

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.21.052

## 炎症性贫血的病因、诊断与治疗研究进展

丁琪<sup>1</sup> 孙涛<sup>1</sup> 马丹丹<sup>1</sup> 邹德勇<sup>1</sup> 王峥辉<sup>1</sup> 郭晓今<sup>1</sup> 蒲晓彦<sup>2</sup> 杨丽云<sup>3△</sup>

(1 武警总医院检验科 北京 100039; 2 武警特警学院门诊部 北京 102211; 3 武警总医院军人科 北京 100039)

**摘要:** 感染、自身免疫系统紊乱、慢性疾病和年龄等很多原因都会导致炎症发生并发展为贫血。炎症性贫血(anemia of inflammation AI) 通常为红细胞正色素性贫血, 临床表现温和。系统性的铁利用、红细胞生成、红细胞生存期特征的变化导致了炎症性贫血。最佳治疗是纠正病因, 然而当病因不清或难以诊断时, 治疗炎症性贫血的办法就非常有限了。铁调素(Hepcidin)是近年研究铁利用调节的中心。由于铁调素定量分析技术的发展, 人们逐渐认识到其在各种疾病中的作用。最近研究集中在铁调素表达调节通路, 并发现了药物治疗的靶点。由于治疗上的巨大进步, 分析正常血红蛋白对疾病预后的影响, 就可以明确炎症性疾病发生和死亡过程中贫血是否具有可逆性。

**关键词:** 炎症性贫血; 病因; 诊断; 治疗

**中图分类号:** R556 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)21-4196-05

## Anemia of Inflammation in the Etiology Diagnosis and Treatment Research Progress

DING Qi<sup>1</sup>, SUN Tao<sup>1</sup>, MA Dan-dan<sup>1</sup>, ZOU De-yong<sup>1</sup>, WANG Zheng-hui<sup>1</sup>, GUO Xiao-jin<sup>1</sup>, PU Xiao-yan<sup>2</sup>, YANG Li-yun<sup>3△</sup>

(1 The armed police general hospital laboratory, Beijing, 100039, China; 2 SWAT college out-patient department, Beijing, 102211, China;

3 Department of soldiers, The armed police general hospital laboratory, Beijing, 100039, China)

**ABSTRACT:** Inflammation arises from various etiologies, including autoimmune disorders, chronic diseases, aging and many other complications, and can easily develop into anemia. The anemia of inflammation (AI) is most often normocytic and normochromic and is usually mild. Characteristic changes in systemic iron handling, erythrocyte production and erythrocyte life span all contribute to AI. The preferred treatment is directed the underlying disease, however, when the etiology is not clear or difficult to diagnose, there are limited options for treatment. The role of hepcidin was also studied and revealed as the technology for quantitative analysis improves. Recent insight concerning the regulatory pathways that modify hepcidin expression have identified novel targets for drug development. Due to the great advances in treatment, the analysis of normalized hemoglobin on disease outcomes will confirm whether anemia is a reversible contributor to the morbidity and mortality associated with inflammatory diseases.

**Key words:** Anemia of inflammation; Etiology; Diagnosis; Treatment

**Chinese Library Classification:** R556 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2014)21-4196-05

### 前言

病原微生物(包括细菌、病毒、真菌)感染或自身免疫功能紊乱(如: 系统性红斑狼疮或风湿病等)可以引起炎症性贫血, 慢性病(恶性肿瘤、慢性肾病、充血性心衰)尽管炎症因子水平很低, 也可发生炎症性贫血。甚至于那些虽未发病, 仅仅处于老化过程的前炎症状态(pre-inflammatory state), 也可能发生具有同样病理机制的炎症性贫血。

炎症性贫血通常为红细胞正色素性, 但随着疾病进展也可能变为小细胞或大细胞性贫血。网织红细胞增生并不常见, 特征性的变化是组织内的铁重新分布, 血清铁、转铁蛋白饱和度下降, 巨噬细胞储存铁增多<sup>[1]</sup>。低铁血症、组织巨噬细胞贮存大量铁曾被认为是宿主的一种保护作用, 因为低铁限制了病原

微生物增殖所需的微环境营养。

EPO 敏感性减弱[“blunted” erythropoietin (Epo)]状态是指: 在某些疾病的情况下, EPO 并没有因贫血严重而明显增高; 另外, EPO 敏感性减弱所指的红细胞对正常的 EPO 反应减低。最后, 某些炎症性贫血病人中曾发现红细胞寿命缩短。炎症性贫血的这些特征说明免疫系统不但刺激铁贮存, 而且抑制了红细胞的生成和生存<sup>[2]</sup>。

### 1 炎症性贫血的分子病理生理学

#### 1.1 正常红细胞生命周期

不同分化阶段的红系前体细胞围绕在中心巨噬细胞周围, 并与其密切接触(图 1A), 这种微环境称之为红细胞岛<sup>[3]</sup>。在红细胞生长发育的 EPO 依赖阶段, EPO 调控红细胞增殖及干祖细胞生存, 在非 EPO 依赖阶段, 主要集中合成血红蛋白。有核红前体细胞即嗜多色性红细胞高水平的表达转铁蛋白受体(transferrin receptor), 转铁蛋白受体是血清二价铁转铁蛋白所必需的, 当血红蛋白合成的数量足够时, 转铁蛋白受体脱落, 变

作者简介: 丁琪(1973-), 女, 本科, 中级职称, 主要从事临床血液研究, E-mail: dingqi9298@163.com

△通讯作者: 杨丽云, E-mail: name1314@163.com

(收稿日期: 2013-10-24 接受日期: 2013-11-22)

为游离转铁蛋白受体(soluble TfR, sTfR),然后嗜多色性红细胞吐出细胞核,进入血循环(图 1B),成为网织红细胞,网织红细胞继续在血循环中发育,线粒体移出,mRNA 水平下降。最后红细胞变成双凹盘状在外周血中循环,寿命为 120 天,小鼠红细胞体内为寿命 50 天<sup>[4]</sup>。

衰老的红细胞被组织中的巨噬细胞,特别是脾脏中的巨噬细胞所吞噬(图 1C),由于通过膳食的铁摄入量远远不能满足红细胞生成需要,铁、血红素、血红蛋白在正常情况下排出又极为有限,因此血红蛋白中的铁必须要再循环再利用。最近新发现的一些基因家族可能参与了血红素再循环,其中血红素反应

基因-1(heme responsive gene-1, HRG-1)位于细胞内的一些隔间中,可促进红细胞摄取血红素。猫白血病病毒(C 亚群)的受体(FLVCR)促进红系前体细胞和巨噬细胞吐出血红素<sup>[5,6]</sup>,大部分血红素通过血红素氧合酶降解<sup>[7]</sup>,铁可以铁蛋白形式贮存在巨噬细胞中或在血浆中运输(图 1D)。膜铁转运蛋白(ferroportin Fpn)是已知唯一将铁转出细胞的载体。从巨噬细胞转出  $\text{Fe}^{2+}$  需铜蓝蛋白(ceruloplasmin Cp)的活化,铜蓝蛋白是一种多铜氧化酶,可将  $\text{Fe}^{2+}$  转为  $\text{Fe}^{3+}$ ,以便游离转铁蛋白运输铁<sup>[8]</sup>。将衰老红细胞中的铁高效再利用,是红细胞生成并维持其生存的主要来源。

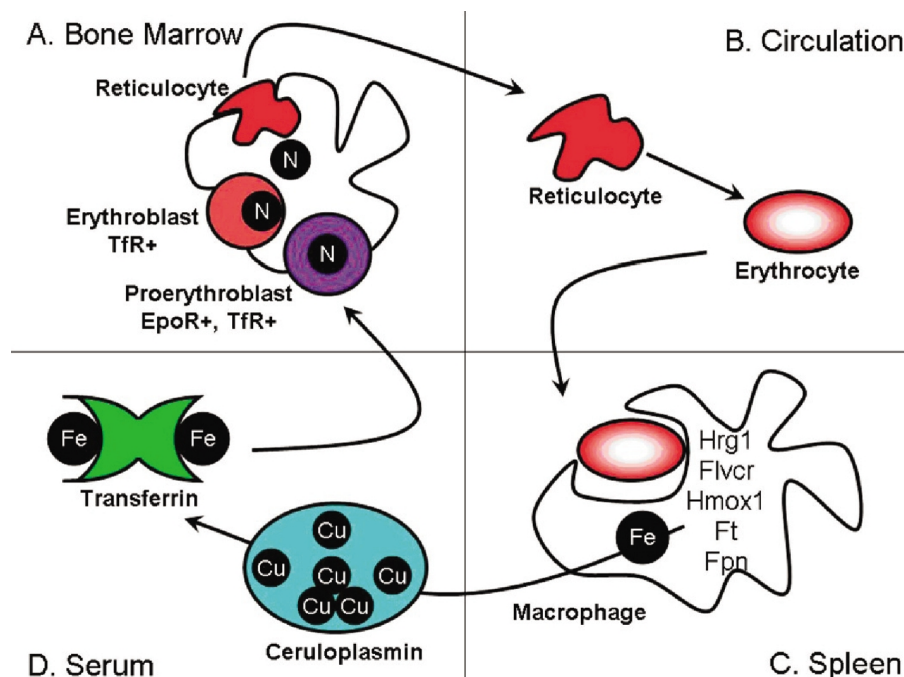


图 1 骨髓中红系前体细胞围绕中心巨噬细胞发育成熟(A);血红蛋白合成后,红系前体细胞脱核并进入血循环(B);衰老的红细胞被组织中的巨噬细胞所吞噬,实现铁的再循环。(C);通过双铁转铁蛋白,铁再次回到红细胞中

Fig.1 Erythroid precursors mature in the bone marrow around the center macrophage mature (A); Hemoglobin synthesis, the erythroid precursors to extrude the nuclear and enter blood circulation (B); Aged RBC's are engulfed by macrophages, returned iron recycle. (C);Through the double iron transferrin, iron return to erythron

## 1.2 铁的储存

血清铁浓度减低是炎症性贫血的一个特征性临床表现,在小鼠模型和人类急性炎症时,低铁血症是感染发生数小时内的急性应激反应的一部分<sup>[9,10]</sup>。血清低铁减可能是人体为了限制外来侵入病原体增殖的反应。许多急性期蛋白将铁贮存在组织中,特别是脾脏的巨噬细胞中。其他反应似乎是为了保护双铁转铁蛋白(diferic Tf)流动以促进红细胞生成,就像铜蓝蛋白水平增高,很可能当血清转铁蛋白水平下降时,更多更有效的将铁交给转铁蛋白,更有利于形成双铁转铁蛋白而不是单铁转铁蛋白<sup>[11]</sup>。

铁调素由于其在炎症性贫血中导致低铁蛋白血症而引起人们注意,铁调素(Hepc)是一种肽类激素,主要由肝细胞合成,与其受体膜转铁蛋白在十二指肠远端或组织巨噬细胞等部位结合(图 2)。铁调素调节铁的平衡,诱导膜转铁蛋白的内化和降解。因此,铁调素抗菌肽与膜转铁蛋白在细胞膜上结合,一方面可限制饮食中铁从肠粘膜上皮的吸收,另一方面抑制巨噬细

胞释放从衰老红细胞再循环获得的铁。

与铁吸收负调节因子作用相一致的是,储存铁增多可反应性诱导铁调素生成。这些蛋白由遗传性血色病基因(hereditary hemochromatosis genes HFE)、转铁蛋白受体 2(TfR2)编码,通过转铁蛋白与其受体之间的相互作用,调节肝细胞合成铁调素<sup>[12]</sup>。同样,铁调素调节蛋白调控子(hemojuvelin HJV),包括促骨生成蛋白 6 (bone morphogenic protein 6 Bmp6)<sup>[13]</sup>、neogenin<sup>[14]</sup>、细胞内信号分子 Smad4 (intracellular signaling molecule Smad4)<sup>[15]</sup>对调节铁调素表达也都是必须的,铁调素表达可以被红细胞生成增高所抑制<sup>[16]</sup>。在无效红细胞生成时产生的生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15 GDF-15)、原肠形成蛋白 1 (twisted gastrulation 1Twsg1) 两种转化生长因子  $\beta$  家族(TGF $\beta$ )的产物,也下调铁调素<sup>[17]</sup>。由于它们只在无效红细胞生成的病人中表达,提供了一个红系前体细胞衍生产物影响铁调素表达的范例。生长分化因子 15<sup>[18]</sup>,游离的铁调素调节蛋白(Soluble HJV)<sup>[19]</sup>和跨膜蛋白酶,丝氨酸 6(transmembrane protease, ser-

inc 6 TMPRSS6)<sup>[20,21]</sup>同样被证实可负向调节铁调素表达。TM-PRSS6 可切断铁调素调节蛋白,但是否游离的或切断的但与膜相连的铁调素调节蛋白将信号传给铁调素上游启动子尚不清楚。除了铁调素抗菌肽调节信号、转录后信号,通过铁调素调节膜铁转运蛋白这些竞争性系统信号外,膜铁转运蛋白 mRNA 水平还可因巨噬细胞吞噬红细胞增加而增加<sup>[22,23]</sup>,或因炎症个体的巨噬细胞水平而下降<sup>[24,25]</sup>。因此血清铁不仅受到铁调素抗菌肽诱导的膜转铁蛋白的内化影响,还受趋化膜转铁蛋白合成的潜在的竞争性信号的影响(图 2)。

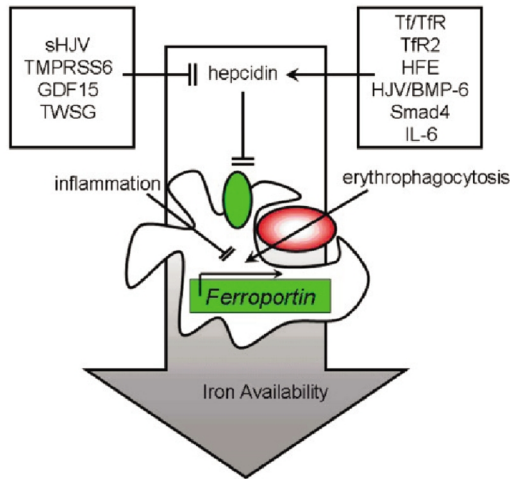


图 2 循环铁调素由参与铁贮存的分子媒介调节(Tf, TfR, TfR2, HFE, HJV, BMP-6, Smad4),炎症性细胞因子(IL-6),和红细胞驱动子(GDF15, TWSG, 及其他)。铁调素促进组织巨噬细胞上的膜转铁蛋白内化和降解。噬红细胞、炎症均可在转录和翻译水平上调巨噬细胞内的膜转铁蛋白表达。

Fig.2 Circulating hepcidin concentration is regulated by molecular mediators that communicate the status of iron stores (Tf, TfR, TfR2, HFE, HJV, BMP-6, Smad4), inflammation (IL - 6), and erythroid drive (GDF15, TWSG, and others). hepcidin promotes the internalization and degradation of membrane transferrin on tissue macrophages. Erythrophagocytosis and inflammation also transcriptionally and translationally regulate membrane transferrin in the macrophages.

### 1.3 红系前体细胞

急性和慢性炎症产生的炎症性细胞因子明显不同,可被分为炎前细胞因子分泌阶段和抗炎细胞因子分泌阶段。细胞因子

作用因每种疾病病理过程不同而不同,面对这种复杂的微环境,许多学者想要弄清楚,到底哪种细胞因子与炎症性贫血关系最为密切。众多分散的研究主要集中于系统性红斑狼疮<sup>[26]</sup>、风湿性关节炎病人<sup>[27]</sup>,发现二型急性期反应细胞因子 IL-6 与红细胞压积关系最密切,但相互之间作用的分子机制不明。其他细胞因子如:TNF $\alpha$ 、IL-1 也可能在红细胞生成的各个阶段起抑制作用。最近,一种新的不含铁反应成分的膜铁转运蛋白 Fpn 剪拼变异体 - 膜铁转运蛋白 1B(Fpn1B)被鉴定出来<sup>[28]</sup>。尽管膜铁转运蛋白 1B 的作用还不为人知,但它在红系前体细胞表达非常丰富。有一种假设,铁利用无效的原因是维持膜铁转运蛋白反应性运出铁的同时增加摄入,为炎症时铁缺乏提供一种缓冲,保护红细胞增殖受影响,此时铁调素增高,阻止铁从红细胞流出<sup>[29]</sup>。然而,在体外实验中,铁调素却负向调节红细胞生成,因此可能存在更复杂的调节机制<sup>[30]</sup>。

### 1.4 红细胞生存期

在慢性炎症或慢性病动物模型中,红细胞生成周转加快已有一些证据<sup>[31,32]</sup>。由于这类研究技术上的困难,红细胞生存期仅在少数病人组中有研究。有一种新的非侵入性方法:检测呼吸中一氧化碳(血红素降解产物)含量,可能增加了我们检测慢性病人红细胞生存期的手段<sup>[33]</sup>。

## 2 炎症性贫血的诊断方法

建立一套炎症性贫血准确、敏感的检测方法是指导内科医生寻找最佳治疗办法的基础。世界卫生组织定义男性 Hb<13g/dL、女性<12 g/dL 为贫血。一般来说,平均红细胞体积(mean cell volume MCV)、平均血红蛋白浓度(mean cell hemoglobin MCH)都是正常的,但当疾病持续时,可能下降。网织红细胞血红蛋白含量(reticulocyte hemoglobin content CHr)的应用将会比现在更广泛,网织红细胞血红蛋白含量是衡量新生红细胞血红蛋白量的。由于红细胞寿命较长,血红蛋白合成受限可能更早表现为网织红细胞血红蛋白含量下降,而不是红细胞数量下降。网织红细胞血红蛋白含量对早期缺铁性贫血诊断是一个非常敏感的指标,对处置急性感染或慢性感染有炎症性贫血风险的病人也是一个很有用的指标。CHr<28pg(表 1)与功能性铁缺乏有关<sup>[34]</sup>。红细胞分布宽度(red cell distribution width RDW)提示红细胞的异质性,近期研究表明红细胞分布宽度增加在心衰患者中与炎症打击和铁代谢减弱有关<sup>[35]</sup>,但这个结论还没有经过大宗病例研究证实。

表 1 临床诊断炎症性贫血的重要指标

Table 1 Index for clinical diagnosis of inflammatory anemia

| Test                                             | Abbreviation | Result     | Conclusion                        |
|--------------------------------------------------|--------------|------------|-----------------------------------|
| Reticulocyte hemoglobin content                  | CHr          | <28 pg     | Functional iron deficiency        |
| Serum ferritin                                   | sFt          | < 30 ng/mL | Iron deficiency                   |
| Soluble transferrin receptor /log serum ferritin | sTfR/log sFt | < 0.8      | Iron deficiency with inflammation |

炎症的检测通常包括增高的中性粒细胞、单个核细胞、血小板。ELISA 法检测 C-反应蛋白(CRP)敏感性很高,但没有特异性。许多 ELISA 法可以用来检测炎症细胞因子,无论是对个

体还是群体,这种结果可能对最终鉴别炎症性贫血发病机制有帮助。

炎症性贫血血清铁和转铁蛋白饱和度减低,意味着红系的

铁供给受限。要证实铁贮存充足很困难,骨穿是可用方法之一,巨噬细胞铁贮存量可通过普鲁士蓝染色得到证实,非侵入手段诊断十分必要。血清铁蛋白(serum ferritin sFt)通常认为是衡量贮存铁的指标,大量证据表明铁蛋白主要来自巨噬细胞<sup>[36]</sup>,但也有其他类型细胞。一般来说,如果贫血病人血清铁蛋白<30ng/ml,可以诊断铁缺乏。但许多病人,铁缺乏和炎症性贫血可能共存,炎症性贫血可诱导血清铁蛋白产生,因此,当合并炎症性贫血时,用血清铁蛋白来判断是否铁缺乏并不准确。血清铁蛋白曾被用与血清转铁蛋白受体(soluble transferrin receptor sTfR)结合,用其比值来衡量铁是否缺乏。当红系前体细胞合成了足够的血红蛋白,转铁蛋白受体脱落,变成游离转铁蛋白受体。当铁足够补充红系的减少或红细胞合成需要时,游离转铁蛋白受体增高。尽管炎症性贫血时铁缺乏,但转铁蛋白受体并没有增加,由于炎前细胞因子调节,仍保持在正常范围<sup>[37]</sup>。游离转铁蛋白受体/ log 血清铁蛋白比值可用来区别铁缺乏合并炎症性贫血,比值>1.5 多为铁缺乏,比值<0.8 多为铁缺乏伴炎症性贫血,(表1)这种用比值来诊断,目前应用有限,临床实践中尚未充分使用。

最近,一些新的铁调素检测方法已经出现,表面增强激光解析电离飞行时间质谱法(surface-enhanced laser desorption/ionization time of flight and mass spectroscopy SELDI-TOF-MS)已可用来检测一些疾病血清、尿中的铁调素水平<sup>[38]</sup>,竞争性 ELISA 法也被用来检测血清、尿铁调素含量<sup>[39]</sup>,铁调素与血清铁蛋白联系紧密,炎症和铁贮存调节可能铁调素抗菌肽的量。已可能用 ELISA 法检测 83 个氨基酸的前铁调素,这种形式的铁调素没有生物活性,与 25 个氨基酸的有生物活性的铁调素无关。

### 3 炎症性贫血的治疗

炎症性贫血治疗的主要治疗原则是治疗原发病,然而当炎症反应呈慢性、很难控制或诊断不明时(如年龄相关性),替代治疗就变得很有价值了。近来,透析病人铁治疗反应和铁蛋白升高临床试验(the Dialysis Patients' Response to IV iron and with Elevated Ferritin (DRIVE) trial)验证了炎症所致功能性铁缺乏可引起透析病人 EPO 抵抗这个假设,研究对象经过严格选择,已排除活动性感染,转铁蛋白饱和度 25%以下,血清铁蛋白在 500~1200ng/ml 者被随机纳入接受或不接受静脉输注铁剂组,两组都接受了增加 25%的刺激红细胞生成剂,实验组病人利用蔗糖铁合成血红蛋白明显强于对照组<sup>[40]</sup>。

尽管 DRIVE 项目患者血清铁蛋白基础水平较高,实验组病人接受静脉铁剂后,红细胞压积仍然明显增高,从这个结果来看,那些通过增加铁利用来治疗其他慢性病性贫血是值得考虑的。以上数据表明,抑制铁调素活性的小分子或膜铁转运蛋白内化以及增加组织内铁可能都是有好处的,这种方法中蔗糖铁输注效果可能更好些,能够降低其他铁剂带来的氧化的风险。

### 4 展望

目前对于炎症性贫血中铁调素的作用的认识已经愈来愈深入,总结前期工作经验,铁调素检测方法规范化十分必要。更

全面地将网织红细胞血红蛋白含量和游离转铁蛋白/ log 血清铁蛋白等指标应用于临床将有可能提高及时诊断炎症性贫血的能力,并有助于找到更多恰当的方法来治疗炎症性贫血。新的非侵入性检查红细胞成熟度的方法仍是亟需,GDF15 作为一种新的生物活性标记,可以用来检测无效红细胞生成,具有很强的提示意义,同样用来检测正常红细胞生成的标记物也是十分必要的。另外,迫切需要新的检测方法,如检测呼吸一氧化碳含量评估红细胞生存期,广泛推广并应用于各种疾病。

炎症性贫血是天然免疫反应高度发展的结果,许多疾病并发的贫血预后不良可能只是原发病严重程度的反应。从长远看,重要的是深入了解炎症性贫血的病因并发现有效的治疗方法。

### 参考文献(References)

- [1] Cartwright GE, Lauritsen MA, Jones PJ, et al. The anemia of infection. I. Hypoferremia, hypercupremia, and alterations in porphyrin metabolism in patients[J]. Clin Invest, 1946, 25(1): 65-80
- [2] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease [J]. N Engl J Med, 2005, 352(23): 1011-1023
- [3] Chasis JA. Erythroblastic islands: specialized microenvironmental niches for erythropoiesis[J]. Curr Opin Hematol, 2006, 13(1): 137-141
- [4] Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron[J]. Annu Rev Nutr, 2004, 24(1): 105-131
- [5] Rajagopal A, Rao AU, Amigo J, et al. Haem homeostasis is regulated by the conserved and concerted functions of HRG-1 proteins [J]. Nature, 2008, 453(35): 1127-1131
- [6] Keel SB, Doty RT, Yang Z, et al. A heme export protein is required for red blood cell differentiation and iron homeostasis [J]. Science, 2008, 319(6): 825-828
- [7] Poss KD, Tonegawa S. Heme oxygenase 1 is required for mammalian iron reutilization [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94 (21): 10919-10924
- [8] Harris ZL, Durley AP, Man TK, et al. Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(36): 10812-10817
- [9] Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation[J]. J Clin Invest, 2002, 110(7): 1037-1044
- [10] Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin[J]. J Clin Invest, 2004, 113(12): 1271-1276
- [11] Fleck A. Clinical and nutritional aspects of changes in acute phase proteins during inflammation[J]. Proc Nutr Soc, 1989, 48(1): 347-354
- [12] Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis-a new look at an old disease[J]. N Engl J Med, 2004, 350(16): 2383-2397
- [13] Meynard D, Kautz L, Damaud V, et al. Lack of the bone morphogenetic protein BMP6 induces massive iron overload [J]. Nat Genet, 2009, 41(1): 478-481
- [14] Zhang AS, West AP Jr, Wyman AE, et al. Interaction of hemojuvelin with neogenin results in iron accumulation in human embryonic kidney 293 cells[J]. J Biol Chem, 2005, 280(53):33885-33894
- [15] Wang RH, Li C, Xu X, et al. A role of SMAD4 in iron metabolism through the positive regulation of hepcidin expression[J]. Cell Metab,

- 2005, 2(2): 399-409
- [16] Pak M, Lopez MA, Gabayan V, et al. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity [J]. *Blood*, 2006, 108 (11): 3730-3735
- [17] Tanno T, Porayette P, Sripichai O, et al. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells[J]. *Blood*, 2009, 114(1): 181-186
- [18] Tanno T, Noel P, Miller JL. Growth differentiation factor 15 in erythroid health and disease [J]. *Curr Opin Hematol*, 2010, 17 (2): 184-190
- [19] Lin L, Goldberg YP, Ganz T. Competitive regulation of hepcidin mRNA by soluble and cell-associated hemojuvelin [J]. *Blood*, 2005, 106(25): 2884-2889
- [20] Du X, She E, Gelbart T, et al. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency[J]. *Science*, 2008, 320(10): 1088-1092
- [21] Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in TM-PRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA)[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(2): 569-571
- [22] Delaby C, Pilard N, Hetet G, et al. A physiological model to study iron recycling in macrophages[J]. *Exp Cell Res*, 2005, 310(1): 43-53
- [23] Knutson MD, Vafa MR, Haile DJ, et al. Iron loading and erythrophagocytosis increase ferroportin 1 (FPN1) expression in J774 macrophages[J]. *Blood*, 2003, 102(55): 4191-4197
- [24] Yang F, Liu XB, Quinones M, et al. Regulation of reticuloendothelial iron transporter MTP1 (Slc11a3) by inflammation [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(26): 39786-39791
- [25] Theurl I, Aigner E, Theurl M, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications[J]. *Blood*, 2009, 113(26): 5277-5286
- [26] Ripley BJ, Goncalves B, Isenberg DA, et al. Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anaemia[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(3): 849-853
- [27] Nikolaisen C, Figenschau Y, Nossent JC. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality [J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(2): 380-386
- [28] Zhang DL, Hughes RM, Ollivierre-Wilson H, et al. A ferroportin transcript that lacks an ironresponsive element enables duodenal and erythroid precursor cells to evade translational repression [J]. *Cell Metab*, 2009, 9(5): 461-473
- [29] Keel SB, Abkowitz JL. The microcytic red cell and the anemia of inflammation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(19): 1904-1906
- [30] Dallaglio G, Law E, Means RT Jr. Hepcidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations [J]. *Blood*, 2006, 107(7): 2702-2704
- [31] Moldawer LL, Marano MA, Wei H, et al. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo [J]. *FASEB J*, 1989, 3(11): 1637-1643
- [32] Manodori AB, Kuypers FA. Altered red cell turnover in diabetic mice [J]. *J Lab Clin Med*, 2002, 140(3): 161-165
- [33] Mityling BL, Singh JA, Furne JK, et al. Use of breath carbon monoxide measurements to assess erythrocyte survival in subjects with chronic diseases[J]. *Am J Hematol*, 2006, 81(6): 432-438
- [34] Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches[J]. *Clin Chem*, 2003, 49(10): 1573-1578
- [35] Allen LA, Felker GM, Mehra MR, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(3): 230-238
- [36] Ferring-Appel D, Hentze MW, Galy B. Cell-autonomous and systemic context-dependent functions of iron regulatory protein 2 in mammalian iron metabolism[J]. *Blood*, 2009, 113(3): 679-687
- [37] Skikne BS. Serum transferrin receptor [J]. *Am J Hematol*, 2008, 83 (11): 872-875
- [38] Kroot JJ, Kemna EH, Bansal SS, et al. Results of the first international round robin for the quantification of urinary and plasma hepcidin assays: need for standardization [J]. *Haematologica*, 2009, 94 (12): 1748-1752
- [39] Ganz T, Olbina G, Girelli D, et al. Immunoassay for human serum hepcidin[J]. *Blood*, 2008, 112(10): 4292-4297
- [40] Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(3): 975-984

#### (上接第 4136 页)

- [17] 殷秀丽, 陈卓, 付安安, 等. 1300 眼超声乳化吸除白内障及人工晶体植入术的围手术期护理 [J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(34): 6723-6725, 6733
- Yin Xiu-li, Chen Zhuo, Fu An-an, et al. 1300 Phacoemulsification Cataract and Intraocular Lens Implantation in Perioperative Nursing [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2012, 12(34): 6723-6725, 6733
- [18] Sowka J, Girgis N. Bilateral phacomorphic angle-closure glaucoma in a highly myopic patient secondary to isolated spherophakia[J]. *Optometry*, 2010, 81(9): 432-436
- [19] Neuburger M, Bhringer D, Reinhard T, et al. Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma[J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 149(4): 687-688
- [20] Razeghinejad MR, Rahat F. Combined phacoemulsification and viscosynechialysis in the management of patients with chronic angle closure glaucoma[J]. *Int Ophthalmol*, 2010, 30(4): 353-359