

无症状成人腰椎间盘突出磁化传递率与椎间盘退变分级的相关性研究

郭安娜 严志汉 李清萍 章智敬 陈少卿 黄荧荧 叶佩佩 何家维

摘要 **目的** 探讨无症状成人腰椎间盘突出髓核的磁化传递率(magnetization transfer ratio, MTR)与椎间盘退变分级的相关性。**方法** 对290例无症状志愿者进行腰椎间盘MRI矢状位常规序列及SPGR磁化传递(magnetization transfer, MT)脉冲序列扫描,通过Pfirrmann分级评价椎间盘退变情况,测量不同Pfirrmann分级、椎间盘节段及各年龄分组的髓核MTR值。分析髓核MTR值与Pfirrmann分级、年龄、BMI、椎间盘节段的相关性及髓核MTR值的性别差异。**结果** 髓核MTR值与Pfirrmann分级呈中度正相关($r=0.503, P=0.000$);生理性退变的椎间盘(Pfirrmann I~II级)和退变椎间盘(Pfirrmann III~V级)的髓核MTR值比较,差异有统计学意义($P=0.000$),ROC曲线的曲线下面积(AUC)为0.820,髓核MTR的界值为26.75%,其评价退变椎间盘的敏感度为0.786,特异性为0.724。腰椎间盘髓核MTR值具有性别差异($P=0.000$),男性、女性的髓核MTR值均与年龄呈正相关($r=0.366, P=0.000; r=0.416, P=0.000$)。髓核MTR值与BMI、椎间盘节段之间均呈正相关($r=0.206, P=0.000; r=0.233, P=0.000$),下位腰椎间盘节段($L_{4/5}, L_5/S_1$)的髓核MTR值高于上位椎间盘节段($L_{1/2}, L_{2/3}$)($P=0.000$)。**结论** 腰椎间盘髓核的MTR值随着腰椎间盘退变加重而增加,下位腰椎间盘的髓核MTR值高于上位腰椎间盘。腰椎间盘髓核的MTR值随着年龄增长、BMI升高而增加,并且存在性别差异。

关键词 腰椎间盘 退变分级 磁化传递率 磁共振

中图分类号 R445.3;R681.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.11.029

Correlation between Magnetization Transfer ratio of Lumbar Intervertebral Disc Degeneration and the Grade of Disc Degeneration in Asymptomatic Adults. Guo Anna, Yan Zhihan, Li Qingping, et al. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective To investigate the correlation between the magnetization transfer ratio (MTR) of lumbar disc nucleus pulposus and the grade of intervertebral disc degeneration in asymptomatic adults. **Methods** A total of 290 asymptomatic volunteers underwent lumbar disc MRI sagittal routine sequence and SPGR magnetization transfer (MT) pulse sequence scan. Intervertebral disc degeneration was evaluated by the Pfirrmann grading standard. The MTR values of nucleus pulposus of different Pfirrmann grades, intervertebral disc segments, and age groups were measured. The correlation between MTR value of nucleus pulposus and Pfirrmann grading, age, BMI and intervertebral disc segment was analyzed, so was the the gender difference of MTR value of nucleus pulposus. **Results** The MTR value of nucleus pulposus was positively correlated with Pfirrmann grading ($r=0.503, P=0.000$). There was a statistical difference in the MTR value of the nucleus pulposus between the physiologically degenerated intervertebral disc (Pfirrmann I - II grade) and the degenerated intervertebral disc (Pfirrmann III - V grade) ($P=0.000$). The AUC of the ROC curve was 0.820. The cut-off value of the MTR of nucleus pulposus was 26.75%. The sensitivity to evaluate disc degeneration was 0.786, and the specificity was 0.724. The MTR value of lumbar disc nucleus pulposus had a gender difference ($P=0.000$). The MTR value of the nucleus pulposus of both men and women was positively correlated with age ($r=0.366, P=0.000; r=0.416, P=0.000$). There was a positive correlation between the MTR value of nucleus pulposus and BMI and intervertebral disc segment ($r=0.206, P=0.000; r=0.233, P=0.000$). The MTR values of nucleus pulposus of the lower lumbar disc segments ($L_{4/5}, L_5/S_1$) were higher than those of the upper disc segments ($L_{1/2}, L_{2/3}$) ($P=0.000$). **Conclusion** The MTR value of the Lumbar disc nucleus pulposus increases with intervertebral disc degeneration. The MTR values of the nucleus pulposus of the lower lumbar discs were higher than those of the upper lumbar discs. The MTR value of the lumbar disc nucleus pulposus increases with age and BMI, and there is a gender difference between males and females.

基金项目:浙江省温州市科学技术协会创新项目(2019KXCX-KT);浙江省温州市科技局医疗卫生项目(Y20190670)

作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院放射科(郭安娜、严志汉、章智敬、陈少卿、黄荧荧、叶佩佩、何家维);442000 湖北省十堰市人民医院放射科(李清萍)

通讯作者:何家维,电子邮箱:hejw505@163.com

Key words Lumbar intervertebral disc; Degeneration classification; Magnetization transfer ratio; Magnetic resonance imaging

下腰痛是临床常见病和多发病之一,常见原因为椎间盘退变^[1]。已有研究发现椎间盘退变早在无症状阶段就可发生,常规影像学方法无法提供早期、定量的诊断依据^[2,3]。早期定量诊断椎间盘退变,有助于临床尽早地采用生物学疗法等非手术方法进行干预,以延缓椎间盘退变的进展^[4,5]。磁共振磁化传递技术(magnetization transfer magnetic resonance imaging, MT-MRI)是一种选择性组织信号抑制技术,磁化传递率(magnetization transfer ratio, MTR)值可以定量地反映椎间盘内胶原含量的改变^[6]。本研究旨在评估较大样本无症状成人椎间盘髓核的MTR值与椎间盘退变分级的相关性,探讨MT-MRI技术对椎间盘退变的定量诊断价值。

对象与方法

1. 研究对象:本项研究是前瞻性影像学研究,共纳入2016年12月~2018年12月期间招募的290名无症状志愿者,其中,男性125名,女性165名,年龄22~74岁,平均年龄 43.2 ± 13.5 岁。纳入标准:无症状成人(≥ 18 周岁);扫描图像完整、清晰,扫描范围包括L₁~S₁。排除标准:有急慢性腰痛者;脊柱侧凸等脊柱畸形;腰椎肿瘤、感染等可能会引起椎间盘病变的疾病;既往有重体力劳动相关职业史,脊柱骨折、手术或放化疗史;妊娠、幽闭恐惧症及有磁共振检查禁忌证者。

2. 扫描方法:采用3.0T GE Discovery MR750扫描仪,标准8通道CTL脊柱相控阵线圈,扫描序列包

括:(1)矢状位MT SPGR脉冲序列:TR 200ms,TE minimum,翻转角10°,带宽15.63kHz,层厚3mm,矩阵256×256,FOV 24cm×24cm, NEX为2次。每例受试者进行两次扫描,一次不采用MT(MTR off),一次采用MT(MTR on),MT偏共振饱和和脉冲频率为1.2kHz。(2)常规序列:矢状位FSE-T₁WI序列(TR 1050ms, TE7ms)、FSE-T₂WI序列(TR 2500ms, TE120ms),横断位FSE-T₂WI序列(TR 3000ms, TE120ms)。

3. 腰椎间盘退变分级标准:椎间盘退变分级依据国际通用的Pfirrmann分级标准,根据椎间盘的高度、T₂WI序列的信号强度变化等标准划分为I~V级^[3]。参考既往研究,将Pfirrmann分级I~II级的椎间盘归为生理性退变范围,Pfirrmann分级III~V级椎间盘归为退变椎间盘^[7,8]。由两名超过5年经验的放射诊断医生,独立评估所有椎间盘的Pfirrmann分级,结果有异议时经协商达成一致。

4. 腰椎间盘磁化传递率(MTR)测定:通过GE专用AW4.6后处理工作站,获得MTR减影图(off-on)。根据矢状面椎间盘的长径五等分,取中间的约3/5作为髓核ROI,手动勾画ROI,ROI的形状选择椭圆形,勾画时避开椎体的软骨终板、血管和骨赘。根据公式 $MTR(\%) = (MTR_{off} - MTR_{on}) / MTR_{off} \times 100\%$,计算出各椎间盘感兴趣区的MTR值^[6]。MTR值由两名放射诊断医生分别测量,结果取平均值,并计算测量值的观察者间组内相关性系数(ICC),详见图1。

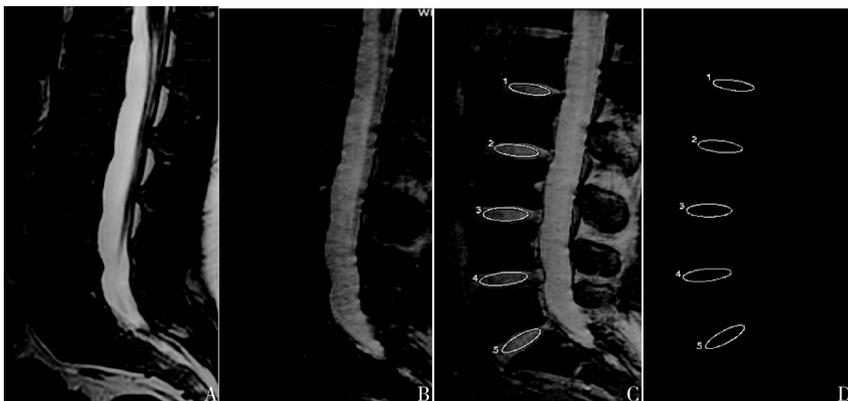


图1 腰椎间盘矢状位T₂WI序列及MT序列图像

A. T₂WI图像;B. MTR on图;C. MTR off图;D. MTR减影图(off-on),C图上勾画各椎间盘的ROI复制到D图

5. 统计学方法:采用SPSS 20.0统计学软件对数据进行统计分析。对计量资料使用Kolmogorov-

Smirnov法进行正态性检验,若符合正态分布,采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布,则用中位

数和四分位数间距描述。采用独立样本 *t* 检验比较髓核 MTR 值的性别差异。采用多组比较 *Bonferroni* 事后检验方法比较各年龄分组、椎间盘节段间及不同 Pfirrmann 分级间髓核 MTR 值的差异。采用 *Spearman* 相关分析髓核 MTR 值与 Pfirrmann、年龄、BMI 及椎间盘节段的相关性。使用髓核 MTR 值评价椎间盘退变, 绘制 ROC 曲线, 计算曲线下面积 (AUC), 寻找诊断界值 (cut-off 值)。采用组内相关性系数 (ICC) 来评价观察者间 MTR 测量值的可信度, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 腰椎间盘退变分级结果: 根据 Pfirrmann 分级标准, 1450 个椎间盘中, Pfirrmann 分级 I 级 77 个 (5.31%), II 级 906 个 (62.48%), III 级 317 个 (21.86%), IV 级 140 个 (9.66%), V 级 10 个 (0.69%)。正常生理性退变范围的 I ~ II 级椎间盘约占 67.79% (983/1450), 退变的 III ~ V 级椎间盘约占 32.21% (467/1450)。

2. 髓核 MTR 值测量的重复性评价: 两名放射诊断医生 MTR (off-on) 测量值的组内相关性系数 (ICC) 为 0.964 ($P = 0.000$), 变异系数 (CV) 为 3.38%, MTR off 测量值的 ICC 为 0.944 ($P = 0.000$), CV 为 2.85%, 测量值的观察者间可信度良好。

3. 髓核 MTR 值的性别差异及与年龄的相关性: 将志愿者分为 20 ~ 29 岁、30 ~ 39 岁、40 ~ 49 岁、50 ~ 59 岁和 ≥ 60 岁年龄组, 在 20 ~ 29 岁及 ≥ 60 岁这两个年龄组男性、女性之间的髓核 MTR 值比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.702, P = 0.106$), 其余年龄分组的髓核 MTR 值均存在性别差异 ($P = 0.004, P = 0.000, P = 0.000$), 且各个年龄组女性的髓核 MTR 值均高于男性, 详见表 1。男性、女性的髓核 MTR 值与年龄均呈正相关 ($r = 0.366, P = 0.000; r = 0.416, P = 0.000$)。

表 1 不同性别、年龄分组的 MTR 值 ($\bar{x} \pm s, \%$)

年龄 (岁)	MTR 值 (%)		P
	男性	女性	
20 ~ 29	23.90 ± 3.87	24.09 ± 4.30	0.702
30 ~ 39	24.16 ± 4.45	25.51 ± 4.51	0.004
40 ~ 49	23.41 ± 4.61	26.43 ± 4.57	0.000
50 ~ 59	26.81 ± 4.37	28.89 ± 4.51	0.000
≥ 60	29.02 ± 4.69	30.26 ± 5.56	0.106
总体	25.08 ± 4.73	26.99 ± 5.11	0.000

椎间盘髓核 MTR 值与 BMI、节段均呈正相关 ($r = 0.206, P = 0.000; r = 0.233, P = 0.000$)。上位椎间盘节段 ($L_{1/2}, L_{2/3}$) 与下位椎间盘节段 ($L_{4/5}, L_5/S_1$) 的髓核 MTR 值比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.000$), 详见表 2。

表 2 不同腰椎间盘节段之间髓核 MTR 值的比较

节段	$L_{1/2}$	$L_{2/3}$	$L_{3/4}$	$L_{4/5}$	L_5/S_1
$L_{1/2}$	-	0.226	0.000	0.000	0.000
$L_{2/3}$	0.226	-	0.152	0.000	0.000
$L_{3/4}$	0.000	0.152	-	0.004	0.039
$L_{4/5}$	0.000	0.000	0.004	-	1.000
L_5/S_1	0.000	0.000	0.039	1.000	-

5. 髓核 MTR 值与 Pfirrmann 分级的相关性: Pfirrmann 分级 I 级的髓核 MTR 值约为 $24.44\% \pm 5.30\%$; II 级约为 $24.45\% \pm 4.23\%$; III 级约为 $29.08\% \pm 4.09\%$; IV 级约为 $31.27\% \pm 4.81\%$; V 级约为 $31.93\% \pm 6.36\%$ 。随着 Pfirrmann 分级升高, 髓核 MTR 值逐渐增高, 髓核 MTR 值与 Pfirrmann 分级呈中度正相关 ($r = 0.503, P = 0.000$)。Bonferroni 事后检验结果显示 Pfirrmann 分级 I 和 II 级之间, III 和 V 级之间以及 IV 和 V 级之间的髓核 MTR 值比较, 差异无统计学意义 ($P = 1.000, P = 0.407, P = 1.000$), 其余各组间比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.000$)。生理性退变的椎间盘 (Pfirrmann I ~ II 级) 和退变椎间盘 (Pfirrmann III ~ V 级) 的髓核 MTR 值比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.000$), 详见表 3。

表 3 不同 Pfirrmann 分级之间髓核 MTR 值的比较

分级	I	II	III	IV	V
I	-	1.000	0.000	0.000	0.000
II	1.000	-	0.000	0.000	0.000
III	0.000	0.000	-	0.000	0.407
IV	0.000	0.000	0.000	-	1.000
V	0.000	0.000	0.407	1.000	-

6. 髓核 MTR 值评价椎间盘退变的效能: 使用髓核 MTR 值评价退变椎间盘, 绘制 ROC 曲线, 计算曲线下面积 (AUC)。ROC 曲线的 AUC 为 0.820, 髓核 MTR 值的 cut-off 值为 26.75%, 其评价退变椎间盘的敏感度为 0.786, 特异性为 0.724。

讨 论

本研究中 Pfirrmann II ~ III 级椎间盘所占比例最高 (约占 84.34%), V 级的椎间盘所占比例最低, I

级椎间盘的比例也较低,说明了在无症状人群中椎间盘退变的发生率较高,这也与 Hiroaki 等^[2]的研究结果一致。椎间盘退变早在无症状阶段就已经发生,早期诊断,早期治疗,对于延缓椎间盘退变的进展以及改善患者的预后至关重要。

1. 髓核 MTR 值评价椎间盘退变的效能:本研究发现髓核 MTR 值与 Pfirrmann 分级呈中度正相关($r = 0.503, P = 0.000$)。Pfirrmann 分级是国际通用的椎间盘退变分级方法,髓核 MTR 值与 Pfirrmann 分级较好的相关性证明了髓核 MTR 值可以有效地量化评价椎间盘退变。虽然本研究中 Pfirrmann 分级 I 和 II 级, III 和 V 级以及 IV 和 V 级之间的髓核 MTR 值比较差异无统计学意义($P = 1.000, P = 0.407, P = 1.000$),但本研究中 Pfirrmann I 级椎间盘仅占 5.31%, V 级仅占 0.69%,这可能是导致这些组间比较差异无统计学意义的原因,而其余组间比较差异均有统计学意义($P = 0.000$),这证实了 MTR 值可以较好地地区分不同 Pfirrmann 分级椎间盘之间的差异。笔者还发现正常生理性退变椎间盘(Pfirrmann I ~ II 级)和退变椎间盘(Pfirrmann III ~ V 级)的髓核 MTR 值比较,差异有统计学意义($P = 0.000$),ROC 曲线的 AUC 为 0.820, cut-off 值为 26.75%,其评价退变椎间盘的敏感度为 0.786,特异性为 0.724,证明了髓核 MTR 值具有较好的定量评价椎间盘退变的效力。本研究是目前较大样本的腰椎间盘 MT-MRI 研究,研究结果有力证实了 MT-MRI 技术用于定量评估椎间盘退变的可行性,下一步或可进行多中心的大样本研究来制定通用的量化分级标准,应用于椎间盘退变的诊断与治疗中。

2. 基于 MTR 分析无症状成人腰椎间盘的退变规律:本研究发现了髓核的 MTR 值与年龄、BMI、椎间盘节段的相关性及变化规律。本研究中髓核 MTR 值与年龄呈正相关,随着年龄增长,髓核 MTR 值逐渐增高,说明年龄是椎间盘退变的一项重要影响因素,这与何杰等^[9]的研究结果相符合。Han 等^[10]开展的一项颈胸段椎间盘 MT-MRI 研究也发现,颈胸段椎间盘髓核的 MTR 值与年龄呈正相关。早期一项关于供体腰椎间盘的 MT-MRI 研究证实磁化传递效应(MT)与胶原含量呈正相关,MTR 值可定量反映椎间盘内胶原含量的改变^[6]。研究表明椎间盘变性的早期,椎间盘髓核出现蛋白多糖含量减低、水含量减少,同时伴有 II 型胶原蛋白合成减少、II 型胶原变性和 I 型胶原合成增多,也就是说椎间盘变性过程中髓核内

胶原成分的种类和含量会发生改变,胶原可作为椎间盘退变的一项重要生物学标志物,这也是髓核 MTR 值随年龄变化的主要原因^[11,12]。

本研究中髓核 MTR 值存在性别差异($P = 0.000$),并且各年龄分组女性的髓核 MTR 值均高于男性。Müller-Lutz 等^[13,14]研究发现,男性、女性的髓核 gagCEST 值及 T_2 弛豫时间存在差异。这些研究结果均提示在椎间盘退变的过程中男性、女性的椎间盘生化改变可能有所差异,但这需要联合椎间盘退变相关病理生理学研究来进一步证实。

本研究发现髓核 MTR 值与 BMI 呈正相关($r = 0.206, P = 0.000$),这项研究结果提示 BMI 是椎间盘退变的一项危险因素,BMI 的升高可能加速椎间盘的退变。Teraguchi 等^[15]开展的一项关于椎间盘退变影响因素的研究中发现,肥胖与 Pfirrmann 分级有关。Müller-Lutz 等^[13,14]研究发现,BMI 与 gagCEST 值以及 T_2 弛豫时间均呈负相关。BMI 升高可能会增加腰椎的受力、从而加速椎间盘的退变,因此笔者认为在椎间盘退变的预防和治疗中需考虑到 BMI 的影响。

本研究还发现髓核 MTR 值与椎间盘节段呈正相关($r = 0.233, P = 0.000$),下位腰椎间盘的髓核 MTR 值高于上位腰椎间盘($P = 0.000$),随着解剖节段的降低,椎间盘退变的数量增加、程度加重,与李丹等^[16]的报道相符。这可以从生物力学的角度解释,下位腰椎负荷的重力更大,并且位于腰骶部交界处、活动度较大,这些因素都会加速椎间盘的退变。本研究证实髓核 MTR 值可以较敏感地反映下位腰椎间盘与上位腰椎间盘之间的退变差异,可以早期定量地诊断下位腰椎间盘的退变。

本研究尚存在一些不足,没有结合 T_2 图像、DTI 成像等其他定量磁共振技术进行对比研究,另外腰椎间盘髓核 ROI 的勾画不够精准,下一步应开发更精确的自动分割 ROI 软件。

综上所述,本研究证实了腰椎间盘髓核 MTR 值与椎间盘退变分级的相关性,并基于髓核 MTR 值分析了无症状成人腰椎间盘退变的影响因素及变化规律,腰椎间盘 MT-MRI 技术可作为椎间盘退变的一项重要重要的定量检测工具。

参考文献

- 1 陈兴灿,刘森,何东,等.椎间盘源性下腰痛的 MRI 观察[J].中华医学杂志,2014,94(25):933-935
- 2 Hiroaki, Nakashima, Yasutsugu, et al. Abnormal findings on magnetic resonance images of the cervical spines in 1211 asymptomatic sub-

jects[J]. Spine, 2015, 40(6): 392 - 398

3 Pfirmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, *et al.* Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration [J]. Spine, 2001, 26(17): 1873 - 1878

4 Zeng Y, Chen C, Liu W, *et al.* Injectable microcryogels reinforced alginate encapsulation of mesenchymal stromal cells for leak - proof delivery and alleviation of canine disc degeneration[J]. Biomaterials, 2015, 59(17): 53 - 65

5 Vasiliadis ES, Pneumáticos SG, Evangelopoulos DS, *et al.* Biologic treatment of mild and moderate intervertebral disc degeneration [J]. Mol Med, 2014, 20(1): 400 - 409

6 Paaajanen H, Komu M, Lehto I, *et al.* Magnetization transfer imaging of lumbar disc degeneration. Correlation of relaxation parameters with biochemistry[J]. Spine, 1994, 19(24): 2833 - 2837

7 李丹, 马亚梅, 孔祥泉, 等. MRI T1rho 对无症状者腰椎间盘早期退变的评估价值 [J]. 临床放射学杂志, 2016, 35(10): 1572 - 1576

8 张定, 牟奇猛, 黎建蓉, 等. 腰椎间盘退变磁共振成像异常信号的诊断价值[J]. 实用医学影像杂志, 2017, 18(2): 93 - 96

9 何杰, 康志雷, 李晓娜. 磁化传递率与腰椎间盘退变的相关研究[J]. 临床放射学杂志, 2014, 33(1): 90 - 94

10 Han Z, Gao L, Shi Q, *et al.* Quantitative magnetic resonance imaging for diagnosis of intervertebral disc degeneration of the cervico - thoracic

junction; a pilot study[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(3): 925 - 935

11 Yang SH, Lin CC, Hu MH, *et al.* Influence of age - related degeneration on regenerative potential of human nucleus pulposus cells[J]. Orthop Res, 2010, 28(3): 379 - 383

12 Bach F, Libregts S, Creemers L, *et al.* Notochordal - cell derived extracellular vesicles exert regenerative effects on canine and human nucleus pulposus cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(51): 88845 - 88856

13 Müller - Lutz A, Schleich C, Pentang G, *et al.* Age - dependency of glycosaminoglycan content in lumbar discs: a 3t gageEST study[J]. J Magnet Resonance Imaging, 2015, 42(6): 1517 - 1523

14 Müller - Lutz A, Schleich C, Schmitt B, *et al.* Gender, BMI and T2 dependencies of glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer in intervertebral discs [J]. Magnet Resonance Imaging, 2016, 34(3): 271 - 275

15 Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, *et al.* Prevalence and distribution of intervertebral disc degeneration over the entire spine in a population - based cohort: the wakayama spine study[J]. Osteoarthritis Cartil, 2014, 22(1): 104 - 110

16 李丹, 王莉霞, 吴文骏, 等. MRI T1rho 对下腰痛者腰椎间盘退变的定量评估[J]. 磁共振成像, 2019, 10(12): 904 - 907
(收稿日期: 2020 - 05 - 18)
(修回日期: 2020 - 06 - 15)

(接第 157 页)

16 Wood JC. Estimating tissue iron burden; current status and future [J]. Prospect Br J Haematol, 2015, 170(1): 15 - 28

17 Wood JC. Diagnosis and management of transfusion iron overload; the role of imaging[J]. Am J Hematol, 2007, 82(12): 1132 - 1135

18 Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis [J]. Am J Clin Nutr, 2017, 106(Suppl): 1559 - 1566

19 Dev S, Babitt JL. Overview of iron metabolism in health and disease [J]. Hemodial Int, 2017, 21(Suppl1): S6 - S20

20 薛成莲, 钱忠明, 李琳. 铁调素、炎症因子与铁代谢[J]. 山西医科大学学报, 2007, 38(2): 170 - 172

21 陆祝选, 庞栋. 去铁治疗在地中海贫血中的应用研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(11): 1523 - 1524

22 肖利涛, 牛姗姗. 长期输血潜在的铁超载危险及预防进展[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(18): 4306 - 4307

23 何丽红, 孔慕贤, 李猛, 等. 地拉罗司 - 去铁胺序贯疗法治疗重型 β - 地中海贫血铁过载的研究[J]. 华夏医学, 2015, 28(6): 45 - 48

24 Dixon SJ, Lemberg KM, Michael R, *et al.* Ferroptosis: an iron - dependent form of non - apoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060 - 1072

25 Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 133: 130 - 143

26 陈巧利, 华瑛, 王翠玲, 等. 评估中药煎液络合铁离子能力的分析方法研究[J]. 中草药, 2014, 45(10): 1402 - 1406

27 叶枝红, 谢海纳, 钱知, 等. 黄芪甲苷对“铁超载”所致小鼠肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8): 116 - 121

28 张燕. 黄芩苷、槲皮素抑制铁超载引起的组织氧化损伤及机理研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2006

29 马娟娟. 丹参对铁超载小鼠肾脏损伤的保护作用及机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014

30 董贤慧. 淫羊藿、黄芪、葛根有效成分复方对阿尔茨海默病转基因模型小鼠脑铁超载的干预作用及其机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015
(收稿日期: 2020 - 04 - 06)
(修回日期: 2020 - 04 - 23)