

## 心脏铁代谢及其相关疾病研究进展

陈莹莹 钱忠明

铁是一切生物体所必需的微量元素。它参与细胞的增殖和分化,通过催化氧化-还原反应参与电子传递、细胞呼吸、能量代谢、解毒等许多重要生理过程,以及调节一氧化氮合酶、PKC- $\beta$ 、p21 等与细胞生长和功能有关的基因表达<sup>[1]</sup>。近年来,铁超载在心脏疾病中的作用越来越受到重视。本文将介绍一些主要参与心脏铁代谢的蛋白及其功能和调节,以及目前对铁诱导的心肌损伤在心肌缺血-再灌注、血色病、 $\beta$ -地中海贫血和冠脉粥样硬化等心脏疾病中作用的认识。

## 一、铁在心脏的分布、关系及功能

正常人体内铁的总量为 3~4g。体内的铁可分为两大类:(1)执行生理功能的铁(75%);70%以血红蛋白和肌红蛋白形式存在,其余则与各种蛋白质和酶结合,以细胞色素、过氧化氢酶、过氧化物酶等的形式存在。(2)储存铁(25%);主要以铁蛋白及含铁血黄素形式存在。一般认为,心肌细胞内的铁有五种形式:(1)铁蛋白:是心肌细胞内铁的主要形式,可防止铁离子逸出,避免对组织和细胞的损伤;(2)含铁血黄素:存在于溶酶体,是铁蛋白的降解产物;(3)血红素蛋白:如肌红蛋白,细胞色素等,参与氧的储存和利用以及细胞呼吸等过程;(4)转铁蛋白结合铁:转铁蛋白结合铁与细胞上的转铁蛋白受体结合,通过内吞进入细胞内<sup>[2]</sup>;(5)低分子量铁:在心肌细胞中含量极少,主要是游离铁或与 ATP、AMP 结合的铁,具有生物活性。正常生理条件下,不同细胞的铁代谢基本相同,即通过转铁蛋白-转铁蛋白受体途径获得铁,并将大部分所摄取的铁供给线粒体,用于细胞色素、肌红蛋白等血红素蛋白的合成;此外还用于合成非血红蛋白,如含铁酶;另外一部分则合成铁蛋白。与其他组织一样,在心脏也存在着大量与铁的摄取、转运、储存及利用有关的蛋白,所以心肌能够快速、有效地利用胞浆内的铁。

## 二、心脏铁代谢相关蛋白及其功能和调节

1. 铁的转运蛋白:在哺乳动物,铁的摄取和转运可通过转铁蛋白受体依赖的途径和非转铁蛋白受体依赖途径介导,而后者可能与二价金属转运体(divalent metal transporter 1, DMT1)和金属转运蛋白(FP)有关。

转铁蛋白(transferrin, Tf)和转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR):在正常生理情况下,心肌细胞和其他许多细胞一样,通过 Tf-(Fe<sup>3+</sup>)<sub>2</sub>和细胞膜上特异的受体 TfR 结合,从血液中摄取铁。TfR 是一个跨膜的二聚糖蛋白,每个亚基结合一个 Tf-(Fe<sup>3+</sup>)<sub>2</sub>后内吞,形成内核体。在内核体 Fe<sup>3+</sup>被释

放出来还原为 Fe<sup>2+</sup>,经 DMT1 介导,转移至胞浆中。一部分 Fe<sup>2+</sup>与线粒体膜受体结合,进入线粒体用于血红素的合成;另一部分进入铁蛋白。细胞铁摄取的多少与细胞表面的 TfR 数目有关<sup>[3]</sup>。细胞表面的 TfR 密度越高,摄取的铁就越多,细胞增殖速度越快。心肌细胞从<sup>59</sup>Fe-Tf 摄取铁的速率较低,而心肌细胞对非转铁蛋白结合铁(non-transferrin binding iron, NTBI)的摄取速率是 TfFe<sup>3+</sup>的 300 倍。TfR 基因表达受胞内铁浓度的调节。我们最近的研究证明,在心脏中同样存在此现象。

二价金属转运体 1(Divalent Metal Transporter 1, DMT1):DMT1 是 1995 年首次发现的哺乳动物体内第一种非血红素铁转运体,又称为 Nramp2 (natural resistance associated macrophage protein 2)或 DCT1 (Divalent cation transporter 1)。DMT1 基因几乎在所有组织中均有表达<sup>[3]</sup>。DMT1 基因有两种不同的形式(IRE 和 non-IRE),分别编码含不同羧基端的两种蛋白。前者在 3'端含有一个铁反应元件(iron responsive element, IRE),后者则缺乏 IRE。本实验室研究发现,两种 DMT1 基因在心脏中均有表达,且其表达量具有年龄依赖性,其中 DMT1 IRE 基因表达明显高于 DMT1 non-IRE。DMT1 是含 12 个跨膜区域的膜蛋白,主要分布在细胞膜和核内体膜上,参与多种二价金属离子(包括 Fe<sup>2+</sup>)的转运<sup>[3]</sup>。DMT1 不仅参与十二指肠细胞膜摄取铁的过程,还是将 Fe<sup>2+</sup>从 Tl 循环的内核体转运至胞浆的转运体<sup>[4]</sup>。DMT1 介导的铁转运是质子藕联的,依赖于细胞膜电位的过程<sup>[3]</sup>。某些二价金属离子可竞争性地抑制 Fe<sup>2+</sup>的转运<sup>[5]</sup>。DMT1 基因的表达和(或)翻译受胞内铁含量的调节。本实验室研究发现,心肌细胞内低铁时,DMT1 蛋白合成增加,而细胞铁负荷时,DMT1 蛋白合成减少。

金属转运蛋白(ferroportin, FP):FP 又名 MTP1 (metal transporter protein)或 IREG1 (iron-regulated transporter),是 2000 年才发现的哺乳动物细胞内另一种铁离子转运体<sup>[6]</sup>。在 FP mRNA 的 5'端含有功能性的 IRE 结构。一般认为 FP 蛋白有 10 个跨膜区。在十二指肠细胞的基底膜和肝脏窦状隙的肝细胞膜上发现有 FP 存在,在亚铁氧化酶(Hephaestin 和/或铜蓝蛋白)的协助下,可将肠细胞和肝细胞内的铁释放至血液中。小鼠在低铁膳食或低氧时,十二指肠的 FP 基因表达和翻译增加。FP 基因还在胎盘中高度表达,参与母体和胎儿之间的铁转运<sup>[7]</sup>。FP 蛋白与 NADH 还原酶、NADHP 还原酶、酵母铁还原酶一样,含有 NADP/腺嘌呤结合位点,提示该蛋白可能具有还原酶活性<sup>[7]</sup>。人体心脏中发现有 FP 基因的表

达<sup>[8]</sup>,它在心脏中是参与铁的释放还是铁在胞浆及胞浆内容物的转运,有待于进一步研究。

乳铁蛋白(lactoferrin, LF): LF 是含有两个铁结合位点的糖蛋白。小鼠心脏上发现有 LF1、LF2 和 LF3 三种不同亚型存在。离体实验证明, LF 具有抗炎、抗菌和免疫调制特性并能影响细胞的生长和分化<sup>[9]</sup>。LF 和  $Fe^{3+}$  具有高亲和力(是 Tf 的 300 倍),在 pH 低于 3 时,可作为铁的螯合剂,具有抗氧化作用。是否 LF 在心脏上铁转运过程中具有生理作用目前尚不明了。

亚铁氧化酶(ferroxidases): 与铁代谢有关的亚铁氧化酶包括铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)和肠铁释放蛋白(hephaestin, HP)。CP 是一种多铜氧化酶,肝脏是合成 CP 并将其释放进入血液的主要器官。在心脏上有 CP 的受体,与血浆中 CP 的亲合力高于肝脏的 CP,可将 CP 摄取进入心肌细胞内<sup>[10]</sup>。而心脏本身,亦有 CP 基因的表达,其新合成的 CP 主要存在于高尔基复合体膜上。CP 的主要生理作用是为细胞色素氧化酶提供  $Cu^{2+}$ ; 催化铁的氧化,使铁与铁蛋白和 Tf 结合,调节铁的转运和储存,维持细胞铁稳态。CP 在心脏上存在着双面效应。研究发现, CP 具有抗氧化作用,可对抗心肌缺血损伤。CP 还可通过延长有效不应期和动作电位持续时间,对抗复灌性心律失常。但血清 CP 过度增高可能是心肌梗死等心血管疾病的一个危险因素;离体实验证明 CP 引起低密度脂蛋白的氧化,可能是导致动脉粥样硬化的主要原因<sup>[11]</sup>。HP 是一种近年才发现的与 CP 极其相似的多铜氧化酶,含有一个跨膜区域,具有亚铁氧化酶的活性,在十二指肠细胞中可促进铁的释放<sup>[12]</sup>。而最新研究显示 HP 在心脏中表达极高<sup>[8]</sup>,这说明 HP 可能在心脏铁代谢中起着重要作用。

2. 铁的储存蛋白: 心脏的铁主要以铁蛋白(ferritin, FR)和含铁血黄素(haemosiderin)的形式储存,小部分以自由 FR 的形式存在胞浆中。在正常心肌细胞含铁血黄素与 FR 的比例为 2:1,而当心肌铁超负荷时,两者的比例上升至 5:1。一般组织中的 FR 由 24 个亚基组成,而心脏 FR 是由 34~38 个亚基组成,因此心脏的 FR 分子量高于其他组织的 FR。FR 有 L 型(light type)和 H 型(heavy type)两种亚型。在心脏 H 型 mRNA 和 L 型 mRNA 的含量相等,然而后者的翻译效率明显低于前者。实验证明, H 亚型是维持 FR 摄取铁的功能单位, H 亚型的亚铁氧化酶使  $Fe^{2+}$  氧化后迁移入 FR,而 L 亚型的作用在于促进蛋白壳内铁核的形成<sup>[13]</sup>。在心肌细胞膜上也存在一种与心肌细胞内 CP 相似的酶,它亦可促进铁与脱铁的 FR 结合,此酶是否是 HP 或其他亚铁氧化酶尚待证明。FR 在控制细胞内铁的分布和储存中起了重要的生理作用。铁在 FR 中心被隔离,阻止铁催化 Haber-Weiss 反应和自由基的产生。研究表明, FR 铁复合物可能也参与阿霉素对线粒体的毒性作用。阿霉素可增加心脏微粒体中铁的积聚,同时伴有蛋白巯基的氧化和 Ca-ATPase 活性下降,此变化可被 FR 所催化。FR 受机体和细胞内铁的含量的调节。细胞内的铁增加,可通过增加 H 型 mRNA 和 L 型 mRNA 的翻译,促进 FR

的合成。在铁超载的心脏中, L 型 FR 比正常心脏明显增多<sup>[14]</sup>。

3. 铁调节蛋白(iron regulatory proteins IRPs): IRPs 是胞浆中一类可与铁转运和储存蛋白的 mRNA 中的铁反应元件(iron responsive elements IREs)结合的蛋白质,目前发现有两种形式——IRP1 和 IRP2,主要对参与编码铁稳态和利用的蛋白质的 mRNA 的表达和翻译进行调控<sup>[15]</sup>。当 IRP 和 FR mRNA、线粒体鸟头酸酶 mRNA、5-氨基果糖酸合酶(5-aminolevulinic acid synthase, ALAS) mRNA 的 5' 端 IREs 结合时,可抑制其翻译。而当 IRP 和 TR mRNA 及 DMT1 mRNA 3' 端的 IREs 结合时,可增加 mRNA 的稳定性。IRP1 和 IRP2 均受细胞内铁水平的调节,但机制不同。在高铁情况下, IRP1 由无活性的[3Fe-4S]形式转变成有活性的[4Fe-4S]形式,失去与 IREs 结合的活性,而 IRP1 本身的含量不变;相反, IRP2 在高铁情况下降解增加,从而降低与 IREs 结合的活性。IRP1 和 IRP2 除受细胞内铁的调节外,还可被过氧亚硝酸盐(ONOO-)和氧自由基所抑制<sup>[16]</sup>。

### 三、铁增加与心脏疾病

1. 阿霉素(adriamycin, doxorubicin)导致的心肌损伤:阿霉素是临床上一种最有效的抗肿瘤药物之一,常用于治疗恶性肿瘤如恶性白血病、恶性淋巴瘤等疾病。阿霉素和其他的蒽环类抗生素一样,通过结合并破坏 DNA 以达到抗肿瘤的作用。然而使用阿霉素化疗的患者常出现心肌铁超载,对心脏功能的抑制呈剂量和时间依赖性关系<sup>[17]</sup>。阿霉素对心脏的损伤作用主要是通过增加心肌线粒体氧自由基的产生介导的。在阿霉素分子的 2 个生色团的中心分别含有泛醌和氢醌,泛醌和氢醌易于发生单电子的氧化或还原。除阿霉素分子本身的氧化-还原作用外,阿霉素还是一种很强的铁螯合剂,可结合游离和结合的铁,形成阿霉素-铁复合物,催化 Haber-Weiss 反应产生氧自由基。阿霉素对心脏的损伤机制还可能与铁催化的各种反应有关。阿霉素处理的心肌发生钙超载,组胺的释放,从而影响心脏功能的调节。阿霉素可刺激氧合肌红蛋白自身氧化为高铁肌红蛋白,限制氧的储存和转运,引起心肌的毒性作用<sup>[18]</sup>。许多铁螯合剂(如去铁敏)不能阻断阿霉素的心脏毒性,是因为这些螯合剂不足以从阿霉素-铁复合物中夺取铁。而 ICRF-187 与铁的亲合力极高,可与阿霉素竞争铁离子,有效地阻断阿霉素的心脏毒性作用,故临床使用较广泛。

2. 心肌缺血-再灌注损伤:心肌缺血常见于急性心肌梗死的患者。临床上,患者在接受冠状动脉成形术和心肺旁路等手术、或进行溶栓治疗的过程中,亦容易引发心肌缺血-再灌注损伤。实验证明,心肌缺血引起的心肌坏死主要发生在其后的复灌期,心肌铁的增加是引起心肌缺血-再灌注损伤的主要原因之一。Salonen 等对芬兰东部 1984 年到 1995 年间 2 862 例男性进行前瞻性流行病学跟踪调查发现,曾有献血史的男性与无献血史的男性相比,发生急性心肌梗死的风险降低了 88%。动物实验发现,高铁饮食可以加重心肌缺

血再灌注性损伤。心肌缺血后, 心肌细胞内的低分子量铁含量急剧增加, 约为正常的 27 倍<sup>[19]</sup>。心肌缺血的时间长短与复灌初期冠状动脉流出液中铁的含量, 复灌性心功能丧失成正比。心肌细胞内的低分子量铁有两个来源: (1) 由铁蛋白释放: 心肌缺血 30 min 后, 心肌细胞的 pH 可下降至 5.9, 在酸性环境中铁蛋白中的铁被释放出来, 氧化态( $\text{Fe}^{3+}$ )还原为有活性的还原态( $\text{Fe}^{2+}$ ), 催化产生氧自由基<sup>[19]</sup>。(2) 心肌细胞外来源的铁: 实验缓冲液和溶液中的铁通过依赖或不依赖铁转蛋白途径摄入心肌细胞内<sup>[19]</sup>。在缺血预处理的研究中发现, 短暂缺血引发心肌的铁丢失, 可能是保护其后长时间缺血-再灌注性损伤的主要机制<sup>[20]</sup>。缺血复灌时铁超载的心肌损伤机制, 一般认为是通过铁离子参与催化 Haber-Weiss 反应, 产生氧自由基所致。心肌缺血时, 氧自由基产生增加, 导致心肌脂质过氧化, 酶活性受损, 线粒体呼吸链的氧化还原状态异常, 最终引起心肌细胞损害和一系列临床症状。

3. 遗传性血色病 (hereditary hemochromatosis, HH): HH 是一种常染色体遗传性疾病, 以铁的吸收异常和肝、心等组织大量铁沉积导致功能障碍为主要特征。80%~90% 患者的 HFE (hereditary hemochromatosis protein) 基因发生 C282Y 突变, HFE 蛋白功能异常, 不能与  $\beta_2$  微球蛋白结合, 使铁代谢发生异常<sup>[21]</sup>。临床表现有肝硬化、肝癌、心脏病、糖尿病等。大约 1/3 患者死于心脏病变。心脏铁沉积在 HH 患者中较常见, 并以心室肌病变为主。疾病早期铁沉积在心外膜, 而随着疾病的发展, 逐渐侵袭至整个心室壁; 心房肌中铁沉积较少; 而心脏的神经和脉管系统无铁增加的迹象。HH 患者早期表现为限制性心肌病的特征——心肌舒张功能障碍, 而晚期发展为以左室收缩功能不良为主的扩张性心肌病的特征, 左室功能障碍与心脏铁沉积的严重程度相关。同时传导系统 (尤其是房室结、窦房结) 中铁的沉积现象亦较严重, 缓慢型心律失常发生率极高, 这些患者常需安装起搏器。室性和房性快速性心律失常也较常见。患者的心包膜上亦可见铁沉积, 故心包膜综合征发生较频繁。临床上, 用静脉放血方法可改善心脏的收缩和舒张功能, 提高生存率。

4.  $\beta$ -地中海贫血 ( $\beta$ -thalassaemia):  $\beta$ -地中海贫血是由于  $\beta$ -球蛋白基因或附近存在突变位点, 导致  $\beta$ -球蛋白的合成减少, 不稳定的  $\alpha$ -球蛋白链积聚, 骨髓细胞不能有效地生成红细胞, 胞浆的铁增加但与红细胞的结合率下降, 红细胞的寿命缩短, 以至发生贫血<sup>[22]</sup>。 $\beta$ -地中海贫血的患者常存在心脏继发性铁超载。患者出现不明原因的小肠铁吸收增加及铁储存抑制是一个主要原因; 在接受输血治疗的患者中, 心脏铁超载是由于铁吸收过多和输血性高铁血症综合作用的结果。患者血清铁一般达到正常的 10~15 倍, 这些铁以与铁蛋白或含铁血黄素结合的形式在心脏积聚。非转铁蛋白结合铁增加可促进自由基的形成, 导致心脏线粒体呼吸链和能量代谢发生异常, 临床上出现致命的含铁血黄素沉积性心肌病的表现。如没有铁螯合剂治疗, 大部分患者生存期小于 20 年。临床上, 用长期静脉注射去铁敏以治疗继发性铁超载。

接受输血治疗的患者, 如同时用铁螯合剂将血清铁蛋白控制在 2 500  $\mu\text{g/ml}$  将不发生心脏病变, 预后很好; 并且铁螯合剂与输血合并使用越早, 效果越佳<sup>[23, 24]</sup>。

5. 冠状动脉粥样硬化 (coronary atherosclerosis): 动脉粥样硬化是西方国家的主要致死原因之一, 占死因的 48%。目前已证明, 低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 和脂质的氧化是导致脉管系统粥样斑块形成的关键。氧化的 LDL 引发巨噬细胞将脂质大量内吞, 产生泡沫细胞, 在血管内皮下聚集并形成斑块, 引起血管损伤<sup>[25]</sup>。1981 年, Sullivan 提出‘铁假说’机制, 认为铁催化 LDL 的氧化是斑块形成的主要原因。这一假说被大量的实验结果所证实。组织学研究发现, 在早期的动脉粥样硬化病变时, 大量铁沉积于泡沫细胞的溶酶体处<sup>[26]</sup>。在人体动脉粥样硬化的主动脉标本中发现, 巨噬细胞和平滑肌细胞内外的铁沉积均增加, 同时铁的沉积部位与蜡样质 (脂质和蛋白质复合物氧化的终产物) 一致, 在病变处还见大量的铁蛋白。主动脉铁的沉积量与动脉粥样硬化的严重程度呈正相关。动物实验亦证明, 高铁饮食可增加 LDL 的脂质过氧化, 而低铁饮食正相反。铁的螯合剂可保护组织的氧化损伤及动脉粥样硬化。

6. 弗里德赖希共济失调 (friedreich's ataxia, FRDA): FRDA 是一种常染色体隐性遗传性疾病, 发生率在 1:50 000。主要表现为进行性共济失调, 肌腱反射消失, 下肢无力等。相当一部分患者发生心肌病, 糖尿病和脊柱后侧凸, 其中心肌病是 FRDA 患者主要的致死原因。97% 的患者在 9 号染色体的 frataxin 基因的第 1 个内含子处发生突变。Frataxin 蛋白位于线粒体上, 在富含线粒体的组织 (如心肌、肝脏、骨骼肌等) 中高表达<sup>[27]</sup>, 但其功能目前还不很明了。在 FRDA 患者, 发现铁在心脏的沉积增加, 心肌线粒体复合物 I、II/III 和乌头酸酶的活性明显下降, 线粒体 DNA 水平降低。实验证明, 其原因可能是由于 frataxin 基因突变, 导致线粒体铁调节异常, 或铁-硫中心合成紊乱所致<sup>[28]</sup>。

#### 四、小结和问题

综上所述, 心肌细胞内铁异常, 尤其是铁超载在许多心脏疾病中的发生和发展中起了重要的作用。铁超载可以导致心肌细胞内具有氧化-还原活性的自由铁大量增加, 铁是自由基的促进剂, 大量增加的自由铁因此可以导致大量自由基产生, 后者可以损害生物分子包括心肌脂质、蛋白质和核酸等因此造成心肌细胞丧失功能直至死亡, 这是铁超载疾病损伤心脏细胞的共同机制。然而, 虽然目前对于生理条件下铁以 TfR 途径转运机制研究较明了, 但对与铁超载引起的心脏疾病关系密切的非转铁蛋白铁的摄取机制知之甚少。而铁超载诱发的心肌损伤作用的细胞内机制仍尚未完全清楚。这些问题的阐明将有利于对各种心脏疾病起因及发展的了解以及预防和治疗。

志谢 本实验室的研究得到香港政府大学研究基金和香港理工大学研究基金的支持

## 参 考 文 献

- Boldt DH. New perspectives on iron; an introduction. *Am J Med Sci*, 1999, 318: 207-212.
- Qian ZM, Tang PL, Wang Q. Iron crosses the endosomal membrane by a carrier-mediated process. *Prog Biophys Molec Biol*, 1997, 67: 1-15.
- Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning of characterization of a mammalian proton-coupled metal-iron transporter. *Nature*, 1997, 388: 482-488.
- Tabuchi M, Yoshimori T, Yamaguchi K, et al. Human NRAMP2/DMT1, which mediates iron transport across endosomal membranes, is localized to late endosomes and lysosomes in HEp-2 cells. *J Biol Chem*, 2000, 275: 22220-22228.
- Tandy S, Williams M, Leggett A, et al. Nramp2 expression is associated with pH-dependent iron uptake across the apical membrane of human intestinal Caco-2 cells. *J Biol Chem*, 2000, 275: 1023-1029.
- Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature*, 2000, 403: 776-781.
- McKie AT, Marciani P, Rolfs A, et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell*, 2000, 5: 299-309.
- Rotig A, Chantrel-Groussard K, Munnich A, et al. Expression study of genes involved in iron metabolism in human tissues. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 281: 804-809.
- Arnold RR, Cole MF, McGhee JR. A bactericidal effect for human lactoferrin. *Science*, 1977, 197: 263-265.
- Linder MC, Moor JR. Plasma ceruloplasmin. Evidence for its presence in and uptake by heart and other organs of the rat. *Biochim Biophys Acta*, 1997, 499: 329-336.
- Fox PL, Mukhopadhyay C, Erlenwald E. Structure, oxidant activity and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin. *Life Sci*, 1995, 56: 1749-1758.
- Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet*, 1999, 21: 195-199.
- Ferreira C, Bucchini D, Martin ME, et al. Early embryonic lethality of H ferritin gene deletion in mice. *J Biol Chem*, 2000, 275: 3021-3024.
- Kwak EL, Laroche DA, Beaumont C, et al. Role for NF-kappa B in the regulation of ferritin H by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem*, 1995, 270: 15285-15293.
- Ward RJ, Kuhn LC, Kaldy P, et al. Control of cellular iron homeostasis by iron-responsive elements in vivo. *Eur J Biochem*, 1994, 220: 927-931.
- Nulton-Persson AC, Szweda LI. Modulation of mitochondrial function by hydrogen peroxide. *J Biol Chem*, 2001, 276: 23357-23361.
- Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, et al. Dose-effect and structure-function relationships in doxorubicin cardiomyopathy. *Am Heart J*, 1981, 102: 709-718.
- Trost LC, Wallace KB. Adriamycin-induced oxidation of myoglobin. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, 204: 30-37.
- Voogl A, Skitter W, van Eijk HG, et al. Low molecular weight iron and the oxygen paradox in isolated rat hearts. *J Clin Invest*, 1992, 90: 2050-2055.
- Ambrosio G, Zveier JL, Jacobus WE, et al. Improvement of postischemic myocardial function and metabolism induced by administration of deferoxamine at the time of reflow; the role of iron in the pathogenesis of reperfusion injury. *Circulation*, 1987, 76: 906-915.
- Sproule TJ, Jazwinska EC, Britton RS, et al. Naturally variant autosomal and sex-linked loci determine the severity of iron overload in beta 2-microglobulin-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 5170-5174.
- Dover GJ, Valle D. Therapy for beta-thalassemia—a paradigm for the treatment of genetic disorders. *N Engl J Med*, 1994, 331: 609-610.
- Wolfe L, Olivieri N, Sallan D, et al. Prevention of cardiac disease by subcutaneous deferoxamine in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*, 1985, 312: 1600-1603.
- Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med*, 1994, 331: 574-578.
- Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1998, 137 (Suppl): S33-S38.
- Vlad M, Caseanu E, Uza G, et al. Concentration of copper, zinc, chromium, iron and nickel in the abdominal aorta of patients deceased with coronary heart disease. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*, 1994, 8: 111-114.
- Puccio H, Koenig M. Recent advances in the molecular pathogenesis of Friedreich ataxia. *Hum Mol Genet*, 2000, 9: 887-892.
- Bradley JL, Blake JC, Chamberlain S, et al. Clinical, biochemical and molecular genetic correlations in Friedreich's ataxia. *Hum Mol Genet*, 2000, 9: 275-282.

(收稿日期: 2001-07-27)

(本文编辑: 宁田海)

## 全国高血压学术年会 2002 暨第三届钙拮抗剂学术研讨会征文启事

由中华医学会学术部、中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑部联合主办的全国高血压学术年会 2002 暨第三届钙拮抗剂学术研讨会将于 2002 年 6 月上旬在浙江省杭州市召开。现开始向全国征稿。

征稿范围: 高血压及相关疾病的遗传学、流行病学、发病机理、诊断、治疗的研究。高血压与相关疾病的关系及防治措施, 高血压的检查手段及在临床科研工作中的应用。

## 征稿要求:

- 全文 4 000 ~ 5 000 字以内并附 800 ~ 1 000 字中文摘要, 一律用打印稿, 并寄送软盘。
- 摘要采用结构式分段书写, 包括以下五方面: 题目、目的、方法、结果、结论。
- 来稿应具有真实性, 单位、作者署名, 并经所在单位审核盖章。
- 请自留底稿, 来稿恕不退还。
- 截稿日期: 2002 年 4 月 10 日, 以当地邮戳为准。

入选论文将收录于大会论文集中, 被录用的优秀论文将刊登在《中华心血管病杂志》上, 未投稿的参会代表可获参会证明及中华医学会颁发的 I 类继续教育学分。

来稿请寄: 北京东四西大街 42 号中华心血管病杂志编辑部收。信封请注明高血压征文(邮编: 100710)。