

磁共振成像在骨髓增生异常综合征患者铁过载诊断和评估中的应用价值

宋陆茜¹ 陆弘逾² 肖超¹ 吴凌云¹ 吴东¹ 苏基滢¹ 周立宇¹ 常春康¹

¹上海交通大学附属第六人民医院血液科 200233; ²同济大学附属杨浦医院血液科, 上海 200090

通信作者: 常春康, Email: changchunkang@sjtu.edu.cn

【摘要】 目的 探索MRI早期诊断和评估骨髓增生异常综合征(MDS)患者体内脏器铁过载的价值。**方法** 以2014年11月至2018年1月期间接受过MRI横向弛豫时间(T2*)检查(包括心和肝)的确诊为铁过载的85例MDS患者为研究对象,同时进行心脏超声检测获得左心室射血分数(LVEF),收集血清铁蛋白(SF)、肝脏谷丙转氨酶(ALT)、B型脑钠肽前体(proBNP)指标。其中有7例低/中危-1的MDS患者在2次MRI检查期间接受了规律去铁治疗6个月,除上述指标外,还收集去铁前后相应的外周血细胞计数、转铁蛋白饱和度(TS)、肝脏谷草转氨酶(AST)进行比较。**结果** 研究对象心脏T2*与年龄($r_s = -0.290, P = 0.007$)、LVEF($r_s = 0.265, P = 0.009$)间存在相关性,其中有输血史的患者心脏T2*与输血量呈明显负相关($r_s = -0.701, P < 0.001$)。肝铁浓度(LIC)与SF呈显著的正相关($r_s = 0.577, P < 0.001$),LIC与ALT($r_s = 0.268, P = 0.014$)、输血量($r_s = 0.244, P = 0.034$)存在相关性。而心脏T2*与proBNP、SF均无明显相关性(P 值均 > 0.05),LIC与年龄也无明显相关性(P 值均 > 0.05)。LVEF是否非正常组间心脏T2*值升高有统计学意义($P = 0.005$),但心脏铁过载比例($T2^* < 20 \text{ ms}$)在两组中无统计学意义。ALT是否非正常组间严重肝铁过载比例($LIC > 15 \text{ mg/g DW}$)有统计学意义($P = 0.045$)。7例去铁治疗后患者SF、TS、ALT、AST、proBNP、LIC均比去铁治疗前降低,外周血细胞水平较治疗前升高。但LVEF和心脏T2*去铁治疗后的改变不明显。**结论** 心脏T2*及LIC对MDS患者脏器铁过载评估有早期预测性,比同期的LVEF、SF及其他实验室指标更有价值,可作为脏器铁过载患者较为理想的早期检测和去铁治疗疗效评估手段。

【关键词】 骨髓增生异常综合征; 铁过载; 磁共振成像; 去铁治疗

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.011

Study of iron overload assessment by T2* magnetic resonance imaging in patients with myelodysplastic syndromes

Song Luxi¹, Lu Hongyu², Xiao Chao¹, Wu Lingyun¹, Wu Dong¹, Su Jiyong¹, Zhou Liyu¹, Chang Chunkang¹

¹ Department of Hematology, Shanghai No.6 People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

² Department of Hematology, Yangpu Hospital, Tongji University, Shanghai 200090, China

Corresponding author: Chang Chunkang, Email: changchunkang@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Objectives To analyze the cardiac T2* value, liver iron concentration (LIC), and related laboratory parameters in myelodysplastic syndrome (MDS) with iron overload and evaluate the changes of organ functions after iron chelation therapy. To explore the value of magnetic resonance imaging (MRI) T2* in making early diagnosis and assessing organs iron overload. **Methods** Retrospective investigation was used to observe the cardiac T2* value, LIC, iron metabolism parameters and related laboratory parameters of 85 MDS patients from Nov 2014 to Jan 2018. Among them, 7 MDS patients with Low/Int-1 have received iron chelation therapy for 6 months during two MRI examinations. The above parameters were collected before and after iron chelation therapy for comparison. **Results** Correlations were found between heart T2* value and age ($r_s = -0.290, P = 0.007$) and left ventricular ejection fraction (LVEF) ($r_s = 0.265, P = 0.009$). There was a significant negative correlation between heart T2* value and blood transfusion units ($r_s = -0.701, P < 0.001$). There was a significant positive correlation between LIC and serum ferritin (SF) ($r_s = 0.577, P < 0.001$). There was also a correlation between LIC and ALT ($r_s =$

0.268, $P=0.014$) and blood transfusion units ($r_s=0.244$, $P=0.034$). There was no correlation between heart T2* and pro-BNP, SF (all $P>0.05$), and no correlation between LIC and age ($P>0.05$). The increase of heart T2* between the normal and abnormal groups was statistically significant ($P=0.005$), but the iron overload ratio of the heart T2* <20 ms was not significant between the two groups. There was statistical significance in the proportion of severe liver iron overload (LIC >15 mg/g DW) ($P=0.045$). After iron chelation therapy, the values of SF, transferrin saturation, ALT, AST, pro-BNP and LIC of 7 patients were decreased compared with values before iron chelation therapy, and the peripheral blood cell level was increased. However, the changes of LVEF and T2* values after iron chelation were not obvious.

Conclusion MRI T2* may be a predictor of iron overload in patients with MDS in early stage, and may be more valuable compare with LVEF, SF and other laboratory indicators. The safety and repeatability of MRI cardiac T2* examination are recognized, and it can be used as an ideal detection for patients with iron overload.

【Key words】 Myelodysplastic syndrome; Iron overload; Magnetic resonance imaging; Iron chelation therapy

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.011

不定期输注红细胞在内的最佳支持治疗是骨髓增生异常综合征(MDS)的主要治疗措施,但有高达 50% 的患者会发展为输血依赖^[1]。长期输血依赖及本病的无效造血致体内铁过载^[2],过量的铁通过产生的大量氧自由基,导致组织不可逆的损害和脏器(如肝脏、心脏、胰腺)功能紊乱^[3],最终致 MDS 患者生活质量下降和生存期缩短。目前临床常用的铁过载评估指标如血清铁蛋白(SF)、肝脏活检测定肝铁浓度(LIC)等方法,都不是评估脏器铁过载的理想方法^[4-5];磁共振成像(MRI)以其快速、无创并且不受混杂因素影响的优势成为测定脏器铁含量的优选方案^[6]。本研究旨在探讨 MRI 诊断和评估脏器铁过载的价值。

病例与方法

1. 病例资料:2014 年 11 月至 2018 年 1 月间经本中心收治并确诊 MDS 铁过载的 85 例患者,铁过载诊断参照文献[7]标准,在除外活动性炎症、肝病、或其他实体肿瘤等影响因素后, $SF \geq 1\,000\ \mu\text{g/L}$ 或 $SF < 1\,000\ \mu\text{g/L}$ 但经 MRI 检查有心、肝铁沉积者诊为铁过载。按 WHO 2008 标准^[8]分型:难治性血细胞减少伴单系发育异常(RCUD)8 例,难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞(RARS)14 例,难治性血细胞减少伴多系发育异常(RCMD)44 例,难治性贫血伴原始细胞增多-1(RAEB-1)7 例,难治性贫血伴原始细胞增多-2(RAEB-2)6 例, MDS 伴单纯 5q- 1 例, MDS-未分类(MDS-U)5 例。按照 MDS 国际预后积分系统(IPSS),较低危组 70 例(低危 24 例,中危-1 46 例),较高危组 15 例(中危-2 10 例,高危 5 例)。所有患者均检测 SF 水平,行心脏、肝脏 MRI

检查。收集患者 MRI 检测同期丙氨酸转移酶(ALT)、天冬氨酸转移酶(AST)、B 型脑钠肽前体(proBNP)和通过心脏多普勒彩色超声检查测得左心室射血分数(LVEF)等指标。LVEF $\leq 55\%$ 定义为心室收缩异常, $\leq 35\%$ 诊断为严重心室收缩功能障碍^[6]。7 例较低危患者诊断铁过载后接受持续规则的甲磺酸去铁胺去铁治疗,用法为 $20 \sim 60\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,持续皮下泵入 12 h, 14 d 为 1 个疗程,每疗程间隔 1 周。6 个月后复查,比较治疗前后 SF、血常规、转铁蛋白饱和度(TS)、ALT、AST、proBNP、LIC、心脏横向弛豫时间(T2*)、LVEF 的变化。

2. MRI 检查:使用德国 Siemens 公司 1.5T MRI 仪,测定 1 个 10 ~ 15 s 呼吸静止多层回波 T2* 序列。一次屏气序列被用于心脏和肝脏,获取多个回波时间图像。肝脏 T2* 通过对肝脏的中央部分横向切片测量,避开大血管圈定感兴趣区域(ROI)。心肌 T2* 从心室短轴切片测量,以室间隔作为 ROI 以避免来自邻近心包和肺的脂肪/空气的磁化伪像。每次扫描持续约 15 min。使用 CMR tools 软件(Imperial College London 开发),参照文献[9]方法计算心脏 T2* 及 LIC。心脏 T2* <20 ms 和(或) LIC $>2\ \text{mg/g DW}$ 视为铁过载^[3]。LIC $>15\ \text{mg/g DW}$ 或心脏 T2* <10 ms 定义为严重且不利的铁过载状态^[10]。

3. 统计学处理:采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,正态分布的数据以均数 $\pm$ 标准差表示,去铁前后数据比较采用 t 检验;非正态分布的数据以中位数(范围)表示,两组间比较采用 Wilcoxon 检验,相关性分析采用 Spearman 分析;分类变量采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料(表1):85例MDS铁过载患者中,男50例,女35例,中位年龄57(25~86)岁;76例既往有输血史,9例无输血史;76例输血患者近1年中位输血量16(3~58)U。MRI检测心脏T2*中位数为21.2(9~47)ms;LIC中位数为12.9(1.2~49.6)mg/g DW。12例(14.12%)患者LVEF≤55%。

表1 85例骨髓增生异常综合征伴铁过载患者一般资料

临床特征	指标
性别(例,男/女)	50/35
年龄[岁,M(范围)]	57(25~86)
WHO 2008分型[例(%)]	
RCUD	8(9.4)
RARS	14(16.5)
RCMD	44(51.8)
RAEB-1	7(8.2)
RAEB-2	6(7.0)
5q-	1(1.2)
MDS-U	5(5.9)
IPSS分层[例(%)]	
低危及中危-1	70(82.4)
中危-2及高危	15(17.6)
血清铁蛋白[μg/L,M(范围)]	1 462(417~5 997)
心脏T2*[ms,M(范围)]	21.2(9.0~47.0)
LIC[mg/g DW,M(范围)]	12.9(1.2~49.6)
LVEF[例(%)]	
≤55%	12(14.1)
>55%	73(85.9)

注:RCUD:难治性血细胞减少伴单系发育异常;RARS:难治性贫血伴环状铁粒幼细胞增多;RCMD:难治性血细胞减少伴多系发育异常;RAEB:难治性贫血伴原始细胞增多;5q-:MDS伴单纯5q-;MDS-U:MDS-未分类;IPSS:国际预后积分系统;T2*:横向弛豫时间;LIC:肝铁浓度;LVEF:左心室射血分数

2. 心脏T2*与相关临床变量间的相关性:全部MDS铁过载患者中,心脏T2*与年龄($r_s = -0.290$, $P = 0.007$)呈负相关,与LVEF($r_s = 0.265$, $P = 0.009$)呈正相关(图1);在76例有输血史的患者中,心脏T2*与输血量呈明显负相关($r_s = -0.701$, $P < 0.001$)(图2),但与proBNP无明显相关性($r_s = -0.064$, $P = 0.562$)。LVEF≤55%组心脏T2*明显高于LVEF>55%组[17.8(9.0~27.4)ms对25.3(14.2~47.0)ms, $P = 0.005$];心脏T2*正常组(≥20 ms)与异常组(<20 ms)LVEF差异无统计学意义[61%(35%~67%)对58%(35%~68%), $P = 0.088$]。

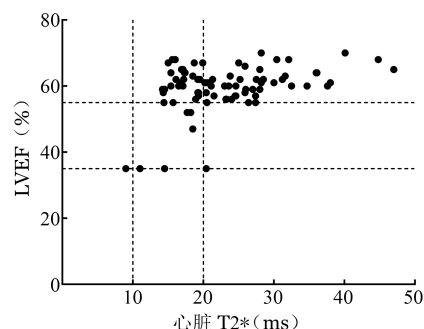


图1 85例骨髓增生异常综合征伴铁过载患者心脏横向弛豫时间(T2*)与左室射血分数(LVEF)的相关性分析

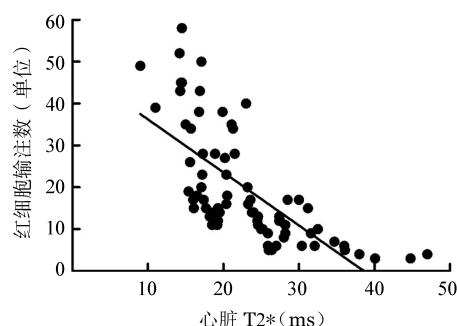


图2 76例有输血史骨髓增生异常综合征伴铁过载患者心脏横向弛豫时间(T2*)与输血量间的相关性

3. LIC水平与相关临床变量间的相关性:85例MDS患者的LIC水平与ALT呈正相关($r_s = 0.268$, $P = 0.014$)(图3),76例有输血史的MDS患者中,LIC与输血量($r_s = 0.244$, $P = 0.034$)呈正相关。而LIC与年龄无明显相关性($r_s = -0.008$, $P = 0.941$)。严重肝铁过载(LIC>15 mg/g DW)患者在ALT升高组和ALT正常组间的分布差异亦有统计学意义(7/9对28/76, $\chi^2 = 4.000$, $P = 0.045$)。

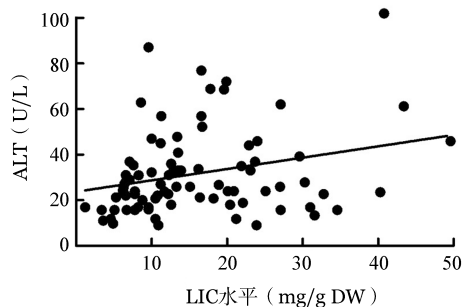


图3 85例骨髓增生异常综合征伴铁过载患者肝铁浓度(LIC)与ALT间的相关性分析

4. LIC、心脏T2*与SF三者间的一致性:入组的MDS患者有肝脏和心脏铁浓度之间明显的不一致:心脏T2*为14.8 ms(近严重),LIC为3.6 mg/g DW(接近正常),SF为983 μg/L;心脏T2*为20.6 ms

(正常), LIC 为 16 mg/g DW(严重), SF 却为 1 719 $\mu\text{g/L}$ 。相关性分析显示, 心脏 T2* 与 SF 无明显相关性($r_s = -0.157, P = 0.153$)(图 4A), 但 LIC 与心脏 T2*、SF 有相关性(r_s 分别为 $-0.231, 0.577, P$ 值分别为 $0.033, 0.001$)(图 4B、4C)。

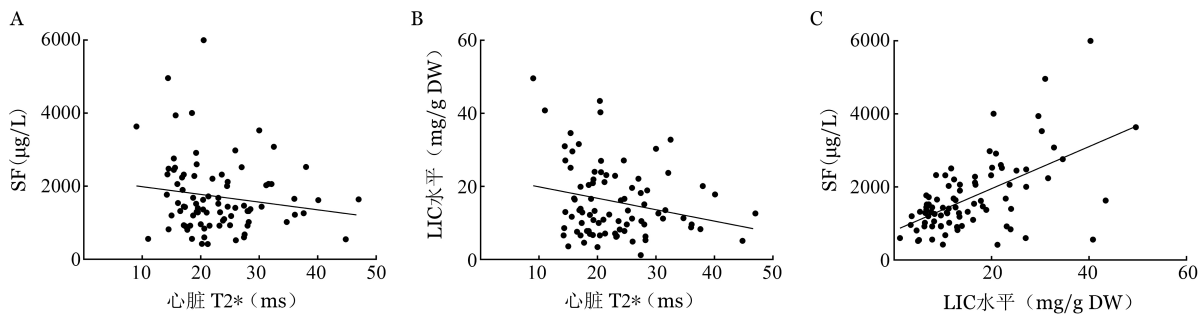
5. 去铁治疗前后比较: 7 例 MDS 患者去铁治疗 6 个月后, SF、转蛋白饱和度(TS)、ALT、AST 较去铁前均明显下降, 外周全血细胞计数较前所恢复(表 2); LIC 从 16.7(6.0~38.5)mg/g DW 降至 11.9(1.5~31.5)mg/g DW; 心脏 T2* 由 21.5(14.4~28.5)ms 转为 21.7(13~30.5)ms, 改善不明显, LVEF 由 $(60.89 \pm 1.40)\%$ 转为 $(60.44 \pm 4.69)\%$, 改善也不明显。

讨 论

60%~80% 的 MDS 患者以症状性贫血发病, 随着疾病的进展, 80%~90% 的患者最终会发生输血依赖^[1]。另一方面疾病本身的无效造血通过过度刺激肠道增加膳食铁吸收和异常调节巨噬细胞系统释放存储铁^[2-3], 使体内铁蓄积增多和铁分布失衡, 最终影响 MDS 患者的自然病程及生活质量。正确评估 MDS 患者脏器铁沉积程度并指导去铁治疗显得尤为重要^[4-5]。因铁过载患者脏器细胞内储存着的大量铁微粒, 可干扰 MRI 信号^[6], 基于铁强顺磁性特点的 MRI 成为有效评估脏器内铁沉积的分析方法^[11-12]。

本研究结果显示心脏 T2* 与输血量呈明显负相关, 与先前报道的一个较大样本的 MDS 人群输血量

和心脏铁过载之间关系的结果一致^[6], 证实输血及输血量确是引发脏器铁过载的主要原因。此外心脏 T2* 与年龄相关, 因为 MDS 患者一般多为老年人, 我们推测随着年龄的增大心肌细胞的代谢功能逐步下降, 排铁能力也随之下降, 从而引起心肌铁过载的增龄性变化。Nordestgaard 等^[13]通过 SF、转铁蛋白、TS 等指标发现其与近期是否发生心肌梗死相关, 提示铁过载可以成为损伤心肌功能的危险因素。本研究结果显示心脏 T2* 与 LVEF 的确有相关性, 有趣的是, 心脏 T2* 正常组和异常组 LVEF 的差异无统计学意义, 而根据 LVEF 水平分为 LVEF $\leq 55\%$ 组和 LVEF $> 55\%$ 组, 心脏 T2* 在 LVEF $> 55\%$ 组的升高却有统计学意义, 提示患者 LVEF 的变化虽然会受到心脏铁沉积的影响, 但对于评估心脏铁过载并不敏感。可能是因为随着铁逐步积聚贮存在心脏, 心脏 T2* 可能会下降, 但有对心功能影响小, 直到达到铁结合容量耗尽的阈值, 才会深刻影响心脏功能。因此, 可以认为心脏铁过载是不能依据常规 LVEF 做早期诊断, 心功能达到临界水平之后会迅速恶化, 故心脏收缩功能异常仅是鉴定心脏铁毒性晚期的标志, 而无法察觉那些有心功能恶化倾向但 LVEF 尚未明显下降的早期心脏铁过载患者。当然 MDS 经常出现慢性贫血所导致心脏血流动力学改变、代偿性的左心室肥厚、心肌室压力增高和高输出量状态, 也可能是导致心功能不全的原因, 但不能否认铁过载会引发或加剧这类心力衰竭^[14], 并导致已形成心肌病患者的高死亡率。因此使用 MRI 至少可以识别早期需要密集去铁治疗的患者, 在其心脏收缩功能障碍发病前及时干预, 以



A: 心脏 T2* 与血清铁蛋白; B: 心脏 T2* 与 LIC; C: LIC 与血清铁蛋白

图 4 85 例骨髓增生异常综合征伴铁过载患者心脏 T2*、肝铁浓度(LIC)和血清铁蛋白间的相关性分析

表 2 7 例骨髓增生异常综合征伴铁过载患者去铁治疗前后临床变量间的比较

组别	SF($\mu\text{g/L}$)	ANC($\times 10^9/\text{L}$)	HGB(g/L)	PLT($\times 10^9/\text{L}$)	TS(%)	ALT(U/L)	AST(U/L)	proBNP (ng/L)
治疗前	2 129(1 266~4 650)	1.03(0.05~2.53)	54.25 $\pm$ 8.77	57(15~73)	0.85 $\pm$ 0.21	43(31~94)	30(19~68)	482(93~1 228)
治疗后 6 个月	902(850~1 650)	1.85(0.08~2.96)	62.67 $\pm$ 5.52	73(15~80)	0.66 $\pm$ 0.18	27(21~80)	23(11~43)	385(66~650)

注: SF: 血清铁蛋白; TS: 转铁蛋白饱和度; proBNP: B 型脑钠肽前体

降低明显的心力衰竭相关的死亡率。我们的结果证实 LIC 是评估肝脏脏器的铁水平较好的手段,但文献显示 LIC 和 SF 的数值偏低并不意味着心脏铁过载的风险偏低^[15]。我们先期结果也初步证实心脏铁过载与肝脏铁过载、SF 水平间没有关联^[16]。在本研究中,肝铁负荷的患者 LIC > 2 mg/g DW 较为普遍(98.82%),而心脏铁负荷患者仅为 40%。我们推测肝脏铁沉积较心铁沉积早且广泛。LIC 与 SF 呈显著的正相关但心脏 T2* 与 SF 无明显相关性。有输血史的 MDS 患者的 LIC 水平与输血量的相关,故肝脏铁沉积状况尚可通过 SF 和患者输血量初步推断。而依据 SF 的铁负荷状态相关参数来评估和管理心脏铁过载程度是不可靠的。在本研究中 MDS 铁过载患者接受规律去铁治疗前后比较的结果显示去铁治疗可有效降低 MDS 患者的 SF 和 LIC 的水平,但对心脏铁沉积的改善尚有限。我们认为心脏比肝脏铁清除更为缓慢。而在另一项应用 CT 连续评估的去铁治疗的研究也指出,去铁治疗可使肝脏 LIC 水平较快进入目标范围内,而心脏铁过载仍严重存在,并将这种不一致性归咎于去铁治疗复杂的药代动力学影响^[17]。

综上所述 MRI 检查具有比 SF 及其他相关检测指标有更多的优越性,不仅无创和快速,而且结果对于评估脏器铁过载更为早期、直观和准确,是理想的早期明确心肌、肝脏铁过载与临床去铁治疗疗效的动态评估手段。

参考文献

- [1] Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes[J]. N Eng J Med, 2009, 361 (19):1872- 1885. DOI: 10.1056/NEJMr0902908.
- [2] 宋陆茜, 郑晴晴, 肖超, 等. 骨髓增生异常综合征患者铁代谢参数异常和铁过载状况的研究[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37 (10):903-907. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.018.
- [3] Gattermann N, Rachmilewitz EA. Iron overload in MDS-pathophysiology, diagnosis, and complications [J]. Ann Hematol, 2011, 90(1):1-10. DOI: 10.1007/s00277-010-1091-1.
- [4] Fragasso A, Ciano A, Mannarella C, et al. Myocardial iron overload assessed by magnetic resonance imaging (MRI) T2* in multi-transfused patients with thalassemia and acquired anemias [J]. Eur J Intern Med, 2011, 22 (1):62- 65. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.10.005.
- [5] Cheng HL, Holowka S, Moineddin R, et al. Liver iron overload assessment by T2* magnetic resonance imaging in pediatric patients: an accuracy and reproducibility study [J]. Am J Hematol, 2012, 87(4):435-437. DOI: 10.1002/ajh.23114.
- [6] Pascal L, Beyne-Rauzy O, Brechignac S, et al. Cardiac iron overload assessed by T2* magnetic resonance imaging and cardiac function in regularly transfused myelodysplastic syndrome patients [J]. Br J Haematol, 2013, 162 (7): 413-415. DOI: 10.1111/bjh.12368.
- [7] 中华医学会血液学分会/中国医师协会血液科医师分会. 铁过载诊断与治疗的中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32 (8):572-574. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.08.021.
- [8] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes [J]. Blood, 2009, 114 (5): 937- 951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [9] Ghoti H, Rachmilewitz EA, Simon-Lopez R, et al. Evidence for tissue iron overload in long-term hemodialysis patients and the impact of withdrawing parenteral iron [J]. Eur J Haematol, 2012, 89(1):87-93. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2012.01783.x.
- [10] Nichols-Vinueza DX, White MT, Powell AJ, et al. MRI guided iron assessment and oral chelator use improve iron status in thalassemia major patients [J]. Am J Hematol, 2014, 89(7):684-688. DOI: 10.1002/ajh.23715.
- [11] Kwiatkowski JL, Kim HY, Thompson AA, et al. Chelation use and iron burden in North American and British thalassemia patients: a report from the Thalassemia Longitudinal Cohort [J]. Blood, 2012, 119(12):2746-2753. DOI: 10.1182/blood-2011-04-344507.
- [12] St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance [J]. Blood, 2005, 105(2):855-861.
- [13] Nordestgaard BG, Adourian AS, Freiberg JJ, et al. Risk factors for near-term myocardial infarction in apparently healthy men and women [J]. Clin Chem, 2010, 56 (4):559- 567. DOI: 10.1373/clinchem.2009.139964.
- [14] Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure [J]. Circulation, 2003, 107(2):223-225.
- [15] 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.
- [16] 肖超, 顾树程, 徐燕军, 等. 磁共振成像用于血液病患者铁过载评估的初步研究 [J]. 中华血液学杂志, 2015, 36 (12):1039-1042. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.12.013.
- [17] Wood JC, Mo A, Gera A, et al. Quantitative computed tomography assessment of transfusional iron overload [J]. Br J Haematol, 2011, 153 (6): 780-785. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08590.x.

(收稿日期:2018-09-04)

(本文编辑:刘爽)