

Hepcidin 调控铁稳态分子机制及其靶向治疗铁代谢失衡

范斯斌 郑以州 施均

Hepcidin for iron homeostasis and target therapy in iron-related disorders Fan Sibin, Zheng Yizhou, Shi Jun

Corresponding author: Shi Jun, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academe of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China. Email: shijun1973@hotmail.com

Hepcidin是肝细胞合成的小分子肽类激素,在机体铁稳态调控中发挥着枢纽作用。Hepcidin作用于肠道刷状缘上皮细胞、肝脾单核-网状内皮细胞的铁通道蛋白(Ferroportin),促进其细胞内吞而被降解,从而减少肠道对外源食物铁的吸收,抑制单核-网状内皮系统储存池铁的释放,使机体处于限制性铁利用状态。Hepcidin表达不足或铁通道蛋白突变将导致机体外源铁过度吸收,储存池铁无序释放,产生高铁负荷^[1]。因此,Hepcidin表达调控异常是多种铁代谢失衡的关键环节。针对Hepcidin的分子靶向治疗可有效纠正失衡的铁稳态,对于铁过载或限制性铁利用障碍性疾病有潜在的临床应用价值^[2]。本文我们对Hepcidin表达的分子调控机制、Hepcidin异常表达在铁代谢失衡性疾病的病理作用以及Hepcidin分子靶向治疗3个方面的研究进展综述如下。

一、Hepcidin表达的分子调控机制

生理状态下,系统性铁负荷状态是调控肝细胞Hepcidin表达的重要因素之一。铁负荷水平经血浆转铁蛋白(Tf)向肝细胞膜表面转铁蛋白受体-1(TfR-1)或TfR-2传递调控信号,高Tf饱和度使得肝细胞膜表面血色病相关蛋白(HFE)与TfR-1脱离而与TfR-2结合形成复合物,继而作用于骨形态发生蛋白(BMP)受体复合物(BMPR)中的血幼素(HJV),促进BMP受体SMAD1/5/8蛋白磷酸化,磷酸化的SMAD与SMAD4结合,进入核内与Hepcidin基因启动子SMAD反应元件结合,启动转录翻译^[3]。肝脏内高铁负荷状态下,肝窦内皮细胞分泌BMP,尤其是BMP6,通过BMP/BMPR-SMAD通路增强Hepcidin表达^[4],但肝脏高铁负荷调控BMP6表达机制尚待进一步研究。

HJV受Neogenin、TMPRSS6两种重要膜蛋白正、负调控。Neogenin通过蛋白之间直接接触稳定HJV蛋白,避免后者降解,达到稳定BMPR-SMAD通路作用,Neogenin功能性失活小鼠会发生严重铁过载,伴有低水平的Hepcidin,类似

于HJV^{-/-}小鼠^[5]。TMPRSS6通过分子剪接HJV蛋白使其降解,抑制BMPR-SMAD通路,降低Hepcidin表达^[6]。TMPRSS6突变后功能失活,Hepcidin表达增高,导致限制性铁利用,造成铁剂难治性缺铁性贫血(IRIDA)病理状态^[7]。BMPR-SMAD通路活化的同时将激活抑制性SMAD6/7和TMPRSS6分子,形成负反馈机制,TMPRSS6分子剪接HJV蛋白后产生的可溶性HJV(sHJV)可结合BMP,抑制其与BMP受体结合,发挥负调控作用^[8-9]。Zhao等^[10]认为肝细胞低铁浓度时TMPRSS6膜蛋白稳定性增加,自身降解减少,使得抑制Hepcidin表达的效应放大。但是,TMPRSS6基因自身转录翻译没有增强,亦不受BMP-SMAD通路信号分子的调控,TMPRSS6膜蛋白内吞速率也没有变化。TMPRSS6表达增高是低铁介导的溶酶体吞噬降解作用减弱所致,其胞质结构域发挥了重要作用。

BMP受体包括I型(ALK1/2/3/6)和II型(BMPR2、ActR II a、ActR II b),经磷酸化活化的I型受体负责将信号传递细胞内的SMAD1/5/8,而II型受体可促进I型受体的磷酸化。BMP I、II型受体在BMPR-SMAD通路活化中的作用不同,II型受体中只有BMPR2和ActR II a同时失活才会导致BMP6诱导的Hepcidin表达障碍,形成系统性铁过载,而任何一种II型受体表达即可维持Hepcidin正常表达^[11]。I型受体的作用更为重要,I型受体中ALK1主要表达于内皮细胞,ALK2和ALK3高表达于肝细胞膜表面,而ALK6表达量非常低,ALK2或ALK3单一的缺失性表达即可导致Hepcidin表达障碍及中重度系统性铁过载^[12]。ALK3较ALK2更为重要的作用表现在以下两点:ALK3参与IL-6诱导的Hepcidin高表达^[13];HFE与ALK3结合,抑制ALK3泛素化降解并促进其表达,继而强化BMPR-SMAD通路信号,诱导Hepcidin高表达^[14]。

炎症环境、机体生长代谢需求、骨髓红系造血需求、贫血以及缺氧状态也是调控Hepcidin表达的重要因素。炎症环境下,IL-6与其受体结合,活化JAK2-STAT3通路,通过启动子区STAT反应元件诱导Hepcidin高表达^[15];IL-6亦可通过BMP I型受体ALK3促进Hepcidin表达^[13];Activin B也可通过BMPR-SMAD通路诱导Hepcidin表达^[16]。有学者认为,炎症环境中Hepcidin高表达造成的限制性铁利用障碍是机体对微生物感染的一种防御反应,可屏蔽微生物生长对铁离子的需求,但亦可造成铁利用障碍性贫血^[1]。机体处于高生长代谢、高增殖状态时,生长激素、睾丸素等通过Ras/RAF MAPK和mTOR信号传导途径抑制Hepcidin表达,增加机体生长代谢所需要的铁供应^[17]。

生理状态下机体对贫血的代偿反应或某些病理状态下

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.11.020

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院

通信作者:施均,Email:shijun1973@hotmail.com

骨髓红系无效造血均可导致红系造血活性增高,高增殖的红系造血对铁的需求信号是如何传递给肝细胞的Hepcidin表达调控系统,最终增加铁的吸收和释放的呢?早期研究推测,红系造血前体细胞释放某些因子抑制Hepcidin表达,GDF-15^[18]和TWSG1^[19]曾经被认为是介导这一效应的两种重要分子。然而,在相同的造血刺激条件下,正常对照小鼠GDF15表达上调3倍,但与GDF15基因敲除小鼠相比,Hepcidin表达下调水平差异无统计学意义^[20]。病理状态下无效造血患者Hepcidin表达与GDF15水平无明显相关性,与可溶性TfR呈负相关^[21]。目前,尚缺乏直接证据和有利的体内实验证实GDF15和TWSG1对Hepcidin的抑制效应^[22]。骨髓有核红细胞分泌的Erythroferrone(ERFE)是负责传递红系造血需求信号调控Hepcidin表达的重要分子^[23-24],红细胞生长素(EPO)是ERFE最强的正调控因子,而缺氧诱导相关蛋白和炎症因子不参与ERFE表达调控^[25]。研究表明,EPO不直接抑制肝细胞Hepcidin的表达,而是通过促进ERFE的合成间接发挥作用^[25]。EPO与EPO受体结合并活化有核红细胞的JAK2-STAT5信号通路,后者与ERFE编码基因FAM132B启动子序列的STAT元件结合,促进FAM132B基因转录翻译,进而通过血液循环直接作用于肝细胞,抑制Hepcidin mRNA表达。即EPO依赖于ERFE间接抑制Hepcidin的表达,与经典的BMPR-SMAD通路无关^[23]。贫血、组织器官低氧分压状态下,主要通过缺氧诱导因子(HIF)诱导高水平EPO合成,继而由EPO介导的ERFE抑制效应,下调Hepcidin表达^[26]。HIF还可诱导HJV蛋白分解酶TMPRSS6^[27]及Furin^[28]表达,经HJV分解途径减弱BMPR-SMAD通路的Hepcidin表达强度。

Hepcidin表达的分子调控主要受六大因素(系统性铁负荷、炎症因子、生长代谢信号、红系造血活性、贫血及缺氧状态)影响及四种信号传导通路(BMPR-SMAD、JAK2-STAT3/STAT5、Ras/RAF-MAPK、mTOR)调控,系统性高铁负荷依赖TfR1/2-HFE-HJV-BMPR-SMAD信号通路、炎症因子依赖JAK2-STAT3信号通路促进Hepcidin表达。而高生长代谢需求通过Ras/RAF MAPK和mTOR信号通路;红系造血需求、贫血和缺氧状态通过EPO-ERFE途径抑制Hepcidin表达。

二、Hepcidin异常表达与铁代谢失衡

Hepcidin在铁代谢失衡性疾病的病理作用表现在3个方面:①Hepcidin异常表达是这些疾病的分子致病机制;②Hepcidin定量分析可作为监测铁负荷发展的反向指标;③Hepcidin定量分析可用于这些疾病的诊断及鉴别诊断。

某些类型的血色病是由于HFE基因功能失活性突变,Hepcidin表达水平极低,导致外源铁过度吸收。其他参与Hepcidin正调控的分子,如HJV、TfR2、BMP6、BMPR(ALK2、ALK3)、SMAD、Neogenin等功能失活性突变均可导致程度不一的系统性高铁负荷^[1]。相反,IRIDA是由于TMPRSS6基因功能失活性突变,使得Hepcidin表达失抑制,过高的Hepcidin造成机体限制性铁利用^[7]。IRIDA与常见的营养性IDA不同,后者因机体缺铁反馈性抑制Hepcidin表

达,因此Hepcidin定量分析对于IRIDA和儿童营养性IDA具有鉴别诊断意义^[29]。

地中海贫血(地贫)、先天性红细胞生成异常性贫血(CDA)、遗传性铁粒幼细胞贫血(CSA)及骨髓增生异常综合征(MDS)共同的病理特点是红系无效造血和(或)红系增生,常伴发系统性铁过载。即使地贫患者存在高铁负荷,仍然低表达Hepcidin,反映了红系无效造血对Hepcidin的抑制效应超过了高铁负荷的反馈性正调控作用。低表达的Hepcidin可加重地贫患者对外源性铁的吸收,增加铁负荷,而输血治疗可以抑制红系造血并增强Hepcidin表达,有助于减轻肠道对铁的吸收^[30-31]。MDS患者Hepcidin表达相对不足是这类疾病容易发生铁过载的病理机制之一,不同WHO亚型及国际预后积分系统(IPSS)分组间表达差异较大^[32-33]:难治性贫血/难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞(含SF3B1突变)、难治性血细胞减少伴多系发育异常及5q-综合征等国际预后积分系统低中危患者的Hepcidin表达明显低于难治性贫血伴原始细胞增多和慢性粒-单核细胞白血病等高危患者;低中危MDS患者Hepcidin表达与系统性铁负荷严重程度呈正相关,而高危患者两种因素间没有相关性,说明低中危MDS患者Hepcidin表达仍受铁负荷增高的反馈性正调控,而高危患者的这种反馈调节已失衡。

与上述高红系造血活性合并铁过载的贫血性疾病不同,慢性炎症或风湿结缔组织病导致的慢性病贫血、慢性肾病性贫血、肿瘤性疾病合并贫血、肥胖性疾病合并代谢紊乱等病理状态多导致Hepcidin高表达,其中慢性炎症因子刺激在促进Hepcidin表达中发挥了关键作用^[34]。临床研究发现,先天性纯红细胞再生障碍患者高表达Hepcidin,可能与机体高铁负荷的反馈性正调控有关,由于红系造血缺如,尽管患者EPO水平较高,但其对Hepcidin抑制性表达效应需要骨髓有核红细胞释放ERFE的参与,因此红系造血对Hepcidin表达的抑制效应减弱也有利于Hepcidin的表达^[35]。原发性骨髓纤维化(PMF)患者也高表达Hepcidin,且其高表达强度与贫血严重程度、红细胞输注依赖、血清铁蛋白>500 μg/L、预后评分较差、外周血高原始细胞及高龄呈正相关,提示Hepcidin高表达是PMF患者预后不良的指标^[36]。

三、Hepcidin分子靶向治疗铁代谢失衡

鉴于Hepcidin在铁稳态调控中的核心作用及其异常表达参与铁代谢失衡性疾病的病理过程,2010年Gardenghi等^[37]提出以Hepcidin为靶点治疗铁过载,并在地贫小鼠模型中转入HAMP基因,限制性高表达Hepcidin,有效降低了铁负荷及过氧化物氧自由基的产生,改善小鼠的红系造血能力。此后,Hepcidin分子靶向治疗铁代谢失衡,已在血色病、地贫、慢性炎症性贫血等动物实验中得以证实。

1. Hepcidin激动剂治疗铁过载:

(1)Minihepcidin:血色病和地贫患者低表达Hepcidin会加重机体的铁负荷。因此,直接给予患者Hepcidin治疗有助于减轻机体的铁过载。研究者发现Hepcidin N末端9个氨基酸小肽(DTHFPICIF)负责与Ferroportin结合,并构建了这

种含9分子小肽的Minihepcidin应用于血色病小鼠模型,明显减轻小鼠肝铁和心铁负荷^[38]。

(2)拮抗TMPRSS6上调Hepcidin表达:BMPr-SMAD是促进Hepcidin表达的主要信号传导通路,BMP分子和TMPRSS6蛋白分别发挥正、负调控作用。因此,应用BMP6治疗能够上调Hepcidin表达,减轻HFE基因敲除小鼠铁过载^[39],但BMP-BMPr信号通路在骨形态发育、代谢生长、细胞凋亡分化、血管新生及肿瘤发生中发挥着广泛而复杂的作用,因此限制了BMP治疗铁过载的应用前景。TMPRSS6作用相对专一,因而拮抗TMPRSS6使得Hepcidin表达上调在治疗铁过载方面更有前景。针对TMPRSS6基因的反义寡核苷酸(ASO)^[40]及小分子干扰RNA(siRNA)^[41]均上调地贫小鼠Hepcidin表达,减轻铁过载程度和氧自由基产生,改善贫血。

2. Hepcidin拮抗剂治疗限制性铁利用障碍性贫血:

(1)小分子肝素拮抗BMP:肝素可拮抗BMP与其受体结合,从而抑制Hepcidin表达。早期研究报道发现外源性肝素体外可抑制肝细胞系HepG2表达Hepcidin^[42];小鼠体内试验同样证明SMAD蛋白磷酸化被抑制,Hepcidin表达下调,血清铁增高;应用肝素预防深静脉血栓的5例患者中Hepcidin表达量下降80%~85%。为规避肝素显著的抗凝效应,Poli等^[43]研发了去乙二醇非抗凝的肝素,用于脂多糖诱导的慢性炎症性模型小鼠,发现小鼠Hepcidin表达明显受抑,铁利用增加,明显改善了慢性炎症性贫血。

(2)BMP I型受体抑制剂:小分子化合物LDN-193189特异性抑制BMP I型受体ALK2/ALK3,腹腔注射治疗两种慢性炎症性贫血小鼠/大鼠,均可明显抑制Hepcidin表达,动员网状内皮系统释放铁,改善机体铁利用并缓解贫血状况^[44]。药代动力学结果显示:口服LDN-193189对Hepcidin抑制效应呈时间和剂量依赖性,口服给药方式同样可以有效治疗慢性炎症性贫血小鼠^[45]。LDN-193189联合EPO治疗大鼠慢性炎症性贫血,两者可协同作用抑制Hepcidin表达,促进铁吸收及利用,显著改善贫血^[46]。

(3)Hepcidin抗体:2013年Cooke等^[47]利用knock-in技术将人Hepcidin基因导入小鼠体内表达后筛选出12B9m单克隆抗体,该抗体可有效治疗对EPO无反应的慢性炎症性贫血小鼠和猕猴模型,这种效应并非通过抑制炎症细胞因子释放或增加EPO生成,而是促进铁有效地被红系造血利用。目前这种抗体已进入I期临床试验阶段。2014年van Eijk等^[48]研发了化学合成的L-立体异构体寡核苷酸靶向抗体药物Lexaptetid(NOX-H94)抑制Hepcidin生物学效应,治疗人内毒素血症导致的慢性炎症性贫血,已进入临床试验阶段。这项随机、双盲、安慰剂对照临床试验数据表明,Lexaptetid可有效阻止脂多糖诱导的炎症反应导致的血清铁及转铁蛋白饱和度降低。目前,正在开展Lexaptetid改善肿瘤性贫血的II期临床试验。

系统性铁稳态依赖于Hepcidin高效地适应性表达反馈调控机制,Hepcidin异常表达是铁过载性贫血和限制性铁利

用性贫血等多种疾病重要的病理机制。因此,深入研究Hepcidin表达调控的分子机制,并利用基因、蛋白工程技术研发分子靶向治疗药物,对于以地贫为代表的铁过载性贫血以及以慢性贫血为代表的限制性铁利用性贫血等多种疾病有较好的临床应用前景。

参考文献

- [1] Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin[J]. Trends Pharmacol Sci, 2014, 35(3): 155-161.
- [2] Camaschella C. Treating iron overload[J]. N Engl J Med, 2013, 368(24): 2325-2327.
- [3] D'Alessio F, Hentze MW, Muckenthaler MU. The hemochromatosis proteins HFE, TfR2, and HJV form a membrane-associated protein complex for hepcidin regulation[J]. J Hepatol, 2012, 57(5): 1052-1060.
- [4] Corradini E, Meynard D, Wu Q, et al. Serum and liver iron differently regulate the bone morphogenetic protein 6 (BMP6) - SMAD signaling pathway in mice[J]. Hepatology, 2011, 54(1): 273-284.
- [5] Lee DH, Zhou LJ, Zhou Z, et al. Neogenin inhibits HJV secretion and regulates BMP-induced hepcidin expression and iron homeostasis[J]. Blood, 2010, 115(15): 3136-3145.
- [6] Willemetz A, Lenoir A, Deschemin JC, et al. Matriptase-2 is essential for hepcidin repression during fetal life and postnatal development in mice to maintain iron homeostasis[J]. Blood, 2014, 124(3): 441-444.
- [7] Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA)[J]. Nat Genet, 2008, 40(5): 569-571.
- [8] Core AB, Canali S, Babbitt JL. Hemojuvelin and bone morphogenetic protein (BMP) signaling in iron homeostasis[J]. Front Pharmacol, 2014, 5:104.
- [9] Vujić Spasić M, Sparla R, Mlecško-Sanecka K, et al. Smad6 and Smad7 are co-regulated with hepcidin in mouse models of iron overload[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(1): 76-84.
- [10] Zhao N, Nizzi CP, Anderson SA, et al. Low intracellular iron increases the stability of matriptase-2[J]. J Biol Chem, 2015, 290(7):4432-4446.
- [11] Mayeur C, Leyton PA, Kolodziej SA, et al. BMP type II receptors have redundant roles in the regulation of hepatic hepcidin gene expression and iron metabolism[J]. Blood, 2014, 124(13): 2116-2123.
- [12] Steinbicker AU, Bartnikas TB, Lohmeyer LK, et al. Perturbation of hepcidin expression by BMP type I receptor deletion induces iron overload in mice[J]. Blood, 2011, 118(15): 4224-4230.
- [13] Mayeur C, Lohmeyer LK, Leyton P, et al. The type I BMP receptor Alk3 is required for the induction of hepatic hepcidin gene expression by interleukin-6[J]. Blood, 2014, 123(14): 2261-2268.
- [14] Wu XG, Wang Y, Wu Q, et al. HFE interacts with the BMP type I receptor ALK3 to regulate hepcidin expression[J]. Blood, 2014, 124(8): 1335-1343.
- [15] Rodriguez R, Jung CL, Gabayan V, et al. Hepcidin induction by pathogens and pathogen-derived molecules is strongly dependent on interleukin-6[J]. Infect Immun, 2014, 82(2): 745-752.

- [16] Besson-Fournier C, Latour C, Kautz L, et al. Induction of activin B by inflammatory stimuli up-regulates expression of the iron-regulatory peptide hepcidin through Smad1/5/8 signaling [J]. *Blood*, 2012, 120(2): 431-439.
- [17] Arosio P. New signaling pathways for hepcidin regulation. *Blood*, 2014, 123(10): 1433-1434.
- [18] Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin[J]. *Nat Med*, 2007, 13(9): 1096-1101.
- [19] 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.
- [20] Casanovas G, Vujić Spasic M, Casu C, et al. The murine growth differentiation factor 15 is not essential for systemic iron homeostasis in phlebotomized mice [J]. *Haematologica*, 2013, 98(3): 444-447.
- [21] Fertrin KY, Lanaro C, Franco-Penteado CF, et al. Erythropoiesis-driven regulation of hepcidin in human red cell disorders is better reflected through concentrations of soluble transferrin receptor rather than growth differentiation factor 15 [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(4): 385-390.
- [22] Kautz L, Nemeth E. Molecular liaisons between erythropoiesis and iron metabolism[J]. *Blood*, 2014, 124(4): 479-482.
- [23] Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferone as an erythroid regulator of iron metabolism[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(7): 678-684.
- [24] Kautz L, Jung G, Nemeth E, et al. Erythroferone contributes to recovery from anemia of inflammation [J]. *Blood*, 2014, 124(16): 2569-2574.
- [25] Gammella E, Diaz V, Recalcati S, et al. Erythropoietin's inhibiting impact on hepcidin expression occurs indirectly [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 308(4):R330-335.
- [26] Liu Q, Davidoff O, Niss K, et al. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(12): 4635-4644.
- [27] Lakhal S, Schödel J, Townsend AR, et al. Regulation of type II transmembrane serine proteinase TMPRSS6 by hypoxia-inducible factors: new link between hypoxia signaling and iron homeostasis[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(6): 4090-4097.
- [28] Silvestri L, Pagani A, Camaschella C. Furin-mediated release of soluble hemojuvelin: a new link between hypoxia and iron homeostasis[J]. *Blood*, 2008, 111(2): 924-931.
- [29] Nie N, Shi J, Shao Y, et al. A novel tri-allelic mutation of TMPRSS6 in iron-refractory iron deficiency anaemia with response to glucocorticoid[J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(2): 300-303.
- [30] Pasricha SR, Frazer DM, Bowden DK, et al. Transfusion suppresses erythropoiesis and increases hepcidin in adult patients with β -thalassemia major: a longitudinal study [J]. *Blood*, 2013, 122(1): 124-133.
- [31] Jones E, Pasricha SR, Allen A, et al. Hepcidin is suppressed by erythropoiesis in hemoglobin E β -thalassemia and β -thalassemia trait[J]. *Blood*, 2015, 125(5): 873-880.
- [32] Ambaglio I, Malcovati L, Papaemmanuil E, et al. Inappropriately low hepcidin levels in patients with myelodysplastic syndrome carrying a somatic mutation of SF3B1 [J]. *Haematologica*, 2013, 98(3): 420-423.
- [33] Zipperer E, Post JG, Herkert M, et al. Serum hepcidin measured with an improved ELISA correlates with parameters of iron metabolism in patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(12): 1617-1623.
- [34] Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, et al. Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications [J]. *Clin Chem*, 2011, 57(12): 1650-1669.
- [35] Pospisilova D, Holub D, Zidova Z, et al. Hepcidin levels in Diamond-Blackfan anemia reflect erythropoietic activity and transfusion dependency[J]. *Haematologica*, 2014, 99(7): e118-121.
- [36] Pardanani A, Finke C, Abdelrahman RA, et al. Associations and prognostic interactions between circulating levels of hepcidin, ferritin and inflammatory cytokines in primary myelofibrosis [J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(4): 312-316.
- [37] Gardenghi S, Ramos P, Marongiu MF, et al. Hepcidin as a therapeutic tool to limit iron overload and improve anemia in β -thalassemic mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(12): 4466-4477.
- [38] Ramos E, Ruchala P, Goodnough JB, et al. Minihepcidins prevent iron overload in a hepcidin-deficient mouse model of severe hemochromatosis[J]. *Blood*, 2012, 120(18): 3829-3836.
- [39] Corradini E, Schmidt PJ, Meynard D, et al. BMP6 treatment compensates for the molecular defect and ameliorates hemochromatosis in Hfe knockout mice [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(5): 1721-1729.
- [40] Guo S, Casu C, Gardenghi S, et al. Reducing TMPRSS6 ameliorates hemochromatosis and β -thalassemia in mice [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(4): 1531-1541.
- [41] Schmidt PJ, Racie T, Westerman M, et al. 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 [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(4):310-313.
- [42] Poli M, Girelli D, Campostrini N, et al. Heparin: a potent inhibitor of hepcidin expression in vitro and in vivo [J]. *Blood*, 2011, 117(3): 997-1004.
- [43] Poli M, Asperti M, Naggi A, et al. Glycol-split nonanticoagulant heparins are inhibitors of hepcidin expression in vitro and in vivo [J]. *Blood*, 2014, 123(10): 1564-1573.
- [44] Steinbicker AU, Sachidanandan C, Vonner AJ, et al. Inhibition of bone morphogenetic protein signaling attenuates anemia associated with inflammation [J]. *Blood*, 2011, 117(18): 4915-4923.
- [45] Mayeur C, Kolodziej SA, Wang A, et al. Oral administration of a bone morphogenetic protein type I receptor inhibitor prevents the development of anemia of inflammation [J]. *Haematologica*, 2015, 100(2): e68-71.
- [46] Theurl M, Nairz M, Schroll A, et al. Hepcidin as a predictive factor and therapeutic target in erythropoiesis-stimulating agent treatment for anemia of chronic disease in rats [J]. *Haematologica*, 2014, 99(9): 1516-1524.
- [47] Nemeth E. Anti-hepcidin therapy for iron-restricted anemias [J]. *Blood*, 2013, 122(17): 2929-2931.
- [48] van Eijk LT, John AS, Schwoebel F, et al. Effect of the antihepcidin Spiegelmer lexaptid on inflammation-induced decrease in serum iron in humans [J]. *Blood*, 2014, 124(17): 2643-2646.

(收稿日期:2015-03-21)

(本文编辑:刘爽)