

· 临床研究 ·

铁蛋白、转铁蛋白饱和度、同型半胱氨酸与慢性心力衰竭伴贫血患者促红细胞生成素低反应性的相关性

齐素霞*,袁莹,刘莹,王莹,陈洪波

(邢台市第三医院心血管内科,河北 邢台 054000)

【摘要】 目的 探讨铁蛋白(SF)、转铁蛋白饱和度(TSAT)、同型半胱氨酸(Hcy)与慢性心力衰竭(CHF)伴贫血患者促红细胞生成素(EPO)低反应性的相关性及其临床意义。**方法** 选择2019年4月至2021年12月邢台市第三医院收治的252例CHF伴贫血患者为研究对象,根据患者EPO反应性将患者分为低反应组($n=68$)与非低反应组($n=184$),分析影响EPO反应性的相关因素,评估SF、TSAT、Hcy预测EPO低反应性的价值。采用SPSS 24.0统计软件进行数据分析。根据数据类型,分别采用 t 检验或 χ^2 检验进行组间比较。应用Spearman相关分析SF、TSAT、Hcy与美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级的相关性。采用多因素logistic回归方程分析EPO低反应的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析SF、TSAT、Hcy预测EPO低反应性的价值。**结果** 2组患者NYHA分级比较,差异有统计学意义($P<0.05$);低反应组SF、TSAT低于非低反应组,Hcy高于非低反应组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。SF、TSAT与心功能NYHA分级呈负相关($r=-0.742$ 、 -0.751 ; $P<0.001$);Hcy与NYHA分级呈正相关($r=0.800$; $P<0.001$)。NYHA分级Ⅳ级、血红蛋白、SF、TSAT及Hcy均是EPO低反应性的影响因素($P<0.05$);SF、TSAT联合Hcy预测EPO低反应性的ROC曲线下面积为0.909,大于单独的SF、TSAT及Hcy(0.733,0.752,0.724),其预测灵敏度为94.12%,特异度为71.74%。**结论** SF、TSAT、Hcy与CHF伴贫血患者EPO低反应性及心功能有关,联合检测可作为预测EPO反应性的方法,为临床治疗提供参考。

【关键词】 心力衰竭;铁蛋白;转铁蛋白饱和度;同型半胱氨酸;贫血;促红细胞生成素低反应性

【中图分类号】 R541.6;R556

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.07.102

Correlation of serum ferritin, transferrin saturation and homocysteine with erythropoietin hyporesponsiveness in chronic heart failure patients with anemia

Qi Suxia*, Yuan Ying, Liu Ying, Wang Ying, Chen Hongbo

(Department of Cardiology, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, Hebei Province, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation of serum ferritin (SF), transferrin saturation (TSAT) and homocysteine (Hcy) with erythropoietin (EPO) hyporesponsiveness in chronic heart failure (CHF) patients with anemia and its clinical significance. **Methods** A total of 252 CHF patients with anemia admitted in our hospital from April 2019 to December 2021 were enrolled and divided into low response group ($n=68$) and non-low response group ($n=184$) according to their EPO response. The relevant factors affecting EPO response were analyzed and the value of SF, TSAT and Hcy was assessed in prediction for EPO hyporesponsiveness. SPSS statistics 24.0 was used to analyze the data. Student's t test and Chi -square test were used to for comparison between groups depending on data type. Spearman correlation analysis was applied to analyze the correlation of SF, TSAT and Hcy with New York Heart Association (NYHA) classification of cardiac function. Multivariate logistic regression model was employed to analyze the influencing factors of EPO hypo responsiveness. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the prediction role of SF, TSAT and Hcy for EPO hyporesponsiveness. **Results** Statistical difference was observed in NYHA classification between the low response group and the non-low response group ($P<0.05$). The low response group had significantly lower SF and TSAT levels but higher Hcy levels when compared with the non-low response group ($P<0.05$). SF and TSAT were negatively correlated with NYHA classification ($r=-0.742$, -0.751 ; $P<0.001$), and Hcy was positively correlated with the classification ($r=0.800$; $P<0.001$). NYHA class IV, hemoglobin, SF, TSAT and Hcy were factors influencing EPO hyporesponsiveness ($P<0.05$), and the area under the curve value of SF, TSAT and Hcy combined together for predicting EPO hyporesponsiveness was 0.909, greater than that of SF (0.733), TSAT (0.752) and Hcy (0.724) alone. Its predictive sensitivity was 94.12%, and its specificity was 71.74%. **Conclusion** SF, TSAT and Hcy are related to EPO hyporesponsiveness and cardiac function in CHF patients with anemia. Combined detection of the three indicators can be used as a predictor for EPO responsiveness and provide reference for clinical treatment.

收稿日期: 2022-11-17; 接受日期: 2023-01-03

基金项目: 邢台市科技项目(20191677)

通信作者: 齐素霞, E-mail: zko041@163.com

【Key words】 heart failure; serum ferritin; transferrin saturation; homocysteine; anemia; erythropoietin hyporesponsiveness

This work was supported by the Science and Technology Project of Xingtai City (20191677).

Corresponding author: Qi Suxia, E-mail: zko041@163.com

贫血在慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者中发生率为4%~61%,是CHF常见一种合并症^[1]。根据既往报道,贫血可导致CHF患者生活质量降低、心功能恶化及不良预后风险增加^[2,3],因此需给予重视与干预。补充铁剂与促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是临床处理CHF伴贫血的常用方法,但部分患者EPO低反应,治疗效果欠佳^[4]。目前尚不明确患者EPO低反应性的机制,故对此进行探究意义重大。铁蛋白(serum ferritin, SF)是判断机体铁缺乏或负荷情况的指标,转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT)可反映转铁蛋白利用率,CHF伴贫血患者SF、TSAT较未伴贫血者明显降低,有助于贫血的诊断及病因判断^[5,6]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)在CHF患者中水平高于健康人群,与心功能有关,并与贫血类疾病发生有关^[7,8]。但经检索发现,现阶段关于SF、TSAT、Hcy与CHF伴贫血患者EPO反应性相关性的报道鲜见,本研究对此进行探讨,期待为了解EPO低反应性的机制、合理诊治疾病等提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2019年4月至2021年12月邢台市第三医院收治的252例CHF伴贫血患者为研究对象。CHF入选标准包括射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、射血分数处于中间范围的心力衰竭(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)、射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)。纳入标准:(1)符合CHF诊断标准^[9],血红蛋白<120 g/L(男性)或110 g/L(女性),但均>60 g/L;(2)入组前3个月无输血史或出血史;(3)无输血指征。排除标准:(1)活动性消化道出血;(2)恶性心律失常;(3)伴急性感染疾病;(4)伴其他血液系统疾病;(5)急性肺栓塞、急性心脑血管疾病;(6)存在相关药物过敏史;(7)生命体征不平稳。本研究获医院医学伦理委员会审核通过,患者自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 采用一般资料调查表收集患者年龄、性别、体质量指数、CHF病程、美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级^[10]、糖尿病、CHF病因、维持治疗药物及CHF类型。

1.2.2 实验室指标的测定 (1)主要试剂、仪器:sysmex XN-2800血细胞分析仪;SF、TSAT试剂盒(上海梵态生物科技);Hcy试剂盒(上海研尊生物科技);罗氏公司Cobas 6000型电化学发光仪。(2)于治疗前采集患者外周静脉血5 ml,行血常规检测,记录血红蛋白水平,采用免疫比浊法检测血清SF、TSAT,采用酶循环法检测血清Hcy水平。

1.2.3 治疗 参考CHF诊断和治疗指南^[9],给予标准的药物治疗,包括醛固酮拮抗剂、血管紧张素Ⅱ转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(angiotensin II receptor blocker, ARB)、β受体阻滞剂、抗血小板药物、袢利尿药、硝酸脂类等对症治疗。给予患者乳酸亚铁胶囊(尤尼雪,海南通用同盟药业有限公司, H20000448),0.4 g/次,3次/d,口服;EPO(上海凯茂生物医药有限公司, S19991024)皮下注射2 000 IU/次,3次/周,血红蛋白目标量为110~120 g/L。

根据患者EPO反应性将患者分为低反应组(68例,26.98%)与非低反应组(184例,73.02%)。EPO低反应性^[11]:常规给予EPO,3次/周,持续2个月,不能达到血红蛋白的靶目标值或在此剂量下不能维持目标值。非低反应:常规给予EPO,3次/周,持续2个月,达到血红蛋白的靶目标值,并能维持目标值。

1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。应用Spearman分析SF、TSAT、Hcy与NYHA分级的相关性。采用多因素logistic回归方程分析EPO低反应性的影响因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)分析SF、TSAT、Hcy预测EPO低反应性的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者一般资料比较

2组患者年龄、性别、体质量指数、CHF病程、糖尿病、CHF病因、维持治疗药物、CHF类型、血肌酐、估算的肌酐清除率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);NYHA分级比较,差异有统计学意义($P < 0.05$;表1)。

表 1 2 组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Low response group(<i>n</i> = 68)	Non-low response group(<i>n</i> = 184)	<i>t</i> / <i>χ</i> ²	<i>P</i> value
Age (years, $\bar{x}\pm s$)	68.79±8.44	67.59±9.33	0.929	0.354
Gender[<i>n</i> (%)]			0.081	0.777
Female	35(51.47)	91(49.46)		
Male	33(48.53)	93(50.54)		
Body mass index(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	22.14±0.67	22.30±0.72	1.595	0.112
Duration of CHF(years, $\bar{x}\pm s$)	6.27±1.18	5.99±1.34	1.519	0.130
NYHA classification[<i>n</i> (%)]			4.614	0.000
Ⅱ	13(19.12)	99(53.80)		
Ⅲ	31(45.59)	55(29.89)		
Ⅳ	24(35.29)	30(16.31)		
Diabetes mellitus[<i>n</i> (%)]			0.134	0.715
No	50(73.53)	131(71.20)		
Yes	18(26.47)	53(28.80)		
Etiology of CHF[<i>n</i> (%)]			0.071	0.965
Hypertension	39(57.35)	108(58.70)		
Dilated cardiomyopathy	9(13.24)	25(13.59)		
Ischemic heart disease	20(29.41)	51(27.72)		
Maintenance therapy drugs[<i>n</i> (%)]				
Aldosterone antagonists	33(48.53)	93(50.54)	0.081	0.777
ACEI/ARB	46(67.65)	120(65.22)	0.130	0.718
β blockers	57(83.82)	164(89.13)	1.296	0.255
Antiplatelet agents	24(35.29)	59(32.07)	0.234	0.628
Loop diuretics	19(27.94)	46(25.00)	0.224	0.636
Nitrates	23(33.82)	67(36.41)	0.145	0.703
CHF type[<i>n</i> (%)]			0.200	0.905
HFmrEF	26(38.24)	66(35.87)		
HFrEF	35(51.47)	96(52.17)		
HFpEF	7(10.29)	22(11.96)		
Haemoglobin(g/L, $\bar{x}\pm s$)	68.87±7.24	70.99±9.35	1.691	0.092
Serum creatinine(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	123.72±25.68	119.84±27.01	1.026	0.306
Estimated creatinine clearance(ml/min, $\bar{x}\pm s$)	85.46±13.20	87.00±14.35	0.772	0.441

NYHA: New York Heart Association; CHF: chronic heart failure; ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin II receptor blocker; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; HFmrEF: heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction.

2.2 2 组患者 SF、TSAT 及 Hcy 水平比较

低反应组 SF、TSAT 低于非低反应组,Hcy 高于非低反应组,差异均有统计学意义(*P*<0.05;表 2)。

表 2 2 组患者 SF、TSAT 及 Hcy 水平比较

Table 2 Comparison of SF, TSAT and Hcy between two groups ($\bar{x}\pm s$)				
Group	<i>n</i>	SF(ng/ml)	TSAT(%)	Hcy(μmol/L)
Low response	68	102.28±30.69	18.86±4.03	26.79±5.35
Non-low response	184	130.48±37.51	22.92±4.14	20.23±6.48
<i>t</i>		5.549	8.673	7.459
<i>P</i> value		0.000	0.000	0.000

SF: serum ferritin; TSAT: transferrin saturation; Hcy: Homocysteine.

2.3 SF、TSAT、Hcy 与 NYHA 心功能分级的相关性

相关性分析显示,SF、TSAT 与心功能 NYHA 分级呈负相关(*r*=-0.742、-0.751;*P*<0.001),Hcy 与 NYHA 心功能分级呈正相关(*r*=0.800;*P*<0.001;图 1)。

2.4 EPO 低反应的多因素 logistic 回归分析

以 EPO 反应性作为因变量(非低反应=0,低

反应=1),纳入单因素分析中*P*<0.05 的变量,包括 NYHA 分级(Ⅱ级=1,Ⅲ级=2,Ⅳ级=3)、SF(代入实际值)、TSAT(代入实际值)、Hcy(代入实际值)作为自变量,结果显示,NYHA 分级Ⅳ级、SF、TSAT、Hcy 均是 EPO 低反应性的影响因素(*P*<0.05;表 3)。

2.5 SF、TSAT、Hcy 预测 EPO 低反应性的 ROC 曲线分析

绘制 ROC 曲线发现,SF、TSAT 联合 Hcy 预测 EPO 低反应性的 AUC 为 0.909,灵敏度为 94.12%,特异度为 71.74%;SF 预测 EPO 低反应性的 AUC 为 0.733,最佳截断点为 128.96 ng/ml,灵敏度为 82.35%,特异度为 54.89%;TSAT 预测 EPO 低反应性的 AUC 为 0.752,最佳截断点为 12.58%,灵敏度为 50.00%,特异度为 90.76%;Hcy 预测 EPO 低反应性的 AUC 为 0.724,最佳截断点为 21.75 μmol/L,灵敏度为 82.35%,特异度为 54.89%;SF、TSAT 联合 Hcy 预测 EPO 低反应性的 AUC 大于单独的 SF、TSAT、Hcy(图 2)。

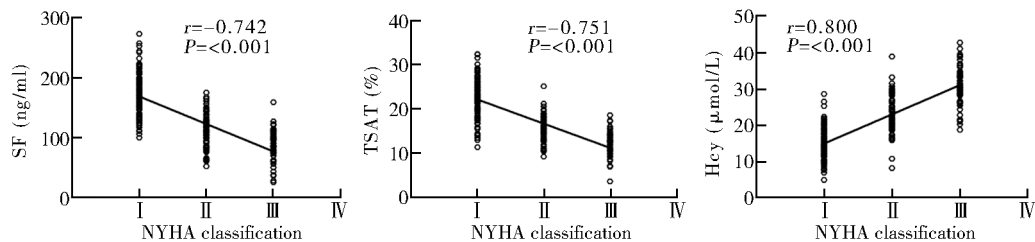


图 1 SF、TSAT、Hcy 与 NYHA 心功能分级的相关性

Figure 1 Correlation of SF, TSAT and Hcy with NYHA classification

SF: serum ferritin; TSAT: transferrin saturation; Hcy: homocysteine; NYHA: New York Heart Association.

表 3 多因素 logistic 回归分析 EPO 低反应的影响因素

Table 3 Multiple logistic regression analysis on influencing factors of EPO hyporesponsiveness

Factor	B	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P value
NYHA classification(class IV)	3.086	0.801	14.845	21.894	5.799–82.662	<0.001
SF	–1.235	0.319	14.999	0.291	0.143–0.591	<0.001
TSAT	–1.353	0.405	11.156	0.259	0.068–0.983	<0.001
Hcy	2.605	0.769	11.472	13.526	1.597–114.563	<0.001

SF: serum ferritin; TSAT: transferrin saturation; Hcy: Homocysteine; EPO: erythropoietin; NYHA: New York Heart Association.

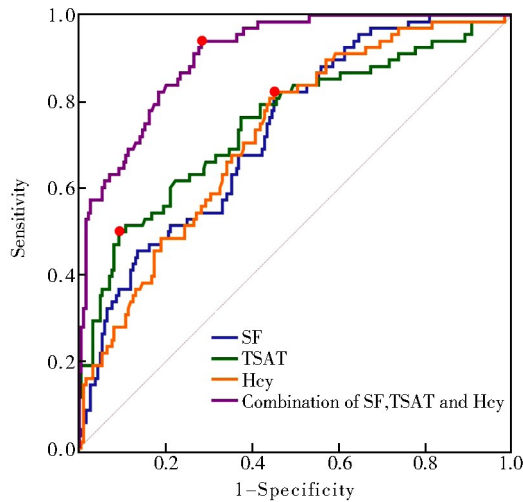


图 2 SF、TSAT 及 Hcy 预测 EPO 低反应性的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curves of SF, TSAT and Hcy for predicting EPO hyporesponsiveness

SF: serum ferritin; TSAT: transferrin saturation; Hcy: homocysteine; EPO: erythropoietin; ROC: receiver operating characteristic.

3 讨论

CHF 伴贫血与铁元素缺乏、维生素 D 缺乏、骨髓造血障碍、EPO 合成减少等多种因素有关,其他因素如 NYHA 分级较高、慢性肾功能不全、使用 β 受体阻滞剂、使用 ACEI/ARB 等亦可引发贫血^[12,13]。贫血不仅可加重 CHF 患者疲劳、呼吸困难等症状,降低运动耐力,还会导致 CHF 患者生存率下降,所以积极纠正贫血对 CHF 患者病情转归具有积极意义^[14]。任海燕等^[15]报道纳入的 CHF 患者外周血 EPO 水平明显降低,给予 EPO 治疗可改善部分 CHF 患者贫血状况。本研究给予 CHF 伴贫血患者 EPO 及铁剂后,73.02% 患者反应良好,26.98% 患

者表现为对 EPO 低反应,可见某些个性化因素会影响患者 EPO 反应性。

SF 是诊断贫血及判断贫血病因的一个重要参考指标。当前关于 SF 与 EPO 反应性的研究鲜见,本研究发现,低反应组 SF 低于非低反应组,提示 SF 与 CHF 伴贫血患者 EPO 反应性有关。SF 降低提示机体铁储备量下降,这类患者在初始应用 EPO 时,原有的铁储备尚可勉强供应,但随着血细胞产生增加,铁需求随之增加,而机体处于缺铁状态,故单纯通过 EPO 干预难以使红细胞持续改善或稳定在目标水平,即表现为 EPO 低反应性^[16]。且本研究还发现,SF 与 NYHA 分级呈负相关,提示 SF 越低,患者心功能越差。王莹等^[17]报道,CHF 伴贫血患者 SF 低于未伴贫血者,并与患者心功能分级有关,本研究结论与之相似。李霞等^[18]报道,EPO 抵抗与血清 SF 水平显著相关。可见对 CHF 伴贫血患者,应重视 SF 检测与干预,必要时将口服铁换成静脉铁,以促进心功能与贫血状态的改善。SF 预测 EPO 低反应性的 AUC 为 0.733,呈现出一定预测价值,可为临床预测 EPO 反应性提供参考。

TSAT 常与 SF 共同使用,以评估患者绝对性缺铁或功能性缺铁状态。本研究结果显示,与非低反应组比较,低反应组 TSAT 降低,是 EPO 低反应性相关影响因素。王媛媛等^[19]研究显示,与 TSAT 高水平患者比较,TSAT 低水平患者接受 EPO 治疗后,血红蛋白达标率较低,提示 TSAT 降低与 EPO 反应性有关,与本研究结果一致。TSAT 降低提示患者对转铁蛋白利用率下降和铁利用障碍,使 EPO 无法充分发挥促进骨髓中幼稚红细胞发育成熟的功能,发生 EPO 抵抗。本研究还发现,TSAT 与 NYHA 分级呈负相关,提示增加 TSAT 水平可能有助于 CHF 患者

心功能改善。值得注意的是,CHF 患者铁缺乏的评定不能单纯依赖 SF,应将 SF 与 TSAT 联合应用,以避免单纯依赖 SF 造成的漏诊与误判。TSAT 预测 EPO 低反应性的 AUC 为 0.752,略高于 SF,能为临床预测 EPO 反应性提供一定参考。

叶酸、维生素 B₁₂ 是红细胞生成造血原料的必需物质,在 CHF 患者中,叶酸或维生素 B₁₂ 缺乏可引起贫血。Hcy 能在 B 族维生素辅助下转化分解,从而维持正常低浓度水平,若 B 族维生素、叶酸缺乏均可引起 Hcy 升高,故 Hcy 与 CHF 患者贫血有关。本研究结果显示,EPO 低反应患者 Hcy 高于非低反应者,是 EPO 低反应的影响因素,提示 Hcy 与 CHF 伴贫血患者 EPO 反应性有关。EPO 在骨髓造血微环境下促进红细胞生成,叶酸、维生素 B₁₂ 缺乏状态下,机体生成红细胞的原料不足,导致 EPO 低应答或无应答。而叶酸、维生素 B₁₂ 缺乏导致 Hcy 不能有效转化分解,直接造成 Hcy 升高,可见叶酸、维生素 B₁₂ 缺乏是 Hcy 影响 EPO 反应性的中介物质。另一方面 CHF 患者机体存在慢性炎症应激反应,白细胞介素-1、肿瘤坏死因子- α 等炎性介质合成增加,抑制了 EPO 生成,且 Hcy 过高也可通过诱发机体炎症状态造成铁利用障碍,从而影响 EPO 治疗反应性。本研究结果显示,Hcy 与 NYHA 分级呈正相关,提示 Hcy 越高,患者心功能越差。因此对 CHF 患者,尤其是伴有贫血患者,应注意监测其 Hcy 水平,必要时补充叶酸、维生素 B₁₂,以促进心功能及贫血的改善。

Hcy 预测 EPO 低反应性的 AUC 为 0.724,在单一指标中最低,提示单独依赖 Hcy 预测 EPO 反应性价值有限。SF、TSAT 联合 Hcy 预测 EPO 低反应性的 AUC 为 0.909,显著高于单一指标,提示联合检测预测 EPO 低反应价值最高,其原因可能与三者联合涵盖了影响 EPO 反应性更多机制有关,故建议临床联合检测三者对 EPO 反应性进行预测。本研究不足之处在于,EPO 低反应组患者仅有 68 例,可能会影响统计学分析结果,造成数据偏倚,有待后续积累病例,进行进一步的探究。

综上,SF、TSAT、Hcy 与 CHF 伴贫血患者 EPO 低反应性及心功能有关,联合检测可作为预测 EPO 反应性的一种方法,为临床治疗提供参考。

【参考文献】

[1] Locatelli F, Del Vecchio L, Minutolo R, *et al.* Anemia: a connection between heart failure and kidney failure[J]. *Cardiol Clin*, 2021, 39(3): 319-333. DOI: 10.1016/j.ccl.2021.04.003.

[2] Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(5): 2007-2011. DOI: 10.1002/ehf2.12797.

[3] Gupta K, Kalra R, Rajapreyar I, *et al.* Anemia, mortality, and hospitalizations in heart failure with a preserved ejection fraction (from the TOPCAT Trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 125(9): 1347-1354. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.01.046.

[4] Beladan CC, Botezatu SB. Anemia and management of heart failure patients[J]. *Heart Fail Clin*, 2021, 17(2): 195-206. DOI: 10.1016/j.hfc.2020.12.002.

[5] Fitzsimons S, Yeo TJ, Ling LH, *et al.* Impact of change in iron status over time on clinical outcomes in heart failure according to ejection fraction phenotype[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(6): 4572-4583. DOI: 10.1002/ehf2.13617.

[6] Fitzsimons S, Poppe KK, Choi Y, *et al.* Relationship between soluble transferrin receptor and clinical outcomes in patients with heart failure according to ejection fraction phenotype: the New Zealand PEOPLE Study[J]. *J Card Fail*, 2022, S28(8): 1255-1263. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.12.018.

[7] 李芬, 郭利红, 安文茜, 等. 同型半胱氨酸与妊娠期贫血的相关性分析及其对不良妊娠结局的影响[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2020, 12(12): 88-92. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2020.12.21.

[8] Wang X, Wang F, Feng Z, *et al.* The association between levels of serum homocysteine and chronic heart failure: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(5): e24117. DOI: 10.1097/MD.00000000000024117.

[9] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, *et al.* 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(1): 4-131. DOI: 10.1002/ehf.2333.

[10] Kajimoto K, Sato N, Investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) Registry. Sex differences in New York Heart Association functional classification and survival in acute heart failure patients with preserved or reduced ejection fraction[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(1): 30-36. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.08.020.

[11] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(20): 1463-1502. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210201-00309.

[12] Aggarwal P, Sinha SK, Khanra D, *et al.* Hematinic deficiency in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)[J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2022, 71(3): 153-159. DOI: 10.1016/j.ancard.2021.09.014.

[13] Małyszko J, Tomaszuk-Kazberuk A, Dobrzycki K, *et al.* Vitamin D deficiency and anemia is highly prevalent and dependent on the etiology of heart failure: a pilot study[J]. *Cardiol J*, 2021, 28(2): 262-270. DOI: 10.5603/CJ.a2019.0003.

[14] Ihssen Z, Khadija M, Marwa C, *et al.* Study of the factors contributing to poor quality of life in chronic heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2021, 70(4): 231-236. DOI: 10.1016/j.ancard.2021.07.004.

[15] 任海燕, 赵亮, 何妹霖, 等. 重组人促红细胞生成素对慢性心力衰竭合并贫血的疗效影响[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(4): 248-251. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2022.04.003.

[16] 蒲蕾, 王莉. 红细胞生成刺激因子低反应的原因分析及处理策略[J]. *中国血液净化*, 2020, 19(3): 153-156. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2020.03.003.

[17] 王莹, 刘莹, 袁莹, 等. 铁缺乏或不伴贫血症状与老年慢性心力衰竭患者左心室射血分数、运动耐量的关系及对生活质量的影响[J]. *岭南心血管病杂志*, 2021, 27(6): 693-699. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9688.2021.06.12.

[18] 李霞, 陈育青. 影响维持性血液透析患者促红细胞生成素抵抗的因素分析[J]. *重庆医学*, 2022, 51(9): 1554-1557. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2022.09.024.

[19] 王媛媛, 李英, 迟雁青, 等. 老年维持性血液透析患者血红蛋白水平与铁状态评价指标的关系[J]. *山东医药*, 2021, 61(13): 59-62. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.13.016.