

GLM7代谢指数各成分与脑卒中因果关系的孟德尔随机化研究进展

王一婷, 曹琦, 师强*

延安大学附属医院神经内科, 陕西 延安

收稿日期: 2026年4月28日; 录用日期: 2026年5月22日; 发布日期: 2026年5月29日

摘要

脑卒中是全球范围内致残和致死的主要原因之一, 糖脂代谢异常是其重要危险因素。传统观察性研究易受混杂偏倚和反向因果干扰, 孟德尔随机化(MR)利用遗传变异作为工具变量, 可提供更可靠的因果推断。GLM7指数是新近提出的一个综合代谢-衰老指标, 整合了年龄、BMI、空腹血糖、胰岛素、甘油三酯、LDL-C和HDL-C。由于年龄不具备遗传基础, 本综述聚焦于GLM7中的六个可遗传代谢成分, 系统梳理其与脑卒中的MR研究证据。通过检索PubMed、Web of Science、中国知网和万方数据库, 纳入符合条件的原始MR研究。结果发现: LDL-C (尤其是小密亚型)与缺血性卒中(特别是大动脉亚型)的因果关系证据最为充分(Grade 1); BMI和甘油三酯升高增加缺血性卒中风险(Grade 2); HDL-C对缺血性卒中具有保护作用但对脑出血风险增加(Grade 2/3); 血糖(以HbA1c为代表)和胰岛素抵抗与卒中风险正相关, 但空腹血糖和空腹胰岛素的直接证据尚不一致(Grade 3)。各成分对大动脉、小血管和心源性卒中的效应存在显著异质性。本文还探讨了GLM7复合指数进行MR分析的方法学框架, 包括遗传工具构建、水平多效性校正及与观察性研究的差异。未来需开展跨种族验证、多变量MR及GLM7全基因组关联研究, 以进一步明确该指数的因果效应。

关键词

GLM7, 孟德尔随机化, 脑卒中, 代谢指标, 因果关系

Progress in Mendelian Randomization Studies on the Causal Association of GLM7 Index Components with Stroke

Yiting Wang, Qi Cao, Qiang Shi*

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 王一婷, 曹琦, 师强. GLM7代谢指数各成分与脑卒中因果关系的孟德尔随机化研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 3483-3491. DOI: 10.12677/acm.2026.1652171

Abstract

Stroke is one of the leading causes of disability and mortality worldwide, and abnormalities in glycolipid metabolism are important risk factors. Traditional observational studies are susceptible to confounding bias and reverse causation, while Mendelian randomization (MR) utilizes genetic variants as instrumental variables, providing more reliable causal inference. The GLM7 index is a recently proposed composite metabolic-aging indicator integrating age, BMI, fasting glucose, insulin, triglycerides, LDL-C, and HDL-C. Since age lacks a genetic basis, this review focuses on the six heritable metabolic components of GLM7 and systematically summarizes MR evidence on their associations with stroke. Eligible original MR studies were identified through searches in PubMed, Web of Science, CNKI, and Wanfang databases. Results showed that LDL-C (especially small dense subtype) has the most robust causal association with ischemic stroke (particularly large artery stroke) (Grade 1). Elevated BMI and triglycerides increase the risk of ischemic stroke (Grade 2). HDL-C shows a protective effect against ischemic stroke but increases the risk of intracerebral hemorrhage (Grade 2/3). Glycemic traits (represented by HbA1c) and insulin resistance are positively associated with stroke risk, while direct evidence for fasting glucose and fasting insulin remains inconsistent (Grade 3). Significant heterogeneity exists in the effects of different components on large artery, small vessel, and cardioembolic stroke. This review also discusses methodological frameworks for conducting MR analysis on the composite GLM7 index, including genetic instrument construction, correction for horizontal pleiotropy, and expected differences from observational studies. Future studies should focus on cross-ethnic validation, multivariable MR, and genome-wide association studies of GLM7 to further clarify the causal effects of this index.

Keywords

GLM7, Mendelian Randomization, Stroke, Metabolic Indicators, Causal Association

Copyright © 2026 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

卒中是全球范围内导致死亡和长期残疾的主要原因之一，每年约有 1220 万新发病例，其中缺血性卒中约占 80%。尽管传统观察性研究已识别出高血压、糖尿病、血脂异常和肥胖等危险因素，但这些研究易受混杂偏倚和反向因果关系的干扰，难以得出可靠的因果推断。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)利用遗传变异作为工具变量，由于基因型在配子形成时随机分配，不受后天环境因素和疾病进程的影响，能够提供更稳健的因果证据，近年来越来越多地被应用于代谢因素与脑卒中因果关系的研究中。糖脂代谢异常是脑卒中发生发展的重要病理基础。2025 年, Wang 等[1]基于国家健康与营养调查(NHANES)数据库，开发了一种整合七个常规检验指标的新型复合糖脂指数——糖脂代谢 7 因子(glycolipid metabolism 7 factors, GLM7) [1]，其计算公式为： $GLM7 = \log_{10}[(\text{年龄} \times \text{BMI} \times \text{空腹血糖} \times \text{胰岛素} \times \text{TG} \times \text{LDL-C})/\text{HDL-C}]$ 。该指数旨在综合评估个体糖代谢与脂质代谢的整体平衡状态，较高的 GLM7 值通常提示胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱及相关代谢性疾病风险升高。GLM7 包含的七个成分覆盖了糖代谢(空腹血糖、胰岛素)、脂代谢(TG、LDL-C、HDL-C)和体脂分布(BMI)以及年龄等多个维度，能够较全面地反映机体的

代谢健康状况。在 NHANES 发现队列和 CHARLS 验证队列中, GLM7 对心血管疾病、糖尿病、肝病和癌症等疾病均显示出良好的预测效能, 其受试者工作特征曲线下面积(AUROC)达到 0.87~0.97, 优于 TyG 指数、AIP 等传统糖脂指数。尽管如此, 目前关于 GLM7 的研究尚处于起步阶段, 现有证据主要来自观察性队列研究, 其与脑卒中的因果关系仍需通过孟德尔随机化方法加以验证。值得注意的是, GLM7 原始定义中包含日历年龄(Age)。由于日历年龄不具备遗传基础(不存在决定个体出生年份的遗传变异), 无法作为 MR 研究的暴露变量, 且目前基于生物学年龄(如端粒长度)与脑卒中的 MR 证据尚不充分、异质性较大, 为保持因果推断的严谨性, 本综述聚焦于 GLM7 中具有遗传基础的六个代谢成分, 即 BMI、空腹血糖、胰岛素、甘油三酯、LDL-C 和 HDL-C, 系统梳理上述各成分与脑卒中的孟德尔随机化证据, 总结各成分的因果效应方向、证据强度及对脑卒中亚型的特异性影响, 并为未来开展 GLM7 复合指数的整体孟德尔随机化研究提供方法学参考。

2. 方法(文献检索与筛选)

本研究按照系统综述的规范进行。检索数据库包括 PubMed、Web of Science、中国知网(CNKI)和万方数据。检索时间范围为建库至 2026 年 4 月 15 日。中文检索词为: “孟德尔随机化” AND (“脑卒中” OR “缺血性卒中” OR “脑血管病”) AND (“体质指数” OR “血糖” OR “胰岛素” OR “甘油三酯” OR “低密度脂蛋白胆固醇” OR “高密度脂蛋白胆固醇”)。英文检索词为: (“Mendelian randomization” OR “MR”) AND (“stroke” OR “ischemic stroke”) AND (“BMI” OR “obesity” OR “glucose” OR “insulin” OR “triglyceride” OR “LDL-C” OR “HDL-C”)。纳入标准: 1) 暴露为 GLM7 指数中的任意一个组成成分(BMI、空腹血糖、胰岛素、甘油三酯、LDL-C、HDL-C); 2) 结局为脑卒中(包括缺血性卒中及其亚型: 大动脉卒中、小血管卒中、心源性栓塞); 3) 采用孟德尔随机化方法; 4) 原创研究。排除标准: 1) 非中英文文献; 2) 会议摘要、评论、信件; 3) 重复发表。由两名研究者独立筛选文献并提取数据。证据分级参照四级分级体系: Grade 1 为 IVW 显著且所有敏感性分析方法(MR-Egger、加权中位数等)方向一致且稳健; Grade 2 为 IVW 显著且敏感性分析方向一致但稳健性有限; Grade 3 为至少一种 MR 方法显著但存在不一致; Grade 4 为无显著因果关系或证据不足。根据上述检索策略, 共检索到相关文献 580 篇, 去重后剩余 420 篇。经阅读标题和摘要排除不相关文献 350 篇后, 纳入 70 篇进行全文阅读。全文筛选排除 41 篇(数据不完整 20 篇、无法获取全文 15 篇、非原创 6 篇), 最终纳入 29 篇原始孟德尔随机化研究(BMI 7 篇、空腹血糖 6 篇、胰岛素 4 篇、甘油三酯 4 篇、LDL-C 4 篇、HDL-C 4 篇)。文献筛选流程见图 1。GLM7 原始定义中包含日历年龄(Age, year)。由于日历年龄无法作为孟德尔随机化研究的暴露变量(不存在决定个体出生年份的遗传变异), 且目前基于生物学年龄(如端粒长度)与脑卒中的 MR 研究证据尚不充分、异质性较大, 为保持因果推断的严谨性, 本研究聚焦于 GLM7 中的可遗传代谢成分, 即 BMI、空腹血糖、胰岛素、甘油三酯、LDL-C 和 HDL-C 六个指标。

3. GLM7 各代谢成分与脑卒中的孟德尔随机化证据

3.1. 体质指数(BMI)

孟德尔随机化研究一致支持体质指数(BMI)升高与脑卒中风险增加存在因果关系。Li 等[2]基于 UK Biobank 和 GIANT 联盟的数据发现, 遗传预测的 BMI 每增加 1 个标准差, 缺血性卒中的风险增加约 16% (OR = 1.16, 95% CI 1.10~1.23)。Daghlas 等[3]进一步将效应聚焦于心源性栓塞亚型, 发现 BMI 每增加 1 个标准差, 心源性栓塞风险增加 20% (OR = 1.20, 95% CI 1.08~1.33), 并揭示凝血因子 XI 在其中介导了约 26% 的效应。Yang 等[4]同样证实 BMI 与缺血性卒中呈正相关($\beta = 0.16, P = 1.63 \times 10^{-5}$), 且效应主要集中在大动脉卒中。此外, Wang [5]等在多种族人群中验证了 BMI 对卒中风险的因果作用。尽管 Marini 等[6]

的研究未发现 BMI 与脑血管病的显著关联，但多数高质量 MR 研究支持 BMI 作为脑卒中的因果风险因素。综合证据分级为 Grade 2 (多数一致，存在个别阴性结果)。

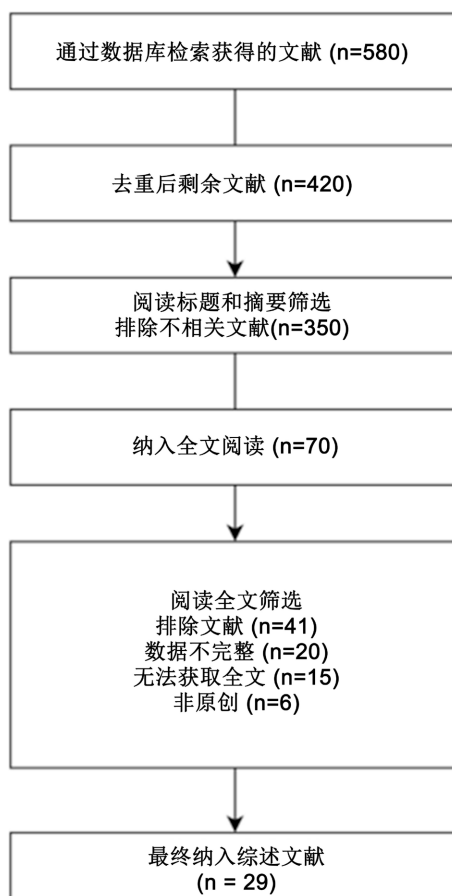


Figure 1. PRISMA flow diagram of literature screening
图 1. 文献筛选流程图

3.2. 空腹血糖(FBG)

空腹血糖与脑卒中的因果关系在不同 MR 研究中呈现一定的不一致性。Georgakis 等[7]利用大规模 GWAS 数据发现，遗传预测的 HbA1c (反映长期血糖水平)每增加 1%，缺血性卒中风险增加 36% (OR = 1.36, 95% CI 1.21~1.53)，尤其对大动脉卒中和中小血管卒中效应显著；但空腹血糖本身与卒中亚型无显著关联。进一步分析其方法学，Georgakis 等使用了来自 MAGIC 联盟的 133,010 例非糖尿病人群 GWAS 数据，仅筛选出 21 个与空腹血糖相关的 SNP 作为工具变量(F 统计量均>10)，统计功效相对有限(对卒中亚型的检测效能不足 50%)，这可能是空腹血糖未能检出显著关联的原因之一。Yuan 等[8]的研究则显示，空腹血糖每增加 1 mmol/L，大动脉卒中风险增加 71% (OR = 1.71, 95% CI 1.13~2.59)，对总体缺血性卒中也有提示性关联。该研究使用了更宽松的工具变量筛选标准($r^2 < 0.4$)，纳入了更多 SNP (共 71 个)，解释方差达 3.6%，统计功效更高，这或许解释了其与 Georgakis 等结果的差异。Lee 等[9]在韩国人群中未发现空腹血糖与卒中的显著因果关系(OR = 1.05, P = 0.062)，提示可能存在人群异质性。该研究基于韩国 KoGES 和 KCPS-II 数据，样本量较小(仅 42 个空腹血糖相关 SNP)，F 统计量偏低(部分 < 10)，存在弱工具偏倚风险，且东亚人群的遗传背景和代谢特征与欧洲人群不同，也可能导致效应估计的差异。综合现

有证据, 血糖代谢异常(以 HbA1c 为代表)与卒中风险增加相关, 但空腹血糖的直接因果证据尚不统一, 证据分级为 Grade 3。

3.3. 胰岛素

胰岛素抵抗而非空腹胰岛素水平本身, 可能是影响卒中风险的关键。Yuan 发现遗传预测的空腹胰岛素每增加 1 个对数单位, 小血管卒中风险增加 2.30 倍(OR = 2.30, 95% CI 1.04~5.09)。该研究使用的空腹胰岛素遗传工具来自 MAGIC 联盟(108,557 例非糖尿病人群), 仅 38 个 SNP, 解释方差仅 0.5%, F 统计量中等(约 12), 存在一定的弱工具偏倚可能, 这或许解释了其效应估计置信区间较宽的原因。Georgakis 等以胰岛素抵抗为暴露, 发现其与缺血性卒中(OR = 1.33)、大动脉卒中(OR = 1.60)和小血管卒中(OR = 1.63)均呈正相关。该研究采用了多性状 GWAS 识别的 53 个 SNP 作为胰岛素抵抗的工具变量, 这些 SNP 同时与空腹胰岛素、甘油三酯和 HDL-C 相关, 解释方差虽然仅 0.7%, 但工具变量经过严格的共定位验证, 水平多效性风险较低, 结果更为稳健。然而, Zhu 等[10]以胰岛素/胰岛素类似物药物靶点为暴露, 未发现与卒中的显著关联; 该研究暴露定义不同(药物靶点遗传代理而非生理性胰岛素水平), 且胰岛素类似物靶点仅有 1 个 SNP (INSR 基因), 统计功效极低, 阴性结果不能直接反驳生理性胰岛素抵抗的因果作用。de Ruiter 等[11]的性别分层 MR 分析也未证实空腹胰岛素与卒中的因果关系。该研究使用了性别特异性的空腹胰岛素 GWAS (女性仅 10 个 SNP, 男性仅 8 个), F 统计量偏低(女性 F = 19.5, 男性 F = 14.2), 且样本量有限(女性 261,920 例, 但卒中事件数较少), 统计功效不足以检测小效应量, 这可能是其阴性结果的主要原因。这些不一致可能与暴露定义(空腹胰岛素 vs 胰岛素抵抗)、卒中亚型及统计功效有关。证据分级为 Grade 3。

3.4. 甘油三酯(TG)

多数 MR 研究支持甘油三酯(TG)升高增加缺血性卒中风险, 尤其对大动脉和小血管亚型。Bai 等[12]发现遗传预测的 TG 每增加 1 个单位, 缺血性卒中风险增加 9% (OR = 1.09, 95% CI 1.03~1.15)。Georgakis 等[13]报告 TG 与小血管卒中风险正相关(OR = 1.15, 95% CI 1.05~1.27)。Qin 等[14]亦发现 TG 与大动脉卒中存在提示性关联(OR = 1.20, 95% CI 1.03~1.40)。然而, Zhao 等[15]在《Nature Communications》的研究中未发现 TG 与卒中的显著因果关系。总体而言, TG 升高与缺血性卒中风险增加的正向因果证据较为稳健, 证据分级为 Grade 2。

3.5. 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)

LDL-C 是脑卒中, 特别是大动脉粥样硬化性卒中的最强因果风险因素之一。Yu 等[16]发现小密 LDL-C (S-LDL-C)每增加 1 个标准差, 大动脉卒中风险增加 48% (OR = 1.48, 95% CI 1.12~1.96), 多变量校正后仍显著。Wang 等[17]也证实遗传预测的小 LDL 颗粒胆固醇与卒中(OR = 1.14)和大动脉卒中(OR = 1.34)风险增加相关。Cai 等[18]同样报告小 LDL 颗粒与大动脉卒中风险增加 31% (OR = 1.31, 95% CI 1.09~1.56)。Qin 等在单变量 MR 中观察到 LDL-C 与大动脉卒中的正相关(OR = 1.46), 但多变量校正后效应减弱, 提示可能部分由载脂蛋白 B 介导。综合来看, LDL-C (尤其是小密亚型)与缺血性卒中(尤其是大动脉亚型)的因果关系证据最为充分, 证据分级为 Grade 1。

3.6. 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)

HDL-C 与脑卒中的因果关系呈现复杂的双向特征。对于缺血性卒中, HDL-C 表现为保护因素。Bai 等发现 HDL-C 每升高 1 个单位, 卒中风险降低 7% (OR = 0.93, 95% CI 0.88~0.97)。Georgakis 等[13]进一步证实 HDL-C 升高与小血管卒中风险降低(OR = 0.85, 95% CI 0.78~0.92)及白质高信号体积减小相关。Qin

等也观察到 HDL-C 与小血管卒中的保护性关联(OR = 0.86, 95% CI 0.75~0.99)。然而, Wang 等发现 HDL-C 与脑出血风险增加相关(OR = 1.74, 95% CI 1.23~2.45), 提示 HDL-C 对缺血性和出血性卒中的效应方向相反。因此, HDL-C 对缺血性卒中的保护作用证据分级为 Grade 2, 而对脑出血的风险增加为 Grade 3 (证据较少)(表 1)。

Table 1. Summary of MR evidence for each metabolic component of GLM7 with stroke

表 1. GLM7 各代谢成分与脑卒中的 MR 证据汇总表

成分	研究数量	主要数据来源	卒中结局	效应方向与范围	敏感性分析一致性	多效性检验	证据分级
BMI	7 篇	GIANT, UK Biobank, MEGASTROKE	缺血性卒中、大动脉卒中、小血管卒中	正向, OR 范围 1.09~1.25	多数一致	无显著水平多效性	Grade 2
空腹血糖 (FBG)	6 篇	MAGIC, UK Biobank, MEGASTROKE	缺血性卒中、大动脉卒中	总体正向, 部分研究无显著关联	部分不一致	偶有多效性	Grade 3
胰岛素	4 篇	MAGIC, DIAGRAM, UK Biobank	小血管卒中、缺血性卒中	部分正向(胰岛素抵抗), 部分无关联	部分不一致	无显著多效性	Grade 3
甘油三酯 (TG)	4 篇	UK Biobank, GLGC, MEGASTROKE	大动脉卒中、小血管卒中	多数正向, 部分研究无显著关联	基本一致	无显著水平多效性	Grade 2
LDL-C	4 篇	UK Biobank, GLGC, MEGASTROKE	大动脉卒中、缺血性卒中	正向(尤其大动脉亚型), OR 范围 1.14~1.48	一致	无显著水平多效性	Grade 1
HDL-C	4 篇	UK Biobank, GLGC, MEGASTROKE	小血管卒中、缺血性卒中、脑出血	对缺血性卒中保护性(OR ≈ 0.85~0.93); 对脑出血风险增加	基本一致	无显著多效性	Grade 2 (缺血性卒中)/ Grade 3 (脑出血)

4. 各成分对脑卒中亚型的差异性效应

GLM7 各代谢成分对不同卒中亚型的因果效应存在显著差异。LDL-C (尤其是小密亚型)和甘油三酯主要增加大动脉粥样硬化性卒中(LAS)的风险, 其中 LDL-C 的效应最为稳健(OR 范围 1.31~1.48)。胰岛素抵抗和 HbA1c 同时增加大动脉和小血管卒中风险, 而 HDL-C 对缺血性卒中(特别是小血管亚型)具有保护作用。空腹血糖和 BMI 的效应相对广泛, 但空腹血糖的因果证据不如 HbA1c 明确。心源性栓塞(CES)与代谢指标的因果关联最弱, 除 BMI 外, 多数血脂和血糖指标未显示显著关联。值得注意的是, HDL-C 对脑出血(ICH)呈现风险增加效应, 提示其在出血性卒中中的不同作用机制。这些亚型特异性差异提示, 针对不同代谢通路的干预策略应基于卒中的病因学亚型进行个体化选择。

5. GLM7 复合指数进行孟德尔随机化分析的方法学探讨

5.1. GLM7 遗传工具构建的直接方法与间接方法

目前尚无针对 GLM7 复合指数的全基因组关联研究(GWAS), 因此构建其遗传工具可采用以下策略:

直接法是在大型队列(如 UK Biobank、中国慢性病前瞻性研究)中计算每位参与者的 GLM7 值($GLM7 = \log_{10}(Age \times BMI \times FBG \times Insulin \times TG \times LDL-C/HDL-C)$), 然后开展 GWAS 识别与 GLM7 显著相关的 SNP ($P < 5 \times 10^{-8}$), 以此作为工具变量。该方法能最直接地反映 GLM7 的综合效应, 但要求队列同时具备所有成分的测量数据和基因分型数据。间接法是利用多变量孟德尔随机化(MVMR)框架, 将 GLM7 的多个成分同时作为暴露纳入模型, 估计各成分的独立效应后加权组合。但该方法无法直接得到 GLM7 单一指数的因果估计。综合风险评分法是对每个成分的遗传风险评分(GRS)按 GLM7 公式进行加权(取乘积后取对数), 然后将该综合 GRS 作为工具变量。这种方法计算简便, 但需注意各成分之间的相关性可能引入共线性问题。

5.2. 水平多效性的挑战与校正方法

GLM7 作为一个涵盖糖脂代谢、胰岛素敏感性和衰老的多维度复合指标, 其遗传工具极易通过多个生物学通路影响卒中结局, 水平多效性风险较高。应对策略包括: 1) 在工具变量筛选中, 利用 PhenoScanner 等数据库排除与已知混杂因素(如血压、炎症因子)相关的 SNP; 2) 采用 MR-Egger 回归, 通过截距项检验是否存在方向性多效性, 若截距不显著($P > 0.05$)则提示无水平多效性; 3) 使用加权中位数法, 该方法在至少 50% 的工具变量有效时仍能提供稳健估计; 4) 应用 MR-PRESSO 方法检测并剔除离群 SNP, 校正多效性偏倚; 5) 开展多变量 MR, 将潜在的混杂因素(如血压、降脂药物使用)纳入模型进行调整。

5.3. 与观察性研究的预期差异

由于观察性研究易受混杂因素(如生活方式、社会经济状态)和反向因果(卒中前代谢改变)的影响, 往往高估暴露与结局的关联强度。而 MR 研究利用遗传变异作为工具变量, 反映的是终生暴露效应, 不受反向因果干扰。因此, 预期 GLM7-MR 研究的效应值(OR)可能低于观察性研究报道的效应。例如, BMI 与卒中的观察性研究中 HR 可达 1.5~2.0, 而 MR 研究中的 OR 多在 1.1~1.3 之间。此外, HDL-C 在观察性研究中表现为一致的保护因素, 但 MR 研究提示其对缺血性卒中的保护效应较小, 且对脑出血可能存在风险。这些差异恰恰体现了 MR 研究在因果推断中的价值。

6. GLM7 各成分间的潜在交互作用及多变量 MR 方法学探讨

GLM7 各代谢成分并非独立影响脑卒中风险, 而是通过复杂的病理生理网络相互关联。从生物学机制看, 胰岛素抵抗可促进脂肪组织脂解, 增加游离脂肪酸释放, 进而升高甘油三酯(TG)和极低密度脂蛋白(VLDL)水平; 同时, 高血糖状态可通过氧化应激和炎症反应加剧胰岛素抵抗, 形成恶性循环。LDL-C (尤其是小而密亚型)与甘油三酯在动脉粥样硬化斑块形成中具有协同效应: TG 升高可促进小密 LDL 颗粒的生成, 而小密 LDL 更易被氧化并穿透血管内皮, 加速大动脉粥样硬化。HDL-C 则通过胆固醇逆转运和抗炎作用, 部分抵消上述有害效应。这些代谢通路的重叠提示, 单一成分的独立效应可能低估了联合暴露的真实风险。

目前, 多数 MR 研究采用单变量分析, 仅评估单个代谢成分与卒中的因果效应, 忽略了成分间的交互作用和中介效应。为量化各成分的独立及交互效应, 多变量孟德尔随机化(Multivariable MR, MVMR)提供了一种有效工具。MVMR 可在同一模型中纳入多个相关暴露, 通过调整其他暴露的影响, 估计每个暴露的“直接”因果效应。例如, 当同时将 BMI、空腹血糖和 LDL-C 纳入 MVMR 模型时, 可解析 BMI 对卒中的效应是否完全由血糖和血脂介导。此外, MVMR 还可通过纳入乘积项(如 $BMI \times TG$)检验乘法交互作用, 或通过分层分析(如按 HDL-C 水平分层)检验加法交互作用。

针对 GLM7 复合指数, 未来的 MVMR 研究可采取以下策略: 1) 将 GLM7 的六个成分同时作为暴露纳入 MVMR 模型, 估计各成分的独立效应, 识别出真正驱动卒中风险的核心成分; 2) 构建“成分-成

分”交互项的遗传工具(如 SNP 与 SNP 的乘积), 检验是否存在显著的乘法交互作用; 3) 采用网络孟德尔随机化(Network MR)方法, 将多个成分纳入中介分析框架, 阐明因果通路中的级联效应(例如: BMI → 胰岛素抵抗 → TG → 小密 LDL → 大动脉卒中)。这些方法的应用将有助于揭示 GLM7 各成分之间复杂的因果关系, 为代谢综合征的精准干预提供理论依据。

7. 讨论与展望

7.1. 主要发现总结

本综述系统梳理了 GLM7 六个代谢成分与脑卒中的孟德尔随机化证据。主要发现包括: 1) BMI、LDL-C 和甘油三酯升高一致增加缺血性卒中风险, 尤其影响大动脉和小血管亚型; 2) 血糖代谢异常(以 HbA1c 为代表)与卒中风险增加相关, 但空腹血糖的直接因果证据尚存争议; 3) 胰岛素抵抗而非空腹胰岛素水平是卒中(特别是小血管亚型)的因果风险因素; 4) HDL-C 对缺血性卒中具有保护作用, 但可能增加脑出血风险; 5) 不同成分对卒中亚型的效应存在显著差异, LDL-C 主要作用于大动脉卒中, 胰岛素抵抗和 HbA1c 同时影响大动脉和小血管卒中。

7.2. 当前证据的局限性

现有 MR 证据存在以下局限: 1) 多数研究基于欧洲人群, 缺乏跨种族验证, GLM7 最初在中国人群中提出, 需东亚人群数据验证; 2) 部分成分(如胰岛素)的遗传工具解释方差较低, 可能存在弱工具偏倚; 3) 各研究对暴露的定义不一致(如空腹血糖 vs HbA1c, 空腹胰岛素 vs 胰岛素抵抗), 导致结果异质性; 4) 多数研究未排除降糖、降脂药物的影响, 可能引入偏倚; 5) 卒中结局主要来自 MEGASTROKE 等欧洲数据集, 亚型分类可能存在错分。

7.3. 未来研究方向

未来研究应重点关注: 1) 开展 GLM7 复合指数的 GWAS, 直接评估其与卒中的因果关系; 2) 在东亚人群中验证 GLM7 各成分的 MR 结果; 3) 采用多变量 MR 和中介分析, 解析各成分之间的相互作用及中介通路(如炎症、凝血); 4) 利用药物靶点 MR 评估降糖、降脂药物对不同卒中亚型的差异化效应; 5) 探索非线性 MR, 检验是否存在阈值效应。

8. 结论

GLM7 中的六个代谢成分(BMI、空腹血糖、胰岛素、TG、LDL-C、HDL-C)与脑卒中存在不同程度的因果关联。其中, LDL-C、BMI 和甘油三酯的证据最为充分, HDL-C 对缺血性卒中具有保护作用但需警惕出血风险, 空腹血糖和胰岛素的因果证据尚需进一步验证。各成分对不同卒中亚型的效应存在差异, 提示代谢管理应基于病因学亚型进行个体化策略。未来针对 GLM7 复合指数的孟德尔随机化研究有望为代谢综合征的卒中预防提供新的因果证据。

参考文献

- [1] Wang, Z., Chen, S., Feng, X., Chen, X., Evans, P.C., Strijdom, H., *et al.* (2025) GLM7—A Novel Composite Glycolipid Index Derived from Routine Health Indicators for Enhanced Diagnosis and Prediction of Multimorbidity. *Advanced Science*, **12**, e10552. <https://doi.org/10.1002/advs.202510552>
- [2] Li, G., Zhang, H. and Jiang, J. (2024) Genetic Associations of Childhood and Adult BMI on Chronic Heart Failure and Ischemic Stroke: A Mendelian Randomization. *IJC Heart & Vasculature*, **52**, Article 101425. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2024.101425>
- [3] Daghlas, I. and Gill, D. (2024) Mechanisms of Hypercoagulability Driving Stroke Risk in Obesity: A Mendelian

- Randomization Study. *Neurology*, **103**, e209431. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000209431>
- [4] Yang, R., Zhang, T. and Han, F. (2024) Disentangling the Genetic Overlap between Ischemic Stroke and Obesity. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **16**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01555-x>
- [5] Wang, X., Chen, H., Chang, Z., Zhang, J. and Xie, D. (2024) Genetic Causal Role of Body Mass Index in Multiple Neurological Diseases. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 7256. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57260-2>
- [6] Marini, S., Merino, J., Montgomery, B.E., Malik, R., Sudlow, C.L., Dichgans, M., *et al.* (2020) Mendelian Randomization Study of Obesity and Cerebrovascular Disease. *Annals of Neurology*, **87**, 516-524. <https://doi.org/10.1002/ana.25686>
- [7] Georgakis, M.K., Harshfield, E.L., Malik, R., Franceschini, N., Langenberg, C., Wareham, N.J., *et al.* (2021) Diabetes Mellitus, Glycemic Traits, and Cerebrovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *Neurology*, **96**, e1732-e1742. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000011555>
- [8] Yuan, S., Mason, A.M., Burgess, S. and Larsson, S.C. (2022) Differentiating Associations of Glycemic Traits with Atherosclerotic and Thrombotic Outcomes: Mendelian Randomization Investigation. *Diabetes*, **71**, 2222-2232. <https://doi.org/10.2337/db21-0905>
- [9] Lee, S.H., Kimm, H., Lee, B., Nam, C.M., Kim, S.Y., Lee, S., *et al.* (2024) Causal Effect of Fasting Serum Glucose on Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Multivariable Mendelian Randomization. *Epidemiology and Health*, **46**, e2024096. <https://doi.org/10.4178/epih.e2024096>
- [10] Zhu, Y., Li, M., Wang, H., Yang, F., Pang, X., Du, R., *et al.* (2023) Genetically Proxied Antidiabetic Drugs Targets and Stroke Risk. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 681. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04565-x>
- [11] de Ruiter, S.C., Tschiderer, L., Grobbee, D.E., Ruijter, Y.M., Willeit, P., den Ruijter, H.M., *et al.* (2025) Diabetes, Glycaemic Traits and Cardiovascular Disease in Females and Males: Observational and Mendelian Randomisation Analyses in the UK Biobank. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **27**, 3789-3799. <https://doi.org/10.1111/dom.16406>
- [12] Bai, W., Zhou, G., Jiang, H., Li, X. and Shao, J. (2025) Shared Genetic Architecture between Stroke and Blood Lipids: A Large-Scale Genome-Wide Cross-Trait Analysis. *Human Genomics*, **19**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1186/s40246-025-00789-8>
- [13] Georgakis, M.K., Malik, R., Anderson, C.D., Parhofer, K.G., Hopewell, J.C. and Dichgans, M. (2020) Genetic Determinants of Blood Lipids and Cerebral Small Vessel Disease: Role of High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Brain*, **143**, 597-610. <https://doi.org/10.1093/brain/awz413>
- [14] Qin, H., Yang, F., Zhao, H., Zhao, J., Lin, S., Shang, Y., *et al.* (2023) Associations of Lipids and Lipid-Lowering Drugs with Risk of Stroke: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article ID: 1185986. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1185986>
- [15] Zhao, Y., Zhuang, Z., Li, Y., Xiao, W., Song, Z., Huang, N., *et al.* (2024) Elevated Blood Remnant Cholesterol and Triglycerides Are Causally Related to the Risks of Cardiometabolic Multimorbidity. *Nature Communications*, **15**, Article ID: 2451. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46686-x>
- [16] Yu, X., Shen, G., Zhang, Y., Cui, C., Zha, Y., Li, P., *et al.* (2024) Genetically Predicted Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Ischemic Stroke Subtype: Multivariable Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article ID: 1404234. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1404234>
- [17] Wang, R., Huang, S., Li, H., Yang, Y., Chen, S. and Yu, J. (2022) Genetic Determinants of Circulating Metabolites and the Risk of Stroke and Its Subtypes. *European Journal of Neurology*, **29**, 3711-3719. <https://doi.org/10.1111/ene.15549>
- [18] Cai, H., Cai, B., Liu, Z., Wu, W., Chen, D., Fang, L., *et al.* (2020) Genetic Correlations and Causal Inferences in Ischemic Stroke. *Journal of Neurology*, **267**, 1980-1990. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09786-4>