

东亚人群血清肝酶水平与心血管疾病因果关联的孟德尔随机化研究

邱伶俐¹, 章文强¹, 谭芷馨¹, 武璇¹, 刘运杰¹, 姜侠¹, 张本^{1,2}

1. 四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院, 四川 成都 610041; 2. 海南省人民医院/海南医科大学附属海南医院

摘要:目的 采用孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析方法研究东亚人群的血清肝酶水平与心血管疾病的因果关联。**方法** 利用迄今最大的东亚人群的全基因组关联研究汇总数据开展两样本孟德尔随机化研究。单变量 MR 分析以逆方差加权法(inverse - variance weighted method, IVW)和 MR PRESSO 为主,并以加权中位数法、MR Egger、排除回文结构及多效性工具变量等方法作为敏感性分析;多变量 MR 分析采用多变量 IVW 法以评价多个血清肝酶对冠心病和脑卒中的独立影响。**结果** 遗传预测的血清 ALT、GGT 与冠心病存在因果关联(ALT→冠心病: $OR = 0.546$, 95% $CI: 0.403 \sim 0.739$; GGT→冠心病: $OR = 0.618$, 95% $CI: 0.555 \sim 0.689$),并且 GGT 对冠心病存在独立于 ALT 的直接因果效应($OR = 0.662$, 95% $CI: 0.586 \sim 0.747$);遗传预测的血清 AST 和 GGT 对脑卒中中存在独立于彼此的直接因果效应(AST→脑卒中: $OR = 1.137$, 95% $CI: 1.054 \sim 1.226$; GGT→脑卒中: $OR = 1.166$, 95% $CI: 1.110 \sim 1.225$)。**结论** 东亚人群的血清肝酶水平与心血管疾病存在因果关联。

关键词: 血清肝酶; 心血管疾病; 因果关联; 孟德尔随机化; 东亚人

中图分类号: R54 文献标志码: A 文章编号: 1003 - 8507(2025)04 - 577 - 07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202411077

Mendelian randomization study reveals causal relationships between serum liver enzymes and cardiovascular diseases in the east Asian population

QIU Ling - li*, ZHANG Wen - qiang, TAN Zhi - xin, WU Xuan, LIU Yun - jie, JIANG Xia, ZHANG Ben

* West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To investigate the causal relationship between serum liver enzymes and cardiovascular diseases in the East Asian population through Mendelian randomization (MR) analyses. **Methods** A two - sample Mendelian randomization study was conducted using the hitherto largest genome - wide association study summary datasets in the East Asian population. The inverse - variance weighted method (IVW) and MR PRESSO were used as primary univariable MR analyses, whereas the weighted median method, MR Egger, removing palindromic and pleiotropic instrumental variables were used as sensitivity analyses. Multivariable MR analyses used the multivariable IVW method to evaluate the independent causal effects of multiple serum liver enzymes on coronary artery disease (CAD) and stroke. **Results** Genetically predicted serum alanine aminotransferase (ALT) and gamma - glutamyltransferase (GGT) were causally associated with CAD (ALT→CAD: $OR = 0.546$, 95% $CI: 0.403 - 0.739$; GGT→CAD: $OR = 0.618$, 95% $CI: 0.555 - 0.689$). Additionally, GGT directly affected CAD independent of ALT ($OR = 0.662$, 95% $CI: 0.586 - 0.747$). Genetically predicted serum aspartate aminotransferase (AST) and GGT had direct causal effects on stroke that were independent of each other (AST→stroke: $OR = 1.137$, 95% $CI: 1.054 - 1.226$; GGT→stroke: $OR = 1.166$, 95% $CI: 1.110 - 1.225$). **Conclusion** Serum liver enzymes have causal effects on cardiovascular diseases in the East Asian population.

Keywords: Serum liver enzymes; Cardiovascular diseases; Causality; Mendelian randomization; East Asian population

心血管疾病是导致全球死亡和健康寿命损失的主要

原因。根据全球疾病负担研究,2019 年冠心病和脑卒中分别导致的伤残调整寿命年约 1.82 亿和 1.43 亿,位居全球疾病负担的第二位和第三位原因^[1-2],预计心血管疾病负担将持续上升^[3]。因此,早期识别心血管疾病的危险因素和检测相关生物标

基金项目:国家重点研发计划项目课题(2022YFC3600600)

作者简介:邱伶俐(2000—),女,硕士在读,研究方向:流行病学与卫生统计学

通信作者:张本, E - mail: wcsphwcfh@vip.163.com

志物对心血管疾病的防控具有重要意义^[4-5]。

血清肝酶作为循环生物标志物,检测方法快速、便捷、经济,其中碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和 γ -谷氨酰基转移酶(gamma-glutamyltransferase, GGT)常用于普通人群的健康体检,以评价肝脏损伤或代谢相关脂肪性肝病^[6]。肝脏损伤或代谢相关脂肪性肝病会引起机体氧化应激和炎症反应,而氧化应激与炎症反应又是心血管疾病发生发展的重要机制^[7-8]。传统观察性流行病学研究发现,GGT 升高与冠心病和脑卒中的发病风险增加有关,但是 ALP、ALT 和 AST 与心血管疾病的关联存在较大争议。在既往前瞻性研究中,不同研究发现的结果不一致,部分研究显示这三种血清肝酶与心血管疾病存在正相关^[9-10],部分研究则显示存在负相关^[11-12],还有研究显示无统计学关联^[13-14],并且证据主要来自西方人群^[11-17]。由于固有的方法学局限,传统观察性流行病学研究结果容易受到残余混杂和反向因果的干扰,导致所识别的流行病学关联并非因果关联。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法是以全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)识别与暴露显著相关的单核苷酸多态性位点(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为工具变量,通过测量工具变量与暴露、工具变量与结局之间的关联,从而估计暴露对结局的因果效应,是目前仅次于随机对照试验的最可靠的因果推断方法^[18]。目前仅有 3 项 MR 研究东亚人群血清肝酶水平与冠心病的因果关联,但是由于工具变量数量较少可能导致弱工具变量偏倚,关联强度较弱,而且不同研究的结论不一致^[9-21]。例如,虽然都是基于日本人群的 MR 研究,但是一项显示 ALT 与冠心病存在因果关联($P = 0.036$),而另一项却显示 ALT 与冠心病不存在因果关联($P = 0.051$)。因此,本研究拟利用迄今为止最大的东亚人群 GWAS 汇总数据开展双向两样本 MR 分析,系统地调查血清肝酶水平与心血管疾病的因果关联,为东亚人群心血管疾病的早期识别和预防控制提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 所有研究数据均来自东亚人群,其中血清 ALP 的遗传数据来自日本生物银行(Biobank Japan Project, BBJ)的 GWAS 汇总数据^[22],血清 ALT、AST 和 GGT 的遗传数据来自 BBJ 和韩国基因组与流行病学研究(Korean Genome and Epidemiology Study,

KoGES)的 meta-GWAS 汇总数据^[23]。血清 ALP、ALT、AST 和 GGT 的研究样本量分别为 118 886、221 095、220 740 和 200 938。

冠心病的遗传数据来自 BBJ 的 GWAS 汇总数据,研究样本量包括 29 319 名病例和 183 134 名对照^[24];脑卒中的遗传数据来自 GIGASTROKE 联盟的 meta-GWAS 汇总数据,研究样本量包括 27 413 名病例和 237 242 名对照^[25]。

1.2 工具变量选择 根据 MR 分析的相关性、独立性、排他性三个核心假设,单变量 MR 分析以千人全基因组项目第三阶段的东亚人群的全基因组信息为参照,利用“TwoSampleMR”软件包的“clump_data”函数从各个暴露的 GWAS 汇总数据中挑选出有显著关联的 SNPs($P < 5 \times 10^{-8}$),并设置连锁不平衡参数 $r^2 < 0.1$ 和遗传距离阈值为 500 kb。然后进一步剔除无法与结局 GWAS 汇总数据中相应 SNPs 信息协调的位点。多变量 MR 分析不要求工具变量与所有暴露都显著相关^[26],可将与多变量分析模型中任一种暴露显著关联的 SNPs 进行汇总,并设置连锁不平衡参数 $r^2 < 0.1$ 和遗传距离阈值为 500 kb,然后进一步剔除无法与结局 GWAS 汇总数据中相应 SNPs 信息协调的位点。所有工具变量计算 R^2 与 F 统计量,若 $F > 10$ 则说明不存在弱工具变量偏倚。

1.3 统计分析 单变量 MR 分析采用逆方差加权法(inverse-variance weighted method, IVW)作为主要分析方法^[27],估计暴露与结局之间的因果效应(结局是分类变量,计算比值比(odds ratio, OR);结局是连续性变量,计算 beta 值)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI),并以加权中位数法^[28]、MR Egger 法^[29]、去除存在回文结构的 SNPs 和去除存在水平多效性的 SNPs(GWAS catalog 报道与潜在混杂因素相关)作为敏感性分析。为评估研究结果的稳健性,采用 MR PRESSO(pleiotropy residual sum and outlier)估计校正水平多效性后的因果效应^[30]。此外,为评价多个血清肝酶对冠心病和脑卒中的独立影响,本研究进一步开展多变量 MR 分析,采用多变量 IVW 法,估计各个暴露之间相互调整后对结局的因果效应大小。因果关联的判断标准:①IVW 法的 P 值经过 Bonferroni 校正后仍显著($P < 0.05/16 = 3.125 \times 10^{-3}$);②加权中位数法、MR Egger 法、去除存在回文结构的 SNPs 和去除存在水平多效性的 SNPs 等敏感性分析结果与 IVW 的方向一致;③MR PRESSO 的结果具有统计学意义($P < 0.05$)。所有分析均使用 R 软件(4.2.1 版本, <https://www.r-project.org/>)。

2 结果

2.1 工具变量特征 本研究使用的 GWAS 汇总数据

和工具变量信息见表 1。所有表型的样本量介于 118 886 ~ 264 655 之间,工具变量能够解释的变异比例

介于 0.001% ~ 0.213% 之间, *F* 统计量均大于 10,说明不存在弱工具变量偏倚,满足 MR 研究的关联性假设。

表 1 本研究使用的 GWAS 汇总数据和工具变量信息

Table 1 GWAS summary datasets and instrumental variables used in this study

表型	工具变量数量	样本量	人群	PMID	<i>R</i> ² (%)	<i>F</i> 统计量
ALP	215	118 886	日本人	34594039	0.213	157.74
ALT	136	221 095	日本人和韩国人	36333282	0.039	66.23
AST	203	220 740	日本人和韩国人	36333282	0.063	73.62
GGT	334	200 938	日本人和韩国人	36333282	0.199	151.57
冠心病	163	212 453(29 319 病例/183 134 对照)	日本人	32514122	0.038	60.71
脑卒中	8	264 655(27 413 病例/237 242 对照)	中日韩等东亚人	36180795	0.001	43.92

2.2 血清肝酶水平与冠心病的因果关联 单变量 IVW 法的结果表明,遗传预测的 ALT 和 GGT 水平与冠心病存在因果关联,效应值分别为 *OR* = 0.546, 95% *CI*: 0.403 ~ 0.739 和 *OR* = 0.618, 95% *CI*: 0.555 ~ 0.689,敏感性分析结果的效应方向与 IVW 法的一致,且效应在 MR PRESSO 校正水平多效性后仍然显著,见图 1。此外,遗传预测的 ALP 水平与冠心病无关 (*OR* = 0.936, 95% *CI*: 0.856 ~ 1.023),遗传预测的 AST 水平与冠心病存在名义上显著关联 (*OR* = 0.693, 95% *CI*: 0.542 ~ 0.887),但是效应在 MR PRESSO 校正水平多效性后不显著 (*OR* = 0.901, 95% *CI*: 0.808 ~ 1.004)。

多变量 IVW 法的结果表明,遗传预测的 GGT 水平对冠心病存在独立于 ALT 的直接因果效应 (*OR* = 0.662, 95% *CI*: 0.586 ~ 0.747),而遗传预测的 ALT 水平与冠心病的关联在调整 GGT 后消失 (*OR* = 0.855, 95% *CI*: 0.686 ~ 1.064),见表 2。

反向 MR 结果表明,遗传预测的冠心病与血清 ALP 和 GGT 水平存在因果关联,效应值分别为 β = 0.050, 95% *CI*: 0.032 ~ 0.068 和 β = -0.088, 95% *CI*: -0.127 ~ -0.050,敏感性分析结果的效应方向与 IVW 法的一致,且效应在 MR PRESSO 校正水平多效性后仍然显著。此外,遗传预测的冠心病与血清 ALT 水平无关 (β = -0.004, 95% *CI*: -0.011 ~ 0.004),而遗传预测的冠心病与血清 AST 水平存在名义上显著关联 (β = -0.029, 95% *CI*: -0.055 ~ -0.003),但是加权中位数法分析结果的效应方向与 IVW 法的不一致,且效应在 MR PRESSO 校正水平多效性后不显著 (β = -0.001, 95% *CI*: -0.016 ~ 0.014)。

2.3 血清肝酶水平与脑卒中的因果关联 单变量 IVW 法的结果表明,遗传预测的 AST 和 GGT 水平与脑卒中存在因果关联,效应值分别为 *OR* = 1.294, 95% *CI*: 1.184 ~ 1.414 和 *OR* = 1.218, 95% *CI*: 1.165 ~ 1.274,敏感性分析结果的效应方向与 IVW 法的一致,且效应在 MRPRESSO 校正水平多效性后仍然显

著,见图 2。此外,遗传预测的 ALP 水平与脑卒中无关 (*OR* = 0.973, 95% *CI*: 0.932 ~ 1.016),遗传预测的 ALT 水平与脑卒中存在名义上显著关联 (*OR* = 1.225, 95% *CI*: 1.080 ~ 1.388),但是加权中位数法分析结果的效应方向与 IVW 法的不一致,且效应在 MR PRESSO 校正水平多效性后不显著 (*OR* = 1.020, 95% *CI*: 0.925 ~ 1.124)。

表 2 血清肝酶水平与冠心病的多变量孟德尔随机化分析

Table 2 Multivariable Mendelian randomization analyses between serum liver enzymes and coronary artery disease

暴露	工具变量个数	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
血清肝酶	334		
GGT		0.662 (0.586 ~ 0.747)	2.88 × 10 ⁻¹¹
ALT		0.855 (0.686 ~ 1.064)	0.16

多变量 IVW 法的结果表明,遗传预测的 AST (*OR* = 1.137, 95% *CI*: 1.054 ~ 1.226) 和 GGT (*OR* = 1.166, 95% *CI*: 1.110 ~ 1.225) 水平对脑卒中存在独立于彼此的直接因果效应,见表 3。

反向 MR 结果表明,遗传预测的脑卒中与血清 ALT (β = 0.285, 95% *CI*: 0.029 ~ 0.542) 和 AST (β = 0.397, 95% *CI*: 0.040 ~ 0.754) 水平存在名义上显著关联,但是遗传预测的脑卒中与血清 ALT 水平关联的加权中位数法分析结果的效应方向与 IVW 法的不一致。此外,遗传预测的脑卒中与血清 ALP (β = -0.155, 95% *CI*: -0.349 ~ 0.038) 和 GGT (β = 0.262, 95% *CI*: -0.307 ~ 0.831) 水平无关。

表 3 血清肝酶水平与脑卒中的多变量孟德尔随机化分析

Table 3 Multivariable Mendelian randomization analyses between serum liver enzymes and stroke

暴露	工具变量个数	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
血清肝酶	478		
GGT		1.166 (1.110 ~ 1.225)	9.98 × 10 ⁻¹⁰
AST		1.137 (1.054 ~ 1.226)	8.46 × 10 ⁻⁴



图1 血清肝酶水平与冠心病的双向孟德尔随机化分析

Fig. 1 Bidirectional Mendelian randomization analyses between serum liver enzymes and coronary artery disease

3 讨论

本研究利用迄今为止最大的东亚人群 GWAS 汇总数据,采用双向两样本 MR 分析系统地调查了血清肝酶水平与心血管疾病的因果关联,发现遗传预测的血清 ALT、GGT 与冠心病存在因果关联,并且 GGT 对冠心病存在独立于 ALT 的直接因果效应;遗传预测的血清 AST 和 GGT 与脑卒中存在因果关联,并且是独立于彼此的直接因果效应。这些发现表明,血清肝酶可能影响心血管疾病的发生,为心血管疾病的预防

和管理提供新的科学依据。

本研究调查了血清肝酶水平与冠心病的因果关联,结果与既往研究相似,并弥补了东亚人群研究证据的不足^[19-21]。首先,本研究发现遗传预测的血清 ALT 对冠心病存在保护效应,这与既往两项东亚人的 MR 研究结果一致,但是这两项研究所使用的工具变量数量较少^[19],而且暴露与结局数据存在完全样本重叠^[21]。对此,本研究利用目前最新最大的 GWAS 汇总数据获取了 136 个 SNPs 作为工具变量,有效地提高了统计效能,并且研究人群包含韩国人,一定程



图 2 血清肝酶水平与脑卒中的双向孟德尔随机化分析

Fig. 2 Bidirectional Mendelian randomization analyses between serum liver enzymes and stroke

度上减少了样本重叠。其次,本研究发现遗传预测的GGT与冠心病存在双向保护效应。虽然既往欧洲人群的meta研究^[15]和MR研究^[31]显示血清GGT水平升高对冠心病存在危险效应,但是研究结果由于残余混杂因素和选择偏倚的影响具有较大异质性,并且欧洲人群和东亚人群对疾病的易感性不一致,研究结果不能完全外推于东亚人群。本研究与欧洲人群的研究结果不一致的可能原因有人群异质性和幸存者偏倚^[12]。与欧洲国家相比,东亚国家的肝脏疾病流行更广,患病率更高,东亚人群更可能因为肝脏疾病而

过早死亡,产生幸存者偏倚^[32]。东亚人群冠心病的GWAS为病例对照设计,研究对象的平均年龄超过60岁,这些研究对象能够观察到冠心病的发生,可能因为他们的肝酶水平更加正常,肝功能更好,存活时间更长;反之,患有冠心病的人群可能因为肝功能更好,没有因为肝脏疾病而发生过早死亡,这可能导致在东亚人群中观察到血清肝酶与冠心病的双向保护效应。因此,鉴于研究结果的种群差异和东亚人群冠心病的GWAS数据有限,未来的流行病学研究需要在不同人群中开展大规模、前瞻性的调查,收集前瞻性队列研

究中关于东亚人群冠心病的遗传数据,从而更好地揭示血清肝酶水平与冠心病在不同人群中的真实因果关联。

本研究也发现遗传预测的血清 AST 和 GGT 与脑卒中存在独立于彼此的因果效应,即血清 AST、GGT 水平升高会独立地增加脑卒中的风险,这与既往研究结果一致^[33]。GGT 水平升高与脑卒中的发生机制可能存在联系。有研究表明 GGT 升高提示氧化应激和炎症反应增强,而氧化应激与炎症反应会加速动脉粥样硬化的进展^[7]。实验研究表明 GGT 存在于冠状动脉斑块中,并通过氧化还原反应促进低密度脂蛋白氧化,进一步恶化动脉粥样硬化斑块的发展^[34]。AST 是首个用于临床诊断的心脏标志物,主要分布于心肌,其次是肝脏。虽然目前研究 AST 对脑卒中的生物机制学的文章较少,其中的作用机制尚不明确,但是人群流行病学研究发现,AST 水平升高不仅提示肝脏受损,也提示心肌梗塞、心力衰竭等疾病风险,可以影响机体的脂质代谢以及抗氧化应激能力^[6,35]。因此,本研究结果提示,血清肝酶与脑卒中之间可能存在潜在的生物学机制,未来需要更多的实验研究去验证二者的关联性。

本研究也具有一定的局限性。首先,虽然使用目前最新最大的 GWAS,但是血清肝酶和冠心病存在样本重叠,可能会导致弱工具变量偏倚和产生假阳性结果^[36]。然而在所有 MR 分析中, F 统计量均大于 10,提示可能不存在弱工具变量偏倚;并且本研究在 IVW 法的基础上采用加权中位数法、MR Egger 和 MR PRESSO 等多种分析方法,不同方法的结果相互验证,降低了假阳性结果出现的可能。其次,本研究采用的两样本 MR 方法仅能分析血清肝酶水平与心血管疾病的线性关联,无法分析非线性关联,也无法进一步分析局部的平均因果效应。因此,未来需要更多不同人群,尤其是中国人的遗传数据,并且结合多维度的分析方法来探索血清肝酶水平与心血管疾病之间的相互作用。

综上所述,血清肝酶水平可能与心血管疾病存在直接的因果关联。研究发现为心血管疾病的早期识别和预防控制提供了新的科学依据。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990 - 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. The Lancet, 2020, 396(10258): 1204 - 1222.

[2] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990 - 2019: update from

the GBD 2019 study [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2020, 76(25): 2982 - 3021.

[3] Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM, et al. Global burden of cardiovascular diseases; projections from 2025 to 2050 [J]. European Journal of Preventive Cardiology, 2024: zwae281.

[4] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2019, 140(11): e596 - e646.

[5] Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [J]. European Heart Journal, 2021, 42(34): 3227 - 3337.

[6] Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries [J]. American Journal of Gastroenterology, 2017, 112(1): 18 - 35.

[7] Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma - glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque[J]. Circulation, 2005, 112(14): 2078 - 2080.

[8] Haarhaus M, Brandenburg V, Kalantar - Zadeh K, et al. Alkaline phosphatase: a novel treatment target for cardiovascular disease in CKD[J]. Nature Reviews Nephrology, 2017, 13(7): 429 - 442.

[9] Yun KE, Shin CY, Yoon YS, et al. Elevated alanine aminotransferase levels predict mortality from cardiovascular disease and diabetes in Koreans[J]. Atherosclerosis, 2009, 205(2): 533 - 537.

[10] Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10 - year follow - up of the Hoorn Study [J]. Atherosclerosis, 2007, 191(2): 391 - 396.

[11] Schooling CM, Kelvin EA, Jones HE. Alanine transaminase has opposite associations with death from diabetes and ischemic heart disease in NHANES III [J]. Annals of Epidemiology, 2012, 22(11): 789 - 798.

[12] Ford I, Mooijaart SP, Lloyd S, et al. The inverse relationship between alanine aminotransferase in the normal range and adverse cardiovascular and non - cardiovascular outcomes [J]. International Journal of Epidemiology, 2011, 40(6): 1530 - 1538.

[13] Olynyk JK, Knudman MW, Divitini ML, et al. Serum alanine aminotransferase, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in an Australian population [J]. American Journal of Gastroenterology, 2009, 104(7): 1715 - 1722.

[14] Ruhl CE, Everhart JE. Elevated serum alanine aminotransferase and gamma - glutamyltransferase and mortality in the United States population [J]. Gastroenterology, 2009, 136(2): 477 - 485. e11.

[15] Kunutsor SK, Apekey TA, Khan H. Liver enzymes and risk of cardiovascular disease in the general population: A meta - analysis of prospective cohort studies [J]. Atherosclerosis, 2014, 236(1): 7 - 17.

[16] Li JW, Xu C, Fan Y, et al. Can serum levels of alkaline phosphatase and phosphate predict cardiovascular diseases and total mortality in individuals with preserved renal function? A systemic review and meta - analysis [J]. PLOS One, 2014, 9(7): e102276.

- in China based on Bayesian structural time series model [J]. *Disease Surveillance*, 2023, 38(9): 1087–1093. (In Chinese)
- [16] Zhou J, Li HQ, Zhong WL. A modified Diebold – Mariano test for equal forecast accuracy with clustered dependence[J]. *Economics Letters*, 2021, 207: 110029.
- [17] Du XY, Mi JR, Cheng HC, et al. Uptake of hepatitis C direct – acting antiviral treatment in China: a retrospective study from 2017 to 2021[J]. *Infectious Diseases of Poverty*, 2023, 12(1): 28.
- [18] Song YY, Li YC, Cheng HC, et al. Eliminate hepatitis C as a public health threat: a narrative review of strategies, gaps, and opportunities for China [J]. *Infectious Diseases and Therapy*, 2022, 11(4): 1427–1442.
- [19] 张珍,刘星言,邢莹莹,等. BSTS 和 SARIMA 模型在河南省丙肝发病趋势预测中的性能比较研究[J]. *江苏预防医学*, 2023, 34(6): 723–726.
- Zhang Z, Liu XY, Xing YY, et al. Comparative performance of BSTS and SARIMA models in the prediction of hepatitis C incidence trend in Henan Province [J]. *Jiangsu Journal of Preventive Medicine*, 2023, 34(6): 723–726. (In Chinese)
- [20] Song HS, Li J, Shi S, et al. Thermal stability and inactivation of hepatitis C virus grown in cell culture[J]. *Virology Journal*, 2010, 7(1): 40.
- [21] Pao HT. Forecasting energy consumption in Taiwan using hybrid nonlinear models[J]. *Energy*, 2009, 34(10): 1438–1446.
- [22] Xu G, Fan T, Zhao Y, et al. Predicting the epidemiological trend of acute hemorrhagic conjunctivitis in China using Bayesian structural time – series model [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 17364.
- [23] Bai Z, Wang H, Shen C, et al. The global, regional, and national patterns of change in the burden of non – malignant upper gastrointestinal diseases from 1990 to 2019 and the forecast for the next decade[J]. *International Journal of Surgery*, 2024.
- [24] Navas Thorakkattle M, Farhin S, Khan AA. Forecasting the trends of covid – 19 and causal impact of vaccines using Bayesian structural time series and ARIMA [J]. *Annals of Data Science*, 2022, 9(5): 1025–1047.

收稿日期:2024-10-16

(上接第 582 页)

- [17] Li C, Gu L, Shi FY, et al. Serum liver enzymes and risk of stroke: Systematic review with meta – analyses and Mendelian randomization studies[J]. *European Journal of Neurology*, 2024, 31(12): e16506.
- [18] Davies NM, Holmes MV, Davey smith G. Reading mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. *BMJ*, 2018, 362: k601.
- [19] Xu L, Jiang CQ, Lam TH, et al. Mendelian randomization estimates of alanine aminotransferase with cardiovascular disease: Guangzhou Biobank Cohort study[J]. *Human Molecular Genetics*, 2017, 26(2): 430–437.
- [20] Au yeung SL, Borges MC, Wong THT, et al. Evaluating the role of non – alcoholic fatty liver disease in cardiovascular diseases and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study in Europeans and East Asians[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2023, 52(3): 921–931.
- [21] Guo YL, Gao J, Liu Y, et al. An examination of causal associations and shared risk factors for diabetes and cardiovascular diseases in the East Asian population: A Mendelian randomization study[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1132298.
- [22] 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.
- [23] Kim YJ, Moon S, Hwang MY, et al. The contribution of common and rare genetic variants to variation in metabolic traits in 288,137 East Asians[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 6642.
- [24] Ishigaki K, Akiyama M, Kanai M, et al. Large – scale genome – wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases [J]. *Nature Genetics*, 2020, 52(7): 669–679.
- [25] Mishra A, Malik R, Hachiya T, et al. Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries [J]. *Nature*, 2022, 611(7934): 115–123.
- [26] Burgess S, Thompson SG. Multivariable mendelian randomization: the use of pleiotropic genetic variants to estimate causal effects [J]. *American Journal of Epidemiology*, 2015, 181(4): 251–260.
- [27] Burgess S, Scott RA, Timpson NJ, et al. Using published data in Mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors [J]. *European Journal of Epidemiology*, 2015, 30(7): 543–552.
- [28] Bowden J, Davey smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with Some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. *Genetic Epidemiology*, 2016, 40(4): 304–314.
- [29] 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.
- [30] Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases [J]. *Nature Genetics*, 2018, 50(5): 693–698.
- [31] Pazoki R, Vujkovic M, Elliott J, et al. Genetic analysis in European ancestry individuals identifies 517 loci associated with liver enzymes [J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 2579.
- [32] Sarin SK, Kumar M, Eslam M, et al. Liver diseases in the Asia – Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission [J]. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 2020, 5(2): 167–228.
- [33] Lee Y, Seo JH. Potential causal association between elevated Gamma – Glutamyl transferase level and stroke: atwo – sample Mendelian randomization study [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(11): 1592.
- [34] Franzini M, Corti A, Martinelli B, et al. Gamma – glutamyltransferase activity in human atherosclerotic plaques—biochemical similarities with the circulating enzyme [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(1): 119–127.
- [35] Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS. Transaminase activity in human blood [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 1955, 34(1): 126–131.
- [36] Burgess S, Davies NM, Thompson SG. Bias due to participant overlap in two – sample Mendelian randomization [J]. *Genetic Epidemiology*, 2016, 40(7): 597–608.

收稿日期:2024-11-04