

# 铁过载性心肌病

高薇<sup>1,2</sup> 陈伟<sup>1</sup>

(1. 昆明医科大学第一附属医院医学影像科, 云南 昆明 650032; 2. 红河州第一人民医院放射科, 云南 蒙自 661199)

**【摘要】**铁过载性心肌病并非少见, 该类患者临床表现不具特征性, 常规临床检查手段特异性低, 如不能早期诊断、及时干预, 患者预后不良。现对该病的病理生理机制、临床表现、检测方法、诊断标准、治疗等进行综述, 以加强临床医生对本病的认识及重视。

**【关键词】**心脏磁共振; 心力衰竭; 血色病; 铁过载性心肌病

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.006

## Iron Overload Cardiomyopathy

GAO Wei<sup>1,2</sup>, CHEN Wei<sup>1</sup>

(1. Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China; 2. Department of Radiology, The First People's Hospital of Honghe State, Mengzi 661199, Yunnan, China)

**【Abstract】**Iron overload cardiomyopathy (IOC) is not uncommon. The clinical manifestation of this type of patient is not characteristic, and the routine clinical examination method is less specific. Thus, the patients with IOC have poor prognosis without early diagnosis and timely intervention. Here, we reviewed the pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, detection methods, diagnostic criteria and treatments of IOC, in order to strengthening clinicians' knowledge and attention to this disease.

**【Key words】**Cardiac magnetic resonance; Heart failure; Hemochromatosis; Iron overload cardiomyopathy

铁是人体内含量最高的微量元素, 广泛分布在人体各个组织器官, 在维持机体生理机能中发挥重要作用。机体内铁缺乏或铁过载均会导致疾病发生<sup>[1-2]</sup>。铁过载分为原发性铁过载和继发性铁过载, 前者又称为遗传性血色病或原发性血色病, 是由于编码铁代谢蛋白的基因突变所致。根据致病基因的不同, 目前原发性血色病分为以下四型: 1 型, 位于 6 号染色体的血色病基因 *HFE* 突变所致, 也是最常见原发性血色病; 2 型, 位于 1 号染色体的 *HJV* 基因突变所致 (2A) 或 19 号染色体编码铁调素的 *HAMP* 基因突变所致 (2B); 3 型, 位于 7 号染色体上编码转铁蛋白受体 2 的

*TFR2* 基因突变所致; 4 型, 位于 2 号染色体上编码膜铁转运蛋白的 *SLC40A1* 基因突变所致。除了 4 型为常染色体显性遗传外, 其他三型均为常染色体隐性遗传。继发性血色病主要是由于机体通过非胃肠道途径摄入大量铁所致, 主要见于与输血相关的遗传性或获得性贫血患者, 如地中海贫血、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血、骨髓纤维化、铁粒幼细胞贫血等。原发性血色病和继发性血色病患者若未得到及时的去铁干预, 机体组织、器官 (如肝脏、心脏、内分泌腺体等) 大量的铁沉积, 称为铁过载, 将导致器官结构、功能异常, 引起相应疾病。心肌铁过载会导致以

**基金项目:** 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项 [2018FE001(-039)]; 云南省卫生和计划生育委员会医学后备人才培养计划 (H-2017006)

**通讯作者:** 陈伟, E-mail: chenwin2008@139.com

左心室进行性舒、缩功能不全为特征的心肌病,称为铁过载性心肌病(iron overload cardiomyopathy, IOC)。IOC 患者心功能不全常处于亚临床阶段或无临床表现,即使患者已发生心力衰竭,但由于临床表现不具特征性,难以明确心力衰竭原因,不能得到及时干预,导致患者预后不良<sup>[3]</sup>。且 IOC 致死率较高,是原发性血色病患者、重症地中海贫血患者的主要死因<sup>[4-6]</sup>。现就 IOC 的病理机制、临床表现、检测方法、诊断、治疗等进行综述,以加强临床医生对本病的认识及重视。

## 1 病理生理机制

原发性血色病中,编码铁代谢蛋白的基因发生突变,导致十二指肠上皮细胞摄入大量铁。继发性血色病中,铁过载主要是由于反复输血、无效红细胞生成、外周溶血增加以及肠道铁吸收增加所致<sup>[7]</sup>。血液循环中的铁主要以  $\text{Fe}^{3+}$  的形式存在,并与转铁蛋白结合,称为结合铁。通常情况下转铁蛋白饱和度约为 30%,在铁过载的情况下,转铁蛋白被完全饱和,未能与转铁蛋白结合的铁称为非结合铁。非结合铁以  $\text{Fe}^{2+}$  的形式,通过二价金属转运体 1 和 L 型、T 型钙离子通道进入心肌细胞内<sup>[8-10]</sup>,在芬顿反应(Fenton reaction)作用下, $\text{Fe}^{2+}$  被氧化为  $\text{Fe}^{3+}$ ,同时产生氢氧根离子和羟基自由基。氢氧根离子和羟基自由基是具有较强活性及毒性的自由基,它们参与线粒体、胞浆的氧化反应中,产生大量活性氧,心肌细胞抗氧化能力降低,细胞膜脂质、细胞蛋白及核酸过氧化,心肌细胞损伤<sup>[11]</sup>。另外,大量铁通过钙离子通道进入心肌细胞内,钙离子通道功能紊乱,心肌细胞兴奋收缩耦联功能不全<sup>[12]</sup>。最终导致以左室功能不全为主要特征的 IOC。继发性血色病患者,如重症及中央型地中海贫血患者,随着疾病进展,红细胞溶解、肺内铁和/或含铁血黄素沉积、贫血相关高心排量、高凝状态、肺循环中 NO 舒血管作用失活等多种因素相互作用,导致肺动脉高压<sup>[13]</sup>。肺动脉高压、左心功能不全、心肌铁过载等导致右室扩大,右心衰竭发生<sup>[7]</sup>。心脏铁过载使心室心肌首先受累,随着病情进展,心房心肌及传导系统受累,因此,IOC 常伴有心律失常和传导束异常。近年来研究发现铁过载诱发铁死亡,是一种新的细胞死亡形式,并导致相应器官功能失调或不全<sup>[14]</sup>,且已有研究证实原发性、继发性血色病动物模型,铁死亡是肝细胞损伤的主要形式<sup>[15]</sup>;缺血性心肌病、抗肿瘤药物导致心肌损伤同样被证实与心肌细

胞铁死亡有关<sup>[16]</sup>。原发性、继发性血色病心功能不全的发生是否与铁过载诱导心肌细胞铁死亡发生有关,仍有待研究。综上,IOC 具有复杂的病理生理机制,并不仅仅与铁浸润导致心肌损伤有关,还与铁过载导致其他器官功能不全(如肝功能不全)、内分泌疾病(糖尿病、甲状腺功能减退)等间接导致心肌损伤的因素有关。

## 2 临床表现

IOC 根据心脏形态、功能改变分为两种类型,限制型和扩张型。限制型主要表现为左室舒张功能不全伴充盈受限,左室射血分数(LVEF)正常;扩张型主要表现为左心室扩大,收缩功能不全。IOC 早期主要表现为舒张功能不全,如果铁过载不能得到有效的干预,多数患者左心室扩大、LVEF 降低、左心衰竭,甚至出现肺动脉高压、右心衰竭。但并非所有患者都经历该病理生理过程,小部分患者即使心肌铁过载程度严重,在疾病的终末期仍表现左心室限制性改变。原发性、继发性血色病患者发展到 IOC 除上述表现外,可因原发病的不同、疾病所处阶段不同有其他相应临床表现。原发性血色病患者可出现肝硬化、皮肤色素沉着、糖尿病等,且临床表现可因疾病类型的不同而有差异。1、3、4 型主要发生于成年人,发病年龄一般为 40~50 岁,1、3 型主要以肝脏受累为常见表现。2 型,也称为幼年型血色病,发病年龄 10~20 岁,主要表现为心脏、内分泌腺体受累,并且心脏受累较早,心肌损伤严重,常在 30 岁前出现心力衰竭,后果较其他三型重<sup>[17]</sup>。继发性血色病患者除原发疾病、输血病史外,还可出现下列表现:慢性贫血相关高输出量心肌病、肺动脉高压、心包炎、心肌炎、胸痛、心律失常等<sup>[7]</sup>。

## 3 检测手段

原发性、继发性血色病或怀疑 IOC 患者,除进行常规体格检查、血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度、心电图、胸片、心脏超声检查外,还应进行磁共振(magnetic resonance, MR),尤其是心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)检查。

血清铁蛋白被证实与输血的次数及肝铁含量具有正相关性,与心肌铁含量相关性并不好<sup>[18]</sup>。但铁蛋白仍为 IOC 筛查及疗效评价的重要指标。血清铁蛋白 >300 ng/mL、转铁蛋白饱和度 >55% 被认为是全身铁过载的证据。心脏超声是首选的筛查工具及

随访手段,左心室舒张功能不全(假性正常化或限制型充盈障碍)、伴或不伴左心房扩大,被认为是 IOC 早期表现。进展期限制型表现为左室充盈受限,左心房、右心室扩大,肺动脉压升高、LVEF 可正常。扩张型表现为左、右心室扩大,LVEF 降低。心腔扩大而心排量增加、左心室离心性肥大、LVEF 正常或升高也可见<sup>[19-20]</sup>。近来基于心脏超声的斑点追踪技术发现重症地中海贫血患者或其他遗传性血色病患者在左室收缩功能参数(如 LVEF)无降低的情况下,心肌应变参数(如纵向应变、圆周应变、径向应变)已发生降低,可较早发现左心室功能不全<sup>[21-22]</sup>。但心脏超声有其局限性,即不能明确心肌有无铁过载及铁过载的严重程度。

CMR 被认为是评价心脏结构及功能的“金标准”,利用其心肌组织特征成像技术(如 T2WI、T2\*、延迟强化、T1 mapping 等)可探寻心肌损伤、心力衰竭的原因。T2\* 技术(包括黑血技术、亮血技术)通过 T2\* 弛豫时间的改变,可较早明确原发性或继发性血色病患者肝脏、心肌是否有铁过载,并可定量评价铁过载的严重程度,具有无创、可重复性好的特点,被认为是引起 IOC 患者治疗策略变革、显著提高 IOC 患者生存率的重要医疗技术<sup>[23-24]</sup>。目前一般认为 T2\* 值 < 20 ms,提示心肌铁过载,且 T2\* 值与 LVEF 具有相关性;T2\* 值 < 10 ms,提示心肌重度铁过载,且发生心力衰竭及心律失常的可能性明显增加。一项纳入 652 例重症地中海贫血患者的前瞻性研究,发现当 T2\* 值 < 6 ms、6 ms < T2\* 值 < 10 ms、T2\* 值 > 10 ms 时,患者一年内发生心力衰竭的风险分别为 47%、21%、0.2%,心律失常发生的风险分别为 19%、18%、4%<sup>[18]</sup>。T2\* 值随 MR 场强的升高而降低,目前仍认为 1.5 T MR T2\* 值是评价心肌有无铁过载及其严重程度的标准。Alam 等<sup>[25]</sup>研究提示,在 3.0 T 设备上扫描,继发性血色病患者、正常对照组心肌 T2\* 图像伪影较 1.5 T 明显,3.0 T 心肌 T2\* 值测量的一致性低于 1.5 T,但 3.0 T 心肌 T2\* 值与 1.5 T 心肌 T2\* 值具有较好的相关性(黑血技术  $r^2 = 0.931$ ,  $P < 0.001$ ;亮血技术  $r^2 = 0.954$ ,  $P < 0.001$ ),该研究认为 3.0 T MR 同样可用于心肌铁定量分析。CMR 延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)可评价局灶性或替代性心肌纤维化,LGE 范围与组织病理学证实的心肌纤维

化严重程度具有较好的相关性,且 LGE 的严重程度被认为与缺血性、非缺血性心肌病患者的不良预后密切相关。继发性血色病或原发性血色病患者是否发生心肌纤维化,能否通过 LGE 反映纤维化严重程度? Kirk 等<sup>[18]</sup>研究(10 个心脏样本,9 个为重症地中海贫血、1 个为铁粒幼细胞贫血)发现即使心肌严重铁过载[T2\* 均值( $5.0 \pm 2.0$ ) ms],通过病理学检查并未发现心肌局灶性纤维化。但 Pepe 等<sup>[26]</sup>研究发现不伴有糖尿病的重症地中海贫血患者基于 CMR 发现非缺血性 LGE 占 18.4% (130/709),而伴有糖尿病的重症地中海贫血患者 LGE 占 29.9% (25/86),成人患者 LGE 发生被认为与年龄、糖尿病、病毒感染等重症地中海贫血并发症有关。铁在心肌细胞间质沉积可能诱导弥漫性心肌纤维化发生,心肌细胞外间隙扩大;另外,铁在细胞内、细胞间隙沉积可缩短 CMR 纵向弛豫时间(T1 时间)。基于该病理基础,是否可以利用 CMR T1 mapping 评价继发性或原发性血色病患者心肌细胞外容积指数(extracellular volume fraction, ECV),以反映铁过载的严重程度。2017 年 Liu 等<sup>[27]</sup>研究发现与正常对照组[Native T1 = ( $941 \pm 23$ ) ms]相比,铁过载患者(重症地中海贫血、原发性血色病、骨髓增生异常、镰状细胞贫血)Native T1 值( $795 \pm 58$ ) ms 明显减低;该研究还发现铁过载患者心肌 Native T1 也低于其他心脏病变的 Native T1 值,如淀粉样变 Native T1 = ( $1\,002 \pm 63$ ) ms、扩张型心肌病 Native T1 = ( $945 \pm 27$ ) ms、肥厚型心肌病 Native T1 = ( $932 \pm 81$ ) ms、慢性缺血性心肌病 Native T1 = ( $951 \pm 33$ ) ms 等,甚至低于 Fabry 病 Native T1 = ( $863 \pm 23$ ) ms。而 Hanneman 等<sup>[28]</sup>研究纳入心肌 T2\* < 20 ms 的铁过载患者,同样证实铁过载患者心肌 Native T1 值低于正常对照组,另外,还发现铁过载患者心肌 Native T1 与 T2\* 值具有较好相关性( $r = 0.874$ ,  $P < 0.001$ ),且铁过载患者心肌 ECV ( $31.3 \pm 2.8$ )% 较正常对照组 ( $27.0 \pm 3.1$ )% 及非铁过载心脏病患者 ECV ( $28.2 \pm 3.4$ )% 明显升高。上述研究表明,利用 CMR T1 mapping 技术同样可验证铁过载患者心肌是否有铁过载及其严重程度。但需注意的是 T1 mapping 受 MR 设备、参数选择、操作者等众多因素影响,无论是 Native T1 值还是 ECV 值,相比于 T2\* 值,一致性欠佳,且所得数据尚不能在多个中心间对比、应用,因此,尚不能武断地采用 Native

T1、ECV 值作为评价铁过载严重程度的指标<sup>[29]</sup>。CMR 多参数成像在铁过载患者预后评价中也发挥了重要作用。2018 年欧洲一项多中心前瞻性研究不但肯定了 CMR 对重症地中海贫血患者治疗的指导价值(经过 CMR 检查,70% 的患者铁螯合剂治疗方式改变,铁过载诱导的心力衰竭、心律失常降低),且明确了基于 T2\* 技术,心肌各个节段的 T2\* < 20 ms,即心肌均匀性铁过载,不但与心力衰竭发生有关,还与心肌纤维化、心室功能不全的发生有关;而心律失常的发生与心房扩大有关,与铁过载无关。综上,相比于心脏超声,CMR 的无创性、多参数、心肌组织特征成像能早期评价原发性、继发性血色病患者心肌是否有铁过载及其严重程度,并在治疗策略选择、疗效评价及预后评估中发挥了重要作用,在 CMR 指导下,该类患者预后改善,生存率显著提高。

#### 4 IOC 诊断标准

Kremastinos 等<sup>[30]</sup>提出,同时满足以下条件可诊

断为 IOC:(1)心脏病变证据,尤其是左室舒张功能不全伴充盈受限,或左心室扩张伴 LVEF 降低;(2)铁过载证据(血清铁蛋白 > 300 ng/mL、转铁蛋白饱和度 > 55%);(3)心肌铁沉积(T2\* 值 < 20 ms)。虽然血清铁蛋白与心肌铁过载严重程度及是否发生 IOC 相关性不好,但血清铁蛋白 ≈ 1 000 ~ 2 000 ng/mL 时,提示全身性轻-中度铁过载<sup>[23]</sup>,当血清铁蛋白 ≥ 2 500 ng/mL 时提示全身性重度铁过载,心脏受累可能性较大<sup>[31]</sup>。另外,当患者年龄 ≤ 14 岁,血清铁蛋白 ≥ 2 000 ng/mL 时,提示心脏可能受累<sup>[32]</sup>。

#### 5 IOC 诊断及复查流程

IOC 诊断及复查包括常规心脏评价、实验室检查、MR 检查及基因学检测<sup>[30]</sup>,见图 1。早期诊断、及时干预可阻止 IOC 的进展,所有检查的目的,除了明确患者是否已发展为 IOC,更重要的是对铁过载患者进行筛查,阻止其向 IOC 发展,以及筛查可能导致患者铁过载的病因。

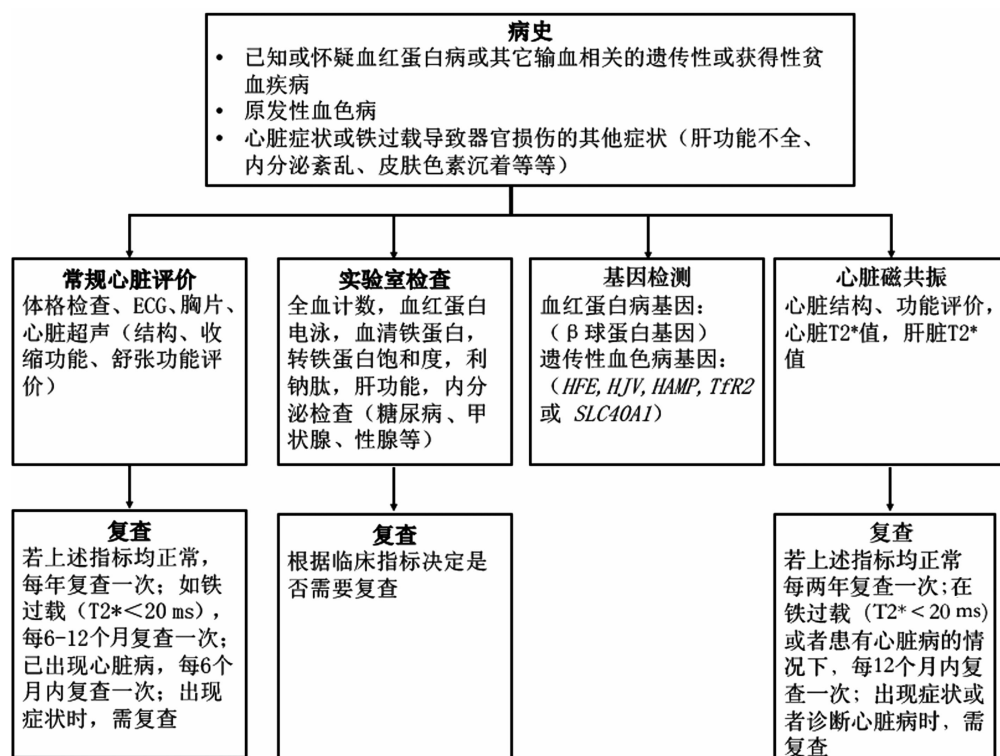


图 1 IOC 诊断及复查流程图

#### 6 治疗

##### 6.1 遗传性血色病

静脉放血疗法对四种类型的原发性血色病患者

有效,且具安全性。疾病早期采用静脉放血疗法可减轻或延缓铁过载导致的器官、组织损伤,但并不能减轻或缓解已出现的严重并发症,如肝硬化、糖尿病、性

腺机能减退等。静脉放血疗法适应证<sup>[30]</sup>:遗传性血色病患者血清铁蛋白  $>1\ 000\ \text{ng/mL}$ ,或出现肝功能不全、糖尿病、性腺功能减退、关节炎等。治疗方案:诱导期,静脉放血  $1\sim 2$  单位/周,直至血清铁蛋白  $<50\ \text{ng/mL}$ ,转铁蛋白饱和度  $<30\%$ ;维持期,血清铁蛋白  $<100\ \text{ng/mL}$ ,转铁蛋白饱和度  $<50\%$ 。放血疗法在达到预期血清铁蛋白浓度、转铁蛋白饱和度时,需注意维持血红蛋白浓度  $>110\sim 120\ \text{g/L}$ <sup>[33]</sup>。静脉放血疗法带来这样一个问题:原发性血色病患者是否可以献血? de Buck 等<sup>[34]</sup>研究认为血色病患者,没有并发症,当血清铁蛋白正常时可以献血。而最近 Winters 等<sup>[35]</sup>研究认为与其他自愿献血者相比,血色病患者血液发生感染的危险并未显著升高,应在全球提倡血色病患者可以献血。对于有禁忌或不能耐受静脉放血疗法的患者,利用铁螯合剂治疗也能减轻心肌铁过载程度,甚至心功能可能恢复<sup>[36]</sup>。另外,红细胞单采术对降低原发性血色病患者铁过载严重程度同样有效,且具安全性<sup>[37]</sup>。

## 6.2 继发性血色病

采用铁螯合剂治疗,包括去铁敏针剂(deferoxamine, DFO)、去铁酮(deferiprone, DFP)和地拉罗司(deferasirox, DFX)口服药物。因具有不同的膜通透性,三种药物在不同的部位发挥铁螯合作用。DFO 细胞膜通透性欠佳,难以进入细胞内,尤其是心肌细胞内,主要清除循环中的铁,与铁结合后,从尿液中排除<sup>[38]</sup>。DFP、DFX 具有膜通透性,能通过脂双分子层,可进入细胞内清除细胞内铁,同时仍有螯合细胞外铁的作用<sup>[39-40]</sup>。

目前三种药物临床数据主要基于血红蛋白病患者或重症地中海贫血患者数据,并通过 CMR 进行药物疗效评价及随访。Pennell 等<sup>[41]</sup>临床随机对照研究中,利用  $T2^*$  评价重症地中海贫血患者在接受 DFO、DFP 治疗后心肌铁过载及心功能改善情况,发现 DFP 组 66% 患者心肌铁沉积、LVEF 均有改善, DFO 组 45% 患者心肌铁沉积、LVEF 均有改善,且 1 年后,DFP 组心肌铁沉积、LVEF 改善情况优于 DFO 组。随后 Pennell 等<sup>[42]</sup>另一临床随机对照研究(CORDELIA),比较 DFX 和 DFO 对心肌铁过载的改善情况,用药 1 年后,两者对心肌铁沉积均有改善,但两者效果类似( $12\% \text{ vs } 7\%, P = 0.057$ );基线水平心脏铁过载

$T2^* > 10\ \text{ms}$  或  $< 10\ \text{ms}$ ,在持续用药 2 年后,DFX 和 DFO 均可改善心肌铁过载情况<sup>[43]</sup>。另外, Tanner 等<sup>[44]</sup>进行了联合用药与单一用药的比较研究,发现联合用药组(DFO、DFP)重症地中海贫血患者心肌铁过载及心功能改善情况优于单一用药组(DFO)。Alpendurada 等<sup>[45]</sup>进一步证实联合用药组右心室功能改善优于单一用药组。需要注意的是,上述研究中患者虽有不同程度的心脏铁过载,但并无心力衰竭,美国心脏协会(AHA)指南建议对于重度地中海贫血患者基于 CMR 发现心脏中-重度铁过载或已伴发了左心室功能不全应联合用药<sup>[46]</sup>。对于重症地中海贫血患者一般于输血后的 2~3 年开始进行铁螯合剂治疗,铁螯合治疗的方案将依据肝、心脏是否受累及其严重程度、全身铁过载情况、受累器官功能不全程度、输血治疗的次数等制定<sup>[17]</sup>。治疗过程中,CMR  $T2^*$  对于疗效的监测尤为重要。重度铁过载患者( $T2^* < 10\ \text{ms}$ )或已诊断为 IOC,或已出现左室扩大、心力衰竭,需进行强化治疗,联合用药(DFO + DFP)或持续性 DFO 注射,直至  $T2^* > 20\ \text{ms}$ 、心功能改善。轻-中度铁过载患者( $10\ \text{ms} < T2^* < 19\ \text{ms}$ )不伴有 IOC,使用单一铁螯合剂治疗,直至  $T2^* > 20\ \text{ms}$ ,并需对患者进行严格的随访。另外,有研究表明对于  $10\ \text{ms} < T2^* < 15\ \text{ms}$  的患者,也提倡联合用药<sup>[26]</sup>。心脏尚未发生铁过载,一般行单一铁螯合剂药物治疗,维持  $T2^* > 20\ \text{ms}$ <sup>[26]</sup>。另外,对于已有心力衰竭临床表现和/或发现心功能不全的继发性血色病患者,除使用铁螯合剂外,还需抗心力衰竭药物联合治疗,如肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂、 $\beta$  受体阻滞剂等。虽然利用铁螯合剂治疗,并通过 CMR 进行早期诊断、疗效评价及随访等手段,明显改善了继发性血色病患者的预后,提高了生存率,但铁螯合剂对于心脏舒张功能不全的改善尚不明确。另外,对于 LVEF 的改善并不明显,甚至小部分患者 LVEF 仍会降低。这可能是因为机体内仅有部分铁能被铁螯合剂直接清除,而含铁血黄素则难以清除。

钙离子通道被认为是铁进入心肌细胞的重要通路,钙离子通道拮抗剂是否可降低心肌铁过载,是当前研究热点。Fernandes 等<sup>[47]</sup>研究证实与安慰剂组比较,氨氯地平可降低重症地中海贫血患者心肌铁含量,且无不良反应发生。Eghbali 等<sup>[48]</sup>研究进一步证

实联合用药组(氨氯地平 + 铁螯合剂)重症地中海贫血患者心肌 T2 \* 值较用药前升高,且联合用药后,该组患者心肌 T2 \* 值高于单一使用铁螯合剂治疗组,患者主要不良反应为胃肠道反应。提示钙离子通道拮抗剂能改善重症地中海贫血患者心肌铁过载的严重程度,且具有安全性。但目前的研究尚存在局限性,纳入对象主要是重症地中海贫血患者,样本量较小(数十人),疗效( >12 个月)仍需观察,钙离子通道拮抗剂和铁螯合剂联合用药是否能用于其他继发性血色病或原发性血色病,相关临床研究报道罕见。

综上,原发性、继发性血色病导致 IOC 并非少见,IOC 所致心力衰竭是该类疾病患者的主要死因。基于 CMR 指导下的规范治疗、疗效评价、随访对于改善或延缓原发性、继发性血色病患者铁过载,尤其是心肌铁过载尤为重要,从而改善预后,提高生存率。

## 参 考 文 献

- [1] Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10045):706-716.
- [2] Pantopoulos K. Inherited disorders of iron overload[J]. *Front Nutr*, 2018, 5:103.
- [3] Diez-Lopez C, Comin-Colet J, Gonzalez-Costello J. Iron overload cardiomyopathy: from diagnosis to management[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2018, 33(3):334-340.
- [4] Aronow WS. Management of cardiac hemochromatosis[J]. *Arch Med Sci*, 2018, 14(3):560-568.
- [5] Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, et al. Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives[J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(3):451-458.
- [6] Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al. Cardiovascular function and treatment in beta-thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2013, 128(3):281-308.
- [7] Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, et al. Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(4):479-489.
- [8] Tsushima RG, Wickenden AD, Bouchard RA, et al. Modulation of iron uptake in heart by L-type Ca<sup>2+</sup> channel modifiers: possible implications in iron overload[J]. *Circ Res*, 1999, 84(11):1302-1309.
- [9] Ke Y, Chen YY, Chang YZ, et al. Post-transcriptional expression of DMT1 in the heart of rat[J]. *J Cell Physiol*, 2003, 196(1):124-130.
- [10] Kumfu S, Chattipakorn S, Srichairatanakool S, et al. T-type calcium channel as a portal of iron uptake into cardiomyocytes of beta-thalassemic mice[J]. *Eur J Haematol*, 2011, 86(2):156-166.
- [11] Gordan R, Wongjaikam S, Gwathmey JK, et al. Involvement of cytosolic and mitochondrial iron in iron overload cardiomyopathy: an update[J]. *Heart Fail Rev*,

- 2018, 23(5):801-816.
- [12] Wongjaikam S, Kumfu S, Khamsekaew J, et al. Restoring the impaired cardiac calcium homeostasis and cardiac function in iron overload rats by the combined deferiprone and N-acetyl cysteine[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:44460.
- [13] Fraidenburg DR, Machado RF. Pulmonary hypertension associated with thalassemia syndromes[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1368(1):127-139.
- [14] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2):273-285.
- [15] Wang H, An P, Xie E, et al. Characterization of ferroptosis in murine models of hemochromatosis[J]. *Hepatology*, 2017, 66(2):449-465.
- [16] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(7):2672-2680.
- [17] Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(23):2383-2397.
- [18] Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2 \* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major[J]. *Circulation*, 2009, 120(20):1961-1968.
- [19] Aessopos A, Farmakis D, Hatziliami A, et al. Cardiac status in well-treated patients with thalassemia major[J]. *Eur J Haematol*, 2004, 73(5):359-366.
- [20] Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, et al. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia[J]. *Chest*, 2005, 127(5):1523-1530.
- [21] di Odoardo LAF, Giuditta M, Cassinerio E, et al. Myocardial deformation in iron overload cardiomyopathy: speckle tracking imaging in a beta-thalassemia major population[J]. *Intern Emerg Med*, 2017, 12(6):799-809.
- [22] Rozwadowska K, Danilowicz-Szymanowicz L, Fijalkowski M, et al. Can two-dimensional speckle tracking echocardiography be useful for left ventricular assessment in the early stages of hereditary haemochromatosis? [J]. *Echocardiography*, 2018, 35(11):1772-1781.
- [23] Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star(T2 \*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload[J]. *Eur Heart J*, 2001, 22(23):2171-2179.
- [24] Modell B, Khan M, Darlison M, et al. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2 \* cardiovascular magnetic resonance[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2008, 10:42.
- [25] Alam MH, Auger D, McGill LA, et al. Comparison of 3 T and 1.5 T for T2 \* magnetic resonance of tissue iron[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2016, 18(1):40.
- [26] Pepe A, Meloni A, Rossi G, et al. Cardiac complications and diabetes in thalassaemia major: a large historical multicentre study[J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(4):520-527.
- [27] Liu JM, Liu A, Leal J, et al. Measurement of myocardial native T1 in cardiovascular diseases and norm in 1 291 subjects[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19(1):74.
- [28] Hanneman K, Nguyen ET, Thavandiranathan P, et al. Quantification of myocardial extracellular volume fraction with cardiac MR imaging in thalassemia major[J]. *Radiology*, 2016, 279(3):720-730.
- [29] Alam MH, Auger D, Smith GC, et al. T1 at 1.5T and 3T compared with conventional T2 \* at 1.5T for cardiac siderosis[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2015, 17:102.

- [30] Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice [J]. *Circulation*, 2011, 124(20):2253-2263.
- [31] Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(9):574-578.
- [32] Casale M, Meloni A, Filosa A, et al. Multiparametric cardiac magnetic resonance survey in children with thalassemia major: a multicenter study [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(8):e003230.
- [33] Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis; 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *Hepatology*, 2011, 54(1):328-343.
- [34] de Buck E, Pauwels NS, Dieltjens T, et al. Is blood of uncomplicated hemochromatosis patients safe and effective for blood transfusion? A systematic review [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(5):1126-1134.
- [35] Winters AC, Tremblay D, Arinsburg S, et al. Reassessing the safety concerns of utilizing blood donations from patients with hemochromatosis [J]. *Hepatology*, 2018, 67(3):1150-1157.
- [36] Tauchenova L, Krizova B, Kubanek M, et al. Successful treatment of iron-overload cardiomyopathy in hereditary hemochromatosis with deferoxamine and deferiprone [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(12):1574. e1-1574. e3.
- [37] Ong SY, Gurrin LC, Dolling L, et al. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial [J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(12):e607-e614.
- [38] Hershko C. Oral iron chelators; new opportunities and new dilemmas [J]. *Haematologica*, 2006, 91(10):1307-1312.
- [39] Glickstein H, El RB, Shvartsman M, et al. Intracellular labile iron pools as direct targets of iron chelators; a fluorescence study of chelator action in living cells [J]. *Blood*, 2005, 106(9):3242-3250.
- [40] Glickstein H, El RB, Link G, et al. Action of chelators in iron-loaded cardiac cells; accessibility to intracellular labile iron and functional consequences [J]. *Blood*, 2006, 108(9):3195-3203.
- [41] Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis [J]. *Blood*, 2006, 107(9):3738-3744.
- [42] Pennell DJ, Porter JB, Piga A, et al. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox vs deferoxamine for myocardial iron removal in beta-thalassemia major (CORDELIA) [J]. *Blood*, 2014, 123(10):1447-1454.
- [43] Pennell DJ, Porter JB, Piga A, et al. Sustained improvements in myocardial T2\* over 2 years in severely iron-overloaded patients with beta thalassemia major treated with deferasirox or deferoxamine [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(2):91-96.
- [44] Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance [J]. *Circulation*, 2007, 115(14):1876-1884.
- [45] Alpendurada F, Smith GC, Carpenter JP, et al. Effects of combined deferiprone with deferoxamine on right ventricular function in thalassaemia major [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012, 14:8.
- [46] Carpenter JP, Roughton M, Pennell DJ. International survey of T2\* cardiovascular magnetic resonance in beta-thalassemia major [J]. *Haematologica*, 2013, 98(9):1368-1374.
- [47] Fernandes JL, Loggetto SR, Verissimo MP, et al. A randomized trial of amlodipine in addition to standard chelation therapy in patients with thalassemia major [J]. *Blood*, 2016, 128(12):1555-1561.
- [48] Eghbali A, Kazemi H, Taherahmadi H, et al. A randomized, controlled study evaluating effects of amlodipine addition to chelators to reduce iron loading in patients with thalassemia major [J]. *Eur J Haematol*, 2017, 99(6):577-581.

收稿日期:2019-06-11