

铁缺乏症是慢性心力衰竭治疗的新目标[△]

周京敏, 崔洁

(复旦大学附属中山医院心内科, 上海 200032)

关键词:心力衰竭; 铁缺乏症; 贫血; 铁

中图分类号: R541.6+1

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2015)01-0007-04

专家简介:周京敏,男,主任医师,教授。主要从事心血管疾病的临床和科研,主要研究方向为心力衰竭。

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的治疗是近年来心血管疾病治疗的难点之一,随着 CHF 规范化治疗的推广应用,对于经充分规范化药物治疗后仍有明显心力衰竭症状的患者,应用铁剂治疗改善心力衰竭的症状和预后成为该领域的研究热点之一。

1 慢性心力衰竭患者的贫血与铁缺乏症

CHF 患者常见贫血,虽然我国目前尚无关于 CHF 患者中贫血发生率的流行病学资料,但一项美国近期的流行病学调查显示,CHF 患者中贫血的发生率达到 40%^[1]。

贫血不仅引起患者运动耐量下降、疲乏等心力衰竭相关的症状,还使因心力衰竭住院次数以及住院时间增多,贫血已被明确为 CHF 患者预后不良的独立危险因素^[2]。根据对 34 项研究共计 153 180 例心力衰竭患者的荟萃分析显示,在 CHF 患者中,伴贫血者死亡风险明显高于不伴贫血者,分别为 46.8% 和 29.5% ($OR: 1.96, P < 0.001$)。即使是校正其他混杂影响因素后,基线贫血仍为继后死亡风险增加的独立预测指标 ($HR: 1.46, P < 0.001$),而且无论是否存在左心室收缩功能障碍,贫血都是增加 CHF 患者病死率的独立危险因素(收缩性心力衰竭伴贫血 $OR: 1.96, P < 0.001$;舒张性心力衰竭伴贫血 $OR: 2.09, P < 0.001$)^[3]。

1.1 铁缺乏症合并慢性心力衰竭患者的症状及预后

CHF 患者常存在铁缺乏症,近年来研究发现,

铁缺乏症不仅影响慢性收缩性心力衰竭患者的症状,还影响患者的病死率。Jankowska 等^[4]研究发现,慢性收缩性心力衰竭患者平均 2 年的随访中,合并铁缺乏症[血清铁蛋白 $< 100 \mu\text{g/L}$, 或血清铁蛋白 $100 \sim 300 \mu\text{g/L}$ 伴转铁蛋白饱和度 (TSAT) $< 20\%$] 的患者接受心脏移植或病死率明显高于无铁缺乏症的患者 ($HR: 1.58, 95\% CI: 1.14 \sim 2.17, P < 0.01$)。

另一项对心力衰竭患者平均随访 4 年的长期研究也观察到心力衰竭合并缺铁性贫血的死亡风险最高,其次为单纯缺铁但尚无贫血的心力衰竭,再次为单纯贫血但不缺铁的心力衰竭。其中 CHF 合并铁缺乏症(转铁蛋白饱和度 $< 20\%$)的患者,无论有无贫血,死亡风险均比不缺铁的患者高 3.38 倍 ($HR: 3.38, 95\% CI: 1.48 \sim 7.72, P = 0.004$)^[5]。可见铁缺乏症对 CHF 预后的影响可能甚于贫血。

1.2 铁缺乏症对慢性心力衰竭病理生理的作用

铁是合成血红蛋白必不可少的原料,也是肌红蛋白、细胞色素氧化酶等细胞进行氧化和能量代谢所必需的元素。铁缺乏症不仅可以引起血红蛋白减少而影响血液携氧能力,也可以通过影响细胞色素氧化酶等而影响细胞对氧的利用。动物实验显示,缺铁可以通过分子信号传导通路,导致左心室肥厚及扩张、心肌纤维化^[6]。临床研究发现,铁缺乏症可以引起慢性收缩性心力衰竭患者运动试验的峰值氧耗(PVO_2)降低,即使对不同程度的心功能[纽约心脏协会(New York heart association, NYHA)心功能分级 I ~ IV 级]进行校正仍有统计学意义,并且在患者尚未出现血红蛋白降低时就已经出现相关改变($P < 0.05$)^[7]。提示铁缺乏损害 CHF 患者的有氧运动能力。

1.3 慢性心力衰竭患者发生铁缺乏症的原因

CHF 患者发生铁缺乏症有多重原因。首先,CHF 患者胃肠道淤血造成肠壁水肿、通透性提高,

[△]基金项目: 十二五国家科技支撑计划项目课题 (项目编号: 2011BAI11B10)。

导致胃肠道功能减退、饮食不佳,铁的摄入和吸收减少;其次,CHF患者长期服用阿司匹林或抗凝药物也可加重胃肠道症状,发生胃肠道出血而导致铁的丢失。此外,CHF患者广泛存在慢性炎症状态,体内一些细胞因子水平的改变也可以影响铁的代谢^[8],如白细胞介素(IL)-1、6、18和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平升高,可以引起黏膜上皮细胞对铁摄取和运输发生障碍,使铁在小肠水平的吸收下降,巨噬细胞释放铁减少,肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6可以抑制网状内皮系统对铁的释放,肿瘤坏死因子- α 分泌增加影响下丘脑摄食中枢而加重厌食,严重影响铁离子、叶酸、维生素B₁₂等的吸收,引起造血原料缺乏而发生营养不良性贫血。

1.4 慢性心力衰竭患者中贫血及铁缺乏症的检测

临床上,对CHF患者并不常规进行铁缺乏症筛查,通常只在发现有贫血时才检查铁水平,因此缺少大规模的心力衰竭合并铁缺乏症的流行病学资料,对于心力衰竭合并贫血的血红蛋白浓度也没有统一的标准,一些尚未出现血红蛋白降低的铁缺乏症患者更是被临床医生忽视。

2012年欧洲急、慢性心力衰竭诊断和治疗指南就心力衰竭合并缺铁和(或)贫血的情况做了如下阐述:对于CHF患者,推荐常规进行血常规的情况评价是否存在缺血,其中男性患者血红蛋白<130 g/L、女性患者血红蛋白<120 g/L就可诊断贫血,并建议进一步检查评价病因(如血液稀释、铁丢失或失利用、肾衰竭、肿瘤等)。对于所有CHF患者均建议进行铁蛋白/总铁蛋白结合力(TIBC)检测,以评价患者是否存在铁缺乏症^[9]。

然而,在实际应用中要注意检测的时机。因铁蛋白和转铁蛋白是属于急性相蛋白,在急性炎症反应时可明显升高而呈现假性正常,而严重心力衰竭患者中往往存在一定程度的炎症反应。有研究对一组39例严重心力衰竭伴贫血,并且血清铁和铁蛋白水平正常的患者行骨髓活检并检测骨髓铁含量,结果发现有73%的患者有骨髓的铁缺乏^[12]。因此,新的较少受炎症因素影响的标记物如铁调素(hepcidin)和可溶性转铁蛋白受体对铁缺乏的检测可能更具有价值,但在此方面的研究结果还较少,是否可指导治疗也仍不能确定。

2 慢性心力衰竭合并铁缺乏症的治疗

CHF合并贫血的患者也往往合并肾功能不

全,早期的研究使用促红细胞生成素(EPO)刺激剂(erythropoiesis-stimulating agents,ESA)治疗。小规模短期研究发现ESA治疗可以改善CHF合并贫血患者的症状,但未能降低病死率^[13],ESA联合口服或静脉注射铁,可以改善CHF患者的心脏功能和肾功能,降低住院率,提高NYHA心功能分级,并改善生活质量及运动能力^[14]。RED-HF研究^[15]入选了2278例NYHA心功能分级II~IV级、血红蛋白浓度介于90~120 g/L的CHF患者。该研究排除了缺铁(转铁蛋白饱和度<15%)、因出血或其他原因导致贫血以及血清肌酐浓度高或血压超过160/100 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)的患者。治疗组予以促红细胞生成素 α 治疗,并且当患者转铁蛋白饱和度<20%时即给予铁剂治疗。该研究主要终点是全因死亡与因心力衰竭加重而住院的复合发生率,其在治疗组与对照组之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),各亚组的分析也均无差异。在2013年美国内科医生协会的贫血与心脏治疗指南中,也汇总了16项关于ESA治疗的随机对照研究结果,尽管ESA治疗使CHF患者的贫血改善但未能降低CHF患者的病死率,也未能降低主要心血管事件的发生率,或减少患者的住院次数,因此该指南并不推荐ESA在CHF患者应用^[16]。

补铁早期主要用于与ESA的联合治疗。但近年单独应用铁剂治疗CHF的短期研究发现,对合并缺铁性贫血的NYHA心功能分级II~III级的患者给予静脉注射蔗糖铁,可改善NYHA心功能、生活质量量表评分及6分钟步行距离^[17]。FERRIC-HF研究是一项随机对照临床试验,经过16周的静脉补铁治疗,观察到CHF合并缺铁或不伴贫血患者的运动耐量均得到改善^[18]。

FAIR-HF试验^[19]是一项多中心、双盲、随机和安慰剂对照的静脉应用铁剂的临床研究,入选了459例NYHA心功能分级II~III级,左心室射血分数(LVEF) $\leq 40\%$ (NYHA心功能分级II级)或 $\leq 45\%$ (NYHA心功能分级III级)的缺铁性贫血心力衰竭患者,其缺铁性贫血的入选标准为血红蛋白:95~135 g/L,血清铁蛋白<100 $\mu\text{g/L}$ 或300 $\mu\text{g/L}$ 伴转铁蛋白饱和度<20%,予以静脉注射羧基麦芽糖铁治疗,直至血红蛋白>160 g/L或血清铁蛋白>800 $\mu\text{g/L}$ 或血清铁蛋白>500 $\mu\text{g/L}$ 伴转铁蛋白饱和度>50%,平均随访24周。主要终点是第24周时患者自我整体评分和NYHA心功能分级。

次要终点包括第 4、12 和 24 周的 6 分钟步行距离和健康相关生活质量。结果发现,虽然两组病例在病死率方面没有显著区别,但治疗组症状改善[患者总体评价 (PGA) 评分倾向于更佳的 $OR: 2.51$ (95%CI: 1.75, 3.61), $P < 0.0001$], NYHA 心功能分级改善 [改善了 1 级的 $OR: 2.40$ (95%CI: 1.55, 3.71), $P < 0.0001$], 6 分钟步行距离也有所提高。亚组分析显示,存在铁缺乏症的 CHF 患者,无论是否出现贫血,治疗组均可改善患者的 NYHA 心功能分级及生活质量。并且无论患者是否合并贫血或肾功能损害,这种保护效应均存在。

新近公布的 CONFIRM-HF 研究^[20]也是一项使用羧基麦芽糖铁 (FCM) 治疗心力衰竭伴铁缺乏患者的多中心、随机双盲、安慰剂对照研究,共纳入 304 例慢性稳定性症状性心力衰竭患者,其左心室射血分数 $\leq 45\%$, 脑钠肽浓度升高,并且均合并铁缺乏症 (定义为铁蛋白 $< 100 \mu\text{g/L}$ 或铁蛋白 $100 \sim 300 \mu\text{g/L}$, 但转铁蛋白饱和度 $< 20\%$), 其中治疗组接受羧基麦芽糖铁治疗,随访时间为 52 周。研究主要终点为 24 周后 6 分钟步行距离的改变。结果表明在第 24 周时,羧基麦芽糖铁组的患者 6 分钟步行距离试验的步行距离显著增加了 33 m ($P = 0.002$), 在第 36 周和第 52 周时差值比较均差异有统计学意义 (P 值均 < 0.001), 并且无论患者有无贫血,6 分钟步行距离均获得改善。次要终点包括 NYHA 心功能分级、患者整体评价、健康相关生活质量、第 6、12、24、36 和 52 周的疲劳评分以及羧基麦芽糖铁对心力衰竭恶化入院率的影响,其结果都获得改善。其中,羧基麦芽糖铁组的患者因心力衰竭恶化而住院的风险下降了 61% ($HR: 0.39$, $P = 0.009$), 而两组死亡人数和不良事件发生率无明显差异。研究得出静脉铁剂治疗合并铁缺乏的有症状心力衰竭可以改善患者心功能、心力衰竭症状以及生活质量,并可减少心力衰竭恶化入院率。

目前,铁剂有口服及静脉等不同剂型,口服铁剂比静脉补铁给药更便捷但起效较缓,胃肠道的不良反应较多,患者的依从性欠佳,对 CHF 患者而言,胃肠道吸收功能差,口服补铁吸收率仅 6%~20%, 往往影响治疗效果,有临床研究显示口服铁剂并未能改善 CHF 患者的症状及预后^[21,22]。静脉应用铁剂是较为快速和安全的手段,已进行的主要研究,如 FERRIC 和 FAIR-HF 等研究也均采用静脉制剂。2011 年发表的一项荟萃分析纳入了

14 项临床研究,其中包括 2 348 例静脉用羧基麦芽糖铁、832 例口服铁剂、384 例静脉用蔗糖铁的患者。结果显示静脉铁剂治疗在疗效上要优于口服铁剂,而不良反应却无显著区别^[23]。2012 年的另一项关于 CHF 患者进行补铁治疗的荟萃分析显示静脉补铁治疗改善生活质量参数,减少住院,并增加 6 分钟步行距离^[24]。就不同静脉铁剂而言,蔗糖铁等传统静脉铁剂仍存在一定输液反应,而新型静脉用铁剂如羧基麦芽糖铁、右旋糖苷铁等不良反应相对较小,在临床试验中观察到的患者依从性更好。

在补铁治疗的安全性方面,根据美国食品和药物管理局 (FDA) 的报告,一般常见的静脉用铁剂的不良反应包括恶心、腹泻、注射部位疼痛、瘙痒、眩晕等,未发现严重不良反应。但从分子机制上看,铁有抗氧化作用,可以抑制一氧化氮信号;因此,补铁治疗在理论上可能与血管内皮细胞功能障碍相关,因而可能增加冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 的危险^[25]。2012 年的这项关于心力衰竭患者进行补铁治疗的荟萃分析未发现铁剂治疗增加患者的不良反应发生率^[24]。在已经发表的研究中,也未发现补铁治疗增加冠心病的发病率。

综上所述,CHF 患者存在铁缺乏症,而铁缺乏症可在 CHF 患者出现贫血之前就影响患者的症状、运动能力及 NYHA 心功能分级,甚至预后 (如心力衰竭加重甚至死亡)。临床上,有必要在 CHF 患者中常规进行铁缺乏症的筛查。对于合并铁缺乏症的患者,无论是否合并贫血,补铁治疗特别是静脉用铁剂可改善患者的生活质量、运动能力及 NYHA 心功能分级。

参考文献:

- [1] DUNLAY S M, WESTON S A. Anemia and heart failure: a community study[J]. Am J Med, 2008, 121(8): 726-732.
- [2] HE S W, WANG L X. The impact of anemia on the prognosis of chronic heart failure: a meta-analysis and systemic review [J]. Congest Heart Fail, 2009, 15(3): 123-130.
- [3] GROENVELD H F, JANUZZI J L, DAMMAN K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(10): 818-827.
- [4] 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.

- [5] OKONKO D O, MANDAL A K, MISSOURIS C G, et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(12): 1241–1251.
- [6] NAITO Y, TSUJINO T, MATSUMOTO M, et al. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(3): H585–H593.
- [7] JANKOWSKA E A, ROZENTRYT P, WITKOWSKA A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2011, 17(11): 899–906.
- [8] EFSTRATIADIS G, KONSTANTINOUDIS D, CHYTAS I, et al. Cardio-renal anemia syndrome[J]. *Hippokratia*, 2008, 12(1): 11–16.
- [9] VAN CRAENENBROECK E M, PELLE A J, BECKERS P J, et al. Red cell distribution width as a marker of impaired exercise tolerance in patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(1): 54–60.
- [10] AUNG N, LING H Z, CHENG A S, et al. Expansion of the red cell distribution width and evolving iron deficiency as predictors of poor outcome in chronic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 1997–2002.
- [11] NANAS J N, MATSOUKA C, KARAGEORGOPOULOS D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(12): 2485–2489.
- [12] VAN DER MEER P, GROENVELD H F, JANUZZI J L Jr, et al. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis[J]. *Heart*, 2009, 95(16): 1309–1314.
- [13] JIN B, LUO X, LIN H, et al. A meta-analysis of erythropoiesis-stimulating agents in anaemic patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(3): 249–253.
- [14] SILVERBERG D S. The role of erythropoiesis stimulating agents and intravenous (IV) iron in the cardio renal anemia syndrome[J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(6): 609–614.
- [15] SWEDBERG K, YOUNG J B, ANAND I S, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(13): 1210–1219.
- [16] QASEEM A, HUMPHREY L L, FITTERMAN N, et al. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(11): 770–779.
- [17] BOLGER A P, BARTLETT F R, PENSTON H S, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(6): 1225–1227.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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*, 2014, Aug 31. pii: ehu385. [Epub ahead of print].
- [21] SILVERBERG D S, IAINA A, SCHWARTZ D, et al. Intravenous iron in heart failure: beyond targeting anemia[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2011, 8(1): 14–21.
- [22] BAILIE G R. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose in correcting iron-deficiency anemia: a review of randomized controlled trials across different indications [J]. *Arzneimittelforschung*, 2010, 60(6a): 386–398.
- [23] MOORE R A, GASKELL H, ROSE P, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data [J]. *BMC Blood Disord*, 2011, 11:4.
- [24] AVNI T, LEIBOVICI L, GAFTER-GVILI A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(4): 423–429.
- [25] JELANI Q U, KATZ S D. Treatment of anemia in heart failure: Potential risks and benefits of intravenous iron therapy in cardiovascular disease [J]. *Cardiol Rev*, 2010, 18(5): 240–250.

(收稿日期:2014-12-01)