

再生障碍性贫血患者铁代谢异常及铁过载状况研究

金朋 施均 李星鑫 邵英起 聂能 葛美丽 张静 黄振东 黄金波 郑以州

【摘要】目的 研究再生障碍性贫血(AA)患者铁代谢异常,铁过载发病率及其高危影响因素,铁过载患者临床特征。**方法** 对520例初诊AA患者的铁代谢指标进行横断面调查。**结果** 520例初诊AA患者中66例(13%)存在铁过载,合并感染的86例AA患者铁过载发生率(22%)明显高于无感染者(11%)($P<0.01$),肝炎相关性AA(HAAA)患者铁过载发生率(32例中6例,19%)高于特发性AA患者(488例中60例,12%)。屏除合并感染的AA患者11%(405例中43例)存在铁过载,其中无输血史和有输血史的患者铁过载发生率分别为6%和18%($P<0.01$)。单因素分析结果显示血清铁蛋白(SF)、血清铁(SI)和转铁蛋白饱和度(TS)增高主要见于成年、男性的重型AA(SAA)患者,且随着输血量的增加而逐渐增高($P<0.01$);不同年龄、性别、HAAA与特发性AA分组间可溶性转铁蛋白受体(sTfR)水平差异无统计学意义,但合并感染的患者sTfR水平(0.50 mg/L)明显低于无感染者(0.79 mg/L, $P<0.01$);SAA患者sTfR水平(0.70 mg/L)仅为非重型AA(NSAA)患者(1.36 mg/L)的50%($P<0.01$);输血及输血量的增加导致AA患者sTfR水平明显下降($P<0.01$)。多因素Logistic回归分析显示输血量超过8 U ($OR=10.5, P<0.01$)、成人($OR=3.48, P<0.01$)、男性($OR=3.32, P<0.01$)、合并感染($OR=2.09, P<0.05$)均为铁过载发生的独立危险因素。**结论** AA患者铁负荷增高是铁代谢异常的主要特点;AA患者是铁过载发生的高危人群,18%有输血史患者及6%无输血史患者均发生铁过载。

【关键词】 贫血,再生障碍性; 铁过载; 铁代谢

Study on abnormal iron metabolism and iron overload in patients with aplastic anemia JIN Peng, SHI Jun, LI Xing-xin, SHAO Ying-qi, NIE Neng, GE Mei-li, ZHANG Jing, HUANG Zhen-dong, HUANG Jin-bo, ZHENG Yi-zhou. Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: SHI Jun, Email: shijun1973@hotmail.com

【Abstract】Objective To investigate the abnormalities of iron metabolism, the prevalence and risk factors of iron overload and clinical characteristics of patients with aplastic anemia (AA). **Methods** A cross-sectional study was conducted on 520 newly diagnosed AA patients. **Results** Iron overload was observed in 66 (13%) of 520 AA patients, in which a higher prevalence of iron overload was seen not only in patients with infections (19/86, 22%) than those without infections (47/434, 11%, $P<0.01$), but also in patients with hepatitis associated AA (HAAA) (6/22, 19%) than the idiopathic cases (60/488, 12%, $P>0.05$). Excluded the patients with infections and/or HAAA, 43 of 405 (11%) cases had iron overload, including 14 of 248 (6%) cases without history of blood transfusion and 29 of 157 patients (18%, $P<0.01$) with transfusion. In univariate analysis, higher levels of serum ferritin (SF), serum iron (SI) and transferrin saturation (TS) were mainly observed in adult male patients with severe AA (SAA) and significantly upward with increasing blood transfusion ($P<0.01$). No differences of soluble transferrin receptor (sTfR) were observed between adults and children, males and females, hepatitis and idiopathic AA. However, patients with infections had significantly lower level of sTfR (0.50 mg/L) than cases without infections (0.79 mg/L, $P<0.01$). The level of sTfR in SAA patients (0.70 mg/L) was only half of that in non-SAA (NSAA) (1.36 mg/L, $P<0.01$). Patients with increasing blood transfusion had

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.10.011

基金项目:国家自然科学基金(30800495);国家科技重大专项课题(2011ZX09302-007-04);卫生公益性行业科研专项(201202017)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院

通信作者:施均,Email:shijun1973@hotmail.com

significantly downward levels of sTfR ($P<0.01$). In multivariate analysis, more than 8 U blood transfusion ($OR=10.52, P<0.01$), adults ($OR=3.48, P<0.01$), males ($OR=3.32, P<0.01$) and infections ($OR=2.09, P<0.01$) were independent risk factors. **Conclusion** AA patients had higher iron burden and were high-risk populations occurring iron overload. The iron overload occurred in 18% of patients with blood transfusion and in 6% of patients without transfusion.

【Key words】 Anemia, aplastic; Iron overload; Iron metabolism

再生障碍性贫血(AA)、骨髓增生异常综合征(MDS)等骨髓衰竭性疾病由于铁利用障碍和输血依赖极易发生继发性铁过载^[1-2]。铁代谢异常尤其是铁过载又可抑制骨髓造血功能,严重影响患者的生活质量,对患者预后极为不利^[3-5]。近年来,骨髓衰竭伴发铁过载的危害问题日益受到重视^[6-7],相关研究也逐渐成为热点。

国际上关于MDS患者铁过载及祛铁治疗的研究已形成共识^[8-9],但大系列AA患者铁过载的临床研究尚不多见,国内铁过载诊断与治疗共识^[10]中尚缺乏AA铁过载的数据及治疗策略。我们对AA患者铁代谢异常及铁过载状况进行横断面调查,现报道如下。

病例和方法

1. 病例:我院2002年1月至2012年11月收治的初诊AA患者520例,男304例,女216例,中位年龄21(5~83)岁,中位病程(发病至我院确诊时间)1.5(0.1~48.0)个月。诊断标准符合文献^[11],分型标准符合文献^[12]。肝炎相关性AA(HAAA)诊断标准参照文献^[13],定义为血清转氨酶水平超过正常值上限3倍的肝炎患者(除外甲、乙、丙型病毒感染)3个月内发生AA。所有患者经仔细询问饮食习惯、病史、输血史并确定输血量,常规行细胞形态学检查、骨髓病理活检及细胞遗传学检查,检测CD55和CD59表达以排除其他后天获得性骨髓衰竭。35岁以下患者常规进行丝裂霉素试验、彗星试验等排除先天性骨髓衰竭。长期饮酒者及合并慢性肝病、肾病、结缔组织病、肿瘤及慢性系统性感染者不纳入本研究。AA合并感染诊断参考文献^[14],铁过载诊断标准[血清铁蛋白(SF)高于1000 μg/L]符合文献^[10]。

2. 铁代谢指标分析:SF测定采用放射免疫法;血清铁(SI)和总铁结合力(TIBC)测定采用亚铁嗉比色法;血清转铁蛋白(Tf)和可溶性转铁蛋白受体(sTfR)测定采用免疫比浊法。按公式计算转铁蛋白铁饱和度(TS)= $\frac{SI}{TIBC} \times 100\%$ 。

3. 细胞因子含量分析:通过放射免疫法分析患者血清中IL-1、IL-2、IL-4、IL-6及TNF因子含量。

4. 统计学处理:利用SPSS 12.0软件进行统计学分析。非正态分布的计量资料以中位数(范围)表示,差异性比较采用Mann-Whitney U 非参数检验,两组或多组间构成比的比较采用 χ^2 检验。Logistic回归方程进行多因素分析确定铁过载危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、AA患者铁代谢异常单因素分析

对患者年龄、性别、诊断分型、病程、输血量、是否感染及是否与肝炎相关进行了单因素分析,结果见表1。

1. 年龄:成人患者SF高于儿童患者,而Tf水平低于儿童患者,差异均有统计学意义(P 值均 <0.01)。两组间SI、TS、sTfR比较差异均无统计学意义。

2. 性别:男性与女性患者的SF、SI差异均有统计学意义($P<0.05$)。而两组间TS、Tf、sTfR比较差异无统计学意义。

3. 诊断分型:重型AA(SAA)患者的SF、SI和TS均高于非重型AA(NSAA)患者($P<0.01$),而Tf和sTfR低于NSAA患者($P<0.01$)。

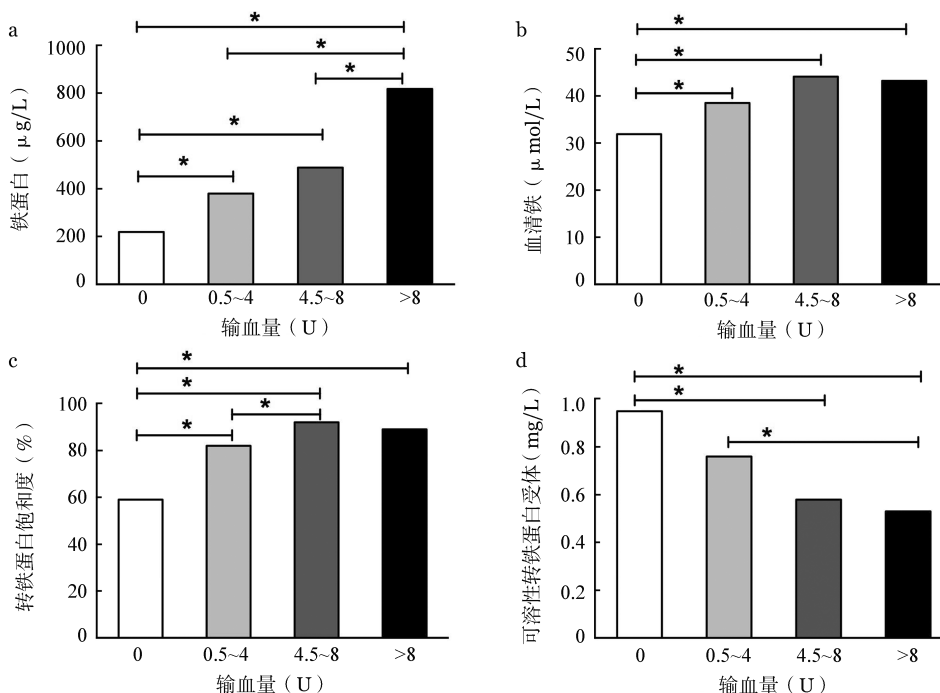
4. 中位病程:根据中位病程时间分为3个月内、3~6个月及超过6个月3组,3组间的SI、TS、Tf和sTfR差异均有统计学意义($P<0.01$),而SF之间差异无统计学意义。

5. 输血量:输血及输血量明显影响患者铁代谢状况(图1)。根据入院前是否输血及输血量多少分为:未输血组(0 U)和输血组(0.5~4.0 U组、4.5~8.0 U组、>8 U组)。结果显示3个输血组的SF、SI、TS均高于未输血组(P 值均 <0.01)。而且,SF、SI和TS随着输血量的增多而呈逐渐增高趋势($P<0.01$);与之相反,四组间sTfR随着输血量的增多而呈明显下降趋势($P<0.01$)。四组间Tf比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 再生障碍性贫血(AA)患者铁代谢异常状况[M(范围)]

组别	例数	SF ($\mu\text{g/L}$)	SI ($\mu\text{mol/L}$)	TS (%)	Tf (g/L)	sTfR (mg/L)
年龄 ^a						
儿童	80	128(16~675)	29.28(9.00~81.87)	50(14~100)	2.2(1.4~3.5)	1.00(0.54~2.42)
成人	168	260(5~2112) ^a	32.40(4.12~72.00)	63(10~99)	1.9(1.1~3.3) ^b	0.88(0.28~2.70)
性别 ^a						
男	151	261(6~2112) ^a	34.98(7.38~81.87) ^b	67(13~100)	2.0(1.1~3.3)	0.98(0.31~2.70)
女	97	141(5~1698)	28.85(4.12~70.84)	54(10~99)	2.0(1.4~3.5)	0.88(0.28~2.50)
诊断 ^a						
重型 AA	139	250(15~2056) ^a	39.75(7.38~81.87) ^a	82(13~100) ^a	1.9(1.1~3.5)	0.70(0.28~2.42)
非重型 AA	109	142(5~2112)	23.68(4.12~72.0)	40(10~98)	2.3(1.6~3.3) ^a	1.36(0.83~2.70) ^a
病程 ^a						
0~<3 个月	166	220(5~2056)	35.33 ^c (4.21~81.87)	76(10~100) ^c	1.9(1.1~2.9) ^c	0.85(0.28~2.19) ^c
3~6 个月	20	233(17~925)	27.92(16.2~56.48)	45(28~98)	2.2(1.4~3.3)	1.33(0.46~2.70)
>6 个月	62	172(12~2112)	28.03(12.21~62.96)	45(19~96)	2.3(1.6~3.5)	1.27(0.37~2.50)
输血 ^b						
0 U	248	248(5~2112)	31.90(4.21~81.87)	59(10~100)	2.0(1.1~3.5)	0.95(0.28~2.70)
0.5~4.0 U	82	380(43~1667) ^d	38.52(17.85~71.20)	82(34~100)	2.0(0.5~4.1)	0.76(0.15~2.20) ^{de}
4.5~8.0 U	41	489(11~1708) ^d	44.10(17.92~55.29)	92(43~99) ^e	1.9(0.8~3.0)	0.58(0.15~1.77) ^c
>8 U	34	818(85~2477) ^e	43.20(15.80~73.85) ^e	89(22~99) ^e	1.9(1.2~2.8)	0.53(0.21~1.24) ^c
合并感染						
有	86	514(25~1771) ^a	33.57(5.45~90.90)	79(14~100)	1.7(0.3~3.2) ^a	0.50(0.18~2.85) ^a
无	434	312(5~2477)	38.31(4.21~81.87)	78(10~100)	2.0(0.5~4.1)	0.79(0.15~3.00)
病因						
肝炎相关性 AA	32	508(197~1676) ^a	47.48(14.90~78.37) ^a	91(29~100) ^a	2.1(0.6~3.5)	0.78(0.26~3.00)
特发性	488	322(5~2477)	36.50(4.21~90.90)	77(10~100)	1.9(0.3~4.1)	0.74(0.15~2.85)
正常参考值范围		男:50~190 女:12~120	8.95~28.64	25~50	2.0~3.6	0.76~1.76

注:两组间比较^a $P<0.01$,^b $P<0.05$;多组间比较^c $P<0.01$;与未输血组比较^d $P<0.01$;与输血量>8 U组比较^e $P<0.01$;与输血量0.5~4 U组比较^f $P<0.01$;g:为无输血史、不伴感染的248例特发性AA患者;h:为不伴感染的405例特发性AA患者;SF:血清铁蛋白;SI:血清铁;TS:转铁蛋白饱和度;Tf:血清转铁蛋白;sTfR:可溶性转铁蛋白受体



* $P<0.05$

图 1 输血量对 157 例再生障碍性贫血患者铁蛋白(a)、血清铁(b)、转铁蛋白饱和度(c)及可溶性转铁蛋白受体(d)的影响

6. 感染:AA 合并感染患者 SF 高于不伴有感染者 ($P<0.01$); Tf 及 sTfR 低于不伴有感染者 ($P<$

0.01)。两组之间SI和TS差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。

7. HAAA: HAAA患者SF、SI、TS均明显高于特发性AA患者,差异有统计学意义($P<0.01$)。两组之间Tf和sTfR差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。

二、AA患者铁过载危险因素的多因素分析

对单因素分析结果中差异有统计学意义的影响因素进行多因素分析,结果显示:输血量超过8U($P<0.01$)、成人($P<0.01$)、男性($P<0.01$)、合并感染($P<0.05$)均为铁过载发生的独立危险因素。而诊断分型、HAAA与铁过载的发生无明显相关性(表2)。

表2 Logistic回归分析520例再生障碍性贫血患者铁过载独立危险因素

危险因素	偏回归系数	Wald χ^2	OR	95% CI	P值
输血量	2.35	31.55	10.50	4.63~23.92	<0.01
年龄	1.25	9.33	3.48	1.56~7.76	<0.01
性别	1.20	12.75	3.32	1.72~6.41	<0.01
合并感染	0.74	4.61	2.09	1.07~4.09	<0.05
诊断	-0.30	0.62	0.74	0.35~1.57	0.43
病因	0.40	0.64	1.49	0.56~3.99	0.43

三、AA患者铁过载状况

520例AA患者中66例(13%)存在铁过载,其中合并感染的患者铁过载发生率为22%(86例中19例),高于不伴有感染者的11%(434例中47例, $P<0.01$)。HAAA患者中铁过载的发生率(19%)与特发性AA患者(12%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。排除合并感染患者后,405例特发性AA患者中43例(11%)存在铁过载。对这405例AA群体铁过载发生率进一步分析,结果显示男性(14%)高于女性(6%, $P<0.01$);成人(14%)高于儿童(4%, $P<0.01$);SAA(13%)高于NSAA(6%, $P<0.01$);有输血史的患者(18%,157例中29例)高于无输血史的患者(6%,248例中14例, $P<0.01$),且随着输血量的增加,铁过载发生的比例逐步增高,输血量超过8U的AA患者铁过载比例高达38%(34例中13例),明显高于4.5~8.0U输血量(41例中7例,17%, $P<0.05$)和输血量0.5~4.0U(82例中9例,11%, $P<0.01$)的患者。但入院时不同的中位病程组患者铁过载发生比例差异无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

四、伴铁过载特发性AA患者临床特征分析

排除合并感染患者,43例特发性AA患者存在铁过载,其中14例无输血史。无输血史的14例铁过

载患者临床特点:①中位SF、SI、TS、Tf及sTfR分别为1431 $\mu\text{g/L}$ 、41.45 $\mu\text{mol/L}$ 、86%、2.01 g/L 及0.93 mg/L ;②男性患者多见,13例男性,1例女性;③成人患者多见,14例均为成人,中位年龄27(17~47)岁;④SAA患者多见,9例(64%)SAA,5例(36%)NSAA,中位病程1.3(0.3~32.0)个月;⑤血浆IL-6水平[88.20(41.70~145.50) $\mu\text{g/L}$]明显低于无铁过载患者[125.40(30.40~360.10) $\mu\text{g/L}$, $P<0.05$](表3)。

有输血史的29例铁过载患者临床特点:①依然以成年(成人24例,儿童5例)、男性(男性20例,女性9例)的SAA(26例SAA,3例NSAA)为主,中位病程3.0(0.5~12.0)个月;②中位输血量8(2~30)U,其中9例(31%)输血量在0.5~4.0U,7例(24%)在4.5~8.0U,13例(45%)患者输血量超过8U;③SI和TS明显高于无铁过载患者;而sTfR明显降低;④血浆TNF水平明显增高,而IL-6水平与无铁过载患者差异无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

讨 论

通过对520例初诊AA患者铁代谢指标及铁过载的临床分析,我们发现13%的AA患者存在铁过载。合并感染的AA患者铁过载发生率(22%)高于无感染者(11%),HAAA患者铁过载发生率(19%)高于特发性AA患者(12%)。为避免感染对铁代谢及铁蛋白数据的影响,屏除合并感染的患者后,11%的AA患者存在铁过载,其中无输血史的AA患者铁过载发生率为6%,而有输血史的AA患者铁过载发生率明显增高为18%。可见输血及高输血量明显增加了铁过载的风险。日本Takatoku等^[15]研究发现,骨髓衰竭伴铁过载患者中位输血量为21.5U。韩国Lee等^[16]研究发现,输血量超过20U的AA患者铁过载发生率为25%,男性多于女性(男:女为1.17:1),SAA(84%)多于NSAA(16%)。我们的资料表明,输血量在4U以下、4.5~8.0U及超过8U的特发性AA患者铁过载率明显增加,分别为11%、17%和38%,有输血史的特发性AA患者发生铁过载的中位输血量为8(2~30)U。我们对43例伴有铁过载的特发性AA患者(14例无输血史,29例有输血史)临床特征作进一步分析,发现男性多于女性(男:女为3.3:1),成人(88%)多于儿童(12%),SAA(81%)多于NSAA(19%),与Lee等^[16]的报道一致。

我们研究了AA患者铁代谢异常的特点及导致铁过载的高危影响因素。在单因素分析中,我们发

表 3 伴有铁过载的特发性 AA 患者临床特征分析

组别	无输血史		有输血史	
	铁过载组(14例)	无铁过载组(234例)	铁过载组(29例)	无铁过载组(128例)
年龄[例(%)]				
儿童	0	80(34)	5(17)	46(36)
成人	14(100)	154(66)	24(83)	82(64)
性别[例(%)]				
男	13(93)	138(59)	20(69)	61(48)
女	1(7)	96(41)	9(31)	67(52)
诊断分型[例(%)]				
重型 AA	9(64)	130(56)	26(90)	104(81)
非重型 AA	5(36)	104(44)	3(10)	24(19)
中位病程[月, M(范围)]	1.3(0.3~32.0)	1.5(0.1~48.0)	3.0(0.5~12.0)	2.0(0.2~20.0)
中位输血量[U, M(范围)]	-	-	8(2~30)	4(1~50)
输血量分组[例(%)]				
0.5~4.0 U	-	-	9(31)	73(57)
4.5~8.0 U	-	-	7(24)	34(26)
>8 U	-	-	13(45)	21(17)
SF[$\mu\text{g/L}$, M(范围)]	1431(1011~2112)	198(5~958)	1388(1014~2476)	420(11~957)
SI[$\mu\text{mol/L}$, M(范围)]	41.45(7.38~62.92)	30.80(4.21~81.87)	47.72(17.92~73.85)	39.66(15.80~71.20)
TS[% , M(范围)]	86(13~98)	58(10~100)	90(47~99)	84(22~100)
Tf[g/L, M(范围)]	2.0(1.6~3.1)	2.0(1.1~3.5)	1.9(0.8~3.1)	1.9(0.5~4.1)
sTfR[mg/L, M(范围)]	0.93(0.31~1.48)	0.95(0.28~2.70)	0.51(0.15~1.31)	0.67(0.21~2.20)
IL-1[$\mu\text{g/L}$, M(范围)]	0.24(0.13~0.51)	0.27(0.08~1.12)	0.29(0.12~0.50)	0.28(0.08~5.04)
IL-2[$\mu\text{g/L}$, M(范围)]	2.05(0.83~4.25)	2.85(1.18~14.51)	2.72(1.45~3.58)	2.71(0.48~18.30)
IL-4[$\mu\text{g/L}$, M(范围)]	1.59(0.98~2.51)	1.77(0.39~5.89)	1.61(0.70~4.21)	2.01(0.49~5.17)
IL-6[ng/L, M(范围)]	88.20(41.70~145.50)	125.40(30.40~360.10)	124.35(56.20~462.20)	120.00(1.83~528.90)
TNF[$\mu\text{g/L}$, M(范围)]	1.37(0.90~2.25)	1.51(0.17~7.01)	1.83(0.70~4.25)	1.52(0.54~7.46)

注: - : 未输血; SF: 血清铁蛋白; TS: 转铁蛋白饱和度; Tf: 血清转铁蛋白; sTfR: 可溶性转铁蛋白受体

现男性、成人 SAA 患者 SF、SI 和 TS 一般较高, 而 SF 并不随着中位病程的延长而增高。输血量的增加导致患者 SF、SI 及 TS 均呈明显增高趋势。通过多因素分析, 我们确定了输血量超过 8 U、成人、男性及合并感染是导致铁过载的独立危险因素。虽然感染会导致铁蛋白测量的实验误差, 但感染引起的多种炎症因子反应, 可促进肠道过度吸收铁及干扰机体有效利用铁的能力^[6], 这些对于铁过载的发生可能更为重要。

我们重点研究了 sTfR 水平在 AA 患者的临床意义。TfR 主要表达于骨髓幼红细胞膜表面, 血清 sTfR 水平可以反映骨髓红系造血旺盛程度^[17]。骨髓衰竭病理状态下 sTfR 水平高低间接反映了骨髓衰竭严重程度及残存造血量的多少。我们发现, 不同年龄、性别、HAAA 与特发性 AA 分组间 sTfR 水平差异无统计学意义, 但合并感染的 AA 患者 Tf 及 sTfR 均明显降低。SAA 患者 sTfR 水平仅为 NSAA 患者的 50%, 这也间接证明了 SAA 骨髓衰竭程度远

甚于 NSAA。输血及输血量的增加导致患者 sTfR 水平明显下降, 反映了患者自身骨髓造血能力可被外源性输血部分抑制。因此, 我们在临床治疗工作中应注意把握好输血改善贫血状况与自身骨髓造血恢复的度与衡。

输血导致高风险发生铁过载可用输血带来的大量外源性铁贮积解释。无输血史的特发性 AA 患者为何还会发生铁过载? 其病理机制如何解释? 我们一般认为 AA 患者有效造血不足, 机体内铁不能被有效利用, 导致铁过度贮积。但这不足以解释中位病程 1~3 个月的 SAA 患者发生铁过载。我们发现 14 例无输血史但有铁过载的特发性 AA 患者血浆 IL-6 水平明显低于无铁过载患者。IL-6 可以通过 JAK-STAT 途径诱导肝细胞分泌铁调素^[18], 铁调素结合肠绒毛上皮细胞及巨噬细胞的膜铁转运蛋白, 导致膜铁转运蛋白内化并蛋白水解, 从而抑制肠道对铁的吸收和巨噬细胞释放铁以供机体利用^[6]。因此, AA 患者高表达 IL-6 可保护机体减少肠道对铁

的吸收,无输血史而伴铁过载的14例特发性AA患者低表达IL-6可通过铁调素低表达而促进肠道对铁的吸收及巨噬细胞内铁的释放,这可能是导致铁过载的病理机制之一。其他可能导致骨髓衰竭患者铁调素表达降低而促进铁过载发生的病理机制有^[6,19-20]:①机体处于贫血低氧状态,缺氧诱导因子(HIF)通过SMAD蛋白通路导致铁调素表达降低;②高水平促红细胞生成素(EPO)通过EPO受体后和C/EBP α 途径直接抑制铁调素表达;③骨髓无效造血导致两个重要信号分子生长分化因子15(GDF-15)和扭转原肠胚形成同源物1(TWIST1)高表达,均可直接抑制铁调素表达。

重视以AA为代表的骨髓衰竭铁代谢异常及铁过载状况的临床与病理机制研究,我们不能简单满足于输血依赖导致铁过载的机制。而应开阔思路,重点研究无输血史的骨髓衰竭患者在有效造血和(或)无效造血病理状态下铁过载的病理机制,铁代谢调节通路是否存在信号通路蛋白的分子异常,此方向的突破性研究将从新的领域和视野诠释骨髓衰竭病理机制。

参 考 文 献

- [1] Lee JW. Iron chelation therapy in the myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: a review of experience in South Korea. *Int J Hematol*, 2008, 88: 16-23.
- [2] Fenaux P, Rose C. Impact of iron overload in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev*, 2009, 23 (Suppl 1): S15-S19.
- [3] Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol*, 2007, 78: 487-494.
- [4] Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*, 2007, 109: 4586-4588.
- [5] Alessandrino EP, Angelucci E, Cazzola M, et al. Iron overload and iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndrome treated by allogeneic stem-cell transplantation: report from the working conference on iron chelation of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Am J Hematol*, 2011, 86: 897-902.
- [6] Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med*, 2012, 366: 348-359.
- [7] 肖志坚. 重视骨髓增生异常综合征铁过载的诊断和治疗. *中华血液学杂志*, 2011, 32: 505-506.
- [8] Bennett JM, MDS Foundation's Working Group on Transfusional Iron Overload. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*, 2008, 83: 858-861.
- [9] Leitch HA. Optimizing therapy for iron overload in the myelodysplastic syndromes: recent developments. *Drugs*, 2011, 71: 155-177.
- [10] 中华医学会血液学分会、中国医师协会血液科医师分会. 铁过载诊断与治疗的中国专家共识. *中华血液学杂志*, 2011, 32: 572-574.
- [11] 张之南, 沈悌. *血液病诊断及疗效标准*. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 19-23.
- [12] Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R, et al. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*, 1975, 45: 355-363.
- [13] Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, et al. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Eng J Med*, 1997, 336: 1059-1064.
- [14] 中华医学会血液学分会、中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南. *中华血液学杂志*, 2012, 33: 693-696.
- [15] Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol*, 2007, 78: 487-494.
- [16] Lee JW. Iron chelation therapy in the myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: a review of experience in South Korea. *Int J Hematol*, 2008, 88: 16-23.
- [17] Skikne BS. Serum transferrin receptor. *Am J Hematol*, 2008, 83: 872-875.
- [18] Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*, 2004, 113: 1271-1276.
- [19] Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*, 2002, 110: 1037-1044.
- [20] Pinto JP, Ribeiro S, Pontes H, et al. Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBP α . *Blood*, 2008, 111: 5727-5733.

(收稿日期:2013-05-23)

(本文编辑:刘爽)