

贫血对心脏外科手术的影响及其铁缺乏机制

关礼春 虞 敏

【摘要】 心脏外科手术患者常伴有贫血,贫血会增加术后死亡率和并发症发生率,并会延长住院时间。铁缺乏是贫血发生的重要原因,其主要存在形式是功能性铁缺乏。功能性铁缺乏的重要机制是慢性炎症引起铁调素升高,干扰了铁的吸收和利用。有研究尝试通过静脉补铁联合促红细胞生成素来改善心脏外科手术患者的贫血,但疗效尚有争议。

【关键词】 贫血;铁缺乏;铁剂;促红细胞生成素;心脏外科手术

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.04.006

心脏外科手术患者合并贫血者较常见,国外研究表明,贫血与术后输血量、多种并发症及死亡率相关,是临床工作和研究中需要充分重视的问题,国内尚无此方面的报道。本文介绍心脏外科手术患者贫血的发生率、机制、与预后的关系及铁剂补充的作用。

1 心脏外科手术患者贫血的患病率

世界卫生组织(WHO)将贫血定义为成年男性血红蛋白(Hb) <130 g/L,成年女性 Hb <120 g/L。在各类外科手术成年患者中,贫血患者约占 $1/3$ ^[1],在心外科手术患者中约占 $1/2$ ^[2]。一项多中心队列研究收集 7 家医院的 3 500 例心脏外科手术患者,以 Hb <125 g/L 作为贫血标准,贫血患病率为 26%^[3]。年龄 >80 岁的心脏瓣膜病患者的贫血患病率为 41%^[4]。综合各文献,心脏外科手术患者贫血的患病率约为 20%~50%,且随着年龄与合并症的增加而升高^[2,5-6]。

2 心脏外科手术患者术前贫血与输血率

术前贫血的心脏外科手术患者的输血率显著高于非贫血患者^[7-8]。Hung 等^[2]报道心脏外科贫血患者的输血率为 54.1%,非贫血患者的输血率为 22.4%。一项对 1 123 例接受不停跳冠状动脉旁路移植术(CABG)患者的回顾性研究发现,贫血与非贫血患者的术中输血率分别为 65%和 22.6%,术后输血率分别为 36.2%和 16.1%^[9]。在心脏外科手

术中,输血有利于改善患者因贫血导致的组织器官灌注不足^[10-11],但输血会增加心脏手术术后感染、输血相关性肺损伤、心脑血管并发症等^[11],围术期输血患者与未输血患者相比,死亡率和并发症发生率明显升高^[12]。

3 贫血与心脏外科手术预后的关系

3.1 死亡率

心脏外科贫血患者的死亡率约为 4.1%~23.8%^[7,13]。术前贫血会增加术中输血和大出血的风险^[14],因此多数研究认为贫血与高住院率或 30 d 死亡率相关。在一项关于 CABG 患者的研究中,术前 Hb <100 g/L 患者的住院期间死亡率是术前 Hb >100 g/L 患者的 3 倍^[7]。另一项关于 CABG 患者的研究显示,中度贫血和轻度贫血患者术后 30 d 死亡率分别为 6.1%和 4.2%,而 Hb 水平正常患者 30 d 死亡率为 2%,Hb 水平为正常高值(男性 Hb >145 g/L,女性 Hb >135 g/L)的患者 30 d 死亡率为 1.5%,这项研究表明贫血与死亡率呈 Hb 浓度依赖关系^[5]。Matsude 等^[9]在心脏不停跳 CABG 患者的研究中发现,贫血患者的手术死亡率较非贫血患者升高但无统计学意义(1.6%对 0.3%, $P=0.0501$)。Ranucci 等^[15]的回顾性研究发现 CABG 术前贫血患者和非贫血患者的手术死亡率分别为 12.6%和 5.2%。心脏外科手术患者术前贫血程度与短期预后(如住院时间和 30 d 死亡率)似乎呈线性关系,但术前贫血与长期死亡率的关系尚存在争议。van Straten 等^[5]在对 10 025 例 CABG 患者的研究中得出术前贫血的程度与长期生存率(随访 9 年)之间存在线性关系。较短预后而言,术前贫

基金项目:国家自然科学基金(81300094)

作者单位:200080 上海交通大学附属第一人民医院心脏及大血管外科

通信作者:虞 敏,Email:minyudr@163.com

血对长期生存率的影响更加明显,中度和轻度贫血患者的 9 年生存率分别为 37.6% 和 56.2%,术前 Hb 水平正常和 Hb 水平在正常高值的患者分别为 74.7% 和 83.4%。Carrascal 等^[4]在对 227 例需要体外循环的心脏外科手术患者的研究中,并未发现术前贫血与术后长期生存率存在相关性,且贫血和非贫血患者的生存率也没有统计学差异,但该研究样本量较小,研究对象为年龄>80 岁的老年人,死亡率高达 18%,可能存在偏倚。心脏外科手术患者中贫血增加死亡率是多因素的共同作用,首先是低 Hb 水平使氧输送减少,造成组织器官的缺氧损伤;其次是输血可增加输血相关损害;此外,贫血可能是其他慢性合并症的表现,这些疾病可能会使死亡率增加。

3.2 住院时间

心脏外科手术患者术前贫血与重症监护(ICU)时间延长是相关的。De Santo 等^[16]研究发现心脏手术术前贫血患者的术后 ICU 监护时间平均比非贫血患者延长 1 d(3.9 d 对 2.9 d, $P<0.001$); Hung 等^[2]研究发现贫血患者与非贫血患者相比,ICU 监护时间>2 d 的比例较高(19.6% 对 13.7%, $P<0.001$); Carrascal 等^[4]也得出了相似的趋势(贫血患者 7.2 d 对非贫血患者 4.95 d)。3 项研究发现贫血患者的住院时间比非贫血患者增加 1~3 d^[6-7,16]。

3.3 其他预后

心脏外科手术患者术前贫血与重要的心血管不良事件以及肾脏合并症(包括急性肾损伤、透析等)相关^[3]。长期贫血会引起患者心脏结构和功能变化,甚至心力衰竭^[17],引起肾损伤,肾损伤可导致促红细胞生成素(EPO)生成减少,继而加重贫血,这种恶性循环称为心-肾-贫血综合征^[18]。与心脏外科非贫血患者相比,贫血患者感染风险或心血管不良事件发生率是否会增加尚存在不同意见^[3-4,6,16]。

4 心脏外科手术患者贫血的铁缺乏机制

4.1 心脏外科手术患者贫血的病因

在心脏外科手术患者中,贫血最常见的原因是慢性疾病,营养不良所占比例最少^[19]。一项关于心脏外科手术患者贫血病因的前瞻性队列研究通过血液和骨髓检查发现,绝对铁缺乏(absolute iron deficiency)占 7%,维生素 B12 缺乏占 1%,慢性病性贫血约占 47%^[20]。

4.2 绝对铁缺乏和功能性铁缺乏(functional iron deficiency)

心脏外科手术患者铁缺乏定义为:(1)血清铁蛋白<80 $\mu\text{g/L}$;(2)血清铁蛋白在 80~150 $\mu\text{g/L}$,转铁蛋白饱和度<20%且 C 反应蛋白<5 mg/L;(3)C 反应蛋白>5 mg/L,可溶性转铁蛋白受体 F 指数(可溶性转铁蛋白受体/血清铁蛋白的对数)>0.7^[21-22]。铁缺乏可导致心脏外科手术患者术前 Hb 水平低下、术中输血需求增加、术后患者易疲劳及工作能力下降等^[21,23]。Piednoir 等^[21]对 100 例心脏外科手术患者的研究发现,铁缺乏与非铁缺乏患者的输血率分别为 62% 和 35% ($P=0.019$)。虽然上述研究指出心外科贫血患者铁缺乏有炎症因素参与,但未详细区分绝对铁缺乏和功能性铁缺乏。绝对铁缺乏是指由于食物铁缺乏、慢性失血等导致机体储存铁减少。功能性铁缺乏则是指由于肾衰竭、透析、慢性炎症等导致机体储存铁正常而转铁蛋白饱和度降低,即某些因素干扰了铁的吸收、转运及在网状内皮系统的分布,从而影响红细胞的生成^[24]。患有心脏疾病及需要手术的贫血患者多存在功能性铁缺乏^[25]。

影响铁吸收和代谢的关键环节是铁调素的表达水平,其与慢性炎症^[26]和 EPO 水平相关^[27]。铁调素是由肝细胞合成分泌的低分子多肽,通过与细胞膜铁转运蛋白的相互作用来调节肠黏膜上皮细胞和巨噬细胞内铁的转运,进而调控机体的循环铁含量^[28]。炎症介质可引起铁调素过表达,干扰食物铁及口服铁剂的吸收,并使巨噬细胞不能有效释放储存铁,导致功能性铁缺乏。铁调素水平可能与心脏外科手术的预后相关^[29]。有报道某三尖瓣严重病变患者合并贫血伴高铁调素,术前给予铁剂补充无效,换瓣术后铁调素水平下降,贫血较快好转^[27]。

5 铁剂联合 EPO 对心脏外科手术贫血患者的作用

有关铁剂联合 EPO 对心脏外科贫血患者治疗作用的临床研究较少,都是单中心小样本研究(见表 1)。Cladellas 等^[13]研究发现,与无处理组相比,术前接受重组 EPO 和静脉铁剂联合治疗 4 周的瓣膜手术贫血患者的红细胞输注量减少,住院时间缩短,生存率提高,肾功能损害等并发症减少。但更多研究得出了阴性结果,Karkouti 等^[29]的随机双盲试验发现,术后早期静脉补铁无论是否联合 EPO 都未能提高心脏外科手术贫血患者的 Hb 水平,处理

组与安慰剂组无差异,仅在联合 EPO 组发现术后 7 d 时网织红细胞数明显升高。同样,Madi-Jebara 等^[30]在心脏外科术后贫血患者中也发现静脉补铁 无论是否联合 EPO 均未能改善患者术后 Hb 水平及输血率,但静脉铁剂组和静脉铁剂联合 EPO 组患者铁蛋白水平较安慰剂组升高。Garrido-Martín 等^[31]把采用静脉补铁和口服补铁的贫血患者与服用安慰剂的患者进行比较,3 组的输血量没有差异;出院时,无论 3 组患者是否于住院期间输过血,均未发现 3 组患者 Hb 水平存在差异,但静脉铁剂组铁蛋白有所提高。

在其他外科手术(不考虑是否贫血)如术前髌关节骨折修补术及结直肠手术中,有研究认为静脉补铁可以提高贫血患者 Hb 水平,降低围术期输血

率、感染率、住院时间和死亡率,减少输血单位^[32-34]。对存在铁缺乏的慢性心力衰竭患者,静脉补铁也可以提高患者的生活质量、活动能力,降低患者住院时间,静脉铁剂较为安全、不良反应较少且可耐受^[25,35]。静脉补铁在接受心外科手术治疗的耶和華见证人患者中也是有效的^[36],由于耶和華见证人有拒绝输血的特点,研究发现与输血相比,静脉补铁、EPO 等非输血治疗可以降低患者的感染率和肾脏损伤率,减少患者的住院时间^[36]。但在普通心脏外科手术患者中,非输血治疗措施的证据尚不足,可能是由于心脏外科手术创伤较大,患者铁调素分泌水平较高且多为中老年人。总之,目前尚无充分证据表明补充铁剂有助于改善心脏手术贫血患者的输血率和其他预后指标。

表 1 铁剂补充联合 EPO 对心脏外科手术贫血患者作用的临床研究

作者	发表时间	研究对象	研究方法及分组情况	各组主要预后比较	各组其他预后比较
Madi-Jebara 等 ^[30]	2004 年	心脏外科手术术后贫血患者(Hb 70~100 g/L)	随机双盲 术后静脉铁剂联合 EPO 组(<i>n</i> = 40), 静脉铁剂组(<i>n</i> = 40), 安慰剂组(<i>n</i> = 40)	3 组患者治疗后 Hb、术后输血率无明显差异	治疗组较安慰剂组铁蛋白水平明显升高
Karkouti 等 ^[29]	2006 年	心脏/骨科手术术后贫血患者(Hb 70~90 g/L), 排除术前贫血	随机双盲 术后静脉铁剂联合 EPO 组(<i>n</i> = 10), 静脉铁剂组(<i>n</i> = 11), 安慰剂组(<i>n</i> = 10)	3 组患者治疗后 Hb 无明显差异	3 组患者网织红细胞数均升高, 静脉铁剂联合 EPO 组更明显
Garrido-Martín 等 ^[31]	2012 年	心脏手术前贫血患者(Hb 70~100 g/L)	随机双盲 静脉铁剂组(<i>n</i> = 54), 口服铁剂组(<i>n</i> = 53), 安慰剂组(<i>n</i> = 52)	3 组患者术后输血量、Hb 无明显差异	3 组患者网织红细胞数无明显差异, 静脉铁剂组铁蛋白水平明显升高
Cladellas 等 ^[13]	2012 年	瓣膜手术前贫血患者, (男性 Hb < 130 g/L, 女性 Hb < 120 g/L)	术前静脉铁剂联合 EPO 组(<i>n</i> = 75), 无处理组(<i>n</i> = 59)	静脉铁剂联合 EPO 组输血率明显降低	静脉铁剂联合 EPO 组死亡率降低, 肾功能损害减少, 住院时间缩短

注: EPO 为促红细胞生成素; Hb 为血红蛋白

6 小结

贫血是心脏外科手术的危險因素,可增加围术期输血率和(或)输血量,引起输血相关并发症,还可增加心脏外科手术患者的预后不良风险。心脏外科手术患者贫血的原因主要是慢性疾病(心功能不全、肾功能不全等),除绝对铁缺乏以外,心功能不全、感染等原因引起的炎症应激反应可引起铁调素升高,导致功能性铁缺乏。铁剂联合 EPO 是可使用的改善贫血的方法,但尚无足够证据证实其在心脏外科贫血患者中的有效性。

参 考 文 献

[1] Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative

anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study[J]. Lancet, 2011, 378(9800): 1396-1407.
[2] Hung M, Besser M, Sharples LD, et al. The prevalence and association with transfusion, intensive care unit stay and mortality of pre-operative anaemia in a cohort of cardiac surgery patients[J]. Anaesthesia, 2011, 66(9):812-818.
[3] Karkouti K, Wijeysondera DN, Beattie WS, et al. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study[J]. Circulation, 2008, 117(4):478-484.
[4] Carrascal Y, Maroto L, Rey J, et al. Impact of preoperative anemia on cardiac surgery in octogenarians [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010, 10(2):249-255.

- [5] van Straten AH, Hamad MA, van Zundert AJ, et al. Preoperative hemoglobin level as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: a comparison with the matched general population[J]. *Circulation*, 2009, 120(2): 118-125.
- [6] Kulier A, Levin J, Moser R, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery [J]. *Circulation*, 2007, 116 (5): 471-479.
- [7] Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery [J]. *Lancet*, 2002, 359 (9319): 1747-1748.
- [8] Boening A, Boedeker RH, Scheibelhut C, et al. Anemia before coronary artery bypass surgery as additional risk factor increases the perioperative risk[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92(3):805-810.
- [9] Matsuda S, Fukui T, Shimizu J, et al. Associations between preoperative anemia and outcomes after off-pump coronary artery bypass grafting[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(3): 854-860.
- [10] Surgenor SD, Kramer RS, Olmstead EM, et al. The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery[J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(6):1741-1746.
- [11] Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2010, 304(14):1559-1567.
- [12] Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, et al. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery [J]. *Circulation*, 2007, 116(22):2544-2552.
- [13] Cladellas M, Farré N, Comin-Colet J, et al. Effects of preoperative intravenous erythropoietin plus iron on outcome in anemic patients after cardiac valve replacement[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(7):1021-1026.
- [14] Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, et al. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96 (2): 478-485.
- [15] Ranucci M, Di Dedda U, Castelvechio S, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in adult cardiac surgery: a propensity-matched analysis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94 (4):1134-1142.
- [16] De Santo L, Romano G, Della Corte A, et al. Preoperative anemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting predicts acute kidney injury[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 138(4):965-970.
- [17] London GM, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis[J]. *Adv Ren Replace Ther*, 1997, 4 (3): 194-211.
- [18] Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? [J]. *J Nephrol*, 2004, 17(6):749-761.
- [19] Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia[J]. *Blood*, 2004, 104(8):2263-2268.
- [20] Hung M, Ortmann E, Besser M, et al. A prospective observational cohort study to identify the causes of anaemia and association with outcome in cardiac surgical patients[J]. *Heart*, 2015, 101(2):107-112.
- [21] Piednoir P, Allou N, Driss F, et al. Preoperative iron deficiency increases transfusion requirements and fatigue in cardiac surgery patients: a prospective observational study [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2011, 28(11):796-801.
- [22] Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, et al. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study [J]. *Anesthesiology*, 2007, 107(6):923-927.
- [23] Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship[J]. *J Nutr*, 2001, 131(2S-2):676S-690S.
- [24] Busti F, Campostrini N, Martinelli N. Iron deficiency in the elderly population, revisited in the hepcidin era[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5:83.
- [25] 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.
- [26] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10):1011-1023.
- [27] Suzuki T, Hanawa H, Ding L, et al. Improvement of anemia with decreasing hepcidin levels following valve replacement for severe tricuspid regurgitation[J]. *Eur J Haematol*, 2012, 88(6):551-552.
- [28] Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later[J]. *Blood*, 2011, 117(17):4425-4433.
- [29] Karkouti K, Mccluskey SA, Ghannam M, et al. Intravenous iron and recombinant erythropoietin for the treatment of postoperative anemia [J]. *Can J Anaesth*, 2006, 53 (1): 11-19.
- [30] Madi-Jebara SN, Sleilaty GS, Achouh PE, et al. Postoperative intravenous iron used alone or in combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004, 18(1):59-63.
- [31] Garrido-Martín P, Nassar-Mansur MI, de la Llana-Ducrós R, et al. The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: a randomized clinical trial[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, 15(6):1013-1018.
- [32] Cuenca J, Garcia-Erce JA, Muñoz M, et al. Patients with

pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study [J]. Transfusion, 2004, 44(10):1447-1452.

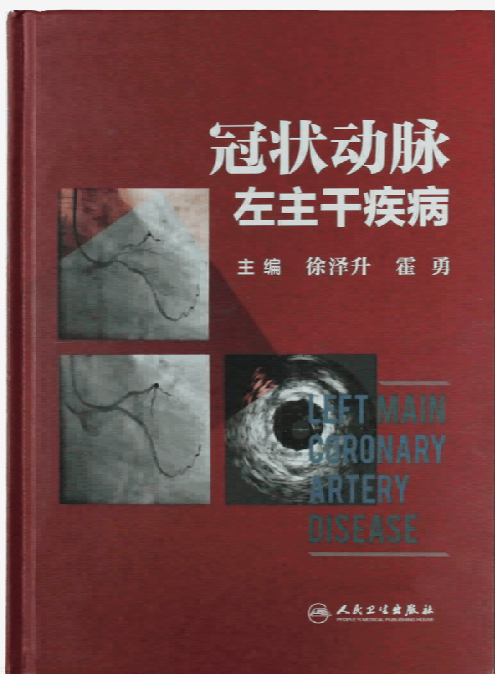
- [33] Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, et al. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: preliminary data[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2005, 125(5):342-347.
- [34] Edwards TJ, Noble EJ, Durran A, et al. Randomized clinical trial of preoperative intravenous iron sucrose to reduce blood transfusion in anaemic patients after colorectal cancer surgery

[J]. Br J Surg, 2009, 96(10):1122-1128.

- [35] Avni T, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(4):423-429.
- [36] Vaislic CD, Dalibon N, Ponzio O, et al. Outcomes in cardiac surgery in 500 consecutive Jehovah's Witness patients: 21 year experience[J]. J Cardiothorac Surg, 2012, 7:95.

(收稿:2017-02-23 修回:2017-05-16)

(本文编辑:胡晓静)



• 书讯 •

由沧州市中心医院心内科徐泽升教授和北京大学第一医院心内科霍勇教授共同主编的专著《冠状动脉左主干疾病》已由人民卫生出版社出版。本书邀请到韩国蔚山大学医学院教授、韩国首尔峨山医院(Asan Medical Center)心脏研究所主席、韩国心血管研究基金会董事会主席、亚太地区TCT-AP心血管峰会会议主席Seung-Jung Park作序。本书侧重于临床治疗,从冠状动脉左主干疾病的临床症状、心电图表现、检查方法、药物治疗、介入治疗、外科治疗、并发症预防、预后判断等方面进行了详细的阐述。作为中国急性心肌梗死规范化救治单位,沧州市中心医院心血管内科取得了可喜成就。

