

## · 前沿进展 ·

# 缺铁及补铁治疗对动脉性肺动脉高压患者影响的研究进展

禹雪, 柳志红, 罗勤, 赵智慧, 赵青

**【摘要】** 铁是人体必需微量元素之一, 参与维持机体正常生理功能, 缺铁可能导致一系列慢性疾病的发生发展。近年研究表明, 动脉性肺动脉高压 (PAH) 患者缺铁较常见, 而 PAH 患者缺铁与多种因素有关。本文综述了铁稳态的调节机制、缺铁及补铁治疗对 PAH 患者的影响, 旨在为 PAH 患者的有效补铁治疗提供参考。

**【关键词】** 缺铁; 肺动脉高压; 补铁; 预后

**【中图分类号】** R541.5 R543.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.06.030

禹雪, 柳志红, 罗勤, 等. 缺铁及补铁治疗对动脉性肺动脉高压患者影响的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (6): 113-116. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

YU X, LIU Z H, LUO Q, et al. Impact of iron deficiency and iron supplementation therapy on patients with pulmonary arterial hypertension: a review [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (6): 113-116.

## Impact of Iron Deficiency and Iron Supplementation Therapy on Patients with Pulmonary Arterial Hypertension YU

Xue, LIU Zhi-hong, LUO Qin, ZHAO Zhi-hui, ZHAO Qing

Fuwai Hospital of Chinese Academy of Medical Science, National Center for Cardiovascular Diseases, Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: LIU Zhi-hong, E-mail: [liuzhihong\\_fw@263.com](mailto:liuzhihong_fw@263.com)

**【Abstract】** Iron is one of essential microelements to maintain normal physiological function in human beings, iron deficiency may lead to the occurrence and development of multiple chronic diseases. In recent years, a lot of studies showed that, iron deficiency is relatively common in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH), and many factors may contribute to the occurrence of iron deficiency. This paper reviewed the regulatory mechanism of iron homeostasis, impact of iron deficiency and iron supplementation therapy on patients with PAH, to provide a reference for the effective iron supplementation therapy.

**【Key words】** Iron deficiency; Pulmonary arterial hypertension; Iron supplementation; Prognosis

铁是人体必需微量元素之一, 含铁蛋白通过多种途径参与维持人体正常生理功能, 包括氧运输、线粒体呼吸、中间代谢、DNA 合成及修复等, 因此缺铁能从多个方面影响人体正常功能或参与疾病的发生发展<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织 (WHO) 数据显示, 全球范围内缺铁人口数量约为 40 亿, 其中一半合并贫血, 尤其以慢性病患者常见<sup>[2]</sup>。关于缺铁的早期研究发现, 不管有无贫血, 缺铁与慢性心力衰竭患者预后相关, 静脉内补铁治疗能有效改善慢性心力衰竭患者运动耐量、提高存活率<sup>[3]</sup>。

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是一种临床转归及预后极差的慢性致死性疾病, 近年研究表明, 缺铁在动脉性肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 较常见, 缺铁可导致 PAH 患者运动耐量降低、预后不良<sup>[4]</sup>。本文综述了铁稳态的调节机制、缺铁及补铁治疗对 PAH 患者的影响, 旨在为 PAH 患者的有效补铁治疗提供参考。

## 1 PH 的诊断及分类

PH 是一种由多种原因引起的病理生理综合征, 以肺血管重塑导致肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 持续升高、右心室后负荷增加导致右心衰竭为主要特征, 预后极差<sup>[5]</sup>。PH 缺乏特异性临床表现, 早期诊断较困难, 经超声心动图检测右房室瓣峰值反流速度估测肺动脉收缩压可作为 PH 初步筛选手段, 但存在高估或低估肺动脉压的可能<sup>[6]</sup>。右心导管检查是目前临床诊断 PH 的“金标准”, 静息状态下右心导管测得平均肺动脉压  $\geq 25$  mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 则定义为 PH。

2015 年欧洲心脏病学会 (ESC) / 欧洲呼吸学会 (ERS) 发布的 PH 诊疗指南<sup>[7]</sup>中将 PH 分为 5 类, 分别为 PAH、左心疾病相关性肺动脉高压、肺疾病或低氧相关性肺动脉高压、慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (CTEPH) 及原因未明的多种因素导致的 PH, 其中以 PAH 较常见, 包括特发性肺动脉高压 (IPAH)、遗传性肺动脉高压 (HPAH)、先天性心脏病相关性肺动脉高压 (CHD-PAH)、结缔组织疾病相关性肺动脉高压 (CTD-PAH) 等。

100037 北京市, 中国医学科学院阜外医院, 国家心血管病中心, 北京协和医学院

通信作者: 柳志红, E-mail: [liuzhihong\\_fw@263.com](mailto:liuzhihong_fw@263.com)

## 2 铁稳态的调节机制

铁稳态对于维持机体各器官正常功能具有重要作用,生理状态下机体通过调节铁的摄入、循环利用、铁转运、铁储存而维持铁稳态,缺铁或铁负荷过重均会对机体产生一定损伤<sup>[8-9]</sup>。正常人体铁含量约为4 g<sup>[10]</sup>,食物是主要的外源性铁来源,大部分铁在十二指肠和空肠上段肠上皮细胞顶端膜以Fe<sup>2+</sup>形式吸收,继而通过基底膜上铁转运蛋白将肠道吸收的Fe<sup>2+</sup>转出细胞外,并在铜蓝蛋白作用下被氧化为Fe<sup>3+</sup><sup>[11-12]</sup>。转铁蛋白(TF)含有与Fe<sup>3+</sup>具有高度亲和力的两个位点,而与TF结合的Fe<sup>3+</sup>称为血清铁<sup>[13]</sup>,因此肠上皮细胞转出的Fe<sup>2+</sup>最终以血清铁的形式进入体循环进行合成利用及贮存。正常认为每天新生约 $2 \times 10^{11}$ 个红细胞,平均寿命为120 d,而约有65%的铁用于红细胞生成<sup>[14]</sup>;血清铁与红细胞表面转铁蛋白受体1(TFR1)结合后以内吞形式进入红细胞,继而参与血红蛋白的合成<sup>[15]</sup>。研究表明,人体每天饮食来源的铁摄入量为1~2 mg,并经由上皮细胞代谢、头发脱落、月经、汗液等丢失殆尽,因此通过饮食摄入的铁并不能满足红细胞生成对铁的需求量(20~25 mg),铁的回收利用就显得尤为重要<sup>[16-17]</sup>。肝、脾中单核-巨噬细胞通过吞噬衰老红细胞而将铁从含铁血黄素中释放处理,继而进行循环利用<sup>[18]</sup>,如合成血红蛋白、肌红蛋白等;此外,还有一小部分以铁蛋白的形式贮存于细胞内<sup>[19]</sup>,机体缺铁时,细胞内贮存铁能再次进入循环利用以维持机体铁稳态。

## 3 缺铁的代谢指标与铁调素

临床上常用的铁代谢指标包括TF、血清铁、不饱和铁结合力、总铁结合力、转铁蛋白饱和度(TSAT)、铁蛋白,其中TF负责转运铁,血清铁是指与TF结合的Fe<sup>3+</sup>,不饱和铁结合力指未与Fe<sup>3+</sup>结合的TF对外源性铁的结合能力,血清铁与不饱和铁结合力合称为总铁结合力,血清铁占总铁结合力的百分比即为TSAT,铁蛋白可反映细胞铁贮存量,但也有很少一部分铁蛋白存在于血清中<sup>[20]</sup>。研究表明,机体缺铁时血清铁、TSAT、铁蛋白降低,TF、不饱和铁结合力、总铁结合力升高,而由于血清铁和铁蛋白易受多种因素影响,因此临床多将不易受炎症及慢性疾病影响的TSAT和TF作为机体铁代谢的参考指标<sup>[21]</sup>。

铁调素是由肝脏分泌的铁稳态调节因子,在调节机体铁稳态中具有关键作用<sup>[22]</sup>。研究表明,铁调素主要通过哺乳动物细胞唯一的铁输出蛋白-铁转运蛋白结合而使其内化、降解,但高水平的铁调素可导致细胞内铁转出功能损伤并引发一系列不良后果<sup>[23]</sup>:首先,肠道吸收的铁不能进入循环利用,导致肠上皮细胞中的铁随粪便而流失;其次,肝细胞和巨噬细胞铁转运蛋白降解导致细胞内贮存铁不能进入循环利用,可造成血清铁降低及细胞内铁超负荷,继而引起过氧化反应等。生理条件下,铁调素通过抑制肠道吸收铁及细胞中贮存铁的释放而降低血清铁水平,其表达水平与血清铁含量、细胞中铁贮存量、红细胞生成、炎症及低氧等有关<sup>[24]</sup>,缺铁、红细胞生成增加及低氧均可抑制铁调素的表达,通过增加肠道铁吸收和贮存铁的释放而增加血清铁水平,而铁过多、炎症则可促进铁调素的表达<sup>[25]</sup>。

## 4 缺铁对 PAH 患者的影响

研究表明,PAH患者缺铁发生率较高,2015年欧洲心脏病学会/欧洲呼吸病学会(ESC/ERS)发布的PH诊疗指南<sup>[7]</sup>首次提出对缺铁的PAH患者进行铁替代治疗,此后补铁治疗逐渐应用于PAH患者。

RUITER等<sup>[26]</sup>进行的一项调查结果显示,IPAH患者缺铁发生率约为43%(30/70),铁代谢指标与6分钟步行距离、右心导管所测的血流动力学指标相关,缺铁的IPAH患者6分钟步行距离[(390±138)m]明显短于非缺铁的IPAH患者[(460±143)m]( $P<0.05$ );18例缺铁的IPAH患者采用口服铁剂治疗4周后仅有8例患者铁蛋白轻度升高,研究者分析认为,升高的铁调素降低了IPAH患者肠道铁吸收率,因而口服铁剂治疗效果不明显。SOON等<sup>[4]</sup>进行的一项调查结果显示,绝经前女性IPAH患者缺铁发生率(50%)高于CTEPH患者(8%)( $P<0.05$ ),绝经后女性IPAH患者缺铁发病率(14%)高于CTEPH患者(6%)( $P=0.16$ ),男性IPAH患者缺铁发生率(28%)高于CTEPH患者(2%)( $P=0.002$ ),表明IPAH患者缺铁发生风险较CTEPH患者高;HPAH患者缺铁发生率约为60%。RHODES等<sup>[27]</sup>研究结果显示,IPAH患者缺铁发生率约为63%(62/98),且缺铁与IPAH严重程度和预后有关。RUITER等<sup>[28]</sup>研究结果显示,发生PAH的系统性硬化症患者缺铁发生率(46.1%)高于未发生PAH者(16.4%)( $P<0.001$ ),6分钟步行距离短于未发生PAH者,心肺运动峰值功率低于未发生PAH者( $P<0.01$ ),提示发生PAH的系统性硬化症患者缺铁发生率较高,运动耐量降低伴缺铁者运动耐量进一步降低;发生PAH的系统性硬化症患者中伴缺铁者4年生存率低于不伴缺铁者[ $HR=0.34$ , 95%CI(0.14, 0.82),  $P<0.05$ ],提示发生PAH并伴缺铁的系统性硬化症患者存活率较低。RUITER等<sup>[28]</sup>研究还发现,IPAH患者血液循环中铁调素水平明显升高,与RUITER等<sup>[26]</sup>研究结果一致。

目前,是PAH导致缺铁的发生还是缺铁参与了PH的发生发展尚不明确。研究表明,PAH可通过多种旁路上调铁调素的表达,进而导致缺铁<sup>[29]</sup>;骨形成蛋白-6/蠕虫果蝇母抗同源蛋白(BMP-6/SMAD)信号通路在调节铁调素表达方面具有重要作用,BMP-6基因突变或敲除该基因可导致铁调素缺乏和血色素沉着病<sup>[30]</sup>;约70%的HPAH患者、20%的IPAH患者存在骨形成蛋白受体-2基因突变,继而导致骨形成蛋白受体-2表达降低并通过某种未知旁路增强BMP-6/SMAD信号通路,诱导铁调素的表达<sup>[31-32]</sup>,这在一定程度上可以解释PAH患者的缺铁机制。此外,PAH患者的慢性炎症状态还可导致血浆白介素6(IL-6)水平升高,并通过IL-6/信号转导激活转录因子3(STAT-3)通路诱导铁调素的表达<sup>[33-34]</sup>。

## 5 补铁治疗对 PAH 患者的影响

大量临床试验表明,补铁治疗可有效改善慢性心力衰竭伴缺铁患者运动耐量、心功能及预后<sup>[35-36]</sup>,但目前关于补铁治疗对PAH患者的影响研究报道尚不多见。VIETHEN等<sup>[37]</sup>进行的一项开放性非随机非对照临床试验结果显示,20例伴缺铁的PAH患者经静脉补铁治疗2个月后缺铁状况明显改善,

血清铁水平由  $(5.7 \pm 0.4) \mu\text{mol/L}$  升高到  $(11.1 \pm 1.1) \mu\text{mol/L}$ , TSAT 由  $(7.5 \pm 0.7) \%$  升高到  $(19.3 \pm 2.3) \%$ , 铁蛋白含量由  $(29.3 \pm 6.3) \mu\text{g/L}$  升高到  $(145.2 \pm 25.4) \mu\text{g/L}$ , 6 分钟步行距离由  $(346.5 \pm 28.3) \text{m}$  升高到  $(374.0 \pm 25.5) \text{m}$  ( $P < 0.05$ ); 20 例不伴缺铁的 PAH 患者未给予静脉补铁治疗, 2 个月后 6 分钟步行距离为  $(389.9 \pm 25.3) \text{m}$ , 与治疗前的  $(379.6 \pm 26.2) \text{m}$  相比无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 表明合理的补铁治疗能有效改善伴缺铁的 PAH 患者缺铁状况及运动耐力。

HOWARD 等<sup>[38]</sup>进行的一项 II 期多中心、随机、双盲、安慰剂对照、交叉临床试验将 60 例 IPAH 患者按照 1:1 比例进行随机分配, 分别接受 12 周的铁剂羧甲基三氧化二铁注射液和安慰剂治疗, 之后两组进行交叉试验, 结果显示治疗 12 周后采用铁剂羧甲基三氧化二铁注射液治疗的患者右心导管测得的肺血管阻力明显降低, 表明铁剂羧甲基三氧化二铁注射液可在一定程度上降低 IPAH 患者肺血管阻力, 但仍需进一步 III 期临床试验证实。

## 6 小结

铁稳态对于维持机体正常生理功能具有重要作用, 缺铁在 PAH 患者中较常见, 且缺铁与 PAH 患者运动耐力下降、病情严重程度及预后密切相关; 铁调素作为铁稳态的关键调节因子参与了缺铁的发生, 补铁治疗可改善 PAH 患者运动耐力、心功能及预后, 但目前关于补铁治疗对 PAH 患者影响的文献报道较少, 且缺乏 PAH 患者补铁治疗安全性的相关研究, 有待于今后进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] EVSTATTIEV R, GASCHÉ C. Iron sensing and signalling [J]. *Gut*, 2012, 61 (6): 933-952. DOI: 10.1136/gut.2010.214312.
- [2] MCLEAN E, COGSWELL M, EGLI I, et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005 [J]. *Public Health Nutr*, 2009, 12 (4): 444-454. DOI: 10.1017/S1368980008002401.
- [3] VON HAEHLING S, JANKOWSKA E A, VAN VELDHUISEN D J, et al. Iron deficiency and cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12 (11): 659-669. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.109.
- [4] SOON E, TREACY C M, TOSHNER M R, et al. Unexplained iron deficiency in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension [J]. *Thorax*, 2011, 66 (4): 326-332. DOI: 10.1136/thx.2010.147272.
- [5] ARCHER S L, WEIR E K, WILKINS M R. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies [J]. *Circulation*, 2010, 121 (18): 2045-2066. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.847707.
- [6] FISHER M R, FORIA P R, CHAMERA E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179 (7): 615-621. DOI: 10.1164/rccm.200811-1691OC.
- [7] GALIE N, HUMBERT M, VACHIERY J L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (1): 67-119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- [8] SHEFTEL A, STEHLING O, LILL R. Iron-sulfur proteins in health and disease [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21 (5): 302-314. DOI: 10.1016/j.tem.2009.12.006.
- [9] GOZZELINO R, JENEY V, SOARES M P. Mechanisms of cell protection by heme oxygenase-1 [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2010, 50 (2): 323-354. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105600.
- [10] ANDREWS N C. Iron homeostasis: insights from genetics and animal models [J]. *Nat Rev Genet*, 2000, 1 (3): 208-217. DOI: 10.1038/35042073.
- [11] FRAZER D M, ANDERSON G J. Iron imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 289 (4): G631-G635. DOI: 10.1152/ajpgi.00220.2005.
- [12] JIANG R, HUA C, WAN Y, et al. Hephaestin and ceruloplasmin play distinct but interrelated roles in iron homeostasis in mouse brain [J]. *J Nutr*, 2015, 145 (5): 1003-1009. DOI: 10.3945/jn.114.207316.
- [13] GOMME P T, MCCANN K B, BEROLINI J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions [J]. *Drug Discov Today*, 2005, 10 (4): 267-273. DOI: 10.1016/S1359-6446(04)03333-1.
- [14] DATZ C, FELDER T K, NIEDERSEER D, et al. Iron homeostasis in the metabolic syndrome [J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43 (2): 215-224. DOI: 10.1111/eci.12032.
- [15] NAI A, LIDONNICI M R, RAUSA M, et al. The second transferrin receptor regulates red blood cell production in mice [J]. *Blood*, 2015, 125 (7): 1170-1179. DOI: 10.1182/blood-2014-08-596254.
- [16] ZHANG A S, ENNS C A. Iron homeostasis: recently identified proteins provide insight into novel control mechanisms [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (2): 711-715. DOI: 10.1074/jbc.R800017200.
- [17] HENTZE M W, MUCKENTHALER M U, ANDRES N C. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism [J]. *Cell*, 2004, 117 (3): 285-297. DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00343-5.
- [18] DE BACK D Z, KOSTOVA E B, VAN KRAAIJ M, et al. Of macrophages and red blood cells; a complex love story [J]. *Front Physiol*, 2014, 5 (1): 9. DOI: 10.3389/fphys.2014.00009.
- [19] HINTZE K J, THEIL E C. Cellular regulation and molecular interactions of the ferritins [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63 (5):

- 591–600.DOI: 10.1007/s00018-005-5285-y.
- [20] COHEN L A, GUTIERREZ L, WEISS A, et al.Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway [J].*Blood*, 2010, 116 (9) : 1574–1584.DOI: 10.1182/blood-2009-11-253815.
- [21] WISH J B.Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation [J].*Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1 ( Suppl 1 ): S4–S8.DOI: 10.2215/CJN.01490506.
- [22] NICOLAS G, BENNOUN M, DEVAUX I, et al.Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice [J].*Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98 (15) : 8780–8785.DOI: 10.1073/pnas.151179498.
- [23] NEMETH E, TUTTLE M S, POWELSON J, et al.Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization [J].*Science*, 2004, 306 (5704) : 2090–2093.DOI: 10.1126/science.1104742.
- [24] GANZ T.Iron homeostasis: fitting the puzzle pieces together [J].*Cell Metab*, 2008, 7 (4) : 288–290.DOI: 10.1016/j.cmet.2008.03.008.
- [25] GANZ T, NEMETH E.Hepcidin and iron homeostasis [J].*Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823 (9) : 1434–1443.DOI: 10.1016/j.bbamer.2012.01.014.
- [26] RUITER G, LANKHORST S, BOONSTRA A, et al.Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J].*Eur Respir J*, 2011, 37 (6) : 1386–1391.DOI: 10.1183/09031936.00100510.
- [27] RHODES C J, HOWARD L S, BUSBRIDGE M, et al.Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights [J].*J Am Coll Cardiol*, 2011, 58 (3) : 300–309. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.057.
- [28] RUITER G, LANSER I J, DE MAN F S, et al.Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension [J].*Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53 (2) : 285–292. DOI: 10.1093/rheumatology/ket331.
- [29] RAMAKRISHNA L, PEDERSEN S L, TOE Q K, et al.Pulmonary Arterial Hypertension: Iron Matters [J].*Frontiers in Physiology*, 2018, 9: 641.DOI: 10.3389/fphys.2018.00641.
- [30] MEYNARD D, KAUTZ L, DARNAUD V, et al.Lack of the bone morphogenetic protein BMP6 induces massive iron overload [J].*Nat Genet*, 2009, 41 (4) : 478–481.DOI: 10.1038/ng.320.
- [31] LONG L, ORMISTON M L, YANG X, et al.Selective enhancement of endothelial BMPR-II with BMP9 reverses pulmonary arterial hypertension [J].*Nat Med*, 2015, 21 (7) : 777–785. DOI: 10.1038/nm.3877.
- [32] XIA Y, BABITT J L, SIDIS Y, et al.Hemojuvelin regulates hepcidin expression via a selective subset of BMP ligands and receptors independently of neogenin [J].*Blood*, 2008, 111 (10) : 5195–5204.DOI: 10.1182/blood-2007-09-111567.
- [33] SOON E, HOLMES A M, TREACY C M, et al.Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension [J].*Circulation*, 2010, 122 (9) : 920–927.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933762.
- [34] WRIGHTING D M, ANDREWS N C.Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3 [J].*Blood*, 2006, 108 (9) : 3204–3209.DOI: 10.1182/blood-2006-06-027631.
- [35] 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 dagger [J].*Eur Heart J*, 2015, 36 (11) : 657–668.DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385.
- [36] ROBLES-MEZCUA A, GONZALEZ-CRUCES N, RUIZ-SALAS A, et al.Efficacy, safety and prognostic benefit of intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with heart failure and left ventricular dysfunction [J].*Int J Cardiol*, 2016, 202: 118–120.DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.204.
- [37] VIETHEN T, GERHARDT F, DUMITRESCU D, et al.Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study [J].*Int J Cardiol*, 2014, 175 (2) : 233–239.DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.233.
- [38] HOWARD L S, WATSON G M, WHARTON J, et al.Supplementation of iron in pulmonary hypertension: Rationale and design of a phase II clinical trial in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J].*Pulm Circ*, 2013, 3 (1) : 100–107.DOI: 10.4103/2045-8932.109923.

(收稿日期: 2018-03-19; 修回日期: 2018-06-18)

(本文编辑: 宋朋花)