

• 临床研究 •

促红细胞生成素对老年心力衰竭合并贫血患者肾功能及
N 末端前脑钠肽的影响

焦震宇 王树岩 陈瑾 秦海 那开究

【摘要】 目的 观察促红细胞生成素(EPO)联合口服铁剂治疗对老年慢性心力衰竭(CHF)合并贫血患者血红蛋白、心功能、肾功能参数的影响。方法 将 87 例心功能 II~IV 级(NYHA)的老年 CHF 合并贫血($Hb < 110g/L$)患者随机分至治疗组($n=44$ 例)及对照组($n=43$ 例)。在 CHF 常规治疗基础上,对照组给予口服铁剂,治疗组给予口服铁剂+皮下注射 EPO。治疗 4 周后,观察两组血红蛋白、血肌酐、肌酐清除率、心功能、N 末端前脑钠肽(NT-ProBNP)变化。结果 (1)与治疗前相比,治疗后治疗组 Hb 明显升高[(112.1 ± 3.4)g/L vs (98.3 ± 5.4)g/L, $P < 0.01$],血清肌酐水平明显降低[(162.1 ± 39.3) μ mol/L vs (185.0 ± 31.2) μ mol/L, $P < 0.05$],肌酐清除率增加[(43.5 ± 7.1)ml/min vs (38.2 ± 9.0)ml/min, $P < 0.05$],NYHA 心功能分级明显改善(2.5 ± 0.5 vs 3.2 ± 0.7 , $P < 0.01$),血浆 NT-Pro BNP 显著下降[(1636.3 ± 436.7)ng/L vs (2217.8 ± 960.2)ng/L, $P < 0.05$]。对照组,上述参数均有所改善,但差异无显著性;(2)与对照组相比,治疗后治疗组 Hb 高于对照组,血清肌酐水平低于对照组,肌酐清除率高于对照组,NYHA 心功能分级级别低于对照组,血浆 NT-Pro BNP 低于对照组。结论 在 CHF 合并贫血的老年患者中应用 EPO 和口服铁剂治疗,在纠正贫血基础上,可以进一步改善心功能(NYHA 分级)、肾功能并降低血浆 NT-ProBNP 水平。

【关键词】 红细胞生成素;心力衰竭;贫血

Effects of erythropoietin on renal function and level of
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in old patients
with chronic heart failure and anemia

JIAO Zhenyu, WANG Shuyan, CHEN Jin, et al

(Heart Center, Beijing Chaoyang Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of erythropoietin(EPO) and oral iron preparation on hemoglobin(Hb), cardiac and renal functions of old patients with congestive heart failure(CHF) and anemia. Methods Eighty-seven patients with CHF (NYHA II-IV) and anemia ($Hb < 110g/L$) were randomized to treatment group ($n=44$) and control group ($n=43$). All patients received the standard treatment of heart failure. Patients in treatment group received sc EPO 4000U twice weekly and oral iron preparation daily for 4 weeks. The patients in control group only received oral iron preparation. After four-week treatment, the levels of Hb, serum creatinine, creatinine clearance, plasma NT-ProBNP and cardiac function were examined. Results In treatment group, there were significant increase in Hb [(112.1 ± 3.4)g/L vs (98.3 ± 5.4)g/L, $P < 0.01$], significant reduction in serum creatinine [(162.1 ± 39.3) μ mol/L vs (185.0 ± 31.2) μ mol/L, $P < 0.05$], increase in creatinine clearance [(43.5 ± 7.1)ml/min vs (38.2 ± 9.0)ml/min, $P < 0.05$], significant improvement in NYHA functional class (2.5 ± 0.5 vs 3.2 ± 0.7 , $P < 0.01$) and significant fall in plasma NT-ProBNP [(1636.3 ± 436.7)ng/L vs (2217.8 ± 960.2)ng/L, $P < 0.05$], after treatment as compared with those before treatment. In control group, there was no significant change in any of the above parameters. Compared with the patients in control group, the Hb level was higher, the level of serum creatinine was lower, creatinine clearance was higher, NYHA functional class was better and the concentration of plasma NT-ProBNP was lower in treatment group after treatment. Conclusion The treatment with EPO and oral iron

收稿日期:2007-09-18

作者单位:100020 北京市,首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心

作者简介:焦震宇,女,1976 年 7 月生,北京市人,在读硕士研究生,住院医师。Tel:13701236642

通讯作者:陈瑾,Tel:13910735650

preparation can not only increase the level of Hb, but also improve the cardiac and renal functions and reduce the level of plasma NT-ProBNP in old patients with anemia and CHF.

【Key words】 erythropoietin ; heart failure; anemia

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)已成为目前威胁人类健康的最严重的公共卫生问题之一,从根本上预防和治疗心力衰竭是心血管领域的热点课题。近年来人们已经注意到 CHF 患者常伴有贫血,目前研究表明贫血是 CHF 患者死亡率增加的一项独立危险因素^[1,2]。2005 年 ACC/AHA《成人慢性心力衰竭诊断与治疗指南》指出,贫血在 CHF 中很常见,而且与高死亡率及合并症相关,然而指南并未对 CHF 合并贫血患者的治疗给予明确建议。笔者对 CHF 合并贫血的患者应用促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)和铁剂治疗,观察其纠正贫血效果及对心功能的 NYHA 分级、肾功能、血浆中 N 末端前脑钠肽(N-terminal pro- B-type natriuretic peptide, NT-ProBNP)水平的影响,以探讨 EPO 和铁剂在 CHF 治疗中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 入选 2005 年 6 月至 2006 年 12 月在心力衰竭病房住院的老年 CHF 患者 88 例。随机分为治疗组和对照组,各 44 例,对照组其中 1 例在入选后 2 周发生心源性猝死。87 例患者中男 48 例,女 39 例;年龄 60~83 岁,平均(72.5±9.6)岁,其基础心脏病包括:冠状动脉粥样硬化性心脏病 58 例,扩张型心肌病 9 例,高血压病 20 例。所有患者均接受常规抗心力衰竭治疗 2 周以上,检查便潜血、血清叶酸、VitB₁₂,除外消化道出血及营养不良性继发性贫血。两组常规抗心力衰竭药物治疗相匹配。

入选标准:(1)年龄 60~85 岁;(2)NYHA 心功能分级 II-IV 级;(3)左室射血分数≤45%;(4)Hb<110g/L(中国海平面地区贫血诊断标准^[3])。排除标准:(1)活动性出血者;(2)营养不良及肿瘤等继发性贫血者;(3)恶性高血压者:舒张压持续≥130mmHg;(4)妊娠及哺乳期妇女;(5)急性脑血管病者。

1.2 方法 两组均采用 CHF 的常规治疗,包括洋地黄、利尿剂、血管扩张剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、β 受体阻滞剂等药物常规治疗,在常规治疗组的治疗基础上加用 EPO4000 U,每周 2 次皮下注射和每日 300mg 琥珀酸亚铁口服铁剂治疗,对照组在常规治疗组的治疗基础上接受口服铁剂治疗。随访 4 周,治疗前后均接受全血细胞计数、血清肌酐、NT-ProBNP 检测、NYHA 心功能评价及超声心动图检查。肌酐清除率根据血清肌酐、体重、年龄和性别,依照公式计算。

1.3 统计学处理 数据应用 SPSS11.5 软件分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较用独立样本 *t* 检验;组内采用配对 *t* 检验。计数资料应用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 两组年龄、心力衰竭病史、心功能分级及左室射血分数、肾功能、Hb 及血浆 NT-ProBNP 等临床资料均匹配,各项比较均无统计学差异(*P*>0.05),见表 1。

表 1 治疗组与对照组临床资料比较

组别	例数(<i>n</i>)	年龄(岁)	男/女	心力衰竭病史(年)
对照组	43	73.3±8.9(65~83)	22/21	4.4±2.6
治疗组	44	71.6±10.8(60~82)	26/18	5.5±2.9
心功能分级(NYHA)[例(%)]				
组别	I	II	III	IV
对照组	0	4(9.3)	27(62.8)	12(27.9)
治疗组	0	4(9.1)	24(54.5)	16(36.4)
基础疾病				
组别	冠心病(例)	扩张型心肌病(例)	高血压病(例)	左室收缩末径(mm)
对照组	32	4	7	52.6±7.4
治疗组	26	5	13	50.7±6.9

续 表 1

组别	基础疾病	
	左室舒张末径(mm)	左室射血分数(%)
对照组	62.4±7.4	37.0±6.1
治疗组	63.3±6.9	38.2±6.3

组别	常规药物[例(%)]			
	ACEI 或 ARB	β受体阻滞剂	地高辛	利尿剂
对照组	42(97.7)	24(55.8)	21(48.8)	43(100.0)
治疗组	40(90.1)	28(63.6)	26(59.1)	44(100.0)

注:NYHA=New York Heart Association

2.2 两组治疗后肾功能、心功能参数变化 (1)治疗前治疗组与对照组间 Hb、血清肌酐、肌酐清除率、心功能、血浆 NT-Pro BNP 无统计学差异($P>0.05$);(2)与治疗前相比,治疗组治疗后 Hb 明显增加,血清肌酐降低,肌酐清除率增加,NYHA 心功能分级有明显改善,血浆 NT-Pro BNP 显著下降。而对照组上述参数虽有好转趋势,但与治疗前比较无显著变化(表 2);(3)治疗后治疗组 Hb 高于对照组,血清肌酐水平低于对照组,肌酐清除率高于对照组,NYHA 心功能分级级别低于对照组,血浆 NT-Pro BNP 低于对照组(表 2,图 1)。

3 讨 论

研究表明,在 CHF 中有 33%~50% 的患者合并贫血($Hb<120g/L$),这是影响心力衰竭预后的重要因素,使心力衰竭的病死率明显增加^[3,4]。

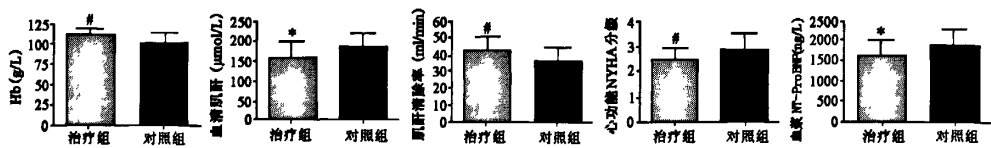
Philipp 等^[5]发现,贫血发病率及其严重程度与心力衰竭严重程度呈正相关,随着心力衰竭 NYHA 分级的提高,贫血的发病率及严重程度增加,肾功能正常的心力衰竭患者同样存在上述相关性。

CHF 患者发生贫血的原因主要有:(1)心力衰竭时肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活,血管紧张素分泌增加,产生水钠潴留,引起稀释性贫血。(2)心力衰竭时细胞因子如肿瘤坏死因子-α 活性增加,可干扰肾脏 EPO 产生和骨髓 EPO 活性,干扰铁离子从用于骨髓红细胞生成的网状内皮系统释放。(3)心力衰竭时肾脏灌注不足,肾功能减退,EPO 产生减少。(4)应用 ACEI,特别是大剂量应用时,干扰肾脏 EPO 产生和骨髓 EPO 活性。(5)心力衰竭使胃肠道功能下降,铁摄入减少引起缺铁性贫血或预防性应用阿司匹林使胃肠道出血而发生失血性贫血^[5]等。

表 2 二组间治疗初始及治疗后 Hb、血清肌酐、肌酐清除率、心功能、血浆 NT-Pro BNP 比较

组别	Hb(g/L)	血清肌酐 (μmol/L)	肌酐清除率 (ml/min)	心功能 (NYHA)	血浆 NT-Pro BNP(ng/L)
对照组(n=43)					
治疗初始	99.6±6.2	198.1±42.8	34.2±7.4	3.1±0.6	2152.9±940.3
4 周后	101.3±5.1	185.2±36.3	36.1±8.1	2.9±0.6	1889.4±422.1
治疗组(n=44)					
治疗初始	98.3±5.4	185.0±31.2	38.2±9.0	3.2±0.7	2217.8±960.2
4 周后	112.1±3.4*☆	162.1±39.3*△	43.5±7.1*☆	2.5±0.5*☆	1636.3±436.7*△

注:治疗组治疗后 vs 治疗前,* $P<0.05$,* $P<0.01$
治疗后治疗组 vs 对照组,△ $P<0.05$,☆ $P<0.01$



治疗后治疗组 vs 对照组,* $P<0.05$,* $P<0.01$

图 1 治疗后治疗组与对照组 Hb、血清肌酐、肌酐清除率、心功能、血浆 NT-Pro BNP 比较

心力衰竭时,由于心输出量下降及神经内分泌的激活,产生了一个恶性循环。心力衰竭使肾脏的血液灌注下降,肾脏功能降低,肾脏缺血、缺氧,可致肾脏细胞死亡和纤维化发生,最终导致肾功能损伤,肾衰竭发生。肾功能不全时,代谢毒素抑制骨髓,使肾脏产生 EPO 减少,并干扰 EPO 活性,致贫血加重,而贫血又使心力衰竭恶化,使肾功能进一步下降,EPO 产量进一步减少,形成恶性循环,因此 CHF、肾功能不全及贫血三者间关系是并存的,并且相互作用,互为因果。近些年来人们越来越重视 CHF、肾功能不全及贫血三者间关系,并把三者间的关系称为心肾贫血综合征^[6]。EPO 是 165 个氨基酸组成的糖蛋白,可与红系祖细胞的表面受体相结合,刺激红系祖细胞的分化;可促进细胞自骨髓向血液中释放,进而转化为成熟红细胞,提高血红蛋白水平,增加其血液携氧能力;还可稳定红细胞膜,提高红细胞膜抗氧化酶的功能;改善心肌及内皮细胞功能。本文结果显示,应用 EPO 联合口服铁剂治疗,可以纠正贫血,对心功能可以明显改善。慢性肾衰竭与贫血关系密切,相互作用。慢性肾衰竭患者内生肌酐清除率达 50ml/min 时,Hb 开始下降^[7]。反之,贫血也可促使肾功能恶化。笔者的结果显示,纠正贫血可以改善肾脏缺血缺氧,改善肾功能;降低血清肌酐,提高肌酐清除率,这与 EPO 在慢性肾功能不全研究中应用的结果相似^[8]。

NT-Pro BNP 可以反应心脏舒缩功能,已作为评估 CHF 严重程度的指标^[9]。治疗后心功能改善、NT-Pro BNP 降低,可能还有多方面的原因:(1)贫血纠正后 Hb 携氧增加;(2)纠正贫血,改善心动过速及每搏输出量的增加,而降低心脏负荷;(3)减少了交感神经和 RAAS 活性。也可能 EPO 自身可以通过其他途径改善心功能,而不仅仅是提高 Hb 浓度。EPO 也增加内皮前体细胞活性和产生,减少氧化应激,减少心肌细胞凋亡,增加新生血管生成^[10],从而使心功能改善、血清 NT-Pro BNP 降低。

参考文献

[1] Al-Ahmad A, Rand WM, Manjanath G. et al. Reduced

kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2003,38:955-962.

- [2] Van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, et al. Erythropoietin in cardiovascular diseases. *Eur Heart J*, 2004, 25:285-291.
- [3] 叶任高,陆再英. 内科学,第 6 版. 北京:人民卫生出版社,2006. 558-559.
- [4] Caiola K, Cheng JW. Use of erythropoietin in heart failure management. *J Ann Pharmacother*, 2004, 38: 2145-2149.
- [5] Philipp S, Ollmann H, Schink T, et al. The impact of anemia and kidney function in congestive heart failure and preserved systolic function. *J Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20: 915 - 919.
- [6] Rao M, Pereira BJ. Prospective trials on anemia of chronic disease: the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT). *Kidney Int*, 2003, 64(Suppl 87): s12-s19.
- [7] Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2002, 4: 681-686.
- [8] Cleland JG, Coletta AP, Clark AL, et al. Clinical trials updates from the European Society of Cardiology Heart Failure meeting and the American College of Cardiology: darbepoetin alfa study, ECHOS, and ASCOT-BPLA. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7:937 -939.
- [9] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005); the Task for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005, 26:1115-1140.
- [10] Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JPA, et al. Treating anemia early in renal failure slows the decline of renal function: a randomized controlled study. *Kidney Int*, 2004, 66:753 - 760.