

# 肾性贫血的发病机制及研究进展

## Pathogenesis and research progress of renal anemia

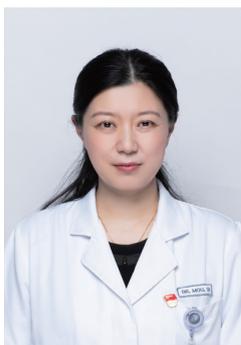
牟姗<sup>1</sup> 伍佳佳<sup>1</sup>

[关键词] 促红细胞生成素;铁代谢;缺氧诱导因子;骨稳态;肾性贫血

**Key words** erythropoietin; iron metabolism; hypoxia inducible factor; bone homeostasis; renal anemia

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.11.003

[中图分类号] R556 [文献标志码] A



**专家介绍:**牟姗,博士生导师,教授,主任医师,中国中西医结合学会肾病青年委员会副主任委员,上海市医学会肾病分会副主任委员,上海中西医结合学会肾病专业委员会副主任委员。目前独立主持的在研科研项目 20 余项,包括国家重点研发项目,国家自然科学基金面上项目,上海市科委项目等。近年来的研究成果获得“中国中西医结合学会科学技术奖”一等奖、“上海中西医结合科学技术奖”二等奖,入选上海市领军人才,上海市优秀学术带头人。

1836 年,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)相关的贫血被首次提出。1922 年有研究指出 CKD 会使骨髓红细胞生成减少而引起贫血。肾性贫血会导致患者生活质量下降,心脏负担加重,甚至会使全因死亡率、心血管疾病发病率增加,CKD 进展加快。肾性贫血的发展是由多种机制共同推动的。失血、铁吸收受损和慢性炎症等会导致 CKD 患者绝对和功能性缺铁,促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)产生的相对缺乏也是肾性贫血的主要驱动因素。此外,最近肾性贫血低氧通路激活不足得到了重视,与骨矿物质稳态相关的激素在肾性贫血中的重要性也逐渐引起研究者的注意。这些因素最终主要通过减少骨髓红细胞生成促进贫血。在对发病机制的不断探索中,肾性贫血的治疗取得了极大的进展。铁剂和促红细胞生成剂(ESAs)已被认为是 CKD 患者贫血管理的主要药物。但是目前这 2 种药物都有其不良反应,过量补充铁剂会加剧氧化应激,增加感染风险;超生理剂量的 ESAs 补充则与升高的心血管事件和死亡率相关。然而与低氧信号领域相关的缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)稳定剂则具有能产生生理剂量的促红细胞生成素(erythropoietin, EPO),降低铁调素等优势,从而在目前的临床研究

中获得了可观的疗效。

### 1 EPO 产生不足

对大鼠进行双侧肾切除减少了缺氧引起的红细胞生成,从而发现了肾脏可以产生促红细胞生成因子(后来称为 EPO)<sup>[1]</sup>。EPO 是一种糖蛋白激素,主要由位于肾脏皮髓交界处管周成纤维细胞产生(图 1)。为什么哺乳动物的肾脏,一种非红细胞生成器官,在 EPO 生成过程中扮演重要角色。目前一个理论是从进化角度看,红细胞生成组织仅发现于大多数鱼类的肾脏中<sup>[2]</sup>。另一种解释是肾血流量的变化会影响氧气的输送,但同时会影响钠吸收,从而使耗氧量得到相应的调节,这在一定程度上造成肾脏的氧分压( $PO_2$ )具有不受血流变化影响的优势。慢性肾病患者虽然血清 EPO 水平通常在正常范围内,但其 EPO 水平仍低于肾功能正常的贫血患者。EPO 被认为是晚期红系祖细胞的重要生长因子。因为 EPO 结合红细胞膜上受体后能促进受体二聚化以及自磷酸化来启动多个信号转导途径,从而防止红细胞凋亡<sup>[3]</sup>。

人体内不存在大量的 EPO 储存,血清 EPO 浓度的任何变化都是由生产速率改变引起的<sup>[3]</sup>。只有在红细胞生成减少的情况下,红细胞寿命减少才会成为肾性贫血发展的重要因素。因为正常情况下 EPO 刺激骨髓红细胞生成可以很容易代偿尿毒症中的轻度至中度的溶血(图 1)。缺少 EPO 以及对 EPO 反应性不足是红细胞生成减少的一个重要

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属仁济医院肾脏科(上海,200120)  
通信作者:牟姗, E-mail: shan\_mou@126.com

原因。CKD 本身的 EPO 表达水平是下降的,此外,CKD 处于炎症状态,因此白细胞介素-1 等炎症因子也能降低红系前体细胞对 EPO 的反应性。虽然肾脏无法产生 EPO 来应对血红蛋白水平的下降,但是人们很早就意识到肾脏产生 EPO 不足并不是绝对的。比如,一项使用脯氨酰羟化酶(PHD)抑制剂的研究发现,与健康志愿者或无肾病患者相比,肾病患者在透析时表现出更高的 EPO 产生,这与患病肾脏中 EPO 产生的高潜力的假设一致<sup>[4]</sup>。那么在肾脏疾病中为什么会出现 EPO 产生不足的现象。一个可能的原因是管周成纤维细胞在疾病状态下会转变成肌成纤维细胞。这一假设得到了谱系示踪实验的支持<sup>[5]</sup>,肌成纤维细胞的表现遗传学修饰发生了改变。有研究显示单侧输尿管梗阻的肾脏中肌成纤维细胞的 EPO 调节元件如启动子、增强子与正常肾脏管周成纤维细胞相比出现高甲基化。更重要的是,DNA 去甲基化试剂能使 EPO 调节元件去甲基化从而恢复了缺氧诱导的 EPO 表达<sup>[6]</sup>。CKD 患者中 EPO 产生减少的另一种可能解释是,耗氧量下降会使肾内缺氧得到缓解,因为随着肾功能下降,肾小管重吸收减少,从而影响了 EPO 生成细胞的缺氧感应<sup>[7]</sup>,这导致了 HIF 表达不足。不过,总体而言,CKD 患者 EPO 产生丧失的确切机制还有待进一步研究。

## 2 铁代谢失衡

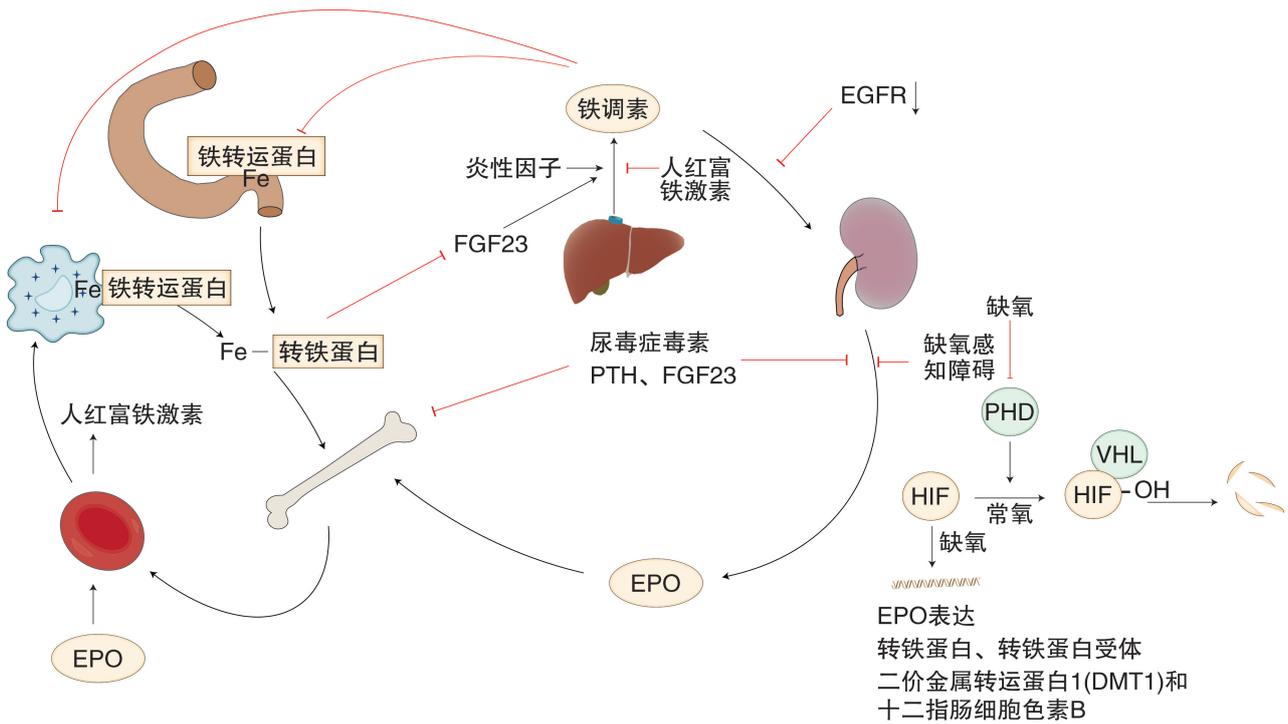
体内含有 4~5 g 的铁,其中约 70% 存在于血红蛋白及网状内皮系统中,30% 以铁蛋白形式储存在肝脏和脾脏中<sup>[8]</sup>。维持造血的最佳铁水平对于 EPO 发挥功效至关重要。正常人在无铁摄入的条件下,因为体内的储存铁足够维持一段时间,所以发生绝对性缺铁是很困难的。但是在 CKD 患者中,缺铁是肾性贫血最常见的因素之一。因为慢性肾病患者肠黏膜吸收功能下降以及厌食容易造成营养不足,如维生素和铁摄入减少(图 1)。医源性因素如重复实验室检查、穿刺透析治疗等也会导致绝对性缺铁。此外,功能性缺铁也是铁不足以满足红细胞生成需求的重要原因之一。功能性缺铁的特征是血清转铁蛋白饱和度低,血清铁蛋白正常或高,体内储存的铁释放受损。绝对性缺铁和功能性缺铁除了通过造血原料供应不足,还可促进其他体液因子如成纤维细胞生长因子 23(FGF23)来降低红细胞生成<sup>[9]</sup>。

为什么肾性贫血会存在铁库存丰富而血清铁浓度低的现象?有人猜测可能存在某种体液因子引起铁利用障碍,直到 2000 年才有研究报道具体的机制,该研究发现铁调素(Hepcidin)缺乏后,铁会沉积在肝和胰腺中而网状内皮系统的储存铁却减少,反之 Hepcidin 的过表达则会出现小细胞低色素缺铁性贫血。因此 Hepcidin 被认为是影响铁

稳态的关键激素并且会导致肾病患者的铁代谢失调<sup>[10]</sup>。Hepcidin 在肝脏中表达,分布在血液中,并通过肾脏排泄。CKD 是种炎症性疾病,炎症因子会刺激肝脏表达 Hepcidin 加上肾小球滤过率(EGFR)的下降,所以 CKD 患者 Hepcidin 可能会升高(图 1)。病原微生物是导致炎症的常见因素,其繁殖往往需要铁,Hepcidin 升高可以减少血清铁从而将铁和病原体隔离,因此 Hepcidin 升高是机体的一种补偿机制,但是其依然介导了功能性缺铁。膜铁转运蛋白 1(Ferroportin1)介导铁穿越巨噬细胞、肠黏膜上皮细胞等细胞的膜结构到血浆中和转铁蛋白结合,从而运输铁到造血细胞等机体需要铁的部位。Hepcidin 会和 Ferroportin1 结合来介导 Ferroportin1 降解(图 1)。因此,其不仅会抑制肠道上皮细胞吸收铁,更重要的是,会使铁不能从网状内皮系统等储存部位释放入血从而导致功能性缺铁<sup>[11]</sup>。

相比较铁的摄入,铁的排除途径不多,仅限于通过皮肤和胃肠道黏膜细胞的脱落或者月经期间流失。此外,和转铁蛋白或者铁蛋白结合的铁是安全的。然而游离铁(如非转铁蛋白结合铁和不稳定铁池)即使含量很少,也会诱发氧化应激。因此在临床诊疗过程中要辨别功能性缺铁的同时,应避免铁过量。组织铁蛋白不好测量,血清铁蛋白是从细胞泄漏到血液中的铁蛋白,是体内铁储备的易测量的指标<sup>[8]</sup>,铁蛋白在小细胞低色素性贫血时降低,在其他大多数病理状态下,如炎症状态下往往升高,但这并不代表机体不缺铁,因为此时机体的转铁蛋白饱和度(TSAT)可能是低的。有报道即使铁蛋白 $>200 \mu\text{g/L}$ 还是会存在功能性缺铁,所以血液透析患者中也常常会在补铁后贫血缓解<sup>[12]</sup>。因此血清铁蛋白水平需要和 TSAT 一起作为透析患者的铁管理标准。指南建议使用 TSAT 低于 20% 的标准来确定哪些患者对静脉铁输注有高反应可能性,并且认为血清铁蛋白水平达到  $800 \mu\text{g/L}$  时代表铁补充足够,而对于血清铁蛋白水平高于  $500\sim 800 \text{ ng/mL}$  的患者,其管理尚不明确<sup>[13]</sup>。

认识到 Hepcidin 过量在 CKD 功能性缺铁和肾性贫血中的关键作用后,把铁调素-铁转运蛋白轴作为新治疗策略引起了研究者的兴趣。在 Hepcidin 过量的 CKD 患者中,由于大部分铁会被肝脏迅速吸收后无法用于红细胞生成,因此静脉大量用铁剂效果有限。而针对此轴的药物可以改善饮食中铁吸收和储存铁动员,从而最大限度地减少对超生理剂量铁剂和 ESAs 的需求。正在研究的几种策略包括抑制 Hepcidin 产生、干扰 Hepcidin/Ferroportin1 相互作用或稳定 Ferroportin1<sup>[13]</sup>。目前这些策略都只是在慢性病贫血动物模型中进行测试,其不良反应以及这些策略是否能应用于人类 CKD 贫血仍然有待探索。



注:肾、肝、骨、肠、巨噬细胞、红细胞等因素共同调节红细胞生成和破坏过程(黑色表示促进,红色表示抑制)。

图 1 肾性贫血机制示意图

### 3 HIF

探索肾脏如何产生 EPO 的研究开启了对低氧信号领域的关注。在肾 EPO 产生细胞如何感知氧气供应并将这些信息转化为基因表达的分子机制方面,近年来已经取得了很大进展。

缺氧对 CKD 有害的基本理论是,肾脏毛细血管结构和功能受损,血管收缩和血管舒张不平衡以及肾性贫血会使氧气供应减少。此外,残余肾单位负担过重耗氧量增加所有这些因素都会导致氧气供应和氧气消耗不平衡,从而导致受损组织区域的缺氧。CKD 中也能检测到缺氧区域,但检测技术还不足以全面清晰定点检测肾脏氧供。目前有很多 CKD 缺氧的证据,但实验上尚未最终证明缺氧在 CKD 进展中的作用。因为考虑到肾病中总的肾小管工作量与氧气供应量同时减少以及有研究报道糖尿病肾病的实验模型中,反复暴露于低氧环境反而改善了疾病的进程。总之,目前证据表明晚期肾病存在缺氧。相比之下,缺氧在肾脏疾病发展过程中的存在和作用还不太清楚,需要进一步研究<sup>[14]</sup>。

细胞缺氧反应会涉及 HIF 通路激活。HIF-1a 和 HIF-2a 是研究最多的 2 种 HIF-a,它们的组织表达和调控的靶基因不同。HIF-1a 广泛存在于机体各组织,而 HIF-2a 主要存在于内皮细胞和产 EPO 的细胞并调节 EPO 和铁代谢基因表达<sup>[15]</sup>。在常氧条件下,PHD 能使 HIF-a 脯氨酰羟基化, HIF-a 的脯氨酰羟基化后和 Von Hippel Lindau

(VHL)蛋白的结合增强,而 VHL 蛋白是 E3 泛素连接酶的一部分,其泛素化 HIF-a 后靶向其到蛋白酶体进行降解<sup>[16]</sup>。PHD 对分子氧的亲和力都很低,并且在低氧刺激中,其催化活性会显著下降,但是目前尚不完全清楚 PHD 对氧气的特殊敏感性的分子基础(图 1)。

虽然目前研究表明在 CKD 小鼠模型中通过遗传学手段对 HIF-a 进行敲低或者过表达等操作会产生不同的结局,但是通过药理学手段挽救 CKD 中 HIF 通路激活失败一般都是呈现获益结局<sup>[14]</sup>。HIF 通路对机体生命活动有广泛的调节作用,如调节血管生成、ATP 产生和红细胞生成、炎症反应、细胞增殖和癌症等。但是肾脏病学者最感兴趣的是激活 HIF 通路来促进红细胞生成。作为 HIF 稳定剂的 PHD 抑制剂已在 II/III 期临床试验中被证明可有效维持血红蛋白水平。PHD 抑制剂可以促进生理剂量的 EPO 表达,此外,也可多途径来改善 CKD 患者的铁代谢。如 PHD 抑制可增加 EPO 表达,随后 EPO 能刺激红细胞中产生人红富铁激素(Erythropoietin)从而间接抑制铁调素的表达<sup>[17-18]</sup>。此外,HIF-1a 通过诱导转铁蛋白、转铁蛋白受体等表达来提高铁利用率,而 HIF-2a 通过调节二价金属转运蛋白 1(DMT1)和十二指肠细胞色素 B 的表达来促进铁的吸收<sup>[19]</sup>(图 1)。最近还有研究报道,PHD 抑制剂通过降低骨矿物质代谢相关蛋白 FGF23 表达来间接促进红细胞生成<sup>[9,20]</sup>。

然而 PHD 酶具有除 HIF 以外的底物,这些底物也可以像 HIF 一样介导对缺氧的生理反应,此外,EPO 也只是 HIF-2a 一种特定靶标。PHD 抑制剂由于对肾脏 HIF 稳定和 EPO 生成没有特异性,从而会产生脱靶效应。未来如何相对选择性地诱导 EPO 产生和红细胞生成还有待进一步研究。

#### 4 其他

甲状旁腺激素(PTH)、维生素 D 和 FGF23 等调节骨矿物质稳态的激素也引起了研究者的关注,因为研究表明他们也是导致肾性贫血的重要原因。

继发性甲状旁腺功能亢进症长期以来被认为是终末期 CKD 患者贫血的促成因素。PTH 作为一种尿毒症毒素可以抑制 EPO 生成,降低红细胞存活率,并导致骨髓纤维化,从而抑制骨髓红系祖细胞<sup>[21]</sup>(图 1)。有临床报道使用甲状旁腺切除术来抑制 PTH 可改善贫血<sup>[22-23]</sup>,这使 PTH 在肾性贫血中的作用得到进一步支持。

关于维生素 D 与贫血之间的关系,维生素 D 受体分布广泛,但尚不清楚其改善贫血的确切机制。有报道其通过抑制 PTH、直接刺激红细胞生成、减少炎性细胞因子释放,减少铁调素表达等改善贫血<sup>[24-25]</sup>。但现有的最佳证据强调了其通过抗炎和免疫调节剂的作用来改善肾性贫血。这也验证了肾性贫血与炎症性贫血有许多共同特征的事实。

FGF23 是一种由骨细胞产生的在磷酸盐和维生素 D 代谢中起关键作用并且与肾性贫血有关的激素。FGF23 和红细胞生成之间的关系是双向的<sup>[26]</sup>。研究已经表明 FGF23 通过抑制 EPO 产生和 EPO 受体表达、直接靶向肝细胞以促进炎症来负调节红细胞生成。反之,缺铁、炎症和 EPO 是 FGF23 分泌的强大驱动力<sup>[27-29]</sup>。如体外实验运用铁螯合剂以模拟铁耗竭可增加骨细胞分泌 FGF23;用饱和的转铁蛋白刺激则完全抑制 FGF23 表达<sup>[9]</sup>(图 1)。然而,目前这些因素对 CKD 患者 FGF23 水平增加的贡献程度,以及将 FGF23 降低到不引起高磷血症的水平是否对其他长期临床结局有益尚不清楚。

#### 5 结语

综上所述,对肾性贫血发病机制的深入研究通过临床转化获得的可观的临床疗效证明了其理论的正确。除了补充铁剂和 EPO 外,如何在临床实践中将铁调素作为靶点、增加 PHD 抑制剂的选择性以及管理骨稳态激素等问题依赖于进一步的机制研究,因此未来肾性贫血机制的研究有望进一步完善并最终提高 CKD 患者的生存质量和生存时间。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, et al. Role of the kidney in erythropoiesis [J]. *Nature*, 1957, 179 (4560):633-634.
- [2] Wickramasinghe SN. Erythropoietin and the human kidney:evidence for an evolutionary link from studies of *Salmo gairdneri* [J]. *Comp Biochem Physiol Comp Physiol*, 1993, 104(1):63-65.
- [3] Nangaku M, Eckardt KU. Pathogenesis of renal anemia [J]. *Semin Nephrol*, 2006, 26(4):261-268.
- [4] Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, et al. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21 (12):2151-2156.
- [5] Duffield JS. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6):2299-2306.
- [6] Shih HM, Wu CJ, Lin SL. Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells [J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117(11):955-963.
- [7] Eckardt KU, Kurtz A, Bauer C. Regulation of erythropoietin production is related to proximal tubular function [J]. *Am J Physiol*, 1989, 256(5 Pt 2):F942-F947.
- [8] Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K, et al. Renal Anemia and Iron Metabolism [J]. *Contrib Nephrol*, 2018, 195:62-73.
- [9] Noonan ML, Ni P, Agoro R, et al. The HIF-PHI BAY 85-3934 (Molidustat) Improves Anemia and Is Associated With Reduced Levels of Circulating FGF23 in a CKD Mouse Model [J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36 (6):1117-1130.
- [10] Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(15):8780-8785.
- [11] Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(11):7806-7810.
- [12] Kalantar-Zadeh K, Kalantar-Zadeh K, Lee GH. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(Suppl 1):S9-S18.
- [13] Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(10):1631-1634.
- [14] Faivre A, Scholz CC, de Seigneux S. Hypoxia in chronic kidney disease: towards a paradigm shift? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(10):1782-1790.
- [15] Gruber M, Hu CJ, Johnson RS, et al. Acute postnatal ablation of Hif-2alpha results in anemia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(7):2301-2306.
- [16] Günter J, Ruiz-Serrano A, Pickel C, et al. The functional interplay between the HIF pathway and the ubiquitin system-more than a one-way road [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 356(2):152-159.

- [34] Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(3): 846-853. e841-842.
- [35] Kaitha S, Bashir M, Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2015, 6(3): 62-72.
- [36] Moreno López R, Sicilia Aladrén B, Gomollón García F. Use of agents stimulating erythropoiesis in digestive diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(37): 4675-4685.
- [37] Snook J, Bhala N, Beales ILP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults[J]. *Gut*, 2021, 70(11): 2030-2051.
- [38] Bergamaschi G, Di Sabatino A, Corazza GR. Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders[J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(3): 319-329.
- [39] Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C, et al. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(6): 1460-1467.

(收稿日期: 2022-09-20)

(本文编辑: 阮方)

(上接第 770 页)

- [17] Hasegawa S, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia-inducible factor stabilizers for treating anemia of chronic kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2018, 27(5): 331-338.
- [18] Hanudel MR, Wong S, Jung G, et al. Amelioration of chronic kidney disease-associated anemia by vadadustat in mice is not dependent on erythroferrone[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(1): 79-89.
- [19] Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, et al. HIF-2alpha, but not HIF-1alpha, promotes iron absorption in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(5): 1159-1166.
- [20] Ikeda Y. Novel roles of HIF-PHIs in chronic kidney disease: the link between iron metabolism, kidney function, and FGF23[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(1): 14-16.
- [21] Tanaka M, Komaba H, Fukagawa M. Emerging Association Between Parathyroid Hormone and Anemia in Hemodialysis Patients[J]. *Ther Apher Dial*, 2018, 22(3): 242-245.
- [22] Trunzo JA, McHenry CR, Schullak JA, et al. Effect of parathyroidectomy on anemia and erythropoietin dosing in end-stage renal disease patients with hyperparathyroidism[J]. *Surgery*, 2008, 144(6): 915-918; discussion 919.
- [23] Battistella M, Richardson RM, Bargman JM, et al. Improved parathyroid hormone control by cinacalcet is associated with reduction in darbepoetin requirement in patients with end-stage renal disease[J]. *Clin Nephrol*, 2011, 76(2): 99-103.
- [24] Boronat M, Santana Á, Bosch E, et al. Relationship between Anemia and Serum Concentrations of Calcium and Phosphorus in Advanced Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease[J]. *Nephron*, 2017, 135(2): 97-104.
- [25] Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, et al. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(7): 1672-1679.
- [26] Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(1): 7-19.
- [27] Holecki M, Chudek J, Owczarek A, et al. Inflammation but not obesity or insulin resistance is associated with increased plasma fibroblast growth factor 23 concentration in the elderly[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(6): 900-909.
- [28] Eisenga MF, van Londen M, Leaf DE, et al. C-Terminal Fibroblast Growth Factor 23, Iron Deficiency, and Mortality in Renal Transplant Recipients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(12): 3639-3646.
- [29] Lewerin C, Ljunggren Ö, Nilsson-Ehle H, et al. Low serum iron is associated with high serum intact FGF23 in elderly men: The Swedish MrOS study[J]. *Bone*, 2017, 98: 1-8.

(收稿日期: 2022-09-08)

(本文编辑: 阮方)