



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.003

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.003>

· 综述与讲座 ·

遗传性血色病的研究进展

韩悦 张欣欣

[摘要] 临床常见包括铁蛋白增高等铁过载问题,基因突变导致的遗传性血色病(HH)是重要的病因之一。该病遗传异质性较强,西方研究最多的是由 *HFE* 基因导致的经典型血色病,或称 *HFE*-HH。但经典型亚洲病例极为罕见,提示致病基因谱系的差异。近年来,欧洲、美国、加拿大的各大指南先后出现了罕有的更新,我们认为有必要总结近 5 年来 HH 的研究进展,并主要关注对我国人民有指导意义的数据。

[关键词] 遗传性血色病; 非 *HFE* 型; *SLC40A1*; 功能获得突变; *TF*

[中图分类号] R552 **[文献标识码]** A

遗传性血色病(HH)是一种异质性很强的遗传性疾病,表现为组织中铁沉积过多。排除后天原因,如输血、各种导致铁过载的贫血、慢性肝病、肿瘤、感染、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎所致的继发性铁沉积后,均应考虑 HH^[1]。

铁稳态对于人体至关重要。食物中的铁在十二指肠上皮细胞被吸收入血,过程涉及一系列蛋白:细胞色素 B (cytochrome B)、二价金属转运体 1 (divalent metal transporter 1)、运铁素 (ferroportin) 和亚铁氧化酶[或称膜铁转运辅助蛋白 (hephaestin)]。随后通过转铁蛋白 (transferrin) 经血循环运输到包括肝细胞、网状内皮系统 (RES) 等拥有转铁蛋白受体的靶细胞,细胞借内吞作用摄入铁,以铁蛋白 (ferritin) 形式沉积在组织中^[2]。

铁调素 (Hepcidin) 是由肝细胞产生、调节循环铁含量最重要的激素。其与运铁素结合后致运铁素降解,减少铁从肠道吸收,从肝细胞、RES 释放到循环中,以维持铁稳态。影响铁调素能导致铁的吸收失调和组织中铁蓄积,而 HH 致病机理大多涉及铁调素缺陷。

铁沉积导致的器官损伤常见于肝脏、心脏、内分泌系统、关节和胰腺。西方一般按照是否为 *HFE* 基因致病,分为 *HFE* 型和非 *HFE* 型。过去将非 *HFE* 型分为 3 型,涉及 4 种致病基因^[3],最新的欧洲血色病指南非 *HFE* 型基因名单中加入了 *CP*、*TF*、*BMP6* 基因^[4]。

由于中西方致病基因差别较大,我们曾在 2019 年对 HH 的基因诊断结合我国数据进行了系统性的综

述^[5]。近年来国际各大指南先后出现了少见的更新,且国内临床上对 HH 的重视度明显增高,新的研究数据也在稳步产出。本文希望通过对已有知识进行一个更新,为处理不明原因铁过载提供一些新线索。

一、HH 致病基因

1. HH1 型 (*HFE*-HH)

该型为经典 HH,是由 *HFE* (H 代表高,FE 代表铁) 基因变异引起的常染色体隐性遗传。西北欧凯尔特语系人种中该基因 C282Y 变异最多见,青铜时代开始出现在英国样本中^[6]。该变异的纯合型铁过载的风险最高,其次为 H63D 变异,其他罕见突变报道多见于拉丁语系国家,本文中不再赘述。发病率最高的欧洲国家包括爱尔兰、英国、挪威、法国、葡萄牙和丹麦^[7]。欧洲、美国、加拿大 HH 指南描述的一般均为此型,其中有专家建议普查 C282Y^[1,3,4,8],但至今仍未实施。*HFE* 基因 C282Y 的外显率可能会受到其他基因影响。UK Biobank 2022 年的一项外显率研究发现在 2 890 例患者中,铁代谢相关多基因突变可显著增加临床外显率,潜在修饰基因包括 *BMP2*、*BMP6* (见下文)、*GNPAT*、*PCSK7* 等,提示修饰的复杂性^[9]。该型表现多样,90% 的患者无症状。男性外显率更高、发病早,可能与女性在月经期间铁流失有关。

若有下述脏器累及,导致出现如疲劳、关节疼痛、转氨酶水平升高、肝脏肿大、不明原因的心肌病时应怀疑。内分泌异常包括糖尿病或性腺功能减退,原因分别是铁沉积在胰腺和垂体^[1]。约 15% 的患者心脏受累,但只有约 3% 会发展成心肌病,同时伴心律失常和心力衰竭的风险^[1,10]。目前尚无评估患者患有心肌病

基金项目:国家自然科学基金青年项目 (82002126)

作者单位:200025 上海,上海交通大学医学院附属瑞金医院临床病毒研究室

通讯作者:张欣欣, E-mail: zhangxinxin@rjh.com.cn

的铁蛋白阈值,故临床诊疗应评估患者的心脏症状,如胸痛、下肢肿胀和气短,同时可考虑进行心电图和超声心动图检查,以筛查心律失常;对于检查结果呈阳性的患者,可通过 MRI 诊断心肌铁沉积^[4]。约 25% 的患者肝脏受累,血清铁蛋白水平超过 1 000 ng/ml 的患者发生晚期肝纤维化的风险最高,未经治疗的男性患者一生中患肝硬化/肝细胞癌(HCC)的风险约为 9%^[1,10]。70% 晚期患者会出现皮肤色素沉着^[1]。骨关节表现常以非特异性关节疼为首发症状^[11],通常累及第 2 或第 3 掌指关节^[12]。累及中枢神经系统方面:2022 年的两项研究显示 C282Y 纯合子患者的脑部,尤其是皮层下运动结构的铁含量增加^[13]。在 UK biobank 中关于中老年人数据显示,C282Y 纯合子与肌肉疲软、虚弱和慢性疼痛有关;同一数据库中对 2 889 例 C282Y 纯合子和 485 399 例对照者比较,发现男性携带者的运动障碍患病率显著增加^[14]。但在 31 例运动障碍的 C282Y 男性同卵双生者中,仅 10 例同时被诊断为 HH^[13]。

除此之外,近年来合并迟发型皮肤卟啉症(PCT)的患者也进入了临床视野。近期由英美研究团队报道的 1 例女性患者四肢出现光敏性皮炎和水疱,使用类固醇类药物后症状未见好转,伴多发性关节痛和肝功能异常,后确诊 PCT 合并 HH1,定期放血治疗后病情有所好转^[15]。二者之间是否有因果关系,尚不明确。

国内 HH 主要为非 *HFE* 基因所致,2021 年有研究对 32 例铁过载患者的基因筛查发现 97% 均为非 *HFE* 致病基因,以 *HJV* 和 *SLC40A1* 多见^[16]。我中心研究团队收集的我国人群数据显示,该基因变异在铁过载人群中出现概率极低,符合既往中外报道。

2. HH2 型

该型起病较早、发病率低,多见于近亲后代,可分为 2 型,由不同基因突变导致:

(1)2A 型:又名 *HFE2*,由编码 hemojuvelin 的 *HJV* 基因突变所致,常染色体隐性遗传,出现铁积累较早,导致发病年龄提前,常伴心肌病、糖耐量降低和性腺功能减退等内分泌功能衰竭,肝脏受累不严重。幼年型病例常见于意大利^[17]、希腊和法裔血统加拿大人群。

近年有出现中年亚洲患者的报道^[5]。2022 年广州学者报道了 1 例 31 岁女性,铁沉积发生在患者的心脏、肝脏、内分泌器官及皮肤,相应引起心律失常、转氨酶升高、糖尿病、闭经、骨质疏松症及色素沉着,*HJV* 基因变化为 C89Y 纯合突变,家系筛查证实突变分别来自父母^[18]。同样,在我中心出现的 2 例患者也均为中年发病,但均为杂合突变,且伴发铁代谢通路其他基因缺陷,无法确认致病性。

(2)2B 型:由编码铁调素的 *HAMP* 基因突变所

致,常染色体隐性遗传,致病突变直接导致铁调素缺陷,国内尚无相关数据。考虑到该基因的重要性,一旦出现,则直接影响胚胎发育,故出现成年患者几率微小。因此面对低龄患者及症状重时可考虑为该型。

3. HH3 型

由编码转铁蛋白受体 2 的 *TFR2* 基因突变导致,罕见发病,常染色体隐性遗传,报道多见于拉丁族裔,也有日本病例报道,症状介于 HH1 型和 HH2 型之间,包括肝功能异常、肝纤维化、肝硬化、糖尿病、性腺功能减退、心肌病和皮肤色素沉着。2022 年报道了 1 例我国 HH3 型患者,症状累及肝脏和皮肤,检测到复合杂合突变 G430R/Y320X,在家系中先证者和其胞姐具有相同突变,但表型不同^[19]。我中心虽测得 *TFR2* 罕见突变,但均为杂合突变,且位于非编码区。

4. HH4 型

由编码运铁素的 *SLC40A1* 基因缺陷导致,该基因负责将二价铁从肠道、肝脏、RES 的细胞内转运到细胞外,控制饮食中铁的吸收、巨噬细胞和红细胞对铁的回收及肝细胞中储存铁的释放。当血清中铁过量时,循环中的铁调素水平会升高,导致 *SLC40A1* 降解,从而限制铁向血液外流出^[20]。按照对运铁素功能的影响可分为两型,遗传方式目前均认为属于 HH 中少见的常染色体显性遗传:

(1)4A 型-巨噬细胞型[又称运铁素病(FD)]:由 *SLC40A1* 基因功能缺失突变导致,是西方非 *HFE*-HH 最常见原因之一。*SLC40A1* 基因功能缺失影响运铁素输出功能,阻止铁从 RES 中释放,导致脾脏铁沉积增加,肝脏铁沉积适度增加^[21],影像学可见“黑脾”。体内铁储存量并未大幅增加,临床表现可能较轻,血清转铁蛋白饱和度水平(TS)通常正常。国内团队报道的 T419 I 杂合突变出现在 49 岁男性患者,高铁蛋白、TS 正常、脾脏及肝脏铁沉积不明显,合并纯红细胞增生症和淋巴细胞白血病,铁螯合剂治疗有效^[22],不过同样携带该突变的患者女儿尚未出现铁代谢异常,且报道中未显示家族中有其他阳性病例,因此我国人群的遗传方式有待考证。该型一般不建议放血治疗。

(2)4B 型-肝型:由 *SLC40A1* 基因的功能获得突变导致,临床表型近似经典 *HFE*-HH。北京研究小组分析 22 例铁过载患者后发现 3 例存在 Y333H,其中 2 例可明确家族史,体外实验证实变异致运铁素对铁调素产生抗性^[23]。天津团队研究报告了 1 例 Y333H 杂合患者接受了为期一年频率为每月 1 次的红细胞分离治疗,其后口服铁螯合剂后好转,该病例有明确家族史,基因检测确认遗传方式^[24]。杭州团队报道了 2 例老年兄弟患者,均有肝硬化、糖尿病、皮肤色素沉着、高铁

蛋白血症和高 TS,影像学检查结果显示肝脏及脾脏均有铁沉积,铁螯合剂治疗有效,兄弟二人均检出 C326Y^[25],该突变 2004 年在东南亚患者中被发现^[26],国内最早在 2015 年由广州团队报道^[27]。日本团队发现的 1 例 H507R 杂合突变,铁调素水平、铁蛋白、TS 增高,肝脏铁沉积较明显,但未见“黑脾”描述,且放血治疗有效^[28]。此型目前在国内报道中较多见。我中心出现的 2 例患者均为青少年发病,但无明确家族史及贫血。

除我国人群的遗传方式待定外,临床上并非所有 *SLC40A1* 基因缺陷都能明确分型,如吉林团队报道了 1 例 34 岁的 V162del 缺失突变男性患者,首发症状是肝区不适、铁蛋白高、肝脏及脾脏铁沉积,但 TS 正常且放血治疗有效^[29]。

5. 新版国际指南增加的推荐基因

新收录建议检测的基因包括 *CP*、*TF* 和 *BMP6*^[4]:

(1)*CP* 基因:编码铜蓝蛋白,可导致铜蓝蛋白缺乏或功能障碍,罕见发病,常染色体隐性遗传。铜蓝蛋白是一种铁氧化酶,参与氧化亚铁,随后铁以这种形式被转铁蛋白转运。铜蓝蛋白缺乏导致铁积聚在胰腺、肝脏和神经组织中。该病特点是会影响神经组织。患者表现为小细胞低色素性贫血、铁蛋白升高^[13]、铜蓝蛋白量极少甚至没有。明确出现无或低铜蓝蛋白血症时需进行基因检测。其致病机理尚未厘清,理论上铁分布应该类似 FD^[21],TS 通常正常。意大利一项非酒精性脂肪肝病队列研究中,铜蓝蛋白缺陷与高铁蛋白水平、肝脏铁沉积和严重肝病有关^[30]。国内未见报道,上海本地数据中也没有发现 *CP* 基因突变,但确实出现过 HH 致病基因合并肝豆状核变性致病基因突变的情况,提示可能存在两种金属代谢通路缺陷之间的联系,鉴于该类铜代谢异常遗传疾病在国内发病率不低,怀疑 HH 且常规基因无法解释时可考虑检测。

(2)*TF* 基因:编码转铁蛋白,导致外周血转铁蛋白下降,常染色体隐性遗传。红细胞依赖其结合铁,该基因缺陷导致血浆转铁蛋白水平极低,小细胞低色素性贫血,影响发育,完全缺失导致高致死率,因此临床上罕见。非转铁蛋白结合铁是此类患者血浆铁的主要形式。此外,由于贫血,血钙素的表达也会降低,从而导致铁的吸收率提高,这与血浆中的非转铁蛋白结合铁一起,导致肝脏、胰腺和心脏的铁负荷过重。TS 高则血清铁高。补铁、输血无效,反而会加重病情。有条件的患者应补充去铁转铁蛋白配合螯合剂使用。国内近 10 年无报道。我中心研究小组出现过 1 例非编码区罕见突变,铁过载并出现低转铁蛋白,同时还存在铜代谢基因异常,但由于杂合不支持隐性遗传,其致病性

未能确定。

(3)*BMP6* 基因:编码骨形态发生蛋白 6,属于转化生长因子- β 强效多功能生长因子家族,结构高度保守。肝脏铁过载可诱导 *BMP6* 基因表达,并激活 BMP/SMAD 通路^[31]。影响 *BMP6* 前肽的杂合子突变与铁调素水平异常降低、某些人群的轻度铁过载有关^[32]。国内暂无报道。我中心研究小组 10 年来仅有 1 例杂合编码区突变铁过载患者,同时还存在其他铁代谢基因异常。遗传方式未明确。

6. 新增候选基因

2022 年德国研究者发现 3 例男性患者的异常表型与幼年 HH 型相似,并伴有严重的神经系统异常(早发癫痫、严重发育迟缓和智力障碍),在童年时期因神经系统检查结果而被确诊,铁负荷过重、血红素水平低,均存在 *PIGA* 基因变异^[33]。北京团队发现的一系列新的非 *HFE* 型致病基因,如 *UBE2O*、*PCSK7*^[34]、*DENND3*^[35] 基因。此外,还有 *NMBR* 基因^[36]。其他候选基因包括红细胞相关致病基因的个案报道,严格意义上不属于 HH 范畴^[37-38]。上述基因致病性尚待验证。

二、特殊临床表型

1. 眼部症状:遗传性高铁蛋白血症-白内障综合征(HHCS)是一种罕见的、经常被误诊的常染色体显性遗传病,以血清铁蛋白水平高和幼年双侧白内障为特征,通常不伴有铁过载。由 *FTL*(铁蛋白 L 亚基)基因的铁反应元件突变引起^[39]。该区域突变会影响铁调控蛋白(IRP)与该区域的结合力,使 L-铁蛋白的表达失调,合成增加。至 2023 年,全球白内障版图数据库(Cat-Map)报道 *FTL* 基因缺陷致病的家系不过 120 余例^[40]。近期一项巴西研究对来自 3 个不同家族的 8 例 HHCS 及家系中 1 例临床症状阴性成员进行了分析,在所有罹患眼疾的个体中均发现了 *FTL* 的可能致病变异 c. -157G > A^[41],其均在 14 岁前出现缓慢进展的双侧白内障症状,表型为不同的双侧弥漫性白内障,且均出现高铁蛋白血症;有两例患者同时检测出 *HFE* 致病突变(H63D),铁蛋白值也高于其他患者。同时存在 *FTL* 和 *HFE* 基因的致病突变是否会导致更高的高铁蛋白血症,还需要更多的病例支持。

对于不明原因高铁蛋白血症和双侧白内障患者或早期视力减退,当血清铁浓度和 TS 正常时,需考虑此型。目前在我国尚未见报道,但我中心曾检测到 5 例 H 亚基罕见突变,其中 1 例为高加索人且致病性未明。

2. 感染性疾病:由于铁蛋白升高是感染急性期反应的一部分,和 HH 一样,感染性疾病也需获得其数值用于评估疾病进展。在 COVID-19 大流行期间,也出

现了意外发现无症状 HH 的报道,特点是在中度感染期间铁蛋白水平极度升高^[42]。其他病原体感染,如对于隐球菌病来说,肝硬化、糖尿病和铁过载本来就是该病的独立风险因素,而 HH 反过来又可直接导致上述 3 种情况。近年来确有报道提示隐球菌合并 HH 的情况^[43]。虽然目前支持 COVID-19 或其他感染和 HH 的因果关系的证据较少,但提醒我们感染可导致铁蛋白明显升高,而极度升高不一定仅是感染所致。

三、临床评估及新技术

1. 铁蛋白和 TS

约 98% 的 HH1 患者的 TS 水平 $\geq 45\%$ (正常参考范围 20% ~ 45%)。不过年轻患者和非 HH1 型患者的 TS 水平可能 $< 45\%$ 。铁蛋白水平在炎症状态下,包括其他肝脏疾病、饮酒和肥胖均可能增高,从而导致假阳性^[1]。

2. 肝脏组织病理活检(简称肝活检)

肝活检曾是诊断金标准,随着对疾病认识的提高,诊断越来越多地基于基因检测、新型成像技术判断^[2]。2022 年新版欧洲肝病研究会指南建议,当铁蛋白 $> 1\,000\text{ ng/ml}$ 时,可选择肝活检来评估肝硬化或肝纤维化,除非肝硬化的临床表现非常明显,或可通过瞬态弹性成像技术无创地显示肝纤维化^[4]。

3. MRI

近年出现的非造影剂增强 MRI 与估算肝铁浓度的软件相结合可无创评估铁沉积^[44]。目前已开发并验证了 3 种主要技术:信号强度比、R2 和 R2* 法。但存在如图像噪声和肝内脂肪等干扰因素。混杂因素校正的 R2* 的肝铁浓度是目前最实用的方法^[45]。不过该类方法由于缺乏准确评估放血治疗的时机,降低了其临床实用性。肝铁浓度测量方法仍在继续开发优化中,这些技术需要进一步的验证和监管机构的批准才能广泛使用^[46]。

4. 基因检测

仅当临床怀疑 HH 时,才需要进行基因筛查。如上文所述,最新欧洲指南建议评估 HH 的最小基因集至少应包括 *HFE*、*HAMP*、*HJV*、*TFR2*、*TF*、*CP*、*BMP6*、*SLC40A1* 等基因^[4]。如有条件,临床全外显子组测序或靶基因测序可用于涵盖更多的候选基因,但结果的解读可能具有挑战性^[47]。一旦基因检测结果为阳性,可有助于对疾病进行分期:基因阳性,但无铁过载为 1 期;基因阳性且有铁过载,但无器官损伤为 2 期;基因阳性且有铁过载和器官损伤为 3 期。分型有利于临床医生监测疾病的进展情况^[3]。

四、治疗

放血治疗仍是一线疗法,适用于 TS 水平 $> 45\%$, 且铁蛋白 $> 300\text{ ng/ml}$ (男)/ 200 ng/ml (女)。有症状和铁蛋白水平 $> 1\,000\text{ ng/ml}$ 的患者获益最大。治疗的目标是使患者铁蛋白水平达到 50 ~ 100 ng/ml 且不出现贫血,则每周放血需要持续数年。达到目标值后,频率可减少到每年 3 ~ 4 次。对于 1 期患者,可每年评估其 TS 和铁蛋白水平^[4]。放血治疗降低了肝硬化和 HCC 的风险,改善了肝功能、心功能障碍和疲劳。在 106 例接受治疗的晚期纤维化患者中,38.6% 的患者在中位 9.5 年的治疗随访时间内纤维化程度降至早期,而早期及晚期纤维化患者的 HCC 发病率分别为 2.3% 和 32.8%。放血治疗不能改善糖尿病、性腺功能减退症或关节痛。肝衰竭或 HCC 患者应进行肝移植,这是唯一的治愈方法,可永久性地使铁吸收正常化。不过上述数据均基于 HH1 型患者产生^[48],我国的非 *HFE*-HH 相关放血治疗数据仍缺乏。

口服铁螯合剂在 HH 中证据不足,仅对放血治疗不耐受、无反应、有潜在危害的患者(如严重贫血、心力衰竭),在权衡不良反应和收益后考虑使用。质子泵抑制剂会增加胃的 pH 值,从而减少铁的吸收,如有其他病症,可使用质子泵抑制剂作为辅助治疗^[4]。

五、总结

HH 是一种异质性很强的引起铁过载的遗传性疾病。东西方人群致病基因谱完全不同。可结合临床症状、基因检测、生化及影像学检查结果来指导诊断思路(图 1)。治疗上,虽然放血治疗可大大降低发病率和死亡率,但不适用于个别亚型,甚至会起到反作用。建

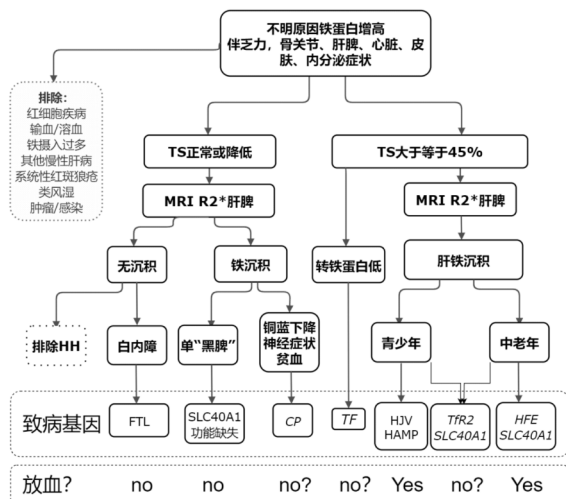


图 1 适用于国内患者的临床诊断思路导向图

议在临床诊断困难的时候,对患者和直系亲属进行全基因或全外显子组测序,并结合有 HH 领域经验的中心人员进行解读。

参 考 文 献

- [1] Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis [J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114 (8) : 1202-1218.
- [2] Sohal A, Kowdley KV. A Review of New Concepts in Iron Overload [J]. Gastroenterol Hepatol (NY), 2024, 20 (2) : 98-107.
- [3] Cabrera E, Crespo G, VanWagner LB. Diagnosis and Management of Hereditary Hemochromatosis [J]. JAMA, 2022, 328 (18) : 1862-1863.
- [4] European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis [J]. J Hepatol, 2022, 77 (2) : 479-502.
- [5] 韩悦, 张欣欣. 遗传性血色病的基因诊断 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35 (8) : 1673-1679.
- [6] Patterson N, Isakov M, Booth T, et al. Large-scale migration into Britain during the Middle to Late Bronze Age [J]. Nature, 2022, 601 (7894) : 588-594.
- [7] Olynyk JK, Ramm GA. Hemochromatosis [J]. N Engl J Med, 2022, 387 (23) : 2159-2170.
- [8] Savatt JM, Johns A, Schwartz MLB, et al. Testing and Management of Iron Overload After Genetic Screening-Identified Hemochromatosis [J]. JAMA Netw Open, 2023, 6 (10) : e2338995.
- [9] Pilling LC, Atkins JL, Melzer D. Genetic modifiers of penetrance to liver endpoints in HFE hemochromatosis: Associations in a large community cohort [J]. Hepatology, 2022, 76 (6) : 1735-1745.
- [10] Atkins JL, Pilling LC, Masoli JAH, et al. Association of Hemochromatosis HFE p. C282Y Homozygosity With Hepatic Malignancy [J]. JAMA, 2020, 324 (20) : 2048-2057.
- [11] Loret A, Jacob C, Mammou S, et al. Joint manifestations revealing inborn metabolic diseases in adults: a narrative review [J]. Orphanet J Rare Dis, 2023, 18 (1) : 239.
- [12] Kane SF, Roberts C, Paulus R. Hereditary Hemochromatosis: Rapid Evidence Review [J]. Am Fam Physician, 2021, 104 (3) : 263-270.
- [13] Sethi SK, Sharma S, Gharabaghi S, et al. Quantifying Brain Iron in Hereditary Hemochromatosis Using R2* and Susceptibility Mapping [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2022, 43 (7) : 991-997.
- [14] Tamosauskaite J, Atkins JL, Pilling LC, et al. Hereditary Hemochromatosis Associations with Frailty, Sarcopenia and Chronic Pain: Evidence from 200,975 Older UK Biobank Participants [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2019, 74 (3) : 337-342.
- [15] Goh JW, Ong CK, Abdullah KM. Porphyria cutanea tarda: an under-recognised manifestation of haemochromatosis [J]. BMJ Case Rep, 2023, 16 (9) : e253203.
- [16] Wu L, Zhang W, Li Y, et al. Correlation of genotype and phenotype in 32 patients with hereditary hemochromatosis in China [J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16 (1) : 398.
- [17] Cartella I, Tavecchia GA, Quattrocchi G, et al. A heart of iron: juvenile haemochromatosis presents with cardiac failure [J]. Lancet, 2022, 400 (10352) : 616.
- [18] 吴树铎, 詹沂博, 李新华, 等. HJV 基因突变致多器官损伤的成人遗传性血色病 1 例报告 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38 (11) : 2571-2574.
- [19] Tang S, Bai L, Gao Y, et al. A Novel Mutation of Transferrin Receptor 2 in a Chinese Pedigree With Type 3 Hemochromatosis: A Case Report [J]. Front Genet, 2022, 13 : 836431.
- [20] Billesbølle CB, Azumaya CM, Kretsch RC, et al. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms [J]. Nature, 2020, 586 (7831) : 807-811.
- [21] Brissot P, Brissot E. What's Important and New in Hemochromatosis? [J]. Clin Hematol Int, 2020, 2 (4) : 143-148.
- [22] Wu H, Ren X, Ge M, et al. The novel SLC40A1 (T419I) variant results in a loss-of-function phenotype and may provide insights into the mechanism of large granular lymphocytic leukemia and pure red cell aplasia [J]. Blood Sci, 2021, 4 (1) : 29-37.
- [23] Zhang W, Xu A, Li Y, et al. A novel SLC40A1 p. Y333H mutation with gain of function of ferroportin: A recurrent cause of haemochromatosis in China [J]. Liver Int, 2019, 39 (6) : 1120-1127.
- [24] Hu J, Li Y, Zhang L, et al. Iron overload due to SLC40A1 mutation of type 4 hereditary hemochromatosis [J]. Med Mol Morphol, 2023, 56 (3) : 233-238.

- [25] Wu LY, Song ZY, Li QH, et al. Iron chelators reverse organ damage in type 4B hereditary hemochromatosis: Case reports [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100 (13) : e25258.
- [26] Vip Viprakasit, Alison T, Merryweather-Clarke, et al. Molecular Diagnosis of the First Ferroportin Mutation (C326Y) in the Far East Causing a Dominant Form of Inherited Iron Overload [J]. Blood, 2004, 104 (11) : 3204.
- [27] Chen SR, Yang LQ, Chong YT, et al. Novel gain of function mutation in the SLC40A1 gene associated with hereditary haemochromatosis type 4 [J]. Intern Med J, 2015, 45 (6) : 672-676.
- [28] Nishina S, Tomiyama Y, Ikuta K, et al. Long-term phlebotomy successfully alleviated hepatic iron accumulation in a ferroportin disease patient with a mutation in SLC40A1: a case report [J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21 (1) : 111.
- [29] Yin X, Zhang Y, Gao H, et al. A case report of hereditary hemochromatosis caused by mutation of SLC40A1 gene [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98 (44) : e17526.
- [30] Corradini E, Buzzetti E, Dongiovanni P, et al. Ceruloplasmin gene variants are associated with hyperferritinemia and increased liver iron in patients with NAFLD [J]. J Hepatol, 2021, 75 (3) : 506-513.
- [31] Zhang N, Yang P, Li Y, et al. Serum Iron Overload Activates the SMAD Pathway and Hepcidin Expression of Hepatocytes via SMURF1 [J]. J Clin Transl Hepatol, 2024, 12 (3) : 227-235.
- [32] Piubelli C, Castagna A, Marchi G, et al. Identification of new BMP6 propeptide mutations in patients with iron overload [J]. Am J Hematol, 2017, 92 (6) : 562-568.
- [33] Muckenthaler L, Marques O, Colucci S, et al. Constitutional PIGA mutations cause a novel subtype of hemochromatosis in patients with neurologic dysfunction [J]. Blood, 2022, 139 (9) : 1418-1422.
- [34] Zhang W, Li Y, Xu A, et al. Identification of novel non-HFE mutations in Chinese patients with hereditary hemochromatosis [J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17 (1) : 216.
- [35] Li Y, Xu A, Ouyang Q, et al. DENND3 p. L708V activating variant is involved in the pathogenesis of hereditary hemochromatosis via the RAB12/TFR2 signaling pathway [J]. Hepatol Int, 2023, 17 (3) : 648-661.
- [36] Rametta R, Dongiovanni P, Baselli GA, et al. Impact of natural neuro-medin-B receptor variants on iron metabolism [J]. Am J Hematol, 2020, 95 (2) : 167-177.
- [37] 姚承杰, 刘凌, 贾长库. SEC23B 基因突变引起的罕见继发性血色病一例 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2023, 35 (6) : 377-379, 384.
- [38] 向丹丹, 鲁艳军, 曾志林, 等. β -地中海贫血合并肝血色病漏诊遗传性球形红细胞增多症一例 [J]. 临床内科杂志, 2023, 40 (6) : 421-422.
- [39] Yang Y, Lin T, Kuang P, et al. Ferritin L-subunit gene mutation and hereditary hyperferritinemia cataract syndrome (HHCS): a case report and literature review [J]. Hematology, 2021, 26 (1) : 896-903.
- [40] Shiels A, Bennett TM, Hejtmancik JF. Cat-Map: putting cataract on the map [J]. Mol Vis, 2010, 16 : 2007-2015.
- [41] Zip OA, Neves LM, Cunha DP, et al. Genotypic-Phenotypic Correlations of Hereditary Hyperferritinemia-Cataract Syndrome: Case Series of Three Brazilian Families [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (15) : 11876.
- [42] Hall Z, Manlove E. Hereditary haemochromatosis discovered after COVID-19 hospitalisation [J]. BMJ Case Rep, 2023, 16 (9) : e253023.
- [43] Nichols L, Rowley L, Lall A. Disseminated cryptococcosis and hemochromatosis: clues to diagnosis [J]. Autops Case Rep, 2020, 10 (3) : e2020180.
- [44] Kawabata H. The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary hemochromatosis [J]. Int J Hematol, 2018, 107 (1) : 31-43.
- [45] Reeder SB, Yokoo T, França M, et al. Quantification of Liver Iron Overload with MRI: Review and Guidelines from the ESGAR and SAR [J]. Radiology, 2023, 307 (1) : e221856.
- [46] Adams PC, Jeffrey G, Ryan J. Haemochromatosis [J]. Lancet, 2023, 401 (10390) : 1811-1821.
- [47] Viveiros A, Schaefer B, Panzer M, et al. MRI-Based Iron Phenotyping and Patient Selection for Next-Generation Sequencing of Non-Homeostatic Iron Regulator Hemochromatosis Genes [J]. Hepatology, 2021, 74 (5) : 2424-2435.
- [48] Bardou-Jacquet E, Morandau E, Anderson GJ, et al. Regression of Fibrosis Stage With Treatment Reduces Long-Term Risk of Liver Cancer in Patients With Hemochromatosis Caused by Mutation in HFE [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18 (8) : 1851-1857.

(收稿日期: 2024-03-17)

(本文编辑: 高婷)