

基于孟德尔随机化的静脉炎与多发性骨髓瘤因果关联双向分析及血管生成素-1受体的中介效应研究

张辉¹, 耿杰¹, 侯传东², 贺培凤¹, 卢学春^{1,2}

¹山西医科大学医学科学院, 山西太原 030001; ²解放军总医院第二医学中心血液病科, 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853

摘要:背景 多发性骨髓瘤是一种影响血液的恶性肿瘤, 静脉炎则涉及血管的炎症和血栓形成。在临床病例中, 多发性骨髓瘤患者常伴有静脉炎, 两者之间可能存在某种潜在联系, 但具体机制尚不明确。目的 评估静脉炎与多发性骨髓瘤的关系, 并探究血管生成素-1受体水平是否在这一关系中起到中介作用。方法 采用双向两样本孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)对IEU Open GWAS数据库中静脉炎与多发性骨髓瘤的GWAS数据进行分析, 研究静脉炎与多发性骨髓瘤的关系并通过两步孟德尔随机化分析来探究血管生成素-1受体水平在静脉炎与多发性骨髓瘤之间起到的中介作用。以逆方差加权法为主要MR分析方法, MR-Egger回归法用于水平多效性的检验, 敏感性分析则采用留一法检验, 通过散点图、森林图和漏斗图对MR结果进行可视化。结果 静脉炎于多发性骨髓瘤发生时不存在独立关联的因果关系($OR=0.999$, 95% CI : 0.997~1.003, $P=0.638$); 多发性骨髓瘤于静脉炎发生时存在风险升高的独立关联($OR=1.005$, 95% CI : 1.001~1.009, $P=0.009$); 血管生成素-1受体水平于静脉炎发生时存在风险升高的独立关联($OR=1.053$, 95% CI : 1.017~1.092, $P=0.004$); 多发性骨髓瘤于血管生成素-1受体水平增加时存在风险升高的独立关联($OR=1.006$, 95% CI : 1.002~1.010, $P=0.004$)。结论 静脉炎可能增加了多发性骨髓瘤的风险, 并且血管生成素-1受体水平可能是两者之间的潜在中介因素。

关键词:孟德尔随机化; 静脉炎; 多发性骨髓瘤; 血管生成素-1受体水平; 中介效应

中图分类号: R551.3

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)05-0435-07

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2025.S 24092305

引用本文: 张辉, 耿杰, 侯传东, 等. 基于孟德尔随机化的静脉炎与多发性骨髓瘤因果关联双向分析及血管生成素-1受体的中介效应研究 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (5): 435-441.

Two-way analysis of causal association between phlebitis and multiple myeloma and mediating effect of angiopoietin-1 receptor based on Mendelian randomization

ZHANG Hui¹, GENG Jie¹, HOU Chuandong², HE Peifeng¹, LU Xuechun^{1,2}

¹Medical Sciences Academy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China; ²Department of Hematology, the Second Medical Center of PLA General Hospital, National Clinical Research Center for Geriatrics Diseases, Beijing 100853, China
Corresponding author: LU Xuechun. Email: luxuechun@301hospital.com.cn

Abstract: Background Multiple myeloma is a malignancy that affects the blood, and phlebitis involves inflammation and thrombosis of blood vessels. In clinical cases, patients with multiple myeloma are often accompanied by phlebitis. There may be some potential relationship between the two, but the specific mechanism is not clear. **Objective** To evaluate the relationship between phlebitis and multiple myeloma, and investigate whether the level of angiopoietin-1 receptor plays a mediating role in this relationship. **Methods** Two-way two-sample Mendelian randomization (MR) was used to analyze the GWAS data of phlebitis and multiple myeloma in IEU Open GWAS database, the relationship between phlebitis and multiple myeloma were investigated, and the mediating role of angiopoietin-1 receptor level between phlebitis and multiple myeloma was explored by two-step MR analysis. Inverse variance weighting (IVW) was used as the main MR analysis method, MR-Egger regression was used to test horizontal pleiotropy, and sensitivity analysis was performed by leave-one-out test. The MR results were visualized by scatter plot, forest plot and funnel plot. **Results** There was no independent causal relationship between phlebitis and the occurrence of multiple myeloma ($OR=0.999$, 95% CI : 0.997-1.003, $P=0.638$). The risk of multiple myeloma increased when phlebitis occurred ($OR=1.005$, 95% CI : 1.001-1.009, $P=0.009$). The level of angiopoietin-1 receptor increased the risk of phlebitis ($OR=1.053$, 95% CI : 1.017-1.092, $P=0.004$). The risk of multiple myeloma increased with the increase of angiopoietin-1 receptor level ($OR=1.006$, 95% CI : 1.002-1.010, $P=0.004$). **Conclusion** Phlebitis may increase the risk of multiple myeloma and angiopoietin-1 receptor levels may be a potential mediator between phlebitis and multiple myeloma.

收稿日期: 2024-09-23

基金项目: 国家重点研发计划(2021YFC2701703)

第一作者: 张辉, 在读硕士。Email: 15970431285@163.com。

通信作者: 卢学春, 主任医师, 教授。Email: luxuechun@301hospital.com.cn

Keywords: Mendelian randomization; phlebitis and thrombophlebitis; multiple myeloma; angiotensin-1 receptor levels; mediating effect

Cited as: Zhang H, Geng J, Hou CHD, et al. Two-way analysis of causal association between phlebitis and multiple myeloma and mediating effect of angiotensin-1 receptor based on Mendelian randomization [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46 (5): 435-441.

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种主要发生在骨髓内的浆细胞肿瘤^[1]。该病的发展与骨髓微环境中多种细胞和分子因子的相互作用密切相关,其中血管生成过程起到了关键的作用^[2]。在临床病例中,多发性骨髓瘤患者常伴有静脉炎,但静脉炎对多发性骨髓瘤的影响仍不完全明确^[3]。炎症状态可能通过调节血管生成素-1(angiotensin-1, Ang1)受体水平间接影响骨髓瘤的发生和进展。Ang1是一种分泌型蛋白,属于血管生成素家族,主要作用于血管系统,控制血管的发育和稳定。其通过与酪氨酸激酶受体 Tie-2 结合发挥作用,在血管成熟过程中起重要作用,介导内皮细胞的迁移、黏附和存活^[4]。Ang1受体作为一种重要的生物标志物,可能在调节静脉炎与MM之间的关系中扮演关键角色。为了深入探索这一复杂关系,本研究利用全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)对静脉炎和MM的统计数据进行了双向两样本孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析,评估静脉炎与MM之间的联系及独立因果关系,并通过中介分析研究静脉炎与MM之间的关联是否通过Ang1受体发挥作用,确定Ang1受体对这一关系的中介作用。

1 对象与方法

1.1 数据来源

静脉炎的遗传数据来自 IEU Open GWAS 数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk>)^[5]。该数据库主要包含公开可用的GWAS汇总数据,在数据中搜索了静脉炎的GWAS,考虑到样本量、测序深度、种族和数据更新时间,此研究选择了GWAS数据 finn-b-19_PHELETHROM 作为暴露因素,该数据集包括193 305例欧洲受试者(3 277例病例和190 028例对照),男女性均包含,共16 380 401个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。

多发性骨髓瘤数据集同样来自 IEU Open GWAS 数据库,使用同上方法选择了GWAS数据 ieu-b-4957,该数据集包括372 617例欧洲受试者(601例病例和372 016例对照),男女性均包含,共有8 615 746个SNP。

中介变量为从GWAS目录(<https://www.ebi.ac.uk/gwas>)中获得的代谢物分子GWAS数据^[6](补充文件1:表S1)。中介变量为Ang1受体水平,GWAS数据 ebi-a-GCST90012013,该数据集包括21 758例欧洲受试者,男女性均包含,共有13 106 328个SNP。孟德尔随机化分析中使用的全基因组关联研究数据汇总信息见表1。

表1 全基因组关联研究数据汇总

Tab. 1 Summary information on genome-wide association study data

变量	ID	样本量	SNP数量	人群	年份
静脉炎	finn-b-19_PHELETHROM	193 305	16 380 401	欧洲	2021
Ang1受体水平	ebi-a-GCST90012013	21 758	13 106 328	欧洲	2020
多发性骨髓瘤	ieu-b-4957	372 617	8 615 746	欧洲	2021

1.2 研究方法

采用双向两样本MR分析方法,基于IEU Open GWAS数据库的GWAS数据,以与暴露因素强相关的SNP作为工具变量,探究静脉炎与MM之间的因果关系。研究采用逆方差加权法(inverse-variance weighting, IVW)进行单变量两样本MR分析,同时通过MR-Egger回归和MR-PRESSO验证结果的稳健性。进一步通过中介分析探究Ang1受体在静脉炎与MM因果关系中发挥中介作用。

1.3 工具变量选择

双样本MR方法基于以下假设:(1)工具变量与暴露因素风险密切相关;(2)工具变量与结局无直接相关,仅通过对暴露因素风险的影响结局因素;(3)工具变量独立于混杂因素^[7]。首先,为满足MR的第一个假设,选择用于MR分析的SNP必须与暴露密切相关,此研究选择了满足全基因组差异显著性水平($P < 5 \times 10^{-8}$)并与暴露因素密切相关,且无连锁不平衡($r^2 < 0.01$, kb=10 000) SNP,消除连锁不平衡的SNP,从而确保工具变量满足独立性。其次,根据MR分析的假设,为确保工具变量与暴露之间的稳健关联,所有SNP通过计算F统计量筛选以避免弱工具变量偏倚,所有工具变量的F统计量需大于10^[8]。第三,通过Phenoscanner网站

(<http://www.phenoscaner.medschl.cam.ac.uk>)排除吸烟、肥胖、淋巴瘤和异常浆细胞疾病等混杂因素相关的SNP位点,最终获得用于MR分析的SNP作为工具变量。

1.4 统计学分析

所有统计分析均采用R 4.3.1软件,采用R软件包“TwoSampleMR”和Web工具MRbase (<http://app.mrbase.org>)分别进行双向两样本MR和两步MR分析,主要采用IVW方法进行单变量MR分析,通过加权平均各个SNP位点的效应估计值得出总体效应估计值^[9]。此外,采用加权中位数法、简单模型法、加权模型法和MR-Egger回归法作为敏感性分析补充方法,评估IVW法的稳健性^[10]。敏感性分析包括孟德尔随机化多效性残差和离群值(Mendelian randomization pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO)检验、MR-Egger检验、Cochran *Q*检验,以确保结果的稳健性^[11-12]。如果满足以下条件,则认为存在中介:(1)暴露因素与研究结局相关,但未调整中介(β_0);(2)暴露因素与中介之间存在相关性(β_1);(3)中介与研究结局相关(β_2)^[13]。在两步MR分析中, β_0 表示暴露因素对结果的因果效应, β_1 表示暴露对中介的因果效应, β_2 表示中介对结果的因果效应, $\beta_1 \times \beta_2$ 表示暴露对结果的中介效应,中介效应比的计算公式为 $(\beta_1 \times \beta_2) / \beta_0$,暴露对结果的直接影响通过公式 $\beta_0 - \beta_1 \times \beta_2$ 计算得出^[13]。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 工具变量

静脉炎共筛选出4个满足MR假设条件的SNP作为最终的工具变量,分别为rs2010667、rs6025、rs35147053、rs4253416。Ang1受体水平共筛选出17个满足MR假设条件的SNP作为最终的工具变量,分别为rs8176743、rs682632、rs2519145、rs10967494、rs12548636、rs35030851、rs56230621、rs10967831、rs34070949、rs9411378、rs11220490、rs72502580、rs1319528、rs4398728、rs12196740、rs117235480、rs117220965。所有SNP均达到全基因组显著性水平且符合连锁不平衡独立, F 值均 > 10 ,不存在弱工具变量偏倚,符合孟德尔随机化的关联性假设。

2.2 静脉炎与MM的因果关系

双向MR分析IVW结果显示,静脉炎对MM呈现正向因果关系($OR=1.005$, 95% CI : 1.001 ~

1.009, $P=0.009$);反向MR分析结果显示,MM对静脉炎不存在独立关联的因果关系($OR=0.999$, 95% CI : 0.997 ~ 1.003, $P=0.638$)。加权中位数、简单模式和加权模式证实了IVW分析结果稳健性,见表2。因果关系的效应值散点图结果显示见图1,表明MR分析的结果可靠。

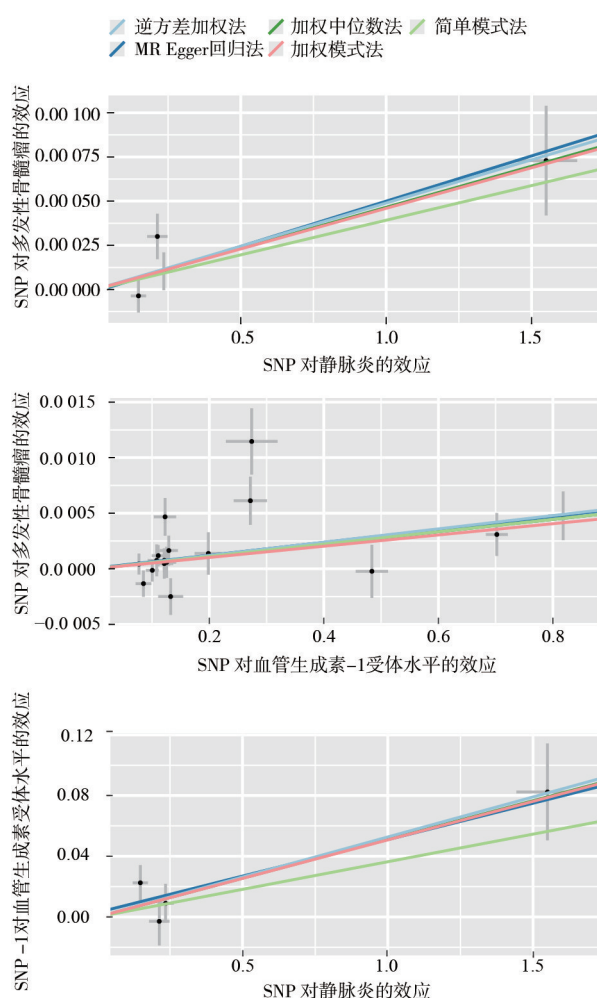


图1 因果关联的孟德尔随机化效应值散点图

Fig. 1 Scatter plots of MR effect values for causal associations

2.3 中介变量

为了探索静脉炎对MM因果影响的机制,本研究进行了两步MR分析以探究中介变量。当以静脉炎的GWAS数据为目的暴露,以MM的GWAS数据为结局时,本研究发现Ang1受体水平是静脉炎与MM联系的重要中间变量。IVW法结果显示,静脉炎对Ang1受体水平存在正向因果关系($OR=1.053$, 95% CI : 1.017 ~ 1.092, $P=0.004$),Ang1受体水平对MM表现为正向因果关系($OR=1.006$, 95% CI : 1.002 ~ 1.010, $P=0.004$),见表2。

2.4 孟德尔随机化敏感性分析结果

Cochran's *Q*检验结果显示,静脉炎与MM分

表 2 静脉炎对 MM 的因果关系及 Ang1 受体水平的中介作用

Tab. 2 The causal relationship between phlebitis and thrombophlebitis on MM and the mediating role of angiotensin-1 receptor level

暴露	结果	nSNP	方法	P 值	OR (95% CI)
静脉炎	MM	4	MR Egger	0.242	1.005(0.999 ~ 1.011)
			Weighted median	0.012	1.005(1.001 ~ 1.008)
			Inverse variance weighted	0.009	1.005(1.001 ~ 1.009)
			Simple mode	0.313	1.004(0.998 ~ 1.010)
			Weighted mode	0.112	1.005(1.001 ~ 1.009)
			MR Egger	0.207	1.049(0.997 ~ 1.104)
静脉炎	血管生成素-1 受体水平	4	Weighted median	0.009	1.052(1.013 ~ 1.093)
			Inverse variance weighted	0.004	1.054(1.017 ~ 1.092)
			Simple mode	0.334	1.037(0.975 ~ 1.104)
			Weighted mode	0.089	1.052(1.011 ~ 1.095)
			MR Egger	0.077	1.006(1.000 ~ 1.012)
			Weighted median	0.004	1.006(1.002 ~ 1.009)
Ang1 受体水平	MM	17	Inverse variance weighted	0.004	1.006(1.002 ~ 1.010)
			Simple mode	0.112	1.006(1.000 ~ 1.011)
			Weighted mode	0.013	1.005(1.002 ~ 1.010)

析的工具变量无明显异质性，MR-Egger 方法分析未检测到潜在的水平多效性，表明因果关系稳健，可认为静脉炎与 MM 存在因果关系。静脉炎与 Ang1 受体水平分析的工具变量间无明显异质性和水平多效性，证明因果关系稳健，可认为静脉炎与 Ang1 受体水平存在因果关系。而 Ang1 受体水平与 MM 分析的工具变量之间存在异质性，不存在水平多效性，因此本研究重点关注随机效应 IVW 模型，以更准确地估计结果，可认为 Ang1 受体水平与 MM 存在因果关系。见表 3。MR-PRESSO 检验方法显示，剔除离群值后各指标的 $P > 0.05$ ，表明在水平上不存在多效性。为了进一步验证上述因果关联结果的稳定性，图 2 和图 3 分别展示了 MR 效应大小的森林图和留一图检验结果。此外，图 4 中所绘制的漏斗图显示，因果效应分布基本对称，表明结果不受潜在因素的影响而产生偏差。

2.5 中介因素结果分析

两步 MR 分析得到 Ang1 受体水平是静脉炎与 MM 之间因果关系的中介因素，静脉炎对 MM 产生

的效应值(β_0)为 0.049，静脉炎对 Ang1 受体水平产生的效应值(β_1)为 0.053，Ang1 受体水平对 MM 产生的效应值(β_2)为 0.060。中介效应 $\beta_1 \times \beta_2 = 0.315\%$ ，中介效应比 $(\beta_1 \times \beta_2) / \beta_0 = 6.444\%$ ，暴露对结果的直接影响 $\beta_0 - \beta_1 \times \beta_2 = 4.575\%$ 。

3 讨论

多发性骨髓瘤是一种影响血液的恶性肿瘤，静脉炎则涉及血管的炎症和血栓形成。临床中，多发性骨髓瘤患者常伴有静脉炎，两者之间可能存在潜在联系，但具体机制尚不明确。炎症状态可能通过调节 Ang1 受体水平间接影响 MM 的发生和进展，而 Ang1 受体作为生物标志物，可能在静脉炎与 MM 的关系中起关键作用。本研究通过进行孟德尔随机化双向两样本分析及两步孟德尔随机化分析研究静脉炎与 MM 之间的因果关系及 Ang1 受体在其中的调节作用，结果表明，静脉炎对 MM 存在正向因果关系，并且这种关系可能通过 Ang1 受体作用调节。孟德尔随机化分析结果显

表 3 孟德尔随机化敏感性分析结果

Tab. 3 Results of MR sensitivity analysis

暴露	结局	Cochran's Q		MR-Egger	
		孟德尔随机化 Egger Q P 值	逆方差加权法 Q P 值	孟德尔随机化 Egger intercept P 值	孟德尔随机化 PRESSO P 值
静脉炎	MM	0.160	0.297	0.924	0.842
静脉炎	血管生成素-1 受体水平	0.307	0.484	0.809	0.932
Ang1 受体水平	MM	0.010	0.015	0.944	0.763

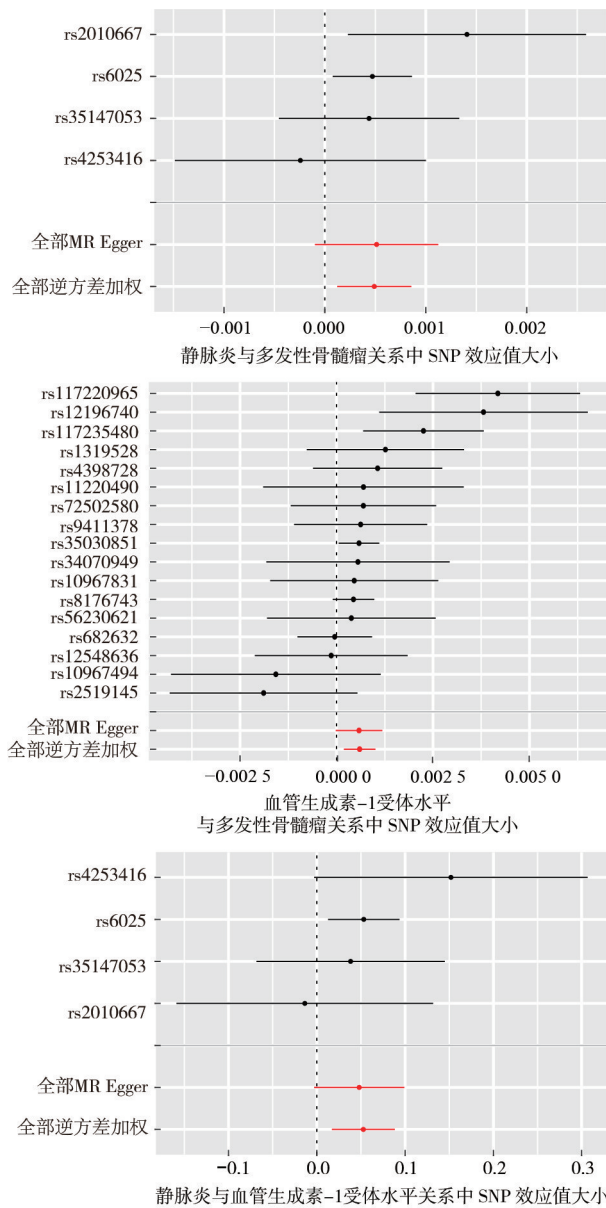


图2 因果关联的孟德尔随机化效应大小森林图

Fig. 2 MR effect-size forest plot of causal associations

示，静脉炎对MM表现为正向因果关系。进一步通过两步孟德尔随机化分析了Ang1受体在静脉炎与MM之间的调节作用，结果表明静脉炎对Ang1受体水平存在正向因果关系，Ang1受体水平对MM也表现为正向因果关系。本研究结果表明静脉炎可能通过Ang1受体水平的调节从而增加MM的发病风险，中介分析结果显示中介效应为0.315%，中介效应比值为6.444%，这提示还有其他因素影响静脉炎与MM之间的因果关系。

静脉炎是常见的血管炎症性疾病，通常涉及静脉壁的炎症和血栓形成^[14]。在既往临床和实验研究中，发现静脉炎患者的血清中Ang1及其受体Tie2显著变化^[15]。实验动物模型研究进一步证实，

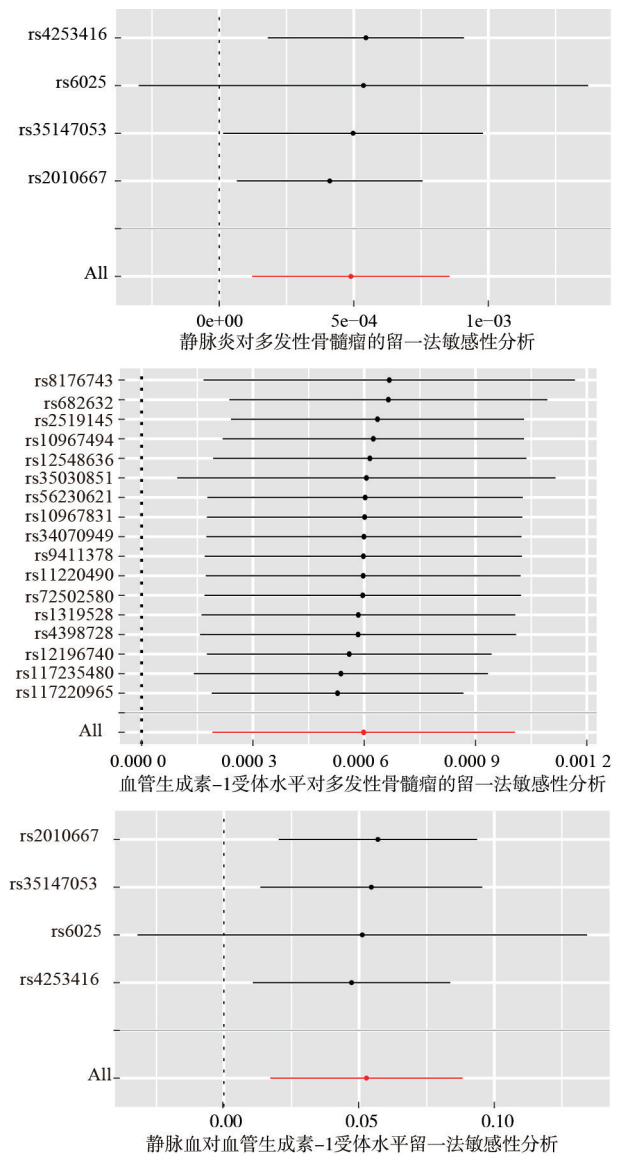


图3 因果关联的孟德尔随机化效应留一法敏感性分析

Fig. 3 Mendelian randomization effect leave-one-out sensitivity analysis of causal association

调整Ang1/Tie2信号通路可以显著影响炎症和血栓形成的进程^[16]。如通过外源性补充Ang1，可以改善血管稳定性，减少炎症反应和血栓形成。静脉炎与Ang1及其受体Tie2之间的联系主要体现在血管的炎症反应和血栓形成过程中。Ang1通过激活Tie2受体，促进内皮细胞的存活、迁移和血管稳定性，从而在抑制炎症和维持血管屏障功能中发挥重要作用^[17]。在静脉炎中，Ang1-Tie2信号通路的减弱或Ang2的上调会导致血管不稳定性和炎症加重^[18]。

MM是一种以骨髓浆细胞异常增殖为特征的恶性血液病，常伴随骨病和血管生成异常^[19]。在MM的病理过程中，Ang1及其受体Tie2扮演着关

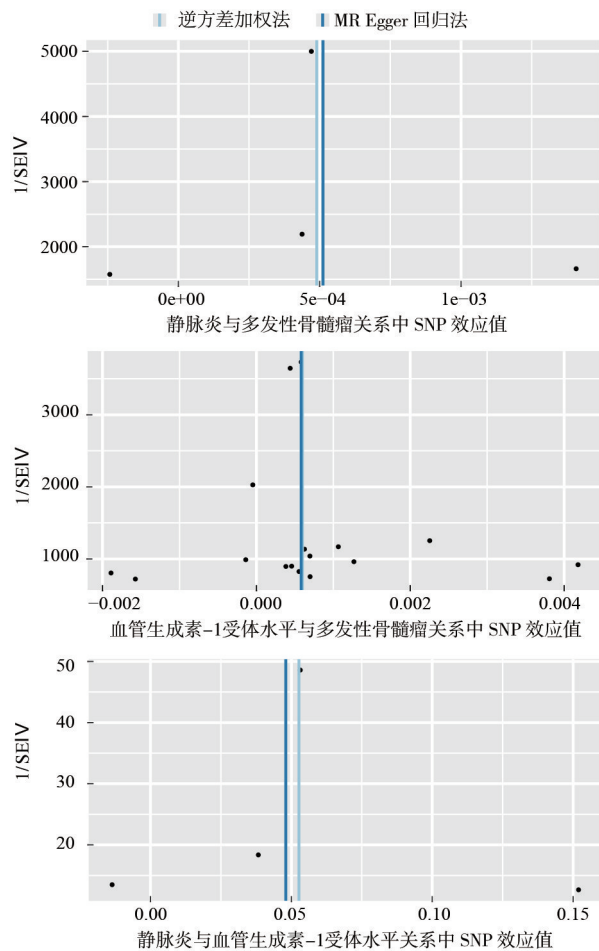


图4 因果关联的孟德尔随机化效应值漏斗图

Fig.4 Funnel plot of MR effect sizes for causal association

键角色。有研究表明, Tie2 的过度激活与 MM 中的血管新生增加有关, 这一过程促进了肿瘤细胞的生存和扩散^[20]。在 MM 中, Ang1 和 Tie2 的相互作用对于维持肿瘤微环境中的血管结构至关重要, 其激活可以导致内皮细胞的增殖和迁移, 从而增强肿瘤的血供, 加速病情的进展^[21]。

与观察性研究比较, 孟德尔随机化分析为我们提供了一种控制混杂因素和倒果为因错误的方法, 从而增强了因果推断的可信度, 并通过敏感性分析验证结果的稳健性^[22]。另外本研究进一步进行了中介分析, 阐述了 Ang1 受体水平在静脉炎与多发性骨髓瘤之间因果关系的中介效应占比。但仍需注意该方法的一些潜在局限性, 如遗传工具的有效性、遗传变异对于中介变量和结果变量的特异性影响等, 都可能影响最终的解释^[23]。因此, 未来的研究应通过汇总不同研究的数据, 采用多种分析方法(IVW、MR-Egger、MR-PRESSO 等)进行分析, 以增强结果的稳健性和可靠性, 并探索其他可能的生物标志物和机制, 以全面理解

静脉炎与多发性骨髓瘤之间的复杂作用关系。此外, 考虑到遗传异质性的存在, 扩展到不同种族和人群的研究也是必要的, 以提高研究结果的普遍适用性和临床相关性^[24]。

综上所述, 本研究利用孟德尔随机化分析方法探讨了静脉炎与多发性骨髓瘤之间的因果关系, 以及 Ang1 受体水平在其中的潜在中介作用。研究结果提示, 静脉炎可能通过影响 Ang1 受体水平, 间接促进多发性骨髓瘤的发展。此研究揭示了静脉炎对多发性骨髓瘤的因果联系, 并提供了两种疾病之间潜在的分子联系。这种发现为理解这些疾病间的相互联系提供了新的见解, 并可能指导未来的治疗策略。未来通过更多数据汇总分析, 基础实验和临床研究进一步确定静脉炎可能通过影响 Ang1 受体水平, 间接促进多发性骨髓瘤的发展。而鉴于此, 未来可以考虑将 Ang1 受体水平作为监测多发性骨髓瘤患者疾病活动和治疗效果的生物标志物。

作者贡献 张辉: 数据筛选, 数据分析, 文章撰写, 文章修改; 耿杰、侯传东: 协助指导数据分析; 贺培凤、卢学春: 总体构思, 指导文章修订。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本研究使用的数据在文章方法或补充材料中呈现, 均公开可用。

参考文献

- 1 Monteith BE, Sandhu I, Lee AS. Management of multiple myeloma: a review for general practitioners in oncology [J]. *Curr Oncol*, 2023, 30 (5): 4382-4401.
- 2 Ogiya D, Liu JY, Ohguchi H, et al. The JAK-STAT pathway regulates CD38 on myeloma cells in the bone marrow microenvironment: therapeutic implications [J]. *Blood*, 2020, 136 (20): 2334-2345.
- 3 Went M, Cornish AJ, Law PJ, et al. Search for multiple myeloma risk factors using Mendelian randomization [J]. *Blood Adv*, 2020, 4 (10): 2172-2179.
- 4 Zhao Y, Yu B, Wang Y, et al. Ang-1 and VEGF: central regulators of angiogenesis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480 (2): 621-637.
- 5 Rao SQ, Yao Y, Bauer DE. Editing GWAS: experimental approaches to dissect and exploit disease-associated genetic variation [J]. *Genome Med*, 2021, 13 (1): 41.
- 6 Harris L, McDonagh EM, Zhang X, et al. Genome-wide association testing beyond SNPs [J]. *Nat Rev Genet*, 2025, 26 (3): 156-170.
- 7 Chen YX, Xie YF, Ci H, et al. Plasma metabolites and risk of seven cancers: a two-sample Mendelian randomization study among European descendants [J]. *BMC Med*, 2024, 22 (1): 90.
- 8 Sharma J, Jangale V, Swain AK, et al. An optimized instrument variable selection approach to improve causality estimation in

- association studies [J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 22781.
- 9 Wang K. Interval estimate of causal effect in summary data based Mendelian randomization in the presence of winner's curse [J]. *Genet Epidemiol*, 2024, 48 (2): 74-84.
- 10 Song SY, Yan QH, Yu JY. Bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis unveils causal association between inflammatory cytokines and the risk of diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 25425.
- 11 Song WJ, Hou XL, Wu MM, et al. Relationship between major depressive disorder and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a two-sample mendelian randomization study analysis [J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 1155.
- 12 Yang KL, Zhang H, Wang YJ, et al. Evaluating the impact of smoking on the risk of dry eye disease: a two-sample Mendelian randomization study [J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 32043.
- 13 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.
- 14 Guanche-Sicilia A, Sánchez-Gómez MB, Castro-Peraza ME, et al. Prevention and treatment of phlebitis secondary to the insertion of a peripheral venous catheter: a scoping review from a nursing perspective [J]. *Healthcare (Basel)*, 2021, 9 (5): 611.
- 15 Bate N, Lodge J, Brindle NPJ. Intrinsic differences in the mechanisms of Tie2 binding to angiotensin II exploited by directed evolution to create an Ang2-selective ligand trap [J]. *J Biol Chem*, 2021, 297 (2): 100888.
- 16 Akwii RG, Mikelis CM. Targeting the angiotensin/Tie pathway: prospects for treatment of retinal and respiratory disorders [J]. *Drugs*, 2021, 81 (15): 1731-1749.
- 17 Nguyen QD, Heier JS, Do DV, et al. The Tie2 signaling pathway in retinal vascular diseases: a novel therapeutic target in the eye [J]. *Int J Retina Vitreous*, 2020, 6: 48.
- 18 Nicolini G, Forini F, Kusmic C, et al. Angiotensin II signal complexity in cardiovascular disease and cancer [J]. *Life Sci*, 2019, 239: 117080.
- 19 Mukkamalla SKR, Malipeddi D. Myeloma bone disease: a comprehensive review [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (12): 6208.
- 20 Duran CL, Borriello L, Karagiannis GS, et al. Targeting Tie2 in the tumor microenvironment: from angiogenesis to dissemination [J]. *Cancers*, 2021, 13 (22): 5730.
- 21 Jo G, Bae J, Hong HJ, et al. Structural insights into the clustering and activation of Tie2 receptor mediated by Tie2 agonistic antibody [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 6287.
- 22 Wu GL, Liu YZ, Zhang L. Editorial: mendelian randomization: approach and applications [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 752146.
- 23 Gill D, Dib MJ, Cronjé HT, et al. Common pitfalls in drug target Mendelian randomization and how to avoid them [J]. *BMC Med*, 2024, 22: 473.
- 24 Liu D, Cao ML, Wang HT, et al. Association between inflammatory bowel disease and cancer risk: evidence triangulation from genetic correlation, Mendelian randomization, and colocalization analyses across East Asian and European populations [J]. *BMC Med*, 2024, 22 (1): 137.

(责任编辑:潘越)

(上接第428页)

- 21 Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15 (9): 1512-1531.
- 22 Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut microbiota and cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2020, 127 (4): 553-570.
- 23 Zhang QJ, Zhang LX, Chen C, et al. The gut microbiota-artery axis: a bridge between dietary lipids and atherosclerosis? [J]. *Prog Lipid Res*, 2023, 89: 101209.
- 24 刘军, 赵玉琼, 贾云晓, 等. 高胆固醇高脂饮食对巴马小型猪动脉粥样硬化模型肠道菌群的影响 [J]. *解放军医学院学报*, 2024, 45 (11): 1167-1175.
- 25 Qin JJ, Li RQ, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464 (7285): 59-65.
- 26 Jie ZY, Xia HH, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 (1): 845.
- 27 Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340 (2): 115-126.
- 28 赵常琦, 赵玉琼, 牛苗苗, 等. 小型猪2型糖尿病模型的部分血清炎症因子变化 [J]. *实验动物科学*, 2024, 41 (4): 41-48.
- 29 Yang QQ, Xu YY, Shen LY, et al. Guanxinming tablet attenuates coronary atherosclerosis via regulating the gut microbiota and their metabolites in Tibetan minipigs induced by a high-fat diet [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2022/7128230>.
- 30 Ludvigsen TP, Kirk RK, Christoffersen BØ, et al. Göttingen minipig model of diet-induced atherosclerosis: influence of mild streptozotocin-induced diabetes on lesion severity and markers of inflammation evaluated in obese, obese and diabetic, and lean control animals [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 312.
- 31 Chen X, Liu L, Palacios G, et al. Plasma metabolomics reveals biomarkers of the atherosclerosis [J]. *J Sep Sci*, 2010, 33 (17/18): 2776-2783.
- 32 Tzoulaki I, Castagné R, Boulangé CL, et al. Serum metabolic signatures of coronary and carotid atherosclerosis and subsequent cardiovascular disease [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40 (34): 2883-2896.
- 33 Jia YX, Zhao YQ, Niu MM, et al. Preliminary study of metabolomic changes during the progression of atherosclerosis in miniature pigs [J]. *Animal Model Exp Med*, 2024, 7 (4): 419-432.

(责任编辑:潘越)