

铁代谢红细胞系调节因子与铁稳态

赵晋英, 李艳伟*

(邵阳学院分子生物学诊断重点实验室, 湖南 邵阳 422000)

摘要 红细胞合成是人类和其他脊椎动物最耗铁的生理过程, 对机体铁稳态具有重要调节作用。Erythroferrone (ERFE) 是红细胞系来源的调节铁调素的主要激素。当机体存在应激性红细胞合成时, ERFE 合成增加, 铁调素表达受抑, 可促进机体铁吸收和储铁动员, 满足红细胞合成对铁的需求, 但在无效红细胞生成疾病中, 通过此作用也导致了铁过载的发生。ERFE 抑制肝细胞合成铁调素的作用机制尚不清楚, 但至少部分地依赖 BMP/SMAD 信号通路。ERFE 对铁代谢障碍性疾病和红细胞生成紊乱性贫血有重要的诊断及治疗价值。

关键词 红细胞生成; 铁稳态; 铁调素; 贫血; 铁过载; erythroferrone

中图分类号 R552

Erythroid Regulators in Iron Metabolism and Homeostasis

ZHAO Jin-Ying, LI Yan-Wei*

(Key Laboratory of Molecular Biology Diagnosis, Shaoyang University, Shaoyang 422000, Hunan, China)

Abstract Erythropoiesis, the most iron-consuming physiological process in human beings and other vertebrates, plays an important role in regulating iron homeostasis. Erythroferrone (ERFE) synthesized and secreted by erythroblasts is the major erythroid regulator of hepcidin. During stress erythropoiesis, increased ERFE inhibits the expression of hepcidin, which promote intestinal iron absorption and iron mobilization from recycling macrophages and stores, and meet iron demand for erythropoiesis. However, in the ineffective erythropoiesis diseases, iron overload is also caused by this effect. The mechanism by which ERFE inhibits hepcidin is unclear, but at least it is partly dependent on the BMP/SMAD signaling pathway. ERFE has important diagnostic and therapeutic values for iron metabolism disorders and ineffective erythropoiesis anemia.

Key words erythropoiesis; iron homeostasis; hepcidin; anemia; iron overload; erythroferrone

铁是红细胞合成的重要原料, 合成红细胞是脊椎动物最耗铁的生理过程^[1]。人类红细胞寿命相对较短, 更新较快, 每毫升红细胞含铁约 1 mg, 如果按成年人含 5 L 血液、红细胞压积为 45% 计算, 成人红细胞中约有 2.3 g 铁。红细胞的寿命约 120 d, 衰老后被巨噬细胞吞噬消化, 铁被回收利用输送到骨髓制造新的红细胞。人体每天约合成 20 mL 红细胞, 需要从血浆获取 20 mg 铁; 而血浆中仅含有 2 mg 转铁蛋白结合铁, 血浆铁必须更新 10 次才能满足合成红细胞的铁需求。因此, 红细胞合成对铁的高需求量和周转率的特点, 决定了红细胞生成与铁代谢之间必须相互依赖和密切配合^[2]。

在人类进化过程中, 外伤和感染是生存和繁衍后代的两大威胁, 而这两种威胁却以相反的方式对

铁代谢进行调节。外伤通常伴随着出血和贫血。为了恢复丢失的红细胞, 需要机体加速红细胞生成。人类一次性出血后, 红细胞生成率约为平时的 3 倍, 如果重复出血或慢性溶血时可高达 8 倍。红细胞生

收稿日期: 2018-08-10; 修回日期: 2018-09-16; 接受日期: 2018-09-21
湖南省教育厅科研项目 (No.16C1439) 资助
* 通讯作者 Tel: 13873995409; E-mail: Liyanwei915@163.com
Received: August 10, 2018; Revised: September 16, 2018; Accepted: September 21, 2018
Supported by Research Fund of Education Department of Hunan Province (No.16C1439)
* Corresponding author Tel: 13873995409; E-mail: Liyanwei915@163.com

成对铁供应非常敏感,如果血浆铁不足将严重影响贫血的恢复;当转铁蛋白浓度和转铁蛋白饱和度低于正常值时,即使基础红细胞的生成也将受到抑制。合成新的红细胞需要消耗大量铁。因此,机体储铁动员和肠道铁吸收增加,使血液中的铁供给量大幅增加;但这会促进病原微生物生长和繁殖,机体外伤后就倾向于患感染性疾病^[3];另外,铁过载也促进自由基生成和过氧化反应,加重组织损伤^[4]。为了较好地解决这些矛盾,机体进化出一系列调控机制,如严密控制血清和细胞内的游离铁浓度,将铁与高亲和力的蛋白质结合而隔离。另外,通过某些调节因子反过来抑制肠道铁吸收和储铁的动员,以降低血液铁供给量,控制感染和铁过载等^[5]。

机体铁稳态主要根据细胞和组织的铁需求量进行控制和调节。人体通常铁丢失量非常少,铁稳态主要通过调控肠道饮食铁吸收、巨噬细胞铁再循环利用、储铁器官的铁动员,以及循环铁向组织细胞的分布等过程实现。人体铁丢失主要是由上皮细胞脱落和微小的渗血引起,近端十二指肠的铁吸收大约 1 ~ 2 mg/d,足以弥补日常铁丢失;但当机体铁缺乏时,肠道铁吸收量可升高 10 倍。普遍认为,由两个系统对肠道铁吸收和储铁释放进行控制:一是储铁调节系统,当储铁缺乏时促进铁吸收,而当铁过载时降低铁吸收,以维持一定的储铁量;另一个调节因素是红细胞生成调节系统,在红细胞生成加速时,通过增加肠道铁吸收和储铁释放,来供应生成红细胞的铁需求。这两个调节系统紊乱或异常均会引起相关的临床疾病,如遗传性血色病(hereditary hemochromatosis, HH),是由于储铁调节系统紊乱引起的典型疾病。患病时饮食铁过度吸收,引起组织器官铁过载,最终导致组织损伤;再如 β -地中海贫血(β -thalassaemia Intermedia)患者的铁过载,就是红细胞前体细胞的过度增殖和对铁的需求增加,通过红细胞生成调节系统造成的铁过载。

铁代谢和红细胞生成相互调节的基本生理过程,尤其是红细胞生成对铁代谢调控的分子机制,仍存在大量空白。近年来,人们对此进行大量研究,并取得一些研究成果,本文将重点论述目前该领域取得的最新研究进展。

1 铁稳态调控关键机制——铁调素/膜铁转运蛋白 1 轴

尽管体内红细胞生成量和饮食铁吸收量有波

动,但血浆铁浓度还可稳定在 10 ~ 30 $\mu\text{mol/L}$,即使长期摄入高铁食物,机体总铁含量也能保持长久稳定。因此,人们早就预测机体肯定存在某种铁稳态调节机制。目前,证实的 1 条铁稳态调节轴由铁调素(hepcidin)和膜铁转运蛋白 1(ferroportin 1, FP1)组成。FP1 是细胞唯一的铁输出蛋白质,主要介导多种细胞向血浆输出铁,包括从膳食吸收铁的十二指肠上皮细胞和从衰老的红细胞中回收铁的巨噬细胞和储铁的肝细胞。铁调素由肝合成和分泌,可通过与 FP1 结合并引起其内吞和降解^[6]。在铁调素较高浓度下,还可直接抑制 FP1 的铁转运功能^[7]。如给小鼠注射铁调素,会迅速降低血浆铁浓度^[8]。注射铁调素激动剂,可以阻止膳食铁的吸收和肝的铁蓄积^[9]。而机体铁稳态的维持主要依赖储铁对肝细胞铁调素的反馈刺激。血浆铁浓度的短期稳定,则主要依赖转铁蛋白结合铁对铁调素的反馈刺激。有趣的是,这两种反馈机制都是通过骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)-SMAD 途径对铁调素的转录进行控制的^[10-12]。尽管 FP1 几乎在所有动植物细胞内表达,但铁调素及其在 FP1 上的结合位点只出现在脊椎动物,而脊椎动物体内有大量红细胞,造血组织也需要高水平的铁供给量^[13]。这就提示,红细胞生成可能参与机体铁调控轴。

2 铁稳态的红细胞系调节因子

早在 50 年前有人发现,注射促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)或缺氧导致红细胞合成增加后,均可促使十二指肠铁吸收增加。推测红细胞合成与铁吸收之间存在某种联系^[14]。后又发现,贫血和低氧可抑制铁调素的生成^[15],而推断铁调素肯定也在其中发挥重要作用。后续多项研究再次证实,在铁参数未发生任何变化之前,促红细胞生成素抑制铁调素的作用在不到 1 d 时间内就可出现^[16]。但这种作用离不开造血组织骨髓和脾的参与^[17]。总之,这些研究均提示,缺氧或注射 EPO 时,骨髓和脾等造血器官会产生某些红细胞系调节因子作用于铁调素来发挥铁代谢调节作用。

通过对无效红细胞生成疾病,尤其是 β -地中海贫血的研究,发现生长分化因子 15(growth differentiation factor 15, GDF15)和 erythroferrone(ERFE)两种物质,最具有铁代谢红系调节因子的特征^[18-20]。

2.1 GDF15

通过对体外培养人红细胞的转化生长因子 β

(transforming growth factor- β , TGF- β) 家族成员的转录谱进行鉴定,发现随着幼红细胞成熟 GDF15 表达显著增加^[21]。目前,部分证据支持 GDF15 可通过调节铁调素而发挥铁代谢调节作用。如临床研究发现,健康成人血浆 GDF15 浓度为 0.5 ± 0.05 ng/mL。I 型先天性红细胞生成性贫血时浓度为 10 ± 3 ng/mL^[22]。II 型患者为 1.8 ± 1.7 ng/mL^[23]。 β -地中海贫血患者为 66 ± 10 ng/mL。且 GDF15 浓度与可溶性转铁蛋白受体、促红细胞生成素和铁蛋白含量呈正相关; β -地中海贫血患者血清也能抑制原代培养人肝细胞的铁调素 mRNA 的表达。但取消 GDF15 后,可以逆转这种抑制^[21]。这些研究均表明,病理性升高的 GDF15 可抑制铁调素表达,GDF15 可能是红细胞系调节铁代谢的因子^[21]。

但另有研究并不支持 GDF15 作为主要的红细胞系调节因子,如丙酮酸激酶缺乏症表现为无效红细胞合成和铁过载性贫血。此时,尽管患者有明显的铁过载,血清铁调素被强烈抑制达 13 倍,但是 GDF15 的含量仅轻度升高。这提示,在该病中,GDF15 并非是抑制铁调素生成的主要因素^[24]。另外,缺乏 GDF15 表达的小鼠放血,对铁调素的抑制作用与野生型并无差异^[25]。 β -地中海贫血小鼠模型的表现也有别于人类患者,Hbbth3/+ 小鼠骨髓和脾 GDF15 表达并未增加^[25]。同样的模型的另一项研究发现,脾和骨髓的 GDF15 含量虽有所增加,但可能只是红细胞系细胞数量增加的结果,并非每个未成熟红细胞 GDF15 的表达增加^[20]。这些研究均提示,GDF15 调节铁调素的作用在小鼠和人类可能有区别,小鼠模型并不太适合研究人类某些疾病。而健康志愿者在注射 EPO 24 h 后,铁调素受到抑制,但 GDF15 未见发生显著改变。这也提示,GDF15 可能并未参与促红细胞生成素引起的铁调素抑制作用^[16, 26]。总之,GDF15 并非铁调素主要的红细胞系抑制因子,但高浓度的 GDF15 还是可能参与了无效红细胞生成性贫血疾病铁调素受抑的病理过程。

2.2 Erythroferrone (ERFE)

2014 年, Kautz 等^[27] 在小鼠骨髓中发现,由 *FAM132B* 基因编码的 ERFE,人类 *ERFE* 基因及氨基酸序列与小鼠非常相似,且在其他物种中高度保守。虽在多个组织中均检测到 ERFE mRNA,但 ERFE 主要由未成熟红细胞合成并分泌,C-末端含有 TNF α 样结构域,属于 TNF α /C1q 超家族成员。Kautz 等研究发现,给小鼠放血或注射促红细胞生成

素 15 h 后,肝及血清铁调素 mRNA 下降到基线的 10%。9 h 时,ERFE mRNA 表达增加 30 倍以上。在离体骨髓细胞中,促红细胞生成素可诱导 ERFE mRNA 表达超过 30 倍,但 Stat5 的化学抑制剂可完全抑制其增加,提示 JAK2-STAT5 通路参与促红细胞生成素对 ERFE 表达的调控^[27]。经过系统性筛查骨髓转录组证实,ERFE 是一种生理性调节铁调素的红细胞系调节因子,失血或注射促红细胞生成素均可促进其表达。转化医学的研究亦证实,ERFE 在多种无效红细胞生成性贫血或铁过载疾病中均发挥重要的作用^[28]。

3 ERFE 对铁调素的抑制作用

对 *ERFE* 基因敲除小鼠模型研究发现,ERFE 是一种生理性铁调素抑制因子。*ERFE* 基因敲除小鼠模型表型正常,但在红细胞大量生成的 6 周左右,会出现轻度低色素性贫血^[27]。给正常小鼠放血或注射促红细胞生成素 15 h 时,肝和血清铁调素 mRNA 浓度均会明显降低。但 *ERFE* 基因敲除小鼠在 24 h 内均不会出现铁调素表达的抑制,多次促红细胞生成素注射之后亦是如此,且小鼠需要更长时间来恢复出血引起的贫血,这可能就是因为缺乏对铁调素抑制,储铁动员和膳食铁吸收增加也延迟。

在研究 β -地中海贫血时,发现 ERFE 也是无效红细胞生成性贫血中抑制铁调素的调节因子。在 β -地中海贫血小鼠模型(Hbbth3/+)的骨髓和脾内,ERFE mRNA 显著增加(比野生型升高达 32 倍)^[29]。相比之下,GDF15 mRNA 不变或仅轻微增加(少于 2 倍)。而消除 ERFE 后,可恢复循环铁调素浓度到正常水平,肝脾的铁含量明显降低,也可部分缓解无效红细胞生成,但并不能改善贫血症状。对红细胞标记物血型糖蛋白 A 的 mRNA 和 ERFE mRNA 分析显示,骨髓 ERFE 的 mRNA 增加是由单个未成熟红细胞前体细胞表达增高引起,而脾内 ERFE mRNA 增加的原因,部分是由红细胞前体细胞数量增加所致。野生型小鼠血清 ERFE 含量极低,注射促红细胞生成素 200 U 后会明显升高,Hbbth3/+ 小鼠也明显升高,促红细胞生成素似乎通过至少 2 种途径影响 ERFE 的产生,既增加每个红细胞 ERFE mRNA 的表达量,也增加分泌 ERFE 的幼红细胞数量。给 Hbbth3/+ 小鼠输入 400 μ L 红细胞 48 h 时,可明显抑制骨髓和脾内 ERFE mRNA 的表达。Hbbth3/+ 小鼠断奶后,铁调素表达即受到抑制(约 8 倍),到了成年会出现进行性铁过载。由于

受铁过载调节,小鼠体内铁调素水平与野生型并无区别,但肝的铁含量升高5倍。*Hbbth3/+*小鼠消除ERFE后,可完全逆转对铁调素的抑制,但仅部分地阻止了铁过载,小鼠贫血并未改善。这些研究均表明,*Hbbth3/+*小鼠肠道铁吸收并非完全由ERFE介导,可能还存在其他调节机制。有研究发现,缺氧诱导因子2 α (hypoxia inducible factor-2 α , HIF2 α)可升高十二指肠铁转运蛋白二价金属转运体1 (divalent metal transporter 1, DMT1)、FP1的表达^[30],肠道铁吸收增加可能与此有关,但具体机制仍需进一步研究。

内源性促红细胞生成素可促使ERFE增加,铁调素表达抑制,促进铁吸收和动员,不仅有利于失血引起的贫血恢复^[27],也有利于炎症性贫血^[31]、溶血性贫血^[32]等其他类型贫血的恢复。用注射灭活牛布氏杆菌诱导的小鼠炎症性贫血模型中,早期炎症诱导铁调素升高,引起铁限制,但随着贫血加重,血浆促红细胞生成素含量升高,铁调素含量会降低,当炎症反应消退后,靠高水平的促红细胞生成素恢复贫血,而低水平的铁调素促使铁吸收和动员。就像铁调素基因敲除小鼠出现炎症性贫血时,恢复时间缩短,说明铁调素抑制有利于贫血的恢复^[33, 34]。事实上,贫血恢复期,骨髓和脾内ERFE mRNA表达增加和血液中EPO的增加是一致的^[31],ERFE对抑制铁调素发挥关键作用。正常小鼠炎症贫血在刺激后28 d会恢复到正常,这也与恢复期低水平的铁调素有关。但EPO基因敲除小鼠的贫血比野生型更严重,贫血恢复期由于高水平的血浆铁调素,导致炎症刺激后28 d还未完全恢复到正常水平。这些研究均支持,在炎症性贫血恢复期,ERFE通过抑制铁调素,对贫血恢复发挥了重要的作用。在苯胂诱导的短暂溶血性贫血小鼠模型中同样发现,ERFE会升高,对铁调素有抑制作用,也促进了贫血的恢复^[32]。另外,在血红蛋白缺乏症(hemoglobin deficit, hbd)小鼠、膳食铁缺乏小鼠等贫血模型中,也发现骨髓和脾内ERFE mRNA含量增加。这些研究均表明,除了低铁因素外,ERFE均表现出在铁缺乏性贫血时抑制铁调素的作用。

ERFE在生理或病理情况下抑制铁调素的作用,对人类也有证据。人类ERFE在骨髓或胎肝等造血组织中高表达,促红细胞生成素也可诱导其表达^[27]。2017年,Ganz等^[35]成功建立人ERFE免疫分析方法,使研究生理或病理情况下ERFE的直接临床意义更为便捷。与溶血性小鼠的表现相同,献血员丢失约400~450 mL血液后,也会出现ERFE

含量升高、铁调素含量降低,可持续至少2周,直到16周后这两种激素浓度才恢复到基线水平。人体注射促红细胞生成素后,血清ERFE也会快速升高,1~2 d达到峰值,随后铁调素浓度才会降低;未输血的 β -地中海贫血患者血清ERFE水平最高,铁调素浓度最低。经输血治疗后ERFE水平有所降低,但输血1周后又开始增加;在慢性肾性贫血患者中ERFE也增加,在肾病晚期用促红细胞生成素治疗贫血也会促进ERFE升高,提示ERFE对内源性和外源性EPO均有反应性^[36]。与贫血小鼠模型一致^[20],在中度缺铁性贫血儿童中也发现血清ERFE的增加^[37]。总之,这些临床研究均表明,人类ERFE在生理和病理情况下均可抑制铁调素,ERFE也最有可能是人类铁代谢的主要红细胞系调节因子^[38],但其具体作用机制仍需进一步研究。

4 ERFE抑制铁调素的作用机制

研究发现,微摩尔浓度的ERFE即可抑制原代肝细胞^[27]和肝细胞系Hep3B细胞^[39]铁调素的表达,提示抑制作用能通过精确的信号传导途径发挥作用。BMP-SMAD途径是调节铁调素表达的主要信号传导通路,BMP和铁等因素均可通过此信号途径调节铁调素的表达^[40]。利用小鼠模型发现,铁和ERFE通过相似的机制调节铁调素的表达。最初有研究提出,ERFE对铁调素的抑制可能不依赖于BMP^[27]。但后期的研究^[39]显示,ERFE抑制原代肝细胞和Hep3B细胞Smad1/5的磷酸化,而小鼠体内促红细胞生成素抑制铁调素的作用也是依赖于完整的Smad1/5信号途径。当敲除肝细胞和Hep3B的Smad1和Smad5后,即可消除ERFE抑制铁调素的作用。因此,ERFE抑制铁调素的作用至少部分地依赖BMP-SMAD信号通路。

进一步的研究发现,ERFE可能通过跨膜丝氨酸蛋白酶6(transmembrane serine proteases 6, TMPRSS6)来发挥抑制铁调素的作用。TMPRSS6又名基质酶-2(matriptase-2),可降解BMP受体复合物的关键成分HJV^[41-43]。继而,发挥负性调控BMP-SMAD通路的作用^[44, 45]。TMPRSS6基因突变可使血浆铁调素含量增加,减少肠道铁吸收和巨噬细胞铁释放,从而导致铁限制性贫血(iron-refractory iron deficiency anemia, IRIDA)发生^[45, 46]。值得注意的是,铁限制性贫血患者对EPO治疗有抵抗性。同样,在TMPRSS6基因失活的小鼠促红细胞生成素可促进ERFE mRNA表达增加,但对铁调素表达无抑制作

用。这提示,促红细胞生成素在 *TMPRSS6* 功能丧失的情况下,对铁调素的表达不能发挥抑制作用^[47]。地中海贫血模型小鼠(*Hbbth3/+*)的 *TMPRSS6* 基因失活后,虽然血清促红细胞生成素浓度很高,但血清铁调素浓度并未受到抑制^[48-50]; *TMPRSS6* 基因敲除小鼠的 *ERFE* 水平很高,且与其贫血和高浓度的促红细胞生成素表现一致^[47]。这些证据均表明, *ERFE* 和 *TMPRSS6* 之间可能存在某种交互作用。但问题是, *TMPRSS6* 是否在 *ERFE* 抑制铁调素的过程中发挥关键性作用呢? 一方面, *ERFE* 可能通过 *BMP* 信号通路抑制铁调素的表达^[27]。当 *TMPRSS6* 失活时,导致 *BMP* 信号通路高度激活, *ERFE* 对铁调素的抑制成比例被缩小。多种铁过载小鼠模型经静脉放血治疗后,对铁调素的表达有急性抑制作用^[27, 47]。当铁过载加重时,对铁调素的抑制也会成比例减少,这些现象支持上述解释。当然,也存在另一种可能性, *TMPRSS6* 可能直接参与了 *ERFE* 的信号传导通路。然而,重组 *ERFE* 作用于 *TMPRSS6* 基因缺失小鼠的肝细胞,仍然表现出抑制铁调素的作用^[51]。使用 *BMP* 信号通路抑制剂并不影响促红细胞生成素对铁调素的抑制作用^[47]。总之, *ERFE* 对铁调素抑制的具体机制仍有待进一步研究和探索。

5 ERFE 的临床应用

鉴于 *ERFE* 可抑制铁调素表达,若能准确检测血液中 *ERFE* 浓度的变化规律,并明确其与多种铁过载或红细胞生成紊乱疾病的关系,将对于这些疾病具有重要的诊断价值。若将 *ERFE* 作为靶点研发相关激动剂或拮抗剂,将对这些疾病亦具有重要的

治疗价值。许多 β -地中海贫血患者血浆 *ERFE* 浓度升高可引起铁调素抑制,尤其在反复输血或铁超载的患者中更是如此^[35]。一些临床前研究证实, *ERFE* 拮抗治疗策略将增加铁调素的表达,可有效防止铁过载发生^[29]; 血浆 *ERFE* 升高仅限于纳摩尔级。因此,通过人源化单克隆抗体来中和 *ERFE* 也是可行的,且使用剂量较少; *ERFE* 拮抗剂也可用于其他铁过载性贫血,包括遗传性疾病,如先天性红细胞生成异常性贫血(*congenital dyserythropoietic anemia, CDA*)、某些铁粒幼细胞贫血和丙酮酸激酶缺乏性贫血等,及后天获得性疾病如骨髓增生异常综合征的某些诊断亚型。总之,对于这些需要反复输血的贫血患者, *ERFE* 拮抗剂对预防铁过载会非常有效^[52]。相反,炎症性贫血和慢性肾性贫血等疾病,铁调素浓度升高,并限制了铁的利用,干扰了红细胞生成。此时,应用模拟 *ERFE* 活性的蛋白质、肽和小分子物质等激动剂,亦可能是非常有价值的。

6 问题与展望

综上所述,铁调素/*FP1* 轴在铁稳态调节中发挥关键作用。红细胞生成作为人体最主要的耗铁过程,既对机体铁代谢有依赖性,也对机体铁稳态具有调节作用。目前已经发现,由未成熟红系细胞产生的多种因子能通过抑制铁调素的表达参与铁代谢的调控过程。其中, *ERFE* 可能是主要的红细胞系调节因子,它通过抑制铁调素来发挥作用(见 *Fig.1*),其抑制作用可能依赖 *BMP/SMAD* 信号通路,但具体的作用机制仍需开展多种高通量的研究来证实。值得一提的是, *ERFE* 也在骨骼肌(亦称肌联素,

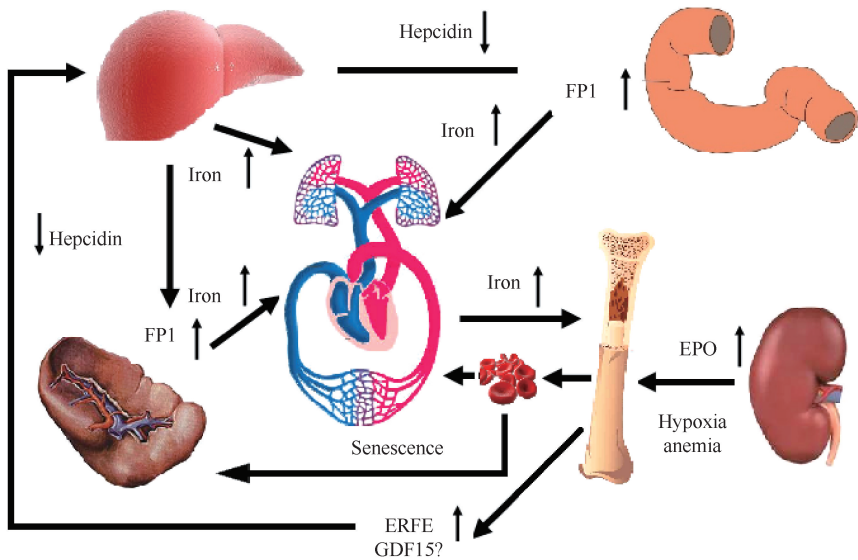


Fig.1 ERFE participates in the regulation of iron metabolism by inhibiting hepcidin

myonectin) 中高表达,可影响脂肪组织及肝的脂肪酸代谢,并与饥饿所致的肝自噬密切相关^[53]。因为骨骼肌细胞合成肌红蛋白也需要消耗铁元素,是否骨骼肌来源的 ERFE 可调节铁调素表达和调控铁代谢,值得进一步研究。另外,若能对 ERFE 检测方法进行标准化,深入分析 ERFE 的变化规律及其与疾病的关系,研发以 ERFE 为靶点的相关激动剂或拮抗剂,将对铁代谢障碍性疾病或红细胞生成紊乱性贫血有重要的诊断及治疗价值。探索 ERFE 临床疾病诊断及治疗之路仍很长。

参考文献 (References)

- [1] Kafina MD, Paw BH. Intracellular iron and heme trafficking and metabolism in developing erythroblasts [J]. *Metallomics*, 2017, **9**(9): 1193-1203
- [2] Gillebert ER, Coleman DH, Pirzio-Biroli G, et al. Erythrokinetics: quantitative measurements of red cell production and destruction in normal subjects and patients with anemia [J]. *Blood*, 2016, **127**(11): 1375
- [3] Stefanova D, Raychev A, Deville J, et al. Hepcidin protects against lethal escherichia coli sepsis in mice inoculated with isolates from septic patients [J]. *Infect Immun*, 2018, **86**(7). pii: e00253-18
- [4] Imam MU, Zhang S, Ma J, et al. Antioxidants mediate both iron homeostasis and oxidative stress [J]. *Nutrients*, 2017, **9**(7). pii: E671
- [5] Rybinska I, Cairo G. Mutual cross talk between iron homeostasis and erythropoiesis [J]. *Vitam Horm*, 2017, **105**: 143-160
- [6] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization [J]. *Science*, 2004, **306**(5704): 2090-2093
- [7] Aschemeyer S, Qiao B, Stefanova D, et al. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin [J]. *Blood*, 2018, **131**(8): 899-910
- [8] Rivera S, Nemeth E, Gabayan V, et al. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferrremia and is concentrated in ferroportin-containing organs [J]. *Blood*, 2005, **106**(6): 2196-2199
- [9] Ramos E, Ruchala P, Goodnough JB, et al. Minihepcidins prevent iron overload in a hepcidin-deficient mouse model of severe hemochromatosis [J]. *Blood*, 2012, **120**(18): 3829-3836
- [10] Corradini E, Meynard D, Wu Q, et al. Serum and liver iron differently regulate the bone morphogenetic protein 6 (BMP6)-SMAD signaling pathway in mice [J]. *Hepatology*, 2011, **54**(1): 273-284
- [11] Koch PS, Olsavsky V, Ulbrich F, et al. Angiocrine Bmp2 signaling in murine liver controls normal iron homeostasis [J]. *Blood*, 2017, **129**(4): 415-419
- [12] Canali S, Zumbrennen-Bullough KB, Core AB, et al. Endothelial cells produce bone morphogenetic protein 6 required for iron homeostasis in mice [J]. *Blood*, 2017, **129**(4): 405-414
- [13] Glomski CA, Tamburlin J, Chainani M. The phylogenetic odyssey of the erythrocyte. III. Fish, the lower vertebrate experience [J]. *Histol Histopathol*, 1992, **7**(3): 501-528
- [14] Mendel GA. Studies on iron absorption. I. The relationships between the rate of erythropoiesis, hypoxia and iron absorption [J]. *Blood*, 1961, **18**: 727-736
- [15] Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2002, **110**(7): 1037-1044
- [16] Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin [J]. *Haematologica*, 2010, **95**(3): 505-508
- [17] Liu Q, Davidoff O, Niss K, et al. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis [J]. *J Clin Invest*, 2012, **122**(12): 4635-4644
- [18] Kim A, Nemeth E. New insights into iron regulation and erythropoiesis [J]. *Curr Opin Hematol*, 2015, **22**(3): 199-205
- [19] Wang C, Fang Z, Zhu Z, et al. Reciprocal regulation between hepcidin and erythropoiesis and its therapeutic application in erythroid disorders [J]. *Exp Hematol*, 2017, **52**: 24-31
- [20] Mirciov CS, Wilkins SJ, Dunn LA, et al. Characterization of putative erythroid regulators of hepcidin in mouse models of anemia [J]. *PLoS One*, 2017, **12**(1): e0171054
- [21] Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin [J]. *Nat Med*, 2007, **13**(9): 1096-1101
- [22] Tamary H, Shalev H, Perez-Avraham G, et al. Elevated growth differentiation factor 15 expression in patients with congenital dyserythropoietic anemia type I [J]. *Blood*, 2008, **112**(13): 5241-5244
- [23] Casanovas G, Swinkels DW, Altamura S, et al. Growth differentiation factor 15 in patients with congenital dyserythropoietic anaemia (CDA) type II [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2011, **89**(8): 811-816
- [24] Finkenstedt A, Bianchi P, Theurl I, et al. Regulation of iron metabolism through GDF15 and hepcidin in pyruvate kinase deficiency [J]. *Br J Haematol*, 2009, **144**(5): 789-793
- [25] Casanovas G, Vujic Spasic M, Casu C, et al. The murine growth differentiation factor 15 is not essential for systemic iron homeostasis in phlebotomized mice [J]. *Haematologica*, 2013, **98**(3): 444-447
- [26] Robach P, Recalcatti S, Girelli D, et al. Serum hepcidin levels and muscle iron proteins in humans injected with low- or high-dose erythropoietin [J]. *Eur J Haematol*, 2013, **91**(1): 74-84
- [27] Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism [J]. *Nat Genet*, 2014, **46**(7): 678-684
- [28] Gurieva I, Frydlova J, Rychtarcikova Z, et al. Erythropoietin administration increases splenic erythroferrone protein content and liver TMPRSS6 protein content in rats [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2017, **64**: 1-7
- [29] Kautz L, Jung G, Du X, et al. Erythroferrone contributes to hepcidin suppression and iron overload in a mouse model of beta-thalassemia [J]. *Blood*, 2015, **126**(17): 2031-2037
- [30] Taylor M, Qu A, Anderson ER, et al. Hypoxia-inducible factor-2alpha mediates the adaptive increase of intestinal ferroportin during iron deficiency in mice [J]. *Gastroenterology*, 2011, **140**(7): 2044-2055
- [31] Kautz L, Jung G, Nemeth E, et al. Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation [J]. *Blood*, 2014, **124**(16): 2569-2574
- [32] Jiang X, Gao M, Chen Y, et al. EPO-dependent induction of erythroferrone drives hepcidin suppression and systematic iron absorption under phenylhydrazine-induced hemolytic anemia [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2016, **58**: 45-51
- [33] Kim A, Fung E, Parikh SG, et al. A mouse model of anemia of inflammation: complex pathogenesis with partial dependence on hepcidin [J]. *Blood*, 2014, **123**(8): 1129-1136
- [34] Gardenghi S, Renaud TM, Meloni A, et al. Distinct roles for hepcidin and interleukin-6 in the recovery from anemia in mice injected with heat-killed *Brucella abortus* [J]. *Blood*, 2014, **123**(8): 1137-1145
- [35] Ganz T, Jung G, Naeim A, et al. Immunoassay for human serum erythroferrone [J]. *Blood*, 2017, **130**(10): 1243-1246
- [36] Hanudel MR, Rappaport M, Chua K, et al. Levels of the erythropoietin-responsive hormone erythroferrone in mice and humans with chronic kidney disease [J]. *Haematologica*, 2018,

- 103**(4): e141-e142
- [37] El Gendy FM, El-Hawy MA, Shehata AMF, *et al.* Erythroferrone and iron status parameters levels in pediatric patients with iron deficiency anemia[J]. *Eur J Haematol*, 2018, **100**(4): 356-360
- [38] Lawen A. Is erythroferrone finally the long sought-after systemic erythroid regulator of iron? [J]. *World J Biol Chem*, 2015, **6**(3): 78-82
- [39] Wang CY, Core AB, Canali S, *et al.* Smad1/5 is required for erythropoietin-mediated suppression of hepcidin in mice [J]. *Blood*, 2017, **130**(1): 73-83
- [40] Yu PB, Hong CC, Sachidanandan C, *et al.* Dorsomorphin inhibits BMP signals required for embryogenesis and iron metabolism[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, **4**(1): 33-41
- [41] Silvestri L, Pagani A, Nai A, *et al.* The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin[J]. *Cell Metab*, 2008, **8**(6): 502-511
- [42] Finberg KE, Whittlesey RL, Fleming MD, *et al.* Down-regulation of Bmp/Smad signaling by Tmprss6 is required for maintenance of systemic iron homeostasis[J]. *Blood*, 2010, **115**(18): 3817-3826
- [43] Wahedi M, Wortham AM, Kleven MD, *et al.* Matriptase-2 suppresses hepcidin expression by cleaving multiple components of the hepcidin induction pathway[J]. *J Biol Chem*, 2017, **292**(44): 18354-18371
- [44] Folgueras AR, de Lara FM, Pendas AM, *et al.* Membrane-bound serine protease matriptase-2 (Tmprss6) is an essential regulator of iron homeostasis[J]. *Blood*, 2008, **112**(6): 2539-2545
- [45] Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, *et al.* Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA) [J]. *Nat Genet*, 2008, **40**(5): 569-571
- [46] Du X, She E, Gelbart T, *et al.* The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency [J]. *Science*, 2008, **320**(5879): 1088-1092
- [47] Nai A, Rubio A, Campanella A, *et al.* Limiting hepatic Bmp-Smad signaling by matriptase-2 is required for erythropoietin-mediated hepcidin suppression in mice[J]. *Blood*, 2016, **127**(19): 2327-2336
- [48] Nai A, Pagani A, Mandelli G, *et al.* Deletion of TMPRSS6 attenuates the phenotype in a mouse model of beta-thalassemia [J]. *Blood*, 2012, **119**(21): 5021-5029
- [49] Guo S, Casu C, Gardenghi S, *et al.* Reducing TMPRSS6 ameliorates hemochromatosis and beta-thalassemia in mice[J]. *J Clin Invest*, 2013, **123**(4): 1531-1541
- [50] Schmidt PJ, Toudjarska I, Sendamarai AK, *et al.* An RNAi therapeutic targeting Tmprss6 decreases iron overload in Hfe (-/-) mice and ameliorates anemia and iron overload in murine beta-thalassemia intermedia [J]. *Blood*, 2013, **121**(7): 1200-1208
- [51] Aschemeyer S, Gabayan V, Ganz T, *et al.* Erythroferrone and matriptase-2 independently regulate hepcidin expression[J]. *Am J Hematol*, 2017, **92**(5): E61-E63
- [52] 常园园, 范秋灵. Erythroferrone-铁调素轴在肾性贫血中的研究进展[J]. *中国临床研究* (Chang YY, Fan QL. Research progress of Erythroferrone- hepcidin axis in renal anemia [J]. *Chin J Clin Res*), 2017, **30**(2): 268-271
- [53] 赵茜, 吴立玲, 李丽. 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 15 的研究进展[J]. *生理科学进展* (Zhao Q, Wu LL, Li L. Research progress of complement C1q/tumor necrosis factor-related protein 15 [J]. *Prog Physiol Sci*), 2017, **48**(3): 193-196