

地中海贫血患者氧化应激与铁代谢的关系*

刘姣娣¹ 雷宇¹ 黄语妹¹ 赖永榕¹

【摘要】目的:了解地中海贫血患者体内的氧化应激及铁代谢水平,并探讨两者之间的相关性。**方法:**选取30例重型地中海贫血患者(A组)及60例血红蛋白H病患者(B组)作为观察组,并选取同期到我院体检的30例健康人群(C组)作为对照组。采用丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、维生素C(VC)及总抗氧化能力(TAC)评价氧化应激水平;采用血清铁蛋白(SF)和肝脏铁浓度(LIC)评估体内铁状态;采用促红细胞生成素(EPO)和转化生长因子-15(GDF15)评估铁代谢水平。测定所有研究对象血清的MDA、SOD、VC、TAC、SF、EPO、GDF15含量,并对其中5例A组患者及24例B组患者采用磁共振测定LIC,且探讨氧化应激与铁代谢的相关性。**结果:**与C组相比,A组血清MDA、SOD升高,VC下降,差异均有统计学意义($P<0.01$);与C组相比,B组血清MDA升高,VC下降,差异均有统计学意义($P<0.01$);A组及B组血清TAC均降低,但与C组相比,差异均无统计学意义。观察组血清MDA、SOD与SF、LIC呈正相关($P<0.05$),血清VC、TAC与SF、LIC呈负相关($P<0.05$);观察组血清MDA与SOD、EPO、GDF15呈正相关($P<0.05$),与VC呈负相关($P<0.05$)。**结论:**地中海贫血患者存在铁过载和氧化应激,而且氧化应激与铁代谢有关。

【关键词】 贫血,地中海;铁代谢;氧化应激

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2017.01.006

【中图分类号】R556 【文献标志码】A

The relationship between oxidative stress and iron metabolism in patients with thalassemia

LIU Jiaodi LEI Yu HUANG Yumei LAI Yongrong

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, 530000, China)

Corresponding author: LAI Yongrong, E-mail: laiyongrong@hotmail.com

Abstract Objective: To investigate the level of iron metabolism, oxidative stress in thalassemia patients, and to explore the correlation between oxidative stress and iron metabolism. **Method:** We chose 30 outpatients with thalassemia major (group A) and 60 outpatients with hemoglobin H disease (group B) as observed subjects, and 30 healthy people (group C) as control group. We evaluated oxidative stress by using the serum malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), vitamin C (VC) and total antioxidant capacity (TAC). And we determined serum ferritin and liver iron concentration (LIC) to evaluate the iron condition. We chose erythropoietin (EPO) and grow differentiation factor-15 (GDF15) as marks to evaluate iron metabolism. We detected the serum MDA, SOD, VC, TAC, hepcidin, EPO and GDF15 in all of controls and observations. We also detected the LIC by MRI in 5 patients with thalassemia major and 24 patients with Hb H disease. And we explored the relationship between iron metabolism and oxidative in thalassemia patients. **Result:** There were significantly increased levels of MDA, SOD and decreased level of VC in serum in group A, when compared with those in group C ($P<0.01$). There were also significantly increased levels of MDA and decreased level of VC in serum in group B, when compared with those in group C ($P<0.01$). The levels of serum TAC were decreased in the group A and group B, but there were no significant differences when compared with group C. Meanwhile, the levels of serum MDA, SOD were positively correlated with SF, LIC ($P<0.05$), the levels of serum VC, TAC were negatively correlated with SF, LIC ($P<0.05$) in the observed subjects. The level of serum MDA was positively correlated with SOD, EPO and GDF15 ($P<0.05$), and negatively correlated with VC in the observed subjects ($P<0.05$). **Conclusion:** It demonstrates the presence of oxidative stress and iron overload in thalassemia patients. Moreover, the related metabolic pathway of oxidative stress is active with iron metabolism.

Key words thalassemia; iron metabolism; oxidative stress

地中海贫血(地贫)是人类最常见的一种单基

因遗传病,它是由于血红蛋白珠蛋白链生成减少造成的,其主要临床表现为小细胞低色素性贫血。地贫好发于热带,包括地中海地区,中东,中亚,印度及中国南方^[1]。我国广西地区地贫发病率最高, α -地贫和 β -地贫发病率分别约为17.55%和

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81360085);2012年度高等学校博士学科点专项科研基金资助课题(No:20124503110009)

¹ 广西医科大学第一附属医院血液内科(南宁,530000)
通信作者:赖永榕, E-mail: laiyongrong@hotmail.com

6.43%^[2]。α-地贫可分为:轻型,为2个α位点有缺陷;中间型,即血红蛋白H病(Hb H病),为3个α位点有缺陷;重型,即Hb Bart's胎儿水肿综合征,为4个α位点有缺陷^[3],此类患者常孕期或出生后不久即死亡。β-地贫也可以分为轻型、中间型及重型,分别是由于1条β珠蛋白链突变、2条β珠蛋白链突变(至少1个是轻的突变)及2条β珠蛋白链重的突变所致^[3]。

地贫患者出现铁过载,主要是有3方面原因:慢性长期输血、无效红细胞生成及肠道铁吸收增加^[4]。无效红细胞生成主要是由于不平衡的α和β珠蛋白链。不平衡的珠蛋白链四聚体沉降并氧化成高铁血红蛋白,高铁血色素上的血红素最终从珠蛋白上分离。从血红素上释放的游离铁最终催化活性氧的形成,而活性氧可造成氧化损伤。转化生长因子-15(GDF15)是转化生长因子β超家族中一员,可用来评价无效造血的程度^[5]。贫血可导致组织缺氧,增加无效红细胞,这两者可导致促红细胞生成素(EPO)增加。氧化应激是指由于过多的过氧化物及自由基的生成导致机体氧化与抗氧化系统平衡失调,从而导致组织和细胞发生氧化损伤的病理过程。Hb H病患者中,铁过载主要是由于无效红细胞生成及肠道铁吸收增加引起。重型地贫患者中,铁过载主要是慢性长期输血所致。铁过载导致不稳定细胞铁水平升高从而促进超氧自由基(ROS)生成,另一方面,铁可以通过Fenton反应产生ROS。ROS与过多的铁反应产生羟基自由基,它会通过脂质过氧化反应,DNA羟基化和糖类及蛋白质氧化引起细胞损伤^[6]。目前已有较多关于地贫氧化应激与铁过载的研究,而关于地贫氧化应激与铁代谢的研究较为缺乏。本研究将评价地贫患者体内氧化应激与铁状况及其代谢,并讨论地贫患者氧化应激与铁过载及铁代谢的关系。这将有助于更好地了解地贫患者体内改变的氧化还原状态和铁代谢状态,及针对这种状态选择合适的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2015-06—2016-06在我院门诊就诊的30例重型地贫患者(A组)及60例Hb H病患者(B组)作为观察组,并选取同期在我院体检的30例健康人群(C组)作为对照组。90例观察组的诊断均符合张之南等^[7]血液病诊断及疗效标准。A组中男14例,女16例,年龄1~32岁,中位7岁;B组中男35例,女25例,年龄3~57岁,中位24岁;C组男16例,女14例,年龄3~57岁,中位35.5岁。采集研究对象早晨空腹3 ml外周静脉血置于血清管,室温静置30 min。2 000×g离心15 min

后分离血清,分离的血清迅速用于丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、维生素C(VC)、总抗氧化能力(TAC)检测。暂时未用标本分装于-80℃冰箱保存。

1.2 铁代谢指标测定

血清铁蛋白(SF)检测采用罗氏COBASE E601全自动电化学发光免疫分析仪;选取重型地贫患者5例(男2例,女3例),Hb H病患者24例(男14例,女10例),采用磁共振测定肝脏铁浓度(LIC),结果以mg/g肝脏组织干重(dw)来表示。人类血清GDF15、EPO的测定均采用酶联免疫吸附法(ELISA)。其中EPO试剂盒从eBioscience购买,GDF15试剂盒从R&D system购买。

1.3 氧化损伤指标测定

血清MDA测定采用TBA法,其原理基于过氧化物脂质降解产物中的MDA可与硫代巴比妥酸缩合,形成红色产物,在532 nm处有大量吸收峰(南京建成);血清VC采用比色法测定(南京建成);血清SOD及TAC均采用比色法测定,试剂盒购自American,abcam公司。

1.4 统计学处理

采用统计软件SPSS22.0进行分析。因本研究所有资料均不服从正态分布,故采用中位数(最小值~最大值)进行统计描述,组间比较采用独立样本非参数检验,相关性分析采用spearman秩相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组铁代谢指标比较

3组铁代谢指标比较见表1。其中A组重型地贫患者贫血较为严重,Hb中位达到了中度贫血,B组Hb H病患者贫血相对较轻。A组患者铁过载较为严重,B组相对较轻。3组之间EPO、GDF15比较差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。

2.2 3组氧化损伤指标比较

与C组相比,A组血清MDA、SOD升高,VC下降,差异均有统计学意义($P<0.01$);与C组相比,B组血清MDA升高,VC下降,差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

2.3 观察组患者相关性分析

纳入30例重型地贫患者和60例Hb H病患者作为观察组,对其进行相关性分析发现,患者血清MDA、SOD与SF、LIC呈正相关($P<0.05$),血清VC、TAC与SF、LIC呈负相关($P<0.05$);血清MDA与SOD、EPO、GDF15呈正相关($P<0.05$),与VC呈负相关($P<0.05$)。

3 讨论

铁过载是地贫患者的主要并发症,铁引起的氧化应激所形成的ROS可直接损伤蛋白质和DNA,

表 1 3 组铁代谢指标比较

组别	Hb /(g · L ⁻¹)	SF /(ng · ml ⁻¹)	LIC /(mg · g ⁻¹)	EPO /(IU · ml ⁻¹)	GDF15 /(pg · ml ⁻¹)
A 组 (30 例)	70.0 (31.7~114.7) ¹⁾²⁾	3 321.50 (616.80~26 484.00) ¹⁾²⁾	43.0 (31.2~43.0) ²⁾	158.15 (10.55~1 228.32) ¹⁾²⁾	9 801.27 (392.57~38 959.18) ¹⁾²⁾
B 组 (60 例)	90.3 (36.2~127.0) ¹⁾	410.96 (27.15~18 341.20) ¹⁾	8.2 (0.6~43.0)	4.20 (8.10~725.10) ¹⁾	960.55 (147.00~7 665.20) ¹⁾
C 组 (30 例)	135.0 (112.5~174.0)	164.35 (32.75~535.70)	—	5.55 (1.55~20.80)	123.57 (58.57~363.25)

与 C 组比较,¹⁾ P<0.01;与 B 组比较,²⁾ P<0.01。

表 2 3 组氧化损伤指标比较

组别	MDA /(nmol · L ⁻¹)	SOD /(U · ml ⁻¹)	VC /(μg · ml ⁻¹)	TAC /(nmol · L ⁻¹)
A 组(30 例)	6.76 ¹⁾	45.73 ¹⁾	2.04 ¹⁾	148.22
B 组(60 例)	5.14 ¹⁾	34.44	24.25 ¹⁾	163.56
C 组(30 例)	3.99	31.25	32.80	163.60

与 C 组比较,¹⁾ P<0.01。

导致器官功能衰竭和向恶性转变^[8]。因此,严密监测和精确诊断铁过载尤为重要。目前,临床上首选评估铁过载的指标是 SF。用 SF 来评估体内铁过载较为方便简单,但并不准确,SF 在感染、炎症、肿瘤及肝脏疾病时会升高,在 VC 缺乏的情况下可能会降低,而且 SF 不能有效预测铁过载相关性并发症^[9]。LIC 测定是评价体内铁更精确的一个指标,而近年来用 T2 * MRI 代替肝细针穿刺来检测 LIC,成为检测铁过载的金标准^[10]。本研究中也选取部分患者用 MRI 检测其 LIC,发现重型地贫患者大多达到了重度铁过载(LIC>15 mg/g),而在 Hb H 病患者中,中位 LIC 已经超过了 5 mg/g,超过了去铁治疗的基线。

正常生理条件下,自由基、活性氧及活性氮物质,如羟基、超氧化物、氧化氮、过氧化氢和脂质过氧化物的形成主要是依赖铁和铜中心参与的氧化还原反应,而这些自由基通过特定的代谢抗氧化途径及氧化还原抗氧化系统能够得到很好的调节,如氧化/还原谷胱甘肽、饮食及其他抗氧化分子。在自由基代谢失衡的情况下,过多的自由基产生及氧化应激可以加快有机生物分子的造成损伤,如脂质过氧化反应,从而进一步造成细胞、组织及器官损伤^[6]。这样会进一步造成机体总抗氧化能力下降,及体内抗氧化物质的减少。

MDA 为脂质过氧化反应的终产物,常作为评估氧化应激和细胞损伤的指标^[11]。脂质过氧化是氧自由基释放所产生的,其中作用最强的是 ROS。ROS 是信号分子 NO 的抑制剂,另一方面,它可与 NO 反应产生过氧硝酸盐,而过氧硝酸盐也是一个很强的 ROS^[12]。本研究中,重型地贫患者和 Hb H

病患者中血清 MDA 均增加,与对照组比较差异有统计学意义,与以往研究结论一致^[13-14]。重型地贫患者血清 MDA 与 Hb H 病患者血清 MDA 含量差异也有统计学意义,证实了重型地贫患者氧化损伤更为严重。此外,本研究中地贫患者血清 MDA 与 SF、LIC 呈正相关,与以往报道结论一致^[13,15]。本研究还发现在地贫患者中 MDA 与 VC 呈负相关,与之前文献报道一致^[13],说明抗氧化剂 VC 在抵抗机体抗氧化损伤中减少。

血液中的抗氧化物质如 SOD 是人体内总抗氧化能力的重要部分,是抵抗氧化损伤的第一道防线。SOD 有助于竞争性破坏氧化损伤过程,通过催化超氧阴离子转换成过氧化氢,过氧化氢通过过氧化氢酶(CAT)进一步分解成简单化合物,水和氧气分子来发挥作用^[16]。本研究中重型地贫患者血清 SOD 浓度增加,与对照组差异有统计学意义,与以往研究结论一致^[14]。SOD 升高的机制可能是为了清除氧化应激增加的超氧阴离子。本研究还发现,地贫患者血清 SOD 与 SF、LIC 呈正相关,也说明铁过载能够激活体内抗氧化系统。

抗氧化剂维生素 A、C、E 通过抑制自由基和其他相关活性氧及活性氮来发挥作用。VC 是一种水溶性的维生素,可以中和水溶性自由基,保护细胞组分免受自由基的损害,并且可以减少脂质过氧化物的形成^[17]。本组地贫患者中,重型地贫患者和 Hb H 病患者中 VC 均明显下降,与对照组比较差异有统计学意义,显示了地贫患者氧化自由基的持续生成及抗氧化物质的持续消耗。

关于地贫 TAC,有文献报道与对照组比较,地贫患者 TAC 水平降低,差异有统计学意义^[18]。然而,也有文献报道地贫患者血清 TAC 水平与对照组比较差异无统计学意义^[19]。本研究中,重型地贫患者和 Hb H 病患者血清 TAC 水平均下降,与对照组比较差异均无统计学意义。本文还发现,地贫患者血清 TAC 水平与 SF、LIC 呈负相关。进一步证实了铁过载在氧化损伤过程中发挥重要作用。

以往研究已经证明,EPO 激活 JAK2-STAT5 和 GATA1 信号诱导血红蛋白表达,从而造成 ROS

的积累。高水平的 ROS 会诱导红细胞凋亡,造成红细胞成熟障碍^[20]。在地贫患者中,长期贫血会造成组织缺氧,而地贫患者中无效红细胞生成增加,这些因素会诱导 EPO 的生成,而 EPO 生成增加则会导致 ROS 的积累。本研究发现,过氧化产物 MDA 与 EPO 呈正相关,说明了在地贫患者中,增加的 EPO 会在一定程度上造成氧化损伤,其具体机制尚需进一步探究。

GDF15 正成为许多疾病的潜在效用的生物标志物(心血管疾病、糖尿病、慢性肾脏病、急性呼吸窘迫综合征、类风湿性关节炎和许多种类肿瘤)^[21]。正常生理状态下,GDF15 在所有器官中低表达。但 GDF15 在无效造血增加的疾病中,其浓度明显升高,如地中海贫血、先天性红细胞生成异常性贫血及骨髓增生异常综合征。然而,目前关于 GDF15 具体的生物学功能及如何调控尚不清楚。细胞内铁,氧化应激等可能与其调控相关。本研究中血浆 MDA 与 GDF15 呈正相关,也说明了 GDF15 可能作为连接无效红细胞生成、氧化损伤及铁过载的一个中间指标。GDF15 与氧化应激的相关性可能与调节体内铁代谢及无效红细胞生成有关,不过其具体如何调控尚不明确。

本文研究了地贫患者的铁状态、铁代谢及氧化应激,并探讨了它们之间的关系。无论重型地贫还是 Hb H 病,均存在一定程度的铁过载和氧化应激。铁过载会造成氧化损伤,但我们还发现另外一些因子如 EPO,GDF15 也与氧化损伤有关,可能也参与了地贫患者的氧化损伤,不过其具体如何作用尚需进一步研究。氧化应激可引起细胞、组织和器官损伤,与多种疾病的发病机制相关,如纤维化疾病和肿瘤,纤维化疾病如皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肝纤维化和肾纤维化^[22]。地贫患者中,氧化应激增加,如何减少氧化应激引起的次级疾病仍是一个重大课题。目前可对地贫患者早期采取干预措施,如去铁治疗,补充有效的抗氧化剂如 VC、VE 等,能够更好地改善预后。此外,可进一步研究 EPO,GDF15 参与调节氧化应激的机制,可能可作为发现早期氧化应激的指标。

参考文献

- [1] Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators[J]. Bull World Health Organ, 2008, 86: 480—487.
- [2] Xiong F, Sun M, Zhang X, et al. Molecular epidemiological survey of haemoglobinopathies in the Guangxi Zhuang Autonomous Region of southern China[J]. Clin Genet, 2010, 78: 139—148.
- [3] Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassemia[J]. Lancet, 2012, 379: 373—383.
- [4] Leecharoenkiat K, Lithanatudom P, Sornjai W, et al. Iron dysregulation in beta-thalassemia[J]. Asian Pac J Trop Med, 2016, 9: 1035—1043.
- [5] Musallam KM, Taher AT, Duca L, et al. Levels of growth differentiation factor-15 are high and correlate with clinical severity in transfusion-independent patients with beta thalassemia intermedia[J]. Blood Cells Mol Dis, 2011, 47: 232—234.
- [6] Kontoghiorghe CN, Kolnagou A, Kontoghiorghe GJ. Phytochelators intended for clinical use in iron overload, other diseases of iron imbalance and free radical pathology[J]. Molecules, 2015, 20: 20841—20872.
- [7] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 29—35.
- [8] Fonseca-Nunes A, Jakszyn P, Agudo A. Iron and cancer risk—a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23: 12—31.
- [9] Bayanzay K, Alzoebe L. Reducing the iron burden and improving survival in transfusion-dependent thalassemia patients: current perspectives [J]. J Blood Med, 2016, 7: 159—169.
- [10] Wood JC, Zhang P, Rienhoff H, et al. Liver MRI is more precise than liver biopsy for assessing total body iron balance: a comparison of MRI relaxometry with simulated liver biopsy results [J]. Magn Reson Imaging, 2015, 33: 761—767.
- [11] Asif M, Manzoor Z, Farooq MS, et al. Status of oxidant, antioxidant and serum enzymes in thalassaemic children receiving multiple blood transfusions [J]. J Pak Med Assoc, 2015, 65: 838—843.
- [12] El-Bahr SM, El-Deeb WM. Acute-phase proteins, oxidative stress biomarkers, proinflammatory cytokines, and cardiac troponin in Arabian mares affected with pyometra[J]. Theriogenology, 2016, 86: 1132—1136.
- [13] Chiou SS, Tsao CJ, Tsai SM, et al. Metabolic pathways related to oxidative stress in patients with hemoglobin h disease and iron overload[J]. J Clin Lab Anal, 2014, 28: 261—268.
- [14] Hossain MF, Ismail M, Tanu AR, et al. Respiratory burst enzymes, pro-oxidants and antioxidants status in bangladeshi population with beta-thalassemia major [J]. N Am J Med Sci, 2015, 7: 253—258.
- [15] Rasool M, Malik A, Jabbar U, et al. Effect of iron overload on renal functions and oxidative stress in beta thalassemia patients[J]. Saudi Med J, 2016, 37: 1239—1242.
- [16] Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 15: 1583—1606.
- [17] Ghatreh-Samani M, Esmaeili N, Soleimani M, et al. Oxidative stress and age-related changes in T cells: is thalassemia a model of accelerated immune system aging? [J]. Cent Eur J Immunol, 2016, 41: 116—124.

此基础上,我们收集了 6 例应用 IM 达到 CCyR 的 CML 患者,单用 As_2O_3 治疗 6 个周期,期间间断复查血常规、骨髓像、染色体、融合基因等指标,提示患者保持 CCyR,且其不良反应较小,对症治疗或停药 1 周左右即可消失,未有远期毒副作用。

根据体外实验及临床观察,我们认为 As_2O_3 对 CML 患者的治疗有一定效果,且无明显毒副作用,为使 CML 患者能中断 TKI 的治疗提供了新的研究方向,从而为经济困难而无力承担伊马替尼高昂费用或对此药耐药的 CML 患者提供新的希望。但由于本组病例数较少,随访时间短,仍需要扩大患者的例数,做更大规模、更为长期的随机对照临床观察。

参考文献

- [1] 张日,支雅军,陶瑞芳,等. 亚砷酸钠治疗加速期慢性粒细胞性白血病的疗效观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2000,5(4):263—265.
 - [2] Quintas-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia[J]. Blood, 2009,113:1619—1630.
 - [3] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3. 0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. Semin Radiat Oncol, 2003,13:176—181.
 - [4] Khunger JM, Arulselvi S, Sharma U, et al. Pancytopenia—a clinico haematological study of 200 cases[J]. India J Pathol Microbiol, 2002,45:375—379.
 - [5] Reya T, Morrison SJ, Clarke ME, et al. Stem cells, cancer and cancer stem cells[J]. Nature, 2001, 414: 105—111.
 - [6] Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate—a new oral targeted therapy[J]. N Engl J Med, 2002, 346: 683—693.
 - [7] van Rhee F, Szydlo RM, Hermans J, et al. Long-term results after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: a report from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 1997, 20: 553—560.
 - [8] 李少梅,肖鹏,王留兴. 三氧化二砷对人乳腺癌裸鼠移植瘤的抑制作用[J]. 中国实用医刊, 2009,36(6):3—5.
 - [9] Goussetis DJ, Gounaris E, Wu EJ, et al. Autophagic degradation of the BCR-ABL oncoprotein and generation of antileukemic responses by arsenic trioxide[J]. Blood, 2012,120:3555—3562.
 - [10] Fialkow PJ. Clonal origin of human tumors[J]. Biochim Biophys Acta, 1976,458:283—321.
 - [11] Ito K, Bernardi R, Morotti A, et al. PML targeting eradicates quiescent leukaemia-initiating cells[J]. Nature, 2008,453:1072—1078.
 - [12] 段永涛,吴秉毅,宋朝阳,等. As_2O_3 下调 KG1a 细胞粘附分子 CD44、CD49d 表达[J]. 中国热带医学, 2012, 12(4):423—426.
 - [13] 房佰俊,宋永平,林全德,等. 慢性粒细胞性白血病干细胞抗伊马替尼机制的初步分析[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007,11(46):9263—9267.
- (收稿日期:2016-10-14)
-
- (上接第 25 页)
- [18] Elsayh KI, Zahran AM, El-Abaseri TB, et al. Hypoxia biomarkers, oxidative stress, and circulating microparticles in pediatric patients with thalassemia in Upper Egypt[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2014,20:536—545.
 - [19] Cakmak A, Soker M, Koc A, et al. Prolidase activity and oxidative status in patients with thalassemia major[J]. J Clin Lab Anal, 2010,24:6—11.
 - [20] Zhao B, Mei Y, Yang J, et al. Erythropoietin-regulated oxidative stress negatively affects enucleation during terminal erythropoiesis[J]. Exp Hematol, 2016, 44: 975—981.
 - [21] Unsicker K, Spittau B, Kriegelstein K. The multiple facets of the TGF-beta family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2013, 24: 373—384.
 - [22] Morry J, Ngamcherdtrakul W, Yantasee W. Oxidative stress in cancer and fibrosis: opportunity for therapeutic intervention with antioxidant compounds, enzymes, and nanoparticles[J]. Redox Biol, 2016,11:240—253.
- (收稿日期:2016-12-02)