

基于两样本孟德尔随机化探讨脂蛋白(a)和脑小血管病的因果关系

刘雪情^{1,2}, 宫秀群^{1,2}, 刚玉文², 项心怡², 李晗晓², 陆军²

1. 安徽理工大学第一附属医院神经内科, 安徽 淮南 232001; 2. 安徽理工大学医学院, 安徽 淮南 232001

摘要:目的 利用孟德尔随机化方法(Mendelian randomization, MR)来探究脂蛋白(a)[Lipoprotein(a), Lp(a)]与脑小血管病(cerebral small vascular disease, CSVD)之间的因果关系。方法 采用两个大样本的全基因组关联公共数据库,根据遗传位点满足相互独立,挑选出和Lp(a)相关联的单核苷酸多态性位点($P < 5 \times 10^{-8}$)作为工具变量。本研究的主要结局为脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)、脑微出血以及腔隙性梗塞。使用逆方差加权法(inverse variance weighting, IVW)评估Lp(a)与CSVD的因果关系,通过MR-Egger和MR-PRESSO进行敏感性分析,评估工具变量的多效性。进一步采用加权中位数法、简单中位数法、最大似然比法等分析方法检验结果是否可靠。结果 IVW结果表明Lp(a)与WMH之间存在正向风险关系($OR=1.083, 95\%CI: 1.035 \sim 1.134, P < 0.001$),但Lp(a)与脑微出血($P=0.568$)和腔隙性梗塞($P=0.651$)没有相关性。MR-Egger分析表明有关Lp(a)和WMH的MR分析结果不受水平多效性的影响($P=0.721$)。结论 MR分析显示Lp(a)与WMH发生风险升高有关。

关键词:脑白质高信号;脂蛋白(a);孟德尔随机化;工具变量;因果关系

中图分类号:R743 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2024)09-1562-06

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202311131

Study on the causal relationship between lipoprotein (a) and cerebrovascular disease by two-sample Mendelian randomization analysis

LIU Xue-qing*, GONG Xiu-qun, GANG Yu-wen, XIANG Xin-yi, LI Han-xiao, LU Jun

*Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Technology, Huainan, Anhui 232001, China

Abstract: Objective To explore the causal relationship between lipoprotein (a) [Lp (a)] and cerebral small vascular disease (CSVD) by Mendelian randomization (MR) analysis. **Methods** Using genome-wide association study (GWAS) public database, the single nucleotide polymorphisms independently associated with Lp (a) ($P < 5 \times 10^{-8}$) were selected as instrumental variables (IVs). The main outcomes of this study were white matter hyperintensity (WMH), cerebral microhemorrhage, and lacunar infarction. Inverse variance weighted (IVW) method was used to evaluate the causal relationship between Lp (a) and CSVD. Sensitivity analysis was carried out by MR-Egger and MR-PRESSO to evaluate the pleiotropy of IVs. Furthermore, weighted median method, simple median method, and maximum likelihood ratio method were used to test the reliability of the results. **Results** IVW results showed that there was a positive risk relationship between Lp (a) and WMH ($OR=1.083, 95\%CI: 1.035-1.134, P < 0.001$), but Lp(a) was not correlated with cerebral microhemorrhage ($P=0.568$) and lacunar infarction ($P=0.651$). MR-Egger analysis showed that the MR analysis of Lp (a) and WMH was not affected by horizontal pleiotropy ($P=0.721$). **Conclusion** MR analysis shows that Lp (a) is related to the increased risk of WMH.

Keywords: White matter hypersignal; Lipoprotein (a); Mendelian randomization; Instrumental variable; Causality

脑小血管病(cerebral small vascular disease, CSVD)是一种最常见的病理性神经疾病,其中一种最主要表现形式为脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH),可导致中风和痴呆的发生^[1]。近年来随着中国人口老龄化加剧,WMH的发病率逐年

上升,导致老年人中风及中风后预后不良风险增加,认知功能发生不可逆性损伤障碍,给家庭及社会医疗体系带来沉重负担。人们关于WMH的发病机制尚不完全明确,最近的研究指出神经炎症在WMH的发病中起关键作用。有研究表明炎症过程与内皮功能障碍、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)通透性和大脑血流量密切相关,可能会影响CSVD的发生与发展^[2]。既往研究证实WMH的危险因素包括年龄、高血压、吸烟等,还有其他的病因不明,无法从源头预防其发

基金项目:2021年安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2021A0434)

作者简介:刘雪情(1997-),女,硕士在读,研究方向:脑血管疾病的基础和临床研究

通信作者:陆军, E-mail: cfdxlujun@126.com

生^[5]。因此需要进一步探索其发病的危险因素来预防 WMH。

研究指出，血脂异常的高水平脂蛋白(a) [Lipoprotein(a), Lp(a)]可能与脑卒中等心脑血管事件的发生有关联^[6]。Lp(a)是一种炎症相关循环蛋白^[5]，通过促炎、促动脉粥样硬化和促血栓形成等病理机制引发动脉粥样硬化^[6]。既往的临床研究提示，Lp(a)和 CSVD 之间存在一定的相关性，然而由于传统观察性研究常存在混杂和反向因果关联等偏倚，在推断因果关联上有一定局限性。

由于基因突变在怀孕过程中是随机发生的，这使得我们能够解决临床观察型研究中可能出现的混淆因素及逆向因果关系的偏差问题，避免出现错误的相关性及影响推断疾病原因。孟德尔随机化分析 (Mendelian randomization, MR) 遵循孟德尔遗传规律，把遗传变异作为工具变量来尽可能消除可能存在的混杂因素和反向因果效应的分析方法，从而探究 Lp(a) 和 CSVD 之间的因果关系^[7]。MR 通过建立工具变量与暴露和结局之间的关联，探究暴露和疾病风险之间的因果关系或相关性。相对于回顾性和前瞻性研究而言，MR 的具体优势体现在研究具有足够大的样本量及能够尽可能避免潜在混杂因素对因果关联的影响^[8]。既往 MR 研究表明，Lp(a) 水平升高与冠状动脉疾病的高风险呈正相关，但是关于 Lp(a) 与脑血管病的因果关系仍不完全明确。在本研究中，我们使用 MR 分析来评估 Lp(a) 与脑小血管病风险的因果关系。

1 数据与方法

1.1 研究设计和数据来源 当确认了所有相关联的暴露变量的数据和结局变量之间的关系是完全独立

的时候，我们利用 Lp(a) 作为一个潜在的风险指标，通过使用两样本 MR 进行因果关联分析评估其对于 CSVD 的影响程度。暴露变量 Lp(a) 和结局 CSVD 包括 WMH、腔隙性中风、脑微出血的数据库来自 IEU open GWAS (genome-wide association study) project (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ebi-a-GCST90019420/>) 和 GWAS catalog，具体信息见表 1；暴露样本量 10 708 例，WMH 结局样本量 8 411 例，所有参与者均为欧洲血统，避免种族相关混杂因素造成偏差。MR 分析可用于无偏差检测危险因素对疾病的因果影响，因为遗传变异在受孕时是随机分配的^[9]。MR 研究满足三个基本假设^[10]：(1) 纳入的工具变量须与暴露的危险因素 Lp(a) 具有密切相关性；(2) 工具变量独立于观察到或未观察到的混杂因素；(3) 工具变量仅通过调查的危险因素与 CSVD 相关。遗传变异在工具中仅影响暴露因素，而不会通过其他途径对结局产生影响。这种变异必须符合 MR 假设的单基因特性，例如单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs)，具体的 MR 研究流程见图 1。

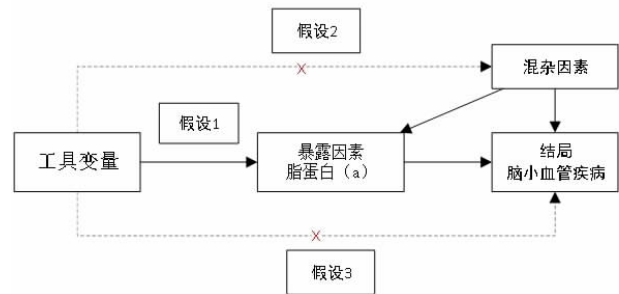


图 1 MR 流程图

Figure 1 A flow chart of Mendelian randomization

表 1 数据汇总信息

Table 1 Summary data used in this study

暴露 / 结局	种族	病例组	对照组	样本量	SNPs 数量	数据公布年份(年)
Lp(a)	欧洲	—	—	10 708	17 652 798	2020
脑微出血	欧洲	1 935	471 578	473 513	24 191 284	2021
腔隙性中风	混合种族	7 338	225 258	232 596	6 898 454	2021
WMH	欧洲			8 411	11 734 354	2018

1.2 筛选工具变量 选择与危险因素相关的遗传变异作为 MR 分析的工具变量。从 GWAS 数据中筛选与 Lp(a) 水平在全基因组显著相关 ($P < 5 \times 10^{-8}$) 的 SNPs 作为工具变量。为了避免基因遗传变异存在的连锁不平衡给研究结果带来的影响，SNPs 的连锁不平衡必须满足参数 $r^2 < 0.001$ 和 $kb = 10\ 000$ ^[10]。在 GWAS 数据库中读取暴露因素 Lp(a) 的信息筛选出合适的工具变量 SNPs，根据染色体和基因的位置，将

上述筛选出的 SNPs 与结果变量的 GWAS 数据进行匹配，提出关于结局 CSVD 的数据提取上述的工具变量的 SNPs，从中筛选满足上述 MR 三个基本假设 SNPs，并删除回文 SNPs。为了进一步评价弱工具变量的偏倚， F 统计量常被引用作为工具变量强度的度量，其中 SNPs 的 $F > 10$ 说明不存在弱工具变量偏倚，则不被剔除^[11]。最终剩余的 SNPs 可以作为暴露 Lp(a) 的工具变量。

1.3 统计学分析方法 MR 分析是在 R4.2.1 软件中运用 Two Sample MR 包进行计算的。研究采用了五个常见的 MR 分析技术分别是逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW)、加权中位数法 (weighted median)、MR-Egger 回归法、基于众数的简单估计 (simple mode) 以及基于众数的加权估计法 (weighted mode)。其中主导的方法为 IVW, 该方法是在所有工具变量有效的前提下, 将其方差的倒数作为权重进行加权计算, 在没有异质性和水平多效性存在的情况下提供准确的分析结果, 其他分析方法作为辅助。然而, SNPs 可能无法满足 MR 假设, 并可能通过多效性效应导致偏差。为了更深入地阐释潜在多效性, 我们进行一系列的敏感性分析, 包括水平多效性检验、异质性检测以及逐个剔除检测^[2]。MR-Egger 法是一种加权线性回归分析, 截距代表所有 SNPs 的平均多效性的效应值, 可以更稳健的评估工具变量之间是否存在水平多效性。Cochran Q 检验评估 SNPs 是否存在遗传变异的异质性, 如果 $P < 0.05$ 表示分析结果存在异质性。通过使用 MR 多效性残差和离群值测试 (MR pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO) 方法

来检测并纠正偏离的 SNPs, 一旦发现有任何偏离异常的 SNPs 存在, 就会对其进行剔除并在仅包含剩余工具变量的条件下再次进行研究。此外, 逐个剔除敏感性检验来评估因果效应是否被单个或多个 SNP 显著影响, 排除具有多效性关联且可能与暴露因素的关系混杂的 SNPs^[13]。最终, 我们的研究筛选出五个 SNPs 作为有效工具变量。表明该 MR 分析纳入的工具变量具有足够的强度证实结果的可靠性的前提是纳入的工具变量均满足统计量 $F > 10$ 。我们使用了 OR 及其 95%CI 表示 Lp(a) 与 WMH 的风险关系的可能性; 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 筛选出的工具变量信息 本研究在排除连锁不平衡、F 值筛选及调整等位基因情况后, 经过严格的筛选 Lp(a) 的 GWAS 荟萃数据, 最终共纳入五个与 Lp(a) 相关的 SNPs 为有效工具变量, 见表 2。我们计算了每个工具变量的 $F > 10$, 提示在我们的研究中筛选的工具变量受到较小的潜在工具偏倚影响, 为 MR 分析结果提供可靠性。

表 2 五个纳入的 SNPs 的详细信息

Table 2 Detailed information on the 5 included SNPs

SNP	Locus Name	Pos	Chr	EA	OA	EAF	β	s_e	P 值	F
rs11075921	LPA	72132129	16	T	C	0.153	0.436	0.018	1.76×10^{-135}	613
rs116891509	LPA	72105560	16	T	C	0.075	-0.388	0.025	9.40×10^{-56}	247
rs2954021	LPA	126482077	8	G	A	0.505	-0.073	0.013	2.48×10^{-8}	31
rs613808	LPA	116710968	11	G	A	0.715	-0.083	0.014	1.09×10^{-8}	32
rs62056527	LPA	71912261	16	C	T	0.052	-0.195	0.030	7.30×10^{-11}	42

注: Pos 是指 SNP 在染色体上的位置; Chr 则是指染色体; EA 代表效果等位基因; OA 代表非效果等位基因; EAF 代表效果等位基因的频率; β 代表指等位基因的效应值; s_e 是指标准误差; F 是指统计量。

2.2 Lp(a) 对脑血管病的影响

2.2.1 两样本 MR 分析结果 以 IVW 作为主要的分析方法, 结果表明 Lp(a) 和 WMH 之间存在正相关的因果关系 ($OR = 1.083, 95\%CI: 1.035 \sim 1.134$)。在敏感性分析中, 我们采用对包含多效性或无效工具更为稳健的加权中位数法、MR-Egger 回归法、基于众数的简单估计以及基于众数的加权估计法进一步分析, 加权中位数法、基于众数的加权估计法和基于众数的简

单估计三种分析结果与主要分析方法 IVW 结果一致 ($P < 0.001, P = 0.041, P = 0.090$), 进一步证明了 Lp(a) 与 WMH 之间有正向相关关系。虽然 MR-Egger 回归分析结果, 回归截距为 0.015, $P = 0.137$ 证明其检验水平多效性, 但是由于可能存在潜在离群的工具变量 SNPs, 与上述 IVW 分析方法结果存在差异, 因此 Lp(a) 与 WMH 之间的关系还需要更多的研究进行验证。五种常见的 MR 分析方法结果见表 3, 图 2、3。

表 3 两样本的 MR 分析、异质性检验及水平多效性检验的结果

Table 3 Results of two-sample MR analysis, heterogeneity test, and horizontal pleiotropy test

结局	MR 方法	SNPs	OR 值 (95%CI)	P 值	异质性检验结果	水平多效性检验结果
WMH	MR-Egger	5	1.032 (0.970 ~ 1.097)	0.392	0.721	0.137
	weighted median	5	1.080 (1.035 ~ 1.128)	<0.001		
	IVW	5	1.083 (1.035 ~ 1.134)	<0.001		
	simple mode	5	1.103 (1.012 ~ 1.203)	0.090		
	weighted mode	5	1.068 (1.023 ~ 1.116)	0.041		

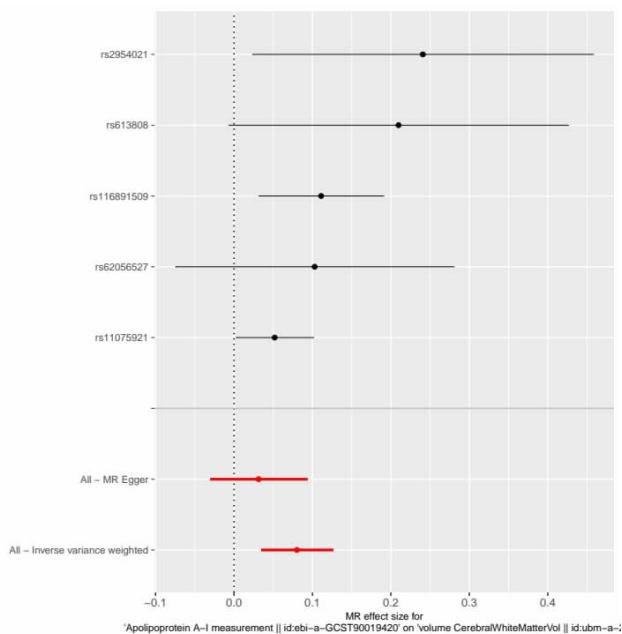


图 2 两样本 MR 分析森林图

Figure 2 Forest plot of two-sample MR analyses

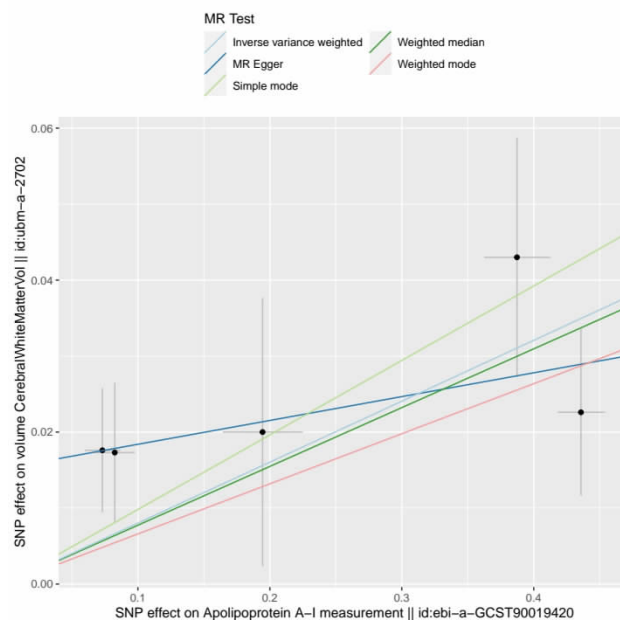


图 3 两样本 MR 分析散点图

Figure 3 Scatter plot of two-sample MR analyses

2.2.2 异质性和多效性检验 在 MR 分析中, 较多的工具变量会导致分析结果更准确, 并为 MR 提供更好的效能, 但也会导致研究水平多效性和异质性^[14]。因此, 使用多种方法来评估该研究的水平多效性和异质性是否显著。我们利用 MR-Egger 回归来评估 SNPs 和结局的水平多效性是否会对 MR 分析产生影响, 对于 Lp(a) 和 WMH 的相关 MR-Egger 结果揭示了这种水平的多效性并不会导致 MR 分析的结果出现偏差 ($P_{WMH}=0.137 > 0.05$), 因此并没有发现任何关于水平多效性的证据, 结果见表 2。通过 Cochran Q 检验筛选的工具变量 SNPs 是否存在异质性, $Q=1.334$,

$P=0.721 > 0.05$, 可以看出不存在遗传变异异质性。用 MR-PRESSO 方法未检出异常的 SNPs, $P > 0.05$ 。我们使用留一法来评估每个 SNP 的影响, 以进行敏感性分析, 分析结果见图 4, 所有 MR 分析结果均不因剔除单个 SNP 而出现波动。各种方法的散点图见图 3, 可直观地看到 Lp(a) 与 WMH 风险呈正相关, 绘制漏斗图, 结果显示本研究未见偏倚, 见图 5。漏斗图呈不对称分布, 这表明因果关系受到潜在偏差的影响较弱。上述结果表明, Lp(a) 与 WMH 之间存在因果关系, 且两者存在正向相关关系。

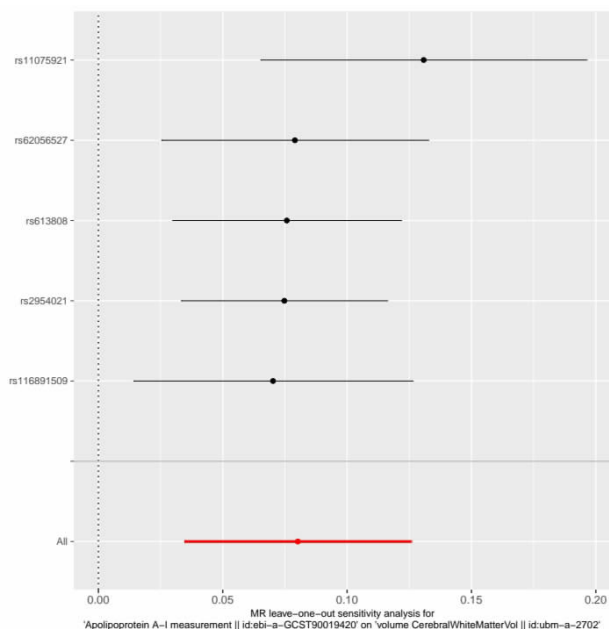


图 4 两样本留一法检测分析图

Figure 4 The leave-one-out analysis chart of two-sample MR analyses

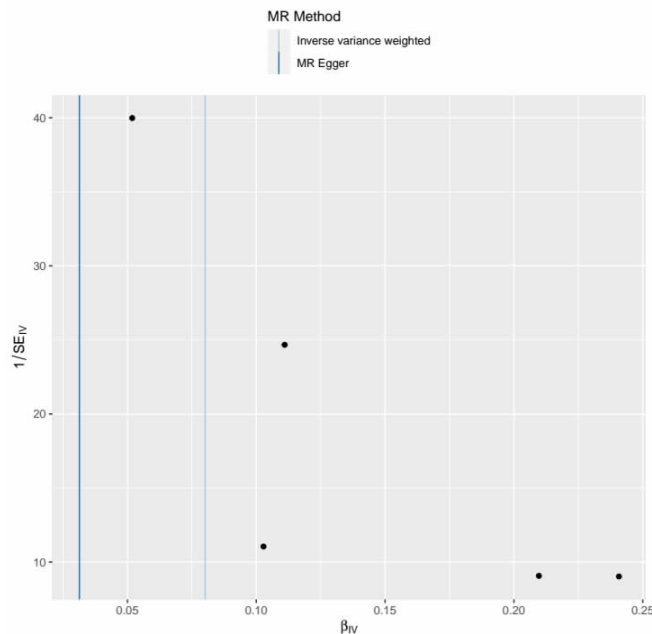


图 5 两样本 MR 分析漏斗图

Figure 5 Funnel plot of two-sample MR analyses

3 讨论

本研究是基于大规模 GWAS 研究数据的双样本 MR 分析,评估 Lp(a)与 CSVD 之间的因果关系。本研究从遗传学角度基于 MR 理论得出结论,基因预测 Lp(a)与 WMH 的病变存在因果关联,血清 Lp(a)水平较高的患者发生 WMH 的风险更高且 Lp(a)与 WMH 的病变体积呈正相关, Lp(a)是发生 WMH($OR=1.083$, $95\%CI: 1.035 \sim 1.134$)的危险因素, Lp(a)与脑微出血($OR=0.956$, $95\%CI: 0.818 \sim 1.116$, $P=0.567$)和腔隙性中风($OR=1.022$, $95\%CI: 0.930 \sim 1.123$, $P=0.651$)之间不存在因果关系。提示 Lp(a)可能是 WMH 的潜在致病危险因素, Lp(a)可以增加 WMH 风险,且两者的因果关系不受混杂因素的影响,对 WMH 的临床筛查有一定作用。

目前有大量证据表明,血管内皮功能障碍和炎症是 CSVD 的发病机制的关键,认为内皮细胞功能障碍、炎症细胞激活和白质病变程度之间存在相关性^[15]。既往研究发现 Lp(a)可能通过多种机制导致内皮功能障碍,包括血管舒张功能受损、促进 LDL 氧化和内皮细胞活化、上调粘附分子和炎性细胞因子,以及损害血管壁的稳定性和参与 CSVD 的发生^[16]。本研究结果表明升高的 Lp(a)和 WMH 之间存在相关性,推测 Lp(a)可能通过神经炎症和内皮损伤增加 WMH 的风险。可能的机制如下:第一, Lp(a)在炎症过程中,通过刺激机体分泌细胞因子、趋化因子和其他炎症递质调节神经炎症过程,诱导炎症细胞浸润并积聚在血管周围^[17],导致 BBB 破坏,刺激脑室内皮细胞产生活性氧,抑制内皮型一氧化氮合酶表达,脑血管舒张调节异常脑血流灌注不足,最终发生 WMH;另一方面 Lp(a)穿过血脑屏障渗透到内皮下间隙,氧化形成氧化磷脂,氧化的 Lp(a)有促炎、致动脉粥样硬化作用以及促血栓形成作用,这些共同介导血管内皮损伤及神经细胞炎症,促进动脉粥样硬化、血栓形成及内皮功能障碍,导致脑卒中、心血管事件的发生^[18]。第二, Lp(a)可通过炎症级联反应损伤 BBB, BBB 破坏可能导致 Lp(a)等有害物质可以通过功能异常的血脑屏障,调节脑脊液中的胆固醇水平以及淀粉样 β 蛋白的沉积,减少淋巴通路对淀粉样蛋白的清除,并影响神经变性,促进动脉粥样硬化、血栓和炎症过程增加心脑血管疾病发生的风险^[9]。第三,慢性低灌注导致脑血流量不足也可能是 Lp(a)与 WMH 关系的潜在病理机制,在白质病变中,与正常脑组织相比,内皮细胞功能和 BBB 完整性显著降低且白质病变区域的细胞粘附分子-1 含量显著增加加剧炎症反应^[19]。这些原因可能解释了 Lp(a)在 WMH 的病理机制。

MR 是一种可以验证暴露和结局之间是否存在

因果关系的方法,因此使用 MR 评估 Lp(a)与 CSVD WMH 的因果关联不受外界混杂因素的影响。然而,既往 MR 关于 Lp(a)与 WMH 的研究结果具有差异性。一项 MR 研究探索了 Lp(a)遗传水平与缺血性中风亚型的相关性,发现高 Lp(a)与大动脉卒中风险增加有因果关系,提示 Lp(a)对脑血管性疾病的特异性作用,却发现 Lp(a)与 CSVD 存在负性相关关系^[20],是 CSVD 的保护性因素。与既往 MR 研究相比,我们的研究结果为 Lp(a)与 WMH 之间存在正向相关关系提供了遗传学证据,提示 Lp(a)是 WMH 的危险因素。Lp(a)在多项临床观察研究中已被证实参与常见的心脑血管疾病,高 Lp(a)水平可以引起血脂异常,增加冠状动脉疾病的风险^[18]。一项近期荟萃分析中, Lp(a)水平升高是导致缺血性中风的独立危险因素,并且因其在脂蛋白代谢中的重要性而得到证实^[21]。由于这些观察性研究中暴露与结果之间的关系不可避免地受到各种因素的影响,这可能导致 Lp(a)与 WMH 的相关性出现差异。本研究与以往研究之间差异的原因可能归因于许多原因,包括研究设计,参与者特征和样本量的差异。另外, CSVD 的异质性可能是不可忽略的原因,以前的大多数研究都包括 CSVD 的多种亚型。我们猜测出现这种差异性的原因可能是由于 Lp(a)在 WMH 疾病进展中的病理机制较为复杂。研究表明, Lp(a)在 WMH 发生发展中一方面发挥促炎作用加重疾病进展,另一方面 Lp(a)存在于脑脊液中并且与血清 Lp(a)水平相关, Lp(a)参与脑脊液中胆固醇代谢的调节可能有助于大脑中的脂蛋白代谢和神经血管单元的保护。由于目前的研究存在差异性,关于 Lp(a)与 WMH 的关系,需要在未来的大量研究中得到证实。

本研究的主要优势是:一是,通过两样本 MR 技术评估了 Lp(a)与常见脑小血管病之间的因果关联,从遗传学角度确定影响 WMH 的危险因素更具说服力。由于遗传变异与其他混杂因素(例如生活方式、饮食和行为因素)不相关,从而可能影响观察研究,因此大大消除了混杂变量和反向因果关系的影响,降低潜在偏倚,减少了未观察到的可能会影响研究结果的混杂因素和反向因果关系。此外,通过使用双样本 MR 方法,我们能够分析 Lp(a)基于大规模队列研究(8 411 例 WMH; 232 596 例腔隙性中风; 473 513 例脑微出血)以及不同种族与 CSVD 的相关性。二是,我们的分析还通过进行因果推断并综合评估 Lp(a)与 CSVD 之间的关系,从而与以往的 MR 研究有所不同。对 CSVD 的综合评估可能有助于更好地了解 Lp(a)对 WMH 的临床后果。除了 IVW 分析,也使用了多种 MR 辅助方法如加权中位数法、MR-Egger 回归法、基于众数的简单估计以及基于众数的加权估计法等

来评估 Lp(a)和 CSVD 之间的因果关联。然而,本研究也有一定的限制性。MR 分析结果很容易受到多效性的干扰,所谓多效性就是指 SNPs 的遗传变异可能与许多不同的表型有关联,这可能导致 MR 分析得出的因果预测结果存在偏差。而在本研究中,筛选出的与 CSVD WMH 相关的工具变量较少,且存在较大的弱工具变量偏倚,可能导致两样本 MR 研究中的因果关联被低估,因此我们应该对结果谨慎解释,未来需要使用更大样本的 Lp(a)相关 GWAS 数据深入研究,可能会发现与脑白质高信号相关的更强位点作为工具变量,来评估当前研究得出结论是否可靠。此外,我们没有研究其他脂蛋白与 CSVD 之间的因果关系,因为我们主要关注 Lp(a),其致病机制仍存在争议,需要进一步临床研究来探索其机制。此项研究所采用的非欧洲血统样本数量较少,因此在其他种族中得出结论相对困难。由于 Lp(a)存在显著的种族差异,可能需要在其他种族进行同样的 MR 研究以确认该结论。

综上所述,我们的两样本 MR 研究发现在基因遗传水平上 Lp(a)与 WMH 之间存在正向因果关系。Lp(a)水平升高有加重 WMH 的风险,这为白质高信号可能存在的治疗方法提供新思路。然而 Lp(a)与 WMH 之间的临床机制尚不完全明确,仍需进一步研究探索。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Li H, Jacob MA, Cai MF, et al. Regional cortical thinning, demyelination and Iron loss in cerebral small vessel disease[J]. *Brain*, 2023, 146(11): 4659–4673.
- [2] Gao Y, Li D, Lin JW, et al. Cerebral small vessel disease: Pathological mechanisms and potential therapeutic targets [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14: 961661.
- [3] Koochi F, Harshfield EL, Markus HS. Contribution of conventional cardiovascular risk factors to brain white matter hyperintensities[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2023, 12(14): e030676.
- [4] Huang Y, Zhang RJ, Han LY, et al. Lipoprotein (a) and stroke: a two-sample Mendelian randomization study [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2023, 15: 1178079.
- [5] Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease[J]. *Clinical Chemistry*, 2021, 67(1): 154–166.
- [6] Ugovšek S, Šebešljen M. Lipoprotein (a)—The crossroads of atherosclerosis, atherothrombosis and inflammation[J]. *Biomolecules*, 2021, 40(2): 478–479.
- [7] Birney E. Mendelian randomization [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2022, 12(4): 2–6.
- [8] Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, et al. Lipoprotein (a) in atherosclerotic diseases: from pathophysiology to diagnosis and treatment[J]. *Molecules*, 2023, 28(3): 969.
- [9] Yao DX, Li S, Jing J, et al. Association of serum cystatin C with cerebral small vessel disease in Community-Based population [J]. *Stroke*, 2022, 53(10): 3123–3132.
- [10] 李娜,董嘉慧,高玉敏,等. 高尿酸血症相关危险因素的孟德尔随机化研究[J]. *现代预防医学*, 2024, 51(2): 200–204, 215. Li N, Dong JH, Gao YM, et al. Mendelian randomization study of risk factors associated with hyperuricemia [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2024, 51(2): 200–204, 215.
- [11] Larsson SC, Traylor M, Markus HS. Homocysteine and small vessel stroke: A mendelian randomization analysis [J]. *Annals of Neurology*, 2019, 85(4): 495–501.
- [12] Lee KJ, Kim H, Lee SJ, et al. Causal effect of the 25-Hydroxyvitamin D concentration on cerebral small vessel disease: a mendelian randomization study[J]. *Stroke*, 2023, 54(9): 2338–2346.
- [13] Singh S, Baars DP, Desai R, et al. Association between lipoprotein (a) and risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of mendelian randomization studies [J]. *Current Problems in Cardiology*, 2024, 49(1 Pt A): 102024.
- [14] Chang YC, Hsu LA, Ko YL. Exploring PCSK9 genetic impact on lipoprotein (a) via dual approaches: association and mendelian randomization [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(19): 14668.
- [15] Kang P, Ying CW, Chen YS, et al. Oxygen metabolic stress and white matter injury in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2022, 53(5): 1570–1579.
- [16] Kraaijenhof JM, Hovingh GK, Stroes ESG, et al. The iterative lipid impact on inflammation in atherosclerosis [J]. *Current Opinion in Lipidology*, 2021, 32(5): 286–292.
- [17] Reyes-Soffer G, Lipoprotein WMB. Beyond Lipoprotein (a) plasma measurements: Lipoprotein(a) and inflammation[J]. *Pharmacological Research*, 2021, 169: 105689.
- [18] Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American heart association [J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2022, 42(1): e48–e60.
- [19] Simantiris S, Antonopoulos AS, Papastamos C, et al. Lipoprotein(a) and inflammation—pathophysiological links and clinical implications for cardiovascular disease[J]. *Journal of Clinical Lipidology*, 2023, 17(1): 55–63.
- [20] Pan YS, Li H, Wang YL, et al. Causal effect of Lp(a) [lipoprotein(a)] level on ischemic stroke and alzheimer disease: a mendelian randomization study[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3532–3539.
- [21] Colantonio LD, Goonewardena SN, Wang ZX, et al. Incident CHD and ischemic stroke associated with lipoprotein(a) by levels of Factor VIII and inflammation[J]. *Journal of Clinical Lipidology*, 2023, 17(4): 529–537.

收稿日期: 2023–11–10