

· 论 著 ·

血清铁调素-25 水平对妊娠期缺铁性贫血 诊治的意义及与围产结局的关系

齐亮¹, 邱辉¹, 付玉²

1. 中国医科大学附属盛京医院产科, 辽宁 沈阳 110004; 2. 中国医科大学附属盛京医院妇科, 辽宁 本溪 110004

摘要: **目的** 探讨血清铁调素(Hepcidin)-25 水平对妊娠期缺铁性贫血诊治的意义及与围产结局的关系。**方法** 选择 2011 年 8 月至 2013 年 9 月在产科门诊建立分娩档案的孕妇 230 例为研究对象,其中 134 例妊娠期缺铁性贫血孕妇为病例组,96 例健康孕妇为对照组,测定两组孕妇血清 Hepcidin-25 水平以及贫血、铁代谢相关指标;分析血清 Hepcidin-25 水平与围产结局的关系。**结果** 病例组 Hepcidin-25 水平为(89.69 ± 18.69) ng/ml,低于对照组的(139.87 ± 23.65) ng/ml($P < 0.01$)。随着缺铁性贫血严重程度的增加(轻度→中度→重度),Hepcidin-25 水平逐渐降低[(135.15 ± 22.45) ng/ml→(80.43 ± 13.21) ng/ml→(62.69 ± 10.32) ng/ml],差异有统计学意义($F = 216.073$, $P < 0.05$)。病例组血红蛋白(Hb)、铁蛋白(Fer)、血清铁(Fe)、红细胞计数(RBC)、红细胞压积(HCT)、叶酸(FA)、网织红细胞计数(RET)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)、平均血红蛋白浓度(MCHC)低于对照组($P < 0.05$)。Hepcidin-25 与 RBC、Hb、HCT、Fer、MCV、MCH、MCHC、FA、Fe、RET 呈正相关关系($P < 0.05$);与转铁蛋白(TRF)、血清转铁蛋白受体(sTfR)呈负相关关系($P < 0.05$)。低水平的 Hepcidin-25、Fer、Fe 均为妊娠期妇女发生缺铁性贫血的危险因素($P < 0.05$);Hepcidin-25 低水平组围产不良结局发生率高于 Hepcidin-25 高水平组($P < 0.01$);Fer、Hepcidin-25 诊断妊娠期缺铁性贫血的灵敏度、特异度和曲线下面积(AUC)相近,皆小于 Fe。**结论** 妊娠期缺铁性贫血孕妇血清 Hepcidin-25 浓度降低,低水平的 Hepcidin-25 为妊娠期妇女发生缺铁性贫血的危险因素,且与围产不良结局相关;Hepcidin-25 诊断妊娠期缺铁性贫血灵敏度、特异度较高。

关键词: 铁调素-25; 妊娠期缺铁性贫血; 铁代谢; 铁蛋白; 转铁蛋白; 围产结局

中图分类号: R 566.3 R 714.254 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2019)11-1471-05

Significance of serum Hepcidin-25 level in diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and its relationship with perinatal outcome

QI Liang*, QIU Hui, FU Yu

* Department of Obstetrics, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China

Abstract: Objective To investigate the significance of serum Hepcidin-25 level in diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and its relationship with perinatal outcome. **Methods** Out of 230 pregnant women who set up production files in obstetric clinic from August 2011 to September 2013, 134 pregnant women with iron deficiency anemia were selected as case group, and 96 healthy pregnant women were served as control group. The serum Hepcidin-25 level and related indexes of anemia and iron metabolism were measured in two groups, and the relationship between serum level of Hepcidin-25 and perinatal outcomes was analyzed. **Results** The level of Hepcidin-25 in case group was significantly lower than that in control group [(89.69 ± 18.69) ng/ml vs (139.87 ± 23.65) ng/ml, $P < 0.01$]. With the increase of the severity of iron deficiency anemia (mild to moderate to severe), the level of Hepcidin-25 gradually decreased [(135.15 ± 22.45) ng/ml to (80.43 ± 13.21) ng/ml to (62.69 ± 10.32) ng/ml], with a statistical difference ($F = 216.073$, $P < 0.05$). The level of hemoglobin(Hb), ferritin(Fer), iron(Fe), red blood cell count(RBC), hematocrit(HCT), folic acid(FA), reticulocyte count(RET), mean corpuscular volume(MCV), mean cellular haemoglobin(MCH) and mean corpuscular hemoglobin concentration(MCHC) in case group was significantly lower than those in control group($P < 0.05$). Hepcidin-25 level was positively correlated with RBC, Hb, HCT, Fer, MCV, MCH, MCHC, FA, Fe, RET, and was negatively correlated with transferrin(TRF) and serum transferrin receptor(sTfR) ($P < 0.05$). Hepcidin-25, Fer and Fe in low levels were the risk factors of iron deficiency anemia in pregnant women ($P < 0.05$); the rate of adverse perinatal outcome in patients with low

level Hepsidin-25 was higher than that in patients with high level Hepsidin-25 ($P < 0.01$). In the diagnosis of iron deficiency anemia in pregnancy, the sensitivity specificity and AUC of Fer and Hepsidin-25 were similar and were lower than that of Fe.

Conclusions In pregnant women with iron deficiency anemia during pregnancy, the serum concentration of Hepsidin-25 decrease, which was a risk factor for iron deficiency anemia in pregnant women and was associated with adverse perinatal outcomes. Hepsidin-25 has high sensitivity and specificity in diagnosing iron deficiency anemia during pregnancy.

Key words: Hepsidin-25; Iron-deficiency anemia during pregnancy; Iron metabolism; Ferritin; Transferrin; Perinatal outcome

贫血和缺铁影响全世界数十亿人,在育龄妇女、孕妇和幼儿中更为常见。在全球范围内,超过 20% 的孕妇发现贫血。根据世界卫生组织报告,发展中国家的发病率最高,非洲和亚洲的患病率估计分别为 55.8% 和 41.6%,而在发达国家这一比例下降到 18%^[1-3]。在怀孕期间,贫血被定义为妊娠中期和孕晚期血红蛋白(Hb)浓度 < 11.0 g/dl,孕中期 Hb < 10.5 g/dl。在此期间多种因素可能导致贫血,如营养缺乏、溶血和异常血红蛋白合成、失血、铁吸收和代谢缺陷以及慢性病^[4-5]。缺铁是妊娠期贫血的最常见原因。缺铁的患病率是缺铁性贫血的 2~2.5 倍。妊娠期缺铁性贫血会导致母亲工作、智力能力下降,感染易感性增加,产后贫血和抑郁的风险增加,对围产期结局的影响包括早产、小于胎龄儿、贫血风险增高等。Hepsidin-25 是一种 25 个氨基酸的富含半胱氨酸的肽激素,由肝脏产生,在血液中循环并在肾脏中排泄。肝细胞产生编码的前胰蛋白酶,由 84 个氨基酸组成,翻译加工后,产生 25 个氨基酸(Hepsidin-25)的生物活性形式并分泌到血液中^[6-8]。Hepsidin-25 是铁代谢的关键调节因子,其活性循环形式是长 25 个氨基酸,附着并降解铁的细胞输出物铁转运蛋白。铁缺乏症患者的铁调素水平降低^[9]。本研究拟探讨血清 Hepsidin-25 浓度对妊娠期缺铁性贫血诊治的意义及与围产结局的关系,以期对妊娠期缺铁性贫血的临床诊断及治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2011 年 8 月至 2013 年 9 月在本院产科门诊建立分娩档案的孕妇 230 例为研究对象,通过临床症状(轻者皮肤黏膜略苍白,无明显症状;重者面色黄白,全身倦怠、乏力、头晕、耳鸣、眼花,活动时心慌、气急、易晕厥,伴有低蛋白血症、水肿,严重者合并腹腔积液)及实验室诊断[Hb < 110 g/L,铁蛋白(Fer) < 20 μ g/L,血清铁(Fe) < 10 μ mol/L,外周血涂片显示小红细胞减色图片]确诊的 134 例妊娠期缺铁性贫血为病例组,根据 Hb 浓度进行妊娠期缺铁性贫血分级:轻度贫血(100~109 g/L) 34 例,中度贫血(70~99 g/L) 62 例,重度贫血(40~69 g/L) 38 例;患

者年龄(26.87 ± 4.87)岁,入组时孕周(7.36 ± 3.93)周。余 96 例无缺铁性贫血健康孕妇为对照组。对照组纳入标准为妊娠超过 20 周的单胎妊娠,且无子痫前期、糖尿病、慢性高血压或心血管疾病的妇女。对照组年龄(27.05 ± 5.65)岁,入组时孕周(6.80 ± 4.40)周。两组年龄、孕周比较无统计学差异($P > 0.05$)。本研究获得本院医学伦理委员会正式批准,所有患者及家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 各指标的测定 两组研究对象于上午 8 点至 9 点之间空腹抽取 10 ml 静脉血,5 ml 血液置于普通采血管中,5 000 r/min,5 min,分离血清;根据说明书,使用高灵敏度 ELISA 试剂盒(R&D Systems, Minneapolis, USA)一式两份测量血清 Hepsidin-25 水平(ng/ml),具体方法为:在全自动微板 ELISA 处理器 IASON PersonalLab(IASON GmbH, Graz, Austria)上的 96 孔板中进行批量分析。基于竞争性结合的原理,显色强度与患者血液样品中 Hepsidin-25 的浓度成正比。使用来自 Beckman Coulter(Brea, CA, USA)的 Dx 自动化系统中 Accesw2 免疫分析仪上的夹心免疫测定法测定血清 Fer;在 Roche(Mannheim, Germany)的 Cobas CA6000 上使用标准的 Cardio-Phase 高灵敏度血清铁试剂盒(Dade Behring Holding GmbH, Liederbach, Germany)采用电化学发光免疫测定法测量血清 Fe;在来自 BN-ProSpec(Siemens, Marburg, Germany)浊度计上用免疫测定法进行血清转铁蛋白受体(sTfR)测定;叶酸(FA)、转铁蛋白(TRF)在 Beckman Coulter Dx 上用标准方法测定。剩余 5 ml 血液置于普通 ED-TA 抗凝管中,于 Sysmex XE-2100 血液分析仪(Toa Medical, Kobe, Japan)上使用 Ret-Search(II)染料进行流式细胞术分析 Hb、红细胞计数(RBC)、红细胞压积(HCT)、网织红细胞计数(RET)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)、平均血红蛋白浓度(MCHC)。贝克曼 AU-480 全自动生化分析仪测定甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。

1.2.2 围产结局的观察 主要观察低体重出生儿(体

重 <2 500 g) 及产妇产后贫血情况。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;相关分析采用 Person 分析,采用多因素 Logistic 逐步回归模型($\alpha_{入} = 0.05$ 、 $\alpha_{出} = 0.10$)分析妊娠期妇女发生缺铁性贫血的危险因素,各指标预测妊娠期缺铁性贫血的价值采用 ROC 曲线图,各指标曲线下面积(AUC)的比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况比较 病例组 Hb、Fer、Fe 水平低于对照组($P < 0.05$),两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 Hepcidin-25 水平比较 病例组 Hepcidin-25 水平为 (89.69 ± 18.69) ng/ml, 低于对照组的 (139.87 ± 23.65) ng/ml, 差异有统计学意义($t = 17.277, P < 0.01$)。

2.3 不同缺铁性贫血程度与 Hepcidin-25 的关系 随着缺铁性贫血严重程度的增加(轻度→中度→重度),Hepcidin-25 水平逐渐降低[(135.15 ± 22.45) ng/ml→ (80.43 ± 13.21) ng/ml→ (62.69 ± 10.32) ng/ml], 差异有统计学意义($F = 216.073, P < 0.05$)。

2.4 两组贫血、铁代谢相关指标的比较 病例组 RBC、HCT、FA、RET、MCV、MCH、MCHC 水平低于对照组,TRF、sTfR 水平高于对照组,差异有统计学意义

($P < 0.05$)。见表 2。

2.5 妊娠期是否发生缺铁性贫血的多元 Logistic 回归分析 以妊娠期妇女是否发生缺铁性贫血为因变量(是 = 1, 否 = 0),单因素分析有意义的因素为自变量进行多因素 Logistic 逐步回归分析,结果发现低水平的 Hepcidin-25、Fer、Fe 均为妊娠期妇女发生缺铁性贫血的危险因素($OR = 2.44、2.21、5.03, P < 0.05$)。见表 3。

2.6 Hepcidin-25 与贫血、铁代谢相关指标相关性分析 Hepcidin-25 与 RBC、Hb、HCT、Fer、MCV、MCH、MCHC、FA、Fe、RET 呈正相关关系($P < 0.05$);与 TRF、sTfR 呈负相关关系($P < 0.05$)。见表 4。

2.7 不同 Hepcidin-25 水平与围产结局的关系 以 Hepcidin-25 = 89.69 ng/ml 为判定点, ≥ 89.69 ng/ml 为 Hepcidin-25 高水平组, < 89.69 ng/ml 为 Hepcidin-25 低水平组,Hepcidin-25 低水平组围产不良结局发生率高于 Hepcidin-25 高水平组($P < 0.01$)。见表 5。

2.8 Fe、Fer、Hepcidin-25 诊断妊娠期缺铁性贫血 ROC 曲线及灵敏度、特异度分析 ROC 曲线提示,Fe、Fer、Hepcidin-25 的截断值分别为 10.23 $\mu\text{mol/L}$ 、16.63 $\mu\text{g/L}$ 、95.63 ng/ml, Fe、Fer、Hepcidin-25 AUC 为 0.816(95% CI:0.803 ~ 0.889)、0.807(95% CI:0.764 ~ 0.879)、0.799(95% CI:0.741 ~ 0.869); Fer、Hepcidin-25 两者的 AUC 相近,皆小于 Fe, Fer、Hepcidin-25 诊断妊娠期缺铁性贫血的灵敏度、特异度相近,皆小于 Fe。见表 6、图 1。

表 1 两组一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMI	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	舒张压 (mm Hg)	收缩压 (mm Hg)	Hb (g/L)	Fer ($\mu\text{g/L}$)	Fe ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	96	23.74 ± 3.14	1.29 ± 0.25	1.18 ± 0.15	2.09 ± 0.42	73.40 ± 4.94	113.09 ± 9.97	139.20 ± 9.22	28.65 ± 3.74	13.94 ± 5.55
病例组	134	23.78 ± 3.88	1.29 ± 0.30	1.19 ± 0.18	2.12 ± 0.48	75.95 ± 3.92	117.69 ± 11.39	87.25 ± 24.68	15.43 ± 3.74	5.50 ± 4.64
t 值		0.083	0.267	0.444	0.492	0.940	1.105	19.655	29.054	12.526
P 值		0.934	0.789	0.657	0.623	0.348	0.207	0.000	0.000	0.000

表 2 两组贫血、铁代谢相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	RBC ($\times 10^{12}/\text{L}$)	HCT (%)	FA (ng/ml)	TRF (g/L)	sTfR (mg/L)	RET (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/L)
对照组	96	4.53 ± 0.34	43.23 ± 3.74	19.12 ± 8.12	1.71 ± 0.45	1.36 ± 0.45	3.21 ± 1.59	99.32 ± 6.43	29.32 ± 6.43	330.32 ± 6.43
病例组	134	3.28 ± 0.76	28.85 ± 7.20	13.61 ± 9.75	1.75 ± 0.47	1.54 ± 0.54	1.69 ± 1.10	79.24 ± 7.12	25.32 ± 6.43	314.32 ± 6.43
t 值		15.064	19.907	4.525	3.886	2.817	10.113	21.952	4.548	19.475
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.005	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 妊娠期妇女是否发生缺铁性贫血的多元 Logistic 回归分析

独立变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P 值	OR 值(95% CI)
Hepcidin-25(参考值为 ≥ 89.69 ng/ml)	0.83	0.41	7.459	0.016	2.44(1.12 ~ 5.24)
Fer(参考值为 ≥ 20 $\mu\text{g/L}$)	0.78	0.36	7.191	0.015	2.21(1.05 ~ 4.56)
Fe(参考值为 ≥ 10 $\mu\text{mol/L}$)	1.62	0.37	9.572	0.013	5.03(2.37 ~ 10.69)

表 4 Hepcidin-25 与贫血、铁代谢相关指标相关性分析

变量	r 值	P 值
RBC	0.591	<0.05
Hb	0.572	<0.05
HCT	0.483	<0.05
Fer	0.636	<0.05
MCV	0.572	<0.05
MCH	0.483	<0.05
MCHC	0.636	<0.05
FA	0.438	<0.05
TRF	-0.523	<0.05
sTfR	-0.494	<0.05
Fe	0.651	<0.05
RET	0.651	<0.05

表 5 不同 Hepcidin-25 水平与围产结局的关系 (例)

组别	例数	低体重出生	产后贫血	围产不良结局率(%)
Hepcidin-25 高水平组	66	3	4	10.61
Hepcidin-25 低水平组	68	24	32	82.35
χ^2 值				69.209
P 值				0.000

表 6 ROC 曲线及灵敏度、特异度分析

指标	AUC(95% CI)	Cut-off	灵敏度	特异度
Fe	0.816(0.803~0.889)	10.23 $\mu\text{mol/L}$	0.865	0.887
Fer	0.807(0.764~0.879)	16.63 $\mu\text{g/L}$	0.723	0.714
Hepcidin-25	0.799(0.741~0.869)	95.63 ng/ml	0.720	0.708

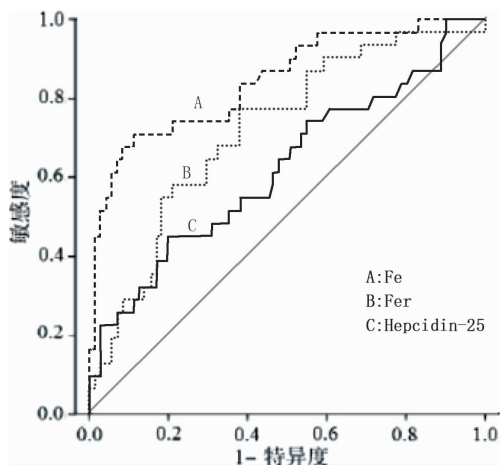


图 1 Fe、Fer、Hepcidin-25 诊断妊娠期缺铁性贫血的 ROC 曲线

3 讨论

铁缺乏是最常见的营养缺乏,也是贫血的主要原因。孕妇缺铁性贫血患病率约为 41.8%。由于怀孕第二和第三个月的铁需求随着发育中胎儿的需要而迅速增加,每日需要量高达 10 mg。通过上调肠道中的 TRF,饮食中的铁吸收也会在怀孕期间增加;然而,这种吸收的增加不足以满足怀孕后期的需求。因此,铁平衡很大程度上取决于母体铁储备^[10]。怀孕期间需要超过 500 mg 铁的孕前储存以避免缺铁,但在怀孕前只有 20% 妇女中有足够的铁含量。

Hepcidin-25 已被确定为膳食铁吸收和体内铁分

布的中心调节剂。Hepcidin 是铁稳态的主要调节激素^[11-13]。它通过与铁转运蛋白(主要的铁输出物)结合而抑制铁的吸收或再利用,导致其内化和降解,从而减少铁进入血浆。导致血清铁调素下调最重要的因素是贫血和缺铁。肽激素通过结合和降低作用来降低血液循环中的铁,调节细胞铁输出蛋白-铁转运蛋白。铁转运蛋白作为 Hepcidin-25 受体起作用,是脊椎动物中唯一的铁输出蛋白^[14-15],它在十二指肠细胞的基底外侧部位以及网状内皮细胞巨噬细胞中高表达。高血清水平的 Hepcidin-25 可降低铁从肠细胞中的转运和巨噬细胞从衰老的红细胞中输出再生铁的能力,导致膳食铁吸收减少和细胞内铁储存增加。已有研究表明,Hepcidin-25 的产生受铁浓度和红细胞生成过程的反馈调节。在缺铁或红细胞生成活性增加的情况下,Hepcidin-25 促进肠铁吸收增加,促进巨噬细胞和肝细胞释放储存的铁。有研究表明,健康女性志愿者的正常血清铁调素浓度范围为 17 ~ 286 ng/ml (5% ~ 95%)^[16]。血清 Hepcidin-25 浓度随着妊娠的进展而降低。几项纵向研究发现妊娠晚期的 Hepcidin-25 浓度最低。妊娠晚期胎儿铁需求增加,母体铁水平下降是妊娠晚期母体 Hepcidin-25 降低的可能原因^[16-18]。本研究结果显示,病例组 Hepcidin-25 水平低于对照组;随着缺铁性贫血严重程度的增加,Hepcidin-25 水平逐渐降低;Hepcidin-25 与 RBC、Hb、HCT、Fer、MCV、MCH、MCHC、FA、Fe、RET 呈正相关关系,与 TRF、sTfR 呈负相关关系;这与上述讨论符合,同时也提示妊娠期缺铁性贫血孕妇血清 Hepcidin-25 浓度降低;妊娠期妇女是否发生缺铁性贫血的多元 Logistic 回归分析显示,低水平的 Hepcidin-25、Fer、Fe 均为妊娠期妇女发生缺铁性贫血的危险因素。

本研究同时发现,Hepcidin-25 低水平组围产不良结局率高于 Hepcidin-25 高水平组。Fer、Hepcidin-25 两者的 AUC 相近,皆小于 Fe;Fer、Hepcidin-25 诊断妊娠期缺铁性贫血的灵敏度、特异度相近,皆小于 Fe。

综上所述,妊娠期缺铁性贫血孕妇血清 Hepcidin-25 浓度降低,低水平的 Hepcidin-25 为妊娠期妇女发生缺铁性贫血的危险因素,且与围产不良结局相关;Hepcidin-25 诊断妊娠期缺铁性贫血灵敏度、特异度较高。

参考文献

- [1] Yasmeeen S, Aktar N, Azim E, et al. Iron polymaltose complex in the treatment of iron deficiency Anemia in pregnancy [J]. Mymensingh Med J, 2016, 25(3): 506-513.
- [2] Tangeda PR, Patil S, Shastri N, et al. Maternal myocardial performance in second trimester of pregnancy with iron deficiency anaemia [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(3): CC16-CC18.

- [3] Akpınar H, Cetiner M, Keshav S, et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease and gastrointestinal bleeding: iron deficiency anemia working group consensus report [J]. Turk J Gastroenterol, 2017, 28(2): 81–87.
- [4] Abu Hashim H, Foda O, Ghayaty E. Lactoferrin or ferrous salts for iron deficiency anemia in pregnancy: a meta-analysis of randomized trials [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017, 219: 45–52.
- [5] Darwish AM, Khalifa EE, Rashad E, et al. Total dose iron dextran infusion versus oral iron for treating iron deficiency anemia in pregnant women: a randomized controlled trial [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(3): 398–403.
- [6] You LH, Yan CZ, Zheng BJ, et al. Astrocyte hepcidin is a key factor in LPS-induced neuronal apoptosis [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(3): e2676.
- [7] Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin [J]. Adv Nutr, 2017, 8(1): 126–136.
- [8] Petruilienė K, Žiginskienė E, Kuzminskis V, et al. Hepcidin serum levels and resistance to recombinant human erythropoietin therapy in hemodialysis patients [J]. Medicina (Kaunas), 2017, 53(2): 90–100.
- [9] Peeling P, McKay AKA, Pyne DB, et al. Factors influencing the post-exercise hepcidin-25 response in elite athletes [J]. Eur J Appl Physiol, 2017, 117(6): 1233–1239.
- [10] 韩俊. 孕期营养保健对妊娠期贫血及母婴结局的改善作用 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(3): 487–488.
- [11] Delaby C, Bros P, Vialaret J, et al. Quantification of hepcidin-25 in human cerebrospinal fluid using LC-MS/MS [J]. Bioanalysis, 2017, 9(4): 337–347.
- [12] Sadr V, Saffar B, Emamzadeh R. Functional expression and purification of recombinant hepcidin-25 production in Escherichia coli using SUMO fusion technology [J]. Gene, 2017, 610: 112–117.
- [13] Ueda N, Takasawa K. Role of hepcidin-25 in chronic kidney disease: anemia and beyond [J]. Curr Med Chem, 2017, 24(14): 1417–1452.
- [14] Vialaret J, Picas A, Delaby C, et al. Nano-flow vs standard-flow: which is the more suitable LC/MS method for quantifying hepcidin-25 in human serum in routine clinical settings? [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2018, 1086: 110–117.
- [15] Abbas IM, Hoffmann H, Montes-Bayón M, et al. Improved LC-MS/MS method for the quantification of hepcidin-25 in clinical samples [J]. Anal Bioanal Chem, 2018, 410(16): 3835–3846.
- [16] Choi N, Rigatto C, Zappitelli M, et al. Urinary hepcidin-25 is elevated in patients that avoid acute kidney injury following cardiac surgery [J]. Can J Kidney Health Dis, 2018, 5: 2054358117744224.
- [17] Yayar Ö, Eser B, Kılıç H. Relation between high serum hepcidin-25 level and subclinical atherosclerosis and cardiovascular mortality in hemodialysis patients [J]. Anatol J Cardiol, 2018, 19(2): 117–122.
- [18] Cho K, Cho B, Jung JW, et al. SRM-MS method development for hepcidin-25 peptide [J]. J Anal Methods Chem, 2018, 2018: 1–7.

收稿日期: 2019-03-06 修回日期: 2019-05-01 编辑: 王娜娜

(上接第 1470 页)

参考文献

- [1] 胡芑, 张红雁. 进展期胃癌的术前新辅助治疗进展 [J]. 中国肿瘤, 2017, 26(7): 544–549.
- [2] 王国强, 苏卓彬, 胡瑞霞, 等. 紫杉醇联合卡铂单周方案与 SOX 方案用于胃癌新辅助化疗的比较 [J]. 山东医药, 2017, 57(33): 84–86.
- [3] 陈亦龙, 李维, 苏雪萍, 等. 抑制自噬通过促进 Caspase 依赖性细胞凋亡逆转鼻咽癌紫杉醇耐药性的研究 [J]. 中国肿瘤, 2018, 27(8): 626–633.
- [4] Ni J, Bucci J, Chang L, et al. Targeting microRNAs in prostate cancer radiotherapy [J]. Theranostics, 2017, 7(13): 3243–3259.
- [5] Zhu H, Wu H, Liu XP, et al. Regulation of autophagy by a beclin 1-targeted microRNA, miR-30a, in cancer cells [J]. Autophagy, 2009, 5(6): 816–823.
- [6] Xu J, Huang H, Peng RJ, et al. MicroRNA-30a increases the chemosensitivity of U251 glioblastoma cells to temozolomide by directly targeting beclin 1 and inhibiting autophagy [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6): 4798–4804.
- [7] 刘虹, 邵荣光. 自噬在肿瘤发生与发展过程中的调节作用 [J]. 药理学学报, 2016, 51(1): 23–28.
- [8] 张香芝, 吴淑华, 李扬扬, 等. 早期胃癌组织自噬相关基因 LC3、Raptor、Rictor 表达及意义 [J]. 山东医药, 2018, 58(24): 5–9.
- [9] Laane E, Tamm KP, Buentke E, et al. Cell death induced by dexamethasone in lymphoid leukemia is mediated through initiation of autophagy [J]. Cell Death Differ, 2009, 16(7): 1018–1029.
- [10] 李长键, 邹小明. 自噬在胃癌中的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(15): 2480–2484.
- [11] Chen SN, Rehman SK, Zhang W, et al. Autophagy is a therapeutic target in anticancer drug resistance [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1806(2): 220–229.
- [12] Ning L, Guo-Chun Z, Sheng-Li A, et al. Inhibition of autophagy induced by PTEN loss promotes intrinsic breast cancer resistance to trastuzumab therapy [J]. Tumour Biol, 2016, 37(4): 5445–5454.
- [13] 李思瑾, 张丙忠. 紫杉醇联合铂类化疗在上皮性卵巢癌的耐药研究 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(22): 10231–10234.
- [14] Chen JL, Yu Y, Li S, et al. MicroRNA-30a ameliorates hepatic fibrosis by inhibiting Beclin 1-mediated autophagy [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(12): 3679–3692.
- [15] Schaaf MBE, Keulers TG, Vooijs MA, et al. LC3/GABARAP family proteins: autophagy-(un)related functions [J]. FASEB J, 2016, 30(12): 3961–3978.

收稿日期: 2019-04-01 修回日期: 2019-04-24 编辑: 王国品