

## 论著·临床研究

## 血清铁水平对冠心病合并高血压的慢性心力衰竭患者预后影响

潘燕彬<sup>1</sup>, 吴伟晴<sup>1</sup>, 罗伟香<sup>2△</sup>, 陈洁<sup>3</sup>, 颜建龙<sup>3</sup>, 彭粤铭<sup>2</sup>, 林小兰<sup>1</sup>, 黄琼芳<sup>1</sup>, 林婵告<sup>1</sup>  
(深圳市人民医院/暨南大学第二临床医学院/南方科技大学第一附属医院: 1. 健康管理科;  
2. 护理部; 3. 心血管内科, 广东深圳 518020)

**[摘要]** **目的** 探讨血清铁水平对冠心病合并高血压的慢性心力衰竭(CHF)患者预后的影响。**方法** 采用回顾性队列研究, 连续纳入 2018 年 1 月至 2021 年 12 月在该院心血管内科住院治疗的 190 例冠心病合并高血压的 CHF 患者, 在出院后 1、3、6、9、12 个月进行随访。根据血清铁水平的三分位数将患者分为低血清铁组、中血清铁组及高血清铁组。观察各组患者主要的不良心脑血管事件(MACCE)发生情况, 包括全因死亡率、复发性心力衰竭、脑缺血性卒中和急性冠状动脉综合征。采用平滑曲线拟合、Kaplan-Meier 生存曲线及风险分层和交互作用分析血清铁水平与 MACCE 的关系。**结果** 随访 1 年, 共有 126 例(66.3%)患者发生 MACCE。与低血清铁组比较, 中血清铁组患者发生 MACCE 的风险降低了 59% [风险比(HR)=0.41, 95% 可信区间(95%CI)0.16~1.09, P=0.075], 而高血清铁组患者发生 MACCE 的风险增加了 3.55 倍(HR=3.55, 95%CI 1.06~11.87, P=0.040) ( $P_{\text{针对趋势}}=0.053$ ), 且对混杂因素进行调整后, 效应值仍然稳健。平滑曲线拟合结果显示, 血清铁水平与 MACCE 呈 U 型关系。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, 与中血清铁组比较, 低血清铁组和高血清铁组的 MACCE 发生率明显升高, 差异有统计学意义( $P<0.001$ )。敏感分析发现, 不同亚组间患者血清铁与 MACCE 的关系一致; 交互作用显示 C 反应蛋白、NT-ProBNP、SBP 和抗血小板药物 4 个变量对血清铁和 MACCE 的关系存在效应修饰作用( $P=0.008, 0.023, 0.012, 0.022$ )。**结论** 冠心病合并高血压的 CHF 患者较低血清铁或者较高血清铁均与 MACCE 发生率呈正相关。铁代谢紊乱可能在 MACCE 的发病中起重要的作用。

**[关键词]** 血清铁; 冠心病; 高血压; 慢性心力衰竭; 预后

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.22.012 **中图法分类号:** R541.4

**文章编号:** 1009-5519(2023)22-3834-07

**文献标识码:** A

**Effect of serum iron level on prognosis of chronic heart failure patients with coronary heart disease combined with hypertension**

PAN Yanbin<sup>1</sup>, WU Weiqing<sup>1</sup>, LUO Weixiang<sup>2△</sup>, CHEN Jie<sup>3</sup>, YAN Jianlong<sup>3</sup>,  
PENG Yueming<sup>2</sup>, LIN Xiaolan<sup>1</sup>, HUANG Qiongfang<sup>1</sup>, LIN Changao<sup>1</sup>

(1. Department of Health Management; 2. Department of Nursing; 3. Department of Cardiovascular Medicine, Shenzhen People's Hospital/the Second Clinical Medical College of Jinan University/the First Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518020, China)

**[Abstract]** **Objective** The study was performed to explore the relationship between serum iron level and prognosis of chronic heart failure (CHF) in coronary heart disease patients combined with hypertension. **Methods** A retrospective cohort study was conducted to continuously include 190 CHF patients with coronary heart disease combined with hypertension who were hospitalized in the Department of Cardiovascular Medicine of this hospital from January 2018 to December 2021, and were followed up at 1, 3, 6, 9, and 12 months after discharge. The patients were divided into the low serum iron group, the medium serum iron group, and the high serum iron group according to the tertile of serum iron level. Major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) were observed in each group, including all-cause mortality, recurrent heart failure, ischemic stroke and acute coronary syndrome. Smooth curve fitting, Kaplan-Meier survival curve, risk stratification and interaction were used to analyze the relationship between serum iron level and MACCE. **Results** After one year of follow-up, 126 patients (66.3%) developed MACCE. The risk of MACCE was 59% lower in the medium-serum iron group than in the low-serum iron group [hazard ratio (HR)=0.41, 95% confidence interval

(95%CI) 0.16–1.09,  $P=0.075$ ], where as in the high-serum iron group, the risk of MACCE was increased by 3.55 times ( $HR=3.55, 95\%CI 1.06–11.87, P=0.040$ ) ( $P$  for trend = 0.053), and the effect size remained robust after adjusting for confounders. Smooth curve fitting results showed that there was a U-shaped relationship between serum iron level and MACCE, and Kaplan-Meier survival curve analysis showed that compared with the medium serum iron group, the incidence of MACCE in the low serum iron group and the high serum iron group was significantly increased, and the difference was statistically significant ( $P<0.001$ ). Sensitivity analysis showed that the relationship between serum iron and MACCE was consistent among different subgroups. The interaction analysis showed that C-reactive protein, NT-ProBNP, SBP and antiplatelet drugs had effect modification on the relationship between serum iron and MACCE ( $P=0.008, 0.023, 0.012, 0.022$ ). **Conclusion** The incidence of MACCE was positively correlated with low or high serum iron in CHF patients with coronary heart disease combined with hypertension. Iron metabolism disorder may play an important role in the pathogenesis of MACCE.

**[Key words]** Serum iron; Coronary heart disease; Hypertension; Chronic heart failure; Prognosis

铁是每个生物体必需的微量元素,其参与核酸的合成和修复、氧气运输、能量生成、信号转导、免疫防御及辅酶等各种生命代谢的过程<sup>[1]</sup>, 缺铁是最常见的营养失调<sup>[2-3]</sup>。缺铁与心血管疾病及心源性死亡、慢性肾脏病、高血压等疾病的发生、发展密切相关<sup>[4-8]</sup>, 尤其是对心力衰竭, 缺铁明显地加速了心力衰竭患者运动耐量, 降低了其生活质量及寿命<sup>[9-11]</sup>。

铁对于机体来说是一把“双刃剑”。1981年, SULLIVAN等<sup>[12]</sup>首次提出身体铁储存可能与发生冠心病的风险呈正相关。有研究认为铁可能刺激产生自由基, 参与氧化修饰作用, 在促进动脉粥样硬化的发展中起着重要的作用<sup>[13-14]</sup>。随后有大量文献报道铁的摄入过多与冠心病<sup>[15-16]</sup>、糖尿病<sup>[16]</sup>、缺血性卒中<sup>[16-18]</sup>、高血压<sup>[8]</sup>, 甚至癌症<sup>[19-20]</sup>等疾病发生有相关性。FANG等<sup>[15]</sup>纳入了 252 164 例患者的研究发现膳食血红素铁每增加 1 mg/d, 患心血管疾病的风险会增加 7%, 是一种曲线关联关系。也有研究者在动物实验中发现铁摄入过多与心力衰竭的发生相关<sup>[21]</sup>。然而关于人体中血清铁与慢性心力衰竭(CHF)的关系, 以及与合并冠心病和高血压 CHF 患者预后关系的报道较少, 故本研究目的是探讨血清铁水平对冠心病合并高血压 CHF 患者的预后关系。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 采用回顾性队列研究方法, 连续纳入 2018 年 1 月至 2021 年 12 月在本院心内科住院治疗的冠心病合并高血压的 CHF 患者 190 例。心力衰竭诊断标准参照欧洲心脏学会急慢性心力衰竭诊治指南<sup>[22]</sup>。纳入标准: (1) 明确诊断心力衰竭患者[纽约心脏协会(NYHA)心功能 II~IV 级]; (2) 冠心病合并高血压患者。排除标准: (1) 继发于其他心脏疾病所致的 CHF, 如心脏瓣膜病型心肌病等; (2) 急性冠脉综合征(ACS); (3) 可能影响铁代谢或预后的疾病, 如肿瘤、严重肝脏及肾脏疾病、自身免疫性疾病、血液系统疾病, 以及合并严重感染性疾病; (4) 剔除不完整的病例资料。多次入院的患者以第一次入院情况为准。

本研究已通过医院医学伦理委员会批准[(2018)伦审科批 017 号], 所有入选患者均签署知情同意书。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 资料收集** 通过电子病历系统收集患者的人口统计学资料、NYHA 心功能分级、疾病史、用药及相关检查结果。严格按照纳入和排除标准选取研究对象, 所有参加研究人员均进行严格统一培训。所有患者于入院后第 2 天清晨抽取空腹肘静脉全血, 采用贝克曼 LH750 分析仪检测血红蛋白; 采用免疫比浊法检测 C 反应蛋白、转铁蛋白, 亚铁嗉比色法检测血清铁(正常参考值  $9.5\sim 25\ \mu\text{mol/L}$ ), 测定仪器均使用 HITACHI 7600 化学自动分析仪; 全自动电化学发光免疫分析仪检测 N 末端-B 型脑钠肽前体(NT-ProBNP); 溴甲酚绿(BCG)法检测血清蛋白水平, 测定仪器均采用迈瑞 BS-820 全自动生化分析仪; 苦味酸法测定血清肌酐, 采用 Beckman 全自动生化分析仪。

**1.2.2 观察结局指标** 患者分别在出院后 1、3、6、9、12 个月接受随访。复合终点事件是主要不良心脑血管事件(MACCE), 包括全因性死亡、再发心力衰竭(CHF 急性发作)、脑缺血性卒中、ACS。

**1.2.3 统计学处理** 本研究采用 Empower Stats 与 R 软件进行统计分析, GraphPad Prism version 8.0 软件绘图。符合正态分布的计量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验; 偏态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以率或构成比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法。采用多因素回归模型分析血清铁与 MACCE 的相关性并进行趋势性检验。采用平滑曲线拟合观察铁与 MACCE 是否有分段线性关系, 再采用分段回归模型进行阈值效应分析。此外, 根据每个连续型变量的中位数分为 2 组, 进行敏感性分析和交互作用检验。最后, 应用 Kaplan-Meier 法分析血清铁与 MACCE 之间的关系, 组间比较采用 Log-Rank 检验。双侧  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者特征分析 本研究连续纳入冠心病合并高血压的 CHF 患者 190 例。根据血清铁水平的三分位数将患者分为低血清铁组(63 例)、中血清铁组(61 例)及高血清铁组(66 例)。基线平均年龄(69.6 ± 11.3)岁,其中女 86 例(45.3%),合并糖尿病 80 例(42.1%),陈旧性心肌梗死 55 例(28.9%),冠脉支架

植入史 105 例(55.3%)。总体血清铁水平为(12.77 ± 5.58) μmol/L。各组患者在 C 反应蛋白、NT-ProBNP、左心室射血分数(LVEF)、转铁蛋白、血清铁、NYHA 心功能分级、脑卒中史、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)史和使用利尿剂方面比较,差异均有统计学差异(P < 0.05),其他指标比较均差异无统计学意义(P > 0.05),见表 1。

表 1 患者特征分析

特征	总数 (n=190)	低血清铁组 (n=63)	中血清铁组 (n=61)	高血清铁组 (n=66)	F/χ <sup>2</sup> /Z	P
年龄(̄x ± s, 岁)	69.6 ± 11.3	71.0 ± 10.3	68.7 ± 12.1	69.1 ± 11.3	0.779	0.460
女性[n(%)]	86(45.3)	28(44.4)	28(45.9)	30(45.5)	0.028	0.986
心率(̄x ± s, 次/分)	79.3 ± 16.9	81.1 ± 15.5	77.1 ± 15.9	79.6 ± 19.1	0.860	0.425
SBP(̄x ± s, mm Hg)	146.7 ± 26.4	143.2 ± 26.2	148.6 ± 25.6	148.3 ± 27.5	0.815	0.444
清蛋白(̄x ± s, g/L)	38.2 ± 5.0	38.0 ± 6.8	38.3 ± 3.5	38.2 ± 4.3	0.046	0.955
肌酐(̄x ± s, mg/dL)	85.3 ± 25.7	88.9 ± 24.9	83.5 ± 27.7	83.6 ± 24.5	0.900	0.408
钾离子(̄x ± s, mmol/L)	3.94 ± 0.40	3.97 ± 0.42	3.88 ± 0.36	3.98 ± 0.40	1.116	0.330
钠离子(̄x ± s, mmol/L)	140.70 ± 4.32	141.49 ± 3.57	140.62 ± 3.39	140.02 ± 5.51	1.917	0.150
尿酸(̄x ± s, μmol/L)	379.9 ± 107.8	389.8 ± 104.0	363.6 ± 86.6	385.6 ± 127.2	1.056	0.349
C 反应蛋白(̄x ± s, mg/dL)	26.76 ± 12.24	30.60 ± 13.00	25.43 ± 12.10	24.33 ± 10.84	4.962	0.008
NT-ProBNP [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), pg/mL]	3 133.5(1 567.0, 5 018.5)	4 211.0(2 113.0, 4 863.0)	2 000.0(1 299.0, 4 221.0)	3 244.0(2 119.2, 5 310.2)	3 442.628	0.017
血红蛋白(̄x ± s, g/dL)	132.6 ± 15.0	131.3 ± 15.3	132.0 ± 13.1	134.3 ± 16.4	0.703	0.496
LVEF(̄x ± s, %)	56.2 ± 9.2	52.6 ± 10.1	57.4 ± 7.5	58.5 ± 8.9	7.932	<0.001
转铁蛋白(̄x ± s, g/L)	2.62 ± 0.99	2.60 ± 1.14	2.40 ± 0.80	2.84 ± 0.97	3.248	0.041
血清铁(̄x ± s, μmol/L)	12.77 ± 5.58	7.41 ± 1.73	11.56 ± 1.62	19.01 ± 4.07	312.356	<0.001
NYHA 心功能分级[n(%)]					16.277	0.003
II级	99(52.1)	25(39.7)	38(62.3)	36(54.5)		
III级	69(36.3)	23(36.5)	19(31.1)	27(40.9)		
IV级	22(11.6)	15(23.8)	4(6.6)	3(4.5)		
既往史[n(%)]						
吸烟	35(18.4)	13(20.6)	11(18.0)	11(16.7)	0.347	0.841
饮酒	6(3.2)	3(4.8)	2(3.3)	1(1.5)	1.115	0.573
糖尿病	80(42.1)	30(47.6)	24(39.3)	26(39.4)	1.176	0.556
房颤	21(11.1)	5(7.9)	6(9.8)	10(15.2)	1.842	0.398
脑卒中	21(11.1)	11(17.5)	1(1.6)	9(13.6)	8.577	0.014
心肌梗死	55(28.9)	21(33.3)	19(31.1)	15(22.7)	1.974	0.373
冠状动脉旁路移植术	1(0.5)	0	0	1(1.5)	1.888	0.389
PCI	105(55.3)	37(58.7)	25(41.0)	43(65.2)	7.948	0.019
药物使用[n(%)]						
利尿剂	105(55.3)	43(68.3)	24(39.3)	38(57.6)	10.696	0.005
地高辛	19(10.0)	7(11.1)	3(4.9)	9(13.6)	2.807	0.246
ACEI/ARB	167(87.9)	56(88.9)	53(86.9)	58(87.9)	0.117	0.943
β-受体阻滞剂	173(91.0)	57(90.5)	53(86.9)	63(95.5)	2.896	0.235
抗血小板药物	186(97.9)	61(96.8)	59(96.7)	66(100.0)	2.176	0.337
调脂药物	188(99.0)	62(98.4)	61(100.0)	65(98.5)	0.957	0.620
钙通道阻滞剂	52(27.4)	12(19.0)	16(26.2)	24(36.4)	4.921	0.085
降糖药物	81(42.6)	30(47.6)	23(37.7)	28(42.4)	1.247	0.536

注:SBP为收缩压;ACEI为血管紧张素转换酶抑制剂;ARB为血管紧张素受体阻滞剂;1 mm Hg=0.133 kPa。

2.2 不同血清铁组患者发病情况比较 190 例患者出院后随访中位时间为 211.0(84.3, 365.0)d,共有 126 例(66.3%)发生 MACCE。不同血清铁组患者 MACCE 和再发心力衰竭发生率比较,差异均有统计

学意义(P < 0.001);而各组患者 ACS、缺血性脑卒中、全因性死亡发生率比较,差异均无统计学意义(P > 0.05),见表 2。

2.3 血清铁水平与 MACCE 之间的多因素回归分

析 采用多因素二项回归模型分析血清铁与 MACCE 的相关性。模型 III 分析结果显示,与低血清铁组比较,中血清铁组患者发生 MACCE 的风险降低了 59% [风险比 (HR) = 0.41, 95% 可信区间 (95% CI) 0.16~1.09, P = 0.075], 而高血清铁组患者发生

MACCE 的风险增加了 3.55 倍 (HR = 3.55, 95% CI 1.06~11.87, P = 0.040) ( $P_{\text{针对趋势}} = 0.053$ )。模型 I、II、IV、V 和 VI 结果与模型 III 结果一致,表明血清铁水平过低或过高都是 MACCE 的独立危险因素,见表 3。

表 2 不同血清铁组患者发病情况比较 [n (%)]

项目	总数 (n=190)	低血清铁组 (n=63)	中血清铁组 (n=61)	高血清铁组 (n=66)	$\chi^2$	P
MACCE	126 (66.3)	46 (73.0)	25 (41.0)	55 (83.3)	27.347	<0.001
再发心力衰竭	102 (53.7)	35 (55.6)	19 (31.1)	48 (72.7)	22.175	<0.001
ACS					3.828	0.700
STEMI	12 (6.3)	6 (9.5)	3 (4.9)	3 (4.5)		
NSTEMI	5 (2.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (3.0)		
UA	3 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.0)		
缺血性脑卒中	3 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	0	2.093	0.351
全因性死亡	1 (0.5)	1 (1.6)	0	0	2.027	0.363

注:STEMI 为急性 ST 段抬高型心肌梗死;NSTEMI 为急性非 ST 段抬高型心肌梗死;UA 为不稳定型心绞痛。

表 3 血清铁水平与 MACCE 之间的多因素回归分析

分组	低血清铁组 参考值	中血清铁组		高血清铁组		$P_{\text{针对趋势}}$
		HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	
模型 I	1.0	0.26 (0.12, 0.55)	<0.001	1.85 (0.79, 4.34)	0.159	0.193
模型 II	1.0	0.24 (0.11, 0.53)	<0.001	1.83 (0.77, 4.34)	0.168	0.198
模型 III	1.0	0.41 (0.16, 1.09)	0.075	3.55 (1.06, 11.87)	0.040	0.053
模型 IV	1.0	0.41 (0.15, 1.08)	0.071	3.41 (1.01, 11.43)	0.047	0.066
模型 V	1.0	0.36 (0.13, 0.99)	0.048	3.28 (0.90, 11.92)	0.071	0.114
模型 VI	1.0	0.37 (0.13, 1.04)	0.058	3.12 (0.84, 11.61)	0.090	0.148

注:模型 I 为未调整任何因素;模型 II 为调整了年龄和性别;模型 III 为调整了已筛选出来的协变量;筛选标准为根据在基本模型中引进协变量对回归系数的影响大于 10% 或者协变量对应的回归系数  $P < 0.1$ , 包括心率、SBP、利尿剂、转铁蛋白、LVEF、ACEI/ARB、 $\beta$ -受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、血肌酐、钠离子、心肌梗死病史、PCI 史、C 反应蛋白、NT-ProBNP;模型 IV 为在模型 III 基础上,进一步调整了年龄和性别;模型 V 为在模型 IV 基础上,进一步调整了糖尿病史、清蛋白、钾离子、血红蛋白、NYHA 心功能分级;模型 VI 为在模型 V 基础上,进一步调整了抗血小板药物、调脂药物、降糖药物和尿酸。

2.4 血清铁水平与 MACCE 之间的平滑曲线拟合及阈值效应分析 平滑曲线拟合结果显示,血清铁水平与 MACCE 发生率呈 U 型关系(图 1),再进一步对前者进行饱和效应分析,得到 11.8  $\mu\text{mol/L}$  为曲线的拐点。当血清铁水平小于 11.8  $\mu\text{mol/L}$  时,随血清铁水平的增加,MACCE 发生风险有下降趋势 (HR = 0.58,  $P < 0.001$ );而当血清铁水平 大于或等于 11.8  $\mu\text{mol/L}$ ,MACCE 发生风险明显增加 (HR = 1.74,  $P < 0.001$ ),见表 4。

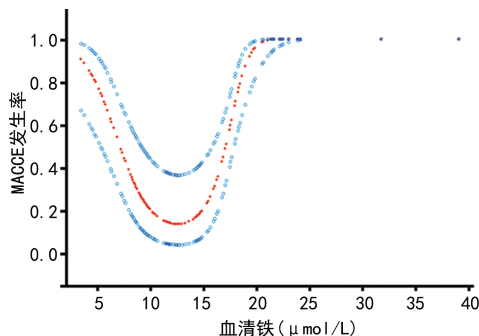


图 1 血清铁水平与 MACCE 关系的平滑曲线拟合

2.5 Kaplan-Meier 生存曲线分析 对 3 组患者进行

Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,与中血清铁组比较,低血清铁组和高血清铁组的 MACCE 发生率明显升高,差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ),见图 2。

表 4 分段线性回归模型分析血清铁水平对 MACCE 事件影响的阈值效应

血清铁水平	HR (95% CI)	P
<11.8 $\mu\text{mol/L}$	0.58 (0.43, 0.78)	<0.001
$\geq 11.8 \mu\text{mol/L}$	1.74 (1.35, 2.24)	<0.001

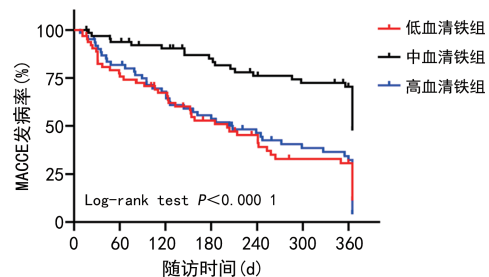


图 2 血清铁水平对 MACCE 的影响

2.6 MACCE 的风险分层和交互作用分析 本研究进一步进行了风险分层和交互作用分析,将连续性变

量按水平高低做二等分。敏感分析发现不同亚组间患者血清铁与 MACCE 的关系一致。同时交互作用发现, C 反应蛋白( $P_{\text{用于交互}} = 0.008$ )、NT-ProBNP( $P_{\text{用于交互}} = 0.023$ )、SBP( $P_{\text{用于交互}} = 0.012$ )和抗血小板药物( $P_{\text{用于交互}} = 0.022$ ) 4 个变量对血清铁和 MACCE 的关系存在正向效应修饰作用, 见表 5。

表 5 血清铁水平与 MACCE 关系的风险分层和交互作用分析

项目	调分组	调整 HR(95%CI)	P	$P_{\text{用于交互}}$
年龄	低组	1.120 (0.983,1.277)	0.089	0.815
	高组	1.097 (0.966,1.246)	0.152	
性别	男	1.209 (1.044,1.401)	0.011	0.107
	女	1.049 (0.943,1.167)	0.382	
心率	低组	1.079 (0.960,1.214)	0.201	0.328
	高组	1.177 (1.022,1.354)	0.023	
SBP	低组	1.343 (1.114,1.621)	0.002	0.012
	高组	1.032 (0.922,1.156)	0.580	
白蛋白	低组	1.086 (0.952,1.239)	0.218	0.547
	高组	1.146 (1.009,1.301)	0.035	
肌酐	低组	1.106 (0.984,1.243)	0.091	0.859
	高组	1.124 (0.979,1.290)	0.097	
钾离子	低组	1.131 (0.995,1.285)	0.059	0.698
	高组	1.092 (0.959,1.243)	0.183	
钠离子	低组	1.147 (1.011,1.301)	0.033	0.493
	高组	1.084 (0.961,1.221)	0.188	
尿酸	低组	1.185 (1.039,1.352)	0.012	0.172
	高组	1.051 (0.927,1.191)	0.439	
C 反应蛋白	低组	1.291 (1.100,1.516)	0.002	0.008
	高组	1.019 (0.923,1.124)	0.709	
NT-ProBNP	低组	1.043 (0.928,1.173)	0.477	0.023
	高组	1.336 (1.103,1.619)	0.003	
血红蛋白	低组	1.130 (0.993,1.287)	0.064	0.740
	高组	1.097 (0.967,1.246)	0.151	
LVEF	低组	1.077 (0.953,1.217)	0.236	0.461
	高组	1.150 (1.011,1.308)	0.033	
转铁蛋白	低组	1.085 (0.960,1.227)	0.190	0.535
	高组	1.144 (1.010,1.295)	0.034	
NYHA 心功能分级	Ⅱ级	1.225 (1.067,1.406)	0.004	0.085
	Ⅲ级	1.011 (0.897,1.140)	0.856	
	Ⅳ级	0.990 (0.754,1.301)	0.945	
吸烟	否	1.125 (1.015,1.247)	0.025	0.602
	是	1.059 (0.864,1.298)	0.580	
糖尿病	否	1.075 (0.954,1.212)	0.237	0.399
	是	1.157 (1.014,1.319)	0.030	
房颤	否	1.106 (1.004,1.218)	0.041	0.782
	是	1.159 (0.839,1.602)	0.371	
脑卒中	否	1.107 (1.004,1.220)	0.042	0.285
	是	1.350 (0.907,2.009)	0.139	
心肌梗死	否	1.122 (1.010,1.246)	0.032	0.758
	是	1.089 (0.927,1.280)	0.299	
PCI	否	1.134 (0.991,1.298)	0.068	0.709
	是	1.098 (0.980,1.232)	0.108	
利尿剂	否	1.207 (1.050,1.388)	0.008	0.094
	是	1.041 (0.931,1.165)	0.478	
地高辛	否	1.101 (0.999,1.213)	0.052	0.386
	是	1.242 (0.951,1.623)	0.112	

续表 5 血清铁水平与 MACCE 关系的风险分层和交互作用分析

项目	调分组	调整 HR(95%CI)	P	$P_{\text{用于交互}}$
ACEI/ARB	否	1.162 (0.894,1.509)	0.261	0.728
	是	1.108 (1.006,1.220)	0.037	
β-受体阻滞剂	否	1.517 (1.010,2.277)	0.045	0.076
	是	1.094 (0.996,1.201)	0.060	
抗血小板药物	否	0.000 (0.000,Int)	0.991	0.022
	是	1.115 (1.015,1.226)	0.024	
调脂药物	否	1.139 (0.000,Int)	0.999	1.000
	是	1.113 (1.013,1.221)	0.025	
钙通道阻滞剂	否	1.088 (0.976,1.214)	0.129	0.454
	是	1.170 (0.990,1.382)	0.066	
降糖药物	否	1.070 (0.950,1.204)	0.267	0.302
	是	1.168 (1.024,1.332)	0.020	

注: Int 表示无穷小。

### 3 讨 论

本回顾性队列研究发现, 在随访 1 年中, 低血清铁和高血清铁两者都是冠心病合并高血压的 CHF 患者发生 MACCE 的影响因素。对混杂因素进行调整后, 这些效应值在所有模型中仍然是一致的。此外, 研究还观察到血清铁与 MACCE 的发生率之间呈 U 型关系。

**3.1 低血清铁水平影响 CHF 患者的预后** 铁在几乎所有的细胞功能中均是至关重要的。缺铁使机体免疫抑制、促进炎症及氧化应激, 导致一些慢性疾病如炎症性肠病<sup>[23]</sup>、类风湿性疾病<sup>[24]</sup>及慢性肾脏病<sup>[6]</sup>等, 病理过程更加复杂化, 而且也是心脑血管疾病的高危因素<sup>[4-5]</sup>。本研究发现, 随访 1 年的冠心病合并高血压的 CHF 患者中低血清铁水平与 MACCE 呈正相关。本研究结果与 NAKANO 等<sup>[11]</sup>发表的结果一致, 也发现 CHF 患者出院后随访 1 年, 绝对缺铁与全因死亡和再发心力衰竭住院率呈正相关, 且经补铁治疗后, 可改善 CHF 患者症状, 提高运动耐量, 改善生活质量, 减少心力衰竭住院率<sup>[22]</sup>。因此, 这提示在诊疗及护理工作中需关注 CHF 患者的血清铁水平, 关注补铁后铁代谢状态及铁缺乏纠正情况, 以期改善 CHF 患者的预后。本研究患者再发心力衰竭率较高, 占总 MACCE 的 81.0%, 可能的原因是纳入的均为冠心病合并高血压患者, 前者是心力衰竭的病因和诱因, 可加速心力衰竭病理过程。此外, 缺铁情况下, 心肌氧化酶和呼吸链相关蛋白含量及细胞工作效能均下降, 能量代谢障碍; 抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡; 促使神经激素紊乱, 最终影响心力衰竭的发生、发展<sup>[25-28]</sup>。本研究中也观察到少数 ACS 和缺血性脑卒中病例的发生, 考虑一方面可能与低血清铁导致炎症反应、氧化应激有关<sup>[4]</sup>; 另一方面与缺铁引起的继发性血小板增多症有关<sup>[29]</sup>。

**3.2 高血清铁水平影响 CHF 患者的预后** 此外, 事物具有两面性。本研究亦发现较高血清铁水平是

CHF 患者 MACCE 的危险因素。经多个模型分析显示,高血清铁对 MACCE 影响的效应值保持一致,说明结果可靠。经趋势性检验分析揭示了血清铁与 CHF 患者发生 MACCE 并非线性关系( $P_{\text{针对趋势}} > 0.05$ ),且曲线拟合分析亦佐证了这一点,即 U 型关系,这提示在临床工作中医护人员不仅要关注血清铁指标水平,也要警惕高血清铁对患者的影响。铁超负荷心肌病是一种古老的疾病,早年在原发性血色沉着症和输血依赖性贫血患者中被报道<sup>[30]</sup>。随后血清铁水平过高对组织器官造成的影响也逐渐被研究者重视。一项在一般人群中纳入了 1 063 例参与者,随访平均时间(20.9±4.6)年的前瞻性研究发现,高血清铁蛋白水平与心力衰竭发病风险密切相关;该项研究认为血清铁超负荷与肝病和恶性肿瘤有关<sup>[31]</sup>。本研究亦考虑了影响铁代谢和预后的疾病,所以在纳入的研究对象中已尽可能地排除影响铁代谢的疾病。既往大量研究表明,铁的摄入过多与冠心病<sup>[15-16]</sup>、缺血性脑卒中<sup>[16-18]</sup>相关,本研究发现各组患者发生的冠心病、缺血性脑卒中及死亡等事件无明显统计学差异,考虑与病例数较少有关。其发病机制不仅与炎症反应、氧化应激相关。有研究发现,细胞内铁的累积增加后,通过芬顿反应产生的强氧化性自由基,将生物膜上多不饱和脂肪酸氧化,产生脂质过氧化产物,随后导致细胞死亡,即铁死亡<sup>[32-33]</sup>。

**3.3 效应修饰因子影响血清铁与 MACCE 事件之间的关系** 本研究敏感性分析结果显示,不同亚组间患者血清铁与 MACCE 的关系一致,同时交互作用发现 C 反应蛋白、NT-ProBNP、SBP 和抗血小板药物 4 个变量对血清铁和 MACCE 的关系存在效应修饰作用。本研究中纳入的患者伴冠心病和高血压,长期服用抗血小板药物,可使消化道出血,导致铁的丢失。血压控制不佳时,诱发心力衰竭发作,NT-ProBNP 水平升高,静脉系统淤血,导致食欲下降且小肠吸收功能不良,影响铁的摄入。CHF 是一种炎症状态,通过炎症-铁调素轴调控铁的代谢平衡<sup>[1]</sup>。本研究结果与 VAN DER WAL 等<sup>[34]</sup>研究结果一致,其发现心力衰竭恶化的患者铁缺乏与液体滞留、炎症和抗血小板使用有关。

**3.4 局限性** 本研究也存在局限性。首先,本研究为一个回顾性队列研究,所有患者均来自同一所医院;同时在数据分析中排除了信息缺失的研究对象,造成样本量偏小,尤其是结局事件数量少,选择性偏倚难以避免,故需要大样本多中心的前瞻性研究进一步证实。其次,虽然在多因素回归模型中调整了已知的混杂变量,但其他未知因素可能在 MACCE 中起作用。第三,本研究纳入的女性患者占 45.3%,其月经情况尚不清楚,且缺乏患者生活饮食习惯及经济状况等资料,完善这些信息可能有助于对判断铁缺乏的病因有重要提示作用。

#### 参考文献

- [1] GANZ T. Systemic iron homeostasis[J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(4):1721-1741.
- [2] ZIMMERMANN M B, HURRELL R F. Nutritional iron deficiency [J]. *Lancet*, 2007, 370(9586):511-520.
- [3] PERONI D G, HUFNAGL K, COMBERIATI P, et al. Lack of iron, zinc, and vitamins as a contributor to the etiology of atopic diseases [J]. *Front Nutr*, 2022, 9:1032481.
- [4] HSU H S, LI C I, LIU C S, et al. Iron deficiency is associated with increased risk for cardiovascular disease and all-cause mortality in the elderly living in long-term care facilities [J]. *Nutrition*, 2013, 29(5):737-743.
- [5] DAS DE S, KRISHNA S, JETHWA A. Iron status and its association with coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(2):296-303.
- [6] BATCHELOR E K, KAPITSINOVA P, PERGOLA P E, et al. Iron deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(3):456-468.
- [7] ZHANG Z, ZHAO S, WU H, et al. Cross-sectional study: Relationship between serum trace elements and hypertension [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2022, 69:126893.
- [8] JAMSHIDI-NAEINI Y, BAVIL A K, EGAL A, et al. Hemoglobin and ferritin concentrations are positively associated with blood pressure and hypertension risk in older adults: A retrospective cross-sectional study, Sharpeville, South Africa [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2019, 28(3):533-543.
- [9] USKACH T M. Management of iron deficiency in chronic heart failure [J]. *Ter Arkh*, 2022, 94(4):572-578.
- [10] MANCEAU H, AUSSEIL J, MASSON D, et al. Neglected comorbidity of chronic heart failure: Iron deficiency [J]. *Nutrients*, 2022, 14(15):3214.
- [11] NAKANO H, NAGAI T, SUNDARAM V, et al. Impact of iron deficiency on long-term clinical outcomes of hospitalized patients with heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 261:114-118.
- [12] SULLIVAN J L. Iron and the sex difference in heart disease risk [J]. *Lancet*, 1981, 1(8233):1293-1294.
- [13] SEMPOS C T, LOOKER A C, GILLUM R F. Iron and heart disease: The epidemiologic data

- [J]. *Nutr Rev*, 1996, 54(3):73-84.
- [14] MEYERS D G. The iron hypothesis--does iron cause atherosclerosis? [J]. *Clin Cardiol*, 1996, 19(12):925-929.
- [15] FANG X, AN P, WANG H, et al. Dietary intake of heme iron and risk of cardiovascular disease: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(1):24-35.
- [16] MICHA R, WALLACE S K, MOZAFFARIAN D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2010, 121(21):2271-2283.
- [17] KALUZA J, WOLK A, LARSSON S C. Red meat consumption and risk of stroke: A meta-analysis of prospective studies [J]. *Stroke*, 2012, 43(10):2556-2560.
- [18] KALUZA J, WOLK A, LARSSON S C. Heme iron intake and risk of stroke: A prospective study of men[J]. *Stroke*, 2013, 44(2):334-339.
- [19] FONSECA-NUNES A, JAKSZYN P, AGUDO A. Iron and cancer risk: A systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(1):12-31.
- [20] BASTIDE N M, PIERRE F H, CORPET D E. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: A meta-analysis and a review of the mechanisms involved [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(2):177-184.
- [21] FANG X, WANG H, HAN D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(7):2672-2680.
- [22] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8):891-975.
- [23] GOMOLLÓN F, GISBERT J P. Anemia and inflammatory bowel diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(37):4659-4665.
- [24] BAKER J F, GHIO A J. Iron homeostasis in rheumatic disease [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48(11):1339-1344.
- [25] BROWNLIE T, UTERMOHLEN V, HINTON P S, et al. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79(3):437-443.
- [26] LEDERMAN H M, COHEN A, LEE J W, et al. Deferoxamine: A reversible S-phase inhibitor of human lymphocyte proliferation [J]. *Blood*, 1984, 64(3):748-753.
- [27] DILLMANN E, JOHNSON D G, MARTIN J, et al. Catecholamine elevation in iron deficiency [J]. *Am J Physiol*, 1979, 237(5):R297-300.
- [28] ROSSI M A, CARILLO S V. Pathogenesis of cardiac hypertrophy in iron deficiency anaemia: The role of noradrenaline[J]. *Br J Exp Pathol*, 1982, 63(3):269-277.
- [29] PARK M J, PARK P W, SEO Y H, et al. The relationship between iron parameters and platelet parameters in women with iron deficiency anemia and thrombocytosis[J]. *Platelets*, 2013, 24(5):348-351.
- [30] LIU P, OLIVIERI N. Iron overload cardiomyopathies: new insights into an old disease [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1994, 8(1):101-110.
- [31] SILVESTRE O M, GONÇALVES A, NADRUZ W JR, et al. Ferritin levels and risk of heart failure—the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(3):340-347.
- [32] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- [33] HASSANNIA B, VANDENABEELE P, VANDEN BERGHE T. Targeting ferroptosis to iron out cancer[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6):830-849.
- [34] VAN DER WAL H H, GROTE BEVERBORG N, DICKSTEIN K, et al. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(44):3616-3625.

(收稿日期:2023-03-15 修回日期:2023-10-18)