

综述

慢性心力衰竭合并贫血或铁缺乏患者治疗的研究进展

熊家瑞 黎明江

(武汉大学人民医院心内科,湖北省武汉市 430060,电子邮箱:lqcio@163.com)

【摘要】 贫血或铁缺乏是慢性心力衰竭患者常见的并发症,合并有贫血或铁缺乏的慢性心力衰竭患者临床症状更严重、再住院率以及病死率更高。多种原因可导致心力衰竭患者并发贫血,如缺铁、炎症、促红细胞生成素水平低下、肾功能不全、处方药、血液稀释等。在临床上,贫血的主要治疗手段有输注红细胞及促红细胞生成素、口服铁剂、静脉注射铁剂以及铁调素表达阻断剂,但现行指南只推荐静脉注射铁剂治疗贫血。本文对慢性心力衰竭合并贫血的病因、治疗方案以及预后等方面进行综述。

【关键词】 心力衰竭;贫血;缺铁;病因;治疗;综述

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2019)11-1435-04

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2019.11.24

慢性心力衰竭是心血管病的终末阶段,严重威胁人类的健康。国外流行病学研究显示,心力衰竭的五年病死率甚至高于部分恶性肿瘤^[1]。贫血和缺铁是心力衰竭常见的并发症之一,均是心力衰竭预后不良的独立预测指标,二者同时或单独存在均与较差的临床状态和临床结局相关^[2]。

心力衰竭患者,当男性血红蛋白 < 13 g/dL,女性 < 12 g/dL时定义为心力衰竭合并贫血;当铁蛋白 < 100 μg/L或转铁蛋白饱和度 < 20%且铁蛋白水平为 100 ~ 299 μg/L时定义为心力衰竭合并铁缺乏^[3]。据报道,稳定性心力衰竭患者贫血发病率约为 30%,因心力衰竭住院的患者贫血发病率约 50%^[4];而缺铁的发生率为 37% ~ 61%^[5]。与无贫血或铁缺乏的患者相比,合并贫血或铁缺乏的心力衰竭患者年龄偏大,且以女性居多,其心功能更差、运动能力更低、健康相关的生活质量也更差、对利尿剂有更严格的要求、神经激素和促炎细胞因子活化水平更高,更容易并发糖尿病、慢性肾脏疾病^[6]。本文就心力衰竭合并贫血或铁缺乏患者的发病原因、治疗及预后的研究进展进行综述。

1 心力衰竭患者出现贫血或铁缺乏的原因

心力衰竭合并贫血或铁缺乏的病因和发病机制较为复杂,最常见的原因有炎症、铁吸收障碍。

1.1 炎症、铁缺乏或铁利用障碍、铁调素合成增加 心力衰竭患者血浆中促炎细胞因子水平升高,特别是肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF-α)、

白细胞介素 (interleukin, IL)-1 和 IL-6 水平升高,其可以抑制促红细胞生成素的合成^[7];此外,IL-6 可以刺激肝脏合成铁调素,铁调素可下调铁转运蛋白-1 的表达,抑制胃肠道对铁的吸收(绝对性铁缺乏),且还可以抑制巨噬细胞和肝细胞释放铁(功能性铁缺乏)^[8-9]。此外,2/3 的心力衰竭患者接受抗血小板和/或抗凝剂治疗,这也可能导致胃肠道轻微出血,从而导致铁的流失^[10-11]。

1.2 促红细胞生成素产生减少 心力衰竭患者血清促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 水平不受血红蛋白水平的影响,与心力衰竭严重程度呈正相关,是预测患者生存及预后的指标。心力衰竭患者常存在肾灌注受损、液体潴留和全身缺氧^[12],而肾功能障碍可导致 EPO 产生减少;同时营养不良和促炎细胞因子水平升高也可以导致 EPO 生成减少而引起贫血^[13]。

1.3 血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂及 β 受体阻滞剂的应用 血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂和 β 受体阻滞剂是慢性心力衰竭患者的常规用药,但是血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂通过抑制肾素-血管紧张素系统,抑制 EPO 和骨髓红系祖细胞的产生,使机体血红蛋白生成减少^[14]。此外,红细胞祖细胞上的 EPO 受体与 β2 受体具有相似的化学结构,而肾脏周细胞生成 EPO 的过程受到交感神经支配,服用 β 受体阻滞剂后,周细胞生成 EPO 减少^[15]。因此,与美托洛尔相比,卡维地洛可使患者的血红蛋白水平有

作者简介:熊家瑞(1993~),男,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:冠心病的基础与临床。

通信作者:黎明江(1967~),男,博士,主任医师,研究方向:介入心脏病学,电子邮箱:mingjiangli@whu.edu.net。

轻微下降^[16]。

1.4 血液稀释 所有收缩性心力衰竭患者和 71% 的舒张性心力衰竭患者都存在容量负荷过重情况,这可导致血液稀释^[14],而血液稀释有可能引起贫血。

2 心力衰竭合并贫血或铁缺乏预后不良的相 关机制

心力衰竭合并贫血或铁缺乏患者预后不良与多种因素有关。心力衰竭合并贫血患者肾脏氧含量减少,支配肾脏血管的交感神经和肾素-血管紧张素系统活动增加,从而使肾血流量和肾小球滤过率降低,近端肾小管重吸收钠增加,心脏容量负荷过重,导致左室重塑和肥大。此外,心力衰竭伴贫血患者常合并多种疾病,如低白蛋白血症、慢性肾脏病、慢性炎症以及营养不良等,这均会导致患者预后不佳。此外,铁缺乏可引起心肌结构和功能改变,肌红蛋白氧储存减少,组织氧化能力减弱,线粒体和左室功能障碍,最终导致预后不佳。

3 治疗方案

3.1 口服铁剂 口服铁剂(如硫酸亚铁)是治疗缺铁性贫血患者方法之一,具有服用方便、成本低的特点。但口服铁剂起效慢、利用率低、对胃肠道刺激性较大,目前已较少用于治疗心力衰竭合并缺铁性贫血。一项多中心、随机、安慰剂对照的双盲研究显示,口服铁剂纠正贫血的疗效与静脉注射铁剂的疗效相当,但静脉注射铁剂在增强运动能力方面更有优势^[17]。

3.2 静脉注射铁剂 静脉注射铁剂给药次数相对较少,即使在炎症条件下,它也能迅速恢复铁的储存,且可以减少胃肠道副作用,并且不依赖于患者的服药依从性。但静脉注射铁剂费用较高,并且可能导致致命的超敏反应,治疗过程需密切监测,以免出现铁超负荷。目前,蔗糖铁和羧基麦芽糖铁已应用于临床^[18],且已进行了一些前瞻性研究,均提示静脉注射铁可以改善心力衰竭患者的临床症状,提高生活质量,改善预后。一项荟萃分析结果显示,静脉注射羧基麦芽糖铁治疗心力衰竭合并铁缺乏患者,可以降低患者的再住院率和心血管死亡率,且不会增加不良事件发生率^[19-20]。2016 年欧洲心脏病学会发布的心力衰竭指南中指出:对于症状性射血分数下降的心力衰竭合并铁缺乏患者,应考虑静脉补铁治疗,以缓解临床症状、改善运动能力和生活质量,并将之作为

II a 类推荐,证据水平为 A 级^[3]。2017 年美国心脏病学会、美国心脏协会、美国心力衰竭学会联合发布的心力衰竭管理指南将静脉补铁治疗作为 II b 类推荐,证据水平为 BR 级^[21]。正常生理条件下,十二指肠可调节铁的摄取水平以防止铁过载^[22],但通过静脉补充铁剂时,很容易导致转铁蛋白饱和度 >70% ~ 85%,从而引起铁过载,增加菌血症的发生风险,最终导致广泛的组织损伤和内皮功能障碍,引起心血管不良预后^[23]。因此对心力衰竭合并缺铁患者进行静脉注射铁剂治疗时需防止铁过载。

3.3 红细胞生成刺激剂 红细胞生成刺激剂(erythropoiesis-stimulating agents, ESAs)治疗心力衰竭合并贫血患者一直存在争议,其研究结果也不尽相同。有研究显示,EPO 不能改善射血分数降低的慢性心力衰竭伴轻中度贫血患者的主要临床结局(即全因死亡率或心力衰竭恶化住院率)及次要临床结局,且可增加卒中及血栓栓塞发生率^[24]。因此,仅推荐心力衰竭合并贫血同时患有慢性肾脏病的患者使用 ESAs。2016 年欧洲心脏病学会发布的心力衰竭指南未推荐采用 ESAs 治疗心力衰竭合并贫血^[3];2017 年美国心脏病学会、美国心脏协会、美国心力衰竭学会联合发布的心力衰竭管理指南建议心力衰竭合并贫血患者不应采用 ESAs 来改善发病率和死亡率^[21];而 2014 年中国心力衰竭指南将 ESAs 治疗心力衰竭合并贫血作为 II b 类指征,证据水平 C 级,因此,目前该治疗方案是否可行,患者能否从中获益尚未明确^[25]。

3.4 输注红细胞输血 主要用于急性期严重贫血的心力衰竭患者。Kao 等^[26]发现,对心力衰竭合并贫血患者给予输血虽然具有较好的短期疗效,但患者并未长期获益,且输血是患者死亡最强的独立预测因素。因此,大量输注红细胞对心力衰竭伴贫血患者并不一定有益,甚至可能会导致更严重的预后^[27],对无贫血症状的患者,特别是非性贫血患者,不应进行常规输血治疗。

3.5 铁调素表达阻断剂 铁调素主要调节铁吸收和分布,心力衰竭患者铁调素水平升高,过多的铁调素抑制十二指肠吸收铁的同时也抑制网状内皮细胞释放铁,从而引起功能性缺铁。抑制铁调素生成是治疗缺铁患者的一种新方法,但相关研究仍处于实验阶段,其研究方向主要有抑制铁调素基因的表达、提升铁调素抗体的活性以及阻断铁调素信号传导^[28]。有研究显示,螺内酯可以抑制铁调素的表达,但下调铁

调素水平对心力衰竭合并缺铁患者是否有益需要进行前瞻性研究加以明确^[28]。

4 总结与展望

贫血和绝对或者相对的缺铁是心力衰竭患者常见的并发症,发病原因尚不明确,目前认为铁缺乏、炎症、肾功能不全是其主要的发病机制。使用静脉注射铁剂(羧基麦芽糖铁)治疗心力衰竭合并贫血可获得一定的疗效,但对于纠正缺铁症状后后续如何治疗,相关指南并未明确说明,同时静脉注射铁剂还存在铁过载的风险,应掌握好其治疗剂量及治疗时间。ESAs虽然可以增加心力衰竭合并贫血患者的血红蛋白水平,但其改善临床症状的效果并不明显,还可能引起相关血栓栓塞并发症,因此临床上不推荐采用ESAs治疗。

参 考 文 献

[1] Janaswamy P, Walters TE, Nazer B, et al. Current treatment strategies for heart failure: role of device therapy and LV reconstruction[J]. *Curr Treat Options in Cardiovasc Med*, 2016, 18(9):57.

[2] Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity, and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(11):1 780 - 1 786.

[3] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27):2 129 - 2 200.

[4] Groenveld HF, Januzzi JL, 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.

[5] Wong CC, Ng AC, Kritharides L, et al. Iron deficiency in heart failure: looking beyond anaemia[J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(3):209 - 216.

[6] Beedkar A, Parikh R, Deshmukh P. Heart failure and the iron deficiency[J]. *J Assoc Physicians India*, 2017, 65(11):79 - 80.

[7] Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis[J]. *Am Heart J*, 2013, 165(4):575 - 582. e3.

[8] Silverberg DS, Wexler D, Schwartz D. Is correction of iron deficiency a new addition to the treatment of the heart failure? [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(6):14 056 - 14 074.

[9] Murphy CL, McMurray JJ. Approaches to the treatment of anaemia in patients with chronic heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2008, 13(4):431 - 438.

[10] Jankowska EA, Von Haehling S, Anker SD, et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(11):816 - 829.

[11] Anand IS. Pathophysiology of anemia in heart failure[J]. *Heart Fail Clin*, 2010, 6(3):279 - 288.

[12] Belonje AM, Voors AA, van der Meer P, et al. Endogenous erythropoietin and outcome in heart failure[J]. *Circulation*, 2010, 121(2):245 - 251.

[13] Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(7):394 - 410.

[14] van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD, et al. Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure[J]. *Circulation*, 2005, 112(12):1 743 - 1 747.

[15] 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.

[16] Nagatomo Y, Yoshikawa T, Okamoto H, et al. Presence of autoantibody directed against β 1-adrenergic receptors is associated with amelioration of cardiac function in response to carvedilol: Japanese chronic heart failure (J-CHF) study[J]. *J Card Fail*, 2015, 21(3):198 - 207.

[17] Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4):3 439 - 3 442.

[18] Drozd M, Jankowska EA, Banasiak W, et al. Iron therapy in patients with heart failure and iron deficiency: review of iron preparations for practitioners[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2017, 17(3):183 - 201.

[19] Anker SD, 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):2 436 - 2 448.

[20] Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet JA, 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*, 2015, 36(11):657 - 668.

求。手术时为了避免盲目性,应根据患者个体差异,实行个性化的治疗方案,目前常采用的精准定位方法包括手持式单向彩色多普勒超声、彩色多普勒超声、数字减影血管造影、CT血管成像、磁共振血管成像等。本组22例患者中,部分患者是二次修复手术,初次手术时已经破坏受区血管,需要远距离吻合血管。游离胸背动脉穿支皮瓣的血管蒂较长,最长可达10~12 cm^[7],可以与邻近的知名动脉相吻合,皮瓣设计更加灵活,明显降低手术的难度。我们的手术体会是:(1)吻合血管:部分患者创面残留的血管由于长时间暴露或并发感染,导致血管内膜损害,吻合血管时需要先修剪血管,而修剪后的血管变短,吻合难度大,需要术者有熟练的显微外科技术,保证血管的吻合质量,提高皮瓣成活率。(2)血管蒂的分离技巧:穿支皮瓣的穿支血管如行走于肌间隙,则容易分离;如果皮瓣的穿支血管行走于肌肉中,则分离难度大,分离时容易损伤穿支血管。分离时沿皮瓣边缘切开皮瓣并且分离到皮支血管穿出点,再用弯钳轻轻拨动穿支血管,可见血管周围的肌纤维移动,在显微镜下根据肌纤维的传动方向,用精细弯钳小心分离,可以完整分离出穿支血管。(3)感染创面的处理:高锰酸钾溶液有较强的氧化性及杀菌作用,并且有收敛伤口、除臭、无耐药等优点^[8],对并发创面感染的患者,可使用1:5 000高锰酸钾溶液外敷创面,减少创面渗出,有效控制感染。(4)创面护理:创面护理是大面积头皮缺损修复术后的难题,如果头皮缺损部位在枕部或颞部,皮瓣修复后患者熟睡时可能压迫皮瓣或血管蒂,如不及及时发现,会造成血管危象,皮瓣坏死。因此,护理人员应定时查房,注意观察创面情况,并且术前教育时要求患者注意睡眠姿势,指导家属细心观察、护理,防止并发症的发生。本组22例头皮大面积

缺损患者,施行游离胸背动脉穿支皮瓣移植术后皮瓣全部成活,未发生血管危象;随访时有21例患者皮瓣生长良好,血供丰富,质地柔软,接触感良好,有1例肿瘤患者术后复发死亡,表明该术式是修复头皮大面积缺损的理想术式。

参 考 文 献

- [1] Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle[J]. Br J Plast Surg, 1989, 42(6): 645.
 - [2] Angrigiani C, Grilli D, Siebert J. Latissimus dorsi musculocutaneous flap without muscle[J]. Plast Reconstr Surg, 1995, 96(7): 1 608 - 1 614.
 - [3] Kim JT, Koo BS, Kim SK. The thin latissimus dorsi perforator-based free flap for resurfacing[J]. Plast Reconstr Surg, 2001, 107(2): 374 - 382.
 - [4] Geddes CR, Morris SF, Neligan PC. Perforator flaps: evolution, classification, and applications[J]. Ann Plast Surg, 2003, 50(1): 90 - 99.
 - [5] 杨太平, 唐茂林, Steve F, 等. 胸背动脉穿支皮瓣的解剖研究和临床应用[J]. 中国临床解剖学杂志, 2006, 24(3): 240 - 242.
 - [6] 唐举玉, 杜威, 宋达疆, 等. 胸背动脉穿支皮瓣移植修复不同部位皮肤软组织缺损16例[J]. 中华整形外科杂志, 2013, 29(3): 178 - 180.
 - [7] 龙海光, 叶华, 邹崇琪, 等. 游离胸背动脉穿支皮瓣修复头皮肿瘤创面15例[J]. 中华显微外科杂志, 2016, 39(6): 606 - 608.
 - [8] 郭丽贞, 高风勤, 梁惠燕. 高锰酸钾溶液联合新型湿性敷料在慢性皮肤溃疡中的应用[J]. 沈阳医学院学报, 2016, 18(1): 32 - 33, 50.
(收稿日期: 2019-03-07 修回日期: 2019-05-16)
-
- (上接第1437页)
- [21] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. J Card Fail, 2017, 23(8): 628 - 651.
 - [22] Hamanaka RB, Chandel NS. Mitochondrial reactive oxygen species regulate cellular signaling and dictate biological outcomes[J]. Trends Biochem Sci, 2010, 35(9): 505 - 513.
 - [23] Murphy CJ, Oudit GY. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. J Card Fail, 2010, 16(11): 888 - 900.
 - [24] Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure[J]. N Engl J Med, 2013, 368(13): 1 210 - 1 219.
 - [25] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2014, 42(24): 3 - 10.
 - [26] Kao DP, Kreso E, Fonarow GC, et al. Characteristics and outcomes among heart failure patients with anemia and renal insufficiency with and without blood transfusions (public discharge data from California 2000 - 2006) [J]. Am J Cardiol, 2011, 107(1): 69 - 73.
 - [27] Tang YD, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes[J]. Heart Fail Rev, 2008, 13(4): 387 - 392.
 - [28] Mleczko-Sanecka K, da Silva AR, Call D, et al. Imatinib and spironolactone suppress hepcidin expression[J]. Haematologica, 2017, 102(7): 1 173 - 1 184.
(收稿日期: 2019-03-12 修回日期: 2019-05-10)