

# 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<sup>\*</sup>

任海燕<sup>1</sup> 赵亮<sup>2</sup> 何妹霖<sup>1</sup> 牛佩娜<sup>3</sup>

**[摘要]** **目的:**观察重组人促红细胞生成素(EPO)联合常规抗心衰药物治疗慢性心力衰竭合并贫血的疗效以及对血清心肌酶相关指标、铁蛋白(SF)水平的影响。**方法:**抽取 2018 年 7 月至 2019 年 12 月收治的 103 例慢性心力衰竭合并贫血患者纳入研究对象,按照随机数字表法分为对照组 51 例,观察组 52 例,对照组使用抗心衰常规治疗+铁剂治疗贫血,观察组在对照组基础上增加使用重组人促红细胞生成素,连续治疗 8 周后采用酶动力学检测 2 组患者治疗前后的血清心肌酶相关指标包括磷酸肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、谷草转氨酶(AST)、磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)及  $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶( $\alpha$ -HBDH)水平;采用酶联免疫吸附法检测患者治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周后的 SF 水平;比较 2 组患者治疗前后的心功能及疗效。**结果:**观察组治疗有效率明显高于对照组( $P < 0.05$ ),治疗后观察组患者的 CK、LDH、AST、CK-MB 与  $\alpha$ -HBDH 水平均明显低于对照组( $P < 0.05$ ),2 组患者血清 SF 水平、时间点及交互差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗后观察组左室射血分数明显高于对照组,左室舒张末期内径明显小于对照组,6 min 步行距离明显大于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**重组人促红细胞生成素用于慢性心力衰竭合并贫血可提高疗效,降低血清心肌酶相关指标水平,提高血清 SF 水平。

**[关键词]** 重组人促红细胞生成素;慢性心力衰竭;贫血;血清心肌酶;铁蛋白

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2022.04.003

**[中图分类号]** R556 **[文献标志码]** A

## Efficacy of recombinant human erythropoietin on chronic heart failure with anemia

REN Haiyan<sup>1</sup> ZHAO Liang<sup>2</sup> HE Shulin<sup>1</sup> NIU Peina<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiorespiratory Medicine, Guangwai Hospital of Xicheng District, Beijing, 100053, China; <sup>2</sup>Department of Nephrology, the First Affiliated Chenggong Hospital of Kunming Medical University; <sup>3</sup>Department of General Medicine, Service Support Battalion Health Team of People's Liberation Army 66736 Troop)

**Abstract Objective:** To observe the efficacy of recombinant human erythropoietin(EPO) combined with conventional anti-heart failure drugs in the treatment of chronic heart failure with anemia and its influence on levels of serum myocardial enzyme-related indicators and serum ferritin(SF). **Methods:** A total of 103 patients with chronic heart failure complicated with anemia admitted to the hospital were selected between July 2018 and December 2019 and included in the study. According to the random number table method, the patients were divided into 51 cases in control group and 52 cases in observation group. The control group was given conventional anti-heart failure treatment + iron preparation for anemia, and the observation group was additionally given recombinant human erythropoietin on the basis of the control group. After 8 weeks of continuous treatment, enzyme dynamic method was used to detect the levels of serum myocardial enzyme-related indicators before and after treatment in the two groups, including creatine kinase(CK), lactate dehydrogenase(LDH), aspartate aminotransferase(AST), creatine kinase isoenzymes(CK-MB) and  $\alpha$ -hydroxybutyrate dehydrogenase( $\alpha$ -HBDH). Enzyme-linked immunosorbent assay was applied to detect the SF level of patients before treatment, after 4 weeks of treatment and after 8 weeks of treatment. The cardiac function and efficacy before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** The effective rate of treatment in observation group was higher than that in control group( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CK, LDH, AST, CK-MB and  $\alpha$ -HBDH were lower in observation group than those in control group( $P < 0.05$ ). There were statistically significant differences in between-group effect, time-point effect and interaction effect of serum SF level between the two groups( $P < 0.05$ ). After treatment, the left ventricular ejection fraction of observation group was higher than that of control group, and the left ventricular end diastolic diameter was shorter than that of control group, and the 6-min walking distance was longer than that of control group( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Recombinant human erythropoietin can improve the efficacy, reduce the levels of

<sup>\*</sup>基金项目:北京市西城区 2018 年度优秀人才项目(No:20180010)

<sup>1</sup>北京市西城区广外医院心血管呼吸内科(北京,100053)

<sup>2</sup>昆明医科大学第一附属呈贡医院肾脏内科

<sup>3</sup>中国人民解放军 66736 部队勤务保障营卫生队全科

serum myocardial enzyme-related indicators, and increase the level of serum SF in the treatment of chronic heart failure with anemia.

**Key words** recombinant human erythropoietin; chronic heart failure; anemia; serum myocardial enzymes; ferritin

由心肌梗死、血流动力负荷过重、严重感染等引起心肌损伤,改变心肌结构,损伤心脏功能导致泵血减少,且上述损伤长期存在未得到有效治疗,可能进展为慢性心力衰竭<sup>[1]</sup>。有调查显示<sup>[2]</sup>慢性心力衰竭的发病率近年来上升较快,推测可能与人口老龄化有关。该病以运动耐力下降、呼吸困难等为主要表现,需针对病因治疗抑制病情加重,从而改善患者预后。慢性心力衰竭患者常合并贫血,需在常规抗心衰治疗的基础上增加改善患者贫血症状的治疗,贫血症状通过补充铁剂改善<sup>[3]</sup>。但铁剂起效时间较长,为尽快改善患者贫血症状提高抗心衰药物疗效,故考虑与重组人促红细胞生成素联用。人促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)主要在肾脏产生,可促进骨髓增殖分化为红细胞,提高机体的供氧水平;慢性心力衰竭合并贫血患者的红细胞大量减少,血流量减少进一步加重患者心力衰竭病情,重组 EPO 是应用重组 DNA 技术生产的重组蛋白药物,其作用与 EPO 相同<sup>[4]</sup>,现将联合用于治疗慢性心衰合并贫血,并观察其治疗效果及对血清心肌酶与铁蛋白(ferritin,SF)水平的影响,具体报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选择我院 2018 年 7 月至 2019 年 12 月收治的慢性心力衰竭合并贫血患者 103 例为研究对象。纳入标准:①符合慢性心力衰竭诊断标准<sup>[5]</sup>;② $60\text{ g/L} \leq$ 血红蛋白水平 $\leq 110\text{ g/L}$ ;③心功能分级 II~IV 级<sup>[6]</sup>。排除标准:①由其他疾病引起的心功能障碍;②其他疾病导致的贫血;③合并恶性肿瘤;④对本研究中使用的治疗药物过敏;⑤年龄在 80 岁以上;⑥合并严重感染。将研究对象随机分为 2 组,其中对照组 51 例,观察组 52 例。对照组:男 26 例,女 25 例;年龄 52~78 岁,平均 $(65.4 \pm 7.2)$ 岁;病程 1~7 年,平均 $(4.5 \pm 1.1)$ 年;心功能 III 级 27 例,IV 级 24 例。观察组:男 28 例,女 24 例;年龄 51~78 岁,平均 $(64.9 \pm 7.5)$ 岁;病程 1~8 年,平均 $(4.7 \pm 1.2)$ 年;心功能 III 级 31 例,IV 级 21 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。患者及家属知情同意。

### 1.2 治疗方法

患者入院后进行常规检查,对患者进行健康宣

教,叮嘱低盐饮食,指导改变不良生活习惯。

①对照组采用常规药物治疗,选用利尿剂+ $\beta$ 受体阻滞剂+血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors,ACEI)治疗慢性心力衰竭,口服硫酸亚铁,1 片/次,3 次/d,于餐后服用。②观察组在对照组基础上加用重组 EPO 2000 U/次,2 次/周。2 组患者均连续治疗 8 周。

### 1.3 检查方法

分别于患者入院后、治疗 4 周、治疗 8 周采集空腹静脉血 5 mL,置入离心机(SH120-2)以 2000 r/min 离心处理 10 min,取上清液检测。采用酶动力学法检测血清磷酸肌酸激酶(creatine kinase,CK)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)、磷酸肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzymes,CK-MB)及  $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶( $\alpha$ -hydroxybutyrate dehydrogenase, $\alpha$ -HBDH)水平;采用酶联免疫吸附法检测 SF 水平。上述操作均由专业检验人员按照要求进行。

### 1.4 观察指标

①比较 2 组的疗效<sup>[7]</sup>:心功能 NYHA 分级改善 2 级为显效,改善 1 级为有效,心功能分级降低或升高为无效。显效和有效均为治疗有效。②比较 2 组患者治疗前与治疗 8 周后的血清 CK、LDH、AST、CK-MB 与 ALT 水平。③比较 2 组患者治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周的血清 SF 水平。④比较 2 组患者治疗前与治疗 8 周后的心功能,检测指标包括左室射血分数(left ventricular ejection fractions,LVEF)、左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter,LVEDD)和 6 min 步行距离。

### 1.5 统计学方法

使用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据处理,计数资料采用  $\chi^2$  检验,以 % 表示,正态分布计量资料采用  $t$  检验,以  $\bar{X} \pm S$  表示,2 组比较采用  $t$  检验,多组比较采用方差分析,两两比较采用 LSD- $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组疗效比较

观察组治疗有效率明显高于对照组( $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 2 组患者治疗前后血清 CK、LDH、AST、CK-MB 与 α-HBDH 水平比较**

治疗后观察组患者的 CK、LDH、AST、CK-MB 与 α-HBDH 水平均明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

**2.3 2 组患者治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周血清 SF 水平比较**

血清 SF 水平、时间点及交互比较, 均差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

**2.4 2 组患者治疗前与治疗 8 周后心功能比较**

治疗后观察组 LVEF 明显高于对照组, LVEDD 明显小于对照组, 6 min 步行距离大于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

**表 1 2 组患者疗效比较**

组别	例数	显效	有效	无效	有效率/例(%)
观察组	52	36	15	1	51(98.08)
对照组	51	29	16	6	45(88.24)
$\chi^2$					3.937
$P$					0.047

**表 2 2 组患者治疗前后血清 CK、LDH、AST、CK-MB 与 α-HBDH 水平比较**  $\bar{X} \pm S$

组别	观察组 (n=52)		对照组 (n=51)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CK/(U · L <sup>-1</sup> )	267.85 ± 54.63	172.82 ± 30.15 <sup>1)</sup>	262.98 ± 55.24	187.69 ± 35.84 <sup>1)</sup>
LDH/(U · L <sup>-1</sup> )	221.53 ± 23.05	155.49 ± 17.95 <sup>1)</sup>	224.97 ± 25.51	172.64 ± 18.89 <sup>1)</sup>
AST/(U · L <sup>-1</sup> )	63.45 ± 7.92	45.59 ± 6.75 <sup>1)</sup>	64.53 ± 8.08	49.16 ± 7.21 <sup>1)</sup>
CK-MB/%	37.89 ± 6.85	30.67 ± 5.23 <sup>1)</sup>	37.18 ± 6.31	34.29 ± 5.47 <sup>1)</sup>
α-HBDH/(U · L <sup>-1</sup> )	245.48 ± 69.87	124.18 ± 38.25 <sup>1)</sup>	243.16 ± 68.43	143.84 ± 42.36 <sup>1)</sup>

与治疗前比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

**表 3 治疗前与治疗 4 周、治疗 8 周血清 SF 水平变化比较** ng/mL,  $\bar{X} \pm S$

组别	例数	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
观察组	52	175.33 ± 53.28	196.32 ± 58.59 <sup>1)</sup>	224.85 ± 60.22 <sup>1)</sup>
对照组	51	174.81 ± 54.02	182.47 ± 59.14 <sup>1)</sup>	198.78 ± 61.37 <sup>1)</sup>

与治疗前比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

**表 4 2 组患者治疗前后心功能比较**  $\bar{X} \pm S$

组别	例数	LVEF/%		LVEDD/mm		6 min 步行距离/m	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	23.86 ± 1.07	53.13 ± 3.16 <sup>1)</sup>	56.39 ± 6.79	38.97 ± 4.51 <sup>1)</sup>	366.45 ± 74.52	436.05 ± 68.54 <sup>1)</sup>
对照组	51	24.11 ± 1.03	49.68 ± 3.32	57.14 ± 6.95	42.73 ± 4.23	368.17 ± 73.88	402.43 ± 71.29

与对照组比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

**3 讨论**

慢性心力衰竭是现代生活中最常见的心血管疾病之一, 尽管对慢性心力衰竭的治疗已有了较大的进步, 但在改善患者预后、降低死亡率上效果并不显著, 周菲等<sup>[8]</sup> 研究发现贫血是造成不良预后的因素之一。慢性心力衰竭并发贫血的病因尚未明确, 可能与心力衰竭产生的相关细胞因子抑制 EPO 的合成与释放有关, 另外肾素-醛固酮系统激活导致的水钠潴留也会稀释血液导致贫血<sup>[9]</sup>。重组 EPO 有促进红细胞成熟和释放的作用, 对贫血的疗效显著, 另有研究提示重组 EPO 有保护心肌的效果, 因此可用于治疗心力衰竭<sup>[10-11]</sup>。

从结果来看, 观察组的治疗有效率高于对照组, 表明在常规治疗的基础上联用重组 EPO 可提高治疗效果。铁剂联合重组 EPO 治疗贫血可在短期内见效, 患者红细胞增多, 心脏血供增加, 可提高抗心衰药物的治疗效果<sup>[12]</sup>。治疗后观察组患者的血清 CK、LDH、AST、CK-MB 与 α-HBDH 水平均较对照组低, 表明联用重组 EPO 可有效降低血清心肌酶水平。血清心肌酶的检查结果常用于辅助判断患者心衰严重程度, 心肌酶水平越高则患者病情越重<sup>[13]</sup>。重组 EPO 可促进红细胞的分化和成熟, 增加患者血流量, 缓解心肌缺血缺氧症状从而缓解心衰病情, 血清心肌酶水平降低<sup>[14]</sup>。研究结

果显示血清 SF 水平组间、时间点及交互差异均有统计学意义,表明重组 EPO 可有效提高患者血清 SF 水平。重组 EPO 可刺激骨髓造血,加大机体对铁离子的需求以合成铁蛋白发挥作用,在使用铁剂的基础上联合用药可提高铁剂的利用率,有效提高血清 SF 水平<sup>[15]</sup>。从结果中还能看出,治疗后观察组患者的 LVEF 高于对照组,LVEDD 小于对照组,6 min 步行距离大于对照组,表明加用重组 EPO 后心功能改善程度较好。重组 EPO 可减少心肌细胞损伤,因此 LVEDD 明显缩小;患者红细胞增多,血流量增大故微循环有所改善,左室射血分数升高;在心功能改善后,心脏泵血功能增强,血液供氧增加,因此 6 min 步行距离增大<sup>[16]</sup>。

综上所述,将重组 EPO 用于慢性心力衰竭合并贫血可提高常规治疗效果,降低血清心肌酶水平,有效提高血清 SF 水平,使患者心功能有一定恢复,有推广应用的价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 宋金萍,迪力努尔·吾买尔江,王昌敏.血管性血友病因子 rs216311 基因多态性与慢性心衰并发静脉血栓的相关性研究[J].临床血液学杂志,2021,34(8):586-589,592.
- [2] 杨萍,丁澍,刘培晶,等.血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂治疗伴射血分数降低的心力衰竭的安全性和有效性观察[J].临床心血管病杂志,2020,36(3):257-261.
- [3] 孔海英,杨广龙,尹琼,等.rhBNP 治疗对老年急性失代偿期心力衰竭患者心肌酶及 NT-proBNP 的影响[J].河北医学,2020,26(5):735-740.
- [4] 韦杨,秦俭.促红细胞生成素在慢性心力衰竭中的应用进展[J].心血管病学进展,2017,38(3):285-288.
- [5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [6] 冯雪,吴岳,孟颖,等.重组人脑利钠肽对重症心力衰竭患者的疗效和安全性:一项前瞻性多中心临床研究[J].中华危重病急救医学,2017,29(6):520-524.
- [7] 范东娜.重组人促红细胞生成素对老年慢性心力衰竭合并贫血病人心功能及运动耐量的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(2):312-313.
- [8] 周菲,张敬文.促红细胞生成素皮下注射辅助治疗慢性心力衰竭的临床疗效及其机制[J].医学临床研究,2018,35(9):1811-1813.
- [9] 郑利利,郭激.促红细胞生成素联合参附注射液对慢性心力衰竭合并贫血患者血清炎症因子水平和心功能的影响[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(9):103-105.
- [10] 林生庚,曾小庆,刘莉菲.重组人促红细胞生成素加铁剂在中、重度慢性心力衰竭合并贫血的临床应用[J].湖南中医药大学学报,2016,36(A2):1295-1296.
- [11] 熊家瑞,黎明江.慢性心力衰竭合并贫血或铁缺乏患者治疗的研究进展[J].广西医学,2019,41(11):1435-1437,1443.
- [12] 范智文,李志樑,靳文,等.重组人促红细胞生成素治疗慢性心力衰竭的临床对照研究[J].岭南心血管病杂志,2016,22(1):59-61,77.
- [13] 徐立彦,李晨,王华,等.慢性心力衰竭合并肺部感染患者心肌酶谱 4 项及炎症因子水平变化[J].贵州医科大学学报,2020,45(5):611-615.
- [14] 张月,雷兆军,何勇.EPO 对慢性心力衰竭大鼠心功能、心肌细胞凋亡及相关基因表达的影响[J].检验医学与临床,2019,16(16):2366-2369.
- [15] 韦杨.促红细胞生成素及其产物与慢性心力衰竭合并贫血[D].重庆:重庆医科大学,2017.
- [16] 孙红蕾,杜晓亚,王海芹.重组人促红细胞生成素治疗慢性心力衰竭的临床观察[J].医学理论与实践,2017,30(12):1757-1759.

(收稿日期:2021-08-03 修回日期:2021-09-08)