铁饮食时,研究

者使用 SD 大鼠^[1,24]、ICR 小鼠^[25]较多,原因可能是 SD 大鼠与 ICR 小鼠属于封闭群,具有类似于人类群体遗传异质性遗传组成,在人类遗传研究、药物筛选和毒性实验等方面起着不可替代的作用^[26]。此外,SD 大鼠还具有对疾病抵抗力强的特点,在药理学研究如药物排泄速率、蓄积倾向等方面应用广泛^[27]。而使用基因敲除法时,研究者多采用 C57BL/6 小鼠^[28-30],原因可能是 C57BL/6 小鼠属于近交系,具有基因纯合、遗传稳定、表现型均一^[27]等特性。

2.2 铁剂选择

在目前铁沉积模型研究中,注射用铁剂有:右旋糖酐铁、超微超顺磁性氧化铁纳米颗粒(ultra-micro superparamagnetic iron oxide nanoparticle, USPIO)、蔗糖铁等。与蔗糖铁比,右旋糖酐铁稳定性较好,但氧化应激水平较高^[31]。此外,右旋糖酐铁还具有低毒性和肌肉吸收方面性质独特的特点^[32]。

据文献报道,在建立脑铁沉积模型时, Gong 等^[1]、赵晋英等^[25]多采用右旋糖酐铁。也有研究者应用蔗糖铁建立铁过载大鼠模型,但在该研究中实验组大鼠脑组织中并未发现铁沉积,故而推测铁-蔗糖复合物无法穿透血脑屏障^[33]。蔗糖铁虽然在脑铁沉积模型建立方面应用较少,但也有其独特之处。Italia 等^[32]对 BALB/c 小鼠腹腔注射蔗糖铁,研究表明这种给药方式与 β 地中海贫血患者的输血铁超载途径非常相似。USPIO 是水动力学粒径小于 40 nm^[34]的超顺磁性氧化铁纳米粒子。Fujiwara 等^[35]发现 USPIO 也可应用于脑铁沉积模型的建立中。但由于其颗粒小,可通过毛细血管壁、血浆半衰期长等特点,更多应用于中枢神经系统的诊断、治疗、药物运输及探测等方面。因此,在建立不同疾病动物模型时,可根据实际需要选择最适合的铁剂以更符合疾病的发病机制。

2.3 脑铁沉积模型建立方法

2.3.1 注射铁剂法

腹腔^[1,25]或肌肉^[36-38]注射铁剂是建立铁沉积动物模型的主要方法,具有操作简单、成功率高等优点。此外,还有较为少用的静脉注射法。但在建立动物脑铁沉积模型时,由于研究者普遍采用鼠模型,故更偏向于采用腹腔注射。其原因可能有以下几点:(1)肌肉注射相对于腹腔注射,吸收速度较慢;(2)肌肉注射可能会引起注射部位肌肉痉挛或坏死;(3)静脉注射操作困难,铁剂生物利用度高,

容易造成肝、心脏铁过载导致实验动物死亡。

有研究通过给 SD 大鼠每隔 1 d 腹腔注射右旋糖酐铁 100 mg,共注射 3 d,每只大鼠共注射 300 mg 铁^[1]。经原子吸收分光光度计测量总铁表明,铁过载组大鼠大脑中皮质、纹状体、黑质、海马 4 个部位的铁含量显著增加,病理检查也得出了类似的结果。赵晋英等^[25]通过给小鼠腹腔注射右旋糖酐铁每次 10 mg,隔日注射 1 次,共 28 d,结果显示铁过载小鼠大脑纹状体、脉络丛上皮细胞、软脑膜和脑血管铁染色明显增强。Fujiwara 等^[35]给恒河猴静脉注射 USPIO 造影剂 4 次(每 15 min 2.5 mg/kg),累计剂量为 10 mg/kg,结果显示黑质、苍白球、丘脑、皮层铁含量显著增加。

2.3.2 羰基铁饮食法

羰基铁饮食法是给实验动物喂养含有一定量羰基铁的饲料造成脑铁过载。虽然该方法操作简单、动物死亡率低,但对于建立脑铁沉积动物模型来说,造模周期较长。

据文献报道,羰基铁饮食法一般多用于肝铁沉积动物模型的建立,在脑铁沉积模型中应用较少。Chang 等^[24]在建立脑铁过载模型时将大鼠分成 3 组,对照组喂食基础纯净膳食(含铁 60 mg/kg)、高铁组喂食添加 2.5%羰基铁的基础纯净膳食、低铁组喂食低铁纯净膳食(含铁 10 mg/kg),共 6 周。结果显示在皮质、海马、纹状体和黑质 4 个脑区中,与对照组相比,低铁组大鼠脑铁浓度显著降低,高铁组大鼠铁浓度明显升高。

由于肠道从食物中吸收的铁较少,因此在建立脑铁沉积动物模型的方法中,采用羰基铁饮食方法相对于注射的铁剂的方法成模过程非常缓慢。为了造模成功,建议研究者在进行造模时应设立多个铁浓度的羰基铁饮食,在保证实验动物不因肝、心脏等器官发生严重铁过载导致死亡的前提下,选择最佳的羰基铁饮食,并合理延长造模时间,使目标器官出现铁过载。

2.3.3 基因敲除法

基因敲除法是将 Cp、Heph、IRP2 等与铁代谢相关基因敲除,使体内铁代谢紊乱从而得到脑铁沉积模型的方法。该方法实验操作复杂,技术要求及动物死亡率高,多用于研究某些特定基因。

如 Jiang 等^[28]为研究亚铁氧化酶(Heph)和铜蓝蛋白(CP)在中枢神经系统铁代谢和体内铁平衡中的作用,选取亚铁氧化酶基因敲除(Heph-KO)、铜蓝蛋白基因敲除(Cp-KO)小鼠和野生型(wild type, WT)小鼠进行实验,测量 3 个不同年龄组 Heph-KO、

Cp-KO 和 WT 小鼠的大脑铁浓度。研究结果显示,在 4 周龄和 8 周龄的幼鼠中,所检查的大脑区域铁浓度没有显著差异,而在 6 ~ 7 个月大时,与 WT 和 Cp-KO 组小鼠相比,Heph-KO 组小鼠的皮质、海马、脑干和小脑中的铁浓度显著升高,表现出铁蓄积,同时铁蛋白水平也增加。这表明在 Heph-KO 小鼠的大脑中,铁会随着年龄的增长而增加且更易发生脑铁过载。此外,还有研究表明与单独敲除 Cp 或 Heph 基因相比,同时敲除小鼠的 Cp 和 Heph 基因会使小鼠的脑铁积累加速,且具有显著铁积累的区域为黑质(substantia nigra, SN)和小脑^[29]。

在研究帕金森的发病原因时,Ci 等^[30]使用了 IRP2 基因敲除的小鼠进行实验,研究结果表明与 WT 小鼠相比,IRP2 基因缺失诱导了黑质中的铁积累,并加剧了神经元凋亡和帕金森病症状。

地中海贫血是一种由于 β -珠蛋白生成障碍导致血红蛋白生成减少的遗传溶血性疾病,在建立地中海贫血脑铁沉积动物模型时,Yatmark 等^[39]将小鼠 β -珠蛋白基因敲除,使小鼠出现与人类地中海贫血相似的病理和临床症状,随后对小鼠腹腔注射每只 20 mg 右旋糖酐铁,为期 5 d,总铁剂量为 100 mg。研究结果显示,与对照组相比,铁超载组小鼠脑铁浓度明显增加。

由此可知,在建立不同疾病所致脑铁沉积模型时,应根据需要敲除不同基因,使动物模型的表现与人类疾病更加相符,从而更有利于某一特定疾病的研究。

3 脑铁沉积模型的应用

3.1 铁代谢相关分子与基因的研究

研究者建立脑铁沉积模型多用于探讨与铁代谢有关的分子与基因,如铁调素、Cp、Heph、IRP2 等。Gong 等^[1]利用大鼠脑铁沉积模型证实铁调素可防止大脑中的铁积累及铁诱导的氧化应激,推测铁调素可能在阻断神经退行性疾病病理过程中具有巨大潜力。Jiang 等^[28]证实,在 6 ~ 7 个月时,与 WT 和 Cp-KO 组小鼠比,Heph-KO 组小鼠的皮质、海马、脑干和小脑中的铁浓度显著升高,表现出铁蓄积,同时铁蛋白水平也增加,而 Cp KO 小鼠在 12 个月时,大脑铁的积累才会随着年龄的增长而增加。

3.2 脑铁沉积疾病及定量方法的研究

准确定量脑铁沉积对于脑铁沉积疾病诊断及治疗至关重要。在研究 IRP2 基因敲除引起的铁超载对帕金森病症状的影响时,Ci 等^[30]发现小鼠

IRP2 基因敲除可以导致黑质铁超载和星形胶质细胞铁代谢改变,从而引起帕金森氏症状加重。Yatmark 等^[39]建立 β 型地中海贫血小鼠脑铁超载模型并结合磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查,研究结果显示与对照组相比铁超载小鼠大脑 T2* 值下降,并且病理证实存在铁沉积,从而证实 MRI 技术和 T2* 值对铁积累检测的有用性。Fujiwara 等^[35]则证实弥散 MRI 对组织中铁沉积很敏感,可以用来量化铁。

4 总结与展望

建立脑铁沉积模型时,根据疾病种类、研究目

的,研究者选择的动物品种、造模方法、铁剂剂量往往不一(见表 1)。对于动物品种的选择,腹腔注射或羰基铁饮食法多选择 SD 大鼠或 ICR 小鼠,而基因敲除多选择 C57BL/6 小鼠。由于动物品种不一,铁剂耐受程度不同,为避免实验过程中因剂量问题导致动物死亡,注射铁剂应在预实验期间设立多个剂量梯度,寻找最合适的剂量。羰基铁饮食法由于经肠道吸收,铁在脑内沉积的过程又非常缓慢,目前研究者多采用 2.5% 或 3% 羰基铁饮食进行造模。无论是注射铁剂还是羰基铁饮食,在造模过程中都可根据需要适当延长造模周期,以达到最佳效果。

表 1 铁沉积动物模型

Table 1 Animal model of iron deposition

研究对象 Animal subject		造模方法 Modeling method		
		方式 Mode	药物 Medicine	基因 Gene
大鼠 Rat	SD 大鼠 SD rat	腹腔注射 Intraperitoneal injection	右旋糖酐铁 ^[1] Iron dextran ^[1]	-
		羰基铁饮食 ^[24] Carbonyl iron diet ^[24]	-	-
		腹腔注射 Intraperitoneal injection	右旋糖酐铁 ^[25] Iron dextran ^[25]	-
小鼠 Mouse	ICR 小鼠 ICR mouse C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mouse	基因敲除 Gene knock-out	-	Cp、Heph、IRP2 基因 ^[28-30] Cp、Heph、IRP2 genes ^[28-30]
		静脉注射 Intravenous injection	USPIO ^[35]	-

目前,脑内铁沉积的诊断多依赖于 MRI 定量技术,但定量的准确性尚不十分明确。脑铁沉积动物模型的建立不仅能了解脑铁沉积引起的疾病发病机理、研究有效治愈手段,还有望进一步提高 MRI 定量脑铁沉积的准确性。

参 考 文 献(References)

[1] Gong J, Du F, Qian ZM, et al. Pre-treatment of rats with ad-hepcidin prevents iron-induced oxidative stress in the brain [J]. Free Radic Biol Med, 2016, 90: 126-132.

[2] 宋陆茜, 常春康. 铁代谢、铁评估指标和补铁治疗策略 [J]. 中国血液净化, 2020, 19(3): 157-160.

Song LX, Chang CK. A review of iron metabolism, laboratory assessment and strategy for iron management [J]. Chin J Blood Purif, 2020, 19(3): 157-160.

[3] Qiu D, Chan GCF, Chu J, et al. MR quantitative susceptibility imaging for the evaluation of iron loading in the brains of patients with β -thalassemia major [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2014, 35(6): 1085-1090.

[4] Akhlaghpour S, Ghahari A, Morteza A, et al. Quantitative T2* magnetic resonance imaging for evaluation of iron deposition in the brain of β -thalassemia patients [J]. Clin Neuroradiol, 2012, 22(3): 211-217.

[5] Zhang N, Yu X, Xie J, et al. New insights into the role of ferritin in iron homeostasis and neurodegenerative diseases [J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(6): 2812-2823.

[6] Wimmer I, Scharler C, Kadowaki T, et al. Iron accumulation in the choroid plexus, ependymal cells and CNS parenchyma in a rat strain with low-grade haemolysis of fragile macrocytic red blood cells [J]. Brain Pathol, 2021, 31(2): 333-345.

[7] 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.

[8] Yu P, Chang YZ. Brain iron metabolism and regulation [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1173: 33-44.

[9] Qian ZM, Ke Y. Brain iron transport [J]. Biol Rev, 2019, 94(5): 1672-1684.

[10] 钱忠明. 脑铁代谢和神经变性疾病 [J]. 生理科学进展, 2002, 33(3): 197-203.

Qian ZM. Brain iron metabolism and neurodegenerative diseases [J]. Prog Physiol Sci, 2002, 33(3): 197-203.

[11] Brissot P, Troadec MB, Loréal O, et al. Pathophysiology and classification of iron overload diseases; update 2018 [J]. Transfus Clin Biol, 2019, 26(1): 80-88.

[12] Peng Y, Chang X, Lang M. Iron homeostasis disorder and Alzheimer's disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22

- (22): 12442.
- [13] Salazar J, Mena N, Hunot S, et al. Divalent metal transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(47): 18578–18583.
- [14] Devos D, Cabantchik ZI, Moreau C, et al. Conservative iron chelation for neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neural Transm*, 2020, 127(2): 189–203.
- [15] Hirsch EC. Altered regulation of iron transport and storage in Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm Suppl*, 2006, 71: 201–204.
- [16] Sanai SA, Saini V, Benedict RH, et al. Aging and multiple sclerosis [J]. *Mult Scler*, 2016, 22(6): 717–725.
- [17] Ke Y, Qian Z. Iron misregulation in the brain; a primary cause of neurodegenerative disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(4): 246–253.
- [18] Stankiewicz JM, Neema M, Ceccarelli A. Iron and multiple sclerosis [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35: S51–S58.
- [19] 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(1): 30–34.
Yang ZZ, Zhang YY. Research progress of quantitative measurement of iron deposition in cognitive dysfunction [J]. *Int J Med Radiol*, 2021, 44(1): 30–34.
- [20] Jiang H, Song N, Jiao Q, et al. Iron pathophysiology in parkinson diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1173: 45–66.
- [21] Faucheux BA, Nillesse N, Damier P, et al. Expression of lactoferrin receptors is increased in the mesencephalon of patients with Parkinson disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(21): 9603–9607.
- [22] Wang L, Yin YL, Liu XZ, et al. Current understanding of metal ions in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9: 10.
- [23] Coffey R, Ganz T. Iron homeostasis: an anthropocentric perspective [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(31): 12727–12734.
- [24] Chang Y, Qian Z, Wang K, et al. Effects of development and iron status on ceruloplasmin expression in rat brain [J]. *J Cell Physiol*, 2005, 204(2): 623–631.
- [25] 赵晋英, 刘涛, 刘鹏, 等. 机体铁过载导致小鼠脑铁异常、脉络丛铁沉积和纤维化 [J]. *神经解剖学杂志*, 2021, 37(5): 577–583.
Zhao JY, Liu T, Liu P, et al. Systemic iron overload leads to brain iron abnormality, iron deposition and fibrosis in choroid plexus of mice [J]. *Chin J Neuroanat*, 2021, 37(5): 577–583.
- [26] 罗满林, 顾为望. 实验动物学 [M]. 北京: 中国农业出版社; 2002.
Luo ML, Gu WW. Laboratory zoology [M]. Beijing: China Agricultural Press; 2002.
- [27] 李凤奎, 王纯耀. 实验动物与动物实验方法学 [M]. 郑州: 郑州大学出版社; 2007.
Li FK, Wang CY. Laboratory animals and animal experiment methodology [M]. Zhengzhou: Zhengzhou University Press; 2007.
- [28] Jiang R, Hua C, Wan Y, et al. Hephaestin and ceruloplasmin play distinct but interrelated roles in iron homeostasis in mouse brain [J]. *J Nutr*, 2015, 145(5): 1003–1009.
- [29] Zhao L, Hadziahmetovic M, Wang C, et al. Cp/Heph mutant mice have iron-induced neurodegeneration diminished by deferiprone [J]. *J Neurochem*, 2015, 135(5): 958–974.
- [30] Ci YZ, Li H, You LH, et al. Iron overload induced by *IRP2* gene knockout aggravates symptoms of Parkinson's disease [J]. *Neurochem Int*, 2020, 134: 104657.
- [31] Bailie GR, Schuler C, Leggett RE, et al. Oxidative effect of several intravenous iron complexes in the rat [J]. *Biometals*, 2013, 26(3): 473–478.
- [32] Italia K, Colah R, Ghosh K. Experimental animal model to study iron overload and iron chelation and review of other such models [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2015, 55(3): 194–199.
- [33] Vu'o'ng Lê B, Khorsi-Cauet H, Villegier AS, et al. New rat models of iron sucrose-induced iron overload [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2011, 236(7): 790–799.
- [34] 张宝林, 张辉阳. 超顺磁性氧化铁纳米粒子在脑磁共振成像中的应用 [J]. *磁共振成像*, 2011, 2(5): 377–383.
Zhang BL, Zhang HY. Application of superparamagnetic iron oxide nanoparticles as contrast agents in brain magnetic resonance imaging [J]. *Chin J Magn Reson Imaging*, 2011, 2(5): 377–383.
- [35] Fujiwara S, Uhrig L, Amadon A, et al. Quantification of iron in the non-human primate brain with diffusion-weighted magnetic resonance imaging [J]. *Neuroimage*, 2014, 102: 789–797.
- [36] 齐国将, 钟德琳, 蓝海梅, 等. 心肌铁过载兔模型的制作及铁沉积规律的研究 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(2): 242–247.
Qi GJ, Zhong DL, Lan HM, et al. Establishment of a rabbit model of cardiac iron overload and its relationship with iron deposition [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2020, 28(2): 242–247.
- [37] 李春燕, 龙莉玲, 黄仲奎, 等. 肝脏铁超负荷动物模型的制作与研究 [J]. *蛇志*, 2016, 28(2): 123–127.
Li CY, Long LL, Huang ZK, et al. The manufacture and research of animal models of liver iron overload [J]. *J Snake*, 2016, 28(2): 123–127.
- [38] 龙莉玲, 彭鹏, 黄仲奎, 等. 铁超负荷兔模型 3.0TMRI 定量肝铁沉积可行性研究 [J]. *磁共振成像*, 2012, 3(6): 451–455.
Long LL, Peng P, Huang ZK, et al. Liver iron quantification by 3.0TMRI: calibration on a rabbit model [J]. *Chin J Magn Reson Imaging*, 2012, 3(6): 451–455.
- [39] Yatmark P, Huaijantug S, Teerapan W, et al. MRI imaging and histopathological study of brain iron overload of β -thalassemic mice [J]. *Magn Reson Imaging*, 2019, 61: 267–272.