

# 25 羟基维生素 D<sub>3</sub> 与高血压的因果关系及高敏 C 反应蛋白的中介作用: 中介孟德尔随机化研究

赵春香<sup>1</sup>, 李腾飞<sup>2,3</sup>, 刘希哲<sup>1</sup>, 马莉<sup>1</sup>, 杨衍涛<sup>1</sup>, 黑燕<sup>1</sup>, 杨蕊<sup>4</sup>, 胡亦明<sup>4</sup>, 买晓英<sup>1</sup>

1. 兰州市第一人民医院心内科; 2. 甘肃中医药大学护理学院; 3. 兰州大学循证医学中心; 4. 甘肃中医药大学中医临床学院; 甘肃 兰州 730000

**摘要:** **目的** 探讨 25 羟基维生素 D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>] 与高血压的独立因果关联, 并评估高敏 C 反应蛋白(hsCRP)的中介作用。 **方法** 采用全基因组关联研究(GWAS)的统计数据, 运用双样本孟德尔随机化(TSMR)分析方法, 评估 25(OH)D<sub>3</sub> 与高血压的因果关联。此外, 通过两步法中介分析探讨 25(OH)D<sub>3</sub> 与高血压关联的潜在关联是否部分通过 hsCRP 实现。 **结果** TSMR 分析显示, 25(OH)D<sub>3</sub> 水平的升高可降低高血压发病风险 ( $OR=0.975$ ,  $95\%CI$  0.960~0.990,  $P=0.001$ )。同时, 25(OH)D<sub>3</sub> 与 hsCRP 存在负向关联 ( $OR=0.945$ ,  $95\%CI$  0.911~0.980,  $P=0.002$ ), hsCRP 与高血压存在正向关联 ( $OR=1.018$ ,  $95\%CI$  1.012~1.025,  $P=0.001$ )。中介效应分析进一步证实 hsCRP 在 25(OH)D<sub>3</sub> 影响高血压风险中的中介作用, 效应值为 -0.001 ( $95\%CI$  -0.002~0)。 **结论** 25(OH)D<sub>3</sub> 与高血压存在因果关系, hsCRP 在其中发挥了中介作用。

**关键词:** 维生素 D; 高敏 C 反应蛋白; 高血压; 孟德尔随机化; 中介

## Causal relationship between 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and hypertension and the mediating role of high sensitivity C-reactive protein: a mediation Mendelian randomization study

ZHAO Chunxiang<sup>1</sup>, LI Tengfei<sup>2,3</sup>, LIU Xizhe<sup>1</sup>, MA Li<sup>1</sup>, YANG Yantao<sup>1</sup>, HEI Yan<sup>1</sup>, YANG Rui<sup>4</sup>, HU Yiming<sup>4</sup>, MAI Xiaoying<sup>1</sup>

1. Department of Cardiology, First Peoples Hospital of Lanzhou; 2. School of Nursing, Gansu University of Traditional Chinese Medicine; 3. Evidence-based Medicine Center of Lanzhou University; 4. Clinical School of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the independent causal relationship between 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>] and hypertension and to assess the mediating role of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in this relationship.

**Methods** Statistical data from genome-wide association studies (GWAS) were collected and a two-sample Mendelian randomization (TSMR) analysis was performed to test the causal association between 25(OH)D<sub>3</sub> and hypertension. Additionally, a two-step mediation analysis was conducted to explore whether the potential association between 25(OH)D<sub>3</sub> and hypertension was partially mediated through hsCRP. **Results** The TSMR analysis showed that increased levels of 25(OH)D<sub>3</sub> could reduce the risk of hypertension ( $OR=0.975$ ,  $95\%CI$  0.960–0.990,  $P=0.001$ ). Additionally, 25(OH)D<sub>3</sub> was negatively associated with hsCRP ( $OR=0.945$ ,  $95\%CI$  0.911–0.980,  $P=0.002$ ), and hsCRP was positively associated with hypertension ( $OR=1.018$ ,  $95\%CI$  1.012–1.025,  $P=0.001$ ). The mediation analysis further confirmed that hsCRP mediated the effect of 25(OH)D<sub>3</sub> on hypertension risk, with an effect value of -0.001 ( $95\%CI$  -0.002 to 0). **Conclusion** There is a causal relationship between 25(OH)D<sub>3</sub> and hypertension, with hsCRP playing a mediating role in this association.

**Keywords:** vitamin D; high-sensitivity C-reactive protein; hypertension; Mendelian randomization; mediation

高血压是全球心血管疾病发病率和死亡率的主要风险因素之一<sup>[1]</sup>, 对人类健康构成重大挑战。此外, 高

血压还显著增加医疗系统的经济负担, 已成为全球健康领域面临的一个突出问题<sup>[2]</sup>。高血压的成因复杂, 涉及遗传、生活方式和环境等多个因素<sup>[3]</sup>。因此, 积极控制可纠正的危险因素对于预防和延缓高血压的发生和发展至关重要。

维生素 D 作为一种被广泛认可的安全补充剂, 其

doi: 10.16439/j.issn.1673-7245.2024-0175

基金项目: 兰州市卫生健康行业科研项目(2023-2-33)

通信作者: 刘希哲, E-mail: 1696636010@qq.com(赵春香, 李腾飞并列第一作者)

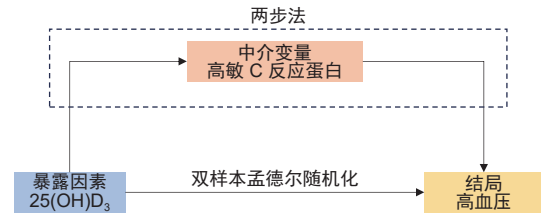
在预防高血压方面的潜力引起了广泛关注。维生素 D 主要通过皮肤合成及日常饮食摄入,并在肝脏中代谢为 25 羟基维生素 D<sub>3</sub> [25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub>],这是血液中维生素 D 状态的最佳指标。一项孟德尔随机化(Mendelian randomisation, MR)研究揭示了血浆中 25(OH)D<sub>3</sub> 浓度的增加与高血压风险降低之间存在因果关系<sup>[4]</sup>。2023 年一项研究发现,维生素 D 代谢途径中 GC(group-specific component)基因的 rs7041 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点的 T 等位基因与高血压风险降低相关,提示适量的维生素 D 补充可能对高血压预防有益<sup>[5]</sup>。然而,近期的观察性研究<sup>[6-8]</sup>表明,25(OH)D<sub>3</sub> 水平的不足和高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)的升高可能与高血压相关。到目前为止,25(OH)D<sub>3</sub> 对高血压的独立因果效应及其与 hsCRP 关联的中介作用尚未完全阐明。

MR 是一种利用遗传变异作为工具变量评估暴露和结局之间因果关系的流行病学方法<sup>[9-10]</sup>,它类似于自然随机对照试验,有助于避免观察性研究中的混杂偏差和反向因果关系。本研究采用双样本孟德尔随机化(two-sample Mendelian randomization, TSMR)方法,探讨 25(OH)D<sub>3</sub> 和高血压发病风险的独立因果关系,并评估 hsCRP 在这一关系中的潜在中介作用。深入了解这一主题对于高血压的预防、干预策略的制定以及临床研究实践的改进都具有重要意义。

### 1 资料与方法

#### 1.1 研究设计 本研究采用全基因组关联研究

(genome wide association study, GWAS)的公开统计结果数据(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>),将 25(OH)D<sub>3</sub> 作为暴露因素,高血压作为结局,并纳入 hsCRP 进行中介分析。研究设计包括三个主要步骤:通过 TSMR 分析 25(OH)D<sub>3</sub> 与高血压的总体因果效应;使用两步法分析 25(OH)D<sub>3</sub> 与 hsCRP 及 hsCRP 与高血压的因果关系;量化 hsCRP 在 25(OH)D<sub>3</sub> 与高血压因果关系中的效应比例。中介 MR 分析流程见图 1。



注: 25(OH)D<sub>3</sub> 为 25 羟基维生素 D<sub>3</sub>。

图 1 中介孟德尔随机化流程图

1.2 数据来源 本研究的数据来源于三个独立的 GWAS 统计结果,且所有数据均源自已获得伦理审查委员会批准的研究项目。25(OH)D<sub>3</sub> 的数据来自 Manousaki 等<sup>[11]</sup>的研究,涉及 15 847 859 个 SNP, 443 734 名欧洲人。hsCRP 的数据源自 Sakaue 等<sup>[12]</sup>的研究,该研究整合日本生物银行(Biobank Japan, BBJ)、英国生物银行(UK Biobank, UKB)和芬兰基因组研究(FinnGen)的数据,样本量为 353 466 名欧洲人。高血压的数据来自于 UKB<sup>[13]</sup>,包含 462 933 人,其中 119 731 例为高血压患者,343 202 例为对照组,均为欧洲人。所有参与者的高血压诊断均基于问卷形式的自我报告。各数据集的信息见表 1。

表 1 孟德尔随机化分析使用的全基因组关联研究数据汇总信息(种族: 欧洲)

类型	变量	ID	年份	数据库	样本量(例)	SNP个数
暴露因素	25(OH)D <sub>3</sub>	ebi-a-GCST010144	2020	EBI	443 734	15 847 859
中介变量	高敏C反应蛋白	ebi-a-GCST90018950	2021	EBI	353 466	19 057 467
结局	高血压	ukb-b-14057	2018	UKB	462 933	9 851 867

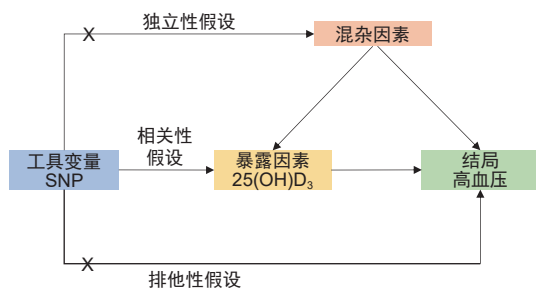
注: EBI为欧洲生物信息学研究所; UKB为英国生物银行; SNP为单核苷酸多态性位点。

1.3 工具变量 工具变量的选择遵循 MR 的三个基本假设: 相关性、独立性和排他性假设<sup>[14-16]</sup>。如图 2 所示,选择与 25(OH)D<sub>3</sub> 水平强相关的 SNP 作为工具变量,这些 SNP 与任何已知或未知的混杂因素不相关,并且仅通过 25(OH)D<sub>3</sub> 影响高血压的结局。由于能达到全基因组统计学意义水平( $P < 5 \times 10^{-8}$ )的 SNP 数量较少,进行 MR 分析会导致统计力不足和弱工具变量等问题,因此将统计学意义阈值设定为  $P < 5 \times 10^{-6}$ ;连锁不平衡系数  $r^2$  设为 0.001;遗传距离设为 10 000 kb<sup>[17]</sup>。利用公式计算所有相关 SNP 位点的 F 值,保留所有

$F > 10$  的 SNP,以保证工具变量与暴露因素之间的强遗传关联<sup>[18-19]</sup>。计算公式为  $F = (N - 2) \times R^2 / (1 - R^2)$ ,  $R^2 = \beta^2 (1 - EAF) \times 2 EAF$ 。  $R^2$  是每个 SNP 所能解释的变异程度, EAF 是突变的基因频率,  $\beta$  是与暴露因素相关的 beta 系数,  $N$  为样本总量。

1.4 统计学方法 本研究的统计分析使用 R 4.3.1 软件中的 TwoSampleMR 包、孟德尔随机多效性残差和离群值(Mendelian randomization-pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO)包、径向孟德尔随机(radial Mendelian randomization, RadialMR)包和 R Mediation 包。

鉴于在所有 SNP 都有效的前提下,随机效应逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)能提供最精确的估计值<sup>[20-21]</sup>,以 IVW 方法作为主要分析方法进行 TSMR 分析( $P < 0.05$  为差异有统计学意义),为评估 IVW 法估计的稳健性,辅以加权中位数法(weighted median)、简单模型法(simple mode)、加权模型法(weighted mode)和 MR-Egger 法(Mendelian randomization-Egger, MR-Egger)<sup>[22-24]</sup>。采用 MR-PRESSO 和 RadialMR 包识别和去除 SNP 中具有水平多效性的离群值<sup>[25]</sup>,并通过网站(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)查询 SNP 对应的表型信息,逐一筛查获取的表型信息,若某 SNP 位点的表型与已知混杂因素存在关联,则将其排除在研究之外。使用 R Mediation 包进行中介效应的统计检验。中介效应的存在基于以下三个条件:(1)暴露因素与结局之间存在关联,但在分析中未考虑中介变量( $\beta_0$ );(2)暴露因素与中介变量之间存在相关性( $\beta_1$ );(3)中介变量与结局之间也存在关联( $\beta_2$ )。中介效应的大小通过公式计算:中介效应= $(\beta_1 \times \beta_2) / \beta_0$ <sup>[26]</sup>。MR-Egger 回归的截距项用于判断基因多效性,若  $P < 0.05$  则认为存在水平多效性<sup>[22]</sup>。异质性的评估使用 Cochran-Q 检验,若  $P < 0.05$  则认为存在异质性<sup>[20]</sup>。敏感性分析使用留一法,即依次去除每个 SNP 后计算所剩 SNP 的合并效应。经 TSMR 分析后进一步对 25(OH)D<sub>3</sub>、hsCRP 与高血压进行反向 TSMR 分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。



注: SNP 为单核苷酸多态性; 25(OH)D<sub>3</sub> 为 25 羟基维生素 D<sub>3</sub>。

图 2 孟德尔随机化的三个基本假设

## 2 结果

**2.1 TSMR 分析** 本研究通过三次 TSMR 分析分别探讨 25(OH)D<sub>3</sub> 与高血压、25(OH)D<sub>3</sub> 与 hsCRP 以及 hsCRP 与高血压的关系,在这三项分析中分别纳入了 156 个工具变量用于 25(OH)D<sub>3</sub> 与 hsCRP 的分析、233 个工具变量用于 hsCRP 与高血压的分析,以及 150 个工具变量用于 25(OH)D<sub>3</sub> 与高血压的分析,分析结果见图 3 和图 4。使用 IVW 方法的结果显示,25(OH)D<sub>3</sub> 水平升高与高血压风险降低相关( $OR=0.975$ ,  $95\%CI$

$0.960 \sim 0.990$ ,  $P=0.001$ )。进一步选取 hsCRP 作为中介因素进行 MR 分析,IVW 结果显示 25(OH)D<sub>3</sub> 与 hsCRP 存在负向关联( $OR=0.945$ ,  $95\%CI$   $0.911 \sim 0.980$ ,  $P=0.002$ ),hsCRP 与高血压存在正向关联( $OR=1.018$ ,  $95\%CI$   $1.012 \sim 1.025$ ,  $P=0.001$ )。在中介效应分析中,25(OH)D<sub>3</sub> 在 hsCRP 中发生的效应值( $\beta_1$ )为  $-0.056$ ,hsCRP 在高血压中发生的效应值( $\beta_2$ )为  $0.018$ ,25(OH)D<sub>3</sub> 在高血压中发生的效应值( $\beta_0$ )为  $-0.025$ ,经计算得出中介效应值为  $-0.001$ ( $95\%CI$   $-0.002 \sim 0$ ),中介占比为  $4\%$ ( $95\%CI$   $1\% \sim 7\%$ ,  $P=0.008$ )。

**2.2 异质性检验和水平多效性** 经 Cochran-Q 检验发现 25(OH)D<sub>3</sub> 与 hsCRP ( $P=0.524$ )、25(OH)D<sub>3</sub> 与高血压 ( $P=0.497$ )、hsCRP 与高血压 ( $P=0.079$ ) 均不存在异质性。使用 MR-Egger 法进行的水平多效性检验结果显示,25(OH)D<sub>3</sub> 与 hsCRP ( $P=0.204$ )、25(OH)D<sub>3</sub> 与高血压 ( $P=0.210$ ) 没有水平多效性。hsCRP 与高血压之间存在水平多效性( $P < 0.001$ )。MR-PRESSO 的结果表明,25(OH)D<sub>3</sub> 与 hsCRP ( $P=0.495$ )、25(OH)D<sub>3</sub> 与高血压 ( $P=0.482$ )、hsCRP 与高血压 ( $P=0.093$ ) 之间均没有水平多效性。见表 2。

**2.3 敏感性分析** 留一法检验的结果表明,当排除任何一个特定的 SNP 时,剩余 SNP 的效应量均位于无效线的同侧,即无论排除哪一个 SNP,25(OH)D<sub>3</sub> 与 hsCRP、25(OH)D<sub>3</sub> 与高血压、hsCRP 与高血压的分析结果变化不大,验证了 MR 分析结果的稳健性。此外,漏斗图显示散点呈对称性分布,表明纳入分析的 SNP 间无明显差异(图 5)。

**2.4 反向 TSMR 分析** 如表 3 所示,高血压与 25(OH)D<sub>3</sub> 之间以及 hsCRP 与 25(OH)D<sub>3</sub> 不存在显著的因果关联,而高血压与 hsCRP 可能存在正向关联( $OR=1.129$ ,  $95\%CI$   $1.022 \sim 1.247$ ,  $P=0.017$ )。

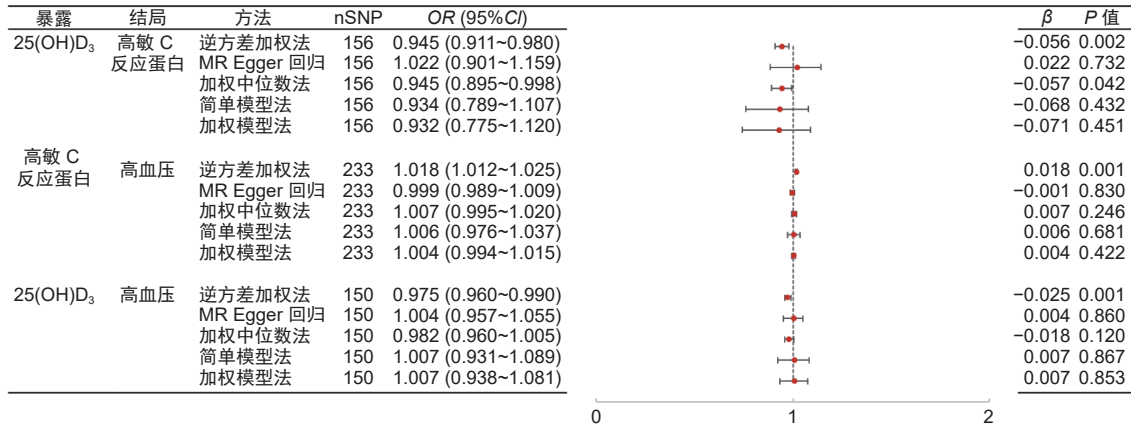
## 3 讨论

本研究采用 TSMR 分析方法,探讨 25(OH)D<sub>3</sub> 与高血压风险间的因果关系,并进一步分析 hsCRP 在其中可能的中介作用。结果表明,25(OH)D<sub>3</sub> 水平升高可能通过降低 hsCRP 水平,间接降低高血压发病风险。

多项观察性研究和一项剂量反应荟萃分析<sup>[27-32]</sup>均显示血浆中 25(OH)D<sub>3</sub> 浓度的降低与高血压风险的增加密切相关。本研究不仅验证了这一关联,还通过 MR 分析提供了更为稳健的因果推断,减少了混杂因素的影响。在生物学层面,25(OH)D<sub>3</sub> 对高血压的调控作用表现在多个方面。25(OH)D<sub>3</sub> 缺乏可能通过增强肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin aldosterone system, RAAS)的活性,增加全身和肾脏的血压调

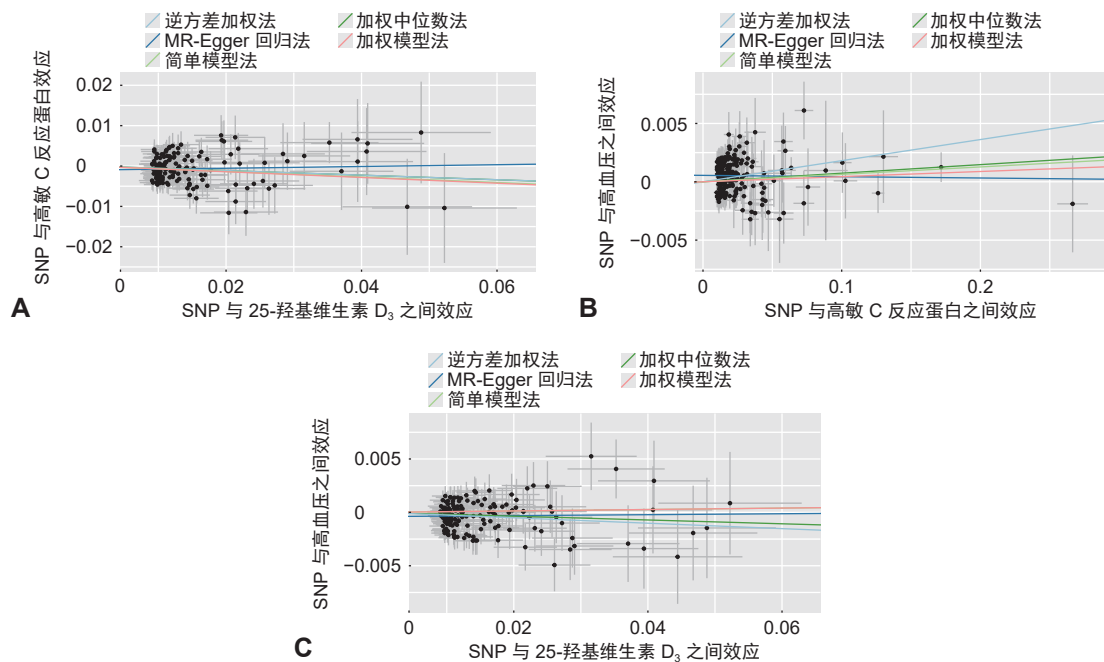
控负担<sup>[33]</sup>。具体而言,当 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平不足时,血浆肾素浓度上升导致交感神经活动增强,从而引起肾小球内压升高,增加高血压的风险,并可能在长期损害肾功能及心血管系统<sup>[34]</sup>。基因敲除小鼠实验进一步表明,敲除维生素 D 受体或 1 $\alpha$ -羟化酶基因会激活 RAAS,诱发高血压<sup>[35-36]</sup>。相反,给予 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 治疗

则可以抑制 RAAS 的活性<sup>[36]</sup>,这提示活性维生素 D 或其衍生物可能在血压调节中具有重要作用。维生素 D 受体广泛分布于心肌、肾小球旁细胞和血管平滑肌等多种血管组织中,参与调节钙离子内流、肌肉松弛和血管舒张<sup>[37-38]</sup>,对维持血管健康和血压正常具有重要意义。



注: 25(OH)D<sub>3</sub> 为 25 羟基维生素 D<sub>3</sub>; nSNP 为单核苷酸多态性数量。

图 3 孟德尔随机化分析结果



注: SNP 为单核苷酸多态性。A, 25 羟基维生素 D<sub>3</sub> 与高敏 C 反应蛋白; B, 高敏 C 反应蛋白与高血压; C, 25 羟基维生素 D<sub>3</sub> 与高血压。

图 4 孟德尔随机化分析结果散点图

维生素 D 在维持体内钙稳态方面也至关重要,其作用机制包括促进钙转运蛋白的合成、增强肾脏对钙的重吸收以及刺激骨骼破骨细胞释放钙<sup>[39-40]</sup>。维生素 D 缺乏可能导致血浆钙离子浓度下降,进而刺激甲状旁腺主细胞分泌甲状旁腺激素,以补偿血钙浓度的降低。多项流行病学研究表明,甲状旁腺激素水平的升高与血压增加以及高血压发病率上升密切相关<sup>[41-43]</sup>。

此外,维生素 D 可能直接影响血管僵硬度进一步调节血压。这一过程涉及血管内 1 $\alpha$ -羟化酶将其转化为活性形式 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>,而这一转化过程可能受到炎症分子(如肿瘤坏死因子  $\alpha$  和脂多糖)的激活,从而增加活性维生素 D 的生成<sup>[44-45]</sup>。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 及 25(OH)D<sub>3</sub> 可通过促进单核细胞与内皮细胞的相互作用<sup>[45]</sup>,同时减少血管钙化并调节血管张力,最终有助于降低血压。

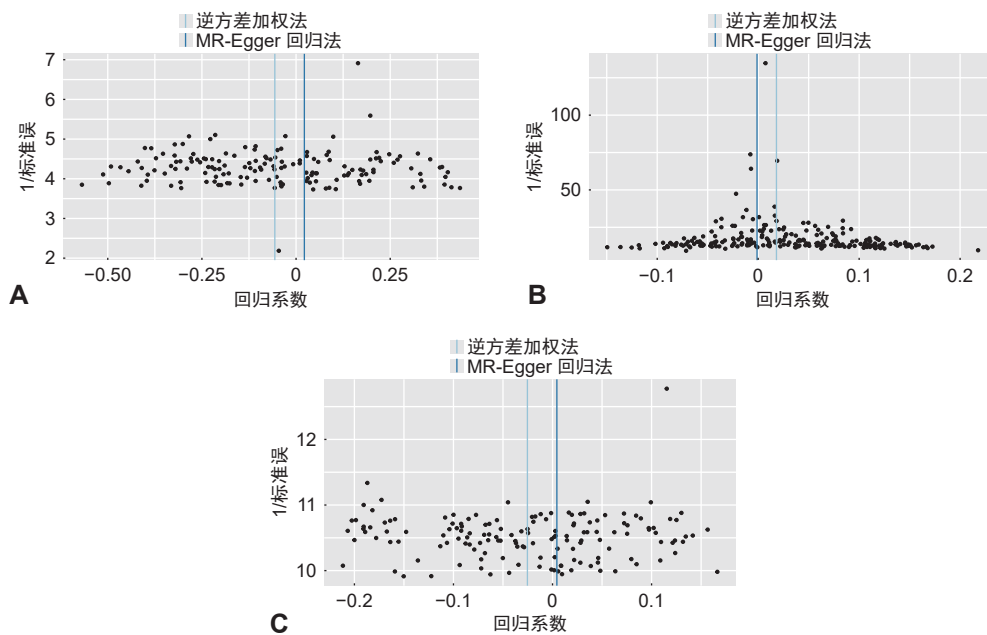
尽管多数研究未证实维生素 D 能显著降低血压<sup>[33, 46-47]</sup>, 但部分试验发现, 当维生素 D 与抗高血压药联用时, 具有更好的降压效果<sup>[48-52]</sup>。维生素 D 本身是

否具有直接降低血压的作用仍存在诸多挑战, 未来的研究需采用更高剂量、更广泛的受试人群以及更长期的治疗方案<sup>[53]</sup>。

表 2 孟德尔随机化异质性检验和水平多效性结果

暴露因素	结果	异质性检验				水平多效性分析			
		MR-Egger <i>Q</i>	MR-Egger <i>P</i>	MR-IVW <i>Q</i>	MR-IVW <i>P</i>	MR-Egger intercept	MR-Egger <i>SE</i>	MR-Egger <i>P</i>	MR-PRESSO <i>P</i>
25(OH)D <sub>3</sub>	hsCRP	151.637	0.539	153.266	0.524	-0.001	0.001	0.204	0.495
hsCRP	高血压	240.578	0.319	263.064	0.079	0.001	0.000	<0.001	0.093
25(OH)D <sub>3</sub>	高血压	146.888	0.510	148.472	0.497	<0.001	<0.001	0.210	0.482

注: 25(OH)D<sub>3</sub>为25羟基维生素D<sub>3</sub>; hsCRP为高敏C反应蛋白; MR为孟德尔随机化; Egger *Q*为Egger回归的*Q*统计量; Egger *P*为Egger回归的*P*值; IVW *Q*为逆方差加权法的*Q*统计量; IVW *P*为逆方差加权法的*P*值; Egger intercept为Egger回归截距; Egger *SE*为Egger回归的标准误差; PRESSO *P*为多效性残差和离群值的*P*值。



注: A, 25 羟基维生素 D<sub>3</sub> 与高敏 C 反应蛋白; B, 高敏 C 反应蛋白与高血压; C, 25 羟基维生素 D<sub>3</sub> 与高血压。

图 5 孟德尔随机化分析结果漏斗图

本研究发现, 血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平与 hsCRP 浓度存在负向关联。这一结果与先前的研究一致, 已有文献表明, 维生素 D 水平较低的个体通常有较高的 hsCRP 水平<sup>[54-55]</sup>, 补充维生素 D 可有效降低 hsCRP 浓度<sup>[56]</sup>。本研究通过 MR 分析进一步证实这一关系, 增强了因果推断的稳健性。维生素 D 与 hsCRP 的关系可能是通过其活性形式 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 调节炎症反应来实现, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 能够抑制核因子  $\kappa$ B 信号通路, 减少促炎细胞因子的产生, 并增加抗炎细胞因子的生成。由于 hsCRP 是在白介素 6 调控下由肝脏分泌的炎症因子, 维生素 D 缺乏可能导致白介素 6 水平上升, 进而引起 hsCRP 分泌增加<sup>[57-58]</sup>。

当前关于 hsCRP 水平与高血压相关性的研究结果仍不一致。部分流行病学证据显示, hsCRP 水平的升

高与高血压患病率呈正相关<sup>[59-62]</sup>, 针对 hsCRP 的干预措施在维生素 D 水平较低的情况下可能有助于预防高血压。Xiao 等<sup>[63]</sup> 提出高水平的 hsCRP 通过激活 RAAS 促进血管收缩和血栓形成及引发炎症反应等多种机制促进高血压的发展。然而, Plante 等<sup>[64]</sup> 通过前瞻性队列研究发现, hsCRP 水平的升高并未显著增加新发高血压的风险。Bisaria 等<sup>[65]</sup> 审查了 169 例成年患者的电子医疗记录未发现 hsCRP 水平与高血压存在统计学意义的关联。这种不一致可能由研究设计、样本大小、测量方法、炎症状态的混杂因素以及高血压诊断标准等多种因素引起。Jae 等<sup>[66]</sup> 的研究表明, hsCRP 水平升高与高血压风险增加的关联在调整体重指数后无统计学意义, 而纤维蛋白原水平的升高在调整体重指数后仍与高血压风险增加相关。这可能可以解释

hsCRP 与高血压之间观察到的水平多效性。未来的研究应进一步探讨炎症标志物与高血压之间的因果联

系,并评估通过干预这些标志物对预防或治疗高血压的潜在效果。

表 3 反向双样本孟德尔随机化分析结果

暴露	结局	方法	nSNP	OR (95%CI)	$\beta$	P值
hsCRP	25(OH)D <sub>3</sub>	MR Egger回归	354	1.006(0.973~1.039)	0.006	0.742
		加权中位数法	354	0.976(0.950~1.003)	-0.024	0.081
		逆方差加权法	354	0.986(0.966~1.006)	-0.014	0.173
		简单模型法	354	1.007(0.930~1.090)	0.007	0.872
		加权模型法	354	1.001(0.970~1.033)	0.001	0.939
		高血壓	25(OH)D <sub>3</sub>	MR Egger回归	394	1.237(1.075~1.423)
加权中位数法	394	1.058(1.000~1.118)		0.056	0.049	
逆方差加权法	394	1.008(0.956~1.063)		0.008	0.761	
简单模型法	394	1.046(0.872~1.254)		0.045	0.628	
加权模型法	394	1.079(0.957~1.215)		0.076	0.214	
高血壓	hsCRP	MR Egger回归		214	0.817(0.619~1.077)	-0.202
		加权中位数法	214	1.023(0.946~1.107)	0.023	0.565
		逆方差加权法	214	1.129(1.022~1.247)	0.121	0.017
		简单模型法	214	0.971(0.763~1.235)	-0.029	0.812
		加权模型法	214	0.890(0.778~1.017)	-0.117	0.088

注: hsCRP 为高敏C反应蛋白; 25(OH)D<sub>3</sub>为25羟基维生素D<sub>3</sub>; nSNP为单核苷酸多态性数量。

本研究进一步量化 hsCRP 在 25(OH)D<sub>3</sub> 与高血压关联中的中介效应,中介效应占比为 4%。已有观察性研究表明<sup>[6-8,67]</sup>,高血压患者中普遍存在低维生素 D 水平和高 hsCRP,这显示维生素 D 缺乏、炎症和高血压之间可能存在复杂的相互作用。维生素 D 缺乏与高血压的关联可以通过 RAAS 的激活来解释,即维生素 D 不足导致血管紧张素 II 的释放增加,从而提高血管张力<sup>[68]</sup>。此外,维生素 D 在免疫系统中发挥的多种效应能抑制心血管系统中的低度炎症<sup>[69-70]</sup>。hsCRP 与动脉僵硬存在关联<sup>[67, 71-72]</sup>,动脉僵硬度的增加可能导致血压调节异常,进而增加高血压风险。与传统观察性研究不同,本研究采用两步法中介 MR 分析提高了因果推断的准确性。通过分析 hsCRP 在 25(OH)D<sub>3</sub> 与高血压之间的中介作用,本研究为高血压的预防和治疗提供了见解,特别是提示在维生素 D 水平较低的情况下,干预炎症可能具有一定的预防效果。

本研究采用中介 MR 分析明确了 25(OH)D<sub>3</sub> 与高血压的因果联系,并识别出了 hsCRP 这一潜在的因果介质。然而,本研究亦存在一些局限性:尽管在研究过程中采取了多种措施以尽量减少混杂因素的影响,但仍无法完全排除 hsCRP 与高血压可能存在水平多效性的影响;本研究中选择 SNP 的阈值相对宽松( $P < 5 \times 10^{-6}$ ),这可能影响结果的可信度,未来研究宜采用更严格的标准筛选 SNP,以提升 MR 分析的精确度;尽管本研究样本量大,但数据主要来源于欧洲血统个体,

未来研究应扩大至不同种族和人群,以验证和丰富本研究发现。

综上所述,本研究利用中介 MR 分析探讨 25(OH)D<sub>3</sub> 与高血压的潜在因果关联,并提出 hsCRP 可能的中介作用。然而,鉴于本研究的局限性,未来的研究需进一步探索以验证和加强本文的发现。

本主题国内外已有的结论

• 血清 25(OH)D<sub>3</sub> 浓度的降低与高血压风险增加相关;血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平与高敏 C 反应蛋白浓度存在负向关联;高敏 C 反应蛋白水平与高血压关系的研究结果尚不一致。

本文特色与见解

• 本文运用中介孟德尔随机化分析方法首次探讨 25(OH)D<sub>3</sub>、高血压及 hsCRP 之间的因果关系,识别出 hsCRP 在 25(OH)D<sub>3</sub> 影响高血压过程中的因果中介作用。研究结果支持维生素 D 作为高血压干预的潜在手段,并提示抗炎策略可能是其作用机制之一,具有重要的临床和公共卫生意义。

参考文献

[1] Zhou B, Perel P, Mensah GA, et al. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(11): 785-802.

- [2] 罗云梅, 曾智, 何文博, 等. 我国成人高血压的流行病学现状及趋势[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2024, 31(6): 922-928.
- [3] 迟相林, 朱正禹, 毕建忠. 高血压危险因素的时代观念[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(8): 703-706.
- [4] Vimalaewaran KS, Cavardino A, Berry DJ, et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(9): 719-729.
- [5] Rojo-Tolosa S, Márquez-Pete N, Gálvez-Navas JM, et al. Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D metabolic pathway and their relationship with high blood pressure risk[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5974.
- [6] 高海燕, 冯文. 超敏 C 反应蛋白, 维生素 D、A、E 与妊娠期高血压疾病的相关性研究[J]. 中国性科学, 2019, 28(1): 81-83.
- [7] 马莉, 杨晓霞, 王小文, 等. 25-羟基维生素 D<sub>3</sub> 和高敏 C 反应蛋白与 H 型高血压合并脑卒中患者神经功能损伤的关联性[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(5): 482-485.
- [8] 田新潇, 周白丽. 不同民族高血压病人血清维生素 D、Hcy、hs-CRP 含量与高血压的关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(3): 467-471.
- [9] Burgess S, Small DS, Thompson SG. A review of instrumental variable estimators for Mendelian randomization[J]. *Stat Methods Med Res*, 2017, 26(5): 2333-2355.
- [10] 刘明, 高亚, 杨珂璐, 等. 孟德尔随机化研究的报告规范 (STROBE-MR) 解读[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(8): 978-987.
- [11] Manousaki D, Mitchell R, Dudding T, et al. Genome-wide association study for vitamin D levels reveals 69 independent loci[J]. *Am J Hum Genet*, 2020, 106(3): 327-337.
- [12] Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(10): 1415-1424.
- [13] Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data[J]. *Nature*, 2018, 562(7726): 203-209.
- [14] Sanderson E, Glymour MM, Holmes MV, et al. Mendelian randomization[J]. *Nat Rev Methods Primers*, 2022, 2: 6.
- [15] Katan MB. Commentary: Mendelian randomization, 18 years on[J]. *Int J Epidemiol*, 2004, 33(1): 10-11.
- [16] Davies NM, Holmes MV, Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. *BMJ*, 2018, 362: k601.
- [17] Pierce BL, Ahsan H, Vanderweele TJ. Power and instrument strength requirements for Mendelian randomization studies using multiple genetic variants[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3): 740-752.
- [18] Gill D, Efstathiadou A, Cawood K, et al. Education protects against coronary heart disease and stroke independently of cognitive function: evidence from Mendelian randomization[J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(5): 1468-1477.
- [19] Levin MG, Judy R, Gill D, et al. Genetics of height and risk of atrial fibrillation: a Mendelian randomization study[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(10): e1003288.
- [20] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. *Genet Epidemiol*, 2013, 37(7): 658-665.
- [21] Burgess S, Scott RA, Timpson NJ, 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.
- [22] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 512-525.
- [23] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304-314.
- [24] Hartwig FP, Davey Smith G, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 1985-1998.
- [25] Bowden J, Spiller W, Del Greco MF, et al. Improving the visualization, interpretation and analysis of two-sample summary data Mendelian randomization via the Radial plot and Radial regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(6): 2100.
- [26] Carter AR, Sanderson E, Hammerton G, et al. Mendelian randomisation for mediation analysis: current methods and challenges for implementation[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(5): 465-478.
- [27] Nabil IK, Mahmud Z, Tamanna S, et al. Vitamin D deficiency and the vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism rs2228570 (FokI) are associated with an increased susceptibility to hypertension among the Bangladeshi population[J]. *PLoS One*, 2024, 19(3): e0297138.
- [28] Sheehy S, Palmer JR, Cozier Y, et al. Vitamin D and risk of hypertension among Black women[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2023, 25(2): 168-174.
- [29] Krivošíková K, Krivošíková Z, Wsolová L, et al. Hypertension in obese children is associated with vitamin D deficiency and serotonin dysregulation[J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 289.
- [30] Bai L, Qu C, Feng Y, et al. Evidence of a casual relationship between vitamin D deficiency and hypertension: a family-based study[J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(11): 1814-1822.
- [31] Radulović Ž, Zupan ZP, Tomazini A, et al. Vitamin D in pediatric patients with obesity and arterial hypertension[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19591.
- [32] Karadeniz Y, Özpamuk-Karadeniz F, Ahabab S, et al. Vitamin D deficiency is a potential risk for blood pressure elevation and the development of hypertension[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(12): 1297.
- [33] McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, et al. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(4): 822-829.
- [34] Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: the Ludwigshafen risk and cardiovascular health (LURIC) study[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(17/18): 1354-1360.
- [35] Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(2): 229-238.
- [36] Zhou C, Lu F, Cao K, et al. Calcium-independent and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-dependent regulation of the renin-angiotensin system in  $\alpha$ -hydroxylase knockout mice[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(2): 170-179.
- [37] Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(8): 765-776.
- [38] Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension[J]. *Hypertension*, 2010, 55(3): 792-798.
- [39] Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases[J]. *Eur J Clin Invest*, 2005, 35(5): 290-304.

- [40] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3): 266-281.
- [41] Snijder MB, Lips P, Seidell JC, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women[J]. *J Intern Med*, 2007, 261(6): 558-565.
- [42] Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, et al. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure[J]. *Hypertension*, 2000, 35(5): 1154-1159.
- [43] Morfís L, Smerdely P, Howes LG. Relationship between serum parathyroid hormone levels in the elderly and 24 h ambulatory blood pressures[J]. *J Hypertens*, 1997, 15(11): 1271-1276.
- [44] de Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, et al. 25-hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(8): 1805-1812.
- [45] Zehnder D, Bland R, Chana RS, et al. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(3): 621-629.
- [46] Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial[J]. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1195-1201.
- [47] Arora P, Song Y, Dusek J, et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial[J]. *Circulation*, 2015, 131(3): 254-262.
- [48] Panahi Y, Namazi S, Rostami-Yalme J, et al. Effect of vitamin D supplementation on the regulation of blood pressure in Iranian patients with essential hypertension: a clinical trial[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1328: 501-511.
- [49] Sheikh V, Mozaianimonfared A, Gharakhani M, et al. Effect of vitamin D supplementation versus placebo on essential hypertension in patients with vitamin D deficiency: a double-blind randomized clinical trial[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020, 22(10): 1867-1873.
- [50] Chen WR, Liu ZY, Shi Y, et al. Vitamin D and nifedipine in the treatment of Chinese patients with grades I - II essential hypertension: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(1): 102-109.
- [51] Mozaffari-Khosravi H, Loloie S, Mirjalili MR, et al. The effect of vitamin D supplementation on blood pressure in patients with elevated blood pressure and vitamin D deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Blood Press Monit*, 2015, 20(2): 83-91.
- [52] Goel RK, Lal H. Role of vitamin D supplementation in hypertension[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2011, 26(1): 88-90.
- [53] Jensen NS, Wehland M, Wise PM, et al. Latest knowledge on the role of vitamin D in hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4679.
- [54] Poudel-Tandukar K, Poudel KC, Jimba M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and C-reactive protein in persons with human immunodeficiency virus infection[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2013, 29(3): 528-534.
- [55] Yang F, Sun M, Sun C, et al. Associations of C-reactive protein with 25-hydroxyvitamin D in 24 specific diseases: a cross-sectional study from NHANES[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5883.
- [56] Jiang Q, Prabakar K, Saleh S, et al. The effects of vitamin D supplementation on C-reactive protein and systolic and diastolic blood pressure in postmenopausal women: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials[J]. *J Acad Nutr Diet*, 2024, 124(3): 387-396. e5.
- [57] Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D deficiency and C-reactive protein: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Int J Epidemiol*, 2023, 52(1): 260-271.
- [58] 尹丽萍, 张晓雨, 丰萍璐, 等. 健康体检人群血清 25 羟维生素 D 与超敏 C 反应蛋白的关联性研究[J]. *中华健康管理学杂志*, 2020, 14(2): 170-173.
- [59] van Apeldoorn J, van der Linden EL, Bahendeka S, et al. C-reactive protein and hypertension among Ghanaian migrants and their homeland counterparts: the research on obesity and diabetes among African migrants study[J]. *J Hypertens*, 2022, 40(2): 283-291.
- [60] He L, Fan C, Li G. The relationship between serum C-reactive protein and senile hypertension[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 500.
- [61] Chen B, Cui Y, Lei M, et al. C-reactive protein levels in relation to incidence of hypertension in Chinese adults: longitudinal analyses from the China Health and Nutrition Survey[J]. *Int J Hypertens*, 2021, 2021: 3326349.
- [62] Mazidi M, Toth PP, Banach M. C-reactive protein is associated with prevalence of the metabolic syndrome, hypertension, and diabetes mellitus in US adults[J]. *Angiology*, 2018, 69(5): 438-442.
- [63] Xiao L, Harrison DG. Inflammation in hypertension[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(5): 635-647.
- [64] Plante TB, Juraschek SP, Howard G, et al. Cytokines, C-reactive protein, and risk of incident hypertension in the REGARDS study[J]. *Hypertension*, 2024, 81(6): 1244-1253.
- [65] Bisaria S, Terrigno V, Hunter K, et al. Association of elevated levels of inflammatory marker high-sensitivity C-reactive protein and hypertension[J]. *J Prim Care Community Health*, 2020, 11: 2150132720984426.
- [66] Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, et al. Relation of C-reactive protein, fibrinogen, and cardiorespiratory fitness to risk of systemic hypertension in men[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(12): 1714-1719.
- [67] Mozos I, Jianu D, Gug C, et al. Links between high-sensitivity C-reactive protein and pulse wave analysis in middle-aged patients with hypertension and high normal blood pressure[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 2568069.
- [68] Al Mheid I, Patel RS, Tangpricha V, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid?[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(48): 3691-3698.
- [69] Mozos I, Stoian D, Luca CT. Crosstalk between vitamins A, B12, D, K, C, and E status and arterial stiffness[J]. *Dis Markers*, 2017, 2017: 8784971.
- [70] Calton EK, Keane KN, Newsholme P, et al. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0141770.
- [71] Kampus P, Kals J, Ristimäe T, et al. High-sensitivity C-reactive protein affects central haemodynamics and augmentation index in apparently healthy persons[J]. *J Hypertens*, 2004, 22(6): 1133-1139.
- [72] Park S, Lakatta EG. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness[J]. *Yonsei Med J*, 2012, 53(2): 258-261.