

孟德尔随机化在静脉血栓栓塞症病因探索中的应用研究进展

张军¹, 张玥^{2*}, 徐家祥³, 安震²

¹山东中医药大学第一临床医学院, 山东济南 250014; ²山东中医药大学附属医院周围血管病科, 山东济南 250014;

³山东中医药大学附属医院急诊外科, 山东济南 250014

[中图分类号] R654 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1717.2025.0611

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 张军, 张玥, 徐家祥, 等. 孟德尔随机化在静脉血栓栓塞症病因探索中的应用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(2): 275-289.

[收稿日期] 2024-10-30 [录用日期] 2025-01-13 [上线日期] 2025-06-11

[摘要] 静脉血栓栓塞症(VTE)发病率逐渐上升, 已成为全球疾病负担的重要因素。观察性研究存在的混杂因素影响和严格随机对照试验的难实施性限制了VTE的病因探索, 而利用遗传变异作为工具变量的孟德尔随机化(MR)则为此提供了新的视角。本文分别从生活行为、多种疾病、循环代谢生物标志物及药物作用与VTE的因果关联4个方面, 总结MR在VTE病因探索领域的应用和研究进展, 探讨目前面临的挑战和未来的发展方向, 以期为指导VTE的预防、诊治提供新的见解。

[关键词] 孟德尔随机化; 静脉血栓栓塞症; 全基因组关联研究; 因果推断

Progress in the application of Mendelian randomization in etiology of venous thromboembolism

Zhang Jun¹, Zhang Yue^{2*}, Xu Jia-Xiang³, An Zhen²

¹First College of Clinical Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China

²Department of Peripheral Vascular Disease, ³Emergency Surgery, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China

*Corresponding author, E-mail: zhangyue771@163.com

This work was supported by the National Administration of Traditional Chinese Medicine Science and Technology Department Co-construction of Science and Technology Project (GZY-KJS-SD-2023-038), and the Shandong Province Medical Health Science and Technology Project (202304111444)

[Abstract] The incidence of venous thromboembolism (VTE) has been gradually increasing and has become a significant contributor to the global disease burden. The exploration of VTE etiology has been constrained by confounding factors in observational studies and the challenges associated with conducting rigorous randomized controlled trials. Mendelian randomization (MR), which utilizes genetic variation as an instrumental variable, offers a novel perspective for this exploration. This paper summarizes the applications and research advancements of MR in the exploration of VTE etiology from 4 perspectives: lifestyle behaviors, various diseases, circulatory metabolic biomarkers, and the effects of medications on the causal relationship with VTE. It discusses the current challenges and future directions, aiming to provide new insights for guiding the prevention and management of VTE.

[Key words] Mendelian randomization; venous thromboembolism; genome-wide association study; causal inference

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是一种复杂的疾病, 包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary

embolism, PE)及其潜在的后遗症, 如血栓形成后综合征, 是继心肌梗死和卒中之后的第三大常见心血管疾病。该病每年可影响全球近1000万人, 且约

[基金项目] 国家中医药管理局科技司共建科技项目(GZY-KJS-SD-2023-038); 山东省医药卫生科技项目(202304111444)

[作者简介] 张军, 博士研究生, 主要从事中西医结合周围血管疾病方面的研究

[通信作者] 张玥, E-mail: zhangyue771@163.com

15%的患者在被诊断为VTE后1年内死亡,已成为全球疾病负担的重要因素^[1-2]。此外,在VTE发病率逐渐上升的背景下,亚洲患者的全因死亡风险高于全球其他地区^[3]。VTE为典型的多因素疾病,其发病机制涉及遗传和环境等多种因素。既往对于病因的研究主要集中于临床风险因素(如癌症、大型手术、长期制动等)和一些特定的遗传条件(如凝血因子V、蛋白质C或蛋白质S等),但仍有相当一部分VTE是由弱风险因素甚至未识别的因素而引起^[4],由于观察性研究存在难以避免的混杂因素和潜在的反向因果关系,对于明确VTE病因和全面防治带来很大挑战。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种利用遗传变异作为工具变量(instrumental variable, IV)建立模型来检验各种暴露因素与疾病之间因果关系的研究方法^[5-8]。MR基于孟德尔的基因遗传第一定律和第二定律,即分离定律和独立分配定律,得出的结果类似于随机对照试验(RCT),同时可避免反向因果关系、混杂因素和选择偏差的影响,更准确地推断暴露与结果之间的因果关系^[9]。随着大样本的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)发现的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点为MR分析提供了大量遗传变异的IV,有效降低了因果关系估计的偏倚,显著增加了MR研究的可靠性和准确性。近年来,MR分析法已发展成为一种行之有效且极具前景的研究方法,已用于阐明生活行为习惯、社会环境因素、多种疾病、生物标志物等与VTE之间的因果关系,同时还可确定一些新的干预靶点。因此,本文综述目前MR分析法在VTE病因探索中的相关应用,以期推动寻找和识别VTE的遗传因素和病理机制,为有效防治VTE提供关键思路和新的见解。

1 MR分析的原则与方法

在MR分析中,暴露与结果之间的关系通常依赖于一个或多个SNPs。然而,并非所有SNPs都可用于评估因果影响。IVs必须满足3个核心假设:首先,与暴露变量相关联;其次,不得与暴露—结果关联的混杂因素相关;最后,不得对结果产生直接影响,而只能通过暴露影响结果。常见的MR类型包括单样本MR和双样本MR,前者主要使用来自同一样本的单个遗传变异、暴露和疾病数据集,其原理为使用两阶段最小二乘回归来估计暴露对结果的因果影响;后者涉及使用两个不同的数据集分别估计暴露和结果的SNPs,涉及更灵活的敏感性分析,并具有更强的检验效度^[10-11]。此外,还有几种衍生形式的MR,如两步MR、双向MR、药物—靶标MR

和网络MR等,扩展了MR的应用领域。MR研究方法包括逆方差加权法、MR-Egger法、加权中位数法和基于模式的估计等,其中逆方差加权法对于因果关系判断很重要,已成为评估最终因果关系的最常用方法;MR-Egger法和加权中位数法允许数据中存在混杂因素或异常值,从而减少偏差并获得更稳健的结果^[12-13]。

在MR中,基因变异在人群中形成亚群,其中暴露因素各不相同,但并非随机分配。然而在广泛的人群中,包括社会和环境因素在内的混杂因素被认为是随机分布在这些基因变异中,类似于RCT中的随机化过程;由于大多数遗传变异在人群中均匀分布,这种相似性使得MR被比作“天然RCT”。尽管MR与RCT有相似之处,但在本质上却存在一定的差异:(1)研究目的不同。RCT旨在评估因果关系的临床意义,而MR则确定暴露与结果之间是否存在因果关系。(2)干预性质不同。RCT中的干预措施通常对影响结果的中间生物标志物产生更大的定量影响,而这一过程需要花费更多的金钱、人力和时间来完成,同时要求提高精度;与RCT干预相比,MR中的IVs通常对暴露产生的终生影响较小^[14]。尽管MR并不能替代RCT,但其提供了一种有用的补充手段,在生物医学研究和临床实践中具有重要意义。

2 MR在VTE病因探索中的应用

2.1 生活行为习惯与VTE 吸烟、过量饮酒、体力活动不足、不健康的膳食习惯等不良生活行为习惯是许多慢性病的重要危险因素。明确生活行为习惯与VTE的因果关系,未来可作为疾病一级预防的切入点^[15]。

2.1.1 吸烟 普遍认为烟草中的有害物质会导致心血管疾病的发生风险增加^[16]。有研究发现,吸烟增加膝关节病变行关节镜手术患者的VTE风险^[17],也是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者发生VTE的独立危险因素^[18]。Kolin等^[19]根据英国生物样本库(UK Biobank, UKB)中的临床和遗传因素构建的原发性VTE预测模型将吸烟作为重要的预测因素之一。Larsson等^[20]通过UKB研究发现,吸烟的遗传倾向与DVT和PE的发生率较高有关,但在百万退伍军人计划研究中并不支持VTE与吸烟具有明显关联。Hu等^[21]探究心血管病危险因素与VTE之间的因果关系,发现吸烟与较高的VTE风险之间存在关联的证据。然而,近期的一些MR在遗传学角度并不支持吸烟与VTE存在直接的因果关系。Wei等^[22]的MR研究认为,吸烟不能在遗传层面直接导致PE。Du等^[23]设计了双样本单变量和多变量MR分析,结果均未发现当前或过去吸烟与VTE风险之间存

在明显的因果关系,认为VTE风险并不一定是吸烟行为本身的直接后果,或许是吸烟相关疾病或其他诱因的影响;随后Liu等^[24]对此项研究提出质疑,认为其存在样本重叠、使用过时的数据集和对暴露表型的考虑不完整等问题,或许会影响此次因果推断的准确性和可靠性,因此认为吸烟与VTE风险之间没有因果关系是过早和片面的。由此可见,对于吸烟与VTE的关系仍存在争议,需进一步研究。

2.1.2 饮食习惯 长期不良的饮食习惯会导致机体代谢紊乱,增加心血管疾病的发生风险。Larsson等^[25]发现,饮酒量增加与卒中和外周动脉疾病风险增加之间存在因果关系,但饮酒与VTE无因果关系。Wei等^[22]利用欧洲人群GWAS数据的研究也显示饮酒频率与PE无因果关系。含咖啡因的饮料如咖啡和茶,具有显著的抗氧化特性、促进心脏健康及神经保护能力等治疗与保健作用^[26-27],然而其对VTE的影响尚未得到很好的评估。Lin等^[28]通过MR探索了咖啡和茶与DVT风险之间的潜在联系,发现咖啡摄入量与DVT风险增加呈正相关,而饮茶对DVT风险却没有显著影响;该结论与一项Meta分析的结果相似^[29],原因可能与咖啡中含有的二萜类化合物会升高血浆胆固醇水平,导致血液黏度增加有关^[30]。黑巧克力是膳食多酚的丰富来源,具有抗炎、抗氧化、抗血小板等特性,对心血管的健康有益^[31-32]。在Yang等^[33]的一项双样本MR研究中,鉴于分析结果显示水平多效性,无法确定黑巧克力摄入量与VTE风险之间的因果关系,但有限的证据支持二者之间存在可能的负相关性。由此可见,培养良好的饮食习惯,戒烟、控制咖啡因摄入量、适当摄入黑巧克力,有助于预防VTE。

2.1.3 体力活动 目前体力活动对于VTE的影响尚存在争议。Hu等^[21]的双样本MR研究并未发现体力活动与VTE之间存在因果关系的证据,但是发现体力活动是降低DVT风险的保护因素,认为骨骼肌泵对于排空下肢静脉至关重要,体育锻炼可创造抗血栓环境,从而避免DVT的发展。

Chen等^[34]的MR分析发现,久坐(看电视)与VTE风险之间存在正相关关系,而久坐(使用电脑)或久坐(驾驶)与VTE风险之间没有明显关联,认为身体活动不足可能通过复杂的反应网络(如影响凝血和炎症因子的水平、促进静脉淤滞等)导致VTE发生。由于该研究所选人群在这3种原因所导致的久坐时长方面差异很大,看电视久坐的平均时长几乎是使用电脑久坐或驾驶久坐时长的3倍,考虑到暴露时间与结果之间可能存在剂量-反应关系,以及研究中的暴露时间可能未超过潜在危险阈值,尚不能完全排除使用电脑或驾驶等原因的久坐与VTE之间

的相关性。Hu等^[35]的MR分析发现,中度到剧烈的体力活动与VTE没有因果关系,分析其原因,体力活动会增加动脉的顺行血流并降低振荡剪切率,同时有利于增强内皮功能、降低血液黏度等;然而,剧烈而频繁的体力活动也可能带来较高的受伤风险,从而抵消体力活动带来的益处。总之,考虑到体力活动对心肌梗死和卒中的有益作用,应在普通人群中提倡体力活动,而不必过分担心VTE的风险。

2.1.4 体型和基础代谢率(basal metabolic rate, BMR) 过去40年,全球肥胖患病率增长了1倍以上,目前影响着十多亿人^[36]。肥胖增加了许多慢性疾病,导致生活质量下降和预期寿命缩短。Du等^[37]通过多变量MR和两步MR研究发现,肥胖相关特征如体重指数(body mass index, BMI)、BMR、臀围和腰围与VTE风险增加存在因果关系,并且是受教育程度对VTE的保护作用的中介。Klovaite等^[38]发现,肥胖程度与DVT发病率之间存在很强的正相关性,而且脂肪质量和肥胖相关(fat mass and obesity associated, FTO)基因座与伴有PE的DVT之间存在直接的遗传相关性。Lindström等^[39]也发现,FTO基因座中的rs1558902是与VTE关联性最强的SNP。Tan等^[40]和Wei等^[22]的研究分别提供了BMI与PE和DVT之间存在明显因果关系的证据,并推断采取措施降低肥胖患者占比可能有助于降低VTE的发病率。此外,另有MR研究进一步探究了整体肥胖和腹部肥胖与VTE的关系,结果显示腰围和臀围代表的中心肥胖指标相较于BMI代表的整体肥胖指标预测VTE的风险更优^[41-42]。还有学者证实,不仅是成人期肥胖与DVT相关,甚至是儿童期的肥胖与成人期发生DVT存在因果关联,其研究结果表明儿童期肥胖是DVT发病的危险因素之一^[43]。与肥胖体型相反,肌肉减少症包括肌肉质量和肌肉强度或躯体功能的下降,是常见的老年综合征之一。Du等^[44]的MR研究结果并未提供肌肉减少症与VTE的直接因果关系,但是遗传预测的全身肌肉质量和四肢肌肉质量都可能与糖尿病和高血压之间存在因果关系,从而间接影响VTE的发病率。BMR是评估维持生命所需的最低代谢的关键指标,也是总能量消耗的重要组成部分。Huang等^[45]发现,较高的BMR可能会增加VTE及其亚型(包括PE和下肢DVT)的风险,BMR升高有助于活性氧的积累和促炎状态,同时导致血小板的活化、聚集,从而增加VTE的易感性。总之,保持良好的形体状态和健康的BMI水平有助于降低VTE的发生风险(表1^[20-23,25,28,33-35,37,39-40,43-45])。

2.2 其他疾病与VTE 由于共同的致病因素和相似的病理基础,许多疾病似乎与VTE之间有着强烈的关联,明确基因决定的疾病间的因果关系,将其应

表1 生活行为习惯与VTE的因果关系的MR研究

Tab.1 MR studies on the causal relationship of life behavior habits and VTE

暴露因素	数据来源	IVs数量	P	OR(95%CI)	参考文献
吸烟	UKB	361	DVT: 1.9×10^{-7} PE: 6.6×10^{-6}	1.29(1.17~1.42) 1.32(1.17~1.49)	[20]
	MVP	361	0.11	1.09(0.98~1.21)	[21]
	FGB/GSCAN	83	3.9×10^{-3}	1.22(1.07~1.40)	[21]
	-	57	0.2925	1.004(0.997~1.012)	[22]
	UKB/Ben Elsworth/FGB	21/85	0.872/0.076	0.918(0.325~2.597)/0.781(0.594~1.026)	[23]
饮酒	UKB	92	0.06	1.20(0.99~1.45)	[21]
	GWAS	71	0.0810	1.002(1.000~1.004)	[22]
	LSC/UKB	94	0.810	1.04(0.77~1.39)	[25]
含咖啡因饮料	IEU/UKB	咖啡: 33 茶: 38	0.025 0.735	1.008(1.001~1.015) 1.001(0.995~1.007)	[28]
黑巧克力	IEU/UKB/FGB	21	2.81×10^{-2}	0.69(0.50~0.96)	[33]
体力活动	UKB	20	0.10	0.26(0.06~1.26)	[21]
休闲久坐行为	UKB/FGB	看电视: 84	0.039	1.35(1.02~1.80)	[34]
		使用电脑: 21	0.919	0.97(0.57~1.65)	
		驾驶: 4	0.855	1.21(0.16~9.08)	
剧烈运动	UKB/FGB	19	0.75	1.08(0.66~1.78)	[35]
	UKB	417	8.02×10^{-10}	1.39((1.25~1.54)	[21]
体重指数/肥胖	-	172	0.039	1.002(1.001~1.004)	[22]
	IEU	249	1.08×10^{-6}	1.44(1.24~1.67)	[37]
	INVENT	95	5.8×10^{-6}	1.59(1.30~1.93)	[39]
	GIANT/FGB	63	0.006	1.67(1.16~2.40)	[40]
	EGG	5	2.18×10^{-4}	1.004(1.002~1.006)	[43]
肌肉减少症	FGB	肌无力: 8	0.217	0.90(0.76~1.06)	[44]
		全身肌肉质量: 5	0.881	1.01(0.87~1.17)	
		四肢肌肉质量: 3	0.445	1.13(0.82~1.57)	
基础代谢率	IEU/UKB/FGB	498	VTE: 2.339×10^{-13}	1.684(1.465~1.936)	[45]
			PE: 3.399×10^{-10}	1.824(-1.512~2.200)	
			DVT: 4.778×10^{-11}	1.887(1.562~2.280)	

“-”示无数据; VTE. 静脉血栓栓塞症; MR. 孟德尔随机化; IVs. 工具变量; UKB. 英国生物样本库; MVP. 百万退伍军人计划; FGB. FinnGen生物库; GSCAN. 酒精和尼古丁使用全基因组关联研究和测序联盟; GWAS. 全基因组关联研究; LSC. 大型联盟; IEU. 综合流行病学单位; GIANT. 人体测量特征遗传调查; EGG. 早期生长遗传学; INVENT. 国际抗静脉血栓联盟; PE. 肺栓塞; DVT. 深静脉血栓形成

用到临床实践具有重要意义。

2.2.1 呼吸系统疾病 2019冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)是一种持续的全球性危害, 而VTE作为COVID-19的常见并发症, 其发病率达25%~30%^[46]。Chen等^[47]在遗传学层面证实了VTE风险增加与重症COVID-19之间存在密切关联, 并通过基因组学确定了15个差异表达基因。Yan等^[48]通过连锁不平衡分数回归(linkage disequilibrium score regression, LDSC)和双向MR分析证实了VTE与COVID-19的遗传易感性、住院率和严重程度之间呈明显正相关性, 并指出TP53I3和SLPI是可能与这两种疾病的严重程度相关的枢纽基因。然而在随后的

MR研究中, Wang等^[49]和Li等^[50]并未发现基因预测的COVID-19与VTE风险有因果关系。Huang等^[51]利用双向MR分析了阻塞性睡眠呼吸暂停与VTE的因果关系, 结果未发现支持二者之间存在显著关联的遗传证据。一秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、FEV₁/FVC比值和呼气峰值流量是监测肺功能的重要指标。郭名君等^[52]探究了慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)与DVT之间的因果关系, 结果显示COPD与DVT呈正相关, 而反向MR并未发现DVT与COPD的关联。Zhang等^[53]发现, FEV₁(显著)和FVC(提示

性)与DVT具有遗传相关性,而肺功能与VTE(或其亚型)风险之间没有明确的遗传预测的因果关系。虽然上述研究结果出现不一致性,但考虑到肺功能对血液循环状态的影响,患有呼吸系统疾病的患者应当重视预防VTE的发生。

2.2.2 循环系统疾病 观察性研究发现,稳定的收缩压是VTE和PE的保护因素,血压较低会增加VTE的风险^[21]。Nazarzadeh等^[54]的3项互补研究包括观察性队列分析、单样本和双样本MR也均证实了这种关联,认为基因决定的收缩压每升高20 mmHg与VTE风险降低31%有关。相比之下,Wei等^[22]通过MR未发现心力衰竭与PE有直接关系。动脉粥样硬化与VTE具有很多共同的危险因素,动脉粥样硬化患者似乎具有更高的VTE倾向,然而双向MR分析表明冠心病与VTE/DVT/PE之间没有因果关系^[55]。静脉曲张通常被认为是VTE的弱风险因素,Li等^[56]的双向MR证实了静脉曲张对DVT的潜在因果影响,但未发现与PE和VTE的因果关系。由此可见,保持一定的动脉压力和血流速度、减少静脉湍流和血液淤滞,有助于减少静脉血栓的形成。

2.2.3 内分泌和代谢性疾病 糖尿病患者体内的糖基化终产物积累可损害血管内皮细胞、激活血小板和凝血因子,是动脉粥样硬化性疾病的常见危险因素,也被认为是VTE的危险因素,然而多项MR研究结果并不支持遗传学预测的二者间的因果关系。Hu等^[57]的单变量MR分析发现,1型糖尿病(type 1 diabetes, T1D)与VTE之间可能存在多效性,而在多变量MR结果中并未出现,而且2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)与VTE之间没有显著的因果关系,这与Hu等^[21]的结果一致。胰岛素抵抗又称胰岛素敏感性下降,多存在于T2D或少部分T1D患者中,Zhang等^[58]的研究未发现遗传预测的胰岛素抵抗与VTE之间存在关联。不同的是,Yang等^[59]的MR结果提示在基因水平上T2D与VTE存在负向遗传因果关系,但与DVT和PE无遗传因果关系,并认为T2D和高空腹血糖及糖化血红蛋白水平可以刺激胰腺 β 细胞释放胰岛素,而胰岛素有助于改善血管损伤以降低VTE的风险。此外,另有MR研究发现,血清尿酸水平升高与VTE之间存在因果关系,并且增加VTE复发的风险,此结论与该团队进行的队列研究一致^[60]。虽然多项研究在基因层面并未发现糖尿病与VTE的直接因果关系,但仍有多项荟萃分析提示糖尿病患者的VTE风险会增加^[61-62],考虑原因,或许是由于糖尿病患者多伴有BMI异常、心力衰竭、吸烟等,从而间接导致VTE。无论是糖尿病(及糖尿病足)还是高尿酸血症(及痛风),均可导致内皮细胞损伤和血液状态改变以及活动度下降等,是导致VTE

风险增加的复杂因素。

甲状腺对人体生长、神经元发育、繁殖及能量代谢的调节至关重要,甲状腺功能障碍已经影响1/10的人群^[63]。Han等^[64]的MR结果表明甲状腺功能亢进是VTE的危险因素,未发现甲状腺功能减退对VTE的影响。此外,Zhang等^[65]也发现自身免疫性甲状腺功能亢进可能导致DVT,而亚急性甲状腺炎、甲状腺功能减退症和甲状腺恶性肿瘤未显示在遗传学预测上与DVT有因果关联,认为促甲状腺激素和游离甲状腺素4的异常升高会增加凝血因子的合成或分泌,或使纤溶功能降低,从而促进血栓形成。甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,Gao等^[66]探究了甲状腺癌与心血管疾病的因果关系,发现甲状腺癌与VTE之间并无显著关联。此外,一项MR研究了VTE与多种癌症之间的关系,结果均不支持VTE的遗传易感性是包括甲状腺癌在内18种癌症导致的假设,因此推断VTE与癌症之间的观察性流行病学关联更有可能是由在癌症活动和抗癌治疗环境中发生的病理生理变化所驱动^[67]。

2.2.4 免疫性及炎症性疾病 近年来的研究认为炎症与VTE密切相关,免疫系统的激活会导致免疫血栓的形成。目前,有多项MR研究分析了免疫介导的炎症性疾病与VTE的遗传学相关性,如溃疡性结肠炎为炎症性肠病的一种亚型,Lv等^[68]研究证实,溃疡性结肠炎遗传易感性与VTE风险增加有关,而没有MR证据支持克罗恩病、类风湿关节炎、SLE和银屑病的遗传易感性与VTE风险之间的潜在因果关系。Huang^[69]和Wei等^[22]的MR结果与上述研究相一致,认为克罗恩病、炎症性肠病均与VTE无因果关联。与之相反,Gao等^[70]的结果表明,SLE遗传易感性与VTE的风险增加有关。免疫性血小板减少症是一种常见的自身免疫性疾病,有观察性研究表明慢性免疫性血小板减少症患者发生VTE的风险较健康人群高^[71]。Yu等^[72]对此进行了MR研究,发现免疫性血小板减少症与DVT和心肌梗死均存在提示性正相关性,认为其原因可能与免疫性血小板减少症患者相关因素、治疗相关因素以及免疫性血小板减少症本身易导致内皮损伤等有关。抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎包括肉芽肿性多血管炎、显微镜下多血管炎及嗜酸性肉芽肿性多血管炎,是最具破坏性和潜在致死性的自身免疫性炎症性疾病之一,常累及肾、呼吸系统和皮肤等器官^[73]。Chen等^[74]的回顾性研究采用多元回归分析,筛选出肾损害和高龄是血栓形成的重要危险因素,随后的MR分析显示嗜酸性肉芽肿性多血管炎与DVT和PE的发生风险存在潜在的因果关联。对于肾功能受损患者,Yuan等^[75]发现基因预测的肾小球滤过率下降与VTE风险

增加明显相关,支持肾功能受损在VTE风险增加中的因果作用,分析原因可能与肾功能受损后凝血因子水平升高、内源性抗凝减少、血栓素A2增加等相关。此外,老年常见病骨关节炎也被认为与VTE有关。Wang等^[76]的MR结果显示,基因预测的膝关节炎与VTE和PE存在因果关系,值得注意的是,MR结果支持髌关节炎与缺血性脑卒中、房颤、冠脉疾病呈正相关,而与VTE无关。

2.2.5 神经精神疾病 神经精神疾病是感觉认识、思维、情感等精神状态以及性格、行为、心理功能发生异常和紊乱等脑功能发生障碍所引起的疾病,随着VTE和神经精神疾病发病率的升高,对患者生活质量的影响越来越大。Jing等^[77]通过双向MR分析发现,重度抑郁症的遗传易感性可能对VTE和PE风险产生不利的因果影响,而PE对重度抑郁症具有反向因果影响。同样,Li等^[78]在调整了BMI和教育程度的潜在

相关多态性后,多变量MR分析显示重度抑郁症与VTE风险之间存在提示性因果关系。另有研究发现,失眠的遗传易感性与多种心血管疾病的高风险相关,其中与VTE具有强相关性,认为睡眠时间较短促使机体内血管性血友病因子和炎症水平升高,加之失眠对BMI、T2D等潜在介质的影响,多方面增加了VTE的风险^[79]。Wang等^[80]的双向MR结果提供了欧洲血统个体中偏头痛与VTE之间存在因果关系的证据,表明偏头痛使个体易患VTE,同时VTE是偏头痛的弱风险因素。

由此可见,VTE风险的增加与呼吸系统、循环系统、内分泌代谢系统、免疫系统及精神系统等在内的多种疾病相关,然而尚未寻找到癌症与VTE在遗传学上的关联,这似乎与常见的见解有所相悖。这也提示,对于VTE病因的探索需要更加深入和多角度的研究与观察(表2^[21-22,47,49-60,64-66,68-70,72,74-81])。

表2 多种疾病与VTE的因果关系的MR研究

Tab.2 MR studies of the causal relationship of various diseases and VTE

暴露因素	数据来源	IVs 数量	P	OR (95%CI)	参考文献
2019 冠状病毒病	IEU	11	0.018	1.44(1.06~1.95)	[47]
	IEU/UKB/HGI	7	0.115	1.013(0.997~1.028)	[50]
	HGI/FGB	易感性: 13	0.235	0.908(0.775~1.065)	
		住院情况: 31 严重程度: 26	0.447 0.19	0.976(0.918~1.039) 0.974(0.936~1.013)	[49]
阻塞性睡眠呼吸暂停	FGB	数据集 1: 13	0.172	0.964(0.914~1.016)	[51]
		数据集 2: 28	0.762	1.027(0.865~1.218)	
慢性阻塞性肺疾病	IEU/UKB	15	0.001	1.380(1.141~1.668)	[52]
肺功能	UKB/SpiroMeta/FGB	一秒用力呼气量: 209	0.110	0.903(0.797~1.023)	[53]
		用力肺活量: 189	0.241	0.921(0.803~1.057)	
		一秒用力呼气量/用力肺活量: 236	0.447	1.037(0.944~1.139)	
		呼气峰值流量: 166	0.928	1.006(0.882~1.147)	
收缩压	UKB	425	0.0005	0.99(0.98~0.99)	[21]
	UKB	276	-	0.69(0.57~0.83)	[54]
心力衰竭	-	10	0.2697	0.999(0.996~1.001)	[22]
冠心病	CARDIoGRAMplusC4D/FGB	37	0.98	1.00(0.82~1.22)	[55]
静脉曲张	UKB/FGB	21	0.001	1.107(1.041~1.178)	[56]
	DIAGRAM/GERA/UKB	114	0.29	0.97(0.91~1.03)	[21]
	IEU/DIAGRAM/GERA/ UKB/FGB	1型糖尿病: 37	0.043	0.98(0.96~1.00)	[57]
		2型糖尿病: 114	0.291	0.97(0.91~1.03)	
糖尿病	IEU	6	0.008	0.896(0.827~0.972)	[59]
	MAGIC/GLGC/UKB	53	0.368	1.00(0.99~1.00)	[58]
	血清尿酸	BBJ_UA	46	0.0079	0.17(0.05~0.29)
META_UA		0.025		0.14(0.01~0.27)	
甲状腺功能亢进	TOC/UKB	3	0.019	1.124(1.019~1.240)	[64]
	FGB/IEU	5	0.024	1.0009	[65]
	GWAS/UKB/FGB	60	0.0110	1.0740(1.0165~1.1348)	[81]

(续表)

暴露因素	数据来源	IVs 数量	P	OR (95%CI)	参考文献
甲状腺功能减退	TOC/UKB	79	0.270	1.601(0.693~3.699)	[64]
甲状腺癌	GWAS/FGB	331	0.865	0.99987(0.99840~1.00135)	[66]
炎症性肠病	-	21	0.9999	1.000(0.999~1.001)	[22]
	FGB/IEU	95	0.119	1.017(0.996~1.040)	[68]
克罗恩病	FGB/IEU	76	0.837	0.997(0.973~1.022)	[68]
	GWAS/IEU	15	0.958	1.001(0.971~1.032)	[69]
溃疡性结肠炎	FGB/IEU	51	0.004	1.043(1.013~1.073)	[68]
类风湿关节炎	FGB/UKB	5	0.574	0.128(0.000~163.269)	[68]
银屑病	FGB/UKB	20	0.190	0.181(0.014~2.330)	[68]
系统性红斑狼疮	FGB	40	0.835	0.998(0.982~1.015)	[68]
	-	33	0.014	1.001(1.000~1.001)	[70]
免疫性血小板减少症	FGB/UKB	11	0.0156	1.0307(1.0057~1.0562)	[72]
抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎	UKB/FGB	5	0.009	1.0038(1.0035~1.0041)	[74]
肾小球滤过率	FGB/UKB	264/224/256	FGB: 0.013	2.93(1.25~6.84)	[75]
			UKB: 0.005	4.46(1.59~12.5)	
膝关节炎	FGB/UKB	-	VTE: 0.020	1.005(0.842~1.199)	[76]
			PE: 0.025	1.003(0.841~1.197)	
精神分裂症	PGC/FGB	62	0.312	0.98(0.94~1.02)	[77]
重度抑郁症	UKB/PGC/23andMe/FGB	45	0.004	1.25(1.08~1.46)	[77]
	PGC/UKB/FGB	37	0.044	1.163(1.004~0.044)	[78]
双相情感障碍	PGC/FGB	11	0.211	0.94(0.84~1.04)	[77]
癫痫	ILAE/FGB	10	0.247	0.92(0.80~1.06)	[77]
失眠	UKB/23andMe	208	4.8×10^{-6}	1.13(1.07~1.19)	[79]
偏头痛	IEU/FGB	11	0.004	96.155(4.342~2129.458)	[80]

“-” 示无数据; VTE. 静脉血栓栓塞症; MR. 孟德尔随机化; IVs. 工具变量; UKB. 英国生物样本库; FGB. FinnGen 生物库; GWAS. 全基因组关联研究; IEU. 综合流行病学单位; HGI. COVID-19 宿主遗传学计划; CARDIoGRAMplusC4D. 冠状动脉疾病全基因组复制和荟萃分析加上冠状动脉疾病遗传学; DIAGRAM. 糖尿病遗传学复制和荟萃分析; GERA. 老龄化遗传流行病学研究; MAGIC. 葡萄糖和胰岛素相关性状荟萃分析联盟; GLGC. 全球脂质遗传学联盟; BBJ. 日本生物库项目; TOC. 甲状腺组学联盟; PGC. 精神病基因组学联盟; ILAE. 国际抗癫痫联盟; PE. 肺栓塞

2.3 循环代谢生物标志物与VTE 循环代谢生物标志物是近年来生物医学研究的热点, 特别是在诊断疾病和 GWAS 中。利用 MR 进行标志物的识别与筛选, 有助于 VTE 的早期诊断和风险评估。

2.3.1 血细胞及其特性 VTE 的栓塞成分包括红细胞、血小板和白细胞。He 等^[82]的 MR 分析了血细胞与 VTE 的因果关系, 发现基因预测的红细胞分布宽度、平均网织红细胞体积和平均红细胞体积与 VTE 呈正相关, 而单核细胞计数与 VTE 呈负相关。Jiang 等^[83]的 MR 分析发现, 较低的淋巴细胞计数是 PE 发生的独立预测因素, 对淋巴细胞亚群的进一步 MR 分析表明, 人类白细胞抗原 DR⁺ 自然杀伤细胞计数较低的患者患 PE 的风险增加。Li 等^[84]研究认为, 基因预测的平均血小板体积与 DVT 发生风险呈负相关, 较高的平均血小板体积提示 DVT 的风险降低。Luo 等^[85]使用 MR 在 12 种相关红细胞特征中进行选

择, 结果表明血红蛋白是与 VTE 最相关的红细胞特征, 其与 VTE 呈正相关。鉴于男性血红蛋白水平高于女性, 这可能有助于解释 VTE 发病率的性别差异。

2.3.2 循环脂质 循环脂质与 VTE 之间的关系目前仍存在争议。Allara 等^[86]发现基因预测的三酰甘油水平与 VTE 和出血性脑卒中呈负相关, 因此降低三酰甘油水平可能增加 VTE 的风险。但随后的研究提示了不同的结果, Lin 等^[87]对经典脂质和 VTE(DVT 和 PE)进行了双向 MR 分析, 在除去异常 SNP 之后统计发现, 高密度脂蛋白、低密度脂蛋白和三酰甘油三者与 VTE 之间没有明显的因果关系; Luo 等^[88]也未发现上述 3 种脂质与 DVT 有因果关系的证据, 同时也不支持载脂蛋白 A1、载脂蛋白 B 与 DVT 的相关性。另外, Gao 等^[89]的 MR 结果也不支持脂蛋白代谢紊乱与外周血管疾病或 VTE 风险存在因果关系。Yuan 等^[90]进行了 10 种脂肪酸与 VTE 风险之间的关联研究, 发

现基因预测的较高水平的 α -亚麻酸、亚油酸、棕榈油酸和油酸,以及较低水平的二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸、花生四烯酸^[91]和硬脂酸与VTE风险降低相关。Borges等^[92]发现,较高的多不饱和脂肪酸生物合成率与VTE等多种心血管疾病的发生率较高有关。Xiao等^[93]探究了循环脂肪因子浓度与VTE的因果关系,发现循环瘦素水平升高可增加VTE的风险,脂联素可能是VTE和PE的潜在保护因素,而纤溶酶原激活物抑制剂-1、单核细胞趋化蛋白-1、瘦素受体和抵抗素在遗传学上与VTE没有因果关系。

2.3.3 血液蛋白 体内诸多蛋白质作为分子通路的主要调节器,对于疾病的诊断和治疗起到重要的作用和影响,或许成为药物开发的目标。Liu等^[94]的MR结果显示,遗传预测的高血清白蛋白和总蛋白水平是VTE的提示性保护因素,较低水平的单不饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸与总脂肪酸的比例降低可能增加VTE的风险。该结论也在Huang等^[95]的研究中得到支持,并且发现血清白蛋白与心力衰竭、卒中等多种心血管疾病存在因果关系。Yuan等^[96]对VTE患者进行了全蛋白质MR分析,发现有38种蛋白质作为可变风险因素与VTE的中介,如低密度脂蛋白受体相关蛋白12、凝血因子XI介导了肥胖、吸烟、失眠等与VTE的关联。该研究者的另一项MR分析发现,血管性血友病因子、纤溶酶原激活物抑制剂-1、肝素B型受体4、酪氨酸蛋白激酶受体、肿瘤坏死因子受体超家族成员11A水平等与VTE风险有因果关系^[97]。为了有效识别VTE患者血浆蛋白标志物,Li等^[98]进行了全蛋白质组关联研究和MR研究,共确定20种蛋白质与VTE相关,并提出普列克底物蛋白、纤溶酶原激活物抑制剂-1等有望成为VTE的诊断和治疗靶点。

2.3.4 激素水平 性激素水平的异常也与VTE有关。Luo等^[99]发现,在男性中内源性睾酮(基于JMJD1C基因区域变异)有助于VTE风险的增加。Nethander等^[100]得到相似的结论,并且发现由CYP19A1基因区域的变异所决定的体内雌二醇水平与VTE发生的风险呈负相关。随后,Tian等^[81]探索了垂体—甲状腺/肾上腺/性腺轴调节的激素与VTE之间的关系,发现基因预测的甲状腺功能亢进和游离甲状腺素浓度升高可以促进VTE发病的风险,而在女性中,雌二醇浓度与VTE风险呈正相关。血清性激素结合球蛋白与循环性激素具有很强的结合亲和力,Wang等^[101]的MR和LDSC研究发现性激素结合球蛋白水平升高会增加VTE的风险,而睾酮水平与VTE的因果关系仅在MR研究中发现暗示性证据。另有研究探索了皮质醇与VTE的关系,结果显示血浆皮质醇水平较高与VTE风险降低相关,而这种关联可能由血压

介导^[102]。

2.3.5 细胞因子 炎症是导致VTE的重要因素,细胞因子在调节炎症反应中起着关键作用。唐仕浩等^[103]运用MR探索了41种细胞因子与DVT的关系,结果显示白细胞介素-12p70与DVT发病存在正向因果效应。Hu等^[104]的双向MR分析发现,基质细胞衍生因子-1 α 与VTE和DVT具有遗传预测的因果关系,粒细胞集落刺激因子与PE风险之间存在暗示性的关系,反向MR也证实VTE与多种细胞因子水平下降相关。生长分化因子15是一种炎症和氧化应激的标志物,Hansen等^[105]的病例对照研究发现,高生长分化因子15可增加VTE的风险,但MR表明这种关联不是因果关系。已有研究强调血管内皮生长因子可作为血栓形成中炎症标志物的作用,Zhang等^[106]的LDSC研究未能确定血管内皮生长因子与VTE之间的遗传相关性,但在MR分析中使用逆方差加权方法,发现循环血管内皮生长因子水平与VTE风险呈正相关,认为血管内皮生长因子是预防VTE(尤其是合并PE的DVT)的可能预测因子和治疗靶点。

2.3.6 补体调节因子、凝血因子 补体因子H相关5蛋白是补体激活替代途径的调节剂,可作为VTE相关潜在血浆生物标志物。但MR分析不支持补体因子H相关5蛋白水平升高与VTE之间存在因果关系^[107]。C1酯酶抑制物,又称C1抑制物,是目前唯一已知的既能通过补体经典途径,又能通过凝集素途径对补体系统进行调节的血浆蛋白酶抑制物;Cupido等^[108]的MR研究未发现证据支持遗传性C1抑制物水平与VTE和DVT相关。甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶2是激活补体系统的重要调节物质,具有凝血酶样活性。在一项病例对照研究中,血浆甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶2水平升高被发现与VTE风险增加有关,MR研究也表明二者之间存在因果关系^[109]。

凝血因子直接参与凝血过程。Yuan等^[110]的MR结果显示,通过抑制纤维蛋白原 α 、 β 和 γ 链以及凝血因子II和XI可降低VTE的风险。Daghlal等^[111]的研究也得出相似的结论,即基因预测的凝血因子XI水平降低与VTE相关,推断凝血因子XI可作为一种潜在有效且安全的治疗靶点,III期临床试验或许将取得积极成果。编码纤维蛋白原 γ 链的FGG基因,经过可变剪接可产生 γ 链的异构体,称为 γ' ,进而产生了 γ' 纤维蛋白原;Maners等^[112]发现,遗传决定的总纤维蛋白原和 γ' 纤维蛋白原水平与VTE风险呈负相关。

2.3.7 其他标志物 几丁质酶-3样蛋白1(chitinase-3-like protein 1, YKL-40)是一种血浆蛋白,由发炎组织中的部分炎性细胞产生。有队列研究显示,YKL-40

水平升高可使VTE风险翻倍，但MR结果表明这种关联并非基因决定的因果关系^[113]。血管性血友病因子裂解酶(a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type-1 domain 13, ADAMTS13)可将过量或者异常的血管性血友病因子分解，维持正常的血液流动；MR研究发现，ADAMTS13水平与VTE之间不存在因果关系，但其水平降低与冠心病和心肌梗死之间显示出关联^[114]。金属蛋白酶组织抑制因子3(tissue inhibitor of metalloproteinases 3, TIMP-3)是一种有效的血管生成抑制剂，可有效调节血管细胞外基质的重塑，与多种炎症性、免疫性疾病相关；Li等^[115]的MR结果显示基因预测的高TIMP-3水平与VTE风险增加有关。人类巨细胞病毒(CMV)是一种β疱疹病毒，可建立终生潜伏期，整体血清阳性率可达71.7%，

且阳性趋势随年龄增长而增加^[116]；MR研究发现，抗CMV IgG水平升高会增加DVT的风险，分析原因认为与内皮细胞感染、CMV衍生肽导致的高凝、血管性血友病因子增加等有关^[117]。三甲胺N-氧化物及其前体是肠道生态系统中的关键活性成分，代谢组学显示血浆中三甲胺N-氧化物及其前体水平升高与心血管疾病风险增加存在相关性；李梦依等^[118]的MR为三甲胺N-氧化物及其前体水平升高可增加DVT的相对风险提供了遗传学证据支持，或许与其活化血小板、导致炎症等多因素相关。

MR作为发现循环代谢生物标志物的有效工具，涉及血细胞、脂质、蛋白质、激素轴、免疫分子等，对于识别和筛选VTE的致病因子和治疗的潜在药物靶点展现出巨大潜力(表3^[21,81-91,93-95,97,99-104,106,108-115,117-118])。

表3 循环代谢生物标志物与VTE相关性的MR研究
Tab.3 MR studies on the correlation of circulatory metabolic biomarkers and VTE

暴露因素	数据来源	IVs 数量	P	OR(95%CI)	参考文献
红细胞分布宽度	UKB/EBI		0.022	1.002(1.000~1.003)	[82]
平均网织红细胞体积	UKB/EBI		0.001	1.003(1.001~1.004)	[82]
平均红细胞体积	UKB/EBI		0.005	1.001(1.000~1.002)	[82]
单核细胞计数	UKB/EBI		0.041	0.998(0.996~0.999)	[82]
淋巴细胞计数	IEU/FGB	466	0.0139	0.84(0.75~0.94)	[83]
平均血小板体积	IEU	21	0.023	0.982(0.967~0.998)	[84]
血红蛋白	UKB/BCC	81	0.01	1.21(1.05~1.41)	[85]
	GLGC	86	0.24	1.07(0.95~1.21)	[21]
高密度脂蛋白	Neale Lab/IEU/UKB	86	0.669	0.999(0.996~1.002)	[87]
	UKB/IEU	86	0.670	0.999(0.996~1.002)	[88]
低密度脂蛋白	GLGC	77	0.93	0.99(0.98~1.00)	[21]
	Neale Lab/IEU/UKB	70	9.925×10 ⁻⁴	0.996(0.994~0.998)	[87]
	UKB/IEU	69	0.117	0.998(0.995~1.001)	[88]
三酰甘油	GLGC	53	0.05	0.87(0.76~1.00)	[21]
	GLGC/UKB/INVENT	-	0.005	0.79(0.67~0.93)	[86]
	Neale Lab/IEU/UKB	54	0.038	0.996(0.993~0.999)	[87]
	UKB/IEU	54	0.038	0.997(0.993~1.001)	[88]
总胆固醇	GLGC	81	0.97	1.00(0.84~1.18)	[21]
脂蛋白	FINN GWAS	-	0.132	1.000(0.995~1.005)	[89]
载脂蛋白A1	UKB/IEU	10	0.870	0.999(0.996~1.003)	[88]
载脂蛋白B	UKB/IEU	19	0.715	0.998(0.991~1.001)	[88]
α-亚麻酸				0.88(0.84~0.92)	
亚油酸				0.92(0.90~0.95)	
棕榈油酸				0.85(0.78~0.92)	
油酸				0.77(0.77~0.84)	
二十碳五烯酸	INVENT/FGB/CHARGE	-	<0.05	1.16(1.10~1.23)	[90]
二十二碳五烯酸				1.10(1.06~1.14)	
硬脂酸				1.19(1.11~1.28)	
				1.06(1.04~1.08)	
花生四烯酸	CHARGE/AFC/FGB/HERMES	8	0.001	1.12(1.05~1.19)	[91]

(续表)

暴露因素	数据来源	IVs 数量	P	OR(95%CI)	参考文献
瘦素	FGB	4	<0.001	1.96(1.46~2.63)	
脂联素	FGB	12	0.01	0.85(0.74~0.97)	
纤溶酶原激活物抑制剂-1	FGB	4	0.66	1.00(0.99~1.01)	[93]
单核细胞趋化蛋白-1	FGB	6	0.05	0.88(0.78~1.00)	
抵抗素	SCALLOP CVD1/FGB	12	0.82	1.01(0.91~1.12)	
瘦素受体	IEU/FGB	3	0.99	1.00(0.96~1.04)	
单不饱和脂肪酸	UKB/GLGC/FGB	-	0.031	0.89(0.80~0.99)	[94]
总蛋白质	UKB/GLGC/FGB	146	0.015	0.76(0.61~0.95)	[94]
血清白蛋白	UKB/GLGC/FGB	111	4.7×10^{-3}	0.69(0.54~0.89)	[94]
	UKB/EBI/FGB	203	<0.001	0.993(0.991~0.995)	[95]
血管性血友病因子			1.17×10^{-17}	1.44(1.33~1.57)	
纤溶酶原激活物抑制剂-1	MVP/UKB/FGB	-	1.09×10^{-4}	1.26(1.12~1.42)	[97]
酪氨酸蛋白激酶受体		0.042	1.11(1.00~1.23)		
肝素B型受体4		0.014	1.13(1.03~1.25)		
睾酮	UKB/FGB	138	0.0068	1.322(1.080~1.618)	[101]
	REDUCE/UKB	9	0.004	2.09(1.27~3.46)	[99]
	GWAS/UKB	22	-	1.39(1.12~1.72) 男性: 0.74(0.62~0.90)	[100]
雌二醇	GWAS/UKB/FGB	-	0.0158	女性: 1.0156(1.0029~1.0285)	[81]
游离甲状腺素	GWAS/UKB/FGB	14	0.0123	1.0008(1.0002~1.0013)	[81]
性激素结合球蛋白	UKB/FGB	148	0.0391	1.252(1.011~1.551)	[101]
皮质醇	INVENT/FGB/UKB	3	<0.001	0.73(0.62~0.87)	[102]
白细胞介素 12p70	UKB	17	<0.001	1.03(1.01~1.04)	[103]
基质细胞衍生因子 1 α	GWAS/FGB	10	0.033	0.90(0.81~0.99)	[104]
血管内皮生长因子	FGB	9	0.022	1.064(1.009~1.122)	[106]
C1 抑制物	FGB/UKB	8	>0.05	0.950(0.878~1.027)/1.000(0.998~1.001)	[108]
甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶2	INVENT	3	0.0011	1.03(1.01~1.05)	[109]
纤维蛋白原 α 链抑制剂		1	<0.001	0.04(0.03~0.06)	[110]
纤维蛋白原 β 链抑制剂		1	0.001	0.51(0.34~0.77)	[110]
纤维蛋白原 γ 链抑制剂	BBJ/UKB/FGB	1	<0.001	0.04(0.03~0.06)	[110]
因子 II 抑制剂		1	<0.001	0.16(0.08~0.32)	[110]
因子 XI 水平降低	UKB/FGB	1	<0.0011	0.15(0.12~0.19)	[110]
因子 XI 水平降低	UKB/FGB	-	2.13×10^{-39}	0.54(0.49~0.59)	[111]
纤维蛋白原	CHARGE/INVENT	75	2.8×10^{-4}	0.15(0.05~0.41)	[112]
γ 纤维蛋白原	CHARGE/INVENT	16	8.2×10^{-28}	0.34(0.28~0.41)	[112]
几丁质酶-3样蛋白 1	-	-	0.37	1.08(0.92~1.27)	[113]
血管性血友病因子裂解酶	UKB	7	0.737	-	[114]
组织金属蛋白酶抑制因子 3	KORA/FGB	7	0.001	1.03(1.01~1.06)	[115]
抗人类巨细胞病毒 IgG	-	4	0.025	1.002(1.000~1.004)	[117]
三甲胺N-氧化物	GWAS/UKB	132	DVT: 0.0013	1.0008(1.0004~1.0012)	[118]
			PE: 0.2690	0.9997(0.9993~1.0001)	

“-” 示无数据; IVs. 工具变量; VTE. 静脉血栓栓塞症; MR. 孟德尔随机化; UKB. 英国生物样本库; EBI. 欧洲生物信息研究所数据库; FGB. FinnGen 生物库; IEU. 综合流行病学单位; BCC. 血细胞联盟; GLGC. 全球脂质遗传学联盟; CHARGE. 基因组流行病学心脏和衰老研究队列联盟; INVENT. 国际抗静脉血栓联盟; AFC. 心房颤动联盟; HERMES. 心力衰竭治疗靶点分子流行病学联盟; GIANT. 人体测量特征遗传调查; EGG. 早期生长遗传学; GWAS. 全基因组关联研究; REDUCE. 度他雄胺减少前列腺癌事件; KORA. 奥格斯堡地区合作卫生研究联合会; BBJ. 日本生物库项目

2.4 药物作用与VTE MR在探究药物和作用靶点对VTE影响的研究中也提供了新的视角(表4)。观察性研究发现,他汀类药物有助于预防VTE和PE,并且能适度降低首次诱发性VTE患者的复发和死亡率。Ma等^[119]进行了MR研究,结果表明他汀类药物有利于降低VTE、PE和下肢DVT的风险,这与他汀类药物可以下调凝血级联、直接抗炎作用及降脂功能等有关。钠-葡萄糖协同转运蛋白(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂可有效抑制肾对葡萄糖的重吸收、促进葡萄糖通过尿液排出,是治疗糖尿病的新型药物。Shi等^[120]通过两步MR研究发现,SGLT2抑制剂可降低VTE的风险,并由此进一步降低心脏原因导致的死亡风险,这可能与SGLT2抑制剂对炎症、血小板活化和凝血过程的影响有关。Li

等^[121]通过挖掘美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库发现,抗精神病药物可增加VTE的风险,随后借助MR方法,使用与药物靶基因表达密切相关的遗传变异作为IV,然而未能找到支持抗精神病药物与VTE之间因果关系和潜在机制的遗传证据。也有学者认为,由于该研究估计的是与药理作用相关的靶基因的影响,而不是药物使用对疾病的直接影响,因此在药理作用不明显的情况下,应谨慎解释结果^[122]。血小板生成素相关药物可明显升高血小板水平,但也增加了不良事件的发生风险,MR研究结果表明,血小板生成素相关药物与血栓栓塞事件风险增加有关,尤其导致VTE、DVT和缺血性脑卒中等疾病^[123]。

表4 药物作用与静脉血栓栓塞症(VTE)相关性的孟德尔随机化(MR)研究

Tab.4 Mendelian randomization (MR) studies on the correlation of drug action and venous thromboembolism (VTE)

暴露因素	数据来源	IVs数量	P	OR(95%CI)	参考文献
他汀类药物	FGB/UKB	65	0.004	0.999(0.998~1.000)	[119]
钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂	GWAS	6	5.7×10^{-6}	0.951(0.931~0.927)	[120]
血小板生成素相关药物	UKB/PhenoScanner/FGB	32	0.049	1.193(1.001~1.423)	[123]

FGB. FinnGen生物库; UKB. 英国生物样本库; GWAS. 全基因组关联研究; IVs. 工具变量

3 总结与展望

传统的病例对照研究、队列研究及RCT等是确定暴露与疾病相关关系广泛接受的标准方法,但是由于严谨的试验条件、巨大的投入成本和复杂的混杂因素,临床实施起来并不总是可行的。近年来MR发展迅速,由最初的单样本MR,逐渐开发出双样本MR、双向MR、多变量MR、两阶段MR等多种设计类型,加以丰富的统计学方法和多重验证增强了结果的严谨性和可靠性,从而显著降低了弱工具偏倚、水平多效性等因素的干扰,其结论也越来越稳健而值得信任,有效补充了传统试验和观察性研究的短板与空白。

本文总结了MR在VTE疾病病因探索领域的应用现状,可见现有研究主要聚焦于生活行为、多种疾病、循环代谢生物标志物及药物作用与VTE风险之间的因果关系(附图1)。通过总结以上研究结论,不难发现保持良好的生活习惯对于降低DVT风险是有益的,包括减少吸烟、降低咖啡因摄入量、控制体重、适度的体力活动和黑巧克力摄入等;对于患有疾病的人群,尤其是存在炎症性、内分泌代谢性、免疫性及神经性疾病者,更应注意VTE的预防;另外,随着多组学研究和不断完善,不少循环代谢物和生物标志物不断被发现与VTE之间存在紧密的关联,不论是血细胞特征、蛋白质代谢、激素水平

变化还是免疫因子的异常,在MR的研究下对于VTE的发生均表现出不同程度的影响;此外,在治疗疾病的同时,部分药物也会导致VTE风险的变化。因此,鉴于VTE这样一种多因素共同影响的疾病,MR研究对于其病因有了更加广泛而深入的探索,对于本病的预防以及指导临床决策具有重要意义。

当然,目前MR在VTE应用中的研究也面临一定的挑战。首先,种族差异性限制了结论的外推性和适用性,上述研究的遗传信息多来自欧洲生物库,而来自亚洲、美洲等其他地区的极少,其结论在种族不同等位基因频率和相关因素影响下或有异同,因此应谨慎解读这些结果;其次,选择合适的IV对于MR结果的可靠性十分重要,不同研究对于遗传变异多效性、连锁不平衡、人群分层等把握程度不一致,易导致出现选择性偏倚而增强暴露与疾病的关联性;最后,疾病的发生多由基因—环境共同致病,仅使用基因推断与疾病的因果关系解释临床意义仍然复杂。因此,在未来MR研究中,应更加注重多样化的人群样本,并引入更完整的临床数据,以增强研究结论的可靠性和外推性;在选择满足核心假设的IV时,充分考虑独立性和排他性原则,尽量减少“弱工具偏倚”和连锁不平衡的影响,结合实际临床数据进行综合评估,提高因果推断的准确性;充分整合和利用多组学汇总数据、表观遗传学与生理和病理过程的关系,在大样本和数据库的基

础上进行基因—环境的MR,多方位、多层次的探索复杂因素对疾病和健康的影响。

总体而言,随着遗传流行病学的不断发展及统计学方法的不断完善,基于遗传随机化的MR研究有望成为识别风险因素和健康结果之间因果关系的有效方法,积极探索环境、行为、心理、疾病、药物等与VTE之间的关联,对于制定预防策略以及临床实践的决策具有深远意义。

【附加材料】

附图1见 <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1717.2025.0611FJ>。
请扫描右方二维码获取。



【参考文献】

- [1] Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(4): 248-262.
- [2] Khan FZ, Tritschler T, Kahn SR, et al. Venous thromboembolism[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 64-77.
- [3] Angchaisuksiri P, Goto S, Farjat AE, et al. Venous thromboembolism in Asia and worldwide: emerging insights from GARFIELD-VTE[J]. *Thromb Res*, 2021, 201: 63-72.
- [4] Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(7): 1480-1483.
- [5] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization[J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925-1926.
- [6] 蒋先伟,王明航,李慧茹,等.基于慢性阻塞性肺疾病潜在治疗靶点的孟德尔随机化和GEO数据库识别分析[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2025, 51(4): 1072-1083.
- [7] 杜亚轩,吉寒冰,丁洁,等.肠道微生物与病毒性肺炎的因果关系及代谢物的中介作用:孟德尔随机化研究[J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(11): 1398-1406.
- [8] 陈文涛,王小祥,郑文炼,等.基于双样本孟德尔随机化分析探索人肠道菌群与增生性瘢痕之间的因果关系[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2024, 40(4): 333-341.
- [9] Sanderson E, Glymour MM, Holmes MV, et al. Mendelian randomization[J]. *Nat Rev Methods Primers*, 2022, 2: 6.
- [10] 王晶,张国燕,程杉.孟德尔随机化的良好实践——孟德尔随机化分析的常见设计、关键挑战及优化[J]. *首都医科大学学报*, 2023, 44(6): 1087-1094.
- [11] Lovegrove CE, Howles SA, Furniss D, et al. Causal inference in health and disease: a review of the principles and applications of Mendelian randomization[J]. *J Bone Miner Res*, 2024, 39(11): 1539-1552.
- [12] Feng X, Zhang L, Hou Y, et al. Mendelian randomization analysis reveals causal factors behind Alzheimer's disease risk: evidence, opportunities, and challenges[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2024, 11(3): 749-758.
- [13] Chen LG, Tubbs JD, Liu Z, et al. Mendelian randomization: causal inference leveraging genetic data[J]. *Psychol Med*, 2024, 54(8): 1461-1474.
- [14] Jin YJ, Wu XY, An ZY. The application of Mendelian randomization in cardiovascular disease risk prediction: current status and future prospects[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2024, 25(7): 262.
- [15] 刘华青,陈庆凯,陈永新,等.基于生活方式与肝胆恶性肿瘤发生发展因果关系的孟德尔随机化研究[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(3): 778-785.
- [16] 王宇,张诚,吴庆琛.心脏外科手术患者术后谵妄的发生率及其可干预危险因素:一项基于倾向性评分匹配的前瞻性观察研究[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(10): 1110-1116.
- [17] Zou Y, Zhang G, Sun X. Risk factors for venous thromboembolism following knee arthroscopy: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Heliyon*, 2024, 10(4): e25939.
- [18] Nossent JC, Keen HI, Preen DB, et al. Long-term incidence, risk factors and complications for venous thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2024, 33(8): 787-796.
- [19] Kolin DA, Kulm S, Elemento O. Prediction of primary venous thromboembolism based on clinical and genetic factors within the U.K. Biobank[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21340.
- [20] Larsson SC, Mason AM, Bäck M, et al. Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(35): 3304-3310.
- [21] Hu M, Li X, Yang Y. Causal associations between cardiovascular risk factors and venous thromboembolism[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2023, 49(7): 679-687.
- [22] Wei JM, Song YL, Zeng H, et al. Assessing causality between different risk factors and pulmonary embolism: a Mendelian randomization study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1057019.
- [23] Du HC, Zheng YF, Shen MQ, et al. No genetic causality between tobacco smoking and venous thromboembolism: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Thromb Haemost*, 2024, 124(8): 795-802.
- [24] Liu J, Zhang Y, Zeng B. Commentary: "No genetic causality between tobacco smoking and venous thromboembolism: a two-sample Mendelian randomization study"[J]. *Thromb Haemost*, 2024, 124(12): 1169-1170.
- [25] Larsson SC, Burgess S, Mason AM, et al. Alcohol consumption and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2020, 13(3): e002814.
- [26] Vuong QV. Epidemiological evidence linking tea consumption to human health: a review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2014, 54(4): 523-536.
- [27] Butt MS, Sultan MT. Coffee and its consumption: benefits and risks[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2011, 51(4): 363-373.
- [28] Lin T, Mao H, Jin Y. Caffeinated beverages intake and risk of deep vein thrombosis: a Mendelian randomization study[J]. *PLoS One*, 2024, 19(2): e0298123.
- [29] Lippi G, Mattiuzzi C, Franchini M. Venous thromboembolism and coffee: critical review and meta-analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(11): 152.
- [30] Godos J, Pluchinotta FR, Marventano S, et al. Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2014, 65(8): 925-936.
- [31] Behzadi M, Bideshi MV, Ahmadi-Khorram M, et al. Effect of dark chocolate/cocoa consumption on oxidative stress and inflammation in adults: a GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of controlled trials[J]. *Complement Ther Med*, 2024, 84: 103061.
- [32] Arisi TOP, Da Silva DS, Stein E, et al. Effects of cocoa consumption

- on cardiometabolic risk markers: Protocol for a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2024, 19(9): e0309824.
- [33] Yang J, Zhou J, Yang J, *et al.* Dark chocolate intake and cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 968.
- [34] Chen L, You G, Yang Z, *et al.* Leisure sedentary behaviour increases the risk of venous thromboembolism: a mendelian randomisation study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 362.
- [35] Hu M, Wang X, Yang Y. Causal relationship between moderate to vigorous physical activity and venous thromboembolism[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2023, 55(3): 576-583.
- [36] Crea F. Focus on the European Society of Cardiology: guidelines on hypertension, atlas of cardiovascular disease statistics, and consensus statement on obesity[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(38): 3897-3900.
- [37] Du HC, Deng BY. Obesity-related traits mediate the effects of educational attainment on the risk of varicose veins, venous thromboembolism, and phlebitis[J]. *Thromb Haemost*, 2024; 124(10): 962-970.
- [38] Klovaite J, Benn M, Nordestgaard BG. Obesity as a causal risk factor for deep venous thrombosis: a Mendelian randomization study[J]. *J Intern Med*, 2015, 277(5): 573-854.
- [39] Lindström S, Germain M, Crous-Bou M, *et al.* Assessing the causal relationship between obesity and venous thromboembolism through a Mendelian randomization study[J]. *Hum Genet*, 2017, 136(7): 897-902.
- [40] Tan JS, Liu NN, Guo TT, *et al.* Genetically predicted obesity and risk of deep vein thrombosis[J]. *Thromb Res*, 2021, 207: 16-24.
- [41] Yuan S, Bruzelius M, Xiong Y, *et al.* Overall and abdominal obesity in relation to venous thromboembolism[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(2): 460-469.
- [42] Wang J, Tan J, Hua L, *et al.* Genetic predisposition of both waist circumference and hip circumference increased the risk of venous thromboembolism[J]. *Thromb Haemost*, 2023, 123(3): 347-361.
- [43] 朱冬梅, 张家雄, 刘贻尚, 等. 两样本孟德尔随机化法分析儿童期肥胖与成人深静脉血栓形成的因果关联[J]. *中国血管外科杂志(电子版)*, 2021, 13(3): 245-248, 255.
- [44] Du X, Yao Z, Wang D, *et al.* An insight into the causal relationship between sarcopenia-related traits and venous thromboembolism: a Mendelian randomization study[J]. *PLoS One*, 2024, 19(5): e0303148.
- [45] Huang J, Xie Y. Genetically predicted basal metabolic rate and venous thromboembolism risk: a Mendelian randomization study[J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1263804.
- [46] Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: from bench to bedside[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2021, 31(3): 143-160.
- [47] Chen L, Dai X. Venous thromboembolism and severe COVID-19: a Mendelian randomization trial and transcriptomic analysis[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1363598.
- [48] Yan L, Li S, Hu Q, *et al.* Genetic correlations, shared risk genes and immunity landscapes between COVID-19 and venous thromboembolism: evidence from GWAS and bulk transcriptome data[J]. *Inflamm Res*, 2024, 73(4): 619-640.
- [49] Wang H, Wu S, Pan D, *et al.* Causal relationships between COVID-19 and venous thromboembolism: a mendelian randomization analysis[J]. *Phlebology*, 2025, 40(1): 3-10.
- [50] Li Y, Yang D, Kang J, *et al.* COVID-19 and the risk of acute cardiovascular diseases: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24(1): 389.
- [51] Huang Z, Zheng Z, Pang L, *et al.* The association between obstructive sleep apnea and venous thromboembolism: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. *Thromb Haemost*, 2024, 124(11): 1061-1074.
- [52] 郭名君, 何智辉. 孟德尔随机化探究慢性阻塞性肺疾病与深静脉血栓的因果关系[J]. *临床与病理杂志*, 2024, 44(3): 371-380.
- [53] Zhang Q, Zhang X, Zhang J, *et al.* Genetic association and causal inference between lung function and venous thromboembolism[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 36.
- [54] Nazarzadeh M, Bidel Z, Mohseni H, *et al.* Blood pressure and risk of venous thromboembolism: a cohort analysis of 5.5 million UK adults and Mendelian randomization studies[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(3): 835-842.
- [55] Hu M, Gong Z, Yang Y. Mendelian randomization study does not support a bidirectional link between atherosclerosis and venous thromboembolism[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(9): 1265-1275.
- [56] Li R, Chen Z, Gui L, *et al.* Varicose veins and risk of venous thromboembolic diseases: a two-sample-based Mendelian randomization study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 849027.
- [57] Hu S, Tan JS, Hu MJ, *et al.* The causality between diabetes and venous thromboembolism: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. *Thromb Haemost*, 2023, 123(9): 913-919.
- [58] Zhang F, Yu Z. Mendelian randomization study on insulin resistance and risk of hypertension and cardiovascular disease[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 6191.
- [59] Yang M, Wan X, Su Y, *et al.* The genetic causal relationship between type 2 diabetes, glycemic traits and venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Thromb J*, 2024, 22(1): 33.
- [60] Weng H, Li H, Zhang Z, *et al.* Association between uric acid and risk of venous thromboembolism in East Asian populations: a cohort and Mendelian randomization study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 39: 100848.
- [61] Xie W, Wang Y, Xiao S, *et al.* Association of gestational diabetes mellitus with overall and type specific cardiovascular and cerebrovascular diseases: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2022, 378: e070244.
- [62] Alsulami SS, El-Ghammaz A. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism in Kingdom of Saudi Arabia: a meta-analysis and systemic review[J]. *Niger J Clin Pract*, 2023, 26(10): 1399-1409.
- [63] Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, *et al.* Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 301-316.
- [64] Han F, Zhang C, Xuan M, *et al.* Effects of hyperthyroidism on venous thromboembolism: a Mendelian randomization study[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 2339678.
- [65] Zhang L, Li K, Yang Q, *et al.* Associations between deep venous thrombosis and thyroid diseases: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 327.
- [66] Gao Y, Wang Z, Yu J, *et al.* Thyroid cancer and cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study[J]. *Front Cardiovasc*

- Med, 2024, 11: 1344515.
- [67] Cornish N, Haycock P, Brenner H, *et al.* Causal relationships between risk of venous thromboembolism and 18 cancers: a bidirectional Mendelian randomization analysis[J]. *Int J Epidemiol*, 2024, 53(1): dyad170.
- [68] Lv X, Gao X, Liu J, *et al.* Immune-mediated inflammatory diseases and risk of venous thromboembolism: a Mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1042751.
- [69] Huang J. Assessment of the causal association between celiac disease and cardiovascular diseases[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1017209.
- [70] Gao N, Kong M, Li X, *et al.* Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 908831.
- [71] Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, *et al.* Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study[J]. *Br J Haematol*, 2011, 152(3): 360-362.
- [72] Yu J, Fu L, Jin G, *et al.* Immune thrombocytopenia increases the risk of thrombosis: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Int J Cardiol*, 2024, 414: 132417.
- [73] Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, *et al.* Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis[J]. *Lancet*, 2024, 403(10427): 683-698.
- [74] Chen X, Zhang S, You R, *et al.* Renal damage and old age: risk factors for thrombosis in patients with ANCA-associated vasculitis [J]. *Thromb J*, 2024, 22(1): 29.
- [75] Yuan S, Bruzelius M, Larsson SC. Causal effect of renal function on venous thromboembolism: a two-sample Mendelian randomization investigation[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2022, 53(1): 43-50.
- [76] Wang S, Liu Y, Wu K, *et al.* Osteoarthritis and risk of cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study[J]. *Injury*, 2023, 54(6): 1569-1576.
- [77] Jing N, Gao X, Ding H, *et al.* Evidence for causal effects of neuropsychiatric conditions on risk of venous thromboembolism: a univariable and multivariable Mendelian randomization study[J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2024, 12(6): 101889.
- [78] Li HY, Wang LH, Wang J, *et al.* Causal association between major depressive disorder and venous thromboembolism: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Front Genet*, 2024, 15: 1383333.
- [79] Yuan S, Mason AM, Burgess S, *et al.* Genetic liability to insomnia in relation to cardiovascular diseases: a Mendelian randomisation study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(4): 393-400.
- [80] Wang Y, Hu X, Wang X, *et al.* Exploring the two-way link between migraines and venous thromboembolism: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. *Thromb Haemost*, 2024, 124(11): 1053-1060.
- [81] Tian H, Xie C, Teng B, *et al.* The genetic effects of hormones modulated by the pituitary-thyroid/adrenal/gonadal axis on the risk of developing venous thromboembolism: a Mendelian randomization study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24(1): 383.
- [82] He J, Jiang Q, Yao Y, *et al.* Blood cells and venous thromboembolism risk: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 919640.
- [83] Jiang C, Lin J, Xie B, *et al.* Causal association between circulating blood cell traits and pulmonary embolism: a Mendelian randomization study[J]. *Thromb J*, 2024, 22(1): 49.
- [84] Li J, Liang Y. Associations between mean platelet volume and risk of deep vein thrombosis: a Mendelian randomization study and a retrospective study[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 515-524.
- [85] Luo S, Au Yeung SL, Zuber V, *et al.* Impact of genetically predicted red blood cell traits on venous thromboembolism: multivariable Mendelian randomization study using UK Biobank[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(14): e016771.
- [86] Allara E, Morani G, Carter P, *et al.* Genetic determinants of lipids and cardiovascular disease outcomes: a wide-angled Mendelian randomization investigation[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2019, 12(12): e002711.
- [87] Lin L, Luo P, Yang M, *et al.* A bidirectional Mendelian randomized study of classical blood lipids and venous thrombosis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 3904.
- [88] Luo P, Yuan Q, Wan X, *et al.* A two-sample Mendelian randomization study of circulating lipids and deep venous thrombosis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 7432.
- [89] Gao Q, Tan JS, Fan L, *et al.* Causal associations between disorders of lipoprotein metabolism and ten cardiovascular diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1023006.
- [90] Yuan S, Li X, Morange PE, *et al.* Plasma phospholipid fatty acids and risk of venous thromboembolism: Mendelian randomization investigation[J]. *Nutrients*, 2022, 14(16): 3354.
- [91] Zhang T, Zhao JV, Schooling CM. The associations of plasma phospholipid arachidonic acid with cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study[J]. *EBioMedicine*, 2021, 63: 103189.
- [92] Borges MC, Haycock P, Zheng J, *et al.* The impact of fatty acids biosynthesis on the risk of cardiovascular diseases in Europeans and East Asians: a Mendelian randomization study[J]. *Hum Mol Genet*, 2022, 31(23): 4034-4054.
- [93] Xiao W, Li J, Feng T, *et al.* Circulating adipokine concentrations and the risk of venous thromboembolism: a Mendelian randomization and mediation analysis[J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1113111.
- [94] Liu Z, Mi J. Serum albumin and circulating metabolites and risk of venous thromboembolism: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 712600.
- [95] Huang T, An Z, Huang Z, *et al.* Serum albumin and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24(1): 196.
- [96] Yuan S, Xu F, Zhang H, *et al.* Proteomic insights into modifiable risk of venous thromboembolism and cardiovascular comorbidities[J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(3): 738-748.
- [97] Yuan S, Titova OE, Zhang K, *et al.* Plasma protein and venous thromboembolism: prospective cohort and mendelian randomisation analyses[J]. *Br J Haematol*, 2023, 201(4): 783-792.
- [98] Li H, Zhang Z, Qiu Y, *et al.* Proteome-wide Mendelian randomization identifies causal plasma proteins in venous thromboembolism development[J]. *J Hum Genet*, 2023, 68(12): 805-812.
- [99] Luo S, Au Yeung SL, Zhao JV, *et al.* Association of genetically predicted testosterone with thromboembolism, heart failure, and myocardial infarction: mendelian randomisation study in UK Biobank[J]. *BMJ*, 2019, 364: 1476.
- [100] Nethander M, Quester J, Vandenput L, *et al.* Association of genetically predicted serum estradiol with risk of thromboembolism

- in men: a Mendelian randomization study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(8): e3078-e3086.
- [101] Wang S, Wang Y, Bai M, *et al.* Causal inference of sex hormone-binding globulin on venous thromboembolism: evidence from Mendelian randomisation[J]. *Thromb J*, 2023, 21(1): 109.
- [102] Allara E, Lee WH, Burgess S, *et al.* Genetically predicted cortisol levels and risk of venous thromboembolism[J]. *PLoS One*, 2022, 17(8): e0272807.
- [103] 唐仕浩, 张堃, 刘春贵, 等. 孟德尔随机化探究细胞因子与深静脉血栓的因果效应[J]. *现代预防医学*, 2021, 48(4): 759-764.
- [104] Hu T, Su P, Yang F, *et al.* Circulating cytokines and venous thromboembolism: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. *Thromb Haemost*, 2024, 124(5): 471-481.
- [105] Hansen ES, Hindberg K, Latysheva N, *et al.* Plasma levels of growth differentiation factor 15 are associated with future risk of venous thromboembolism[J]. *Blood*, 2020, 136(16): 1863-1870.
- [106] Zhang Q, Zhang X, Zhang J, *et al.* Vascular endothelial growth factor and the risk of venous thromboembolism: a genetic correlation and two-sample Mendelian randomization study[J]. *Thromb J*, 2022, 20(1): 67.
- [107] Iglesias MJ, Sanchez-Rivera L, Ibrahim-Kosta M, *et al.* Elevated plasma complement factor H related 5 protein is associated with venous thromboembolism[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3280.
- [108] Cupido AJ, Petersen RS, Schmidt AF, *et al.* C1-inhibitor levels and venous thromboembolism: results from a Mendelian randomization study[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(9): 2623-2625.
- [109] Damoah CE, Snir O, Hindberg K, *et al.* High levels of complement activating enzyme MASP-2 are associated with the risk of future incident venous thromboembolism[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(9): 1186-1197.
- [110] Yuan S, Burgess S, Laffan M, *et al.* Genetically proxied inhibition of coagulation factors and risk of cardiovascular disease: a Mendelian randomization study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(8): e019644.
- [111] Daghlas I, Gill D. Leveraging genetic predictors of factor XI levels to anticipate results from clinical trials[J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(7): 2112-2116.
- [112] Maners J, Gill D, Pankratz N, *et al.* A Mendelian randomization of γ' and total fibrinogen levels in relation to venous thromboembolism and ischemic stroke[J]. *Blood*, 2020, 136(26): 3062-3069.
- [113] Kjaergaard AD, Johansen JS, Bojesen SE, *et al.* Observationally and genetically high YKL-40 and risk of venous thromboembolism in the general population: cohort and Mendelian randomization studies[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(5): 1030-1036.
- [114] Ye Z, Zheng J. Verification of the role of ADAMTS13 in the cardiovascular disease using two-sample Mendelian randomization [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 660989.
- [115] Li Y, Wang X, Zhang X, *et al.* Associations between genetically predicted TIMP-3 levels and risk of venous thromboembolism: a two sample Mendelian randomization study[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024, 248: 116290.
- [116] Partana P, Wan WY, Chow XYV, *et al.* Seroprevalence of cytomegalovirus among pregnant women in Singapore[J]. *Trop Med Health*, 2024, 52(1): 67.
- [117] Tan JS, Ren JM, Fan L, *et al.* Genetic predisposition of anti-cytomegalovirus immunoglobulin G levels and the risk of 9 cardiovascular diseases[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 884298.
- [118] 李梦依, 刘英杰, 齐灵垚, 等. 孟德尔随机化探讨三甲胺N-氧化物及其前体与静脉血栓栓塞的因果关系[J]. *心血管病学进展*, 2023, 44(8): 764-768.
- [119] Ma XS, Sun J, Geng R, *et al.* Statins and risk of venous thromboembolic diseases: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2023, 33(5): 1087-1092.
- [120] Shi L, Wei X, Luo J, *et al.* SGLT2 inhibition, venous thrombolism, and death due to cardiac causes: a mediation Mendelian randomization study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1339094.
- [121] Li T, Hu K, Ye L, *et al.* Association of antipsychotic drugs with venous thromboembolism: data mining of Food and Drug Administration adverse event reporting system and Mendelian randomization analysis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2024, 31(4): 396-418.
- [122] Okada H, Tada H, Takamura M. Assessment of venous thromboembolism risk of antipsychotic drugs using Mendelian randomization analysis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2024, 31(4): 351-352.
- [123] Liang C, Chen Q, Zhang Y. Association of thrombopoietin-related drugs with thromboembolic events: Mendelian randomization and a real-world study[J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2024, 15: 20420986231224236.

(责任编辑: 纪方方)