

· 临床研究 ·

铁缺乏对老年慢性心力衰竭患者左心结构的影响

穆林, 吴永全

摘要:目的 探讨铁缺乏对老年慢性心力衰竭患者左心结构的影响。**方法** 入选 306 例慢性心力衰竭患者,根据铁蛋白及转铁蛋白饱和度水平,将患者分为铁缺乏组 201 例和非缺铁组 105 例。检测患者铁代谢指标(血清铁、总铁结合力、铁蛋白、转铁蛋白),并计算转铁蛋白饱和度。通过超声心动图测量患者左心结构,探讨铁缺乏对左心结构的影响。**结果** 2 组左心房内径、左心室舒张末期内径、左心室收缩末期内径、左心室舒张末期容积、左心室收缩末期容积、室间隔厚度、左心室后壁厚度、左心室质量及左心室质量指数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。控制年龄、心率、血压、体质量指数、空腹血糖等影响因素,铁蛋白与左心房内径($r = -0.502, P = 0.002$)、室间隔厚度($r = -0.318, P = 0.040$)、左心室后壁厚度($r = -0.534, P = 0.001$)、左心室质量指数($r = -0.365, P = 0.044$)呈显著负相关,血清铁与左心房内径($r = -0.538, P = 0.000$)、左心室质量指数($r = -0.422, P = 0.033$)、左心室舒张末期容积($r = -0.336, P = 0.042$)、左心室收缩末期容积($r = -0.321, P = 0.048$)呈显著负相关。多元线性回归显示,左心室质量指数与铁代谢水平显著相关,纳入铁代谢指标构建的回归模型具有统计学意义($F = 2699.382, P = 0.000$)。**结论** 铁缺乏有促进慢性心力衰竭患者左心重构的不利作用。有必要对慢性心力衰竭患者进行铁缺乏情况的检测及早期治疗。

关键词: 铁代谢障碍;贫血,缺铁性;心力衰竭;心室重构;血红蛋白类;转铁蛋白

Effect of iron deficiency on left cardiac structure in elderly chronic heart failure patients

Mu Lin, Wu Yongquan

(Department of Class A, Beijing Moslem People's Hospital, Beijing 100054, China)

Abstract: Objective To study the effect of iron deficiency on left cardiac structure in elderly chronic heart failure (CHF) patients. **Methods** Three hundred and six CHF patients were divided into iron deficiency group ($n = 201$) and iron deficiency-free group ($n = 105$) according to their ferritin level and transferrin saturation. Their iron metabolism indexes, including serum iron level, total iron binding capacity, ferritin and transferritin, were tested and their transferrin saturation was measured. Their left cardiac structure was detected by echocardiography. The effect of iron deficiency on left cardiac structure was studied. **Results** The significant differences were detected in LAD, LVEDD, LVESD, LVEDV, LVESV, IVST, LVPWT, LVM and LVMI between the two groups ($P < 0.05$). The serum ferritin level was negatively related with the LAD, IVST, LVPWI, LVMI ($r = -0.502, r = -0.318, r = -0.534, r = -0.365, P < 0.05, P < 0.01$) while the serum iron level was negatively with the LAD, LVMI, LVEDV, LVESV after adjustment for other confounding factors, such as age, heart rate, SBP, DBP, BMI, FBG ($r = -0.538, r = -0.422, r = -0.336, r = -0.321, P < 0.05, P < 0.01$). Multivariate logistic regression analysis showed that the LVMI was closely related with the iron metabolism ($P = 0.000$). The regression model established with iron metabolism indexes showed a significant difference in LVMI and iron metabolism ($F = 2699.382, P = 0.000$). **Conclusion** Iron deficiency is disadvantageous for left cardiac remodeling in CHF patients and should thus be early detected and treated.

Key words: iron metabolism disorders; anemia, iron-deficiency; heart failure; ventricular remodeling; hemoglobins; transferrin

DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2019.07.008

作者单位: 100054 北京市回民医院 A 级一病房(穆林); 首都医科大学附属北京安贞医院心内科(吴永全)

铁是合成血红蛋白的基本原料,是人体血氧运输与储存的中心环节,参与心肌、骨骼肌代谢以及蛋白质、脂质、核糖核酸和线粒体等重要生命物质的合成与降解^[1]。无论是否伴有贫血,铁缺乏均可造成慢性心力衰竭患者活动耐量显著下降^[1]。而慢性心力衰竭患者由于摄入不足、心源性恶病质、胃肠道淤血吸收障碍、体内铁流失、炎症反应等原因,常伴发铁缺乏,其发生率可高达 37%~61%^[2-3]。静脉补铁治疗,纠正铁缺乏,在一定程度上可以缓解心力衰竭症状、提高心力衰竭患者运动能力和生活质量^[4]。这一点得到多项临床指南的支持。目前,大量研究关注于贫血对心脏结构及功能的影响,而铁缺乏状态对心脏重构的影响研究尚少,认识尚不充分。本研究立足于真实世界,探寻铁缺乏对慢性心力衰竭患者左心重构的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 入选 2017 年 4 月~2018 年 10 月于北京市回民医院心内科住院治疗的慢性心力衰竭患者 306 例,其中男性 84 例,女性 222 例,年龄 65~90(80.63±8.32)岁。根据铁代谢检测指标,将入选患者分为铁缺乏组 201 例和非缺铁组 105 例。所有入选患者均符合《2018 中国心力衰竭诊断和治疗指南》中慢性心力衰竭的诊断标准。排除标准:血液系统疾病;影响铁代谢的严重感染性或营养不良性疾病;风湿免疫性疾病;严重肝肾功能不全;恶性肿瘤患者;近 6 个月内口服或静脉补充铁剂或应用中成药者。本研究依据 2017 ACC/AHA/HFSA 心力衰竭管理指南,将铁缺乏定义为铁蛋白<100 μg/L,或铁蛋白 100~300 μg/L 而转铁蛋白饱和度<20%;同时排除上述 2 项即为非铁缺乏。

1.2 方法 采集入选患者基本信息,包括病史、体格检查信息和实验室检查指标,包括血常规、血清 N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)、糖化血红蛋白、肝肾功能、血脂、铁代谢指标(血清铁、总铁结合力、铁蛋白、转铁蛋白),并计算转铁蛋白饱和度。转铁蛋白饱和度(%)=血清铁/总铁结合力×100%。计算体质量指数(BMI)。

采用 Philips Sonos7500 型彩色超声诊断仪,患者连续测量 3 个心动周期,取均值。患者取左侧卧位,进行心脏二维、M 型及彩色多普勒超声检查,测量左心房内径(LAD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)、室间隔厚度(IVST)、左心室后壁厚度

(LVPWT)、应用 Simpson 法计算 LVEF、体表面积(BSA)、左心室质量(LVM)和左心室质量指数(LVMI)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,采用偏相关分析,采用多元线性回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基线资料比较 铁缺乏组年龄、心房颤动较非缺铁组降低,吸烟比例、收缩压水平较非缺铁组升高($P < 0.05, P < 0.01$,表 1)。

表 1 2 组患者基线资料比较

项目	铁缺乏组 (201 例)	非缺铁组 (105 例)	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	79.66±8.83	82.48±6.91	0.002
男性[例数(%)]	54(26.87)	30(28.57)	0.751
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	72.63±13.90	70.14±14.29	0.143
收缩压(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	133.01±24.64	124.11±22.17	0.002
舒张压(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	67.15±12.99	67.86±15.20	0.670
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.75±3.87	25.54±4.22	0.667
既往史[例数(%)]			
冠心病	138(68.66)	81(77.14)	0.118
肺源性心脏病	27(13.43)	27(25.71)	0.070
高血压	159(79.10)	81(77.14)	0.692
糖尿病	87(43.28)	51(48.57)	0.337
心房颤动	57(28.36)	48(45.71)	0.002
脑血管病	93(46.27)	51(48.57)	0.702
吸烟[例数(%)]	57(28.36)	12(11.43)	0.001

注:1 mm Hg=0.133 kPa

2.2 2 组患者超声心动图检测指标比较 铁缺乏组较非缺铁组 LAD、LVEDD、LVESD、LVEDV 和 LVESV 明显增大,IVST、LVPWT 增厚,LVM 及 LVMI 增加($P < 0.05, P < 0.01$,表 2)。

表 2 2 组患者超声心动检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	铁缺乏组 (201 例)	非缺铁组 (105 例)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
LAD(cm)	3.74±0.74	3.53±0.57	2.531	0.012
LVEDD(cm)	4.54±0.70	4.29±0.58	3.341	0.001
LVESD(cm)	3.13±0.69	2.89±0.54	3.322	0.001
IVST(cm)	0.92±0.14	0.88±0.14	2.024	0.044
LVPWT(cm)	0.96±0.13	0.93±0.11	2.238	0.026
LVM(g)	170.31±65.48	143.92±46.40	4.079	0.000
LVMI(g/m ²)	100.74±34.36	84.74±23.33	4.812	0.000
LVEF(%)	59.45±8.80	61.35±7.98	-1.846	0.066
LVEDV(ml)	97.59±34.95	84.66±26.18	3.642	0.000
LVESV(ml)	41.49±22.96	33.72±14.73	3.587	0.000

2.3 2 组实验室检查指标比较 铁缺乏组血红蛋白、红细胞压积、同型半胱氨酸、血脂和铁代谢水平较非铁组降低($P < 0.05, P < 0.01$, 表 3)。

表 3 2 组实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	铁缺乏组 (201 例)	非铁组 (105 例)	P 值
红细胞计数 ($\times 10^{12}/L$)	3.91 \pm 0.54	3.97 \pm 0.58	0.364
血红蛋白(g/L)	120.48 \pm 18.95	126.43 \pm 17.20	0.008
红细胞压积(%)	35.90 \pm 5.37	37.43 \pm 5.08	0.016
NT-proBNP (ng/L)	1825.27 \pm 3140.49	1746.74 \pm 2354.62	0.822
血清铁(μ mol/L)	9.89 \pm 4.88	14.13 \pm 4.55	0.000
总铁结合力 (μ mol/L)	51.14 \pm 8.37	47.44 \pm 7.84	0.000
转铁蛋白饱和度 (%)	19.54 \pm 9.54	29.94 \pm 8.71	0.000
铁蛋白(μ g/L)	83.93 \pm 72.71	204.14 \pm 136.29	0.000
转铁蛋白(g/L)	2.33 \pm 0.40	2.13 \pm 0.34	0.000
糖化血红蛋白(%)	6.59 \pm 1.43	6.81 \pm 1.81	0.286
空腹血糖 (mmol/L)	6.15 \pm 2.02	6.67 \pm 3.04	0.120
肌酐(μ mol/L)	90.52 \pm 30.67	94.63 \pm 40.09	0.319
尿酸(μ mol/L)	375.46 \pm 114.45	384.16 \pm 100.75	0.512
谷丙转氨酶(U/L)	13.61 \pm 7.08	13.49 \pm 10.33	0.903
谷草转氨酶(U/L)	18.78 \pm 6.19	19.37 \pm 6.03	0.421
白蛋白(g/L)	37.13 \pm 2.84	37.93 \pm 4.03	0.071
总胆红素 (μ mol/L)	12.09 \pm 6.85	13.66 \pm 7.17	0.062
直接胆红素 (μ mol/L)	1.60 \pm 1.50	1.89 \pm 1.55	0.121
TC(mmol/L)	3.74 \pm 0.90	4.23 \pm 0.98	0.000
TG(mmol/L)	1.30 \pm 0.64	1.59 \pm 0.95	0.007
HDL-C(mmol/L)	1.04 \pm 0.19	1.12 \pm 0.24	0.008
LDL-C(mmol/L)	2.00 \pm 0.72	2.37 \pm 0.78	0.000
同型半胱氨酸 (μ mol/L)	18.03 \pm 5.61	21.57 \pm 10.89	0.002

2.4 偏相关分析 控制年龄、心率、血压、BMI、空腹血糖、糖化血红蛋白、高血压、糖尿病、心房颤动等显示,铁蛋白与 LAD($r = -0.502, P = 0.002$)、IVST($r = -0.318, P = 0.040$)、LVPWT($r = -0.534, P = 0.001$)、LVMI($r = -0.365, P = 0.044$)呈显著负相关,血清铁与 LAD($r = -0.538, P = 0.000$)、LVMI($r = -0.422, P = 0.033$)、LVEF($r = -0.375, P = 0.047$)、LVEDV($r = -0.336, P = 0.042$)、LVESV($r = -0.321, P = 0.048$)呈显著负相关;转铁蛋白饱和度与 LAD($r = -0.493, P = 0.025$)、LVEDD($r = -0.443, P = 0.012$)、LVESD($r = -0.366, P = 0.043$)、LVPWT($r = -0.387, P = 0.041$)、LVM($r = -0.403, P = 0.007$)及 LVMI($r = -0.435, P = 0.002$)呈显著负相关。

2.5 多元线性回归分析 以 LVMI 作为因变量,纳入年龄、病史(有吸烟、冠心病、高血压、糖尿病、心

房颤动等病史赋值为 1、无则赋值为 0)及上述有统计学意义的指标作为自变量,进行逐步多元线性回归分析,回归模型方差分析 $F = 2699.382, P = 0.000$,LVMI 与铁代谢水平显著相关(表 4)。

表 4 多元线性回归分析

项目	β 值	标准误	标准化 β 值	t 值	P 值
血清铁	0.349	0.148	0.057	2.352	0.019
总铁结合力	-0.378	0.105	-0.099	-3.613	0.000
转铁蛋白 饱和度	-0.209	0.073	-0.069	-2.863	0.005
铁蛋白	-0.003	0.002	-0.012	-2.167	0.031
转铁蛋白	5.148	2.027	0.064	2.539	0.012
LAD	-0.850	0.343	-0.019	-2.475	0.014
LVEDD	-12.440	3.375	-0.261	-3.686	0.000
IVST	27.209	6.813	0.120	3.994	0.000
LVPWT	19.359	5.917	0.074	3.272	0.001
TC	2.769	0.989	0.083	2.798	0.006
LDL-C	-2.716	0.906	-0.065	-2.999	0.003

3 讨论

铁缺乏对老年慢性心力衰竭患者运动能力及预后的影响均有重要意义^[5]。目前研究表明,仅有铁缺乏而无贫血的慢性心力衰竭患者病死率是兼有缺铁性贫血的慢性心力衰竭患者的 2 倍,由此可见,相较于贫血,铁缺乏对慢性心力衰竭患者更为不利^[6]。现有的临床对铁缺乏是否能够作为慢性心力衰竭患者病死率的独立预测因素,尚存在争议^[7]。但这并不影响临床实践中对其重视程度。2016 ESC 急性心力衰竭诊断和治疗指南建议,对所有新确诊的心力衰竭患者进行铁缺乏筛查^[4]。该指南推荐,通过静脉补铁纠正铁缺乏,以缓解心力衰竭症状、提高患者运动耐力和生活质量。

本研究发现,铁缺乏组患者心力衰竭症状发生早,左心结构明显异常,表现为左心房、左心室扩张,IVST 及 LVPWT 肥厚,LVMI 增加,提示缺铁在慢性心力衰竭患者心脏重构中发挥不利作用。与 Jankowska 等^[8]研究结论相同,即缺铁与交感神经激活、左心室肥厚、扩张、血流动力学障碍和症状性心力衰竭往往伴随发生。缺铁引发心脏重构的病理生理机制,尚不明确,现有的依据主要源于动物实验结果。不同研究侧重点不同,从缺铁对心脏超微结构改变的角度观察到,长期喂食缺铁饮食的大鼠心肌细胞内线粒体肿胀,心肌肌节结构异常,大体标本表现为心肌肥厚、心室扩张^[8]。从缺铁对神经内分泌和血流动力学影响的角度出发,在铁缺乏模型鼠中观察到交感神经活性增强,缺铁心肌对去甲肾上

腺素敏感度增高,一定程度上促使心肌收缩力增强、心输出量增加,但同时伴随着心肌坏死面积的延展;铁缺乏大鼠腹主动脉内径增宽,动脉壁发生血流依赖性重构,对心脏后负荷产生影响。在铁缺乏动物模型中,由于心肌缺铁,使得心肌细胞内线粒体氧化磷酸化受到抑制,三磷酸腺苷生成不足,无法满足心肌能量需求,进而引发糖酵解增加,乳酸生成增加,从而促发心肌细胞凋亡^[9]。在发生急性缺血、缺氧事件后,铁缺乏模型鼠心肌无氧酵解更为严重,左心室重构、肥厚与扩张更加明显。从基因表达角度研究发现,铁缺乏模型鼠中编码细胞外基质的基因表达增强,心肌间质纤维化增强^[10]。以上阐述的病理生理机制是否同样发生在合并铁缺乏的慢性心力衰竭患者中,尚需进一步的临床研究。

鉴于缺铁对心脏重构的不利影响,那么,补充铁剂是否有助于延缓慢性心力衰竭患者心肌肥厚、心室扩张? 现有的研究结果仅在动物实验中观察到,静脉补铁补充心脏铁储备,有助于恢复线粒体呼吸功能、改善心肌肌力储备、减轻心肌不良重构^[9]。并有助于预防慢性心力衰竭模型鼠左心室扩张^[11]。临床研究观察到,静脉补铁后,由于贫血的纠正,此类患者超声检查显示,左心室内径、LVMI 等心脏重构指标改善^[12]。而在无贫血仅伴铁缺乏的慢性心力衰竭患者中,静脉补充铁剂是否能产生同样的治疗效果,尚无明确的研究结果。尽管如此,我们仍在临床试验中观察到,无论患者血红蛋白水平如何,静脉补铁均有助于慢性心力衰竭患者症状的改善^[13]。此点也得到诸多心力衰竭治疗指南的支持。

总之,本研究发现,铁缺乏在慢性心力衰竭患者心脏重构中发挥不利作用,可能是此类患者心肌肥厚、左心室扩张的又一危险因素。虽然其中所发生的病理生理机制尚不明确,补充铁剂是否有助于延缓心脏重构的进展,有待进一步的研究,但是临床研究证实,静脉补充铁剂可改善慢性心力衰竭患者的部分症状。因此,在临床工作中,应关注慢性心力衰竭患者铁代谢状况,避免铁缺乏的发生。

参考文献

- [1] Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure[J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(11): 1342-1433. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.08.022.
- [2] Mordi IR, Tee A, Lang CC. Iron therapy in heart failure: ready for primetime[J]? *Card Fail Rev*, 2018, 4(1): 28-32. DOI: 10.15420/cfr.2018.6:2.
- [3] Lam CSP, Doehner W, Comin-Colet J, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: case-based practical guidance[J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(5): 764-771. DOI: 10.1002/ehf2.12333.
- [4] 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 J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975. DOI: 10.1002/ehf.592.
- [5] Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(10): 1068-1078. DOI: 10.1002/ajh.24820.
- [6] Okonko DO, Mandal AK, Missouri CG, 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.040.
- [7] González-Costello J, Comin-Colet J, Lupón J, et al. Importance of iron deficiency in patients with chronic heart failure as a predictor of mortality and hospitalizations: insights from an observational cohort study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1): 206. DOI: 10.1186/s12872-018-0942-x.
- [8] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs224.
- [9] Haddad S, Wang Y, Galy B, et al. Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(5): 362-372. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw333.
- [10] 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. DOI: 10.1152/ajpheart.00463.2008.
- [11] Paterek A, Kępska M, Sochanowicz B, et al. Beneficial effects of intravenous iron therapy in a rat model of heart failure with preserved systemic iron status but depleted intracellular cardiac stores [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 15758. DOI: 10.1038/s41598-018-33277-2.
- [12] Sirbu O, Floria M, Dascalita P, et al. Anemia in heart failure—from guidelines to controversies and challenges[J]. *Anatol J Cardiol*, 2018, 20(1): 52-59. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.08634.
- [13] Bourguignon S, Faller M, Champs FO, et al. Budget impact of intravenous ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in France[J]. *ESC Heart Fail*, 2019, 6(3): 559-569. DOI: 10.1002/ehf2.12432.

(收稿日期: 2019-01-09)

(本文编辑: 银燕)