

# 静脉补铁治疗在慢性心力衰竭合并铁缺乏患者中的应用

许永健<sup>1</sup>, 田庄<sup>1,2\*</sup>

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 内科, 2. 心内科, 北京 100730

**【摘要】** 由于各种原因,特别是铁调素的影响,慢性心力衰竭患者常合并铁缺乏,伴或不伴贫血。机体缺铁造成能量代谢异常,会加重心力衰竭的临床表现,造成恶性循环。补铁治疗可以纠正心力衰竭患者体内的缺铁状态。口服补铁吸收及利用度较低,静脉补铁速度快。多项研究表明,对于射血分数减低的心力衰竭患者,静脉补铁治疗可以改善心力衰竭临床症状、增加运动耐力以及提升生活质量,还有可能降低心力衰竭住院率及死亡风险。本文对静脉补铁治疗的特点以及静脉补铁治疗在慢性心力衰竭合并铁缺乏患者中的应用及研究进展进行综述。

**【关键词】** 慢性心力衰竭;铁缺乏;铁调素

**【中图分类号】** R541.6;R977.5

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2021)08-0001-06

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.08.001

## Application of intravenous iron therapy in patients with chronic heart failure complicated with iron deficiency

XU Yong-jian<sup>1</sup>, TIAN Zhuang<sup>1,2\*</sup>

1. Department of Internal Medicine, 2. Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

**【Abstract】** Due to various reasons, especially the influence of hepcidin, patients with chronic heart failure often had iron deficiency, with or without anemia. Iron deficiency bring in abnormal energy metabolism and heart failure deterioration, that resulted in a vicious cycle. Iron supplementation can correct iron deficiency in patients with heart failure. The absorption and utilization of oral iron was unsatisfactory, while the intravenous iron supplementation was fast. Several studies had shown that intravenous iron therapy in heart failure patients can relieve clinical symptoms of heart failure, increase exercise endurance and improve the life quality, and may also reduce the rate of hospitalization and death risk of heart failure. The clinical application and development of intravenous iron therapy in heart failure patients with iron deficiency was summarized in this paper.

**【Key words】** chronic heart failure; iron deficiency; hepcidin

铁缺乏是人群中最常见的营养缺乏性疾病,影响超过全球1/3的人口<sup>[1]</sup>。多种慢性疾病,如慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)、慢性肾功能不全、炎症性肠病及风湿性疾病等,都可合并铁缺乏,使得病情复杂化。铁缺乏是CHF最常发生的铁代谢异常,见于约50%的CHF患者<sup>[2-3]</sup>。在女性、心功能Ⅲ~Ⅳ级、N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain nitric peptide, NT-proBNP)水平高及超敏C反应蛋白(hy-

persensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平高的CHF患者中铁缺乏更多见。缺铁会使肌组织内氧化酶活性减低,出现线粒体功能障碍,影响细胞能量代谢,导致和加重心功能受损和心肌结构异常、心力衰竭恶化,使患者的预后更差。2016年欧洲心脏病学会指南建议对铁缺乏合并症状性射血分数减低的心力衰竭(heart failure with reduce ejection fraction, HFrEF)患者静脉补充铁剂(Ⅱa,A)<sup>[4]</sup>。无论伴或不伴

基金项目:北京市自然科学基金(7192155)

\*通信作者:田庄, E-mail: tianzhuangcn@sina.com

贫血,静脉补铁治疗可以延长此类患者的6分钟步行试验(6 minute walking test, 6-MWT)距离,改善生活质量、美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级、峰值氧耗量,降低全因死亡风险和心力衰竭再住院率。

## 1 铁代谢概述

### 1.1 铁的来源和吸收

铁元素是人体必需的微量元素之一,是构成血红蛋白、参与氧化反应及细胞增殖的必需元素,广泛参与重要的生命代谢过程。正常成人每日需要20~25 mg铁用于造血,网状内皮系统破坏的衰老红细胞可以每日释放铁25 mg,足以提供所需的铁量。成人每日从食物中仅摄取1~2 mg铁,用以补充经肠道、尿液、皮肤及月经出血所丢失的铁量。食物中含有2价铁( $\text{Fe}^{2+}$ )和3价铁( $\text{Fe}^{3+}$ ),人体只能吸收 $\text{Fe}^{2+}$ 。吸收铁的部位主要在十二指肠和空肠上段。

### 1.2 铁的调控

人体没有单独的铁排泄机制,每日通过胃肠道上皮细胞、泌尿生殖道上皮细胞、皮肤细胞脱落仅丢失少量的铁,女性还可因月经丢失部分铁量。正常成年男性平均每日铁排泄量为0.5~1.0 mg,女性为1.0~1.5 mg。人体内铁稳态的调控主要依靠铁调素。铁调素是由肝脏合成并分泌的由25个氨基酸残基形成的多肽<sup>[5]</sup>,其可以抑制膜铁转运蛋白的功能,并使其降解,从而既抑制铁在肠道的吸收,也减少铁从肝脏及网状内皮系统内的释放;此外铁调素还会减弱促红细胞生成素的效应,导致红系祖细胞凋亡<sup>[6]</sup>。正常情况下,当铁储备降低或红系造血旺盛致铁需求增加时,铁调素分泌减低,反之则铁调素合成增加,以降低铁负荷。

## 2 心力衰竭铁缺乏的机制和对机体的影响

### 2.1 心力衰竭铁缺乏的机制

铁调素水平的增加是慢性心力衰竭患者出现铁缺乏的主要机制<sup>[6]</sup>。机体内的炎症反应会增加铁调素的合成水平,特别是炎症介质白细胞介素6,通过JAK2-STAT3途径增加肝细胞内铁调素基因的转录,使铁调素合成上调<sup>[7]</sup>。慢性心力衰竭具有极其复杂的病理生理过程,缺血缺氧造成心肌损伤,启动机体

天然免疫修复机制,故慢性心力衰竭常伴随不同程度的炎症状态,慢性心力衰竭合并的炎症反应使得体内铁调素增加,造成铁循环利用受损。

其他可能引起慢性心力衰竭患者铁缺乏的原因:心力衰竭引起的肠壁水肿、应用质子泵抑制剂或 $\text{H}_2$ 受体拮抗剂造成胃内pH值的增加,均会导致铁吸收障碍;食欲减低或合并慢性肾功能不全时的低蛋白饮食,造成铁摄入减少;应用抗血小板或抗凝药物引起的消化道出血、消化性溃疡、胃肠炎、月经失血及频繁采血会造成铁丢失增加<sup>[8]</sup>。

### 2.2 心力衰竭铁缺乏对机体的影响

铁是人体内最重要的必需微量元素,是血红蛋白、肌红蛋白和参与细胞呼吸、氧化磷酸化、柠檬酸循环、氧自由基生成和一些机体关键酶的重要组成部分。体内非造血但代谢活跃的细胞组织,包括心肌细胞和骨骼肌细胞,需依赖铁才能保证其结构和功能的完整性<sup>[9]</sup>。肌组织内的肌红蛋白、多种氧化酶及参与的呼吸链蛋白均包含铁,并在氧储存、氧化能量代谢中起关键作用。研究表明,无论是否合并贫血,与对照组相比,心力衰竭患者心肌内的铁含量减低( $P<0.001$ ),线粒体内的酶活性也有所减低( $P<0.001$ )<sup>[9]</sup>。缺铁导致的柠檬酸循环障碍使得线粒体能量产生过程受损,出现线粒体肿胀,进而影响心肌能量代谢,机体运动耐力减弱,运动能力受损<sup>[10]</sup>,影响患者生活质量,增加死亡风险<sup>[2,11]</sup>。长期的心肌细胞能量代谢异常将导致心功能受损、心脏结构改变,进一步加重心力衰竭,造成恶性循环。

## 3 心力衰竭铁缺乏的诊断

血清铁实质上是以转铁蛋白铁结合方式存在于人体内。铁蛋白具有结合铁和贮备铁的能力,是铁贮存于人体的主要形式之一。血清中的转铁蛋白所能结合的最大铁量称为总铁结合力(total iron binding capacity, TIBC),血清铁与TIBC的比值即为转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT),以上是临床上常用于判断铁缺乏的重要参数。如前文所述,CHF常伴随炎症反应,在炎症状态时,铁蛋白会非特异性升高,因此数值可能会落在正常范围内(100~300  $\mu\text{g/L}$ )。故与正常人群不同,CHF合并铁缺乏时,铁蛋白的诊断界值应更高,不能单独依靠铁蛋白去判断铁缺乏,

还需结合TSAT<sup>[12]</sup>。

对于心力衰竭患者,铁缺乏的诊断标准有2项,①绝对性铁缺乏:血清铁蛋白<100 μg/L;②功能性铁缺乏:血清铁蛋白100~299 μg/L且TSAT<20%<sup>[4]</sup>。

#### 4 心力衰竭铁缺乏的治疗目标人群和方法

2016年欧洲心脏病学会心力衰竭指南建议,无论是否合并贫血,对于合并铁缺乏的有心力衰竭症状的HFrEF患者,应进行静脉补铁治疗(Ⅱa,A),静脉补铁可带来获益<sup>[4]</sup>。

2018年中国心力衰竭指南建议,对于NYHA心功能Ⅱ~Ⅲ级的合并铁缺乏的HFrEF患者,静脉补充铁剂有助于改善活动耐力和生活质量(Ⅱb,B)<sup>[13]</sup>;对于射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserve ejection fraction, HFpEF)患者,静脉补铁治疗的有效性和安全性尚未得到证实<sup>[14-15]</sup>。

口服铁剂因为方便且便宜,在临床上广泛应用。但一项大型随机、安慰剂对照研究表明,在HFrEF患者中,口服补铁治疗并未见到明显获益。该研究(IRONOUT HF)纳入了225例HFrEF合并铁缺乏的患者,口服多糖铁( $n=111$ )或安慰剂( $n=114$ )治疗16周,发现口服铁剂组和安慰剂组在试验终点上并无明显差异(主要终点:16周时患者的峰值氧耗量;次要终点:6-MWT距离和NT-proBNP)<sup>[16]</sup>。同时发现,口服铁剂组患者的血清铁蛋白和转铁蛋白水平并未明显增加。IRONOUT HF结果不支持使用口服补铁治疗来纠正HFrEF患者的缺铁和改善临床症状。

口服铁剂后的吸收和利用会受到多种因素的干扰,这些干扰因素会降低口服铁剂的疗效。口服补铁的胃肠道不良反应发生率高达60%<sup>[17]</sup>,且反应较重,一定程度上影响了患者服药的依从性;合并用药及食物中的一些成分,会干扰铁的吸收和利用;此外CHF患者体内铁调素的增加也会限制口服铁剂的吸收。以上可能是CHF患者口服补铁治疗无效的原因。

### 5 静脉补铁治疗在心力衰竭合并铁缺乏患者中的应用

#### 5.1 静脉铁剂的选择

静脉铁剂多数使用糖外壳与铁相结合,结构稳

定,同时静脉补铁速度快,且不受体内铁调素波动的影响。目前临床上的静脉铁剂种类较丰富,包括蔗糖铁、右旋糖酐铁、葡萄糖酸铁、羧基麦芽糖铁(ferric carboxymaltose, FCM)、异麦芽糖酐铁、纳米氧化铁等。

异麦芽糖酐铁及FCM作为第三代静脉铁剂,其安全性较第二代铁剂有较大提高,因此可以单次大剂量输注,快速补铁<sup>[18]</sup>。但最近有研究显示,应用FCM会增加患者低磷血症发生的风险<sup>[19]</sup>,临床应用时需要警惕并定期监测血磷水平。2020年发表在《美国医学会杂志》的一项研究利用非直接方法比较了异麦芽糖酐铁、FCM及蔗糖铁的安全性,纳入21个前瞻性研究共计8000余例患者,结果显示与FCM及蔗糖铁相比,异麦芽糖酐铁发生严重输液反应的风险均明显下降( $OR$ 值分别为0.41及0.51)<sup>[20]</sup>。

目前,在国内供临床使用的静脉铁剂主要为3种:低分子右旋糖酐铁、蔗糖铁和异麦芽糖酐铁。

#### 5.2 静脉铁剂的有效性

在诸多静脉铁剂中,对FCM和异麦芽糖酐铁的研究较广泛。早期的几个小型研究显示,静脉补充铁剂可能会给CHF合并铁缺乏的患者带来临床获益,包括改善心脏重构,改善心力衰竭症状,提高运动耐力和降低NT-proBNP水平等<sup>[21-24]</sup>。后续开展的数个大型随机对照试验验证了FCM对HFrEF患者的有效性。

2009年的FAIR-HF研究纳入了459例NYHA分级Ⅱ~Ⅲ级、合并铁缺乏的HFrEF患者,患者按照2:1的比例随机分组,其中药物组( $n=304$ )接受FCM输注,安慰剂组( $n=155$ )给予生理盐水;研究主要的终点为24周时患者的自评表和NYHA分级,次要终点包括6-MWT和与生活质量评分。最终结果发现,与安慰剂相比,无论是否合并贫血,FCM治疗都可以改善患者的运动能力,缓解心力衰竭临床症状,包括显著改善NYHA分级和生活质量评分、提高6-MWT距离,在合并贫血的患者中上述效应更为明显。但FCM组和安慰剂组的全因死亡率或因心力衰竭住院率并无明显差异<sup>[25]</sup>。

2015年的CONFIRM-HF与FAIR-HF研究类似,但药物组给予了更高剂量的FCM,且观察时间延长到52周。该研究纳入了304名左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)≤45%合并铁缺乏



的心力衰竭患者,按照1:1的比例随机分为FCM药物组( $n=152$ )和生理盐水安慰剂组( $n=152$ )。研究显示,与安慰剂组相比,从第24周起,FCM治疗组的主要终点6-MWT开始显著延长,并持续至第52周。FCM组次要终点NYHA分级、疲劳程度及生活质量也从第24周开始观察到显著性改善。随访1年后,FCM治疗组患者的心力衰竭住院率较安慰剂组显著降低了61%,两组的死亡人数和不良事件发生率相当<sup>[26]</sup>。

2017年的EFFECT-HF纳入了174例合并铁缺乏、LVEF $\leq 45\%$ 的病情稳定的心力衰竭患者,按照1:1的比例随机分配至FCM组和对照组,主要研究终点为从基线到24周时氧耗峰值(peak  $VO_2$ ,  $pVO_2$ )的变化。最终结果显示,在第24周时,对照组的 $pVO_2$ 有所下降,FCM组 $pVO_2$ 则维持基线水平,两组的 $pVO_2$ 变化差异并无统计学意义<sup>[27]</sup>。值得一提的是,该研究存在大量的数据缺失,治疗组中36%和对照组中23%的患者被排除在主要终点分析之内。

2018年的一项荟萃分析纳入4项随机对照研究数据,总共包含839例HFrEF合并铁缺乏的患者,其中504例接受了FCM治疗。结果显示,FCM组患者的心血管疾病再住院率、心血管死亡率、心力衰竭再住院率和全因死亡率均有显著降低,而不良事件风险无显著增加<sup>[28]</sup>。

2019年的FERRIC-HF II研究,通过测定运动后骨骼肌的三磷酸腺苷和磷酸肌酸恢复的动力学,探讨了应用异麦芽糖酐铁治疗是否可以增强HFrEF患者的运动能力,该研究包含40例NYHA $\geq$  II级、合并铁缺乏的HFrEF患者,其中20例患者还合并贫血。研究发现,无论是否合并贫血,静脉输注异麦芽糖酐铁的患者,运动后骨骼肌内的磷酸肌酸恢复更快,这意味着静脉补铁可以改善HFrEF患者的骨骼肌能量代谢,也意味着可以有更好的线粒体功能和运动耐力<sup>[29]</sup>。

2020年发表的AFFIRM-AHF研究纳入了1108例LVEF $< 50\%$ 、急性心力衰竭合并铁缺乏的患者,按照1:1随机分配到FCM组( $n=558$ )和安慰剂组( $n=550$ )治疗24周,随访52周,主要临床终点为心力衰竭再住院率和心血管死亡率。结果发现,两组患者的心血管死亡风险未见明显差异( $P=0.81$ ),但与安慰剂组相比,FCM组的心力衰竭住院风险明显减低( $P=$

0.013),提示静脉补铁治疗在急性心力衰竭中也有获益<sup>[30]</sup>。

现阶段缺乏HFpEF患者静脉补铁治疗的相关数据。正在进行的FAIR-HFpEF试验(NCT03074591),将探讨对于合并铁缺乏的HFpEF患者,静脉补铁治疗是否可以改善患者的运动耐力和心力衰竭症状。目前多项针对HFrEF的随机对照研究正在开展,将探究静脉补铁治疗是否影响心力衰竭患者的死亡率和发病率,包括IRON-MAN(NCT02642562)、FAIR-HF2(NCT03036462)和HEART-FID(NCT03037931)。其中HEART-FID研究将招募3014例HFrEF合并铁缺乏的患者,随访时间为12个月,主要终点为1年内病死率和因心力衰竭再住院率及6个月时6-MWT变化。IRON-MAN研究招募了英国70多家中心1300名HFrEF患者合并铁缺乏的患者,随机分为接受异麦芽糖酐铁治疗及标准治疗,平均随访时间为3年,主要终点为患者因心力衰竭恶化造成的心血管死亡率和住院率,次要终点包括心血管死亡率,心力衰竭再住院率和全因死亡率,生活质量改善等。

### 5.3 静脉铁剂的剂量及使用方法

目前无标准的静脉补铁的剂量方案,可参考以下方法。首先确定所需铁量,可采取表1的方法估算<sup>[12]</sup>,或可参考Ganzoni公式法计算铁缺乏量:铁缺乏量(mg)=体质量(kg) $\times$ (15-血红蛋白浓度)(g/dL) $\times$ 2.4+500。

表1 不同体质量及血红蛋白浓度患者缺铁量估算(mg)

体质量(kg)	Hb $< 10$ g/L	10 g/L $<$ Hb $< 14$ g/L	Hb $\geq 14$ g/L
$< 35$	500	500	500
35 ~ 69	1500	1000	500
$\geq 70$	2000	1500	500

注:Hb表示血红蛋白

中国已经获批上市的异麦芽糖酐铁常用制剂含铁量为500 mg/5 mL,可以静脉滴注、静脉推注或者注入透析器给药,滴注剂量 $\leq 1000$  mg时,滴注时间 $\geq 15$  min,滴注剂量 $> 1000$  mg时,滴注时间 $\geq 30$  min(单次使用的最大剂量为20 mg/kg),或者静脉注射500 mg,推注2 min。FCM尚未在中国上市,其制剂含铁量为50 mg/mL,使用FCM的最大剂量为每周1000 mg,FCM可以静脉注射或输注,采用静脉注射

时速度为 100 mg/min,或 1000 mg 推注 15 min<sup>[12]</sup>。每次静脉注射后至少应观察患者 30 min,观察是否发生不良反应。蔗糖铁的静脉补充方法一般为每周静脉输注 200 mg 直至铁缺乏纠正,一般补充铁量为 1000~2000 mg。

#### 5.4 静脉补铁后的监测

一般在补铁治疗 3 个月后再重新评估体内铁的状态,应避免在治疗早期(静脉注射铁剂后 4 周内)进行评估,因为在静脉注射铁剂后血清铁蛋白水平会明显升高,但不能反映真实的铁代谢状态。治疗目标为铁蛋白和 TSAT 恢复正常,当铁蛋白和 TSAT 不一致时,以 TSAT 为准。如果治疗没有反应或血红蛋白降低,则应考虑重新评估贫血的原因,尤其是隐性失血。纠正铁缺乏后,作为常规随访的一部分,每年需评估 1~2 次血清铁蛋白和 TSAT 水平<sup>[12]</sup>。随访过程中,如患者在规范心力衰竭药物治疗基础上出现心力衰竭症状或血红蛋白下降,应随时再评估铁代谢状态。

#### 5.5 静脉补铁的注意事项与不良反应

初始铁需求量的确定是基于体质量和血红蛋白水平而不是铁蛋白或 TSAT 水平。静脉铁剂可选择一次或分次给予,如果多次给予应间隔至少 1 周。如果 Hb>150 g/L,则不建议补铁。对于患有急性或慢性感染的患者,应谨慎使用静脉输液铁;对于菌血症患者,应停止静脉铁剂治疗。如果发生静脉渗漏,必须立即停止使用。

第三代静脉铁剂的禁忌证较少,主要为既往对任何静脉铁的过敏史。CHF 患者对静脉铁剂的耐受性良好,常见的不良反应(发生率为 1.0%~<10.0%)包括头晕头痛、恶心、高血压、低血磷、注射部位局部反应等。

综上,无论是否合并贫血,铁缺乏是慢性心力衰竭患者常见的合并症,而缺铁会进一步使心力衰竭恶化。通过静脉补铁治疗可以纠正心力衰竭患者的铁缺乏,可以改善 HFrEF 患者的运动耐力、心力衰竭症状和生活质量,并可能降低心力衰竭住院风险和全因死亡风险。然而,对于 HFpEF 患者,静脉补铁是否可以改善临床终点和结局,还需要未来更多的试验数据去阐明。此外,除了血清铁蛋白、TSAT,其他可以准确反映体内铁状态的指标,如可溶性转铁蛋白受体、铁调素,还需进一步的试验去验证。

#### 【参考文献】

- [1] Zimmermann M B, Hurrell R F. Nutritional iron deficiency[J]. Lancet, 2007, 370(9586): 511-520.
- [2] Klip I T, Comin-Colet J, Voors A A, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis[J]. Am Heart J, 2013, 165(4): 575-582.
- [3] Yeo T J, Yeo P S, Ching-Chiew Wong R, et al. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(10): 1125-1132.
- [4] Ponikowski P, Voors A A, Anker S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016, 69(12): 1167.
- [5] Ganz T. Systemic iron homeostasis[J]. Physiol Rev, 2013, 93(4): 1721-1741.
- [6] Girelli D, Nemeth E, Swinkels D W. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders[J]. Blood, 2016, 127(23): 2809-2813.
- [7] Roth M P, Meynard D, Coppin H. Regulators of hepcidin expression[J]. Vitam Horm, 2019, 110: 101-129.
- [8] Drozd M, Jankowska E A, Banasiak W, et al. Iron therapy in patients with heart failure and iron deficiency: review of iron preparations for practitioners[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2017, 17(3): 183-201.
- [9] Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19: 522-530.
- [10] Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and sub-maximal exercise capacity [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016, 69: 247-255.
- [11] Okonko D O, Mandal A K, Missouris C G, et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity and survival [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58: 1241-1251.
- [12] McDonagh T, Dancy T, Doehner W, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice [J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(12): 1664-1672.
- [13] 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]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2018(4): 196-225.
- [14] Clinical Trials Register EU. Intravenous iron in patients with systolic heart failure and iron deficiency to improve morbidity & mortality (FAIR-HF2) [EB/OL]. (2016-05-12) [2021-04-12]. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000068-40/PT#P>.
- [15] Duke Clinical Research Institute. Randomized placebo-controlled trial of FCM as treatment for heart failure with Iron deficiency (HEART-FID) [EB/OL]. (2017-03-15) [2021-04-12]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03037931>.
- [16] Lewis G D, Malhotra R, Hernandez A F, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 317(19): 1958-1966.

- [17] McDonagh T, Macdougall I C. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17: 248–262.
- [18] Rognoni C, Venturini S, Mereaglia M, et al. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose and other formulations in iron-deficient patients: a systematic review and network Meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Clin Drug Investig*, 2016, 36(3): 177–194.
- [19] Myles W, Janet R. Effects of iron isomaltoside vs. ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia two randomized clinical trials [J]. *JAMA*, 2020, 323 (5) : 432–443.
- [20] Pollock B. Indirect methods of comparison of the safety of ferric derisomaltose, iron sucrose and ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia [J]. *Expert Rev Hematol*, 2020, 13(2): 187–195.
- [21] Bolger A P, Bartlett F R, Penston H S, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure [J]. *Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 1225–1227.
- [22] Okonko D O, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(2): 103–112.
- [23] Toblli J E, Lombrana A, Duarte P, et al. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency [J]. *Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 1657–1665.
- [24] Usmanov R I, Zueva E B, Silverberg D S, et al. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency [J]. *Nephrol*, 2008, 21: 236–242.
- [25] Anker S D, Comin C J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(25): 2436–2448.
- [26] Ponikowski P, van Veldhuisen D J, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(11): 657–668.
- [27] van Veldhuisen D J, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency [J]. *Circulation*, 2017, 136: 1374–1383.
- [28] Anker S D, Kirwan B A, van Veldhuisen D J, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data Meta-analysis [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20: 125–133.
- [29] Charles-Edwards G, Amaral N, Sleight A, et al. Effect of iron isomaltoside on skeletal muscle energetics in patients with chronic heart failure and iron deficiency [J]. *Circulation*, 2019, 139(21): 2386–2398.
- [30] Ponikowski P, Kirwan B A, Anker S D, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial [J]. *Lancet*, 2020, 396(10266): 1895–1904.

收稿日期: 2021-04-21

本文编辑: 杨昕