

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.17.047

慢性心力衰竭合并贫血的研究进展

单红 郭莹[△] 彭建强 戴颖 彭翔

(湖南师范大学第一附属医院湖南省人民医院心内科 湖南 长沙 410005)

摘要:心力衰竭是临床上常见的急症,也是心血管疾病当中许多器质性心脏病晚期的并发症,其具有较高的发病率和死亡率,并且严重影响着心血管疾病患者的生活质量。近些年来越来越多的国内外研究证明慢性心力衰竭患者常合并贫血,并且发病率随着心脏损害程度加重而增加。贫血与慢性心衰患者的生活质量及预后密切相关,其发病原因是多因素且较复杂的,治疗也是多方面的,本文主要概括近些年来国内外研究对慢性心力衰竭合并贫血有关的认识和进展。

关键词:慢性心力衰竭;贫血;病因;治疗;进展

中图分类号:R541.6+1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)17-3377-03

Progress of Anemia in Chronic Heart Failure

SHAN Hong, GUO Ying[△], PENG Jian-qiang, DAI Ying, PENG Xiang

(Department of Cardiovascular, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan, 410005, China)

ABSTRACT: Chronic heart failure (CHF) is a common acute disease, and it is also the late complications of the various causes of structural heart disease in clinical, with severe morbidity and mortality, which Seriously endangers the health of human. Many studies have found a high prevalence of anemia in patients with CHF, and the ratio is increasingly grows with the degree of heart damage in recent years. In heart failure patients, anemia is associated with quality of life and Prognosis. The pathogenesis and therapies are complex and multifactorial. This article reviews the progress of Anemia in chronic heart failure in recent years.

Key words: Chronic heart failure; Anemia; Pathogenesis; Therapies; Progress

Chinese Library Classification(CLC): R541.6+1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)17-3377-03

心力衰竭是心血管疾病当中较为常见的疾病之一,其有较高的住院率,死亡率,并且给社会和医疗机构带来了沉重的负担。而近几年来越来越多的研究及统计资料表明,心衰的患者常合并贫血,且二者在疾病的发展过程中相互关联,相互影响。CHF 合并贫血时将带来更加不利的后果,如增加死亡率^[1],住院率^[2],降低患者的运动耐量^[3]及生活质量^[4]等。来自 SENIORS 的研究表明,Hb 及贫血是 CHF 患者死亡率和住院率的一项独立预测指标^[5]。心衰合并贫血的原因及治疗是多方面的,本文就近年来国内外对其的研究及进展综述如下。

1 CHF 合并贫血的流行病学及诊断标准

慢性心力衰竭患者合并贫血在临床上较常见,其发病率在不同的文献报道中差异较大,国外有研究报道发病率为 7%-90%不等^[6],因其诊断标准不同所致,如以血红蛋白小于 110 g/L 为贫血诊断标准的心衰合并贫血的患病率明显低于以血红蛋白小于 120-130 g/L 为诊断标准的心衰人群。美国的一项名为 STAMINA-HFP (Study of Anemia in a Heart Failure Population) 调查研究显示,慢性心衰患者中有 34% 患者合并贫血^[4]。

目前对于 CHF 合并贫血缺乏一个统一的标准,若根据多数人认可的 2010 年 WHO 贫血的定义标准,女性 Hb<120 g/dl,

男性 Hb<130 g/dl,则 CHF 合并贫血的患者在 22-46% 不等^[1]。但是许多研究者一般采取较 WHO 较为严格的值来作为标准,如女性 Hb<110 g/dl,男性 Hb<120 g/dl,以提高自己研究课题的可信度。近年来慢性心衰合并贫血已成为一个热点研究对象,它作为影响心力衰竭进程的一个重要危险因素正逐渐被认识。

2 心衰合并贫血的发病机制

心衰合并贫血的发病机制较复杂,目前关于其发病机制主要有以下几方面。

2.1 肾功能不全

CHF 常伴有一定程度的慢性肾功能不全。在一项大型的 META 分析研究中发现 63% CHF 患者伴有不同程度的肾功能不全,且 29% 伴有严重的肾功能损害^[7]。心肾两系统之间存在一系列的相互病理生理作用,两者共同参与了贫血的发生。Silverberg 于 2001 年提出了“心-肾-贫血综合征”这一概念,他认为:CHF 能引起慢性肾功能不全,慢性肾功能不全也可引起 CHF,进而两者均能引起贫血。CRAS 实际代表心、肾、贫血之间的一种三角关系^[8]。CHF 时由于组织灌注不足,肾脏缺血,导致肾功能不全及肾脏的代谢速率减慢,影响 EPO 的合成,使体内红细胞减少,同时肾灌注不足时可使 ADH 释放增多以及 RAAS 系统激活导致水钠潴留,在一定程度上导致稀释性贫血;而贫血时,组织氧供不足及 NO 的释放导致外周血管舒张,引起血压下降,激活交感神经,导致肾血管收缩,加重肾功能损害,同时激活 RAAS 系统,液体潴留增加使心脏前负荷加重,导

作者简介:单红(1987-),女,硕士研究生,主要研究方向:心血管病学,电话:13875928708,E-mail: china_huangliang @126.com

[△]通讯作者:郭莹,E-mail: guoying@medmail.com.cn

(收稿日期:2013-09-15 接受日期:2013-10-12)

致左室扩大、肥厚,加重心衰;心衰再次加重肾功能损害和贫血,三者之间如此形成一个恶性循环。

2.2 铁缺乏

除肾功能外,铁的缺乏是心衰患者贫血的较常见原因^[9]。铁是红细胞生成的必要原料,同时也是体内多种物质及酶的组成元素。有报道认为 CHF 合并贫血患者 17% 伴有铁缺乏^[10],长期缺铁会给心脏带来不利的影响。来自动物模型的实验研究表明,铁的缺乏可导致心脏结构的改变,如心脏体积增大,重量增加^[11]、心肌超微结构的改变^[12]。铁的缺乏分为绝对性缺乏和功能性缺乏^[13]。绝对性缺乏即由于铁储存的消耗而导致真性铁的缺乏,其转铁蛋白饱和度、血清铁蛋白及铁储存指标均降低,其缺乏与多种因素有关如摄入不足、慢性失血等。功能性缺乏:即体内铁的储存并未减少,而是由于心衰时,炎症因子等多种因素导致铁代谢紊乱所致的铁缺乏,其转铁蛋白饱和度降低,而血清铁蛋白及铁储存指标正常或升高^[13]。铁缺乏主要与铁调素(Hepc)有关,且铁调素在炎症性贫血中起到了很重要的作用^[14]。Hepc 是一种肝细胞产生的小分子多肽,在维持机体铁稳态中发挥着关键性作用。慢性心衰时因炎症因子表达增多,促使肝脏释放铁调素增加^[9],Hepc 过多可引起细胞膜上 FP1(膜铁转运蛋白)浓度的下降,致使从细胞内转运至血浆的可利用铁减少,导致红细胞生成障碍;并且 Hepc 还能抑制网状内皮系统的铁元素进入骨髓中^[15];位于肝脏中的 Hepc 也能与巨噬细胞和库普佛细胞上的膜转运蛋白结合,阻止肝脏释放铁元素^[16],这些均能引起铁利用障碍性贫血。心衰患者不管是功能性还是绝对性铁缺乏,均能减少红细胞的生成,损害体内氧气输送及细胞免疫机制,导致细胞能量代谢异常^[17]。一项研究表明,缺铁性贫血合并心衰患者的死亡率是缺铁但不贫血(即功能性缺铁)患者的 2 倍,是铁充足者(无论有无贫血)的 4 倍^[18]。

2.3 EPO 生成相对不足

促红细胞生成素(EPO)也称为红细胞集落形成刺激物(ECSA)、红细胞生成刺激因子(ESF),为调节红细胞生成的主要调控因子,其受体在心血管及肾脏均有分布。近年来的研究表明,EPO 还具有抗凋亡^[19]、抗氧化作用,并且对心脏有积极的作用^[20]。缺氧是 EPO 的主要影响因素,CHF 时肾脏灌注不足,缺血缺氧会刺激 EPO 的生成,但不能完全代偿机体的需要,即 EPO 的生成相对不足。EPO 的合成不足主要原因有:(1)EPO 抵抗:即机体对一定量的 EPO 反应低于预期正常水平的一种现象。慢性心衰时,TNF- α 等炎症因子在体内的表达增加可干扰促红细胞生成素活性及合成,降低 EPO 受体敏感性,增加 EPO 抵抗^[21]。Vander Meer 等^[22] 75-14 观察了 74 例 CHF 伴贫血患者 EPO 实测值与预计值 logEPO(即 O/P 值),发现与非贫血组相比,贫血组的 O/P 值明显降低,表明 EPO 代偿性生成增加能力受损,提示存在 EPO 抵抗。(2)ACEI/ARB 类药物:因 AngII 通过减少肾血流和近端肾小管重吸收而增加 EPO 分泌,并且对红系祖细胞有直接的刺激作用,而 CHF 患者广泛应用 ACEI/ARB 类药物,此类药物可抑制 AngII 导致 EPO 生成减少,Hb 降低。(3)此外,CHF 患者常伴有酸中毒,pH 值下降也可抑制 EPO 的生成。

2.4 炎症因子

研究表明,CHF 患者合并贫血的炎症因子明显高于非贫血

的患者^[23]。炎症因子对慢性心衰患者贫血的影响是多方面的。如上所述,一方面,炎症因子如 TNF 分泌增加可通过影响下丘脑摄食中枢而加重厌食,抑制铁、叶酸、维生素 B12 的吸收引起造血原料缺乏而发生营养性贫血;另一方面,炎症因子可增加 EPO 的抵抗;增加铁调素的生成;诱导 iNO 合酶的表达(如下所述),影响 Hb 的合成。此外,炎症因子还能抑制骨髓造血系统,干扰亚铁离子由网状内皮系统的释放^[24],这一系列影响均可加重心衰患者的贫血。

2.5 NO

过去认为 NO 也是心衰患者合并贫血的另一个机制。NO 是在一氧化氮合酶催化下产生的,目前发现至少有三个不同的 NOS 亚型:神经型(nNO),诱导型 NOS(iNOS)和内皮型 NOS(eNOS),其中 eNOS 和 nNOS 在生理情况下表达,而 iNOs 是在病理情况下表达的。慢性心衰时,炎症因子等各种因素导致 iNOs 高表达^[25],使 NO 大量产生,NO 可通过多种途径加重贫血:(1)直接抑制红系祖细胞的增生;(2)通过 IRP / IRE 途径抑制血红素合成过程中的 6-氨基乙酰丙酸合成酶(eALAs)减少血红素的合成^[26];(3)通过对血清铁蛋白、转铁蛋白受体等的表达进行调节,使机体可利用铁减少^[27];(4)如前所述,NO 增多也可导致外周血管舒张,液体潴留而加重稀释性贫血。近年来少见此类相关报道。

2.6 药物

CHF 患者因使用多种药物在一定程度上加重贫血,如 ACEI/ARB 类药物除可抑制 EPO 的产生外,还能抑制 Ac-SDKP(N-乙酰基-丝氨酸-天冬氨酸-脯氨酸)造血抑制剂的降解;抗凝药物如阿司匹林的长期使用可导致胃肠道慢性失血;PPI 能抑制胃肠道对铁的吸收等。此外,来自 COMMET 的一项研究认为,卡维地洛能增加 CHF 的贫血发病率,并且是 CHF 患者新发贫血的一个强有力的预测指标^[28]。

除以上因素外,尚有报道认为维生素 D 缺乏^[29]、类固醇代谢紊乱^[30]等原因也是导致心衰患者贫血的机制。

3 慢性心衰合并贫血的治疗进展

众多研究认为:贫血与 CHF 患者生活质量及预后相关,Hb 轻度的减少就可能加重心衰患者的症状,带来不利的后果;相反,纠正心衰患者的贫血能改善患者的心功能、生活质量、左室射血分数等指标。然而是否应积极处理贫血目前仍有争议。RENAISSANCE 研究发现,CHF 患者 Hb 每增加 1 g/dl,左心室质量降低 4.1 g/m²,积极抗贫血治疗能够延缓心衰患者的病生过程,改善患者的临床预后。然而近期有报道认为,积极治疗贫血可能带来负面的影响^[31]。目前贫血的治疗主要有以下几种方法。

3.1 ESA 及铁剂的治疗

ESA 及铁剂治疗慢性心衰合并贫血的疗效一直未得到肯定,因此在临床上还没有大规模的应用,心衰指南也未提及 ESA 临床应用。目前有各种研究认为两者联合应用能使患者获益。Silverberg 等^[32]首次报告了应用 EPO 联合铁剂治疗慢性心衰合并贫血的患者的疗效,该实验表明,应用 EPO 联合铁剂治疗后,患者血红蛋白增加的同时,左室射血分数增加,利尿剂药物使用减少,患者的住院时间缩短。Mancinideni^[33]等进行了一

项随机、对照、单盲实验,观察铁剂联合 EPO 治疗心衰合并贫血患者,结果表明,治疗 3 个月后实验组血红蛋白明显升高,治疗组的运动耐力、6 分钟步行实验、峰值耗氧量及生活治疗明显改善。近年来越来越多的研究认为单用铁剂或 EPO 也能使患者获益,并且认为,静脉补铁较口服补铁疗效好^[34]。但是 EPO 及铁剂仍未在临床上大规模应用,因其疗效仍不明确,并且他们可能带来一定的副作用,如 ESA 可能导致血栓的形成,血压的升高;大剂量的静脉补铁可导致组织的损伤、感染,并且可能增加发生冠心病的风险^[35]等。

3.2 精氨酸加压素受体拮抗剂的使用

由于稀释性贫血也是心衰患者贫血的一个重要原因,鉴于这一点,精氨酸加压素受体拮抗剂也许将会是一种治疗贫血的方法^[36]。但目前缺乏这方面有关的研究资料。

3.3 输血

输血能引起免疫抑制、感染等不利因素,临床上较少应用,一般用于合并严重贫血的患者。

4 展望

贫血与心衰患者的相互作用比较复杂,认识心衰患者贫血的机制很重要。虽然心衰治疗取得了一定的成就,但其预后的改善仍十分有限,原因有多方面,贫血对心衰患者的影响不容忽视。贫血的治疗虽有多种,但目前对于 CHF 合并贫血的治疗仍有争议,并且缺乏统一的治疗方案。铁剂和 EPO 治疗虽然仍未被临床大规模应用,但是近几年来研究的热点。药物治疗 CHF 的贫血仍有许多问题需解决,如应用上述药物的安全性、提升血红蛋白浓度的标准、确立开始治疗的血红蛋白浓度及治疗的靶目标值等等。此外,如何改善铁代谢、EPO 抵抗等可能有助于贫血的治疗。解决上述问题还需更多的研究者付出更多的努力。

参考文献(References)

- [1] Groenveld H F, Januzzi J L, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(10): 818-827
- [2] Salisbury A C, Kosiborod M. Outcomes associated with anemia in patients with heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2010, 6(3):359-372
- [3] Kalra P R, Bolger A P, Francis D P, et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men[J]. Am J Cardiol, 2003,91(7): 888-891
- [4] Adams K J, Pina I L, Ghali J K, et al. Prospective evaluation of the association between hemoglobin concentration and quality of life in patients with heart failure [J]. Am Heart J, 2009,158(6):965-971
- [5] von Haehling S, van Veldhuisen D J, Roughton M, et al. Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study [J]. Eur J Heart Fail, 2011,13(6):656-663
- [6] Lindenfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure[J]. Am Heart J, 2005,149(3):391-401
- [7] Smith G L, Lichtman J H, Bracken M B, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2006,47(10):1987-1996
- [8] Silverberg D S, Wexler D, Blum M, et al. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations[J]. Clin Nephrol, 2003,60(Suppl 1):S93-S102
- [9] Arora N P, Ghali J K. Iron deficiency anemia in heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2012
- [10] 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(12):1241-1251
- [11] Dong F, Zhang X, Culver B, et al. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome c release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration[J]. Clin Sci (Lond), 2005,109(3):277-286
- [12] Brownlie T 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
- [13] Stancu S, Stanciu A, Zugravu A, et al. Bone marrow iron, iron indices, and the response to intravenous iron in patients with non-dialysis-dependent CKD [J]. Am J Kidney Dis, 2010,55(4): 639-647
- [14] 赵晋英, 李艳伟, 李琳, 等. 铁调素在贫血诊断和治疗中的应用[J]. 检验医学, 2011, 26(9):635-639
- [15] Weiss G, Goodnough L T. Anemia of chronic disease [J]. N Engl J Med, 2005, 352(10):1011-1023
- [16] Ganz T, Nemeth E. Heparin and disorders of iron metabolism[J]. Annu Rev Med, 2011,62:347-360
- [17] Alexandrakis M G, Tsirakis G. Anemia in heart failure patients[J]. ISRN Hematol, 2012, 2012: 246915
- [18] 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(12):1241-1251
- [19] 吴锦波, 吴平生, 张宏斌, 等. 促红细胞生成素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2009, 25(11):862-865
- [20] Hefer D, Yi T, Selby D E, et al. Erythropoietin induces positive inotropic and lusitropic effects in murine and human myocardium[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012,52(1):256-263
- [21] van der Putten K, Braam B, Jie K E, et al. Mechanisms of Disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure[J]. Nat Clin Pract Nephrol, 2008,4(1):47-57
- [22] van der Meer P, Lok D J, Januzzi J L, et al. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients [J]. Eur Heart J, 2008, 29(12): 1510-1515
- [23] Kleijn L, Belonje A M, Voors A A, et al. Inflammation and anaemia in a broad spectrum of patients with heart failure [J]. Heart, 2012,98(16):1237-1241
- [24] Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2005, 26(21):2232-2237

Zhejiang University, 2012

- [18] Parsons RB, Aravindan S, Kadampeswaran A, et al. The expression of nicotinamide N-methyltransferase increases ATP synthesis and protects SH-SY5Y neuroblastoma cells against the toxicity of Complex I inhibitors [J]. *Biochem J*, 2011, 1(436):145-155
- [19] Feldmann G, Habbe N, Dhara S, et al. Hedgehog inhibition prolongs survival in a genetically engineered mouse model of pancreatic cancer [J]. *Gut*, 2008, 10(57):1420-1430
- [20] Feldmann G, Dhara S, Fendrich V, et al. Blockade of hedgehog signaling inhibits pancreatic cancer invasion and metastases: a new paradigm for combination therapy in solid cancers [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(5):2187-2196
- [21] Tang SW, Yang TC, Lin WC, et al. Nicotinamide N-methyltransferase induces cellular invasion through activating matrix metalloproteinase-2 expression in clear cell renal cell carcinoma cells [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 2(32):138-145
- [22] Teng PN, Hood BL, Sun M, et al. Differential proteomic analysis of renal cell carcinoma tissue interstitial fluid [J]. *J Proteome Res*, 2011, 3(10):1333-1342
- [23] Su Kim D, Choi YD, Moon M, et al. Composite three-marker assay for early detection of kidney cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 3(22):390-398
- [24] Tomida M, Ohtake H, Yokota T, et al. Stat-3 up-regulation of nicotinamide N-methyltransferase in human cancer cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 5(134):551-559
- [25] Xu J, Capezzone M, Xu X, et al. Activation of nicotinamide N-methyltransferase gene promoter by hepatocyte nuclear factor-1beta in human papillary thyroid cancer cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2005, 2(19):527-539
- [26] Hsu YC, Chen HY, Yuan S, et al. Genome-wide analysis of three-way interplay among gene expression, cancer cell invasion and anti-cancer compound sensitivity [J]. *BMC Med*, 2013, (11):106
- [27] Ujiie H, Tomida M, Akiyama H, et al. Serum hepatocyte growth factor and interleukin-6 are effective prognostic markers for non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res*, 2012, 8(32):3251-3258
- [28] 彭浩, 杨华伟, 宋立伟, 等. 应用基因芯片技术筛选乳腺癌阿霉素耐药相关基因表达谱[J]. 2009, 89(25):1745-1748
- Peng Hao, Yang Hua-wei, Song Li-wei, et al. Screening the differential expression of adriamycin-resistance related genes of breast cancer by cDNA microarray [J]. *Natl Med J China*, 2009, 89(25):1745-1748
- [29] D'Andrea FP. Intrinsic radiation resistance of mesenchymal cancer stem cells and implications for treatment response in a murine sarcoma model[J]. *Dan Med J*, 2012, 59(2):B4388
- [30] D'Andrea FP, Safwat A, Kassem M, et al. Cancer stem cell overexpression of nicotinamide N-methyltransferase enhances cellular radiation resistance[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 99(3):373-378

(上接第 3379 页)

- [25] Winlaw D S, Smythe G A, Keogh A M, et al. Increased nitric oxide production in heart failure[J]. *Lancet*, 1994, 344(8919):373-374
- [26] 何志旭. 慢性感染导致贫血的机理 -NO 对细胞铁代谢的作用[J]. 国外医学输血交血液学分册, 1999, 22(6):382-384
- [27] Domachowske J B. The role of nitric oxide in the regulation of cellular iron metabolism[J]. *Biochem Mol Med*, 1997, 60(1):1-7
- [28] Komajda M, Anker S D, Charlesworth A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(12):1440-1446
- [29] Zittermann A, Jungvogel A, Prokop S, et al. Vitamin D deficiency is an independent predictor of anemia in end-stage heart failure[J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(9):781-788
- [30] Okonko D O, Crosato M, Kalra P R, et al. Association of deranged adrenal steroid metabolism with anemia in chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(1):101-103
- [31] Kansagara D, Dyer E, Englander H, et al. Treatment of Anemia in Patients with Heart Disease [J]. 2011
- [32] Silverberg D S, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(7):1737-1744
- [33] Mancini D M, Katz S D, Lang C C, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure [J]. *Circulation*, 2003, 107(2):294-299
- [34] 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
- [35] Silverberg D S, Wexler D, Iaina A, et al. Correction of iron deficiency in the cardiorenal syndrome [J]. *Int J Nephrol*, 2011, 2011:365301
- [36] Marques J S. Perspectives for the treatment of anemia in heart failure: is there a role for vasopressin antagonists [J]. *Congest Heart Fail*, 2012, 18(1):1-3