

慢性心力衰竭患者内源性促红细胞生成素的改变及临床意义*

郭玲¹ 许崇恩² 孙永乐¹ 吕琳¹ 王爱红^{1△}

(1 山东大学附属省立医院心内科 山东 济南 200021 2 山东大学附属省立医院心外科 山东 济南 200021)

摘要 目的 探讨内源性促红细胞生成素(EPO)在慢性心力衰竭(CHF)及CHF贫血发病中的作用及临床价值。方法 采用放射性免疫分析法测定117例CHF患者和40例非CHF患者血浆EPO水平,分析EPO水平与心功能分级、贫血以及CHF患者预后的关系。结果 心功能II~IV患者EPO水平显著上升,与对照组比较均有显著性差异($P<0.05$)。EPO水平随着心功能分级增高而逐渐上升,在各级间比较有显著性差异($P<0.05$)。CHF伴贫血患者EPO水平随着心功能分级增高和贫血程度的加重而逐渐上升,在各级间比较有显著性差异($P<0.05$)。死亡组EPO水平显著高于存活组,而Hb水平显著低于存活组,相比较有显著性差异($P<0.05$)。结论 CHF患者和CHF伴贫血患者内源性EPO水平升高,EPO水平的上升与CHF患者病情严重程度有关,并且是CHF患者预后不良的预测指标。

关键词 慢性心力衰竭 促红细胞生成素 内源性 贫血 心功能 预后

中图分类号 R541.61 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2011)19-3716-03

Change of Endogenous Erythropoietin in Patients with Chronic Heart Failure and Its Clinical Significance*

GUO Ling¹, XU Chon-gen², SUN Yong-le¹, LV Lin¹, WANG Ai-hong^{1△}

(1 Departments of Cardiology, Provincial Hospital affiliated to Shandong University, 200021;

2 Departments of Cardiac Surgery, Provincial Hospital affiliated to Shandong University, 200021)

ABSTRACT Objective: To investigate the change of endogenous erythropoietin (EPO) in patients with chronic heart failure (CHF) and its clinical significance. **Methods:** The plasma EPO level of 117 cases of patients with CHF and 40 cases of patients with non-CHF was measured by radioimmunoassay method. The correlation of EPO level and cardiac function, anemia and prognosis of CHF was analyzed. **Results:** The EPO level of patients with cardiac function II ~ IV significantly increased, compared with the control group the difference was significant ($P < 0.05$); The EPO level of CHF patients increased with the cardiac function gradually increased, the differences was significant in cardiac function II ~ IV ($P < 0.05$); The EPO level of patients with CHF combined anemia increased with the cardiac function gradually increased and the aggravation of serious degree of anemia, the differences was significant ($P < 0.05$); The EPO level of death group was higher than the survival group and the Hb level of death group was lower than the survival group, the difference was significant between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** The endogenous EPO level of patients with CHF and CHF combined anemia increase, the EPO level relates to the severity of CHF, and is a predictor of poor prognosis.

Key words: Chronic heart failure; Erythropoietin; Endogenous; Anemia; Cardiac function; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 **Document code:** A

Article ID 1673-6273(2011)19-3716-03

前言

慢性心力衰竭(CHF)是临床极为常见的危重症,是各类心血管疾病的终末阶段,预后极差,CHF已成为目前倍受关注的公共健康问题^[1]。随着我国经济的迅速发展和社会老龄化进程的加快,CHF的发病率逐年上升。研究表明CHF患者多合并轻、中度贫血,发生率约33-50%,其严重程度与CHF病人的不良预后明显相关,而贫血在心衰治疗中的意义却长期被忽视。促红细胞生成素(EPO)是一种能够调节红细胞增殖、减轻凋亡和氧化反应、并促进血管生成的细胞因子^[2]。近年来已用于CHF患者贫血的治疗,并可明显提高患者的生活质量和改善预后,但目前有关CHF患者内源性EPO变化的报道甚少。

因此,本研究通过检测CHF患者内源性EPO水平,探讨其与CHF伴发贫血的发生及病情严重程度之间的关系,旨在为CHF患者的早期干预及判断预后提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2006年2月至2011年2月我院住院治疗的117例CHF患者为研究对象,均符合FraminghamCHF诊断标准^[3],NYHA心功能分级为II~IV级。排除标准:年龄<18岁、妊娠、恶性肿瘤、全身感染、胃肠道出血以及近3个月内因脑血管意外、外科大型手术及已使用重组EPO治疗者。117例患者中,男70例,女47例,年龄43~85岁,平均 (69.67 ± 15.95) 岁,NYHA

* 基金项目 山东省自然科学基金项目(Y2007C052)

作者简介 郭玲(1970-6),女,副主任医师,博士

△通讯作者 王爱红, glxp0@126.com

(收稿日期 2011-06-06 接受日期 2011-06-30)

II级 32例,III级 40例,IV级 45例,合并贫血 52例(测定血红蛋白浓度低于 110g/L者)。对照组为同期以心悸、胸痛症状入院、经超声诊断排除 CHF 的 40例非 CHF 患者为对照组,男 26例,女 14例,年龄 45~87岁,平均(68.87± 11.45)岁。CHF组和对照组在年龄及性别构成上无显著性差异(P>0.05),具可比性。

1.2 方法

抽取所有入选对象入院次日清晨空腹肘静脉血 3ml,3000r/min 离心 10min,分离血浆后置于 -20℃冰箱保存待测。血浆 EPO 水平采用放射性免疫分析法测定,所用仪器为 γ 放射免疫计数器,血红蛋白(Hb)含量检测采用氰高铁血红蛋白

白法,以库尔特血细胞自动分析仪进行检测。

1.3 统计学方法

所有计量资料采用均数± 标准差表示($\bar{x} \pm s$),数据分析采用 SPSS13.0 统计分析软件,配对资料采用卡方检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同心功能分级患者血浆 EPO 水平的比较

心功能 II~IV 患者 EPO 水平显著上升,与对照组比较均有显著性差异(P<0.05);且 EPO 水平随着心功能分级增高而逐渐上升,在各级间比较有显著性差异(P<0.05)。结果见表 1。

表 1 不同心功能分级患者 EPO 水平的比较($\bar{x} \pm s$,mU/ml)

Table 1 Comparison of the EPO level among different NYHA classification($\bar{x} \pm s$,mU/ml)

Group 组别	n	EPO
Control group	40	1.46± 0.43
NYHA II	35	13.29± 3.91*▲
NYHA III	40	25.53± 7.52*▲
NYHA IV	32	38.15± 11.24*▲

注:与对照组比较 *P<0.05;与心功能上一级比较 ▲P<0.05

Note: compared with control group *P<0.05; compared with higher degree of NYHA classification ▲P<0.05

2.2 CHF 伴贫血患者 EPO、Hb 水平与心功能分级的关系

本组 52 例 CHF 伴发贫血,发生率为 44.4% (52/117),EPO

水平随着心功能分级增高和贫血程度的加重而逐渐上升,在各级间比较有显著性差异(P<0.05)。结果见表 2。

表 2 CHF 伴贫血患者 EPO、Hb 水平与心功能分级的关系($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Correlation of levels of EPO and Hb in patients with CHF plus anemia and cardiac function classification($\bar{x} \pm s$)

Group	n	EPO (mU/ml)	Hb (g/dl)
NYHA II	5	15.65± 4.61▲	13.16± 2.19▲
NYHA III	17	28.04± 8.26▲	12.08± 2.01▲
NYHA IV	30	37.43± 12.20▲	11.48± 1.91▲
合计	52	32.27± 9.83	9.93± 1.65

注:与心功能上一级比较 ▲P<0.05

Note: compared with higher degree of NYHA classification ▲P<0.05

2.3 存活组与死亡组 EPO 和 Hb 水平的比较

所有患者通过电话、门诊或住院病历记录随访,电话随访 2~6 个月一次。本组 107 例 CHF 患者随访期内有 31 例患者死亡,存活 86 例,存活者平均随访(4.5± 1.3)年。死亡组 EPO 水

平显著高于存活组,而 Hb 水平显著低于存活组,相比较有显著性差异(P<0.05)。(最好列个表 3,再加上血红蛋白水平,已修改)。

表 3 存活组和死亡组 EPO、Hb 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of levels of EPO and Hb in survival group and death group($\bar{x} \pm s$)

Group	n	EPO	Hb (g/dl)
存活组	31	14.37± 4.23	12.94± 2.16
死亡组	86	34.54± 10.17*	11.06± 2.05*

注:与存活组比较 *P<0.05

Note: compared with survival group *P<0.05

3 讨论

CHF 的防治是当前心血管领域的研究热点和难点,每年有 20%左右的患者症状反复发作,经常住院,成为难治性心衰,最后因心衰进展直至死亡。据统计,我国 CHF 的发病率呈逐年上升的趋势,心力衰竭患病率为 0.9%,全国有心力衰竭患者约 400 万,病死率年平均约为 10%,有临床症状患者的 5 年存活率与恶性肿瘤相仿^[4]。目前有关 CHF 的发生和发展机制的研究越来越受到重视,最新研究表明^[5],心力衰竭是一个复杂的、连锁的、动态过程,多种细胞因子在心衰的病理生理机制中起着重要作用。

EPO 是一种糖蛋白激素,在胚胎早期 EPO 由肝脏生成,出生后主要由肾小管旁间质细胞分泌。EPO 是机体内调节红细胞生成的主要体液因子,EPO 的生理作用主要是刺激幼红细胞前体的分化和增殖,刺激网织红细胞释放进入血液循环,并刺激细胞内蛋白质合成而起到调节红细胞生成的作用^[6]。国外的研究已证实缺氧和贫血是调节 EPO 产生的主要因素^[7],EPO 能促进内皮前体细胞活化,继而产生组织血管生成和血管发生^[8]。有研究认为 EPO 是一种应激激素,在 CHF 病情恶化时 EPO 可高表达^[9]。可见 EPO 与 CHF 有着密切的联系,但有关 EPO 在 CHF 发病和进展中的机制尚不十分清楚。

本研究对临床不同心功能分级患者的血浆 EPO 水平进行检测,并以非 CHF 患者为对照组。结果显示 心功能 II~IV 患者血浆 EPO 水平显著上升,与对照组比较有显著性差异 ($P<0.05$) ;且 EPO 水平随着心功能分级增高而逐渐上升,在各级间比较有显著性差异 ($P<0.05$) 。研究还显示,随着心功能加重,Hb 水平逐渐下降,EPO 水平逐渐上升,且差异有统计学意义。表明内源性 EPO 在 CHF 的发生和进展中发挥着重要的作用^[10]。分析其原因可能在于:由于缺氧是调节 EPO 产生的最主要的因素,CHF 患者存在组织灌注不足,导致内环境低氧,体内氧分压低下导致 CHF 患者体内 EPO 高表达^[11]。也可能是组织灌注不足导致的其它刺激引起 EPO 在 CHF 患者体内表达上调,如氧化应激导致氧自由基生成^[12]。

EPO 生成相对减少是 CHF 伴发贫血的发病机理已得到众多学者的认同。贫血是 CHF 高死亡率的重要因素之一,其在 CHF 中的作用直到最近才被注意到。流行病学资料显示,女性、高龄、肾功能不全、低体重和心功能不全程度较重等是 CHF 伴发贫血的高危因素^[13]。有研究认为^[14],贫血患病率随着 CHF 病情的加重而增高,心功能 IV 级的患者贫血患病率可高达 79.1%。本研究有 62 例 (57.9%) CHF 患者伴发贫血,随着 CHF 程度加重,EPO 水平逐渐上升。在各级间比较有显著性差异 ($P<0.05$) 。表明 EPO 在 CHF 伴贫血患者的血浆中呈高表达,且与 CHF 症状严重程度成正比。有研究认为^[15],血浆 EPO 水平是 CHF 总死亡率和因心衰再住院的强预测指标,血浆 EPO 水平升高与 CHF 患者预后不良有关,且独立于血红蛋白水平以及其它已经确定的 CHF 严重性标志物。本研究结果显示,死亡组 EPO 水平高于存活组,且有显著性差异 ($P<0.05$) ,此结果与相关文献报道相符。

综上所述,CHF 患者和 CHF 伴贫血患者内源性 EPO 水平均有升高,EPO 水平的上升与 CHF 患者病情严重程度相关,并

且是 CHF 患者预后不良的预测指标。因此,我们认为血浆 EPO 在 CHF 的病情进展过程中发挥着重要的作用,通过检测血浆 EPO 水平,对于临床评估 CHF 的发生、病变的转归及判断预后具有极其重要的临床意义。

参考文献 (References)

- [1] 张良,周胜华,方臻飞,等.慢性心力衰竭患者胱抑素 C 的变化及意义[J].现代生物医学进展,2010,10 (7) :1291-1293
Zhang Liang, Zhou Shen-hua. Changes and Significance of Cystatin Cin Patients with Chronic Heart Failure [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 10 (7) :1291-1293
- [2] 陈令松,张秋荣,陈兴国,等.血液病患者体内促红细胞生成素水平的研究[J].中国现代医学杂志,2008,18 (19) :2863-2865
Chen Ling-song, Zhang Qiu-rong, Chen Xing-guo, et al. Study on serum erythropoietin levels in patients with hematopoietic system disease [J]. China Journal of Modern Medicine, 2008 18 (19) :2863-2865
- [3] 中华医学会心血管病学分会.慢性心力衰竭诊断治疗建议[J].中华心血管病杂志,2007,35 (12) :1076-1095
Chinese Medical Society of Cardiology Council. Guide to diagnosis and treatment of chronic heart failure [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2007, 35 (12) :1076-1095
- [4] Erhardt LR. A review of the current evidence for the use of angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure[J]. Int J Clin Pract, 2005, 59 (5) :571-578
- [5] 李欣,张士瑾,梁宇君.C-反应蛋白的研究进展[J].现代生物医学进展,2008,8 (3) :590-592
Li Xin, Zhang Shi-cui, Liang Yu-jun. The research progress of c-reactive protein[J]. Progress of modern biomedicine, 2008, 8 (3) :590-592
- [6] 白丹,阴怀清,阴崇娟,等.EPO 对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤时脑组织 Caspase-9 和 Caspase-3 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2011,9 (4) :466-468
Bai Dan, Yin Huaqing, Yin Chongjuan, et al. Effect of Exogenous Erythropoietin on Caspase-9 and Caspase-3 Expression in Newborn Rats after Hypoxia-ischemia Brain Damage[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease, 2011, 9 (4) :466-468
- [7] Manolis AS, Tzeis S, Triantafyllou K, et al. Erythropoietin in heart failure and other cardiovascular diseases: hematopoietic and pleiotropic effects [J]. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord, 2005, 5 (5) :355-375
- [8] Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production but to fluid retention as well [J]. Eur Heart J, 2007, 28 (2) :166-171
- [9] Van der Meer P, Lipsic E, Henning RH, et al. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46 (1) :125-133
- [10] Arcasoy MO. The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin [J]. Brit J Haematol, 2008, 141 (1) :14-31
- [11] George J, Goldstein E, Abashidze A, et al. Erythropoietin promotes endothelial progenitor cell proliferative and adhesive properties in a PI 3-kinase-dependent manner [J]. Cardiovasc Res, 2005, 68 (2) :299-306

(下转第 3741 页)

- Liu Yan, Huang Li-qing. Perioperative Strategy of Controlling Serum Glucose of Bone Fracture Patients with Type 2 Diabetes [J]. Chinese Journal Of Clinical Medicine, 2004, 11(3): 415-416(In Chinese)
- [5] Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy,safety,quality of life,and cost-effectiveness [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2004, 20(3): 178-188
- [6] 刘锐,李可心,孙立娟,徐光影. 甘精胰岛素对老年 2 型糖尿病患者围手术期的临床观察 [J]. 吉林医学, 2010, 31(7): 914-916
- Liu Rui, Li Ke-xin, Sun Li-juan, Xu Guang-ying. A clinical afications of glargine in perioperative period of patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Jilin Medical. 2010, 31(7): 914-916(In Chinese)
- [7] Edmond AR, Shardeen I, Clarissa W. Term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2004, 27: 1028-1032
- [8] 许雯,李延兵,翁建平. 速效胰岛素类似物临床应用进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(4): 304-306
- Xu Wen, Li Yan-bing, Weng Jian-ping. Available clinical application of Insulin Analogues [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2008, 28(4): 304-306 (In Chinese)
- [9] Le SW, Im R, Magbual R. Current perspectives on the use of continuous subcutaneous insulin infusion in the acute care setting and overview therapy[J]. Crit Care Nuts Q, 2004, 27(2):172
- [10] 武晋晓,吕肖峰,刘福平. 胰岛素泵治疗糖尿病的临床观察[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005,21(3):276-277
- Wu Jin-xiao, Lv Xiao-feng, Liu Fu-ping. Clinical observation on insulin pump in the treatment of diabetes mellitus [J]. Chinese Journal Of Endocrinology And Metabolism. 2005,21(3):276-277(In Chinese)
- [11] Girard J. The inhibitory effects of insulin on hepatic glucose production are both direct and indirect[J]. Diabetes, 2006, 55(1): 65
- [12] 李忠梅,荣维,李伟,等. 诺和锐强化治疗 2 型糖尿病临床体会 [J]. 实用糖尿病杂志, 2004, 12(4):40
- Li Zhong-mei, Rong Wei, Li Wei, et al. The clinical experience of strengthen treatment of type 2 diabetes by Aspart [J]. Journal Of Practical Diabetology, 2004, 12(4):40 (In Chinese)
- [13] Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, et a1. Better long term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given mealtime lispro insulin [J]. Diabet Med, 2004, 21(11): 1213
- [14] Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, et al. The post-prandial state in type 2 diabetesand endothelial dysfunction: effectsofinsulin aspart [J]. Diabet Med, 2004, 21(2): 171-175
- [15] 李志勇,陈德智,程昌琴,等. 糖尿病患者围手术期使用胰岛素泵治疗 47 例临床分析[J]. 重庆医学, 2009, 38: 2610-2611
- Li Zhi-yong, Chen De-zhi, Cheng Chang-qin, et al. The clinical analysis of 47 cases in perioperative diabetic patients using insulin pump therapy [J]. Chongqing Medical Journal, 2009, 38: 2610-2611 (In Chinese)

(上接第 3718 页)

- [12] Opasich C, CazzolaM, ScelsiL, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis asmajor causes of anaemia in patients with chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2005, 26 (21) :2232-2237
- [13] Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patientswith orwithoutchronic kidney disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22 (10) :2900-2908
- [14] Westenbrink BD, Lipsic E. Erythropoietin improves cardiac function through endothelial progenitor cell and vascular endothelial growth factor mediated neovascularization [J]. Eur Heart J, 2007, 28 (16) : 2018-2027
- [15] Westenbrink BD, Oeseburg H, Kleijn L, et al. Erythropoietin stimulates normal endothelial progenitor cell-mediated endothelial turnover, but attributes to neovascularization only in the presence of Local ischemia[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2008, 22 (4) :265-274