

· 论 著 ·

铁缺乏与高龄慢性心衰患者脑钠肽水平的相关性分析

张 洁, 万文辉, 徐 军

[摘要] 目的 心衰患者常存在铁缺乏现象,而并非所有心衰患者都合并贫血,铁缺乏可能是影响心功能的独立危险因素。通过检测高龄心衰患者脑钠肽前体水平及血清铁蛋白和(或)转铁蛋白饱和度水平,在校正影响心功能的其他相关因素后,探讨高龄心衰患者心功能与铁缺乏的相关性。方法 采集 2011 年 1 月-2013 年 12 月因慢性心衰住院治疗的 181 例患者,根据血清铁蛋白水平分为铁缺乏组(105 例)与铁正常组(76 例)。单因素分析比较两组间脑钠肽前体水平、血红蛋白水平、肾小球率过滤、血脂、尿酸等指标,分析铁蛋白水平与脑钠肽前体的相关性。采用偏相关分析校正其他影响脑钠肽前体的因素后,分析铁蛋白水平与脑钠肽前体水平独立相关性。结果 铁缺乏组患者脑钠肽前体水平 $[256.26 \pm 393.08] \text{ pmol/L}$ 明显高于铁正常组 $[(152.28 \pm 189.90) \text{ pmol/L}]$,血红蛋白水平 $[(111.47 \pm 16.43) \text{ g/L}]$ 明显低于铁正常组 $[(118.87 \pm 19.51) \text{ g/L}]$,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。其他指标如肾小球率过滤、尿酸、血脂等,两组组间差异无统计学意义。偏相关分析校正血红蛋白等对脑钠肽的影响,示血清铁蛋白水平和脑钠肽前体水平独立负相关($r = -0.160, P = 0.030$)。结论 高龄心功能不全患者心衰的严重程度(脑钠肽前体水平)与铁缺乏的程度(血清铁蛋白水平)呈独立负相关。

[关键词] 铁缺乏;铁蛋白;心功能不全;脑钠肽前体

[中图分类号] R541.6;R556 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.03.008

Relationship of iron deficiency and pro-B-type natriuretic peptide in elderly patients of chronic cardiac dysfunction

ZHANG Jie, WAN Wen-hui, XU Jun. Department of Senior Cadres, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China

[Abstract] Objective Studies have confirmed that the phenomenon of iron deficiency is common in patients with heart failure and not all patients combined with anemia. Iron deficiency may be the independent risk factor of heart dysfunction. Based on the detection of pro-BNP levels with elderly heart failure patients and serum ferritin and/or transferrin saturation levels, after adjustment for other related influencing factors of cardiac function, to explore the correlation of cardiac function in elderly patients with iron deficiency. Methods 181 patients with chronic heart failure, hospitalized from January 2011 to December 2013, were collected according to the serum ferritin level. These patients were divided into iron deficiency group (105 cases) and normal group (76 cases). Single factor analysis and comparison of two groups of pro-BNP, hemoglobin levels, rate of glomerular filtration, blood lipid, uric acid were carried out. We confirmed that ferritin level is correlated to pro-BNP. At the same time, the partial correlation analysis after correction for other factors, which affect the pro-BNP, obtain that iron protein levels associated with pro-BNP levels independently. Results pro-BNP $(256.26 \pm 393.08) \text{ pmol/L}$ of iron deficiency group was significantly higher than that in patients in iron normal group $(152.28 \pm 189.90) \text{ pmol/L}$. The hemoglobin levels $(111.47 \pm 16.43) \text{ g/L}$ was lower than that in iron normal group patients $(118.87 \pm 19.51) \text{ g/L}$. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between the two groups in other indicators such as the rate of glomerular filtration, uric acid, blood lipids and so on. Using partial correlation analysis and corrected the hemoglobin which affect pro-BNP; serum ferritin level independently negative correlated with the level of pro-BNP ($r = 0.160, P = 0.030$). Conclusion The severity (pro-BNP) of heart failure patients in elderly is independent negatively related to the degree of iron deficiency (serum ferritin level).

[Key words] iron deficiency; ferritin; cardiac dysfunction; pro-BNP

Parikh 等^[1]发现有 61% 的慢性心衰患者存在铁缺乏,这些患者大部分并不合并贫血。Rhodes 等^[2]经过实验证实,有 43% 的心衰患者存在铁缺乏现象,在静脉补充铁剂治疗后,患者的心功能分级得到改善,临床症状好转,但其血红蛋白水平在补铁前

后无明显变化。Ankit 等^[3]进行的随机、双盲、安慰剂对照研究选取了 40 例左心室射血分数(LVEF) $\leq 35\%$ 的慢性心衰合并铁缺乏的非贫血患者,静脉补充蔗糖铁治疗后患者铁蛋白水平增高,LVEF 明显得到改善,脑钠肽前体及 C 反应蛋白(CRP)也明显下降,但血红蛋白变化在治疗前后无明显统计学差异。目前国内铁缺乏和心功能的相关性研究较少,而高龄患者为心衰的高发人群。本研究对 181

作者单位: 210002, 江苏南京, 南京军区南京总医院干部病区

通讯作者: 徐 军, E-mail: xxujun305@ sina. com

例心功能分级在Ⅱ~Ⅲ级之间的高龄慢性心衰患者是否合并铁缺乏、心衰严重程度、贫血、血脂、尿酸等指标进行分析,旨在探讨铁缺乏和高龄老年心功能不全患者脑钠肽前体水平的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象 连续纳入 2011 年 1 月-2013 年 12 月因慢性心衰住院的 181 例高龄老年患者,男 175 例,女 6 例,年龄为(85.2±5.0)岁,近 3 个月内无明显急性心衰发作,诊断符合纽约心脏协会(NYHA)修订的心衰诊断标准。排除标准:①研究前 3 个月内出现急性冠脉综合征、血运重建及任何重大手术者;②有严重肺部疾病并且近期有急性发作或近期有肺部感染者;③慢性肾功能不全需要透析治疗者或者 3 个月内出现任何原因的急性肾损害患者;④患者任何急性或慢性可能涉及贫血及铁代谢的疾病者,包括已知的恶性肿瘤、感染、血液病、肝功能障碍、自身免疫病及不明原因发热等;⑤有消化系统疾病如胃溃疡、十二指肠溃疡、结直肠癌或严重痔疮等慢性失血者;⑥在研究期间服用过铁剂治疗的患者。

1.2 检测方法 所有患者于入院后第 2 天清晨空腹采集静脉血 5 mL,测定血清脑钠肽前体、血红蛋白、血肌酐、血脂、尿酸。使用自动测量仪器进行血生化法和酶检测试剂盒分析。国际普遍沿用的铁缺乏标准为:铁蛋白<100 μg/L,或者铁蛋白在 100~299 μg/L 但转铁蛋白饱和度<20%^[4]。贫血定义为:血红蛋白水平小于 120 g/L(男性)。反映肾功能标记物:肌酐(酶法),肾小球率过滤定义为基于血肌酐(Cr)的肾脏病膳食改良实验(MDRD)公式: $eGFR = 186 \times (Cr/88.4) - 1.154 \times (年龄) - 0.203$ (女性×0.742)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件包进行分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,非正态资料采用独立样本 Mann-Whitney U 检验,计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。偏相关分析校正年龄及影响脑钠肽前体的其他相关混杂因素,分析铁蛋白水平和脑钠肽前体水平的相关性。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间比较证实铁蛋白与脑钠肽的相关性 根据血清铁蛋白水平,将 181 例分为铁缺乏组 105 例和铁正常组 76 例。两组患者基线资料和临床特征比较见表 1,结果示:铁缺乏组患者脑钠肽前体水平

明显高于铁正常组,血红蛋白水平明显低于铁正常组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。年龄、是否合并高血压及其他血清学指标两组间差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 1 铁缺乏组和铁正常组患者基线资料和临床特征比较

项目	铁缺乏组(<i>n</i> = 105)	铁正常组(<i>n</i> = 76)
年龄(岁)	85.58 ± 4.88	85.32 ± 5.30
高血压[<i>n</i> (%)]	82(78.1)	63(82.9)
糖尿病[<i>n</i> (%)]	26(24.8)	24(31.6)
血红蛋白浓度(g/L)	111.47 ± 16.43 *	118.87 ± 19.51
脑钠肽前体(pmol/L)	256.26 ± 393.08 *	152.28 ± 189.90
肾小球率过滤(mL/min)	181.64 ± 220.26	155.98 ± 171.21
肌酐(μmol/L)	143.34 ± 68.35	148.86 ± 121.45
尿酸(μmol/L)	361.20 ± 108.53	381.87 ± 112.82
总胆固醇(mmol/L)	3.72 ± 0.92	3.95 ± 0.98
三酰甘油(mmol/L)	1.28 ± 0.84	1.50 ± 1.01

注:与铁正常组比较,**P*<0.05

2.2 偏相关分析示血清铁蛋白水平和脑钠肽前体水平呈独立负相关 组间分析证实铁缺乏组患者脑钠肽前体水平明显高于铁正常组患者。Pearson 相关分析示,血清铁蛋白水平和高龄老年心功能不全患者脑钠肽前体水平呈负相关(*r* = -0.162, *P* = 0.023)。但这不足以说明铁缺乏是脑钠肽前体水平的独立影响因素,因为贫血也会影响患者心功能,如表 1 所示,铁缺乏组患者血红蛋白水平更低。经偏相关分析校正年龄及血红蛋白等影响脑钠肽前体指标后证实,上述关系仍然存在,铁蛋白水平与脑钠肽前体水平呈独立负相关(*r* = -0.160, *P* = 0.030)。

3 讨论

许多研究表明,慢性心衰患者普遍存在铁缺乏现象,但并非所有心衰患者都合并贫血。在予以静脉补充铁剂治疗后,其血清脑钠肽前体水平降低、左室 EF 值增高、临床症状缓解等,但血清铁蛋白水平变化不明显^[5]。以往认为营养障碍、细胞因子介导的促红细胞生成素下降、骨髓抑制、血容量过多致血液稀释等因素,均为心功能不全患者合并贫血的原因^[6]。铁缺乏常常导致贫血,临床常忽视缺铁本身与心功能不全之间的关系。贫血其实为终末期铁缺乏的结果,在贫血出现之前,铁缺乏便已经影响心衰患者的脑钠肽前体水平等^[7]。其他相关研究也证实了同样的结果,即使不合并贫血,铁缺乏和活动耐量的下降及血清学指标也存在明确的相关性^[8]。纠正心衰患者的铁缺乏将使患者临床症状、心功能

分级等得到明显改善。最新欧洲的心衰治疗指南中也指出,应当关注心衰患者的铁缺乏现象,并将其作为治疗的其中一方面^[9]。

本研究主要针对年龄 > 75 岁的高龄老年人群,进行了相关分析研究后证实,超过半数的高龄老年心衰患者存在铁缺乏现象,铁缺乏组的患者其血清脑钠肽前体水平明显高于铁正常组。在校正了影响脑钠肽前体水平的相关因素后,证实铁缺乏程度与心功能呈独立负相关,铁蛋白水平越低,脑钠肽前体水平越高。这与 Chen 等^[10]的实验结果相一致,慢性心衰患者疾病的严重程度即 N 末端脑钠肽水平与铁缺乏的程度独立相关。

铁主要参与形成机体运输氧的主要物质血红蛋白。而铁缺乏与心功能不全关系的机制目前尚不明确。可能的原因有:①铁除了参与形成血红蛋白携带运输氧的重要组成部分血红素外,还存在于肌红蛋白中^[5],而肌红蛋白是体内储存氧的主要物质,它能在肌肉运动时调节细胞内的氧浓度,促使细胞内的氧从毛细血管血液扩散至氧耗高的、线粒体丰富的组织如心肌细胞,并且能清扫氧化磷酸化作用产生的活性氧,包括骨骼肌和心肌代谢产生的 NO,从而减弱其扩张血管作用,间接影响患者的活动耐力。②铁是电子传递链中一些蛋白的金属辅因子,是细胞产生能量的发动机。一些含铁的酶在产生 ATP 的过程中都起到了必不可少的作用。在小鼠的实验中我们发现,铁缺乏会损害小鼠心脏的线粒体电子传递过程。③慢性炎症中,虽然机体的储铁量是足够的,但是储备的铁不能被激活转运至血循环中,这种情况被称为“功能性的铁缺乏”,而慢性心衰从某种程度上讲即是一种慢性炎症性疾病^[9-10]。此外,铁缺乏可诱导超微畸形,能使心肌细胞的结构发生变化,心脏肥大扩张,这些都已从动物实验中得到证实^[11]。活动耐力的损伤和线粒体功能不良有关,也和铁在肌红蛋白中的储存下降有关,这些都会使能量的效用降低^[12]。

本研究根据血清中铁蛋白和(或)转铁蛋白饱和度的测量分析,证实了心衰患者存在铁缺乏现象并且其血清脑钠肽前体水平与铁蛋白水平独立负相关。但需要引起注意的是血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度等不能充分反映人体内铁含量的真实情况。有研究通过骨髓穿刺分析证实,73%的心衰患者都存在铁缺乏的现象,远远高于通过血清测量指标而得出的数据^[8]。所以评估铁缺乏的患病率,往往因评判标准不同或研究对象数量的差异而无法得到确切真实的数据,这也是本研究不足之处之一。

国内外许多研究表明纠正铁缺乏会使心衰患者获益。新近的心衰治疗指南也将纠正铁缺乏作为治疗的其中一方面^[13]。心脏内科及老年科医生应重视铁缺乏对心衰尤其是高龄心衰患者的影响。

【参考文献】

- [1] Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, et al. Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: prevalence and associations with anemia and inflammation [J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(5): 599-606.
- [2] Rhodes CJ, Wharton J, Howard L, et al. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: a potential therapeutic target [J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(6): 1453-1460.
- [3] Ankit P, Sundar N, Stuart RL, et al. Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in NHANES III: prevalence and associations with anemia and inflammation [J]. *Circulation*, 2011, 4(5): 599-606.
- [4] Okonko DO, Mandal AK, Missouris 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.
- [5] Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(3): 1872-1880.
- [6] 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(3): 575-582.
- [7] Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency [J]. *Eur Heart J*, 2009, 36(12): 2436-2448.
- [8] Jankowska EA, 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.
- [9] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart Fail*, 2012, 14(1): 803-819.
- [10] Chen JB, Chiang SS, Chen HC, et al. Efficacy and safety of SBR759, a novel calcium-free, iron (III)-based phosphate binder, in Asian patients undergoing hemodialysis: a 12-week, randomized, open-label, dose-titration study versus sevelamer hydrochloride [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2011, 16(8): 743-750.
- [11] Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, et al. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey: content of rat heart mitochondria [J]. *Circulation Res*, 1976, 39(5): 134-137.
- [12] Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with iron deficiency and chronic heart failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia [J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(1): 1084-1091.
- [13] Cohen-Solal A, Damy T, Hanon O, et al. High prevalence of iron deficiency in patients admitted for acute decompensated heart failure: a French study (Cardiofer) [J]. *Am Heart J*, 2014, 63(12): 779-785.

(收稿日期: 2015-02-28; 修回日期: 2015-03-20)

(本文编辑: 齐 名; 英文编辑: 王建东)