

铁代谢红系调节因子在不同类型红系造血异常疾病中的表达

刘旭 胡靖 胡向荣 李小霞 关东蕊 刘京倩 张雅丽 张凤奎

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)、实验血液学国家重点实验室、国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:张凤奎,Email:zhfk@hotmail.com

【摘要】 目的 研究 Erythroferrone (ERFE) 等铁代谢红系调节因子 (iron-regulatory erythroid factor) 在不同类型红系造血异常疾病中的表达情况。方法 采用 ELISA 方法检测 2016 年 1 月至 2019 年 11 月共 47 例真性红细胞增多症 (PV)、纯红细胞再生障碍 (PRCA)、自身免疫性溶血性贫血 (AIHA) 和骨髓增生异常综合征 (MDS) 患者血浆 ERFE、生长分化因子 15 (GDF15)、生长分化因子 11 (GDF11) 和扭转原肠胚形成同系物 (TWSG1) 的表达, 分析铁代谢调节因子与红系造血异常类型及旺盛程度 (以骨髓有核红细胞比例反映) 的适配性。结果 血浆 GDF15 表达水平在 PV、PRCA、AIHA、MDS 各组依次为 266.01 (112.40, 452.37)、110.63 (81.41, 220.42)、52.11 (32.61, 171.66)、276.53 (132.16, 525.70) ng/L, 均显著高于正常对照组的 37.45 (19.65, 57.72) ng/L (P 值均 < 0.01)。不同类型红系造血异常患者血浆 TWSG1 表达水平与正常对照组比较差异均无统计学意义 (P 值均 > 0.05)。血浆 GDF11 表达水平仅在 PV 组患者中明显高于正常对照组 [74.75 (10.95, 121.32) ng/L 对 36.90 (3.38, 98.34) ng/L, $P < 0.01$], 而 PRCA、AIHA、MDS 3 组患者与正常对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。PV 组血浆 ERFE 水平为 129.63 (47.02, 170.03) ng/L, AIHA 组血浆 ERFE 水平最高为 121.76 (68.12, 343.11) ng/L, 二者均明显高于正常对照组的 43.23 (35.18, 65.41) ng/L (P 值均 < 0.01); PRCA 组、MDS 组血浆 ERFE 水平分别为 48.92 (44.59, 84.83)、40.47 (26.97, 72.87) ng/L, 与正常对照组比较差异无统计学意义 (P 值均 > 0.05)。骨髓有核红细胞比例与 ERFE ($r = 0.458, P = 0.001$) 呈正相关, 而与 GDF15 ($r = -0.163, P = 0.274$)、GDF11 ($r = 0.120, P = 0.421$)、TWSG1 ($r = -0.166, P = 0.269$) 无明显相关性。结论 铁代谢红系调节因子在不同红系造血异常疾病的表达谱不尽一致, ERFE 与红系造血旺盛程度相关度最高。

【关键词】 铁代谢红系调节因子; Erythroferrone; GDF15; GDF11; TWSG1

基金项目: 国家科技重大专项 (2017ZX09304024); 中央高校基本科研业务费专项 (3332018156)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.010

Expression of iron-regulating erythroid factors in different types of erythropoiesis disorders

Liu Xu, Hu Jing, Hu Xiangrong, Li Xiaoxia, Guan Dongrui, Liu Jingqian, Zhang Yali, Zhang Fengkui

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhang Fengkui, Email: zhfk@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of iron-regulating erythroid factors in different types of erythropoiesis disorders. **Methods** From January 2016 to November 2019, the plasma concentrations of iron-regulating erythroid factors were measured by ELISA methods in 47 patients with different types of erythropoiesis disorders. The adaptation orientation of iron-regulating erythroid factor expression with bone marrow erythropoiesis activities (represented by bone marrow-nucleated erythrocytes ratio) was analyzed. **Results** The median plasma growth differentiation factor (GDF) 15 levels in patients with polycythemia vera (PV), pure red cell aplasia (PRCA), autoimmune hemolytic anemia (AIHA), and myelodysplastic syndrome (MDS) were 266.01 ng/L (112.40, 452.37), 110.63 ng/L (81.41, 220.42), 52.11 ng/L (32.61, 171.66), and 276.53 (132.16, 525.70) ng/L, respectively, which were significantly higher than those in normal patients with 37.45 (19.65, 57.72) ng/L (all $P < 0.01$). The plasma TWSG1 expression levels were not significantly different in patients with PV, PRCA, AIHA, and

MDS from those of normal patients ($P > 0.05$). The median plasma GDF11 level in PV was 74.75 (10.95, 121.32) ng/L, which was significantly higher than 36.90 (3.38, 98.34) ng/L in normal control subjects ($P < 0.01$). However, no statistical differences were observed in the other three subjects ($P > 0.05$). The median plasma erythroferrone (ERFE) levels in AIHA and PV were 121.76 ng/L (68.12, 343.11) and 129.63 (47.02, 170.03) ng/L, respectively, with the highest level in AIHA in all the studied types of erythropoiesis disorders. The bone marrow-nucleated erythrocytes ratio was significantly and positively correlated with ERFE ($r = 0.458, P = 0.001$) but not with GDF15 ($r = -0.163, P = 0.274$), GDF11 ($r = 0.120, P = 0.421$), and TWSG1 ($r = -0.166, P = 0.269$). Conclusion The expression profile of iron-regulating erythroid factors is not exactly the same in different types of erythropoiesis disorders. ERFE demonstrated the highest correlation with erythropoiesis activities.

【Key words】 Iron-regulatory erythroid factor; Erythroferrone; Growth differentiation factor 15; Growth differentiation factor 11; Twisted gastrulation

Fund program: National Science and Technology Major Project (2017ZX09304024); The Fundamental Research Funds for the Central Universities (3332018156)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.010

铁是红细胞生成和行使功能的必要元素,机体内约70%的铁用于合成血红蛋白^[1],当机体红细胞造血旺盛时,对铁的需求增加,胃肠道铁的吸收增多,单核巨噬细胞系统内铁的循环再利用活跃。现阶段认为红系造血与铁稳态调节的关联是由铁代谢红系调节因子(iron-regulatory erythroid factor)完成。本研究中,我们对近年发现的潜在的铁代谢红系调节因子Erythroferrone(ERFE)、生长分化因子15(GDF15)、生长分化因子11(GDF11)、扭转原肠胚形成同系物(TWSG1)^[2-5]在不同类型的红系造血异常疾病中的表达情况进行了探究,现报道如下。

病例与方法

1. 病例:以2016年1月至2019年11月我院收治且明确诊断的真性红细胞增多症(PV)、纯红细胞再生障碍(PRCA)、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、骨髓增生异常综合征(MDS)患者为研究对象。纳入标准:①采血前15 d内无血制品输注,未接受铁剂、EPO治疗;②15 d内无发热、感染证据;③无心力衰竭、慢性肝病及肾功能异常。以同期性别、年龄匹配的10例血液学和铁代谢参数正常的健康志愿者的血浆标本为正常对照组。所有临床标本的检测均已征得研究对象知情同意并签署知情同意书。

2. 实验方法:采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测研究对象血浆Erythroferrone、GDF15、GDF11、TWSG1、铁调素(Hepcidin)水平。Erythroferrone试剂盒购自美国MyBioSource公司,其他四种检测分子试剂盒均购自武汉华美生物工程有限公司。ELISA试剂盒操作方法:室温平衡各试剂30 min;向

每孔中加入标准品或待测样本100 μ l,贴膜37 $^{\circ}$ C温育2 h;弃去液体,甩干;每孔加入生物素标记抗体工作液100 μ l,贴膜37 $^{\circ}$ C温育1 h;弃去孔内液体,甩干洗板3次,每次2 min,每孔200 μ l,甩干;每孔加入辣根过氧化物酶标记亲和素工作液100 μ l,贴膜37 $^{\circ}$ C温育1 h;弃去孔内液体,甩干,洗板5次,每次浸泡2 min,每孔200 μ l,甩干;每孔加底物溶液90 μ l,37 $^{\circ}$ C避光显色15~30 min;依序每孔加终止溶液50 μ l,终止反应;在反应终止5 min内用酶标仪在450 nm波长测量各孔的吸光度(A)值;绘制标准曲线,根据 A 值计算样本浓度。血细胞分析使用日本Sysmex株式会社XE5000型血细胞分析仪检测完成;血浆铁蛋白和红细胞生成素使用化学发光法检测完成。

3. 统计学处理:采用SPSS 23.0统计软件进行分析。正态分布的计量资料以“均数 \pm 标准差”表示,非正态分布的计量资料以“中位数(第1四分位数,第3四分位数) $M(Q_1, Q_3)$ ”表示;两组间计量资料比较采用独立样本 t 检验;多组间计量资料比较采用Kruskal-Wallis H 检验,两两比较通过Bonferroni法校正。骨髓红系造血旺盛程度与各铁代谢红系调节因子之间的关联使用Pearson相关性检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、纳入患者的基本特征

研究共纳入47例患者,包括:PV 12例(男8例,女4例),获得性PRCA 11例(男6例,女5例),AIHA 12例(男5例,女7例),MDS 12例[男6例,女6例,难治性血细胞减少伴多系发育异常(RCMD)

2例,难治性贫血伴原始细胞过多(RAEB)1型1例, RAEB-2型2例, MDS伴多系病态造血(MDS-MLD) 5例, MDS不能分类(MDS-U)2例]。各疾病组患者的年龄、外周血细胞参数、血浆EPO水平、铁代谢指标等详见表1。

二、PV、PRCA、AIHA及MDS患者铁代谢红系调节因子的表达(表2)

12例PV患者ERFE、GDF15、GDF11分别为129.63(47.02,170.03)、266.01(112.40,452.37)、74.75(10.95,121.32)ng/L,均高于正常对照组(P 值均 < 0.01),而TWSG1表达水平为3428.13(2327.94,4785.47)ng/L,与正常对照组比较差异无统计学意义($P = 0.293$)。

11例PRCA患者的ERFE、GDF11、TWSG1的表达水平分别为48.92(44.59,84.83)、21.05(8.53,52.03)、4115.41(2997.60,4868.40)ng/L,与正常对照组的43.23(35.18,65.41)、36.90(3.38,98.34)、4199.72(3443.44,8081.10)ng/L相比差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05);而GDF15的表达水平为110.63(81.41,220.42)ng/L,明显高于正常对照组的37.45(19.65,57.72)ng/L($P < 0.001$)。

12例AIHA患者与正常对照组相比较,ERFE、GDF15表达水平升高(P 值均 < 0.01),分别为

121.76(68.12,343.11)、52.11(32.61,171.66)ng/L; GDF11、TWSG1表达水平为15.09(10.31,88.06)、2415.99(2003.33,3183.46)ng/L,与正常对照组比较差异无统计学意义($P = 0.92, 0.07$)。

12例MDS患者,其GDF15水平276.53(132.16,525.70)ng/L较正常对照组的37.45(19.65,57.72)ng/L明显升高($P < 0.001$),而ERFE、GDF11、TWSG1水平分别为40.47(26.97,72.87)、2.45(1.41,14.98)、4090.02(2447.44,5877.57)ng/L,与正常对照组的43.23(35.18,65.41)、36.90(3.38,98.34)、4199.72(3443.44,8081.10)ng/L相比差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)。

47例不同红系造血异常疾病的ERFE、GDF15、GDF11、TWSG1和Hepcidin表达比较,GDF11表达水平仅在PV组明显高于正常对照组($P < 0.01$);GDF15的表达在不同类型的造血异常疾病中均较正常对照组升高($H = 23.347, P < 0.01$);TWSG1的表达情况在各组疾病中差异无统计学意义($H = 9.135, P = 0.058$);ERFE的表达在PV组及AIHA组均明显高于正常对照组($P < 0.01, P < 0.01$),尤其以AIHA组升高最为显著,而在PRCA组、MDS组疾病中的表达与正常对照组差异无统计学意义(P 值均 > 0.05)。

表1 各疾病组患者基本特征和实验室指标比较

实验室指标	PV (12例)	PRCA (11例)	AIHA (12例)	MDS (12例)	正常参考范围
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	49.92±17.78	57.36±14.87	28.92±13.04	38.42±20.55	
WBC($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	9.97±3.61	4.87±2.20	6.97±4.92	2.24±1.13	4.00 ~ 10.00
RBC($\times 10^{12}/L, \bar{x} \pm s$)	6.21±2.03	2.03±0.95	2.34±0.86	2.36±0.52	3.50 ~ 5.00
HGB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	191.08±21.87	71.09±39.75	76.67±20.37	79.58±17.78	110.00 ~ 150.00
MCV(fl, $\bar{x} \pm s$)	90.33±10.37	93.44±8.88	100.04±13.62	101.32±11.69	80 ~ 100
MCH(pg, $\bar{x} \pm s$)	29.88±4.36	31.14±2.79	34.38±7.68	33.99±4.67	27.00 ~ 34.00
MCHC(g/L, $\bar{x} \pm s$)	330.00±13.71	333.55±11.62	341.61±37.10	334.92±18.46	320.00 ~ 360.00
PLT[$\times 10^9/L, M(Q1, Q3)$]	219(159,431)	259(213,304)	244(110,323)	24(13,39)	100 ~ 300
Ret[$\times 10^{12}/L, M(Q1, Q3)$]	0.122(0.087,0.145)	0.018(0.002,0.032)	0.152(0.103,0.230)	0.048(0.032,0.079)	0.024 ~ 0.084
Ret-He(pg, $\bar{x} \pm s$)	31.98±4.74	34.51±4.29	31.33±7.90	33.67±6.68	28.00 ~ 36.00
SI($\mu\text{mol}/L, \bar{x} \pm s$)	19.34±11.92	37.48±13.55	25.55±10.52	30.66±11.77	12.50 ~ 32.20
SF[$\mu\text{g}/L, M(Q1, Q3)$]	65.00(36.38,143.48)	529.90(348.80,674.50)	392.40(215.00,708.0)	375.00(250.18,628.48)	11.00 ~ 306.80
sTFR[$\text{mg}/L, M(Q1, Q3)$]	2.18(1.42,3.86)	0.24(0.20,0.40)	4.45(3.70,5.38)	1.16(0.85,1.63)	0.76 ~ 1.76
TRF(g/L, $\bar{x} \pm s$)	2.34±0.49	1.79±0.35	1.66±0.35	2.12±0.50	2.00 ~ 3.60
EPO[U/L, $M(Q1, Q3)$]	2.65(0.91,7.35)	776.00(193.96,797.00)	163.72(27.76,445.63)	747.00(188.48,762.00)	2.59 ~ 18.50
骨髓增生程度	活跃/明显活跃	活跃,红系明显减低	活跃/明显活跃	活跃/明显活跃	
骨髓有核红细胞(% , $\bar{x} \pm s$)	32.75±17.69	1.41±2.64	62.00±12.66	35.54±11.31	15.00 ~ 25.00

注:MCV:平均红细胞体积;MCH:平均红细胞血红蛋白含量;MCHC:平均红细胞血红蛋白浓度;Ret:网织红细胞绝对值;Ret-He:网织红细胞血红蛋白含量;SI:血清铁;SF:血清铁蛋白;sTFR:可溶性转铁蛋白受体;TRF:转铁蛋白;EPO:红细胞生成素

三、铁调素在不同红系造血异常疾病患者中的表达

12例PV患者血浆铁调素水平为120.76(52.83, 226.79)μg/L,与正常对照组的121.07(63.30,155.55)μg/L比较差异无统计学意义($P=0.523$),而PRCA、AIHA、MDS患者血浆铁调素表达水平分别为224.10(217.04, 237.81)、268.11(212.57, 338.39)、197.49(148.33, 219.48)μg/L,均明显高于正常对照组(P 值均 <0.01)。

四、铁代谢红系调节因子与红系造血旺盛程度的相关性分析

以患者骨髓有核红细胞比例代表骨髓红系造血旺盛程度,进行铁代谢红系调节因子与红系造血旺盛程度之间的相关性分析。骨髓有核红细胞比例与ERFE($r=0.458, P=0.001$)呈正相关,而与GDF15($r=-0.163, P=0.274$)、GDF11($r=0.120, P=0.421$)、TWSG1($r=-0.166, P=0.269$)则无明显相关性。

讨 论

与铁稳态相关联的红系调节因子的表达首先应与机体本身红系造血的活跃程度相一致。我们对近年来发现的被认为是潜在的铁稳态红系调节因子在不同红系造血异常疾病中的表达情况进行了研究,这四种疾病基本代表了绝对的红系造血增多、红系造血减少或缺如、压力性红系造血增多及无效性红细胞生成。我们的结果表明这些因子在不同红系造血异常疾病中的表达谱是不尽相同的。

PV主要表现为红系造血的绝对增多,其EPO表达水平基本正常或略降低, PV组患者血浆中ERFE、GDF15、GDF11表达均较正常对照组明显升高,而TWSG1表达与正常对照间无明显差异。PRCA中红系造血显著减少或缺如,血浆EPO水平明显升高,我们检测发现PRCA组中血浆ERFE、

GDF11、TWSG1表达均与正常对照组无明显差异,而GDF15的表达较正常对照明显升高。由此我们推测TWSG1及GDF15的表达与红系造血并不匹配,而ERFE、GDF11可能与红系造血具有一定的相关性,这与文献[6]一致。溶血性贫血引起压力性红细胞生成,机体内铁重新动员来满足造血的需要^[7]。研究发现AIHA组的血浆ERFE、GDF15表达水平明显升高,而GDF11、TWSG1的表达均与正常对照组无明显差异。以骨髓无效造血为特征的MDS仅有血浆GDF15水平较正常对照组升高,而血浆ERFE、TWSG1、GDF11表达水平与正常对照组间没有明显差异。尽管Bondu等^[8]研究发现携带SF3B1基因突变的MDS伴环形铁粒幼红细胞(MDS-RS)患者,其血浆中可检测到变异型的ERFE⁺¹²表达水平明显高于正常对照组。但这可能与MDS-RS亚型红系造血相对旺盛或患者是否携带有SF3B1基因突变相关,故在无效造血疾病中ERFE是否均能发挥铁代谢的红系调节作用仍需探究。

本研究中PV、PRCA、AIHA、MDS各疾病组中血浆GDF15的表达水平均明显高于正常对照组,但各组之间没有明显差异,即红系造血的旺盛与否并不影响GDF15的表达。因此GDF15在铁稳态红系造血调节过程中可能不发挥主要作用,这与文献[9]结果一致。PRCA、AIHA、MDS疾病组中血浆GDF11表达水平均较低,与正常对照组没有明显差异,仅有PV组患者可见血浆GDF11表达水平显著升高。而真性红细胞增多症是一种慢性克隆性疾病,并非单纯的红系造血异常,可能存在其他的内源性因素影响了GDF11的表达。故GDF11也不能很好地解释各组疾病中红系造血与铁代谢之间的调节关系, Suragani等^[10]研究结论与之相似。PV、PRCA、AIHA、MDS各疾病组中血浆TWSG1表达水平均与正常对照组无显著差异,这与文献[11]结

表2 不同红系造血异常疾病患者铁代谢红系调节因子比较[M(Q1,Q3)]

组别	ERFE (ng/L)	GDF15 (ng/L)	GDF11 (ng/L)	TWSG1 (ng/L)	铁调素 (μg/L)
正常对照组	43.23(35.18,65.41)	37.45(19.65,57.72)	36.90(3.38,98.34)	4199.72(3443.44,8081.10)	121.07(63.30,155.55)
PV	129.63(47.02,170.03)	266.01(112.40,452.37)	74.75(10.95,121.32)	3428.13(2327.94,4785.47)	120.76(52.83,226.79)
PRCA	48.92(44.59,84.83)	110.63(81.41,220.42)	21.05(8.53,52.03)	4115.41(2997.60,4868.40)	224.10(217.04,237.81)
AIHA	121.76(68.12,343.11)	52.11(32.61,171.66)	15.09(10.31,88.06)	2415.99(2003.33,3183.46)	268.11(212.57,338.39)
MDS	40.47(26.97,72.87)	276.53(132.16,525.70)	2.45(1.41,14.98)	4090.02(2447.44,5877.57)	197.49(148.33,219.48)

注:PV:真性红细胞增多症;PRCA:纯红细胞再生障碍;AIHA:自身免疫性溶血性贫血;MDS:骨髓增生异常综合征

果一致,由此可见TWSG1也不是理想的红系造血调节因子。

贫血时肾脏EPO产生增加,高水平的EPO能促进骨髓或脾脏中的有核红细胞分泌产生ERFE^[12]。获得性PRCA是由于感染、免疫等因素等损伤红系祖细胞引起单纯骨髓红细胞生成障碍的疾病^[13],当骨髓中红系造血明显减少或缺如时,具有分泌ERFE功能的有核红细胞数量相应减少,即使机体血浆EPO水平明显升高,其ERFE表达水平也不会有明显升高。文献报道与野生型小鼠相比,JAK2 EXON12突变的小鼠红系造血更为旺盛,相应ERFE mRNA表达较野生型也显著增加^[14],我们在PV组患者中同样发现其ERFE表达明显高于正常对照组。PV是以红细胞增多为主的造血干细胞异常的骨髓增殖性疾病,当骨髓中红系造血明显增多时,即使血浆EPO水平正常,其有核红细胞分泌产生的ERFE水平也明显升高。研究发现EPO可通过JAK2/STAT5通路在应激性红细胞生成时调节有核红细胞内ERFE基因的表达^[14],故ERFE的作用机制可能与JAK2/STAT5信号通路具有相关性。AIHA是压力性红细胞生成的代表性疾病,其红系造血代偿旺盛,肾脏分泌EPO水平增加,在二者的共同作用下ERFE的表达显著增加。我们检测证实AIHA组中血浆ERFE为121.76(68.12, 343.11)ng/L,在各疾病组中升高最为显著。ERFE与机体红系造血活跃程度更为匹配,我们认为ERFE可能是主要的铁代谢红系调节因子,在压力性红系造血中对铁代谢的调节更为突出。

铁调素是由肝细胞产生的一种铁调节蛋白,作用于细胞膜铁转运蛋白调节铁的吸收与释放,在铁代谢的调节中发挥负调控作用^[15]。机体通过EPO-ERFE-Hepcidin轴调节红细胞生成与铁代谢,其中ERFE可以选择性抑制BMP与受体的结合,通过BMP/SMAD通路抑制肝脏铁调素表达^[5,16-17]。PV、AIHA、MDS这3种疾病的红系造血程度均较旺盛,检测其相应ERFE的表达也有不同程度的增加,其铁调素表达应降低来保证骨髓造血,但通过检测我们发现PRCA、AIHA、MDS各疾病组中血浆Hepcidin水平均明显高于正常对照组,PV组血浆Hepcidin水平与正常对照组没有明显差异。这是由于在机体内铁调素的表达受多种因素影响,不仅与红细胞造血相关,还受机体可利用铁,炎症因子等因素影响^[18-20],血浆铁调素的表达是上述因素共同作用的结果,而非单纯的红系造血因素所主导。

Mangaonkar等^[21]在镰状细胞贫血的研究中也认为ERFE与铁调素的表达间并没有直接的线性相关性,故ERFE在不同类型疾病或不同患者个体中对铁调素的抑制程度可能不尽相同。

本研究的不足之处:①本研究旨在讨论红系造血与ERFE的关系,在各类疾病中是否存在其他机制或因素影响ERFE的表达暂无更多参考依据;②受样本量限制,可能存在一定数据偏差,同时未能对ERFE的作用机制进行深入探索,仍需要获取更多病例资料进一步探究。

既往在动物模型或细胞系的研究中认为ERFE在红系造血调节中有着重要作用,我们在真实的疾病患者中得到结果与之相近。潜在的铁稳态红系调节因子中,GDF15、GDF11和TWSG1均不能客观反应红系造血的情况,相比之下,ERFE与红系造血旺盛程度相关性更高,尤其是在压力性红细胞生成方面,ERFE发挥着重要的调节作用。因为ERFE的表达还受机体血清EPO水平的影响,因而尽管骨髓红系造血越旺盛ERFE表达量越高,但ERFE表达增加与骨髓有核红细胞比例的增加并不完全相称。骨髓红系造血与铁代谢之间的调节过程十分复杂,但ERFE的发现使得二者关系更加明朗,对ERFE表达变化规律的探究很好明确了ERFE与红系造血之间的关系,这为多种红细胞造血异常类疾病提供了重要的诊断价值。在地中海贫血小鼠等研究模型中发现应用ERFE拮抗剂减少对铁调素的抑制进而阻止铁过载发生是一个很好的治疗策略^[22],这为铁过载类贫血的治疗提供了新的思路,对于ERFE的深入研究有着十分现实的临床意义。

参考文献

- [1] Papanikolaou G, Pantopoulos K. Systemic iron homeostasis and erythropoiesis [J]. *IUBMB Life*, 2017, 69 (6):399-413. DOI: 10.1002/iub.1629.
- [2] 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. DOI: 10.1038/nm1629.
- [3] 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. DOI: 10.1182/blood-2008-12-195503.
- [4] Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, et al. An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in β -thalassemia [J]. *Nat Med*, 2014, 20 (4):398-407. DOI: 10.1038/nm.3468.
- [5] Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythrofer-

- rone as an erythroid regulator of iron metabolism[J]. Nat Genet, 2014, 46(7):678-684. DOI: 10.1038/ng.2996.
- [6] Fang Z, Zhu Z, Zhang H, et al. GDF11 contributes to hepatic hepcidin (HAMP) inhibition through SMURF1-mediated BMP-SMAD signalling suppression[J]. Br J Haematol, 2020, 188(2): 321-331. DOI: 10.1111/bjh.16156.
- [7] Kautz L, Nemeth E. Molecular liaisons between erythropoiesis and iron metabolism[J]. Blood, 2014, 124(4):479-482. DOI: 10.1182/blood-2014-05-516252.
- [8] Bondu S, Alary AS, Lefèvre C, et al. A variant erythropoietin receptor disrupts iron homeostasis in SF3B1- mutated myelodysplastic syndrome[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(500): eaav5467. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav5467.
- [9] 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. DOI: 10.3324/haematol.2012.069807.
- [10] Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, et al. Transforming growth factor- β superfamily ligand trap ACE- 536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis[J]. Nat Med, 2014, 20(4):408-414. DOI: 10.1038/nm.3512.
- [11] Frazer DM, Wilkins SJ, Darshan D, et al. Stimulated erythropoiesis with secondary iron loading leads to a decrease in hepcidin despite an increase in bone morphogenetic protein 6 expression[J]. Br J Haematol, 2012, 157(5):615-626. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09104.x.
- [12] Ganz T. Erythropoietic regulators of iron metabolism[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 133:69-74. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.003.
- [13] 获得性纯红细胞再生障碍诊断与治疗中国专家共识(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(3):177-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.001.
- [14] Grisouard J, Li S, Kubovcakova L, et al. JAK2 exon 12 mutant mice display isolated erythrocytosis and changes in iron metabolism favoring increased erythropoiesis[J]. Blood, 2016, 128(6): 839-851. DOI: 10.1182/blood-2015-12-689216.
- [15] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization[J]. Science, 2004, 306(5704):2090-2093. DOI: 10.1126/science.1104742.
- [16] Arezes J, Foy N, McHugh K, et al. Erythropoietin inhibits the induction of hepcidin by BMP6[J]. Blood, 2018, 132(14):1473-1477. DOI: 10.1182/blood-2018-06-857995.
- [17] Nai A, Rubio A, Campanella A, et al. Limiting hepatic Bmp-Smad signaling by matriptase-2 is required for erythropoietin-mediated hepcidin suppression in mice[J]. Blood, 2016, 127(19):2327-2336. DOI: 10.1182/blood-2015-11-681494.
- [18] Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1823(9): 1434-1443. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2012.01.014.
- [19] Coffey R, Ganz T. Iron homeostasis: An anthropocentric perspective[J]. J Biol Chem, 2017, 292(31):12727-12734. DOI: 10.1074/jbc.R117.781823.
- [20] Ginzburg YZ, Feola M, Zimran E, et al. Dysregulated iron metabolism in polycythemia vera: etiology and consequences[J]. Leukemia, 2018, 32(10):2105-2116. DOI: 10.1038/s41375-018-0207-9.
- [21] Mangaonkar AA, Thawer F, Son J, et al. Regulation of iron homeostasis through the erythropoietin-hepcidin axis in sickle cell disease[J]. Br J Haematol, 2020, 189(6):1204-1209. DOI: 10.1111/bjh.16498.
- [22] Kautz L, Jung G, Du X, et al. Erythropoietin contributes to hepcidin suppression and iron overload in a mouse model of β -thalassemia[J]. Blood, 2015, 126(17):2031-2037. DOI: 10.1182/blood-2015-07-658419.

(收稿日期:2020-08-24)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://cmaes.medline.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。

3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。

4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部