

针对骨髓移植病患中铁过载的去铁治疗研究进展

李士伟¹, 李想², 关锋¹

1. 江南大学生物工程学院, 无锡 214122;

2. 江南大学无锡医学院, 无锡 214122

摘要: 骨髓移植是临床上治疗恶性造血系统疾病的常见手段。而铁过载是临床上常见的并发症之一, 对病患的造血功能和治疗后恢复有极大的抑制作用。了解铁过载产生的分子或遗传机制能帮助优化去铁化方案, 提高去铁化治疗的效率。本文总结了骨髓移植前后铁过载现象发生机制的最新研究进展, 并阐述了临床上多种去铁治疗的方案, 以期为该类药物铁过载的预防和治疗提供参考。

关键词: 骨髓移植; 铁过载; 去铁治疗

Progress of iron-chelating therapy for iron overload in patients after bone marrow transplantation

Shiwei Li¹, Xiang Li², Feng Guan¹

1. School of Biotechnology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China ;

2. Wuxi Medical School, Jiangnan University, Wuxi 214122, China

Abstract: Bone marrow transplantation (BMT) is commonly used to treat hematopoietic system malignant diseases. Iron overload, which is one of the most common complications in patients undergoing BMT, has a negative impact on survival after allogeneic transplantation. Better understanding of molecular mechanisms of iron overload can improve the treatment regime and improve the efficiency for iron-chelating therapy. In this review, we summarize the mechanisms of iron overload in various conditions and the progression of iron-chelating strategies in patients undergoing BMT. This review will provide insights into the prevention and treatment of patients with iron overload after BMT.

Keywords: bone marrow transplantation; iron overload; iron-chelating therapy

铁作为许多酶和蛋白的辅助因子, 在细胞代谢及细胞呼吸等过程中发挥着重要作用^[1]。当体内铁贮存超出正常水平时会出现铁过载, 通常表现为血清铁蛋白浓度、转铁蛋白饱和度以及胞内的可变铁

池水平升高^[2]。过量的自由铁能够通过芬顿反应(Fenton reaction)或哈伯魏反应(Haber-Weiss reaction)诱发机体产生大量的活性氧(Reactive oxygen species, ROS), 使机体处于氧化应激状态, 进而氧化细胞膜

收稿日期: 2015-05-06; 修回日期: 2015-07-22

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(编号: 81470294)资助

作者简介: 李士伟, 博士生, 专业方向: 生物制药。E-mail: 289920680@qq.com

通讯作者: 李想, 博士, 副教授, 研究方向: 骨髓微环境对造血干细胞的发育以及分化的影响。E-mail: xiangli@jiangnan.edu.cn

关锋, 博士, 教授, 研究方向: 糖生物学研究。E-mail: fengguan@jiangnan.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.15-195

网络出版时间: 2015-7-27 8:29:23

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20150727.0829.002.html>

脂质、胞内蛋白以及 DNA, 最终导致细胞凋亡和组织器官损伤^[3]。

骨髓移植(Bone marrow transplantation, BMT)是当前临床上治疗急慢性白血病、严重型再生不良性贫血、地中海性贫血、骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic syndrome, MDS)等恶性疾患的主要手段^[4], 但越来越多的研究发现骨髓移植的病人常出现典型的铁过载症状^[5, 6]。自 2000 年起, 国际上已经开始关注临床上铁过载这一并发症的存在, 针对铁过载提出多个治疗方案, 但其发生机制仍不清楚。本文针对骨髓移植病患中铁过载现象发生的机制和当前去铁治疗方案进行了相关综述。

1 骨髓移植病患中铁过载现象的发生机制

机体铁过载体现为血清游离铁和结合铁浓度增高, 一般认为男性血清铁蛋白浓度 $> 300 \text{ ng/mL}$, 女性血清铁蛋白 $> 200 \text{ ng/mL}$, 或体内转铁蛋白饱和度 $> 45\%$, 即可诊断为铁过载^[2]。近年来证实骨髓移植病患体内铁负荷存在不同程度的升高, 骨髓移植病人接受高剂量放化疗预处理后, 体内非转铁蛋白结合铁(Non-transferrin bound iron, NTBI)含量急剧增加^[7]。Meyer 等^[8]研究了 290 名骨髓移植病人血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度、转铁蛋白、铁以及可溶性转铁蛋白受体在移植后 5 年内的变化情况, 发现它们在移植后 3 个月处于最高水平然后逐渐降至正常值, 进一步生存分析显示病人高铁蛋白水平与生存率呈显著负相关。如果对出现的铁过载症状不作处理, 部分骨髓移植病患的肝铁和血清铁蛋白水平将持续升高,

长期会损伤患者的器官并增加致死风险^[9]。此外, 铁过载还与真菌感染、肝功能缺陷及肝静脉闭塞等并发症密切相关^[10]。本文主要介绍了以下几种骨髓移植病患中引发铁过载的机制(表 1)。

1.1 遗传变异因素

1.1.1 潜在的铁代谢紊乱疾病

铁代谢紊乱是骨髓移植前后铁过载发生的重要参考因素。以遗传性血色病为例, 患者体内血色素沉着病基因(Hemochromatosis, *HFE*)、转铁蛋白受体 2 基因(Transferrin receptor 2, *TfR2*)、铁调素调节蛋白基因(Hemojuvelin, *HJV*)或铁调素基因(Hepcidin antimicrobial peptide, *HAMP*)发生突变致使铁调素蛋白(Hepcidin)表达异常^[11]。正常生理状态下, 肝脏表达 Hepcidin 并经血管输送至小肠绒毛细胞, Hepcidin 靶向结合肠绒毛细胞膜上膜铁输出蛋白(FPN1)并促使其内化降解从而间接控制机体的肠铁吸收, 因此遗传性血色病患者体内 Hepcidin 紊乱表达能使肠铁吸收异常并导致组织器官铁过载^[12, 13]。Sucak 等^[14]研究了 23 位接受骨髓移植的 *HFE* 基因突变的病患(22 个 H63D 杂合突变病患和 1 个 H63D 纯合突变病患), 结果发现病患体内出现严重铁过载和铁过载依赖性的组织真菌感染。2014 年 Kaczorowska-Hac 等^[15]发现 2 位罹患罕见儿童期疾病的病人[单核母细胞性白血病(Acute Myelomonoblastic Leukaemia, ANLL M4)和严重再生障碍性贫血(Severe aplastic anemia, SAA)]在骨髓移植后体内均出现明显的铁过载症状, 进一步的基因检测表明病人体内均携有杂合 S65C *HFE*

表 1 骨髓移植病患中铁过载现象的关键机制

类别	所处时期	关键机制
潜在的铁代谢紊乱疾病	移植前	遗传性铁稳态相关基因突变 (<i>HFE</i> 、 <i>TfR2</i> 、 <i>HJV</i> 、 <i>HAMP</i> 等) 导致 Hepcidin-FPN 铁调控体系紊乱
无效红系生成	移植前和移植预处理期	红系生成压力应诱导 EPO、GDF15、TWSG1、ERFE 分泌进而干扰转录因子结合 Hepcidin, 导致 Hepcidin 表达异常; 引发低氧环境促使低氧诱导因子抑制 Hepcidin 表达
糖基化家族遗传疾病	移植前	铁稳态相关糖蛋白 (如 <i>TfR2</i> 、 <i>HJV</i>) 异常糖基化影响 Hepcidin 表达
频繁多红细胞输注	移植前、移植预处理期和移植早期	巨噬细胞吞噬输注红细胞后释放的铁贮存于各组织器官
细胞毒疗法或辐射	移植预处理期	损坏体内细胞进而释放大量的铁
供体来源的 T 淋巴细胞	移植早期	激活的异体 T 淋巴细胞分泌表达 FasL 进而诱发 Hepcidin 和 FPN1 表达紊乱

突变基因。

1.1.2 无效红系生成

无效红系生成是指由于某种原因骨髓内红系造血祖细胞分化产生不正常的成熟红细胞并在进入外周循环之前被破坏和死亡。无效红系生成是骨髓增生异常综合征、地中海贫血、铁幼粒细胞性贫血及遗传性球形细胞增多症等潜在骨髓移植疾病的主要临床表现之一。无效红系生成导致的贫血及组织缺氧能促使肾脏器官分泌促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO), 而增多的EPO反过来作用骨髓促进红细胞生成从而满足机体的需求, 这一过程要求肠道持续增加铁供应, 这样的供需关系引发铁过载的发生^[16, 17]。事实上, 铁过载诱发生成红细胞产生大量活性氧及珠蛋白链的合成不平衡, 进一步加重了无效性红细胞生成。尽管当前EPO调控铁代谢平衡的分子机制尚未完全明了, 但是一系列研究已经逐渐揭示了EPO及其他的红系调控因子如何通过调控Hepcidin表达而影响血浆铁供应。例如, Tanno等^[18]在2007年首次发现地中海贫血病患能够利用高量表达红系调控生长分化因子GDF15(Erythroid regulator growth differentiation factor 15, 一种红系生成后期合成分泌的细胞因子)抑制Hepcidin产生并增加肠道铁吸收。在2009年观察到另一种红系来源的调控因子, 扭转原肠胚形成同源蛋白1(Twisted gastrulation homolog 1, TWSG1)产生于红系生成早期并能够通过抑制BMP-SMAD信号传递方式导致肝细胞Hepcidin的表达下调^[19]。

虽然在体外实验中可以观察到高表达的GDF15或TWSG1能够抑制肝细胞Hepcidin表达现象, 而它们在体内对Hepcidin的抑制效果尚不清楚。在*Vhl*^{-/-}小鼠、投喂EPO后野生型小鼠或放血处理后野生型小鼠的骨髓和脾脏中, TWSG1转录水平并没有发生变化也不能抑制Hepcidin表达。单一注射EPO后人体内GDF15水平没有变化或变化很小, 但Hepcidin水平却急剧下调, 表明EPO诱导的Hepcidin调控中, GDF15的角色或许并不必要^[20]。此外, 对野生型和*GDF15*^{-/-}小鼠放血处理后, 发现急性失血诱使野生型小鼠骨髓中GDF15转录水平增高了约3倍, 但是Hepcidin转录水平在以上两种类型鼠中均呈现显著下降, 表明GDF15对Hepcidin的抑制并不

是必要的^[21]。

此外, Pinto等^[22]在2008年发现EPO能够抑制转录因子C/EBP α 结合Hepcidin从而下调Hepcidin的表达, 促进肠道铁供应的增加。低氧诱导因子(Hypoxia inducible factor, HIF)能够通过EPO依赖性抑制Hepcidin的表达^[17]。Kautz等^[23]分析小鼠放血处理0~48h后骨髓细胞的基因表达谱数据, 筛选出erythroferrone (ERFE)。该研究发现6周龄C57BL/6野生雄性小鼠接受放血处理或EPO注射4h后肝内Hepcidin转录水平以及血清Hepcidin含量均急剧下降但是小鼠骨髓内基因*Fam132b*(编码ERFE蛋白)转录水平却呈现快速增高。研究显示ERFE主要由EPO刺激的骨髓成红细胞产生, 且ERFE表达受EPO-JAK2-STAT5信号通路调节。分泌出的ERFE蛋白能够通过循环到达并直接作用于肝脏细胞从而起到在机体发生红系生成压力应激时抑制Hepcidin表达和增加血铁供应的作用。ERFE缺陷的小鼠*Fam132b*^{-/-}在出血后不再具有快速抑制Hepcidin表达的能力, 同野生型小鼠相比, 出血恢复延迟出现, 另外还观察到地中海贫血小鼠*Hbb*^{th3/+}中ERFE蛋白出现了显著的高表达, 此机理可以解释该疾病中机体Hepcidin表达抑制以及系统性铁过载症状。

1.1.3 糖基化家族遗传疾病

部分糖基化家族遗传疾病患者体内由于铁稳态相关蛋白异常糖基化也呈现铁过载状况。以先天性红细胞生成异常性贫血CDA II (Congenital dyserythropoietic anaemia type II)为例, CDA II是一种常染色体隐性遗传疾病, 通常表现为无效造血、溶血、成红细胞形态异常和部分红细胞膜蛋白低糖基化, 当前多利用骨髓移植进行治疗^[24, 25]。由于CDA II病患体内缺乏高尔基体 α -甘露糖苷酶II (α -mannosidase II)和N-乙酰氨基葡萄糖转移酶II (N-acetylglucosaminyl-transferase II), 致使TfR2 N-糖基化受阻。TfR2作为铁敏感元件存在于胞膜上感知和结合血浆饱和铁转运蛋白(holo-Tf), 并通过TFR-HFE途径激活Hepcidin表达。TfR2的胞外域有4个潜在的N-糖基化位点, 这些位点能使TfR2亚基间形成二硫键以维持TfR2蛋白稳定^[26]。因此, CDA II或其他先天性糖基化病(Congenital disorders of glycosylation, CDG)患者体内TfR2的N-糖基化受

阻最终影响 Heparin 正常表达并引发体内铁过载。

Bianchi 等^[27, 28]对来自 10 个家庭的 13 位 CDA II 病患进行了基因组学和蛋白质组学分析,发现病患普遍存有杂合 *SEC23B* 基因突变(6 个错义突变、2 个移码突变和 1 个剪接突变)。*SEC23B* 蛋白为 COPII 外壳蛋白复合体组分,它的突变能干扰内质网到高尔基体的蛋白运输,影响糖基化过程并最终导致细胞表型的改变^[27, 28]。Kathryn 等^[29]对同一家族 CDG 病患进行了外周血 DNA 外显子测序,发现 X 染色体上糖基化基因 *PIGA* 读码框内连续 3 个碱基缺失导致了神经退化、皮肤异常和系统性铁过载的出现。*PIGA* 基因编码内质网 GPI 锚合成途径中所需的一种酶,因此他们认为病患 *PIGA* 突变减少了细胞表面 GPI 锚蛋白的表达(如 HJV 蛋白)而诱发了进行性系统性铁过载。

1.2 非遗传因素

1.2.1 频繁红细胞输注

红细胞输注是造血机能紊乱患者移植前治疗的主要策略之一。80% MDS 患者体内血红蛋白水平低于 10 g/dL,这些病人在骨髓移植治疗前多需接受密集的红细胞输注^[30]。研究表明,一个单位的红细胞平均含 200 ~ 250 mg 铁元素,因此 10 ~ 20 次红细胞输注将明显引发体内铁过载。外源输注的大量红细胞最终由单核巨噬细胞吞噬降解并引发血浆铁浓度增高,而增高的血浆铁则以铁蛋白和血红蛋白形式贮存于肝脏、心脏、大脑等器官的薄壁组织从而导致病人铁过载。输血相关铁过载已被认为是骨髓移植的并发症,近期由国际血液骨髓移植研究中心(CIBMTR)、血液骨髓移植欧洲组(EBMT)和美国血液和骨髓移植学会(ASBMT)所发表的联合指南建议对所有骨髓移植患者进行铁过载筛查^[10]。

1.2.2 细胞毒疗法或辐射

移植预处理是骨髓移植成功的关键因素之一,而细胞毒疗法或辐射等预处理引发细胞损坏而导致骨髓细胞、肿瘤细胞和肝细胞中铁蛋白贮存铁及含铁酶释放大量的贮存铁。Gordon 等^[31]发现 88 位自体骨髓移植患者进行移植前高剂量放疗后,体内血清铁、转铁蛋白饱和度以及 NTBI 均表现出明显增高。Angelo 等^[32]利用高效液相色谱法测定了 30

位急性髓细胞白血病(Acute myelocytic leukemia, AML)和急性淋巴细胞白血病(Acute lymphocytic leukemia, ALL)移植病患大剂量化疗后体内血清 NTBI 的变化情况,发现化疗和骨髓抑制期 NTBI 明显升高,推测是化疗诱导的骨髓细胞裂解以及肝细胞毒性损伤的结果。此外,有研究表明高剂量放疗的预处理能抑制红系生成并使移植后血铁过多的状况持续存在^[33]。

1.2.3 供体来源的 T 淋巴细胞

近年来,Deeg 实验室通过小鼠自体或异体 T 淋巴细胞移植实验展示了骨髓移植导致铁过载的另一可能机制。他们推测铁过载的发生是由于供体 T 淋巴细胞对受体的肝脏和肠道铁调节蛋白表达有直接或间接的影响。非肥胖糖尿病/重症联合免疫缺陷(NOD/SCID)小鼠自体或异体 T 淋巴细胞移植后,受体小鼠肝脏器官铁含量及铁调节蛋白均显著升高并伴有肝损伤,同时低铁或高铁饲养异体移植小鼠能够引起肝脏 Heparin 表达下调和小肠 FPN1 表达上调,这些结果提示异体 T 淋巴细胞移植激活的信号诱导了肠铁吸收的紊乱。来源于供体的 T 淋巴细胞能够表达分泌 FasL 蛋白(又称 CD178, Fas 蛋白的配体)并与肝脏表达的 Fas 蛋白相互作用,因此骨髓移植后出现的铁过载可能与供体来源的激活 T 淋巴细胞表达 FasL 蛋白有关。通过沉默或过表达 FLIPL 蛋白(Fas 信号途径抑制蛋白)能够显著干扰肝细胞凋亡和 Heparin 的表达,进一步证实了供体来源的 T 淋巴细胞诱导骨髓移植铁过载的可能,但其精确的分子机制仍有待进一步明确^[33, 34]。

2 针对铁过载的去铁化治疗

当前临床上主要采用静脉放血或去铁药物来治疗骨髓移植病患的铁过载症状,同时很多指导方针指出铁过载治疗之前首先应全面考察病患骨髓移植前的输血史和铁过载水平,而对于类似 MDS 的病患建议应当在化疗期就启动铁螯合治疗以减轻全身总铁含量和避免移植后铁相关并发症的出现^[10]。目前去铁治疗的方案主要有以下几种(表 2)。

2.1 静脉放血治疗

静脉放血能够安全有效地去除组织中过量的铁,

表 2 常见去铁治疗的作用机制及其缺陷和不良反应

治疗方式	去铁机制	缺陷	不良反应	适用铁过载疾病类型
静脉放血治疗	将患者体内一定量血液排出体外从而安全高效去除过量组织铁	贫血、心脏疾病及移植物功能不良骨髓移植病患不适用;病人常因不耐受多次静脉放血中断治疗	—	血色沉着病、骨髓移植后功能恢复的地中海贫血、输血性铁过载等
去铁胺	有效螯合血浆铁;借助溶酶体有效螯合肝细胞铁蛋白三价铁离子	转铁蛋白、血红蛋白或肌球蛋白结合铁的清除作用不强;心脏铁祛除不理想;持续的输注刺激导致病人治疗依从性欠佳(每日需输注 12~24 h,每周 5~6 天)	导致病患生长阻滞和骨改变、过敏反应、呼吸窘迫综合征及听觉、视觉受损	血色沉着病、地中海贫血、MDS 等潜在性贫血、输血性铁过载等
去铁酮	有效螯合血浆铁;高膜通透性、直接清除胞质可变铁池	诱发的嗜中性白血球减少症和粒性白血球缺乏症不良反应虽多为特异质反应,但因其严重性,往往为医生担忧进而限制其被广泛接受	引发关节病(主要见于南亚国家患者,发生率 5%至 20%以上不等)、嗜中性白血球减少症(发生率达 5%)、粒性白血球缺乏症(发生率约为 0.5%)、胃肠道紊乱及肝脏酶谱上升	血色沉着病、地中海贫血、MDS 等潜在性贫血、输血性铁过载等
地拉罗司	有效螯合血浆铁;高膜通透性、直接高效螯合胞质铁蛋白三价铁离子	—	中度胃肠道紊乱(如腹泻、便秘、恶心以及腹痛引起的呕吐)、皮疹、血肌酐水平上升及潜在致死性肝损伤或肝衰竭;与环孢素和他克莫司联用损伤肾功能	血色沉着病、地中海贫血、MDS 等潜在性贫血、输血性铁过载等
Hepcidin 激动剂和基因治疗	注射 Minihepcidins 或 Tmprss6 siRNA 减轻 Hepcidin 缺乏引发的铁过载	与放血和铁螯合治疗不同,增加 Hepcidin 不能直接排除过量铁至体外,因此多联合去铁药物进行去铁治疗	可能引发轻微的缺铁性贫血	血色沉着病、地中海贫血、MDS 等潜在性贫血、输血性铁过载等

Angelucci 等^[35]研究表明重型地中海贫血病患在骨髓移植后进行静脉放血 3±0.6 年后,病患体内血清铁蛋白含量从 2129~4817 μg/L 降至 210~982 μg/L,总转铁蛋白含量从 2.34±0.37 g/L 升至 2.7±0.58 g/L,转铁蛋白饱和度从 90%±14%降至 50%±29%,肝铁浓度从干重 15.5~28.1 mg/g 降至 1.6~14.6 mg/g。Kew 等^[36]选取 14 位 18~65 岁的异体骨髓移植 60 d 的病患进行静脉放血,12 个月后病患的平均铁蛋白含量从 1911.2 μg/L 降至 974.7 μg/L,肝铁浓度含量从 226.7 μmol/g 降至 157.2 μmol/g,有效减轻了体内的铁贮存。此外,美国血液和骨髓移植学会等也建议对肝铁浓度干重大于 7 mg/g 的铁过载病患进行长期的静脉放血治疗。

2.2 去铁胺(Deferoxamine)

去铁胺又称得斯芬(Desferal, 诺华公司),为铁的络合剂,与游离或已结合的三价铁离子以 1:1 的比率络合成稳定、无毒的水溶性铁胺,然后经胆汁和尿排出。自 20 世纪 70 年代以来它一直作为标准

去铁药物用于慢性铁过载(如输血引起的含铁血黄素沉着病)、静脉放血不耐受铁过载(如伴有严重贫血)或急性铁中毒的治疗。肝细胞能有效吸收去铁胺并定位至溶酶体,去铁胺随后诱导溶酶体降解胞质铁蛋白并进而螯合释放的游离铁,最终螯合铁将经由胆汁排出^[37, 38]。此外,去铁胺口服利用度低、血浆半衰期仅 20~30 min,故通常以皮下、肌肉或静脉注射的方式给药。Gaziev 等^[39]对 15 位地中海贫血病患进行了骨髓移植前和骨髓移植期的去铁胺给药治疗:剂量为 40 mg/(kg·d),间隔期为 24 h,结果显示给药 6 个月后,病患的平均血清铁蛋白从 4187 μg/L 降至 2081 μg/L。

2.3 去铁酮(Deferiprone)

去铁酮又称奥贝安可(Ferriprox, 奥贝泰克公司)或克拉法尔(Kelfer, 西普拉公司),为第一种人工合成的口服铁螯合剂,能够与铁以 3:1 摩尔比键合并由尿液(约占 90%)和粪便排出,该药当前已在欧盟(1999 年)和美国(2011 年)获准使用^[10]。去铁酮在

肝铁祛除上与去铁胺疗效相当^[40],但其分子量低、膜通透性高且能够直接清除细胞内的可变铁池,因此在此总体铁清除方面效果要优于去铁胺^[41]。

2.4 地拉罗司(Deferasirox)

地拉罗司(Deferasirox, Exjade[®], 诺华公司)是一种新型的具有高亲和力和特异性的口服铁螯合剂,能与三价铁离子以 2:1 摩尔比结合成复合物并通过粪便排泄。地拉罗司膜通透性高于去铁胺,细胞摄取的地拉罗司能够直接结合胞质铁蛋白贮存的三价铁进而诱导蛋白酶降解去铁铁蛋白^[42]。Sivgin 等^[43]研究显示口服地拉罗司可以安全有效地降低骨髓移植病人体内的铁过载水平,23 位铁蛋白超过 1000 ng/mL 的移植病人经地拉罗司治疗 94 d 后,体内的肝酶谱水平(如丙氨酸氨基转移酶和胆红素)以及铁蛋白含量均显著下降。另一项研究表明地拉罗司不仅能显著降低骨髓移植病人体内血清铁蛋白,与放血治疗组比,地拉罗司组在提升病人生存率上取得了更好的效果^[44]。此外,地拉罗司还可以有效治疗和预防重型 β -地中海贫血病患的心脏铁过载^[45]。地拉罗司血浆半衰期可以长达 8~16 h,因而可以确保病患体内血浆非转铁蛋白结合铁持续减少;其次地拉罗司每日仅需口服 1 次,能够彻底解决去铁胺治疗依从性差的问题。当前地拉罗司已被世界范围内许多国家批准用于治疗 2 周岁或以上病人输血导致的慢性铁过载。

2.5 Hepcidin 激动剂和基因治疗

Hepcidin 是一种由肝脏分泌在维持机体铁代谢平衡中起关键性调控作用的小分子多肽^[46]。2001 年,2 个独立的实验室首先从人的血液和尿液中纯化出 Hepcidin^[47]。Hepcidin 蛋白由 *HAMP* 基因编码,位于人的 19 号染色体的长臂上(19q13),全长为 2.5 kb,含有 3 个外显子和 2 个内含子,mRNA 长度为 0.4 kb。研究表明,机体铁状况、贫血、缺氧、细菌、致炎物质和细胞因子等均可影响 Hepcidin 的表达水平。Hepcidin 激动剂或 Hepcidin 表达刺激物有望用于治疗 Hepcidin 缺失导致的铁过载症状,如遗传性血色病和 β -地中海贫血。Hepcidin 激动剂不能将机体已存在的过量铁直接清除至体外,研究表明 Minihepcidins 联合静脉放血治疗 Hepcidin 缺失诱发的铁过载能够取得更好的效果^[10,48]。

基因治疗是指用具有正常功能的基因置换或增补患者体内有缺陷的基因,因而达到治疗疾病的目的,其策略包括基因矫正、基因置换、基因失活和自杀基因等。*Tmprss6* 是一种肝脏表达的抑制 Hepcidin 转录的丝氨酸蛋白酶。近期的研究表明 *Tmprss6* RNAi 联合去铁铜治疗可以明显减轻 β -地中海贫血小鼠 *Hbb*^{th3/+} 和血色沉着病小鼠 *Hfe*^{-/-} 体内的继发性铁过载症状^[49,50]。

3 结 语

铁过载现象广泛存在于骨髓移植病人体内,其作为高危因素能够增加细菌或真菌感染易感性,引发移植后肝中毒症状、移植物抗宿主病等不良预后,因而导致较低生存率。铁过载的发生具有复杂多样的发生机制,包括先天遗传变异因素如血色沉着病、MDS 相关无效红系生成等,以及非遗传因素如长期输血、高剂量化疗和异基因骨髓移植引发的免疫应激等,因此彻底治愈铁过载仍然是相当大的挑战。当前人们主要利用去铁胺、去铁酮和地拉罗司等去铁药物或静脉放血等方式降低病患实质细胞中的铁离子水平,但去铁药物治疗相对比较昂贵且漫长,而静脉放血多被用于地中海贫血病患移植铁过载的减轻治疗,并不适用于贫血患者。Hepcidin 激动剂和基因治疗虽然具有极为良好的前景,但距临床应用仍需时日。

参考文献

- [1] Bystrom LM, Guzman ML, Rivella S. Iron and reactive oxygen species: friends or foes of cancer cells?. *Antioxid Redox Sign*, 2014, 20(12): 1917–1924. [DOI]
- [2] Estevão IF, Junior PP, Bonini-Domingos CR. Serum ferritin and transferrin saturation levels in β^0 and β^+ thalassemia patients. *Genet Mol Res*, 2011, 10(2): 632–639. [DOI]
- [3] Galano A, Medina ME, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin and its metabolites as copper chelating agents and their role in inhibiting oxidative stress: a physicochemical analysis. *J Pineal Res*, 2015, 58(1): 107–116. [DOI]
- [4] McKay PJ, Murphy JA, Cameron S, Burnett AK, Campbell M, Tansey P, Franklin IM. Iron overload and liver dysfunction after allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1996, 17(1): 63–66. [DOI]
- [5] Ali S, Pimentel JD, Munoz J, Shah V, McKinnon R, Di-vine G, Janakiraman N. Iron overload in allogeneic he-

- matopoietic stem cell transplant recipients. *Arch Pathol Laborat Med*, 2012, 136(5): 532–538. [DOI]
- [6] Trotter BJ, Burns LJ, DeFor TE, Cooley S, Majhail NS. Association of iron overload with allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes: a prospective cohort study using R2-MRI-measured liver iron content. *Blood*, 2013, 122(9): 1678–1684. [DOI]
- [7] Gordon LI, Brown SG, Tallman MS, Rademaker AW, Weitzman SA, Lazarus HM, Kelley CH, Mangan C, Rubin H, Fox RM, Creger RJ, Winter JN. Sequential changes in serum iron and ferritin in patients undergoing high-dose chemotherapy and radiation with autologous bone marrow transplantation: Possible implications for treatment related toxicity. *Free Rad Biol Med*, 1995, 18(3): 383–389. [DOI]
- [8] Meyer SC, O'Meara A, Buser AS, Tichelli A, Passweg JR, Stern M. Prognostic impact of posttransplantation iron overload after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Tr*, 2013, 19(3): 440–444. [DOI]
- [9] Busca A, Dellacasa C, Pecoraro C. Iron overload in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Global J Hematol Blo*, 2014, 1: 6–17. [DOI]
- [10] Sivgin S, Eser B. The management of iron overload in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (alloHSCT) recipients: Where do we stand?. *Ann Hematol*, 2013, 92(5): 577–586. [DOI]
- [11] Muckenthaler MU. Red Cells, Iron, & Erythropoiesis: How mutant HFE causes hereditary hemochromatosis. *Blood*, 2014, 124(8): 1212. [DOI]
- [12] de Witte T. The role of iron in patients after bone marrow transplantation. *Blood Rev*, 2008, 22(Suppl. 2): S22–S28. [DOI]
- [13] Chua K, Fung E, Micewicz ED, Ganz T, Nemeth E, Ruchala P. Small cyclic agonists of iron regulatory hormone hepcidin. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, doi:10.1016/j.bmcl.2015.03.012. [DOI]
- [14] Sucak GT, Yaşar DG, Yegin ZA, Ergün MA, Özkurt ZN, Akı ŞZ, Güntekin S. The prognostic role of hemochromatosis H63D allele in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*, 2012, 91(8): 1281–1287. [DOI]
- [15] Kaczorowska-Hac B, Szalewska M, Niedzwiecki M, Adamkiewicz-Drozynska E, Milosz E. Iron overload in two children after allogeneic hematopoietic SCT with concomitant HFE p.s65c gene mutation. *J Blood Lymph*, 2014, 4(1): 1000117. [DOI]
- [16] Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood*, 1994, 84(6): 1697–1702. [DOI]
- [17] Liu QD, Davidoff O, Niss K, Haase VH. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis. *J Clin Invest*, 2012, 122(12): 4635. [DOI]
- [18] Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P, Lee YT, Moroney JW, Reed CH, Luban NLC, Wang RH, Eling TE, Childs R, Ganz T, Leitman SF, Fucharoen S, Miller JL. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med*, 2007, 13(9): 1096–1101. [DOI]
- [19] Tanno T, Porayette P, Sripichai O, Noh SJ, Byrnes C, Bhupatiraju A, Lee YT, Goodnough JB, Harandi O, Ganz T, Paulson RF, Miller JL. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. *Blood*, 2009, 114(1): 181–186. [DOI]
- [20] Kautz L, Nemeth E. Molecular liaisons between erythropoiesis and iron metabolism. *Blood*, 2014, 124(4): 479–482. [DOI]
- [21] Casanovas G, Spasić MV, Casu C, Rivella S, Strelau J, Unsicker K, Muckenthaler MU. The murine growth differentiation factor 15 is not essential for systemic iron homeostasis in phlebotomized mice. *Haematologica*, 2013, 98(3): 444–447. [DOI]
- [22] Pinto JP, Ribeiro S, Pontes H, Thowfeeq S, Tosh D, Carvalho F, Porto G. Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBPα. *Blood*, 2008, 111(12): 5727–5733. [DOI]
- [23] Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*, 2014, 46(7): 678–684. [DOI]
- [24] Iolascon A, Sabato V, De Mattia D, Locatelli F. Bone marrow transplantation in a case of severe, type II congenital dyserythropoietic anaemia (CDA II). *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27(2): 213–215. [DOI]
- [25] Remacha AF, Badell I, Pujol-Moix N, Parra J, Muñoz-Díaz E, Ginovart G, Sardà MP, Hernández A, Moliner E, Torrent M. Hydrops fetalis-associated congenital dyserythropoietic anemia treated with intrauterine transfusions and bone marrow transplantation. *Blood*, 2002, 100(1): 356–358. [DOI]
- [26] Zhao NN, Enns CA. N-linked glycosylation is required for transferrin-induced stabilization of transferrin receptor 2, but not for transferrin binding or trafficking to the cell surface. *Biochemistry*, 2013, 52(19): 3310–3319. [DOI]
- [27] Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Boschetti C, Barcellini W, Iurlo A, Marcello AP, Righetti PG, Zanella A. Congenital dyserythropoietic anemia type II (CDAIL) is caused by mutations in the *SEC23B* gene. *Hum Mutat*, 2009, 30(9): 1292–1298. [DOI]
- [28] Braun M, Wöfl M, Wiegering V, Winkler B, Ertan K, Bald R, Schwarz K, Heimpel H, Eyrych M, Schlegel PG. Successful treatment of an infant with CDA type II by intrauterine transfusions and postnatal stem cell trans-

- plantation. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(4): 743–745. [DOI]
- [29] Swoboda KJ, Margraf RL, Carey JC, Zhou H, Newcomb TM, Coonrod E, Durtschi J, Mallempati K, Kumanovics A, Katz BE. A novel germline PIGA mutation in Ferro-Cerebro-Cutaneous syndrome: A neurodegenerative X-linked epileptic encephalopathy with systemic iron-overload. *Am J Med Genet A*, 2014, 164(1): 17–28. [DOI]
- [30] Gattermann N, Rachmilewitz EA. Iron overload in MDS—pathophysiology, diagnosis, and complications. *Ann Hematol*, 2011, 90(1): 1–10. [DOI]
- [31] Evens AM, Mehta J, Gordon LI. Rust and corrosion in hematopoietic stem cell transplantation: the problem of iron and oxidative stress. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 34(7): 561–571. [DOI]
- [32] Belotti A, Duca L, Borin L, Realini S, Renso R, Parma M, Pioltelli P, Pogliani E, Cappellini MD. Non transferrin bound iron (NTBI) in acute leukemias throughout conventional intensive chemotherapy: Kinetics of its appearance and potential predictive role in infectious complications. *Leukemia Res*, 2015, 39(1): 88–91. [DOI]
- [33] Bair S, Spaulding E, Parkkinen J, Shulman HM, Lesnikov V, Beauchamp M, Canonne-Hergaux F, Kowdley KV, Deeg HJ. Transplantation of allogeneic T cells alters iron homeostasis in NOD/SCID mice. *Blood*, 2009, 113(8): 1841–1844. [DOI]
- [34] Li X, Xu F, Karopongse E, Marcondes AM, Lee K, Kowdley KV, Miao CH, Trobridge GD, Campbell JS, Deeg HJ. Allogeneic transplantation, Fas signaling, and dysregulation of hepcidin. *Biol Blood Marrow Tr*, 2013, 19(8): 1210–1219. [DOI]
- [35] Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Erer B, Galimberti M, Giardini C, Gaziev D, Polchi P. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood*, 1997, 90(3): 994–998. [DOI]
- [36] Kew AK, Clarke S, Ridler A, Burrell S, Edwards JA, Doucette S, Couban S. A prospective cohort study of the feasibility and efficacy of iron reduction by phlebotomy in recipients of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 50(3): 457–458. [DOI]
- [37] Terman A, Kurz T. Lysosomal iron, iron chelation, and cell death. *Antioxid Redox Sign*, 2013, 18(8): 888–898. [DOI]
- [38] Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med*, 2011, 364(2): 146–156. [DOI]
- [39] Gaziev D, Giardini C, Angelucci E, Polchi P, Galimberti M, Baronciani D, Erer B, Maiello A, Lucarelli G. Intravenous chelation therapy during transplantation for thalassemia. *Haematologica*, 1995, 80(4): 300–304. [DOI]
- [40] Berdoukas V, Farmaki K, Carson S, Wood J, Coates T. Treating thalassemia major-related iron overload: the role of deferiprone. *J Blood Med*, 2012, 3: 119–129. [DOI]
- [41] Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet*, 2002, 360(9332): 516–520. [DOI]
- [42] De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Specific iron chelators determine the route of ferritin degradation. *Blood*, 2009, 114(20): 4546–4551. [DOI]
- [43] Sivgin S, Eser B, Bahcebasi S, Kaynar L, Kurnaz F, Uzer E, Pala C, Deniz K, Ozturk A, Cetin M, Unal A. Efficacy and safety of oral deferasirox treatment in the post-transplant period for patients who have undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). *Ann Hematol*, 2012, 91(5): 743–749. [DOI]
- [44] Sivgin S, Baldane S, Akyol G, Keklik M, Kaynar L, Kurnaz F, Pala C, Zararsiz G, Cetin M, Eser B. The oral iron chelator deferasirox might improve survival in allogeneic hematopoietic cell transplant (alloHSCT) recipients with transfusional iron overload. *Transfus Apher Sci*, 2013, 49(2): 295–301. [DOI]
- [45] Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, Ibrahim H, Li CK, Viprakasit V, Elalfy MS. Continued improvement in myocardial T2* over two years of deferasirox therapy in β -thalassemia major patients with cardiac iron overload. *haematologica*, 2011, 96(1): 48–54. [DOI]
- [46] Xu Q, Kanthasamy A, Jin HJ, Reddy M. Hepcidin plays a key role in 6-OHDA induced iron overload and apoptotic cell death in a cell culture model of Parkinson's disease (1038.2). *FASEB J*, 2014, 28(Suppl. 1): 1038.2. [DOI]
- [47] Viatte L, Vaulont S. Hepcidin, the iron watcher. *Biochimie*, 2009, 91(10): 1223–1228. [DOI]
- [48] Preza GC, Ruchala P, Pinon R, Ramos E, Qiao B, Peralta MA, Sharma S, Waring A, Ganz T, Nemeth E. Minihepcidins are rationally designed small peptides that mimic hepcidin activity in mice and may be useful for the treatment of iron overload. *J Clin Invest*, 2011, 121(12): 4880–4888. [DOI]
- [49] Schmidt PJ, Racie T, Westerman M, Fitzgerald K, Butler JS, Fleming MD. Combination therapy with a *Tmprss6* RNAi-therapeutic and the oral iron chelator deferiprone additively diminishes secondary iron overload in a mouse model of β -thalassemia intermedia. *Am J Hematol*, 2015, 90(4): 310–313. [DOI]
- [50] Camaschella C. Treating iron overload. *N Engl J Med*, 2013, 368(24): 2325–2327. [DOI]