

心力衰竭中铁缺乏的流行病学、病理机制及治疗进展

郎彬燕 郑舒展

西南医科大学附属医院心血管内科 四川 泸州 646000

【摘要】：铁缺乏是心力衰竭常见的独立预后危险因素，患病率高达37%~61%。慢性炎症通过IL-6/JAK/STAT3通路上调铁调素，诱导功能性铁缺乏，导致心肌线粒体功能障碍及ATP合成减少，并可触发铁死亡，加速心室重构。目前诊断标准基于血清铁蛋白及转铁蛋白饱和度，但难以准确反映心肌铁状态。静脉补铁（尤其是羧基麦芽糖铁）可改善症状、生活质量并降低心衰住院风险，获指南推荐。未来靶向铁调素及铁死亡抑制剂的精准治疗值得深入探索。

【关键词】：心力衰竭；铁缺乏；静脉补铁；铁死亡；心肌能量代谢

DOI:10.12417/2705-098X.26.13.022

1 引言

心力衰竭(Heart Failure, HF)是心血管疾病的终末阶段,其多疾病的共同管理日益受到重视。铁缺乏(Iron Deficiency, ID)是心力衰竭最常见的代谢性疾病之一,严重影响患者再住院及死亡风险^[1]。铁缺乏对心力衰竭患者预后的独立预测价值已得到多项研究证实,心力衰竭与铁缺乏的共病管理已成为现代心衰综合治疗的重要组成部分。

2 铁代谢的生理机制与调节

铁作为血红蛋白和肌红蛋白的组成成分,承担着氧气的运输与储存功能。铁代谢是一个动态平衡过程,核心涉及吸收、转运、储存^[2]。食物中的Fe³⁺在十二指肠被十二指肠细胞色素B(DCYTB)还原为Fe²⁺,通过二价金属转运蛋白1(DMT1)进入肠上皮细胞。胞内铁可储存于铁蛋白(Ferritin),或经基底膜侧的铁转运蛋白(Ferroportin,FPN)释放入血。循环中的Fe²⁺被氧化为Fe³⁺,与转铁蛋白(Transferrin)结合,运输至骨髓、心脏等组织^[3]。细胞通过转铁蛋白受体1(TfR1)介导的内吞摄取铁,铁调节蛋白(IRPs)与铁反应元件(IREs)的相互作用在转录后水平精密调控铁代谢相关基因表达,维持胞内铁稳态^[4]。铁调素(Hepcidin)是由肝脏合成的多肽激素,是全身铁稳态的核心负性调节因子^[5]。通过与FPN结合并诱导降解,抑制肠道的铁吸收和巨噬细胞、肝细胞中的铁释放。铁调素表达受多个信号主导:循环铁升高可通过BMP-SMAD通路上调铁调素;IL-6等细胞因子可激活JAK/STAT3通路显著上调铁调素,这是心力衰竭功能性铁缺乏的核心机制;在贫血或缺氧状态下,铁红素可抑制铁调素表达以动员铁供造血^[6]。心肌细胞是高能需求细胞,对铁的波动十分敏感,有调节局部铁代谢的能力^[7]。在心肌细胞中,二价金属转运蛋白1(DMT1)和转铁蛋白受体1(TfR1)的表达在病理状态下呈现动态变化,心衰患者心肌组织中上述转运蛋白的表达显著下调,这可能是心肌局部铁缺乏的重要分子基础。心力衰竭患者即使外周血铁指标正常时,心肌铁含量也可能显著降低,以检查外周血来评估心肌铁状态方面存在固有局限^[8,9]。

3 心力衰竭中铁缺乏的流行病学特征

铁缺乏在心力衰竭患者中患病率为37%-61%,急性失代偿期可达80%^[10,11]。射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者中约为61%,射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)患者中约为50%^[12]。约半数的铁缺乏患者未合并贫血,这提示常规血红蛋白检测不足以识别这一潜在治疗靶点^[13]。铁缺乏的独立预测因素可归为三类:人口学因素(女性、年龄较轻);疾病严重度标志(NYHA分级高、NT-proBNP升高);合并症(贫血、慢性肾脏病、糖尿病)^[14,15]。

无论是否合并贫血,铁缺乏均与心力衰竭患者不良预后独立相关:6分钟步行距离缩短、生活质量评分恶化、再住院风险升高、全因及心血管死亡率增加^[16-18]。不同地域人群之间存在显著差异:亚洲心衰患者中铁缺乏的患病率相对较低,但合并贫血的比例更高,社区稳定性心衰与住院急性失代偿心衰中铁缺乏的临床意义亦有所不同,前者更多表现为慢性消耗性铁缺乏,后者则常伴随炎症驱动的功能性铁缺乏,这一区分对制定个体化补铁策略具有重要指导价值。

4 心力衰竭中铁缺乏的病理生理机制

心力衰竭是一种以慢性低度炎症为特征的病理状态,其炎症网络激活涉及多种细胞因子和信号通路的级联反应。IL-6等促炎细胞因子可激活肝细胞表面的糖蛋白受体,进而通过JAK/STAT3通路上调肝源性铁调素。这一通路的持续激活导致肝源性铁调素过度产生,形成“高炎症-高铁调素”的恶性循环。铁调素通过诱导其受体——铁输出蛋白FPN的内化与降解,来调控系统性铁稳态。这一机制若过度激活,将限制铁向骨髓、心肌等高代谢活性组织的输送,从而诱发功能性铁缺乏。这也为理解心力衰竭患者为何常伴有铁缺乏,且对口服铁剂反应不佳^[19]。

铁是线粒体电子传递链及三羧酸循环关键酶(乌头酸酶、琥珀酸脱氢酶)的必需辅因子^[20]。铁缺乏导致氧化磷酸化效率下降、ATP合成减少,心肌细胞转向糖酵解供能,但同等底物下糖酵解产生的三磷酸腺苷仅为氧化磷酸化的1/15,无法满足

心脏高能量需求；同时糖酵解增加导致乳酸堆积，加重细胞内酸中毒^[21]。同时抑制兴奋-收缩耦联，并可诱导线粒体结构损伤与心肌细胞凋亡，加速心室重构^[22]。

铁死亡（Ferroptosis）是一种铁依赖性的程序性细胞死亡形式，本质特征在于铁依赖性的脂质过氧化物蓄积达到致死水平，与凋亡、坏死、自噬等经典细胞死亡方式不同，铁死亡在形态学上表现为线粒体皱缩、嵴减少、膜密度增高，以脂质过氧化失控为特征^[23]。在心力衰竭中，System Xc⁻-GSH-GPX4轴功能受损、FSP1-CoQ10抗氧化系统抑制及Nrf2通路活性下降，导致脂质过氧化物清除障碍^[24-26]。临床病理研究结果显示，心衰患者心肌组织中GPX4表达下降、脂质过氧化产物升高，提示铁死亡参与心肌损伤与重构。铁缺乏与铁过载均可能通过不同机制促发铁死亡，这一认识对心力衰竭的治疗策略具有重要启示，在纠正铁缺乏的同时，必须警惕补铁剂量与速度，避免医源性铁过载引发氧化应激损伤，铁稳态的精细平衡至关重要^[27]。

心力衰竭时交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活是疾病进展的关键驱动力。近年研究发现，神经内分泌激活与铁代谢异常之间存在交互作用，在心肌细胞中，氧化应激可干扰铁调素对铁输出蛋白的正常调控，导致细胞内铁分布异常，这可能为心衰状态下局部心肌铁代谢紊乱提供了新的病理机制^[28]。血管紧张素II诱导氧化应激，间接影响铁蛋白和转铁蛋白受体的表达^[29]。研究发现心力衰竭的病理环节中神经内分泌激活即可扰乱铁代谢，而铁缺乏反过来可能通过影响心肌能量代谢及加重氧化应激进一步激活神经内分泌系统，形成恶性循环。心力衰竭引起的胃肠道淤血、水肿可导致铁吸收障碍，抗血小板/抗凝药物也可能引起慢性的消化道失血，进一步加重铁损耗^[30,31]。某些心衰药物（如ACEI/ARB、β受体阻滞剂）对铁代谢及红系造血的间接影响亦需纳入临床考量。

5 铁缺乏的诊断标准与争议

目前国际通行的诊断标准源自欧洲心脏病学会（ESC）指南^[32]：绝对铁缺乏：血清铁蛋白<100μg/L；功能性铁缺乏：血清铁蛋白100-299μg/L且转铁蛋白饱和度（TSAT）<20%。美国指南采用类似标准。该标准存在局限，阈值源自慢性肾脏病人群，未经心力衰竭特异性验证，血清铁蛋白作为急性时相反反应蛋白，在感染、肿瘤或系统性炎症状态下可呈现假性升高，老年心衰患者常合并多种慢性炎症性疾病，导致铁缺乏漏诊^[33]，外周血检查结果无法准确反映心肌局部铁状态。为突破局限，研究者正探索多种辅助诊断指标：可溶性转铁蛋白受体（sTfR）可不受炎症影响，反映组织铁需求^[34]；心脏磁共振T2成像可定量心肌铁含量，是评估心肌铁状态的金标准影像学方法。基于铁缺乏的异质性，学界提出三种亚型分类：1型（经典绝对缺乏）、2型（功能性缺乏）、3型（心肌细胞内铁稳态失衡），为未来精准治疗提供框架^[35]。

6 补铁治疗的理论基础与临床证据

静脉补铁可通过多个机制带来临床获益：

- （1）恢复心肌能量代谢，为线粒体呼吸链及三羧酸循环供铁，增加ATP合成。
- （2）改善组织氧利用，提高血红蛋白携氧能力及细胞色素氧化酶活性。
- （3）抑制铁，维持GPX4活性，缓冲细胞内游离铁，减轻脂质过氧化。
- （4）调节炎症，改善巨噬细胞功能，间接下调铁调素^[36]。
- （5）改善骨骼肌功能，纠正骨骼肌铁缺乏，改善线粒体功能，提高运动耐力^[37]。

口服铁剂普通人群铁缺乏的首选治疗。但在心力衰竭患者中，口服补铁面临多重障碍，胃肠道淤血水肿影响铁的吸收，患者可能出现恶心、便秘或腹泻等胃肠道不良反应，影响依从性，当前指南不推荐口服铁剂作为心衰患者铁缺乏的主要治疗手段^[32]。静脉补铁完全绕过肠道吸收屏障，生物利用度近100%，可快速纠正铁缺乏。FAIR-HF研究显示，FCM治疗24周显著改善患者整体评估、NYHA分级及6分钟步行距离；CONFIRM-HF研究证实疗效可持续至52周，且心衰住院风险显著降低（HR 0.39）。AFFIRM-AHF研究显示，FCM降低急性心衰住院后患者的心衰住院风险（RR 0.74）；IRONMAN研究显示FCM可降低心血管死亡/心衰住院复合终点趋势（HR 0.82），心衰住院风险显著降低^[38]；HEART-FID研究作为迄今最大规模RCT，复合终点未达统计学显著性，但效应方向一致。2021年Meta分析（17项RCT，2890例患者）显示，静脉补铁显著改善6分钟步行距离（WMD 32.0米）、KCCQ生活质量评分（WMD 7.1分），并降低心衰住院风险（RR 0.60）；对心血管死亡的影响呈中性趋势^[15]。

2021 ESC指南提示^[31]，对近期心衰住院、LVEF<50%、伴铁缺乏患者，推荐静脉FCM以降低再住院风险（I，A）；对门诊有症状HFrEF伴铁缺乏患者，推荐改善症状及生活质量（IIa，A）。2022 AHA/ACC/HFSA指南：对NYHA II-III级、LVEF≤50%、伴铁缺乏的有症状患者，静脉补铁改善功能状态及生活质量是合理的（IIb，B-R）。临床上建议所有心衰患者均应筛查铁缺乏，当治疗对象符合指南标准，可使用FCM治疗，治疗目标是铁蛋白>100μg/L且TSAT>20%，治疗过程中需定期监测铁指标、血磷及肾功能^[26]。

7 新型治疗策略与研究展望

7.1 靶向铁调素治疗

鉴于铁调素在心力衰竭功能性铁缺乏中的核心驱动作用，现今主要研发方向包括：①铁调素中和抗体/拮抗剂如LY2787106旨在直接结合并中和循环铁调素，恢复FPN表达与

铁释放^[39]；②反义寡核苷酸（ASO）靶向抑制铁调素基因表达^[40]，从源头降低铁调素合成；③BMP-SMAD 通路调节剂——如 dorsomorphin 衍生物，干扰铁调素转录激活^[27]。其中潜在感染风险，铁调素抑制将使 FPN 持续开放，血清铁水平升高，可能为病原体提供生长所需营养，增加细菌感染易感性。铁过载风险也不可忽视，持续的铁调素抑制可能导致肠道铁吸收无节制增加，长期治疗可能诱发组织铁沉积与氧化应激损伤。上述药物目前处于肿瘤或慢性肾脏病贫血的早期临床试验阶段，在心力衰竭患者中的药代动力学、疗效及安全性数据均为空白。

7.2 SGLT2 抑制剂与铁代谢

近年研究发现，SGLT2i 可能通过多重机制间接改善铁代谢：①刺激内源性 EPO 生成，促进骨髓红系造血与铁利用^[41]；②调控巨噬细胞极化及降低 MMP9 表达间接下调铁调素^[42]；③改善整体代谢状态，减轻氧化应激对铁稳态的干扰。但 SGLT2i 对铁代谢的改善属于间接获益，疗效远小于静脉补铁或靶向铁调素治疗，难以成为改善铁缺乏的独立治疗手段。

7.3 铁死亡抑制剂

直接靶向铁死亡的药物有望为心力衰竭治疗提供新选择，Ferrostatin-1 通过捕获脂质过氧自由基或恢复 GPX4 活性，在缺血再灌注模型中显示出明确的心肌保护效应^[30]。营养抗氧化剂如维生素 E、辅酶 Q10 等可能辅助清除脂质过氧化物，但其效应强度有限且个体差异大；Nrf2 信号通路的激活可抑制心肌细胞铁坏死。目前问题在于，现有保护证据几乎全部来自临床前动物模型，尚无铁死亡特异性抑制剂进入心力衰竭患者临床试验阶段，铁死亡在心力衰竭发生发展中的时程动力学特征尚未阐明，过早或过晚干预均可能无效。

7.4 联合治疗与未来研究的方向

未来心力衰竭铁缺乏管理的关键，在于从单一干预走向联合。如静脉补铁和 SGLT2i 双通路纠正铁储备，改善铁利用。或者静脉补铁和铁调素拮抗剂快速补铁与内源性动员铁。在基

础心衰治疗上叠加细胞死亡保护。未来研究可聚焦设计靶向铁调素治疗的心力衰竭特异性临床试验，在充分评估感染及铁过载风险的前提下，启动小规模概念验证性研究，或设计前瞻性析因设计试验，探索药物联合使用的最佳时机。

8 总结

心力衰竭与铁缺乏密切相关，其核心机制在于慢性炎症状态驱动的铁调素上调，导致机体出现功能性铁缺乏，继而引发心肌能量代谢障碍、线粒体功能障碍，并可能通过铁死亡等新型细胞死亡途径加剧心肌损伤与重构。目前，基于血清铁蛋白和转铁蛋白饱和度的诊断标准虽已广泛应用于临床，但其在反映心肌局部铁状态及区分铁缺乏亚型方面仍存在固有局限。在治疗层面，静脉补铁，尤其是羧基麦芽糖铁，已在多项大型随机对照试验中证实其可有效改善心力衰竭伴铁缺乏患者的症状、生活质量，并降低心衰住院风险，因此获得了国内外指南的积极推荐。口服铁剂因吸收受限及胃肠道不良反应，不推荐作为主要治疗手段。铁缺乏的最佳纠正阈值和目标人群尚需进一步细化，以及静脉补铁对心血管死亡的硬终点影响仍不明确。

展望未来，铁缺乏管理理念正经历从“补铁”到“调控铁稳态”的范式转变。心力衰竭铁缺乏的管理正从单一的“补铁”策略迈向更加多元化和精准化的干预时代。靶向铁调素及其上游通路的生物制剂、深入探索钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂等新型心衰药物对铁代谢的间接调控作用，以及开发铁死亡特异性抑制剂，均展现出潜在的应用前景。未来的研究重点应聚焦于开展心力衰竭特异性靶向铁调素治疗的临床试验，设计探索静脉补铁与新型心衰药物的联合应用价值。鉴于中国心衰患者与欧美人群在铁代谢相关基因多态性、饮食习惯等方面存在差异，亟需开展以中国人群为主的多中心前瞻性研究，构建一个基于铁缺乏亚型分层的精准治疗体系，进一步改善心力衰竭患者的整体预后。

参考文献：

- [1] Jankowska E A,Rozentryt P,Witkowska A,et al.Iron deficiency:an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure[J].Eur Heart J,2010,31(15):1872-1880.
- [2] Hentze M W,Muckenthaler M U,Galy B,et al.Two to Tango:Regulation of Mammalian Iron Metabolism[J].Cell,2010,142(1):24-38.
- [3] Kawabata H.Transferrin and transferrin receptors update[J].Free Radical Biology and Medicine,2018,133:46-54.
- [4] Richardson D R,Lane D J R,Becker E M,et al.Mitochondrial iron trafficking and the integration of iron metabolism between the mitochondrion and cytosol[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2010,107(24):10775-10782.
- [5] Tomas G.Hepcidin and iron regulation,10 years later.[J].Blood,2011,117(17):4425-4433.
- [6] Kautz L,Jung G,Valore E V,et al.Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism[J].Nat Genet,2014,46(7):678-684.
- [7] Lakhali-Littleton S,Wolna M,Carr C A,et al.Cardiac ferroportin regulates cellular iron homeostasis and is important for cardiac function[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2015,112(10):3164-3169.

- [8] Grote Beverborg N, Klip I T, Meijers W C, et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(2):e4519.
- [9] Vojtech M, Jiri P, Tomas M, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis[J]. *European journal of heart failure*, 2017, 19(4):522-530.
- [10] Klip I T, Comin-Colet J, Voors A A, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis[J]. *American Heart Journal*, 2013, 165(4):575-582.
- [11] Alain C, Thibaud D, Mohamed T, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure[J]. *European journal of heart failure*, 2014, 16(9):984-991.
- [12] Enjuanes C, Klip I T, Bruguera J, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: Results from a multicenter European study[J]. *International Journal of Cardiology*, 2014, 174(2):268-275.
- [13] Jankowska E A, Kasztura M, Sokolski M, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(36):2468-2476.
- [14] Okonko D O, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(2):103-112.
- [15] van Veldhuisen D J, Anker S D, Ponikowski P, et al. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(9):485-493.
- [16] Lewis G D, Malhotra R, Hernandez A F, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(19):1958-1966.
- [17] Ponikowski P, van Veldhuisen D J, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(11):657-668.
- [18] Anker S D, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(25):2436-2448.
- [19] Bolotta A, Abruzzo P M, Baldassarro V A, et al. New Insights into the Hepcidin-Ferroportin Axis and Iron Homeostasis in iPSC-Derived Cardiomyocytes from Friedreich's Ataxia Patient[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:7623023.
- [20] Ghafourian K, Shapiro J S, Goodman L, et al. Iron and Heart Failure: Diagnosis, Therapies, and Future Directions[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(3):300-313.
- [21] Alain C, Christophe L, Gilbert D, et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure[J]. *Heart (British Cardiac Society)*, 2014, 100(18):1414-1420.
- [22] Hoes M F, Grote Beverborg N, Kijlstra J D, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(5):910-919.
- [23] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death[J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- [24] Yang W S, SriRamaratnam R, Welsch M E, et al. Regulation of Ferroptotic Cancer Cell Death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1-2):317-331.
- [25] Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress[J]. *BBA-Molecular Cell Research*, 2018, 1865(5):721-733.
- [26] Doll S, Freitas F P, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784):693-698.
- [27] Latunde-Dada G O. Ferroptosis: Role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy[J]. *BBA-General Subjects*, 2017, 1861(8):1893-1900.
- [28] Loftus T J, Mira J C, Miller E S, et al. The Postinjury Inflammatory State and the Bone Marrow Response to Anemia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(5):629-638.

- [29] Skouta R, Dixon S J, Wang J, et al. Ferrostatis inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(12):4551-4556.
- [30] Heidenreich P A, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(17):e263-e421.
- [31] McDonagh T A, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3599-3726.
- [32] Macdougall I C, Bock A H, Carrera F, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(11):2075-2084.
- [33] Girelli D, Nemeth E, Swinkels D W. Heparin in the diagnosis of iron disorders[J]. *Blood*, 2016, 127(23):2809-2813.
- [34] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(7):2672-2680.
- [35] Kalra P R, Cleland J G F, Petrie M C, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10369):2199-2209.
- [36] Wolf M, Rubin J, Achebe M, et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials[J]. *JAMA*, 2020, 323(5):432-443.
- [37] Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management[J]. *Haematologica*, 2014, 99(11):1671-1676.
- [38] Inzucchi S E, Zinman B, Fitchett D, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(2):356-363.
- [39] Vadhan-Raj S, Abonour R, Goldman J W, et al. A first-in-human phase 1 study of a hepcidin monoclonal antibody, LY2787106, in cancer-associated anemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):73.
- [40] Zhang V, Barrett T, Nemeth E, et al. Therapeutic effects of Tmprss6 suppression are negated by iron overload in a mouse model of beta-thalassemia[J]. *Blood*, 2025, 146(S1):526.
- [41] Shih H, Wu C, Lin S. Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells[J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117(11):955-963.
- [42] Chen R, Zhang Y, Zhang H, et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin alleviates intramyocardial hemorrhage and adverse ventricular remodeling via suppressing hepcidin in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 950:175729.