·临床研究·

血红蛋白水平对老年男性住院患者预后影响的回顾性队列研究

郑鹏飞[1,2],敖强国[2],程庆砾[2*]

([1]解放军医学院,北京 100853;中国人民解放军总医院:[2]国家老年疾病临床医学研究中心,[3]第二医学中心肾脏病科,北京 100853)

【摘 要】 **目的** 探讨不同血红蛋白(Hb)水平对老年男性住院患者预后的影响,并分析老年男性肾功能不全患者的最佳Hb区间。**方法** 回顾性分析2008年1月至2010年12月于中国人民解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心住院的1623例老年男性患者的临床资料。根据Hb水平将患者分成4个组:Hb≤110 g/L组413例、110 g/L<Hb≤120 g/L组139例、120 g/L<Hb≤130 g/L组241例以及Hb>130 g/L组830例。根据入院时基线肾功能水平,将患者分为肾功能不全组[eGFR<60 ml/(min·1.73m^2)]357例和肾功能正常组[eGFR≥60 ml/(min·1.73m^2)]1266例。应用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。不同Hb水平患者累计生存率及急性心肌梗死发生率差异采用Kaplan-Meier生存曲线分析。相关性分析采用Cox比例风险回归模型。**结果** 在5年随访期内,共有617例(38.0%)患者发生全因死亡,254例(15.7%)患者发生急性心肌梗死。Kaplan-Meier生存曲线分析显示,Hb>130 g/L组累计全因死亡率及急性心肌梗死发生率最低,Hb≤110 g/L组累计全因死亡率及急性心肌梗死发生率最高,组间两两比较log-rank检验差异均有统计学意义(均P<0.05)。对肾功能不全患者进行Cox比例风险回归分析发现,与Hb≤110 g/L组比较,120 g/L<Hb≤130 g/L组(HR=0.43,95%CI 0.25~0.73;P=0.002)和Hb>130 g/L组(HR=0.46,95%CI 0.24~0.87;P=0.017)患者的全因死亡风险显著降低,120 g/L<Hb≤130 g/L组患者的急性心肌梗死发生风险显著降低(HR=0.31,95%CI 0.14~0.69;P=0.004)。**结论** 老年男性住院患者较高的Hb水平可降低全因死亡率及急性心肌梗死发生率。当患有肾功能不全时,存在最佳Hb水平区间。Hb>120 g/L和全因死亡低风险相关,120 g/L<Hb≤130 g/L和急性心肌梗死低风险相关。

【关键词】 老年人;男性;血红蛋白;肾功能不全;急性心肌梗死;死亡

【中图分类号】 R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.06.088

Effects of hemoglobin level on prognosis in elderly male inpatients: a retrospective cohort study

Zheng Pengfei[1,2], Ao Qiangguo[2], Cheng Qingli[2*]

([1]Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China; [2]National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, [3]Department of Nephrology, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【**Abstract**】 **Objective** To explore the impact of hemoglobin (Hb) levels on the prognosis of the elderly male inpatients, and to analyze the optimal Hb range for those with renal insufficiency. **Methods** A retrospective analysis was made of the clinical data of 1 623 elderly male patients admitted to the National Geriatric Clinical Medical Research Center of Chinese PLA General Hospital from January 2008 to December 2010. The patients were divided into four groups based on Hb levels: 413 in the Hb≤110 g/L group, 139 in the 110 g/L<Hb≤120 g/L group, 241 in the 120 g/L<Hb≤130 g/L group, and 830 in the Hb>130 g/L group. According to the baseline renal function on admission, the patients were divided into a renal insufficiency group [eGFR<60 ml/(min·1.73m^2); n=357] and a normal renal function group [eGFR≥60 ml/(min·1.73) m^2; n=1266]. SPSS 25.0 was used for data analysis, and Kaplan Meier survival curve for the difference in cumulative survival rate and cumulative incidence of acute myocardial infarction between the patients with different Hb levels. The correlation analysis was conducted using a Cox proportional risk regression model. **Results** During the 5-year follow-up, all-cause mortality occurred in 617 patients (38.0%), and acute myocardial infarction in 254 (15.7%). Kaplan Meier survival curve analysis showed that the cumulative all-cause mortality rate and incidence of acute myocardial infarction were the lowest in the Hb>130 g/L group, and the highest in the Hb≤110 g/L group. There were statistically significant differences in log rank tests between the two groups (P<0.05 for both). Cox proportional risk regression analysis of patients with renal insufficiency showed that, compared with the Hb≤110 g/L group, the 120g/L<Hb≤130 g/L group (HR=0.43, 95%CI 0.25-0.73; P=0.002) and Hb>130 g/L group (HR=0.46, 95%CI 0.24-0.87; P=0.017) had a significantly reduced risk of all-cause mortality, and the 120 g/L<Hb≤130 g/L group (HR=0.31, 95%CI 0.14-0.69; P=0.004) had a significantly reduced risk of acute myocardial infarction. **Conclusion** Higher Hb levels in the elderly male inpatients can reduce all-cause mortality and the incidence of acute

收稿日期:2022-12-09;**接受日期**:2023-02-16

基金项目:军队保健专项科研课题(21BJZ17)

通信作者:程庆砾,E-mail:chengqingli@301hospital.com.cn

myocardial infarction. For patients with renal insufficiency, there is an optimal Hb range. Hb>120 g/L is associated with a lower risk of all-cause mortality, and 120 g/L<Hb≤130 g/L with a lower risk of acute myocardial infarction.

【Key words】 aged; male; hemoglobin; renal insufficiency; acute myocardial infarction; death

This work was supported by the Special Scientific Research Project for Military Healthcare (21BJZ17).

Corresponding author: *Cheng Qingli*, *E-mail*: *chengqingli@301hospital.com.cn*

贫血在老年人群中常见,老年人贫血的总患病率为10%~24%,院内老年患者贫血患病率高达40%。贫血患病率随着年龄的增长而增加,≥80岁男性患病率超过50%[1]。贫血与众多疾病的发生、发展相关,显著增加了老年患者的死亡风险[1,2]。贫血是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者,尤其是老年CKD患者最为常见并发症之一。受衰老及多病共存等因素的影响,贫血可进一步降低老年CKD患者的生活质量,增加其心脑血管疾病以及死亡的风险[3,4]。为改善预后,美国国家肾脏基金会肾脏病预后质量倡议(kidney disease outcomes quality initiative, KDOQI)指南建议CKD患者最佳血红蛋白范围为110~120 g/L[5],但该标准在老年肾功能不全患者中的运用尚存在着较大的争议。本研究拟通过回顾性队列分析的方式,探讨住院老年男性患者血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平与全因死亡及急性心肌梗死的关系,并分析老年男性肾功能不全患者的最佳Hb区间,为临床老年肾功能不全人群选择合适的Hb治疗水平提供依据。

1 对象及方法

1.1 研究对象

选择2008年1月至2010年12月于中国人民解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心住院的1 623例老年男性患者为研究对象。年龄为60~95(81.1±11.0)岁。根据Hb水平将患者分成4个组:Hb≤110 g/L组413例、110 g/L<Hb≤120 g/L组139例、120 g/L<Hb≤130 g/L组241例以及Hb>130 g/L组830例。根据入院时基线肾功能水平,将患者分为肾功能不全组[eGFR<60 ml/(min·1.73m^2)]357例和肾功能正常组[eGFR≥60 ml/(min·1.73m^2)]1 266例。纳入标准:年龄60~95岁。排除标准:(1)入院前1个月内发生急性失血或接受过升红细胞治疗;(2)临床数据资料不完整。

1.2 方法

利用病历检索系统查找患者的病历资料。一般资料:性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)及入院第二天晨起空腹平卧状态的血压等。实验室检查项目:血红蛋白(hemoglobin, Hb)、红细胞计数(red blood cell count, RBC)及血小板(platelet, PLT)等血常规指标;葡萄糖、白蛋白、尿素、肌酐、尿酸、钾、钠、氯、钙、磷、N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)等血液生化指标。

以下指标通过计算获得:平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)=(收缩压+2×舒张压)/3;BMI=体质量(kg)/身高(m)^2;使用基于血清肌酐的慢性肾脏病流行病合作研究公式[6,7]计算估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR):eGFR=141×(血清肌酐浓度/0.9)^a×(0.993)^{年龄}(a:当血清肌酐≤0.7 mg/dl=-0.411;当血清肌酐>0.7 mg/dl=-1.209)。

1.3 观察指标

观察终点事件为5年内发生的全因死亡以及急性心肌梗死。

1.4 统计学处理

应用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。计量资料呈正态分布者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用方差分析;呈非正态分布者以中位数(四分位数间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用χ^2检验。不同Hb水平患者间累计生存率及急性心肌梗死发生率差异采用Kaplan-Meier生存曲线分析,生存曲线之间差异检验采用log-rank检验法。相关性分析采用Cox风险回归模型。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同Hb水平患者一般资料比较

4组患者年龄、BMI、MAP、Hb、RBC、PLT、血糖,血清白蛋白、尿素、肌酐、血钾、血钠、血氯、磷离子,NT-proBNP、TC、TG、HDL、LDL及eGFR比较,差异均有统计学意义(均P<0.05;表1)。

2.2 不同Hb水平患者不良终点事件的Kaplan-Meier生存曲线分析

在5年随访期内,共有617例(38.0%)患者发生全因死亡,254例(15.7%)患者发生急性心肌梗死。不同Hb组全因死亡及急性心肌梗死发生情况详见表2。Kaplan-Meier生存曲线分析显示,Hb>130 g/L组累计全因死亡率及急性心肌梗死发生率最低,Hb≤110 g/L组累计全因死亡率及急性心肌梗死发生率最高,组间两两比较log-rank检验差异均有统计学意义(均P<0.05;图1,图2)。

表 1 不同 Hb 水平患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between patients with different Hb levels

Item	Hb≤110g/L group(n=413)	110g/L<Hb≤120g/L group(n=139)	120g/L<Hb≤130g/L group(n=241)	Hb>130g/L group(n=830)	P value
Age[years, $M(Q_1, Q_3)$]	90.0(87.0,92.0)	87.0(81.0,91.0)	82.0(75.0,88.0)	74.0(66.0,81.0)	<0.05
BMI(kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	22.6±3.3	23.5±3.2	23.9±3.0	24.9±2.8	<0.05
MAP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	85.7±9.3	88.2±8.8	89.3±10.2	91.1±9.4	<0.05
Hb[g/L, $M(Q_1, Q_3)$]	94.0(84.0,103.0)	116.0(113.0,118.0)	126.0(123.0,128.0)	143.0(136.0,149.0)	<0.05
RBC($\times10^{12}$/L, $\bar{x}\pm s$)	3.0±0.5	3.7±0.3	4.0±0.3	4.5±0.4	<0.05
PLT($\times10^9$/L, $\bar{x}\pm s$)	154.8±90.5	186.6±74.4	176.4±52.3	175.9±57.0	<0.05
Blood glucose[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	6.7(5.5,8.5)	5.6(4.9,7.0)	5.3(4.8,6.0)	5.2(4.8,5.8)	<0.05
Serum albumin(g/L, $\bar{x}\pm s$)	32.5±4.6	37.1±4.0	38.5±3.9	41.2±4.2	<0.05
Urea[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	12.4(8.3,19.3)	8.5(5.9,11.6)	6.4(5.0,7.9)	5.8(5.0,7.0)	<0.05
Creatinine[μmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	85.0(64.0,125.0)	85.3(69.5,120.4)	80.3(67.3,97.5)	78.0(69.0,90.0)	<0.05
Uric acid(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	324.5±147.9	336.5±117.3	314.7±100.1	331.2±81.2	0.13
Blood potassium(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.2±0.6	4.1±0.5	4.0±0.4	3.9±0.3	<0.05
Blood sodium(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	140.8±6.8	139.0±5.4	140.3±4.1	140.9±3.3	<0.05
Blood calcium(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.2±0.3	2.3±0.2	2.2±0.1	2.2±0.1	0.62
Blood chlorine(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	103.9±7.0	102.4±5.5	104.3±3.8	104.5±3.4	<0.05
Blood phosphorus(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.0±0.4	1.1±0.3	1.1±0.2	1.1±0.2	<0.05
NT-proBNP[ng/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1763.5(624.1,4772.1)	576.0(147.3,2074.8)	162.4(65.0,385.4)	85.4(41.0,196.2)	<0.05
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	3.7±1.2	4.1±1.1	4.1±1.0	4.3±0.9	<0.05
TG[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.4(1.0,2.1)	1.3(0.9,2.0)	1.2(0.9,1.6)	1.3(1.0,1.7)	<0.05
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	0.9±0.4	1.1±0.5	1.2±0.4	1.1±0.3	<0.05
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.1±0.9	2.3±0.9	2.5±0.8	2.6±0.7	<0.05
eGFR[ml/(min·1.73m^2), $\bar{x}\pm s$]	66.2±27.1	66.9±25.1	77.7±21.5	84.2±18.3	<0.05

BMI: body mass index; MAP: mean arterial pressure; Hb: hemoglobin; RBC: bed blood cell; PLT: platelet; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; TC: total cholesterol; TG: triglyceride; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; eGFR: estimated glomerular filtration rate. 1 mmHg=0.133 kPa.

表 2 不同 Hb 水平患者终点事件的发生情况

Table 2 Occurrence of endpoint events in patients with different Hb levels [n(%)]

Group	n	All-cause mortality	AMI
Hb≤110 g/L	413	397(96.1)	127(30.8)
110g/L<Hb≤120 g/L	139	85(61.2)	37(26.6)
120g/L<Hb≤130 g/L	241	66(27.4)	30(12.4)
Hb>130 g/L	830	69(8.3)	60(7.2)
Total	1 623	617(38.0)	254(15.7)

Hb: hemoglobin; AMI: acute myocardial infarction.

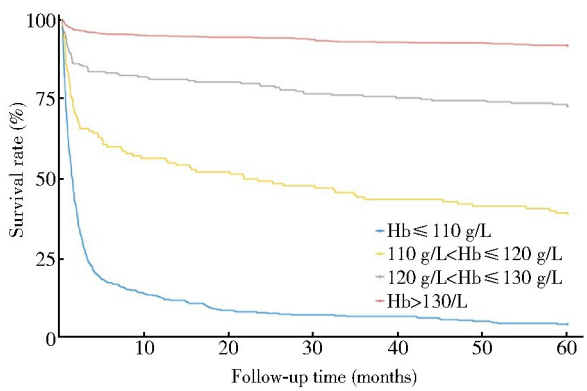


图 1 不同 Hb 水平患者累计生存率的 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survival curve for cumulative survival rate of patients with different Hb levels

Hb: hemoglobin.

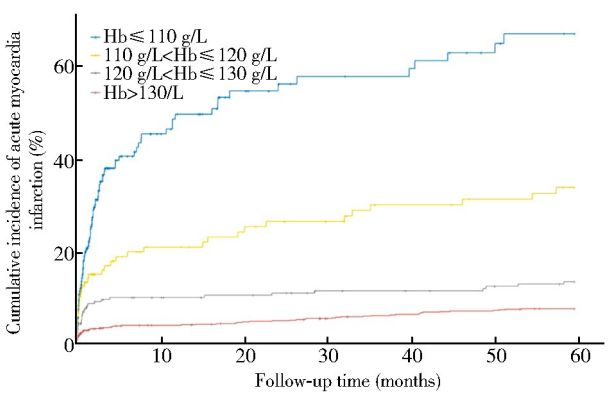


图 2 不同 Hb 水平患者累计急性心肌梗死发生率的 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 2 Kaplan-Meier survival curve for cumulative incidence of acute myocardial infarction in patients with different Hb levels

Hb: hemoglobin.

2.3 不同 Hb 水平对肾功能不全组患者不良终点事件的 Cox 比例风险回归分析

在肾功能不全组中，校正了年龄、BMI、MAP、RBC、PLT、血糖、白蛋白、尿素、尿酸、血清电解质、血脂及 NT-proBNP 后，Cox 风险回归模型森林图分析显示：与 Hb≤110 g/L 组比较，120 g/L<Hb≤130g/L 组（HR=0.43，95% CI 0.25~0.73；P=0.002）和 Hb>130 g/L 组（HR=0.46，95% CI 0.24~0.87，

$P=0.017$)患者全因死亡风险显著降低(图3)。与Hb≤110 g/L组比较,120 g/L<Hb≤130 g/L组患者的急性心肌梗死的发生风险显著降低($HR=0.31$, 95%CI 0.14~0.69;$P=0.004$;图4)。

3 讨 论

贫血是老年人常见疾病,尤其是在老年男性中。贫血或较低的Hb水平可直接增加老年男性患者全因死亡及心血管事件发生风险[8]。贫血患者还存在营养不良、潜在慢性疾病以及炎症状态等,也会增加老年人群的不良事件发生风险[9]。贫血和Hb浓度的下降可降低氧运输,增加全身血管阻力,从而显著影响组织灌注及炎症状态,导致血液黏度改变,进而影响血流动力学[10-12]。此外,慢性贫血状态会使每搏输出量增加、心率加快,从而导致左心室扩大、心肌重塑和心肌功能受损,最终增加心血管事件发生的风险[13]。有研究发现,老年男性Hb阈值>139 g/L时,患者的临床预后最好[14]。本研究Kaplan-Meier生存曲线显示,Hb>130 g/L组患者累计全因死亡率及急性心肌梗死发生率最低,Hb≤110 g/L组累计全因死亡率及急性心肌梗死发生率最高,提示较低的Hb水平是老年男性不良结局的影响因素,这与既往研究结论基本一致[9]。

肾性贫血或肾功能不全低Hb水平是发生心血管事件和死亡的危险因素,其机制包括外周组织和心肌组织缺血增加、促炎细胞因子水平升高、促红细胞生成素抵抗、心肌重塑、交感神经系统过度兴奋和肾素-血管紧张素-醛固酮轴过度以及液体超载等[15]。有随机对照试验证明使用促红细胞生成剂适度提高Hb水平,可降低心血管事件和死亡的发生风险并提高生活质量[16]。但有关肾功能不全时高Hb水平是否产生临床不良结局尚存在争议。一项关于慢性肾功能不全时促红细胞生成素应用的meta分析显示,相较于低Hb目标值,高Hb患者的中风风险、血管通路血栓和高血压恶化明显增加,但全因死亡率、严重的心血管疾病以及致命和非致命心肌梗死发生风险未有显著差异[17]。此外,老年人随着年龄的增长肾功能逐步下降,促红细胞生成素分泌逐步减少,可能导致老年人对低Hb水平的耐受性增强。因此,较高的Hb水平不一定改善老年人

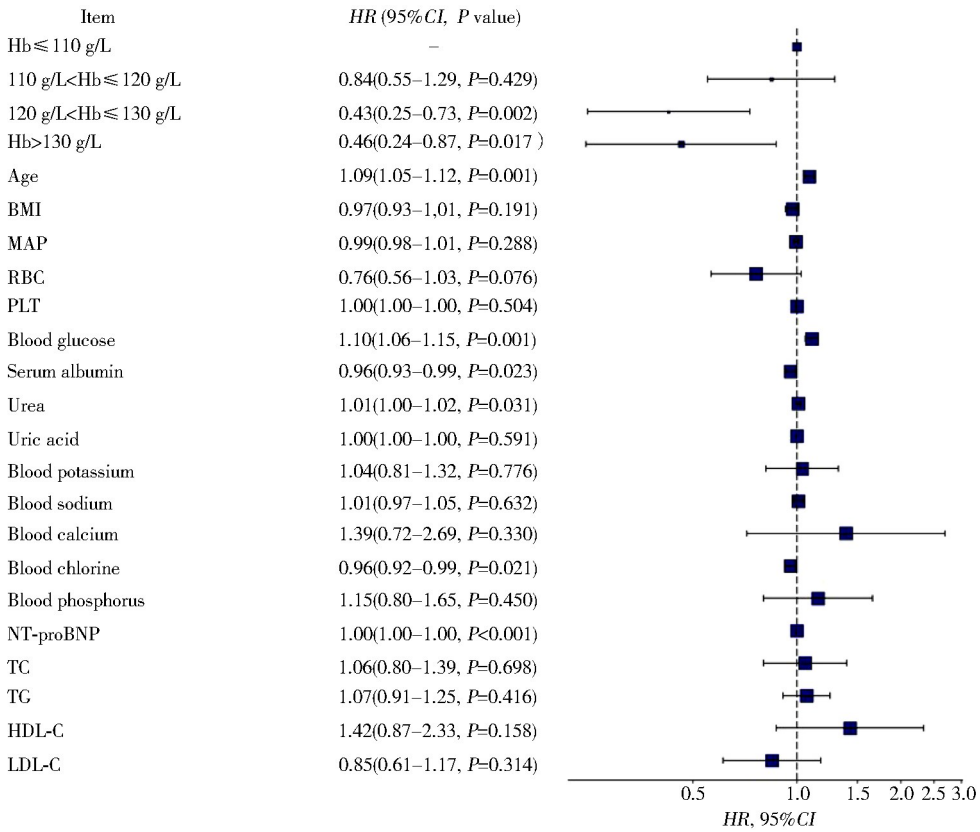


图3 不同Hb水平对肾功能不全患者全因死亡影响的Cox风险回归分析森林图

Figure 3 Cox risk regression analysis forest plot of impact of hemoglobin levels on all-cause mortality in patients with renal insufficiency
Hb: hemoglobin; BMI: body mass index; MAP: mean arterial pressure; RBC: red blood cell; PLT: platelet; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; TC: total cholesterol; TG: triglyceride; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol.

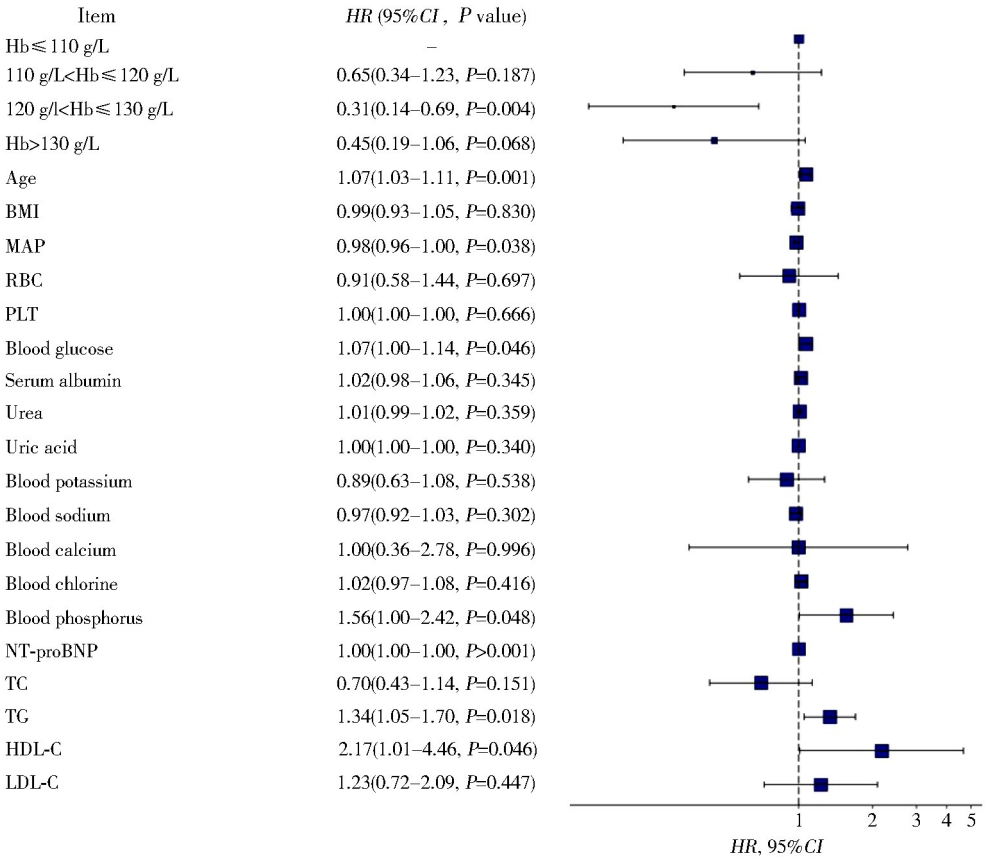


图 4 不同 Hb 水平对肾功能不全患者急性心肌梗死影响的 Cox 风险回归分析森林图

Figure 4 Cox risk regression analysis forest plot of impact of hemoglobin levels on acute myocardial infarction in patients with renal insufficiency

Hb: hemoglobin; BMI: body mass index; MAP: mean arterial pressure; RBC: red blood cell; PLT: platelet; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; TC: total cholesterol; TG: triglyceride; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol.

的生活质量及生存率[18]。鉴于此,2000 年改善全球肾脏病预后组织(kidney disease: improving global outcomes,KDIGO)和日本指南中将肾功能不全患者的目标 Hb 值定为 110 ~ 120 g/L[19,20],2006 年 KDOQI 指南也建议 Hb 应维持在 110 ~ 130 g/L。本研究对肾功能不全患者进行的 Cox 比例风险回归模型森林图显示:Hb>120 g/L 和全因死亡低风险相关;120 g/L<Hb≤130 g/L 与急性心肌梗死低风险相关,与 KDIGO 等机构推荐的最佳 Hb 区间存在差异。这可能与本研究的样本量较小,且仅纳入老年男性患者有关;也可能与其他尚未发现的因素,如是否使用促红细胞生成素、年龄段差异或老年共病及多重用药的差异等有关,有待于今后进一步的研究加以论证。

本研究存在一些局限性。首先,这是一项回顾性研究设计,无法确定 Hb 或肾功能水平与急性心肌梗死以及全因死亡率之间的因果关系。其次,受制于样本量,未纳入女性患者,无法得出 Hb 水平对全体人群预后影响的结论。最后,所有数值均为基线时测量,但患者用药情况复杂,无法讨论相关因素对 Hb 浓度及预后的影响。

综上,老年男性患者较高的 Hb 水平可降低全因死亡率及急性心肌梗死发生率。当患有肾功能不全时,存在最佳的 Hb 区间。Hb>120 g/L 和全因死亡低风险相关,120 g/L<Hb≤130 g/L 和急性心肌梗死低风险相关。临床 Hb 管理的主要目标是延缓终末期肾病的发生,减少心血管事件和死亡。尽管肾功能不全时最佳 Hb 水平的研究仍然有待大型前瞻性队列研究验证,但目前的治疗目标应从专注于 Hb 目标水平转移到着眼于改善临床结果和尽可能避免输血。尤其对于老年患者,最优 Hb 水平还应综合考虑患者的治疗获益及临床结局等。

【参考文献】

[1] Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management[J]. Blood, 2018, 131(5): 505-514. DOI: 10.1182/blood-2017-07-746446.

[2] Andrès E, Serraj K, Federici L, *et al*. Anemia in elderly patients: new insight into an old disorder[J]. Geriatr Gerontol Int, 2013, 13(3): 519-527. DOI: 10.1111/ggi.12017.

[3] Greco A, Paroni G, Seripa D, *et al*. Frailty, disability and physical exercise in the aging process and in chronic kidney disease[J]. Kidney Blood Press Res, 2014, 39(2-3): 164-168. DOI: 10.1159/000355792.

[4] Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, *et al*. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults[J]. Blood, 2006, 107(10): 3841-3846. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4308.

[5] Maurin N. Regarding the optimal hemoglobin target range in renal anemia[J]. Med Klin (Munich), 2008, 103(9): 633-637. DOI: 10.1007/s00063-008-1102-3.

[6] Burballa C, Crespo M, Redondo-Pachón D, *et al*. MDRD or CKD-EPI for glomerular filtration rate estimation in living kidney donors[J]. Nefrologia (Engl Ed), 2018, 38(2): 207-212. DOI: 10.1016/j.nefro.2017.02.007.

[7] Sudchada P, Laehn S. Comparisons of GFR estimation using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation and other creatinine-based equations in Asian population: a systematic review[J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(9): 1511-1517. DOI: 10.1007/s11255-016-1357-1.

[8] Brożonowicz J, ćwirlej-Sozańska A, Sozański B, *et al*. Relationship between selected functional performance parameters and the occurrence of anaemia in hospitalized females and males aged 80 and more[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(20): 13179. DOI: 10.3390/ijerph192013179.

[9] 吕跃斌, 殷召雪, 罗杰斯, 等. 中国长寿地区高龄老年人贫血及其3年死亡风险关系的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(7): 682-686. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.07.004.

Lyu YB, Yin ZX, Luo JS, *et al*. Association between anemia and 3-year all-cause mortality among oldest old people in longevity areas in China[J]. Chine J Epidemiol, 2015, 36(7): 682-686. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.07.004.

[10] Avesani CM, Trolonge S, Deléaval P, *et al*. Physical activity and energy expenditure in haemodialysis patients: an international survey[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(6): 2430-2434. DOI: 10.1093/ndt/gfr692.

[11] Kuhn V, Diederich L, Keller TCS 4th, *et al*. Red blood cell function and dysfunction: redox regulation, nitric oxide metabolism, anemia[J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 26(13): 718-742. DOI: 10.1089/ars.2016.6954.

[12] Bisschops LL, Pop GA, Teerenstra S, *et al*. Effects of viscosity on cerebral blood flow after cardiac arrest[J]. Crit Care Med, 2014, 42(3): 632-637. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000027.

[13] Kaiafa G, Kanellos I, Savopoulos C, *et al*. Is anemia a new cardiovascular risk factor? [J]. Int J Cardiol, 2015, 186: 117-124. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.159.

[14] Zakai NA, French B, Arnold AM, *et al*. Hemoglobin decline, function, and mortality in the elderly: the cardiovascular health study[J]. Am J Hematol, 2013, 88(1): 5-9. DOI: 10.1002/ajh.23336.

[15] Go AS, Yang J, Ackerson LM, *et al*. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the anemia in chronic heart failure: outcomes and resource utilization (ANCHOR) study [J]. Circulation, 2006, 113(23): 2713-2723. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.577577.

[16] Hörl WH. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(5): 291-301. DOI: 10.1038/nrneph.2013.21.

[17] Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, *et al*. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease[J]. Ann Intern Med, 2010, 153(1): 23-33. DOI: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00252.

[18] Kuragano T, Mizusaki K, Kimura T, *et al*. Anemia management considering the pathophysiology of elderly chronic kidney disease patients[J]. Contrib Nephrol, 2019, 198: 135-143. DOI: 10.1159/000496528.

[19] Japanese Society of Nephrology. Evidence-based practice guideline for the treatment of CKD[J]. Clin Exp Nephrol, 2009, 13(6): 537-566. DOI: 10.1007/s10157-009-0237-8.

[20] Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, *et al*. 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease[J]. Ther Apher Dial, 2010, 14(3): 240-275. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2010.00836.x.

(编辑: 和雨璇)