

冠心病的孟德尔随机化分析研究进展

郑雨萌¹, 邹国良^{2*}, 窦津航¹

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院心血管内科五科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年2月5日; 录用日期: 2025年2月28日; 发布日期: 2025年3月6日

摘要

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)是由于冠状动脉壁发生病理变化, 形成粥样硬化斑块, 从而导致冠状动脉狭窄或阻塞, 引起心肌缺血和缺氧。近年来, 孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)在各种医学研究中获得越来越多的关注, MR主要以遗传变异作为工具变量来推导暴露与结局的因果关系, 有效避免了观察性研究和随机对照试验中混杂因素和反向因果的影响。本综述总结了目前已发表的与CHD相关的MR研究, 重点关注不同风险因素与CHD发病之间的因果关系。目前的研究结果支持CHD与人体测量参数、生活方式、炎症与免疫、精神心理、基因、血象、血压、肾功能不全、亚临床甲状腺功能减退症、银屑病的因果关系; 但不支持CHD与阻塞性睡眠呼吸暂停、牛奶摄入量及rs4988235基因之间的因果关系。尽管有其局限性, 但MR研究在提高我们对CHD病因学的理解和确定潜在的治疗干预方面仍具有重大意义。

关键词

冠状动脉粥样硬化性心脏病, 孟德尔随机化, 因果关系, 危险因素, 综述

Research Progress of Mendelian Randomized Analysis of Coronary Heart Disease

Yumeng Zheng¹, Guoliang Zou^{2*}, Jinhang Dou¹

¹The First Clinical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The Fifth Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Feb. 5th, 2025; accepted: Feb. 28th, 2025; published: Mar. 6th, 2025

Abstract

Coronary atherosclerotic heart disease (CHD) is caused by pathological changes in the coronary artery

*通讯作者。

文章引用: 郑雨萌, 邹国良, 窦津航. 冠心病的孟德尔随机化分析研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 138-146.
DOI: 10.12677/acm.2025.153597

wall, forming atherosclerotic plaque, which leads to coronary artery stenosis or obstruction, causing myocardial ischemia and hypoxia. In recent years, mendelian randomization (MR) has gained more and more attention in various medical research. MR mainly uses genetic variation as an instrumental variable to deduce the causal relationship between exposure and outcome, effectively avoiding the influence of confounding factors and reverse causality in observational studies and randomized controlled trials. This review summarizes published MR studies related to CHD to date, focusing on the causal relationship between different risk factors and the onset of CHD. Current findings support a causal relationship between CHD and anthropometric parameters, lifestyle, inflammation and immunity, psychophysiology, genes, hematology, blood pressure, renal insufficiency, subclinical hypothyroidism, and psoriasis. However, a causal relationship between CHD and obstructive sleep apnea, milk intake, and rs4988235 gene was not supported. Despite its limitations, MR studies have significant implications in improving our understanding of the etiology of CHD and identifying potential therapeutic interventions.

Keywords

Coronary Atherosclerotic Heart Disease, Mendelian Randomization, Causal Relationship, Risk Factors, Review

Copyright © 2025 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

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD)是冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病,常常被称为“冠心病”。但是 CHD 的范围可能更广泛,还包括炎症、栓塞等导致管腔狭窄或闭塞。世界卫生组织将 CHD 分为 5 大类:无症状心肌缺血(隐匿性冠心病)、心绞痛、心肌梗死、缺血性心力衰竭(缺血性心脏病)和猝死 5 种临床类型[1]。患者早期可无任何症状,随着冠脉内斑块不断聚集,冠脉越来越窄,最终可导致 CHD 症状,见图 1,如最常见的劳累或情绪激动后出现心绞痛、胸部压迫或呼吸短促;可在休息后或服用扩张冠状动脉药物后迅速缓解。如今无论药物治疗还是手术治疗措施,都十分完善,但 CHD 在我国的死亡率和发病率仍在迅速增长,据研究表明,2022 年 CHD 患病人数有 1139 万,并且无论在农村还是城市,发生率及死亡率都在逐年上升[2]。

众多随机对照试验和临床观察类研究表明,CHD 发病风险与基因、生活方式、肠道菌群、炎症与免疫反应、微循环障碍等因素相关。随机对照试验和观察性研究都是目前研究疾病发病机制和危险因素的主要方法。虽然随机对照试验在严格控制实验条件和随机分配对比干预组和对照组方面有优势,但也存在一些局限性[3],首先,随机对照试验样本容量较小,可能无法涵盖所有可能的影响因素;第二,由于伦理问题,某些潜在风险因素无法在随机对照试验中操作;最后,随机对照试验研究通常是短期的,无法评估长期疗效和潜在副作用。相比之下,观察性研究的优点在于能够更好地反映真实世界的情况,同时可以对大量的病例进行研究,但观察性研究也存在局限[4],首先,由于没有对照组,可能存在无法控制的混杂因素,导致误解因果关系;其次,观察性研究易受主观因素的影响,从而导致结果有失偏颇。本综述将基于孟德尔随机化的方法分析 CHD 可能的危险因素并进行讨论总结。

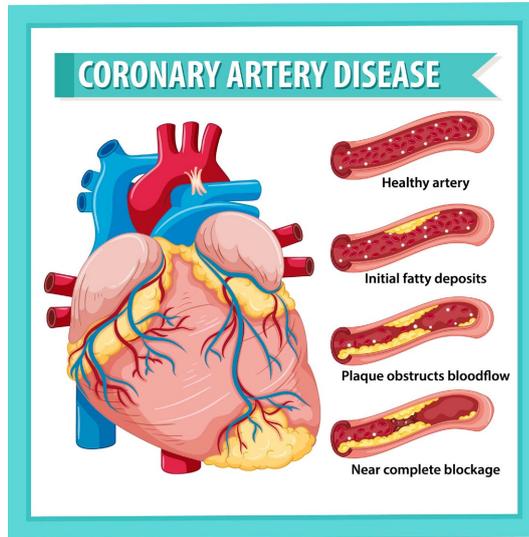


Figure 1. Formation process of coronary heart disease
图 1. 冠心病形成过程

2. 孟德尔随机化

孟德尔随机化(MR)使用遗传变异作为工具变量来推断风险因素是否影响健康结果[5]。近年来,有关基于孟德尔随机化研究各类疾病逐渐增加,见图2。研究方式有两样本孟德尔随机化(TSMR)、两样本单变量孟德尔随机化(SVMR)和多变量孟德尔随机化(MVMR)。通过使用遗传变异作为测试暴露的工具变量来解决这些问题:这种与暴露相关的遗传变异的等位基因是随机分配的,不受反向因果关系的影响。这一点,加上已发表的遗传关联的广泛可用性,可用于筛选合适的遗传工具变量,使孟德尔随机化成为一种具有时间和成本效益的方法,并有助于其在评估和筛选潜在因果关联方面越来越受欢迎。观察到的遗传工具变量与结果之间的关联支持了假设,即所讨论的暴露与结果有因果关系,见图3[6]。

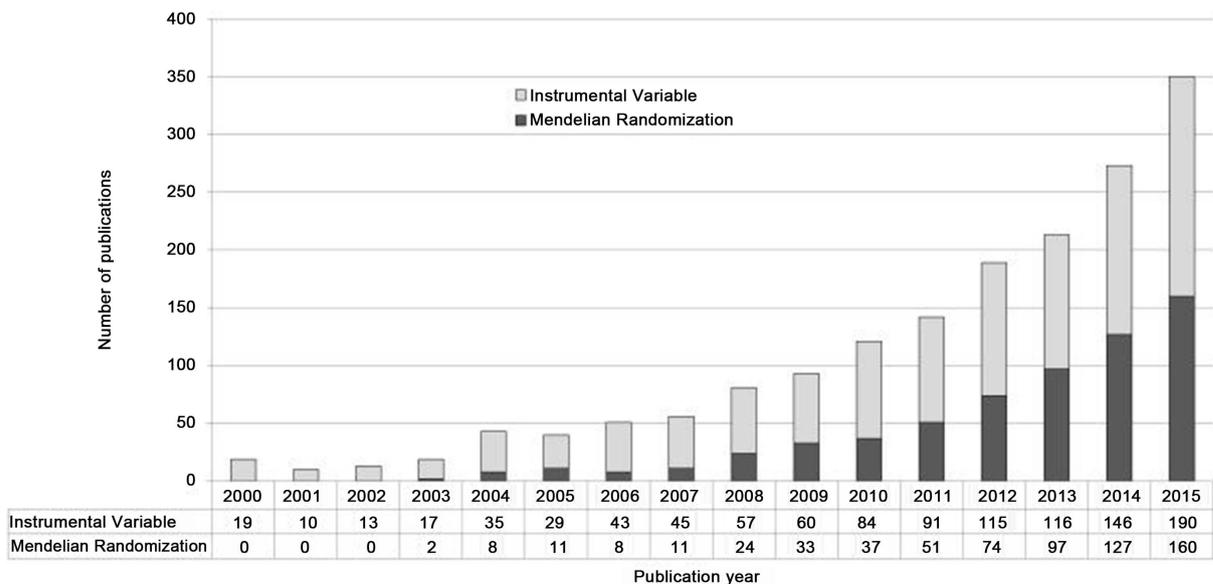


Figure 2. The use of MR and instrumental variable methods in the literature increases over time
图 2. 文献中 MR 和工具变量方法的使用随着时间的推移而增加

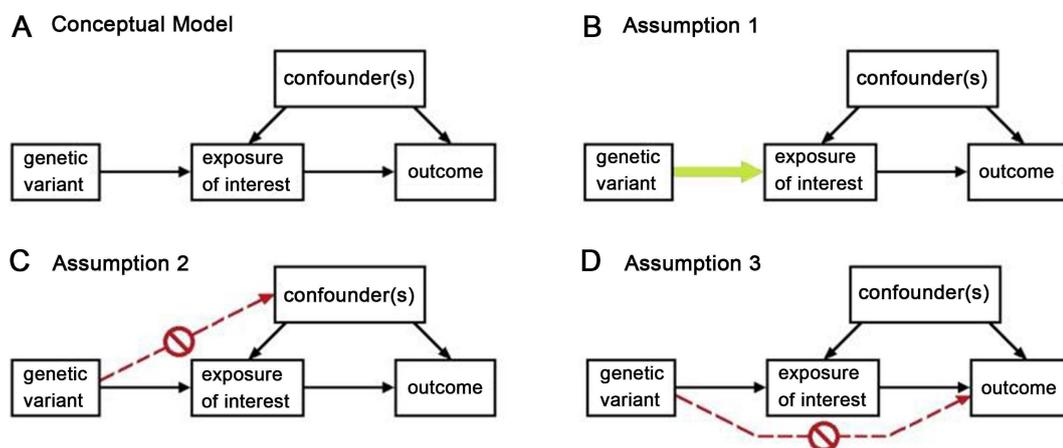


Figure 3. Conceptual illustration of M method and its three basic core assumptions as directed acyclic graphs: (A) Conceptual model; (B) Assumption 1; (C) Assumption 2; (D) Assumption 3

图 3. M 方法及其三个基本核心假设的概念说明, 作为有向无环图: (A) 概念模型; (B) 假设 1; (C) 假设 2; (D) 假设 3

3. CHD 相关 MR 研究

通过检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、Web of Science 等中英文数据库, 输入检索词冠心病(CHD)、危险因素(hazard)、孟德尔(mendelian randomization), 发现了大量研究学者基于孟德尔随机化分析对 CHD 可能的危险因素或发病机制有关的研究。

4. 基于 MR 研究 CHD 的危险因素

通过对大量文献的查阅, 发现大多数学者在研究冠状动脉疾病(CHD)发病机制时, 主要集中于一项或几项具体的危险因素, 并已证实这些因素与 CHD 的发生有关联。然而, 目前尚缺乏一个整体的、归纳性的总结。下面将对众多研究者通过 MR 研究的相关危险因素进行分类和综合性分析。

4.1. 人体测量参数对 CHD 的影响

查找相关文献发现人体测量参数如身高、腰围、臀围、腰臀比为 CHD 危险因素。袁同慧等[7]运用 MR 研究表明臀围为 CHD 的保护性因素, 臀围增加会降低 CHD 的患病风险, 逆方差加权法(IWV)结果表明, 臀围每增加 1 倍标准差, CHD 的风险降低 16.9% ($OR = 0.831, 95\% CI: 0.730\sim 0.946$)。李云霞等[8]的 MR 研究表明, 身高与 CHD 之间存在负向因果关联。身高每增加一倍标准差($SD = 0.0699\text{ m}$), CHD 风险降低约 25%。综上, 腰围与 CHD 呈正向因果关系, 臀围和身高与 CHD 呈负向因果关系。

4.2. 生活方式对 CHD 的影响

流行病学研究发现[9], 吸烟、饮酒、肥胖等都为 CHD 发病的危险因素。Rosoff 等[10]基于 SVMR、MV MR 研究发现 SVMR 显示饮酒与 CHD 危险因素相关的遗传易感性, 相反, 遗传预测的吸烟与甘油三酯(TRG)增加有关($\beta = 0.097, 95\% CI: 0.014\sim 0.027, P = 6.59 \times 10^{-12}$), 饮酒还与心肌梗死(MI)和 CHD 风险增加相关(心肌梗死比值 $OR = 1.24, 95\% CI: 1.03\sim 1.50, P = 0.02$; CHD: $OR = 1.21, 95\% CI: 1.01\sim 1.45, P = 0.04$); 然而, 在 MV MR 调整吸烟时, 其影响减弱了。相反, 酒精与冠状动脉粥样硬化保持相关性($OR = 1.02, 95\% CI: 1.01\sim 1.03, P = 5.56 \times 10^{-4}$)。相比之下, 在调整饮酒量后, 吸烟与 CHD ($OR = 1.64, 95\% CI: 1.28\sim 2.09, P = 8.07 \times 10^{-5}$)保持相关性。许建国[11]的 MR 研究发现, 肥胖(IWV $\beta = 0.153, 95\% CI: 0.095\sim 0.212,$

$P < 0.00001$)与 CHD 发病关联明显。另外,肥胖与身体健康的变化有关,例如步速下降,Zhou 等[12]发现这与 CHD 风险增加有关,但因果关系不是双向的。徐久攀[13]研究发现,中度至重度运动与心率恢复增加具有因果效应,午睡与心率恢复减慢具有因果效应($IVW_{HRR10S}: \beta = -0.309, 95\% CI: -0.541 \sim -0.078, P = 0.009; IVW_{HRR20S}: \beta = -0.251, 95\% CI: 0.484 \sim -0.019, P = 0.034$)。Chen 等[14]研究调查了内脏脂肪组织(VAT)质量与 CHD 风险增加相关($OR = 1.57, 95\% CI: 1.44 \sim 1.71; P = 7.62 \times 10^{-24}$)。

4.3. 炎症与免疫对 CHD 的影响

CHD 的主要病理过程是动脉粥样硬化以及由此导致的心肌缺血、坏死;病理改变都是基于炎症的过程[15]。杨珺玥等[16]通过 MR 验证了炎症小体 NLRP3 水平与 CHD 风险之间存在关联,表明 NLRP3 水平每增加 1 ng/mL 水平,CHD 的风险增加 20.9% ($OR = e^{0.19} = 1.209$)。Cupido 等[17]使用 MR 研究表明,白细胞介素 6 (IL6)对 IL-6 信号传导的扰动降低的 1 mg/L 与较低的冠状动脉疾病(CAD)相关($OR = 0.86, 95\% CI: 0.77; 0.96$)。Li 等[18]通过 MR 研究 138 种炎症标志物并进行全基因组评估发现:白细胞计数、CD8+ T、白细胞介素 6、22 受体亚基 $\alpha 1$; $FDR < 0.05$; 6 巨噬细胞迁移抑制因子; $FDR < 0.05$ 。全基因组 456 个独立位点,能够共同调节 CHD。

4.4. 精神心理对 CHD 的影响

近年来,有研究者[19]提出“双心理论”,认为精神心理障碍与 CHD 存在关联。陆云龙[20]运用 MR 研究发现,在 IVW 分析中,遗传决定的抑郁风险增加 2.72 倍,CHD 和心肌梗死的发病率相应增加 14% ($OR = 1.14; 95\% CI: 1.06 \sim 1.24; P = 1.0 \times 10^{-3}$)和 21% ($OR, 1.21; 95\% CI: 1.11 \sim 1.33; P = 2.0 \times 10^{-5}$)。房子熙[21]发现,抑郁症、注意缺陷多动障碍(ADHD)和 CHD 之间具有可能的因果关联,使用 IVW 法结果提示,抑郁症与 CHD 构成因果关系($OR = 2.780; 95\% CI: 1.309 \sim 5.904, P = 0.0078$),ADHD 与 CHD 存在因果关系 ($OR = 1.107; 95\% CI: 1.007 \sim 1.217, P = 0.0346$)。

4.5. 基因对 CHD 的影响

随着近年来研究水平和研究方法的提高,越来越多的医学研究者们从基因的角度剖析疾病的发生发展规律。流行病学研究证实,除了经典(如血脂异常、炎症因子)的危险因素,遗传因素参与 CHD 发病机制得到了医学研究者们普遍认同[22]。杨珺玥[23]基于 MR 研究以 MMP-9 基因 rs3918242 (C/T)为变量间接推断 MMP-9 水平和 CHD 发病风险相关($P < 0.05$),MMP-9 水平每增加 1 ng/ml,个体 CHD 的发病风险上升 8.1% ($OR = e^{0.078} = 1.081$)。而传统病例对照研究也显示,MMP-9 水平和 CHD 发病风险相关($P < 0.05$),MMP-9 水平每升高 1 ng/ml,CHD 的风险上升 1.5% ($OR = 1.015, 95\% CI: 1.01 \sim 1.02$)。

4.6. 血象对 CHD 的影响

CHD 的发生归根结底是血液问题引发的血流不畅。王浩桦等[24]的 MR 研究证明血脂六项指标:甘油三酯($OR = 1.402$)、总胆固醇($OR = 1.414$)、低密度脂蛋白($OR = 1.867$)、载脂蛋白 B ($OR = 1.738$)为 CHD 的危险因素,高密度脂蛋白($OR = 0.791$)为 CHD 的保护因素。王子贤等[25]运用 MR 探究了 486 种血液代谢物与 CHD 发生风险之间的因果关系,发现了 3 个代谢物(N-乙酰鸟氨酸、(Des-Arg 9)-缓激肽、丁二酰基肉碱)与增加 CHD 发生风险相关。杜冬杰等[26]采用 MR 发现残粒胆固醇(RC)与 CHD 发生风险之间的关联具有统计学意义($OR = 1.57; 95\% CI: 1.40 \sim 1.76, P = 2.01E-14$); RC 每增加一个标准差,CHD 风险将增加 57%。Zhao 等[27]的研究结果表明,白细胞计数和中性粒细胞计数与 CHD 风险增加显著相关($OR = 1.07; 95\% CI: 1.01 \sim 1.14; OR = 1.09, 95\% CI: 1.02 \sim 1.16$);并且单核细胞计数、嗜碱性粒细胞计数、淋巴细胞计数、嗜酸性粒细胞计数和 CHD 之间没有显著相关性($P > 0.05$)。张卫娜等[28]的 IVW 分析表明,尿

酸是 CHD 的危险因素($OR = 1.221$; 95% CI : 1.155~1.291), 也是充血性心力衰竭的危险因素($OR = 1.295$; 95% CI : 1.140~1.470); 尿酸每增加 1 个单位, CHD 发生风险将升高 22.1%, 充血性心衰发生风险将升高 29.5%。

4.7. 血压对 CHD 的影响

近年来, 国内外的大量研究显示, 高血压是导致心血管疾病的独立危险因素[29]。有数据表明, 60%~70% 的 CHD 患者都有高血压, 而高血压患者患 CHD 的比例比血压正常者高 3~4 倍。无论是收缩压升高还是舒张压升高, 都与 CHD 密切相关。当血压升高时, 血液对动脉血管壁的侧压力明显增加, 动脉壁长期承受比较高的压力, 很容易造成血管内皮的损伤。血液中的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)就会趁虚而入, 钻到内皮下, 进入动脉血管壁中, 造成动脉血管壁变硬变脆, 给心脏供血的冠状动脉发生上述变化, 就会导致 CHD 的发生。赵狄等[30]通过 MR 研究证明基因变异替代的收缩压变化每升高 10 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), CHD 发生风险增加($HR = 1.50$, 95% CI : 1.38~1.63)。

4.8. 2 型糖尿病对心肌梗死的影响

心血管疾病(CVD)是 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)最常见的并发症之一。有研究结果显示, 有 2 型糖尿病但无心血管疾病的患者, 比有心梗病史但无 2 型糖尿病的患者心梗风险更低。丁景苗等[31]的 MR 结果显示, 整体人群中 T2D 对心肌梗死(AMI)的因果效应呈正相关($OR = 1.06$; 95% CI : 1.04~1.09)。男性人群与总体人群的结果相似($OR = 1.03$; 95% CI : 1.02~1.04), 但是在女性人群中并没有观察到 T2D 与 AMI 的因果关系($OR = 1.01$; 95% CI : 1.00~1.02)。

4.9. 肾功能不全对 CHD 的影响

研究表明, 即使轻微的肾脏损伤也与许多心血管事件有关。初始阶段与动脉硬化、高血压、高血脂、炎症细胞基因组和血糖升高有关。随着肾功能的恶化, 会出现贫血、缺血、缺氧等对动脉壁及动脉粥样硬化斑块的损伤, 导致血栓形成, 进而促使血管硬化的形成[32]。Gaziano 等[33]通过 MR 研究发现受试者肌酐在 $Egfr < 60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 之间存在相关性, eGFR 每增加 $5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, CHD 风险增加 14% (95% CI : 3%~27%), 但不适用于 $eGFR > 105 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的患者, 在没有明显心血管疾病或糖尿病的人群中, 轻度至中度肾功能不全与 CHD 风险有因果关系。

4.10. 亚临床甲状腺功能减退症对 CHD 的影响

亚临床甲减能够影响血脂的代谢, 表现为 TC、LDL 增高和 HDL 降低; 还能够引起内皮功能紊乱, 其机制可能是由血管舒张物质一氧化氮(NO)减少所致。动脉粥样硬化发病的始动环节是血管内皮损伤, 进而促进了动脉粥样斑块的形成和进展, 这是导致 CHD 形成的重要因素。许建国[11]的 MR 研究发现, 甲状腺功能减退症($IVW \beta = 1.013$, 95% CI : 0.428~1.597, $P = 0.00068$)可作为独立危险因素导致 CHD 的发生。

4.11. 银屑病对 CHD 的影响

目前绝大部分研究结果均支持银屑病(psoriasis, PsO)患者中 CHD 的发生风险增加, 并且部分研究中调整其他传统 CHD 的危险因素后, PsO 仍能增加 CHD 的发病率, 说明 PsO 可能为 CHD 独立的危险因素; CHD 的发生与 PsO 的病程和疾病的严重程度存在一定相关性[34]。PsO 患者的 CHD 或心血管危险因素发生率增加, 沈长兵[35]的 TSMR 分析结果表明, 遗传预测的 CHD 与 PsO 发病风险存在显著性统计学意义 ($OR = 1.20$; 95% CI : 1.06~1.45, $P = 3.05E-03$), 证明 CHD 与 PsO 发病风险之间具有遗传学因果关系。

5. MR 在 CHD 中的机遇

随着基因技术的迅速发展，MR 的应用前景十分广阔。尽管 MR 不能完全取代随机对照试验，但在生物医学研究和临床实践中能够有助于更深入地理解健康和疾病之间的复杂关系。MR 能够给 CHD 的研究带来诸多机遇[36]：1) 探索因果关系：MR 可以帮助研究人员确定可改变的风险因素与结果之间的因果关系，从此层面发现哪些危险因素与 CHD 的发生存在因果关系。2) 选择治疗干预靶点：通过评估某个生物标志物或治疗目标与特定疾病之间的因果关系，研究人员可以优先选择有效的干预靶点，从而提高治疗效果[37][38]。3) 长期基于人群的干预：MR 尤其适用于长期基于人群甚至人种的干预研究。在某些情况下，难以实施大规模的随机对照试验，而 MR 可以作为一种更可行且简易的选择。总之，希望随着越来越多基因和疾病数据被积累共享，MR 将成为 CHD 研究的有力工具，为 CHD 的危险因素和防治提供新的思路。

6. MR 在 CHD 中的挑战

然而，CHD 相关的 MR 研究也存在一些局限性和挑战[39][40]。虽然 MR 可以为临床干预的效果方向提供定性信息，但遗传推导的估计可能与实际干预效果大小不一致[35]，因此，在使用 MR 方法时，需要将估计结果与实际临床数据相结合，进行综合评估。MR 研究在确定 CHD 复杂的机制或生物学路径方面有一定的局限性，因此需要进一步的实验研究来验证 MR 研究所发现的关联分析在流行病学病因推断方面的应用方兴未艾，与传统研究相比具有其独特优势，推动了疾病发病因素的研究。不可忽略的是，目前研究仍存在以下问题有待解决：1) 许多冠心病危险因素的 MR 研究存在报告不规范的问题，MR 分析本身也受到方法学局限性的制约。2) 已发表研究主要集中于欧洲人群，缺乏亚洲等其他人群相关研究报道。3) 缺乏因果关系证实后发病机制的进一步探索等，要求需要更大样本量、多人种验证及后续基础研究的跟进。

7. 总结

本文收集了近年来在 CHD 领域采用 MR 分析的一系列研究，基于目前发表的 MR 研究揭示了 CHD 与身高、腰臀比、吸烟、饮酒、肥胖、运动、抑郁、炎症、基因和血脂等血象之间存在因果关系；但与阻塞性睡眠呼吸暂停、牛奶摄入量及 rs4988235 基因无因果关系[41][42]。需要注意的是，部分 MR 研究结果与前期观察性研究结果不一致，比如抑郁、血同型半胱氨酸水平、阻塞性睡眠呼吸暂停等，我们应谨慎地解释这些差异，并综合考虑方法、样本和人群差异以及其他相关证据，同时未来还需要进一步研究和验证以获得更可靠的结论。总之，MR 分析能够研究多种类型的暴露因素与心血管疾病的关联，但推论的有效性取决于是否满足研究假设。尽管如此，MR 能用非人为干预的方式为暴露和结局的潜在因果关联提供重要的证据，应用前景广阔。未来，研究者应致力于开展高质量的 MR 研究，将全基因组关联分析与多组学分析相结合，以确定致病基因及潜在干预靶点，并结合既往观察性队列研究、生物学机制等多方面证据对潜在的因果关系进行综合解读，为冠心病的病因学研究和预防策略制定提供科学依据。

作者贡献

郑雨萌负责文章的构思、资料的收集与整理、论文撰写、对论文整体负责；窦津航负责文献/资料收集；邹国良对论文进行修改与审核。

基金项目

黑龙江省中医药科研项目(ZHY2023-163)。

利益冲突

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] Elosua, R., Sayols-Baixeras, S., Lluís-Ganella, C. and Lucas, G. (2014) Pathogenesis of Coronary Artery Disease: Focus on Genetic Risk Factors and Identification of Genetic Variants. *The Application of Clinical Genetics*, 7, 15-32. <https://doi.org/10.2147/tacg.s35301>
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612.
- [3] Gelman, A. (2018) Benefits and Limitations of Randomized Controlled Trials: A Commentary on Deaton and Cartwright. *Social Science & Medicine*, 210, 48-49. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2018.04.034>
- [4] Hilton Boon, M., Burns, J., Craig, P., Griebler, U., Heise, T.L., Vittal Katikireddi, S., et al. (2022) Value and Challenges of Using Observational Studies in Systematic Reviews of Public Health Interventions. *American Journal of Public Health*, 112, 548-552. <https://doi.org/10.2105/ajph.2021.306658>
- [5] Bowden, J. and Holmes, M.V. (2019) Meta-Analysis Andmendelianrandomization: A Review. *Research Synthesis Methods*, 10, 486-496. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1346>
- [6] Sekula, P., Del Greco M, F., Pattaro, C. and Köttgen, A. (2016) Mendelian Randomization as an Approach to Assess Causality Using Observational Data. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27, 3253-3265. <https://doi.org/10.1681/asn.2016010098>
- [7] 袁同慧, 李洪凯, 马韞韬, 等. 臀围与冠心病的因果推断——孟德尔随机化分析[J]. 卫生研究, 2020, 49(3): 362-367.
- [8] 李云霞, 李洪凯, 马韞韬, 等. 基于两样本孟德尔随机化的身高和冠心病风险之间因果关系[J]. 山东大学学报(医学版), 2020, 58(5): 107-114.
- [9] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578.
- [10] Rosoff, D.B., Davey Smith, G., Mehta, N., Clarke, T. and Lohoff, F.W. (2020) Evaluating the Relationship between Alcohol Consumption, Tobacco Use, and Cardiovascular Disease: A Multivariable Mendelian Randomization Study. *PLOS Medicine*, 17, e1003410. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003410>
- [11] 许建国. 非感染性疾病与冠心病共病因果关联推断的系统评价再评价和孟德尔随机化研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2023.
- [12] Zhou, T., Sun, D., Li, X., Fan, M., Heianza, Y., Manson, J., et al. (2019) Abstract P324: Body Mass Index, Walking Pace, and Risk of Coronary Heart Disease: A Mendelian Randomization and Mediation Analysis. *Circulation*, 139, AP324. https://doi.org/10.1161/circ.139.suppl_1.p324
- [13] 徐久攀. 生活方式及心血管危险因素与心率恢复的关系: 一项孟德尔随机化研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2023.
- [14] Chen, Q., Wu, Y., Gao, Y., Zhang, Z., Shi, T. and Yan, B. (2022) Effect of Visceral Adipose Tissue Mass on Coronary Artery Disease and Heart Failure: A Mendelian Randomization Study. *International Journal of Obesity*, 46, 2102-2106. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01216-x>
- [15] 丁国林, 史春立. 冠心病的不同病理过程及其临床表现[J]. 国外医学(老年医学分册), 2005, 26(5): 236.
- [16] 杨珺玥, 范思宇, 谭颖超, 等. NLRP3 水平与冠心病风险关联的孟德尔随机化研究[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2022, 43(1): 133-139.
- [17] Cupido, A.J., Asselbergs, F.W., Natarajan, P., Ridker, P.M., Hovingh, G.K. and Schmidt, A.F. (2022) Dissecting the IL-6 Pathway in Cardiometabolic Disease: A Mendelian Randomization Study on Both *IL6* and *IL6R*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88, 2875-2884. <https://doi.org/10.1111/bcp.15191>
- [18] Li, J., Hu, J., Han, X., Manson, J.E., Hu, F.B. and Liang, L. (2021) Abstract 10863: Genome-Wide Assessments of 138 Inflammatory Markers Identified Inflammatory Pathways Confer Cardiovascular Disease Risk. *Circulation*, 144, A10683. https://doi.org/10.1161/circ.144.suppl_1.10863
- [19] 杜敏, 王怡茹, 冯骁腾, 等. 基于“双心理论”的女性冠心病合并精神心理障碍发病机制及临床研究概况[J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46(6): 782-787.
- [20] 陆云龙. 抑郁与常见心血管疾病的双向因果关联: 孟德尔随机化研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2023.
- [21] 房子熙. 利用基因数据库探讨冠心病与精神疾病的相关性: 一项孟德尔随机化研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2022.

- [22] Cabrera, C.P., Ng, F.L., Nicholls, H.L., Gupta, A., Barnes, M.R., Munroe, P.B., *et al.* (2019) Over 1000 Genetic Loci Influencing Blood Pressure with Multiple Systems and Tissues Implicated. *Human Molecular Genetics*, **28**, R151-R161. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz197>
- [23] 杨珺玥. 基于生物信息学筛选冠心病相关生物标志物研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 东南大学, 2022.
- [24] 王浩桦, 丁子琛, 包绮晗, 等. 基于孟德尔随机化的血脂六项与冠心病因果关系研究[J]. 现代预防医学, 2023, 50(10): 1736-1742, 1753.
- [25] 王子贤, 赖伟华, 钟诗龙. 两样本孟德尔随机化方法分析血液代谢物与冠心病的因果关系[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(2): 272-278.
- [26] 杜冬杰, 陈健, 王诗悦, 等. 血残粒胆固醇水平与冠心病和心肌梗死风险的两样本孟德尔随机化研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(6): 510-516.
- [27] Zhao, Q., Liu, R., Chen, H., Yang, X., Dong, J. and Bai, M. (2023) White Blood Cells and Coronary Heart Disease: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Genetics*, **14**, Article 1127820.
- [28] 张卫娜, 郑丽, 刘德平. 尿酸与心房颤动、冠心病和充血性心力衰竭因果关联的两样本孟德尔随机化研究[J]. 中国心血管杂志, 2023, 28(5): 423-429.
- [29] Franklin, S.S., Khan, S.A., Wong, N.D., Larson, M.G. and Levy, D. (1999) Is Pulse Pressure Useful in Predicting Risk for Coronary Heart Disease? The Framingham Heart Study. *Circulation*, **100**, 354-360. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.4.354>
- [30] 赵狄, 郑武洪, Malik R 等. 血压与心血管病发生的关系: 线性与非线性孟德尔随机化分析[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(8): 714.
- [31] 丁景苗, 周晓蓉, 俞可, 等. 孟德尔随机化探究 2 型糖尿病与急性心肌梗死的性别特异性因果关系[J]. 现代预防医学, 2021, 48(12): 2120-2123, 2148.
- [32] 刘国保, 黎蕾, 华余强, 等. 轻-中度慢性肾功能不全与冠状动脉病变的相关性研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2018, 16(11): 79-82.
- [33] Gaziano, L., Sun, L., Arnold, M., *et al.* (2022) Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/Million Veteran Program. Mild-to-Moderate Kidney Dysfunction and Cardiovascular Disease: Observational and Mendelian Randomization Analyses. *Circulation*, **146**, 1507-1517.
- [34] 张娜, 张文良, 时景璞. 亚临床甲状腺功能减退与冠心病关系的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2011, 14(2): 125-129.
- [35] 沈长兵. 基于银屑病组学数据的 DNA 甲基化年龄分析、多效性位点与共同发病通路探索及孟德尔随机化研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2020.
- [36] 王晶, 张国燕, 程杉. 孟德尔随机化的良好实践——孟德尔随机化分析的常见设计、关键挑战及优化[J]. 首都医科大学学报, 2023, 44(6): 1087-1094.
- [37] Burgess, S., Mason, A.M., Grant, A.J., Slob, E.A.W., Gkatzionis, A., Zuber, V., *et al.* (2023) Using Genetic Association Data to Guide Drug Discovery and Development: Review of Methods and Applications. *The American Journal of Human Genetics*, **110**, 195-214. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.12.017>
- [38] Gill, D. and Burgess, S. (2022) The Evolution of Mendelian Randomization for Investigating Drug Effects. *PLOS Medicine*, **19**, e1003898. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003898>
- [39] Glynn, R.J. (2010) Promises and Limitations of Mendelian Randomization for Evaluation of Biomarkers. *Clinical Chemistry*, **56**, 388-390. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.142513>
- [40] Smith, G.D. (2004) Mendelian Randomization: Prospects, Potentials, and Limitations. *International Journal of Epidemiology*, **33**, 30-42. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh132>
- [41] 罗斌玉, 徐仕晗, 李逸雯等. 阻塞性睡眠呼吸暂停与心血管疾病的因果关系: 一项两样本孟德尔随机化研究[J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(10): 1137-1142.
- [42] Vissers, L.E.T., Sluijjs, I., Burgess, S., Forouhi, N.G., Freisling, H., Imamura, F., *et al.* (2021) Milk Intake and Incident Stroke and CHD in Populations of European Descent: A Mendelian Randomisation Study. *British Journal of Nutrition*, **128**, 1789-1797. <https://doi.org/10.1017/s0007114521004244>