

貧血治療は科学である

福岡大学医学部 腎泌尿器科外科学講座 中村信之

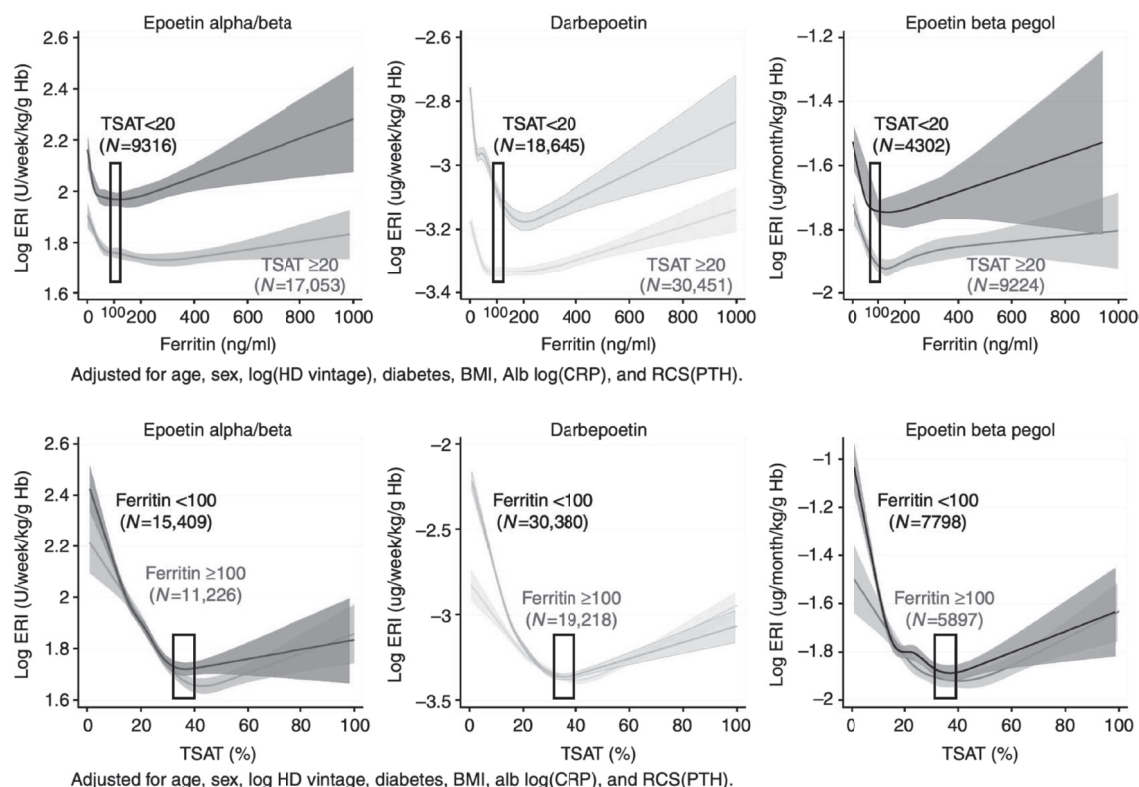
I. はじめに

腎移植は、末期腎不全患者の腎代替療法であるが、提供者（ドナー）の術前の腎機能、年齢、性別や移植者（レシピエント）との体格差が移植後の術後の腎機能に大きく影響する。術後1年程度経過した安定期の移植腎機能はCKDの重症度分類のG3aもしくはG3b程度と考えられ、「腎機能低下や心血管合併症の進行抑制を目指す」必要がある。また腎移植の術後の成績は、免疫抑制剤や感染症の診断や治療薬の進歩などにより、移植腎の早期の生着率は改善したが、長期の生着率の改善は充分でない（移植学会ファクトブック2023）。慢性病変の予防による長期的な生着率の改善には免疫学的な因子に加えて、非免疫学的因子への対応が重要である。今回腎移植患者に対する貧血治療戦略を鉄代謝の観点から述べたい。

II. 保存期 CKD 患者における赤血球造血刺激因子製剤（ESA）に関するエビデンス

保存期 CKD 患者を対象とした貧血に関する検討は、CHOIR 試験¹⁾と TREAT 試験²⁾、そしてわが国の保存期 CKD 患者を対象とした A21 研究³⁾がある。CHOIR 試験は、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）投

与中の患者に対して、高 Hb 群（目標 Hb 値 13.5 g/dL）と低 Hb 群（目標 Hb 値 11.3 g/dL）に分けて死亡、心筋梗塞、うっ血性腎不全や脳卒中のイベント発現を比較している。注目すべきは高 Hb 群の ESA 投与量は 10,000 単位以上とかなり高用量であり、TSAT は高 Hb 群 $25.2 \pm 11.8\%$ 、低 Hb 群 $24.6 \pm 10.1\%$ と SD が大きく、鉄の充足が十分ではない患者が含まれていた可能性があることである。イベント発現は高 Hb 群に有意に高いが、ESA の高用量投与がその関連因子であり、Hb 高値との関連性は確認されてない。TREAT 試験は、2 型糖尿病による末期腎不全患者を ESA 投与群（目標 Hb 値を 13 g/dL）とプラセボ群で、心血管イベントの発現を検討している。致命的・非致命的脳卒中ハザード比 1.92 で、ESA 群で高く、Hb 値 13 g/dL 以上では有害事象を増やす可能性を示唆した。この研究の対象患者の TSAT の中央値は 23% であり、鉄欠乏とまでは言えないが、鉄の充足度はやや低めであった。濱野らによる血液透析患者約 14 万人を対象とした検討で、エポエチン、ダルベポエチン、エポエチンベータペゴルに分け、ESA 抵抗指数（ERI）とフェリチン、TSAT の関係を調べている⁴⁾。フェリチンと ERI の関係では、TSAT が 20% 未満で ESA 抵抗指数（ERI）が上昇し、フェリチンが 100 ng/mL 以下で ERI が急激に上昇する。TSAT と ERI の関係では、フェリチンの高低にかかわらず、TSAT が 30~40% 付近で ERI が最も低値



Hamano T et al: Kidney International Supplements 2015;5:23-32 DOI: 10.1038/kisup.2015.6 一部改変

図1 ESAの抵抗指数(ERI)とフェリチン、TSATの関係

フェリチンとERIの関係では、TSATが20%未満でERIが上昇し、フェリチンが100 ng/mL以下でERIが上昇する。TSATとERIの関係では、フェリチンの高低に係わらず、TSATが30~40%付近でERIが最も低値である

であった(図1)。CHOIR, TREAT試験では、TSAT低値によりESAの効果は不十分であるため、高容量のESA投与でHb値を上昇させていた可能性がある。保存期CKD患者を対象に実施したCKDopps研究では、TSAT 26~35%を基準とし、TSAT 36~45%で死亡のリスクが低く、それよりTSATが高値や低値では死亡リスクが上昇、フェリチンは100~299 ng/mLを基準とし、死亡リスクに関連していなかった⁵⁾。このように死亡リスクに関しては、フェリチンではなく、TSATとの関連性が強いことが示された。日本のガイドラインでは、TSAT 20%以上が推奨されているが、ERIや死亡リスクからはTSAT 30~40%付近を目標にするのが良い可能性がある。わが国の保存期CKD患者を対象としたA21研究では、ダルベポエチン α を投与した高Hb群(目標Hb値11.0~13.0 g/dL)と、エポエチン α を投与した低Hb群(目標Hb値9.0~11.0 g/dL)を比較しており、血清Cr値の倍化、透析導入または死亡の発生リスクが29%有意に低下し、CHOIR試験、TREAT試験と対照的な結果となった³⁾。

注目すべき点はTSATの平均値は約30%であり、鉄を充足した状態でESAが投与されていたことである。

Ⅲ. 腎移植後貧血患者におけるESAに関するエビデンス

腎移植後貧血(PTA)の原因には、慢性腎臓病などによるレシピエント因子、高齢ドナーなどのドナー因子、手術時の出血や周術期の採血を含めた手術因子、免疫抑制剤などの薬剤、感染症などがある(表1)⁶⁾。Heinzeらは移植患者をESA使用群と非使用群に分けて解析した結果で、ESA使用群では14 g/dL以上で有意な死亡リスクが増加したのに対し、非使用患者では14 g/dL以上の影響はなかったと報告した⁷⁾。このことから高Hb値自体は死亡リスクではなく、ESAを用いて高Hb値にすることがリスクである可能性が示唆された。CAPRIT研究では、鉄欠乏のない患者を高Hb値群(目標Hb値13~15 g/dL)と低Hb値群(目標Hb値10.5~11.5 g/dL)に分けて解析しており、高Hb

表 1 腎移植後の貧血の原因

危険因子	術後早期（0～2週）	移植後早期（2週～1年）	移植後安定期（1年以降）
レシピエント因子	高齢レシピエント、慢性腎臓病の罹患期間、ミネラル骨代謝異常 移植前貧血、腎臓の原疾患、他の全身疾患		
ドナー因子	死体腎あるいは生体腎移植、高齢者ドナー		
手術因子	手術時出血、阻血時間、周術期採血		なし
栄養状態	食事摂取低下		尿毒症？（長期経過後）
感染症	尿路感染/肺炎/敗血症	細菌感染症に加えてウイルス感染症 CMV/ニューモシスチス肺炎/EBV/BKV/ParvovirusB19/HHV6	
薬剤	免疫抑制剤：サイモグロブリン/CNI/MMF/AZA/MZR 感染症治療薬：GCV/VGCV/ST合剤 生活習慣病治療薬：ACE-I/ARB、その他		
拒絶反応	希	急性拒絶反応、慢性拒絶反応、慢性移植腎機能低下	
鉄欠乏		どの時期にもあり	
悪性腫瘍	希	有（特に1年以降）	

Vanrenteghien Y et al. Am J Transplant 3:835-845, 2003
 升谷耕介先生作成を一部改変

表 2 各試験における TSAT の比較

試 験	対象患者	高Hb群 TSAT	低Hb群 TSAT	イベント発生、腎への影響
CHOIR試験	CKD	25.2 ± 11.8	24.6 ± 10.1	高Hb群で死亡、心筋梗塞、心不全、 脳卒中の発現が多い
TREAT試験	CKD	23(18-29)	23(18-28)	高Hb群で脳卒中の発症率が高い
A21試験	CKD	31.46 ± 12.32	29.98 ± 12.39	高Hb群で腎イベントリスクが低下
CAPRIT試験	腎移植	29.8 ± 10.8	31.7 ± 10.3	高Hb群でeGFRが維持 イベント発生は差はなし
Nagoya study	腎移植	33.4 ± 11.2	32.1 ± 13.1	高Hb群でeGFRの低下は小さい イベント発生は差はなし
Candle kit study	腎移植	34 ± 14	34 ± 16	高Hb群でeGFRの低下は小さい イベント発生は差はなし

群は有意に GFR とグラフト生着率が良好であった⁸⁾。本研究の TSAT は高 Hb 群 29.8%，低 Hb 群 31.7% であり、鉄の充足は良好であり、エポエチンペーパペゴルの用量は比較的少量であった。PTA を対象とした我が国の研究として Nagoya study がある。PTA 患者を高 Hb（群 12.5～13.5 g/dL）、低 Hb 群（10.5～11.5 g/dL）に分けて、eGFR の低下率を評価している。TSAT は高 Hb 群では 40% 前後、低 Hb 群では 30% 前後で推移しており、高 Hb 群で eGFR の低下が有意に小さく、腎機能も 3 年以上延長した⁹⁾。我が国のもう一つの研究として Candle kit study がある。PTA を対象に高 Hb 群（目標 Hb 値 >12.5 g/dL）と低 Hb 群（目標 Hb 値 <10.5 g/dL）に分けて eGFR を評価しており、高 Hb 群で eGFR の低下が抑制された。TSAT は 34% と

高めであった¹⁰⁾。各試験の TSAT を一覧にした（表 2）。対象患者の違いがあり単純には比較できないが、TSAT が低い研究では高 Hb 群でイベントが起きており、TSAT が高い研究ではイベントに差がなく、腎機能の低下が抑制されている傾向が見られ、鉄の充足状態が影響している可能性がある。ESA 高用量がイベント発症に関係し得ることを考えると、ESA 反応性が最も良好な TSAT が 30～40% 付近になるように鉄を適切に補充することが重要ではないかと思われる。

IV. 従来の腎性貧血治療

従来の腎性貧血治療は注射剤の ESA を主体とし、注射剤特有の注射時疼痛、薬剤管理の煩雑さ（冷所保

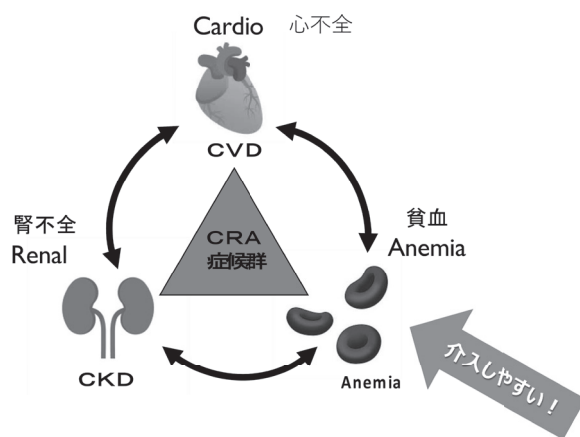


図2
心腎貧血 (Cardio-renal anemia: CRA)
症候群
腎不全、心不全、貧血が互いに悪循環する
CRA 症候群では、貧血が比較的介入しやすい

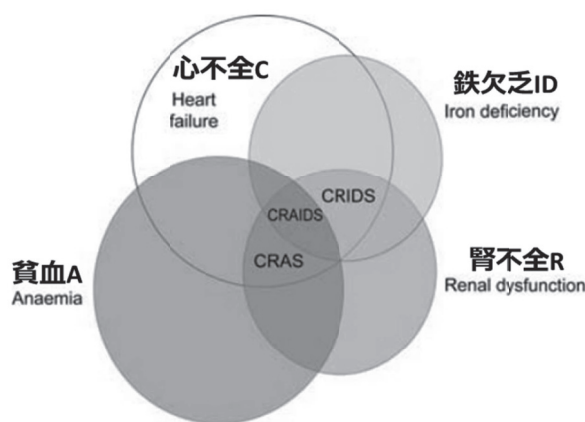


図3
心腎鉄欠乏症候群 cardiorenal-iron
deficiency syndrome (CRIDS)
CRA 症候群は、CRAIDS といった鉄に注目した
概念に変わりつつあり、貧血単独では有意な
予後不良因子ではなく、鉄欠乏が予後不良
である

存、医療廃棄物、複数の規格など)、さらには感染リスクといった問題がある。また抗 EPO 抗体産生を伴う赤芽球癆の副作用もある (2015 年版日本透析医学会慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン)。CKD 患者の貧血の実態に関しては J-CKD データベース研究があり、CKD のステージ進行に伴い貧血の強い患者の割合が増加している¹¹⁾。ESA の投与の有無にかかわらず Hb 値が 11~13 g/dL に維持されている患者の割合は、CKD stage G4+G5 において 51.7% であり、ほぼ半数の患者が貧血を呈していたが、ESA の使用率を見てみると、CKD stage G4+G5 の患者で 12.1% にすぎず、貧血が適切に治療されていないことを示唆する結果であった。本研究は、腎専門医以外による治療も含まれており、治療実態を反映しているのかもしれない。腎専門医の治療実態ということで、福岡腎臓病データベース研究¹²⁾ をみてみると、Hb 値が 11 g/dL 未満の割合は CKD stage G4 で 32.4%、G5 で 54.2% であり、J-CKD データベース研究の結果と変わらなかった。これに対する治療は、Hb 値が 11 g/dL 未

満であっても未治療の患者が 44.8% 存在し、鉄剤が投与されている患者が 15.8%、ESA が投与されている患者は 49.0% であった。腎専門医の場合、積極的に ESA が投与されていたが、Hb 値が 11 g/dL 未満の半数には ESA が投与されていなかった。鉄剤の使用は 15.8% だが、鉄欠乏の患者が少ないかは不明である。

心腎貧血 (Cardio-renal anemia: CRA) 症候群という腎不全、心不全、貧血が互いに悪循環するという概念があるが、貧血に関しては比較的介入しやすい (図 2)。Klip らは、貧血単独では有意な予後不良因子ではなく、鉄欠乏が予後不良であることを報告しており¹³⁾、鉄を充足させることが心不全、腎不全において重要であるといえる (図 3)。貧血治療のガイドラインでは、鉄の評価は、鉄剤投与中は月 1 回、非投与時には 3 カ月に 1 回程度、フェリチン、TSAT で評価することが推奨されている。しかし、通院時採血のフェリチン、TSAT の結果が出るのは次回通院時であり、治療が後手に回る可能性がある。より適切な治療を行うためには即時に判断できる代替指標が必要と思われる

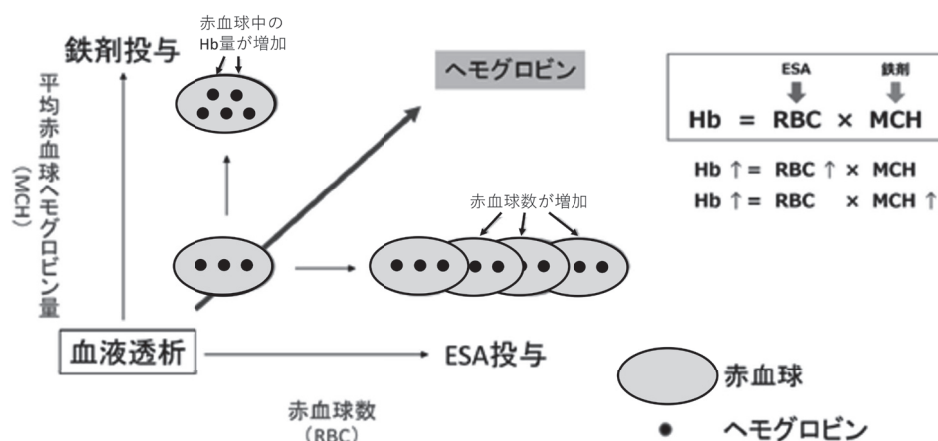


図4 RBCとMCHを指標にした貧血管理

Hb 値を上げるには、RBC あるいは MCH を上げる。RBC が少なければ ESA あるいは HIF-PH 阻害薬を投与し、MCH が低ければ鉄補充を行なう

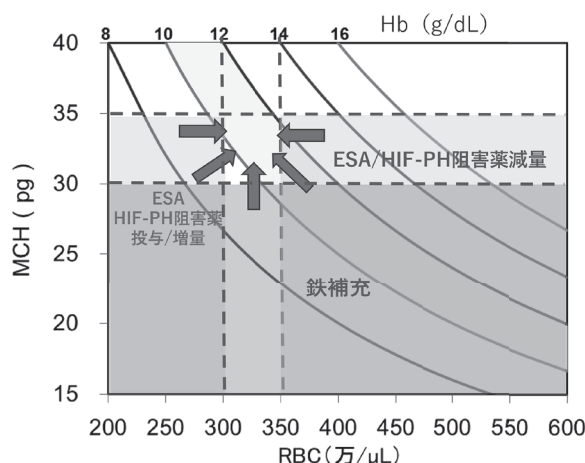
る。また福岡大学病院の腎移植患者の通院間隔をみると、4 週以内は 10.2%，5 週以上が 89.7% と通院間隔が 4 週を越える患者が多く認められた。Daimon S らは、血液透析患者にエポエチンベータペゴル 100 μ g で貧血管理を行った際、投与の中断で 4 週間の間に Hb 値が約 2 g/dL 低下したと報告しており¹⁴⁾、通院間隔が長いもしくは変則的であった場合には貧血管理が難しくなる。

V. HIF-PH (hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase) 阻害薬と鉄補充

①課題解決のために

理想的な腎性貧血管理に関して 2 点述べたい。1 点目は十分な鉄補充の下、経口薬である HIF-PH 阻害薬の使用であり、2 点目は RBC、MCH を用いた貧血管理である。HIF-PH 阻害薬は、低酸素時に PHD (prolyl hydroxylase domain-containing protein) の活性が低下し、HIF- α (低酸素誘導因子) が核内へ移行し、エリスロポエチン (EPO) などに関与する遺伝子発現を誘導することで内因性の EPO の産生を促す薬剤である。言い換えると低酸素の高地トレーニングによる体の生理学的な反応を内服薬で活性化するものである。遺伝子組換えで作られた注射剤で、2~4 週毎の通院投与が必要な EPO 製剤と比較して、内服薬である HIF-PH 阻害薬は、より生理的な薬剤である事に加え、通院間隔の長い腎移植患者には、更にその有効性が期待できる。

金沢医科大学名誉教授友杉直久先生が提案する RBC と MCH を指標にした貧血管理がある。赤血球恒数の MCH は Hb 値を RBC で割った値で、赤血球 1 個あたりの Hb の平均値を表す。これは $Hb \text{ 値} = RBC \times MCH$ と書き換えることができる。つまり Hb 値を上げるには、RBC あるいは MCH を上げれば良い。RBC が少なければ ESA あるいは HIF-PH 阻害薬を投与し、MCH が低ければ鉄補充を行なう。このように、RBC と MCH に分けることで、どのような治療を行なうかを判断することができる (図 4)¹⁵⁾。友杉先生は双曲線を使って図示している。目標 Hb 値が 10~12 g/dL の場合、様々な MCH と RBC の組み合わせがあり得るが、鉄剤を十分に投与しても MCH は 35 pg を超えることはほとんどない¹⁵⁾。よって MCH の上限を 35 pg とすると、Hb 値 12 g/dL の交点の RBC は 350 万となる。鉄剤の投与が不十分で MCH が低値の場合、Hb 値を 10~12 g/dL まで上昇させようとする RBC が容易に 350 万を越え、血液の粘調度が上昇する (図 5)。PTA 患者の場合は 11~13 g/dL なので、RBC の目標値は 330~380 万となる。中倉らは鉄の指標としての MCH は、TSAT と正の相関であることを示しており¹⁵⁾、MCH は TSAT の代替指標として活用できる可能性がある。MCH は追加費用なく、実際に利用された鉄を反映している指標としての意義が大きいのではないと思われる。TSAT やフェリチンは、採血した時点における鉄を評価する項目である。血糖管理で言えば、随時血糖のような指標である。一方、赤血球は毎日造られ、赤血球寿命を経過すると網内系で処理される。従って、MCH は赤血球寿命相当期間の累積値あ



【貧血管理の目標】

Hb 10~12g/dL
RBC 300~350万/μL
MCH 30~35 pg

図5

双曲線を使つてのHb値とMCH、RBCの関係

目標Hb値が10~12の場合、様々なMCHとRBCの組み合わせがあり得るが、MCHの上限を35pgとすると、Hb値12g/dLの交点のRBCは350万となる。鉄剤の投与が不十分でMCHが低値の場合、Hb値を10~12g/dLまで上昇させようとするRBCが容易に350万を越える

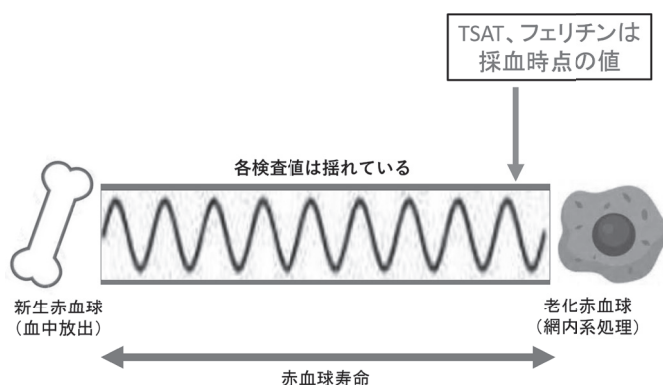


図6

鉄の指標としてのMCHとTSAT、フェリチンの違い

TSATやフェリチンは、採血した時点における鉄を評価する項目である。一方、MCHは赤血球寿命相当期間の累積値あるいは平均値となる

るいは平均値となる(図6)。血糖管理で言えば、HbA1cやグリコアルブミンのような指標である。過去90日~120日の鉄代謝状況をチェックするには、MCHが良いことになる。

VI. HIF-PH 阻害薬の適正使用・血栓塞栓症の発現リスクの軽減に向けて

HIF-PH 阻害薬の添付文書には、重篤な血栓塞栓症の発現のリスクの記載がある。その一因としてHb値の上昇に伴う血液粘稠度の上昇が考えられる。Wellsらは、赤血球数の増加に伴い血液粘稠度が指数関数的に上昇することが示している¹⁶⁾。先に述べたように、同じHb値であってもMCHが小さい場合はRBCが多くなるので、血液の粘稠度が高くなり、血栓塞栓症の発現リスクが高まる可能性がある。よって鉄をしっかり充足し、MCHを高くすることでRBCを極力低くすることで、血栓塞栓症のリスクの低減に繋がる可能性がある。また鉄欠乏によりトランスフェリンの発現が

上昇し、血小板の増加、血小板由来のトロンビン生成の増加により血液凝固、血栓形成が促進される。鉄欠乏自体が血栓塞栓症の発症のリスクとされている^{17), 18), 19), 20), 21)}。HIF-PH 阻害薬によっても鉄利用効率が上昇し鉄欠乏が生じる事がある。これを回避するためにも、十分な鉄補充は重要と考えられる(図7)(HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation, 日本腎臓学会 2020)。従って、腎性貧血治療において、血栓塞栓症発症リスクを軽減するためには、その原因である赤血球数の増加に伴う血液の粘稠度の上昇を起こさないように、まず鉄の補充を行ってMCHを最大化する。そして目標のHb値までESAあるいはHIF-PH 阻害薬を投与する。これによりESAもしくはHIF-PH 阻害薬の投与量も極力少量で治療ができる(図8)。

VII. まとめ

腎性貧血治療において、高Hb値自体は死亡リスクではなく、ESAを用いて高Hb値にすることがリスク

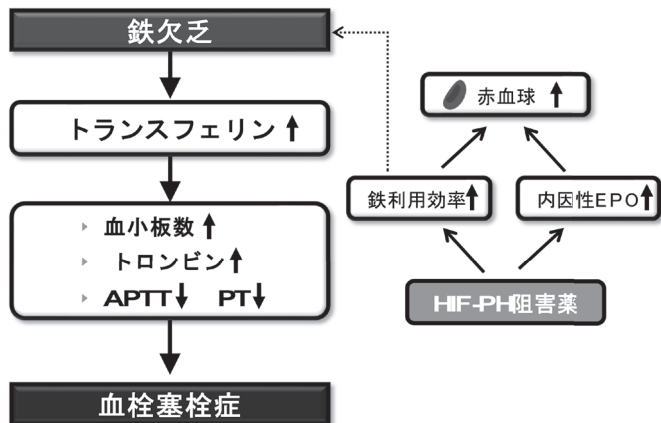


図 7
血栓塞栓症の発現リスク

鉄欠乏によりトランスフェリンの発現が上昇し、血小板の増加、血小板由来のトロンビン生成の増加により血液凝固、血栓形成が促進される。また HIF-PH 阻害薬によっても鉄利用率が上昇し、鉄欠乏が生じる事がある

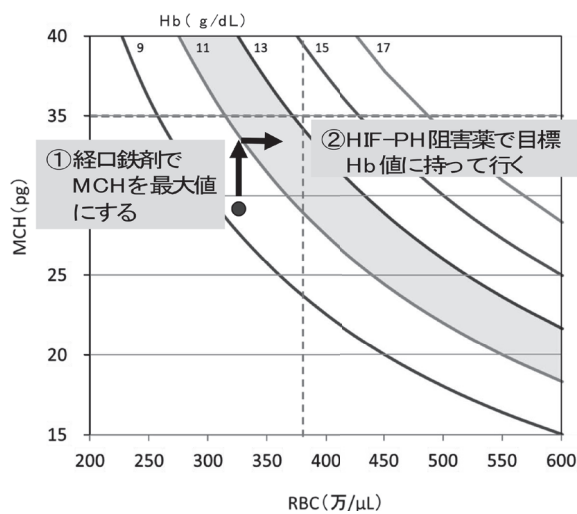


図 8
血栓塞栓症発症リスクを軽減する腎性貧血治療
血液の粘稠度の上昇を起こさないように、まず鉄の補充を行って MCH を最大化し、その後、目標の Hb まで ESA あるいは HIF-PH 阻害薬を投与する

を高める可能性がある。TSAT が 30～40% 付近で ERI が最小となることから、貧血治療において鉄の充足が重要と考えられ、鉄補充で高 Hb 値に維持すると腎機能低下を抑制できる可能性がある。経口製剤である HIF-PH 阻害薬は、特に ESA で安定した貧血管理が難しい通院間隔が長い患者では有用性が高い。適切な貧

血管理には、Hb 値のみならず、RBC および MCH に分けて評価することが良いと考える。

謝 辞

今回の報告は、故杉山隆之氏の多大な助力により実現しました。杉山氏には深謝致します。

【参考文献】

- 1) Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006;355(20):2085-98.
- 2) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009;361(21):2019-32.
- 3) Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, et al. High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. Ther Apher Dial. 2012;16(6):529-40.
- 4) Hamano T, Fujii N, Hayashi T, Yamamoto H, Iseki K, Tsubakihara Y. Thresholds of iron markers for iron deficiency erythropoiesis-finding of the Japanese nationwide dialysis registry. Kidney Int Suppl (2011). 2015;5(1):23-32.

- 5) Guedes M, Muenz DG, Zee J, Bieber B, Stengel B, Massy ZA, et al. Serum Biomarkers of Iron Stores Are Associated with Increased Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Nondialysis CKD Patients, with or without Anemia. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(8):2020–30.
- 6) Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant*. 2003;3(7):835–45.
- 7) Heinze G, Kainz A, Horl WH, Oberbauer R. Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: cohort study. *BMJ*. 2009;339:b4018.
- 8) Choukroun G, Kamar N, Dussol B, Etienne I, Cassuto-Viguier E, Toupance O, et al. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(2):360–8.
- 9) Tsujita M, Kosugi T, Goto N, Futamura K, Nishihira M, Okada M, et al. The effect of maintaining high hemoglobin levels on long-term kidney function in kidney transplant recipients: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(8):1409–16.
- 10) Obi Y, Ichimaru N, Sakaguchi Y, Iwadoh K, Ishii D, Sakai K, et al. Correcting anemia and native vitamin D supplementation in kidney transplant recipients: a multicenter, 2 x 2 factorial, open-label, randomized clinical trial. *Transpl Int*. 2021;34(7):1212–25.
- 11) Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, Nagasu H, Matsushita K, Nangaku M, et al. Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLoS One*. 2020;15(7):e0236132.
- 12) Tanaka S, Kitamura H, Tsuruya K, Kitazono T, Nakano T, Group FKRSC. Prevalence, treatment status, and predictors of anemia and erythropoietin hyporesponsiveness in Japanese patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol*. 2022;26(9):867–79.
- 13) Klip IT, Jankowska EA, Enjuanes C, Voors AA, Banasiak W, Bruguera J, et al. The additive burden of iron deficiency in the cardiorenal-anaemia axis: scope of a problem and its consequences. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(6):655–62.
- 14) Daimon S, Nuka H, Kitada K, Suzuki Y, Kim F, Kawano M. Influence of continuous erythropoietin receptor activator (CERA) administration intervals on erythropoietic effect in hemodialysis patients. *Renal Replacement Therapy*. 2016;2(58).
- 15) 中倉 兵, 熊山 義, 中西 祐, 宇田 尚, 金宮 健, 前田 陽, et al. 多施設における赤血球数および平均赤血球ヘモグロビン量からみた貧血管理の現況. *大阪透析研究会会誌*. 2021;38(2):151–6.
- 16) Wells RE, Jr., Merrill EW. Influence of flow properties of blood upon viscosity-hematocrit relationships. *J Clin Invest*. 1962;41(8):1591–8.
- 17) Gupta N, Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(6):815–26.
- 18) Locatelli F, Fishbane S, Block GA, Macdougall IC. Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients. *Am J Nephrol*. 2017;45(3):187–99.
- 19) Joharapurkar AA, Pandya VB, Patel VJ, Desai RC, Jain MR. Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Breakthrough in the Therapy of Anemia Associated with Chronic Diseases. *J Med Chem*. 2018;61(16):6964–82.
- 20) Tang X, Zhang Z, Fang M, Han Y, Wang G, Wang S, et al. Transferrin plays a central role in coagulation balance by interacting with clotting factors. *Cell Res*. 2020;30(2):119–32.
- 21) Tang X, Fang M, Cheng R, Zhang Z, Wang Y, Shen C, et al. Iron-Deficiency and Estrogen Are Associated With Ischemic Stroke by Up-Regulating Transferrin to Induce Hypercoagulability. *Circ Res*. 2020;127(5):651–63.