

• 腹部影像学 •

采用 MRI 探究不同输血依赖性疾病患者肝脏铁过载及其影响因素

王晓楠, 孙彤彤, 吴巧玲, 赵明峰, 倪红艳

【摘要】 目的:基于 MRI R2* 技术探究不同病种输血依赖性疾病患者肝脏铁过载情况及铁过载的影响因素。**方法:**前瞻性搜集输血依赖性疾病患者 80 例, 其中 18 例再生障碍性贫血(AA), 34 例急性白血病(AL), 28 例骨髓增生异常综合征(MDS)。于 3T MRI 行多回波 Dixon 序列扫描, 测量 R2* 值并计算肝脏铁含量(LIC)。搜集患者累计输血量及血清铁蛋白(SF)等临床资料并计算铁摄入量。比较不同病种间临床指标及 LIC 差异, 分析 LIC 影响因素, 并对 SF 与 LIC、铁摄入量进行相关性分析。**结果:**单因素线性分析显示铁摄入量, 病程和病种与 LIC 线性关系显著($P < 0.01$), 多因素线性分析显示仅铁摄入量为 LIC 的影响因素($P < 0.01$)。所有患者 SF 与 LIC 及铁摄入量显著相关($r = 0.480$, $P < 0.01$); AA、MDS 组 SF 与 LIC 及铁摄入量之间均存在显著相关性($P < 0.05$), 而 AL 组 SF 与 LIC 及铁摄入量无相关($P > 0.05$)。**结论:**不同输血依赖性疾病均存在肝脏铁沉积, 病种间的铁代谢差异对肝脏铁负荷影响较小, 可利用铁摄入量评估肝脏铁过载程度。

【关键词】 输血; 铁沉积; 肝; 磁共振成像

【中图分类号】 R457.1; R322.47; R445.2 **【文献标志码】** A

【文章编号】 1000-0313(2023)06-0726-05

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.06.010

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Quantitative MRI analysis of liver iron content and its influencing factors in patients with different types of blood transfusion dependent diseases WANG Xiao-nan, SUN Tong-tong, WU Qiao-ling, et al. The First Central Clinical School, Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China

【Abstract】 Objective: To quantify the liver iron deposition and analyze the influencing factors of iron deposition in patients with different types of transfusion dependent diseases based on MRI R2* technology. **Methods:** Eighty patients with different types of transfusion dependent diseases were prospectively collected, including 18 cases of aplastic anemia (AA), 34 cases of acute leukemia (AL), and 28 cases of myelodysplastic syndrome (MDS). Patients underwent multi-echo Dixon sequence scanning at 3T MRI to measure R2* values and calculate liver iron content (LIC) accordingly. Clinical data such as cumulative blood transfusion volumes and serum ferritin (SF) were recorded, and iron intake was calculated. The differences in clinical parameters and LIC in patients with different diseases were compared, the influencing factors of LIC were analyzed by linear regression, and the relationship between SF and LIC as well as iron intake was analyzed by correlation analysis. **Results:** Univariate linear analysis showed a significant linear relationship between iron intake, duration of disease, disease type and LIC ($P = 0.000$), and multivariate linear analysis showed that only iron intake was a factor affecting LIC ($P = 0.000$). The SF was significantly correlated with LIC and iron intake in all patients ($P = 0.000$). There were significant correlations between SF and LIC as well as iron intake in the AA and MDS groups ($P < 0.05$), while SF was not correlated with LIC and iron intake in the AL group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Liver iron deposition is present in different transfusion dependent diseases and the differences in iron metabolism among disease types have little effect on liver iron load, and the degree

作者单位: 300192 天津, 天津医科大学一中心临床学院(王晓楠); 102208 北京, 北京积水潭医院放射科(孙彤彤); 100730 北京, 中国医学科学院北京协和医院放射科(吴巧玲); 300192 天津, 天津市第一中心医院血液科(赵明峰); 放射科(倪红艳)
作者简介: 王晓楠(1998—), 女, 安徽太和人, 硕士研究生, 主要从事铁过载磁共振检查技术。
通讯作者: 倪红艳, E-mail: honyni@163.com
基金项目: 天津市卫生行业重点攻关课题基金资助项目(15KG134)

of liver iron overload can be assessed using iron intake.

[Key words] Blood transfusion; Iron overload; Liver; Magnetic resonance imaging

输血依赖性疾病是一类长期进行输血治疗的疾病总称,涉及不同病种,如再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)及需造血干细胞移植的疾病等。除反复输血引起的外源性铁增加以外,疾病自身也会导致铁利用障碍,由于各疾病病因和良恶性不同,其临床特点、铁代谢机制可能存在差异,如 MDS 红系无效造血导致铁吸收增加^[1],再如恶性血液病骨髓抑制造成红细胞生成障碍继而引起使组织内的铁负荷加重^[2]。过量的铁常沉积于肝脏使肝细胞受损、肝功能异常,且肝脏铁含量(liver iron content, LIC)能反映全身铁贮存水平,对铁过载严重程度的评价、祛铁治疗方案的制订和疗效评估具有重要的临床意义^[3]。既往对铁过载的研究多针对地中海贫血、MDS 等单一病种^[1,4],或纳入多种引起铁过载的疾病进行总体分析而未考虑各疾病间的差异^[5]。有针对性地评估不同病种的输血依赖性铁过载,对临床个体化的祛铁治疗方案设计具有一定指导意义。

血清铁蛋白(serum ferritin, SF)是最常见的判断体内铁过载的检查指标,但恶性肿瘤、炎症以及代谢性疾病等多种疾病均可导致 SF 增高,其特异性不高^[1]。MRI 临床上被推广用来评价组织器官的铁含量,基于 R2* 弛豫法测得的 LIC 与肝活检结果显著线性相关,能够准确定量肝脏铁沉积并进行分级^[6]。因此本研究基于多回波 Dixon R2* 成像对不同病种的输血依赖患者进行了定量研究,探讨输血依赖性病患者 LIC 的影响因素。

材料与方法

1. 一般资料

纳入 2018 年 4 月—2021 年 7 月于血液科就诊的 92 例输血依赖性病患者行多回波 Dixon 序列扫描。纳入标准:①有输血史;②无合并其他溶血性疾病病史,如遗传性血色病或阵发性睡眠性血红蛋白尿等;③有包括累计输血量、SF 在内的完整临床实验室检查结果。排除标准:①长期饮酒者;②有肝脏原发疾病病史;③口服或静

脉注射铁剂治疗史;④铁螯合治疗史;⑤临床资料不全者。5 例患者铁沉积过重,长回波时信号迅速衰减而无法定量被排除;2 例患者图像质量差被排除。最终纳入输血依赖性病患者 85 例,其中男 41 例,女 44 例,年龄 10~87 岁,平均(43.0±17.4)岁。包括 22 例 AA,34 例急性白血病(acute leukemia, AL)以及 29 例 MDS。本研究经医院医学伦理委员会批准(审查编号:2018N162KY),所有受试者均签署知情同意书。

2. 磁共振采集

磁共振扫描设备采用 Siemens Prisma 3.0T MRI (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany),体部相控阵线圈。受检者取仰卧位屏气扫描。多回波梯度回波序列扫描参数:TR 11.30 ms, TE1 1.07 ms, TE2 2.86 ms, TE3 4.65 ms, TE4 6.44 ms, TE5 8.23 ms, TE6 10.02 ms, FOV 380 mm×285 mm,体素 1.2 mm×1.2 mm×3.5 mm,翻转角 4°,层数 12,扫描时间为 13 s。

3. 数据处理

多回波 Dixon 序列扫描完成后自动后处理,经 T₂ 校正,多峰拟合自动获得定量信息,生成 R2* 图。图像传入西门子后处理工作站(syngo.via Frontier),由 2 名放射科医师单独测量肝脏 R2* 值,取两者所测平

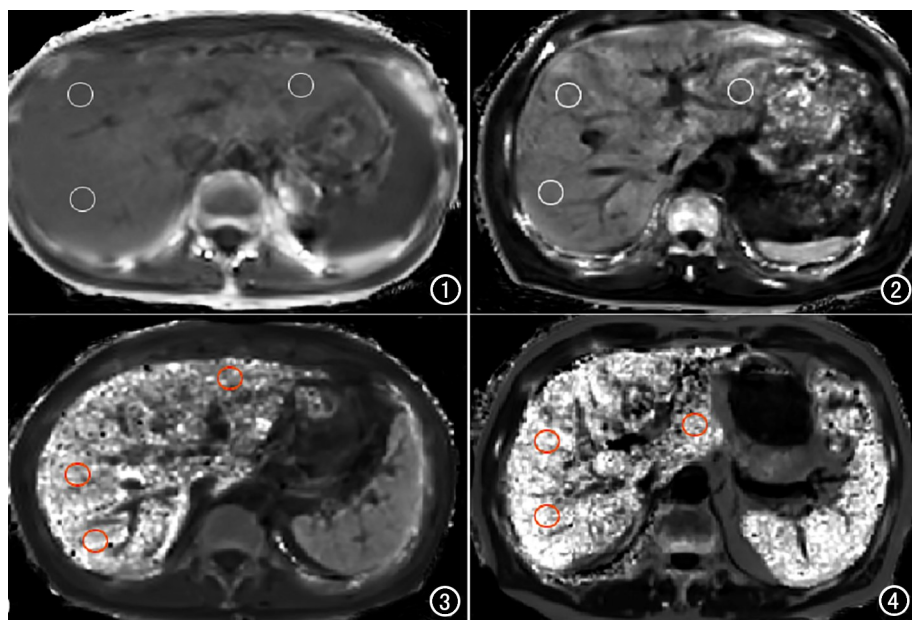


图 1~4 输血依赖性病患者不同铁过载程度 R2* 图,圆圈所示为 ROI。图 1 无铁过载, R2* 值 78.9 s⁻¹, LIC 为 0.80 mg/g dw, AA, 女, 21 岁。图 2 轻度铁过载, R2* 值 235.2 s⁻¹, LIC 为 3.02 mg/g dw, AL, 男, 24 岁。图 3 中度铁过载, R2* 值 610.8 s⁻¹, LIC 为 8.10 mg/g dw, MDS, 女, 54 岁。图 4 重度铁过载, R2* 值 1240.2 s⁻¹, LIC 为 16.60 mg/g dw, MDS, 男, 39 岁。

均数作为最终数据。勾画肝实质 ROI 时,避开血管、胆管和伪影,选择肝实质面积最大层面测定 3 次取平均值作为全肝的 R2 * 值,ROI 面积约 2.5 cm² (图 1~4)。据 Henninger^[7] 及 Storey 等^[8] 研究将 R2 * 值转换为 LIC[R2 * 1.5T = (R2 * 3T + 11)/2, LIC = (28.02 × R2 * 1.5T - 454.85)/1000], 2 < LIC ≤ 7 mg/gdry weight(dw) 视为肝脏轻度铁过载, 7 < LIC ≤ 15 mg/g dw 视为中度铁过载, LIC > 15 mg/g dw 视为重度铁过载。

4. 临床指标

记录纳入患者 MR 检查前后一周内的 SF(避免在感染期内检查)。统计所纳入患者的输血量,并据铁过载量化指南^[9] 计算患者输血来源铁摄入量(mg/kg 体质量): 每年铁摄入量 = (累计输血量 × 红细胞比容 × 1.08)/体质量。输血量单位为 mL(1 U = 200 mL), 包括输注的洗涤红细胞、悬浮红细胞、浓缩红细胞,其红细胞比容分别为 55%、55%、70%, 计算不同类型红细胞的铁摄入量再相加得到累计铁摄入量。

5. 统计分析

所有受检者测得的研究数据均采用 Stata 16.0 软件进行统计学分析, P < 0.05 为差异有统计学意义。两测量者间一致性采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评价。采用 S-W 检验评价计量资料是否符合正态分布。符合正态分布用均数 ± 标

准差($\bar{x} \pm s$)表示, 不符合正态分布用中位数和四分位数[M(P25, P75)]表示。计数资料以例(%)表示。采用 Kruskal-Wallis H 检验比较不同病种组间计量资料(如年龄、病程、输血量、铁摄入量、SF、LIC 等指标)的差异, 多重比较时采用 Bonferroni 法进行校正; 计数资料(如性别)的比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。单因素线性回归分析筛选 LIC 的影响因素, 选择 P < 0.05 的影响因素进行多因素线性回归分析, 分类变量如病种、性别等将其处理为哑变量进行分析。采用 Spearman 相关性分析全体患者 SF 与 LIC 及铁摄入量之间的关系再分别于不同病种中进行相关性分析。

结 果

1. 纳入患者情况(表 1)

两名观察者测得的 R2 * 值的 ICC 值为 0.90, 说明 2 名观察者结果具有很好的一致性, 然后取两者所测平均数作为最终数据。最终纳入的 80 例患者中 12 例无铁过载, LIC 为 (1.2 ± 0.4) mg/g dw; 发生铁过载 68 例, 铁过载发生率为 85.0%, 其中 41 例轻度铁过载, LIC 为 (3.8 ± 1.1) mg/g dw; 22 例中度铁过载, LIC 为 (9.9 ± 2.1) mg/g dw; 5 例重度铁过载, LIC 为 (17.4 ± 2.5) mg/g dw(图 1~4)。AA 组患者病程、输血量、铁摄入量及 LIC 均显著高于 AL 组(P < 0.05)和 MDS 组(P < 0.05)。

表 1 三组患者特征

指标	AA(N=18)	AL(N=34)	MDS(N=28)	统计量	P
年龄(岁)	48.2±20.5 ^a	35.9±16.4 ^b	48.1±14.0	10.046	0.007 [*]
男[例(%)]	9 (50.0)	17 (50.0)	15 (53.6)	0.093	0.955
病程(月)	33.2±11.8 ^a	23.7±14.3	28.9±14.1	6.944	0.031
输血量(U)	69.3±53.5 ^{ab}	29.8(15.0, 47.0)	32.25 (15.0, 58.3)	6.122	0.047 [*]
铁摄入量(mg/kg)	162.1±128.2 ^{ab}	60.9(29.4, 104.5)	70.1(27.7, 141.8)	6.444	0.040 [*]
SF(μmol/L)	3202 ^a (1876, 5693)	2534 ^b (1767, 3723)	1706.5 (833, 3354)	6.376	0.041 [*]
LIC(mg/g dw)	9.2±6.0 ^{ab}	3.7 (2.5, 5.9)	3.5 (2.2, 8.0)	9.138	0.010 [*]
铁过载程度[例]					
无	1	5	6		
轻度	7	21	13		
中度	5	8	9		
重度	5	0	0		

注: ^a 与 AL 组比较, P < 0.05; ^b 与 MDS 组比较, P < 0.05; ^{*} P < 0.05

表 2 线性回归分析结果

自变量	单因素分析				多因素分析			
	β	SE	Wals	P 值	β	SE	Wals	P 值
年龄	0.007	0.029	0.24	0.809				
性别	0.005	1.024	0.00	0.996				
病程	0.108	0.035	3.13	0.002 [*]	-0.010	0.0101	-0.96	0.342
铁摄入量	0.048	0.001	32.25	0.000 [*]	0.047	0.002	29.61	0.000 [*]
病种								
MDS vs AA	4.181	1.277	3.27	0.002 [*]	0.756	0.399	1.90	0.061
MDS vs AL	-0.212	1.079	-0.20	0.845	0.329	0.272	1.21	0.229
AA vs AL	-4.393	1.232	-3.57	0.001 [*]	-0.427	0.380	-1.12	0.265

注: ^{*} P < 0.05

2.LIC 影响因素分析(表 2)

由于铁摄入量与输血量存在共线性(相关性系数 $r>0.8$),回归分析中未纳入输血量。将年龄、性别、病程、铁摄入量及病种作为自变量进行单因素分析,结果显示 LIC 和铁摄入量、病程之间存在显著的线性关系($P<0.01$);MDS 与 AA、AA 与 AL 之间的 LIC 存在显著差异($P<0.01$)。再将铁摄入量、病程和病种作为自变量进行多因素线性回归分析,仅铁摄入量为 LIC 的影响因素($P<0.05$)。其回归方程可表示: $LIC=0.047\times \text{铁摄入量}+0.836$,决定系数 $R^2=0.934$,表明输血依赖患者 LIC 的变化 93.4%可用输血的铁摄入量来解释(图 5)。

3.SF 与 LIC、铁摄入量的相关性分析(表 3)

纳入的输血依赖性疾病患者 SF 与 LIC 及铁摄入量均存在显著相关性($r=0.480、0.398,P=0.000$)。于不同病种中进行相关性分析结果显示 AA 组和 MDS 组 SF 与 LIC 及铁摄入量均存在显著相关性($P<0.05$),而 AL 组 SF 与 LIC 及铁摄入量不相关($P>0.05$)。

表 3 相关系数矩阵

参数	SF	LIC	铁摄入量
SF	1		
LIC	0.480**	1	
铁摄入量	0.398**	0.932**	1

注: * $P<0.05$; ** $P<0.01$

讨 论

本研究基于 MRI R^2* 成像定量评估输血依赖性疾病不同病种患者 LIC。其基本原理在于肝内铁蛋白或含铁血黄素等物质引起局部磁场不均匀,导致肝组织的横向弛豫时间缩短, R^2* 值增加。大量研究证实基于 R^2* 技术所测得的肝铁含量与肝组织活检结果

呈线性相关, R^2* 与场强成线性变化,因此本研究中通过两步转换得到了 3T 场强下的 LIC,这种方法的可行性已在 Pipaliya 等^[10]的研究中证实。3T 场强下空间分辨率更高从而提升图像信噪比,但也存在回波时间的延长,组织信号强度衰减过快的问题,我们缩短每个回波的回波时间,第一个回波时间低至 1.07 ms,避免肝实质信号丢失,尽管如此仍有 5 例患者铁沉积过重而被排除。

不同病种患者铁摄入量、SF 及 LIC 存在差异,AA 组患者肝脏铁负荷明显较其他两组更为严重,这与疾病自身特点和临床治疗决策有关。AA 为良性血液疾病,病情进展缓慢,多数患者长期维持治疗,相应的输血史也较长,摄入的铁含量也随之增加^[11]。MDS 是髓系恶性肿瘤,据国际预后评分系统(IPSS)可将 MDS 分为高危组和低危组,高危组向白血病转化的风险更高,临床上对 MDS 主张分层治疗,低危患者采用输血支持治疗以及去甲基化药物治疗,高危患者倾向于化疗以及异基因造血干细胞移植治疗。本研究中纳入的 MDS 多为高危患者(70.4%),其铁摄入量和 LIC 与 AL 组相比无差异,均低于 AA 组。MDS 组和 AL 组铁摄入量和 LIC 无统计学差异的情况下 AL 组 SF 显著高于 MDS 组,一方面可能是白血病细胞合成和释放 SF 的能力较正常血细胞增强^[12];另一方面可能是白血病患者发生感染风险增加,导致 SF 异常升高。由于铁摄入过多可致多脏器铁过载,引起功能异常甚至造成器官衰竭,且有研究发现输血依赖是 MDS 转化为白血病的危险因素^[13],因此对于更容易摄入过量铁的 AA 患者以及 MDS 患者应定期检测铁含量以及时启动祛铁治疗。对于 AL 患者 SF 难以反映真实的肝脏铁含量变化。

单因素分析可初步探索预测变量与响应变量的关系,利用多因素分析进一步排出其它混杂因素的影响,从而确定预测变量与响应变量的相关性。本研究中单因素线性分析显示 LIC 受铁摄入量,病程和输血依赖疾病病种的影响,多因素分析后发现仅铁摄入量是 LIC 影响因素。输血依赖性疾病患者除了红细胞输注直接引起外源性的铁摄入增加以外,不同病种患者本身还存在内源性铁利用障碍:AA 患者 IL-6 表达增强,可通过 JAK-STAT 途径诱导肝细胞合成分泌铁调素(Hepcidin),Hepcidin 结合肠线毛上皮细胞的铁转运蛋白导致其蛋白水解,从而抑制肠道对铁的吸收加重铁负荷^[11]。AA 患者骨髓内存在大量脂肪细胞,脂肪变性铁过载间可能存在协同作用;MDS 患者自身无效造血,反馈性刺激肠道吸收过多的铁以及异常调节巨噬细胞系统释放存储铁;白血病作为恶性血液系统肿瘤,一方面肿瘤细胞快速增殖时对铁の利用加快,

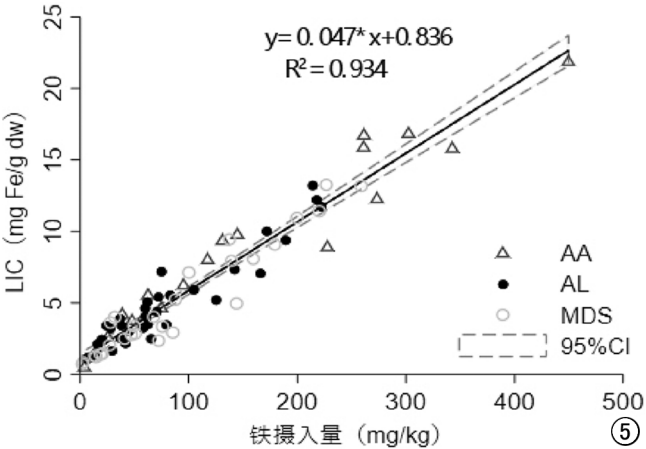


图 5 LIC 与铁摄入量的散点图,实线为拟合线,虚线为 95%置信区间,回归方程为 $y=0.047\times x+0.836$,决定系数(R^2)=0.934,Spearman 相关系数 0.932。

另一方面骨髓中红系细胞的减少、炎症因子水平升高对红系的抑制、肾脏合成促红细胞生成素(EPO)功能受损,EPO 会负性调节 Hcpidin 的表达,从而又加重铁负荷^[14]。但研究中发现随着铁摄入量升高,纳入的 3 组病种患者 LIC 升高趋势基本一致,证实输血依赖疾病患者的铁过载,与输血相比病种等其他因素对体内铁贮积的作用可忽略不计。一项关于肝脏铁含量与全身铁浓度关系的研究结果与本研究一致,发现肝铁浓度变化占总铁储存量变化的 98%,提示其他因素如胃肠道铁吸收,月经失血,脾切除及其时间,肝纤维化,对体内总铁储存量影响不大^[15],但其未考虑病种对铁调节机制的影响。本研究得到回归方程 $y = 0.047 \times x + 0.836$,决定系数 $R^2 = 0.934$,患者每因通过输血摄入 1 mg/kg 铁元素时,肝实质内铁升高 0.047 mg/g dw,表征 y 的变异中有多少百分比,可由控制的 x 来解释,因此患者 LIC 的变化 93.4%是由于铁摄入量的变化而导致的,可据此利用铁摄入量推测输血依赖性病患者 LIC,在难以进行 MRI 检查的情况下评估是否存在肝脏铁过载及铁过载程度。

总体看在本研究中输血依赖性病患者 SF 与 LIC 及铁摄入量相关性不高,且在 AL 组患者中 SF 与 LIC 及铁摄入量不相关。SF 虽用于监测全身铁储备却难以反映患者体内单个脏器的铁含量,既往研究与肝脏 T2* 的相关性从无相关到强相关不等^[16,17],且机体感染、恶性肿瘤、肝病、溶血、营养不良等因素都会对 SF 水平造成影响^[1],所以不能作为评估脏器铁含量的可靠指标。AL 组 SF 与 LIC 无相关,这可能是由于 AL 患者更容易出现感染,而且 AL 不同病程阶段 SF 水平变化也不一致^[18]。因此在解释输血依赖性病患者铁过载严重程度时应谨慎使用 SF,尤其是针对 AL 患者。在难以进行 MRI 检查的情况下可通过统计输血量估算的铁摄入量来确定是否存在肝脏铁过载及铁过载程度。

本研究尚存在不足之处,一是纳入的输血依赖性疾病病种不多,且各病种样本量不均匀,有待于积累病例进一步深入分析;二是 LIC 经两步转换而成,所得的 LIC 与经肝脏活检检测的结果可能存在误差。然而正如先前报道^[14]所示这些误差预计是很小的,几乎不会影响 LIC 的评估。

参考文献:

[1] Moukalled NM, El Rassi FA, Temraz SN, Taher AT. Iron overload in patients with myelodysplastic syndromes: an updated overview [J]. Cancer, 2018, 124(20): 3979-3989.

[2] Lopes M, Duarte TL, Teles MJ, et al. Loss of erythroblasts in acute myeloid leukemia causes iron redistribution with clinical implications [J]. Blood Advances, 2021, 5(16): 3102-3112.

[3] 江广斌, 胡必富, 苏大军, 等. 定量磁敏感加权图联合水脂分离技术

在肝脏铁及脂肪定量中的可行性研究[J]. 放射学实践, 2018, 33(11): 1187-1190. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.11.015.

[4] Ooi GC, Khong PL, Chan G, et al. Magnetic resonance screening of iron status in transfusion-dependent beta-thalassemia patients [J]. Br J Haematol, 2015, 124(3): 385-390.

[5] Aslan E, Luo JW, Lesage A, et al. MRI-based R2* mapping in patients with suspected or known iron overload [J]. Abdominal Radiology, 2021, 46(6): 2505-2515.

[6] 刘梦苓, 黄小华, 徐红霞, 等. 磁共振 IDEAL-IQ 序列对急性胰腺炎状态下胰腺脂肪沉积和铁沉积的评估 [J]. 放射学实践, 2018, 33(12): 1266-1271.

[7] Henninger B, Zoller H, Rauch S, et al. R2* relaxometry for the quantification of hepatic iron overload: biopsy-based calibration and comparison with the literature [J]. Rofo, 2015, 187(6): 472-479.

[8] Storey P, Thompson AA, Carqueville CL, et al. R2* imaging of transfusional iron burden at 3T and comparison with 1.5T [J]. J Magnetic Resonance Imaging, 2007, 25(3): 540-547.

[9] 唐旭东, 张路, 刘锋. 铁过载量化计算指南: 第 56 届美国血液学会年会报道 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2015, 24(2): 85-87.

[10] Pipaliya N, Solanke D, Parikh P, et al. Comparison of tissue elastography with magnetic resonance imaging T2* and serum ferritin quantification in detecting liver iron overload in patients with thalassemia major [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(2): 292-298. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.08.046

[11] 汤如, 李承君, 吴燕明. 铁代谢参数判断骨髓增生异常综合征和再生障碍性贫血患者铁负荷过载的临床价值 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 339(11): 1181-1185.

[12] 曾利. 急性白血病患者血清铁指标的变化 [J]. 实用儿科临床杂志, 2002, 17(4): 296-298. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2002.04.008

[13] Voso MT, Fenu S, Latagliata R, et al. Revised international prognostic scoring system (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(21): 2671-2677. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.0764

[14] Argenziano Maura, et al. Eltrombopag and its iron chelating properties in pediatric acute myeloid leukemia [J]. Oncotarget, 2021, 12(14): 1377-1387.

[15] Cable RG, Brambilla D, Glynn SA, et al. Effect of iron supplementation on iron stores and total body iron after whole blood donation [J]. Transfusion, 2016, 56(8): 2005-2012.

[16] Tony S, Daar S, Elshinawy M, et al. T2* MRI in regularly transfused children with thalassemia intermedia: serum ferritin does not reflect liver iron stores [J]. Pediatric Hematology and Oncology, 2012, 29(6): 579-584.

[17] Majd Z, Haghpahan S, Ajami GH, et al. Serum ferritin levels correlation with heart and liver MRI and LIC in patients with transfusion-dependent thalassemia [J]. Iranian Red Crescent Medical Journal, 2015, 17(4)

[18] 马敬花, 李小毓. 不同病程阶段急性白血病患者血清铁蛋白、T 淋巴细胞亚群的水平变化及临床意义 [J]. 河南医学研究, 2021, 30(10): 1890-1892.