

## 促红细胞生成素治疗苏丹慢性肾脏病贫血患者的白细胞介素-6 (-174G/C) 和铁调素 HAMP (-582A/G) 基因多态性

Khalid Mohamed Khalid Elhussain<sup>1,2,3,\*</sup>, Amged Hussien Abdelrhman<sup>1</sup>, Enaam Abdelrhman Abdelgadir<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 奥姆杜尔曼伊斯兰大学血液学和免疫血液学系, 苏丹

<sup>2</sup> 奥德穆尔曼·阿赫利亚大学医学部, 苏丹

<sup>3</sup> 非洲国际大学医学检验科学学院, 苏丹

<sup>4</sup> 苏丹铝大学医学院病理学系, 苏丹

**【摘要】目的** 这是一项病例对照研究, 用于通过聚合酶链反应测定苏丹红细胞生成素治疗的慢性肾脏病贫血患者中白细胞介素 6 (-174 G/C) 和铁调素 HAMP (-582A/G) 基因多态性的频率反应限制片段长度多态性 (PCR/RFLP)。**结果** RBCS 曲线水平显著降低: 观察到具有 CKD 和 RBCS 曲线的患者的 RBC 计数, Hb 和 PCV。结果显示苏丹 ACKD 患者中 IL-6 基因和铁调素 (HAMP) 基因启动子的多态性 (SNP)。在 Hcpidin HAMP (-582A/G) (SNP) AA 基因型 70 (35%), AG 23 (11.5) 和 GG 7 (3.5%) 中存在 IL-6 (-174G/C) (SNP) 依赖透析的患者和 200 名对照组的 AA 166 (41.5%), AG 34 (8.5%) 和 GG 0 (0%), 等位基因 A 在受 ACKD 影响的患者中更为频繁。

**【关键词】** 贫血; 白介素 6 基因多态性; hepcidin HAMP 基因多态性; 慢性肾脏病患者

## Interleukin-6 (-174 G/C) and Hcpidin HAMP (-582A/G) Gene Polymorphisms among Sudanese Patients with Anemia of Chronic Kidney Disease Treated with Erythropoietin

Khalid Mohamed Khalid Elhussain<sup>1,2,3,\*</sup>, Amged Hussien Abdelrhman<sup>1</sup>, Enaam Abdelrhman Abdelgadir<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology and Immunohematology, Omdurman Islamic University, Sudan

<sup>2</sup>Omdurman Ahlia University, Faculty of Medicine, Sudan.

<sup>3</sup>International University of Africa, Faculty of Medical Laboratory Sciences, Sudan

<sup>4</sup>Head Department of Pathology, Faculty of Medicine, Al-Neelain University, Sudan.

**【Abstract】 Objectives.** This is a case controls study used to determine the frequency of Interleukin-6 (-174 G/C) and hepcidin HAMP (-582A/G) gene polymorphisms among Sudanese patients with anemia of chronic kidney disease treated with erythropoietin by using the Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR/RFLP). **Results.** Significantly decreased levels in RBCS profile: RBCs count, Hb and PCV in patients with CKD and RBCS profile were observed. The polymorphisms (SNP) of the IL-6 gene and hepcidin (HAMP) gene promoter in Sudanese patients with ACKD were showed. the IL-6 (-174G/C) (SNP) was present in the hepcidin HAMP (-582A/G) (SNP) AA genotype 70 (35%), AG 23 (11.5) and GG 7 (3.5%) in 100 patients dialysis dependent and AA 166 (41.5%), AG 34 (8.5%) and GG 0 (0%) in 200 control subjects, and the allele A are more frequent in patients affected by ACKD.

**【Keywords】** Anemia; Interleukin-6 gene polymorphism; hepcidin HAMP gene polymorphism; Chronic kidney disease patients

## 1 前言

慢性疾病的贫血是在某些慢性疾病状态下发现的贫血，通常以铁稳态或低铁血症的紊乱为特征<sup>[1]</sup>。这种情况导致血红蛋白合成所需的铁短缺，但骨骼中的铁储存不受干扰。慢性疾病的贫血是仅次于缺铁性贫血的第二大流行性贫血，它可由多种炎症性疾病触发，例如感染，自身免疫性疾病，慢性疾病的衰老过程和恶性肿瘤，也称为炎症性贫血<sup>[2-3]</sup>。越来越多的数据表明，铁缺乏症更为普遍，并且还会影响慢性肾脏病患者，尤其是接受透析的患者以及充血性心力衰竭患者，其中铁缺乏症会损害心血管功能<sup>[4]</sup>。

### 1.1 铁限制

首先，全身性免疫激活导致铁运输的重大变化，导致铁在巨噬细胞中滞留并减少饮食中铁的吸收。巨噬细胞中的铁螯合更为重要，因为巨噬细胞从衰老的红细胞中回收铁占血红蛋白（Hb）合成和红细胞生成的每日铁需求的> 90%<sup>[5]</sup>。在实验动物和人类中，IL-6 主要通过 STAT3 刺激肝细胞产生铁稳态的铁调素 hepcidin<sup>[5]</sup>。其他细胞因子，包括 IL-1 和激活素 B，也可以刺激铁调素的产生，但它们的具体病理学作用尚不明确<sup>[6]</sup>。肾衰竭是指肾脏无法有效过滤血液中的废物的医学状况。hepcidin 是一种抗菌肽，具有铁稳态的调节作用，为慢性疾病性贫血的治疗提供了新的见解。肝素是由 25 个氨基酸组成的肽，是由肝细胞合成的<sup>[7]</sup>，它通过与跨膜铁输出铁转运蛋白相互作用而抑制铁从巨噬细胞，肠上皮细胞和胎盘合体滋养层细胞的释放<sup>[8]</sup>。最近的证据表明，在较高浓度下，铁调素可能会通过阻塞铁转运蛋白而直接阻止铁的出口<sup>[9]</sup>。通过限制白介素 6（IL-6）的炎症反应，在限制铁从缺乏内吞机制的细胞（红细胞）或内吞作用缓慢，加速铁转运蛋白 mRNA 降解的条件下可能特别重要。hepcidin 的合成和分泌受蛋白质，HFE 血枣素和转移受体的控制<sup>[10]</sup>。IL-6 的人类基因已被克隆并报道<sup>[11, 12, 13]</sup>。功能性启动子多态性 IL-6 C-174G 和 HAMP-582G 是影响 IL-6 和铁调素水平并与肾功能和 CKD 患病率有关的仅有的 SNP<sup>[14]</sup>。已经证明某些 IL-6 基因型可以保护透析患者免于心血管事件。另外，各种细胞因子直接影响十二指肠或巨噬细胞的铁稳态。肿瘤坏死因子（TNF）降低了十二指肠对铁的吸收，但缺乏考虑，但与铁调素无关。细胞因子 IL-1, IL-6, IL-10

或 TNF- $\alpha$  通过运铁蛋白受体介导的内吞作用，通过二价金属转运蛋白 1 或可能通过乳铁蛋白和 lipocalin-2 的铁增加吸收，促进铁摄取进入巨噬细胞。21<sup>[15]</sup>。最近的证据表明，在扩大的红细胞破坏期间，红细胞吞噬作用和铁循环主要是通过肝脏中的肝巨噬细胞与循环单核细胞区分开来进行的，而不是通过局部脾脏巨噬细胞来进行的<sup>[16]</sup>。铁限制红细胞生成的具体机制尚未完全阐明，但它们涉及活性铁调节的类红细胞特异性机制，该机制可减少血红素和 Hb 的合成，并阻碍红细胞生成，从而保护非红系组织免受铁缺乏症的困扰<sup>[17]</sup>。红血球前体中的血红素浓度是 Hb 合成和促红细胞生成的第二铁依赖性管理者<sup>[18]</sup>。促红细胞生成素和缺氧通过促进缺氧诱导因子 1，促红细胞生成素，matriptase-2，生长分化因子 15 或血小板衍生生长因子 BB.14、39-42 来促进促红细胞生成过程中铁供应的改善，从而抑制铁调素的形成。缺乏铁时 Epo 的可用性和活性下降，至少会影响这些铁调素受体阻滞剂中的一些，如赤铁 ferrone，从而引起铁调素介导的类红血球铁限制<sup>[43]</sup>，并通过恶性循环削弱 Spobble 的 Epo 信号传导<sup>[19]</sup>。

### 1.2 红细胞存活率降低

缩短的红细胞寿命已在炎症环境中得到广泛认可，并归因于由肝和脾巨噬细胞引起的红吞噬作用的改善，这是由于抗体和补体在血液上的“旁观者”沉积，微血管中血纤蛋白沉积引起的机械损伤以及对巨噬细胞的刺激所致。红细胞增多症。缩短的红细胞存活率通常是慢性 AI 的次要因素。然而，在急性感染，严重的败血症或其他伴有高水平细胞因子动机的严重疾病中，数小时或数天（即太快而不能由红细胞生成不足引起）可检测到贫血。合理的是，大量的红细胞吞噬作用，溶血或红细胞汇集以及血液稀释会捐赠给该实体，等待系统的科学分析<sup>[20]</sup>。此外，可补救的医源性因素在重症疾病中很常见，包括因鼻胃管引起的静脉放血引起的失血和胃肠道失血，抗凝作用以及使用促进胃十二指肠糜烂或溃疡的药物。

所有这些数据表明，显著的遗传和表观遗传学效应可能会改变 CKD 的炎症活性<sup>[21]</sup>。本研究旨在研究苏丹慢性肾脏病患者中铁调素 HAMP(-582A/G) 和 IL-6 (-174G/C) 基因多态性及其与贫血的可能关系。

## 2 方法

**研究参与者：**这项病例对照研究由 300 名参与者组成，分为两组：**对照组：**包括 200 名明显与年龄和社会经济状况相仿的健康志愿者，与患者组相当，无需服用任何药物，并且与患者摄入相同的营养：平均年龄  $33 \pm 10.1$  岁的 100 位男性（50%）和 100 位女性（50%）以及**患者组：**其中包括 100 位接受促红细胞生成素治疗的慢性肾脏病贫血患者，并且排除了其他类型的贫血，例如镰状细胞性贫血，地中海贫血，男 57 例（57%），女 43 例（43%），平均年龄  $32 \pm 10$  岁。

**2.1 IL-6 和 HAMP DNA 多态性的样品制备和 PCR 检测：**

通过自动血液分析仪确定一些红细胞分布图（Hb, PCV, RBC 计数和 RBC 指数），并使用 Cobas e 411 测定血清铁，铁蛋白，TIBC 和转铁蛋白饱和度的水平。使用聚合酶链反应/限制性片段长度多态性（PCR / RFLP）技术对所有受试者进行了检测 IL-6（-174G / C）和 HAMP（-582A / G）基因多态性的分子研究，包括从中提取 DNA 使用 DNA 提取试剂盒（NucleosSpin, Blood Quick Pure, Macherey-Nagel, Duren, Germany）提取外周血白细胞。通过在 1% 琼脂糖凝胶上的产率的琼脂糖凝胶电泳检测提取的基因组 DNA 的纯度。另外，基因组 DNA 浓度是在 260 和 280nm 的纳米滴 1000 分光光度计（Thermo-scientific -USA）上测量的。纯化的基因组 DNA 的平均浓度为 20.56ng / ul。提取后，使用公开的引物组 {5-TTGTC AAGACATGCCAAAGTG3（Forward）TCAGACATCTCCAGTCCTATA-3（反向）} 扩增 IL-6 启动子区域，还使用公开的引物组 {5-GTACTCATCGGACTGTAGATGATTTAGC（正向），5GTGACAGTCGCTCTTATAGGGGGC 扩增 HAMP 基因启动子区域 CT GC-3（反向）。使用 Dream Tag Green Master Mix 通过聚合酶链反应（PCR）循环（95oc, 3min）x1,（95oc, 30s, 550 c, 30s, 72oc, 60s）x 37:（72oc, 10 min）x 1 进行扩增。美国 Fermentas-Thermo）。使用 IL-6（-174G / C）的 Fast Digest N1a III 限制性酶（Fermentas-Thermo-USA）进行 PCR 产物的限制性消化。消化产物进行 2% 琼脂糖凝胶电泳，结果显示不包含 N1a III 限制性酶切位点的等位基因 G 被消

化为 230 bp 和 54 bp 片段，而等位基因 C 分别为 122 bp 和 111 bp 以及 50 bp。片段（图 1）。关于 HAMP（-582A / G）基因多态性的检测，使用了 Fast Digest HindIII 限制性酶（Fermentas-Thermo-USA），对消化产物进行了 2.5% 琼脂糖凝胶电泳，结果表明不含有等位基因 A。HindIII 限制性酶切位点被消化成 200 bp 的片段，而等位基因 G 产生了 190 bp 和 90 bp 的片段（图 2）。

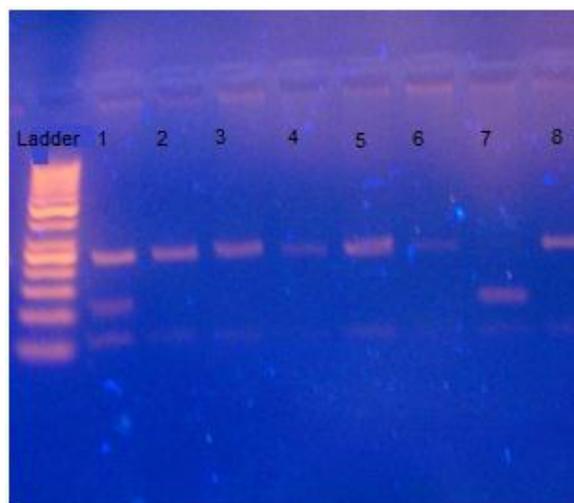


图 1. 用 N1aIII 限制性酶（IL-6）消化的 PCR 产物的琼脂糖凝胶电泳

50 bp DNA Ladder (50–1000 bp). Lane 1: GC heterozygote alleles (bands at 54 bp, 111 bp, 122 bp and 233 bp). Lane 2, 3, 4, 5, 6, 8: GG homozygote alleles (bands at 54 bp and 233 bp). Lane 7: CC homozygote alleles (bands at 54 bp, 111 bp and 122 bp).

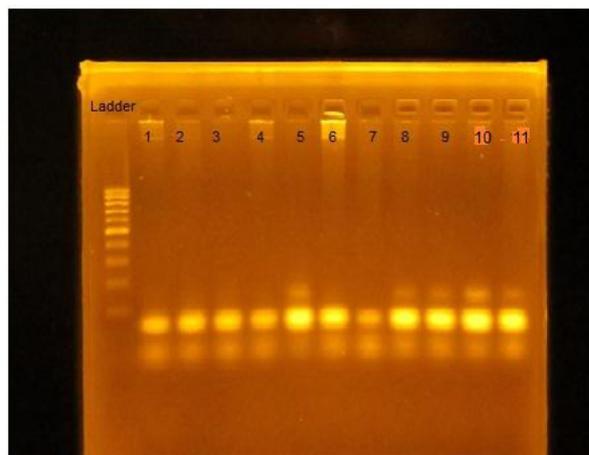


图 2. 用 HindIII 限制性酶（HAMP）消化的 PCR 产物的琼脂糖凝胶电泳

100 bp DNA Ladder (100–1000 bp). Lane 1, 2, 3, 4, 6, 7: GG homozygote alleles (bands at 90 bp and 190 bp). Lane 8, 9, 10, 11: AG heterozygote alleles (bands at 90 bp, 190 bp, and 200 bp). Lane 5: AA homozygote alleles (band at 200 bp).

### 3 结果

分别在患者和对照 p 值 (0.000、0.000 和 0.000) 之间观察到平均红细胞分布(RBC 计数, Hb 和 PCV) 的统计学显著差异, 而在 MCV, MCH 和 MCHC 中未观察到 (表 1)。患者和对照之间铁谱的平均值 (血清铁, s. 铁蛋白和 TS%) 分别显示出显著的 p 值差异 (0.000、0.000、0.000), 在 TIBC 中未观察到 (表 1)。

表 1 100 例慢性肾脏病贫血患者和 200 对照组的某些红细胞分布平均值

RBCs profile	Mean±SD Case	Mean±SD Control	P value
RBCs count cell/l	3.353±0.88	4.048±0.47	0.000 <sup>S</sup>
HB g/dl	10.62±2.4	12.52±1.57	0.000 <sup>S</sup>
PCV %	32.59±6.82	37.92±4.79	0.000 <sup>S</sup>
MCV fl	93.09±10.12	93.04±4.28	0.974 <sup>NS</sup>
MCH pg	34.95±33.55	30.59±1.42	0.068 <sup>NS</sup>
MCHC g/l	316.34±37.58	368.10±397.37	0.070 <sup>NS</sup>

表 2 和表 3 显示了病例和对照中 IL-6 (-174G / C) 和 HAMP (-582A / G) 的基因型和等位基因频率分布。基因型在 Hardy-Weinberg 平衡中。IL-6 (-174G / C) 的基因型分布在 100 名 ACKD 患者中为 GG 78, GC 18, CC 4, 在 100 名对照受试者中为 GG 32, GC 82, CC 2。ACKD GG (52%), GC (12%), CC (2.6%) 患者的基因型频率与对照组 GG (56%), GC (10.6%), CC (2.3%), P-值 (0.142) (表 2)。

表 2 研究组中白介素 6 (-174G/C) 基因多态性的基因型频率

Genotype	Participants		Total	P value
	Case	Control		
GG	78(52%)	164(53.3%)	(73.3%)	0.142 <sup>NS</sup>
GC	18(12%)	32(10.6%)	(22.6%)	
CC	4(2.6%)	4 (1.3%)	(4%)	
Total	100(66.6%)	200(67%)	300(100%)	

在 100 例 ACKD 患者中, HAMP (-582A / G) 的基因型分布为 AA 70, AG 23, GG 7 和 100 例对照者中 AA 83, AG 17, GG 0, ACKD AA (46.6%) AG (15.3%) GG (4.6%) 与对照 AA (83%), AG (17%), GG (0%) 无关紧要 P 值 0.076。评估 IL-6 和 HAMP 基因型的分布是否受性别, 男性和

女性的影响, 男女均观察到相同的趋势 (分别为 P 值 0.747 和 P 0.238) (表 3)。

表 3 研究组中 HAMP (-582A / G) 基因多态性的基因型频率

Genotype	Participants		Total	P value
	Case	Control		
AA	70(46.6%)	166(58.7%)	(68.6%)	0.076 <sup>NS</sup>
AG	23(15.3%)	34(11.3%)	(26.6%)	
GG	7(4.6%)	0 (0%)	(4.6%)	
Total	100(66.7%)	200(69.3%)	300(100%)	

### 4 讨论

CKD 发生在所有年龄段, 并随着年龄的增长而变得更加普遍, 在 40 岁的肾脏滤过率开始以每年约 1% 的速度下降之后<sup>[21]</sup>, 根据世界卫生组织的资料, 2005 年, 全世界约有 5800 万人死亡根据卫生部提供的数据, 其中 3500 万是慢性病, 苏丹的 CKD 发生率是 7%, 疾病的患病率是成人世界人口的 10% (根据 2010 年全球疾病负担研究), 其发病率是男性比女性更大 (3: 1)。贫血是 CKD 1-5 期患者 (NHANES) 中最常见的血液异常, 占 15.4%。

现有的数据支持 IL-6 基因启动子 174 处 G / C 单核苷酸多态性 (用另一个核苷酸替代一个核苷酸), 可控制 IL-6 基因的转录速率, 进而控制其循环水平<sup>[22]</sup>。已经鉴定出这种多态性的两种表型: 作为高产表型的 174 G / G 和 174 G / C 基因型。174 C / C 基因型为低产量表型。据报道 174 G / C 表型与具有炎性背景的疾病有关, 例如青少年慢性关节炎, 阿尔茨海默氏病, 心血管疾病和慢性肾脏病。铁调素的抑制作用导致储存的铁被肝细胞和巨噬细胞释放, 而铁的肠道吸收增加。铁调素在炎症和/或感染过程中升高。IL-6 的血浆水平受 IL-6 启动子的-174G / C 多态性影响, 该多态性可能会使表达增加到更多的铁调素。我们研究了白细胞介素 6 (-174G / C) 和铁调素 HAMP (-582A / G) 基因多态性与苏丹患者慢性肾脏病贫血之间的关系。为了测试 G / C IL-6 基因和 A / G HAMP 基因多态性是否与慢性肾脏病贫血有关, 尚未进行任何研究。

在这项研究中, CKD 与 RBC 谱 (RBC 计数, Hb, PCV) 之间存在显著相关性, 并且发现的贫血类型为双态性正常红细胞性正常变色性和小细胞性低铬性贫血。在这些研究组患者中, 发现血清铁, TIBC 和 TS% 降低, 但是, 该组血清铁蛋白水平升

高。与该结果一致的发现与一项关于 CKD 患者的研究一致，该研究报道由于炎症，ACKD 患者的血清铁蛋白水平可能更高。在 ACKD 患者中经常出现血清铁低而血清铁蛋白高的情况。由于功能性铁缺乏或网状血管内皮阻滞，该病可能会观察到高铁蛋白水平，受疾病年龄和病程的影响，我们发现病程与 RBCS 谱（RBCS 计数，Hb 和 PCV）呈正相关，血清铁和血清铁蛋白。

这项研究首次显示在所有受试者中比较了 IL-6 (-174G/C) 的分布和等位基因频率，在研究组之间未观察到显著差异。此外，在研究组中 IL-6(-174G/C) 等位基因的频率没有观察到显著差异，P 值为 0.142。

研究还显示，在所有受试者中均比较了 HAMP (-582A/G) 的基因型分布和等位基因频率，研究组之间未观察到显著差异。此外，研究组之间的 HAMP (-582A/G) 等位基因频率没有观察到显著差异，P 值 0.076，结果冲突可能是由于各种原因，例如受试者的人口统计学特征和生活方式的不同，以及样本数量的影响至关重要的作用。这种情况鼓励了越来越多的尝试，以进一步评估这些多态性与疾病的关联。

## 5 研究局限

本研究需要进一步研究，我们的数据支持以下假设：IL-6 G/C 多态性和铁调素 HAMP (A/G) 在 ACKD 的病理生理中很重要。

## 6 声明

参加者的道德批准和同意

这项研究的批准获得了苏丹喀土穆州地方伦理委员会颁发的 Omdurman 伊斯兰大学医学实验室科学 (MLS) 血液学部门和卫生部的批准。从研究的每个成员获得书面同意。

## 数据和资料的可用性

由于 Bahri 透析中心的道德政策，为了保护参与者的机密性，在此研究过程中生成和/或分析的数据集无法公开获得。

## 作者的贡献

这项工作是在所有作者的协作下进行的。KMK 和 AH 在文献搜索和手稿撰写方面做出了贡献。KMK 和 AH 是本研究的主要思想，并为手稿撰写做出了贡献，KM 为临床工作做出了贡献，AH 在

统计分析方面做出了贡献。KMK 和 EA 监督研究并严格审查了手稿。所有作者均阅读并批准了稿件的最终草案。

## 参考文献

- [1] Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U. & Andrews, N. C. (2004). Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*, 117, 285-297.
- [2] Liao, G., Xiang, J., Huang, X. & Yang, Y. (2012). A New "Mix-confined" Repeated Load Test for Evaluating Permanent Deformation of Asphalt Mixture. *Journal of Testing and Evaluation*, 40, 1177-1185.
- [3] Roy, A., Kucukural, A. & Zhang, Y. (2010). I-TASSER: a unified platform for automated protein structure and function prediction. *Nature protocols*, 5, 725.
- [4] Tim Goodnough L., Comin-Colet J., Leal-Noval S., et al. (2017). Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am J Hematol*. 92(1): 88-93.
- [5] Muckenthaler M. U., Rivella S., Hentze M. W., Galy B. (2017). A red carpet for iron metabolism. *Cell*. 168(3): 344-361.
- [6] Canali S., Core A. B., Zumbrennen-Bullough K. B., et al. (2016). Activin B induces noncanonical SMAD1/5/8 signaling via BMP type i receptors in hepatocytes: evidence for a role in hepcidin induction by inflammation in male mice. *Endocrinology*. 157(3): 1146-1162.
- [7] Nemeth, E., Tuttle, M. S., Powelson, J., Vaughn, M. B., Donovan, A., Ward, D. M., Ganz, T. & Kaplan, J. (2004). Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 306, 2090-2093.
- [8] Nemeth, E. & Ganz, T. (2009). The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta haematologica*, 122, 78-86.
- [9] Aschemeyer S., Qiao B., Stefanova D., et al. (2018). Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. *Blood*. 131(8): 899-910.
- [10] Hunter, H. N., Fulton, D. B., Ganz, T. & Vogel, H. J. (2002). The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis.

- Journal of Biological Chemistry, 277, 37597-37603.
- [11] Taga, T., Hibi, M., Hirata, Y., Yamasaki, K., Yasukawa, K., Matsuda, T., Hirano, T. & Kishimoto, T. (1989). Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. *Cell*, 58, 573-581.
- [12] Hirano, T., Akira, S., Taga, T. & Kishimoto, T. (1990). Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunology today*, 11, 443-449.
- [13] Nishimoto, N. & Kishimoto, T. (2006). Interleukin 6: from bench to bedside. *Nature Reviews Rheumatology*, 2, 619.
- [14] Solak A. A., SöDERKVIST, B. K., MEDIN, C., HYLANDER, B. & HEIWE, S. (2012). Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease and at initiation of dialysis treatment. *Health and quality of life outcomes*, 10, 71.
- [15] Nairz M., Theurl I., Swirski F. K., Weiss G. (2017). "Pumping iron"-how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch.*, 469(3-4): 397-418.
- [16] Theurl I., Hilgendorf I., Nairz M., et al. (2016). On-demand erythrocyte disposal and iron recycling requires transient macrophages in the liver. *Nat Med*. 22(8): 945-951.
- [17] Khalil S., Delehanty L., Grado S, et al. (2018). Iron modulation of erythropoiesis is associated with Scribble-mediated control of the erythropoietin receptor. *J Exp Med*, 215(2): 661-679.
- [18] Zhang S., Macias-Garcia A., Velazquez J., Paltrinieri E., Kaufman R. J., Chen J. J. (2018). HRI coordinates translation by eIF2 $\alpha$  and mTORC1 to mitigate ineffective erythropoiesis in mice during iron deficiency. *Blood*. 131(4): 450-461.
- [19] Latour C, Wlodarczyk MF, Jung G, et al. (2017). Erythroferrone contributes to hepcidin repression in a mouse model of malarial anemia. *Haematologica*, 102(1): 60-68.
- [20] Docherty A. B., Turgeon A. F., Walsh T. S. (2018). Best practice in critical care: anaemia in acute and critical illness. *Transfus Med*. 28(2): 181-189.
- [21] Xu, J. Q., Mattock, M., Chusney, G. & Burt, D. (1997). NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*, 40, 1286.
- [22] Travis, S., González-Quintela, A., Campos, J., Quinteiro, C., Domínguez, F. & Loidi, L. (2010). Genetic study of the hepcidin gene (HAMP) promoter and functional analysis of the c.-582A> G variant. *BMC genetics*, 11, 110.

收稿日期: 2020年5月16日

出刊日期: 2020年6月17日

引用本文: Khalid Mohamed Khalid Elhussain, Amged Hussien Abdelrhman, Enaam Abdelrhman Abdelgadir, 促红细胞生成素治疗苏丹慢性肾脏病贫血患者的白细胞介素-6(-174G/C)和铁调素 HAMP(-582A/G)基因多态性[J]. 国际遗传前沿杂志, 2020, 1(1): 24-29

检索信息: 中国知网、万方数据、Google Scholar

版权声明: ©2020 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS