

引用格式: 申 猛, 张新中. 血清微量元素和未破裂颅内动脉瘤形成因果关联的孟德尔随机化研究[J]. 巴楚医学, 2025, 8(3): 88-94. DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2025.03.014

Cite as: Shen M, Zhang X Z. A Mendelian Randomization Study on the Causal Relationship between Serum Trace Elements and the Formation of Unruptured Intracranial Aneurysms[J]. Bachu Medical Journal, 2025, 8(3): 88-94. DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2025.03.014

血清微量元素和未破裂颅内动脉瘤形成因果关联的孟德尔随机化研究

申 猛¹ 张新中^{1,2}

(1. 新乡医学院第一临床学院, 河南 新乡 453100; 2. 新乡医学院第一附属医院河南省神经修复重点实验室, 河南 新乡 453100)

摘要: **目的:** 采用两样本孟德尔随机化(MR)方法研究遗传水平上 13 种血清微量元素(包括微量元素和维生素)与未破裂颅内动脉瘤(UIA)发病风险之间的因果关系。**方法:** 从 IEU GWAS 数据库中提取与血清微量元素的单核苷酸多态性(SNPs), 并进行质控和筛选。UIA 全基因组关联研究数据来自 FinnGen Biobank 数据库。采用逆方差加权法(IVW)、MR-Egger 回归法及加权中位数估计量, 评估在遗传水平上血清微量元素与 UIA 之间的因果关联, 计算统计量 F 值以确保工具变量的稳健性, 同时进行异质性和多效性检验, 并使用留一法分析评估结果的稳定性。最后使用 PhenoScanner 数据库剔除水平多效性 SNPs, 以确保结果的可靠性。**结果:** IVW 法发现血清镁离子($OR=0.776, 95\%CI: 0.610, 0.987; P=0.040$)和维生素 A($OR=0.785, 95\%CI: 0.629, 0.979; P=0.032$)均可减少 UIA 发病风险, 敏感性分析表明结果具有稳健性。未发现磷酸盐、血清钙水平、钙离子、铁、锌、硒、铜、叶酸、维生素 D、维生素 B₁₂、维生素 B₆ 与 UIA 之间存在明显因果关联。**结论:** 欧洲人群镁离子、维生素 A 可减少 UIA 形成风险, 研究结果对于开发有针对性预防及治疗 UIA 的干预措施具有重要临床意义。

关键词: 血清微量元素; 未破裂颅内动脉瘤; 孟德尔随机化; 因果关联

中图分类号: R743.4

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2025)03-0088-07

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



A Mendelian Randomization Study on the Causal Relationship between Serum Trace Elements and the Formation of Unruptured Intracranial Aneurysms

Shen Meng¹ Zhang Xinzhong^{1,2}

(1. The First Clinical College of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China; 2. Henan Provincial Key Laboratory of Neural Repair, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China)

Abstract Objective: To investigate the causal relationship between 13 serum trace elements (including trace elements and vitamins) and the risk of unruptured intracranial aneurysm(UIA) at the genetic level using a two-sample Mendelian randomization (MR) approach. **Methods:** Single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with serum trace elements were extracted from the IEU GWAS database, followed by quality

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20240648)

作者简介: 申 猛, 主治医师, E-mail: 1908901643@qq.com

通信作者: 张新中, 教授, 主任医师, E-mail: xinzhong1957@163.com

control and selection. GWAS data for UIA were obtained from the FinnGen Biobank database. The inverse variance weighting (IVW) method, MR-Egger regression, and weighted median estimator were employed to assess the causal relationship between serum trace elements and UIA at the genetic level. The F-value statistic was calculated to ensure the robustness of instrumental variables. Heterogeneity and pleiotropy tests were conducted, and a leave-one-out analysis was performed to evaluate the stability of the results. To ensure result reliability, SNPs with horizontal pleiotropy were excluded using the PhenoScanner database. **Results:** The IVW method revealed that genetically predicted higher serum magnesium levels ($OR = 0.776, 95\%CI: 0.610, 0.987, P = 0.040$), and higher vitamin A levels ($OR = 0.785, 95\%CI: 0.629, 0.979, P = 0.032$) were inversely associated with UIA risk. Sensitivity analyses confirmed the robustness of these findings. No significant causal associations were found between UIA risk and phosphate, serum calcium levels, ionized calcium, iron, zinc, selenium, copper, folate, vitamin D, vitamin B₁₂, or vitamin B₆. **Conclusion:** In the European population, magnesium and vitamin A were associated with a reduced risk of UIA. These findings provide valuable insights for the targeted prevention and treatment of UIA.

Keywords serum trace elements; unruptured intracranial aneurysm (UIA); Mendelian randomization (MR); causal association

颅内动脉瘤破裂引发的蛛网膜下腔出血占总发病比例的 75%^[1-2]。颅内动脉瘤破裂后常伴随灾难性神经功能缺损,临床数据显示其急性期并发症可导致高达 50% 的致死率,存活患者中超过三分之二遗留永久性功能障碍,总体预后呈现显著不良转归趋势^[3-4]。此外,大量基础研究认为^[5-7],颅内动脉瘤的发生发展与破裂涉及血流动力学异常、细胞外基质重构及炎症反应通路激活等分子病理学改变,在遗传易感基因多态性、表观遗传调控异常与环境危险因素的协同作用下,通过血管壁稳态失衡-修复失代偿的动态过程最终导致结构失稳^[8]。

血清微量元素及维生素与颅内动脉瘤的形成密切相关,它们缺乏或摄入过量最终导致颅内动脉瘤的发生和破裂^[9]。血清微量元素和颅内动脉瘤发生发展和预后关系是目前的研究热点。观察性研究和随机对照试验证实了微量元素对颅内动脉瘤发生和破裂过程的重要性^[10]。然而,大多数研究都集中在几种血清微量元素及维生素的局部表达或应用上,且由于结果主要来自随访期相对较短的小规模研究,在有效控制混杂变量和精确量化因果效应方面存在问题。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是基于遗传变异自然随机分配原理的因果推断技术,通过筛选符合核心假设的遗传工具变量,量化暴露因素对结局变量的因果效应。该方法利用配子形成时基因型随机分配的生物学特性,模拟随机对照试验的设计原理,以遗传变异作为工具变量建立暴露-结局的因果链,有效规避传统观察性研究中混杂因素与反向因果的干扰。其核心逻辑依赖于基因-暴露强相关、基因-结局无直接关联及无混杂关联三大假设,通

过两阶段回归模型估算因果效应值,在流行病学因果推断领域具有重要应用价值^[11-12]。迄今为止,尚未有血清微量元素与未破裂颅内动脉瘤(unruptured intracranial aneurysm, UIA)因果关联的 MR 研究,因此,为了进一步探讨血清微量元素与 UIA 发病风险之间是否存在确切关联,我们进行了一项 MR 研究。使用大规模可公开获得的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据,以血清微量元素为暴露对象,UIA 为结局,评估血清微量元素与 UIA 发病风险之间的因果关系。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究暴露与结局的数据均来自 MRC 综合流行病学部门开放 GWAS 数据库(MRC Integrative Epidemiology Unit OpenGWAS Database, IEU GWAS),这些数据均可通过 GWAS 和 catalog 目录访问(<https://www.ebi.ac.uk/gwas>)。具体如下:磷酸盐(数据集 GCST90012717, $n = 17\ 359$)、钙水平(ebi-a-GCST90018951, $n = 315\ 153$)、钙离子(数据集 GCST90012623, $n = 16\ 300$)、铜(ieu-a-1073, $n = 2\ 603$)、硒(数据集 ieu-a-1077, $n = 2\ 603$)、锌(数据集 ieu-a-1079, $n = 2\ 603$)、镁(数据集 GCST90012696, $n = 20\ 707$)、铁(数据集 GCST90012683, $n = 15\ 335$)、叶酸(数据集 GCST90012742, $n = 5\ 998$)、维生素 A(数据集 GCST90012773, $n = 2\ 007$)、维生素 D(数据集 GCST90012771; $n = 3\ 245$)、维生素 B₁₂(数据集 UKB-B-19524, $n = 64\ 979$)、维生素 B₆(数据集

GCST90012774, $n=1\ 758$)。

UIA 的 GWAS 数据集来自 FinnGen Biobank 数据库(<https://www.finnngen.fi/en>), 包括 204 060 个样本, 其中包括 992 例病例和 203 068 例对照, 共 16 380 404 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs)。两样本 MR 分析要求暴露与结局的 GWAS 队列人群有相同的构成特征, 即具有相似遗传祖先, 本研究所有研究对象均为欧洲人群。由于本研究是基于公开数据, 不需要伦理批准或同意。

1.2 工具变量筛选

MR 研究的 3 个核心假设如下: 分别是关联性假设、独立性假设和排他性假设^[13-14]。①关联性假设: 这个假设要求选用的工具变量与研究的暴露因素 (这里是血清微量元素) 存在高度相关关系; ②独立性假设: 这个假设要求选用的工具变量 SNPs 与所有混杂因素无关; ③排他性假设: 这个假设要求工具变量不能直接对结局变量产生影响, 而只能通过影响暴露因素来影响结局变量。筛选与血清微量元素存在强相关的 SNPs 作为工具变量, MR 研究的遗传变异效应较少被后天混杂因素影响, 再通过相关方法检验 SNPs 多效性, 本研究满足 MR 的三个基本假设, 研究设计图见图 1。

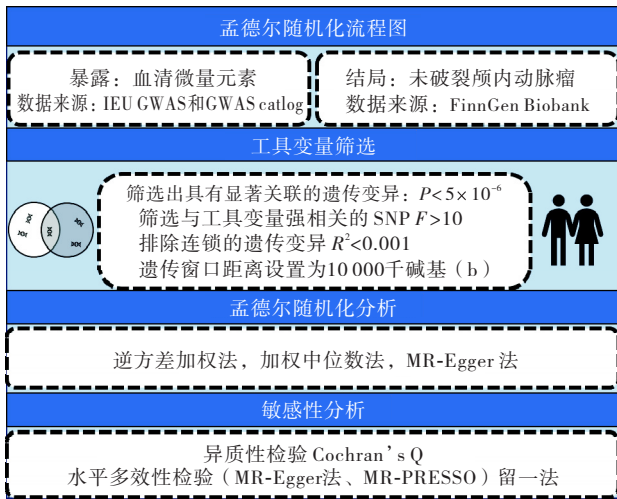


图 1 血清微量元素与 UIA 的孟德尔随机化流程图

方法: ①本研究将阈值放宽设置为 $P < 5 \times 10^{-6}$, 以筛选出具有显著关联的遗传变异。②为排除连锁的遗传变异, 本研究将遗传变量的连锁不平衡参数 R^2 的阈值设置为 0.001。③为避免连锁平衡情况, 本研究将遗传窗口距离设置为 10 000 千碱基 (b)。最终提取符合条件的 SNPs 信息作为 MR 分析的工具变量。

除此之外, 在进行孟德尔随机化研究时, 通过计

算 F 统计量来评估工具变量的强度。如果 F 值较大, 说明工具变量与暴露因素的相关性较强, 关联性假设得到较好地验证。 F 值的具体计算公式如下:

$$F = (N - K - 1) \times R^2 \div (1 - R^2) \times K$$

$$R^2 = 2 \times (1 - MAF) \times MAF \times \beta^2$$

其中 N 为暴露数据库中的样本量, R^2 为暴露数据库中由 SNPs 解释的变异所占比例, MAF 为次要等位基因, β 为等位基因效应值。

1.3 主要分析

采用逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW) 作为主要分析方法, 旨在评估血清微量元素对 UIA 的因果效应。IVW 通过计算每个 SNP 对应的 Wald 比值, 并将 Wald 比值进行加权合并, 得出遗传预测的血清微量元素与 UIA 发生风险之间的关联。这种方法利用遗传变异加权组合评估因果效应, 考虑了每个 SNP 变异程度和与暴露因素的关联强度。

1.4 补充分析

采用加权中位数 (weighted median, WM) 和 MR-Egger 回归法回归评估血清微量元素对 UIA 的因果效应。WM 可得到较为一致的因果效应估计值, MR-Egger 可用于监测纠正水平多效性偏差^[15]。

1.5 敏感性分析

敏感性分析: ①遗传异质性评估: 应用 IVW 法和 MR-Egger 法计算 Cochran's Q 统计量, 评估遗传工具变异效应量的离散程度, 当检验结果达到显著性阈值 ($P < 0.05$) 时, 采用随机效应模型校正异质性偏移; ②水平多效性检测: 通过 MR-Egger 回归截距项的统计学显著性 ($P < 0.05$) 判定多效性干扰, 该条件下因果效应估计需谨慎解读; ③剔除具有碱基互补配对特征的回文 SNP; ④基于 GWAS 公共数据库表型关联数据 (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>), 筛除与潜在混杂表型存在全基因组显著关联的遗传变异; ⑤留一交叉验证法: 迭代排除单个 SNP 后执行 IVW 回归, 评估个体遗传标记对结果的潜在影响; ⑥应用孟德尔随机化多效性残差和异常值 (Mendelian randomization pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO) 算法实施离群值检测与校正, 通过全局检验识别异常遗传工具变量。

1.6 效能计算

通过 mRnd 网站 (<https://shiny.cnsgenomics.com/mRnd/>) 计算 MR 统计效力。MR 统计效力的强度由以下关键参数共同决定: 研究队列的样本规模、病例组在总体中的构成比、暴露因素与目标表型间的因果效应强度, 以及工具变量 SNPs 对暴露变量的遗传贡献度。

1.7 统计学方法

所有统计分析方法均是在 R 4.3.1 软件中用“MendelianRandomization 包”、“TwoSampleMR 包”和“MRPRESSO 包”进行统计分析,结果以比值比(odds ratio, OR)和 95%置信区间(confidence interval, CI)展示, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 工具变量选择

根据设置的筛选条件从 IEU GWAS 数据库中共筛选出 373 个与血清微量元素和维生素显著相关且独立的 SNPs,包括磷酸盐(5 个)、钙水平(279 个)、钙离子(7 个)、铜(6 个)、硒(5 个)、锌(7 个)、镁(12 个)、铁(8 个)、叶酸(6 个)、维生素 A(7 个)、维生素 D(7 个)、维生素 B₁₂(12 个)、维生素 B₆(12 个)。每个 SNP 的 F 值均大于 10,表明不存在弱工具变量。在 PhenoScanner 数据库(<http://www.phenoscanner.medsch.cam.ac.uk/>)排除与结局相关的 SNP,去除混杂因素。最后,采用 MR-PRESSO 检测异常值并对水平多效遗留进行调整。如果在工具变量中检测到水平多效遗留,那么异常值将被移除。

2.2 因果效应分析结果

IVW 分析显示,镁离子或降低 UIA 发生风险($OR = 0.776, 95\%CI: 0.610, 0.987; P = 0.040$)、维生素 A 可减少 UIA 发生风险($OR = 0.785, 95\%CI: 0.629, 0.979; P = 0.032$)。未发现磷酸盐、钙水平、钙离子、铁、锌、硒、铜、叶酸、维生素 D、维生素 B₁₂、维生素 B₆ 与 UIA 之间存在明显因果关联,见图 2。

2.3 敏感性分析结果

为避免过度偏倚,进行了一系列敏感性分析,以测试 MR 分析的可靠性并检测潜在的水平多效性。如表 1 所示,MR-Egger 截距显示所有因果效应不存在水平多效性($P > 0.05$)。Cochran's Q 和留一法检测表明,不存在显著的异质性,见图 3 和图 4。MR 分析结果具有稳健性,见图 5 和图 6。

2.4 效能计算结果

因 UIA GWAS 存在病例对照不平衡现象,为保证结果稳健性,本研究进行统计功效分析,通过输入样本数量、 α (I 型错误率)、 K (结果研究中的病例比例)、 R^2 (与样本相关的 IV 解释的方差)和 OR 值,最终计算结果 power 值为 0.98,显示本研究具有大于 80%的统计功效。

表 1 血清微量元素在 UIA 中的水平多效性和异质性检验

微量元素 与营养素	水平多效性检验			异质性检验					
	MR Egger 法			MR Egger 法			逆方差加权法		
	Egger-截距	SE	P	Q 值	Q_df	Q_P Val	Q 值	Q_df	Q_P Val
钙水平	-0.003	0.006	0.669	279.560	277.000	0.446	279.744	278.000	0.459
钙离子	-0.016	0.063	0.815	1.633	5.000	0.897	1.694	6.000	0.946
铁	-0.042	0.063	0.530	7.740	6.000	0.258	8.311	7.000	0.306
镁	0.057	0.031	0.098	6.358	10.000	0.784	9.696	11.000	0.558
磷酸盐	0.001	0.105	0.996	0.726	3.000	0.867	0.726	4.000	0.948
叶酸	-0.002	0.117	0.987	3.941	4.000	0.414	3.941	5.000	0.558
维生素 D	0.031	0.063	0.642	4.516	5.000	0.478	4.760	6.000	0.575
维生素 B ₁₂	0.000	0.054	0.999	8.684	10.000	0.562	8.684	11.000	0.651
维生素 A	0.056	0.056	0.366	1.889	5.000	0.864	2.875	6.000	0.824
维生素 B ₆	0.005	0.058	0.932	13.286	10.000	0.208	13.296	11.000	0.274
铜	-0.072	0.032	0.091	4.231	4.000	0.376	9.436	5.000	0.093
硒	-0.054	0.064	0.464	5.154	3.000	0.161	6.355	4.000	0.174
锌	0.021	0.089	0.826	1.921	5.000	0.860	1.975	6.000	0.922

3 讨论

本研究使用 MR 方法探讨血清微量元素与 UIA 之间在基因层面的因果关联。结果表明,在欧洲人群中,血清镁离子和维生素 A 增多会降低 UIA 的发病风险。

血清微量营养素谱(包括维生素 D、叶酸、锌、铜等)与 UIA 的病理进程存在显著关联,但在具体关联模式上呈现研究背景依赖性差异。一项分析性横断面研究显示^[16],血清维生素 D 缺乏会影响心血管系统,包括引发脑动脉瘤的形成和破裂。另一项研究表明^[17],辅酶 Q10 可有效减少血管平滑肌细胞中的氧化应激,从而减弱小鼠颅内动脉瘤的形成和破裂,其

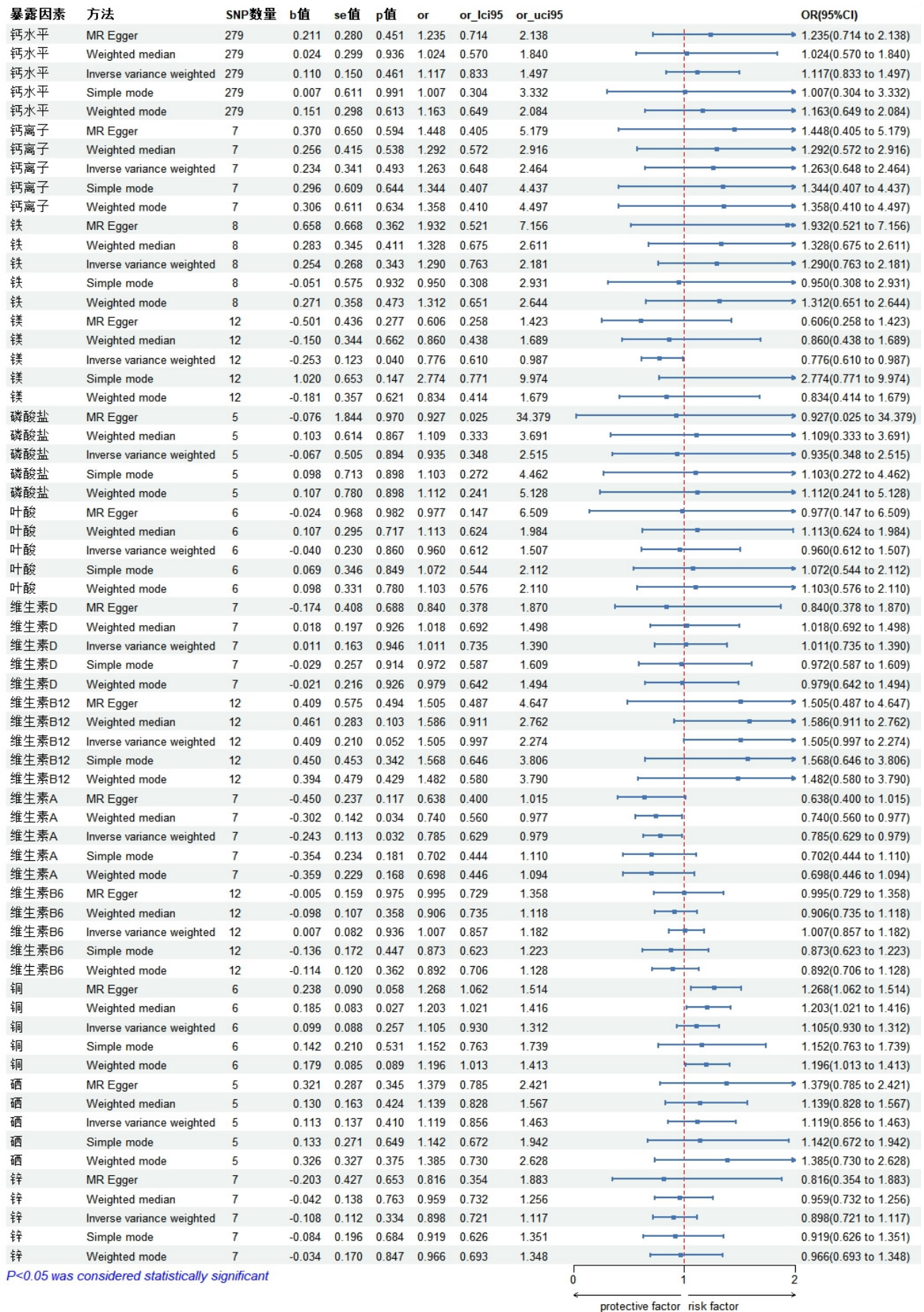


图2 13种血清微量元素与UIA的孟德尔随机化结果图

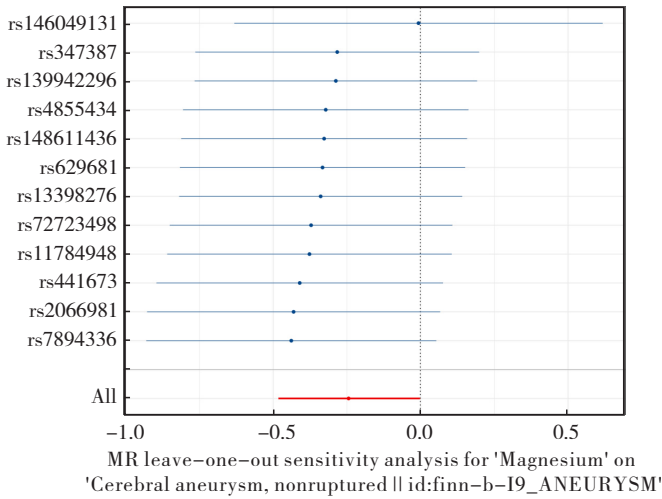


图 3 血清镁离子与 UIA 的“留一法”森林图

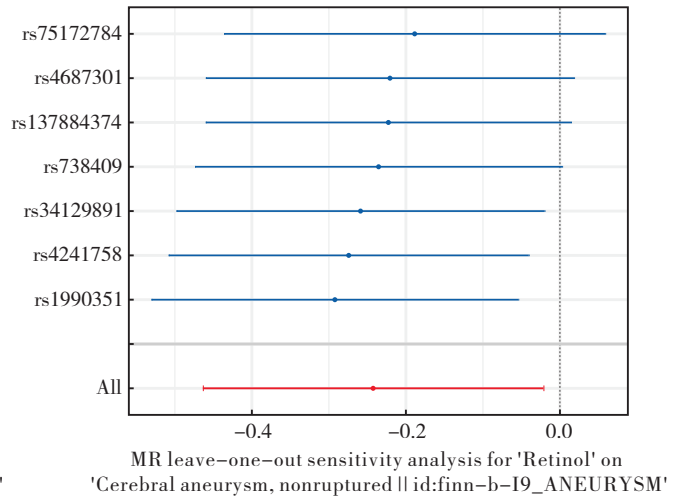


图 4 维生素 A 与 UIA 的“留一法”森林图

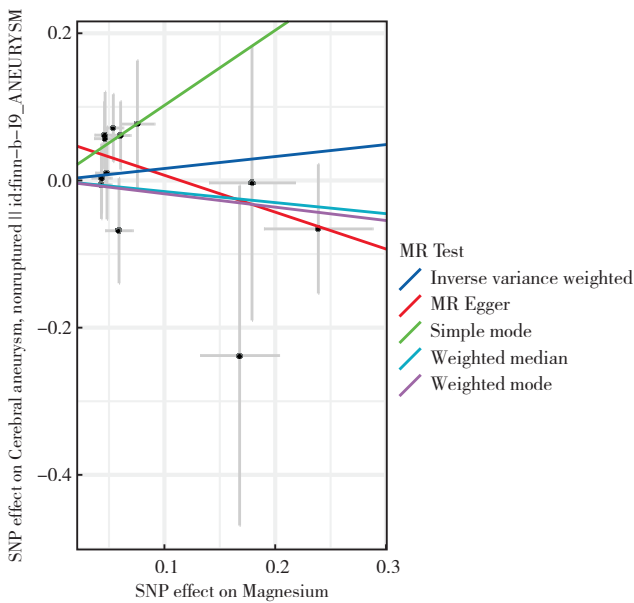


图 5 血清镁离子与 UIA 的散点图

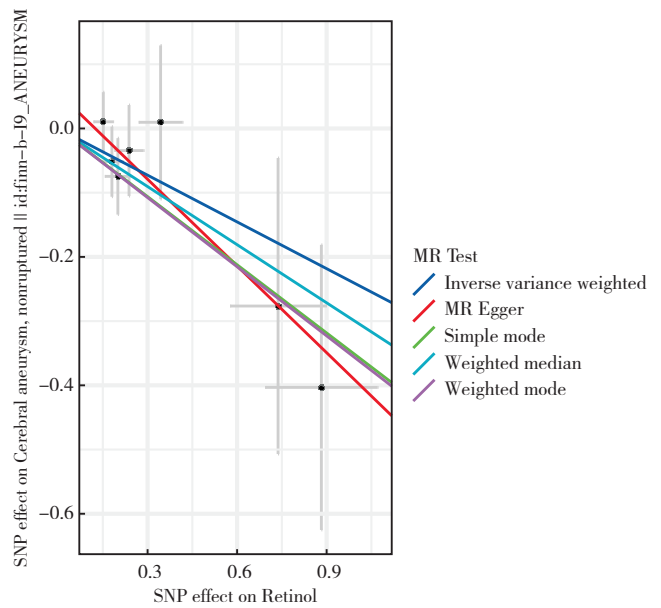


图 6 维生素 A 与 UIA 的散点图

还可缓解炎症并恢复脑血管平滑肌细胞的正常表型。Sharma 等^[18]应用线性或逻辑回归统计模型来发现血清钙、维生素 D 与颅内动脉瘤大小之间的相关性，结果证实动脉瘤发生人群多存在维生素 D 和钙缺乏。Kimura 等^[19]利用颅内动脉瘤小鼠模型研究了维生素 D 对动脉瘤破裂发展的保护作用的潜在机制，证明维生素 D 通过血管内皮和平滑肌细胞上的维生素 D 受体防止动脉瘤破裂。Ren 等^[20]基于 140 例颅内动脉瘤患者的前瞻性队列研究，通过代谢组学分析揭示血清同型半胱氨酸-叶酸-维生素 B 代谢轴的病理关联，多因素回归模型显示高同型半胱氨酸血症 (15 $\mu\text{mol/L}$) 是该疾病发生的独立风险预测因子，而血清叶酸与维生素 B₁₂ 水平通过调控甲硫氨酸循环关键酶活性，显著降低动脉瘤破裂风险。其保护机制涉及 DNA 甲基化及血管内皮一氧化氮合酶活性调节。虽然这些研究证实了某些血清微量营养

素谱与 UIA 发病风险存在相关，但其因果关系存在固有偏倚或混杂因素影响的可能性，且具体机制解释尚不明晰。本研究从 MR 角度得出血清镁、维生素 A 与 UIA 存在遗传水平的反向关联性，与相关观察性研究结果并不一致，可能存在以下两个因素：①血清微量元素是高度复杂的表型，由先天遗传和环境因素共同决定，仅从遗传角度并不能解释所有表型变异；②之前的流行病学研究受到混杂因素和反向因果等因素影响，未对相关偏倚或混杂因素进行充分控制。

本研究优点如下^[21]：①本研究首次应用 MR 探究血清微量元素与 UIA 的因果关联，该分析方法最大程度地降低了相关残余因素、混杂因素或者反向因果造成结果偏倚的可能性；②我们通过几项敏感性分析来满足 MR 的核心假设，最终确定与表型高度相关且独立的遗传变异，排除与潜在混杂因素相关的遗传变异，确保结果的准确性；③MR 研究受多效性因素

影响,因此使用 MR-Egger 回归确保结果稳健性。

另外,本研究存在以下方法学限制需着重说明:

①研究结论外推性受限于欧洲血统群体的 GWAS 数据集基础,其跨种族适用性需通过跨种族队列验证研究确认;②单变量遗传架构未能完全解析表型异质性,且研究设计未能校正环境暴露的混杂效应;③ MR 分析提供的因果关系统计学证据需结合多组学整合分析与功能基因组学实验,方能阐明其分子通路机制;④因缺乏匹配的遗传工具变量,未能实施双向 MR 分析以探究颅内动脉瘤易感机制对循环镁稳态的潜在反馈效应。

总之,本研究分析结果表明,从欧洲人群遗传基因水平,反映了增加血清镁离子、维生素 A 均会降低 UIA 的发病风险。这一发现对于深入理解血清镁离子和维生素 A 对 UIA 的影响以及预防和治疗 UIA 具有重要意义。同时,本研究结果存在一定局限性,相关结论需进一步研究和验证。

参考文献:

- [1] Rinkel G J, Ruigrok Y M. Preventive screening for intracranial aneurysms[J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(1): 30-36.
- [2] 徐跃峤,石广志,魏俊吉,等.重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识(2023)[J]. *中国脑血管病杂志*, 2023, 20(2): 126-145.
- [3] Bandhauer B, Gruber P, Anderegg L, et al. From conservative to interventional management in unruptured intracranial aneurysms[J]. *J Neurosurg*, 2024, 142(3): 619-625.
- [4] Tawk R G, Hasan T F, D'Souza C E, et al. Diagnosis and treatment of unruptured intracranial aneurysms and aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96(7): 1970-2000.
- [5] Fan H Y, Tian H, Jin F, et al. CypD induced ROS output promotes intracranial aneurysm formation and rupture by 8-OHdG/NLRP3/MMP9 pathway [J]. *Redox Biol*, 2023, 67: 102887.
- [6] Jiang Z X, Huang J X, You L T, et al. STAT3 contributes to intracranial aneurysm formation and rupture by modulating inflammatory response[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41(8): 1715-1725.
- [7] Wang Z Y, Ma J, Yue H Y, et al. Vascular smooth muscle cells in intracranial aneurysms[J]. *Microvasc Res*, 2023, 149: 104554.
- [8] 李萍,赵树明,胡亚男,等.脑出血发病机制研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(2): 214-215.
- [9] Wei S, Yuan X, Fan F, et al. The relationship between the level of vitamin D and ruptured intracranial aneurysms[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11881.
- [10] Gopal K, Nagarajan P, Raj T A, et al. Effect of dietary β carotene on cerebral aneurysm and subarachnoid haemorrhage in the brain apo E^{-/-} mice[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 32(3): 343-355.
- [11] Larsson S C, Butterworth A S, Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(47): 4913-4924.
- [12] 于天琦,徐文涛,苏雅娜,等.孟德尔随机化研究基本原理、方法和局限性[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(10): 1227-1234.
- [13] Zeitoun T, El-Soheily A. Using mendelian randomization to study the role of iron in health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13458.
- [14] Birney E. Mendelian randomization [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2021: a041302.
- [15] 徐艺耘,刘振球,樊虹,等. MR-Egger 回归在孟德尔随机化分析中的应用[J]. *复旦学报(医学版)*, 2021, 48(6): 804-809.
- [16] de Macêdo L P, de Castro Tavares R, Torres Braga M, et al. The relationship between the level of vitamin D and ruptured intracranial aneurysms among patients with high Sun exposure[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 3555.
- [17] Huang J X, Zhang H, You L T, et al. Coenzyme Q10 inhibits intracranial aneurysm formation and progression in a mouse model[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(4): 839-845.
- [18] Sharma A, Sharma J K. Association of bone mineral density, vitamin D, and serum calcium in intracranial aneurysm[J]. *Asian J Neurosurg*, 2020, 15(3): 521-526.
- [19] Kimura T, Rahmani R, Miyamoto T, et al. Vitamin D deficiency promotes intracranial aneurysm rupture[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2024, 44(7): 1174-1183.
- [20] Ren J R, Ren S H, Ning B, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for saccular intracranial aneurysm: a cohort study in a Chinese Han population[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(12): 2720-2726.
- [21] 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.

[收稿日期 2025-01-11]