

基于孟德尔随机化及生物信息学方法探究桥本甲状腺炎与缺血性脑卒中的关系及关键基因筛选

张哲¹, 文丛¹, 张凯运², 徐瑞¹

1. 山东第一医科大学附属中心医院心内科, 山东 济南 250013; 2. 山东第二医科大学麻醉学院

摘要:目的 利用孟德尔随机化方法(Mendelian randomization, MR)探讨桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)与缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS)的因果关系,应用生物信息学方法筛选两疾病的关键共病基因。方法 选择与暴露因素显著相关的单核苷酸多态性(SNPs)为工具变量。随机效应逆方差加权法(IVW)为MR分析的主要方法,比值比(OR)评价因果关联。在GEO数据库下载HT与IS基因芯片数据集,对HT数据进行WGCNA及差异分析并与IS的差异基因取交集筛选两疾病重叠基因。Cytoscape软件cytoHubba包5种算法排名前20的基因相交得到Hub基因,LASSO回归进一步筛选关键共病基因。结果 IVW结果表明,HT是IS发病的危险因素($OR = 1.087, 95\% CI: 1.001 \sim 1.181, P = 0.048$);IS未增加HT的发病风险($OR = 1.159, 95\% CI: 0.899 \sim 1.494, P = 0.256$)。将HT与IS的GEO数据整合分析,获得102个重叠基因。5种算法获得11个Hub基因,LASSO回归确定SERBP1, WDR75为关键共病基因。结论 本研究通过MR分析证实HT可能是IS发病的危险因素,利用生物信息学方法确定SERBP1、WDR75是HT合并IS的关键共病基因,这可能是合并IS的HT患者的潜在治疗靶点。

关键词:桥本甲状腺炎;缺血性脑卒中;孟德尔随机化;生物信息学;共病机制

中图分类号:R743.3;R581.4 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2025)06-994-07

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202408176

Association between Hashimoto's thyroiditis and ischaemic stroke and screening of key genes based on Mendelian randomization and bioinformatics methods

ZHANG Zhe*, WEN Cong, ZHANG Kai-yun, XU Rui

* Department of Cardiology, Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250013, China

Abstract: Objective This study aimed to explore the causal relationship between Hashimoto's thyroiditis (HT) and ischemic stroke (IS) through Mendelian randomization (MR) and to identify key interacting genes using bioinformatics methods.

Methods Single nucleotide polymorphisms (SNPs) significantly associated with exposure factors were selected as instrumental variables. The random-effects inverse-variance weighted method (IVW) was used as the main analysis method of MR analysis, and the odds ratio (OR) evaluated the causal association of HT and IS. The HT and IS datasets were downloaded from the GEO database. HT data were subjected to Weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) and differential analysis and screened for overlapping genes between the two diseases by intersection of differential genes in IS. Hub genes were obtained by intersecting the top 20 genes in the five algorithms of the Cytoscape software cytoHubba package. LASSO regression was applied to identify key comorbidity genes. **Results** IVW results showed that HT was a risk factor for the development of IS ($OR = 1.087, 95\% CI: 1.001 - 1.181, P = 0.048$) while IS did not increase the risk of HT ($OR = 1.159, 95\% CI: 0.899 - 1.494, P = 0.256$). Integration analysis of HT and IS data identified 102 overlapping genes. A total of 11 Hub genes were identified by the five algorithms. LASSO regression ultimately identified SERBP1 and WDR75 as key comorbidity genes.

Conclusion This study demonstrates that HT may be a risk factor for the development of IS through MR analysis and identified SERBP1 and WDR75 as key comorbidity genes for HT with IS using bioinformatics methods, which may be the potential therapeutic target for HT patients with IS.

基金项目:山东省自然科学基金资助项目(ZR2023MH356);山东省中医药科技项目(Z-2023016);济南市科技发展计划(2023-1-4);济南市大数据科技计划(2023-YBD-1-01)

作者简介:张哲(1999—),男,硕士在读,研究方向:心血管系统疾病的基础与临床研究

通信作者:徐瑞, E-mail: xuruicn@hotmail.com

Keywords: Hashimoto's thyroiditis; Ischemic stroke; Mendelian randomization; Bioinformatics; Comorbidity mechanism

桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)又称自身免疫性甲状腺炎或慢性淋巴细胞性甲状腺炎,是自身免疫性甲状腺疾病,病理特征为甲状腺实质淋巴细胞浸润、甲状腺特异性抗体产生及甲状腺体积增大^[1]。脑卒中是一种常见的急性脑血管疾病,起病迅速,进展快,全球每年新发缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS)患者超过 1 370 万人,是患者死亡和残疾的主要原因之一。IS 是脑卒中最常见的类型,占有卒中中的 62.4%^[2]。

目前,诸多研究者发现 HT 患者易合并 IS。研究表明,颈动脉内中膜厚度、房颤等脑血管疾病危险因素可能与 HT 密切相关,这提示 HT 可能是导致 IS 发生的独立影响因素,André Karch 等通过队列研究发现,HT 患者发生 IS 的风险轻度升高,加强对无症状甲状腺功能减退的 HT 患者的早期筛查及治疗可减少 HT 诊断后第一年内的卒中风险^[3]。然而,另有研究发现甲状腺功能减低患者的 IS 发病风险并未增加^[4]。不同研究的分歧表明,HT 是否为 IS 的独立危险因素仍不明确,特别是不同 HT 患者表现差异大,从无症状的甲状腺功能正常状态到明显的甲减均可能影响 IS 的发生^[5-6]。尽管先前研究发现 HT 与 IS 的发病相关,但研究多为传统流行病学研究,样本量小,易受偏倚及反向因果等因素的影响,导致 HT 与 IS 之间的因果关系存在争议,两疾病的共病机制也不明确,研究结果的可靠性有待验证。因此,亟需可以排除偏倚及反向因果等影响因素的研究方法来探究 HT 与 IS 的因果关系及共病机制,为两疾病的预防及管理提供理论支持。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)将与暴露相关的遗传变异作为工具变量来推断暴露因素与疾病的因果关系,可有效规避观察性研究的偏倚对结果的干扰^[7]。生物信息学(Bioinformatics)广泛应用于探索疾病的分子机制及潜在靶点,为疾病的研究提供新的理论依据。因此,本研究旨在应用 MR 联合生物信息学方法探讨 HT 与 IS 的因果关联,挖掘在 HT 与 IS 中发挥作用的关键基因,为 HT 合并 IS 患者的临床诊疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 两样本 MR 分析探究两疾病因果关联

1.1.1 数据获取 MR 分析的数据来源于 IEU OpenGWAS 数据库^[8]。HT 数据由 2021 年 Sakaue 等^[9]发表。IS 数据来自芬兰数据库(The FinnGen Biobank)。HT 诊断编码为 ICD-10: E06.3,数据包含 15 654 例 HT 患者及 379 986 例健康受试者。IS 诊断编码为 ICD-10: I63.9,数据包含 10 551 例 IS 患者及 202 223 例健康受试者。饮酒(每周饮酒量)及吸烟(每天吸烟量)的数据来自 GSCAN 平台,每周饮酒量数据包括 335 394 例饮酒者,选取饮酒者每周饮酒的中位数作为每周饮酒量,如一位受试者报告每周饮酒 1~5 杯,则记录为每周 2.5 杯。每天吸烟量数据包含 249 752 例吸烟者,将受试者每天吸烟数量分为 5 级,1 级为 1~5 支/天;2 级为 6~15 支/天;3 级为 16~25 支/天;4 级为 26~35 支/天;5 级为 36+ 支/天,见表 1。

表 1 HT 与 IS 的 GWAS 汇总数据的简要信息

Table 1 Information on GWAS summary statistics of HT and IS

表型	ID	样本量(例)	SNP 数量	研究对象
桥本甲状腺炎	ebi-a-GCST90018855	395 640	24 146 037	欧洲人
缺血性脑卒中	finn-b-I9_STR_EXH	212 774	16 380 445	欧洲人
每天吸烟量	ieu-b-142	249 752	12 003 613	欧洲人
每周饮酒量	ieu-b-73	335 394	11 887 865	欧洲人

1.1.2 工具变量筛选 工具变量(Instrumental variables, IVs)满足三大假设^[10]:①关联性假设,IVs 与暴露因素强相关;②独立性假设,IVs 独立于影响暴露和结局的混杂因素;③排他性假设,IVs 仅通过暴露因素而影响结局变量,见图 1。为确定工具变量,以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 为条件,筛选与暴露显著相关的 SNPs。为保持低连锁不平衡(Linkage disequilibrium, LD),设置阈值为 $r^2 = 0.001$, $kb = 10\ 000$ 。 $F > 10$ 为标准排除

弱工具变量,减少弱工具变量偏倚^[11]。

1.1.3 MR 分析与敏感性分析 单变量 MR 分析中,以 HT 为暴露,IS 为结局进行正向 MR 分析;为评估 IS 与 HT 的反向因果关联,以 IS 为暴露,HT 为结局进行反向 MR 分析;随机效应逆方差加权法(Inverse-variance weighted, IVW)为主要分析方法,当遗传变异满足工具变量假设,IVW 法对因果效应估计最准确^[12]。MR-Egger 回归法、加权中位数(Weighted

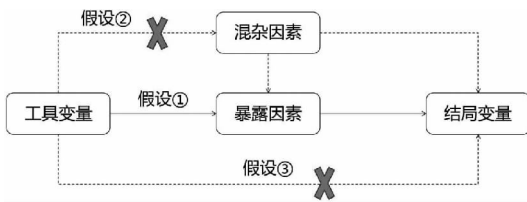


图 1 孟德尔随机化条件假设图

Fig. 1 Mendelian randomization condition assumption diagram

median, WM)、简单模型 (Simple Mode) 及加权模型 (Weighted Mode) 法为补充。MR - Egger 回归法用于敏感性分析^[13]。多变量 MR 分析评估 HT 与 IS 的因果关联是否独立于吸烟及饮酒^[14] 的影响。敏感性分析中, Cochran Q 检验评估异质性, $P < 0.05$ 提示存在异质性, 关注随机效应 IVW 结果^[15]。MR - Egger 回归法检测水平多效性, 截距显著偏离 0 且 $P < 0.05$ 时存在水平多效性^[13]。留一法 (Leave - one - out sensitivity test) 进行敏感性分析, 评估单个 SNP 的影响^[16]。

MR 分析由 R 4.2.2 的“Two Sample MR”包 (版本: 0.6.3) 实现, 结局为二分类变量, 采用比值比 (Odds ratio, OR) 及 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI) 评价, $P < 0.05$ 认为有统计学意义; 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

1.2 生物信息学方法筛选关键共病基因

1.2.1 GEO 数据获取 为探究 HT 合并 IS 的关键共病基因, 在基因表达数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO)^[17] 中下载 HT 基因芯片数据集 GSE138198 及 IS 基因芯片数据集 GSE58294、GSE66724、GSE66724 作为 IS 的外部验证集。GSE138198 数据集包括 13 例 HT 样本, 3 例 Control 样本; GSE58294 数据集包括 69 例 IS 样本, 23 例 Control 样本; GSE66724 数据集包括 8 例 IS 样本, 8 例 Control 样本。

1.2.2 HT 与 IS 重叠基因的筛选与功能富集分析 首先利用“WGCNA”包对 HT 数据集进行加权基因共表达网络分析 (Weighted gene co - expression network analysis, WGCNA), 网络拓扑分析确定软阈值, 构建共表达网络, 筛选与 HT 高度相关的模块基因。应用“Limma”包筛选 HT 与 IS 的差异表达基因 (Differentially expressed genes, DEGs)。筛选标准: $P < 0.05$ 及 $|\log_2 FC| > 0.5$ 。应用 jvenn 工具^[18] 将 HT 的 DEGs 及模块基因与 IS 的 DEGs 取交集获得 HT 与 IS 的重叠基因。

为观察重叠基因潜在的生物学功能, 应用微生信平台^[19] 进行基因本体论 (Gene ontology, GO) 及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析及可视化。GO 富集包

括生物过程 (Biological process, BP)、分子功能 (Molecular function, MF) 和细胞成分 (Cellular component, CC) 三个类别。

1.2.3 HT 与 IS 的关键共病基因筛选及验证 将 Cytoscape 3.7.2 软件 Cytohubba 包的 5 种算法 (MMC、EPC、Betweenness、Colseness 及 Degreee)^[20] 中各自排名前 20 的基因取交集得到的 Hub 基因作为候选基因。利用“glmnet”包进行最小绝对收缩和选择算子 (LASSO) 算法筛选候选基因中对 IS 具有良好诊断效能的关键共病基因。绘制关键共病基因的受试者工作特征 (Receiver operating characteristic, ROC) 曲线并计算曲线下面积 (area under the curve, AUC), $AUC > 0.6$ 为标准评估关键共病基因在 IS 中的诊断效能^[21], 在验证集 GSE66724 中对关键共病基因的诊断效能进行外部验证。

2 结果

2.1 MR 分析探究 HT 与 IS 的因果关系

2.1.1 MR 分析结果 单变量 MR 分析中, F 检验提示双向 MR 分析均不存在弱工具变量偏倚。正向 MR 分析 IVW 结果显示, HT 是导致 IS 发病的危险因素 ($OR = 1.087$, 95% CI: 1.001 ~ 1.181, $P = 0.048$)。5 种 MR 分析结果的方向一致, 提示 HT 可能促进 IS 的发病, 见表 2。反向 MR 分析 IVW 结果未发现 IS 增加 HT 的发病风险 ($OR = 1.159$, 95% CI: 0.899 ~ 1.494, $P = 0.256$)。多变量 MR 分析提示, 矫正每日吸烟量、每周饮酒量的影响, HT 对 IS 的正向因果效应仍有统计学意义 ($OR = 1.085$, 95% CI: 1.021 ~ 1.154, $P = 0.009$), 见表 3。

表 2 HT 与 IS 关系的正向 MR 分析结果

Table 2 Results of the univariate MR analysis of the relationship between HT and IS

方法	SNP 数量	OR	95% CI	P 值
Inverse variance weighted	12	1.087	1.001 ~ 1.181	0.048
MR Egger	12	1.017	0.800 ~ 1.292	0.896
Weighted median	12	1.043	0.965 ~ 1.126	0.290
Simple mode	12	1.018	0.895 ~ 1.158	0.794
Weighted mode	12	1.018	0.930 ~ 1.113	0.708

表 3 HT 与 IS 关系的多变量 MR 分析结果

Table 3 Results of the multivariate MR analysis of the relationship between HT and IS

暴露因素	SNP 数量	OR	95% CI	P 值
桥本甲状腺炎	9	1.085	1.021 ~ 1.154	0.009
每天吸烟量	17	0.959	0.851 ~ 1.082	0.497
每周饮酒量	31	1.111	0.748 ~ 1.651	0.603

2.1.2 敏感性分析 Cochran *Q* 检验结果提示双向 MR 分析均存在异质性 ($P < 0.05$), 需关注随机效应 IVW 结果; MR - Egger 回归结果提示双向 MR 分析均

不存在水平多效性 ($P > 0.05$), 见表 4。“留一法”未发现双向 MR 分析中对因果关联有显著影响的 SNPs。

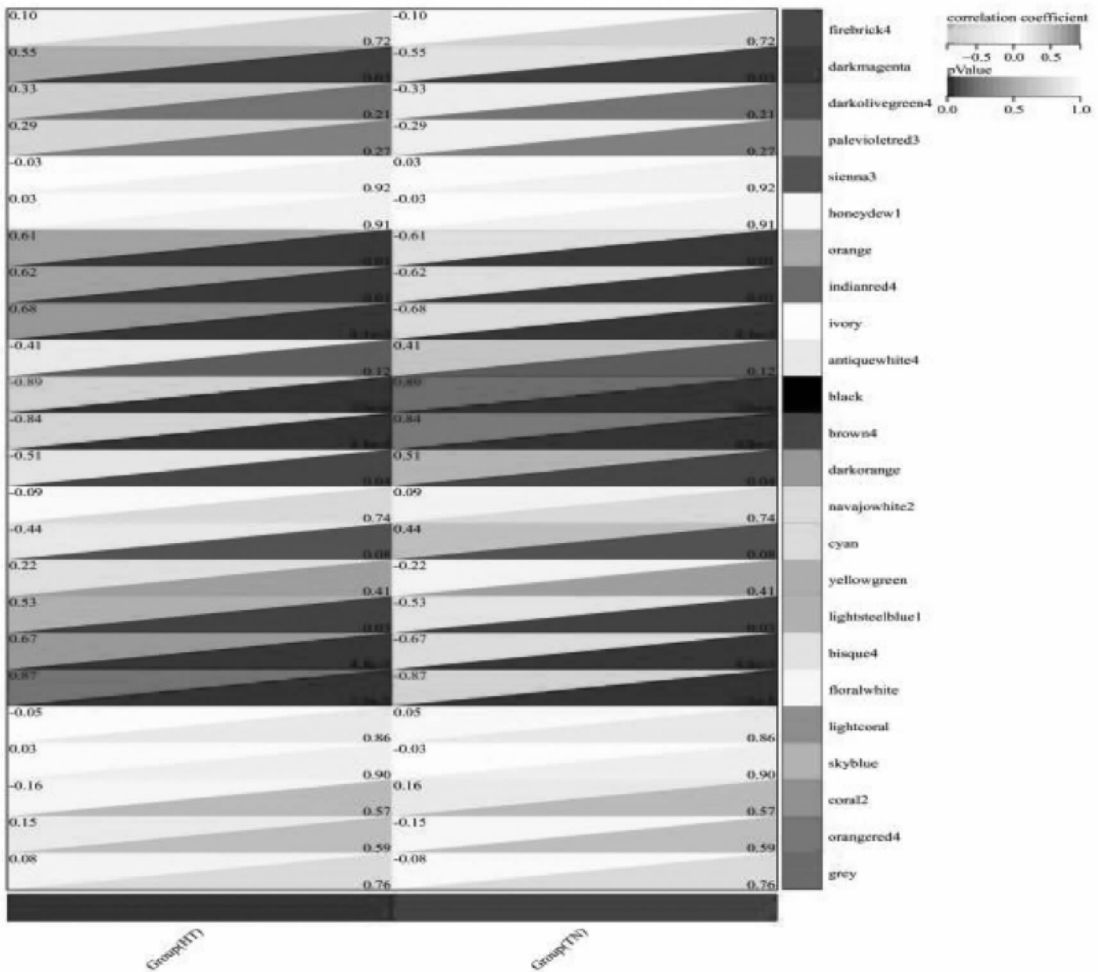
表 4 敏感性分析结果
Table 4 Results of the sensitivity analysis

暴露	结局	方法	异质性检验		水平多效性检验		
			<i>Q</i> 值	<i>P</i> 值	截距项	<i>SE</i>	<i>P</i> 值
桥本甲状腺炎	缺血性脑卒中	MR - Egger	23. 803	0. 008	0. 013	0. 021	0. 569
		IVW	24. 629	0. 010			
缺血性脑卒中	桥本甲状腺炎	MR - Egger	68. 936	<0. 001	0. 030	0. 038	0. 438
		IVW	72. 337	<0. 001			

2.2 生物信息学方法筛选 HT 与 IS 的关键共病基因

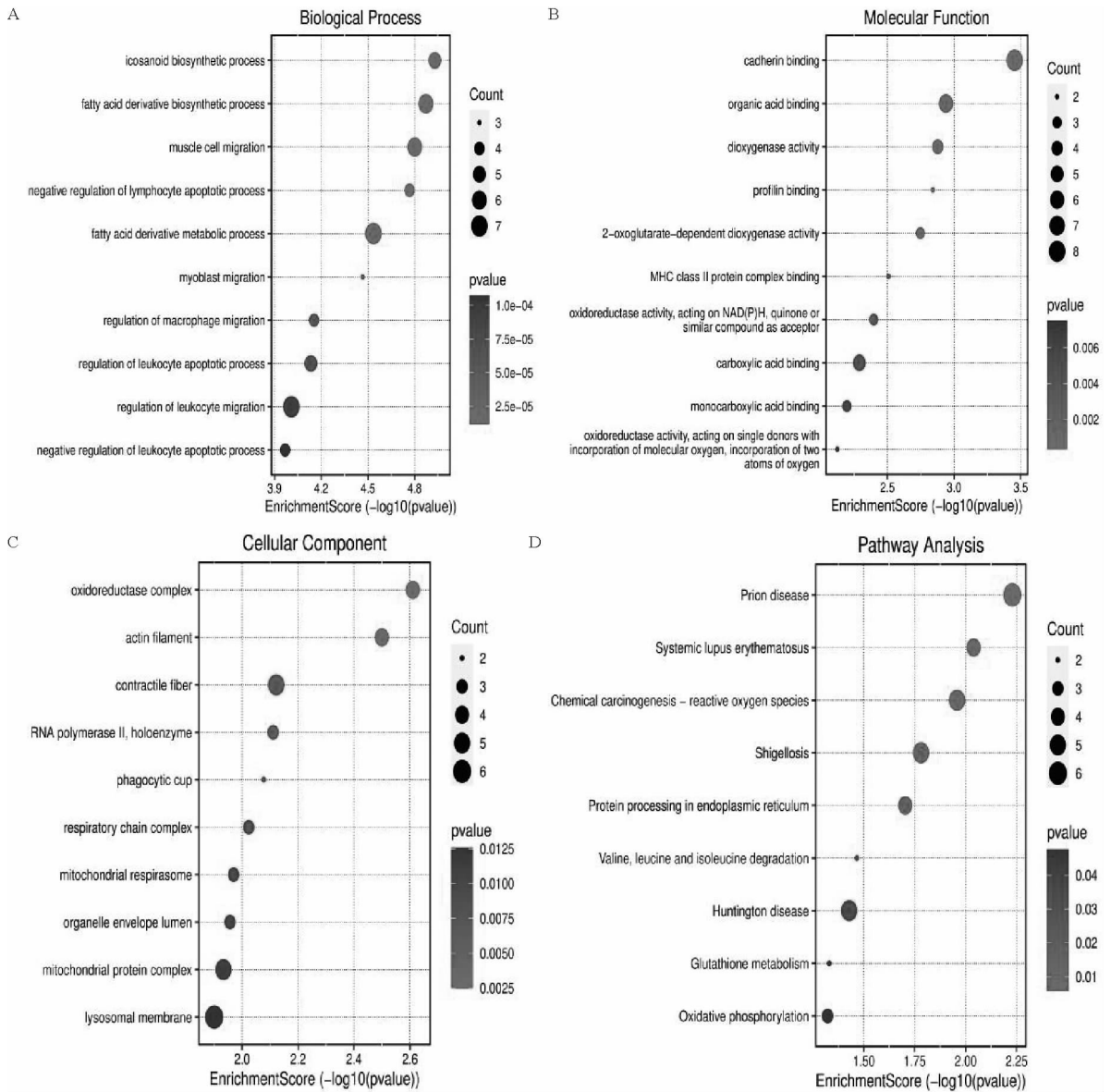
2.2.1 HT 与 IS 重叠基因的筛选及富集分析结果
WGCNA 分析确定软阈值为 12, 获得 24 个基因模块。black、brown4 与 floralwhite 模块与 HT 高度相关, 共 844 个模块基因, 见图 2。差异分析得到 5 080 个 HT 的 DEGs 及 2414 个 IS 的 DEGs, HT 的模块基因、

DEGs 与 IS 的 DEGs 三者取交集获得 102 个重叠基因。GO 富集提示重叠基因主要参与细胞迁移、细胞凋亡调控、酶活性调节等过程。KEGG 富集提示其参与肝病、系统性红斑狼疮、谷胱甘肽代谢、氧化磷酸化等, 见图 3。



注: WGCNA 分析的基因模块 - 表型相关热图。

图 2 WGCNA 分析图
Fig. 2 Plots of the WGCNA analysis



注:A:GO 富集 - BP 图;B:GO 富集 - MF 图;C:GO 富集 - CC 图;D:KEGG 信号通路图。

图 3 重叠 DEGs 的 GO 富集与 KEGG 信号通路富集图

Fig. 3 GO and KEGG enrichment plots of overlapping DEGs

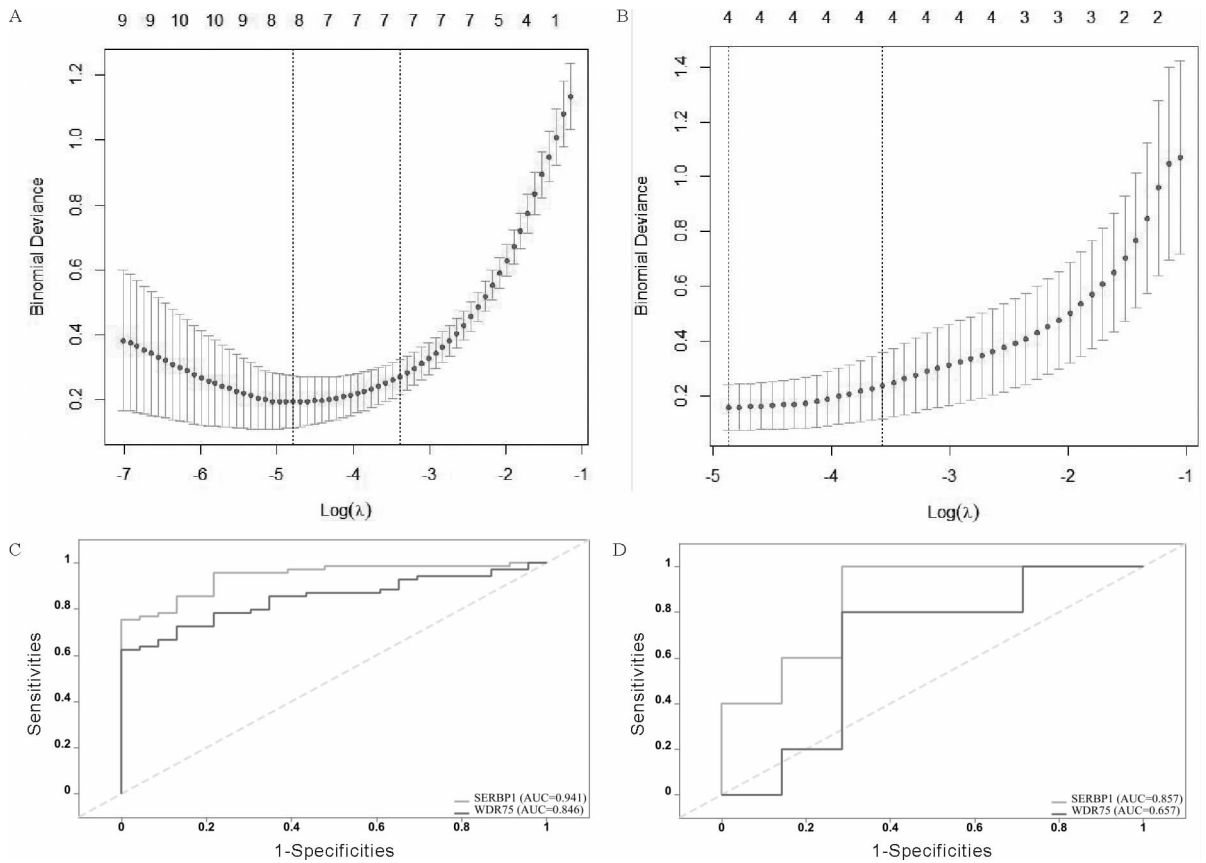
2.2.2 关键共病基因的筛选及验证 将所得 11 个 Hub 基因 (AIF1、CD74、CCL5、CD27、SSRP1、FCGR2A、C1QC、TSR1、WDR75、SERBP1、RPL22) 作为候选基因。LASSO 回归在 HT 与 IS 中分别筛选出 4 个与 8 个特征基因。HT 与 IS 特征基因取交集得到关键共病基因 SERBP1 与 WDR75。SERBP1 与 WDR75 诊断 IS 的 AUC 值为 0.941 及 0.846。验证集中, SERBP1 与 WDR75 诊断 IS 的 AUC 值为 0.857 及 0.657, 见图 4。

3 讨论

目前, HT 合并 IS 的病因尚不明确, 因此本研究目的是探究 HT 与 IS 的因果关联及共病机制。因传

统观察性研究常受到混杂因素、反向因果关系的干扰及识别暴露与结局因素的复杂性的限制, 导致很难明确 HT 与 IS 之间的因果关联。而应用 MR 分析可以解决观察性研究在消除混杂因素等方面的不足^[7]。因此, 本研究通过 MR 分析探讨了 HT 与 IS 的因果关联, 正向 MR 分析结果提示 HT 与 IS 的患病风险增加有正向因果关系 ($OR = 1.087, 95\% CI: 1.001 \sim 1.181, P = 0.048$), 反向 MR 分析提示 IS 与 HT 患病风险增加无关 ($OR = 1.159, 95\% CI: 0.899 \sim 1.494, P = 0.256$)。多变量 MR 分析结果提示 HT 对 IS 发病的正向因果关联独立于吸烟及饮酒的影响。

为进一步提高结果的可靠性并探究 HT 合并 IS 的共病机制及潜在生物标志物, 本研究还应用生物信



注:A:HT 的 LASSO 回归图;B:IS 的 LASSO 回归图;C:关键共病基因诊断 IS 的 ROC 曲线;D:验证集内关键共病基因诊断 IS 的 ROC 曲线。

图 4 关键共病基因的筛选与验证

Fig. 4 Screening and validation of critical comorbid genes

息学方法对 HT 与 IS 的 GEO 数据集进行分析。通过将 HT 与 IS 数据整合分析,共获得 102 个 HT 与 IS 的重叠基因。GO 与 KEGG 富集分析发现重叠基因主要参与细胞凋亡、细胞迁移、谷胱甘肽代谢、氧化磷酸化等生物学过程。最后,通过 LASSO 回归获得两疾病的关键共病基因 SERBP1、WDR75。ROC 曲线提示, SERBP1 及 WDR75 对 IS 具有良好的诊断效能。在外部验证集中, SERBP1 与 WDR75 仍对 IS 表现出较好的诊断效能。SERBP1 是 SERPINE1 mRNA 的稳定性调节因子,参与调控 mRNA 转录后翻译、细胞凋亡过程。SERBP1 在肿瘤中的异常高表达与不良预后密切相关。此外, SERBP1 水平升高与卵巢癌、肝癌的不良预后密切相关^[22-23],其基因多态性也可增加 IS 发病风险^[24]。因此, SERBP1 有望成为诊断 HT 合并 IS 患者的新位点,但目前相关研究较少,机制尚不明确,需进一步探究。WDR75 主要参与 rRNA 转录与加工。目前 WDR75 与疾病的研究有限,多局限于肿瘤性疾病。WDR75 的异常高表达是肝癌、肾癌不良预后的标志^[25]。尽管 WDR75 在 HT 与 IS 中尚未突破,根据我们的结果, WDR75 可能是 HT 合并 IS 患者诊断和治疗的潜在靶点。

综上,本研究应用 MR 分析探究 HT 与 IS 的因果关联,结果表明 HT 对 IS 的发病有正向因果效应,而 IS 与 HT 之间不存在反向因果效应。多变量 MR 分析提示 HT 与 IS 的正向因果关联不受吸烟及饮酒影响,提示 HT 可能是导致 IS 发病的独立危险因素。此外,本研究还应用生物信息学方法筛选在 HT 合并 IS 中发挥作用的关键基因,探究了 HT 合并 IS 的共病机制,为 HT 患者发生 IS 的早期预防及诊疗提供思路。但本研究存在一定局限性:首先, MR 分析数据来自欧洲人群,因不同人群基因表达的差异,需进一步证实结果是否适用于其他人群。其次,转录组数据来自 GEO 数据库,需更大样本量数据的研究支持。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Ralli M, Angeletti D, Fiore M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation [J]. Autoimmunity Reviews, 2020, 19(10): 102649.

[2] Ekkert A, Šliachtenko A, Grigait e J, et al. Ischemic stroke genetics: what is new and how to apply it in clinical practice? [J]. Genes, 2021, 13(1): 48.

[3] Karch A, Thomas SL. Autoimmune thyroiditis as a risk factor for

- stroke: a historical cohort study[J]. *Neurology*, 2014, 82(18): 1643 – 1652.
- [4] Chaker L, Baumgartner C, Den elzen WPJ, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of stroke events and fatal stroke: an individual participant data analysis [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015, 100(6): 2181 – 2191.
- [5] 梁雁, 吴泳, 伍秀宇, 等. 缺血性脑卒中患者血清 FT3、FT4、TSH 水平变化的临床意义[J]. *中国当代医药*, 2016, 23(1): 64 – 66, 70.
Liang Y, Wu Y, Wu XY, et al. Clinical meaning of serum FT 3, FT 4 and TSH level change in patients with cerebral ischemic stroke [J]. *China Modern Medicine*, 2016, 23(1): 64 – 66, 70. (In Chinese)
- [6] 何小艳, 薛艺东. 甲状腺激素与急性缺血性脑卒中预后相关性的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2021, 11(7): 3158 – 3167.
He XY, Xue YD. Research progress on the correlation between thyroid hormone and prognosis of acute ischemic stroke [J]. *Advances in Clinical Medicine*, 2021, 11(7): 3158 – 3167. (In Chinese)
- [7] Trøseid M, Andersen GØ, Broch K, et al. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions[J]. *EBioMedicine*, 2020, 52: 102649.
- [8] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR – Base platform supports systematic causal inference across the human phenome [J]. *eLife*, 2018, 7: e34408.
- [9] Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross – population Atlas of genetic associations for 220 human phenotypes [J]. *Nature Genetics*, 2021, 53(10): 1415 – 1424.
- [10] Vanderweele TJ, Tchetgen tchetgen EJ, Cornelis M, et al. Methodological challenges in Mendelian randomization [J]. *Epidemiology*, 2014, 25(3): 427 – 435.
- [11] Palmer TM, Lawlor DA, Harbord RM, et al. Using multiple genetic variants as instrumental variables for modifiable risk factors [J]. *Statistical Methods in Medical Research*, 2012, 21(3): 223 – 242.
- [12] Burgess S, Bowden J, Fall T, et al. Sensitivity analyses for robust causal inference from Mendelian randomization analyses with multiple genetic variants[J]. *Epidemiology*, 2017, 28(1): 30 – 42.
- [13] Bowden J, Davey smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2015, 44(2): 512 – 525.
- [14] Zhang ZZ, Wang MM, Gill D, et al. Genetically predicted sleep traits and functional outcome after ischemic stroke: a Mendelian randomization study[J]. *Neurology*, 2023, 100(11): e1159 – e1165.
- [15] Grecom FD, Minelli C, Sheehan NA, et al. Detecting pleiotropy in Mendelian randomisation studies with summary data and a continuous outcome[J]. *Statistics in Medicine*, 2015, 34(21): 2926 – 2940.
- [16] 夏晓琳, 刘晔, 徐晓冰, 等. 甲状腺功能减退症与冠心病因果关系的孟德尔随机化研究[J]. *现代预防医学*, 2024, 51(3): 412 – 416.
Xia XL, Liu Y, Xu XB, et al. AMendelian randomization study on the causal relationship between hypothyroidism and coronary heart disease[J]. *Modern Preventive Medicine*, 2024, 51(3): 412 – 416. (In Chinese)
- [17] Barrett T, Troup DB, Wilhite SE, et al. NCBI GEO: mining tens of millions of expression profiles – database and tools update[J]. *Nucleic Acids Research*, 2007, 35(Database issue): D760 – D765.
- [18] Bardou P, Mariette J, Escudié F, et al. Jvenn: an interactive Venn diagram viewer[J]. *BMC Bioinformatics*, 2014, 15(1): 293.
- [19] Tang DD, Chen MJ, Huang XH, et al. SRplot: A free online platform for data visualization and graphing[J]. *PLOS One*, 2023, 18(11): e0294236.
- [20] 袁长深, 官岩兵, 段戡, 等. 骨关节炎合并高血压患者相关基因特征的鉴定[J]. *东南国防医药*, 2022, 24(3): 230 – 235.
Yuan CS, Guan YB, Duan K, et al. Identification of related gene characteristics in patients with osteoarthritis complicated with hypertension[J]. *Military Medical Journal of Southeast China*, 2022, 24(3): 230 – 235. (In Chinese)
- [21] 李晴晴, 李小霞, 赵焱, 等. 缺血性脑卒中差异表达基因筛选与生物信息学分析[J]. *宁夏医科大学学报*, 2023, 45(10): 987 – 993.
Li QQ, Li XX, Zhao Y, et al. Screening and bioinformatics analysis of differentially expressed genes in ischemic stroke[J]. *Journal of Ningxia Medical University*, 2023, 45(10): 987 – 993. (In Chinese)
- [22] Cao SJ, Li N, Liao XH. miR – 362 – 3p acts as a tumor suppressor by targeting SERBP1 in ovarian cancer[J]. *Journal of Ovarian Research*, 2021, 14(1): 23.
- [23] Wang T, Xu L, Jia RR, et al. MiR – 218 suppresses the metastasis and EMT of HCC cells via targeting SERBP1[J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2017, 49(5): 383 – 391.
- [24] Shilenok I, Kobzeva K, Stetskaya T, et al. SERPINE1 mRNA binding protein 1 is associated with ischemic stroke risk: a comprehensive molecular – genetic and bioinformatics analysis of SERBP1 SNPs[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(10): 8716.
- [25] Uhlen M, Zhang C, Lee S, et al. A pathology Atlas of the human cancer transcriptome[J]. *Science*, 2017, 357(6352): eaan2507.

收稿日期: 2024-08-13