

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.13.018

血清铁蛋白水平与非酒精性脂肪肝的相关性研究*

高蕾 李阔 刘丹丹 崔雯霞 杨海燕 李曼 胡云[△]

(南京大学医学院附属鼓楼医院老年科 江苏 南京 210008)

摘要 目的:探讨血清铁蛋白水平与非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的相关性。**方法:**选择 2016 年 10 月至 2017 年 4 月我院干保中心诊治的患者 299 例,根据腹部超声分为有 NAFLD 组及无 NAFLD 组。空腹抽血检测肝酶、血脂、血糖、胰岛素、血清铁蛋白、血常规。Pearson 相关分析血清铁蛋白与各代谢指标的关系,采用 Logistic 二元回归分析血清铁蛋白水平与非酒精性脂肪肝患病率的关系。**结果:**NAFLD 组血清铁蛋白水平明显高于非 NAFLD 组 (301.9 ± 206.2 ng/mL vs. 176 ± 125.6 ng/mL, $P < 0.05$)。血清铁蛋白水平与腹围、体重指数、血红蛋白、谷丙转氨酶、甘油三酯显著正相关($P < 0.05$),与高密度脂蛋白胆固醇显著负相关($P < 0.05$)。根据血清铁蛋白从低到高分成 4 等分, Q1 ($17.8-124.8$ ng/mL)、Q2 ($125.6-199.4$ ng/mL)、Q3 ($200.1-339.1$ ng/mL)、Q4 ($345.6-1074.9$ ng/mL), 其对应的 NAFLD 患病率分别为 37.3%、52.0%、70.7%、78.4%, 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。将血清铁蛋白第一分位患脂肪肝的 OR 设为 1.00, 校正年龄、性别、体重指数、血红蛋白、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇后, 第二至第四分位的 OR(95%CI)分别为 1.994(0.908-4.379), 3.334(1.464-7.595), 3.954(1.578-9.907) (趋势 $P < 0.05$)。**结论:**血清铁蛋白水平与 NAFLD 发病明显相关, 血清铁蛋白水平升高时, NAFLD 的发病风险增加。

关键词: 血清铁蛋白; 非酒精性脂肪性肝病

中图分类号: R575.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)13-2481-05

Correlation between Serum Ferritin Level and Nonalcoholic Fatty Liver Disease *

GAO Lei, LI Kuo, LIU Dan-dan, CUI Wen-xia, YANG Hai-yan, LI Man, HU Yun[△]

(Department of Geriatrics, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu, 210008, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation of serum ferritin level with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods:** 299 cases of patients admitted in the Nanjing Drum Tower Hospital from October 2016 to April 2017 were selected and divided into the NAFLD group and the non NAFLD group according to abdominal ultrasound. The relationship between serum ferritin and various metabolic parameters was analyzed by Pearson correlation analysis and the relationship between serum ferritin and non-alcoholic fatty liver disease rate was analyzed by Logistic regression analysis. **Results:** The serum ferritin level in group NAFLD was significantly higher than that in non NAFLD Group (301.9 ± 206.2 ng/mL vs. 176 ± 125.6 ng/mL, $P < 0.05$). There was a positive correlation between serum ferritin and waist circumference, BMI, Hb, ALT and TG ($P < 0.05$), and negatively correlated with HDL-C ($P < 0.05$). 299 subjects were divided into 4 groups according to the serum ferritin quartiles. which were Q1 ($17.8-124.8$ ng/mL), Q2 ($125.6-199.4$ ng/mL), Q3 ($200.1-339.1$ ng/mL), Q4 ($345.6-1074.9$ ng/mL). The corresponding NAFLD prevalence was 37.3%, 52%, 70.7% and 78.4%. The difference between groups was statistically significant ($P < 0.05$). After correction of age, sex, BMI, Hb, TG, HDL-C, when compared with the first quartile of serum ferritin (reference 1.00) the odds ratio (OR) and 95% confidence interval(CI) for NAFLD across increasing quartiles of serum ferritin were 1.994 (0.908-4.379), 3.334 (1.464-7.595), 3.954 (1.578-9.907) respectively (P for trend < 0.05). **Conclusion:** Serum ferritin level was significantly associated with the onset of NAFLD, and when serum ferritin level is elevated, the risk of NAFLD increases.

Key words: Serum ferritin; Nonalcoholic fatty liver disease

Chinese Library Classification(CLC): R575.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)13-2481-05

前言

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)目前已成为全球最主要的慢性肝脏疾病,可进一步发展为肝硬化、肝癌,目前我国患病率

也呈逐年上升趋势^[1]。NAFLD 多伴有腹型肥胖、脂代谢紊乱、糖耐量异常、胰岛素抵抗等,被称为是代谢综合征的肝脏特征^[2]。研究表明 NAFLD 与肝细胞氧化应激损伤、炎症反应、纤维激活等密切相关^[3]。

* 基金项目:江苏省卫计委科研基金项目(BJ15005)

作者简介:高蕾(1990-),硕士研究生,住院医师,主要研究方向:脂肪肝的预防与诊断,电话:13770762570, E-mail: gaolei706@163.com

[△] 通讯作者:胡云,博士生导师,主任医师, E-mail: huyundr@sina.com

(收稿日期:2018-12-08 接受日期:2018-12-30)

铁元素是人体重要的微量元素,在机体中构成氧化代谢相关的蛋白、参与含铁酶组成、促成铁依赖酶的活性,但铁过载会导致病理性氧化应激损伤。血清铁蛋白是人体主要的储铁蛋白,可反应机体铁储存情况,常用作检测铁缺乏的筛查指标,低血清铁蛋白水平提示铁储存减少。高血清铁蛋白水平可见于多种不同的病因,如遗传性血色病^[9]、炎症^[5]、肝癌^[6]、肺癌^[7]等。近年来有研究显示高血清铁蛋白症与肥胖^[8]、代谢综合征^[9]、糖尿病^[10]密切相关。本研究拟探讨血清铁蛋白水平与非酒精性脂肪肝的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2016 年 10 月至 2017 年 4 月南京鼓楼医院干保中心诊治的患者 299 例,其中非酒精性脂肪肝患者 178 例,其中男性 136 例,女性 42 例;无非酒精性脂肪肝患者 121 例,男性 81 例,女性 40 例。排除标准:(1)遗传性血色素疾病者;(2)慢性炎症状态者,包括:急慢性感染者、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、慢性阻塞性肺病等;(3)贫血患者。非酒精性脂肪肝患者符合 2006 年中华医学会肝脏病学分会的诊断标准^[11]:(1)肝脏影像学符合弥漫性脂肪肝的诊断标准;(2)无大量饮酒史(酒精摄入量男性 <140 g/周,女性 <70 g/周);(3)除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等。本研究通过医院伦理委员会批准,研究对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法

收集一般资料:患者晨起空腹,免冠、穿单衣裤,身体直立,测量腹围,身高、体重,计算体重指数 BMI= 体重(kg) / 身高² (m²)。实验室检查:禁食 8 小时后,次日晨 6 时抽取空腹血测定血清铁蛋白 (serum ferritin, SF), 血红蛋白 (Hb)、白细胞计数

(WBC)丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(AKP)、白蛋白(ALB)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(F-Ins),空腹 C 肽(F-CP)。计算稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)=FPG× FIns/22.5。肝脏 B 超检查:清晨空腹由固定专职医生行肝脏 B 超检查诊断有无脂肪肝(美国 LOGIQ7 彩色超声诊断仪)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数± 标准差表示,非正态分布资料以中位数及四分位数间距表示,并均经自然对数 ln 转换为正态分布再进行统计分析;两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析血清铁蛋白与各代谢指标的相关性。Logistic 二元回归分析血清铁蛋白与非酒精性脂肪肝患病率的关系, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

NAFLD 组患者 178 例,包括男性 136 例,女性 42 例,平均年龄 64.9 ± 14.5 岁;无 NAFLD 组患者 121 例,男性 81 例,女性 40 例,平均年龄 64.9 ± 13.5 岁。NAFLD 组腹围、BMI、Hb、WBC、ALB、ALT、AST、GGT、TG、HbA1c、F-Ins、HOMA-IR 及 F-CP 均高于非 NAFLD 组,而 HDL-C 低于非 NAFLD 组 ($P < 0.05$);两组间 AKP、TC、LDL-C、FP 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);NAFLD 组血清铁蛋白 301.9 ± 206.2 ng/mL,非 NAFLD 组血清铁蛋白为 176 ± 125.6 ng/mL,NAFLD 组血清铁蛋白水平显著高于非 NAFLD 组 ($P < 0.001$)。(表 1)。

表 1 NAFLD 与非 NAFLD 组临床资料比较

Table 1 Comparison of the clinical data between NAFLD and non NAFLD group

Groups	Gender(M/F)	Age	Waist circumference (cm)	BMI (kg/m²)	SF (ng/mL)
NAFLD	136/42	64.9± 14.5	94.6± 8.1	26.4± 2.8	301.9± 206.2
non-NAFLD	81/40	64.9± 13.5	88.0± 8.3	23.7± 2.9	176± 125.6
t/χ²	2.88	0.03	6.593	7.749	6.94
P	0.09	0.98	0.000	0.000	0.000

Groups	Hb (g/L)	WBC (10⁹/L)	ALB (g/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
NAFLD	143± 13	6.3± 1.3	41.4± 2.9	28.9± 14.4	23± 8.6
non-NAFLD	135± 13	5.7± 1.4	40.2± 3.1	19.4± 11.8	19.2± 6.6
t	5.23	3.23	2.71	6.17	4.31
P	0.000	0.001	0.007	0.000	0.000

Groups	AKP (U/L)	GGT (U/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
NAFLD	67.7± 19.3	37.2± 19.4	2.1± 1.5	4.3± 1.0	2.2± 0.9	1.2± 0.7
non-NAFLD	66.8± 21.5	24.6± 17.3	1.4± 1.1	4.3± 1.1	2.2± 0.8	1.4± 0.7
t	3.59	5.82	4.43	0.012	-0.46	-2.73
P	0.72	0.000	0.000	0.991	0.645	0.007

Groups	HbA1c (%)	FPG (mmol/L)	FIns (uIU/mL)	HOMA-IR	F-CP (pmol/L)
NAFLD	7.1± 1.7	5.8± 2.9	12.7± 2.5	2.87(1.68,4.45)	947.7± 412.9
non-NAFLD	6.5± 1.4	5.3± 2.5	8.1± 5.5	1.46(0.77,2.56)	719.0± 422.9
t	3.24	1.75	3.06	4.55	3.55
P	0.001	0.080	0.003	0.003	0.000

2.2 血清铁蛋白与各代谢指标间的相关性

血清铁蛋白与腹围($r=0.171$)、BMI($r=0.215$)、Hb($r=0.227$)、ALT($r=0.236$)、TG($r=0.24$)显著正相关($P<0.05$),与 HDL-C($r=-0.242$)显著负相关($P<0.05$),与年龄、WBC、AST、AKP、GGT、白蛋白、TC、LDL-C、HbA1C、FPG、F-Ins、F-CP、HOMA-IR 无明显相关性,见表 2。

2.3 Logistic 二元回归分析 NAFLD 的影响因素

根据血清铁蛋白从低到高四等分将患者分成 4 组,Q1(178-1248 ng/mL)、Q2(1256-1994 ng/mL)、Q3(2001-3391 ng/mL)、Q4 (345.6-1074.9 ng/mL), 与其对应的 NAFLD 患病率随之递增,分别为 37.3%、52.0%、70.7%、78.4%($P<0.001$),见图 1。

将血清铁蛋白 SF 第一分位患脂肪肝的 OR 设为 1.00,随着 SF 递增,Q2-Q4 的 OR 值 (95% CI) 分别为 1.818 (0.948-3.488),4.044(2.043-8.003),6.085(2.948-12.56) 趋势 P 小于 0.001(Model1);校正年龄性别后(Model2),Q2-Q4 的 OR 值 (95%CI) 分别为 2.323 (1.092-4.943),4.341(1.966-9.585),5.468 (2.355-12.967) 趋势 P 小于 0.001;进一步校正 BMI、Hb、TG、HDL-C 后 (Model3),Q2-Q4 的 OR 值 (95%CI) 分别为 1.994

(0.908-4.379),3.334 (1.464-7.595),3.954 (1.578-9.907) ($P<0.05$),见表 3。

表 2 血清铁蛋白与各代谢指标间的相关性分析

Table 2 Correlative analysis between serum ferritin level and various metabolic indexes

Variables	r	P
Age	-0.078	0.397
Waist circumference	0.171	0.005
BMI	0.215	0.000
WBC	0.076	0.41
Hb	0.227	0.012
ALT	0.236	0.01
AST	0.118	0.201
AKP	-0.012	0.896
GGT	0.117	0.207
ALB	0.062	0.586
TG	0.24	0.009
TC	-0.017	0.245
LDL-C	-0.008	0.928
HDL-C	-0.242	0.008
HbA1C	0.042	0.662
FPG	0.148	0.108
F-INS	0.123	0.365
F-CP	0.126	0.33
HOMA-IR	0.191	0.148

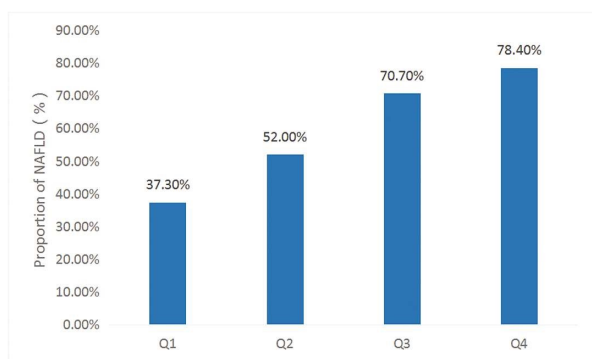


图 1 四分组中 NAFLD 病例所占比例

Fig.1 The proportion of NAFLD cases in four quartiles

表 3 Logistic 二元回归分析 NAFLD 的影响因素

Table 3 Logistic regression analysis of NAFLD's influencing factors

Variables	OR, 95%CI				P
	Q1	Q2	Q3	Q4	
SF	(17.8~124.8)	(125.6~199.4)	(200.1~339.1)	(345.6~1074.9)	
Model 1	1	1.818(0.948-3.488)	4.044(2.043-8.003)	6.085(2.948-12.56)	0.000
Model 2	1	2.323(1.092-4.943)	4.341(1.966-9.585)	5.468(2.355-12.967)	0.000
Model 3	1	1.994(0.908-4.379)	3.334(1.464-7.595)	3.954(1.578-9.907)	0.001

Note: Model 1 未校正;Model 2:校正年龄、性别、BMI;Model 3:校正年龄、性别、BMI、Hb、TG、HDL-C。

Model 1 was not adjusted; Model 2: was adjusted for age, sex, BMI; Model 3: was adjusted for age, sex, BMI, Hb, TG, HDL-C.

3 讨论

本研究结果显示血清铁蛋白水平与 TG、HDL-C 显著相关。Ellidag HY 等^[12]回顾分析了 4205 人(其中女性 3139 名,男性 1066 名)的血清铁蛋白水平及血脂水平显示血清铁蛋白和 HDL-C 水平之间呈负相关,而与 TG 之间存在正相关,与我们的研究结果一致。Shim YS 等^[13]发现高血清铁蛋白组腹型肥胖患病率明显高于低血清铁蛋白组,我们的研究也显示血清铁蛋白水平与腹围、BMI 显著正相关。Barton J C^[14]等回顾分析 373 研究对象的血清铁蛋白与肝酶,相关分析显示血清铁蛋白与 ALT 呈正相关,与我们的研究一致。Chen L 等^[10]发现高铁蛋白水平与 2 型糖尿病发病风险增高有关,但与此研究结果不一致的是,我们未发现血清铁蛋白与 HOMA-IR、FPG、HbA1c 存在显著的相关性,我们考虑可能与本研究纳入了一部分已接受正规糖尿病治疗的 2 型糖尿病患者,这些研究对象的 HOMA-IR、FPG、HbA1c 为规律用药后的检测结果,无法代表其疾病初始情况。

近年来,国外有研究发现血清铁蛋白与脂肪肝发生密切相关。韩国一项纳入了 2410 名 30-59 岁男性的队列研究显示在调整年龄、体重指数、吸烟、饮酒和运动等因素后,与血清铁蛋白最低四分位数组相比,最高四分位数组患脂肪肝 OR 值为 1.54 (95% CI : 1.21-1.94),在进一步调整相关心血管危险因素后,这种关联仍然很显著。血清铁蛋白与脂肪肝之间的关联在非超重组或不吸烟组中仍然显著,血清铁蛋白水平升高似乎是脂肪肝发生的早期预测指标^[15]。美国一项纳入 628 例经肝穿诊断非酒精性脂肪肝患者的研究显示与低水平组相比,高血清铁蛋白组 ALT、AST、GGT 存在显著差别,且高血清铁蛋白组肝穿病理提示肝脏的脂肪变性、肝细胞气球样变性、NASH 发生率、肝脏纤维化的分级明显高于低水平组;多元 Logistic 回归显示高血清铁蛋白与晚期肝硬化及非酒精性脂肪肝活动性评分独立相关^[16]。我们的研究也显示非酒精性脂肪肝组血清铁蛋白水平显著高于对照组,且与血清铁蛋白可协同反映机体铁储存情况的血红蛋白水平在非酒精性脂肪肝组中也显著高于对照组。随着血清铁蛋白水平四分位数的递增,患非酒精性脂肪肝的 OR 值随之显著上升,校正年龄、性别、BMI、血红蛋白、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇等因素后,血清铁蛋白仍与非酒精性脂肪肝患病风险显著相关。

非酒精性脂肪肝被称为是代谢综合征的肝脏特征表现,与腹型肥胖、脂代谢紊乱、糖耐量异常、胰岛素抵抗等相关^[2]。本研究显示非酒精性脂肪肝组患者的腹围、BMI、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数 HOMA-IR 显著高于非 NAFLD 组。

在非酒精性脂肪性肝病患者中,脂质在肝细胞内异常沉积,脂肪堆积的肝脏发生慢性炎症反应,消耗肝细胞内的 ATP、NAD、谷胱甘肽并直接损伤肝细胞的脂质、蛋白质、DNA,微粒体、线粒体功能受抑制,造成肝细胞凋亡诱发炎症^[17]。我们研究显示非酒精性脂肪肝组反应肝脏炎症指标的肝脏酶学(ALT、AST、GGT)显著高于非 NAFLD 组,且反映全身炎症指标的白细胞计数也高于非 NAFLD 组。铁蛋白是由铁分子和去铁铁蛋白结合形成的胞内球状蛋白质,是铁的重要储存形式,主要在肝脏中合成,在铁的循环代谢中起重要作用^[18],且在细胞内通

过结合铁来阻断铁诱导的氧化应激^[19]。血清铁蛋白与肝脏铁密切相关^[20],肝细胞内铁过载时,铁氧化应激产生 ROS、MDA、SOD2 等物质加重脂质的氧化、肝细胞 DNA 的破坏,加重肝细胞的凋亡^[21]。这些都促进了非酒精性脂肪性肝病的发生与进展,而且肝脏内铁协同细胞因子等激活肝脏星状细胞^[22-24],诱发肝脏纤维化。

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)及其进展形式的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)正迅速成为肝硬化、肝细胞癌和肝移植适应症的主要原因之一,除了通过饮食和运动改变生活方式外,目前还没有其他经批准的非酒精性脂肪肝治疗方法^[25]。因高血清铁蛋白与脂肪肝患病风险明显相关,近年来有临床研究通过静脉放血疗法降低铁负载来缓解脂肪肝。Valenti L^[26]等对 198 名非酒精性脂肪肝患者(其中应用静脉放血疗法 79 例,仅进行生活方式调整 119 例)进行了为期 6 至 8 个月的观察性分析,静脉放血疗法可以缓解非酒精性脂肪肝患者胰岛素抵抗及降低肝酶。Khodadoostan M^[27]应用静脉放血疗法有效降低了非酒精性脂肪肝合并高铁蛋白血症患者的肝酶水平并改善了非酒精性脂肪肝组织学病变。

本研究探讨了血清铁蛋白水平与非酒精性脂肪肝及血清铁蛋白与一些代谢指标之间的相关性,但仍存在一些不足之处。本文只进行了单中心回顾性分析研究,且样本量偏小。非酒精性脂肪肝的诊断采取的超声诊断,未能获得肝穿病理资料,未能进一步分析血清铁蛋白与肝脏组织学损伤的相关性。且本研究的非酒精性脂肪肝患者未进一步进行严重程度分级,暂无法说明血清铁蛋白与非酒精性脂肪肝严重度的相关性。后续研究可进一步扩大样本量,并尽可能对非酒精性脂肪肝严重度进行分级,获取病理学数据,进一步行深入研究。

综上所述,本研究提示血清铁蛋白与非酒精性脂肪肝患病风险明显相关,可能作为非酒精性脂肪肝发病的重要提示。这一研究结论将提示人们关注脂肪肝患者中铁蛋白的水平,为将来非酒精性脂肪肝的治疗提供参考依据。

参考文献(References)

- [1] Li Z, Xue J, Chen P, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(1): 42-51
- [2] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Feature of the Metabolic Syndrome[J]. Diabetes, 2001, 50(8): 1844-1850
- [3] Day C P. From fat to inflammation[J]. Gastroenterology, 2006, 130(1): 207-210
- [4] Golfeyz S, Lewis S, Weisberg I S. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation and management of hepatic iron overload with a focus on MRI [J]. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 2018, 12(8): 767-778
- [5] Ong S Y, Nicoll A J, Delatycki M B. How should hyperferritinaemia be investigated and managed? [J]. European Journal of Internal Medicine, 2016, 33: 21-27
- [6] Patil P S, Mohandas K M, Bhatia S J, et al. Serum ferritin and the risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease of viral etiology: A case control study[J]. Indian Journal of Gastroenterology, 2014, 33(1): 12

- [7] Chen Z, Zhu B, Ou C, et al. Serum ferritin and primary lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54): 92643-92651
- [8] Khan A, Khan W M, Ayub M, et al. Ferritin Is a Marker of Inflammation rather than Iron Deficiency in Overweight and Obese People[J]. *Journal of Obesity*, 2016, 2016(1): 1937320
- [9] Padwal M K, Murshid M, Nirmale P, et al. Association of Serum Ferritin Levels with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance[J]. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 2015, 9(9): BC11-3
- [10] Chen L, Li Y, Zhang F, et al. Elevated serum ferritin concentration is associated with incident type 2 diabetes mellitus in a Chinese population: A prospective cohort study [J]. *Diabetes Research & Clinical Practice*, 2018, 139: 155-162
- [11] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. *实用肝脏病杂志*, 2006, 11(1): 1-3
- [12] Ellidag HY, Eren E, Akdag M, et al. The relationship between serum ferritin levels and serum lipids and HDL function with respect to age and gender[J]. *Ukr Biochem J*, 2016, 88(6): 76-86
- [13] Shim Y S, Kang M J, Oh Y J, et al. Association of serum ferritin with insulin resistance, abdominal obesity, and metabolic syndrome in Korean adolescent and adults: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 to 2011 [J]. *Medicine*, 2017, 96(8): e6179
- [14] Barton J C, Barton J C, Adams P C. Clinical and Laboratory Associations with Persistent Hyperferritinemia in 373 Black Hemochromatosis and Iron Overload Screening Study Participants[J]. *Annals of Hepatology*, 2017, 16(5): 802-811
- [15] Kim CW, Chang Y, Sung E, et al. Serum ferritin levels predict incident non-alcoholic fatty liver disease in healthy Korean men[J]. *Metabolism*, 2012, 61(8): 1182-1188
- [16] 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
- [17] Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(1): 59-69
- [18] Theil EC, Behera RK, Tosha T. Ferritins for Chemistry and for Life [J]. *Coord Chem Rev*, 2013, 257(2): 579-586
- [19] Watt RK. The many faces of the octahedral ferritin protein [J]. *Biomaterials*, 2011, 24(3): 489-500
- [20] Haap M, Machann J, von Friedeburg C, et al. Insulin sensitivity and liver fat: role of iron load [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(6): E958-E961
- [21] Dongiovanni P, Fracanzani A L, Fargion S, et al. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target [J]. *Journal of Hepatology*, 2011, 55(4): 920-932
- [22] Maliken BD, Nelson JE, Klintworth HM, et al. Hepatic reticuloendothelial system cell iron deposition is associated with increased apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2013, 57(5): 1806-1813
- [23] Chen L, Xiong S, She H, et al. Iron causes interactions of TAK1, p21ras, and phosphatidylinositol 3-kinase in caveolae to activate I κ B kinase in hepatic macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(8): 5582-5588
- [24] Handa P, Morgan-Stevenson V, Maliken BD, et al. Iron overload results in hepatic oxidative stress, immune 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
- [25] Younossi Z M, Loomba R, Rinella M E, et al. Current and Future Therapeutic Regimens for Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH)[J]. *Hepatology*, 2018, 68(1): 361-371
- [26] Valenti L, Moscatiello S, Vanni E, et al. Venesection for non-alcoholic fatty liver disease unresponsive to lifestyle counselling—a propensity score-adjusted observational study [J]. *Qjm Monthly Journal of the Association of Physicians*, 2011, 104(2): 141
- [27] Khodadoostan M, Zamanidoost M, Shavakhi A, et al. Effects of Phlebotomy on Liver Enzymes and Histology of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Advanced Biomedical Research*, 2017, 6(1): 12

(上接第 2465 页)

- [13] S Kenmoe, P Tchendjou, MA Vernet, et al. Viral etiology of Severe Acute Respiratory Infections in hospitalized children in Cameroon, 2011-2013 [J]. *Influenza & Other Respiratory Viruses*, 2016, 10(5): 386-393
- [14] S Ben-Shimol, D Greenberg, G Hazan, et al. Differential impact of pneumococcal conjugate vaccines on bacteremic pneumonia versus other invasive pneumococcal disease [J]. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2015, 34(4): 409-416
- [15] S Jain, DJ Williams, SR Arnold, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children [J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 372(9): 835
- [16] WH Cho, HJ Yeo, SH Yoon, et al. Lysophosphatidylcholine as a prognostic marker in community-acquired pneumonia requiring hospitalization: a pilot study [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(2): 309-315
- [17] Prognostic factors of mortality in community-acquired pneumonia in children requiring hospitalization[J]. *PloS one*, 2013, 8(5): e64254
- [18] Huang G, Yu D, Mao N, et al. Viral etiology of acute respiratory infection in Gansu Province, China, 2011 [J]. *PloS one*, 2013, 8(5): e64254
- [19] K Peralta, S Araya, G Sanabria, et al. Prognostic factors of mortality in community-acquired pneumonia in children requiring hospitalization[J]. *Rev Inst Med*, 2017, 12(1): 10-13
- [20] 石婷. 2010-2014 年苏州市社区获得性肺炎患儿病毒病原学及临床特征分析[D]. 苏州大学, 2017
- [21] A Julián-Jiménez, RE Valente, RE Solis Magdaleno, et al. Usefulness of biomarkers as prognostic factors of mortality in elderly patients with community-acquired pneumonia [J]. *Archivos De Bronconeumologia*, 2016, 52(2): 110-111