·综 述·

补铁治疗在心血管疾病中的作用机制和潜在获益研究进展

滕苗苗，伍 锋，樊 民*
（上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院心内科，上海 200437）

摘要：铁缺乏影响着全球约三分之一的人口，在老年人、女性以及某些慢性疾病患者中尤为多见。铁缺乏对于冠状动脉疾病、心力衰竭（heart failure，HF）、肺动脉高压（pulmonary arterial hypertension，PAH）以及接受心脏手术的患者均有着不利影响，约 50% 的 HF 患者和 PAH 患者合并铁缺乏。抗血栓药物的广泛使用会增加出血风险，进而导致出血相关缺铁性贫血的发生率增高。近期研究表明，补充铁剂可显著改善射血分数降低 HF 患者生活质量及再入院率。但其在各类心血管疾病中的作用机制尚不明确。该文将从补铁治疗在各类心血管疾病中获益的证据出发，对其在各类心血管疾病中的作用机制及潜在获益作综述。

关键词：补铁治疗；心血管疾病；心力衰竭
中图分类号：R977.5；R54 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）08-0891-006
引用：滕苗苗, 伍锋, 樊民. 补铁治疗在心血管疾病中的作用机制和潜在获益研究进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45(8): 891-896. DOI：10.13683/j.wph.2024.08.015

Research progress on the mechanism and potential benefits of iron supplementation in cardiovascular diseases

TENG Miaomiao, WU Feng, FAN Min*
(*Department of Cardiology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Werstern Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China*)

Abstract: Iron deficiency affects about a third of the global population and is particularly common in the elderly, women and those with certain chronic conditions. Iron deficiency has adverse effects on coronary artery disease, heart failure, pulmonary hypertension, and patients undergoing cardiac surgery, with approximately 50% of patients with heart failure and pulmonary hypertension having iron deficiency. The widespread use of antithrombotic drugs increases the risk of bleeding, which in turn increases the incidence of hemorrhage-related iron deficiency anemia. Recent studies have shown that iron supplementation can significantly improve quality of life and readmission rates in heart failure patients with reduced ejection fraction. However, the mechanism of its action in various cardiovascular diseases is still unclear. Based on the evidence of the benefits of iron supplementation in various cardiovascular diseases, this article reviewed the mechanism and potential benefits of iron supplementation in various cardiovascular diseases.

Key words: iron supplementation therapy; cardiovascular diseases; heart failure

收稿日期：2024-01-11
作者简介：滕苗苗，硕士研究生，研究方向：中西医结合防治心力衰竭。
通信作者：樊民，主任医师，教授，研究生导师，研究方向：冠状动脉粥样硬化性心脏病中西医结合防治。
基金项目：上海市卫健委项目（20214Y0179）

铁是人体不可或缺的微量元素，作为血红素成分，其参与血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素和酶的合成，对呼吸、线粒体功能和能量生成至关重要[1]。铁参与细胞呼吸、氧化磷酸化、三羧酸循环及氧自由基生成[2]，还在体内运输、储存并用于合成铁蛋白[3]。作为铁硫簇的一种成分，铁参与细胞增殖、DNA 修复、血红素合成，且是许多其他功能酶的辅基[1]。体内心肌细胞和骨骼肌细胞依赖铁以保证其结构和功能的完整性[2]。

铁缺乏（iron deficiency，ID）是一种常见的营养不良症，影响着全球约 20 亿人，特别是婴幼儿、女性、老年人以及某些慢性疾病患者。导致 ID 的主要因素是铁丢失增加以及铁吸收、摄入减少[4—5]。ID 与左心室重构、肥大、心肌纤维化及线粒体代谢异常有关[6]。在严重情况下会导致高容量血症（hypervolemia）和肺淤血（pulmonary congestion）[7]。ID 会损害氧化代谢、能量产生以及免疫机制，导致心肌结构和功能改变，进而降低组织细胞氧化代谢、线粒体功能及左心室功能。ID 所致的含铁肌红蛋白的减少及线粒体功能障碍是患者肌肉萎缩、运动能力下降以及呼吸困难和乏力的重要机制[8]。在存在明显冠状动脉病变的患者中，急性贫血（anemia）会导致短暂的全身缺氧及心肌缺血，进而加重病情[9]。本文将从补铁治疗在各类心血管疾病中获益的证据出发，对其在各类心血管疾病中的作用机制及潜在获益作综述。

1 补铁治疗心血管疾病获益机制

1.1 抗炎和抗氧化应激

现有研究显示，ID 与心肌功能障碍有关，线粒体氧化应激与铁代谢受损、内皮功能障碍有关，甚至会导致心肌损伤[10]。与铁代谢相关的蛋白（如转铁蛋白受体、铁蛋白重链及膜铁转运蛋白）在中性粒细胞中表达，且铁是维持中性粒细胞功能的重要元素[11]。中性粒细胞中的铁依赖性金属蛋白髓过氧化物酶通过铁离子的氧化还原发挥抗炎作用[12]。研究显示，羧基麦芽糖铁可通过减轻氧化应激、改善内皮功能以缓解心力衰竭（heart failure，HF）患者病情[13]。热休克蛋白（heat shock protein，HSP）27 和 HSP70 通过降低细胞内氧化还原活性铁水平在氧化应激条件下对铁稳态调节发挥作用[14]。动物试验显示，蔗糖铁可通过降低心脏组织中的氧化应激、亚硝化应激、炎症及 HSP27、HSP70 水平改善大鼠心脏形态及功能[15]。

1.2 改善心肌重塑

既往动物试验显示，缺铁与心脏重塑有关[16]。心肌和骨骼肌功能障碍是 HF 病理生理机制的核心。上述器官对能量的需求较高，其功能依赖于正常的铁代谢。目前多项研究显示，缺铁性贫血大鼠会出现交感神经激活，心输出量增加，左心室肥大[17]，最终左心室发生扩张[7,18]。有证据表明，给予 ID 模型动物补铁治疗能激活保护心脏机制和预防心肌重塑的分子途径[19]。

1.3 改善心脏功能

一项针对急性 HF（acute HF，AHF）患者的研究表明，ID 与右心室和肺动脉的解耦有关[20]。研究表明，通过静脉注射羧基麦芽糖铁可显著改善右心室功能，并改善右心室与肺动脉的耦合[21]。另有研究表明，静脉注射羧基麦芽糖铁能够增加 ID 合并 HF 患者的心肌铁含量，从而改善左、右心室收缩功能[22]。

1.4 抑制血管钙化

高磷酸盐诱导的血管钙化和缺铁性贫血是慢性肾脏病患者心血管疾病发生及死亡的主要因素。柠檬酸铁通过抑制细胞凋亡、诱导自噬和部分影响成骨细胞分化来抑制高磷酸盐诱导的钙沉积[23]。

2 补铁治疗心血管疾病获益的循证证据

2.1 HF

目前较多研究均证实，补铁治疗能改善 ID 合并左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）降低 HF 患者的生活质量，提高运动能力，并降低住院风险。但 IRONOUT HF 试验显示，高剂量口服铁无法改善 ID 合并 LVEF 降低 HF 患者的

运动能力[24]，故不推荐 ID 合并 LVEF 降低 HF 患者口服补铁。然而近年开展的两项研究却证实，口服补铁能显著改善 ID 合并 HF 患者运动能力及生活质量，且耐受性良好[25—26]。

FERRIC-HF Ⅱ试验纳入 ID（铁蛋白＜ 100 μg/L 或转铁蛋白饱和度＜ 20% 且铁蛋白 100 ～ 300 ng/ml）合并 HF 患者［美国纽约心脏病学会（New York Heart Association，NYHA）心功能分级 ≥ Ⅱ级、LVEF ≤ 45%］，给予异麦芽糖酐铁静脉注射 2 周，结果显示，虽然患者血红蛋白水平变化不明显，但线粒体功能得到改善，NYHA 分级及运动后呼吸困难评分亦获得改善[27]。AFFIRM-AHF 试验显示，静脉注射羧基麦芽糖铁能降低 ID 合并 AHF 患者的住院风险，但对心血管相关死亡风险无明显影响[28]；此外，该研究还显示，静脉注射羧基麦芽糖铁能改善 ID 合并 AHF 患者的健康相关生活质量，持续时间一般为治疗后 4 ～ 24 周[29]。另有学者发现，静脉羧基麦芽糖铁还可改善贫血或 ID 合并 HF 患者高碳酸血症通气反应及睡眠相关呼吸障碍[30]。IRONMAN 试验显示，静脉注射去异麦芽糖铁能改善 ID（转铁蛋白饱和度＜ 20% 或血清铁蛋白＜ 100 μ/L）合并 LVEF 降低 HF（LVEF ≤ 45%）患者住院风险及心血管相关死亡风险[31]。

综上，2021 年欧洲心脏病学会（European Society of Cardiology，ESC）HF 指南提出对 HF 患者应进行 ID 筛查，其诊断标准为转铁蛋白饱和度＜ 20% 或血清铁蛋白水平＜ 100 μ/L，指南推荐 ID 合并 LVEF 降低或轻度降低 HF 患者进行补铁治疗，以改善症状及生活质量，降低住院风险[32]，且静脉补铁的临床获益优于口服补铁[33]。但有研究提示，对于血红蛋白水平＞ 135 g/L 或男性血红蛋白＞ 13 g/dl、女性血红蛋白＞ 12 g/dl 的 ID 合并 HF 患者不建议行补铁治疗[31,34]。

2.2 肺动脉高压（pulmonary arterial hypertension，PAH）

在不伴贫血的情况下，ID 在特发性和遗传性 PAH 患者中较常见，且与不良预后密切相关，影响患者的运动能力及生活质量[35]。缺氧导致肺血管收缩和血管重塑可引起 PAH。缺氧诱导因子（hypoxia inducible factor，HIF）是缺氧相关的广泛转录因子[36—37]，在机体低氧状态下，对红细胞的生成以及神经、心脏、血管等重要器官功能具有重要作用。HIF 的蛋白分解具有铁依赖性，需要铁（Ⅱ）作为辅因子。铁能有效改善肺动脉压以及急性、持续缺氧所引起的肺血管收缩反应，且该作用可能与 HIF 羟基化有关[8]，其主要由脯氨酸羟化酶（prolyl hydroxylase，PHD）调节[38]。临床研究表明，特发性 PAH 患者的 ID 发生率为 44.8%，且 ID 与特发性 PAH 的严重程度有关[39]。

多项研究评估口服补铁在 ID 合并 PAH 患者中的有效性。Olsson 等[40] 的研究表明口服含铁麦芽酚能改善 ID 合并 PAH 患者的 6 分钟步行距离、NT-ProBNP 水平及右心室功能，提高患者运动能力。Howard 等[35] 的研究亦获得类似结果。

一项纳入 ID（血清铁水平＜ 10 μmol/L、铁蛋白＜ 150 μg/L、转铁蛋白饱和度＜ 15%）合并有症状 PAH 患者的研究显示，静脉注射羧基麦芽糖铁能显著增加患者 6 分钟步行距离，提高患者运动能力和生活质量，且血红蛋白水平较低者改善更为明显；此外，虽然三尖瓣环面收缩期偏移有增加的趋势，但差异无统计学意义，同时 NT-proBNP 水平及右心房面积、右心室舒张末期内径和三尖瓣收缩压梯度无变化[41]。有学者纳入 ID（血清铁＜ 10 μmol/L，或女性转铁蛋白饱和度＜ 15%、男性＜ 20%）合并特发性 PAH 患者开展研究，结果发现，静脉注射羧基麦芽糖铁能显著提升患者运动耐力和生活质量，改善心理健康状况，且骨骼肌的氧处理能力亦获得改善，但治疗 12 周后的 6 分钟步行距离无明显变化[42]。

现有关于补铁治疗 ID 合并 PAH 的临床研究较少，其获益机制并不明确，今后还应进一步开展相关研究，为 PAH 治疗提供新思路。

2.3 冠状动脉疾病

ID 在老年急性冠状动脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）患者中普遍存在，且较低的血清转铁蛋白饱和度与长期死亡率增加独立相关。一项关于 ID 与 ACS 的研究显示，约 60%ACS 患者合并 ID，且 ID 与严重的冠状动脉狭窄及稳定型心绞痛独立相关[43]。Mørkedal 等[44] 的前瞻性队列研究显示，低血清转铁蛋白饱和度与缺血性心脏病死亡风险增加有关。对于冠状动脉疾病合并缺铁性贫血的患者，鉴于可能会增加静脉血栓栓塞事件的发生风险，对于轻度或中度贫血患者应避免使用促红细胞生成素（erythropoietin）[45]。

目前对于补铁治疗 ID 合并冠状动脉疾病尚未有临床研究支撑，且既往研究也无法区分症状缓解是否与患者同时存在的贫血相关联，但 ID 已被确定与冠状动脉疾病不良预后独立相关，因此未来仍有必要开展补铁治疗 ID 合并冠状动脉疾病相关研究。

3 补铁治疗的限制性

人体内有两个调控系统保持铁代谢平衡，其一是铁调素系统负责调控全身铁代谢，另一个是铁调节蛋白 / 铁反应原件系统调控细胞内铁代谢[46]。目前，补铁治疗主要有口服及静脉两种途径。

多项研究表明，口服补铁会产生较多胃肠道不良反应，如恶心、呕吐、腹痛及腹泻等，此外，患者体内铁调素表达的增加以及抗凝药物的使用均会影响口服铁剂的吸收[47—48]，对于血红蛋白、转铁蛋白饱和度的改善作用不及静脉补铁，因此常在无法进行静脉补铁时方会采用口服补铁。

长期反复静脉补铁会导致相关组织铁超载，促进活性氧自由基形成，从而导致广泛的组织损伤和内皮功能障碍，导致多种心血管疾病[24,49]。当机体内铁含量超载时，铁会在许多组织器官沉积，引起器官功能障碍，导致心肌缺血再灌注损伤、动脉粥样硬化、HF 及血色素沉着症（hemochromatosis）等，严重的甚至会导致患者死亡[50]。一项 meta 分析显示，静脉注射铁剂与感染风险增加相关，但能减少红细胞输注需求[51]。此外，有研究显示，静脉补铁会导致过敏反应、菌血症（bacteriemia）及休克（shock）等，故在静脉补铁前需进行皮试[48]。

4 结语

ESC 在 2021 版 HF 指南中提出对于 LVEF 降低 HF 患者应进行铁检测，当指标符合 ID 条件时予以补铁治疗。补铁治疗对 HF 患者临床症状、运动能力及再入院风险的改善作用已被众多研究证实，且与口服补铁相比，静脉补铁的效果更为显著，不良反应少，但治疗前需行皮试；在无法进行静脉补铁时应考虑口服补铁。

ID 与 HF、PAH、冠状动脉疾病均相关，但具体机制相关证据仍不足，补铁治疗临床获益的循证证据亦不足。此外，在进行补铁治疗时需密切监测患者机体内铁代谢指标，通常在患者开始补铁治疗后的 4 ～ 8 周进行监测，当血清转铁蛋白饱和度＞ 70% 时就应避免患者因体内铁含量过载导致多种心血管疾病及其他疾病的发生。未来可通过开展更多临床研究，为补铁治疗提供更多、更完备的循证依据，同时进一步完善补铁治疗的适用人群。

参考文献：

[1] Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia[J]. Blood Rev, 2017, 31(4): 225-233.

[2] 许永健, 田庄. 静脉补铁治疗在慢性心力衰竭合并铁缺乏患者中的应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(8): 1-6.

[3] Winterbourn CC. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction[J]. Toxicol Lett, 1995, (82-83): 969-974.

[4] Von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, *et al*. Iron deficiency and cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(11): 659-669.

[5] 吴献, 刘艳, 朱彤, 等. 新型静脉铁剂的临床应用现状[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(12): 19-23.

[6] Kronenberg MW, Cohen GI, Leonen MF, *et al*. Myocardial oxidative metabolic supply-demand relationships in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy[J]. J Nucl Cardiol, 2006, 13(4): 544-553.

[7] Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, *et al*. Adaptive response of

the heart to long-term anemia induced by iron deficiency[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 296(3): H585-H593.
[8] 唐婷, 陈明. 心力衰竭合并贫血和铁缺乏的诊治进展[J]. 心血管病学进展, 2020, 41(5): 499-503.
[9] Rymer JA, Rao SV. Anemia and coronary artery disease: pathophysiology, prognosis, and treatment[J]. Coron Artery Dis, 2018, 29(2): 161-167.
[10] Zhang H, Zhabyeyev P, Wang SH, *et al*. Role of iron metabolism in heart failure: from iron deficiency to iron overload[J]. Biochim. Biophys. Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(7): 1925-1937.
[11] Cronin SJF, Woolf CJ, Weiss G, *et al*. The role of iron regulation in immunometabolism and immune-related disease[J]. Front Mol Biosci, 2019, 6: 116.
[12] Arnhold J, Furtmüller PG, Obinger C. Redox properties of myeloperoxidase[J]. Redox Rep, 2003, 8(4): 179-186.
[13] Mollace A, Macrì R, Mollace R, *et al*. Effect of ferric carboxymaltose supplementation in patients with heart failure with preserved ejection fraction: role of attenuated oxidative stress and improved endothelial function[J]. Nutrients, 2022, 14(23): 5057.
[14] Chen HY, Zheng CL, Zhang Y, *et al*. Heat shock protein 27 downregulates the transferrin receptor 1-mediated iron uptake[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2006, 38(8): 1402-1416.
[15] Toblli JE, Cao G, Rivas C, *et al*. Intravenous iron sucrose reverses anemia-induced cardiac remodeling, prevents myocardial fibrosis, and improves cardiac function by attenuating oxidative/nitrosative stress and inflammation[J]. Int J Cardiol, 2016, 212: 84-91.
[16] Haddad S, Wang Y, Galy B, *et al*. Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure[J]. Eur Heart J, 2017, 38(5): 362-372.
[17] Turner LR, Premo DA, Gibbs BJ, *et al*. Adaptations to iron deficiency: cardiac functional responsiveness to norepinephrine, arterial remodeling, and the effect of β-blockade on cardiac hypertrophy[J]. Bio Med Central Physiol, 2002, 2: 1.
[18] Dong F, Zhang XC, 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.
[19] Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, *et al*. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives[J]. Eur Heart J, 2013, 34(11): 816-829.
[20] Minana G, Santas E, de la Espriella R, *et al*. Right ventricular function and iron deficiency in acute heart failure[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2021, 10(4): 406-414.
[21] Martens P, Dupont M, Dauw J, *et al*. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on right ventricular function − insights from the IRON-CRT trial[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(6): 1106-1113.
[22] Santas E, Minana G, Cardells I, *et al*. Short-term changes in left and right systolic function following ferric carboxymaltose: a substudy of the myocardial-IRON trial[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(6): 4222-4230.
[23] Ciceri P, Elli F, Braidotti P, *et al*. Iron citrate reduces high phosphate-induced vascular calcification by inhibiting apoptosis[J]. Atherosclerosis, 2016, 254: 93-101.
[24] Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, *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]. J Am Med Assoc, 2017, 317(19): 1958-1966.
[25] Karavidas A, Troganis E, Lazaros G, *et al*. Oral sucrosomial iron improves exercise capacity and quality of life in heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: a non-randomized, open-label, proof-of-concept study[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(4): 593-597.
[26] Suryani LD, Raharjo SB, Sagita R, *et al*. Oral ferrous sulphate improves functional capacity on heart failure patients with iron deficiency anemia[J]. Glob Heart, 2022, 17(1): 81.
[27] Charles-Edwards G, Amaral N, Sleigh 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.
[28] Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, *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.
[29] Jankowska EA, Kirwan BA, Kosiborod M, *et al*. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in iron-deficient patients with acute heart failure: the results of the AFFIRM-AHF study[J]. Eur Heart J, 2021, 42(31): 3011-3020.

[30] Caravita S, Faini A, Vignati C, *et al*. Intravenous iron therapy improves the hypercapnic ventilatory response and sleep disordered breathing in chronic heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(10): 1940-1949.

[31] Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, *et al*. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK(IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial[J]. Lancet, 2022, 400(10369): 2199-2209.

[32] Bauersachs J, Soltani S. Guidelines of the ESC 2021 on heart failure[J]. Herz, 2022, 47(1): 12-18.

[33] Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, *et al*. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4): 3439-3442.

[34] Anker SD, Colet JC, Filippatos G, *et al*. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency[J]. N Engl J Med, 2009, 361(25): 2436-2448.

[35] Howard LSGE, He JG, Watson GMJ, *et al*. Supplementation with iron in pulmonary arterial hypertension. Two randomized crossover trials[J]. Ann Am Thorac Soc, 2021, 18(6): 981-988.

[36] Smith TG, Talbot NP, Privat C, *et al*. Effects of iron supplementation and depletion on hypoxic pulmonary hypertension: two randomized controlled trials[J]. J Am Med Assoc, 2009, 302(13): 1444-1450.

[37] Bart NK, Curtis MK, Cheng HY, *et al*. Elevation of iron storage in humans attenuates the pulmonary vascular response to hypoxia[J]. J Appl Physiol, 2016, 121(2): 537-544.

[38] Rhodes CJ, Wharton J, Howard L, *et al*. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: a potential therapeutic target[J]. Eur Respir J, 2011, 38(6): 1453-1460.

[39] Van Empel VPM, Lee J, Williams TJ, *et al*. Iron deficiency in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Heart Lung Circ, 2014, 23(3): 287-292.

[40] Olsson KM, Fuge J, Brod T, *et al*. Oral iron supplementation with ferric maltol in patients with pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2020, 56(5): 2000616.

[41] 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.

[42] Ruiter G, Manders E, Happé CM, *et al*. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency[J]. Pulm Circ, 2015, 5(3): 466-472.

[43] González-D'Gregorio J, Miñana G, Núñez J, *et al*. Iron deficiency and long-term mortality in elderly patients with acute coronary syndrome[J]. Biomark Med, 2018, 12(9): 987-999.

[44] Mørkedal B, Laugsand LE, Romundstad PR, *et al*. Mortality from ischaemic heart disease: sex-specific effects of transferrin saturation, serum iron, and total iron binding capacity. The HUNT study[J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2011, 18(5): 687-694.

[45] Qaseem A, Humphrey LL, Fitterman N, *et al*. Clinical guidelines committee of the American College of Physicians. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the american College of Physicians[J]. Ann Intern Med, 2013, 159(11): 770-779.

[46] Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, *et al*. Two to tango:regulation of mammalian iron metabolism[J]. Cell, 2010, 142(1): 24-38.

[47] Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, *et al*. Intravenous versus oral iron for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine(Baltimore), 2016, 95(2): e2308.

[48] 陈玉, 陶明, 雷银富, 等. 静脉与口服补铁治疗CHF伴ID病人有效性及安全性的meta分析[J]. 全科护理, 2023, (21): 2881-2886.

[49] Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure:current concepts and emerging therapies[J]. Circulation, 2018, 138(1): 80-98.

[50] 张永, 郝嘉, 肖颖彬. 铁代谢相关心血管疾病的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(15): 4394-4396.

[51] Shah AA, Donovan K, Seeley C, *et al*. Risk of infection associated with administration of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Med Assoc Netw Open, 2021, 4(11): e2133935.

（编辑：王 佳）