

## 铁过载心肌病的再认识

屈楠, 刘婷, 张庆

四川大学华西医院心内科, 成都 610044

通信作者: 张庆, E-mail: qzhang2000cn@163.com

**【摘要】**铁过载心肌病 (IOC) 是继发于各种原因的心肌细胞内铁贮积而导致的心脏功能障碍, 是全身性铁过载疾病的临床表现之一。遗传性血色病和输血依赖的贫血性疾病是 IOC 最主要的病因, 此类患者出现 IOC 后远期生存率将显著降低。由于 IOC 在亚洲人群中较为罕见, 其临床表现又缺乏特异性, 早期诊断较为困难。诊断 IOC 应关注两类特殊人群, 即在不明原因的心力衰竭患者中寻找铁过载的线索并进一步明确是否 IOC; 在有铁过载高危因素或已确诊铁过载的患者中定期监测是否发生 IOC。推荐血清铁蛋白用于铁过载筛查, 心脏磁共振 T2\* 弛豫时间 (T2\* 值) 用于心肌组织铁过载的确诊。静脉放血、铁螯合剂等降低机体铁负荷的措施不仅可以预防 IOC, 也有机会使疾病在早期阶段得到逆转或延缓其进展, 因此, 早诊断、早治疗对改善 IOC 预后至关重要。本综述从病因、发病机制、临床表现、诊断方法和治疗手段多维度介绍 IOC, 以帮助临床医师提高筛查和诊断 IOC 的意识和能力。

**【关键词】**铁过载; 心肌病; 血色病

**【中图分类号】** R445.2; R542.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2023)01-0128-07

**DOI:** 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.01.018

## Recognition of Iron Overload Cardiomyopathy

QU Nan, LIU Ting, ZHANG Qing

Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610044, China

Corresponding author: ZHANG Qing, E-mail: qzhang2000cn@163.com

**【Abstract】** Iron overload cardiomyopathy (IOC) is a type of cardiac dysfunction caused by several factors resulting in iron overload in the myocardium. Two major causes of IOC include hereditary hemochromatosis and transfusion-dependent anemia. IOC significantly reduces long-term survival of patients. Since IOC is a rare disease in Asian populations that also lacks etiology-specific manifestations, early diagnoses in clinical practice are challenging. Two groups of patients with high risk of IOC should be further investigated: those who present heart failure of unknown origin will be screened for iron overload followed by confirmation of IOC; and those who have high risk of iron overload or an established diagnosis will be monitored for the development of IOC. Serum ferritin is recommended as the first-line screening test for iron overload, while cardiac magnetic resonance T2\* should be used to confirm iron overload in the myocardium. Phlebotomy and iron chelating agents can effectively remove the extra iron from the body, preventing IOC, as well as reverse the disease at an early stage and slow down its progression. Timely diagnosis and treatment is critical in improving the prognosis of

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目 (20ZDYF2966)

引用本文: 屈楠, 刘婷, 张庆. 铁过载心肌病的再认识 [J]. 罕见病研究, 2023, 2 (1): 128-134. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.01.018.

patients with IOC. Therefore, this review aims to help clinicians to understand IOC in multiple dimensions including pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic methods and treatment choices.

**【Key words】** iron overload; cardiomyopathy; hemochromatosis

**Funding:** Key Research and Development Project of Sichuan Provincial Science and Technology Department (20ZDYF2966)

*J Rare Dis*, 2023,2(1):128-134

铁是人体血红蛋白、肌红蛋白和多种酶的重要组成部分,也在机体多种生物学机制中起到重要作用。铁缺乏将增加射血分数降低的心力衰竭(hear failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者死亡和再入院风险,最新指南已推荐在HFrEF患者中常规筛查铁缺乏,并予相应的补铁治疗<sup>[1]</sup>。相反,当铁含量超过机体正常水平(即铁过载)而在体内过度沉积,将导致重要脏器结构损害及功能障碍。铁过载心肌病(iron overload cardiomyopathy, IOC)指沉积于心脏的铁进入心肌细胞内造成损伤,引起的心室舒张和/或收缩功能障碍。IOC是铁过载患者死亡的主要原因之一,占遗传性血色病死亡病例的1/3,也是重症地中海贫血患者死亡的首位原因。幸而,IOC是可预防的,也可在早期通过相应治疗获得逆转或延缓,故早诊断、早治疗对提高IOC患者生存率至关重要。本文将综述IOC在病因、发病机制、临床表现、诊断方法和治疗手段的研究进展,以期提高临床医师对IOC的诊疗意识。

## 1 病因和流行病学

铁过载是IOC的直接致病因素,任何原因导致的铁过载均能引起IOC。目前认识到的铁过载病因主要分为原发性和继发性两大类。

原发性铁过载主要指原发性/遗传性血色病(hereditary hemochromatosis, HH),是由于编码铁调素的基因突变,导致铁调素合成减少或功能障碍,使得肠道铁吸收增多、巨噬细胞释放铁增多,引起循环铁池扩大的常染色体隐性遗传病。最常见的致病基因突变为HFE p. Cys282Tyr纯合突变,其他罕见的基因突变包括HJV、HAMP和TFR2等。HH是白种人最常见的遗传病,患病率为1/500~1/300<sup>[2]</sup>。但HH在亚洲罕见,即使是最常见的HFE p. Cys282Tyr纯合突变,检出率也仅有0.000 039%<sup>[3]</sup>。HH在中国缺少大规模人群流行病学调查数据,至今仅有不足200例的个案报道。HH导致的铁沉积在肝脏和胰腺最多,可达正常人的50~100倍,相较之下心脏的铁沉积量仅约正常

人5~15倍。在瑞典国家注册队列中,HH患者中心肌病检出率仅为0.8%,而在法国一项单中心队列研究中,1085例HH患者在确诊时即有3.1%被诊断心肌病<sup>[4]</sup>。

继发性铁过载最常见的病因是输血依赖的贫血性疾病,如遗传性血红蛋白病、地中海贫血和镰刀细胞性贫血、骨髓增生遗传综合征和再生障碍性贫血等。相较于HH,此类病因导致的IOC在中国更为常见,尤其地中海贫血在南方地区相对高发, $\beta$ 型地中海贫血基因携带率最高可达6.66%。除了反复输血,无效造血、外周溶血、胃肠道铁吸收增加也是此类患者铁过载的原因。此外,输血依赖贫血性疾病患者还合并其他致心肌损伤的因素,如贫血、高动力状态、缺氧、炎症反应等<sup>[5]</sup>。IOC在这些患者中的患病率较HH高,早年报道的输血依赖性 $\beta$ 型地中海贫血患者IOC患病率为11.4%~15.1%<sup>[6]</sup>,而在近年的调查研究中上升至26.1%~36.7%<sup>[7]</sup>,这可能与血液疾病治疗手段的进步使得患者生存期显著延长有关<sup>[8]</sup>。

其他继发性铁过载的原因还有慢性肝脏疾病、Friedreich共济失调、迟发性皮肤卟啉病、膳食中过多铁摄入,以及其他导致铁代谢异常的罕见病如先天性转铁蛋白缺乏症等<sup>[9]</sup>。医源性补铁也有导致铁过载的潜在风险,如终末期肾脏病和部分HFrEF患者都可能需胃肠道或静脉补铁,临床应用时需注意定期监测血清铁水平,严格掌握补铁指征和目标值。

## 2 发病机制

起初,医学界认为过载的游离铁是沉积于细胞间质中,但后来病理组织研究证实铁在心肌细胞质内贮积,因此IOC归为贮积性而非浸润性心肌病<sup>[1]</sup>。铁过载状态下,L型和T型钙通道参与了心肌细胞铁摄入,脂质运载蛋白-2(lipid-carrying protein-2, LCN-2)及其受体也在新近研究中被发现参与了此过程<sup>[10]</sup>。心肌细胞内过多的游离铁可通过多种机制损伤心肌细胞。首先,可通过芬顿反应导致活性氧增加,破坏细胞内脱氧核糖核酸、蛋白质及细胞膜上的膜脂

质；活性氧还使得钙离子通道失活减慢，导致钙离子内流增加，引起心肌舒张功能障碍；当铁过载进一步加重时，铁离子和钙离子竞争通过钙通道，导致钙离子内流减少，又引起收缩功能障碍；铁离子还可进入线粒体，通过氧化应激引起线粒体功能紊乱，激活依赖半胱天冬酶的细胞凋亡途径，引起心肌细胞凋亡。有研究提示铁死亡（一种铁依赖的新型细胞程序性死亡的方式）也可能参与 IOC 的病理生理过程<sup>[11]</sup>。

### 3 临床表现

IOC 的临床表现异质性大，心脏表现因铁沉积程度及所处疾病阶段有所不同，而心脏外表现又因不同原发病和组织器官受累而有所差异。IOC 早期可无任何心脏症状，随着铁过载加剧，逐渐进展至难治性心力衰竭。典型的 IOC 呈限制型心肌病和扩张型心肌病两种表型，有学者认为其分别是 IOC 早期和晚期的表现。在早期，铁过载通过心肌肥厚、细胞钙离子内流过多等机制导致舒张功能减退，心室充盈压升高。随着 IOC 进展，心肌细胞坏死增多，心室呈扩张相且伴收缩功能降低。也有学者认为 IOC 患者心室收缩和舒张功能障碍是独立互斥的，是不同原发病因、炎症和免疫反应水平与铁过载相互作用后呈现的不同表型。少部分患者也会出现心包炎，可能与炎症反应或铁在心包沉积有关。心律失常也是 IOC 的主要临床表现之一，当铁过载累及传导系统时可引起各类缓慢性心律失常，心功能减退时也可出现各类房性和室性心律失常。此外，铁离子本身也有致心律失常作用。

### 4 临床诊断思路和方法

IOC 的诊断需满足两种心肌病表型之一，即左室舒张功能不全伴限制型充盈障碍或左室扩张伴左室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF）减低，且存在血液和心肌铁过载证据。前者是指血清铁蛋白 $>300$  ng/mL 且转铁蛋白饱和度 $>55\%$ ，后者指心脏磁共振（cardiac magnetic resonance, CMR）的 T2\* 值 $<20$  ms<sup>[12]</sup>。在临床工作中，以下两种情况需关注 IOC：一是在不明原因的心力衰竭患者中，通过详细的家族史、病史采集和临床评估，搜寻铁过载的临床线索，再进一步检查诊断 IOC；二是在有铁过载高危因素或已确诊铁过载患者（如输血依赖的血红蛋白

病患者、医源性铁摄入患者）中定期监测是否发生 IOC 及其进展。

#### 4.1 疑诊 IOC 的“红旗征”

在不明原因的心力衰竭患者中，铁在心脏外组织器官沉积的临床表现，可作为“红旗征”帮助 IOC 诊断。“红旗征”典型的心脏外表现如下：过多的铁和黑色素共同作用会出现典型“青铜”色皮肤色素沉着，铁过载也会引起迟发性皮肤卟啉病，常伴有光敏性皮炎等皮肤损伤；铁沉积于肝脏表现为不明原因的肝肿大、肝功能异常、肝硬化，甚至肝癌；铁沉积于胰岛  $\beta$  细胞致其功能受损，会出现不典型的 2 型糖尿病（发病年龄小、体重指数低）；垂体铁过载引起垂体分泌的激素减少，继发性性腺功能减退、甲状腺功能减退等；铁在关节内过载引发关节炎，表现为全身或局部关节痛，部分患者会因骨密度降低（尤其是合并有性腺功能减退）而发生骨折<sup>[13]</sup>。

#### 4.2 实验室指标

血清铁蛋白作为反映机体铁水平的敏感指标，推荐用于铁缺乏或铁过载筛查。但铁蛋白是一种急性期蛋白，可由激活的巨噬细胞或损伤的肝细胞释放，因此铁蛋白升高也可见于炎症、感染、肝脏疾病或恶性肿瘤等，在考虑铁过载诊断时需排除以上因素，以及结合血浆转铁蛋白饱和度等铁代谢指标综合评价<sup>[12]</sup>。此外，血液中铁代谢水平的检测结果仅能反映全身铁负荷水平，对于组织器官铁过载的诊断并不可靠。如在地中海贫血患者中发现血清铁蛋白水平和 CMR 检测的心肌铁含量 T2\* 值并不平行（ $r=0.32$ ,  $P=0.10$ ）<sup>[14]</sup>。

脑钠肽（brain natriuretic peptide, BNP）与左室充盈压升高水平密切相关，是诊断心力衰竭最主要的生物学标志物，而对心力衰竭的病因诊断不具备特异性。在铁过载患者中，BNP 与心肌铁负荷、血清铁蛋白水平也未显示出相关性，其用于 IOC 诊断的价值有限<sup>[5,15]</sup>。然而，在铁过载患者中动态连续监测 BNP，有助于早期检出亚临床舒张功能不全、评价治疗效果和预测预后。此外，心脏外组织器官功能状态的实验室检查也应作为初诊和随访监测的内容，包括血常规、肝功能、血糖、甲状腺、性腺激素水平等<sup>[12]</sup>。

#### 4.3 心电图

IOC 在早期无明显的心电图异常表现，随着疾病进展，可能出现 QRS 低电压、PR 间期延长、ST 段和 T 波异常、房性或室性心律失常等。当铁过载累及传

导系统时,可见各种类型的传导阻滞。但是这些心电图异常并无特异性,作为IOC早期诊断的价值尚未明确。在高危或已确诊铁过载的患者中定期检查心电图,有助于发现有临床意义的心律失常,如心房颤动、房室传导阻滞等<sup>[12]</sup>。

#### 4.4 超声心动图

心肌铁过载在超声心动图上也无特征性表现,仅能反映铁过载导致的非特异性心室和心房结构功能改变、瓣膜增厚、心包积液等。但超声心动图具有无创、应用广泛、使用便捷、价格低等特点,适用于铁过载高风险或确诊IOC患者中随访监测疾病进展和疗效评估<sup>[16]</sup>。

在铁过载高风险患者中,多普勒超声心动图心肌应变技术有助于诊断亚临床舒张或收缩功能损害。在未出现收缩功能减低的HH或地中海贫血患者中可检出二尖瓣舒张早期血流峰值与二尖瓣环运动速度之比( $E/e'$ )升高、二尖瓣环舒张早期组织运动速度减低等舒张功能不全表现<sup>[17-18]</sup>。Attar等<sup>[19]</sup>在地中海贫血患者中,利用CMR  $T2^* < 20$  ms作为IOC诊断金标准,证实合并IOC组的超声心动图整体长轴应变(global longitudinal strain, GLS)显著低于未合并组 $[(-17.5 \pm 2.7)\% \text{ vs. } (-19.9 \pm 2.3)\%, P = 0.001]$ ,  $GLS < 19.5\%$ 诊断IOC的敏感性为92.8%,但特异性仅有34.6%。也有研究关注铁过载心房受累,Saad等<sup>[20]</sup>发现HH患者左心房大小和容积参数与健康者对照不存在差异,但HH患者心房纵向应变显著降低,僵硬指数增加。左心房功能受损可能是由于左心室僵硬增加导致左心房后负荷增加,也可能是由于心房铁沉积。但是,以上超声心动图检出的亚临床损害能否指导治疗方案制订或调整尚不清楚。

#### 4.5 磁共振成像

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是目前唯一能定量检测组织铁负荷的无创影像学手段,主要依赖其 $T2^*$  mapping技术测量的 $T2^*$ 弛豫时间( $T2^*$ 值)间接量化组织铁含量。其基本原理是体内含铁物质(如铁蛋白、含铁血黄素)被看作是顺磁性物质,其会破坏局部磁场的均匀性,导致横向弛豫时间缩短( $T2^*$ 下降)。 $T2^*$ 值与肝脏组织病理分析的铁负荷量呈显著负相关( $r = -0.93, P < 0.001$ )<sup>[14]</sup>。当CMR检测出心肌 $T2^* < 20$  ms时,即被认为存在心肌铁过载,此时, $T2^*$ 值与LVEF( $r = 0.61, P < 0.0001$ ),左室收缩末期容积指数( $r = 0.50, P < 0.0001$ )和左心室质量指数( $r = 0.40, P <$

$0.001$ )呈显著正相关。目前,MRI或CMR的 $T2^*$  mapping技术检测 $T2^*$ 已作为临床诊断肝脏、心肌铁过载的首选无创检查,也被用作随访工具评估疾病进展和疗效<sup>[5,21]</sup>。

除了拥有 $T2^*$  mapping技术,CMR还有高空间分辨率的优势,是评价心室容积、心肌质量和收缩功能的“金标准”,能准确评价IOC心脏结构功能异常。其次,CMR还可通过 $T1$  mapping和钆延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)参数定量技术帮助IOC诊断和预后预测。如初始 $T1$ (native  $T1$ )值反映心肌细胞和细胞外间质的混合信号,当细胞内铁和脂肪(如法布雷病)过载时将导致初始 $T1$ 降低,它可作为 $T2^*$  mapping技术的补充,当 $T2^*$ 值处于边界或正常范围时,初始 $T1$ 值下降有助于提示铁过载状态<sup>[22]</sup>。增强后可获得 $T1$ (post-contrast  $T1$ )值、细胞外容积和LGE可分别反映心肌弥漫性纤维化和局部心肌瘢痕,评估IOC心肌坏死后纤维化程度,有较高的预后预测价值<sup>[23-25]</sup>。

#### 4.6 其他检查

心内膜活检是诊断IOC的“金标准”,沉积于心肌细胞内的铁可通过普鲁士蓝染色法显示,而正常心肌细胞内并不能观察到可染铁。但该检查属有创性操作,且因心肌铁贮积呈片状分布,在取样时若未采集到受累区域心肌将呈假阴性结果。临床实践中,鉴于CMR诊断IOC的高准确性,其已逐步替代心内膜活检成为首选无创诊断方法。当诊断不明确或可疑存在其他心肌病的可能时,仍需考虑有创的心内膜活检。此外,基因检测有助于诊断HH和遗传性血红蛋白病,也可帮助疾病分型从而指导后续诊疗方案制订与预后预测。

## 5 治疗

降低机体铁负荷是预防和治疗IOC的基石,有高危因素(如需反复多次输血)但无铁过载时即可启动以预防IOC及其他组织器官铁过载<sup>[26]</sup>,而在已有组织器官铁过载时则需要更积极的治疗以逆转或延缓进展。IOC治疗手段包括静脉放血、铁螯合剂、钙通道阻滞剂等,临床应用需根据患者原发病、并发症、耐受度不同进行个体化选择。此外,针对原发病、心脏及心脏外组织器官功能障碍的治疗也至关重要。

### 5.1 静脉放血治疗

静脉放血可以直接减少机体铁负荷,还可以促使

骨髓从周围组织器官中吸收铁以合成血红蛋白，目前仍然是 HH 一线治疗手段。周期性反复多次静脉放血能够显著降低铁蛋白水平，减轻组织器官的铁负荷量，提高生活质量并改善预后<sup>[27-28]</sup>。少数病例报告也显示接受静脉放血治疗后 LVEF 提高<sup>[29]</sup>。近年来采用的红细胞去除治疗，仅去除血液中的红细胞，而保留血液中其他成分，与静脉放血的作用机制基本相似。相比静脉放血治疗，红细胞去除能更快降低血液中铁蛋白和转铁蛋白饱和度，患者每年需接受的治疗次数更少<sup>[30]</sup>，但是，尚缺乏该治疗方式可降低组织器官铁负荷的研究证据。

## 5.2 铁螯合治疗

铁螯合剂的作用机制是与铁离子结合形成稳定复合物，再通过代谢从机体排出从而减少机体铁负荷，但其效果不如静脉放血治疗，且有胃肠道反应、肝肾毒性、粒细胞减少等副作用，导致患者不耐受。仅在因静脉放血治疗导致头晕、乏力而不耐受时，或合并严重贫血、重度心力衰竭及血流动力学不稳定等禁忌证时，作为 HH 治疗的替代手段，也是输血依赖的贫血性疾病患者的首选方案。临床上常用的铁螯合剂有去铁胺、去铁酮和地拉罗司，它们的作用机制和副作用略有差异，但均能有效降低患者血铁蛋白水平，对于降低心肌 T2\* 值的有效性也在绝大多数研究中得到证实<sup>[12]</sup>。由于不同铁螯合剂去铁机制存在差异，有学者认为铁螯合剂联用可能呈现出协同作用增强去铁效果。在一项单臂临床试验中，观察到去铁胺和去铁酮联合治疗能提高重度心肌铁过载（T2\* < 8 ms）伴左室功能不全患者的心肌 T2\* 值及 LVEF。去铁酮与地拉罗司联合治疗也可以使患者心脏 T2\* 值改善更明显，且患者也有更好的依从性。因此，有专家建议可在重度铁过载或 IOC 患者中考虑联合治疗方案，但需要更多的大样本随机对照研究来探讨联合使用能否改善远期结局，以及是否增加副作用风险<sup>[5,15]</sup>。

## 5.3 钙离子通道阻滞剂

由于钙离子通道是铁进入心肌细胞的途径之一，钙离子通道阻滞剂可能帮助减少心肌内铁含量。一项纳入 15 例输血依赖的地中海贫血患者初步研究发现，氨氯地平联合铁螯合剂（去铁胺或去铁酮）治疗 1 年后心脏 T2\* 值显著提高，而单用铁螯合剂治疗组 T2\* 值未见明显改善<sup>[31]</sup>。该结果在后续的随机对照研究中得到证实，但氨氯地平联合铁螯合剂治疗未显示出改善 LVEF、血清铁蛋白和肝脏 T2\* 值的作用<sup>[32-33]</sup>。临床应用钙离子通道阻滞剂预防和治疗 IOC 仍需要

更多的临床随机对照研究数据的支撑。

## 5.4 其他治疗

铁过载患者需要控制饮食中含铁丰富食物的摄入，如动物血液、内脏及海鲜等，并避免促进胃肠道铁吸收的富含维生素 C 的食物。但人体每天从胃肠道摄入铁含量很低，仅通过减少饮食铁摄入并不能有效改善机体铁过载。对于医源性补铁过量的患者，则应减少或暂停补铁治疗。此外，原发病治疗对于继发性铁过载患者十分重要，如输血依赖的重症地中海贫血患者，有机会通过造血干细胞移植治愈。

## 5.5 抗心力衰竭治疗

目前尚无专门针对 IOC 合并心力衰竭患者的药物或器械治疗随机对照研究，但 IOC 合并心力衰竭患者应与其他原因导致的心力衰竭患者相同，接受指南指导的抗心力衰竭治疗。在一项小样本队列研究中，合并心力衰竭的地中海贫血患者联合呋塞米、依那普利、地高辛及去铁治疗的 5 年生存率约 50%，与同期报道的其他心力衰竭患者生存率相似<sup>[34]</sup>。近年应用于临床、能进一步改善心力衰竭预后的新药，如血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂，它们能否提高 IOC 患者生存率尚无研究证据，是值得深入探索的领域。对于终末期心力衰竭患者，需考虑心脏移植，若同时合并终末期肝脏损害，则需要心脏和肝脏联合移植。

## 6 结语

虽然 IOC 是一种已被认识多年的继发性心肌病，但在临床相对罕见，易被忽视及漏诊。临床医师需要强化在铁过载高危患者中筛查监测 IOC 的意识，提高在不明原因心力衰竭患者中诊断 IOC 的能力，对减少 IOC 发病、早期治疗并改善预后至关重要。虽然临床诊断和治疗 IOC 的方法和手段已较成熟，但它们并不能完全满足临床需要，例如，尚无早期诊断组织器官铁过载的生物学标志物，需要副作用小且去铁效果更加显著的药物等。当然，我们也期待未来的临床研究对心力衰竭器械治疗、新型药物治疗改善 IOC 预后的有效性给出答案。

**作者贡献：** 屈楠、刘婷负责文献资料收集、整理和分析、文稿起草；张庆负责文稿选题、构思和审阅修改。

**利益冲突：** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24 (1): 4-131.
- [2] Adams PC. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload [J]. *Int J of Lab Hematol*, 2015, 37 (S1): 25-30.
- [3] Kane SF, Roberts C, Paulus R. Hereditary hemochromatosis: rapid evidence review [J]. *Am Fam Physician*, 2021, 104 (3): 263-270.
- [4] Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, et al. ACG clinical guideline: hereditary hemochromatosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114 (8): 1202-1218.
- [5] 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.
- [6] Li CK, Luk CW, Ling SC, et al. Morbidity and mortality patterns of thalassaemia major patients in Hong Kong: retrospective study [J]. *Hong Kong Med J*, 2002, 8 (4): 255-260.
- [7] Aydinok Y, Porter JB, Piga A, et al. Prevalence and distribution of iron overload in patients with transfusion-dependent anemias differs across geographic regions; results from the CORDELIA study [J]. *Eur J Haematol*, 2015, 95 (3): 244-253.
- [8] Pistoia L, Meloni A, Ricchi P, et al. Genotypic groups as risk factors for cardiac magnetic resonance abnormalities and complications in thalassemia major: a large, multicentre study [J]. *Blood Transfus*, 2021, 19 (2): 168-176.
- [9] Zhang H, Zhabyeyev P, Wang S, et al. Role of iron metabolism in heart failure: from iron deficiency to iron overload [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865 (7): 1925-1937.
- [10] Kumfu S, Siri-Angkul N, Chattipakorn SC, et al. Silencing of lipocalin-2 improves cardiomyocyte viability under iron overload conditions via decreasing mitochondrial dysfunction and apoptosis [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236 (7): 5108-5120.
- [11] 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.
- [12] Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice [J]. *Circulation*, 2011, 124 (20): 2253-2263.
- [13] Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10045): 706-716.
- [14] 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.
- [15] Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al. Cardiovascular function and treatment in  $\beta$ -thalassemia major [J]. *Circulation*, 2013, 128 (3): 281-308.
- [16] Zimmerman MJ, Rosing DR, Shizukuda Y. Advancement of echocardiography for surveillance of iron overload cardiomyopathy: comparison to cardiac magnetic resonance imaging [J]. *J Echocardiogr*, 2021, 19 (3): 141-149.
- [17] Palka P, Macdonald G, Lange A, et al. The role of Doppler left ventricular filling indexes and doppler tissue echocardiography in the assessment of cardiac involvement in hereditary hemochromatosis [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002, 15 (9): 884-890.
- [18] Kremastinos DT, Hamodraka E, Parissis J, et al. Predictive value of B-type natriuretic peptides in detecting latent left ventricular diastolic dysfunction in  $\beta$ -thalassemia major [J]. *Am Heart J*, 2010, 159 (1): 68-74.
- [19] Attar A, Hosseinpour A, Hosseinpour H, et al. Global longitudinal strain for detection of cardiac iron overload in patients with thalassemia: a meta-analysis of observational studies with individual-level participant data [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2022, 20 (1): 22.
- [20] Saad AK, Aladio JM, Yamasato F, et al. Analysis of the left atrial function using two-dimensional strain in patients with recent diagnosis of hereditary hemochromatosis [J]. *Curr Probl in Cardiol*, 2022, 47 (5): 100903.
- [21] 陈秀玉, 赵世华. 2017 SCMR 心脏磁共振参数定量技术专家共识解读 [J]. *磁共振成像*, 2018, 9 (5): 368-373.
- [22] Sado DM, Maestrini V, Piechnik SK, et al. Noncontrast myocardial T1 mapping using cardiovascular magnetic resonance for iron overload [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41 (6): 1505-1511.
- [23] Radenkovic D, Weingärtner S, Ricketts L, et al. T1 mapping in cardiac MRI [J]. *Heart Fail Rev*, 2017, 22 (4): 415-430.
- [24] Fadl SA, Revels JW, Rezai Gharai L, et al. Cardiac MRI of hereditary cardiomyopathy [J]. *RadioGraphics*, 2022,

- 42 (3): 625-643.
- [25] Díez-López C, Comín-Colet J, González-Costello J. Iron overload cardiomyopathy: from diagnosis to management [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2018, 33 (3): 334-340.
- [26] 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 (8): 572-574.
- [27] Lainé F, Ruivard M, Loustaud-Ratti V, et al. Metabolic and hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome: a randomized controlled study in 274 patients [J]. *Hepatology*, 2017, 65 (2): 465-474.
- [28] Zoller H, Schaefer B, Vanclooster A, et al. EASL clinical practice guidelines on haemochromatosis [J]. *J Hepatol*, 2022, 77 (2): 479-502.
- [29] Dabestani A, Child JS, Henze E, et al. Primary hemochromatosis: anatomic and physiologic characteristics of the cardiac ventricles and their response to phlebotomy [J]. *Am J Cardiol*, 1984, 54 (1): 153-159.
- [30] Rombout-Sestriekova E, Winkens B, Essers BAB, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized crossover trial [J]. *Transfusion*, 2016, 56 (1): 261-270.
- [31] Fernandes JL, Sampaio EF, Fertrin K, et al. Amlodipine reduces cardiac iron overload in patients with thalassemia major: a pilot trial [J]. *Am J Med*, 2013, 126 (9): 834-837.
- [32] Khaled A, Salem HA, Ezzat DA, et al. A randomized controlled trial evaluating the effects of amlodipine on myocardial iron deposition in pediatric patients with thalassemia major [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 2427-2436.
- [33] Eghbali A, Kazemi H, Taherhadi 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.
- [34] Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, et al. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study [J]. *Am J Med*, 2001, 111 (5): 349-354.
- (收稿: 2022-12-02 录用: 2022-12-18)  
(本文编辑: 郝恺雯)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《罕见病研究》医药学名词的著录要求

本刊医药学名词以全国科学技术名词审定委员会公布的各学科名词为准。暂无通用译名的名词术语第一次出现时应注明原词或注释,药名(包括中药)以《中华人民共和国药典》最新版本和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准,中草药一律加注学名。中文药物名称须使用其通用名称,不得使用商品名(第一次出现时在括号内注明商品名及生产产家)。英文药物名称采用国际非专利药名。动植物学名应加注标准学名。注意斜体字。本刊要求来稿使用规范的名词术语,作者可通过“全国科学技术名词审定委员会”和“中医药学名词审定委员会”网站对有关规范的名词术语进行查询。

全国科学技术名词审定委员会网址: <http://www.term.gov.cn>

中医药学名词审定委员会网址: <http://www.ctcm.com.cn>