

综 述

DOI:10.11724/jdmu.2021.05.14

铁超载在非酒精性脂肪性肝病中的作用

庞华珍¹, 唐艳芳², 刘 容², 刘 丽², 刘旭东²

(1. 广西中医药大学 研究生院, 广西 南宁 530008; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院 肝病科, 广西 南宁 530011)

[摘要] 铁超载与非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)关系紧密, 肝脏铁超载可分为原发性及继发性病因两大类, 常规采用血清铁蛋白及核磁共振成像来评估。铁作为肝脏损伤和肝病进展的重要因素, 通过使肝脏处于氧化应激状态和增加胰岛素抵抗产生肝损伤, 并对多种免疫细胞产生影响, 促进 NAFLD 进展至肝纤维化。治疗以去铁疗法/抗氧化剂的应用为主。本文对铁超载与 NAFLD 的关系, 铁超载参与 NAFLD 疾病进展的机制, 以及 NAFLD 铁超载的治疗进行综述。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 铁超载; 机制

[中图分类号] R57 **[文献标志码]** A **文章编号:** 1671-7295(2021)05-0451-05

Role of iron overload in nonalcoholic fatty liver disease

PANG Huazhen¹, TANG Yanfang², LIU Rong², LIU Li², LIU Xudong²

(1. Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530008, China; 2. Department of Hepatology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530011, China)

[Abstract] Iron overload is closely related to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Hepatic iron overload can be divided into primary and secondary causes. Serum ferritin and nuclear magnetic resonance imaging are routinely used to evaluate it. Iron, as an important factor in the progression of liver damage and liver disease, causes liver damage by putting the liver in a state of oxidative stress and increasing insulin resistance, and affects a variety of immune cells, thereby promoting the progression of NAFLD to liver fibrosis. Treatment is based on iron removal therapy/antioxidant application. In this article, we will summarize the relationship between iron overload and NAFLD, explain the mechanisms of iron overload involved in the progression of NAFLD disease, and summarize the treatment of iron overload in NAFLD.

[Keywords] NAFLD; iron overload; mechanism

非酒精性脂肪性肝疾病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)涵盖从肝脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)一系列肝脏疾病, 最终可能导致肝硬化^[1], 它是代谢综合征在肝脏的主要表现^[2]。2020年3月, 国际专家共识建议将 NAFLD 更名为代谢相关脂肪性肝病(metabolic fatty liver disease,

MAFLD), 但我国尚未出台相关的指南^[3]。铁为人体内必不可少的微量元素, 并广泛存在于人体的各组织器官中。肝脏为体内平衡铁的重要器官, 通常铁在体内保持着动态平衡, 但多种因素可打破这种平衡导致铁超载。大约三分之一的 NAFLD 患者表现出铁稳态紊乱, 出现代谢异常铁超载综合征^[4]。肝脏作为主要的铁存储器官之一, 也是最早显示铁

基金项目: 国家自然科学基金项目(82160837); 广西科技攻关项目(桂科 AB18221009); 2019 年广西一流学科建设课题(2019XK139); 广西中医药大学岐黄工程高层次人才培育项目(2021007); 2019 年中医药传承与创新人才培养平台建设项目(国中医药人教函[2019] 41 号)

第一作者简介: 庞华珍(1994-), 女, 硕士研究生。E-mail: 1347676814@qq.com

通信作者: 刘旭东, 主任医师。E-mail: lxdhx@163.com

超负荷的器官。近年来,铁超载在 NAFLD 中的作用受到广泛的关注。本文就铁超载在 NAFLD 中的作用进行综述。

1 铁超载与 NAFLD 的关系

1.1 铁超载的原发性及继发性病因

铁超载为体内过多的铁沉积,病因通常可分为原发性及继发性。原发性病因通常与遗传因素相关,如遗传性血色素沉着病。继发性病因可由于过度输血、促红细胞生成异常综合征、慢性溶血或补充铁等引起,两者相应地表现为原发性或继发性铁超负荷状态^[5]。人体缺乏一种生理机制来清除输血造成的多余铁负荷,当输血时每单位红细胞含有200~250 mg 铁元素。不稳定的细胞铁被释放到血浆中与转铁蛋白结合,在转铁蛋白结合饱和后,非转铁蛋白结合铁很容易通过钙通道运输到肝脏,易造成肝脏铁负荷^[6]。人体中90%的铁消耗可归因于用于合成血红蛋白和产生红细胞,当促红细胞生成异常时铁消耗减少,可进一步造成肝脏铁负荷。饮食中,维生素C可刺激铁的吸收,而饮酒可促进铁在肝脏的沉积,故应避免过度摄入维生素C和酒精。红肉、铁强化谷物及谷类食品的摄取可加重肝脏铁沉积,且存在于肉类、鱼类及家禽中的亚铁血红素(动物性铁)比非亚铁血红素(植物性铁)更容易被吸收^[5]。在血液透析人群中大多存在贫血,过去30年中常规使用红细胞生成刺激剂(erythropoiesis stimulant, ESA),以纠正贫血,减少对输血的需求,为了确保ESA治疗期间红细胞生成所需的足够可用铁,几乎所有接受ESA治疗的血液透析患者均常规使用铁剂治疗。近期,此种治疗方法越来越被认为是一种潜在的导致铁超载的临床问题^[7]。铁超载产生的器官损伤在成人乃至儿童中导致了严重的临床后果,影响生活质量和预期寿命。因此,早期诊断及使用简便易行的方法诊断铁超载尤为重要。

1.2 铁超载的评估方法

近年来,肝组织铁染色/定量、血清铁蛋白、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)仍为评估铁超载的主要方法。肝活检仍是诊断NAFLD肝细胞内铁超载的金标准^[8]。肝活检虽然临床诊断价值高,但其为有创检查,无论是广大患者的接受度还是简便性来说实施的难度都较大,不利于NAFLD患者早期铁超载的诊断。

血清铁蛋白是人体重要的铁贮存蛋白,它是判断机体是否缺铁或铁负荷过多的有效指标。有研究表明,NAFLD患者常伴有血清铁蛋白升高^[9]。多

变量分析显示,肝铁和铁调素水平是血清铁蛋白的主要决定因素^[10]。研究发现,血清铁蛋白测量和无创成像技术可用于诊断铁超负荷,量化其不同器官中的程度,并监测对治疗的临床反应^[6]。一项前瞻性横断面研究得出血清铁蛋白可正确反映肝铁储藏,且在logistic回归分析中,只有血清铁蛋白才能将整个队列正确分类为肝铁储量正常(LIC \leq 50 $\mu\text{mol/g}$)和肝铁储量升高(LIC $>$ 50 $\mu\text{mol/g}$)^[11]。尽管也有研究认为,在个别NAFLD患者中,血清铁蛋白可以作为非侵入性诊断的一部分进行评估,但不能单独评估,联合其它诊断方法将能达到更好的效果^[12]。但血清铁蛋白作为一种简便易行且经济的检查方法在临床上仍广泛使用。

有研究表明,MRI可以在一次检查中提供肝脂肪,铁和纤维化的无混淆的区分,使虚拟活检成为临床现实^[13]。磁共振成像弛豫时间 T_2 和 T_2^* 用于监测器官中的铁沉积以及铁生物标记物(如血清铁蛋白和转铁蛋白铁饱和度)有助于阐明铁的毒性机理和途径,以及对螯合剂治疗与铁超载,毒性和代谢有关的疾病的功效和作用方式的评估^[14]。但也有相关报道显示,基于 T_2^* 或 R_2^* 采集的肝铁MRI测量虽然具有快速且无创的优势,但由于MR信号衰减非常快,因此很难在非常高的肝铁含量下获得可靠的测量结果^[15]。

1.3 铁超载在 NAFLD 中的发生率

在一项对104位健康的非糖尿病白种人的横断面研究中,使用定量磁共振(MR)成像 T_2 梯度回波技术用于测量肝铁,发现患有NAFLD者的肝铁超载患病率为26.6%^[16]。有学者将5353名英国NAFLD志愿者纳入研究,通过采用腹部MRI扫描,在肝脏multiscan采用 T_2^* Dixon方法测量肝脏铁含量,发现男性肝铁超载显著高于女性^[17]。Kowdley等^[18]以血清铁蛋白作为评估铁超载的指标,在628例NAFLD患者中,发现血清铁蛋白 $>$ 正常值上限($1.5 \times \text{ULN}$)的比例为33%(312例),男性为25%,女性为17%。由此可知,铁超载在NAFLD的发生率与性别和评估方式有关,这种性别差异可以用铁吸收的异质性来解释。

2 铁超载参与 NAFLD 疾病进展的机制

2.1 铁超载与氧应激

铁超载时可通过产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)来增加肝损伤^[19]。ROS的产生可能诱导脂质过氧化和细胞损伤,这可能有助于NAFLD的进展。肝脏巨噬细胞Kupffer细胞存在

于肝脏中,是 NAFLD 中铁储存的重要部位,肝脏中过量的铁可以通过芬顿反应(Fenton)产生 ROS,激活 Kupffer 细胞^[20]。这可能使肝细胞处于氧化应激状态,释放促纤维化介质,进而引发肝损伤。铁在这些过程中的影响可能取决于铁在肝细胞或网状内皮系统中的亚细胞位置。一项研究通过喂食小鼠含铁食物,使小鼠网状内皮系统产生肝铁超负荷,发现饮食中铁的过量会引起肝脏氧化应激、炎症小体激活,炎症和免疫介质的诱导,从而导致肝细胞气球样损伤^[21]。另外一项研究通过喂养高铁饮食营造体内肝铁超载状态,评价肝脏生化和氧化应激参数,得出高铁饮食诱导了氧化应激并降低了肝脏的去饱和能力,导致肝细胞损伤^[22]。这些观察结果均支持铁诱导的氧化应激导致了肝细胞损伤的观点。

2.2 铁超载与胰岛素抵抗

有相关研究通过静脉注射铁右旋糖酐诱导小鼠铁超载,发现铁超载可导致胰岛素抵抗^[23]。而胰岛素抵抗通常可导致肝细胞线粒体损伤,导致 NAFLD 进一步发展。而一项回顾性研究通过 7 年的随访,从基线铁标志物与肌肉,肝脏和脂肪细胞胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)以及葡萄糖耐量指数之间的关联,得出铁代谢可能导致肌肉、肝脏和脂肪细胞中的胰岛素抵抗,进而损伤肝细胞^[24]。Dongiovanni 等^[25]的研究表明,大鼠输入过量的铁,会通过 SOCS-3 导致抵抗素的表达增加,进而促进胰岛素抵抗。

2.3 铁超载与肝纤维化

NAFLD 进展似乎与多重因素的打击有关,例如氧化应激引起的线粒体功能障碍、内质网应激、内毒素引起的 TLR4 依赖性炎症细胞活化、以及铁超负荷等^[2]。过量的铁可在实质细胞和非实质细胞中诱导促进纤维化的信号,治疗后可以实现纤维化消退,但是如果不进行或失败,它可以发展到不可逆的肝硬化阶段,从而导致器官衰竭和肝细胞癌^[26]。肝星状细胞存在于肝脏中,正常情况下处于静止状态,当受到刺激等损伤时,其表型由静止型转化为激活性,激活的肝星状细胞可通过增生和分泌细胞外基质参与肝纤维化。有学者通过相关研究证明 miR-374a/Myc 轴通过 TGF- β 1 和 IL-6 调节铁超载诱导的 ROS 产生和肝星状细胞激活的新机制,能显著降低铁超载 NAFLD 患者向肝纤维化进展的几率^[27]。最近,Mehta 等^[28]证明了铁诱导的鼠肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)中 TGF- β 信号的激活。而 TGF- β 信号传导是最重要的纤维化途径。此外,肝脏网状内皮系统细胞中的铁蓄积与

NAFLD 的进一步发展有关。有研究显示,铁可对巨噬细胞极化产生影响,NAFLD 患者肝网状内皮系统铁沉积增加了 M1 型巨噬细胞标志物 IL-6, IL-1 β 和 CD40 的基因表达水平,降低了 M2 型巨噬细胞标志物 TGM2 的基因表达,从而破坏了 M1/M2 巨噬细胞极化之间的平衡,导致 NAFLD 中巨噬细胞的炎症和纤维生成^[29]。

3 NAFLD 铁超载的治疗

近年来针对 NAFLD 铁超载的治疗仍在探索,主要包括去铁疗法/抗氧化剂的应用。铁超载整合治疗的金标准是用铁螯合剂去铁胺(deferoxamine, DFO)治疗^[30]。有学者通过相关研究发现,铁如果被螯合可中和铁诱导的 ADAM17 和氧化应激、铁调节、凋亡相关的基因,从而达到治疗铁超载的目的^[31]。通过对肥胖自发突变的纯合子小鼠随机分成去铁胺组(DFO 组)和对照组进行研究,发现 DFO 通过降低铁水平和氧化应激以及上调 HIF-1 α 表达来改善肝脂肪变性,从而改善肝脏中的脂质和铁代谢^[32]。但 DFO 治疗方案苛刻,限制了其常规应用。为了开发更有效的铁螯合剂递送方法,有学者研究了两亲性共聚物纳米粒(nanoparticles, NPs),发现在巨噬细胞和肝癌细胞系中,DFO-NPs 比游离 DFO 更有效地消耗铁,这说明使用 DFO 纳米制剂是提高其作为铁螯合剂效率的一个有价值的策略^[33]。有学者认为,静脉切开除铁,改变饮食和生活习惯,是减少 NAFLD 患者代谢改变和肝酶的治疗方法^[34]。但也有研究结果与之相反,一项为期 6 个月的前瞻性随机对照试验发现在非酒精性脂肪肝患者中,静脉切开减少铁蛋白并不能改善肝酶、脂肪肝或胰岛素抵抗^[35]。这两种不同的见解需要更多的大样本实验数据亦或是临床工作来验证。姜黄素可抗氧化,有学者发现姜黄素可防止硬脂酸处理的细胞中铁诱导的胰岛素抵抗和氧化应激,从而达到治疗铁超载的 NAFLD^[36]。姜黄素虽然为具有保肝活性的饮食植物化学物质,但其生物利用度低,这给临床应用提出了很大挑战。同时,亦出现了抗氧化的饮食疗法,如类胡萝卜素、维生素 C 等。

4 小结

铁超载与 NAFLD 关系紧密,铁作为肝脏损伤和肝病进展的重要因素,通过氧化应激和胰岛素抵抗产生肝损伤,并影响多种免疫细胞,促进纤维化。因此,在临床中,铁的评估显得至关重要,虽然血清铁蛋白目前为评估的主要标志物,但 NAFLD 患者

铁超载的诊断临床阈值仍有待研究考证,其他诊断方法也仍需进一步探索。磁共振成像信号衰减速度较快,但其作为一种无创、快速、稳健、有效的肝脏铁含量测定方法,与血清铁蛋白联合评估或许可提高NAFLD患者铁超载的诊断率。抗氧化剂、放血疗法及饮食调整上虽然取得一定的效果,但仍需要大样本数据的循证医学证据支持。开展铁超载对以上方面的研究,有望使铁超载成为治疗NAFLD的重要靶点。

参考文献:

- [1] Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(1): 23-37. DOI:10.1016/j.cld.2017.08.007.
- [2] Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(1): 99-128. DOI:10.1007/s00018-018-2947-0.
- [3] 薛芮, 范建高. 代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(6): 1224-1227. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.007.
- [4] Datz C, Müller E, Aigner E. Iron overload and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Minerva Endocrinol*, 2017, 42(2): 173-183. DOI:10.23736/S0391-1977.16.02565-7.
- [5] Palmer WC, Vishnu P, Sanchez W, et al. Diagnosis and management of genetic iron overload disorders[J]. *J Gen Intern Med*, 2018, 33(12): 2230-2236. DOI:10.1007/s11606-018-4669-2.
- [6] Taher AT, Saliba AN. Iron overload in thalassemia; different organs at different rates[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017, 2017(1): 265-271. DOI:10.1182/asheducation-2017.1.265.
- [7] Rostoker G, Lorida C, Griuncelli M, et al. Liver iron load influences hepatic fat fraction in end-stage renal disease patients on dialysis: a proof of concept study[J]. *EBioMedicine*, 2019, 39: 461-471. DOI:10.1016/j.ebiom.2018.11.020.
- [8] Marchisello S, Pino AD, Scicali R, et al. Pathophysiological, molecular and therapeutic issues of nonalcoholic fatty liver disease; an overview[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1948. DOI:10.3390/ijms20081948.
- [9] Radicheva MP, Andonova AN, Milcheva HT, et al. Serum markers of iron metabolism in chronic liver diseases [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018, 6(6): 1010-1016. DOI:10.3889/oamjms.2018.251.
- [10] Ryan JD, Armitage AE, Cobbold JF, et al. Hepatic iron is the major determinant of serum ferritin in NAFLD patients[J]. *Liver Int*, 2018, 38(1): 164-173. DOI:10.1111/liv.13513.
- [11] Rostoker G, Griuncelli M, Lorida C, et al. Reassessment of iron biomarkers for prediction of dialysis iron overload; an MRI study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132006. DOI:10.1371/journal.pone.0132006.
- [12] Buzzetti E, Petta S, Manuguerra R, et al. Evaluating the association of serum ferritin and hepatic iron with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Liver Int*, 2019, 39(7): 1325-1334. DOI:10.1111/liv.14096.
- [13] Kinner S, Reeder SB, Yokoo T. Quantitative imaging biomarkers of NAFLD[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(5): 1337-1347. DOI:10.1007/s10620-016-4037-1.
- [14] Kolnagou A, Kontoghiorghe CN, Kontoghiorghe GJ. New targeted therapies and diagnostic methods for iron overload diseases[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2018, 10: 1-20. DOI:10.2741/s498.
- [15] McKay A, Wilman HR, Dennis A, et al. Measurement of liver iron by magnetic resonance imaging in the UK Biobank population[J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0209340. DOI:10.1371/journal.pone.0209340.
- [16] Martin-Rodriguez JL, Gonzalez-Cantero J, Gonzalez-Cantero A, et al. Insulin resistance and NAFLD: relationship with intrahepatic iron and serum TNF- α using ¹H MR spectroscopy and MRI[J]. *Diabetes Metab*, 2019, 45(5): 473-479. DOI:10.1016/j.diabet.2019.01.005.
- [17] McKay AG, Wilman HR, Kelly M, et al. Liver iron overload within a UK based population by sex[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1): S172. DOI:10.1016/S0168-8278(17)30625-6.
- [18] Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2012, 55(1): 77-85. DOI:10.1002/hep.24706.
- [19] Miyanishi K, Tanaka S, Sakamoto H, et al. The role of iron in hepatic inflammation and hepatocellular carcinoma[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 200-205. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.006.
- [20] Yang ZD, Wu J, Li XX, et al. Association between dietary iron intake and the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(43): e17613. DOI:10.1097/MD.00000000000017613.
- [21] Handa P, Morgan-Stevenson V, Maliken BD, et al. Iron overload results in hepatic oxidative stress, im-

- mune cell activation, and hepatocellular ballooning injury, leading to nonalcoholic steatohepatitis in genetically obese mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(2): G117-G127. DOI: 10.1152/ajpgi.00246.2015.
- [22] Valenzuela R, Rincón-Cervera MÁ, Echeverría F, et al. Iron-induced pro-oxidant and pro-lipogenic responses in relation to impaired synthesis and accretion of long-chain polyunsaturated fatty acids in rat hepatic and extrahepatic tissues[J]. *Nutrition*, 2018, 45: 49-58. DOI:10.1016/j.nut.2017.07.007.
- [23] Jahng JWS, Alsaadi RM, Palanivel R, et al. Iron overload inhibits late stage autophagic flux leading to insulin resistance[J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(10): e47911. DOI:10.15252/embr.201947911.
- [24] Wlazlo N, van Greevenbroek MM, Ferreira I, et al. Iron metabolism is prospectively associated with insulin resistance and glucose intolerance over a 7-year follow-up period: the CODAM study [J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52(2): 337-348. DOI: 10.1007/s00592-014-0646-3.
- [25] Dongiovanni P, Ruscica M, Rametta R, et al. Dietary iron overload induces visceral adipose tissue insulin resistance[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(6): 2254-2263. DOI:10.1016/j.ajpath.2013.02.019.
- [26] Mehta KJ, Farnaud SJ, Sharp PA. Iron and liver fibrosis: mechanistic and clinical aspects[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(5): 521-538. DOI:10.3748/wjg.v25.i5.521.
- [27] Yuan Q, Zhang Z, Hu XX, et al. miR-374a/Myc axis modulates iron overload-induced production of ROS and the activation of hepatic stellate cells via TGF- β 1 and IL-6[J]. *BiochemBiophys Res Commun*, 2019, 515(3): 499-504. DOI:10.1016/j.bbrc.2019.05.152.
- [28] Mehta KJ, Coombes JD, Briones-Orta M, et al. Iron enhances hepatic fibrogenesis and activates transforming growth factor- β signaling in murine hepatic stellate cells[J]. *Am J Med Sci*, 2018, 355(2): 183-190. DOI:10.1016/j.amjms.2017.08.012.
- [29] Handa P, Thomas S, Morgan-Stevenson V, et al. Iron alters macrophage polarization status and leads to steatohepatitis and fibrogenesis [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(5): 1015-1026. DOI: 10.1002/JLB.3A0318-108R.
- [30] Gordan R, Wongjaikam S, Gwathmey JK, et al. Involvement of cytosolic and mitochondrial iron in iron overload cardiomyopathy: an update [J]. *Heart Fail Rev*, 2018, 23(5): 801-816. DOI: 10.1007/s10741-018-9700-5.
- [31] Maras JS, Das S, Sharma S, et al. Iron-Overload triggers ADAM-17 mediated inflammation in Severe Alcoholic Hepatitis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10264. DOI: 10.1038/s41598-018-28483-x.
- [32] Xue H, Chen D, Zhong YK, et al. Deferoxamine ameliorates hepatosteatosis via several mechanisms in ob/ob mice[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1375(1): 52-65. DOI:10.1111/nyas.13174.
- [33] Guo SS, Liu G, Frazer DM, et al. Polymeric nanoparticles enhance the ability of deferoxamine to deplete hepatic and systemic iron[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(9): 5782-5790. DOI:10.1021/acs.nanolett.8b02428.
- [34] Rametta R, Fracanzani AL, Fargion S, et al. Dysmetabolic hyperferritinemia and dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS): two related conditions or different entities? [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(10): 1025-1035. DOI:10.2174/1381612826666200131103018.
- [35] Adams LA, Crawford DH, Stuart K, et al. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: a prospective, randomized, controlled trial[J]. *Hepatology*, 2015, 61(5): 1555-1564. DOI: 10.1002/hep.27662.
- [36] Yilmaz B, Sahin K, Bilen H, et al. Carotenoids and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2015, 4(3): 161-171. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2015.01.11.

(收稿日期:2020-06-29;修回日期:2021-09-21)

欢迎订阅 欢迎投稿