

# 中药对心肌梗死大鼠细胞铁死亡影响的Meta分析

王新宇

湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年6月6日; 发布日期: 2023年6月19日

## 摘要

目的: 系统评价中药对心肌梗死大鼠细胞铁死亡的影响。方法: 检索1993年1月~2023年3月期间, 万方数据知识服务平台以及CNKI中国知网中的有关于心肌梗死大鼠细胞铁死亡的影响的文献并进行归纳整理及筛选, 对最终符合条件的8篇文献进行Meta分析, 选取MDA、SOD作为效应指标, 借助RevMan5.4 (Revyew manager) 专用软件进行统计分析。结果: MDA检测SMD = -2.79, 95%CI (-3.66, -1.91),  $P < 0.00001$ ; SOD检测SMD = 2.60, 95%CI (1.87, 3.33),  $P < 0.00001$ , 差异有统计学意义。结论: 当前数据表明, 中药能显著减少心肌梗死大鼠细胞铁死亡。

## 关键词

心肌梗死, 丙二醛, 超氧化物歧化酶, 脂质过氧化, 大鼠

# Meta-Analysis of the Effects of Traditional Chinese Medicine on Ferroptosis in Rats Undergoing Myocardial Infarction

Xinyu Wang

First Clinical College, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Apr. 28<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jun. 6<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 19<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To systematic evaluation of the effects of TCM on ferroptosis in rats cardiomyocytes.  
**Method:** Wanfang Database and CNKI were searched for literature on the effect of traditional Chi-

nese medicine on iron death in cardiomyocytes from January 1993 to March 2023, and the final 8 eligible literature was analyzed by Meta, MDA and SOD were selected as effect indicators, and statistical analysis was performed using RevMan5.4 (Revyew manager) proprietary software. Results: MDA detection SMD = -2.79, 95%CI (-3.66, -1.91),  $P < 0.00001$ ; SOD detection SMD = 2.60, 95%CI (1.87, 3.33),  $P < 0.00001$ . Conclusion: Current data indicate that traditional Chinese medicine can effectively inhibit ferroptosis in rats cardiomyocytes.

## Keywords

Myocardial Infarction, MDA, SOD, Lipid Peroxidation, Rats

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

近年来,铁死亡作为一种新被发现的、独特的细胞死亡形式被证实参与了心肌梗死的病变过程[1]。大量的脂质过氧化反应及过量活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)的累积是铁死亡发生的特征性标志[2]。中药对心肌梗死后细胞铁死亡的影响研究较少且现有研究结论可信度不高。本文检索 1993 年 1 月~2023 年 3 月的相关文献,采用 Meta 分析等手段,对中医药干预心肌梗死后细胞铁死亡的疗效进行研究,以期为中医药防治心肌梗死后心肌细胞铁死亡的研究和开发奠定基础。

## 2. 文献获取及数据分析

### 2.1. 文献检索

以“中药”“心肌梗死”“铁死亡”“脂质过氧化”为关键词,在万方数据知识服务平台、中国知网数据库中检索从 1993 年 1 月至 2023 年 3 月所发表的文献检索。

### 2.2. 纳入与排除标准

#### 2.2.1. 纳入标准

实验类型:随机对照试验。实验对象:心肌缺血再灌注大鼠。干预措施:对照组给予生理盐水,实验组给予中药提取物或中成药。结局指标:MDA、SOD。检测手段:MDA、SOD 试剂盒。

#### 2.2.2. 剔除标准

样本量未知;结局指标无明确统计数据;结局指标检测方法无具体说明;实验对象非大鼠;综述。

### 2.3. 结局指标

当实验分组中包括模型组、对照组、中药低/中/高药量组、假手术组时,选取中药高药量组设为实验组、模型组设为对照组进行 Meta 分析。

### 2.4. 提取资料、筛选文献

两名研究成员将检索到的文献去重后,根据指定的纳入与剔除标准分别对剩余的文献进行遴选并提取数据资料,若有意见分歧,则共同商讨或转为其他研究成员协助筛选。提取的资料项目包含文献的标

题、见刊时间、第一作者、对大鼠心肌缺血标本的处理方法、结局指标的检测方法、实验分组和、干预措施以及数据结果，并最终整理汇总为 Excel 表格。

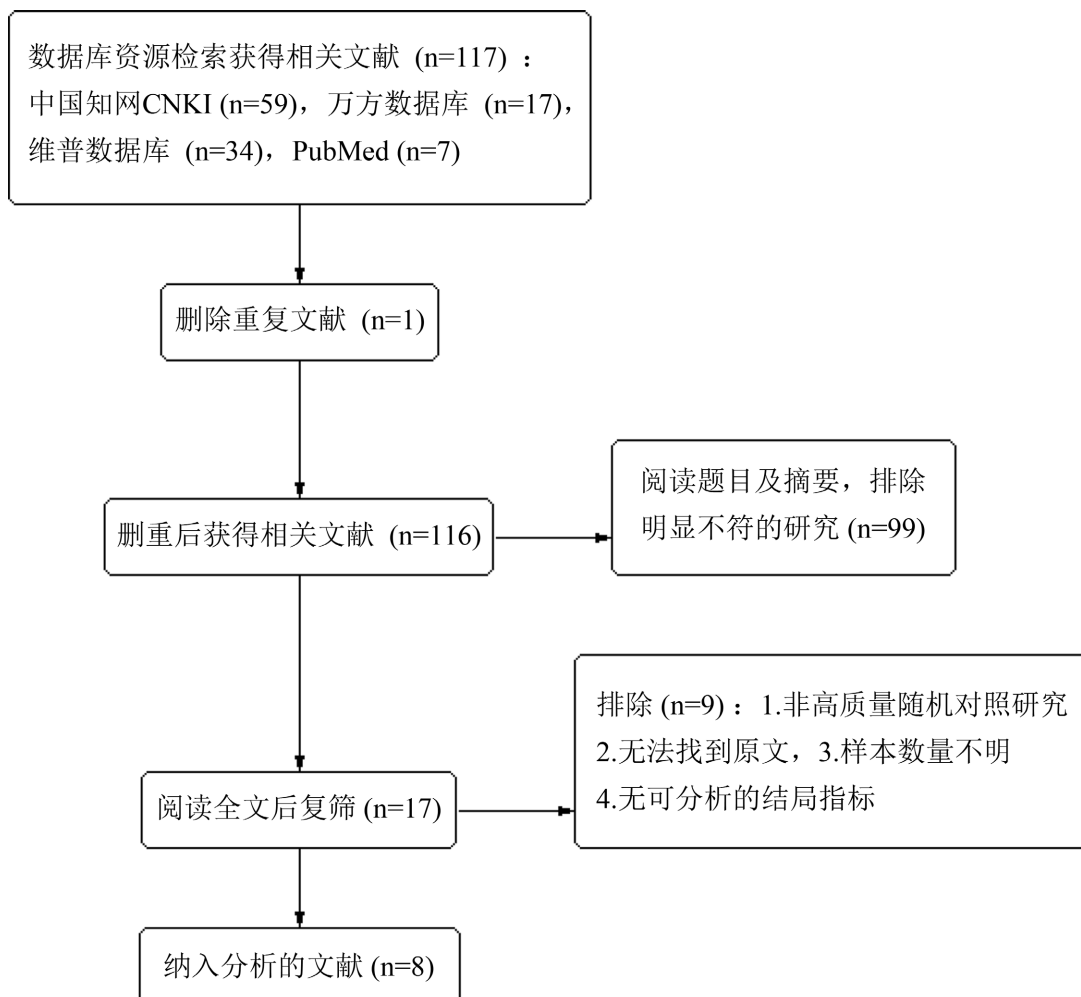
## 2.5. 数据分析

利用 RevMan5.4 (Revyew manager)软件开展统计分析。首先应用卡方检验并参考  $I^2$  数值判断异质性的。对于被纳入研究的文献数据，以  $P = 0.1$  为检验标准进行异质性检验。当  $I^2 \geq 50\%$  或  $P < 0.05$  时，纳入研究间存在显著差异，选择随机效应模型。当  $I^2 < 50\%$  或  $P > 0.05$  时，纳入研究间无显著差异，选择固定效应模型。效应分析统计量参考计数资料的标准化均数差(SMD)及其 95% 置信区间(CI)并绘制森林图。而 Meta 分析的检验标准则是  $\alpha = 0.05$ 。

## 3. 结果

### 3.1. 文献检索结果

通过初步对关键词进行检索，共收集 117 篇文献，对初检的 117 篇文献查阅摘要及全文进行逐次筛选，最终选取 8 篇符合纳入研究标准文献(详见图 1、表 1)。



**Figure 1.** Literature screening process and results diagram  
**图 1.** 文献筛选流程及结果图

Table 1. Basic information of the included literature

表 1. 纳入文献的基本情况

| 纳入研究             | 研究对象及样本量               | 结局指标检测方法    | 组别         | 结局指标         |                |
|------------------|------------------------|-------------|------------|--------------|----------------|
|                  |                        |             |            | MDA          | SOD            |
| 蔡婉等<br>[3] 2022  | SPF 级 Wistar 雄性大鼠 40 只 | MDA、SOD 试剂盒 | 对照组        | 3.93 ± 1.12  | 156.31 ± 34.78 |
|                  |                        |             | 模型组        | 12.56 ± 2.67 | 21.87 ± 9.45   |
|                  |                        |             | 鹿红方低剂量组    | 9.21 ± 1.45  | 112.76 ± 23.31 |
|                  |                        |             | 鹿红方中剂量组    | 6.01 ± 2.34  | 78.63 ± 39.76  |
|                  |                        |             | 鹿红方高剂量组    | 5.98 ± 1.39  | 61.26 ± 19.87  |
| 卢秋玉等<br>[4] 2020 | SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只     | MDA、SOD 试剂盒 | 假手术组       | 5.29 ± 0.77  | 167.37 ± 26.77 |
|                  |                        |             | 模型组        | 10.44 ± 1.61 | 97.66 ± 17.62  |
|                  |                        |             | 阳性对照组      | 6.58 ± 0.85  | 142.34 ± 22.10 |
|                  |                        |             | 木棉花总黄酮高剂量组 | 6.07 ± 0.94  | 150.01 ± 27.81 |
|                  |                        |             | 木棉花总黄酮中剂量组 | 7.34 ± 1.08  | 136.82 ± 18.66 |
|                  |                        |             | 木棉花总黄酮低剂量组 | 8.05 ± 1.22  | 117.53 ± 20.04 |
| 俞浩等<br>[5] 2012  | 雄性 Wistar 大鼠 84 只      | MDA、SOD 试剂盒 | 模型组        | 10.21 ± 3.36 | 49.92 ± 6.38   |
|                  |                        |             | 假手术组       | 2.37 ± 0.58  | 78.40 ± 6.31   |
|                  |                        |             | 黄杨宁片组      | 4.48 ± 1.39  | 64.31 ± 4.75   |
|                  |                        |             | 滁菊总黄酮高剂量组  | 4.86 ± 2.24  | 66.82 ± 3.38   |
|                  |                        |             | 滁菊总黄酮中剂量组  | 6.54 ± 3.41  | 58.46 ± 4.41   |
|                  |                        |             | 滁菊总黄酮低剂量组  | 8.90 ± 4.21  | 51.32 ± 9.42   |
| 李红等<br>[6] 2010  | Wistar 大鼠雌雄兼用 56 只     | MDA、SOD 试剂盒 | 生理盐水组      | 5.37 ± 0.43  | 172.19 ± 2.98  |
|                  |                        |             | 假手术组       | 5.46 ± 1.01  | 165.45 ± 6.60  |
|                  |                        |             | 再灌注模型组     | 10.15 ± 1.09 | 107.13 ± 4.45  |
|                  |                        |             | 阳性药血管通组    | 6.15 ± 1.11  | 146.61 ± 4.72  |
|                  |                        |             | 山楂叶总黄酮高剂量组 | 6.21 ± 0.59  | 145.24 ± 8.13  |
|                  |                        |             | 山楂叶总黄酮中剂量组 | 7.25 ± 0.73  | 129.00 ± 6.03  |
|                  |                        |             | 山楂叶总黄酮低剂量组 | 8.96 ± 0.98  | 117.41 ± 14.65 |
| 丁存晶等<br>[7] 2007 | SD 大鼠雄性 60 只           | MDA、SOD 试剂盒 | 正常对照组      | 2.84 ± 0.99  | 217.13 ± 27.13 |
|                  |                        |             | 模型对照组      | 4.17 ± 0.91  | 191.51 ± 22.59 |
|                  |                        |             | 阳性对照组      | 2.92 ± 0.98  | 222.61 ± 27.59 |
|                  |                        |             | 鹿衔草总黄酮大剂量组 | 2.90 ± 0.89  | 231.23 ± 22.17 |
|                  |                        |             | 鹿衔草总黄酮中剂量组 | 3.51 ± 0.97  | 195.84 ± 22.60 |
|                  |                        |             | 鹿衔草总黄酮小剂量组 | 3.96 ± 0.97  | 193.47 ± 15.16 |
| 俞浩等<br>[8] 2006  | Wistar 雄性大鼠 72 只       | MDA、SOD 试剂盒 | 模型组        | 12.32 ± 2.31 | 185.76 ± 22.82 |
|                  |                        |             | 假手术组       | 2.82 ± 0.49  | 263.60 ± 24.45 |
|                  |                        |             | 黄杨宁片组      | 4.74 ± 1.62  | 233.27 ± 33.95 |
|                  |                        |             | 宁心滴丸高剂量组   | 5.43 ± 1.71  | 226.54 ± 23.19 |
|                  |                        |             | 宁心滴丸中剂量组   | 7.53 ± 2.09  | 221.08 ± 25.44 |
|                  |                        |             | 宁心滴丸低剂量组   | 11.27 ± 1.95 | 205.14 ± 34.63 |
| 闵清等<br>[9] 2005  | Wistar 大鼠雌雄不限 50 只     | MDA、SOD 试剂盒 | 假手术组       | 12 ± 1.8     | 281 ± 29       |
|                  |                        |             | 缺血再灌注组     | 25 ± 1.2     | 192 ± 14       |
|                  |                        |             | 维拉帕米组      | 16 ± 1.5     | 273 ± 25       |
|                  |                        |             | 山楂叶总黄酮低剂量组 | 18 ± 1.6     | 271 ± 27       |
|                  |                        |             | 山楂叶总黄酮高剂量组 | 16 ± 1.7     | 275 ± 21       |
| 徐戎等<br>[10] 2004 | Wistar 雄性大鼠 80 只       | MDA、SOD 试剂盒 | 假手术组       | 1.47 ± 0.56  | 516.4 ± 63.7   |
|                  |                        |             | 缺血再灌注组     | 10.3 ± 3.37  | 283.7 ± 55.2   |
|                  |                        |             | 补心气胶囊小剂量组  | 5.52 ± 1.92  | 352.6 ± 58     |
|                  |                        |             | 补心气胶囊中剂量组  | 3.53 ± 1.26  | 420.5 ± 32.6   |
|                  |                        |             | 补心气胶囊高剂量组  | 5.25 ± 2.0   | 376.4 ± 25     |
|                  |                        |             | 补心气口服液组    | 4.02 ± 1.64  | 383.6 ± 42.1   |
|                  |                        |             | 阳性对照组      | 3.35 ± 10.32 | 432.2 ± 51.1   |

### 3.2. 质量评价

纳入的 8 篇研究均以“随机”的字样描述随机分配方法，但均未提及隐藏或盲法等字样，不能确定是否存在偏倚。所有文献均报告了结局评价指标，文献数据均完整。其他偏倚来源以及选择性报告均不清楚(详见图 2)。

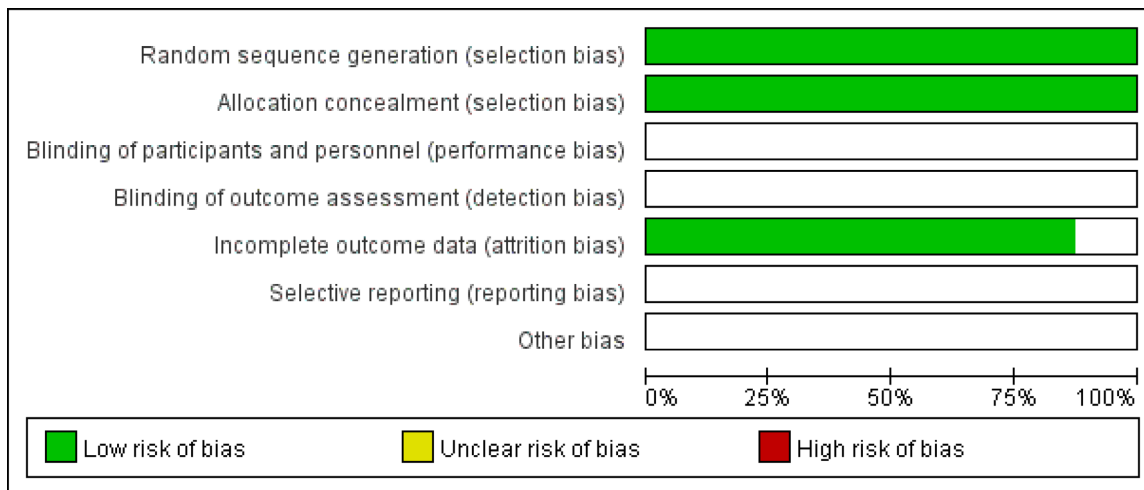


Figure 2. Proportion plot of the risk of literature bias  
图 2. 文献偏倚风险比例图

### 3.3. Meta 分析结果

#### 3.3.1. MDA 结果分析

通过异质性检验计算得出  $P = 0.002$ ,  $I^2 = 69\%$  ( $P < 0.05$ ,  $I^2 \geq 50\%$ ), 说明纳入研究间存在显著差异, 采用随机效应模型。利用 Meta 分析计算得出  $SMD = -2.79$ ,  $95\%CI (-3.66, -1.91)$ ,  $P < 0.00001$ , 证实中药组与模型组相比, 差异有统计学意义(详见图 3)。

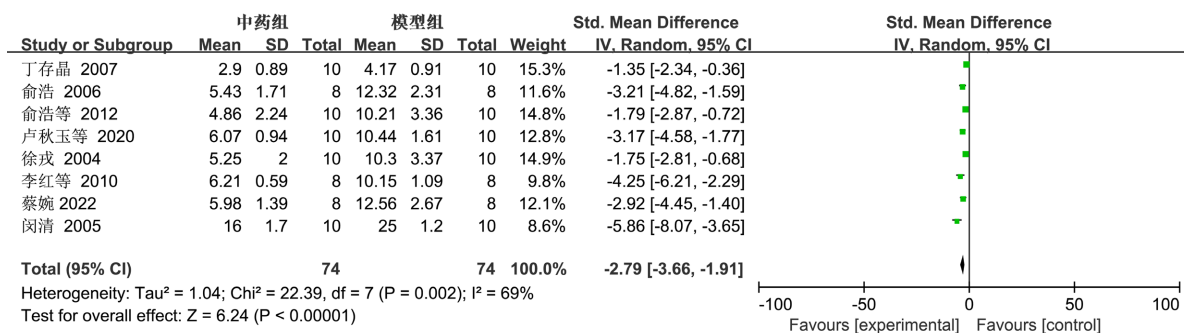


Figure 3. MDA forest plot of TCM group and model group  
图 3. 中药组与模型组 MDA 森林图

#### 3.3.2. SOD 结果分析

通过计算得出  $P = 0.002$ ,  $I^2 = 57\%$  ( $P < 0.05$ ,  $I^2 \geq 50\%$ ), 说明纳入研究间存在显著差异, 采用随机效应模型。利用 Meta 分析计算得出  $SMD = 2.60$ ,  $95\%CI (1.87, 3.33)$ ,  $P < 0.00001$ , 证实中药组与模型组相比, 差异有统计学意义(详见图 4)。

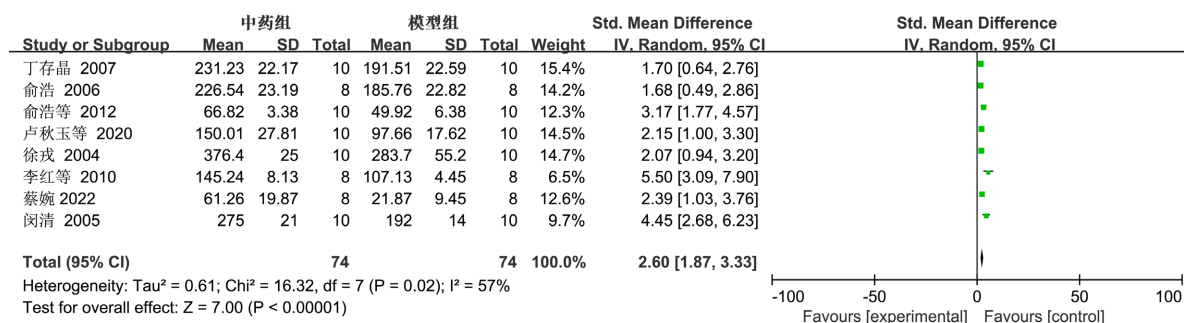


Figure 4. SOD forest plot of TCM group and model group

图 4. 中药组与模型组 SOD 森林图

## 4. 讨论

铁死亡主要发生在心肌梗死再灌注期[11], 此时随着血供的恢复, 缺血的心肌组织发生再氧合, 产生大量的 ROS, 最终导致细胞脂质过氧化物的发生。丙二醛(MDA)是脂质过氧化中最丰富的一种内源性产物[12], 并被用作检测是否发生脂质过氧化反应最简便的指标。SOD 是一种重要的抗氧化剂, 可以通过歧化反应使裸露在氧气中的细胞免于被氧化[13]。

中药通过下调 MDA、ROS, 上调 SOD 等抑制心肌细胞铁死亡的发生, 但目前相关研究较少, 且研究结论可信度有待提高。荟萃分析结果表明, 观察中药抑制大鼠细胞铁死亡的过程中, 中药组的 2 个铁死亡关键指标 MDA、SOD 较模型组相比均有明显优势, 差异具有统计学意义。

本篇数据荟萃分析表明, 某些中药通过调节与铁死亡的相关基因及信号通路能抑制心肌细胞铁死亡的发生。但由于 Meta 分析本身具有相当的局限性, 急需采用更多大规模、多中心的随机对照研究以增加可靠性, 为进行临床治疗提供可靠的医学资料。

## 参考文献

- [1] Farmer, E.E. and Mueller, M.J. (2013) ROS-Mediated Lipid Peroxidation and RES-Activated Signaling. *Annual Review of Plant Biology*, **64**, 429-450. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-050312-120132>
- [2] Ju, J., Song, Y.N. and Wang, K. (2021) Mechanism of Ferroptosis: A Potential Target for Cardiovascular Diseases Treatment. *Aging and Disease*, **12**, 261-276. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0323>
- [3] 蔡婉, 周华, 徐基杰, 等. 鹿红方通过 SLC7A11/GPX4 信号通路减轻心肌缺血再灌注损伤的机制研究[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(S1): 137-142. <https://doi.org/10.16306/j.1008-861x.2022.S1.033>
- [4] 卢秋玉, 苏金妹, 唐爱存, 等. 木棉花总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(6): 664-668. <https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.06.005>
- [5] 俞浩, 肖新, 刘汉珍, 等. 滁菊总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 食品科学, 2012, 33(15): 283-286.
- [6] 李红, 关凤英, 刘亚东, 等. 山楂叶总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2010, 36(4): 634-639+600. <https://doi.org/10.13481/j.1671-587x.2010.04.011>
- [7] 丁存晶, 刘俊田, 王军宪, 等. 鹿衔草总黄酮对大鼠急性心肌缺血的保护作用[J]. 中药材, 2007(9): 1105-1109. <https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2007.09.022>
- [8] 俞浩, 王钦茂, 刘海鹏, 等. 宁心滴丸对大鼠急性心肌缺血保护作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006(1): 36-38. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.2006.01.016>
- [9] 闵清, 白育庭, 舒思洁, 等. 山楂叶总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2005(2): 19-21.
- [10] 徐戎, 汝玲, 顾世芬, 等. 补心气胶囊在麻醉大鼠心肌缺血再灌注损伤模型中的保护作用[J]. 中成药, 2004(9): 53-56.
- [11] Pan, Y.H., et al. (2022) Targeting Ferroptosis as a Promising Therapeutic Strategy for Ischemia-Reperfusion Injury.

*Antioxidants*, **11**, Article No. 2196. <https://doi.org/10.3390/antiox11112196>

- [12] Ayala, A., Muñoz, M.F. and Argüelles, S. (2014) Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2014**, Article ID: 360438.
- [13] 董亮, 何永志, 王远亮, 等. 超氧化物歧化酶(SOD)的应用研究进展[J]. 中国农业科技导报, 2013, 15(5): 53-58.