

X 连锁铁粒幼细胞性贫血继发血色病 1 例并文献复习

梁丽芳, 徐玉善, 李璇, 江艳
(昆明医科大学第一附属医院内分泌一科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 分析和总结 X 连锁铁粒幼细胞性贫血继发血色病患者的病例资料。**方法** 回顾性分析昆明医科大学第一附属医院内分泌一科收治的 1 例 X 连锁铁粒幼细胞性贫血继发血色病的临床资料, 并复习相关文献。**结果** 该患者因乏力反复就诊多家医院均未明确病因, 后因高血糖、皮肤色素沉着收住昆明医科大学第一附属医院内分泌一科。经完善骨髓穿刺、基因检测、肝脏 CT 及 MRI 后明确诊断, 给予去铁治疗后患者临床症状改善。后因患者未规律去铁治疗, 最终死于心衰。**结论** 血色病引起的糖尿病是 1 种特殊类型的糖尿病, 其诊断除依靠血清学、影像学检查外, 基因学检查也非常重要。临床上当发现皮肤色素沉着合并糖尿病、肝功能异常时, 应考虑血色病可能, 基因检测不仅可协助诊断血色病, 还可以协助鉴别原发性和继发性血色病。

[关键词] 糖尿病; 铁过载; X 连锁铁粒幼细胞性贫血; 血色病

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)08-0133-06

A Case of X-Linked Sideroblastic Anemia Secondary to Hemochromatosis and Literature Review

LIANG Lifang, XU Yushan, LI Xuan, JIANG Yan
(Dept. of Endocrinology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University,
Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To analyze and summarize case data of patients with X-linked sideroblastic anemia secondary to hematological diseases. **Methods** The clinical data of a case of X-linked sideroblastic anemia with secondary hemochromatosis admitted to the Department of Endocrinology of the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University were retrospectively analyzed, and the related literatures were reviewed. **Results** The patient presented with persistent fatigue and sought medical attention at multiple hospitals, yet the underlying cause remained elusive. Subsequently, the patient was admitted to the Department of Endocrinology of the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University due to hyperglycemia and cutaneous pigmentation. Following comprehensive diagnostic procedures including bone marrow aspiration, genetic testing, liver CT scan, and MRI examination, a definitive diagnosis was established. The patient's clinical symptoms exhibited improvement subsequent to iron chelation therapy. Later, the patient died of heart failure due to irregular iron treatment. **Conclusion** Diabetes caused by hemochromatosis is a special type of diabetes. Diagnosing this disease not only relies on serological and imaging examinations, but genetic testing is also very important. In clinical practice, when skin pigmentation combined with diabetes and liver function abnormalities are found, hemochromatosis should be considered. Genetic testing can not only assist in diagnosing hemochromatosis, but also help distinguish between primary and secondary hemochromatosis

[Key words] Diabetes; Iron overload; X-linked sideroblastic anemia; Hemochromatosis

[收稿日期] 2024-04-01

[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目(202001AY070001-195); 云南省代谢性疾病临床医学研究中心资助项目(202102AA100056); 云南省内分泌代谢性疾病临床医学中心资助项目(YWLCYXZXXYS20221005)

[作者简介] 梁丽芳(1983~), 女, 云南禄丰人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事内分泌与代谢性疾病工作。

[通信作者] 江艳, E-mail: jyan_6@126.com

X 连锁铁粒幼细胞贫血(X-linked sideroblastic anemia, XLSA)是由于血红素合成过程中的铁结合缺陷,因此以贫血和骨髓中存在环状铁粒幼细胞为特征。1945年,库利首次报道了XLSA^[1]。XLSA造成铁超载(iron overload, IO)可使胰腺内分泌及外分泌功能受损而继发血色病,血色病累及胰腺引起的糖代谢障碍是一种特殊类型糖尿病。血色病是北欧人中常见的遗传性疾病之一,发病率达1/200人^[2]。而我国血色病较罕见,发病率约为0.1‰~0.25‰^[3]。血色病(hemochromatosis, HC),又称含铁血黄素沉着症,是一组铁代谢紊乱所致的罕见疾病,是指过量的铁沉积于肝脏、胰腺、心脏以及内分泌腺体(主要为垂体和性腺)导致器官功能损害和结构破坏的疾病,按病因可分为原发性和继发性血色病^[4]。原发性血色病(primary haemochromatosis, PHC)又称遗传性血色病(heritage haemochromatosis, HH)或特发性血色病,是1种常染色体隐性遗传的铁异常沉积性疾病^[5],具有明显的家族聚集性,最常见的为HFE基因(主要为C282Y和H63D)突变而导致的铁代谢紊乱,使小肠上皮细胞对食物中铁的吸收失衡。继发性血色病(secondary haemochromatosis, SHC)大多由于严重的慢性贫血长期大量输血以后或无效红细胞造血,过多的铁蓄积于体内,也有部分患者是由慢性肝病、饮食或药物中摄入过多的铁导致铁代谢紊乱所致^[6],无效造血常见于血液系统疾病,如地中海贫血、XLSA、骨髓增生异常综合征等^[7]。XLSA是最常见的先天性铁粒幼细胞贫血,是由5-氨基乙酰丙酸合酶2(ALAS2)的突变引起的^[8]。现报道XLSA继发血色病1例并文献复习。

1 病例资料

1.1 病史

患者,男性,41岁,白族,因“皮肤变黑10余年,乏力7月,口干2月”就诊。患者10余年前无明显诱因出现皮肤变黑,并逐渐出现性欲减退,未引起重视,未就诊。7月前患者无明显诱因出现乏力,伴颜面部及双下肢浮肿;2月前出现口干,无明显多尿、多饮、多食及体重减轻,无低热、盗汗,无心悸、胸闷、胸痛及夜间阵发性呼吸困难,无头痛、恶心、呕吐,无腹痛、腹泻、黑便,无皮疹、关节疼痛,无腰痛、尿色及尿量异常。当地医院就诊,查血红蛋白49 g/L,空腹血糖14.51 mmol/L,糖化血红蛋白7.19%。

尿糖3+,酮体阴性。腹部彩超提示肝脾肿大。给予输注悬浮红细胞2.0 U、利尿等对症治疗,患者乏力、双下肢浮肿症状有所减轻。但患者贫血、肝脾肿大原因不明确,遂至昆明医科大学第一附属医院血液科就诊,诊断为血色病,重度贫血。经我科会诊考虑合并糖尿病酮症、垂体前叶功能减退症,转入我科继续住院治疗。既往史:否认高血压、糖尿病、心脏病等慢性病史,否认肺结核病史,否认长期大量服用铁剂及相关制剂病史。否认长期大量输血史。个人史:吸烟20 a,20~40支/d。否认长期大量饮酒史。婚育史:育有2个女儿,体健。家族史:父母体健,二舅患糖尿病,有2个姐姐及1个弟弟均体健。否认家族中近亲结婚史及类似疾病史。

1.2 体格检查

体温36.7℃,脉搏94次/min,呼吸20次/min,血压94/54 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),身高1.65 m,体重52 kg, BMI 19.1 kg/m²,一般情况稍差,神志清楚,体型消瘦,全身皮肤色素沉着,颜色加深,呈青铜色,尤以颜面部、颈部、双上肢等暴露部位较明显,见图1。皮下未见瘀点、瘀斑。眼睑轻度浮肿,巩膜及皮肤粘膜无黄染。牙龈和口腔黏膜及皮肤皱褶部位有明显色素沉着,乳晕加深。胸骨无压痛。双肺未闻及干湿性啰音。心率94次/min,律齐,心浊音界向左下扩大,听诊胸骨左缘第2、3肋间可闻及收缩期杂音,肝脏于右肋缘下3 cm可触及,质硬,脾脏未触及肿大。双下肢膝关节以下轻度凹陷性水肿。阴囊皮肤色素沉着,双侧睾丸未触及异常。神经系统检查未见阳性体征。



图1 患者皮肤改变

Fig. 1 Patient's skin lesions
皮肤色素沉着,呈“青铜色”。

1.3 辅助检查

血常规:白细胞 $3.73 \times 10^9/L$,血红蛋白46

g/L, 血小板 $110 \times 10^9/L$, 红细胞压积 15.80%, 红细胞平均体积 79 fl, 平均血红蛋白量 23 pg, 平均血红蛋白浓度 291 g/L, 网织红细胞百分率 0.22%。尿常规示: 尿糖 4+, 酮体+, 比重 1.025, 蛋白质阴性。早期肾损伤(随机尿): 尿白蛋白肌酐比 4.09 mg/g。大便常规正常, 潜血阴性。血生化: 肝肾功、血脂、电解质未见明显异常, 血糖 26.53 mmol/L。糖化血红蛋白 10.8%。馒头餐胰岛功能: 血糖(0~30~120分) 9.3~12.94~24.41 mmol/L, 胰岛素(0~30~120分) 18.08~25.48~28.25 mU/L, C肽(0~30~120分) 0.23~0.28~0.45 ng/mL。胰岛细胞自身抗体阴性。甲功: T3 0.59 nmol/L(1.3~3.1 nmol/L), T4 42.60 nmol/L(66~181 nmol/L), FT3 2.46 pmol/L(3.1~6.8 nmol/L), FT4 9.68 pmol/L(12~22 nmol/L), TSH 2.95 μ IU/mL(0.27~4.2 μ IU/mL), TPOAb(-), TGAb(-)。性激素: PRL 3.86 ng/mL(2.64~13.13 ng/mL), LH 0.81 mIU/mL(1.24~8.62 mIU/mL), FSH 0.96 mIU/mL(1.27~19.26 mIU/mL), T 0.28 ng/mL(1.75~7.81 mIU/mL)。肾上腺皮质节律: ACTH(8:00) 3.7 pg/mL(6~40 pg/mL), COR(8:00) 34.51 pg/mL(72.6~322.8 pg/mL), ACTH(16:00) 2.8 pg/mL(3~30 pg/mL), COR(16:00) 29.32 pg/mL(32.4~150 pg/mL), ACTH(24:00) 2.6 pg/mL(<20 pg/mL), COR(24:00) 33.5 pg/mL(<50 pg/mL)。骨代谢: 25-羟基维生素 D 17.17 ng/mL, β -胶原降解产物 1032.00 pg/mL, PTH 17.53 pg/mL。红细胞沉降率 23 mm。铜蓝蛋白测定 0.19 g/L。肿瘤标志物: CEA 1.90 ng/mL, AFP 3.48 ng/mL, CA50 >180 U/mL, CA199 236.64 U/mL。贫血 3 项: 叶酸 9.44 ng/mL, 维生素 B12 391.5 pg/mL, 铁蛋白 3303.8 μ g/L(20~290 μ g/L)。地中海贫血基因筛查、肝炎病原学、HIV、梅毒未见异常。自免肝、抗核抗体谱、类风湿因子、抗磷脂抗体均为阴性。免疫球蛋白 IgM、IgA、IgG 正常。骨穿: 红细胞系统反应性增生伴血红蛋白成熟不良, 铁染色: 外铁+, 内铁: II 型 5%, III 型 18%, 环形铁 6%。胸部 CT: 左肺上叶尖后段及下叶后基底段小钙化灶。心腔密度减低, 符合贫血征象。心肌密度增高, 平均 CT 值 63HU。腹部 CT: 双侧肾、肾上腺形态、大小、位置及密度正常, 增强未见异常强化灶。肝脾增大, 肝脏密度影均匀性增高, 平均 CT 值约 109 HU, 呈“白肝征”, 见图 2。腹部 MRI: 肝脏及胰腺中铁沉积, 肝脏密度均匀性减低, 呈“黑肝征”, 见图 3。垂体 MRI: 垂体高度减低, 垂体前叶强化



图 2 肝脏 CT

Fig. 2 Hepatic helical CT

肝脏密度均匀性增高, 呈“白肝征”, 肝脏 CT 值约 109 HU。

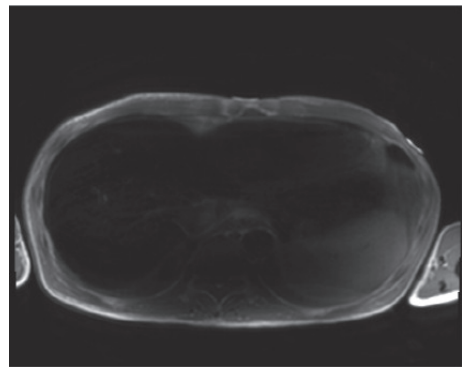


图 3 肝脏 MRI

Fig. 3 Liver MRI

肝脏密度均匀性减低, 呈“黑肝征”。

欠均匀, 双侧基底节区见对称性 T1 稍高信号, 代谢性疾病所致可能。24 h 动态血压及心电图: 基础心律为窦性, 795 次房性早搏, 部分伴室内差传, 部分时间 T 波改变, 监测时间内血压大致正常, 心率变异提示监测时间内正常。双能 X 线骨密度(Z 值): 腰椎 1, -1.1, 腰椎 2, -2.1, 腰椎 3, -2.7, 腰椎 4, -3.1, 腰椎 1-4, -2.4, 腰椎 2-4, -2.7, 提示骨质疏松。性腺彩超: 双侧睾丸及附睾形态大小正常, 实质回声均匀, 双侧睾丸微结石症。心脏超声: 左房内径增大, 左室舒张功能不全 II 级, 右房、右室增大, 重度肺动脉高压。肝纤维化扫描: 脂肪衰减 257 db/m, 提示轻度脂肪肝, 肝脏硬度值 37 KPA, 提示肝硬度异常。心脏 MRI: 双心房及双心室扩大, 左室舒张功能受限, 心肌铁过载(重度), 肝脏铁过载(中度), 考虑血色病。基因检测: ALAS2 基因 c.1123C>T (p.R375C) 半合子突变, 见表 1、图 4。

1.4 诊断

(1) X 连锁铁粒幼细胞性贫血; (2) 继发性血色病; (3) 重度贫血; (4) 特殊类型糖尿病; (5) 垂

表 1 与受检者临床表型高度相关的基因变异

Tab. 1 Genetic variations highly associated with the clinical phenotype of the subject

基因	染色体位置	转录本外显子	核苷酸氨基酸	纯合/杂合	正常人频率预测	致病性分析	遗传方式	疾病表型
ALAS2	chrX: 55042056	NM_000032-ex0n8	c. 1123c>T (p.R375C)	hemi	D	Likely Pathogenic	1. XLR 2. XL	1.铁粒幼细胞性贫血 2.X连锁原卟啉病

hemi 表示此突变位点为半合子突变;D为预测有害;XLR表示X连锁隐性遗传。

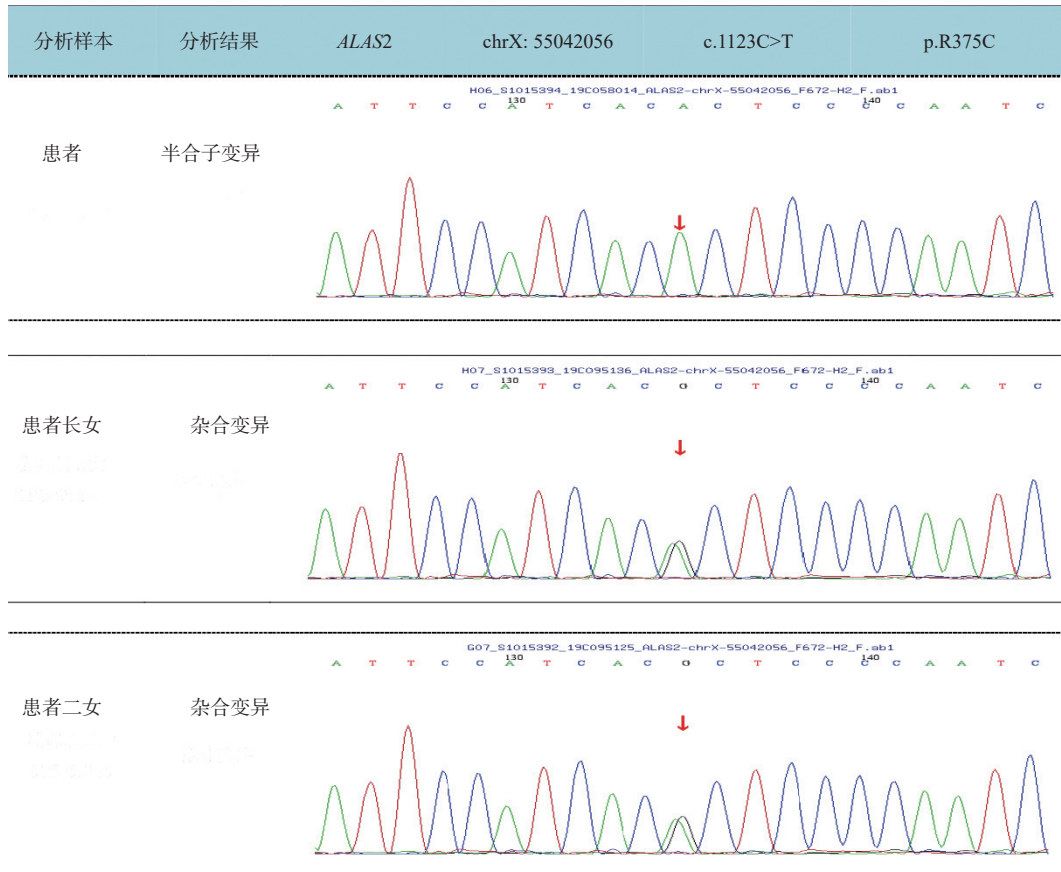


图 4 患者家系测序峰图

Fig. 4 Patient family sequencing peak map

箭头标注位置为突变位置。

体前叶功能减退症(肾上腺轴、甲状腺轴、性腺轴);(6)骨质疏松症;(7)全心扩大、慢性心力衰竭;(8)重度肺动脉高压。

1.5 治疗

入院后给予输血、去铁胺针每次 1500 mg, 每日 1 次, 缓慢静脉滴注, 每周用药 5 d 去铁治疗, 同时予胰岛素皮下注射强化控制血糖, 泼尼松片、十一酸睾酮胶囊、左甲状腺素片替代及改善骨代谢、呋塞米、螺内酯利尿, 贝那普利片、美托洛尔片抗心衰等对症支持治疗, 反复住院治疗 3 次, 患者乏力、皮肤色素沉着有所减轻, 口干症状好转, 血糖控制在 6 ~ 10 mmol/L 左右, 复查血红蛋白 83 g/L, 铁蛋白 2631.2 μg/L, 睾酮

2.3 ng/mL, 肾上腺皮质节律正常, 双下肢浮肿减轻, 病情好转出院。

1.6 随访

患者规律静脉去铁治疗 3 次, 输血、激素替代、胰岛素控制血糖、利尿及抗骨质疏松基础治疗后患者自觉乏力症状好转, 皮肤色素沉着减轻。后未规律去铁治疗, 皮肤色素沉着、乏力症状再次加重。

2 结果

2.1 疾病诊断

补充诊断: 血色病性心肌病, 房性早搏; 糖

尿病酮症; 维生素D缺乏症。

最终诊断: (1) X连锁铁粒幼细胞性贫血; (2) 继发性血色病; (3) 重度贫血; (4) 糖尿病酮症; (5) 特殊类型糖尿病; (6) 垂体前叶功能减退症(肾上腺轴、甲状腺轴、性腺轴); (7) 血色病性心肌病, 全心扩大、房性早搏, 心功能II-III级(NYHA分级); (8) 骨质疏松症; (9) 维生素D缺乏症; (10) 重度肺动脉高压。

2.2 治疗效果

患者去铁治疗3次后病情曾经好转。出院之后, 患者未再规律去铁治疗, 且未遵医嘱糖尿病饮食及注射胰岛素, 患者贫血、乏力加重, 血糖高达20 mmol/L, 并出现胸闷及呼吸困难, 至当地医院就诊, 最终因心力衰竭死亡。

3 讨论

3.1 文献复习

3.1.1 铁代谢 铁是维持人体的最重要且最丰富的微量元素之一。正常情况下, 机体由于存在完善的控制系统能保持铁的吸收与排泄的相对平衡。膳食铁(Fe^{3+})被还原为亚铁形式(Fe^{2+})。全身铁含量约为3~4 g, 其中1~2 mg从十二指肠及空肠上段吸收, 约20 mg在衰老红细胞被网状内皮巨嗜细胞吞噬后从血红蛋白中回收^[9-10]。没有有效的生理机制来去除铁, 只有大约1~2 mg的铁从胃肠道粘膜脱落细胞中丢失^[9]。IO会导致选择性 β 细胞损伤, 并导致胰岛素合成、释放受损以及胰岛素抵抗^[11]。

3.1.2 临床表现 目前PHC与SHC所致的IO在临床表现上未发现有明显差别。HC最常见的临床表现为: 青铜色皮肤、糖尿病、肝硬化。HC常累及内分泌腺, 如胰腺、垂体、骨组织, 从而引起糖尿病、腺垂体功能减退症及代谢性骨病。糖尿病及性腺功能减退是最常见的内分泌相关的临床表现。骨代谢异常与IO的严重程度相关, 由于铁对骨吸收的直接影响和雄激素缺乏, 患者容易出现骨量减少和骨质疏松症^[12]。铁代谢与非酒精性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)之间互相影响, 铁过载可能会加重NASH的临床病程, 而NASH可能导致铁过载^[13]。在大多数HC患者中, 睾丸没有异常, 但在某些情况下, 由于过多的铁沉积于垂体导致促性腺激素分泌不足, 睾丸萎缩。Pawlotsky等^[14]研究了27例血色病患者, 发现7例患者血清甲状旁腺激素升高, 但只

有1例患者血钙浓度升高, 其余患者血钙正常, 但骨吸收增加, 间接支持原发性甲状旁腺功能受损。心脏并发症是HC发病和死亡的主要原因, 室上性心律失常、充血性心力衰竭和肺动脉高压是HC患者最常见的心血管疾病^[15]。

3.1.3 诊断及治疗 关于目前提出的导致血色病的基因遗传学研究中, 建议铁超载及有阳性家族史的临床病例行基因检测^[16]。对于IO伴贫血的患者若HFE基因C282Y或H63D阴性, 应考虑血液系统疾病所致血色病^[17]。也就是说, SHC患者除有铁过载的临床表现外, 可能还伴有血液系统疾病或慢性肝病等基础疾病, 临床应注意鉴别。诊断越早, 治疗就能越早开始, 以防止由体内进行性铁沉积引起的严重并发症。诊断主要依靠临床表现、影像学、生化指标和遗传数据。原发性血色病可采用放血疗法, 通过治疗性放血去除多余的铁可以减少铁沉积的严重程度和持续时间, 从而降低发病率, 代谢异常得到改善^[12]。而对于继发性血色病, 患者可能存在贫血, 不适宜放血疗法, 主要的治疗方法是使用去铁治疗(iron chelation therapy, ICT), 其治疗的有效性最好使用MRI来监测^[17]。除考虑血色病治疗外, 还应评估铁沉积所致的内分泌腺体的治疗, 血色病患者常存在严重的胰岛素缺乏, 且合并胰岛素抵抗, 使笔者在临床上治疗高血糖非常困难, 胰岛素剂量非常大, 血糖难以控制。若患者出现垂体前叶功能减退时, 可使用激素替代治疗, 当体内铁储备恢复正常时, 应停止激素替代治疗, 重新评估促性腺激素分泌, 并意识到垂体功能的恢复可能需要几个月的时间^[12]。血色病性心肌病患者去铁治疗后铁沉积症状可减轻, 病情缓解, 但该患者未规律去铁治疗, 因此铁沉积症状加重, 最终出现了心力衰竭。

3.2 本病案例分析

基因诊断在血色病诊断中发挥着重要的作用, 该患者基因检测结果提示ALAS2基因半合子突变, 导致该患者发生了铁粒幼细胞性贫血。该患者MRI显示肝脏、胰腺、心肌铁过载, 基因检测HFE基因阴性, 故支持SHC的诊断。其2个女儿基因测序显示杂合变异, 至今未出现血色病相关临床表现。遗憾的是, 该患者父母的样本未收到, 因此变异来源不详。患者皮肤色素沉着较明显、高血糖、垂体前叶功能减退、骨质疏松等临床表现, 这与国内外报道的血色病的临床表现一致^[18-19]。该患者血清甲状旁腺激素、血钙、血磷

正常, 这与 Pawlotsky 等^[14]的研究一致。

特殊类型糖尿病是临床医师特别是内分泌科医师必须重视的一类糖尿病, 必须全面、细致、准确的查体, 反复询问家族史, 当遇到皮肤色素沉着的患者时, 笔者除了想到艾迪生病, 黑棘皮病、皮肤黑变病、恶性肿瘤等疾病, 还应考虑到血色病, 尤其是合并糖尿病及肝脏病变, 或者有血缘关系的亲属出现相同的表现时, 应警惕血色病所致特殊类型糖尿病可能, 及时诊断治疗, 以免铁沉积所引起的一系列严重并发症。对于血色病引起的继发性高血糖, 由于同时存在胰岛素缺乏与胰岛素抵抗, 在使用胰岛素的同时, 还应使用能减轻胰岛素抵抗的药物, 但该患者存在重度贫血、心脏疾病等问题, 目前已知的减轻胰岛素抵抗的药物均受限制, 希望未来能研发出适合这类患者的药物, 以避免高血糖引起的急慢性并发症, 从而提高患者的生活质量。

[参考文献]

- [1] Cotter P D, Rucknagel D L, Bishop D F. X-linked sideroblastic anemia: Identification of the mutation in the erythroid-specific delta-aminolevulinic synthase gene (ALAS2) in the original family described by Cooley[J]. *Blood*, 1994, 84(11): 3915-3924.
- [2] 李丽, 贾继东, 王宝恩. 血色病的欧美诊断治疗规范[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2008, 17(1): 1-3.
- [3] 赵和平, 朱履刚, 申纪轩, 等. 早期肝色素沉积症诊治体会(附病例报告1例)[J]. *实用医药杂志*, 2005, 22(3): 1.
- [4] 杨坤, 郭昆全, 鱼强, 等. 原发性血色病继发性糖尿病一例报告[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23(1): 85-86.
- [5] Santos P C, Cancado R D, Pereira A C, et al. Hereditary hemochromatosis: Mutations in genes involved in iron homeostasis in Brazilian patients[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2011, 46(4): 302-307.
- [6] Bacon B R, Adams P C, Kowdley K V, 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.
- [7] Porter J L, Rawla P. Hemochromatosis[A]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL), 2023.
- [8] Ono K, Fujiwara T, Saito K, et al. Congenital sideroblastic anemia model due to ALAS2 mutation is susceptible to ferroptosis[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 9024.
- [9] Johnson-Wimbley T D, Graham D Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century[J]. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2011, 4(3): 177-184.
- [10] Mitchell M, Gore S D, Zeidan A M. Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: Where do we stand?[J]. *Expert Review of Hematology*, 2013, 6(4): 397-410.
- [11] Raju K, Venkataramappa S M. Primary hemochromatosis presenting as type 2 diabetes mellitus: A case report with review of literature[J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2018, 8(1): 57-60.
- [12] Pelusi C, Gasparini D I, Bianchi N, et al. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis[J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(8): 837-847.
- [13] Unlusoy Aksu A, Caleffi A, Pietrangelo A, et al. Iron overload in the liver of 2 children: Nonalcoholic steatohepatitis and juvenile hemochromatosis[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 39(6): 466-469.
- [14] Pawlotsky Y, Roussey M, Hany Y, et al. Increased blood parathormone levels in idiopathic hemochromatosis[J]. *Nouv Presse Med*, 1974, 3(28): 1757-1758.
- [15] Udani K, Chris-Olajia A, Ohadugha C, et al. Cardiovascular manifestations in hospitalized patients with hemochromatosis in the United States[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 342: 117-124.
- [16] Nekrasova T P, Berestova A V. Value of liver biopsy in the diagnosis of hereditary hemochromatosis[J]. *Arkh Patol*, 2019, 81(1): 35-39.
- [17] Hsu C C, Senussi N H, Fertrin K Y, et al. Iron overload disorders[J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(8): 1842-1854.
- [18] Kowdley K V, Brown K E, Ahn J, et al. ACG clinical guideline: Hereditary hemochromatosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(8): 1202-1218.
- [19] 李菲菲, 韩国庆, 主余华, 等. 肝硬化合并肝色素沉着病诊治体会及经验[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(4): 302-304.