

NGAL 对肾性贫血铁代谢及红细胞成熟影响的研究

吴心虹 张芸

361101 厦门, 厦门市第五医院中医科

【摘要】 目的 探索中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)在肾性贫血铁代谢及红细胞成熟中的潜在机制及主要影响因素,寻找肾性贫血新的治疗靶点。**方法** SD大鼠45只,分为对照组及模型组,模型组运用腺嘌呤建立肾性贫血模型,对照组以等容量蒸馏水灌胃,造模6周后,检测外周血红蛋白(Hb)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TAST)、铁蛋白(ferritin, Fer)、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、NGAL、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6),采用RT-PCR检测肾组织和骨髓中NGAL mRNA、促红细胞生成素受体(erythropoietin receptor, EPOR) mRNA表达变化,采用Western blot检测肾组织和骨髓中NGAL蛋白、EPOR蛋白表达变化,评估其之间的关联。**结果** 与对照组相比,模型组Hb、TAST、EPO均显著降低($P < 0.05$), Fer、IL-1、IL-6、TNF- α 、SCr、BUN、血清NGAL均显著升高($P < 0.05$);且模型组肾脏NGAL蛋白和mRNA显著升高($P < 0.05$), EPOR蛋白和mRNA显著降低($P < 0.05$);模型组骨髓NGAL mRNA较对照组略有减少($P > 0.05$), NGAL蛋白水平显著减少($P < 0.05$), EPOR mRNA显著降低($P < 0.05$), EPOR蛋白水平稍降低($P > 0.05$)。血清NGAL与SCr、Fer、肾脏NGAL、IL-1、IL-6、TNF- α 呈正相关,与Hb、TAST、骨髓NGAL呈负相关;肾脏NGAL与SCr、Fer、血清NGAL、IL-1、IL-6、TNF- α 呈正相关,与Hb、TAST、骨髓NGAL、血清EPOR、肾脏EPOR呈负相关;骨髓NGAL与Hb、血清EPOR、肾脏EPOR呈正相关,与SCr、Fer、血清NGAL、肾脏NGAL、IL-1、IL-6、TNF- α 呈负相关。**结论** NGAL在肾性贫血中可能通过炎症反应,不仅影响铁代谢,还影响红细胞成熟,其可能成为改善肾性贫血等继发性贫血的替代治疗靶标。

【关键词】 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白;慢性肾功能不全;贫血;促红细胞生成素受体;基础研究

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2019.11.012

Study on the mechanism of action of NGAL in renal anemia on iron metabolism and erythrocyte maturation

WU Xin-hong, ZHANG Yun. Department of Traditional Chinese Medicine, Xiamen Fifth Hospital, Xiamen 361101, China

Corresponding author: ZHANG Yun, E-mail: 84122215@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the potential mechanism and main influencing factors of neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) in iron metabolism and erythrocyte maturation of renal anemia, and finding new therapeutic targets for renal anemia. **Methods** Forty-five SD rats were divided into control group and observation group. The observation group used adenine to establish a renal anemia model. The control group was intragastrically administered with equal volume of distilled water. After 6 weeks of modeling, Hb, BUN, SCr, TAST, Fer, EPO,

NGAL, TNF- α , IL-1, IL-6 were measured. RT-PCR was used to detect the expression of NGAL mRNA and EPOR mRNA in renal tissue, bone marrow, and the expression of NGAL protein and EPOR protein in renal tissue and bone marrow by Western blot. And assessing the association between indicators. **Results** Compared with the control group, the Hb of the model group was significantly decreased ($P < 0.01$), the TAST, EPO decreased ($P < 0.05$), the Fer, IL-1, IL-6, TNF- α increased ($P < 0.05$), and the SCr, BUN and serum NGAL were significantly increased ($P < 0.01$). The NGAL mRNA was significantly increased ($P < 0.01$) and the EPOR mRNA was decreased ($P < 0.05$) in the kidneys of the model group. The NGAL mRNA in the bone marrow of the model group was lower than that in the normal group ($P > 0.05$), and the EPOR mRNA was decreased ($P < 0.05$). The levels of NGAL protein in the kidneys were increased ($P < 0.05$), and the levels of EPOR protein were decreased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of NGAL protein in the bone marrow of the model group were decreased ($P < 0.05$), and the level of EPOR protein was slightly decreased ($P < 0.05$). Serum NGAL was positively correlated with SCr, Fer, kidney NGAL, IL-1, IL-6 and TNF- α , and negatively correlated with Hb, TAST, and bone marrow NGAL. Kidney NGAL was positively correlated with SCr, Fer, serum NGAL, IL-1, IL-6 and TNF- α and negative with Hb, TAST, bone marrow NGAL, serum EPOR, and bone marrow EPOR. Correlation; bone marrow NGAL was positively correlated with Hb, serum EPOR, and renal EPOR, and negatively correlated with SCr, Fer, serum NGAL, kidney NGAL, IL-1, IL-6 and TNF- α . **Conclusions** NGAL may pass an inflammatory response in renal anemia, affecting not only iron metabolism but also red blood cell maturation, which may be an alternative therapeutic target for improving secondary anemia such as renal anemia.

【Key words】 Neutrophil gelatinase-associated apolipoprotein(NGAL); Chronic kidney disease; Anemia; Erythropoietin receptor(EPOR); Basic research

中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是脂质运载蛋白(lipocalin)家族的新成员。NGAL与肾脏病的相关研究报道已有不少,作为预测慢性肾脏病(CKD)进展的独立因素及新的风险指标,其水平与肾损害程度相关^[1],而NGAL亦参与贫血的发生发展,早期研究认为NGAL可通过Tf转铁途径参与慢性病贫血^[2],随着研究的进展,人们通过体外实验发现NGAL对体内造血系统亦有调节作用,研究证明NGAL可通过抑制诱导髓质中细胞凋亡和阻滞红系祖细胞分化以达到抑制红细胞生成的作用^[3-4]。

笔者在前期通过对非透析肾性贫血患者进行临床观察^[5],证实NGAL介导的铁代谢途径对CKD与贫血具有重要作用。血NGAL与尿NGAL对肾性贫血铁代谢的诊断更有临床应用价值,可能是反应铁代谢的新型指标。血NGAL主要反应肾功能下降和贫血程度,而尿NGAL是血NGAL升高的结果,亦反应了肾小管的损伤情况,故血清NGAL可能是肾性贫血的潜在作用点。Kim等^[6]通过临床观察亦发现血浆NGAL水平与CKD患者透析前

贫血的铁状态相关。

为进一步明确NGAL在肾性贫血中的作用机制,本研究通过建立肾性贫血模型,对其肾脏及骨髓组织NGAL的表达情况进行分析,以探讨肾性贫血发生的分子机制,对寻找肾性贫血新的治疗靶点具有重要意义。

材料与amp;方法

一、材料

1. 实验动物 健康SPF级SD雄性大鼠共45只(体质量180~220g),由厦门大学实验动物中心提供[许可证号:SYXK(闽)2013-0006]。

2. 主要试剂 RNA提取试剂盒(Promega);逆转录试剂盒(Promega);SYBR[®]Green Realtime PCR Master Mix试剂盒(TOYOBO);NGAL ELISA试剂盒(Abcom);促红细胞生成素受体(erythropoietin receptor, EPOR)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)ELISA试剂盒(南京建成生物科技有限公

司);铁蛋白 ELISA 试剂盒(南京建成生物科技有限公司);兔抗大鼠 NGAL、EPOR 多克隆抗体(Proteintech);二抗(碧云天生物技术有限公司),蛋白提取试剂盒(Promega);

二、方法

1. 实验分组 将 45 只健康的 SPF 级大鼠以标准大鼠饲料适应性喂养 1 周后,随机分为 2 组,即对照组 20 只和模型组 25 只。

2. 模型建立及动物处理 (1)造模:参照相关文献[7],制作 1.5%腺嘌呤混悬液,模型组以腺嘌呤 300 mg · kg⁻¹ · d⁻¹灌胃,对照组以等容量蒸馏水灌胃,共 6 周。造模期间模型组有 6 只大鼠死亡,对照组大鼠未出现死亡。造模 6 周后,从模型组随机选取 4 只大鼠,眼眶取血,检测血红蛋白(Hb)、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN),证实造模成功。(2)动物处理:造模 6 周后,以 10%水合氯醛(0.3 mL/kg)腹腔注射麻醉后,开腹后取肾脏及胫骨骨髓,处死前腹主动脉采血 3 mL;左肾以多聚甲醛固定,梯度脱水、透明,进行石蜡包埋,制作石蜡切片,用于免疫组化检测;右肾用消毒锡箔纸包好速冻于液氮中,后转至 -80℃冰箱保存,用于实时荧光定量 PCR 及 Western blot 检测。

3. 指标检测 采用常规实验室法检测血清 Hb、BUN、SCr、总铁结合力(total iron binding capacity, TIBC)、血清铁(serum iron, SI)水平,转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TAST)由 TIBC、SI 计算得出。

采用 ELISA 法检测血清铁蛋白(ferritin, Fer)、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、NGAL 含量,操作步骤严格按照试剂盒说明书执行。

采用实时荧光定量 PCR 检测肾组织、骨髓 NGAL mRNA、EPOR mRNA 表达变化,取肾组织、骨髓,依照 Trizol(Promega)法提取总 RNA,逆转录为 cDNA,使用 SYBR[®]Green Realtime PCR Master Mix 试剂盒(TOYOBO)以 7500 Software 进行荧光扩增,扩增 40 个循环,各引物序列详见表 1, GAPDH 作为内参照;以 2^{-ΔΔCt} 计算各组肾脏及骨髓 NGAL、EPOR mRNA 相对含量,进行比较。

采用 Western blot 检测肾组织、骨髓 NGAL、EPOR 蛋白表达,取肾组织称重,按比例加入相应裂解液,匀浆离心,抽取上清,BCA 法测定蛋白浓度。加入 buffer,100℃使蛋白变性利于保存。电泳分离,切胶,转膜,5%脱脂奶粉室温封闭 1 h,分别加入 1:1000 一抗(NGAL、EPOR, Proteintech 公司),

4℃摇床孵育过夜,次日 TBST 洗涤后,加入过氧化氢物酶标记的二抗(碧云天生物技术有限公司),室温摇床孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次后,使用化学发光系统(ECL)检测标本膜上信号。

表 1 PCR 检测引物序列

基因	引物序列(5' to 3')
NGAL	CCGACACTGACTACGACCAG
	CATTGGTCGGTGGGAACAGA
EPOR	TAGCGACTTGGACCCTCTCA
	GCAACAGCCATAGCTGGAAGT
GAPDH	TCCTGCACCACCAACTGCTTAG
	AGTGGCAGTGATGGCATGGACT

三、统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。对各组计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$, 组间比较使用秩和检验。符合 Pearson 检验条件时,用 Pearson 相关检验血清 NAGL、肾组织、骨髓 NAGL 与各个指标线性相关性,不符合 Pearson 检验条件时用等级相关进行检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、两组大鼠血清指标比较

与对照组比较,模型组 Hb 明显降低($P < 0.01$), TAST、EPO 降低($P < 0.05$), Fer、IL-1、IL-6、TNF- α 升高($P < 0.05$), SCr、BUN、NGAL 均明显升高($P < 0.01$)。(表 2)

表 2 两组大鼠血清指标表达水平比较

项目	对照组	模型组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
例数	20	19		
SCr(μ mol/L)	62.8 ± 4.6	162.0 ± 24.0	-9.111	0.000
BUN(μ mol/L)	9.0 ± 0.7	18.4 ± 3.7	-5.948	0.000
Hb(g/L)	150.6 ± 4.9	114.7 ± 7.0	9.675	0.000
Fer(μ g/L)	45.7 ± 3.8	63.1 ± 12.0	-3.901	0.002
TAST(%)	35.4 ± 6.4	28.8 ± 3.7	2.405	0.039
NGAL(mmol/L)	8.2 ± 1.2	10.1 ± 0.4	-3.733	0.003
EPO(mmol/L)	1.9 ± 0.8	0.6 ± 0.4	3.961	0.003
TNF- α (ng/L)	20.2 ± 7.2	30.2 ± 8.5	-2.614	0.034
IL-1(ng/L)	26.3 ± 6.8	41.2 ± 11.1	-4.026	0.022
IL-6(ng/L)	39.8 ± 10.9	56.3 ± 14.0	-3.125	0.016

二、两组大鼠 NGAL、EPOR mRNA 表达水平比较

与对照组比较,模型组肾脏 NGAL mRNA 表达水平显著升高($P < 0.01$), EPOR mRNA 表达水平显著降低($P < 0.05$);模型组骨髓 NGAL mRNA 表达水平较对照组有所减少,但差异无统计学意义($P > 0.05$), EPOR mRNA 表达水平较对照组显著

降低($P < 0.05$)。(表 3)

表 3 两组大鼠 NGALmRNA 和 EPORmRNA 相对表达水平

组别	肾脏		骨髓	
	NGALmRNA	EPORmRNA	NGALmRNA	EPORmRNA
对照组	0.95 ± 0.09	1.02 ± 0.08	1.01 ± 0.04	0.97 ± 0.06
模型组	11.91 ± 2.20	0.48 ± 0.21	0.81 ± 0.40	0.67 ± 0.19
<i>t</i> 值	-12.117	14.423	1.773	4.354
<i>P</i> 值	<0.001	0.021	0.104	0.010

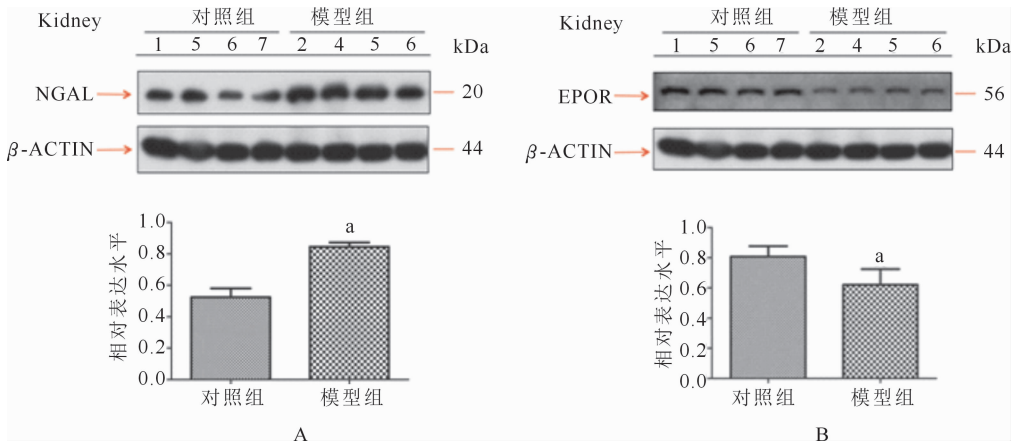
三、两组大鼠 NGAL、EPOR 蛋白表达水平比较

与对照组比较,模型组肾脏 NGAL 蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$),EPOR 蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$);模型组骨髓 NGAL 蛋白表达水平

显著减少($P < 0.05$),EPOR 蛋白表达水平稍降低,差异无统计学意义($P > 0.05$)。(图 1~2)

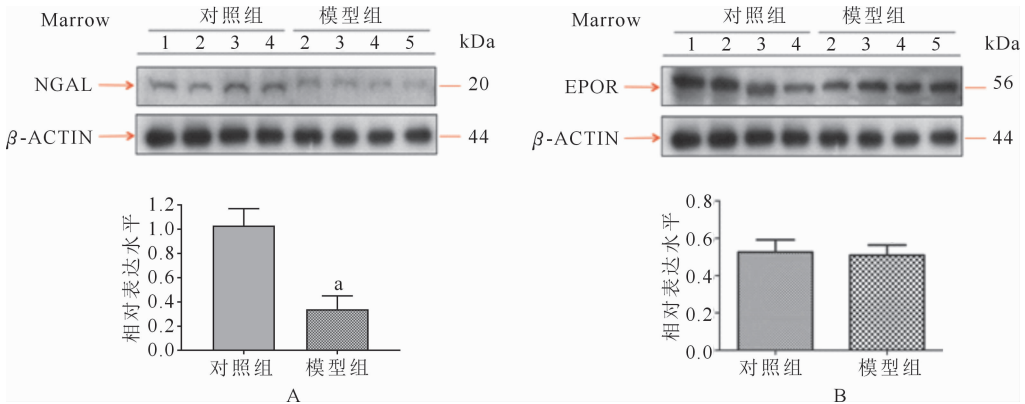
四、NGAL 与各指标的相关性分析

血清 NGAL 与 SCr、Fer、肾脏 NGAL、IL-1、IL-6、TNF- α 呈正相关,与 Hb、TAST、骨髓 NGAL 呈负相关;肾脏 NGAL 与 SCr、Fer、血清 NGAL、IL-1、IL-6、TNF- α 呈正相关,与 Hb、TAST、骨髓 NGAL、血清 EPOR、肾脏 EPOR 呈负相关;骨髓 NGAL 与 Hb、血清 EPOR、肾脏 EPOR 呈正相关,与 SCr、Fer、血清 NGAL、肾脏 NGAL、IL-1、IL-6、TNF- α 呈负相关。(表 4)



注:图 A 为 NGAL 蛋白的相对表达水平,图 B 为 EPOR 蛋白的相对表达水平;与对照组相比,^a $P < 0.05$

图 1 两组大鼠肾脏中 NGAL、EPOR 蛋白的相对表达水平



注:图 A 为 NGAL 蛋白的相对表达水平,图 B 为 EPOR 蛋白的相对表达水平;与对照组相比,^a $P < 0.05$

图 2 两组大鼠骨髓中 NGAL、EPOR 蛋白的相对蛋白表达水平

表 4 NGAL 与各指标的相关性分析结果

	SCr	TAST	Fer	Hb	IL-1	IL-6	TNF- α
血清 NGAL <i>r</i>	0.710	-0.205	0.614	-0.653	0.826	0.675	0.651
血清 NGAL <i>P</i>	0.007	0.041	0.025	0.015	0.013	0.021	0.023
肾脏 NGAL <i>r</i>	0.853	-0.378	0.607	-0.847	0.887	0.701	0.688
肾脏 NGAL <i>P</i>	0.000	0.023	0.028	0.000	0.011	0.018	0.011
骨髓 NGAL <i>r</i>	-0.945	0.494	-0.707	0.931	-0.914	-0.762	-0.736
骨髓 NGAL <i>P</i>	0.000	0.086	0.007	0.000	0.012	0.012	0.019

	血清 NGAL	血清 EPOR	肾脏 NGAL	肾脏 EPOR	骨髓 NGAL	骨髓 EPOR
血清 NGAL <i>r</i>	1	-0.231	0.629	-0.318	-0.707	-0.060
血清 NGAL <i>P</i>	-	0.448	0.021	0.289	0.007	0.846
肾脏 NGAL <i>r</i>	0.629	-0.707	1	-0.710	-0.872	-0.149
肾脏 NGAL <i>P</i>	0.021	0.007	-	0.007	0.000	0.627
骨髓 NGAL <i>r</i>	-0.707	0.708	-0.872	0.625	1	0.191
骨髓 NGAL <i>P</i>	0.007	0.007	0.000	0.022	-	0.532

讨 论

NGAL 是一个 25 kDa 的中性粒细胞明胶酶单体,循环中的 NGAL 可透过肾小球滤过膜,肾小球滤过率是一种主要调节该分子稳定的因素,参与炎症反应、肿瘤细胞转移等^[8],NGAL 作为铁调节糖蛋白在肾损伤过程中起关键作用^[9]。同时其也是调节红细胞生长机制的重要因素,具有抑制红细胞成熟和骨髓红细胞前体分化以及在生理条件下诱导其凋亡的能力。

CKD 患者发生贫血是由于 EPO 和铁缺乏、慢性炎症、继发性甲状旁腺功能亢进和红细胞缩短半衰期^[10]。铁缺乏是 CKD 患者贫血的第二大原因,首要原因是 EPO 缺乏。EPO 是红细胞生成的主要调控因子,通过和 EPOR 结合发挥其促进红系祖细胞的增殖、分化与成熟的生物学效应^[11]。在本实验中,CKD 大鼠血清中 SCr 升高,Hb 水平降低,说明肾性贫血模型造模成功,但在造模过程中,大鼠死亡 6 只,考虑与该造模方法腺嘌呤用量较大有关。在模型组中,血清及肾脏中 NGAL 水平升高($P < 0.05$),与 SCr、Fer 呈正相关,与 Hb 呈负相关,证明 NGAL 与肾性贫血有关。前期本课题组通过临床实验,证明血清 NGAL 可通过影响 CKD 患者铁代谢,导致贫血发生,其检测贫血的敏感性及特异性高于 Fer。本实验中血清 NGAL 与肾脏 NGAL 呈正相关,说明血清 NGAL 升高与 CKD 大鼠肾脏 NGAL 的升高有关。

有报道提到,除了影响铁代谢,NGAL 还直接介导细胞凋亡和阻断红细胞成熟的过程,该过程被 IL-1 所激活,而 IL-3 却对该过程具有负反馈作用^[12]。在生理条件下,这可能代表其拮抗 EPO 和

其他内源启动子所施加的刺激,是调节红细胞生成的负面机制之一。本实验中,血清 EPOR 及肾组织 EPOR 水平均降低,而骨髓 EPOR 蛋白水平无改变,这与 CKD 患者 EPO 缺乏有关。在相关性分析中,肾脏 NGAL 与 Hb、EPOR 呈负相关。研究显示^[13],在诱导贫血后立即给予重组 NGAL 显著抑制了造血功能的恢复,因此当需要更多红细胞时,未成熟的红细胞可能会激活 IL-3 从而抑制 NGAL 合成,以减少 NGAL 的影响,并诱导细胞存活系统(例如 BCL-XL 等),最终形成抑制反馈系统,以保持对红细胞生长和分化。

我们进一步检测了骨髓中 NGAL 水平,结果显示 CKD 大鼠骨髓 NGAL 水平降低,差异有统计学意义。据报道^[3],当发生原发性贫血症时,身体对 NGAL 具有双重反应,因为 NGAL 是一种保护性的抗氧化因子,合成的增加代表了响应氧化应激的重要防御机制。然而,增加的全身 NGAL 水平将对骨髓红细胞稳态产生负面影响,因此骨髓通过减少相同红细胞前体的 NGAL 产生和通过增强这些细胞的存活机制来抵消这种潜在的负面影响。已知与继发性贫血的存在相关的几种全身性疾病,例如慢性肾衰竭,慢性炎症和癌症,引起循环 NGAL 水平的显著增加。这可能是贫血本身发展和恶化的另一个重要原因。

故我们推测,在肾性贫血期间,机体通过减少髓质 NGAL 的生成以平衡全身 NGAL 水平的合成增加,代表对缺氧、氧化应激和贫血的反应,同时通过限制了 NGAL 诱导的细胞凋亡,加强细胞存活机制,阻止贫血的发生。

IL-1、IL-6、TNF- α 是常用的炎症因子。研究提示,IL-6、TNF- α 等可降低骨髓红细胞系统增生活性,并且引起机体铁代谢的紊乱、EPO 应答效应的减退等,导致贫血的发生^[14]。是否上述结果与 NGAL 的炎症反应有关,为此我们进一步完善了血清 IL-1、IL-6、TNF- α 的检测。结果提示模型组血清 IL-1、IL-6、TNF- α 较对照组升高,与血清、肾脏 NGAL 升高有关,故我们推测 NGAL 通过炎症反应介导铁代谢紊乱及红细胞成熟异常的过程。

结合上述观点及我们前期临床研究,NGAL 通过炎症反应不仅影响 CKD 中铁代谢过程,同时对红细胞的成熟具有影响作用。NGAL 可能成为改善与这些病症相关的继发性贫血的替代治疗靶标,后期我们将进一步开展基因敲除研究,对这一结论进行验证。

参 考 文 献

- [1] 车春红, 朱国贞. NGAL 与肾脏疾病相关性的研究进展[J]. 生命科学, 2019, 31(1): 99-105.
- [2] Kaplan J. Mechanisms of cellular iron acquisition: another iron in the fire[J]. Cell, 2002, 111(5): 603-606.
- [3] Bolignano D, Coppolino G, Donato V, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL): a new piece of the anemia puzzle? [J]. Med Sci Monit, 2010, 16(6): RA131-RA135.
- [4] Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(10): 2856-2866.
- [5] 吴心虹. 肾性贫血患者 NGAL 与铁代谢的关系及其与中医证型相关性研究[D]. 福建中医药大学, 2014.
- [6] Kim IY, Kim JH, Lee DW, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is associated with iron status in anemic patients with pre-dialysis chronic kidney disease[J]. Clin Exp Nephrol, 2018, 22(1): 28-34.
- [7] 肖靖. 开结汤对腺嘌呤所致慢性肾功能衰竭模型大鼠的影响 [D]. 宁夏医科大学, 2017.
- [8] 陈艳红, 吴艳红, 于海明, 等. 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白在重症急性胰腺炎合并急性肾损伤中的意义[J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 18(5): 281-284.
- [9] Yang J, Mori K, Li JY, et al. Iron, lipocalin, and kidney epithelia[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2003, 285(1): F9-F18.
- [10] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease[J]. N Engl J Med, 2005, 352(10): 1011-1023.
- [11] 范军, 原洋, 郭晓红, 等. 补肾生血方对肾性贫血大鼠 EPO 水平及 EPORmRNA 的影响[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(4): 138-141.
- [12] Miharada K, Hiroyama T, Sudo K, et al. Lipocalin 2 functions as a negative regulator of red blood cell production in an autocrine fashion[J]. FASEB J, 2005, 19(13): 1881-1883.
- [13] Devireddy LR, Teodoro JG, Richard FA, et al. Induction of apoptosis by a secreted lipocalin that is transcriptionally regulated by IL-3 deprivation[J]. Science, 2001, 293(5531): 829-834.
- [14] 顾乡, 杨华昱, 陈海平, 等. 老年患者炎症因子水平与肾性贫血的相关分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2012, 12(10): 447-449.

(收稿日期:2019-04-01)