

• 论 著 •

长期输血患者糖基化铁蛋白水平与铁超载的相关性*

郑 涛, 朱婷文, 李海丽, 居 敏[△]

新疆医科大学第一附属医院输血科, 新疆乌鲁木齐 830054

摘要:目的 探讨长期输血患者糖基化铁蛋白(GF)水平与铁超载(IO)之间的相关性。方法 选取 2018 年 5 月至 2020 年 5 月于该院诊断的需要长期输血(预计需要反复输血治疗时间 >1 年)的 234 例患者作为研究对象。在开始输血治疗前测量患者血液 GF 水平,同时收集患者临床资料、实验室检查资料等。对患者进行为期 1 年的随访,观察随访期间 IO 的发生情况,并根据是否发生 IO 分为 IO 组和非 IO 组,比较两组患者临床资料及实验室检查资料的差异,采用 COX 回归分析并建立绘制限制性立方条图分析 IO 发生的影响因素。结果 1 年随访结束后,共 203 例患者纳入最终对比研究,其中 IO 组 49 例,非 IO 组 154 例,IO 发生率为 24.14%。IO 组患者 1 年内输血总量 ≥ 20 U 占比高于非 IO 组,差异有统计学意义($P<0.05$);IO 组患者血红蛋白(Hb)、红细胞比容(HCT)、铁蛋白(SF)及 GF 水平高于非 IO 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。COX 回归分析显示,1 年内总输血量 ≥ 20 U($HR=3.983$)及 GF 水平升高($HR=1.059$)是影响 IO 发生的独立危险因素($P<0.05$)。随着 GF 水平升高,IO 发生风险呈升高趋势。结论 长期输血患者 GF 水平是影响 IO 发生的独立危险因素,与 IO 的发生密切相关,GF 可作为 IO 诊断和预测的潜在标志物。

关键词:糖基化铁蛋白; 铁超载; 输血; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.16.007

中图法分类号:R457.1

文章编号:1673-4130(2022)16-1950-05

文献标志码:A

Correlation between glycosylated ferritin level and iron overload in patients with long-term blood transfusion*

ZHENG Tao, ZHU Tingwen, LI Haili, JU Min[△]

Department of Blood Transfusion, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University,
Urumqi, Xinjiang 830054, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between glycosylated ferritin (GF) level and iron overload (IO) in patients with long-term blood transfusion. **Methods** From May 2018 to May 2020, 234 patients diagnosed in our hospital who required long-term blood transfusion (required repeated blood transfusion therapy for more than 1 year) were selected as the research objects. GF level was measured before blood transfusion therapy, and clinical data and laboratory data were collected. Patients were followed up for one year to observe the occurrence of IO during the follow-up period, and were divided into IO group and non-IO group according to the occurrence of IO. The clinical data and laboratory data of the two groups were compared, and COX regression analysis was used to establish a restrictive cube bar graph to analyze the influencing factors of IO occurrence. **Results** At the end of the 1-year follow-up, a total of 203 patients were included in the final comparative study, including 49 patients in the IO group and 154 patients in the non-IO group, with an IO incidence of 24.14%. The proportion of total blood transfusion volume ≥ 20 U within 1 year in IO group was higher than that in non-IO group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of Hb, HCT, SF and GF in IO group were higher than those in non-IO group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). COX regression analysis showed that total blood transfusion volume ≥ 20 U within 1 year ($HR=3.983$) and elevated GF levels ($HR=1.059$) were independent risk factors for IO ($P<0.05$). With the increase of GF, the risk of IO increased. **Conclusion** GF level is an independent risk factor affecting the occurrence of IO in patients with long-term blood transfusion, and is closely related to the occurrence of IO. GF could be used as a potential marker for diagnosis and prediction of IO.

Key words: glycosylated ferritin; iron overload; blood transfusion; correlation

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2018D01C264)。

作者简介:郑涛,男,技师,主要从事临床输血相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: xr58518@163.com。

输血是临床治疗中重度贫血的主要手段,尤其是珠蛋白生成障碍性贫血、骨髓异常增生综合征及接受恶性肿瘤放化疗等的患者,因需要长期、反复、大量的输血,导致输血相关并发症发生的可能性显著增加^[1-2]。红细胞制品是需求量最大的血液制品,虽然目前临床治疗中尽可能采用成分输血的方法来减少不必要的成分导致输血并发症的发生,但是对于长期输注红细胞患者来说,体内铁水平的升高不可避免,而国内外多个指南中均指出,长期输注红细胞会导致患者铁超载(IO)的发生^[3-4]。

目前,临床上对于 IO 的诊断依赖于血清铁蛋白(SF),但有相关研究指出,由于体内 SF 水平的影响条件过多,故需要反复测量才能确诊^[5]。近年研究发现,体内 SF 有糖基化及非糖基化 2 种表达形式,而在影响 SF 表达量最常见的因素——炎症中,主要受影响的为非糖基化部分,糖基化铁蛋白(GF)相对稳定,而且对于非铁水平变化导致的 SF 变化,GF 水平不会发生明显改变^[6-7]。故本研究分析 GF 水平与 IO 发生的相关性,为临床 IO 的诊断及预测提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 5 月至 2020 年 5 月于本院就诊的 234 例需要长期输血的患者作为研究对象,其中男 137 例、女 97 例,平均年龄(47.23±9.78)岁。纳入标准:(1)因慢性疾病达到血红蛋白(Hb)<60 g/L 或红细胞比容(HCT)<20%的临床输血指征;(2)预计输血治疗时间>1 年;(3)年龄>18 岁。排除标准:(1)既往有长期血液制品使用史;(2)既往明确 IO 诊断病史;(3)近期有使用铁剂、铁剂螯合剂等药物史;(4)2 型糖尿病患者;(5)严重器官功能衰竭患者。本研究经本院伦理委员会审核通过,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 输血方法 当明确患者达到临床输血指征后开始输血,输血流程严格按照《临床输血技术规范》^[8]中相关标准进行。

1.2.2 IO 诊断标准 根据《铁过载诊断与治疗的专家共识》^[9]建议,将 3 次测得的 SF(每次检测间隔>24 h)的平均值>1 000 μg/L 作为 IO 的诊断标准。

1.2.3 随访及分组 于患者首次输血前 1 d 抽取静脉血,并进行血常规、生化及凝血功能等指标检测,收集患者相关临床资料及实验室检查资料,输血治疗期间每月到门诊复查 SF 等指标,如出现 SF>1 000 μg/L 时住院治疗,并随后完成 2 次 SF 检测(每次检查间隔>24 h),计算 3 次测得的 SF 的平均值。随访时间为 1 年,将随访期间达到 IO 诊断标准的患者分为 IO 组,其余患者分为非 IO 组。

1.3 观察指标

1.3.1 临床资料 包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、高血压史、导致贫血的基础疾病、1 年内总输血量等。其中,导致贫血的基础疾病包括珠蛋白生成障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、恶性肿瘤、肾性贫血、脾功能亢进等。

1.3.2 实验室检查资料 包括基线血常规、生化指标,以及 C 反应蛋白(CRP)、SF、GF、转铁蛋白饱和度等。其中,血常规检测采用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产的 BC-5310 五分类血液细胞分析仪,生化指标及 CRP 采用美国贝克曼库尔特公司生产的 AU5800 型全自动生化仪进行检测,SF 采用转铁蛋白测定试剂盒(免疫比浊法,浙江蓝森生物科技有限公司)进行检测,GF 使用人 GF 试剂盒[酶联免疫吸附试验(ELISA 法),武汉赛培生物科技有限公司]进行检测。血常规指标:白细胞计数(WBC)、淋巴细胞绝对值(Ly)、Hb、HCT、血小板计数(PLT)。生化指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐(Cr)、总蛋白(TP)、总胆红素(TB)、空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)。

1.4 统计学处理 采用 R 软件(4.05 版)进行数据处理。符合正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或率[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 COX 回归分析 IO 发生的独立影响因素,使用 R 软件 rms 包和 ggplot2 包绘制限制性立方条图,并分析长期输血患者 GF 与 IO 发生风险的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果及分组情况 截至 2021 年 5 月 31 日随访结束,234 例患者中有 31 例患者因转院、退出等原因失访,故最终共纳入 203 例患者,其中 49 例患者在观察期间确诊 IO,IO 发生率为 24.14%(49/203)。分组情况:IO 组 49 例,非 IO 组 154 例。

2.2 两组患者临床资料比较 IO 组患者 1 年内输血总量≥20 U 占比高于非 IO 组,差异有统计学意义($P<0.05$),其他临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较

项目	IO 组 (n=49)	非 IO 组 (n=154)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	48.54±11.21	46.37±8.75	1.241	0.219
性别(男/女, n/n)	31/18	94/60	0.077	0.781
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.43±3.72	22.05±2.79	0.658	0.512
高血压史[n(%)]	13(26.53)	41(26.62)	0.002	0.989
1 年内总输血量[n(%)]			17.254	<0.001
≥20 U	38(77.55)	67(43.51)		
<20 U	11(22.45)	87(56.49)		

续表 1 两组患者临床资料比较

项目	IO 组 (n=49)	非 IO 组 (n=154)	t/ χ^2	P
基础疾病[n(%)]			1.369	0.850
珠蛋白生成障碍性贫血	9(18.37)	27(17.53)		
骨髓增生异常综合征	11(22.45)	37(24.03)		
恶性肿瘤	23(46.94)	79(51.30)		
肾性贫血	4(8.16)	7(4.55)		
脾功能亢进	2(4.08)	4(2.60)		

2.3 两组患者实验室检查资料比较 IO 组患者 Hb、HCT、SF 及 GF 水平明显高于非 IO 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),两组患者其他实验室检查资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者实验室检查资料比较($\bar{x}\pm s$)

指标	IO 组 (n=49)	非 IO 组 (n=154)	t	P
WBC($\times 10^9/L$)	4.37 $\pm$ 1.52	4.49 $\pm$ 0.98	-0.519	0.605
Ly($\times 10^9/L$)	1.24 $\pm$ 0.47	1.31 $\pm$ 0.29	-0.984	0.328
Hb(g/L)	51.43 $\pm$ 6.92	54.31 $\pm$ 4.07	-4.032	<0.001
HCT	22.98 $\pm$ 2.54	21.43 $\pm$ 3.79	-2.677	0.009
PLT($\times 10^9/L$)	59.32 $\pm$ 9.84	61.13 $\pm$ 8.72	-1.247	0.264
ALT(U/L)	29.88 $\pm$ 7.03	28.14 $\pm$ 5.72	1.574	0.119
TP(g/L)	61.23 $\pm$ 10.01	63.28 $\pm$ 8.49	-1.293	0.201
TB(μ mol/L)	18.57 $\pm$ 4.13	17.93 $\pm$ 3.09	0.999	0.321
TC(mmol/L)	2.97 $\pm$ 0.85	3.16 $\pm$ 0.63	-1.443	0.153
TG(mmol/L)	0.57 $\pm$ 0.13	0.59 $\pm$ 0.09	-1.003	0.319
Cr(μ mol/L)	73.84 $\pm$ 12.98	70.93 $\pm$ 9.72	1.445	0.151
FPG(mmol/L)	5.47 $\pm$ 1.04	5.23 $\pm$ 0.83	1.473	0.145
SF(μ g/L)	417.53 $\pm$ 49.52	384.15 $\pm$ 36.73	4.820	<0.001
GF(μ g/L)	334.57 $\pm$ 39.73	268.57 $\pm$ 31.54	11.669	<0.001

2.4 影响 IO 发生的相关因素分析 以观察期间 IO 发生情况为因变量,以 2.1、2.2 中 $P<0.01$ 的项目为自变量(具体赋值见表 3)进行 COX 回归分析(方法选择:向前,有条件),结果显示,1 年内总输血量 ≥ 20 U ($HR=3.983$)及 GF 水平升高($HR=1.059$)是影响 IO 发生的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 3 赋值表

变量名称	项目	赋值
Y1	IO 确诊	1="是",0="否"
X1	1 年内总输血量	1=" ≥ 20 U",0=" < 20 U"
X2	Hb	实测值
X3	HCT	实测值
X4	SF	实测值
X5	GF	实测值

2.5 长期输血患者 GF 与 IO 发生关系的限制性立方样条分析 结合 COX 回归结果,应用限制性立方样条分析,在调整变量“1 年内总输血量”后得出,随着 GF 水平升高,IO 发生风险呈升高趋势。见图 1。

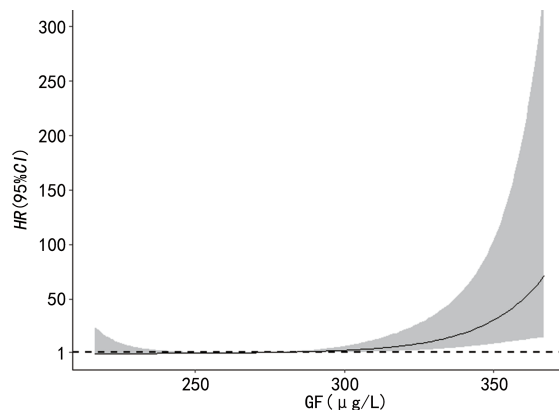


图 1 基于限制性立方样条模型分析长期输血患者 GF 与 IO 发生的相关性

表 4 影响 IO 发生的相关因素分析

项目	β	标准误	Wald	P	HR	HR 的 95%CI	
						下限	上限
1 年内总输血量 ≥ 20 U	1.382	0.553	6.248	0.012	3.983	1.348	11.771
GF	0.057	0.009	37.406	<0.001	1.059	1.039	1.078
常量	-25.483	4.477	32.395	<0.001	—	—	—

注:—表示此项无数据。

3 讨 论

目前,对于 IO 的主要诊断方式为动态监测的 SF,而有研究指出,由于 SF 可能受到炎症反应等的影响,导致其水平波动较大,而通过检测肝活检标本 SF 水平或特殊磁共振成像(MRI)手段评估肝脏中的铁累积的准确度较高^[10-11]。但临床工作中对于无肝脏穿刺指征的患者实施肝穿刺活检会导致不必要的风险,而特殊 MRI 评估方法成本又相对较高,故上述两

种方式临床意义不大^[12-13]。目前,通过血液指标预测 IO 发生的研究较少,本研究通过查阅文献发现,网状内皮细胞和实质细胞中 SF 释放入血是血清 SF 的主要来源,而在上述细胞中,SF 可能被相关基因修饰后形成 GF 后释放入血,而 GF 占血清 SF 的 50%~80%^[14]。GF 在人体内水平相对稳定,已经有研究指出,GF 对于炎症反应的灵敏度较低,且在血清 SF 中占比较高,对于某些特定疾病具有较好的诊断作

用^[15]。由此推测,GF 对于 IO 的预测可能具有一定的价值。故本研究进一步分析 GF 与 IO 发生的相关性,以期完善长期输血前不良反应筛查模型提供参考依据。

本研究结果发现,纳入研究的 203 例患者中 IO 发生率为 24.14%,这一结果与 NAIR 等^[16]的研究中多次输血患者 IO 发生率(24.2%)接近。而 BILAR 等^[17]的研究中,对于单纯肾移植后仅接受短期大量铁剂治疗的患者 IO 发生率仅为 15%,说明输注红细胞可能是影响 IO 发生的关键因素。在本研究中,1 年内总输血量超过 20 U 是导致患者发生 IO 的独立危险因素。日本关于骨髓增生异常综合征患者 IO 治疗的共识中指出,总红细胞输注量超过 43.4 U 的患者中,约有 75% 患者会发生 IO,该研究还发现,对于定期持续输血治疗超过 1 年的患者,如果总红细胞输注量超过 20 U,基本可以确诊为 IO,而对于输注红细胞总量超过 40 U 患者建议直接开始铁螯合剂治疗,该共识中 IO 的诊断标准为 $SF > 500 \mu\text{g/L}$ ^[18]。从以上叙述中不难看出,总输血量超过 20 U 有作为 IO 的可能性,但是本研究中仍有 43.51% 输血超过 20 U 的患者在观察期间并未确诊 IO,这一点可能与 IO 的诊断标准有关。目前,我国专家共识^[9]中沿用的是欧美国家对 IO 的诊断标准($SF > 1\,000 \mu\text{g/L}$),这可能是导致本次研究与该共识差异的主要原因。同时也可以看出,由于 SF 受其他因素的影响较大,故对于 IO 的诊断上还存在争论。

在本研究中,两组患者 Hb、SF 及 GF 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Hb 作为反映人体内 Hb 水平的指标,其水平与体内的铁代谢密切相关。RIGOLI 等^[19]的研究指出,诸如骨髓增生异常综合征、珠蛋白生成障碍性贫血等需要长期输血患者的疾病都会导致异形红细胞的生成,而此种细胞内的结构异常会导致细胞内铁不稳定,从而导致此类患者 IO 发生率高于其他患者。同时,目前临床上对于 Hb 的检测通常检测出的绝大部分为正常红细胞,故 Hb 降低可能意味着异形红细胞的增多,最终会导致 IO 发生率上升。SF 及 GF 均与体内铁水平有关,是反映铁代谢的重要指标,SF 及 GF 水平升高说明体内血清铁水平上升,故 IO 的发生率也会明显升高。但多因素 COX 分析结果中,Hb 及 SF 被排除在 IO 的独立影响因素之外,说明这两项指标可能受到了其他原因的影响,导致其与 IO 的相关性相较于 GF 及输血量存在差异。本研究限制性立方样条分析结果提示,GF 与 IO 的发生风险呈正相关,提示 GF 可能是一种对 IO 的发生风险具有较好潜在预测价值的生物标志物。

本研究为单中心、小样本量研究,由于研究条件的限制,且观察时间较短,可能导致数据的偏倚,影响

结果的准确性,在今后的研究中会进一步扩大样本量,并对 GF 对于 IO 诊断的可行性进行深入探讨。

综上所述,长期输血患者中 GF 是影响 IO 发生的独立危险因素,GF 水平与 IO 的发生密切相关,可以作为 IO 诊断和预测的潜在标志物。

参考文献

- [1] COATES T D. Iron overload in transfusion-dependent patients[J]. Hematol, 2019, 2019(1): 337-344.
- [2] HESHUSIUS S, HEIDEVELD E, BURGER P, et al. Large-scale in vitro production of red blood cells from human peripheral blood mononuclear cells[J]. Blood Adv, 2019, 3(21): 3337-3350.
- [3] KOWDLEY K V, BROWN K E, AHN J, et al. ACG clinical guideline: hereditary hemochromatosis[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(8): 1202-1218.
- [4] CHOU S T, ALSAWAS M, FASANO R M, et al. American society of hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support[J]. Blood Adv, 2020, 4(2): 327-355.
- [5] TAHER A T, SALIBA A N. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017, 2017(1): 265-271.
- [6] LEBRUN D, MESTRALLET S, DEHOUX M, et al. Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease[J]. Semin Arthritis Rheum, 2018, 47(4): 578-585.
- [7] DIACK N D, NDIAYE N, MBAYE A, et al. Hypogonadotropic hypogonadism and juvenile idiopathic arthritis in an african boy: what is the pathophysiological link? [J]. Cureus, 2020, 12(11): e11337.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 临床输血技术规范[EB/OL]. (2000-06-02)[2021-05-11]. <https://www.csbt.org.cn/plus/view.php?aid=145>.
- [9] 肖志坚. 铁过载诊断与治疗的中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(8): 572-574.
- [10] LABRANCHE R, GILBERT G, CERNY M, et al. Liver iron quantification with MR imaging: a primer for radiologists[J]. Radiographics, 2018, 38(2): 392-412.
- [11] PINTO V M, FORNI G L. Management of iron overload in beta-thalassemia patients: clinical practice update based on case series[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8771.
- [12] WOOD J C. Guidelines for quantifying iron overload[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2014, 2014(1): 210-215.
- [13] PLAICKNER M, KREMSER C, ZOLLER H, et al. Evaluation of liver iron overload with R2* relaxometry with versus without fat suppression: both are clinically accurate but there are differences[J]. Eur Radiol, 2020, 30(11): 5826-5833.

(下转第 1958 页)

- Pathophysiology, treatment, and prevention of catheter-associated urinary tract infection[J]. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*, 2019, 25(3): 228-240.
- [3] SADEGHI K, AHMADI V A, BAHARLOU R, et al. Elevated serum levels of adiponectin and interleukin-28B after IFN/RIB therapy in hepatitis C virus-infected patients[J]. *J Infect Dev Countr*, 2019, 13(5): 434-444.
- [4] 楼一峰, 陈强, 许双斌, 等. 单纯性上尿路感染病原菌和血清 MCP-1 与 ADPN 及 IL-10 的表达水平[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(14): 2164-2168.
- [5] 刘菲, 张宗德. 微小 RNA 在感染性疾病及结核病中的研究进展[J]. *结核病与胸部肿瘤*, 2014, 37(2): 123-126.
- [6] 尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组. 尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015 版)——复杂性尿路感染[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2015, 36(4): 241-244.
- [7] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 496.
- [8] DUBBS S B, SOMMERKAMP S K. Evaluation and management of urinary tract infection in the emergency department[J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2019, 37(4): 707-723.
- [9] SIHRA N, GOODMAN A, ZAKRI R, et al. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection[J]. *Nat Rev Urol*, 2018, 15(12): 750-776.
- [10] ADU-GYAMFI E A, FONDJO L A, OWIREDU W, et al. The role of adiponectin in placentation and preeclampsia[J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(1): 106-117.
- [11] GAMBERI T, MAGHERINI F, FIASCHI T. Adiponectin in myopathies[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1544.
- [12] CHOI H M, DOSS H M, KIM K S. Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1219.
- [13] LEE J Y, YANG J W, HAN B G, et al. Adiponectin for the treatment of diabetic nephropathy[J]. *Korean J Int Med*, 2019, 34(3): 480-491.
- [14] ZHANG W, ZHU T, CHEN L, et al. MCP-1 mediates ischemia-reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis via MCP1 and CaSR[J]. *Am J Physiol Heart Circul Physiol*, 2020, 318(1): H59-H71.
- [15] LIN X C, PAN M, ZHU L P, et al. NFAT5 promotes arteriogenesis via MCP-1-dependent monocyte recruitment[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 2052-2063.
- [16] CAI W T, GUAN P, LIN M X, et al. Sirt1 suppresses MCP-1 production during the intervertebral disc degeneration by inactivating AP-1 subunits c-Fos/c-Jun[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(11): 5895-5904.
- [17] LIU T, GUO Z, SONG X, et al. High-fat diet-induced dysbiosis mediates MCP-1/CCR2 axis-dependent M2 macrophage polarization and promotes intestinal adenoma-adenocarcinoma sequence[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(4): 2648-2662.
- [18] ZHUAN B, LU Y, CHEN Q, et al. Overexpression of the long noncoding RNA TRHDE-AS1 inhibits the progression of lung cancer via the miRNA-103/KLF4 axis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 120(10): 17616-17624.
- [19] WILCZYNSKI M, KIELBIK M, SENDEROWSKA D, et al. miRNA-103/107 in primary high-grade serous ovarian cancer and its clinical significance[J]. *Cancers*, 2020, 12(9): 2680.
- [20] LI F, YAO J, HAO Q, et al. miRNA-103 promotes chondrocyte apoptosis by down-regulation of sphingosine kinase-1 and ameliorates PI3K/AKT pathway in osteoarthritis[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(10): BSR20191255.
- [21] 梁鑫鸿, 毛祖杰, 李炎铭, 等. 前列腺增生症术后尿路感染患者血清炎症因子、miRNA-15a、miRNA-34b 和 miRNA-103 及 CYP1A2 基因多态性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(7): 1096-1100.

(收稿日期: 2021-06-16 修回日期: 2022-06-19)

(上接第 1953 页)

- [14] KERNAN K F, CARCILLO J A. Hyperferritinemia and inflammation[J]. *Int Immunol*, 2017, 29(9): 401-409.
- [15] PLAÇAIS L, MEKINIAN A, BORNES M, et al. Adult onset Still's disease occurring during pregnancy: case-report and literature review[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 47(4): 575-577.
- [16] NAIR M, KUTTATH V, NAIR A R, et al. Iron overload in children with leukemia receiving multiple blood transfusions[J]. *Indian Pediatr*, 2018, 55(11): 962-965.
- [17] BILAR J M, FUCUTA P, FELDNER A C, et al. Iron overload in renal transplant patients: the role of hepcidin and erythropoietin[J]. *Transplant Proc*, 2020, 52(1): 169-174.
- [18] SUZUKI T, TOMONAGA M, MIYAZAKI Y, et al. Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes[J]. *Int J Hematol*, 2008, 88(1): 30-35.
- [19] RIGOLI L, PETRUNGARO A, DI BELLA C, et al. Iron overload and malignancies in patients with haemoglobinopathies: a single center experience[J]. *Transfus Apher Sci*, 2019, 58(5): 647-651.

(收稿日期: 2021-10-08 修回日期: 2022-06-20)