

中国遗传性血色病诊疗指南

中华医学会肝病学分会

通信作者: 贾继东, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心, 北京 100050, Email: jia_jd@ccmu.edu.cn; 徐小元, 北京大学第一医院感染科, 北京 100034, Email: xiaoyuanxu6@163.com

【摘要】 遗传性血色病(HH)是由于铁调节相关基因变异所引起的铁过载性疾病,因大量的铁沉积在肝脏、心脏、皮肤、胰腺及性腺等器官并导致相应的多系统损害。HH在欧美人群相对常见,主要由HFE基因突变引起;在中国和其他亚洲国家罕见,主要由非HFE基因突变引起。其临床特征是原因不明的慢性肝炎或肝硬化,伴有血清铁蛋白升高和/或转铁蛋白饱和度升高,MRI显示肝脏铁沉积,肝活检显示肝细胞铁沉积,基因检测有助于确诊HH。放血治疗是治疗HH的首选疗法,对于不能耐受者可采用铁螯合剂治疗,发展至终末期肝病者需行肝移植。为帮助临床医师在HH的诊治中做出合理决策,中华医学会肝病学分会组织临床、分子遗传学、病理学、影像学和临床研究方法学等领域的专家,系统总结了国内外有关研究进展,共同制订了本指南。

【关键词】 遗传性血色病; 诊断; 治疗; 指南

基金项目: 国家自然科学基金(81974072、82070598); 北京市自然科学基金(7132058、7194254、7202034); 北京市医院管理中心消化内科学科协同发展中心项目(XXZ0501、XXX0101)

Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis

Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association

Corresponding authors: Jia Jidong, Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China, Email: jia_jd@ccmu.edu.cn; Xu Xiaoyuan, Department of Infectious Diseases, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China, Email: xiaoyuanxu6@163.com

【Abstract】 Hereditary hemochromatosis is an iron overload disease caused by mutations in iron-regulating genes, resulting in excessive iron deposition in organs such as the liver, heart, skin, pancreas, and gonads, leading to corresponding multi-system damage. This condition is relatively common in European and American populations, primarily caused by mutations in the HFE gene; however, it is rare in China and other Asian countries, almost exclusively due to mutations in non-HFE genes. Clinical features include unexplained chronic hepatitis or cirrhosis, accompanied by elevated serum ferritin and/or increased transferrin saturation. MRI shows iron deposition in the liver, liver biopsy reveals iron accumulation in hepatocytes, and genetic testing facilitate the diagnosis of this disease. Repeated phlebotomy is the first-line therapy for this condition. For those who cannot tolerate phlebotomy, iron chelation therapy may be used, and patients who progress to end-stage liver disease will require liver transplantation. To assist clinicians in making informed decisions on the diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis, the Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association has invited experts from clinical medicine, molecular genetics, pathology, imaging, and methodology to systematically summarize the advancement in this field and collaboratively develop the current guidelines.

【Key words】 Hereditary hemochromatosis; Diagnosis; Treatment; Guideline

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81974072, 82070598); The Beijing Natural Science Foundation (7132058, 7194254, 7202034); The Digestive Coordinated Development

DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240712-00319

收稿日期 2024-07-12 本文编辑 朱红梅

引用本文: 中华医学会肝病学分会. 中国遗传性血色病诊疗指南[J]. 中华肝病杂志, 2024, 32(9): 787-798. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240712-00319.



Center of Beijing Hospitals Authority (XXZ0502, XXX0101)

遗传性血色病(hereditary hemochromatosis, HH)是由于铁调节相关基因变异所导致的铁代谢障碍性疾病。此时,因不能有效调控肠道对饮食中铁的吸收,导致过多的铁被吸收入血并沉积在肝脏、心脏、胰腺、性腺、关节及皮肤等部位,从而引起肝纤维化、肝硬化、原发性肝癌、心律失常/心力衰竭、糖尿病、性功能障碍、关节病及皮肤色素沉着等临床表现。其血清生物化学特点是血清铁蛋白(serum ferritin, SF)和/或血清转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TS)明显升高,伴有不同程度的肝功能试验异常,肝脏影像学及病理学检查显示过量铁沉积。

HH在欧美人群中相对较为常见,在我国及其他亚洲国家属于罕见病。但随着对该病诊断意识的不断提高,我国近年来发现的HH病例也逐渐增多。为帮助临床医师在HH诊治中做出合理决策,中华医学会肝病学分会组织临床、分子遗传学、病理学、影像学及临床研究方法学等领域的专家,系统总结国内有关研究进展,共同制订了本指南。

本指南中的证据等级分为A、B和C三个级别,推荐强度分为1和2两个级别,见表1(根据GRADE分级修订)。

一、流行病学

目前,已发现与HH相关的铁调节相关的致病基因变异主要涉及HFE(编码稳态铁调节蛋白)、TFR(编码转铁蛋白受体)2、HJV(编码铁幼素)、HAMP(编码铁调素)及SLC40A1(编码膜铁转运蛋白1)等。HFE基因相关HH在欧美人群中的流行率大约1/400~1/200^[1],其中在爱尔兰、斯堪的纳维亚族裔中流行率可高达1/83,而在南欧流行率仅约为1/2 500^[2]。由TFR2、HJV及HAMP基因致病性变异(隐性遗传),以及由SLC40A1基因致病性变异(显性遗传)所引起的HH较为少见,其流行率不详^[2]。本病在亚洲发病率很低^[3],在我国尚缺乏系统流行病学研究,所发表文献多为个案报道或病例系列分析;我国HH主要为非HFE基因相关,而HFE基因相关HH极其罕见^[4-8]。

二、发病机制

人体内的铁稳态主要依赖于肝脏产生的由HAMP基因编码的铁调素(hepcidin)调节铁的吸收量来实现。铁调素是负向调节铁负荷的重要激素,能与肠上皮细胞、巨噬细胞等细胞表面的膜铁转运蛋白1(ferroportin 1, FPN1)结

合,并使后者内化和降解,从而减少铁自肠上皮细胞内向血液的转运和自巨噬细胞向血液的释放^[9]。在铁缺乏、低氧或贫血时,铁调素生成减少,从而增加铁的吸收和释放;而在铁过多或炎症时,铁调素生成增多,以减少铁的吸收和释放^[9]。

HH铁过载发生的核心机制是铁调素缺乏或FPN1对铁调素发生抵抗。铁调素的上游基因HFE、TFR2或HJV发生变异,信号传导通路受阻、不能激活HAMP基因表达,或HAMP基因本身发生变异,铁调素表达减少^[10],从而导致铁自肠上皮细胞吸收和自巨噬细胞释放均增加,最终引起过多的铁沉积在肝脏、胰腺、心肌及皮肤等实质细胞^[11]。

另外,FPN1(SLC40A1)基因变异可引起膜铁转运蛋白病(ferroportin disease),导致铁在间质细胞或实质细胞沉积。其机制可分为两种:一种是由SLC40A1基因“功能丧失性(loss-of-function)”变异引起,导致FPN1不能转运铁,使得铁积蓄在巨噬细胞内,从而引起间质细胞铁过载;另一种由SLC40A1基因“功能获得性(gain-of-function)”变异引起对铁调素抵抗,此时FPN1蓄积在细胞表面,将过多的铁从细胞转运入血浆,从而引起实质细胞铁过载^[11]。

铁过载所致器官损伤还受其他遗传或环境因素的影响。例如,HFE p.C282Y纯合子男性较女性更早出现症状,可能是因为女性存在保护因素(如月经、妊娠等生理性铁丢失,及雌激素的抗氧化作用),以及性别特异性基因的修饰作用等^[12]。相反,过量饮酒可加速HH的进展,因为乙醇可加重铁对肝脏的氧化作用,更容易导致肝纤维化和肝硬化。此外,肥胖、代谢综合征以及肝炎病毒感染,也可加重HH的肝损伤^[12-14]。

三、HH的分类

(一)HH的经典分类

按照致病基因不同,HH被分为4种类型,其中1~3型为常染色体隐性遗传,4型为常染色体显性遗传。

1型HH:由HFE基因变异导致^[15],发病高峰年龄在40~60岁,男性常见,临床表现差异较大,主要表现为肝损害和关节病。主要见于欧美白人,特别是在北欧和西欧族裔中,本型占有HH的80%甚至90%以上。

表1 推荐意见的证据等级和推荐强度

级别	说明
证据等级	
高质量(A)	进一步研究不大可能改变对该评估结果的信心
中等质量(B)	进一步研究有可能对该评估结果的信心产生重要影响
低质量(C)	进一步研究很有可能影响该评估结果,且该评估结果很可能改变
推荐强度	
强推荐(1)	充分考虑到证据的质量、患者可能的预后及预防、诊断和治疗效果,有较高的成本效益比
弱推荐(2)	证据价值参差不齐,推荐意见存在不确定性,或推荐的意见可能会有较差的成本效益比等,更倾向于较低等级的推荐

2型HH:也称青少年型血色病,由 *HJV* 基因(2A型)或 *HAMP* 基因(2B型)变异导致的铁调素缺乏所引起,是最严重的原发性铁过载。本病多在<30岁的青年发病,严重程度无性别差异,主要表现为心脏及内分泌系统受累^[16]。

3型HH:与 *TFR2* 基因变异所导致的铁调素缺乏相关^[17],此型非常少见,临床表现与1型相似,发病年龄介于1型与2型之间。

4A型HH:为经典型膜铁转运蛋白病,由 *SLC40A1* 基因功能丧失性变异导致 *FPN1* 的功能丧失,引起铁在巨噬细胞内滞留。表现为血清铁降低、TS正常或降低,但铁蛋白增高;脾脏铁沉积明显,而肝无铁沉积;轻度贫血,多不能耐受放血治疗^[18]。

4B型HH:非经典型膜铁转运蛋白病,由 *SLC40A1* 基因功能获得性变异导致的 *FPN1* 对铁调素抵抗,将过多的铁转运入血从而引起铁过载。临床表现类似于1型HH,但是发病年龄更早、病情更重^[6]。

(二)HH的新分类法

2019年国际生物和医学铁研究学会(International Society for the Study of Iron in Biology and Medicine)学会年会期间,提出HH新的分类法^[19]:

HFE-相关HH:基因型为 *HFE* 基因 p.C282Y 纯合子、p.C282Y 与其他少见 *HFE* 致病变异组成的复合杂合子,或 *HFE* 缺失变异。

非 *HFE*-相关HH:基因型为非-*HFE* 基因致病变异,包括 *HJV*、*HAMP*、*TFR2* 及 *SLC40A1* (功能获得性变异)-相关HH。而 *SLC40A1* 基因功能丧失性变异导致的经典型膜铁转运蛋白病不再被归为HH。

双基因型(digenic):基因型为两个不同的铁代谢相关基因(*HFE* 和/或非-*HFE*)变异,组成双杂合子变异、双纯合子变异或纯合子/杂合子变异。

基因未确定型(molecularly undefined):铁代谢相关基因测序不能明确基因型(初步诊断)。

四、临床表现

HFE p.C282Y 纯合变异者出现表型的外显率变异较大,生物化学外显率(铁蛋白、TS增高)在男性为75%~100%,在女性为40%~60%;临床表型外显率在男性约28%^[20]。其他基因型的外显率尚无相关数据。

(一)受累系统器官的临床表现

HH在青少年时期可无任何症状(2型血色病除外),其临床表现取决于疾病阶段、铁过载程度以及受累器官损伤程度。国外报道,最常见的症状是疲劳和关节疼痛,其他常见表现包括:皮肤色素沉着、肝脏肿大及转氨酶升高^[21]。此外,还可以出现糖尿病、性腺功能减退或垂体功能减退等^[22]。

一项荟萃分析显示我国HH的主要临床表现包括:乏力、糖尿病、性功能低下、活动性气促,以及皮肤色素沉着、脾大、肝大和心界扩大^[23]。我国32例HH的临床特征:2A型最常见的症状为性腺功能低下、皮肤色素沉着、心脏疾病、糖尿病及关节疾病;4B型最常见症状为肝硬化、糖尿

病、皮肤色素沉着及性腺功能低下^[24]。

1. 肝脏表现:主要表现为原因不明的肝脏增大或轻度转氨酶升高,或肝硬化。进展期肝纤维化或肝硬化(Scheuer 纤维化分期F3或F4)在女性和男性HH患者中的发生率大约分别为8%和25%^[22],相关高危因素包括:过量饮酒、糖尿病、关节炎、血清铁蛋白水平超过1 000 $\mu\text{g/L}$ 、血小板 $<200 \times 10^9/\text{L}$ 等^[1];这些患者发生肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)及胆管细胞癌的风险均增加。有 *HFE* p.C282Y 纯合变异的男性发生原发性肝癌的风险是无 *HFE* 变异男性的12倍(7.2%与0.6%)^[25]。

2. 心脏表现:主要表现为心律失常、铁过载性心脏病,其严重程度与传导系统及心肌中铁过载的程度相关。室上性心律失常最常见,其他较常见者包括房性心动过速、窦房结阻滞、室性早搏、室性心动过速^[26]。心脏病早期表现为限制型伴舒张功能不全,可出现活动耐力下降、劳力性呼吸困难、端坐呼吸、阵发性夜间呼吸困难及外周水肿;如未及时治疗祛铁治疗,可进展为不可逆的扩张型心脏病(常为双侧心室)伴收缩功能不全^[26]。

3. 内分泌系统表现:铁沉积主要发生在胰腺腺泡细胞,可引起胰岛素分泌不足,表现为1型糖尿病。在诊断时大约70%的肝硬化患者有临床糖尿病,而这一比例在非肝硬化患者中仅有17%^[27]。在无症状的 *HFE* C282Y 纯合子人群中,糖尿病的患病率与对照人群没有差异^[28]。

另外,铁沉积在垂体前叶会影响促性腺激素的产生,从而导致下丘脑-垂体-性腺轴功能障碍。患者可出现性欲减退,男性可表现为睾丸萎缩、皮肤萎缩、第二性征消失;女性可出现停经^[27]。

4. 关节表现:血色病相关的关节病变与铁负荷程度或肝病严重程度相关^[29]。主要表现为非创伤性关节炎,可以是单关节、少关节或多关节痛,按受累频率排序为掌指、近端指间、膝、背部和颈部、足、腕、肩、远端指间和踝关节。最具提示性和特征性的表现为第二、三掌指关节受累,最初表现为单纯屈曲受限疼痛,称为“疼痛性握手”或“铁礼”征;此后关节可发生慢性水肿、不可逆变性^[30]。HH关节病变的其他表现还包括软骨钙化症。X光片表现为软骨下囊肿、骨赘、关节间隙狭窄等关节退行性改变,以及腕、髌和膝关节的软骨钙化症^[30]。

关节病变可发生于本病的任何阶段,即使在静脉放血治疗后仍有可能发生。部分患者以关节病变为首发表现,其风险因素包括年龄增加、进展期肝纤维化、血清铁蛋白水平超过1 000 $\mu\text{g/L}$ 、TS超过50%至少6年^[22]。

5. 皮肤表现:皮肤呈青灰色变化,最常见的部位是腋窝、腹股沟区、外阴部、陈旧瘢痕处及皮肤暴露部位。因黑色素沉积在基底层,整个萎缩的表皮都有颜色改变。颜色改变也可发生在口腔内。

(二)临床分期

1期(遗传易感期):携带HH相关基因变异,但无铁指标异常,具有“遗传易感性”。

2 期(铁过载期):携带 HH 相关基因变异,伴有铁指标异常,如铁蛋白、TS 增高。

3 期(器官损害期):携带 HH 相关基因变异,伴有铁指标异常(铁蛋白、TS 增高),并出现组织、器官损伤^[31]。

五、辅助检查

(一)铁指标

1. SF:SF 是一种贮存铁的可溶性组织蛋白,可反映体内铁贮存的情况。SF 是最常用的评价铁过载的生物化学指标,男性及绝经后女性 SF>300 ng/ml、绝经前女性 SF>200 ng/ml,提示铁过载^[32]。研究显示,SF<1 000 ng/ml、转氨酶正常、无肝大表现,提示 HH 患者进展期肝纤维化的风险很低^[33-34]。SF 诊断铁过载的敏感性高,但特异性差,可用于 HH 初筛以及疗效随访观察。

2. 血清铁和 TS:血清铁和 TS 升高通常是本病最先出现的生物化学表现^[35]。TS 的计算公式为(血清铁/总铁结合力)×100%,男性 TS>50%、女性 TS>45% 提示铁过载^[2,32]。但应注意,4A 型 HH 患者的血清铁和 TS 并不升高^[36]。

(二)肝生物化学试验

HH 可导致肝脏生物化学异常,如转氨酶轻度升高,进展为肝硬化患者可表现为低蛋白血症、凝血功能异常等^[37-38]。

(三)内分泌相关检测

当胰腺β细胞被破坏,可出现胰岛素分泌不足,表现为血糖、糖化血红蛋白增高,胰岛素、C 肽水平降低^[39]。垂体内腺轴异常,可有促性腺激素分泌不足,表现为促黄体生成素、促卵泡生成素降低,睾酮及雌二醇水平降低^[39]。

(四)心脏相关评估

心脏评估包括常规心电图、24 h 动态心电图、超声心动图^[40],如条件允许,建议行心脏 MRI 检查以评估心肌铁过载情况^[41]。室上性心律失常最为常见,亦可见房性心动过速、窦房结阻滞、室性早搏或室性心动过速。早期超声心动检查可见限制型心肌病伴舒张功能不全,可进展为扩张型心肌病伴收缩功能不全。

(五)肝脏影像学

组织器官铁过载在 MRI 上表现为 T₂ 信号显著降低。应用特殊扫描序列(主要为 R2*)及图像后处理软件,可无创评估肝脏铁含量^[42-43]。MRI 在 HH 中诊断中的作用:(1)确定肝脏内有无铁沉积及分布情况。(2)鉴别铁过载是实质细胞型(肝脏、胰腺、心脏信号降低,脾脏信号正常)还是间质细胞型(脾脏信号降低);HH 主要表现为肝脏铁过载(严重者可表现为肝、脾、胰腺、心脏均有铁过载),但 4A 型 HH 主要表现为脾脏铁过载^[11,44]。(3)在检出 HCC 方面比 CT 更有优势(铁过载肝背景上正常信号的无铁结节,高度提示 HCC)^[45]。值得注意的是,由于铁过载与 MRI 信号相互作用,故难以通过 MRI 对肝脏铁过载患者进行纤维化程度评估^[46]。部分患者可表现为单纯性肝大和/或脾大。如进展至肝硬化,可出现门静脉高压症表现,如门体侧支循环

及腹水等。

(六)肝脏纤维化程度无创评估

评估 HH 患者的肝脏纤维化程度对判断预后及 HCC 风险非常重要。基于常规血生物化学指标的公式(如 APRI 和 FIB-4)可以较准确地诊断血色病患者的肝纤维化程度,与肝活检病理诊断纤维化程度的一致性超过 80%^[47]。采用肝脏瞬时弹性成像测定肝脏硬度值,有助于鉴别出进展至重度纤维化的 HH 患者。以 9.5 kPa 作为诊断阈值,诊断重度肝纤维化的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 86%、91%、75% 和 96%;如≤6.4 kPa,则基本可排除进展期纤维化^[48]。

(七)肝脏病理学检查

随着 MRI 铁定量技术和血色病基因检测的发展,肝活检不再作为确定铁沉积组织学模式和量化铁过载的必需手段。但是,肝活检对于评估肝纤维化程度仍具重要意义,建议对 SF>1 000 ng/ml 的 HH 患者进行肝活检,以明确肝纤维化分期。另外,肝活检有助于鉴别引起铁过载的继发性因素。

1. 肝组织中的铁沉积形式及分布特征:铁在肝脏中的沉积形式可分为两种:一种是铁蛋白,为可溶性铁,苏木素-伊红(HE)染色不可见,普鲁士蓝染色表现为颗粒状^[49];另一种是含铁血黄素,为不可溶铁,沉积在肝细胞膜结合的溶酶体中,HE 染色表现为金褐色的折光颗粒。

肝脏铁沉积组织学分布模式可分为实质细胞型、间质细胞型及混合型^[50]。HH 主要表现为肝实质细胞型,铁沉积从 1 带至 3 带逐渐减少;胆管上皮细胞内铁沉积也是 HH 的特点^[51]。但是,4A 型 HH 表现为间质细胞型,以肝巨噬细胞内铁沉积为主。继发性血色病表现为间质细胞型,以巨噬细胞内铁沉积为主。遗传性与继发性血色病并存或严重铁过载时,可表现为混合型铁沉积。

2. 肝铁沉积严重程度分级:根据 Scheuer 分级系统,肝组织铁沉积可分为 4 级:1 级,铁沉积在部分 1 带肝细胞;2 级,铁沉积在 1 带的全部肝细胞;3 级,铁沉积从 1 带发展到 2 带;4 级,铁沉积从 1 带发展到 3 带^[51]。而 Searle 方法将其分为 5 级:0 级,无铁沉积;1 级,放大 400 倍容易看见散在的铁颗粒;2 级,放大 100 倍容易看见散在的铁颗粒;3 级,放大 40 倍容易看见散在的铁颗粒;4 级,放大 10 倍或肉眼即可看见散在的铁颗粒^[51]。

3. 肝纤维化程度评估:HH 导致的肝纤维化程度评估,可参考《肝纤维化诊断及治疗共识(2019 年)》^[52],以 S0-I(F0-I)表示无显著纤维化,以 Scheuer≥S2 或 METAVIR≥F2 或 Ishak≥S3 定义为显著纤维化,以 Scheuer≥S3 或 METAVIR≥F3 或 Ishak S4 定义为进展期肝纤维化。

(八)基因检测

基因检测有助于 HH 的早期诊断和及时治疗。如果临床高度疑诊 HH,推荐对患者进行 HFE、HAMP、HJV、TFR2 及 SLC40A1 基因变异检测,必要时进行二代测序以检测是否有其他铁代谢相关基因变异。目前已发现的 HH

相关基因及主要变异如下:

1. *HFE* 基因: 主要见于欧美 HH 患者。以 p.C282Y 纯合变异最常见, 约占欧美人群 HH 病例的 80% 以上。另一较为常见的变异为 p.H63D/p.C282Y 复合杂合变异, 约占欧美人群 HH 病例的 2%~4%, 其较少引起铁过载, 除非同时合并酗酒或丙型肝炎病毒感染^[2]。其次, p.S65C 变异可能会引起血清铁/SF 增高, 但无组织器官铁过载表现。

2. *HJV* 基因: 最常见的变异形式是 p.G320V 纯合变异。此外, 还有 p.G320V/Q116X 及 p.Q6H/p.C321X 复合杂合变异等^[4,53]。

3. *HAMP* 基因: 已发现的变异有 p.R56X、p.R59G、p.G71D、p.R75X 等^[54]。

4. *TFR2* 基因: 目前已发现的变异有 p.Y250X、p.M167K、p.M172K、p.Q890P 等^[17]。

5. *SLC40A1* 基因: 目前报道的与经典型膜铁转运蛋

白基因相关的变异包括 p.A77D、p.D157G、p.V162del、p.N174I、p.Q182H 等, 与非经典型膜铁转运蛋白基因相关的变异包括 p.N144H、p.Y64N、p.C326Y/S、p.Y333H、p.S338R 等^[18]。

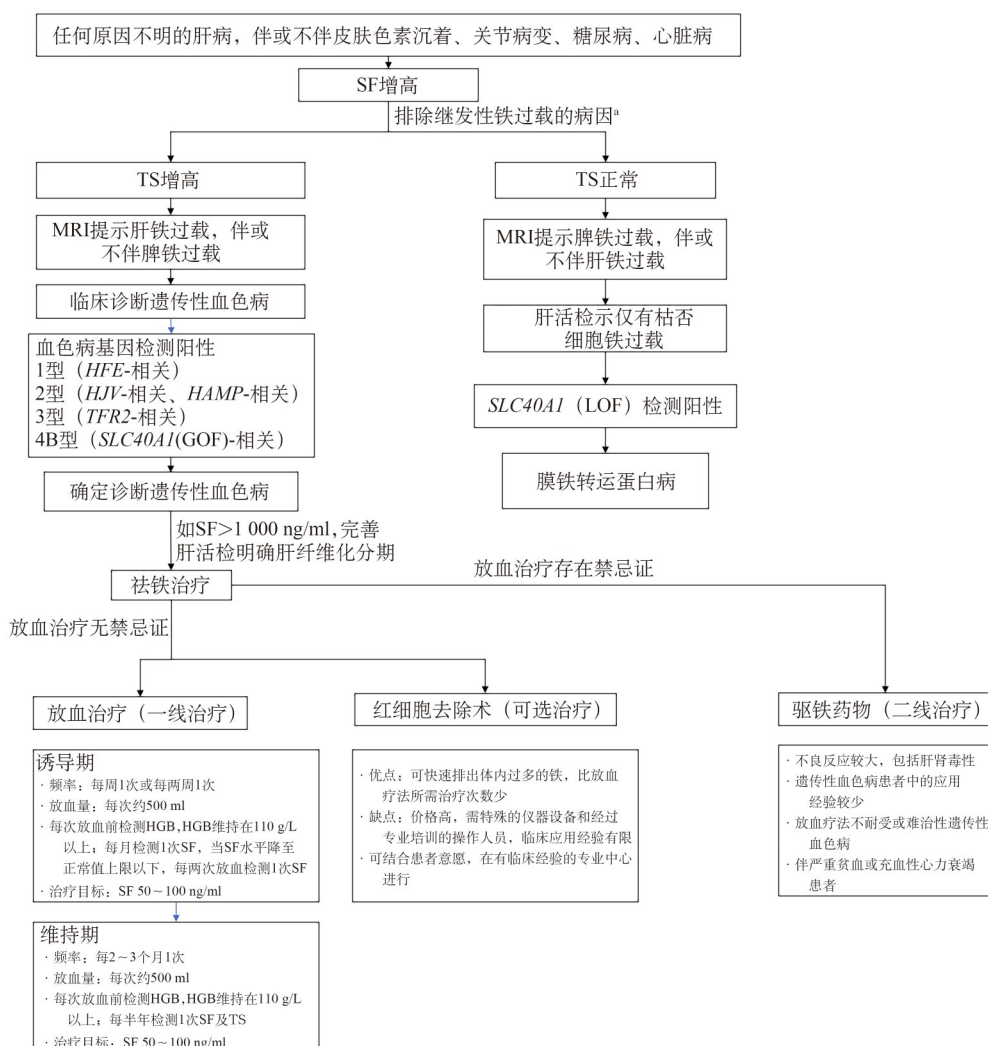
6. *SUGP2*、*DENND3* 及 *UBE2O* 等基因: 主要见于中国 HH, 在欧美国家少见^[4,6,55-56]。

六、诊断及鉴别诊断

(一) 诊断

对原因不明的肝病患者, 尤其是伴有皮肤色素沉着、糖尿病及其他内分泌异常、关节炎或心脏异常者, 如果同时有铁蛋白和/或 TS 增高, 且除外其他原因者, 应考虑 HH 可能; 腹部 MRI 检查或肝活检可确认肝脏铁沉积, 进一步行相关基因变异检测有助于明确诊断, 具体诊断流程见图 1。

HH 的诊断标准: (1) 血清铁指标增高: SF 增高 (男性、绝经后女性 > 300 ng/ml, 育龄期女性 > 200 ng/ml) 和/或



注: ^a: 继发性铁过载的病因包括: (1) 代谢综合征、代谢异常铁过载综合征, (2) 肝细胞坏死炎症 (酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、慢性病毒性肝炎), (3) 其他非肝脏原因的炎症状态 (急性感染、脓毒症、风湿免疫性疾病、终末期肾病及血液透析), (4) 恶性肿瘤, (5) 骨髓无效造血 (地中海贫血、铁粒幼细胞贫血、再生障碍性贫血)、溶血性贫血, (6) 反复输注红细胞、铁剂, (7) 先天性铜蓝蛋白缺乏症;

SF: 血清铁蛋白; TS: 转铁蛋白饱和度; MRI: 磁共振成像; GOF: 功能获得性突变; LOF: 功能丢失性突变; HGB: 血红蛋白

图 1 遗传性血色病的诊治流程图

TS 增高(男性 TS>50%、女性 TS>45%)。(2)MRI 检查提示肝和/或脾铁过载,或肝组织病理检查提示铁沉积(主要为肝细胞铁沉积,4A 型 HH 主要为巨噬细胞系统铁沉积)。(3)排除继发性铁过载,如骨髓无效造血性血液病、反复输血或静脉注射铁剂过多、酒精性或其他慢性肝病。(4)检测出铁代谢相关基因致病性变异。

满足(1)+(2)+(3),可诊断为原发性铁过载;满足(1)+(2)+(3)+(4),可诊断为 HH。

(二)鉴别诊断

HH 的鉴别诊断主要是继发性铁过载。继发性铁过载最常见的病因是骨髓无效造血、肠道外铁过载和其他原因的慢性肝病。

1. 铁过载性贫血:(1)伴骨髓无效造血的铁过载性贫血:重型(或输血依赖性)地中海贫血、中间型(或非输血依赖性)地中海贫血、铁粒幼细胞性贫血、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血。(2)不伴骨髓无效造血的铁过载性贫血:既往造血干细胞移植、镰状细胞性贫血、溶血性贫血、慢性肾脏疾病^[57-58]。

2. 肠道外铁过载:肠道外铁过载通常为医源性,主要因输注红细胞或静脉注射铁剂所致。某些因铁利用障碍、红细胞生成不足无效造血并导致继发性铁负荷过重的患者,反复接受输血也可能合并肠道外铁过载^[57]。

3. 其他慢性肝病:其他慢性肝病如酒精性肝病、代谢相关脂肪性肝病(代谢异常铁过载综合征)、慢性病毒性肝炎,也常可出现 SF 升高^[59-60]。

4. 其他疾病状态:如果 TS 正常,而 SF 增高,还需考虑以下引起铁蛋白增高的疾病,如慢性炎症状态、淋巴瘤及先天性铜蓝蛋白缺乏症等^[61]。

推荐意见

1. 对原因不明的肝病特别是伴有皮肤色素沉着、关节病变、糖尿病、心脏病者,或者是 HH 的一级亲属者,应考虑 HH 的可能(1A),并进一步行 SF 及 TS 检测(1A)。

2. 如果 SF(男性及绝经后女性>300 ng/ml,绝经前女性>200 ng/ml)和/或 TS(男性>50%,女性 TS>45%)升高,应进行 MRI 肝铁定量测定,并评估铁在肝外器官如脾、胰腺、心脏及脑部铁沉积情况(1B)。

3. 对于需要鉴别其他肝病或不能排除继发性铁过载者,建议行肝活检协助诊断(1B)。

4. 对临床高度怀疑 HH 的中国患者,推荐进行 *HFE*、*HAMP*、*HJV*、*TFR2*、*SLC40A1* 基因检测,必要时进行二代测序以发现是否有其他铁代谢相关基因变异(1A)。

5. 对 HH 患者可采用 APRI、FIB-4 以及瞬时弹性成像进行肝纤维化分期(1B)。

6. 对于 SF>1 000 ng/ml 的 HH,建议进行肝活检明确肝纤维化分期(1B)。

7. 对 HH 病患者,应评估肝外表现,包括骨关节、内分泌系统、心脏等器官系统表现(1B)。

8. 对于重度 HH 或 2 型 HH 患者,心脏评估内容包括常

规心电图、24 h 动态心电图、超声心动图;如条件允许,行心脏 MRI 检查以评估心肌铁过载情况(1B)。

七、治疗

(一)治疗目标

通过长期、规范、有效的祛铁治疗,降低铁过载所致的脏器功能损害及并发症的发生率,延长患者生存期、改善生活质量。

(二)治疗时机

对于存在铁过载的 HH 患者(男性、绝经后女性 SF>300 ng/ml,绝经前女性 SF>200 ng/ml),应及时启动祛铁治疗^[1,2,62]。

(三)治疗方法

1. 放血疗法:放血疗法是治疗 HH 的一线治疗方法。可使组织中的铁含量降至正常^[63],从而减轻皮肤色素沉着和腹痛、改善心功能、控制糖尿病、促进肝功能恢复、逆转肝纤维化、降低门静脉压力,并能改善生存率、提高生活质量^[64]。尽管充分的放血治疗可部分逆转肝硬化和肝纤维化,并可显著降低肝癌的风险^[65],但在发生肝硬化之前开始放血治疗则效果更好。然而,放血疗法对关节症状改善效果不明显^[66]。

(1)治疗及监测:初始期或诱导期:去除体内储存铁。开始每周或每两周 1 次放血 500 ml 左右。每次治疗前均应检测血红蛋白水平;当 SF 水平高于正常上限时,每月检测 1 次 SF;当 SF 水平降至正常上限以下后,可每两周检测 1 次 SF。治疗期间血红蛋白应维持在 110~120 g/L,此阶段治疗目标是使 SF 降至 50~100 ng/ml^[67]。

维持期:预防铁再蓄积。达到初始治疗目标后,即可进入维持阶段,每 2~3 个月进行 1 次放血 500 ml 左右。每次治疗前需检测血红蛋白水平,每半年检测一次 SF 及 TS,并根据 SF 水平调整放血频率。此阶段治疗目标:维持 SF 在 50~100 ng/ml,同时血红蛋白维持在 110 g/L 以上^[67]。

(2)放血疗法的不良反应及处理措施:放血疗法的不良反应发生率为 37%~50%^[68]。常见不良反应包括:静脉炎、一过性低血容量、乏力、贫血^[68]。局部热敷、服用非甾体抗炎药、轮换静脉穿刺点可减轻静脉炎。口服补液盐及延长治疗间隔,可改善一过性低血容量导致的乏力、头晕症状。数次放血疗法后即出现贫血者,需复核 HH 诊断,以排除导致 SF 增高的其他疾病^[9]。

放血疗法也是 4A 型 HH(经典型膜铁转运蛋白病)患者的治疗手段,但更容易导致贫血。目前尚无此型 HH 患者最佳放血间隔及放血量的研究,建议在初始期每月或每两月放血 1 次,维持期每 4~6 个月放血 1 次,治疗目标是 SF 维持在 100~200 ng/ml^[36]。

2. 治疗性红细胞去除术:治疗性红细胞去除术是指采用血细胞分离机将患者血液中的红细胞与其他成分分离并去除,必要时补充晶体液或胶体液^[69]。

治疗性红细胞去除术可用于治疗 HH,能够快速排出体内过多的铁。其安全性与放血疗法相似,但达到目标铁蛋白

所需的治疗次数更少,对于有严重铁过载者可能更快速有效^[70-71]。在治疗性红细胞去除术间期加用小剂量(4 000 IU)促红细胞生成素,可以减少贫血的发生,提高患者耐受性^[72]。但红细胞去除术需要特殊仪器设备和经过专业培训的操作人员,费用高昂,且治疗 HH 的实际临床应用经验有限。

3. 祛铁药物:祛铁药物作为本病的二线治疗方法,可用于对放血疗法无法耐受或存在禁忌证的患者。目前临床使用的铁螯合剂主要有去铁胺(deferoxamine, DFO)、去铁酮(deferiprone, DFP)及地拉罗司(deferasirox, DFX)。

(1)去铁胺:能与三价铁离子结合形成铁胺复合物,并通过尿液排泄,主要用于治疗继发性铁过载疾病,而在 HH 中应用较少。有限的研究表明,HH 患者使用去铁胺 2 g/d 治疗 9~11 个月去除肝脏铁的效果相当于每周放血 500 ml^[73]。

给药方法:以 5 ml 无菌注射用水溶解 500 mg 去铁胺(包装规格:0.3 ml/瓶),配成浓度不超过 95 mg/ml 的水溶液,可进一步以等渗盐水或 5% 葡萄糖溶液稀释,推荐采用静脉输注或输液泵持续皮下输注,每次输注时间 8~12 h(可在夜间睡觉时应用);平均日剂量 20~60 mg/kg (SF<2 000 ng/ml 者,25 mg/kg;2 000 ng/ml<SF<3 000 ng/ml 者,35 mg/kg),每周连续应用 5~7 d^[74]。

不良反应:注射部位反应(疼痛、肿胀、红斑及瘙痒等),听力、视力异常,儿童生长发育异常,锌缺乏,耶尔森菌感染。

(2)去铁酮:是一种具有两个配位基配体的口服铁螯合剂,以较低的亲和力(3:1 比例)结合铁,形成去铁酮-铁螯合物;其分子量小、不带净电荷,容易穿透细胞膜,因此口服生物利用度良好^[74]。用法用量:治疗剂量每天 75 mg/kg,分 3 次口服,每日总剂量不可超过 100 mg/kg。

不良反应:最常见不良反应是尿液呈淡红色/棕色。其他不良反应包括:恶心、呕吐、腹痛、关节痛、丙氨酸转氨酶增高、中性粒细胞减少症及食欲增强等。

(3)地拉罗司:是一种具有三个配位基配体的新型口服铁螯合剂,与铁螯合后通过粪便排泄,目前在 HH 中的应用尚少^[75-76]。在肾功能正常的 HH 患者中进行的两项 I/II 期临床试验结果表明,口服 10~15 mg/kg 地拉罗司 48 周,可使 SF 下降 75%,且具有较好的安全性^[77-78]。

用法用量:推荐起始剂量为每日 10 mg/kg^[78],充分溶解于水或纯果汁(不可溶解于牛奶或碳酸类饮料中),于每日相同时间、餐前 30 min 顿服。每隔 3~6 个月根据 SF 变化趋势和安全性指标进行剂量调整,可以按 5 mg/kg 或 10 mg/kg 的幅度进行增减,每日总剂量不超过 30 mg/kg。

不良反应:胃肠道症状、转氨酶升高、肌酐升高、皮疹、听力及视力异常,严重者可有肝肾功能损伤及骨髓抑制。

4. 饮食管理:饮食管理有助于减少铁沉积、预防器官损伤及并发症的发生,但不能代替祛铁治疗。一项系统综述显示,饮食调整以减少铁摄入或降低生物利用度是抑制铁沉积的辅助治疗方案,可减少所需放血治疗的次数,而且饮食调整有助于鼓励患者主动参与到血色病的管理中^[79]。因

其发病机制不同,不建议对 4A 型 HH(经典型膜铁转运蛋白病)患者进行饮食管理。

饮食建议:(1)避免补充铁剂。(2)避免补充维生素 C。(3)限制食用红肉。(4)控制饮酒(有肝酶增高或肝大者应禁止饮酒或只极少量饮酒,有肝硬化者应戒酒)。(5)因 HH 患者容易感染嗜盐弧菌并导致严重脓毒血症,故建议本病患者避免直接处理、食用生的或未煮熟的贝类,开放性伤口或皮肤破损处应避免接触海水^[75]。

5. 新型靶向药物:铁调素-膜铁转运蛋白轴在调节体内铁摄取、分布中具有重要作用,针对此调节轴的新型靶向药物具有良好的前景。在敲除 HFE 基因的 HH 小鼠模型中,过表达铁调素、外源性补充 BMP6、抑制 Tmprss6 表达,或补充铁调素类似物 mini-hepcidin,可显著减轻小鼠体内的铁沉积^[80]。但是,这些新型治疗方法的临床效果和安全性尚需通过规范的临床试验才能确认。

(四)肝移植治疗

对于进展至失代偿期肝硬化或发生 HCC 的患者,放血疗法或祛铁药物治疗也难以逆转其临床进程,是肝移植的指征。国外文献报道,1996 年以前因 HH 接受肝移植者术后的生存率低于因其他肝病接受肝移植者,可能与肝移植术前祛铁治疗不充分,因而更易发生围手术期心脏并发症或感染有关^[81-82]。近 20 年来,HH 患者肝移植术后生存率与其他病因患者几乎相同,部分原因是患者在肝移植前就得到了早期诊断和治疗^[83]。

(五)对肝外并发症的治疗

1. 心脏疾病:对继发于 HH 的心律失常、充血性心力衰竭,建议给予利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂以及醛固酮受体拮抗剂等进行综合治疗,具体可参考相关指南^[84-85]。在地中海贫血铁过载小鼠模型中开展的研究显示,钙离子拮抗剂(硝苯地平、维拉帕米、依福地平)、二价金属离子转运蛋白 1(依布硒林)可减少心肌铁沉积、血浆非转铁蛋白结合铁,从而改善心率变异性、左室功能,但其疗效及安全性尚需临床试验确认^[86]。

对药物治疗、心脏再同步治疗效果不佳的难治性充血性心力衰竭患者,可考虑心脏移植。有研究显示,铁过载性心肌病患者心脏移植术后 5 年和 10 年生存率为 81% 和 41%。所有接受心脏移植者仍需继续接受祛铁治疗,以预防移植心脏的再次受铁沉积损害^[40]。心脏-肝脏联合移植适用于进展性铁过载性心脏病伴肝硬化者。

2. 内分泌系统疾病:HH 所致糖尿病患者可采用口服降糖药和注射胰岛素治疗,具体可参考相关指南^[87]。充分的祛铁治疗有助于改善血糖控制,但胰岛素依赖不可逆转^[27,88]。有继发甲状腺功能减退、性腺功能减退者,即使充分的祛铁治疗也很难逆转,故建议给予相应的激素替代治疗^[89]。

3. 关节疾病:祛铁治疗不能逆转关节病,且在祛铁治疗后仍有可能进展,但部分患者的关节痛可有缓解^[88,90]。对于继发于 HH 的关节痛,可给予止痛剂或非甾体抗炎药

治疗,但应注意其不良反应。对于严重关节疾病患者,可考虑关节置换术^[89]。

(六)HH 孕妇的管理

妊娠期女性每天丢失 1 g 铁,因此,计划妊娠的 HH 患者可适当降低放血疗法的频率,以保持 SF $\geq$ 45 ng/ml。如果患者存在血色病相关心脏疾病或肝硬化、门静脉高压,则需请相关专科医师进行评估后再考虑是否怀孕。在妊娠期间,即使其铁蛋白升高,也需暂停放血疗法,并监测其铁蛋白水平^[12]。

推荐意见

9. 对于确诊为 HH 的患者,应及时进行祛铁治疗(1A)。

10. 对于所有类型的 HH,一线治疗均为静脉放血疗法(1A)。

11. 在静脉放血治疗诱导期,每周或每两周 1 次放血 500 ml 左右,此阶段的目标是使 SF 降至 50~100 ng/ml,同时血红蛋白应维持在 110~120 g/L。

12. 静脉放血治疗维持期,每 2~3 个月进行 1 次放血 500 ml 左右,此阶段的目标是使 SF 维持在 50~100 ng/ml,同时血红蛋白维持在 110 g/L 以上(1B)。

13. 对放血疗法无法耐受或存在禁忌证的 HH 患者,在充分评估祛铁药物的利弊后,可尝试应用去铁胺、去铁酮或地拉罗司等祛铁药物治疗(1B)。

14. 饮食建议:(1)避免补充铁剂。(2)避免补充维生素 C。(3)限制食用红肉。(4)控制饮酒。(5)因 HH 患者容易感染嗜盐弧菌导致严重的脓毒血症,故建议避免直接处理、食用生的或未煮熟的贝类,开放性伤口或皮肤破损处避免接触海水(1B)。

15. 对于进展至失代偿期肝硬化或发生 HCC 的患者,放血疗法或祛铁治疗难以逆转其病程,是肝移植的指征(1B)。

16. HH 患者在妊娠期间,即使铁蛋白升高,也需暂停放血疗法,并监测其铁蛋白水平(1B)。

八、HCC 的筛查与监测

多项研究显示,与普通人群相比,HFE C282Y 纯合变异 HH 患者发生 HCC 风险明显增高^[25,91],HH 患者 HCC 的总体发生率约 10%~30%,几乎都发生在肝硬化患者中^[27,92-93]。HH 患者发生 HCC 的风险因素还包括:首次诊断时年龄较大,男性患者,重度或长时间铁过载,饮酒、吸烟,糖尿病或合并乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒感染等^[25,65,92,94]。充分放血治疗后肝纤维化程度下降至 F2 及以下,肝癌的发生风险显著下降^[65]。

有肝硬化或进展期肝纤维化的 HH 患者,应 6 个月 1 次检查甲胎蛋白、腹部超声以监测 HCC,必要时可行增强 MRI 或 CT 检查。经祛铁治疗后肝纤维化下降至 F2 及以下的患者,应该继续进行 HCC 监测,但其间隔可根据患者是否有其他 HCC 风险因素决定。

推荐意见

17. 有肝硬化或进展期肝纤维化的 HH 患者,应每 6 个

月检查甲胎蛋白、腹部超声以监测 HCC,必要时可进行增强 MRI 或 CT 检查(1A)。

九、家系筛查

对 HH 先证者的一级亲属特别是兄弟姐妹应该进行筛查,以便早期诊断和早期治疗,从而预防并发症的发生^[95]。筛查内容包括铁代谢指标(SF、TS)和血色病基因检测(在条件允许情况下)。考虑到 HH 发病率很低、致病基因有种族差异性^[96],且基因变异的外显不完全^[32],故不推荐对普通人群进行本病的基因筛查。

推荐意见

18. HH 患者的一级亲属应该进行铁代谢指标和/或基因筛查,以便早期诊断和早期治疗,从而预防并发症的发生(1A)。

十、预后

HH 患者的生存率受临床表型、是否进展至肝硬化、有无其他并发症(如糖尿病、心脏病等)等因素的影响^[27]。无临床表现的患者与普通人群的生存率相似;具有临床表现、进展至肝硬化、且未经治疗患者的生存率明显低于普通人群^[27,92]。放血治疗有助于延缓疾病进展,减少并发症发生,并能改善生存率。如果能早期诊断并给予及时充分的放血治疗,HH 患者的生存率与普通人群无显著差异^[27]。HH 肝硬化失代偿期行肝移植治疗的患者生存率与因其他病因行肝移植治疗的患者相当,移植肝可将 HH 患者的铁代谢过程恢复正常^[97]。

十一、未来的研究方向及尚待解决的问题

1. 基于中国人群的 HH 流行病学资料。
2. 中国人 HH 基因变异类型及其与临床表型的关系。
3. 中国 HH 患者放血疗法的时间间隔、放血量优化。
4. 祛铁药物在难治性或不耐受放血疗法的 HH 患者中的剂量优化、长期疗效及安全性评价。
5. 新型治疗手段(如针对铁调素生成过程中的分子靶向治疗)的临床效果及安全性。

编写专家:张伟(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、欧晓娟(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、黄坚(首都医科大学附属北京友谊医院 北京市临床医学研究所)、赵新颜(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、郑素军(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心一科)、孔媛媛(首都医科大学附属北京友谊医院临床流行病学与循证医学研究室)、尤红(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、南月敏(河北医科大学第三医院中西医结合肝病科)、徐小元(北京大学第一医院感染科)、段钟平(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心)、魏来(清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰中心)、贾继东(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、庄辉(北京大学医学部病原生物学系)

讨论专家(按姓氏拼音排序):安纪红(内蒙古自治区人民医院感染科)、陈红松(北京大学人民医院肝病研究所)、陈煜

(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心四科)、邓国宏(陆军军医大学第一附属医院感染科)、丁惠国(首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心)、窦晓光(中国医科大学附属盛京医院感染科)、范建高(上海交通大学医学院附属新华医院消化科)、高沿航(吉林大学第一医院肝胆胰内科)、韩涛(南开大学人民医院消化肝病科)、韩英(空军军医大学西京医院消化科)、侯金林(南方医科大学南方医院感染内科)、胡鹏(重庆医科大学附属第一医院感染科)、黄燕(中南大学湘雅医院感染科)、黄缘(北京清华长庚医院肝胆内科)、江应安(湖北省人民医院感染科)、李杰(北京大学医学部病原生物学系)、李军(南京医科大学第一附属医院感染科)、李君(浙江大学医学院附属第一医院传染病重症诊治全国重点实验室)、李荣宽(大连医科大学附属第二医院感染科)、李树臣(哈尔滨医科大学附属第二医院感染科)、李玉芳(宁夏医科大学总医院感染科)、蔺淑梅(西安交通大学第一附属医院)、刘景丰(福建医科大学肿瘤临床医学学院)、刘晓清(北京协和医院感染科)、陆伦根(上海交通大学医学院附属第一人民医院消化科)、罗新华(贵州省人民医院感染科)、马雄(上海交通大学医学院附属仁济医院消化科)、茅益民(上海交通大学医学院附属仁济医院消化科)、南月敏(河北医科大学第三医院中西医结合肝病科)、饶慧瑛(北京大学人民医院肝病研究所)、任万华(山东省立医院感染科)、尚佳(河南省人民医院感染科)、石荔(西藏自治区人民医院感染性疾病科)、苏明华(广西医科大学第一附属医院感染科)、王磊(山东大学第二医院感染/肝病科)、温志立(南昌大学第二附属医院消化科)、吴彪(海南省公共卫生临床中心)、吴超(南京大学医学院附属鼓楼医院感染科)、谢尧(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心)、辛绍杰(解放军总医院第五医学中心肝病医学部肝病科)、邢卉春(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心)、杨东亮(华中科技大学同济医学院附属协和医院感染科)、杨积明(天津市第二人民医院感染科)、杨晋辉(昆明医科大学第二附属医院消化科)、杨丽(四川大学华西医院消化科)、杨永峰(南京市第二医院肝病科)、张箴云(山西医科大学第一医院感染科)、张岭漪(兰州大学第二医院肝病科)、张欣欣(上海交通大学附属瑞金医院感染科)、张跃新(新疆医科大学第一附属医院感染科·肝病中心)、赵景民(解放军总医院第五医学中心病理科)、赵守松(蚌埠医科大学第一附属医院感染病科)、周永健(广州市第一人民医院消化科)、祖红梅(青海省第四人民医院消化科)、左维泽(石河子大学医学院第一附属医院感染科)

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. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000315.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on haemochromatosis[J]. *J Hepatol*,

- 2022, 77(2):479-502. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.033.
- [3] Crawford DHG, Ramm GA, Bridle KR, et al. Clinical practice guidelines on hemochromatosis: Asian Pacific Association for the Study of the Liver[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(3):522-541. DOI: 10.1007/s12072-023-10510-3.
- [4] Lv T, Zhang W, Xu A, et al. Non-HFE mutations in haemochromatosis in China: combination of heterozygous mutations involving HJV signal peptide variants[J]. *J Med Genet*, 2018, 55(10): 650-660. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105348.
- [5] 李元丰, 张红星, 张海涛, 等. 一个中国遗传性血色病家系致病基因的突变分析[J]. *遗传*, 2014, 36(11):1152-1158. DOI: 10.3724/SP.J.1005.2014.1152.
- [6] 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. DOI: 10.1111/liv.14013.
- [7] Wang Y, Du Y, Liu G, et al. Identification of novel mutations in HFE, HFE2, TFR2, and SLC40A1 genes in Chinese patients affected by hereditary hemochromatosis[J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(4):521-525. DOI: 10.1007/s12185-016-2150-8.
- [8] Zhang W, Wang X, Duan W, et al. HFE-related hemochromatosis in a Chinese patient: the first reported case[J]. *Front Genet*, 2020, 11:77. DOI: 10.3389/fgene.2020.00077.
- [9] Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, et al. Haemochromatosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4:18016. DOI: 10.1038/nrdp.2018.16.
- [10] Pietrangelo A. Genetics, genetic testing, and management of hemochromatosis: 15 years since hepcidin[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(5):1240-1251, e1244. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.06.045.
- [11] Brissot P, Loreal O. Iron metabolism and related genetic diseases: a cleared land, keeping mysteries[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2):505-515. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.009.
- [12] Wood MJ, Powell LW, Ramm GA. Environmental and genetic modifiers of the progression to fibrosis and cirrhosis in hemochromatosis[J]. *Blood*, 2008, 111(9):4456-4462. DOI: 10.1182/blood-2007-11-122374.
- [13] Powell EE, Ali A, Clouston AD, et al. Steatosis is a cofactor in liver injury in hemochromatosis[J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(6):1937-1943. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.09.015.
- [14] Diwakaran HH, Befeler AS, Britton RS, et al. Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection[J]. *J Hepatol*, 2002, 36(5):687-691. DOI: 10.1016/s0168-8278(02)00018-1.
- [15] Barton JC, Edwards CQ, Acton RT. HFE gene: structure, function, mutations, and associated iron abnormalities[J]. *Gene*, 2015, 574(2):179-192. DOI: 10.1016/j.gene.2015.10.009.
- [16] Griffiths WJH, Besser M, Bowden DJ, et al. Juvenile haemochromatosis[J]. *Lancet Child Adol Health*, 2021, 5(7): 524-530. DOI: 10.1016/s2352-4642(20)30392-8.
- [17] Worthen CA, Enns CA. The role of hepatic transferrin receptor 2 in the regulation of iron homeostasis in the body [J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5:34. DOI: 10.3389/fphar.2014.00034.
- [18] Mayr R, Janeczek AR, Schranz M, et al. Ferroportin disease: a systematic meta-analysis of clinical and molecular findings [J]. *J Hepatol*, 2010, 53(5):941-949. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.016.
- [19] Girelli D, Busti F, Brissot P, et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON

- Society[J]. *Blood*, 2022, 139(20):3018-3029. DOI: 10.1182/blood.2021011338..
- [20] Schmidtke J. Twenty-five years of contemplating genotype-based hereditary hemochromatosis population screening[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(9):1622. DOI: 10.3390/genes13091622.
- [21] Adams PC, Jeffrey G, Ryan J. Haemochromatosis[J]. *Lancet*, 2023, 401(10390):1811-1821. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00287-8.
- [22] Olynyk JK, Ramm GA. Hemochromatosis[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(23):2159-2170. DOI: 10.1056/NEJMr2119758.
- [23] 范振平, 石红霞, 张文瑾, 等. 1991—2010 年国内血色病荟萃分析[J]. *临床荟萃*, 2011, 26(24):2132-2136.
- [24] 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. DOI: 10.1186/s13023-021-02020-y.
- [25] 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. DOI: 10.1001/jama.2020.21566.
- [26] Joshi PK, Patel SC, Shreya D, et al. Hereditary hemochromatosis: a cardiac perspective[J]. *Cureus*, 2021, 13(11):e20009. DOI: 10.7759/cureus.20009.
- [27] Niederau C, Fischer R, Purschel A, et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis[J]. *Gastroenterology*, 1996, 110(4):1107-1119. DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8613000.
- [28] Acton RT, Barton JC, Passmore LV, et al. Relationships of serum ferritin, transferrin saturation, and HFE mutations and self-reported diabetes in the hemochromatosis and iron overload screening (HEIRS) study[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(9):2084-2089. DOI: 10.2337/dc05-1592.
- [29] Andersson L, Powell LW, Ramm LE, et al. Arthritis prediction of advanced hepatic fibrosis in HFE hemochromatosis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2022, 97(9):1649-1655. DOI: 10.1016/j.mayocp.2022.02.017.
- [30] 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. DOI: 10.1186/s13023-023-02810-6.
- [31] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(1):3-22. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.001.
- [32] Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(3):221-230. DOI: 10.1056/NEJMoa073286.
- [33] Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, et al. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138(8):627-633. DOI: 10.7326/0003-4819-138-8-200304150-00008.
- [34] Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis [J]. *Gastroenterology*, 1998, 115(4):929-936. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70265-3.
- [35] Ryan E, Ryan JD, Russell J, et al. Correlates of hepcidin and NTBI according to HFE status in patients referred to a liver centre[J]. *Acta Haematol*, 2015, 133(2):155-161. DOI: 10.1159/000363490.
- [36] Pietrangelo A. Ferroportin disease: pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. *Haematologica*, 2017, 102(12):1972-1984. DOI: 10.3324/haematol.2017.170720.
- [37] Kölmel S, Nowak A, Krayenbuehl PA. Iron overload associated symptoms and laboratory changes in the Swiss Haemochromatosis Cohort-when a clinician should become attentive[J]. *Swiss Med Wkly*, 2020, 150: w20294. DOI: 10.4414/smww.2020.20294.
- [38] Newsome PN, Cramb R, Davison SM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests[J]. *Gut*, 2018, 67(1): 6-19. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314924.
- [39] Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N, et al. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis[J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(8):837-847. DOI: 10.1007/s40618-016-0451-7.
- [40] Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, et al. Cardiac involvement in hemochromatosis[J]. *Cardiol Rev*, 2014, 22(2): 56-68. DOI: 10.1097/CRD.0b013e3182a67805.
- [41] 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. DOI: 10.1053/euhj.2001.2822.
- [42] França M, Martí-Bonmati L, Silva S, et al. Optimizing the management of hereditary haemochromatosis: the value of MRI R2* quantification to predict and monitor body iron stores[J]. *Br J Haematol*, 2018, 183(3):491-493. DOI: 10.1111/bjh.14982.
- [43] d'Assignies G, Paisant A, Bardou-Jacquet E, et al. Non-invasive measurement of liver iron concentration using 3-Tesla magnetic resonance imaging: validation against biopsy[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(5):2022-2030. DOI: 10.1007/s00330-017-5106-3.
- [44] Labranche R, Gilbert G, Cerny M, et al. Liver iron quantification with MR Imaging: a primer for radiologists[J]. *Radiographics*, 2018, 38(2):392-412. DOI: 10.1148/rg.2018170079.
- [45] Lwakatere F, Hayashida Y, Yamashita Y. MR imaging of hepatocellular carcinoma arising in genetic hemochromatosis [J]. *Magn Reson Med Sci*, 2003, 2(1):57-59. DOI: 10.2463/mrms.2.57.
- [46] Ghos HM, Kroner PT, Stancampiano FF, et al. Hepatic iron overload identified by magnetic resonance imaging-based T2* is a predictor of non-diagnostic elastography[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2019, 9(6):921-927. DOI: 10.21037/qims.2019.05.13.
- [47] Chin J, Powell LW, Ramm LE, et al. Utility of serum biomarker indices for staging of hepatic fibrosis before and after venesection in patients with hemochromatosis caused by variants in HFE[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(7):1459-1468, e1455. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.07.052.
- [48] Legros L, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in C282Y homozygous HFE hemochromatosis[J]. *Liver Int*, 2015, 35(6):1731-1738. DOI: 10.1111/liv.12762.
- [49] Deugnier YM, Loréal O, Turlin B, et al. Liver pathology in genetic hemochromatosis: a review of 135 homozygous cases and their bioclinical correlations[J]. *Gastroenterology*, 1992, 102(6):2050-2059. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90331-r.
- [50] Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(35):4755-4760. DOI: 10.3748/wjg.v13.i35.4755.
- [51] Saxena R. Practical hepatic pathology-a diagnostic approach [M]. Philadelphia: Saunders, 2011: 186.
- [52] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019 年) [J]. *中华肝病杂志*, 2019, 27(9):657-667. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.09.001.
- [53] Gehrke SG, Pietrangelo A, Kascak M, et al. HJV gene mutations in European patients with juvenile hemochromatosis

- [J]. Clin Genet, 2005, 67(5):425-428. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2005.00413.x.
- [54] Hattori A, Tomosugi N, Tatsumi Y, et al. Identification of a novel mutation in the HAMP gene that causes non-detectable hepcidin molecules in a Japanese male patient with juvenile hemochromatosis[J]. Blood Cells Mol Dis, 2012, 48(3): 179-182. DOI: 10.1016/j.bcmd.2012.01.002.
- [55] 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. DOI: 10.1186/s13023-022-02349-y.
- [56] 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. DOI: 10.1007/s12072-022-10474-w.
- [57] Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases[J]. Free Radic Biol Med, 2014, 72:23-40. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.039.
- [58] Pinyopornpanish K, Tantiworawit A, Leerapun A, et al. Secondary iron overload and the liver: a comprehensive review[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(4): 932-941. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00420.
- [59] Whitfield JB, Zhu G, Heath AC, et al. Effects of alcohol consumption on indices of iron stores and of iron stores on alcohol intake markers[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2001, 25(7): 1037-1045.
- [60] Czaja AJ. Review article: iron disturbances in chronic liver diseases other than haemochromatosis-pathogenic, prognostic, and therapeutic implications[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(6):681-701. DOI: 10.1111/apt.15173.
- [61] Wang W, Knovich MA, Coffman LG, et al. Serum ferritin: past, present and future[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1800(8):760-769. DOI: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011.
- [62] Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. Hepatology, 2011, 54(1):328-343. DOI: 10.1002/hep.24330.
- [63] Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases[J]. Hepatology, 2006, 44(2):472-477. DOI: 10.1002/hep.21260.
- [64] Fracanzani AL, Fargion S, Romano R, et al. Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis[J]. Hepatology, 1995, 22(4 Pt 1): 1127-1131. DOI: 10.1002/hep.1840220417.
- [65] 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. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.10.010.
- [66] Husar-Memmer E, Stadlmayr A, Datz C, et al. HFE-related hemochromatosis: an update for the rheumatologist[J]. Curr Rheumatol Rep, 2014, 16(1):393. DOI: 10.1007/s11926-013-0393-4.
- [67] Adams P, Altes A, Brissot P, et al. Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype[J]. Hepatol Int, 2018, 12(2):83-86. DOI: 10.1007/s12072-018-9855-0.
- [68] Brissot P, Ball S, Rofail D, et al. Hereditary hemochromatosis: patient experiences of the disease and phlebotomy treatment [J]. Transfusion, 2011, 51(6):1331-1338. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02997.x.
- [69] Schwartz J, Padmanabhan A, Aquil N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue[J]. J Clin Apher, 2016, 31(3):149-162. DOI: 10.1002/jca.21470.
- [70] Rombout-Sestrienkova E, Nieman FH, Essers BA, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial[J]. Transfusion, 2012, 52(3):470-477. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03292.x.
- [71] Rombout-Sestrienkova E, Winkens B, Essers BA, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized crossover trial[J]. Transfusion, 2016, 56(1):261-270. DOI: 10.1111/trf.13328.
- [72] Bruckl D, Kamhieh-Milz S, Kamhieh-Milz J, et al. Efficacy and safety of erythrocytapheresis and low-dose erythropoietin for treatment of hemochromatosis[J]. J Clin Apher, 2017, 32(3): 170-174. DOI: 10.1002/jca.21477.
- [73] Nielsen P, Fischer R, Buggisch P, et al. Effective treatment of hereditary haemochromatosis with desferrioxamine in selected cases[J]. Br J Haematol, 2003, 123(5):952-953. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04708.x.
- [74] Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Overview of iron chelation therapy with desferrioxamine and deferiprone[J]. Hemoglobin, 2009, 33 Suppl 1:S58-69. DOI: 10.3109/03630260903346924.
- [75] Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis[J]. Blood, 2010, 116(3):317-325. DOI: 10.1182/blood-2010-01-261875.
- [76] Kontoghiorghes GJ, Kontoghiorghes CN. Iron and chelation in biochemistry and medicine: new approaches to controlling iron metabolism and treating related diseases[J]. Cells, 2020, 9(6):1456. DOI: 10.3390/cells9061456.
- [77] Cancado R, Melo MR, de Moraes Bastos R, et al. Deferasirox in patients with iron overload secondary to hereditary hemochromatosis: results of a 1-yr Phase 2 study[J]. Eur J Haematol, 2015, 95(6):545-550. DOI: 10.1111/ejh.12530.
- [78] Phatak P, Brissot P, Wurster M, et al. A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis[J]. Hepatology, 2010, 52(5):1671-1779. DOI: 10.1002/hep.23879.
- [79] Moretti D, van Doorn GM, Swinkels DW, et al. Relevance of dietary iron intake and bioavailability in the management of HFE hemochromatosis: a systematic review[J]. Am J Clin Nutr, 2013, 98(2):468-479. DOI: 10.3945/ajcn.112.048264.
- [80] Schmidt PJ, Fleming MD. Modulation of hepcidin as therapy for primary and secondary iron overload disorders: preclinical models and approaches[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2014, 28(2):387-401. DOI: 10.1016/j.hoc.2013.11.004.
- [81] Dar FS, Faraj W, Zaman MB, et al. Outcome of liver transplantation in hereditary hemochromatosis[J]. Transpl Int, 2009, 22(7):717-724. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00863.x.
- [82] Crawford DH, Fletcher LM, Hubscher SG, et al. Patient and graft survival after liver transplantation for hereditary hemochromatosis: Implications for pathogenesis[J]. Hepatology, 2004, 39(6):1655-1662. DOI: 10.1002/hep.20242.
- [83] Lymberopoulos P, Prakash S, Shaikh A, et al. Long-term outcomes and trends in liver transplantation for hereditary hemochromatosis in the United States[J]. Liver Transpl, 2023, 29(1):15-25. DOI: 10.1002/lt.26539.

- [84] Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(5):553-576. DOI: 10.1002/ejhf.1461.
- [85] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会. 2020 室性心律失常中国专家共识(2016 共识升级版)[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2020, 34(3):189-253. DOI: 10.3760/cma.j.cn.113859-20200509-00116.
- [86] Aronow WS. Management of cardiac hemochromatosis[J]. Arch Med Sci, 2018, 14(3):560-568. DOI: 10.5114/aoms.2017.68729.
- [87] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn.115791-20210221-00095.
- [88] Prabhu A, Cargill T, Roberts N, et al. Systematic review of the clinical outcomes of iron reduction in hereditary hemochromatosis[J]. Hepatology, 2020, 72(4):1469-1482. DOI: 10.1002/hep.31405.
- [89] Rombout-Sestriekova E, van Kraaij MG, Koek GH. How we manage patients with hereditary haemochromatosis[J]. Br J Haematol, 2016, 175(5):759-770. DOI: 10.1111/bjh.14376.
- [90] Harty LC, Lai D, Connor S, et al. Prevalence and progress of joint symptoms in hereditary hemochromatosis and symptomatic response to venesection[J]. J Clin Rheumatol, 2011, 17(4):220-222. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31821c7ce1.
- [91] Natarajan Y, Patel P, Chu J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with various HFE Genotypes[J]. Dig Dis Sci, 2023, 68(1):312-322. DOI: 10.1007/s10620-022-07602-9.
- [92] Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis[J]. N Engl J Med, 1985, 313(20):1256-1262. DOI: 10.1056/NEJM198511143132004.
- [93] Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease[J]. Hepatology, 2001, 33(3):647-651. DOI: 10.1053/jhep.2001.22506.
- [94] Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases[J]. Gastroenterology, 1993, 104(1):228-234. DOI: 10.1016/0016-5085(93)90856-8.
- [95] Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis[J]. N Engl J Med, 2000, 343(21):1529-1535. DOI: 10.1056/NEJM200011233432104.
- [96] Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population [J]. N Engl J Med, 2005, 352(17):1769-1778. DOI: 10.1056/NEJMoa041534.
- [97] Bardou-Jacquet E, Philip J, Lorho R, et al. Liver transplantation normalizes serum hepcidin level and cures iron metabolism alterations in HFE hemochromatosis[J]. Hepatology, 2014, 59(3):839-847. DOI: 10.1002/hep.26570.

·读者·作者·编者·

关于中华医学会系列杂志投稿网址的声明

为维护广大读者和作者的权益以及中华医学会系列杂志的声誉,防止非法网站假冒我方网站诱导作者投稿、并通过骗取相关费用非法获利,现将中华医学系列杂志稿件管理系统网址公布如下,请广大作者加以甄别。

1. “稿件远程管理系统”网址

中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)首页的“期刊在线投/审稿”栏目、中华医学会杂志社网站(<http://cmaes.medline.org.cn>)首页的“稿件远程管理系统”以及各中华医学会系列杂志官方网站接受投稿。作者可随时查阅到稿件处理情况。

2. 编辑部信息获取

登录中华医学会杂志社网站(<http://www.medline.org.cn>, <http://www.cmaph.org>)首页,在《中华医学会系列杂志一览表》中可查阅系列杂志名称、编辑部地址、联系电话等信息。

3. 费用支付

中华医学会系列杂志视杂志具体情况,按照有关规定,酌情收取稿件处理费和版面费。稿件处理费作者在投稿时支付;版面费为该稿件通过专家审稿并决定刊用后才收取。

欢迎投稿,并与编辑部联系。

特此声明。