

铁缺乏在心力衰竭中的研究进展

褚和瑜¹ 吴少军² 顾蓉¹

(1. 南京医科大学鼓楼临床医学院心血管内科, 江苏 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院心血管内科, 江苏 南京 210008)

【摘要】 铁缺乏是心力衰竭常见的合并症之一, 其发生受多种病理生理机制的影响, 且与运动耐力下降、生活质量降低及临床预后不良密切相关。近年来, 对心力衰竭合并铁缺乏的定义和分类已有新的认知。与口服铁剂相比, 静脉铁剂在临床上表现出更为显著的疗效。现通过综述已有文献资料及临床试验结果, 概述铁缺乏在心力衰竭中的流行病学、病理生理机制、诊断及治疗等, 为临床医生的治疗决策提供参考。

【关键词】 心力衰竭; 铁缺乏; 铁剂治疗

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2025. 06. 011

Iron Deficiency in Heart Failure

CHU Heyu¹, WU Shaojun², GU Rong¹

(1. Department of Cardiology, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu, China; 2. Department of Cardiology, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

【Abstract】 Iron deficiency is one of the most common comorbidities in heart failure, which is driven by various pathophysiological mechanisms. It is closely associated with reduced exercise capacity, decreased quality of life, and poor clinical outcomes. Recent advancements have brought new understanding to the definition and classification of iron deficiency in heart failure. Compared to oral iron supplementation, intravenous iron supplementation has demonstrated markedly superior efficacy in clinical practice. This review summarizes current literature and clinical trial results, highlighting the epidemiology, underlying mechanisms, diagnosis, therapeutic strategies, and so on for managing iron deficiency in heart failure, providing guidance for clinical decision-making.

【Keywords】 Heart failure; Iron deficiency; Iron supplementation therapy

心力衰竭(心衰)是多种心血管疾病进展到终末阶段的常见临床综合征, 尽管治疗方式不断进步, 但仍导致高住院率和高医疗费用, 并因多种合并症使病程更复杂^[1]。其中, 贫血和铁缺乏尤为常见。心衰患者中贫血的患病率为 30%~40%, 铁缺乏率为 40%~50%, 在慢性稳定型心衰患者中铁缺乏率为 30%~50%, 而在急性失代偿性心衰中可达 80%^[2-3]。研究^[2]表明, 女性、NYHA 心功能分级 II~IV 级、N 末端脑钠肽前体水平升高、炎症指标水平升高、慢性肾功能不全、肥胖及糖尿病患者更易发生铁缺乏。铁缺乏不仅使运动耐量下降、生活质量降低, 还显著增加再住院和死亡风险, 已成为心衰不良预后的独立预测因子^[4-5]。缺铁性贫血的慢性心衰患者的死亡风险为无铁缺乏患者的 4 倍, 即使无贫血, 仅铁缺乏患者的死亡

风险也为无铁缺乏患者的 2 倍^[6]。因此, 不应以贫血作为铁缺乏的筛查前提, 及时识别和治疗铁缺乏已成为改善心衰患者预后的关键。本文将对铁缺乏在心衰中的研究进展进行综述, 为临床诊疗提供参考。

1 心衰合并铁缺乏的病因

铁是多种代谢过程的重要元素, 包括氧运输和储存、线粒体功能、骨骼和心肌代谢, 以及蛋白质、脂质和 RNA 的代谢。心肌细胞因能量需求高, 对铁缺乏尤为敏感^[7]。铁缺乏分为绝对铁缺乏和相对铁缺乏(功能性铁缺乏)。绝对铁缺乏指体内贮存铁不足, 常因铁摄入不足(食欲差、营养不良、低蛋白饮食)、吸收障碍(药物影响、胃肠道黏膜淤血水肿)或铁丢失过多(月经期、药物诱导出血)引起^[8]。相对铁缺乏则指铁储备正常, 但利用障碍无法满足组织需求, 主要受铁

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82300384)

通信作者: 顾蓉, E-mail: gurong_nju@163.com

调素影响。铁调素主要由肝细胞合成,通过负反馈调节靶细胞的铁转运蛋白,诱导其内化和降解,抑制肠道铁吸收并将铁贮存在肝细胞、巨噬细胞中,降低靶组织的铁利用,引起相对铁缺乏。

2 心衰合并铁缺乏的病理生理机制

心衰患者炎症因子(如白细胞介素-1、肿瘤坏死因子 α 等)水平升高,通过上调铁调素抑制铁转运蛋白,阻碍铁吸收和释放,减少红细胞和功能组织的铁供应。同时,炎症抑制肾促红细胞生成素及其作用,进一步降低血红蛋白合成^[2,9]。虽然早期研究认为心衰患者的铁调素水平升高,但近期研究结果相反,可能反映储备铁耗竭^[4]。此外,交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活导致去甲肾上腺素、醛固酮等水平升高,铁调素因氧化应激而抑制表达,阻碍铁与转铁蛋白结合及铁释放,限制心肌对铁の利用^[10]。铁缺乏降低心肌铁含量,损害线粒体铁依赖的电子传递链复合物,迫使心肌代谢由高效的氧化途径转向低效的糖酵解^[11]。此外,铁缺乏还破坏缺氧诱导因子和钙信号调控,进一步损害心肌收缩功能^[11]。研究显示,通过铁调素和铁转运蛋白的调控机制改善铁利用,可能成为心衰治疗的新靶点。

3 心衰合并铁缺乏的诊断和分类

骨髓活检是诊断铁缺乏的金标准,但因创伤性及副作用,临床更常用血清铁蛋白(serum ferritin, SF)和转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT)作为替代指标^[12]。SF反映贮存铁水平,但炎症可使其非特异性升高。TSAT不受炎症影响,更能反映循环铁的可用性^[13]。健康人群铁缺乏定义为 SF < 30 $\mu\text{g/L}$ 或 TSAT < 16%,2022 年《美国心力衰竭管理指南》和后续指南统一将其定义为 SF < 100 $\mu\text{g/L}$ 或 SF 100~299 $\mu\text{g/L}$ 且 TSAT < 20%^[14-17]。然而这些标准缺乏病理生理依据,因为最初是为了鼓励在肾性贫血治疗中使用静脉铁而设定^[18]。这可能导致 SF < 100 $\mu\text{g/L}$ 但 TSAT 正常的患者接受治疗,也忽视了 SF \geq 300 $\mu\text{g/L}$ 但 TSAT 低的铁缺乏患者。现有定义下,静脉铁剂可降低心血管死亡或心衰住院风险 13%,若以 TSAT < 20% 为标准,风险降幅可达 33%。因此,建议放弃单独依赖 SF 作为诊断依据,转而采用 TSAT < 20% 且 SF < 400 $\mu\text{g/L}$ 的诊断标准^[19]。

新型铁标志物如铁调素和可溶性转铁蛋白受体(soluble transferrin receptor, sTfR)显示出诊断潜力。低铁调素更能准确反映铁储存耗竭,高 sTfR 则反映细胞内铁不足,且不受炎症干扰^[20]。研究^[21]显示铁调素 < 14.5 ng/mL 和 sTfR \geq 1.59 mg/L 联合定义可

显著预测 1 年全因死亡率。然而,这些标志物的检测方法和参考范围尚未标准化,临床应用仍需进一步验证。

基于铁稳态的新认识,缺铁性心衰分为 3 种:1 型(TSAT \leq 15%~16%)伴贫血和射血分数降低,心肌细胞铁耗竭破坏血红蛋白合成和线粒体功能,引发心功能恶化,静脉铁治疗可改善预后;2 型(TSAT \leq 20%)贫血轻或无贫血,因炎症及适应性失调导致细胞质铁耗竭和骨骼肌功能障碍,静脉铁治疗可改善运动不耐受和 NYHA 心功能分级 III 级症状^[22];3 型(TSAT \leq 20%)见于晚期心衰,虽贫血轻或无贫血,但心肌铁耗竭加剧线粒体功能障碍,进一步恶化心功能,其铁补充的临床效果尚待研究。这一分类优化了诊断和治疗,未来需重点研究铁补充对晚期心衰的疗效和安全性^[22]。

4 心衰合并铁缺乏的治疗

4.1 口服补铁

口服铁剂如富马酸亚铁、葡萄糖酸铁和硫酸亚铁等,因络合配体、铁含量和耐受性等差异而各有优劣。其优势在于方便、成本低,但存在金属味、胃肠道副作用大、吸收率较低等问题。建议每天饭前 30~60 min 服用 100~200 mg,1~3 周评估疗效,2~6 个月评估铁储备恢复情况^[23]。

IRON-HF 试验^[24]显示,NYHA 心功能分级 II~IV 级心衰患者短期口服铁剂可显著提高 SF(115 $\mu\text{g/L}$ 增至 218 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.05$)。IRONOUT HF 研究^[25]中,225 例左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 40% 的患者接受 16 周口服多糖铁复合物治疗,仅轻微改善 TSAT(增加 2%)和 SF(增加 18 $\mu\text{g/L}$),未能提高运动能力和生活质量。虽然口服铁剂可改善血液学和铁循环参数,但其对临床结局如全因死亡的影响存在争议,可能与剂量、制剂释放速度、给药频率及患者炎症和贫血程度有关^[26-28]。因此,目前指南不推荐口服铁剂作为心衰合并铁缺乏的标准治疗,其疗效、安全性及对心肌铁水平的影响仍待进一步研究。

4.2 静脉补铁

静脉铁剂可绕过转铁蛋白机制迅速纠正铁缺乏,有效改善心衰患者的运动能力、症状及生活质量,详见表 1^[29-39]。常见制剂有羧基麦芽糖铁(ferric carboxymaltose, FCM)、脱异麦芽糖铁(ferric derisomaltose, FDI)、异麦芽糖铁、蔗糖铁等,其中 FCM 证据最充分^[40]。尽管静脉补铁可能引发低血压、电解质紊乱、过敏反应等副作用,但目前未见重大安全问题。

表 1 静脉补铁的临床研究总结

临床研究 (年份)	剂量及剂型	试验 设计	纳入 标准	铁参数/ 血红蛋白	研究 人数	随访 时间	结果
Toblli 等 ^[29] (2007)	每周 200 mg 蔗糖铁,持续 5 周	随机、双盲、安慰剂对照	LVEF ≤ 35%, NYHA 心功能分级 II ~ IV 级	TSAT < 20%, SF < 100 μg/L, 男性 Hb < 12.5 g/dL, 女性 Hb < 11.5 g/dL	40	6 个月	心衰住院-, NYHA 心功能分级 ↓, LVEF ↑, MLHFQ ↓, 6MWD ↑, QoL ↑
FERRIC-HF ^[30] (2008)	每周 200 mg 蔗糖铁,直至 SF > 500 μg/L,后每 1 个月 200 mg,持续 16 周	随机、双盲、安慰剂对照	LVEF ≤ 45%, NYHA 心功能分级 II / III 级	SF < 100 μg/L 或 100 ~ 300 μg/L 且 TSAT < 20%	35	16 周	整体 pVO ₂ -, pVO ₂ ↑, NYHA 心功能分级 ↓, MLHFQ -, LVEF -
FAIR-HF ^[31] (2009)	每周 200 mg FCM 直至铁缺乏纠正,后每 4 周 200 mg 维持	多中心、随机、双盲、安慰剂对照	LVEF ≤ 40% 且 NYHA 心功能分级 II 级或 LVEF ≤ 45% 且 NYHA 心功能分级 III 级	Hb 为 9.5 ~ 13.5 g/dL	459	24 周	PGA ↑, NYHA 心功能分级 ↓, 6MWD ↑, KCCQ ↑, EQ-5D ↑
CONFIRM-HF ^[32] (2015)	前 6 周 1 000 ~ 2 000 mg FCM,若仍铁缺乏,在第 12、24 和 36 周补充 500 mg	多中心、随机、双盲、安慰剂对照	NYHA 心功能分级 II / III 级, LVEF ≤ 45%, 利尿钠肽水平升高	SF < 100 μg/L 或 100 ~ 300 μg/L 且 TSAT < 20%, Hb < 15 g/dL	304	52 周	6MWD ↑, NYHA 心功能分级 ↓, PGA ↑, QoL ↑, KCCQ ↑, 心衰反复住院 ↓
EFFECT-HF ^[33] (2017)	第 0、6 周 500 ~ 2 000 mg FCM,若仍铁缺乏,在第 12 周补充 500 mg	多中心、随机、双盲、安慰剂对照	LVEF ≤ 45%, NYHA 心功能分级 II ~ III 级, 利尿钠肽水平升高	SF < 100 μg/L 或 100 ~ 300 μg/L 且 TSAT < 20%	174	24 周	pVO ₂ -, NYHA 心功能分级 ↓, PGA ↑, NT-proBNP -, BNP -
Dhoot 等 ^[34] (2020)	500 mg FCM	前瞻性、平行、随机对照试验	有慢性心衰症状, NYHA 心功能分级 II / III 级	SF < 100 μg/L 或 100 ~ 300 μg/L 且 TSAT < 20%, Hb < 8 g/dL	70	12 周	pVO ₂ ↑, NYHA 心功能分级 ↓, 6MWD ↑, MLHFQ ↓
AFFIRM-AHF ^[35] (2020)	前 6 周 1 000 ~ 2 000 mg FCM,若仍铁缺乏,在第 12、24 周补充 500 mg	多中心、随机、双盲、安慰剂对照	因急性心衰住院, LVEF < 50%, 需静脉利尿	SF < 100 μg/L 或 100 ~ 299 μg/L 且 TSAT < 20%, Hb < 8 g/dL	1 132	52 周	心衰再入院和心源性死亡复合终点 -, 反复心衰住院或心源性死亡 ↓, 2 周的 KCCQ -, 4 ~ 24 周的 KCCQ ↑, 52 周的 KCCQ -
IRON-CRT ^[36] (2021)	第 0 ~ 9 天 1 000 mg FCM	随机、双盲、安慰剂对照	LVEF < 40%, NYHA 心功能分级 II ~ IV 级	Hb ≤ 15 g/dL	75	12 周	LVEF ↑, LVESV ↓, LVEDV -, pVO ₂ ↑, KCCQ ↑, NT-proBNP -
IRONMAN ^[37] (2022)	最初 1 000 ~ 2 000 mg FDI,每 4 个月重复补充 1 000 ~ 2 000 mg	前瞻性、多中心、随机、开放标签、盲法终点、安慰剂对照	症状性心衰, LVEF ≤ 45%	SF < 100 μg/L	1 137	2.7 年	心衰复发住院和心源性死亡 -, 心衰住院 -, 4 个月的 MLHFQ -, 20 个月的 MLHFQ -, 6MWD -
Mollace 等 ^[38] (2022)	第 0、4 周时 500 mg FCM	多中心、随机、双盲、安慰剂对照	HFpEF, 根据舒张功能程度分 3 组: 第 1 组为 E/e' 比率 ≥ 15; 第 2 组为 E/e' 比率 9 ~ 14; 第 3 组为 E/e' 比率 ≤ 8	SF < 100 μg/L 或 100 ~ 300 μg/L 且 TSAT < 20%	64	8 周	仅第 1 组: 6MWD ↑
HEART-FID ^[39] (2023)	最初每周 1 500 mg FCM,若仍铁缺乏,每 6 个月重复一次	多中心、随机、双盲、安慰剂对照	LVEF ≤ 40%, 因心衰住院,或利尿钠肽水平升高	SF < 100 μg/L 或 100 ~ 300 μg/L 且 TSAT < 20%, 女性 Hb < 9 g/dL	3 068	12 个月	死亡 -, 心衰住院 -, 6MWD -
FAIR-HF2	最初 1 000 mg FCM,前 4 周 500 ~ 1 000 mg,每 4 个月 500 mg	随机、三盲、安慰剂对照	LVEF ≤ 45%, NYHA 心功能分级 II ~ III 级	SF < 100 μg/L 或 100 ~ 300 μg/L 且 TSAT < 20%, Hb 9.5 ~ 14.0 g/dL	1 200	至少 12 个月	待报告

注: Hb, 血红蛋白; MLHFQ, 明尼苏达州心衰生活问卷; 6MWD, 6 分钟步行距离; QoL, 生活质量; pVO₂, 峰值耗氧量; FCM, 羧基麦芽糖铁; PGA, 患者整体评估; KCCQ, 堪萨斯城心肌病问卷; EQ-5D, 欧洲生活质量 5 维度问卷; NT-proBNP, N 末端脑钠肽前体; LVESV, 左室收缩末容积; LVEDV, 左室舒张末容积; FDI, 脱异麦芽糖铁; E/e', 左心室舒张期血流速度/左心室壁的舒张运动速度。- 表示风险无明显改变。

FAIR-HF 试验^[31]首次评估静脉补充 FCM 能显著改善射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者的 NYHA 心功能分级、6 分钟步行距离(6-minute walk distance, 6MWD)和生活质量等。CONFIRM-HF 试验^[32]进一步验证了静脉补充 FCM 在改善生活质量和降低再住院风险方面的长期益处。在 EFFECT-HF 研究^[33]中,FCM 虽未显著提升峰值耗氧量,但改善了患者的生活质量和 NYHA 心功能分级。AFFIRM-AHF 试验^[35,41]补充了 FCM 对急性心衰住院率和心血管死亡率的潜在益处($P=0.059$)。IRONMAN 试验^[37]未发现 FDI 在降低住院率和心血管死亡风险方面的显著效果,但敏感性分析显示主要终点事件发生风险显著下降。HEART-FID 试验^[42]虽未显著改善复合终点,但仍显示出改善心衰预后的潜力。多项荟萃分析^[43-44]表明,静脉铁剂显著降低心血管住院和全因死亡风险的复合终点,同时显著改善生活质量、NYHA 心功能分级和 6MWD。然而,在另一项包含 7 项试验的荟萃分析^[45]中,静脉铁剂未能单独显著影响心血管死亡($P=0.47$)。

静脉铁剂在改善心衰患者预后方面显示出积极作用,但疗效受铁缺乏定义及制剂类型等因素影响,未来研究如 FAIR-HF2 和针对射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)的试验(FAIR-HFpEF 等)有望进一步提供证据支持。

4.3 指南建议

根据 2022 年《美国心力衰竭管理指南》^[16],对于无论有无贫血的 HFrEF 合并铁缺乏患者,静脉铁剂可改善运动耐量和生活质量(II a, B),口服铁剂的证据尚不明确。2023 年 ESC 指南^[15]推荐,所有心衰患者应检测 SF 和 TSAT 评估有无铁缺乏、全血细胞计数评估有无贫血(I, C)。对于铁缺乏有症状的 HFrEF 和中间范围射血分数心衰患者,建议静脉补铁以缓解症状和改善生活质量(I, A),并考虑静脉补充 FCM 或 FDI 降低心衰住院风险(II a, A)。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024》^[17]建议,对于 LVEF<45%、铁缺乏且有症状的心衰患者,静脉补铁可减轻症状和改善生活质量(I, A)。对于近期因心衰住院、LVEF<50%、铁缺乏且有症状的患者,应考虑静脉补充铁剂以降低心衰住院风险(II b, B)。口服铁剂对于铁补充无效,也无法改善 HFrEF 和铁缺乏患者的运动能力,因此不推荐用于治疗心衰患者的铁缺乏。

4.4 铁过载风险

在治疗心衰合并铁缺乏时,静脉补充铁剂虽效果显著,但 TSAT 升至 70%~85% 或 SF>400 $\mu\text{g/L}$ 可能提示铁过载,需定期监测铁代谢指标。大剂量静脉铁注

射可能导致短期细胞质铁过载,产生非转铁蛋白结合铁,催化氧自由基,进而引起线粒体破坏、脂质过氧化、内皮和心肌细胞损伤,加重心衰及增加菌血症风险^[46]。因此,治疗目标应为维持 TSAT>20%,SF 为 250~400 $\mu\text{g/L}$ ^[19]。因使用钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂或脑啡肽酶抑制剂会降低 SF 水平,建议适当提高这类患者 SF 的阈值^[19, 47]。

5 结论

铁缺乏在心衰患者中普遍存在,与不良预后密切相关。指南已认可静脉补铁可改善患者的运动耐量、生活质量和临床预后,尤其对 HFrEF 患者效果显著。但仍面临一些问题,如铁缺乏诊断标准的合理性,静脉补铁在血红蛋白水平较高患者中的安全性,对晚期心衰和 HFpEF 患者的疗效,以及长期的风险与获益。未来需要更多大规模、长期的随机试验,聚焦新型治疗靶点(如铁调素),以优化心衰合并铁缺乏患者的个体化治疗。

参考文献

- [1] Ponikowski P, Jankowska EA. Targeting iron deficiency in heart failure: existing evidence and future expectations[J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(5): e008299.
- [2] Beavers CJ, Ambrosy AP, Butler J, et al. Iron deficiency in heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Society of America[J]. *J Card Fail*, 2023, 29(7): 1059-1077.
- [3] Allain F, Loizeau V, Chaufourier L, et al. Usefulness of a personalized algorithm-based discharge checklist in patients hospitalized for acute heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(3): 1217-1223.
- [4] Jankowska EA, Ponikowski P. Iron deficiency in heart failure: a Korea-oriented review[J]. *Int J Heart Fail*, 2023, 5(4): 173-183.
- [5] Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, et al. Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(11): 975-986.
- [6] Okonko DO, Mandal AK, Missouri CG, 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.
- [7] Savarese G, von Haehling S, Butler J, et al. Iron deficiency and cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(1): 14-27.
- [8] Ghafourian K, Shapiro JS, Goodman L, et al. Iron and heart failure: diagnosis, therapies, and future directions[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(3): 300-313.
- [9] Loncar G, Obradovic D, Thiele H, et al. Iron deficiency in heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(4): 2368-2379.
- [10] Tajas M, Diez-Lopez C, Enjuanes C, et al. Neurohormonal activation induces intracellular iron deficiency and mitochondrial dysfunction in cardiac cells[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 89.
- [11] Chung YJ, Swietach P, Curtis MK, et al. Iron-deficiency anemia results in transcriptional and metabolic remodeling in the heart toward a glycolytic phenotype[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 616920.
- [12] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [13] Masini G, Graham FJ, Pellicori P, et al. Criteria for iron deficiency in patients with heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(4): 341-351.
- [14] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis

- and treatment of acute and chronic heart failure; developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2022, 75 (6):523.
- [15] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2024, 26(1):5-17.
- [16] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure; Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145(18):e876-e894.
- [17] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024 [J]. *中华心血管病杂志*, 2024, 52(3):235-275.
- [18] Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency [J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(5):639-648.
- [19] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Critical re-evaluation of the identification of iron deficiency states and effective iron repletion strategies in patients with chronic heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2024, 26(6):1298-1312.
- [20] Corrigendum to 'High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mortality' [Eur J Heart Fail 2021; 23:919-932] [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(3):591.
- [21] Jankowska EA, Kaszura M, Sokolski M, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(36):2468-2476.
- [22] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Identification of three mechanistic pathways for iron-deficient heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(26):2281-2293.
- [23] von Haehling S, Ebner N, Evertz R, et al. Iron deficiency in heart failure: an overview [J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(1):36-46.
- [24] 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.
- [25] 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]. *JAMA*, 2017, 317(19):1958-1966.
- [26] Song Z, Tang M, Tang G, et al. Oral iron supplementation in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(5):2779-2786.
- [27] Mei Z, Chen J, Luo S, et al. Comparative efficacy of intravenous and oral iron supplements for the treatment of iron deficiency in patients with heart failure: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182:106345.
- [28] 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.
- [29] Toblli JE, 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(17):1657-1665.
- [30] Okonko DO, 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.
- [31] Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with Iron deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia [J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(11):1084-1091.
- [32] Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, 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.
- [33] van Veldhuisen DJ, 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(15):1374-1383.
- [34] Dhoot S, Mittal S, Singh SP, et al. Effect of ferric-carboxy maltose on oxygen kinetics and functional status in heart failure patients with iron deficiency [J]. *Future Sci OA*, 2020, 6(5):FSO467.
- [35] 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.
- [36] Martens P, Dupont M, Dauw J, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on cardiac reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy—The IRON-CRT trial [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(48):4905-4914.
- [37] 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.
- [38] Mollace A, Macri 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.
- [39] Payán-Pernía S, Pérez-Simón JA, García-Erce JA. Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(22):2108.
- [40] Ponikowski P, Mentz RJ, Hernandez AF, et al. Efficacy of ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(48):5077-5091.
- [41] Filippatos G, Ponikowski P, Farmakis D, et al. Association between hemoglobin levels and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in patients with acute heart failure and iron deficiency: an AFFIRM-AHF subgroup analysis [J]. *Circulation*, 2023, 147(22):1640-1653.
- [42] Mentz RJ, Ambrosy AP, Ezekowitz JA, et al. Randomized placebo-controlled trial of ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: rationale and design [J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(5):e008100.
- [43] Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(7):786-795.
- [44] Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, 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(1):125-133.
- [45] Graham FJ, Pellicori P, Ford I, et al. Intravenous iron for heart failure with evidence of iron deficiency: a meta-analysis of randomised trials [J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(8):1299-1307.
- [46] Rhee JW, Yi H, Thomas D, et al. Modeling secondary iron overload cardiomyopathy with human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes [J]. *Cell Rep*, 2020, 32(2):107886.
- [47] Docherty KF, Welsh P, Verma S, et al. Iron deficiency in heart failure and effect of dapagliflozin: findings from DAPA-HF [J]. *Circulation*, 2022, 146(13):980-994.