

· 综 述 ·

心力衰竭合并贫血的研究进展*

陈 佳 综述,张冬颖,覃 数[△]审校
(重庆医科大学附属第一医院心血管内科 400016)

关键词:心力衰竭;贫血;铁剂;促红细胞生成素
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.04.043 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2014)04-0487-03

心力衰竭(简称:心衰)是目前严重危害中国人民身体健康的心血管疾病,目前中国的心衰患者已达到 500 万。虽然随着β受体阻滞剂和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂的广泛应用,以及其他一系列新技术的开展,使心衰的治疗和预后取得很大的改观^[1-2]。但是就总体而言,目前心衰的治疗效果仍然较差,长期生存率仍然较低。如何改善心衰患者的治疗和预后是目前世界心血管病学界面临的巨大挑战。越来越多的研究发现,大量心衰患者合并不同程度的贫血,而贫血是影响心衰患者预后的重要独立危险因素之一。近年来,围绕着心衰和贫血这一主题在流行病学、病因及治疗学方面展开了一系列广泛而深入地研究,取得了一定的成果,本文对此作一综述。

1 流行病学

心衰患者中贫血的患病率很高,但是在不同的文献报道中该患病率从 15.9%~23.0%不等,有较大的差异^[3-5]。造成这种差异的原因首先在于上述研究中对于贫血的纳入标准不一致;其次,心衰的严重程度与贫血的发生密切相关,根据纽约心脏病分级(NYHA)标准,不同的临床试验中所纳入的各级心衰患者的比例不尽相同,也会影响到该类人群中贫血的患病率。

2 病 因

2.1 铁元素缺乏 导致心衰患者铁元素缺乏的常见原因有:心衰患者常伴有肠道淤血水肿,导致铁元素的吸收障碍;心衰患者常合并其他心血管疾病如冠心病、房颤等需要长期服用抗凝药物,易致胃肠道长期慢性失血;心衰患者体内铁调素水平升高,抑制转铁蛋白活性和肠道内铁的吸收,并能抑制内皮网状系统中铁元素的释放;另外,除了铁元素缺乏,心衰患者体内交感肾上腺髓质系统和 RAAS 系统激活,引起大量炎症因子释放,进而抑制体内促红细胞生成素(EPO)的活性,导致的铁元素利用障碍也是心衰患者易合并贫血的重要原因^[6-7]。

2.2 骨髓造血功能下降 由于炎症因子的大量释放,导致心衰人群的骨髓造血细胞对 EPO 发生抵抗,从而导致红系分化过程中大量细胞发生凋亡,使心衰人群中红系、粒系和单核细胞系集落形成单位的数量均明显少于健康人群^[8]。

2.3 其他 一氧化氮和维生素 D 缺乏,血液稀释,心衰治疗药物如血管紧张素转化酶抑制剂、部分β受体阻滞剂的应用及甾体类激素代谢异常等,均可促进或导致心衰人群中贫血的发生^[9]。

3 贫血对心衰患者的影响

贫血发生后,由于红细胞携氧总量的下降,会造成机体组

织缺氧和一氧化氮释放,引起外周血管扩张和外周阻力下降,从而激活髓质交感神经系统和 RAAS 系统,增加抗利尿激素的分泌,最终造成水钠潴留及心衰患者临床症状的恶化。此外,长期的神经内分泌改变会导致心肌肥厚和心室扩张,从而对心衰患者的预后产生不利影响^[10]。

一项纳入了 1 500 000 例心衰患者的荟萃分析显示,合并贫血患者的病死率是无贫血患者的 2.0 倍,即使在校正年龄、肾功能不全等危险因素后病死率仍为无贫血患者的 1.5 倍。同时该分析显示心衰合并贫血不仅增加心血管风险,也会使患者活动耐量和生活质量降低,并增加再住院率。而 ANCHOR 研究则进一步证实血红蛋白水平对心衰患者的影响呈“U”型,即当血红蛋白水平大于 17 g/dL 和小于 13 g/dL 时,心衰患者的病死率和再入院率均明显增加;而血红蛋白维持在 17 g/dL 和 13 g/dL 时,对心衰人群的预后无显著影响。该研究同时发现当血红蛋白水平位于 12.9~9.0 g/dL 时,随着血红蛋白水平的降低,心衰患者的病死风险不断增大,危险度(HR)从 1.16(95%CI:1.11~1.21)增加到 3.48(95%CI:3.25~3.73)^[11]。

近年来,心肾综合征已经越来越引起心血管医师的重视。有研究显示,贫血和肾功能不良是影响心衰患者预后的最重要因素,而肾功能不良患者常合并贫血。心、肾功能不全和贫血形成恶性循环的病理生理三角,及时纠正贫血对于打破该恶性循环,改善心衰患者的预后具有重要意义^[12]。

4 治 疗

由于导致心衰患者贫血的原因主要在于铁元素的吸收和利用障碍,以及神经内分泌系统的过度激活导致的内源性 EPO 和骨髓功能低下,因此临床对于心衰患者合并的贫血的治疗主要通过补充铁剂和外源性 EPO。

4.1 补充铁剂 补充铁剂可通过口服和静脉途径来进行,相较于静脉补铁,口服补铁更加安全。但由于心衰患者体内铁调素水平上升及普遍存在的不同程度的肠道淤血水肿,导致铁元素的吸收障碍,加之部分患者对口服补铁不能耐受,从而使口服补铁在此类患者中的应用受到很大限制,故目前临床上补铁治疗多通过静脉途径进行。已有多项研究证实,与对照组相比,给予静脉补铁治疗后,可以显著提升患者的血红蛋白水平,改善患者的心衰症状,降低脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,提高运动耐量,并大幅降低患者在 1 年内的心衰再住院率和病死率^[13-15]。FAIR-HF 研究是目前针对心衰合并贫血的人群进行静脉补铁治疗是否获益的最大规模研究,共纳入 459 例患者,给予补铁治疗并随访 6 个月后,结果显示治疗组中约有 50%

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(81100196);国家临床重点专科建设项目经费资助(财社[2011]170 号);重庆市自然科学基金资助项目(CSTC,2011BB5133)。 作者简介:陈佳(1987—),在读硕士,主要从事冠心病、高血压、心力衰竭的研究工作。 △ 通讯作者, Tel:13101345177;E-mail:qinshu@21cn.com。

的患者 Patient Global Assessment 评分升高,而对照组中这一比例仅为 28%;随访结束后 47% 的治疗组患者 NYHA 心功能为 I~II 级,对照组仅有 30%;另外治疗组中 6 分钟步行实验和健康生活质量评分较对照组也有显著提高^[16]。

特别值得注意的是,有研究发现伴有铁元素缺乏但并不合并贫血的心衰患者接受补铁治疗后,临床症状和生活质量仍能得到显著改善,提示补充铁剂可能会使心衰患者获益。导致这种现象的原因可能在于铁元素是细胞能量代谢和线粒体呼吸链中关键酶的重要辅基,补充铁元素会提高该类酶的活性,提高细胞氧化磷酸化的效率和三磷酸腺苷(ATP)的生成,从而使心功能得到改善。当然,这一结论尚需更多的循证医学证据。

目前的研究尚未确定心衰合并贫血的患者中,开始进行补铁治疗的血红蛋白水平以及铁代谢指标,补铁治疗的剂量和疗程也不统一。有文献推荐只有在心衰患者症状严重且血清铁大于 100 $\mu\text{g/L}$ 或血清铁 100~299 $\mu\text{g/L}$ 但转铁蛋白饱和度小于 20% 时才推荐应用铁剂治疗^[17]。

4.2 补充 EPO 除了静脉补铁之外,大量研究证实补充外源性 EPO 及其他促红细胞生成制剂(ESA)也是提高心衰患者的血红蛋白水平,改善心衰患者症状和预后的有效方法^[18-19]。一项纳入了 11 个随机对照试验的荟萃分析显示,对心衰合并贫血患者皮下注射 ESA,随访 2~12 个月后发现患者运动持续时间、6 分钟步行距离及左室射血分数均明显增加,心衰再住院率显著降低,且并未增加不良事件发生率^[20]。相比于静脉输注,皮下注射 EPO 虽然具有更好的安全性,但仍然有增加血栓生成的风险并可导致铁元素缺乏。另外,EPO 应用剂量较大时,由于其可以升高血压、增加血流速度,从而增加心血管不良事件的发生率,导致病死率上升^[21]。有鉴于此,EPO 在临床中的应用多被它的一个类似物——阿法贝泊汀(darbepoetin alfa)取代。阿法贝泊汀与 EPO 的化学结构和药理功能类似,但安全性更高,更加适用于心衰尤其是合并较高血栓风险的患者^[22]。

尤其需要主要的是,ESA 除了提高血红蛋白水平,间接改善心衰患者的症状和预后外,还可以增加心脏血管生成,抑制心肌细胞凋亡,对心衰患者发挥直接的保护作用^[23]。

虽然目前的研究显示了纠正贫血在改善心衰患者症状和生活质量,减少再住院率及病死率方面的良好前景,纠正贫血对于心衰患者的确切治疗价值仍有待于多中心大样本随机双盲的研究的进一步证实。

虽然在某些问题上尚有争议,但是大量研究已经显示了补充铁剂或 ESA 对于心衰合并贫血的患者的良好应用价值。但是人们需要注意到相关研究多为小样本、单中心的研究,随访时间也相对较短。目前正在进行的几项多中心随机对照双盲研究将为这一观念提供更坚实的循证基础。在临床实践中,广大心血管内科医生在心衰常规治疗的基础上,也应该重视心衰患者的血红蛋白水平,适时补充合适剂量的铁剂或促红细胞生成制剂,积极纠正患者的贫血状态,以期进一步改善心衰患者的治疗效果。

参考文献:

- [1] Dobrek TP. Neuroendocrine activation as a target of modern chronic heart failure pharmacotherapy[J]. Acta Pol Pharm, 2011, 68(3): 307-316.
- [2] Abraham WT, Smith SA. Devices in the management of

- advanced, chronic heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2013, 10(2): 98-110.
- [3] 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.
- [4] Mitsuyama S. Val-HeFT trial—evidence for valsartan in heart failure[J]. Nihon Rinsho, 2008, 65 (Suppl 4): 502-506.
- [5] Anker SD, Voors A, Okonko D, et al. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction; data from the OPTIMAAL trial[J]. Eur Heart J, 2009, 30(11): 1331-1339.
- [6] Alexandrakis MG, Tsirakis G. Anemia in heart failure patients[J]. ISRN Hematology, 2012, 2012: 246915.
- [7] Ganz T, Nemeth E. Heparin and disorders of iron metabolism[J]. Annual Rev Med, 2011, 62: 347-360.
- [8] Westenbrink BD, Voors AA, de Boer RA, et al. Bone marrow dysfunction in chronic heart failure patients[J]. Eur J Heart Failure, 2010, 12(7): 676-684.
- [9] van Veldhuisen DJ, Anker SD, Ponikowski P, et al. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches[J]. Nature Rev Cardiol, 2011, 8(9): 485.
- [10] Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, et al. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure; the CHARM programme[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(20): 2536-2539.
- [11] 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.
- [12] House AA. Cardiorenal syndrome: new developments in the understanding and pharmacologic management[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(10): 1808-1815.
- [13] Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia; a subanalysis of the FAIR-HF trial[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(11): 1267-1276.
- [14] Okonko DO, 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.
- [15] Arutyunov G, Bylova N, Ivleva A, et al. The safety of intravenous (IV) ferric carboxymaltose versus IV iron sucrose on patients with chronic heart failure (CHF) and chronic kidney disease (CKD) with iron deficiency (ID) [J]. Eur J Heart Fail, 2009, 8(Suppl 2009): 71.
- [16] González-Costello J, Comín-Colet J. Iron deficiency and a-

naemia in heart failure; understanding the FAIR-HF trial [J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(11): 1159-1162.

[17] von Haehling S, Jankowska EA, Ponikowski P, et al. Anemia in heart failure; an overview of current concepts[J]. Future Cardiology, 2011, 7(1): 119-129.

[18] 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): 2436-2448.

[19] Green P, Babu BA, Teruya S, et al. Impact of epoetin alfa on left ventricular structure, function, and pressure volume relations as assessed by cardiac magnetic resonance: the heart failure preserved ejection fraction(HFPEF) anemia trial[J]. Congest Heart Fail, 2013, 19(4): 172-179.

[20] Kotecha D, Ngo K, Walters JA, et al. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: systematic review of randomized trials [J]. Am Heart J, 2011, 161(5): 822-831.

[21] Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia[J]. JAMA, 2008, 299(8): 914-924.

[22] Desai A, Lewis E, Solomon S, et al. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on morbidity and mortality in patients with heart failure; an updated, post-TREAT meta-analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(9): 936-942.

[23] van der Meer P, Lok DJ, Januzzi JL, et al. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients[J]. Eur Heart J, 2008, 29(12): 1510-1515.

(收稿日期: 2013-09-24 修回日期: 2013-11-23)

• 综 述 •

Ghrelin 与炎症性疾病的研究进展*

刘 聪 综述, 李 蓉[△] 审校
(第三军医大学预防医学院全军复合伤研究所/创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室/
重庆市纳米医药工程技术研究中心 400030)

关键词: Ghrelin; 炎症性疾病; 研究进展
doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2014. 04. 044 文献标识码: A 文章编号: 1671-8348(2014)04-0489-04

自 Ghrelin 在 1999 年最终被日本科学家 Kojima 等用免疫组织化学的方法从大鼠胃组织中提取出来以来, 各国科学家对 Ghrelin 已进行了深入而广泛的研究, 其结构和生理功能得到了更多阐释并在临床某些疾病的治疗中发挥了一定作用。如肥胖症、厌食症、糖尿病、消化系统及心血管系统疾病等, 其中与炎症性疾病的关系最为密切, 故本文拟从该角度作一综述。

1 Ghrelin 概述

Ghrelin 是一种内源性脑肠肽, 主要由胃底部 X/A 样细胞分泌, 由于可调节食欲故又名“胃饥饿素”。成熟的 Ghrelin 由 26~28 个氨基酸组成; 在哺乳动物中含 28 个氨基酸, 此类氨基酸序列高度保守并具有多种生物学功能; 而在鸟类、两栖类及鱼类中其长度稍有不同, 但与前者相比有着相似的生理作用^[1]。Ghrelin 包含去乙酰化和乙酰化两种结构形式, 后者是在酰基转移酶(ghrelin-O-acyl transferase, GOAT)的作用下于 N 端第 3 位丝氨酸残基上进行乙酰化而形成的, 是其发挥众多生物学效应的主要结构。血循环中, 乙酰化和去乙酰化 Ghrelin 的比例约为 10%~20%, 且在体内某些降解酶类的作用下, 二者含量可在数分钟内发生改变, 因此 Ghrelin 在体内发挥作用的有效半衰期较短, 故在 Ghrelin 作为治疗措施时应充分考虑此问题^[2]。Ghrelin 主要由胃分泌, 但也见于十二指肠、空肠、回肠及结肠, 含量依次递减; 部分器官如下丘脑、胰腺等和某些免疫细胞也可见分泌, 因此分布较为广泛^[1-3]。Ghrelin 作用的发挥有赖于与其受体 GHSR-1a(growth hormone secreta-

gogue receptor-1a) 的结合。GHSR-1a 属于 G 蛋白偶联受体, 主要分布于下丘脑、垂体和海马, 也可见于免疫细胞^[3]。乙酰化的 Ghrelin 进入中枢神经系统并与 GHSR-1a 结合除可刺激生长激素(growth hormone, GH)分泌外, 还可调节神经系统的活性进而发挥一系列的生物学作用; 而去乙酰化的 Ghrelin 并不与该类受体结合, 但也有促进食欲的作用, 其机制和生理意义有待于更多研究阐明。

2 Ghrelin 与炎症性疾病

2.1 Ghrelin 与脓毒症 脓毒症可由多种病因引起, 主要表现为血液中炎性介质的持续高浓度存在, 重者可导致多器官功能衰竭而危及生命。Chang 等^[4]通过建立大鼠内毒素休克模型并使用 Ghrelin 治疗发现: 早期和晚期治疗均可显著提高大鼠血清葡萄糖浓度并降低乳酸盐浓度, 维持血压稳定并降低病死率; 其中早期治疗避免了心肌中 ATP 含量的过度降低, 从而保护心功能而抵抗休克。体外实验也发现内毒素(lipopolysaccharides, LPS)可促进胃黏膜分泌 Ghrelin, 与外源性 Ghrelin 一起可共同发挥抗休克作用。此研究与 Wu 等^[5]的研究结果共同说明了在脓毒症中 Ghrelin 可维持心血管系统的稳定, 具有治疗意义。Ghrelin 也可治疗由脓毒症引起的继发性脑损伤、肺损伤、胃肠道功能紊乱和急性肾衰, 防止多器官功能衰竭的发生^[6-9]。在脓毒症所致脑病模型中, Ghrelin 可上调抗凋亡蛋白 Bcl-2(B cell lymphoma/leukemia-2)的表达并降低 caspase-3 的表达, 提高神经细胞活性而阻碍凋亡, 从而改善大脑认知功

* 基金项目: “十二五”国家科技支撑计划项目(2013BAK03B05-02); 军队“十二五”重大项目(AWS11C002-009)。 作者简介: 刘聪(1987—), 硕士, 主要从事放射卫生防护及其相关研究。 [△] 通讯作者, Tel: (023)68771721; E-mail: lirongyl@sina. com。