

孟德尔随机化分析在静脉血栓栓塞症中的应用

Application of Mendelian randomization analysis in venous thromboembolism

严疆豪(Yan Jianghao), 罗军(Luo Jun)*

新疆医科大学第一附属医院血管甲状腺外科, 乌鲁木齐 830011

Vascular and Thyroid Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

提要: 静脉血栓栓塞症(VTE)是一种常见的疾病,包括深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE)。针对VTE的预防和治疗策略一直是医学领域的研究热点。孟德尔随机化分析作为一种近年较热门的统计学方法,基于全基因组关联分析(GWAS),用于推断暴露因素与结局变量之间的因果关系,为临床决策提供证据。本综述旨在探讨孟德尔随机化分析在静脉血栓栓塞症中的应用,并总结其对该领域的贡献和未来发展趋势。

关键词: 孟德尔随机化; 静脉血栓栓塞症; 深静脉血栓形成; 肺栓塞

[中图分类号] R543.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)03-0141-04

DOI:10.3969/j.issn.1009-6213.2024.03.009

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)是一种常见的疾病,其发生率和致死率随年龄增长而增加。VTE发病机制复杂,关于其预防与治疗策略的研究是医学领域经久不衰的主题之一。近年来,孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)在VTE的发病机制、风险预测及治疗靶点等领域逐步应用。本文将对其发展及应用现状进行综述。

1 静脉血栓栓塞症

静脉血栓栓塞包括深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE),是全球心血管疾病死亡的第三大常见原因,仅次于心肌梗死和中风^[1]。DVT可导致PE和血栓形成后综合征(post-thrombotic syndrome, PTS)等不良后果,严重影响患者生活质量,甚至导致死亡。因此,积极探究VTE相关危险因素,并尽早进行干预至关重要^[2]。

2 孟德尔随机化分析的原理

孟德尔随机化是一种基于大样本的全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS),使用遗传变异来评估危险因素(如生物标志物)是否

对疾病结局有因果效应的方法^[3]。该方法利用基因具有固定性及孟德尔第一、第二遗传定律,即亲代等位基因在减数分裂过程中会随机分配给子代,类似于随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),且基因与结局的关系不会受到出生后社会环境、行为习惯等混杂因素的干扰,从而有效避免传统临床试验中可能存在的偏倚和伦理问题^[4],可谓“大自然创造”的随机双盲实验。孟德尔随机化分析广泛用于探讨与VTE相关的暴露因素,本文将从以下几方面总结MR分析在VTE中的研究进展。

3 孟德尔随机化分析在静脉血栓栓塞症中的应用

3.1 疾病相关因素分析

3.1.1 血栓相关基因靶点与发病机制 孟德尔随机化分析可以帮助研究人员进一步理解血栓相关基因在VTE发病机制中的作用。通过评估基因变异对于血栓形成、凝血酶原水平和凝血酶活性等生物标志物的调节作用,揭示血栓形成的潜在机制和路径。Shuai Yuan等^[5]选取UKB及FinnGen数据库进行MR分析发现,基因预测的VWF、纤溶酶原激活物抑制剂1(SERPINE1, PAI-1)、ephrin-b型受体4(EPHB4)、酪氨酸-蛋白激酶受体3(TYRO3)、肿瘤

* 通讯作者: 罗军, Email: xmuluo@163.com

坏死因子受体超家族成员 11A (TNFRSF11A) 和 BOC 水平与 VTE 发生风险存在因果关系。

3.1.2 新靶标的发现 通过整合孟德尔随机化分析的结果和其他大规模基因组学研究数据,研究人员可以发现新的靶标和治疗策略。这有助于开发针对 VTE 的新型药物和治疗方法,为患者提供更好的治疗选择和疾病管理策略。过去二十年,非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)引起的心血管不良事件日益增多。Paola Dongiovanni 等^[6]在探究非酒精性脂肪性肝病与心血管病关系时进行 MR 分析发现与 NAFLD 相关的遗传变异中, MBOAT7(rs641738 T-等位基因)变异可能会增加静脉血栓栓塞发生风险($P = 0.001$)。

3.1.3 细胞因子和生化指标与 VTE 唐仕浩等^[7]使用包含 8 293 人的 GWAS 数据库探究了 41 个细胞因子与 DVT 及下肢 DVT 的关系,验证出白细胞介素 12p70 与深静脉血栓存在显著的正向因果效应。Haoyi Weng 等人^[8]使用中国的 GWAS 数据库,采用两样本孟德尔随机化分析证实了血清尿酸水平与 VTE 的发生存在因果关系。Lp(a)(脂蛋白(a))相关研究发现,Lp(a)与血栓形成和纤溶系统有关。然而,孟德尔随机化分析的两项研究^[9],一项包括 41 000 多名个体的遗传学研究,另一项包括 4 607 名静脉血栓患者的研究,都没有发现 Lp(a)与静脉血栓形成之间的关联。

3.2 疾病之间的关系分析

3.2.1 探究两种疾病之间的关联 Jonas Ghose 等^[10]使用双向孟德尔随机化研究了静脉血栓和动脉血栓形成所具有的共同临床危险因素,发现动脉血栓形成的一些危险因素与静脉血栓形成的风险方向一致(例如体重指数和吸烟),而其他危险因素则不一致(例如收缩压和甘油三酯水平)。其中,收缩压降低与 VTE 发生风险存在因果关系,而收缩压升高与动脉血栓形成存在因果关系。

3.2.2 临床实践应用 在基于孟德尔随机化分析的静脉血栓栓塞症研究基础上,如何将其应用到临床实践具有重要意义。例如,在制定个性化治疗方案和预后评估方面,需要将相关研究成果与临床实践相结合,制定具体方案,并在临床中进行验证和评价。这需要医学、生物信息学等多方专家共同合作,以推进孟德尔随机化分析在 VTE 临床实践中的

应用。Milad Nazarzadeh 等^[11]在临床大数据分析的基础上进行了两样本孟德尔随机化分析验证,得出如下结论“由基因决定的收缩压,每升高 20 mmHg,可使 VTE 风险降低 31% [OR: 0.69 (95%CI: 0.57~0.83)]。当将 VTE 分为 DVT 和 PE 进行单独分析时,这种因果关联也是一致的, [OR: 0.72, (95%CI: 0.56~0.93)] 和 [OR: 0.71, (95%CI: 0.54~0.93)]”。由此证实血压降低会增加 VTE 发生风险,故在临床工作中有 VTE 易感因素的患者降压应谨慎进行。

3.3 预测因素分析

3.3.1 疾病监测和早期干预 借助孟德尔随机化分析结果,可以发现 VTE 患者的早期监测和干预特征。通过对特定基因变异与疾病之间的关联进行分析,可以筛选出潜在的高风险个体,并进行密切监测和早期干预。这有助于早期发现病变和风险,提供更有效的治疗机会,降低疾病的严重程度和减少并发症的发生。既往观察性研究因随访时间较长而缺乏儿童期肥胖与成人 VTE 之间的研究,朱冬梅等^[12]在样本量为 13 848 例的儿童早期生长遗传学数据集中筛选出 6 个与儿童期肥胖相关的 SNP 作为暴露因素,样本量为 33 7159 例的深静脉血栓形成数据库作为结局,将二者进行两样本孟德尔随机化分析后证实,儿童期肥胖与成人 VTE 之间存在正向因果关系,儿童期肥胖是成人深静脉血栓形成的危险因素 [OR: 1.004, 95%CI: 1.002~1.006, $P < 0.001$]。基于以上结果,可以对存在儿童期肥胖史的成年人进行积极监测,早期干预以防 VTE 的发生^[12]。另外还有两样本孟德尔随机化研究发现肾功能下降与静脉血栓栓塞风险增加具有因果关系,log 转换 eGFR 增加一个单位时,VTE 的 OR 为 2.93 (95%CI: .25-6.84; $P = 0.013$)。故在临床工作中,可依据加强对肾功能受损患者的 VTE 筛查,及时干预,从而降低肾功能不全患者的 VTE 发生率^[13]。

3.3.2 VTE 预防策略的研究 孟德尔随机化分析还可以为 VTE 预防策略的研究提供有力支持。通过分析 VTE 相关的基因变异对预防策略的响应,可以评估特定策略的有效性。马梦怀^[14]所进行的一项两样本孟德尔随机化结果表明:血浆 ALA、DHA 及 OA 是 VTE 的保护因素,可以在食品及食品添加剂中添加此类不饱和脂肪酸来预防 VTE 的发生。此外,Min Seo Kim 等^[15]进行 Meta 分析结果认

为体重指数(body mass index, BMI)的增加与冠心病、心力衰竭、心房颤动、全因中风、出血性中风、缺血性中风、高血压、主动脉瓣狭窄、肺栓塞和静脉血栓栓塞的高风险相关。其随后进行MR分析结果表明,肥胖对上述除中风以外的所有指标都具有因果关系。BMI每升高1 kg/m²,深静脉血栓(效应值1.10)与肺栓塞(效应值1.06)的风险增加,二者具有因果关系,故可从控制人群的BMI入手,加强健康宣教,以期减少日后DVT的发生。

3.4 验证分析

3.4.1 验证观察性研究结果 临床观察性研究易受混杂因素与反向因果影响,且无法分辨二者的因果关系,借助MR分析,可解决上述问题。作为随机对照试验的替代方法,MR研究越来越多地被用于加强观察性研究中有关联的因果推断。与观察性研究结果一致,MR分析证实身高增长会增加VTE发生风险,尤其会增加DVT的发生风险^[16]。既往观察性研究表明,循环脂肪因子浓度与VTE的风险增加有关,但是尚不清楚二者间是否存在因果关系。Xiao等^[17]进行两样本孟德尔随机化分析后证实循环脂肪因子中的循环瘦素水平是VTE(OR=1.96; $P<0.001$)、DVT(OR=2.52; $P<0.001$)和PE(OR=2.26; $P<0.001$)的危险因素,在多变量IVW分析中,在控制循环瘦素水平后,BMI对PE的因果影响(OR=1.25, $P=0.293$)不再显著,由此证明它可能是BMI对PE风险的潜在中介。因此,干预肥胖患者的BMI值及循环瘦素水平可能会降低PE的风险,与观察性研究结果一致。此外,既往观察性研究对于糖尿病是否是VTE的危险因素存在争议,Song Hu等人^[18]进行MR分析结果认为VTE与糖尿病之间无因果关系。

3.4.2 MR结果与观察性研究结果相悖 既往观察性研究认为动脉粥样硬化会增加VTE发生率,且VTE也会增加动脉粥样硬化的发生率,而双向孟德尔随机化分析认为二者之间并无因果关系^[19]。观察性研究发现癌症患者患静脉血栓风险增加,有VTE病史者患癌风险也增加,Naomi Cornish等^[20]在进行双向孟德尔分析后认为二者在基因遗传易感性角度分析不相关,VTE的发生可能是患癌后及治疗中的病理生理改变。

4 结论与展望

综上所述,孟德尔随机化分析在静脉血栓栓塞症的研究中具有广泛的应用前景。通过揭示暴露因素与疾病之间的因果关系、研究基因在疾病机制中的作用、评估预防策略,甚至发现新的治疗靶标,可以为静脉血栓栓塞症的预防、诊断、治疗和管理提供更加精准和个性化的方法。然而,由于其特殊性质和限制,需要与其他研究方法相结合,加强数据共享和资源整合,进而增强这些研究结果的可靠性和适用性。未来的研究应进一步拓展应用场景、完善研究设计和分析方法,并注重实践、验证和评估,以促进其在VTE研究和临床实践中的发展和应用,为VTE的预防和治疗提供更有效的策略,从而提高患者的生活质量。

作者贡献声明 严疆豪负责文献检索及文章撰写;罗军负责研究指导及审阅文章

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wendelboe A M, Raskob G E. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects[J]. *Circ Res*, 2016, 118(9): 1340-1347.
- [2] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. *中华血管外科杂志*, 2017, 02(04): 201-208.
- [3] 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.
- [4] 王玉琢, 沈洪兵. 孟德尔随机化研究应用于因果推断的影响因素及其结果解读面临的挑战[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(8): 6.
- [5] Yuan S, Titova O E, Zhang K, et al. Plasma protein and venous thromboembolism: prospective cohort and Mendelian randomisation analyses[J]. *Br J Haematol*, 2023, 201(4): 783-792.
- [6] Dongiovanni P, Paolini E, Corsini A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease or metabolic dysfunction-associated fatty liver disease diagnoses and cardiovascular diseases: From epidemiology to drug approaches[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(7): e13519.
- [7] 唐仕浩, 张堃, 刘春贵, 等. 孟德尔随机化探究细胞因子

- 与深静脉血栓的因果效应[J]. 现代预防医学, 2021, 48(4):759-764.
- [8] Weng H, Li H, Zhang Z, et al. Association between uric acid and risk of venous thromboembolism in East Asian populations: a cohort and Mendelian randomization study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 39: 100848.
- [9] Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein (a) for various diseases[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(1):87-100.
- [10] Ghouse J, Tragante V, Ahlberg G, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 93 risk loci and enables risk prediction equivalent to monogenic forms of venous thromboembolism[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(3):399-409.
- [11] Nazarzadeh M, Bidel Z, Mohseni H, et al. Blood pressure and risk of venous thromboembolism: a cohort analysis of 5.5 million UK adults and Mendelian randomization studies[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(3):835-842.
- [12] 朱冬梅, 张家雄, 刘贻尚, 等. 两样本孟德尔随机化法分析儿童期肥胖与成人深静脉血栓形成的因果关联[J]. *中国血管外科杂志(电子版)* 2021 年 13 卷 3 期 245-248, 255 页 ISTIC, 2021
- [13] Yuan S, Bruzelius M, Larsson S C. Causal effect of renal function on venous thromboembolism: a two-sample Mendelian randomization investigation[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2022, 53(1):43-50.
- [14] 马梦怀. 血浆不饱和脂肪酸与 13 种血管性疾病的因果关联: 两样本孟德尔随机化研究[D]: 浙江大学, 2023.
- [15] Kim M S, Kim W J, Khera A V, et al. Association between adiposity and cardiovascular outcomes: an umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(34):3388-3403.
- [16] Roetker N S, Armasu S M, Pankow J S, et al. Taller height as a risk factor for venous thromboembolism: a Mendelian randomization meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(7):1334-1343.
- [17] Xiao W, Li J, Feng T, et al. Circulating adipokine concentrations and the risk of venous thromboembolism: A Mendelian randomization and mediation analysis[J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1113111.
- [18] Hu S, Tan J S, Hu M J, et al. The causality between diabetes and venous thromboembolism: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. *Thromb Haemost*, 2023, 123(9):913-919.
- [19] Hu M, Gong Z, Yang Y. Mendelian randomization study does not support a bidirectional link between atherosclerosis and venous thromboembolism[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(9):1265-1275.
- [20] Cornish N, Haycock P, Brenner H, et al. Causal relationships between risk of venous thromboembolism and 18 cancers: a bidirectional Mendelian randomization analysis[J]. *Int J Epidemiol*, 2024, 53(1):dyad170.

(收稿日期: 2024-02-23)

(本文编辑: 钱婷婷; 本文审校: 叶絮)