

# 基于 MIMIC - IV 数据库分析血清铁蛋白与重症糖尿病肾病患者预后的关系

邵紫欣 汪 何 莫 伟 姜开文 王霜玲 毕建璐 倪伟智

**摘要** **目的** 探讨重症糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 患者的血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 与预后的关系。**方法** 回顾性分析 MIMIC - IV 数据库中重症 DKD 患者的临床资料。根据入院后 60 天的生存状况,将重症 DKD 患者分为生存组 ( $n = 87$ ) 和死亡组 ( $n = 659$ );根据入院后 60 天的 SF 水平,将重症 DKD 患者分为低 SF 组 ( $SF \leq 333 \text{ ng/ml}$ ,  $n = 373$ ) 和高 SF 组 ( $SF > 333 \text{ ng/ml}$ ,  $n = 373$ )。采用 Kaplan - Meier 曲线比较不同 SF 水平重症 DKD 患者的生存率,并采用多因素 COX 回归分析评估重症 DKD 患者 60 天全因死亡的危险因素。**结果** 共纳入 746 例重症 DKD 患者,60 天全因死亡率为 11.6%。死亡组患者的年龄、白细胞计数、红细胞分布宽度、肌酐、血尿素氮、尿蛋白、SF、急性肾损伤、持续性肾脏替代治疗的值均高于生存组,而收缩压、舒张压、血红蛋白、转铁蛋白则低于生存组。Kaplan - Meier 曲线分析结果显示,高 SF 组患者的 60 天生存率明显低于低 SF 组 ( $\chi^2 = 12.163$ ,  $P < 0.001$ )。多因素 COX 回归分析结果显示,高 SF ( $HR = 1.0001$ , 95% CI: 1.0001 ~ 1.0002) 为重症 DKD 患者 60 天全因死亡的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。**结论** 高 SF 水平是重症 DKD 患者 60 天全因死亡的独立危险因素。

**关键词** 糖尿病肾病 血清铁蛋白 预后 MIMIC - IV 数据库

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.04.012

**Relationship between Serum Ferritin and Prognosis in Patients with Severe Diabetic Kidney Disease Based on MIMIC - IV Database.** SHAO Zixin, WANG He, MO Wei, et al. Fifth Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong 510000, China

**Abstract** **Objective** To investigate the relationship between serum ferritin (SF) and prognosis in patients with severe diabetic kidney disease (DKD). **Methods** The clinical data of severe DKD patients in the MIMIC - IV database were analyzed retrospectively. According to the survival condition at 60 days after admission, the patients with severe DKD were divided into survival group ( $n = 87$ ) and death group ( $n = 659$ ). According to the SF level at 60 days after admission, the patients with severe DKD were divided into low SF group ( $SF \leq 333 \text{ ng/ml}$ ,  $n = 373$ ) and high SF group ( $SF > 333 \text{ ng/ml}$ ,  $n = 373$ ). The Kaplan - Meier curve was used to compare the survival rates of severe DKD patients with different SF levels, and multivariate COX regression analysis was used to evaluate the risk factors for 60 - day all - cause death in severe DKD patients. **Results** A total of 746 patients with severe DKD were included, and the 60 - day all - cause mortality rate was 11.6%. The values of age, white blood cell count, red blood cell distribution width, creatinine, blood urea nitrogen, urine protein, SF, acute kidney injury, and continuous renal replacement therapy in the death group were higher than those in the survival group, while the systolic blood pressure, diastolic blood pressure, hemoglobin, and transferrin were lower than those in the survival group. Kaplan - Meier curve analysis showed that the 60 - day survival rate of high SF group was significantly lower than that of low SF group ( $\chi^2 = 12.163$ ,  $P < 0.001$ ). Multivariate COX regression analysis showed that high SF ( $HR = 1.0001$ , 95% CI: 1.0001 - 1.0002) was an independent risk factor for 60 - day all - cause death in patients with severe DKD ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** High level of SF level is an independent risk factor for 60 - day all - cause death in patients with severe DKD.

**Key words** Diabetic kidney disease; Serum ferritin; Prognosis; MIMIC - IV database

糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是全

球慢性肾病的主要病因,也是导致终末期肾脏病的重要原因。DKD 一直被传统地认为是一种非炎症性肾病,然而,越来越多的证据支持炎症在糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 中的作用。全基因组转录组分析研究表明,多种炎症信号通路在 DKD 发病过程中起作用<sup>[1]</sup>。

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81774212);广东省中医药局项目 (20181026, 20222010);广东省名老中医药专家 (汪何) 传承工作室建设项目;中医特色重点医院建设工程

作者单位:510000 广州中医药大学第五临床医学院 (邵紫欣、倪伟智);510095 广州,广东省第二中医院 (汪何、莫伟、姜开文、王霜玲、毕建璐)

通信作者:毕建璐,电子信箱:116706379@qq.com

铁作为多种酶的辅因子和氧转运蛋白的主要成分,发挥着重要的代谢功能。血清铁蛋白 (serum fer-

ritin, SF) 是体内铁的一种储存形式, 是体内含铁量最多的蛋白, 能反映机体铁储存情况, 是判断体内铁是否缺乏或超标的重要指标<sup>[2]</sup>。高 SF 可能意味着铁超载状态, 而铁超载与 DM 和胰岛素抵抗的高风险有关<sup>[3-5]</sup>。铁可通过增加氧化应激和降低抗氧化能力而增加 DM 肾损伤的风险<sup>[6,7]</sup>。然而, 目前对 SF 水平与重症 DKD 患者的预后关系的研究较少, 因此本研究分析 SF 对危重 DKD 患者预后评估中的临床价值。

### 资料与方法

1. 数据来源: MIMIC-IV 数据库作为一个免费开放的公共数据库, 收集了 2001~2019 年入住波士顿贝斯以色列执事医疗中心 ICU 的 76540 例患者的临床信息, 得到了相关机构审查委员会的批准, 所有纳入的患者都签署了知情同意书, 并对其身份进行了去识别化以保护其隐私, 本研究已获取数据库访问权限。

2. 纳入标准: ①首次入 ICU 且诊断为 DKD 的患者[符合国际疾病分类标码(ICD-9、ICD-10), 编码 25040、25041、25042、25043、E1022、E1122]; ②有全面的 SF 数据者。

3. 排除标准: ①ICU 住院时间 < 24h; ②年龄 < 18 岁; ③数据缺失率 > 10% 者。

4. 数据获取: 通过提取数据获得患者的基线数据(包括基本特征、生命体征、实验室参数、并发症、评分系统、特殊治疗)。实验室参数包括白细胞计数(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, HB)、红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)、血清肌酐(serum creatinine, SCR)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、尿蛋白(protein, PRO)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、SF、转铁蛋白(transferrin, TRF); 评分系统包括急性生理学评分系统 III(acute physiology score III, APS III)、简化急性生理学评分 II(simplified acute physiology score II, SAPS II)、格拉斯哥昏迷指数(Glasgow coma scale, GCS); 特殊治疗包括持续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、机械通气(mechanical ventilation, MV); 合并症选取合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。以上选取首次入住 ICU 24h 内数据。

5. 研究分组: 根据患者是否在 60 天内死亡, 将其分为生存组( $n = 659$ )和死亡组( $n = 87$ )。以 SF 的中

位数为截断值, 将患者分为低 SF 组( $SF \leq 333 \text{ ng/ml}$ )和高 SF 组( $SF > 333 \text{ ng/ml}$ )。

6. 统计学方法: 应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。使用直方图和 Shapiro-Wilk 检验对数据进行正态性检验。符合正态分布的测量数据以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验; 不符合正态分布的数据以中位数(四分位数间距)[ $M(Q1, Q3)$ ]表示, 组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。计数资料以例数(百分比)[ $n(\%)$ ]表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线(Log-rank 法)来比较不同 SF 水平的重症 DKD 患者的生存率。采用多因素 COX 回归分析, 探讨重症 DKD 患者 60 天全因死亡的独立危险因素, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 临床基线资料分析: 共有 746 例危重 DKD 患者纳入分析(表 1), 其中存活 659 例(88.3%), 死亡 87 例(11.7%), 死亡组患者的年龄、WBC、SCR、BUN、PRO、PT、SF、APS III、SAPS II 的基线值均高于生存组( $P < 0.05$ ), 而收缩压、舒张压、HB、TRF、GCS 评分的基线值则低于生存组, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。在合并症中, 死亡组 AKI 患者的比例明显高于生存组( $P < 0.01$ ); 在特殊治疗中, 死亡组 CRRT 和 MV 比例均明显高于生存组( $P < 0.01$ )。

2. 重症 DKD 患者全因死亡的危险因素: 将表 1 中  $P < 0.01$  的变量纳入多因素 COX 回归分析(表 2), 结果显示, 高龄(HR = 1.054, 95% CI: 1.030 ~ 1.079)、高 RDW(HR = 1.146, 95% CI: 1.049 ~ 1.251)、高 PRO(HR = 1.004, 95% CI: 1.002 ~ 1.005)、高 SF(HR = 1.0001, 95% CI: 1.0001 ~ 1.0002)和低 TRF(HR = 0.993, 95% CI: 0.988 ~ 0.997)为危重 DKD 患者 60 天全因死亡的独立危险因素( $P < 0.05$ )。

3. SF 对全因死亡和其他不良结果的影响: 高 SF 组的 60 天全因死亡率、SCR 值、BUN 值、PRO 值和 CRRT 比例均高于低 SF 组( $P < 0.001$ ), 详见表 3。

4. 不同 SF 对存活率的影响: Kaplan-Meier 生存曲线显示, 高 SF 组和低 SF 组的平均生存时间分别为 54.965 天(95% CI: 53.575 ~ 56.355 天)和 57.244 天(95% CI: 56.170 ~ 58.317 天)。高 SF 组的 60 天累计生存率明显低于低 SF 组(84.2% vs 92.5%, Log-rank  $\chi^2 = 12.163, P < 0.001$ , 图 1)。

表 1 重症 DKD 患者死亡组和生存组基线数据比较 [n(%),  $\bar{x} \pm s$ , M(Q1, Q3)]

项目	生存组 (n = 659)	死亡组 (n = 87)	$\chi^2/t/z$	P
性别			0.334	0.563
男性	400 (60.7)	50 (57.5)		
女性	259 (39.3)	37 (42.5)		
年龄 (岁)	66.63 ± 13.70	72.79 ± 12.50	-3.982	<0.001
体重 (kg)	88.67 ± 25.50	83.89 ± 19.70	1.684	0.093
生命体征				
心率 (次/分)	82.58 ± 15.30	85.32 ± 15.22	-1.571	0.117
收缩压 (mmHg)	126.10 ± 18.37	116.14 ± 16.21	5.320	<0.001
舒张压 (mmHg)	62.65 ± 11.82	59.54 ± 9.52	2.781	0.006
实验室检查				
HB (g/dl)	9.49 ± 1.79	8.98 ± 1.39	3.061	0.003
WBC ( $\times 10^9/L$ )	11.52 ± 10.41	15.05 ± 14.40	-2.214	0.029
RDW (%)	15.62 ± 2.11	16.75 ± 2.80	-3.629	<0.001
SCR ( $\mu\text{mol/L}$ )	216.58 (137.02, 393.38)	287.30 (163.54, 388.96)	-2.053	0.040
BUN (mmol/L)	17.98 ± 10.33	22.31 ± 11.13	-3.642	<0.001
PT (s)	14.00 (12.25, 16.27)	14.80 (13.00, 18.90)	-2.775	0.006
PRO (mg/L)	102.60 ± 112.96	179.85 ± 189.15	-3.723	<0.001
SF (ng/ml)	307.00 (130.00, 769.88)	3352.70 (2055.00, 618.00)	-4.707	<0.001
TRF (ng/ml)	187.14 ± 59.36	148.13 ± 57.83	5.779	<0.001
评分系统				
APS III	55.84 ± 18.45	72.80 ± 26.50	-5.786	<0.001
GCS	13.01 ± 2.95	11.29 ± 4.00	3.869	<0.001
SAPS II	38.98 ± 12.39	49.61 ± 13.53	-7.434	<0.001
其他				
CRRT	61 (9.3)	21 (24.1)	17.396	<0.001
MV	171 (25.9)	33 (37.9)	5.554	0.018
合并 AKI	408 (61.9)	67 (77.0)	7.575	0.006

表 2 重症 DKD 患者全因死亡的危险因素 (多因素 COX 回归分析)

项目	$\beta$	SE	Wald	HR (95% CI)	P
年龄	0.053	0.012	19.312	1.054 (1.030 ~ 1.079)	<0.001
收缩压	-0.027	0.008	10.084	0.973 (0.957 ~ 0.990)	0.001
舒张压	0.019	0.014	1.857	1.019 (0.992 ~ 1.047)	0.173
SF	0.0001	0.0001	8.910	1.0001 (1.0001 ~ 1.0002)	0.003
TRF	-0.007	0.002	10.898	0.993 (0.988 ~ 0.997)	0.001
BUN	0.003	0.003	0.676	1.003 (0.996 ~ 1.009)	0.411
PRO	0.004	0.001	31.737	1.004 (1.002 ~ 1.005)	<0.001
RDW	0.136	0.045	9.191	1.146 (1.049 ~ 1.251)	0.002
PT	-0.010	0.013	0.567	0.989 (0.964 ~ 1.016)	0.421
HB	-0.055	0.070	0.616	0.947 (0.826 ~ 1.086)	0.451
AKI	0.735	0.287	6.554	2.086 (1.188 ~ 3.662)	0.010
APS III	0.018	0.009	4.514	1.018 (1.001 ~ 1.036)	0.034
SAPS II	-0.006	0.012	0.230	0.994 (0.972 ~ 1.017)	0.632
GCS	-0.044	0.041	1.159	0.957 (0.883 ~ 1.037)	0.282
CRRT	0.212	0.299	0.502	1.236 (0.688 ~ 2.218)	0.478

表 3 不同水平 SF 对全因死亡和其他不良结果的影响 [n(%),  $\bar{x} \pm s$ , M(Q1, Q3)]

项目	SF $\leq$ 333 ng/ml (n = 373)	SF > 333 ng/ml (n = 373)	t/ $\chi^2$	P
60 天内死亡	28 (7.5)	59 (15.8)	12.504	<0.001
SCR ( $\mu\text{mol/L}$ )	167.96 (123.76, 269.62)	313.82 (175.03, 329.73)	-10.297	<0.001
BUN (mmol/L)	17.98 ± 10.33	22.31 ± 11.13	-4.544	<0.001
PRO (mg/L)	96.50 ± 113.49	126.72 ± 136.88	-3.282	0.001
CRRT	15 (4.0)	67 (18.0)	37.048	<0.001

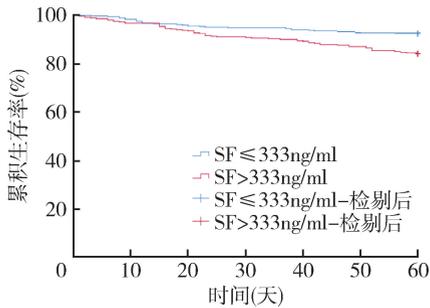


图1 不同SF水平的重症DKD患者60天内发生死亡的Kaplan-Meier生存曲线

## 讨 论

目前研究显示, SF增加是危重糖尿病AKI患者6个月全因死亡的独立危险因素<sup>[8]</sup>;高SF也是DM维持性血液透析患者感染全因死亡的一个危险因素<sup>[9]</sup>。SF增加与腹膜透析患者的残余肾功能降低和病死率增加有关<sup>[10,11]</sup>。SF是一种急性期蛋白,其水平可在急慢性炎症等环境下升高,更与铁状态有关。而糖尿病患者的高血糖毒性可以减少血清铁的释放,增加SF的水平,铁超载可催化产生过量的羟基自由基,导致肾脏和全身脂质过氧化应激和组织坏死,当过量的铁积聚在肾脏中时,催化铁可产生导致器官功能障碍的毒性反应<sup>[13]</sup>。此外,SF基因由促炎性细胞因子表达,因此,SF可用作一种替代标志物连接铁储存和炎症状态<sup>[12]</sup>。Kuragano等<sup>[14]</sup>观察到SF的糖化激活了促炎性细胞因子的表达和分泌。这些研究表明,SF可充当强效炎性刺激,可能在DKD患者中观察到的慢性炎症发作中起关键作用。然而,目前关于SF与DKD患者预后的研究尚少,本研究在调整了混杂因素后,发现高SF是危重DKD患者60天全因死亡的一个独立危险因素,这可能有助于临床上对患者不良预后的风险进行分层。

本研究显示,高SF水平的重症DKD患者的60天全因死亡率为15.8%。一项研究表明,低铁血症是针对感染和肿瘤形成的保护性宿主反应。过量铁水平对宿主铁保持能力的抑制将与感染和瘤形成的更高发生率和严重性相关。因此,SF水平高可能存在潜在的合并症,并可能与高病死率相关<sup>[15]</sup>。SF水平升高并不意味着只是铁超载,高SF与非胰岛素依赖型DM患者血管并发症的发生有关,如DKD和血管功能障碍<sup>[16]</sup>。铁供过于求可能没有明确的益处,甚至可能对患者有害,血液透析患者静脉补铁与蛋白质氧化或氧化应激有关,并导致更强烈的炎症<sup>[17]</sup>。

铁超负荷可能会增加透析患者的氧化应激,从而加剧动脉粥样硬化,损害中性粒细胞功能,并增加 $\beta_2$ 微球蛋白淀粉样变性<sup>[18]</sup>。

本研究结果还显示,高SF组的患者比低SF组的患者有更高的SCR、BUN水平和CRRT比例。有研究表明在铁超载大鼠中发现了肾损伤,其特征为肾小球硬化、肾小管萎缩和间质纤维化。此外,铁超载动物的肾损伤可能是由过量的活性氧直接或间接介导的<sup>[19]</sup>。Kovtunovych等<sup>[20]</sup>也报道了类似的结果。DM导致小鼠的尿白蛋白肌酐比值增加,小鼠肾小管中的铁蓄积升高,以及由于小鼠肾脏中活性氧生成增强而导致的脂质过氧化增加,进一步导致小鼠肾小管显著损伤和小鼠肾纤维化,通过缺氧诱导因子-1 $\alpha$ /血红素加氧酶-1途径加重小鼠肾脏损伤<sup>[21]</sup>。另外,有实验证明外源性铁超载可加重DM肾损伤,这可能与以下机制有关:①外源性铁分子的大小可能超过肾小球滤过膜的孔径,从而导致对肾小管的滤过失败并沉积在肾小球中;②出现大量快速铁超载时,TRF迅速饱和,部分铁不能与TRF结合<sup>[22]</sup>。此外,它不能通过肾小球过滤,最终得到沉积。因此,高SF可能与重症DKD患者的肾功能进展风险增加密切相关。

此外,本研究还表明,低水平的TRF是重症DKD患者死亡的独立危险因素。一项临床纵向回顾性研究也报道了2型糖尿病患者血清TRF浓度降低与终末期DKD之间的关联<sup>[23]</sup>。TRF是血浆中主要的含铁蛋白,负责转运红细胞降解并释放被消化道吸收的铁。当TRF减少时,铁的催化运输受到抑制。Thevenod等<sup>[24]</sup>研究了铁在肾脏中的转运途径,并证明铁与TRF结合。滤过肾小球后,通过TRF受体1被近端小管细胞重吸收。此外,TRF在炎症和恶性病变中的浓度也会降低,进一步影响肾脏炎症的发生<sup>[25]</sup>。

结合本研究结果,重症DKD患者SF增加可能与炎症反应及铁超载同时发生有关。然而,哪些机制在重症DKD患者的死亡机制中起主导作用仍需进一步研究。本研究仍有一些局限性:①本研究是一个单中心的回顾性研究,尽管已经纳入了多个影响预后的协变量,但还可能一些潜在的SF和死亡的混杂因素没有包括在分析中;②本研究没有调查SF随时间变化的条件,而连续监测SF的动态变化可能会提供更多额外的预后信息;③本研究是基于数据库的回顾性研究,患者的部分数据会有不可避免的缺失。因此,仍需建立多中心、大样本量的前瞻性研究,以进一步验

证重症 DKD 患者 SF 与预后的关系。

综上所述, SF 的增加与重症 DKD 患者 60 天全因死亡呈正相关, SF 水平可能是导致重症 DKD 患者短期肾脏不良结果的潜在因素, 对重症 DKD 患者的预后有一定的预测价值。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**参考文献**

- 1 Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1497449
- 2 查英, 刘军, 徐炯, 等. 老年 2 型糖尿病和糖耐量受损患者血清铁蛋白与胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能相关[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(5): 399-403
- 3 Li SY, Wang F, Lu XT, *et al.* Dietary iron intake and the risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged and older adults in urban China; a prospective cohort study[J]. *Br J Nutr*, 2021, 126(7): 1091-1099
- 4 Ige AO, Ongele FA, Adele BO, *et al.* Pathophysiology of iron overload-induced renal injury and dysfunction: roles of renal oxidative stress and systemic inflammatory mediators [J]. *Pathophysiology*, 2019, 26(2): 175-180
- 5 Dominguez JH, Liu YL, Kelly KJ. Renal iron overload in rats with diabetic nephropathy[J]. *Physiological Reports*, 2016, 3(12): 289-301
- 6 Gao WX, Li XL, Gao Z, *et al.* Iron increases diabetes-induced kidney injury and oxidative stress in rats[J]. *Biological Trace Element Research*, 2014, 160(3): 368-375
- 7 Peña-Montes DJ, Huerta-Cervantes M, Ríos-Silva M, *et al.* Effects of dietary iron restriction on kidney mitochondria function and oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats[J]. *Mitochondrion*, 2020, 54: 41-48
- 8 Mo MQ, Gao YQ, Deng L, *et al.* Association between iron metabolism and acute kidney injury in critically ill patients with diabetes[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 892811
- 9 王晓云, 胡浩强, 王珍, 等. 维持性血液透析患者血清铁蛋白与心脏射血功能及预后的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(12): 2003-2007
- 10 Hur SM, Ju HY, Park MY, *et al.* Ferritin as a predictor of decline in residual renal function in peritoneal dialysis patients[J]. *Korean J Intern Med*, 2014, 29(4): 489-497
- 11 Karaboyas A, Morgenstern H, Pisoni RL, *et al.* Association between serum ferritin and mortality: findings from the USA, Japan and European Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(12): 2234-2244
- 12 Martin, Wagner, Ahsan, *et al.* Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney

- disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(7): 1573-1579
- 13 Van CS, Van SE, Goetschalckx I, *et al.* Targeting ferroptosis protects against experimental (multi)organ dysfunction and death[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 1046
- 14 Kakuya N, Naohisa T, Takuya U, *et al.* Serum hepcidin-25 levels predict the progression of renal anemia in patients with non-dialysis chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012(12): 4384-4385
- 15 Kim DJ, Kim T, Jeong JY, *et al.* Poor prognostic impact of high serum ferritin levels in patients with a lower risk of diffuse large B cell lymphoma[J]. *Int J Hematol*, 2020, 111(4): 559-566
- 16 Ciftciler R, Ylmaz E, Buyukakic Y. A unique mutation in the L ferritin coding sequence associated with low serum ferritin level in the presence of normal values of other iron parameters [J]. *Transfus Apher Sci*, 2020, 59(4): 102764
- 17 叶水莲, 黄永红. 静脉铁剂与口服铁剂在血液透析贫血患者临床治疗中的应用价值[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(11): 56-58
- 18 Niikura T, Maruyama Y, Nakashima S, *et al.* hepcidin/ferritin ratios differ among non-dialyzed chronic kidney disease patients, and patients on hemodialysis and peritoneal dialysis accepted article[J]. *Ther Apher Dial*, 2019, 23(4): 341-346
- 19 韩立坤, 李明举, 毛宇, 等. 糖尿病肾病大鼠铁超载对内皮功能及氧化应激的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(22): 5515-5518
- 20 Kovtunovych G, Eckhaus MA, Ghosh MC, *et al.* Dysfunction of the heme recycling system in heme oxygenase 1-deficient mice: effects on macrophage viability and tissue iron distribution[J]. *Blood*, 2010, 116(26): 6054-6062
- 21 Feng X, Wang S, Sun Z, *et al.* Ferroptosis enhanced diabetic renal tubular injury via HIF-1 $\alpha$ /HO-1 pathway in db/db mice[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 626390
- 22 Geng W, Pan L, Shen L, *et al.* Evaluating renal iron overload in diabetes mellitus by blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging: a longitudinal experimental study[J]. *BMC Medical Imaging*, 2022, 22(1): 1-12
- 23 Zhao L, Zou Y, Zhang J, *et al.* Serum transferrin predicts end-stage renal disease in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(14): 2113-2124
- 24 Thévenod F, Wolf N. Iron transport in the kidney: implications for physiology and cadmium nephrotoxicity[J]. *Metallomics*, 2016, 8(1): 17-42
- 25 Alice, Santos-Silva, Sandra, *et al.* Hepcidin in chronic kidney disease anemia[J]. *Vitam Horm*, 2019, 110: 243-264

(收稿日期: 2023-03-10)

(修回日期: 2023-05-05)