【临床研究】 ·综 述·

运动与恶性肿瘤铁代谢的相关性

陈 泉[1]，黄晓蒂[1]，万 嫣[1]，李 柏[2*]
（1. 海军军医大学中医系，上海 200433；2. 海军军医大学附属长海医院康复医学科，上海 200433）

摘要：铁是所有生命体不可或缺的微量元素，参与各种重要的生命代谢过程。机体铁代谢的紊乱导致铁缺乏或铁过载都会引起相应的疾病。运动过程中的低铁状态和恶性肿瘤患者体内出现的铁过载，与血清铁蛋白、铁调素、转铁蛋白和转铁蛋白受体 1 等具有一定相关性，运动对恶性肿瘤患者体内的铁代谢具有一定的调控作用。本文综述运动对恶性肿瘤和铁代谢的影响及未来研究的展望。

关键词：铁代谢；铁调素；运动；恶性肿瘤
中图分类号：R730.1；R977.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2018）05-0348-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.05.013

Correlation between physical exercise and iron metabolism in malignant tumor patients

CHEN Quan[1], HUANG Xiao-di[1], WAN Yan[1], LI Bai[2*]
(*1. Department of Traditional Chinese Medicine, Naval Military Medical University, Shanghai 200433;*
2. Department of Rehabilitation, Changhai Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Iron existed in normal cells and various kinds of tumor cells is a kind of life indispensable elements, which widely participate in various important metabolic life processes. However, the iron metabolism disorder may lead to iron deficiency or iron overload to causes the corresponding diseases. The low iron state caused by physical exercise and the iron overload of cancer patients are correlated with ferritin, hepcidin, transferrin and transferrin receptor 1. Usually, the physical exercise can regulate the iron metabolism in cancer patients. This review describes that the physical exercise may inhibit malignant tumor growth through the way of regulating iron metabolism.

Key words: iron metabolism; hepcidin; physical exercise; malignant tumor

铁是人体不可缺少的必需微量元素，也是人体中含量最高的微量元素，其在血液中与糖蛋白结合，形成转铁蛋白（Tf）并进行转运，之后通过与转铁蛋白受体（TfR）结合进入细胞内，广泛参与机体新陈代谢过程。铁在体内除参与呼吸链电子传递，在血红蛋白中参与氧、二氧化碳的转运与贮存等功能外，也与机体的免疫功能相关。机体铁代谢的紊乱可导致缺铁性贫血、骨质增生异常综合征等疾病的发生[1]。研究也发现，体内铁的过载也可影响免疫功能[2]。针对恶性肿瘤细胞的研究发现，铁是恶性肿瘤细胞增殖的重要辅助因子，恶性肿瘤患者体内往往呈现高铁状态，运动过程中铁代谢的调节可以使运动员体内呈现低铁状态[3-4]。本文综述运动对恶性肿瘤和铁代谢的影响及未来研究的展望。

1 铁代谢及其作用

1.1 铁在人体内的代谢

人体必需微量元素中，铁的含量最多，总量达

收稿日期：2018-01-22；**修回日期：**2018-03-16
作者简介：陈 泉，硕士研究生，研究方向：中西医结合防治肿瘤。
通信作者：李 柏，主任医师，中西医结合防治肿瘤及肿瘤康复。
基金项目：国家自然科学基金项目（编号：81503632）；上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划（2014年－2016年）（编号：ZY3-CCCX-3-7002）。

3 ～ 5 g。铁在人体内的存在状态可分为两大类：功能铁和贮存铁。食物中的铁是以 Fe^{2+}（动物）或 Fe^{3+}（植物）的形式存在的，Fe^{3+}经肠上皮细胞刷状缘细胞色素酶 B 还原成 Fe^{2+}[5]。随后，细胞内的 Fe^{2+}需在氧化酶、膜铁转运蛋白（FPN）辅助蛋白或铜蓝蛋白的作用下氧化成 Fe^{3+}，之后进入血液循环[6]。游离铁在血液中能引起氧化还原反应，并能产生自由基引起组织氧化损伤，所以铁在运输时与糖蛋白结合为 Tf 进行转运，并与含铁蛋白或红细胞、血红蛋白和单核细胞等细胞内存在的转铁蛋白受体 1（TfR1）结合，从而转运至各细胞转化为含铁蛋白供机体利用[7]。机体未利用的铁会以铁蛋白和含铁血黄素的形式储存起来，以备用。

1.2 铁对细胞的作用

1.2.1 对正常细胞

铁是人体维持正常生理活动必不可少的金属元素，有着极为重要的生物学作用，主要表现在：铁是许多结合蛋白和酶的组成成分；铁在血红蛋白中的作用与氧、二氧化碳的转运和贮存密切相关；生物氧化中呼吸链的电子传递离不开铁，从而影响机体的各种代谢；此外，铁与机体免疫功能也有一定相关性。所以，保证体内铁含量正常有利于机体的各项生命活动。体内铁含量的变化对机体的影响一直是这些年研究的热点。朱东洋等[8]的研究发现，随着铁浓度的增大，$CD4^+/CD8^+$水平呈线性降低，提示，铁含量较高不利于人外周血淋巴细胞增殖，从而影响人体的免疫功能。何丽敏等[9]通过电泳分别对缺铁、正常铁含量和高铁含量大鼠外周血淋巴细胞 DNA 损伤本底值分析显示，与正常铁含量的大鼠相比，缺铁大鼠 DNA 损伤本底值及 H_2O_2 联合损伤未见增加，而高铁含量可引发机体外周血淋巴细胞 DNA 损伤本底值及 H_2O_2 联合损伤加剧，对外周血淋巴细胞造成很大损伤。本研究提示，低铁状态基本不会对正常细胞造成损伤，而高铁状态对细胞增殖不利，从而影响机体的正常功能。

1.2.2 对恶性肿瘤细胞

铁是 DNA 合成酶和细胞增殖的关键因子，是恶性肿瘤细胞增殖的重要辅助因子[10]。大多数恶性肿瘤患者体内呈高铁状态，可能与铁含量对恶性肿瘤细胞的作用密切相关。研究表明，铁过载可能通过激活 ERK1/2-MMP-9/c-Myc/IL-6 信号通路促进胃癌细胞增殖[11]。也有研究表明，铁过载会增加乳腺癌发生风险，其原因为铁过载可以诱发产生大量活性氧，损伤 DNA，从而破坏蛋白质和脂质，产生基因突变和细胞损害；另外，铁离子还可通过氧化还原反应产生活性氧簇（ROS）诱导细胞凋亡[12]。Bauckman 等[13]认为，细胞内铁离子增加会增强细胞内的氧化应激反应，导致细胞内的 ROS 增多，而 ROS 增多会损伤 DNA，激活 Ras 信号通路，诱导 P53/PTEN 信号通路的失活，从而导致卵巢癌的发生；此外，女性经血回流可激活 *Ras*、*p53* 等癌基因，引起输卵管伞端细胞异常增殖，其中 Fe^{3+}起关键作用。Yamada 等[14]研究发现，铁离子的持续刺激与正常上皮向透明细胞癌的转化密切相关。

Uberti 等[15]研究发现，维生素 D_3 可以通过缓解由 Fe^{3+}引发的氧化应激反应，抑制由体内循环铁导致的恶性肿瘤发生。此外，铁螯合剂可去除恶性肿瘤细胞内过多的铁离子从而抑制细胞增殖，Brard 等[16]通过去铁胺螯合细胞内的铁离子，从而促进卵巢癌细胞凋亡，抑制恶性肿瘤细胞增殖，发挥抗肿瘤作用。由此可推测，铁离子对特定基因的表观遗传学及转录的调节，可能也是其诱发恶性肿瘤的机制之一。综上，低铁含量能抑制恶性肿瘤细胞的生长增殖，而高铁含量有利于恶性肿瘤的发生和增殖。

2　运动与铁代谢

机体内血清铁蛋白水平高低是判断铁含量高低的敏感指标，也是反应铁储存量的敏感指标。运动后铁调素的表达增加，致使十二指肠黏膜对铁的吸收转运减少，降低体循环中的铁水平；另一方面，运动过程中铁随汗液、尿液和胆汁等排出增加，铁丢失增多[17-18]，因此运动后机体会呈现低铁状态。有研究表明，经过 9 周运动训练的大鼠与非运动组

大鼠相比，前者肝脏铁浓度或单位重量的含铁量呈下降趋势，并且粪便中铁含量升高，小肠对铁的吸收明显减少[19]。这种运动后的低铁状态可能与铁的吸收减少、丢失增多，红细胞数量减少、需求增多等因素有关。

运动过程中，血液自由基浓度增加，pH 值下降，体温升高，儿茶酚胺类激素合成释放增多均可导致红细胞脆性增加，同时在肌肉的强力收缩挤压下，造成红细胞破裂、溶血的可能性大大提高。另一方面，随着合成代谢和分解代谢加剧，机体对氧和 ATP 的需求大增，对红细胞的数量和携氧量有更高的要求，肌肉应激性增加 Tf 以及 TfR 表达，以促进肌细胞对铁的吸收[20]。

铁调素是一种肝脏分泌的新型多肽，从人血清和尿样中提取。有研究认为，铁调素是主要的铁调节激素，自肝脏合成分泌入血液，将机体铁代谢的信号转导至十二指肠细胞、巨噬细胞等，从而对机体的铁代谢平衡进行调控[21]。刘君雯等[18]针对 12 位女大学生运动员环城赛跑前后即刻血清铁、铁蛋白、铁调素含量的测定结果分析提示，赛后即刻血清铁含量升高，赛后 1 d 铁调素出现上升，而铁蛋白出现下降趋势。但王羽等[22]针对急性心力衰竭模型大鼠运动后机体铁代谢变化情况的研究显示，运动后即刻血清铁含量显著降低，3 h 后铁调素 mRNA 表达增加，而 1 d 后铁调素表达下降。以上两项研究结果不一致的原因可能与运动的强度相关。一项研究老龄大鼠的耐力训练研究发现，运动组大鼠铁蛋白和血清铁含量均低于安静对照组，肝组织铁调素 mRNA 表达量高于安静对照组[23]。宋刚等[24]针对女性长跑运动员的为期 2 个月的铁代谢监测结果显示，2 个月运动后血清铁和铁蛋白水平出现下降趋势，但在运动后期，机体会进行调整恢复，并不会因此而导致运动性缺铁性贫血。由此可看出，长期运动后铁调素与铁蛋白呈现负相关性。目前，对于运动过程中和运动后，机体内铁调素对铁代谢的调控存在一定争议。比较公认的调控通路是肝跨膜丝氨酸蛋白酶 6（TMPRSS6）/ 铁调素调节蛋白（HJV）- 铁调素 - 肝 FPN1[22]。研究认为，*TMPRSS6* 和 *HJV* 是目前已知的对铁调素发挥重要调控作用的两个基因，并且 *TMPRSS6* 对 *HJV* 有负调控作用[25-26]。FPN1 是哺乳动物中目前发现惟一可释放铁的蛋白，且是铁调素的下游因子。分布于细胞膜的 FPN1 将肝细胞和巨噬细胞内储存的铁以及十二指肠内吸收的铁运送至血液循环，而运动过程中，TMPRSS6 可反向调控 HJV 和铁调素的表达，铁调素与肝细胞膜表面或十二指肠黏膜细胞表面的 FPN1 结合，从而影响细胞内铁的释放，进而影响血清铁含量。

3 恶性肿瘤的铁代谢及其调节

3.1 恶性肿瘤患者体内铁储存量高

铁蛋白是人体含铁最多的蛋白，对铁的代谢有着重要作用，可以反映人体内部铁的储存量和营养状态，可作为判断体内是否存在铁缺乏或超负荷的有效指标。大量资料表明，恶性肿瘤患者体内血清铁蛋白异常增多，机体内铁的储存量与肿瘤发生密切相关，包括乳腺癌、肺癌、肝癌、直肠癌、卵巢癌以及胃癌等[9, 27-32]。研究发现，大多数恶性肿瘤细胞可合成和分泌铁蛋白，且恶性肿瘤细胞对组织细胞的损伤作用导致肝细胞对铁蛋白的清除率降低，大部分恶性肿瘤患者在疾病后期可能出现贫血，并诱导机体铁蛋白异常合成，从而导致铁调素过度分泌使巨噬细胞铁循环受抑，铁储存量增多[33-34]。

3.2 恶性肿瘤细胞的铁代谢调节

3.2.1 血清铁蛋白

血清铁蛋白可以反应铁储存量，也是恶性肿瘤的标志物之一[35]。早在 1974 年 Marcus 等[36]就发现乳腺癌患者血清铁蛋白增高，并与正常女性相比，早期乳腺癌患者血清铁蛋白浓度升高。血清铁蛋白是肿瘤宿主反应标志物，是诊断某些恶性肿瘤的可靠指标，一定程度上可用于协助临床诊断。杨健之等[37]发现，卵巢癌患者临床分期越晚，血清铁蛋白水平越高，手术化疗 2 年中无复发和未死亡患者的血清铁蛋白含量较复发或死亡者低，提示血清铁蛋

白可能与疾病进展有关，可作为判断预后的重要指标。研究发现，肺癌患者血清铁蛋白水平显著高于肺良性病变患者，并且鳞癌患者以及肿瘤较大、分化较低和处于晚期的非小细胞肺癌患者体内血清铁蛋白水平分别显著高于腺癌以及肿瘤较小、分化较高和早期的患者[38]。综上可见，血清铁蛋白与恶性肿瘤发生的关系密切。

3.2.2 转铁蛋白和转铁蛋白受体 1

Tf 是 Fe^{3+}的转运载体，通过与细胞表面的 TfR 结合将外周血中的铁转运至细胞内。恶性肿瘤细胞中 TfR 含量显著高于正常细胞，且恶性肿瘤组织自身能够合成 Tf，促进细胞增殖。史民等[39]通过对不同动物血清 Tf 促恶性肿瘤细胞生长作用的研究发现，高浓度（25 mg/L）的人 Tf 对乳腺癌 GR2H6 细胞有强促生长效应，且较低浓度（250 μg/L）时仍有较高促生长活性。TfR 分为两种亚型，TfR1 普遍存在于细胞表面，TfR2 在正常情况下主要在肝脏中表达。TfR1 亲和力更高，其在许多恶性肿瘤细胞中呈高度表达，与正常细胞相比，TfR1 高表达的恶性肿瘤细胞铁吸收速度更快，有利于恶性肿瘤细胞增殖[40-41]。目前，Tf 及 TfR 相关性恶性肿瘤靶向治疗方案已有较多研究。李华等[42]利用这一特殊物质，用 Tf 修饰共载多柔比星和人参皂苷 Rg3 脂质体对胃癌患者进行靶向治疗。余和平等[43]研究发现，青蒿素联合 Tf 对乳腺癌 MT40 细胞生长的抑制作用较单用青蒿素明显增强。恶性肿瘤细胞对铁的需求增加，体内关于铁调控的相关蛋白也会发生变化，但是如何通过某种方式干预恶性肿瘤细胞铁代谢并抑制恶性肿瘤生长，可能是一个值得研究的方向。

3.2.3 铁调素和膜铁转运蛋白 1

铁调素通过与 FPN1 结合，减弱细胞内铁的转出作用，从而调节人体内铁的含量[44-45]。人体体内铁稳态主要通过 FPN1- 铁调素调节轴的维持，恶性肿瘤的发生即调节轴受恶性肿瘤细胞影响从而破坏机体铁稳态。临床研究表明，相比正常的乳腺上皮细胞，乳腺癌细胞自身铁调素呈高表达状态，而 FPN1 表达减少，从而使恶性肿瘤细胞中铁转出减少，可利用铁增加[46]。肠癌组织中铁调素阳性表达率高于正常肠黏膜组织，肠癌 T_3/T_4 期铁调素阳性表达率高于肠癌 T_1/T_2 期，提示，肠癌组织中铁调素的表达与其分期有关[47]。关于铁调素调节，也有学者提出是因为恶性肿瘤患者脂多糖异常增高，刺激白介素（IL）-6 表达增多，从而导致铁调素表达增加[48]。此外，恶性肿瘤患者体内 IL-6 可与肝细胞膜上的 IL-6 受体结合，通过激活下游 JAK2/STAT3 激酶途径从而上调铁调素的基因表达[49]。由此可推测，恶性肿瘤细胞通过多种途径使体内铁调素高表达，使体内可利用铁增加，促进恶性肿瘤细胞自身的生长。

3.3 运动与恶性肿瘤在铁代谢方面的联系

目前，运动与恶性肿瘤的关系已有相关研究，运动能抑制恶性肿瘤生长，能减少恶性肿瘤复发转移，延长生存期，但运动抑制恶性肿瘤生长的机制仍少有研究。运动能使血清中铁调素水平上升，并且肌细胞膜表面 FPN1 表达下降，TfR1 增加，摄铁功能增加而释放铁减少，肌细胞从血液中摄取更多的铁，从而使机体内铁蛋白下降[50]。恶性肿瘤患者大多呈现高铁状态，铁过载会导致恶性肿瘤风险增加，促进恶性肿瘤细胞生长和增殖。由此推测，运动可能通过干预恶性肿瘤细胞的铁代谢，降低血清铁含量，引起铁剥夺，从而抑制恶性肿瘤生长。

4 总结与展望

长期运动使机体呈现低铁状态，血清铁蛋白含量降低，铁的利用增加，但在每次运动一小段时间后，机体会通过适应和调整，使铁代谢维持正常，并不会因此使机体缺铁或出现缺铁性贫血。即使恶性肿瘤患者出现贫血，与机体内仍呈现高铁状态并不矛盾。随着恶性肿瘤发病率与死亡率急速增长，对恶性肿瘤的治疗是留给世界刻不容缓的难题。运动导致机体内血清铁蛋白下降与恶性肿瘤患者铁代谢导致的铁蛋白上升具有反相关性，其中可能隐藏着需要探索的关联点。通过观察恶性肿瘤患者适当运动后，机体血清铁蛋白含量，不同组织铁调素含量，

不同细胞膜上 TfR1、TfR2 的表达，有助于阐述运动干预恶性肿瘤细胞铁代谢对恶性肿瘤产生的作用，探索和展望有规律的适当运动联合药物靶向治疗对恶性肿瘤患者的治疗作用。

参考文献：

[1] Shenoy N, Vallumsetla N, Rachmilewitz E, *et al*. Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome[J]. Blood, 2014, 124(6): 873-881.

[2] Porter JB, Garbowski M. The pathophysiology of transfusional iron overload[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2014, 28(4): 683-701.

[3] Som Dev, Babitt JL. Overview of iron metabolism in health and disease[J]. Hemodial Int, 2017, 21(Suppl 1): S6-S20.

[4] Jamshidinaeini Y, Esmaeili S, Davoodi H. The effects of iron overload on risk of cancer[J]. Teb Va Tazkiyeh, 2016, 24(3): 23-38.

[5] 张鲁平, 付冰. 铁代谢对缺铁性贫血的诊断价值[J]. 医学信息, 2013, 26(5): 237-237.

[6] 付丽娟, 段相林, 钱忠明, 等. 铁代谢与铁调素Hepcidin[J]. 生理科学发展, 2005, 36(3): 233-236.

[7] Waldvogel-Abramowski S, Waeber G, Gassner C, *et al*. Physiology of iron metabolism[J]. Transfus Med Hemother, 2014, 41(3): 213-221.

[8] 朱东洋, 王艳丽, 王黎荔, 等. 铁对人外周血淋巴细胞增殖影响的体外研究[J]. 现代预防医学, 2008, 35(22): 4349-4350.

[9] 何丽敏, 孙永叶, 蔡静, 等. 铁过量对大鼠淋巴细胞DNA损伤的影响[J]. 癌变畸变突变, 2015, 27(1): 59-63.

[10] Huang X. Iron overlood and its association with cancer risk in humans: evidence for iron as a carcinogenic metal[J]. Mutat Res, 2003, 533(1-2): 153-191.

[11] 程预胜. 铁过载对胃癌细胞增殖和侵袭能力影响的研究[D]. 兰州大学, 2016.

[12] Shokouhi M, Esmaeili S, Fazelifard RS, *et al*. Iron intake and breast cancer[J]. Arthuriana, 2013, 16(3): 123-124.

[13] Bauckman K, Haller E, Taran N, *et al*. Iron alters cell survival in a mitochondria-dependent pathway in ovarian cancer cells[J]. Biochem J, 2015, 466(2): 401-413.

[14] Yamada Y, Shigetomi H, Onogi A, *et al.* Redox-active iron-induced oxidative stress in the pathogenesis of clear cell carcinoma of the ovary[J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(7): 1200-1207.

[15] Uberti F, Bardelli C, Morsanuto V, *et al.* Role of vitamin D_3 combined to alginates in preventing acid and oxidative injury in cultured gastric epithelial cells[J]. BMC Gastroenterol, 2016, 16(1): 127-127.

[16] Brard L, Granai CN. Iron chelators deferoxamine and diethylenetriamine pentaacetic acid induce apoptosis in ovarian carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2006, 100(1): 116-127.

[17] Buratti P, Gammella E, Rybinska I, Cairo G, *et al.* Recent advances in iron metabolism: relevance for health, exercise, and performance[J]. Med Sci Sports Exerc, 2015, 47(8): 1596-1596.

[18] 刘君雯, 聂集林. 耐力运动对女运动员铁代谢及Hepcidin的影响[J]. 吉首大学报(自然科学版), 2015, 35(5): 91-93.

[19] Wang Y, Zheng N, Chen J, *et al.* Effects of acute exercise on iron metabolism in rats[J]. Am J Hematol, 2016, 91(3): E32-E32.

[20] 王海涛, 刘玉倩, 刘建国, 等. 骨骼肌细胞铁代谢的研究进展[J]. 体育学刊, 2009, 16(3): 96-100.

[21] Schmidt PJ. Regulation of iron metabolism by hepcidin under conditions of inflammation[J]. J Bio Chem, 2015, 290(31): 18975-18983.

[22] 王羽, 宋文靖, 张颖珺, 等. TMRRSSb-Hepcidin-FPN1调控通路对急性力竭运动后大鼠机体铁状态的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2014, 33(11): 1080-1085.

[23] 蒋宇凌, 莫伟彬, 黄东. 耐力训练对老龄大鼠铁代谢水平及Hepcidin mRNA表达的影响[J]. 现代预防医学, 2016, 43(6): 1081-1084.

[24] 宋刚, 包呼格吉乐图 .运动训练对优秀女子中长跑运动员铁代谢的影响[J]. 中国体育科技, 2009, 45(4): 28-31.

[25] Meynard D, Vaja V, Sun CC, *et al*. Regulation of TMPRSS6 by BMP6 and iron in human cells and mice[J]. Blood, 2011, 118(3): 747-756.

[26] Kent P, Wilkinson N, Constante M, *et al.* Hfe and Hjv exhibit overlapping functions for iron signaling to hepcidin[J]. J Mol Med, 2015, 93(5): 489-498.

[27] 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(1): 12-31.

[28] Orlandi R, De Boli M, Ciniselli CM, *et al*. Hepcidin and fessitin blood level as noninvasive tools for predicting breast cancer[J]. Ann Oncol, 2014, 25(2): 352-357.

[29] Xiong W, Wang L, Yu F. Regulation of cellular iron metabolism and its implications in lung cancer progression[J]. Med Oncol, 2014, 31(7): 1-6.
[30] Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Letters, 2009, 286(1): 38-43.
[31] Ganapathy V, Gurav A, Gnanaprakasam JP, *et al*. The iron-overload genetic disease hemochromatosis potentiates colonic inflammation and colon carcinogenesis[J]. Cancer Res, 2015, 75(S15): 1557-1557.
[32] Rockfield S, Raffel J, Mehta R, *et al*. Iron overload and altered iron metabolism in ovarian cancer[J]. Biol Chem, 2017, 398(9): 995-1007.
[33] Armand P, Kim HT, Cutler CS, *et al*. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation[J]. Blood, 2007, 109(10): 4586-4588.
[34] 程旭, 陆晔, 李蓉, 等. 肠癌组织Hepcidin和膜转铁蛋白的表达及其与临床病理特征、贫血的关系[J]. 中国临床研究, 2015, 28(3): 286-289.
[35] 陈晨, 邹善华. Ferritin临床价值的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2016, 39(5): 438-441.
[36] Marcus DM, Zinberg N. Isolation of ferritin from human mammary and pancreatic carcinomas by means of antibody immunoadsorbents[J]. Arch Biochem Biophy, 1974, 162(2): 493-501.
[37] 杨健之, 黄敏丽. 血清Ferritin与卵巢癌患者化疗、预后的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27(2): 142-143.
[38] 范国华, 江文洋, 黄杰. 肺癌患者血清Ferritin的表达及临床意义[J]. 临床外科杂志, 2015(4): 303-304.
[39] 史民, 景乃木. 不同种属动物血清转铁蛋白促癌细胞生长作用的比较[J]. 生物化学与生物物理学报: 英文版, 1998, 30(1): 101-103.
[40] Daniels TR, Bernabeu E, Rodríguez JA, *et al*. Transferrin receptors and the targeted delivery of therapeutic agents against cancer[J]. Biochim Biophy Acta, 2012, 1820(3): 291-317.
[41] Calzolari A, Oliviero I, Deaglio S, *et al*. Transferrin receptor 2 is frequently expressed in human cancer cell lines[J]. Blood Cells Mol Dis, 2007, 39(1): 82-82.
[42] 李华, 胡世林, 王海龙, 等. 转铁蛋白修饰共载阿霉素和Rg3脂质体靶向抑制胃癌细胞增殖[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(1): 9-11.
[43] 余和平, 崔乐, 王必蓉, 等. 青蒿素联合全转铁蛋白对乳腺癌MT40靶向作用[J]. 医学新知, 2015, 25(3): 179-182.
[44] Qiao B, Sugianto P, Fung E, *et al*. Hepcidin-Induced Endocytosis of Ferroportin Is Dependent on Ferroportin Ubiquitination[J]. Cell Metabolism, 2012, 15(6): 918-924.
[45] Arezes J, Nemeth E. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches[J]. In J Lab Hematol, 2015, 37 (S1): S92-S98.
[46] Zhang S, Chen Y, Guo W, *et al*. Disordered hepcidin-ferroportin signaling promotes breast cancer growth[J]. Cell Signal, 2014, 26(11): 2539-2550.
[47] Yan M, Lu Y, Cheng X, *et al*. The expression of hepcidin and neogenin in intestinal cancer, and its relationship with clinical features and anemia[J]. J Mod Oncol, 2017, 5(11): 1763-1766.
[48] Villarroel P, Le BS, Arredondo M. Interleukin-6 and lipopolysaccharide modulate hepcidin mRNA expression by HepG2 cells[J]. Biol Trace Elem Res, 2012, 150(1-3): 496-501.
[49] 张亚平. 肝癌贫血患者血清hepcidin的表达水平及其与炎性因子的相关性分析[D]. 河北医科大学, 2015.
[50] 王海涛. 不同负荷耐力训练中一氧化氮对大鼠骨骼肌铁代谢的影响[D]. 河北师范大学, 2009.

（责任编辑：雷　玲）

更正说明

我刊 2017 年第 38 卷第 11 期 781 ～ 784 页刊出的《华蟾素胶囊联合唑来膦酸缓解前列腺癌骨转移疼痛的研究》一文中，第一作者周燕峰的作者单位改为：同济大学附属同济医院泌尿外科。

特此

2018年4月29日