

贫血治疗对改善慢性心力衰竭预后的价值

王 骏 张 雁 周 贇 黄少华 陶文其 徐志强 曹 宾 唐 琦 方唯一

【摘要】 目的:探讨低剂量重组人促红细胞生成素(rhEPO)加铁剂治疗重症慢性充血性心力衰竭合并贫血的临床安全性以及对临床预后的影响。 方法:入选慢性心力衰竭纽约心功能分级Ⅲ级以上、左心室射血分数(LVEF) <0.4 且血红蛋白 <100 g/L的患者共 128 例,随机分为贫血治疗组($n=66$)和对照组($n=62$)。随访 12 个月,记录 2 组无事件生存时间、主要终点事件(心衰恶化住院、心衰死亡)、次要终点事件(非心衰死亡、猝死、心肌梗死、不稳定性心绞痛、卒中、动脉栓塞、药物不良反应导致停药)。比较两组存活患者治疗前后的 LVEF、左心室室壁应力(MWS)、左心室质量指数(LVMI)以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高敏 C 反应蛋白(hsCRP)和 B 型利钠肽(BNP)水平。 结果:与对照组比较,治疗组无事件生存时间延长,但心衰死亡和心衰恶化住院率无显著性差异;非心衰心血管事件治疗组未增加。治疗组 MWS 和 LVMI 在治疗后显著降低,与对照组差异显著,而 LVEF、BNP、TNF- α 以及 hsCRP 水平两组无差异。 结论:低剂量 rhEPO 加用铁剂治疗可安全用于重症充血性心力衰竭合并贫血患者,能延长生存时间和改善左心室功能,但不降低心衰病死率和心衰恶化入院率。

【关键词】 贫血;慢性心力衰竭;促红细胞生成素;铁

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.01.017

Restoration of normal hemoglobin level in patients with sever chronic congestive heart failure accompanied by anemia WANG Jun¹, ZHANG Yan¹, ZHOU Yun¹, HUANG Shao-hua¹, XU Zhi-qiang¹, CAO Bin¹, TANG Qi¹, FANG Wei-yi². 1. Department of Cardiology, Jing'an District Central Hospital; 2. Department of Cardiology, Shanghai Chest Hospital, affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200040, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the clinical safety and efficacy of treating severe chronic congestive heart failure accompanied by anemia using low-dose recombinant human erythropoietin (rhEPO) plus iron.

Methods: A total of 128 patients with chronic heart failure (NYHA functional class III and above), left ventricular ejection fraction less than 0.4, and hemoglobin level below 100g/L were selected and randomly divided into the anemia treatment group ($n=66$) and the control group ($n=62$). A 12-month follow-up observational study was conducted to record event-free survival, primary endpoint events (hospitalization due to worsening heart failures, deaths from heart failures), and secondary endpoint events (deaths from causes other than heart failure, sudden deaths, myocardial infarctions, unstable anginas, strokes, arterial embolisms, and discontinuations due to adverse drug reactions). Left ventricular ejection fraction (LVEF), wall stress (MWS), mass index (LVMI), TNF- α , hsCRP, and BNP levels before and after the treatment were compared between the two groups. **Results:** Compared with the control group, the treatment group had longer event-free survival time, but showed no significant differences in heart failure-induced death and hospitalization rates. Also, no increase in cardiovascular events was observed in the treatment group. MWS and LVMI values decreased significantly after the treatment in the treatment group, in striking contrast with the control group. However, no differences were seen between the two groups in the LVEF, BNP, TNF α , and hsCRP levels.

Conclusion: Patients with severe chronic congestive heart failure accompanied by anemia can be safely treated using low-dose rhEPO plus iron. Preliminary studies show that this approach can elongate survival time and

improve left ventricular functions, but does not necessarily lower heart failure-induced death and hospitalization rates.

【Key words】 Anemia; Chronic heart failure; Erythropoietin; Iron

贫血是慢性心力衰竭常见的伴发病,慢性心力衰竭患者每年贫血新发生率为 9.6%~16.9%^[1-3],一项大型社区研究发现 58% 的心衰患者合并贫血^[4]。研究表明血红蛋白(Hb)与慢性心衰死亡和再住院独立相关^[5-7]。促红细胞生成素(EPO)及其衍生物除通过调节红细胞生成,增加组织供氧外,尚具有抗炎、抗凋亡、促进新生血管生成等多种作用^[8-11],其在慢性心力衰竭合并贫血患者中的临床应用价值正在受到广泛关注。本研究通过随机对照法,观察重组人促红细胞生成素(rhEPO)与铁剂治疗贫血对慢性心力衰竭预后的影响。

1 象与方法

1.1 研究对象

选择 2008 年 1 月至 2010 年 3 月连续住院治疗的慢性心力衰竭伴贫血者。入选标准:(1)临床符合慢性心力衰竭诊断标准^[12];(2)慢性心力衰竭症状发作 6 个月以上,NYHA 心功能分级 \geq Ⅲ级且左室射血分数(LVEF) <0.4 ;(3)Hb <100 g/L;(4)签署知情同意书并能坚持临床随访。排除标准:(1)继发于其他已知系统疾病引起的慢性心力衰竭;(2)6 个月内曾接受冠状动脉搭桥手术、介入手术、其他心脏外科手术或非心脏手术;(3)由肿瘤、慢性肺病、慢性肝肾疾病、胃肠道出血、血液系统疾病等病因引起的贫血;(4)未控制的高血压、6 个月内有中风病史;(5)已接受药物治疗贫血;(6)未签署知情同意书或不愿、不能坚持临床随访者。

1.2 治疗方法

将 128 例入选患者随机分为对照组($n=62$)和贫血治疗组($n=66$)。两组患者均接受常规抗心衰治疗,如硝酸酯类药、 β -受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、地高辛、利尿剂等。贫血治疗组加用 rhEPO(三共制药),按每周 150 IU/kg 体重剂量分 2 次皮下注射给药。每 2 周检查红细胞压积和 Hb 水平,如果红细胞压积 $>30\%$ 或 Hb 达到 110 g/L,则进入维持治疗阶段,将剂量调整至原始剂量的 2/3。然后每 2~4 周检查红细胞压积以调整剂量,避免红细胞生成过速,维持红细胞压积在 33%~35%和 Hb 在 120~130 g/L 之间。治疗组同时口服维铁控释片(广州迈特兴华制药有限公司)每日 1 片,至 Hb 达 120 g/L 时停用,总疗程不超过 3

个月。

1.3 临床终点与观察指标

1.3.1 临床终点事件判定 所有患者出院后每 2 周由固定医生进行门诊或电话随访,记录临床事件。首要终点:随访期内发生心衰死亡或因心衰加重再入院。次要终点:随访期内发生的非心衰死亡、猝死、心肌梗死、不稳定型心绞痛、卒中、动脉(肺动脉、肠系膜动脉、下肢动脉)栓塞、药物不良反应导致停药。出现临床终点事件、失访或中途退出研究者试验自行终止。

1.3.2 心功能判定 所有入选患者和随访期内未死亡者均在随访前后记录纽约心功能分级,并分别在治疗前、后行超声心动图检查测定 LVEF、平均室壁应力(MWS)和左心室质量指数(LVMI)。采用飞利浦公司 IU-33 心脏超声诊断仪,探头频率 2.5~3.5 MHz,于标准心尖四腔心切面分别测定左心室舒张和收缩末期内径(Dd 和 Ds)、室间隔舒张和收缩末期厚度(IVSd 和 IVSs)、左心室后壁舒张和收缩末期厚度(PWd 和 PWs),用 Simpson 法测定 LVEF。同时测量左上肢肱动脉收缩压,按公式 $SBP \times (Dd + Ds) / 4 (IVSd + IVSs + PWd + PWs) / 4$,所得结果乘以 1.332 即为 MWS。并按 Devereux 公式计算 LVMI^[13]。

1.3.3 生化标志物测定 随访前后取清晨空腹外周静脉血,检测血浆 B 型利钠肽(BNP)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- α)。采用干式快速定量诊断仪测定 BNP,免疫浊度分析法测定 hsCRP,放射免疫法测定 TNF- α 。

1.4 统计学分析

无事件生存时间采用 Kaplan-Meier 法进行比较。计量资料以均数加减标准差表示,计数资料采用率或构成比表示。计量资料组间变量采用独立样本 t 检验,前后比较采用配对 t 检验,计数资料比较采用卡方检验。所有数据用统计学软件 SPSS 17.0 处理,以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 基线资料比较

两组年龄、性别、基础疾病、血压、空腹血糖、血肌酐、Hb、BNP、hsCRP、TNF- α 、伴随疾病、LVEF 以及入院时心功能分级等指标均无统计学差异($P > 0.05$)。

2.2 临床随访结果

治疗组失访 5 例,自动退出研究者 2 例,因药物不良反应终止试验 1 例;对照组失访 3 例,自动退出研究 2 例。治疗组有 3 例发生非心脏死亡(感染死亡 1 例、出血性中风 1 例、不明原因死亡 1 例)、对照组 2 例非心脏死亡(缺血性中风 1 例、出血性中风 1 例)。两组平均无事件生存时间 95% 可信区间分别为治疗组(167 d, 223 d)、对照组(115 d, 164 d);中位生存时间 95% 可信区间分别为治疗组(133 d,

258 d)、对照组(69 d, 202 d),有显著差异($P = 0.006$)。两组在 1 年随访期内总死亡率、因心衰死亡率、心肌梗死、心绞痛、动脉栓塞发生率、心衰恶化住院率均无显著差异($P > 0.05$, 见表 1)。

2.3 心功能结果

对照组各项指标随访前后比较均无统计学差异。治疗组 MWS 及 LVMI 较基础值显著下降,且明显低于对照组,但 LVEF 无明显改善(见表 2)。

表 1 1 年随访期内不良临床事件例数比较

(n, %)

	全因死亡	心衰死亡	心肌梗死	不稳定心绞痛	外周动脉栓塞	心衰恶化住院
治疗组(n=58)	25(43.10%)	22(37.93%)	4(0.07%)	8(13.79%)	1(1.72%)	15(25.86%)
对照组(n=57)	23(40.35%)	21(36.84%)	3(5.26%)	5(8.77%)	1(1.75)	21(36.84%)

表 2 随访前后超声心动图检查结果比较

	LVEF(%)		MWS(dynes × 10 ⁹ /cm ²)		LVMI(g/m ²)	
	前	后	前	后	前	后
治疗组(n=33)	32.96 ± 16.35	34.25 ± 15.51	428.95 ± 129.32	289.08 ± 89.83 ⁽¹⁾⁽²⁾	178.45 ± 62.90	105.48 ± 43.17 ⁽¹⁾⁽²⁾
对照组(n=34)	33.17 ± 16.98	34.12 ± 16.11	436.22 ± 133.24	419.59 ± 128.72	177.59 ± 67.58	165.49 ± 59.76

注:组内前后比较,⁽¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较,⁽²⁾ $P < 0.01$

2.4 血液生化检查结果

治疗组 Hb 水平较前显著提高,而对照组则无明显改变。两组 hsCRP、TNF-α 较随访前基线值均

显著降低($P < 0.05$),但组间比较无统计学差异。两组 BNP 水平随访前后也无显著变化($P > 0.05$, 见表 3)。

表 3 随访 1 年前后 Hb 及生化标志物比较

	Hb(g/L)		BNP(pg/ml)		hsCRP(mg/dl)		TNF-α(ng/L)	
	前	后	前	后	前	后	前	后
治疗组	97.86 ± 23.58	125.75 ± 37.79 ⁽¹⁾	882 ± 467	785 ± 164	102.58 ± 26.73	70.58 ± 7.92 ⁽¹⁾	98 ± 46	65 ± 6 ⁽¹⁾
对照组	98.23 ± 29.17	99.08 ± 21.59	859 ± 441	793 ± 176	110.29 ± 26.89	74.15 ± 12.42 ⁽¹⁾	97 ± 48	63 ± 9 ⁽¹⁾

注:组内前后比较,⁽¹⁾ $P < 0.05$

3 讨论

一项荟萃分析显示,高 Hb 水平显著增加 17% 的全因死亡、34% 的动静脉内瘘栓塞和 27% 的血压难控率^[14]。CHOIR 和 CREATE 试验均因心血管事件显著增加提前终止^[15,16]。然而,这些研究均有局限性,如研究对象为慢性肾脏疾病、基线心脏病水平不均衡、失访率较高以及高剂量 EPO 的应用等。本研究采用低剂量 rhEPO 加铁剂治疗以维持 Hb 靶目标在 120~130 g/L,结果显示治疗组复合心血管事件无显著增加,临床应用安全,与几个小规模单中心研究结果相似^[17-19]。

有关 EPO 治疗心衰合并贫血的研究结果并不一致^[20],因此,纠正贫血是否为治疗心衰的新靶点目前仍无定论。本研究显示,在治疗组 1 年随访期内无事件生存时间较对照组延长,但病死率以及心

衰恶化再住院率并无差异,LVEF 以及 BNP 水平亦无明显变化,提示低剂量 EPO 治疗心衰合并贫血对降低病死率、改善预后价值有限。尽管存活患者 TNF-α 及 hsCRP 水平较基线值降低,但两组并无差异,降低原因可能归功于常规抗心衰药物,而是否纠正贫血无关。

然而,超声心动图随访结果显示,治疗组 MWS 和 LVMI 均较基线值显著降低且与对照组比较有统计学差异,提示纠正贫血对左心功能可能有益。并未降低病死率和心衰恶化入院率的原因可能与本研究入选病例均为高危病例有关。EPO 除通过调节红细胞生成,增加组织氧供外,还可通过抗心肌细胞凋亡、抗炎、促进新生血管生成等作用保护心脏,但用于保护心脏的剂量要远高于纠正贫血时的剂量^[11]。这也可以解释本研究两组间 TNF-α 及

hsCRP 无显著差异的原因。

本研究主要局限性为病例数较少、非双盲研究、入选病例未包括 LVEF 正常的慢性心力衰竭者,且未对 Hb 靶目标进行高低水平对照。因此,仍有待更多大规模临床研究结果证实 EPO 治疗慢性心衰合并贫血的安全性和有效性。

参 考 文 献

- [1] Felker GM, Shaw LK, Stough WG, et al. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function[J]. *Am Heart J*, 2006, 151(2): 457-462.
- [2] Berry C, Norrie J, Hogg K, et al. The prevalence nature, and importance of hematologic abnormalities in heart failure [J]. *Am Heart J*, 2006, 151(6): 1313-1321.
- [3] O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure; Assessment of reduction in mortality and morbidity(CHARM) program[J]. *Circulation*, 2006, 113(7): 986-994.
- [4] Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12, 065 patients with new-onset heart failure [J]. *Circulation*, 2003, 107(2): 223-225.
- [5] Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT[J]. *Circulation*, 2005, 112(8): 1121-1127.
- [6] McMahan LP, Mason K, Skinner SL, et al. Effects of hemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(9): 1425-1430.
- [7] Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure [J]. *Circulation*, 2004, 110(2): 149-154.
- [8] Calvillo L, Latini R, Kajstura J, et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia reperfusion injury and promotes beneficial remodeling[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(8): 4802-4806.
- [9] Liu X, Xie W, Liu P, et al. Mechanism of the cardioprotection of rhEPO pretreatment on suppressing the inflammatory response in ischemia-reperfusion[J]. *Life Sci*, 2006, 78(19): 2252-2264.
- [10] Mitsuma W, Ito M, Kodama M, et al. Cardioprotective effects of recombinant human erythropoietin in rats with experimental autoimmune myocarditis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 344(3): 987-994.
- [11] Prunier F, Pfister O, Hadri L, et al. Delayed erythropoietin therapy reduces post-MI cardiac remodeling only at a dose that mobilizes endothelial progenitor cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(1): H522-H529.
- [12] Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation [J]. *Circulation*, 2009, 119(14): 1977-2016.
- [13] Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalization [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(7): 1737-1744.
- [14] Phrommintikul A, Haas SJ, Elvik H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis [J]. *Lancet*, 2007, 369(12): 381-388.
- [15] Drueke TB, Lccatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(20): 2071-2084.
- [16] Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(20): 2085-2098.
- [17] Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(7): 753-762.
- [18] Van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anemia[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(18): 2208-2216.
- [19] Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia[J]. *Circulation*, 2008, 117(4): 526-535.
- [20] Van Veldhuisen DJ, McMurray JJ. Are erythropoietin stimulating proteins safe and efficacious in heart failure? Why we need an adequately powered randomized outcome trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(2): 110-112.

(收稿:2011-08-23 修回:2011-09-30)

(本文编辑:丁媛媛)