

地中海贫血患者铁超载的现状分析

程艳玲 吴志奎 顾恪波

摘要 当人体血清铁蛋白超过 1000ng/ml 时称为铁超载,超过 2500ng/ml 时称为重度铁超载。铁超载在地中海贫血患者尤其是输血依赖型地中海贫血患者中普遍存在,并且程度轻重不一,严重影响地中海贫血患者的生存质量。地中海贫血患者对铁超载的危害认识尚不充分,对铁超载的治疗方案依从性较差。铁超载的临床检测指标也相对单一。本文对输血依赖型和非输血依赖型地中海贫血患者铁超载的发生原因进行了分析,就铁超载对地中海贫血患者危害的临床表现、铁超载的检测评估指标和方法、3 种常用铁螯合剂的药物特点以及铁代谢的基本过程做一综述。

关键词 地中海贫血 铁超载 铁螯合剂 铁代谢

中图分类号 R556

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.11.034

地中海贫血(简称地贫)是一种由于先天基因缺陷或功能缺失,珠蛋白链基因表达功能异常的常染色体遗传病。临床表现为小细胞低色素贫血。其临床分型主要包括 α 地贫和 β 地贫。根据血红蛋白含量, α 地贫可分为静止型 α 地贫、轻型 α 地贫、中间型 α 地贫(HbH 病)和重型 α 地贫; β 地贫可分为静止型 β 地贫、轻型 β 地贫、中间型 β 地贫和重型 β 地贫。其诊断主要根据临床表现、血液参数改变、遗传基因检查等确定,其中血液常规和血红蛋白电泳检查是诊断地贫的必备条件^[1]。

地中海贫血患者贫血的严重程度有很大差异,贫血轻者不需要输血,重者则需要定期输血,根据是否需要定期输血,地贫又分为输血依赖型和非输血依赖型。地贫患者的治疗主要有输血、输血联合铁螯合剂、脾栓塞、造血干细胞移植、基因治疗以及中西医结合药物治疗^[2]。

输血联合铁螯合剂治疗是输血依赖型地贫患者的主要治疗手段。地贫患者不输血的寿命约为 7 年;输血不联合除铁治疗寿命约为 20 年,多死于铁超载导致的心力衰竭。输血联合除铁治疗寿命约为 50 岁以上^[3]。

脾栓塞通过部分脾动脉栓塞从而减弱脾脏对血细胞的破坏,但脾脏切除后人体免疫功能降低;造血干细胞移植是目前根治地贫的唯一方法,但是受限于

髓源以及移植后移植物抗宿主病;基因疗法通过某些药物如羟基脲、沙利度胺等调节珠蛋白基因的表达,重建珠蛋白肽链之间的平衡,或者将正常的 β 珠蛋白基因导入患者的造血干细胞从而纠正遗传缺陷,但是受限于药物的不良反应和基因转移载体;中医药能够提高地贫患者胎儿血红蛋白的水平,但限于中药的疗程、用量、安全性等需要更深入研究^[4]。

一、铁超载在我国地中海贫血患者中普遍存在

李静等^[5]对广西 1029 例重型 β 地贫患者进行调查发现地贫患者平均血清铁蛋白为 2877.8ng/ml,87.3% 患者存在铁超载(血清铁蛋白 > 1000ng/ml),46.8% 患者存在重度铁超载(血清铁蛋白 > 2500ng/ml)。其中 2 岁出现重度铁超载的比例高达 10.8%,4 岁时重度铁超载比例达到 40% 以上,血清铁蛋白水平随着年龄的增长而增长。庞艳敏^[6]对 700 例血红蛋白 H 病患者血清铁蛋白水平调查发现,22.9% 患者存在铁超载,3.1% 患者存在重度铁超载。王丽等^[7]对 107 例血红蛋白 H 病患者分析,74 例出现血清铁蛋白增高,8 例血清铁蛋白 > 1000ng/ml。杨高晖^[8]研究显示广西多数重型地贫患者心脏铁超载严重。

二、地中海贫血患者铁超载的影响因素

健康成人内含铁总量约 3.0 ~ 4.5g,其中 65% 组成血红蛋白,约 30% 以铁蛋白和含铁血黄素的形式作为储存铁备用,用来人体血红蛋白的合成。生理需要的铁主要来源于红细胞衰老后释放的铁,外源摄入 1.0 ~ 1.5mg 铁即可满足生理需要^[9]。

非输血依赖型地贫患者血清铁蛋白随年龄增加而增长,即使从未输血治疗,患者的血清铁蛋白水平

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81804072);中国中医科学院广安门医院所级基金资助项目(2019S456)

作者单位:102618 北京,中国中医科学院广安门医院(南区)(程艳玲);100053 北京,中国中医科学院广安门医院(吴志奎、顾恪波)

通讯作者:顾恪波,电子邮箱:gkbo74@163.com

也可高达 1000ng/ml ^[10]。非输血依赖型地贫患者铁超载主要因为红细胞的无效造血和铁负调节激素 Hcpidin 的抑制^[11]。输血依赖型地贫患者铁超载主要是因为长期输血,每输注 1U 红细胞,将有 200mg 铁进入患者体内;若地贫患者每月输注 2U 红细胞,除胃肠常规吸收,地贫患者每年将额外储存 4.8g 铁。人体缺乏主动的排铁机制,反复输血容易引起铁超载。

三、铁超载对地中海贫血患者的危害

过量铁产生系列的活性氧簇,高浓度的活性氧引起细胞器膜(线粒体)磷脂过氧化损伤,继而造成核酸、蛋白变性,导致器官功能障碍。过量的铁元素沉积在人体多种组织细胞中,包括心脏、肝脏、胰腺、关节、垂体前叶、冠状动脉、皮肤、骨骼、肺泡巨噬细胞等^[12]。

1. 铁超载对心脏的损伤:铁超载时,沉积在心脏内的铁能够引起心肌细胞肥大、坏死,导致心律失常和心肌病。地贫患者如果不进行祛铁治疗,有 1/3 的患者在 10 岁以前会出现心脏扩大和房室传导阻滞,超过 11 岁的患者中约 50% 出现心包炎和充血性心力衰竭。输血依赖型地贫患者心源性死亡占其死亡原因首位^[13]。

2. 铁超载对肝脏的损伤:肝脏在人体铁代谢中发挥着重要的作用,也是铁贮存的主要场所,铁超载时,肝脏是受损的首要靶器官,非转铁蛋白结合铁可使肝细胞形态发生变化^[14]。铁超载对肝脏的损害主要为肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌等。

3. 铁超载对内分泌器官的损伤:铁在下丘脑、垂体堆积引起相应的内分泌疾病。低促性腺激素性功能减退症是地贫患儿最常见的内分泌疾病,其次为糖耐量异常以及甲状旁腺功能低下等。

4. 铁超载对造血组织的损伤:研究发现铁超载能够损伤造血干祖细胞,尤其是红细胞的数量和功能^[15]。

四、铁超载的评估

1. 血清铁蛋白 (serum ferritin, SF):SF 是最常用的间接评估体内铁超载的指标,能较好地反映体内铁储备情况。但是血清铁蛋白检测结果容易受炎症、肝脏疾病等因素的影响,不能很好地反映内分泌器官铁过载的情况。输血依赖型地贫患者中输注 10~20 次红细胞后 SF 升至 1000ng/ml 时应启动祛铁治疗, SF 低于 2500ng/ml 时心脏并发症的发生率可显著降低,地贫患者 SF 推荐目标值为降至 1000ng/ml 以下^[16]。

2. 非转铁蛋白结合铁 (non transferrin - bound iron, NTBI):当转铁蛋白饱和时,铁以非转铁蛋白结合铁形式存在。NTBI 的检测对肝外铁沉积和毒性的评估起重要作用。

3. 肝脏铁浓度 (liver iron concentration, LIC):大约 90% 以上过量的铁沉积在肝脏,肝脏铁浓度可准确反映铁超载的程度,肝脏铁浓度的检测分为侵害性和非侵害性两种^[17]。(1)肝脏活检:肝脏活检是铁超载检测的金标准,但是活检穿刺部位的组织对结果影响很大,并且患者依从性较差,尤其是在骨髓移植患者、血小板减少症以及凝血功能障碍的患者肝脏活检都受到限制。(2)超导量子干涉仪:利用敏感磁线圈检测评估肝脏的磁化率,检测结果精确可重复,但是普及率较低,价格昂贵。(3)磁共振成像:组织中的贮存铁以铁蛋白和含铁血黄素形式存在,当放入高磁场时会出现磁性。在高铁聚集的地方 MRI 信号颜色更深,与肝活检结果有良好一致性,需要注意的是有金属植入物的地贫患者禁用。

五、铁代谢相关机制

1. 铁代谢的相关器官:人体内铁的含量和分布主要受到十二指肠、骨髓中的红细胞前体细胞、巨噬细胞和肝细胞的影响调控。骨髓中的红细胞前体细胞摄取转铁蛋白转移的铁,用于亚铁血红素的形成;巨噬细胞能够吞噬衰老的红细胞(图 1),将铁从血红素中释放;肝细胞是最主要的铁蛋白贮存和铁负调节激素 Hcpidin 的生产场所^[18]。

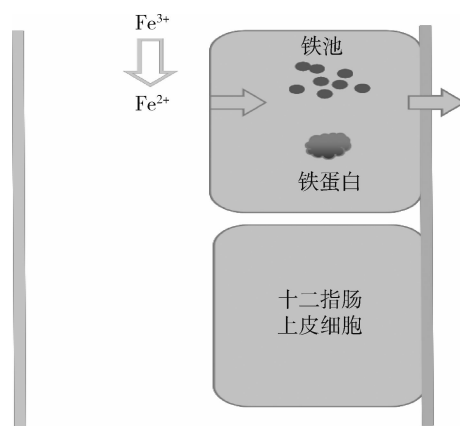


图 1 肠道铁的吸收

2. 铁代谢的过程:(1)食物铁的吸收:食物中的铁以亚铁血红素(瘦肉)和非亚铁血红素(植物中的铁)两种形式存在。饮食中的铁多数为三价铁 (Fe^{3+}) 在胃酸作用下解离并还原为二价铁 (Fe^{2+}) 被

吸收(图1)。(2)红细胞参与铁代谢:红细胞衰老后经巨噬细胞吞噬,将铁从血红蛋白中释放出来,一部分以铁蛋白的形式贮存备用,一部分进入血液再次循环转移至骨髓,大部分铁被骨髓中的红细胞前体细胞利用生成血红蛋白(图2)。(3)细胞内铁代谢:人体细胞摄取不同形式的铁,有核细胞有能力利用转铁蛋

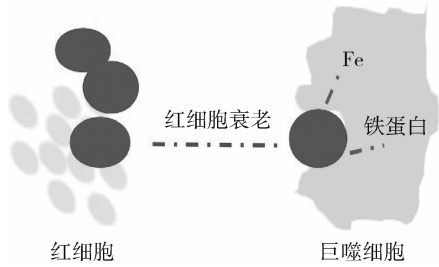


图2 巨噬细胞吞噬衰老的红细胞

白结合铁,转铁蛋白与细胞膜上的转铁蛋白受体结合转入细胞胞质。细胞中的 STEAP 蛋白家族将铁从铁蛋白中释放出来,将三价铁离子(Fe^{3+})还原成二价铁离子(Fe^{2+})。细胞内铁的吸收和贮存受到铁调控蛋白的影响^[19]。

在铁代谢的整个过程中肝脏分泌的铁负调控激素 hepcidin 对铁的摄取和分布发挥了重要的作用, hepcidin 通过下调跨膜蛋白 ferroportin 来调节铁的吸收与分布^[20]。跨膜蛋白 ferroportin 能够促进胃肠对铁的吸收,并且能够将细胞内的铁输出至血液循环中。当体内铁缺乏时, hepcidin 含量下降, ferroportin 上升从而促进胃肠道对铁的吸收,将细胞内贮存的铁输出至血液循环中。

3. 铁代谢的相关指标:详见表1。

表1 铁代谢相关指标及作用

指标	作用
铁(iron)、三价铁离子(ferric iron, Fe^{3+})、二价铁离子(ferrous iron, Fe^{2+})	人体必需微量元素
血红素(heme)	血红蛋白的重要组成部分
铁蛋白(ferritin, Fer)	铁的主要贮存形式
转铁蛋白(transferrin, Tf)	血清铁的运输载体
转铁蛋白受体(transferrin receptors, TfR)	与转铁蛋白结合并运输至细胞内
铁负调控激素(hepcidin)	由肝脏分泌,调节体内铁代谢
二价金属离子转运蛋白(divalent metal-ion transporter, DMT)	将 Fe^{2+} 转运到细胞质中的不稳定铁池
膜铁转输出蛋白(ferroportin, FPN)	将 Fe 转出细胞,参与体内铁再循环
铁调控蛋白家族(iron regulatory proteins, IRPs)	调控细胞内铁的吸收和贮存
前列腺6次跨膜上皮抗原(6-transmembrane epithelial antigen of the prostate, STEAP)	在细胞内将 Fe^{3+} 还原成 Fe^{2+}

六、铁超载的治疗

当患者 SF > 1000ng/ml 或者患者输血超过 10 次、或肝铁浓度 > 3mg/g 肝脏干重时开始使用铁螯合剂,铁超载的治疗目标是短时间内降低血浆和细胞内的不稳定铁(二价铁离子、非转铁蛋白结合铁)并将铁从身体内去除,降低铁对组织器官的毒性^[21]。

1. 饮食习惯:减少膳食中铁的摄入量,鼓励在进餐时和饭后饮茶或咖啡,用非铁制炊具替代铁制炊具,减少精肉、富含维生素 C 的食物的摄入。

2. 铁螯合剂:目前用于治疗铁超载的主要是铁螯合剂,铁螯合剂与铁离子特异性结合形成大分子复合物从尿粪便中排出。铁螯合剂能够防止铁沉积于器官,减轻因铁负荷过重引起的脂质过氧化物反应和自由基的生成。目前铁螯合剂主要有 3 种:注射用去铁胺,口服用去铁酮片、地拉罗司片。(1)去铁胺(deferoxamine, DFO):注射用甲磺酸去铁胺(得斯芬),主要活性成分为甲磺酸去铁胺。在最初的 10 ~ 20 次输

血后或者 SF 水平已经达到 1000ng/ml 时开始使用。患者目前多使用微量注射泵给药,同时配合其他口服铁螯合剂的联合疗法。常见的不良反应包括输注部位疼痛、头痛、骨骼肌肉疼痛、恶心等。去铁胺口服吸收较差,血浆中的半衰期较短,因此只能采用持续皮下注射或静脉输注治疗,患者治疗依从性差。(2)去铁酮片(deferiprone, DFP):去铁酮片(奥贝安可)能去除细胞内和网状内皮系统的铁,能去除铁蛋白、含铁血黄素、转铁蛋白结合等形式存储的铁。主要不良反应包括恶心、呕吐、腹痛、淡红色或者棕色尿。多数不良反应为暂时性,停药后消失。粒细胞缺乏症属于严重不良反应,治疗期间需定期进行外周血常规检测。(3)地拉罗司片(deferasirox, DFX):地拉罗司片适用于 2 岁及以上儿童和成人患者由于输血导致的慢性铁超载的治疗。治疗输血性铁超载初始剂量为 14mg/kg,每日 1 次。每月检测血清铁浓度,每 6 个月监测肝铁浓度。地拉罗司片外周血中的半衰期较长,

患者治疗依从性好,有助于预防铁沉积和排出已沉积于肝脏、心脏的铁。地拉罗司片主要不良反应包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道反应,大部分患者都能耐受,减量或停药后可恢复正常。

七、问题与展望

1. 地中海贫血患者输血方式:重型和中间型地贫患者需要终身输血治疗,长期反复输血导致铁超载,引起组织损伤及多个脏器功能损害。地贫患者推荐使用高量输血方案,可以纠正机体缺氧,减少肠道铁的吸收,抑制肝脾肿大和骨骼的病理改变,能够明显改善患儿的生长发育。成分输血,地贫患者有输血指征者只输红细胞,无须输全血,目前主要有浓缩红细胞、添加液红细胞、洗涤红细胞。输血周期主张每3~4周输血1次,维持血红蛋白在90~120g/L^[22]。

2. 铁螯合剂的应用:铁螯合剂的不良反应呈剂量依赖性,联合用药可减少单种药物的用量,减少不良反应。何丽红等^[23]研究了地拉罗司-去铁胺序贯疗法治疗重型 β 地中海贫血铁过载,发现地拉罗司-去铁胺序贯疗法可以显著改善重型 β 地贫铁过载患儿的肝脏功能,效果明显优于单用去铁胺治疗,甚至优于单用地拉罗司治疗。在我国地贫患者中,铁螯合剂使用有限且不规范,患者依从性较低,原因可能与患者的经济情况、对铁超载危害的认识、以及铁超载的检测手段单一和普及度不广泛有较大的关系。

3. 铁死亡(ferroptosis):细胞死亡主要分为3种形式,即细胞凋亡、自噬和坏死。铁死亡在2012年首次提出,铁中毒性的细胞死亡是一种铁依赖调节性的细胞死亡形式,与细胞凋亡、自噬和坏死等死亡形式存在较大差别。铁死亡与铁稳态失衡直接相关,铁调控蛋白家族受损、转铁蛋白和转铁蛋白受体增加使游离铁浓度增加导致铁稳态失衡,进而导致了脂类诱导的活性氧簇的产生和堆积。铁死亡可以被亲脂性的抗氧化剂、铁螯合剂和脂质过氧化抑制剂等缓解^[24,25]。

4. 中医药治疗铁超载探索:铁螯合剂可与三价铁离子形成络合物从而促进其排泄,降低体内三价铁离子水平及其在各个器官组织中的病理性沉积。在中药中寻找具有螯合铁离子的成分非常有必要。刘建利等^[26]建立了催化光度法测定中药煎液中游离态铁离子的方法,通过加入一定量三价铁离子测定被络合的程度评估中药成分与铁络合的强度。依托此项技术筛选出中药续断、锁阳、仙茅、狗脊、桔梗等中药中的三萜皂苷成分可能对铁的络合强度较高。中药黄

芪的主要有效成分黄芪甲苷具有免疫调节、肝脏保护等作用,叶枝红等^[27]研究了黄芪甲苷对“铁超载”小鼠肝损伤的保护作用,研究表明黄芪甲苷能够不同程度地降低小鼠血清铁以及肝脏铁含量水平。张燕等^[28]研究认为黄芩苷和槲皮素两种黄酮化合物具有络合铁离子的能力,其邻酚羟基等结构可以较好地螯合铁离子,减少铁离子所带来的危害。马娟娟等^[29]研究发现丹参注射液能够明显降低铁超载小鼠肾脏中铁的含量。董贤慧等^[30]将淫羊藿、黄芪、葛根有效成分(淫羊藿苷、黄芪总苷、葛根素)进行组方研究,结果表明有效成分复方可以有效地降低阿尔茨海默病转基因模型小鼠脑铁的含量。

参考文献

- 刘春利. 地中海贫血诊断与基因分型[J]. 职业与健康, 2011, 27(2): 227-228
- 任全, 尹晓林. 中间型 β 地中海贫血药物治疗进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(30): 71-73
- 周亚丽, 张新华. 重型 β 地中海贫血的输血治疗[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2012, 17(2): 53-56
- 赵爱玲, 杨跃煌. 地中海贫血的治疗进展[J]. 中国现代医生, 2010, 48(25): 6-8
- 李静, 周天红, 唐卒卒, 等. 广西重型 β 地中海贫血患者贫血和铁超载现状调查[J]. 中国输血杂志, 2019, 2: 183-185
- 庞艳敏. 广西地区1110例HbH病患者的基因型、血液学表型和铁过载的临床研究[D]. 百色: 右江医学院, 2019
- 王丽, 方素萍, 尹晓林, 等. 血红蛋白H病患者血清铁蛋白水平及其相关因素分析[J]. 广东医学, 2010, 31(21): 2779-2781
- 杨高晖. 广西重型地中海贫血患者铁过载及其相关并发症和机制研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2013
- Christina N Kontoghiorghes, George J Kontoghiorghes. New developments and controversies in iron metabolism and iron chelation therapy [J]. World J Methodol, 2016, 6(1): 1-19
- 韦小云, 刘容容, 赖永榕. 非输血依赖型地中海贫血铁过载治疗进展[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(7): 557-559
- Gupta R, Musallamb KM, Taherc AT, et al. Ineffective erythropoiesis, anemia and iron overload [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(2): 213-221
- Eugene D Weinberg. Iron loading and disease surveillance [J]. Emerging Infect Dis, 1999, 5(3): 346-352
- 杨颖, 戴碧涛. β -地中海贫血的铁超载及去铁治疗[J]. 儿科学杂志, 2011, 17(3): 58-61
- Bloomer SA, Brown KE. Iron-Induced liver injury: a critical reappraisal [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(2132): 1-21
- Jin X, He XY, Cao XL, et al. Iron overload impairs normal hematopoietic stem and progenitor cells through reactive oxygen species and shortens survival in myelodysplastic syndrome mice [J]. Haematologica, 2018, 103(10): 1627-1634

(转第136页)

- jects[J]. Spine, 2015, 40(6): 392 – 398
- 3 Pfirrmann 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 Paaanen 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突出退变的评估价值[J]. 临床放射学杂志, 2016, 35(10): 1572 – 1576
- 8 张定, 牟奇猛, 黎建蓉, 等. 腰椎间盘突出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突出相关研究[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突出退变的定量评估[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)