

慢性丙型肝炎铁代谢异常的研究进展

元传旺¹, 陈倩², 张秀军³, 潘煜⁴ (1. 齐齐哈尔市第一医院 消化内二科, 黑龙江 齐齐哈尔 161005; 2. 衡水市人民医院 消化内科, 河北 衡水 053000; 3. 常州市第三人民医院 肝病科, 江苏 常州 213001; 4. 吉林大学白求恩第一医院 肝胆胰内科, 长春 130000)

铁是人体所必须的微量元素, 主要存在于血液中, 其次是肝脏。在血液中其通过转铁蛋白转运, 并以铁蛋白形式贮存于肝脏, 血清中仅含有少量铁蛋白。铁的生理作用主要包括: 参与氧的储存和运输、参与机体新陈代谢、提高免疫功能、防止上皮组织受损、维持正常造血功能^[1,2]。铁代谢异常不仅可引起缺铁性贫血或铁沉积症, 而且还与心血管疾病以及慢性肝炎等消化系统疾病有关。丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是导致慢性肝炎、并进一步发展为肝硬化和肝癌等晚期肝病的一个主要致病因子^[3]。丙型肝炎是散在于世界各地的一种疾病, 据世界卫生组织统计, 在全球丙型肝炎病毒慢性感染的人数大约为 1.7 亿, 占世界人口的3%, 每年新发丙型肝炎例数大约为3.5 万^[4]。而有关调查显示30%~40%的慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者血清铁、转铁蛋白饱和度及铁蛋白水平高于正常值^[5]。近年来随着铁代谢研究的深入, 对CHC发生肝铁蓄积以及铁对CHC治疗的影响有了更多的认识。

1 CHC肝铁蓄积的机制

铁过载既是促进肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的危险因素, 又是促进肝损伤进展的危险因子之一^[6]。但是, 目前CHC肝铁蓄积的发生机制尚不明确, 但铁调素(hepcidin)的调节机制和血色病基因(hemochromatosis gene, HFE)在CHC肝铁蓄积中的作用研究较多。现就这两方面进行综述。

1.1 铁调素是2000年发现的一种由肝脏合成的富含半胱氨酸的抗菌多肽, 是铁代谢的主要调节器, 其既可以对饮食中摄入的铁起负性调节作用, 还可以抑制内质网巨噬细胞中铁离子的释放^[7]。其表达的减少会导致铁慢慢沉积在肝脏、心脏、关节及胰腺, 随后引发肝硬化、心脏病、关节炎及糖尿病。近年, 它与CHC患者肝铁蓄积的关系备受关注。

在CHC患者中, 与肝铁浓度(hepatic iron concentration, HIC)显著相关的肝铁调素 mRNA表达上调; 血清铁调素的前体, 前铁调素(prohepcidin)浓度也明显高于健康对照组, 而且二者的表达不依赖由肝脏组织学及转氨酶水平所衡量的肝脏炎症反应程度。肝铁染色阳

性的CHC患者血清前铁调素水平明显高于肝铁染色阴性的CHC患者^[8,9]。这样的结果表明血清前铁调素水平与肝铁有关, HCV可能会通过增加肝铁蓄积诱导铁调素的表达。然而, 当把铁调素mRNA水平作为HCC和CHC疾病进展的一个参数研究时却有了新的发现, HCC组铁调素mRNA平均水平明显低于CHC及正常对照组, 铁调素mRNA的表达和肝脏的合成能力(血清白蛋白和凝血酶原浓度)及血红蛋白含量呈明显正相关。相反, 铁调素mRNA与贮存铁参数(血清铁蛋白和含铁血黄素)、肝纤维化级别呈负相关^[10]。虽然这些研究并不能直接证明铁调素mRNA的不恰当表达导致肝铁蓄积, 但似乎暗示铁调素的表达是对铁的状态和肝硬化及HCC进展的适当回应。已有研究显示, 铁调素具有抗HCV活性^[2], CHC患者铁调素表达水平的降低可以加速HCC的进展, 铁调素表达水平的降低不是由DNA甲基化导致的而是由于组蛋白乙酰化^[6]。作为铁代谢调节中相当重要的激素, 铁调素对肝铁蓄积的作用值得重视。铁调素水平降低可能是CHC患者肝铁超载的一个病理生理学机制, 在这个机制中, 铁调素受到HCV的抑制作用, 但是由于缺乏对血清中25-氨基酸生物活性肽(S-hepcidin)可靠的定量测定, 因此以往研究常常受到限制。近些年, 研究^[11]表明, HCV蛋白可以影响细胞周期调控、转录调控、细胞信号通路、细胞增殖、凋亡和肝纤维化。包括结构蛋白和非结构蛋白在内的大部分HCV蛋白都参与了和铁调素表达有关的细胞信号通路[信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)3、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)和骨形态发生蛋白/SMAD(bone morphogenetic protein/smallmother against decapentaplegic homolog, BMP/SMAD)]调控, 使得这些信号通路间的关系更为复杂。而HCV慢性感染者, 血清中升高的白介素(interleukin, IL)-6通过STAT3刺激铁调素表达可能一定程度上抵消了HCV诱导活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)引起的铁调素转录抑制^[12]。这些结果加上之前在动物和细胞模型上的研究提示: 虽然在CHC中铁调素对铁贮存调节是持续存在的, 但是HCV对这个激素的抑制可能是肝铁蓄积的一个重要因素^[13]。一项关于CHC患者铁调素与铁超载的临床相关性的研究^[14]发现, HCV感染的患者血清铁调素与铁蛋白的比率明显低于未被感染的

患者。这也证实HCV很可能对铁调素有抑制作用,从而导致肝铁蓄积。Hörl等^[15]在对CHC患者、被HCV感染的实验动物以及细胞培养研究中除发现低水平铁调素触发丙型肝炎患者肝铁蓄积,CHC患者血清铁调素水平和(或)细胞铁调素的表达水平低且直接被HCV抑制外,还发现氧自由基、生长因子、转移因子也抑制铁调素的表达,并且HCV通过降低铁调素,绕开了肝脏固有抗病毒防御体系。

1.2 HFE 基因突变 HFE 基因最早发现于上世纪90年代末,位于人第6号染色体短臂,属人类白细胞抗原I(human leukocyte antigen I, HLA-I)类基因,是遗传性血色病候选基因。HFE基因主要表达于人体整个消化道上皮细胞,其编码的蛋白称HFE蛋白。HFE基因突变导致HFE蛋白构象变化,从而通过破坏转铁蛋白受体(Transferrin receptor, TFR)1-HFE/TFR2复合体对BMP的信号反应导致铁调素合成下调^[16]。循环血液中的铁调素水平下降引起转铁蛋白高表达,进而导致肠道吸收和吞噬细胞释放铁增多,沉积在肝脏内。在以往报道中,由于不同的研究方法被用于测量肝铁和(或)混合变量,使得HFE基因突变是否与CHC肝铁蓄积有联系存在争议。一些研究认为,在CHC中,HFE杂合子C282Y, H63D突变对肝铁蓄积起作用^[17,18],这种关联性受种族差异以及其他能够调节这些突变表型表达的环境和基因因素(性别,酒精摄入,代谢综合征,抗氧化酶的基因多态性)的影响^[19]。另一项来自波兰学者研究^[20]也表明,升高的铁代谢参数及肝铁蓄积与C282Y突变存在明显的相关性。然而,也有研究^[21]并未发现HFE基因突变与肝铁蓄积有关系,而且与HCV感染者一些临床、生化、病毒学也无关联,升高的血清铁标志物与男性、过量酒精摄入以及肝脏炎症和纤维化程度相关。HIC升高的患者年龄较大,HCV感染较早,肝脏炎症程度较重^[22]。

2 铁与抗病毒疗效

聚乙二醇化干扰素- α (pegylated interferon, Peg-IFN- α) 2a或Peg-IFN- α 2b联合利巴韦林(ribavirin, RBV)是CHC抗病毒治疗的标准方案^[23]。这一方案治疗1型或4型HCV慢性感染患者的持续病毒应答率(sustained virological response, SVR)仅为40%~50%。所以,美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)对其治疗指南进行了更新。现行的CHC标准治疗方案为Peg-IFN + RBV治疗基因2/3型CHC或Peg-IFN + RBV + boceprevir/telaprevir三联疗法治疗基因1型CHC^[24]。影响抗病毒治疗应答的因素除HCV基因型,还包括IL-28B基因多态性、年龄、感染时间、感染方式、肝组织学表现,HCV病毒载量等。可见,宿主和病毒因素都影响最终治疗结果。然而,普遍发现CHC患者有铁超载,铁与CHC对IFN应答之间的关系很密切,高HIC者应答率低,高HIC与IFN联合RBV治疗抵抗有关^[25],低HIC对于区别应答和不应答无意义。有研究^[26]显示,经IFN- α 治疗6个月的CHC患者,41%发生完全应答,其HIC平均为(548 ± 85) $\mu\text{g/g}$,低于不应答者[HIC平均为(860 ± 100) $\mu\text{g/g}$]。另一项

研究^[25]得出相似的结果,对70例1b型HCV感染的患者进行IFN联合RBV抗病毒治疗,并于治疗前获得这些患者的肝组织标本,检测其总铁量,结果发现对联合治疗产生SVR患者的总铁量比未产生SVR的患者的明显升高(7.69 ± 5.76 vs. 4.39 ± 3.27 , $P = 0.0310$)。经多元回归分析显示,总铁量与IFN联合RBV治疗抵抗之间存在单一独立变量关系($P = 0.0277$)。IFN- α 抗病毒的疗效依赖于肝铁介导的HCV翻译因子的调控^[27],并且铁可能与影响应答的其他因素共同对IFN抗病毒治疗产生负面影响。国内研究^[7]发现,肝铁负荷刺激翻译起始因子3(eukaryotic initiation factor 3, eIF3)的表达,而eIF3对HCV RNA翻译是至关重要的。铁超载的CHC患者利用这个细胞机制翻译HCV mRNA为HCV蛋白质。有研究^[27]还显示,铁干扰HCV蛋白质的表达,用含有HCV基因组5'-非翻译区域的载体转染细胞后,在被铁处理过的细胞中,内部核糖体进入位点(internal ribosomal entry site, IRES)依赖性的1b型HCV mRNA翻译强烈激活。eIF3 mRNA合成增加与来自1b型HCV感染患者的HIC间存在联系。除上述铁对抗病毒疗效的影响外,抗病毒免疫也会对机体铁调节产生影响。Ryan等^[28]发现,在未经治疗的HCV慢性感染者中,铁调素表达水平是下降的,进而导致了肝铁蓄积,然而,IFN- α 联合RBV抗病毒治疗后使铁调素的表达迅速增加,随着HCV的清除,血清铁水平迅速下降。

3 血清铁参数对CHC应答的预测

血清铁参数的检测,不仅可反映机体内铁储备的水平,而且也反映出肝脏受损的程度,预测病毒学应答发生。有研究表明^[29]治疗前血清铁蛋白水平与Peg-IFN- α 2a治疗CHC的疗效有关,持续应答组治疗前血清铁蛋白水平显著低于复发组及无应答组。Logistic回归分析表明血清铁蛋白是病毒学应答的一个独立预测因子^[30]。然而,HFE这个能影响铁代谢的基因对应答亦有提示作用,虽然可能和其他因素共同起作用。H63D和(或)C282Y HFE基因突变预示非HCV基因1型和血清铁蛋白水平超过500 ng/ml的CHC患者不会出现对IFN联合RBV联合治疗的SVR^[31]。近来,一项关于CHC患者HFE H63D基因突变对Peg-IFN- α 2b联合RBV抗病毒治疗的影响的研究^[32]表明,H63D突变与CHC患者对Peg-IFN联合RBV治疗发生SVR有关,特别是在那些具有IL28B TT等位基因(rs8099917)的患者。除此以外,若CHC患者HIC高于100 $\mu\text{g/g}$,则预示IFN的应答率会很低^[33]。

4 CHC的去铁治疗

临床上已普遍应用还原型谷胱甘肽、维生素C、维生素E及 β 胡萝卜素等改善患者转氨酶等生化指标,而通过降低体内铁含量的放血疗法在CHC相关的临床和科学研究中也倍受关注。Sartori等^[34]对28例患有CHC的高加索人进行研究,这些人转氨酶水平持续升高且无应答或不适合抗病毒治疗,对这些患者经长期放血治疗后发现,放血疗法是极为安全的。12例行放血疗法的患者发生组织学改善(histologic improvement, HI)。通过多元回归分析显示在

男性患者中,高HIC是放血治疗后HI的唯一预测因子,提示通过长期放血治疗引起的轻微铁损耗对于抗HCV治疗无应答且低度铁超载的高加索男性患者是有益处的。随后,他们又比较了69例经接受IFN治疗后无病毒学应答或者经放血治疗HCV RNA阳性的高加索人HI情况,并对这些患者长期放血治疗,评价长期放血的实际效果,结果发现,之前放血疗法HCV RNA阳性的患者50%获得HI,而IFN治疗无应答的患者15%获得HI,而且在第二次进行肝组织活检时,放血治疗的患者谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST),谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)血清学水平明显降低,且放血是HI的独立预测因子($P=0.002$)^[35]。另外,也有学者对IFN联合放血疗法和单纯应用IFN治疗CHC的前瞻性研究做了一项meta分析,也显示放血疗法联合IFN对获得SVR有益,放血疗法提高SVR率^[36]。Mitsuyoshi等^[37]发现,放血疗效和肝内铁负载部位有关,与肝细胞内铁负载的CHC患者相比,放血疗法对于网状内皮细胞铁负载的CHC患者更加有效。

目前铁螯合剂用于CHC的治疗相关报道较少。但已有发现,去铁胺引起的铁减少阻止HCV复制^[38],去铁胺对HCV感染合并地中海贫血的患者向HCC发展起到保护性作用^[39]。与肝纤维化密切相关的星状细胞活化或凋亡受不同铁负载水平的诱导,因此,铁螯合剂对肝纤维化的治疗也有一定潜在作用^[40]。江远等在建立实验性肝纤维化大鼠模型的基础上^[41],以去铁胺腹腔注射SD大鼠作为对照,通过研究发现,用去铁胺治疗后,血清铁和肝组织铁水平都明显下降^[42],但该药物不良反应较大(胃肠刺激症状、视听障碍、晶状体浑浊、全身发红、荨麻疹、低血压、惊厥、休克等)。另一种铁螯合剂去铁酮在降低CHC患者机体贮铁的同时可降低转氨酶水平及肝纤维化评分。Taher等^[43]研究12例患地中海贫血成年患者(其中2例HCV mRNA阳性,5例HCV抗体阳性),给予去铁酮(75 mg/kg/天)去铁治疗5年,结果发现平均血清铁蛋白水平明显下降,从(4 302 ± 2 245) mg/L(基线水平)降到(3 032 ± 1 155) mg/L(治疗2年, $P=0.019$)又降到(2 229 ± 1 070) mg/L(治疗5年时, $P=0.001$)。研究结束时肝铁干重量为3.59~23.7 mg/g[均值(11.9 ± 5.4) mg/g]。血清AST水平无明显变化,但是ALT水平在治疗2年时($P=0.019$)和治疗5年时明显下降,研究结束时的肝组织活检未发现去铁酮引起的肝纤维化的证据。Chen等^[44]对27例HCV感染合并地中海贫血患者每天予去铁酮(75 mg/kg)治疗,疗程23~60个月,发现去铁酮治疗前后每组间血清ALT、AST、GGT、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)或铁蛋白无显著差异。血清铁蛋白有下降趋势,肝纤维化评分治疗后与治疗前对比下降。运用以上两种方式治疗CHC的研究已取得一定成绩,但进一步评价放血疗效和安全性的对照、随机、前瞻性研究且与铁螯合剂作对照是必要的。随着对这方面科学研究的进展及新型铁螯合剂上市,可能会使更多对当

前标准抗病毒药物无应答的患者去尝试接受这种替代治疗方案。

参考文献

- [1] 胡江虹. 微量元素铁与人体健康[J]. 微量元素与健康研究, 2015, 30: 73-75.
- [2] Liu HY, Trinh TL, Dong HJ, et al. Iron regulator hepcidin exhibits antiviral activity against hepatitis C virus[J]. PLoS One, 2012, 7: e46631.
- [3] Zhong J, Tao WY. The challenges to hepatitis C research in era of direct antiviral agents[J]. J Clin Hepatol, 2014, 30: 481-484.
- [4] Thomas DL. Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity[J]. Nat Med, 2013, 19: 850-858.
- [5] Georgopoulou U, Dimitriadis A, Foka P, et al. Hepcidin and the iron enigma in HCV infection[J]. Virulence, 2014, 5: 465-476.
- [6] 庞国进, 谌双君, 丛敏. 铁调素调节与慢性丙型肝炎[J]. 肝脏, 2014, 19: 631-634.
- [7] Liu Y, An DZ, Sun R. Inhibition of translation initiation factors might be the potential therapeutic targets for HCV patients with hepatic iron overload[J]. Med Hypotheses, 2012, 78: 142-143.
- [8] Aoki CA, Rossaro L, Ramsamooj R, et al. Liver hepcidin mRNA correlates with iron stores, but not inflammation, in patients with chronic hepatitis C[J]. J Clin Gastroenterol, 2005, 39: 71-74.
- [9] Lin TJ, Liao LY, Chou JM, et al. Serum prohepcidin levels correlate with hepatic iron stores in chronic hepatitis C patients[J]. Hepatogastroenterology, 2009, 56: 1146-1151.
- [10] Abd Elmonem E, Tharwa el-S, Farag MA, et al. Hepcidin mRNA level as a parameter of disease progression in chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2009, 21: 333-342.
- [11] Georgopoulou U, Dimitriadis A, Foka P, et al. Hepcidin and the iron enigma in HCV infection[J]. Virulence, 2014, 5: 465-476.
- [12] Pietrangelo A, Dierssen U, Valli L, et al. STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo[J]. Gastroenterology, 2007, 132: 294-300.
- [13] Girelli D, Pasino M, Goodnough JB, et al. Reduced serum hepcidin levels in patients with chronic hepatitis C[J]. J Hepatol, 2009, 51: 845-852.
- [14] Fujita N, Sugimoto R, Motonishi S, et al. Patients with chronic hepatitis C achieving a sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy recover from impaired hepcidin secretion[J]. J Hepatol, 2008, 49: 702-710.
- [15] Hörl WH, Schmidt A. Low hepcidin triggers hepatic iron accumulation in patients with hepatitis C[J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29: 1141-1144.
- [16] Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Gastroenterology, 2010, 139: 393-408.
- [17] Tung BY, Emond MJ, Bronner MP, et al. Hepatitis C, iron status, and disease severity: relationship with HFE mutations[J]. Gastroenterology, 2003, 124: 318-326.
- [18] Smith BC, Gorge J, Guzail MA, et al. Heterozygosity for hereditary hemochromatosis is associated with more fibrosis in chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 1998, 27: 1695-1699.
- [19] Wood MJ, Powell LW, Ramm GA. Environmental and genetic modifiers of the progression to fibrosis and cirrhosis in hemochromatosis[J]. Blood, 2008, 111: 4456-4462.
- [20] Sikorska K, Stalke P, Izycka-Swieszevska E, et al. The role of

- iron overload and HFE gene mutations in the era of pegylated interferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C[J]. *Med Sci Monit*,2010,16:137-143.
- [21] Gattoni A, Parlato A, Vangieri B, et al. Role of hemochromatosis genes in chronic hepatitis C[J]. *Clin Ter*,2006,157:61-68.
- [22] Thorburn D, Curry G, Spooner R, et al. The role of iron and haemochromatosis gene mutations in the progression of liver disease in chronic hepatitis C[J]. *Gut*,2002,50:248-252.
- [23] 张娜, 成军, 邢卉春. 解读2011年美国肝脏病学会关于基因1 型慢性丙型肝炎治疗指南的更新[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2011,3:46-47.
- [24] 孙鹏. 慢性丙型肝炎特异性靶向抗病毒治疗进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2012,4:42-46.
- [25] Fujita N, Sugimoto R, Urawa N, et al. Hepatic iron accumulation is associated with disease progression and resistance to interferon/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2007,22:1886-1893.
- [26] Olynyk JK, Reddy KR, Di Bisceglie AM, et al. Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C[J]. *Gastroenterology*,1995,108:1104-1109.
- [27] Theurl I, Zoller H, Obrist P, et al. Iron regulates hepatitis C virus translation via stimulation of expression of translation initiation factor 3[J]. *J Infect Dis*,2004,190:819-825.
- [28] Ryan JD, Altamura S, Devitt E, et al. Pegylated interferon-alpha induced hypoferrremia is associated with the immediate response to treatment in hepatitis C[J]. *Hepatology*,2012,56:492-500.
- [29] 龚玲, 江宇, 张友才. 慢性丙型肝炎患者血清铁蛋白的变化与聚乙二醇干扰素应答的关系. 2009香港-北京-杭州内科论坛暨2009年浙江省内科学学术年会论文汇编.
- [30] Hofer H, Osterreicher C, Jessner W, et al. Hepatic iron concentration does not predict response to standard and pegylated-IFN/ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*,2004,40:1018-1022.
- [31] Coelho-Borges S, Cheinquer H, Wolff FH, et al. Effect of HFE gene polymorphism on sustained virological response in patients with chronic hepatitis C and elevated serum ferritin[J]. *Arq Gastroenterol*,2012,49:9-13.
- [32] Ishizu Y, Katano Y, Honda T, et al. Clinical impact of HFE mutations in Japanese patients with chronic hepatitis C[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2012,27:1112-1116.
- [33] Van Thiel DH, Friedlander L, Fagioli S, et al. Response to interferon alpha therapy is influenced by the iron content of the liver[J]. *J Hepatol*,1994,20:410-415.
- [34] Sartori M, Andorno S, Rossini A, et al. Phlebotomy improves histology in chronic hepatitis C males with mild iron overload[J]. *World J Gastroenterol*,2010,16:596-602.
- [35] Sartori M, Andorno S, Rossini A, et al. A case-control histological study on the effects of phlebotomy in patients with chronic hepatitis C[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2011,23:1178-1184.
- [36] Desai TK, Jamil LH, Balasubramaniam M, et al. Phlebotomy improves therapeutic response to interferon in patients with chronic hepatitis C: a meta-analysis of six prospective randomized controlled trials[J]. *Dig Dis Sci*,2008,53:815-822.
- [37] Mitsuyoshi H, Yasui K, Yamaguchi K, et al. Pathogenic role of iron deposition in reticuloendothelial cells during the development of chronic hepatitis C[J]. *Int J Hepatol*,2013,2013:686420.
- [38] Lehmann E, El-Tantawy WH, Ocker M, et al. The heme oxygenase 1 product biliverdin interferes with hepatitis C virus replication by increasing antiviral interferon response[J]. *Hepatology*,2010,51:398-404.
- [39] Ansari S, Azarkivan A, Halagi F. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with thalassemia who had hepatitis C[J]. *Acta Med Iran*,2013,51:404-407.
- [40] 江远, 张玲, 邓远绮, 等. 不同铁负载水平影响肝星状细胞活化和凋亡的抗肝纤维化机制研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*,2013,20:369-373.
- [41] 江远, 张玲, 何金洋, 等. 在二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化时铁超载和脂肪堆积的作用[J]. *中西医结合肝病杂志*,2009,19:100-102.
- [42] 江远, 张玲, 钟肖英, 等. 铁沉积对大鼠肝纤维化影响的机制研究[J]. *实用肝脏病杂志*,2015,18:173-177.
- [43] Taher A, Aoun E, Sharara AI, et al. Five-year trial of deferiprone chelation therapy in thalassaemia major patients[J]. *Acta Haematol*,2004,112:179-183.
- [44] Chen AC, Peng CT, Wu SF, et al. Effect of deferiprone on liver iron overload and fibrosis in hepatitis-C-virus-infected thalassemia[J]. *Hemoglobin*,2006,30:209-214.

收稿日期: 2014-11-06