

铁过载在慢性乙型病毒性肝炎中作用的研究进展

丁 银, 石宇婧

重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2022年2月14日; 录用日期: 2022年3月8日; 发布日期: 2022年3月16日

摘 要

慢性乙型病毒性肝炎(Chronic viral hepatitis B)是由于机体感染乙型肝炎病毒引起的, 严重危害人类健康的世界性传染性疾病。在慢性乙型肝炎患者中, 我们可以观察到铁过载, 过量的铁形成非转铁蛋白结合铁(NTBI), 从而产生大量的活性氧(ROS), 导致肝细胞和组织损伤, 进而引起肝纤维化。因此, 深入了解铁过载在肝纤维化中的作用, 从而制定对于CHB患者铁过载的诊断、治疗的有效措施, 有助于在纤维化达到不可挽回的阶段前阻止或减缓纤维化进程。本综述主要叙述了铁过载在肝纤维化中的作用, 还描述了铁过载在CHB患者疾病进展中的作用。

关键词

铁过载, 机制, 肝纤维化, 乙型肝炎

Research Progress on the Role of Iron Overload in Chronic Viral Hepatitis B

Yin Ding, Yujing Shi

The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 14th, 2022; accepted: Mar. 8th, 2022; published: Mar. 16th, 2022

Abstract

Chronic viral hepatitis B (CHB) is a worldwide infectious disease caused by hepatitis B virus, which seriously harms human health. Iron overload can be observed in patients with chronic hepatitis B, where excess iron forms non-transferrin binding iron (NTBI), resulting in the production of large amounts of reactive oxygen species (ROS), resulting in liver cell and tissue damage, which

in turn causes liver fibrosis. Therefore, an in-depth understanding of the role of iron overload in liver fibrosis and the formulation of effective measures for the diagnosis and treatment of iron overload in CHB patients can help prevent or slow down the fibrosis process before fibrosis reaches the irreversible stage. This review focuses on the role of iron overload in liver fibrosis and the role of iron overload in disease progression in CHB patients.

Keywords

Iron Overload, Mechanism, Liver Fibrosis, Hepatitis B

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在生理情况下, 人体内的铁处于动态平衡状态, 铁也是人体所必须的微量营养素。铁作为许多物质的组成成分, 参与了人体内的代谢过程, 但是过量的铁对于机体是不利的。正常人体内约含有 4 克铁, 约 1 克铁以铁蛋白的形式储存于肝脏, 同时每天约有 1 毫克的铁通过粪便、尿液、汗液和皮肤排出, 约 1~2 毫克的膳食铁被肠上皮细胞吸收, 通过一系列作用进入体循环的游离铁与转铁蛋白结合, 然后转铁蛋白将铁转运到身体的不同部位(肺、肾、心脏、胰腺和内分泌腺等组织), 其中骨髓和肝脏仍然是主要的储存库。在病理情况下, 体内从肠道吸收铁或进入肝细胞的铁吸收量可增加, 过量的铁不能与转铁蛋白结合, 就会与低分子化合物(如柠檬酸等)结合, 形成非转铁蛋白结合铁(NTBI)。NTBI 容易被肝细胞所吸收, 导致活性氧(ROS)的产生, ROS 通过诱导溶酶体、细胞质、核和线粒体膜的损伤及脂肪链的过度氧化, 进而参与氧化介导的细胞坏死或凋亡[1]。

2. 肝脏在铁稳态中的作用

肝脏是重要的铁储存库, 也是合成铁调素(hepcidin)的主要场所, 参与维持体内的铁平衡, 其中铁蛋白是铁的主要储存蛋白。肝脏铁含量与 Hpcidin 的 mRNA 表达有密切关系。人体内转铁蛋白结合铁和非转铁蛋白结合铁都能被肝脏摄取, 因 NTBI 具有高毒性, hepcidin 在转铁蛋白饱和度明显增加时出现于血清中, 其通过二价金属转运体 1 (DMT1)运入肝细胞, 减少血清中的 NTBI [2]。转铁蛋白受体 1 (TfR1)和转铁蛋白受体 2 (TfR2)是人体内调节铁动态平衡的关键调节因素, 这两者介导肝脏对转铁蛋白结合铁的吸收。Hepcidin 调节铁转运蛋白的活性将铁从肠细胞、肝细胞和巨噬细胞的储存部位转移到循环中[3]。这些调节蛋白的表达受遗传和表观遗传因素的控制, 基因表达或关键信号通路中各种分子调节器的缺陷可能会引起铁调节紊乱。

参与调节 hepcidin 转录的信号通路受到严格控制, 炎症会通过依赖于 IL-6 和铁含量增加的 STAT3 信号来刺激 hepcidin 的表达, 另外, 其转录调节还取决于另一条对铁含量敏感的途径, 包括激活骨形态发生蛋白(BMP), 主要是 BMP6 信号, 其次是细胞内 Smad 蛋白的磷酸化。BMPs 属于 TGF- β 多肽生长因子家族, 其与膜受体(BMPR)形成复合物, 诱导激活与 Smad 蛋白有关转录的信号通路, 尤其是 Smad4。Smad 蛋白进入细胞核影响特定基因的转录, 并激活 HAMP、Smad6、Smad7 和 Id1 的表达[4]。hepcidin 的表达也受缺氧控制, 根据 Chaston 等[5]发表的数据, 缺氧可以通过抑制 BMP/Smad 信号来调节 hepcidin 的表达。

3. 铁超载在肝纤维化中的作用

在慢性肝病患者的疾病进展过程中, 肝脏纤维化是一个复杂的组织和细胞动态变化过程, 其导致细胞外基质(ECM)成分逐渐积累, 从而导致肝脏损伤。肝实质再生结节在肝纤维化的进展中形成, 导致小叶结构的破坏、血管结构的损伤、门静脉高压的发生及肝脏代谢功能紊乱, 增加静脉曲张出血、脑病和肾功能不全的风险[6]。肝硬化在原发性肝癌(HCC)的发生发展中是一个重要风险因素, 也是我国及欧洲各国常见的非肿瘤性死亡原因[7]。

慢性肝病中铁超载也是常见现象, 肝组织炎症活动的强度、损伤的严重程度、以及贫血和组织缺氧的存在导致铁超载, 进而导致肝脏损伤。过量的铁离子引起 ROS (超氧化物、过氧化氢、羟基自由基和单线态氧)的产生, 可以破坏细胞膜, 影响基因表达, 损害线粒体功能, 诱发肝细胞损伤, 并促进肝脏纤维化。ROS 的形成可以促进脂质过氧化和蛋白质损伤[8]。这使肝细胞对其他损伤因素敏感, 最终导致线粒体功能障碍和细胞凋亡, 造成肝组织的变性或凋亡。凋亡的肝细胞被 Kupffer 细胞吞噬, 活化的 Kupffer 细胞合成许多促炎因子和促纤维化因子, 如: TNF- α 、IL-1、IL-10、IFN- γ 、TGF- β 1、PDGF、bFGF、MCP-1 和 ROS 等[9]。活化的 Kupffer 细胞损伤也可以通过这些细胞中过多的铁沉积的直接作用而发生。活化 Kupffer 细胞以及受损的肝细胞产生的可溶性因子会导致巨噬细胞和淋巴细胞的招募和浸润, 同时也会激活肝星状细胞(HSCs), 这是启动纤维化的一个关键步骤[10]。HSCs 在所有肝细胞中的占比为 13%~15%, 被认为是正常和纤维化肝脏中胶原蛋白和 ECM 等其他成分的主要来源[11]。激活的 HSCs 转分化为肌成纤维细胞样肝星状细胞(HSC-MFs)。HSC-MFs 与其他类型的肌成纤维细胞(MF)起源于不同类型的细胞, 但都具有高度的增殖能力, 能合成 ECM 的成分以及一些生长和免疫调节因子, 因此能够维持和延续肝脏中的纤维化、慢性炎症和血管生成[12]。此外, 因为目前已经发现肝星状细胞可以被铁蛋白或转铁蛋白激活, 证明铁也可以直接激活肝脏中的纤维化过程。

肝星状细胞持续活化是肝脏纤维化的早期影响因素和关键因素, 同样是纤维化到肝硬化的进展是关键步骤。在铁过载患者肝组织的病理中, HSCs 的活化和过度的 ECM 沉积是铁对 HSCs 细胞直接和间接影响的后果。正常人体内肝铁浓度(LIC)是低于 35 $\mu\text{mol/g}$ [13], 当体内 LIC 超过 60 $\mu\text{mol/g}$ 时, HSCs 的功能逐渐失去控制, 当它超过 250 $\mu\text{mol/g}$ 时, 肝硬化就不可避免的发生[14]。目前已有的一些研究, 已经证实了铁可以增强肝脏纤维化的作用。例如, 铁引起大鼠中胶原基因表达增加, 提高了大鼠中 TGF- β 表达水平, 诱导沙鼠肝脏中胶原的沉积, 促进小鼠的肝硬化过程[15]。Ramm 等首次证实了人类 LIC 和 HSCs 活化之间的相关性[16]。在大鼠的 HSCs 中也观察到类似的结果, 铁增加了 HSCs 的增殖, 选择性地增加了胶原蛋白的合成, 而不影响非胶原蛋白[17]。

4. 铁超载的诊断

关于铁超载的诊断, 主要的指标有 hepcidin、LIC、铁蛋白和转铁蛋白。其中, 肝组织活检常被认为是明确诊断的金标准, 但其存在有创性、采样误差、可变性等风险, 不作为首选方法。磁共振成像(MRI)可以精确测量 LIC, 包括瞬时弹性成像和 MRI 弹性成像均可以评估肝铁浓度, 因此大大减少了肝活检的必要性[18]。血清标志物与 MRI 结合使用, 不仅可以检测和定量肝脏铁, 还可以帮助判断高度纤维化的分期(F3-F4) [19]。虽然 LIC 的测定很重要, 因为它与全身铁含量相关, 但它不能完全反映铁在肝外器官的沉积。

在人体内, 铁蛋白是一种具有重要临床意义的铁相关蛋白。在小鼠模型中, 巨噬细胞是血清铁蛋白的主要来源[20]。有研究表明, 血清铁蛋白高于正常上限的 1.5 倍(女性 > 300 ng/ml, 男性 > 450 ng/ml)与肝脏铁过载有关[21]。血清铁蛋白升高有助于预测失代偿期肝硬化的患者的早期死亡率, 但也有少数研

究未能观察到纤维化与血清铁蛋白之间的明确关联。值得注意的是, 在铁超负荷和机体炎症状态下均可观察到铁蛋白水平的升高[22]。

Hepcidin 对肝纤维化的评估具有意义, 但其同样也受炎症和铁超载的影响。在肝脏纤维化加重的过程中, hepcidin 与铁蛋白比值降低, 血清铁蛋白和转铁蛋白饱和度升高[23]。这些研究表明 hepcidin 是在纤维化进展中有价值的标记物, 血清 hepcidin/铁蛋白比值也是肝硬化的潜在标志物。除外病毒等因素引起的原发性损伤, 在肝硬化中氧化应激也可能进一步抑制 hepcidin 的合成, 导致肝脏损伤[21]。

在纤维化评估中, 转铁蛋白也具有重要意义。转铁蛋白 $< 180 \text{ mg/dl}$ 时, 患者的生存估计值较低[24], 因此其可作为肝硬化患者生存的预测因子。在慢性乙型肝炎感染中, 随着纤维化从早期发展到晚期, 血清转铁蛋白降低, 肝硬化患者的血清转铁蛋白低于非肝硬化患者[25]。

根据目前研究, 血清铁蛋白和 hepcidin 的比值似乎能够显著和充分地有助于纤维化的评估, 铁相关蛋白能否单独用于预测、诊断和分期纤维化或者肝硬化仍有待完全解答。

5. 铁超载与慢性乙型病毒性肝炎

41%的慢性乙型肝炎患者有铁调节紊乱的血清学证据, 其中 35%的患者有肝脏铁过载, 而肝脏的铁过载的程度血清中铁蛋白、GGT 和碱性磷酸酶水平增加有关。在慢性乙型病毒性肝炎中, 肝铁浓度的增加可能是肝铁稳态失调和感染过程中的正常防御过程相互作用的结果, 其中也包括肝细胞中游离铁限制接触病原体以抑制其增殖。这些表现可能解释了在 CHB 感染早期和晚期 LIC 的差异; 在早期阶段 LIC 较低, 而在 2 周后逐渐增加[26]。

在慢性乙型病毒性肝炎患者中, 铁过载的患者比没有铁过载的患者可以观察到组织瘢痕的快速进展, 且 LIC 与星状细胞数量呈正相关, 其中铁可能在肝星状细胞活化和纤维化进展中发挥关键作用, 推测铁过载会增加疾病的严重程度[27]。其次, 铁可以增加 HepG2 细胞中乙型肝炎病毒 mRNA 的表达, 这可能有助于维持感染和炎症, 从而加重纤维化程度[28]。虽然这些患者中铁负荷的原因归因于病毒诱导的氧化应激导致的 hepcidin 减少, 但在临床研究中没有发现铁超载与 hepcidin 抑制之间存在因果关系[29]。

肝硬化是 CHB 患者疾病进展过程中的步骤, 也是发展 HCC 的主要风险因素, 全世界 70%~90%的 HCC 病例都是由肝硬化发展而来。肝硬化引起肝脏微环境的改变, 包括细胞因子、生长因子、HSCs 和 Kupffer 细胞活化而释放的氧化应激产物, 可以刺激肿瘤的发生[6]。不同病因的肝硬化患者的 HCC 发生风险与肝脏铁过载有关, 在慢性乙型肝炎引起的肝硬化患者中, 铁超载和 HCC 的发生率很高[30]。在有肝硬化的情况下, 肝脏内过量铁可以引起肿瘤性转化, 也可以直接导致肝癌。NTBI 会催化高毒性 ROS 的形成, ROS 可以介导的 DNA 损伤, 也可以促进慢性肝损伤向 HCC 的发展。随着端粒酶活性的诱导和促癌微 RNA miR-92 的过度表达, 也可导致细胞永生从而致肿瘤发生[31]。长期严重的铁超载导致肝细胞受损, 可能导致 HCC 中表观遗传学异常。铁超载还可能通过影响体内免疫系统的功能, 从而阻止机体有效清除出现的肿瘤细胞。HCC 的发展与铁调节基因的表达变化有关, HAMP、脑磷脂、转铁蛋白和 TfR2 的 mRNA 水平降低, 而 TfR1 的表达则升高[32]。

6. 总结

铁超载在肝纤维化及肝硬化的发生发展中是一个重要的影响因素。铁平衡的紊乱是多种因素共同引起的结果, 最终导致肝脏小叶结构的破坏、渐进性纤维化和实质的破坏。通过本综述的回顾, 我们进一步明确了铁超载导致肝纤维化的机制及其在慢性乙型病毒性肝炎患者病情进展中的作用。肝硬化中的铁超载被认为与肝衰竭、HCC 的发展风险有关, 通过更好地了解与铁超载的机制及其临床后果, 为进一步制定肝硬化铁超载的诊断标准、治疗措施奠定了基础。

参考文献

- [1] Andrews, N.C. and Schmidt, P.J. (2007) Iron Homeostasis. *Annual Review of Physiology*, **69**, 69-85. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.69.031905.164337>
- [2] Brissot, P., Ropert, M., Le Lan, C., et al. (2012) Non-Transferrin Bound Iron: A Key Role in Iron Overload and Iron Toxicity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, **1820**, 403-410. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.07.014>
- [3] Milto, I.V., Suhodolo, I.V., Prokopieva, V.D., et al. (2016) Molecular and Cellular Bases of Iron Metabolism in Humans. *Biochemistry (Moscow)*, **81**, 549-564. <https://doi.org/10.1134/S0006297916060018>
- [4] Babitt, J.L., Huang, F.W., Wrighting, D.M., et al. (2006) Bone Morphogenetic Protein Signaling by Hemojuvelin Regulates Hepcidin Expression. *Nature Genetics*, **38**, 531-539. <https://doi.org/10.1038/ng1777>
- [5] Chaston, T.B., Matak, P., Pourvali, K., et al. (2011) Hypoxia Inhibits Hepcidin Expression in HuH7 Hepatoma Cells via Decreased SMAD4 Signaling. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **300**, C888-C895. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00121.2010>
- [6] Novo, E., Cannito, S., Paternostro, C., et al. (2014) Cellular and Molecular Mechanisms in Liver Fibrogenesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **548**, 20-37. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.02.015>
- [7] Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., et al. (2012) Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, **380**, 2095-2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
- [8] Ioav, C.Z. (2014) Labile Iron in Cells and Body Fluids: Physiology, Pathology, and Pharmacology. *Frontiers in Pharmacology*, **5**, Article No. 45. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00045>
- [9] Fargion, S., Mattioli, M., Fracanzani, A.L., et al. (2001) Hyperferritinemia, Iron Overload, and Multiple Metabolic Alterations Identify Patients at Risk for Nonalcoholic Steatohepatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, **96**, 2448-2455. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04052.x>
- [10] Heymann, F., Trautwein, C. and Tacke, F. (2009) Monocytes and Macrophages as Cellular Targets in Liver Fibrosis. *Inflammation & Allergy-Drug Targets*, **8**, 307-318. <https://doi.org/10.2174/187152809789352230>
- [11] Duval, F., Moreno-Cuevas, J.E., González-Garza, M.T., et al. (2014) Liver Fibrosis and Protection Mechanisms Action of Medicinal Plants Targeting Apoptosis of Hepatocytes and Hepatic Stellate Cells. *Advances in Pharmacological Sciences*, **2014**, Article ID: 373295. <https://doi.org/10.1155/2014/373295>
- [12] Zhang, M., Wang, F.L., Zhu, J.Y., et al. (2013) Liver Myofibroblasts Regulate the Phenotype and Function of Monocytes through Soluble Factors in Cirrhosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **5**, 143-149. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.767>
- [13] Sebastiani, G., Tempesta, D. and Alberti, A. (2012) Hepatic Iron Overload Is Common in Chronic Hepatitis B and Is More Severe in Patients Coinfected with Hepatitis D Virus. *Journal of Viral Hepatitis*, **19**, e170-e176. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01508.x>
- [14] Philippe, M.A., Ruddell, R.G. and Ramm, G.A. (2007) Role of Iron in Hepatic Fibrosis: One Piece in the Puzzle. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, **13**, 4746. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i35.4746>
- [15] Arezzini, B., Lunghi, B., Lungarella, G., et al. (2003) Iron Overload Enhances the Development of Experimental Liver Cirrhosis in Mice. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **35**, 486-495. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(02\)00298-4](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(02)00298-4)
- [16] Ramm, G.A., Crawford, D., Powell, L.W., et al. (1997) Hepatic Stellate Cell Activation in Genetic Haemochromatosis. Lobular Distribution, Effect of Increasing Hepatic Iron and Response to Phlebotomy. *Journal of Hepatology*, **26**, 584-592. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(97\)80424-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(97)80424-2)
- [17] Gardi, C., Arezzini, B., Fortino, V., et al. (2002) Effect of Free Iron on Collagen Synthesis, Cell Proliferation and MMP-2 Expression in Rat Hepatic Stellate Cells. *Biochemical Pharmacology*, **64**, 1139-1145. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)01257-1](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01257-1)
- [18] Lurie, Y., Webb, M., Cytter-Kuint, R., et al. (2015) Non-Invasive Diagnosis of Liver Fibrosis and Cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 11567-11583. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i41.11567>
- [19] Castiella, A., Zapata, E. and Alústiza, J.M. (2010) Non-Invasive Methods for Liver Fibrosis Prediction in Hemochromatosis: One Step Beyond. *World Journal of Hepatology*, **2**, 251. <https://doi.org/10.4254/wjh.v2.i7.251>
- [20] Cohen, L.A., Gutierrez, L., Weiss, A., et al. (2010) Serum Ferritin Is Derived Primarily from Macrophages through a Nonclassical Secretory Pathway. *Blood: The Journal of the American Society of Hematology*, **116**, 1574-1584. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-253815>
- [21] Trinder, D., Ayonrinde, O.T. and Olynyk, J.K. (2008) HCV, Iron, and Oxidative Stress: The New Choreography of

- Hepcidin. *Gastroenterology*, **134**, 348-351. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.11.048>
- [22] Koperdanova, M. and Cullis, J.O. (2015) Interpreting Raised serum Ferritin Levels. *BMJ*, **351**, h3692. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3692>
- [23] Cakir, M., Erduran, E., Turkmen, E.S., *et al.* (2015) Hepcidin Levels in Children with Chronic Liver Disease. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, **21**, 300. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.166205>
- [24] Viveiros, A., Finkenstedt, A., Schaefer, B., *et al.* (2018) Transferrin as a Predictor of Survival in Cirrhosis. *Liver Transplantation*, **24**, 343-351. <https://doi.org/10.1002/lt.24981>
- [25] Mao, W.L., Hu, Y., Lou, Y.F., *et al.* (2015) Abnormal Serum Iron Markers in Chronic Hepatitis B Virus Infection May Be Because of Liver Injury. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **27**, 130. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000247>
- [26] Hengeveld, P., Zuyderhoudt, F.M., Jöbsis, A.C., *et al.* (1982) Some Aspects of Iron Metabolism during Acute Viral Hepatitis. *Hepato-Gastroenterology*, **29**, 138-141.
- [27] Rigamonti, C., Andorno, S., Maduli, E., *et al.* (2002) Iron, Hepatic Stellate Cells and Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *European Journal of Clinical Investigation*, **32**, 28-35. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2002.0320s1028.x>
- [28] Park, S.O., Kumar, M. and Gupta, S. (2012) TGF- β and Iron Differently Alter HBV Replication in Human Hepatocytes through TGF- β /BMP Signaling and Cellular microRNA Expression. *PLoS ONE*, **7**, e39276. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039276>
- [29] Sikorska, K. (2016) The Iron Homeostasis Network and Hepatitis C Virus—A New Challenge in the Era of Directly Acting Antivirals. *Virulence*, **7**, 620-622. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1191739>
- [30] Kowdley, K.V., Belt, P., Wilson, L.A., *et al.* (2012) Serum Ferritin Is an Independent Predictor of Histologic Severity and Advanced Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **55**, 77-85. <https://doi.org/10.1002/hep.24706>
- [31] Romilda, C., Marika, P., Alessandro, S., *et al.* (2012) Oxidative DNA Damage Correlates with Cell Immortalization and Mir-92 Expression in Hepatocellular Carcinoma. *BMC Cancer*, **12**, Article No. 177. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-177>
- [32] Tseng, H.H., Chang, J.G., Hwang, Y.H., *et al.* (2009) Expression of Hepcidin and Other Iron-Regulatory Genes in Human Hepatocellular Carcinoma and Its Clinical Implications. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **135**, 1413-1420. <https://doi.org/10.1007/s00432-009-0585-5>