DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.01.029

# 基于“血不荣心”探讨缺铁性贫血促进多种心血管疾病的发展

李呈佳[1],周亚滨[1],袁琦[2],孟天伟[1],刘长兴[1],姜楠[3],王博宇[1],李佳睿[1],刘志平[4,5],陈会君[4]
(1.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040;2.牡丹江医科大学,黑龙江 牡丹江 157011;
3.舟山市第二人民医院,浙江 舟山 316000;4.黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150001;
5.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150040)

**摘要**:目的 通过验证缺铁性贫血(iron deficiency anemia,IDA)与多种心血管疾病之间的关联,深化扩充对中医学血不荣心、不荣则痛的认识。方法 从Open gwas网站检索关于不稳定型心绞痛(unstable angina,UA)、稳定型心绞痛(stable angina,SA)、心力衰竭(heart failure,HF)、缺血性心脏病(ischemic heart disease,IHD)、房颤(atrial fibrillation,AF)和心肌梗死(myocardial infarction,MI)的大样本量全基因组关联研究(genome-wide association study,GWAS)数据,选择强相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,SNP)作为工具变量($P<5e-06$),设置$F$统计量的阈值为10。共使用5种统计方法对结果进行分析,其中逆方差加权法(inverse variance weighted,IVW)作为主要分析方法。并对结果的可靠性进行异质性、多效性和敏感性评估。结果 IDA对UA、SA、HF、IHD的发病具有促进作用(UA:OR,1.25,95% CI[1.10,1.40],$P=0.000\ 3$;SA:OR,1.14,95% CI[1.04,1.26],$P=0.006$;HF:OR,1.13,95% CI[1.02,1.25],$P=0.018\ 7$;IHD:OR,1.13,95% CI[1.02,1.25],$P=0.023\ 8$);未发现IDA对AF、MI具有明显的促进作用($P>0.05$);没有发现结果具有异质性、多效性和敏感性。结论 IDA能够增加患UA、SA、HF、IHD的风险。

**关键词**:缺铁性贫血;心血管疾病;基因;孟德尔随机化
**中图分类号**:R259.563 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)01-0140-08

## Exploring How Iron Deficiency Anemia Promotes Development of Various Cardiovascular Diseases Based on Concept of “Insufficient Blood Nourishing Heart”

LI Chengjia[1],ZHOU Yabin[1],YUAN Qi[2],MENG Tianwei[1],LIU Changxing[1],JIANG Nan[3],
WNAG Boyu[1],LI Jiarui[1],LIU Zhiping[4,5],CHEN Huijun[4]
(1.Heilongjiang University of Chinese Medicine,Harbin 150040,Heilongjiang,China;
2.Mudanjiang Medical University,Mudanjiang 157011,Heilongjiang,China;
3.Second People's Hospital of Zhoushan,Zhoushan 316000,Zhejiang,China;
4.Second Affiliated Hospital to Heilongjiang University of Chinese Medicine,Harbin 150001,Heilongjiang,China;
5.The First Affiliated Hospital,Heilongjiang University of Chinese Medicine,Harbin 150040,Heilongjiang,China)

**Abstract**:*Objective* By validating the association between iron deficiency anemia(IDA) and various cardiovascular diseases, it can deepen and expand the understanding of the traditional Chinese medicine concept that insufficient blood leads to heart issues,which in turn causes pain. *Methods* Large-scale genome-wide association study(GWAS) data on unstable angina(UA), stable angina(SA),heart failure(HF),ischemic heart disease(IHD),atrial fibrillation(AF) and myocardial infarction(MI) were obtained from the Open gwas website. The strongly correlated single nucleotide polymorphisms(SNP) in GWAS were selected as instrumental variables($P<5e-06$),and the threshold of $F$ statistics was set to 10. A total of five statistical methods were used to analyze the results,with the inverse variance weighted(IVW) method as the main analysis method. And the reliability of the results for heterogeneity,pleiotropy and sensitivity was assessed. *Results* IDA had a promoting effect on the incidence of UA,SA,

**基金项目**:国家自然科学基金青年科学基金项目(82303285);国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目(国中医药人教发〔2020〕7号);黑龙江省自然科学基金项目(PL2024H213,LH2021H087);黑龙江省博士后资助项目(LBH-Z22286);黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(2024yjscx105);黑龙江中医药大学“岐黄工程”人才支持计划项目

**作者简介**:李呈佳(1999-),男,黑龙江哈尔滨人,博士在读,研究方向:中医内科学。
**通讯作者**:刘志平(1986-),男,山东菏泽人,主治医师,博士,研究方向:中医内科学。E-mail:liuzhipingtcm@163.com。
陈会君(1978-),女,黑龙江哈尔滨人,主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医内科学。E-mail:13845053131@163.com。

HF and IHD(UA:OR,1.25,95% CI[1.10,1.40],$P$=0.000 3;SA:OR,1.14,95% CI[1.04,1.26],$P$=0.006;HF:OR,1.13,95% CI[1.02,1.25],$P$=0.018 7;IHD:OR,1.13,95% CI[1.02,1.25],$P$=0.023 8). IDA was not found to have a significant promoting effect on AF or MI($P$>0.05). The results passed the tests of heterogeneity, pleiotropy and sensitivity. *Conclusions* IDA can increase the risk of UA, SA, HF and IHD. There is no evidence to support that IDA can increase the risk of MI and AF.

Keywords: iron deficiency anemia; cardiovascular diseases; gene; Mendelian randomization

随着多种传染病的发病率及病死率在全球范围内被限制，非传染性疾病的发病比率逐步增加。心血管疾病作为非传染性疾病中的首要死亡原因，造成的危害也越来越引起人们重视。在过去十年中，全球心血管疾病死亡人数增加12.5%，在全球所有死亡人数中，以心血管病为终点事件的人数占到了三分之一[1]。缺铁性贫血(iron deficiency anemia，IDA)至今仍为致人残疾的五种主要原因之一，在女性中更是位居第一。两种疾病之间的关系尚有争议。

中医学虽无IDA病名，但依其神疲乏力、气短自汗、心悸眩晕、面色萎黄等症状可归为中医“萎黄”或“血虚”之病[2]。中医学认为血的生成与心、脾、肺有关。水谷入胃，经腐熟纳取，水谷之气上行，与肺中清气相和，宗气乃生，奉心化赤，变而为血，荣养周身脏腑、腠理、肌肤、孔窍。心者，君主之官，血虚则君主失养，心病故生，但现代医学对于此相互之间多有驳斥。目前的多项观察性研究证据表明缺铁与冠心病、心力衰竭、急性心肌梗死的发病率和病死率均有关联[3-6]，而另外一项研究表明补充铁剂可以使心血管疾病患者终点显著改善，即使患者的缺铁状况与贫血无关[7]。还有一些研究数据表明贫血与多种心血管病结局相关[8-11]，但另外一项观察性研究经过对协变量的调整，却认为贫血与心血管病结局之间的关联不存在统计学意义[12]。综上所述可见临床研究中存在混杂因素的干扰致使结果难以确定，如身体质量指数(body mass index，BMI)、吸烟等。因此，缺铁性贫血与心血管疾病之间的关系缺乏稳定的推测结果。

孟德尔随机化分析方法(mendelian radomization，MR)近年被广泛应用于流行病学的因果关系研究。MR的基本原理是来自亲代的配子被随机分配给子代，在探讨疾病间关系时不会受到环境混杂因素和反向因果关系的影响，因此孟德尔随机化可以提供比观察性研究更加可靠的结果。尚未有研究使用孟德尔随机化对缺铁性贫血和多种心血管疾病之间的关系进行探讨。本研究基于IDA、不稳定型心绞痛(unstable angina，UA)、稳定型心绞痛(stable angina，SA)、心力衰竭(heart failure，HF)、缺血性心脏病(ischemic heart disease，IHD)、房颤(atrial fibrillation，AF)和心肌梗死(myocardial infarction，MI)的大样本量全基因组关联研究(genome-wide association study，GWAS)数据，进行双样本孟德尔随机化研究，探讨IDA与多种心血管疾病结局之间的关联，从而深化中医学血不荣心、失养而病的认知。

## 1 方法

1.1 实验设计 本研究在设计实验和撰写手稿时遵循了观察性研究报告规范(strengthening the reporting of observational studies in epidemiology，STROBE)。MR分析中使用的所有GWAS数据均从已发表的研究中获得，这些研究在进行之前已经获得了患者的知情同意和伦理委员会的审查通过，因此本研究不再需要额外的伦理审批。我们挑选了与暴露具有强关联性的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms，SNP)作为工具变量(instrumental variables，IVs)，指代暴露因素以探讨与心血管病结局之间的关联，MR研究的3种假设如下：(1)IVs与暴露因素之间具有强相关性；(2)IVs仅通过暴露因素影响结局，而不与结局直接相关；(3)IVs不能通过其他混杂因素对暴露-结局之间的关联产生影响。如插页Ⅻ图1所示。

1.2 数据来源 IDA、UA、SA、HF、IHD、AF和MI的汇总数据来源于Open gwas数据库(https://gwas.mrcieu.ac.uk/)中公开可用的GWAS，人种数据均来源于欧洲。各项数据的ID、样本量、SNP数量以及查询链接如表1所示。

1.3 SNP的筛选和检验 按照核心假设对IVs进行筛选，因关于IDA的GWAS数据量较少，设置$P$<5e-06以筛选与IDA具有显著意义的SNP，使用R studio软件进行clump计算，设置参数为$r^2$=0.001，kb=10 000以去除连锁不平衡[13]。将全部SNP上传至PhennoScanner V2(http://www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk/)并下载相关表型数据，剔除与心血管病直接相关的混杂因素。计算剩余SNP的$F$值($F=\beta^2/se^2$)，设置$F$统计量阈值为10以保证强相关性。提取每种心血管病结局中相关的SNP，整合后使用MR-PRESSO算法去除离群值。

1.4 MR分析 使用R studio软件中的“TwoSampleMR”package对IDA和多种心血管疾病结局之间的因果关系进行分析，将逆方差加权法(inverse variance weighted，IVW)作为主要分析方法，使用MR-Egger、Weighted median、Simple mode、Weighted mode分析方法进行补充。IVW法是MR分析最稳健的一种方法，使用该方法的前提是所有工具变量均满足核心假设，在回归时不考虑截距项且将结局方差的倒数作为权重来拟合分析[14-15]；MR-Egger法的估计框架依赖IVW法，但是在回归分析时考虑截距项的存在，检验假设标准放松至只需要满足InSIDE假设：即因果效应的估计值与工具变量的多效性不相关[16]；Weighted median法的原理是如果有50%以上的权重来自有效的SNP，加权中值会产生与因果效应一致的估计[17]；Simple mode是中位数比率估计，但如果单个SNP估计效应差异很大，Simple mode法估计效力降低[18-19]；Weighted mode法能够从多个遗传变异工具变量获得单一的因果效应估计，多数情况下比其他方法偏倚更小，Ⅰ类错误率更低，其估计效力不如IVW法和WME法，但优于MR-Egger法[20]。当某项分析

表 1 GWAS 数据来源及详细信息

| 数据表型 | GWAS ID | 样本量 | SNP | 链接 |
|---|---|---|---|---|
| IDA | ebi - a - GCST90018872 | 480 941 | 24 180 477 | https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ebi - a - GCST90018872/ |
| UA | ebi - a - GCST90018932 | 456 468 | 24 179 929 | https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ebi - a - GCST90018932/ |
| SA | ebi - a - GCST90018915 | 343 026 | 19 057 124 | https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ebi - a - GCST90018915/ |
| HF | finn - b - I9_HEARTFAIL_ALLCAUSE | 23 397 | 16 380 447 | https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/finn - b - I9_HEARTFAIL_ALLCAUSE/ |
| IHD | finn - b - I9_ISCHHEART | 30 952 | 16 380 466 | https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/finn - b - I9_ISCHHEART/ |
| AF | ebi - a - GCST009541 | 537 409 | 7 773 021 | https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ebi - a - GCST009541/ |
| | ukb - d - I50 | 1 030 836 | 9 806 537 | https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ukb - d - I50/ |
| | ukb - d - HEARTFAIL | 407 746 | 9 858 439 | https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ukb - d - HEARTFAIL/ |
| MI | ebi - a - GCST90038610 | 484 598 | 9 587 836 | https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ebi - a - GCST90038610/ |
| | ebi - a - GCST90018877 | 461 823 | 24 172 914 | https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ebi - a - GCST90018877/ |
| | ebi - a - GCST011364 | 395 795 | 10 290 368 | https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ebi - a - GCST011364/ |

注：IDA. 缺铁性贫血；UA. 不稳定型心绞痛；SA. 稳定型心绞痛；HF. 心力衰竭；IHD. 缺血性心脏病；AF. 房颤；MI. 心肌梗死；GWAS. 大样本量全基因组关联研究；SNP. 单核苷酸多态性。

仅有 IVW 法结果具有统计学意义，但其他分析方法不具有统计学意义但与 IVW 法趋于同向时，认为整体分析结果具有统计学意义。

1.5 稳健性分析 对研究进行异质性、多效性、敏感性分析以检测研究是否存在偏倚。首先使用“mr_heterogeneity”函数获得 Cochran Q statistics 对数据异质性进行评估；其次使用“mr_pleiotropy_test”函数，通过 MR - Egger intercept method 对数据多效性进行评估；最后使用“mr_leaveoneout”函数，逐一去除 SNP 并评估剩余 SNP 是否指向相同结果以分析结果是否受到单一 SNP 的影响。

## 2 结果

2.1 工具变量筛选 经过相关性分析和连锁不平衡筛选后，共有 16 个与 IDA 相关的 SNP，其中 1 个 SNP 被鉴定为混杂因素而排除。无离群值，剩余 15 个 SNP 被纳入分析，其中 $F$ 统计量最低为 21.19，表明所有 SNP 均为强工具变量。见表 2。

表 2 IDA 相关 SNP 的详细信息

| SNP | chr | 效应/非效应等位基因 | 有效等位基因频率 | β | SE | $P$ 值 | $F$ 统计量 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| rs272534 | 1 | G/A | 0.129 242 | 0.080 3 | 0.017 2 | 2.91E - 06 | 21.80 |
| rs11887481 | 2 | A/G | 0.315 907 | 0.075 5 | 0.016 4 | 4.02E - 06 | 21.19 |
| rs35603314 | 2 | A/C | 0.297 615 | -0.062 2 | 0.012 5 | 6.38E - 07 | 24.76 |
| rs140689022 | 3 | C/T | 0.006 895 | -0.404 2 | 0.083 2 | 1.20E - 06 | 23.60 |
| rs71542412 | 6 | C/T | 0.440 642 | 0.063 0 | 0.013 3 | 2.38E - 06 | 22.44 |
| rs9273305 | 6 | C/T | 0.467 106 | 0.107 2 | 0.016 1 | 2.40E - 11 | 44.33 |
| rs75686622 | 6 | G/A | 0.075 593 | 0.120 4 | 0.024 8 | 1.19E - 06 | 23.57 |
| rs4917016 | 7 | C/T | 0.756 462 | 0.065 2 | 0.013 9 | 2.65E - 06 | 22.00 |
| rs75836714 | 9 | T/C | 0.146 101 | 0.086 0 | 0.018 1 | 2.02E - 06 | 22.58 |
| rs11112625 | 12 | C/T | 0.548 400 | 0.062 5 | 0.013 0 | 1.57E - 06 | 23.11 |
| rs35851133 | 14 | C/A | 0.042 116 | 0.152 5 | 0.032 3 | 2.33E - 06 | 22.29 |
| rs7171366 | 15 | G/T | 0.062 207 | 0.106 1 | 0.022 9 | 3.77E - 06 | 21.47 |
| rs75380888 | 17 | C/T | 0.043 680 | 0.327 1 | 0.064 3 | 3.64E - 07 | 25.88 |
| rs1292043 | 17 | G/A | 0.263 458 | 0.076 4 | 0.013 0 | 3.73E - 09 | 34.54 |
| rs6088764 | 20 | A/C | 0.235 687 | -0.063 2 | 0.013 4 | 2.55E - 06 | 22.24 |

注：SNP. 单核苷酸多态性；chr. 染色体；β. 效应等位基因值；SE. 标准误差。

2.2 双样本孟德尔随机化分析结果 IVW 结果显示，IDA 与对 UA、SA、HF、IHD 的发病具有促进作用（UA：OR，1.25，95% CI[1.10，1.40]，$P$ = 0.000 3；SA：OR，1.14，95% CI[1.04，1.26]，$P$ = 0.006；HF：OR，1.13，95% CI[1.02，1.25]，$P$ = 0.018 7；IHD：OR，1.13，95% CI[1.02，1.25]，$P$ = 0.023 8）；未发现 IDA 对 AF、MI 具有明显的促进作用（$P$ > 0.05），对阴性结果选取不同 GWAS 数据集再进行两次重复验证，结果同样不具有统计学意义，详细结果如表 3 所示。经过 Cochran Q 检验和 MR - Egger 检验，各项研究未发现异质性和多效性，将阳性结果的检测结果展示如表 4；经过 Leave - one - out method 逐一去除 SNP 后，统计学结果未受到影响，证明结果具有稳健性。将阳性结果的散点图展示如插页Ⅻ图 2，森林图展示如插页Ⅻ图 3。

## 3 讨论

贫血会导致人体对血氧摄取、转运、释放过程的相对或绝对不足，由缺铁诱发贫血进而造成的持续缺氧状态会对心肌细胞造成严重损伤。本研究是第一个采用孟德尔随机化方法评估 IDA 与多种心血管疾病之间关系的研究。我们纳入了多达 10 项 GWAS 数据集，采用双样本孟德尔随机化的设计，假设 IDA 与多种心血管疾病之间相关。结果发现 IDA 确实与一部分心血管疾病的发病具有促进的因果关系，如 UA、SA、HF、IHD。尽管在 AF、MI 结局中缺乏有意义的阳性结果，但可能受限于研究时间与研究方式，未来可通过横断面研究等进行验证。这些结果是基于同样的种族数据得出的，结果具有稳健性，但潜在机制仍需进一步探讨。

近年来，铁的储存水平与心血管疾病之间的关系成为研究焦点，各项研究相互质疑，结果具有较大争议。1981 年，Sullivan 发表的研究结果称，铁的储存水平较高会导致心律失常和心肌纤维化，这种差异造成了女性绝经前心脏病的发病率低于男性和绝经后女性[21]。基于这一假说，Randall 建议成年男性剧烈运动或每年献血 1000 ~ 1500 mL 以纠正铁在血液中的高储存量，预防心血管疾病[22]。还有研究者认为高储存水平的铁可能通过诱导高活性氧的形成和脂质的过氧化，从而促进动脉粥样硬化[23]。然而，这些结果存在质疑。一项发表于 2015 年的系统评价和荟萃分析，纳入了 156 427 例冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease，CAD）和 MI 患者，结果显示血清铁蛋白、总铁结合力、血清铁与 CAD、MI 存在负相关，即高储存的铁可以对心脏产生保护作用[24]。

表3 两样本孟德尔随机化分析结果

| 结局 | 样本量 | OR | 95%置信区间 | *P*值 | 结局 | 样本量 | OR | 95%置信区间 | *P*值 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| UA | 456 468 | | | | AF | 1 030 836 | | | |
| MR Egger | | 1.395 | [1.000,1.946] | 0.072 049 177 | MR Egger | | 1.114 | [0.978,1.268] | 0.128 145 799 |
| Weighted median | | 1.242 | [1.056,1.461] | 0.008 708 677 | Weighted median | | 1.046 | [0.969,1.128] | 0.249 468 697 |
| Inverse variance weighted | | 1.245 | [1.105,1.404] | 0.000 322 264 | Inverse variance weighted | | 1.025 | [0.965,1.088] | 0.424 722 784 |
| Simple mode | | 1.203 | [0.908,1.594] | 0.219 022 798 | Simple mode | | 1.042 | [0.930,1.167] | 0.489 290 615 |
| Weighted mode | | 1.211 | [0.938,1.562] | 0.163 474 402 | Weighted mode | | 1.057 | [0.957,1.168] | 0.293 127 774 |
| SA | 343 026 | | | | AF | 407 746 | | | |
| MR Egger | | 0.989 | [0.718,1.363] | 0.948 640 378 | MR Egger | | 1.100 | [0.647,1.870] | 0.731 485 970 |
| Weighted median | | 1.076 | [0.955,1.211] | 0.228 715 484 | Weighted median | | 1.064 | [0.826,1.369] | 0.630 944 732 |
| Inverse variance weighted | | 1.143 | [1.039,1.259] | 0.006 149 312 | Inverse variance weighted | | 0.937 | [0.739,1.187] | 0.587 790 561 |
| Simple mode | | 1.036 | [0.835,1.286] | 0.750 239 432 | Simple mode | | 1.085 | [0.700,1.682] | 0.720 158 170 |
| Weighted mode | | 1.036 | [0.809,1.328] | 0.781 821 623 | Weighted mode | | 1.181 | [0.861,1.620] | 0.320 003 581 |
| HF | 23 397 | | | | MI | 484 598 | | | |
| MR Egger | | 1.232 | [1.009,1.504] | 0.482 518 344 | MR Egger | | 1.003 | [0.997,1.010] | 0.305 269 145 |
| Weighted median | | 1.191 | [1.032,1.374] | 0.184 663 528 | Weighted median | | 1.002 | [0.999,1.006] | 0.154 107 866 |
| Inverse variance weighted | | 1.126 | [1.016,1.248] | 0.018 748 116 | Inverse variance weighted | | 1.002 | [1.000,1.005] | 0.097 837 116 |
| Simple mode | | 1.186 | [0.934,1.505] | 0.568 484 35 | Simple mode | | 1.001 | [0.996,1.006] | 0.735 266 511 |
| Weighted mode | | 1.198 | [1.004,1.428] | 0.313 722 794 | Weighted mode | | 1.002 | [0.998,1.007] | 0.391 336 437 |
| IHD | 30 952 | | | | MI | 461 823 | | | |
| MR Egger | | 1.232 | [1.009,1.504] | 0.071 115 559 | MR Egger | | 0.953 | [0.627,1.449] | 0.826 153 305 |
| Weighted median | | 1.191 | [1.032,1.374] | 0.016 801 535 | Weighted median | | 1.105 | [0.971,1.258] | 0.129 389 825 |
| Inverse variance weighted | | 1.126 | [1.016,1.248] | 0.023 859 314 | Inverse variance weighted | | 1.111 | [0.962,1.283] | 0.150 390 857 |
| Simple mode | | 1.186 | [0.934,1.505] | 0.191 687 448 | Simple mode | | 1.140 | [0.917,1.418] | 0.257 111 054 |
| Weighted mode | | 1.198 | [1.004,1.428] | 0.072 434 337 | Weighted mode | | 1.136 | [0.901,1.432] | 0.298 411 516 |
| AF | 537 409 | | | | MI | 395 795 | | | |
| MR Egger | | 1.112 | [0.954,1.296] | 0.204 232 341 | MR Egger | | 0.935 | [0.689,1.269] | 0.672 234 789 |
| Weighted median | | 1.069 | [0.976,1.171] | 0.148 709 711 | Weighted median | | 1.019 | [0.895,1.161] | 0.771 564 415 |
| Inverse variance weighted | | 1.049 | [0.979,1.123] | 0.176 515 981 | Inverse variance weighted | | 1.040 | [0.935,1.156] | 0.474 372 395 |
| Simple mode | | 1.076 | [0.934,1.240] | 0.329 715 165 | Simple mode | | 0.952 | [0.738,1.229] | 0.712 733 428 |
| Weighted mode | | 1.082 | [0.949,1.235] | 0.263 610 524 | Weighted mode | | 0.971 | [0.769,1.226] | 0.807 981 259 |

注:OR 优势比。

表4 阳性结果的异质性和多效性检测

| 结局 | 方法 | 多效性检验 | | | 异质性检验 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Egger_intercept | se | *P*值 | Q | Q_df | Q_*P*值 |
| UA | MR Egger | -0.016 | 0.015 | 0.297 | 16.680 | 14 | 0.274 |
| | Inverse variance weighted | | | | 18.077 | 15 | 0.259 |
| SA | MR Egger | 0.010 | 0.013 | 0.479 | 17.891 | 12 | 0.119 |
| | Inverse variance weighted | | | | 18.687 | 13 | 0.133 |
| HF | MR Egger | 0.007 | 0.013 | 0.627 | 15.790 | 9 | 0.071 |
| | Inverse variance weighted | | | | 16.234 | 10 | 0.093 |
| IHD | MR Egger | -0.010 | 0.010 | 0.331 | 6.546 | 9 | 0.684 |
| | Inverse variance weighted | | | | 7.602 | 10 | 0.668 |

注:UA.不稳定型心绞痛;SA.稳定型心绞痛;HF.心力衰竭;IHD.缺血性心脏病。

另一项研究认为,献血较多的男性反而更易患心肌梗死[25]。由于观察性研究的局限性,往往无法排除多种难以预测的混杂因素,致使结果具有偏倚性。另外,传统观察性研究样本量较小,可靠性不足也是各项研究相互驳斥的原因之一。MR 作为新兴的 RCT 替代方法之一,通过随机分离等位基因,将无法预测的混杂因素均匀地分布在两组数据之中,有效地消除了混杂效应,节省时间且降低成本,因此本次研究采用 MR 进行探究。

从临床证据和心脏结构负荷的宏观层面而言,心力衰竭和急性冠脉综合征作为指向终末期的疾病,病情进展的过程中一般已经长时间合并了较为基础的冠脉疾病或前后负荷异常,因此尽管健康的人类心脏可以承受急性、严重的贫血而不会导致持续的心肌缺血,CAD 可能会对这一耐受能力造成损害[26]。在一项基于 1061 例心力衰竭患者病例的回顾性研究中,研究者评估了贫血对心血管病的影响,结果显示血红蛋白每降低 1 g/dL,心力衰竭患者的死亡风险增加 13%[27]。而另一项研究表明,即使在中度贫血的情况下(血红蛋白位于 10 ~ 12 g/dL),急性冠脉综合征患者的病死率仍会增加[9]。造成贫血与心力衰竭之间的关联可能原因包括以下几点:一方面,贫血时血液携氧能力降低,而需要分泌额外的肾上腺素刺激心肌泵血以代偿[28];另一方面,结构重塑和代偿性的血管扩张会使心脏阻力和后负荷降低,从而增加 IDA 患者的每搏输出量以抵消缺氧带来的损伤风险。另外,这些未进行亚组分层的贫血患者可能合并了其他慢性炎症,炎性细胞因子也造成了内皮功能的损伤[27],可见缺血在多种心血管疾病中是较为稳定的独立风险因素。

从缺铁对于心肌细胞和内皮细胞造成损伤的微观层面而言,虽然无论何种原因造成的贫血本身已经被认为是心血管疾病的风险因素之一,但缺铁可能加重这一负面影响。缺铁是贫血最主要的原因,铁作为血红蛋白的重要构成成分,对红细胞构建和氧合过程起着至关重要的作用。缺铁常见原因包括营

养不良、慢性失血、慢性炎症以及继发于慢性肾疾病的铁调素水平升高等[29]。机体回收衰老的红细胞并通过空肠、十二指肠吸收膳食中的铁来对总铁容量进行补充,通常以三价铁和二价铁两种形式储存于人体内,并将铁用于红细胞的生成、循环氧的输送、器官的抗氧化和生长发育的其他活动[30]。心脏作为高耗能的器官,ATP 产生过程中的氧化磷酸化和氧化还原信号传导需要足够的铁来维持,因此对铁稳态的要求十分严格[31]。有研究显示,在对雄性大鼠喂食缺铁性饲料 12 周后,透射电镜下可以观察到心肌细胞的线粒体肿胀和心室组织的肌节结构异常,原因可能与缺铁诱导了细胞色素 C(Cytochrome c)的释放,并且升高了内皮型一氧化氮合酶(endothelial NOS,eNOS)和诱生型一氧化氮合酶(inducible NOS,iNOS)的蛋白表达有关[32]。除此之外,铁作为必不可少的无机元素,对线粒体功能也起着至关重要的作用。线粒体是细胞内铁富集的主要亚细胞位点,线粒体通过促使血红蛋白选择 IRP 结合构象用于与 Fe/S 簇组装或制造血红素,从而以非活性形式锁定过量铁的方法防止受到损伤。Fe 缺乏促使细胞内的血红蛋白选择 IRE 结合构象,线粒体只能进行铁摄取,而不能将其用于与 Fe/S 簇或血红素组装输出,最终沉积的 Fe 会使线粒体功能受损[33],而研究显示线粒体功能障碍是冠脉疾病的重要诱因[34]。

SNP 指基因组序列中单核苷酸(A、T、G、C)变化后产生的多态性,在人体约 30 亿个碱基中,每 300 到 500 个碱基便会发生一次 SNP 变化,尽管绝大多数 SNP 并不影响基因的正常功能,但部分 SNP 已被证实为疾病发生或药物治疗的靶点。在全部的 SNP 中,发现有两个 SNP 的相关基因已被报道与血清铁代谢有关,分别是 rs9273305 和 rs7171366。rs9273305 是位于 HLA - DQA1 的 3 Prime UTR Variant 上的突变,有研究表明 HLA - DQA1 的下调与血清铁代谢的异常有关[35]。另外一个 SNP rs7171366 是位于 DUOX2 的 Intron Variant 上的突变,一项发表于 2021 年的研究表明 DUOX2 与所有铁系列血清代谢标志物均相关,该突变会使 IDA 的患病风险增加 29%[36]。孟德尔随机化使用单核苷酸多态性来替代表型,以研究暴露与结果之间的关系。然而,这些遗传倾向与实际行为之间的联系并不总是直接的。例如,遗传变异可能与饮酒倾向有关,但个人实际饮酒量也可能受到文化、社会和个人因素的影响,因此受限于孟德尔随机化的固有局限性,相关机制有待进一步探索。

中医学认为宗气奉心化赤,随后濡养心肌,以至四肢九窍、百脉俱荣。血虚则君主之官失养,传导脏腑,十二官危。心作为主血脉之脏,环周之血皆依其而动,失于濡养自首当其冲,多种心系病证由此而发。结果显示 IDA 与冠心病心绞痛,无论是稳定型或不稳定型心绞痛,均存在稳定的促进关系,这与中医所言不荣则痛甚为相似;失养日久,心离其位,则枯槁脏衰,故发心力衰竭。现代医学对于 IDA 的治疗措施一般为口服铁剂,包括亚铁化合物和三价铁化合物,应用于临床多年,但多达 30% 的患者会出现胃肠道不适,如便秘、腹泻或恶心[37-38]。口服铁剂还会通过铁沉积造成毒性黏膜效应,从而加剧患者的胃肠道黏膜的损伤[39],因此应适当应用稳定有效的补充疗法。王瑞等[40]认为治疗 IDA 应当重调脾胃,兼补肝肾以助先后天相互滋生,方用陶壶饮加减以补脾益肾,化生阴血,与单纯服用铁剂相比,联合中药不仅在多项血液指标改善,还降低了消化道不良反应发生率。周振环等[41]认为论治应责之于脾胃消磨之功,以乌梅消食颗粒联合铁剂治疗,结果显示治疗组不仅血红蛋白回升更快,并且 T 细胞亚群紊乱也有所降低。多项研究结果表明,在预防 IDA 造成并发症的过程中,应用中医药可以截断病程,提高疗效。

## 4 结论

我们发现 IDA 能够增加患 UA、SA、HF、IHD 的风险,没有证据支持 IDA 能够增加患 MI、AF 的风险。因此,在未来对于 UA、SA、HF、IHD 的患者中,IDA 应作为风险因素考虑。另外,对于在心脏病进程中合并 IDA 的患者应积极治疗,以防止病情进一步加重。

## 参考文献

[1] CAPPELLINI M D, MUSALLAM K M, TAHER A T. Iron deficiency anaemia revisited[J]. J Intern Med, 2020, 287(2): 153 - 170.

[2] 中国中西医结合学会血液学专业委员会. 缺铁性贫血(萎黄病)中西医诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(7): 773 - 780.

[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.

[4] ZELLER T, WALDEYER C, OJEDA F, et al. Adverse outcome prediction of iron deficiency in patients with acute coronary syndrome[J]. Biomolecules, 2018, 8(3): 60.

[5] RUHE J L, WALDEYER C, OJEDA F, et al. Intrinsic iron release is associated with lower mortality in patients with stable coronary artery disease - first report on the prospective relevance of intrinsic iron release[J]. Biomolecules, 2018, 8(3): 72.

[6] ZELLER T, ALTAY A, WALDEYER C, et al. Prognostic value of iron - homeostasis regulating peptide hepcidin in coronary heart disease - evidence from the large AtheroGene study[J]. Biomolecules, 2018, 8(3): 43.

[7] ANKER S D, COLET J C, FILIPPATOS G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency[J]. N Engl J Med, 2009, 361(25): 2436 - 2448.

[8] EZEKOWITZ J A, MCALISTER F A, ARMSTRONG P W. *Anemia* is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new - onset heart failure[J]. Circulation, 2003, 107(2): 223 - 225.

[9] SABATINE M S, MORROW D A, GIUGLIANO R P, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2005, 111(16): 2042 - 2049.

[10] XU D Z, MURAKOSHI N, SAIRENCHI T, et al. *Anemia* and reduced kidney function as risk factors for new onset of atrial fibrillation(from the ibaraki prefectural health study)[J]. Am J Cardiol, 2015, 115(3): 328 - 333.

[11] CHANG J Y, LEE J S, KIM B J, et al. Influence of hemoglobin concentration on stroke recurrence and composite vascular events[J]. Stroke, 2020, 51(4): 1309 – 1312.

[12] BROWN D W, GILES W H, CROFT J B. Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality[J]. Am Heart J, 2001, 142(4): 657 – 663.

[13] HEMANI G, ZHENG J, ELSWORTH B, et al. The MR – Base platform supports systematic causal inference across the human phenome [J]. eLife, 2018, 7: 34408.

[14] BURGESS S, SCOTT R A, TIMPSON N J, et al. Using published data in mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors[J]. Eur J Epidemiol, 2015, 30(7): 543 – 552.

[15] BURGESS S, BUTTERWORTH A, THOMPSON S G. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. Genet Epidemiol, 2013, 37(7): 658 – 665.

[16] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, BURGESS S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through egger regression [J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(2): 512 – 525.

[17] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK P C, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted Median estimator[J]. Genet Epidemiol, 2016, 40(4): 304 – 314.

[18] ZHU Z H, ZHANG F T, HU H, et al. Integration of summary data from GWAS and eQTL studies predicts complex trait gene targets [J]. Nat Genet, 2016, 48(5): 481 – 487.

[19] WU Y, ZENG J, ZHANG F T, et al. Integrative analysis of omics summary data reveals putative mechanisms underlying complex traits [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 918.

[20] HARTWIG F P, DAVEY SMITH G, BOWDEN J. Robust inference in summary data Mendelian randomization *via* the zero modal pleiotropy assumption[J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(6): 1985 – 1998.

[21] SULLIVAN J L. Iron and the sex difference in heart disease risk [J]. Lancet, 1981, 1(8233): 1293 – 1294.

[22] LAUFFER R B. Iron depletion and coronary disease[J]. Am Heart J, 1990, 119(6): 1448 – 1449.

[23] SALONEN J T, NYYSSÖNEN K, KORPELA H, et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men[J]. Circulation, 1992, 86(3): 803 – 811.

[24] DAS DE S, KRISHNA S, JETHWA A. Iron status and its association with coronary heart disease: systematic review and meta – analysis of prospective studies[J]. Atherosclerosis, 2015, 238(2): 296 – 303.

[25] ASCHERIO A, RIMM E B, GIOVANNUCCI E, et al. Blood donations and risk of coronary heart disease in men[J]. Circulation, 2001, 103(1): 52 – 57.

[26] WEISKOPF R B, VIELE M K, FEINER J, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic *Anemia* [J]. JAMA, 1998, 279(3): 217 – 221.

[27] HORWICH T B, FONAROW G C, HAMILTON M A, et al. *Anemia* is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(11): 1780 – 1786.

[28] MOZAFFARIAN D, NYE R, LEVY W C. *Anemia* predicts mortality in severe heart failure The prospective randomized amlodipine survival evaluation(PRAISE)[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(11): 1933 – 1939.

[29] JOSEPH P, LEONG D, MCKEE M, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: the epidemiology and risk factors[J]. Circ Res, 2017, 121(6): 677 – 694.

[30] GHAFOURIAN K, SHAPIRO J S, GOODMAN L, et al. Iron and heart failure: diagnosis, therapies, and future directions[J]. JACC Basic Transl Sci, 2020, 5(3): 300 – 313.

[31] LUPU M, TUDOR D V, FILIP G A. Influence of mitochondrial and systemic iron levels in heart failure pathology[J]. Heart Fail Rev, 2019, 24(5): 647 – 659.

[32] DONG F, ZHANG X C, 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.

[33] HENTZE M W, MUCKENTHALER M U, GALY B, et al. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism[J]. Cell, 2010, 142(1): 24 – 38.

[34] JIA D D, ZHANG J, NIE J, et al. Cardiolipin remodeling by ALCAT1 links hypoxia to coronary artery disease by promoting mitochondrial dysfunction[J]. Mol Ther, 2021, 29(12): 3498 – 3511.

[35] XU C, LI W Y, LI T, et al. Iron metabolism – related genes reveal predictive value of acute coronary syndrome[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1040845.

[36] BELL S, RIGAS A S, MAGNUSSON M K, et al. A genome – wide meta – analysis yields 46 new loci associating with biomarkers of iron homeostasis[J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 156 – 161.

[37] GIRELLI D, UGOLINI S, BUSTI F, et al. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights[J]. Int J Hematol, 2018, 107(1): 16 – 30.

[38] TOLKIEN Z, STECHER L, MANDER A P, et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side – effects in adults: a systematic review and meta – analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0117383.

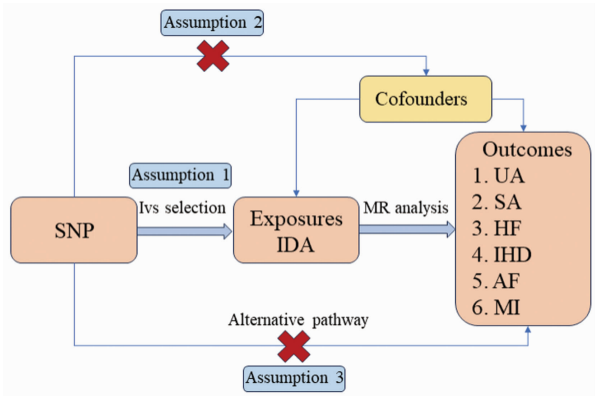
[39] KAYE P, ABDULLA K, WOOD J, et al. Iron – induced mucosal pathology of the upper gastrointestinal tract: a common finding in patients on oral iron therapy [J]. Histopathology, 2008, 53(3): 311 – 317.

[40] 王瑞,孙伟正,王金环. 陶壶饮治疗气血两虚型缺铁性贫血的临床观察[J]. 时珍国医国药,2022,33(6):1375 – 1377.

[41] 周振环,孟予城,刘震,等. 乌梅消食颗粒治疗缺铁性贫血细胞免疫紊乱的临床观察[J]. 中华中医药学刊,2017,35(6):1610 – 1612.

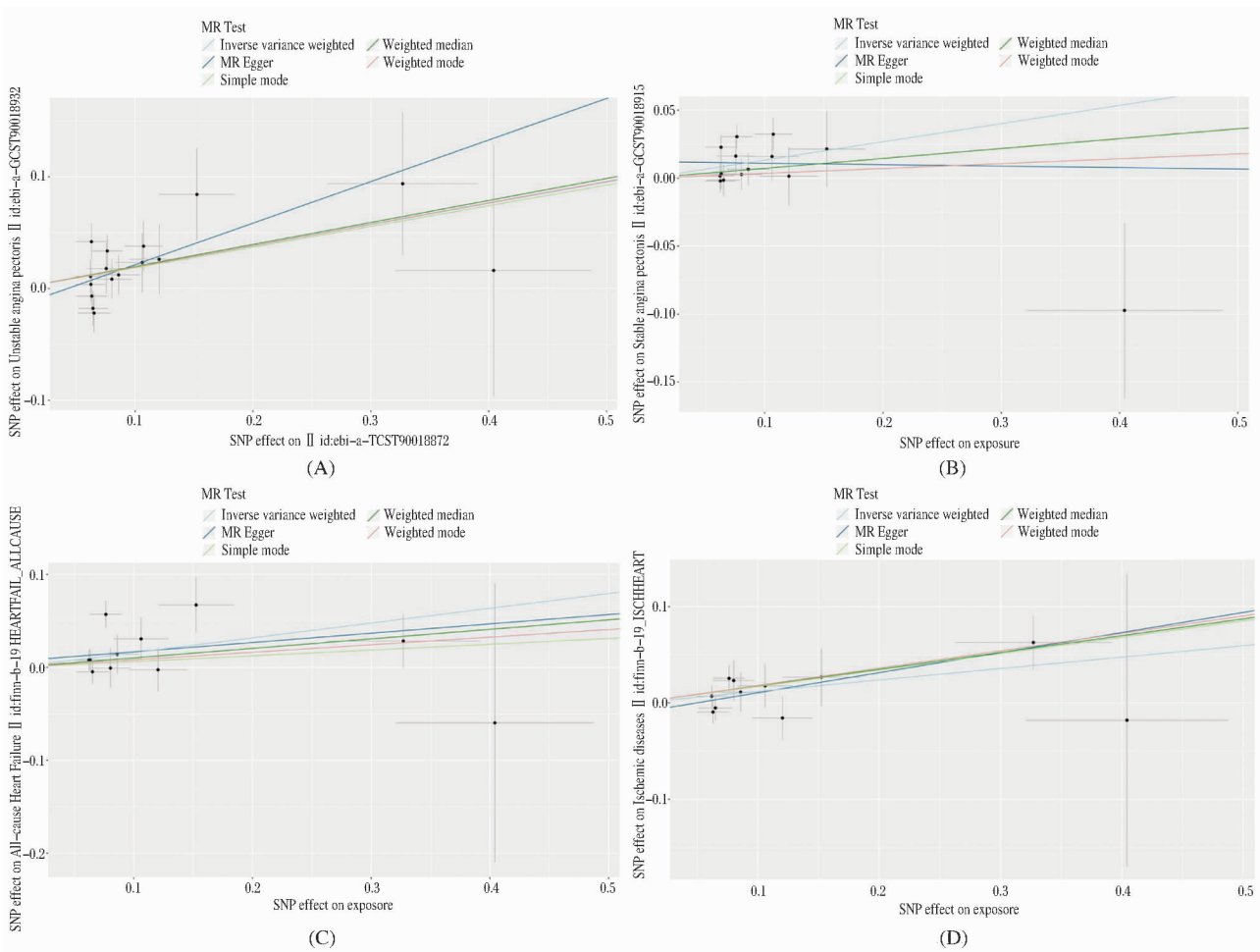
# 基于“血不荣心”探讨缺铁性贫血促进多种心血管疾病的发展

（正文见 140－145 页）



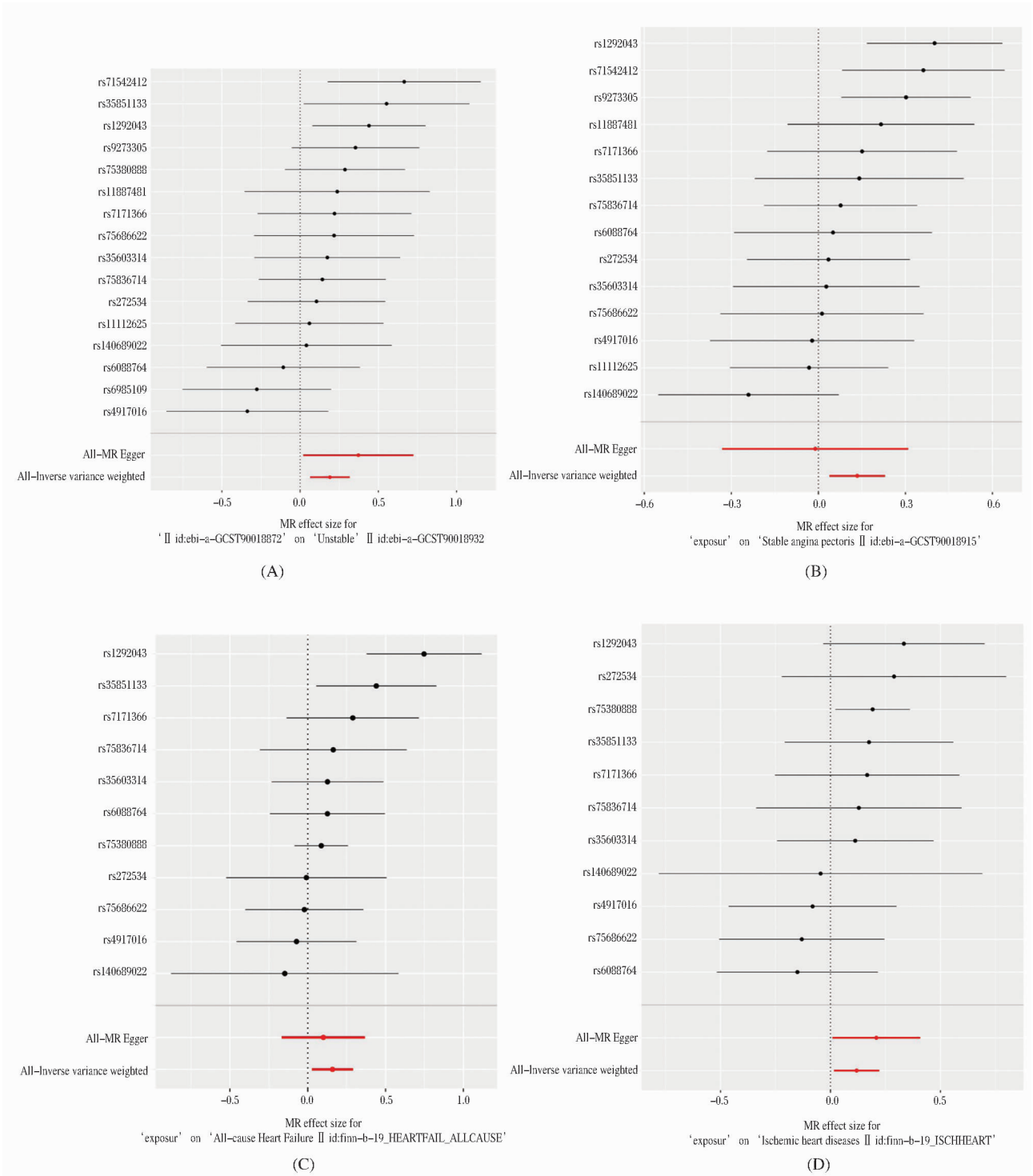

注：SNP. 单核苷酸多态性；IDA. 缺铁性贫血；UA. 不稳定型心绞痛；SA. 稳定型心绞痛；HF. 心力衰竭；IHD. 缺血性心脏病；AF. 房颤；MI. 心肌梗死；MR. 孟德尔随机化分析方法；IVs. 工具变量。

图 1　孟德尔随机化流程




注：A. IDA and UA；B. IDA and SA；C. IDA and HF；D. IDA and IHD；SNP. 单核苷酸多态性；IDA. 缺铁性贫血；UA. 不稳定型心绞痛；SA. 稳定型心绞痛；HF. 心力衰竭；IHD. 缺血性心脏病；Scatter plot 代表使用 5 种统计学方法分析 IDA（x－axis）对各结局（y－axis）因果关联的效应估计值，每条线的斜率代表该种方法的 OR 值。

图 2　双样本孟德尔随机化分析散点图




注：IDA. 缺铁性贫血；UA. 不稳定型心绞痛；SA. 稳定型心绞痛；HF. 心力衰竭；IHD. 缺血性心脏病；Forest plot 中每个黑点代表 IDA 的单个 SNP 对结局的风险效应值估计，黑线代表 95% CI；两个红点分别代表使用 MR－Egger 和 IVW 对 IDA 与结局之间总体效应值的估计，红线代表 95% CI。

图 3 双样本孟德尔随机化分析森林图