

论 著

地中海贫血多器官铁过载交互预测模型的构建与评估*

罗朝天 彭 飞 曾红秀
唐 成 宁小晶 梁琳琳
肖芳艳 黄一玲 李梅成
彭 鹏*

广西医科大学第一附属医院放射学科
(广西南宁 530021)

【摘要】目的 探究地中海贫血患者心脏、肝脏、胰腺磁共振T₂*值的相关性及交互预测铁过载分级的效能。**方法** 回顾性分析地中海贫血患者心脏、肝脏、胰腺MRI T₂*扫描数据,利用Spearman相关系数分析相关性,采用单因素Logistics回归筛选脏器铁过载(iron overload, IO)分级的预测因素, P<0.1的因素建立单因素预测模型和联合预测模型,使用AUC评估预测模型的诊断效能。**结果** 心脏、肝脏、胰腺的T₂*值差异具有统计学意义(P<0.001),且三者之间具有低度~中度相关。预测心脏IO分级的单因素模型AUC为0.592~0.892,联合预测模型AUC为0.850~0.897;预测肝脏IO分级的单因素模型AUC为0.562~0.792,联合模型为0.716~0.805;预测胰腺IO的单因素模型为0.629~0.714,联合诊断模型AUC为0.789。**结论** 地中海贫血患者心脏、肝脏、脏器T₂*值可交互预测铁过载分级。

【关键词】 磁共振成像; 地中海贫血; 铁过载; 预测模型

【中图分类号】 R556.61

【文献标识码】 A

【基金项目】 国家自然科学基金

(81760305, 81641066);

国家卫健委地中海贫血防治重点

实验室(GJWJWDP202209,

GJWJWDP202306);

广西壮族自治区自然科学基金

(2023GXNSFAA026009,

2023GXNSFBA026120);

广西医科大学高水平创新团队

及杏湖学者计划

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2026.01.049

Construction and Evaluation of a Multi-organ Iron Overload Interaction Prediction Model for Thalassemia*

LUO Chao-tian, PENG Fei, ZENG Hong-xiu, TANG Cheng, NING Xiao-jing, LIANG Lin-lin, XIAO Fang-yan, HUANG Yi-ling, LI Mei-cheng, PENG Peng*

Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

ABSTRACT

Objective To investigate the correlation and interaction of cardiac, hepatic, and pancreatic MRI T₂* values in thalassemia patients to predict iron overload (IO) grading. **Methods** Retrospective analysis of heart, liver, and pancreas MRI T₂* scanning data in thalassemia patients, correlation analysis using Spearman correlation, screening of predictive factors for organ iron overload grading using univariate Logistics regression, with factors with P<0.1 as the establishment of univariate predictive models and combined predictive models, and assessment of predictive models using AUC. **Results** The differences in T₂* values for heart, liver, and pancreas were statistically significant (P<0.001), and there was a low to moderate correlation between the three. The univariate model for predicting the grade of IO in the heart had an AUC of 0.592~0.892, and the combined prediction model had an AUC of 0.850~0.897; the univariate model for predicting the grade of IO in the liver had an AUC of 0.562~0.792, and the combined model had an AUC of 0.716~0.805; the univariate model for predicting pancreatic IO had an AUC of 0.629~0.714, and the combined diagnostic model AUC was 0.789. **Conclusion** Heart, liver, and organ T₂* values in thalassemia patients can interactively predict iron overload grading.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging; Thalassemia; Iron Overload; Predictive Modeling

地中海贫血患者由于反复输血和肠道吸收食物中铁元素的增加而导致铁过载(iron overload, IO)^[1],铁过载常见的器官有心脏、肝脏和胰腺等^[1-2]。铁过载会引起器官的功能障碍,进一步引发相关并发症。铁过载引起的并发症是地中海贫血患者最重要的死亡原因之一^[3-6]。定期使用铁螯合剂可提高地中海贫血患者的存活率^[7],而铁螯合治疗需要一个准确评估铁过载的方法,目前,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是评估地中海贫血患者脏器铁浓度最常用且准确的方法,其无创性、无放射性、准确性的特点,使它成为一种可靠的、可长期反复检查的脏器铁定量方法,其中R₂和R₂*方法使用较为广泛,R₂*可应用于心脏、肝脏、胰腺等脏器的铁评估^[1,8-11]。全套脏器的MR铁定量价格较昂贵,且长时间的MRI扫描会使患者不适,从而降低检查依从性,影响结果的准确性。当前,已有较多心脏、肝脏、胰腺铁过载进行相关性研究,但进行相互预测研究的相关报道仍然较少^[12-15]。本研究旨在探讨地中海贫血多器官铁过载交互预测能力,使临床医生通过有限的评估并多个脏器铁沉积发生的情况,制定更合理的扫描方案,节约患者就医成本。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2022年6月至2023年6月行心脏、肝脏、胰腺1.5T MRI-T₂*扫描的输血依赖型地中海贫血患者临床数据及磁共振数据。

纳入标准: (1)基因诊断为地中海贫血;(2)48h内同时行心脏、肝脏、胰腺1.5T MRI-T₂*扫描。排除标准:(1)患者磁共振数据缺失或者图像伪影过大无法进行T₂*值测量;(2)具有心脏、肝脏、胰腺的移植手术病史;(3)确诊其他心脏、肝脏、胰腺疾病,如心脏肿瘤、肝脏肿瘤、慢性肝炎、胰腺肿瘤等;(4)患者已行骨髓移植术或已进入骨髓移植术准备流程。

1.2 磁共振图像扫描方案 采用Siemens Altea 1.5 T磁共振成像设备,12通道体部线圈,GRE序列扫描。具体扫描方案及扫描参数如下:(1)心脏扫描切面为心脏短轴位二腔心乳头肌层面,心脏8回波GRE序列扫描参数:TR=138 ms,TE=2.68、4.99、7.3、9.61、11.92、14.23、16.54、18.85;翻转角=20°,FOV=225 mm×400 mm,矩阵=72×256,层厚=10 mm。(2)肝脏扫描层面为轴位门静脉分支水平以上肝脏最大层面,肝脏12回波GRE序列扫描参数:翻转角=20°,TR=200 ms,TE=1.33、2.40、3.48、4.63、5.71、6.86、7.94、9.09、10.17、11.32、12.40、13.55 ms,FOV=200 mm×400 mm,矩阵=64×128,层厚=10 mm,脂肪抑制。(3)胰腺扫描为轴位多层扫描,胰腺12回波GRE序列:翻转角=20°,TR=200 ms,TE=1.33、2.40、3.48、4.63、5.71、6.86、7.94、9.09、10.17、11.32、12.40、13.55 ms,FOV=200 mm×400 mm,矩阵=64×128,层厚=7 mm,脂肪抑制。三个部位扫描均进行屏气扫描,单部位扫描时间约为15秒。

1.3 数据处理 使用CMRtools(CMRtools/Thalassemia Tools, Cardiovascular Imaging Solutions, London, UK)测量T₂*值。心、肝、胰腺的感兴趣区(region of

【第一作者】 罗朝天,男,硕士研究生,主要研究方向:地中海贫血相关并发症影像学、铁代谢相关疾病研究。E-mail: 1528563476@qq.com

【通讯作者】 彭 鹏,男,主任医师,主要研究方向:铁代谢相关疾病研究、地中海贫血影像学、消化系统疾病影像学。E-mail: doublep@126.com

interest, ROI)均为手动勾画。心脏ROI定于心脏短轴位室间隔,避开心室内的血流信号,沿着心内膜画出整个室间隔断面。肝脏ROI避开粗大的血管和胆管。胰腺ROI画取方法,选取胰头、胰体及胰尾3个部位,以T₁WI作为背景参考避开血管,手动画取ROI各一个进行T₂*值测量,取头、胰体及胰尾3者的T₂*平均值,或仅其中一个部位或两个部位的平均值(部分扫描图像无法进行测量时作为胰腺的T₂*值)。测量及数据分析由两位有5年诊断经验及熟练使用CMRtools软件的放射科医师独立进行,采用两者测量的平均值作为最终测量结果。

1.4 诊断标准 参考 Pennell等^[16]、Di Tucci等^[17]和Restaino等^[18]的研究诊断心脏、肝脏和胰腺铁过载,具体为:(1)心肌:T₂* > 20 ms为正常,14 ms ≤ T₂* < 20 ms为轻度铁过载,10 ms ≤ T₂* < 14 ms为中度铁过载,T₂* < 10 ms为重度铁过载。(2)肝脏:T₂* ≥ 6.3 ms为正常,2.6 ms ≤ T₂* < 6.3 ms为轻度铁过载,1.4 ms ≤ T₂* < 2.6 ms为中度铁过载,T₂* < 1.4 ms为重度铁过载。(3)胰腺:以26 ms为胰腺T₂*值正常下限标准,低于26ms诊断胰腺铁过载。

1.5 统计学方法 数据整理与统计分析基于SPSS 27.0软件、R version 4.3.0。患者年龄、性别、BMI、心肌、肝脏、胰腺T₂*值采用Kolmogorov-Smirnov进行正态性检验,结果显示均为非正态分布,采用中位数和四分位数,即Median[P₂₅,P₇₅]表示,两组间采用Wilcoxon秩和检验,多组间差异采用Kruskal-Wallis H检验;计数资料采用例数和百分数表示;使用Spearman双变量相关性分析探讨年龄、性别、BMI、心肌、肝脏、胰腺T₂*值之间的相关性。使用单变量Logistic回归确定预测脏器铁过载的因素,P < 0.1的因素单独建立Logistics诊断模型并将其纳入多因素Logistics诊断模型的预测因素建立联合诊断模型,使用受试者操作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)下面积(area under the curve, AUC)评估诊断模型的诊断效能。除了预测因素的确定检验外,其他检验均以P < 0.05为具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料和T₂*值结果 本研究纳入地中海贫血患者201名,年龄中位数为16.46岁(范围5.20岁~47.81岁),男性114例(56.7%),女性87(43.3%)。(详见表1)

2.2 各脏器T₂*值的特点 心脏、肝脏、胰腺的T₂*值之间差异具有统计学意义(P < 0.001)。按照心脏铁过载程度分组,肝脏T₂*值仅在正常心脏和重度心脏铁过载亚组间差异具有统计学意义(P < 0.01);胰腺则是在中度和重度心脏铁过载之间差异无统计学意义(P > 0.05),其余各亚组间差异均具有统计学意义(P < 0.05)。按照肝脏铁过载程度分组,心脏T₂*值轻度肝脏铁过载和中度肝脏铁过载、轻度肝脏铁过载和重度肝脏铁过载亚组间差异具有统计

学意义(P < 0.05),胰腺T₂*值在正常心脏和轻度心脏铁过载亚组间差异无统计学意义(P > 0.05),其余各亚组间差异均具有统计学意义(P < 0.05)。按照胰腺铁过载分组,心脏、肝脏在各自的亚组间差异均具有统计学意义(P < 0.001)(见图1)。

表1 MRI T₂*值和患者BMI

变量	Median [P ₂₅ , P ₇₅]
BMI (median [IQR])	16.94 [15.12, 18.79]
心肌T ₂ *值 (median [IQR])	30.48 [20.61, 40.47]
肝脏T ₂ *值 (median [IQR])	2.10 [1.13, 3.81]
胰腺T ₂ *值 (median [IQR])	7.54 [4.28, 22.27]
心脏铁过载 (n, %)	
正常	154 (76.6)
轻度	18 (9.0)
中度	15 (7.5)
重度	14 (7.0)
肝脏铁过载 (n, %)	
正常	28 (13.9)
轻度	50 (24.9)
中度	52 (25.9)
重度	71 (35.3)
胰腺铁过载 (n, %)	
正常	43 (21.39)
铁过载	157 (78.61)

注: median表示中位数, [Q₁, Q₃]表示四分位数间距, Q₁和Q₃分别表示第一个四分位数和第三个四分位数, BMI表示身体质量指数, 即BMI=体重(kg)÷身高²(m²)。

2.3 研究因素之间的相关性分析 胰腺T₂*与肝脏T₂*值、BMI与年龄中度相关,其余相关性呈低度相关(见图2)。

2.4 预测因素的筛选与模型的建立和评估 预测心脏是否铁过载、中度和重度心脏铁过载、重度心脏铁过载的联合诊断模型AUC分别为0.850、0.850、0.897,单变量预测模型AUC范围约0.592~0.892;预测肝脏是否铁过载、中度和重度肝脏铁过载、重度肝脏铁过载的诊断模型AUC分别为0.716、0.772、0.805,单变量预测模型AUC范围约0.562~0.792;预测胰腺是否铁过载的联合诊断模型AUC为0.789,单变量预测模型AUC范围约0.629~0.714(见表2)。

表2 各预测模型诊断效能结果

预测模型	AUC	AUC 95% CI	P值	敏感度	特异度	约登指数	截断值
性别(男) 预测心肌未见铁过载	0.592	0.484~0.700	0.114	45.90%	72.40%	0.183	
胰腺T ₂ *值	0.857	0.778~0.936	<0.001	77.30%	86.20%	0.635	4.95
联合模型 1-1	0.850	0.773~0.927	<0.001	72.40%	89.00%	0.614	
性别(男) 预测心肌中度和重度铁过载	0.592	0.484~0.700	0.114	45.90%	72.40%	0.183	
胰腺T ₂ *值	0.857	0.778~0.936	<0.001	77.30%	86.20%	0.635	4.95
联合模型 1-2	0.850	0.773~0.927	<0.001	72.40%	89.00%	0.614	
肝脏T ₂ *值 预测心肌重度铁过载	0.734	0.591~0.878	0.003	86.10%	64.30%	0.504	0.97
胰腺T ₂ *值	0.892	0.822~0.961	<0.001	74.90%	92.90%	0.678	4.71
联合模型 1-3	0.897	0.832~0.962	<0.001	92.90%	75.40%	0.683	
年龄 预测肝脏未见铁过载	0.607	0.511~0.703	0.07	50.90%	78.60%	0.295	17.395
胰腺T ₂ *值	0.739	0.663~0.814	<0.001	89.30%	57.80%	0.471	8.2838
联合模型 2-1	0.716	0.622~0.810	<0.001	75.10%	67.90%	0.43	
年龄 预测肝脏中度和重度铁过载	0.677	0.601~0.752	<0.001	66.70%	69.20%	0.359	15.965
心脏T ₂ *值	0.620	0.540~0.699	0.004	67.90%	54.50%	0.224	28.12
胰腺T ₂ *值	0.792	0.730~0.855	<0.001	89.70%	63.40%	0.531	6.675

联合模型2-2		0.772	0.706~0.839	<0.001	66.70%	80.80%	0.475
性别(男)	预测肝脏重度铁过载	0.562	0.480~0.645	0.144	47.70%	64.80%	0.125
年龄		0.721	0.648~0.795	<0.001	62.00%	76.20%	0.382 18.66
心脏T ₂ *值		0.606	0.522~0.690	0.013	52.30%	67.60%	0.199 32.055
胰腺T ₂ *值		0.786	0.718~0.854	<0.001	60.00%	85.90%	0.459 9.7275
联合模型2-3		0.805	0.742~0.868	<0.001	73.20%	74.60%	0.478
年龄	预测胰腺铁过载	0.697	0.591~0.803	<0.001	72.40%	68.40%	0.408 12.74
BMI		0.629	0.527~0.732	0.013	62.60%	63.20%	0.258 16.216
心脏T ₂ *值		0.711	0.627~0.796	<0.001	84.20%	50.30%	0.345 27.17
肝脏T ₂ *值		0.714	0.632~0.796	<0.001	76.30%	59.50%	0.358 2.15
联合模型3		0.789	0.708~0.869	<0.001	74.20%	76.30%	0.505

注: AUC表示ROC曲线下面积, 95% CI表示95%置信区间(confidence interval)。

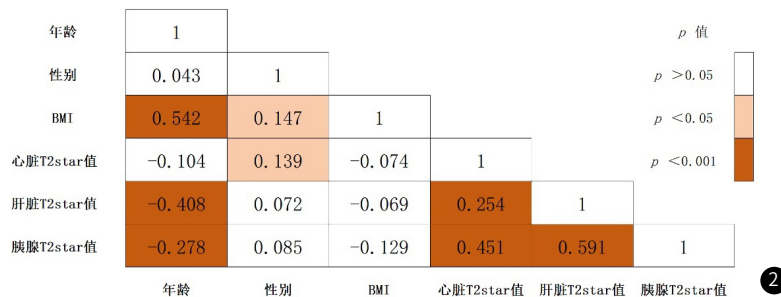
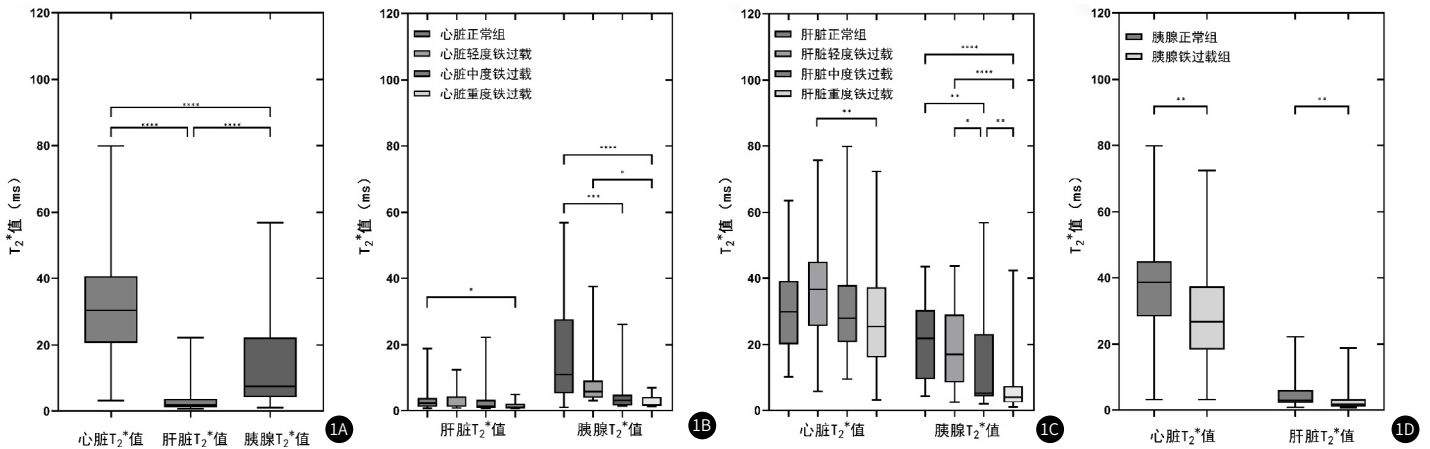


图1 各器官在不同亚组T₂*的差异性。图1(A)是心脏、肝脏、胰腺T₂*比较的箱式图, 图1(B)是按照不同程度心脏铁过载分组后, 肝脏T₂*值和胰腺T₂*在各自组间比较, 以此类推, 图1(C)是按照不同程度肝脏铁过载分组, 图1(D)则是按照胰腺铁过载分组。

图2 各因素之间的相关性。框内的数字表示是Spearman相关系数值。颜色的深浅代表P值的水平。

3 结果

本研究结果心脏、肝脏、胰腺的T₂*分布呈肝脏最低, 胰腺次之, 心肌最高, 三者间存在低度~中度相关性, 可能出现这种情况的主要考虑有以下几个原因: 转铁蛋白受体(TfR)与铁结合形成三价铁复合物(Tf-Fe³⁺)是细胞内铁元素转运主要形式, Tf-Fe³⁺通常会转运到具有转铁蛋白受体的组织细胞, 转运路径受到肝脏产生和分泌铁调素的调控^[19-20], 铁调素主要通过降解转铁蛋白发挥作用^[19], 当机体发生铁过载时, 肝脏最先受到影响, 肝脏铁过载会在一定程度上影响铁调素的分泌, 从而会增加转铁蛋白受体的组织细胞的铁沉积^[21]; 肝脏铁过载程度、持续状态、祛铁治疗方案、铁毒性个体性差异等因素与肝细胞损伤的相关机制并不清楚, 所以单纯通过肝脏铁过载寻找与其他器官的相关性并不是特别可靠, 应将可能有影响的因素考虑进来并进行更详细亚组分析。肝细胞通常是机体铁储存的场所^[22], 机体铁含量与肝脏铁含量呈线性相关, 肝脏铁含量被广泛作为评估全身铁含量的最佳代替指标^[23], 地中海贫血患者未进行祛铁干预的情况下机体总铁元素含量增加, 但是由于心脏具有防止转铁蛋白所介导的铁过度摄

取强大机制^[24], 心肌细胞相比于肝脏摄入更少的铁元素, 这可能是心脏与肝脏相关性较差的重要原因。胰腺中胰岛β细胞比其他组织细胞表达更多的转铁蛋白^[25], 并且缺乏像心脏抑制铁元素过度摄入的机制, 因此发生铁过载的时间也较早, 且聚集铁元素的含量也相比于心脏较高。另一个影响心脏、肝脏、胰腺铁过载相关性的因素是铁螯合治疗和输血量, 输血是脏器铁过载最主要的因素, 与之相反的是祛铁治疗^[1], 不同脏器对于相同祛铁药物、相同脏器对于不同祛铁药治疗效果也是不同的, 加之患者的祛铁方案的选择也是不同, 所以心脏、肝脏、胰腺铁过载的分布相关性较差^[1,6,26-28]。综上, 肝脏与肝脏和胰腺是铁过载发生较早的器官, 输血量、祛铁治疗、不同细胞组织特异性均会脏器铁过载的分布, 预测模型的建立结果模型的AUC在0.592~0.826, 从统计学角度说明心脏、肝脏、胰腺铁过载三者相关性差, 预测模型的诊断效能较低。此外, 在心脏铁过载时, 95.74%胰腺的T₂*值在26 ms以下, 然而胰腺铁过载时仅有28.30%心脏T₂*值低于20 ms, 也就是说95.74%的概率胰腺铁过载是心脏铁过载的充分必

要条件。胰腺不存在铁过载时,心脏发生铁过载是小概率事件,与Henninger等^[10]的研究结果一致。

祛铁治疗是机体排铁最重要的措施,但是年龄的增长,不规律甚至停止祛铁治疗的概率会增加,因此年龄是一个不可忽略的因素,在诊断模型中12岁是预测胰腺铁过载的年龄截点,16岁则是预测正常和轻度与中度和重度肝脏铁过载的年龄截点,轻度和中度肝脏铁过载的分界是临床祛铁治疗阈值^[23],即使研究结果证据等级不高,但是对于超过12岁和16岁的患者,应重视地贫患者输血和铁螯合治疗的病史的询问,要重视对胰腺、肝脏铁过载监测。此外,结果显示BMI可预测胰腺是否铁过载,但是在相关性分析中,BMI与胰腺T₂*没有相关性(P>0.05),地中海贫血患者与同龄人相比生长发育较为迟缓,由于铁元素在内分泌器官沉积所导致激素分泌异常等所引起^[29-30],本研究BMI呈偏态分布,研究样本患者约70%属于消瘦;从另一个角度考虑,BMI与胰腺的脂肪聚积具有一定的相关性^[31-34],胰腺铁过载可能和脂肪聚积同时存在^[35],脂肪的存在会使得T₂*值升高^[36],而铁过载会使T₂*值降低,本研究中MR扫描进行了脂肪抑制,因此使用BMI预测具有一定价值。

在建立单因素诊断模型和多因素联合诊断模型后,部分多因素诊断模型AUC相比于单因素诊断模型低,且在单因素Logistics回归分析中P<0.1,而在多因素Logistics回归中P>0.05,考虑联合模型纳入的变量中存在混杂变量,且预测因素与预测结果相关性不高有关;将混杂变量剔除,部分多因素联合诊断模型AUC获得提升,但临床获益提升不高,因此为未进一步探讨。

本研究是探索单个器官的铁过载情况预测其他器官的铁过载情况,如此可给予临床医生提供一个指示——了解多个器官磁共振铁定量检查的必要性,但是,本研究结果的证据可靠性较低。主要原因主要有以下:第一,本研究为单中心研究,缺乏外部验证,且病例数较少,未进行训练集和验证集区分;第二,本研究是一个回顾性分析,临床常规检验指标缺失较多;第三,本身预测指标与预测结果的相关性较低;第四,在本研究正常心脏的占比超过心脏铁过载2倍,其分布的特征可能会影响心脏T₂*参与的预测模型的准确性,这可能是与正常与心脏铁过载的比例造成;第五,本研究未能将可能影响的因素尽心详细的亚组统计分析。

综上所述,心脏、肝脏、胰腺T₂*值之间的差异具有统计学意义,三者之间具有低度~中度相关性;心脏的铁过载程度可由性别、肝脏、胰腺T₂*单独或者联合预测,肝脏的铁过载程度可由年龄、心脏、胰腺T₂*值单独或者联合预测,胰腺铁过载可由年龄、BMI、心脏、肝脏T₂*值单独或者联合预测。预测模型的证据等级较低,建议条件允许的患者直接进行脏器MRI铁评估。

参考文献

- [1] Kattamis A, Kwiatkowski J L, Aydinok Y. Thalassaemia [J]. *Lancet*, 2022, 399 (10343): 2310-2324.
- [2] Hsu C C, Senussi N H, Fertrin K Y, et al. Iron overload disorders [J]. *Hepatology Commun*, 2022, 6 (8): 1842-1854.
- [3] Ricchi P, Costantini S, Spasiano A, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with thalassaemia in the post-DAA era: not a disappearing entity [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100 (7): 1907-1910.
- [4] Musallam K M, Vitrano A, Meloni A, et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent beta-thalassaemia [J]. *Haematologica*, 2021, 106 (9): 2489-2492.
- [5] Finianos A, Matar C F, Taher A. Hepatocellular Carcinoma in beta-Thalassaemia Patients: Review of the Literature with Molecular Insight into Liver Carcinogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (12).
- [6] Chuang T Y, Li J P, Weng T F, et al. Combined chelation with high-dose deferiprone and deferoxamine to improve survival and restore cardiac function effectively in patients with transfusion-dependent thalassaemia presenting severe cardiac complications [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99 (10): 2289-2294.
- [7] Ballas S K, Zeidan A M, Duong V H, et al. The effect of iron chelation therapy on overall survival in sickle cell disease and beta-thalassaemia: a systematic review [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93 (7): 943-952.
- [8] Reeder S B. Quantification of liver function with MRI: is it ready? [J]. *Radiology*, 2019, 290 (1): 134-135.
- [9] Meloni A, Positano V, Pistoia L, et al. Pancreatic iron quantification with MR imaging: a practical guide [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2022, 47 (7): 2397-2407.

- [10] Henninger B, Alustiza J, Garbowski M, et al. Practical guide to quantification of hepatic iron with MRI [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30 (1): 383-393.
- [11] 王晓芳, 严敏, 曹季军. MRI对血液肿瘤患者肝脏铁过载的评估价值分析 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20 (12): 115-117.
- [12] Khadivi H H, Nejadi B, Rezazadeh K, et al. Evaluation of iron overload by cardiac and liver T₂* in beta-thalassaemia: correlation with serum ferritin, heart function and liver enzymes [J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2021, 13 (1): 54-60.
- [13] Meloni A, Pistoia L, Ricchi P, et al. Pancreatic T₂* magnetic resonance imaging for prediction of cardiac arrhythmias in transfusion-dependent thalassaemia [J]. *J Clin Med*, 2023, 12 (18).
- [14] Meloni A, Pistoia L, Gamberini M R, et al. The link of pancreatic iron with glucose metabolism and cardiac iron in thalassaemia intermedia: a large, multicenter observational study [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (23).
- [15] Meloni A, Nobile M, Keilberg P, et al. Pancreatic fatty replacement as risk marker for altered glucose metabolism and cardiac iron and complications in thalassaemia major [J]. *Eur Radiol*, 2023, 33 (10): 7215-7225.
- [16] Pennell D J. T₂* magnetic resonance and myocardial iron in thalassaemia [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1054: 373-378.
- [17] Di Tucci A A, Matta G, Deplano S, et al. Myocardial iron overload assessment by T₂* magnetic resonance imaging in adult transfusion dependent patients with acquired anemias [J]. *Haematologica*, 2008, 93 (9): 1385-1388.
- [18] Restaino G, Meloni A, Positano V, et al. Regional and global pancreatic T₂* MRI for iron overload assessment in a large cohort of healthy subjects: normal values and correlation with age and gender [J]. *Magn Reson Med*, 2011, 65 (3): 764-769.
- [19] Wang C Y, Babbitt J L. Liver iron sensing and body iron homeostasis [J]. *Blood*, 2019, 133 (1): 18-29.
- [20] Miao R, Fang X, Zhang Y, et al. Iron metabolism and ferroptosis in type 2 diabetes mellitus and complications: mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14 (3): 186.
- [21] Nemeth E, Ganz T. Hcpidin and Iron in Health and Disease [J]. *Annu Rev Med*, 2023, 74: 261-277.
- [22] Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era [J]. *Haematologica*, 2020, 105 (2): 260-272.
- [23] Reeder S B, Yokoo T, Franca M, et al. Quantification of liver iron overload with MRI: review and guidelines from the ESGAR and SAR [J]. *Radiology*, 2023, 307 (1): e221856.
- [24] Wood J C, Noetzli L. Cardiovascular MRI in thalassaemia major [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1202: 173-179.
- [25] Singh R G, Yoon H D, Wu L M, et al. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression [J]. *Metabolism*, 2017, 69: 1-13.
- [26] Tanner M A, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassaemia major using cardiovascular magnetic resonance [J]. *Circulation*, 2007, 115 (14): 1876-1884.
- [27] Ho P J, Tay L, Teo J, et al. Cardiac iron load and function in transfused patients treated with deferasirox (the MILE study) [J]. *Eur J Haematol*, 2017, 98 (2): 97-105.
- [28] Maggio A, Kattamis A, Felisi M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of deferiprone compared with deferasirox in paediatric patients with transfusion-dependent haemoglobinopathies (DEEP-2): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7 (6): e469-e478.
- [29] Delvecchio M, Cavallo L. Growth and endocrine function in thalassaemia major in childhood and adolescence [J]. *J Endocrinol Invest*, 2010, 33 (1): 61-68.
- [30] Ngim C F, Lai N M, Hong J Y, et al. Growth hormone therapy for people with thalassaemia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 5 (5): D12284.
- [31] Pienkowska J, Brzeska B, Kaszubowski M, et al. MRI assessment of ectopic fat accumulation in pancreas, liver and skeletal muscle in patients with obesity, overweight and normal BMI in correlation with the presence of central obesity and metabolic syndrome [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 623-636.
- [32] Sequeira I R, Yip W C, Lu L, et al. Pancreas fat, an early marker of metabolic risk? A magnetic resonance study of Chinese and Caucasian women: TOFI-Asia study [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 819606.
- [33] Pienkowska J, Brzeska B, Kaszubowski M, et al. The correlation between the MRI-evaluated ectopic fat accumulation and the incidence of diabetes mellitus and hypertension depends on body mass index and waist circumference ratio [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (1): e226889.
- [34] 顾康琛, 王龙胜, 程晓光, 等. 基于MRI mDixon-quant技术量化胰腺脂肪沉积 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2021, 19 (10): 118-120.
- [35] Huang J, Shen J, Yang Q, et al. Quantification of pancreatic iron overload and fat infiltration and their correlation with glucose disturbance in pediatric thalassaemia major patients [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2021, 11 (2): 665-675.
- [36] Meloni A, Positano V, Pistoia L, et al. Pancreatic iron quantification with MR imaging: a practical guide [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2022, 47 (7): 2397-2407.

(收稿日期: 2024-05-21)

(校对编辑: 韩敏求)