

重组人促红细胞生成素治疗慢性心力衰竭的临床对照研究

范智文¹, 李志樑², 靳文³, 席玉胜¹, 傅强²

(1. 中国人民解放军第 421 医院心内科, 广州 510318; 2. 南方医科大学珠江医院心内科, 广州 510282; 3. 广东省第二人民医院心内科, 广州 510318)

摘要:目的 观察重组人促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)治疗慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者的临床疗效,并评估其药物安全性。方法 依据相应纳入及排除标准入选住院期间 CHF 患者 80 例,按随机数字表法随机分为 EPO 治疗组和对照组。在常规 CHF 治疗基础上,EPO 组加用依普定,对照组为单纯常规 CHF 药物治疗。共双盲治疗两个月。比较两组患者用药前后临床症状、心功能情况及远期预后。结果 EPO 治疗组治疗两个月后,患者运动耐量显著提高、心功能有所改善,心率显著低于对照组,尿量较对照组增多,左心室射血分数较对照组提高,差异有统计学意义($P<0.05$);EPO 治疗组 CHF 急性加重发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);但两组治疗前、后左心室舒张末内径(LVDD)及左心室收缩末内径(LVSD)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。不良反应为部分患者应用 EPO 一个月后出现血压升高,但与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 EPO 作为 CHF 的辅助治疗药物,治疗效果显著,且安全可行。

关键词:心力衰竭;促红细胞生成素;临床症状;心功能

中图分类号:R541.6

文献标志码:A

文章编号:1007-9688(2016)01-0059-03

A controlled clinical study of recombinant human erythropoietin on patients with chronic heart failure

FAN Zhi-wen¹, LI Zhi-liang², JIN Wen³, XI Yu-sheng¹, FU Qiang²

(1. Department of Cardiology, the No.421 Hospital of PLA, Guangzhou 510318, China; 2. Department of Cardiology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, China; 3. Department of Cardiology, Guangdong NO.2 Provincial People's Hospital, Guangzhou 510318, China)

Abstract: Objectives To observe the efficacy and safety of erythropoietin (EPO) administration in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** According to corresponding inclusion and exclusion criteria, a total of 80 hospitalized patients with CHF [New York Heart Association (NYHA) functional class III-IV] were randomly divided into EPO treatment group and control group. On the basis of the conventional CHF therapy, patients in EPO group received Epogen, and patients in control group received conventional CHF medical treatment. Double-blind treatment with EPO was conducted for two months. Clinical symptoms, cardiac function and long-term prognosis of patients with CHF before and after treatment were assessed. **Results** After 2 months' treatment, shortness of breath after exercise significantly reduced and exercise tolerance increased in EPO group. Furthermore, in EPO-treated patients, cardiac function improved, heart rate reduced, urine output increased and left ventricular ejection fraction (LVEF) increased ($P<0.05$); incidence of acute exacerbation of CHF was significantly lower than that in control group ($P<0.05$), but left ventricular end-diastolic diameter (LVDD) and left ventricular end-systolic diameter (LVSD) did not show great difference before and after treatment ($P>0.05$) in the two groups. In some patients, blood pressure increased after application of EPO in one month, but the difference was not significant ($P>0.05$). **Conclusions** As an adjuvant therapy, the efficacy of EPO in CHF is significant, and this drug is safe.

Key words: heart failure; erythropoietin; clinical symptoms; cardiac function

作者简介:范智文(1978-),男,主治医师,研究方向为冠心病、心力衰竭的临床及发病机制。

通信作者:李志樑, E-mail: lizhouxiaoyu@163.com

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是各种心血管疾病的终末阶段, 世界卫生组织已将 CHF 防治作为 21 世纪公共卫生领域重要任务之一。贫血在 CHF 患者中相当普遍^[1]。一项 15 万患者的 Meta 分析显示: 血红蛋白浓度偏低可使 CHF 患者全因病死率增加近 1 倍^[2], 因此, 改善贫血状态有望成为 CHF 患者一个全新治疗靶点。临床研究表明促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 可显著提高 CHF 并发贫血患者血红蛋白浓度^[3]。但目前有关贫血的分级和分类存在争议, 有关 EPO 在 CHF 中的干预性临床研究也得出不同结果, 因此, 需要进一步弄清是否 EPO 使用是安全的, 哪些患者应避免应用, 以及需要确定最佳治疗方案, 这些均需要逐渐积累相关临床研究数据^[4]。EPO 是特异性作用于红系祖细胞的造血生长因子, 动物研究显示, EPO 可能通过减少心肌细胞凋亡发挥心脏保护作用^[5]。合理应用 EPO 将开辟 CHF 治疗的新途径。但目前国内、外有关 EPO 在 CHF 患者中的应用的疗效及不良反应的临床数据较少, 且多为回顾性分析研究。本研究在常规治疗基础上加用 EPO, 以评估 EPO 对 CHF 的疗效及安全性, 为 EPO 治疗 CHF 积累更多临床证据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2011 年 5 月至 2014 年 6 月中国人民解放军第 421 医院收治入院并符合纳入标准的 80 例患者为研究对象。按随机数字表法随机分为 EPO 治疗组 40 例及对照组 40 例。治疗组: 男 26 例, 女 14 例; 年龄 (66.7±2.9) 岁; 体质量 (59.1±2.8) kg; 其中高血压心脏病 24 例, 冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 12 例, 扩张型心脏病 4 例。纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能 III 级 24 例, NYHA 心功能 IV 级 16 例。对照组: 男 23 例, 女 17 例; 年龄 (68.2±3.1) 岁; 体质量 (57.3±2.6) kg; 其中高血压心脏病 25 例, 冠心病 9 例, 扩张型心脏病 6 例。NYHA 心功能 III 级 26 例, NYHA 心功能 IV 级 14 例。两组性别构成、年龄、基础心脏病构成比较, 均差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

CHF 诊断标准: 所有患者 CHF 诊断均采用 Framingham CHF 诊断标准。纳入标准: (1) 有 CHF 症状及体征; (2) 超声心动图等辅助检查结果支持 CHF 诊断; (3) 按 NYHA 标准心功能分级 III~IV 级;

(4) 入选前未曾用过 EPO; (5) 心率 > 60 次/min, 血压 > 90/60 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。排除标准: (1) 肝及肾功能不全; (2) 低血压或休克; (3) 病态窦房结综合征等严重心律失常; (4) 阻塞性肺疾病; (5) 对 EPO 过敏; (6) 妊娠或哺乳期妇女^[2]。

1.2 治疗方法及随访

对照组: 一般治疗包括消除诱因、控制体质量、调整生活方式、心理治疗; 常规药物治疗包括以利尿药为基础 (呋塞米片, 20 mg/d)、血管紧张素转换酶抑制剂 (培哚普利片, 4 mg/d)、醛固酮受体阻断剂 (螺内酯片, 20 mg/d) 在重度 CHF 患者中应用, 心率大于 70 次/min 时加用 Beta 受体阻断剂 (琥珀酸美托洛尔缓释片, 47.5 mg/d)。EPO 组: 在对照组基础上加用 EPO (依普定, 皮下注射, 2 000 IU/次, 2 次/周, 使血红蛋白浓度维持在 120 g/L 左右)。两组患者共双盲治疗 2 个月随访 8 个月, 在随访的最后一个月对两组患者的临床疗效及安全性进行评估。

1.3 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 13.0 对临床研究数据进行分析。计量资料采用 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验方法。计数资料以率表示, 比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

同对照组相比较, EPO 治疗组患者气促发作频率、肺部湿性啰音均显著降低 ($P<0.05$), 如表 1 所示; 心功能显著改善, 如表 2 所示; 患者心率及尿量等各项临床指标也有所改善, 如表 3 所示。

表 1 两组治疗前后临床表现比较 [$n=40, n(\%)$]

项 目		治疗组	对照组
气促发作频率	显著减少	23(57.5)	18(45.0)*
	减少	14(35.0)	15(37.5)
	无减少	3(7.5)	7(17.5)
肺部湿啰音	显著减少	28(70.0)	21(52.5)*
	减少	10(25.0)	13(32.5)
	无减少	2(5)	6(15)

注: 与对照组比较, * $P<0.05$

2.2 两组治疗前、后超声心动图检查指标比较

治疗 2 个月后, 同对照组相比, 治疗组左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 显著提高 ($P<0.05$), 左心室舒张末内径 (left

表 2 两组治疗后心功能改善 (NYHA) 有效率比较
[n=40, n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
治疗组	22(55)	13(32.5)	5(12.5)	35(87.5)*
对照组	18(45)	12(30)	10(25)	30(75)

注:与对照组比较,*P<0.05

表 3 两组治疗前、后临床指标比较 [n=40, $\bar{x}\pm s$]

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
收缩压/mm Hg	132±4	125±6	136±5	127±3
舒张压/mm Hg	67±3	64±4	68±7	63±5
心率/次·min ⁻¹	91±8	75±6*	92±7	83±4
肌酐/mmol·L ⁻¹	97±10	101±11	95±9	103±10
钾离子/mmol·L ⁻¹	3.87±0.35	3.92±0.41	3.94±0.39	3.98±0.48
24 h 尿量/mL	1 480±184	1 710±275*	1 495±201	1 512±196

注:与对照组治疗后比较,*P<0.05

ventricular end-diastolic diameter, LVED) 及左心室收缩末内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVES) 显著降低 (P<0.05), 如表 4 所示。

2.3 不良反应

不良反应为部分患者皮下注射 EPO 一个月后出现皮下淤青, 一些患者出现血钾浓度轻度升高, 停药后可自行缓解。

3 讨论

本研究结果发现, 在常规药物基础上加上 EPO 治疗 CHF 两个月, 能显著提高患者运动耐量、有效改善心功能、显著减慢心率、增加患者尿量。同时, EPO 治疗组 LVEF 显著提高, 且 EPO 治疗组 CHF 急性加重发生率显著低于对照组治疗组不良反应发生率与对照组比较, 差异无统计学意义 (P>0.05)。上述结果提示 EPO 作为 CHF 辅助治疗的药物, 安全有效。

EPO 已在临床应用 20 余年, 最初在慢性肾脏病患者中应用^[6]。虽然 CHF 患者中贫血的患病率仍不确定, 但大量研究证实这两种疾病过程常常共

存, 且贫血与心力衰竭症状加重及存活率相关^[7-9]。在 CHF 不同阶段, 炎症因子通过抑制膜铁转运蛋白从而抑制肠道对铁的吸收, 而且 EPO 能有效抑制心力衰竭不同阶段多种炎症因子^[10]。确实, 贫血不仅仅与 CHF 休戚相关, 而且作为一个独立危险因素预示着心力衰竭的预后^[11]。心力衰竭患者因心功能逐渐减退, LVEF 低加之体液潴留等因素造成血流动力学紊乱, 从而导致内源性 EPO 减低^[12]。心力衰竭患者的贫血主要包括肾性、骨髓抑制, 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 及血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 药物副作用。贫血患者因携氧能力低下而加重心力衰竭, 从而迫使心脏通过增加心率适应缺氧。因此, 有效改善贫血成为 CHF 患者治疗的重要途径。尽管补充铁剂可改善部分心力衰竭患者的临床症状, 但新近研究显示, 患者对临床医师开具的铁剂依从性较差, 这主要是因为长期服用铁剂对胃肠道的刺激作用较大^[13]。因此, 研究患者依从性高的治疗方案势在必行。我们的研究结果清晰地显示, EPO 可显著改善 CHF 患者临床症状及反映心功能的客观指标。究其机制, 在 CHF 进展过程中, EPO 还能降低心肌细胞凋亡率, 减轻血管内皮细胞损伤及改善微循环^[1, 14]。此外, EPO 能改善携氧能力, 这主要与其显著增加患者血红蛋白浓度有关, 研究显示血红蛋白浓度增加可显著改善心功能 (NYHA) 及 LVEF, 同时能减少利尿药的使用, 并减少住院率^[15]。但也有研究结果与之相反^[16]。这可能与纳入标准及 EPO 使用剂量不同有关。

本研究中, 我们应用重组人 EPO 治疗 CHF 的目的不单是为了缓解贫血, 更重要的是希望改善心力衰竭患者的症状及预后。尽管我们的研究结果令人鼓舞, 但长期应用 EPO 尚存在一些副作用。如何优化 EPO 治疗 CHF 的方案成为今后的研究重点, 包括不同剂量 EPO, 不同疗程, 对于不同病因所致 CHF 的临床疗效及副作用均有待多临床数据的支持。

表 4 两组治疗前、后超声心动图检查指标比较

[n=40, $\bar{x}\pm s$]

组别	治疗前			治疗后		
	LVED/mm	LVES/mm	LVEF/%	LVED/mm	LVES/mm	LVEF/%
治疗组	63.20±3.71	52.67±3.25	33.01±4.52	59.03±3.49	45.38±5.47	43.05±2.63
对照组	65.74±5.04	53.12±4.15	32.72±5.13	63.71±6.36	52.15±6.14	36.51±4.25
P值	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

(下转第 77 页)

- Biochem, 2013, 46(12): 1013-1019.
- [6] 韩英, 张影, 杨柳, 等. CysC、CRP 联合检测在诊断心功能不全中的价值 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(14): 3432-3433.
- [7] 吴焱贤, 黄裕立, 陈玉映, 等. 血浆 NT-proBNP 与急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者冠脉病变的相关性研究 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(13): 2135-2137.
- [8] CORTÉS R, PORTOLÉS M, ROSELLO-LLETÍ E, et al. Impact of glomerular filtration rate on urinary BNP and NT-proBNP levels in heart failure [J]. *Peptides*, 2012, 33(2): 354-358.
- [9] 刘表虎, 王全师, 朱向明, 等. 实时三维超声节段收缩非同步指数评价慢性心功能不全患者左室非同步运动与收缩功能的关系 [J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(8): 1122-1126.
- [10] 姚宗芹, 李光彩, 李广峰, 等. 不同病因心功能不全患者血清脑钠肽与射血分数的相关性研究 [J]. 重庆医学, 2014, 43(5): 603-605.
- [11] 洪冰, 林祥灿. 原发性高血压患者血浆 NT-proBNP 的检测 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(2): 298-299.
- (收稿日期: 2015-05-27)

(上接第 61 页)

参考文献:

- [1] TILLING L, CLAPP B. Erythropoietin: a future therapy for failing hearts? [J]. *Heart Fail Rev*, 2012, 17(3): 475-483.
- [2] 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.
- [3] MANCINI D M, KATZ S D, LANG C C, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure [J]. *Circulation*, 2003, 107(2): 294-299.
- [4] PALAZZUOLI A, RUOCCO G, PELLEGRINI M, et al. The role of erythropoietin stimulating agents in anemic patients with heart failure: solved and unresolved questions [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2014, 10: 641-650.
- [5] CAI Z, MANALO D J, WEI G, et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2003, 108(1): 79-85.
- [6] PHROMMINTIKUL A, HAAS S J, ELSIK M, et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis [J]. *Lancet*, 2007, 369(9559): 381-388.
- [7] AL-AHMAD A, RAND W M, MANJUNATH G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(4): 955-962.
- [8] TANNER H, MOSCHOVITIS G, KUSTER G M, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2002, 86(1): 115-121.
- [9] VAN DER MEER P, VOORS A A, LIPSIC E, et al. Erythropoietin in cardiovascular diseases [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(4): 285-291.
- [10] JANKOWSKA E A, VON HAEHLING S, ANKER S D, et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(11): 816-829.
- [11] EZEKOWITZ J A, MCALISTER F A, ARMSTRONG P W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure [J]. *Circulation*, 2003, 107(2): 223-225.
- [12] PALAZZUOLI A, ANTONELLI G, NUTI R, et al. Anemia in cardio-renal syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms [J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(6): 603-607.
- [13] ANKER S D, COMIN COLET J, FILIPPATOS G, et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(25): 2436-2448.
- [14] TIMMER S A, DE BOER K, KNAAPEN P, et al. The potential role of erythropoietin in chronic heart failure: from the correction of anemia to improved perfusion and reduced apoptosis? [J]. *J Card Fail*, 2009, 15(4): 353-361.
- [15] MANCINI D M, KATZ S D, LANG C C, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure [J]. *Circulation*, 2003, 107(2): 294-299.
- [16] SWEDBERG K, YOUNG J B, ANAND I S, et al. RED-HF Committees; REDHF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(13): 1210-1219.
- (收稿日期: 2015-05-25)