DOI:10.16016/j.1000-5404.202108112

祛铁治疗改善恶性血液病患者造血干细胞移植后造血功能的临床分析

曾 枞,陈 旭,华 娟,程婷婷,马 霞,徐雅靖 410008 长沙,中南大学湘雅医院血液内科

[摘要] **目的** 探讨祛铁治疗对异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)后铁过载的恶性血液病患者造血功能的影响和安全性。**方法** 回顾性分析本院2019年5月至2021年6月接受allo-HSCT后铁过载的恶性血液病患者38例的资料。根据是否使用祛铁治疗分成2组,其中治疗组21例(采用地拉罗司口服祛铁治疗),对照组17例(未采用祛铁治疗)。观察两组患者的血红蛋白(hemoglobin,Hb)、血小板(platelet,PLT)、白细胞(white blood cell,WBC)计数及血清铁蛋白(serum ferritin,SF)水平的变化,并观察用药期间的不良反应。**结果** 在治疗后2、4、8周,与对照组相比,治疗组Hb、PLT水平较基线有明显升高($P<0.05$);而WBC水平的变化与对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组在4、8周SF水平较基线下降,与对照组相比差异有统计学意义[-867(-1 918~477)μg/L *vs* 436(-408~467)μg/L($P<0.001$),-1 243(-2 784~364)μg/L *vs* 541(-674~578)μg/L($P<0.001$)]。治疗组患者均未发生严重的胃肠道症状及肝肾功能损害等不良反应。**结论** 祛铁治疗能够有效改善异基因造血干细胞移植后铁过载的恶性血液病患者的造血功能,且安全性良好。

[关键词] 异基因造血干细胞移植;祛铁治疗;造血功能
[中图法分类号] R617;R969.4;R979.3 [文献标志码] A

Iron chelation therapy improves hematopoiesis in patients with hematological malignancy after hematopoietic stem cell transplantation

ZENG Cong, CHEN Xu, HUA Juan, CHENG Tingting, MA Xia, XU Yajing Department of Hematology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan Province, 410008, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect and safety of iron chelation therapy on hematopoiesis in hematological malignancy patients with iron overload after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** The clinical data of 38 hematological malignancy patients who suffered from iron overload after allo-HSCT and were treated in our hospital from May 2019 to June 2021 were retrospectively reviewed and analyzed. According to receiving iron chelation or not, they were divided into treatment group ($n=21$, oral administration of deferasirox) and control group ($n=17$, no iron chelation). The changes of hemoglobin (Hb) level, platelet (PLT) count, white blood cell (WBC) count and serum ferritin (SF) level were compared between the 2 groups, and the adverse reactions during administration were observed as well. **Results** At 2, 4 and 8 weeks after treatment, Hb level and PLT count in the treatment group were significantly improved from baseline as compared with the control group ($P<0.05$), but the WBC count showed no significant difference between the 2 groups ($P>0.05$). SF levels in the treatment group was decreased from baseline at 4 and 8 weeks, significantly lower than those of the control group [-867 (-1 918~477) *vs* 436 (-408~467) μg/L, $P<0.001$; -1 243 (-2 784~364) *vs* 541 (-674~578) μg/L, $P<0.001$]. None of the patients in the treatment group developed serious gastrointestinal symptoms or severe damage to liver and kidney functions. **Conclusion** Iron chelation therapy can effectively improve the

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81974002);国家血液系统疾病临床研究中心转化研究课题(2021WWC02)
[通信作者] 徐雅靖,E-mail:xyyajingxu@csu.edu.cn

1000-5404/Copyright © 2021,陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

hematopoiesis, with satisfactory safety, in the patients suffering from iron overload after allo-HSCT.

[**Key words**] allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; iron chelation therapy; hematopoiesis

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81974002) and the Translational Research Grant of National Clinical Research Center for Hematology (2021WWC02). Corresponding author: XU Yajing, E-mail: xyyajingxu@csu.edu.cn

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)是目前唯一可以治愈恶性血液病的手段[1]。而移植后复发、移植物抗宿主病(graft-versus-host disease,GVHD)、严重感染等并发症都会严重影响移植疗效[2]。由于移植前后患者大量输血等原因,移植患者常发生铁过载的现象,发生率高达30%~60%[3-4]。有研究表明,铁过载会升高骨髓中活性氧(reactive oxygen species,ROS)水平,影响调节造血功能蛋白的表达,造成骨髓微环境的破坏,影响骨髓造血功能[5-6]。造血功能恢复不良会增加患者出血、感染等风险,需反复多次输血,严重影响移植患者的预后以及生活质量[7-8]。研究表明移植前使用祛铁治疗能促进造血重建[9],而移植后使用祛铁治疗对患者造血功能的影响尚不清楚。本研究回顾性分析本院2019年5月至2021年6月接受allo-HSCT治疗后38例伴铁过载的血液系统恶性肿瘤患者的资料,探究祛铁治疗对移植后铁过载的恶性血液病患者造血功能的影响及其安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入本院2019年5月至2021年6月接受allo-HSCT治疗后铁过载的血液系统恶性肿瘤患者38例。男性20例,女性18例,中位年龄36(13~52)岁。其中急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)18例,急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia,ALL)5例,骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome,MDS)15例。纳入标准:①血液系统恶性肿瘤患者;②接受allo-HSCT后2~6个月;③移植前未接受祛铁治疗;④血清铁蛋白(serum ferritin,SF)>1 000 μg/L;⑤血红蛋白(hemoglobin,Hb)<100 g/L;⑥完全嵌合状态。排除标准:①谷丙转氨酶(ALT)>2×正常上限;②肌酐(Cr)>1.5×正常上限;③活动性GVHD;④活动性细菌感染;⑤临床相关的眼部或听觉异常。

全部患者中单倍体移植25例,非血缘全相合移植8例,同胞全相合移植5例。供受者血型不相合25例,血型相合13例。$CD34^+$细胞回输的中位数为3.16(2.45~5.14)×10^6/kg。患者均采用改良的BuCy+/-ATG预处理方案:阿糖胞苷4 g/(m^2·d),-8 d、-7 d;白消安3.2 mg/(kg·d),-6~-4 d;环磷酰胺1.8 g/(m^2·d),-3 d、-2 d;司莫司汀250 mg/m^2,-2 d;抗胸腺细胞球蛋白2.5 mg/(kg·d),-3~-1 d。

同胞全相合移植患者采用环孢素A(cyclosporin,CsA)联合短程甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)的方案预防GVHD。单倍体移植和非血缘移植患者在上述方案基础上联合吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil,MMF)预防GVHD。发生Ⅱ度以上GVHD时首选甲基强的松龙2 mg/(kg·d)静滴治疗。当Hb<60 g/L,血小板(platelet,PLT)<20×10^9/L时,输注辐照的红细胞、血小板。

根据是否使用地拉罗司分成2组:治疗组21例(采用地拉罗司口服祛铁治疗),对照组17例(未使用地拉罗司治疗)。治疗组和对照组移植前SF>1 000 μg/L的分别为18例和15例,移植前血清铁蛋白(serum ferritin,SF)<1 000 μg/L的分别为3例和2例。两组一般临床资料见表1。

1.2 铁过载监测

铁过载定义为在无感染、肿瘤、肝脏疾病、溶血以及酗酒等情况下,SF>1 000 μg/L[10]。全部患者每月监测1次SF水平,并依据监测结果来调整祛铁治疗。

表1 治疗组和对照组患者的临床特征[例(%),中位数(范围)]

临床特征	治疗组(n=21)	对照组(n=17)	P值
疾病			0.966
AML	10(47.6)	8(47.0)	
ALL	3(14.3)	2(11.8)	
MDS	8(38.1)	7(41.2)	
性别			0.203
男	13(61.9)	7(41.2)	
女	8(38.1)	10(58.8)	
年龄/岁	39(13~52)	32(15~49)	0.150
移植前SF水平/μg·L^{-1}	1 576(367~1 983)	1 368(326~1 745)	0.258
供受者血型			0.955
相合	6(28.6)	7(41.1)	
不相合	15(71.4)	10(58.9)	
移植类型			0.727
单倍体	13(61.9)	12(70.5)	
非血缘全相合	6(28.6)	2(11.8)	
同胞全相合	2(9.6)	3(17.7)	
中位$CD34^+$细胞回输数/×10^6·kg^{-1}	2.94(2.45~4.87)	3.23(2.81~5.14)	0.146

1.3 祛铁治疗

治疗组予以剂量为 20 mg/(kg·d)的地拉罗司口服祛铁治疗。中位治疗时间 2.5(2~4)个月。当患者 SF<1 000 μg/L,且没有输血依赖或者出现Ⅱ度以上 GVHD、严重感染等并发症时停止祛铁治疗。

1.4 植入指标和造血功能检测

粒系植活定义为持续 3 d 中性粒细胞计数>0.5×10^9/L;巨核系植活定义为持续 7 d PLT>20×10^9/L,并脱离血小板输注。供受者嵌合率≥95%为造血干细胞完全植入指标。随访期间,每周检测患者血常规、血生化,分别比较两组患者 Hb、PLT、白细胞(white blood cell,WBC)在 2、4、8 周的变化。随访期间多次复查骨髓,所有患者骨髓增生活跃,粒系增生活跃,红系增生活跃到明显活跃,巨核细胞 3~45 个/全片,未行铁染色。

1.5 随访

采用门诊随访的方式。随访内容包括血常规、SF、血生化、嵌合度、骨髓以及治疗期间不良反应。所有患者随访期间持续处于原发病完全缓解和供受者完全嵌合状态。随访期间两组患者均未发生严重感染、Ⅱ度以上 GVHD、复发等并发症,均未使用其他促进造血的药物且均未接受成分输血治疗。

1.6 统计学分析

使用 SPSS 24.0 统计软件进行分析。对计量资料进行正态性检验,正态分布资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,非正态分布资料以中位数(范围)表示,采用 Wilcoxon 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 血液学变化

治疗组和对照组的 Hb、PLT、WBC 中位基线水平差异均无统计学意义(表 2)。在治疗后 2、4、8 周,治疗组和对照组 Hb 和 PLT 变化差异均有统计学意义($P<0.05$,表 2),治疗组较对照组均有明显提升;而治疗组和对照组 WBC 均未有明显变化(表 2)。

2.2 血清铁蛋白水平的变化

治疗组和对照组 SF 的中位基线水平差异无统计学意义($P=0.177$,表 2)。在治疗后 4、8 周,治疗组和对照组 SF 的中位数变化差异均有统计学意义($P<0.001$,表 2),治疗组 SF 水平较对照组有明显下降。

2.3 地拉罗司治疗的安全性

地拉罗司治疗期间,患者出现的不良反应主要为恶心呕吐(6 例)、轻度腹泻(3 例)、轻度皮疹(2 例)、轻度肝损(2 例),予以治疗后症状好转。治疗组患者均未发生消化道严重出血、肝肾功能严重损害等不良反应。

表 2 治疗组和对照组患者血常规和铁蛋白的变化

[中位数(范围)]

指标	治疗组(n=21)	对照组(n=17)	P 值
Hb/g·L^{-1}			
治疗前	76(61~89)	81(65~92)	0.172
△0~2	10(-4~21)	6(-10~11)	0.011
△0~4	19(5~32)	11(-8~16)	0.009
△0~8	25(6~38)	13(-3~19)	0.001
PLT/×10^9·L^{-1}			
治疗前	68(43~95)	73(48~99)	0.290
△0~2	26(4~67)	15(-11~24)	0.008
△0~4	34(11~83)	18(5~29)	0.002
△0~8	38(21~99)	23(9~41)	0.001
WBC/×10^9·L^{-1}			
治疗前	3.7(2.1~5.9)	4.3(2.6~6.4)	0.490
△0~2	0.7(-1.2~2.4)	0.4(-0.8~2.1)	0.587
△0~4	0.5(-0.9~2.1)	-0.2(-1.4~1.8)	0.508
△0~8	0.9(-0.7~2.7)	0.6(-1.0~2.3)	0.340
SF/μg·L^{-1}			
治疗前	2 456(1 815~4 753)	1 942(1 143~3 943)	0.177
△0~4	-867(-1 918~477)	436(-408~467)	<0.001
△0~8	-1 243(-2 784~364)	541(-674~578)	<0.001

△0~2:从基线到第 2 周的上升值;△0~4:从基线到第 4 周的上升值;△0~8:从基线到第 8 周的上升值

3 讨论

随着供者来源的多样化和移植技术的提高,allo-HSCT 成为恶性血液病重要的治疗方式。然而移植后复发、GVHD、移植物功能不良(poor graft function,PGF)等并发症都会严重影响预后,是目前研究的焦点。PGF 是一种移植后早期严重的并发症,发生率可达 5%~27%[7],其具体机制尚未完全阐明,目前认为 PGF 的发生可能与免疫机制异常和骨髓微环境受损有关。前者主要与辅助 T 细胞的比例失衡导致细胞因子水平的变化和造血干/祖细胞的损伤、抗供者特异性抗体破坏血管内皮细胞影响骨髓的造血功能等有关;而后者则可能与细胞因子等对造血干细胞的调控失衡、信号传导通路的异常激活、氧化应激水平升高等有关[11]。目前,PGF 尚无有效的治疗手段,可采用的治疗措施包含二次供者细胞输注、间充质干细胞治疗、细胞因子支持等[12-13],但其有效性尚未得到强有力的证实。由于 PGF 治疗手段的缺乏且可增加出血、严重感染等风险,患者预后极差。北京大学人民医院 SUN 等[8]回顾性分析了 564 例移植患者,其中发生继发性 PGF 的有 28 例,累积发病率为 5.7%,继发性 PGF 患者移植后 1 年的总体生存率显著低于移植物功能良好(good graft function,GGF)患者(50.5% *vs* 87.2%,$P<$

0.001)。ZHAO 等[7]对 830 例患者进行了 1∶4 比例的巢式病例对照研究,其中原发性 PGF 24 例,原发性 PGF 患者移植后 1 年的总体生存率显著低于 GGF 患者(25.0% *vs* 90.6%;$P<0.001$),且低 $CD34^+$ 细胞数量、SF、脾大被认为是原发性 PGF 的独立危险因素。

铁过载可能是导致造血功能不良的原因之一,并且是 allo-HSCT 患者常见的并发症,发生率高达 30%~60%[3]。allo-HSCT 患者发生铁过载可能与移植前后大量输注红细胞、化疗相关黏膜炎导致肠道铁吸收增加、受损组织铁释放增加等有关[14]。MEYER 等[15]对 290 例 allo-HSCT 患者进行研究,证实了移植后铁过载对预后的不利影响,SF 水平在移植后的前 3 个月达到峰值,然后在移植后 5 年降至正常。

有研究表明,MDS 患者移植前使用祛铁治疗可降低移植后并发症,并加快造血重建[9],但较少有研究关注移植后使用铁螯合剂对造血功能的影响,特别是对摆脱输血依赖的影响。在移植领域之外,祛铁治疗能够显著改善地中海贫血和大量输血的 MDS 患者的造血功能[16-17]。本研究主要探讨祛铁治疗对 allo-HSCT 后铁过载患者造血功能的影响。

本研究结果显示,治疗组 4、8 周后的 SF 与基线相比有显著下降,且与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。地拉罗司能够快速降低移植后患者的铁负荷。但有 3 例患者在治疗期间 SF 较基线增加,考虑可能受到其他引起铁蛋白升高的因素干扰。为了更准确反映铁过载,需要对铁负荷进行高度特异性和更准确的测量,如磁共振成像或肝活检[18]。因其花费较高和有创操作等原因,限制了在临床工作中的使用,患者及家属接受度普遍不高。

本研究结果显示,治疗组 Hb 在 2 周即有升高,在 4~8 周时能够较基线水平有明显的改善,且与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。表明祛铁治疗能够对移植后患者的血红蛋白水平有明显的改善作用。我们发现,治疗组不仅红系造血有明显改善,PLT 也较基线水平有明显升高,说明祛铁治疗不仅对红系有改善,对 PLT 计数的提升也能起到促进作用。祛铁治疗对 WBC 计数无明显影响,但因本研究未对淋巴细胞亚群和中性粒细胞进行分析,所以祛铁治疗对 WBC 计数的影响有待进一步研究证实。祛铁治疗期间除轻度的胃肠道反应、轻度肝损及轻度皮疹外,未发生其他不良反应,患者耐受性良好。

铁是造血的必需元素。但有研究显示,铁过载会升高 $CD34^+$ 细胞中 ROS 水平,从而抑制造血干/祖细胞的自我更新,诱导 DNA 损伤和凋亡,导致造血干/祖细胞过早衰竭和造血功能障碍[6]。此外,移植后造血功能恢复不良的发生可能与骨髓微环境中活性氧自由基的增加有关,它能干扰造血调节蛋白的基因表达[5]。有小鼠模型实验进一步证实,铁过载通过降低磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)的升高和叉头蛋白 O3(FOXO3) mRNA 表达,诱导过多的 ROS 产生,损害正常的骨髓微环境,抑制骨髓的造血功能,而祛铁治疗能够减轻细胞损伤并抑制铁过载的信号通路,改善造血功能[19]。有动物实验观察到铁过载小鼠中肝脏血小板生成素(thrombopoietin,TPO)表达减少[20]。TPO 是造血干细胞增殖和血小板生成所必需的细胞因子,主要由肝脏产生,TPO 不足可能导致骨髓移植后造血恢复延迟。因此推测祛铁治疗可能促进移植后铁过载患者 PLT 的提升,但本研究未监测祛铁治疗前后 TPO 水平的变化,下一步拟监测祛铁治疗前后 TPO 水平的变化,从而进一步挖掘祛铁治疗改善 PLT 水平可能的作用机制。

本研究样本量有限,研究结果存在一定的局限性。再生障碍性贫血等良性血液病常需输注大量红细胞,但因骨髓衰竭导致铁利用减少,因此高风险发生铁过载[21]。而本研究纳入的病种主要为恶性血液病,存在一定的局限性。下一步拟扩大样本量,同时纳入骨髓衰竭性疾病等良性疾病,以便进一步验证祛铁治疗的效果。

综上,本研究结果显示,异基因造血干细胞移植后铁过载的恶性血液病患者使用祛铁治疗能够有效改善造血功能。其具体作用机制有待前瞻性研究进一步明确。

参考文献:

[1] XU L, CHEN H, CHEN J, *et al*. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China-recommendations from the Chinese Society of Hematology[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 33. DOI:10.1186/s13045-018-0564-x.

[2] KHAN M A, BASHIR Q, CHAUDHRY Q U, *et al*. Review of haploidentical hematopoietic cell transplantation[J]. J Glob Oncol, 2018, 4: 1-13. DOI:10.1200/jgo.18.00130.

[3] INAMOTO Y, LEE S J. Late effects of blood and marrow transplantation[J]. Haematologica, 2017, 102(4): 614-625. DOI:10.3324/haematol.2016.150250.

[4] KONTOGHIORGHES G J. How to manage iron toxicity in post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation?[J]. Expert Rev Hematol, 2020, 13(4): 299-302. DOI:10.1080/17474086.2020.1719359.

[5] KONG Y, SONG Y, HU Y, *et al*. Increased reactive oxygen species and exhaustion of quiescent CD34-positive bone marrow cells may contribute to poor graft function after

allotransplants[J]. Oncotarget, 2016, 7(21): 30892-30906. DOI:10.18632/oncotarget.8810.

[6] ISIDORI A, BORIN L, ELLI E, *et al*. Iron toxicity - Its effect on the bone marrow[J]. Blood Rev, 2018, 32(6): 473-479. DOI:10.1016/j.blre.2018.04.004.

[7] ZHAO Y, GAO F, SHI J, *et al*. Incidence, risk factors, and outcomes of primary poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(9): 1898-1907. DOI:10.1016/j.bbmt.2019.05.036.

[8] SUN Y Q, WANG Y, ZHANG X H, *et al*. Virus reactivation and low dose of $CD34^+$ cell, rather than haploidentical transplantation, were associated with secondary poor graft function within the first 100 days after allogeneic stem cell transplantation[J]. Ann Hematol, 2019, 98(8): 1877-1883. DOI:10.1007/s00277-019-03715-w.

[9] 顾彩红,李彩霞,叶璐,等.祛铁治疗对伴铁过载骨髓增生异常综合征患者异基因造血干细胞移植的影响[J].中华血液学杂志,2016,37(3):189-193. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.03.003.
GU C H,LI C X,YE L,*et al*. Effect of iron removal therapy on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with iron overload myelodysplastic syndrome[J]. Chin J Hematol, 2016, 37(3): 189-193. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.03.003.

[10] LOKE J, MALLADI R, MOSS P, *et al*. The role of allogeneic stem cell transplantation in the management of acute myeloid leukaemia: a triumph of hope and experience[J]. Br J Haematol, 2020, 188(1): 129-146. DOI:10.1111/bjh.16355.

[11] 王佳丽,韩明哲. 异基因造血干细胞移植后植入功能不良发生机制研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(9): 792-795. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.021.
WANG J L, HAN M Z. The pathogenesis of poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Hematol, 2019, 40(9): 792-795. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.021.

[12] SONG Y, ZHAO H Y, LYU Z S, *et al*. Dysfunctional bone marrow mesenchymal stem cells in patients with poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(10): 1981-1989. DOI:10.1016/j.bbmt.2018.06.021.

[13] GHOBADI A, FIALA M A, RAMSINGH G, *et al*. Fresh or cryopreserved $CD34^+$-selected mobilized peripheral blood stem and progenitor cells for the treatment of poor graft function after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23(7): 1072-1077. DOI:10.1016/j.bbmt.2017.03.019.

[14] ATILLA E, TOPRAK S K, DEMIRER T. Current review of iron overload and related complications in hematopoietic stem cell transplantation[J]. Turk J Haematol, 2017, 34(1): 1-9. DOI:10.4274/tjh.2016.0450.

[15] MEYER S C, O'MEARA A, BUSER A S, *et al*. Prognostic impact of posttransplantation iron overload after allogeneic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19(3): 440-444. DOI:10.1016/j.bbmt.2012.10.012.

[16] LEITCH H A, GATTERMANN N. Hematologic improvement with iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: Clinical data, potential mechanisms, and outstanding questions[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 141: 54-72. DOI:10.1016/j.critrevonc.2019.06.002.

[17] QUARTA A, SGHERZA N, PASANISI A, *et al*. Switching from dispersible to film coated tablet formulation of deferasirox improves hemoglobin levels and transfusional interval in patients with transfusion-dependent-thalassemia[J]. Br J Haematol, 2020, 189(2): e60-e63. DOI:10.1111/bjh.16468.

[18] VIPRAKASIT V, AJLAN A, AYDINOK Y, *et al*. MRI for the diagnosis of cardiac and liver iron overload in patients with transfusion-dependent thalassemia: an algorithm to guide clinical use when availability is limited[J]. Am J Hematol, 2018, 93(6): E135-E137. DOI:10.1002/ajh.25075.

[19] ZHANG Y, ZHAI W, ZHAO M, *et al*. Effects of iron overload on the bone marrow microenvironment in mice[J]. PLoS ONE, 2015, 10(3): e0120219. DOI:10.1371/journal.pone.0120219.

[20] OKABE H, SUZUKI T, UEHARA E, *et al*. The bone marrow hematopoietic microenvironment is impaired in iron-overloaded mice[J]. Eur J Haematol, 2014, 93(2): 118-128. DOI:10.1111/ejh.12309.

[21] ZHANG X, SHI Y, HUANG Y, *et al*. Serum ferritin is a different predictor from transfusion history for allogeneic transplantation outcome in patients with severe aplastic Anemia[J]. Hematology, 2018, 23(5): 291-298. DOI:10.1080/10245332.2017.1390929.

(**收稿**:2021-08-16;**修回**:2021-09-05)

(编辑 汪勤俭)