

# 20种氨基酸与冠心病的因果关联： 孟德尔随机化研究

杨慧敏<sup>1,2</sup>, 龚万里<sup>1,2</sup>, 侯雅琪<sup>1,2</sup>, 吴静<sup>2,3</sup>, 王洋<sup>1,2</sup>, 贺培凤<sup>2</sup>, 于琦<sup>1,2</sup>

(1.山西医科大学管理学院,山西 晋中 030600; 2.临床决策研究大数据山西省重点实验室,山西 太原 030001;  
3.山西医科大学医学科学院,山西 晋中 030600)

**摘要:** **目的** 利用孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法评估遗传预测的氨基酸水平与冠心病(coronary heart disease, CHD)之间的因果关系。**方法** 基于OpenGWAS和FinnGen数据库的公开数据集,从遗传学角度探讨20种氨基酸与CHD的全基因组关联结果。同时利用贝叶斯加权孟德尔随机化(Bayesian weighted Mendelian randomization, BWMR)方法验证相关性,反向MR评估逆向关系。随后,进行敏感性分析减弱异质性和水平多效性的影响。最后,通过多变量孟德尔随机化(multivariate Mendelian randomization, MVMR)方法确定氨基酸对CHD的独立调节作用。**结果** 逆方差加权法表明,丙氨酸(OR=1.151, 95%CI:1.029~1.288, P=0.014)和谷氨酰胺(OR=1.087, 95%CI:1.002~1.179, P=0.044)正向调节CHD的发生发展,而较高甘氨酸的水平(OR:0.921, 95%CI:0.881~0.963, P<0.001)与较低CHD风险相关,通过Bonferroni校正将整体显著性水平控制在0.05以内。BWMR强化因果关联的可靠性,Cochran's Q检验、MR-Egger截距检验和MR-PRESSO全局检验证明结果稳健(P<0.05)。在反向MR分析中,CHD风险与酪氨酸(OR=1.029, 95%CI:1.007~1.052, P=0.010)水平呈正相关。MVMR提示甘氨酸(OR=0.879, 95%CI:0.775~0.997, P=0.004)对CHD的独立调节作用。而丙氨酸和谷氨酰胺对CHD的促进作用可能受糖尿病、甘油三酯、C反应蛋白和高血压等因素影响。**结论** 丙氨酸、谷氨酰胺和甘氨酸与CHD存在显著的因果关系。同时,揭示遗传预测的较高CHD风险与酪氨酸水平相关。

**关键词:** 冠心病;氨基酸;孟德尔随机化;因果关系;MVMR分析

中图分类号:R514.4

文献标志码:A

## Causal association between 20 amino acids and coronary heart disease: a Mendelian randomization study

YANG Huimin<sup>1,2</sup>, GONG Wanli<sup>1,2</sup>, HOU Yaqi<sup>1,2</sup>, WU Jing<sup>2,3</sup>, WANG Yang<sup>1,2</sup>, HE Peifeng<sup>2</sup>, YU Qi<sup>1,2</sup>

(1. School of Management, Shanxi Medical University, Jinzhong 030600, Shanxi, China;

2. Shanxi Key Laboratory of Big Data for Clinical Decision Research, Taiyuan 030001, Shanxi, China;

3. Academy of Medical Sciences, Shanxi Medical University, Jinzhong 030600, Shanxi, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the causal relationship between genetically predicted amino acid levels and coronary heart disease (CHD) using Mendelian randomization (MR) methods. **Methods** We used publicly available datasets from OpenGWAS and FinnGen databases to investigate genome-wide association results between 20 amino acids and CHD from a genetic perspective. Bayesian weighted Mendelian randomization (BWMR) was employed to verify the associations, while reverse MR was used to assess potential reverse causality. Subsequently, sensitivity analyses were performed to limit the effects of heterogeneity and horizontal pleiotropy. Finally, multivariate Mendelian randomization (MVMR) was applied to determine the independent regulatory effects of amino acids on CHD. **Results** Inverse vari-

ance weighted analysis indicated that alanine (OR = 1.151, 95% CI: 1.029-1.288,  $P = 0.014$ ) and glutamine (OR = 1.087, 95% CI: 1.002-1.179,  $P = 0.044$ ) positively regulate the development of CHD, while higher levels of glycine (OR = 0.921, 95% CI: 0.881-0.963,  $P < 0.001$ ) were associated with lower CHD risk, the overall significance level was controlled at 0.05 using the Bonferroni correction. BWMR strengthened the reliability of these causal associations. Cochran's  $Q$  test, MR-Egger intercept test, and MR-PRESSO global test demonstrated the robustness of the results ( $P < 0.05$ ). In the reverse MR analysis, CHD risk was positively correlated with tyrosine levels (OR = 1.029, 95% CI: 1.007-1.052,  $P = 0.010$ ). MVMR suggested an independent regulatory effect of glycine on CHD (OR = 0.879, 95% CI: 0.775-0.997,  $P = 0.004$ ). The promoting effects of alanine and glutamine on CHD may be influenced by factors such as diabetes, triglycerides, C-reactive protein, and hypertension. **Conclusion** This study demonstrates a significant causal relationship between alanine, glutamine, glycine, and CHD. Additionally, it reveals that genetically predicted higher CHD risk is associated with tyrosine levels.

**Key words:** Coronary heart disease; Amino acids; Mendelian randomization; Causality; MVMR analysis

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 作为最常见的心血管疾病之一,是全球死亡和残疾的主要原因之一<sup>[1]</sup>。2022 年全球 CHD 的年龄标准化死亡率为每 10 万人中 10 808 人,患病率较过去估计高出约 20%,中国患者超过 1 139 万<sup>[2-4]</sup>。CHD 发病机制复杂,受吸烟、高脂血症、高血压、糖尿病、甘油三脂、肥胖和年龄等多种因素影响<sup>[5-9]</sup>,发病率呈上升趋势<sup>[10]</sup>。研究表明,氨基酸在 CHD 的生理和病理过程中扮演者重要角色<sup>[11-12]</sup>。作为蛋白质的基本构件单元,氨基酸参与神经传递、免疫功能及酸碱平衡<sup>[13]</sup>,并在炎症反应、脂质代谢和氧化应激等方面发挥重要作用<sup>[14]</sup>,通过增强谷胱甘肽合成、激活 Nrf2 通路及调控炎症通路改善心血管健康<sup>[15]</sup>。氨基酸代谢紊乱与代谢疾病、心血管疾病、免疫疾病和癌症密切相关<sup>[16]</sup>。尽管大量观察性研究揭示氨基酸对心血管疾病具有调节作用,但受混杂因素和反向因果影响,尚难明确其与 CHD 的具体因果关系<sup>[17-18]</sup>。因此,亟需新的方法来确定氨基酸水平与 CHD 之间的潜在因果关联。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 利用单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为工具变量来推断暴露和结局之间的潜在因果关系,可以有效减少混杂因素与反向因果关系的影响以及观察性研究的局限性<sup>[19-20]</sup>。作为一种高效的因果关系评价工具,MR 方法已被广泛应用于哮喘<sup>[21]</sup>、贫血<sup>[22]</sup>和循环抗氧化剂<sup>[23]</sup>等多种影响因素与 CHD 之间的因果关系。多因素孟德尔随机化 (multivariate Mendelian randomization, MVMR) 是一种将多种潜在混杂因素的遗传变异合并到同一模型中的新兴方法<sup>[24]</sup>,可用于揭示氨基酸与其他 CHD 风险因素之间的潜在遗传重叠,然而遗传预测的氨基酸水平与 CHD 风险之间的因果效应尚不明确。本研究基于大型的全基因组关联 (genome-wide association study, GWAS) 汇总数据,采用单变量和多

变量 MR 方法分析氨基酸与 CHD 之间潜在关联性。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源及研究设计

#### 1.1.1 研究设计

本研究将 SNP 视为工具变量进行因果关系探讨。①使用双向单变量 MR 分析确定 20 种氨基酸与 CHD 的潜在因果关联;②使用贝叶斯加权孟德尔随机化 (Bayesian weighted Mendelian randomization, BWMR) 方法进一步加强因果估值的可靠性;③通过 MVMR 评估候选混杂因素 (包括吸烟、饮酒、肥胖、糖尿病、高血压、C 反应蛋白和甘油三酯) 对氨基酸和 CHD 因果关联的影响。上述分析均严格遵循加强流行病学观察性研究报告指南<sup>[25]</sup>。

#### 1.1.2 数据来源

氨基酸相关的摘要级遗传汇总数据均来自 Open GWAS 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)。基于 7 824 名成年欧洲个体。Shin 等<sup>[26]</sup>利用液相色谱法和气相色谱法分离结合串联质谱法在血浆或血清中分析了共 529 种代谢物,包括半胱氨酸、天门冬氨酸、天门冬酰胺、谷氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、精氨酸、丝氨酸、苏氨酸和色氨酸等 11 种氨基酸。这些代谢物的检测平台包括 GC/MS、LC/MS neg 和 LC/MS pos。经过基因分型、HapMap2 panel 插补和严格的质量控制,最终识别出约 210 万个 SNP。另外 9 种纳入本研究的氨基酸 (丙氨酸、苯丙氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、酪氨酸) 的 GWAS 数据由 Borges 等于 2020 年使用南丁格尔健康代谢生物标志物平台测得。对样本数据进行连锁不平衡评分回归 (linkage disequilibrium score regression, LDSC) 遗传相关性分析,表明各数据集在遗传结构上相对独立,不存在显著样

本重叠风险。此外,各性状的 SNP 遗传力估计值 ( $h^2$ ) 均处于合理范围,进一步支持了数据质量的可靠性和后续分析的稳健性。

CHD 相关的摘要水平数据来自芬兰新型数据库 FinnGen (<https://www.finnngen.fi/en/>) R11 版本<sup>[27]</sup>。该研究共纳入 51 098 例患者和 402 635 例

健康对照者,患者的平均首次发病年龄为 67 岁。CHD 的诊断标准基于修订后的《国际疾病分类》标识中的 I20.0(心绞痛)、I22(急性心肌梗死)和 I21(心肌梗死的某些并发症)。此外,由于氨基酸与 CHD 的 GWAS 数据来自不同公开获取平台,因此减少了样本重叠的可能性。见表 1。

表 1 相关表型研究的 GWAS 统计摘要

Table 1 Summary of GWAS statistics for related phenotypic studies

研究表型	数据库	样本量	数据编号	发表年份
丙氨酸	UKB	115 074	met-d-Ala	2020
苯丙氨酸	UKB	115 025	met-d-Phe	2020
半胱氨酸	MRC-IEU	7 692	met-a-455	2014
天门冬氨酸	MRC-IEU	7 721	met-a-388	2014
天门冬酰胺	MRC-IEU	7 761	met-a-638	2014
谷氨酸	MRC-IEU	7 804	met-a-466	2014
谷氨酰胺	UKB	114 750	met-d-Gln	2020
甘氨酸	UKB	114 972	met-d-Gly	2020
组氨酸	UKB	114 895	met-d-His	2020
亮氨酸	UKB	115 074	met-d-Leu	2020
异亮氨酸	UKB	115 075	met-d-Ile	2020
赖氨酸	MRC-IEU	7 812	met-a-326	2014
甲硫氨酸	MRC-IEU	7 795	met-a-327	2014
脯氨酸	MRC-IEU	7 816	met-a-355	2014
精氨酸	MRC-IEU	7 528	met-a-347	2014
丝氨酸	MRC-IEU	7 796	met-a-464	2014
苏氨酸	MRC-IEU	6 020	met-a-324	2014
缬氨酸	UKB	115 048	met-d-Val	2020
色氨酸	MRC-IEU	7 804	met-a-304	2014
酪氨酸	UKB	114 911	met-d-Tyr	2020
CHD	FinnGen	453 733	I9_CHD	2024

## 1.2 方法

### 1.2.1 工具变量的筛选

首先,以  $P < 5 \times 10^{-8}$  为阈值筛选与氨基酸强相关遗传变异。为将足够多的阳性 SNP 纳入分析,本研究将过滤标准扩大至  $P < 5 \times 10^{-6}$ <sup>[28]</sup>。为排除连锁不平衡效应带来的误差<sup>[29]</sup>,在 R 包 TwoSampleMR 中的 clump.data 方法的基础上,设置参数千碱基(kilobase, kb) = 10 000 和  $r^2 = 0.001$ ,以确保 SNP 的独立性。此外,利用 harmonise\_data() 函数并设置参数 action = 2 协调氨基酸与 CHD 遗传变异的关联,调整效应大小并排除回文 SNP。Steiger 过滤用于评估遗传变异对氨基酸与 CHD 的解释程度,通过比较 SNP 对暴露(氨基酸)和结局(CHD)解释的方差,保留 SNP 对暴露解释程度更高的工具变量。随后,利用公式  $F = (R^2/K) [(1-R^2)(N-K-1)]$  计算  $F$  统计量以量化 SNP 强度,并将  $F < 10$  的遗传变异视为弱工具变量予以排除<sup>[30]</sup>。其中,  $R^2$  为工具变量对 CHD 的解释比,  $K$  为工具变量的数量,  $N$  为氨基酸的 GWAS 研究样本数量。最后,通过 LDlink

(<https://ldlink.nih.gov/>) 网站中的 LDtrait 功能,输入每个候选工具变量的 rsID,“Select Population”选择(EUR) European,设置“Thresholds”中  $R^2$  值为 0.001,  $F$  统计量为  $\pm 10 000$ ,检查并去除与已知 CHD 危险因素如吸烟(rs56113850、rs2808454)、饮酒(rs780094、rs1260326)、肥胖(rs17817449、rs11112046)、糖尿病(rs2858980、rs2168101)等相关的工具变量。

### 1.2.2 MR 分析

本研究通过双向、双样本 MR 分析初步确定氨基酸与 CHD 之间的因果关系。采用多种方法评估暴露因素对结局的潜在因果效应,包括逆方差加权(inverse-variance weighted, IVW)、MR Egger、加权中位数、加权模式和简单模式。本研究基于 IVW 的高效性和广泛应用<sup>[29,31-32]</sup>,将其作为主要分析方法,并结合 MR-Egger 回归<sup>[33]</sup>,以在工具变量可能无效的情况下仍获得稳健的因果估计。使用 BWMR 方法加强因果估值的可靠性<sup>[34]</sup>。此外,把  $\beta$  值转换为比值比(odds ratio, OR),并计算 95% 置信区间(confidence interval, CI)。

### 1.2.3 MVWR

为评估单变量 MR 分析中确定的丙氨酸、谷氨酰胺和甘氨酸独立调节 CHD 的发生发展的可靠性,本研究纳入吸烟、饮酒、肥胖、糖尿病、高血压、c 反应蛋白和甘油三酯等常见 CHD 风险因素进行 MVMR 分析。此外, MVMR 工具变量的筛选标准为  $P < 5 \times 10^{-6}$ , 设置参数千碱基 = 10 000 和  $r^2 = 0.001$ , 以确保 SNP 的独立性。

考虑因多重检验导致的假阳性率,本研究采用 Bonferroni 校正将显著性阈值调整至  $0.05/N^{[35]}$ 。其中  $N$  为多种暴露因素与 CHD 进行因果分析的次数,此外,  $P$  值介于  $0.05/N$  与  $0.05$  之间的显著水平仍被视为存在因果关联的证据。

### 1.2.4 敏感性分析

①通过 Cochran's  $Q$  检验评估异质性程度,  $P >$

0.05 为不存在异质性的干扰;②采用 MR-PRESSO 全局检验和 MR-Egger 截距检测水平基因多效性偏倚;③利用 leave-one-out() 函数实现留一法分析, 比单个 SNP 对整体因果估值的影响程度。

## 2 结果

### 2.1 MR 分析结果

#### 2.1.1 氨基酸与 CHD 的因果关联

以  $P < 5 \times 10^{-6}$ 、 $kb = 10\ 000$ 、 $r^2 = 0.001$  和  $F > 10$  等为筛选阈值,本研究分别确定了 20 种氨基酸与 CHD 存在显著相关性的工具变量,数目 10~108 个不等。初步分析显示,IVW 方法下,3 种氨基酸与 CHD 发生风险存在潜在调控关系 ( $P < 0.05$ ),见图 1。

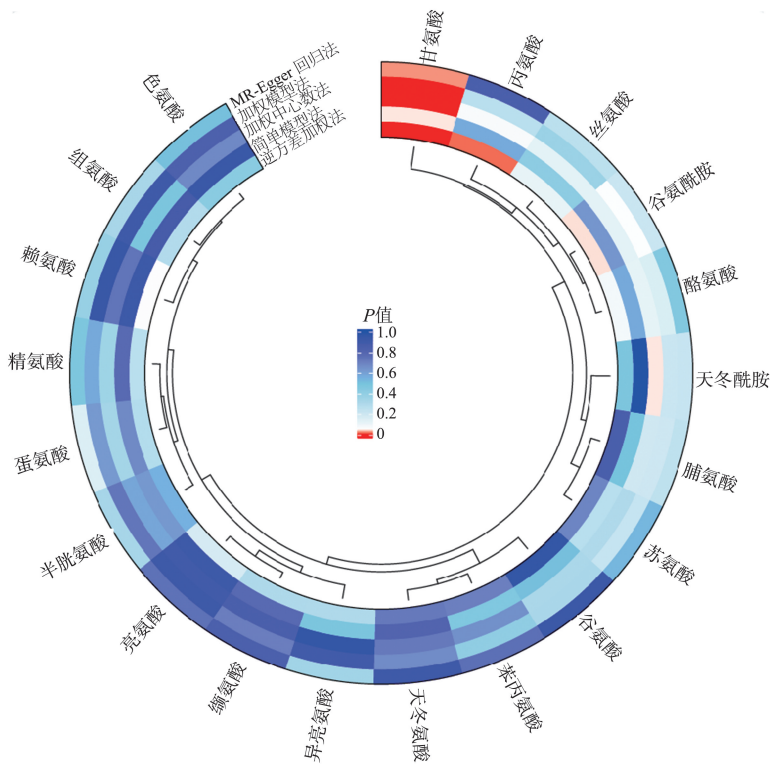


图 1 5 种分析方法下氨基酸与 CHD 因果关联  $P < 0.05$  用红色表示,  $P > 0.05$  用白色和蓝色表示,下同。

Figure 1 Analysis of the causal relationship between amino acids and CHD by 5 methods  $P < 0.05$  is shown in red,  $P > 0.05$  in white and blue. The same below.

正向双样本 MR 分析结果揭示,遗传预测的丙氨酸 ( $OR = 1.151$ , 95% CI: 1.029~1.288,  $P = 0.014$ ,  $F = 8\ 957.668$ ) 和谷氨酰胺 ( $OR = 1.087$ , 95% CI: 1.002~1.179,  $P = 0.044$ ,  $F = 6\ 687.540$ ) 水平与 CHD 风险呈正相关。即随着前者表达水平升高,后者的发生风险也相应上升。此外,经过 Bonferroni 校正 ( $P < 0.05/20$ ) 后,甘氨酸 ( $OR = 0.921$ , 95% CI: 0.881~0.963,  $P < 0.001$ ,  $F = 9\ 903.069$ ) 与 CHD 之间的统计学关联仍保持显著,且 5 种分析方法因果推

断方向保持一致,见图 2。

此外, Cochran's  $Q$  检验结果表明, SNP 之间不存在统计学异质性(丙氨酸:  $Q = 212.538$ ,  $P = 0.554$ ; 谷氨酰胺:  $Q = 123.998$ ,  $P = 0.199$ ; 甘氨酸:  $Q = 224.130$ ,  $P = 0.947$ )。MR-Egger 截距法(丙氨酸:  $P = 0.421$ ; 谷氨酰胺:  $P = 0.873$ ; 甘氨酸:  $P = 0.109$ ) 与 MR-PRESSO 全局检验(丙氨酸:  $P = 0.070$ ; 谷氨酰胺:  $P = 0.306$ ; 甘氨酸:  $P = 0.076$ ) 均排除了 SNP 水平多效性的可能,见表 2。

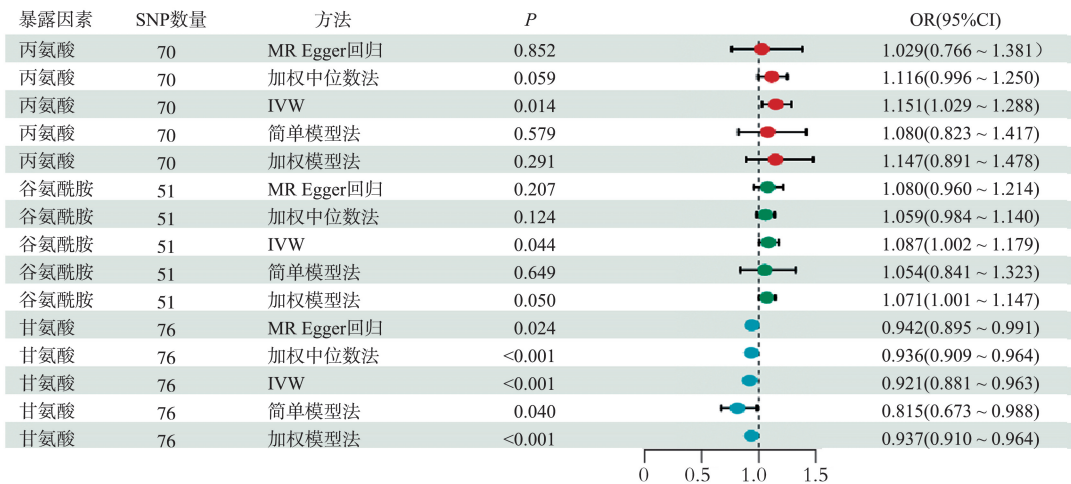


图2 5种方法分析3种氨基酸与CHD的因果估值

Figure 2 Five analytical methods for causal estimation of 3 amino acids and CHD

表2 氨基酸与CHD因果关联的敏感性分析

Table 2 Sensitivity analysis of the causal association between amino acids and CHD

暴露因素	结局因素	Cochran's Q		MR-Egger 截距		MR-PRESSO	
		Q	P	截距	P	全局显著性 P	校正效应显著性 P
丙氨酸	CHD	212.538	0.554	0.004	0.421	0.070	—
谷氨酰胺	CHD	123.998	0.199	<0.001	0.873	0.306	—
甘氨酸	CHD	224.130	0.947	-0.003	0.109	0.076	—

2.1.2 BWMR 结果

结果显示,不是所有的氨基酸都达到了显著水平,丙氨酸(OR = 1.150, 95% CI: 1.031 ~ 1.284, P = 0.013, F = 8 957.668)和谷氨酰胺(OR = 1.844, 95% CI: 1.031 ~ 3.295, P = 0.039, F = 6 687.540)与CHD发生风险仍存在统计学意义,且表现为正向调

控。与IVW方法下的因果推断结果保持一致。此外,遗传预测的甘氨酸(OR = 0.910, 95% CI: 0.867 ~ 0.956, P < 0.001, F = 9 903.069)负向调控CHD的发生发展,通过Bonferroni校正(P < 0.05/20)后统计学意义依旧显著。其他17种氨基酸与CHD之间未发现潜在的因果关联(P > 0.05),见图3。

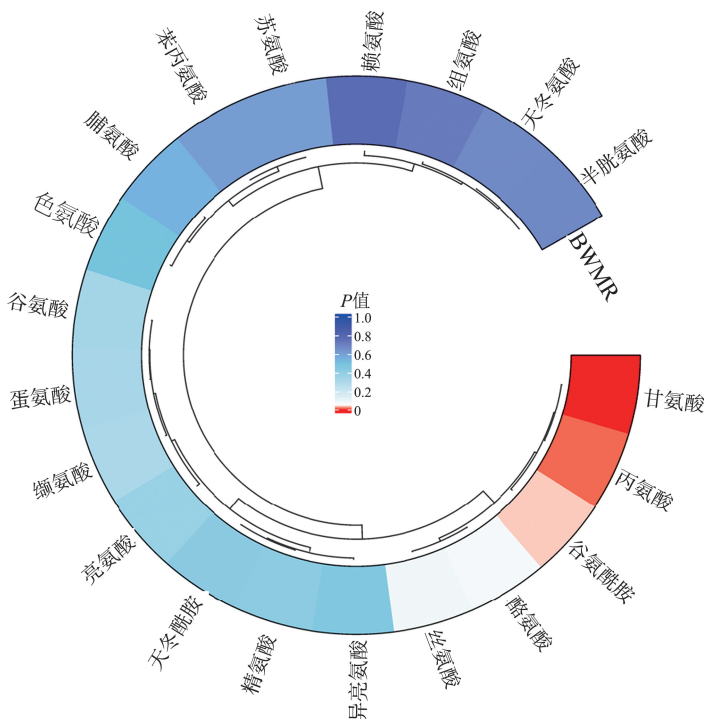


图3 BWMR分析方法下氨基酸与CHD因果关系

Figure 3 The causal relationship between amino acids and CHD by BWMR analysis

2.1.3 CHD 与氨基酸的因果关联

根据预设的 SNP 过滤标准,本研究将 CHD 视为暴露因素,并筛选出 178 个与其强相关的工具变量。基于此,结合氨基酸 GWAS 数据进行反向双样本 MR 分析。结果显示,IVW 结果显示,除酪氨酸 (OR=1.029, 95% CI: 1.007 ~ 1.052, P=0.010, F=37.523) 外,未检测到 CHD 与 19 种氨基酸因果关联

的存在,其中包括丙氨酸(P=0.186)、谷氨酰胺(P=0.138)和甘氨酸(P=0.052),见图 4。MR-Egger 截距法(P均>0.05)排除了 SNP 水平多效性的可能。然而,Cochran's Q 检验结果表明,缬氨酸(P<0.001)存在异常 SNP,通过异常值检测剔除这些遗传变异,校正后的因果关联仍保持稳健(P=0.500),见表 3。

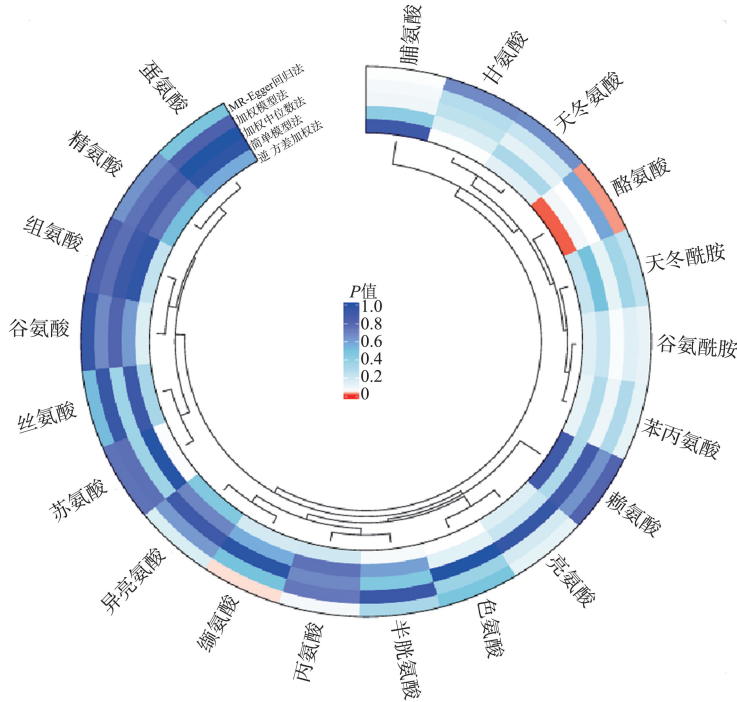


图 4 5 种方法分析 CHD 与氨基酸的因果关系  
Figure 4 Analysis of the causal relationship between amino acids and CHD by 5 methods

表 3 CHD 与 20 种氨基酸因果关联的敏感性分析  
Table 3 Sensitivity analysis of causal association between CHD and 20 amino acids

暴露因素	结局因素	Cochran's Q		MR-Egger 截距		MR-PRESSO	
		Q	P	截距	P	全局显著性 P	校正效应显著性 P
CHD	丙氨酸	255.905	0.523	0.002	0.109	0.554	—
CHD	苯丙氨酸	213.361	0.052	0.002	0.126	0.109	—
CHD	半胱氨酸	102.461	0.579	<0.001	0.701	0.597	—
CHD	天门冬氨酸	108.959	0.402	<0.001	0.927	0.411	—
CHD	天冬酰胺	118.478	0.192	0.001	0.422	0.193	—
CHD	谷氨酸	82.922	0.953	0.001	0.552	0.961	—
CHD	谷氨酰胺	369.110	0.169	0.002	0.279	0.139	—
CHD	甘氨酸	449.622	0.789	-0.002	0.125	0.109	—
CHD	组氨酸	250.961	0.120	<0.001	0.728	0.291	—
CHD	亮氨酸	226.621	0.101	0.003	0.157	0.470	—
CHD	异亮氨酸	205.119	0.053	0.003	0.256	0.455	—
CHD	赖氨酸	90.156	0.865	<0.001	0.842	0.854	—
CHD	甲硫氨酸	85.750	0.926	<0.001	0.589	0.932	—
CHD	脯氨酸	138.965	0.175	0.001	0.052	0.915	—
CHD	精氨酸	105.086	0.507	0.001	0.463	0.514	—
CHD	丝氨酸	135.519	0.128	<0.001	0.747	0.322	—

续表

暴露因素	结局因素	Cochran's <i>Q</i>		MR-Egger 截距		MR-PRESSO	
		<i>Q</i>	<i>P</i>	截距	<i>P</i>	全局显著性 <i>P</i>	校正效应 显著性 <i>P</i>
CHD	苏氨酸	93.639	<0.001	0.001	0.294	0.809	—
CHD	缬氨酸	297.333	0.687	0.004	0.301	<0.001	0.500
CHD	色氨酸	139.005	0.174	0.001	0.146	0.054	—
CHD	酪氨酸	468.388	0.799	0.003	0.150	0.549	—

## 2.2 MVMR 分析结果

结果表明, IVW 方法下甘氨酸水平 (OR = 0.879, 95% CI: 0.775 ~ 0.997, *P* = 0.004, *F* = 9 903.069) 对 CHD 发生风险的负向调控作用依旧显著, 且统计学意义达到 Bonferroni 校正水平 (*P* < 0.05/10)。混杂因素如糖尿病、甘油三酯、C 反应蛋

白和高血压可能介导遗传预测的丙氨酸和谷氨酰胺对 CHD 的正向促进作用, 见图 5。此外, Cochran's *Q* 检验结果表明, SNP 之间不存在统计学异质性, 同时, MR-Egger 截距法也排除了 SNP 水平多效性的可能。

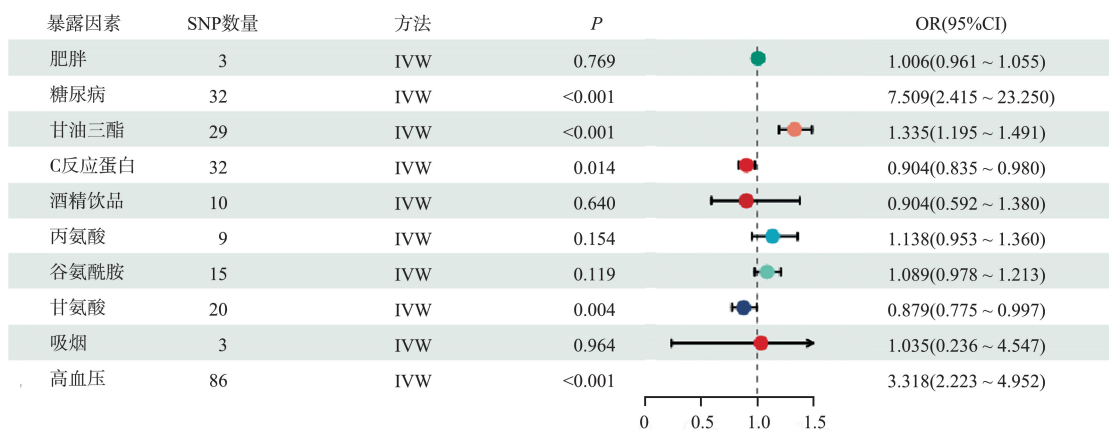


图5 氨基酸和常见影响因素与 CHD 的 MVMR 分析

Figure 5 MVMR analysis of amino acids and common influencing factors with CHD

## 3 讨论

基于 MR 分析框架, 本研究利用大型公开的遗传汇总数据系统地评估 20 种常见氨基酸对 CHD 发生风险的影响。单因素 MR 分析结果显示, 丙氨酸、谷氨酰胺和甘氨酸与 CHD 存在显著的因果关系, 且该发现在 BWMR 方法中得到进一步支持。同时, 除酪氨酸外, 没有证据表明 CHD 与其他氨基酸之间存在调节作用。MVMR 分析进一步揭示, 在考虑常见风险因素后, 甘氨酸依旧独立调节 CHD 的发生发展, 而丙氨酸和谷氨酰胺对该疾病的促进作用可能受甘油三酯、C 反应蛋白、糖尿病和高血压等混杂因素的影响。

作为蛋白质的构建模块, 氨基酸的代谢与心血管健康密切相关。已有研究表明, 谷氨酰胺通过调节巨噬细胞极化、氧化应激、硝化应激和血管生成, 可能有助于延缓动脉粥样硬化病变的进展和预防心肌梗死损伤<sup>[16]</sup>。Li 等<sup>[36]</sup>在心肌梗死诱导的心力衰

竭动物模型中进行的血清代谢组学研究发现, 血清支链氨基酸尤其是亮氨酸和缬氨酸浓度随着时间的推移逐渐增加, 并与心脏功能恶化并行。此外, 作为哺乳动物中最重要的一种非必需氨基酸, 大量报告支持补充甘氨酸在预防包括肥胖症<sup>[37]</sup>、癌症<sup>[38]</sup>和心血管疾病<sup>[17]</sup>等多种病症中的作用。甘氨酸作为一种简单的非必需氨基酸, 在人体内具有抗氧化、抗炎、血管生成抑制和神经调节等多种生物学功能。其抗氧化作用主要通过增强谷胱甘肽合成, 谷胱甘肽作为细胞内重要抗氧化剂, 可清除活性氧种, 减轻氧化应激, 从而保护心肌细胞和血管内皮细胞, 降低 CHD 的发生风险<sup>[14]</sup>。甘氨酸还可通过抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-6 等炎症介质的产生与释放, 减缓动脉粥样硬化的发展<sup>[39]</sup>。此外, 甘氨酸在糖脂代谢紊乱患者中往往水平偏低, 尤其在肥胖及非酒精性脂肪性肝病患者的血浆中表现明显<sup>[40]</sup>。Simmons 等<sup>[41]</sup>一项小鼠随机对照试验发现, 肠内甘氨酸补充可以减少肠系膜和内部白色脂肪量, 改善糖代谢。这种作用可能通过增强胰岛素敏感性、改

善胰岛素抵抗和减少脂肪堆积来实现<sup>[42]</sup>,从而减轻CHD的发生风险。本研究在限制混杂因素的影响后,同样发现甘氨酸对CHD的发生风险呈负相关。一项MR研究发现,丙氨酸和丝氨酸在欧洲人群中分别与心绞痛和慢性心力衰竭呈负相关,而在东亚人群中,甘氨酸每增加一个单位,冠状动脉疾病和心肌梗死的风险分别降低4.1%和9.0%<sup>[32]</sup>。上述发现揭示了氨基酸在心血管疾病病理进程的显著作用机制,基于此,本研究在遗传学层面深入探索氨基酸与CHD风险的调节作用,并建立强有力的因果关联。

丙氨酸和谷氨酰胺在人体代谢过程中扮演着重要角色,其在CHD病理生理方面的潜在作用值得深入探讨。作为肝脏中重要的代谢中间产物,丙氨酸参与糖异生过程。Guasch-Ferré等<sup>[43]</sup>通过随机对照试验发现丙氨酸的基线循环浓度与较高的糖尿病风险和胰岛素抵抗显著相关。此外,代谢组学与遗传研究表明,丙氨酸作为糖异生相关代谢物,其水平升高可反映胰岛素抵抗与糖代谢紊乱状态,并通过影响糖代谢和胰岛素敏感性,在CHD发生中发挥潜在的关键作用<sup>[44-45]</sup>。本研究通过MVMR分析发现丙氨酸对CHD的促进作用可能受糖尿病影响。炎症作为CHD的促进因素之一,其标志物如C反应蛋白水平的增加与丙氨酸显著相关<sup>[46]</sup>。Kim等<sup>[12]</sup>利用韩国国民健康和营养检查调查数据展开一项横断面研究发现较高的血清丙氨酸浓度与CHD风险预测显著相关。谷氨酰胺是血浆中含量最丰富的氨基酸,在维持肠道屏障的完整性方面起着关键作用<sup>[47]</sup>。肠道屏障功能受损可能导致肠道细菌和内毒素的易位,引发系统性炎症,从而增加CHD风险<sup>[48]</sup>。Zhao等<sup>[11]</sup>基于代谢组学和随机森林模型识别包括谷氨酰胺、牛磺酸等在内的CHD特征代谢产物,本研究结果同样支持该发现。此外,丙氨酸和谷氨酰胺的代谢紊乱可能与代谢综合征的特征有关,如肥胖、高血压、胰岛素抵抗和血脂异常,都是CHD的风险因素<sup>[49]</sup>。谷氨酰胺代谢紊乱与CHD密切相关,研究显示其通过降低谷氨酰胺/谷氨酸比值及增强谷氨酰胺酶2介导的代谢途径,促进动脉粥样硬化和炎症反应。本研究的MR结果进一步支持谷氨酰胺升高与CHD风险增加之间的因果关联<sup>[50-51]</sup>。已有大规模基因组关联研究表明,谷氨酰胺和谷氨酸在遗传层面存在显著相关性,反映两者在代谢调控和遗传机制上的密切联系<sup>[16,52]</sup>。该遗传相关性为谷氨酰胺/谷氨酸比值作为代谢稳态和心血管疾病生物标志物提供了理论支持。但是,谷氨酰胺在BWMR分析中的OR = 1.844

(95%CI:1.031~3.295),虽具显著性结果,但置信区间较宽,可能受个别弱工具变量、异质性及生物学机制不明等因素影响,仍需更大样本及多方法验证其在CHD中的作用。

在本研究中,反向MR分析显示CHD对酪氨酸水平具有统计学意义上的正向效应(OR = 1.029),虽然效应值较小,但从代谢组学角度来看,这一结果具有一定的生物学意义。研究表明,酪氨酸水平与动脉粥样硬化性心血管疾病风险评分正相关,具备作为心血管事件预测生物标志物的潜力<sup>[53]</sup>。值得注意的是,Obeid等<sup>[54]</sup>采用高效液相色谱法分析CHD患者的血浆氨基酸浓度,通过对照试验发现英国印度裔亚洲患者的酪氨酸浓度更高,与本研究的发现一致。此外,酪氨酸参与的芳香族氨基酸代谢通路在炎症、氧化应激及能量代谢中发挥重要作用,可能介导冠心病的发生发展<sup>[55]</sup>。因此,即使OR值不高,酪氨酸水平的改变可能在CHD发展过程中发挥微弱但持续的作用,需要进一步深入探讨其在临床预测与疾病进展监测中的潜在价值。

本研究最大限度地减少了观察性研究的反向因果关系和潜在的混杂因素,与随机对照试验相比耗时更少、成本更低。然而,同样存在一些不可忽视的局限性。①本研究的结果基于欧洲人群的GWAS数据,而Hu等<sup>[32]</sup>在一项大规模跨种族MR研究中发现,某些氨基酸(如缬氨酸、亮氨酸)在欧洲人群中与CHD呈正相关,而在东亚人群中未观察到显著关联。Hu等<sup>[56]</sup>在一项代谢组学研究中发现,美国黑人与白人女性之间约55%的代谢物(主要为脂质与氨基酸)存在显著差异,其中部分氨基酸在黑人女性中水平较高,可能与其更高的CHD风险相关。不同人群中SNP效应等位基因频率、LD结构、饮食习惯代谢背景和环境因素等存在差异。因此,本研究的结果在其他种族中因果关联可能不具备可推广性。②为最大限度将相关的工具变量纳入研究,在可接受范围内,SNP的筛选阈值被扩大至 $5 \times 10^{-6}$ 。当然,为了消除扩大阈值可能会引入工具变量的偏倚情况,本研究计算了每个SNP的F值,确保选取的SNP的F值都 $>10$ 。通过Cochran's Q检验评估异质性,MR-PRESSO全局检验和MR-Egger截距检测水平基因多效性偏倚,进一步确保结果的稳健性和可靠性。此外,本研究所使用的代谢物GWAS数据样本量相对有限,可能导致遗传工具变量解释变异度较低,工具变量强度减弱。尽管本研究已尽量剔除了 $F < 10$ 的SNP,以降低弱工具

变量偏倚的风险,但仍需谨慎解释因果推断结果。

③由于糖尿病,炎症标志物(如CRP)异常、年龄、高血压、血脂异常等是CHD的关键风险因素<sup>[57-58]</sup>,在进行氨基酸与CHD的因果分析时,采用LDlink工具进行了混杂因素的剔除,并在MR分析时通过多种方法控制潜在的水平多效性和混杂偏倚,尽可能地消除混杂因素导致的偏倚。④本研究的CHD遗传汇总数据中男性患者占比较高(61.475%),已有文献表明,不同性别在遗传风险和疾病表现方面存在差异,部分遗传位点在男性和女性中的效应不同<sup>[59-60]</sup>,这会导致因果关系的普遍性受限。

综上,本研究利用双向双样本MR与多变量MR方法,揭示丙氨酸、谷氨酰胺和甘氨酸对CHD的潜在调控作用,以及CHD与酪氨酸之间的关联,同时,提示糖尿病、甘油三酯、c反应蛋白和高血压在氨基酸调节CHD过程中的混杂影响。这些发现为未来CHD的预防和治疗提供新策略和方向。

## 参考文献:

- [1] Savira F, Wang BH, Kompa AR, et al. The impact of coronary heart disease prevention on work productivity: a 10-year analysis[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28(4): 418-425.
- [2] 朱赟,魏佳明,林瑞芳,等. 免疫细胞与冠心病风险: 基于血清代谢物介导的孟德尔随机化研究[J]. *中国循环杂志*, 2025, 40(5): 508-515.  
ZHU Yun, WEI Jiaming, LIN Ruifang, et al. Immune cells and the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization study mediated by serum metabolites[J]. *Chinese Circulation Journal*, 2025, 40(5): 508-515.
- [3] Mensah GA, Fuster V, Roth GA. A heart-healthy and stroke-free world: using data to inform global action[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82(25): 2343-2349.
- [4] 刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告2023》要点解读[J]. *中国心血管杂志*, 2024, 29(4): 305-324.  
LIU Mingbo, HE Xinye, YANG Xiaohong, et al. Interpretation of Report on Cardiovascular Health and Diseases in China 2023[J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Medicine*, 2024, 29(4): 305-324.
- [5] Malakar AK, Choudhury D, Halder B, et al. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 16812-16823.
- [6] Djoussé L, Zhou GH, McClelland RL, et al. Egg consumption, overall diet quality, and risk of type 2 diabetes and coronary heart disease: a pooling project of US prospective cohorts[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(5): 2475-2482.
- [7] Katta N, Loethen T, Lavie CJ, et al. Obesity and coronary heart disease: epidemiology, pathology, and coronary artery imaging[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 46(3): 100655. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100655
- [8] Li HY, Sun K, Zhao RP, et al. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2018, 10(1): 185-196.
- [9] Volpe M, Gallo G. Hypertension, coronary artery disease and myocardial ischemic syndromes[J]. *Vascul Pharmacol*, 2023, 153: 107230. doi: 10.1016/j.vph.2023.107230
- [10] Wang B, Mo X, Wu Z, Guan X. Systematic review and meta-analysis of the correlation between plasma homocysteine levels and coronary heart disease[J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(3): 646-653.
- [11] Zhao LL, Qiu XJ, Wang WB, et al. NMR metabolomics and random forests models to identify potential plasma biomarkers of blood stasis syndrome with coronary heart disease patients[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1109. doi: 10.3389/fphys.2019.01109
- [12] Kim K, Kim DS, Kim KN. Serum alanine aminotransferase level as a risk factor for coronary heart disease prediction in Koreans: analysis of the Korea national health and nutrition examination survey (V-1, 2010 and V-2, 2011)[J]. *Korean J Fam Med*, 2019, 40(2): 124-128.
- [13] Bhandage AK, Barragan A. GABAergic signaling by cells of the immune system: more the rule than the exception[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(15): 5667-5679.
- [14] 郭佩佩,徐洋,石嘉琪,等. 氨基酸代谢在自身免疫性肝炎中的作用机制及相关治疗靶点[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(3): 547-551.  
GUO Peipei, XU Yang, SHI Jiaqi, et al. Role of amino acid metabolism in autoimmune hepatitis and related therapeutic targets[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2025, 41(3): 547-551.
- [15] Chen JN, Zhang SL, Wu JX, et al. Essential role of nonessential amino acid glutamine in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(1): 8-15.
- [16] Ling ZN, Jiang YF, Ru JN, et al. Amino acid metabolism in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 345. doi: 10.1038/s41392-023-01569-3
- [17] Rom O, Liu YH, Finney AC, et al. Induction of glutathione biosynthesis by glycine-based treatment mitigates atherosclerosis[J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102313. doi: 10.1016/j.redox.2022.102313
- [18] Dziedzic M, Józefczuk E, Guzik TJ, et al. Interplay between plasma glycine and branched-chain amino acids contributes to the development of hypertension and coronary heart disease[J]. *Hypertension*, 2024, 81(6):

- 1320-1331.
- [19] 黄馨,王梦雪,付书璠,等.代谢综合征及其组分与消化系统恶性肿瘤的因果关联:两样本孟德尔随机化研究[J].山东大学学报(医学版),2025,63(5):86-94. HUANG Xin, WANG Mengxue, FU Shufan, et al. Causal association of metabolic syndrome and its components with digestive system malignancies: a two-sample Mendelian randomized study [J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2025, 63(5): 86-94.
- [20] 张天鑫,张婷,黄鑫,等.氨基酸与2型糖尿病因果关系的孟德尔随机化分析[J].山东大学学报(医学版),2023,61(5):102-107. ZHANG Tianxin, ZHANG Ting, HUANG Xin, et al. A Mendelian randomization analysis on the causal associations between amino acids and type 2 diabetes [J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2023, 61(5): 102-107.
- [21] Valencia-Hernández CA, Fabiola Greco M, Sundaram V, et al. Asthma and incident coronary heart disease: an observational and Mendelian randomisation study [J]. Eur Respir J, 2023, 62(5): 2301788. doi: 10.1183/13993003.01788-2023
- [22] Gan T, Hu J, Liu WH, et al. Causal association between Anemia and cardiovascular disease: a 2-sample bidirectional Mendelian randomization study [J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(12): e029689. doi: 10.1161/JAHA.123.029689
- [23] Luo J, le Cessie S, van Heemst D, et al. Diet-derived circulating antioxidants and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization study [J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(1): 45-54.
- [24] Sanderson E. Multivariable Mendelian randomization and mediation [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2021, 11(2): a038984. doi: 10.1101/cshperspect.a038984
- [25] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization: the STROBE-MR statement [J]. JAMA, 2021, 326(16): 1614-1621.
- [26] Shin SY, Fauman EB, Petersen AK, et al. An atlas of genetic influences on human blood metabolites [J]. Nat Genet, 2014, 46(6): 543-550
- [27] Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population [J]. Nature, 2023, 613(7944): 508-518.
- [28] Kwok MK, Schooling CM. Herpes simplex virus and Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study [J]. Neurobiol Aging, 2021, 99: 101. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.09.025
- [29] Gong WL, Zhou JY, Hou YQ, et al. The causal relationship between immune cells mediating FIT3L, CCL4, OSM, and skin-derived deteriorated tumors [J]. Skin Res Technol, 2024, 30(7): e13774. doi: 10.1111/srt.13774
- [30] 李建锋,张展,丁新华,等.欧洲人群饮食因素与认知功能障碍关系的孟德尔随机化分析[J].山东大学学报(医学版),2025,63(4):36-43. LI Jianfeng, ZHANG Zhan, DING Xinhua, et al. Mendelian randomization analysis of dietary factors and cognitive impairment in European populations [J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2025, 63(4): 36-43.
- [31] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data [J]. Genet Epidemiol, 2013, 37(7): 658-665.
- [32] Hu S, Lin ZN, Hu MJ, et al. Causal relationships of circulating amino acids with cardiovascular disease: a trans-ancestry Mendelian randomization analysis [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 699. doi: 10.1186/s12967-023-04580-y
- [33] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method [J]. Eur J Epidemiol, 2017, 32(5): 377-389.
- [34] Zhao J, Ming JS, Hu XH, et al. Bayesian weighted Mendelian randomization for causal inference based on summary statistics [J]. Bioinformatics, 2020, 36(5): 1501-1508.
- [35] Sedgwick P. Multiple hypothesis testing and Bonferroni's correction [J]. BMJ, 2014, 349: g6284. doi: 10.1136/bmj.g6284
- [36] Li RT, He H, Fang SH, et al. Time series characteristics of serum branched-chain amino acids for early diagnosis of chronic heart failure [J]. J Proteome Res, 2019, 18(5): 2121-2128.
- [37] Boirie Y, Pinel A, Guillet C. Protein and amino acids in obesity: friends or foes? [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2023, 26(6): 508-513.
- [38] Sun W, Zhao EH, Cui HJ. Target enzymes in serine-glycine-one-carbon metabolic pathway for cancer therapy [J]. Int J Cancer, 2023, 152(12): 2446-2463.
- [39] Ji Y, Fan XX, Zhang YC, et al. Glycine regulates mucosal immunity and the intestinal microbial composition in weaned piglets [J]. Amino Acids, 2022, 54(3): 385-398.
- [40] Alves A, Bassot A, Bulteau AL, et al. Glycine metabolism and its alterations in obesity and metabolic diseases [J]. Nutrients, 2019, 11(6): 1356. doi: 10.3390/nu11061356
- [41] Simmons RM, McKnight SM, Edwards AK, et al. Obesity increases hepatic glycine dehydrogenase and aminomethyltransferase expression while dietary Glycine supplementa-

- tion reduces white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats[J]. *Amino Acids*, 2020, 52(10): 1413-1423.
- [42] Kumar P, Liu C, Hsu JW, et al. Glycine and N-acetylcysteine (GlyNAC) supplementation in older adults improves glutathione deficiency, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, insulin resistance, endothelial dysfunction, genotoxicity, muscle strength, and cognition: results of a pilot clinical trial[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(3): e372. doi: 10.1002/ctm2.372
- [43] Guasch-Ferré M, Santos JL, Martínez-González MA, et al. Glycolysis/gluconeogenesis- and tricarboxylic acid cycle-related metabolites, Mediterranean diet, and type 2 diabetes[J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 111(4): 835-844.
- [44] Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes[J]. *Nat Med*, 2011, 17(4): 448-453.
- [45] 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.  
WANG Zixian, LAI Weihua, ZHONG Shilong. Investigating the causal relationship between human blood metabolites and coronary artery disease using two-sample Mendelian randomization[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2021, 41(2): 272-278.
- [46] Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, et al. Serum alanine aminotransferase is associated with serum adiponectin, C-reactive protein and apolipoprotein B in young healthy men[J]. *Horm Metab Res*, 2006, 38(2): 119-124.
- [47] Mao JY, Yan YH, Li HL, et al. Glutamine deficiency links clindamycin-induced dysbiosis and intestinal barrier dysfunction in mice[J]. *Br J Nutr*, 2021, 126(3): 366-374.
- [48] Grosheva I, Zheng DP, Levy M, et al. High-throughput screen identifies host and microbiota regulators of intestinal barrier function[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(5): 1807-1823.
- [49] Sookoian S, Pirola CJ. Alanine and aspartate aminotransferase and glutamine-cycling pathway: their roles in pathogenesis of metabolic syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(29): 3775-3781.
- [50] Wang XY, Yang RY, Zhang WD, et al. Serum glutamate and glutamine-to-glutamate ratio are associated with coronary angiography defined coronary artery disease[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(1): 186-194.
- [51] Murcy F, Borowczyk C, Gourion-Arsiquaud S, et al. GLS2 links glutamine metabolism and atherosclerosis by remodeling artery walls[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2024, 3(12): 1454-1467.
- [52] Kettunen J, Demirkan A, Würtz P, et al. Genome-wide study for circulating metabolites identifies 62 loci and reveals novel systemic effects of LPA[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11122. doi: 10.1038/ncomms11122
- [53] Chu C, Liu SQ, Nie LG, et al. The interactions and biological pathways among metabolomics products of patients with coronary heart disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173: 116305. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116305
- [54] Obeid OA. Plasma amino acid concentrations in patients with coronary heart disease: a comparison between U.K. Indian Asian and Caucasian men[J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2005, 75(4): 267-273.
- [55] Dehghanbanadaki H, Dodangeh S, Parhizkar Roudsari P, et al. Metabolomics profile and 10-year atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk score[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1161761. doi: 10.3389/fcvm.2023.1161761
- [56] Hu J, Yao J, Deng SL, et al. Differences in metabolomic profiles between black and white women and risk of coronary heart disease: an observational study of women from four US cohorts[J]. *Circ Res*, 2022, 131(7): 601-615.
- [57] Lu J, Hu HC, Xiu JM, et al. Machine learning-driven risk assessment of coronary heart disease: analysis of NHANES data from 1999 to 2018[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2024, 49(8): 1175-1186.
- [58] Zhang ZX, Wang L, Zhan Y, et al. Clinical value and expression of Homer 1, homocysteine, S-adenosyl-l-homocysteine, fibroblast growth factors 23 in coronary heart disease[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 215. doi: 10.1186/s12872-022-02554-4
- [59] Huang YF, Hui Q, Gwinn M, et al. Sexual differences in genetic predisposition of coronary artery disease[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2021, 14(1): e003147. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003147
- [60] Silander K, Alanne M, Kristiansson K, et al. Gender differences in genetic risk profiles for cardiovascular disease[J]. *PLoS One*, 2008, 3(10): e3615. doi: 10.1371/journal.pone.0003615

(编辑:房红娟)